

悪性神経膠腫に用いる際に

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

アバステン[®] 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。

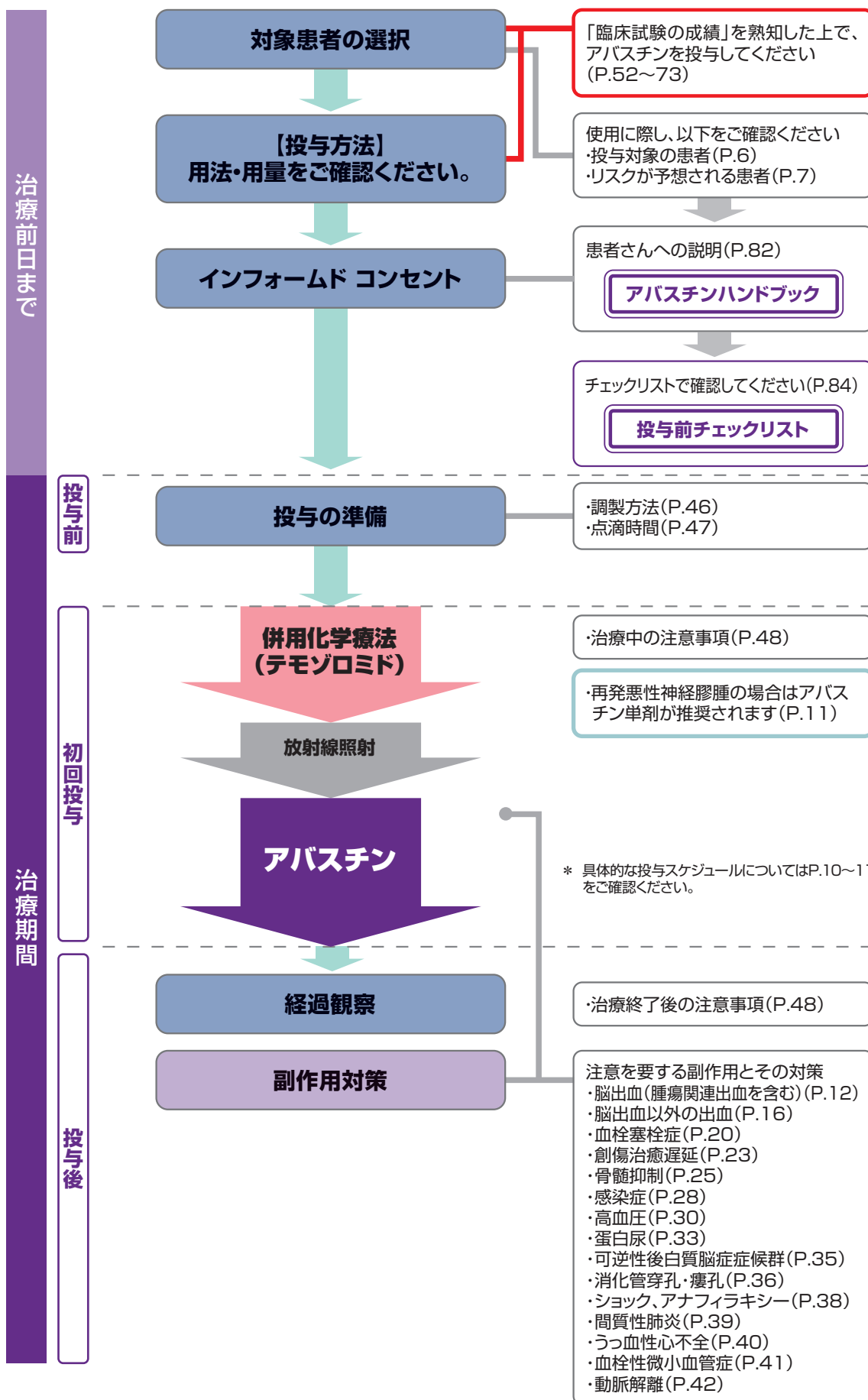
- 腫瘍関連出血(脳出血)
- 血栓塞栓症
- 創傷治癒遅延
- 高血圧性脳症・高血圧性クリーゼ
- 可逆性後白質脳症症候群
- 消化管穿孔
- 肺出血(咯血)

