

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成（一部 2018 に準拠）

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
ERBITUX[®] Injection 100mg

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	アービタックス注射液 100mg：1バイアル（20mL）中 セツキシマブ（遺伝子組換え）として 100mg 含有
一般名	和名：セツキシマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Cetuximab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年7月16日 薬価基準収載年月日：2008年9月12日 発売年月日：2008年9月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオフーマ株式会社
医療情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	
問い合わせ窓口	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 Tel 0120-870-088 受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html

アービタックスおよび ERBITUX はイムクロン エルエルシーの商標です。

本 IF は 2021 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載

するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I : 概要に関する項目	1	(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、 比重、安定な pH 域等	7
1. 開発の経緯	1	(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び 種類	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	3		
II : 名称に関する項目	5	2. 製剤の組成	7
1. 販売名	5	(1) 有効成分（活性成分）の含量	7
(1) 和名	5	(2) 添加物	7
(2) 洋名	5	(3) 電解質の濃度	7
(3) 名称の由来	5	(4) 添付溶解液の組成及び容量	7
2. 一般名	5	(5) その他	7
(1) 和名（命名法）	5	3. 注射剤の調製法	8
(2) 洋名（命名法）	5	4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
(3) ステム	5	5. 製剤の各種条件下における安定性	8
3. 構造式又は示性式	5	6. 溶解後の安定性	8
4. 分子式及び分子量	5	7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
5. 化学名（命名法）	5	8. 生物学的試験法	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
7. CAS登録番号	5	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
III : 有効成分に関する項目	6	11. 力 価	9
1. 物理化学的性質	6	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
(1) 外観・性状	6	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
(2) 溶解性	6	14. その他	9
(3) 吸湿性	6		
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	6	V : 治療に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数	6	1. 効能又は効果	10
(6) 分配係数	6	2. 用法及び用量	11
(7) その他の主な示性値	6	3. 臨床成績	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	(1) 臨床データパッケージ	14
3. 有効成分の確認試験法	6	(2) 臨床効果	17
4. 有効成分の定量法	6	(3) 臨床薬理試験	26
IV : 製剤に関する項目	7	(4) 探索的試験	27
1. 剤 形	7	(5) 検証的試験	32
(1) 剤形の区別、外観及び性状.....	7	(6) 治療的使用	42

VI：薬効薬理に関する項目..... 43

- 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.. 43
- 2. 薬理作用 43
 - (1) 作用部位・作用機序 43
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 46
 - (3) 作用発現時間・持続時間 48

VII：薬物動態に関する項目..... 49

- 1. 血中濃度の推移・測定法 49
 - (1) 治療上有効な血中濃度 49
 - (2) 最高血中濃度到達時間 49
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度..... 49
 - (4) 中毒域 50
 - (5) 食事・併用薬の影響 50
 - (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因..... 50
- 2. 薬物速度論的パラメータ 51
 - (1) 解析方法 51
 - (2) 吸収速度定数 51
 - (3) バイオアベイラビリティ 51
 - (4) 消失速度定数 51
 - (5) クリアランス 51
 - (6) 分布容積 51
 - (7) 血漿蛋白結合率 51
- 3. 吸 収 51
- 4. 分 布 51
 - (1) 血液－脳関門通過性 51
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 51
 - (3) 乳汁への移行性 52
 - (4) 髄液への移行性 52
 - (5) その他の組織への移行性 52
- 5. 代 謝 52
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 52
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 52
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合... 52
 - (4) 代謝物の活性の有無及び比率..... 52
 - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.... 52

- 6. 排泄 52
 - (1) 排泄部位及び経路 52
 - (2) 排泄率 52
 - (3) 排泄速度 52
- 7. トランスポーターに関する情報 53
- 8. 透析等による除去率 53

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 54
- 1. 警告内容とその理由 54
- 2. 禁忌内容とその理由 54
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 . 55
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 . 55
- 5. 重要な基本的注意とその理由 55
- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ... 57
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者 57
 - (2) 腎機能障害患者 58
 - (3) 肝機能障害患者 58
 - (4) 生殖能を有する者 58
 - (5) 妊婦 58
 - (6) 授乳婦 59
 - (7) 小児等 59
 - (8) 高齢者 59
- 7. 相互作用 60
 - (1) 併用禁忌とその理由 60
 - (2) 併用注意とその理由 60
- 8. 副作用 62
 - (1) 重大な副作用と初期症状 62
 - (2) その他の副作用 72
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 84
- 10. 過量投与 84
- 11. 適用上の注意 84
- 12. その他の注意 84
 - (1) 臨床使用に基づく情報 84
 - (2) 非臨床試験に基づく情報 84

IX : 非臨床試験に関する項目	85	XI : 文 献	90
1. 薬理試験	85	1. 引用文献	90
(1) 薬効薬理試験 (「VI : 薬効薬理に関する項目」参照)	85	2. その他の参考文献	91
(2) 副次的薬理試験	85	XII : 参考資料	92
(3) 安全性薬理試験	85	1. 主な外国での発売状況	92
(4) その他の薬理試験	85	2. 海外における臨床支援情報	93
2. 毒性試験	85	XIII : 備 考	96
(1) 単回投与毒性試験	85	1. その他の関連資料	96
(2) 反復投与毒性試験	85		
(3) 生殖発生毒性試験	86		
(4) その他の特殊毒性	86		
X : 管理的事項に関する項目	87		
1. 規制区分	87		
2. 有効期間又は使用期限	87		
3. 貯法・保存条件	87		
4. 薬剤取扱い上の注意点	87		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について..	87		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) ..	87		
(3) 調剤時の留意点について	87		
5. 承認条件等	87		
6. 包 装	87		
7. 容器の材質	87		
8. 同一成分・同効薬	88		
9. 国際誕生年月日	88		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	88		
11. 薬価基準収載年月日	88		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	88		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	89		
14. 再審査期間	89		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	89		
16. 各種コード	89		
17. 保険給付上の注意	89		

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アービタックス®注射液 100mg（一般名セツキシマブ（遺伝子組換え）：以下、アービタックス）は、世界初の「ヒト上皮細胞増殖因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor：EGFR）を標的とする免疫グロブリン G₁（IgG₁）サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体」である。

EGFR は上皮細胞などに発現が認められる膜貫通型の受容体であり、リガンドとの結合により EGFR チロシンキナーゼが活性化され、細胞内シグナル伝達を介して細胞増殖、分化などに関与する。正常組織以外にも、結腸・直腸癌をはじめ多くの固形癌で発現が確認されており、その発現は予後不良、生存率の低下または転移率の上昇と関連することが知られている。

アービタックスは、米国 California 大学で開発された、ヒト EGFR と結合するモノクローナル抗体をもとに、遺伝子工学技術によってヒト/マウスキメラ化し創製された薬剤である。*In vitro* 試験においてヒト EGFR に高い親和性で結合し細胞増殖を抑制すること、また担癌動物を用いた *in vivo* 試験においても腫瘍の増殖及び転移を阻害し、薬理学的に有効であることが示された。

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 陽性の転移性結腸・直腸癌患者に対する第Ⅱ相試験、さらに、イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、フッ化ピリミジン系薬剤とオキサリプラチンによる一次治療が無効となった、EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験において、アービタックスとイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与によって奏効率や無増悪生存期間における有意な改善が確認された。

ま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が無効あるいは適応とならない EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験では、Best Supportive Care 群に比べアービタックスを使用した群では有意に生存期間、無増悪生存期間を延長する結果が得られた。

これらの臨床試験の結果から、アービタックスの有用性が認められ、結腸・直腸癌に対し 92 カ国で承認されている（2012 年 9 月時点）。

本邦においては、これらの試験結果及び国内第Ⅱ相試験結果をもとに、2008 年 7 月に「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対する治療薬として承認された。

その後、海外で実施された、化学療法の前治療歴のない EGFR 陽性、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する臨床試験において、FOLFIRI にアービタックスを併用することで、奏効率は有意に改善、及び無増悪生存期間は有意に延長することが明らかとなった。また本試験では、*KRAS* 遺伝子野生型の群でその臨床効果は顕著であることが示され、既報の臨床試験においても同様の結果が認められた。これらの結果を受け、*KRAS* 遺伝子野生型への一次治療として、欧州では 2008 年 7 月より、米国では FOLFIRI との併用療法において 2012 年 7 月に適応が追加され、本邦においても、2010 年 3 月に添付文書が改訂され、一次治療への投与が可能となった。

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯 (つづき)

その後、上記 FOLFIRI との併用試験における *RAS* 遺伝子変異の有無による層別解析の結果から、2015 年 4 月、添付文書の〈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 *RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 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」と追記された。

国内外ガイドラインの記載やエビデンスの蓄積に加えて、化学療法前の前治療歴のない *RAS* 遺伝子野生型の切除不能な大腸癌を対象に FOLFOX4 とセツキシマブを併用した TAILOR 試験の成績が得られたことから、本剤の効果は EGFR 発現の有無に影響されないこと、また *RAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤投与の有効性、安全性については、医学薬学上公知であると判断され、2019 年 9 月に効能又は効果から「EGFR 陽性」の文言を削除し、「*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」へ変更することが承認された。同時に、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉及び〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の改訂を行った。

一方、頭頸部癌に関しては局所進行頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外第Ⅲ相試験において、放射線療法にアービタックスを併用することで、全生存期間や局所病勢コントロール期間等の有意な延長が確認された。さらに、再発・転移頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外第Ⅲ相試験において、白金製剤を含む化学療法にアービタックスを併用することで、全生存期間、無増悪生存期間の有意な延長が認められた。これらの臨床試験の結果から、局所進行頭頸部扁平上皮癌患者に対して、2006 年 2 月に米国、同年 3 月に欧州で放射線療法との併用療法で承認された。再発・転移頭頸部扁平上皮癌の適応に関しては、2008 年 11 月に欧州、2011 年 11 月に米国で、白金製剤を含む化学療法との併用療法で承認された。2012 年 9 月時点で、頭頸部癌に対し 89 ヶ国で承認を取得している。本邦においては、2012 年 12 月に「頭頸部癌」に対する治療薬として承認された。

なお、効能又は効果「EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の承認後、承認条件に基づき、製造販売後調査（全例調査）を実施し、再審査期間終了後、再審査申請を行った。その結果、2018 年 3 月 29 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

I : 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. アービタックスは、世界初の「EGFR*を標的とする IgG₁ サブクラスのヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体」である。
アービタックスはヒト EGFR に対して高い親和性で結合し、多様な EGFR 陽性癌細胞株に対して濃度依存的な *in vitro* での増殖阻害作用を示す。また、マウスを用いた *in vivo* の試験系において EGFR 陽性癌細胞株（ヒト結腸癌 GEO 等）に対する増殖阻害作用が確認されている。
*EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (上皮細胞増殖因子受容体)
(「VI-2- (1) 作用部位・作用機序及び (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
2. アービタックスは、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、化学療法との併用投与および単独投与での有用性が期待される。
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、オキサリプラチンおよびフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法に不応もしくは耐容不能となった、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物を併用投与した際の奏効率 (CR+PR) は 30.8%、病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は 64.1% であった (国内第 II 相試験)。(「V-3- (4) 探索的試験」の項【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】<国内第 II 相試験> EMR62202-049/CA225-259 参照)
3. アービタックスは、EGFR 発現状況を問わず *RAS* 遺伝子野生型の mCRC 患者を対象として実施された EMR62202-057 試験 (TAILOR 試験) において、本剤+FOLFOX-4 群における、EGFR 検出可能患者と検出不能患者で無増悪生存期間 (PFS) の中央値に差はみられなかった (それぞれ 9.3 ヶ月、9.2 ヶ月)。(「V-3- (2) 臨床効果」の項 2. 海外臨床試験成績 (3) 結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 III 相試験 (無作為化比較試験) ○ 5-FU・ホリナートカルシウム・オキサリプラチン療法 (FOLFOX) との併用で実施された試験 (EMR62202-057) 参照)
4. アービタックスは、局所進行頭頸部癌 (LA-SCCHN) に対する放射線療法との併用投与、及び再発・転移頭頸部癌 (R/M-SCCHN) に対する化学療法との併用投与における有用性が期待される。
初発の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者において、本剤と放射線療法併用投与した際の奏効率 (CR+PR) は 81.8%、治療完遂率は 100.0% であった (国内第 II 相試験)。(「V-3- (4) 探索的試験」の項【頭頸部癌】<国内第 II 相試験> EMR62241-053 参照)
また、海外試験では放射線療法単独に対する本剤併用の有用性が示された。(「V-3- (5) -2) 比較試験」の項【頭頸部癌】<海外第 III 相試験> CP02-9815/EMR62202-006 参照)
化学療法未治療の再発・転移頭頸部扁平上皮癌患者において、本剤とプラチナ製剤を含む化学療法を併用した際の奏効率 (CR+PR) は 36.4%、病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は 87.9% であった (国内第 II 相試験)。(「V-3- (4) 探索的試験」の項【頭頸部癌】<国内第 II 相試験> EMR62241-056 参照)
また、海外試験では、プラチナ製剤を含む化学療法に対する本剤併用の有用性が示された。(「V-3- (5) -2) 比較試験」の項【頭頸部癌】<海外第 III 相試験> EMR62202-002 参照)

I : 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性 (つづき)

5. 国内の結腸・直腸癌を対象とした使用成績調査 (全例調査) において 2,006 例中 1,797 例 (89.6%) の副作用が認められ、主なものは、ざ瘡 (54.4%)、皮膚乾燥 (21.0%)、発疹 (20.2%)、爪囲炎 (16.9%)、下痢 (15.1%)、そう痒症 (10.0%) であった。(2011年2月集計時)
(「VIII-8- (2) その他の副作用」の項 <解説> 参照)

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による国内第II相試験 (22 例) での主な副作用は、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 (承認時)。(「VIII-8-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項 頭頸部癌 (1) 承認時の副作用発現状況 (国内第II相試験: EMR62241-053) 参照)

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国内第II相臨床試験 (33 例) での主な副作用は、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 (承認時)。(「VIII-8-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項 頭頸部癌 (2) 承認時の副作用発現状況 (国内第II相試験: EMR62241-056) 参照)

6. 重大な副作用として、重度の infusion reaction (0.8%)、重度の皮膚症状 (18.8%)、間質性肺疾患 (0.2%)、心不全 (頻度不明)、低マグネシウム血症 (8.2%)、重度の下痢 (2.2%)、血栓塞栓症 (1.2%)、感染症 (4.4%) が報告されている (「VIII-8- (1) 重大な副作用と初期症状」の項 重大な副作用 参照)

また、電解質異常、眼障害 (角膜炎等) についても十分な注意が必要である。(「VIII-8-◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項 RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌承認後の副作用発現状況 (使用成績調査) 参照)

II : 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アービタックス®注射液 100mg
(2) 洋名	ERBITUX® Injection 100mg
(3) 名称の由来	本剤の有効成分であるセツキシマブ (Cetuximab) が受容体チロシンキナーゼ中の <u>ErbB</u> ファミリーである EGFR (ErbB1) を標的とする抗体であることに由来する。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	セツキシマブ (遺伝子組換え) (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Cetuximab (Genetical Recombination) (JAN) 、Cetuximab (INN)
(3) ステム	ヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体 : -ximab
3. 構造式又は示性式	セツキシマブは 449 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子と、214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子の計 4 分子のポリペプチド鎖からなる糖たん白質
4. 分子式及び分子量	
(1) 分子式	軽鎖 (C ₁₀₂₅ H ₁₅₉₅ N ₂₈₁ O ₃₃₈ S ₅ ; 分子量 : 23, 422. 64) 重鎖 (C ₂₂₀₈ H ₃₄₀₀ N ₅₈₂ O ₆₇₄ S ₁₅ ; 分子量 : 49, 363. 09)
(2) 分子量	約 151, 800
5. 化学名 (命名法)	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 ₁ 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 ₁₀₂₅ H ₁₅₉₅ N ₂₈₁ O ₃₃₈ S ₅ ; 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 ₂₂₀₈ H ₃₄₀₀ N ₅₈₂ O ₆₇₄ S ₁₅ ; 分子量 : 49, 363. 09) からなる重鎖 2 分子からなる糖たん白質
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号 : C225、IMC-C225
7. CAS 登録番号	205923-56-4

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
- (2) 溶解性 該当しない
- (3) 吸湿性 該当しない
- (4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当しない
- (6) 分配係数 該当しない
- (7) その他の主な示性値 pH5.3～5.7

2. 有効成分の各種条件下 における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	12 ヶ月	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、pH、浸透圧、純度試験、受容体結合活性、生物活性、定量等

3. 有効成分の確認試験法

イオン交換クロマトグラフィーによる

4. 有効成分の定量法

たん白質定量法（紫外吸収度測定法）による

IV：製剤に関する項目

1. 剤形																			
(1) 剤形の区別、外観及び性状	区別：注射液	性状：無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液																	
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	pH：5.3～5.7	浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）																	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	なし																		
2. 製剤の組成																			
(1) 有効成分（活性成分）の含量	下表参照																		
(2) 添加物	下表参照																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>成分</th> <th>1 バイアル (20mL) 中の分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効成分</td> <td>セツキシマブ (遺伝子組換え) ^{注)}</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">添加剤</td> <td>塩化ナトリウム</td> <td>116.88 mg</td> </tr> <tr> <td>グリシン</td> <td>150.14 mg</td> </tr> <tr> <td>ポリソルベート 80</td> <td>2.00 mg</td> </tr> <tr> <td>クエン酸水和物</td> <td>42.02 mg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">その他、添加剤として pH 調節剤を含有する。</td> </tr> </tbody> </table>			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)}	100 mg	添加剤	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、添加剤として pH 調節剤を含有する。	
	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)}	100 mg																	
添加剤	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、添加剤として pH 調節剤を含有する。																		
	<p>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。 [8.4 参照]</p>																		
(3) 電解質の濃度	該当資料なし																		
(4) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない																		
(5) その他	該当しない																		

IV：製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。</p> <p>14.1.3 本剤は、振とうしないこと。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.2.2 開封後は速やかに使用すること。</p> <p>※ 「Ⅶ-11. 適用上の注意」の項参照</p>												
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない												
5. 製剤の各種条件下における安定性	<p>本剤は2～8℃で保存するとき、36ヵ月間安定であった。</p> <p><製剤の安定性></p> <table border="1" data-bbox="509 1016 1434 1216"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>2～8℃</td> <td>36ヵ月</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>25℃/60%RH</td> <td>24ヵ月</td> <td>18ヵ月時点で変化あり</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：性状、pH、浸透圧、純度試験、不溶性微粒子、無菌、受容体結合活性、生物活性、定量</p>	試験	保存条件	保存期間	結果	長期保存試験	2～8℃	36ヵ月	変化なし	加速試験	25℃/60%RH	24ヵ月	18ヵ月時点で変化あり
試験	保存条件	保存期間	結果										
長期保存試験	2～8℃	36ヵ月	変化なし										
加速試験	25℃/60%RH	24ヵ月	18ヵ月時点で変化あり										
6. 溶解後の安定性	<p>本剤を0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈し、25℃/60%RHで保存するとき、48時間安定であった。</p> <p><溶解後の安定性></p> <table border="1" data-bbox="509 1464 1434 1597"> <thead> <tr> <th>希釈率</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.83mg/mL、4mg/mL</td> <td>25℃/60%RH</td> <td>48時間</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験項目：性状、pH、純度試験、不溶性微粒子、受容体結合活性、定量</p>	希釈率	保存条件	保存期間	結果	0.83mg/mL、4mg/mL	25℃/60%RH	48時間	変化なし				
希釈率	保存条件	保存期間	結果										
0.83mg/mL、4mg/mL	25℃/60%RH	48時間	変化なし										
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	<p>該当資料なし</p> <p>他の薬剤との混注はしないこと。</p>												
8. 生物学的試験法	細胞増殖阻害試験による												
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	イオン交換クロマトグラフィーによる												

IV：製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法	たん白質定量法（紫外吸収度測定法）による
11. 力 価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	製剤製造工程に由来する夾雑物はない。原薬製造時に混入する可能性のある夾雑物は検出限界以下あるいは極めて低レベルであった。
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当資料なし
14. その他	該当しない

V : 治療に関する項目

1. 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

<解説>

結腸・直腸癌において、欧州及び日本を含む多くの国や地域で広く実践されている現在の診療実態、並びに世界の医学界の科学的知見から、*RAS* 遺伝子変異が本剤の効果の予測因子であることが公知となっている。

また、EGFR 発現状況を問わず *RAS* 遺伝子野生型の mCRC 患者を対象として実施された EMR62202-057 試験 (TAILOR 試験)^{1)、2)}、*RAS* 遺伝子変異及び EGFR 発現状況を問わず mCRC 患者を対象とした EMR62202-612 試験 (CECOG/CORE1.2.001 試験)、*RAS* 遺伝子変異状況を問わず EGFR が検出可能であった mCRC 患者で実施された EMR62202-013 (CRYSTAL 試験)³⁾、*RAS* 遺伝子変異状況を問わず EGFR が検出可能であった mCRC 患者で実施された EMR62202-007 (BOND 試験)、*RAS* 遺伝子変異状況を問わず EGFR 検出不能であった mCRC 患者を対象とした CP02-0451 試験及び IMCLCP02-0141 試験 (CP02-0141 試験)、IMCLCP02-0144 試験 (CP02-0144 試験) 等の結果から、本剤の有効性が EGFR 発現の検出状況に依存しないことが示されている。

<効能又は効果に関連する注意>

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

- 5.1 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。
- 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。

<解説>

- 5.1 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。なお、海外では臨床試験が行われているが、承認時点では本剤を用いた術後補助化学療法の有効性・安全性は検証されていない。
- 5.2 本剤の適応患者については、添付文書の「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、適切に選択する。

V : 治療に関する項目

2. 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。

<用法及び用量に関連する注意>

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)})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)})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)})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。[8.5、11.1.2 参照]

用量調節の目安

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
初回発現時	投与延期	Grade 2 ^{注)}	A : 200mg/m ² で 投与継続
		以下に回復	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)}	A : 150mg/m ² で 投与継続
		以下に回復	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)}	A : 投与中止
		以下に回復	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) Grade は NCI-CTC 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]

V : 治療に関する項目

2. 用法及び用量 (つづき)

〈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]

〈解説〉

- 7.1 本剤投与による infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前には必ず抗ヒスタミン剤の前投薬を行う。ただし、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、本剤投与後は患者の状態を十分に観察する。また、抗ヒスタミン剤の投与に加えて、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reaction が軽減されるとの報告がある。
- 7.2 重度 (Grade3 以上) の infusion reaction の症状として、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックが認められ、心筋梗塞、心停止があらわれることがある。また、死亡に至る例も報告されている。重度 (Grade3 以上) の infusion reaction が発現した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて薬物治療 (エピネフリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張薬) 等の緊急処置を行う。症状が回復しても、再投与はしない。重度の infusion reaction は、通常本剤初回投与中、又は投与後 1 時間以内に発現するが、投与数時間後、あるいはその後の投与時に発現することもある。軽度～中等度 (Grade1-2) の infusion reaction が認められた場合には、投与速度を減速 (参考: 10mg/分以下→5mg/分以下) 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。しかし、投与速度の減速後も infusion reaction が再発している事例があることから、infusion reaction が認められた症例において減速して投与を再開する場合も、投与毎に慎重に観察する。投与速度を減速して再投与した後、再度 infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中止し、症状が回復しても、再投与はしないこと。
- 7.3 本剤は EGFR を標的とした薬剤であり、正常皮膚の EGFR も標的となると考えられるため、80%を超える患者で皮膚症状、主にざ瘡様皮疹、そう痒症、皮膚乾燥、落屑、多毛症及び爪の障害 (爪囲炎など) が認められることがある。皮膚症状の約 15%が重度となり、報告された中で 1 例のみに皮膚壊死の発現が認められた。本剤投与による重度の皮膚症状の発現後には、患者が (黄色ブドウ球菌などによる) 感染症にかかりやすくなり、膿瘍や敗血症などの合併症に至る場合もある。

