

ベクティビックス[®]

適正使用ガイド

— 第8版 —

この「適正使用ガイド」には対象患者の選択、適正使用基準及び治療期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しています。

本剤の使用にあたっては、電子添文で確認し、「適正使用ガイド」を熟読のうえ、十分な注意を払ってください。

ベクティビックス[®]の投与に伴う重大な副作用は、下記のものが電子添文に記載されています。

- 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)

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してください。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してください。



抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗EGFR^{注1)}モノクローナル抗体

生物由来製品 効薬 処方箋医薬品^{注2)} 薬価基準収載

ベクティビックス[®]
点滴静注100mg・点滴静注400mg

パニツムマブ(遺伝子組換え)注

注1) EGFR:Epidermal growth factor receptor(上皮細胞増殖因子受容体)

注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること



武田薬品工業株式会社

適正使用に関するお願ひ

ベクティビックス[®](以下、本剤)は、腫瘍増殖に関する受容体であるEGFR(上皮細胞増殖因子受容体)に特異的に結合し、シグナル伝達を阻害するヒト型抗EGFRモノクローナル抗体です。2010年4月、国内において「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」を適応症として、製造販売承認を取得しました。また、2025年9月には「がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に係る効能又は効果並びに用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認を取得しました。

本剤は、国内外の臨床試験において重篤な副作用を含め多様な副作用の発現が確認されています。そこで、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保のために、「適正使用ガイド」を作成しました。この「適正使用ガイド」では、対象患者の選択、適正使用基準、治療期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用との対策について解説しています。

本剤の使用に際しましては、電子添文及び適正使用ガイドを熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。本剤の適正使用情報は、ウェブサイト(https://www.takedamed.com/medicine/detail?medicine_id=560)でもご確認いただけます。本冊子の内容のほか、安全性情報も隨時掲載いたします。

ベクティビックス[®] 投与における医療体制の確認



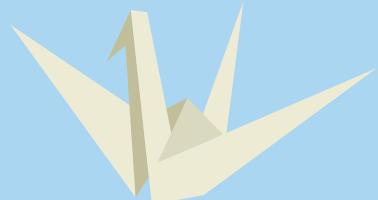
ベクティビックス[®] の投与に際しては、間質性肺疾患、Infusion reactionへの緊急的対処ができる体制が必要です。

間質性肺疾患については、死亡につながる場合もあり、早期発見・早期対応が不可欠です。

以下の条件がベクティビックス[®] 投与に際して必要となりますので、ご確認願います。

確認事項

- 間質性肺疾患の画像診断と治療
(呼吸器科・放射線科専門医と連携)が可能である。
- 緊急時(Infusion reaction 等の発現時)に
十分対応可能である。 (電子添文 1. 警告に記載)
- 処方医師は大腸癌化学療法に十分な知識、
経験を有している。 (電子添文 1. 警告に記載)



ベクティビックス® 投与前チェックシート

		リスク / ベネフィット を考慮	他の治療法を検討
本剤の成分（パニツムマブ、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム）に対する重度の過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/> なし		<input type="checkbox"/> あり
対象疾患	<input type="checkbox"/> 結腸癌・直腸癌		<input type="checkbox"/> 結腸癌・直腸癌以外
	<input type="checkbox"/> 治癒切除不能な進行・再発癌		<input type="checkbox"/> その他 (術後補助化学療法を含む)
RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子タイプ	<input type="checkbox"/> 野生型 <input type="checkbox"/> KRAS G12C 変異陽性	<input type="checkbox"/> 検体の採取不可または条件不良等によりタイプ不明	<input type="checkbox"/> KRAS G12C 以外の変異型 <input type="checkbox"/> 未測定
ECOG PS (performance status)	<input type="checkbox"/> 0-2	<input type="checkbox"/> 3 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。	<input type="checkbox"/> 4 全く動けない。 自分の身の回りのこと は全くできない。 完全にベッドか椅子で 過ごす。
予定併用療法	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> FOLFOX療法 <input type="checkbox"/> FOLFIRI療法 <input type="checkbox"/> ソトラシブ	<input type="checkbox"/> その他の化学療法	<input type="checkbox"/> ベバシズマブ <input type="checkbox"/> IFL 療法
間質性肺炎・肺線維症の合併症 「呼吸困難（息切れ）、乾性咳嗽、発熱」の症状等の有無をご確認ください。	<input type="checkbox"/> なし		<input type="checkbox"/> あり (現在治療中)
間質性肺炎・肺線維症の既往歴 過去の胸部X線、CT画像での線維化所見等をご確認ください。 念のため、カルテ等による所見確認に加えて、患者さんに「以前に、薬剤による肺障害あるいは間質性肺炎・肺線維症という肺の病気にかかったことがあるか」などと問診による確認をしてください。	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	
(女性の場合) 妊娠している、あるいは授乳中	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	

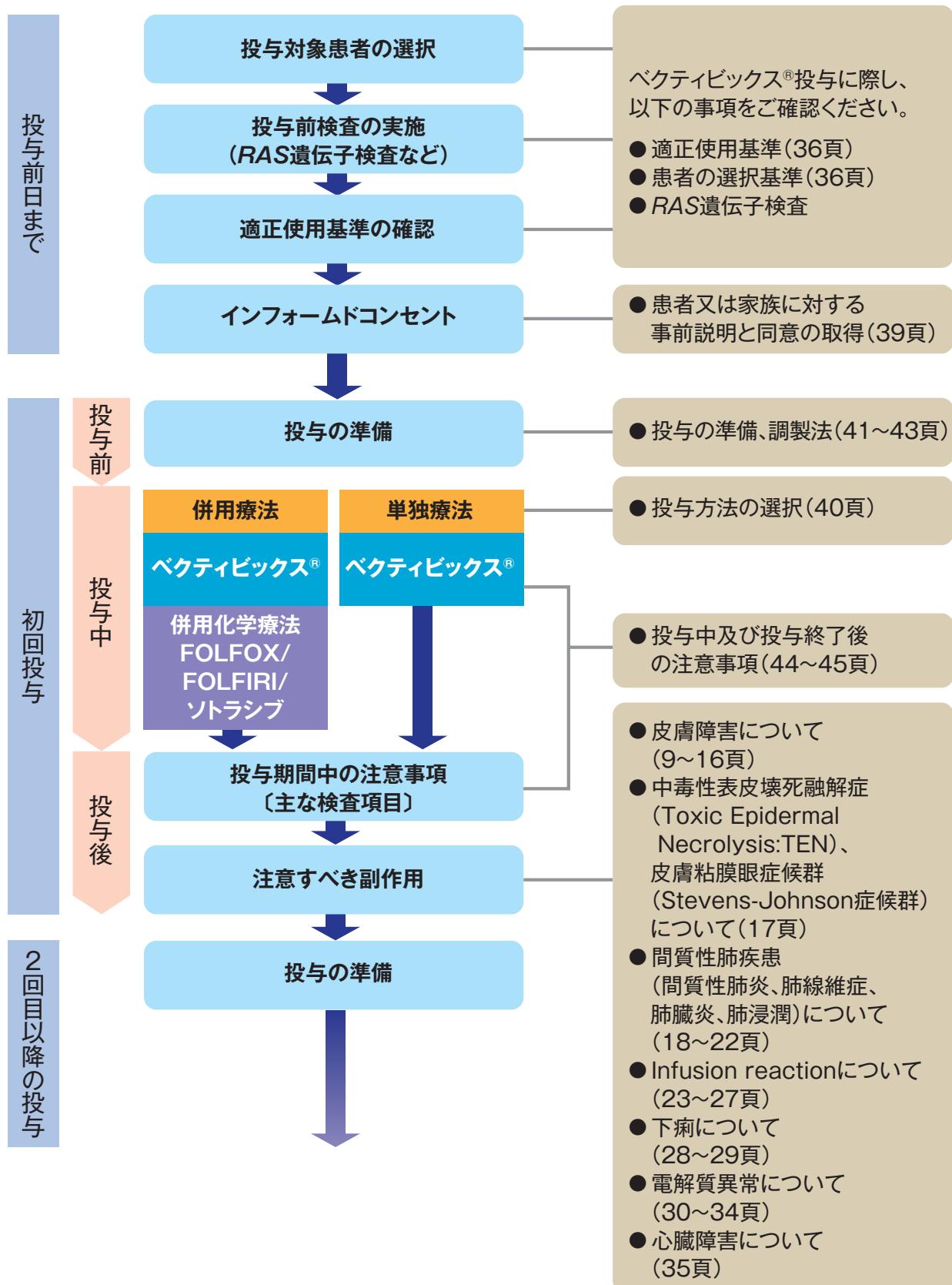


目 次

1. 治療スケジュール	6
2. 副作用	7
皮膚障害	9
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)	17
間質性肺疾患(間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤)	18
Infusion reaction	23
下痢	28
電解質異常	30
心臓障害	35
3. 投与に際して	36
3.1. 対象患者の選択	36
3.2. 投与方法の選択	40
3.3. 投与の準備	41
3.4. 投与中及び投与終了後の注意事項	44
4. 副作用発現状況	46
5. Q&A	55
投与対象選択	55
投与方法	56
調製方法	57

1.治療スケジュール

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討のうえ、投与の可否を判断してください。ベクティビックス[®]の適応患者に該当しない場合、適切な併用療法でない場合は、他の治療法をご検討ください。



本剤投与に際しては、対象患者の選択(36頁)をご確認ください。

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

○がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 術後補助化学療法として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。

〈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〉

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。[17.1.1-17.1.4参照]

〈がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチニン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.5 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

2. 副作用

本剤の使用にあたって、発現する可能性のある注意すべき副作用について解説します。

本剤による治療を開始する前に必ず熟読いただいたうえ、適正使用をお願いいたします。

本剤は、EGFR（上皮細胞増殖因子受容体）に特異的に結合するモノクローナル抗体であり、腫瘍細胞のEGFRを介したシグナル伝達経路を阻害することで、抗腫瘍効果を発揮します。しかしながら、腫瘍細胞以外の正常組織に存在するEGFRも阻害することによる副作用や、抗体投与に伴って発現するInfusion reactionなどの副作用が発現する可能性があります。

本剤の投与により発現する可能性のある注意すべき副作用は以下のとおりです。

また、適正使用ガイドに記載されている副作用以外にも電子添文を熟読のうえ、十分に注意してください。

なお、必ず事前に患者又は家族への説明を行ってください。

皮膚障害 9~16頁

- 主な皮膚障害として、発疹、ご瘡様皮膚炎、紅斑、爪団炎、そう痒症、皮膚亀裂・皮膚乾燥、皮膚剥脱等が認められています。
- 本剤による治療にあたっては、皮膚障害の発現早期段階から適切な処置を行い、皮膚障害を増悪させないことが重要です。
- Grade 3以上の重度の皮膚障害が発現した場合には、本剤の投与を延期し、9頁に示す表を目安に本剤の用量を調節してください。

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) 17頁

- 本剤投与中の患者において、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)を発症した症例が報告されています。本剤投与中には観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

間質性肺疾患(間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤) 18~22頁

- 本剤投与中の患者において、間質性肺疾患による死亡例が認められています。
- 間質性肺疾患は、早期に発見し、治療することが重要です。
 - 息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等があらわれた場合には、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
 - 急性かつ重篤化する症例や、診断が困難な症例も少なくないことから、薬剤性間質性肺疾患が疑われたら、早めに呼吸器内科医等に相談してください。

Infusion reaction 23~27頁

- 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準備を行ったうえで、本剤を投与してください。
- 2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもありますので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意してください。
- Infusion reactionが発現した場合には、重症度に応じて以下の処置を行ってください。
 - Grade 3以上の重度のInfusion reaction
速やかに本剤投与を中止し、薬物治療を実施。以降、本剤を再投与しないこと。
 - Grade 2のInfusion reaction
本剤投与を中断し、薬物治療を実施。
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。
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。
なお、次回以降の本剤投与時には、プレメディケーションを強化。
 - Grade 1のInfusion reaction
患者の様子を観察しながら、投与速度を減じて慎重に投与。
なお、次回以降の本剤投与時には、プレメディケーションの実施を考慮。

下痢 28~29頁

- 本剤投与中の患者において下痢が報告されており、重度の下痢、脱水により急性腎不全に至る可能性もあります。
- 下痢及び脱水症状があらわれた場合には、止しゃ薬(口ペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行ってください。

電解質異常 30~34頁

- 本剤の投与により、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)をモニタリングしてください。
- 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ってください。
- 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、特に症状が重篤化があるので注意してください。具体的には、QT延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等があらわれることがあります。

心臓障害 35頁

- 冠動脈疾患、うつ血性心不全及び不整脈等の心血管系有害事象について十分に観察を行うとともに、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

皮膚障害

(「ベクティビックス®に関する皮膚障害と対処法」、「ベクティビックス®副作用アーカイブ 皮膚障害」もあわせてご参照ください)

■症状

主な皮膚障害として、発疹、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、爪団炎、そう痒症、皮膚亀裂・皮膚乾燥、皮膚剥脱等が認められています。

■投与中の注意及び対処法

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

必要に応じて、皮膚科医と連携しながら、適切な処置を行ってください。

- 重度(Grade 3以上)の皮膚障害があらわれた場合は、下表＜重度(Grade 3以上)の皮膚障害発現時の用量調節の目安＞を目安に本剤の用量を調節してください。
- 本剤の投与中に皮膚障害が発現した場合は、16頁に示す対処方法を参考に適切な治療を行ってください。
- 皮膚障害を発現した患者では、続発する炎症性又は感染性の症状(蜂巣炎、壊死性筋膜炎、敗血症等)の発現に十分注意してください(13頁参照)。

