

**2019年9月改訂（第11版）
*2019年4月改訂（第10版）

貯 法：2～8℃で保存
使 用 期 限：3年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

日本標準商品分類番号 874291	
承 認 番 号	22000AMX01771000
薬 価 収 載	2008年9月
販 売 開 始	2008年9月
国 際 誕 生	2003年12月
効 能 追 加	2012年12月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR^{注2)} モノクローナル抗体

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

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

注2) EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor（上皮細胞増殖因子受容体）

【警告】

- (1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 重度のinfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、尋麻疹、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（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。

なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

【禁忌（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

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である。
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）

* * 【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

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

- (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。
- (2) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

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

* * <用法・用量に関する使用上の注意>

- (1) RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない（「臨床成績」の項参照）。
- (2) RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 頭頸部癌では、本剤は放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること（「臨床成績」の項参照）。
- (4) 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reactionが軽減されることがある。

1. 組成

成 分		1 バイアル (20mL) 中の分量
有効成分	セツキシマブ（遺伝子組換え） ^{注3)}	100 mg
添加物	塩化ナトリウム	116.88 mg
	グリシン	150.14 mg
	ポリソルベート80	2.00 mg
	クエン酸水和物	42.02 mg
	その他、添加物としてpH調節剤を含有する。	

注3) 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（アルブミン及びリボタンパク質）を使用している。

- (5) 重度 (Grade 3以上^{注4)}) 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4)}) の infusion reaction が発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度 infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- (6) 重度 (Grade 3以上^{注4)}) の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。

〈用量調節の目安〉

Grade 3以上 ^{注4)} 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4)} 以下に回復	A : 200mg/m ² で投与継続
		回復せず	B : 250mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^{注4)} 以下に回復	A : 150mg/m ² で投与継続
		回復せず	B : 200mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade 2 ^{注4)} 以下に回復	A : 投与中止
		回復せず	B : 150mg/m ² で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止		

A : 放射線療法との併用の場合、B : 放射線療法との併用以外の場合

注4) Grade は NCI-CTC に準じる。

(7) 注射液の調製方法及び投与速度

本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッ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、10mg/分以下の投与速度で、初回投与時は2時間、2回目以降は1時間かけて静脈内注射すること。投与終了後は本剤投与時と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
- 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 (「重大な副作用」の項参照)。]
 - 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [心疾患を増悪させるおそれがあるため、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 (「重要な基本的注意」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- 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。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 (「警告」及び「重大な副作用」の項参照)。

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) に対するアレル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、牛肉に対するアレル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), 2), 3)}。

- 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 (「警告」、用法・用量に関連する使用上の注意) 及び「重大な副作用」の項参照)。
- 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。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を行うこと。
- 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。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。
- 本剤は、セルバンク調製工程においてウシ血清由来のリボタン白質を使用している。このウシ血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症 (TSE) 回避のための歐州連合 (EU) 基準に適合している。ただし、本剤にはリボタン白質は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

3. 副作用

副作用の概要

＜国内臨床試験＞

国内のEGFR発現が確認された結腸・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第II相試験の安全性評価症例39例中、副作用の主なものは、ざ瘡 (87.2%)、発疹 (61.5%)、食欲不振 (56.4%)、皮膚乾燥 (51.3%)、爪団炎 (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%)、恶心 (43.6%)、疲労 (43.6%)、リンパ球数減少 (30.8%) であった (承認時)。局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした、本剤及び同時追加照射法による放射線療法との併用の第II相試験の安全性評価症例22例中、副作用の主なものは、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 (承認時)。再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした本剤と化学療法との併用による第II相臨床試験の安全性評価症例33例中、副作用の主なものは、低マグネシウム血症 (75.8%)、皮膚乾燥 (66.7%)、ざ瘡 (63.6%)、爪団炎 (57.6%)、口内炎 (42.4%)、そう痒症 (30.3%) であった (承認時)。

＜国内使用成績調査 (全例調査)＞

市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象2006例中1797例 (89.6%) に副作用が認められ、その主なものは、ざ瘡1091例 (54.4%)、皮膚乾燥421例 (21.0%)、発疹405例 (20.2%)、爪団炎338例 (16.9%)、下痢302例 (15.1%)、そう痒症201例 (10.0%) 等であった。(2011年2月集計時)

