中外製薬
ロシュ グループ

子宮頸癌

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

進行又は再発の子宮頸癌に用いる際に

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号　874291

抗悪性腫瘍剤　抗VEGF注1)ヒト化モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注2)

薬価基準収載

アバスチン®点滴静注用
100mg/4mL
400mg/16mL

AVASTIN®
bevacizumab

ベバシズマブ(遺伝子組換え) 注

注1)VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor(血管内皮増殖因子)
注2)注意－医師等の処方箋により使用すること

本ガイドでは、アバスチンを適正に使用していただくため、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療終了後までの注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しています。
熟読の上、アバスチンの使用ガイドとしてください。

アバスチンに特徴的な副作用としては、以下の項が警告に記載されています。

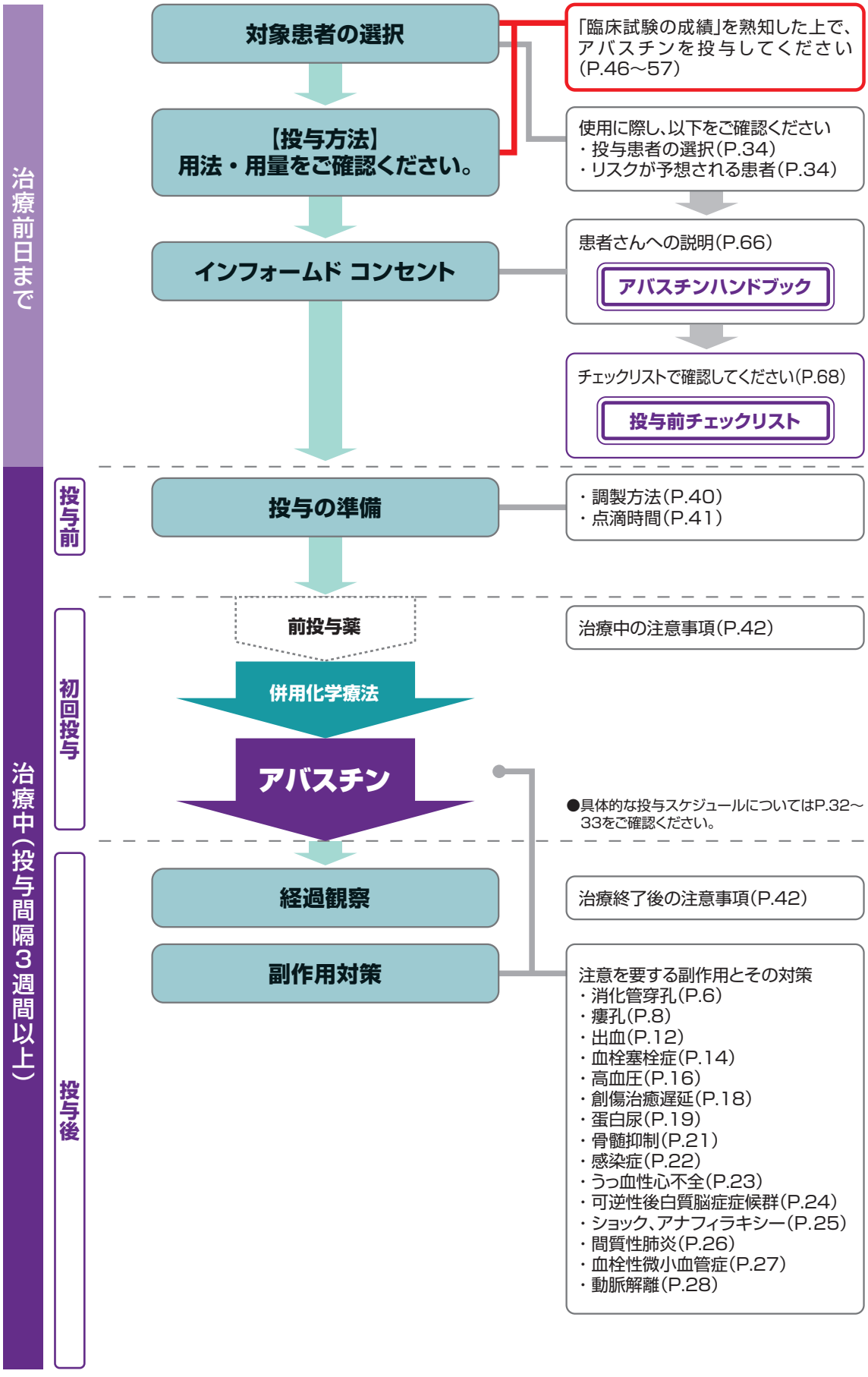
- ●消化管穿孔
- ●創傷治癒遅延
- ●腫瘍関連出血
- ●肺出血(喀血)
- ●血栓塞栓症
- ●高血圧性脳症･高血圧性クリーゼ
- ●可逆性後白質脳症症候群

これらのうち消化管穿孔、腫瘍関連出血、肺出血(喀血)、血栓塞栓症、高血圧性脳症･高血圧性クリーゼにより死亡に至った例も報告されています。

アバスチン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してください。適応患者の選択にあたっては、アバスチン及び各併用薬剤の電子化された添付文書を参照して十分注意してください。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与してください。

■治療スケジュールと注意事項

アバスチンの使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



CONTENTS

治療スケジュールと注意事項 …… 2
適正使用のお願い …… 4

副作用 5

■発現のおそれのある副作用（重大な副作用） …… 5
■注意を要する副作用とその対策 …… 6
1. 消化管穿孔 …… 6
2. 瘻孔 …… 8
3. 出血 …… 12
4. 血栓塞栓症 …… 14
5. 高血圧 …… 16
6. 創傷治癒遅延 …… 18
7. 蛋白尿 …… 19
8. 骨髄抑制 …… 21
9. 感染症 …… 22
10. うっ血性心不全 …… 23
11. 可逆性後白質脳症症候群 …… 24
12. ショック、アナフィラキシー …… 25
13. 間質性肺炎 …… 26
14. 血栓性微小血管症 …… 27
15. 動脈解離 …… 28

効能又は効果・用法及び用量 30

■効能又は効果 …… 30
■用法及び用量 …… 30
■投与スケジュール …… 32

ご使用にあたって 34

■適正な投与対象患者の選択 …… 34
■投与の準備 …… 40
1. 調製方法 …… 40
2. 点滴時間 …… 41
■治療中・治療終了後の注意事項 …… 42
〈参考〉臨床試験における休薬・中止基準 …… 43

臨床試験の成績 46

■海外臨床試験の成績 …… 46
■国内臨床試験の成績 …… 51
■副作用発現状況 …… 53

Q&A 58

別添 66

■患者及び家族への事前説明と同意の取得 …… 66
■投与前チェックリスト …… 68

参考資料 …… 70
参考文献 …… 71
Drug Information …… 72

Q&A P.58 アバスチンをご使用いただくにあたってのポイントや関連事項をQ&Aとして記載しております。

■適正使用のお願い

この適正使用ガイドは、アバスチンを適正に使用していただくために、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療終了後までの注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。

アバスチンの使用に際しましては、最新の電子化された添付文書及び適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願い致します。

なお、併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品の電子化された添付文書を参照してください。

※Cis・Pac（シスプラチン・パクリタキセル）療法はTP療法と略すこともありますが、本ガイドではCis・Pac療法に統一しています

略語集

- VEGF　：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）
- Cis　：シスプラチン
- Pac　：パクリタキセル
- Top　：ノギテカン*
- Cis・Pac　：シスプラチン・パクリタキセル併用
- Top・Pac　：ノギテカン*・パクリタキセル併用
- CBDCA　：カルボプラチン

＊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ます。

臨床試験名一覧

- GOG-0240試験：海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（海外第Ⅲ相試験）　P.46参照
- JO29569試験　：国内第Ⅱ相試験　P.51参照

■発現のおそれのある副作用（重大な副作用）

（電子化された添付文書「1.警告」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」）

- ■ 消化管穿孔 …… P.6参照
- ■ 瘻孔 …… P.8参照
- ■ 出血 …… P.12参照
- ■ 血栓塞栓症 …… P.14参照
- ■ 高血圧性脳症・高血圧性クリーゼ（高血圧） …… P.16参照
- ■ 創傷治癒遅延 …… P.18参照
- ■ ネフローゼ症候群（蛋白尿） …… P.19参照
- ■ 骨髄抑制 …… P.21参照
- ■ 感染症 …… P.22参照
- ■ うっ血性心不全 …… P.23参照
- ■ 可逆性後白質脳症症候群 …… P.24参照
- ■ ショック、アナフィラキシー …… P.25参照
- ■ 間質性肺炎 …… P.26参照
- ■ 血栓性微小血管症 …… P.27参照
- ■ 動脈解離 …… P.28参照

アバスチンは、VEGFを阻害することで、腫瘍組織での血管新生を抑制し、抗腫瘍効果を発揮します。一方で、正常組織での正常な血管新生におけるVEGFの機能も阻害する可能性があり、アバスチンの生物学的活性に関連する副作用が発現するおそれがあります。国内における臨床経験が限定的であるため、本ガイドに記載されていない副作用についても、十分にご注意ください。

VEGFの生物活性／生理的血管新生の役割

【VEGFの生物学的活性】
- 血管内皮細胞の増殖
- 血管内皮細胞の遊走
- 未熟な内皮細胞の生存
- 血管透過性の亢進

【生理的血管新生の役割】
- 生後発育
- 骨格の成長
- 卵巣の黄体形成
- 創傷治癒過程

副作用

■注意を要する副作用とその対策

1. 消化管穿孔

腹痛があった場合は、鑑別診断※に消化管穿孔を含めてください。

※画像診断（胸腹部単純X線、腹部CT、エコー）

消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されています。消化管穿孔と診断された場合は、アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。重篤な消化管穿孔が再度発現するおそれがありますので、アバスチンを再投与しないでください。

●発現状況*

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、消化管穿孔は化学療法+アバスチン15mg/kg群218例中5例（2.3%）に発現が認められました。そのうちGrade 5は化学療法+アバスチン15mg/kg群で2例に発現が認められました。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、消化管穿孔は認められませんでした。P.51参照

◆消化管穿孔の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	0	5（2.3%）
Grade 3	0	3（1.4%）
Grade 4	0	0
Grade 5	0	2（0.9%）

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

＊消化管穿孔の発現状況
海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）で認められた消化管穿孔は、大腸穿孔、直腸穿孔、小腸穿孔及び回腸穿孔でした。

●消化管穿孔の発現リスクが高いと考えられる患者 Q&A P.63

●消化管など腹腔内の炎症を合併している患者 特定の背景を有する患者に関する注意

参考 海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]では、以下の患者は選択基準・除外基準の一部として設定されていたため、投与経験はありません。

- GOG Performance Status（GOG PS）が2以上の患者 P.70参照
- 以下の先行治療が行われた患者
  - ▶アバスチン投与開始前6週間未満の同時化学放射線療法、あるいは3週間未満の放射線単独療法
  - ▶アバスチン投与開始前4週間以内に大きな外科手術
- 重症の非治癒創傷、潰瘍又は骨折のある患者
- 登録前6ヵ月以内の、腹部膿孔、胃や腸管の穿孔や腹腔内に膿瘍のある患者
- 腸閉塞の臨床症状や所見があり、点滴又は中心静脈栄養が必要な患者

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）における選択基準はP.38、除外基準はP.39を参照してください。

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

●海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）での消化管穿孔発現例一覧[1]

No.	投与群	投与開始から発症日までの期間（サイクル数）	原疾患※1	病巣※2	穿孔部位	発現時重症度（Grade）	消化管穿孔に対する手術の有無	転帰	骨盤部への放射線治療歴の有無
1	Cis・Pac＋アバスチン	サイクル2	治療抵抗性/再発	リンパ節	回腸	5	有（試験開腹術、穿孔部切除術、人工肛門造設術）	死亡	有
2		サイクル3	治療抵抗性/再発	リンパ節	直腸	3	有（人工肛門造設術、再度の人工肛門造設術、ドレーン留置術）	回復/軽快	有
3		サイクル4	治療抵抗性/再発	子宮頸部	直腸	3	有（試験開腹術、直腸切除術、人工肛門造設術、大網充填術）	情報不十分	有
4		サイクル4	治療抵抗性/再発	リンパ節、腹膜、子宮	小腸	3	有（試験開腹術、回盲部切除術、人工肛門造設術）	回復/軽快	有
5	Top・Pac＋アバスチン	サイクル1	治療抵抗性/再発	子宮頸部、肺、子宮	大腸	5	無	死亡	有

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
Cis・Pac：シスプラチン＋パクリタキセル、Top・Pac：ノギテカン＋パクリタキセル
※1「進行（Stage ⅣB）」又は「治療抵抗性/再発」のいずれかを記載
※2 試験登録時

2. 瘻孔

消化管瘻又は消化管以外の瘻孔があらわれ、死亡に至る例が報告されています。瘻孔が認められた場合はアバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、アバスチンを再投与しないでください。

※子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）が8.3%、消化管瘻（直腸瘻）が0.5%、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）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ます。

●事象

・消化管瘻：腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻　等

・消化管以外の瘻孔：気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻　等

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、瘻孔は化学療法群で222例中5例（2.3%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中23例（10.6%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、瘻孔は認められませんでした。 P.51参照

◆瘻孔の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法＋アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	5（2.3%）	23（10.6%）
Grade 3	4（1.8%）	15（ 6.9%）
Grade 4	0	1（ 0.5%）
Grade 5	0	0
消化管腟瘻*	2（0.9%）	18（ 8.3%）
消化管瘻*	0	1（ 0.5%）
消化管以外の瘻*	3（1.4%）	4（ 1.8%）

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

＊消化管腟瘻、消化管瘻、消化管以外の瘻の発現状況
海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）では、メディカルレビューを実施し、消化管腟瘻、消化管瘻、消化管以外の瘻の発現状況を集計しました。

●骨盤部における瘻孔*の発現リスクが高いと考えられる患者

Q&A P.61

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]では、瘻孔を発現した多くの患者に、骨盤部への放射線の治療歴があったことが報告されています。

*骨盤部における瘻孔：消化管腟瘻（直腸腟瘻等）、消化管瘻（直腸瘻等）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）等

参考 **海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]では、以下の患者は選択基準・除外基準の一部として設定されていたため、投与経験はありません。**

- GOG Performance Status（GOG PS）が2以上の患者 P.70参照
- 以下の先行治療が行われた患者
  - ▶アバスチン投与開始前6週間未満の同時化学放射線療法、あるいは3週間未満の放射線単独療法
  - ▶アバスチン投与開始前4週間以内に大きな外科手術
- 重症の非治癒創傷、潰瘍又は骨折のある患者
- 登録前6ヵ月以内の、腹部瘻孔、胃や腸管の穿孔や腹腔内に膿瘍のある患者
- 腸閉塞の臨床症状や所見があり、点滴又は中心静脈栄養が必要な患者

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）における選択基準はP.38、除外基準はP.39を参照してください。

副作用

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

●海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）での瘻孔発現例一覧[1)]

1）消化管腟瘻（直腸腟瘻等）発現例一覧

No.	投与群	投与開始から発症日までの期間（サイクル数）	原疾患※1	病巣※2	瘻孔部位	発現時重症度（Grade）	消化管腟瘻に対する手術の有無	転帰	骨盤部への放射線治療歴の有無	放射線照射野内の再発
1	Cis・Pac＋アバスチン	サイクル1	治療抵抗性/再発	膀胱、リンパ節、骨盤側壁	腸ー腟	3	有（人工肛門造設術）	回復/軽快	有	有
2		サイクル8	治療抵抗性/再発	リンパ節	直腸ー腟	3	情報不十分	未回復	有	有
3		サイクル5	治療抵抗性/再発	リンパ節	直腸ー腟	3	情報不十分	回復/軽快	有	無
4		サイクル10	治療抵抗性/再発	リンパ節	直腸ー腟	2	情報不十分	未回復	有	有
5		サイクル8	治療抵抗性/再発	子宮頸部	直腸ー腟	1	無	情報不十分	有	有
6		サイクル1	治療抵抗性/再発	腟、骨盤	直腸ー腟	3	無	後遺症	有	無
7		サイクル2	治療抵抗性/再発	肺、胸膜、子宮	直腸ー腟	3	有（試験開腹術、人工肛門造設術）	情報不十分	有	無
8		サイクル6	治療抵抗性/再発	腟断端部	直腸ー腟	3	情報不十分	情報不十分	有	有
9	Top・Pac＋アバスチン	サイクル2	治療抵抗性/再発	子宮頸部、子宮	直腸ー腟	2	無	情報不十分	有	有
10		サイクル9	治療抵抗性/再発	膀胱、肝、右腸骨病変	直腸ー腟ー膀胱	3	有（腹腔鏡下人工肛門造設術）	回復/軽快	有	有
11		サイクル3	治療抵抗性/再発	リンパ節	直腸ー腟	3	情報不十分	情報不十分	有	無
12		サイクル8	治療抵抗性/再発	リンパ節	回腸ー直腸ー腟	3	有（詳細不明）	後遺症	有	有
13		サイクル5	治療抵抗性/再発	子宮頸部、子宮内膜、リンパ節、肺	直腸ー腟	2	有（人工肛門造設術）	回復/軽快	有	有
14		サイクル2	治療抵抗性/再発	骨盤	腸ー腟	3	有（骨盤腔ドレーン留置術）	情報不十分	有	有
15		サイクル3	治療抵抗性/再発	子宮頸部、リンパ節	直腸ー腟	2	情報不十分	情報不十分	有	有
16		サイクル1	治療抵抗性/再発	子宮頸部、肝、リンパ節、肺	直腸ー腟	3	無	未回復	有	有