V : 治療に関する項目

2. 用法及び用量 (つづき)

本剤による皮膚症状は、本剤投与後 3 週間以内の発現が認められることが多いとされている。また、投与中止や推奨される用量調節により改善されることも報告されている。皮膚症状が発現した場合、減量・休薬を含めた適切な対応を行うとともに、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導する。また、皮膚症状の悪化や合併症を予防するため、本剤投与後は患者を注意深く観察し、重度 (Grade3 以上) の皮膚症状が発現した場合は、症状が Grade2 以下に改善するまで本剤の投与を延期し、Grade2 以下に回復した場合は、用量調節の目安に従って減量する。皮膚症状を理由に減量して投与を再開した場合でも、重度の皮膚症状が再度発現している症例も認められているので、本剤投与継続の必要性を検討し、投与再開時にも患者を注意深く観察する。

- 7.4 投与速度は、10mg/分以下に設定し、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。
- 7.5 「V-3. 臨床成績」の項を熟知した上で治療レジメンの選択を行うこと。海外の臨床試験において、イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、フッ化ピリミジン系薬剤及びオキサリプラチンを含む化学療法に無効となった転移性結腸・直腸癌患者を対象とした本剤・イリノテカン塩酸塩水和物との併用投与とイリノテカン塩酸塩水和物単独投与を比較する無作為化第Ⅲ相試験 (EMR62202-025/CA225-006) が実施された。⁴⁾ 本試験での副次評価項目である無増悪生存期間は、イリノテカン塩酸塩水和物に本剤を上乗せすることにより有意な延長が認められたが、主要評価項目である生存期間中央値は、本剤・イリノテカン塩酸塩水和物併用投与では、10.71 ヶ月であり、イリノテカン塩酸塩水和物単独投与の 9.99 ヶ月と比較して、統計学的に有意な差は認められず ($p = 0.712$)、本剤のイリノテカン塩酸塩水和物への上乗せによる延命効果は検証されていない。
- 7.6 本剤は、転移性結腸・直腸癌を対象とした放射線治療との併用療法による臨床試験は実施されておらず、本剤の放射線治療との併用療法による有効性及び安全性は確立していない。
- 7.7 LA-SCCHN に対する治療としては放射線治療との併用療法が、R/M-SCCHN に対する治療としては CTX との併用で用いられると考えられることから、頭頸部癌では、本剤と放射線療法の併用療法、又は本剤を含む化学療法は、「17. 臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。

V : 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

(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
 ・EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 該当しない (2008 年 7 月承認)

・*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 (2019 年 9 月承認)

該当しない (公知申請に基づき効能又は効果の追加が承認された)

公知申請の参考資料として海外臨床試験として提出されたもののうち、効能効果、用法用量に該当する弊社で行った臨床試験データを示す。

	試験番号	Phase	対象	試験デザイン	試験治療	データの 種類
海外	EMR62202-057 ¹⁾ 、 ²⁾ (TAILOR)	第Ⅲ相	<i>RAS</i> 遺伝子野生型 mCRC 患者	オープン、多施設共同、無作為化、2 群比較試験	FOLFOX-4 ±セツキシマブ	参考資料 (主要な有効性評価項目: PFS)
	EMR62202-612 (CECOG/CORE 1.2.001)	第Ⅱ相	mCRC 患者	オープン、多施設共同、無作為化試験	FOLFOX-6 +セツキシマブ FOLFILI +セツキシマブ	参考資料 (主要な有効性評価項目: 9 カ月時点の PFS)
	EMR62202-013 ³⁾ 、 ⁵⁾ 、 ⁶⁾ (CRYSTAL)	第Ⅲ相	EGFR 検出可能 mCRC 患者	オープン、多施設共同、無作為化試験	FOLFILI ±セツキシマブ	参考資料 (主要な有効性評価項目: PFS)
	EMR62202-007 (BOND)	第Ⅱ相	イリノテカン不応の EGFR 検出可能 mCRC 患者	オープン、多施設共同、無作為化試験	セツキシマブ±イリノテカン	参考資料 (主要な有効性評価項目: OCRR)
	IMCL CP02-0141	第Ⅱ相	イリノテカン不応のⅣ期 EGFR 検出可能 mCRC 患者	オープン、多施設共同、非対照相試験	セツキシマブ単独療法	参考資料 (主要な有効性評価項目: ORR)
	IMCL CP02-0144	第Ⅱ相	EGFR 検出可能 mCRC 患者	オープン、多施設共同、非無作為化試験	セツキシマブ単独療法	参考資料 (主要な有効性評価項目: ORR)
	IMCL CP02-0451	第Ⅱ相	EGFR 検出不能 mCRC 患者	多施設共同、単群試験	セツキシマブ単独療法	参考資料 (主要な有効性評価項目: BOR)

PFS : 無増悪生存期間、BOCRR : 最良確定奏効率、OCRR : 客観的確定奏効率、ORR : 奏効率
 BOR : 最良総合効果

V : 治療に関する項目

(1) 臨床データ
パッケージ
(つづき)

(2) 頭頸部癌

LA-SCCHN に対する放射線療法との併用療法 (評価資料)

	試験番号	Phase	対象	試験デザイン	試験治療	データの 種類
海外	EMR62202-006 ⁷⁾	第Ⅲ相	LA-SCCHN 患者	オープン、群間比較 (RT 対 RT+セツキシマブ)、層別無作為化	RT ± セツキシマブ	評価資料 (安全性、有効性、薬物動態)
国内	EMR62241-053 ⁸⁾	第Ⅱ相	LA-SCCHN 日本人患者	オープン、非対照	RT + セツキシマブ	評価資料 (安全性、有効性)

LA-SCCHN : 局所進行性の頭頸部扁平上皮癌、RT : 放射線療法

R/M-SCCHN に対する CTX との併用療法 (評価資料)

	試験番号	Phase	対象	試験デザイン	試験治療	データの 種類
海外	EMR62202-002 ⁹⁾	第Ⅲ相	未治療の R/M-SCCHN 患者	オープン、群間比較 (CTX 対セツキシマブ+CTX)、無作為化、層別化	白金製剤を含む CTX ± セツキシマブ	評価資料 (安全性、有効性)
国内	EMR62241-056 ¹⁰⁾	第Ⅱ相	未治療の R/M-SCCHN 日本人患者	オープン、非対照	白金製剤を含む CTX + セツキシマブ	評価資料 (安全性、有効性、薬物動態)

R/M-SCCHN : 再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌、CTX : 化学療法

V : 治療に関する項目

(1) 臨床データ
パッケージ
(つづき)

頭頸部癌を対象とした臨床試験 (参考資料)

試験番号	Phase	対象	試験デザイン	試験治療	データの種類
IMCL CP02-9607	第 I b / II a 相	未治療の治癒切除不能なステージ III、IV、又は再発 SCCHN 患者	オープン、用量漸増	RT + セツキシマブ	参考資料 (安全性、有効性、薬物動態)
EMR62 202-008	第 I / II 相	未治療の R/M-SCCHN 患者	オープン、非対照、無作為化	CDDP + 5-FU + セツキシマブ、又は CBDCA + 5-FU + セツキシマブ	参考資料 (安全性、有効性、薬物動態)
EMR62 202-016	第 II 相	第一次選択治療としての白金製剤を含む化学療法が無効となった R/M-SCCHN 患者	オープン、非対照	セツキシマブ単剤療法	参考資料 (安全性、薬物動態)
EMR62 202-001	第 II 相	第一次選択治療としての白金製剤を含む化学療法が無効となった R/M-SCCHN 患者	オープン、非対照	白金製剤を含む CTX + セツキシマブ	参考資料 (安全性、薬物動態)
IMCL CP02-9816	第 II 相	CDDP が無効となった R/M-SCCHN 患者	オープン、非対照	CDDP + セツキシマブ	参考資料 (安全性、薬物動態)
IMCL CP02-9608	第 I 相	R/M-SCCHN 患者	オープン、非対照	CDDP + セツキシマブ	参考資料 (安全性、薬物動態)
IMCL CP02-9813 CA225-315	第 II 相	新規 SCCHN 又は局所再発 SCCHN 患者	オープン、非対照	CDDP + RT + セツキシマブ	参考資料 (安全性、薬物動態)
IMCL CP02-9503	第 I b / II a 相	非小細胞肺癌又は SCCHN 患者	オープン、非対照	CDDP + セツキシマブ	参考資料 (薬物動態)
IMCL CP02-9709	第 I b / II a 相	SCCHN 患者	オープン、非対照	セツキシマブ単剤療法	参考資料 (薬物動態)

海外

SCCHN : 頭頸部扁平上皮癌、RT : 放射線療法、R/M : 再発/転移、CDDP : シスプラチン、CBDCA : カルボプラチン

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果

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。¹¹⁾

11) Tahara M et al. Jpn J Clin Oncol 2008; 38 (11) : 762-769.

(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⁾

8) Okano S et al. Jpn J Clin Oncol 2013; 43 (5) : 476-482.

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。¹⁰⁾

10) Yoshino T et al. Jpn J Clin Oncol 2013; 43 (5) : 524-531.

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

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）^{3)、5)、6)}

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1)} 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）。

対 象	全症例 (1198 例)		KRAS 遺伝子野生型 (666 例)		KRAS 遺伝子変異型 (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 カ月 (8.0, 9.5)	8.0 カ月 (7.6, 9.0)	9.9 カ月 (9.0, 11.3)	8.4 カ月 (7.4, 9.2)	7.4 カ月 (6.1, 8.0)	7.7 カ月 (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 カ月 (18.5, 21.3)	18.6 カ月 (16.6, 19.8)	23.5 カ月 (21.2, 26.3)	20.0 カ月 (17.4, 21.7)	16.2 カ月 (14.9, 17.9)	16.7 カ月 (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。

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

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	<i>RAS</i> 遺伝子野生型 (367 例)		<i>RAS</i> 遺伝子変異型 (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 カ月 (10.0, 14.6)	8.4 カ月 (7.4, 9.4)	7.4 カ月 (6.4, 8.0)	7.5 カ月 (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 カ月 (24.7, 31.6)	20.2 カ月 (17.0, 24.5)	16.4 カ月 (14.9, 18.4)	17.7 カ月 (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。

3) 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水和物との併用) EMR62202-013 試験

5) Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 29 (15) : 2011-2019.

6) Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2015; 33 (7) : 692-700.

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

[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)¹²⁾

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)。

対 象	全症例 (572 例)		<i>KRAS</i> 遺伝子野生型 (230 例)		<i>KRAS</i> 遺伝子変異型 (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 カ月 (1.8, 2.1)	1.8 カ月 (1.8, 1.9)	3.7 カ月 (3.1, 5.1)	1.9 カ月 (1.8, 2.0)	1.8 カ月 (1.7, 1.8)	1.8 カ月 (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 カ月 (5.4, 6.7)	4.6 カ月 (4.2, 4.9)	9.5 カ月 (7.7, 10.3)	4.8 カ月 (4.2, 5.5)	4.5 カ月 (3.8, 5.6)	4.6 カ月 (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	

注2) *KRAS* 遺伝子コドン 12 及び 13 が検討された。

12) 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

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

○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)¹³⁾

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 4)} 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 カ月 (2.8, 4.3)	1.5 カ月 (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 カ月 (7.6, 9.6)	6.9 カ月 (5.6, 9.1)	0.48	0.91 (0.68, 1.21)

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 週間休薬

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/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 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 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。

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、CTD2.7.6-2.1) EMR62202-007 試験

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

○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) ⁴⁾

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4)} 及びイリノテカン塩酸塩水和物単独^{注5)} 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)。

対 象	全症例 (1298 例)		<i>KRAS</i> 遺伝子野生型 (192 例)		<i>KRAS</i> 遺伝子変異型 (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 ヶ月 (3.15, 4.14)	2.56 ヶ月 (2.14, 2.69)	3.98 ヶ月 (2.79, 5.36)	2.79 ヶ月 (2.37, 3.25)	2.60 ヶ月 (1.54, 3.58)	2.69 ヶ月 (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 ヶ月 (9.59, 11.30)	9.99 ヶ月 (9.13, 11.33)	10.94 ヶ月 (7.79, 13.24)	11.56 ヶ月 (9.46, 18.63)	8.41 ヶ月 (6.14, 11.01)	10.68 ヶ月 (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2) *KRAS* 遺伝子コドン 12 及び 13 が検討された。

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週間休薬

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/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。

4) Sobrero AF et al.: J Clin Oncol 2008; 26 (14) : 2311-2319.

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

(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)⁷⁾

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7)} 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	24.4ヵ月	14.9ヵ月	0.005	HR=0.680
(95%信頼区間)	(15.7, 45.1)	(11.8, 19.9)		(0.520, 0.890)
生存期間 中央値	49.0ヵ月	29.3ヵ月	0.018	HR=0.725
(95%信頼区間)	(32.8, NE)	(20.6, 41.4)		(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、本剤初回投与の翌日より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。

7) 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

[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)⁹⁾

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8)} 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	10.1ヵ月	7.4ヵ月	0.036	HR=0.797
(95%信頼区間)	(8.6, 11.2)	(6.4, 8.3)		(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-FU 1000 mg/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。

9) Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

(3) 結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (無作為化比較試験) [効能・効果変更承認時資料]

○5-FU・ホリナートカルシウム・オキサリプラチン療法 (FOLFOX) との併用で実施された試験 (EMR62202-057)^{1)、2)} (TAILOR)

海外で実施された前治療歴のないRAS遺伝子野生型腫瘍を有する結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅲ相試験 (EMR62202-057) の成績は次のとおりである (評価可能例: 393例)、及びEGFR発現に基づく層別解析の成績は以下のとおりである (評価可能例: 354例)。

対象	RAS 遺伝子野生型 本剤及び FOLFOX-4 併用 (193 例)	RAS 遺伝子野生型 FOLFOX-4 (200 例)
無増悪生存 期間中央値 (95%信頼区間)	9.2 カ月 (7.7, 9.4)	7.4 カ月 (5.6, 7.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.69 (0.54, 0.89)	
p 値	0.004	

対象	EGFR 検出可能群 (192 例)		EGFR 検出不能群 (162 例)	
	本剤及び FOLFOX-4 併用 (88 例)	FOLFOX-4 (104 例)	本剤及び FOLFOX-4 併用 (85 例)	FOLFOX-4 (77 例)
無増悪生存 期間中央値 (95%信頼区間)	9.3 カ月 (7.4, 11.1)	6.0 カ月 (5.6, 8.1)	9.2 カ月 (7.4, 11.2)	7.9 カ月 (5.6, 9.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.70 (0.49, 1.00)		0.62 (0.41, 0.93)	
p 値	0.05		0.02	

1) 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・オキサリプラチンとの併用)

2) Qin S et al. J Clin Oncol 2018; 36: 3031-3039.

○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)^{3)、5)、6)} (CRYSTAL)

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) のEGFR発現レベル別の無増悪生存期間を層別解析した成績は次のとおりである (評価可能例: 367例)。

(レトロスペクティブに RAS 遺伝子変異の有無によって層別した成績は「(2) 臨床効果」の項 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) ○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) 参照)

V : 治療に関する項目

(2) 臨床効果 (つづき)

対象	EGFR 発現レベル			
	>0% - 10%		>10%	
	本剤及び FOLFIRI 併用 (76 例)	FOLFIRI (79 例)	本剤及び FOLFIRI 併用 (102 例)	FOLFIRI (110 例)
無増悪生存 期間中央値 (95%信頼区間)	11.3 ヶ月 (9.1, 14.6)	9.2 ヶ月 (8.0, 11.1)	11.4 ヶ月 (9.5, 16.1)	7.7 ヶ月 (7.0, 9.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.61 (0.37, 1.03)		0.51 (0.34, 0.77)	
p 値 ^{a)}	0.065		0.001	

a) Log-rank test

3) 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

5) Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 29 (15) : 2011-2019.

6) Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2015; 33 (7) : 692-700.

V : 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

<国内第 I 相試験> EMR62202-026/CA225-024¹⁴⁾

- ①対象：EGFR を発現した進行性固形癌患者 30 例（結腸・直腸腺癌患者 29 例、肺癌患者 1 例）
- ②目的：安全性および忍容性の検討
- ③試験方法：初回投与 14 日後から、週 1 回反復投与を 6 回実施（計 7 回投与）（投与量：100、250、400、500mg/m²）、または初回投与 7 日後から、減量し週 1 回反復投与を 7 回実施（計 8 回投与）（初回投与量/反復投与量：400/250mg/m²）。漸増法により 5 段階の投与量を各 6 例に投与した。なお明らかな病状の進行が認められなかった患者については継続投与可能とした。また過敏症予防のため、セツキシマブ投与 30～60 分前に H₁ 拮抗薬（例：塩酸ジフェンヒドラミン 50mg）を投与した。
- ④試験結果：忍容性は良好であり、いずれの投与段階でも DLT の発現はなく、MTD には到達しなかった。最も発現頻度の高かった有害事象はざ瘡様皮膚炎 83.3%（25 例）であり、いずれの投与量群でも発現頻度は同様であった。次いで発熱が 60.0%（18 例）、食欲不振 56.7%（17 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 53.3%（16 例）、下痢 50.0%（15 例）であった。セツキシマブ投与と関連のある Grade3 以上の有害事象は 2 例（6.7%）に認められた。内訳は Grade3 のざ瘡様皮膚炎が 1 例（投与量 500mg/m²）、Grade3 の皮膚毒性（発疹及びそう痒症）により 250mg/m² から 200mg/m² に減量された例が 1 例（投与量 500mg/m²）であった。他に投与量の減量例はなかった。その他 Grade2 の過敏症が 1 例（投与量 100mg/m²）にみられた。頭痛および発熱の発現は、低用量群より高用量群（特に投与量 500 または 400/250mg/m²）に多くみられた（頭痛：11 例、36.7%、発熱：18 例、60.0%）。また病勢進行に関連した症状の悪化による中止例が 2 例あったが、他に有害事象を理由とした投与中止例はなかった。

14) 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）

注：アービタックス注射液 100mg の用法及び用量は「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。」となっている。

V：治療に関する項目

(4) 探索的試験

【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

<国内第Ⅱ相試験> EMR62202-049/CA225-259⁽¹⁾

EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対するセツキシマブ及び塩酸イリノテカン併用療法の有効性安全性評価のための多施設共同非盲検非ランダム化第Ⅱ相試験

試験目的	主要目的： 塩酸イリノテカンを投与し進行（PD）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 failure（不応又は耐容不能）となった、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の被験者におけるセツキシマブ及び塩酸イリノテカン併用療法の奏効率の検討 副次目的： 安全性、奏効期間、無増悪期間、病勢コントロール率											
対象	塩酸イリノテカンを投与し PD 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 failure（不応又は耐容不能）となった、EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者											
用法・用量	セツキシマブ週 1 回投与とし、初回投与量 400mg/m ² 、維持投与量 250mg/m ² を静脈内投与した。塩酸イリノテカンは、前治療（塩酸イリノテカンを含む化学療法）を毎週投与方法で行った場合は、以下に示す投与方法（a）、2 週間間隔投与方法で行った場合は、投与方法（b）で投与した。 過敏症予防のため、全ての被験者に対してセツキシマブ投与 30～60 分前に H ₁ 拮抗薬（例：経口の塩酸ジフェンヒドラミン 50mg）を投与した。 <table border="1" data-bbox="774 1070 1415 1301"> <thead> <tr> <th>投与方法</th> <th>投与スケジュール</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(a) 毎週投与方法</td> <td>1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 3 週間休薬した。これを 1クールとし投与を繰り返した。</td> <td>100mg/m² *</td> </tr> <tr> <td>(b) 2 週間間隔投与方法</td> <td>2 週間間隔で 3 回投与し、その後 3 週間休薬した。これを 1クールとし投与を繰り返した。</td> <td>150mg/m² **</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：前治療で塩酸イリノテカンを投与した際、安全性の理由で減量を行った症例は、その減量した投与量以下の投与量（80mg/m² 若しくは 60mg/m²）で投与した。 **：前治療で塩酸イリノテカンを投与した際、安全性の理由で減量を行った症例は、その減量した投与量以下の投与量（120mg/m² 若しくは 100mg/m²）で投与した。</p>			投与方法	投与スケジュール	投与量	(a) 毎週投与方法	1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 3 週間休薬した。これを 1クールとし投与を繰り返した。	100mg/m ² *	(b) 2 週間間隔投与方法	2 週間間隔で 3 回投与し、その後 3 週間休薬した。これを 1クールとし投与を繰り返した。	150mg/m ² **
投与方法	投与スケジュール	投与量										
(a) 毎週投与方法	1 週間間隔で 4 回点滴静注し、その後 3 週間休薬した。これを 1クールとし投与を繰り返した。	100mg/m ² *										
(b) 2 週間間隔投与方法	2 週間間隔で 3 回投与し、その後 3 週間休薬した。これを 1クールとし投与を繰り返した。	150mg/m ² **										
投与期間	病態の悪化又は耐容性のない毒性が発現すまで、セツキシマブ及び塩酸イリノテカンの投与継続を可とした。なお、副作用による塩酸イリノテカン投与中止の場合は、セツキシマブの単独投与の継続を可とした。											
評価項目及び評価基準	有効性：奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、無増悪期間。腫瘍縮小効果の判定は RECIST 判定規準に基づいて行い、判定委員会が最終判定を行った。 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ヒト抗キメラ抗体。有害事象は NCI-CTC ver. 2.0 に基づいてその重症度判定を行った。											
症例の内訳	本治験において同意が得られ EGFR 検査のため検体が提出された 46 例のうち、EGFR 陽性の症例は 44 例（95.7%）であり、そのうち 39 例が選択基準に合致し、除外規準に抵触していなかったことより本治験に登録された。なお、本試験終了後 15 例（38.5%）が継続投与試験に移行した。											

V : 治療に関する項目

(4) 探索的試験 (つづき)

有効性の結果

奏効率 (主要評価項目)

RECIST 判定規準に基づく最良総合効果及び奏効率

有効性データセット 39 例のうち CR を示した症例はなく、PR は 12 例に認められ、奏効率は 30.8 [90%信頼区間: 18.8~45.0、95%信頼区間: 17.0~47.6] %であった。

副次評価項目

(1) 全奏効期間

全奏効期間の中央値は 115.5 [範囲: 35~204] 日であった。

(2) 無増悪期間

本試験における無増悪期間算出のためのイベントは、「病変の増悪」若しくは「無増悪打ち切り」であり、「病変の増悪」の症例は 29 例 (74.4%)、「無増悪打ち切り」の症例は 10 例 (25.6%) であった。無増悪期間中央値の点推定値は 125.0 [95%信頼区間: 82.0~156.0] 日、無増悪生存率は 3 ヶ月で 53.8%、6 ヶ月で 23.9% であった。

(3) 病勢コントロール率

病勢コントロール率は 64.1 [95%信頼区間: 47.2~78.8] %であった。

安全性の結果

治験薬投与集団 39 例全例に有害事象が発現し、セツキシマブと塩酸イリノテカンとの併用療法と関連のある有害事象及びセツキシマブ投与と関連のある有害事象も全例に認められた。

