

bevacizumab (genetical recombination) (JAN)

ベバシズマブ (遺伝子組換え)

抗VEGFヒト化モノクローナル抗体

429

基本添付文書 先行品はアバステン点滴静注用2022年6月改訂、後続1はファイザー 2020年12月改訂、後続2は第一三共、後続3は日医工 2022年8月改訂、後続4は日本化薬2022年9月作成

〔製品〕 規格等: (生物) (製法) 《アバステン点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 2007.04.18承認》

先行品: アバステン Avastin 点滴静注用100mg/4mL・400mg/16mL (中外)

後続1: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (ファイザー)

後続2: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (第一三共)

後続3: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (日医工—サンド)

後続4: ベバシズマブ BS点滴静注100・400mg (日本化薬)

〔組成〕 [注射液]: 1バイアル(4mL, 16mL), 1mL中25mg。pH: (先行品) 5.9~6.3, (後続1) 5.2~5.8, (後続2・後続4) 5.9~6.5, (後続3) 6.0~6.3 浸透圧比: (先行品・後続2・後続3・後続4) 約1 浸透圧: (後続1) 296~362mOsm/kg

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

〔効能・効果〕 [先行品]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 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 ③ 手術不能又は再発乳癌 ④ 悪性神経腫瘍 ⑤ 卵巣癌 ⑥ 進行又は再発の子宮頸癌 ⑦ 切除不能な肝細胞癌。効能関連注意 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 ② 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 ③ 臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う(臨床成績①②③参照) ④ 手術不能又は再発乳癌 ⑤ 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 ⑥ 延命効果は示されていない(臨床成績③参照) ⑦ 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(臨床成績③④参照) ⑧ 悪性神経腫瘍: 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(臨床成績③④参照) ⑨ 卵巣癌 ⑩ FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与する ⑪ 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(臨床成績③参照) ⑫ 進行又は再発の子宮頸癌: 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(臨床成績③参照) ⑬ 切除不能な肝細胞癌 ⑭ 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 ⑮ 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(臨床成績⑦参照)

[後続1・後続2・後続3・後続4]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 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 ③ [後続2・後続3・後続4] 手術不能又は再発乳癌。効能関連注意 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 ② 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 ③ 臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う([後続2・後続3・後続4] 臨床成績③参照) ④ [後続2・後続3・後続4] 手術不能又は再発乳癌 ⑤ 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 ⑥ 延命効果は示されていない(臨床成績③参照) ⑦ 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(臨床成績③参照)

〔用法・用量〕 ベバシズマブ(遺伝子組換え)として

[先行品]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回5mg/kg又は10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上 ③ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回

7.5mg/kgを点滴静注。投与間隔は3週間以上 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、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、1回15mg/kgを点滴静注。投与間隔は3週間以上 ⑤ 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、1回10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上 ⑥ 悪性神経腫瘍: 1回10mg/kgを2週間間隔又は1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長する ⑦ 卵巣癌: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回10mg/kgを2週間間隔又は1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長する ⑧ 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、1回15mg/kg(体重)を点滴静注。投与間隔は3週間以上。用法関連注意 ① 効能共通 ② 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、選択する(臨床成績①②③参照) ③ 再発悪性神経腫瘍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 ④ 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分間でなくても良い。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 ⑤ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ⑥ 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(臨床成績①②③参照) ⑦ 用法・用量は、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(臨床成績①②③参照) ⑧ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌: 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(臨床成績②③④参照) ⑨ 手術不能又は再発乳癌: パクリタキセルとの併用により開始する(臨床成績③④⑤参照) ⑩ 悪性神経腫瘍 ⑪ 初発悪性神経腫瘍の場合は、放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始する(臨床成績④⑤参照) ⑫ 用法・用量は、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(臨床成績④⑤⑥参照) ⑬ 卵巣癌 ⑭ 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、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(臨床成績③参照) ⑮ 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(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)(臨床成績③参照) ⑯ 進行又は再発の子宮頸癌 ⑰ 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(臨床成績③参照) ⑱ 日本人患者においては、パクリタキセル及びノゾゲタンの併用投与の経験はない