＜重度(Grade 3以上)の皮膚障害発現時の用量調節の目安＞

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

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

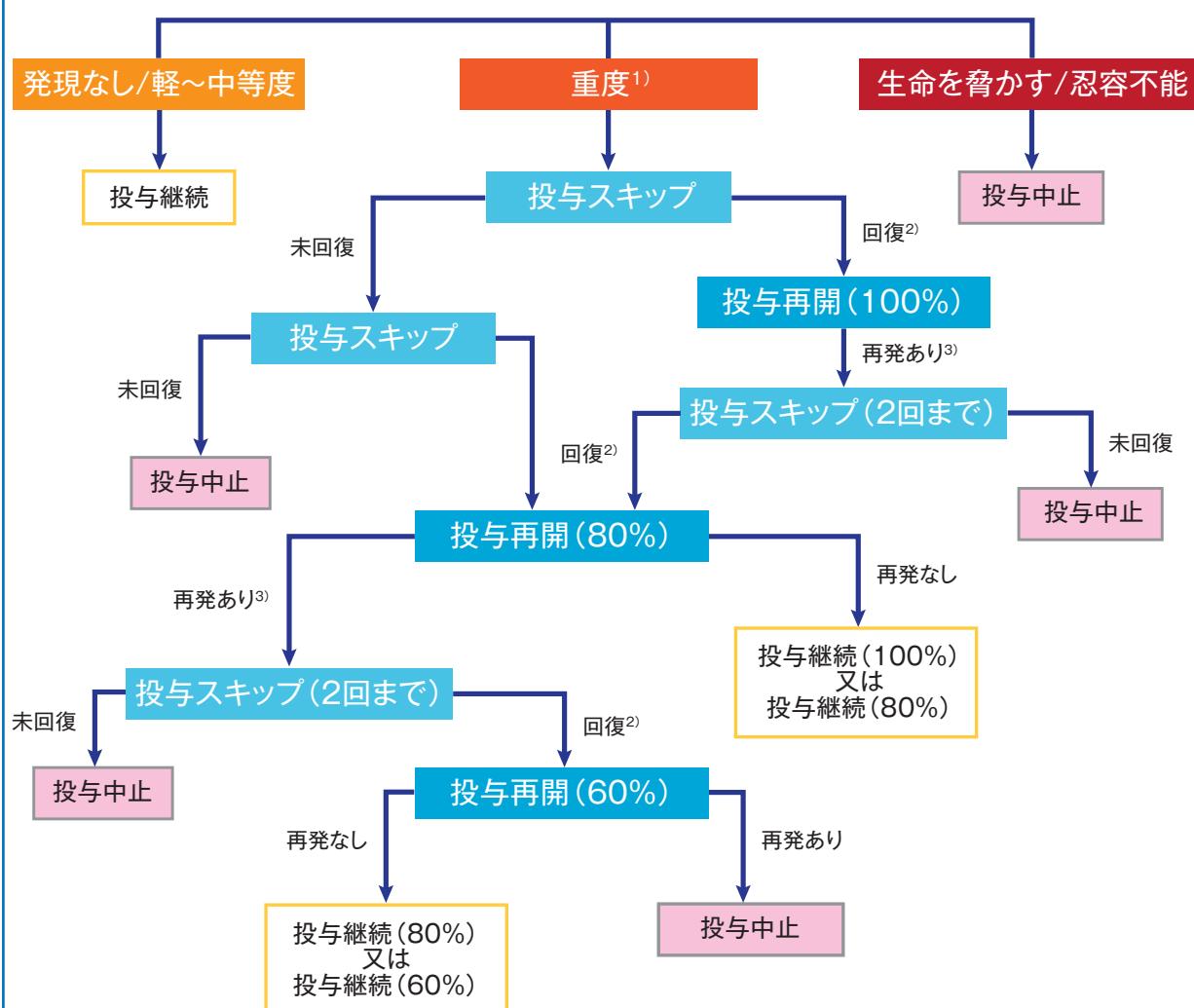
■マネジメント法

本剤による治療にあたっては、治療早期から適切なマネジメントを行うとともに、患者に対しても日常生活上のスキンケア指導及び日焼け対策を指導していただき、それを徹底していくことが治療継続につながると考えられます。

- スキンケア
EGFR阻害剤によるざ瘡様皮膚炎は、毛穴の角栓及び変性した角質による毛包の炎症が本症状の発症及び悪化の一因と考えられます。
洗顔・入浴にて皮膚を清潔な状態に保ったうえで、保湿クリームにて乾燥を防ぐよう指導してください。
- 日焼け対策
日光により皮膚の副作用が悪化することがあるので、本剤投与中に皮膚の副作用を発現した患者には、日光への皮膚の露出を避けるよう説明し、日焼け止めの使用や帽子の着用等を指導してください。

(参考)国内第II相臨床試験で用いた本剤の減量・休薬(スキップ)・中止の規定を以下に記載します。

皮膚障害による本剤投与量の調整



皮膚又は爪関連の毒性

- 1)ステロイドの全身投与を要する、又は忍容不能と判断される毒性。抗生素又は抗真菌剤の静脈注射を要する感染。創面切除術を要する毒性。重篤な有害事象。
- 2)Grade 2以下又はベースラインまで回復。ステロイドの全身投与を要しなくなる、又は忍容可能と判断されるまで回復する。抗生素又は抗真菌剤の静脈注射を要しなくなるまで回復。3回以上投与のスキップを要する場合には、本剤投与を中止する。
- 3)毒性が再発した場合、2回まで本剤投与をスキップ可とする(前回投与日より6週間を超えないこと)。なお2回目の投与スキップは、2)に定める基準に該当する基準を満たさない場合のみとする。

■発現状況

- 本剤単独投与試験における皮膚障害の発現頻度(Grade別)：臨床試験
【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】

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
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

(承認審査時評価資料)

●本剤とソトラシブ併用投与試験における皮膚障害の発現頻度(Grade別)：臨床試験
【がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

副作用	本剤+ソトラシブ960mg併用群(N=53)	
	全Grade	Grade 3以上
発疹	15(28.3%)	3(5.7%)
ざ瘡様皮膚炎	12(22.6%)	6(11.3%)
皮膚乾燥	10(18.9%)	0
そう痒症	8(15.1%)	0
皮膚亀裂	7(13.2%)	0
皮膚毒性	6(11.3%)	2(3.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5(9.4%)	0
斑状丘疹状皮疹	2(3.8%)	0
湿疹	2(3.8%)	0
紅斑	2(3.8%)	0
紅斑性皮疹	2(3.8%)	0
爪上皮亀裂	2(3.8%)	0
丘疹性皮疹	2(3.8%)	0
皮膚症	1(1.9%)	1(1.9%)
多毛症	1(1.9%)	0
薬疹	1(1.9%)	0
爪毒性	1(1.9%)	0
丘疹	1(1.9%)	0
乾皮症	1(1.9%)	0

(承認審査時評価資料)

●特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後
【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】

主な皮膚障害

国内の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象症例3,085例において副作用全体のなかで皮膚障害が特に多くみられました。これらは抗EGFR抗体製剤で一般的に知られているもので、薬理作用に起因していると考えられます。

これらのうち、高頻度の“ざ瘡様皮膚炎”、“爪巣炎”、“皮膚乾燥”、“瘙痒症”に関して、「主な皮膚障害」として関連症状をカテゴリー化した集計を行いました。

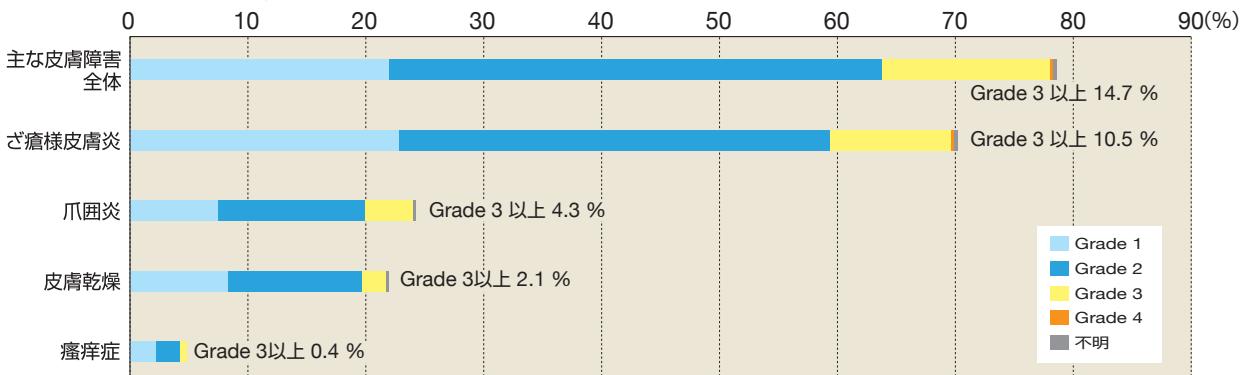
その結果、発現頻度は「主な皮膚障害」全体で78.4% (Grade 3以上14.7%)、“ざ瘡様皮膚炎”69.9% (Grade 3以上10.5%)、“爪巣炎”24.2% (Grade 3以上4.3%)、“皮膚乾燥”21.7% (Grade 3以上2.1%)、“瘙痒症”4.8% (Grade 3以上0.4%)でした。

<主な皮膚障害の定義>

ざ瘡様皮膚炎	ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、毛包炎、発疹、皮膚炎、薬疹、瘙痒性皮疹、湿疹、皮膚障害、全身性皮疹、脂漏性皮膚炎
爪巣炎	爪巣炎、爪裂離、爪破損、爪甲脱落症、爪の障害、嵌入爪、過剰肉芽組織、化膿性肉芽腫
皮膚乾燥	皮膚乾燥、皮膚亀裂、乾皮症、皮膚剥脱、ひび・あかぎれ、皮脂欠乏性湿疹、過角化
瘙痒症	瘙痒症、全身性瘙痒症

<主な皮膚障害のGrade別副作用発現状況>

<安全性解析対象症例 n=3,085>



皮膚症状の発現(中央値)はざ瘡様皮膚炎15日、爪団炎43日、皮膚乾燥29日、瘙痒症21日でした。

<本剤投与開始から初発日までの期間(中央値)>

ざ瘡様皮膚炎	爪団炎	皮膚乾燥	瘙痒症
15日	43日	29日	21日

93%の患者においては、皮膚障害をコントロールしながら本剤の投与が継続されていました。7%の患者では、投与中止となりました。

<主な皮膚障害発現症例における本剤継続・減量・休薬・中止状況>

<安全性解析対象症例 n=3,085>

	対象例	継続 例数(%)		減量 例数(%)		休薬(投与延期) 例数(%)		中止 例数(%)	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
主な皮膚障害	2,419	1,730	(71.5)	113	(4.7)	408	(16.9)	168	(7.0)
ざ瘡様皮膚炎	2,155	1,647	(76.4)	87	(4.0)	300	(13.9)	121	(5.6)
爪団炎	746	544	(72.9)	39	(5.2)	122	(16.4)	41	(5.5)
皮膚乾燥	669	566	(84.6)	21	(3.1)	55	(8.2)	27	(4.0)
瘙痒症	147	117	(79.6)	6	(4.1)	14	(9.5)	10	(6.8)

*皮膚障害に対する本剤投与状況が不明の症例は除いて集計

*皮膚障害に対する本剤投与状況を集計しており、皮膚障害以外の理由による本剤投与状況を示すものではありません。

*各カテゴリーで複数該当項目がある場合、中止、休薬、減量、継続の順で代表させて集計

●皮膚障害が発現した患者における合併症の注意

国内外の本剤投与中の症例において、皮膚障害の発現後、蜂巣炎や壊死性筋膜炎から敗血症をきたし、まれにではありますが死亡に至った症例が報告されています。壊死性筋膜炎は、一般的に外傷・切創などを契機に細菌感染が起り、炎症が筋膜にまで波及したもので、進行は速く、抗菌薬投与や壊死組織のデブリドマンなどの適切な処置を行わなければ、敗血症により死に至る可能性があります。

本剤投与中に皮膚障害の発現又は症状の増悪が認められた場合は、続発する炎症性又は感染性の症状(蜂巣炎、壊死性筋膜炎、敗血症等)の発現に十分注意し、異常が認められた場合は、速やかに適切な処置を行うようにしてください。

次に、本剤投与中に皮膚障害が悪化し、重篤な蜂巣炎や壊死性筋膜炎を合併した症例概要を示します。

<国内症例>

有害事象名	壊死性筋膜炎
性別、年齢	男性、60歳代
原疾患、合併症	直腸癌(切除後)、肺・肝転移(2回切除後再発)
併用薬	イリノテカン、フルオロウラシル、テガフル・ウラシル、レボホリナートカルシウム
症状経過	
本剤初回投与日	趣味：家庭菜園 前治療：FOLFOX+ベバシズマブ 全例調査登録時の ECOG PS (performance status) : 0
初回投与日から70日目 189日目	FOLFIRI+本剤の併用療法開始(48日目まで)。 皮膚障害、爪因炎(Grade 1)が発現。
357日目	セツキシマブ投与開始(175日目まで) FOLFIRI+本剤の併用療法開始。
406日目	肝転移増悪のため、本剤+イリノテカンとフルオロウラシル(肝動注)+テガフル・ウラシル+レボホリナートカルシウムの1週毎の交代療法開始。
413日目	本剤+イリノテカン最終投与。
418日目	フルオロウラシル(肝動注)+テガフル・ウラシル+レボホリナートカルシウム最終投与。
422日目	夕方、発熱にて来院、解熱剤(ジクロフェナクナトリウム)処方に帰宅。 昼頃、全身倦怠感あり。その後意識レベル低下。入院時にはショック状態。ICUにて治療。ショックの原因は不明。ただし、左前腕が赤黒く、腫脹が著明(壊死性筋膜炎 発現日：418日目、診断日：422日目)。敗血症を認める(血液培養未検)。
423日目	ショックに対し、昇圧剤にて処置。左前腕腫脹については、全身状態悪化のため減張切開を断念。その後、多臓器不全へ移行。 死亡(死因：壊死性筋膜炎)。