安全性評価症例 39 例中、主な副作用は、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。

11) Tahara M et al. Jpn J Clin Oncol 2008; 38 (11) : 762-769

【頭頸部癌】

<国内第Ⅱ相試験> EMR62241-053⁸⁾

初発の日本人局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした、第 1 次選択薬としてのセツキシマブ+放射線療法を検討する多施設共同、オープン、非無作為化、非対照、第Ⅱ相試験

試験目的	<p>主要評価項目： セツキシマブが計画総投与量の 70%以上投与され、かつ計画されたスケジュールから最長 2 週間の延期以内 (最長 8 週間以内) で計画総照射線量が照射された被験者の割合 (治療完遂率)</p> <p>副次評価項目： 放射線療法 (以下、RT) 終了後 8 週目の最良効果及び安全性</p>
対象	初発の局所進行頭頸部扁平上皮癌患者
用法・用量	<p>セツキシマブ： 初回用量として 400mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し、翌週より 6 週間、250mg/m² を週 1 回、1 時間かけて点滴静注した。</p> <p>RT： 第 2 週から第 7 週までの 6 週間、全被験者を対象として同時追加照射法による RT を実施した。総線量 72.0Gy を 42 回に分割して照射した。まず、32.4Gy を 18 回に分割して照射し [1 日 1 回照射 (1.8Gy/回) を週 5 日、3.6 週間]、続いて 39.6Gy を 24 回に分割して照射した [1 日 2 回照射 (午前 1.8Gy/回、午後 1.5Gy/回、但し照射間隔は 6 時間以上) を週 5 日、2.4 週間]。</p>

V : 治療に関する項目

(4) 探索的試験 (つづき)

投与期間	<p>セツキシマブ： 初回用量として 400mg/m² を放射線治療開始 6～7 日前（第 1 週）に投与し、翌週より 6 週間（第 2 週～第 7 週）、RT と併用して 250mg/m² を毎週 1 回投与した。</p> <p>RT： 第 2 週から第 7 週までの 6 週間に毎週 5 日間実施した。すなわち 1 日 1 回照射を 3.6 週間（18 日間）実施し、引き続き 1 日 2 回照射を 2.4 週間（12 日間）実施した。</p>
評価項目及び評価基準	<p>忍容性： 有害事象によるセツキシマブ投与及び本放射線治療スケジュールの変更の程度（治療完遂率）を評価項目とした。治療完遂率は、セツキシマブが計画総投与量の 70% 以上投与され、かつ計画されたスケジュールから最長 2 週間の延期以内（最長 8 週間以内）で計画総照射線量が照射された被験者の割合と定義した。</p> <p>有効性： RT 終了後 8 週目の最良効果（修正 WHO 規準）に基づく奏効率（CR+PR）を評価項目とした。治験責任医師が抗腫瘍効果を評価し、効果安全性評価委員会が施設外校閲にて判定した。</p> <p>安全性： 特に、NCI-CTCAE ver. 3.0 の重症度 Grade 分類に基づく、次に示す有害事象の発現程度。なお、有害事象のコーディングは MedDRA の最新版を用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●Grade 3 又は 4 の皮膚症状 ●Grade 3 又は 4 の infusion reaction ●Grade 4 の有害事象
症例の内訳	<p>27 例が本試験参加への同意を提出した。これらの被験者のうち 5 例は本試験の対象として不適格とみなされ、治療が実施されなかった。不適格の理由は、治験責任医師の判断（良性髄膜腫 1 例）、同意の撤回（1 例）、治験実施計画書に従って RT を実施することが不可能（2 例）、選択基準又は除外基準からの逸脱（1 例）であった。22 例で治療が開始され 22 例を ITT/安全性解析対象集団とし、20 例をバイオマーカー解析対象集団とした。</p>
<p>治療完遂率 セツキシマブが計画総投与量の 70% 以上投与され、かつ計画されたスケジュールから最長 2 週間の延期以内で計画総照射線量が照射された場合を治療完遂とした。被験者 22 例全てが治療を完遂し、治療完遂率は 100.0% であった。全ての被験者が 56 日以内に規定の 42 回の照射を全て受けた。セツキシマブの Relative dose intensity の最小値は、80% 以上であった。</p> <p>有効性の結果 ITT/安全性解析対象集団を対象とした RT 終了後 8 週目の最良効果 ESEC 判定による RT 終了後 8 週目の最良効果の奏効率（CR+PR）は 81.8 [95% 信頼区間：59.7～94.8] % で、CR は 9 例（40.9%）に認められた。これらの所見は、治験責任医師判定による最良効果の奏効率が 86.4 [95% 信頼区間：65.1～97.1] % であったこと、また CR は 11 例（50.0%）であったことによって裏付けられた。</p> <p>安全性の結果 有害事象、試験治療（セツキシマブ又は RT）と関連のある有害事象、セツキシマブと関連のある有害事象は 22 例全例でみられた。重篤な有害事象は 3/22 例（13.6%）に発現し、このうち試験治療と関連のある重篤な有害事象は 2/22 例（9.1%）、セツキシマブと関連のある重篤な有害事象は 1/22 例（4.5%）でみられた。Grade 3 又は 4 の有害事象は 21/22 例（95.5%）に発現し、全てが試験治療と関連があると判定された。セツキシマブと関連のある Grade 3 又は 4 の有害事象は 14/22 例（63.6%）でみられた。</p>	

8) Okano S et al. Jpn J Clin Oncol 2013; 43 (5) : 476-482.

V : 治療に関する項目

(4) 探索的試験 (つづき)

<国内第Ⅱ相試験> EMR62241-056¹⁰⁾

日本人の再発・転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした、第1次選択薬としてのセツキシマブ+CTX を検討する多施設共同、オープン、非無作為化、非対照、第Ⅱ相臨床試験

試験目的	<p>主要評価項目： 修正 WHO 規準に基づいて独立画像判定委員会（IRC）が判定した最良総合効果</p> <p>副次評価項目： 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）規準に基づいて IRC が判定した最良総合効果、修正 WHO 規準に基づいて IRC が判定した病勢コントロール率・奏効期間・無増悪生存期間、修正 WHO 規準に基づく治療成功期間、全生存期間、安全性以上に加え、薬物動態、バイオマーカー及びゲノム薬理学、免疫原性の評価を行うこととした。</p>
対象	再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌患者
用法・用量	<p>セツキシマブ： 初回用量として 400mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し、250mg/m² を週 1 回、1 時間かけて点滴静注した。</p> <p>CTX： 3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目にシスプラチン 100mg/m² を 1~2 時間かけて点滴静注した（シスプラチンに対するあらかじめ規定された非血液毒性が発現した場合には、AUC5 のカルボプラチンに変更した）。また、各サイクルの 1~4 日目に 5-FU 1,000mg/m²/日を 24 時間持続点滴静注した。</p>
投与期間	<p>セツキシマブ： PD 又はセツキシマブによる許容できない有害事象がみられるまで継続した。</p> <p>CTX： PD 又は CTX による許容できない有害事象がみられない限り、3 週間サイクルでの投与を最長 6 サイクル継続した。PD が認められた場合、又はシスプラチン（変更済みの場合はカルボプラチン）及び 5-FU に対する許容できない有害事象が発現した場合には、いずれかが先にみられた時点で CTX を中止した。</p>
評価項目及び評価基準	<p>有効性： 修正 WHO 規準に基づいて IRC が判定した最良総合効果（主要評価項目） RECIST 規準に基づいて IRC が判定した最良総合効果 修正 WHO 規準に基づいて IRC が判定した病勢コントロール率・奏効期間・無増悪生存期間 修正 WHO 規準に基づく治療成功期間 全生存期間</p>

V : 治療に関する項目

(4) 探索的試験 (つづき)

<p>評価項目 及び 評価基準</p>	<p>安全性： セツキシマブ、シスプラチン、カルボプラチン、5-FU の曝露量 全有害事象 重篤な有害事象 試験治療と因果関係のある有害事象 試験治療と因果関係のある重篤な有害事象 NCI-CTCAE ver. 3.0 Grade 3/4 の有害事象 試験治療と因果関係のある NCI-CTCAE ver. 3.0 Grade 3/4 の有害事象 同意撤回、用量変更、又は試験治療中止の原因となっ た有害事象 全ての死亡の死亡率及び死因（試験治療終了後 30 日 以内の死亡を含む） NCI-CTCAE ver. 3.0 により Grade 分類された安全性評 価のための臨床検査値</p> <p>薬物動態： 血清中セツキシマブ濃度 バイオマーカー及びゲノム薬理学： EGFR、KRAS など 免疫原性： 血清中ヒト抗キメラ抗体</p>
<p>症例の内訳</p>	<p>46 例が本試験参加への同意を提出し、35 例が適格として本 試験に組み入れられ、33 例が治療が実施された。したがっ て ITT 集団と安全性解析対象集団は同じとなり 33 例であっ た。不適格となった理由は、治験責任医師の判断（1 例）、 有害事象（1 例）、同意の撤回（2 例）、選択基準又は除外 基準からの逸脱（7 例）であった。治療が実施されなかった 理由は、状態の悪化（1 例）、クレアチニンクリアランスの 低下（1 例）であった。また PK 解析対象集団は 12 例、バイ オマーカー解析対象集団は 21 例であった。</p>
<p>有効性の結果 最良総合効果及び病勢コントロール率 修正 WHO 規準による IRC 判定の最良総合効果・奏効率（CR+PR）は 36.4 [95%信 頼区間：20.4~54.9] %であった。これらの所見は、RECIST 規準による IRC 判定 の最良総合効果の奏効率（CR+PR）が 45.5 [95%信頼区間：28.1~63.6] %であっ たことから裏付けられた。また、修正 WHO 規準による IRC 判定の病勢コントロ ール率（CR+PR+SD）は 87.9 [95%信頼区間：71.8~96.6] %であった。</p> <p>奏効期間 修正 WHO 規準による IRC 判定で奏効と判断された 12 例のうち、奏効期間を追跡でき た症例は 9 例で、奏効期間の中央値は 2.8 [95%信頼区間：2.8~5.5] ヶ月であった。</p> <p>全生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間 全生存期間の中央値は 12.8 [95%信頼区間：8.7~上限に達せず] ヶ月、無増悪生 存期間の中央値は 4.1 [95%信頼区間：4.0~5.5] ヶ月、治療成功期間の中央値は 4.2 [95%信頼区間：4.1~5.6] ヶ月であった。</p> <p>安全性の結果 有害事象、試験治療（セツキシマブ又は CTX）と関連のある有害事象、セツキシマ ブと関連のある有害事象は 33 例全例でみられた。重篤な有害事象は 12/33 例 （36.4%）に発現し、このうち試験治療と関連のある重篤な有害事象は 9/33 例 （27.3%）、セツキシマブと関連のある重篤な有害事象は 7/33 例（21.2%）で みられた。Grade 3 又は 4 の有害事象は 32/33 例（97.0%）に発現し、このうち試験 治療と関連のある Grade 3 又は 4 の有害事象は 32/33 例（97.0%）、セツキシマブ と関連のある Grade 3 又は 4 の有害事象は 20/33 例（60.6%）でみられた。</p>	

10) Yoshino T et al. Jpn J Clin Oncol 2013; 43 (5) : 524-531.

V : 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行
用量反応試験

該当資料なし

V : 治療に関する項目

2) 比較試験

【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

<海外第Ⅲ相試験> EMR062202-025/CA225-006⁴⁾

EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、二次治療におけるセツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法と塩酸イリノテカン単独療法を比較する多施設共同無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験

試験目的	<p>主要評価項目： セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群と塩酸イリノテカン単独療法群における全生存期間の比較</p> <p>副次評価項目： 無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、奏効までの期間、病勢コントロール率、安全性、QOL、医療経済評価</p>																	
対象	<p>塩酸イリノテカンの治療歴がなく、フッ化ピリミジン系薬剤及びオキサリプラチンによる一次治療が無効となったEGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者</p>																	
用法・用量	<p>下表に従ってセツキシマブ・塩酸イリノテカン併用投与及び塩酸イリノテカン単独投与を行った。なお、過敏症予防のため、セツキシマブ投与前には塩酸ジフェンヒドラミン50mg（又は同効薬）を投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群</th> <th>セツキシマブ投与</th> <th>塩酸イリノテカン投与^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群</td> <td>初回投与量 400mg/m² 維持投与量 250mg/m²（週1回）</td> <td>350mg/m² （1回/3週間）^b</td> </tr> <tr> <td>塩酸イリノテカン単独療法群</td> <td>なし</td> <td>350mg/m² （1回/3週間）</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 70歳以上若しくは ECOG PS が 2 又は過去に骨盤部又は腹部の放射線療法を受けた被験者は 300mg/m²を投与した。 ^b セツキシマブ投与 60 分後に投与した。</p>	治療群	セツキシマブ投与	塩酸イリノテカン投与 ^a	セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群	初回投与量 400mg/m ² 維持投与量 250mg/m ² （週1回）	350mg/m ² （1回/3週間） ^b	塩酸イリノテカン単独療法群	なし	350mg/m ² （1回/3週間）								
治療群	セツキシマブ投与	塩酸イリノテカン投与 ^a																
セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群	初回投与量 400mg/m ² 維持投与量 250mg/m ² （週1回）	350mg/m ² （1回/3週間） ^b																
塩酸イリノテカン単独療法群	なし	350mg/m ² （1回/3週間）																
投与期間	<p>進行（PD）又は耐容性のない毒性が発現するまで投与できることとした。</p>																	
評価項目及び評価基準	<p>有効性：無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、奏効までの期間及び病勢コントロール率を modified WHO 規準に基づき評価した。 安全性：有害事象、理学所見、心電図、臨床検査。有害事象は NCI-CTC ver. 2.0 により評価した。</p>																	
症例の内訳	<table border="1"> <tr> <td>組み入れ例</td> <td>1587 例</td> <td rowspan="2">EGFR 発現例 1410 例</td> </tr> <tr> <td>無作為化例</td> <td>1298 例</td> </tr> <tr> <td>セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群</td> <td>648 例</td> <td>塩酸イリノテカン単独療法群 650 例</td> </tr> <tr> <td>治験薬等投与例</td> <td>1267 例</td> <td>未投与例 31 例</td> </tr> <tr> <td>セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群</td> <td>638 例</td> <td>セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群 10 例</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>塩酸イリノテカン単独療法群 21 例</td> </tr> </table>	組み入れ例	1587 例	EGFR 発現例 1410 例	無作為化例	1298 例	セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群	648 例	塩酸イリノテカン単独療法群 650 例	治験薬等投与例	1267 例	未投与例 31 例	セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群	638 例	セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群 10 例			塩酸イリノテカン単独療法群 21 例
組み入れ例	1587 例	EGFR 発現例 1410 例																
無作為化例	1298 例																	
セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群	648 例	塩酸イリノテカン単独療法群 650 例																
治験薬等投与例	1267 例	未投与例 31 例																
セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群	638 例	セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群 10 例																
		塩酸イリノテカン単独療法群 21 例																

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

有効性の結果

主要評価項目

無作為化例 1298 例における死亡例数は 874 例（セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群 445 例、塩酸イリノテカン単独療法群 429 例）であった。全生存期間の中央値はセツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群 10.71 [95%信頼区間：9.59～11.30] ヲ月及び塩酸イリノテカン単独療法群 9.99 [95%信頼区間：9.13～11.33] ヲ月であり、2 群間に有意な差は認められなかった [P=0.7115 (層別 log-rank 検定)]。

全生存期間（無作為化例）

項目	セツキシマブ・ 塩酸イリノテカン 併用療法群	塩酸イリノテカン 単独療法群
例数	648	650
死亡例数 (%)	445 (68.8)	429 (66.0)
中央値 [95%信頼 区間] (ヵ月)	10.71 [9.59～11.30]	9.99 [9.13～11.33]
ハザード比 [95.03%信頼区 間] ^{a, c}	0.975 [0.854～1.114]	
P 値 ^b (層別 log-rank 検定)	0.7115	

^a 中間解析の結果に従って調整した。

^b 割付け時に ECOG PS により層別化した。

^c 中間解析時点では死亡 344 例であった。試験終了解析時、874 例が死亡しており、有意水準を 0.05 でなく 0.049696 と設定したことから信頼区間を 95.03%とした。

副次評価項目

(1) 無増悪生存期間

無増悪生存期間（中央値）は、セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群 3.98 [95%信頼区間：3.15～4.14] ヲ月及び塩酸イリノテカン単独療法群 2.56 [95%信頼区間：2.14～2.69] ヲ月であった。

無増悪生存期間（無作為化例）

項目	セツキシマブ・ 塩酸イリノテカン 併用療法群	塩酸イリノテカン 単独療法群
例数	648	650
イベント数/例数 (%)	610 (94.1)	598 (92.0)
中央値 [95%信頼 区間] (ヵ月)	3.98 [3.15～4.14]	2.56 [2.14～2.69]

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

(2) 奏効率、奏効までの期間、奏効期間及び病勢コントロール率
セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群で9例のCRが認められ、塩酸イリノテカン単独療法群では1例であった。奏効率は、セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群及び塩酸イリノテカン単独療法群でそれぞれ16.4 [95%信頼区間: 13.59~19.44]%及び4.2 [95%信頼区間: 2.75~5.99]%であった。
CR又はPRを示した全ての無作為化例における奏効期間の中央値は、セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群及び塩酸イリノテカン単独療法群でそれぞれ5.72 [95%信頼区間: 4.53~6.70]ヵ月及び5.49 [95%信頼区間: 4.21~6.93]ヵ月であった。また、奏効までの期間の中央値は、セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群及び塩酸イリノテカン単独療法群でそれぞれ2.5ヵ月及び2.7ヵ月であった。
CR、PR又はSDを示した全ての無作為化例における病勢コントロール率は、セツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群及び塩酸イリノテカン単独療法群でそれぞれ61.4 [95%信頼区間: 57.55~65.19]%及び45.9 [95%信頼区間: 41.97~49.77]%であった。

安全性の結果

有害事象はセツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群及び塩酸イリノテカン単独療法群でそれぞれ637例(99.8%)及び623例(99.0%)に発現した。
重篤な有害事象はセツキシマブ・塩酸イリノテカン併用療法群及び塩酸イリノテカン単独療法群でそれぞれ311例(48.7%)及び270例(42.9%)に発現し、このうち治験薬等と関連があると判断された事象はそれぞれ186例(29.2%)及び142例(22.6%)に発現した。

4) Sobrero AF et al.: J Clin Oncol 2008; 26 (14) : 2311-2319.

V : 治療に関する項目

2) 比較試験
(つづき)

<海外第Ⅲ相試験>NCIC CTG CO.17/CA225-025¹²⁾

前治療歴を有する EGFR 陽性の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、セツキシマブ・BSC 併用療法と BSC を比較する多施設共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験

試験目的	<p>主要評価項目： セツキシマブ・Best supportive care (BSC) 併用療法と BSC との全生存期間の比較</p> <p>副次評価項目： 無増悪期間、奏効率、安全性、QOL、HUI 評価、医療経済評価</p>																	
対象	<p>フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴を有し、塩酸イリノテカンを含む化学療法及びオキサリプラチンを含む化学療法が無効又は適応とならない EGFR の発現が認められた転移性の結腸・直腸癌患者</p>																	
用法・用量	<p>下表に従ってセツキシマブ投与（点滴静注）及び BSC を実施した。なお、過敏症予防のため、セツキシマブ投与前には、塩酸ジフェンヒドラミン 50mg（又は同効薬）を静注した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群</th> <th>セツキシマブ投与</th> <th>BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セツキシマブ・BSC 群</td> <td> 初回投与量 400mg/m² 維持投与量 250mg/m²（週 1 回） </td> <td> 症状の緩和及び可能な限り QOL を改善する処置 </td> </tr> <tr> <td>BSC 群</td> <td>なし</td> <td> 症状の緩和及び可能な限り QOL を改善する処置 </td> </tr> </tbody> </table>	治療群	セツキシマブ投与	BSC	セツキシマブ・BSC 群	初回投与量 400mg/m ² 維持投与量 250mg/m ² （週 1 回）	症状の緩和及び可能な限り QOL を改善する処置	BSC 群	なし	症状の緩和及び可能な限り QOL を改善する処置								
治療群	セツキシマブ投与	BSC																
セツキシマブ・BSC 群	初回投与量 400mg/m ² 維持投与量 250mg/m ² （週 1 回）	症状の緩和及び可能な限り QOL を改善する処置																
BSC 群	なし	症状の緩和及び可能な限り QOL を改善する処置																
投与期間	<p>進行（PD）、耐容不能な毒性の発現、臨床的 PD（臨床症状の悪化）が認められるまで投与を継続し、標的病変に標準的放射線治療が必要となった場合には投与を中止した。</p>																	
評価項目及び評価基準	<p>有効性：奏効率及び無増悪生存期間を RECIST 判定規準に基づき評価した。</p> <p>安全性：有害事象、心電図、理学所見、臨床検査。有害事象は NCI-CTC version. 2.0 により評価した。</p>																	
症例の内訳	<table border="1"> <tr> <td>登録例 1243 例</td> <td rowspan="2">EGFR 発現 981 例</td> <td>無作為化例 572 例</td> <td colspan="3">BSC 群 285 例</td> </tr> <tr> <td>セツキシマブ・BSC 群 287 例</td> <td></td> <td>BSC 施行例 274 例</td> <td>セツキシマブ・BSC 施行例 5 例</td> <td>未治療例 6 例</td> </tr> <tr> <td>治療施行例 283 例 (288 例*)</td> <td>未治療例 4 例</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>* BSC 例群に割り付けられたが、セツキシマブ・BSC 併用療法を施行した被験者を含む</p>	登録例 1243 例	EGFR 発現 981 例	無作為化例 572 例	BSC 群 285 例			セツキシマブ・BSC 群 287 例		BSC 施行例 274 例	セツキシマブ・BSC 施行例 5 例	未治療例 6 例	治療施行例 283 例 (288 例*)	未治療例 4 例				
登録例 1243 例	EGFR 発現 981 例	無作為化例 572 例		BSC 群 285 例														
セツキシマブ・BSC 群 287 例			BSC 施行例 274 例	セツキシマブ・BSC 施行例 5 例	未治療例 6 例													
治療施行例 283 例 (288 例*)	未治療例 4 例																	

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

有効性の結果

主要評価項目

セツキシマブ・BSC 群の全生存期間は、BSC 群と比較して有意に延長し[P=0.0046 (log-rank 検定)]、ハザード比は 0.77 [95%信頼区間 : 0.64~0.92] であった。セツキシマブ・BSC 群及び BSC 群の生存期間の中央値はそれぞれ 6.1 [95%信頼区間 : 5.4~6.7] ヶ月及び 4.6 [95%信頼区間 : 4.2~4.9] ヶ月であった。

全生存期間 (無作為化例)

項目	セツキシマブ・BSC 群	BSC 群
例数	287	285
中央値[95%信頼区間] (ヵ月)	6.1 [5.4~6.7]	4.6 [4.2~4.9]
12 ヶ月生存率 [95%信頼区間]	0.21 [0.16~0.27]	0.16 [0.11~0.21]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.766[0.637~0.921]	
P 値 (log-rank 検定) ^a	0.0046	

