

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 2018（2019 年更新版）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

パニツムマブ（遺伝子組換え）注

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[®] for I.V. Infusion 100mg & 400mg

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 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	1 バイアル中、パニツムマブ（遺伝子組換え）として 100mg 又は 400mg 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・ 販売開始年月日		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
	製造販売承認年月日	2010 年 4 月 16 日	2011 年 6 月 27 日
	薬価基準収載年月日	2010 年 6 月 11 日	2011 年 9 月 22 日
	販売開始年月日	2010 年 6 月 15 日	2011 年 9 月 28 日
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） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/		



本 IF は 2023 年 4 月改訂の添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
(1) 承認条件.....	4
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMP の概要.....	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	5
(1) 和名.....	5
(2) 洋名.....	5
(3) 名称の由来.....	5
2. 一般名.....	5
(1) 和名（命名法）.....	5
(2) 洋名（命名法）.....	5
(3) ステム（stem）.....	5
3. 構造式又は示性式.....	5
4. 分子式及び分子量.....	5
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	6
(1) 外観・性状.....	6
(2) 溶解性.....	6
(3) 吸湿性.....	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	6
(5) 酸塩基解離定数.....	6
(6) 分配係数.....	6
(7) その他の主な示性値.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	7
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	9
(2) 包装	9
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	14
(4) 検証的試験	15
(5) 患者・病態別試験	27
(6) 治療的使用	27
(7) その他	28
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
(1) 作用部位・作用機序	30
(2) 薬効を裏付ける試験成績	30
(3) 作用発現時間・持続時間	32
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	33
(1) 治療上有効な血中濃度	33
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(3) 中毒域	34
(4) 食事・併用薬の影響	34
2. 薬物速度論的パラメータ	34
(1) 解析方法	34
(2) 吸収速度定数	35
(3) 消失速度定数	35
(4) クリアランス	35

(5) 分布容積.....	35
(6) その他.....	35
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35
(1) 解析方法.....	35
(2) パラメータ変動要因.....	35
4. 吸収.....	36
5. 分布.....	36
(1) 血液－脳関門通過性.....	36
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	36
(3) 乳汁への移行性.....	36
(4) 髄液への移行性.....	36
(5) その他の組織への移行性.....	36
(6) 血漿蛋白結合率.....	37
6. 代謝.....	37
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	37
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	37
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	37
7. 排泄.....	37
8. トランスポーターに関する情報.....	37
9. 透析等による除去率.....	37
10. 特定の背景を有する患者.....	38
11. その他.....	38

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.....	39
2. 禁忌内容とその理由.....	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	40
5. 重要な基本的注意とその理由.....	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	41
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	41
(2) 腎機能障害患者.....	41
(3) 肝機能障害患者.....	41
(4) 生殖能を有する者.....	41
(5) 妊婦.....	42
(6) 授乳婦.....	42
(7) 小児等.....	42
(8) 高齢者.....	43
7. 相互作用.....	43
(1) 併用禁忌とその理由.....	43
(2) 併用注意とその理由.....	43
8. 副作用.....	44
(1) 重大な副作用と初期症状.....	44
(2) その他の副作用.....	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	61
10. 過量投与.....	61
11. 適用上の注意.....	61

12. その他の注意	62
(1) 臨床使用に基づく情報	62
(2) 非臨床試験に基づく情報	63
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	64
(1) 薬効薬理試験	64
(2) 安全性薬理試験	64
(3) その他の薬理試験	64
2. 毒性試験	64
(1) 単回投与毒性試験	64
(2) 反復投与毒性試験	64
(3) 遺伝毒性試験	65
(4) がん原性試験	65
(5) 生殖発生毒性試験	65
(6) 局所刺激性試験	65
(7) その他の特殊毒性	65
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	67
2. 有効期間	67
3. 包装状態での貯法	67
4. 取扱い上の注意	67
5. 患者向け資材	67
6. 同一成分・同効薬	67
7. 国際誕生年月日	67
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	67
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	68
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	68
11. 再審査期間	68
12. 投薬期間制限に関する情報	68
13. 各種コード	68
14. 保険給付上の注意	68
X I. 文献	
1. 引用文献	69
2. その他の参考文献	69
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	70
2. 海外における臨床支援情報	71
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	74
(1) 粉碎	74
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	74
2. その他の関連資料	74

略語集

略語	略語内容	
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度時間曲線化面積
BSC	best supportive care	最良の支持療法
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FOLFIRI	—	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
FOLFOX4	—	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
IC	inhibitory concentration	阻害濃度
IFL	—	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）、ロイコボリンからなる併用化学療法
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
KRAS	Kristen rat sarcoma-2 virus oncogene	—
NE	not estimable	推定不能
PR	partial response	部分奏効

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 100mg 及び 400mg（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みられ、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（検証試験、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」の効能又は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（検証試験、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（検証試験、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」を効能又は効果として承認されるに至った。

その後、上記 20020408 試験、2005203 試験及び 20050181 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又は効果は以下のとおり（2021 年 8 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 での現在の効能又は効果は以下のとおり（2022 年 7 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. 製品の治療学的特性

1. ベクティビックス®は、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。

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

2. ベクティビックス®は *KRAS* 遺伝子野生型^{*1}の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、化学療法との併用投与で一次及び二次治療の、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、実際の投与に際しては *RAS*（*KRAS* 及び *NRAS*）遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行ってください。

KRAS 遺伝子野生型患者 656 例を対象とした一次治療において、無増悪生存期間の中央値は、本剤＋FOLFOX4 併用群 9.6 ヶ月、FOLFOX4 単独群 8.0 ヶ月（ハザード比 0.798 [95%信頼区間 0.656～0.971]、 $p=0.0234$ [層別ログランク検定^{*2}])であり、FOLFOX4 単独群に対する本剤＋FOLFOX4 併用群の優越性が検証されました。本剤＋FOLFOX4 併用群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^{*3}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^{*4}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（検証試験、20050203 試験）。

（「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験 ②」の項参照）

KRAS 遺伝子野生型患者 597 例を対象とした二次治療において、無増悪生存期間の中央値は、本剤＋FOLFIRI 併用群 5.9 ヶ月、FOLFIRI 単独群 3.9 ヶ月（ハザード比 0.732 [95%信頼区間 0.593～0.903]、 $p=0.0036$ [層別ログランク検定^{*5}])であり、FOLFIRI 単独群に対する本剤＋FOLFIRI 併用群の優越性が検証されました。本剤＋FOLFIRI 群の全生存期間の中央値は 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^{*6}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（検証試験、20050181 試験）。

（「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験 ③」の項参照）

KRAS 遺伝子野生型患者 243 例を対象とした三次治療において、無増悪生存期間の中央値は、本剤＋BSC^{*7}併用群 12.3 週、BSC 単独群 7.3 週（ハザード比 0.449 [95%信頼区間 0.341～0.590]、 $p<0.0001$ [層別ログランク検定^{*2}])であり、BSC 単独群に対する本剤＋BSC 併用群の優越性

が検証されました。本剤+BSC 併用群の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+BSC による三次治療における *RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 遺伝子野生型*4 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 (検証試験、20020408 試験)。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 ①」の項参照)

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客観的奏効(CR+PR) 率*8 は 13.5%でした (20050216 試験)。

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

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 6mg/kg です。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

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%) でした。

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ました。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%) 及び瘙痒 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。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

- *1 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。
- *2 ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。
- *3 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。
- *4 *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。
- *5 ECOG PS スコア、ベバシズマブ投与歴、オキサリプラチン投与歴を層別因子とした。
- *6 *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。
- *7 BSC：最良の支持療法
- *8 CR：完全奏効、PR：部分奏効

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年4月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当資料なし

6. RMP の概要

該当資料なし

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 100mg・ベクティビックス®点滴静注 400mg

(2) 洋名

Vectibix®

(3) 名称の由来

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) ステム (stem)

ヒト型モノクローナル抗体: -umab

3. 構造式又は示性式

該当しない

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) 又は本質

本質: ヒト抗ヒト EGFR モノクローナル抗体である IgG2 をコードするゲノム DNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: ABX-EGF、AMG-954

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) その他の主な示性値

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 ヲ月	変化なし
加速試験	25℃	6 ヲ月	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 ヲ月	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、定量法

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

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

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	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
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。	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	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
pH	5.6～6.0	
浸透圧比	約 1（日局生理食塩液に対する比）	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	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
有効成分	1 バイアル（5mL）中 パニツムマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 100mg	1 バイアル（20mL）中 パニツムマブ（遺伝子組換え） ^{注）} 400mg
添加剤	塩化ナトリウム 29mg 酢酸ナトリウム水和物 34mg pH 調節剤	塩化ナトリウム 117mg 酢酸ナトリウム水和物 136mg pH 調節剤

注）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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

6. 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

- (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 6mg/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 100mL とする。最終濃度として 10mg/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 1,000mg を超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約 150mL 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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ベクティビックス点滴静注 100mg〉

1 バイアル

〈ベクティビックス点滴静注 400mg〉

1 バイアル

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 *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。
[17.1.2-17.1.4 参照]

5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

<解説>

5.1 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ない。

5.2 *RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 遺伝子変異*の有無によって層別したレトロスペクティブな解析（サブグループ解析）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] におけるサブグループ解析の結果¹⁾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た。

これらの *RAS* 遺伝子サブグループ解析の結果を踏まえ、「5. 効能又は効果に関連する注意」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。[17.1.2-17.1.4 参照]」を記載した。

* *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。

5.3 本剤の適応患者については、本剤の電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に選択すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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 6mg/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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第1相試験（20030138 試験）の結果を用いて、本剤のその後の臨床開発に用いる用法及び用量を選択した。EGFR 阻害の薬力学マーカーである発疹の発現率、及び重症度に基づき週1回投与の至適投与量を選択した。20030138 試験、及び同時期に進行性腎癌患者を対象に実施した海外第2相試験（20020374 試験）で、週1回投与の用量を 1.0mg/kg から 2.5mg/kg に増量すると発疹の発現率は上昇したが、2.5mg/kg でプラトーに達した以外には、有害事象の用量依存的な傾向は認められなかった。この用量では、本剤の薬物動態の特徴、すなわち EGFR を介したクリアランスに飽和がみられ、当該用量の全身血清クリアランスが内因性 IgG2 のクリアランス値にほぼ等しくなることから用量選択の妥当性が指示された。2.5mg/kg 週1回投与の有効性及び忍容性は、標準的化学療法に不応となった難治性結腸・直腸癌患者を対象に本剤を単独投与した海外第2相試験（20025405 試験）で確認された。

20025405 試験で本剤 2.5mg/kg 週1回投与の用法及び用量での有効性及び安全性が確認されたことから、患者及び医療従事者にとって利便性の高い低頻度の投与方法を検討した。20030138 試験及び 20020347 試験の薬物動態データを用いたモデルシミュレーションにより、定常状態のトラフ濃度が週1回投与の至適用量（2.5mg/kg）と同様になる低頻度投与の用量を予測した。その結果、6.0mg/kg の2週に1回投与、及び9.0mg/kg の3週に1回投与が選択され、6.0mg/kg の2週に1回の投与スケジュールがピボタル試験及び国内外のすべての裏付けとなった有効性試験（20025405 試験を除く）で検討された。EGFR 阻害は 2.5mg/kg/週の用量で最大になる（皮膚障害に基づく）と考えられたため、6.0mg/kg の2週に1回投与への変更は、本剤の安全性プロファイルに不利な影響を及ぼさないと考えられた。

その結果実施された本剤単独投与による海外第3相試験及び国内第2相試験において、6.0mg/kg の2週に1回の投与スケジュールにより本剤の進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性が確認され、本剤は忍容性に優れ、副作用発現時の適切な処置が可能と考えられたことから、用法及び用量を設定した。また、本剤が標準的化学療法と併用投与された第3相試験においても、6.0mg/kg の2週に1回投与での有効性及び安全性が確認された。ただし、本剤単独投与による国内臨床試験で18例（28%）、海外臨床試験で309例（31%）に皮膚障害や有害事象等による本剤の休薬又は減量が認められた。本剤の減量は、主に皮膚障害の発現によるものであり、重度の皮膚障害発現時における本剤の休薬、減量について、電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」にて用量調節の目安となる内容を情報提供する。

また、本剤と標準的化学療法との併用に関しては、電子添文「17. 臨床成績」の項で情報提供し、十分に内容を熟知した上で併用薬材の選択を行う旨、「7. 用法及び用量に関連する注意」で注意喚起を行うとともに、未治療の転移性結腸・直腸癌患者に対して本剤と化学療法の併用投与にベバシズマブを上乗せ投与すべきでないことを「15. その他の注意」で注意喚起する。あわせて、Infusion reaction 発現時の対応については「7. 用法及び用量に関連する注意」にて、インラインフィルターの使用については「14. 適用上の注意」にて注意喚起を行う。

注）本剤の承認されている用法及び用量「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 6mg/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。」

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」及び「15.その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。

7.2 重度（Grade3 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。[11.1.1 参照]

重度（Grade3 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
6mg/kg	投与延期	6 週間以内に Grade2 以下に回復 ^{注)}	6mg/kg 又は 4.8mg/kg
4.8mg/kg	投与延期	6 週間以内に Grade2 以下に回復 ^{注)}	3.6mg/kg
3.6mg/kg	投与中止		

注) 6 週間以内に Grade2 以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

7.3 重度（Grade3 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、Grade2 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。[11.1.3 参照]

7.4 1 回投与量として 1,000mg 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。

<解説>

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.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、適切に選択すること。

7.2 Grade3 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（Grade3 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うこと。なお、6 週間以内に Grade2 以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止すること。

7.3 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うこと。

また、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで、患者を十分に観察すること。

■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うこと。

なお、Grade3 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こと。

■Grade2 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うこと。

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すること。

本剤投与を再開する場合は、投与速度を減じて*¹²慎重に投与すること。

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すること。

■Grade1 の Infusion reaction

患者の様子を観察しながら、投与速度を減じて*慎重に投与すること。

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すること。

*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（Grade1 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」と記載されている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

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)