1）消化管腟瘻（直腸腟瘻等）発現例一覧（続き）

No.	投与群	投与開始から発症日までの期間（サイクル数）	原疾患※1	病巣※2	瘻孔部位	発現時重症度（Grade）	消化管腟瘻に対する手術の有無	転帰	骨盤部への放射線治療歴の有無	放射線照射野内の再発
17	Top・Pac＋アバスチン	サイクル1	治療抵抗性/再発	リンパ節	結腸ー腟	2	有（人工肛門造設術）	回復/軽快	有	無
18		サイクル4	治療抵抗性/再発	子宮頸部、子宮内膜、リンパ節、左腰筋	直腸ー腟	4	有（人工肛門造設術）	回復/軽快	有	有
19	Cis・Pac	サイクル3	治療抵抗性/再発	リンパ節	直腸ー腟	2	有（試験開腹術、S状結腸切除術、人工肛門造設術）	未回復	有	無
20		サイクル4	治療抵抗性/再発	子宮頸部、リンパ節	直腸ー腟ー膀胱	3	有（人工肛門造設術）	回復/軽快	有	有

2）消化管瘻（直腸瘻）発現例一覧

No.	投与群	投与開始から発症日までの期間（サイクル数）	原疾患※1	病巣※2	瘻孔部位	発現時重症度（Grade）	消化管瘻に対する手術の有無	転帰	骨盤部への放射線治療歴の有無	放射線照射野内の再発
1	Top・Pac＋アバスチン	サイクル3	治療抵抗性/再発	肺	直腸	3	有（試験開腹術、人工肛門造設術）	回復/軽快	有	無

3）消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）発現例一覧

No.	投与群	投与開始から発症日までの期間（サイクル数）	原疾患※1	病巣※2	瘻孔部位	発現時重症度（Grade）	消化管以外の瘻に対する手術の有無	転帰	骨盤部への放射線治療歴の有無	放射線照射野内の再発
1	Cis・Pac＋アバスチン	サイクル12	治療抵抗性/再発	子宮頸部	膀胱ー腟	3	無	回復/軽快	有	無
2		サイクル8	進行（Stage ⅣB）	子宮頸部、肝	膀胱ー腟	2	情報不十分	回復/軽快	無	無
3		サイクル5	治療抵抗性/再発	リンパ節、骨盤	腟	3	無	後遺症	有	無
4	Top・Pac＋アバスチン	フォローアップ※3	治療抵抗性/再発	子宮頸部	膀胱ー腟	3	有（膀胱全摘術、回腸導管造設術）	回復/軽快	有	無
5	Cis・Pac	サイクル1	治療抵抗性/再発	子宮頸部	膀胱ー腟	3	無	後遺症	有	有
6		サイクル4	治療抵抗性/再発	子宮頸部	膀胱ー腟	3	情報不十分	情報不十分	有	有
7	Top・Pac	サイクル1	治療抵抗性/再発	膀胱、結腸、子宮頸部	膀胱ー腟	3	有（両側経皮的腎瘻造設術）	回復/軽快	有	有

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
Cis・Pac：シスプラチン＋パクリタキセル、Top・Pac：ノギテカン＋パクリタキセル
※1「進行（Stage ⅣB）」又は「治療抵抗性/再発」のいずれかを記載
※2 試験登録時
※3 治験薬最終投与30日以降で発現。10サイクル投与

3. 出血

腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）、肺出血（血痰、喀血）、脳出血等があらわれることがあります。また、鼻出血、歯肉出血、腟出血等の粘膜出血があらわれることがあります。重度の出血においては死亡に至る例が報告されていますので、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、このような出血があらわれた患者では、再度発現するおそれがありますので、アバスチンを再投与しないでください。
脳転移を有する患者にアバスチンを投与することで脳出血があらわれる場合があります。観察を十分に行い、脳出血が疑われる症状が認められた場合は、アバスチンの投与中止を含め適切な対応を行ってください。

●事象

・腫瘍関連出血を含む消化管出血（吐血、下血）、肺出血（血痰、喀血）§、脳出血†‡　等
・粘膜出血：鼻出血、歯肉出血、腟出血　等

†脳出血の診断には、CTあるいはMRI（T2 star 強調画像）にて検査を行うことが推奨されます。

T2*強調画像（T2 star 強調画像）とは：［T2 star weighted image（T2*WI）］
T2*強調画像は出血性病変の検出力が極めて高く（黒色に描出される）、過去に発症した出血巣の確認や無症候性微小出血の検出に優れている。

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、出血は化学療法群で222例中51例（23.0%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中94例（43.1%）に発現が認められました。化学療法+アバスチン15mg/kg群で高頻度に発現が認められた事象は、鼻出血37例（17.0%）、腟出血25例（11.5%）、尿路出血18例（8.3%）及び直腸出血18例（8.3%）でした。Grade 5は化学療法群で1例に発現が認められました。
国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、出血は認められませんでした。P.51参照

◆出血の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	51（23.0%）	94（43.1%）
Grade 3以上	10（ 4.5%）	15（ 6.9%）

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

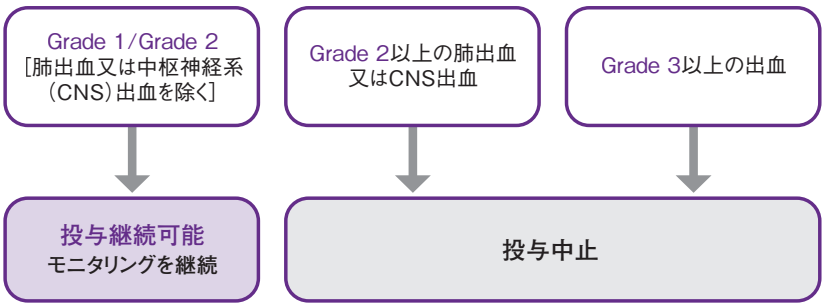
§肺出血（血痰、喀血）
肺出血（血痰、喀血）については、原発性肺癌では扁平上皮癌※1や喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往※2が重要なリスク因子と考えられます。また明らかな腫瘍の空洞化、大血管への癌浸潤がリスクとなる報告がありますので、注意が必要です。

※1 国内では適応外
※2 国内では禁忌

‡脳転移を有する患者への投与について P.34参照
脳転移を有する患者にアバスチンを投与した場合のリスクについて P.36参照

●臨床試験での休薬・中止基準

参考 国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）における出血時の休薬・中止基準[2)]



・有害事象のGradeはCTCAE ver.4.03に準拠

4. 血栓塞栓症

1）動脈血栓塞栓症

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ます。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、動脈血栓塞栓症が再度発現した場合に死亡に至る可能性もありますので、アバスチンを再投与しないでください。

●事象

・脳血管障害：脳卒中、一過性脳虚血発作、脳虚血、脳梗塞　等

・心血管障害：心筋梗塞、狭心症　等

●発現状況*

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、動脈血栓塞栓症は化学療法群で222例中1例（0.5%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、動脈血栓塞栓症は認められませんでした。P.51参照

◆動脈血栓塞栓症の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法＋アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	1（0.5%）	0
Grade 3	0	0
Grade 4	1（0.5%）	0
Grade 5	0	0

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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＋パクリタキセル）

＊動脈血栓塞栓症の発現状況
海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）では、血栓塞栓症についてメディカルレビューを実施し、動脈血栓塞栓症の発現状況を集計しました。

参考
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国内特定使用成績調査（安全性評価対象患者2,696例）において、動脈血栓塞栓症は10例（0.4%）に認められました[3]。

2）静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されています。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●事象

・深部静脈血栓症、肺塞栓症　等

●発現状況*

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、静脈血栓塞栓症は化学療法群で222例中12例（5.4%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中25例（11.5%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、静脈血栓塞栓症は認められませんでした。P.51参照

◆静脈血栓塞栓症の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	12（5.4%）	25（11.5%）
Grade 3	5（2.3%）	18（ 8.3%）
Grade 4	7（3.2%）	5（ 2.3%）
Grade 5	0	0

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

＊静脈血栓塞栓症の発現状況
海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）では、血栓塞栓症についてメディカルレビューを実施し、静脈血栓塞栓症の発現状況を集計しました。

5. 高血圧

アバスチンの投与期間中は血圧を定期的に測定してください。Q&A P.64

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、アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。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りますので、このような患者にはアバスチンを再投与しないでください。

●事象

・高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、高血圧は化学療法群で222例中14例（6.3%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中63例（28.9%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、高血圧は7例中4例に認められました。P.51参照

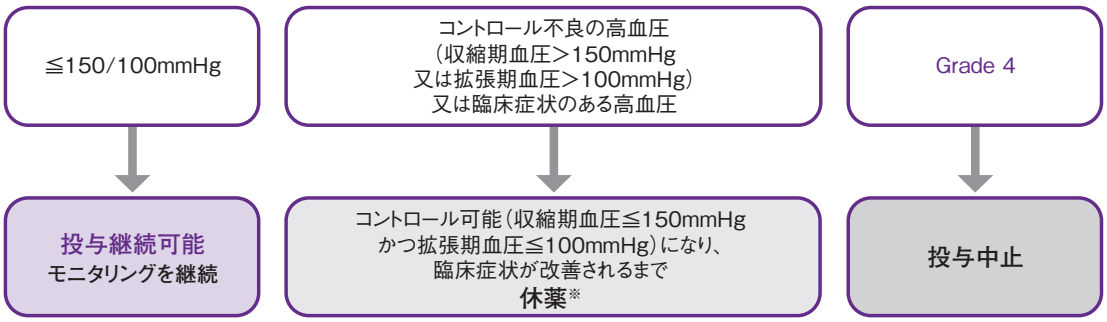
◆高血圧の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	14（6.3%）	63（28.9%）
Grade 3以上	1（0.5%）	25（11.5%）

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

●臨床試験での休薬・中止基準

参考 国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）における高血圧発現時の休薬・中止基準[2)]



※Pac及びCisの投与も1週間まで延期可
■ 投与延期後1週間以内に回復した場合は、全て投与継続
■ 投与の延期後1週間後も継続している場合、Pac及びCisのみ投与継続。2サイクル連続したアバスチンの休薬が必要となった場合、アバスチンを中止

・有害事象のGradeはCTCAE ver.4.03に準拠
・パクリタキセルとCa拮抗薬は、併用に注意が必要です（併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあります）。詳細についてはパクリタキセルの電子化された添付文書をご参照ください。

6. 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及び術後出血等の合併症があらわれることがあります。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アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●事象

・創し開、術後出血　等

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、創傷治癒遅延による合併症は化学療法群で222例中2例（0.9%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中7例（3.2%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、創傷治癒遅延による合併症は7例中1例に認められました。

P.51参照

◆創傷治癒遅延による合併症の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	2（0.9%）	7（3.2%）
Grade 3以上	0	2（0.9%）

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

7. 蛋白尿

アバスチンの投与期間中は蛋白尿を定期的に測定してください。 Q&A P.64

ネフローゼ症候群があらわれることがありますので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、蛋白尿は化学療法群で222例中7例（3.2%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中22例（10.1%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、蛋白尿は認められませんでした。 P.51参照

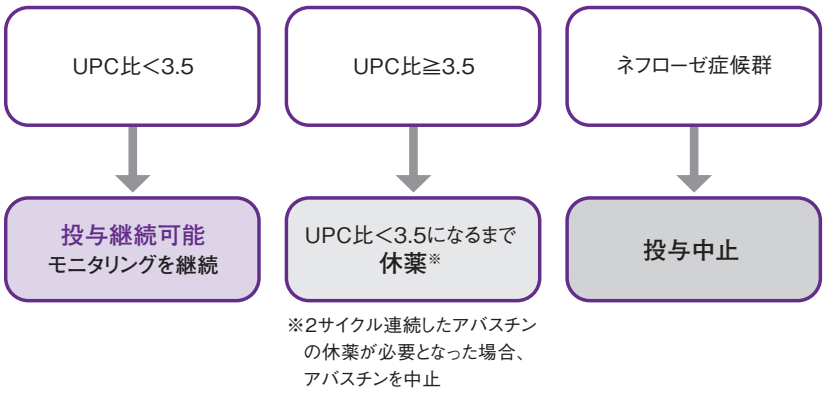
◆蛋白尿の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法＋アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	7（3.2%）	22（10.1%）
Grade 3以上	0	4（ 1.8%）

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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＋パクリタキセル）

●臨床試験での休薬・中止基準

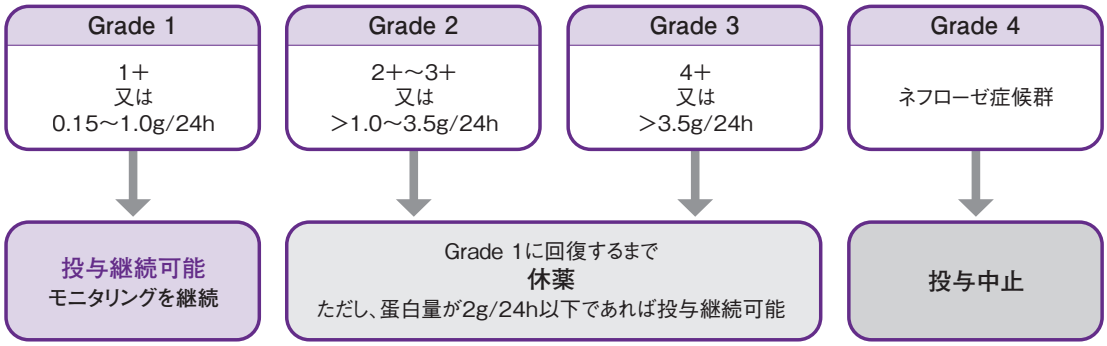
参考 国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）における蛋白尿発現時の休薬・中止基準[2)]



※2サイクル連続したアバスチンの休薬が必要となった場合、アバスチンを中止

UPC比：尿蛋白/クレアチニン比

参考 他癌腫（転移・再発乳癌/再発悪性神経膠腫）を対象とした国内臨床試験における蛋白尿発現時の休薬・中止基準[4)5)]



・有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に準拠

8. 骨髄抑制

アバスチンの投与期間中は、定期的に血液検査を実施してください。

他の抗悪性腫瘍剤との併用により、汎血球減少症、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少があらわれることがありますので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。なお、他癌腫の臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤にアバスチン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ます。

●事象

・汎血球減少症、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、好中球減少症は化学療法群で222例中14例（6.3%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中28例（12.8%）に発現が認められました。Grade 5は化学療法+アバスチン15mg/kg群で2例に発現が認められました。

また、発熱性好中球減少症は化学療法群で222例中13例（5.9%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中12例（5.5%）に発現が認められました。Grade 5は化学療法群で1例に発現が認められました。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、好中球減少は7例中5例に、貧血は7例中2例に、発熱性好中球減少症は7例中1例に認められました。

P.51参照

◆骨髄抑制の発現状況（有害事象）[1]

試験名		海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群		化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数		222	218
全Grade		24（10.8%）	36（16.5%）
好中球減少症	全Grade	14（ 6.3%）	28（12.8%）
	Grade 3	8（ 3.6%）	14（ 6.4%）
	Grade 4	1（ 0.5%）	1（ 0.5%）
	Grade 5	0	2（ 0.9%）
発熱性好中球減少症	全Grade	13（ 5.9%）	12（ 5.5%）
	Grade 3	9（ 4.1%）	12（ 5.5%）
	Grade 4	3（ 1.4%）	0
	Grade 5	1（ 0.5%）	0

