

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 2008 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗 EGFR^{注)} モノクローナル抗体

ベクティビックス[®]点滴静注100mg ベクティビックス[®]点滴静注400mg Vectibix[®]

パニツムマブ（遺伝子組換え）注

注) EGFR：Epidermal growth factor receptor（上皮細胞増殖因子受容体）

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル中、パニツムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg 又は 400 mg 含有 （本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される）
一般名	和名：パニツムマブ（遺伝子組換え）〔JAN〕 洋名：Panitumumab（Genetical Recombination）〔JAN〕
製造販売承認年月日 薬価基準収載日 発売年月日	ベクティビックス点滴静注 100 mg 製造販売承認年月日：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 発売年月日：2010年6月15日 ベクティビックス点滴静注 400 mg 製造販売承認年月日：2011年6月27日 薬価基準収載年月日：2011年9月22日 発売年月日：2011年9月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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）として位置付け並びに 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 判、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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 記載要項 2008」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 2008」においては、従来からの主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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. IF 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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I . 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II . 名称に関する項目

- 1. 販売名 4
- 2. 一般名 4
- 3. 構造式又は示性式 4
- 4. 分子式及び分子量 4
- 5. 化学名（命名法） 4
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
- 7. CAS 登録番号 4

III . 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 5
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
- 3. 有効成分の確認試験法 5
- 4. 有効成分の定量法 5

IV . 製剤に関する項目

- 1. 剤形 6
- 2. 製剤の組成 6
- 3. 注射剤の調製法 6
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 7
- 6. 溶解後の安定性 7
- 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
- 8. 生物学的試験法 8
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 8
- 11. 力価 8
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 8
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 8
- 14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果	9
2. 用法・用量	10
3. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定方法	26
2. 薬物速度論的パラメータ	31
3. 吸収	32
4. 分布	32
5. 代謝	33
6. 排泄	34
7. 透析等による除去率	34

VIII. 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	35
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	36
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	36
5. 慎重投与内容とその理由	37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38
7. 相互作用	39
8. 副作用	39
9. 高齢者への投与	58
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	58
11. 小児等への投与	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
13. 過量投与	60
14. 適用上の注意	61
15. その他の注意	64
16. その他	65

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	66
2. 毒性試験	67

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	70
2. 有効期間又は使用期限	70
3. 貯法・保存条件	70
4. 薬剤取扱い上の注意点	70
5. 承認条件等	70
6. 包装	70
7. 容器の材質	70
8. 同一成分・同効薬	70
9. 国際誕生年月日	70
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	71
11. 薬価基準収載年月日	71
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	71
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
14. 再審査期間	71
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	71
16. 各種コード	71
17. 保険給付上の注意	71

XI. 文献

1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	72

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	73
2. 海外における臨床支援情報	74

XIII. 備考	77
----------------	----

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベクティビックス[®] 点滴静注 100 mg 及び 400 mg (一般名パニツムマブ (遺伝子組換え): 以下、ベクティビックス[®]) は、腫瘍細胞に存在する上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に特異的かつ高親和性に結合し、リガンドの EGFR への結合を競合的に阻害することで腫瘍細胞の増殖を抑制する遺伝子組換え型のヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である。

EGFR は上皮由来組織で恒常的に発現している ErbB ファミリーの膜貫通型受容体チロシンキナーゼの 1 つであり、多様な癌の悪性転化に伴って高頻度に発現することが認められている。結腸及び直腸の悪性腫瘍疾患は、このような EGFR の発現を伴う癌の 1 つであり、EGFR 経路が腫瘍の発生原因に関与していることが示されている。主なりガンドの 1 つである上皮細胞増殖因子 (EGF) の EGFR への結合は自己リン酸化を引き起こし、種々のシグナル伝達系が活性化され、細胞の増殖、アポトーシスの抑制、炎症性サイトカインや血管新生因子の産生などを誘導すると考えられている。ヒトの癌に、EGFR シグナル伝達経路異常が高頻度で見られ、EGFR の阻害により腫瘍増殖を抑制できることが、非臨床試験で示されており、EGFR は癌治療薬開発で注目されている標的の 1 つである。

ベクティビックス[®] は、米国 Abgenix 社及び Immunex 社 (両社とも現アムジェン社) が Xenomouse[®] 技術を用いて開発した高親和性のヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体である。ベクティビックス[®] は、海外では第 3 相比較試験 (20020408 試験) を中心とする転移性結腸・直腸癌に対する主要臨床試験成績 (中間解析) に基づき、米国では「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法治療中又は治療後に病勢の進行が認められた EGFR 発現の転移性結腸・直腸癌」*¹、欧州連合*² 及びカナダでは「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法治療後に病勢の進行が認められた KRAS 遺伝子変異*³ のない EGFR 発現の転移性結腸・直腸癌」の効能・効果にて承認を取得している。

また、国内においても、上記化学療法治療中又は治療後に再燃若しくは不応となった転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第 2 相臨床試験 (20050216 試験) が実施された結果、本剤の有用性が確認された。

さらに、海外において、フルオロウラシル / ロイコボリンカルシウム / オキサリプラチンの化学療法レジメン (FOLFOX4) と本剤との併用による第 3 相比較試験 (20050203 試験) ならびに日本が参加した国際共同試験として実施されたフルオロウラシル / ロイコボリンカルシウム / イリノテカン塩酸塩水和物の化学療法レジメン (FOLFIRI) と本剤との併用による第 3 相試験 (20050181 試験) において KRAS 遺伝子野生型の患者における本剤併用群の有用性が確認されたことから、これら海外の試験結果等を合わせて、2010 年 4 月、「KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認されるに至った。その後、上記 2005203 試験の RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子野生型 / 変異型患者におけるレトロスペクティブな解析結果から、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「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。

2019年6月にベクティビックス点滴静注 100mg/400mg の再審査結果が公表され、有用性が再確認された。

*1 米国での現在の効能・効果は以下のとおり（2017年6月）。

RAS（KRAS 及び NRAS）遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌

- ・一次治療としての FOLFOX との併用
- ・フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法にて病勢の進行が認められた後の本剤単独投与

*2 EU での現在の効能・効果は以下のとおり（2018年9月）。

RAS 遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌

- ・一次治療としての FOLFOX 又は FOLFIRI との併用
- ・一次治療でフッ化ピリミジン系薬剤（イリノテカン塩酸塩水和物を除く）を基礎とする化学療法を受けた患者に対する二次治療としての FOLFIRI との併用
- ・フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法にて病勢の進行が認められた後の本剤単独投与

*3 KRAS 及び NRAS 遺伝子は、がん遺伝子として知られる遺伝子の1つで、変異することでがん細胞の増殖や浸潤・転移などのシグナルが恒常的に活性化される。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ベクティビックス[®] は、世界初のヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体製剤です。

本剤は EGFR に結合し、リガンドである上皮細胞増殖因子の受容体への結合を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制し、腫瘍縮小効果を示します。

2. ベクティビックス[®] は KRAS 遺伝子野生型^{*4} の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、化学療法との併用投与で一次および二次治療の、単独投与で三次治療以降の有効性が確認されました。なお、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って下さい。

本剤 + FOLFOX4 併用による一次治療における KRAS 遺伝子野生型患者 325 例の無増悪生存期間の中央値は 9.6 ヶ月、全生存期間の中央値は中間解析時点^{*5} では推定不能でした。なお、レトロスペクティブな解析結果では、本剤 + FOLFOX4 併用による一次治療における RAS（KRAS 及び NRAS）遺伝子野生型^{*6} 患者 259 例の無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ 10.1 ヶ月、26.0 ヶ月でした（20050203 試験）。（15、16 頁）

本剤 + FOLFIRI 併用による二次治療における KRAS 遺伝子野生型患者 303 例の無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ 5.9 ヶ月、14.5 ヶ月でした。なお、レトロスペクティブな解析結果では、本剤 + FOLFIRI 併用による二次治療における RAS（KRAS 及び NRAS）遺伝子野生型^{*7} 患者 208 例の無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ 6.4 ヶ月、16.2 ヶ月でした（20050181 試験）。（16、17 頁）

本剤単独投与による三次治療における KRAS 遺伝子野生型患者 243 例の無増悪生存期間の中央値は 12.3 週、全生存期間の中央値は 8.1 ヶ月でした。なお、レトロスペクティブな解析結果では、本剤 + 支持療法による三次治療における RAS（KRAS 及び NRAS）遺伝子野生型^{*6} 患者 73 例の無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ 14.1 週、8.2 ヶ月でした（20020408 試験）。（13、14 頁）また、国内での本剤単独投与による三次治療以降の 52 例における全症例の奏効率（CR+PR）^{*8} は 13.5%、病勢コントロール率（CR+PR+SD）^{*8} は 46.2% でした（20050216 試験）。（13 頁）

3. ベクティビックス[®] は、2週間に1回投与の製剤です。

ベクティビックス[®] は併用機会の多い FOLFOX、FOLFIRI と同じ投与スケジュールである2週間に1回投与の製剤です。投与方法は初回から1回6 mg/kg です。

4. 副作用

< 国内使用成績調査 (全例調査) >

製造販売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 3,085 例中 2,595 例 (84%) に副作用が認められ、その主なものは、ざ瘡様皮膚炎 1,591 例 (52%)、爪囲炎 731 例 (24%)、皮膚乾燥 605 例 (20%)、低マグネシウム血症 520 例 (17%)、口内炎 506 例 (16%) 等でした (2012 年 12 月集計)。

< 臨床試験 単独投与時 >

国内の臨床試験 (第1相臨床試験 13 例、第2相臨床試験 52 例) において、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者 65 例中 64 例 (98%) に副作用が認められました。主な副作用 (20%以上) は、ざ瘡 42 例 (65%)、皮膚乾燥 39 例 (60%)、発疹 36 例 (55%)、瘙癢 27 例 (42%)、爪囲炎 23 例 (35%)、低マグネシウム血症 18 例 (28%)、疲労 17 例 (26%)、口内炎 16 例 (25%) 及び食欲不振 13 例 (20%) でした。

海外の臨床試験では、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者 987 例中 925 例 (94%) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、ざ瘡様皮膚炎 526 例 (53%)、瘙癢 521 例 (53%)、紅斑 519 例 (53%) 及び発疹 359 例 (36%) でした (承認時)。

< 臨床試験 併用投与時 > (FOLFIRI 又は FOLFOX4 との併用)

本剤と化学療法との併用による国際共同試験 (FOLFIRI 併用 302 例、日本を含む) 及び海外臨床試験 (FOLFOX4 併用 322 例) において、本剤が併用投与された *KRAS* 遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌患者 624 例中 620 例 (99%) に副作用が認められました。主な副作用 (20%以上) は、下痢 371 例 (59%)、発疹 332 例 (53%)、好中球減少症 301 例 (48%)、悪心 274 例 (44%)、疲労 196 例 (31%)、ざ瘡様皮膚炎 186 例 (30%)、食欲不振 160 例 (26%)、低マグネシウム血症 156 例 (25%)、口内炎 152 例 (24%)、嘔吐 146 例 (23%)、粘膜の炎症 141 例 (23%)、皮膚乾燥 122 例 (20%) 及び瘙癢 122 例 (20%) でした (承認時)。

重大な副作用として、**重度の皮膚障害、間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤)、重度の Infusion reaction、重度の下痢、低マグネシウム血症、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** があらわれることがあります。(39～50 頁参照)

*4 本剤では *KRAS* 遺伝子コドン 12 及び 13 の変異の有無が検討された。

*5 データカットオフ時点 (2008 年 9 月 30 日) で全生存期間のイベントが認められなかった被験者は、最終の転帰確認日で打ち切りとした。

*6 *KRAS* 遺伝子コドン 12、13、61、117、146 及び *NRAS* 遺伝子コドン 12、13、61、117、146 の変異が検討された。

*7 *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。

*8 CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 症状安定

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名 ベクティビックス[®] 点滴静注 100 mg・ベクティビックス[®] 点滴静注 400 mg
(2) 洋名 Vectibix[®]
(3) 名前の由来 ベクター (vector) の阻害 (inhibition) より命名

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) パニツムマブ (遺伝子組換え) [JAN]
(2) 洋名 (命名法) Panitumumab (Genetical Recombination) [JAN]
panitumumab (INN)

3. 構造式又は示性式

パニツムマブは 214 個のアミノ酸残基 ($C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$, 分子量: 23,353.63) からなる軽鎖 2 分子及び 445 個のアミノ酸残基 ($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$, 分子量: 48,811.47) からなる重鎖 2 分子から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147,000) であり、重鎖サブユニットの主成分は C 末端のリジンを欠く。

4. 分子式及び分子量

分子式: 軽鎖 (1 - 214 残基) ($C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$)

重鎖 (1 - 445 残基) ($C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$)

分子量: 約 147,000

5. 化学名 (命名法)

- (1) 和名 (命名法) 該当しない
(2) 洋名 (命名法) 該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: ABX-EGF、AMG-954

7. CAS 登録番号

339177-26-3

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。

(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) その他の示性値

pH5.6～6.0

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	5℃	36 ヶ月	変化なし
加速試験	25℃	6 ヶ月	類縁物質及び凝集体の増加を認めた。
苛酷試験	高温条件下	3 ヶ月	類縁物質及び凝集体の増加、生物活性の低下を認めた。

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量等

3. 有効成分の確認試験法

(1) キャピラリー等電点電気泳動

(2) ペプチドマップ

(3) オリゴ糖プロファイル

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

◇剤形の区別： 注射剤（バイアル）

◇規格：ベクティビックス® 点滴静注 100 mg

1 バイアル（5 mL）中、パニツムマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有
ベクティビックス® 点滴静注 400 mg

1 バイアル（20 mL）中、パニツムマブ（遺伝子組換え）400 mg を含有

◇性状：無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。

(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：5.6～6.0

◇浸透圧比：約 1（日局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

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

		ベクティビックス 点滴静注 100 mg	ベクティビックス 点滴静注 400 mg
容量		1 バイアル（5 mL）	1 バイアル（20 mL）
有効成分	パニツムマブ（遺伝子組換え）*9	100 mg	400 mg
添加物	塩化ナトリウム	29 mg	117 mg
	酢酸ナトリウム水和物	34 mg	136 mg
	その他、添加物として pH 調節剤を含有する。		

*9 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 添加物

IV -2- (1) 参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(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

3. 注射剤の調製法

(1) バイアルを振盪せず、激しく攪拌しないこと。

- (2) 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。
- (3) 本剤は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが、バイアルに変色が見られた場合は使用しないこと。
- (4) 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kgとなるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100 mLとする。最終濃度として10 mg/mLを超えないこと。

$$\text{必要量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{6(\text{mg/kg})}{20(\text{mg/mL})}$$
- (5) 1回投与量として1,000 mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150 mLとすること。
- (6) 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- (7) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存(2～8℃)し、24時間以内に投与開始することが望ましい。
- (8) 本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。
- (9) 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

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

点滴静注 100mg 及び点滴静注 400mg の安定性はいずれも以下の通りであった。

試験	保存条件	試験期間	結果
長期保存試験	5℃	36 ヶ月	変化なし
加速試験	25℃	6 ヶ月	6 ヶ月で類縁物質及び凝集体の増加を認めた

測定項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量等

6. 溶解後の安定性

本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存(2～8℃)し、24時間以内に投与開始することが望ましい。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

日局生理食塩液に希釈し使用すること。
他の注射剤又は輸液との混合を避けること。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

キャピラリー等電点電気泳動による

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外線可視吸光度測定法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

- (1) 本剤は、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を用いて投与すること。
- (2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。（【用法・用量】の項参照）
- (3) 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150mLとし、90分以上かけて点滴静注すること。

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

KRAS 遺伝子野生型の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) *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。
(【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。

(解説)

1. 進行・再発の結腸・直腸癌に対する術後補助療法としての臨床試験は実施していないため、術後補助療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性に関するデータはありません。

2. *RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 遺伝子変異*¹⁰の有無によって層別したレトロスペクティブなサブ解析の結果(支持療法との比較試験[20020408 試験]、FOLFIRI 併用試験[20050181 試験])、「*RAS* 遺伝子変異型」集団では本剤による有効性が期待できないことが示唆されました。

さらに、化学療法未治療の患者への FOLFOX4 と本剤との併用試験 [20050203 試験] におけるサブ解析結果¹⁸⁾においては、本剤による上乗せ効果は期待できず、無増悪生存期間 (PFS)・全生存期間 (OS) をむしろ短縮させる可能性も示唆されました。

これらの *RAS* 遺伝子サブ解析結果を踏まえ、「効能・効果に関連する使用上の注意」欄において「*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。(【臨床成績】の項参照)」を記載しました。

* 10 *KRAS* 遺伝子コドン 12, 13, 59, 61, 117, 146 及び *NRAS* 遺伝子コドン 12, 13, 59, 61, 117, 146 の変異が検討された。

3. 本剤の適応患者については、本剤の添付文書の【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、適切に選択してください。

2. 用法・用量

通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回 6 mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】及び「その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。
- (2) 重度（Grade 3以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること。（「重大な副作用」の項参照）

<重度（Grade 3以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安>

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{*11}	6 mg/kg 又は 4.8 mg/kg
4.8 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{*11}	3.6 mg/kg
3.6 mg/kg	投与中止		

*11 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

- (3) 重度（Grade 3以上）の Infusion reaction があらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade 2以下の Infusion reaction があらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- (4) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22 ミクロン）を使用すること。
- (5) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
 - 1) 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kg となるように必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約 100 mL とする。なお、日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度は 10 mg/mL を超えないこと。
 - 2) 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mg を超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約 150 mL とし、90分以上かけて点滴静注すること。

（解説）

1. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、【臨床成績】及び「その他の注意」の項の内容を熟知し、有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に選択してください。
2. Grade 3以上の重度の皮膚障害があらわれた場合は、本剤の投与を延期し、上表<重度（Grade 3以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安>を参考に、本剤の用量調節を行ってください。なお、6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止してください。

3. Infusion reaction が発現した場合には、症状・重症度に応じて次のような処置を行ってください。

また、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで、患者を十分に観察してください。

■ **Grade 3 以上の重度の Infusion reaction**

速やかに本剤の投与を中止し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等による治療を行ってください。

なお、Grade 3 以上の重度の Infusion reaction を発症した患者には、本剤を再投与しないでください。

■ **Grade 2 の Infusion reaction**

本剤の投与を中断し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等による治療を行ってください。

症状軽快後は、患者の様子を慎重に観察し、投与再開の可否を検討してください。

本剤投与を再開する場合は、投与速度を減じて*¹² 慎重に投与してください。

なお、次回以降の本剤投与時には、Infusion reaction 予防のためのプレメディケーションを強化してください。

■ **Grade 1 の Infusion reaction**

患者の様子を観察しながら、投与速度を減じて*¹² 慎重に投与してください。

なお、次回以降の本剤投与時には、Infusion reaction 予防のためのプレメディケーションの実施を考慮してください。

*¹² 米国のベクティビックス® 添付文書には、「本剤投与中に、軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）の Infusion reaction が発現した場合には、投与速度を 50% 減速する」と記載しています。

4. 本剤は無色の溶液ですが、本剤の品質特性の一つとして、バイアル中に半透明～白色のたん白性の微粒子をわずかに認めることがあるため、0.2 又は 0.22 ミクロンのたん白結合性が低いインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を用いて、点滴静注を行ってください。

