

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	22000AMX01771000	30500AMX00233000
販売開始	2008年9月	2023年12月

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR^{注1)}モノクローナル抗体

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

アービタックス[®]注射液100mg
アービタックス[®]注射液500mg
ERBITUX[®] Injection 100mg・500mg

注1) EGFR：Epidermal Growth Factor Receptor（上皮細胞増殖因子受容体）
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重度のinfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後1時間以内に観察されているが、投与数時間後又は2回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度のinfusion reactionが発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。
[7.1、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

** 3.1 組成

	成分名	1バイアル (20mL)中の分量	1バイアル (100mL)中の分量
有効成分	セツキシマブ（遺伝子組換え） ^{注)}	100mg	500mg
添 加 剤	塩化ナトリウム	116.88mg	584.4mg
	グリシン	150.14mg	750.7mg
	ポリソルベート80	2.00mg	10.0mg
	クエン酸水和物	42.02mg	210.1mg
	その他、添加剤としてpH調節剤を含有する。		

注) マウスハイブリドーマ細胞株を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ胎児血清を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン及びリポたん白質）を使用している。

3.2 製剤の性状

外 観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
pH	5.3～5.7
浸透圧比	約1（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

- RAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○頭頸部癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 「17.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。

6. 用法及び用量

1週間間隔投与の場合：

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

2週間間隔投与の場合：

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reactionが軽減されることがある。[1.2、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

7.2 重度（Grade 3以上^{注3)}）のinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度（Grade 1-2^{注3)}）のinfusion reactionが発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度infusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。[1.2、7.1、7.4、8.1、8.2、11.1.1参照]

7.3 重度（Grade 3以上^{注3)}）の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。[8.4、11.1.2参照]

用量調節の目安

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

Grade 3以上 ^{注)} の 皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
3回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^{注)} 以下に回復	A: 投与中止
			B: 150mg/m ² で 投与継続
			C: 300mg/m ² で 投与継続
4回目の発現時	投与中止	回復せず	投与中止

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

注) GradeはNCLCTCに準じる。

7.4 本剤の投与時には、10mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。[7.2参照]

〈RAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。[17.1.1-17.1.5参照]

7.6 本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。

〈頭頸部癌〉

7.7 本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。[17.1.6-17.1.9参照]

7.8 2週間間隔投与の場合、放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。

※8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のinfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分に注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。[1.2、7.1、7.2、8.2、11.1.1参照]

8.2 抗ヒスタミン剤の前投薬を行った患者においても、重度のinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、8.1、11.1.1参照]

8.3 低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症が発現することが報告されている。また、心不全等の心臓障害の発現も報告されているので、治療開始前、治療中及び治療終了後は血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。[11.1.5参照]

8.4 重度の皮膚症状があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.3、11.1.2参照]

8.5 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているセツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）との取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患の既往歴のある患者

間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること。心疾患を増悪させるおそれがある。また、本剤と放射線療法を併用した頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外臨床試験において、心肺停止及び突然死が報告されている。[11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルノ胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇がみられた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgG₁はヒト乳汁中に排出される。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度のinfusion reaction (0.8%)

気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失又はショックを症状としたアナフィラキシー様症状があらわれることがある。infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。なお、本剤によるアナフィラキシーの発生機序の一つとして、本剤に含まれるGalactose- α -1,3-galactose (α -gal) に対するIgE抗体を介した機序が報告されている。赤肉（牛肉等）に対するアレギー歴やマダニ咬傷歴のある患者では、 α -galに対するIgE抗体が検出されることが報告されている。そのうち、牛肉に対するアレギー歴のある患者で、本剤によるアナフィラキシーが認められたとの報告がある¹⁾⁻³⁾。[1.2、7.1、7.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 重度の皮膚症状 (18.8%)

主に湿疹様皮疹、皮膚の乾燥及び亀裂、続発する炎症性及び感染性の症状（眼瞼炎、口唇炎、蜂巣炎、膿疱）等があらわれることがある。重度の皮膚症状（主に湿疹様皮疹）発現後に、切開排膿を要する膿瘍、壊死性筋膜炎や黄色ブドウ球菌敗血症等を合併した例が報告されている。重度の皮膚症状が認められた場合には、本剤の投与量を調節するとともに、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な治療を行うこと。[7.3、8.4参照]