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 1) **重度の infusion reaction (0.5~10%未満)**：重度の infusion reactionとして、気管支痙攣、荨麻疹、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ので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重度の infusion reactionが認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、それ以降、本剤を再投与しないこと（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）。
- 2) **重度の皮膚症状 (0.5~10%未満)**：皮膚症状〔主にざ瘡様皮疹、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、嚢胞等）〕があらわれることがあり、重度の皮膚症状（主にざ瘡様皮疹）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ので、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。また、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（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。
- 3) **間質性肺疾患 (0.5~10%未満)**：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が急激にあらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) **心不全 (0.5%未満)**：心不全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。
- 5) **重度の下痢 (0.5~10%未満)**：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。観察を十分に行い、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。
- 6) **血栓塞栓症 (0.5%未満)**：深部静脈血栓症、肺塞栓症等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。
- 7) **感染症 (0.5~10%未満)**：肺炎、敗血症等の重度の感染症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。

(2) その他の副作用^{注5)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	10%以上	0.5~10%未満	0.5%未満	頻度不明
全身症状		倦怠感、疲労、発熱、体重減少、粘膜の炎症、浮腫、悪寒	疼痛（皮膚・筋肉等）、無力症、PO ₂ 低下	
消化器	下痢	口内炎、食欲不振、恶心、嘔吐、便秘、腹痛	消化不良、歯槽出血、吐血	
血液／ リンパ系		白血球減少症、好中球減少症、ヘモグロビン減少、血小板減少症、リンパ球減少症	白血球増加症、好中球増加症	
心・ 血管系			心筋梗塞	
代謝／ 栄養	低マグネシウム血症	低カルシウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症	脱水、低リン酸血症、総蛋白減少、血中アミラーゼ増加	

頻度 種類	10%以上	0.5~10%未満	0.5%未満	頻度不明
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、AI-P上昇	血中ビリルビン増加	
精神・ 神経系		末梢神経障害	不眠症、頭痛	
呼吸器		呼吸困難、鼻出血	咯血、咳嗽	
皮膚／ 皮膚付属器	ざ瘡／ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、発疹、爪開炎、そう痒症	皮膚亀裂、脱毛症、皮膚反応、口唇炎、爪の障害、手足症候群、荨麻疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、毛髪障害		皮膚毒性、多毛症
眼 ^{注6)}		結膜炎、角膜炎	眼瞼炎	
その他	放射線性皮膚炎 ^{注7)}	過敏症	尿蛋白、C-反応性蛋白增加、血尿、尿中ウロビリン陽性、尿中血陽性、卵巣囊胞破裂	遅発性放射線障害 ^{注7)}

注5) 発現頻度は承認時までの国内臨床試験及び全例調査の結果に基づき算出した。なお、国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。

注6) 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7) 放射線療法との併用時における発現頻度

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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本剤を投与すること。妊娠する可能性のある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるように指導すること。[サルの胚・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。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[ヒトIgGはヒト乳汁中に排出される。セツキシマブの消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後60日間は授乳を中止するように指導すること（「薬物動態」の項参照）。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

本剤の最大投与量として1例で1000mg/m²が投与された。この症例で副作用は報告されていない。また臨床試験において、最大700mg/m²を2週間間隔で投与した時に認められた副作用は、「3. 副作用」に記載されているものと同様であった。

8. 適用上の注意

- (1) **調製時**

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釀してあるいは希釀せずに投与する。

 - 1) 他の薬剤との混注はしないこと。
 - 2) 本剤は、振とうしないこと。
 - 3) 開封後は速やかに使用すること。
- (2) **投与経路**：必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時：本剤の投与速度は10mg/分以下とし、急速静注により投与しないこと。また、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（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

【薬物動態】

1. 血中濃度（国内データ）⁴⁾

固体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清中濃度推移を図1に、また、薬物動態パラメータを表1に示す。最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は49～396.7μg/mL、また、血清中濃度曲線下面積（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。

固体癌患者を対象とし、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。

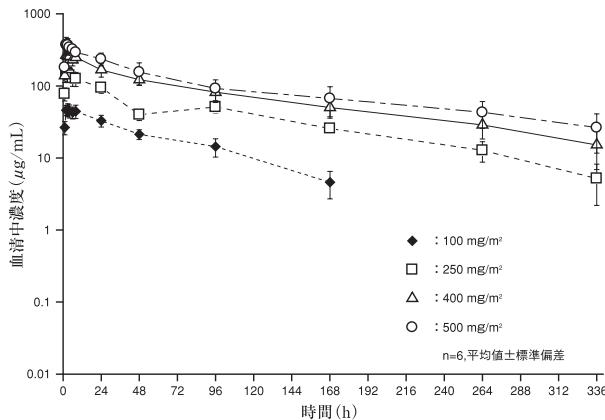


図1 固体癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m²で点滴静注した時の血清中濃度推移

表1 固体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)	400/250 mg/m ² (n=6)
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} (h) ^a	53.9 (16.8)	74.3 (12.3)	101 (31)	111.4 (19.2)	106 (23.7)
T _{max} (h) ^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。

2. 母集団薬物動態解析の成績（海外データ）⁵⁾

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。小児を対象としたセツキシマブの試験は実施されていない。