5. 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）

- 1) 本剤の投与時には、未使用のバイアルから 1 回投与量として 6 mg/kg となるように必要量を抜き取り、日局生理食塩液にて全量を約 100 mL に調製してください。
本剤の必要抜き取り量は、以下の計算式に準じてください。

$$\text{必要量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{6(\text{mg/kg})}{20(\text{mg/mL})}$$

日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度は 10 mg/mL を超えないようにしてください。

なお、本剤との混合時に物性の変化がないことが確認されている調製液は、日局生理食塩液のみです。本剤の希釈時には、日局生理食塩液のみをご使用ください。

2) 本剤は、60分以上かけて点滴静注してください。ただし、1回の投与量が1,000 mg (50 mL) を超える場合には、日局生理食塩液で約 150 mL に希釈し、90 分以上かけて点滴静注するようにしてください。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第1相	日本人固形癌患者 (18例、うち進行性結腸・直腸癌患者13例)	○	○	○	単回・反復投与薬物動態試験 (国内臨床試験、20040192試験)
第1相	外国人固形癌患者 (96例、うち進行性結腸・直腸癌患者36例)	○	○	○	単回・反復投与薬物動態試験 (海外臨床試験、20030138試験、20040116試験)
第1相	外国人固形癌患者 (63例、うち進行性結腸・直腸癌患者10例)	○	○	○	単回・反復投与薬物動態試験 (海外臨床試験、20030251試験)
第2相	日本人転移性結腸・直腸癌患者 (53例)	○	○	○	単一群オープン試験 (国内臨床試験、20050216試験)
第2相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (185例)	○	○	○	単一群オープン試験 (海外臨床試験、20030167試験)
第2相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (203例)	○	○	○	単一群オープン試験 (海外臨床試験、20030250試験)
第2相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (150例)	○	○	○	単一群オープン試験 (海外臨床試験、20025405試験)
第3相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (463例)	○	○	○	ランダム化オープン比較試験 (海外臨床試験、20020408試験)
第3相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (177例)	○	○		単一群オープン継続試験 (海外臨床試験、20030194試験)
第3相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (1,183例)	○	○		ランダム化オープン比較試験 (海外臨床試験、20050203試験)
第3相	日本人及び外国人転移性結腸・直腸癌患者 (1,186例)	○	○		ランダム化オープン比較試験 (国内及び海外臨床試験、20050181試験)

(2) 臨床効果

<日本人における第2相試験 (20050216 試験)>¹⁾

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の投与中又は投与後に再燃若しくは不応となった EGFR 発現転移性結腸・直腸癌患者 52 例を対象に、本剤 6 mg/kg を 2 週間間隔で単独投与する、第2相臨床試験を実施した。奏効率(腫瘍縮小効果判定は修正 RECIST 基準に基づく中央判定)は 13.5% (95%信頼区間: 5.6、25.8) であった。

<外国人における第3相ランダム化オープン比較試験>

<単独投与時>

1) 支持療法との比較試験 (20020408 試験)²⁾

欧州、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドで実施

フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物の治療中又は治療後に病勢の進行が認められた EGFR 発現転移性結腸・直腸癌患者 (三次治療以降例) 463 例を対象に、本剤 6 mg/kg の 2 週間間隔投与と最良の支持療法 (本剤群)、又は最良の支持療法単独群の有効性及び安全性を比較検討した。

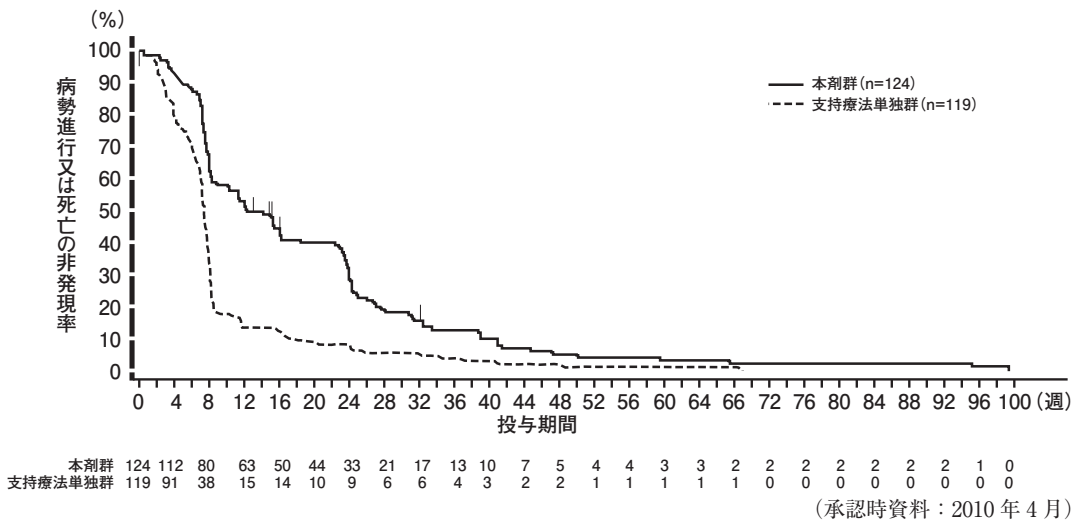
主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 8.0 週 (95%信頼区間: 7.9、8.4)、最良の支持療法単独群で 7.3 週 (95%信頼区間: 7.1、7.7) であった (ハザード比: 0.542 [95%信頼区間: 0.443、0.663]、 $p < 0.0001$)。全生存期間の中央値は、本剤群で 6.4 ヶ月 (95%信頼区間: 6.1、7.7)、最良の支持療法単独群で 6.3 ヶ月 (95%信頼区間: 4.9、7.6) であった (ハザード比: 1.000 [95%信頼区間: 0.816、1.224]、 $p = 0.8061$)。KRAS 遺伝子野生型集団^{*13} における成績は以下のとおりであった。

*13 KRAS 遺伝子コドン 12 及び 13 の変異が検討された。

■ KRAS 遺伝子野生型集団の有効性（レトロスペクティブな解析結果）

評価項目	本剤群 (n = 124)	最良の支持療法単独群 (n = 119)	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値 (週) (95%信頼区間)	12.3 (8.3, 16.1)	7.3 (7.0, 7.7)	< 0.0001	0.449 (0.341, 0.590)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	8.1 (6.3, 9.4)	7.6 (6.2, 8.8)	0.1395	0.988 (0.754, 1.295)

■ KRAS 遺伝子野生型集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(独立画像評価委員会による中央判定、レトロスペクティブな解析結果)



また、RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子野生型 / 変異型集団*14 におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった。

評価項目	本剤群	最良の支持療法単独群	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)
RAS 遺伝子野生型集団 (本剤群 73 例、最良の支持療法単独群 63 例)				
無増悪生存期間中央値 (週) (95%信頼区間)	14.1 (10.3, 23.3)	7.0 (6.0, 7.4)	< 0.0001	0.362 (0.251, 0.523)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	8.2 (6.5, 9.5)	7.5 (5.2, 9.2)	0.6696	0.971 (0.678, 1.390)
RAS 遺伝子変異型集団 (本剤群 99 例、最良の支持療法単独群 114 例)				
無増悪生存期間中央値 (週) (95%信頼区間)	7.4 (7.3, 7.7)	7.3 (6.4, 7.9)	0.7289	0.966 (0.725, 1.287)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	5.1 (4.2, 6.1)	4.4 (3.9, 5.9)	0.8117	1.041 (0.783, 1.386)

*14 KRAS 遺伝子コドン 12、13、61、117、146 及び NRAS 遺伝子コドン 12、13、61、117、146 の変異が検討された。

<併用投与時>

2) FOLFOX4 併用試験 (20050203 試験)

欧州 (西、中央、東)、カナダ、オーストリア及び南アメリカで実施

化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者 1,183 例を対象に、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム及びオキサリプラチンを含む化学療法 (FOLFOX4) に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間であった。KRAS 遺伝子野生型集団^{*15}における成績は以下のとおりであった。

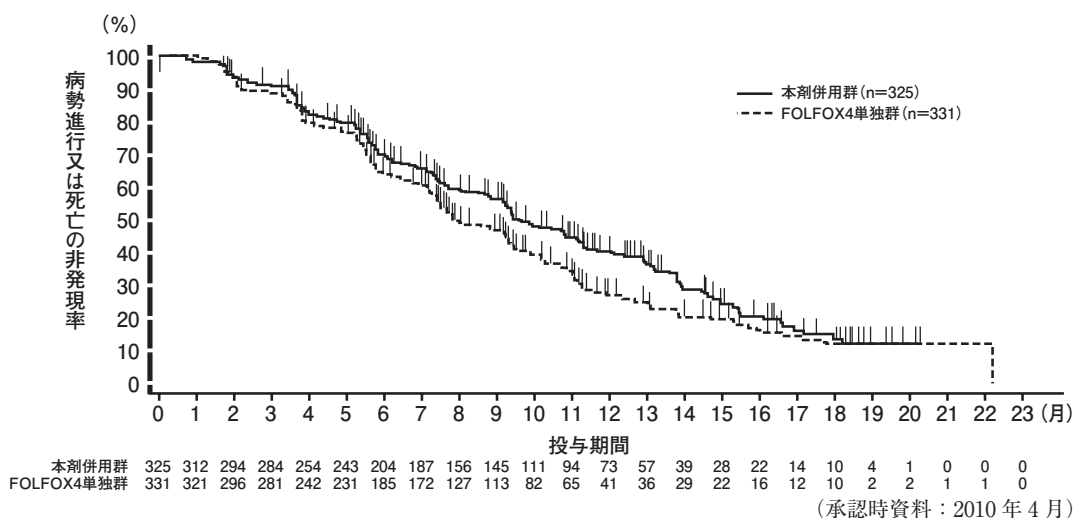
*15 KRAS 遺伝子コドン 12 及び 13 の変異が検討された。

■ KRAS 遺伝子野生型集団の有効性

評価項目	本剤併用群 (n = 325)	FOLFOX4 単独群 (n = 331)	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	9.6 (9.2, 11.1)	8.0 (7.5, 9.3)	0.0234	0.798 (0.656, 0.971)
全生存期間中央値 ^{*16} (月) (95%信頼区間)	NE (20.3, NE)	18.8 (17.2, NE)	0.1623	0.831 (0.640, 1.079)

*16 中間解析、NE：推定不能

■ KRAS 遺伝子野生型集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (独立画像評価委員会による中央判定)



また、RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子野生型 / 変異型集団^{*17} におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった¹⁸⁾。

評価項目	本剤併用群	FOLFOX4 単独群	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)
RAS 遺伝子野生型集団 (本剤併用群 259 例、FOLFOX4 単独群 253 例)				
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	10.1 (9.3, 12.0)	7.9 (7.2, 9.3)	0.0037	0.722 (0.579, 0.901)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	26.0 (21.7, 30.4)	20.2 (17.7, 23.1)	0.0429	0.781 (0.615, 0.993)
RAS 遺伝子変異型集団 (本剤併用群 272 例、FOLFOX4 単独群 276 例)				
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	7.3 (6.3, 7.9)	8.7 (7.6, 9.4)	0.0081	1.309 (1.072, 1.600)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	15.6 (13.4, 17.9)	19.2 (16.7, 21.8)	0.0342	1.254 (1.016, 1.546)

追加解析として KRAS 及び NRAS 遺伝子コドン 59 変異型 7 例を含めた解析が実施され、上記と同様の結果であった。

*17 KRAS 遺伝子コドン 12、13、61、117、146 及び NRAS 遺伝子コドン 12、13、61、117、146 の変異が検討された。

<日本人及び外国人における第 3 相ランダム化オープン比較試験>

3) FOLFIRI 併用試験 (20050181 試験)

日本、米国、オーストリア、西ヨーロッパ、東ヨーロッパで実施

日本が参加した国際共同試験で、フツ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法既治療の転移性結腸・直腸癌患者 (二次治療例) 1,186 例 (日本人 20 例を含む) を対象に、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム及びイリノテカン塩酸塩水和物 (用法・用量^{*18}: 180 mg/m² を 2 週間間隔で投与) を含む化学療法 (FOLFIRI) に本剤を併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目は無増悪生存期間及び全生存期間であった。KRAS 遺伝子野生型集団^{*19} における成績は以下のとおりであった。

■ KRAS 遺伝子野生型集団の有効性

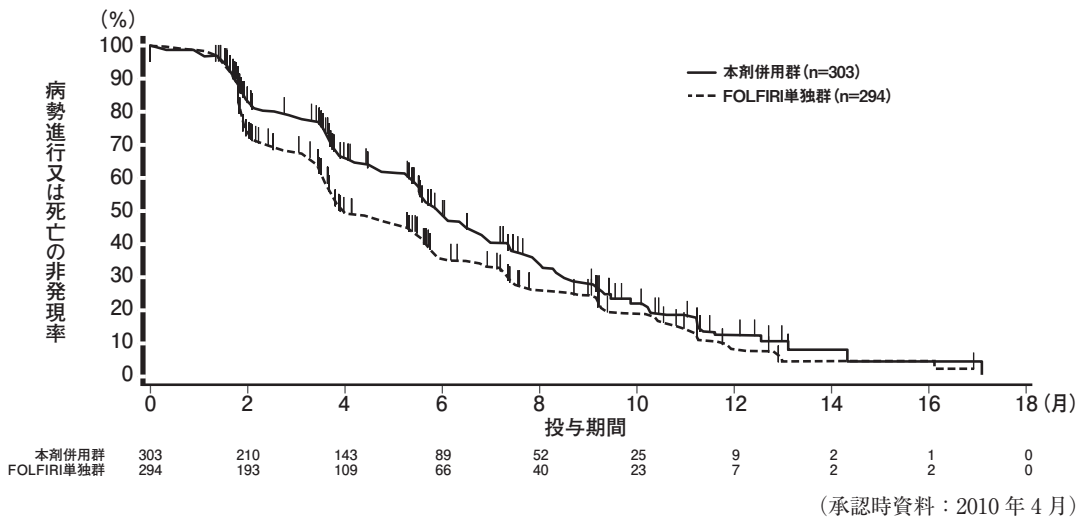
評価項目	本剤併用群 ^{*20} (n = 303)	FOLFIRI 単独群 ^{*20} (n = 294)	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	5.9 (5.5, 6.7)	3.9 (3.7, 5.3)	0.0036	0.732 (0.593, 0.903)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	14.5 (13.0, 16.0)	12.5 (11.2, 14.2)	0.1154	0.854 (0.702, 1.039)

*18 イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌 (手術不能又は再発) における国内承認用法・用量 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。

*19 KRAS 遺伝子コドン 12 及び 13 の変異が検討された。

*20 日本人例数は本剤併用群 5 例、FOLFIRI 単独群 8 例であった。

■ *KRAS* 遺伝子野生型集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(独立画像評価委員会による中央判定)



また、*RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 遺伝子野生型 / 変異型集団^{*21} におけるレトロスペクティブな解析結果は以下のとおりであった。

評価項目	本剤併用群	FOLFIRI 単独群	p 値	ハザード比 (95%信頼区間)
<i>RAS</i> 遺伝子野生型集団 (本剤併用群 208 例、FOLFIRI 単独群 213 例)				
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	6.4 (5.5, 7.4)	4.6 (3.7, 5.6)	0.0069	0.701 (0.542, 0.907)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	16.2 (14.5, 19.7)	13.9 (11.9, 16.0)	0.0803	0.807 (0.634, 1.027)
<i>RAS</i> 遺伝子変異型集団 (本剤併用群 299 例、FOLFIRI 単独群 294 例)				
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	4.8 (3.7, 5.5)	4.0 (3.6, 5.5)	0.1437	0.861 (0.705, 1.053)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	11.8 (10.4, 13.1)	11.1 (10.2, 12.4)	0.3447	0.914 (0.759, 1.101)

*21 *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。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

本剤 2.5 mg/kg 週 1 回投与、6 mg/kg 2 週に 1 回投与及び 9 mg/kg 3 週に 1 回投与における初回投与後のトラフ濃度は、腫瘍移植モデルの IC₉₀ 値と同様か、上回っており、初回負荷投与は不要と判断した。本剤の濃度は 6 週間の投与後に定常状態に達すると推定され、定常状態での AUC は初回投与後に比し、6 mg/kg 2 週に 1 回では 1.63 倍、9 mg/kg 3 週に 1 回投与では 1.39 倍であり、顕著な蓄積性は認められなかった (承認時資料：2010年4月)。

(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

2) 比較試験

■ ランダム化オープン比較試験（20020408 試験：海外データ）²⁾

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープン比較試験
対象	転移性結腸・直腸癌患者
主な登録基準	・フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療中又は治療後に病勢が進行した患者 等
主な除外基準	・EGFR 標的治療薬の前治療を受けた患者 ・結腸・直腸癌の治療として、規定したフッ化ピリミジン系薬剤、イリノテカン塩酸塩水和物及びオキサリプラチン以外の化学療法を受けた患者 ・病勢の進行を認めずに毒性によりフッ化ピリミジン系薬剤、イリノテカン塩酸塩水和物及び/又はオキサリプラチンによる治療を中止した患者 等
試験方法	被験者をベクティビックス [®] （パニツムマブとして1回6mg/kgを2週間間隔で点滴静注）と最良の支持療法（BSC）を併用投与する群（本剤＋BSC併用群）又はBSCを単独投与する群（BSC単独群）に1：1の比でランダム割り付けし、被験者がPD（進行）となるまで、又は治療薬に忍容不能となるまで投与した。
主要評価項目	無増悪生存期間
副次評価項目	全生存期間及び最良腫瘍縮小効果（客観的奏効率）、奏効期間、奏効までの期間、無増悪期間、治療成功期間、SD（安定）期間
結果	有効性 レトロスペクティブに実施したKRAS 遺伝子野生型集団（本剤＋BSC併用群 124例、BSC単独群 119例）において、本剤＋BSC併用群及びBSC単独群の追跡期間中央値29.6週（範囲0～134.9週）及び31.8週（範囲0.1～153.3週）において、無増悪生存期間（独立画像評価委員会による中央判定）の中央値は本剤＋BSC併用群で12.3週、BSC単独群で7.3週（ $p < 0.00001$ ）であった。 修正版RECIST基準を用いて腫瘍縮小効果を評価（独立画像評価委員会による中央判定）した結果、客観的奏効率は本剤＋BSC併用群で9.5%となったが、BSC単独群では0%であった。 本剤＋BSC併用群では61例（26%）に、BSC単独群では24例（10%）に最良効果としてSD（安定）が認められた。SD期間の中央値は本剤＋BSC併用群で24.0週、BSC単独群で17.6週であった。また、病勢コントロール率（客観的奏効＋SD）は本剤＋BSC併用群で36%、BSC単独群で10%であった。一方、全生存期間については、本剤＋BSC併用群とBSC単独群との間に統計学的有意差（有意水準4%）は認められなかった。 一方、登録された全ての症例（本剤＋BSC併用群 231例、BSC単独群 232例）において、無増悪生存期間（独立画像評価委員会による中央判定）の中央値は、本剤＋BSC群で8.0週、BSC群で7.3週（ $p < 0.0001$ ）であった。 本剤＋BSC群では、PD又は死亡の割合がBSC群と比較して約46%（ハザード比0.542）低下した。 一方、全生存期間については、本剤＋BSC併用群とBSC単独群で統計学的有意差（有意水準4%）は認められなかった。
	安全性 本剤＋BSC併用群の229例中207例（90%）に副作用が認められた。本剤＋BSC併用群における主な副作用（20%以上）は、紅斑145例（63%）、ざ瘡様皮膚炎131例（57%）、痒疹130例（57%）、爪囲炎56例（24%）、発疹50例（22%）であった。