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

アバステ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、アバステ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
発現のおそれのある副作用(重大な副作用)	5
ご使用にあたって	6
■ 適正な投与対象患者の選択	6
効能又は効果	6
小児悪性神経膠腫に対する投与について	8
■ 用法及び用量	9
■ 投与スケジュール	10
副作用	12
■ 注意を要する副作用とその対策	12
1. 脳出血(腫瘍関連出血を含む)	12
2. 脳出血以外の出血	16
3. 血栓塞栓症	20
4. 創傷治癒遅延	23
5. 骨髄抑制	25
6. 感染症	28
7. 高血圧	30
8. 蛋白尿	33
9. 可逆性後白質脳症症候群	35
10. 消化管穿孔・瘻孔	36
11. ショック、アナフィラキシー	38
12. 間質性肺炎	39
13. うっ血性心不全	40
14. 血栓性微小血管症	41
15. 動脈解離	42
〈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	43
投与に際して	46
■ 投与の準備	46
1. 調製方法	46
2. 点滴時間	47
■ 治療中・治療終了後の注意事項	48
〈参考〉臨床試験における休薬・中止基準	49
臨床試験の成績	52
■ 初発膠芽腫を対象とした臨床試験の成績	52
■ 再発悪性神経膠腫を対象とした臨床試験の成績	55
■ 再発膠芽腫を対象とした臨床試験の成績	58
■ 副作用発現状況	62
Q&A	74
別添	82
■ 患者及び家族への事前説明と同意の取得	82
■ 投与前チェックリスト	84
付録: 臨床試験における主な選択・除外基準	86
参考資料	88
参考文献	90
Drug Information	91
適正使用情報の提供について	94

Q&A P.74

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、最新の製品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。

略語集

- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor(血管内皮増殖因子)
- RT : 放射線療法
- TMZ : テモゾロミド
- CPT-11 : イリノテカン塩酸塩水和物

臨床試験名一覧

- AVAgllo(B021990)試験: 国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照比較試験
(放射線療法、TMZ併用)
- JO22506試験 : 国内第Ⅱ相試験(単剤)
- BRAIN(AVF3708g)試験 : 海外第Ⅱ相ランダム化非盲検非対照試験
(単剤、CPT-11併用)

P.52参照

P.55参照

P.58参照

■ 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」）

■ 脳出血(腫瘍関連出血を含む).....	P.12参照
■ 脳出血以外の出血.....	P.16参照
■ 血栓塞栓症.....	P.20参照
■ 創傷治癒遅延.....	P.23参照
■ 骨髄抑制.....	P.25参照
■ 感染症.....	P.28参照
■ 高血圧性脳症・高血圧性クリーゼ(高血圧).....	P.30参照
■ ネフローゼ症候群(蛋白尿).....	P.33参照
■ 可逆性後白質脳症症候群.....	P.35参照
■ 消化管穿孔・瘻孔.....	P.36参照
■ ショック、アナフィラキシー.....	P.38参照
■ 間質性肺炎.....	P.39参照
■ うっ血性心不全.....	P.40参照
■ 血栓性微小血管症.....	P.41参照
■ 動脈解離.....	P.42参照

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

■ 適正な投与対象患者の選択

【効能又は効果】(悪性神経膠腫のみを抜粋)

悪性神経膠腫

5. 効能又は効果に関連する注意(悪性神経膠腫のみを抜粋)

〈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] [P.52～73参照](#) [P.86～87参照](#)

「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、外科的切除又は生検後に膠芽腫と組織診断された初発膠芽腫患者を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験〔AVAglilo (BO21990)試験〕の成績と、テモゾロミド及び放射線療法の治療歴のある再発悪性神経膠腫患者を対象にした国内第Ⅱ相試験(JO22506試験)の成績をご紹介します。

[P.52～73参照](#)

[P.86～87参照](#)

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.84～85参照](#)

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、卵巣癌及び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.91)又は各疾患の適正使用ガイドをご参照ください。

●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

●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.36参照
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.23参照
脳転移を有する患者(転移性脳腫瘍)	脳出血があらわれるおそれがあります。	
先天性出血素因、凝固系異常のある患者	出血があらわれるおそれがあります。	P.16参照
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.16参照
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.20参照
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.30参照
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.40参照
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。	

●小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対するアバスチンの安全性は確立していません。また、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ります。 P.8参照