[後続1・後続2・後続3・後続4]: ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回5mg/kg又は10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上 ③ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、1回7.5mg/kgを点滴静注。投与間隔は3週間以上 ④ [後続2・後続3・後続4] 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、1回10mg/kgを点滴静注。投与間隔は2週間以上。用法関連注意 ① 効能共通 ② 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、臨床成績の項の内容を熟知した上で、選択する([後続2・後続3・後続4] 臨床成績③参照) ③ 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない ④ 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分間でなくても良い。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 ⑤ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ⑥ 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(臨床成績③参照) ⑦ 本剤の用法・用量は、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([後続2・後続3・後続4] 臨床成績③参照) ⑧ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌: 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(臨床成績③参照) ⑨ [後続2・後続3・後続4] 手術不能又は再発乳癌: 本剤はパクリタキセルとの併用により開始する(臨床成績③参照)

警告 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。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 ② 消化管穿孔が現れ、死亡に至る

例が報告されている。投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、中止し、適切な処置を行い、以降、再投与しない(特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ③創傷治癒遅延による合併症(創し開、術後出血等)が現れることがある ④手術後の患者に投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討する。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、投与しない(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑤投与中に創傷治癒遅延による合併症が現れた場合は、創傷が治癒するまで中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑥投与終了後に手術を行う場合は、投与終了からその後の手術まで十分な期間をおく(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑦本剤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)を有する患者に投与した場合、脳出血が現れるおそれがある。投与中に重度の出血が現れた場合は、中止し、適切な処置を行い、以降、再投与しない(重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑧本剤により、肺出血(咯血)が現れ、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(咯血)が現れた場合は、中止し、適切な処置を行い、以降、再投与しない(禁忌^②、重大な副作用^⑨参照) ⑨脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血拴塞症が現れ、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、中止し、適切な処置を行う。動脈血拴塞症が現れた患者には、再投与しない(特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑩高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼが現れ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象が現れた場合は、中止し、適切な処置を行う。このような患者には、以降、再投与しない。また、投与期間中は血圧を定期的に測定する(重要な基本的注意^②、重大な副作用^⑨参照) ⑪可逆性後白質脳症候群が現れることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、中止し、適切な処置を行う(重大な副作用^⑨参照)

(禁忌) ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②咯血(2.5mL以上の鮮血の咯出)の既往のある患者(警告^⑤、重大な副作用^⑨参照)

【重要な基本的注意】 ①創傷治癒遅延による合併症が現れることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、投与終了からその後の手術まで十分な期間をおく。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(警告^{⑤⑥⑦⑧}、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨、薬物動態^{⑩⑪}参照) ②高血圧が現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(警告^⑦、重大な副作用^⑨参照) ③蛋白尿が現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(重大な副作用^⑨参照) 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、本剤の中止を含めて適切な対応を行う(警告^④、特定背景関連注意^{①②}、重大な副作用^⑨参照) ⑤骨髄抑制が現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(重大な副作用^⑨参照) ⑥血栓性微血管症が現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(重大な副作用^⑨参照) ⑦〔先行品〕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、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」等)を熟読する【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②消化管など腹腔内の炎症を合併している患者：消化管穿孔が現れるおそれがある(警告^⑤、重大な副作用^⑨参照) ③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現れるおそれがある。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(警告^{⑤⑥⑦⑧}、重要な基本的注意^①、重大な副作用^⑨参照) ④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、本剤の中止を含めて適切な対応を行う。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、初発腫瘍患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤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(警告^⑤、重要な基本的注意^①、重大な副作用^⑨参照)

用^⑨参照) ①先天性出血素因、凝固系異常のある患者：出血が現れるおそれがある ②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、肺塞栓症などが現れるおそれがある(警告^⑤、重大な副作用^⑨参照) ③糖尿病の患者：動脈血拴塞症の発現リスクが高くなるおそれがある ④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 ⑤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現れるおそれがある(重大な副作用^⑨参照) ⑥生殖能を有する者：妊娠する可能性がある女性には、投与中、適切な避妊法を用いるよう指導する。また、投与終了後も最低6ヵ月間は避妊法を用いるよう指導する(特定背景関連注意^②、その他の注意^{②③④}参照) ⑦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。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(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(特定背景関連注意^②、その他の注意^{②③④}参照) ⑧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。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 ⑨小児等 ⑩小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑪小児等で骨壊死(顎以外の部位)が現れるとの報告がある ⑫高齢者：患者の状態十分に観察しながら慎重に投与する。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拴塞症の発現率の上昇が認められた