11.1.3 間質性肺疾患 (0.2%)

咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や発熱が急激にあらわれた場合、あるいは胸部X線等の検査で異常が認められた場合など、間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 心不全（頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.5 低マグネシウム血症 (8.2%)

QT延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがある。なお、低マグネシウム血症に起因した、低カルシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合には、特に症状が重篤化することがあるので注意すること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質補充等の適切な処置を行うこと。[8.3参照]

11.1.6 重度の下痢 (2.2%)

重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 血栓塞栓症 (1.2%)

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.8 感染症 (4.4%)

肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
全身症状	疲労、無力症	発熱、体重減少、 粘膜の炎症、悪寒、疼痛（皮膚・筋肉等）、浮腫、倦怠感		PO ₂ 低下
消化器	悪心、口内炎	食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、消化不良	菌槽出血、吐血	下痢
血液／リンパ系		好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、好中球増加症、白血球増加症		
心・血管系			心筋梗塞	
代謝／栄養		低カルシウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症、総蛋白減少	血中アミラーゼ増加	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇	血中ビリルビン増加	
精神・神経系		頭痛、不眠症、末梢神経障害		
呼吸器		鼻出血、呼吸困難、咳嗽	喀血	
皮膚／皮膚付属器	発疹(45.0%)、 ざ瘡/ざ瘡様皮膚炎(44.5%)、 皮膚乾燥、爪囲炎、そう痒症、 皮膚亀裂	爪の障害、脱毛症、皮膚毒性、手足症候群、多毛症、口唇炎、蕁麻疹、皮膚反応、毛髪障害	剥脱性皮膚炎	皮膚障害
眼 ^{注1)}		結膜炎、眼瞼炎	角膜炎	
その他		過敏症、尿蛋白	C-反応性蛋白増加、尿中ウロビリ ^{注2)} ン陽性、血尿、尿中血陽性、卵巣嚢胞破裂	放射線性皮膚炎 ^{注2)} 、遅発性放射線障害 ^{注2)}

発現頻度は国内外臨床試験（EMR62202-049、EMR62241-053、EMR62241-056、EMR62202-002、EMR62202-006及びEMR62202-013）計6試験の結果に基づき算出した。

注1) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注2) 放射線療法との併用時における発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに投与すること。

14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。

14.1.3 本剤は、振とうしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与終了後は、本剤と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

14.2.2 開封後は速やかに使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m²で点滴静注^{注1)}した時の血中濃度推移を図1に、また、薬物動態パラメータを表1に示す。最高血中濃度（C_{max}）の平均値は49～396.7μg/mL、また、血中濃度曲線下面積（AUC）の平均値は3469～34817μg・h/mLで、投与量とC_{max}又はAUCとの間

に線形性が認められた。消失相半減期（t_{1/2}）の平均値は53.9～111.4時間であった。クリアランス（CL）の平均値は0.014～0.029L/h/m²で、100～250mg/m²の用量範囲でCL値は投与量とともに減少し、250mg/m²以上ではCL値は安定していた。定常状態における分布容積（V_{ss}）と投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