●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¹⁾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¹⁾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。

小児悪性神経膠腫に対する投与について

18歳未満の患者に対する使用は推奨されません。

●小児での臨床試験成績²⁾

小児悪性神経膠腫患者に対するアバスチンの治療成績に関しては、以下の3件の報告がありますが、有効性が示されていません。

◆海外臨床第Ⅱ相ランダム化比較試験(BO25041試験)

3歳以上18歳未満のテント上/テント下小脳又は脳脚部の初発悪性神経膠腫患者計121例に対し、術後の放射線療法及びテモゾロミド術後補助療法、又はアバスチン10mg/kgを上乗せした治療が行われました。主要評価項目である中央放射線画像評価委員会による無イベント生存期間^{*1}は、アバスチン併用群にて有意な延長が示されませんでした(ハザード比1.44;95%CI:0.90~2.30)。副次的評価項目である治験責任医師が評価する無イベント生存期間、奏効率及び全生存期間においても改善は認められませんでした。

◆海外シングルアーム試験(PBTC-022試験)

脳幹を除く再発悪性神経膠腫の小児患者18例〔膠芽腫(GradeⅣ)8例、退形成性星細胞腫(GradeⅢ)9例、退形成性乏突起膠腫(GradeⅢ)1例〕に対するアバスチン10mg/kgとCPT-11(125~350mg/m²)の併用投与により、画像診断による奏効^{*2}(CR又はPR)が得られた患者は認められませんでした。また、有害事象として高血圧、疲労とともに急性神経障害を伴う中枢神経虚血が発現しました。

◆海外単施設におけるレトロスペクティブ研究

2005~2008年に、アバスチン10mg/kgとCPT-11(125mg/m²)の併用投与を受けた再発悪性神経膠腫の小児患者12例(WHO GradeⅣ 3例、GradeⅢ 9例)において、CRが得られた症例は認められず、PRが2例という結果が示されています^{*2}。

*1 イベントとして腫瘍進行、腫瘍再発、悪性神経膠腫ではない他の原発性悪性腫瘍の発生、あらゆる原因による死亡が定義されていました。

*2 MacDonald基準³⁾

■ 用法及び用量(悪性神経膠腫のみを抜粋)

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(悪性神経膠腫のみを抜粋)

〈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。

〈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]

「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用法・用量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、初発膠芽腫患者を対象に、術後放射線療法とテモゾロミドによる併用療法期間中及びテモゾロミドの維持療法期間中に本剤10mg/kgを2週間隔で投与し、テモゾロミド投与終了後に本剤15mg/kgを3週間隔で単独投与した国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglio(BO21990)試験)の成績をご紹介します。また、再発悪性神経膠腫患者を対象に、本剤10mg/kgを2週間隔で単独投与した国内第Ⅱ相試験(JO22506試験)の成績をご紹介します。

P.52~73参照

ご使用にあたって

■ 投与スケジュール

治療にあたっては、併用する他の抗悪性腫瘍剤の電子化された添付文書を熟読してください。

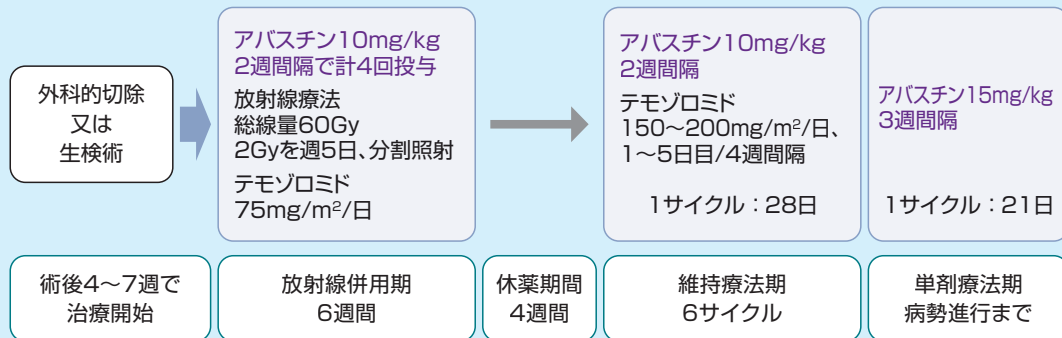
- ・初発悪性神経膠腫の場合、アバスチンは放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始してください。
- ・アバスチンは点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないでください※。

※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。

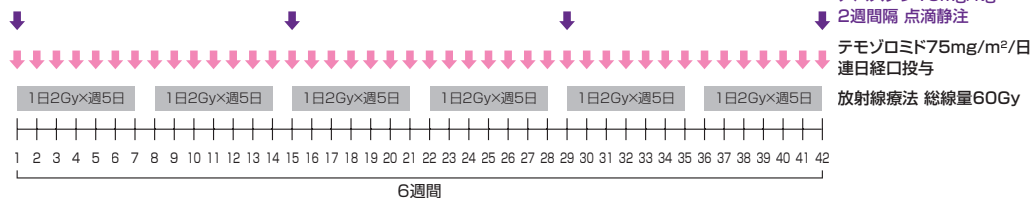
● 初発の場合

◆ 10mg/kg (体重) 投与・2週間隔投与
→ 15mg/kg (体重) 投与・3週間隔投与

◆ AVAaglio (BO21990) 試験 P.52参照
(国際共同試験)



【放射線併用期：6週間】



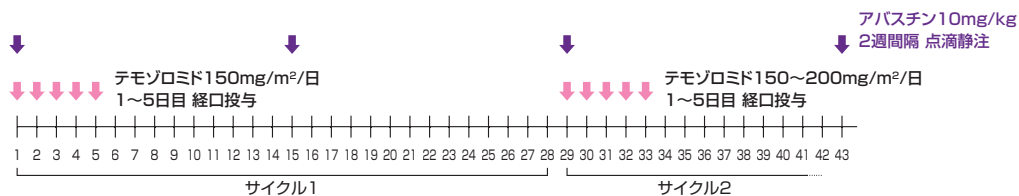
※テモゾロミドは放射線療法の初日から最終日まで連日経口投与する。放射線療法の終了が延期される場合、最大49日間継続投与できる。

※併用療法期間中、放射線療法の初回照射日とアバスチン及びテモゾロミドの初回投与日は同日とする。同様に、放射線療法の最終照射日にアバスチン及びテモゾロミドの最終投与を行う。

※放射線療法を中止した場合は、アバスチン、テモゾロミドともに投与を中止する。

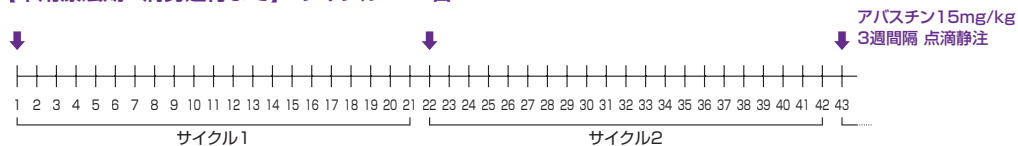
※放射線療法終了日の翌日からアバスチンとテモゾロミドを4週間休薬する。

【維持療法期】1サイクル：28日



※テモゾロミドは各サイクルの1～5日目に経口投与する。投与量は、サイクル1では150mg/m²/日を、次サイクル以降は忍容性が確認される場合は200mg/m²/日に増量する。

【単剤療法期：病勢進行まで】1サイクル：21日



※アバスチンは病勢進行又は許容できない有害事象の発現まで投与を継続する。

●再発の場合

◆10mg/kg(体重)投与・2週間隔投与

◆JO22506試験 P.55参照

アバスタチン10mg/kg 2週間隔



〔投与期間について〕

再発悪性神経膠腫を対象とした臨床試験では、アバスタチンは病勢進行又は許容できない有害事象の発現まで投与を継続した。

■ 注意を要する副作用とその対策

1. 脳出血(腫瘍関連出血を含む)

腫瘍関連出血を含む脳出血があらわれることがあります。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、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。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、脳出血

臨床試験においては、アバスチン投与前にMRI検査にて急性期/亜急性期の脳出血が認められない患者を対象としていました。

ただし、ヘモジデリンの存在を認める場合、手術に伴う出血性変化が消失している場合、又は腫瘍内の点状出血が認められる場合には、臨床的に無症状であれば試験対象としていました。