参考資料

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第1相	外国人腎癌、転移性結腸・直腸癌患者 (11例)		○		単一群オープン試験 (海外臨床試験、20020375 試験)
第2相	外国人腎癌患者 (202例)	○	○	○	パート1：用量漸増オープン試験 パート2：単一群オープン試験 (海外臨床試験、20020374 試験)
第2相	外国人前立腺癌患者 (33例)	○	○	○	単一群オープン試験 (海外臨床試験、20030110 試験)
第2相	外国人非小細胞肺癌患者 (9例)	○	○	○	単一群オープン試験 (海外臨床試験、20025408 試験)
第2相	外国人非小細胞肺癌患者 (パート1：19例、パート2：175例)	○	○	○	パート1：用量漸増オープン比較試験 パート2：ランダム化オープン比較試験 (海外臨床試験、20025404 試験)
第2相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (パート1：19例、パート2：24例)	○	○		単一群オープン試験 (海外臨床試験、20025409 試験)
第3B相	外国人転移性結腸・直腸癌患者 (1,053例)	○	○		ランダム化オープン比較試験 (海外臨床試験、20020249 試験)

注意：本剤の効能又は効果「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」

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

本剤 2.5mg/kg 週 1 回投与、6mg/kg 2 週に 1 回投与及び 9mg/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 IC_{90} 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、6mg/kg 2 週に 1 回では 1.63 倍、9mg/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)

注) 本剤の承認されている用法及び用量「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 6mg/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。」

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①海外第Ⅲ相試験〈単剤投与試験〉(検証試験、20020408 試験)²⁾

■試験の概要

目的	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病勢の進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者に対するパニツムマブの有効性と安全性を比較検討する。	
対象	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）	
例数	463 例	
試験デザイン	多施設共同第Ⅲ相ランダム化オープン比較試験（検証試験）	
投与方法	本剤＋BSC 群	パニツムマブ 6mg/kg の 2 週間間隔投与と最良の支持療法（BSC：Best Supportive Care）を併用
	BSC 群	最良の支持療法のみ
評価項目	主要評価項目	無増悪生存期間（検証項目）
	副次評価項目	全生存期間、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、安定期間
統計解析	無増悪生存期間	ECOG PS スコア、地域を層とした層別ログランク検定を実施する。
	全生存期間	Wilcoxon 検定を実施する。
	客観的奏効率	投与群ごとに正確な 95%信頼区間を算出する。
	承認時 KRAS 遺伝子野生型・変異型による事後解析を実施した。また、RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子野生型・変異型による事後解析を実施し、添付文書を改訂した。	

※客観的奏効＝完全奏功（CR）＋部分奏効（PR）とした。

i)〔サブグループ解析〕KRAS 遺伝子野生型患者での解析^{3) 4)}

本試験に登録された患者のうち、KRAS 遺伝子解析が可能であった 427 例（KRAS 遺伝子野生型患者 243 例、KRAS 遺伝子変異型患者 184 例）を対象に無増悪生存期間ならびに全生存期間を解析した（レトロスペクティブ解析）。なお、BSC 群においては PD（病勢の進行）が認められた場合、本剤の継続試験へ移行し、本剤 6mg/kg 2 週に 1 回の投与を受けることが可能であり、BSC 群の多くの被験者（77%）が本剤の投与を受けている。

主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は全生存期間、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、安定期間とした。

KRAS 遺伝子野生型*1 患者における無増悪生存期間の中央値は、本剤＋BSC 群（124 例）で 12.3 週（95%信頼区間：8.3～16.1）、BSC 群で 7.3 週（95%信頼区間：7.0～7.7）であり、有意差が認められた（ハザード比 0.449 [95%信頼区間 0.341～0.590]、 $p < 0.0001$ [層別ログランク検定*2]）。また、全生存期間の中央値は、本剤＋BSC 群で 8.1 ヶ月（95%信頼区間：6.3～9.4）、BSC 群で 7.6 ヶ月（95%信頼区間：6.2～8.8）であった。その結果、本剤＋BSC 群の BSC 群に対する優越性が検証された。

*1 KRAS 遺伝子コドン 12 及び 13 の変異が検討された。

*2 ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

注意：本剤の効能又は効果「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」

■患者背景

	本剤+BSC 群	BSC 群	全例
無作為化例数	231	232	463
KRAS 遺伝子測定例	90%	94%	92%
KRAS 野生型	60%	54%	57%
KRAS 変異型*	40%	46%	43%

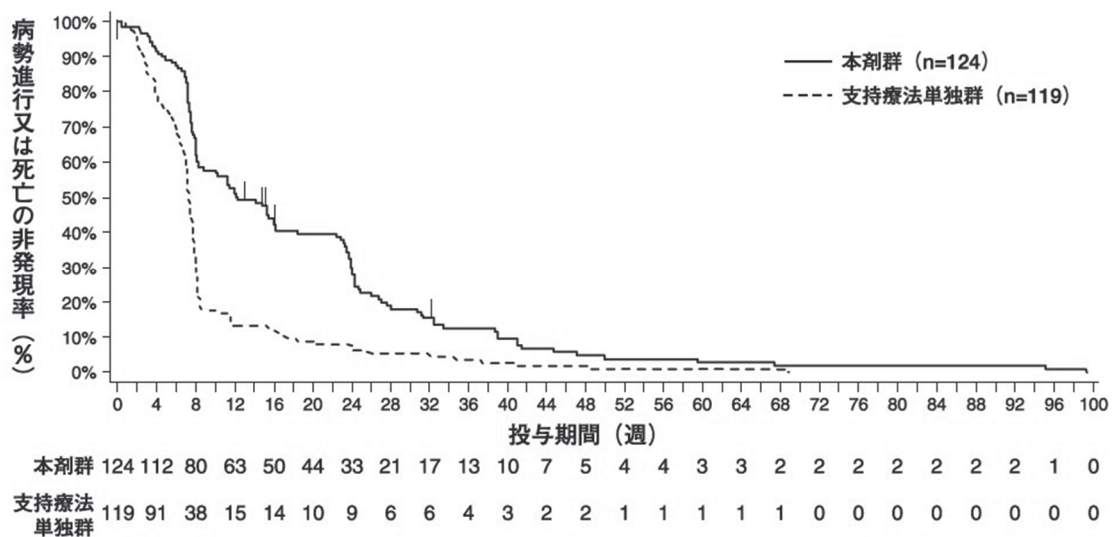
*KRAS 遺伝子変異は、コドン 12、13 の 7 箇所の変異で決定された。

■KRAS 遺伝子野生型の患者背景

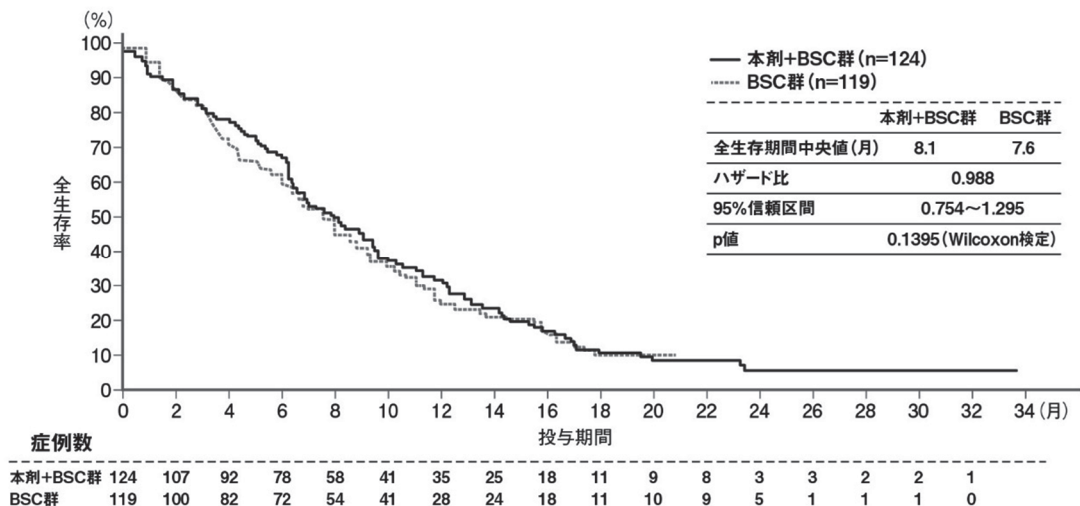
	本剤+BSC 群 (n=124)	BSC 群 (n=119)
男性	67%	64%
年齢 [中央値、(最低～最高)] (歳)	62.5 (29～82)	63.0 (32～81)
診断：結腸癌 / 直腸癌	69% / 31%	69% / 31%
ECOG PS : 0 / 1 / ≥ 2 *	43% / 45% / 12%	34% / 52% / 14%
補助化学療法歴あり	40%	27%
化学療法歴：2 nd line / 3 rd line	64% / 33%	53% / 41%

*BSC 群の 1 例は ECOG PS が 3 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推移 (主要評価項目)



■KRAS 遺伝子野生型患者における全生存期間の推移 (副次評価項目)



本成績は事後解析の結果だが、添付文書改訂時の評価資料として評価された成績であることから掲載している。

ii) RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子野生型／変異型患者での解析⁵⁾

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は以下のとおりであった。

* 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。

[サブグループ解析 (RAS 解析)]

■ RAS 遺伝子野生型患者

評価項目	本剤+BSC 群 (n=73)	BSC 群 (n=63)	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)	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)

(無増悪生存期間：層別ログランク検定*、全生存期間：Wilcoxon 検定)

■ RAS 遺伝子変異型患者

評価項目	本剤+BSC 群 (n=99)	BSC 群 (n=114)	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)	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)

(無増悪生存期間：層別ログランク検定*、全生存期間：Wilcoxon 検定)

* ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

(ベクティビックス®20020408 試験成績 (社内資料))

(2023 年 4 月改訂 (第 1 版) ベクティビックス®点滴静注 100mg, 400mg 電子添文)

iii) 20020408 試験に登録された全ての登録症例の解析

パニツムマブと支持療法 (BSC) の併用療法 (本剤+BSC 群：231 例) と BSC 単独 (BSC 群：232 例) とを比較検討した第Ⅲ相ランダム化オープン試験における全ての登録症例の解析結果を以下に示す。

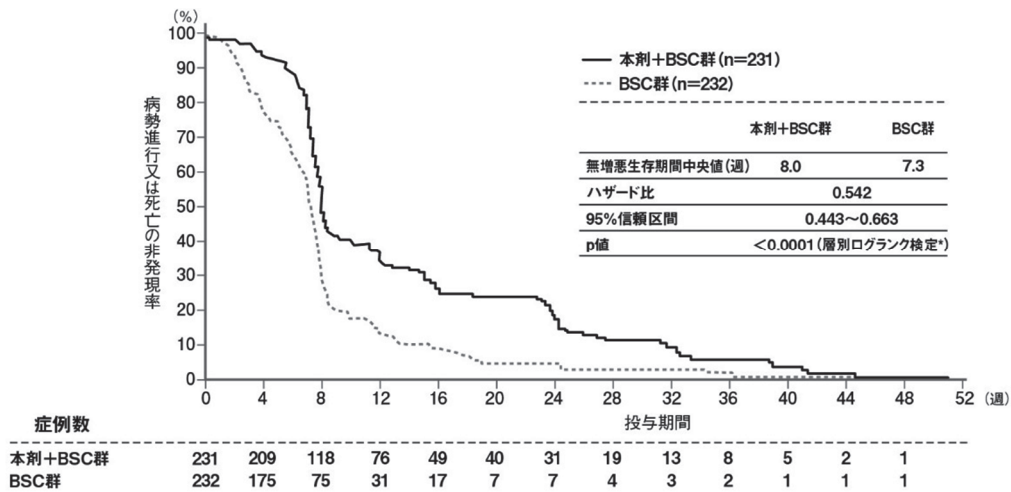
主要評価項目である無増悪生存期間 (独立画像評価委員会による中央判定) の中央値は、本剤+BSC 群で 8.0 週 (95%信頼区間：7.9~8.4)、BSC 群で 7.3 週 (95%信頼区間：7.1~7.7) であった (ハザード比：0.542 [95%信頼区間 0.443~0.663]、 $p<0.0001$ [層別ログランク検定*])。全生存期間の中央値は、本剤+BSC 群で 6.4 ヶ月 (95%信頼区間：6.1~7.7)、BSC 群で 6.3 ヶ月 (95%信頼区間：4.9~7.6) であった (ハザード比：1.000 [95%信頼区間：0.816~1.224]、 $p=0.8061$ [Wilcoxon 検定])。

* ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

(承認時資料：2010 年 4 月)

注) 本剤の効能又は効果「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」

■無増悪生存期間の推移（主要評価項目）



* ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

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 群で 8.23%であったが、BSC 群では 0.00%であった。

■本試験における臨床的有効性（客観的奏効率、全生存期間：副次評価項目）

投与群	本剤+BSC 群	BSC 群
客観的奏効*率（%）	8.23	0.00
（95%信頼区間）	（5.02～12.55）	（0.0～1.58）
全生存期間（月）	6.4	6.3
（95%信頼区間）	（6.1～7.7）	（4.9～7.6）

* 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

iv) 副作用⁵⁾

KRAS 遺伝子野生型集団の本剤群の副作用発現頻度は、91%（112/123）であり、主な副作用は紅斑 67%（83/123）、そう痒症 67%（83/123）及び瘡様皮膚炎 60%（74/123）であった。

注）本剤の効能又は効果「*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」

②海外第Ⅲ相試験〈FOLFOX4 併用試験〉（検証試験、20050203 試験）

■試験の概要

目的	化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者に対するフルオロウラシル、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）にパニツムマブを併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討する。	
対象	化学療法未治療 ^{*1} の転移性結腸・直腸癌患者	
例数	1,183 例	
試験デザイン	多施設共同第Ⅲ相ランダム化オープン比較試験（検証試験）	
投与方法	本剤＋FOLFOX4 併用群	FOLFOX4 にパニツムマブ 6 mg/kg を 2 週間間隔で併用投与
	FOLFOX4 単独群	FOLFOX4 単独
評価項目	主要評価項目	無増悪生存期間（ <i>KRAS</i> 遺伝子状態ごと）（検証項目）
	副次評価項目	全生存期間、客観的奏効 ^{*2} 率（いずれも <i>KRAS</i> 遺伝子状態ごと）、安全性など
統計解析	無増悪生存期間及び全生存期間	ECOG PS スコア、地域を層とした層別ログランク検定を実施する。
	客観的奏効率	投与群ごとに正確な 95%信頼区間を算出する。また、FOLFOX4 単独群に対する本剤＋FOLFOX4 併用群の共通オッズ比と正確な 95%信頼区間を算出するとともに、ECOG PS スコア、地域を層とした層別正確検定を実施する。
	<i>RAS</i> （ <i>KRAS</i> 及び <i>NRAS</i> ）遺伝子野生型・変異型による事後解析を実施し、添付文書を改訂した。	

