

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

使用上の注意改訂のお知らせ

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品^{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-医師等の処方せん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）

2010年3月

メルクセローノ株式会社

ブリストル・マイヤーズ株式会社

謹啓

平素は弊社製品につきましては格別のご愛顧を賜り、厚くお礼申し上げます。

さて、この度標記製品の【使用上の注意】の記載内容を改訂しましたのでお知らせいたします。今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品をお届け致しますのに若干の日時を要しますので、予めご承知おき下さいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品へのご愛顧を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

1. <効能・効果に関連する使用上の注意> <用法・用量に関連する使用上の注意>の改訂内容

改訂後（下線部追加改訂箇所）	改訂前
<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) <u>本剤の使用に際しては KRAS 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。</u></p> <p>(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。</p>	<p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) <u>一次治療としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。</u></p> <p>(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。</p>
<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) <u>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）。</u></p> <p>(2) ～ (6)（略）</p>	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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）。</u></p> <p>(2) ～ (6)（略）</p>

（_____：下線部追加改訂箇所：削除箇所）



製造販売元
メルクセローノ株式会社
東京都品川区上大崎2-13-17 目黒東急ビル



販売提携
ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

2. 【使用上の注意】の改訂内容

改訂後（下線部追加改訂箇所）	改訂前
<p>3. 副作用 副作用の概要</p> <p>＜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（承認時）。</p> <p>＜海外臨床試験＞ EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌を対象とした 6 つの臨床試験成績（単独及び併用投与）を基に集計した^{注5)}。主な本剤に関連する副作用は、発疹／落屑（86.1%）、ざ瘡（82.9%）、発疹（50.0%）、皮膚乾燥（41.7%）、無力症（41.4%）、疲労（37.8%）、そう痒症（37.2%）、発熱（35.5%）、下痢（33.1%）、悪心（31.1%）であった。</p> <p>本剤とイリノテカン塩酸塩水和物との併用をした第Ⅲ相試験での主な副作用は、下痢（81.2%）、悪心（54.1%）、脱毛症（49.7%）、発疹（45.5%）、疲労（40.3%）、嘔吐（38.4%）であった（承認時）。</p> <p>本剤とフルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩水和物療法（FOLFIRI）^{注6)}を併用した第Ⅲ相試験での主な副作用は、下痢（59.7%）、悪心（52.3%）、好中球減少症（45.5%）、発疹（44.5%）、脱毛症（37.2%）、嘔吐（30.8%）であった。また、対照群と比較して、本剤併用群において、手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）（15.5%）、深部静脈血栓症（4.3%）、肺塞栓症（4.0%）、心筋梗塞、うっ血性心不全を含む心虚血（3.8%）、重度の下痢（15.7%）の発現頻度が高かった^{注7)}。</p>	<p>3. 副作用 副作用の概要（承認時まで）</p> <p>＜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。</p> <p>＜海外臨床試験＞ EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌を対象とした 6 つの臨床試験成績（単独及び併用投与）を基に集計した^{注4)}。主な本剤に関連する副作用は、発疹／落屑（86.1%）、ざ瘡（82.9%）、発疹（50.0%）、皮膚乾燥（41.7%）、無力症（41.4%）、疲労（37.8%）、そう痒症（37.2%）、発熱（35.5%）、下痢（33.1%）、悪心（31.1%）であった。</p> <p>また、第Ⅲ相試験（本剤とイリノテカン塩酸塩水和物との併用療法群）での主な副作用（併用療法に関連した副作用）は、下痢（81.2%）、悪心（54.1%）、脱毛症（49.7%）、発疹（45.5%）、疲労（40.3%）、嘔吐（38.4%）であった。</p>
<p>3. 副作用 (1) 重大な副作用</p> <p>1) ～ 3) (略)</p> <p>4) <u>心不全(頻度不明^{注8)})</u>：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。</p> <p>5) <u>重度の下痢(頻度不明^{注8)})</u>：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。</p>	<p>3. 副作用 (1) 重大な副作用</p> <p>1) ～ 3) (略)</p>