■ ランダム化オープン比較試験 (20050203 試験：海外データ)

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープン比較試験	
対象	転移性結腸・直腸癌患者	
主な登録基準	化学療法歴又は全身療法による治療がない患者	
試験方法	被験者をベクティビックス [®] (パニツムマブとして1回6 mg/kgを2週間間隔で点滴静注) をフルオロウラシル / ロイコボリンカルシウム / オキサリプラチンを含む化学療法 (FOLFOX4) と併用 (本剤 + FOLFOX4 併用群) 又は FOLFOX4 単独 (FOLFOX4 単独群) に1:1でランダムに割り付けし、被験者が進行 (PD) となるまで、又は本剤もしくは FOLFOX4 による忍容性が得られなくなるまで投与を継続した。	
主要評価項目	無増悪生存期間	
副次評価項目	全生存期間、客観的奏効率 (腫瘍縮小効果) (いずれも KRAS 遺伝子状態ごと)、安全性など	
結果	有効性	<p>本剤併用群、FOLFOX4 単独群にそれぞれ 593 例および 590 例が割り付けられた。KRAS 遺伝子解析可能例は 1,096 例で、KRAS 遺伝子野生型患者は 656 例、KRAS 遺伝子変異型患者は 440 例であった。</p> <p>KRAS 遺伝子野生型患者における無増悪生存期間の中央値は本剤併用群で 9.6 ヶ月、FOLFOX4 単独群で 8.0 ヶ月となり、本剤併用群で有意な延長が認められた。また、全生存期間の中央値は本剤併用群で判定不能、FOLFOX4 単独群で 18.8 ヶ月であった。</p> <p>また、客観的奏効率は本剤併用群で 55.2%、FOLFOX4 単独群で 47.7%であった。</p> <p>KRAS 遺伝子変異型患者での無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 7.3 ヶ月及び 8.8 ヶ月、全生存期間の中央値はそれぞれ 15.1 ヶ月及び 18.7 ヶ月であった。</p> <p>また、客観的奏効率は本剤併用群で 39.5%、FOLFOX4 単独群で 42.3%であった。</p>
	安全性	<p>本剤と FOLFOX4 が併用投与された KRAS 遺伝子野生型の転移性・結腸直腸癌患者 322 例中 321 例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用 (20% 以上) は、好中球減少症 189 例 (59%)、下痢 181 例 (56%)、発疹 175 例 (54%)、悪心 133 例 (41%)、疲労 106 例 (33%)、ざ瘡様皮膚炎 103 例 (32%)、錯感覚 102 例 (32%)、食欲不振 98 例 (30%)、口内炎 84 例 (26%)、低マグネシウム血症 84 例 (26%)、嘔吐 82 例 (25%)、粘膜の炎症 81 例 (25%)、無力症 67 例 (21%)、痒痒 65 例 (20%)、爪囲炎 63 例 (20%) であった</p>

(承認時資料：2010 年 4 月)

<日本人及び外国人における第3相ランダム化オープン試験>

■ ランダム化オープン比較試験 (20050181 試験：海外データ)

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープン比較試験	
対象	転移性結腸・直腸癌患者	
主な登録基準	フツ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法既治療患者 (二次治療例)	
試験方法	被験者をベクティビックス® (パニツムマブとして1回6 mg/kgを2週間間隔で点滴静注) をフルオロウラシル/ロイコボリンカルシウム/イリノテカン塩酸塩水和物 (用法・用量 ^{*22} : 180mg/m ² を2週間間隔で投与) を含む化学療法 (FOLFIRI) と併用 (本剤 + FOLFIRI 併用群) 又は FOLFIRI 単独 (FOLFIRI 単独群) に1:1でランダムに割り付けし、被験者が進行 (PD) となるまで、又は本剤もしくは FOLFIRI による忍容性が得られなくなるまで投与を継続した。	
主要評価項目	無増悪生存期間、全生存期間	
副次評価項目	客観的奏効率 (腫瘍縮小効果) (いずれも KRAS 遺伝子状態ごと)、安全性など	
結果	有効性	本剤併用群、FOLFIRI 単独群にそれぞれ 591 例および 595 例が割り付けられた。KRAS 遺伝子解析可能例は 1,083 例で、KRAS 遺伝子野生型患者は 597 例、KRAS 遺伝子変異型患者は 486 例であった。 KRAS 遺伝子野生型患者における無増悪生存期間の中央値は本剤併用群で 5.9 ヶ月、FOLFIRI 単独群で 3.9 ヶ月となり、本剤併用群で有意な延長が認められた。また、全生存期間の中央値は本剤併用群で 14.5 ヶ月、FOLFIRI 単独群で 12.5 ヶ月、客観的奏効率は本剤併用群で 35.3%、FOLFIRI 単独群で 9.8% であった。 KRAS 遺伝子変異型患者での無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 5.0 ヶ月及び 4.9 ヶ月、全生存期間の中央値はそれぞれ 11.8 ヶ月及び 11.1 ヶ月であった。また、客観的奏効率はそれぞれ 13.4% 及び 13.9% であった。
	安全性	本剤と FOLFIRI が併用投与された KRAS 遺伝子野生型の転移性・結腸直腸癌患者 302 例中 299 例 (99%) に副作用が認められた。主な副作用 (20% 以上) は、下痢 190 例 (63%)、発疹 157 例 (52%)、悪心 141 例 (47%)、好中球減少症 112 例 (37%)、疲労 90 例 (30%)、ざ瘡様皮膚炎 83 例 (27%)、低マグネシウム血症 72 例 (24%)、脱毛症 68 例 (23%)、口内炎 68 例 (23%)、嘔吐 64 例 (21%)、食欲不振 62 例 (21%)、粘膜の炎症 60 例 (20%)、皮膚乾燥 60 例 (20%) であった。

* 22 イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌 (手術不能又は再発) における国内承認用法・用量 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。

(承認時資料: 2010年4月)

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) における、副作用発現頻度及び臨床検査値異常については、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」をご参照ください。

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

ベクティビックス点滴静注 100mg の承認時（2010 年 4 月 16 日）、「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」との承認条件が付された。当該承認条件に関して、規制当局が提出資料を審査した結果、承認条件を満たすものとして事務連絡（2012 年 7 月 23 日）が発出された。

これに基づき、添付文書から削除している。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

パニツムマブは EGFR とリガンドとの結合阻害を介し、受容体自己リン酸化を阻害³⁾することによって、細胞増殖の抑制、アポトーシスの誘導、炎症性サイトカイン産生の抑制、血管増殖因子の産生抑制及び受容体の内在化を誘導して腫瘍増殖を抑制する。⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

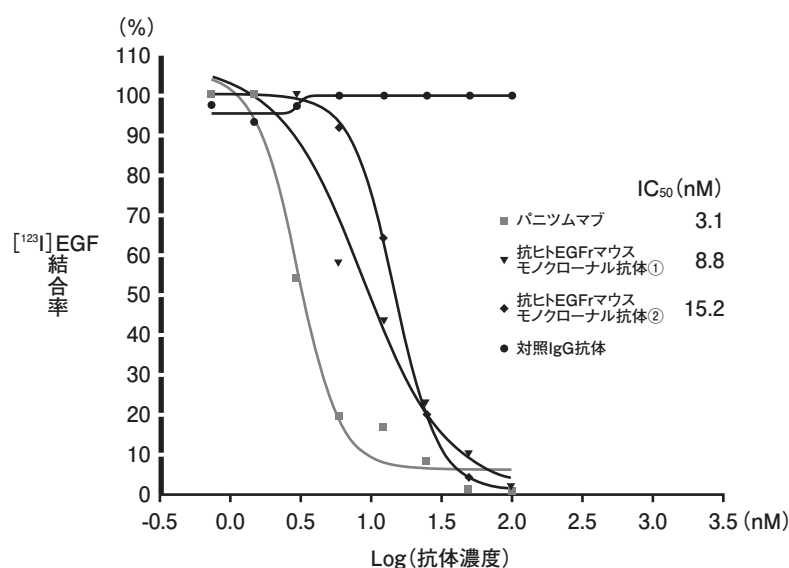
1) EGFR に対する結合親和性 (*in vitro*)³⁾

パニツムマブはヒト EGFR に高い親和性 ($K_d = 5 \times 10^{-11}$ M) で結合した。

2) EGFR へのリガンドの結合阻害作用 (*in vitro*)

パニツムマブ (0.2 ~ 133 nM) は A431 類表皮癌細胞の EGFR に対する放射線標識 EGF の結合を IC_{50} 3.1 nM で濃度依存的に阻害した。

■ EGF の A431 類表皮癌細胞への結合に対する阻害



[試験方法]

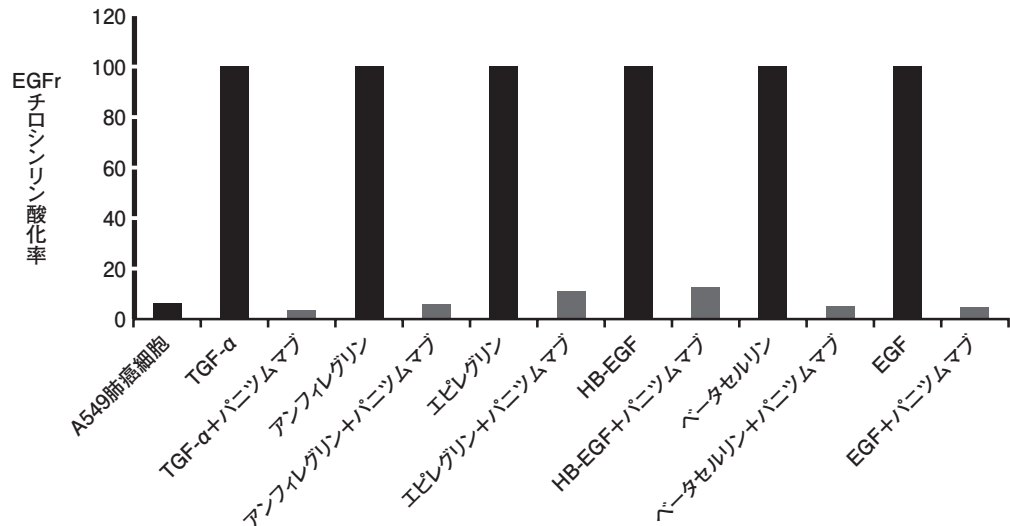
EGFR を高発現する A431 類表皮癌細胞上の EGFR と ^{125}I -標識 EGF の結合に対するパニツムマブの阻害活性を、EGFR に結合するが EGFR と EGF との結合を阻害しない Xenomouse[®] 由来抗 EGFR モノクローナル抗体 (対照 IgG 抗体) を対照として評価した。なお、ヒト EGFR に結合し EGF と EGFR の結合を遮断する抗ヒト EGFR マウスモノクローナル抗体①及び②についても検討した。

(承認時資料：2010年4月)

3) EGFR のチロシンリン酸化阻害作用 (*in vitro*)

パニツムマブを既知のリガンド (EGF、トランスフォーミング増殖因子 α [TGF- α]、アンフィレグリン、ベータセルリン、ヘパリン結合性 EGF [HB-EGF]、エピレグリン) 存在下で A549 肺癌細胞に添加すると、EGFR チロシンリン酸化は 87 ~ 96%抑制された。

■ リガンド刺激 A549 肺癌細胞におけるチロシンリン酸化率



[試験方法]

パニツムマブ (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の存在下で A549 肺癌細胞を *in vitro* で添加し、EGF (10 ng/mL)、TGF- α (10 ng/mL)、アンフィレグリン (500 ng/mL)、ベータセルリン (10 ng/mL)、HB-EGF (200 ng/mL)、エピレグリン (200 ng/mL) で処理し、これらリガンドによる EGFR の自己リン酸化に対するパニツムマブの抑制効果を評価した。

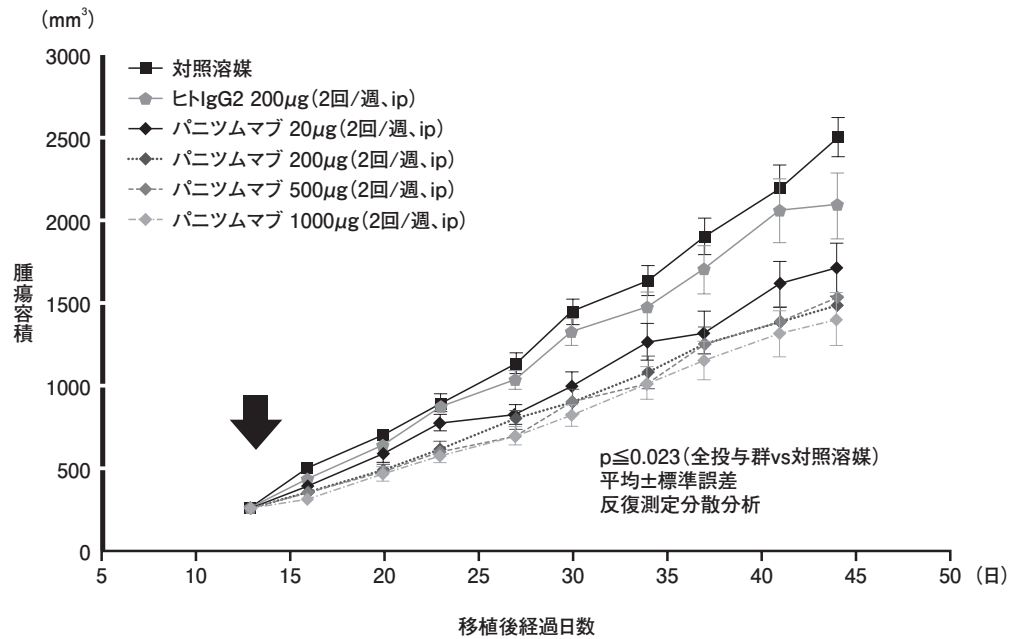
(承認時資料 : 2010 年 4 月)

(3) 抗腫瘍作用

1) 結腸・直腸癌細胞移植モデルにおける検討（ヌードマウス）

HT29 結腸・直腸癌細胞を移植したヌードマウスへのパニツムマブの腹腔内投与（20、200、500 及び 1,000 μg ）は、IgG2 対照群と比較してそれぞれ 18%、29%、26% 及び 33% と有意に腫瘍体積減少が観察された。

■ HT29 結腸・直腸癌細胞移植モデルにおける抗腫瘍作用



[試験方法]

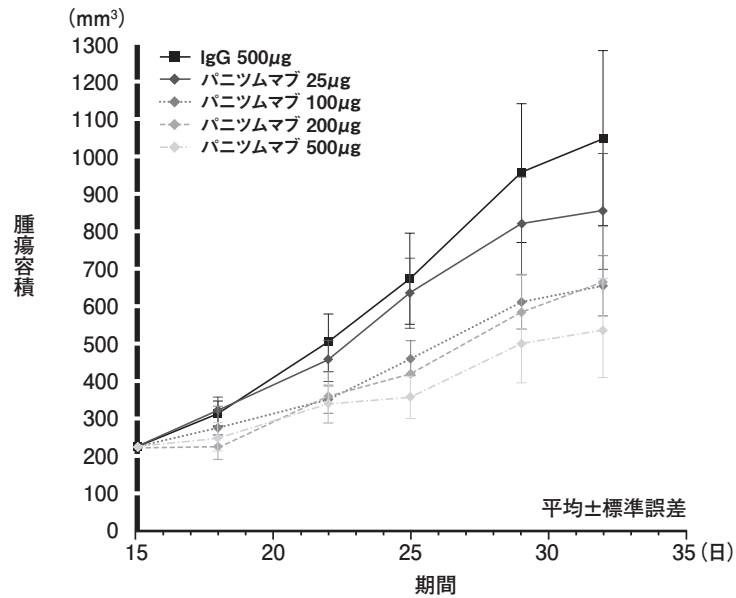
HT29 腫瘍細胞を移植したヌードマウスに对照溶媒 (0.2 mL)、ヒト IgG2 (200 μg) 又はパニツムマブ (20、200、500 及び 1,000 μg) を週 2 回 5 週間腹腔内投与し、腫瘍体積及び体重を週 2 回測定した。

(承認時資料：2010 年 4 月)

2) 結腸・直腸癌細胞移植モデルにおける検討（ヌードマウス）

DLD-1 結腸・直腸癌細胞を移植したヌードマウスへのパニツムマブ（25、100、200 及び 500 μg 週 2 回）の腹腔内への投与で腫瘍増殖を抑制した。特に、500 μg 投与群で対照ヒト IgG2 投与群に比較して有意（ $p = 0.0197$ ）な抑制が認められた。

■ DLD-1 結腸・直腸癌細胞移植モデルに対するパニツムマブの効果



[試験方法]

DLD-1 結腸・直腸癌細胞をマウスに移植し、IgG2 (500 μg) 又はパニツムマブ (25、100、200、500 μg) を週 2 回 2 週間腹腔内投与し、腫瘍体積の変化を観察した。

(承認時資料：2010 年 4 月)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定方法

(1) 治療上有効な血中濃度

パニツムマブの点滴静注後の血中濃度は2相性の消失を示し、細網内皮系（RES）及びEGFRを介したそれぞれ線形及び非線形のクリアランスの両経路を有する2-コンパートメントモデルによって適切に示すことが可能であった。

本剤は細胞表面のEGFRに結合し細胞内に取り込まれ分解されることから、非線形クリアランスはEGFRへの結合の飽和によるものと考えられる。全身血清クリアランスは用量の増加に伴い低下し、内因性IgG1及びIgG2のクリアランス値に近づくことから、2 mg/kg 週1回を超える用量ではEGFRへの結合の飽和が示唆された。

注) 本剤のKRAS遺伝子野生型の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

（承認時資料：2010年4月）

(2) 最高血中濃度到達時間

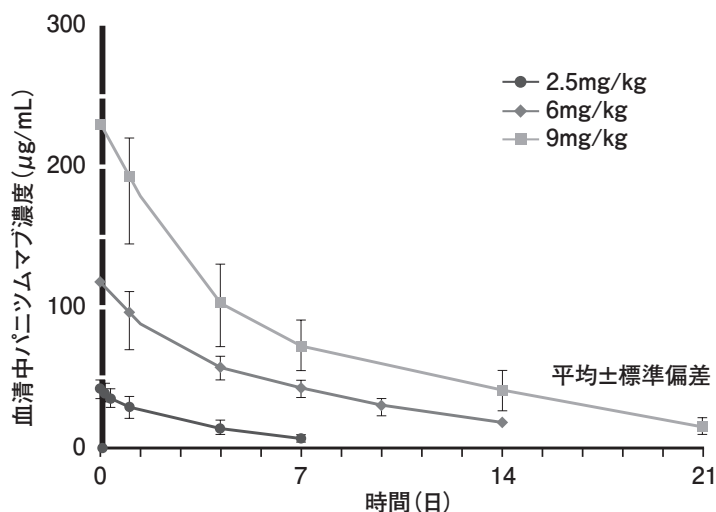
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（日本人のデータ）