^a 割付け時の ECOG PS による層別 log-rank 検定

副次評価項目

(1) 無増悪生存期間

解析時点での病勢の進行又は死亡例数は、セツキシマブ・BSC 群及び BSC 群でそれぞれ 273/287 例 (95%) 及び 269/285 例 (94%) であり、無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 1.9 [95%信頼区間 : 1.8~2.1] ヶ月及び 1.8 [95%信頼区間 : 1.8~1.9] ヶ月であった。

無増悪生存期間 (無作為化例)

項目	セツキシマブ・BS群	BSC 群
例数	287	285
中央値[95%信頼区間] (ヵ月)	1.9 [1.8~2.1]	1.8 [1.8~1.9]

(2) 奏効率

最良効果、奏効率及び奏効期間

セツキシマブ・BSC 群では CR は認められず、PR は 19 例であり、奏効率は 6.62 [95%信頼区間 : 4.03~10.15] % であった。奏効例 19 例における奏効期間の中央値は 5.5 [95%信頼区間 : 3.6~12.5] ヶ月であった。BSC 群では CR 及び PR が認められなかった。

安全性の結果

有害事象は、セツキシマブ・BSC 群及び BSC 群でそれぞれ 287/288 例 (99.7%) 及び 251/274 例 (91.6%) に、セツキシマブと関連のある有害事象は 275/288 例 (95.5%) に発現した。

重篤な有害事象は、セツキシマブ・BSC 群においてのみ収集し、34/288 例 (46.5%) に発現した。セツキシマブ投与の中止に至った有害事象は 11/288 例 (3.8%) に発現した。

セツキシマブ初回投与日から投与終了後 30 日以内に発現したセツキシマブと関連のある有害事象のうち、比較的発現率の高かったものは、発疹/落屑 [86.1% (Grade 3 又は 4 : 11.8%)]、疲労 [37.8% (Grade 3 又は 4 : 11.1%)]、皮膚乾燥 [41.7% (Grade 3 又は 4 : 0%)]、そう痒症 [37.2% (Grade 3 又は 4 : 2.4%)]、悪心 (26.0%) 及び皮膚-その他 (21.5%) であった。

12) 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 C0.17/CA225-025 試験

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

【頭頸部癌】

<海外第Ⅲ相試験> CP02-9815/EMR62202-006⁷⁾

局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした、放射線療法と放射線・セツキシマブの併用療法を比較する無作為化第Ⅲ相試験

試験目的	<p>主要評価項目： 局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象として、放射線療法群と放射線・セツキシマブの併用療法群の2群間での1年間の局所病勢コントロールの差の検討</p> <p>副次評価項目： 2群間における全生存期間、奏効率、急性又は遅延性の毒性、無増悪生存期間、QOL、EGFRの発現度合いの検討</p>																
対象	局所進行頭頸部扁平上皮癌患者																
用法・用量	<p>下表に従ってセツキシマブ投与及び放射線療法を実施した。なお、過敏症予防のため、全ての被験者に対し本治験薬投与前にテスト用量としてセツキシマブ 20mg (初回投与量の一部) を静注し、セツキシマブ投与前に塩酸ジフェンヒドラミン 50mg 又は同等の抗ヒスタミン薬を静注した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群</th> <th>セツキシマブ投与</th> <th>放射線療法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線療法群</td> <td>なし</td> <td>1日1回、1日2回又は concomitant boost 法 (6又は7週間)</td> </tr> <tr> <td>放射線療法・セツキシマブ併用群</td> <td>初回投与量 400mg/m² 維持量 250mg/m² (週1回、6又は7週間投与)</td> <td>1日1回、1日2回又は concomitant boost 法 (6又は7週間)</td> </tr> </tbody> </table>	治療群	セツキシマブ投与	放射線療法	放射線療法群	なし	1日1回、1日2回又は concomitant boost 法 (6又は7週間)	放射線療法・セツキシマブ併用群	初回投与量 400mg/m ² 維持量 250mg/m ² (週1回、6又は7週間投与)	1日1回、1日2回又は concomitant boost 法 (6又は7週間)							
治療群	セツキシマブ投与	放射線療法															
放射線療法群	なし	1日1回、1日2回又は concomitant boost 法 (6又は7週間)															
放射線療法・セツキシマブ併用群	初回投与量 400mg/m ² 維持量 250mg/m ² (週1回、6又は7週間投与)	1日1回、1日2回又は concomitant boost 法 (6又は7週間)															
投与期間	セツキシマブ投与は7~8週間、放射線療法は6~7週間とした。																
評価項目及び評価基準	<p>有効性：局所無増悪期間、全生存期間、無増悪生存期間、modified WHO 規準による最良総合効果、QOL</p> <p>安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床症状、臨床検査。</p> <p>有害事象はNCI-CTC ver. 2.0により評価した。</p> <p>薬物動態：初回投与前、最終投与後及び放射線療法終了から8週後の血清中セツキシマブ濃度</p>																
症例の内訳	<table border="1"> <tr> <td colspan="4">無作為化例 (ITT) 424 例</td> </tr> <tr> <td>放射線療法群 213 例</td> <td>放射線療法・セツキシマブ併用群 211 例</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">治療施行例 420 例</td> <td colspan="2">未治療例 4 例</td> </tr> <tr> <td>放射線療法群 212 例</td> <td>放射線療法・セツキシマブ併用群 208 例</td> <td>放射線療法群 1 例</td> <td>放射線療法・セツキシマブ併用群 3 例</td> </tr> </table>	無作為化例 (ITT) 424 例				放射線療法群 213 例	放射線療法・セツキシマブ併用群 211 例			治療施行例 420 例		未治療例 4 例		放射線療法群 212 例	放射線療法・セツキシマブ併用群 208 例	放射線療法群 1 例	放射線療法・セツキシマブ併用群 3 例
無作為化例 (ITT) 424 例																	
放射線療法群 213 例	放射線療法・セツキシマブ併用群 211 例																
治療施行例 420 例		未治療例 4 例															
放射線療法群 212 例	放射線療法・セツキシマブ併用群 208 例	放射線療法群 1 例	放射線療法・セツキシマブ併用群 3 例														
有効性の結果	<p>局所病勢コントロール (主要評価項目)</p> <p>局所病勢コントロール期間の中央値は、放射線療法・セツキシマブ併用群では24.4ヵ月と、放射線療法群の14.9ヵ月と比較して9.5ヵ月延長した。1年コントロール率及び2年コントロール率でも放射線療法・セツキシマブ併用群が良好であった。全体として放射線療法・セツキシマブ併用群では放射線療法群と比べて局所不応のリスクが32%減少した (ハザード比 0.68 [95%信頼区間: 0.52~0.89])。</p>																

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

副次評価項目

放射線療法・セツキシマブ併用群の全生存期間の中央値は 49.0 ヶ月、放射線療法群で 29.3 ヶ月であった。放射線療法・セツキシマブ併用群の 1 年生存率及び 2 年生存率はそれぞれ 77.6 [95%信頼区間: 71.4~82.7] %、62.2 [95%信頼区間: 55.2~68.4] %であった。放射線療法群の 1 年生存率及び 2 年生存率はそれぞれ 73.8 [95%信頼区間: 67.3~79.2] %、55.2 [95%信頼区間: 48.2~61.7] %であった。

放射線療法・セツキシマブ併用群 (全 211 例) の奏効率は、CR 119 例 (56.4%)、PR 36 例 (17.1%) で合計 155 例が奏効を示し、奏効率は 73.5%であった。放射線療法群 (全 213 例) の奏効率は、CR 111 例 (52.1%)、PR 26 例 (12.2%) で合計 137 例が奏効を示し、奏効率は 64.3%であった。

無増悪生存期間は、放射線療法・セツキシマブ併用群で 17.1 ヶ月、放射線療法群で 12.4 ヶ月であった。

安全性の結果

有害事象は 2 群とも全例にみられ、セツキシマブと関連のある有害事象は安全性評価症例 208 例中 194 例 (93.3%) に発現した。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。重篤な有害事象は放射線療法・セツキシマブ併用群 69 例 (33.2%)、放射線療法群 69 例 (32.5%) に発現し、このうちセツキシマブと関連があると判断されたのは 24 例 (11.5%) であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は放射線療法・セツキシマブ併用群 188 例 (90.4%)、放射線療法群 179 例 (84.4%) に発現し、このうちセツキシマブと関連のある Grade 3 又は 4 の有害事象は 94 例 (45.2%) であった。死亡に至った有害事象は放射線療法・セツキシマブ併用群 11 例 (5.3%)、放射線療法群 13 例 (6.1%) に発現した。中止に至った有害事象は放射線療法・セツキシマブ併用群 16 例 (7.7%)、放射線療法群 4 例 (1.9%) に発現した。

- 7) 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

V : 治療に関する項目

2) 比較試験
(つづき)

<海外第Ⅲ相試験>EMR62202-002⁹⁾

再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした、白金製剤を含む CTX と、白金製剤を含む CTX・セツキシマブの併用療法とを比較する無作為化第Ⅲ相試験

試験目的	<p>主要評価項目： 白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）+5-FU 併用化学療法（以下、CTX）にセツキシマブを上乗せ投与した場合の全生存期間の延長</p> <p>副次評価項目： 最良総合効果、病勢コントロール、奏効期間、治療成功期間、無増悪生存期間、安全性、生活の質（以下、QOL）</p>									
対象	再発・転移性の頭頸部扁平上皮癌患者									
用法・用量	<p>下表に従ってセツキシマブ投与及びCTXを実施した。なお、過敏症予防のため、セツキシマブ投与前に抗ヒスタミン薬を静注することとした。</p> <table border="1" data-bbox="774 779 1425 1193"> <thead> <tr> <th data-bbox="774 779 979 813">治療群</th> <th data-bbox="979 779 1187 813">セツキシマブ</th> <th data-bbox="1187 779 1425 813">CTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="774 813 979 1070">CTX 単独群</td> <td data-bbox="979 813 1187 1070">なし</td> <td data-bbox="1187 813 1425 1070">3 週間を 1 コースとし、シスプラチン 100mg/m² 又はカルボプラチン AUC5 を第 1 日に 60 分かけて静注するとともに、5-FU 1,000mg/m²/日を第 1～4 日に持続静注する</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 1070 979 1193">セツキシマブ + CTX 併用群</td> <td data-bbox="979 1070 1187 1193">初回投与量 400mg/m² 維持量 250mg/m² (週 1 回)</td> <td data-bbox="1187 1070 1425 1193">同上</td> </tr> </tbody> </table>	治療群	セツキシマブ	CTX	CTX 単独群	なし	3 週間を 1 コースとし、シスプラチン 100mg/m ² 又はカルボプラチン AUC5 を第 1 日に 60 分かけて静注するとともに、5-FU 1,000mg/m ² /日を第 1～4 日に持続静注する	セツキシマブ + CTX 併用群	初回投与量 400mg/m ² 維持量 250mg/m ² (週 1 回)	同上
治療群	セツキシマブ	CTX								
CTX 単独群	なし	3 週間を 1 コースとし、シスプラチン 100mg/m ² 又はカルボプラチン AUC5 を第 1 日に 60 分かけて静注するとともに、5-FU 1,000mg/m ² /日を第 1～4 日に持続静注する								
セツキシマブ + CTX 併用群	初回投与量 400mg/m ² 維持量 250mg/m ² (週 1 回)	同上								
投与期間	<p>CTX： 進行（PD）又は許容できない毒性が認められるまで最大 6 コース実施する。</p> <p>セツキシマブ： PD 又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続する。</p>									
評価項目及び評価基準	<p>有効性：全生存期間、無増悪生存期間、最良総合効果、病勢コントロール、奏効期間、治療成功期間、QOL。有効性評価は CT 又は MRI に基づき 6 週ごとに実施した（修正 WHO 規準）。</p> <p>安全性：有害事象、バイタルサイン、理学的検査、併用薬及び併用療法、ECG、心駆出率、胸部 X 線所見、臨床検査値</p>									
症例の内訳	<p>スクリーニングは 477 例を対象に実施され、442 例が無作為化された。セツキシマブ+CTX 併用群に 222 例、CTX 単独群に 220 例が割り当てられた。治療が実施されなかった症例はセツキシマブ+CTX 併用群で 3 例、CTX 単独群で 5 例であった（合計 8 例）。Cut-off 日（2007 年 3 月 12 日）までに試験を終了/中止していた症例は、セツキシマブ+CTX 併用群で 25 例、CT 単独群で 219 例であった。無作為化例 422 例を ITT 集団として人口統計学的特性及び有効性の解析対象とし、治療実施 434 例を安全性解析対象集団として投与状況及び安全性の解析対象とした。セツキシマブ+CTX 併用群の 209 例、CTX 単独群の 204 例で EGFR 検査を行い、それぞれ 98.6%（206/209 例）、97.5%（199/204 例）に EGFR 発現が認められた。</p>									

V : 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

有効性の結果

全生存期間 (主要評価項目)

セツキシマブ+CTX 併用群の CTX 単独群に対する層別ハザード比は 0.80 [95%信頼区間: 0.64~0.99] であり、セツキシマブを CTX に併用することによって死亡リスクが統計学的に有意に約 20% 低下した (層別 log-rank 検定: P=0.036)。全生存期間の中央値は、セツキシマブ+CTX 併用群で 10.1 [95%信頼区間: 8.6~11.2] ヲ月、CTX 単独群で 7.4 [95%信頼区間: 6.4~8.3] ヲ月であった。

副次評価項目

(1) ITT 集団の最良総合効果の奏効率及び病勢コントロール率

完全奏効 (CR) は、セツキシマブ+CTX 併用群で 15 例 (6.8%)、CTX 単独群で 2 例 (0.9%) であった。部分奏効 (PR) は各々 64 例 (28.8%) 及び 41 例 (18.6%) であり、安定 (SD) は各々 101 例 (45.5%) 及び 89 例 (40.5%) であった。PD は、各々 12 例 (5.4%) 及び 45 例 (20.5%) であった。

最良総合効果の奏効率は、セツキシマブ+CTX 併用群で 35.6 [95%信頼区間: 29.3~42.3] %、CTX 単独群で 19.5 [95%信頼区間: 14.5~25.4] % であった。

病勢コントロール率は、セツキシマブ+CTX 併用群で 81.1 [95%信頼区間: 75.3~86.0] %、CTX 単独群で 60.0 [95%信頼区間: 53.2~66.5] % であった。

(2) 奏効期間

奏効期間の中央値は、セツキシマブ+CTX 併用群で 5.6 [95%信頼区間: 4.7~6.0] ヲ月、CTX 単独群で 4.7 [95%信頼区間: 3.5~5.9] ヲ月であった。

(3) 治療成功期間

治療成功期間の中央値は、セツキシマブ+CTX 併用群で 4.8 [95%信頼区間: 4.0~5.6] ヲ月、CTX 単独群で 3.0 [95%信頼区間: 2.8~3.4] ヲ月であった。

(4) 無増悪生存期間

無増悪生存期間の中央値は、セツキシマブ+CTX 併用群で 5.6 [95%信頼区間: 5.0~6.0] ヲ月、CTX 単独群で 3.3 [95%信頼区間: 2.9~4.3] ヲ月であった。

安全性の結果

有害事象はセツキシマブ+CTX 併用群の 218/219 例 (99.5%) 及び CTX 単独群の 208/215 例 (96.7%) でみられた。試験治療 (セツキシマブ又は CTX) と関連のある有害事象はセツキシマブ+CTX 併用群の 217/219 例 (99.1%)、CTX 単独群の 195/215 例 (90.7%) でみられ、セツキシマブと関連のある有害事象はセツキシマブ+CTX 併用群の 184/219 例 (84.0%) でみられた。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。重篤な有害事象はセツキシマブ+CTX 併用群の 110/219 例 (50.2%)、CTX 単独群の 102/215 例 (47.4%) に発現し、そのうち試験治療と関連のある重篤な有害事象を発現したのは、セツキシマブ+CTX 併用群の 64/219 例 (29.2%)、CTX 単独群の 58/215 例 (27.0%) であった。また、セツキシマブと関連のある重篤な有害事象はセツキシマブ+CTX 併用群の 23/219 例 (10.5%) にみられた。Grade 3 又は 4 の有害事象は、セツキシマブ+CTX 併用群の 179/219 例 (81.7%)、CTX 単独群の 164/215 例 (76.3%) に発現し、このうち、試験治療と関連のある Grade 3 又は 4 の有害事象は、セツキシマブ+CTX 併用群の 150/219 例 (68.5%)、CTX 単独群の 125/215 例 (58.1%) に発現した。セツキシマブと関連のある Grade 3 又は 4 の有害事象はセツキシマブ+CTX 併用群の 58/219 例 (26.5%) でみられた。

9) Vermorcken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127

V : 治療に関する項目

3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別 試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・ 特定使用成績調査 (特別調査)・ 製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	使用成績調査(全例調査) 副作用集計結果報告については、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」を参照すること。
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した 試験の概要	<p>承認条件に基づき、製造販売後一定期間に本剤を投与した全症例を対象に使用成績調査(全例調査)を実施した。</p> <p>使用成績調査の概要</p> <p>調査目的：使用実態下での副作用の発生状況及び安全性又は有効性等に影響を与える要因の把握</p> <p>調査予定症例数：1,800 例</p> <p>対象症例：アービタックス注射液 100mg を使用した全症例</p> <p>調査方法：中央登録方式(事前 FAX 登録)</p> <p>調査期間：2008 年 9 月 19 日(本剤発売開始日)から 2011 年 9 月 1 日(承認条件解除日)</p> <p>副作用集計結果報告については、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」を参照すること。</p>

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

モノクローナル抗体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

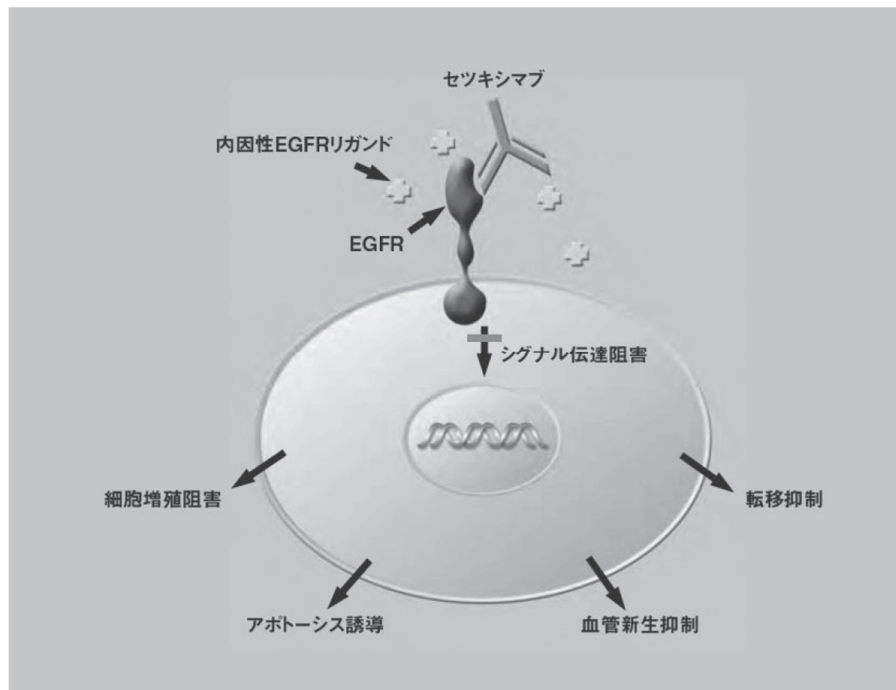
1. 作用機序

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。

セツキシマブは EGFR に特異的に結合することにより、EGF、TGF- α などの内因性 EGFR リガンドの EGFR への結合を阻害する。

その結果、細胞増殖、細胞生存、細胞運動、腫瘍内血管新生及び細胞浸潤など、腫瘍増殖・転移に関与する多くの細胞機能を抑制する。また、セツキシマブは細胞表面上の EGFR のダウンレギュレーションを誘導し、受容体シグナルの減少をもたらす。¹⁵⁾

<アービタックスの作用機序（概念図）>



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。^{16)、17)、18)、19)} 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 由来細胞株、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。^{20)、21)}

VI：薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序

(つづき)

①EGFR への結合作用 (*in vitro*)²²⁾

セツキシマブの A431 細胞及び BT-20 細胞の EGFR に対する結合能はそれぞれ EGF の 6.62 倍、3.97 倍強力であり、セツキシマブは細胞表面に発現した EGFR に対して高い親和性を示した。

	A431 細胞	BT-20 細胞
セツキシマブ結合能 (EC ₅₀ 値)	3.40nM (0.51 μg/mL)	1.73nM (0.26 μg/mL)
FITC 標識 EGF (30.8nM) との競合 (結合阻害)		
非標識 EGF の IC ₅₀ 値	31.1 nM	13.8 nM
セツキシマブの IC ₅₀ 値	4.70nM	3.48nM
EGF に対するセツキシマブの結合能	6.62 倍	3.97 倍

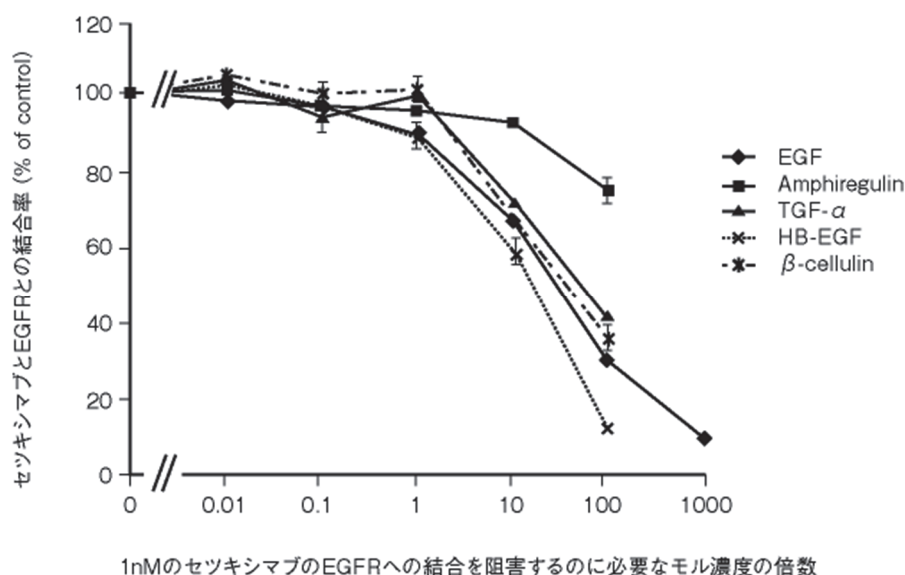
試験方法：細胞表面に発現した EGFR に対するセツキシマブの結合性をフローサイトメトリー法により検討した。

EC₅₀ 値：50%有効モル濃度、FITC：fluorescein isothiocyanate (蛍光ラベル化剤)、
IC₅₀ 値：50%結合阻害濃度、A431 細胞：ヒト外陰部類上皮癌由来株化細胞、BT20 細胞：乳癌由来株化細胞

(注：アービタックス注射液 100mg の効能又は効果は「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」となっている。)

②EGF 及び EGFR リガンドの結合阻害作用 (*in vitro*)²³⁾

セツキシマブは EGFR の 5 種類のリガンド (EGF、TGF-α、HB-EGF、amphiregulin、β-cellulin) と比べ高い親和性で EGFR と結合することが示された。



試験方法：¹²⁵I によって標識したセツキシマブと EGF、TGF-α、HB-EGF、amphiregulin、β-cellulin の A431 細胞に対する競合的結合を検討した。

