

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部
議事第 二次 第 第

〔審議事項〕

- 議題1 医薬品シムジア皮下注200mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ディレグラ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品ベルケイド注射用3mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品マラロン配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品アメパロモカプセル250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 インフルエンザワクチン(H5N1 株)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題7 インフルエンザワクチン(プロタイプワクチン)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

〔報告事項〕

- 議題1 医薬品アービタックス注射液100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題3 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

〔その他〕

平成24年11月29日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	シムジア皮下注200mgシリンジ	ユーシービー ジャパン㈱	製販	承認	セルトリズ マブ ペ ゴル(遺 伝子組換 え)	既存治療で効果不 十分な関節リウマチ (関節の構造的損 傷の防止を含む)を 効能・効果とする新 有効成分含有医薬 品	—	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	ディレグラ配合錠	サノフィ㈱	製販	承認	フェキソ フェナジ ン塩酸塩 /※塩酸 ブソイド エフェドリ ン	アレルギー性鼻炎 を効能・効果とする 新医療用配合剤	—	6年	原体:劇薬 (※のみ該 当) 製剤:劇薬
審議	ベルケイド注射用3mg	ヤンセンファ ーマ㈱	製販	一変	ボルテノ ミブ	多発性骨髄腫を効 能・効果とする新投 与経路医薬品	—	6年	原体:毒薬 製剤:毒薬
審議	マラロン配合錠	グラクソ・スミス ライン㈱	製販	承認	アトバ コン/※ブ ログア ニル塩酸塩	マラリアの治療及び 予防を効能・効果と する新有効成分含 有医薬品・新医療 用配合剤	【優先審 査】	8年	原体:毒薬 (※のみ該 当) 製剤:劇薬
審議	アメパロモカプセル250mg	ファイザー㈱	製販	承認	パロモ イシン硫 酸塩	腸管アメーバ症を効 能・効果とする新有 効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該 当 製剤:非該 当
報告	アービタックス注射液100mg	メルクセローノ㈱	製販	一変	セツキシ マブ(遺 伝子組換 え)	頭頸部癌の効能・ 効果を追加とする新 効能医薬品	【優先審 査】	残余(平 成28年7 月15日 まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	沈降細胞培養インフルエンザワクチン(H5N1) 沈降細胞培養インフルエンザワクチン(プロタイプワクチン)	<p>新型インフルエンザの予防</p> <p>※H5N1型をはじめとする鳥インフルエンザは60%を超える死亡率が報告されており、重大なパンデミックの発生が懸念されているが、H5、H7、H9亜型の国内での感染例は報告されておらず、直ちにパンデミックが発生する状況ではないため、現時点では使用が見込まれる国内患者はいない。</p> <p>本剤は、培養細胞を用いて製造されるため、鶏卵培養法と比べ短期間で製造が可能であり、また、製造が鶏卵の供給に依存しないため、パンデミック時の迅速な対応が可能となる。これまでに承認された新型インフルエンザのワクチンは鶏卵培養H5N1ワクチンのみであり、細胞培養法を用いて製造されたもの及び抗原をH7、H9型など他の亜型にも変更可能なプロタイプワクチンとして本邦で承認されたものはないため、医療上の必要性は高い。</p> <p>現在、国内において第Ⅱ／Ⅲ相試験が実施されており開発の可能性はある。</p>	北里第一三共ワクチン株式会社

平成24年11月29日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	ザイボックス注射液600mg ザイボックス錠600mg	ファイザー株式会社	リネゾリド	①<適応菌種> 本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) <適応症> 敗血症、新在性皮膚感染症、慢性膿皮症、 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎 ②<適応菌種> 本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロ コッカス・フェシウム <適応症> 各種感染症	① ②の残余期間(平成23年4月3日まで) ② 10年	①平成18年4月20日 ②平成13年4月4日

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(7薬A)第70号	N-[(1S,2R)-3-(4-アミノ-N-イソブチルベンゼンスルホンアミド)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバミン酸(3S)-テトラヒドロ-3-フリルエステル-メシル酸塩 (一般名:アンブレナビル)	後天性免疫不全症候群並びに症候性及び無症候性HIV感染症	キッセイ薬品工業株式会社	平成7年4月1日