<海外症例>

有害事象名	壊死性筋膜炎、メチシリ耐性黄色ブドウ球菌性蜂巣炎、壊死性蜂巣炎
性別、年齢	女性、70歳代
原疾患、合併症	転移性結腸・直腸癌、乳癌
併用薬	オキサリプラチン、ベバシズマブ、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム
症状経過	
本剤初回投与日	本剤(6 mg/kg/2週)及びオキサリプラチン、ベバシズマブ、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム投与開始。
投与から約3ヵ月後	重度の疲労感のため、本剤及び併用薬投与中止。 約1週間後、胸部・腕・顔面にざ瘡様皮疹(Grade 2)を認めた。 クリンダマイシン(外用)にて治療するが、約1週間後、皮膚症状は悪化。
本剤投与中止から 約4週間後	皮疹はGrade 3と診断され、セフトリアキソンナトリウム(静注、2g)にて治療開始。 翌日、蜂巣炎、低血圧、全身状態悪化のため入院。顔面及び胸部に多数の小さな病変を伴う発疹、左右の腕に蜂巣炎を認めた。 右上肢に水疱、右上腕の水疱はつぶれて皮膚が剥けたまま露出、胴上部・腹部・両上肢・両下肢を含めた部位には多数の膿疱性病変あり。 胸部・顔面の皮膚症状及び腕の蜂巣炎は悪化し、セフトリアキソンナトリウム、リネソリド等にて治療。
本剤投与中止から 約5週間後	開放性、潰瘍性、湿潤性、及び壊死性の病巣が認められ、右前腕の筋膜腔にまで到達。同日、右前腕と上腕の壊死した筋膜と蜂巣炎の広範囲な外科的デブリドマン、右上腕のドレナージを実施。 生検等により、メチシリ耐性黄色ブドウ球菌性蜂巣炎、壊死性筋膜炎、壊死性蜂巣炎と診断されたが、悪性所見は認めず。 さらに3日後、右腕、左肘、及び左乳房の洗浄及びデブリドマンを実施。
本剤投与中止から 約6週間後	家族の意向により、介入的処置は中断され、患者は死亡。剖検は実施されず。

皮膚障害に続発する感染症を防ぐためには

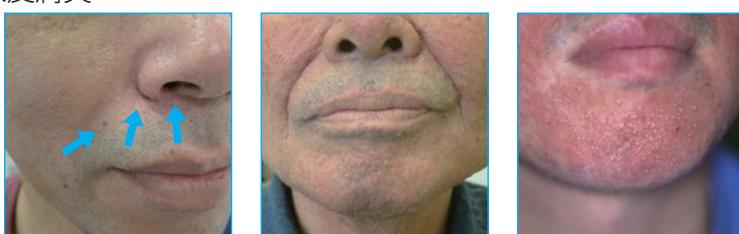
- 皮膚障害を重篤化させないよう、早期から積極的にケアする。
- こまめな洗浄とスキンケアで皮膚を清潔に保つよう指導する。
- 水仕事、掃除、土いじり等の際には清潔なゴム手袋をするなどして、手指の清潔な状態を保つ。
- 発熱や皮膚の疼痛・腫脹・壊死等の症状が現れた際には主治医に連絡する。

上記の項目について患者さんに説明し、引き続き皮膚障害のコントロールと感染防止のためにセルフケア指導をしてください。

患者さんに感染性・炎症性の症状が現れた際には、壊死性筋膜炎や敗血症が起こりうることを念頭に置き、早期に皮膚科、形成外科、救急科等の専門医と相談し治療を開始してください。

(参考)本剤による皮膚障害の症例写真

ざ瘡様皮膚炎



皮膚乾燥



爪団炎



他の重篤な皮膚障害

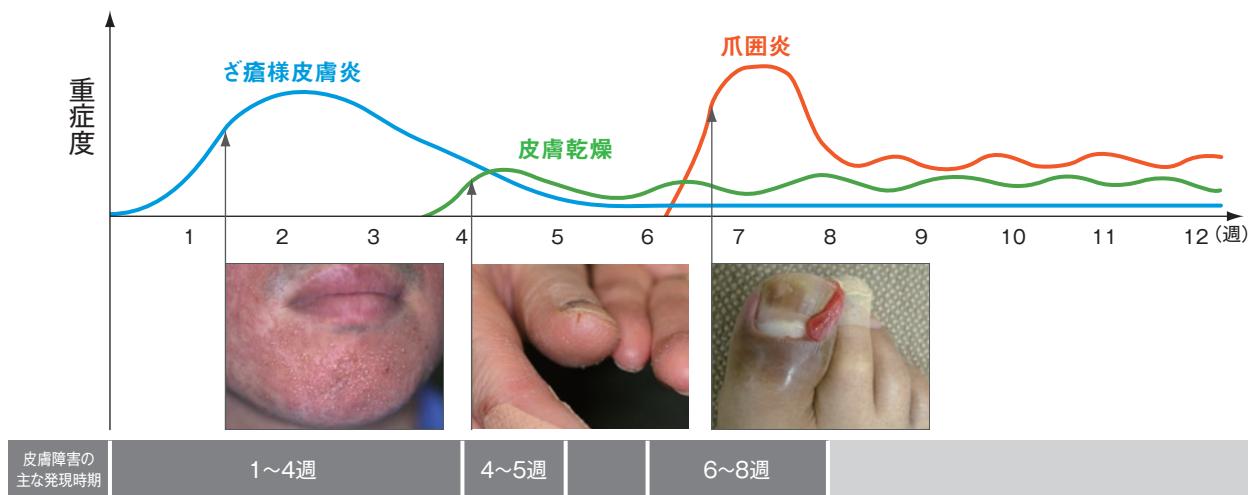
抗EGFR抗体製剤で一般的に報告されている主な皮膚障害の他に重篤な皮膚障害として、本剤の全例調査では“多形紅斑”、“皮膚びらん”、“皮膚潰瘍”、“尋麻疹”、“ヘノッホ・シェーンライン紫斑病*（別名：アナフィラクトイド紫斑病）”、“紫斑”、“皮下組織膿瘍”が各1例報告されました。

また、自発報告では、本剤投与中の患者において中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）を発症した症例が報告されています。（17頁参照）

*ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は悪性腫瘍に伴って発現する可能性もありますが、本剤の関与も否定できません。本剤では、ざ瘡様皮膚炎をはじめ、多様な皮膚症状の発現がみられますか、“紫斑”がみられた場合は、まれに他臓器合併症をきたす可能性があります。腹痛・尿潜血・浮腫・尿蛋白・腎不全などの他臓器症状をきたした場合は、すぐに専門医に紹介・相談してください。

■EGFR阻害剤による典型的な皮膚障害の臨床経過及び対処法

※下図はEGFR阻害剤による典型的な皮膚障害とその発現時期について示したものです。



		ざ瘡様皮膚炎	瘙痒	皮膚乾燥	爪巣炎
すべてのGrade	対処法	ステロイド(外用) ^{*1,2}	瘙痒誘因 ^{*3} の除去 保湿剤	保湿剤	洗浄 ガーゼ保護 テーピング 冷却
	症状 ^{*4}	痛み・痒みを伴う紅色小丘疹と膿疱が散在	激しい又は広範囲の瘙痒 搔破痕がある	乾燥が顕著／亀裂が生じる	発赤、腫脹により痛みを生じる 爪の陷入に伴い肉芽形成も認める
Grade 2	対処法	ミノサイクリン(内服) などを追加	抗ヒスタミン薬(外用、内服) 抗アレルギー薬 ステロイド(外用)	局所ステロイド(塗布)を 皮膚亀裂に対し、疼痛などの 症状緩和を目的として 使用する(strongestまで可)	ステロイド(外用) 凍結療法(液体窒素) 皮膚科的処置(ガーター法) ミノサイクリン(内服)など
	症状 ^{*4}	激しい疼痛／灼熱感／ 腫脹を伴う紅色小丘疹と 膿疱が集簇(ぞく)、散在	激しい又は広範囲な瘙痒で 日常生活に支障あり(不眠 または睡眠障害がある)	高度の亀裂が生じ、 激しい痛みで、 日常生活に支障あり	高度の腫脹、発赤が生じ、 これらによる肉芽形成も認める／ 激しい痛みを伴い日常生活(歩行、 手先の作業等)に支障を来す
Grade 3以上 本剤の投与を 一時中断 (9頁) ベクティピックス [®] による皮膚障害発 現時の用量調節の 目安参照)	対処法	ステロイド(内服)を 短期間追加	ステロイド(内服)を 短期間追加	局所ステロイド(塗布)を 皮膚亀裂に対し、疼痛などの 症状緩和を目的として 使用する(strongestまで可)	外科的処置 (爪形成術[部分抜爪]、人工爪)

*1 Grade 2以下の場合：頭皮：strong(ローションタイプ推奨) 頭面：medium 体幹及び四肢：very strong又はstrong

監修：独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科

*2 Grade 3以上の場合：頭皮：strongest又はvery strong(ローションタイプ推奨) 頭面：medium 体幹及び四肢：strongest

三重大学 医学部 皮膚科学講座

*3 刺激物(香辛料、アルコール、コーヒーなど)、熱いお湯での入浴、洗剤、しめつけが強い衣服・靴など

*4 CTCAE v4.0-JCOGを参考に一部改変

■その他の重篤な皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)

以下に、本剤投与中に中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)を発症した症例概要を示します。

<国内症例【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】>

有害事象名	中毒性表皮壊死融解症
性別、年齢	女性、60歳代
原疾患、合併症	結腸癌、肝転移、末梢性ニューロパシー、胃炎、高血圧、脂質異常症、下痢、不眠症、瘙痒症
併用薬	フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン、メコバラミン、テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、クロビドグレル硫酸塩、アスピリン、イコサペント酸エチル、酪酸菌配合剤、ソルビテム酒石酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ラソプラゾール
症状経過	
投与36日前	他院にて大腸癌多発肝転移と診断され、当院受診。
投与23日前	腹腔鏡下にて原発巣切除し、ストマ造設。
投与5日前	多発肝転移の増大のため化学療法を計画。
本剤開始日	1st lineとして、FOLFOX+本剤(1回目)併用療法開始(KRAS遺伝子野生型)。
投与140日目	FOLFOX+本剤(9回目)投与。
投与156日目	2nd lineとして、本剤(10回目)単独にて投与(6mg/kg)。
投与370日目	本剤(25回目)投与(最終投与)。25回目投与以前に本剤による重篤な皮膚障害は認めていない。
投与377日目	投与373日目頃から腹部、上背部、上肢にびらんを伴う紅斑が発現していたため来院。本剤による皮膚障害と診断し、抗ヒスタミン剤(オロバタジン)内服、ステロイド外用剤(ジフルブレドナート、モメタゾン)処方。
投与384日目	びらん面拡大しており、重症度の多形紅斑と診断し、同日、入院。ステロイド内服(ベタメタゾン-d-クロルフェニラミン)とクロベタゾール外用を開始。
投与390日目	びらん面に一部上皮化見られるも、びらん面が体表面積換算にて30%以上となっており、中毒性表皮壊死症に移行と判断。輸液開始。
投与391日目	午前3:30に血圧低下し、バイタルサインが急激に悪化。 午前4:20 死亡確認(死因: 中毒性表皮壊死症、剖検: なし)。

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

以下に、本剤投与中に皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)を発症した症例概要を示します。

<国内症例【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】>

有害事象名	スティーブンス・ジョンソン症候群
性別、年齢	男性、20歳代
原疾患、合併症	S状結腸癌、肝転移、肺転移
併用薬	イリノテカント塩酸塩水和物、白色ワセリン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ファモチジン、ホスアプレビタントメグルミン
症状経過	
本剤開始日	イリノテカント+本剤(1回目)併用療法開始(最終投与)。
投与7日目	皮疹と嘔気(Grade 不詳)が出現しているとの電話あり。ワセリンとメトクロラミドで対応するように伝達。
投与10日目	皮疹増悪(Grade 不詳)。
投与12日目	皮疹からの出血、発熱が出現し来院(救急外来)。体温: 38.1°C、脈拍: 101回/min、血圧: 120/73mmHg。皮疹: Grade3(ざ瘡様皮疹)、顔面、頸部、前胸部、上背部に毛孔一致性の膿瘍多数、一部紅斑、口腔内粘膜の表層剥離(口腔粘膜炎: Grade3)、口腔内・舌にびらんを認めた。クリンダマイシン(ゲル、ローション)、ミノサイクリン(200mg/日・分2)、ベボタスチンベシル(20mg/日・分2)が皮膚科より処方される。
投与15日目	口腔内症状(口腔粘膜炎: Grade2)は改善傾向も、皮疹(Grade3)は拡大。投与12日目からのエピソードはスティーブンス・ジョンソン症候群であったと診断され、プレドニゾロン(40mg/日)開始。
投与19日目	皮疹は痂皮化傾向(Grade2)にて軽快。口腔内びらんは上皮化し、改善(口腔粘膜炎: Grade0)。プレドニゾロン(35mg/日)減量。
投与22日目	プレドニゾロン(30mg/日)減量。
投与26日目	プレドニゾロン(20mg/日)減量。
投与29日目	プレドニゾロン(10mg/日)減量。
投与33日目	プレドニゾロン中止。
投与36日目	スティーブンス・ジョンソン症候群回復。 皮膚生検: 未実施

本剤投与中に皮膚症状に続いて、目や口腔粘膜の粘膜障害を認めた場合、又は広い範囲の多形紅斑にびらんや水疱を伴う場合には、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)や中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)を考え、早めに皮膚科専門医に相談してください。

間質性肺疾患(間質性肺炎、肺線維症、肺臓炎、肺浸潤)

(「ベクティビックス[®]副作用アーカイブ 間質性肺疾患」もあわせてご参考ください)

本剤投与中の患者において、間質性肺疾患による死亡例が認められています。

間質性肺疾患は、早期に発見し、治療することが重要です。

息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等があらわれた場合には、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。

急性かつ重篤化する症例や、診断が困難な症例も少なくないことから、薬剤性間質性肺疾患が疑われたら、早めに呼吸器内科医等に相談してください。

間質性肺疾患が発現した場合は、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適当な処置を行ってください。以降、本剤の再投与は行わないでください。

■ 症状

息切れ、呼吸困難、痰を伴わない咳(空咳)、発熱等があらわれた場合には、**主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください**。

■ 投与時の注意

非小細胞肺癌を対象とした海外臨床試験で、本剤と化学療法併用中に既往の肺線維症が悪化し、死亡に至った症例が報告されています。本剤を投与する場合は、問診を行い、間質性肺炎、肺線維症の合併又はその既往歴がないことを確認してください。

間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者への本剤投与に関しては、間質性肺疾患の増悪のおそれがあるため、原則として使用を推奨できません。本剤による治療効果とのリスクベネフィットを十分考慮のうえ、本剤を投与する場合は慎重に経過観察を行い、間質性肺疾患の発現には十分注意してください。