【相互作用】併用注意

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 ・フルファリン等	出血が現れるおそれがある	出血リスクを増強させるおそれがある

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う〔発現頻度は先行品における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[J018157試験、J018158試験及びJ019380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[J019907試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験[J019901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[J022506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[J029569試験]、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験[Y040245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〕

① **重大な副作用** ② **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)が現れることがある。過敏症状が認められた場合は、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 ③ **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、再投与しない(警告^⑤、特定背景関連注意^{①②③④}参照) ④ **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)が現れることがあり、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現れた患者では、再投与しない。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管瘻(直腸瘻等)(8.3%)、消化管瘻(直腸瘻)(0.5%)、消化管以外の瘻(膀胱瘻等)(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 ⑤ **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%)等の合併症が現れることがある。創傷治癒遅延による合併症が現れた場合は、創傷が治癒するまで中止し、適切な処置を行う(警告^{⑤⑥⑦⑧}、重要な基本的注意^①、特定背景関連注意^{①②③④}参照) ⑥ **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・咯血)(1.2%)、脳出血(0.1%)等が現れることがある。また、鼻出血(15.1%)、歯肉出血(1.4%)、陰道出血(0.1%未満)等の粘膜出血が現れることがある。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(咯血)又は重度の出血が現れた場合は、中止し、適切な処置を行う。また、このような出血

が現れた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、再投与しない(警告④⑤、禁忌⑥、重要な基本的注意⑦、特定背景関連注意⑩⑪参照) ①**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現れることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症が現れた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、再投与しない(警告④、特定背景関連注意⑩⑪参照) ②**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現れた場合には、中止し、適切な処置を行う。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再投与しない。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(警告⑦、重要な基本的注意⑨参照) ③**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)が現れることがあり、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、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(警告⑨参照) ④**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、中止し、適切な処置を行う。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(重要な基本的注意⑨参照) ⑤**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%)が現れることがある。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(重要な基本的注意⑨参照) ⑥**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)等の感染症が現れ、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 ⑦**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(特定背景関連注意⑩⑪参照) ⑧**間質性肺炎**(0.4%) ⑨**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現れることがある。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、中止し、適切な処置を行う(重要な基本的注意⑨参照) ⑩**動脈解離**(0.1%未満)：大動脈解離を含む動脈解離が現れることがある

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、嗅覚錯乱、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、う歯、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	INR増加、フィブリノーゲン	

		Dダイマー増加	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、掻痒症	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・倦怠感(15.5%)、発熱	上気道感染(鼻咽頭炎等)、体重減少、AI-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、はてり、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

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ②投与時には必要量を注射筒で抜き取り、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》

抜き取り量(mL) = 体重(kg) × [1回投与量(mg/kg) ÷ 25(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)

③生理食塩液以外は使用しない ④用時調製し、調製後は速やかに使用する。また、残液は廃棄する ⑤薬剤投与時の注意：本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、本剤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 【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②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ヵ月以上継続する無月経かつFSH ≥ 30MIU/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 ① 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 ② 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現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、不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症が現れ、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、脳卒中等が現れることが報告されている ③ 非臨床試験に基づく情報 ④ 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(特定背景関連注意^{⑨⑩}参照) ⑤ 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 【取扱上の注意】 外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 2~8℃保存。有効期間：〔先行品・後続4(100mg)〕24ヵ月、〔後続1〕3年、〔後続2〕36ヵ月、〔後続3〕30ヵ月、〔後続4(400mg)〕48ヵ月 【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

〔先行品による〕：〔薬物動態〕^(*)：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5、7.5及び10mg/kg。^{**}：承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kg ① 血中濃度 ② 単回投与：結腸・直腸癌患者18例に3、5、10mg/kg^{※1}(各6例)を90分間点滴静注時の薬物動態パラメータは次表のとおり。本剤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(重要な基本的注意^①参照)

投与量 (mg/kg)	AUC _{inf} (μg・day/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t _{1/2} (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1,387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2,810.9±344.8	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

③ 反復投与 ④ 手術不能又は再発乳癌：転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用により本剤10mg/kgの点滴静注を2週間隔で繰り返したときの血清中濃度推移は添付文書参照。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)μg/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 ⑤ 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：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本剤15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中濃度推移は添付文書参照。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±45.6(20例)及び450.3±97.3(19例)μg/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 ⑥ 母集団薬物動態解析の成績：491例の患者に1~20mg/kg^{**2}の用量で1週間隔、2週間隔、3週間隔で点滴静注時の血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施。2-コンパートメントモデルで解析時、男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/day。中心コンパートメントの分布容積は、男性3.25L、女性2.66L(外国人データ) ⑦ 分布：ウサギに¹²⁵I-標識体を単回静注時、いずれの組織でも特異的な取り込みは認められず、分布はほぼ血漿に限られていた ⑧ 排泄：ウサギに¹²⁵I-標識体を単回静注時、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ① 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ② 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(JO19380試験) ③ 未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カベシタピン・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)と第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施。奏効率は71.9%(PR：41/57)。無増悪生存期間の中央値は336.0日(95%信頼区間：293~380日)(効能関連注意^{⑨⑩}、用法関連注意^{⑪⑫⑬⑭⑮}参照) ④ 副作用発現率は、XELOX療法+本剤群で100%(58/58例)。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) ⑤ 国内安全性確認試験(JO18158試験) ⑥ 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(FOLFOX 4療法)と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療^{※1}には本剤5mg/kg、既治療^{※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)で実施。奏効率は未治療79.4%(PR：27/34)、既治療47.8%(PR：11/23)で、全例でSD以上(主治医評価)(効能関連注意^{⑨⑩}、用法関連注意^{⑪⑫⑬⑭⑮}参

照)。^{※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ヵ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。^{※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 ⑦ 副作用発現率は、5mg/kg群で100%(38/38例)、10mg/kg群で100%(26/26例)。主な副作用は、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、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) ⑧ 国内第Ⅰ相試験(JO18157試験) ⑨ 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/Ⅰ-LV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)で第Ⅰ相試験を実施。奏効率は16.7%(PR：3/18)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(効能関連注意^{⑨⑩}、用法関連注意^{⑪⑫⑬⑭⑮}参照) ④ 副作用発現率は、5-FU/Ⅰ-LV療法+5mg/kg群で100%(6/6例)、5-FU/Ⅰ-LV療法+10mg/kg群で100%(6/6例)。主な副作用は、5-FU/Ⅰ-LV療法+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/Ⅰ-LV療法+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) ⑤ 海外第Ⅲ相無作為化比較試験(NO16966試験) ⑥ 未治療の転移性結腸・直腸癌患者で、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(FOLFOX 4療法)又はカベシタピン・オキサリプラチン療法(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。本剤の用量は、FOLFOX 4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、主要解析で、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意に無増悪生存期間が延長。副次的解析のFOLFOX 4療法+本剤群とFOLFOX 4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に無増悪生存期間が延長。また、副次的評価項目である生存期間は、化学療法に本剤を併用することで延長傾向(効能関連注意^{⑨⑩}、用法関連注意^{⑪⑫⑬⑭⑮}参照)

《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 ^{※1} 中央値(月)	無増悪生存期間 ^{※1} ハザード比	生存期間 ^{※2} 中央値(月)	生存期間 ^{※2} ハザード比
化学療法 ^{※3} + プラセボ群(701例)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ^{※3} + 本剤群(699例)	9.36		21.22	
XELOX療法+ プラセボ群(350例)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX療法+ 本剤群(350例)	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法+ プラセボ群(351例)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX 4療法+ 本剤群(349例)	9.40		21.16	