進行性固形癌及び転移性結腸・直腸癌患者を対象に、パニツムマブ 2.5 mg/kg、6 mg/kg 又は 9 mg/kg を 60 分以上かけて点滴静注したとき時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。本剤 2.5～9 mg/kg を単回投与したときの血清中濃度時間曲線下面積（AUC）は、投与量以上の増加を認め、クリアランス（CL）は 17.4 mL/日/kg（2.5 mg/kg 投与）から 5.92 mL/日/kg（9 mg/kg 投与）に低下した。

■ 単回投与時の血清中濃度の推移



投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL / 日 / kg)
2.5	44.1 ± 8.09	7.88 ± 3.09	135 ± 35.6	3.08 ± 0.547	17.4 ± 2.56 ^a
6	118 ± 31.2	19.8 ± 3.93	664 ± 80.0	6.72 ± 0.709	8.49 ^b
9	231 ± 45.4	16.9 ± 5.87	1430 ± 415	7.18 ± 1.66	5.92 ± 2.05 ^c

各 n = 6、平均±標準偏差、^an = 3、^bn = 1、^cn = 5

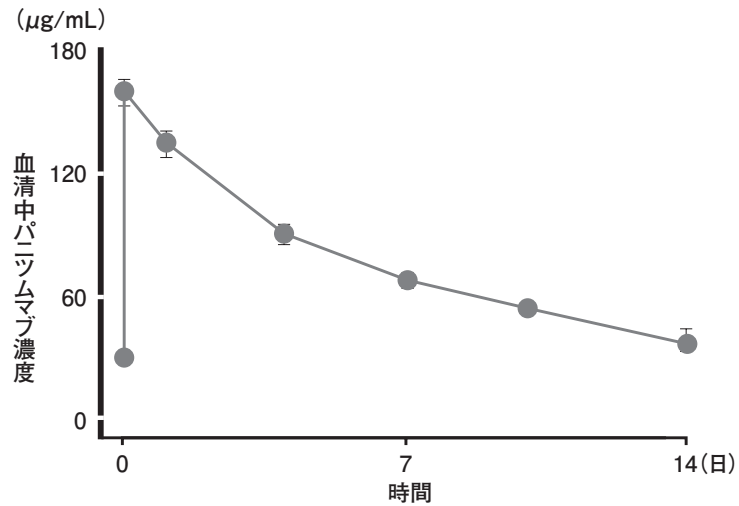
注) 本剤の *KRAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回 6 mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

（承認時資料：2010年4月）

2) 反復投与（日本人のデータ）

進行性固形癌患者を対象に、パニツムマブ 6 mg/kg を 60 分以上かけて点滴静注後、2 週間間隔で点滴静注を繰り返した際の 3 回目投与時の血清中薬物濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

■ 3 回目投与時の血清中濃度の推移



投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{日}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (日)
6	160 ± 13.5	42.5 ± 8.52	1,100 ± 102	9.62 ± 2.67

平均 ± 標準偏差、n = 5

(承認時資料：2010年4月)

3) 高齢者（参考：海外データ）²⁾

海外の2つの第2相試験及び海外の1つの第3相試験から、65歳以上又は75歳以上の被験者に対するパニツムマブ6 mg/kgを2週に1回投与時の濃度は、ピーク濃度及びトラフ濃度ともに65歳未満の被験者に比べてやや高い値を示したが、本剤の濃度と年齢との間に相関は認められなかった。

■ 第7週投与前後の本剤の血清中濃度（65歳未満 vs 65歳以上）

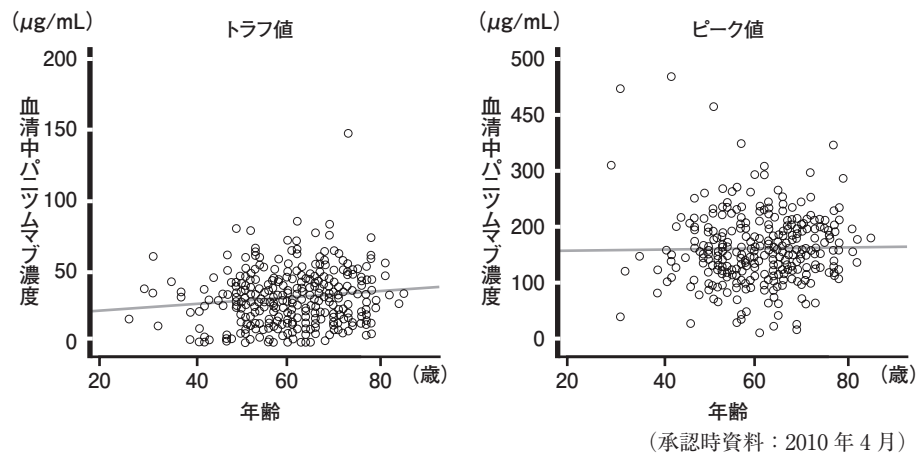
濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	≥ 65 歳			< 65 歳			比 ($\geq 65 / < 65$)
	n	Mean	% CV	n	Mean	% CV	
トラフ値	140	35	56	212	30	61	116
ピーク値	132	170	30	209	163	40	104

■ 第7週投与前後の本剤の血清中濃度（65歳未満 vs 75歳以上）

濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	≥ 75 歳			< 65 歳			比 ($\geq 75 / < 65$)
	n	Mean	% CV	n	Mean	% CV	
トラフ値	32	34	50	212	30	61	115
ピーク値	31	182	28	209	163	40	111

Mean = arithmetic mean、% CV = coefficient of variation

■ 第7週投与前後の本剤の血清中濃度と年齢の関係



4) 小児における薬物動態

該当資料なし

5) 肝機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

6) 腎機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

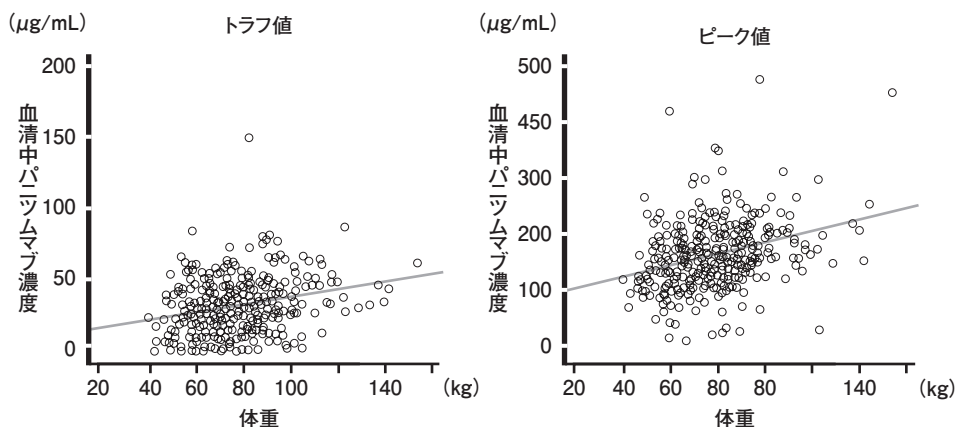
該当資料なし

(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

母集団薬物動態解析を実施した結果、体重が本剤のCL及び中央コンパートメントの分布容積（ V_1 ）に対して有意な影響を及ぼすことが示された。日本人と外国人の間で認められた本剤の C_{max} 、 C_{min} 及びAUCの差は、体重の差に起因すると考えられた。年齢、性別及び癌腫に関しても、本剤のCLあるいは V_1 に及ぼす影響が示されたが、影響の程度は体重よりも小さかった。併用化学療法の種類及び腫瘍のEGFR発現が本剤のCL及び V_1 に及ぼす影響は認められなかった。

20030167 試験、20030250 試験及び20020408 試験の352例の被験者の薬物動態及び体重のデータから、本剤のピーク濃度及びトラフ濃度は、体重の増加に伴い高くなる傾向がみられた。

■ 第7週投与前後の本剤の血清中濃度と体重の関係



(承認時資料：2010年4月)

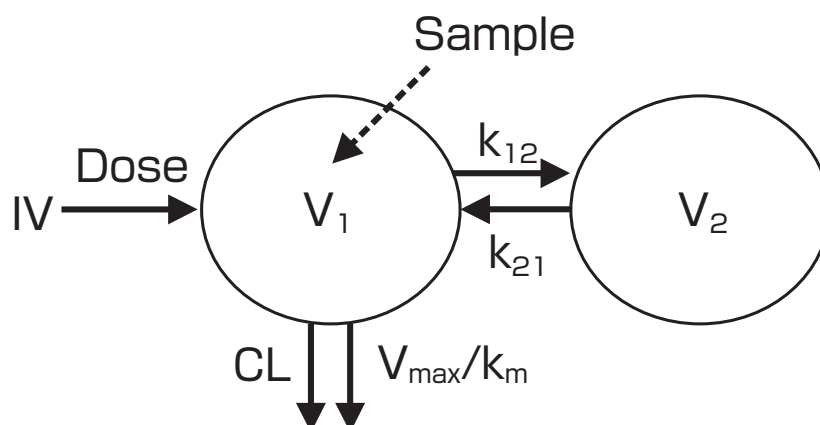
2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

パニツムマブの平均血清中濃度推移は、2-コンパートメントモデルに最も適切にあてはめることができた。このモデルでは、本剤が中央コンパートメントに投与され、そこからRESを介する線形のクリアランス (CL) 経路及びEGFRを介する非線形のクリアランス経路を想定し、消失が並行して起こるとした。細胞表面のEGFRに結合した本剤は細胞内に取り込まれて分解されると考えられることから、本剤のEGFRへの結合の飽和が非線形クリアランスに関係していると考えられる。この非線形過程は、 V_{max} 及び k_m によって特徴付けられるミカエリス・メンテン型の速度論に従って説明することができた。

ここでは、 V_{max} は最大排出速度を示し、 k_m は本剤が非線形クリアランス経路により V_{max} の50%の速度で消失する本剤の血清中濃度を示す。本剤の分布過程は、モデルから推定されるコンパートメント間の速度定数 k_{12} (中央から末梢への流入) 及び k_{21} (末梢から中央への流入) により記述された。末梢コンパートメントの分布容積 (V_2) は中央コンパートメントの分布容積 (V_1) と k_{12} との積、 $V_1 \cdot k_{12}$ を k_{21} で除することにより推定した。

■ パニツムマブの薬物動態を表すコンパートメントモデル



(承認時資料：2010年4月)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

クリアランスの推定値 (1.97 mL/day/kg) 及び中央コンパートメントの分布容積の推定値 (42.0 mL/kg) より、消失速度定数 (クリアランス / 分布容積) は約 0.047day^{-1} と推定された。

(承認時資料：2010年4月)

(5) クリアランス

推定値 (平均値 ± SE) は 1.97 ± 0.953 mL/day/kg (95%信頼区間 1.78 ~ 2.16) であった。

(承認時資料：2010年4月)

(6) 分布容積

推定値 (平均値 ± SE) は 42.0 ± 0.422 mL/kg (95%信頼区間 41.1 ~ 42.8) であった。

(承認時資料：2010年4月)

(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⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

パニツムマブの胎児への移行性 (経胎盤移行) に関する正式な検討は行われていない。しかしながら、内因性 IgG2 は新生児の Fc 受容体を介して経胎盤移行することから、本剤も同様の移行を示すことが予想される。

(3) 乳汁中への移行性⁸⁾⁹⁾

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

(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

該当資料なし

<参考：カニクイザル>

カニクイザルに ^{125}I - 標識パニツムマブを単回静脈内投与したところ、 ^{125}I - 結合型蛋白質であるトリクロロ酢酸 (TCA) 不溶性放射活性は血液中に最も多く検出され、次いで肝臓、腎臓、副腎、肺などの血液循環が豊富な臓器に多く検出された。また、脳 (血中放射活性として $2 \mu\text{g}\cdot\text{equiv}/\text{g}$ 未満) 及び精巣 (血中放射活性として $20 \mu\text{g}\cdot\text{equiv}/\text{g}$ 未満) で測定可能な低濃度の放射活性が検出された。なお、 ^{125}I - 標識パニツムマブから離脱した遊離 ^{125}I - に起因する可能性が示唆される甲状腺への蓄積を除き、放射活性の実質的な経時的蓄積が認められた組織はなかった。

(承認時資料：2010年4月)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

なお、パニツムマブの主たる代謝は、ペプチドやアミノ酸への分解と考えられている。

(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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

<参考：カニクイザル>

カニクイザルに¹²⁵I-標識パニツムマブを単回静脈内投与したところ、放射活性の90%以上が投与240時間後までに尿中に回収され、TCA不溶性放射活性は総放射活性の6%未満であったことから、薬物由来の放射活性が主に遊離ヨウ素又は短いペプチド断片として尿中に排泄されることが示された。

(承認時資料：2010年4月)

(2) 排泄率

該当しない

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 排泄部位

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

Ⅷ. 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. 本剤を投与する場合は、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と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. 間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
3. 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、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがある。重度の Infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。（【禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

（解説）

1. 他のがん化学療法に使用される薬剤と同様に、本剤についても緊急時（ショック等の発現時）に十分対応が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、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与してください。
また、治療開始前には、患者又はその家族に対して、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得た上で、同意を得られた患者に対して本剤を投与してください。
2. 本剤投与中の患者において、間質性肺疾患による死亡例が認められています。間質性肺疾患は、早期に発見し、治療することが重要です。
急性かつ重篤化する症例や、診断が困難な症例も少なくないことから、薬剤性間質性肺疾患が疑われたら、早めに呼吸器内科医等に相談してください。
（8. 副作用（2）重大な副作用（解説）の項参照）

3. 海外（製造販売後）では、本剤投与中の患者において、重度の Infusion reaction による死亡例が報告されています。また、本剤の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外の臨床試験では、本剤に対する重度の過敏症の既往のある患者への再投与にて血管浮腫を発症し、死亡に至った症例も報告されています。Grade 3 以上の重度の Infusion reaction があらわれた場合は、ただちに本剤の投与を中止し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等による治療を行ってください。また、Grade 3 以上の重度の Infusion reaction を発症した患者には、本剤を再投与しないでください。
(8. 副作用 (2) 重大な副作用 (解説) の項参照)

2. 禁忌内容とその理由

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（【警告】、「重大な副作用」の項参照）

(解説)

投与前には十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤に対し Grade 3 以上の重度の過敏症の既往歴がないかを確認の上、それら既往歴のある患者に対しては、本剤を投与しないようにしてください。

(8. 副作用 (2) 重大な副作用 (解説) の項参照)

なお、本剤の組成は次のとおりです。

容 量		ベクティビックス 点滴静注100 mg	ベクティビックス 点滴静注400 mg
		1バイアル(5mL)	1バイアル(20mL)
有効成分	パニツムマブ（遺伝子組換え） ^{*23}	100 mg	400 mg
添加物	塩化ナトリウム	29 mg	117 mg
	酢酸ナトリウム水和物	34 mg	136 mg
その他、添加物として pH 調節剤 ^{*24} を含有する。			
剤形	注射剤（バイアル）		

*23 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

*24 氷酢酸

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患を増悪するおそれがある。(**【警告】**、「重大な副作用」の項参照)〕
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

- (1) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外臨床試験で、本剤と化学療法併用中に既往の肺線維症が悪化し、死亡に至った症例が報告されています。本剤を投与する場合は、問診を行い、間質性肺炎、肺線維症の合併又はその既往歴がないことを確認してください。間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者への本剤投与に関しては、間質性肺疾患を増悪するおそれがあるため、原則として使用を推奨できません。本剤による治療効果とのリスクベネフィットを十分考慮の上、本剤を投与する場合は慎重に経過観察を行い、間質性肺疾患の発現には十分注意してください。

(8. 副作用 (2) 重大な副作用 (解説) の項参照)

- (2) 本剤を妊婦に使用した場合の有効性及び安全性に関する十分なデータはありません。妊娠カニクイザル (器官形成期) を用いた生殖毒性試験 (胚及び胎児発生に関する試験) において、明らかな催奇形性作用は認められませんでした。本剤投与群で胎児流産又は胎児死亡が認められました。

以上のことから、妊娠している患者では本剤の投与により重大な妊娠転帰が考えられます。

治療上の有益性を考えた上で、妊婦又は妊娠している可能性のある患者にやむを得ず本剤を投与する場合には、本剤投与による胎児への危険性 (流産又は胎児毒性) について患者に十分説明した上で、慎重に投与してください (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) Infusion reaction として、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、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】、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）
- (2) 低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前、また、本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質（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、必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。

（解説）

- (1) まれに Grade 3 以上の重度の Infusion reaction を生じることがあり、致死的な転帰に至る可能性もありますので、重度の Infusion reaction に備えて、緊急時に十分な対応のできる治療環境（蘇生機器 [AED 等]、酸素吸入、アドレナリン・副腎皮質ステロイド剤・抗ヒスタミン剤・気管支拡張薬等の薬剤）を整えた上で、本剤を投与してください。

本剤投与に伴う Infusion reaction の多くは、初回投与中に観察されていますが、2回目以降の投与でも発現する可能性がありますので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意してください。

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）を設けてください。

（8. 副作用（2）重大な副作用（解説）の項参照）

- (2) 8. 副作用（2）重大な副作用 5) 低マグネシウム血症（解説）をご参照ください。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

パニツムマブは肝薬物代謝酵素による代謝を受けない。したがって、本剤と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、非臨床試験での薬物相互作用の検討は実施していない。

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

< 国内使用成績調査（全例調査） >

製造販売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 3,085 例中 2,595 例（84%）に副作用が認められ、その主なものは、ざ瘡様皮膚炎 1,591 例（52%）、爪囲炎 731 例（24%）、皮膚乾燥 605 例（20%）、低マグネシウム血症 520 例（17%）、口内炎 506 例（16%）等であった（2012 年 12 月集計）。

< 臨床試験 単独投与時 >

国内の臨床試験（第 1 相臨床試験 13 例、第 2 相臨床試験 52 例）において、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者 65 例中 64 例（98%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、ざ瘡 42 例（65%）、皮膚乾燥 39 例（60%）、発疹 36 例（55%）、瘙痒 27 例（42%）、爪囲炎 23 例（35%）、低マグネシウム血症 18 例（28%）、疲労 17 例（26%）、口内炎 16 例（25%）及び食欲不振 13 例（20%）であった。

海外臨床試験では、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者 987 例中 925 例（94%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、ざ瘡様皮膚炎 526 例（53%）、瘙痒 521 例（53%）、紅斑 519 例（53%）及び発疹 359 例（36%）であった（承認時）。

< 臨床試験 併用投与時 >（FOLFIRI 又は FOLFOX4 との併用）

本剤と化学療法との併用による国際共同試験（FOLFIRI 併用 302 例、日本を含む）及び海外臨床試験（FOLFOX4 併用 322 例）において、本剤が併用投与された *KRAS* 遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌患者 624 例中 620 例（99%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢 371 例（59%）、発疹 332 例（53%）、好中球減少症 301 例（48%）、悪心 274 例（44%）、疲労 196 例（31%）、ざ瘡様皮膚炎 186 例（30%）、食欲不振 160 例（26%）、低マグネシウム血症 156 例（25%）、口内炎 152 例（24%）、嘔吐 146 例（23%）、粘膜の炎症 141 例（23%）、皮膚乾燥 122 例（20%）及び瘙痒 122 例（20%）であった（承認時）。