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

9. 感染症

好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されています。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ます。アバスチン投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

●事象（重大な事象）

・肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎　等

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、感染症は化学療法群で222例中60例（27.0%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中98例（45.0%）に発現が認められました。Grade 5は化学療法群で1例、化学療法+アバスチン15mg/kg群で2例に発現が認められました。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、感染症は7例中4例に認められました。P.51参照

◆感染症※1の発現状況（有害事象）※2 [1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	60（27.0%）	98（45.0%）
Grade 3以上	26（11.7%）	43（19.7%）
肺炎	4（ 1.8%）	8（ 3.7%）
尿路感染	32（14.4%）	48（22.0%）
感染	10（ 4.5%）	21（ 9.6%）
膀胱炎	9（ 4.1%）	12（ 5.5%）
上気道感染	4（ 1.8%）	12（ 5.5%）
蜂巣炎	3（ 1.4%）	9（ 4.1%）

※1 感染症については、MedDRA器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に区分される有害事象を抽出した。
※2 電子化された添付文書の「重大な副作用」に記載のある事象及び海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）において多くみられた有害事象を集計した。
有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

参考

国内製造販売後において、壊死性筋膜炎は16例報告されました（2013年2月25日時点）。

10. うっ血性心不全

うっ血性心不全があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

※乳癌を対象とした海外臨床試験では、Grade 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ます。

●発現状況*

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、うっ血性心不全は化学療法群で222例中1例（0.5%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、うっ血性心不全は認められませんでした。P.51参照

◆うっ血性心不全の発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法＋アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	1（0.5%）	0
Grade 3以上	0	0

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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＋パクリタキセル）

***うっ血性心不全の発現状況**

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）で認められたうっ血性心不全は、左室機能不全でした。

参考

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国内特定使用成績調査（安全性評価対象患者2,696例）において、うっ血性心不全は1例（0.04%）に認められました[3]。

11. 可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には、脳の画像診断（MRI）を実施してください。

可逆性後白質脳症症候群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ます。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、アバスチンの投与を中止し、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ってください。

●事象

・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）

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。化学療法+アバスチン15mg/kg群でGrade 4の錯乱状態及びGrade 3の痙攣として報告された白質脳症の症状を示した1例は、メディカルレビューの結果、MRI の所見が可逆性後白質脳症症候群と一致すると判断されました。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

P.51参照

12. ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー・infusion reactionがあらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●事象

・ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（症状：蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫　等）

●発現状況*

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]において、ショック、アナフィラキシーは化学療法群で222例中26例（11.7%）、化学療法+アバスチン15mg/kg群で218例中25例（11.5%）に発現が認められました。Grade 5は認められませんでした。

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、ショック、アナフィラキシーは認められませんでした。

P.51参照

◆ショック、アナフィラキシーの発現状況（有害事象）[1]

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	
投与群	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222	218
全Grade	26（11.7%）	25（11.5%）
Grade 3	6（ 2.7%）	5（ 2.3%）
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0

有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.16.0に準拠
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+パクリタキセル）

***ショック、アナフィラキシーの発現状況**
海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）では、過敏症及び注入に伴う反応をショック、アナフィラキシーの関連した事象として集計しています。

13. 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合にはアバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●事象

・間質性肺炎（症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱　等）

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]及び国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、間質性肺炎の発現は認められませんでした。 P.51参照

参考

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国内特定使用成績調査（安全性評価対象患者2,696例）において、間質性肺炎は11例（0.4%）に認められました[3]。

14. 血栓性微小血管症

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りますので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、アバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●事象

・血栓性微小血管症：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群　等

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]及び国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、血栓性微小血管症の発現は認められませんでした。

P.51参照

参考

国内製造販売後において、血栓性微小血管症は8例報告されました（2013年8月25日時点）。

15. 動脈解離

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合にはアバスチンの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●事象

・大動脈解離、大動脈解離破裂　等

●発現状況

海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1]及び国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]において、動脈解離の発現は認められませんでした。 P.51参照

参考

国内臨床試験/国際共同臨床試験（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査対象例で動脈解離（0.03%、1/3,140例）の副作用が報告されました。また、国内の製造販売後の副作用の自発報告として41例が報告されました（2020年2月28日時点）。

効能又は効果・用法及び用量

■効能又は効果（子宮頸癌のみを抜粋）

進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意（子宮頸癌のみを抜粋）
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
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]

■用法及び用量（子宮頸癌のみを抜粋）

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。

7. 用法及び用量に関連する注意（子宮頸癌のみを抜粋）
〈効能共通〉
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]
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。
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。
〈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。

「17. 臨床成績」の項を熟知した上で、適応患者の選択を行ってください。 P.46～57参照

●用法・用量について

アバスチン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してください。
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ありません。
アバスチンは点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないでください※。

※点滴静注以外の投与方法での安全性は確認されていません。

1）投与量について

子宮頸癌に対し承認されたアバスチンの投与量は、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）、投与間隔は3週間以上です。

2）併用化学療法について

Stage ⅣB、治療抵抗性又は再発の子宮頸癌を対象としたアバスチンの臨床試験（海外第Ⅲ相試験：GOG-0240試験）において、アバスチンの有用性が示された併用化学療法は、Cis・Pac療法及びTop・Pac療法です。日本人患者においては、アバスチンはTop・Pacとの併用投与の経験はありません。

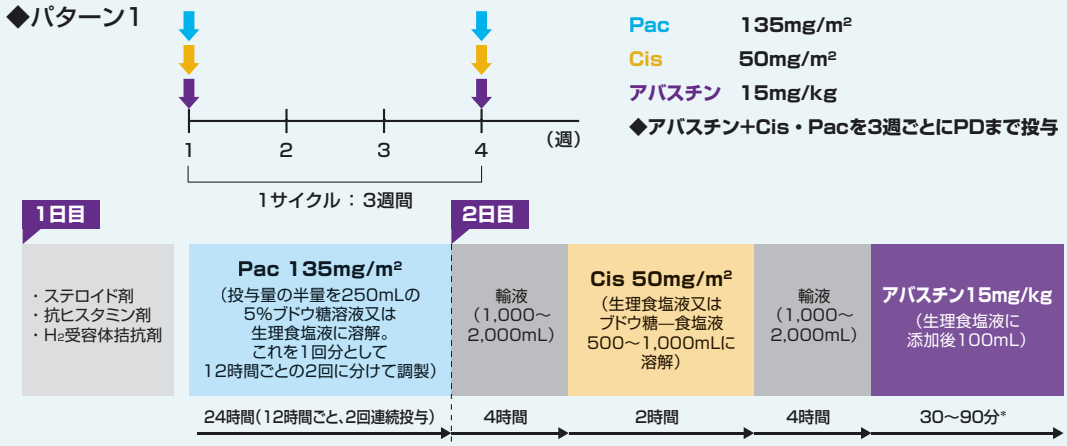
効能又は効果・用法及び用量

■投与スケジュール

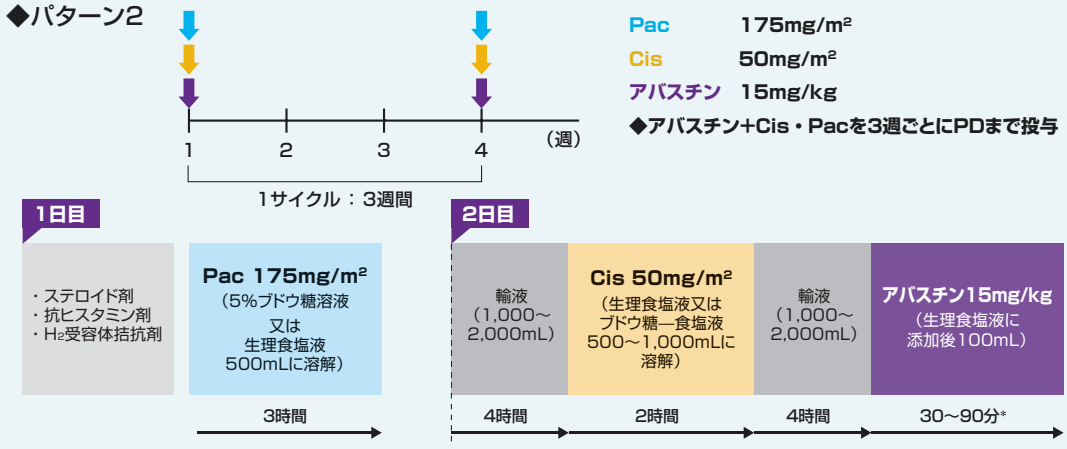
海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）では、Cis・Pac療法又はTop・Pac療法にアバスチン15mg/kgを併用したレジメンが、国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）ではCis・Pac療法にアバスチン15mg/kgを併用したレジメンが、それぞれ使用されました。併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品の電子化された添付文書を参照してください。Q&A P.59～60

●併用療法：Cis・Pac

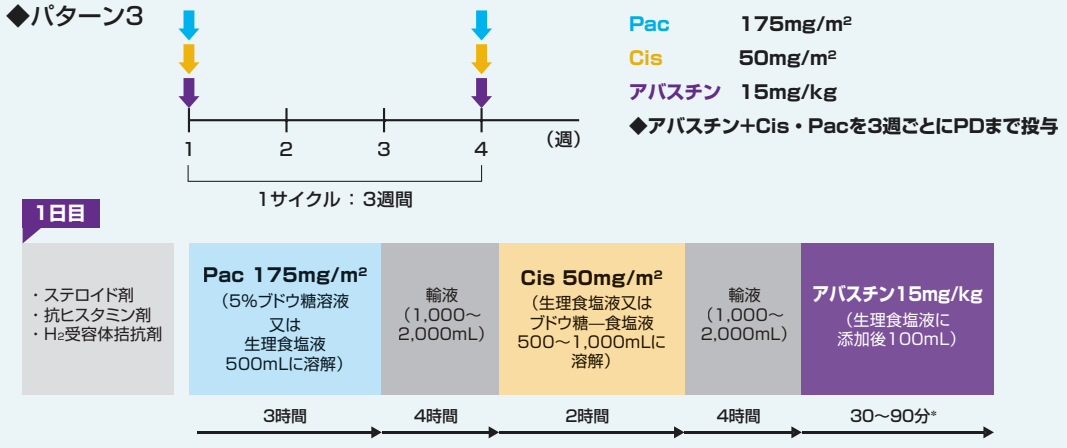
◆パターン1



◆パターン2



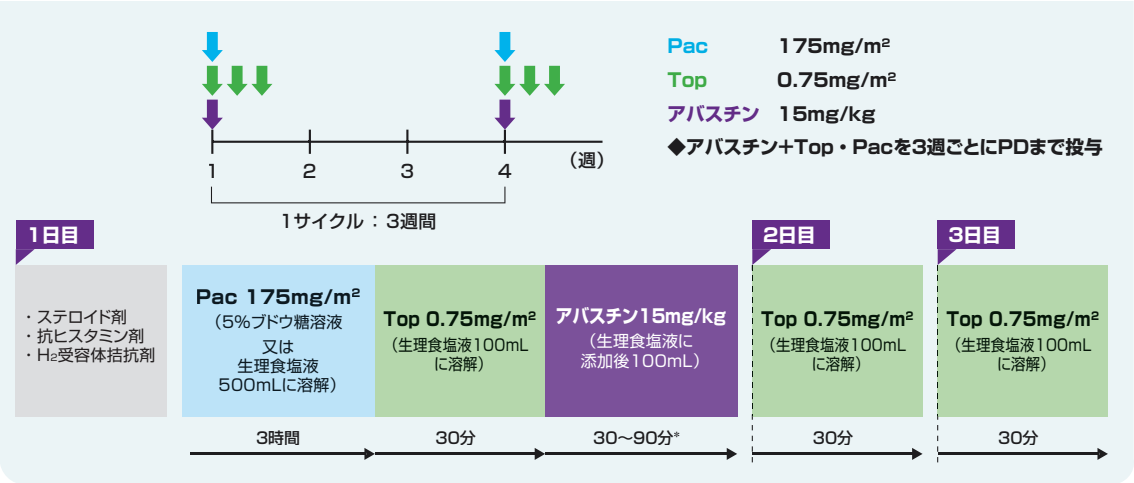
◆パターン3



*アバスチンの調製方法及び点滴時間は、P.40～41を参照してください。

●併用療法：Top・Pac

日本人患者においては、アバスチンはTop・Pacとの併用投与の経験はありません。



*アバスチンの調製方法及び点滴時間は、P.40～41を参照してください。

ご使用にあたって

■適正な投与対象患者の選択

併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品の電子化された添付文書をご参照ください。

●投与対象の患者

進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意（子宮頸癌のみを抜粋）

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

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.46〜57参照

●投与禁忌の患者

次の患者には投与しないこと（電子化された添付文書「2.禁忌」）

- **本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**
- **喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者**

●アバスチン投与に伴いリスクが予想される患者

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ります。	P.6参照
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ります。	P.18参照
脳転移を有する患者	脳出血があらわれるおそれがあります。	P.36参照
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ります。	P.12参照
抗凝固剤を投与している患者	出血があらわれるおそれがあります。	P.12参照
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ります。	P.14参照
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ります。	
高血圧症の患者	高血圧が悪化するおそれがあります。	P.16参照
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ります。	P.23参照
高齢者	重大な副作用があらわれるおそれがあります。	
妊婦又は妊娠している可能性のある患者	アバスチン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ます。また、動物実験により催奇形性が認められています。	
授乳婦	ヒトIgGは乳汁中に移行するので、アバスチンは乳児の成長に影響を及ぼす可能性があります。	

●患者選択におけるその他の注意点

アバスチン投与により卵巣機能への影響が認められたとの報告[6]があり、妊孕性低下の可能性が示唆されています。妊娠する可能性のある女性患者（閉経前）に対して、十分な説明を行った上で、アバスチンを投与してください。

参考

結腸癌患者を対象に、術後補助療法としてのアバスチンの有効性・安全性を検討したNSABP C-08試験のサブグループ解析[6]において、治療中の閉経前女性295例における新規の卵巣機能不全の発現率は、アバスチン+mFOLFOX6群で39.0%、mFOLFOX6群で2.6%でした（$p<0.0001$、Fisher's exact test）。
なお、アバスチン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ますが、アバスチンの妊孕性への長期的な影響は不明です。

参考 脳転移を有する患者にアバスチンを投与した場合のリスクについて

・脳転移を有する患者に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ります。
・脳転移を有する患者に対する本剤の投与の要否は、脳転移の治療歴の有無にかかわらず、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してください。

脳転移を有する患者に対する本剤の安全性の検討に用いたデータは以下のとおりです。

●無作為化比較試験データを用いた解析[7)]

アバスチンの投与群を有する16の無作為化比較試験のデータを用い検討を行いました(表1)。このうち13の無作為化比較試験において、2008年3月31日時点で試験開始後に脳転移が認められていた患者※に対して、レトロスペクティブにデータを統合し、脳転移を有する患者での本剤の脳出血リスクについて検討しました。その結果、脳転移を有する患者は187例で、このうち脳出血は本剤投与群で3/91例(3.3%)、本剤非投与群で1/96例(1.0%)に認められました。

また、その他の3つの無作為化比較試験(BETA Lung試験、RIBBON2試験及びSALUTE試験)は、いずれも「既治療の脳転移を有する患者」が適格とされていました。

※いずれの試験も、除外基準として「脳転移を有する患者」が設定されていました。

表1　脳転移を有する患者及び安全性解析対象例全例における脳出血の発現(比較試験)

試験名	対象患者	脳出血例/脳転移例(発現率)		脳出血例/安全性解析対象例(発現率)	
		本剤投与群	本剤非投与群	本剤投与群	本剤非投与群
13の無作為化比較試験*	結腸・直腸癌	2/16(12.5%)	0/18 (0%)	8/1,774(0.5%)	0/1,495** (0%)
	非小細胞肺癌	1/36 (2.8%)	0/43 (0%)	6/1,152(0.5%)	2/800**(0.3%)
	乳癌	0/28 (0%)	0/22 (0%)	2/1,089(0.2%)	0/796** (0%)
	腎細胞癌***	0/10 (0%)	1/13(7.7%)	0/337 (0%)	1/304 (0.3%)
	膵癌***	0/1 (0%)	0/0 (0%)	0/296 (0%)	0/287 (0%)
	合計	3/91 (3.3%)	1/96 (1.0%)	16/4,648 (0.3%)	3/3,682**(0.1%)
BETA Lung試験	非小細胞肺癌	0/37 (0%)	1/31(3.2%)	0/313 (0%)	1/313 (0.3%)
RIBBON2試験	乳癌	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/456 (0%)	0/223 (0%)
SALUTE試験	小細胞肺癌***	0/2 (0%)	0/1 (0%)	0/50 (0%)	0/48 (0%)