*1 化学療法完了後 6 ヶ月以降に、病勢の進行が認められた場合にフッ化ピリミジン系薬剤ベースの術後補助化学療法を受けたことのある患者及び放射線増感目的でフッ化ピリミジン系薬剤の投与を受けたことのある患者は組み入れ可能とした。

*2 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

KRAS 遺伝子解析が可能であった患者は 1,183 例中 1,096 例（93%）で、このうち *KRAS* 遺伝子変異のない患者（*KRAS* 遺伝子野生型）は 656 例（本剤＋FOLFOX4 併用群：325 例、FOLFOX4 単独群：331 例）であった。

■患者背景（*KRAS* 遺伝子解析が可能であった患者）

	<i>KRAS</i> 遺伝子野生型例		<i>KRAS</i> 遺伝子変異型例	
	本剤＋ FOLFOX4 併用群 (n=325)	FOLFOX4 単独群 (n=331)	本剤＋ FOLFOX4 併用群 (n=221)	FOLFOX4 単独群 (n=219)
男性	67%	62%	66%	58%
年齢 [中央値 (最低～最高)] (歳)	62 (27～85)	61 (24～82)	63 (33～83)	61 (27～82)
白人	91%	93%	89%	89%
ECOG PS : 0～1 / 2	94% / 6%	94% / 5%*2	96% / 4%	95% / 5%
地域 (西欧、カナダ、オーストラリア)	60%	56%	54%	56%
診断 : 結腸癌 / 直腸癌	66% / 34%	65% / 35%	68% / 32%	73% / 27%
転移巣 : 肝臓のみ	18%	17%	14%	16%
：肝臓＋他臓器	69%	69%	71%	73%
：肝臓以外の臓器のみ	12%	14%	14%	11%
：不明	1%	<1%	1%	<1%
転移臓器数 : 1 / 2 / ≥3	21%/34%/44%	20%/35%/44%	18%/32%/50%	20%/37%/43%
CEA>ULN*1	78%	77%	85%	78%
LDH≥1.5×ULN	28%	29%	33%	27%
補助化学療法歴あり	16%	17%	16%	12%

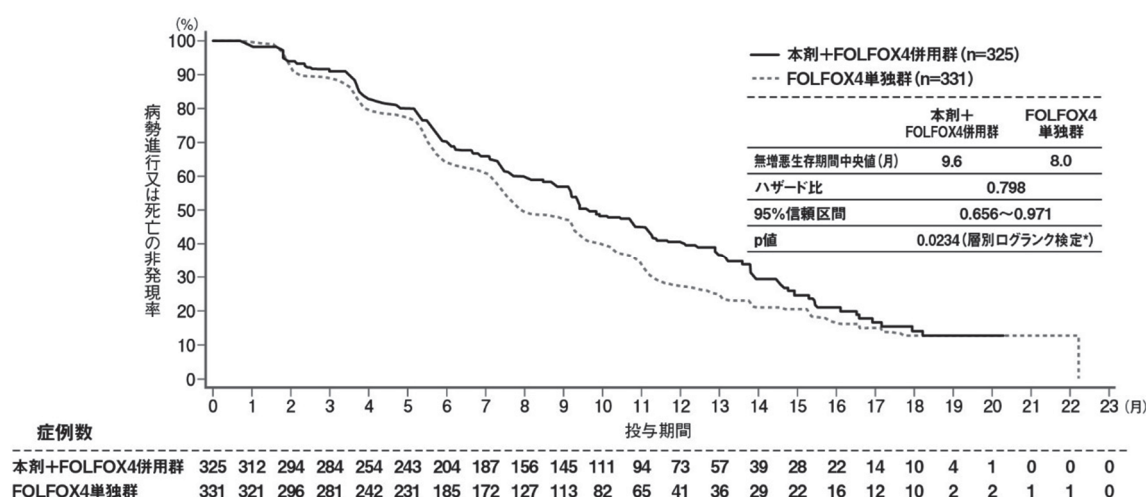
*1 ULN : 基準上限値

*2 1 例はベースラインの ECOG PS の報告なし。

i) *KRAS* 遺伝子野生型患者での解析^{6) 7)}

主要評価項目である無増悪生存期間（独立画像評価委員会による中央判定）は、*KRAS* 遺伝子野生型患者*1 では FOLFOX4 単独群と比較して本剤＋FOLFOX4 併用群で有意な改善が認められた（ハザード比 0.798 [95%信頼区間 0.656～0.971]、 $p=0.0234$ [層別ログランク検定*2]）。なお、無増悪生存期間の中央値は本剤＋FOLFOX4 併用群で 9.6 カ月（95%信頼区間 9.2～11.1）、FOLFOX4 単独群で 8.0 カ月（95%信頼区間 7.5～9.3）であった。その結果、本剤＋FOLFOX4 併用群の FOLFOX4 単独群に対する優越性が検証された。

■*KRAS* 遺伝子野生型患者における無増悪生存期間の推移（主要評価項目）



*1 *KRAS* 遺伝子コドン 12 及び 13 の変異が検討された。

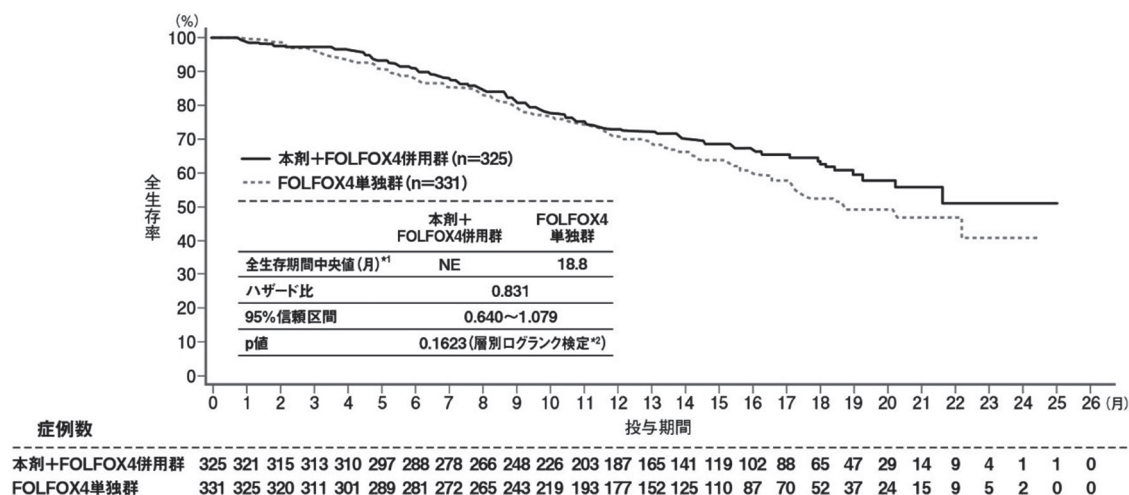
*2 ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

副次評価項目である全生存期間（中間解析^{*1}）は、FOLFOX4 単独群と比較して差は認められなかった（ハザード比 0.831 [95%信頼区間 0.640～1.079, p=0.1623 [層別ログランク検定^{*2}]]）。なお、全生存期間の中央値は、本剤＋FOLFOX4 併用群で推定不能（95%信頼区間 20.3～推定不能）、FOLFOX4 単独群で 18.8 カ月（95%信頼区間 17.2～推定不能）であった。

*1 全生存期間は両治療群間の無増悪生存期間に有意な差が認められたため、0.1%の有意水準を用いてデータカットオフ時点（2008 年 9 月 30 日）に中間解析を行った。

*2 ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

■ KRAS 遺伝子野生型患者における全生存期間の推移（副次評価項目）



*1 中間解析、NE：推定不能

*2 ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

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 KRAS 遺伝子野生型患者では本剤＋FOLFOX4 併用群で 55.2%、FOLFOX4 単独群で 47.7%であった。FOLFOX4 単独群に対する本剤＋FOLFOX4 併用群の客観的奏効率のオッズ比は 1.35（95%信頼区間 0.98～1.87）であった。

■ KRAS 遺伝子野生型患者（317 例）における臨床の有効性（副次評価項目）

投与群	本剤＋FOLFOX4 併用群	FOLFOX4 単独群
客観的奏効 [*] 率（%） （95%信頼区間）	55.2 (49.6～60.8)	47.7 (42.1～53.3)
奏効期間（月） （95%信頼区間）	11.1 (9.5～13.0)	8.8 (7.8～9.7)

* 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

本成績は事後解析の結果だが、添付文書改訂時の評価資料として評価された成績であることから掲載している。

ii) *RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 遺伝子野生型／変異型患者での解析¹⁾

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は以下のとおりであった。

* *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。

[サブグループ解析 (*RAS* 解析)]

■ *RAS* 遺伝子野生型患者

評価項目	本剤＋FOLFOX4 併用群 (n=259)	FOLFOX4 単独群 (n=253)	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)	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)

(層別ログランク検定*)

■ *RAS* 遺伝子変異型患者

評価項目	本剤＋FOLFOX4 併用群 (n=272)	FOLFOX4 単独群 (n=276)	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)	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)

(層別ログランク検定*)

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。

* ECOG PS スコア、地域を層別因子とした。

■ 本試験において報告された主な副作用⁶⁾

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%)、そう痒症 65 例 (20%)、爪囲炎 63 例 (20%) であった。

注) 本剤の効能又は効果「*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」

③国際共同第Ⅲ相試験〈FOLFIRI 併用試験〉（検証試験、20050181 試験）

■試験の概要

目的	フッ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・直腸癌患者に対する、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を含む化学療法（FOLFIRI）にパニツムマブを併用したときの有効性及び安全性を比較検討する。	
対象	フッ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）	
例数	1,186 例（日本人 20 例を含む）	
試験デザイン	多施設共同第Ⅲ相ランダム化オープン比較試験（検証試験）	
投与方法	本剤＋FOLFIRI 併用群	FOLFIRI（イリノテカン塩酸塩水和物の用法及び用量 ^{*1} ：180 mg/m ² を2週間間隔で投与）にパニツムマブ 6 mg/kg を2週間間隔で併用投与
	FOLFIRI 単独群	FOLFIRI 単独
評価項目	主要評価項目	無増悪生存期間（検証項目）、全生存期間（いずれも <i>KRAS</i> 遺伝子状態ごと）
	副次評価項目	客観的奏効 ^{*2} 率（ <i>KRAS</i> 遺伝子状態ごと）、安全性など
統計解析	無増悪生存期間及び全生存期間	ECOG PS スコア、ベバシズマブ投与歴、オキサリプラチン投与歴を層とした層別ログランク検定を行う。
	客観的奏効率	投与群ごとに正確な 95%信頼区間を算出する。また、FOLFIRI 単独群に対する本剤＋FOLFIRI 併用群の共通オッズ比と正確な 95%信頼区間を算出するとともに、ECOG PS スコア、ベバシズマブ投与歴、オキサリプラチン投与歴を層とした層別正確検定を行う。
	<i>RAS</i> （ <i>KRAS</i> 及び <i>NRAS</i> ）遺伝子野生型・変異型による事後解析を実施し、添付文書を改訂した。	

*1 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及び用量 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。」

*2 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

KRAS 遺伝子解析が可能であった患者は 1,186 例中 1,083 例（91％）で、このうち *KRAS* 遺伝子変異のない患者（*KRAS* 野生型患者）は 597 例（本剤＋FOLFIRI 併用群：303 例、FOLFIRI 単独群：294 例）であった。このうち、日本人例数は本剤＋FOLFIRI 併用群 5 例、FOLFIRI 単独群 8 例であった。

■患者背景（*KRAS* 遺伝子解析が可能であった患者）

	<i>KRAS</i> 遺伝子野生型例		<i>KRAS</i> 遺伝子変異型例	
	本剤＋ FOLFIRI 併用群*1 (n=303)	FOLFIRI 単独群*1 (n=294)	本剤＋ FOLFIRI 併用群 (n=238)	FOLFIRI 単独群 (n=248)
男性	62%	65%	56%	60%
年齢[中央値(最低～最高)](歳)	60 (28～84)	61 (29～86)	61 (29～83)	64 (29～86)
白人	97%	95%	95%	96%
ECOG PS : 0～1 / 2	95% / 5%	93% / 7%*2	94% / 6%	94% / 6%
診断：結腸癌 / 直腸癌	62% / 38%	64% / 36%	66% / 34%	66% / 34%
転移巣：肝臓のみ	17%	20%	16%	14%
：肝臓＋他臓器	68%	64%	70%	69%
：肝臓以外の臓器のみ	16%	15%	14%	16%
：不明	0%	<1%	<1%	<1%
オキサリプラチン投与歴あり	67%	65%	69%	68%
ベバシズマブ投与歴あり	18%	20%	19%	17%

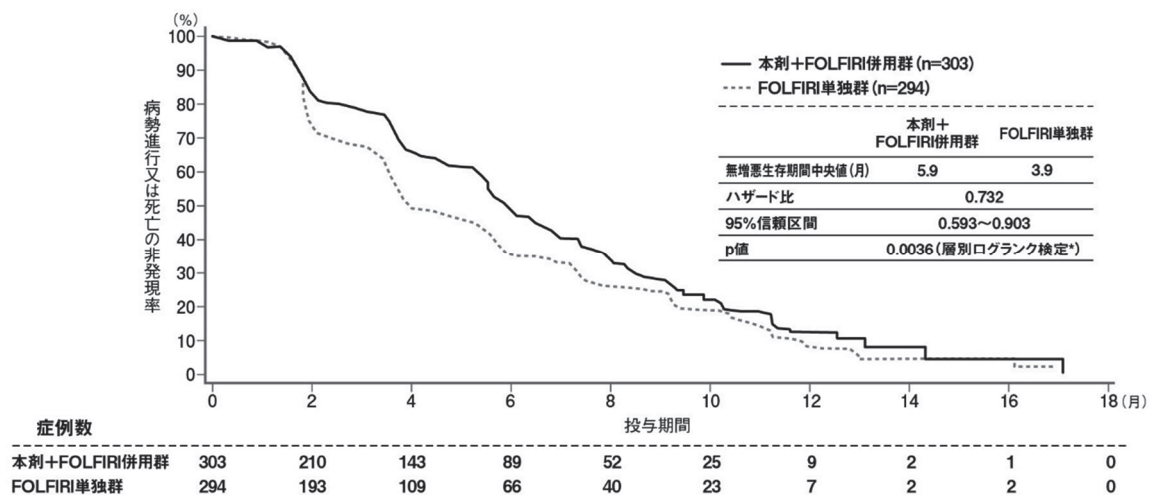
*1 日本人例数は本剤＋FOLFIRI 併用群 5 例、FOLFIRI 単独群 8 例であった。