^{※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。^{※2}：カットオフ日；2007年1月31日。^{※3}：化学療法；FOLFOX 4療法又はXELOX療法

⑦ 副作用発現率は、FOLFOX 4療法+本剤群で98.2%(335/341例)、XELOX療法+本剤群で98.9%(349/353例)。主な副作用は、FOLFOX 4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) ⑧ 海外第Ⅲ相無作為化比較試験(E3200試験) ⑨ 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、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4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)を併用時の有効性を検討した結

果、本剤併用群では、FOLFOX 4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(効能関連注意^{①②}，用法関連注意^{①②③④⑤}参照)

《E3200試験の有効性に関する成績》

投与群	奏効率 (有効例)	無増悪 生存期間 中央値	生存期間 中央値
FOLFOX 4療法群 (292例)	8.6% (25例)	4.5月	10.8月
FOLFOX 4療法＋ 本剤群(293例)	22.2% (65例)	7.5月	13.0月
ハザード比	-	0.518	0.751
P値	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0012

④Grade 3以上(血液毒性についてはGrade 4以上)の副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で76.3%(219/287例)。FOLFOX 4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) ⑤海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(AVF2107g試験) ⑦末治療の転移性結腸・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結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意に生存期間及び無増悪生存期間が延長(効能関連注意^{①②}，用法関連注意^{①②③④⑤⑥⑦⑧⑨}参照)

《AVF2107g試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
IFL療法＋プラセボ群 (411例)	6.28月	0.577 P<0.0001	15.80月	0.714 P<0.0001
IFL療法＋本剤群 (402例)	10.58月		20.37月	

④有害事象発現率は、IFL療法＋本剤群で96.7%(379/392例)。主な有害事象は、下痢7.4%(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) ⑤海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験(AVF2192g試験) ⑦イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる末治療の転移性結腸・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)時の有効性を検討した結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意に無増悪生存期間が延長(効能関連注意^{①②}，用法関連注意^{①②③④⑤⑥⑦⑧⑨}参照)

《AVF2192g試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
5-FU/LV療法＋ プラセボ群(105例)	5.52月	0.496 P=0.0002	13.24月	0.766 P=0.0942
5-FU/LV療法＋ 本剤群(104例)	9.17月		16.56月	

④有害事象発現率は、5-FU/LV療法＋本剤群で100%(100/100例)。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) ⑦末治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、前記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群で、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 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^(*)：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 ③国内第Ⅱ相試験(JO19907試験) ⑦末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。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(効能関連注意^{①②}，用法関連注意^{①②③}参照)

《JO19907試験の有効性に関する成績》

	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	奏効率	奏効率 P値
CP療法単独群(58例)	5.9月	0.61	31.0%	P=0.0013
CP療法＋本剤群 (117例)	6.9月	P=0.0090	60.7%	

④副作用発現率は、CP療法＋本剤群で100%(125/125例)。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) ⑤海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験(E4599試験) ⑦末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。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(効能関連注意^{①②}，用法関連注意^{①②③}参照)

《E4599試験の有効性に関する成績》

	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
CP療法単独群(433例)	4.5月	0.66	10.3月	0.79
CP療法＋ 本剤15mg/kg群 (417例)	6.2月	P<0.001	12.3月	P=0.003

④Grade 3以上の副作用発現率は、15mg/kg＋CP療法群で69.1%(295/427例)。主なGrade 3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) ⑤海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(BO17704試験) ⑦末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・ゲムシタビン塩酸塩療法(GC療法、ゲムシタビ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。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(効能関連注意^{①②}，用法関連注意^{①②③④}参照)

《BO17704試験の有効性に関する成績》

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

④副作用発現率は、7.5mg/kg^(*)＋GC療法群で95.5%(315/330例)、15mg/kg^(*)＋GC療法群で95.4%(314/329例)。主な副作用は、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、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) ⑤海外第Ⅱ相無作為化比較試験(AVF0757g試験) ⑦末治療の進行・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。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。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(効能関連注意^{①②}, 用法関連注意^{③④⑤⑥}参照)
《AVF0757g試験の有効性に関する成績》

