

再審査報告書

平成 31 年 4 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ベクティビックス点滴静注 100 mg ② ベクティビックス点滴静注 400 mg
有 効 成 分 名	パニツムマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には 2 週間に 1 回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（体重）を 60 分以上かけて点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
承 認 年 月 日	① 平成 22 年 4 月 16 日 ② 平成 23 年 6 月 27 日
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 23 年 6 月 27 日～平成 30 年 4 月 15 日）
承 認 条 件	なし
備 考	承認条件（「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、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。」）については、製造販売後、全症例を対象に特定使用成績調査が実施され、その結果が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（平成 24 年 7 月 23 日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ベクティビックス点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 400 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の有効性及び安全性を検討する。
重点調査項目	皮膚障害、間質性肺疾患、Infusion reaction、電解質異常、心臓障害
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤を投与した全症例
実施期間	平成 22 年 6 月～平成 24 年 7 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	10 カ月
実施施設数	959 施設
収集症例数	3,086 例
安全性解析対象症例数	3,085 例
有効性解析対象症例数	3,084 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例 3,085 例における副作用発現割合は 84.1% (2,595/3,085 例) であった。安全性解析対象症例のうち、本剤単独投与群 (以下、「単独群」) の副作用発現割合は 80.1% (1,004/1,254 例)、化学療法併用群 (以下、「併用群」) の副作用発現割合は 86.9% (1,591/1,831 例) であった。

承認時までの単独投与試験における副作用発現割合は 94.0% (989/1,052 例)、FOLFIRI¹⁾ 併用試験 (20050181 試験) における副作用発現割合は 99.0% (299/302 例)、FOLFOX²⁾ 併用試験 (20050203 試験) における副作用発現割合は 99.7% (321/322 例) であり、本調査の副作用発現割合は承認時までの発現割合を超えるものではなかった。

MedDRA の器官別大分類 (SOC) 別の副作用の集計では、「皮膚および皮下組織障害」に分類されるものが最も多く 76.6% (2,364/3,085 例)、次いで「感染症および寄生虫症」25.0% (771/3,085

¹⁾ イリノテカン塩酸塩水和物、5-フルオロウラシル、レボホリナートカルシウムからなる併用化学療法

²⁾ オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、レボホリナートカルシウムからなる併用化学療法

例)、うち爪囲炎が 23.7% (731/3,085 例)、「胃腸障害」20.8% (642/3,085 例)、「代謝および栄養障害」17.9% (552/3,085 例)であった。単独群又は併用群における主な副作用(発現割合 3%以上)の発現状況を表 2 に示すが、いずれも「使用上の注意」に記載のある既知の副作用であった。

表 2 単独群又は併用群における主な副作用の発現状況

副作用名 (基本語)	単独群 (1,254 例)	併用群 (1,831 例)
	発現例数、発現割合 (%)	発現例数、発現割合 (%)
爪囲炎	272 (21.7)	459 (25.1)
低カルシウム血症	48 (3.8)	61 (3.3)
低マグネシウム血症	223 (17.8)	206 (11.3)
食欲減退	25 (2.0)	59 (3.2)
下痢	24 (1.9)	86 (4.7)
口内炎	123 (9.8)	383 (20.9)
ざ瘡	81 (6.5)	112 (6.1)
皮膚炎	50 (4.0)	82 (4.5)
ざ瘡様皮膚炎	619 (49.4)	972 (53.1)
皮膚乾燥	265 (21.1)	340 (18.6)
そう痒症	57 (4.5)	86 (4.7)
発疹	96 (7.7)	157 (8.6)
血中マグネシウム減少	34 (2.7)	57 (3.1)

MedDRA/J version (20.1)