(2) 重大な副作用^{*25}

*25 国内使用成績調査結果（全例調査）に基づき発現頻度を記載した。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。

1) 重度の皮膚障害

重度のざ瘡様皮膚炎・発疹（10%）、爪囲炎（4%）、皮膚乾燥・皮膚剥脱・皮膚亀裂（2%）、痒痒症（1%未満）及び紅斑（1%未満）があらわれることがあるので、重度の皮膚障害があらわれた場合は、投与を一時中止し、適切な処置を行うこと。なお、続発する炎症性又は感染性の症状（蜂巣炎、壊死性筋膜炎、敗血症等）の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な処置を行うこと。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

（解説）

■ 発現機序

EGFR 阻害剤による皮膚障害の発現機序は十分に解明されていないものの、EGFR は表皮ケラチノサイト（角化細胞）や脂腺細胞などの結合組織に分布し、皮膚の形成・維持に関与していると考えられていることから、EGFR の阻害によって角化異常及び不全角化などが起こり、更に毛包の炎症が起こることが一因とされています。

■ 症状

主な皮膚障害として、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、爪囲炎、痒痒症等が認められています。

■ 本剤単独投与試験における皮膚障害の発現頻度

本剤単独投与試験において、国内・海外ともに皮膚障害の発現率は高く、国内臨床試験では65例中64例(98%)、海外臨床試験では987例中898例(91%)で皮膚障害の発現が認められました。以下にGrade別発現頻度を示します。

副作用	国内臨床試験 (n = 65)		海外臨床試験 (n = 987)		総計 (n = 1,052)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副作用 N (%)						
ざ瘡	42 (65%)	1 (1.5%)	64 (6%)	6 (0.6%)	106 (10%)	7 (0.7%)
ざ瘡様皮膚炎	11 (17%)	0	526 (53%)	56 (5.7%)	537 (51%)	56 (5.3%)
癢痒	27 (42%)	0	521 (53%)	23 (2.3%)	548 (52%)	23 (2.2%)
紅斑	9 (14%)	0	519 (53%)	48 (4.9%)	528 (50%)	48 (4.6%)
発疹	36 (55%)	1 (1.5%)	359 (36%)	29 (3.0%)	395 (38%)	30 (2.9%)
皮膚乾燥	39 (60%)	0	157 (16%)	1 (0.1%)	196 (19%)	1 (0.1%)
皮膚亀裂	9 (14%)	0	151 (15%)	8 (0.8%)	160 (15%)	8 (0.8%)
剥脱性発疹	0	0	148 (15%)	14 (1.4%)	148 (14%)	14 (1.3%)
皮膚剥脱	1 (1.5%)	0	102 (10%)	4 (0.4%)	103 (10%)	4 (0.4%)
爪囲炎	23 (35%)	1 (1.5%)	191 (19%)	11 (1.1%)	214 (20%)	12 (1.1%)
爪の障害	8 (12%)	0	71 (7.2%)	0	79 (7.5%)	0
皮膚潰瘍	1 (1.5%)	0	42 (4.3%)	1 (0.1%)	43 (4.1%)	1 (0.1%)
睫毛の成長	0	0	23 (2.3%)	0	23 (2.2%)	0

■ 投与中の注意及び対処法

本剤による治療にあたっては、皮膚障害の発現早期段階から適切な処置を行い、皮膚障害を増悪させないことが重要です。

必要に応じて、皮膚科医と連携しながら、適切な処置を行ってください。

- Grade 3以上の重度の皮膚障害が発現した場合には、本剤の投与を延期し、下表<重度 (Grade 3以上) の皮膚障害発現時の用量調節の目安>を参考に本剤の用量を調節してください。
- 皮膚障害を発現した患者では、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意してください。

<重度 (Grade 3以上) の皮膚障害発現時の用量調節の目安>

皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
6 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{*26}	6 mg/kg 又は 4.8 mg/kg
4.8 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 ^{*26}	3.6 mg/kg
3.6 mg/kg	投与中止		

*26 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

2) 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤）（1.3%）

間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（【警告】、「慎重投与」の項参照）

（解説）

本剤投与中の患者において、間質性肺疾患による死亡例が認められています。

間質性肺疾患は、早期に発見し、治療することが重要です。

- 息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等があらわれた場合には、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
- 急性かつ重篤化する症例や、診断が困難な症例も少なくないことから、薬剤性間質性肺疾患が疑われたら、早めに呼吸器内科医等に相談してください。

3) 重度の Infusion reaction (1%未満)

重度の Infusion reaction として、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、重度の Infusion reaction を認めた場合、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。（【警告】、【禁忌】、「重要な基本的注意」、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

（解説）

■ 発現機序

モノクローナル抗体による Infusion reaction の発現機序は十分に解明されていないものの、免疫グロブリンを介したサイトカイン放出によって引き起こされる臨床症状と報告されています。¹³⁾

■ 症状

一般に、モノクローナル抗体製剤を点滴静注する際には、Infusion reaction（アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等の症状）を発症する可能性があります。

■ 本剤単独投与試験における Infusion reaction ^{*27} の発現頻度

本剤単独投与試験における Infusion reaction の発現頻度（Grade 別）について以下に示します。

副作用	国内臨床試験 (n = 65)		海外臨床試験 (n = 987)		総計 (n = 1,052)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
Infusion reaction ^{*23}	1 (1.5%)	0	34 (3.4%)	5 (0.5%)	35 (3.3%)	5 (0.5%)

^{*27} 本剤の米国添付文書に基づき、下記の事象を「Infusion reaction」と定義：

アレルギー反応及びアナフィラキシー様反応、並びに初回投与から 24 時間以内に発現した悪寒、発熱及び呼吸困難として報告された事象

■ 投与時及び投与中の注意

本剤の投与時には、重度の Infusion reaction に備えて、緊急時に十分な対応のできる治療環境^{*28}を整えた上で、本剤を投与してください。

- 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りますので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意してください。
- 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）を設けてください。

*28 治療環境

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• 蘇生機器（AED等）• 酸素吸入器• アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張薬等の薬剤 |
|--|

■ 対処法

Infusion reaction が発現した場合には、症状・重症度に応じて次のような処置を行ってください。また、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで、患者を十分に観察してください。

- Grade 3以上の重度の Infusion reaction

速やかに本剤の投与を中止し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等による治療を行ってください。

なお、Grade 3以上の重度の Infusion reaction を発症した患者には、本剤を再投与しないでください。

- Grade 2の Infusion reaction

本剤の投与を中断し、症状に応じてアドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等による治療を行ってください。

症状軽快後は、患者の様子を慎重に観察し、投与再開の可否を検討してください。本剤投与を再開する場合は、投与速度を減じて^{*29}慎重に投与してください。

なお、次回以降の本剤投与時には、Infusion reaction 予防のためのプレメディケーションを強化してください。

- Grade 1の Infusion reaction

患者の様子を観察しながら、投与速度を減じて^{*29}慎重に投与してください。

なお、次回以降の本剤投与時には、Infusion reaction 予防のためのプレメディケーションの実施を考慮してください。

*29 米国のベクティビックス[®]添付文書には、「本剤投与中に、軽度又は中等度（Grade 1又は2）の Infusion reaction が発現した場合には、投与速度を50%減速する」と記載しています。

■ Infusion reaction 予防のためのプレメディケーション（前投薬）について

本剤の単独投与試験では、投与時のプレメディケーションを必須としていなかった^{*30}にもかかわらず、本剤投与に伴う Infusion reaction の発現は 3.3% (35/1,052 例)、また Grade 3 以上の Infusion reaction は 0.5% (5/1,052 例) であったことから、本剤投与患者全例にプレメディケーションを必須とする必要はないと考えます。

しかしながら、本剤もしくは類薬による軽度～中等度の Infusion reaction の既往のある患者等に本剤を投与する場合は、必要に応じてプレメディケーションの実施を考慮してください。

また、本剤に対する重度の過敏症の既往のある患者への再投与により死亡に至った症例が報告されていることから、Grade 3 以上の重度の Infusion reaction を発症した患者には、本剤を再投与しないでください。

^{*30} 但し、Infusion reaction が認められた場合には、次回以降の本剤投与時に必要に応じてプレメディケーション（処置例：ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、デキサメタゾン、アセトアミノフェン）を実施していました。

4) 重度の下痢 (1%未満)

重度の下痢及び脱水があらわれることがある。重度の下痢及び脱水により急性腎不全に至った症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には、止しゃ薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

(解説)

EGFR 阻害剤投与中の患者において下痢が報告されており、本剤単独投与、及び本剤と化学療法併用患者においても、重度の下痢及び脱水により急性腎不全を発症した症例が報告されています。

■ 本剤単独投与試験及び併用試験における下痢の発現頻度

本剤単独試験及び本剤と化学療法との併用試験における下痢・脱水・急性腎不全の発現頻度について、以下に示します。

本剤単独投与試験における下痢・脱水・急性腎不全の発現頻度 (Grade 別)

副作用	国内臨床試験 (n = 65)		海外臨床試験 (n = 987)		総計 (n = 1,052)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	10 (15%)	0	130 (13%)	8 (0.8%)	140 (13%)	8 (0.8%)
処置後下痢	0	0	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	0
脱水	0	0	10 (1.0%)	4 (0.4%)	10 (1.0%)	4 (0.4%)
急性腎不全	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)

FOLFOX4 と本剤併用試験〔KRAS 遺伝子野生型集団〕における下痢・脱水・急性腎不全の発頻度 (Grade 別)

副作用	本剤 + FOLFOX4 併用群 (n = 322)		FOLFOX4 単独群 (n = 327)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	181 (56%)	53 (16%)	149 (46%)	26 (8.0%)
脱水	16 (5.0%)	6 (1.9%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)
腎不全	3 (0.9%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)
急性腎不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

FOLFIRI と本剤併用試験〔KRAS 遺伝子野生型集団〕における下痢・脱水・急性腎不全の発現頻度（Grade 別）

副作用	本剤 + FOLFIRI 併用群 (n = 302)		FOLFIRI 単独群 (n = 294)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	190 (63%)	40 (13%)	149 (51%)	26 (8.8%)
血性下痢	1 (0.3%)	0	0	0
脱水	14 (4.6%)	7 (2.3%)	6 (2.0%)	2 (0.7%)
腎不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
急性腎不全	0	0	1 (0.3%)	0

■本剤と IFL 療法との併用は避けること

海外臨床試験において、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物・5-フルオロウラシル（急速静注）・ホリナートカルシウム療法（IFL 療法）の併用投与を受けた転移性結腸・直腸癌患者 19 例 7 例（89%）に下痢が発現し、そのうち 11 例（58%）では Grade 3 又は 4 の下痢が発現したとの報告があることから、本剤と IFL 療法の併用は避けてください。

■対処法

下痢及び脱水症状があらわれた場合には、止しゃ薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、症状が高度の場合は本剤の減量又は休薬を考慮してください。

（参考）NCI-CTC AE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（抜粋）

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脱水 Dehydration	経口水分補給の増加を要する；粘膜の乾燥；皮膚ツルゴールの低下	< 24 時間の静脈内輸液を要する	≥ 24 時間の静脈内輸液または入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
体から過度に水分が失われた状態。通常、高度の下痢、嘔吐、発汗により起こる					
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢 Diarrhea	ベースラインと比べて < 4 回 / 日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4 - 6 回 / 日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて 7 回 / 日以上排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
頻回で水様の排便					

5) 低マグネシウム血症 (17%)

QT 延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、血清中電解質をモニタリングするとともに、症状の発現に十分注意すること。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。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。

(解説)

■ 発現機序

EGFR 阻害剤による低マグネシウム血症の発現機序について十分には解明されていませんが、腎臓（特に、ろ過されたマグネシウムの 70% が再吸収されるヘンレ係蹄上行脚）には EGFR が発現しており、尿細管における EGFR の遮断により、ろ過されたマグネシウムの再吸収が尿細管で可逆的に阻害されること、又は腸管での EGFR の遮断によりマグネシウムの吸収が阻害されることが、低マグネシウム血症の原因であると報告されています。¹¹⁾

また、マグネシウムは、副甲状腺ホルモン（PTH）の正常な分泌及び標的臓器の PTH 活性に必要なため、低マグネシウム血症と低カルシウム血症が同時に認められるとの報告もあります。¹²⁾

■ 症状

低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症に伴う代表的な症状は、以下のとおりです。

電解質異常	症状
低マグネシウム血症	嘔気、嘔吐、食欲不振、脱力感、眠気、筋肉の痙攣、ふるえ、不整脈 など
低カリウム血症	筋力の低下、筋肉痛、筋肉の痙攣、麻痺、自律神経失調 など
低カルシウム血症	嘔吐、下痢、手指のしびれ、くちびるのしびれ、全身痙攣、せん妄、幻覚、不整脈 など

■ 本剤単独投与試験における電解質異常の発現頻度

本剤単独投与試験における低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症の発現頻度（Grade 別）について、以下に示します。

副作用	国内臨床試験 (n = 65)		海外臨床試験 (n = 987)		総計 (n = 1,052)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低マグネシウム血症	18 (28%)	0	53 (5.4%)	20 (2.0%)	71 (6.7%)	20 (1.9%)
血中マグネシウム減少	2 (3.1%)	0	6 (0.6%)	2 (0.2%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)
低カリウム血症	0	0	10 (1.0%)	3 (0.3%)	10 (1.0%)	3 (0.3%)
低カルシウム血症	1 (1.5%)	0	10 (1.0%)	5 (0.5%)	11 (1.0%)	5 (0.5%)

■ 定期的な血清中電解質モニタリングの推奨

電解質異常の初期段階には症状が観察されないこともあり、本剤投与前に症状を伴わない血清中マグネシウム減少等の電解質異常を有する患者では、本剤投与により電解質異常を悪化させる可能性があります。

また、低マグネシウム血症を発症した症例のうち、本剤投与終了から4週後の時点でも症状が回復していない症例も認められました。

以上のことから、本剤投与開始前、また、本剤投与中及び投与終了後も最低8週間は定期的に血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングしてください。

■ 電解質異常発現時の対処法

血清中マグネシウムをはじめ、各種電解質値に異常が認められた場合には、必要に応じマグネシウム等の不足した電解質の補充治療を行ってください。

なお、電解質の補充治療も奏効せず、症状が重度の場合は本剤投与の減量もしくは中断を検討してください。症状に改善がみられた場合は、慎重に投与を再開してください。

(参考) NCI-CTC AE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低マグネシウム血症 Hypomagnesemia	<LLN-1.2 mg/dL; <LLN-0.5 mmol/L	<1.2-0.9 mg/dL ; <0.5-0.4 mmol/L	<0.9-0.7 mg/dL; <0.4-0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL; <0.3 mmol/L; 生命を脅かす	死亡
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低カリウム血症 Hypokalemia	<LLN-3.0 mmol/L	<LLN-3.0 mmol/L; 症状がある; 治療を要する	<3.0-2.5 mmol/L; 入院を要する	<2.5 mmol/L; 生命を脅かす	死亡
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低カルシウム血症 Hypocalcemia	<LLN-8.0 mg/dL; <LLN-2.0 mmol/L; イオン化カルシウム <LLN-1.0 mmol/L	<8.0-7.0 mg/dL; <2.0-1.75 mmol/L ; イオン化カルシウム <1.0-0.9 mmol/L; 症状がある	<7.0-6.0 mg/dL; <1.75-1.5 mmol/L; イオン化カルシウム <0.9-0.8 mmol/L; 入院を要する	<6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; イオン化カルシウム <0.8 mmol/L; 生命を脅かす	死亡

LLN: (施設) 基準値下限

6) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤投与中の患者で、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) を発症した例が報告されていることから、重大な副作用の項に追記した。

(3) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

<単独投与時> *32

	10%以上	0.5%以上 10%未満	0.5%未満	頻度不明
1) 精神・神経系		味覚異常	頭痛	
2) 消化器	口内炎 (11%)	下痢, 悪心, 嘔吐, 口唇炎, 便秘	口内乾燥	口唇のひび割れ
3) 呼吸器			鼻出血, 呼吸困難	咳嗽, 鼻乾燥, 肺塞栓症
4) 皮膚	ざ瘡様皮膚炎 (48%), 皮膚乾燥 (23%), 爪囲炎 (22%), 発疹 (10%)	痒痒症, 皮膚炎, 皮膚亀裂, 紅斑, 皮膚剥脱, 爪の障害, 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 湿疹, 多毛症	脱毛症, 爪破損	爪甲離床症
5) 眼 *31		結膜炎	睫毛の成長, 眼乾燥, 眼充血, 流涙増加, 眼痒痒症	眼の炎症, 眼瞼炎, 眼感染, 眼瞼感染, 角膜炎, 潰瘍性角膜炎
6) 血液／リンパ系		血小板減少症, 白血球減少症		
7) 代謝異常		低カルシウム血症, 食欲減退, 低カリウム血症, 高カリウム血症		脱水
8) その他		疲労, 倦怠感, 注入に伴う反応, 発熱	悪寒	粘膜の炎症

* 31 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。

* 32 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。

<併用投与時>*32

	10%以上	0.5%以上 10%未満	0.5%未満	頻度不明
1) 精神・神経系		味覚異常, 感覚鈍麻, 末梢性ニューロパチー	浮動性めまい, 頭痛	錯感覚, 抹消性感覚ニューロパチー, 嗜眠, 異常感覚, 神経毒性, 不眠症, 多発ニューロパチー
2) 消化器	口内炎(21%)	下痢, 悪心, 口唇炎, 嘔吐	便秘, 口内乾燥, 腹痛, 上腹部痛, 胃食道逆流性疾患, 口腔内潰瘍形成	消化不良, 口腔内痛, 口唇のひび割れ, 口唇乾燥
3) 呼吸器			鼻出血, 呼吸困難, 肺塞栓症, 口腔咽頭痛	咳嗽, 発声障害, 鼻漏
4) 皮膚	ざ瘡様皮膚炎(53%), 爪囲炎(25%), 皮膚乾燥(19%)	発疹, 痒痒症, 皮膚炎, 皮膚亀裂, 湿疹, 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 脱毛症, 紅斑	皮膚潰瘍, 皮膚剥脱, 皮膚色素沈着, 多毛症, 爪の障害, 多汗症	皮膚毒性, 皮膚病変
5) 眼*31		結膜炎	眼瞼炎, 角膜炎, 眼乾燥, 流涙増加, 潰瘍性角膜炎, 霧視, 睫毛の成長	眼痛
6) 血液／リンパ系		好中球減少症, 白血球減少症, 血小板減少症	貧血, 発熱性好中球減少症	
7) 心血管系				静脈炎, 潮紅, 低血圧, 高血圧
8) 代謝異常		低カルシウム血症, 食欲減退, 低カリウム血症	脱水	低リン酸血症
9) 肝臓		肝機能異常(AST (GOT), ALT (GPT), AL - P, LDH, γ - GTPの上昇, 高ビリルビン血症等)		
10) その他		倦怠感, 注入に伴う反応, 疲労	発熱, 体重減少, 毛包炎, 蜂巣炎, 口腔カンジダ症, 皮膚感染	粘膜の炎症, 無力症, 限局性感染, 爪感染, 潰瘍, 乾燥症, カテーテル関連感染, 尿路感染, 鼻炎, 上気道感染, 悪寒, 過敏症, 末梢性浮腫, 四肢痛, 疼痛, 温度変化不耐症