本剤投与にあたり、患者さんに対して、間質性肺疾患の発現の可能性と危険因子、重篤化する可能性、具体的な症状と早期発見の必要性についての説明を行ってください。

■ 投与中の注意及び対処法

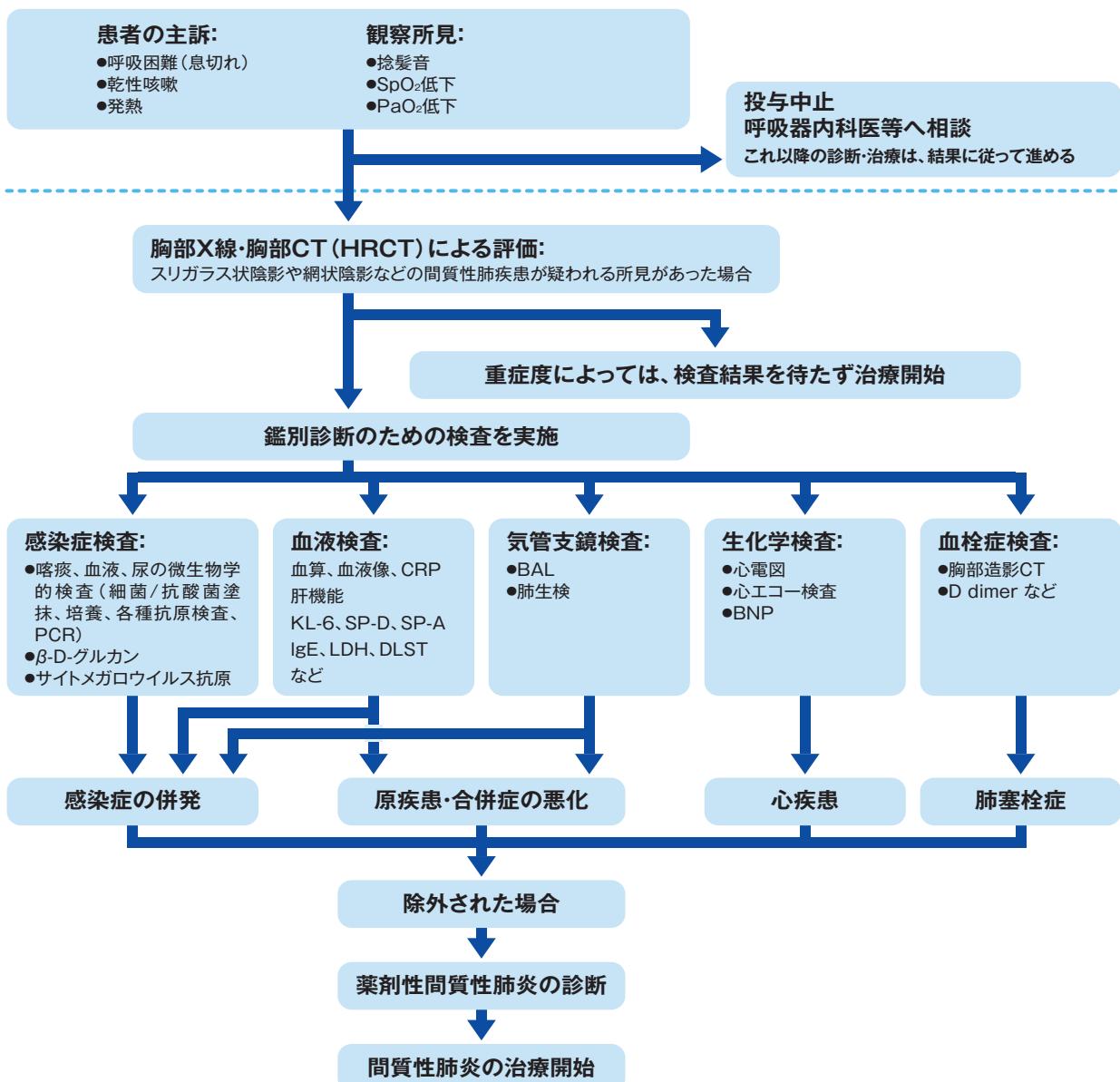
間質性肺疾患は、**早期に発見し、治療することが重要です**。

急性かつ重篤化する症例や、診断が困難な症例も少くないことから、薬剤性間質性肺疾患が疑われたら、早めに呼吸器内科医等に相談してください。

国内の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした特定使用成績調査にて実施した多変量解析にて、下記の背景因子が間質性肺疾患発現のリスク因子である可能性が示唆されました。

- ・間質性肺疾患の既往・合併あり
- ・男性
- ・患者状態不良(PS 2以上)
- ・高齢(65歳以上)

間質性肺疾患の診断フローチャート



間質性肺疾患の治療

治療のポイント

- ・早期に治療を開始
- ・適切な量、適切な期間での治療(十分な量での治療を推奨します)

1. 本剤の投与中止
2. 症状に応じて、酸素吸入・呼吸管理
3. 感染症による肺炎の可能性が否定できない場合には、抗菌薬を投与
4. 【軽症の場合】
(例) プレドニゾロン換算で0.5～1 mg/kg/日を4週間投与した後、漸減する。
- 【重症の場合】
(例) メチルプレドニゾロンによるパルス療法：メチルプレドニゾロン1,000 mg/日の点滴投与を3日間連続投与。その後の副腎皮質ホルモン剤の維持量はプレドニゾロンで40～60 mg/日。症状に応じてパルス療法を反復。

■発現状況

●転移性結腸・直腸癌患者を対象に化学療法と本剤を併用した試験：臨床試験 【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】

化学療法と本剤の併用群にて、4例(FOLFOX4と本剤併用群にて585例中2例、FOLFIRIと本剤併用群にて587例中2例)の間質性肺疾患が副作用として報告されています。なお、本剤投与開始から間質性肺疾患が発現するまでの本剤総投与回数は5～20回、期間は約9週間～13カ月でした。次に、FOLFOX4と本剤併用群でみられた間質性肺疾患の症例概要を示します。

[症例概要：本剤+FOLFOX4併用群]

有害事象名	肺臓炎
性別、年齢	女性、50歳代
原疾患、合併症	転移性結腸・直腸癌
喫煙歴	不明
本剤総投与回数	13回
有害事象発現までの期間	本剤投与開始から約6カ月
症状経過	
本剤投与開始から約6カ月後	CT所見にて両側に感染又は炎症を示唆するスリガラス様の多発石灰化が認められ、本剤投与を中止。FOLFOX4療法は継続。
本剤投与開始から約8カ月後	携帯型精密輸液ポンプ(CADD)を用いてモルヒネを投与。 次の日、息切れ、嗜眠、発熱及び意識レベルの低下を呈して入院。入院時の胸部X線検査では肺水腫が顕著であり、1.5カ月前の胸部X線検査では認められなかった右肺門部のコンソリデーションがみられた。胸部CTスキャンは、両側性の上肺野に著明な間質及び肺胞腔の病変を認めた。 モルヒネ投与を中止し、意識回復。入院6日目、肺臓炎は軽快し退院。 退院2日後、呼吸困難の増悪により再入院。胸部X線検査では新生物による肺炎が疑われる両側の肺胞腔病変の進行が顕著であった。肺塞栓症の可能性も考慮しダルテバリンにて治療、並びに肺炎に対する抗生素質投与も実施。家族の要請により蘇生術は中止し、緩和ケアを開始。 再入院から2日後に死亡。死因は、感染又は薬剤性の肺臓炎と報告された。剖検は実施されず。

(承認審査時評価資料)

●本剤とソトラシブ併用投与試験における肺臓炎の発現頻度：臨床試験

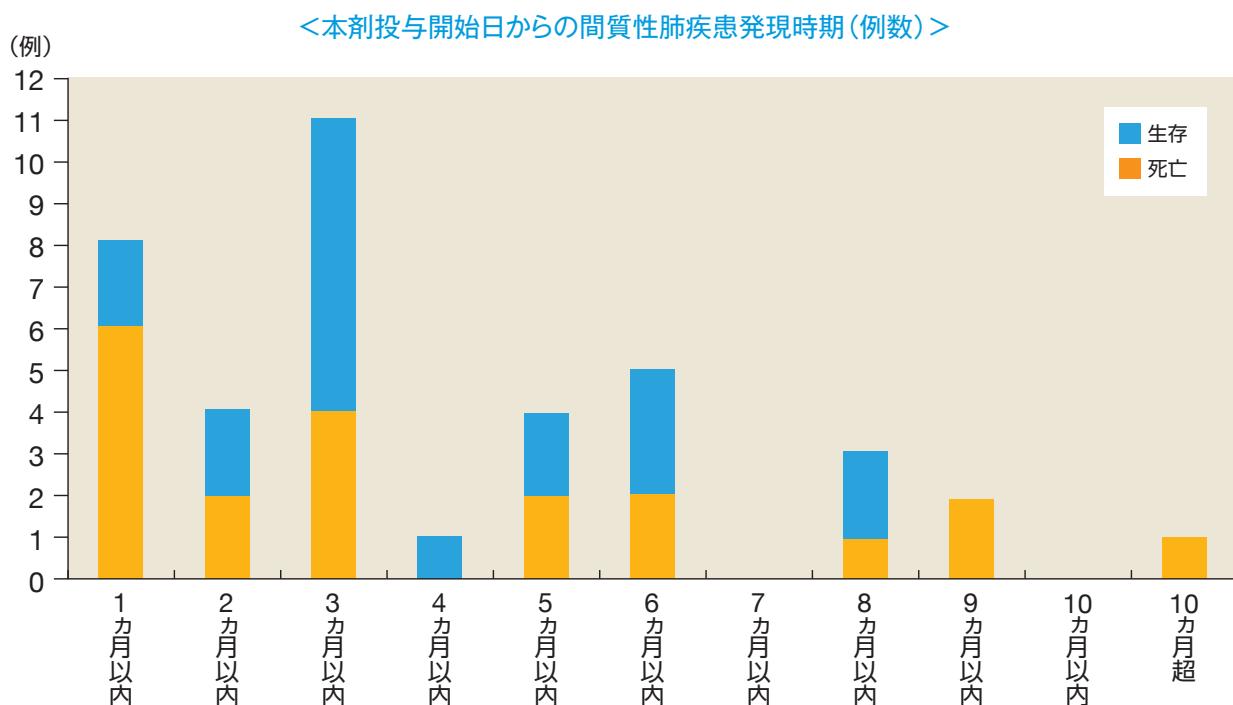
【がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

本剤とソトラシブ960mg併用群において、肺臓炎関連の副作用は報告されませんでした。

●特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後
【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】

国内の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象症例3,085例において、間質性肺疾患の発現頻度は1.3%（39/3,085例、うち間質性肺疾患による死亡20例）で、単独投与群で1.3%（16/1,254例）、併用投与群で1.3%（23/1,831例）でした。なお、間質性肺疾患の発現時期に一定の傾向はみられませんでした。

CT画像上および臨床上、本剤のみに見られる特徴的な所見はありませんでした。類葉(セツキシマブ)やEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(ゲフィチニブ・エルロチニブ)と同様にDAD(びまん性肺胞障害)型の間質性肺疾患を起こすことがあります、死亡につながる可能性があります。



＜間質性肺疾患の画像パターン別発現時期(例数)＞

	総数	1ヶ月以内	2ヶ月以内	3ヶ月以内	4ヶ月以内	5ヶ月以内	6ヶ月以内	7ヶ月以内	8ヶ月以内	9ヶ月以内	10ヶ月以内	10ヶ月超
DAD	18(15)	4(4)	1(1)	6(4)	1(0)	2(2)	2(2)		1(1)			1(1)
HP	9(1)	1(0)	1(1)	3(0)		1(0)	1(0)		2(0)			
OP	8(1)	1(0)	2(0)	2(0)		1(0)	1(0)			1(1)		
評価不能	4(3)	2(2)					1(0)			1(1)		
総数	39(20)	8(6)	4(2)	11(4)	1(0)	4(2)	5(2)	0(0)	3(1)	2(2)	0(0)	1(1)

()内は死亡例数 最終転帰時の画像パターンにて集計

DAD: Diffuse alveolar damage (びまん性肺胞障害)

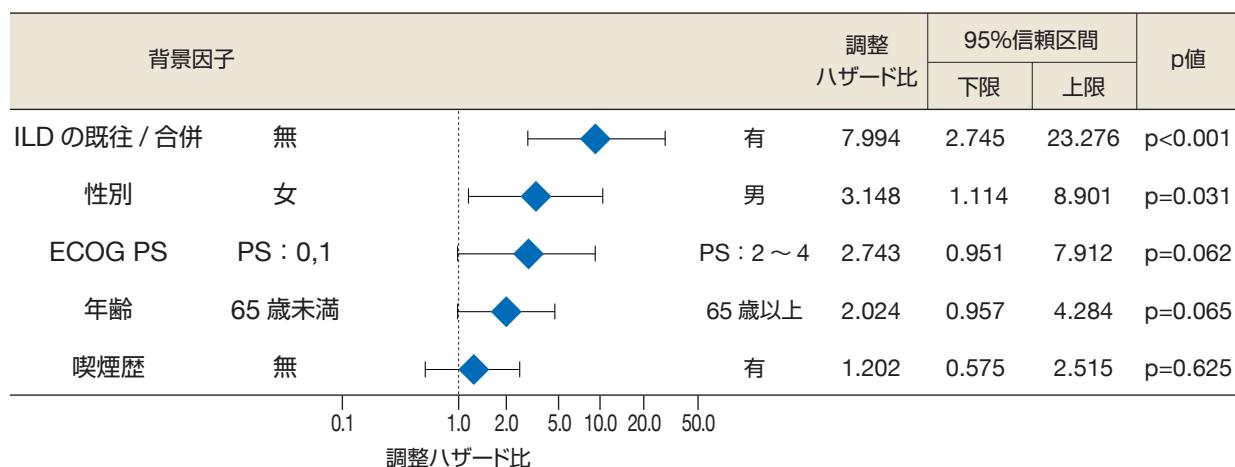
HP: Hypersensitivity pneumonia (過敏性肺炎)

OP: Organizing pneumonia (器質化肺炎)

●間質性肺疾患のリスク因子

間質性肺疾患発現に影響を及ぼす背景要因について、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析を実施し、探索的検討を行いました(説明因子：性別、年齢、PS、ILDの既往/合併、前治療歴、併用治療薬、喫煙歴)。その結果、ILDの既往/合併(有)、男性、患者状態不良(PS 2以上)、高齢(65歳以上)がリスク因子となる可能性が示唆されました。これらはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤で報告されている因子とほぼ同様であると考えられました。

<多変量解析結果>



(備考)

調査で得られたデータの範囲や精度、登録された症例の特徴などに応じて、判明する事柄には限界があります。本解析における限界は以下のとおりです。

- ・全例調査は間質性肺疾患発現リスク因子の特定を目的とした調査ではない。
- ・背景因子に不明がある774例(うち、喫煙歴不明773例)を解析対象から除外した。
- ・候補にならなかった因子の影響は考慮されていない。
- ・前治療としてセツキシマブが投与されILDを起こさなかった症例は選択バイアスとなるため、前治療歴はリスク因子と判断されなかった。

(参考)

ゲフィチニブ及び化学療法における間質性肺疾患発症危険因子

ゲフィチニブにおけるコホート内ケースコントロールスタディ*の結果報告では、「喫煙歴有」、「既存の慢性間質性肺疾患」、「非小細胞肺癌の初回診断から6カ月以内であること」、「年齢55歳以上」、「PS不良(2以上)」、「心血管系の合併症有」、「正常肺占有率(CT画像による)が50%以下」が、間質性肺疾患発症危険因子として挙げられています。

*Kudoh S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1348-1357.