*　2008年3月31日付カットオフデータを用いたレトロスペクティブ解析結果。ただし、乳癌の1試験(AVADO試験)及び腎細胞癌の1試験(AVOREN試験)の安全性解析対象例についてはそれぞれ2008年9月24日及び2009年4月30日付カットオフデータを用いた。
**　一部の非盲検試験の本剤非投与群(結腸・直腸癌320例、非小細胞肺癌473例、乳癌563例)については、脳転移無又は不明患者における脳出血発現例数の情報は得られなかった。
*** 国内未承認

●非対照臨床試験データを用いた解析[7)]

4つのプロスペクティブな非対照臨床試験（PASSPORT試験、ATLAS試験、SAiL試験及びATHENA試験）において脳転移例での脳出血発現率が報告されています（表2）。
PASSPORT試験及びATLAS 試験は、いずれも「既治療の脳転移を有する患者」が適格とされていました。
また、SAiL試験及びATHENA試験は、試験開始後（試験中又は追跡期間中）に脳転移が認められた患者※について、脳出血に関する検討が行われました。

※いずれの試験も、除外基準として「脳転移を有する患者」が設定されていました。

表2　癌腫ごとの脳転移を有する患者における脳出血の発現状況（非対照臨床試験）

試験名	対象患者	脳出血例/脳転移例（発現率）	脳出血例/安全性解析対象例（発現率）
PASSPORT試験	非小細胞肺癌	0/106（0%）	0/106（0%）
ATLAS試験	非小細胞肺癌	1/25（4.0%）	1/730（0.1%）
SAiL試験	非小細胞肺癌	5/281（1.8%）	5/2,212（0.2%）
ATHENA試験*	乳癌	0/140（0%）	2/2,216（0.1%）

＊ ATHENA試験の成績は、2009年3月のカットオフデータにより示した。

●国内製造販売後調査等における脳出血の発現状況について[7)]

結腸・直腸癌〈調査期間：2007年6月～ 2008年12月〉

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における本剤の使用実態を把握し、日本人での安全性データの収集を行うことを目的として、本剤を使用した全症例を対象とした製造販売後調査が実施されました。
安全性集計対象2,696例中、脳転移を有する患者は1例でした。脳転移を有する患者において脳出血は認められませんでした。

非小細胞肺癌〈事前登録（使用予定連絡）〉

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、非小細胞肺癌の効能追加承認時（2009年11月）より2011年8月まで使用予定患者の事前登録を行っておりました。2010年9月時点で本剤の投与が予定されていた2,751例中、脳転移を有する患者は169例でした。このうち、脳出血は3例に認められました。

●参考：脳出血発現リスクのレトロスペクティブな検討結果について[8)]

米国Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerにおいて、2001年1月～ 2009年1月の間に、本剤の投与を受けた4,191例の癌患者と、同病院で治療を受けた13,913例の癌患者の脳出血の発現率についてレトロスペクティブな検討を行った結果が報告されています。その結果、脳病変（脳転移巣又は脳内原発巣）を有する癌患者（卵巣癌、非小細胞肺癌、結腸癌、血管肉腫*及び膠芽腫）における頭蓋内出血の発現率は、治療患者全体で3.6%（100/2,760例）であったのに対し、本剤投与例では3.5%（9/257例）でした。

*国内未承認

参考 臨床試験における主な選択・除外基準[1)2)]

◆臨床試験における主な選択基準

試験名	海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	国内第Ⅱ相試験 JO29569試験
アバスチン投与量	15mg/kg	15mg/kg
診断基準	手術又は放射線療法（同時化学放射線療法を含む）による根治療法の対象とならないStage ⅣB、治療抵抗性又は再発の子宮頸癌（組織型：扁平上皮癌、腺扁平上皮癌又は腺癌）	手術又は放射線療法（同時化学放射線療法を含む）による根治療法の対象とならないStage ⅣB、治療抵抗性又は再発の子宮頸癌
GOG Performance Status	0/1	0/1
年齢	—	20歳以上
主要臓器機能の保持		
・好中球数	≧1,500/mm^3	≧1,500/mm^3
・血小板数	≧10万/mm^3	≧10万/mm^3
・ヘモグロビン	—	≧9g/dL
・血清クレアチニン	≦ULN	≦ULN
・クレアチニンクリアランス計算値	≧60mL/min（Jelliffeの式）	≧60mL/min（Jelliffeの式）
・総ビリルビン	≦1.5ULN	≦1.5ULN
・血清トランスアミナーゼ	≦2.5ULN（AST）	≦2.5ULN（AST、ALT）
・ALP	≦2.5ULN	≦2.5ULN
・PT-INR	≦1.5※	≦1.5
・APTT	＜1.2ULN	＜1.2ULN
・尿蛋白（尿蛋白/クレアチニン比）	＜1.0	＜1.0
先行治療	同時化学放射線療法後6週間以上経過 放射線単独療法後3週間以上経過 ランダム化以前の大きな外科手術から6週間以上経過	同時化学放射線療法後6週間以上経過 放射線単独療法後3週間以上経過 登録前の大きな外科手術から4週間以上経過

ULN：施設基準値上限
※肺血栓塞栓症を含む静脈血栓症に対してワルファリン治療が行われている場合にはINRが2～3

◆臨床試験における主な除外基準

試験名		海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	国内第Ⅱ相試験 JO29569試験
アバスチン投与量		15mg/kg	15mg/kg
治療歴	同時化学放射線療法を除く、化学療法の治療歴	●	●
	アバスチンを含む、抗VEGF製剤及び抗VEGFR製剤の治療歴	●	●
合併症及び既往症	無病期間が5年未満の重複癌	●	●
	重症の非治癒創傷、潰瘍又は骨折	●	●
	登録前6ヵ月以内の、腹部瘻孔、胃や腸管の穿孔や腹腔内の膿瘍	●	●
	尿管ステントや経皮的ドレナージによって軽減することができない両側水腎症	●	●
	先天性出血素因、凝固系異常又は腫瘍組織が主要な血管を巻き込んでいる場合などのために出血の可能性が高い	●	●
	症状を有する脳血管障害（くも膜下出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）の合併又は登録前6ヵ月以内の既往	●	●
	症状を伴う若しくは治療を要する中枢神経系への転移を有する	●	●
	臨床的に重症の心血管障害		
	・コントロール不良の高血圧（収縮期血圧＞150mmHg又は拡張期血圧＞90mmHg）	●	●
	・登録前6ヵ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症の既往又は合併	●	●
	・NYHA Class Ⅱ以上のうっ血性心不全	●	●
	・治療が必要な不整脈（無症状又は洞調律にコントロールされた心房細動は除く）	●	●
	・Grade 2 以上※1の末梢血管疾患（24時間未満の短時間でおさまり、外科的処置が不要で一過性の虚血症状の発現）	●	●
	チャイニーズハムスター卵巣細胞由来の薬剤又は他の遺伝子組換えヒト化抗体に対する過敏症の既往	●	●
	Pac又はポリオキシエチレンヒマシ油を含有する薬剤に対する過敏症の既往		●
	Cis又は他の白金を含む薬剤に対する過敏症の既往		●
	腸閉塞の臨床症状や所見があり、点滴又は中心静脈栄養が必要である	●	●
	Grade 2以上※1の末梢神経障害の合併	●	●
	Grade 2以上※1の喀血の合併、又は登録前1ヵ月以内の既往		●
	登録時に抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬などの全身投与を要する感染症を合併	●	●
	HIV抗体、HBs抗原、HCV抗体陽性		●
外科処置	侵襲のある外科手術が行われた、あるいは行われる可能性がある		
	・登録前4週間以内に大きな外科的処置、開腹生検あるいは大きな外傷	●	●
	・試験期間中に大きな手術を行う可能性がある※2	●	●
	・登録前7日以内の生検	●	●
妊婦又は授乳中の患者、妊娠検査陽性の患者、又は試験期間中及びアバスチン最終投与後6ヵ月の間に避妊する意思のない患者		●	●※3

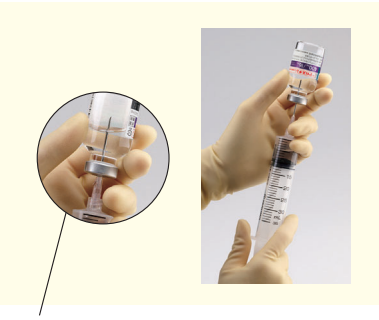
※1 GOG-0240試験はCTCAE ver.3.0、JO29569試験はCTCAE ver.4.03
※2 病勢進行前に行われる腹部の手術（開腹、腹腔鏡）、たとえば人工肛門造設術、人工肛門還納術、中間の又は2次的な腫瘍摘出術、あるいはセカンドルック手術などの手術が含まれるが、これだけに制限されるものではない。
※3 登録前12ヵ月以内に月経があった女性は妊娠検査を登録前14日以内に実施する。12ヵ月以内に月経がない場合でも化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない場合は妊娠検査を実施する。

■投与の準備

1. 調製方法

・調製時には、必ず日局生理食塩液をご使用ください。
・アバスチン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、アバスチンとブドウ糖溶液の混合をさけてください。また、ブドウ糖溶液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないでください。

① 患者さんの体重からアバスチンの1回当たりの投与量を算出し(参考「アバスチン体重換算表」参照；P.41)、必要なバイアル数を準備します。



泡立ちやすいため、針先を
液面から出してエアーを戻します。

② バイアルから必要な投与量を注射筒で抜き取ります。

③ 日局生理食塩液に添加して約100mLとします。

注：用時調製してください。
注：調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないでください。

④ 静かに混合します。

注：激しく振らないでください。

⑤ 調製後は速やかに使用するようにしてください。また、アバスチンには保存剤が含まれていないため、バイアル内の残液は廃棄してください。

⑥ 外観上の異常がないことを投与前に目視にて確認してください。

〈撮影指導・協力〉
国立がん研究センター東病院 薬剤部

●必要抜き取り量

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

1回投与量	必要抜き取り量(mL)計算式
15mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.6(mL/kg)

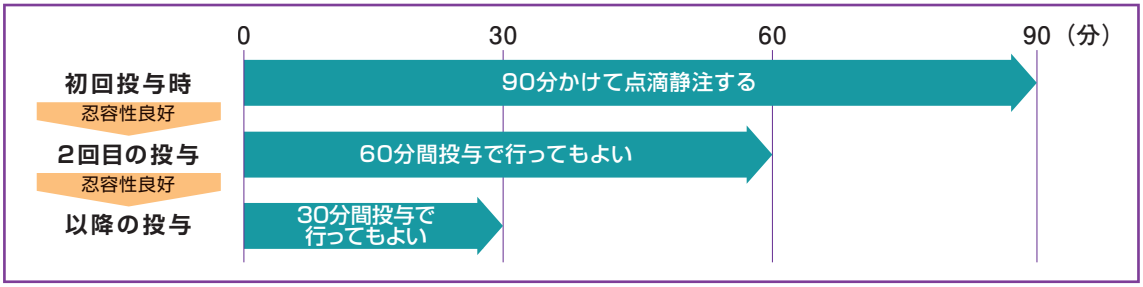
参考 体重換算表

体重(kg)	15mg/kg		体重(kg)	15mg/kg	
	投与量(mg)	抜き取り量(mL)		投与量(mg)	抜き取り量(mL)
35	525	21	65	975	39
40	600	24	70	1,050	42
45	675	27	75	1,125	45
50	750	30	80	1,200	48
55	825	33	85	1,275	51
60	900	36	90	1,350	54

2. 点滴時間

アバスチンは点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないでください。

- 初回投与時は90分かけて点滴静注してください。
- 初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間とすることができます。
- 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分間とすることができます。



■治療中・治療終了後の注意事項

●治療中の注意事項

◆**定期的な検査の実施**（アバスチン投与中は、以下の検査を行ってください）

◎ **血圧**（「1.警告」「8.重要な基本的注意」）→ 高血圧があらわれることがあります P.16参照

◎ **尿蛋白**（「8.重要な基本的注意」）→ 蛋白尿があらわれることがあります P.19参照

◎ **血液検査**（「11.1 重大な副作用」）→ 汎血球減少症、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少があらわれることがあります P.21参照

血栓性微小血管症があらわれることがあります P.27参照

◆**妊娠・授乳についての注意事項**

→ 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、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してください。

→ 妊娠する可能性がある患者には、アバスチン投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

→ 授乳婦においては、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してください。

◆**必要に応じた適切な休薬・投与中止**

→ 各臨床試験での休薬・中止基準（P.43～44）を参照してください。

●治療終了後の注意事項

◆**投与終了後**に手術を行う場合

創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあります。臨床試験において、アバスチン投与終了後に手術を実施した経験はありません。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いてください。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ませんが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮してください（「1.警告」「8.重要な基本的注意」） P.18参照

◆**最終投与後6ヵ月間において**避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。（「9.特定の背景を有する患者に関する注意」「15.その他の注意」）

参考 臨床試験における休薬・中止基準[1)2)]

試験名			海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	国内第Ⅱ相試験 JO29569試験
アバスチン投与量			15mg/kg	15mg/kg
血液毒性	好中球数≧1,500/mm³かつ血小板数≧100,000/mm³		投与継続可能	投与継続可能
血液毒性	好中球数＜1,500/mm³又は血小板数＜100,000/mm³		・好中球数≧1,500/mm³かつ血小板数≧100,000/mm³に回復するまでアバスチンを休薬 ・2週間以内に改善がみられない場合はアバスチンを中止	・好中球数≧1,500/mm³かつ血小板数≧100,000/mm³に回復するまでアバスチンを休薬 ・前サイクルの第1日目から6週間以内に、好中球数≧1,500/mm³かつ血小板数≧100,000/mm³に回復しない場合はアバスチンを中止
非血液毒性	高血圧	コントロール不良の高血圧（収縮期血圧＞150mmHg又は拡張期血圧＞100mmHg）又は臨床症状のある高血圧	・コントロール可能（収縮期血圧≦150mmHgかつ拡張期血圧≦100mmHg）になり、臨床症状が改善されるまでアバスチンを休薬（Pac及びCisの投与も1週間まで延期可） ・投与延期後1週間以内に回復した場合は、全て投与継続 ・投与の延期後1週間後も継続している場合、Pac及びCisのみ投与継続。2サイクル連続したアバスチンの休薬が必要となった場合、アバスチンを中止	・コントロール可能（収縮期血圧≦150mmHgかつ拡張期血圧≦100mmHg）になり、臨床症状が改善されるまでアバスチンを休薬（Pac及びCisの投与も1週間まで延期可） ・投与延期後1週間以内に回復した場合は、全て投与継続 ・投与の延期後1週間後も継続している場合、Pac及びCisのみ投与継続。2サイクル連続したアバスチンの休薬が必要となった場合、アバスチンを中止
非血液毒性	高血圧	Grade 4	アバスチンを中止	アバスチンを中止
非血液毒性	蛋白尿	UPC比≧3.5	UPC比＜3.5になるまでアバスチンを休薬 蛋白尿による休薬が2ヵ月を超えた場合には、アバスチンを中止	UPC比＜3.5になるまでアバスチンを休薬 2サイクル連続したアバスチンの休薬が必要となった場合、アバスチンを中止
非血液毒性	蛋白尿	Grade 4又はネフローゼ症候群	アバスチンを中止	アバスチンを中止
非血液毒性	出血	Grade 2以上の肺出血又はCNS出血	アバスチンを中止	アバスチンを中止
非血液毒性	出血	Grade 3以上の出血	Full-doseの抗凝固薬の投与を受けている患者では、アバスチンを中止 上記以外の患者では、以下の条件を全て満たすまでアバスチンを休薬 ・止血した ・ヘモグロビンレベルが安定している ・治療のリスクを高める出血性素因を有さない ・再出血のリスクを高める ・Grade 3の出血が再発した場合はアバスチンを中止 ・Grade 4の出血が発現した場合はアバスチンを中止	
非血液毒性	動脈血栓症	全Grade	アバスチンを中止	アバスチンを中止
非血液毒性	静脈血栓症	Grade 3	Full-doseの抗凝固療法が2週間以下の場合は、抗凝固療法が終了するまでアバスチンを休薬 Full-doseの抗凝固療法が2週間を超える場合は、次の条件を全て満たすまでアバスチンを休薬 ・アバスチンの投与再開前にワルファリン（又は他の抗凝固薬）投与量又はヘパリンの投与量が安定しかつPT-INRが適切な範囲（通常2～3）に入っている ・出血のリスクの高い病理学的な所見がない（腫瘍が主要な血管を巻き込んでいない） ・試験薬投与中に出血が起きていない ・患者が治療を受けることによるメリットがデメリットを上回る（病勢進行を認めない）	Full-doseの抗凝固療法が2週間以下の場合は、抗凝固療法が終了するまでアバスチンを休薬 Full-doseの抗凝固療法が2週間を超える場合は、次の条件を全て満たすまでアバスチンを休薬 ・アバスチンの投与再開前にワルファリン（又は他の抗凝固薬）投与量又はヘパリンの投与量が安定しかつPT-INRが適切な範囲（通常2～3）に入っている ・出血のリスクの高い病理学的な所見がない（腫瘍が主要な血管を巻き込んでいない） ・試験薬投与中に出血が起きていない ・患者が治療を受けることによるメリットがデメリットを上回る（病勢進行を認めない）
非血液毒性	静脈血栓症	無症候性のGrade 4		アバスチンを中止
非血液毒性	静脈血栓症	症候性のGrade 4	アバスチンを中止	