*31 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。

*32 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
承認時までの国内臨床試験及び製品販売後調査<単独投与時>

	承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計
調査症例数	65	1,254	1,319
副作用発現症例数	64	1,004	1,068
副作用発現症例数率(%)	98.46	80.06	80.97

■副作用の種類別発現頻度

承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査<単独投与時>

副作用の種類	発現例数 (%)			副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計		承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計
感染症および寄生虫症				眼裂斑炎	0	1(0.08)	1(0.08)
蜂巣炎	0	2(0.16)	2(0.15)	上強膜炎	1(1.54)	0	1(0.08)
毛包炎	0	1(0.08)	1(0.08)	視力低下	1(1.54)	0	1(0.08)
ヘルペスウイルス感染	0	1(0.08)	1(0.08)	耳および迷路障害			
帯状疱疹	0	2(0.16)	2(0.15)	回転性めまい	0	1(0.08)	1(0.08)
膿痂疹	0	1(0.08)	1(0.08)	耳痛	1(1.54)	0	1(0.08)
肺膿瘍	0	1(0.08)	1(0.08)	心臓障害			
外耳炎	1(1.54)	0	1(0.08)	心不全	0	1(0.08)	1(0.08)
爪囲炎	23(35.38)	272(21.69)	295(22.37)	動悸	0	1(0.08)	1(0.08)
咽頭炎	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)	血管障害			
肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)	潮紅	2(3.08)	1(0.08)	3(0.23)
膿皮症	0	1(0.08)	1(0.08)	高血圧	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
足部白癬	1(1.54)	0	1(0.08)	起立性低血圧	0	1(0.08)	1(0.08)
尿路感染	0	1(0.08)	1(0.08)	深部静脈血栓症	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
好中球減少性感染	0	1(0.08)	1(0.08)	ほてり	1(1.54)	0	1(0.08)
ニューモシステイス ジロヴェシ肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)	末梢冷感	1(1.54)	0	1(0.08)
鼻咽頭炎	1(1.54)	0	1(0.08)	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肛門周囲膿瘍	1(1.54)	0	1(0.08)	呼吸困難	0	1(0.08)	1(0.08)
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)				鼻出血	0	2(0.16)	2(0.15)
頭蓋内腫瘍出血	1(1.54)	0	1(0.08)	しゃっくり	0	1(0.08)	1(0.08)
血液およびリンパ系障害				間質性肺炎患	0	16(1.28)	16(1.21)
貧血	1(1.54)	0	1(0.08)	誤嚥性肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)
代謝および栄養障害				鼻漏	0	1(0.08)	1(0.08)
高アンモニア血症	0	1(0.08)	1(0.08)	器質性肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)
高カリウム血症	0	7(0.56)	7(0.53)	咽喉頭疼痛	1(1.54)	0	1(0.08)
低カリウム血症	1(1.54)	48(3.83)	49(3.71)	胃腸障害			
低カリウム血症	0	18(1.44)	18(1.36)	腹部不快感	0	1(0.08)	1(0.08)
低マグネシウム血症	18(27.69)	223(17.78)	241(18.27)	腹痛	2(3.08)	1(0.08)	3(0.23)
低亜鉛血症	0	2(0.16)	2(0.15)	上腹部痛	1(1.54)	0	1(0.08)
食欲減退	13(20.00)	25(1.99)	38(2.88)	アフタ性口内炎	0	1(0.08)	1(0.08)
過小食	0	1(0.08)	1(0.08)	口唇炎	0	10(0.80)	10(0.76)
低リン酸血症	2(3.08)	0	2(0.15)	便秘	5(7.69)	2(0.16)	7(0.53)
精神障害				下痢	10(15.38)	24(1.91)	34(2.58)
不眠症	1(1.54)	0	1(0.08)	出血性腸憩室	0	1(0.08)	1(0.08)
神経系障害				口内乾燥	0	1(0.08)	1(0.08)
脳出血	0	1(0.08)	1(0.08)	腸炎	0	1(0.08)	1(0.08)
痙攣	0	1(0.08)	1(0.08)	舌炎	0	2(0.16)	2(0.15)
浮動性めまい	0	2(0.16)	2(0.15)	イレウス	0	1(0.08)	1(0.08)
味覚異常	3(4.62)	8(0.64)	11(0.83)	口腔内出血	0	2(0.16)	2(0.15)
頭痛	3(4.62)	1(0.08)	4(0.30)	悪心	4(6.15)	9(0.72)	13(0.99)
知覚過敏	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)	食道静脈瘤出血	0	1(0.08)	1(0.08)
感覚鈍麻	0	1(0.08)	1(0.08)	口内炎	16(24.62)	123(9.81)	139(10.54)
末梢性ニューロパチー	0	2(0.16)	2(0.15)	嘔吐	7(10.77)	4(0.32)	11(0.83)
麻痺	0	1(0.08)	1(0.08)	肛門の炎症	0	2(0.16)	2(0.15)
末梢性運動ニューロパチー	0	1(0.08)	1(0.08)	口腔粘膜びらん	0	1(0.08)	1(0.08)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1(0.08)	1(0.08)	口腔粘膜紅斑	0	1(0.08)	1(0.08)
振戦	0	1(0.08)	1(0.08)	口腔障害	0	1(0.08)	1(0.08)
眼障害				肝胆道系障害			
結膜炎	6(9.23)	18(1.44)	24(1.82)	胆管結石	0	1(0.08)	1(0.08)
眼乾燥	1(1.54)	2(0.16)	3(0.23)	胆管炎	0	1(0.08)	1(0.08)
眼瞼紅斑	0	1(0.08)	1(0.08)	肝機能異常	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
眼脂	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)	高ビリルビン血症	0	1(0.08)	1(0.08)
流涙増加	0	1(0.08)	1(0.08)	皮膚および皮下組織障害			
眼充血	2(3.08)	0	2(0.15)	ざ瘡	42(64.62)	81(6.46)	123(9.33)
羞明	0	1(0.08)	1(0.08)	脱毛症	0	4(0.32)	4(0.30)
睫毛乱生	0	3(0.24)	3(0.23)	皮膚囊腫	0	1(0.08)	1(0.08)
霧視	1(1.54)	0	1(0.08)	皮膚炎	1(1.54)	50(3.99)	51(3.87)
睫毛の成長	0	3(0.24)	3(0.23)	ざ瘡様皮膚炎	11(16.92)	619(49.36)	630(47.76)
眼そう痒症	0	1(0.08)	1(0.08)	水疱性皮膚炎	0	1(0.08)	1(0.08)
				葉疹	0	1(0.08)	1(0.08)
				皮膚乾燥	39(60.00)	265(21.13)	304(23.05)

副作用の種類	発現例数 (%)			副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計		承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計
湿疹	0	8(0.64)	8(0.61)	腎障害	0	1(0.08)	1(0.08)
皮脂欠乏性湿疹	0	1(0.08)	1(0.08)	急性腎不全	0	1(0.08)	1(0.08)
紅斑	9(13.85)	14(1.12)	23(1.74)	慢性腎不全	0	1(0.08)	1(0.08)
多形紅斑	0	1(0.08)	1(0.08)	頻尿	1(1.54)	0	1(0.08)
毛髪障害	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)	腎機能障害	1(1.54)	0	1(0.08)
ヘノッホ・シェーン ライン紫斑病	0	1(0.08)	1(0.08)	生殖系および乳房障害			
多毛症	7(10.77)	0	7(0.53)	血精液症	0	1(0.08)	1(0.08)
嵌入爪	1(1.54)	0	1(0.08)	一般・全身障害および投与部位の状態			
爪変色	0	1(0.08)	1(0.08)	悪寒	0	2(0.16)	2(0.15)
爪の障害	8(12.31)	3(0.24)	11(0.83)	死亡	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚疼痛	0	2(0.16)	2(0.15)	顔面浮腫	0	1(0.08)	1(0.08)
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	5(7.69)	5(0.40)	10(0.76)	疲労	17(26.15)	9(0.72)	26(1.97)
丘疹	0	3(0.24)	3(0.23)	倦怠感	1(1.54)	16(1.28)	17(1.29)
そう痒症	27(41.54)	57(4.55)	84(6.37)	浮腫	1(1.54)	0	1(0.08)
紫斑	0	1(0.08)	1(0.08)	末梢性浮腫	0	1(0.08)	1(0.08)
発疹	36(55.38)	96(7.66)	132(10.01)	疼痛	0	1(0.08)	1(0.08)
全身性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)	発熱	4(6.15)	7(0.56)	11(0.83)
斑状丘疹状皮疹	0	3(0.24)	3(0.23)	肉芽腫	1(1.54)	0	1(0.08)
丘疹性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)	注入部位反応	1(1.54)	0	1(0.08)
痒疹性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)	臨床検査			
脂漏性皮膚炎	0	3(0.24)	3(0.23)	ALT (GPT) 増加	2(3.08)	2(0.16)	4(0.30)
ひび・あかぎれ	0	1(0.08)	1(0.08)	アミラーゼ増加	0	2(0.16)	2(0.15)
皮膚障害	0	4(0.32)	4(0.30)	AST (GOT) 増加	2(3.08)	3(0.24)	5(0.38)
皮膚びらん	0	1(0.08)	1(0.08)	血中ビリルビン増加	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚剥脱	1(1.54)	12(0.96)	13(0.99)	血中カルシウム減少	0	11(0.88)	11(0.83)
皮膚亀裂	9(13.85)	37(2.95)	46(3.49)	血中クロール減少	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚潰瘍	1(1.54)	3(0.24)	4(0.30)	血中CK 増加	0	1(0.08)	1(0.08)
蕁麻疹	0	3(0.24)	3(0.23)	血中マグネシウム減少	2(3.08)	34(2.71)	36(2.73)
乾皮症	0	2(0.16)	2(0.15)	血中マグネシウム増加	0	1(0.08)	1(0.08)
爪破損	0	2(0.16)	2(0.15)	血中カリウム減少	0	6(0.48)	6(0.45)
全身性痒疹症	0	1(0.08)	1(0.08)	血中カリウム増加	0	4(0.32)	4(0.30)
中毒性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)	C-反応性蛋白増加	0	1(0.08)	1(0.08)
色素沈着障害	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)	心電図QT 延長	0	1(0.08)	1(0.08)
剥脱性発疹	0	1(0.08)	1(0.08)	γ-GTP 増加	0	1(0.08)	1(0.08)
顔面腫脹	1(1.54)	0	1(0.08)	ヘモグロビン減少	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
筋骨格系および結合組織障害				血小板数減少	3(4.62)	4(0.32)	7(0.53)
筋痙縮	0	1(0.08)	1(0.08)	体重減少	5(7.69)	1(0.08)	6(0.45)
筋攣縮	0	1(0.08)	1(0.08)	白血球数減少	2(3.08)	5(0.40)	7(0.53)
筋力低下	0	1(0.08)	1(0.08)	血中ALP 増加	0	3(0.24)	3(0.23)
筋肉痛	0	2(0.16)	2(0.15)	血圧上昇	2(3.08)	0	2(0.15)
四肢痛	0	1(0.08)	1(0.08)	尿中蛋白陽性	2(3.08)	0	2(0.15)
横紋筋融解症	0	1(0.08)	1(0.08)	体重増加	2(3.08)	0	2(0.15)
腎および尿路障害				白血球数増加	1(1.54)	0	1(0.08)
出血性膀胱炎	0	2(0.16)	2(0.15)	傷害、中毒および処置合併症			
血尿	1(1.54)	0	1(0.08)	処置後局所反応	0	1(0.08)	1(0.08)
蛋白尿	0	2(0.16)	2(0.15)	注入に伴う反応	0	17(1.36)	17(1.29)
				免疫系障害			
				季節性アレルギー	1(1.54)	0	1(0.08)

(2012年12月集計)

<臨床試験 併用投与時>

■海外臨床試験において1%以上の被験者に発現した本剤との関連を否定できない有害事象

安全性解析対象症例	n = 987
副作用発現症例数	925 (94%)
眼障害	
結膜炎	31 (3%)
睫毛の成長	23 (2%)
流涙増加	16 (2%)
眼充血	11 (1%)
眼掻痒	11 (1%)
眼刺激	12 (1%)
胃腸障害	
下痢	130 (13%)
悪心	92 (9%)
口内炎	63 (6%)
嘔吐	54 (5%)
便秘	22 (2%)
腹痛	22 (2%)
口内乾燥	18 (2%)
口唇炎	12 (1%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	146 (15%)
粘膜の炎症	34 (3%)
発熱	26 (3%)
無力症	17 (2%)
四肢痛	15 (2%)
悪寒	15 (2%)
臨床検査	
体重減少	16 (2%)
代謝及び栄養障害	
食欲不振	63 (6%)
低マグネシウム血症	53 (5%)
食欲減退	11 (1%)
低カルシウム血症	10 (1%)
神経系障害	
頭痛	22 (2%)
味覚異常	12 (1%)

精神障害	
不安	11 (1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
鼻出血	20 (2%)
呼吸困難	10 (1%)
咳嗽	8 (1%)
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡様皮膚炎	526 (53%)
掻痒	521 (53%)
紅斑	519 (53%)
発疹	359 (36%)
爪囲炎	191 (19%)
皮膚乾燥	157 (16%)
皮膚亀裂	151 (15%)
剥脱性発疹	148 (15%)
皮膚剥脱	102 (10%)
爪の障害	71 (7%)
ざ瘡	64 (6%)
膿疱性皮膚疹	64 (6%)
丘疹	47 (5%)
皮膚潰瘍	42 (4%)
痂皮	34 (3%)
斑状皮膚疹	31 (3%)
紅斑性皮膚疹	26 (3%)
爪破損	25 (3%)
斑状丘疹状皮膚疹	24 (2%)
そう痒性皮膚疹	23 (2%)
皮膚障害	23 (2%)
浮動性めまい	16 (2%)
毛髪成長異常	14 (1%)
皮膚疼痛	14 (1%)
脱毛症	12 (1%)
毛包炎	12 (1%)
多毛症	11 (1%)
末梢性浮腫	11 (1%)

MedDRA バージョン 9.0 により集計した。

(承認時資料集計：2010年4月)

■本剤と化学療法との併用による国際共同試験（20050218 試験）及び海外臨床試験（20050203 試験）において5%以上の被験者に発現した本剤との関連を否定できない有害事象

	本剤併用例	
	本剤 + FOLFIRI	本剤 + FOLFOX4
安全性解析対象症例	n = 302	n = 322
副作用発現症例数	299 (99%)	321 (100%)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	112 (37%)	189 (59%)
白血球減少症	41 (14%)	27 (8%)
貧血	35 (12%)	35 (11%)
血小板減少症	12 (4%)	57 (18%)
眼障害		
結膜炎	44 (15%)	48 (15%)
胃腸障害		
下痢	190 (63%)	181 (56%)
悪心	141 (47%)	133 (41%)
口内炎	68 (23%)	84 (26%)
嘔吐	64 (21%)	82 (25%)
便秘	37 (12%)	43 (13%)
腹痛	30 (10%)	36 (11%)
消化不良	14 (5%)	28 (9%)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	90 (30%)	106 (33%)
粘膜の炎症	60 (20%)	81 (25%)
無力症	39 (13%)	67 (21%)
発熱	25 (8%)	38 (12%)
臨床検査		
体重減少	19 (6%)	30 (9%)
代謝及び栄養障害		
低マグネシウム血症	72 (24%)	84 (26%)
食欲不振	62 (21%)	98 (30%)
低カリウム血症	24 (8%)	51 (16%)
神経系障害		
味覚異常	13 (4%)	46 (14%)
錯感覚	9 (3%)	102 (32%)
末梢性ニューロパチー	6 (2%)	61 (19%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3%)	47 (15%)
異常感覚	1 (0.3%)	19 (6%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	22 (7%)	34 (11%)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	157 (52%)	175 (54%)
ざ瘡様皮膚炎	83 (27%)	103 (32%)
脱毛症	68 (23%)	46 (14%)
皮膚乾燥	60 (20%)	62 (19%)
爪囲炎	58 (19%)	63 (20%)
瘙痒	57 (19%)	65 (20%)
皮膚亀裂	55 (18%)	48 (15%)
紅斑	47 (16%)	48 (15%)
ざ瘡	41 (14%)	42 (13%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	27 (9%)	29 (9%)
爪の障害	18 (6%)	31 (10%)

MedDRA バージョン 9.0 により集計した。

(承認時資料集計：2010年4月)

承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査<併用投与時>

	承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計
調査症例数	5	1,831	1,836
副作用発現症例数	5	1,591	1,596
副作用発現症例数率(%)	100.00	86.89	86.93