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

①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)。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)、咯血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) ②手術不能又は再発乳癌 ③国内第Ⅱ相試験(JO19901試験) ④HER 2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。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ヵ月(95%信頼区間:11.1-18.2ヵ月)、奏効率は73.5%(CR:5/117例, PR:81/117例)(効能関連注意^{②③}, 用法関連注意^{①④⑤⑥}参照) ⑤副作用発現率は、10mg/kg+パクリタキセルで100%(120/120例)。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) ⑥海外第Ⅲ相無作為化比較試験(E2100試験) ⑦HER 2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(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。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療法単独群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(効能関連注意^{②③④⑤⑥}, 用法関連注意^{①④⑤⑥}参照)。*: E2100試験では、トラスツズマブ(遺伝子組換え)既治療のHER 2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HER 2発現不明乳癌患者も登録可能
《E2100試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
PTX療法単独群 (354例)	5.8月	0.483 P<0.0001	24.8月	0.869 P=0.1374
PTX療法+本剤群 (368例)	11.3月		26.5月	

E2100試験の無増悪生存期間及び生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照。無増悪生存期間別Oat risk数(PTX療法+本剤群, PTX療法単独群の順)は、0ヵ月(368, 354), 6ヵ月(194, 109), 12ヵ月(72, 25), 18ヵ月(22, 5), 24ヵ月(3, 0), 30ヵ月(1, 0), 36ヵ月(0, 0)。生存期間別のat risk数(PTX療法+本剤群, PTX療法単独群の順)は、0ヵ月(368, 354), 6ヵ月(344, 307), 12ヵ月(297, 258), 18ヵ月(249, 215), 24ヵ月

(193, 165), 30ヵ月(104, 103), 36ヵ月(48, 48), 42ヵ月(23, 19), 48ヵ月(5, 8), 54ヵ月(0, 0), 60ヵ月(0, 0) ④Grade 3以上(血液毒性についてはGrade 4以上)の副作用発現率は、本剤+PTX療法群で67.8%(246/363例)。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) ⑤悪性神経腫瘍 ⑥国内第Ⅱ相試験(JO22506試験) ⑦既治療の再発悪性神経腫瘍患者(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、10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討。再発の膠芽腫患者29例における6ヵ月無増悪生存率は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率は27.6%。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3ヵ月及び10.5ヵ月(効能関連注意^②, 用法関連注意^{③④⑤⑥}参照) ⑧副作用発現率は、96.8%(30/31例)。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) ⑨国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(BO21990試験) ⑩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。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。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。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なかった(効能関連注意^②, 用法関連注意^{③④⑤⑥⑦⑧}参照)

《BO21990試験の有効性に関する成績》

投与群	無増悪 生存期間 中央値	無増悪 生存期間 ハザード比	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
RT/T療法+ プラセボ群(463例 ^{※1})	6.2月	0.64 P<0.0001	16.7月	0.88 P=0.0987
RT/T療法+ 本剤群(458例 ^{※2})	10.6月		16.8月	

※1: 日本人患者25例を含む。 ※2: 日本人患者19例を含む

①副作用発現率は、本剤+RT/T療法群で92.7%(430/464例)。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) ⑤卵巣癌: 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験(GOG-0218試験) ⑥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^{※1})とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群^{※2}及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15+群^{※3}の3群による有効性を検討。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(効能関連注意^②, 用法関連注意^{③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩}参照)。※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。※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》

		CPP群 (625例)	CPB15群 (625例)	CPB15+群 (623例)
無増悪 生存 期間 ^{※1}	イベント数	375	356	317
	中央値(月)	10.4	11.8	14.1
	ハザード比	-	0.84 片側 P=0.0118	0.71 片側 P<0.0001

			有意水準0.0116	有意水準0.0116
生存期間 ^{※2}	イベント数	299	309	270
	中央値(月)	40.6	38.8	43.8
	ハザード比	-	1.065 片側 P=0.2197	0.879 片側 P=0.0641