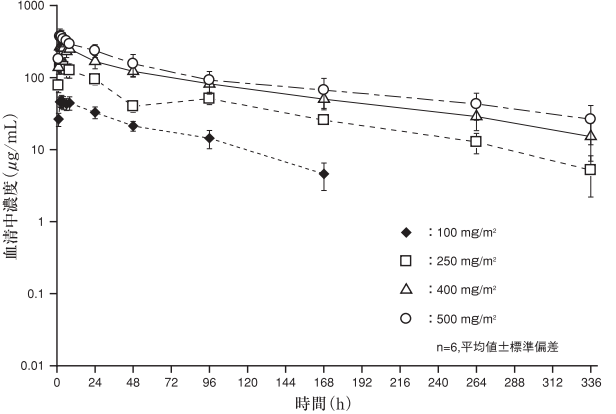


図1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m²で点滴静注した時の血中濃度推移

表1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m²で点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg/m ² (n=6)	250mg/m ² (n=6)	400mg/m ² (n=6)	500mg/m ² (n=6)	400/250mg/m ² (n=6) ^c
C _{max} (μg/mL) ^a	49 (8.5)	157 (31.9)	287.2 (37.9)	396.7 (83.6)	297.8 (30.5)
AUC (INF) (μg・h/mL) ^a	3469 (583)	12132 (2300)	25823 (6525)	34817 (11498)	29213 (6431)
t _{1/2} (hr) ^a	53.9 (16.8)	74.3 (12.3)	101 (31)	111.4 (19.2)	106 (23.7)
T _{max} (hr) ^b	3.0 (1.9, 8.0)	2.5 (2.0, 3.0)	2.75 (2.0, 8.0)	2.5 (2.0, 6.0)	2.5 (2.0, 3.0)
CL (L/h/m ²) ^a	0.029 (0.005)	0.021 (0.004)	0.016 (0.005)	0.017 (0.009)	0.014 (0.003)
MRT (h) ^a	77.7 (24.9)	115.5 (14.9)	136.1 (33.2)	147.3 (36.6)	148.9 (32.6)
V _{ss} (L/m ²) ^a	2.22 (0.47)	2.42 (0.37)	2.14 (0.38)	2.22 (0.44)	2.08 (0.4)

a：算術平均値（標準偏差）

b：中央値（最小値，最大値）

c：初回投与量400mg/m²で点滴静注した時の薬物動態パラメータ値を示す。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

1週間間隔投与の場合：

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

2週間間隔投与の場合：

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

16.1.2 反復投与

固形癌患者を対象とし、400mg/m²の初回投与に続き、7日後から250mg/m²の週1回反復投与^{注2)}を行い、また、250、400及び500mg/m²の初回投与に続き、14日後から250mg/m²の週1回反復投与を行った結果、9週目の平均トラフ濃度（C_{min}）は83～114μg/mLの範囲であった⁴⁾。

注2) 本剤の承認された用法及び用量は、以下のとおりである。

1週間間隔投与の場合：

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

2週間間隔投与の場合：

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

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析を実施し、体表面積、年齢、性別、人種、

肝機能及び腎機能の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、体表面積が1.3から2.3m²に増加するとCL値は1.8倍増加した。女性患者のCL値は男性患者より25%低かったが、臨床試験で安全性に男女差が観察されていないことから、性別に基づく用量調節の必要はないと考えられた。他の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった⁵⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

セツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与試験を行った結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった⁶⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈RAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験 (EMR62202-049/CA225-259)

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となり、フッ化ピリミジン系薬剤及びオキサリプラチンに不応もしくは耐容不能となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者(39例)に、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物(毎週投与方法又は2週間間隔投与方法)を併用投与した結果、奏効率は30.8%(95%信頼区間:17.0, 47.6)であった⁷⁾。安全性評価症例39例中、主な副作用は、ご瘡(87.2%)、発疹(61.5%)、食欲不振(56.4%)、皮膚乾燥(51.3%)、爪囲炎(51.3%)、下痢(51.3%)、口内炎(51.3%)、低マグネシウム血症(51.3%)、そう痒症(43.6%)、悪心(43.6%)、疲労(43.6%)、リンパ球数減少(30.8%)であった。[7.5参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験 (EMR62202-013)

化学療法の前治療歴のないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と5-FU・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩水和物療法(FOLFIRI)併用^{注1)}及びFOLFIRIを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブにKRAS遺伝子変異^{注2)}の有無によって層別した成績は次のとおりである(評価可能例:1063例)⁸⁾⁻¹⁰⁾。