エルロチニブにおける間質性肺疾患の発現・増悪因子

エルロチニブ錠特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良(ECOG Performance Status: 2~4)、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として挙げられています。

*タルセバ®錠 国内電子添文2025年4月改訂(第6版)

Infusion reaction

本剤の海外製造販売後では、重度のInfusion reactionが発現し、死亡に至った症例が報告されています。また、本剤の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外臨床試験では、本剤に対する重度の過敏症の既往歴のある患者への再投与にて血管浮腫を発症し、死亡に至った症例も報告されています。

■症状

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

■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*を整えたうえで、本剤を投与してください。

- 2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもありますので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意してください。
- 本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けてください。

* 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ってください。また、すべての徵候及び症状が完全に回復するまで、患者を十分に観察してください。

- Grade 3以上の重度のInfusion reaction

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

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

- Grade 2のInfusion reaction

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

症状軽快後は、患者の様子を慎重に観察し、投与再開の可否を検討してください。

本剤投与を再開する場合は、投与速度を減じて*慎重に投与してください。

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

- Grade 1のInfusion reaction

患者の様子を観察しながら、投与速度を減じて*慎重に投与してください。

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

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

(参考) Infusion reactionに対する薬物治療例

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(ソル・メドロール[®]など) 125mg又はヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ソル・コーテフ[®]など) 500～1,000mg+クロルフェニラミンマレイン酸塩(ポララミン[®]など) 5mg IV

(アドレナリン(ボスマシン[®]など)注0.1% : 0.35mL皮下又は筋注)

■プレメディケーションについて

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、Grade 3以上のInfusion reactionは0.5% (5/1,052例)であったことから、本剤投与患者全例にプレメディケーションを必須とする必要はないと考えます。

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

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

■発現状況

●本剤単独投与試験におけるInfusion reactionの発現頻度(Grade別)：臨床試験 【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】

有害事象名	国内臨床試験 (n=65)		海外臨床試験 (n=987)		総計 (n=1,052)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
Infusion reaction*	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：

(承認審査時評価資料)

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

また、海外市販後において、本剤投与後にInfusion reactionを発症し、死亡に至った症例概要を次に示します。

有害事象名	Infusion reaction、心肺停止
性別、年齢	男性、60歳代
原疾患、合併症	咽頭癌
既往歴	冠動脈バイパス術、セツキシマブに対する過敏症歴あり
併用薬	ボセンタン、フロセミド、塩化カリウム、プレドニゾロン、クロピドグレル、バルサルタン、チオトロピウム、ホルモテロール、アセトアミノフェン等を長期的治療薬剤として投与(詳細不明)
症状経過	
本剤初回投与日	プレメディケーションとしてメチルプレドニゾロン、メトクロラミド、グラニセトロンの投与に続き、本剤を4分の3ほど投与したところ、重度のショック状態を発症。挿管、換気、心臓マッサージ、アドレナリン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム投与等による蘇生術を施しても回復せず、死亡。

(承認審査時評価資料)

●本剤ヒソトラシブ併用投与試験におけるInfusion reactionの発現頻度：臨床試験

【がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

本剤ヒソトラシブ960mg併用群において、Infusion reactionに関する副作用は報告されませんでした。

●特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後
【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】

注)本集計では、報告事象名がInfusion reactionである事象、もしくは報告医が調査票のInfusion reaction有の欄にチェックし有害事象として具体的な症状が報告された症例をInfusion reaction発現症例として集計した。

国内の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象症例3,085例において、発現頻度は1.5% (47/3,085例)で、うち、重篤もしくはGrade 3以上については0.2% (6/3,085例)でした。Infusion reactionによる死亡例はありませんでした。

投与状況別発現頻度は、単独群では1.4% (17/1,254例)、併用群では1.6% (30/1,831例)でした。

<Infusion reactionにおけるGrade別発現頻度>

<安全性解析対象症例 n=3,085>

		単独 例数(%)		化学療法併用 例数(%)					総計 例数(%)		
				併用計	FOLFOX	FOLFIRI	CPT-11	その他			
安全性解析対象症例		1,254	(100.0)	1,831	(100.0)	573	(100.0)	1,045	(100.0)	277	(100.0)
発現総例数		17	(1.4)	30	(1.6)	10	(1.8)	13	(1.2)	5	(1.8)
Grade	1	12	(1.0)	13	(0.7)	2	(0.4)	5	(0.5)	3	(1.1)
	2	4	(0.3)	15	(0.8)	8	(1.4)	7	(0.7)	1	(0.4)
	3	1	(0.1)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.4)
	4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	5	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

※例数にて表示し、併用療法の内訳は重複集計

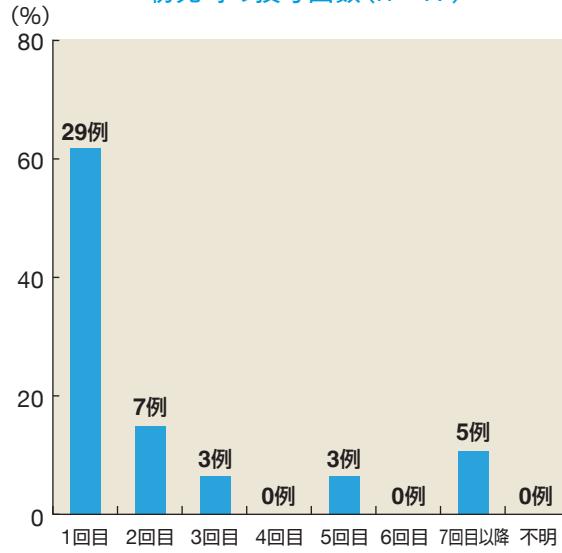
※同一症例で異なるGradeで発現している場合、最悪Gradeにて集計

■発現症例の概要

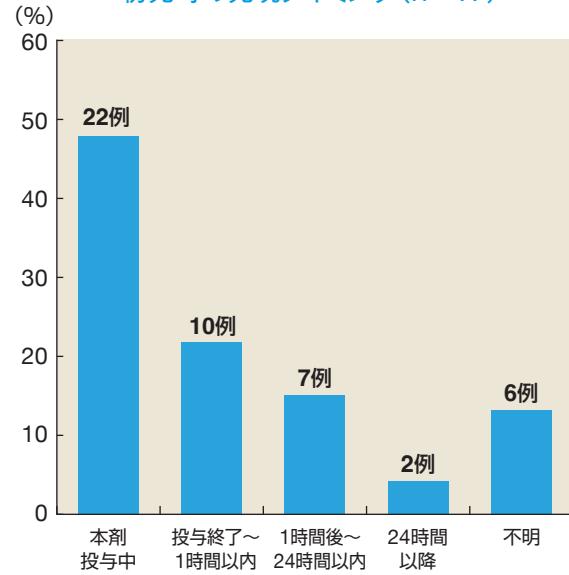
●特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後
【KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

発現時期は初回投与時が61.7%と最も多く、また、約半数が本剤の点滴中に発現しました。

<初発時の投与回数(n=47)>



<初発時の発現タイミング(n=47)>



(参考) CTCAE v5.0-JCOG (抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
注入に伴う反応 Infusion related reaction	軽度で一過性の反応;点滴の中止を要さない;治療を要さない	治療または点滴の中止が必要。ただし症状に対する治療(例:抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する;≤24時間の予防的投薬を要する	遷延(例:症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない);一度改善しても再発する;続発症により入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応					
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アレルギー反応 Allergic reaction	全身的治療を要さない	内服治療を要する	気管支痙攣、続発症により入院を要する;静脈内投与による治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
抗原物質への曝露により生じる局所あるいは全身の有害反応					
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
サイトカイン放出症候群 Cytokine release syndrome	全身症状の有無は問わない 発熱	輸液に反応する低血圧;<40%の酸素投与に反応する低酸素症	昇圧剤単剤で管理できる低血圧;≥40%の酸素投与を要する低酸素症	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
サイトカインの放出により引き起こされる、発熱、頻呼吸、頭痛、頻脈、低血圧、皮疹、低酸素症					

下痢

■ 症状

本剤を含むEGFR阻害剤投与中の患者において下痢が報告されており、重度の下痢、脱水により急性腎不全に至る可能性もあります。

■ 対処法

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

■ 発現状況

●本剤単独投与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
(Grade別)：臨床試験【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】

本剤単独投与試験における下痢・脱水・急性腎不全の発現率(Grade別)

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

(承認審査時評価資料)

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	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
下痢	181(56%)	53(16%)	149(46%)	26(8.0%)
脱水	16(5.0%)	6(1.9%)	5(1.5%)	2(0.6%)
腎不全	3(0.9%)	2(0.6%)	4(1.2%)	2(0.6%)
急性腎不全	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.3%)

(承認審査時評価資料)

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

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

(承認審査時評価資料)

●本剤とソトラシブ併用投与試験における下痢・急性腎不全の発現頻度(Grade別)：臨床試験
【がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

副作用	本剤+ソトラシブ960mg併用群(N=53)	
	全Grade	Grade 3以上
下痢	11 (20.8%)	2 (3.8%)
急性腎不全	0	0

(承認審査時評価資料)

●特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後
【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】

国内の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象症例3,085例において、下痢の発現頻度は3.6% (110/3,085例)であり、単独群では1.9% (24/1,254例)、併用群では4.7% (86/1,831例)でした。

●本剤とIFL療法との併用に関する注意

海外臨床試験^{注)}において、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物・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)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%)に重度の下痢(Grade 3: 10例、Grade 4: 1例)が報告されたことから、本剤とIFL療法の併用は避けるようにしてください。

注) Berlin J, et al. Clin Colorectal Cancer 2007; 6: 427-432.

(参考) CTCAE v5.0-JCOG (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	静脈内輸液を要する	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に増加	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の中等度増加;身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;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の高度増加;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
排便頻度の増加や軟便または水様便の排便					

電解質異常

(「ベクティビックス[®]副作用アーカイブ 電解質異常」もあわせてご参照ください)

■ 症状

本剤投与中の患者において、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報告されています。また、QTc延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、血清電解質をモニタリングするとともに、症状の発現に十分注意してください。

異常が認められた際には、電解質の補給を実施し、必要に応じ投与中止等の適切な処置を行ってください。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してください。

(参考)

1. 低マグネシウム、低カリウム、低カルシウム血症に伴う代表的な症状

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、唇のしびれ、全身痙攣、せん妄、幻覚、不整脈 など

2. 抗EGFR抗体製剤における低マグネシウム血症については、治療期間の長期化でリスクが高くなり、6ヵ月以上の投与で重症例の頻度が増すといわれています*。

* Tejpar S, et al. Lancet Oncol 2007; 8: 387-394.
Groenestege WM, et al. J Clin Invest 2007; 117: 2260-2267.
Fakih M. Oncology (Williston Park) 2008; 22: 74-76.

■ 投与時の注意

血清中電解質モニタリングの推奨

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)をモニタリングしてください。

* 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ます。本剤投与前に症状を伴わない血清中マグネシウム減少等の電解質異常を有する患者では、本剤投与により電解質異常を悪化させる可能性があります。

**低マグネシウム血症を発症した症例のうち、本剤投与終了から4週後の時点でも症状が回復していない症例も認められました。以上のことから、投与終了後も最低8週間は定期的に血清中電解質をモニタリングしてください。

(参考) 血清中電解質モニタリングの頻度(ベクティビックス[®]副作用アーカイブ 電解質異常 吉野 孝之 監修 より抜粋)

可能であれば毎月測定することが望まれます。毎月の測定ができない場合、少なくとも3ヵ月に1回の測定が必要です。

低マグネシウム血症を発現した症例では、治療により血中マグネシウム濃度が正常値に戻ったあと、毎週測定することが推奨されます。

血液検査のセットメニューにマグネシウム測定を加えることも一案です。マグネシウム濃度は急激に増減することは少なく、時間をかけて対処すればよいので、当日に結果が出なくても、次回より対処を始めれば十分対処できます。

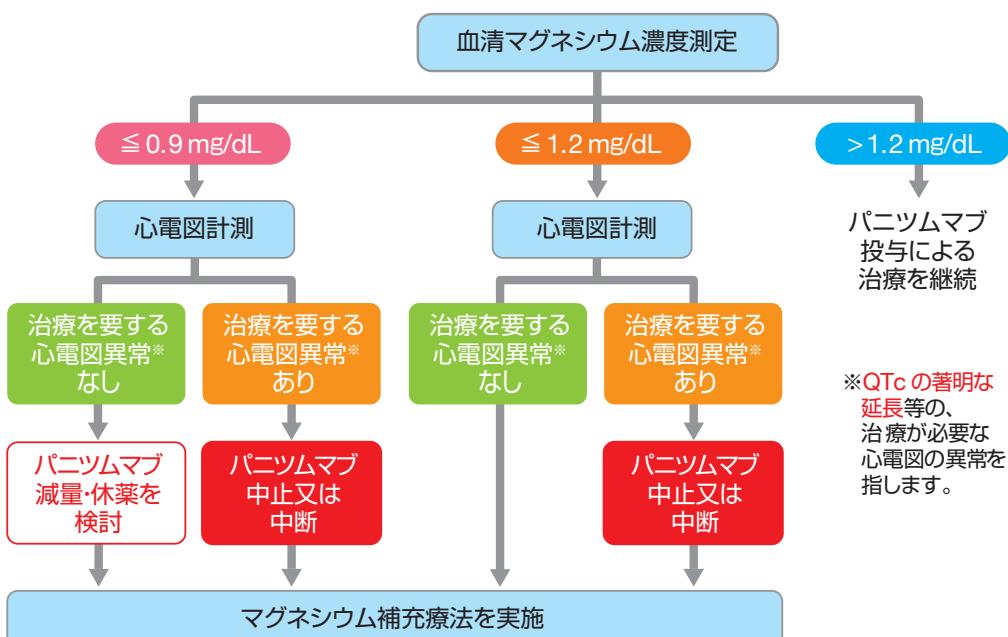
■対処法

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

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

(参考)低マグネシウム血症に対する対処法(ベクティビックス[®]副作用アーカイブ 電解質異常 吉野 孝之 監修 より抜粋)