有害事象のGradeはGOG-0240試験がCTCAE ver.3.0、JO29569試験がCTCAE ver.4.03に、用語はGOG-0240試験がMedDRA ver.16.0、JO29569試験がMedDRA ver.17.1に準拠

参考 臨床試験における休薬・中止基準（続き）[1)2)]

試験名			海外第Ⅲ相試験 GOG-0240試験	国内第Ⅱ相試験 JO29569試験
アバスチン投与量			15mg/kg	15mg/kg
非血液毒性	血液凝固異常	Grade 3以上	・PT-INR/APTTがGrade 1になるまでアバスチンを休薬 ・ワルファリン治療施行中の患者はPT-INRが治療域に入るまでアバスチンを休薬	・PT-INR/APTTがGrade 1になるまでアバスチンを休薬 ・ワルファリン治療施行中の患者はPT-INRが治療域に入るまでアバスチンを休薬
	腸管穿孔	腸管穿孔、瘻孔又は消化管リーク	Gradeにかかわらず新しい事象が発現した場合には、アバスチンを中止	アバスチンを中止
	可逆性後白質脳症症候群（RPLS）	RPLSを示唆する兆候が認められた場合	・精密検査や血圧コントロールを含む管理の間、アバスチンを休薬 ・RPLSの診断がついた場合アバスチンを中止	・精密検査や血圧コントロールを含む管理の間、アバスチンを休薬 ・RPLSの診断がついた場合アバスチンを中止
	その他の非血液毒性	Grade 3	Grade 1以下に回復するまでアバスチンを休薬 3週間以内に改善がみられない場合、治療再開後にGrade 3の同一の有害事象が再発した場合は、アバスチンを中止	・試験薬投与開始前のレベル又はGrade 1以下になるまでアバスチンを休薬 ・Grade 3 の同一の有害事象が再発した場合は、アバスチンを中止
		Grade 4	管理可能な悪心、嘔吐を除くGrade 4の有害事象が発現した場合はアバスチンを中止	アバスチンを中止

有害事象のGradeはGOG-0240試験がCTCAE ver.3.0、JO29569試験がCTCAE ver.4.03に、用語はGOG-0240試験がMedDRA ver.16.0、JO29569試験がMedDRA ver.17.1に準拠

臨床試験の成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等についてはP.72～74のDrug Informationをご参照ください。

■海外臨床試験の成績

アバスチンの使用にあたっては【臨床試験】の内容を熟知してください。

海外第Ⅲ相ランダム化比較試験(GOG-0240試験)(海外データ)[1)9)]

Tewari KS et al.: N Engl J Med 370, 734, 2014
承認時評価資料　[COI]本論文の一部の著者は、Genentech社又はRoche社から資金提供を受けていました。

目　　的：化学療法(Cis・Pac療法又はTop・Pac療法※)にアバスチン15mg/kgを併用した際の有効性及び安全性を検討しました。

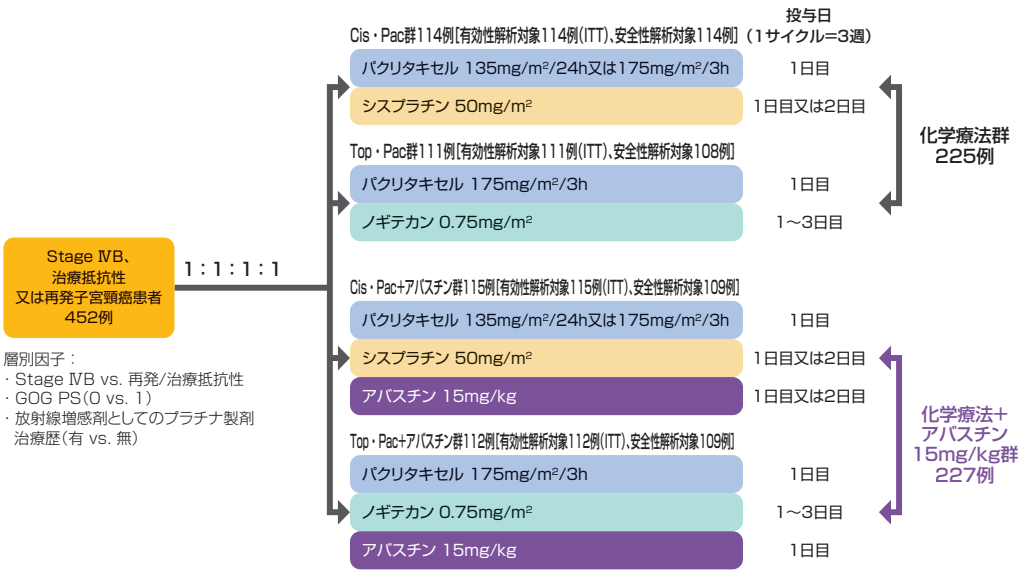
※ 日本人患者においては、アバスチンはパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はありません。

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：Cis・Pac療法：21日を1サイクルとし、1日目にPac 135mg/m²又は175mg/m²、1日目又は2日目にCis 50mg/m²を、それぞれ点滴静注しました。P.32参照

Top・Pac療法：21日を1サイクルとし、1日目にPac 175mg/m²、1～3日目にTop 0.75mg/m²を、それぞれ点滴静注しました。

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を点滴静注しました。



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

解析計画：限られた患者集団で以下に示す2つの異なる仮説を同時に検討するために、2×2要因のデザインを採用しました。
仮説1：化学療法にアバスチンを併用した場合の全生存期間における優越性
仮説2：プラチナ製剤含有化学療法（Cis・Pac）の単独又はアバスチンと併用投与した場合と比較した、プラチナ製剤非含有化学療法（Top・Pac）の単独又はアバスチンと併用投与した場合の全生存期間における優越性

なお、2×2要因デザインの統計学的仮説は、アバスチンと併用化学療法間に交互作用がないことが前提でした。それぞれの仮説検定にあたり、各比較には、有意水準を両側0.05（片側0.025）とする層別Log-rank検定を用いました。層別因子は病期（Stage ⅣB、治療抵抗性又は再発）、GOG PS（0、1）、放射線増感剤としてのプラチナ製剤治療歴（有、無）としました。
全生存期間については、174イベント時点における有効性解析及び346イベント時点における最終解析が事前に計画されました。第1回有効性解析（174イベント時点）の結果から、データモニタリング委員会はGOGに対して2回目の有効性解析の実施を勧告しました。271イベント時点で第2回有効性解析が実施され（カットオフ日：2012年12月12日）、その後GOGからRoche社へデータが移管されました。データカットオフ後にGOGが継続して収集していたデータを追加し、合計288イベントにおける解析が主解析としてRoche社により実施されました。

パクリタキセルの用法及び用量
パクリタキセルの進行又は再発の子宮頸癌における承認用法及び用量（シスプラチンとの併用でD法）は「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。」です。［パクリタキセルの電子化された添付文書2024年7月改訂（第4版）より］

シスプラチンの用法・用量
シスプラチンの子宮頸癌における承認用法・用量（A法又は患者の状態によりE法、同時化学放射線療法の場合はJ法）は「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。J法：シスプラチンとして40mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、6日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。」です。［シスプラチンの電子化された添付文書2024年12月改訂（第3版）より］

ノギテカンの用法・用量
ノギテカンの進行又は再発の子宮頸癌における承認用法・用量は「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。」です。［ノギテカンの電子化された添付文書2023年5月改訂（第1版）より］

臨床試験の成績

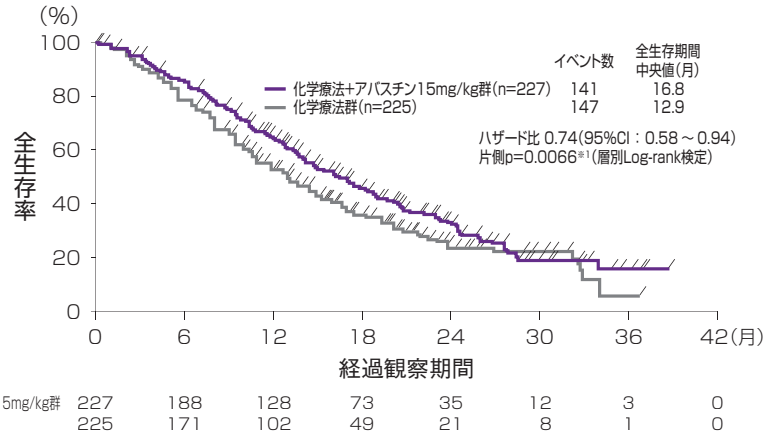
●患者背景（ITT）

		化学療法群（n=225）	化学療法＋アバスチン15mg/kg群（n=227）
年齢中央値（歳、範囲）		46.0（20～83）	48.0（22～85）
GOG PS	0	132（58.7%）	131（57.7%）
	1	93（41.3%）	96（42.3%）
臨床病期	Stage ⅣB	37（16.4%）	39（17.2%）
	治療抵抗性又は再発	188（83.6%）	188（82.8%）
放射線療法歴	無	44（19.6%）	46（20.3%）
	有	181（80.4%）	181（79.7%）

●全生存期間（主要評価項目）、無増悪生存期間（副次的評価項目）（ITT）

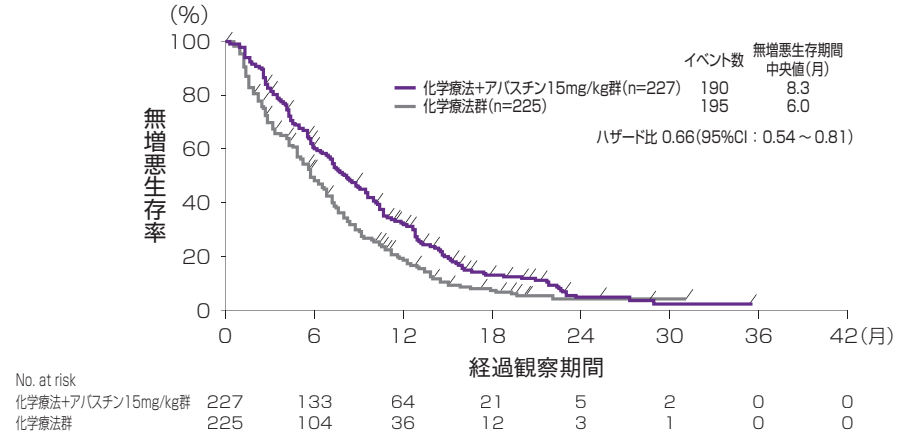
全生存期間の中央値は化学療法群12.9ヵ月、化学療法+アバスチン15mg/kg群16.8ヵ月であり、化学療法+アバスチン15mg/kg群で統計学的に有意な全生存期間の延長が認められました（ハザード比0.74、95%CI：0.58～0.94、片側p=0.0066※1、層別Log-rank検定※2）。無増悪生存期間の中央値は化学療法群6.0ヵ月、化学療法+アバスチン15mg/kg群8.3ヵ月でした。

◆全生存期間（主解析時※3）



※1 有意水準 0.0140
※2 層別因子：病期（Stage ⅣB、治療抵抗性又は再発）、GOG PS（0、1）、放射線増感剤としてのプラチナ製剤治療歴（有、無）
※3 カットオフ日：2012年12月12日

◆無増悪生存期間（主解析時※）



※ カットオフ日：2012年12月12日

●奏効率（副次的評価項目）（ITT）

奏効率は化学療法群33.8%、化学療法+アバスチン15mg/kg群45.4%でした。

	化学療法群 (n=225)	化学療法+ アバスチン15mg/kg群 (n=227)
奏効例（奏効率）	76（33.8%）	103（45.4%）
奏効率の95%CI	27.6～40.4	38.8～52.1
CR	9（ 4.0%）	19（ 8.4%）
PR	67（29.8%）	84（37.0%）
SD	74（32.9%）	62（27.3%）
PD	56（24.9%）	29（12.8%）
評価不能	19（ 8.4%）	33（14.5%）

臨床試験の成績

●安全性（主要評価項目）

全Gradeの有害事象において、化学療法+アバスチン15mg/kg群で化学療法群より発現率が10%以上高かった有害事象は、高血圧、鼻出血、体重減少でした。重篤な有害事象において、化学療法+アバスチン群で化学療法より発現率が3%以上高かった有害事象は、疲労（化学療法群：2例、化学療法+アバスチン群：17例）、痔瘻（0例、10例）、感染（3例、13例）、血栓症（6例、16例）、腹痛（13例、21例）、悪心（11例、18例）、嘔吐（11例、18例）、便秘（5例、12例）、脱水（2例、9例）でした。投与中止に至った有害事象は化学療法群40例（18.0%；末梢性ニューロパシー 9例、薬物過敏症6例、評価不能の事象4例など）、化学療法+アバスチン15mg/kg群56例（25.7%；評価不能の事象9例、末梢性ニューロパシー6例、活動状態低下及び疲労各4例など）に認められました。治験薬投与期間中又は投与終了後から30日以内の有害事象による死亡は、化学療法群5例（Top・Pac群5例）、化学療法+アバスチン15mg/kg群9例（Cis・Pac+アバスチン群4例、Top・Pac+アバスチン群5例）に認められました。疾患進行による死亡例を除く患者の死因は、化学療法群（Top・Pac群）では骨盤内感染、死亡、肺障害、発熱性好中球減少症及び鼻出血各1例、化学療法+アバスチン15mg/kg群のうちCis・Pac+アバスチン群では、回腸穿孔、呼吸困難及び多臓器不全各1例、Top・Pac+アバスチン群では、好中球減少症2例、急性呼吸窮迫症候群、大腸穿孔、突然死、肺炎及び蜂巣炎各1例（重複あり）でした。

◆有害事象

	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%）
Grade 3以上の有害事象	127（57.2%）	165（75.7%）
Grade 5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%）
病勢進行以外の死亡	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 P.24参照	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 Grade 3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

■国内臨床試験の成績

国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2)10)]

Sugiyama T et al.: Jpn J Clin Oncol 47, 39, 2017
承認時評価資料［COI］本試験は中外製薬株式会社の支援により実施されました。
著者に中外製薬株式会社よりコンサルタント料、謝礼金を受領している者が含まれています。また、著者に中外製薬株式会社の社員が含まれています。

目　　的：Cis・Pac療法にアバスチン15mg/kgを併用した際の日本人での忍容性、安全性及び有効性を検討しました。

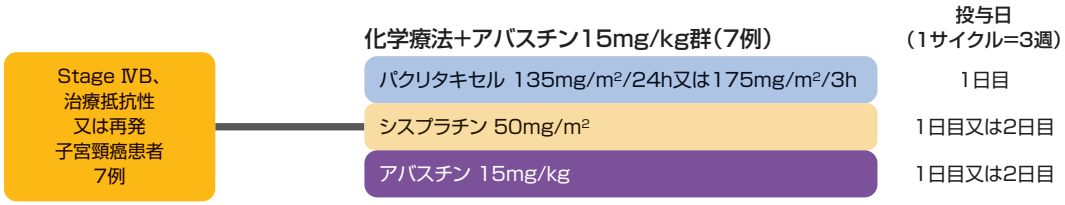
対　　象：Stage ⅣB期、治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者　7例