HB-EGF：heparin-binding EGF like growth factor

(注：アービタックス注射液 100mg の効能又は効果は「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」となっている。)

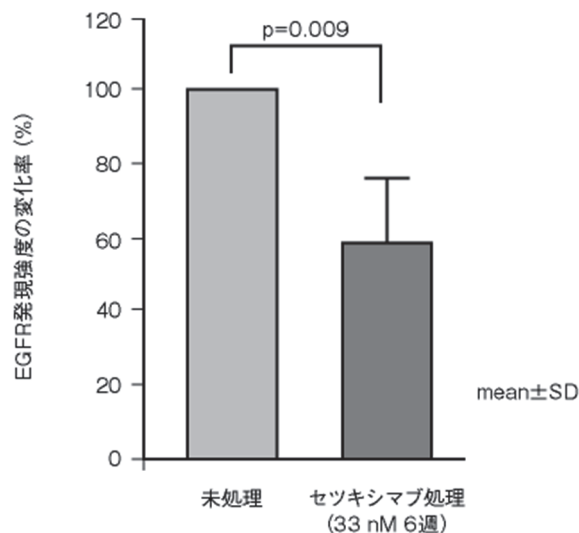
VI：薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序

(つづき)

③EGFR のダウンレギュレーション (*in vitro*)²⁴⁾

セツキシマブは MiaPaCa-2 細胞において細胞表面上の EGFR 発現を有意に低下させた。

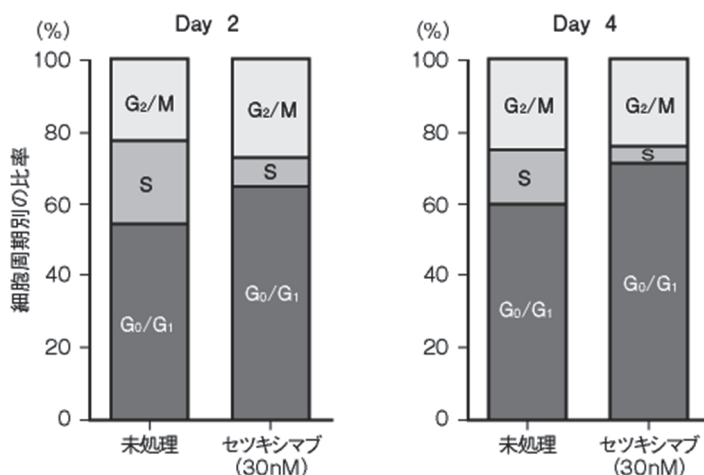


試験方法：ヒト膵臓癌由来 MiaPaCa-2 細胞株にセツキシマブ (33nM) を添加して 6 週間培養し、フローサイトメトリー法により細胞表面の EGFR 発現強度を測定した。

(注：アービタックス注射液 100mg の効能又は効果は「*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」となっている。)

④細胞周期進行停止誘導作用 (*in vitro*)²⁵⁾

セツキシマブにより細胞の休止期である G_0/G_1 期の細胞が集積し、増殖期である S 期の細胞数が減少することが示された。



試験方法：ヒト頭頸部癌由来 SCC-13Y 細胞にセツキシマブ 30nM を添加し、2 日間ないし 4 日間培養してフローサイトメトリー法により細胞周期を解析した。

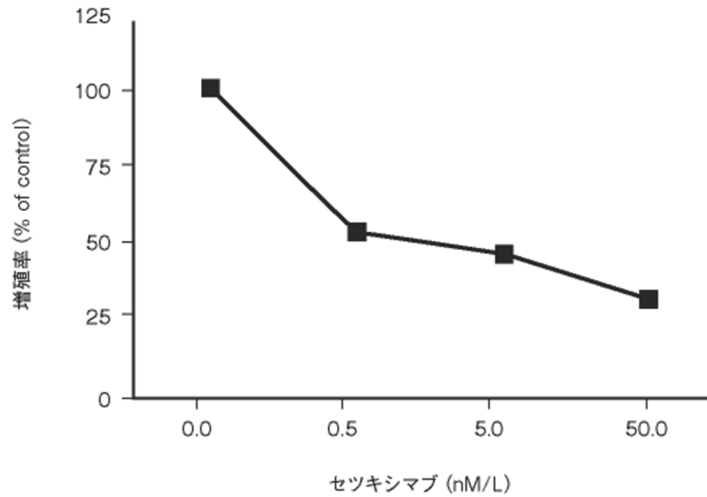
(注：アービタックス注射液 100mg の効能又は効果は「*RAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、頭頸部癌」となっている。)

VI：薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) 細胞増殖阻害作用 (*in vitro*)

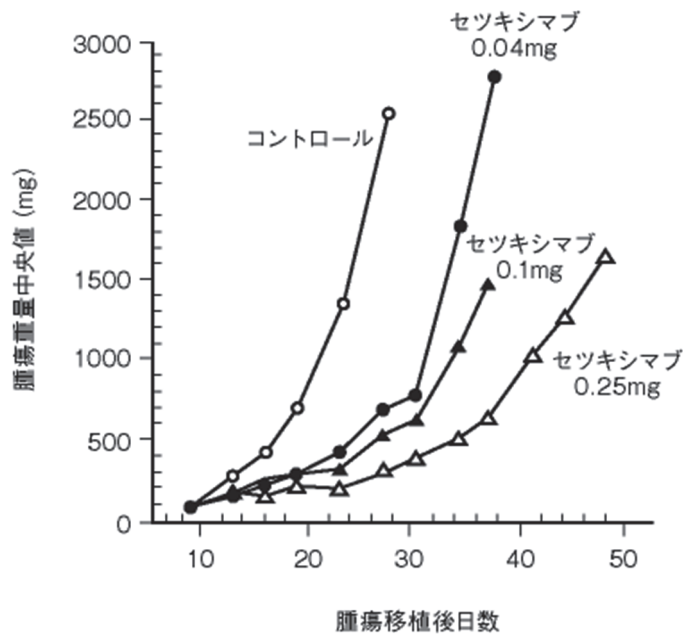
セツキシマブは濃度依存的に DiFi 細胞の増殖を阻害した。²⁶⁾



試験方法：ヒト結腸癌由来 DiFi 細胞に各濃度のセツキシマブを添加し、72 時間培養して細胞数を集計した。

2) 腫瘍増殖阻害作用 (マウス)

セツキシマブは GEO 細胞移植モデルにおいて用量依存的に腫瘍増殖を遅延させた。²⁷⁾



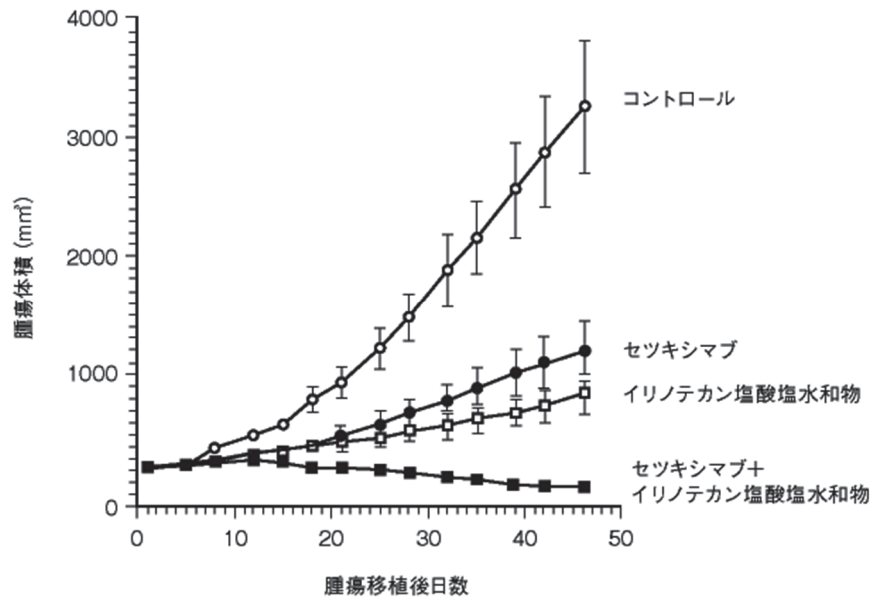
試験方法：ヌードマウスにヒト結腸癌由来 GEO 細胞を皮下移植し、腫瘍生着時点から溶媒又はセツキシマブ (0.04~0.25mg、3 日毎) を腹腔内投与し、腫瘍重量を測定した。
各群 n=8

注：アービタックス注射液 100mg の用法及び用量は「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。」となっている。

VI：薬効薬理に関する項目

3) イリノテカン塩酸塩水和物との併用効果 (マウス)

セツキシマブ及びイリノテカン塩酸塩水和物は HT-29 細胞移植モデルにおいて腫瘍増殖を抑制し、その効果はセツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物の併用により増強した。²⁸⁾



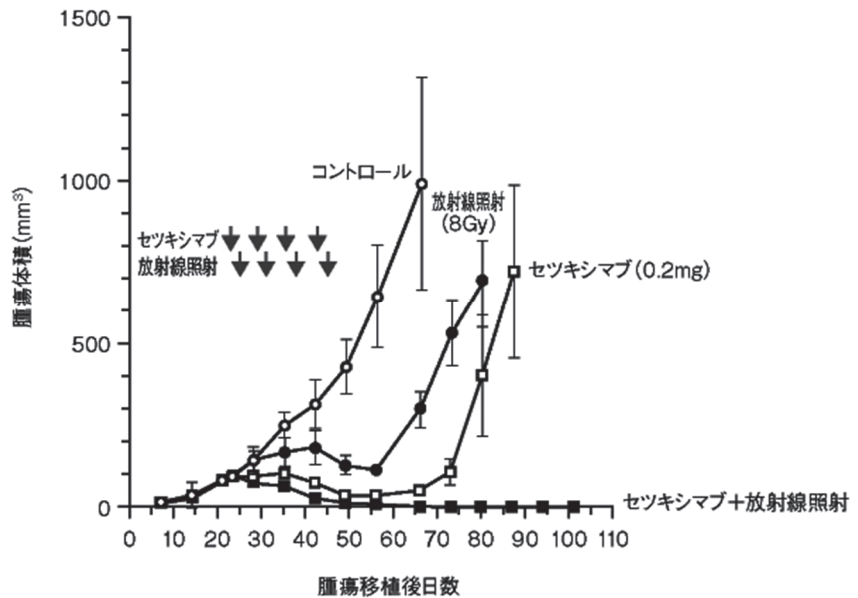
試験方法：ヌードマウスにヒト結腸癌由来 HT-29 細胞を皮下移植し、腫瘍生着時点から溶媒、セツキシマブ (1mg、3 日毎)、イリノテカン塩酸塩水和物 (150mg/kg、週 1 回)、セツキシマブ及びイリノテカン塩酸塩水和物 (各単独投与時の用法・用量) を腹腔内投与し、腫瘍体積を測定した。各群 n=10。

注：アービタックス注射液 100mg の用法及び用量は「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。」となっている。

VI：薬効薬理に関する項目

4) 放射線増感作用 (マウス)

セツキシマブ及び放射線照射は SCC-1 細胞移植モデルにおいて腫瘍増殖を抑制し、その効果はセツキシマブと放射線照射の併用により増強した。²⁹⁾



試験方法：ヌードマウスにヒト由来頭頸部扁平上皮癌細胞（SCC-1）を皮下移植し、腫瘍サイズの平均が 100mm³ になった時点（23 日後）からセツキシマブ投与（0.2mg、週 1 回、4 週間）、放射線照射（8Gy、セツキシマブ投与 24 時間後、4 回）、セツキシマブ投与及び放射線照射の併用（各単独投与時の用法・用量）を行い、腫瘍体積を測定した。各群 n=8。

注：アービタックス注射液 100mg の用法及び用量は「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。」となっている。

(3) 作用発現時間・ 持続時間

該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

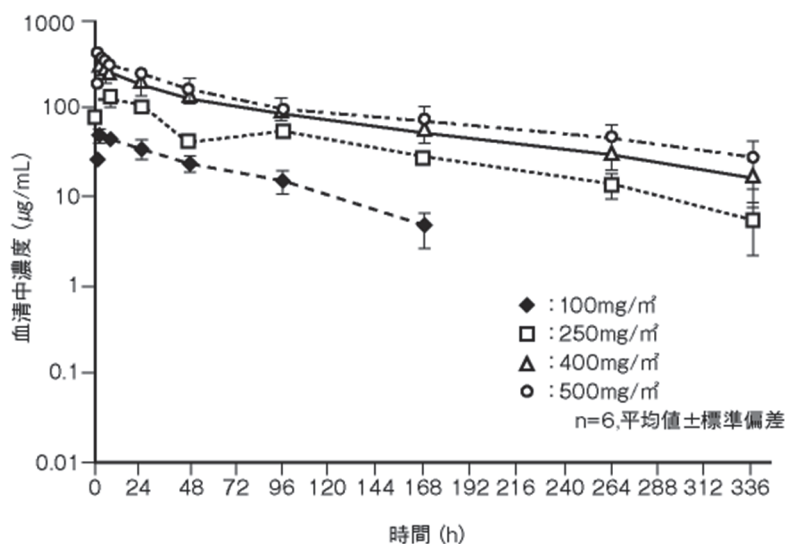
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（国内第 I 相試験）¹⁴⁾

固形癌患者にセツキシマブ 100～500mg/m² を点滴静注した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。投与量の増加に伴う C_{max}（最高血清中濃度）及び AUC（血清中濃度曲線下面積）の増加がみられ、投与量と C_{max} 又は AUC との間に線形性が認められた。CL（クリアランス）は 100～250mg/m² の投与量範囲では投与量とともに減少し、250mg/m² 以上の投与量では一定であった。t_{1/2}（消失相半減期）の平均値は投与量の増加とともに延長し 53.9～111.4 時間であった。V_{ss}（定常状態分布容積）値に用量依存性は認められず脈管内容積に近い値を示した。

<単回投与後の血清中濃度推移>



VII：薬物動態に関する項目

1) 単回投与（国内 第 I 相試験）¹⁴⁾ （つづき）

単回投与時の薬物動態パラメータ

（各群 n=6）

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

* Mean±SD

** 中央値（最小値，最大値）

*** 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：アービタックス注射液 100mg の用法及び用量は「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。」となっている。

2) 反復投与¹⁴⁾

固形癌患者

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 83～114 μg/mL の範囲であった。¹⁴⁾

注：アービタックス注射液 100mg の用法及び用量は「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。」となっている。

3) 特殊集団（海外 データ）

「VII-1-（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当しない

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因³⁰⁾

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。

VII：薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的 パラメータ													
(1) 解析方法	固形癌患者に本剤を点滴静注した時の血清中濃度推移の薬物動態パラメータをモデルに依存しない方法で算出した。												
(2) 吸収速度定数	該当しない												
(3) バイオアベイラビリティ	該当しない												
(4) 消失速度定数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量(mg/m²)</th> <th>100</th> <th>250</th> <th>400</th> <th>500</th> <th>400/250</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>λ_z (1/h)</td> <td>0.014±0.004</td> <td>0.01±0.001</td> <td>0.007±0.002</td> <td>0.006±0.001</td> <td>0.007±0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n=6、平均値±標準偏差</p>	投与量(mg/m ²)	100	250	400	500	400/250	λ_z (1/h)	0.014±0.004	0.01±0.001	0.007±0.002	0.006±0.001	0.007±0.001
投与量(mg/m ²)	100	250	400	500	400/250								
λ_z (1/h)	0.014±0.004	0.01±0.001	0.007±0.002	0.006±0.001	0.007±0.001								
(5) クリアランス	「VII-1- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照												
(6) 分布容積	「VII-1- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照												
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし												
3. 吸 収	該当しない												
4. 分 布													
(1) 血液－脳関門 通過性	該当資料なし												
(2) 血液－胎盤関門 通過性	<p>該当資料なし</p> <p><参考：サル></p> <p>妊娠カニクイザルを対象に初回投与量/2 回目以降投与量として 12/7.5、38/24、120/75mg/kg を週 1 回静脈内に投与する生殖発生毒性試験を行った。その結果、母動物におけるセツキシマブの全身曝露量は投与量に依存し、C_{max} は全投与量範囲で投与量に比例して増加した。AUC は 12/7.5～38/24mg/kg の範囲で投与量の増加比より若干大きい比で増加し、38/24～120/75mg/kg の範囲では投与量に比例して増加した。また最終投与終了 24 時間後における、羊水又は胎児血液を介しての胎児へのセツキシマブの曝露は、12/7.5、38/24 及び 120/75mg/kg 投与群でそれぞれ 2/5、2/3 及び 3/4 の割合で認められた。胎児へのセツキシマブ曝露量は、同一採血時点で比較して母動物の曝露量の 15% 以下であった。</p>												

VII：薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	<p>該当資料なし</p> <p><参考：マウス></p> <p>ヒト類上皮癌細胞株 (A431 細胞株 [EGFR 高発現、2×10^6 receptors/cell])、ヒト乳腺癌細胞株 (MDA-468 細胞株 [EGFR 中等度発現、3×10^5 receptors/cell]) 及び MCF-7 細胞株 [EGFR 低発現、5×10^3 receptors/cell] を皮下移植したマウスを用い、ネズミ型 M225 の腫瘍への局在について検討を行った。その結果、腹腔内投与した M225 の ^{111}In 標識ペンテト酸誘導体は、A431 細胞株中に正常細胞の 4 倍以上取込まれ、試験 3 日目で投与量の 28% が A431 細胞株中にとどまっていた。他の組織で取り込みが多かったのは血液及び肝臓で、それぞれ投与量の 6.7% 及び、4.7% であった。MDA-468 及び MCF-7 細胞株への取込みはほとんどなかったことから、これら細胞株の EGFR 発現は A431 細胞株より少ないことが示された。以上より、M225 は EGFR を高発現するヒト癌細胞を標的にすることが明らかとなった。</p>
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当しない
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当しない
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当しない
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

VII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

<解説>

1.1 本剤の使用に際しては、がん化学療法の十分な知識と経験が必要であることから、本剤を使用する医療施設及び医師の要件等について示した。また、副作用に適切な処置を講ずるためにも、副作用発現による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の十分な知識と経験を持つ医師のもとで、適応患者を慎重に選択する。なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し理解を得る必要がある。異常が認められた場合には、速やかな連絡方法（特に外来で投与する場合は、施設外から担当医師への連絡先、連絡方法、来院等）について指導する。

1.2 本剤は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）を標的とする免疫グロブリン G₁（IgG₁）クラスのヒト/マウス キメラ型モノクローナル抗体である。一般的に、モノクローナル抗体は特徴的な副作用（過敏症反応などの免疫学的反応）が知られている。「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項を参照すること。

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

本剤の投与前に、十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認する。「IV. 製剤に関する項目」の項を参照すること。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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 本剤は、セルバンク調製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。[3.1 参照]

8.5 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]

8.6 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。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意と その理由（つづき）

<解説>

- 8.1 本剤の投与後に、重度の infusion reaction が発現することがあり、致死的な転帰に至る場合がある。重度の infusion reaction は、通常本剤初回投与中、又は投与後 1 時間以内に発現するが、投与数時間後、あるいはその後の投与時に発現することもあるので、2 回目以降の投与時にも患者の状態に十分に注意する。また、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、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。
- 8.2 本剤投与前に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、本剤投与後は患者の状態を十分に観察する。
- 8.3 本剤投与中に多くの患者で、治療中に血清マグネシウムレベルが徐々に低下することが報告されている。またマグネシウム減少患者において、その他の電解質失調が観察されている。同様に心臓障害の症例においても電解質失調が報告されていた。本剤投与開始前、投与中及び投与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）のモニタリングを実施し、必要に応じて電解質異常に対する治療を行う。
- 8.4 本剤は、セルバンク調製工程において米国産ウシ血清由来のリポたん白質を使用している。リポたん白質の製造には、米国の農務省により許可された施設で集めたウシ血液を用いて、牛海綿状脳症（BSE）リスク低減に効果の期待される陰イオン交換クロマトグラフィー等を用いて製造され、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。また、全てのロットについて、欧州医薬品品質理事会（EDQM）適格性証明書及び分析証明書も利用可能であり、使用したリポたん白質の追跡可能性も確保されている。また、本剤の製造工程においても陰イオン交換クロマトグラフィーなどの各種精製技術を用い、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保できるレベルに達していることが確認されている。本剤を投与している患者への BSE 感染性物質の潜在的伝達リスクは、本剤の投与による臨床上の有益性と比較して極めて低いと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を患者に説明する。
- 8.5 必要に応じて皮膚科を受診するよう患者を指導する。
- 8.6 本剤の一般名はセツキシマブ（遺伝子組換え）であり、セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）と一般名が類似しているため設定した。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する

患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

<解説>

9.1.1 国内第Ⅱ相試験の間質性肺疾患がある患者において、Grade1の肺線維症の副作用症例が1例報告された。本症例は胸部画像診断において肺線維症（Grade1）が認められたため、本剤12回投与後に試験中止となった。この症例は治験責任医師によるレトロスペクティブな評価の結果、本剤投与前から肺線維症を合併していたと評価された。本剤が間質性肺疾患の発症に関与するデータは得られていないが、EGFRチロシンキナーゼを主な標的としたゲフィチニブ及びエルロチニブでは日本人における間質性肺疾患発現の報告があるので、本剤を投与するにあたり、間質性肺疾患の既往歴を確認する必要がある。本剤投与後、呼吸器に関連する症状が急激に発現又は悪化した場合には、「11.1 重大な副作用」の間質性肺疾患の項を参照の上、適切な処置を行う。

9.1.2 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者は、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し、投与の適否を慎重に判断する。

海外における頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）を対照とした無作為化比較試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）⁷⁾において、放射線単独療法群で治療した患者212例中死亡が1例*確認されたのに対し、放射線療法及び本剤で治療した患者208例中のうち心停止2例（1.0%）及び突然死2例（1.0%）が認められた。そのうち心停止2例及び突然死1例は治験責任医師により本剤投与との関連が否定されているが（突然死の1例は本剤との関連が否定されていない）、冠動脈疾患の既往がある患者3例に、死因として心筋梗塞が認められた（冠動脈疾患の既往がない患者でも1例の死亡が認められた）。なお、本事象の病因は不明であるが、本剤投与中および投与後に、血清マグネシウム、カリウム、及びカルシウムを含む血清電解質を厳重にモニターすることが推奨される。

*本症例については、FDAのメディカルレビューにより、非心原性であると判断されている。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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]

<解説>

「Ⅷ-6- (5) 妊婦」の項参照

(5) 妊婦

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。[9.4 参照]

<解説>

妊婦に対する安全性及び有効性は確立していない。

EGFR は胎児の発生に関与している。その他の IgG1 抗体も胎盤関門を通過することが判明しており、健常人の母乳中に母体の IgG が少量検出されている。妊婦への本剤投与については十分なデータが得られていない。カニクイザルでの反復投与毒性試験では、本薬が雌の月経周期を乱す可能性が示唆された以外、生殖毒性に関連する重大な懸念は認められなかった。しかし、カニクイザルでの胚・胎児発生に関する試験において、本剤投与後胎児異常は認められなかったが、本剤に関連する流産の増加が観察された。以上の結果より、妊婦又は適切な避妊法を実施していない女性への投与を行う際には、予想される有益性が胎児へのリスクを上回る場合にのみ、本剤の投与を行うことが強く推奨される。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