■副作用の種類別発現頻度

承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査<併用投与時>

副作用の種類	発現例数 (%)			副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計		承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計
感染症および寄生虫症				高アミラーゼ血症	0	1(0.05)	1(0.05)
カンジダ症	0	1(0.05)	1(0.05)	精神障害			
蜂巣炎	0	1(0.05)	1(0.05)	うつ病	0	1(0.05)	1(0.05)
毛包炎	0	2(0.11)	2(0.11)	神経系障害			
皮膚真菌感染	0	1(0.05)	1(0.05)	脳梗塞	0	1(0.05)	1(0.05)
胃腸炎	0	1(0.05)	1(0.05)	痙攣	0	2(0.11)	2(0.11)
単純ヘルペス	0	1(0.05)	1(0.05)	認知症	0	1(0.05)	1(0.05)
带状疱疹	0	4(0.22)	4(0.22)	浮動性めまい	0	4(0.22)	4(0.22)
膿痂疹	0	3(0.16)	3(0.16)	味覚異常	0	18(0.98)	18(0.98)
感染	0	1(0.05)	1(0.05)	頭痛	0	1(0.05)	1(0.05)
鼻前庭炎	0	1(0.05)	1(0.05)	肝性脳症	0	1(0.05)	1(0.05)
壊死性筋膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)	感覚鈍麻	0	10(0.55)	10(0.54)
口腔カンジダ症	0	1(0.05)	1(0.05)	頭蓋内動脈瘤	0	1(0.05)	1(0.05)
外耳炎	0	1(0.05)	1(0.05)	意識消失	0	1(0.05)	1(0.05)
爪囲炎	1(20.00)	459(25.07)	460(25.05)	末梢性ニューロパチー	0	10(0.55)	10(0.54)
咽頭炎	0	1(0.05)	1(0.05)	有痛性感覚消失	0	1(0.05)	1(0.05)
肺炎	0	3(0.16)	3(0.16)	眼障害			
偽膜性大腸炎	0	1(0.05)	1(0.05)	眼瞼炎	0	6(0.33)	6(0.33)
膿疱性皮膚疹	0	3(0.16)	3(0.16)	白内障	0	3(0.16)	3(0.16)
敗血症	0	5(0.27)	5(0.27)	結膜炎	0	28(1.53)	28(1.53)
皮膚感染	0	1(0.05)	1(0.05)	眼乾燥	0	2(0.11)	2(0.11)
ブドウ球菌性膿痂疹	0	1(0.05)	1(0.05)	眼瞼紅斑	0	1(0.05)	1(0.05)
皮下組織膿瘍	0	2(0.11)	2(0.11)	眼脂	0	4(0.22)	4(0.22)
足部白癬	0	1(0.05)	1(0.05)	緑内障	0	1(0.05)	1(0.05)
筋膿瘍	0	1(0.05)	1(0.05)	星状硝子体症	0	1(0.05)	1(0.05)
膿痂疹性湿疹	0	1(0.05)	1(0.05)	角膜炎	0	3(0.16)	3(0.16)
カボジ水痘様発疹	0	1(0.05)	1(0.05)	涙液増加	0	2(0.11)	2(0.11)
ブドウ球菌感染	0	1(0.05)	1(0.05)	瞼板腺炎	0	1(0.05)	1(0.05)
白癬感染	0	1(0.05)	1(0.05)	眼充血	0	1(0.05)	1(0.05)
真菌性性器感染	0	1(0.05)	1(0.05)	眼窩周囲浮腫	0	1(0.05)	1(0.05)
細菌性膣炎	0	1(0.05)	1(0.05)	点状角膜炎	0	2(0.11)	2(0.11)
口腔ヘルペス	1(20.00)	2(0.11)	3(0.16)	睫毛乱生	0	3(0.16)	3(0.16)
感染性膜膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)	ブドウ膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリープを含む)				霧視	0	1(0.05)	1(0.05)
化膿性肉芽腫	0	1(0.05)	1(0.05)	睫毛の成長	0	1(0.05)	1(0.05)
癌疼痛	0	1(0.05)	1(0.05)	結膜充血	0	1(0.05)	1(0.05)
血液およびリンパ系障害				眼瞼縁痂皮	0	1(0.05)	1(0.05)
貧血	0	8(0.44)	8(0.44)	眼そう痒症	0	1(0.05)	1(0.05)
播種性血管内凝固	0	2(0.11)	2(0.11)	潰瘍性角膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)
発熱性好中球減少症	0	7(0.38)	7(0.38)	耳および迷路障害			
鉄欠乏性貧血	0	1(0.05)	1(0.05)	突発難聴	0	1(0.05)	1(0.05)
白血球減少症	1(20.00)	2(0.11)	3(0.16)	心臓障害			
好中球減少症	1(20.00)	8(0.44)	9(0.49)	狭心症	0	1(0.05)	1(0.05)
汎血球減少症	0	2(0.11)	2(0.11)	心房細動	0	1(0.05)	1(0.05)
血小板減少症	1(20.00)	5(0.27)	6(0.33)	徐脈	0	1(0.05)	1(0.05)
骨髄機能不全	0	4(0.22)	4(0.22)	心不全	0	1(0.05)	1(0.05)
代謝および栄養障害				動悸	0	1(0.05)	1(0.05)
脱水	0	3(0.16)	3(0.16)	頻脈	0	1(0.05)	1(0.05)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1(0.05)	1(0.05)	血管障害			
高クロール血症	0	1(0.05)	1(0.05)	血管炎	0	2(0.11)	2(0.11)
高カリウム血症	0	3(0.16)	3(0.16)	鎖骨下静脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
高マグネシウム血症	0	2(0.11)	2(0.11)	深部静脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
高尿酸血症	0	1(0.05)	1(0.05)	四肢静脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
低カルシウム血症	0	61(3.33)	61(3.32)	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
低カリウム血症	0	36(1.97)	36(1.96)	呼吸困難	0	1(0.05)	1(0.05)
低マグネシウム血症	2(40.00)	206(11.25)	208(11.33)	鼻出血	0	8(0.44)	8(0.44)
低ナトリウム血症	0	1(0.05)	1(0.05)	間質性肺疾患	0	24(1.31)	24(1.31)
低亜鉛血症	0	2(0.11)	2(0.11)	鼻の炎症	0	2(0.11)	2(0.11)
テタニー	0	4(0.22)	4(0.22)	胸水	0	1(0.05)	1(0.05)
食欲減退	1(20.00)	59(3.22)	60(3.27)	肺動脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
				肺塞栓症	0	1(0.05)	1(0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)			副作用の種類	発現例数 (%)		
	承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計		承認時までの 国内臨床試験	製造 販売後調査	合計
鼻粘膜障害	0	1(0.05)	1(0.05)	皮膚障害	0	2(0.11)	2(0.11)
口腔咽頭痛	0	1(0.05)	1(0.05)	皮膚びらん	0	4(0.22)	4(0.22)
胃腸障害				皮膚剥脱	0	6(0.33)	6(0.33)
腹痛	0	1(0.05)	1(0.05)	皮膚亀裂	0	30(1.64)	30(1.63)
上腹部痛	0	1(0.05)	1(0.05)	皮膚壊死	0	1(0.05)	1(0.05)
アフタ性口内炎	0	2(0.11)	2(0.11)	皮膚潰瘍	0	8(0.44)	8(0.44)
口唇炎	0	24(1.31)	24(1.31)	蕁麻疹	0	6(0.33)	6(0.33)
便秘	0	5(0.27)	5(0.27)	乾皮症	0	4(0.22)	4(0.22)
下痢	1(20.00)	86(4.70)	87(4.74)	爪破損	0	2(0.11)	2(0.11)
口内乾燥	0	1(0.05)	1(0.05)	爪甲脱落症	0	3(0.16)	3(0.16)
十二指腸潰瘍	0	2(0.11)	2(0.11)	睫毛眉毛脱落症	0	1(0.05)	1(0.05)
胃潰瘍	0	2(0.11)	2(0.11)	全身性痒痒症	0	3(0.16)	3(0.16)
胃食道逆流性疾患	0	1(0.05)	1(0.05)	中毒性皮疹	0	2(0.11)	2(0.11)
舌炎	0	6(0.33)	6(0.33)	色素沈着障害	0	5(0.27)	5(0.27)
舌痛	0	3(0.16)	3(0.16)	過剰肉芽組織	0	1(0.05)	1(0.05)
血便排泄	0	1(0.05)	1(0.05)	筋骨格系および結合組織障害			
イレウス	0	1(0.05)	1(0.05)	関節痛	0	1(0.05)	1(0.05)
口唇潰瘍	0	1(0.05)	1(0.05)	背部痛	0	1(0.05)	1(0.05)
メレナ	0	1(0.05)	1(0.05)	筋痙縮	0	1(0.05)	1(0.05)
口腔内潰瘍形成	0	1(0.05)	1(0.05)	頸部痛	0	1(0.05)	1(0.05)
悪心	0	33(1.80)	33(1.80)	腎および尿路障害			
歯周炎	0	1(0.05)	1(0.05)	血尿	0	2(0.11)	2(0.11)
肛門周囲炎	0	1(0.05)	1(0.05)	蛋白尿	0	1(0.05)	1(0.05)
直腸出血	0	1(0.05)	1(0.05)	腎障害	0	1(0.05)	1(0.05)
口内炎	2(40.00)	383(20.92)	385(20.97)	急性腎不全	0	2(0.11)	2(0.11)
嘔吐	0	22(1.20)	22(1.20)	尿閉	0	1(0.05)	1(0.05)
下部消化管出血	0	1(0.05)	1(0.05)	先天性、家族性および遺伝性障害			
胃腸の炎症	0	1(0.05)	1(0.05)	長睫毛症	0	1(0.05)	1(0.05)
口腔粘膜びらん	0	1(0.05)	1(0.05)	一般・全身障害および投与部位の状態			
弛緩歯	0	1(0.05)	1(0.05)	胸部不快感	0	1(0.05)	1(0.05)
舌色素沈着	0	1(0.05)	1(0.05)	胸痛	0	1(0.05)	1(0.05)
肝胆道系障害				疲労	2(40.00)	17(0.93)	19(1.03)
胆管炎	0	1(0.05)	1(0.05)	歩行障害	0	1(0.05)	1(0.05)
肝機能異常	0	11(0.60)	11(0.60)	倦怠感	0	50(2.73)	50(2.72)
黄疸	0	2(0.11)	2(0.11)	浮腫	0	1(0.05)	1(0.05)
肝障害	0	1(0.05)	1(0.05)	発熱	0	6(0.33)	6(0.33)
皮膚および皮下組織障害				埋込み部位紅斑	0	1(0.05)	1(0.05)
ざ瘡	5(100.00)	112(6.12)	117(6.37)	埋込み部位壊死	0	1(0.05)	1(0.05)
脱毛症	0	18(0.98)	18(0.98)	臨床検査			
血管浮腫	0	1(0.05)	1(0.05)	ALT (GPT) 増加	0	2(0.11)	2(0.11)
褥瘡性潰瘍	0	1(0.05)	1(0.05)	アミラーゼ増加	0	3(0.16)	3(0.16)
皮膚炎	0	82(4.48)	82(4.47)	AST (GOT) 増加	0	1(0.05)	1(0.05)
ざ瘡様皮膚炎	0	972(53.09)	972(52.94)	血中アルブミン減少	0	1(0.05)	1(0.05)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.05)	1(0.05)	血中カルシウム減少	0	16(0.87)	16(0.87)
接触性皮膚炎	0	1(0.05)	1(0.05)	血中カルシウム増加	0	1(0.05)	1(0.05)
薬疹	0	1(0.05)	1(0.05)	血中クレアチニン増加	0	1(0.05)	1(0.05)
皮膚乾燥	2(40.00)	340(18.57)	342(18.63)	血中マグネシウム減少	0	57(3.11)	57(3.10)
湿疹	0	26(1.42)	26(1.42)	血中マグネシウム増加	0	2(0.11)	2(0.11)
皮脂欠乏性湿疹	0	3(0.16)	3(0.16)	血中カリウム減少	0	7(0.38)	7(0.38)
紅斑	2(40.00)	10(0.55)	12(0.65)	血中カリウム増加	0	2(0.11)	2(0.11)
毛髪障害	0	1(0.05)	1(0.05)	心電図QT延長	0	1(0.05)	1(0.05)
紅色汗疹	0	1(0.05)	1(0.05)	フィブリンDダイマー増加	0	1(0.05)	1(0.05)
多汗症	0	1(0.05)	1(0.05)	尿中血陽性	0	1(0.05)	1(0.05)
過角化	0	3(0.16)	3(0.16)	ヘモグロビン減少	0	4(0.22)	4(0.22)
多毛症	0	3(0.16)	3(0.16)	リンパ球数減少	0	1(0.05)	1(0.05)
嵌爪	0	3(0.16)	3(0.16)	好中球数減少	0	33(1.80)	33(1.80)
爪の障害	2(40.00)	1(0.05)	3(0.16)	血小板数減少	0	10(0.55)	10(0.54)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(20.00)	19(1.04)	20(1.09)	体重減少	1(20.00)	2(0.11)	3(0.16)
丘疹	0	2(0.11)	2(0.11)	白血球数減少	0	28(1.53)	28(1.53)
そう痒症	4(80.00)	86(4.70)	90(4.90)	傷害、中毒および処置合併症			
紫斑	0	2(0.11)	2(0.11)	裂傷	0	2(0.11)	2(0.11)
発疹	3(60.00)	157(8.57)	160(8.71)	爪裂離	0	1(0.05)	1(0.05)
全身性皮疹	0	2(0.11)	2(0.11)	処置後局所反応	0	2(0.11)	2(0.11)
斑状丘疹状皮疹	0	3(0.16)	3(0.16)	注入に伴う反応	0	28(1.53)	28(1.53)
丘疹性皮疹	0	1(0.05)	1(0.05)	創腐敗	0	1(0.05)	1(0.05)
脂漏性皮膚炎	0	3(0.16)	3(0.16)	熱傷	1(20.00)	0	1(0.05)
ひび・あかざれ	0	3(0.16)	3(0.16)				

(2012年12月集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意点及び試験法

該当資料なし

9. 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ことが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

(解説)

本剤臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性に差は認められていません。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることから、患者の状態を十分に観察しながら、投与を行うようにしてください。

■本剤単独投与試験における年齢別副作用発現頻度 (Grade 別)

	65歳未満		65歳以上	
	国内臨床試験 (n = 46)	海外臨床試験 (n = 621)	国内臨床試験 (n = 19)	海外臨床試験 (n = 366)
全副作用	46 (100%)	581 (94%)	18 (95%)	344 (94%)
Grade 3	5 (11%)	113 (18%)	2 (11%)	75 (20%)
Grade 4	0	10 (1.6%)	0	4 (1.1%)
Grade 5	0	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)

10. 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まわると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。[本剤 30 mg/kg を妊娠カニクイザル（器官形成期）に投与したところ、流産及び胎児死亡の増加が認められた。]
- (2) 妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、又は本剤投与終了後も最低6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[カニクイザルにおいて、本剤投与により月経周期の延長、妊娠率の低下が認められた。]
- (3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低8週間は授乳しないよう指導すること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。]

(解説)

1. 本剤を妊婦に使用した場合の有効性及び安全性に関する十分なデータはありません。
EGFR は胎盤や胎児の成長に重要な役割を果たすことが知られており¹⁴⁾、ヒト IgG は胎盤を通過することも報告されている¹⁰⁾ ことから、本剤は母親から胎児に移行し、胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。
また、妊娠カニクイザル（器官形成期）を用いた生殖毒性試験（胚及び胎児発生に関する試験）において、本剤（7.5 mg/kg 群、15 mg/kg 群、30 mg/kg 群）を5回にわたり週1回静脈内投与したところ、明らかな催奇形性作用は認められませんでした。本剤 30 mg/kg 群で胎児流産及び胎児死亡の増加が認められました。
以上のことから、妊娠している患者では本剤の投与により重大な妊娠転帰が考えられます。
治療上の有益性を考えた上で、妊婦又は妊娠している可能性のある患者にやむを得ず本剤を投与する場合には、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明した上で、慎重に投与してください。
2. 雌カニクイザルを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、パニツムマブを投与した結果、血清中ホルモン濃度（17 β -エストラジオール及びプロゲステロン）に変化がみられ、月経周期の延長、無月経となったサルも認められました。月経周期の延長／無月経及び血清中ホルモン濃度の変化は、食欲不振と体重減少による二次的変化であるとみなされましたが、これらは受胎能に影響を及ぼす可能性があると考えられます。したがって、パニツムマブは、投与期間中に妊娠する女性の受胎能に、二次的な作用を通じて影響を及ぼす可能性があります。
一部のカニクイザルでは、投与期間中又は投与終了後に月経が戻ったことから、月経周期に対するパニツムマブの間接的な作用は、可逆的であることが示唆されました。また、この試験でパニツムマブを投与した数匹のカニクイザルが妊娠したことから、月経周期が正常に保たれていれば、パニツムマブは受胎能と着床に対して、直接的な作用を及ぼさないことが示唆されましたが、パニツムマブ投与群全体の妊娠率は対照群より低くなりました。
本剤の血中半減期は約10日であり、反復投与による蓄積性は認められていません。しかしながら、動物試験結果から、本剤は受胎能や妊娠に影響し、さらにIgGであることから胎盤を経て胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。
以上を考慮し、本剤投与終了後の月経周期の十分な回復期間を見込んで、6ヵ月間の避妊期間を設定しています。
3. 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されておりませんが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られており⁸⁾⁹⁾、本剤も移行する可能性があります。本剤の乳児に対する影響は十分に検討されていないため、授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させるようにしてください。また、本剤投与終了後も最低8週間は授乳しないよう指導してください。

11. 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。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の安全性及び有効性の検討は行っていません。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

臨床試験では、本剤 9 mg/kg までの用量が投与されている。また、承認用量（1回 6 mg/kg）の2倍相当（1回 12 mg/kg）の過量投与例も報告されている。本剤の過量投与時にみられる主な症状は、皮膚障害、下痢、脱水、疲労等であったが、これらは本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

(解説)

本剤は、EGFR に対するモノクローナル抗体であることから、一部は細胞表面の EGFR に結合後細胞内に取り込まれて分解され、残りは一般の IgG 同様に網内皮系に取り込まれると考えられています。

本剤の承認用量（1回 6 mg/kg）の2倍相当（1回 12 mg/kg）の過量投与例が報告されていますが、本剤の過量投与時にみられる主な症状は皮膚障害、下痢、脱水、及び疲労など承認用量で発現した事象と同様でした。これらの副作用に対しては対症療法を行うようにしてください。

14. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) バイアルを振盪せず、激しく攪拌しないこと。
- 2) 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。
- 3) 本剤は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが、バイアルに変色がみられた場合は使用しないこと。
- 4) 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kgとなるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100 mLとする。最終濃度として10 mg/mLを超えないこと。

$$\text{必要量(mL)} = \text{体重(kg)} \times \frac{6(\text{mg/kg})}{20(\text{mg/mL})}$$

- 5) 1回投与量として1,000 mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150 mLとすること。
- 6) 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 7) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存(2～8℃)し、24時間以内に投与開始することが望ましい。
- 8) 本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。
- 9) 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

(解説)

1. 一般的に、振盪がたんぱく質の立体構造に影響を与えることが知られており、本剤の生物活性への影響が懸念されることから、本剤を振盪したり、激しく攪拌しないでください。
2. 本剤との混合時に物性の変化がないことが確認されている調製液は、生理食塩液のみです。本剤の希釈時には、日局生理食塩液のみをご使用ください。
3. 本剤は無色の溶液ですが、本剤の品質特性の一つとして、バイアル中に半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがあります。微粒子はインラインフィルター(0.2又は0.22ミクロン)により除去されますが、バイアルに変色がみられた場合は使用しないでください。

4. 本剤は、投与時にその都度、未使用のバイアルから1回投与量として6 mg/kg となるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液にて全量を100 mL に調製してください。

$$\text{必要量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{6(\text{mg/kg})}{20(\text{mg/mL})}$$

なお、日局生理食塩液で希釈後の点滴溶液中の本剤の最終濃度は10 mg/mL を超えないようにしてください。

■ベクティビックス® 体重換算表

体重 (kg)	ベクティビックス® 投与量 (mL)
35	10.5
40	12.0
45	13.5
50	15.0
55	16.5
60	18.0
65	19.5
70	21.0
75	22.5
80	24.0
85	25.5
90	27.0

5. 1回投与量として1,000 mg (50 mL) を超える場合は、日局生理食塩液で約150 mL に希釈してください。
6. 急激な振盪は避け、希釈後溶液は静かに混和してください。
7. 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用してください。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存 (2 ~ 8℃) し、24時間以内に投与開始するようにしてください。
8. 本剤と他の注射剤又は輸液とを混合した場合の有効性及び安全性に関するデータはありません。本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けてください。
9. 未使用の調製後溶液、及び使用後の残液は再使用せず、各医療機関における医療廃棄物の手順に準じて廃棄してください。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を用いて投与すること。
- 2) 本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静注は行わないこと。（【用法・用量】の項参照）
- 3) 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mgを超える場合は、90分以上かけて点滴静注すること。

（解説）

1. 本剤は無色の溶液ですが、本剤の品質特性の一つとして、バイアル中に半透明～白色のたん白性の微粒子をわずかに認めることがあるため、0.2又は0.22ミクロンのたん白結合性が低いインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製等）を用いて、点滴静注を行ってください。
2. 本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静注は行わないでください。
3. 本剤は、60分以上かけて点滴静注してください。ただし、1回の投与量が1,000 mg（50 mL）を超える場合には、日局生理食塩液で約150 mLに希釈し、90分以上かけて点滴静注するようにしてください（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