試 験 方 法：Cis、Pac及びアバスチンは以下の3つのレジメンが使用されました。P.32参照

◆パターン1
各サイクル1日目にPac 135mg/m²を24時間かけて静脈内投与する。
各サイクル2日目にCis 50mg/m²を静脈内投与する。
各サイクル2日目にアバスチン15mg/kgを静脈内投与する。

◆パターン2
各サイクル1日目にPac 175mg/m²を3時間かけて静脈内投与する。
各サイクル2日目にCis 50mg/m²を静脈内投与する。
各サイクル2日目にアバスチン15mg/kgを静脈内投与する。

◆パターン3
各サイクル1日目にPac 175mg/m²を3時間かけて静脈内投与する。
各サイクル1日目にCis 50mg/m²を静脈内投与する。
各サイクル1日目にアバスチン15mg/kgを静脈内投与する。



評 価 項 目：［主要評価項目］　Cis・Pac療法+アバスチン15mg/kg併用の忍容性※1
［副次的評価項目］　安全性※2、腫瘍縮小効果※2,3

※1 評価期間：サイクル1 の1～21日目（サイクル2の投与前検査を含む）までの21日間
評価基準：①7日以上継続するGrade 4の好中球数減少、②発熱性好中球減少症、③Grade 4又は血小板輸血を要するGrade 3の血小板数減少、④一過性の電解質異常等を除くGrade 3以上の非血液毒性、又は⑤有害事象によりサイクル1の第1日目から6週間以内にサイクル2を開始できない場合
※2 集計期間：最終症例の1サイクル観察終了時点まで
※3 RECIST ver.1.1に基づく

解 析 計 画：本試験では、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン[11)]」及び「抗癌剤併用探索的試験ガイドライン[12)]」を参考に、忍容性の確認に必要と考えられる6例を目標例数として設定しました。

パクリタキセルの用法及び用量
パクリタキセルの進行又は再発の子宮頸癌における承認用法及び用量（シスプラチンとの併用でD法）は「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。」です。［パクリタキセルの電子化された添付文書2024年7月改訂（第4版）より］

シスプラチンの用法・用量
シスプラチンの子宮頸癌における承認用法・用量（A法又は患者の状態によりE法、同時化学放射線療法の場合はJ法）は「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。J法：シスプラチンとして40mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、6日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。」です。［シスプラチンの電子化された添付文書2024年12月改訂（第3版）より］

臨床試験の成績

●忍容性（主要評価項目）

忍容性評価対象集団7例において、忍容性評価期間に忍容性評価基準に該当する有害事象が認められませんでした

●安全性（副次的評価項目）

最終症例の1サイクル観察終了時点において、有害事象は7例中7例に認められました。Grade 3以上の有害事象は5例に認められ、その内訳は高血圧及び好中球数減少が各2例、歯肉炎、腎盂腎炎、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、下痢及び脱水が各1例でした。本試験では、Grade5は認められず、アバスチンの投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

●腫瘍縮小効果（RECIST）（副次的評価項目）

最終症例の1サイクル観察終了時点における最良総合効果の内訳は、PRが1例、SDが3例及び評価不能が3例でした。

■副作用発現状況

子宮頸癌の海外第Ⅲ相ランダム化比較試験(GOG-0240試験)の報告[1)]

子宮頸癌に対する海外第Ⅲ相ランダム化比較試験(GOG-0240試験)の化学療法+アバスチン15mg/kg群の安全性評価対象例218例中214例(98.2%)、3,019件に副作用が認められました。

	化学療法群	化学療法+アバスチン15mg/kg群
安全性評価対象例数	222例	218例
副作用等の発現例数(%)	216 (97.3%)	214 (98.2%)
副作用等の発現件数	2,373	3,019

項目	発現例数(%)	
	化学療法群(n=222)	化学療法+アバスチン15mg/kg群(n=218)
感染症および寄生虫症	55(24.8%)	94(43.1%)
尿路感染	26(11.7%)	44(20.2%)
感染	10 (4.5%)	17 (7.8%)
膀胱炎	7 (3.2%)	12 (5.5%)
上気道感染	4 (1.8%)	9 (4.1%)
蜂巣炎	3 (1.4%)	9 (4.1%)
肺炎	4 (1.8%)	7 (3.2%)
副鼻腔炎	5 (2.3%)	6 (2.8%)
腟感染	6 (2.7%)	3 (1.4%)
歯感染	1 (0.5%)	6 (2.8%)
医療機器関連感染	2 (0.9%)	1 (0.5%)
気管支炎	0 (0.0%)	3 (1.4%)
骨盤内感染	2 (0.9%)	1 (0.5%)
歯肉感染	1 (0.5%)	2 (0.9%)
腹部感染	0 (0.0%)	3 (1.4%)
末梢神経感染	2 (0.9%)	1 (0.5%)
咽頭炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
外陰部炎	0 (0.0%)	2 (0.9%)
感染性小腸結腸炎	0 (0.0%)	2 (0.9%)
口唇感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腎感染	0 (0.0%)	2 (0.9%)
創傷感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
リンパ節感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)
外耳炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)
感染性関節炎	0 (0.0%)	1 (0.5%)
感染性結膜炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)
眼感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)
消化管感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)
尿管炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)
粘膜感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肛門感染	0 (0.0%)	1 (0.5%)
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)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
腫瘍疼痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)
血液およびリンパ系障害	35 (15.8%)	58 (26.6%)
好中球減少症	14 (6.3%)	27 (12.4%)
リンパ球減少症	11 (5.0%)	23 (10.6%)
発熱性好中球減少症	12 (5.4%)	12 (5.5%)
血液障害	2 (0.9%)	4 (1.8%)
凝血異常	0 (0.0%)	1 (0.5%)
出血性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
免疫系障害	25 (11.3%)	24 (11.0%)
過敏症	25 (11.3%)	24 (11.0%)
内分泌障害	0 (0.0%)	2 (0.9%)
甲状腺機能低下症	0 (0.0%)	1 (0.5%)
副腎機能不全	0 (0.0%)	1 (0.5%)

臨床試験の成績

項目	発現例数(%)	
	化学療法群(n=222)	化学療法+アバスチン15mg/kg群(n=218)
代謝および栄養障害	101 (45.5%)	136 (62.4%)
食欲減退	55 (24.8%)	73 (33.5%)
低マグネシウム血症	33 (14.9%)	51 (23.4%)
高血糖	36 (16.2%)	44 (20.2%)
低カリウム血症	29 (13.1%)	37 (17.0%)
低ナトリウム血症	18 (8.1%)	38 (17.4%)
低アルブミン血症	21 (9.5%)	27 (12.4%)
低カルシウム血症	19 (8.6%)	25 (11.5%)
脱水	10 (4.5%)	18 (8.3%)
高カリウム血症	10 (4.5%)	12 (5.5%)
代謝障害	10 (4.5%)	7 (3.2%)
高カルシウム血症	7 (3.2%)	8 (3.7%)
低リン酸血症	4 (1.8%)	9 (4.1%)
低血糖症	3 (1.4%)	6 (2.8%)
高ナトリウム血症	3 (1.4%)	4 (1.8%)
高マグネシウム血症	4 (1.8%)	3 (1.4%)
高尿酸血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	1 (0.5%)
精神障害	47 (21.2%)	65 (29.8%)
不眠症	29 (13.1%)	36 (16.5%)
不安	20 (9.0%)	30 (13.8%)
うつ病	24 (10.8%)	24 (11.0%)
激越	3 (1.4%)	4 (1.8%)
錯乱状態	2 (0.9%)	3 (1.4%)
人格変化	1 (0.5%)	0 (0.0%)
精神病性障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
神経系障害	159 (71.6%)	152 (69.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	139 (62.6%)	131 (60.1%)
頭痛	26 (11.7%)	47 (21.6%)
味覚異常	19 (8.6%)	24 (11.0%)
浮動性めまい	22 (9.9%)	20 (9.2%)
構語障害	1 (0.5%)	14 (6.4%)
末梢性運動ニューロパチー	10 (4.5%)	5 (2.3%)
失神	5 (2.3%)	6 (2.8%)
記憶障害	4 (1.8%)	6 (2.8%)
運動失調	4 (1.8%)	3 (1.4%)
神経系障害	3 (1.4%)	3 (1.4%)
振戦	2 (0.9%)	3 (1.4%)
神経痛	4 (1.8%)	1 (0.5%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	4 (1.8%)
脳神経障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
失神寸前の状態	0 (0.0%)	2 (0.9%)
錐体外路障害	0 (0.0%)	2 (0.9%)
痙攣	1 (0.5%)	1 (0.5%)
会話障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
傾眠	1 (0.5%)	0 (0.0%)
認知障害	1 (0.5%)	0 (0.0%)
脳症	1 (0.5%)	0 (0.0%)
白質脳症	0 (0.0%)	1 (0.5%)
眼障害	16 (7.2%)	20 (9.2%)
霧視	14 (6.3%)	17 (7.8%)
光視症	1 (0.5%)	2 (0.9%)
眼の障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼乾燥	0 (0.0%)	2 (0.9%)
オキュラーサーフェス疾患	1 (0.5%)	0 (0.0%)
複視	1 (0.5%)	0 (0.0%)
網膜剥離	1 (0.5%)	0 (0.0%)
流涙増加	1 (0.5%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	21 (9.5%)	17 (7.8%)
耳鳴	18 (8.1%)	12 (5.5%)
難聴	3 (1.4%)	4 (1.8%)
耳の障害	1 (0.5%)	2 (0.9%)
耳痛	1 (0.5%)	2 (0.9%)

項目	発現例数(%)	
	化学療法群(n=222)	化学療法+アバスチン15mg/kg群(n=218)
心臓障害	11 (5.0%)	8 (3.7%)
動悸	3 (1.4%)	2 (0.9%)
上室性頻脈	3 (1.4%)	0 (0.0%)
洞性頻脈	1 (0.5%)	2 (0.9%)
心室性頻脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
洞性徐脈	0 (0.0%)	2 (0.9%)
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	0 (0.0%)
狭心症	1 (0.5%)	0 (0.0%)
左室機能不全	1 (0.5%)	0 (0.0%)
心筋虚血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
血管障害	41 (18.5%)	95 (43.6%)
高血圧	12 (5.4%)	63 (28.9%)
ほてり	19 (8.6%)	18 (8.3%)
血栓症	3 (1.4%)	16 (7.3%)
潮紅	8 (3.6%)	5 (2.3%)
低血圧	7 (3.2%)	4 (1.8%)
塞栓症	3 (1.4%)	5 (2.3%)
血腫	0 (0.0%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69 (31.1%)	93 (42.7%)
呼吸困難	46 (20.7%)	43 (19.7%)
咳嗽	32 (14.4%)	28 (12.8%)
鼻出血	3 (1.4%)	35 (16.1%)
アレルギー性鼻炎	10 (4.5%)	17 (7.8%)
鼻粘膜障害	5 (2.3%)	12 (5.5%)
口腔咽頭痛	4 (1.8%)	7 (3.2%)
肺障害	2 (0.9%)	5 (2.3%)
低酸素症	3 (1.4%)	2 (0.9%)
気管支痙攣	1 (0.5%)	3 (1.4%)
胸水	1 (0.5%)	1 (0.5%)
咽頭の炎症	0 (0.0%)	1 (0.5%)
気管支閉塞	1 (0.5%)	0 (0.0%)
気胸	0 (0.0%)	1 (0.5%)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0%)	1 (0.5%)
胸膜痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)
喉頭出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肺出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肺臓炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胃腸障害	183 (82.4%)	183 (83.9%)
悪心	131 (59.0%)	135 (61.9%)
便秘	101 (45.5%)	100 (45.9%)
下痢	76 (34.2%)	80 (36.7%)
嘔吐	68 (30.6%)	73 (33.5%)
腹痛	48 (21.6%)	60 (27.5%)
口内炎	22 (9.9%)	32 (14.7%)
消化不良	14 (6.3%)	20 (9.2%)
直腸出血	7 (3.2%)	18 (8.3%)
痔核	2 (0.9%)	10 (4.6%)
肛門周囲痛	1 (0.5%)	11 (5.0%)
口内乾燥	4 (1.8%)	7 (3.2%)
胃腸障害	4 (1.8%)	6 (2.8%)
口腔内出血	0 (0.0%)	10 (4.6%)
痔瘻	0 (0.0%)	9 (4.1%)
胃炎	2 (0.9%)	6 (2.8%)
歯の障害	3 (1.4%)	4 (1.8%)
直腸炎	1 (0.5%)	6 (2.8%)
腹部膨満	3 (1.4%)	4 (1.8%)
食道炎	2 (0.9%)	4 (1.8%)
嚥下障害	1 (0.5%)	5 (2.3%)
鼓腸	2 (0.9%)	3 (1.4%)
歯痛	3 (1.4%)	2 (0.9%)
結腸閉塞	1 (0.5%)	3 (1.4%)
上腹部痛	1 (0.5%)	3 (1.4%)
大腸炎	1 (0.5%)	2 (0.9%)
肛門出血	1 (0.5%)	2 (0.9%)

臨床試験の成績

項目	発現例数(%)	
	化学療法群(n=222)	化学療法+アバスチン15mg/kg群(n=218)
回腸瘻	0 (0.0%)	2 (0.9%)
口腔内痛	0 (0.0%)	2 (0.9%)
歯肉痛	2 (0.9%)	0 (0.0%)
直腸穿孔	0 (0.0%)	2 (0.9%)
直腸潰瘍	0 (0.0%)	2 (0.9%)
イレウス	0 (0.0%)	1 (0.5%)
回腸穿孔	0 (0.0%)	1 (0.5%)
歯周病	0 (0.0%)	1 (0.5%)
小腸穿孔	0 (0.0%)	1 (0.5%)
小腸閉塞	1 (0.5%)	0 (0.0%)
上部消化管出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
食道出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
食道潰瘍	1 (0.5%)	0 (0.0%)
大腸出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
大腸穿孔	0 (0.0%)	1 (0.5%)
便失禁	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肛門直腸静脈瘤出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肛門潰瘍	0 (0.0%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	4 (1.8%)	5 (2.3%)
高ビリルビン血症	3 (1.4%)	5 (2.3%)
胆嚢閉塞	1 (0.5%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	148 (66.7%)	153 (70.2%)
脱毛症	138 (62.2%)	135 (61.9%)
剥脱性発疹	26 (11.7%)	31 (14.2%)
そう痒症	15 (6.8%)	11 (5.0%)
多汗症	13 (5.9%)	5 (2.3%)
皮膚乾燥	9 (4.1%)	8 (3.7%)
皮膚障害	7 (3.2%)	10 (4.6%)
爪の障害	4 (1.8%)	10 (4.6%)
皮膚色素過剰	0 (0.0%)	10 (4.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0%)	4 (1.8%)
皮膚疼痛	3 (1.4%)	1 (0.5%)
皮膚潰瘍	0 (0.0%)	3 (1.4%)
蕁麻疹	1 (0.5%)	2 (0.9%)
多形紅斑	0 (0.0%)	2 (0.9%)
紅斑	0 (0.0%)	1 (0.5%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0%)	1 (0.5%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	116 (52.3%)	116 (53.2%)
関節痛	36 (16.2%)	45 (20.6%)
筋肉痛	42 (18.9%)	39 (17.9%)
四肢痛	36 (16.2%)	27 (12.4%)
背部痛	29 (13.1%)	34 (15.6%)
筋力低下	24 (10.8%)	31 (14.2%)
骨痛	18 (8.1%)	18 (8.3%)
筋骨格系胸痛	3 (1.4%)	8 (3.7%)
頚部痛	1 (0.5%)	5 (2.3%)
筋骨格障害	1 (0.5%)	4 (1.8%)
筋骨格痛	3 (1.4%)	2 (0.9%)
関節炎	1 (0.5%)	3 (1.4%)
関節硬直	0 (0.0%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	49 (22.1%)	65 (29.8%)
頻尿	16 (7.2%)	17 (7.8%)
蛋白尿	6 (2.7%)	22 (10.1%)
尿失禁	13 (5.9%)	11 (5.0%)
尿路出血	7 (3.2%)	14 (6.4%)
腎障害	5 (2.3%)	6 (2.8%)
膀胱痛	7 (3.2%)	3 (1.4%)
尿閉	3 (1.4%)	5 (2.3%)
膀胱出血	1 (0.5%)	7 (3.2%)
尿管閉塞	2 (0.9%)	4 (1.8%)
尿道痛	0 (0.0%)	6 (2.8%)
着色尿	2 (0.9%)	3 (1.4%)
膀胱痙縮	2 (0.9%)	3 (1.4%)
腎不全	4 (1.8%)	0 (0.0%)