対 象	全症例 (1198例)		KRAS野生型 (666例)		KRAS変異型 (397例)	
	本剤及び FOLFIRI併用 (599例)	FOLFIRI (599例)	本剤及び FOLFIRI併用 (316例)	FOLFIRI (350例)	本剤及び FOLFIRI併用 (214例)	FOLFIRI (183例)
無増悪 生存期間 中央値 (95%信頼 区間)	8.9ヵ月 (8.0, 9.5)	8.0ヵ月 (7.6, 9.0)	9.9ヵ月 (9.0, 11.3)	8.4ヵ月 (7.4, 9.2)	7.4ヵ月 (6.1, 8.0)	7.7ヵ月 (7.3, 9.2)
ハザード比 (95%信頼 区間)	0.851 (0.726, 0.998)		0.696 (0.558, 0.867)		1.171 (0.887, 1.544)	
P値	0.0479		0.0012		0.2648	
生存期間 中央値 (95%信頼 区間)	19.9ヵ月 (18.5, 21.3)	18.6ヵ月 (16.6, 19.8)	23.5ヵ月 (21.2, 26.3)	20.0ヵ月 (17.4, 21.7)	16.2ヵ月 (14.9, 17.9)	16.7ヵ月 (14.9, 19.4)
ハザード比 (95%信頼 区間)	0.878 (0.774, 0.995)		0.796 (0.670, 0.946)		1.035 (0.834, 1.284)	
P値	0.0419		0.0093		0.7549	

注1) FOLFIRIは以下のスケジュールで投与

イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m²、5-FUを400mg/m²(急速静脈内投与方法)、2400mg/m²(46時間持続静脈内投与方法)及びレボホリナートカルシウム200mg/m²又はホリナートカルシウム400mg/m²を2週間間隔で投与する。

注2) KRAS遺伝子コドン12及び13が検討された。

レトロスペクティブにRAS (KRAS又はNRAS) 遺伝子変異^{注3)}の有無によって層別した成績は次のとおりである(評価可能例:827例)。

対 象	RAS野生型 (367例)		RAS変異型 (460例)	
	本剤及び FOLFIRI併用 (178例)	FOLFIRI (189例)	本剤及び FOLFIRI併用 (246例)	FOLFIRI (214例)
無増悪 生存期間中央値 (95%信頼区間)	11.4ヵ月 (10.0, 14.6)	8.4ヵ月 (7.4, 9.4)	7.4ヵ月 (6.4, 8.0)	7.5ヵ月 (7.2, 8.5)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.41, 0.76)		1.10 (0.85, 1.42)	
P値	0.0002		0.4696	
生存期間中央値 (95%信頼区間)	28.4ヵ月 (24.7, 31.6)	20.2ヵ月 (17.0, 24.5)	16.4ヵ月 (14.9, 18.4)	17.7ヵ月 (15.4, 19.6)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.69 (0.54, 0.88)		1.05 (0.86, 1.28)	
P値	0.0024		0.6355	

注3) KRAS遺伝子コドン12、13、59、61、117、146及びNRAS遺伝子コドン12、13、59、61、117、146の変異が検討された。

安全性評価症例600例中、主な副作用(30%以上に発現)は、下痢、悪心、好中球減少症、脱毛症、嘔吐及び発疹であった。[7.5参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験 (NCIC CTG CO.17/CA225-025)

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴があり、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法及びオキサリプラチンを含む化学療法で無効となった又は適応とならないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とBest supportive care (BSC) 及びBSCのみを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブにKRAS遺伝子変異^{注2)}の有無によって層別した成績は次のとおりである(評価可能例:394例)¹¹⁾。