様式 3

(報道発表用)

販売名	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)
申請者名	メルクセローノ株式会社 代表取締役 パリス・パナヨトプロス
成分・含量	セツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 バイアル (20mL) あたり 100mg
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/m ² (体表面積) を 2 時間かけて、2 回目以降は 250mg/m ² (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。
効能・効果	EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 <u>頭頸部癌</u> (下線部は今回追加)
備考	本剤は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) を標的とした免疫グロブリン G1 サブクラスのキメラ化ヒト/マウスモノクローナル抗体の抗悪性腫瘍剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付

日本標準商品分類番号
874291

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

承認番号	22000AMX01771000
薬価収載	2008年9月
販売開始	2008年9月
国際誕生	2003年12月
※ 効能追加	年 月

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品^{※1)}

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR^{注2)} モノクローナル抗体

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

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

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

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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

【警 告】

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

なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

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

注3) マウスハイブリドーマ細胞株を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ胎児血清を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン及びリボたん白質）を使用している。

2. 製剤の性状

外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液である。
pH	5.3～5.7
浸透圧比	約1

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

※【効能又は効果】

EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
頭頸部癌

※ <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (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。
- (2) EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の使用に際しては KRAS 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。
- (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【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 400 mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて、2 回目以降は 250 mg/m²（体表面積）を 1 時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※ <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない（「臨床成績」の項参照）。
- (2) EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 頭頸部癌では、本剤は放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること（「臨床成績」の項参照）。
- (4) 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reaction が軽減されることがある。
- (5) 重度（Grade 3 以上^{※4)} の infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度（Grade 1-2^{※4)} の infusion reaction が発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度 infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- (6) 重度（Grade 3 以上^{※4)} の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。

〈用量調節の目安〉

Grade 3 以上 ^{※4)} の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2 ^{※4)} 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	Grade 2 ^{※4)} 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	Grade 2 ^{※4)} 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 4) Grade は NCI-CTC に準じる。

(7) 注射液の調製方法及び投与速度

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 間質性肺疾患の既往歴のある患者 [間質性肺疾患を増悪させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。]
 - (2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [心疾患を増悪させるおそれがあるため、本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分に注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも 1 時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること（「警告」及び「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 抗ヒスタミン剤の前投薬を行った患者においても、重度の infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（「警告」、<用法・用量に関連する使用上の注意>及び「重大な副作用」の項参照）。

- ※ (3) 低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症が発現することが報告されている。また、心不全等の心臓障害の発現も報告されているので、治療開始前、治療中及び治療終了後は血清中電解質（マグネシウム、カ

リウム及びカルシウム)をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質補充を行うこと。

- (4) 本剤と放射線療法を併用した頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外臨床試験において、心肺停止及び突然死が報告されている。本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること。
- (5) 本剤は、培養工程においてウシ血清由来のリポたん白質を使用している。このウシ血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症 (TSE) 回避のための欧州連合 (EU) 基準に適合している。ただし、本剤にはリポたん白質は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

※ 3. 副作用

副作用の概要

<国内臨床試験>

国内の EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用第 II 相試験の安全性評価症例 39 例中、副作用の主なものは、ざ瘡 (87.2%)、発疹 (61.5%)、食欲不振 (56.4%)、皮膚乾燥 (51.3%)、爪囲炎 (51.3%)、下痢 (51.3%)、口内炎 (51.3%)、低マグネシウム血症 (51.3%)、そう痒症 (43.6%)、悪心 (43.6%)、疲労 (43.6%)、リンパ球数減少 (30.8%)であった (承認時)。

局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした、本剤及び同時追加照射法による放射線療法との併用の第 II 相試験の安全性評価症例 22 例中、副作用の主なものは、皮膚乾燥 (68.2%)、ざ瘡 (63.6%)、粘膜の炎症 (50.0%)、そう痒症 (40.9%)、ざ瘡様皮膚炎 (36.4%)であった (承認時)。

再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした本剤と化学療法との併用による第 II 相臨床試験の安全性評価症例 33 例中、副作用の主なものは、低マグネシウム血症 (75.8%)、皮膚乾燥 (66.7%)、ざ瘡 (63.6%)、爪囲炎 (57.6%)、口内炎 (42.4%)、そう痒症 (30.3%)であった (承認時)。

<国内使用成績調査 (全例調査)>

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

(1) 重大な副作用^{注 3)}

- 1) **重度の infusion reaction (0.5~10%未満)**：重度の infusion reaction として、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失又はショックを症状としたアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重度の infusion reaction が認められた場合は、本剤の投与を直ちに中止し、それ以降、本剤を再投与しないこと (「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照)。
- 2) **重度の皮膚症状 (0.5~10%未満)**：皮膚症状 [主にざ

瘡様皮疹、皮膚の乾燥及び亀裂、続発する炎症性及び感染性の症状 (眼瞼炎、口唇炎、蜂巣炎、膿疱等)] があらわれることがあり、重度の皮膚症状 (主にざ瘡様皮疹) 発現後に、切開排膿を要する膿瘍や黄色ブドウ球菌敗血症等を合併した例が報告されているので、重度の皮膚症状が認められた場合には、本剤の投与量を調節するとともに、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な治療を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること (<用法・用量に関する使用上の注意>の項参照)。

- 3) **間質性肺疾患 (0.5~10%未満)**：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が急激にあらわれた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) **心不全 (0.5%未満)**：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **重度の下痢 (0.5~10%未満)**：重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬 (ロペラミド等) の投与、補液等の適切な処置を行うこと。
- 6) **血栓塞栓症 (0.5%未満)**：深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **感染症 (0.5~10%未満)**：肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用^{注 3)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

精神・神経系		末梢神経障害	不眠症、頭痛	
呼吸器		呼吸困難、鼻出血	咯血、咳嗽	
皮膚/皮膚付属器	び瘡、び瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、発疹、爪囲炎、そう痒症	皮膚亀裂、脱毛症、皮膚反応、口唇炎、爪の障害、手足症候群、蕁麻疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、毛髪障害		皮膚毒性、多毛症
眼 ^{注5)}		結膜炎、角膜炎	眼瞼炎	
その他	放射線性皮膚炎 ^{注7)}	過敏症	尿蛋白、C-反応性蛋白増加、血尿、尿中ウロビリリン陽性、尿中血腸性、卵巣嚢胞破裂	遅発性放射線障害 ^{注7)}

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

注6) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注7) 放射線療法との併用時における発現頻度

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。妊娠する可能性のある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるように指導すること。[サルノの胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇がみられた。]

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[ヒト IgG₁ はヒト乳汁中に排出される。セツキシマブの消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後 60 日間は授乳を中止するように指導すること (「薬物動態」の項参照)。]

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時

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

に投与する。

1) 他の薬剤との混注はしないこと。

2) 本剤は、振とうしないこと。

3) 開封後は速やかに使用すること。

(2) 投与経路：必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时：本剤の投与速度は 10 mg/分以下とし、急速静注により投与しないこと。また、投与終了後は、本剤と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること (「用法・用量」に関連する使用上の注意) の項参照)。

【薬物動態】

1. 血中濃度 (国内データ)¹⁾

固形癌患者にセツキシマブを投与量 100~500 mg/m² で点滴静注した時の血清中濃度推移を図 1 に、また、薬物動態パラメータを表 1 に示す。最高血清中濃度 (C_{max}) の平均値は 49~396.7 µg/mL、また、血清中濃度曲線下面積 (AUC) の平均値は 3469~34817 µg·h/mL で、投与量と C_{max} 又は AUC との間に線形性が認められた。消失相半減期 (t_{1/2}) の平均値は 53.9~111.4 時間であった。クリアランス (CL) の平均値は 0.014~0.029 L/h/m² で、100~250 mg/m² の用量範囲で CL 値は投与量とともに減少し、250 mg/m² 以上では CL 値は安定していた。定常状態における分布容積 (V_d) と投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

固形癌患者を対象とし、400 mg/m² の初回投与に続き、7 日後から 250 mg/m² の週 1 回反復投与を行い、また、250、400 及び 500 mg/m² の初回投与に続き、14 日後から 250 mg/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。

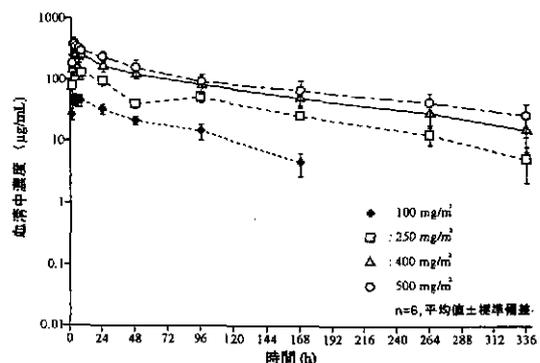


図1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100~500 mg/m² で点滴静注した時の血清中濃度推移

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

投与量	100 mg/m ² (n=6)	250 mg/m ² (n=6)	400 mg/m ² (n=6)	500 mg/m ² (n=6)	400/250 mg/m ² c (n=6)
C _{max} (µg/mL) ^a	49 (8.5)	157 (31.9)	287.2 (37.9)	396.7 (83.6)	297.8 (30.5)
AUC(INF) (µg·h/mL) ^a	3469 (583)	12132 (2300)	25823 (6525)	34817 (11498)	29213 (6431)
t _{1/2} (h) ^a	53.9 (16.8)	74.3 (12.3)	101 (31)	111.4 (19.2)	106 (23.7)
T _{max} (h) ^b	3.0 (1.9, 8.0)	2.5 (2.0, 3.0)	2.75 (2.0, 8.0)	2.5 (2.0, 6.0)	2.5 (2.0, 3.0)
CL (L/h/m ²) ^a	0.029	0.021	0.016	0.017	0.014

	(0.005)	(0.004)	(0.005)	(0.009)	(0.003)
MRT (h) ^a	77.7 (24.9)	115.5 (14.9)	136.1 (33.2)	147.3 (36.6)	148.9 (32.6)
V _d (L/m ²) ^a	2.22 (0.47)	2.42 (0.37)	2.14 (0.38)	2.22 (0.44)	2.08 (0.4)

a: 算術平均値 (標準偏差)

b: 中央値 (最小値, 最大値)

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

2. 母集団薬物動態解析の成績 (海外データ)²⁾

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 2.3 m² に増加すると CL 値は 1.8 倍増加した。女性患者の CL 値は男性患者より 25%低かったが、臨床試験で安全性に男女差が観察されていないことから、性別に基づく用量調節の必要はないと考えられた。他の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。小児を対象としたセツキシマブの試験は実施されていない。

3. 相互作用 (海外データ)³⁾

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

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

(1) 結腸・直腸癌

第II相試験において、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となり、フッ化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 (毎週投与法又は2週間間隔投与法) を併用投与した結果、奏効率は 30.8% (95%信頼区間: 17.0, 47.6) であった。¹⁾

(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。²⁾

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。³⁾

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)⁴⁾

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⁵⁾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⁶⁾の有無によって層別した成績は次のとおりである (評価

可能例: 1063 例)。

対象	全症例 (1198 例)		KRAS 野生型 (666 例)		KRAS 変異型 (397 例)	
	本剤及び FOLFIRI 併用 (599 例)	FOLFIRI (599 例)	本剤及び FOLFIRI 併用 (316 例)	FOLFIRI (350 例)	本剤及び FOLFIRI 併用 (214 例)	FOLFIRI (183 例)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	8.9 ヶ月 (8.0, 9.5)	8.0 ヶ月 (7.6, 9.0)	9.9 ヶ月 (9.0, 11.3)	8.4 ヶ月 (7.4, 9.2)	7.4 ヶ月 (6.1, 8.0)	7.7 ヶ月 (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 ヶ月 (18.5, 21.3)	18.6 ヶ月 (16.6, 19.8)	23.5 ヶ月 (21.2, 26.3)	20.0 ヶ月 (17.4, 21.7)	16.2 ヶ月 (14.9, 17.9)	16.7 ヶ月 (14.9, 19.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.878 (0.774, 0.995)		0.796 (0.670, 0.946)		1.035 (0.834, 1.284)	
P 値	0.0419		0.0093		0.7549	

注 8) FOLFIRI は以下のスケジュールで投与

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

注 9) KRAS 遺伝子コドン 12 及び 13 が検討された。

【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)⁷⁾

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⁸⁾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 (372 例)		KRAS 野生型 (230 例)		KRAS 変異型 (164 例)	
	本剤及び BSC 併用 (287 例)	BSC (285 例)	本剤及び BSC 併用 (117 例)	BSC (113 例)	本剤及び BSC 併用 (81 例)	BSC (83 例)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	1.9 ヶ月 (1.8, 2.1)	1.8 ヶ月 (1.8, 1.9)	3.7 ヶ月 (3.1, 5.1)	1.9 ヶ月 (1.8, 2.0)	1.8 ヶ月 (1.7, 1.8)	1.8 ヶ月 (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 ヶ月 (5.4, 6.7)	4.6 ヶ月 (4.2, 4.9)	9.5 ヶ月 (7.7, 10.3)	4.8 ヶ月 (4.2, 5.5)	4.5 ヶ月 (3.8, 5.6)	4.6 ヶ月 (3.6, 5.5)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.766 (0.637, 0.921)		0.552 (0.408, 0.748)		0.990 (0.705, 1.389)	
P 値	0.0046		<0.0001		0.9522	

○本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用及び本剤単独投与の比較試験 (EMR62202-007)⁹⁾

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・直腸癌患者に対

象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用¹¹⁾及び本剤単独投与を比較した第II相試験 (EMR62202-007) の成績は次のとおりである。

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

注 10) イリノテカン塩酸塩水和物は、前治療 (イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法) と同じスケジュールを選択

イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量 (国内の承認用法・用量については、注 11) 参照) : 350 mg/m² を3週間間隔で投与、180 mg/m² を2週間間隔で投与、又は125 mg/m² を1週間間隔で4回投与し、その後3週間休薬

注 11) 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、100 mg/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、150 mg/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。

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

海外で実施された、イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用¹²⁾及びイリノテカン塩酸塩水和物単独を比較した第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¹⁴⁾の有無によって層別した成績は次のとおりである (評価可能例 : 300例)。

対象	全症例 (1298例)		KRAS野生型 (192例)		KRAS変異型 (108例)	
	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用 (648例)	イリノテカン塩酸塩水和物単独 (650例)	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用 (97例)	イリノテカン塩酸塩水和物単独 (95例)	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用 (49例)	イリノテカン塩酸塩水和物単独 (59例)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	3.98ヵ月 (3.15, 4.14)	2.56ヵ月 (2.14, 2.69)	3.98ヵ月 (2.79, 5.36)	2.79ヵ月 (2.37, 3.25)	2.60ヵ月 (1.54, 3.58)	2.69ヵ月 (1.51, 2.79)

ハザード比 (95%信頼区間)	0.692 (0.617, 0.776)	0.773 (0.572, 1.044)	0.996 (0.668, 1.485)			
P値	<0.0001	0.0954	0.9853			
生存期間中央値 (95%信頼区間)	10.71ヵ月 (9.59, 11.30)	9.99ヵ月 (9.13, 11.33)	10.94ヵ月 (7.79, 13.24)	11.56ヵ月 (9.46, 18.63)	8.41ヵ月 (6.14, 11.01)	10.68ヵ月 (8.41, 13.96)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.975 (0.854, 1.114)	1.285 (0.894, 1.846)	1.277 (0.613, 2.005)			
P値	0.7115	0.1755	0.2874			