3. 相互作用（海外データ）⁶⁾

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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

(1) 結腸・直腸癌

第II相試験において、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、フッ化ビ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（毎週投与法又は2週間間隔投与法）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⁾

(2) 頭頸部癌

1) 第II相試験において、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。⁸⁾

2) 第II相試験において、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。⁹⁾

2. 海外臨床試験成績

(1) 結腸・直腸癌患者を対象とした海外第II相試験及び第III相試験（無作為化比較試験）

【化学療法の前治療歴のない結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験】

○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）との併用で実施された試験（EMR62202-013）¹⁰⁾

海外で実施された前治療歴のない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FOLFIRI併用^{注8)}及びFOLFIRIを比較した第III相試験（EMR62202-013）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9)}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）。

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8) 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（急速静脈内投与法）、2400mg/m²（46時間持続静脈内投与法）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9) 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10)} 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10) 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。

[化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験]
○本剤の単独投与試験 (NCIC CTG CO.17/CA225-025)¹¹⁾

海外で実施された、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 (NCIC CTG CO.17/CA225-025) 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9)} 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）。

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	

○本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用及び本剤単独投与の比較試験 (EMR62202-007)¹²⁾

海外で実施された、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11)} 及び本剤単独投与を比較した第Ⅱ相試験 (EMR62202-007) の成績は次のとおりである。

	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)

注11) 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（国内の承認用法・用量について、注12) 参照）：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週間休薬

注12) 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週間休薬。これを1ケールとして、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週間休薬する。これを1ケールとして、投与を繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

○イリノテカン塩酸塩水和物との併用で実施された試験 (EMR62202-025/CA225-006)¹³⁾

海外で実施された、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11)} 及びイリノテカン塩酸塩水和物単独^{注13)} を比較した第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006) 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9)} 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）。

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13) イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量（国内の承認用法・用量について、注12) 参照）：350mg/m²（3週間間隔）

(2) 頭頸部癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（無作為化比較試験）

[局所進行性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験]

○本剤と放射線療法併用及び放射線療法単独の比較試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）¹⁴⁾

海外で実施された、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14)}併用及び放射線療法単独を比較した第Ⅲ相試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）の成績は次のとおりである。

	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ヶ月（15.7, 45.1）	14.9ヶ月（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ヶ月（32.8, NE）	29.3ヶ月（20.6, 41.4）	0.018	HR=0.725（0.556, 0.946）

注14) 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。

[再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験]

○本剤と化学療法併用及び化学療法単独の比較試験（EMR62202-002）¹⁵⁾

海外で実施された、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15)}併用及び化学療法単独を比較した第Ⅲ相試験（EMR62202-002）の成績は次のとおりである。

	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ヶ月（8.6, 11.2）	7.4ヶ月（6.4, 8.3）	0.036	HR=0.797（0.644, 0.986）

注15) 3週間を1ケールとし、白金製剤（シスプラチニン100mg/m²又はカルボプラチニン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。シスプラチニンに対する毒性が発現した場合にはカルボプラチニンに変更しAUC5で投与を継続。化学療法は最大6ケールとし、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。

【薬効薬理】

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¹⁶⁾。

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^{17), 18), 19), 20)}。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²¹⁾。

【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細胞株で產生される214個のアミノ酸残基（C₁₀₂₅H₁₅₉₅N₂₆₁O₃₃₈S₅；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）

【包装】

アービタックス注射液100mg : 20mL（セツキシマブ（遺伝子組換え）100mg）1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Chung CH et al: New Engl J Med, 358, 1109, 2008.
- 2) Commins SP et al: J Allergy Clin Immunol, 123, 426, 2009.
- 3) Commins SP et al: J Allergy Clin Immunol, 127, 1286, 2011.
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（薬物動態）
- 5) 社内資料：海外母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料：イリノテカン塩酸塩水和物との相互作用
- 7) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（イリノテカン塩酸塩水和物との併用）
- 8) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（放射線療法との併用）
- 9) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（化学療法との併用）
- 10) 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）
- 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）
- 12) 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）
- 13) 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イリノテカン塩酸塩水和物との併用）
- 14) 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）
- 15) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした化学療法との併用）
- 16) 社内資料：作用機序
- 17) 社内資料：抗腫瘍作用
- 18) Ciardiello F et al: J Nat Cancer Inst, 90, 1087, 1998.
- 19) Morelli MP et al: J Cell Physiol, 208, 344, 2006.
- 20) 社内資料：抗腫瘍作用
- 21) 社内資料：抗腫瘍作用

*文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

メルクバイオファーマ株式会社

メディカル・インフォメーション

（住所）東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

（TEL）0120-870-088

製造販売元

メルクバイオファーマ株式会社

東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー