

## 神経線維腫症2型に用いる際に

# 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<sup>注1)</sup>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<sup>注2)</sup>

薬価基準収載

**アバステン**<sup>®</sup> 点滴静注用 100mg/4mL  
400mg/16mL



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、アバステ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、アバステンの使用ガイドとしてください。

アバステ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。

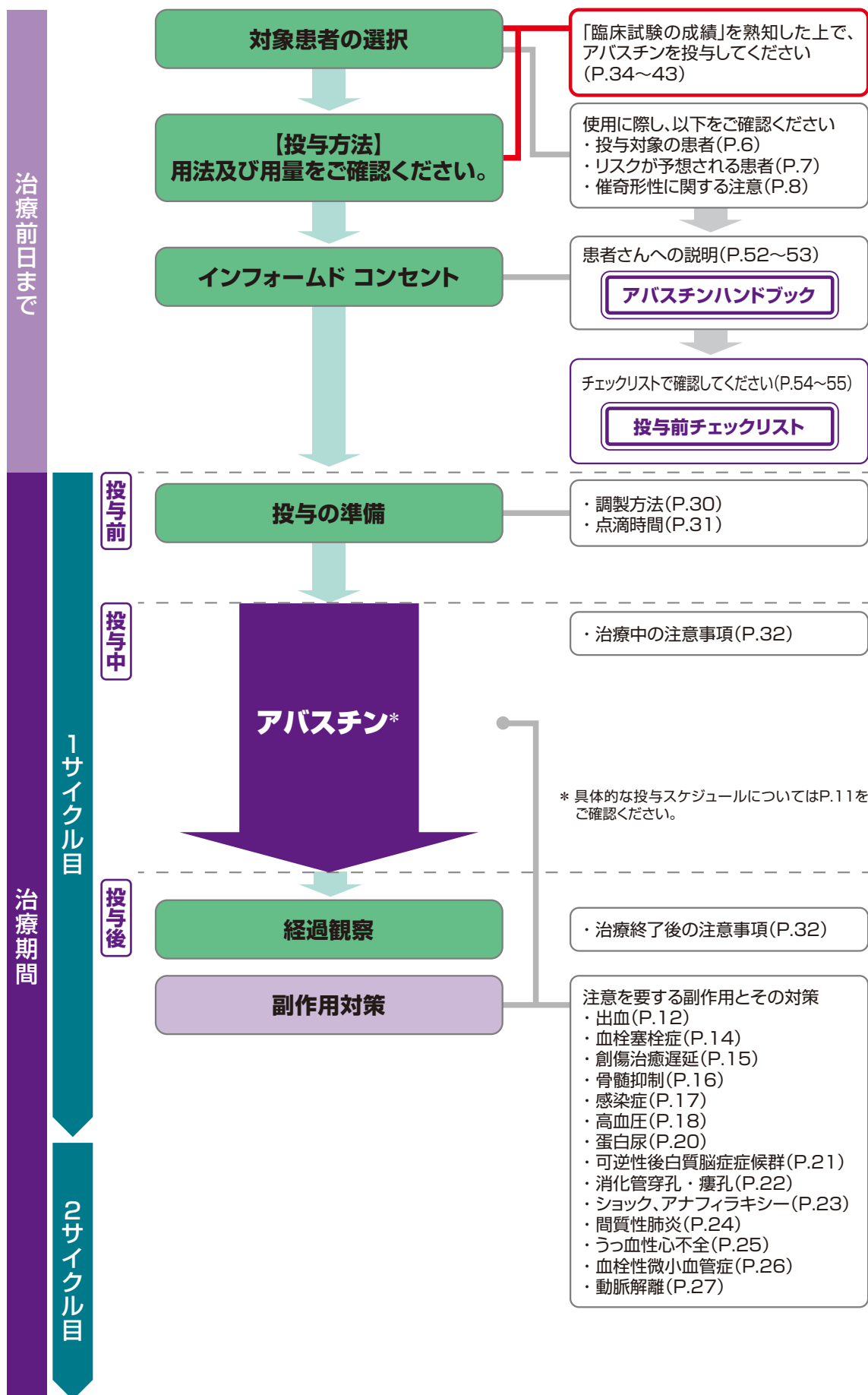
- 消化管穿孔
- 創傷治癒遅延
- 腫瘍関連出血
- 肺出血(咯血)
- 血栓塞栓症
- 高血圧性脳症・高血圧性クレーゼ
- 可逆性後白質脳症症候群

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

アバステンは、緊急時に十分対応できる医療施設において、アバステンと神経線維腫症2型の治療についての十分な知識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投与してください。適応患者の選択にあたっては、アバステン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
発現のおそれのある副作用(重大な副作用)	5
<b>ご使用にあたって</b>	<b>6</b>
■ 適正な投与対象患者の選択	6
効能又は効果	6
催奇形性に関する注意事項	8
■ 用法及び用量	10
■ 投与スケジュール	11
<b>副作用</b>	<b>12</b>
■ 注意を要する副作用とその対策	12
1. 出血	12
2. 血栓塞栓症	14
3. 創傷治癒遅延	15
4. 骨髄抑制	16
5. 感染症	17
6. 高血圧	18
7. 蛋白尿	20
8. 可逆性後白質脳症症候群	21
9. 消化管穿孔・瘻孔	22
10. ショック、アナフィラキシー	23
11. 間質性肺炎	24
12. うっ血性心不全	25
13. 血栓性微小血管症	26
14. 動脈解離	27
〈参考〉脳転移を有する患者(転移性脳腫瘍)にアバスチンを投与した場合のリスクについて	28
<b>投与に際して</b>	<b>30</b>
■ 投与の準備	30
1. 調製方法	30
2. 点滴時間	31
■ 治療中・治療終了後の注意事項	32
〈参考〉臨床試験における主な検査と実施時期	33
〈参考〉臨床試験における休薬・中止基準	33
<b>臨床試験の成績</b>	<b>34</b>
■ 国内臨床試験の成績	34
■ 副作用発現状況	43
<b>Q&amp;A</b>	<b>44</b>
<b>別添</b>	<b>52</b>
■ 患者及び家族への事前説明と同意の取得	52
■ 投与前チェックリスト	54
付録：臨床試験における主な選択・除外基準	56
参考資料・参考文献	58
Drug Information	60
適正使用情報の提供について	63

Q&A P.44

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。

ご使用にあたって

副作用

投与に際して

臨床試験の成績

Q & A

患者・家族への説明と同意

効能又は効果・  
対象患者の選択

用法及び用量・  
投与スケジュール

副作用と  
その対策

投与の準備

治療中・治療終了後の  
注意事項

臨床試験結果

副作用  
発現状況

Q & A

患者・家族への  
説明と同意

## ■ 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、適正使用をお願いいたします。

### 略語集

- VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor(血管内皮増殖因子)
- NF2 :Neurofibromatosis type 2(神経線維腫症2型)

### 臨床試験名一覧

- BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験:国内第Ⅱ相ランダム化プラセボ対照比較試験

P.34参照

# ■ 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」）

■ 出血	P.12参照
■ 血栓塞栓症	P.14参照
■ 創傷治癒遅延	P.15参照
■ 骨髄抑制	P.16参照
■ 感染症	P.17参照
■ 高血圧	P.18参照
■ 蛋白尿	P.20参照
■ 可逆性後白質脳症症候群	P.21参照
■ 消化管穿孔・瘻孔	P.22参照
■ ショック、アナフィラキシー	P.23参照
■ 間質性肺炎	P.24参照
■ うっ血性心不全	P.25参照
■ 血栓性微小血管症	P.26参照
■ 動脈解離	P.27参照

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、抗腫瘍効果を発揮するとされており、神経線維腫症2型患者の前庭神経鞘腫においてもVEGFの生物活性を阻害することにより腫瘍体積を減少させると考えられています<sup>1-3)</sup>。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の生物学的活性／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

1) Plotkin SR et al.: N Engl J Med 361, 358, 2009  
(COI: 本論文の著者にRoche社より講演費を受領した者、Genentech社より助成金、コンサルタント料を受領した者が含まれる。)

2) Presta LG et al.: Cancer Res 57, 4593, 1997

(COI: 本試験はGenentech社の支援によって実施され、本論文の著者はすべてGenentech社の社員である。)

3) Willett CG et al.: Nat Med 10, 145, 2004

## ■ 適正な投与対象患者の選択

### 【効能又は効果】(神経線維腫症2型のみを抜粋)

#### 神経線維腫症2型

##### 5. 効能又は効果に関連する注意(神経線維腫症2型のみを抜粋)

##### 〈神経線維腫症2型〉

5.12 臨床試験において、前庭神経鞘腫以外の病変に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.19参照]

5.13 「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。[17.1.19参照]

P.34~43、56~57参照

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行ってください。  
電子化された添付文書「17. 臨床成績」の項では、前庭神経鞘腫(聴神経腫瘍)を有する神経線維腫症2型患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験)の成績をご紹介します。

P.34~43参照

アバスチンの投与に際しては、「投与前チェックリスト」により患者さんの状態を事前に確認してください。

P.54~55参照

### ● 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
- ・ 咯血(2.5mL以上の鮮血の咯出)の既往のある患者

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については、Drug Information (P.60~62) 又は各疾患の適正使用ガイドをご参照ください。

●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.22参照
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.15参照
脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者	脳出血があらわれるおそれがあります。 P.28参照
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。 P.14参照
高血圧症の患者	高血圧が悪化するおそれがあります。 P.18参照
うっ血性心不全又は冠動脈疾患等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.25参照
高齢者	一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。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ました。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則としますが、やむを得ず投与する場合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。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ます。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ました。 Q&A P.50 P.8参照
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。

## ■ 催奇形性に関する注意事項

### ● 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に関する注意

- ・ 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、原則としてアバスチンを投与しないでください。
- ・ アバスチンの妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

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、アバスチンをウサギ(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ました。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはアバスチンを投与しないことを原則としますが、やむを得ず投与する場合には、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。

### ● 妊娠する可能性のある女性に関する注意

- ・ アバスチン投与中及び投与後の避妊について、患者への説明をお願いします。

妊娠する可能性がある女性には、アバスチン投与中及び最終投与後6ヵ月間は、必ず適切な避妊を実施するよう、アバスチンハンドブックを用いて説明してください。

また、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<sup>4)</sup>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(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<sup>4)</sup>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障害の発現率は、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、海外データ)。

なお、アバスチン中止後、アバスチン+mFOLFOX6群において新規の卵巣機能障害を発現した患者の86.2%で卵巣機能の回復が認められましたが、アバスチンの妊孕性への長期的な影響は不明です。

※本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確認されておりません。本邦における本剤の結腸・直腸癌に対する効能又は効果は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌です。



## ■ 用法及び用量(神経線維腫症2型のみを抜粋)

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)を2週間間隔で点滴静脈内注射する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意(神経線維腫症2型のみを抜粋)

#### 〈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。[17.1.1-17.1.19参照]
- 7.2 再発悪性神経膠腫及び神経線維腫症2型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。

#### 〈神経線維腫症2型〉

- 7.14 本剤の継続投与及び再治療は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態に応じて検討すること。[17.1.19参照]

## ■ 投与スケジュール

- ・神経線維腫症2型の場合、アバステン単独で投与してください。
- ・アバステ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※。

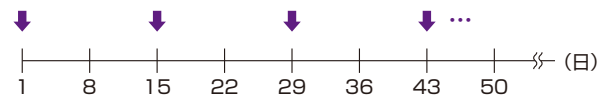
※点滴静注以外の投与方法での安全性は確認されていません。

### ◆5mg/kg(体重)投与・2週間間隔投与

◆BeatNF2試験  
(FMU2019-01-NF2試験)

P.34参照

#### アバステン5mg/kg 2週間間隔



#### 【投与期間について】

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験(BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験)<sup>5)</sup>では、アバステンを最大24回(48週)投与しました。

#### 【再治療について】

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験(BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験)<sup>5)</sup>では、治療開始48週時点で聴力の改善が得られ、かつ、担当医により症状増悪(基準：投与開始48週目の最高語音明瞭度と比較して、20%以上悪化)と判断された場合に、アバステンによる再治療を可能としました。

再治療時は1回5mg/kg(体重)を2週間間隔で最大6回(12週)投与しました。

Q&A P.45

## ■ 注意を要する副作用とその対策

### 1. 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、咯血)、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、腔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(咯血)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、重度の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。

### ● 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、咯血)\*、脳出血 等
- ・粘膜出血:鼻出血、歯肉出血、腔出血 等

### ● 発現状況

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、出血は13/61例に発現しました。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<sup>\*1)</sup>の計3,236例<sup>\*\*2)</sup>において、19.3%(625/3,236例)に出血の副作用が認められました。出血として、腫瘍関連出血を含む消化管出血(吐血、下血)(1.9%、63/3,236例)、肺出血(血痰、咯血)(1.2%、39/3,236例)、脳出血(0.1%、4/3,236例)、鼻出血(15.0%、487/3,236例)、歯肉出血(1.4%、45/3,236例)、腔出血(0.1%未満、1/3,236例)等が報告されました。

※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

**参考** 出血のうち腫瘍関連出血を含む脳出血は、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験<sup>6)</sup>において、アバスチン群(アバスチン+放射線療法/テモゾロミド)で4.3%(20/464例)、対照群(プラセボ+放射線療法/テモゾロミド)で2.5%(11/447例)に認められました。また、再発悪性神経膠腫患者を対象とした国内臨床試験<sup>7)</sup>では、脳出血は3.2%(1/31例)に認められました。

**参考** 出血のうち肺出血(血痰、咯血)は、非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験<sup>8)</sup>において、アバスチン群(アバスチン+カルボプラチン・パクリタキセル併用療法)で24.0%(30/125例)、対照群(カルボプラチン・パクリタキセル併用療法)で5.2%(3/58例)に認められており、アバスチン群において1例(0.8%)の死亡例が認められました。

## ●臨床試験での処置状況

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、痔出血及び性器出血を発現した患者(各1例)がアバスタチンを休薬しました。

### 参考 国内臨床試験における出血発現時の休薬・中止基準<sup>5)</sup>

Grade 2～3の出血が認められた患者ではアバスタチンを休薬、Grade 4では中止することとしました。休薬した場合の次回の投与は2週間後とし、それを補充する投与は行わない(治療をスキップとする)こととしました。2週間後、休薬基準より改善していれば治療を再開し、改善していない場合は連続2回のスキップは実施せず、試験を中止とすることとしました。

なお、脳出血が認められた場合(画像上の腫瘍内出血のみの場合を除く)は、Gradeにかかわらずアバスタチンの投与を中止することとしました。

アバスタチンの投与にあたって、脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者は、脳出血があらわれるおそれがあることから「特定の背景を有する患者に関する注意」の対象になっています。脳転移を有する患者に対するアバスタチンの安全性情報についてもご確認ください。

脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者への投与について

P.7参照

脳転移を有する患者(転移性脳腫瘍)にアバスタチンを投与した場合のリスクについて

P.28参照

### ★肺出血(血痰、咯血)

肺出血(血痰、咯血)については、原発性肺癌では扁平上皮癌<sup>\*1</sup>や咯血(2.5mL以上の鮮血の咯出)の既往<sup>\*2</sup>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

### アバスタチンの国内で承認された効能又は効果

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、神経線維腫症2型

## 2. 血栓塞栓症

Q&A P.46～47

動脈血栓塞栓症、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。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、重度の動脈血栓塞栓症が再発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

[動脈血栓塞栓症]

- ・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

[静脈血栓塞栓症]

- ・深部静脈血栓症、肺塞栓症 等

### ●発現状況

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、血栓塞栓症の発現は認められませんでした。

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<sup>※1)</sup>の計3,236例<sup>※2)</sup>において、一過性脳虚血発作(0.1%、2/3,236例)、心筋梗塞(0.1%未満、1/3,236例)、狭心症(0.1%、3/3,236例)、脳梗塞(0.2%、6/3,236例)等の動脈血栓塞栓症の副作用が報告されました。

また、深部静脈血栓症(0.2%、7/3,236例)、肺塞栓症(0.1%、3/3,236例)等の静脈血栓塞栓症の副作用が報告されました。

※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

### 3. 創傷治癒遅延

Q&A P.46、48

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タ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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、創傷治癒遅延の発現は認められませんでした。

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<sup>\*1)</sup>の計3,236例<sup>\*2)</sup>において、創傷治癒遅延による創し開(0.5%、15/3,236例)及び術後出血(0.4%、13/3,236例)等の合併症が報告されました<sup>\*3)</sup>。

※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

※3 臨床試験において、創傷治癒遅延に関連する因子である大きな手術後28日間経過していない患者が試験対象から除外された。

#### 参考 国内臨床試験における手術に関する除外基準<sup>5)</sup>

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験では、外科治療の必要性がある患者(登録後6ヵ月以内の外科治療が見込まれる場合)、登録前28日以内に大きな手術を実施している、又は手術創が完治していない患者、登録時に治癒が認められていない高度の創傷又は外傷性の骨折を有する患者は除外されていました。

## 4. 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。

再発悪性神経膠腫を対象にした臨床試験において、アバスチン単剤投与時に骨髄抑制や好中球減少性感染が報告されています。また、他の適応症において、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、血小板減少がみられています。他の適応症の臨床試験では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ということが報告されています。

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。

### ●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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>※1</sup>において、骨髄抑制の発現は認められませんでした。

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<sup>※1</sup>の計3,236例<sup>※2</sup>において、汎血球減少症(0.1%未満、1/3,236例)、好中球減少(24.0%、778/3,236例)、白血球減少(23.8%、770/3,236例)、貧血(8.5%、275/3,236例)、血小板減少(10.2%、330/3,236例)の副作用が報告されました。

※1 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、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発肺癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

## 5. 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。また、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。アバスタ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

・肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎 等

### ● 発現状況

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、感染症は3/61例に発現しました。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<sup>\*1)</sup>の計3,236例<sup>\*2)</sup>において、鼻咽頭炎を含む上気道感染(3.4%、111/3,236例)、膀胱炎(0.9%、28/3,236例)、肺炎(0.6%、21/3,236例)、敗血症(0.2%、6/3,236例)等の感染症の副作用が報告されました。

※1 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、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

#### 参考

感染症(全Grade)は、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験<sup>6)</sup>において、アバスタチン群(アバスタチン+放射線療法/テモゾロミド)で51.9%(241/464例)、対照群(プラセボ+放射線療法/テモゾロミド)で38.0%(170/447例)に認められました。また、Grade 3以上の感染症は、アバスタチン群で12.1%(56/464例)、対照群で7.6%(34/447例)に認められ、アバスタチン群で高い頻度で発現していましたが、Grade 3以上の感染症の発現状況に特定の傾向はありませんでした。BO21990試験<sup>6)</sup>において「感染症および寄生虫症」の発現率が高い傾向にあるため、アバスタチン投与により感染症の発現率が高くなる可能性は否定できませんが、Maintenance Phaseに入ってからテモゾロミドの投与量増症例の割合がアバスタチン群で高かったこと、Grade 3以上の事象では個々の事象の発現状況に特定の傾向がないこと、他癌腫での臨床試験成績でも、試験ごとに「感染症および寄生虫症」の発現率に対するアバスタチンの影響に一定の傾向は認められないことから、アバスタチンの感染症発現に対するリスクははまだ明確ではありません。

#### 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)。海外において、壊死性筋膜炎(アバスタチンとの因果性なしを含む)が、乳癌を対象とした臨床試験(BO17708試験、BO20231試験、AVF2119g試験、AVF3693g試験、E2100試験:0.08%、2/2,579例、海外データ)、結腸・直腸癌を対象とした臨床試験(NO16966試験、AVF2192g試験、AVF0780g試験、AVF2107g試験、AVF3077g試験、BO17920試験:0.02%、1/5,502例、海外データ)、卵巣癌を対象とした臨床試験(GOG-Q218試験、AVF4095g試験、BO17707試験:0.05%、1/2,208例)で報告されました。また、アバスタチンの既知の副作用である創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されました。

## 6. 高血圧

Q&A P.49

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.49

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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、高血圧は11/61例に発現しました。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<sup>\*1)</sup>の計3,236例<sup>\*2)</sup>において、高血圧(18.2%、590/3,236例)の副作用が報告されました。

※1 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、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-0218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

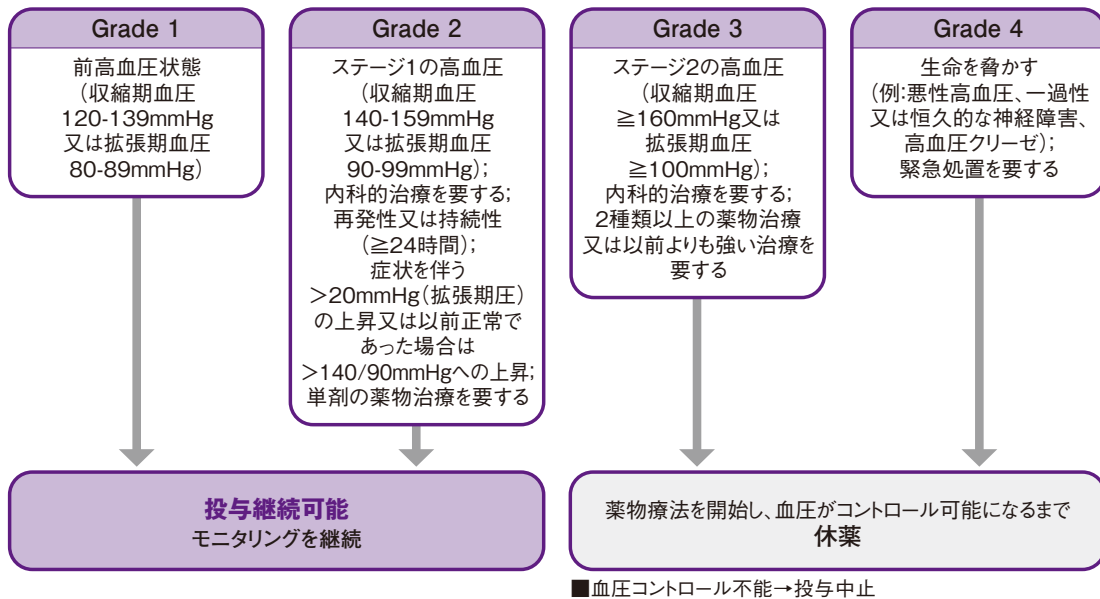
※2 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計

**参考** 高血圧性クリーゼを含むGrade 4の高血圧(アバスチンとの因果関係なしを含む)が、海外臨床試験において、結腸・直腸癌を対象とした臨床試験(AVF2107g試験:0.3%、1/392例、海外データ、E3200試験:1.0%、3/287例、海外データ)、非小細胞肺癌を対象とした臨床試験(AVF0757g試験、E4599試験、BO17704試験:0.8%、9/1,153例、海外データ)、乳癌を対象とした臨床試験(E2100試験:0.3%、1/363例、海外データ)、また卵巣癌を対象とした国際共同臨床試験(GOG-0218試験:0.4%、5/1,215例)で報告されました。  
海外において高血圧性脳症及び高血圧性クリーゼが発現し、死亡に至った例が報告されました。

## ●臨床試験での処置状況

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、高血圧を発現した患者でアバスタチンの休薬又は投与中止に至った患者はいませんでした。

### 参考 国内臨床試験における高血圧発現時の休薬・中止基準<sup>5)</sup>



上記「:」は「又は」を意味する。  
有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.0に準拠

## 7. 蛋白尿

アバスチンの投与期間中は尿蛋白を定期的に測定してください。 Q&A P.49

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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、尿蛋白陽性は7/61例に発現しました。

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<sup>\*1)</sup>の計3,236例<sup>\*2)</sup>において、ネフローゼ症候群(0.1%未満、1/3,236例)、尿蛋白陽性(10.5%、340/3,236例)の副作用が報告されました。

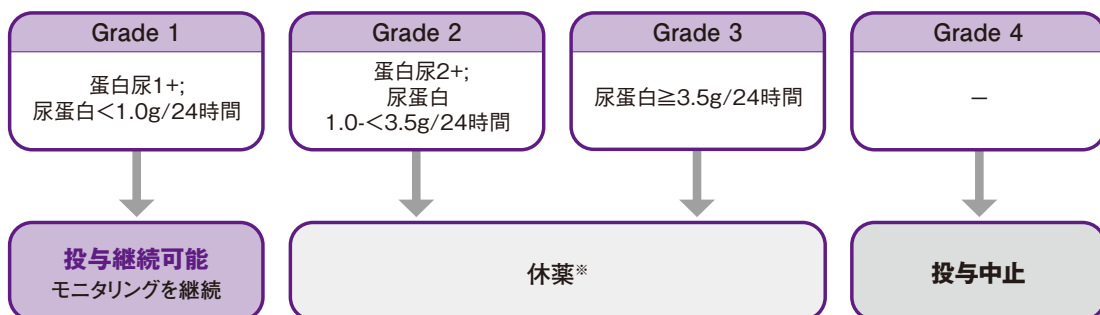
※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験(JO19907試験)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(B021990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-0218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

### ●臨床試験での処置状況

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、蛋白尿により2例がアバスチンを休薬し、2例が投与を中止しました。

#### 参考 国内臨床試験における蛋白尿発現時の休薬・中止基準<sup>5)</sup>



※休薬した場合の次回の投与は2週間後とし、それを補充する投与は行わない(治療をスキップとすることとした)。2週間後、休薬基準より改善していれば、プロトコル治療を行うこととした。改善していない場合、連続2回のスキップは実施せず、試験を中止とすることとした。

上記「:」は「又は」を意味する。  
有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.0に準拠

## 8. 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、アバスタンの投与を中止し、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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、可逆性後白質脳症症候群の発現は認められませんでした。

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<sup>\*1)</sup>の計3,236例<sup>\*2)</sup>において、可逆性後白質脳症症候群(0.1%未満、1/3,236例)の副作用が報告されました。

※1 治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-0218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

**参考** 海外の市販後安全性情報として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ます(海外データ)。

## 9. 消化管穿孔・瘻孔

腹痛があった場合は、鑑別診断<sup>\*</sup>に消化管穿孔を含めてください。

<sup>\*</sup>画像診断(胸腹部単純X線、腹部CT、エコー)

消化管穿孔、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。消化管穿孔と診断された場合、又は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。消化管穿孔、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。

### ●事象

- ・消化管穿孔
- ・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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、消化管穿孔・瘻孔の発現は認められませんでした。

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<sup>\*1)</sup>の計3,236例<sup>\*2)</sup>において、消化管穿孔(0.9%、28/3,236例)及び瘻孔(0.3%、9/3,236例)の副作用が報告されました。

<sup>\*</sup>1 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、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-0218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

<sup>\*</sup>2 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計

**参考** 卵巣癌初回化学療法患者を対象とした、国際共同臨床試験(GOG-0218試験)<sup>9)</sup>において、1.9%(23/1,215例)[化学療法併用群、化学療法併用・アバスチン継続投与群でそれぞれ1.8%(11/607例)、2.0%(12/608例)]に、また海外臨床試験(BO17707試験)<sup>10)</sup>において、1.3%(10/746例)に消化管穿孔が認められましたが(海外データ)、他の癌腫の臨床試験における発現率と差異はないと考えられました。なお、前治療に2レジメン又は3レジメンの化学療法が施行された再発卵巣癌患者を対象とした海外臨床試験(AVF2949g試験)<sup>11)</sup>においては、11.4%(5/44例)に消化管穿孔が認められ(海外データ)、他の癌腫の臨床試験における発現率より高かったため、以降の症例登録が中止された経緯があります。レトロスペクティブな解析の結果、3レジメン以上の前治療歴が有意なリスク因子であることが報告されました(海外データ)<sup>12)</sup>。

12) Cannistra SA et al.: J Clin Oncol 25, 5180, 2007  
(COI:本試験はGenentech社の支援により実施された。著者にGenentech社から研究資金を受領している者が含まれる。)

**参考** 子宮頸癌を対象とした海外臨床試験(GOG-0240試験)<sup>13)</sup>において、消化管瘻(直腸瘻等)がアバスチン群(アバスチン+化学療法併用群)で8.3%(18/218例)、対照群(化学療法群)で0.9%(2/222例)、消化管瘻(直腸瘻)がアバスチン群で0.5%(1/218例)、消化管以外の瘻(膀胱瘻等)がアバスチン群で1.8%(4/218例)、対照群で1.4%(3/222例)に認められており、また発現例の多くが、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ました(海外データ)。

## 10. 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、アバスタチンの投与を中止し、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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、ショック、アナフィラキシーの発現は認められませんでした。

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<sup>※1)</sup>の計3,236例<sup>※2)</sup>において、ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction(1.9%、60/3,236例)の副作用が報告されました。その内訳は、ショック・アナフィラキシー(0.2%、8/3,236例)、過敏症(1.2%、40/3,236例)、注入に伴う反応(0.4%、12/3,236例)でした。

※1 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、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

**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タチンの国内特定使用成績調査<sup>14)</sup>(安全性評価対象例2,696例)において、ショック、アナフィラキシー<sup>※</sup>は31例(1.15%)に認められました。  
※過敏症等を含む

## 11. 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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、間質性肺炎の発現は認められませんでした。

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<sup>※1</sup>の計3,236例<sup>※2</sup>において、間質性肺炎(0.4%、13/3,236例)の副作用が報告されました。

※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

**参考** 治療切除不能な進行・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<sup>14)</sup>(安全性評価対象例2,696例)において、間質性肺炎は11例(0.41%)に認められました。

## 12. 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。

### ●事象

- ・うっ血性心不全

### ●発現状況

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、うっ血性心不全の発現は認められませんでした。

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<sup>※1)</sup>の計3,236例<sup>※2)</sup>において、うっ血性心不全(0.1%未満、1/3,236例)の副作用が報告されました。

※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

**参考** 乳癌を対象とした海外臨床試験(E2100試験)<sup>15)</sup>では、Grade 3以上の左室機能不全に関連する事象が2.2%(8/363例)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ました(海外データ)。

## 13. 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、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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>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。

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<sup>※1</sup>の計3,236例<sup>※2</sup>において、血栓性微小血管症の副作用は認められませんでした。

※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

**参考** 国内の製造販売後の副作用の自発報告として、血栓性微小血管症は8例(うち、死亡との因果関係が否定できない症例2例)が報告されました(2013年8月25日時点)。

**参考** 海外において、血栓性微小血管症(アバスチンとの因果性なしを含む)が、結腸・直腸癌を対象とした臨床試験(AVF0780g試験、AVF2192g試験、NO16966試験:0.1%、1/862例、海外データ)と膠芽腫を対象とした臨床試験(AVF3708g試験、BO21990試験:0.2%、1/624例)で報告されました。

## 14. 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タ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

神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>において、動脈解離の発現は認められませんでした。

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<sup>※1)</sup>の計3,236例<sup>※2)</sup>において、動脈解離(0.03%、1/3,236例)の副作用が報告されました。

※1 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験(JO18157試験、JO18158試験、JO19380試験)の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査(ML21334試験)の安全性評価対象例2,696例、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)の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験(JO19901試験)の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験(BO21990試験)の安全性評価対象例(国内症例)19例、再発の膠芽腫を含む再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験(JO22506試験)の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する医師主導国際共同臨床試験(GOG-Q218試験)の安全性評価対象例(国内症例)24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)の安全性評価対象例7例、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験(YO40245試験)の安全性評価対象例(国内症例)35例、神経線維腫症2型に対する多施設共同二重盲検無作為化比較試験(FMU2019-01-NF2試験)の安全性評価対象例61例

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

**参考** 国内の製造販売後の副作用の自発報告として動脈解離が41例報告され、動脈解離のリスク因子と考えられているアテローム性動脈硬化や高血圧等を有さない患者においても発現が認められました(2020年2月28日時点)。

## 参考 脳転移を有する患者(転移性脳腫瘍)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可否は、脳転移の治療歴の有無に関わらず、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<sup>16)</sup>

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<sup>\*</sup>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。

<sup>\*</sup>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 <sup>*</sup>	結腸・直腸癌	2/16(12.5)	0/18( 0)	8/1,774(0.5)	0/1,495 <sup>**</sup> ( 0)
	非小細胞肺癌	1/36( 2.8)	0/43( 0)	6/1,152(0.5)	2/800 <sup>**</sup> (0.3)
	乳癌	0/28( 0)	0/22( 0)	2/1,089(0.2)	0/796 <sup>**</sup> ( 0)
	腎細胞癌 <sup>***</sup>	0/10( 0)	1/13(7.7)	0/337( 0)	1/304( 0.3)
	膵癌 <sup>**</sup>	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 <sup>**</sup> (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 <sup>***</sup>	0/2( 0)	0/1( 0)	0/50( 0)	0/48( 0)

<sup>\*</sup> 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。

<sup>\*\*</sup> 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。

<sup>\*\*\*</sup> 国内未承認

#### アバスチンの国内で承認された効能又は効果

治療切除不能な進行・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、神経線維腫症2型

## ●非対照臨床試験データを用いた解析<sup>16)</sup>

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ました（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<sup>16)</sup>

### 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 （海外データ）<sup>17)</sup>

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ました。

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

# 投与に際して

## ■ 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、ペ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.31)、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ルを戻します。

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なしてください。  
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。

## ●必要抜き取り量

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

1回投与量	必要抜き取り量(mL)計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.2(mL/kg)

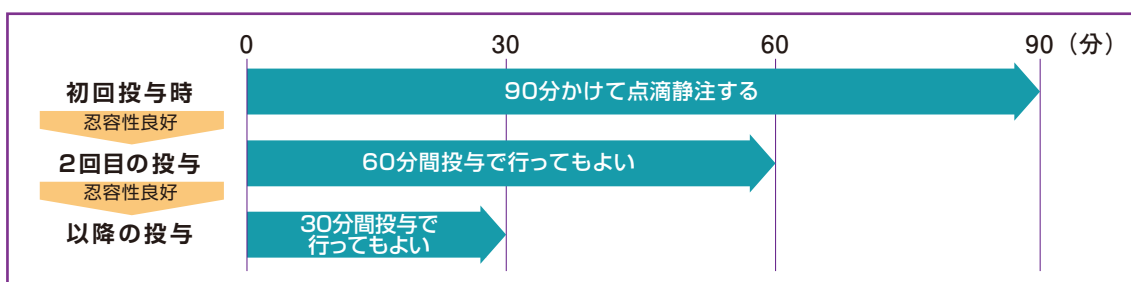
### 参考 アバスチン体重換算表

体重(kg)	5mg/kg	
	投与量(mg)	抜き取り量(mL)
35	175	7
40	200	8
45	225	9
50	250	10
55	275	11
60	300	12
65	325	13
70	350	14
75	375	15
80	400	16
85	425	17
90	450	18

## 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 ● Q&A P.48～49

◆ 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.18参照
- ◎ 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.20参照
- ◎ 血液検査 (「8.重要な基本的注意」「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.16参照  
血栓性微小血管症があらわれることがあります P.26参照

◆ 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女性には、原則として投与しないでください。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。 ● Q&A P.50 P.8参照
- 妊娠する可能性がある女性には、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。 P.8参照
- 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

- 臨床試験での休薬・中止基準(P.33)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.15参照

◆ 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** 臨床試験における主な検査と実施時期<sup>5)</sup>

検査項目	投与開始前 (スクリーニング時)	投与中 (48週まで)	投与終了後 (48週以降96週まで)
バイタル(血圧・脈拍)	●(実施)	●(2週に1回)	●(12週に1回)
血液学的検査 <sup>※1</sup>	●(実施)	●(2週に1回)	●(12週に1回)
尿検査 <sup>※2</sup>	●(実施)	●(2週に1回)	●(12週に1回)
妊娠検査 <sup>※3</sup>	●(実施)	—	—

※1 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、アルブミン、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、LDH、γ-GTP、【APTT、PT-INR; 初回スクリーニングのみ】

※2 タンパク定性、糖定性、潜血

※3 妊娠可能な女性のみ

**参考** 臨床試験における休薬・中止基準<sup>5)</sup>

臨床試験名		国内第Ⅱ相試験	
アバスタチン投与量		BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験	
		5mg/kg	
非血液毒性	高血圧	Grade 3以上	薬剤でコントロールできない場合、中止
	出血	Grade 2~3	休薬 <sup>※1</sup>
		Grade 4	中止
	静脈血栓塞栓症	Grade 3以上	中止
	動脈血栓塞栓症	全Grade	中止
	蛋白尿	Grade 2~3 (尿定性2+)	休薬 <sup>※1</sup>
		Grade 4	中止
	消化管穿孔	全Grade	中止
	脳梗塞	全Grade	中止
	脳出血	全Grade <sup>※2</sup>	中止
可逆性後白質脳症症候群	全Grade	中止	
肝機能障害	Grade 3以上 <sup>※3</sup>	休薬 <sup>※1</sup>	

有害事象のGradeはCTCAE ver. 4.0に、用語はMedDRA/J ver. 25.1に準拠した。

※1 休薬した場合の次の投与は2週間後とし、それを補充する投与は行わない(治療をスキップとすることとした。2週間後、休薬基準より改善していれば、治療を再開することとした。改善していない場合、連続2回のスキップは実施せず、試験を中止とすることとした。

※2 画像上の腫瘍内出血のみの場合を除く。

※3 アバスタチンに起因する場合

# 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.60～62のDrug Informationをご参照ください。

## ■ 国内臨床試験の成績

### 国内第Ⅱ相医師主導治験(BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験)<sup>5)</sup>

承認時評価資料：国内第Ⅱ相比較試験(FMU2019-01-NF2試験)

本試験の結果には、一部事後解析のデータを含みますが、承認時に評価されたデータのため、掲載いたします。

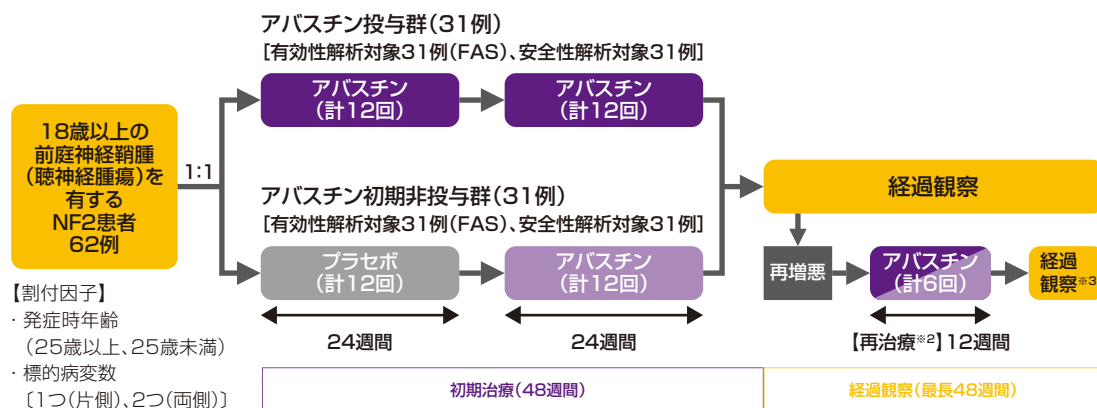
**目的：** 神経線維腫症2型(NF2)に対するアバスチンによる標的病変側耳の聴力改善効果の有無を評価する。また、副次的目的として、アバスチンによる腫瘍体積縮小効果・再治療の効果の有無等を評価する。

**対象：** 18歳以上の前庭神経鞘腫(聴神経腫瘍)<sup>\*1</sup>を有するNF2患者62例

**デザイン：** 多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験

**試験方法：** アバスチン 2週間ごとにアバスチン5mg/kgを点滴静注した。  
[初期治療(22週時までのアバスチン投与群で計12回、初期治療(24週時以降46週時までの両群で計12回、再治療の場合(48週時以降)は対象となる患者で計6回]

プラセボ 2週間ごとに点滴静注した。  
[初期治療(22週時までのアバスチン初期非投与群で計12回]



※1 聴神経腫瘍を有する側の耳の少なくとも一方が以下の2つを満たす患者を登録した。

- 放射線未治療である
- 聴力が最高語音明瞭度検査で80%以下であり、かつ純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法)0~100dBである

※2 48週時点で最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポーター)と判定された患者で聴力低下が認められた場合(担当医が症状増悪「投与開始48週目の最高語音明瞭度と比較して、20%以上悪化した」と判断)に、再治療を実施した。レスポーターの定義は以下とした。

- 少なくとも標的病変の一方において、最高語音明瞭度の値がベースラインの値から20%以上改善し、かつ、その値が50%以上である
- 標的病変において最高語音明瞭度の値が20%以上増悪していない

※3 経過観察期間の36週以降に再治療の対象となった場合は、その時点から12週間の再治療を行い、プロトコル治療開始から96週を超えて(最長108週まで)試験への参加を継続できることとした(再治療は試験全体の終了期間内に12週間の再治療を完了できる場合に限定した)。

注)本試験では、アバスチンを48週以上連続で投与したデータは得られていません。

神経線維腫症2型に対するアバスチンの効能又は効果に関連する注意(抜粋)

臨床試験において、前庭神経鞘腫以外の病変に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.19参照]

**評価項目:**

[主要評価項目] 治療開始24週時点でのベースラインとの比較による、最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポンドー)の割合(検証的な解析項目)、治療開始24週時点での最高語音明瞭度のベースラインからの変化量

[副次的評価項目] 治療開始12週、36週及び48週時点でのベースラインとの比較による、最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポンドー)の割合及び最高語音明瞭度のベースラインからの変化量、治療開始12週、24週、36週及び48週時点でのMRIによるベースラインと比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合及び縮小率、再増悪患者に対する再治療開始12週時点での評価(最高語音明瞭度、再増悪時と比較したMRIによる聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合及び縮小率)、安全性 等

[追加解析の評価項目] 最高語音明瞭度の48週以降におけるベースラインからの変化量、聴神経腫瘍の腫瘍体積の48週以降におけるベースラインからの縮小率 等

**解析計画:** 過去の報告から、アバスタチン投与群における最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善が期待できる患者割合は50%前後と想定され、アバスタチン初期非投与群における改善は、過去の報告より16%と仮定した。二項分布の確率を用いて両側有意水準0.05、検出力0.8を担保しアバスタチン投与群の優越性を検証するための必要症例数は58例と算出した。これに脱落・中止が生じることを考慮して目標登録症例数は60例とした。主要評価項目である治療開始24週時点でのベースラインとの比較による、最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポンドー)の割合の主解析は、full analysis set (FAS)を対象に実施し、 $\chi^2$ 検定により群間比較を行った。また、24週時点における最高語音明瞭度のベースラインからの変化量について、記述統計量及び両群間の平均値の差も算出した。なお、レスポンドーは「少なくとも標的病変の一方において、最高語音明瞭度の値がベースラインの値から20%以上改善し、かつ、その値が50%以上である」、かつ「標的病変において最高語音明瞭度の値が20%以上増悪していない」場合と定義した。副次的評価項目及び再治療時の有効性解析は、FASを対象に実施した。48週までの評価については、離散型データは各群で頻度及び割合を算出した。連続型データは各群で記述統計量(平均、標準偏差、95%CI)及び両群間の平均値の差を算出した。有効性の解析では、欠測値については最終観察時の測定値にて補完した(LOCF)。有効性の更なる評価のため、規制当局との相談結果に基づき、追加解析を実施した。安全性評価項目として、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、投与中断(休薬)に至った有害事象、その他の特に注目すべき有害事象を収集し、「投与開始日から24週まで」と「アバスタチン投与期間及び経過観察期間\*」に分けて集計した。欠測値は補完しなかった。

※アバスタチン初期非投与群のプラセボ投与期間を除く全患者の全期間  
LOCF: Last Observation Carried Forward

# 臨床試験の成績

## ●患者背景(FAS)

		アバスチン投与群 (n=31)	アバスチン初期非投与群 (n=31)
性別	男性	20 (64.5%)	11 (35.5%)
	女性	11 (35.5%)	20 (64.5%)
年齢 (発症時)	中央値(範囲)、歳	24.0(8.0~55.0)	23.0(10.0~68.0)
	25歳以上	15 (48.4%)	15 (48.4%)
	25歳未満	16 (51.6%)	16 (51.6%)
放射線治療	なし	21 (67.7%)	24 (77.4%)
	あり	10 (32.3%)	7 (22.6%)
手術	なし	17 (54.8%)	17 (54.8%)
	あり	14 (45.2%)	14 (45.2%)
標的病変数 <sup>※1</sup>	1つ(片側)	25 (80.6%)	23 (74.2%)
	2つ(両側)	6 (19.4%)	8 (25.8%)
平均聴力レベル	中央値(範囲)、dB	63.8(20.0~96.3)	57.5(10.0~100.0)
最高語音明瞭度	中央値(範囲)、%	48.0(0.0~78.0)	52.0(0.0~78.0)
	平均値±標準偏差、%	46.7±23.1	41.5±26.6
ASSR	中央値(範囲)、dB	73.8(25.0~135.0)	81.3(27.5~115.0)
重症度スコア <sup>※2</sup>	0	4 (12.9%)	5 (16.1%)
	1	3 ( 9.7%)	7 (22.6%)
	2	6 (19.4%)	5 (16.1%)
	3	5 (16.1%)	6 (19.4%)
	4	4 (12.9%)	3 ( 9.7%)
	5	4 (12.9%)	1 ( 3.2%)
	6	3 ( 9.7%)	—
	7	1 ( 3.2%)	3 ( 9.7%)
	8	—	1 ( 3.2%)
	9	1 ( 3.2%)	—
聴神経腫瘍の 腫瘍体積	中央値(範囲)、cm <sup>3</sup>	2.766(0.015~17.744)	4.090(0.124~24.118)
	平均値±標準偏差、cm <sup>3</sup>	4.439±4.7127	5.872±5.9168

カットオフ日:2022年6月28日

ASSR: Auditory Steady-state Response (聴性定常反応)

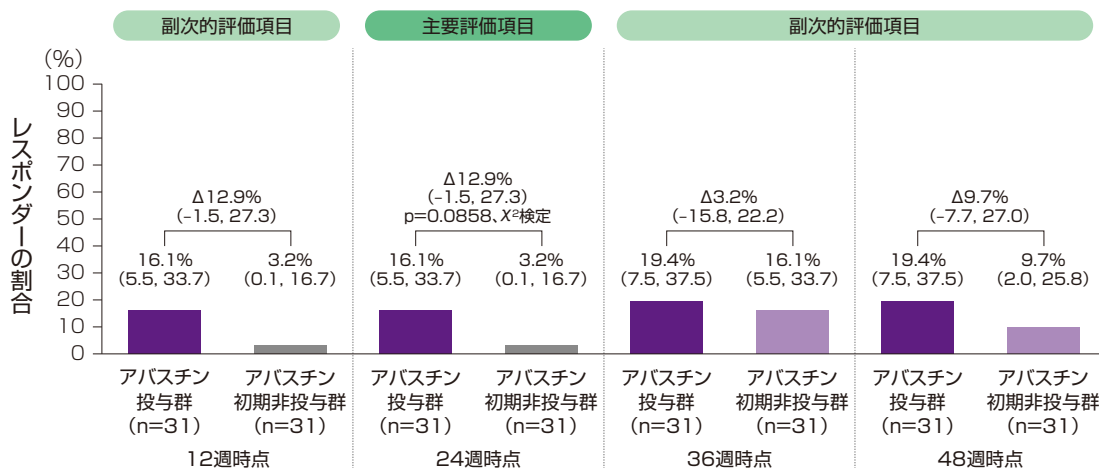
※1 放射線未治療かつ最高語音明瞭度が80%以下かつ純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法)0~100dBである病変

※2 「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立治験班」による重症度スコア評価

● 治療開始12週、24週、36週及び48週時点でのベースラインとの比較による、最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポンドー)\*の割合(24週時点:主要評価項目、検証的な解析項目; 12、36、48週時点:副次的評価項目、FAS)

治療開始24週時点でのベースラインとの比較による最高語音明瞭度による評価に基づくレスポンドー\*の割合(主要評価項目、検証的な解析項目)は、アバスタチン投与群で16.1%、アバスタチン初期非投与群で3.2%であり、優越性は検証されませんでした(p=0.0858、 $\chi^2$ 検定)。

■ ベースラインとの比較による最高語音明瞭度による評価に基づくレスポンドーの割合(FAS)



カッコ内の数値は95%CIを示す。

カットオフ日:2022年6月28日

欠測値は最終観察時の測定値にて補完した(LOCF)。

\*レスポンドーの定義は以下とした。

- 少なくとも標的病変の一方において、最高語音明瞭度の値がベースラインの値から20%以上改善し、かつ、その値が50%以上である
- 標的病変において最高語音明瞭度の値が20%以上増悪していない

● 治療開始12週、24週、36週及び48週時点での最高語音明瞭度のベースラインからの変化量(24週時点:主要評価項目、12、36、48週時点:副次的評価項目、FAS)

治療開始24週時点での最高語音明瞭度のベースラインからの変化量(主要評価項目)の平均値は、アバスタチン投与群で9.5%、アバスタチン初期非投与群で-2.1%であり、群間差は11.562%でした。

■ 治療開始12週、24週、36週及び48週時点での最高語音明瞭度のベースラインからの変化量(FAS)

	アバスタチン投与群	アバスタチン初期非投与群	群間差の平均(95%CI)
標的病変数*	37	39	-
ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)			
12週時点(副次的評価項目)	8.6±16.5%	-1.4±15.3%	$\Delta 10.033\%$ (2.768, 17.299)
24週時点(主要評価項目)	9.5±16.5%	-2.1±18.8%	$\Delta 11.562\%$ (3.470, 19.654)
36週時点(副次的評価項目)	9.1±18.6%	1.7±17.5%	$\Delta 7.392\%$ (-0.868, 15.651)
48週時点(副次的評価項目)	8.1±19.6%	2.6±18.6%	$\Delta 5.517\%$ (-3.214, 14.248)

カットオフ日:2022年6月28日

欠測値は最終観察時の測定値にて補完した(LOCF)。

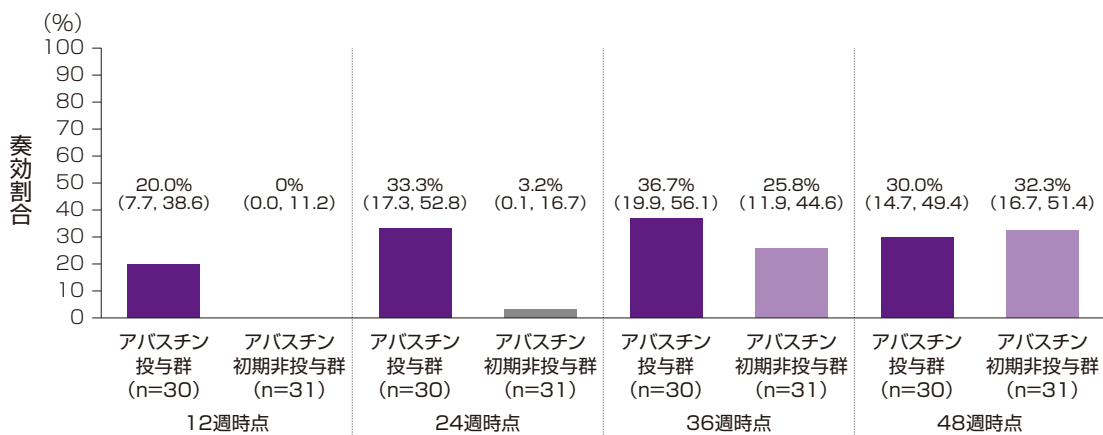
\*放射線未治療かつ最高語音明瞭度が80%以下かつ純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法) 0~100dBである病変

# 臨床試験の成績

## ● 治療開始12週、24週、36週及び48週時点でのMRIによるベースラインと比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合<sup>\*1</sup>及び縮小率(副次的評価項目、FAS)

MRIによるベースラインと比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合<sup>\*1</sup>は、12週時点ではアバスチン投与群で20.0%、アバスチン初期非投与群で0%、24週時点ではそれぞれ33.3%及び3.2%でした。全例でアバスチンが投与された36週時点ではアバスチン投与群で36.7%、アバスチン初期非投与群で25.8%であり、48週時点ではそれぞれ30.0%及び32.3%でした。

### ■ MRIによるベースラインと比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合(FAS)



カッコ内の数値は95%CIを示す。

カットオフ日:2022年6月28日

### ■ MRIによるベースラインと比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の縮小率(FAS)

	アバスチン投与群	アバスチン初期非投与群	群間差の平均 (95%CI)
標的病変数 <sup>*2</sup>	36	39	—
ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)			
12週時点	13.3±11.9%	-5.8±8.2%	Δ 19.067% (14.391, 23.743)
24週時点	14.1±15.2%	-7.0±12.8%	Δ 21.072% (14.631, 27.513)
36週時点	14.3±19.8%	6.8±19.2%	Δ 7.46% (-1.517, 16.437)
48週時点	14.6±17.0%	8.7±19.9%	Δ 5.911% (-2.648, 14.470)

カットオフ日:2022年6月28日

欠測値は最終観察時の測定値にて補完した(LOCF)。

※1 奏効割合の定義は以下とした。

・少なくとも標的病変の一方において、腫瘍体積がベースラインから20%以上縮小し、標的病変において腫瘍体積が20%以上増大していない症例の割合

※2 放射線未治療かつ最高語音明瞭度が80%以下かつ純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法) 0~100dBである病変

事後解析のデータですが、承認時に評価されたデータのため、掲載いたします。

●最高語音明瞭度の48週以降におけるベースラインからの変化量  
(追加解析の評価項目、FAS)【事後解析】

最高語音明瞭度の96週時点におけるベースラインからの変化量の平均値は、アバスタチン投与群で-1.4%、アバスタチン初期非投与群で-16.5%でした。

■最高語音明瞭度の48週以降におけるベースラインからの変化量(追加解析の評価項目、FAS)

	アバスタチン投与群		アバスタチン初期非投与群	
	標的病変数*	ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	標的病変数*	ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)
60週時点	23	7.3±17.0%	25	0.5±22.0%
72週時点	21	2.3±13.9%	20	-6.5±19.3%
84週時点	13	-0.6±15.9%	12	-13.2±20.3%
96週時点	13	-1.4±18.0%	8	-16.5±20.3%

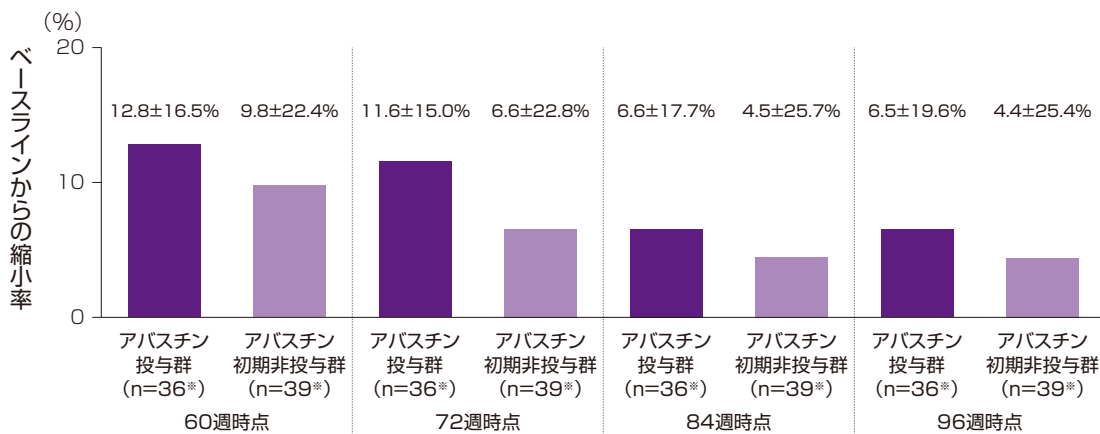
カットオフ日:2022年6月28日

※放射線未治療かつ最高語音明瞭度が80%以下かつ純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法)0~100dBである病変

●聴神経腫瘍の腫瘍体積の48週以降におけるベースラインからの縮小率  
(追加解析の評価項目、FAS)【事後解析】

聴神経腫瘍の腫瘍体積の96週時点におけるベースラインからの縮小率の平均値は、アバスタチン投与群で6.5%、アバスタチン初期非投与群で4.4%でした。

■聴神経腫瘍の腫瘍体積の48週以降におけるベースラインからの縮小率(追加解析の評価項目、FAS)



カットオフ日:2022年6月28日

※標的病変数(放射線未治療かつ最高語音明瞭度が80%以下かつ純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法)0~100dBである病変)

## ●再増悪患者に対する再治療<sup>\*1</sup>開始12週時点での評価(副次的評価項目、FAS)

再治療は2例(いずれもアバスチン初期非投与群)に実施されました。

### 【再治療第1症例】

最高語音明瞭度は再増悪時で測定不能(0%に相当)、再治療後で48%であり、レスポonderの基準である50%を下回ったことから無効と判定されました。また、腫瘍体積は再増悪時を基準として18.9%の縮小が認められましたが、奏効の基準である20%を下回っており無効と判定されました。

### 【再治療第2症例】

最高語音明瞭度は再増悪時で42%、再治療後で46%であり、無効と判定されました。一方、腫瘍体積は再増悪時を基準として26.8%の縮小が認められ、奏効と判定されました。

※1 48週時点で最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポonder)と判定された患者で聴力低下が認められた場合(担当医が症状増悪「投与開始48週目の最高語音明瞭度と比較して、20%以上悪化した」と判断)に、再治療を実施した。レスポonderの定義は以下とした。

- ・少なくとも標的病変の一方において、最高語音明瞭度の値がベースラインの値から20%以上改善し、かつ、その値が50%以上である
- ・標的病変において最高語音明瞭度の値が20%以上増悪していない

## ●安全性(副次的評価項目、安全性解析対象集団)

### 投与開始日から24週までの期間における有害事象

安全性解析対象となったアバスチン投与群31例、アバスチン初期非投与群<sup>\*1</sup>31例において、有害事象はアバスチン投与群24例(77.4%)、アバスチン初期非投与群26例(83.9%)に認められ、主な事象は次ページの表のとおりでした。Grade 3以上の有害事象はアバスチン投与群1例(3.2%)、アバスチン初期非投与群5例(16.1%)に認められ、内訳はアバスチン投与群では齲歯が1例、アバスチン初期非投与群では高血圧が2例、带状疱疹、硬膜外膿瘍、水頭症及び誤嚥が発現した1例、感音性難聴、皮膚潰瘍が各1例でした。本試験において、重篤な有害事象はアバスチン投与群では認められず、アバスチン初期非投与群では4例(12.9%)に認められ、内訳は硬膜外膿瘍、水頭症及び誤嚥が発現した1例、感音性難聴、三叉神経痛、皮膚潰瘍が各1例でした。本試験において、投与中止に至った有害事象はアバスチン投与群では認められず、アバスチン初期非投与群では誤嚥が1例(3.2%)でした。本試験において、投与開始日からデータカットオフ日までに有害事象による死亡は認められませんでした。

### アバスチン投与期間及び経過観察期間<sup>\*2</sup>における有害事象<sup>\*3</sup>

アバスチンが投与された61例<sup>\*4</sup>において、有害事象は54例(88.5%)に認められ、主な事象はP.42の表のとおりでした。発現率が10%以上であった事象は高血圧が13例(21.3%)、頭痛が10例(16.4%)、発熱、上咽頭炎及び鼻出血が各8例(13.1%)、齲歯及び口内炎が各7例(11.5%)でした。Grade 3以上の有害事象は9例(14.8%)に認められ、内訳はシュワン細胞腫及び高血圧が各2例、貧血、齲歯、高カリウム血症、皮膚膿腫及び皮膚潰瘍<sup>\*5</sup>が各1例でした。重篤な有害事象は3例(4.9%)に認められ、内訳はシュワン細胞腫が2例、皮膚潰瘍<sup>\*5</sup>が1例でした。投与中止に至った有害事象は2例(3.3%)に認められ、内訳は蛋白尿が2例でした。本試験において、投与開始日からデータカットオフ日までに有害事象による死亡は認められませんでした。

カットオフ日:2022年6月28日

※1 アバスチン初期非投与群はプラセボ投与期間中に発現した有害事象

※2 アバスチン初期非投与群のプラセボ投与期間を除く全患者の全期間

※3 アバスチン初期非投与群でアバスチン初回投与日であるプロトコル治療開始24週の投与がスキップされた場合に、プラセボ投与期間中に発現した有害事象も含まれている。

※4 投与開始日から24週までに投与を中止したアバスチン初期非投与群の1例を除く61例

※5 初回のアバスチン投与開始前に発現した事象

■ 投与開始日から24週までの期間でいずれかの群で2例以上に発現した有害事象  
(副次的評価項目、安全性解析対象集団)

	アバスタチン投与群 (n=31)	アバスタチン初期非投与群*1 (n=31)
全有害事象*2	24(77.4%)	26(83.9%)
耳および迷路障害	1( 3.2%)	5(16.1%)
感音性難聴	0( 0.0%)	2( 6.5%)
耳鳴	0( 0.0%)	2( 6.5%)
眼障害	0( 0.0%)	2( 6.5%)
ドライアイ	0( 0.0%)	2( 6.5%)
胃腸障害	11(35.5%)	9(29.0%)
口内炎	5(16.1%)	1( 3.2%)
下痢	2( 6.5%)	2( 6.5%)
悪心	1( 3.2%)	3( 9.7%)
便秘	1( 3.2%)	2( 6.5%)
嘔吐	0( 0.0%)	2( 6.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(16.1%)	7(22.6%)
倦怠感	1( 3.2%)	3( 9.7%)
発熱	1( 3.2%)	2( 6.5%)
肝胆道系障害	2( 6.5%)	1( 3.2%)
肝機能異常	2( 6.5%)	1( 3.2%)
感染症および寄生虫症	6(19.4%)	5(16.1%)
上咽頭炎	4(12.9%)	2( 6.5%)
臨床検査	3( 9.7%)	5(16.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2( 6.5%)	1( 3.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2( 6.5%)	1( 3.2%)
筋骨格系および結合組織障害	4(12.9%)	1( 3.2%)
関節痛	3( 9.7%)	1( 3.2%)
神経系障害	5(16.1%)	8(25.8%)
頭痛	3( 9.7%)	3( 9.7%)
浮動性めまい	0( 0.0%)	2( 6.5%)
三叉神経痛	0( 0.0%)	2( 6.5%)
腎および尿路障害	1( 3.2%)	5(16.1%)
蛋白尿	0( 0.0%)	4(12.9%)
血管障害	9(29.0%)	5(16.1%)
高血圧	9(29.0%)	5(16.1%)

カットオフ日:2022年6月28日

MedDRA/J ver. 25.1

※1 アバスタチン初期非投与群はプラセボ投与期間中に発現した有害事象

※2 1つ以上の有害事象が発現した患者

# 臨床試験の成績

## ■ アバスチン投与期間及び経過観察期間<sup>※1</sup>で2例以上に発現した有害事象<sup>※2</sup> (副次的評価項目、安全性解析対象集団)

	アバスチン 投与症例 <sup>※2,3</sup> (n=61)
全有害事象 <sup>※4</sup>	54(88.5%)
血液およびリンパ系障害	3( 4.9%)
貧血	2( 3.3%)
心臓障害	3( 4.9%)
動悸	2( 3.3%)
耳および迷路障害	7(11.5%)
耳鳴	3( 4.9%)
聴力低下	3( 4.9%)
胃腸障害	26(42.6%)
齲歯	7(11.5%)
口内炎	7(11.5%)
下痢	4( 6.6%)
痔出血	4( 6.6%)
便秘	3( 4.9%)
歯肉出血	2( 3.3%)
悪心	2( 3.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18(29.5%)
発熱	8(13.1%)
倦怠感	6( 9.8%)
肝胆道系障害	4( 6.6%)
肝機能異常	4( 6.6%)
感染症および寄生虫症	17(27.9%)
上咽頭炎	8(13.1%)
臨床検査	8(13.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5( 8.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4( 6.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3( 4.9%)
尿潜血陽性	2( 3.3%)

	アバスチン 投与症例 <sup>※2,3</sup> (n=61)
筋骨格系および結合組織障害	13(21.3%)
関節痛	5( 8.2%)
筋痙縮	2( 3.3%)
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)	3( 4.9%)
シュワン細胞腫	2( 3.3%)
神経系障害	16(26.2%)
頭痛	10(16.4%)
感覚鈍麻	4( 6.6%)
三叉神経痛	2( 3.3%)
腎および尿路障害	7(11.5%)
蛋白尿	6( 9.8%)
生殖系および乳房障害	8(13.1%)
不規則月経	4( 6.6%)
重度月経出血	2( 3.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15(24.6%)
鼻出血	8(13.1%)
アレルギー性鼻炎	3( 4.9%)
咳嗽	2( 3.3%)
皮膚および皮下組織障害	8(13.1%)
皮膚潰瘍	2( 3.3%)
血管障害	14(23.0%)
高血圧	13(21.3%)

カットオフ日:2022年6月28日

MedDRA/J ver. 25.1

※1 アバスチン初期非投与群のプラセボ投与期間を除く全患者の全期間

※2 アバスチン初期非投与群でアバスチン初回投与日であるプロトコール治療開始24週の投与がスキップされた場合に、プラセボ投与期間中に発現した有害事象も含まれている。

※3 投与開始日から24週までに投与を中止したアバスチン初期非投与群の1例を除く61例

※4 1つ以上の有害事象が発現した患者

## ■ 副作用発現状況

神経線維腫症2型に対する国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2)試験〕<sup>5)</sup>の安全性評価対象例61例において、35例(57.4%)に87件の副作用が認められました。

主な副作用は高血圧11例(18.0%)、蛋白尿及び鼻出血が各6例(9.8%)等でした(神経線維腫症2型の効能又は効果承認時)。

### ◆国内第Ⅱ相試験(BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験)のアバステン投与期間及び経過観察期間<sup>\*1</sup>の副作用<sup>\*2</sup>

安全性評価対象例数 <sup>*3</sup>	61例
副作用等の発現例数(%)	35例(57.4%)
副作用等の発現件数	87件

	発現例数(%)
眼障害	1( 1.6)
結膜出血	1( 1.6)
胃腸障害	11( 18.0)
痔出血	4( 6.6)
口内炎	3( 4.9)
便秘	2( 3.3)
齲歯	2( 3.3)
歯肉出血	2( 3.3)
口唇炎	1( 1.6)
悪心	1( 1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5( 8.2)
倦怠感	2( 3.3)
胸部不快感	1( 1.6)
硬結	1( 1.6)
注入部位溢出	1( 1.6)
肝胆道系障害	1( 1.6)
肝機能異常	1( 1.6)
感染症および寄生虫症	4( 6.6)
带状疱疹	1( 1.6)
上咽頭炎	1( 1.6)
副鼻腔炎	1( 1.6)
皮下組織膿瘍	1( 1.6)

	発現例数(%)
臨床検査	7( 11.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4( 6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4( 6.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2( 3.3)
尿潜血陽性	2( 3.3)
尿蛋白	1( 1.6)
筋骨格系および結合組織障害	1( 1.6)
血清反応陰性関節炎	1( 1.6)
神経系障害	3( 4.9)
頭痛	3( 4.9)
腎および尿路障害	6( 9.8)
蛋白尿	6( 9.8)
生殖系および乳房障害	5( 8.2)
不規則月経	3( 4.9)
無月経	1( 1.6)
性器出血	1( 1.6)
重度月経出血	1( 1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6( 9.8)
鼻出血	6( 9.8)
皮膚および皮下組織障害	1( 1.6)
皮膚嚢腫	1( 1.6)
血管障害	11( 18.0)
高血圧	11( 18.0)

MedDRA/J ver. 25.1

※1 アバステン初期非投与群のプラセボ投与期間を除く全患者の全期間

※2 アバステン初期非投与群でアバステン初回投与日であるプロトコル治療開始24週の投与がスキップされた場合に、プラセボ投与期間中に発現した副作用も含まれている。

※3 投与開始日から24週までに投与を中止したアバステン初期非投与群の1例を除く61例

## INDEX

### ■ 投与方法

---

- Q1 休薬、減量、中止の規定はありますか？
- Q2 アバスチンによる再治療は可能ですか？
- Q3 血管外漏出時には、どのような対処をすればよいですか？

### ■ 治療前の注意事項

---

- Q4 手術後どの程度の時間をあければ投与可能ですか？
- Q5 アバスチンの投与と放射線療法の併用は可能ですか？  
また、放射線既治療の患者に対してアバスチンを投与できますか？
- Q6 アバスチンの投与と抗凝固療法の併用は可能ですか？
- Q7 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？
- Q8 アバスチンの投与と抗癌薬の併用は可能ですか？

### ■ 治療期間中の注意事項

---

- Q9 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？
- Q10 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？

### ■ 副作用への対応

---

#### 高血圧

- Q11 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？
- Q12 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？

#### その他の副作用

- Q13 アバスチンの治療期間中の尿蛋白の測定はどの程度の頻度で行えばよいですか？

### ■ その他

---

- Q14 妊娠している患者さんに対して、アバスチンを投与してもよいですか？
- Q15 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？
- Q16 インフルエンザ等の予防接種は受けられますか？

## ■ 投与方法

Q1

休薬、減量、中止の規定はありますか？

A1

これまでの主な臨床試験において、アバスタチンの減量については検討されていません。なお、国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2) 試験〕<sup>5)</sup>の休薬・中止基準については、P.33を参照してください。

Q2

アバスタチンによる再治療は可能ですか？

A2

神経線維腫症2型の患者を対象とした海外の報告では、アバスタチンによる治療が奏効した場合でも、治療中止に伴い治療効果が消失し再増悪することが報告されており<sup>18)</sup>、治療中止後に増悪した場合はアバスタチンによる再治療が可能です。

国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2) 試験〕<sup>5)</sup>では、治療開始48週時点で聴力の改善が得られた患者\*<sup>1</sup>で、その後の経過観察期間中に担当医により症状増悪(投与開始48週目の最高語音明瞭度と比較して、20%以上悪化した)と判断された場合に、アバスタチンの再治療を可能とし、2例で再治療が実施されました。なお、再治療時は1回5mg/kg(体重)を2週間間隔で投与し、投与回数は最大6回と規定していました。

※1 最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポンドー)と判定された患者。レスポンドーの定義は以下とした。

- 少なくとも標的病変の一方において、最高語音明瞭度の値がベースラインの値から20%以上改善し、かつ、その値が50%以上である
- 標的病変において最高語音明瞭度の値が20%以上増悪していない

Q3

血管外漏出時には、どのような対処をすればよいですか？

A3

アバスタチンは、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、ステロイド剤等)の一般的な対処を行ってください。

## ■ 治療前の注意事項

**Q4** 手術後どの程度の時間をあければ投与可能ですか？

**A4**

術創の状態を確認し、治癒していることを確認してから投与を行ってください。  
なお、国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2) 試験〕<sup>5)</sup>では、治癒が確認された症例でも、手術後28日以内の症例は除外されていました。

P.15参照

**Q5**

**アバスチンの投与と放射線療法の併用は可能ですか？  
また、放射線既治療の患者に対してアバスチンを投与できますか？**

**A5**

国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2) 試験〕<sup>5)</sup>では、アバスチン投与期間中における標的病変への放射線治療は認められていませんでした。また、本試験では、標的病変に対する放射線既治療の患者は除外されていましたが、非標的病変に対する放射線既治療例はアバスチン投与群では32.3%、アバスチン初期非投与群では22.6%含まれていました。なお、標的病変に対する放射線既治療例に対してアバスチンを投与した臨床研究報告及び症例報告はいずれも症例数が少なく、有効性及び安全性のデータは限定的です<sup>19,20)</sup>。

**Q6**

**アバスチンの投与と抗凝固療法の併用は可能ですか？**

**A6**

国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2) 試験〕<sup>5)</sup>では、血小板凝集能抑制薬、治療用量でのビタミンK拮抗薬、有効用量での抗凝固治療が必要あるいは投与中の患者、登録時に出血傾向(凝固障害等)が認められる患者は除外されていました。

また、アバスチンによる出血の有害事象が認められており、「先天性出血素因、凝固系異常のある患者」は、出血があらわれるおそれがあると、電子化された添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載されています。

Q7

アバスタ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？

A7

アバスタ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があります。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、アバスタ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、アバスタチンの投与前にD-ダイマーが高値である場合は画像診断等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、アバスタチンの治療中に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。

Q8

アバスタチンの投与と抗癌薬の併用は可能ですか？

A8

国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2)試験〕<sup>5)</sup>では、抗癌薬とアバスタチンの使用に関して制限はありませんでした。

## ■ 治療期間中の注意事項

**Q9** 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？

**A9**

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つい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。

**Q10** 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？

**A10**

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<sup>21~25</sup>、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。

国内第Ⅱ相試験〔BeatNF2 (FMU2019-01-NF2) 試験<sup>5)</sup>〕では、顎骨壊死は認められませんでした。

## ■ 副作用への対応

### 高血圧

**Q11** 高血圧に対するアバスタチンの投与基準はどのようになっていますか？

**A11**

高血圧症の患者さんは、アバスタチン投与により高血圧が悪化するおそれがあるとして、電子化された添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載されています。血圧のコントロールが得られてからアバスタチンの投与を開始してください。

アバスタチン治療中に高血圧が発現・悪化した場合の国内第Ⅱ相試験(BeatNF2 (FMU2019-01-NF2)試験)<sup>5)</sup>における休薬・中止基準はP.19に示したとおりです。

**Q12** アバスタ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？

**A12**

アバスタチン治療期間中は、来院ごとに血圧を測定し、患者さん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、アバスタ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、アバスタチン投与前、投与中、投与後には血圧を測定するようにしてください。国内第Ⅱ相試験(BeatNF2 (FMU2019-01-NF2)試験)<sup>5)</sup>では、投与中(48週まで)は2週間に1回、血圧測定を実施していました。

[P.33参照](#)

### その他の副作用

**Q13** アバスタチンの治療期間中の尿蛋白の測定はどの程度の頻度で行えばよいですか？

**A13**

尿蛋白については、来院ごとに測定、検査をお願いします。

国内第Ⅱ相試験(BeatNF2 (FMU2019-01-NF2)試験)<sup>5)</sup>では、投与中(48週まで)は2週間に1回、尿検査を実施していました。

[P.33参照](#)

## ■ その他

**Q14** 妊娠している患者さんに対して、アバスチンを投与してもよいですか？

**A14**

原則、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。また、電子化された添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」では、妊婦への投与について、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ること、また、アバスチンをウサギ(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ことが記載されています。

なお、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は胚・胎児発生に対する影響等の副作用は認められませんでした。また、国内外の製造販売後において、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おり、アバスチンとの関連性が否定できない症例も認められました。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則としますが、やむを得ず投与する場合には、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ようにしてください。

P.8参照

**Q15** 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？

**A15**

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。

**Q16** インフルエンザ等の予防接種は受けられますか？

**A16**

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。

効能又は効果・  
対象患者の選択

用法及び用量・  
投与スケジュール

副作用と  
その対策

投与の準備

治療中・治療終了後の  
注意事項

臨床試験結果

副作用  
発現状況

Q & A

患者・家族への  
説明と同意

# 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世界で初めて承認された薬剤です。
- ・アバスチンは血管新生調節因子であるVEGF(血管内皮増殖因子)の生物活性を阻害する抗VEGF抗体です。
  - ①VEGF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(マウス)<sup>26)</sup>、腫瘍の増殖を阻害したと報告されました(マウス)<sup>27-32)</sup>。
  - ②血管透過性を低下させ(マウス)<sup>33)</sup>、腫瘍組織で亢進している間質圧を低減したと報告されました(海外データ)<sup>3)</sup>。

※26)、27)、33)のデータはペバシズマブの親抗体(A4.6.1)を用いた報告です。  
32) Wong HK et al.: Cancer Res 70, 3483, 2010  
(COI: 本論文の著者にRoche社より講演料を受領している者が含まれる。)
- ・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(ウサギ)において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められています。
- ・アバスチン投与中及び最終投与後6ヵ月間は避妊する必要があります。
- ・神経線維腫症2型に対しては、海外ではいずれの国又は地域でも申請もしくは承認されていません(2026年6月時点)。

## ●有効性

- ・アバスチンは、神経線維腫症2型を対象とした国内第Ⅱ相試験[BeatNF2(FMU2019-01-NF2)試験]で、治療開始24週時点でのベースラインとの比較による、最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者(レスポナー)の割合は、アバスチン投与群で16.1%、アバスチン初期非投与群で3.2%であり、優越性は検証されませんでした。
- ・副次的評価項目である治療開始24週時点でのMRIによるベースラインと比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合は、アバスチン投与群33.3%、アバスチン初期非投与群3.2%でした。

## ●主な副作用と発現時の対応

- ・アバスチン投与により、次のような副作用が発現する場合があります。

### 重大な副作用

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

## ●アバスタチン治療中の検査

- 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、**アバスタチン治療ダイアリー**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

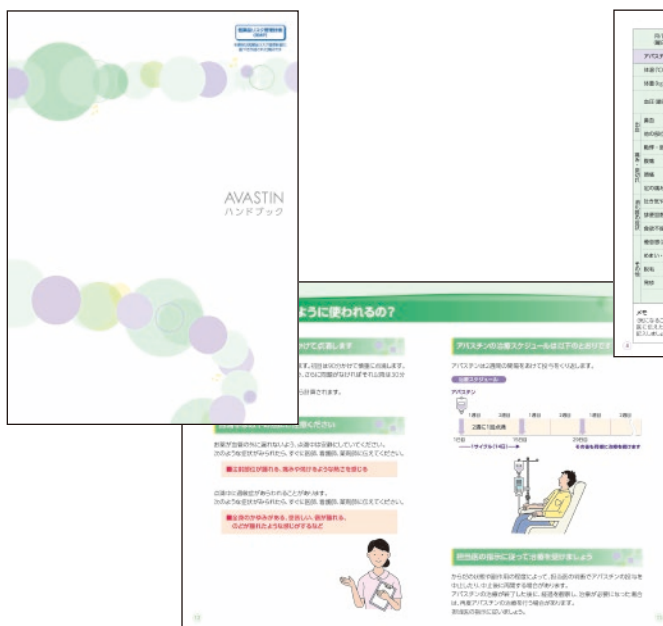
- アバスタチンの新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に担当医から情報が提供されます。

## ●製造販売後調査と個人情報について

- 製造販売後調査として製薬会社や厚生労働省に患者さんの背景情報や検査データ等が報告されます。
- 一部の情報は中外製薬ホームページに公表されることがあります。
- いずれの場合も、個人を特定できないように情報は管理されます。

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「アバスタチンハンドブック」等をご利用ください。

### ●アバスタチンハンドブック



### ●アバスタチン治療ダイアリー

項目	1 1週間前				2 1週間前				3 1週間前				4 1週間前			
	月	日	時	分	月	日	時	分	月	日	時	分	月	日	時	分
アバスタチン投与																
経過観察																
検査項目																
副作用																
血圧																
頭痛																
嘔吐																
下痢																
手足のしびれ																
呼吸器系																
皮膚																
その他																

# 別添2. 投与前チェックリスト

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、チェックリストを用いて患者さんの状態を事前に確認してください。

□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。

患者イニシャル	名	姓	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	識別番号	
年齢	<input type="checkbox"/> 18歳未満	18歳未満の患者に対する使用は推奨されません。		<input type="checkbox"/> 18歳以上65歳未満	<input type="checkbox"/> 65歳以上	高齢者には慎重に投与してください。
同意	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	本剤投与前にインフォームド・コンセントを実施ください。			

診断名	<input type="checkbox"/> 神経線維腫症2型	臨床試験では、以下のいずれかの基準を満たす患者が登録されました。 ① MRIで両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が確認されている。 ② MRIで片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が確認されており、親・子・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症2型と診断されている。 ※前庭神経鞘腫以外の病変に対する有効性及び安全性は検討されていません。	<input type="checkbox"/> その他	本剤は神経線維腫症2型に対する適応を有しています。神経線維腫症1型などに対する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。
本剤の成分(ペバシズマブ、ポリソルベート20等)に対する過敏症	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者さんは使用禁忌です。死亡に至る可能性がありますので、本剤を投与しないでください。	

アバスチン投与開始予定日	20	年	月	日	
アバスチン予定開始投与量(投与間隔)	<input type="checkbox"/> 5mg/kg(/2週間)	<input type="checkbox"/> _____mg/kg(/_____週間)	神経線維腫症2型に対する本剤の国内承認開始用量は、1回5mg/kg(体重)を2週間間隔です。本剤の投与量を再考ください。		

既往歴・合併症	脳出血	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	脳出血を合併している患者さんには、本剤を投与しないでください。
	高血圧	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	高血圧症の患者さんには慎重に投与してください。
			<input type="checkbox"/> コントロール可 <input type="checkbox"/> コントロール不可	血圧が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	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	糖尿病の患者さんには慎重に投与してください。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。
	動脈血栓塞栓症(脳梗塞等)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 既往 <input type="checkbox"/> 合併 )	血栓塞栓症の既往のある患者さんには慎重に投与してください。
	動脈血栓塞栓症(心筋梗塞等)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 既往 <input type="checkbox"/> 合併 )	血栓塞栓症を合併している患者さんには、本剤を投与しないでください。
	静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症等)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 既往 <input type="checkbox"/> 合併 )	
	喀血(2.5mL以上の鮮血の喀出)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 既往 <input type="checkbox"/> 合併 )	喀血の既往・合併のある患者さんは、本剤の投与は禁忌です。本剤を投与しないでください。
蛋白尿	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	<input type="checkbox"/> 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。
		<input type="checkbox"/> 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。	

既往歴・合併症	消化管穿孔・瘻孔(重度な瘻孔・気管食道瘻)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	消化管穿孔・重度な瘻孔・気管食道瘻を合併している患者さんには、本剤を投与しないでください。
	消化管など腹腔内の炎症(潰瘍、憩室炎等)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	消化管など腹腔内の炎症を合併している患者さんには慎重に投与してください。消化管穿孔があらわれるおそれがあります。
	先天性出血素因・凝固系異常	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	先天性出血素因・凝固系異常のある患者さんには慎重に投与してください。出血があらわれるおそれがあります。
	うっ血性心不全	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	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さんには慎重に投与してください。
	重篤な心疾患(冠動脈疾患等)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 ( <input type="checkbox"/> 合併 )	
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	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	抗凝固剤を投与している患者さんには慎重に投与してください。出血があらわれるおそれがあります。	
投与前28日以内の手術の実施	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 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。	
脳腫瘍(脳転移を含む)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者さんには慎重に投与してください。脳出血があらわれるおそれがあります。	
Karnofsky PS	<input type="checkbox"/> KPS 60%以上	<input type="checkbox"/> KPS 50%以下	臨床試験はKPS 60%以上の患者さんを対象に実施されており、KPS 50%以下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。	

※原則、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。

性別	<input type="checkbox"/> 女性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 挙児希望のある女性患者さんに対して、十分な説明を行ってください。本剤投与により卵巣機能への影響が認められたとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆されています。</li> <li>● 本剤投与中及び最終投与後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。アバスタ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、動物実験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められています。</li> </ul>
----	-----------------------------	---



妊娠	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則としますが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与してください。アバスタ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、動物実験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められています。
授乳	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	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。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明ですが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られており、乳児の成長に影響を及ぼす可能性があります。

チェック項目以外についても医学的見地より本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。

◆臨床試験における主な選択基準<sup>5)</sup>

試験名	国内臨床試験
アバスチン投与量	5mg/kg
以下のいずれかの基準を満たす神経線維腫症2型患者 ① MRIで両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が確認されている。 ② MRIで片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が確認されており、親・子・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症2型と診断されている。	●
聴神経腫瘍を有する側の耳の少なくとも一方が以下の2つを満たす。 ① 放射線未治療である。 ② 聴力が最高語音明瞭度検査で80%以下であり、かつ純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法)0~100dBである。	●
全身状態	KPS 60%以上
年齢(同意取得時)	18歳以上75歳未満
主要臓器機能の保持	
・ 好中球数	$\geq 1,500/\text{mm}^3$
・ 血小板数	$\geq 10.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
・ ヘモグロビン	$\geq 10.0\text{g/dL}$
・ 総ビリルビン	$\leq 1.5\text{ULN}$
・ AST	$\leq 2.5\text{ULN}$
・ ALT	$\leq 2.5\text{ULN}$
・ APTT	$\leq 1.5\text{ULN}$
・ PT-INR	$\leq 1.5\text{ULN}$

KPS: Karnofsky performance status、ULN: 施設基準値上限

◆臨床試験における主な除外基準<sup>5)</sup>

試験名		国内臨床試験
アバスタチン投与量		5mg/kg
治療歴	アバスタチンの投与歴	●
	VEGF-Rに対するワクチン免疫治療歴	●
合併症及び既往症	高血圧	
	・高血圧 (収縮期血圧150mmHg、拡張期血圧100mmHg以下にコントロール不能)	●
	・高血圧性クレーゼの既往又は合併	●
	・高血圧性脳症の既往又は合併	●
	心血管系疾患	
	・うっ血性心不全(NYHAクラスII以上)	●
	・不安定狭心症、心筋梗塞の合併、又は登録前6ヵ月以内の既往	●
	・症状を有する脳血管障害(くも膜下出血、脳梗塞、一過性虚血発作等)の合併、又は登録前6ヵ月以内の既往	●
	・処置を要する血管障害(静脈/動脈血栓・塞栓症、大動脈瘤等)の合併、又は登録前6ヵ月以内の既往	●
	出血	
	・血小板凝集能抑制薬、治療用量でのビタミンK拮抗薬、有効用量での抗凝固治療が必要あるいは投与中	●
	・Grade 2以上の喀血の合併、又は登録前1ヵ月以内の既往	●
	・登録時の出血傾向(凝固障害等)	●
	消化管穿孔、瘻孔、腹部膿瘍の合併、又は登録前6ヵ月以内の既往	●
登録時にコントロール不能な消化性潰瘍を有する	●	
登録時に無病期間が5年未満の悪性腫瘍を有する*	●	
登録時に抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の静脈内投与が必要な感染症の合併	●	
CHO由来の薬剤又は他の遺伝子組換えヒト化抗体に対して過敏症の既往	●	
登録時に治癒が認められていない高度の創傷又は外傷性の骨折を有する	●	
治外療科	外科治療の必要性がある(登録後6ヵ月以内の外科治療が見込まれる場合)	●
	登録前28日以内に大きな手術を実施している、又は手術創が完治していない	●
	MRI検査が不可能な患者	●
	標的病変側の耳が、中耳炎など神経線維腫症2型以外の原因により聴力低下をきたしている患者	●
	妊娠、授乳中の女性	●
	治験期間中を通じ避妊する意思のない患者	●

NYHA: New York Heart Association, CHO: Chinese hamster ovary

\* 治癒した皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸癌、もしくは内視鏡的粘膜切除により治癒が確認された消化器癌、WHO Grade 3の原発性脳脊髄腫瘍・末梢神経腫瘍であって、すでに適切な治療がなされ、病状が安定している場合は除く。なお、原発性脳脊髄腫瘍・末梢神経腫瘍については、WHO Grade 2以下のものを悪性腫瘍に含めない。

## ■ 参考資料

### ◆WHO (ECOG) performance status (PS) 及びKarnofsky PS (KPS) の基準

PS	内容	KPS	内容
0	全く問題なく行動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。	100%	正常。自覚症状がない。
		90%	通常の活動ができる。軽度の自覚症状がある。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業	80%	通常の活動に努力が要る。中等度の自覚症状がある。
		70%	自分の身の回りのことはできるが、通常の活動や活動的な作業はできない。
2	歩行可能で、自分の身の回りのことはすべ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。	60%	時に介助が必要だが、自分でやりたいことの大部分はできる。
		50%	かなりの介助と頻回の医療ケアが必要。
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。	40%	活動にかなりの障害があり、特別なケアや介助が必要。
		30%	高度に活動が障害され、入院が必要。死が迫った状態ではない。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。	20%	非常に重篤で入院が必要。死が迫った状態ではない。
		10%	死が迫っており、死に至る過程が急速に進行している。
5	死亡	0%	死亡

The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma, Karnofsky DA et al. Copyright © 1948 Cancer. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

### ◆NYHA (New York Heart Association) 分類


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

## ■ 参考文献

- 1) Plotkin SR et al.: N Engl J Med 361, 358, 2009  
(COI:本論文の著者にRoche社より講演費を受領した者、Genentech社より助成金、コンサルタント料を受領した者が含まれる。)
- 2) Presta LG et al.: Cancer Res 57, 4593, 1997  
(COI:本試験はGenentech社の支援によって実施され、本論文の著者はすべてGenentech社の社員である。)
- 3) Willett CG et al.: Nat Med 10, 145, 2004
- 4) 社内資料:海外第Ⅲ相比較試験(NSABP C-08試験)
- 5) 承認時評価資料:国内第Ⅱ相比較試験(FMU2019-01-NF2試験)
- 6) 承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相比較試験[AVAaglio(BO21990)試験]
- 7) 承認時評価資料:国内第Ⅱ相試験(JO22506試験)
- 8) 承認時評価資料:国内第Ⅱ相比較試験(JO19907試験)
- 9) 承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相比較試験(GOG-0218試験)
- 10) 承認時評価資料:海外第Ⅲ相比較試験[ICON7(BO17707)試験]
- 11) 社内資料:海外第Ⅱ相試験(AVF2949g試験)
- 12) Cannistra SA et al.: J Clin Oncol 25, 5180, 2007  
(COI:本試験はGenentech社の支援により実施された。著者にGenentech社から研究資金を受領している者が含まれる。)
- 13) 承認時評価資料:海外第Ⅲ相比較試験(GOG-0240試験)
- 14) 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
- 15) 承認時評価資料:海外第Ⅲ相比較試験(E2100試験)
- 16) 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書  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gyjo-att/2r9852000002gyu8.pdf>  
(2026年6月閲覧)
- 17) Khasraw M et al.: Ann Oncol 23, 458, 2012  
(COI:著者にGenentech社のアドバイザーボードメンバーが含まれている。)
- 18) Douwes JPJ et al.: Cancers (Basel) 16, 1479, 2024
- 19) Lu VM et al.: J Neurooncol 144, 239, 2019
- 20) Eminowicz GK et al.: J Laryngol Otol 126, 79, 2012
- 21) Estilo CL et al.: J Clin Oncol 26, 4037, 2008
- 22) Greuter S et al.: Ann Oncol 19, 2091, 2008
- 23) Christodoulou C et al.: Oncology 76, 209, 2009
- 24) Aragon-Ching JB et al.: Cancer Invest 27, 221, 2009
- 25) Serra E et al.: Int J Immunopathol Pharmacol 22, 1121, 2009
- 26) McCrudden KW et al.: J Pediatr Surg 38, 308, 2003
- 27) Warren RS et al.: J Clin Invest 95, 1789, 1995
- 28) 承認時評価資料:薬効薬理試験
- 29) 承認時評価資料:ヒト乳癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討  
(2011年9月26日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1)
- 30) 承認時評価資料:ヒト膠芽腫xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討  
(2013年6月14日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1)
- 31) 承認時評価資料:ヒト卵巣癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討
- 32) Wong HK et al.: Cancer Res 70, 3483, 2010  
(COI:本論文の著者にRoche社より講演料を受領している者が含まれる。)
- 33) Yuan F et al.: Proc Natl Acad Sci USA 93, 14765, 1996

「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 <sup>(注1)</sup> 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	 <b>アバスタチン<sup>®</sup></b> 点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL AVASTIN <sup>®</sup> bevacizumab	薬価基準収載	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		
		貯法	2～8℃保存			
一般名称	ベバシズマブ(遺伝子組換え)(Bevacizumab(Genetical Recombination))	有効期間	36箇月		規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>(注2)</sup>

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

〈効能共通〉

- 1.1 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]
- 1.2 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。
  - 1.2.1 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]
  - 1.2.2 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]
  - 1.2.3 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]
- 1.3 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]
- 1.4 本剤の投与により、肺出血(咯血)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(咯血)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]
- 1.5 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]
- 1.6 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[8.2、11.1.7参照]
- 1.7 可逆性後白質脳症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.8参照]

〈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、悪性神経腫、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な肝細胞癌〉

1.8 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。

〈神経線維腫症2型〉

1.9 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤と神経線維腫症2型の治療についての十分な知識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投与すること。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。

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 咯血(2.5mL以上の鮮血の咯出)の既往のある患者[1.4、11.1.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アバスタチン点滴静注用100mg/4mL	アバスタチン点滴静注用400mg/16mL
有効成分	ベバシズマブ(遺伝子組換え) <sup>(注)</sup> 100mg	ベバシズマブ(遺伝子組換え) <sup>(注)</sup> 400mg
添加剤	トレハロース水和物	240mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	23.2mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	4.8mg
	ポリソルベート20	1.6mg

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	アバスタチン点滴静注用100mg/4mL	アバスタチン点滴静注用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
- 悪性神経腫
- 卵巣癌
- 進行又は再発の子宮頸癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 神経線維腫症2型

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]

〈神経線維腫症2型〉

\*5.12 臨床試験において、前庭神経鞘腫以外の病変に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.19参照]

\*5.13 「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。[17.1.19参照]

\*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〉

バ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、成人にはペバシズマブ(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、成人にはペバシズマブ(遺伝子組換え)として1回15mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

**〈神経線維腫症2型〉**  
通常、成人にはペバシズマブ(遺伝子組換え)として1回5mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静脈内注射する。

## 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。[17.1.1-17.1.19参照]

\*7.2 再発悪性神経膠腫及び神経線維腫症2型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。

**〈治療不能な進行・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。

**〈神経線維腫症2型〉**  
\*7.14 本剤の継続投与及び再治療は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態に応じて検討すること。[17.1.19参照]

## 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。[1.2.1-1.2.3、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。[1.6、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、本剤の投与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、本剤の投与を中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.3、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 告知申請への該当性に係る報告書」<sup>1)</sup>)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。[1.1、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。[1.2.1-1.2.3、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、観察を十分にを行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与を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。[1.3、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。[1.5、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か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(麻疹疹、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ため、本剤を再投与しないこと。[1.1、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。

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。[1.2.1-1.2.3、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)(1.9%)、肺出血(血痰・咯血)(1.2%)、脳出血(0.1%)等があらわれることがある。また、鼻出血(15.0%)、歯肉出血(1.4%)、陰道出血(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(咯血)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ため、本剤を再投与しないこと。[1.3、1.4、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ため、本剤を再投与しないこと。[1.5、9.1.5参照]

11.1.7 高血圧性脳症(頻度不明)、高血圧性クレーゼ(頻度不明)  
コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クレ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、高血圧性クレーゼが再発するおそれがあるため、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。[1.6、8.2参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症候群(0.1%未満)  
可逆性後白質脳症候群(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。観察を十分にを行い、可逆性後白質脳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。[1.7参照]

<p><b>11.1.9 ネフローゼ症候群 (0.1%未満)</b>          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]</p> <p><b>*11.1.10 骨髄抑制</b>          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 (24.0%)、白血球減少 (23.8%)、貧血 (8.5%)、血小板減少 (10.2%) 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]</p> <p><b>*11.1.11 感染症 (9.9%)</b>          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。</p> <p><b>11.1.12 うっ血性心不全 (0.1%未満)</b>          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]</p> <p><b>11.1.13 間質性肺炎 (0.4%)</b></p> <p><b>11.1.14 血栓性微小血管症 (頻度不明)</b>          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]</p> <p><b>11.1.15 動脈解離 (0.1%未満)</b>          大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。</p> <p><b>11.2 その他の副作用</b></p>					<p>*注) 発現頻度は治療不能な進行・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 [O22506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)、神経線維腫症2型に対する国内臨床試験 [FMU2019-01-NF2試験] 及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。</p>																																																																					
<p><b>14. 適用上の注意</b></p>																																																																										
<p><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p> <p><b>14.1.1</b> 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。</p> <p>〈必要抜き取り量計算式〉</p> $\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{1回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>1回投与量</th> <th>必要抜き取り量 (mL) 計算式</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)</td> </tr> <tr> <td>7.5mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)</td> </tr> <tr> <td>15mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>14.1.2</b> 日局生理食塩液以外は使用しないこと。</p> <p><b>14.1.3</b> 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。</p> <p><b>14.2 薬剤投与時の注意</b>          本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。</p>										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)																																																							
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)																																																																									
<p><b>15. その他の注意</b></p> <p><b>15.1 臨床使用に基づく情報</b></p> <p><b>15.1.1</b> 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 (<math>\beta</math>-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH<math>\geq</math>30MIU/mL) の発現率が高いとの報告があり、妊娠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、本剤の妊娠性への長期的な影響は不明である。</p> <p><b>15.1.2</b> 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薬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薬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。</p> <p><b>15.1.3</b> 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<sup>2)-4)</sup>。</p> <p><b>15.2 非臨床試験に基づく情報</b></p> <p><b>15.2.1</b> 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]</p> <p><b>15.2.2</b> 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。</p>																																																																										
<p><b>20. 取扱い上の注意</b></p> <p>外箱開封後は遮光して保存すること。</p>																																																																										
<p><b>21. 承認条件</b></p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>																																																																										
<p><b>22. 包装</b></p> <p>〈アバステン点滴静注用100mg/4mL〉          4mL×1バイアル          〈アバステン点滴静注用400mg/16mL〉          16mL×1バイアル</p>																																																																										
<p>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:ペバシズマブ (遺伝子組換え) (卵巣癌 10mg/kg 2週間間隔投与追加)          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.</p>																																																																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>* 精神神経系</td> <td>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) (15.5%)</td> <td>味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい</td> <td>神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、傾眠、極楽、構語障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>* 消化器</td> <td>食欲減退 (14.5%)、悪心 (13.9%)、口内炎 (11.5%)、下痢、嘔吐、便秘</td> <td>腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感</td> <td>歯周病、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉炎、歯肉痛、腸炎、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲瘻、歯の脱落</td> <td>胃腸障害</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td>尿蛋白陽性 (10.5%)</td> <td>尿中血陽性</td> <td>BUN増加、血中クレアチニン増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常 (AST上昇、ALT上昇、<math>\gamma</math>-GTP増加、LDH増加等)</td> <td>血中ビリルビン増加</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液・凝固</td> <td></td> <td>リンパ球数減少、フィブリンDゲイマー増加</td> <td>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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心・血管系</td> <td>高血圧 (18.2%)</td> <td></td> <td>動悸、洞性頻脈</td> <td>上室性頻脈</td> </tr> <tr> <td>* 皮膚</td> <td>脱毛症 (10.5%)、発疹</td> <td>色素沈着、手足症候群、爪の障害、掻痒症</td> <td>紅斑、尋麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化</td> <td>皮膚変色、剥脱性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>* 筋・骨格</td> <td>関節痛</td> <td>筋痛、背部痛</td> <td>四肢痛、筋骨格硬直、筋力低下、筋骨格痛 (肩痛、殿部痛等)、側腹部痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>発声障害、しゃっくり、咽頭喉頭痛、鼻漏</td> <td>咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症</td> <td>肺高血圧症</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>結膜炎、涙液増加、霧視</td> <td>眼障害</td> </tr> <tr> <td>* 代謝</td> <td></td> <td>血中コレステロール増加、血中アルブミン減少</td> <td>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、甲状腺機能低下症、高マグネシウム血症、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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>* その他</td> <td>疲労・倦怠感 (15.3%)、発熱</td> <td>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、注射部位反応 (疼痛等)、CRP上昇</td> <td>膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、カテーテル関連合併症 (感染、炎症等)、口腔ヘルペス、耳鳴、脱水、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、静脈炎、帯状疱疹、熱感、不規則月経、感染性腸炎、耳不快感、疼痛、尿路感染</td> <td>蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全 (無月経等)、骨盤痛</td> </tr> </tbody> </table>						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) (15.5%)	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、傾眠、極楽、構語障害		* 消化器	食欲減退 (14.5%)、悪心 (13.9%)、口内炎 (11.5%)、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉炎、歯肉痛、腸炎、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲瘻、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、 $\gamma$ -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ゲイマー増加	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 (10.5%)、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、掻痒症	紅斑、尋麻疹、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、筋力低下、筋骨格痛 (肩痛、殿部痛等)、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、涙液増加、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、甲状腺機能低下症、高マグネシウム血症、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 (15.3%)、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、注射部位反応 (疼痛等)、CRP上昇	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、カテーテル関連合併症 (感染、炎症等)、口腔ヘルペス、耳鳴、脱水、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、静脈炎、帯状疱疹、熱感、不規則月経、感染性腸炎、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					
	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) (15.5%)	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、傾眠、極楽、構語障害																																																																							
* 消化器	食欲減退 (14.5%)、悪心 (13.9%)、口内炎 (11.5%)、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉炎、歯肉痛、腸炎、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲瘻、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、 $\gamma$ -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ゲイマー増加	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 (10.5%)、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、掻痒症	紅斑、尋麻疹、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、筋力低下、筋骨格痛 (肩痛、殿部痛等)、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、涙液増加、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、甲状腺機能低下症、高マグネシウム血症、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 (15.3%)、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、注射部位反応 (疼痛等)、CRP上昇	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、カテーテル関連合併症 (感染、炎症等)、口腔ヘルペス、耳鳴、脱水、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、静脈炎、帯状疱疹、熱感、不規則月経、感染性腸炎、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																																																																						

●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/>

\*2026年6月改訂 (第7版、効能変更、用法及び用量変更)

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/>



# 適正使用情報の提供について

アバスチンの適正使用情報については、下記アドレスからも提供します。  
本冊子のほか、安全性情報も随時掲載していきます。

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

アバスチンのご使用にあたっては、最新の電子化された添付文書及び適正使用情報を十分にご理解の上、適正使用をお願いいたします。

**監修：**

**福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座 主任教授 藤井 正純 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