項目	発現例数(%)	
	化学療法群(n=222)	化学療法+アバスチン15mg/kg群(n=218)
ヘモグロビン尿	1 (0.5%)	2 (0.9%)
腎臓痛	3 (1.4%)	0 (0.0%)
尿管出血	2 (0.9%)	1 (0.5%)
腎出血	0 (0.0%)	1 (0.5%)
膀胱瘻	0 (0.0%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	45 (20.3%)	54 (24.8%)
腟出血	24 (10.8%)	19 (8.7%)
骨盤痛	13 (5.9%)	23 (10.6%)
腟分泌物	10 (4.5%)	9 (4.1%)
外陰腟痛	5 (2.3%)	5 (2.3%)
腟瘻	2 (0.9%)	6 (2.8%)
会陰痛	0 (0.0%)	2 (0.9%)
外陰腟乾燥	0 (0.0%)	2 (0.9%)
女性生殖器瘻	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生殖器系障害	0 (0.0%)	1 (0.5%)
乳房痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)
不規則月経	0 (0.0%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	169 (76.1%)	188 (86.2%)
疲労	162 (73.0%)	173 (79.4%)
末梢性浮腫	35 (15.8%)	25 (11.5%)
発熱	25 (11.3%)	31 (14.2%)
疼痛	14 (6.3%)	23 (10.6%)
胸痛	11 (5.0%)	6 (2.8%)
悪寒	7 (3.2%)	8 (3.7%)
不明確な障害	7 (3.2%)	2 (0.9%)
浮腫	5 (2.3%)	2 (0.9%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5%)	4 (1.8%)
易刺激性	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位反応	1 (0.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	60 (27.0%)	92 (42.2%)
血中クレアチニン増加	19 (8.6%)	33 (15.1%)
体重減少	14 (6.3%)	38 (17.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	23 (10.4%)	28 (12.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.9%)	22 (10.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.5%)	17 (7.8%)
体重増加	7 (3.2%)	12 (5.5%)
血中重炭酸塩減少	3 (1.4%)	7 (3.2%)
糸球体濾過率減少	4 (1.8%)	3 (1.4%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0%)	5 (2.3%)
国際標準比増加	1 (0.5%)	2 (0.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
アミラーゼ増加	1 (0.5%)	0 (0.0%)
リパーゼ増加	1 (0.5%)	0 (0.0%)
尿中電解質減少	1 (0.5%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (5.0%)	16 (7.3%)
挫傷	8 (3.6%)	7 (3.2%)
創合併症	0 (0.0%)	3 (1.4%)
骨折	0 (0.0%)	2 (0.9%)
生殖器吻合部漏出	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注入に伴う反応	1 (0.5%)	1 (0.5%)
静脈損傷	0 (0.0%)	1 (0.5%)
尿路吻合部漏出	0 (0.0%)	1 (0.5%)
熱傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)

MedDRA ver.16.0

Q&A

INDEX

■治療前の注意事項

Q1 休薬、減量、中止の基準はありますか?
Q2 術前・術後化学療法との併用は可能ですか?
Q3 アバスチンはいつまで投与したらよいですか?
Q4 海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)において、併用化学療法が中止又は終了となった場合のアバスチンの投与規定はありましたか?
Q5 Cis・Pac療法、Top・Pac療法以外の化学療法と併用した臨床試験はありますか?
Q6 同時化学放射線療法(CCRT)と併用した臨床試験はありますか?
Q7 アバスチン単剤の臨床試験はありますか?
Q8 併用する抗悪性腫瘍剤の前投薬・ハイドレーションは必ず電子化された添付文書に従う必要がありますか?

■副作用等への対応

Q9 子宮頸癌に対してアバスチンを投与する際、特に注意が必要な有害事象はありますか?
Q10 臨床試験において、放射線療法終了後からアバスチン投与開始までにどの程度の期間があいていましたか?
Q11 電子化された添付文書の警告にある大きな手術とは、どのような手術でしょうか?
Q12 手術後どの程度の期間をあければアバスチンの投与が可能ですか?
Q13 ポート設置後にアバスチンの投与を開始する場合、どの程度の期間が必要でしょうか?
Q14 アバスチンの投与と抗凝固療法の併用は可能ですか?
Q15 アバスチンの投与前及び投与中の凝固系因子検査の実施は必須でしょうか?
Q16 他癌腫(卵巣癌・大腸癌)での消化管穿孔の発現率はどうなっていますか?
Q17 高血圧に対するアバスチンの投与基準はどのようになっていますか?
Q18 アバスチンの治療期間中の血圧測定はどの程度の頻度で行えばよいですか?
Q19 局所出血が認められている症例に対し、アバスチンの投与は可能でしょうか?
Q20 アバスチンの治療期間中の蛋白尿測定はどの程度の頻度で行えばよいですか?

■その他

Q21 アバスチン投与中に「抜歯」する場合、休薬期間は必要ですか?
Q22 アバスチン投与中に顎骨壊死を発現した報告はありますか?
Q23 治療開始後の体重変動による投与量の補正は必要でしょうか?
Q24 血管外漏出時には、どのような対処をすればよいですか?
Q25 インフルエンザ等の予防接種は受けられますか?

■治療前の注意事項

Q1 休薬、減量、中止の基準はありますか?

A1 これまでの主な臨床試験において、アバスチンの減量については検討されていません。なお、海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1] 及び国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2] の休薬・中止基準については、P.43～44を参照してください。

Q2 術前・術後化学療法との併用は可能ですか?

A2 術前化学療法及び術後化学療法とアバスチンを併用したデータは現在のところなく、有効性、安全性は確立されていません。

Q3 アバスチンはいつまで投与したらよいですか ?

A3 海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]及び国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2]では、病勢進行又は忍容できない毒性の発現までアバスチンの投与を継続していました。

Q4 海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)において、併用化学療法が中止又は終了となった場合のアバスチンの投与規定はありましたか?

A4 海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]では、併用化学療法が中止後のアバスチン投与に関する規定はありませんでした。

Q5 Cis・Pac療法、Top・Pac療法以外の化学療法と併用した臨床試験はありますか?

A5 Cis・Pac療法、Top・Pac療法以外の化学療法とアバスチン併用における有用性を検証した臨床試験結果はありません。

Q6 同時化学放射線療法(CCRT)と併用した臨床試験はありますか?

A6

CCRTとアバスチンの併用における有用性を検証した臨床試験結果はありません。なお、海外で行われた第Ⅱ相試験(RTOG-0417試験)では、CCRTとアバスチンの併用成績が報告されておりますが、検証試験ではないため有効性及び安全性は確立しておりません。

Q7 アバスチン単剤の臨床試験はありますか?

A7

アバスチン単剤使用における有用性を検証した臨床試験結果はありません。なお、海外で行われた第Ⅱ相試験(GOG-0227C試験)では、アバスチン単剤の成績が報告されておりますが、検証試験ではないため有効性及び安全性は確立しておりません。

Q8 併用する抗悪性腫瘍剤の前投薬・ハイドレーションは必ず電子化された添付文書に従う必要がありますか?

A8

併用する抗悪性腫瘍剤の投与方法については、最新の各薬剤の電子化された添付文書を参照してください。海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]及び国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2]における、併用する抗悪性腫瘍剤の前投薬・ハイドレーションに関する投与スケジュールは電子化された添付文書を参考に投与を行うこととしていました。

なお、Cisのハイドレーションについては、日本人の肺癌患者を対象にしたショートハイドレーションの安全性及び有効性を検討した前向き研究が報告されています[13]。本報告では、Cisの投与前及び投与後にそれぞれ、輸液500mLを1時間かけて点滴静注していました。

■副作用等への対応

Q9 子宮頸癌に対してアバスチンを投与する際、特に注意が必要な有害事象はありますか?

A9 子宮頸癌は他癌腫に比べて瘻孔(骨盤部における瘻孔)の発現率が高いことが報告されています[14~17]。海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]における瘻孔(骨盤部における瘻孔)の発現率は、化学療法群の222例中5例(2.3%)に対し、化学療法+アバスチン15mg/kg群は218例中23例(10.6%)でした。

Q10 臨床試験において、放射線療法終了後からアバスチン投与開始までにどの程度の期間があいていましたか?

A10 海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]、国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2]の選択基準では、CCRT後6週間以上経過及び放射線単独療法後3週間以上経過した患者を登録可能としていました。

Q11 電子化された添付文書の警告にある大きな手術とは、どのような手術でしょうか?

A11 大きな手術とは、開腹手術(試験開腹術を含む)、開胸手術、全身麻酔下での手術、臓器切除を伴う手術、腹腔鏡手術をいいます。ポート設置など皮下での手術は大きな手術には含まれません。

Q12 手術後どの程度の期間をあければアバスチンの投与が可能ですか?

A12 術創の状態を確認し、治癒していることを確認してからアバスチンの投与を行ってください。
なお、治癒が確認された症例でも、海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]及び国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2]では手術後4週間以内の症例は除外しております。

Q13 ポート設置後にアバスチンの投与を開始する場合、どの程度の期間が必要でしょうか?

A13

他癌腫の国内臨床試験では、ポート設置後1週間はアバスチンを投与せず、設置部位に異常がないことを確認した後に投与可能としていました。

Q14 アバスチンの投与と抗凝固療法の併用は可能ですか?

A14

海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]及び国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2]では、選択基準の一部としてPT-INRが1.5以下であることを設定していましたが、海外第Ⅲ相試験では静脈血栓症に対してワルファリン療法が行われている場合には、ワルファリンの投与量が安定し、かつPT-INRが適切な範囲(通常2~3)であれば、アバスチンの使用を可能としていました。
なお、アバスチンによる出血の有害事象が認められているため、「抗凝固剤の投与を行っている患者」は慎重投与となっています。

Q15 アバスチンの投与前及び投与中の凝固系因子検査の実施は必須でしょうか?

A15

アバスチン投与開始前には凝固系の検査を実施し、その後は血栓の発現が疑われる場合等に必要に応じて検査を行うことが望ましいと考えられます。
血栓の早期発見には定期的に凝血学的マーカーを追跡することがよいとされていますが、事前に凝血活性化状態を把握できないまま血栓症を発症する場合もあります。D-ダイマーについてもnegative predictive value(陰性的中率)としての意義が極めて高い一方で、様々な要因によりD-ダイマーが高値を示すことがあるため、静脈血栓の存在を確定するものではないとされています。
しかしながら、アバスチンによる治療中に血栓塞栓症を発現し死亡に至った例も報告されていることから、アバスチンの投与前にD-ダイマーが高値である場合は画像診断などで血栓の有無を確認し、投与開始の可否を検討することが必要です。また、アバスチンの治療中にD-ダイマーの急激な上昇が認められた場合は、血栓の頻発部位を診断する等、血栓の有無を確認した上で治療の継続を判断する必要があると考えられます。

Q16 他癌腫（卵巣癌・大腸癌）での消化管穿孔の発現率はどうなっていますか?

A16

化学療法未治療の卵巣癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（GOG-0218試験）[18]において、消化管穿孔は、プラセボを併用したCPP群で601例中2例（0.3%）、アバスチンを併用したCPB15群、CPB15+群でそれぞれ、607例中11例（1.8%）、608例中12例（2.0%）に発現が認められました※。

※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
（CP療法：CBDCA+Pac、1サイクル=3週）

また、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした消化管穿孔発現率（副作用又は有害事象）は、国内特定使用成績調査[3]では0.93%、海外大規模観察研究のFirst-BEAT試験[19]及びBRiTE試験[20]では2%と1.9%でした。

◆アバスチン投与による重篤な消化管穿孔発現率（結腸・直腸癌）

	国内	海外大規模観察研究	
試験	特定使用成績調査（n=2,696）	First-BEAT試験（n=1,914）	BRiTE試験（n=1,953）
消化管穿孔	0.93%（重篤な副作用）	2%（Grade 3/4の有害事象）	1.9%
観察期間	6ヵ月	21.1ヵ月（中央値）	20.1ヵ月（中央値）

Q17 高血圧に対するアバスチンの投与基準はどのようになっていますか?

A17

高血圧症の患者は、アバスチン投与により高血圧が悪化するおそれがあるため慎重投与の対象となっています。血圧のコントロールが得られてからアバスチンの投与を開始してください。国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）[2]における休薬・中止基準はP.17に示したとおりです。

なお、高血圧治療ガイドライン及び海外の各種ガイドラインでは、140/90mmHg以上を高血圧としています。また、降圧薬に関しては、海外ガイドラインなど[21][22]ではACE阻害薬、ARBを推奨しています。

Q18 アバスチンの治療期間中の血圧測定はどの程度の頻度で行えばよいですか?

A18 アバスチン治療期間中は、来院ごとに血圧を測定し、患者自身でも家庭内血圧計にて定期的に測定していただくようご指導をお願いします。また、アバスチン点滴投与中に血圧が急激に上昇することもありますので、アバスチン投与前、投与中、投与後には血圧を測定するようにしてください。

Q19 局所出血が認められている症例に対し、アバスチンの投与は可能でしょうか?

A19 海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]及び国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2]では、先天性出血素因、凝固系異常又は腫瘍組織が主要な血管を巻き込んでいる場合などのために出血の可能性が高い患者は除外されていました。

Q20 アバスチンの治療期間中の蛋白尿測定はどの程度の頻度で行えばよいですか?

A20 尿蛋白については、来院ごとに、測定、検査をお願いします。

■その他

Q21 アバスチン投与中に「抜歯」する場合、休薬期間は必要ですか?

A21 データはありませんが、アバスチンの薬理作用から考えて、抜歯後の回復が遅延する可能性があります。
本剤の最終投与から抜歯までの適切な休薬期間は明らかになっていないものの、本剤の半減期を考慮する必要があります。また、抜歯後の休薬期間に関してもデータはありませんが、抜歯本数・切開の有無等の抜歯の程度を考慮の上で、抜歯後の傷口が治癒していることを確認の上ご検討ください。
アバスチン治療開始前には歯科との連携の下、あらかじめ口腔チェックや口腔ケア指導を受けることが望ましいです。

Q22 アバスチン投与中に顎骨壊死を発現した報告はありますか?

A22

アバスチン投与患者における顎骨壊死症例が報告されていますが[23~27]、発現症例の多くは、ビスホスホネートの治療歴や歯科治療歴等の顎骨壊死のリスク因子を有していました。
なお、海外第Ⅲ相試験(GOG-0240試験)[1]、国内第Ⅱ相試験(JO29569試験)[2]において、顎骨壊死は認められませんでした。

Q23 治療開始後の体重変動による投与量の補正は必要でしょうか?

A23

治療開始時から10%以上の体重変動が認められた場合、投与量の補正をご検討ください。

Q24 血管外漏出時には、どのような対処をすればよいですか?

A24

アバスチンは、本質的に免疫グロブリン製剤であること、pH 5.9~6.3、浸透圧比は約1に調整されていることから、従来の化学療法のような皮膚障害が生じる可能性は低いと考えられます。
発赤や腫脹が発現した場合には、必要に応じて軟膏剤(抗炎症剤、ステロイド剤など)の一般的な対処を行ってください。

Q25 インフルエンザ等の予防接種は受けられますか?

