

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGFヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

アバスチン[®]点滴静注用100mg/4mL

アバスチン[®]点滴静注用400mg/16mL

AVASTIN[®] for Intravenous Infusion

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	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL	1バイアル中、 ベバシズマブ（遺伝子組換え）100mg 含有
	アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	1バイアル中、 ベバシズマブ（遺伝子組換え）400mg 含有
一般名	和名：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Bevacizumab（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	製造販売承認年月日：2007年4月18日 薬価基準収載年月日：2007年6月8日 販売開始年月日：2007年6月11日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/	

本 I F は 2022 年 6 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<https://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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	5	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	5. 臨床成績.....	16
6. RMP の概要	6		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	7	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	55
2. 一般名	7	2. 薬理作用	55
3. 構造式又は示性式.....	7		
4. 分子式及び分子量.....	7	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	7	1. 血中濃度の推移.....	58
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	2. 薬物速度論的パラメータ	62
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	63
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	63
1. 物理化学的性質	8	5. 分布	63
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	6. 代謝.....	64
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	7. 排泄	65
		8. トランスポーターに関する情報.....	65
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	65
1. 剤形	9	10. 特定の背景を有する患者	65
2. 製剤の組成.....	9	11. その他	65
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	1. 警告内容とその理由.....	66
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	2. 禁忌内容とその理由.....	68
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	68
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	68
9. 溶出性.....	10	5. 重要な基本的注意とその理由	68
10. 容器・包装	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	70
11. 別途提供される資材類	11	7. 相互作用.....	73
12. その他	11		

8. 副作用.....	73	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	99	1. 主な外国での発売状況.....	109
10. 過量投与.....	99	2. 海外における臨床支援情報.....	111
11. 適用上の注意.....	99	XIII. 備考	
12. その他の注意.....	100	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.....	113
IX. 非臨床試験に関する項目		2. その他の関連資料.....	113
1. 薬理試験.....	102		
2. 毒性試験.....	102		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分.....	104		
2. 有効期間.....	104		
3. 包装状態での貯法.....	104		
4. 取扱い上の注意.....	104		
5. 患者向け資材.....	104		
6. 同一成分・同効薬.....	104		
7. 国際誕生年月日.....	104		
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....	104		
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.....	104		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	106		
11. 再審査期間.....	106		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	106		
13. 各種コード.....	106		
14. 保険給付上の注意.....	106		
XI. 文献			
1. 引用文献.....	107		
2. その他の参考文献.....	108		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アバスタチン [一般名 ベバシズマブ (遺伝子組換え)] は、マウス抗 VEGF (vascular endothelial growth factor ; 血管内皮増殖因子) モノクローナル抗体 muMAb A4.6.1 をもとにヒト化した、抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体である。

VEGF は血管新生の主要な調節因子であり、ほとんどのヒト腫瘍において発現が亢進し、腫瘍の増殖・転移に関与している。アバスタチンは VEGF と選択的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現しているその受容体 (VEGFR-1 及び VEGFR-2) との結合を阻害し、VEGF のシグナル伝達経路を遮断することで、VEGF による腫瘍組織での血管新生を抑制すると考えられている。

本剤は世界で初めて血管新生阻害剤として臨床的有用性を示した抗悪性腫瘍剤である。

なお、2018 年 9 月には、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「手術不能又は再発乳癌」及び「卵巣癌」の効能又は効果につき、「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」との再審査結果が通知された。

◆本邦での発売状況

承認年月	効能又は効果
2007 年 4 月	
2009 年 9 月 (用法及び用量の追加)	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
2009 年 11 月	扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
2011 年 9 月	手術不能又は再発乳癌
2013 年 6 月	悪性神経膠腫
2013 年 11 月	
2022 年 6 月 (用法及び用量の追加)	卵巣癌
2016 年 5 月	進行又は再発の子宮頸癌
2020 年 9 月	切除不能な肝細胞癌

◆米国での発売状況

承認年月	効能又は効果
2004 年 2 月 (一次治療) 2006 年 6 月 (二次治療)	静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用による、転移性結腸・直腸癌の一次又は二次治療
2006 年 10 月	カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、切除不能の局所進行、再発又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療
2009 年 5 月	再発膠芽腫における単剤治療
2014 年 8 月	パクリタキセルとシスプラチン又はパクリタキセルとノギテカン [※] との併用による、治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療
2014 年 11 月	パクリタキセル、リポソーム化ドキソルビシン又はノギテカン [※] との併用による、2 レジメン以下の化学療法前治療歴のある、白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療
2016 年 12 月	カルボプラチン及びパクリタキセル又はカルボプラチン及びゲムシタピンとの併用、その後の本剤単剤投与による、白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療
2018 年 6 月	カルボプラチン及びパクリタキセル、その後の本剤単剤投与による、初回外科的切除後のステージⅢ又はⅣの上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療
2020 年 5 月	アテゾリズマブとの併用による全身化学療法未治療の局所進行又は転移

承認年月	効能又は効果
	性肝細胞癌

※ノギテカン[®]は、海外ではトポテカンの名称で使用されている。

◆欧州での発売状況

承認年月	効能又は効果
2005年1月 (一次治療)	フッ化ピリミジンを含む化学療法との併用による、転移性結腸・直腸癌の治療
2008年1月 (適応拡大)	
2007年3月	パクリタキセルとの併用による転移性乳癌の一次治療
2007年8月	白金製剤を含む化学療法との併用による、切除不能の進行、転移性又は再発の、扁平上皮癌を主体としない非小細胞肺癌の一次治療
2011年12月	カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による進行 (FIGO Stage III B、III C、IV) 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療
2012年10月	カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による、本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療
2014年7月	パクリタキセル、ノギテカン [®] 又はリポソーム化ドキシソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法前治療歴があり、かつ本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療
2015年3月	パクリタキセルとシスプラチンとの併用、又は白金製剤の投与を受けることができない場合はパクリタキセル/ノギテカン [®] との併用による、成人の治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の治療
2017年6月	カルボプラチン及びゲムシタビン又はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療

※ノギテカン[®]は、海外ではトポテカンの名称で使用されている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) アバスチンは、血管新生調節因子である VEGF (血管内皮増殖因子) の生物活性を阻害する、世界初の血管新生阻害剤である。
- アバスチンは VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害したと報告されている (マウス)。
 - 脈管構造を正常化したと報告されている (マウス)。
 - 血管透過性を低下させ (マウス)、腫瘍組織で亢進している間質圧を低減したと報告されている。
- (VI-2 (2) 薬効を裏付ける試験成績 参照)
- (2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌におけるアバスチンの有効性
- 未治療の進行・再発の結腸・直腸癌患者において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、化学療法+アバスチン群 9.36 ヶ月、化学療法+プラセボ群 8.02 ヶ月であり、化学療法+アバスチン群の化学療法+プラセボ群に対する優越性が検証された (HR : 0.83、97.5%CI : 0.72-0.95、p=0.0023、層別 Log-rank 検定)。(NO16966 試験、ランダム化第III相比較試験、海外データ)
- (V-5 (4) 1) 有効性検証試験: NO16966 試験 参照)
- 未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、主要評価項目である全生存期間の中央値は、IFL+アバスチン群 20.37 ヶ月、IFL+プラセボ群 15.80 ヶ月であり、IFL+アバスチン群の IFL+プラセボ群に対する優越性が検証された (HR : 0.714、95%CI : 0.61-0.84、p<0.0001、層別 Log-rank 検定)。(AVF2107g 試験、ランダム化第III相プラセボ対照比較試験)

験、海外データ)

(V-5(4)1)有効性検証試験: AVF2107g 試験 参照)

- イリノテカン (CPT-11) による一次治療に不適格と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、主要評価項目である全生存期間の中央値は、5-FU/LV+アバスタチン群 16.56 ヶ月、5-FU/LV+プラセボ群 13.24 ヶ月であった (HR: 0.766、95%CI: 0.56-1.05、 $p=0.0942$ 、層別 Log-rank 検定)。(AVF2192g 試験、ランダム化第 II 相プラセボ対照比較試験、海外データ)

(V-5(4)1)有効性検証試験: AVF2192g 試験 参照)

- 5-FU 及び CPT-11 による治療歴のある転移性結腸・直腸癌患者において、主要評価項目である全生存期間の中央値は、FOLFOX4+アバスタチン群 13.0 ヶ月、FOLFOX4 群 10.8 ヶ月であり、FOLFOX4+アバスタチン群の FOLFOX4 群に対する優越性が検証された (HR: 0.751、95%CI: 0.632-0.893、 $p=0.0012$ 、層別 Log-rank 検定)。(E3200 試験、ランダム化第 III 相比較試験、海外データ)

※アバスタチンを単独投与した症例が含まれる。

(V-5(4)1)有効性検証試験: E3200 試験 参照)

(3) 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌におけるアバスタチンの有効性

- 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の一次治療において、主要評価項目である全生存期間の中央値は、カルボプラチン+パクリタキセル (CP) +アバスタチン群 12.3 ヶ月、CP 群 10.3 ヶ月であり、CP+アバスタチン群の CP 群に対する優越性が検証された (HR: 0.79、95%CI: 0.67-0.92、 $p=0.003$ 、層別 Log-rank 検定)。(E4599 試験、ランダム化第 II/III 相比較試験、海外データ)

(V-5(4)1)有効性検証試験: E4599 試験 参照)

- 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の一次治療において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、ゲムシタビン+シスプラチン (GC) +アバスタチン 15 群 6.5 ヶ月、GC+アバスタチン 7.5 群 6.7 ヶ月、GC+プラセボ群 6.1 ヶ月であり、GC+アバスタチン 7.5 群及び GC+アバスタチン 15 群の両群で、GC+プラセボ群に対する優越性が検証された (GC+アバスタチン 7.5 群; HR: 0.75、95%CI: 0.62-0.91、 $p=0.0082$ 、GC+アバスタチン 15 群; HR: 0.82、95%CI: 0.68-0.98、 $p=0.0301$ 、それぞれ Log-rank 検定)。(BO17704 試験、ランダム化第 III 相プラセボ対照比較試験、海外データ)

※承認用量よりも低用量が使用された症例を含む。アバスタチンの扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における本邦での承認用法及び用量は、1 回 15mg/kg (体重)、投与間隔は 3 週間以上である。

(V-5(4)1)有効性検証試験: BO17704 試験 参照)

- 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の一次治療において、主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、CP+アバスタチン 7.5 群 4.3 ヶ月、CP+アバスタチン 15 群 7.4 ヶ月、CP 群 4.0 ヶ月であった。(AVF0757g 試験、ランダム化第 II 相比較試験、海外データ)

※承認用量よりも低用量が使用された症例を含む。

(V-5(4)1)有効性検証試験: AVF0757g 試験 参照)

- 日本人の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の一次治療において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、CP+アバスタチン群 6.9 ヶ月、CP 群 5.9 ヶ月であり、CP+アバスタチン群で有意な延長が認められた (HR: 0.61、95%CI: 0.42-0.89、 $p=0.0090$ 、層別 Log-rank 検定)。(JO19907 試験、ランダム化第 II 相比較試験)

(V-5(4)1)有効性検証試験: JO19907 試験 参照)

- 日本人を含む化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、テセントリク+アバスタチン+CP 群 8.3 ヶ月、アバスタチン+CP 群 6.8 ヶ月であった。(IMpower150 試験、国際共同ランダム化第 III 相臨床試験日本人を含む海外データ)¹⁾

(4) 手術不能又は再発乳癌におけるアバスタチンの有効性

- 化学療法未治療の転移・再発乳癌患者において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パクリタキセル群 5.8 ヶ月、パクリタキセル+アバスタチン群 11.3 ヶ月であり、パ

クリタキセル+アバスチン群のパクリタキセル群に対する優越性が検証された (HR:0.483、95%CI:0.385-0.607、 $p<0.0001$ 、層別 Log-rank 検定)。(E2100 試験、ランダム化第Ⅲ相非盲検比較試験、海外データ)

※パクリタキセルの投与量は、本邦での承認用法及び用量と異なる。

(V-5 (4) 1) 有効性検証試験: E2100 試験 参照)

- HER2 陰性で化学療法未治療の転移・再発乳癌患者において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は 12.9 ヶ月であった。(JO19901 試験、第Ⅱ相試験)

※パクリタキセルの投与量は、本邦での承認用法及び用量と異なる。

(V-5 (7) 3) 手術不能又は再発乳癌: JO19901 参照)

(5) 悪性神経膠腫におけるアバスチンの有効性

- 日本人を含む初発膠芽腫患者において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、アバスチン+放射線療法 (RT) /テモゾロミド (TMZ) 群 10.6 ヶ月、プラセボ+RT/TMZ 群 6.2 ヶ月であり、アバスチン+RT/TMZ 群のプラセボ+RT/TMZ 群に対する優越性が検証された (HR:0.64、95%CI:0.55-0.74、 $p<0.001$ 、層別 Log-rank 検定)。(AVAglio 試験、国際共同ランダム化第Ⅲ相プラセボ対照比較試験)

(V-5 (4) 1) 有効性検証試験: BO21990 試験 参照)

(6) 卵巣癌におけるアバスチンの有効性

- 日本人を含む化学療法未治療の卵巣癌患者において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、CPP 群*110.4 ヶ月、CPB15+群*214.1 ヶ月であり、CPB15+群の CPP 群に対する優越性が検証された (HR:0.71、95%CI:0.61-0.83、片側 $p<0.0001$ 、層別 Log-rank 検定)。(GOG-0218 試験、国際共同ランダム化第Ⅲ相二重盲検比較試験)

*1 CPP 群: CP 療法 6 サイクル+プラセボ 5 サイクル同時併用+プラセボ 16 サイクル

*2 CPB15+群: CP 療法 6 サイクル+アバスチン 5 サイクル同時併用+アバスチン 16 サイクル

※カルボプラチン及びパクリタキセルの投与量は、本邦での承認用法及び用量と異なる。また、併用化学療法終了後にアバスチン単独投与を継続していない症例が含まれる。

(V-5 (4) 1) 有効性検証試験: GOG-0218 試験 参照)

- プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌患者において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、化学療法単剤群 3.4 ヶ月、化学療法+アバスチン併用群 6.7 ヶ月であり、化学療法単剤群に対する化学療法+アバスチン併用群の優越性が検証された (HR:0.48、95%CI:0.38-0.60、両側 $p<0.001$ 、非層別 Log-rank 検定)。(AURELIA 試験、ランダム化第Ⅲ相非盲検比較試験、海外データ) 2,3)

※化学療法で用いられたパクリタキセル、ノギテカン、リポソーム化ドキシソルビシンの投与量は、本邦での承認用法及び用量と異なる。ノギテカンは、海外ではトポテカンの名称で使用されている。

(7) 子宮頸癌におけるアバスチンの有効性

- Stage IVB、治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者において、主要評価項目である全生存期間の中央値は、化学療法*群 12.9 ヶ月、化学療法*+アバスチン 15mg/kg 群 16.8 ヶ月であり、化学療法+アバスチン 15mg/kg 群の化学療法群に対する優越性が検証された (HR:0.74、95%CI:0.58-0.94、片側 $p=0.0066$ 、層別 Log-rank 検定)。(GOG-0240 試験、ランダム化第Ⅲ相比較試験、海外データ)

*本試験で用いられた化学療法は以下のとおりである。

Cis・Pac 療法 (シスプラチン+パクリタキセル)、又は Top・Pac 療法 (ノギテカン+パクリタキセル)。日本人患者においては、アバスチンはパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

※パクリタキセル、シスプラチン、ノギテカンの投与量は、本邦での承認用法及び用量と異なる。

(V-5 (4) 1) 有効性検証試験: GOG-0240 試験 参照)

(8) 切除不能な肝細胞癌におけるアバスチンの有効性

- 全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者において、主要評価項目の一つである全生存期間の中央値はテセントリク+アバスチン群未達、ソラフェニブ

群 13.2 カ月であり、テセントリク+アバスチン群のソラフェニブ群に対する優越性が検証された（層別 HR : 0.58、95%CI : 0.42-0.79、両側 p=0.0006、層別 Log-rank 検定）。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の中央値はテセントリク+アバスチン群 6.8 カ月、ソラフェニブ群 4.3 カ月であり、テセントリク+アバスチン群のソラフェニブ群に対する優越性が検証された（層別 HR : 0.59、95%CI : 0.47-0.76、両側 p<0.0001、層別 Log-rank 検定）。[YO40245 (IMbrave150) 試験、国際共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験]

(V-5 (4) 1) 有効性検証試験: YO40245 (IMbrave150) 試験 参照)

- (9) アバスチン投与症例において従来の化学療法とは異なった、特徴的な副作用が報告されている。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、消化管穿孔、瘻孔、創傷治癒遅延、出血、血栓塞栓症、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ、可逆性後白質脳症候群、ネフローゼ症候群、骨髄抑制、感染症、うっ血性心不全、間質性肺炎、血栓性微小血管症、動脈解離が報告されている。

国際共同臨床試験（国内症例）、国内臨床試験及び特定使用成績調査の安全性評価対象例の計 3,175例^{注)}のうち2,143例（67.5%）に副作用が認められた。

主な副作用は、好中球減少（24.5%）、白血球減少（24.3%）、出血（19.3%）、高血圧（18.2%）、神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（15.8%）、疲労・けん怠感（15.5%）、食欲減退（14.7%）、悪心（14.1%）、口内炎（11.7%）、脱毛症（10.7%）、尿蛋白陽性（10.5%）、血小板減少（10.4%）、感染症（10.0%）等であった。

注) 安全性評価対象例数3,175例は国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した 22例の重複を除いた例数の合計。また、発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験 [JO18157試験、JO18158試験及びJO19380試験]、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験 [JO19907試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験 [JO19901試験]、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験 [BO21990試験]（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験 [JO22506試験]、卵巣癌に対する国際共同臨床試験 [GOG-0218試験]（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験 [JO29569試験]、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験 [YO40245試験]（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

詳細は、電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(Ⅷ-安全性（使用上の注意等）に関する項目 参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・アバスチン点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL 適正使用ガイド 悪性神経膠腫に用いる際に ・アバスチン点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL 適正使用ガイド 進行又は再発の子宮頸癌に用いる際に (「XⅢ-その他の関連資料」参照)
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	

<希少疾病用医薬品について>

本剤は「悪性神経膠腫」を予定効能又は効果として 2013 年 5 月 13 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(25 薬)第 304 号）を受けている。また、「子宮頸癌」※を予定

効能又は効果として 2015 年 9 月 14 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(27 薬) 第 364 号）を受けている。

※ 承認された効能又は効果：進行又は再発の子宮頸癌

< 公知申請について >

「卵巢癌 10mg/kg 2 週間間隔投与」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2022 年 6 月に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
出血	ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction	肺高血圧症
動脈血栓塞栓症		顎骨壊死
高血圧、高血圧性クリーゼ	間質性肺炎	心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）
うっ血性心不全	血栓性微小血管症（TMA）	
蛋白尿、ネフローゼ症候群	壊死性筋膜炎	胆嚢穿孔
創傷治癒遅延	動脈解離	感染症
消化管穿孔	胚・胎児発生に対する影響	【重要な不足情報】
可逆性後白質脳症症候群（PRES）	小児等における骨壊死（顎以外の部位）	なし
骨髄抑制	適応外疾患に対する硝子体内	
静脈血栓塞栓症	投与後に発現する有害事象	
瘻孔		
1. 2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における悪性神経膠腫に対する有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）による情報提供（悪性神経膠腫、進行又は再発の子宮頸癌）

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アバスチン® 点滴静注用 100mg/4mL
アバスチン® 点滴静注用 400mg/16mL

(2) 洋名

AVASTIN® for Intravenous Infusion 100mg/4mL
AVASTIN® for Intravenous Infusion 400mg/16mL

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベバシズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Bevacizumab (Genetical Recombination) (JAN)、bevacizumab (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖 2 分子からなる糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式：軽鎖 (1-214 残基) (C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆)
重鎖 (1-453 残基) (C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆)
分子量：約 149,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の相補性決定部位及びヒト IgG1 に由来するフレームワーク部分と定常部からなるヒト化モノクローナル抗体をコードする cDNA の発現により、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 (C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆; 分子量：23446.71) の軽鎖 2 分子と 453 個のアミノ酸残基 (C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆; 約 49838.57; C 末端のリジン 1 残基が欠損しているものを含む) の重鎖 2 分子からなる糖タンパク質 (分子量：約 149,000)。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：RO4876646
開発コード：R435

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液

(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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 5.9～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存容器	保存条件	結果
ステンレス製容器	-20℃で24箇月間保存	変化なし

試験項目：性状、pH、定量、純度試験、力価 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外吸収法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶剤に希釈して用いる溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.9～6.3

浸透圧比：約 1（日局生理食塩液に対する比）

密度：1.03 g/cm³

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

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	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL	アバスチン点滴静注用 400mg/16mL
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え） ^{注)} 100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え） ^{注)} 400mg
添 加 剤	トレハロース水和物 240mg	トレハロース水和物 960mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg	リン酸二水素ナトリウム一水和物 92.8mg
	無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg	無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg
	ポリソルベート 20 1.6mg	ポリソルベート 20 6.4mg

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

(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

本剤は、2～8℃、遮光保存で24箇月間安定である。詳細は以下のとおりである。

試験名	保存形態	保存条件	結果
長期保存試験	バイアル	2～8℃で、24箇月（暗所）	変化なし
加速試験	バイアル	28～35℃、3箇月（暗所）	変化あり
苛酷試験 （光安定性）	バイアル	総照度：128万lx・h 総近紫外放射エネルギー：522W・h/m ²	変化あり

試験項目：性状、pH、純度試験、定量、力価 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

<注射剤の調製法>

(1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

《必要抜き取り量計算式》

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{1回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$$

1回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.2(mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.3(mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.4(mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.6(mL/kg)

(2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

(3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

<溶解後の安定性>

本剤を塩化ビニル製又はポリオレフィン-ポリエチレン-ポリプロピレン製の静注用バッグ（生理食塩液）に注入し、遮光にて、30℃で48時間、その後2℃～8℃で30日間保存したところ、物理化学的に安定であった。ただし、細菌学的な観点から、調製後は速やかに使用すること。

一方、本剤と5w/v%ブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれが認められた。

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

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

アバスチン点滴静注用 100mg/4mL : 4mL×1 バイアル

アバスチン点滴静注用 400mg/16mL : 16mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明バイアル

瓶 : ガラス

キャップ : ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓 : ゴム

ラベル : ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 手術不能又は再発乳癌
- 悪性神経膠腫
- 卵巣癌
- 進行又は再発の子宮頸癌
- 切除不能な肝細胞癌

2. 効能又は効果に関連する注意

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>5.1 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。</p> <p>5.2 「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。[17.1.1-17.1.11 参照]</p> <p>〈手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>5.3 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。</p> <p>5.4 延命効果は示されていない。[17.1.13 参照]</p> <p>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、HER2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12、17.1.13 参照]</p> <p>〈悪性神経膠腫〉</p> <p>5.6 「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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。[17.1.14、17.1.15 参照]</p> <p>〈卵巣癌〉</p> <p>5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。</p> <p>5.8 「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。[17.1.16 参照]</p> <p>〈進行又は再発の子宮頸癌〉</p> <p>5.9 「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。[17.1.17 参照]</p> <p>〈切除不能な肝細胞癌〉</p> <p>5.10 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.11 「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、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。[17.1.18 参照]</p>
--

〈解説〉

- 5.1 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は、確立されていない。
- 5.2 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における本剤の適応患者については、臨床試験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。（「V-5（7）その他」参照）
- 5.3 手術不能又は再発乳癌において、本剤の術後薬物療法における有効性及び安全性は、確立されていない。
- 5.4 手術不能又は再発乳癌では、本剤の併用による生存期間の延長は認められていない。（「V-5（7）その他」参照）

- 5.5 手術不能又は再発乳癌における本剤の適応患者については、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性、さらに HER2 検査やホルモン受容体の発現状況も十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5（7）その他」参照）
- 5.6 悪性神経膠腫における本剤の適応患者については、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性、さらに治療歴や病理組織型等を十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5（7）その他」参照）
- 5.7 及び 5.8 本剤の適応患者については、FIGO StageⅢ以上の卵巣癌を対象とし、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5（7）その他」参照）
- 5.9 進行又は再発の子宮頸癌における本剤の適応患者については、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5（7）その他」参照）
- 5.10 国内外において、局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- 5.11 切除不能な肝細胞癌における本剤の適応患者については、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5（7）その他」参照）

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

〈悪性神経膠腫〉

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

〈卵巣癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。
なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

〈切除不能な肝細胞癌〉

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0780g 試験）において、フルオロウラシル／ホリナートカルシウム（5-FU/LV）併用による本剤投与時の有効性と安全性を検討した結果、未治療の転移性結腸・直腸癌に対し本剤 5mg/kg の併用投与が推奨用量とされた。

未治療の転移性結腸・直腸癌におけるベバシズマブの薬物動態は、用量 1～10mg/kg の用量範

囲で線形であった。非扁平上皮非小細胞肺癌におけるベバシズマブの薬物動態は、15mg/kg 投与時の曝露量は結腸・直腸癌患者に 3、5 及び 10mg/kg 投与時の曝露量から外挿が可能であり、癌腫を問わず 3～15mg/kg の用量範囲で薬物動態は線形であると考えられた。

また、非小細胞肺癌患者と他癌腫患者の薬物動態の比較において、手術不能な局所進行（鎖骨上リンパ節転移、癌性胸水又は心嚢液を有する StageⅢB）、転移（StageⅣ）又は再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療例を対象とした海外第Ⅲ相試験（BO17704 試験）と他癌腫対象試験（8 試験）の間で、薬物動態パラメータの中央値、25 パーセントイル及び 75 パーセントイルに差は無いことから、非小細胞肺癌患者でのベバシズマブ薬物動態と他癌腫患者での薬物動態に差はないと考えられた。

以上より、各適応症においてベバシズマブの週あたりの投与量が同じ場合には、曝露量が同程度になることから、用法及び用量を選択した。

「卵巢癌 10mg/kg 2 週間間隔投与」は、海外の承認状況並びに公表論文及び診療ガイドライン・教科書等における記載状況から、未承認薬・適応外薬検討会議により、白金製剤抵抗性の再発卵巢癌に対する本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与トリポソーム化ドキシソルビシンの併用投与の用法及び用量を設定することが適切と判断された（「V-3（1）用法及び用量の解説」参照）。詳細については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巢癌 10mg/kg 2 週間間隔投与追加）」²⁾を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.1-17.1.18 参照]</p> <p>7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.3 初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。</p> <p>〈治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</p> <p>7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7 参照]</p> <p>7.5 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.1-17.1.7 参照]</p> <p>〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11 参照]</p> <p>〈手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13 参照]</p> <p>〈悪性神経膠腫〉</p> <p>7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15 参照]</p> <p>7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。[17.1.14、17.1.15 参照]</p> <p>〈卵巢癌〉</p> <p>7.10 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。[17.1.16 参照]</p> <p>7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16 参照]</p>

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

- 7.12 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.17 参照]
- 7.13 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

〈解説〉

- 7.1、7.4、7.6、7.7、7.8、7.12 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌症例に対して、本剤の承認用法及び用量において、標準化学療法（XELOX 療法、FOLFOX4 療法、IFL 療法、5-FU/LV 療法）との併用により全生存期間又は無増悪生存期間の延長が確認されている。また、本剤の承認用法及び用量において、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌症例では、標準化学療法（CP 療法、GC 療法）との併用により全生存期間又は無増悪生存期間の延長が、手術不能又は再発乳癌症例では、パクリタキセルとの併用により無増悪生存期間の延長が、初発悪性神経膠腫では放射線照射及びテモゾロミドとの併用により無増悪生存期間の延長が、卵巣癌ではカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により無増悪生存期間の延長が、進行又は再発の子宮頸癌では、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法）との併用において、全生存期間の有意な延長が確認されている。
- また、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合は他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与する必要がある。扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌及び初発の悪性神経膠腫の場合は、併用する他の抗悪性腫瘍剤の投与や放射線照射を中止しても病勢進行までは本剤の投与を単独で継続できる。
- 「V-5（7）その他」の項において、エビデンスとなる臨床試験毎に試験の概略と成績を示す。『本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択』は、臨床試験成績を熟知した上で適切に選択すること。
- 7.2 再発悪性神経膠腫の場合を除き、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。また、初発の悪性神経膠腫における本剤単独投与時の本剤の有効性については、検討成績がない。
- 7.3 本剤は、ヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、これらの成分によるショック、アナフィラキシーを起こす可能性が否定できない。また、モノクローナル抗体の点滴静注製剤を使用する際には、infusion reaction が発現する可能性があり、その重症度と頻度を増やさないために、投与を緩徐に行うことが重要である。
- 点滴時間の目安は、臨床試験における本剤の使用経験及び海外添付文書を参考に提示した。注射液の調製法については、「VIII-11. 適用上の注意」を参照のこと。
- 7.5 及び 7.9 『本剤の用法・用量』は、臨床試験成績を熟知した上で患者のがん化学療法歴に応じて適切に選択すること。（「V-5（7）その他」参照）
- 7.10 卵巣癌で他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合も、「V-5（7）その他」に記載された内容を十分に把握し、国内外の最新ガイドライン等を参考に併用薬を選択して治療を行うこと。
- 7.11 卵巣癌患者を対象とした本剤の臨床試験（GOG-0218 試験）の成績から、本剤の推奨される投与期間は化学療法との併用投与開始時から併用投与終了後、本剤単独投与で病勢の進行が認められるまでと考えられた。
- なお、この試験における本剤の投与期間は病勢進行又は 21 サイクルまでであった。（「V-5（7）その他」参照）
- 7.13 進行又は再発の子宮頸癌の場合、日本人患者を対象とした国内臨床試験（JO29569 試験）においては、本剤はシスプラチン・パクリタキセルとの併用で実施したため、パクリタキセル・ノギテカンとの併用経験はない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

初回承認時

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
国内	JO18157	I	非盲検 3群	進行・再発結腸・直腸癌患者 18例	5-FU/FLV + BV3mg/kg/2週 5-FU/FLV + BV5mg/kg/2週 5-FU/FLV + BV10mg/kg/2週	◎
	JO18158	安全性 確認	非盲検 2群	進行・再発結腸・直腸癌患者 64例	FOLFOX4 + BV5 mg/kg/2週 FOLFOX4 + BV10 mg/kg/2週	○
海外	AVF0737g	I	非盲検 5群	各種固形癌患者 25例	BV (0.1、0.3、1、3、 10 mg/kg 43日間に4回投与)	◎
	AVF0761g	I	非盲検 3群	各種固形癌患者 12例	DOX+BV3 mg/kg/週 CP + BV3 mg/kg/週 5-FU/LV + BV3 mg/kg/ 週	◎
	AVF0780g	II	無作為化 非盲検 3群	転移性結腸・ 直腸癌患者 (一次治療) 104例	5-FU/LV 5-FU/LV + BV5 mg/kg/2 週 5-FU/LV + BV10 mg/kg/2 週	◎
	AVF2192g	II	無作為化 二重盲検 2群	転移性結腸・ 直腸癌患者 (一次治療) 209例	5-FU/LV + PL 5-FU/LV + BV5 mg/kg/2 週	◎
	AVF2107g	III	無作為化 二重盲検 3群	転移性結腸・ 直腸癌患者 (一次治療) 923例	IFL + PL IFL + BV5 mg/kg/2週 5-FU/LV + BV5 mg/kg/2 週	◎
	E2200	II	非盲検 1群	進行・転移性結腸・直腸癌患者 (一次治療) 92例	IFL + BV10 mg/kg/2週	○
	NO16966	III	無作為化 非盲検 2群 二重盲検 4群*	転移性結腸・ 直腸癌患者 (一次治療) 2035例	FOLFOX4 XELOX FOLFOX4 + PL XELOX + PL FOLFOX4 + BV5 mg/kg/2週 XELOX + BV7.5 mg/kg/3 週	○
	E3200	III	無作為化 非盲検 3群	進行・転移性結腸・直腸癌患者 (既治療) 829例	FOLFOX4 FOLFOX4 + BV10 mg/kg/2週 BV10 mg/kg/2週	○
	AVF2540g	継続投 与試験	非盲検	第II/III相試験の継続投与患者 105例	BV 単独投与又は化学療法 との併用投与	○
	AVF0778g	継続投 与試験	非盲検	第I/II相試験の継続投与患者 56例	BV 単独投与又は化学療法 との併用投与	○
	AVF0757g	II	無作為化 非盲検 3群	IIIb/IV期の非小細胞肺癌患者 99例	CP CP + BV7.5 mg/kg/3週 CP + BV15 mg/kg/3週	○
	AVF0775g	II	非盲検	ホルモン抵抗性前立腺癌患者 15例	BV10 mg/kg/2週	○
	AVF0776g	II	非盲検 3群	再発性転移性乳癌患者 75例	BV3 mg/kg/2週 BV10 mg/kg/2週 BV20 mg/kg/2週	○
	AVF2119g	III	無作為化 非盲検 2群	再発性転移性乳癌患者 462例	XEL XEL + BV15 mg/kg/3週	○

◎：評価資料 ○：参考資料

BV：ペバシズマブ、5-FU：フルオロウラシル、FLV：レボホリナートカルシウム、FOLFOX4：オキサリプラチン+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム、DOX：ドキシソルピシン、CP：カルボプラチン+パクリタキセル、LV：ホリナートカルシウム、IFL：イリノテカン塩酸塩水和物+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム、PL：プラセボ、XELOX：カベシタビン+オキサリプラチン、XEL：カベシタビン

*当初、FOLFOX4療法とXELOX療法の非盲検試験として開始されたが、その後、プロトコルを改訂し、それぞれPL又はBVを追加する2×2要因の二重盲検比較試験の部分を追加した。

用法及び用量追加承認時

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
国内	JO19380	I/II	非盲検1群	進行・再発結腸・直腸癌患者 (一次治療) 64例	XELOX XELOX + BV7.5mg/kg/3週	◎
海外	NO16966	III	無作為化非盲検2群 無作為化二重盲検4群*	転移性結腸・直腸癌患者 (一次治療) 2035例	FOLFOX4 XELOX FOLFOX4 + PL XELOX + PL FOLFOX4 + BV5 mg/kg/2週 XELOX + BV7.5 mg/kg/3週	◎
	NO20254	III	無作為化非盲検2群	転移性結腸・直腸癌患者 (一次治療) 全体：64例、薬物動態解析：37例	FOLFOX4 + BV5 mg/kg/2週 XELOX + BV7.5 mg/kg/3週	○

◎：評価資料 ○：参考資料

FOLFOX4：オキサリプラチン+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム、

XELOX：カベシタビン+オキサリプラチン、BV：ペバシズマブ、PL：プラセボ

*当初、FOLFOX4療法とXELOX療法の非盲検試験として開始されたが、その後、プロトコルを改訂し、それぞれPL又はBVを追加する2×2要因の二重盲検比較試験の部分を追加した。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
海外	AVF0757g	II	無作為化非盲検3群	進行・再発非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を含む) (一次治療) 99例	CP CP+BV7.5mg/kg/3週 CP+BV15mg/kg/3週	◎
	E4599	II/III	無作為化非盲検2群	進行・再発非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) (一次治療) 878例	CP CP+BV15mg/kg/3週	◎
	BO17704	III	無作為化二重盲検3群	進行・再発非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) (一次治療) 1043例	GC+PL GC+ BV7.5mg/kg/3週 GC+ BV15mg/kg/3週	◎
国内	JO19907	II	無作為化非盲検2群	進行・再発非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) (一次治療) 186例	CP CP+BV15mg/kg/3週	◎

◎：評価資料

CP：カルボプラチン+パクリタキセル、GC：ゲムシタビン+シスプラチン、BV：ペバシズマブ、PL：プラセボ

[手術不能又は再発乳癌]

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
海外	E2100	III	無作為化非盲検2群	局所再発・転移性乳癌 (一次治療) 722例	PTX PTX+BV10mg/kg/2週	◎
	BO17708 (AVADO)	III	無作為化二重盲検3群	HER2陰性・局所再発・転移性乳癌 (一次治療) 736例	DTX+PL DTX+BV7.5mg/kg/3週 DTX+BV15mg/kg/3週	◎

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
	AVF3694g (RIBBON1)	III	無作為化二重盲検2群	局所再発・転移性乳癌 (一次治療) 1237例	化学療法+PL 化学療法+ BV15mg/kg/3週	◎
	AVF2119g	III	無作為化非盲検2群	転移性乳癌 (二次治療) 462例	XEL XEL+BV15mg/kg/3週	○
	AVF0776g	II	非盲検3群	転移性乳癌 (二次治療) 75例	BV3mg/kg/2週 BV10mg/kg/2週 BV20mg/kg/2週	◎
国内	JO19901	II	非盲検単群	HER2陰性・転移・再発乳癌 (一次治療) 122例	PTX+BV10mg/kg/2週	◎

◎：評価資料、 ○：参考資料

PTX：パクリタキセル、BV：ベバシズマブ、DTX：ドセタキセル、PL：プラセボ、XEL：カペシタビン
化学療法：タキサン療法、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法、カペシタビン療法より選択

[悪性神経膠腫]

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
海外／国内	BO21990 (AVAglio)	III	二重盲検無作為化プラセボ対照2群	化学療法及び放射線療法施行歴のない初発膠芽腫患者 全体：921例、日本：44例	RT/TMZ+BV ^{注)} RT/TMZ+PL	◎
海外	AVF3708g (BRAIN)	II	無作為化2群並行非対照	放射線療法とTMZによる治療歴を有する初回再発又は二次再発の膠芽腫患者 167例	BV10mg/kg/2週 CPT-11+BV 10mg/kg/2週	◎
	NCI-06-C-0064E	II	単群	放射線治療歴を有する Grade III 又は IV の頭蓋内悪性神経膠腫の再発例 GBM コホート：56例	BV10mg/kg/2週	○
国内	JO22506	II	単群	放射線療法とTMZによる治療歴を有する初回再発又は二次再発の悪性神経膠腫患者 31例	BV10mg/kg/2週	◎

◎：評価資料、 ○：参考資料

BV：ベバシズマブ、CPT-11：イリノテカン、TMZ：テモゾロミド、RT：放射線療法、PL：プラセボ

注) ベバシズマブ又はプラセボ (10mg/kg/2週、4回投与) とテモゾロミド (1日1回連続投与) 併用放射線療法 (週5日、6週間にわたり分割照射) を施行し、放射線療法終了翌日から4週間の休薬の後、1サイクルを4週間とし、ベバシズマブ又はプラセボ (10mg/kg/2週) とテモゾロミド (1~5日目に経口投与) の併用投与を6サイクル実施した。その後、ベバシズマブ又はプラセボの単独投与 (15mg/kg/3週) を病勢進行が認められるまで継続した。

[卵巣癌]

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
海外／国内	GOG-0218	III	無作為化二重盲検3群	Stage III/IVの上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌 (初回治療) 全体：1873例、日本：44例	CPP群 ^{注)} CPB15群 ^{注)} CPB15+群 ^{注)}	◎
海外	BO17707 (ICON7)	III	無作為化非盲検2群	Stage I/IIA (Grade3又は明細胞癌) 並びに Stage II B~IVの上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、卵管癌 (初回治療) 1528例	CP群 CPB7.5+群	◎
	AVF4095g (OCEANS)	III	無作為化二重盲検2群	白金製剤感受性の上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌 (再発治療) 484例	CGP群 CGB15+群	○
	AVF2949g	II	非盲検単群	白金製剤抵抗性の Stage III/IVの上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌 (再発治療) 44例	15 mg/kg/3週	○