低マグネシウム血症に対する対処フローチャート



- ・血清マグネシウム濃度が1.2mg/dL以下の場合、心電図計測を行い、QTcの著明な延長等の治療を要する心電図異常がないか確認します。
- ・心電図計測にて、QTcの著明な延長等の治療を要する心電図異常が認められた場合には、血清マグネシウム濃度に関係なくベクティビックス[®]投与の中止または中断を検討します。
- ・血清マグネシウム濃度1mg/dLを介入を開始する目安としています。

(参考)マグネシウム補充療法(ベクティビックス[®]副作用アーカイブ 電解質異常 吉野 孝之 監修 より抜粋)

- ・硫酸Mg補正液1mEq/mL1管(20mL)を生食液100mLで希釈し、60分かけて静注します。
- ・血清マグネシウム濃度が1.2mg/dLを超えるまで、マグネシウム補充療法を毎週行います。マグネシウム補充療法を行った場合、翌週モニタリングすることが推奨されます。

■発現状況

- 本剤単独投与試験における電解質異常の発現頻度(Grade別)：臨床試験
【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】

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%)

(承認審査時評価資料)

- 本剤とソトラシブ併用投与試験における電解質異常の発現頻度(Grade別)：臨床試験
【がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

副作用	本剤+ソトラシブ960mg併用群(N=53)	
	全Grade	Grade 3以上
低マグネシウム血症	16(30.2%)	3(5.7%)
低カルシウム血症	3(5.7%)	1(1.9%)
低カリウム血症	1(1.9%)	0
血中マグネシウム減少	1(1.9%)	0

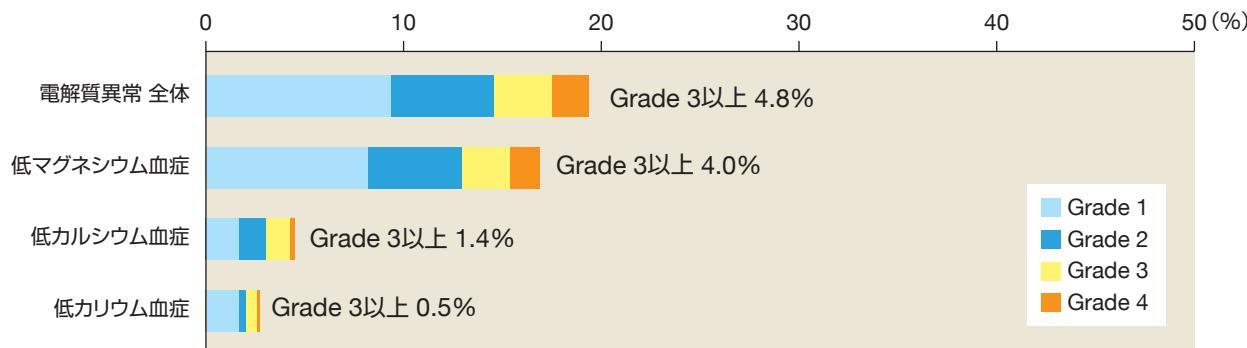
(承認審査時評価資料)

- 特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後
【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】

国内の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象症例3,085例において、電解質異常全体の発現頻度は19.3% (Grade 3以上4.8%)でした。低マグネシウム血症(血中マグネシウム減少含む)の発現頻度は16.9% (520/3,085例)、低カルシウム血症(血中カルシウム減少含む)の発現頻度は4.4% (136/3,085例)、低カリウム血症(血中カリウム減少含む)の発現頻度は2.2% (67/3,085例)でした。電解質異常による死亡例はありませんでした。

<電解質異常症例>

<安全性解析対象症例 n=3,085>



その他の電解質異常として、高カリウム血症(血中カリウム増加含む)16例、高マグネシウム血症(血中マグネシウム増加含む)5例、低亜鉛血症4例、血中カルシウム増加・血中クロール減少・低ナトリウム血症、高クロール血症が各1例報告された。

■低マグネシウム血症の発現状況

●特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後 【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】

低マグネシウム血症の発現頻度は16.9% (520/3,085例)(Grade 3以上は4.0%)でした。低マグネシウム血症による死亡例はありませんでした。

また、低マグネシウム血症の発現時期(中央値)は63日でしたが、本剤の直前にセツキシマブによる治療を行っていない症例では71日でした。

<低マグネシウム血症のGrade別発現頻度>

		単独 例数(%)		化学療法併用 例数(%)						総計 例数(%)			
				併用計		FOLFOX		FOLFIRI		CPT-11			
安全性解析対象症例	1,254	(100.0)	1,831	(100.0)	573	(100.0)	1,045	(100.0)	277	(100.0)	191	(100.0)	3,085 (100.0)
発現総例数	257	(20.5)	263	(14.4)	68	(11.9)	145	(13.9)	66	(23.8)	28	(14.7)	520 (16.9)
Grade	1	119 (9.5)	132 (7.2)	37 (6.5)	69 (6.6)	36 (13.0)	13 (6.8)	251 (8.1)					
	2	77 (6.1)	69 (3.8)	17 (3.0)	42 (4.0)	11 (4.0)	9 (4.7)	146 (4.7)					
	3	40 (3.2)	35 (1.9)	8 (1.4)	16 (1.5)	14 (5.1)	3 (1.6)	75 (2.4)					
	4	21 (1.7)	27 (1.5)	6 (1.1)	18 (1.7)	5 (1.8)	3 (1.6)	48 (1.6)					
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)					

*例数にて表示し、併用療法の内訳は重複集計

*同一症例で異なるGradeで発現している場合、最悪Gradeにて集計

本剤による低マグネシウム血症が関与したと考えられる致死的な事象は認められませんでした。
またQTc延長が3例で発現しましたが、いずれも電解質異常に伴うものであり、QTc延長による不整脈は報告されませんでした。

<電解質異常に伴う注目すべき臨床所見>

NO	背景	副作用事象(Grade)	最悪臨床検査値(mg/dL)	併用レジメン	抗EGFR抗体総投与期間
1	女性 40代 PS 0	心電図QT延長(G3) (QTc: 511ms)	Mg: 0.4 (G4) Ca: 6.8 (G3)	FOLFIRI	セツキシマブ投与 約12ヵ月 +本剤投与後55日目
2	女性 50代 PS 0	心電図QT延長(G3) (QTc: 501ms)	Mg: 0.3 (G4) Ca: 4.7 (G4)	CPT-11	セツキシマブ投与 約7ヵ月 +本剤投与後79日目
3	男性 70代 PS 0	心電図QT延長(G2) (QTc: 540ms) 横紋筋融解(G3) 周期性四肢麻痺(G3)	Mg: 0.7 (G3) Ca: 5.3 (G4) K : 2.8 (mEq/L) (G3)	本剤単独	101日目
4	男性 50代 PS 0	テタニー(G3)	Mg: 0.8 (G3) Ca: 6.5 (G3)	FOLFIRI	176日目
5	男性 70代 PS 1	痙攣(G2)	Mg: 0.4 (G4) Ca: 5.2 (G4)	本剤単独	142日目

2. CTCAE v5.0-JCOG (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
臨床検査にて血中マグネシウム濃度が低下					
低カリウム血症 Hypokalemia	<LLN-3.0 mmol/L で症状がない	<LLN-3.0 mmol/L で症状がある;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
臨床検査にて血中カリウム濃度が低下					
低カルシウム血症 Hypocalcemia	補正血清カルシウム <LLN-8.0 mg/dL; <LLN-2.0 mmol/L; イオン化カルシウム <LLN-1.0 mmol/L	補正血清カルシウム <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	補正血清カルシウム <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	補正血清カルシウム <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
臨床検査にて血中カルシウム濃度(アルブミン補正)が低下					

LLN: (施設)基準範囲下限

心臓障害

■発現状況

●本剤単独投与試験における心臓障害の発現頻度：臨床試験

[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]

心筋梗塞による死亡例(海外症例)が1,052例中1例報告されています。

副作用	国内臨床試験(n=65)		海外臨床試験(n=987)		総計(n=1,052)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
急性心筋梗塞	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.1%)
心筋梗塞	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.1%)
狭心症	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0
徐脈	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0
心室障害	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0
心筋症	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.1%)
動悸	0	0	2(0.2%)	0	2(0.2%)	0
頻脈	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0
チアノーゼ	0	0	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0

(承認審査時評価資料)

●本剤とソトラシブ併用投与試験における心臓障害の発現頻度：臨床試験

[がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

本剤とソトラシブ960mg併用群において、心臓障害関連の副作用は報告されませんでした。

●特定使用成績調査(全例調査)の最終集計結果：製造販売後

[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]

国内の進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象症例3,085例において、器官別大分類上で「心臓障害」に該当する副作用の発現頻度は0.2%(7/3,085例)でした。その内訳(重複あり)は、心不全2例、動悸2例、頻脈1例、徐脈1例、心房細動1例、狭心症1例でした。

■対処法

冠動脈疾患、うつ血性心不全及び不整脈等の心血管系有害事象について十分に観察を行うとともに、血清中マグネシウムをはじめとした電解質の検査値も注意深く観察し、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ってください。

症状が重度の場合には、本剤の休薬、中止も含めた適切な処置を行ってください。

3.投与に際して

3.1. 対象患者の選択

●ベクティビックス®適正使用基準

ベクティビックス®による治療は、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、がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者が対象となります。

RAS(KRAS及びNRAS)遺伝子変異の有無を考慮したうえで、適応患者の選択を行ってください。RAS遺伝子野生型患者では、RAS(KRAS及びNRAS)遺伝子変異の有無をレトロスペクティブに解析されている本剤の臨床試験で有効性が確認されています。また、がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性患者では、当該患者を対象とした臨床試験において有効性が確認されています。

下記の事項が満たされている患者に投与を行ってください。(表)

●患者の選択基準

下記の事項が満たされている患者に投与を行ってください。

- | |
|---|
| ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌と診断されている |
| ② ベクティビックス®の成分に対して重度の過敏症の既往がない |
| ③ performance status(PS):0~2
(ベクティビックス®の国内第Ⅱ相試験(20050216試験)はPS:0~2の患者を対象として実施されましたが、実際に登録された症例はPS:0~1であった) |
| ④ 間質性肺炎、肺線維症の合併がない、又はその既往歴がない |
| ⑤ 妊婦又は妊娠している可能性がない |
| ⑥ 適切なインフォームド・コンセントに基づき患者から文書による同意が得られている |

なお、術後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されていません。さらに、がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者においては、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していません。

(参考) FOLFOX、FOLFIRI、ソトラシブとの併用予定の患者

FOLFOX、FOLFIRI、ソトラシブとの併用の場合は、上記患者の選択に加え、併用薬剤の電子添文を熟読のうえ、投与を行ってください。

(参考)切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法

(大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版, p40, 金原出版, 2024.)

適応の原則

- (1) 病理組織診断にて結腸または直腸の腺癌であることが確認されている。
- (2) 治癒切除不能と診断されている。
- (3) 全身状態や、主要臓器機能、重篤な併存疾患の有無により薬物療法の適応がある(Fit)、または薬物療法の適応の問題がある(Vulnerable)と判断される(各薬剤の添付文書を参照)。

●患者選択に際して

5. 効能又は効果に関する注意

〈効能共通〉

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。

〈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〉

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。[17.1.1-17.1.4参照]

〈がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 フッ化ビリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチニン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.5 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

●投与禁忌の患者

ベクティビックス[®]に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

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]

●慎重投与の患者

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)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

(流産又は胎児毒性など胎児に影響をおよぼすおそれがある)

1. 警告(抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

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カ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。

●患者又はその家族への説明と同意取得

治療開始に先立ち、患者又はその家族に対して、治療法や本剤投与の有効性及び危険性を十分説明し、同意を取得してから投与を開始してください。

本剤の投与により発現する副作用については、具体的なご説明をお願いいたします。(副作用 7 ~ 35頁参照)

●参照

患者資材として「ベクティビックス[®]による治療を受ける患者さんへ」「ベクティビックス[®]とソトラシブによる治療を受ける患者さんへ」をご用意していますので、患者指導にご活用ください。

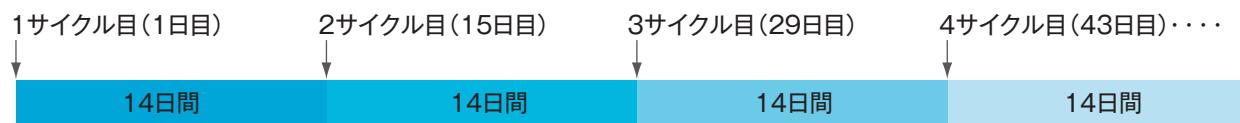


3.2. 投与方法の選択

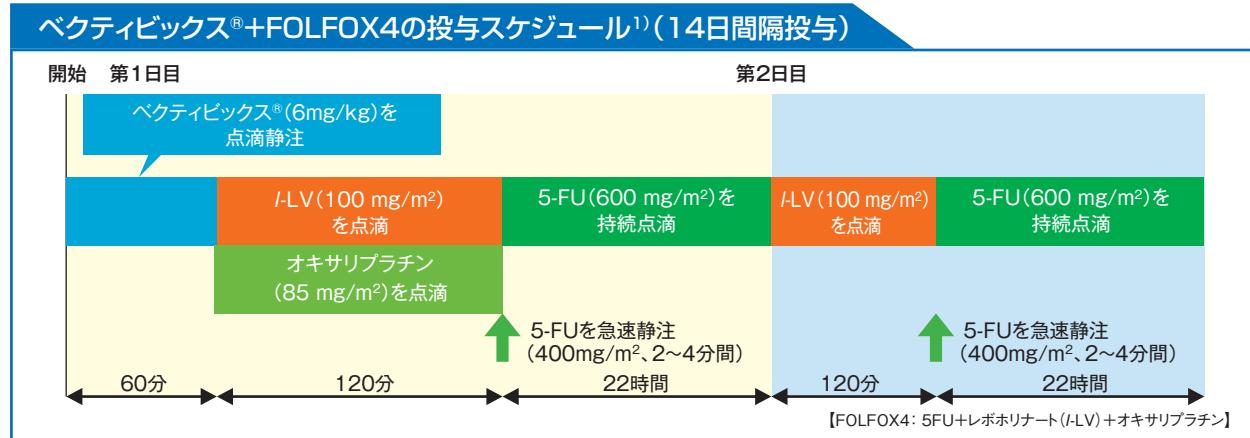
ベクティビックス[®]は、単独療法と化学療法(FOLFOX4、FOLFIRI、及びソトラシブ)との併用療法が選択できます。ただし、各投与法とも、最新版の製品情報概要を熟読のうえ、投与法の選択を行ってください。