*2 1 例はベースラインの ECOG PS が 3 であった。

i) *KRAS* 遺伝子野生型患者での解析^{8) 9)}

主要評価項目である無増悪生存期間（独立画像評価委員会による中央判定）は、*KRAS* 遺伝子野生型患者*1 では FOLFIRI 単独群と比較して本剤＋FOLFIRI 併用群で有意な改善が認められた（ハザード比 0.732 [95%信頼区間 0.593～0.903]、 $p=0.0036$ [層別ログランク検定*2]）。なお、無増悪生存期間の中央値は、本剤＋FOLFIRI 併用群で 5.9 カ月（95%信頼区間 5.5～6.7）、FOLFIRI 単独群で 3.9 カ月（95%信頼区間 3.7～5.3）であった。その結果、本剤＋FOLFIRI 併用群の FOLFIRI 単独群に対する優越性が検証された。

■*KRAS* 遺伝子野生型患者における無増悪生存期間の推移（主要評価項目）

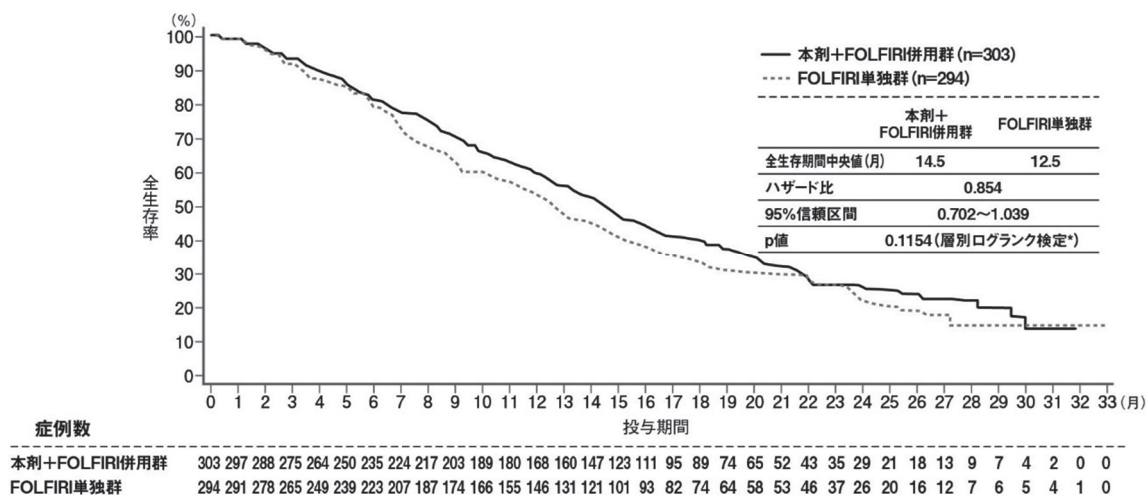


*1 *KRAS* 遺伝子コドン 12 及び 13 の変異が検討された。

*2 ECOG PS スコア、ベバシズマブ投与歴、オキサリプラチン投与歴を層別化因子とした。

主要評価項目である全生存期間は、FOLFIRI 単独群と比較して差は認められなかった（ハザード比 0.854 [95%信頼区間 0.702～1.039]、 $p=0.1154$ [層別ログランク検定*]）。なお、全生存期間の中央値は本剤＋FOLFIRI 併用群で 14.5 カ月（95%信頼区間 13.0～16.0）、FOLFIRI 単独群で 12.5 カ月（95%信頼区間 11.2～14.2）であった。

■ KRAS 遺伝子野生型患者における全生存期間の推移（主要評価項目）



*ECOG PS スコア、ベバシズマブ投与歴、オキサリプラチン投与歴を層別化因子とした。

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*¹率は KRAS 遺伝子野生型患者では本剤＋FOLFIRI 併用群で 35.4%、FOLFIRI 単独群で 9.8%であった。FOLFIRI 単独群に対する本剤＋FOLFIRI 併用群の客観的奏効率のオッズ比は 5.33（95%信頼区間 3.21～8.60）で、本剤＋FOLFIRI 併用群で有意な改善が認められた（ $p < 0.0001$ [層別正確検定*²]）。

*¹ 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

*² 層別因子：ECOG PS スコア、ベバシズマブ投与歴、オキサリプラチン投与歴

■ KRAS 遺伝子野生型患者（582 例）における臨床的有効性（副次評価項目）

投与群	本剤＋FOLFIRI 併用群	FOLFIRI 単独群
客観的奏効* ¹ 率（%）	35.4	9.8
（95%信頼区間）	（29.9～41.1）	（6.6～13.9）

*客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

本成績は事後解析の結果だが、添付文書改訂時の評価資料として評価された成績であることから掲載している。

ii) *RAS* (*KRAS* 及び *NRAS*) 遺伝子野生型／変異型患者での解析 (副次評価項目) ¹⁰⁾

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は以下のとおりであった。

* *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。

[サブグループ解析 (*RAS* 野生型)]

■ *RAS* 遺伝子野生型患者

評価項目	本剤＋FOLFIRI 併用群 (n=208)	FOLFIRI 単独群 (n=213)	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)	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)

(層別ログランク検定*)

■ *RAS* 遺伝子変異型患者

評価項目	本剤＋FOLFIRI 併用群 (n=299)	FOLFIRI 単独群 (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)	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)

(層別ログランク検定*)

*層別因子：ECOG PS スコア、ベバシズマブ投与歴、オキサリプラチン投与歴

(ベクティビックス®20050181 試験成績 (社内資料))

(2023 年 4 月改訂 (第 1 版) ベクティビックス®点滴静注 100mg, 400mg 電子添文)

■ 本試験において報告された主な副作用 ⁸⁾

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。

注) 本剤の効能又は効果「*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」

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・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、電子添文から削除している。

(7) その他

国内第Ⅱ相試験（20050216 試験）^{11) 12)}

■試験の概要

目的	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日本人の転移性結腸・直腸癌患者に対するパニツムマブの有効性と安全性を評価する。	
対象	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、日本人の EGFR 発現転移性結腸・直腸癌患者	
例数	52 例	
試験デザイン	単群非盲検多施設共同第Ⅱ相試験	
投与方法	パニツムマブ 6 mg/kg を 2 週間間隔で単独投与	
評価項目	主要評価項目	客観的奏効*率
	副次評価項目	無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間、奏効までの期間、安定期間、無増悪期間、治療成功期間

* 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

修正版 RECIST（response evaluation criteria in solid tumors）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 13.5%（52 例中 7 例）となった。奏効期間の中央値は 18.4 週であった。

また、無増悪生存期間の中央値は 8.0 週であり、全生存期間の中央値は 9.3 ヶ月であった。

* 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

■患者背景

	全体（n=52）
男性	34（65）
年齢〔中央値、（最低～最高）〕（歳）	59.0（23～77）
診断：結腸癌/直腸癌	30（58）/22（42）
ECOG PS：0/1/2	29（56）/23（44）/0
直前の化学療法：1 st line / 2 nd line / ≥3 rd line	0/27（52）/25（48）
EGFR 陽性細胞 1～ <10% / 10～35% / >35%	30（58）/16（31）/6（12）
EGFR 染色強度 1+（weak）/ 2+（moderate）/ 3+（strong）	29（56）/14（27）/9（17）

ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）

例数（%）

PS（performance status）

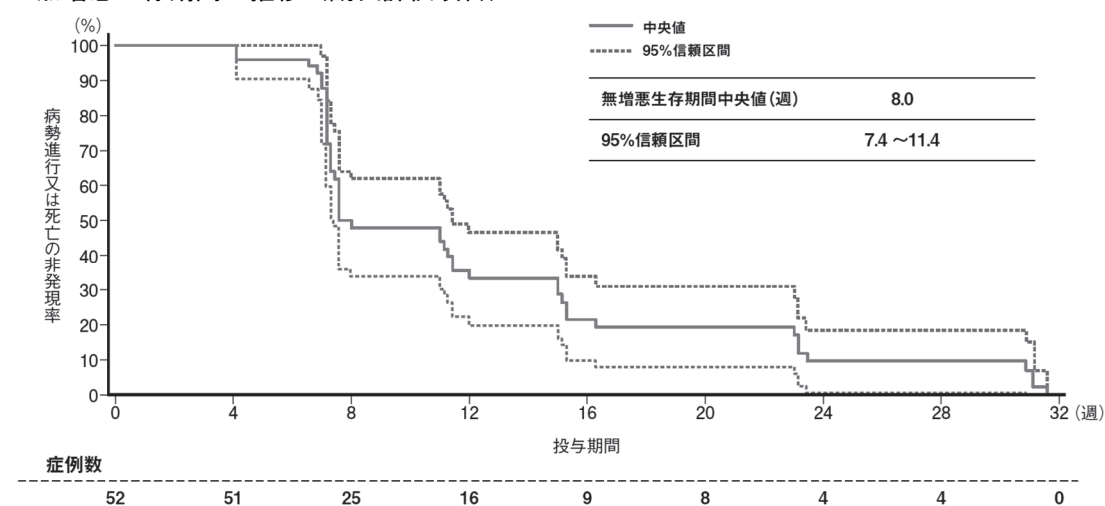
注）本剤の効能又は効果「KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」

■国内第Ⅱ相試験における臨床的有効性

主要評価項目	客観的奏効*率（％） （95％信頼区間）	13.5 （5.6～25.8）
副次評価項目	奏効期間（週）〔中央値〕 （95％信頼区間）	18.4 （16.1～24.1）
	無増悪生存期間（週）〔中央値〕 （95％信頼区間）	8.0 （7.4～11.4）
	全生存期間（月）〔中央値〕 （95％信頼区間）	9.3 （7.1～12.8）

* 客観的奏効＝完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）とした。

■無増悪生存期間の推移（副次評価項目）



副作用発現頻度は、98%（51/52）であり、主な副作用は、ざ瘡 81%（42/52）、皮膚乾燥 62%（32/52）及び発疹 46%（24/52）であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

パニツムマブは、遺伝子組換え型ヒト型 IgG2 モノクローナル抗体である¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。パニツムマブは、ヒト EGFR 発現細胞の EGFR に対して特異的かつ高親和性に結合し¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、EGFR に対するリガンドの結合の阻害及び EGFR の内在化が誘導された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

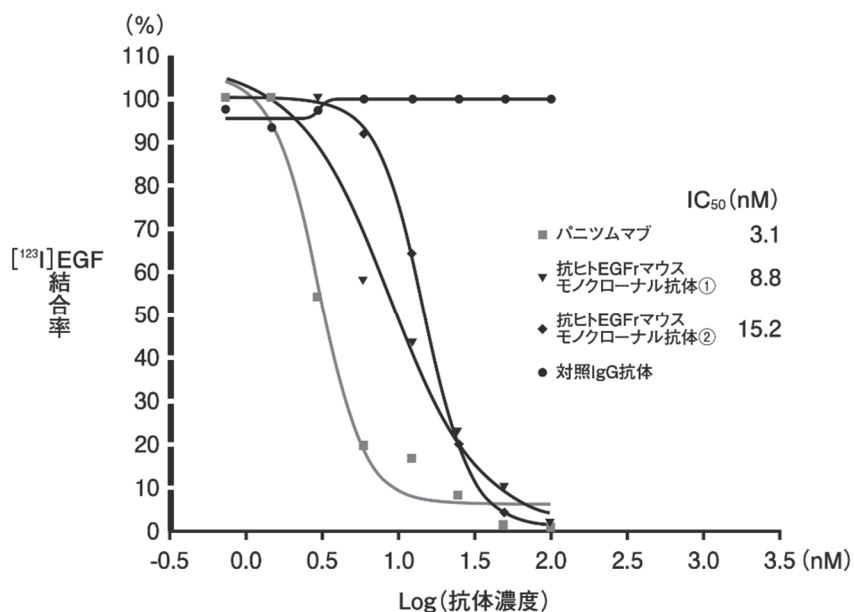
1) EGFR に対する結合親和性 (*in vitro*)^{13) 15)}

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 (0.2~133nM) 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} 3.1nM 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]

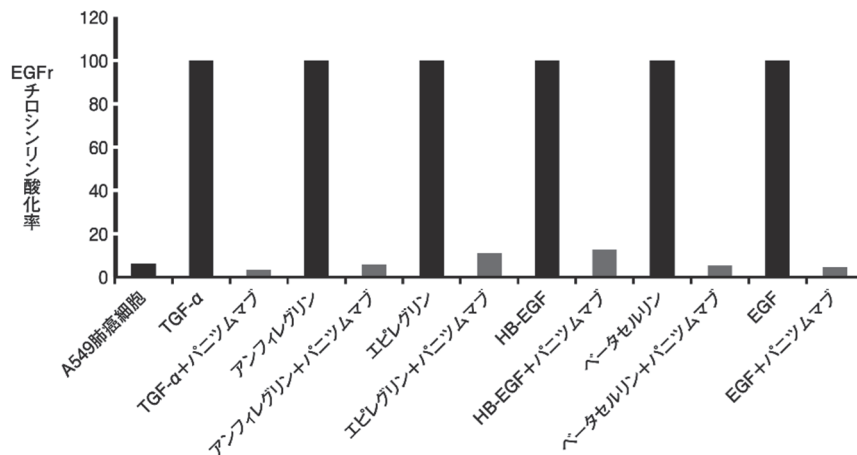
EGFR を高発現する A431 類表皮癌細胞上の EGFR と 125 I-標識 EGF の結合に対するパニツムマブの阻害活性を、EGFR に結合するが EGFR と EGF との結合を阻害しない XenoMouse®由来抗 EGFR モノクローナル抗体 (対照 IgG 抗体) を対照として評価した。なお、ヒト EGFR に結合し EGF と EGFR の結合を遮断する抗ヒト EGFR マウスモノクローナル抗体①及び②についても検討した。