2. 【使用上の注意】の改訂内容

改訂後（下線部追加改訂箇所）				改訂前			
3. 副作用				3. 副作用			
(2) その他の副作用				(2) その他の副作用			
	頻度	10%以上	10%未満		頻度	10%以上	10%未満
種類	(略)	(略)	(略)	種類	(略)	(略)	(略)
血液／リンパ系	リンパ球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少	好中球数増加、血小板数減少、白血球数増加		血液／リンパ系	リンパ球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少	好中球数増加、血小板数減少、白血球数増加	
心・血管系		心筋梗塞、深部静脈血栓症				脱水、低ナトリウム血症、血中アミラーゼ増加	
代謝／栄養	低マグネシウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、総蛋白減少	脱水、低ナトリウム血症、血中アミラーゼ増加		代謝／栄養	低マグネシウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、総蛋白減少		
(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)	(略)
皮膚／皮膚付属器	ざ瘡、発疹／落屑、発疹、皮膚乾燥、爪囲炎、そう痒症、皮膚反応、爪の障害、脱毛症、口唇炎、皮膚障害、蕁麻疹、手足症候群	剥脱性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂、皮膚毒性、毛髪障害、男性型多毛症		皮膚／皮膚付属器	ざ瘡、発疹／落屑、発疹、皮膚乾燥、爪囲炎、そう痒症、皮膚反応、爪の障害、脱毛症、口唇炎、皮膚障害、蕁麻疹	剥脱性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂、皮膚毒性、毛髪障害、男性型多毛症	
眼 ^{注5)}	(略)	(略)	(略)	眼 ^{注5)}	(略)	(略)	(略)
その他	(略)	(略)	(略)	その他	(略)	(略)	(略)
<p>注5) 国内第Ⅱ相試験、欧米で承認申請時に用いたイリノテカン塩酸塩水和物との併用投与群及び単独投与群並びに、その後実施された併用投与試験、単独投与試験及び第Ⅲ相試験（単独投与試験）の6つのグループの結果から最も高い発現頻度に基づき記載した。</p> <p>注6) 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 180 mg/m²、フルオロウラシルを 400 mg/m²（急速静脈内投与法）、2400 mg/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 200 mg/m²又はホリナートカルシウム 400 mg/m²を2週間間隔で投与する。</p> <p>注7) 対照群との比較では、有害事象として報告された発現頻度を算出した。</p> <p>注8) 国内外の臨床試験及び市販後にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。</p> <p>注9) 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。</p>				<p>注4) 国内第Ⅱ相試験、欧米で承認申請時に用いたイリノテカン塩酸塩水和物との併用投与群及び単独投与群並びに、その後実施された併用投与試験、単独投与試験及び第Ⅲ相試験（単独投与試験）の6つのグループの結果から最も高い発現頻度に基づき記載した。</p> <p>注5) 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。</p>			

3. 「使用上の注意」の改訂理由

● < 効能・効果に関連する使用上の注意 > の項 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

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併用及びFOLFIRIを比較した第Ⅲ相試験（EMR62202-013）成績に基づき、「一次治療としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。」との記載を削除しました。

海外臨床試験（EMR62202-013、NCIC CTG CO.17、EMR62202-025/CA225-006）のKRAS遺伝子変異の有無によって層別した成績に基づき、患者選択にあたってのKRAS遺伝子検査に関する記載を追記しました。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 > の項

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ける生存期間を主要評価項目として検討した海外臨床試験（EMR62202-025/CA225-006）において、本剤と併用抗がん剤使用における本剤による生存期間の延長が確認されなかったため、その点を明記するために記載を整備しました。

● 【使用上の注意】「3. 副作用」 副作用の概要 < 海外臨床試験 > の項

海外臨床試験（EMR62202-013）において発現した主な副作用及び対照群と比較して発現頻度が高かった有害事象を追記しました。

● 【使用上の注意】「3. 副作用」(1) 重大な副作用 の項 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

海外臨床試験（EMR62202-013）において報告のあった心不全、下痢について国内においても同様な報告があったため、「重大な副作用」の項に追記して注意喚起することに致しました。

また、これらの副作用の発現頻度につきましては、国内市販後で認められたものがあることから頻度不明と致しました。次頁に「心不全」「下痢」の症例概要を紹介します。

● 【使用上の注意】「3. 副作用」(2) その他の副作用 の項

海外臨床試験（EMR62202-013）において対照群と比較して発現頻度の高かった心筋梗塞、深部静脈血栓症、手足症候群については、海外臨床試験成績に基づき「その他の副作用」の項に追記して注意喚起することに致しました。

4. 「使用上の注意」以外の改訂理由

使用期限

有効期間延長の一部変更承認申請が承認されたことに伴い、使用期限を3年に延長しました。

【臨床成績】

一次治療とKRAS遺伝子変異の有無に関する臨床成績として海外臨床試験成績（EMR62202-013）を追記しました。また、「効能効果に関連する使用上の注意」に「本剤の使用に際してはKRAS遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。」と追記したことに伴い、海外臨床試験成績（EMR62202-013、NCIC CTG CO.17、EMR62202-025/CA225-006）においてKRAS遺伝子変異の有無によって層別した成績が得られたため、追記しました。

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1) ～10) 社内資料：タイトル名を追記し、社内資料2件を削除し記載整備しました。

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に改訂指示内容、最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されています。併せてご利用ください。

お問合せ先

メルクセローノ株式会社 メディカル・インフォメーション
〒141-0021 東京都品川区上大崎2-13-17 目黒東急ビル
☎0120-870-088

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1
☎0120-093-507

ERB-01

2010年3月

症例の概要

【心不全】国内症例

患者		1日投与量 投与期間	副作用		備考
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 70代	結腸癌 (肺転移) (腹膜転移) (糖尿病) (高血圧) (弁膜症) (不整脈)	670mg 1日間	投与開始日 投与7日後 投与11日後 (発現日) 22時頃 投与12日後 13時	<p>心不全</p> <p>本剤(670mg)、塩酸イリノテカン(250mg)投与。</p> <p>腸閉塞(Grade3)を発現。</p> <p>昼頃より呼吸困難を発現(心不全に起因すると考える)。肺炎(Grade1)を発現。</p> <p>呼吸困難が増悪。レントゲンにて心陰影の拡大、エコーにて壁運動の低下を認める。利尿剤投与するが反応なく、カテコラミンを開始。</p> <p>呼吸困難からショック症状を来し、エピネフリンを投与。塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ノルアドレナリン投与にも反応なく、Volume負荷も血圧低下傾向。</p> <p>死亡。</p>	試験からの報告