対 象	全症例 (572例)		KRAS野生型 (230例)		KRAS変異型 (164例)	
	本剤及び BSC併用 (287例)	BSC (285例)	本剤及び BSC併用 (117例)	BSC (113例)	本剤及び BSC併用 (81例)	BSC (83例)
無増悪 生存期間 中央値 (95%信頼 区間)	1.9ヵ月 (1.8, 2.1)	1.8ヵ月 (1.8, 1.9)	3.7ヵ月 (3.1, 5.1)	1.9ヵ月 (1.8, 2.0)	1.8ヵ月 (1.7, 1.8)	1.8ヵ月 (1.7, 1.8)
ハザード比 (95%信頼 区間)	0.676 (0.568, 0.804)		0.401 (0.299, 0.536)		1.002 (0.732, 1.371)	
P値	<0.0001		<0.0001		0.9895	
生存期間 中央値 (95%信頼 区間)	6.1ヵ月 (5.4, 6.7)	4.6ヵ月 (4.2, 4.9)	9.5ヵ月 (7.7, 10.3)	4.8ヵ月 (4.2, 5.5)	4.5ヵ月 (3.8, 5.6)	4.6ヵ月 (3.6, 5.5)
ハザード比 (95%信頼 区間)	0.766 (0.637, 0.921)		0.552 (0.408, 0.748)		0.990 (0.705, 1.389)	
P値	0.0046		<0.0001		0.9522	

安全性評価症例288例中、主な副作用は、発疹/落屑(86.1%)、皮膚乾燥(41.7%)、疲労(37.8%)、そう痒症(37.2%)、悪心(26.0%)、皮膚-その他(21.5%)であった。[7.5参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験 (EMR62202-025/CA225-006)

イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用^{注4)}及びイリノテカン塩酸塩水和物単独^{注5)}を比較した試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブにKRAS遺伝子変異^{注2)}の有無によって層別した成績は次のとおりである(評価可能例:300例)¹²⁾。

対 象	全症例 (1298例)		KRAS野生型 (192例)		KRAS変異型 (108例)	
	本剤及び イリノテ カン塩酸 塩水和物 併用 (648例)	イリノテ カン塩酸 塩水和物 単独 (650例)	本剤及び イリノテ カン塩酸 塩水和物 併用 (97例)	イリノテ カン塩酸 塩水和物 単独 (95例)	本剤及び イリノテ カン塩酸 塩水和物 併用 (49例)	イリノテ カン塩酸 塩水和物 単独 (59例)
無増悪 生存期間 中央値 (95%信頼 区間)	3.98ヵ月 (3.15, 4.14)	2.56ヵ月 (2.14, 2.69)	3.98ヵ月 (2.79, 5.36)	2.79ヵ月 (2.37, 3.25)	2.60ヵ月 (1.54, 3.58)	2.69ヵ月 (1.51, 2.79)
ハザード比 (95%信頼 区間)	0.692 (0.617, 0.776)		0.773 (0.572, 1.044)		0.996 (0.668, 1.485)	
P値	<0.0001		0.0954		0.9853	
生存期間 中央値 (95%信頼 区間)	10.71ヵ月 (9.59, 11.30)	9.99ヵ月 (9.13, 11.33)	10.94ヵ月 (7.79, 13.24)	11.56ヵ月 (9.46, 18.63)	8.41ヵ月 (6.14, 11.01)	10.68ヵ月 (8.41, 13.96)
ハザード比 (95%信頼 区間)	0.975 (0.854, 1.114)		1.285 (0.894, 1.846)		1.277 (0.813, 2.005)	
P値	0.7115		0.1755		0.2874	

注4) イリノテカン塩酸塩水和物は、前治療（イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法）と同じスケジュールを選択
イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量^[注6]：350mg/m²を3週間間隔で投与、180mg/m²を2週間間隔で投与、又は125mg/m²を1週間間隔で4回投与し、その後3週間休業

注5) イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量^[注6]：350mg/m²（3週間間隔）

注6) イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能または再発）における国内承認用法・用量：
A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

安全性評価症例638例中、主な副作用は、下痢（4.7%）、嘔吐（2.5%）、発熱性好中球減少症（2.0%）、好中球減少症（1.4%）、過敏症（1.4%）、発熱（1.3%）、悪心（1.3%）であった。[7.5参照]

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験（EMR62202-007）

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用^[注4]及び本剤単独投与を比較した第Ⅱ相試験の成績は次のとおりである^[13]。