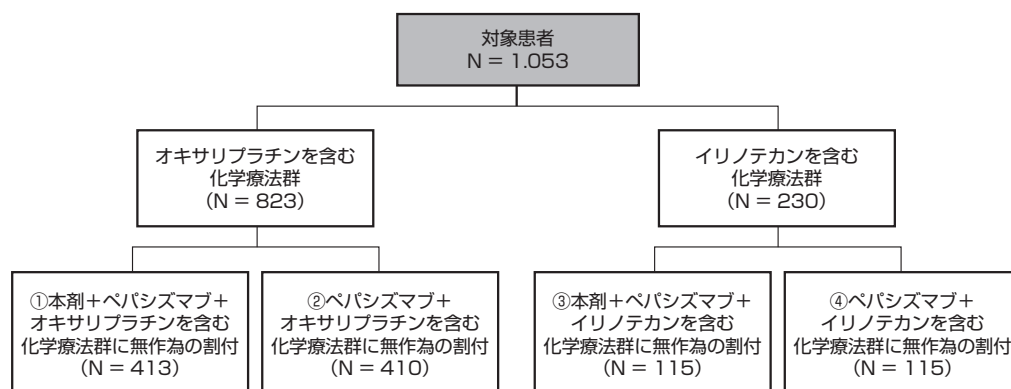
15. その他の注意

(1) 海外において、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験が実施され、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とペバシズマブの併用療法に本剤を併用投与したとき、本剤併用群で無増悪生存期間の短縮及び死亡率の増加が認められ、また、本剤併用群で肺塞栓、感染症（大部分は皮膚障害の合併症）、下痢及び脱水の発現頻度が高く認められたとの報告がある¹⁵⁾

(解説)

1. 化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者 1,053 例を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験を実施し、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とペバシズマブの併用療法に、本剤を併用投与したときの安全性及び有効性を検討しました。

患者はオキサリプラチン又はイリノテカンを含む化学療法とペバシズマブの併用療法に本剤（6mg/kg、2週に1回投与）の併用を行った群（下図①群と③群）、本剤の併用を行わなかった群（下図②群と④群）に無作為に割り付けられ、主要評価項目を、オキサリプラチンを含む化学療法群の無増悪生存期間としました。



オキサリプラチンを含む化学療法群の中間解析（812例）により、オキサリプラチンを含む化学療法とペバシズマブの併用療法群（上図②群）に対し、本剤併用群（上図①群）では有効性の悪化が認められたため、本剤の使用を中断することとなりました。最終解析の結果、無増悪生存期間の中央値は本剤併用群（上図①群）で10.0ヵ月であったのに対し、本剤を併用しなかった群（上図②群）で11.4ヵ月〔ハザード比（HR）：1.27、95%信頼区間（CI）：1.06～1.52〕、全生存期間の中央値は本剤併用群（上図①群）で19.4ヵ月であったのに対し、本剤を併用しなかった群（上図②群）で24.5ヵ月〔HR：1.43、95% CI〕：1.11～1.83〕でした。

さらに、Grade 3 及び 4 の副作用の発現頻度についても、オキサリプラチンを含む化学療法群で本剤併用群（上図①群）と本剤を併用しなかった群（上図②群）で比較すると、皮膚障害（36%対 1%）、下痢（24%対 13%）、脱水（18%対 6%）感染症（19%対 10%）、肺塞栓症（6%対 4%）など、本剤併用群（上図①群）で Grade 3 及び 4 の副作用の発現頻度が高いことが明らかになりました。

また、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法群でも同様に、本剤を併用しなかった群（上図④群）に対し、本剤併用群（上図③群）では有効性においてベネフィットは得られず、Grade 3 及び 4 の副作用の発現頻度の上昇が認められました。

以上のことから、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とベバシズマブの併用療法に、本剤を併用投与することは避けるようにしてください。

(2) 海外において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

(解説)

1. 他のタンパク製剤同様、本剤も免疫原性を誘発する可能性があります。

本剤の免疫原性については、抗パニツムマブ抗体の検出を目的とした二つの異なる免疫測定法（高親和性抗体の検出には酵素免疫測定法（ELISA）を、高・低親和性抗体の検出には Biacore[®] バイオセンサー免疫測定法）を用いて評価しました。

パニツムマブに対する結合抗体は、本剤投与前の検体が陽性の患者及び抗体陽性が一過性であった患者を除くと、ELISA では測定した 613 例中 3 例（1%未満）、Biacore[®] による免疫測定法では 613 例中 28 例（4.6%）でした。

いずれかのスクリーニングアッセイにより抗体陽性と判定された患者では、本剤に対する中和抗体の発現を確認するため、*in vitro* バイオアッセイが実施されました。

本剤に対する中和抗体は、本剤投与後の検体では 613 例中 10 例（1.6%）に確認されましたが、投与終了後の追跡症例から得られた検体では 356 例中 3 例（0.8%）でした。なお、本剤投与後に抗パニツムマブ抗体を発現した患者と、抗体産生を認めなかった患者とを比較した際、本剤の薬物動態及び安全性に影響を与えたとのデータは得られておりません。

16. その他

該当しない

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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

<心血管系、呼吸器系、中枢神経系に対する作用（カニクイザル）>

パニツムマブの一般薬理作用として、心血管系、呼吸器系、中枢神経系（CNS）の機能に及ぼす影響について雄カニクイザルを用いて検討した結果、心血管系、呼吸器系、神経行動学的/CNSパラメータに対して、パニツムマブの単回静脈内投与（最高60 mg/kg）に起因する作用を示す所見は認められなかった。

（承認時資料：2010年4月）

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：該当資料なし

一般薬理作用の検討から、雄カニクイザルにおいてパニツムマブの単回静脈内投与（最高 60 mg/kg）に直接関連すると考えられる心血管機能、呼吸器機能、CNS 機能の変化は認められていない。

（承認時資料：2010 年 4 月）

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量	無毒性量
カニクイザル	4 週間	0.3 ~ 30 mg/kg	0.3 mg/kg 以下
	12 又は 13 週間	3 ~ 15 mg/kg	3 mg/kg 以下
	26 週間	7.5 ~ 30 mg/kg	7.5 mg/kg 以下

（投与経路：静脈内）

カニクイザルを用いて、パニツムマブ 0.3 ~ 30mg/kg を週 1 回 4 週間、12 ないし 13 週間、又は 26 週間にわたり静脈内投与した。

その結果、すべての投与期間において最もよく認められた“投与に起因する所見”は用量依存的な皮疹及び下痢であり、その程度は軽度～重度であった。パニツムマブを 7.5 mg/kg/ 週以上投与したカニクイザルの大部分では、おおむね初回投与後又は 2 回目投与後に皮膚変化又は下痢、若しくはその両方が発生した。全般に皮膚や消化管の変化の特徴に、投与期間の差は認められなかった。主な皮膚変化は、紅斑、易刺激性、皮膚炎、湿性皮膚炎（二次感染に起因）、及び乾燥 / 鱗状皮膚又は落屑であった。病変部位は一般に、顔面、頸部、胸部、腹部、前肢、後肢、鼠径部及び腋窩部などであった。皮膚病変の発生頻度及び程度は、パニツムマブを 15 mg/kg/ 週以上投与した場合で 7.5 mg/kg/ 週以下よりも高かったが、皮疹の程度はいずれの投与量群でもパニツムマブ週 1 回投与を 4 ~ 5 週行った後におおむねプラトーに達し、投与開始 12 ないし 13 週後と 26 週後の間に皮膚変化の程度の増悪を所見は認められなかった。皮膚変化に対するパニツムマブの作用は最終投与後 4 ~ 8 週間以内に部分的又は完全に回復し、消化管に対しては最終投与後 4 ~ 8 週間以内に完全に回復した。なお、パニツムマブの強力な薬理活性のため、最も低い投与量群でも一部のカニクイザルに若干の皮膚変化や下痢が認められたため、無毒性量を同定することができなかった。

（承認時資料：2010 年 4 月）

(3) 生殖発生毒性試験¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾

試験項目	動物種	投与期間	投与量	無影響量	
				親	胎児・出生児
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌カニクイザル	交尾前2月経周期、交尾時1又は2月経周期及び妊娠20～25日まで	7.5、15及び30 mg/kg 週1回 静脈内投与	< 7.5 mg/kg	< 7.5 mg/kg
胚及び胎児発生に関する試験		妊娠20、27、34、41及び48日	7.5、15及び30 mg/kg 週1回 静脈内投与	< 7.5 mg/kg	< 7.5 mg/kg

注) 出生前及び出生後の発生に関する試験及び母体の機能に関する試験は (投与経路：静脈内) 実施していない。

雌カニクイザルに対する受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、血清中ホルモン濃度（17βエストラジオール及びプロゲステロン）の変化と月経周期の延長（無月経につながる場合あり）が認められた。なお、反復投与毒性試験（26週間）で雌生殖器官に異常所見が認められなかったこと、及び体重減少と月経周期変化の間には関連性があることから、月経周期や血清中ホルモン濃度の変化は摂餌量減少や体重減少に起因する二次的な減少と考えられた。一部では投与期間中又は投与終了後に月経が回復し、パニツムマブの月経周期に及ぼす間接的影響は可逆的であることが示された。

雌カニクイザルに対する胚及び胎児発生に関する試験では、明らかな催奇形性作用は認められなかった。しかし、評価したすべてのパニツムマブ投与群で胎児流産又は胎児死亡が発生した。EGFRは胎盤や胎児の成長に重要な役割を果たすことがEGFR欠損マウスを用いた複数の研究で報告されており、上記知見はこれらの研究結果に一致していた。なお、一部の胎児血清検体にサル抗ヒト抗体が検出されたことから、パニツムマブが胎盤を通過することが示唆された。

雄カニクイザルに対する生殖発生毒性試験は実施していないが、すべての反復投与毒性試験において雄の生殖器官（精巣、精嚢、精巣上皮など）の顕微鏡的検査を実施したところ、パニツムマブ投与群と対照群の雄カニクイザルの間に病理組織学的な差異は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性

該当資料なし

2) 変異原性

該当資料なし

3) 局所刺激性

該当資料なし

4) 免疫原性¹⁾²⁾

国内及び海外の7つの臨床試験における計910例の被験者に対して、Biacore法による抗パニツムマブ抗体発現の有無を検討した結果、被験者899例中23例(2.6%)で本剤投与前血清が抗パニツムマブ抗体陽性と判定された。また、投与後検体が存在する被験者717例中60例(8.4%)で、抗パニツムマブ抗体が検出された。このうち、投与前は陽性であったが投与後の最終時点では陰性であった例が33例みられた(一過性の抗体反応)。これらの投与前陽性例及び一過性の抗体反応例を除くと、抗パニツムマブ抗体陽性例は3.8%(27/717例)であった。さらに、投与後検体が存在する717例中461例(64.3%)については、最終投与後21日以上経過後に採取した追跡検体が得られており、461例中18例(3.9%)で抗パニツムマブ抗体が陽性と判定された。なお、18例中8例は投与前及び追跡検体で共に陽性を示した。投与前検体でも抗体陽性を示した被験者の検体を除いたときの抗パニツムマブ抗体陽性率は、追跡期で2.2%(10/461例)であった。Biacore法で陽性を示した14例は、すべてパニツムマブ中和抗体も陽性であった。14例中2例は投与前のみ中和抗体陽性であり、別の1例は投与前後のいずれにおいても中和抗体陽性であった。残りの11例については、投与開始後のいずれかの時点で初めて中和抗体が陽性となった。

なお、本剤投与後の抗パニツムマブ抗体が陽性と判定された被験者と陰性の被験者として本剤の濃度を比較したところ、抗パニツムマブ抗体陽性例での本剤の濃度は、概ね抗体陰性例で観察された濃度の範囲内であった。また、本剤の薬物動態と抗パニツムマブ抗体(中和抗体及び非中和抗体)の存在との間に明確な関係は認められなかった。

(承認時資料：2010年4月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：バクティビックス点滴静注 100 mg 及び 400 mg 生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品^{注)} 注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること
有効成分：パニツムマブ（遺伝子組換え）生物由来成分、劇薬

2. 有効期間又は使用期限

3 年（外箱に、ラベル表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

遮光保存
凍結を避け、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて：該当しない
- (2) 薬剤交付上の注意（患者等に留意すべき必須事項等）：該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

点滴静注 100 mg：1 バイアル
点滴静注 400 mg：1 バイアル

7. 容器の材質

ガラス製バイアル / プチルゴム製ゴム栓 / アルミニウム合金のフリップオフダストカバー

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：本剤と同様の結腸・直腸癌の効能・効果を有する化学合成製剤としてはオキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物が、モノクローナル抗体製剤としてはセツキシマブ（遺伝子組換え）、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、ラムシルマブ（遺伝子組換え）、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）がある。また、マルチキナーゼ阻害剤としてレゴラフェニブ水和物がある。

9. 国際誕生年月日

2006 年 9 月 27 日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ベクティビックス点滴静注 100 mg

承認年月日：2010 年 4 月 16 日

承認番号：22200AMX00307

ベクティビックス点滴静注 400 mg

承認年月日：2011 年 6 月 27 日

承認番号：22300AMX00586

11. 薬価基準収載年月日

ベクティビックス点滴静注 100 mg：2010 年 6 月 11 日

ベクティビックス点滴静注 400 mg：2011 年 9 月 22 日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ベクティビックス点滴静注 100mg、ベクティビックス点滴静注 400mg

再審査結果公表年月日：2019 年 6 月 20 日

内容：医薬品、医療機器等品質、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。

14. 再審査期間

ベクティビックス点滴静注 100 mg 8 年：2010 年 4 月 16 日～2018 年 4 月 15 日

ベクティビックス点滴静注 400 mg ベクティビックス点滴静注 100 mg の残余期間
：2011 年 6 月 27 日～2018 年 4 月 15 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ベクティビックス [®] 点滴静注 100 mg	119859101	4291417A1020	621985901
ベクティビックス [®] 点滴静注 400 mg	120862701	4291417A2027	622086201

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Muro K., et al : Jpn. J. Clin. Oncol. 2009, **39** : 321
- 2) Van Cutsem E., et al. : J. Clin. Oncol. 2007, **25** : 1658
- 3) Davis CG., et al. : Cancer Metastasis Rev. 1999, **18** : 421
- 4) Klapper LN., et al. : Adv. Cancer Res. : 2000, **77** : 25
- 5) Carpenter G. : Annu. Rev. Biochem. 1987, **56** : 881
- 6) Klapper LN., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999, **96** : 4995
- 7) Alroy I. and Yarden Y. : FEBS Lett. 1997, **410** : 83
- 8) McLean B. and Holmes IH. : J. Clin. Microbiol. 1980, **12** : 320
- 9) Elitsur Y., et al. : J. Clin. Microbiol. 1987, **25** : 2322
- 10) Garty BZ., et al. : Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1994, **1** : 667
- 11) Schrag D., et al. : J. Natl. Cancer. Inst. 2005, **97** : 1221
- 12) Chubanov V, et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004, **101** : 2894
- 13) Cheifetz A., et al.: Mt Sinai J Med. 2005, **72** : 250
- 14) Miettinen PJ., et al. : Nature. 1995, **376** : 337
- 15) Hecht JR et al. : J. Clin. Oncol. 2009, **27**: 672
- 16) Sibilina M. and Wagner EF. : Science 1995, **269** : 234
- 17) Threadgill DW., et al. : Science 1995, **269** : 230
- 18) Douillard JY,et al. : N Engl J Med. 2013, **369** : 1023

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は2006年9月に米国で承認されて以来、2018年9月30日現在、米国、欧州連合（EU）、カナダ、オーストラリア、スイス及びロシアを含む78ヵ国で承認されている。

なお、米国では「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法治療中又は治療後に病勢の進行が認められたEGFR発現の転移性結腸・直腸癌」*33、欧州連合（EU）*34では、「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法治療後に病勢の進行が認められたKRAS遺伝子変異のないEGFR発現の転移性結腸・直腸癌」の効能・効果にて承認を取得している。

*33 米国での現在の効能・効果は以下のとおり（2017年6月）。

RAS（KRAS及びNRAS）遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌

・一次治療としてのFOLFOXとの併用

・フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法にて病勢の進行が認められた後の本剤単独投与

*34 EUでの現在の効能・効果は以下のとおり（2018年9月）。

RAS遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌

・一次治療としてのFOLFOX又はFOLFIRIとの併用

・一次治療でフッ化ピリミジン系薬剤（イリノテカン塩酸塩水和物を除く）を基礎とする化学療法を受けた患者に対する二次治療としてのFOLFIRIとの併用

・フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法にて病勢の進行が認められた後の本剤単独投与

■各国の承認状況

国名	申請年月日	承認取得年月日	発売年月
米国	2006年3月28日	2006年9月27日	2006年9月
カナダ	2006年4月28日	2008年4月3日	2008年7月
オーストラリア	2006年5月11日	2008年5月23日	2008年8月
スイス	2006年5月15日	2008年10月14日	2008年12月
ロシア	不明	2009年10月1日	2010年3月
EU*35	2006年4月28日	2007年12月3日	2008年1月 (オーストリア*36)

*35 中央審査方式による審査にて承認を取得

*36 EUにおける初発売国

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、外国の承認内容とは異なる。

<効能・効果> KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

<用法・用量> 通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】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まわると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。[本剤 30mg/kg を妊娠カニクイザル（器官形成期）に投与したところ、流産及び胎児死亡の増加が認められた。]
- (2) 妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、又は本剤投与終了後も最低6ヵ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[カニクイザルにおいて、本剤投与により月経周期の延長、妊娠率の低下が認められた。]
- (3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低8週間は授乳しないよう指導すること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。]

米国の添付文書（2017年6月改訂）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal studies and its mechanism of action, Vectibix can cause fetal harm when administered to pregnant women. Limited available data on the use of Vectibix in pregnant women are not sufficient to inform a risk of adverse pregnancy-related outcomes. Vectibix is a human IgG monoclonal antibody and may be transferred across the placenta during pregnancy. Reproduction studies in cynomolgus monkeys treated with 1.25 to 5 times the recommended human dose of panitumumab resulted in significant embryoletality and abortions; however, no other evidence of teratogenesis was noted in offspring [see Data]. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

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

Data

Animal Data

Based on animal models, EGFR is involved in prenatal development and may be essential for normal organogenesis, proliferation, and differentiation in the developing embryo. Pregnant cynomolgus monkeys were treated weekly with panitumumab during the period of organogenesis (gestation day [GD] 20-50). While no panitumumab was detected in serum of neonates from panitumumab-treated dams, anti-panitumumab antibody titers were present in 14 of 27 offspring delivered at GD 100. There were no fetal malformations or other evidence of teratogenesis noted in the offspring; however, significant increases in embryolethality and abortions occurred at doses of approximately 1.25 to 5 times the recommended human dose (based on body weight).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of panitumumab in human milk or the effects of panitumumab on the breastfed infant or on milk production. Human IgG is present in human milk, but published data suggest that breast milk antibodies do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from Vectibix, advise women not to breastfeed during treatment with Vectibix and for 2 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Vectibix can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Vectibix and for 2 months after the last dose of Vectibix.

Infertility

Females

Based on results from animal fertility studies conducted in female cynomolgus monkeys, Vectibix may reduce fertility in females of reproductive potential. The effects in animal studies were reversible.

オーストラリアの分類

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2019年6月)	Category : C Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.
--	--

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書記載内容とは異なる。

【使用上の注意】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。

米国の添付文書（2017年6月改訂）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Vectibix have not been established in pediatric patients.

EUの添付文書（2018年9月改訂）

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

There is no relevant use of Vectibix in the paediatric population in the indication treatment of colorectal cancer.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当しない