(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 μ g/mL) の存在下で A549 肺癌細胞を *in vitro* で添加し、EGF (10ng/mL)、TGF- α (10ng/mL)、アンフィレグリン (500ng/mL)、ベータセルリン (10ng/mL)、HB-EGF (200ng/mL)、エピレグリン (200ng/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。

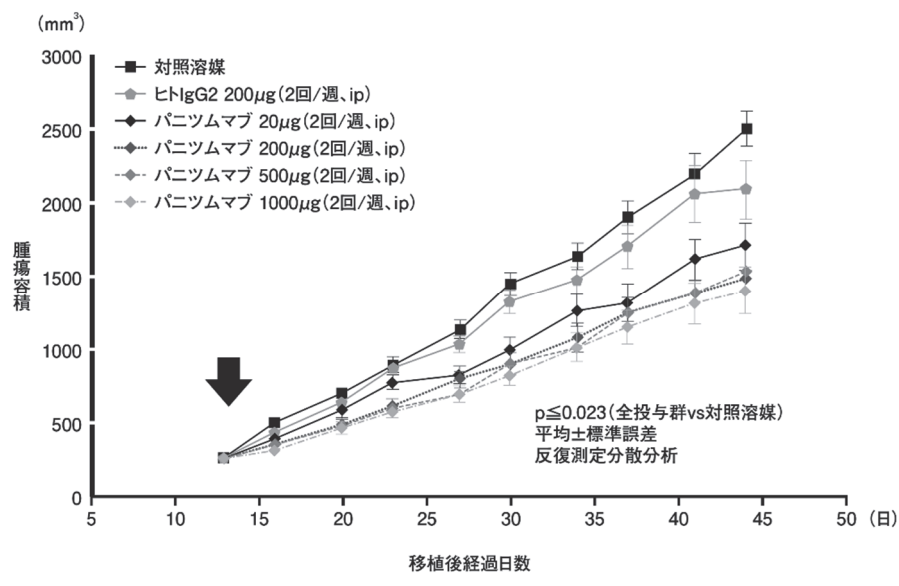
(承認時資料：2010 年 4 月)

4) 抗腫瘍作用 (*in vivo*) ¹⁶⁾

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 μ g) は、ヒト 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〕

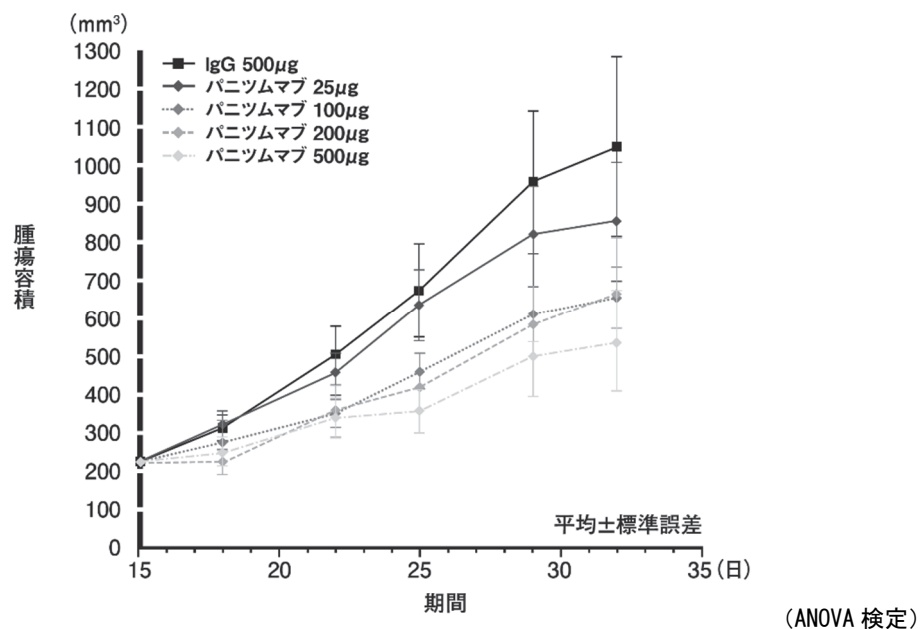
HT29 腫瘍細胞を移植したヌードマウスに对照溶媒 (0.2mL)、ヒト IgG2 (200 μ g) 又はパニツムマブ (20、200、500 及び 1,000 μ g) を週 2 回 5 週間腹腔内投与し、腫瘍体積及び体重を週 2 回測定した。

(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 μ g 週 2 回）の腹腔内への投与で腫瘍増殖を抑制した。特に、500 μ g 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、ヒト IgG2 (500 μ g) 又はパニツムマブ (25、100、200、500 μ g) 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)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(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、2mg/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）本剤の承認されている用法及び用量「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6mg/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。」

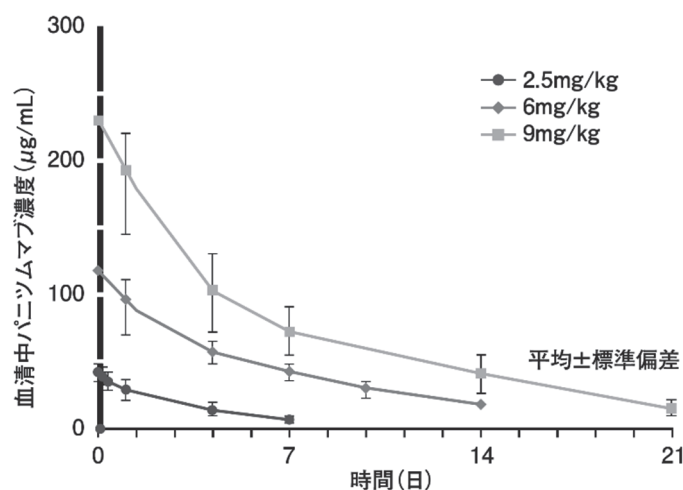
（承認時資料：2010年4月）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁷⁾

1) 単回投与（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2.5mg/kg、6mg/kg又は9mg/kgを60分以上かけて点滴静注したとき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2.5～9mg/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、全身血清クリアランス（CL）は17.4mL/日/kg（2.5mg/kg投与）から5.92mL/日/kg（9mg/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} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg・日/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

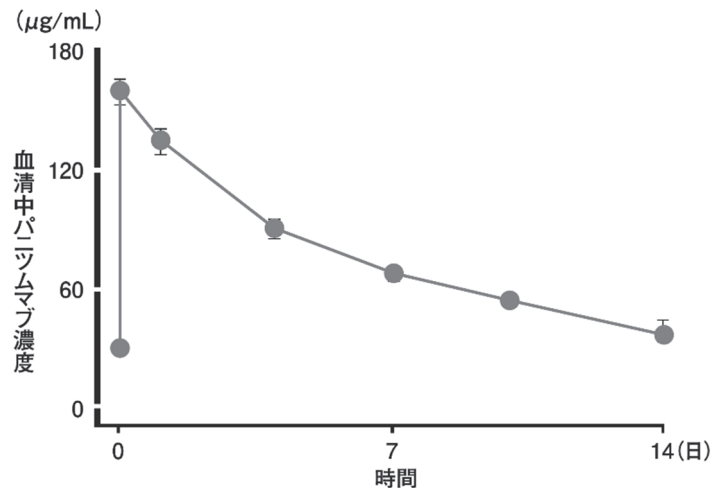
注）本剤の承認されている用法及び用量「通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回6mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」

（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 6mg/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濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。投与 3 回目以降の $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ は概ね同値であると考えられた。

■ 3 回目投与時の血清中濃度の推移



投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (µg/mL)	$C_{\min}$ (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg·日/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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

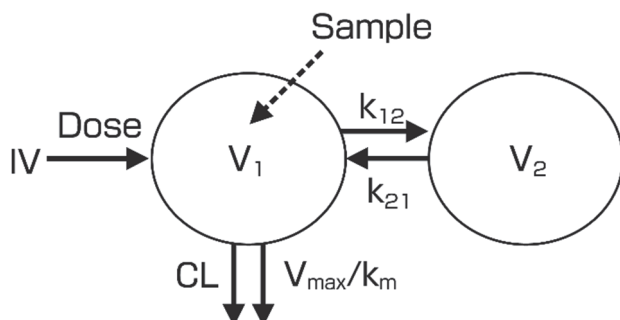
(1) 解析方法

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ことが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) 消失速度定数

クリアランスの推定値 (1.97mL/day/kg) 及び中央コンパートメントの分布容積の推定値 (42.0mL/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)

(4) クリアランス

推定値 (平均値 $\pm$ SE) は $1.97\pm 0.953\text{mL/day/kg}$ (95%信頼区間 1.78~2.16) であった。

(承認時資料：2010 年 4 月)

(5) 分布容積

推定値 (平均値 $\pm$ SE) は $42.0\pm 0.422\text{mL/kg}$ (95%信頼区間 41.1~42.8) であった。

(承認時資料：2010 年 4 月)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

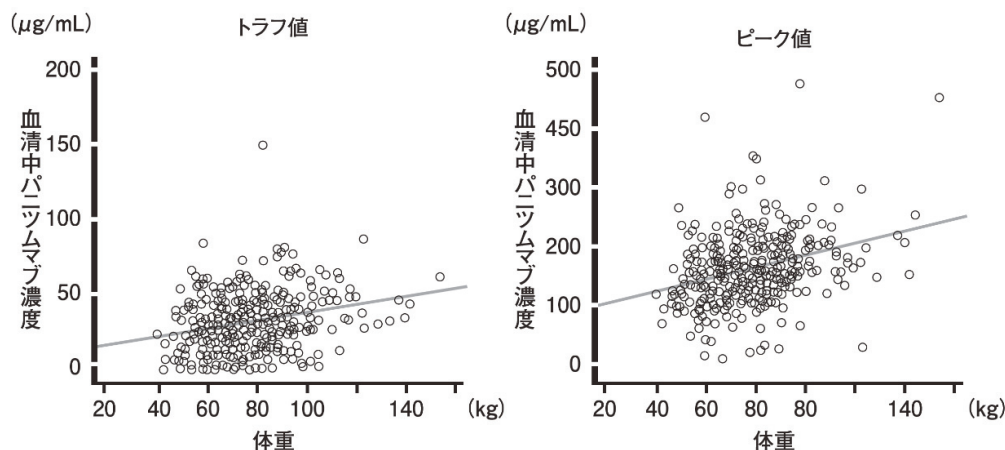
非線形混合効果モデル (MONMEM)

(2) パラメータ変動要因

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¹⁸⁾。

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)

4. 吸収

該当しない

5. 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^{19) 20) 21)}

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) 乳汁への移行性^{19) 20)}

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＞²²⁾

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、¹²⁵I-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 2μg・equiv/g 未満）及び精巣（血中放射活性として 20μg・equiv/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、¹²⁵I-標識パニツムマブから離脱した遊離 ¹²⁵I-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。分布に関する顕著な性差は認められなかった。

(承認時資料：2010年4月)

(6) **血漿蛋白結合率**

該当資料なし

6. 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（CYP 等）の分子種、寄与率**

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活性比、存在比率**

該当資料なし

7. 排泄

＜参考：カニクイザル＞²³⁾

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)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

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 6mg/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）

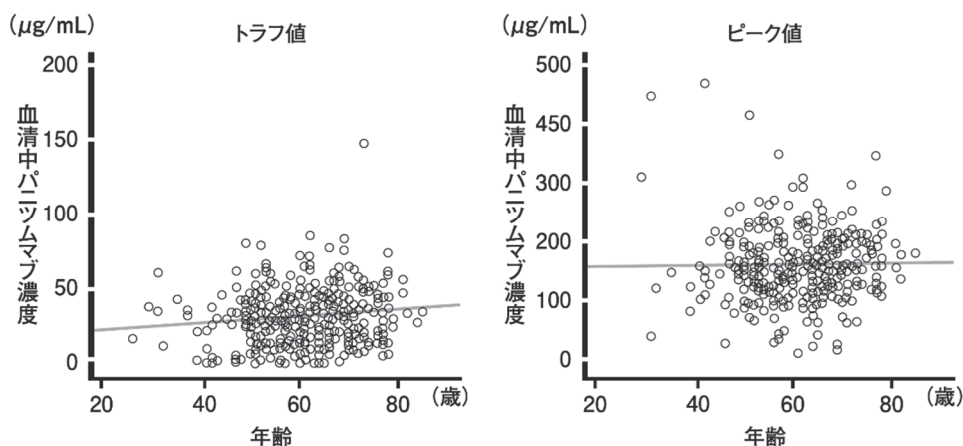
濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	≥ 65 歳			< 65 歳			比 ($\geq 65 / < 65$)
	n	Mean	%CV	n	Mean	%CV	
トラフ値	140	35	56	212	30	61	116
ピーク値	132	170	30	209	163	40	104

■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



（承認時資料：2010年4月）

11. その他

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. 警告

- 1.1 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、がん化学療法に対して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。
- 1.2 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。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 1.3 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。[2.1、8.1、11.1.3 参照]

<解説>

- 1.1 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すること。
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すること。
- 1.2 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る。間質性肺疾患は、早期に発見し、治療することが重要である。
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すること。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.2 参照）
- 1.3 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る。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る。Grade3 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うこと。また、Grade3 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こと。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.3 参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 [1.3、11.1.3 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 Grade3 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、本剤を投与しないこと。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）参照）

なお、本剤の組成は「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の Infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも 1 時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。
[1.3、11.1.3 参照]

8.2 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。[11.1.5 参照]

8.3 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.1 参照]

<解説>

8.1 まれに Grade3 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るため、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、本剤を投与すること。

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るが、2 回目以降の投与でも発現する可能性があるため、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。

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）を設けること。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.3 参照）

8.2 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.5 参照

8.3 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.1 参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

<解説>

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る。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すること。

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ない。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すること。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.2 参照

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中、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。

<解説>

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（17β-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な変化であるとみなされたが、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る。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る。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った。

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ない。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る。

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た。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