	本剤及びイリノテカン 塩酸塩水和物併用 (218例)	本剤単独 (111例)	P値	ハザード比
奏効率 (95%信頼区間)	22.9% (17.5, 29.1)	10.8% (5.7, 18.1)	0.0074	—
無増悪 生存期間中央値 (95%信頼区間)	4.1ヵ月 (2.8, 4.3)	1.5ヵ月 (1.4, 2.0)	<0.0001	0.54 (0.42, 0.71)
生存期間中央値 (95%信頼区間)	8.6ヵ月 (7.6, 9.6)	6.9ヵ月 (5.6, 9.1)	0.48	0.91 (0.68, 1.21)

安全性評価症例212例中、主な副作用は、下痢（71.2%）、無力症（59.9%）、発疹（57.1%）、悪心（50.5%）、嘔吐（31.1%）、口内炎（31.1%）、皮膚乾燥（30.2%）、ざ瘡（28.3%）、発熱（23.1%）、食欲不振（22.6%）、脱毛症（22.6%）及び白血球減少症（20.3%）であった。[7.5参照]

《頭頸部癌》

17.1.6 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-053試験）

局所進行の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者（22例）に、本剤投与と放射線療法（同時追加照射法）を併用した結果、奏効率は81.8%（95%信頼区間：59.7, 94.8）であった^[14]。

安全性評価症例22例中、主な副作用は、皮膚乾燥（68.2%）、ざ瘡（63.6%）、粘膜の炎症（50.0%）、そう痒症（40.9%）、ざ瘡様皮膚炎（36.4%）であった。[7.7参照]

17.1.7 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-056試験）

再発又は転移を有する頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者（33例）に、本剤とシスプラチン及びフルオロウラシル（5-FU）を併用投与した結果、奏効率は36.4%（95%信頼区間：20.4, 54.9）であった^[15]。

安全性評価症例33例中、主な副作用は、低マグネシウム血症（75.8%）、皮膚乾燥（66.7%）、ざ瘡（63.6%）、爪囲炎（57.6%）、口内炎（42.4%）、そう痒症（30.3%）であった。[7.7参照]

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）

局所進行性の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者を対象とした本剤と放射線療法^[注7]併用及び放射線療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである^[16]。

	本剤及び放射線療法 併用（211例）	放射線療法 単独 (213例)	P値	オッズ比（OR） 又は ハザード比 (HR)
局所コントロール 中央値 (95%信頼区間)	24.4ヵ月 (15.7, 45.1)	14.9ヵ月 (11.8, 19.9)	0.005	HR=0.680 (0.520, 0.890)
生存期間中央値 (95%信頼区間)	49.0ヵ月 (32.8, NE)	29.3ヵ月 (20.6, 41.4)	0.018	HR=0.725 (0.556, 0.946)

注7) 1日1回照射法、1日2回照射法、又は同時追加照射法を用い、本剤初回投与の翌週より6～7週間かけて実施。本剤の投与は放射線治療の終了まで継続。

安全性評価症例208例中、主な副作用は、ざ瘡（61.5%）、発疹（24.5%）、悪心（23.6%）、無力症（23.1%）、粘膜障害（18.3%）、発熱及び放射線皮膚損傷（各15.4%）、皮膚乾燥（14.9%）、嚥下障害及びそう痒症（各13.9%）、体重減少（13.0%）、頭痛（12.0%）、嘔吐（10.6%）、白血球減少症及び悪寒（各10.1%）であった。[7.7参照]

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-002）

再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者を対象とした本剤と化学療法（白金製剤及び5-FU）^[注8]併用及び化学療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである^[17]。

	本剤及び化学療法 併用（222例）	化学療法単独 (220例)	P値	オッズ比（OR） 又は ハザード比 (HR)
生存期間中央値 (95%信頼区間)	10.1ヵ月 (8.6, 11.2)	7.4ヵ月 (6.4, 8.3)	0.036	HR=0.797 (0.644, 0.986)

注8) 3週間を1クールとし、白金製剤（シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC5）を1日目に投与、また5-FU1000mg/m²/日を1～4日目にかけて持続投与。シスプラチンに対する毒性が発現した場合にはカルボプラチンに変更しAUC5で投与を継続。化学療法は最大6クールとし、本剤の投与は化学療法中止後も病勢進行が認められるまで継続。