臨床検査値

	投与開始日	投与2日後	投与7日後	投与9日後	投与10日後	投与11日後	投与12日後
WBC	106.8	154.6	5.4	7.2		10.9	30.8
PLT	21	18.6	10.1	9.6		7.3	6.6
Hb	11.7	10.0	8.2	6.9		7.1	6.2
Ht	35.4	30.6	24.5	20.5		21.8	19.0
T-Bil	1.4	1.8	3.5	2.8		3.3	3.3
D-Bil	0.4	0.7	2.0	1.3		2.4	2.7
AST	34	43	25	12		12	35
ALT	24	29	21	13		13	14
LDH	468	428	321	229		222	269
BUN	16.4	26.7	22.9	26.3	40.3	58.7	81.1
CRE	0.81	0.89	0.93	0.93	1.08	1.33	3.03
Na	138	135	132	131		135	139
K	4.4	4.3	4.2	4.3	4.0	3.7	4.0
Cl	106	103	99	100		98	98
CPK		83				35	
BS					90		
CKMB							39
CKMB/CPK							30
Troponin T							1.34

投与11日後(発現日) 22:08 動脈血ガス測定結果

pH (7.455)、PCO2 (44.6)、PO2 (47.9)、HCO3act (30.7)、BE (vt) 6.2、SO2 (79.8)、BP (75/4)、tHb (7.1)、tCO2 (32.0)、Hct (21)、Na+ (134.5)、K+ (3.39)、Ca++ (1.19)、AnGap (7.2)、Cl- (100)、O2Hb (78.8)、COHb (1.0)、MetHb (0.3)、HHb (19.9)

併用薬：塩酸イリノテカン、塩酸ジフェンヒドラミン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フィルグラスチム(遺伝子組換え)、塩酸グラニセトロン

前治療：UFT/LV(投与開始約4年前～約3年4ヶ月前)、IFL(約3年前～約2年7ヶ月前)、TS1(約2年5ヶ月前～約1年9ヶ月前)、FOLFOX(約1年7ヶ月前～約1年前)、ベバシズマブ(約10ヶ月前～約4ヶ月前)、前方切除術(約4年1ヶ月前)、ハルトマン手術(約1年8ヶ月前)

症例の概要

【下痢】国内症例

患者		1日投与量 投与期間	副作用		備考															
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																	
男 50代	結腸癌 (肝転移) (高血圧)	575mg 1回/週 1日間 360mg 1回/週 32日間	<p style="text-align: center;">下痢</p> <p>投与開始日 本剤 (575mg/週)、塩酸イリノテカン (216mg/週) の投与開始。 腹部膨満感あり。排ガス(-)、吐気 中程度、嘔吐(+) 食事摂取出来ず。 水様便頻回あり、体重2kg減少。 下痢、嘔吐 (Grade3) を発現し、補 液にて処置。本剤及び塩酸イリノテ カンの投与は延期。 投与35日後 外来受診し緊急入院。 下痢・嘔吐による脱水のための腎機 能低下 (Grade3) と考えられた。補 液1500~2000ml投与し、セファゾリ ンナトリウム1g 投与開始する。 投与36日後 下痢、嘔吐回復。補液1500~2000ml 投与し、セファゾリンナトリウム2g 継続。排尿あり。食事少量摂取可能 になる。 投与37日後 補液1000ml投与。補液により腎機能 低下改善。 投与38日後 補液1000ml投与。食欲回復し体重も 元に戻る。 投与40日後 腎機能回復。退院となる。</p>		試験から の報告															
臨床検査値																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与開始日</th> <th>投与 35 日後</th> <th>投与 37 日後</th> <th>投与 40 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BUN (mg/dl)</td> <td>8</td> <td>43</td> <td>55</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Cre (mg/dl)</td> <td>0.62</td> <td>3.66</td> <td>1.85</td> <td>0.78</td> </tr> </tbody> </table>							投与開始日	投与 35 日後	投与 37 日後	投与 40 日後	BUN (mg/dl)	8	43	55	7	Cre (mg/dl)	0.62	3.66	1.85	0.78
	投与開始日	投与 35 日後	投与 37 日後	投与 40 日後																
BUN (mg/dl)	8	43	55	7																
Cre (mg/dl)	0.62	3.66	1.85	0.78																
併用薬：塩酸イリノテカン、マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、塩酸グラニセトロン、ベシル酸アムロジピン																				
前治療：FOLFOX（投与開始約2年3ヶ月前～約1年9ヶ月前）、FOLFIRI（約1年9ヶ月前～約1年前）、ベバシズマブ（約1年6ヶ月前～7日前）、横行結腸切除術（約2年4ヶ月前）																				