注 12) イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量 (国内の承認用法・用量については、注 11) 参照) : 350 mg/m² (3週間間隔)

(2) 頭頸部癌患者を対象とした海外第III相試験 (無作為化比較試験)

[局所進行性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験]
○本剤と放射線療法併用及び放射線療法単独の比較試験 (EMR62202-006/IMCLCP02-9815)¹¹⁾

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¹⁵⁾併用及び放射線療法単独を比較した第III相試験 (EMR62202-006/IMCLCP02-9815) の成績は次のとおりである。

	本剤及び放射線療法併用 (211例)	放射線療法単独 (213例)	P値	オッズ比 (OR) 又はハザード比 (HR)
局所コントロール中央値 (95%信頼区間)	24.4ヵ月 (15.7, 45.1)	14.9ヵ月 (11.8, 19.9)	0.005	HR=0.680 (0.520, 0.890)
生存期間中央値 (95%信頼区間)	29.0ヵ月 (32.8, NE)	29.3ヵ月 (20.6, 41.4)	0.018	HR=0.725 (0.556, 0.946)

注 13) 1日1回照射法、1日2回照射法、又は同時追加照射法を用い、本剤初回投与の翌週より6~7週間かけて実施。本剤の投与は放射線療法の終了まで継続。

[再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験]

○本剤と化学療法併用及び化学療法単独の比較試験 (EMR62202-002)¹²⁾

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)¹⁴⁾併用及び化学療法単独を比較した第III相試験 (EMR62202-002) の成績は次のとおりである。

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

注 14) 3週間を1クールとし、白金製剤 (シスプラチン 100 mg/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。

【薬効薬理】

1. 作用機序

セツキシマブはヒト IgG₁ の定常領域とマウス抗体の変換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¹²⁾。

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^{13), 15), 19), 21)}。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¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セツキシマブ (遺伝子組換え)

Cetuximab (Genetical Recombination)

本質：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の変換部及びヒト IgG₁ 定常部からなるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードする cDNA の導入によりマウスハイブリドーマ SP2/0-Ag14 細胞株で産生される 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₅H₁₅₉₅N₂₈₁O₅₃₈S₅；分子量：23,422.64) からなる軽鎖 2 分子と 449 個のアミノ酸残基 (C₂₂₀₈H₃₄₀₀N₅₈₂O₆₇₄S₁₅；分子量：49,363.09) からなる重鎖 2 分子からなる糖たん白質 (分子量：約 151,800)

【包装】

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

※【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (薬物動態)
- 2) 社内資料：海外母集団薬物動態解析
- 3) 社内資料：イリノテカン塩酸塩水和物との相互作用
- 4) 社内資料：国内第 II 相臨床試験 (イリノテカン塩酸塩水和物との併用)
- 5) 社内資料：国内第 II 相臨床試験 (放射線療法との併用)

- 6) 社内資料：国内第 II 相臨床試験 (化学療法との併用)
- 7) 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)
- 8) 社内資料：海外第 III 相無作為化比較試験 (化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象とした単独投与)
- 9) 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)
- 10) 社内資料：海外第 III 相無作為化比較試験 (化学療法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)
- 11) 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)
- 12) 社内資料：海外第 III 相無作為化比較試験 (再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした化学療法との併用)
- 13) 社内資料：作用機序
- 14) 社内資料：抗腫瘍作用
- 15) Ciardiello F et al: J Nat Cancer Inst, 90, 1087, 1998.
- 16) Morelli MP et al: J Cell Physiol, 208, 344, 2006.
- 17) 社内資料：抗腫瘍作用
- 18) 社内資料：抗腫瘍作用

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

メルクセローノ株式会社

メディカル・インフォメーション

(住所) 東京都品川区上大崎 2-13-17 目黒東急ビル

(TEL) 0120-870-088

ブリストル・マイヤーズ株式会社

メディカル情報部

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 0120-093-507

製造販売元

メルクセローノ株式会社

東京都品川区上大崎 2-13-17 目黒東急ビル

販売提携

ブリストル・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿 6-5-1

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。