◎：評価資料、 ○：参考資料

CP療法：カルボプラチン 目標 AUC 6mg・min/mL、パクリタキセル 175mg/m² 3週間隔投与 6サイクル
CPP群：CP療法 + プラセボ (サイクル 2-22)

CPB15 群：CP 療法 + 本剤 15mg/kg/3 週（サイクル 2-6）+ プラセボ（サイクル 7-22）
 CPB15+群：CP 療法 + 本剤 15mg/kg/3 週（サイクル 2-22）
 CPB7.5+群：CP 療法 + 本剤 7.5mg/kg/3 週（サイクル 1-18、術後 4 週以内に CP 療法を開始する場合はサイクル 2-18）
 CG 療法：カルボプラチン 目標 AUC4 mg・min/mL, ゲムシタビン 1000mg/m² 3 週間隔投与 6 サイクル
 CGP 群：CG 療法 + プラセボ（サイクル 1~病勢進行まで）
 CGB15+群：CG 療法 + 本剤 15mg/kg/3 週（サイクル 1~病勢進行まで）
 注）パクリタキセルによる神経毒性や過敏症を有する患者では、ドセタキセル 75mg/m² 3 週間隔投与への変更を認めた。

用法及び用量追加承認時

「卵巣癌 10mg/kg 2 週間間隔投与」は、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ペバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌 10mg/kg 2 週間間隔投与追加）」に関する事前評価に基づく公知申請による承認であるため該当しない。

[進行又は再発の子宮頸癌]

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
海外	GOG-0240	III	無作為化非盲検 4群	Stage IVB, 治療抵抗性又は再発の子宮頸癌 452例	Cis + Pac 群 Cis + Pac + BV15mg/kg/3週群 Top + Pac 群 Top + Pac + BV15mg/kg/3週群	◎
国内	JO29569	II	非盲検単群	Stage IVB, 治療抵抗性又は再発の子宮頸癌 8例	Cis + Pac + BV15mg/kg/3週群	◎

◎：評価資料

Cis：シスプラチン、Pac：パクリタキセル、BV：ペバシズマブ、Top：ノギテカン^注

注）ノギテカンは、海外ではトボテカンの名称で使用されている。

[切除不能な肝細胞癌]

	試験番号	相	試験デザイン	対象・登録例数	治療群	資料区分
海外／国内	YO40245 (IMbrave150)	III	無作為化非盲検 2群	全身化学療法の治療歴がない局所進行又は転移性肝細胞癌 全体：501例、日本：61例	Atezo+ BV15mg/kg/3週群 ソラフェニブ群	◎
海外／国内	GO30140	Ib	Arm A：非盲検 1群 Arm F：無作為化非盲検 2群	全身化学療法の治療歴がない進行又は転移性及び／又は切除不能な肝細胞癌 (Arm A) 全体：104例、日本：12例 (Arm F) 全体：119例、日本：10例	Atezo+ BV15mg/kg/3週群 Atezo+ BV15mg/kg/3週群 Atezo 群	◎

◎：評価資料

Atezo：アテゾリズマブ、BV：ペバシズマブ

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与

国内第 I 相臨床試験 (JO18157 試験) ④

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象とし、本剤 3、5 又は 10mg/kg を単独で単回投与したときに認められた副作用は、14 例 (77.8%) 29 件であった。主な副作用は、高血圧 3 例 (16.7%)、腹痛 2 例 (11.1%)、白血球数減少 2 例 (11.1%)、プロトロンビン時間延長 2 例 (11.1%)、血小板数減少 2 例 (11.1%) 及び頭痛 2 例 (11.1%) 等であった。

2) 反復投与

①国内第 I 相臨床試験 (JO18157 試験) ④

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象とし、本剤 3、5 又は 10mg/kg とフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU/ FLV 療法) を併用反復投与したとき、副作用は 18 例中 18 例 (100%) に 203 件認められた。発現状況を投与量別にみると、3mg/kg

群では6例64件、5mg/kg群では6例82件、10mg/kg群では6例57件であり、明らかな用量依存的増加は認められなかった。発現率の高い副作用は、悪心10例(55.6%)、下痢及び鼻出血が各9例(50.0%)、高血圧、食欲不振、嘔吐、好中球数減少及び白血球数減少が各7例(38.9%)、口内炎、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、体重減少、尿中蛋白陽性が各6例(33.3%)であった。

Grade3以上の副作用は5例(27.8%)に6件認められた。その内訳は、3mg/kg群で2例3件(Grade3の好中球数減少2件、高血圧1件)、10mg/kg群で3例3件(Grade3の高血圧2件、下痢1件)であり、Grade4に該当する副作用はなかった。

※ 本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである(「用法及び用量」の項参照)。

②安全性確認試験(JO18158試験)⁵⁾

進行・再発結腸・直腸癌患者64例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法(FOLFOX4療法)と本剤を併用投与(未治療例^{注1)}には本剤5mg/kgを、既治療例^{注2)}には10mg/kgを2週間隔で投与)したとき、64例全例で副作用が発現し、5mg/kg群では38例に835件、10mg/kg群では26例に518件認められた。

主な副作用は、5mg/kg群では食欲不振37例(97.4%)、好中球数減少35例(92.1%)、悪心33例(86.8%)、白血球数減少30例(78.9%)、下痢28例(73.7%)、神経毒性及び口内炎25例(65.8%)、嘔吐23例(60.5%)、血小板数減少及び鼻出血22例(57.9%)、脱毛症21例(55.3%)、高血圧20例(52.6%)、色素沈着障害19例(50.0%)であり、10mg/kg群では白血球数減少26例(100.0%)好中球数減少25例(96.2%)、食欲不振23例(88.5%)、悪心22例(84.6%)、血小板数減少21例(80.8%)、口内炎19例(73.1%)、鼻出血18例(69.2%)、リンパ球数減少16例(61.5%)、下痢、神経毒性及び尿中蛋白陽性14例(53.8%)であった。

Grade3以上の副作用は64例中60例に発現し、5mg/kg群では35例(92.1%)に84件、10mg/kg群では25例(96.2%)に53件認められた。10%以上認められた副作用は、5mg/kg群では好中球数減少31例(81.6%)、白血球数減少11例(28.9%)、リンパ球数減少7例(18.4%)、下痢6例(15.8%)、食欲不振4例(10.5%)であり、10mg/kg群では好中球数減少24例(92.3%)、白血球数減少11例(42.3%)、高血圧6例(23.1%)であった。

注1) 未治療例：初発進行病巣又は再発巣(術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの)に対する化学療法を受けていない患者

注2) 既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

③国内第I/II相臨床試験(JO19380試験)⁶⁾

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者58例を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法(XELOX療法)と本剤1回7.5mg/kgを3週間隔で併用投与したとき、副作用は58例中58例(100%)に848件認められた。発現率の高い副作用は、末梢性感覚ニューロパシー54例(93.1%)、食欲不振52例(89.7%)、疲労48例(82.8%)、手足症候群45例(77.6%)、悪心43例(74.1%)等であった。

Grade3以上の副作用は35例(60.3%)に58件認められた。その内、発現頻度が5%以上の副作用は、末梢性感覚ニューロパシー10例(17.2%)、好中球数減少9例(15.5%)、血小板数減少4例(6.9%)、高血圧及び疲労が各3例(5.2%)であった。

併用薬の添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

ゼローダの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用法及び用量(2022年6月時点)：

他の抗悪性腫瘍剤との併用で、体表面積にあわせて1,000mg/m²/回相当量では1回1,200~2,100mg、800mg/m²/回相当量では1回900~1,800mgを1日2回経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

<外国人における成績>

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF0780g 試験) 7)

試験目的	転移性結腸・直腸癌に対するフルオロウラシル/ホリナートカルシウム (5-FU/LV) 併用によるアバスタチン投与時の有効性と安全性の検討
対象	化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者
試験方法	<p>5-FU/LV 療法 :</p> <p>5-FU/LV は 1 週ごとに 1 回投与を 6 週間投与 2 週休薬 (8 週 ; 1 コース)。LV 500mg/m² は 2 時間点滴静注。5-FU 500mg/m² は LV 点滴開始 1 時間後に急速静注 (Roswell Park レジメン)。</p> <p>アバスタチン :</p> <p>5mg/kg 又は 10mg/kg を 2 週ごとに 1 回投与。化学療法終了後に 90 分かけて点滴静注 (問題がなければ、60 分、30 分と時間を短縮可)。24 回投与あるいは病勢進行まで投与。</p> <p>5-FU/LV 群 (対照群) 36 例 5-FU/LV+アバスタチン 5mg/kg/2 週群 (5mg/kg 併用群) 35 例 5-FU/LV+アバスタチン 10mg/kg/2 週群 (10mg/kg 併用群) 33 例</p>
評価項目	プライマリーエンドポイント: 無増悪生存期間、奏効率
試験結果	<p>有効性 :</p> <p>無増悪生存期間の中央値は対照群 5.2 カ月、5mg/kg 併用群 9.0 カ月、10mg/kg 併用群 7.2 カ月であった。奏効率はそれぞれ 17%、40%、24%で、生存期間の中央値はそれぞれ 13.8 カ月、21.5 カ月、16.1 カ月であった。</p> <p>安全性 :</p> <p>投与された 102 例全例で有害事象が認められた。Grade3 あるいは 4 の有害事象が 70 例 (69%) に認められ、5mg/kg 併用群では 74% (26/35 例)、10mg/kg 併用群では 78% (25/32 例)、対照群では 54% (19/35 例)、であった。5-FU/LV 単独療法に比べアバスタチン併用療法で高頻度に認められた主な有害事象は、発熱、頭痛、皮疹、鼻出血、悪寒、高血圧、血栓症等であった。</p> <p>5-FU/LV 療法にアバスタチン 5mg/kg を併用投与することにより、奏効率の上昇と無増悪生存期間の延長が示され、生存期間の延長が示唆された。以上より、未治療の転移性結腸・直腸癌に対しアバスタチン 5mg/kg の併用投与は更に評価を進めるべき治療法であることが示唆された。</p>

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

<外国人における成績>

未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (NO16966 試験) 8)

試験目的	XELOX 療法の FOLFOX4 療法に対する無増悪生存期間の非劣性を検証する。さらに、XELOX 療法又は FOLFOX4 療法にアバスタチンを併用した際の優越性をプラセボ併用との比較において検証する。									
対象	未治療の転移性結腸・直腸癌患者 (2,035 例) [重複登録例 1 例を含む、有効性解析対象 1,904 例 (非劣性検証 : EPP)、1,400 例 (優越性検証 : ITT)]									
試験方法	<p>XELOX 療法 : オキサリプラチン 130mg/m² 点滴静注 (第 1 日目)、カベシタピン 1,000mg/m² 1 日 2 回経口投与 (第 1 日目午後~15 日目午前) を 3 週間隔で繰り返した。</p> <p>FOLFOX4 療法 : オキサリプラチン 85mg/m² 点滴静注 (第 1 日目)、フルオロウラシル 400mg/m² 急速静注、600mg/m² 持続静注及びホリナートカルシウム 200mg/m² 点滴静注 (第 1、2 日目) を 1 コースとし、2 週間隔で繰り返した。</p> <p>アバスタチン : XELOX 療法との併用では 7.5mg/kg (3 週間隔)、FOLFOX4 療法の併用では 5mg/kg (2 週間隔) を化学療法に先立ち投与した。</p>									
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">XELOX 療法群 (n=317)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">⇒</td> <td style="text-align: center;">XELOX +プラセボ療法群 (n=350)</td> <td style="text-align: center;">XELOX +アバスタチン療法群 (n=350)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">FOLFOX4 療法群 (n=317)</td> <td style="text-align: center;">FOLFOX4 +プラセボ療法群 (n=351)</td> <td style="text-align: center;">FOLFOX4 +アバスタチン療法群 (n=349)</td> </tr> </table>	XELOX 療法群 (n=317)	⇒	XELOX +プラセボ療法群 (n=350)	XELOX +アバスタチン療法群 (n=350)	FOLFOX4 療法群 (n=317)	FOLFOX4 +プラセボ療法群 (n=351)	FOLFOX4 +アバスタチン療法群 (n=349)		
XELOX 療法群 (n=317)	⇒	XELOX +プラセボ療法群 (n=350)		XELOX +アバスタチン療法群 (n=350)						
FOLFOX4 療法群 (n=317)		FOLFOX4 +プラセボ療法群 (n=351)	FOLFOX4 +アバスタチン療法群 (n=349)							

	<p>本試験は、主治医評価に基づく無増悪生存期間を主要評価項目として、XELOX の FOLFOX4 に対する非劣性を検証するランダム化非盲検比較試験 (NO16966A 試験) として開始されたが、その後、試験実施計画書が改訂され、XELOX 又は FOLFOX4 にアバスチン又はプラセボを併用する 2×2 要因のランダム化二重盲検比較試験部分 (NO16966C 試験) が追加された。</p> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。</p> <p>ゼロダの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) : 他の抗悪性腫瘍剤との併用で、体表面積にあわせて 1,000mg/m²/回相当量では 1 回 1,200~2,100mg、800mg/m²/回相当量では 1 回 900~1,800mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p>フルオロウラシルの結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法における国内承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) : 1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600mg/m² (体表面積) を 22 時間かけて持続静注する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。2) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m² (体表面積) を 24 時間持続静注する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。3) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400~3000mg/m² (体表面積) を 46 時間持続静注する。これを 2 週間ごとに繰り返す。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p>																																																																	
<p>評価項目</p>	<p>プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間 (主治医評価) セカンダリーエンドポイント：全生存期間、on-treatment PFS、奏効率、奏効期間、治療成功期間、安全性</p>																																																																	
<p>試験結果</p>	<p>有効性： 化学療法+アバスチン群の無増悪生存期間中央値は 9.36 カ月であり、化学療法+プラセボ群の 8.02 カ月に比べ、有意に延長した (Log-rank 検定：p=0.0023)。また、化学療法+アバスチン群の生存期間中央値は 21.22 カ月であった。</p> <table border="1" data-bbox="419 1003 1340 1355"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">無増悪生存期間^{注1)}</th> <th colspan="2">生存期間^{注2)}</th> </tr> <tr> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比 P 値(層別 Log-rank 検定)</th> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比 P 値(層別 Log-rank 検定)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>化学療法^{注3)} + プラセボ群 (n=701)</td> <td>8.02</td> <td rowspan="2">HR=0.83 P=0.0023</td> <td>19.91</td> <td rowspan="2">HR=0.89 P=0.0769</td> </tr> <tr> <td>化学療法^{注3)} + アバスチン群 (n=699)</td> <td>9.36</td> <td>21.22</td> </tr> <tr> <td>XELOX療法+プラセボ群 (n=350)</td> <td>7.39</td> <td rowspan="2">HR=0.77 P=0.0026</td> <td>19.19</td> <td rowspan="2">HR=0.84 P=0.0698</td> </tr> <tr> <td>XELOX療法+アバスチン群 (n=350)</td> <td>9.26</td> <td>21.36</td> </tr> <tr> <td>FOLFOX4療法+プラセボ群 (n=351)</td> <td>8.57</td> <td rowspan="2">HR=0.89 P=0.1871</td> <td>20.34</td> <td rowspan="2">HR=0.94 P=0.4937</td> </tr> <tr> <td>FOLFOX4療法+アバスチン群 (n=349)</td> <td>9.40</td> <td>21.16</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間 注 2) カットオフ日：2007年1月31日 注 3) 化学療法：FOLFOX4 療法又は XELOX 療法</p>	投与群	無増悪生存期間 ^{注1)}		生存期間 ^{注2)}		中央値 (月)	ハザード比 P 値(層別 Log-rank 検定)	中央値 (月)	ハザード比 P 値(層別 Log-rank 検定)	化学療法 ^{注3)} + プラセボ群 (n=701)	8.02	HR=0.83 P=0.0023	19.91	HR=0.89 P=0.0769	化学療法 ^{注3)} + アバスチン群 (n=699)	9.36	21.22	XELOX療法+プラセボ群 (n=350)	7.39	HR=0.77 P=0.0026	19.19	HR=0.84 P=0.0698	XELOX療法+アバスチン群 (n=350)	9.26	21.36	FOLFOX4療法+プラセボ群 (n=351)	8.57	HR=0.89 P=0.1871	20.34	HR=0.94 P=0.4937	FOLFOX4療法+アバスチン群 (n=349)	9.40	21.16																																
投与群	無増悪生存期間 ^{注1)}		生存期間 ^{注2)}																																																															
	中央値 (月)	ハザード比 P 値(層別 Log-rank 検定)	中央値 (月)	ハザード比 P 値(層別 Log-rank 検定)																																																														
化学療法 ^{注3)} + プラセボ群 (n=701)	8.02	HR=0.83 P=0.0023	19.91	HR=0.89 P=0.0769																																																														
化学療法 ^{注3)} + アバスチン群 (n=699)	9.36		21.22																																																															
XELOX療法+プラセボ群 (n=350)	7.39	HR=0.77 P=0.0026	19.19	HR=0.84 P=0.0698																																																														
XELOX療法+アバスチン群 (n=350)	9.26		21.36																																																															
FOLFOX4療法+プラセボ群 (n=351)	8.57	HR=0.89 P=0.1871	20.34	HR=0.94 P=0.4937																																																														
FOLFOX4療法+アバスチン群 (n=349)	9.40		21.16																																																															
	<p>安全性： Grade3 以上の有害事象は、XELOX+プラセボ群 69.9%、XELOX+アバスチン群 75.4%、FOLFOX4+プラセボ群 79.4%、FOLFOX4+アバスチン群 84.5%に発現した。</p> <table border="1" data-bbox="419 1585 1340 2022"> <thead> <tr> <th>全 Grade の有害事象</th> <th>XELOX+ プラセボ群</th> <th>XELOX+ アバスチン群</th> <th>FOLFOX4+ プラセボ群</th> <th>FOLFOX4+ アバスチン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性評価対象例数</td> <td>339</td> <td>353</td> <td>335</td> <td>342</td> </tr> <tr> <td>有害事象発現例数</td> <td>336(99.1%)</td> <td>351(99.4%)</td> <td>334(99.7%)</td> <td>340(99.4%)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>212(62.5%)</td> <td>224(63.5%)</td> <td>200(59.7%)</td> <td>219(64.0%)</td> </tr> <tr> <td>悪心・嘔吐</td> <td>239(70.5%)</td> <td>252(71.4%)</td> <td>224(66.9%)</td> <td>235(68.7%)</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>76(22.4%)</td> <td>102(28.9%)</td> <td>131(39.1%)</td> <td>142(41.5%)</td> </tr> <tr> <td>好中球/顆粒球減少症</td> <td>91(26.8%)</td> <td>70(19.8%)</td> <td>203(60.6%)</td> <td>189(55.3%)</td> </tr> <tr> <td>発熱性好中球減少症</td> <td>1(0.3%)</td> <td>4(1.1%)</td> <td>16(4.8%)</td> <td>15(4.4%)</td> </tr> <tr> <td>手足症候群</td> <td>103(30.4%)</td> <td>141(39.9%)</td> <td>36(10.7%)</td> <td>47(13.7%)</td> </tr> <tr> <td>神経毒性</td> <td>290(85.5%)</td> <td>296(83.9%)</td> <td>282(84.2%)</td> <td>281(82.2%)</td> </tr> <tr> <td>消化管穿孔</td> <td>2(0.6%)</td> <td>3(0.8%)</td> <td>—</td> <td>1(0.3%)</td> </tr> <tr> <td>出血</td> <td>75(22.1%)</td> <td>82(23.2%)</td> <td>100(29.9%)</td> <td>130(38.0%)</td> </tr> <tr> <td>動脈血栓塞栓症</td> <td>4(1.2%)</td> <td>9(2.5%)</td> <td>6(1.8%)</td> <td>8(2.3%)</td> </tr> </tbody> </table>	全 Grade の有害事象	XELOX+ プラセボ群	XELOX+ アバスチン群	FOLFOX4+ プラセボ群	FOLFOX4+ アバスチン群	安全性評価対象例数	339	353	335	342	有害事象発現例数	336(99.1%)	351(99.4%)	334(99.7%)	340(99.4%)	下痢	212(62.5%)	224(63.5%)	200(59.7%)	219(64.0%)	悪心・嘔吐	239(70.5%)	252(71.4%)	224(66.9%)	235(68.7%)	口内炎	76(22.4%)	102(28.9%)	131(39.1%)	142(41.5%)	好中球/顆粒球減少症	91(26.8%)	70(19.8%)	203(60.6%)	189(55.3%)	発熱性好中球減少症	1(0.3%)	4(1.1%)	16(4.8%)	15(4.4%)	手足症候群	103(30.4%)	141(39.9%)	36(10.7%)	47(13.7%)	神経毒性	290(85.5%)	296(83.9%)	282(84.2%)	281(82.2%)	消化管穿孔	2(0.6%)	3(0.8%)	—	1(0.3%)	出血	75(22.1%)	82(23.2%)	100(29.9%)	130(38.0%)	動脈血栓塞栓症	4(1.2%)	9(2.5%)	6(1.8%)	8(2.3%)
全 Grade の有害事象	XELOX+ プラセボ群	XELOX+ アバスチン群	FOLFOX4+ プラセボ群	FOLFOX4+ アバスチン群																																																														
安全性評価対象例数	339	353	335	342																																																														
有害事象発現例数	336(99.1%)	351(99.4%)	334(99.7%)	340(99.4%)																																																														
下痢	212(62.5%)	224(63.5%)	200(59.7%)	219(64.0%)																																																														
悪心・嘔吐	239(70.5%)	252(71.4%)	224(66.9%)	235(68.7%)																																																														
口内炎	76(22.4%)	102(28.9%)	131(39.1%)	142(41.5%)																																																														
好中球/顆粒球減少症	91(26.8%)	70(19.8%)	203(60.6%)	189(55.3%)																																																														
発熱性好中球減少症	1(0.3%)	4(1.1%)	16(4.8%)	15(4.4%)																																																														
手足症候群	103(30.4%)	141(39.9%)	36(10.7%)	47(13.7%)																																																														
神経毒性	290(85.5%)	296(83.9%)	282(84.2%)	281(82.2%)																																																														
消化管穿孔	2(0.6%)	3(0.8%)	—	1(0.3%)																																																														
出血	75(22.1%)	82(23.2%)	100(29.9%)	130(38.0%)																																																														
動脈血栓塞栓症	4(1.2%)	9(2.5%)	6(1.8%)	8(2.3%)																																																														

静脈血栓塞栓症	21(6.2%)	34(9.6%)	43(12.8%)	58(17.0%)
高血圧	16(4.7%)	62(17.6%)	27(8.1%)	70(20.5%)
蛋白尿	11(3.2%)	14(4.0%)	19(5.7%)	21(6.1%)
創傷治癒合併症	3(0.9%)	3(0.8%)	4(1.2%)	9(2.6%)
瘻孔又は腹腔内膿瘍	3(0.9%)	4(1.1%)	—	10(2.9%)

Grade3以上の有害事象	XELOX+ プラセボ群	XELOX+ アバスチン群	FOLFOX4+ プラセボ群	FOLFOX4+ アバスチン群
安全性評価対象例数	339	353	335	342
有害事象発現例数	237(69.9%)	266(75.4%)	266(79.4%)	289(84.5%)
下痢	70(20.6%)	77(21.8%)	34(10.1%)	44(12.9%)
悪心・嘔吐	28(8.3%)	38(10.8%)	14(4.2%)	25(7.3%)
口内炎	6(1.8%)	7(2.0%)	6(1.8%)	12(3.5%)
好中球／顆粒球減少症	26(7.7%)	25(7.1%)	152(45.4%)	138(40.4%)
発熱性好中球減少症	1(0.3%)	4(1.1%)	16(4.8%)	15(4.4%)
手足症候群	19(5.6%)	42(11.9%)	4(1.2%)	6(1.8%)
神経毒性	63(18.6%)	64(18.1%)	67(20.0%)	61(17.8%)
消化管穿孔	2(0.6%)	3(0.8%)	—	1(0.3%)
出血	6(1.8%)	6(1.7%)	2(0.6%)	7(2.0%)
動脈血栓塞栓症	3(0.9%)	7(2.0%)	4(1.2%)	5(1.5%)
静脈血栓塞栓症	9(2.7%)	22(6.2%)	24(7.2%)	32(9.4%)
高血圧	4(1.2%)	16(4.5%)	4(1.2%)	12(3.5%)
蛋白尿	—	1(0.3%)	—	3(0.9%)
創傷治癒合併症	—	1(0.3%)	2(0.6%)	—
瘻孔又は腹腔内膿瘍	1(0.3%)	2(0.6%)	—	4(1.2%)

未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g 試験）⁹⁾

試験目的	イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム（IFL）療法にアバスチンを併用した際の有効性、安全性をプラセボ併用との比較において検証する。
対象	未治療の転移性結腸・直腸癌患者（923例）
試験方法	<p>IFL療法：イリノテカン塩酸塩水和物 125mg/m²点滴静注、フルオロウラシル 500mg/m²急速静注及びホリナートカルシウム 20mg/m²急速静注を1週ごとに4回投与し、その後2週間休薬を1コースとし、6週間隔で繰り返した。</p> <p>アバスチン：5mg/kgを第1日目に点滴静注し、2週間隔で繰り返した。なお、本剤は化学療法終了後に投与した。</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[転移性結腸・直腸癌患者 923例 (未治療例)] --> B[IFL療法+プラセボ 411例] A --> C[IFL療法+アバスチン 5mg/kg 402例] A --> D[5-FU/LV療法※2+アバスチン 5mg/kg 110例] D -.-> E[登録は途中中止※1] </pre> </div> <p>※1 IFL+アバスチン群の安全性が確認されたことによる。 ※2 5-FU/LV療法は Roswell Park レジメンで実施した。</p> <p>*副作用のため併用される化学療法剤を中止又は変更しても、病勢の進行が認められるまでアバスチンの投与は継続された（最長 96 週間）。IFL療法+プラセボ群では病勢の進行後もアバスチンの投与は禁じられた。</p> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。 イリノテカンの結腸・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（2022年6月時点）： A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間隔で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、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。</p>
評価項目	プライマリーエンドポイント：全生存期間 セカンダリーエンドポイント：無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、安全性、QOL

試験結果	有効性： アバスタチン併用群では、IFL 療法単独に比べ、有意な生存期間と無増悪生存期間の延長が認められた。				
		IFL+プラセボ群 (n=411)	IFL+アバスタチン群 (n=402)	ハザード比	P 値*
	生存期間中央値(月) (95%CI)	15.80 (14.55~17.25)	20.37 (19.25~22.41)	0.714	<0.0001
	無増悪生存期間中央値(月) (95%CI)	6.28 (5.59~7.69)	10.58 (9.10~11.10)	0.577	<0.0001
	※層別 Log-rank 検定				
	安全性： Grade3 以上の有害事象は、IFL 療法+アバスタチン群で 86.5%に認められた。そのうち IFL 療法+アバスタチン群における発現率が IFL 療法+プラセボ群と比べて 2%以上高かった事象を以下に示した。				
		IFL+プラセボ群	IFL+アバスタチン群		
	安全性評価対象例数	397	392		
	有害事象発現例数	296(74.6%)	339(86.5%)		
	全身障害				
	無力症	28(7.1%)	38(9.7%)		
	腹痛	20(5.0%)	35(8.9%)		
	疼痛	12(3.0%)	21(5.4%)		
	心・血管障害				
	深部静脈血栓症	27(6.8%)	35(8.9%)		
	高血圧	10(2.5%)	49(12.5%)		
	胃腸障害				
	下痢	99(24.9%)	135(34.4%)		
	血液及びリンパ球系障害				
	白血球減少症	123(31.0%)	147(37.5%)		

未治療例を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2192g 試験) 10)

試験目的	フルオロウラシル・ホリナートカルシウム (5-FU/LV) 療法にアバスタチン 5mg/kg を併用した際の有効性、安全性をプラセボ併用との比較において検討する。															
対象	イリノテカン塩酸塩水和物による一次治療に不適格と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者 (209 例)															
試験方法	<p>5-FU/LV 療法: フルオロウラシル 500mg/m² 及びホリナートカルシウム 500mg/m² を 1 週ごとに 6 回点滴静注、その後 2 週間休薬を 1 コースとし、8 週間隔で繰り返した。 アバスタチン: 5mg/kg を第 1 日目に点滴静注し、2 週間隔で繰り返した。なお、本剤は化学療法終了後に投与した。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">イリノテカン塩酸塩水和物を含む治療に不適格な 転移性結腸・直腸癌患者 209 例 (未治療例)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">5-FU/LV 療法+プラセボ 105 例</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">5-FU/LV 療法+アバスタチン 5mg/kg 104 例</div> </div> </div> <p>* 副作用のため併用される化学療法剤を中止又は変更しても、病勢の進行が認められるまでアバスタチンの投与は継続された (最長 96 週間)。</p>															
評価項目	プライマリーエンドポイント: 全生存期間、安全性 セカンダリーエンドポイント: 無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、QOL															
試験結果	<p>有効性： 5-FU/LV+アバスタチン併用群の生存期間中央値は 16.56 カ月で、無増悪生存期間中央値は 9.17 カ月であった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5-FU/LV+プラセボ群 (n=105)</th> <th>5-FU/LV+アバスタチン群 (n=104)</th> <th>ハザード比</th> <th>P 値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存期間中央値(月)</td> <td>13.24</td> <td>16.56</td> <td>0.766</td> <td>0.0942</td> </tr> <tr> <td>無増悪生存期間中央値(月)</td> <td>5.52</td> <td>9.17</td> <td>0.496</td> <td>0.0002</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※層別 Log-rank 検定</p> <p>安全性：</p>		5-FU/LV+プラセボ群 (n=105)	5-FU/LV+アバスタチン群 (n=104)	ハザード比	P 値*	生存期間中央値(月)	13.24	16.56	0.766	0.0942	無増悪生存期間中央値(月)	5.52	9.17	0.496	0.0002
	5-FU/LV+プラセボ群 (n=105)	5-FU/LV+アバスタチン群 (n=104)	ハザード比	P 値*												
生存期間中央値(月)	13.24	16.56	0.766	0.0942												
無増悪生存期間中央値(月)	5.52	9.17	0.496	0.0002												

Grade3 以上の有害事象は、5-FU/LV 療法+アバスチン群の 87.0%に認められた。そのうち 5-FU/LV 療法+アバスチン群における発現率が 5-FU/LV 療法+プラセボ群と比べて 2%以上高かった事象を以下に示した。		
	5-FU/LV+プラセボ群	5-FU/LV+アバスチン群
安全性評価対象例数	104	100
有害事象発現例数	74(71.2%)	87(87.0%)
全身障害		
無力症	12(11.5%)	17(17.0%)
疼痛	2(1.9%)	6(6.0%)
敗血症	4(3.8%)	8(8.0%)
膿瘍	1(1.0%)	3(3.0%)
事故による外傷	1(1.0%)	3(3.0%)
心・血管障害		
高血圧	2(1.9%)	15(15.0%)
失神	2(1.9%)	4(4.0%)
うっ血性心不全	0	2(2.0%)
上室性頻脈	0	2(2.0%)
虚血	1(1.0%)	3(3.0%)
胃腸障害		
胃腸障害	0	4(4.0%)
胃腸炎	0	2(2.0%)
腸閉塞	3(2.9%)	9(9.0%)
消化管穿孔	0	2(2.0%)
イレウス	1(1.0%)	4(4.0%)
血液及びリンパ球系障害		
貧血	0	5(5.0%)
血小板減少症	0	2(2.0%)
プロトロンビン減少	1(1.0%)	3(3.0%)
代謝障害		
低カリウム血症	3(2.9%)	5(5.0%)
神経系障害		
眠気	0	2(2.0%)
呼吸障害		
呼吸困難	2(1.9%)	7(7.0%)
低酸素	0	2(2.0%)
泌尿器障害		
尿路感染症	0	2(2.0%)

既治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200 試験）¹¹⁾

試験目的	二次治療においてオキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム（FOLFOX4）療法にアバスチン 10mg/kg を併用した際の有効性、安全性を検討する
対象	イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルによる治療歴のある転移性結腸・直腸癌患者（829 例）
試験方法	<p>FOLFOX4 療法：オキサリプラチン 85mg/m² 点滴静注（第 1 日目）、フルオロウラシル 400mg/m² 急速静注、600mg/m² 持続静注及びホリナートカルシウム 200mg/m² 点滴静注（第 1、2 日目）を 1 サイクルとし、2 週間隔で繰り返した。</p> <p>アバスチン： 10mg/kg を第 1 日目に点滴静注し、2 週間隔で繰り返した。なお、本剤は化学療法に先立ち投与した。</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph LR A[フルオロウラシル及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者 829 例] --> B[FOLFOX4 療法 292 例] A --> C[FOLFOX4 療法+アバスチン 10mg/kg 293 例] A --> D[アバスチン 10mg/kg*2 244 例] </pre> <p>登録は途中中止^{※1}</p> </div> <p>※1 中間解析に先駆けて有効性初期データの検討を行ったところ、他の群と比較してアバスチン単剤群における有効性が認められなかったため、登録は中止された。</p> <p>※2 アバスチンの単剤投与は承認外。フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。</p> <p>*副作用のため併用される化学療法剤を中止又は変更しても、病勢の進行が認められるまでアバスチンの投与は継続された。</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対するアバスチンの用法及び用量 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5mg/kg（体重）又は 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。</p>

	併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。 フルオロウラシルの結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法における国内承認用法及び用量（2022年6月時点）： 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 100mg/m ² （体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m ² （体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600mg/m ² （体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m ² （体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m ² （体表面積）を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m ² （体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m ² （体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400～3000mg/m ² （体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。																																																																																																																
評価項目	プライマリーエンドポイント：全生存期間、安全性 セカンダリーエンドポイント：無増悪生存期間、奏効率、奏効期間																																																																																																																
試験結果	有効性： アバスチン併用群では、FOLFOX4療法単独に比べ、有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FOLFOX4群 (n=292)</th> <th>FOLFOX4+アバスチン群 (n=293)</th> <th>ハザード比</th> <th>P値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存期間中央値(月)</td> <td>10.8</td> <td>13.0</td> <td>0.751</td> <td>0.0012^{※1}</td> </tr> <tr> <td>無増悪生存期間中央値(月)</td> <td>4.5</td> <td>7.5</td> <td>0.518</td> <td><0.0001^{※1}</td> </tr> <tr> <td>奏効率(%) [奏効例]</td> <td>8.6 [25]</td> <td>22.2 [65]</td> <td>—</td> <td><0.0001^{※2}</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">※1 層別 Log-rank 検定、※2 Cochran-Mantel-Haenszel 検定</p> <p>安全性： Grade3以上の非血液学的有害事象及びGrade4以上の血液学的有害事象は、FOLFOX4療法+アバスチン群 76.3%、アバスチン単独群 37.2%に認められた。そのうちFOLFOX4療法+アバスチン群における発現率がFOLFOX4療法群と比べて2%以上高かった事象を以下の表に示した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FOLFOX4療法</th> <th>FOLFOX4療法+ アバスチン群</th> <th>アバスチン単独群[*]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性評価対象例数</td> <td>285</td> <td>287</td> <td>234</td> </tr> <tr> <td>有害事象発現例数</td> <td>171(60.0%)</td> <td>219(76.3%)</td> <td>87(37.2%)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 下痢</td> <td>36(12.6%)</td> <td>51(17.8%)</td> <td>4(1.7%)</td> </tr> <tr> <td> 悪心</td> <td>12(4.2%)</td> <td>31(10.8%)</td> <td>7(3.0%)</td> </tr> <tr> <td> 嘔吐</td> <td>9(3.2%)</td> <td>29(10.1%)</td> <td>10(4.3%)</td> </tr> <tr> <td> 脱水</td> <td>14(4.9%)</td> <td>25(8.7%)</td> <td>8(3.4%)</td> </tr> <tr> <td> イレウス</td> <td>1(0.4%)</td> <td>8(2.8%)</td> <td>5(2.1%)</td> </tr> <tr> <td>神経障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 感覚神経障害</td> <td>26(9.1%)</td> <td>47(16.4%)</td> <td>2(0.9%)</td> </tr> <tr> <td> 他の神経障害</td> <td>8(2.8%)</td> <td>15(5.2%)</td> <td>3(1.3%)</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 疲労</td> <td>37(13.0%)</td> <td>53(18.5%)</td> <td>10(4.3%)</td> </tr> <tr> <td>痛み</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 腹痛</td> <td>10(3.5%)</td> <td>17(5.9%)</td> <td>12(5.1%)</td> </tr> <tr> <td> 頭痛</td> <td>0</td> <td>8(2.8%)</td> <td>3(1.3%)</td> </tr> <tr> <td>心血管系(一般)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 高血圧</td> <td>5(1.8%)</td> <td>18(6.3%)</td> <td>17(7.3%)</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 呼吸困難</td> <td>11(3.9%)</td> <td>17(5.9%)</td> <td>3(1.3%)</td> </tr> <tr> <td>出血</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 出血 その他</td> <td>0</td> <td>6(2.1%)</td> <td>1(0.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ アバスチンの単剤投与は承認外。フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。</p>		FOLFOX4群 (n=292)	FOLFOX4+アバスチン群 (n=293)	ハザード比	P値	生存期間中央値(月)	10.8	13.0	0.751	0.0012 ^{※1}	無増悪生存期間中央値(月)	4.5	7.5	0.518	<0.0001 ^{※1}	奏効率(%) [奏効例]	8.6 [25]	22.2 [65]	—	<0.0001 ^{※2}		FOLFOX4療法	FOLFOX4療法+ アバスチン群	アバスチン単独群 [*]	安全性評価対象例数	285	287	234	有害事象発現例数	171(60.0%)	219(76.3%)	87(37.2%)	胃腸障害				下痢	36(12.6%)	51(17.8%)	4(1.7%)	悪心	12(4.2%)	31(10.8%)	7(3.0%)	嘔吐	9(3.2%)	29(10.1%)	10(4.3%)	脱水	14(4.9%)	25(8.7%)	8(3.4%)	イレウス	1(0.4%)	8(2.8%)	5(2.1%)	神経障害				感覚神経障害	26(9.1%)	47(16.4%)	2(0.9%)	他の神経障害	8(2.8%)	15(5.2%)	3(1.3%)	全身障害				疲労	37(13.0%)	53(18.5%)	10(4.3%)	痛み				腹痛	10(3.5%)	17(5.9%)	12(5.1%)	頭痛	0	8(2.8%)	3(1.3%)	心血管系(一般)				高血圧	5(1.8%)	18(6.3%)	17(7.3%)	呼吸器系				呼吸困難	11(3.9%)	17(5.9%)	3(1.3%)	出血				出血 その他	0	6(2.1%)	1(0.4%)
	FOLFOX4群 (n=292)	FOLFOX4+アバスチン群 (n=293)	ハザード比	P値																																																																																																													
生存期間中央値(月)	10.8	13.0	0.751	0.0012 ^{※1}																																																																																																													
無増悪生存期間中央値(月)	4.5	7.5	0.518	<0.0001 ^{※1}																																																																																																													
奏効率(%) [奏効例]	8.6 [25]	22.2 [65]	—	<0.0001 ^{※2}																																																																																																													
	FOLFOX4療法	FOLFOX4療法+ アバスチン群	アバスチン単独群 [*]																																																																																																														
安全性評価対象例数	285	287	234																																																																																																														
有害事象発現例数	171(60.0%)	219(76.3%)	87(37.2%)																																																																																																														
胃腸障害																																																																																																																	
下痢	36(12.6%)	51(17.8%)	4(1.7%)																																																																																																														
悪心	12(4.2%)	31(10.8%)	7(3.0%)																																																																																																														
嘔吐	9(3.2%)	29(10.1%)	10(4.3%)																																																																																																														
脱水	14(4.9%)	25(8.7%)	8(3.4%)																																																																																																														
イレウス	1(0.4%)	8(2.8%)	5(2.1%)																																																																																																														
神経障害																																																																																																																	
感覚神経障害	26(9.1%)	47(16.4%)	2(0.9%)																																																																																																														
他の神経障害	8(2.8%)	15(5.2%)	3(1.3%)																																																																																																														
全身障害																																																																																																																	
疲労	37(13.0%)	53(18.5%)	10(4.3%)																																																																																																														
痛み																																																																																																																	
腹痛	10(3.5%)	17(5.9%)	12(5.1%)																																																																																																														
頭痛	0	8(2.8%)	3(1.3%)																																																																																																														
心血管系(一般)																																																																																																																	
高血圧	5(1.8%)	18(6.3%)	17(7.3%)																																																																																																														
呼吸器系																																																																																																																	
呼吸困難	11(3.9%)	17(5.9%)	3(1.3%)																																																																																																														
出血																																																																																																																	
出血 その他	0	6(2.1%)	1(0.4%)																																																																																																														

【扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】

<日本人における成績>

未治療例を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験（JO19907試験）¹²⁾

試験目的	日本人におけるCP療法[カルボプラチン(CBDCA) + パクリタキセル(PTX)]とアバスチン15mg/kgを併用した時の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
対象	扁平上皮癌を除く局所進行(放射線療法が不可能なStageⅢB)、転移性又は術後再発非小細胞肺癌の1次治療患者186例
試験方法	本試験はステップ1(n=6)とステップ2(n=180)で構成され、ステップ1でCP療法とアバスチン15mg/kgの併用療法の初期安全性を確認後、ステップ2に移行し、ステップ2ではCP療法(CP群)とCP療法にアバスチン15mg/kgを併用する群(CP+アバスチン群)を1:2に割付けて比較した(クロスオーバーなし)。 CP療法：CBDCA目標AUC 6mg・min/mL、PTX200mg/m ² 、3週間を1サイクル(最大6サイクル) アバスチン：15mg/kg、3週間を1サイクルとし、病勢進行まで継続

	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>ステップ1</p> <p>ステップ2</p> <p>扁平上皮癌を除く、放射線療法が不可能な局所進行 (Stage III B)、転移性又は術後再発非小細胞肺癌の1次治療患者 186例</p> <p>CP+アバスタチン群 登録 6例</p> <p>アバスタチン 単独継続投与 → PD</p> <p>CP+アバスタチン群 登録 121例 投与 119例</p> <p>アバスタチン 単独継続投与 → PD</p> <p>CP群 登録 59例 投与 58例</p> </div> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。</p> <p>カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点) : 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>パクリタキセルの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点) : 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>																																																																				
<p>評価項目</p>	<p>プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間、安全性、薬物動態 セカンダリーエンドポイント：全生存期間、奏効率、TTF (治療成功期間)、病勢コントロール率、奏効期間、奏効までの期間</p>																																																																				
<p>試験結果</p>	<p>有効性： アバスタチン併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">無増悪生存期間</th> <th colspan="2">奏効率</th> </tr> <tr> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比</th> <th>%</th> <th>P値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP療法単独群 (n=58)</td> <td>5.9</td> <td rowspan="2">0.61 P=0.0090^{※1}</td> <td>31.0</td> <td rowspan="2">0.0013^{※2}</td> </tr> <tr> <td>CP療法+アバスタチン群(n=117)</td> <td>6.9</td> <td>60.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 層別 Log-rank 検定、※2 Cochran-Mantel-Haenszel 検定</p> <p>安全性： Grade3以上の有害事象は、CP+アバスタチン群96.8%、CP群93.1%に認められた。</p> <p>Grade3以上の有害事象 (発現率5%以上、あるいは発現率5%未満でかつCP+アバスタチン群が2%以上高いもの)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>CP群 (n=58)</th> <th>CP+アバスタチン群 (n=125)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="11">発現率 5%以上</td> <td>好中球数減少</td> <td>49 (84.5%)</td> <td>114 (91.2%)</td> </tr> <tr> <td>白血球数減少</td> <td>24 (41.4%)</td> <td>62 (49.6%)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>5 (8.6%)</td> <td>14 (11.2%)</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数減少</td> <td>7 (12.1%)</td> <td>11 (8.8%)</td> </tr> <tr> <td>血小板数減少</td> <td>5 (8.6%)</td> <td>6 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td>発熱性好中球減少症</td> <td>4 (6.9%)</td> <td>11 (8.8%)</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>14 (11.2%)</td> </tr> <tr> <td>末梢性ニューロパシー</td> <td>3 (5.2%)</td> <td>11 (8.8%)</td> </tr> <tr> <td>血中ナトリウム減少</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>7 (5.6%)</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>1 (1.7%)</td> <td>7 (5.6%)</td> </tr> <tr> <td>ALT 増加</td> <td>3 (5.2%)</td> <td>4 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">発現率の差 2%以上*</td> <td>疲労</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>4 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td>AST 増加</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>4 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>3 (2.4%)</td> </tr> <tr> <td>貧血**</td> <td>1 (1.7%)</td> <td>3 (2.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*発現率5%未満でCP群よりCP+アバスタチン群のほうが2%以上高い事象 **有害事象では発現率の差2ポイント未満で、副作用では発現率の差2ポイント以上の事象</p>	投与群	無増悪生存期間		奏効率		中央値 (月)	ハザード比	%	P値	CP療法単独群 (n=58)	5.9	0.61 P=0.0090 ^{※1}	31.0	0.0013 ^{※2}	CP療法+アバスタチン群(n=117)	6.9	60.7			CP群 (n=58)	CP+アバスタチン群 (n=125)	発現率 5%以上	好中球数減少	49 (84.5%)	114 (91.2%)	白血球数減少	24 (41.4%)	62 (49.6%)	ヘモグロビン減少	5 (8.6%)	14 (11.2%)	リンパ球数減少	7 (12.1%)	11 (8.8%)	血小板数減少	5 (8.6%)	6 (4.8%)	発熱性好中球減少症	4 (6.9%)	11 (8.8%)	高血圧	0 (0.0%)	14 (11.2%)	末梢性ニューロパシー	3 (5.2%)	11 (8.8%)	血中ナトリウム減少	0 (0.0%)	7 (5.6%)	食欲不振	1 (1.7%)	7 (5.6%)	ALT 増加	3 (5.2%)	4 (3.2%)	発現率の差 2%以上*	疲労	0 (0.0%)	4 (3.2%)	AST 増加	0 (0.0%)	4 (3.2%)	悪心	0 (0.0%)	3 (2.4%)	貧血**	1 (1.7%)	3 (2.4%)
投与群	無増悪生存期間		奏効率																																																																		
	中央値 (月)	ハザード比	%	P値																																																																	
CP療法単独群 (n=58)	5.9	0.61 P=0.0090 ^{※1}	31.0	0.0013 ^{※2}																																																																	
CP療法+アバスタチン群(n=117)	6.9		60.7																																																																		
		CP群 (n=58)	CP+アバスタチン群 (n=125)																																																																		
発現率 5%以上	好中球数減少	49 (84.5%)	114 (91.2%)																																																																		
	白血球数減少	24 (41.4%)	62 (49.6%)																																																																		
	ヘモグロビン減少	5 (8.6%)	14 (11.2%)																																																																		
	リンパ球数減少	7 (12.1%)	11 (8.8%)																																																																		
	血小板数減少	5 (8.6%)	6 (4.8%)																																																																		
	発熱性好中球減少症	4 (6.9%)	11 (8.8%)																																																																		
	高血圧	0 (0.0%)	14 (11.2%)																																																																		
	末梢性ニューロパシー	3 (5.2%)	11 (8.8%)																																																																		
	血中ナトリウム減少	0 (0.0%)	7 (5.6%)																																																																		
	食欲不振	1 (1.7%)	7 (5.6%)																																																																		
	ALT 増加	3 (5.2%)	4 (3.2%)																																																																		
発現率の差 2%以上*	疲労	0 (0.0%)	4 (3.2%)																																																																		
	AST 増加	0 (0.0%)	4 (3.2%)																																																																		
	悪心	0 (0.0%)	3 (2.4%)																																																																		
	貧血**	1 (1.7%)	3 (2.4%)																																																																		

<外国人における成績>

未治療例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験 (E4599 試験) ¹³⁾

試験目的	CP療法〔カルボプラチン (CBDCA) +パクリタキセル (PTX)〕とアバスチン 15 mg/kg を併用した時の有効性及び安全性を検証した。																																																																																							
対象	扁平上皮癌を除く局所進行 (癌性胸水のある Stage III B)、転移性又は再発非小細胞肺癌の1次治療患者 878 例																																																																																							
試験方法	<p>CP療法：CBDCA目標AUC 6mg・min/mL、PTX200mg/m²、3週間を1サイクル (最大6サイクル) アバスチン：15mg/kg、3週間を1サイクルとし、病勢進行まで継続</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>扁平上皮癌を除く、局所進行 (癌性胸水のある Stage III B)、転移性、又は術後再発非小細胞肺癌の1次治療患者 878 例</p> <pre> graph LR A[扁平上皮癌を除く、局所進行 (癌性胸水のある Stage III B)、転移性、又は術後再発非小細胞肺癌の1次治療患者 878 例] --> B[CP+アバスチン群 434 例] A --> C[CP 群 444 例] B --> D[アバスチン 単独継続投与] D --> E[PD] C --> F[PD] </pre> </div> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。</p> <p>カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点)： 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>パクリタキセルの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点)： 通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>																																																																																							
評価項目	プライマリーエンドポイント：全生存期間 セカンダリーエンドポイント：無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、安全性																																																																																							
試験結果	<p>有効性： アバスチン併用群では、生存期間及び無増悪生存期間の有意な延長が認められた。</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">生存期間</th> <th colspan="2">無増悪生存期間</th> </tr> <tr> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比</th> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP療法単独群 (n=433)</td> <td>10.3</td> <td>0.79</td> <td>4.5</td> <td>0.66</td> </tr> <tr> <td>CP療法+アバスチン群(n=417)</td> <td>12.3</td> <td>P=0.003*</td> <td>6.2</td> <td>P<0.001*</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※層別 Log-rank 検定</p> <p>安全性： Grade3以上の有害事象のうち、CP+アバスチン群で有意に多く認められたのは、好中球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、高血圧、蛋白尿、頭痛、皮疹/落屑、出血であった。</p> <p>Grade3以上の有害事象</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CP 群 (n=440)</th> <th>CP+アバスチン群 (n=427)</th> <th>P 値**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>好中球減少症</td><td>74 (16.8%)</td><td>109 (25.5%)</td><td>0.002</td></tr> <tr><td>血小板減少症</td><td>1 (0.2%)</td><td>7 (1.6%)</td><td>0.04</td></tr> <tr><td>貧血</td><td>4 (0.9%)</td><td>0</td><td>NS</td></tr> <tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>9 (2.0%)</td><td>22 (5.2%)</td><td>0.02</td></tr> <tr><td>低ナトリウム血症</td><td>5 (1.1%)</td><td>15 (3.5%)</td><td>0.02</td></tr> <tr><td>高血圧</td><td>3 (0.7%)</td><td>30 (7.0%)</td><td><0.001</td></tr> <tr><td>蛋白尿</td><td>0</td><td>13 (3.0%)</td><td><0.001</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>2 (0.5%)</td><td>13 (3.0%)</td><td>0.003</td></tr> <tr><td>皮疹/落屑</td><td>2 (0.5%)</td><td>10 (2.3%)</td><td>0.02</td></tr> <tr><td>出血</td><td>3 (0.7%)</td><td>19 (4.4%)</td><td><0.001</td></tr> <tr><td>中枢神経系出血</td><td>0</td><td>3 (0.7%)</td><td>—</td></tr> <tr><td>鼻出血</td><td>1 (0.2%)</td><td>3 (0.7%)</td><td>—</td></tr> <tr><td>吐血</td><td>0</td><td>2 (0.5%)</td><td>—</td></tr> <tr><td>喀血</td><td>1 (0.2%)</td><td>8 (1.9%)</td><td>—</td></tr> <tr><td>下血/消化管出血</td><td>2 (0.5%)</td><td>4 (0.9%)</td><td>—</td></tr> <tr><td>その他の出血</td><td>0</td><td>2 (0.5%)</td><td>—</td></tr> </tbody> </table> <p>NS=Not Significant ※Fisher's exact 検定</p>	投与群	生存期間		無増悪生存期間		中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比	CP療法単独群 (n=433)	10.3	0.79	4.5	0.66	CP療法+アバスチン群(n=417)	12.3	P=0.003*	6.2	P<0.001*		CP 群 (n=440)	CP+アバスチン群 (n=427)	P 値**	好中球減少症	74 (16.8%)	109 (25.5%)	0.002	血小板減少症	1 (0.2%)	7 (1.6%)	0.04	貧血	4 (0.9%)	0	NS	発熱性好中球減少症	9 (2.0%)	22 (5.2%)	0.02	低ナトリウム血症	5 (1.1%)	15 (3.5%)	0.02	高血圧	3 (0.7%)	30 (7.0%)	<0.001	蛋白尿	0	13 (3.0%)	<0.001	頭痛	2 (0.5%)	13 (3.0%)	0.003	皮疹/落屑	2 (0.5%)	10 (2.3%)	0.02	出血	3 (0.7%)	19 (4.4%)	<0.001	中枢神経系出血	0	3 (0.7%)	—	鼻出血	1 (0.2%)	3 (0.7%)	—	吐血	0	2 (0.5%)	—	喀血	1 (0.2%)	8 (1.9%)	—	下血/消化管出血	2 (0.5%)	4 (0.9%)	—	その他の出血	0	2 (0.5%)	—
投与群	生存期間		無増悪生存期間																																																																																					
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比																																																																																				
CP療法単独群 (n=433)	10.3	0.79	4.5	0.66																																																																																				
CP療法+アバスチン群(n=417)	12.3	P=0.003*	6.2	P<0.001*																																																																																				
	CP 群 (n=440)	CP+アバスチン群 (n=427)	P 値**																																																																																					
好中球減少症	74 (16.8%)	109 (25.5%)	0.002																																																																																					
血小板減少症	1 (0.2%)	7 (1.6%)	0.04																																																																																					
貧血	4 (0.9%)	0	NS																																																																																					
発熱性好中球減少症	9 (2.0%)	22 (5.2%)	0.02																																																																																					
低ナトリウム血症	5 (1.1%)	15 (3.5%)	0.02																																																																																					
高血圧	3 (0.7%)	30 (7.0%)	<0.001																																																																																					
蛋白尿	0	13 (3.0%)	<0.001																																																																																					
頭痛	2 (0.5%)	13 (3.0%)	0.003																																																																																					
皮疹/落屑	2 (0.5%)	10 (2.3%)	0.02																																																																																					
出血	3 (0.7%)	19 (4.4%)	<0.001																																																																																					
中枢神経系出血	0	3 (0.7%)	—																																																																																					
鼻出血	1 (0.2%)	3 (0.7%)	—																																																																																					
吐血	0	2 (0.5%)	—																																																																																					
喀血	1 (0.2%)	8 (1.9%)	—																																																																																					
下血/消化管出血	2 (0.5%)	4 (0.9%)	—																																																																																					
その他の出血	0	2 (0.5%)	—																																																																																					

未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (BO17704 試験) 14)

試験目的	GC療法 [ゲムシタピン塩酸塩 (GEM) +シスプラチン (CDDP)] とアバスチン 7.5mg/kg 又は 15 mg/kg を併用した時の有効性、安全性及び薬物動態をプラセボとの比較において検証した。																																																																								
対象	扁平上皮癌を除く局所進行 (鎖骨上リンパ節転移、癌性胸水又は心嚢液を有する Stage ⅢB)、転移性又は再発非小細胞肺癌の1次治療患者 1,043 例																																																																								
試験方法	<p>GC療法：GEM1,250 mg/m² (1日目、8日目)、CDDP80 mg/m²、3週間を1サイクル (最大6サイクル)</p> <p>アバスチン：7.5 mg/kg又は15 mg/kg、3週間を1サイクルとし、病勢進行まで継続</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>扁平上皮癌を除く局所進行 (鎖骨上リンパ節転移、癌性胸水又は心嚢液を有する Stage ⅢB)、転移性又は再発非小細胞肺癌の1次治療患者 1,043 例</p> <pre> graph LR A[扁平上皮癌を除く局所進行 (鎖骨上リンパ節転移、癌性胸水又は心嚢液を有する Stage ⅢB)、転移性又は再発非小細胞肺癌の1次治療患者 1,043 例] --> B[GC+アバスチン 7.5 群 345 例] A --> C[GC+アバスチン 15 群 351 例] A --> D[GC+プラセボ群 347 例] B --> E[アバスチン 単独継続投与] C --> F[アバスチン 単独継続投与] D --> G[プラセボ 単独継続投与] E --> H[PD] F --> I[PD] G --> J[PD] </pre> </div> <p>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するアバスチンの用法及び用量 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベシズマブ (遺伝子組換え) として1回 15mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p>																																																																								
評価項目	プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間 セカンダリーエンドポイント：全生存期間、奏効率、奏効期間、QOL、安全性、薬物動態																																																																								
試験結果	<p>有効性： アバスチン併用群では、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">無増悪生存期間</th> <th colspan="2">生存期間</th> </tr> <tr> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比</th> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GC+プラセボ群 (n=347)</td> <td>6.1</td> <td>—</td> <td>13.1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>GC +アバスチン 7.5 群 (n=345)</td> <td>6.7</td> <td>0.75 P=0.0082*</td> <td>13.6</td> <td>0.93 P=0.4203*</td> </tr> <tr> <td>GC +アバスチン 15 群 (n=351)</td> <td>6.5</td> <td>0.82 P=0.0301*</td> <td>13.4</td> <td>1.03 P=0.7613*</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※層別 Log-rank 検定</p> <p>安全性： Grade3以上の有害事象は、GC +プラセボ群75.5%、GC+アバスチン7.5mg/kg群77.0%、GC+アバスチン15mg/kg群80.5%に認められた。</p> <p>Grade3以上の有害事象 (発現率5%以上、あるいは発現率5%未満でかつGC+アバスチン併用群が2%以上高いもの)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>GC+プラセボ群 (n=327)</th> <th>GC+アバスチン 7.5 群 (n=330)</th> <th>GC+アバスチン 15 群 (n=329)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">発現率 5%以上</td> <td>好中球減少症</td> <td>104 (31.8%)</td> <td>132 (40.0%)</td> <td>117 (35.6%)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>76 (23.2%)</td> <td>89 (27.0%)</td> <td>77 (23.4%)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>45 (13.8%)</td> <td>35 (10.6%)</td> <td>34 (10.3%)</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>24 (7.3%)</td> <td>22 (6.7%)</td> <td>23 (7.0%)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>12 (3.7%)</td> <td>24 (7.3%)</td> <td>31 (9.4%)</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>5 (1.5%)</td> <td>21 (6.4%)</td> <td>28 (8.5%)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>19 (5.8%)</td> <td>23 (7.0%)</td> <td>22 (6.7%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>16 (4.9%)</td> <td>16 (4.8%)</td> <td>20 (6.1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>無力症</td> <td>9 (2.8%)</td> <td>18 (5.5%)</td> <td>15 (4.6%)</td> </tr> <tr> <td>発現率の差 2%以上*</td> <td>鼻出血</td> <td>1 (0.3%)</td> <td>5 (1.5%)</td> <td>10 (3.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*発現率 5%未満で GC+プラセボ群より GC+アバスチン併用群のほうが 2%以上高い事象</p> <p>※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は 1 回 15mg/kg である。 また、本試験で用いられたゲムシタピン塩酸塩の投与量及び投与スケジュールは国内未承認である。ゲムシタピン塩酸塩の承認用法及び用量は「通常、成人にはゲムシタピンとして 1 回 1,000mg/m²を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」(2022 年 6 月時点) である。</p>	投与群	無増悪生存期間		生存期間		中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比	GC+プラセボ群 (n=347)	6.1	—	13.1	—	GC +アバスチン 7.5 群 (n=345)	6.7	0.75 P=0.0082*	13.6	0.93 P=0.4203*	GC +アバスチン 15 群 (n=351)	6.5	0.82 P=0.0301*	13.4	1.03 P=0.7613*			GC+プラセボ群 (n=327)	GC+アバスチン 7.5 群 (n=330)	GC+アバスチン 15 群 (n=329)	発現率 5%以上	好中球減少症	104 (31.8%)	132 (40.0%)	117 (35.6%)	血小板減少症	76 (23.2%)	89 (27.0%)	77 (23.4%)	貧血	45 (13.8%)	35 (10.6%)	34 (10.3%)	白血球減少症	24 (7.3%)	22 (6.7%)	23 (7.0%)	嘔吐	12 (3.7%)	24 (7.3%)	31 (9.4%)	高血圧	5 (1.5%)	21 (6.4%)	28 (8.5%)	疲労	19 (5.8%)	23 (7.0%)	22 (6.7%)	悪心	16 (4.9%)	16 (4.8%)	20 (6.1%)		無力症	9 (2.8%)	18 (5.5%)	15 (4.6%)	発現率の差 2%以上*	鼻出血	1 (0.3%)	5 (1.5%)	10 (3.0%)
投与群	無増悪生存期間		生存期間																																																																						
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比																																																																					
GC+プラセボ群 (n=347)	6.1	—	13.1	—																																																																					
GC +アバスチン 7.5 群 (n=345)	6.7	0.75 P=0.0082*	13.6	0.93 P=0.4203*																																																																					
GC +アバスチン 15 群 (n=351)	6.5	0.82 P=0.0301*	13.4	1.03 P=0.7613*																																																																					
		GC+プラセボ群 (n=327)	GC+アバスチン 7.5 群 (n=330)	GC+アバスチン 15 群 (n=329)																																																																					
発現率 5%以上	好中球減少症	104 (31.8%)	132 (40.0%)	117 (35.6%)																																																																					
	血小板減少症	76 (23.2%)	89 (27.0%)	77 (23.4%)																																																																					
	貧血	45 (13.8%)	35 (10.6%)	34 (10.3%)																																																																					
	白血球減少症	24 (7.3%)	22 (6.7%)	23 (7.0%)																																																																					
	嘔吐	12 (3.7%)	24 (7.3%)	31 (9.4%)																																																																					
	高血圧	5 (1.5%)	21 (6.4%)	28 (8.5%)																																																																					
	疲労	19 (5.8%)	23 (7.0%)	22 (6.7%)																																																																					
	悪心	16 (4.9%)	16 (4.8%)	20 (6.1%)																																																																					
	無力症	9 (2.8%)	18 (5.5%)	15 (4.6%)																																																																					
発現率の差 2%以上*	鼻出血	1 (0.3%)	5 (1.5%)	10 (3.0%)																																																																					

未治療例を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF0757g 試験) 15)

試験目的	CP療法 [カルボプラチン (CBDCA) +パクリタキセル (PTX)] とアバスチン 7.5mg/kg 又は 15 mg/kg を併用した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。																																																																												
対象	局所進行・転移 (Stage ⅢB、Ⅳ)、又は再発非小細胞肺癌の1次治療患者99例 (ただし、本項では扁平上皮癌を除く 79 例について記載)																																																																												
試験方法	<p>CP療法：CBDCA目標AUC 6 mg・min/mL、PTX200 mg/m²、3週間を1サイクル (最大6サイクル) アバスチン：7.5mg/kg又は15mg/kg、3週間を1サイクルとし、病勢進行まで継続 (最大18サイクル)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>扁平上皮癌を除く*、局所進行・転移 (Stage ⅢB、Ⅳ)、又は再発非小細胞肺癌の1次治療患者 79 例</p> <pre> graph LR A[扁平上皮癌を除く*、局所進行・転移 (Stage ⅢB、Ⅳ)、又は再発非小細胞肺癌の1次治療患者 79 例] --> B[CP+アバスチン 7.5 群 22 例] A --> C[CP+アバスチン 15 群 32 例] A --> D[CP 群 25 例] B --> E[アバスチン 単独継続投与] C --> F[アバスチン 単独継続投与] E --> G[PD] F --> H[PD] </pre> </div> <p>*本試験では、扁平上皮癌を含む非小細胞性肺癌を対象にしているが、ここでは扁平上皮癌を除いたデータを記載した。</p> <p>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するアバスチンの用法及び用量 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブ (遺伝子組換え) として 1回 15mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。</p> <p>パクリタキセルの卵巣癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点)： A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、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。C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 80mg/m² (体表面積) を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>カルボプラチンの卵巣癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点)： 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p>																																																																												
評価項目	プライマリーエンドポイント：病勢進行までの期間 (TTP)、奏効率 セカンダリーエンドポイント：奏効期間、全生存期間、安全性、薬物動態																																																																												
試験結果	<p>有効性： アバスチン 15mg/kg 併用群では、CP群に比べ病勢進行までの期間の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">病勢進行までの期間</th> <th colspan="2">奏効率</th> </tr> <tr> <th>中央値 (月)</th> <th>ハザード比</th> <th>%</th> <th>P値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP群 (n=25)</td> <td>4.0</td> <td>—</td> <td>12.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CP+アバスチン 7.5 群 (n=22)</td> <td>4.3</td> <td>0.85 P=0.5963^{※1}</td> <td>31.8</td> <td>0.0976^{※2}</td> </tr> <tr> <td>CP+アバスチン 15 群 (n=32)</td> <td>7.4</td> <td>0.41 P=0.0028^{※1}</td> <td>31.3</td> <td>0.0857^{※2}</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 層別 Log-rank 検定、※2 Pearson χ^2 検定</p> <p>安全性： Grade3以上の有害事象は、CP群72.0%、CP+アバスチン7.5mg/kg群81.8%、CP+アバスチン15mg/kg群77.4%に認められた。</p> <p>Grade3以上の有害事象 (発現率5%以上)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CP 群 (n=25)</th> <th>CP+アバスチン 7.5 群 (n=22)</th> <th>CP+アバスチン 15 群 (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>好中球減少症</td><td>5 (20.0%)</td><td>8 (36.4%)</td><td>12 (38.7%)</td></tr> <tr><td>白血球減少症</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.5%)</td><td>3 (9.7%)</td></tr> <tr><td>呼吸困難</td><td>3 (12.0%)</td><td>3 (13.6%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> <tr><td>無力症</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.5%)</td><td>3 (9.7%)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>1 (4.0%)</td><td>2 (9.1%)</td><td>1 (3.2%)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.5%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> <tr><td>高血糖</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.5%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> <tr><td>関節痛</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (4.5%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>1 (4.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> <tr><td>脳血管発作</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> <tr><td>末梢性ニューロパシー</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> <tr><td>高血圧</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>2 (6.5%)</td></tr> </tbody> </table>	投与群	病勢進行までの期間		奏効率		中央値 (月)	ハザード比	%	P値	CP群 (n=25)	4.0	—	12.0	—	CP+アバスチン 7.5 群 (n=22)	4.3	0.85 P=0.5963 ^{※1}	31.8	0.0976 ^{※2}	CP+アバスチン 15 群 (n=32)	7.4	0.41 P=0.0028 ^{※1}	31.3	0.0857 ^{※2}		CP 群 (n=25)	CP+アバスチン 7.5 群 (n=22)	CP+アバスチン 15 群 (n=31)	好中球減少症	5 (20.0%)	8 (36.4%)	12 (38.7%)	白血球減少症	0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (9.7%)	呼吸困難	3 (12.0%)	3 (13.6%)	2 (6.5%)	無力症	0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (9.7%)	嘔吐	1 (4.0%)	2 (9.1%)	1 (3.2%)	頭痛	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (6.5%)	高血糖	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (6.5%)	関節痛	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (6.5%)	悪心	1 (4.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	脳血管発作	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	末梢性ニューロパシー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
投与群	病勢進行までの期間		奏効率																																																																										
	中央値 (月)	ハザード比	%	P値																																																																									
CP群 (n=25)	4.0	—	12.0	—																																																																									
CP+アバスチン 7.5 群 (n=22)	4.3	0.85 P=0.5963 ^{※1}	31.8	0.0976 ^{※2}																																																																									
CP+アバスチン 15 群 (n=32)	7.4	0.41 P=0.0028 ^{※1}	31.3	0.0857 ^{※2}																																																																									
	CP 群 (n=25)	CP+アバスチン 7.5 群 (n=22)	CP+アバスチン 15 群 (n=31)																																																																										
好中球減少症	5 (20.0%)	8 (36.4%)	12 (38.7%)																																																																										
白血球減少症	0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (9.7%)																																																																										
呼吸困難	3 (12.0%)	3 (13.6%)	2 (6.5%)																																																																										
無力症	0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (9.7%)																																																																										
嘔吐	1 (4.0%)	2 (9.1%)	1 (3.2%)																																																																										
頭痛	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (6.5%)																																																																										
高血糖	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (6.5%)																																																																										
関節痛	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (6.5%)																																																																										
悪心	1 (4.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)																																																																										
脳血管発作	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)																																																																										
末梢性ニューロパシー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)																																																																										
高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)																																																																										

深部静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
筋痛	2 (8.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
筋骨格系胸痛	2 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回 15mg/kgである。

[手術不能又は再発乳癌]

<外国人における成績>

化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (E2100 試験) 16)

試験目的	パクリタキセル(PTX)とアバスチン 10mg/kg/2 週の併用療法による有効性及び安全性の検証																								
対象	HER2 陰性で局所再発・転移性乳癌の化学療法未治療患者 722 例																								
試験方法	<p>パクリタキセル：28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目に 90mg/m² を点滴静注した。</p> <p>アバスチン：28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、15 日目にパクリタキセル投与終了後に 10mg/kg を点滴静注した。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>組織学的又は細胞学的に腺癌と診断され、転移・再発の化学療法未治療の患者 (18 歳以上, ECOG PS は 0 又は 1)</p> <p style="text-align: center;">722 例</p> <pre> graph LR A[組織学的又は細胞学的に腺癌と診断され、転移・再発の化学療法未治療の患者 (18 歳以上, ECOG PS は 0 又は 1) 722 例] --> B[PTX+アバスチン群 368 例] A --> C[PTX 群 354 例] B --> D[いずれかの薬剤を中止した場合、もう一方を病勢進行まで単独継続投与可能] C --> D D --> E[PD] D --> F[PD] </pre> </div> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。</p> <p>パクリタキセルの乳癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) :</p> <p>A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m² (体表面積) を 3 時間かけて点滴静注し、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。B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m² (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>																								
評価項目	<p>プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間 (独立判定委員会 [IRF] 評価)</p> <p>セカンダリーエンドポイント：奏効率、奏効期間、全生存期間 (OS)、安全性、QOL</p>																								
試験結果	<p>有効性：</p> <p>PTX 群に対するアバスチン+PTX 群の PFS (IRF 評価) ハザード比は、0.483 (95%CI 0.385～0.607) であり、PFS は有意に延長した (層別 Log-rank 検定、P<0.0001)。Kaplan-Meier 推定による PFS の中央値は、PTX 群が 5.8 カ月、アバスチン+PTX 群が 11.3 カ月であった。</p> <p>副次的評価項目である OS の中央値は、PTX 群の 24.8 カ月に比べてアバスチン+PTX 群では 26.5 カ月となり、ハザード比は 0.869 (95%CI 0.722～1.046) であり、有意な差は認められなかった (層別 Log-rank 検定、P=0.1374)。また、奏効率 (IRF 評価) は PTX 群が 22.2%であったのに比べてアバスチン+PTX 群では 49.8%で有意に高値であった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定、P<0.0001)。</p> <p>安全性：</p> <p>安全性解析対象例 711 例 (PTX 群 348 例、アバスチン+PTX 群 363 例) において収集された Grade3-5 の有害事象のうち、発現率が 5%以上の事象で、PTX 群に比べてアバスチン+PTX 群で 2 ポイント以上の差がある血液毒性 (Grade 4 以上) は、好中球減少症であり、非血液毒性 (Grade3 以上) は、末梢性感覚ニューロパシー、疲労、嘔吐、高血圧及び感染であった。</p> <p style="text-align: center;">発現率が 5%以上であった Grade3 (血液毒性のみ Grade4) 以上の有害事象</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>PTX 群(n=348)</th> <th>併用群(n=363)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade3 以上の有害事象発現例数</td> <td>176 (50.6%)</td> <td>257 (70.8%)</td> </tr> <tr> <td>末梢性感覚ニューロパシー</td> <td>61 (17.5%)</td> <td>88 (24.2%)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>18 (5.2%)</td> <td>39 (10.7%)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>8 (2.3%)</td> <td>20 (5.5%)</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>5 (1.4%)</td> <td>57 (15.7%)</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>11 (3.2%)</td> <td>21 (5.8%)</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>16 (4.6%)</td> <td>43 (11.8%)</td> </tr> </tbody> </table>		PTX 群(n=348)	併用群(n=363)	Grade3 以上の有害事象発現例数	176 (50.6%)	257 (70.8%)	末梢性感覚ニューロパシー	61 (17.5%)	88 (24.2%)	疲労	18 (5.2%)	39 (10.7%)	嘔吐	8 (2.3%)	20 (5.5%)	高血圧	5 (1.4%)	57 (15.7%)	好中球減少症	11 (3.2%)	21 (5.8%)	感染	16 (4.6%)	43 (11.8%)
	PTX 群(n=348)	併用群(n=363)																							
Grade3 以上の有害事象発現例数	176 (50.6%)	257 (70.8%)																							
末梢性感覚ニューロパシー	61 (17.5%)	88 (24.2%)																							
疲労	18 (5.2%)	39 (10.7%)																							
嘔吐	8 (2.3%)	20 (5.5%)																							
高血圧	5 (1.4%)	57 (15.7%)																							
好中球減少症	11 (3.2%)	21 (5.8%)																							
感染	16 (4.6%)	43 (11.8%)																							

	<p>発現率 2%以上の重篤な有害事象は、感染 (7.2%)、呼吸困難 (3.6%)、脱水 (3.0%)、嗜眠 (2.8%)、脳虚血 (2.5%)、末梢性感覚ニューロパシー (2.5%)、嘔吐 (2.2%) 及びうつ血性心不全に分類される NCI-CTC 用語での Cardiac-Left Ventricular Function (2.5%)、静脈血栓塞栓症に分類される Thrombosis/embolism (2.2%) であった。</p> <p>PTX 群で 348 例中 256 例 (73.6%)、アバスチン+PTX 群で 363 例中 255 例 (70.2%) の患者が死亡したが、そのほとんどが病勢進行によるものであった。一方、病勢進行以外の死亡例は PTX 群で 348 例中 15 例 (4.3%)、アバスチン+PTX 群で 363 例中 12 例 (3.3%) の計 27 例であった。なお、有害事象別に本剤併用群で発現頻度の多い死因は特に認められなかった。</p>
--	--

[悪性神経膠腫]

国際共同臨床試験

初発の膠芽腫を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (BO21990 試験) 17)

試験目的	初発膠芽腫患者を対象にテモゾロミド (TMZ) 併用放射線療法 (RT) 施行後に、維持療法として TMZ を 6 サイクル投与する治療法にアバスチンを併用したときの有効性及び安全性を検討した
対象	外科的手技 (外科的切除又は生検) 後の組織診断で新たに膠芽腫と診断された、化学療法及び放射線療法の施行歴のない WHO PS 0~2 の患者で、術後 4~7 週以内に治療を開始できる患者 921 例
試験方法	<p>治療期間は 3 期に分けられ、放射線併用期、4 週間の休薬期間を経て、維持療法期及び単剤療法期の順に施行された。</p> <p>放射線併用期：試験期間の最初の 6 週間において RT (総線量 60Gy を 1 日 2Gy ずつ週 5 日で 6 週間にわたり分割照射) と TMZ (75mg/m²/日を連日経口投与) の併用療法にアバスチン (10mg/kg、2 週間隔、点滴静注) を併用した。なお、RT の最終照射日にアバスチン及び TMZ を投与し、その翌日から 4 週間休薬した。</p> <p>維持療法期：28 日を 1 サイクルとし、1~5 日目に TMZ を 150 mg/m²/日経口投与し、1、15 日目にアバスチン 10mg/kg を点滴静注した (6 サイクル施行)。なお、忍容性が確認された場合、2 サイクル目以降 TMZ を 200mg/m²/日に増量した。</p> <p>単剤療法期：21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目にアバスチン 15mg/kg を点滴静注した。病勢進行又は許容できない毒性の発現まで投与を継続</p>
評価項目	<p>主要評価項目：改変 Macdonald 基準による無増悪生存期間 (主治医評価)、全生存期間</p> <p>副次的評価項目：無増悪生存期間 (独立評価委員会評価)、1 年生存率及び 2 年生存率、健康関連 QOL、安全性プロファイル</p>
試験結果	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ●無増悪生存期間及び生存期間 <p>本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間 (主治医評価) の有意な延長が認められた。もう 1 つの主要評価項目である生存期間には有意な差は認められなかった。</p>

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
RT/T 療法+プラセボ群 (n=463)	6.2	0.64 P<0.0001 ^{**}	16.7	0.88 P=0.0987 ^{**}
RT/T 療法+アバスチン群 (n=458)	10.6		16.8	

※層別 Log-rank 検定

●健康関連 QOL

以下の通りであった。

無増悪生存期間における QOL 維持/改善^{注)} 期間 (中央値)

	アバスチン+RT/TMZ 群 (n=458)	プラセボ+RT/TMZ 群 (n=463)
全般的健康状態 (QLQ-C30)	8 カ月	4 カ月
身体機能 (QLQ-C30)	7 カ月	5 カ月
社会機能 (QLQ-C30)	8 カ月	4 カ月
運動機能障害 (BN20)	7 カ月	4 カ月
コミュニケーション障害 (BN20)	8 カ月	4 カ月

注) 健康関連 QOL 維持の定義: ベースラインからの変動が 10 ポイント以内

健康関連 QOL 改善の定義: ベースラインから 10 ポイントを超える健康状態/機能上昇、
障害軽減がある。

安全性:

アバスチン+RT/TMZ 群において有害事象は 464 例中 455 例 (98.1%) に認められた。

	アバスチン+RT/TMZ 群 (n=464)	プラセボ+RT/TMZ 群 (n=447)
合計	455 (98.1%)	428 (95.7%)
悪心	221 (47.6%)	190 (42.5%)
疲労	189 (40.7%)	179 (40.0%)
脱毛症	178 (38.4%)	158 (35.3%)
便秘	177 (38.1%)	136 (30.4%)
頭痛	170 (36.6%)	126 (28.2%)
血小板減少症	154 (33.2%)	122 (27.3%)
嘔吐	143 (30.8%)	101 (22.6%)
高血圧	171 (36.9%)	51 (11.4%)
食欲減退	114 (24.6%)	75 (16.8%)
下痢	92 (19.8%)	71 (15.9%)
無力症	80 (17.2%)	63 (14.1%)
発疹	75 (16.2%)	60 (13.4%)
好中球減少症	66 (14.2%)	54 (12.1%)
鼻出血	94 (20.3%)	20 (4.5%)
浮動性めまい	46 (9.9%)	53 (11.9%)
関節痛	68 (14.7%)	27 (6.0%)
白血球減少症	55 (11.9%)	40 (8.9%)
咳嗽	54 (11.6%)	39 (8.7%)
不眠症	52 (11.2%)	40 (8.9%)
そう痒症	55 (11.9%)	35 (7.8%)
鼻咽頭炎	60 (12.9%)	26 (5.8%)
蛋白尿	65 (14.0%)	18 (4.0%)
四肢痛	47 (10.1%)	22 (4.9%)

※各事象はいずれかの群で 10%以上発現したもの

[卵巣癌]

国際共同臨床試験

化学療法未治療の卵巣癌を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (GOG-0218 試験) 18)

試験目的	化学療法未治療の卵巣癌患者を対象に CP 療法 (カルボプラチン+パクリタキセル) にアバスチン 15mg/kg を併用した際の有効性、安全性について、CP 療法+プラセボ併用との比較において検討した。
対象	初回の開腹手術により組織学的に上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌と診断された、残存病変を有する StageⅢ (肉眼的確認又は触知可能) 又はⅣの未治療の 18 歳以上の女性患者 (初回治療) 1,873 例 (国内症例 44 例含む)
試験方法	<p>CP 療法: 21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、カルボプラチンは目標 AUC 6mg・min/mL、パクリタキセルは 175mg/m² 点滴静注した。なお、パクリタキセルが投与できない場合に限りドセタキセルの投与が認められていた。</p> <p>アバスチン: 21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目の他剤終了後に、15mg/kg 点滴静注した。</p> <p>CPP 群: CP 療法 6 サイクル+プラセボ 5 サイクル同時併用 + プラセボ 16 サイクル CPB15 群: CP 療法 6 サイクル+アバスチン 5 サイクル同時併用 + プラセボ 16 サイクル CPB15+群: CP 療法 6 サイクル+アバスチン 5 サイクル同時併用 + アバスチン 16 サイクル</p> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。 パクリタキセルの卵巣癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点): A 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m² (体表面積) を 3 時間かけて点滴静注し、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。C 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80mg/m² (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。 カルボプラチンの卵巣癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点): 通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p>
評価項目	<p>主要評価項目: 無増悪生存期間 (主治医評価)</p> <p>副次的評価項目: 全生存期間、奏効率、安全性</p>
試験結果	<p>有効性:</p> <p>無増悪生存期間及び生存期間</p> <p>無増悪生存期間中央値 (主治医評価) は CPP 群 10.4 カ月、CPB15 群 11.8 カ月、CPB15+群 14.1 カ月で、CPP 群に比較して CPB15+群で無増悪生存期間の有意な延長が認められた (ハザード比 0.71、片側 $p < 0.0001$、層別 Log-rank 検定)。また、生存期間中央値は CPP 群 40.6 カ月、CPB15 群 38.8 カ月、CPB15+群 43.8 カ月であった。</p>

GOG-0218 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注1)}			生存期間 ^{注2)}		
	イベント数	中央値 (月)	ハザード比	イベント数	中央値 (月)	ハザード比
CPP 群 (n=625)	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15 群 (n=625)	356	11.8	0.84 片側 P=0.0118 ^{※注3)}	309	38.8	1.065 片側 P=0.2197 [※]
CPB15+群 (n=623)	317	14.1	0.71 片側 P<0.0001 ^{※注3)}	270	43.8	0.879 片側 P=0.0641 [※]

※層別 Log-rank 検定

注 1) カットオフ日：2009 年 9 月 29 日

注 2) カットオフ日：2011 年 8 月 26 日

注 3) 有意水準 0.0116

安全性：

Grade3 以上の有害事象（臨床検査値異常を含む）は CPB15 群 577 例（95.1%）、CPB15+群 574 例（94.4%）に認められた。なお、有害事象発現状況は下表のとおりであった。

	CPP 群 (n=601)	CPB15 群 (n=607)	CPB15+群 (n=608)
全 Grade の有害事象	600 (99.8%)	607 (100%)	607 (99.8%)
Grade3 以上の有害事象 [※]	559 (93.0%)	577 (95.1%)	574 (94.4%)
アバスチンに特徴的な有害事象 [※]	585 (97.3%)	592 (97.5%)	591 (97.2%)
動脈血栓塞栓症	14 (2.3%)	19 (3.1%)	19 (3.1%)
CNS 出血	0	0	3 (0.5%)
CNS 出血以外の出血	96 (16.0%)	216 (35.6%)	223 (36.7%)
うっ血性心不全	0	0	3 (0.5%)
発熱性好中球減少症	21 (3.5%)	31 (5.1%)	27 (4.4%)
膿瘍・瘻孔	7 (1.2%)	5 (0.8%)	12 (2.0%)
消化管穿孔	2 (0.3%)	11 (1.8%)	12 (2.0%)
高血圧	81 (13.5%)	143 (23.6%)	196 (32.2%)
好中球数減少	547 (95.5%)	577 (95.1%)	577 (94.9%)
好中球減少症	40 (6.7%)	52 (8.6%)	51 (8.4%)
蛋白尿	39 (6.5%)	32 (5.3%)	51 (8.4%)
可逆性後白質脳症症候群	0	1 (0.2%)	0
静脈血栓塞栓症	24 (4.0%)	21 (3.5%)	25 (4.1%)
創傷治癒遅延による合併症	27 (4.5%)	29 (4.8%)	22 (3.6%)

※臨床検査値異常を含む

[進行又は再発の子宮頸癌]

<外国人における成績>

全身化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240 試験）¹⁹⁾

試験目的	全身化学療法未治療の子宮頸癌患者を対象に化学療法（Cis・Pac療法：シスプラチン+パクリタキセル、又はTop・Pac療法：ノギテカン ^{注)} +パクリタキセル）にアバスチン15mg/kgを併用した際の有効性、忍容性及び安全性を検討した。 注)ノギテカンは、海外ではトポテカンの名称で使用されている。
対象	Stage IVB、治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者 452 例
試験方法	<p>Cis・Pac療法：21日を1サイクルとし、1日目にPac 135mg/m²/24h又は175mg/m²/3h、1日目又は2日目にCis 50mg/m²を、それぞれ点滴静注した。</p> <p>Top・Pac療法：21日を1サイクルとし、1日目にPac 175mg/m²/3h、1～3日目にTop 0.75mg/m²を、それぞれ点滴静注した。</p> <p>アバスチン：21日を1サイクルとし、1日目又は2日目のCis・Pac療法後、又は1日目のTop・Pac療法後に、15mg/kgを点滴静注した。</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph LR A[Stage IVB、治療抵抗性 又は再発 子宮頸癌患者 (452 例)] --> B[Cis・Pac 療法] A --> C[Top・Pac 療法] A --> D[Cis・Pac療法 アバスチン 15mg/kg] A --> E[Top・Pac療法 アバスチン 15mg/kg] B --> F[化学療法群 (225 例)] C --> F D --> G[化学療法+ アバスチン 15mg/kg 群 (227 例)] E --> G </pre> </div> <p>層別化因子： ・Stage IVB vs. 再発/治療抵抗性 ・GOG PS (0 vs. 1) ・放射線増感剤としてのプラチナ製剤治療歴（有 vs. 無）</p> <p>併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。 パクリタキセルの進行又は再発の子宮頸癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）： シスプラチンとの併用でD法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。 シスプラチンの子宮頸癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）： A法：シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。E法：シスプラチンとして70～90mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、疾患、症状により適宜増減する。 ノギテカンの進行又は再発の子宮頸癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）： シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を3日間連日点滴静注し、少なくとも18日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
評価項目	主要評価項目：全生存期間、安全性 副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率、健康関連 QOL

試験結果

有効性：

生存期間及び無増悪生存期間
 アバスチン併用群では、有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長、奏効率の改善が認められた。

GOG-0240 試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間		無増悪生存期間		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比	%	P 値
化学療法群 (n=225)	12.9	0.74 片側 P=0.0066 ^{※1}	6.0	0.66 P<0.0001 ^{※1}	33.8	P=0.0117 ^{※2}
化学療法+アバスチン群 (n=227)	16.8		8.3		45.4	

※1 層別 Log-rank 検定

※2 χ^2 検定

安全性：

Grade3 以上の有害事象は化学療法群 127 例 (57.2%)、化学療法+アバスチン 15mg/kg 群 165 例 (75.7%) に認められた。なお、有害事象発現状況は下表のとおりであった。

事象	化学療法群 (n=222)	化学療法+アバスチン 15mg/kg 群 (n=218)
全 Grade	219 (98.6%)	216 (99.1%)
重篤な有害事象	81 (36.5%)	111 (50.9%)
Grade3 以上の有害事象	127 (57.2%)	165 (75.7%)
Grade5 の有害事象 (転帰死亡)	5 (2.3%)	9 (4.1%)
投与中止に至った有害事象	40 (18.0%)	56 (25.7%)
全ての死亡	145 (65.3%)	135 (61.9%)
疾患進行以外の死亡	11 (5.0%)	10 (4.6%)

アバスチンに特徴的な有害事象	37 (16.7%)	87 (39.9%)
出血 ^{※1}	10 (4.5%)	15 (6.9%)
うっ血性心不全/左室収縮機能障害 ^{※1}	0	0
発熱性好中球減少症 ^{※1}	13 (5.9%)	12 (5.5%)
瘻孔 ^{※2}	5 (2.3%)	23 (10.6%)
消化管穿孔 ^{※2}	0	5 (2.3%)
消化管穿孔に関連した事象 (腹膜炎) ^{※2}	0	1 (0.5%)
高血圧 ^{※1}	1 (0.5%)	25 (11.5%)
可逆性後白質脳症症候群	0	0
蛋白尿 ^{※1}	0	4 (1.8%)
動脈血 栓塞栓症 ^{※2}	1 (0.5%)	0
静脈血 栓塞栓症 ^{※1※2}	12 (5.4%)	22 (10.1%)
創傷治癒遅延による合併症 ^{※1}	0	2 (0.9%)

※1 Grade3 以上

※2 メディカルレビューを実施し、メディカルレビュー後の発現状況を集計

[切除不能な肝細胞癌]

国際共同臨床試験

全身療法歴のない切除不能な肝細胞癌を対象とした第Ⅲ相非盲検無作為化比較試験 (YO40245 (IMbrave150) 試験) ²⁰⁾

試験目的	全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本剤とアテゾリズマブの有効性及び安全性をソラフェニブと比較する。																				
実施国	中国、米国、日本、韓国、フランス、台湾、香港、ロシア、ポーランド、イタリア、シンガポール、ドイツ、英国、スペイン、オーストラリア、カナダ、チェコ																				
対象	全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者 501 例 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。																				
試験方法	本剤＋アテゾリズマブ群：3週間を1サイクルとして、各サイクルの第1日目に本剤 15mg/kg、アテゾリズマブ 1200mg を点滴静注投与した。 ソラフェニブ群：ソラフェニブ 400 mg を1日2回継続的に経口投与した。																				
評価項目	主要評価項目：全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) (RECIST v1.1、(独立判定委員会 [IRF] 評価) 副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率、無増悪期間等 無増悪生存期間、奏効率、無増悪期間は、それぞれ RECIST v1.1 IRF 評価、RECIST v1.1 主治医評価、HCCmRECIST IRF 評価の3つの基準に基づき評価された。																				
試験結果	<p>有効性：</p> <p>中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤＋アテゾリズマブ群（336例）でソラフェニブ群（165例）と比較して、主要評価項目の一つであるOSの有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] 0.58 [0.42, 0.79]、P=0.0006 [層別Log-rank検定]、有意水準両側0.0033）、中央値 [95%信頼区間] は本剤＋アテゾリズマブ群で中央値未達 [推定不能]、ソラフェニブ群で13.2 [10.4, 推定不能] カ月であった。また、もう一つの主要評価項目であるPFS (RECIST v1.1、IRF評価) の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] 0.59 [0.47, 0.76]、P<0.0001 [層別Log-rank 検定]、有意水準両側0.002）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で6.8 [5.7, 8.3] カ月、対照群で4.3 [4.0, 5.6] カ月であった。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT 集団の全生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤併用群で中央値未達 [推定不能]、対照群で14.9 [推定不能] カ月であり（ハザード比 [95%信頼区間]：1.71 [0.50, 5.84]）、無増悪生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤併用群で中央値未達 [6.4, 推定不能] カ月、対照群で7.7 [4.2, 12.7] カ月であった（ハザード比 [95%信頼区間]：0.85 [0.39, 1.86]）。</p> <p>YO40245 (IMbrave150) 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)</p> <table border="1"> <tr> <td>ソラフェニブ</td> <td>165</td> <td>143</td> <td>127</td> <td>105</td> <td>86</td> <td>45</td> <td>24</td> <td>7</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>アテゾリズマブ +ベバシズマブ</td> <td>336</td> <td>320</td> <td>302</td> <td>275</td> <td>222</td> <td>118</td> <td>64</td> <td>20</td> <td>3</td> </tr> </table> <p>安全性：</p> <p>本剤とアテゾリズマブ（遺伝子組換え）が投与された 329 例（日本人 35 例を含む）において 276 例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧 78 例（23.7%）、蛋白尿 62 例（18.8%）、疲労 50 例（15.2%）、AST 増加 46 例（14.0%）、そう痒症 43 例（13.1%）、注入に伴う反応 36 例（10.9%）、下痢 34 例（10.3%）、ALT 増加 34 例（10.3%）、食欲減退 33 例（10.0%）等であった。</p>	ソラフェニブ	165	143	127	105	86	45	24	7	1	アテゾリズマブ +ベバシズマブ	336	320	302	275	222	118	64	20	3
ソラフェニブ	165	143	127	105	86	45	24	7	1												
アテゾリズマブ +ベバシズマブ	336	320	302	275	222	118	64	20	3												

Y040245 (IMbrave150) 試験の安全性の結果概要								
安全性解析対象集団	本剤+アテゾリズマブ群				ソラフェニブ群			
	全体 (n=329)		国内症例 (n=35)		全体 (n=156)		国内症例 (n=23)	
因果関係*	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない
事象	323 (98.2%)	276 (83.9%)	35 (100%)	31 (88.6%)	154 (98.7%)	147 (94.2%)	23 (100%)	22 (95.7%)
Grade 3以上の有害事象	201 (61.1%)	123 (37.4%)	21 (60.0%)	17 (48.6%)	95 (60.9%)	72 (46.2%)	16 (69.6%)	16 (69.6%)
死亡に至った有害事象	15 (4.6%)	6 (1.8%)	2 (5.7%)	2 (5.7%)	9 (5.8%)	1 (0.6%)	0	0
重篤な有害事象	125 (38.0%)	56 (17.0%)	12 (34.3%)	5 (14.3%)	48 (30.8%)	24 (15.4%)	4 (17.4%)	3 (13.0%)
いずれかの薬剤の投与中止に至った有害事象	51 (15.5%)	42 (12.8%)	4 (11.4%)	4 (11.4%)	16 (10.3%)	15 (9.6%)	5 (21.7%)	4 (17.4%)
いずれかの薬剤の用法・用量の変更に至った有害事象	163 (49.5%)	115 (35.0%)	17 (48.6%)	14 (40.0%)	95 (60.9%)	84 (53.8%)	16 (69.6%)	14 (60.9%)

データカットオフ：2019年8月29日

* 因果関係が否定できない事象とは併用するいずれかの薬剤との因果関係が否定できない事象を指す。

2) 安全性試験

<外国人における成績>

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験からの継続投与試験 (AVF2540g 試験)²¹⁾

試験目的	転移性結腸・直腸癌及び再発性転移性乳癌患者を対象としたアバスチンの第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験からの継続症例に対する、本剤の長期投与における安全性の検討
試験デザイン	多施設、非盲検継続投与試験
対象患者	親試験 (AVF2107g、AVF2119g、AVF2192g) にて本剤が投与され親試験が終了した患者 親試験 (AVF2107g、AVF2192g) にてプラセボの投与を受けた患者
被験者数	105例
投与方法	投与量 本剤の投与量は親試験で用いられた本剤の投与量ないし、それと薬理学的に同等の投与量 (mg/kg/週) とした。 投与期間 最長2年間
試験結果	安全性： ・大部分の患者で本剤の忍容性は良好であった。 ・最も多く認められた Grade3 以上の有害事象は高血圧であったが、ほとんどの患者でコントロール可能であった。 ・動脈血栓事象が、2例で認められたが、2例とも試験を中止することなく、血栓治療後に本剤の投与を再開できた。 ・蛋白尿の出現は軽度で Grade3 の患者が3例にみられたものの、ネフローゼ症候群を呈する患者はいなかった。 ・本試験期間に少なくとも一回以上の外科的手術を受けた13例において、創傷治癒に関する合併症は観察されなかった。Grade4の消化管穿孔が1例、胃潰瘍の穿孔として報告された。本試験ではうっ血性心不全は認められなかった。 総括： 本試験の結果から固形腫瘍患者に対して本剤を単独あるいは化学療法剤との併用により投与したいずれの場合も、長期間投与 (親試験の投与期間に加えて1年以上の投与を受けた患者もあった) の安全性が確認された。消化管穿孔、創傷治癒遅延、うっ血性心不全、ネフローゼ症候群に関して新たな有害事象はいずれも観察されなかった。しかしながら、高血圧や蛋白尿発現のリスクは治療期間中継続した。

海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験からの継続投与試験（AVF0778g 試験）²²⁾

試験目的	各種固形癌患者を対象としたアバスタチンの第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験からの継続症例に対する、本剤の長期投与における安全性の検討
試験デザイン	多施設、非盲検継続投与試験
対象患者	親試験（AVF0737g、AVF0757g、AVF0761g、AVF0775g、AVF0776g、AVF0780g）にて本剤が投与され親試験が終了した患者
被験者数	56 例
投与方法	投与量 本剤の投与量は親試験で用いられた本剤の投与量又はそれと薬理学的に同等の投与量（mg/kg/週）とした。 投与期間 最長 2 年間（1 年間の投与期間の後に、本剤の投与を行わない観察期間をおき、その後さらに 1 年間の投与期間を設定した。）
試験結果	安全性： ・大部分の症例で本剤の忍容性は良好であった。 ・最も多く認められた Grade3 以上の有害事象は高血圧であったが、ほとんどの患者でコントロール可能であった。 ・静脈血栓症は 5 例に発現したが、肺塞栓症発現例は認められなかった。静脈血栓症が認められた 5 例のうち、試験中止に至らなかったのは 3 例で、これら 3 例は血栓症の治療後に本剤投与を再開することができた。 ・蛋白尿は軽度で、1 例で Grade3 であったが、ネフローゼ症候群は認められなかった。 総括： 本試験の結果、本剤は固形腫瘍患者に対して単独あるいは化学療法との併用で長期間（一部の症例では 3 年以上）安全に投与可能であることが明らかになった。本剤を 1 年以上投与した症例で、新たな、予測できない有害事象を発現した者はなかった。しかしながら、高血圧や蛋白尿発現のリスクは治療期間中継続した。

(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

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査について以下を調査の対象とした特定使用成績調査を実施した。

- ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
- ・登録時点でカペシタビン、オキサリプラチン、本剤のいずれの投与歴もない患者（なお、カペシタビンを術後補助化学療法としてのみ投与した経験のある患者は、カペシタビンの投与歴なしとして扱う）
- ・登録後、カペシタビン及びオキサリプラチンの両剤をそれぞれ一度でも投与した患者（XELOX 療法施行患者）

登録施設数は 148 施設、登録症例数は 392 例、調査票回収症例数は 373 例であった（登録 392 例中、「XELOX（+アバスタチン）療法未実施」、「医師の協力が得られず」、「エルプラット投与歴有」のいずれかの理由により、調査票未回収となった症例 19 例を除く）。

本剤未投与症例 101 例、登録内容は回収対象であったものの、調査票にて回収対象でない「登録以前 XELOX（+アバスタチン）投与開始」と分かった 3 例、「エルプラット投与歴有」と分かった 2 例、「エルプラット及び本剤投与歴有でかつ登録以前 XELOX（+アバスタチン）投与開始」と分かった 1 例を除いた 266 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 266 例において、副作用が 121 例（発現率 45.48%）に認められ、うち重篤な副作用は 412 例（発現率 15.28%）に認められた。発現した主な副作用の種類（副作用発現症例 5 例以上）は、高血圧 25 例（9.39%）、末梢性ニューロパシー 18 例（6.76%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 15 例（5.63%）、けん怠感 14 例（5.26%）、下痢、好中球数減少が各 13 例（4.88%）、食欲減退 11 例（4.13%）、悪心 10 例（3.75%）、血小板数減少 9 例（3.38%）、口内

炎、蛋白尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少が各 8 例 (3.00%)、便秘 7 例 (2.63%)、血管痛、鼻出血が各 6 例 (2.25%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例 (1.87%) であった。このうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は、血管痛であった。

非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査について

本特定使用成績調査契約締結施設において、非小細胞肺癌の追加承認日 (2009 年 11 月 6 日) から 2011 年 8 月 19 日までに本剤使用のため事前登録が実施され、本剤を使用した非小細胞肺癌患者を対象として特定使用成績調査を実施した。本調査では、咯血以外の事象について収集をしていない。

事前登録によって把握した、製造販売承認取得後の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の本剤投与予定患者 6774 例における、咯血 (Grade3 以上、又は注射止血剤を要する Grade2) の副作用が 23 例 (発現率 0.33%) に認められた。

本剤による咯血発現症例 (以下、ケース症例) に対し非発現症例 (以下、コントロール症例) を、性別・年齢等で規定した選定基準により 1:4 の割合でマッチングを行い、コントロール症例を選定した。ケース症例は 23 例であり、これに対するコントロール症例 92 例を選定し、合計 115 例をケース・コントロール調査対象症例とした。

調査対象症例 115 例 (ケース症例 23 例、コントロール症例 92 例) に対し、48 施設と契約を締結した。登録症例数は、未投与症例 1 例を除いた 114 例 (ケース症例 23 例、コントロール症例 91 例) であった。重複症例が 1 例あったため、113 例 (ケース症例 23 例、コントロール症例 90 例) の調査票を回収し、解析対象症例とした。多変量解析を実施した結果、胸部放射線療法の併用有の患者、区域枝までの中枢気道への腫瘍の露出有の患者 (第三者判定による画像評価結果に基づく)、胸部放射線療法による前治療有の患者の 3 つがリスク因子として抽出された。

進行・再発結腸・直腸癌を対象とした製造販売後臨床試験

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施した。

65 例が登録されたが、未投与例 1 例を除く 64 例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象症例 64 例 (100%) に有害事象が認められ、うち、Grade3 以上の有害事象は 60 例 (93.8%) に認められた。5mg/kg 投与群 38 例における主な有害事象の発現割合は、食欲不振 37 例 (97.4%)、好中球数減少 35 例 (92.1%)、悪心 33 例 (86.8%)、白血球数減少 30 例 (78.9%)、下痢 29 例 (76.3%) で、10mg/kg 投与群 26 例における主な有害事象の発現割合は、白血球数減少 26 例 (100%)、好中球数減少 25 例 (96.2%)、食欲不振 23 例 (88.5%)、悪心 22 例 (84.6%)、血小板数減少 21 例 (80.8%) であった。

FOLFIRI 療法+本剤の進行・再発結腸・直腸癌を対象とした製造販売後臨床試験

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施した。

21 例が登録され、登録基準に合致しなかった症例はなく、21 例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象症例 21 例 (100%) に有害事象が認められ、うち、重篤な有害事象は 3 例 (14.3%) に認められた。主な有害事象の発現割合は、悪心及び下痢各 20 例 (95.2%)、食欲減退、好中球数減少及び白血球数減少各 19 例 (90.5%)、口内炎 15 例 (71.4%) であった。

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした製造販売後臨床試験

白金製剤と本剤を含む一次化学療法後に病勢進行を認めた非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施した。

本試験では計 485 例の患者を登録してランダム化した。その内、475 例が投与を受け、243 例は本剤+標準治療薬 (A 群)、232 例は標準治療薬単独 (B 群) の投与を受けた。投与を受けた 475 例すべてが、試験治療を中止した。全体として、主な中止理由は治療不成功 113 例 (23.8%)、試験責任医師の判断 102 例 (21.5%)、有害事象 99 例 (20.8%)、死亡 70 例 (14.7%) であった。有害事象発現割合は、A 群 237 例 (97.5%)、B 群 223 例 (96.1%) であった。A 群で多く報告された有害事象は下痢 91 例 (37.4%)、食欲減退 85 例 (35.0%) で、B 群では、疲労 74 例 (31.9%)、下痢 72 例 (31.0%) であった。

悪性神経膠腫を対象とした特定使用成績調査について

悪性神経膠腫に対して本剤を投与予定の患者を対象とした使用成績調査を実施した。登録施設数は74施設、登録症例数は268例、調査票回収症例数は263例であった。登録268例中、本剤が非投与であった5症例を除く263例の調査票を回収し、そのうち、事後登録の4例及び登録期間終了後の投与開始の1例の計5例を除く258例を安全性解析対象症例とした。

安全性集計対象258例において、副作用が77例（発現率29.84%）に認められた。主な副作用の発現割合は、蛋白尿12例（発現率4.65%）、高血圧10例（発現率3.87%）、血小板数減少8例（発現率3.10%）、脳出血7例（発現率2.71%）、けん怠感、リンパ球数減少が各6例（発現率2.32%）であった。うち重篤な副作用は41例（発現率15.89%）に認められた。主な重篤な副作用の発現割合は、脳出血7例（発現率2.71%）、脳梗塞4例（発現率1.55%）、腫瘍出血、血小板数減少が各3例（発現率1.16%）であった。

また、本剤との因果関係が否定できない死亡症例は5例であり、脳出血、腫瘍出血、肺炎、遠隔転移を伴う肺癌／肝新生物／胆嚢癌、肺梗塞であった。

進行又は再発の子宮頸癌を対象とした特定使用成績調査について

進行又は再発の子宮頸癌に対して本剤を使用予定の患者を対象とした特定使用成績調査を実施した。本調査は、骨盤部における瘻孔（消化管腔瘻、膀胱腔瘻等）の副作用発現状況を確認することを目的としており、骨盤部における瘻孔のみを収集対象としている。登録施設数は98施設、登録症例数は155例、調査票回収症例数は149例であった。登録155例中、本剤が非投与であった5症例及び医師の協力不可の症例1例の計6例を除く149例の調査票を回収し、そのうち、事後登録4例、登録期間外投与開始2例、進行又は再発の子宮頸癌以外の症例1例の計7例を除く142例を安全性解析対象症例とした。

安全性集計対象142例において、骨盤部における瘻孔の副作用が6例（発現率4.22%）に認められ、全て重篤であったものの、死亡に至った症例は認められなかった。

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

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査について

販売開始後一定期間に投与する全例を対象とした特定使用成績調査を実施した。登録施設数は574施設（657診療科）、登録症例数は2,712例、調査票回収症例数は2,705例であった（登録2,712例中、本剤が非投与であった7症例を除く2,705例が調査票回収対象であり、回収率は100%であった）。

重複登録（登録期間内の転院症例）を除外した2,699例を背景集計対象として集計を実施した。対象症例については、適応外使用の報告はなく、投与開始時PS0～1が98.85%を占めていた。本剤初回投与時の併用化学療法（抗癌剤）は、FOLFOX、5-FU/LV、IFL、FOLFIRIで99.63%であり、本剤が適正に使用されていることが確認された。

安全性集計対象2,696例において、副作用が1,668例（発現率61.87%）に認められ、うち重篤な副作用は412例（発現率15.28%）に認められた。また、本剤との因果関係が否定できない死亡が34例報告された。本剤に特徴的な副作用のうち、頻度が高い副作用として、高血圧、好中球減少、鼻出血を中心とする出血、蛋白尿が確認された。頻度は高くないものの重篤となるおそれがある副作用として、消化管穿孔、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症等が収集された。また、本調査において収集された本剤に特徴的な主な副作用のうち、重篤な副作用の発現頻度は、海外大規模観察研究の結果とほぼ同様であり、副作用の発現傾向に著しい違いは認められなかった。また、患者背景別副作用発現状況についても概ね電子化された添付文書の記載や海外臨床試験等にて得られている結果より解釈可能な結果であった。

(7) その他

臨床効果

1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[国内臨床試験の成績]

①第 I/II 相試験 (JO19380 試験) 6)

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法 (XELOX 療法) と本剤 1 回 7.5mg/kg 併用投与 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) による第 I/II 相試験を実施した。奏効率は 71.9% (PR41/57 例) であった。無増悪生存期間の中央値は 336.0 日 (95%信頼区間: 293-380 日) であった。副作用発現率は、XELOX+本剤群で 100% (58/58 例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー 93.1% (54/58 例)、食欲不振 89.7% (52/58 例)、疲労 82.8% (48/58 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 77.6% (45/58 例)、悪心 74.1% (43/58 例) であった。

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

ゼローダの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点):

他の抗悪性腫瘍剤との併用で、体表面積にあわせて 1,000mg/m²/回相当量では 1 回 1,200~2,100mg、800mg/m²/回相当量では 1 回 900~1,800mg を 1 日 2 回経口投与する。

②安全性確認試験 (JO18158 試験) 5)

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4 療法) と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例^{注1)}には本剤 5mg/kg、既治療例^{注2)}には 10mg/kg の用量 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) により実施した。奏効率は未治療例 79.4% (PR 27/34 例) で、既治療例で 47.8% (PR 11/23 例) で、全例で SD 以上であった (主治医評価)。

注 1) 未治療例: 初発進行病巣又は再発巣 (術後補助療法終了後 6 カ月以上経過して確認されたもの) に対する化学療法を受けていない患者

注 2) 既治療例: 先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

副作用発現率は、本剤 5mg/kg 群で 100% (38/38 例)、本剤 10mg/kg 群で 100% (26/26 例) であった。主な副作用は、本剤 5mg/kg 群で食欲不振 97.4% (37/38 例)、好中球数減少 92.1% (35/38 例)、悪心 86.8% (33/38 例)、白血球数減少 78.9% (30/38 例)、下痢 73.7% (28/38 例) であり、本剤 10mg/kg 群で白血球数減少 100% (26/26 例)、好中球数減少 96.2% (25/26 例)、食欲不振 88.5% (23/26 例)、悪心 84.6% (22/26 例)、血小板数減少 80.8% (21/26 例) であった。

③第 I 相試験 (JO18157 試験) 4)

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU/FLV 療法) と本剤の併用投与 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与) による第 I 相試験を実施した。奏効率は 16.7% (PR 3/18 例) で、5mg/kg では 6 例全例が SD、10mg/kg では 6 例中 2 例が PR、4 例が SD であった。

副作用発現率は、5-FU/FLV 療法+本剤 5mg/kg 群で 100% (6/6 例)、5-FU/FLV 療法+本剤 10mg/kg 群で 100% (6/6 例) であった。主な副作用は、5-FU/FLV 療法+本剤 5mg/kg 群で好中球数減少 66.7% (4/6 例)、白血球数減少 66.7% (4/6 例)、血小板数減少 66.7% (4/6 例)、口内炎 66.7% (4/6 例) であり、5-FU/FLV 療法+本剤 10mg/kg 群で食欲不振 83.3% (5/6 例)、悪心 66.7% (4/6 例)、鼻出血 66.7% (4/6 例)、高血圧 66.7% (4/6 例) であった。

[海外臨床試験の成績]

①未治療例を対象とした第 III 相無作為化比較試験 (NO16966 試験) 8)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4 療法) 又は XELOX 療法に本剤又はプラセボを投与する 2×2 要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX4 療法との併用では 5mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与)、XELOX 療法との併用では 7.5mg/kg (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与) とした。

その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらの FOLFOX4 療法又は XELOX 療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析の FOLFOX4 療法+本剤群と FOLFOX4 療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX 療法+本剤群と XELOX 療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。

NO16966 試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注1)}		生存期間 ^{注2)}	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
化学療法 ^{注3)} + プラセボ群 (n=701)	8.02	0.83 P=0.0023*	19.91	0.89 P=0.0769*
化学療法 ^{注3)} + アバスチン群 (n=699)	9.36		21.22	
XELOX療法+プラセボ群 (n=350)	7.39	0.77 P=0.0026*	19.19	0.84 P=0.0698*
XELOX療法+アバスチン群 (n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX4療法+プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871*	20.34	0.94 P=0.4937*
FOLFOX4療法+アバスチン群 (n=349)	9.40		21.16	

*Log-rank 検定

注1) カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注2) カットオフ日：2007年1月31日

注3) 化学療法：FOLFOX4療法又はXELOX療法

副作用発現率は、FOLFOX4療法+本剤群で98.2% (335/341例)、XELOX療法+本剤群で98.9% (349/353例)であった。主な副作用は、FOLFOX4療法+本剤群で悪心62% (213/341例)、下痢60% (205/341例)、好中球減少症55% (188/341例)、口内炎40% (137/341例)、錯感覚39% (133/341例)、嘔吐37% (127/341例)、疲労37% (127/341例)、鼻出血29% (99/341例)、無力症26% (90/341例)、食欲不振26% (88/341例)であり、XELOX療法+本剤群で悪心64% (226/353例)、下痢62% (220/353例)、嘔吐44% (157/353例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群39% (139/353例)、錯感覚37% (131/353例)、疲労36% (127/353例)、口内炎29% (101/353例)、食欲不振28% (100/353例)、無力症21% (73/353例)、末梢性ニューロパシー20% (69/353例)、好中球減少症20% (69/353例)であった。

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

ゼローダの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点)：

他の抗悪性腫瘍剤との併用で、体表面積にあわせて1,000mg/m²/回相当量では1回1,200~2,100mg、800mg/m²/回相当量では1回900~1,800mgを1日2回経口投与する。

フルオロウラシルの結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法における国内承認用法及び用量 (2022年6月時点)：

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m² (体表面積) を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m² (体表面積) を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400~3000mg/m² (体表面積) を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

②既治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (E3200 試験)¹⁾

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4療法群を対照とし、FOLFOX4療法に本剤10mg/kg (14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与) を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX4療法群に比べ有意な生存期間の

延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率
が認められた。

E3200 試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	% (有効例)	P 値	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
FOLFOX4 療法群 (n=292)	8.6 (25)	P<0.0001*	4.5	0.518 P<0.0001**	10.8	0.751 P=0.0012**
FOLFOX4 療法+ アバスタチン群 (n=293)	22.2 (65)		7.5		13.0	

* Cochran-Mantel-Haenszel 検定

** Log-rank 検定

Grade3 以上（血液毒性については Grade4 以上）の副作用発現率は、FOLFOX4 療法+本剤
群で 76.3% (219/287 例) であった。FOLFOX4 療法群との発現率の差が 2%以上であった主
な副作用は、疲労 18.5% (53/287 例)、下痢 17.8% (51/287 例)、神経障害—感覚性 16.4%
(47/287 例)、悪心 10.8% (31/287 例)、嘔吐 10.1% (29/287 例)、脱水 8.7% (25/287 例)、
高血圧 6.3% (18/287 例)、腹痛 5.9% (17/287 例)、呼吸困難 5.9% (17/287 例)、神経障害—
その他 5.2% (15/287 例) であった。

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

フルオロウラシルの結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法における国内承認用法及び用量（2022 年 6
月時点）：

1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注
射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600mg/m² (体表面積) を 22
時間かけて持続静注する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。2) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m²
(体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m² (体表
面積) を 24 時間持続静注する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休業する。これを 1 クールとする。3) 通常、成人にはレボホリナ
ートとして 1 回 200mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシ
ルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400~3000mg/m² (体表面積) を 46 時間持続静注する。
これを 2 週間ごとに繰り返す。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対するアバスタチンの用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベパシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5mg/kg (体重) 又は 10mg/kg (体重) を点滴静脈
内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベパシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 7.5mg/kg
(体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

③未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g 試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシ
ル・ホリナートカルシウム療法（IFL 療法）を対照群とし、IFL 療法に本剤 5mg/kg (14 日
を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) 又はプラセボを併用投与し
た。その結果、本剤併用群では IFL 療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延
長が認められた。⁹⁾

AVF2107g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
IFL 療法+プラセボ群 (n=411)	6.28	0.577 P<0.0001*	15.80	0.714 P<0.0001*
IFL 療法+アバスタチン群 (n=402)	10.58		20.37	

* Log-rank 検定

有害事象発現率は、IFL 療法+本剤群で 96.7% (379/392 例) であった。主な有害
事象は、下痢 74.7% (293/392 例)、白血球減少症 44.4% (174/392 例)、無力症
32.4% (127/392 例)、悪心 29.8% (117/392 例)、蛋白尿 28.8% (113/392 例)、腹痛
26.5% (104/392 例)、高血圧 24.5% (96/392 例)、嘔吐 21.7% (85/392 例)、疼痛
19.4% (76/392 例)、食欲不振 15.8% (62/392 例) であった。²³⁾

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

イリノテカンの結腸・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（2022 年 6 月時点）：

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

④未治療例を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g 試験）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた。¹⁰⁾

AVF2192g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
5-FU/LV療法+プラセボ群 (n=105)	5.52	0.496 P=0.0002*	13.24	0.766 P=0.0942*
5-FU/LV療法+アバスタチン群 (n=104)	9.17		16.56	

*Log-rank 検定

有害事象発現率は、5-FU/LV療法+本剤群で100%（100/100例）であった。主な有害事象は、下痢84.0%（84/100例）、無力症76.0%（76/100例）、悪心65.0%（65/100例）、腹痛47.0%（47/100例）、食欲不振43.0%（43/100例）、嘔吐40.0%（40/100例）、蛋白尿38.0%（38/100例）、疼痛33.0%（33/100例）、高血圧32.0%（32/100例）、便秘26.0%（26/100例）、貧血26.0%（26/100例）であった。²⁴⁾

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある²⁵⁾。

2) 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[国内臨床試験の成績]

第Ⅱ相試験（JO19907 試験）¹²⁾

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。

JO19907 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群 (n=58)	5.9	0.61 P=0.0090*	31.0	P=0.0013**
CP療法+アバスタチン群 (n=117)	6.9		60.7	

* Log-rank 検定

** Cochran-Mantel-Haenszel 検定

副作用発現率は、CP療法+本剤群で100%（125/125例）であった。主な副作用は、好中球数減少96.8%（121/125例）、脱毛症95.2%（119/125例）、白血球数減少94.4%（118/125例）、末梢性ニューロパシー88.0%（110/125例）、ヘモグロビン減少84.0%（105/125例）であった。

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）：
通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

パクリタキセルの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）：
通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

[海外臨床試験の成績]

①未治療例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた。¹³⁾

E4599試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
CP療法単独群 (n=433)	4.5	0.66 P<0.001	10.3	0.79 P=0.003
CP療法+アバスタチン 15mg/kg群 (n=417)	6.2		12.3	

*Log-rank検定

Grade3以上の副作用発現率は、本剤15mg/kg+CP療法群で69.1%（295/427例）であった。主なGrade3以上の副作用は、好中球数減少25.8%（110/427例）、疲労14.5%（62/427例）、呼吸困難9.6%（41/427例）、末梢性感覚ニューロパシー9.1%（39/427例）、高血圧6.3%（27/427例）、感染5.4%（23/427例）、悪心4.9%（21/427例）、食欲不振4.9%（21/427例）、脱水4.7%（20/427例）、嘔吐4.4%（19/427例）であった。²⁶⁾

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）：

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

パクリタキセルの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）：

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

②未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタピン塩酸塩療法（GC療法、ゲムシタピン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用）を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg*（未承認）又は15mg/kgを併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。¹⁴⁾

BO17704試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
GC療法+プラセボ群 (n=347)	6.1	0.82 P=0.0301	13.1	1.03 P=0.7613
GC療法+アバスタチン 15mg/kg群 (n=351)	6.5		13.4	
GC療法+アバスタチン 7.5mg/kg群 (n=345)	6.7	0.75 P=0.0082	13.6	0.93 P=0.4203