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。

<解説>

授乳婦に対する安全性及び有効性は確立していない。授乳婦への本剤投与については十分なデータが得られていない。本剤がヒトの乳汁中に排出されるか否かは不明である。ヒト IgG₁ はヒト乳汁中に排出されるため、本剤がヒト乳汁中に排出され、乳児に重篤な副作用を発現する可能性がある。本剤の血中濃度、消失半減期のデータを考慮し、授乳中止期間を本剤最終投与後 2 ヶ月と設定した。本剤投与後 60 日間は授乳を中止する。

(7) 小児等

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。

<解説>

国内臨床試験において対象とした患者は 20 歳以上のため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

(8) 高齢者

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。

<解説>

本剤は、高齢者における安全性は確認されていない。一般に、高齢者は生理機能が低下し、副作用の発現リスクとなる背景因子を有していることが多いと考えられる。よって、投与開始前に、既往歴や患者の状態等を十分確認し、投与の適否を検討すると共に、本剤の投与中は特に注意し、観察を十分に行うなど慎重な対応を行う。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>7. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>(2) 併用注意とその理由</p>	<p>設定されていない</p> <p>設定されていない</p> <p><解説></p> <p>セツキシマブは肝薬物代謝酵素による代謝を受けないため、併用薬との間で薬物動態学的な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。非臨床試験による薬物相互作用の検討は実施せず、臨床試験において薬物相互作用の検討を行った。</p> <p><参考：相互作用（海外第Ⅰ相臨床試験）³¹⁾></p> <p>EGFR 陽性の進行性固形癌患者 14 例を対象に、セツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物との相互作用の可能性を評価するために、薬物動態相互作用試験が実施された。</p> <p>対象患者は以下の 2 群に割付けられ、イリノテカン塩酸塩水和物単回投与時の薬物動態に対するセツキシマブの影響（A 群）、セツキシマブの薬物動態に対するイリノテカン塩酸塩水和物単回投与の影響（B 群）をそれぞれ評価した。その結果、両薬剤間には薬物動態相互作用がみられないことが示唆された。</p> <p>A 群（6 例）：1 週目にイリノテカン塩酸塩水和物単独投与の後、2、3 週目にセツキシマブ単独投与、4 週目にセツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物を投与</p> <p>B 群（8 例）：1、2、3 週目までセツキシマブ単独投与の後、4 週目にセツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物を投与</p> <p>※いずれの群も、セツキシマブは初回投与量 400mg/m²、維持投与量 250mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物は 350mg/m²とした。</p> <p><参考：結腸・直腸癌（手術不能・再発）に対して、本邦で承認されたイリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量（抜粋）*></p> <p>「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 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。」または「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 クールとして、投与を繰り返す。」。なお「本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。」</p> <p>*詳細はイリノテカン塩酸塩水和物添付文書を参照のこと。</p>
--	---

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用（つづき）

<イリノテカン塩酸塩水和物単回投与時の薬物動態に対するセツキシマブの影響（A群）>

薬物動態パラメータ	1週目 (イリノテカン塩酸塩水和物単独)	4週目 (イリノテカン塩酸塩水和物+セツキシマブ)	1週目に対する 4週目の%*
C_{max} (ng/mL)	8129±2882	6783±1293	90±29
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	42792±22277	39051±16852	96±22
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	44243±23683	40394±18365	96±21
$t_{1/2}$ (h)	9.8±2.6	9.8±2.0	102±16
CL (L/h/m ²)	9.7±4.2	10.0±4.3	107±26
V_{ss} (L/m ²)	83±21	85±15	106±21

*患者毎の比率の平均値を算出した。

(n=6)

<セツキシマブの薬物動態に対するイリノテカン塩酸塩水和物単回投与の影響（B群）>

薬物動態パラメータ	3週目 (セツキシマブ単独)	4週目 (イリノテカン塩酸塩水和物+セツキシマブ)	3週目に対する 4週目の%*
C_{max} (ng/mL)	153±38	162±43	106±11
AUC_{ζ} (μ g·h/mL)	13039±4783	14923±5029	117±14
$t_{1/2}$ (h)	119±42	117±32	107±38
CL_{ss} (L/h/m ²)	0.020±0.006	0.018±0.007	91±8
V_{ss} (L/m ²)	2.07±0.55	1.89±0.55	92±13

*患者毎の比率の平均値を算出した。

(n=7)

備考：B群のうち1例は、病勢進行を原因にセツキシマブの2回の投与後に試験を中止したため解析から除外した。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と 初期症状

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³²⁾、³³⁾、³⁴⁾。[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、8.5 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。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と

初期症状（つづき）

<解説>

11.1.1 一般にモノクローナル抗体の点滴静注製剤を使用する際には、infusion reaction が発現する可能性があることが知られている。infusion reaction のなかには、アナフィラキシー様症状/アナフィラキシーである可能性のものがある。

●発現状況

本剤の副作用として、軽度または中等度の infusion reaction の発現が認められる場合があり、また重度の infusion reaction により、死亡に至る例も報告されている。

●発現時期・症状

軽度または中等度の infusion reaction は、主に悪寒、発熱、浮動性めまい等の症状を示す。重度の infusion reaction では、呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失またはショックを症状としたアナフィラキシー様反応/アナフィラキシー反応としてあらわれ、また、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状の多くは本剤の初回投与中または投与終了後 1 時間以内に観察されているが、投与数時間後または 2 回目以降の本剤投与でも発現することがある。

●発現機序

infusion reaction の発現機序の詳細は解明されていない。ただし発現状況からみると、免疫学的な機序によるものと免疫が関与しない機序によるものの両方が考えられている。

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。

●予防法

本剤の投与前には必ず抗ヒスタミン剤の前投薬を行う。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。重度の infusion reaction に備えて、エピネフリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張薬の投与、酸素吸入等、緊急時に対応できる薬剤・機器を準備した管理下で投与を行う。2 回目以降の本剤投与時にはじめて重度の 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注意する。抗ヒスタミン剤の投与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ため、投与中及び投与終了後少なくとも 1 時間はバイタルサイン（体温、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度）をモニタリングするなど、患者の状態を十分に観察する。

●対処法

infusion reaction が発現した場合、症状・重症度に応じて次のような処置を行う。気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失またはショックを症状としたアナフィラキシー様反応/アナフィラキシー反応などの重度（Grade3 以上）の infusion reaction と考えられる症状が発現した場合には、ただちに本剤の投与を中止し、それ以降は決して投与しない。症状に応じてエピネフリン、気管支拡張薬、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、静脈内輸液、昇圧剤の投与や酸素吸入を行う。また、軽度～中等度（Grade1-2）の infusion reaction と考えられる症状が発現した場合は、投与速度を減速するなど適切な対応を取る。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状（つづき）

参考）各試験での infusion reaction の発現状況 結腸・直腸癌

試験番号	投与方法	安全性評価 症例数	全 Grade	Grade3 以上	備考
国内 第II相 EMR 62202-049/ CA225-259 ¹¹⁾	本剤＋イリノ テカン塩酸塩 水和物併用	39	9例 (23.1%)	0	初回投与時は 12.8%（5 例、すべて発熱）。 全投与時は 23.1%（9例、 発熱 8 例、悪寒及び呼吸 困難 1 例）。
海外 第II相 EMR 62202-501 ^{35)、36)}	本剤＋イリノ テカン塩酸塩 水和物併用	1,147	177例 (15.4%)	27例 (2.4%)	発現時期不明の 52 例を除 く 125 例では、事象発現ま での時間（中央値）は 107 分で、74 例が本剤投与の 3 時間以内に発現した。
EMR 62202-047 ^{37)、38)}	本剤＋FOLFOX4 併用	170	30例 (17.6%)	8例 (4.7%)	
海外 第III相 EMR 62202-025/ CA225-006 ⁴⁾	本剤＋イリノ テカン塩酸塩 水和物併用	638	54例 (8.5%)	12例 (1.9%)	
EMR 62202-013 ³⁾	本剤＋FOLFIRI 併用	600	75例 (12.5%)	15例 (2.5%)	

頭頸部癌

試験番号	投与方法	安全性評価 症例数	全 Grade	Grade3 以上	備考
国内 第II相 EMR62241 -053 ⁸⁾	本剤＋放射線 療法併用	22	1例 (4.5%)	0例 (0%)	
国内 第II相 EMR62241 -056 ¹⁰⁾	本剤＋化学療 法併用	33	2例 (6.1%)	1例 (3.0%)	
海外 第III相 EMR62202 -006 ⁷⁾	本剤＋放射線 療法併用	208	33例 (15.9%)	7例 (3.4%)	
EMR62202 -002 ⁹⁾	本剤＋化学療 法併用	219	28例 (12.8%)	6例 (2.7%)	

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状（つづき）

過敏症反応*

試験番号	投与方法	安全性評価 症例数	全 Grade	Grade3 以上	備考
EMR 62202-007 ¹³⁾ 及び IMCL CP02-9923 ³⁹⁾	本剤＋イリノ テカン塩酸塩 水和物併用	350	13例 (3.7%)	6例 (1.7%)	
国内 第Ⅱ 相 EMR 62202-007 ¹³⁾ 及び IMCL CP02-0141 40)、41)	本剤単独	172	10例 (5.8%)	7例 (4.1%)	
IMCL CP02-0144 42)、43)	本剤単独	346	26例 (7.5%)	5例 (1.4%)	
海外 第Ⅲ 相 NCIC CTG CO.17/ CA225-025 ¹²⁾	本剤単独	288	58例 (20.1%)	13例 (4.5%)	

*「過敏症反応」と「infusion reaction」は集計方法が異なる。開発初期には、「過敏症反応」として集計し、その後の試験では「infusion reaction」として集計した。

また、海外第Ⅱ相試験と NCIC CTG CO.17/CA225-025 では、「過敏症反応」の集計方法が異なる。

結腸・直腸癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における前投与薬剤一覧 <抗ヒスタミン剤>

薬剤名*	例数 (n=39)
ジフェンヒドラミン塩酸塩	33 (84.6%)
メキタジン	5 (12.8%)
クロルフェニラミンマレイン酸塩	2 (5.1%)
ジフェンヒドラミン	1 (2.6%)
クロルフェニラミンマレイン酸塩＋ジフェンヒドラミン塩酸塩	1 (2.6%)

*症例に複数存在する場合は重複集計

頭頸部癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における前投与薬剤一覧 <抗ヒスタミン剤>

	薬剤名*	例数
053 試験 (n=22)	クロルフェニラミンマレイン酸塩	18 (81.8%)
	ジフェンヒドラミン塩酸塩	4 (18.2%)
056 試験 (n=33)	クロルフェニラミン	2 (6.1%)
	クロルフェニラミンマレイン酸塩	32 (97.0%)
	ジフェンヒドラミン塩酸塩	1 (3.0%)
	フェキソフェナジン塩酸塩	1 (3.0%)

*重複投与あり（薬剤切り替え）

【参照】「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「8. 重要な基本的注意」の項

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と

初期症状（つづき）

11.1.2 本剤投与中の有害事象として高率に認められる皮膚症状は注意すべき事象である。本事象発現時には減量・休薬を含めた適切な対応を行う必要がある。また、重度の皮膚症状があらわれることがあるので、皮膚症状を理由に減量して投与を再開した場合でも、重度の皮膚症状が再度発現している症例も認められているので、本剤投与継続の必要性を検討し、投与再開時にも患者を注意深く観察する。

●発現状況

本剤の投与によって、高い頻度で皮膚症状の発現が起こることが予想される。国内における本剤・イリノテカン塩酸塩水和物併用投与による臨床第Ⅱ相試験では39例中38例（97.4%）に「ざ瘡様皮疹」等の「皮膚および皮下組織障害」がみられた。このうち主なものは、「ざ瘡」34例（87.2%）、「発疹」24例（61.5%）、「皮膚乾燥」20例（51.3%）、「爪囲炎」20例（51.3%）であった。またGrade3以上は「ざ瘡」2例、「皮膚反応」1例であった。

壊死性筋膜炎はMaster Data Sheetの改訂に伴い追記した。

●発現時期・症状

【発現時期】

ざ瘡様皮疹の発現は本剤投与から3週間以内に認められることが多いとされている。なお、国内第Ⅱ相試験（EMR62202-049¹¹⁾のうち、ざ瘡様皮疹の発現時期（中央値）は7.0日（範囲1～31日）であった。また、海外第Ⅱ相試験においても、本剤の初回投与後から1週間以内にざ瘡様皮疹が発現したのは、EMR62202-501試験³⁵⁾、³⁶⁾で26.4%（229/866）、EMR62202-025/CA225-006試験⁴⁾で30.0%（149/496）であった。

【症状】

本剤による皮膚症状は、顔面、胸部、背部、腕などに好発することが知られている。本剤投与中は皮膚症状の発現に注意し、被覆部位についても視診、問診により皮膚症状の発現の有無を確認する。本剤投与による皮膚損傷の結果、患者が切開排膿を要する膿瘍、壊死性筋膜炎、（黄色ブドウ球菌など）感染症による敗血症などの合併症に至る場合もある。

●発現機序

EGFRは表皮ケラチノサイトや脂腺細胞などの結合組織に分布し、皮膚代謝に関与していると考えられているが、詳しいことはまだ明らかとなっていない。本剤投与に伴い発現する皮膚症状についての詳しいメカニズムについても不明な点が多いものの、本剤が皮膚のEGFRに結合することにより、角化異常を惹起し、そこから毛包炎を発現することによって考えられている。

●予防法

直射日光を避ける、外出するときは皮膚の露出を避けることが望ましいと考えられている。

●対処法

本剤の投与により皮膚症状が高率に発現することから、皮膚症状が発現した場合には、減量・休薬を含めた適切な対処を行う。

【重度の皮膚症状】

重度（Grade3以上）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。推奨される用量調節又は投与中止により改善される例が報告されている。

ただし、用量を減量しても重度の皮膚症状が再度発現している症例も認められるので、減量後の投与再開には患者の状況を注意深く観察する。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状（つづき）

<用量調節の目安>

Grade3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
初回発現時	投与延期	Grade2 ^{注)} 以下に回復	A：200mg/m ² で投与継続 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	Grade2 ^{注)} 以下に回復	A：150mg/m ² で投与継続 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	Grade2 ^{注)} 以下に回復	A：投与中止 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) GradeはNCI-CTCに準じる。

【参照】「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状（つづき）

参考）各試験での皮膚症状*の発現状況

結腸・直腸癌

試験番号	投与方法	安全性評価症例数	全 Grade	Grade3 以上	備考
国内第II相 EMR 62202-049/ CA225-259 ¹¹⁾	本剤＋イリノテカン塩酸塩水和物併用	39	ざ瘡様皮疹 38例 (97.4%)	2例 (5.1%)	ざ瘡様皮疹の内訳:ざ瘡87.2%、発疹61.5%、皮膚乾燥51.3%、そう痒症46.2%、ざ瘡様皮膚炎7.7%、丘疹2.6%。
EMR 62202-007 ¹³⁾ 及びIMCL CP02-9923 ³⁹⁾	本剤＋イリノテカン塩酸塩水和物併用	350	ざ瘡様皮疹 282例 (80.6%)	41例 (11.7%)	
EMR 62202-007 ¹³⁾ 及びIMCL CP02-0141 ^{40)、41)}	本剤単独	172	ざ瘡様皮疹 139例 (80.8%)	16例 (9.3%)	
海外第II相 IMCL CP02-0144 ^{42)、43)}	本剤単独	346	ざ瘡様皮疹 300例 (86.7%)	17例 (4.9%)	
EMR 62202-501 ^{35)、36)}	本剤＋イリノテカン塩酸塩水和物併用	1147	ざ瘡様皮疹 866例 (75.5%)	153例 (13.3%)	手掌・足底発赤知覚不全症候群34(3.0%)
EMR 62202-047 ^{37)、38)}	本剤＋FOLFOX4併用	170	ざ瘡様皮疹 143例 (84.1%)	23例 (13.5%)	手掌・足底発赤知覚不全症候群19(11.2%)
海外第III相 NCIC CTG CO.17/ CA225-025 ¹²⁾	本剤単独	288	発疹/落屑 255例 (88.5%)	34例 (11.8%)	3例が重篤と判断され、1例が投与中止となった。
EMR 62202-025/ CA225-006 ⁴⁾	本剤＋イリノテカン塩酸塩水和物併用	638	ざ瘡様皮疹 529例 (82.9%)	56例 (8.8%)	
EMR 62202-013 ³⁾	本剤＋FOLFIRI併用	600	ざ瘡様皮疹 486例 (81.0%)	97例 (16.2%)	手掌・足底発赤知覚不全症候群93(15.5%)

*ざ瘡様皮疹に分類されない皮膚症状として爪囲炎、皮膚反応、口唇炎、爪の障害、皮膚炎、皮膚亀裂、乾皮症、手皮膚炎、色素沈着障害が認められた。

頭頸部癌

試験番号	投与方法	安全性評価症例数	全 Grade	Grade3 以上	備考
国内第II相 EMR62241-053 ⁸⁾	本剤＋放射線療法併用	22	ざ瘡様皮疹 22例 (100%)	3例 (13.6%)	
国内第II相 EMR62241-056 ¹⁰⁾	本剤＋化学療法併用	33	ざ瘡様皮疹 32例 (97%)	4例 (12.1%)	
海外第III相 EMR62202-006 ⁷⁾	本剤＋放射線療法併用	208	ざ瘡様皮疹 180例 (86.5%)	34例 (16.3%)	
EMR62202-002 ⁹⁾	本剤＋化学療法併用	219	ざ瘡様皮疹 158例 (72.1%)	20例 (9.1%)	

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と

初期症状（つづき）

11.1.3 本剤が間質性肺疾患の発症に関与するデータは得られていないが、EGFRチロシンキナーゼを主な標的としたゲフィチニブ及びエルロチニブでは日本人における間質性肺疾患発現の報告がある。よって、本剤の投与期間中は観察を十分に行い、呼吸器に関連する症状や発熱が急激に発現又は悪化した場合、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、本剤投与を中断し、直ちにその症状を精査し、間質性肺疾患確認後は本剤による治療を中止し、適切な処置を行うことが必要である。国内外の臨床試験で、間質性肺疾患として認められた有害事象は、6件（国内1件、海外5件）である。報告のあった6件の症例では、女性より男性に多く発現し、発現時期の幅はあるものの、早い場合には6回目投与から発症しているため、注意が必要である。

●発現状況

承認時、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験において、間質性肺疾患として認められた有害事象は0.2%（6例/3,010例）であった。

●発現時期・症状

承認時、間質性肺疾患と診断された患者において、本剤初回投与時から間質性肺疾患と診断されるまでの日数は43～217日であり、間質性肺疾患発現までの本剤投与回数は6～30回であった。間質性肺疾患では一般的に、肺胞の障害などによって、息切れや空咳、呼吸数の増加、バチ状指、チアノーゼなどを示すといわれている。

本剤投与後に息切れや咳嗽、胸部X線に間質性浸潤影が認められた場合には、間質性肺疾患の可能性を念頭において対処を行う。

●発現機序

現在のところ、薬剤性間質性肺疾患の発生機序については明らかになっていない。一般には、薬剤性肺疾患は複数の機序によって発現すると考えられている。

●早期発見、早期診断

間質性肺疾患は、早期に鑑別診断を行い、適切な治療を行うことが重要である。

－呼吸困難、発熱、咳嗽等があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明する。

－乾性咳嗽、呼吸困難、発熱、胸部ラ音、SpO₂の低下、呼吸数の増加等の症状が急激に発現又は悪化した場合には、胸部X線、胸部CT（HRCT等）、動脈血液ガス分析、間質性肺疾患マーカー（KL-6、SP-D）、感染症との鑑別診断（喀痰検査、β-D-グルカン）等により、直ちにその症状を精査する。

●対処法

間質性肺疾患の症状は、息切れ、乾性咳嗽、呼吸困難、発熱等である。十分な観察を行い、これらの症状を早期発見することが重要である。

本剤の投与により呼吸器に関連する症状が急激に発現または悪化した場合には、本剤の投与を中止し、直ちにその症状を精査する。また、間質性肺疾患の発現が疑われた場合には、本剤による治療を中止し、迅速に呼吸器専門医へ相談する。

【参照】「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

参考）間質性肺疾患の発現が報告された臨床試験及び発現状況を以下に示す。また、間質性肺疾患の詳細な発現状況については以下の表を参照。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状（つづき）

間質性肺疾患の発現状況

試験番号		投与方法	安全性評価 症例数	間質性肺疾 患発現率
国内 第Ⅱ相	EMR 62202-049 ¹¹⁾	本剤＋ イリノテカン塩酸塩水和物	39	2.6%（1例）
海外 第Ⅱ相	IMCL CP02-9923 ³⁹⁾	本剤＋ イリノテカン塩酸塩水和物	138	1.5%（2例）
	EMR 62202-501 ^{35)、36)}	本剤＋ イリノテカン塩酸塩水和物	1147	0.3%（3例）
	EMR 62202-047 ^{37)、38)}	本剤＋FOLFOX4 併用	170	0.6%（1例）
海外 第Ⅲ相	EMR 62202-013 ³⁾	本剤＋FOLFIRI 併用	600	0.2%（1例）

間質性肺疾患の発現症例詳細

試験	性別 年齢 (歳代)	主な既往歴/ 合併症	初回投与から間 質性肺疾患診断 日までの日数	間質性肺疾患発 現までの本剤投 与回数	転帰
EMR 62202-049	男 70	便秘、胆石症、高 尿酸血症、不眠 症、高血圧、脳性 麻痺	43日（肺線維症）	胸部画像診断実 施までに7回、治 験中止時までに 更に5回	肺線維症は不変
IMCL CP02-9923	男 70	肺気腫、慢性閉塞 性肺疾患、石綿肺 症、脱毛症、右上 腹部痛、胸やけ、 関節炎、虫垂切 除、扁桃摘出、ア デノイド切除	217日（Grade2 の呼吸困難及び Grade3の肺線維 症（肺線維症の 悪化））	30回	本剤最終投与から 78日後に原疾患 の悪化のため死亡 （肺線維症は未回 復）
IMCL CP02-9923	男 60	気管支炎、両下葉 の線維化肺疾患、 咳嗽、労作性の息 切れ、胆石、化学 療法による下痢、 外傷性の慢性右 足首の疼痛、トリ フルオペラジン による軽度の振 戦、体重減少、目 眩、貧血、口唇単 純ヘルペス、統合 失調症、うつ病、 左肋骨の切除、虫 垂切除術	49日（Grade3の 肺線維症）	6回	本剤最終投与から 108日後に原疾患 の悪化のため死亡
EMR 62202-501	女 40	—	109日（Grade3 の肺臓炎）	18回	回復
EMR 62202-501	男 60	—	90日（両側肺臓 炎）	12回	回復
EMR 62202-501	男 60	—	66日（Grade1の 肺臓炎）	10回（事象発現 から中止まで更 に2回）	本剤最終投与から 44日後に原疾患 の悪化により死亡
EMR 62202-047	—	—	—（Grade1の肺 線維症）	—	—
EMR 62202-013	—	—	—（Grade1の肺 臓炎）	—	—

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と

初期症状（つづき）

11.1.4 心不全について

海外臨床試験（EMR62202-047³⁷⁾、³⁸⁾、EMR62202-013³⁾）において報告のあった心不全について国内においても同様な報告があったため、「11.1 重大な副作用」の項に追記して注意喚起することにした。EMR62202-047 試験における心臓障害（有害事象）は、本剤/FOLFOX4 併用全体で7.6%（13/170例）、Grade3/4では4.7%（8/170例）だった。EMR 62202-013 試験における心臓障害（有害事象）は、本剤/FOLFIRI 併用全体で9.8%（59/600例）、Grade3/4では5.5%（33/600例）だった。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。