※1：カットオフ日；2009年9月29日。※2：カットオフ日；2011年8月26日
《日本人部分集団における有効性に関する成績^{※1}》

		CPP群 (20例)	CPB15群 (12例)	CPB15+群 (12例)
無増悪生存期間 ^{※2}	イベント数	8	3	3
	中央値(月)	14.5	NE ^{※3}	NE ^{※3}
	ハザード比[95%信頼区間]	-	0.44 [0.09, 2.20]	0.71 [0.14, 3.77]

※1：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。※2：カットオフ日；2010年2月25日。※3：NE(not estimable)
⑤ 副作用発現率は、CPB15群で99.2% (602/607例)、CPB15+群で99.7% (606/608例)。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) (カットオフ日：2010年2月5日) **⑥** 進行又は再発の子宮頸癌：海外第Ⅲ相無作為化比較試験(GOG-0240試験) **⑦** 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^{※1}の子宮頸癌患者に、化学療法(シスプラチン・パクリタキセル療法^{※2}又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法^{※3})を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用^{※4}したときの有効性を検討した結果、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(効能関連注意^⑥、用法関連注意^{⑥⑦⑧⑨}参照)
《GOG-0240試験の有効性に関する成績》

投与群	生存期間 中央値	生存期間 ハザード比
化学療法群(225例)	12.9月	0.74
化学療法+アパスチン群(227例)	16.8月	片側 P=0.0066 有意水準0.0140

※1：FIGO分類IVB期及び治療抵抗性を含む。※2：21日を1サイクルとし、次の⑦～⑨から患者ごとに選択 ⑦第1日目にパクリタキセル135mg/m²を24時間かけて静注し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静注 ⑧第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静注し、シスプラチン50mg/m²を静注 ⑨第1日目にパクリタキセル175mg/m²を3時間かけて静注し、第2日目にシスプラチン50mg/m²を静注。※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時間かけて静注し、第1～3日目にノギテカン塩酸塩0.75mg/m²を静注。※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を静注。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を静注 **⑩**副作用発現率は、化学療法+本剤群で98.2% (214/218例)。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) **⑪** 切除不能な肝細胞癌：国際共同第Ⅲ相臨床試験(YO40245(IMbrave150)試験) **⑫** 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^{※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^{※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log-rank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]ヵ月。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]ヵ月, 対照群で4.3[4.0, 5.6]ヵ月。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]ヵ月であり(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]ヵ月, 対照群で7.7[4.2, 12.7]ヵ月(ハザード比[95%信頼区間]:0.85[0.39, 1.86])(効能関連注意^{⑩⑪}、用法関連注意^{⑩⑪}参照)。全生存期間のKaplan-Meier曲線(ITT集団)は添付文書参照。期間別の例数(ソラフェニブ、アテゾリズマブ+本剤の順)は、0ヵ月(165, 336), 2ヵ月(143, 320), 4ヵ月(127, 302), 6ヵ月(105, 275), 8ヵ月(86, 222), 10ヵ月(45, 118), 12ヵ月(24, 64), 14ヵ月(7, 20), 16ヵ月(1, 3), 17ヵ月(-, -)。※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。※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)1,200mg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 **⑬**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%), 痒痒症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 **【薬効薬理】**作用機序：本剤は、ヒト血管内皮増殖因子(VEGF)に対する遺伝子組換え型ヒトヒト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、種々の癌細胞で発現が亢進している。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。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。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 **⑭**抗腫瘍効果：ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、本剤又は親抗体(マウス抗体)であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌(COLO205, HM7, LSLiM6)、肺癌(A549)、乳癌(MX-1, MDA-MB-435)、膠芽腫(U-87MG)、卵巣癌(SKOV-3)等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌(HM7)を用いた実験的癌転移モデルで、肝臓への転移を抑制。化学療法あるいは放射線療法に本剤又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した

(性状) ペパシズマブ(遺伝子組換え)はアミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖蛋白質。分子式：軽鎖(1-214残基)(C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₅Se), 重鎖(1-453残基)(C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₈₇₆Se16)。分子量：約149,000

(備考) 再審査期間中(悪性神経膠腫について2013年6月14日から10年, 進行又は再発の子宮頸癌について2016年5月23日から10年)