<解説>

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ない。

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²⁴⁾、ヒト IgG は胎盤を通過することも報告されている²¹⁾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る。

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（7.5mg/kg 群、15mg/kg 群、30mg/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なかったが、本剤 30mg/kg 群で胎児流産及び胎児死亡の増加が認められた。

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る。

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、慎重に投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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>

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ことが知られており¹⁹⁾²⁰⁾、本剤も移行する可能性がある。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すること。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

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ない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

<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ない。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、投与を行うようにすること。

■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 (85%)	344 (94%)
Grade 3	5 (11%)	113 (18%)	2 (11%)	75 (20%)
Grade 4	0	10 (1.5%)	0	4 (1.1%)
Grade 5	0	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の皮膚障害

発疹（14%）、ざ瘡様皮膚炎（10%）、紅斑（3%）、爪囲炎（3%）、そう痒症（2%）、皮膚亀裂・皮膚乾燥（1%）、皮膚剥脱（0.9%）があらわれることがある。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）の発現に十分注意すること。[7.2、8.3 参照]

11.1.2 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤）（0.7%）

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。[1.2、9.1.1 参照]

11.1.3 重度の Infusion reaction（0.5%）

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。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。[1.3、2.1、7.3、8.1 参照]

11.1.4 重度の下痢（13%）

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障害に至った症例も報告されていることから、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。

11.1.5 低マグネシウム血症（22%）

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、症状の発現に十分注意すること。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。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。[8.2 参照]

11.1.6 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）（いずれも頻度不明）

注）発現頻度は海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）、海外第Ⅲ相試験（FOLFOX4 併用試験）、国際共同第Ⅲ相試験（FOLFIRI 併用試験）の KRAS 遺伝子野生型集団の結果より算出した。

<解説>

11.1.1 重度の皮膚障害

■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る。

■ 症状

主な皮膚障害として、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、爪囲炎、瘙痒等が認められている。

■ 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た。以下に Grade 別発現頻度を示す。

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	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 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%)
瘙痒	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ある。

必要に応じて、皮膚科医と連携しながら、適切な処置を行うこと。

- Grade3 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（Grade3 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すること。
- 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すること。

＜重度（Grade3 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 Grade2 以下に回復*	6 mg/kg 又は 4.8 mg/kg
4.8 mg/kg	投与延期	6 週間以内に Grade2 以下に回復*	3.6 mg/kg
3.6 mg/kg	投与中止		

* 6 週間以内に Grade2 以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。

11.1.2 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤）

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る。

間質性肺疾患は、早期に発見し、治療することが重要である。

- 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すること。
- 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すること。

11.1.3 重度の Infusion reaction

■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る。²⁵⁾

■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る。

■本剤単独投与試験における Infusion reaction* 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	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
Infusion reaction*	1 (1.5%)	0	34 (3.4%)	5 (0.5%)	35 (3.3%)	5 (0.5%)

* 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*を整えた上で、本剤を投与すること。

- 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ため、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。

* 治療環境

- 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うこと。また、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで、患者を十分に観察すること。

－ Grade3 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うこと。

なお、Grade3 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こと。

－ Grade2 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うこと。

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*慎重に投与すること。

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すること。

－ Grade1 の **Infusion reaction**

患者の様子を観察しながら、投与速度を減じて*慎重に投与すること。

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すること。

* 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（Grade1 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」と記載されている。

■ **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*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 Grade3 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る。

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すること。

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、Grade3 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こと。

* 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）を実施していた。

11.1.4 重度の下痢

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る。

■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	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 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・急性腎不全の発現頻度（Grade 別）

副作用	本剤＋FOLFOX4 併用群 (n=322)		FOLFOX4 単独群 (n=327)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 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	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 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 例中 17 例（89%）に下痢が発現し、そのうち 11 例（58%）では Grade3 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 療法の併用は避けること。

■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すること。

(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					

11.1.5 低マグネシウム血症

■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ないが、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が、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る。²⁶⁾

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る。²⁷⁾

■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、以下のとおりである。

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、くちびろのしびれ、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る。

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）をモニタリングすること。

■ 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うこと。

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、慎重に投与を再開すること。

(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

11.1.6 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)

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈単独投与時〉

	10%以上 ^{注2)}	1%以上 10%未満 ^{注2)}	0.1%以上 1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注2)}
精神・神経系			頭痛、味覚異常	
消化器		下痢、悪心、口 内炎、嘔吐、口 内乾燥	口唇のひび割れ	口唇炎、便秘
呼吸器		鼻出血	咳嗽	呼吸困難、鼻乾 燥、肺塞栓症
皮膚	そう痒症（67%）、 紅斑（67%）、ざ瘡 様皮膚炎（60%）、 発疹、爪囲炎、皮膚 乾燥、皮膚亀裂、皮 膚剥脱、爪の障害	爪破損、脱毛 症、手掌・足底 発赤知覚不全 症候群	爪甲離床症、多毛症、皮膚 炎、湿疹	
眼 ^{注1)}		結膜炎、睫毛の 成長、流涙増 加、眼充血、眼 感染	眼瞼感染	眼乾燥、眼の炎 症、眼そう痒 症、眼瞼炎、角 膜炎、潰瘍性角 膜炎
血液／ リンパ系				血小板減少症、 白血球減少症
代謝異常		脱水、食欲減退	低カリウム血症	低カルシウム 血症、高カリウ ム血症
その他		粘膜の炎症、発 熱、疲労	悪寒	倦怠感、注入に 伴う反応

注1) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注2) 発現頻度は海外第Ⅲ相試験（単独投与試験）の *KRAS* 遺伝子野生型集団の結果より算出した。

〈併用投与時〉

	10%以上 ^{注2)}	5%以上 10%未満 ^{注2)}	1%以上 5%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注2)}
精神・神経系	錯感覚、末梢性ニ ューロパチー	味覚異常、末梢 性感覚ニュー ロパチー	嗜眠、異常感覚、浮動性め まい、神経毒性、不眠症、 感覚鈍麻、頭痛、多発ニュー ーロパチー	
消化器	下痢（59%）、悪心 （44%）、口内炎、 嘔吐、便秘、腹痛	消化不良	口内乾燥、上腹部痛、口唇 炎、アフタ性口内炎、口腔 内潰瘍形成、口腔内痛、胃 食道逆流性疾患、口唇の ひび割れ、口唇乾燥	
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	

皮膚	発疹（53%）、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、脱毛症、皮膚亀裂、紅斑	手掌・足底発赤 知覚不全症候群、爪の障害	皮膚剥脱、皮膚毒性、多汗症、皮膚潰瘍、皮膚色素沈着、多毛症、皮膚炎、皮膚病変	湿疹
眼 ^{注1)}	結膜炎		流涙増加、眼乾燥、睫毛の成長、霧視、眼瞼炎、眼痛	角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液／リンパ系	好中球減少症（48%）、貧血、血小板減少症、白血球減少症		発熱性好中球減少症	
心血管系			静脈炎、潮紅、低血圧、高血圧	
代謝異常	食欲減退、低カリウム血症		脱水、低カルシウム血症、低リン酸血症	
肝臓			高ビリルビン血症、ALT上昇	肝機能異常（AST、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇等）
その他	疲労、粘膜の炎症、無力症、発熱	体重減少	毛包炎、皮膚感染、限局性感染、爪感染、蜂巣炎、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、口腔カンジダ症、悪寒、過敏症、注入に伴う反応、末梢性浮腫、四肢痛、疼痛、温度変化不耐症	倦怠感

注 1) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注 2) 発現頻度は海外第Ⅲ相試験（FOLFOX4 併用試験）、国際共同第Ⅲ相試験（FOLFIRI 併用試験）の KRAS 遺伝子野生型集団の結果より算出した。

◆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造販売後調査＜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

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
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	0	2(0.16)	2(0.15)
毛包炎	0	1(0.08)	1(0.08)
ヘルペスウイルス感染	0	1(0.08)	1(0.08)
带状疱疹	0	2(0.16)	2(0.15)
膿痂疹	0	1(0.08)	1(0.08)
肺膿瘍	0	1(0.08)	1(0.08)
外耳炎	1(1.54)	0	1(0.08)
爪囲炎	23(35.38)	272(21.69)	295(22.37)
咽頭炎	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)
膿皮症	0	1(0.08)	1(0.08)
足部白癬	1(1.54)	0	1(0.08)
尿路感染	0	1(0.08)	1(0.08)
好中球減少性感染	0	1(0.08)	1(0.08)
ニューモシスティス ジロヴェシ肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)
鼻咽頭炎	1(1.54)	0	1(0.08)
肛門周囲膿瘍	1(1.54)	0	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)			
頭蓋内腫瘍出血	1(1.54)	0	1(0.08)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1(1.54)	0	1(0.08)
代謝および栄養障害			
高アンモニア血症	0	1(0.08)	1(0.08)
高カリウム血症	0	7(0.56)	7(0.53)
低カルシウム血症	1(1.54)	48(3.83)	49(3.71)
低カリウム血症	0	18(1.44)	18(1.36)
低マグネシウム血症	18(27.69)	223(17.78)	241(18.27)
低亜鉛血症	0	2(0.16)	2(0.15)
食欲減退	13(20.00)	25(1.99)	38(2.88)
過小食	0	1(0.08)	1(0.08)
低リン酸血症	2(3.08)	0	2(0.15)
精神障害			
不眠症	1(1.54)	0	1(0.08)
神経系障害			
脳出血	0	1(0.08)	1(0.08)
痙攣	0	1(0.08)	1(0.08)
浮動性めまい	0	2(0.16)	2(0.15)
味覚異常	3(4.62)	8(0.64)	11(0.83)
頭痛	3(4.62)	1(0.08)	4(0.30)
知覚過敏	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
感覚鈍麻	0	1(0.08)	1(0.08)
末梢性ニューロパチー	0	2(0.16)	2(0.15)
麻痺	0	1(0.08)	1(0.08)
末梢性運動ニューロパチー	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)
振戦	0	1(0.08)	1(0.08)
眼障害			
結膜炎	6(9.23)	18(1.44)	24(1.82)
眼乾燥	1(1.54)	2(0.16)	3(0.23)
眼瞼紅斑	0	1(0.08)	1(0.08)
眼脂	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
流涙増加	0	1(0.08)	1(0.08)
眼充血	2(3.08)	0	2(0.15)
羞明	0	1(0.08)	1(0.08)
睫毛乱生	0	3(0.24)	3(0.23)
霧視	1(1.54)	0	1(0.08)
睫毛の成長	0	3(0.24)	3(0.23)
眼そう痒症	0	1(0.08)	1(0.08)
瞼裂斑炎	0	1(0.08)	1(0.08)
上強膜炎	1(1.54)	0	1(0.08)
視力低下	1(1.54)	0	1(0.08)
耳および迷路障害			
回転性めまい	0	1(0.08)	1(0.08)
耳痛	1(1.54)	0	1(0.08)
心臓障害			
心不全	0	1(0.08)	1(0.08)
動悸	0	1(0.08)	1(0.08)
血管障害			
潮紅	2(3.08)	1(0.08)	3(0.23)

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
高血圧	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
起立性低血圧	0	1(0.08)	1(0.08)
深部静脈血栓症	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
ほてり	1(1.54)	0	1(0.08)
末梢冷感	1(1.54)	0	1(0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	0	1(0.08)	1(0.08)
鼻出血	0	2(0.16)	2(0.15)
しゃっくり	0	1(0.08)	1(0.08)
間質性肺疾患	0	16(1.28)	16(1.21)
誤嚥性肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)
鼻漏	0	1(0.08)	1(0.08)
器質化肺炎	0	1(0.08)	1(0.08)
咽喉頭疼痛	1(1.54)	0	1(0.08)
胃腸障害			
腹部不快感	0	1(0.08)	1(0.08)
腹痛	2(3.08)	1(0.08)	3(0.23)
上腹部痛	1(1.54)	0	1(0.08)
アフタ性口内炎	0	1(0.08)	1(0.08)
口唇炎	0	10(0.80)	10(0.76)
便秘	5(7.69)	2(0.16)	7(0.53)
下痢	10(15.38)	24(1.91)	34(2.58)
出血性腸憩室	0	1(0.08)	1(0.08)
口内乾燥	0	1(0.08)	1(0.08)
腸炎	0	1(0.08)	1(0.08)
舌炎	0	2(0.16)	2(0.15)
イレウス	0	1(0.08)	1(0.08)
口腔内出血	0	2(0.16)	2(0.15)
悪心	4(6.15)	9(0.72)	13(0.99)
食道静脈瘤出血	0	1(0.08)	1(0.08)
口内炎	16(24.62)	123(9.81)	139(10.54)
嘔吐	7(10.77)	4(0.32)	11(0.83)
肛門の炎症	0	2(0.16)	2(0.15)
口腔粘膜びらん	0	1(0.08)	1(0.08)
口腔粘膜紅斑	0	1(0.08)	1(0.08)
口腔障害	0	1(0.08)	1(0.08)
肝胆道系障害			
胆管結石	0	1(0.08)	1(0.08)
胆管炎	0	1(0.08)	1(0.08)
肝機能異常	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
高ビリルビン血症	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	42(64.62)	81(6.46)	123(9.33)
脱毛症	0	4(0.32)	4(0.30)
皮膚囊腫	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚炎	1(1.54)	50(3.99)	51(3.87)