11.1.5 低マグネシウム血症について

低マグネシウム血症の症例情報が集積したため、その他の副作用に記載のあった「低マグネシウム血症」を重大な副作用に記載を整備した。

11.1.6 重度の下痢について

海外臨床試験（EMR62202-047³⁷⁾、³⁸⁾、EMR62202-013³⁾）において報告のあった重度の下痢について、国内においても同様な報告があったため、「11.1 重大な副作用」の項に追記して注意喚起することにした。EMR 62202-047 試験における重度（Grade3以上）の下痢（有害事象）は、本剤/FOLFOX4 併用で8.2%（14/170例）、EMR 62202-013 試験における重度の下痢は、本剤/FOLFIRI 併用で15.7%（94/600例）だった。国内第Ⅱ相試験 EMR62202-049/CA225-259¹¹⁾では、胃腸障害が高頻度に発現し、下痢（本剤と関連あり）が51.3%（20/39例）、Grade3以上の下痢が10.3%（4/39例）だった。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。

11.1.7 血栓塞栓症について

その他の副作用に記載のあった「深部静脈血栓症」、「肺塞栓症」を「血栓塞栓症」として重大な副作用に記載を整備した。

11.1.8 感染症について

その他の副作用に記載のあった「感染」、「肺炎」を国内及び海外臨床試験で認められた「敗血症」を含め「感染症」として重大な副作用に記載を整備した。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

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	歯槽出血、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、尿中ウロビリリン陽性、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、-053、-056、-002、-006 及び-013 試験）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

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用 (つづき)

<解説>

平成 20 年 9 月の本剤発売開始と同時に使用成績調査(全例調査)を開始し、2126 例の登録症例を収集し、安全性評価対象症例 2006 例による安全性評価を実施した。

平成 23 年 2 月に使用成績調査(全例調査)最終報告書を PMDA に提出後、同年 9 月に全例調査の承認条件が解除となった。

承認条件の解除を受け、国内臨床試験(結腸・直腸癌)及び全例調査の国内データによる再集計を実施後、頭頸部癌の承認に際し、国内臨床試験(頭頸部癌)のデータを含め再集計結果に基づき以下の改訂を実施した。

「重大な副作用」6)、7) の記載に伴う変更

- ・「深部静脈血栓症」「肺塞栓症」「肺炎」「感染」を削除

頭頸部癌の国内臨床試験を合算したことに伴う追記及び頻度の変更

- ・「粘膜の炎症」、「浮腫」、「悪寒」、「低ナトリウム血症」、「Al-P 上昇」、「皮膚障害」、「毛髪障害」、「感染(気道等)」、「過敏症」を 0.5%未満から 0.5~10%未満へ変更
- ・「末梢神経障害」、「剥脱性皮膚炎」を頻度不明から 0.5~10%未満へ変更
- ・「疼痛(皮膚・筋肉等)」を 頻度不明から 0.5%未満へ変更
- ・「低カリウム血症」を 0.5~10%未満へ追記

副作用名の記載整備

- ・「疼痛」を「疼痛(皮膚・筋肉等)」へ変更
- ・「白血球数減少」を「白血球減少症」へ変更
- ・「好中球数減少」を「好中球減少症」へ変更
- ・「血小板数減少」を「血小板減少症」へ変更
- ・「リンパ球数減少」を「リンパ球減少症」へ変更
- ・「白血球数増加」を「白血球増加症」へ変更
- ・「好中球数増加」を「好中球増加症」へ変更

- ・「神経障害：知覚性」を「末梢神経障害」へ変更
- ・「男性型多毛症」を「多毛症」へ変更
- ・「ざ瘡」及び「ざ瘡様皮膚炎」を、「ざ瘡/ざ瘡様皮膚炎」へ変更
- ・「発疹/落屑」と「剥脱性皮膚炎」を、「剥脱性皮膚炎」へ変更

頭頸部癌承認に伴い CCSI に記載のある放射線療法との併用時に認められる副作用の記載整備

- ・「放射線性皮膚炎」を 10%以上へ追記
- ・「遅発性放射線障害」を頻度不明に追記

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現 頻度及び臨床 検査値異常一覧

○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

(1) 承認時の副作用発現状況（国内第Ⅱ相試験：EMR 62202-049/CA225-259 試験¹¹⁾）
高頻度に認められた副作用*（発現率5%以上）を示す（全例ともイリノ
テカン塩酸塩水和物を併用）。

安全性解析対象症例	n=39 (%)
副作用発現症例数	39 (100.0)
胃腸障害	
下痢	20 (51.3)
口内炎	20 (51.3)
悪心	17 (43.6)
嘔吐	9 (23.1)
便秘	6 (15.4)
腹痛	2 (5.1)
歯槽出血	2 (5.1)
全身障害および投与局所様態	
疲労	17 (43.6)
発熱	8 (20.5)
倦怠感	7 (17.9)
浮腫	2 (5.1)
感染症および寄生虫症	
肺炎	2 (5.1)
臨床検査	
リンパ球数減少	12 (30.8)
体重減少	11 (28.2)
白血球数減少	9 (23.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (23.1)
尿蛋白	9 (23.1)
ヘモグロビン減少	7 (17.9)
血中アルブミン減少	7 (17.9)
血中マグネシウム減少	7 (17.9)
好中球数減少	6 (15.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (15.4)
総蛋白減少	4 (10.3)
血中ビリルビン増加	3 (7.7)
C-反応性蛋白増加	3 (7.7)
尿中ウロビリリン陽性	3 (7.7)
血中リン減少	2 (5.1)
血中アミラーゼ増加	2 (5.1)
血中ナトリウム減少	2 (5.1)
尿中血陽性	2 (5.1)
好中球数増加	2 (5.1)
血小板数減少	2 (5.1)
PO ₂ 低下	2 (5.1)
白血球数増加	2 (5.1)

*MedDRA Version 9.0 を使用して集計

代謝および栄養障害	
食欲不振	22 (56.4)
低マグネシウム血症	13 (33.3)
低カルシウム血症	5 (12.8)
低アルブミン血症	4 (10.3)
低リン酸血症	3 (7.7)
脱水	2 (5.1)
神経系障害	
頭痛	2 (5.1)
精神障害	
不眠症	2 (5.1)
腎および尿路障害	
血尿	2 (5.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
鼻出血	9 (23.1)
喀血	2 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	34 (87.2)
発疹	24 (61.5)
皮膚乾燥	20 (51.3)
爪囲炎	20 (51.3)
そう痒症	17 (43.6)
皮膚反応	8 (20.5)
脱毛症	6 (15.4)
口唇炎	6 (15.4)
蕁麻疹	5 (12.8)
ざ瘡様皮膚炎	3 (7.7)
爪の障害	2 (5.1)

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 承認時の副作用発現状況（海外第Ⅲ相試験：EMR62202-013）^{3）、5）、6）}

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）併用及び FOLFIRI を比較した第Ⅲ相試験において、本剤と FOLFIRI 併用群の安全性評価症例 600 例中 589 例（98.2%）、FOLFIRI 群の安全性評価症例 602 例中 571 例（94.9%）に副作用が報告された。高頻度に認められた副作用*（いずれかの群において発現率 10%以上）を示す。

	安全性解析対象症例	
	本剤及び FOLFIRI 併用 (n=600)	FOLFIRI (n=602)
副作用発現症例数	589 (98.2)	571 (94.9)
下痢	358 (59.7)	347 (57.6)
悪心	314 (52.3)	353 (58.6)
好中球減少症	273 (45.5)	252 (41.9)
発疹	267 (44.5)	11 (1.8)
脱毛症	223 (37.2)	226 (37.5)
嘔吐	185 (30.8)	224 (37.2)
口内炎	168 (28.0)	108 (17.9)
疲労	166 (27.7)	173 (28.7)
ざ瘡様皮膚炎	146 (24.3)	1 (0.2)
食欲不振	146 (24.3)	128 (21.3)
皮膚乾燥	127 (21.2)	19 (3.2)
白血球減少症	127 (21.2)	120 (19.9)
爪囲炎	104 (17.3)	2 (0.3)
貧血	100 (16.7)	95 (15.8)
皮膚亀裂	99 (16.5)	10 (1.7)
無力症	97 (16.2)	102 (16.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	93 (15.5)	21 (3.5)
粘膜の炎症	81 (13.5)	54 (9.0)
腹痛	71 (11.8)	90 (15.0)
ざ瘡	70 (11.7)	1 (0.2)
結膜炎	70 (11.7)	7 (1.2)
発熱	70 (11.7)	29 (4.8)
そう痒症	67 (11.2)	15 (2.5)

*MedDRA Version 10.0 を使用して集計

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現

頻度及び臨床
検査値異常一覧
(つづき)

○頭頸部癌

(1) 承認時の副作用発現状況（国内第Ⅱ相試験：EMR62241-053）⁸⁾

局所進行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相試験において、安全性評価 22 例中 22 例（100%）に副作用が報告された。その主なものは、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）。

なお、下表に 5%以上の発現率で認められた副作用*を示す。

安全性解析対象症例	n=22 (%)
副作用発現症例数	22 (100.0)
胃腸障害	
口内乾燥	5 (22.7)
便秘	3 (13.6)
下痢	4 (18.2)
嚥下障害	6 (27.3)
口内炎	2 (9.1)
悪心	2 (9.1)
全身障害および投与局所様態	
粘膜の炎症	11 (50.0)
発熱	4 (18.2)
疲労	2 (9.1)
感染症および寄生虫症	
感染	2 (9.1)
爪囲炎	5 (22.7)
咽頭炎	2 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	
放射線皮膚損傷	5 (22.7)
臨床検査	
体重減少	5 (22.7)
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	2 (9.1)
血中アルブミン減少	3 (13.6)

*MedDRA Version 9.0 を使用して集計

代謝および栄養障害	
食欲減退	5 (22.7)
低マグネシウム血症	4 (18.2)
高カリウム血症	2 (9.1)
神経系障害	
味覚異常	4 (18.2)
精神障害	
不眠症	2 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
発声障害	2 (9.1)
しゃっくり	2 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚乾燥	15 (68.2)
ざ瘡	14 (63.6)
皮膚炎	3 (13.6)
そう痒症	9 (40.9)
ざ瘡様皮膚炎	8 (36.4)
皮膚亀裂	3 (13.6)
脱毛症	2 (9.1)
発疹	2 (9.1)

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現
頻度及び臨床
検査値異常一覧
(つづき)

(2) 承認時の副作用発現状況（国内第Ⅱ相試験：EMR62241-056）¹⁰⁾

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白金製剤を含む化学療法との併用による第Ⅱ相試験において、安全性評価症例33例中33例（100%）に副作用が報告された。その主なものは、低マグネシウム血症（75.8%）、皮膚乾燥（66.7%）、ざ瘡（63.6%）、爪囲炎（57.6%）、口内炎（42.4%）、そう痒症（30.3%）であった（承認時）。

なお、下表に10%以上の発現率で認められた副作用*を示す。

安全性解析対象症例	n=33 (%)
副作用発現症例数	33 (100.0)
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	4 (12.1)
好中球減少症	6 (18.2)
血小板減少症	5 (15.2)
貧血	5 (15.2)
リンパ球減少症	3 (9.1)
白血球増加症	2 (6.1)
好中球増加症	2 (6.1)
心臓障害	
心室性期外収縮	2 (6.1)
胃腸障害	
口内炎	14 (42.4)
悪心	7 (21.2)
便秘	9 (27.3)
下痢	6 (18.2)
嘔吐	3 (9.1)
口唇炎	4 (12.1)
上腹部痛	2 (6.1)
全身障害および投与局所様態	
疲労	9 (27.3)
倦怠感	4 (12.1)
発熱	2 (6.1)
顔面浮腫	2 (6.1)
注入に伴う反応	2 (6.1)
非心臓性胸痛	2 (6.1)
肝胆道系障害	
肝機能異常	5 (15.2)
感染症および寄生虫症	
爪囲炎	19 (57.6)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	2 (6.1)

*MedDRA Version 13 を使用して集計

臨床検査	
体重減少	7 (21.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (12.1)
総蛋白減少	3 (9.1)
体重増加	2 (6.1)
代謝および栄養障害	
食欲減退	9 (27.3)
低マグネシウム血症	25 (75.8)
低ナトリウム血症	4 (12.1)
低カリウム血症	4 (12.1)
低カルシウム血症	8 (24.2)
高カリウム血症	2 (6.1)
神経系障害	
味覚異常	4 (12.1)
失神	2 (6.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	2 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	
皮膚乾燥	22 (66.7)
ざ瘡	21 (63.6)
脱毛症	6 (18.2)
そう痒症	10 (30.3)
ざ瘡様皮膚炎	7 (21.2)
全身性そう痒症	5 (15.2)
全身性皮疹	5 (15.2)
皮膚亀裂	5 (15.2)
発疹	4 (12.1)
ひび・あかぎれ	4 (12.1)
血管障害	
起立性低血圧	4 (12.1)

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現
頻度及び臨床
検査値異常一覧
(つづき)

- (3) 承認時の副作用発現状況（海外第Ⅲ相試験：EMR62202-002）⁹⁾
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）併用及び化学療法単独を比較した第Ⅲ相試験において、本剤と化学療法併用群の安全性評価症例 219 例中 217 例（99.1%）、化学療法単独群の安全性評価症例 215 例中 195 例（90.7%）に副作用が報告された。10%以上の発現率で認められた副作用は、本剤と化学療法併用群において、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%）であり、化学療法単独群において、貧血（50.7%）、悪心（46.0%）、好中球減少症（38.1%）、嘔吐（34.4%）、血小板減少症（24.2%）、無力症（18.6%）、粘膜の炎症（18.6%）、疲労（18.1%）、白血球減少症（15.8%）、下痢（14.0%）、口内炎（13.0%）、食欲減退（12.6%）であった（承認時）。
- (4) 承認時の副作用発現状況（海外第Ⅲ相試験：EMR62202-006/IMCL CP02-9815）⁷⁾
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併用及び放射線療法単独を比較した第Ⅲ相試験において、本剤と放射線療法併用群の安全性評価症例 208 例中 194 例（93.3%）に副作用が報告された。10%以上の発現率で認められた副作用は、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障害（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（承認時）。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現 頻度及び臨床 検査値異常一覧 (つづき)

○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

(1) 承認後の副作用発現状況（使用成績調査）

1) 使用成績調査実施状況

調査実施期間：平成20年9月19日～平成23年9月1日

調査対象医療機関数：563施設

投与患者数：1,851名（安全性評価対象症例数）

2) 調査結果

安全性評価対象症例1,851例中1,661例4,415件の副作用が報告され、そのうち重篤な副作用は269例391件だった。

【infusion reaction（注入に伴う反応）】

103例115件にみられ、27例27件が重篤だった。ほとんどが1回目の投与時に認められたため、1回目に重点的に注意をする必要があると考えるが、2回目以降にも発現しており、2回目以降の投与時にも引き続き注意が必要と考える。また、ほとんどが投与開始から1時間以内に認められたが、数時間以上後に発現する場合もあるので注意が必要である。前投薬（抗ヒスタミン薬及びステロイド剤）による予防、及び緊急時に対応できる薬剤・機器を準備した管理下で投与を行い、本剤投与中・投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。

【皮膚症状】

1,552例2,768件にみられ、78例78件が重篤だった。症状の軽減・予防と本剤継続使用のため、患者に対する予防的スキンケアの指導を行い、早期発見と共に症状に合わせてステロイド剤・保湿剤等の外用薬及び抗生物質・ビタミン剤等の内服薬の使用、皮膚科医への紹介等、適切な処置が重要である。

【間質性肺疾患】

間質性肺疾患が認められた23例はすべて重篤であった。早期発見のため、患者に発咳・呼吸困難・発熱等の呼吸器症状が認められた場合、直ちに連絡・受診するよう伝えること。また、速やかに胸部CT（HRCT等）等を実施し、間質性肺疾患が疑われた場合には、原因であると推測される薬剤の投与を直ちに中止すると共に、迅速に呼吸器専門医に相談し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

重篤な例では、薬剤治療に加えて、酸素吸入・人工呼吸管理等の呼吸管理を行うこと。

【消化管障害】

433例554件にみられ、83例94件が重篤だった。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）や補液投与等の適切な処置を行うこと。

【低マグネシウム血症を含む電解質異常】

225例244件にみられ、12例12件が重篤だった。治療開始前、治療期間中及び治療終了後は、血中マグネシウム値をはじめとした各種電解質検査値を注意深くモニターし、異常が認められた場合は、必要に応じ電解質補充を行うこと。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現 頻度及び臨床 検査値異常一覧 (つづき)

【心毒性】

15例15件にみられ、7例7件が重篤だった。患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の心血管系有害事象について十分注意、観察を行うと共に、電解質の検査値についても注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

又、症状が重度の場合には、本剤の休薬、中止を含めて適切な処置を行うこと。

【血栓・塞栓症】

11例12件にみられ、9例10件が重篤だった。患者の状態を十分に観察し、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。

【創傷治癒遅延】

5例5件にみられ、1例1件が重篤だった。特筆すべき副作用の発現傾向等は認められなかった。

【眼障害】

49例51件にみられ、3例3件が重篤だった。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

主な副作用の処置については適正使用ガイドを参照すること。

3) 重点調査項目詳細

アービタックスの全例調査では、infusion reaction（注入に伴う反応）、皮膚症状（ご瘡、発疹等）、間質性肺疾患、消化管障害、低マグネシウム血症を含む電解質異常、心毒性（うっ血性心不全等）、血栓・塞栓症、創傷治癒遅延、眼障害（角膜炎等）を重点調査項目として、その発現状況等について情報収集を行なっている。

以下に、それぞれの項目に関する副作用報告について記載する。

重点調査項目別 副作用発現状況

	重点調査項目	全体		重篤度（件数）	
		例数	%	重篤	非重篤
1	infusion reaction	103	5.56	27	88
2	皮膚症状	1,552	83.85	78	2,690
3	間質性肺疾患	23	1.24	23	0
4	消化管障害	433	23.39	94	460
5	低マグネシウム血症を含む電解質異常	225	12.16	12	232
6	心毒性	15	0.81	7	8
7	血栓・塞栓症	11	0.59	10	2
8	創傷治癒遅延	5	0.27	1	4
9	眼障害	49	2.65	3	48

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現

頻度及び臨床
検査値異常一覧
(つづき)

参考：副作用・感染症の発現状況一覧表

	使用成績調査		使用成績調査
調査症例数	1,851	代謝および栄養障害 (つづき)	237 (12.80)
副作用等の発現症例数	1,661	低カルシウム血症	5 (0.27)
副作用等の発現件数	4,415	*低クロール血症	1 (0.05)
副作用等の発現症例率	89.74%	低カリウム血症	2 (0.11)
副作用等の種類	発現症例率 (%)	低マグネシウム血症	169 (9.13)
感染症および寄生虫症	368 (19.88)	低ナトリウム血症	1 (0.05)
口角口唇炎	5 (0.27)	低リン酸血症	2 (0.11)
蜂巣炎	3 (0.16)	食欲減退	71 (3.84)
結膜炎	18 (0.97)	高アマラーゼ血症	2 (0.11)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.05)	*過小食	1 (0.05)
毛包炎	2 (0.11)	*高リパーゼ血症	1 (0.05)
*胃腸炎	1 (0.05)	精神障害	3 (0.16)
陰部ヘルペス	1 (0.05)	不眠症	2 (0.11)
*歯肉炎	2 (0.11)	*気分動揺	1 (0.05)
帯状疱疹	3 (0.16)	神経系障害	34 (1.84)
膿疱疹	4 (0.22)	*小脳梗塞	1 (0.05)
感染	2 (0.11)	*脳出血	1 (0.05)
細菌性髄膜炎	1 (0.05)	*脳梗塞	3 (0.16)
*鼻咽頭炎	2 (0.11)	*浮動性めまい	9 (0.49)
爪囲炎	313 (16.91)	*体位性めまい	1 (0.05)
*腹膜炎	1 (0.05)	*味覚異常	7 (0.38)
咽頭炎	1 (0.05)	頭痛	3 (0.16)
肺炎	6 (0.32)	感覚鈍麻	3 (0.16)
膿疱性皮膚疹	1 (0.05)	末梢性ニューロパチー	1 (0.05)
*敗血症	1 (0.05)	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.11)
敗血症	2 (0.11)	*くも膜下出血	1 (0.05)
皮下組織膿瘍	2 (0.11)	*一過性脳虚血発作	1 (0.05)
足部白癬	2 (0.11)	*第6脳神経麻痺	1 (0.05)
結核	1 (0.05)	*認知障害	1 (0.05)
尿路感染	1 (0.05)	眼障害	46 (2.49)
感染性腸炎	1 (0.05)	眼瞼炎	4 (0.22)
好中球減少性感染	1 (0.05)	*白内障	1 (0.05)
白癬感染	1 (0.05)	*結膜出血	2 (0.11)
*細菌性肺炎	1 (0.05)	*角膜びらん	1 (0.05)
気道感染	1 (0.05)	*複視	1 (0.05)
医療機器関連感染	5 (0.27)	*眼乾燥	2 (0.11)
処置後感染	1 (0.05)	*眼脂	2 (0.11)
感染性瘻孔	1 (0.05)	*眼の障害	1 (0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6 (0.32)	角膜炎	9 (0.49)
*悪性腹水	5 (0.27)	角膜症	1 (0.05)
*腫瘍出血	1 (0.05)	*涙液分泌低下	1 (0.05)
血液およびリンパ系障害	25 (1.35)	*流涙増加	2 (0.11)
貧血	10 (0.54)	*羞明	1 (0.05)
*播種性血管内凝固	1 (0.05)	睫毛乱生	6 (0.32)
*発熱性好中球減少症	5 (0.27)	長睫毛症	5 (0.27)
白血球減少症	2 (0.11)	*霧視	4 (0.22)
好中球減少症	2 (0.11)	*視力低下	1 (0.05)
*骨髄機能不全	5 (0.27)	*硝子体出血	1 (0.05)
免疫系障害	6 (0.32)	眼瞼そう痒症	1 (0.05)
アナフィラキシーショック	3 (0.16)	*眼そう痒症	1 (0.05)
過敏症	3 (0.16)	*後天性涙道狭窄	1 (0.05)
代謝および栄養障害	237 (12.80)	眼瞼びらん	1 (0.05)
脱水	2 (0.11)	耳および迷路障害	1 (0.05)
*糖尿病	1 (0.05)	*回転性めまい	1 (0.05)
*高カリウム血症	8 (0.43)	心臓障害	14 (0.76)
*高マグネシウム血症	1 (0.05)	急性心筋梗塞	1 (0.05)
低アルブミン血症	1 (0.05)	*不整脈	2 (0.11)
		*徐脈	1 (0.05)

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現
頻度及び臨床
検査値異常一覧
(つづき)