4.1.2 重点調査項目

皮膚障害：SOC 上で「皮膚および皮下組織障害」に該当する副作用は 76.6% (2,364/3,085 例)、「感染症および寄生虫症」に該当する爪囲炎は 23.7% (731/3,085 例)であった。「主な皮膚障害³⁾」の副作用の発現割合は 78.4% (2,419/3,085 例)で、ざ瘡様皮膚炎は 69.9% (2,155/3,085 例)、皮膚乾燥は 21.7% (669/3,085 例)、そう痒症は 4.8% (147/3,085 例)、爪囲炎は 24.2% (746/3,085 例)であった。投与開始日から「主な皮膚障害」発現までの期間(中央値)は、ざ瘡様皮膚炎：15 日、皮膚乾燥：29 日、そう痒症：21 日、爪囲炎：43 日であり、抗 EGFR⁴⁾抗体製剤として一般に報告されている発現時期と同傾向であった⁵⁾。「主な皮膚障害」に対する処置は、継続 71.5% (1,730/2,419 例)、減量 4.7% (113/2,419 例)、休薬(投与延期) 16.9% (408/2,419 例)、中止 6.9% (168/2,419 例)で大半の症例が本剤の投与を中止することなく継続できていた。

間質性肺疾患 (ILD)：ILD の発現割合は 1.3% (39/3,085 例)、このうち転帰死亡症例は 20 例であった。多変量解析の結果、「ILD の既往／合併 (有)」、「男性」、「患者状態不良」、「65 歳以上」がリスク因子となる可能性が示唆され、これらは EGFR-TKI⁶⁾で報告されている因子とほぼ同様であった。

³⁾ 「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、粟疹、そう痒性皮膚疹、湿疹、皮膚障害、全身性皮膚疹、脂漏性皮膚炎
- ・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
- ・そう痒症：そう痒症、全身性そう痒症
- ・爪囲炎：爪囲炎、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

⁴⁾ EGFR：Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)

⁵⁾ Van Cutsem E; *Oncologist*, 11(9): 1010-1017, 2006

⁶⁾ EGFR-TKI：Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬)

Infusion reaction : Infusion reaction⁷⁾ の発現割合は 1.5% (47/3,085 例) であり、本剤初回投与時の発現が最も多く 61.7% (29/47 例) であったが、2 回目以降に初めて Infusion reaction が発現した症例も 38.3% (18/47 例) に認められた。転帰死亡例はなかった。類薬のセツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）投与歴があった症例は 917 例で、セツキシマブ投与時に Infusion reaction を発現した症例は 70 例であった。これら 70 例中 62 例では本剤投与時にプレメディケーションが実施されていた。プレメディケーションが実施された 62 例中 2 例で、本剤でも Infusion reaction が発現したが、いずれも非重篤であった。なお、プレメディケーションを実施されなかった 8 例では本剤による Infusion reaction は発現しなかった。

電解質異常 : 電解質異常の発現割合は 19.3% (596/3,085 例) で、低マグネシウム血症（血中マグネシウム減少含む）の発現割合は 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）は 4.4% (136/3,085 例)、低カリウム血症（血中カリウム減少含む）は 2.2% (67/3,085 例) であった。電解質異常のうち、最も発現割合が高かった低マグネシウム血症の発現割合は、単独群で 20.5% (257/1,254 例)、併用群で 14.4% (263/1,831 例) であったが、承認時までの国内の本剤単独投与試験における低マグネシウム血症（血中マグネシウム減少含む）の発現割合 30.8% (20/65 例) を超えるものではなかった。なお、低マグネシウム血症、低カルシウム血症に伴う注目すべき臨床所見が 5 例（QTc 延長 3 例、テタニー及び痙攣各 1 例）に認められたが、致死的な事象は認められなかった。

心臓障害 : SOC 上で心臓障害に該当する副作用の発現割合は 0.2% (7/3,085 例) で、心不全による死亡例が 1 例報告されたが、当該死亡例は汎血球減少症に重症感染症が併発した心不全の症例で、併用薬（FORFIRI）の影響も考えられる症例であった。また、その他の症例も本剤と心臓障害との因果関係を示唆する症例はなかった。

これら重点調査項目については、承認時と異なる傾向は認められないこと等より、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も注意深くモニタリングを行いながら適切に対応していく。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 1,129 例 1,708 件（未知・重篤：498 例 661 件、既知・重篤：798 例、1,047 件）であった。感染症の報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点で「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語で 15 件以上発現）を表 3 に示した。いずれも、併用化学療法や原疾患の影響が考えられる症例、詳細情報が不十分であるため本剤との因果関係が不明である症例等であり、本剤との関連を強く示唆する症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数