*Log-rank 検定

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである
 (「用法及び用量」の項参照)。

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg^{*}+GC療法群で95.5% (315/330例)、本剤15mg/kg+GC療法群で95.4% (314/329例)であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg^{*}+GC療法群で悪心54.8% (181/330例)、好中球減少症48.5% (160/330例)、嘔吐47.0% (155/330例)、血小板減少症37.0% (122/330例)、貧血33.3% (110/330例)、疲労27.9% (92/330例)、食欲不振24.5% (81/330例)、鼻出血23.9% (79/330例)、便秘20.9% (69/330例)、高血圧20.9% (69/330例)であり、本剤15mg/kg+GC療法群で悪心55.6% (183/329例)、好中球減少症45.9% (151/329例)、嘔吐45.3% (149/329例)、血小板減少症34.3% (113/329例)、疲労30.7% (101/329例)、貧血30.4% (100/329例)、鼻出血28.9% (95/329例)、高血圧28.9% (95/329例)、食欲不振27.4% (90/329例)、脱毛症21.3% (70/329例)であった。

③未治療例を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF0757g 試験)¹⁵⁾

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤7.5mg/kg^{*} (未承認) 又は15mg/kgを併用 (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression (TTP) の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。

AVF0757g 試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	%	P値
CP療法単独群 (n=25)	4.0	—	12.0	—
CP療法+アバスチン 15mg/kg群 (n=32)	7.4	0.41 P=0.0028*	31.3	P=0.0857**
CP療法+アバスチン 7.5mg/kg群 (n=22)	4.3	0.85 P=0.5963*	31.8	P=0.0976**

* Log-rank 検定

** Pearson χ^2 検定

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである
 (「用法及び用量」の項参照)。

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg^{*}+CP療法群で81.8% (18/22例)、本剤15mg/kg+CP療法群で90.3% (28/31例)であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg^{*}+CP療法群で鼻出血36.4% (8/22例)、発疹31.8% (7/22例)、疲労27.3% (6/22例)、好中球減少症22.7% (5/22例)、関節痛22.7% (5/22例)、悪心13.6% (3/22例)、喀血13.6% (3/22例)、下痢9.1% (2/22例)、口内炎9.1% (2/22例)、呼吸困難9.1% (2/22例)、脱毛症9.1% (2/22例)であり、本剤15mg/kg+CP療法群で疲労41.9% (13/31例)、鼻出血35.5% (11/31例)、下痢29.0% (9/31例)、関節痛22.6% (7/31例)、悪心19.4% (6/31例)、口内炎19.4% (6/31例)、無力症19.4% (6/31例)、脱毛症19.4% (6/31例)、好中球減少症16.1% (5/31例)、頭痛16.1% (5/31例)、発疹16.1% (5/31例)であった。

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

カルボプラチンの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点) :

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

パクリタキセルの非小細胞肺癌に対する承認用法及び用量 (2022年6月時点) :

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

3) 手術不能又は再発乳癌

[国内臨床試験の成績]

第Ⅱ相試験 (JO19901 試験)

HER2 陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤 10mg/kg を併用 (28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目にパクリタキセルを、第 1 日目、15 日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与) した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は 12.9 カ月 (95% 信頼区間: 11.1-18.2 カ月)、奏効率は 73.5% (CR 5/117 例、PR 81/117 例) であった。²⁷⁾ 副作用発現率は、本剤 10mg/kg+パクリタキセルで 100% (120/120 例) であった。主な副作用は、脱毛症 98.3% (118/120 例)、白血球数減少 85.0% (102/120 例)、好中球数減少 75.8% (91/120 例)、末梢性ニューロパシー 75.0% (90/120 例)、鼻出血 70.8% (85/120 例)、尿中蛋白陽性 59.2% (71/120 例)、爪の障害 53.3% (64/120 例)、疲労 50.8% (61/120 例)、食欲不振 50.8% (61/120 例)、味覚異常 48.3% (58/120 例) であった。²⁸⁾

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

パクリタキセルの乳癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) :

A 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m² (体表面積) を 3 時間かけて点滴静注し、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。B 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m² (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

[海外臨床試験の成績]

化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (E2100 試験)

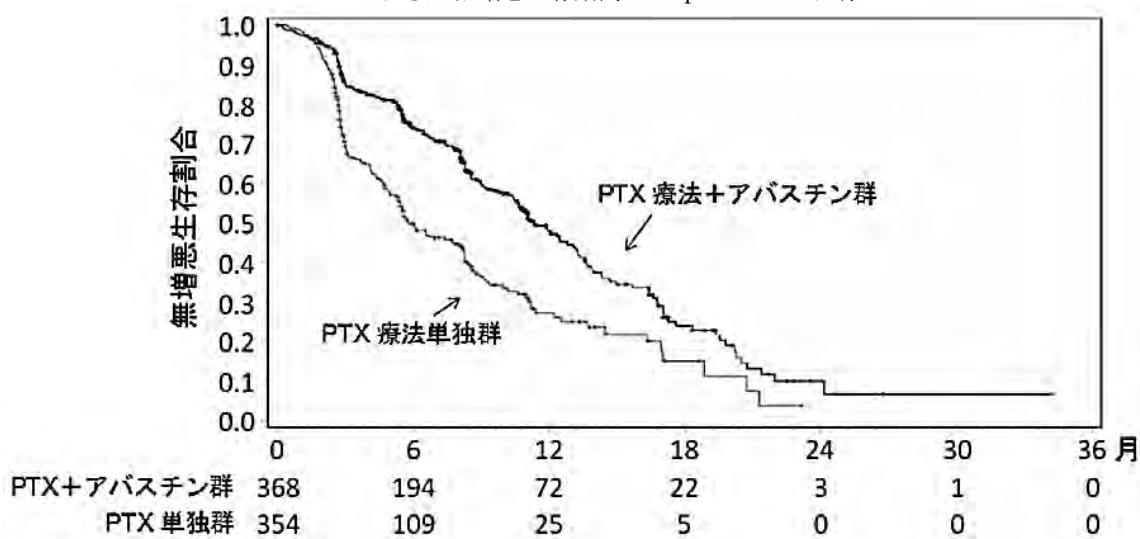
HER2 陰性^{注)} で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル (PTX) 療法を対照群とし、PTX 療法に本剤 10mg/kg を併用 (28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目に PTX を、第 1 日目、15 日目に PTX 投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第 1 回中間解析 (2005 年 2 月 9 日データカットオフ) の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX 療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間 (独立判定委員会評価) の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX 療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった。¹⁶⁾

E2100 試験の有効性に関する成績

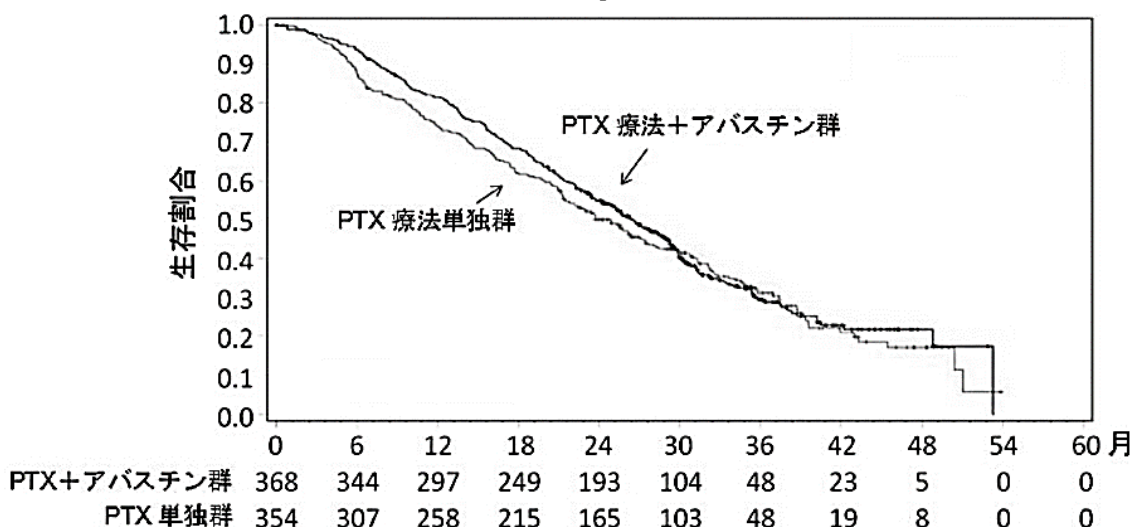
投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
PTX療法単独群 (n=354)	5.8	0.483 P<0.0001*	24.8	0.869 P=0.1374*
PTX療法+アバスチン群 (n=368)	11.3		26.5	

* Log-rank 検定

E2100 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



E2100 試験の生存期間の Kaplan-Meier 曲線



注) E2100 試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療の HER2 陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならない HER2 発現不明乳癌患者も登録可能であった。

Grade3 以上（血液毒性については Grade4 以上）の副作用発現率は、本剤+PTX 療法群で 67.8% (246/363 例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー 24.2% (88/363 例)、高血圧 15.2% (55/363 例)、疲労 10.5% (38/363 例)、感染 9.6% (35/363 例)、好中球数減少 5.5% (20/363 例)、筋力低下 4.4% (16/363 例)、呼吸困難 4.4% (16/363 例)、下痢 3.9% (14/363 例)、嘔吐 3.9% (14/363 例)、悪心 3.9% (14/363 例) であった。²⁹⁾

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

パクリタキセルの乳癌に対する承認用法及び用量（2022年6月時点）：

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、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。B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

4) 悪性神経膠腫

[国内臨床試験の成績]

第Ⅱ相試験 (JO22506 試験)

既治療の再発悪性神経膠腫患者 (膠芽腫 29 例、退形成性星細胞腫 1 例、退形成性乏突起星細胞腫 1 例) を対象に、本剤 10mg/kg の 2 週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者 29 例における 6 カ月無増悪生存率は 33.9%、1 年生存率は 34.5%、奏効率は 27.6% であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ 3.3 カ月及び 10.5 カ月であった。³⁰⁾

副作用発現率は、96.8% (30/31 例) であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性 41.9% (13/31 例)、高血圧 32.3% (10/31 例)、下痢 22.6% (7/31 例)、鼻出血 22.6% (7/31 例)、ALT 増加 16.1% (5/31 例)、好中球数減少 16.1% (5/31 例)、白血球数減少 16.1% (5/31 例)、血中 Al-P 増加 12.9% (4/31 例)、便秘 9.7% (3/31 例)、口内炎 9.7% (3/31 例) であった。³¹⁾

[国際共同臨床試験の成績]

初発の膠芽腫を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (BO21990 試験)

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法 (RT/T 療法) に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド (1 日 1 回連日投与) の併用期間 (6 週間) 中は、10mg/kg (第 1 日目から 2 週間隔、4 回投与) とし、テモゾロミドの 4 週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間 (28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目から第 5 日目まで 1 日 1 回投与を 6 サイクルまで実施) 中は、本剤 10mg/kg (28 日を 1 サイクルとして、第 1 日目、15 日目に投与) を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を 15mg/kg (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に投与) とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう 1 つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった。¹⁷⁾

BO21990 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
RT/T 療法+プラセボ群 (n=463) 注1)	6.2	0.64 P<0.0001*	16.7	0.88 P=0.0987*
RT/T 療法+アバスタチン群 (n=458) 注2)	10.6		16.8	

*層別 Log-rank 検定

注 1) 日本人患者 25 例を含む。

注 2) 日本人患者 19 例を含む。

副作用発現率は、本剤+RT/T 療法群で 92.7% (430/464 例) であった。主な副作用は、悪心 39.9% (185/464 例)、脱毛症 35.1% (163/464 例)、疲労 33.2% (154/464 例)、血小板減少症 31.3% (145/464 例)、高血圧 29.3% (136/464 例)、嘔吐 23.5% (109/464 例)、鼻出血 16.4% (76/464 例)、食欲減退 16.2% (75/464 例)、便秘 15.5% (72/464 例)、好中球減少症 13.6% (63/464 例) であった。³²⁾

5) 卵巣癌

[国際共同臨床試験の成績]

化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (GOG-0218 試験) ¹⁸⁾

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法 (CP 療法) を対照群 (CPP 群^{注1)}) とし、CP 療法に本剤 15mg/kg を併用投与した CPB15 群^{注2)} 及び本剤 15mg/kg を併用・継続投与した CPB15+群^{注3)} の 3 群による有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤又はプラセボ

は投与開始から病勢進行又は 21 サイクルまで投与した。その結果、CPB15+群で、CPP 群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15 群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。

- 注 1) 21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP 療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群
 注 2) 21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP 療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群
 注 3) 21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP 療法の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

GOG-0218 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注 4)}			生存期間 ^{注 5)}		
	イベント数	中央値 (月)	ハザード比	イベント数	中央値 (月)	ハザード比
CPP 群 (n=625)	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15 群 (n=625)	356	11.8	0.84 片側 P=0.0118* ^{注 6)}	309	38.8	1.065 片側 P=0.2197*
CPB15+群 (n=623)	317	14.1	0.71 片側 P<0.0001* ^{注 6)}	270	43.8	0.879 片側 P=0.0641*

*層別 Log-rank 検定

注 4) カットオフ日：2009 年 9 月 29 日

注 5) カットオフ日：2011 年 8 月 26 日

注 6) 有意水準 0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績^{注 7)}

投与群	無増悪生存期間 ^{注 8)}		
	イベント数	中央値 (月)	ハザード比 [95%信頼区間]
CPP 群 (n=20)	8	14.5	—
CPB15 群 (n=12)	3	NE ^{注 9)}	0.44 [0.09, 2.20]
CPB15+群 (n=12)	3	NE ^{注 9)}	0.71 [0.14, 3.77]

注 7) 日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。

注 8) カットオフ日：2010 年 2 月 25 日

注 9) NE: not estimable

副作用発現率は、CPB15 群で 99.2% (602/607 例)、CPB15+群で 99.7% (606/608 例) であった。主な副作用は、CPB15 群で好中球数減少 94.6% (574/607 例)、白血球数減少 94.4% (573/607 例)、ヘモグロビン減少 90.0% (546/607 例)、疲労 69.7% (423/607 例)、血小板数減少 69.2% (420/607 例)、末梢性感覚ニューロパシー 63.1% (383/607 例)、脱毛症 49.9% (303/607 例)、悪心 49.4% (300/607 例)、便秘 41.2% (250/607 例)、下痢 31.8% (193/607 例) であり、CPB15+群で好中球数減少 94.7% (576/608 例)、白血球数減少 94.1% (572/608 例)、ヘモグロビン減少 90.3% (549/608 例)、疲労 77.5% (471/608 例)、血小板数減少 70.4% (428/608 例)、末梢性感覚ニューロパシー 63.5% (386/608 例)、悪心 55.1% (335/608 例)、脱毛症 50.3% (306/608 例)、便秘 42.9% (261/608 例)、関節痛 34.2% (208/608 例) であった^{注 10)}。

注 10) カットオフ日：2010 年 2 月 5 日

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

パクリタキセルの卵巣癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) :

A 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m² (体表面積) を 3 時間かけて点滴静注し、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。C 法: 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80mg/m² (体表面積) を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

カルボプラチンの卵巣癌に対する承認用法及び用量 (2021 年 7 月時点) :

通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300~400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

6) 進行又は再発の子宮頸癌

[海外臨床試験の成績]

全身化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (GOG-0240 試験)

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発^{注1)}の子宮頸癌患者を対象に、化学療法 (シスプラチン・パクリタキセル療法^{注2)} 又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法^{注3)} を対照群とし、化学療法に本剤 15mg/kg を併用^{注4)} したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた。¹⁹⁾

GOG-0240 試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比
化学療法群 (n=225)	12.9	0.74 片側 P=0.0066* ^{注5)}
化学療法+アバスタチン群 (n=227)	16.8	

*層別 Log-rank 検定

注 1) FIGO 分類IVB 期及び治療抵抗性を含む

注 2) 21 日を 1 サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

①第 1 日目にパクリタキセル 135mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与し、第 2 日目にシスプラチン 50mg/m² を静脈内投与する。

②第 1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて静脈内投与し、シスプラチン 50mg/m² を静脈内投与する。

③第 1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて静脈内投与し、第 2 日目にシスプラチン 50mg/m² を静脈内投与する。

注 3) 21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて静脈内投与し、第 1～3 日目にノギテカン塩酸塩 0.75mg/m² を静脈内投与する。

注 4) シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21 日を 1 サイクルとし、第 1 又は 2 日目に他剤投与終了後に本剤 15mg/kg を静脈内投与する。

パクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法との併用の場合：21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤 15mg/kg を静脈内投与する。

注 5) 有意水準 0.0140

副作用発現率は、化学療法+本剤群で 98.2% (214/218 例) であった。主な副作用は、疲労 79.4% (173/218 例)、脱毛症 61.9% (135/218 例)、悪心 61.9% (135/218 例)、末梢性感覚ニューロパシー 60.1% (131/218 例)、便秘 45.9% (100/218 例)、下痢 36.7% (80/218 例)、嘔吐 33.5% (73/218 例)、食欲減退 33.5% (73/218 例)、高血圧 28.9% (63/218 例)、腹痛 27.5% (60/218 例) であった。³³⁾

併用薬の電子化された添付文書の用法及び用量は以下の記載である。

パクリタキセルの進行又は再発の子宮頸癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) :

シスプラチンとの併用で D 法 : 通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 135mg/m² (体表面積) を 24 時間かけて点滴静注し、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、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

シスプラチンの子宮頸癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) :

A 法 : シスプラチンとして 15~20mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。E 法 : シスプラチンとして 70~90mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、疾患、症状により適宜増減する。

ノギテカンの進行又は再発の子宮頸癌に対する承認用法及び用量 (2022 年 6 月時点) :

シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、0.75mg/m² (体表面積) を 3 日間連日点滴静注し、少なくとも 18 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7) 切除不能な肝細胞癌

[国際共同臨床試験の成績]

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (YO40245 (IMbrave150) 試験)

全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者^{注1)} 501 例 (日本人 61 例

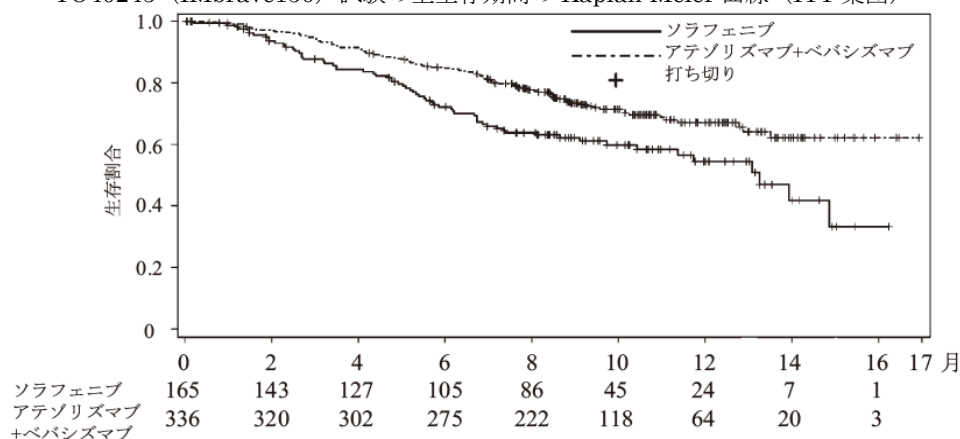
を含む)を対象に、本剤 15mg/kg とアテゾリズマブ (遺伝子組換え) (本剤併用群、336 例) の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ (対照群、165 例) と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した^{注2)}。中間解析の結果、501 例 (日本人 61 例を含む) の ITT 集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間] 0.58 [0.42, 0.79]、P = 0.0006 [層別 logrank 検定]、有意水準両側 0.0033)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で中央値未達 [推定不能]、対照群で 13.2 [10.4, 推定不能] カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間] 0.59 [0.47, 0.76]、P < 0.0001 [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.002)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で 6.8 [5.7, 8.3] カ月、対照群で 4.3 [4.0, 5.6] カ月であった。また、日本人患者 (本剤併用群 35 例、対照群 26 例) における ITT 集団の全生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤併用群で中央値未達 [推定不能]、対照群で 14.9 [推定不能] カ月であり (ハザード比 [95%信頼区間] : 1.71 [0.50, 5.84])、無増悪生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤併用群で中央値未達 [6.4, 推定不能] カ月、対照群で 7.7 [4.2, 12.7] カ月であった (ハザード比 [95%信頼区間] : 0.85 [0.39, 1.86])。

本剤とアテゾリズマブ (遺伝子組換え) が投与された 329 例 (日本人 35 例を含む) において 276 例 (83.9%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、高血圧 78 例 (23.7%)、蛋白尿 62 例 (18.8%)、疲労 50 例 (15.2%)、AST 増加 46 例 (14.0%)、そう痒症 43 例 (13.1%)、注入に伴う反応 36 例 (10.9%)、下痢 34 例 (10.3%)、ALT 増加 34 例 (10.3%)、食欲減退 33 例 (10.0%) 等であった²⁰⁾。

注 1) 局所療法 (経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等) の適応となる患者は除外された。

注 2) 本剤併用群では本剤 15mg/kg 及びアテゾリズマブ (遺伝子組換え) 1200mg を 3 週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ 400mg を 1 日 2 回投与した。

YO40245 (IMbrave150) 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



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

抗 VEGF^{注)} ヒト化モノクローナル抗体

注) VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された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^{34~37)}

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGF は、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している。

ベバシズマブは、ヒト VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体との結合を阻害する。ベバシズマブは、VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGF により亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍効果

① ヒト大腸癌細胞株に対するベバシズマブ親抗体の作用 (マウス)³⁸⁾

ヒト大腸癌細胞株 HM7 及び LS LiM6 をヌードマウスに皮下移植し、翌日よりベバシズマブの親抗体 (A4.6.1 抗体) 10~200 μ g/マウスを週 2 回腹腔内に投与した。経時的に腫瘍体積を計測するとともに、移植後 14 日目 (HM7) 又は 21 日目 (LS LiM6) に腫瘍重量を測定した。対照群には生理食塩液又は A4.6.1 抗体と同じアイソタイプの抗体を投与した。

その結果、A4.6.1 抗体投与群は対照群に比べ、HM7 株、LS LiM6 株において腫瘍重量をそれぞれ 76%、88%抑制した。また、腫瘍体積の増加も抑制し、A4.6.1 抗体の大腸癌に対する抗腫瘍効果が示された。

② ヒト肺癌細胞株に対するベバシズマブとパクリタキセルの併用による作用 (マウス)³⁹⁾

ヒト肺癌細胞株 A549 をヌードマウスに皮下移植し、ベバシズマブ 5mg/kg を腹腔内、パクリタキセル 20mg/kg を静脈内に 7 日ごとに計 3 回投与し、経時的に腫瘍体積を計測した。なお、対照群には、ヒト IgG 5mg/kg とパクリタキセル溶媒を投与した。

その結果、投与開始から 3 週間後の腫瘍増殖阻害率は、ベバシズマブ単独群 61%、パクリタキセル単独群 38%、ベバシズマブ+パクリタキセル併用群 96%であり、ベバシズマブ+パクリタキセル併用群は各単独群に比べて有意に高い腫瘍増殖抑制効果を示した。

③ ヒト肺癌細胞株に対するベバシズマブとパクリタキセルの併用後、ベバシズマブ単独継続による作用 (マウス)³⁹⁾

ヒト肺癌細胞株 A549 をヌードマウスに皮下移植し、ベバシズマブ 5mg/kg を腹腔内、パクリタキセル 20mg/kg を静脈内に 7 日ごとに計 3 回投与した後、ベバシズマブ 5mg/kg のみを 7 日ごとに計 9 回継続投与し、経時的に腫瘍体積を計測した。なお、対照群には、併用投与時にはヒト IgG 5mg/kg とパクリタキセル溶媒、単独継続投与時にはヒト IgG 5mg/kg のみを投与した。その結果、ベバシズマブ+パクリタキセル併用後にベバシズマブを継続した群の腫瘍増殖阻害率は 65%で、ベバシズマブ+パクリタキセル併用後に投与を打ち切った群に比べて有意に高い腫瘍増殖抑制効果を示した。

④ ヒト乳癌細胞株に対するベバシズマブ単独投与による作用 (マウス)⁴⁰⁾

ヌードマウスの皮下にヒト乳癌細胞株 MX-1 を移植した xenograft モデルに、ベバシズマブを 7 日ごとに計 3 回、1.25、5、20mg/kg の用量で腹腔内投与し、ベバシズマブ単独投与による抗腫瘍効果を評価した。

投与開始から 3 週間後 (day22) におけるベバシズマブ 5mg/kg あるいは 20mg/kg 投与群の腫瘍体積は、対照群に比べ有意に小さく (P<0.05, Wilcoxon 検定)、腫瘍増殖阻害率は、5mg/kg 投与群で 64%、20mg/kg 投与群で 61%であった。

- ⑤ヒト乳癌細胞株に対するベバシズマブとパクリタキセルの併用による作用 (マウス) 40)
- ヌードマウスの皮下にヒト乳癌細胞株 MX-1 を移植した xenograft モデルに、ベバシズマブ (5mg/kg、腹腔内) 及びパクリタキセル (20mg/kg 又は 30mg/kg、静脈内) を 7 日ごとに計 3 回投与することにより、パクリタキセルとの併用時における抗腫瘍効果を評価した。投与開始から 3 週間後 (day22) における腫瘍増殖阻害率は、ベバシズマブ単独投与群では 62%、パクリタキセル 20mg/kg 単独投与群では 91%、パクリタキセル 30mg/kg 単独投与群では 106% であった。パクリタキセル 20mg/kg とベバシズマブを併用した投与群では 102% であり、各単独投与群に比較し腫瘍体積が有意に小さかった ($P \leq 0.05$, Wilcoxon 検定)。また、パクリタキセル 30mg/kg とベバシズマブを併用した投与群の腫瘍増殖阻害率は 106% であり、ベバシズマブ単独投与群よりも有意に小さかったが ($P \leq 0.05$, Wilcoxon 検定)、パクリタキセル 30mg/kg 単独投与群との間では、両群とも著しい腫瘍縮小効果を示したため、腫瘍体積の有意な差を認めなかった。なお、パクリタキセル 30mg/kg 単独投与群において、腫瘍が消失した個体は 6 匹中 2 匹であったのに対し、併用投与群では 6 匹中 4 匹であった。以上より、ベバシズマブ、パクリタキセル両薬剤を併用することにより、それぞれの単独投与よりも腫瘍増殖抑制効果を示すことが明らかになった。
- ⑥ヒト膠芽腫細胞株に対するベバシズマブ単独投与による作用 (マウス) 41)
- ヌードマウスの皮下にヒト膠芽腫細胞株 U-87 MG を移植した xenograft モデルに、ベバシズマブを 7 日ごとに計 3 回、0.2、1、5、25mg/kg 腹腔内投与したところ、5mg/kg 以上投与した群では、投与開始から 3 週間後の腫瘍体積が、対照群に比較し有意に低値を示した。腫瘍増殖阻害率は、0.2mg/kg 投与群では 5%、1mg/kg 投与群では 13%、5mg/kg 投与群では 37%、25mg/kg 投与群では 46% であった。ベバシズマブは、ヒト膠芽腫細胞株を移植したマウス xenograft モデルにおいて、単独投与で腫瘍増殖に対する抑制効果を示した。
- ⑦ヒト膠芽腫細胞株に対するベバシズマブとテモゾロミドの併用による作用 (マウス) 41)
- ヌードマウスの皮下にヒト膠芽腫細胞株 U-87 MG を移植した xenograft モデルに、ベバシズマブ (5mg/kg) を 7 日ごとに計 3 回腹腔内投与、及びテモゾロミド (3mg/kg) を 5 日間連日計 5 回経口投与した。投与開始から 3 週間後における各薬剤単独投与群並びにベバシズマブ + テモゾロミド併用投与群の腫瘍体積は、対照群よりも有意に小さく、更に、併用投与群の腫瘍体積は、各薬剤単独投与群よりも有意に低値であった。各投与群での腫瘍増殖阻害率は、ベバシズマブ単独投与群では 39%、テモゾロミド単独投与群では 66%、併用投与群では 91% であった。ベバシズマブ及びテモゾロミド両薬剤を併用することにより、それぞれの単独投与よりも腫瘍増殖抑制効果を示した。
- 2) 血管新生抑制作用、脈管構造正常化作用 (マウス) 42)
- 1×10^6 個の培養ヒト肝芽腫細胞 HuH-6 をヌードマウスの腎臓内に移植した。腫瘍移植 1 週間後より A4.6.1 抗体 $100 \mu\text{g}$ /マウスを週 2 回、5 週間腹腔内投与した ($n=15$)。対照群にはリン酸緩衝食塩液を投与した ($n=15$)。腫瘍移植 6 週間後に、A4.6.1 抗体投与群及び対照群各 10 例を安楽死させ、腫瘍重量を測定した。また、PECAM-1 (CD31) 及び α -SMA (smooth muscle actin) を免疫組織染色することにより、血管密度と血管平滑筋の分布状態を解析した。残りのマウスは休薬して 8 週目まで維持飼育し、同様な解析を実施した。その結果、A4.6.1 抗体投与群では、6 週目及び 8 週目のいずれにおいても、対照群に比較し腫瘍増殖が有意に抑制されていた。A4.6.1 抗体投与群では、腫瘍内の血管新生が減少し、残存した血管では血管平滑筋細胞数の増加を伴う血管径の拡張が認められた。6 週目から 8 週目までの休薬期間においても腫瘍増殖は抑制され、血管平滑筋の増加が認められた。A4.6.1 抗体は、肝芽腫モデルに対し血管新生を抑制し、脈管構造を正常にすることが明らかになった。

PECAM-1 : platelet endothelial cell adhesion molecule-1

3) 血管透過性の低下作用 (マウス) 43)

ヒト大腸癌細胞株 LS174T を SCID マウスの背部に装着した dorsal skinfold chamber 内に移植し、血管新生が認められたマウスに A4.6.1 抗体 $98.4 \mu\text{g}$ /マウスを静脈内に投与し、腫瘍組織

における血管透過性を測定した。対照群にはリン酸緩衝食塩液を投与した。

その結果、A4.6.1 抗体投与群では血管透過性が経時的に低下し、その効果は投与後 72 時間で最大となった。また、腫瘍血管径の分布をみると、A4.6.1 抗体投与群では径の縮小が認められた。

4) 間質圧の低下作用 (ヒト) ³⁷⁾

原発及び局所進行直腸癌患者 6 例を対象に、アバスチン 5mg/kg を術前に単回投与し、2 週間後に 5-FU の併用投与を行った。アバスチン投与 12 日後に間質圧を測定した。

その結果、評価可能症例 4 例の全例で間質圧の低下が認められた。全体で、間質圧は 15.0 ± 2.0 mmHg から 4.0 ± 2.2 mmHg へと有意に低下した ($p < 0.01$, paired *t*-test)。

5) 肝転移抑制効果 (マウス) ³⁸⁾

ヒト大腸癌細胞株 HM7 をヌードマウスの脾髄に注入し、肝転移モデルを作製した。移植翌日より A4.6.1 抗体 $100 \mu\text{g}$ /マウスを週 2 回、4 週間にわたり腹腔内投与し、各肝臓あたりの転移数、腫瘍体積、肝重量、腫瘍径 1mm 未満の比率を測定した。対照群にはコントロール抗体を投与した。

その結果、A4.6.1 抗体投与群では肝転移巣の個数が対照群に比べ有意に少なく、腫瘍の大きさも対照群に比べ著明に減少した。A4.6.1 抗体は、肝への転移及び増殖を抑制することが示唆された。

(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

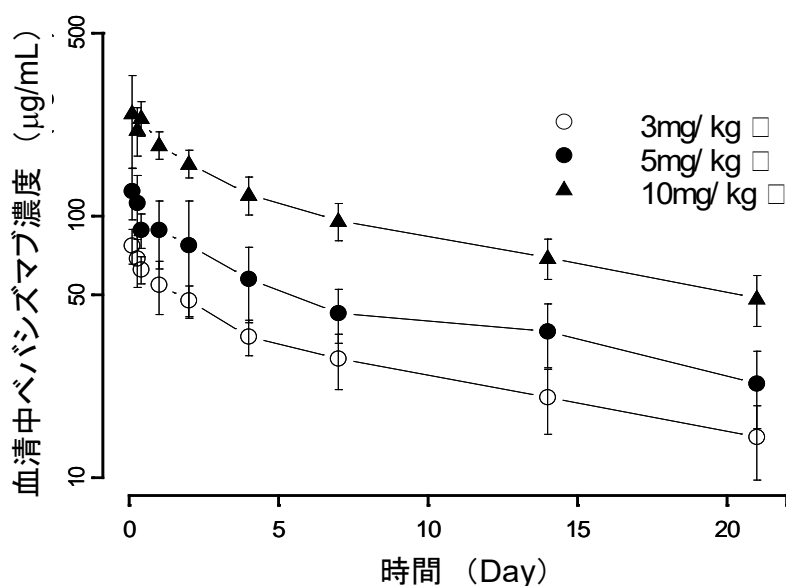
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁴⁴⁾

結腸・直腸癌患者 18 例にベバシズマブ 3、5 又は 10mg/kg^{*}を 90 分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUC は投与量に比例して増加した。

単回投与後の血清中濃度 (N=6、mean±SD)



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC _{inf} (µg · day/mL)	k _{el} (/day)	V _d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t _{1/2} (day)
3	852.3±237.4	0.062±0.019	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	0.054±0.011	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	0.060±0.009	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

N=6、mean±SD

※本剤の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は 1 回 5mg/kg、7.5mg/kg 及び 10mg/kg である（「用法及び用量」の項参照）。

2) 反復投与試験

①フルオロウラシル・レボホリナート療法 (5-FU/FLV 療法) との併用⁴⁵⁾

結腸・直腸癌患者 18 例にベバシズマブ 3、5 又は 10mg/kg を点滴静注後、21 日目より 5-FU/FLV 療法との併用により 2 週間隔で点滴静注を繰り返したとき、初回投与後 105 日目における最低及び最高血清中濃度は以下のとおりであった。

反復投与後の血清中濃度

投与量 (mg/kg)	例数	C _{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)
3	5	44.78 \pm 14.81	120.12 \pm 31.62
5	4	66.18 \pm 24.40	152.75 \pm 23.80
10	6	160.67 \pm 44.56	404.00 \pm 47.91*

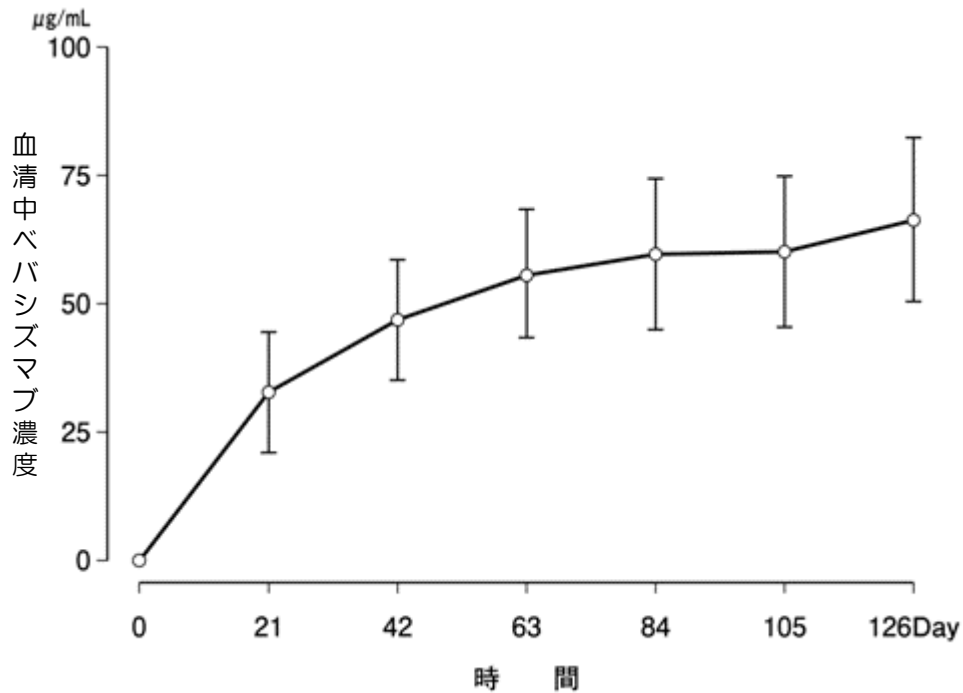
*:N=5、mean \pm SD

※本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである（「用法及び用量」の項参照）。

②カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）との併用⁴⁶⁾

結腸・直腸癌患者にベバシズマブ7.5mg/kgをXELOX療法に併用し、3週間隔（1サイクル）で点滴静注を繰り返したとき、ベバシズマブの最低血清中濃度は、初回投与84日後（投与5回目）に定常状態に達し、60.0 \pm 14.7 $\mu\text{g/mL}$ （39例）を示した。

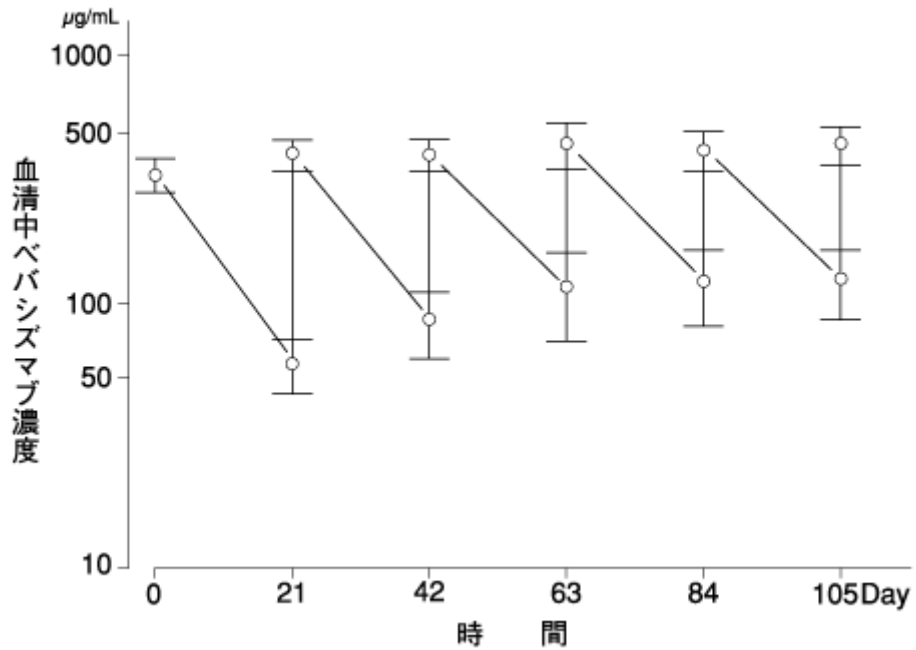
反復投与時の血清中濃度（mean \pm SD）



③カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）との併用⁴⁷⁾

非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与63日後（投与4回目）の最低及び最高血清中濃度は各々115.9 \pm 45.6（20例）及び450.3 \pm 97.3（19例） $\mu\text{g/mL}$ であり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