■投与スケジュール例

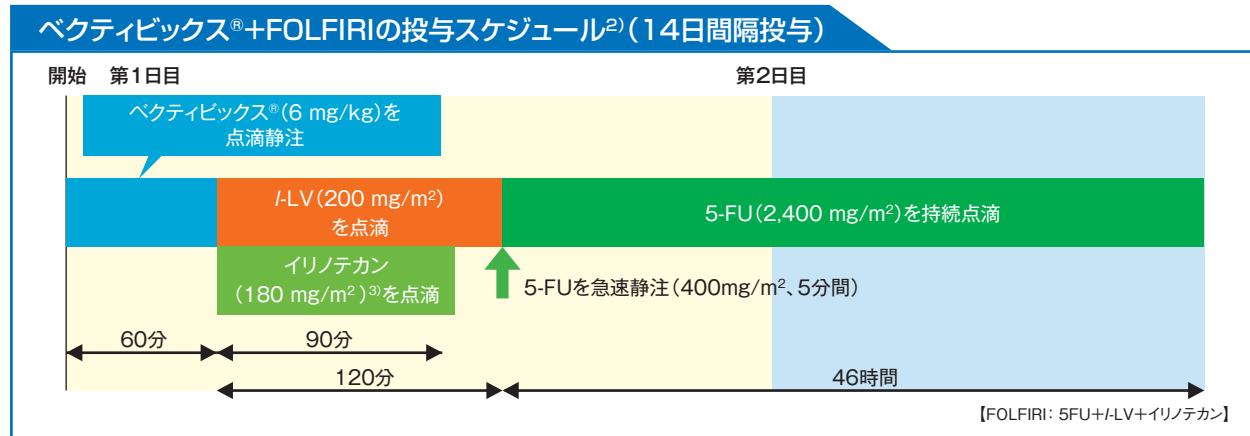
●単独療法の場合のスケジュール(例)



●他の化学療法との併用の場合のスケジュール(例)



1)転移性結腸・直腸癌に対する一次治療としての第Ⅲ相試験(検証試験、20050203試験、海外データ)は、本投与スケジュールにより実施された。



2)転移性結腸・直腸癌に対する二次治療としての国際共同第Ⅲ相試験(検証試験、20050181試験、海外データ)は、本投与スケジュールにより実施された。

3)イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌(手術不能又は再発)における国内承認用法・用量B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休業する。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。

ベクティビックス[®]+ソトラシブの投与スケジュール⁴⁾



4)化学療法歴のあるKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する国際共同第Ⅲ相試験(検証試験、20190172試験、海外データ)は、本投与スケジュールにより実施された。

5)ソトラシブのがん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する用法及び用量:バニツムマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはソトラシブとして960mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

上記はあくまで参考スケジュールですので、実際の併用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

3.3. 投与の準備

●投与量

1回投与量: 6 mg/kg

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

■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)	パニツムマブ(mg)
35	10.5	210
40	12.0	240
45	13.5	270
50	15.0	300
55	16.5	330
60	18.0	360
65	19.5	390
70	21.0	420
75	22.5	450
80	24.0	480
85	25.5	510
90	27.0	540

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。

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

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°C)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。

●調製・投与方法

調製は次のフローチャートのように行ってください。



1. 患者さんの体重から本剤の1回当たりの投与量を算出し(「ベクティビックス®体重換算表」参照)、必要なバイアル数を準備します。

2. ベクティビックス®の投与量に相当する容量の日局生理食塩液を、輸液バッグより抜き取ります。

3. バイアルから必要量の本剤を抜き取ります。

4. 輸液バッグに本剤を注入して約100 mLとします。
*用時調製してください。
*調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないでください。

5. 静かに混合します。
*激しく振らないでください。



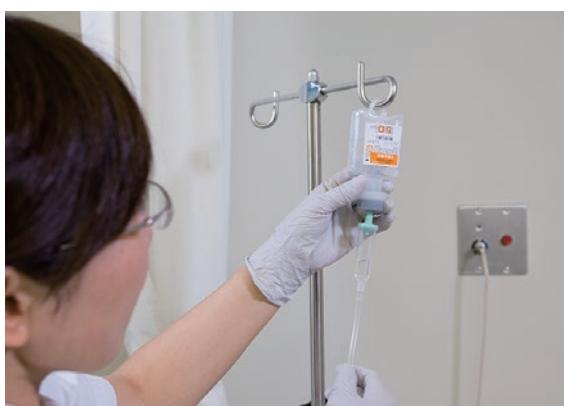
6. 外観上の異常がないことを投与前に目視にて確認してください。



7. ベクティビックス[®]の投与の際はインラインフィルター(0.2ミクロン又は0.22ミクロン)を通して、60分以上かけて点滴静注してください。



8. ベクティビックス[®]投与の前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄(フラッシング)し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けてください。



(注意点)

ベクティビックス[®]は保存剤を含んでいないため、希釈後は6時間以内に使用してください。
やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存(2～8°C)し、24時間以内に投与開始してください。
未使用的調製後溶液及び使用後の残液は廃棄してください。

3.4. 投与中及び投与終了後の注意事項

●用法及び用量

〈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〉

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。

〈がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

ソトラシブとの併用において、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。

14. 適用上の注意(抜粋)

14.1 薬剤調製時の注意

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。

必要量(mL)=体重(kg)×6(mg/kg)/20(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。

14.2 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。

●点滴時間

本剤は、60分以上かけて点滴静注します。ただし、1回投与量として1,000mgを超える場合は、90分以上かけて点滴静注します。

本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないでください。

●治療環境*

ベクティビックス[®]投与は、重度のInfusion reaction発現に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行ったうえで開始してください。

* 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

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してください。

本剤投与中及び投与終了後少なくとも1時間は観察期間(バイタルサインをモニターするなど)を設けてください。

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してください。

●用量調節(休薬減量基準)

副作用発現時の用量調節については、「副作用(7～35頁)」をご参照ください。

●過量投与について

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

1. 警告(抜粋)

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、7.2、8.1、11.1.3参照]

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

7.2 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。[1.3、11.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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を発現するものもあるので、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]

11. 副作用(抜粋)

11.1 重大な副作用

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、7.2、8.1参照]

4.副作用発現状況

[KRAS遺伝子野生型]

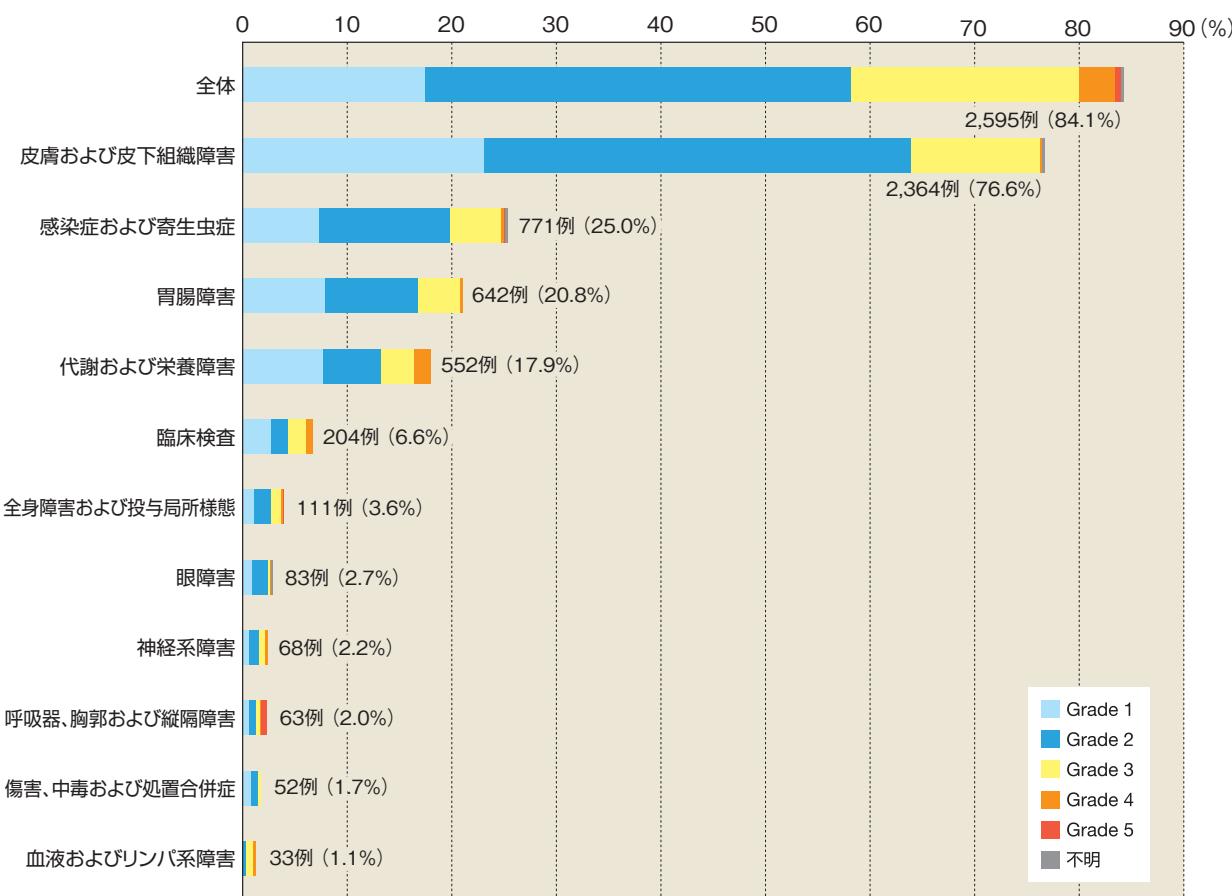
<国内使用成績調査(全例調査)>

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%)、爪巣炎731例(24%)、皮膚乾燥605例(20%)、低マグネシウム血症520例(17%)、口内炎506例(16%)等であった(2012年12月集計)。

このうち、単独投与1,254例中1,004例(80%)、併用投与1,831例中1,591例(87%)に副作用が認められた。

■器官別大分類(SOC)別の副作用発現状況

<安全性解析対象症例 n=3,085> (1%以上)



■単独群又は併用群で1%以上発現した副作用

<安全性解析対象症例 n=3,085>

副作用	単独投与群 例数(%)	化学療法併用群 例数(%)						総計 例数(%)	
		併用計	FOLFOX	FOLFIRI	CPT-11	IRIS	その他		
安全解析対象症例	1,254 (100.0)	1,831 (100.0)	573 (100.0)	1,045 (100.0)	277 (100.0)	39 (100.0)	156 (100.0)	3,085 (100.0)	
器官別大分類									
基本語	1,004 (80.1)	1,591 (86.9)	497 (86.7)	913 (87.4)	249 (89.9)	34 (87.2)	134 (85.9)	2,595 (84.1)	
感染症および寄生虫症									
爪周炎	272 (21.7)	459 (25.1)	131 (22.9)	253 (24.2)	87 (31.4)	10 (25.6)	37 (23.7)	731 (23.7)	
代謝および栄養障害									
低カルシウム血症	48 (3.8)	61 (3.3)	15 (2.6)	34 (3.3)	16 (5.8)	1 (2.6)	5 (3.2)	109 (3.5)	
低カリウム血症	18 (1.4)	36 (2.0)	5 (0.9)	24 (2.3)	8 (2.9)	2 (5.1)	2 (1.3)	54 (1.8)	
低マグネシウム血症	223 (17.8)	206 (11.3)	47 (8.2)	117 (11.2)	43 (15.5)	3 (7.7)	22 (14.1)	429 (13.9)	
食欲減退	25 (2.0)	59 (3.2)	15 (2.6)	30 (2.9)	16 (5.8)	1 (2.6)	3 (1.9)	84 (2.7)	
神経系障害									
味覚異常	8 (0.6)	18 (1.0)	8 (1.4)	7 (0.7)	6 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	26 (0.8)	
眼障害									
結膜炎	18 (1.4)	28 (1.5)	9 (1.6)	14 (1.3)	5 (1.8)	3 (7.7)	3 (1.9)	46 (1.5)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
間質性肺疾患	16 (1.3)	24 (1.3)	13 (2.3)	14 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	40 (1.3)	
胃腸障害									
口唇炎	10 (0.8)	24 (1.3)	8 (1.4)	15 (1.4)	3 (1.1)	1 (2.6)	1 (0.6)	34 (1.1)	
下痢	24 (1.9)	86 (4.7)	24 (4.2)	46 (4.4)	26 (9.4)	1 (2.6)	9 (5.8)	110 (3.6)	
恶心	9 (0.7)	33 (1.8)	8 (1.4)	16 (1.5)	10 (3.6)	1 (2.6)	3 (1.9)	42 (1.4)	
口内炎	123 (9.8)	383 (20.9)	122 (21.3)	229 (21.9)	55 (19.9)	8 (20.5)	27 (17.3)	506 (16.4)	
嘔吐	4 (0.3)	22 (1.2)	3 (0.5)	12 (1.1)	6 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	26 (0.8)	
皮膚および皮下組織障害									
ざ瘡	81 (6.5)	112 (6.1)	37 (6.5)	69 (6.6)	12 (4.3)	2 (5.1)	9 (5.8)	193 (6.3)	
脱毛症	4 (0.3)	18 (1.0)	2 (0.3)	11 (1.1)	4 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	22 (0.7)	
皮膚炎	50 (4.0)	82 (4.5)	24 (4.2)	49 (4.7)	13 (4.7)	1 (2.6)	3 (1.9)	132 (4.3)	
ざ瘡様皮膚炎	619 (49.4)	972 (53.1)	320 (55.8)	555 (53.1)	142 (51.3)	25 (64.1)	78 (50.0)	1,591 (51.6)	
皮膚乾燥	265 (21.1)	340 (18.6)	91 (15.9)	183 (17.5)	79 (28.5)	5 (12.8)	27 (17.3)	605 (19.6)	
湿疹	8 (0.6)	26 (1.4)	6 (1.0)	17 (1.6)	3 (1.1)	1 (2.6)	2 (1.3)	34 (1.1)	
紅斑	14 (1.1)	10 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.6)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (0.8)	
手掌・足底発赤 知覚不全症候群	5 (0.4)	19 (1.0)	6 (1.0)	10 (1.0)	2 (0.7)	1 (2.6)	3 (1.9)	24 (0.8)	
そう痒症	57 (4.5)	86 (4.7)	22 (3.8)	38 (3.6)	25 (9.0)	2 (5.1)	4 (2.6)	143 (4.6)	
発疹	96 (7.7)	157 (8.6)	43 (7.5)	87 (8.3)	35 (12.6)	0 (0.0)	13 (8.3)	253 (8.2)	
皮膚剥脱	12 (1.0)	6 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	18 (0.6)	
皮膚亀裂	37 (3.0)	30 (1.6)	9 (1.6)	17 (1.6)	8 (2.9)	1 (2.6)	2 (1.3)	67 (2.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態									
倦怠感	16 (1.3)	50 (2.7)	11 (1.9)	27 (2.6)	12 (4.3)	2 (5.1)	2 (1.3)	66 (2.1)	
臨床検査									
血中マグネシウム減少	34 (2.7)	57 (3.1)	21 (3.7)	28 (2.7)	23 (8.3)	1 (2.6)	2 (1.3)	91 (2.9)	
好中球数減少	0 (0.0)	33 (1.8)	12 (2.1)	26 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	33 (1.1)	
白血球数減少	5 (0.4)	28 (1.5)	14 (2.4)	15 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.9)	33 (1.1)	
傷害、中毒および処置合併症									
注入に伴う反応	17 (1.4)	28 (1.5)	9 (1.6)	13 (1.2)	4 (1.4)	3 (7.7)	3 (1.9)	45 (1.5)	