A25

アバスチンの電子化された添付文書には、ワクチン接種に関する規定はありません。また、治療時のワクチン接種の有効性、安全性のデータは報告されておりません。

別添1 患者及び家族への事前説明と同意の取得

患者及び家族への説明に関しては、以下の点を参考にしてください。

●アバスチンについて

- アバスチンは血管新生阻害剤として臨床的有用性が確立された薬剤です。
- アバスチンは血管新生因子であるVEGF（血管内皮増殖因子）の生物活性を阻害する抗VEGF抗体です。

①腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害すると報告されています（マウス）[28)29)]。
②脈管構造を正常化すると報告されています（マウス）[29)]。
③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すると報告されています[30)]。

- 米国では 2014年8月に、EUでは2015年3月に、治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌に対する治療薬として承認されました。

●有効性

- Stage ⅣB、治療抵抗性又は再発の子宮頸癌を対象とした海外第Ⅲ相試験（GOG-0240試験）[1)]では、主要評価項目である全生存期間において、化学療法（Cis・Pac療法又はTop・Pac療法）とアバスチンの併用療法により、化学療法単独と比較して全生存期間の有意な延長が認められました。

●主な副作用と発現時の対応

- アバスチン投与により次のような特徴的な副作用が発現する場合があります。

重大な副作用

・消化管穿孔
・瘻孔
・出血
・血栓塞栓症
・高血圧性脳症・高血圧性クリーゼ（高血圧）
・創傷治癒遅延
・ネフローゼ症候群（蛋白尿）
・骨髄抑制
・感染症
・うっ血性心不全
・可逆性後白質脳症症候群
・ショック、アナフィラキシー
・間質性肺炎
・血栓性微小血管症
・動脈解離

初期症状発現時の対応

◆アバスチンハンドブックを参考に、担当医に連絡すべき症状が起こった場合は、**次の受診予定日を待たずに速やかに**担当医の指示を仰いでください。

◆突然の状況変化に備え、**「緊急時連絡カード」**を常に携帯してください。

●アバスチン治療中の検査

- 症状がみられなくても薬の影響が生じている場合があるため、定期的な検査を受けてください。
- 高血圧の発現頻度が高いこと、高血圧が悪化することにより重篤な症状に進展する可能性があることから、**定期的な血圧の測定が重要**です。治療期間中は、患者さん自身も家庭用血圧計を用いて血圧を測定し、**治療ダイアリーに記録して診察時に持参してください。**

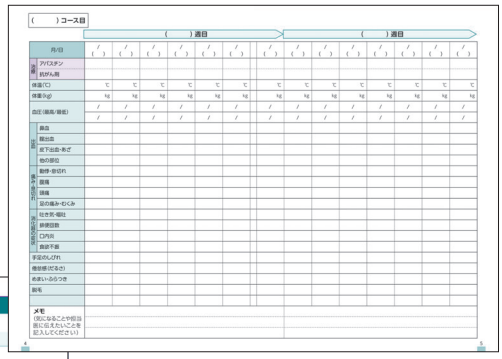
●定期的な情報提供

- アバスチンの新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に担当医から情報が提供されます。

患者さんへの説明にあたっては、患者さんの理解を助けるために
「アバスチンハンドブック（患者さん用手引き）」等をご利用ください。

- アバスチンハンドブック

- アバスチン治療ダイアリー



別添2 投与前チェックリスト

アバスチン®ー進行又は再発の子宮頸癌ー　ご使用にあたっての注意事項

本剤の投与に際し、患者さんの安全性確保と適正使用の推進のために、患者さんの状態を事前に確認してください。

必要に応じご記入ください。→	患者イニシャル	名　　．姓	識別番号	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（電子化された添付文書の【警告】、「重大な副作用」の項参照）。］

□ の場合、本剤投与の回避又は開始延期をご検討ください。
□ の場合、「リスク／ベネフィット評価」を行った上、本剤の投与をご判断ください。

診　断　名*	□ 進行又は再発の子宮頸癌	□ その他	本剤の子宮頸癌に対する適応は、「進行又は再発の子宮頸癌」です。国内ではそれ以外の使用は認められていませんので、本剤を投与しないでください。	
GOG PS（Performance Status）	□ 0 □ 1	□ 2以上	臨床試験はPS 0～1の患者さんを対象に実施されており、PS 2以上で本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験結果は報告されていません。	
子宮頸癌に対するがん化学療法治療歴（同時化学放射線療法を除く）	□ 無	□ 有	化学療法治療歴（同時化学放射線療法を除く）のある患者さんに対する有用性は確立していません。	
投与前28日以内の手術の実施	□ 無	□ 有	創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創し開・術後出血等の合併症があらわれることがありますので、本剤の投与開始を延期してください。	
放射線治療歴の有無	□ 無	□ 有	□ 投与前3週間未満に施行された放射線単独療法、又は投与前6週間未満に施行された同時化学放射線療法	臨床試験では、放射線単独療法後3週間、又は同時化学放射線療法後6週間を経過していない患者さんに本剤を投与した経験はありません。放射線単独療法後より3週間以上、又は同時化学放射線療法後より6週間以上経過してから投与を開始してください。
			□ 投与前3週間以上前に施行された放射線単独療法、又は投与開始6週間以上前に施行された同時化学放射線療法	GOG-0240試験では、骨盤部における瘻孔［消化管腟瘻（直腸腟瘻等）・消化管瘻（直腸瘻）・消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）］を発現した多くの患者さんに、骨盤部への放射線の治療歴があったことが報告されています。

*本剤の適応患者については、電子化された添付文書の臨床成績の項をご確認ください。

既往歴・合併症（消化管穿孔の発現の可能性が示唆される事象）	消化管穿孔・瘻孔・腹腔内の膿瘍	□ 無	□ 有 ［□ 既往	□ 合併］	臨床試験では、投与前6ヵ月以内の消化管穿孔、腹部の瘻孔、腹腔内の膿瘍があった患者さんは除外されていました。
	消化管など腹腔内の炎症（胃・十二指腸潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎、腫瘍壊死、憩室炎等）	□ 無	□ 有 ［□ 既往	□ 合併］ □ 重症	消化管など腹腔内の炎症を合併している患者さんは、慎重投与の対象です。消化管穿孔があらわれるおそれがあります。 臨床試験では、重症な潰瘍を有する患者さんは除外されていました。
	腸閉塞	□ 無	□ 有 ［□ 既往	□ 合併］	臨床試験では、「腸閉塞の臨床症状や所見があり、点滴又は中心静脈栄養が必要な患者さん」は、除外されていました。

□の場合、本剤投与の回避又は開始延期をご検討ください。
□の場合、「リスク／ベネフィット評価」を行った上、本剤の投与をご判断ください。

既往歴・合併症	血栓塞栓症（心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症等）	□無	□有	□合併	血栓塞栓症を合併している患者さんは、本剤の投与対象外です。
				□既往	血栓塞栓症の既往のある患者さんは慎重投与の対象です。
	高血圧	□無	□有 □合併	□コントロール可	高血圧症の患者さんは慎重投与の対象です。
				□コントロール不可	血圧のコントロール可能となるまで本剤の投与開始を延期してください。
	糖尿病	□無	□有（ □合併）		糖尿病の既往のある患者さんは、慎重投与の対象です。動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがあります。
	蛋白尿	□無	□有 □合併	□1＋以下	蛋白尿を合併している患者さんでは、状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
				□2＋以上	蛋白尿が1＋以下となるまで本剤の投与開始を延期してください。
	先天性出血素因・凝固系異常	□無	□有		先天性出血素因・凝固系異常のある患者さんは慎重投与の対象です。出血があらわれるおそれがあります。
抗凝固剤・アスピリン製剤・非ステロイド性抗炎症剤の投与がある		□無	□有		抗凝固剤を投与している患者さんは慎重投与の対象です。出血があらわれるおそれがあります。
脳転移*		□無	□有		脳転移を有する患者さんは慎重投与の対象です。脳出血があらわれるおそれがあります。

＊投与中に脳転移に関連すると思われる臨床症状があらわれた場合は、脳転移の有無を画像検査によりご確認ください。

年齢	□65歳未満		□65歳以上		高齢者の患者さんは慎重投与の対象です。
アバスチン投与開始予定日	20＿＿年＿＿月＿＿日		アバスチン予定投与量（投与間隔）	□15mg/kg（/3週間）	□＿＿mg/kg（/＿＿週間） 子宮頸癌に対する本剤の国内承認用量は「15mg/kg/3週間隔」です。本剤の投与量をご再考ください。
予定併用化学療法	□シスプラチン+パクリタキセル療法 □ノギテカン+パクリタキセル療法 □その他 （ ）				国内においては、シスプラチン+パクリタキセル療法、又はノギテカン+パクリタキセル療法との併用試験であるGOG-0240試験、及びシスプラチン+パクリタキセル療法との併用試験であるJO29569試験に基づき承認されています。 ※日本人患者においては、本剤はノギテカン+パクリタキセル療法との併用投与の経験はありません。
同意	□有	□無			本剤投与前にインフォームド・コンセントを実施してください。

チェック項目以外についても医学的見地より、本剤による治療が適正であるかをご検討いただいた上で、ご担当医の総合的判断のもと、本剤の投与を開始してください。

※ 妊娠中・授乳中・挙児希望のある場合は、最新の電子化された添付文書の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項を必ずご確認ください。

■参考資料

◆子宮頸癌のFIGO進行期分類[31)]

Ⅰ期：癌が子宮頸部に限局するもの（体部浸潤の有無は考慮しない）	
ⅠA期	組織学的にのみ診断できる浸潤癌のうち、間質浸潤が5mm以下のもの 浸潤がみられる部位の表層上皮の基底膜より計測して5mm以下のものとする。脈管（静脈又はリンパ管）侵襲があっても進行期は変更しない。
ⅠA1期	間質浸潤の深さが3mm以下のもの
ⅠA2期	間質浸潤の深さが3mmを超えるが5mm以下のもの
ⅠB期	子宮頸部に限局する浸潤癌のうち、浸潤の深さが5mmをこえるもの（ⅠA期をこえるもの）
ⅠB1期	腫瘍最大径が2cm以下のもの
ⅠB2期	腫瘍最大径が2cmをこえるが、4cm以下のもの
ⅠB3期	腫瘍最大径が4cmをこえるもの
Ⅱ期：癌が子宮頸部をこえて広がっているが、腟壁下1/3または骨盤壁には達していないもの	
ⅡA期	腟壁浸潤が腟壁上2/3に限局していて、子宮傍組織浸潤は認められないもの
ⅡA1期	腫瘍最大径が4cm以下のもの
ⅡA2期	腫瘍最大径が4cmをこえるもの
ⅡB期	子宮傍組織浸潤が認められるが、骨盤壁までは達しないもの
Ⅲ期：癌浸潤が腟壁下1/3まで達するもの、ならびに/あるいは骨盤壁にまで達するもの、ならびに/あるいは水腎症や無機能腎の原因となっているもの、ならびに/あるいは骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節に転移が認められるもの	
ⅢA期	癌は腟壁下1/3に達するが、骨盤壁までは達していないもの
ⅢB期	子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、ならびに/あるいは明らかな水腎症や無機能腎が認められるもの（癌浸潤以外の原因による場合を除く）
ⅢC 期：骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節に転移が認められるもの（rやpの注釈をつける）	
ⅢC1期	骨盤リンパ節にのみ転移が認められるもの
ⅢC2期	傍大動脈リンパ節に転移が認められるもの
Ⅳ期：癌が膀胱粘膜または直腸粘膜に浸潤するか、小骨盤腔をこえて広がるもの	
ⅣA期	膀胱粘膜または直腸粘膜への浸潤があるもの
ⅣB期	小骨盤腔をこえて広がるもの

◆GOG（Gynecologic Oncology Group）PSの基準

Grade	詳細
0	全く問題なく活動できる。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能である。
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが、作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。

◆NYHA（New York Heart Association）分類：心機能重症度の分類[32)]

分類	詳細
Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
Ⅲ度	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

（付）Ⅱs度：身体活動に軽度制限のある場合　　Ⅱm度：身体活動に中等度制限のある場合

■参考文献

1）承認時評価資料：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及び2.7.6.2.1）
2）承認時評価資料：国内第Ⅱ相試験（JO29569試験）
3）社内資料：国内特定使用成績調査（対象：結腸・直腸癌）最終解析結果
4）社内資料：国内第Ⅱ相試験（対象：転移・再発乳癌）（JO19901試験）
（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.6及び2.7.4.2.1.1）
5）社内資料：国内第Ⅱ相試験（対象：再発悪性神経膠腫）（JO22506試験）
（2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.1.3および（再発）2.7.4.2.1.1）
6）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（NSABP C-08試験）
7）ベバシズマブ（遺伝子組換え）の安全性に係る調査結果報告
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gyjo-att/2r9852000002gyu8.pdf（2025年4月7日アクセス）
8）Khasraw M et al.: Ann Oncol 23, 458, 2012
（COI：著者にGenentech社のアドバイザリーボードメンバーが含まれています。）
9）Tewari KS et al.: N Engl J Med 370, 734, 2014［承認時評価資料］
（COI：著者にGenentech社又はRoche社から資金提供を受けている者が含まれています。）
10）Sugiyama T et al.: Jpn J Clin Oncol 47, 39, 2017［承認時評価資料］
（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援により実施されました。）
11）抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
12）高後 裕ほか：癌と化学療法 31, 657, 2004
13）Horinouchi H et al.: Jpn J Clin Oncol 43, 1105, 2013
14）Hwang JH et al.: Arch Gynecol Obstet 285, 1685, 2012
15）Herrera FG et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 68, 959, 2007
16）Zighelboim I et al.: Gynecol Oncol 130, 64, 2013
（COI：本試験はGenentec社の支援により実施されました。）
17）Mackay HJ et al.: Gynecol Oncol 116, 163, 2010
18）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（対象：卵巣癌）（GOG-0218試験）
19）Van Cutsem E et al.: Ann Oncol 20, 1842, 2009
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援により実施されました。）
20）Kozloff M et al.: Oncologist 14, 862, 2009
（COI：著者にGenentech社又はRoche社から謝礼を受領している者および社員が含まれています。）
21）BC Cancer Agency: アバスチン副作用マネジメントガイドライン
22）Kabbinavar F et al.: Cancer Therapy 6, 327, 2008
（COI：論文の執筆についてF. Hoff mann-La Roche社の支援を受けています。）
23）Estilo CL et al.: J Clin Oncol 26, 4037, 2008
24）Greuter S et al.: Ann Oncol 19, 2091, 2008
25）Christodoulou C et al.: Oncology 76, 209, 2009
26）Aragon-Ching JB et al.: Cancer Invest 27, 221, 2009
27）Serra E et al.: Int J Immunopathol Pharmacol 22, 1121, 2009
28）Presta LG et al.: Cancer Res 57, 4593, 1997
（COI：本試験はGenentech社の支援により実施され、本論文の著者はすべてGenentech社の社員です。）
29）McCrudden KW et al.: J Pediatr Surg 38, 308, 2003
30）Yuan F et al.: Proc Natl Acad Sci USA 93, 14765, 1996
31）子宮頸癌取扱い規約 第4版
32）急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版）

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

薬効分類	抗悪性腫瘍剤／抗VEGF[注1]ヒト化モノクローナル抗体	日本標準商品分類番号	874291		点滴静注用100mg/4mL	点滴静注用400mg/16mL
販売名	薬価基準収載 アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL AVASTIN® bevacizumab			承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
				承認年月	2007年4月	2007年4月
				薬価基準収載年月	2007年6月	2007年6月
				販売開始年月	2007年6月	2007年6月
				効能追加年月	2009年11月、2011年9月、2013年6月、2013年11月、2016年5月、2020年9月	
				再審査期間満了年月	2026年5月	
一般名	ベバシズマブ（遺伝子組換え）（Bevacizumab（Genetical Recombination））			貯法	2～8℃保存	
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2]			有効期間	36箇月	

注1）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）、注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

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 脳卒中、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リーゼがあらわれ、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]

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］

3. 組成・性状

3.1 組成

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。

3.2 製剤の性状

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
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	5.9～6.3	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

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。

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]

〈手術不能又は再発乳癌〉

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。

5.4 延命効果は示されていない。[17.1.13参照]

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、HER 2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]

〈悪性神経膠腫〉

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]

〈卵巣癌〉

5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。

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]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

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]

〈切除不能な肝細胞癌〉

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。

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]

6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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]

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。

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。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

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]

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]

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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]

〈手術不能又は再発乳癌〉

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]

〈悪性神経膠腫〉

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]

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]

〈卵巣癌〉

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]

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]

〈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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

***9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.1参照]

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]

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。

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。

***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卒中、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。

10. 相互作用

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。

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。

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、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（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%）、腟出血（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**

脳卒中（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。破砕赤血球を伴う貧血、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。

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、齲歯、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、瘙痒症	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・倦怠感（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。

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〉

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

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）

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。

15. その他の注意

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。

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[2)-4)]。

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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 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

1）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）（卵巣癌 10mg/kg 2週間間隔投与追加）

2）The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-908.

3）Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-9.

4）Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.

●その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。
また、電子化された添付文書の改訂に十分ご注意ください。
https://www.chugai-pharm.co.jp/

*2025年4月改訂（第6版）

製造販売元 中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

監修：アバスチン適正使用検討委員会

＜監修委員一覧＞

聖マリア病院 産婦人科主幹　杉山 徹　先生（委員長）

赤坂山王メディカルセンター 院長／国際医療福祉大学大学院 教授　青木 大輔　先生

日本医科大学武蔵小杉病院 腫瘍内科 教授　勝俣 範之　先生

製造販売元

中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706　FAX.0120-189-705

〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/

ロシュ グループ

AVA0489.09（2025/04）