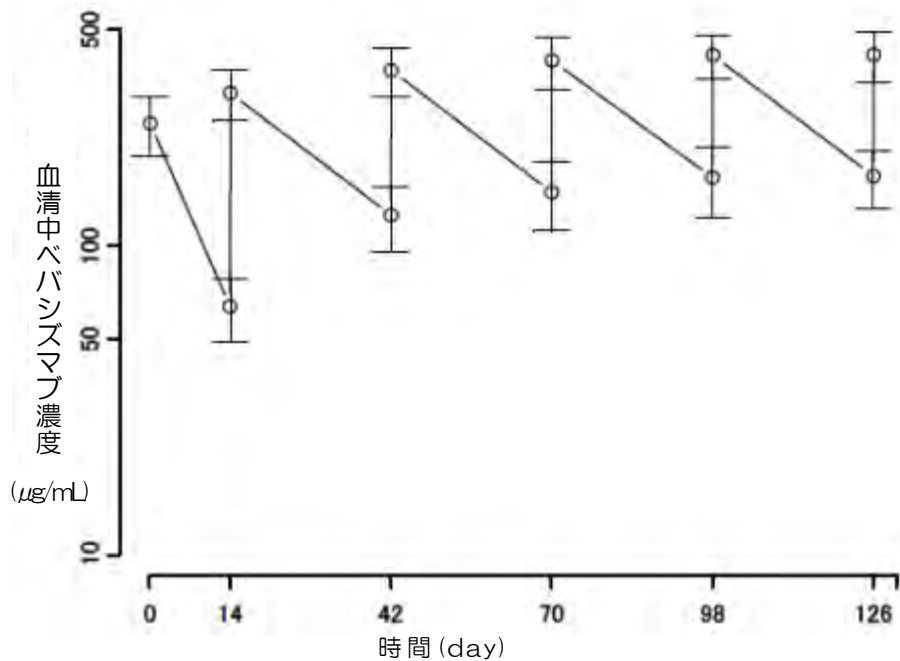
反復投与時（15mg/kg/3週間）の血清中濃度（N=8~53、mean±SD）



④パクリタキセルとの併用⁴⁸⁾

転移・再発乳癌患者 68 例にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ 10mg/kg の点滴静注を 2 週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与 70 日後（投与 6 回目）の最低及び最高血清中濃度は各々 149.0 ± 37.4 (47 例) 及び 397.8 ± 77.9 (43 例) $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 6 回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

反復投与時（10mg/kg/2週間）の血清中濃度（N=31~67*、mean±SD）



*測定時間が試験実施計画からずれた 1 例を除く

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

①併用薬がベバシズマブの薬物動態に及ぼす影響

国内で実施した臨床試験 (JO18157 試験) において、単剤投与時とフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU/ FLV 療法) と併用した時のベバシズマブの血清中濃度を検討した。クリアランスは単剤投与に比べ若干の低下傾向を示すが、その程度は小さく、薬物動態への影響は少ないと考えられた。⁴⁹⁾

5-FU/ FLV 併用/非併用時のベバシズマブの薬物動態パラメータの比と 90%信頼区間

	幾何平均値の比	90%信頼区間	
中心コンパートメントの分布容積	1.118	1.034,	1.209
クリアランス	0.863	0.786,	0.947

海外で実施した臨床試験 (AVF0761g 試験) において、ドキソルビシン、カルボプラチン/パクリタキセル又はフルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (5-FU/LV 療法) と併用した時のベバシズマブの薬物動態を検討した。異なる化学療法剤を投与した場合でも薬物動態パラメータはほぼ同等であり、これらの化学療法はベバシズマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。⁴⁹⁾

海外で実施した臨床試験 (NO20254 試験) において、結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 療法併用時 (5mg/kg、2 週間隔投与、18 例) 又は XELOX 療法併用時 (7.5mg/kg、3 週間隔投与、19 例) の定常状態における血清中ベバシズマブ濃度を測定した。投与間隔及び投与量の影響を受けない薬物動態パラメータ (CL、 V_{ss} 、 $t_{1/2}$ 、 T_{max}) は両化学療法で差は認められなかった。⁵⁰⁾

定常状態時の薬物動態パラメータの平均値及び変動係数

パラメータ	XELOX 療法+ベバシズマブ群 (N=19)	FOLFOX4 療法+ベバシズマブ群 (N=18)
CL (L/day)	0.236 (21)	0.226 (25)
V_{ss} (L)	4.93 (29)	4.91 (32)
$t_{1/2}$ (hr)	381.2 (24)	394.1 (31)
T_{max} (hr)	6.4 (median 5.17; range 0.5 - 24.1)	5.0 (median 5.36; range 0.5 - 9.1)

②ベバシズマブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

国内で実施した臨床試験 (JO19380 試験) において、結腸・直腸癌患者を対象に、オキサリプラチン・カペシタビン療法 (XELOX 療法) 時及び XELOX 療法+ベバシズマブ併用時の限外ろ過血漿中白金濃度、血漿中総白金濃度、カペシタビン及びカペシタビンの代謝物 (5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU 及び FBAL) の薬物動態を検討した。ベバシズマブはオキサリプラチン、カペシタビン及びカペシタビンの代謝物の薬物動態に影響を与えないと考えられた⁴⁶⁾。

ベバシズマブ併用/非併用時のオキサリプラチンの薬物動態パラメータの比と 90%信頼区間

	パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
限外ろ過血漿中白金	AUC _{0-t}	0.980	0.785, 1.223
	C _{max}	0.984	0.826, 1.173
血漿中総白金	AUC _{0-t}	1.000	0.822, 1.217
	C _{max}	0.922	0.732, 1.160

海外で実施した臨床試験において、FOLFIRI 療法時又は FOLFIRI 療法とベバシズマブを併用時のイリノテカン及び代謝物 (SN38) の薬物動態を検討した。ベバシズマブはイリノテカン及び SN-38 の薬物動態に影響を与えないと考えられた⁴⁹⁾。

ベバシズマブ併用／非併用時のイリノテカン及びSN38のAUC_{0-last}の比と90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	90%信頼区間
イリノテカン AUC _{0-last}	0.99	0.93, 1.07
SN38 AUC _{0-last}	1.01	0.92, 1.11

海外で実施した臨床試験（AVF0757g 試験）¹⁵⁾において、進行・再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を含む）を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）群及びCP療法＋ベバシズマブ 15mg 併用群におけるカルボプラチンの薬物動態を検討した。ベバシズマブ濃度が定常状態に達した初回投与 63 日後の CP 療法＋ベバシズマブ併用群の血漿中総白金 AUC_{0-3h} は、CP 療法群に比較して 35.1%高い値を示したが、CP 療法群でのカルボプラチンの平均投与量（580.0mg）に比較して、CP療法＋ベバシズマブ併用群ではその平均投与量（738.2mg）が 27.3%高く、この AUC_{0-3h} の差異はベバシズマブの影響ではないと考えられた。

また、同じ臨床試験においてパクリタキセルの体内動態についても検討したが、初回投与 63 日後の両群のパクリタキセル AUC_{0-3h} に差異はなく、ベバシズマブはパクリタキセルの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

海外で実施した臨床試験（BO17704 試験）¹⁴⁾において、進行・再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法（GC療法）＋プラセボ群、GC療法＋ベバシズマブ 7.5mg 及び GC療法＋ベバシズマブ 15mg 群におけるシスプラチン初回投与後の薬物動態を検討した。血漿中総白金 AUC_{last} は、ベバシズマブ投与の有無や用量にかかわらず、ほぼ同等の値を示し、ベバシズマブはシスプラチンの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

また、同じ臨床試験においてゲムシタビンの薬物動態についても検討したが、血漿中ゲムシタビン濃度推移の個体間変動が大きく、ベバシズマブがゲムシタビンの薬物動態に及ぼす影響について、明確な結論は得られなかった。

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は 1 回 15mg/kg である（「用法及び用量」の項参照）。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

結腸・直腸癌患者 18 例を対象とし、本剤 3、5 又は 10mg/kg*を 90 分間点滴静注したときの初回投与時の薬物動態パラメータをモデルに依存しない方法で算出した。

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は 1 回 15mg/kg である（「用法及び用量」の項参照）。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4) クリアランス

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5) 分布容積

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(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

「VII-3（2）パラメータ変動要因」の項参照

（2）パラメータ変動要因⁵¹⁾

海外において491例の患者に1~20mg/kg^{*}の用量のベバシズマブを1週間隔、2週間隔、若しくは3週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/dayであった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は3.25L、女性は2.66Lであった。本剤のクリアランスに影響を与える因子として、性別の他、体重、アルブミン、アルカリホスファターゼ、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ及び併用化学療法の種類の影響が認められた。また分布容積については、性別の他、体重、アルブミンの影響が認められた。

※本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kgである。

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

該当資料なし

<参考：ウサギ>⁵²⁾

妊娠18日目のウサギにベバシズマブ10又は100mg/kgを単回投与して妊娠21日目（単回投与3日後）に母動物血清、胎児血清のベバシズマブ濃度を測定した。また、妊娠6、9、12、15、18日目にベバシズマブ10、30又は100mg/kgを反復投与し、29日目（反復投与終了21日後）に母動物血清、胎児血清のベバシズマブ濃度を測定した。

単回投与における母動物血清中濃度は投与量に比例して増加したが、胎児血清中濃度は投与量を10倍にしても平均で約3倍の増加にとどまり、胎児/母動物血清中濃度比は10mg/kg投与群よりも100mg/kg投与群の方が低くなった。また胎児血清中濃度は、母動物血清中濃度に比べ、大きなバラツキが認められた。

反復投与においても10~100mg/kgの用量範囲で、母動物血清中濃度は概ね投与量に比例して増加したが、胎児血清中濃度は投与量に対する割合よりも低い比率で増加した。胎児/母動物血清中濃度比は単回投与時よりも高値となった。

単回投与3日後における母動物血清、胎児血清中ベバシズマブ濃度及び胎児/母動物血清中濃度比(ウサギ)

投与量 (mg/kg)	血清中濃度(µg/mL)		胎児/母動物血清中濃度比
	母動物	胎児	
10	91.6±9.14	8.67±14.7	0.0942±0.162
100	946±63.4	22.1±14.8	0.0227±0.0141

Mean±SD

反復投与終了 11 日後における母動物血清、胎児血清中ベバシズマブ濃度
及び胎児／母動物血清中濃度比(ウサギ)

投与量 (mg/kg)	血清中濃度(µg/mL)		胎児／母動物血清中濃度比
	母動物	胎児	
10	36.4±19.3	74.6±33.8	3.56±4.64
30	113±123	151±73.4	2.77±3.37
100	379±172	394±161	1.24±0.661

Mean±SD

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ベバシズマブは抗原認識部位を除き、ヒト IgG に由来している。IgG は乳汁中に移行することが知られていることから、静脈内に投与されたベバシズマブの一部は乳汁中に移行すると推測される。

(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：ウサギ>⁵³⁾

雄ウサギに [¹²⁵I] 標識ベバシズマブ (600～652 µ Ci/kg、総たん白用量として 4.8～5.2 µ g/kg) を単回静脈内投与した後、2 及び 48 時間後にベバシズマブの組織分布を検討した。

2 時間後、48 時間後ともに TCA (トリクロロ酢酸) 放射能画分は主に血漿中に存在し、その他の組織では腎臓、精巣、脾臓、心臓、肺にわずかに認められる程度であった。ベバシズマブは主に血漿中に分布することが示された。

(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

<参考：ウサギ>⁵⁴⁾

ウサギに [¹²⁵I] 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までは血漿中に主に未変化体で存在していた。腎臓、精巣、脾臓、心臓、肺組織においては、低分子分解物が少量観察されたものの、未変化体が主体であった。

また、コントロール抗体である rhuMAb E25 についても同様の代謝が認められ、ベバシズマブは典型的なヒト IgG1 モノクローナル抗体と同様の代謝プロファイルを有していることが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(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

該当資料なし

<参考：ウサギ>⁵⁵⁾

ウサギに [¹²⁵I] 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したとき、投与 2 及び 48 時間後の尿中の TCA 沈殿画分放射能は6~9%とわずかであった。48時間後に尿中未変化体は確認できなかった。

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

該当資料なし

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 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
 - 1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。[8.1、9.1.2、11.1.4 参照]
 - 1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.2、11.1.4 参照]
 - 1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。[8.1、9.1.2、11.1.4 参照]
- 1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[8.4、9.1.3、11.1.5 参照]
- 1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[2.2、11.1.5 参照]
- 1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.6 参照]
- 1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[8.2、11.1.7 参照]
- 1.8 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.8 参照]

<解説>

- 1.1 本剤が他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において使用されることに鑑み、本剤の使用に際しては、がん化学療法の十分な知識と経験が必要であることから、本剤を使用する医療施設及び医師の要件等について示した。

本剤は、副作用プロファイルの異なる種々の抗悪性腫瘍剤と併用されることから、併用する薬剤により禁忌等の対象が異なるので、適応患者の選択にあたっては、本剤の電子化された添付文書だけでなく、各併用薬剤の電子化された添付文書を確認し、あわせて十分に検討する必要がある。また、併用する薬剤により用法及び用量とその調製、注意すべき副作用とその対処法等も異なるので、本剤の適用にあたっては、本剤の電子化された添付文書だけでなく、併用する薬剤の電子化された添付文書を熟読のうえ、使用すること。

患者又はその家族に対しては、これらの副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し理解を得た上で同意を得る必要がある。なお、治療開始に先立ち、異常が認められた際の速やかな連絡方法（特に外来で投与する場合は、施設外から担当医師への連絡先、連絡方法、来院等）について指導すること。
- 1.2 海外臨床試験（AVF2107g、AVF2192g 及び E3200）において、消化管穿孔の発現が、化学療

法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で認められ、そのうち死亡に至った例が報告された。本事象の発現時期に一定の傾向はなく、本剤の投与期間中どの時点においても発現する可能性があるため、本剤の投与期間中に、腹痛などがあらわれた場合には、消化管穿孔の疑いを含めて迅速かつ適切に対応することが大切である。

以上のことから、消化管穿孔について「警告」に記載し、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項にて本剤の「投与開始時」及び「投与期間中」における注意喚起を行った。

- 1.3 海外臨床試験（AVF2107g、AVF2192g 及び NO16966）において、試験中あるいは試験終了後に、創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が、化学療法単独群と比較し、本剤併用群で高頻度に認められた。また、非臨床試験において、本剤が創傷治癒過程に悪影響を及ぼすことが報告されている。

以上のことから、創傷治癒遅延に伴う合併症について「警告」に記載し、本剤の「投与開始時」、「投与期間中」、「投与期間終了後」の各時点における注意喚起を行うとともに「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重要な基本的注意」の項に記載した。

- 1.4 重篤な腫瘍関連出血が認められ死亡に至った例が報告されていることから、腫瘍関連出血について「警告」に記載した。

各種の進行固形癌患者*を対象とした海外第 I 相臨床試験（AVF0737g 試験）において、脳転移を有する肝細胞癌患者 1 例に重篤な脳出血が発現したため、本試験以降の国内外のほとんどの臨床試験では脳転移を有する患者は対象から除外されており、国内における本剤の承認当時、脳転移例での使用例数及び国内での使用実績は極めて限られていた。そのため、海外臨床試験及び国内市販後における本剤の使用実績が蓄積された時点で、改めて脳転移例における脳出血の評価を行った。その結果、本剤を投与することにより脳出血のリスクが上昇する可能性があるものの、個別の患者の状態等に応じてリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に本剤投与の要否を判断することが重要であるため、「警告」に記載するとともに「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」の項においても注意事項を記載した。

また、初発膠芽腫を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められたため、脳転移を有する患者だけではなく脳転移を含む脳腫瘍患者に注意の対象を広げた。本剤投与群とプラセボ投与群との比較を行った国際共同第 III 相試験（BO21990 試験）における脳出血発現率について以下に示した。脳出血以外では、本剤投与群で粘膜皮膚出血の発現を多く認めた。

BO21990 試験での出血の発現状況

投与群（安全性評価対象例数）	プラセボ+RT/T 群（447）		アバスチン+RT/T 群（464）	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脳出血	10 (2.2%)	3 (0.7%)	12 (2.6%)	7 (1.5%)
「その他の出血のうち脳腫瘍からの出血と判断された事象」	1 (0.2%)	1 (0.2%)	8 (1.7%)	3 (0.6%)
粘膜皮膚出血	40 (8.9%)	0 (0.0%)	124 (26.7%)	2 (0.4%)

RT/T：放射線療法+テモゾロミド

Grade は CTCAE ver.3.0 に準拠

*本邦で承認されている「効能又は効果」は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌及び切除不能な肝細胞癌である。

- 1.5 国内、海外の臨床試験において、本剤の投与を受けた進行・再発非小細胞肺癌の患者のうち、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至った例が報告されている。

以上のことから、肺出血（喀血）について「警告」に記載し注意喚起を行った。

- 1.6 海外臨床試験（AVF2107g、AVF2192g 及び E3200）において、動脈血栓塞栓症の発現頻度が化学療法単独群と比較し、本剤併用群で高頻度に認められ、また、死亡に至った例が報告された。これに鑑み、米国においては、ドクターレターを伴う添付文書の改訂が行われ、動脈血栓塞栓症に関する詳細な記述が【WARNING】欄等に追加された。

以上のことから、動脈血栓塞栓症について「警告」に記載し、「特定の背景を有する患者に関

する注意」の項に本剤の「投与開始時（及び投与期間中）」における注意喚起を行った。

- 1.7 海外臨床試験（AVF2107g 及び E3200）及び海外市販後において、高血圧性脳症及び高血圧性クレーゼが報告されており、死亡に至った例が報告された。本剤の投与により高血圧が発現することが知られており、事象の重篤化及び致命的転帰を防ぐために、血圧の管理は非常に重要である。

以上のことから、高血圧性脳症及び高血圧性クレーゼについて「警告」に記載し、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重要な基本的注意」の項において、高血圧に関連した本剤の「投与開始時」、「投与期間中」における注意喚起を行った。

- 1.8 国内外で本剤の投与により可逆性後白質脳症症候群が報告された。本剤による本症候群の報告は稀であるが、万一、本症候群が疑われる兆候を認めた場合には、迅速かつ適切に症状に応じた処置対応を行うことで、重篤化を防ぎ、回復を促すことが可能であると考えられることから、「警告」に記載した。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者 [1.5、11.1.5 参照]

<解説>

2.1 本剤はヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、これら成分による過敏症の既往のある患者では、その成分に対する抗体が存在する可能性がある。投与前に、十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認する必要がある。

2.2 E4599 試験実施中に喀血による死亡例が認められ、この死亡例が本剤投与前に喀血の既往歴を有していたことから本剤投与後の重篤な喀血発現のリスク因子として「喀血の既往」が示唆された。これ以降は、ティースプーン 1/2 杯以上の喀血（鮮血）の既往を有する患者を本剤の臨床試験の対象から除外してきた。また、BO17704 試験においてもティースプーン 1/2 杯以上の喀血を認めていた患者を除外しており、国内の臨床試験プロトコールにおいては 1 回あたり 2.5mL の喀血の既往を除外基準の目安として設定した。さらに、米国及び EU の添付文書の記載を参考とし、「喀血（2.5mL 以上の鮮血の喀出）の既往のある患者」と設定した。ちなみにティースプーン 1/2 杯と 2.5mL はほぼ同量である。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1 参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7 参照]

8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ま

しい。[11.1.9 参照]

- 8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5 参照]
- 8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10 参照]
- 8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14 参照]
- 8.7 卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg(体重)、2週間間隔で使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」¹⁾等)を熟読すること。

<解説>

- 8.1 非臨床試験において、本剤が創傷治癒過程に影響することが報告されている。創傷治癒に関連する因子はVEGFだけではないものの、本剤の創傷治癒に及ぼす影響が否定できないと考えられたことから、臨床試験における安全対策として、大きな手術後28日間経過していない患者が試験対象から除外された。また、海外臨床試験(AVF2107g、AVF2192g及びNO16966)において、試験中あるいは試験終了後に、創傷治癒遅延に伴う合併症(創し開、術後出血等)が、化学療法単独群と比較し、本剤併用群で高頻度に認められた。本剤の投与終了後であっても、手術を行う場合には、安全性を考慮して、術創の治癒に及ぼす本剤の影響がなくなるまでは、手術までの間に十分な期間をおくことが望ましいと考えられる。しかしながら、創傷治癒遅延を回避できる適切な間隔は明らかになっていないため、本剤の投与終了後に手術を行う場合には、本剤の半減期を考慮して最終投与日を設定するなど本剤の投与計画を検討する必要がある。
- 8.2 本剤の投与により、高血圧が発現することが知られている。また、海外臨床試験及び海外市販後において、高血圧性脳症、高血圧性クレーゼが報告されており、死亡に至った例が報告されている。このような事実に鑑み、本剤の投与に際して、血圧のモニタリング及びコントロールは非常に重要である。したがって、本剤を投与されるすべての患者において、本剤の投与中は、血圧を定期的に測定し、監視する必要がある。高血圧が認められた場合には、降圧剤等の内科的処置及び本剤の休薬など、適切な処置を行うこと。
- 8.3 国内外で本剤の投与により重度の蛋白尿(ネフローゼ症候群)が認められた。また、本剤の投与により高血圧があらわれることを鑑み、一般的に腎機能の変化は高血圧発現のリスク因子になることが知られていることを踏まえて、蛋白尿の発現についても、高血圧と同様に注意喚起をした。したがって、本剤の投与中は、尿蛋白の定期的な検査を行うことが望ましいと考えられる。
- 8.4 脳転移を含む脳腫瘍を有する患者に対する本剤投与の要否は、個別の患者の状態等に応じて、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に判断する必要がある。また、脳腫瘍を有する患者に投与する場合、本剤投与中及び投与後においては患者の状態を十分に観察し、神経学的異常が認められた場合には腫瘍の増大、新たな転移巣の出現及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うことが必要である。さらに、治療開始時において無症候性の脳腫瘍を有する患者に本剤の投与が開始される可能性があることから、投与開始時において脳腫瘍を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても慎重に観察を行う必要がある。初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験における脳出血の発現率については、警告の解説を確認すること。
- 8.5 海外と国内製造販売後において、骨髄抑制の副作用報告が集積されているため記載した。
- 8.6 国内製造販売後において、血栓性微小血管症が報告されているため記載した。
- 8.7 国内未承認の医薬品や適応症について医療上の必要性を評価することなどを目的として設置された未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤の「卵巣癌 10mg/kg 2週間間隔投与」を適応とすることの報告書¹⁾が作成されているので、併せて確認すること。

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 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4 参照]

9.1.3 脳転移を有する患者

脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5 参照]

9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6 参照]

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12 参照]

<解説>

9.1.1 国内外の臨床試験及び海外市販後において消化管穿孔があらわれた多くの患者に、腫瘍壊死、憩室炎、がん化学療法に関連する大腸炎等の腹腔内の炎症や、胃潰瘍等の合併があった。「消化管など腹腔内炎症を合併している患者」においては、投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤の投与期間中、このような患者においては特に注意し、腹痛などの予兆を見逃さずに、消化管穿孔への迅速かつ適切な対応を行う必要がある。海外市販後報告例を含む評価では、消化管穿孔があらわれた患者にみられた関連する合併症として、上記に挙げた具体的な事象のほかに、閉塞、癒着、癌の進行なども報告されている。

9.1.2 非臨床試験において、本剤が創傷治癒過程に影響することが報告されており、海外臨床試験において術後出血及び創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が報告されていることから、特に、大きな手術後の患者に本剤を投与する場合には、投与開始時において術創が完全に治癒していることが望ましいと考えられる。したがって、「大きな手術*の術創が治癒していない患者」については、治療上の有益性と危険性とを勘案して投与の適否を慎重に判断すること。術創の治癒が明らかでない場合には、大きな手術後 28 日間以上経過していない患者が臨床試験対象から除外されたため、そのような症例に対する安全性情報が確認されていないことを鑑みた上で、慎重に投与の適否を検討すること。また、このような患者に本剤の投与を行う場合には、創し開、術部からの出血及び出血性合併症の発現などについて、特に注意し、細かい観察を行うなど慎重な対応を行う必要がある。

(*大きな手術：開腹、開胸、全身麻酔を伴う手術、臓器切除を伴う手術、腹腔鏡手術等)

9.1.3 本剤の腫瘍関連出血リスクのため、脳出血発現を上昇させる可能性がある。脳転移を有する患者に対する本剤投与の要否は、個別の患者の状態等に応じて、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に判断する必要がある。また、脳転移を有する患者に本剤の投与を行う場合には、特に注意し、観察を十分に行うなど慎重な対応を行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応

を行う必要がある。

- 9.1.4 「先天性出血素因、後天性凝血異常を有する患者」は、臨床試験の対象から除外されたため、これらの患者に対する本剤の安全性情報は十分に確認されていない。
- 9.1.5 複数の海外臨床試験 (AVF2107g、AVF2192g、AVF0780g) の本剤投与群のみを併合し、多変量ロジスティック回帰分析を用いた検索において動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の危険因子を考察した結果、動脈血栓塞栓症の既往を有している患者及び静脈血栓塞栓症の既往を有している患者では、それぞれ、本剤投与期間中の動脈血栓塞栓症の発現リスク及び本剤投与期間中の静脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなると考えられた。したがって、投与開始前に、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症に関する既往の有無を確認するとともに、このような患者に本剤を投与する場合には、特に注意し、細かい観察を十分に行うなどの慎重な対応を行う必要がある。
- 9.1.6 糖尿病患者で本剤投与により動脈血栓塞栓症の発現リスクが高まるとの報告があることから追記した。
- 9.1.7 本剤の投与により高血圧が発現することが知られており、本剤の投与に起因した高血圧性脳症及び高血圧性クレーゼが発現し、死亡に至った例が報告されている。また、臨床試験において「高血圧がコントロールされていない患者」は試験対象から除外されたため、これらの患者に対する本剤の安全性情報は確認されていない。したがって、投与開始前に、高血圧症の有無及び既往歴について確認し、患者の状態に応じて、投与適否の検討及び判断を行う必要がある。また、「高血圧症の患者」に対して本剤を投与する場合には、降圧剤等の内科的治療などにより適切に血圧をコントロールした上で投与を開始し、本剤の投与期間中は特に細かい観察を十分に行うなど慎重な対応を行う必要がある。なお、本剤の投与期間中は、高血圧症の有無にかかわらず、すべての患者において定期的な血圧測定を行うこと。
- 9.1.8 転移性乳癌を対象とした海外臨床試験 (AVF2119g 試験：本邦の承認用法及び用量外) において、対照群と比較して本剤投与群でうっ血性心不全の発現率が高かった。なお、国内外の臨床試験においては、症候性のうっ血性心不全 (又は NYHA II - IV) 及び左室駆出率 50%未満の患者は対象から除外している。
うっ血性心不全の発現率の上昇を認めたのは主に転移・再発乳癌を対象とした試験であり、アントラサイクリン系薬剤による前治療の影響などで投与前にうっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者については、悪化するおそれがあることから慎重な対応を行う必要がある。

(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

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。
また、本剤投与終了後も最低 6 カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1 参照]

<解説>

本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、ウサギを用いた生殖発生毒性試験 (器官形成期投与) で、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。胎児の発育において血管新生は極めて重要であると認められており、母体の IgG は胎盤関門を通過することが知られている。したがって、本剤により胎児の血管新生が阻害される可能性がある。妊娠している患者においては、本剤の投与により重大な妊娠転帰に至ることが考えられるため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者においては本剤を用いるべきではなく、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。

また、妊娠する可能性がある女性には、本剤の投与期間中並びに本剤の投与期間終了後も最低 6 カ月*は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

(*本剤の薬物動態学的知見を考慮し、本剤の投与期間終了後における避妊期間を、本剤最終投与後 6 カ月と設定した。)

(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。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1 参照]

<解説>

本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、ウサギを用いた生殖発生毒性試験（器官形成期投与）で胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。また、胎児の発育において血管新生は極めて重要であると認められており、母体の IgG は胎盤関門を通過することが知られている。したがって、本剤により胎児の血管新生が阻害される可能性がある。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に至ることが考えられるため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者においては、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。

(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性については不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

<解説>

非臨床試験（カニクイザルにおける反復投与毒性試験）では、若齢ザルにおいて、骨端軟骨異形成が認められた。本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、母体の IgG が乳汁中に移行することが知られていることから、本剤が乳児の成長に悪影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与期間中並びに本剤の投与終了後も最低 6 カ月間*は授乳しないことが望ましい。

(*本剤の薬物動態学的知見を考慮し、授乳中止の期間を本剤の最終投与後 6 カ月と設定した。)

なお、授乳中の患者は、臨床試験の対象から除外されていたため、そのような患者における安全性情報は確認されていない。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

<解説>

9.7.1 非臨床試験（カニクイザルにおける反復投与毒性試験）では、若齢ザルにおいて、骨端軟骨異形成が認められた。また、承認時までの臨床試験において試験対象とした患者は 18 歳以上であり、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

9.7.2 本剤を投与された 18 歳未満の患者において、顎以外の部位の骨壊死の報告がある。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

<解説>

海外臨床試験（AVF2107g 及び AVF2192g）において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。また、一般に、高齢者は、副作用の発現リスクとなる背景因子を有していることが多いと考えられるため、投与開始前に、既往歴や患者の状態等を十分確認し、投与の適否を検討するとともに、本剤の投与中は特に注意し細かい観察を十分に行うなど慎重な対応を行う必要がある。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

<解説>

本剤による出血の有害事象が認められているため「抗凝固剤を投与されている患者」においては、本剤投与の適否を慎重に判断する必要がある。また、本剤の投与期間中、これらの患者に対しては、特に注意し、細かい観察を十分に行うなど特に慎重な対応を行うこと。

なお、国内臨床試験において、「登録前 10 日以内に血栓症に対する抗血栓剤の投与を行っている患者」及び「関節リウマチ等の慢性的な炎症性疾患のため、血小板機能を抑制する薬剤（1 日 325mg 以上のアスピリン製剤あるいは非ステロイド抗炎症薬）の投与が必要あるいは投与中の患者」は、試験対象から除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性情報は、十分に確認されていない。

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 ショック、アナフィラキシー（1.9%）

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、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）等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1 参照]

11.1.3 瘻孔（0.3%）

消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腔瘻（直腸腔瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腔瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

11.1.4 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2 参照]

11.1.5 出血（19.3%）

腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.1%）、歯肉出血（1.4%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3 参照]

11.1.6 血栓塞栓症

脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5 参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、高血圧性クリーゼ（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2 参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8 参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3 参照]

11.1.10 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.5%）、白血球減少（24.3%）、貧血（8.7%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[8.5 参照]

11.1.11 感染症（10.0%）

好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[9.1.8 参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

11.1.15 動脈解離 (0.1%未満)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

<解説>

- 11.1.1 本剤は、ヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、これら成分によるショック、アナフィラキシーを起こす可能性が否定できない為、注意喚起を行った。
また、モノクローナル抗体の点滴静注製剤を使用する際には、infusion reaction が発現する可能性があることが知られている*。
* Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, FDA, February 28, 1997, (62FR9196)
- 11.1.2 本剤によって消化管穿孔の発現リスクが増加する可能性があり、消化管穿孔に関連し死亡に至った例が報告されている。消化管穿孔の種類と重症度は様々で、腹部単純 X 線検査で遊離ガス像を認めたが処置なしで回復した例がある一方で、消化管穿孔に起因する死亡例が、複数の臨床試験でみられている。消化管穿孔の発現時期に一定の傾向はなく (AVF2107g 試験: 投与開始後 8 日後～383 日後 (死亡例での事象発現時期: 171 日後/1 例、215 日後/2 例))、全投与期間を通して発現しており、消化管穿孔は、投与期間中のどの時点においても発現する可能性があるといえる。消化管穿孔の重篤化を防ぐ為には早期発見が重要であり、本剤の投与期間中に腹痛などがあった場合、消化管穿孔の疑いを含めて迅速に対応することが大切である。
- 11.1.3 当初、瘻孔は 11.1.2 消化管穿孔の項目に「消化管瘻」を記載していたが、その後、海外における臨床試験等で消化管瘻以外の事象も発現し、海外で死亡に至る例も報告されたことから、瘻孔として項目を立てて注意喚起を行っている。
国内では結腸・直腸癌を対象とした特定使用成績調査において痔瘻 (0.07%)、腸管瘻 (0.04%)、腸管皮膚瘻 (0.11%)、腸膀胱瘻 (0.04%)、女性生殖器瘻 (0.07%) の報告がある。
子宮頸癌を対象にした海外第Ⅲ相試験 (GOG-0240 試験) において、瘻孔は化学療法群で 222 例中 5 例 (2.3%)、化学療法+アバスタチン 15mg/kg 群で 218 例中 23 例 (10.6%) に発現が認められている。化学療法+アバスタチン 15mg/kg 群では消化管腔瘻 (直腸腔瘻等) が 8.3%、消化管瘻 (直腸瘻) が 0.5%、消化管以外の瘻 (膀胱腔瘻等) が 1.8% の頻度で、骨盤部における瘻孔が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。なお、国内第Ⅱ相試験 (JO29569 試験) の安全性評価対象例 7 例において、瘻孔は認められていない。
- 11.1.4 創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれることがある。
本剤の投与中に創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれた場合には、術創が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。
- 11.1.5 国内外の臨床試験における代表的な出血事象は、「軽微な粘膜皮膚出血」と「腫瘍関連出血」でした。粘膜皮膚出血は高頻度に発現した出血で、その大部分は NCI - CTC Grade 1 の鼻出血 (出血時間 5 分未満) であり無治療にて消失し、併用する化学療法や本剤の治療変更は必要なかった。腫瘍関連出血は本剤に特徴的な副作用の 1 つとして知られており、非小細胞肺癌患者においては肺出血 (喀血) としての報告が多く認められている。肺出血 (喀血) は非小細胞肺癌患者への投与において安全対策上、非常に重要な副作用として位置付けられ、適応拡大における非小細胞肺癌の承認時には 1. 警告に追加されて注意喚起がなされた。国内の臨床試験において喀血による死亡例も報告されている。
一方、海外臨床試験及び海外市販後においても、重篤な腫瘍関連出血から死亡に至った例が報告されており、転移性結腸直腸癌の腫瘍関連出血としては、消化管出血 (胃

- 腸出血、メレナ)、直腸出血などが報告されている。
- 11.1.6 **動脈血栓塞栓症** 海外臨床試験において、動脈血栓塞栓症の発現頻度が化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で認められた。動脈血栓塞栓症には、脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等が含まれ、死亡に至った例も報告された。
- 静脈血栓塞栓症** 海外臨床試験において重度の肺塞栓症により死亡に至った例が報告されている。また、化学療法単独群と比較し本剤併用群に高頻度で認められた試験があること、及び一般に結腸・直腸癌患者では、乳癌や肺癌と並んで静脈血栓塞栓症事象の発現率が比較的高いとの報告があること⁵⁶⁾から、本剤の投与により本事象の発現リスクが上昇する可能性が否定できないと考えられた。
- 11.1.7 本剤の投与により高血圧が発現することが知られている。高血圧を認めた患者のうち多くの場合は、個々の患者状態に適した標準的な降圧剤（カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、β遮断薬、利尿薬又は他の降圧剤）を用いることで血圧のコントロールが可能だったが、一方で、海外臨床試験（AVF2107g及びE3200）及び海外市販後において、高血圧性脳症及び高血圧性クリーゼが報告されており、死亡に至った例が報告された。
- 11.1.8 海外市販後及び海外臨床試験において、可逆性後白質脳症症候群が報告されている。一般に、可逆性後白質脳症症候群は、まれな神経障害（神経症候群）であり、随伴症状として、痙攣等の発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等の症状及び兆候を伴い、また、高血圧症を伴う場合と伴わない場合とが報告されている。本症候群の臨床像は多様であり特異的でないため、確定診断には、画像による診断が必要である。本剤の投与期間中は観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.9 海外臨床試験、国内特定使用成績調査において重篤な症例が報告されている。
- 11.1.10 海外と国内製造販売後において骨髄抑制の副作用報告が集積されている。必ずしも全ての臨床試験において同様の発現傾向が認められているわけではないが、海外臨床試験において抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群では、併用していない群（抗悪性腫瘍剤単独群）と比較して高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症を伴う感染症（敗血症等）の発現頻度が高まるとの報告がある。
- 11.1.11 初発の膠芽腫を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990 試験）において、感染症が本剤群（本剤＋放射線療法/テモゾロミド）で 51.9%（241/464 例）、プラセボ群（プラセボ＋放射線療法/テモゾロミド）で 38.0%（170/447 例）に認められ、本剤群で発現率が高くなった。Grade3 以上の重篤な感染症では、肺炎（2.4%vs.1.6%）と敗血症（1.3%vs.0.2%）で本剤群がプラセボ群との比較でやや高い発現率となった。
- 好中球減少症との関連が不明な感染症の発現も認められていることから、骨髄抑制とは別の注意喚起項目として設定した。
- 11.1.12 乳癌を対象とした海外臨床試験（E2100 試験）において症例報告書及び緊急報告システム（AdEERS；National Cancer Institute Adverse Event Expedited Reporting System）にて収集した Grade3 以上の左室機能不全に関連する事象の発現率は 2.2%であった。
- また本邦で承認された用法及び用量からは外れるが、転移性乳癌を対象にカペシタビンと本剤の併用効果を検討した第Ⅲ相比較試験（AVF2119g 試験：本剤 15mg/kg/3 週）において、対照群ではうっ血性心不全が 215 例中 2 例（0.9%）報告されたのに対し、本剤併用群では 229 例中 7 例（3.1%）に認められた。これらの事象は重症度に幅があり、本剤を投与したすべての患者にアントラサイクリン系薬剤（ドキソルビシン累積投与量 240~360mg/m²）による治療歴があり、また、これらの患者の多くに左胸壁に対する放射線療法の施行歴があった。
- 11.1.13 結腸・直腸癌を対象とした国内臨床試験（JO18158 試験）及び特定使用成績調査（調査期間：2007/6/11~2008/12/31）で収集された「間質性肺炎」12 症例のうち、国内臨

床試験は1例*、特定使用成績調査は11例であった。死亡例は特定使用成績調査の2例で、国内臨床試験においては「間質性肺炎」による死亡は報告されていない。本剤と化学療法併用下での間質性肺炎の発現率は化学療法のみで報告されている発現率を超えるものではないが、本剤と化学療法の併用により発現が報告されていることから、重大な副作用に「間質性肺炎」を記載し、注意喚起することとした。

* アバスチンの承認時点では「間質性肺炎」の発現は認められなかったが、国内臨床試験から承認後の製造販売後臨床試験移行後に「間質性肺炎」が報告された。

11.1.14 国内製造販売後において、血栓性微小血管症が報告されている。血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.15 国内において、本剤との関連性が否定できない動脈解離が報告されている。本剤投与後に動脈解離を発現した症例の多くは、動脈解離の発現リスクとして知られているアテローム性動脈硬化症や高血圧等の既往歴及び合併症を有していたものの、動脈解離のリスク因子を持たない患者での発現も認められたことから、本剤との因果関係が否定できないと判断し、重大な副作用に「動脈解離」を記載し、注意喚起することとした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等） (15.8%)	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害	
消化器	食欲減退 (14.7%)、悪心 (14.1%)、口内炎 (11.7%)、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齦歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	胃腸障害
泌尿器	尿蛋白陽性 (10.5%)	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP増加、LDH増加等）	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	
心・血管系	高血圧（18.2%）		動悸、洞性頻脈	上室性頻脈
皮膚	脱毛症（10.7%）、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、そう痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化	皮膚変色、剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部	

			痛、殿部痛等)、筋力低下、側腹部痛	
呼吸器		発声障害、しゃっくり、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・けん怠感(15.5%)、発熱	上気道感染(鼻咽頭炎等)、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応(疼痛等)	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症(感染、炎症等)、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全(無月経等)、骨盤痛