	使用成績調査		使用成績調査
心臓障害（つづき）	14 (0.76)	胃腸障害（つづき）	441 (23.82)
*心不全	1 (0.05)	口唇潰瘍	1 (0.05)
心不全	1 (0.05)	*メレナ	1 (0.05)
*心筋梗塞	2 (0.11)	悪心	57 (3.08)
*動悸	1 (0.05)	*直腸潰瘍	1 (0.05)
*右室不全	1 (0.05)	*小腸穿孔	1 (0.05)
*上室性期外収縮	1 (0.05)	口内炎	127 (6.86)
*心室性不整脈	2 (0.11)	嘔吐	23 (1.24)
*心室性期外収縮	1 (0.05)	口の感覚鈍麻	1 (0.05)
血管障害	18 (0.97)	*腸膀胱瘻	1 (0.05)
*潮紅	7 (0.38)	軟便	1 (0.05)
*高血圧	4 (0.22)	肝胆道系障害	20 (1.08)
*起立性低血圧	1 (0.05)	*肝不全	2 (0.11)
*末梢冷感	1 (0.05)	*肝機能異常	5 (0.27)
血栓症	3 (0.16)	肝機能異常	7 (0.38)
深部静脈血栓症	2 (0.11)	高ビリルビン血症	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (2.97)	*黄疸	2 (0.11)
咳嗽	1 (0.05)	*胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.05)
*発声障害	5 (0.27)	肝障害	3 (0.16)
*呼吸困難	1 (0.05)	皮膚および皮下組織障害	1,540 (83.20)
呼吸困難	5 (0.27)	ざ瘡	1,013 (54.73)
鼻出血	15 (0.81)	脱毛症	36 (1.94)
喀血	1 (0.05)	*褥瘡性潰瘍	3 (0.16)
*しゃっくり	2 (0.11)	皮膚炎	8 (0.43)
*間質性肺疾患	9 (0.49)	ざ瘡様皮膚炎	122 (6.59)
間質性肺疾患	14 (0.76)	蕁疹	1 (0.05)
鼻の炎症	1 (0.05)	皮膚乾燥	391 (21.12)
*胸水	1 (0.05)	湿疹	14 (0.76)
*肺塞栓症	1 (0.05)	皮脂欠乏性湿疹	2 (0.11)
*鼻漏	1 (0.05)	紅斑	18 (0.97)
*気縦隔症	1 (0.05)	*多形紅斑	1 (0.05)
*口腔咽頭不快感	1 (0.05)	毛髪障害	1 (0.05)
*口腔咽頭痛	1 (0.05)	*多汗症	2 (0.11)
胃腸障害	441 (23.82)	過角化	1 (0.05)
*腹部膨満	1 (0.05)	嵌入爪	1 (0.05)
腹痛	7 (0.38)	*間擦疹	1 (0.05)
上腹部痛	3 (0.16)	爪の障害	15 (0.81)
*肛門潰瘍	2 (0.11)	爪肥厚	1 (0.05)
*腹水	4 (0.22)	皮膚疼痛	1 (0.05)
口唇炎	10 (0.54)	手掌・足底発赤知覚不全 症候群	24 (1.30)
*大腸炎	1 (0.05)	*光線過敏性反応	1 (0.05)
便秘	13 (0.70)	痒疹	3 (0.16)
*下痢	1 (0.05)	そう痒症	192 (10.37)
下痢	280 (15.13)	*紫斑	1 (0.05)
*十二指腸潰瘍	2 (0.11)	発疹	373 (20.15)
*穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.05)	丘疹性皮疹	2 (0.11)
消化不良	3 (0.16)	脂漏性皮膚炎	13 (0.70)
*胃穿孔	1 (0.05)	皮膚障害	3 (0.16)
*出血性胃潰瘍	1 (0.05)	皮膚剥脱	16 (0.86)
*胃炎	1 (0.05)	皮膚亀裂	89 (4.81)
*胃食道逆流性疾患	2 (0.11)	皮膚反応	22 (1.19)
*胃腸障害	2 (0.11)	皮膚潰瘍	5 (0.27)
*胃腸出血	3 (0.16)	*皮下気腫	1 (0.05)
*消化管穿孔	2 (0.11)	蕁麻疹	5 (0.27)
舌炎	3 (0.16)	乾皮症	5 (0.27)
*痔核	1 (0.05)	*皮膚硬結	2 (0.11)
*麻痺性イレウス	1 (0.05)	*爪色素沈着	1 (0.05)
*腸閉塞	7 (0.38)	*色素沈着障害	3 (0.16)
*大腸穿孔	2 (0.11)		

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現

頻度及び臨床 検査値異常一覧 (つづき)

	使用成績調査
皮膚および皮下組織障害 (つづき)	1,540 (83.20)
爪痛	1 (0.05)
*皮膚腫瘍	1 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.27)
*関節痛	1 (0.05)
*関節炎	1 (0.05)
背部痛	1 (0.05)
筋肉痛	1 (0.05)
*脊椎炎	1 (0.05)
腎および尿路障害	10 (0.54)
*着色尿	1 (0.05)
血尿	3 (0.16)
蛋白尿	1 (0.05)
*腎不全	1 (0.05)
*尿閉	1 (0.05)
*腎機能障害	2 (0.11)
腎機能障害	2 (0.11)
生殖系および乳房障害	1 (0.05)
*性器出血	1 (0.05)
一般・全身障害および 投与部位の状態	126 (6.81)
無力症	1 (0.05)
*胸部不快感	1 (0.05)
顔面浮腫	1 (0.05)
疲労	24 (1.30)
*歩行障害	1 (0.05)
*肉芽腫	3 (0.16)
*治癒不良	2 (0.11)
倦怠感	65 (3.51)
粘膜の炎症	3 (0.16)
浮腫	4 (0.22)
末梢性浮腫	5 (0.27)
発熱	18 (0.97)
*突然死	1 (0.05)
*口滑	1 (0.05)
潰瘍	1 (0.05)
*活動状態低下	1 (0.05)
限局性浮腫	1 (0.05)
*全身健康状態低下	1 (0.05)
*硬結	1 (0.05)
臨床検査	167 (9.02)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	14 (0.76)

	使用成績調査
臨床検査 (つづき)	167 (9.02)
アミラーゼ増加	1 (0.05)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	15 (0.81)
血中アルブミン減少	3 (0.16)
血中ビリルビン増加	4 (0.22)
血中カルシウム減少	7 (0.38)
*血中クロール減少	2 (0.11)
*血中クレアチニン増加	1 (0.05)
*血中ブドウ糖増加	1 (0.05)
血中マグネシウム減少	41 (2.22)
血中カリウム減少	2 (0.11)
血中ナトリウム減少	3 (0.16)
*血中トリグリセリド増加	1 (0.05)
C-反応性蛋白増加	2 (0.11)
*γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	4 (0.22)
顆粒球数減少	1 (0.05)
ヘモグロビン減少	12 (0.65)
*心拍数増加	1 (0.05)
リンパ球数減少	2 (0.11)
*好中球数減少	2 (0.11)
好中球数減少	53 (2.86)
*血小板数減少	2 (0.11)
血小板数減少	13 (0.70)
体重減少	5 (0.27)
*白血球数減少	4 (0.22)
白血球数減少	82 (4.43)
白血球数増加	1 (0.05)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.05)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	7 (0.38)
*肝酵素上昇	1 (0.05)
障害、中毒および処置合併症	117 (6.32)
*転倒	1 (0.05)
裂傷	14 (0.76)
*創離開	2 (0.11)
注入に伴う反応	98 (5.29)
*ストーマ部出血	2 (0.11)
社会環境	1 (0.05)
*日常生活動作障害者	1 (0.05)

MedDRA/J version (19.0)

「*」：使用上の注意より予測できない副作用である。

「※」：使用上の注意に記載があるが、生命を脅かす事象もしくは致死性的転帰をたどったことから未知とした副作用である。

同一症例の中で複数の副作用が発現している場合は、それぞれの副作用を1件とした。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
10. 過量投与	設定されていない
11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>14. 適用上の注意</p><p>14.1 薬剤調製時の注意</p><p>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。</p><p>14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。</p><p>14.1.3 本剤は、振とうしないこと。</p><p>14.2 薬剤投与時の注意</p><p>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。</p><p>14.2.2 開封後は速やかに使用すること。</p></div>
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	設定されていない
(2) 非臨床試験に基づく情報	設定されていない

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）	
(2) 副次的薬理試験	セツキシマブの抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を、ADCCに必須とされるエフェクター細胞（Fc受容体陽性U937-KR細胞）と標的細胞（EGFR陽性A431細胞）の凝集作用を指標とし、フローサイトメトリーを用いて検討した。本剤及びM225（ヒトのEGFRに対するマウスのモノクローナル抗体、セツキシマブのマウス型母抗体）のEC50値は各々0.443nmol/L及び1.86nmol/Lであり、本剤のADCC活性はM225よりも強力であることが示された。
(3) 安全性薬理試験	<p><心血管系、呼吸器系、中枢神経系に対する作用（サル）></p> <p>カニクイザルにセツキシマブ（0、9.84、31、98.4mg/kg）を単回静脈内投与する安全性薬理試験において、心血管系、呼吸器系に関し薬理学的に問題となる変化は認められなかった。また、カニクイザルにセツキシマブ（初回0、12、38、120mg/kgを2時間かけて点滴静脈内投与、その後週1回0、7.5、24、75mg/kgを1時間かけて点滴静脈内投与）を39週間投与した毒性試験では、心電図、呼吸数に関してセツキシマブの投与に起因した変化は認められず、一般症状観察において中枢神経系への影響は認められなかった。</p>
(4) その他の薬理試験	該当資料なし
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット）	マウスにセツキシマブ（0、282、300mg/kg）を静脈内投与した試験、ラットにセツキシマブ（0、17、50、200mg/kg）を15分間かけて静脈内持続投与した試験において、セツキシマブの投与に関連する毒性は認められなかった。
(2) 反復投与毒性試験（ラット、サル）	ラットにセツキシマブ（0、2.5、10、40mg/kgを15分間かけて静脈内持続投与）を14日又は28日にわたり週2回投与した試験では毒性は認められなかった。カニクイザルにセツキシマブ（初回0、12、38、120mg/kgを2時間かけて静脈内持続投与、2回目以降0、7.5、24、75mg/kgを1時間かけて静脈内持続投与）を39週にわたり週1回投与した試験では、全投与量群で角化亢進、不全角化、表皮肥厚並びに裂隙、膿疱及び小疱形成を伴う棘融解を特徴とする皮膚毒性が発現した。高用量（120/75mg/kg）群では潰瘍性皮膚炎に伴い感染、全身衰弱及び死亡が認められた。また、用量依存的に結膜炎及び眼の痂皮、発赤又は腫脹が認められた。

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験 (サル)	カニクイザルの妊娠 20、27、34、41 及び 48 日にセツキシマブ（初回 0、12、38、120mg/kg を 2 時間かけて静脈内持続投与、2 回目以降 0、7.5、24、75mg/kg を 1 時間かけて静脈内持続投与）を投与した場合の胚・胎児発生への影響を検討した試験では、用量依存的な流産及び胚・胎児死亡の増加が認められた。
(4) その他の特殊毒性	
1) 遺伝毒性 (<i>in vitro</i> 、ラット)	細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。
2) 局所刺激性 (ウサギ)	ウサギを用いた局所刺激性試験において、セツキシマブを静脈内投与、動脈内投与、静脈周囲投与、筋肉内投与及び皮下投与しても毒性学的に意義のある変化は認められなかった。
3) 免疫原性 (ラット、サル)	ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験、カニクイザルの生殖発生毒性試験において抗セツキシマブ抗体が検出された。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により 使用すること 有効成分：生物由来製品、劇薬
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：3年（有効期間の年月は外箱に記載されている。）
3. 貯法・保存条件	貯法：2～8℃で保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p data-bbox="193 611 483 689">(1) 薬局での取扱い上の留意点について</p> <p data-bbox="509 611 940 725">該当しない 参考) 「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照</p> <p data-bbox="509 741 732 770">14. 適用上の注意</p> <p data-bbox="509 786 799 815">14.1 薬剤調製時の注意</p> <p data-bbox="509 831 1425 909">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。</p> <p data-bbox="509 925 1007 954">14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。</p> <p data-bbox="509 969 951 999">14.1.3 本剤は、振とうしないこと。</p> <p data-bbox="509 1014 799 1043">14.2 薬剤投与時の注意</p> <p data-bbox="509 1059 1425 1137">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。</p> <p data-bbox="509 1153 1007 1182">14.2.2 開封後は速やかに使用すること。</p>
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 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（ガラスバイアル）
7. 容器の材質	瓶：ガラス（無色透明） ゴム栓：ハロゲン化ブチルゴム製ゴム栓 キャップ：アルミニウム/ポリプロピレンフリップオフキャップ

X : 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ベバシズマブ、パニツムマブ
9. 国際誕生年月日	2003年12月（スイス）
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	承認年月日：2008年7月16日 承認番号：22000AMX01771000
11. 薬価基準収載年月日	2008年9月12日
12. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更追 加等の年月日及びそ の内容	2010年3月 1) 効能・効果に関連する使用上の注意に関して下記改訂。 削除：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。 追記：本剤の使用に際しては <i>KRAS</i> 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。 2) 用法・用量に関連する使用上の注意に関して下記改訂。 文章変更：他の抗悪性腫瘍剤→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 2012年12月 1) 効能又は効果の項について下記改訂。 追記：頭頸部癌 2) 効能・効果に関連する使用上の注意に関して下記改訂。 追記：EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する 3) 用法・用量に関連する使用上の注意に関して下記改訂。 追記：EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、 追記：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）。 2015年4月 効能・効果に関連する使用上の注意に関して下記改訂。 記載整備： <i>KRAS</i> 遺伝子変異→ <i>RAS</i> (<i>KRAS</i> 及び <i>NRAS</i>) 遺伝子変異 2019年9月 1) 効能又は効果の項について下記改訂。 削除：EGFR陽性 追記： <i>RAS</i> 遺伝子野生型 2) 効能・効果に関連する使用上の注意に関して下記改訂。 削除： <i>RAS</i> (<i>KRAS</i> 及び <i>NRAS</i>) 遺伝子検査要件の削除 3) 用法・用量に関連する使用上の注意に関して下記改訂。 削除：EGFR陽性 追記： <i>RAS</i> 遺伝子野生型

X : 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	2018年3月29日： 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。
14. 再審査期間	8年間（2008年7月16日～2016年7月15日）（終了）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない
16. 各種コード	4291415A1021（薬価基準収載コード） 1188110010101（HOT番号） 620008443（レセプトコード）
17. 保険給付上の注意	該当しない

XI : 文 献

1. 引用文献

- 1) 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・オキサリプラチンとの併用）
- 2) Qin S et al. J Clin Oncol 2018; 36: 3031-3039.
- 3) 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
- 4) Sobrero AF et al.: J Clin Oncol 2008; 26 (14) : 2311-2319.
- 5) Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 29 (15) : 2011-2019.
- 6) Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2015; 33 (7) : 692-700.
- 7) 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
- 8) Okano S et al. Jpn J Clin Oncol 2013; 43 (5) : 476-482.
- 9) Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.
- 10) Yoshino T et al. Jpn J Clin Oncol 2013; 43 (5) : 524-531.
- 11) Tahara M et al. Jpn J Clin Oncol 2008; 38 (11) : 762-769
- 12) 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
- 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、CTD2.7.6-2.1）EMR62202-007 試験
- 14) 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）
- 15) Sunada H et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1986; 83 (11) : 3825-3829.
- 16) Fan Z et al. J Biol Chem 1994; 269 (44) : 27595-27602.
- 17) Ciardiello F et al. J Natl Cancer Inst 1998; 90 (14) : 1087-1094.
- 18) Morelli MP et al. J Cell Physiol 2006; 208 (2) : 344-353.
- 19) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 20) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 21) Luo FR et al. Clin Cancer Res 2005; 11 (15) : 5558-5565.
- 22) 社内資料：EGFR 結合作用
- 23) 社内資料：EGFR リガンド結合阻害作用
- 24) Huang ZQ et al. J Surg Res 2003; 111: 274-283.
- 25) Huang SM et al. Cancer Res 1999; 59: 1935-1940.
- 26) Matar P et al. Clin Cancer Res 2004; 10: 6487-6501.

XI : 文 献

1. 引用文献 (つづき)

- 27) Luo FR et al. Cancer Chemother Pharmacol 2005; 56: 455-464.
- 28) Prewett MC et al. Clin Cancer Res 2002; 8: 994-1003.
- 29) Huang SM et al. Clin Cancer Res 2000; 6: 2166-2174.
- 30) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (2008年7月承認、CTD2.7.2.5.3、CTD 5.3.3.5-1)
- 31) Delbaldo C et al. Eur J Cancer 2005; 41 (12) : 1739-1745.
- 32) Chung CH et al. N Engl J Med 2008; 358 (11) : 1109-1117.
- 33) Commins SP et al. J Allergy Clin Immunol 2009; 123 (2) : 426-433.
- 34) Commins SP et al. J Allergy Clin Immunol 2011; 127 (5) : 1286-1293.
- 35) 社内資料 : 海外第Ⅱ相臨床試験 (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)
- 36) Wilke H et al, J Clin Oncol 2008; 26: 5335-5343.
- 37) 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・オキサリプラチンとの併用)
- 38) Bokemeyer C et al. Ann Oncol 2011; 22: 1535-1546
- 39) 社内資料 : 海外第Ⅱ相臨床試験 (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療法)
- 40) 社内資料 : 海外第Ⅱ相臨床試験 (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)
- 41) Saltz LB et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1201-1208.
- 42) 社内資料 : 海外第Ⅱ相臨床試験 (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)
- 43) Lenz HJ et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4914-4921.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

2012年9月現在92カ国において結腸・直腸癌に対する承認を取得している。
2012年9月現在89カ国において局所進行性の頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用で承認を取得している。

注：本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。
(効能・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
(用法・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。

<参考：欧州連合、米国で承認されている効能・効果、用法・用量>

(2021年3月現在)

	欧州連合	米国
販売名	ERBITUX	ERBITUX
会社名	Merck KGaA	Eli Lilly
承認年	2004年	2004年
剤形	注射剤	注射剤
含量	100mg/20mL：1バイアル中 500mg/100mL：1バイアル中	100mg/50mL：1バイアル中 200mg/100mL：1バイアル中
効能・効果	<p><u>結腸・直腸癌</u> Erbix は EGFR が発現した RAS 遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌を適応症とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イリノテカンを含む化学療法との併用療法 ・ファーストライン治療としての FOLFOX との併用療法 ・オキサリプラチン及びイリノテカンを含む化学療法に無効となり、かつ、イリノテカンに耐用不能な患者への単独療法 <p><u>頭頸部癌</u> Erbix は頭頸部扁平上皮癌を適応症とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・局所進行癌に対する放射線療法との併用療法 ・再発・転移性癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用療法 	<p><u>結腸・直腸癌</u> Erbix は FDA 承認の検査により確認された K-Ras 野生型、EGFR が発現した転移性結腸・直腸癌を適応症とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ファーストライン治療としての FOLFIRI との併用療法 ・イリノテカンを含む化学療法に不応となった患者へのイリノテカンとの併用療法 ・オキサリプラチン及びイリノテカンを含む化学療法に無効となった、又は、イリノテカンに耐用不能な患者への単独療法 <p>使用制限：Erbix は Ras 変異陽性又は Ras 検査の結果が不明な結腸・直腸癌は適応症としない。</p> <p><u>頭頸部癌</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・Erbix は放射線療法との併用で、局所進行性頭頸部扁平上皮癌の初期治療を適応症とする。 ・Erbix は白金製剤と 5-FU との併用で、再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌のファーストライン治療を適応症とする。 ・Erbix は単独療法で、白金製剤を含む治療が無効となった再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌を適応症とする。
用法・用量(要約)	<p>初回投与量：400mg/m² 静脈内持続投与。推奨投与時間は120分間。 維持投与量：250mg/m² 毎週静脈内持続投与。推奨投与時間は60分間。</p>	<p>初回投与量：400mg/m² 静脈内持続投与。推奨投与時間は120分間。 維持投与量：250mg/m² 毎週静脈内持続投与。推奨投与時間は60分間以上。</p>

XII : 参考資料

2. 海外における臨床支援 情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

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のみ投与すること。サル、ヒトの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。

米国の添付文書(2020年11月改訂)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*], ERBITUX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data for ERBITUX exposure in pregnant women. In an animal reproduction study, intravenous administration of cetuximab once weekly to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of embryoletality and abortion. Disruption or depletion of EGFR in animal models results in impairment of embryo-fetal development including effects on placental, lung, cardiac, skin, and neural development (see *Data*). Human IgG is known to cross the placental barrier; therefore, cetuximab may be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20% respectively.

Data

Animal Data

Pregnant cynomolgus monkeys were administered cetuximab intravenously once weekly during the period of organogenesis (gestation day [GD] 20-48) at dose levels 0.4 to 4 times the recommended dose of ERBITUX based on body surface area (BSA). Cetuximab was detected in the amniotic fluid and in the serum of embryos from treated dams on GD 49. While no fetal malformations occurred in offspring, there was an increased incidence of embryoletality and abortions at doses approximately 1 to 4 times the recommended dose of ERBITUX based on BSA.

In mice, EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/postnatal survival and development. Reduction or elimination of embryo-fetal or maternal EGFR signaling can prevent implantation, can cause embryo-fetal loss during various stages of gestation (through effects on placental development), and can cause developmental anomalies and early death in surviving fetuses. Adverse developmental outcomes were observed in multiple organs in embryos/neonates of mice with disrupted EGFR signaling.

XII : 参考資料

2. 海外における臨床支援 情報 (つづき)

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ERBITUX in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG antibodies can be excreted in human milk. Due to the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from ERBITUX, advise women not to breastfeed during treatment with ERBITUX and for 2 months after the last dose of ERBITUX.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ERBITUX [see Use in Specific Population (8.1)].

Contraception

Based on its mechanism of action, ERBITUX can cause harm to the fetus when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)].

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ERBITUX and for 2 months after the last dose of ERBITUX.

Infertility

Females

Based on animal studies, ERBITUX may impair fertility in females of reproductive potential [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

	分類
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D (2020年9月)

<参考 : 分類の概要>

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use
in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XII : 参考資料

2. 海外における臨床支援
情報 (つづき)

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年11月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of Erbitux in pediatric patients have not been established. The pharmacokinetics of cetuximab, in combination with irinotecan, were evaluated in pediatric patients with refractory solid tumors in an open-label, single-arm, dose-finding study. Erbitux was administered once-weekly, at doses up to 250 mg/m², to 27 patients ranging from 1 to 12 years old; and in 19 patients ranging from 13 to 18 years old. No new safety signals were identified in pediatric patients. The pharmacokinetics of cetuximab between the two age groups were similar following a single dose of 75 mg/m² and 150 mg/m². The volume of the distribution appears to be independent of dose and approximates the vascular space of 2 L/m² to 3 L/m². Following a single dose of 250 mg/m², the mean AUC_{0-inf} (CV%) was 17.7 mg*h/mL (34%) in the younger age group (1-12 years, n=9) and 13.4 mg*h/mL (38%) in the adolescent group (13-18 years, n=6). The mean half-life of cetuximab was 110 hours (69 to 188 hours) in the younger group and 82 hours (55 to 117 hours) in the adolescent group.</p>
欧州の SPC (2020年1月)	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The efficacy of cetuximab in paediatric patients below the age of 18 years has not been established. No new safety signals were identified in paediatric patients as reported from a phase-I study.</p>

XIII：備 考

1. その他の関連資料

該当資料なし

The Merck logo is displayed in a bold, black, sans-serif font. The letters are thick and closely spaced, with a distinctive design where the 'M' and 'E' have a slightly irregular, blocky appearance.

メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー
メディカル・インフォメーション TEL 0120-870-088 (フリーダイヤル)