⁷⁾ Infusion reaction の 定義：注入に伴う反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、過敏症、薬物過敏症、血管浮腫

合計	1,168	1,530	532	700	690	830
感染症および寄生虫症	127	137	76	83	52	54
肺炎	25	25	18	18	7	7
敗血症	17	17	17	17	0	0
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)	81	90	76	85	5	5
結腸癌	41	41	41	41	0	0
血液およびリンパ系障害	54	59	40	44	15	15
骨髄機能不全	25	26	19	20	6	6
眼障害	77	85	6	7	71	78
眼脂	18	18	0	0	18	18
胃腸障害	200	215	98	106	104	109
舌炎	20	20	1	1	19	19
皮膚および皮下組織障害	86	94	9	10	77	84
皮膚疼痛	10	15	0	0	10	15
紫斑	16	16	3	3	13	13
一般・全身障害および投与部位の状態	147	156	60	60	91	96
顔面浮腫	15	15	1	1	14	14
疾患進行	46	46	25	25	21	21
臨床検査	110	133	19	20	93	113
アミラーゼ増加	23	27	6	6	18	21

MedDRA/J version (20.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

5.1.1 無増悪生存期間：有効性解析対象症例のうち 3 次治療以降かつ単剤使用を行った 1,061 例について、Kaplan-Meier 法を用いて算出した結果、無増悪生存期間の中央値 (95%信頼区間) は、3.5 カ月 (3.3 - 4.0 カ月) であった。なお、海外における単独投与試験 (20020408 試験) における本剤群の無増悪生存期間の中央値は、3.1 カ月 (2.1 - 4.0 カ月) であり、調査と臨床試験の比較には限界があるため参考に留まるものと考えるが、本調査の結果と同程度であった。

5.1.2 全生存期間⁸⁾：安全性解析対象症例のうち 3 次治療以降かつ単剤使用を行った 1,062 例について、Kaplan-Meier 法を用いて算出した結果、全生存期間の中央値 (95%信頼区間) は、10.3 カ月 (9.0 - 11.8 カ月) であった。なお、海外における単独投与試験 (20020408 試験) における本剤群の全生存期間の中央値は、8.1 カ月 (6.3 - 9.4 カ月) であり、調査と臨床試験の比較には限界があるため参考に留まるものと考えるが、本調査における全生存期間の方が若干大きい値であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した措置報告は 4 件、研究報告は 3 件であった。それらの概要を表 4 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

⁸⁾ 全生存期間については、生存又は死亡の情報が確定されていないために有効性解析対象症例から除外された 1 例も集計に含めることとし、有効性解析対象症例ではなく安全性解析対象症例を対象として集計した。

表 4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国添付文書の「Boxed Warning: Infusion Reaction」の項が改訂され、製造販売後に Infusion Reaction による死亡例が報告されている旨が追記されたとの情報（平成 22 年 6 月） ② 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFOX4（オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+ロイコポリン）併用試験（20050203 試験）のレトロスペクティブなサブ解析の結果、本剤の治療効果を予測する新たなバイオマーカーが示唆されたとの情報（平成 26 年 1 月） ③ 本剤使用例におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の症例集積に伴う企業中核データシートの改訂情報（平成 26 年 2 月） ④ ドイツ医薬品・医療機器連邦研究所及びパウル・エールリヒ研究所より、医薬品の安全性に関する報告書（2015 年第 2 号）が発行され、モノクローナル抗体の静脈内投与下での過敏症反応及び Infusion Reaction について報告されたとの情報（平成 27 年 7 月）
研究報告	① 20050203 試験の ECOG PS（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）層別化部分集団解析が発表され、本剤の安全性及び有効性は、ベースラインの ECOG PS 2 の本剤併用群で FOLFOX4 単独群と比較して低かったとの報告（平成 23 年 6 月） ② チロキシンキナーゼ阻害剤によるうっ血性心不全の発生リスク上昇に関する報告（平成 27 年 3 月） ③ データベースを用いたメタアナリシスで、抗 EGFR 抗体（本剤又はセツキシマブ）投与群は非投与群と比較し、重症（Grade 3 又は 4）な静脈血栓症及び肺塞栓症の発症リスクが有意に高いとの報告（平成 28 年 11 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上