注) 発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験 [JO18157 試験、JO18158 試験及び JO19380 試験]、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験 [JO19907 試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験 [JO19901 試験]、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験 [BO21990 試験] (国内症例)、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験 [JO22506 試験]、卵巣癌に対する国際共同臨床試験 [GOG-0218 試験] (国内症例)、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験 [JO29569 試験]、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験 [YO40245 試験] (国内症例) 及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
安全性評価対象例数	140	2696	2814	125	120	31	19	50	24	7	35	3175
副作用等の発現症例数	140	1668	1789	125	120	30	19	49	24	5	31	2143
副作用等の発現件数	2148	4377	6746	2789	2536	129	178	307	407	20	103	12908
副作用等の発現症例率 (%)	100.00	61.87	63.57	100.00	100.00	96.77	100.00	98.00	100.00	71.43	88.57	67.50
副作用の種類												
感染症および寄生虫症	61(43.57)	94(3.49)	155(5.51)	57(45.60)	82(68.33)	8(25.81)	5(26.32)	13(26.00)	7(29.17)		3(8.57)	317(9.98)
虫垂炎		2(0.07)	2(0.07)			1(3.23)		1(2.00)				3(0.09)
体部白癬	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
気管支炎				4(3.20)	1(0.83)							5(0.16)
慢性副鼻腔炎					2(1.67)							2(0.06)
結膜炎	2(1.43)	2(0.07)	4(0.14)	2(1.60)	6(5.00)							12(0.38)
膀胱炎	4(2.86)	3(0.11)	7(0.25)	4(3.20)	16(13.33)				1(4.17)			28(0.88)
サイトメガロウイルス感染							1(5.26)	1(2.00)				1(0.03)
爪の皮膚糸状菌症	2(1.43)		2(0.07)									2(0.06)
感染性湿疹					1(0.83)							1(0.03)
精巣上体炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
毛包炎	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)	4(3.20)	1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				8(0.25)
胃腸炎	1(0.71)	3(0.11)	4(0.14)		3(2.50)							7(0.22)
歯肉炎	17(12.14)	10(0.37)	27(0.96)	12(9.60)	16(13.33)	1(3.23)		1(2.00)	1(4.17)			57(1.80)
単純ヘルペス					1(0.83)							1(0.03)
ヘルペスウイルス感染		2(0.07)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
帯状疱疹	2(1.43)	4(0.15)	6(0.21)									6(0.19)
麦粒腫				1(0.80)	3(2.50)							4(0.13)
膿痂疹	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
感染	3(2.14)	5(0.19)	8(0.28)	4(3.20)					1(4.17)			13(0.41)
インフルエンザ		2(0.07)	2(0.07)						3(12.50)			5(0.16)
喉頭炎					1(0.83)							1(0.03)
限局性感染					1(0.83)							1(0.03)
鼻前庭炎					1(0.83)							1(0.03)
上咽頭炎	27(19.29)	9(0.33)	36(1.28)	14(11.20)	33(27.50)	1(3.23)	1(5.26)	2(4.00)				85(2.68)
骨髄炎					1(0.83)							1(0.03)
慢性骨髄炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
外耳炎							1(5.26)	1(2.00)				1(0.03)
中耳炎							3(15.79)	3(6.00)				3(0.09)
急性中耳炎						1(3.23)		1(2.00)				1(0.03)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
爪囲炎	4(2.86)		4(0.14)	1(0.80)	9(7.50)							14(0.44)
耳下腺炎		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
骨盤膿瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
歯冠周囲炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
歯周炎	3(2.14)	5(0.19)	8(0.28)	5(4.00)	4(3.33)	1(3.23)		1(2.00)				18(0.57)
腹膜炎		1(0.04)	1(0.04)								1(2.86)	2(0.06)
咽頭炎	5(3.57)	7(0.26)	12(0.43)	4(3.20)	1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				18(0.57)
肺炎	3(2.14)	11(0.41)	14(0.50)	4(3.20)							1(2.86)	19(0.60)
腎盂腎炎					1(0.83)							1(0.03)
膿皮症					1(0.83)							1(0.03)
後腹膜膿瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
鼻炎	1(0.71)		1(0.04)		2(1.67)							3(0.09)
敗血症		5(0.19)	5(0.18)									5(0.16)
敗血症性ショック		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
唾液腺炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
副鼻腔炎				1(0.80)	1(0.83)							2(0.06)
足部白癬					1(0.83)							1(0.03)
扁桃炎		1(0.04)	1(0.04)	2(1.60)	1(0.83)							4(0.13)
上気道感染	3(2.14)		3(0.11)	2(1.60)	3(2.50)						1(2.86)	9(0.28)
尿道炎						1(3.23)		1(2.00)				1(0.03)
尿路感染		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
膣感染					2(1.67)							2(0.06)
創傷感染				1(0.80)	4(3.33)							5(0.16)
口腔感染				1(0.80)								1(0.03)
肛門膿瘍	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)	1(0.80)	1(0.83)							5(0.16)
四肢膿瘍	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
リンパ節感染				1(0.80)								1(0.03)
術後膿瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
会陰膿瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
カンジダ性肺炎		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
カテーテル留置部位感染		5(0.19)	5(0.18)									5(0.16)
骨盤内感染									1(4.17)			1(0.03)
感染性腸炎	3(2.14)	1(0.04)	4(0.14)									4(0.13)
好中球減少性感染	1(0.71)		1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
椎間板炎		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
白癬感染	2(1.43)		2(0.07)									2(0.06)
腹部膿瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
肺感染		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
口腔真菌感染		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
胸膜感染		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
非定型マイコプラズマ感染					1(0.83)							1(0.03)
歯槽骨炎					1(0.83)							1(0.03)
口腔ヘルペス		3(0.11)	3(0.11)	4(3.20)	4(3.33)							11(0.35)
処置後感染					1(0.83)							1(0.03)
感染性皮膚嚢腫	2(1.43)		2(0.07)	1(0.80)	1(0.83)							4(0.13)
血管デバイス感染		5(0.19)	5(0.18)									5(0.16)
大腸感染					1(0.83)							1(0.03)
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）		27(1.00)	27(0.96)	1(0.80)	2(1.67)		1(5.26)	1(2.00)				31(0.98)
化膿性肉芽腫					1(0.83)							1(0.03)
腫瘍出血		25(0.93)	25(0.89)				1(5.26)	1(2.00)				26(0.82)
腫瘍の潰瘍形成					1(0.83)							1(0.03)
腫瘍壊死		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
癌疼痛				1(0.80)								1(0.03)
腫瘍浸潤		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
血液およびリンパ系障害	2(1.43)	120(4.45)	122(4.34)	16(12.80)	15(12.50)		9(47.37)	9(18.00)	3(12.50)	1(14.29)		166(5.23)
貧血		22(0.82)	22(0.78)	4(3.20)	15(12.50)					1(14.29)		42(1.32)
赤芽球癆				1(0.80)								1(0.03)
播種性血管内凝固		5(0.19)	5(0.18)									5(0.16)
好酸球増加症				1(0.80)			1(5.26)	1(2.00)				2(0.06)
発熱性好中球減少症	1(0.71)	12(0.45)	13(0.46)	11(8.80)					3(12.50)			27(0.85)
顆粒球減少症		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
白血球減少症		25(0.93)	25(0.89)									25(0.79)
好中球減少症		40(1.48)	40(1.42)				5(26.32)	5(10.00)	1(4.17)			46(1.45)
汎血球減少症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
脾臓障害	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
血小板減少症		9(0.33)	9(0.32)				5(26.32)	5(10.00)				14(0.44)
出血性素因		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
骨髄機能不全		11(0.41)	11(0.39)									11(0.35)
免疫系障害	21(15.00)	22(0.82)	43(1.53)	1(0.80)	3(2.50)				2(8.33)			49(1.54)
アナフィラキシーショック		5(0.19)	5(0.18)									5(0.16)
アナフィラキシー様反応		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
薬物過敏症	21(15.00)	1(0.04)	22(0.78)	1(0.80)	1(0.83)							24(0.76)
過敏症		14(0.52)	14(0.50)						2(8.33)			16(0.50)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
季節性アレルギー					2(1.67)							2(0.06)
アナフィラキシー様ショック		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
内分泌障害					1(0.83)				1(4.17)		3(8.57)	5(0.16)
内分泌障害									1(4.17)			1(0.03)
甲状腺機能低下症					1(0.83)						3(8.57)	4(0.13)
代謝および栄養障害	119(85.00)	170(6.31)	288(10.23)	97(77.60)	66(55.00)		13(68.42)	13(26.00)	21(87.50)	1(14.29)	6(17.14)	492(15.50)
脱水	7(5.00)	2(0.07)	9(0.32)	1(0.80)	1(0.83)							11(0.35)
糖尿病		2(0.07)	2(0.07)	1(0.80)								3(0.09)
電解質失調											1(2.86)	1(0.03)
痛風	1(0.71)		1(0.04)	1(0.80)								2(0.06)
高カルシウム血症									5(20.83)			5(0.16)
高コレステロール血症		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)				2(8.33)			4(0.13)
高血糖	2(1.43)	2(0.07)	4(0.14)									4(0.13)
高カリウム血症		2(0.07)	2(0.07)	1(0.80)					4(16.67)			7(0.22)
高マグネシウム血症									4(16.67)			4(0.13)
高尿酸血症				4(3.20)								4(0.13)
低アルブミン血症		7(0.26)	7(0.25)	1(0.80)	1(0.83)		1(5.26)	1(2.00)	1(4.17)		3(8.57)	14(0.44)
低カリウム血症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
低マグネシウム血症									3(12.50)			3(0.09)
低ナトリウム血症		2(0.07)	2(0.07)	2(1.60)					3(12.50)		1(2.86)	8(0.25)
低リン酸血症									1(4.17)			1(0.03)
腫瘍崩壊症候群											1(2.86)	1(0.03)
食欲減退	119(85.00)	159(5.90)	277(9.84)	94(75.20)	61(50.83)		12(63.16)	12(24.00)	20(83.33)	1(14.29)	3(8.57)	468(14.74)
高脂血症		2(0.07)	2(0.07)	6(4.80)	10(8.33)							18(0.57)
過小食		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
精神障害	2(1.43)	5(0.19)	7(0.25)	28(22.40)	22(18.33)		2(10.53)	2(4.00)			1(2.86)	60(1.89)
不安				3(2.40)	2(1.67)		2(10.53)	2(4.00)				7(0.22)
双極1型障害		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
譫妄					1(0.83)							1(0.03)
うつ病		1(0.04)	1(0.04)		2(1.67)							3(0.09)
失見当識		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
恐怖					1(0.83)							1(0.03)
錯覚		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
不眠症	2(1.43)	1(0.04)	3(0.11)	25(20.00)	15(12.50)						1(2.86)	44(1.39)
易刺激性					1(0.83)							1(0.03)
気力低下					2(1.67)							2(0.06)
抑うつ症状					1(0.83)							1(0.03)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
不安障害				1(0.80)								1(0.03)
適応障害				1(0.80)								1(0.03)
神経系障害	124(88.57)	208(7.72)	328(11.66)	119(95.20)	112(93.33)	6(19.35)	8(42.11)	14(28.00)	20(83.33)		3(8.57)	596(18.77)
意識変容状態		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
脳出血		2(0.07)	2(0.07)			1(3.23)		1(2.00)				3(0.09)
脳梗塞		3(0.11)	3(0.11)	1(0.80)	1(0.83)							5(0.16)
頸部神経炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
意識レベルの低下		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
浮動性めまい	8(5.71)	9(0.33)	17(0.60)	9(7.20)	7(5.83)	1(3.23)		1(2.00)	2(8.33)		1(2.86)	37(1.17)
体位性めまい		1(0.04)	1(0.04)	3(2.40)	5(4.17)							9(0.28)
構語障害		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
味覚異常	19(13.57)	3(0.11)	22(0.78)	8(6.40)	31(25.83)				3(12.50)			64(2.02)
構音障害		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
てんかん						2(6.45)		2(4.00)				2(0.06)
頭部不快感					1(0.83)		1(5.26)	1(2.00)				2(0.06)
頭痛	31(22.14)	36(1.34)	67(2.38)	27(21.60)	31(25.83)	2(6.45)	3(15.79)	5(10.00)	4(16.67)		1(2.86)	135(4.25)
不全片麻痺		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
肝性脳症											1(2.86)	1(0.03)
知覚過敏		3(0.11)	3(0.11)		1(0.83)							4(0.13)
感覚鈍麻	1(0.71)	50(1.85)	51(1.81)	9(7.20)	22(18.33)							82(2.58)
味覚減退		1(0.04)	1(0.04)	1(0.80)								2(0.06)
意識消失					1(0.83)							1(0.03)
記憶障害		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
片頭痛				1(0.80)								1(0.03)
不随意性筋収縮		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
神経痛	21(15.00)	1(0.04)	22(0.78)									22(0.69)
末梢性ニューロパシー	26(18.57)	66(2.45)	91(3.23)	110(88.00)	90(75.00)				2(8.33)			293(9.23)
神経毒性	39(27.86)	10(0.37)	49(1.74)									49(1.54)
錯感覚		2(0.07)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
嗅覚錯誤	4(2.86)	1(0.04)	4(0.14)	2(1.60)	1(0.83)							7(0.22)
末梢性運動ニューロパシー	6(4.29)		6(0.21)									6(0.19)
末梢性感覚ニューロパシー	54(38.57)	13(0.48)	67(2.38)						20(83.33)		1(2.86)	88(2.77)
失神寸前の状態				1(0.80)								1(0.03)
坐骨神経痛				1(0.80)								1(0.03)
痙攣発作						1(3.23)	2(10.53)	3(6.00)				3(0.09)
傾眠		2(0.07)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
失神	1(0.71)		1(0.04)	2(1.60)	1(0.83)							4(0.13)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
一過性脳虚血発作		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
振戦		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
三叉神経痛							1(5.26)	1(2.00)				1(0.03)
視野欠損		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
声帯麻痺					1(0.83)							1(0.03)
嗅覚減退					1(0.83)							1(0.03)
中枢神経系病変		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
第6脳神経障害											1(2.86)	1(0.03)
視床出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
脳神経障害									1(4.17)			1(0.03)
視床梗塞		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
可逆性後白質脳症症候群		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
言語障害		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
味覚障害	26(18.57)	14(0.52)	40(1.42)	14(11.20)	33(27.50)	1(3.23)	1(5.26)	2(4.00)				89(2.80)
眼障害	18(12.86)	6(0.22)	24(0.85)	5(4.00)	23(19.17)	2(6.45)	2(10.53)	4(8.00)	3(12.50)		1(2.86)	60(1.89)
眼の異常感					1(0.83)							1(0.03)
眼精疲労					1(0.83)							1(0.03)
乱視					1(0.83)							1(0.03)
眼瞼痙攣		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
白内障				1(0.80)	3(2.50)							4(0.13)
霰粒腫	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
結膜出血	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)	1(0.80)	2(1.67)		1(5.26)	1(2.00)				7(0.22)
後天性涙腺炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
ドライアイ				1(0.80)								1(0.03)
眼瞼湿疹					1(0.83)							1(0.03)
上強膜炎					1(0.83)							1(0.03)
眼脂	2(1.43)		2(0.07)		2(1.67)							4(0.13)
眼の障害									2(8.33)			2(0.06)
眼出血					1(0.83)							1(0.03)
眼痛					1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				2(0.06)
眼瞼浮腫	1(0.71)		1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
角膜炎					1(0.83)							1(0.03)
流涙増加	5(3.57)		5(0.18)		3(2.50)						1(2.86)	9(0.28)
黄斑浮腫					1(0.83)							1(0.03)
眼充血	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
眼窩周囲浮腫					1(0.83)							1(0.03)
羞明					2(1.67)							2(0.06)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
光視症	2(1.43)		2(0.07)						1(4.17)			3(0.09)
後囊部混濁					1(0.83)							1(0.03)
網膜剥離				1(0.80)								1(0.03)
網膜出血				1(0.80)								1(0.03)
網膜裂孔					1(0.83)							1(0.03)
眼瞼腫脹	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
霧視	3(2.14)		3(0.11)	1(0.80)	2(1.67)							6(0.19)
視力低下					1(0.83)							1(0.03)
視力障害		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
硝子体浮遊物					2(1.67)							2(0.06)
硝子体出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
結膜充血					1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				2(0.06)
眼そう痒症	2(1.43)		2(0.07)									2(0.06)
後天性涙道狭窄	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
眼瞼血管障害						1(3.23)		1(2.00)				1(0.03)
オキユラーサーフェス疾患							1(5.26)	1(2.00)				1(0.03)
耳および迷路障害	6(4.29)	4(0.15)	10(0.36)	8(6.40)	12(10.00)		1(5.26)	1(2.00)	1(4.17)			32(1.01)
難聴	1(0.71)		1(0.04)	1(0.80)					1(4.17)			3(0.09)
感音性難聴				1(0.80)								1(0.03)
耳痛					1(0.83)							1(0.03)
乗物酔い					1(0.83)							1(0.03)
耳鳴	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)	3(2.40)	4(3.33)		1(5.26)	1(2.00)				11(0.35)
回転性めまい	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)	3(2.40)	4(3.33)							9(0.28)
聴力低下		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
耳不快感	3(2.14)		3(0.11)		1(0.83)							4(0.13)
心臓障害	7(5.00)	15(0.56)	22(0.78)	3(2.40)	16(13.33)	1(3.23)		1(2.00)	1(4.17)			43(1.35)
狭心症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
不安定狭心症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
不整脈		2(0.07)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
心房細動				1(0.80)								1(0.03)
心房粗動		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
第一度房室ブロック	1(0.71)		1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
徐脈	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)		1(0.83)							4(0.13)
右脚ブロック					1(0.83)							1(0.03)
心不全		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				3(0.09)
うっ血性心不全		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
心肥大	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
心筋症				1(0.80)								1(0.03)
左室不全		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
心筋梗塞		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
動悸	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)	1(0.80)	6(5.00)				1(4.17)			11(0.35)
プリンツメタル狭心症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
洞性頻脈		1(0.04)	1(0.04)			7(5.83)						8(0.25)
上室性期外収縮	1(0.71)		1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
頻脈	2(1.43)		2(0.07)									2(0.06)
血管障害	61(43.57)	383(14.21)	440(15.64)	69(55.20)	66(55.00)	12(38.71)	9(47.37)	21(42.00)	10(41.67)	3(42.86)	15(42.86)	624(19.65)
大動脈瘤破裂		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
大動脈解離		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
潮紅	6(4.29)	11(0.41)	16(0.57)	11(8.80)	16(13.33)	1(3.23)		1(2.00)				44(1.39)
高血圧	55(39.29)	343(12.72)	395(14.04)	60(48.00)	53(44.17)	10(32.26)	9(47.37)	19(38.00)	5(20.83)	3(42.86)	15(42.86)	550(17.32)
低血圧				2(1.60)					1(4.17)			3(0.09)
頸静脈血栓症	1(0.71)	4(0.15)	5(0.18)									5(0.16)
リンパ浮腫					1(0.83)							1(0.03)
蒼白		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
骨盤静脈血栓症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
末梢冷感					2(1.67)							2(0.06)
静脈炎		2(0.07)	2(0.07)	4(3.20)					1(4.17)			7(0.22)
ショック		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
血栓性静脈炎		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
血栓症		1(0.04)	1(0.04)						1(4.17)			2(0.06)
静脈瘤	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
血管痛							1(5.26)	1(2.00)				1(0.03)
血管炎									1(4.17)			1(0.03)
大静脈血栓症		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
静脈血栓症		6(0.22)	6(0.21)									6(0.19)
鎖骨下静脈血栓症		4(0.15)	4(0.14)									4(0.13)
深部静脈血栓症		5(0.19)	5(0.18)		1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				7(0.22)
出血		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
ほてり	3(2.14)	5(0.19)	8(0.28)	1(0.80)	11(9.17)				3(12.50)			23(0.72)
塞栓症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
四肢静脈血栓症		4(0.15)	4(0.14)									4(0.13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	87(62.14)	296(10.98)	379(13.47)	108(86.40)	101(84.17)	8(25.81)	4(21.05)	12(24.00)	11(45.83)	1(14.29)	13(37.14)	625(19.69)
急性肺水腫		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
急性呼吸窮迫症候群		4(0.15)	4(0.14)									4(0.13)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
気管支痙攣		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
咳嗽	5(3.57)		5(0.18)	6(4.80)	9(7.50)							20(0.63)
発声障害	11(7.86)	28(1.04)	37(1.31)	13(10.40)	13(10.83)	1(3.23)		1(2.00)			10(28.57)	74(2.33)
呼吸困難	1(0.71)	7(0.26)	8(0.28)	4(3.20)	7(5.83)							19(0.60)
労作性呼吸困難					1(0.83)							1(0.03)
肺気腫		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
鼻出血	72(51.43)	212(7.86)	281(9.99)	92(73.60)	85(70.83)	7(22.58)	3(15.79)	10(20.00)	11(45.83)		2(5.71)	481(15.15)
喀血		6(0.22)	6(0.21)	30(24.00)	1(0.83)							37(1.17)
血胸					1(0.83)							1(0.03)
しゃっくり	19(13.57)	19(0.70)	37(1.31)	33(26.40)								70(2.20)
過換気					2(1.67)							2(0.06)
低酸素症				2(1.60)								2(0.06)
間質性肺疾患	1(0.71)	11(0.41)	12(0.43)		1(0.83)							13(0.41)
喉頭浮腫		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
喉頭痛					1(0.83)							1(0.03)
肺障害		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
鼻閉				1(0.80)	1(0.83)							2(0.06)
鼻乾燥					1(0.83)							1(0.03)
鼻の炎症		2(0.07)	2(0.07)		2(1.67)							4(0.13)
胸水		1(0.04)	1(0.04)								1(2.86)	2(0.06)
気胸		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
湿性咳嗽	1(0.71)		1(0.04)		2(1.67)							3(0.09)
肺動脈血栓症	1(0.71)	3(0.11)	4(0.14)		1(0.83)							5(0.16)
肺塞栓症		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
肺出血		1(0.04)	1(0.04)								1(2.86)	2(0.06)
肺血栓症		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
アレルギー性鼻炎				1(0.80)								1(0.03)
鼻漏	14(10.00)	3(0.11)	17(0.60)	1(0.80)	19(15.83)	1(3.23)		1(2.00)				38(1.20)
くしゃみ	2(1.43)	1(0.04)	3(0.11)									3(0.09)
咽喉刺激感	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
喘鳴					1(0.83)							1(0.03)
あくび	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
上気道の炎症	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
喉頭不快感		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
肺動脈拡張					1(0.83)							1(0.03)
鼻粘膜障害	2(1.43)		2(0.07)									2(0.06)
咽頭知覚不全	3(2.14)		3(0.11)									3(0.09)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
咽頭の炎症					1(0.83)					1(14.29)		2(0.06)
口腔咽頭不快感	6(4.29)	4(0.15)	10(0.36)	1(0.80)	3(2.50)							14(0.44)
口腔咽頭痛	3(2.14)	3(0.11)	6(0.21)	10(8.00)	23(19.17)		1(5.26)	1(2.00)	1(4.17)			41(1.29)
胃腸障害	132(94.29)	552(20.47)	679(24.13)	121(96.80)	106(88.33)	14(45.16)	17(89.47)	31(62.00)	22(91.67)	1(14.29)	8(22.86)	968(30.49)
腹部不快感	7(5.00)	1(0.04)	8(0.28)	19(15.20)	17(14.17)		1(5.26)	1(2.00)				45(1.42)
腹部膨満	2(1.43)	1(0.04)	3(0.11)	1(0.80)	2(1.67)							6(0.19)
腹痛	40(28.57)	34(1.26)	74(2.63)	4(3.20)	8(6.67)	1(3.23)	1(5.26)	2(4.00)	1(4.17)			89(2.80)
下腹部痛	5(3.57)	4(0.15)	9(0.32)		2(1.67)							11(0.35)
上腹部痛	12(8.57)	8(0.30)	20(0.71)	12(9.60)	14(11.67)				1(4.17)	1(14.29)		48(1.51)
裂肛					2(1.67)							2(0.06)
痔瘻		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
肛門潰瘍	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
口角口唇炎	13(9.29)	6(0.22)	19(0.68)	5(4.00)	14(11.67)		1(5.26)	1(2.00)				39(1.23)
腹水		2(0.07)	2(0.07)								2(5.71)	4(0.13)
口唇炎	9(6.43)	1(0.04)	10(0.36)	1(0.80)	2(1.67)				2(8.33)			15(0.47)
慢性胃炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
大腸炎									1(4.17)			1(0.03)
虚血性大腸炎	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)									3(0.09)
便秘	45(32.14)	28(1.04)	72(2.56)	67(53.60)	41(34.17)	3(9.68)	14(73.68)	17(34.00)	8(33.33)		1(2.86)	206(6.49)
齲歯	4(2.86)		4(0.14)	3(2.40)	4(3.33)							11(0.35)
下痢	83(59.29)	132(4.90)	213(7.57)	33(26.40)	44(36.67)	7(22.58)	2(10.53)	9(18.00)	4(16.67)		2(5.71)	305(9.61)
十二指腸穿孔		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
十二指腸潰瘍		3(0.11)	3(0.11)		1(0.83)							4(0.13)
消化不良	7(5.00)	5(0.19)	12(0.43)	5(4.00)	3(2.50)	1(3.23)		1(2.00)				21(0.66)
嚥下障害					2(1.67)							2(0.06)
小腸炎		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
腸炎		4(0.15)	4(0.14)	3(2.40)	1(0.83)							8(0.25)
おくび	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
変色便					2(1.67)							2(0.06)
食中毒					1(0.83)							1(0.03)
胃出血		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
胃潰瘍	1(0.71)	3(0.11)	4(0.14)	2(1.60)	1(0.83)							7(0.22)
出血性胃潰瘍		2(0.07)	2(0.07)	1(0.80)	1(0.83)							4(0.13)
穿孔性胃潰瘍											1(2.86)	1(0.03)
胃炎	2(1.43)	4(0.15)	6(0.21)	11(8.80)	1(0.83)				1(4.17)			19(0.60)
びらん性胃炎	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
胃食道逆流性疾患	4(2.86)		4(0.14)	3(2.40)	1(0.83)		1(5.26)	1(2.00)				9(0.28)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
胃十二指腸潰瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
胃腸出血		12(0.45)	12(0.43)									12(0.38)
消化管壊死		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
消化管穿孔	1(0.71)	3(0.11)	4(0.14)									4(0.13)
歯肉出血	7(5.00)	12(0.45)	19(0.68)	12(9.60)	10(8.33)	2(6.45)		2(4.00)				43(1.35)
歯肉痛	1(0.71)	4(0.15)	5(0.18)	2(1.60)	4(3.33)				1(4.17)			12(0.38)
歯肉腫脹	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)	2(1.60)	2(1.67)							7(0.22)
舌炎	1(0.71)	4(0.15)	5(0.18)		2(1.67)							7(0.22)
舌痛		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
吐血		2(0.07)	2(0.07)	1(0.80)								3(0.09)
血便排泄		7(0.26)	7(0.25)	1(0.80)			1(5.26)	1(2.00)				9(0.28)
痔核		1(0.04)	1(0.04)	7(5.60)	8(6.67)	1(3.23)	1(5.26)	2(4.00)				18(0.57)
裂孔ヘルニア	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
回腸穿孔		4(0.15)	4(0.14)									4(0.13)
イレウス		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
腸管瘻		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
腸閉塞	1(0.71)	3(0.11)	4(0.14)									4(0.13)
空腸穿孔		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
大腸潰瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
大腸穿孔		7(0.26)	7(0.25)						1(4.17)			8(0.25)
口唇腫脹		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
マロリー・ワイス症候群		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
メレナ		21(0.78)	21(0.75)		1(0.83)							22(0.69)
腸間膜静脈血栓症											1(2.86)	1(0.03)
口腔内出血		2(0.07)	2(0.07)	5(4.00)					1(4.17)			8(0.25)
悪心	108(77.14)	170(6.31)	275(9.77)	80(64.00)	56(46.67)	2(6.45)	11(57.89)	13(26.00)	22(91.67)	1(14.29)	1(2.86)	448(14.11)
食道静脈瘤出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
食道炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
口腔内不快感		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
消化性潰瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
歯周病	3(2.14)		3(0.11)	1(0.80)	1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)	3(12.50)			9(0.28)
肛門周囲痛	2(1.43)		2(0.07)	3(2.40)								5(0.16)
直腸炎		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
直腸穿孔		5(0.19)	5(0.18)									5(0.16)
唾液管閉塞	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
唾液腺痛	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
流涎過多		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
小腸閉塞		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
小腸穿孔		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
口内炎	83(59.29)	169(6.27)	250(8.88)	47(37.60)	56(46.67)	3(9.68)	1(5.26)	4(8.00)	11(45.83)	1(14.29)	1(2.86)	370(11.65)
舌変色					1(0.83)							1(0.03)
舌血腫					1(0.83)							1(0.03)
歯の脱落	3(2.14)	1(0.04)	4(0.14)									4(0.13)
歯痛	11(7.86)	1(0.04)	12(0.43)	3(2.40)	3(2.50)	1(3.23)		1(2.00)				19(0.60)
上部消化管出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
嘔吐	64(45.71)	106(3.93)	169(6.01)	42(33.60)	36(30.00)	1(3.23)	6(31.58)	7(14.00)	10(41.67)		1(2.86)	265(8.35)
口唇のひび割れ	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
肛門出血	5(3.57)	5(0.19)	10(0.36)	1(0.80)								11(0.35)
十二指腸狭窄		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
肛門の炎症	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
下部消化管出血									1(4.17)			1(0.03)
胃静脈瘤	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
機械的イレウス		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
腸管皮膚瘻		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
消化管運動低下					1(0.83)							1(0.03)
口蓋障害					1(0.83)							1(0.03)
大腸出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
小腸出血		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
心窩部不快感	1(0.71)		1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
痔出血	1(0.71)	5(0.19)	6(0.21)	8(6.40)	1(0.83)							15(0.47)
肛門周囲紅斑	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
口の感覚鈍麻		6(0.22)	6(0.21)	1(0.80)	3(2.50)							10(0.31)
口の錯感覚					1(0.83)							1(0.03)
胃静脈瘤出血	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
胃粘膜病変											1(2.86)	1(0.03)
出血性大腸潰瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
腸膀胱瘻		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
口腔粘膜びらん		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
肛門そう痒症	1(0.71)		1(0.04)	1(0.80)								2(0.06)
軟便		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
舌紅斑					1(0.83)							1(0.03)
歯の知覚過敏					1(0.83)							1(0.03)
肝胆道系障害	2(1.43)	42(1.56)	44(1.56)	1(0.80)	2(1.67)	2(6.45)	1(5.26)	3(6.00)	2(8.33)			52(1.64)
胆嚢炎									1(4.17)			1(0.03)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
急性胆嚢炎		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
胆石症					1(0.83)							1(0.03)
肝不全		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
肝機能異常		27(1.00)	27(0.96)		1(0.83)	2(6.45)	1(5.26)	3(6.00)				31(0.98)
脂肪肝	2(1.43)	1(0.04)	3(0.11)									3(0.09)
高ビリルビン血症		8(0.30)	8(0.28)						1(4.17)			9(0.28)
黄疸		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
肝障害		6(0.22)	6(0.21)	1(0.80)								7(0.22)
肝動脈狭窄		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
皮膚および皮下組織障害	117(83.57)	165(6.12)	279(9.91)	121(96.80)	120(100.00)	4(12.90)	19(100.00)	23(46.00)	21(87.50)	2(28.57)	4(11.43)	570(17.95)
さ瘡	2(1.43)	2(0.07)	4(0.14)		3(2.50)		1(5.26)	1(2.00)				8(0.25)
脱毛症	35(25.00)	35(1.30)	70(2.49)	119(95.20)	118(98.33)		19(100.00)	19(38.00)	14(58.33)	1(14.29)		341(10.74)
水疱	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
冷汗					1(0.83)							1(0.03)
褥瘡性潰瘍		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
皮膚嚢腫				1(0.80)								1(0.03)
皮膚炎		1(0.04)	1(0.04)		4(3.33)		8(42.11)	8(16.00)				13(0.41)
アレルギー性皮膚炎					2(1.67)							2(0.06)
接触皮膚炎				1(0.80)								1(0.03)
薬疹		1(0.04)	1(0.04)	1(0.80)	1(0.83)							3(0.09)
皮膚乾燥	4(2.86)	1(0.04)	5(0.18)	4(3.20)	11(9.17)		1(5.26)	1(2.00)				21(0.66)
湿疹		1(0.04)	1(0.04)	1(0.80)	15(12.50)							17(0.54)
皮脂欠乏性湿疹		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
紅斑	8(5.71)	3(0.11)	11(0.39)	1(0.80)	10(8.33)						1(2.86)	23(0.72)
皮下出血	1(0.71)	4(0.15)	5(0.18)	3(2.40)	4(3.33)							12(0.38)
多汗症	2(1.43)		2(0.07)	1(0.80)								3(0.09)
過角化					6(5.00)							6(0.19)
汗疹					2(1.67)							2(0.06)
爪変色					4(3.33)							4(0.13)
爪の障害	12(8.57)	6(0.22)	17(0.60)	3(2.40)	64(53.33)	1(3.23)		1(2.00)	4(16.67)			89(2.80)
爪肥厚					3(2.50)							3(0.09)
爪甲剥離症					4(3.33)							4(0.13)
皮膚疼痛					1(0.83)							1(0.03)
手掌紅斑	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	71(50.71)	20(0.74)	91(3.23)		5(4.17)				2(8.33)		1(2.86)	99(3.12)
点状出血				1(0.80)					1(4.17)			2(0.06)
痒疹		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
そう痒症	10(7.14)	13(0.48)	23(0.82)	18(14.40)	15(12.50)		2(10.53)	2(4.00)	2(8.33)		1(2.86)	61(1.92)
紫斑				1(0.80)								1(0.03)
発疹	30(21.43)	40(1.48)	69(2.45)	69(55.20)	54(45.00)	2(6.45)	4(21.05)	6(12.00)				198(6.24)
紅斑性皮疹	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
全身性皮疹		4(0.15)	4(0.14)		1(0.83)	1(3.23)	1(5.26)	2(4.00)				7(0.22)
斑状丘疹状皮疹										1(14.29)	2(5.71)	3(0.09)
そう痒性皮疹	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)									3(0.09)
脂漏性皮膚炎	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
皮膚障害		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
皮膚びらん	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
皮膚剥脱	4(2.86)	5(0.19)	9(0.32)	4(3.20)			1(5.26)	1(2.00)				14(0.44)
皮膚亀裂					1(0.83)							1(0.03)
皮膚色素過剰									4(16.67)			4(0.13)
皮膚色素減少									1(4.17)			1(0.03)
皮膚反応		4(0.15)	4(0.14)									4(0.13)
皮膚潰瘍		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
臍出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
蕁麻疹	6(4.29)	11(0.41)	17(0.60)	2(1.60)	2(1.67)				1(4.17)		1(2.86)	23(0.72)
乾皮症					1(0.83)							1(0.03)
全身紅斑	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
全身性そう痒症		2(0.07)	2(0.07)	1(0.80)	4(3.33)		1(5.26)	1(2.00)				8(0.25)
皮脂欠乏症					1(0.83)							1(0.03)
爪色素沈着				4(3.20)	5(4.17)							9(0.28)
手皮膚炎					2(1.67)							2(0.06)
色素沈着障害	66(47.14)	21(0.78)	85(3.02)	1(0.80)	23(19.17)		1(5.26)	1(2.00)				110(3.46)
爪痛					4(3.33)							4(0.13)
剥脱性発疹				1(0.80)					5(20.83)			6(0.19)
皮膚腫瘍				1(0.80)								1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	30(21.43)	26(0.96)	56(1.99)	115(92.00)	80(66.67)	2(6.45)	2(10.53)	4(8.00)	22(91.67)	1(14.29)	2(5.71)	280(8.82)
関節痛	2(1.43)	2(0.07)	4(0.14)	101(80.80)	51(42.50)	1(3.23)		1(2.00)	17(70.83)		1(2.86)	175(5.51)
背部痛	11(7.86)	6(0.22)	17(0.60)	6(4.80)	22(18.33)	1(3.23)		1(2.00)	2(8.33)			48(1.53)
骨痛				1(0.80)	3(2.50)							4(0.13)
側腹部痛	3(2.14)	1(0.04)	4(0.14)		1(0.83)							5(0.16)
単径部痛	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
関節拘縮					1(0.83)							1(0.03)
関節硬直									2(8.33)			2(0.06)
関節腫脹				1(0.80)	1(0.83)							2(0.06)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
腰部脊柱管狭窄症				2(1.60)								2(0.06)
筋痙縮	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)			1(3.23)		1(2.00)				4(0.13)
筋攣縮		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
筋力低下		3(0.11)	3(0.11)	3(2.40)	2(1.67)		1(5.26)	1(2.00)				9(0.28)
筋骨格痛	7(5.00)	3(0.11)	10(0.36)	4(3.20)	2(1.67)							16(0.50)
筋肉痛	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)	87(69.60)	43(35.83)				18(75.00)	1(14.29)	1(2.86)	152(4.79)
筋炎	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
頸部痛		1(0.04)	1(0.04)	2(1.60)	2(1.67)							5(0.16)
骨炎		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
変形性関節症					1(0.83)							1(0.03)
四肢痛	4(2.86)	5(0.19)	9(0.32)	3(2.40)	7(5.83)				1(4.17)			20(0.63)
顎痛		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
関節周囲炎				1(0.80)	2(1.67)							3(0.09)
強皮症					1(0.83)							1(0.03)
変形性脊椎症	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
滑液嚢腫					1(0.83)							1(0.03)
顎関節症候群	2(1.43)		2(0.07)									2(0.06)
弾発指				1(0.80)								1(0.03)
椎間板突出					2(1.67)							2(0.06)
筋骨格系胸痛					1(0.83)							1(0.03)
筋骨格硬直	2(1.43)	2(0.07)	4(0.14)	4(3.20)	7(5.83)		1(5.26)	1(2.00)				16(0.50)
筋骨格不快感	2(1.43)		2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
腱痛				1(0.80)								1(0.03)
腎および尿路障害	4(2.86)	103(3.82)	107(3.80)	7(5.60)	10(8.33)		4(21.05)	4(8.00)	2(8.33)		5(14.29)	135(4.25)
尿路結石	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
出血性膀胱炎					1(0.83)							1(0.03)
排尿困難		2(0.07)	2(0.07)	2(1.60)	2(1.67)							6(0.19)
血尿	1(0.71)	9(0.33)	10(0.36)	2(1.60)	1(0.83)							13(0.41)
ヘモグロビン尿		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
尿意切迫					1(0.83)							1(0.03)
腎結石症					1(0.83)							1(0.03)
ネフローゼ症候群		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
夜間頻尿					1(0.83)							1(0.03)
頻尿	1(0.71)		1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
蛋白尿		88(3.26)	88(3.13)	3(2.40)			4(21.05)	4(8.00)	2(8.33)		5(14.29)	102(3.21)
尿道痛					1(0.83)							1(0.03)
尿閉				1(0.80)	2(1.67)							3(0.09)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
尿道出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
腎機能障害	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
急性腎障害	1(0.71)	3(0.11)	4(0.14)									4(0.13)
生殖系および乳房障害	1(0.71)	16(0.59)	16(0.57)	5(4.00)	4(3.33)	3(9.68)	1(5.26)	4(8.00)	1(4.17)			30(0.94)
無月経				2(1.60)								2(0.06)
乳房痛					1(0.83)							1(0.03)
月経過多		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
月経障害		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
不規則月経						3(9.68)	1(5.26)	4(8.00)				4(0.13)
不正子宮出血		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				3(0.09)
陰茎障害				1(0.80)								1(0.03)
子宮出血				1(0.80)								1(0.03)
膣出血				1(0.80)								1(0.03)
女性外陰部潰瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
閉経後出血					1(0.83)							1(0.03)
性器分泌物					1(0.83)							1(0.03)
女性生殖器瘻		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)
性器出血	1(0.71)	9(0.33)	9(0.32)									9(0.28)
外陰部出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
卵巣出血									1(4.17)			1(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	111(79.29)	301(11.16)	410(14.57)	109(87.20)	99(82.50)	6(19.35)	13(68.42)	19(38.00)	20(83.33)	3(42.86)	14(40.00)	674(21.23)
適用部位疼痛	3(2.14)		3(0.11)									3(0.09)
無力症	20(14.29)		20(0.71)	1(0.80)	3(2.50)							24(0.76)
胸部不快感	3(2.14)	4(0.15)	7(0.25)	4(3.20)	3(2.50)	2(6.45)		2(4.00)				16(0.50)
胸痛	3(2.14)	5(0.19)	8(0.28)	6(4.80)	4(3.33)	1(3.23)		1(2.00)				19(0.60)
悪寒	1(0.71)	3(0.11)	4(0.14)	1(0.80)								5(0.16)
死亡		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
顔面浮腫		2(0.07)	2(0.07)		5(4.17)							7(0.22)
疲労	72(51.43)	48(1.78)	120(4.26)	68(54.40)	61(50.83)		9(47.37)	9(18.00)	18(75.00)	1(14.29)	2(5.71)	279(8.79)
異常感	1(0.71)		1(0.04)	1(0.80)	2(1.67)							4(0.13)
冷感		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
熱感				5(4.00)	2(1.67)							7(0.22)
低体温		1(0.04)	1(0.04)		3(2.50)							4(0.13)
治癒不良		18(0.67)	18(0.64)		1(0.83)							19(0.60)
注射部位紅斑	2(1.43)		2(0.07)	1(0.80)	1(0.83)							4(0.13)
注射部位漏出				2(1.60)	1(0.83)							3(0.09)
注射部位出血					2(1.67)							2(0.06)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
注射部位疼痛	4(2.86)		4(0.14)	1(0.80)	4(3.33)							9(0.28)
注射部位静脈炎	1(0.71)		1(0.04)		3(2.50)							4(0.13)
注射部位反応	3(2.14)	1(0.04)	4(0.14)									4(0.13)
けん怠感	25(17.86)	130(4.82)	153(5.44)	48(38.40)	42(35.00)	2(6.45)	3(15.79)	5(10.00)		2(28.57)	5(14.29)	255(8.03)
粘膜の炎症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
浮腫	2(1.43)	2(0.07)	4(0.14)		2(1.67)		1(5.26)	1(2.00)			1(2.86)	8(0.25)
末梢性浮腫	3(2.14)	8(0.30)	11(0.39)	3(2.40)	37(30.83)		2(10.53)	2(4.00)	1(4.17)		2(5.71)	56(1.76)
疼痛	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
発熱	27(19.29)	98(3.64)	125(4.44)	32(25.60)	21(17.50)	2(6.45)	1(5.26)	3(6.00)	2(8.33)		6(17.14)	189(5.95)
腫脹		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
口渇				1(0.80)	1(0.83)							2(0.06)
潰瘍		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
注入部位紅斑				1(0.80)								1(0.03)
末梢腫脹	1(0.71)		1(0.04)		2(1.67)							3(0.09)
注射部位変色					1(0.83)							1(0.03)
カテーテル留置部位炎症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
注入部位疼痛				1(0.80)								1(0.03)
注入部位反応	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
硬結	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
炎症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
粘膜出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
埋込み部位疼痛	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
医療機器関連血栓症		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
臨床検査	130(92.86)	820(30.42)	937(33.30)	125(100.00)	117(97.50)	22(70.97)	5(26.32)	27(54.00)	24(100.00)	2(28.57)	6(17.14)	1238(38.99)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長				6(4.80)	1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)	1(4.17)			9(0.28)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮		1(0.04)	1(0.04)	2(1.60)	2(1.67)							5(0.16)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24(17.14)	44(1.63)	68(2.42)	59(47.20)	43(35.83)	5(16.13)		5(10.00)	8(33.33)	1(14.29)		184(5.80)
アミラーゼ増加	1(0.71)	2(0.07)	3(0.11)	1(0.80)							1(2.86)	5(0.16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少				1(0.80)								1(0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27(19.29)	49(1.82)	75(2.67)	56(44.80)	39(32.50)	3(9.68)		3(6.00)	6(25.00)	1(14.29)	3(8.57)	183(5.76)
抱合ビリルビン増加	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
血中アルブミン減少	13(9.29)	11(0.41)	24(0.85)	19(15.20)	5(4.17)							48(1.51)
血中ビリルビン増加	18(12.86)	21(0.78)	39(1.39)	25(20.00)			1(5.26)	1(2.00)				65(2.05)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
血中カルシウム減少	1(0.71)		1(0.04)	5(4.00)	3(2.50)							9(0.28)
血中カルシウム増加					2(1.67)							2(0.06)
血中クロール減少	3(2.14)		3(0.11)	3(2.40)								6(0.19)
血中コレステロール減少	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
血中コレステロール増加	18(12.86)	3(0.11)	21(0.75)	57(45.60)	37(30.83)							115(3.62)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
血中クレアチニン減少		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
血中クレアチニン増加	4(2.86)	9(0.33)	12(0.43)	7(5.60)	1(0.83)							20(0.63)
血中フィブリノゲン増加		10(0.37)	10(0.36)		6(5.00)							16(0.50)
血中ブドウ糖増加		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
血中铁減少	1(0.71)	1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
血中乳酸脱水素酵素減少				1(0.80)								1(0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	10(7.14)		10(0.36)	20(16.00)	10(8.33)							40(1.26)
血中カリウム増加	1(0.71)	4(0.15)	5(0.18)	11(8.80)								16(0.50)
血圧低下		2(0.07)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
拡張期血圧上昇					1(0.83)							1(0.03)
血圧上昇		22(0.82)	22(0.78)		17(14.17)							39(1.23)
血中ナトリウム減少	7(5.00)	1(0.04)	8(0.28)	14(11.20)	2(1.67)							24(0.76)
血中ナトリウム増加	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)	1(0.80)								3(0.09)
血中トリグリセリド増加					3(2.50)							3(0.09)
血中尿素減少	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
血中尿素増加	6(4.29)	2(0.07)	7(0.25)	16(12.80)								23(0.72)
血中尿酸減少	1(0.71)		1(0.04)	2(1.60)								3(0.09)
血中尿酸増加	3(2.14)		3(0.11)	13(10.40)	7(5.83)							23(0.72)
C-反応性蛋白増加	12(8.57)	13(0.48)	25(0.89)	4(3.20)	3(2.50)	1(3.23)		1(2.00)				33(1.04)
凝固因子増加		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
心電図QT延長	3(2.14)		3(0.11)		1(0.83)							4(0.13)
好酸球数減少					1(0.83)							1(0.03)
好酸球数増加		1(0.04)	1(0.04)	1(0.80)								2(0.06)
フィブリンDダイマー増加	1(0.71)	33(1.22)	34(1.21)									34(1.07)
フィブリン分解産物増加		3(0.11)	3(0.11)									3(0.09)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(2.14)	7(0.26)	10(0.36)	5(4.00)	6(5.00)	2(6.45)		2(4.00)	4(16.67)	1(14.29)		28(0.88)
尿中ブドウ糖	1(0.71)	4(0.15)	5(0.18)			1(3.23)		1(2.00)				6(0.19)
尿中ブドウ糖陽性		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)	1(3.23)		1(2.00)				3(0.09)
顆粒球数減少		6(0.22)	6(0.21)									6(0.19)
ヘマトクリット減少	20(14.29)		20(0.71)	23(18.40)	9(7.50)							52(1.64)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験(J019907)	国内臨床試験(J019901)	国内臨床試験(J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験(J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
尿中血陽性	6(4.29)	1(0.04)	7(0.25)	9(7.20)	4(3.33)	1(3.23)		1(2.00)				21(0.66)
ヘモグロビン減少	35(25.00)	37(1.37)	69(2.45)	105(84.00)	34(28.33)				24(100.00)			232(7.31)
心拍数増加		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
国際標準比		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
国際標準比増加	6(4.29)	3(0.11)	9(0.32)	15(12.00)	3(2.50)							27(0.85)
臨床検査異常		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
リパーゼ増加	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
肝機能検査異常		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
リンパ球数減少	40(28.57)	2(0.07)	42(1.49)	58(46.40)	32(26.67)							132(4.16)
単球数減少					2(1.67)							2(0.06)
好中球数減少	97(69.29)	383(14.21)	478(16.99)	121(96.80)	91(75.83)	5(16.13)		5(10.00)	24(100.00)	2(28.57)	1(2.86)	722(22.74)
好中球数増加	5(3.57)		5(0.18)	2(1.60)	1(0.83)							8(0.25)
血小板数減少	62(44.29)	143(5.30)	200(7.11)	89(71.20)	2(1.67)	2(6.45)		2(4.00)	23(95.83)		2(5.71)	318(10.02)
総蛋白減少	8(5.71)		8(0.28)	7(5.60)	4(3.33)							19(0.60)
総蛋白増加				1(0.80)								1(0.03)
尿蛋白		27(1.00)	27(0.96)									27(0.85)
プロトロンビン量減少		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
プロトロンビン時間延長	4(2.86)		4(0.14)									4(0.13)
プロトロンビン時間短縮		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
赤血球数減少	24(17.14)	1(0.04)	25(0.89)	24(19.20)	8(6.67)							57(1.80)
網状赤血球数減少	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
体重減少	27(19.29)	7(0.26)	34(1.21)	31(24.80)	30(25.00)	1(3.23)	4(21.05)	5(10.00)	2(8.33)		1(2.86)	103(3.24)
体重増加		1(0.04)	1(0.04)	3(2.40)	16(13.33)							20(0.63)
白血球数減少	72(51.43)	431(15.99)	498(17.70)	118(94.40)	102(85.00)	5(16.13)		5(10.00)	24(100.00)		1(2.86)	748(23.56)
白血球数増加	5(3.57)	6(0.22)	11(0.39)	2(1.60)								13(0.41)
血中リン減少	8(5.71)		8(0.28)	12(9.60)	8(6.67)							28(0.88)
血中リン増加				1(0.80)	1(0.83)							2(0.06)
血小板数増加	1(0.71)		1(0.04)	2(1.60)	2(1.67)							5(0.16)
好酸球百分率減少	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
単球百分率増加	3(2.14)		3(0.11)									3(0.09)
尿中蛋白陽性	56(40.00)	9(0.33)	64(2.27)	65(52.00)	71(59.17)	13(41.94)		13(26.00)				213(6.71)
トランスアミナーゼ上昇		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	14(10.00)	21(0.78)	35(1.24)	25(20.00)	10(8.33)	4(12.90)		4(8.00)	5(20.83)			79(2.49)
尿量減少	2(1.43)	1(0.04)	3(0.11)		1(0.83)							4(0.13)
肝酵素上昇		2(0.07)	2(0.07)				1(5.26)	1(2.00)				3(0.09)
便潜血陽性				1(0.80)								1(0.03)
凝固検査異常		2(0.07)	2(0.07)									2(0.06)