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
ざ瘡様皮膚炎	11(16.92)	619(49.36)	630(47.76)
水疱性皮膚炎	0	1(0.08)	1(0.08)
薬疹	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚乾燥	39(60.00)	265(21.13)	304(23.05)
湿疹	0	8(0.64)	8(0.61)
皮脂欠乏性湿疹	0	1(0.08)	1(0.08)
紅斑	9(13.85)	14(1.12)	23(1.74)
多形紅斑	0	1(0.08)	1(0.08)
毛髪障害	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
ヘノッホ・シェーン ライン紫斑病	0	1(0.08)	1(0.08)
多毛症	7(10.77)	0	7(0.53)
嵌入爪	1(1.54)	0	1(0.08)
爪変色	0	1(0.08)	1(0.08)
爪の障害	8(12.31)	3(0.24)	11(0.83)
皮膚疼痛	0	2(0.16)	2(0.15)
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	5(7.69)	5(0.40)	10(0.76)
丘疹	0	3(0.24)	3(0.23)
そう痒症	27(41.54)	57(4.55)	84(6.37)
紫斑	0	1(0.08)	1(0.08)
発疹	36(55.38)	96(7.66)	132(10.01)
全身性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)
斑状丘疹状皮疹	0	3(0.24)	3(0.23)
丘疹性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)
そう痒性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)
脂漏性皮膚炎	0	3(0.24)	3(0.23)
ひび・あかぎれ	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚障害	0	4(0.32)	4(0.30)
皮膚びらん	0	1(0.08)	1(0.08)
皮膚剥脱	1(1.54)	12(0.96)	13(0.99)
皮膚亀裂	9(13.85)	37(2.95)	46(3.49)
皮膚潰瘍	1(1.54)	3(0.24)	4(0.30)
蕁麻疹	0	3(0.24)	3(0.23)
乾皮症	0	2(0.16)	2(0.15)
爪破損	0	2(0.16)	2(0.15)
全身性そう痒症	0	1(0.08)	1(0.08)
中毒性皮疹	0	1(0.08)	1(0.08)
色素沈着障害	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
剥脱性発疹	0	1(0.08)	1(0.08)
顔面腫脹	1(1.54)	0	1(0.08)
筋骨格系および結合組織障害			
筋痙攣	0	1(0.08)	1(0.08)
筋攣縮	0	1(0.08)	1(0.08)
筋力低下	0	1(0.08)	1(0.08)
筋肉痛	0	2(0.16)	2(0.15)

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
四肢痛	0	1(0.08)	1(0.08)
横紋筋融解症	0	1(0.08)	1(0.08)
腎および尿路障害			
出血性膀胱炎	0	2(0.16)	2(0.15)
血尿	1(1.54)	0	1(0.08)
蛋白尿	0	2(0.16)	2(0.15)
腎障害	0	1(0.08)	1(0.08)
急性腎不全	0	1(0.08)	1(0.08)
慢性腎不全	0	1(0.08)	1(0.08)
頻尿	1(1.54)	0	1(0.08)
腎機能障害	1(1.54)	0	1(0.08)
生殖系および乳房障害			
血精液症	0	1(0.08)	1(0.08)
一般・全身障害および投与部位の状態			
悪寒	0	2(0.16)	2(0.15)
死亡	0	1(0.08)	1(0.08)
顔面浮腫	0	1(0.08)	1(0.08)
疲労	17(26.15)	9(0.72)	26(1.97)
倦怠感	1(1.54)	16(1.28)	17(1.29)
浮腫	1(1.54)	0	1(0.08)
末梢性浮腫	0	1(0.08)	1(0.08)
疼痛	0	1(0.08)	1(0.08)
発熱	4(6.15)	7(0.56)	11(0.83)
肉芽腫	1(1.54)	0	1(0.08)
注入部位反応	1(1.54)	0	1(0.08)
臨床検査			
ALT (GPT) 増加	2(3.08)	2(0.16)	4(0.30)
アミラーゼ増加	0	2(0.16)	2(0.15)
AST (GOT) 増加	2(3.08)	3(0.24)	5(0.38)
血中ビリルビン増加	0	1(0.08)	1(0.08)
血中カルシウム減少	0	11(0.88)	11(0.83)
血中クロール減少	0	1(0.08)	1(0.08)
血中 CK 増加	0	1(0.08)	1(0.08)
血中マグネシウム減少	2(3.08)	34(2.71)	36(2.73)
血中マグネシウム増加	0	1(0.08)	1(0.08)
血中カリウム減少	0	6(0.48)	6(0.45)
血中カリウム増加	0	4(0.32)	4(0.30)
C-反応性蛋白増加	0	1(0.08)	1(0.08)
心電図 QT 延長	0	1(0.08)	1(0.08)
γ-GTP 増加	0	1(0.08)	1(0.08)
ヘモグロビン減少	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
血小板数減少	3(4.62)	4(0.32)	7(0.53)
体重減少	5(7.69)	1(0.08)	6(0.45)
白血球数減少	2(3.08)	5(0.40)	7(0.53)
血中 ALP 増加	0	3(0.24)	3(0.23)
血圧上昇	2(3.08)	0	2(0.15)

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
尿中蛋白陽性	2(3.08)	0	2(0.15)
体重増加	2(3.08)	0	2(0.15)
白血球数増加	1(1.54)	0	1(0.08)
傷害、中毒および処置合併症			
処置後局所反応	0	1(0.08)	1(0.08)
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)

MedDRA バージョン 9.0（承認時までの国内臨床試験）及び
MedDRA バージョン 15.0（製造販売後調査）により集計した。
(2012 年 12 月集計)

■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%)

副作用の種類	例数	(%)
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%)
眼そう痒症	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%)
全身障害および投与局所様態		
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%)
代謝および栄養障害		
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、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	20	(2%)
呼吸困難	10	(1%)
咳嗽	8	(1%)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	526	(53%)
そう痒症	521	(53%)
紅斑	519	(53%)
発疹	359	(36%)

副作用の種類	例数	(%)
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)

<臨床試験 併用投与時>

■本剤と化学療法との併用による国際共同試験（20050181 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%)

	本剤併用例	
	本剤＋FOLFIRI	本剤＋FOLFOX4
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)
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%)
全身障害および投与局所様態		
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%)
代謝および栄養障害		
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、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	22 (7%)	34 (11%)

	本剤併用例	
	本剤＋FOLFIRI	本剤＋FOLFOX4
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害		
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%)
そう痒症	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 12.0 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	86.89	86.93

■副作用の種類別発現頻度

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
感染症および寄生虫症			
カンジダ症	0	1(0.05)	1(0.05)
蜂巣炎	0	1(0.05)	1(0.05)
毛包炎	0	2(0.11)	2(0.11)
皮膚真菌感染	0	1(0.05)	1(0.05)
胃腸炎	0	1(0.05)	1(0.05)
単純ヘルペス	0	1(0.05)	1(0.05)
带状疱疹	0	4(0.22)	4(0.22)
膿痂疹	0	3(0.16)	3(0.16)
感染	0	1(0.05)	1(0.05)
鼻前庭炎	0	1(0.05)	1(0.05)
壊死性筋膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)
口腔カンジダ症	0	1(0.05)	1(0.05)
外耳炎	0	1(0.05)	1(0.05)
爪囲炎	1(20.00)	459(25.07)	460(25.05)
咽頭炎	0	1(0.05)	1(0.05)
肺炎	0	3(0.16)	3(0.16)
偽膜性大腸炎	0	1(0.05)	1(0.05)
膿疱性皮疹	0	3(0.16)	3(0.16)
敗血症	0	5(0.27)	5(0.27)
皮膚感染	0	1(0.05)	1(0.05)
ブドウ球菌性膿痂疹	0	1(0.05)	1(0.05)
皮下組織膿瘍	0	2(0.11)	2(0.11)
足部白癬	0	1(0.05)	1(0.05)
筋膿瘍	0	1(0.05)	1(0.05)
膿痂疹性湿疹	0	1(0.05)	1(0.05)
カボジ水痘様発疹	0	1(0.05)	1(0.05)
ブドウ球菌感染	0	1(0.05)	1(0.05)
白癬感染	0	1(0.05)	1(0.05)
真菌性性器感染	0	1(0.05)	1(0.05)
細菌性膣炎	0	1(0.05)	1(0.05)
口腔ヘルペス	1(20.00)	2(0.11)	3(0.16)
感染性腹膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			
化膿性肉芽腫	0	1(0.05)	1(0.05)
癌疼痛	0	1(0.05)	1(0.05)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	8(0.44)	8(0.44)
播種性血管内凝固	0	2(0.11)	2(0.11)
発熱性好中球減少症	0	7(0.38)	7(0.38)
鉄欠乏性貧血	0	1(0.05)	1(0.05)
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
白血球減少症			
白血球減少症	1(20.00)	2(0.11)	3(0.16)
好中球減少症	1(20.00)	8(0.44)	9(0.49)
汎血球減少症	0	2(0.11)	2(0.11)
血小板減少症	1(20.00)	5(0.27)	6(0.33)
骨髓機能不全	0	4(0.22)	4(0.22)
代謝および栄養障害			
脱水	0	3(0.16)	3(0.16)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1(0.05)	1(0.05)
高クロール血症	0	1(0.05)	1(0.05)
高カリウム血症	0	3(0.16)	3(0.16)
高マグネシウム血症	0	2(0.11)	2(0.11)
高尿酸血症	0	1(0.05)	1(0.05)
低カルシウム血症	0	61(3.33)	61(3.32)
低カリウム血症	0	36(1.97)	36(1.96)
低マグネシウム血症	2(40.00)	206(11.25)	208(11.33)
低ナトリウム血症	0	1(0.05)	1(0.05)
低亜鉛血症	0	2(0.11)	2(0.11)
テタニー	0	4(0.22)	4(0.22)
食欲減退	1(20.00)	59(3.22)	60(3.27)
高アマラーゼ血症	0	1(0.05)	1(0.05)
精神障害			
うつ病	0	1(0.05)	1(0.05)
神経系障害			
脳梗塞	0	1(0.05)	1(0.05)
痙攣	0	2(0.11)	2(0.11)
認知症	0	1(0.05)	1(0.05)
浮動性めまい	0	4(0.22)	4(0.22)
味覚異常	0	18(0.98)	18(0.98)
頭痛	0	1(0.05)	1(0.05)
肝性脳症	0	1(0.05)	1(0.05)
感覚鈍麻	0	10(0.55)	10(0.54)
頭蓋内動脈瘤	0	1(0.05)	1(0.05)
意識消失	0	1(0.05)	1(0.05)
末梢性ニューロパチー	0	10(0.55)	10(0.54)
有痛性感覚消失	0	1(0.05)	1(0.05)
眼障害			
眼瞼炎	0	6(0.33)	6(0.33)
白内障	0	3(0.16)	3(0.16)
結膜炎	0	28(1.53)	28(1.53)
眼乾燥	0	2(0.11)	2(0.11)
眼瞼紅斑	0	1(0.05)	1(0.05)

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
眼脂	0	4(0.22)	4(0.22)
緑内障	0	1(0.05)	1(0.05)
星状硝子体症	0	1(0.05)	1(0.05)
角膜炎	0	3(0.16)	3(0.16)
流涙増加	0	2(0.11)	2(0.11)
瞼板腺炎	0	1(0.05)	1(0.05)
眼充血	0	1(0.05)	1(0.05)
眼窩周囲浮腫	0	1(0.05)	1(0.05)
点状角膜炎	0	2(0.11)	2(0.11)
睫毛乱生	0	3(0.16)	3(0.16)
ブドウ膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)
霧視	0	1(0.05)	1(0.05)
睫毛の成長	0	1(0.05)	1(0.05)
結膜充血	0	1(0.05)	1(0.05)
眼瞼縁痂皮	0	1(0.05)	1(0.05)
眼そう痒症	0	1(0.05)	1(0.05)
潰瘍性角膜炎	0	1(0.05)	1(0.05)
耳および迷路障害			
突発難聴	0	1(0.05)	1(0.05)
心臓障害			
狭心症	0	1(0.05)	1(0.05)
心房細動	0	1(0.05)	1(0.05)
徐脈	0	1(0.05)	1(0.05)
心不全	0	1(0.05)	1(0.05)
動悸	0	1(0.05)	1(0.05)
頻脈	0	1(0.05)	1(0.05)
血管障害			
血管炎	0	2(0.11)	2(0.11)
鎖骨下静脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
深部静脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
四肢静脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	0	1(0.05)	1(0.05)
鼻出血	0	8(0.44)	8(0.44)
間質性肺疾患	0	24(1.31)	24(1.31)
鼻の炎症	0	2(0.11)	2(0.11)
胸水	0	1(0.05)	1(0.05)
肺動脈血栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
肺塞栓症	0	1(0.05)	1(0.05)
鼻粘膜障害	0	1(0.05)	1(0.05)
口腔咽頭痛	0	1(0.05)	1(0.05)
胃腸障害			
腹痛	0	1(0.05)	1(0.05)
上腹部痛	0	1(0.05)	1(0.05)
アフタ性口内炎	0	2(0.11)	2(0.11)
口唇炎	0	24(1.31)	24(1.31)
便秘	0	5(0.27)	5(0.27)
下痢	1(20.00)	86(4.70)	87(4.74)
口内乾燥	0	1(0.05)	1(0.05)

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
十二指腸潰瘍	0	2(0.11)	2(0.11)
胃潰瘍	0	2(0.11)	2(0.11)
胃食道逆流性疾患	0	1(0.05)	1(0.05)
舌炎	0	6(0.33)	6(0.33)
舌痛	0	3(0.16)	3(0.16)
血便排泄	0	1(0.05)	1(0.05)
イレウス	0	1(0.05)	1(0.05)
口唇潰瘍	0	1(0.05)	1(0.05)
メレナ	0	1(0.05)	1(0.05)
口腔内潰瘍形成	0	1(0.05)	1(0.05)
悪心	0	33(1.80)	33(1.80)
歯周炎	0	1(0.05)	1(0.05)
肛門周囲炎	0	1(0.05)	1(0.05)
直腸出血	0	1(0.05)	1(0.05)
口内炎	2(40.00)	383(20.92)	385(20.97)
嘔吐	0	22(1.20)	22(1.20)
下部消化管出血	0	1(0.05)	1(0.05)
胃腸の炎症	0	1(0.05)	1(0.05)
口腔粘膜びらん	0	1(0.05)	1(0.05)
弛緩歯	0	1(0.05)	1(0.05)
舌色素沈着	0	1(0.05)	1(0.05)
肝胆道系障害			
胆管炎	0	1(0.05)	1(0.05)
肝機能異常	0	11(0.60)	11(0.60)
黄疸	0	2(0.11)	2(0.11)
肝障害	0	1(0.05)	1(0.05)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	5(100.00)	112(6.12)	117(6.37)
脱毛症	0	18(0.98)	18(0.98)
血管浮腫	0	1(0.05)	1(0.05)
褥瘡性潰瘍	0	1(0.05)	1(0.05)
皮膚炎	0	82(4.48)	82(4.47)
ざ瘡様皮膚炎	0	972(53.09)	972(52.94)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.05)	1(0.05)
接触性皮膚炎	0	1(0.05)	1(0.05)
薬疹	0	1(0.05)	1(0.05)
皮膚乾燥	2(40.00)	340(18.57)	342(18.63)
湿疹	0	26(1.42)	26(1.42)
皮脂欠乏性湿疹	0	3(0.16)	3(0.16)
紅斑	2(40.00)	10(0.55)	12(0.65)
毛髪障害	0	1(0.05)	1(0.05)
紅色汗疹	0	1(0.05)	1(0.05)
多汗症	0	1(0.05)	1(0.05)
過角化	0	3(0.16)	3(0.16)
多毛症	0	3(0.16)	3(0.16)
嵌入爪	0	3(0.16)	3(0.16)
爪の障害	2(40.00)	1(0.05)	3(0.16)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(20.00)	19(1.04)	20(1.09)

