

※2011年9月改訂（第3版）  
 ※2010年3月改訂

日本標準商品分類番号 874291

貯法：凍結を避け、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。）

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

※生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品<sup>※1)</sup>

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR<sup>注2)</sup> モノクローナル抗体

**アービタックス<sup>®</sup>注射液100mg**

**ERBITUX<sup>®</sup> Injection**

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

本剤は、米国産のウシ血清由来成分（リボたん白質）を含む生産地を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

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）

### 【警告】

- 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。
- 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（「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

### 【組成・性状】

#### 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） <sup>※3)</sup>	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たん白質）を使用している。

#### 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】

EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

##### ※＜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の本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 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）。
- 「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/m<sup>2</sup>（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m<sup>2</sup>（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・用量に関連する使用上の注意＞

- 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) 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) 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。
- (4) 重度 (Grade 3以上<sup>注4)</sup>) 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<sup>注4)</sup>) 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。
- (5) 重度 (Grade 3以上<sup>注4)</sup>) 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 <sup>注4)</sup> 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 <sup>注4)</sup> 以下に回復 回復せず	250mg/m <sup>2</sup> で 投与継続 投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2 <sup>注4)</sup> 以下に回復 回復せず	200mg/m <sup>2</sup> で 投与継続 投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade 2 <sup>注4)</sup> 以下に回復 回復せず	150mg/m <sup>2</sup> で 投与継続 投与中止
4回目の発現時	投与中止		

注4) Grade は NCI-CTC に準じる。

- (6) 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)

- (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 (「重大な副作用」の項参照)。]
- (2) 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

- (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。 **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)。
- (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 (「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)。
- (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。
- (4) 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。
- (5) 本剤は、培養工程においてウシ血清由来のリポたん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) 回避のための欧州連合 (EU) 基準に適合している。ただし、本剤にはリポたん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)。

##### <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<sup>注5)</sup>。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。

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)。

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)<sup>注6)</sup> 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<sup>注7)</sup>。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **重度の infusion reaction (5%未満)**: 重度の **infusion reaction** として、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（10～15%）**：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%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（頻度不明<sup>※8</sup>）**：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（頻度不明<sup>※8</sup>）**：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。

## (2) その他の副作用

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。

### ＜国内外の臨床試験で認められた副作用＞

種類	頻度	10%以上	10%未満
全身症状		疲労、無力症、発熱、体重減少、倦怠感、悪寒	疼痛、浮腫、PO <sub>2</sub> 低下、粘膜の炎症
消化器		食欲不振、下痢、口内炎、悪心、嘔吐、便秘、腹痛	消化不良、歯槽出血、吐血
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
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
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	血中ビリルビン増加、Al-P 上昇
精神・神経系		頭痛	神経障害：知覚性、不眠症
呼吸器		鼻出血	呼吸困難、喀血、咳嗽、肺塞栓症
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、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
眼 <sup>※9</sup>		結膜炎	眼瞼炎、角膜炎
その他		尿蛋白	C-反応性蛋白増加、尿中ウロビリリン陽性、感染、過敏症、肺炎、尿中血陽性、血尿、卵巣嚢胞破裂

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。

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180mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシルを400mg/m<sup>2</sup>

（急速静脈内投与法）、2400mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>又はホリナートカルシウム400mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与する。

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。

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。

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。

## 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ため、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。〔サルノの胚・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<sub>1</sub>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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釈してあるいは希釈せずに投与する。

- 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) **投与时**：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）<sup>1)</sup>

固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m<sup>2</sup>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<sub>max</sub>）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<sub>max</sub>又はAUCとの間に線形性が認められた。消失相半減期（t<sub>1/2</sub>）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/m<sup>2</sup>で、100～250mg/m<sup>2</sup>の用量範囲でCL

**【臨床成績】**

**1. 国内臨床試験成績<sup>4)</sup>**

国内で実施された、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）<sup>注10)</sup>との併用第Ⅱ相試験の成績は次のとおりである。

対 象	奏効率 (95%信頼区間)
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（39例）	30.8% (17.0, 47.6)

注10) 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  
毎週投与方法：イリノテカン塩酸塩水和物100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与し、その後3週間休薬  
2週間間隔投与方法：イリノテカン塩酸塩水和物150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で3回投与し、その後3週間休薬

**※ 2. 海外臨床試験成績**

**1) 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]

○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）との併用で実施された試験（EMR62202-013）<sup>5)</sup>

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<sup>注6)</sup>及びFOLFIRI<sup>注6)</sup>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<sup>注11)</sup>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：540例）。

対 象	全症例 (1198例)		KRAS 野生型 (348例)		KRAS 変異型 (192例)	
	本剤及び FOLFIRI 併用(599例)	FOLFIRI (599例)	本剤及び FOLFIRI 併用(172例)	FOLFIRI (176例)	本剤及び FOLFIRI 併用(105例)	FOLFIRI (87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 (8.7, 14.6)	8.7ヵ月 (7.4, 9.9)	7.6ヵ月 (6.7, 9.4)	8.1ヵ月 (7.5, 9.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.851 (0.726, 0.998)		0.684 (0.501, 0.934)		1.069 (0.710, 1.610)	
P 値	0.0479		0.0167		0.7496	
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)	24.9ヵ月 (22.2, 27.8)	21.0ヵ月 (19.2, 25.7)	17.5ヵ月 (15.6, 20.2)	17.7ヵ月 (14.4, 20.6)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.931 (0.812, 1.067)		0.844 (0.644, 1.105)		1.031 (0.741, 1.436)	
P 値	0.3050		0.2169		0.8542	