	結腸・直腸癌 ^{注1)}			非小細胞肺癌 ^{注2)}	乳癌 ^{注3)}	悪性神経膠腫			卵巣癌	子宮頸癌 ^{注4)}	肝細胞癌 ^{注5)}	合計
	国内臨床試験 ^{注6)}	特定使用成績調査	累計 ^{注7)}	国内臨床試験 (J019907)	国内臨床試験 (J019901)	国内臨床試験 (J022506)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (B021990)	累計	国際共同臨床試験 ^{注8)} (AV03390)	国内臨床試験 (J029569)	国際共同臨床試験 ^{注8)} (Y040245)	
細胞マーカー増加	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
尿中ウロビリノーゲン増加	1(0.71)		1(0.04)									1(0.03)
肝機能検査値上昇		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	6(4.29)	34(1.26)	40(1.42)	3(2.40)	6(5.00)		10(52.63)	10(20.00)			2(5.71)	61(1.92)
凍瘡					1(0.83)							1(0.03)
転倒		1(0.04)	1(0.04)		1(0.83)							2(0.06)
眼内異物					1(0.83)							1(0.03)
顎の骨折		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
放射線損傷							1(5.26)	1(2.00)				1(0.03)
肋骨骨折					1(0.83)							1(0.03)
硬膜下血腫		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
創離開	2(1.43)	12(0.45)	14(0.50)				1(5.26)	1(2.00)				15(0.47)
処置後出血	1(0.71)	1(0.04)	2(0.07)									2(0.06)
創傷出血		2(0.07)	2(0.07)		1(0.83)							3(0.09)
注入に伴う反応	1(0.71)	8(0.30)	9(0.32)	1(0.80)							2(5.71)	12(0.38)
創合併症					1(0.83)							1(0.03)
気管出血		1(0.04)	1(0.04)									1(0.03)
放射線皮膚損傷							9(47.37)	9(18.00)				9(0.28)
皮膚擦過傷				2(1.60)							1(2.86)	3(0.09)
ストーマ部出血	2(1.43)	9(0.33)	11(0.39)									11(0.35)

MedDRA ver. 22.0 による集計

注1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

注2) 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

注3) 手術不能又は再発乳癌

注4) 進行又は再発の子宮頸癌

注5) 切除不能な肝細胞癌

注6) JO18157 試験、JO18158 試験及び JO19380 試験の集計

注7) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した 22 例の重複を除いた例数の合計

注8) 国内症例での集計

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 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。

〈必要抜き取り量計算式〉

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{1回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$$

1回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式
5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

<解説>

14.1.1 選択した用法及び用量に応じて、本剤の必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とすること。

参考として、抜き取り量の体重換算表を示した。

【参考】 体重換算表

体重 (kg)	5mg/kg		7.5mg/kg		10mg/kg		15mg/kg	
	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)
35	175.0	7.0	262.5	10.5	350.0	14.0	525.0	21.0
40	200.0	8.0	300.0	12.0	400.0	16.0	600.0	24.0
45	225.0	9.0	337.5	13.5	450.0	18.0	675.0	27.0
50	250.0	10.0	375.0	15.0	500.0	20.0	750.0	30.0
55	275.0	11.0	412.5	16.5	550.0	22.0	825.0	33.0
60	300.0	12.0	450.0	18.0	600.0	24.0	900.0	36.0
65	325.0	13.0	487.5	19.5	650.0	26.0	975.0	39.0
70	350.0	14.0	525.0	21.0	700.0	28.0	1050.0	42.0
75	375.0	15.0	562.5	22.5	750.0	30.0	1125.0	45.0
80	400.0	16.0	600.0	24.0	800.0	32.0	1200.0	48.0
85	425.0	17.0	637.5	25.5	850.0	34.0	1275.0	51.0
90	450.0	18.0	675.0	27.0	900.0	36.0	1350.0	54.0

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。本剤の調製には、日局生理食塩液のみを使用すること。

14.1.3 本剤は抗体製剤であり、安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄するこ

と。残液の再使用や保存を絶対に行わないこと。なお、本剤は、抗菌性防腐剤を含有していない。

- 14.2 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

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 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（ β -HCG 妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつ $\text{FSH} \geq 30 \text{MIU/mL}$ ）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。
- 15.1.2 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。
- 15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている⁵⁷⁻⁵⁹⁾。

<解説>

- 15.1.1 海外で閉経前女性を対象にして実施された臨床試験において本剤と化学療法を併用した群では、化学療法のみを実施した群と比較して卵巣機能不全の発現率が高かった。
- 15.1.2 海外において本剤投与によりビスホスホネート系製剤投与による顎骨壊死の発現率増加が示唆された報告がある。
- 15.1.3 本剤の適応外疾患に対する硝子体内投与については、海外では欧州、米国、カナダ等において、2008年に本剤を硝子体内投与した後に、無菌性眼内炎等が発現したとの報告を受け、医療従事者に対し注意喚起文書が配布された。その後、2011年8月に、米国において医療従事者に対し注意喚起文書「小分けされたアバスチンの硝子体内注射による感染リスクについて」が配布され、多数の重篤な眼感染症が発現し、失明に至った例があることについて警告された。また、2011年12月にはカナダにおいて医療従事者に対し米国と同様の内容の注意喚起文書が配布された。報告された感染性眼内炎については、薬剤を小分けした際の手技上の問題による細菌汚染の可能性が報告されている⁶⁰⁾。

これら海外の状況に加えて、国内においても本剤の適応外疾患に対する硝子体内投与により、網膜剥離、眼内炎、網膜出血等の眼障害が報告されており、硝子体内投与時の眼障害や眼感染症による失明に関する注意喚起をその他の注意に記載した。

また、海外臨床試験で適応外疾患である加齢黄斑変性に対して本剤を投与した場合に、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている⁵⁷⁻⁵⁹⁾。うち一部の試験では、加齢黄斑変性に関する承認治療薬であるラニズマブを投与した場合と比較して、心筋梗塞や脳卒中の発現リスクに差を認めなかったものの、重篤な全身性有害事象の発現リスクが高くなることも報告されており⁵⁷⁾、全身性の有害事象である心筋梗塞や脳卒中等についても注意喚起をその他の注意に記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kg を器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[9.4、9.5 参照]

15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週 1 回又は週 2 回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

<解説>

15.2.1 非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する本剤の毒性所見について示した。ウサギによる胚・胎児発生試験において、ベバシズマブ 10、30、100mg/kg を妊娠ウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。観察された影響は、母動物体重の増加抑制及び胎児の体重減少、吸収胚数の増加、及び胎児における外形・骨格異常発現率の増加などであった。

15.2.2 非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する本剤の毒性所見について示した。カニクイザルによる最長 26 週間の反復投与試験において、ベバシズマブによる骨端軟骨異形成が認められた。骨端軟骨異形成の主たる特徴は、成長板軟骨の肥厚、軟骨下骨板の形成及び成長板への血管侵入阻害であった。骨端軟骨異形成は、臨床推奨用量を下回る用量から認められた。ただし、骨端軟骨異形成は、成長板が閉鎖していない動物にのみ発現する点について留意する必要がある。

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⁶¹⁾

カンクイザルを用いたベバシズマブの反復投与毒性試験の一部として実施し、中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び腎臓系に対する作用を検討した。一般状態・行動、直腸温、血圧、心電図、呼吸数及び尿検査（尿量、尿 pH 等）に対する影響は認められなかった。

試験項目	性別及び動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
中枢神経系				
一般状態・行動	雌雄各 4～6 例 雌雄各 4 例 雌雄各 4～6 例	静脈内（週 2 回 4 週間及び 13 週間）	2,10,50	影響なし
		静脈内（週 2 回 26 週間）	10	影響なし
		静脈内（週 1 回 26 週間）	2,10,50	影響なし
直腸温	雌雄各 4～6 例 雌雄各 4 例 雌雄各 4～6 例	静脈内（週 2 回 4 週間及び 13 週間）	2,10,50	影響なし
		静脈内（週 2 回 26 週間）	10	影響なし
		静脈内（週 1 回 26 週間）	2,10,50	影響なし
心血管系				
血圧	雌雄各 4～6 例 雌雄各 4 例 雌雄各 4～6 例	静脈内（週 2 回 4 週間及び 13 週間）	2,10,50	影響なし
		静脈内（週 2 回 26 週間）	10	影響なし
		静脈内（週 1 回 26 週間）	2,10,50	影響なし
心電図	雌雄各 4～6 例 雌雄各 4 例 雌雄各 4～6 例	静脈内（週 2 回 4 週間及び 13 週間）	2,10,50	影響なし
		静脈内（週 2 回 26 週間）	10	影響なし
		静脈内（週 1 回 26 週間）	2,10,50	影響なし
呼吸器系				
呼吸数	雌雄各 4～6 例 雌雄各 4 例 雌雄各 4～6 例	静脈内（週 2 回 4 週間及び 13 週間）	2,10,50	影響なし
		静脈内（週 2 回 26 週間）	10	影響なし
		静脈内（週 1 回 26 週間）	2,10,50	影響なし
腎臓系				
尿検査 （尿量、尿 pH 等）	雌雄各 4～6 例 雌雄各 4 例 雌雄各 4～6 例	静脈内（週 2 回 4 週間及び 13 週間）	2,10,50	影響なし
		静脈内（週 2 回 26 週間）	10	影響なし
		静脈内（週 1 回 26 週間）	2,10,50	影響なし

(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⁶²⁾

実施していない。

(2) 反復投与毒性試験⁶³⁾

1) 4 週間投与毒性試験

カンクイザルにベバシズマブ 2、10、50mg/kg を週 2 回、4 週間静脈内投与した。

病理組織学的検査では、10及び50mg/kg群において大腿骨遠位端に骨端軟骨異形成がみられた。無毒性量は2mg/kgと結論された。

2) 13週間投与毒性試験

カニクイザルにベバシズマブ 2、10、50mg/kgを週2回、13週間静脈内投与した。

10、50mg/kg群の雌で卵巣及び子宮重量の減少と、それに伴う黄体数の減少あるいは欠失が認められた。また、雄全例と2mg/kg群を除く雌で骨端軟骨異形成が認められた。無毒性量は2mg/kg未満と結論された。

3) 26週間投与毒性試験

カニクイザルにベバシズマブ 2、10、50mg/kgを週1回、又は10mg/kgを週2回、それぞれ26週間静脈内投与した。

10mg/kg以上群（投与頻度に関らずに）の雌で月経周期の異常、子宮重量及び子宮内膜増殖の減少がみられ、10mg/kg（週2回）及び50mg/kg群では卵胞の成熟阻害、黄体の欠失が認められた。全投与群で骨端軟骨異形成が認められた。無毒性量は2mg/kg未満と結論された。

(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⁶⁴⁾

胚・胎児発生に関する試験

ウサギにベバシズマブ 10、30、100mg/kgを、妊娠6、9、12、15、18日に静脈内投与した。

30、100mg/kg群で母動物の体重増加量が減少した。また、この群での吸収胚が増加した。胎児体重は、10、30、100mg/kg群で用量依存的に減少した。また、30、100mg/kg群では異常/変異胎児を有する母動物数の増加が認められ、100mg/kg群では胎児の外形及び骨格異常が増加した。また、10mg/kg以上で骨化遅延が認められ、100mg/kg群では尾椎、前肢・後肢趾節骨の骨化数の減少が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は10mg/kg、胎児発生に対する無毒性量は10mg/kg未満と結論された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性⁶⁵⁾

1) 溶血性及び血液適合性試験

溶媒又はベバシズマブ（最終濃度5mg/mL）をヒト及びカニクイザルの全血と混合し、上清中のヘモグロビン濃度を測定して溶血性を評価した。また、溶媒又はベバシズマブ（最終濃度5mg/mL）をヒト及びカニクイザルの血清又は血漿と混合し、沈降及び凝固の有無を観察した。溶媒又はベバシズマブに溶血作用は認められず、沈降及び凝固などの反応もみられなかった。

2) 交差反応性

ウサギ及びカニクイザルの正常組織並びにヒト正常組織をビオチン化ベバシズマブ 10、400µg/mLを用いて免疫組織染色し、ベバシズマブの組織特異性を検討した。

染色したウサギ9組織、カニクイザル30組織、ヒト36組織において、特異的な陽性反応は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アバスチン点滴静注用 100mg/4mL 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アバスチン点滴静注用 400mg/16mL 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：ベバシズマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

<解説>

「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2004年2月26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
アバスチン点滴静注用 100mg/4mL	2007年4月18日	21900AMX00910	2007年6月8日	2007年6月11日
アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	2007年4月18日	21900AMX00921	2007年6月8日	2007年6月11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

2009年9月18日 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して「用法及び用量」の追加

「用法及び用量」 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
--

2009年11月6日 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加

「効能又は効果」

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

「用法及び用量」

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

2011年9月26日 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加

「効能又は効果」

手術不能又は再発乳癌

「用法及び用量」

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

2013年6月14日 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加

「効能又は効果」

悪性神経膠腫

「用法及び用量」

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

2013年11月22日 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加

「効能又は効果」

卵巣癌

「用法及び用量」

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

2016年5月23日 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加

「効能又は効果」

進行又は再発の子宮頸癌

「用法及び用量」

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

2020年9月25日 「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加

「効能又は効果」

切除不能な肝細胞癌

「用法及び用量」

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

2022年6月20日 卵巣癌に対して「用法及び用量」の追加

<p>「用法及び用量」 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として <u>1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15mg/kg（体重）を3週間間隔</u>で点滴静脈内注射する。 なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</p>
--

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

下記の効能又は効果につき、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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

通知年月日	効能又は効果
2018年9月27日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ・ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 手術不能又は再発乳癌 ・ 卵巣癌

11. 再審査期間

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：
 2007年4月18日～2015年4月17日（8年間）
 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：
 2009年11月6日～2015年4月17日（残余期間）
 手術不能又は再発乳癌
 2011年9月26日～2015年4月17日（残余期間）
 悪性神経膠腫（希少疾病用医薬品）
 2013年6月14日～2023年6月13日（10年間）
 卵巣癌
 2013年11月22日～2015年4月17日（残余期間）
 進行又は再発の子宮頸癌（希少疾病用医薬品）
 2016年5月23日～2026年5月22日（10年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、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 システム用コード
アバスチン点滴静注用 100mg/4mL	4291413A1022	4291413A1022	117780001	620004872
アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	4291413A2029	4291413A2029	117781701	620004873

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Socinski MA, et al. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-301. (PMID : 29863955)
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ペバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌 10mg/kg 2 週間間隔投与追加）
- 3) Pujade-Lauraine E et al. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1302-8. (PMID : 24637997)
- 4) 社内資料：国内第 I 相試験（JO18157 試験）
- 5) 社内資料：国内安全性確認試験（JO18158 試験）
- 6) 社内資料：国内第 I /II 相試験（JO19380 試験）
- 7) Kabbinar F, et al. *J Clin Oncol.* 2003;21:60-5. (PMID : 12506171)
- 8) 社内資料：海外第 III 相比較試験（NO16966 試験）
- 9) 海外第 III 相比較試験（AVF2107g 試験）（2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 10) 海外第 II 相比較試験（AVF2192g 試験）（2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
- 11) 海外第 III 相比較試験（E3200 試験）（2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.7）
- 12) 社内資料：国内第 II 相試験（JO19907 試験）
- 13) Sandler A, et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-50. (PMID : 17167137)
- 14) 社内資料：海外第 III 相比較試験（BO17704 試験）
- 15) 社内資料：海外第 II 相比較試験（AVF0757g 試験）
- 16) 海外第 III 相比較試験（E2100 試験）（2011 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.3.3）
- 17) 社内資料：国際共同第 III 相比較試験（BO21990 試験）
- 18) 社内資料：国際共同第 III 相比較試験（GOG-0218 試験）
- 19) 海外第 III 相比較試験（GOG-0240 試験）（2016 年 5 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1）
- 20) 社内資料：国際共同第 III 相試験（YO40245 試験）
- 21) 社内資料：海外第 II 及び第 III 相試験からの継続投与試験（AVF2540g 試験）
- 22) 社内資料：海外第 I 及び第 II 相試験からの継続投与試験（AVF0778g 試験）
- 23) 社内資料：海外第 III 相比較試験（AVF2107g 試験）
- 24) 社内資料：海外第 II 相比較試験（AVF2192g 試験）
- 25) Kabbinar FF, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:3706-12. (PMID : 15867200)
- 26) 社内資料：海外第 II /III 相比較試験（E4599 試験）
- 27) 国内第 II 相試験（JO19901 試験）（2011 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.6.6）
- 28) 国内第 II 相試験（JO19901 試験）（2011 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.4.2.1.1）
- 29) 社内資料：海外第 III 相比較試験（E2100 試験）
- 30) 国内第 II 相試験（JO22506 試験）（2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.3）
- 31) 国内第 II 相試験（JO22506 試験）（2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要（再発）2.7.4.2.1.1）
- 32) 国際共同第 III 相比較試験（BO21990 試験）（2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要（初発）2.7.4.2.1.1）
- 33) 海外第 III 相比較試験（GOG-0240 試験）（2016 年 5 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1）
- 34) Ferrara N, et al. *Nat Med.* 2003;9:669-76. (PMID : 12778165)
- 35) Ferrara N, et al. *Endocr Rev.* 1997;18:4-25. (PMID : 9034784)
- 36) Presta LG, et al. *Cancer Res.* 1997;57:4593-9. (PMID : 9377574)
- 37) Willett CG, et al. *Nat Med.* 2004;10:145-7. (PMID : 14745444)
- 38) Warren RS, et al. *J Clin Invest.* 1995;95:1789-97. (PMID : 7535799)
- 39) 社内資料：ヒト肺癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討
- 40) ヒト乳癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討（2011 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1 及び 2.6.2.5.1）
- 41) ヒト膠芽腫 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討（2013 年 6 月 14 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1 及び 2.6.2.5.1）
- 42) McCrudden KW, et al. *J Pediatr Surg.* 2003;38:308-14. (PMID : 12632340)
- 43) Yuan F, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:14765-70. (PMID : 8962129)
- 44) 単回投与時の薬物動態（国内第 I 相試験 JO18157）（2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要

2.7.2.2.2.1 及び 2.7.6.3)

- 45) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157 試験）反復投与時の薬物動態
- 46) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380 試験）の薬物動態
- 47) 反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験 JO19907）（2011年9月26日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
- 48) 反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験 JO19901）（2011年9月26日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 49) 社内資料：ベバシズマブと化学療法剤との薬物相互作用
- 50) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（NO20254 試験）の薬物動態
- 51) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 52) ウサギ胎児移行性（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2）
- 53) ウサギ分布試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4.1）
- 54) ウサギ代謝試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.5.1）
- 55) ウサギ排泄試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.6.1）
- 56) Lee AY, et al. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I17-21. (PMID : 12814981)
- 57) The CATT Research Group, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1897-908. (PMID : 21526923)
- 58) Curtis LH, et al. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:1273-9. (PMID : 20937996)
- 59) Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.
- 60) Frost BA, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:2238. (PMID : 22150051)
- 61) 安全性薬理試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.2.4 及び 2.6.3.3）
- 62) 単回投与毒性試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.6.2）
- 63) 反復投与毒性試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.6.3）
- 64) 生殖発生毒性試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
- 65) その他の毒性試験（2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、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。

本邦における効能又は効果、用法及び用量：「V-1. 効能又は効果」、「V-3. 用法及び用量」参照

米国及び EU における承認状況（2022年6月時点）

国名	米国		
会社名	Genentech Inc		
販売名	Avastin injection for intravenous use		
剤型、含量	バイアル、100mg/4mL、400mg/16mL		
発売年	2004年		
効能又は効果		用法及び用量	
静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用による、転移性結腸・直腸癌の一次又は二次治療		2週間隔で（5mg/kg 又は 10mg/kg を）点滴静注する。IFL 療法との併用時の推奨用量は 5mg/kg、FOLFOX4 との併用時の推奨用量は 10mg/kg である。	
フッ化ピリミジン/イリノテカン又はフッ化ピリミジン/オキサリプラチンを含む化学療法との併用による、初回化学療法として本剤を含むレジメン施行後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者の二次治療		推奨用量は 5mg/kg の 2 週間隔点滴静注又は 7.5mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。	
カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、切除不能の局所進行、再発又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療		推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。	
成人患者での再発神経膠芽腫の治療		推奨用量は 10mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。	
インターフェロンαとの併用による、転移性腎細胞癌の治療		推奨用量は 10mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。	
パクリタキセル及びシスプラチン又はパクリタキセル及びトポテカンとの併用による、治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療		推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。	
カルボプラチン及びパクリタキセル、その後の本剤単独投与による、初回外科的切除後のステージⅢ又はⅣの上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療		カルボプラチン及びパクリタキセルを最大 6 サイクルまで併用し、その後、合計 22 サイクル又は病勢進行のどちらか早いほうまで本剤単独投与を行う。推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。	
パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルピシン又はトポテカンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法前治療歴のある、白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療		パクリタキセル、リポソーム化ドキシソルピシン又はトポテカン（1 週間隔投与）との併用時の推奨用量は 10mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。トポテカン（3 週間隔投与）との併用時の推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。	
カルボプラチン及びパクリタキセル又はカルボプラチン及びゲムシタピンとの併用、その後の本剤単独投与による、白金製剤感受性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療		カルボプラチン及びパクリタキセルと 6 サイクル～最大 8 サイクルまで併用、又は、カルボプラチン及びゲムシタピンと 6 サイクル～最大 10 サイクルまで併用し、その後、病勢進行まで本剤単独投与を行う。推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。	
アテゾリズマブとの併用による全身化学療法未治療の局所進行又は転移性の肝細胞癌		推奨用量はアテゾリズマブとの併用による 15mg/kg（体重）の 3 週間隔点滴静注である。	
国名	EU		
会社名	Roche Registration GmbH		
販売名	Avastin 25mg/ml concentrate for solution for infusion		
剤型、含量	バイアル、100mg/4mL、400mg/16mL		
発売年	2005年		

効能又は効果	用法及び用量			
フッ化ピリミジンを含む化学療法との併用による、転移性結腸・直腸癌の治療	推奨用量は 5mg/kg 又は 10mg/kg の 2 週間隔、若しくは 7.5mg/kg 又は 15mg/kg を 3 週間隔点滴静注である (減量せず、副作用により休薬又は再投与中止)。			
パクリタキセルとの併用による転移性乳癌の一次治療	推奨用量は 10mg/kg の 2 週間隔又は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。			
タキサン系薬剤又はアントラサイクリン系薬剤を含む他の化学療法による治療が適切でないと考えられる転移性乳癌のカペシタビンとの併用による一次治療。術後補助療法として、過去 12 カ月以内にタキサン系薬剤及びアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法を受けた患者は除くこと。			本剤は、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師の監督の下で投与すること。本剤の投与は、病勢進行又は許容できない毒性がみられるまで継続することが望ましい。	
インターフェロン α -2a との併用による進行・転移性腎細胞癌の一次治療				
白金製剤を含む化学療法との併用による、切除不能の進行、転移性又は再発の、扁平上皮癌を主体としない非小細胞肺癌の一次治療	白金製剤を含む化学療法と 6 サイクルまで併用し、その後、病勢の進行が認められるまで、本剤単剤投与を行う。推奨用量は 7.5 又は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。			
エルロチニブとの併用による EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能の進行、転移性又は再発の、扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療	エルロチニブとの併用前に EGFR 遺伝子変異の検査を行う。推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。			
カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による進行 (FIGO Stage III B、III C、IV) 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療	カルボプラチン及びパクリタキセルと 6 サイクルまで併用し、その後、最大 15 カ月間、病勢進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い期間まで、本剤単剤投与を行う。推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。			
カルボプラチン及びゲムシタビン又はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による、本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療	カルボプラチン及びゲムシタビンと 6 サイクル～最大 10 サイクルまで併用、又はカルボプラチン及びパクリタキセルと 6 サイクル～最大 8 サイクルまで併用し、その後、病勢進行まで本剤単剤投与を行う。推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。			
パクリタキセル、トポテカン又はリボソーム化ドキソルビシンとの併用による、2 レジメン以下の化学療法前治療歴があり、かつ本剤、VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の治療	パクリタキセル、トポテカン (1 週間隔投与) 又はリボソーム化ドキソルビシンとの併用により投与すること。推奨用量は 10mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。トポテカン (3 週間隔にて Day 1-5 に投与) との併用時の推奨用量は、15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。			
パクリタキセル及びシスプラチンとの併用、又は白金製剤の投与を受けることができない場合はパクリタキセル/トポテカンとの併用による、成人の治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の治療	推奨用量は 15mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。			

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

米国添付文書及びオーストラリア分類は以下のとおりである。

<FDA (米国添付文書 : 2020 年 12 月) >

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*], Avastin may cause fetal harm in pregnant women. Limited postmarketing reports describe cases of fetal malformations with use of Avastin in pregnancy; however, these reports are insufficient to determine drug-associated risks. In animal reproduction studies, intravenous administration of bevacizumab to pregnant rabbits every 3 days during organogenesis at doses approximately 1 to 10 times the clinical dose of 10 mg/kg produced fetal resorptions, decreased maternal and fetal weight gain and multiple congenital malformations including corneal opacities and abnormal ossification of the skull and skeleton including limb and phalangeal defects (see *Data*). Furthermore, animal models link angiogenesis and VEGF and VEGFR2 to critical aspects of female reproduction, embryofetal development, and postnatal development. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

Data

Animal Data

Pregnant rabbits dosed with 10 mg/kg to 100 mg/kg bevacizumab (approximately 1 to 10 times the clinical dose of 10 mg/kg) every three days during the period of organogenesis (gestation day 6–18) exhibited decreases in maternal and fetal body weights and increased number of fetal resorptions. There were dose-related increases in the number of litters containing fetuses with any type of malformation (42% for the 0 mg/kg dose, 76% for the 30 mg/kg dose, and 95% for the 100 mg/kg dose) or fetal alterations (9% for the 0 mg/kg dose, 15% for the 30 mg/kg dose, and 61% for the 100 mg/kg dose). Skeletal deformities were observed at all dose levels, with some abnormalities including meningocele observed only at the 100 mg/kg dose level. Teratogenic effects included: reduced or irregular ossification in the skull, jaw, spine, ribs, tibia and bones of the paws; fontanel, rib and hindlimb deformities; corneal opacity; and absent hindlimb phalanges.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of bevacizumab in human milk, the effects on the breast fed infant, or the effects 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, advise women not to breastfeed during treatment with Avastin and for 6 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Avastin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Avastin and for 6 months after the last dose.

Infertility

Females

Avastin increases the risk of ovarian failure and may impair fertility. Inform females of reproductive potential of the risk of ovarian failure prior to the first-dose of Avastin. Long-term effects of Avastin on fertility are not known.

In a clinical study of 179 premenopausal women randomized to receive chemotherapy with or without Avastin, the incidence of ovarian failure was higher in patients who received Avastin with chemotherapy (34%) compared to patients who received chemotherapy alone (2%). After discontinuing Avastin with chemotherapy, recovery of ovarian function occurred in 22% of these patients. [see *Warnings and Precautions (5.11), Adverse Reactions (6.1)*].

<オーストラリアの分類 (Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) >

D (オーストラリア添付文書：2021年2月)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する海外情報

米国の添付文書及び EU の SPC における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年12月)	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Avastin in pediatric patients have not been established.</p> <p>In published literature reports, cases of non-mandibular osteonecrosis have been observed in patients under the age of 18 years who have received Avastin. Avastin is not approved for use in patients under the age of 18 years.</p> <p>Antitumor activity was not observed among eight pediatric patients with relapsed GBM who received bevacizumab and irinotecan. Addition of Avastin to standard of care did not result in improved event-free survival in pediatric patients enrolled in two randomized clinical studies, one in high grade glioma (n=121) and one in metastatic rhabdomyosarcoma or non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma (n=154).</p> <p>Based on the population pharmacokinetics analysis of data from 152 pediatric and young adult patients with cancer (7 months to 21 years of age), bevacizumab clearance normalized by body weight in pediatrics was comparable to that in adults.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> Juvenile cynomolgus monkeys with open growth plates exhibited physeal dysplasia following 4 to 26 weeks exposure at 0.4 to 20 times the recommended human dose (based on mg/kg and exposure). The incidence and severity of physeal dysplasia were dose-related and were partially reversible upon cessation of treatment.</p>
EU の SPC (2022年1月)	<p>4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of bevacizumab in children aged less than 18 years old have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. There is no relevant use of bevacizumab in the paediatric population in the indications for treatment of cancers of the colon, rectum, breast, lung, ovarian, fallopian tube, peritoneum, cervix and kidney.</p>

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

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・アバスチン点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL 適正使用ガイド 悪性神経膠腫に用いる際に
- ・アバスチン点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL 適正使用ガイド 進行又は再発の子宮頸癌に用いる際に

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/ava/div/>