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
丘疹	0	2(0.11)	2(0.11)
そう痒症	4(80.00)	86(4.70)	90(4.90)
紫斑	0	2(0.11)	2(0.11)
発疹	3(60.00)	157(8.57)	160(8.71)
全身性皮疹	0	2(0.11)	2(0.11)
斑状丘疹状皮疹	0	3(0.16)	3(0.16)
丘疹性皮疹	0	1(0.05)	1(0.05)
脂漏性皮膚炎	0	3(0.16)	3(0.16)
ひび・あかぎれ	0	3(0.16)	3(0.16)
皮膚障害	0	2(0.11)	2(0.11)
皮膚びらん	0	4(0.22)	4(0.22)
皮膚剥脱	0	6(0.33)	6(0.33)
皮膚亀裂	0	30(1.64)	30(1.63)
皮膚壊死	0	1(0.05)	1(0.05)
皮膚潰瘍	0	8(0.44)	8(0.44)
蕁麻疹	0	6(0.33)	6(0.33)
乾皮症	0	4(0.22)	4(0.22)
爪破損	0	2(0.11)	2(0.11)
爪甲脱落症	0	3(0.16)	3(0.16)
睫毛眉毛脱落症	0	1(0.05)	1(0.05)
全身性そう痒症	0	3(0.16)	3(0.16)
中毒性皮疹	0	2(0.11)	2(0.11)
色素沈着障害	0	5(0.27)	5(0.27)
過剰肉芽組織	0	1(0.05)	1(0.05)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0	1(0.05)	1(0.05)
背部痛	0	1(0.05)	1(0.05)
筋痙縮	0	1(0.05)	1(0.05)
頸部痛	0	1(0.05)	1(0.05)
腎および尿路障害			
血尿	0	2(0.11)	2(0.11)
蛋白尿	0	1(0.05)	1(0.05)
腎障害	0	1(0.05)	1(0.05)
急性腎不全	0	2(0.11)	2(0.11)
尿閉	0	1(0.05)	1(0.05)
先天性、家族性および遺伝性障害			
長睫毛症	0	1(0.05)	1(0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態			
胸部不快感	0	1(0.05)	1(0.05)
胸痛	0	1(0.05)	1(0.05)

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
疲労	2(40.00)	17(0.93)	19(1.03)
歩行障害	0	1(0.05)	1(0.05)
倦怠感	0	50(2.73)	50(2.72)
浮腫	0	1(0.05)	1(0.05)
発熱	0	6(0.33)	6(0.33)
埋込み部位紅斑	0	1(0.05)	1(0.05)
埋込み部位壊死	0	1(0.05)	1(0.05)
臨床検査			
ALT (GPT) 増加	0	2(0.11)	2(0.11)
アミラーゼ増加	0	3(0.16)	3(0.16)
AST (GOT) 増加	0	1(0.05)	1(0.05)
血中アルブミン減少	0	1(0.05)	1(0.05)
血中カルシウム減少	0	16(0.87)	16(0.87)
血中カルシウム増加	0	1(0.05)	1(0.05)
血中クレアチニン増加	0	1(0.05)	1(0.05)
血中マグネシウム減少	0	57(3.11)	57(3.10)
血中マグネシウム増加	0	2(0.11)	2(0.11)
血中カリウム減少	0	7(0.38)	7(0.38)
血中カリウム増加	0	2(0.11)	2(0.11)
心電図 QT 延長	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)
尿中血陽性	0	1(0.05)	1(0.05)
ヘモグロビン減少	0	4(0.22)	4(0.22)
リンパ球数減少	0	1(0.05)	1(0.05)
好中球数減少	0	33(1.80)	33(1.80)
血小板数減少	0	10(0.55)	10(0.54)
体重減少	1(20.00)	2(0.11)	3(0.16)
白血球数減少	0	28(1.53)	28(1.53)
傷害、中毒および処置合併症			
裂傷	0	2(0.11)	2(0.11)
爪裂離	0	1(0.05)	1(0.05)
処置後局所反応	0	2(0.11)	2(0.11)
注入に伴う反応	0	28(1.53)	28(1.53)
創腐敗	0	1(0.05)	1(0.05)
熱傷	1(20.00)	0	1(0.05)

MedDRA バージョン 9.0（承認時までの国内臨床試験）及び
MedDRA バージョン 15.0（製造販売後調査）により集計した。
(2012 年 12 月集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルを振盪せず、激しく攪拌しないこと。

14.1.2 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。

14.1.3 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。

14.1.4 本剤の投与時には1回投与量として6mg/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100mLとする。最終濃度として10mg/mLを超えないこと。

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

14.1.5 1回投与量として1,000mgを超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150mLとすること。

14.1.6 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.7 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。

14.1.8 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。

14.1.9 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

<解説>

14.1.1. 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、激しく攪拌しないこと。

14.1.2. 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、生理食塩液のみである。本剤の希釈時には、日局生理食塩液のみを使用すること。

14.1.3. 本剤は無色の溶液であるが、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る。微粒子はインラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）により除去されるが、バイアルに変色がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4. 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6mg/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100mLに調製する。

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

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10mg/mLを超えないようにすること。

■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

- 14.1.5.1 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 に希釈すること。
- 14.1.6. 急激な振盪は避け、希釈後溶液は静かに混和すること。
- 14.1.7. 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。
- 14.1.8. 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ない。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。
- 14.1.9. 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すること。
- 14.2.1 本剤は無色の溶液だが、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、点滴静注を行うこと。

12. その他の注意

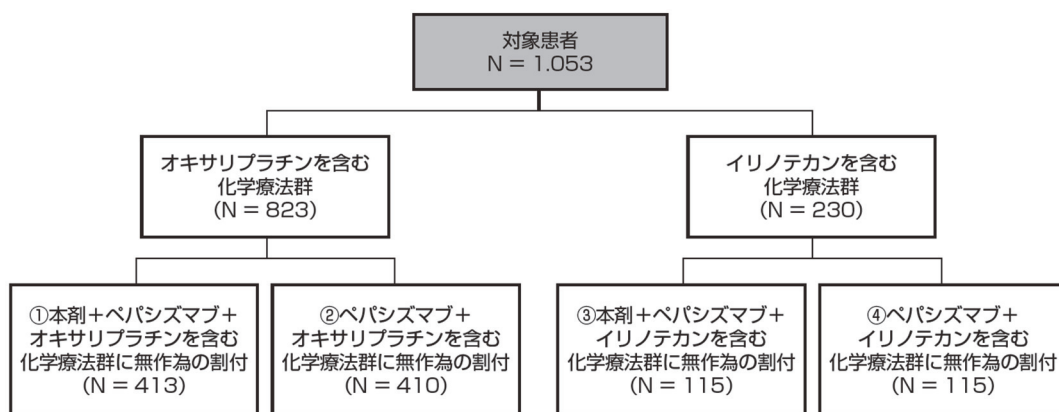
(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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ベ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²⁸⁾。
- 15.1.2 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>

- 15.1.1 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ベ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ベ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った。

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 ヶ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 ヶ月〔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 ヶ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 ヶ月〔HR : 1.43、95% CI : 1.11~1.83〕であった。

さらに、Grade3 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 Grade3 及び 4 の副作用の発現頻度が高いことが明らかになった。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、Grade3 及び 4 の副作用の発現頻度の上昇が認められた。

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ペ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こと。

15.1.2 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る。

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%）であった。

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%）であった。

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いない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 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）＞

パニツムマブの安全性薬理作用として、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 60mg/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）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

安全性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 60mg/kg）に直接関与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	0.3～30mg/kg	0.3mg/kg 以下
	12 又は 13 週間	3～15 mg/kg	3mg/kg 以下
	26 週間	7.5～30 mg/kg	7.5mg/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 又は 13 週間、又は 26 週間静脈内投与した。

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 7.5mg/kg/週以上投与したカニクイザルの多くでは、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。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 15mg/kg/週以上投与した場合で 7.5mg/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 又は 13 週後と 26 週後の間に皮膚変化の増悪を示す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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{24) 29) 30)}

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 30mg/kg 週 1 回静脈内投与	<7.5mg/kg	<7.5mg/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 30mg/kg 週 1 回静脈内投与	<7.5mg/kg	<7.5mg/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実施していない。

(投与経路：静脈内)

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変化と考えられた。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、評価した全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^{24) 29) 30)}、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、精巣上体など）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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

免疫原性^{2) 11)}

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で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：ベ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

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 個装箱開封後は遮光保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資料：

- ・ベクティビックスによる治療を受けられる患者さんへ
- ・ベクティビックスによる治療を受ける患者さんのためのスキンケア日記

6. 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・直腸癌の効能又は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）、ペバシズマブ（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。

7. 国際誕生年月日

2006 年 9 月 27 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベクティビックス® 点滴静注 100 mg	2010 年 4 月 16 日	22200AMX00307	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 15 日
ベクティビックス® 点滴静注 400 mg	2011 年 6 月 27 日	22300AMX00586	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 28 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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。

11. 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

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システムコード
ベクティビックス® 点滴静注 100 mg	4291417A1020	4291417A1020	119859101	621985901
ベクティビックス® 点滴静注 400 mg	4291417A2027	4291417A2027	120862701	622086201

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Douillard JY, et al. : N. Engl. J. Med. 2013 ; 369 (11) : 1023-1034. (PMID : 24024839)
- 2) Van Cutsem E., et al. : J. Clin. Oncol. 2007 ; 25 (13) : 1658-1664. (PMID : 17470858)
- 3) パニツムマブの臨床試験成績③ (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 4) Amado RG., et al. : J. Clin. Oncol. 2008 ; 26 (10) : 1626-1634. (PMID : 18316791)
- 5) 社内資料：パニツムマブの海外第Ⅲ相試験成績 (20020408 試験)
- 6) パニツムマブの臨床試験成績④ (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.7.6.21)
- 7) Douillard JY., et al. : J. Clin. Oncol. 2010 ; 28 (31) : 4697-4705. (PMID : 20921465)
- 8) パニツムマブの臨床試験成績⑤ (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.7.6.20)
- 9) Peeters M., et al. : J. Clin. Oncol. 2010 ; 28 (31) : 4706-4713. (PMID : 20921462)
- 10) Peeters M., et al. : Clin. Cancer Res. 2015 ; 21 (24) : 5469-5479. (PMID : 26341920)
- 11) Muro K., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2009 ; 39 (5) : 321-326. (PMID : 19287023)
- 12) パニツムマブの臨床試験成績② (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.7.6.3)
- 13) Davis CG., et al. : Cancer Metastasis Rev. 1999 ; 18 (4) : 421-425. (PMID : 10855785)
- 14) Yang XD., et al. : Cancer Res. 1999 ; 59 (6) : 1236-1243. (PMID : 10096554)
- 15) Yang XD., et al. : Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001 ; 38 (1) : 17-23. (PMID : 11255078)
- 16) パニツムマブの非臨床薬理試験成績 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.6.2.2)
- 17) パニツムマブの臨床試験成績① (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.7.6.7)
- 18) パニツムマブの臨床薬理試験全試験を通しての結果の比較と解析 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.7.2.3)
- 19) McLean B. and Holmes IH. : J. Clin. Microbiol. 1980 ; 12 (3) : 320-325. (PMID : 6260832)
- 20) Elitsur Y., et al. : J. Clin. Microbiol. 1987 ; 25 (12) : 2322-2326. (PMID : 3429624)
- 21) Garty BZ., et al. : Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1994 ; 1 (6) : 667-669. (PMID : 8556518)
- 22) パニツムマブの薬物動態試験の概要：分布 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.6.4.4)
- 23) パニツムマブの薬物動態試験の概要：排泄 (2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.6.4.6)
- 24) Miettinen PJ., et al. : Nature. 1995 ; 376 (6538) : 337-341. (PMID : 7630400)
- 25) Cheifetz A., et al. : Mt. Sinai J. Med. 2005 ; 72 (4) : 250-256. (PMID : 16021319)
- 26) Schrag D., et al. : J. Natl. Cancer Inst. 2005 ; 97 (16) : 1221-1224. (PMID : 16106027)
- 27) Chubakov V, et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004 ; 101 (9) : 2894-2899. (PMID : 14976260)
- 28) Hecht JR., et al. : J. Clin. Oncol. 2009 ; 27 (5) : 672-680. (PMID : 19114685)
- 29) Sibilio M. and Wagner EF. : Science. 1995 ; 269 (5221) : 234-238. (PMID : 7618085)
- 30) Threadgill DW., et al. : Science. 1995 ; 269 (5221) : 230-234. (PMID : 7618084)

2. その他の参考文献

該当しない

X II. 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、2022年9月30日時点、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79カ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」*1、欧州連合（EU）*2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」の効能又は効果にて承認を取得している。

*1 米国での現在の効能又は効果は以下のとおり（2021年8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での現在の効能又は効果は以下のとおり（2022年7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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

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6mg/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。

■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 *1	2006年4月28日	2007年12月3日	2008年1月（オーストリア*2）

*1 中央審査方式による審査にて承認を取得

*2 EUにおける初発売国

注）本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認内容とは異なる。

効能又は効果：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

用法及び用量：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6mg/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

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有するもの」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載及びオーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中、又は本剤投与終了後も最低 6 ヶ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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

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 embryoletality 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

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C (2022 年 9 月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：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

本邦の電子添文の「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 8 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Vectibix have not been established in pediatric patients.
欧州の SmPC (2022 年 7 月)	<u>4.2 Posology and method of administration</u> Paediatric population There is no relevant use of Vectibix in the paediatric population in the indication treatment of colorectal cancer.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当しない