*SOC、PTともに例数にて表示し、併用療法の内訳は重複集計

*同一症例、同一PTでLLTが異なる場合は重複して集計

<臨床試験 単独投与時>

国内の臨床試験(第I相臨床試験13例、第II相試験52例)において、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者65例中64例(98%)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、ざ瘡42例(65%)、皮膚乾燥39例(60%)、発疹36例(55%)、そう痒症27例(42%)、爪団炎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%)、食欲減退13例(20%)であった。

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

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査異常値一覧

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
副作用発現症例率(%)	98.46	80.06	80.97

■副作用の種類別発現頻度

承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査<単独投与時>

副作用の種類	発現例数(%)		
	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)
帯状疱疹	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)
爪団炎	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 (囊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)

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
知覚過敏	1(1.54)	1(0.08)	2(0.15)
感覚鈍麻	0	1(0.08)	1(0.08)
末梢性ニューロパシー	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シー	0	1(0.08)	1(0.08)
末梢性感覺ニューロパシー	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)
涙液増加	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)
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)

治療スケジュール

副作用

投与に際して

副作用発現状況

Q & A

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
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)
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)
蕩疹	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)

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
荨麻疹	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)
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)
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)

■副作用の種類別発現頻度

海外臨床試験において1%以上の被験者に発現した副作用<単独投与時>

副作用の種類	発現例数(%)
安全性解析対象症例	987
副作用発現症例数	925(94)
眼障害	
結膜炎	31(3)
睫毛の成長	23(2)
流涙増加	16(2)
眼充血	11(1)
眼そう痒症	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)

副作用の種類	発現例数(%)
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)
爪困炎	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)
膿疱性皮疹	64(6)
丘疹	47(5)
皮膚潰瘍	42(4)
痂皮	34(3)
斑状皮疹	31(3)
紅斑性皮疹	26(3)
爪破損	25(3)
斑状丘疹状皮疹	24(2)
そう痒性皮疹	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。
(2010年4月集計)

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

このうち、日本人でFOLFIRIが併用投与された症例では5例中5例(100%)に副作用が認められた。

■副作用の種類別発現頻度

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副作用<併用投与時>

副作用の種類	発現例数 (%)	
	本剤+FOLFIRI 併用群	本剤+FOLFOX4 併用群
安全性解析対象症例	302	322
副作用発現症例数	299(99)	321(100)
血液およびリンパ系障害		
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)

副作用の種類	発現例数 (%)	
	本剤+FOLFIRI 併用群	本剤+FOLFOX4 併用群
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)
錯覚	9(3)	102(32)
末梢性ニューロパシー	6(2)	61(19)
末梢性感覚ニューロパシー	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)
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)
爪巣炎	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。
(2010年4月集計)

■承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査<併用投与時>

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

■副作用の種類別発現頻度

承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査<併用投与時>

副作用の種類	発現例数(%)		
	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)
帯状疱疹	0	4(0.22)	4(0.22)
膿瘍疹	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)
壞死性筋膜炎	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)
爪園炎	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)
膿瘍性皮疹	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)
ブドウ球菌性膿瘍疹	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)
膿瘍疹性湿疹	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)
細菌性腔炎	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 (囊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)
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)
骨髄機能不全	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)
高アミラーゼ血症	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)

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
痙攣			
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)
感覺鈍麻	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)
末梢性ニューロパシー	0	10(0.55)	10(0.54)
有痛性感覺消失	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)
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)
涙液増加	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)

治療スケジュール

副作用

投与に際して

副作用発現状況

Q & A

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)
蕁疹	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)
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)
皮膚壞死	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
皮膚潰瘍	0	8(0.44)	8(0.44)
尋麻疹	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)
筋痙攣	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)
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)

【がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

■副作用の発現頻度

本剤とソトラシブとの併用による国際共同試験(20190172試験)において
2例以上の被験者に発現した副作用(併用投与時)

副作用の種類	発現例数(%)			
	本剤+ソトラシブ960mg併用群(N=53)		対照群(N=51)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	51(96.2)	19(35.8)	42(82.4)	23(45.1)
血液およびリンパ系障害	3(5.7)	1(1.9)	22(43.1)	14(27.5)
貧血	3(5.7)	1(1.9)	10(19.6)	4(7.8)
血小板減少症	1(1.9)	0(0.0)	3(5.9)	1(2.0)
白血球減少症	0(0.0)	0(0.0)	4(7.8)	1(2.0)
好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	16(31.4)	12(23.5)
胃腸障害	21(39.6)	3(5.7)	27(52.9)	1(2.0)
下痢	11(20.8)	2(3.8)	10(19.6)	0(0.0)
悪心	6(11.3)	1(1.9)	15(29.4)	1(2.0)
口内炎	4(7.5)	0(0.0)	5(9.8)	0(0.0)
嘔吐	3(5.7)	0(0.0)	5(9.8)	0(0.0)
便秘	2(3.8)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
上腹部痛	1(1.9)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17(32.1)	0(0.0)	19(37.3)	2(3.9)
粘膜の炎症	7(13.2)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
疲労	4(7.5)	0(0.0)	8(15.7)	1(2.0)
乾燥症	4(7.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無力症	3(5.7)	0(0.0)	7(13.7)	1(2.0)
倦怠感	0(0.0)	0(0.0)	3(5.9)	0(0.0)
発熱	0(0.0)	0(0.0)	3(5.9)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	16(30.2)	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)
毛包炎	8(15.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪園炎	4(7.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	3(5.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	7(13.2)	0(0.0)	12(23.5)	2(3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(3.8)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数減少	1(1.9)	0(0.0)	4(7.8)	2(3.9)
体重減少	1(1.9)	0(0.0)	3(5.9)	0(0.0)
白血球数減少	1(1.9)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
血小板数減少	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
代謝および栄養障害	18(34.0)	4(7.5)	7(13.7)	1(2.0)
低マグネシウム血症	16(30.2)	3(5.7)	1(2.0)	0(0.0)
食欲減退	3(5.7)	0(0.0)	6(11.8)	1(2.0)
低カルシウム血症	3(5.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
低リン血症	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4(7.5)	1(1.9)	1(2.0)	0(0.0)
関節痛	2(3.8)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
发声障害	0(0.0)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	44(83.0)	12(22.6)	11(21.6)	3(5.9)
発疹	15(28.3)	3(5.7)	1(2.0)	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	12(22.6)	6(11.3)	1(2.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	10(18.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
そう痒症	8(15.1)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)
皮膚亀裂	7(13.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚毒性	6(11.3)	2(3.8)	1(2.0)	1(2.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5(9.4)	0(0.0)	5(9.8)	2(3.9)
斑状丘疹状皮疹	2(3.8)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)
湿疹	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑性皮疹	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪上皮亀裂	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
丘疹性皮疹	2(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脱毛症	0(0.0)	0(0.0)	3(5.9)	0(0.0)
血管障害	0(0.0)	0(0.0)	7(13.7)	3(5.9)
高血圧	0(0.0)	0(0.0)	7(13.7)	3(5.9)

なお、本剤とのソトラシブ併用による国際共同試験(20190172試験)の本剤+ソトラシブ960mg併用群の日本人被験者5例のうち2例以上に認められた副作用は、低マグネシウム血症、発疹、皮膚乾燥が各2例でした。

MedDRAバージョン26.0により集計した。
(2024年3月集計)

5. Q&A

投与対象選択

Q: ベクティビックス[®]の投与可能なRAS遺伝子タイプは何ですか?

A: ベクティビックス[®]の代表的な海外臨床試験(PRIME試験、20050181試験、20020408試験、PEAK試験)において、RAS(KRAS及びNRAS)遺伝子変異の有無によるレトロスペクティブな解析が検討され、いずれの解析においても、RAS野生型ではベクティビックス[®]の上乗せ効果が認められています。また、ソトラシブとの併用試験(20190172試験)ではがん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性患者においても有効性、安全性が認められました。

Q: KRAS exon2 野生型症例における、その他のRAS(KRAS及びNRAS)遺伝子変異を示す割合はどのくらいですか?

A: ベクティビックス[®]の1st lineでの海外臨床試験(PRIME試験)において、Sanger法およびSurveyor[®]法により検出されたexon別の遺伝子変異割合は以下のとおりでした。

- ・KRAS exon3 (codon61) 24例/641例(4%)
- ・KRAS exon4 (codon117、146) 36例/641例(6%)
- ・NRAS exon2 (codon12、13) 22例/641例(3%)
- ・NRAS exon3 (codon61) 26例/641例(4%)
- ・NRAS exon4 (codon117、146) 0例/641例(0%)

Douillard JY, et al. NEJM 2013; 369: 1023-1034.

Q: セツキシマブ(アービタックス[®])で重度のInfusion reactionを発現した患者にベクティビックス[®]の投与は可能ですか?

A: セツキシマブによる重度の過敏症反応の既往歴を有する患者に対して本剤が投与された際、Infusion reactionの発現を認めなかつたとの報告もありますが、海外製造販売後で、セツキシマブに対する過敏症歴のある患者に対し、プレメディケーションの実施後本剤を投与したこと、重度のショック状態を発症し、死亡に至った症例が報告されていることから、セツキシマブで重度のInfusion reactionを発現した患者に対して、本剤を投与することは推奨できません。

投与方法

Q：ベクティビックス[®]を化学療法と併用する際に留意する点はありますか？

A: FOLFOX、FOLFIRI、ソトラシブ以外の化学療法との併用による有効性・安全性は確認されていません。

ベクティビックス[®]との併用で有効性・安全性が確認されている化学療法は、KRAS遺伝子野生型では一次治療としてのFOLFOX4との併用と、二次治療としてのFOLFIRIとの併用、がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性では二次治療以降としてのソトラシブとの併用です。

また、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・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)との併用投与を受けた転移性結腸・直腸癌患者で、重度の下痢の発現頻度が高いとの報告^{注)}があります。

注) Berlin J, et al. Clin Colorectal Cancer 2007; 6: 427-432.

Q：ベクティビックス[®]をソトラシブと併用するときに留意する点はありますか？

A: (用量調整)

ベクティビックス[®]の初回投与前にソトラシブを投与するようにしてください。ソトラシブを休薬又は中止した場合には、ベクティビックス[®]をそれぞれ休薬又は中止してください。ベクティビックス[®]を休薬又は中止した場合のソトラシブの用量調整は、ソトラシブの電子添文を参照するようにしてください。

(血中濃度)

ベクティビックス[®]とのソトラシブ併用による国際共同試験(20190172試験)の結果、ソトラシブ併用投与によるベクティビックス[®]の薬物動態に及ぼす影響は認められず、ベクティビックス[®]併用投与時のソトラシブの曝露量は、ソトラシブ単独投与時と同程度でした。

(安全性)

20190172試験において認められた有害事象の種類は、ベクティビックス[®]とソトラシブの単独投与で報告されている既知の事象、又は薬物投与とは関係なく試験対象集団で発現することが予想される事象とおおむね一致しており、ベクティビックス[®]とソトラシブ併用に特有の新たな安全性所見は認められませんでした。

Q：ベバシズマブ(アバスチン[®])との併用は可能ですか？

A: 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した。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^{注)}があります。したがって、ベバシズマブとの併用は避けてください。

注) Hecht JR, et al. J Clin Oncol 2009; 27: 672-680.

調製方法

Q：バイアル内に半透明～白色の微粒子が認められました。使用可能でしょうか？

A：ベクティビックス[®]投与に際してはインラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用することが義務づけられています。
インラインフィルターを使用することで微粒子は除去されることが確認されていますので使用可能です。
ただし、バイアルに変色が見られた場合は使用しないでください。

Q：ベクティビックス[®]を希釈しましたが、すぐに投与できませんでした。どのように保存すればいいですか？

A：ベクティビックス[®]は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用してください。
やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存(2～8℃)して、24時間以内に投与開始することが望ましいとされています。

製造販売元



武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号