注11) KRAS 遺伝子コドン12及び13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）<sup>6)</sup>

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<sup>注11)</sup>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）。

値は投与量とともに減少し、250mg/m<sup>2</sup>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<sub>s</sub>）と投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

固形癌患者を対象とし、400mg/m<sup>2</sup>の初回投与に続き、7日後から250mg/m<sup>2</sup>の週1回反復投与を行い、また、250、400及び500mg/m<sup>2</sup>の初回投与に続き、14日後から250mg/m<sup>2</sup>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<sub>min</sub>）は83～114μg/mLの範囲であった。

（注：本剤の承認は、EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に、初回400mg/m<sup>2</sup>、2回目以降250mg/m<sup>2</sup>である。）

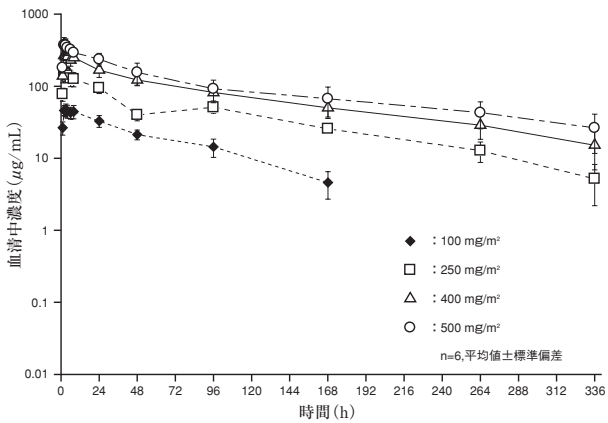


図1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m<sup>2</sup>で点滴静注した時の血漿中濃度推移

表1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m<sup>2</sup>で点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg/m <sup>2</sup> (n=6)	250mg/m <sup>2</sup> (n=6)	400mg/m <sup>2</sup> (n=6)	500mg/m <sup>2</sup> (n=6)	400/250 mg/m <sup>2</sup> <sup>c</sup> (n=6)
C <sub>max</sub> (μg/mL) <sup>a</sup>	49 (8.5)	157 (31.9)	287.2 (37.9)	396.7 (83.6)	297.8 (30.5)
AUC(INF) (μg・h/mL) <sup>a</sup>	3469 (583)	12132 (2300)	25823 (6525)	34817 (11498)	29213 (6431)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>a</sup>	53.9 (16.8)	74.3 (12.3)	101 (31)	111.4 (19.2)	106 (23.7)
T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	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 <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	0.029 (0.005)	0.021 (0.004)	0.016 (0.005)	0.017 (0.009)	0.014 (0.003)
MRT(h) <sup>a</sup>	77.7 (24.9)	115.5 (14.9)	136.1 (33.2)	147.3 (36.6)	148.9 (32.6)
V <sub>s</sub> (L/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	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/m<sup>2</sup>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）<sup>2)</sup>**

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2.3m<sup>2</sup>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）<sup>3)</sup>**

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。

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)<sup>7)</sup>

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<sup>注12)</sup>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12) 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・用量については、注13) 参照): 350mg/m<sup>2</sup>を3週間間隔で投与、180mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与、又は125mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回投与し、その後3週間休薬

注13) 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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。

○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)<sup>8)</sup>

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<sup>注14)</sup>及びイリノテカン塩酸塩水和物単独<sup>注14)</sup>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<sup>注11)</sup>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14) イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量 (国内の承認用法・用量については、注13) 参照): 350mg/m<sup>2</sup> (3週間間隔)

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

セツキシマブはヒト IgG<sub>1</sub> 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<sup>9)</sup>。

### 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<sup>10), 11), 12)</sup>。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 GEO 等) を用いた *in vivo* モデルにおいても確認されている。

## 【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 IgG<sub>1</sub> 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 (C<sub>1025</sub>H<sub>1595</sub>N<sub>281</sub>O<sub>338</sub>S<sub>5</sub>; 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 (C<sub>2208</sub>H<sub>3400</sub>N<sub>582</sub>O<sub>674</sub>S<sub>15</sub>; 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) 社内資料: 国内第Ⅰ相臨床試験 (薬物動態)
- 2) 社内資料: 海外母集団薬物動態解析
- 3) 社内資料: イリノテカン塩酸塩水和物との相互作用
- 4) 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)
- 5) 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・直腸癌患者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水和物との併用)
- 6) 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・直腸癌患者を対象とした単独投与)

- 7) 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・直腸癌患者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）
- 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ある結腸・直腸癌患者を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用）
- 9) 社内資料：作用機序
- 10) 社内資料：抗腫瘍作用
- 11) Ciardiello F et al: J Nat Cancer Inst, 90, 1087, 1998.
- 12) Morelli MP et al: J Cell Physiol, 208, 344, 2006.

#### 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。

メルクセローノ株式会社

メディカル・インフォメーション

（住所）東京都品川区上大崎2-13-17 目黒東急ビル

（TEL）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

（住所）東京都新宿区西新宿6-5-1

（TEL）0120-093-507

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