安全性評価症例219例中、主な副作用は、発疹（26.9%）、ざ瘡（21.9%）、ざ瘡様皮膚炎（14.6%）、皮膚乾燥（12.8%）、悪心（11.9%）、粘膜の炎症（10.5%）、無力症（10.0%）であった。[7.7参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セツキシマブはヒトIgG₁の定常領域とマウス抗体の可変領域からなるキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR発現細胞のEGFRに対して高い親和性で結合する^[18]。

18.2 抗腫瘍作用

多様なEGFR陽性癌細胞株において、セツキシマブの*in vitro*増殖阻害作用は濃度依存的であった^[19)~22]。また、セツキシマブの増殖阻害作用は多様なEGFR陽性癌細胞株（ヒト結腸癌由来GEO細胞株、ヒト咽頭癌由来FaDu細胞株等）を用いた*in vivo*モデルにおいても確認されている^[23), 24]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セツキシマブ（遺伝子組換え）

Cetuximab (genetical recombination)

本 質：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG₁定常部からなるヒト／マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするcDNAの導入によりマウスハイブリドーマSP2/0-Ag14細胞株で産生される214個のアミノ酸残基（C₁₀₂₅H₁₅₉₅N₂₈₁O₃₃₈S₅；分子量：23,422.64）からなる軽鎖2分子と449個のアミノ酸残基（C₂₂₀₈H₃₄₀₀N₅₈₂O₆₇₄S₁₅；分子量：49,363.09）からなる重鎖2分子からなる糖たん白質（分子量：約151,800）

22. 包装

20mL：1バイアル（ガラスバイアル）

100mL：1バイアル（ガラスバイアル）

23. 主要文献

- 1) Chung CH, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 358(11) : 1109-17.
- 2) Commins SP, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2009 ; 123(2) : 426-33.
- 3) Commins SP, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2011 ; 127(5) : 1286-93.
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（薬物動態）（2008年7月承認、CTD 2.7.6.2.12）
- 5) 社内資料：母集団薬物動態解析（2008年7月承認、CTD 2.7.2.5.3、CTD 5.3.3.5-1）
- 6) Delbaldo C, et al. : Eur J Cancer. 2005 Aug ; 41(12) : 1739-45.
- 7) Tahara M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2008 Nov ; 38(11) : 762-9
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のない結腸・直腸癌を対象としたフルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩との併用）EMR62202-013試験
- 9) Van Cutsem E, et al. : J Clin Oncol. 2011 May 20 ; 29(15) : 2011-9.
- 10) Van Cutsem E, et al. : J Clin Oncol. 2015 Mar 1 ; 33(7) : 692-700.
- 11) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象とした単独投与）（2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.36）NCIC CTG CO.17/CA225-025試験
- 12) Sobrero AF, et al. : J Clin Oncol. 2008 May 10 ; 26(14) : 2311-9.
- 13) 社内資料：海外第Ⅱ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用と単独投与の比較）（2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.1）EMR62202-007試験
- 14) Okano S, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2013 May ; 43(5) : 476-82.
- 15) Yoshino T, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2013 May ; 43(5) : 524-31.
- 16) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした放射線療法との併用）（2012年12月承認、CTD 2.7.6.2.2）EMR62202-006/IMCL CP02-9815試験
- 17) Vermorken JB, et al. : N Engl J Med 2008 ; 359 : 1116-27
- 18) Sunada H, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1986 Jun ; 83(11) : 3825-9.
- 19) Fan Z, et al. : J Biol Chem. 1994 Nov 4 ; 269(44) : 27595-602.
- 20) Ciardiello F, et al. : J Natl Cancer Inst. 1998 ; 90(14) : 1087-94.
- 21) Morelli MP, et al. : J Cell Physiol. 2006 ; 208(2) : 344-53.
- 22) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 23) Luo FR, et al. : Clin Cancer Res. 2005 Aug 1 ; 11(15) : 5558-65.
- 24) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2）

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオフーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都港区麻布台一丁目3番1号
0120-870-088

* 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号