● 発現状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、腫瘍関連出血を含む脳出血は、アバスチン+放射線療法/TMZ群(以降、アバスチン併用群)464例中20例(4.3%)、プラセボ+放射線療法/TMZ群(以降、プラセボ群)447例中11例(2.5%)に発現し、Grade 3以上はアバスチン併用群10例(2.2%)、プラセボ群4例(0.9%)に認められました。日本人患者集団では、アバスチン併用群にGrade 2の腫瘍出血が19例中1例(5.3%)、プラセボ群にGrade 1の脳出血が25例中1例(4.0%)に認められました。

◆初発膠芽腫における脳出血(腫瘍関連出血を含む)の発現状況(有害事象^{*})⁴⁾

試験名	国際共同第Ⅲ相比較試験	
	AVAglio(BO21990)	
投与群	アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数	464	447
全Grade	20(4.3%)	11(2.5%)
Grade 3以上	10(2.2%)	4(0.9%)

^{*}有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.15.0 に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、脳出血は、31例中1例(3.2%)に発現し、Grade 1が1例で、Grade 3以上の脳出血は認められませんでした。

◆再発悪性神経膠腫における脳出血(腫瘍関連出血を含む)の発現状況(有害事象※)⁵⁾

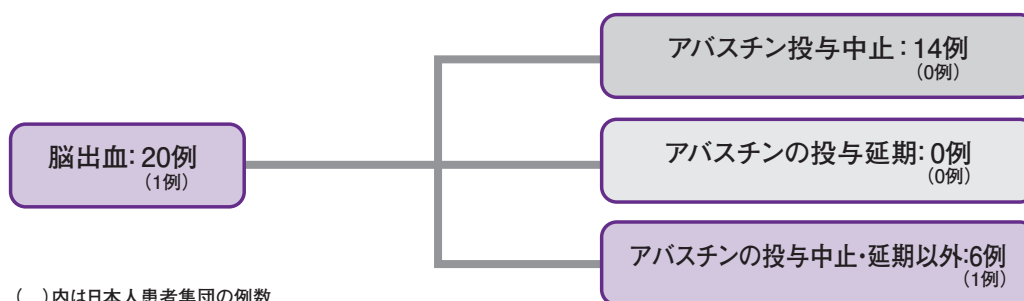
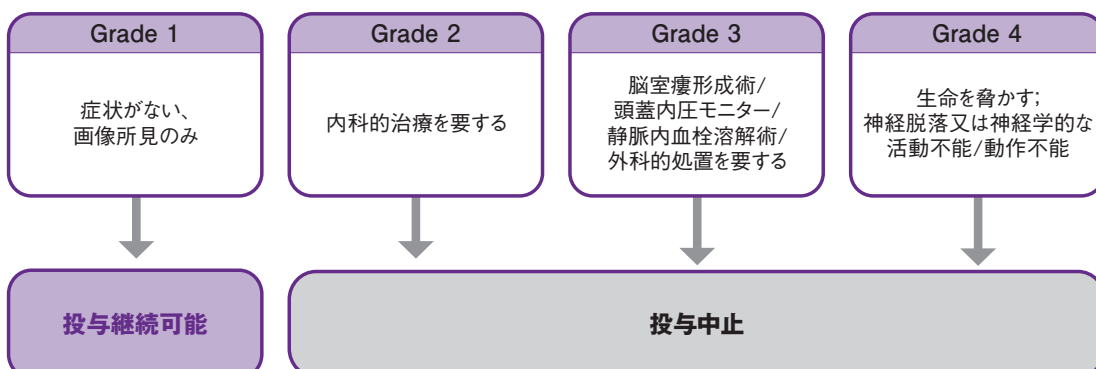
	国内臨床試験
試験名	JO22506
投与群	アバスタチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	1(3.2%)
Grade 3以上	0(0.0%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスタチン併用群において、腫瘍関連出血を含む脳出血を発現した20例(4.3%)のうち、アバスタチンの投与を中止した患者は14例(3.0%)でした。残りの6例は、アバスタチンの投与継続が可能であった患者、又はアバスタチン最終投与後に事象を発現した患者でした。

【参考】国際共同第Ⅲ相比較試験における脳出血発現時の休薬・中止基準⁴⁾

・有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に準拠

・再発悪性神経膠腫を対象とした国内臨床試験の休薬・中止基準では、全Gradeで投与中止としていました。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、脳出血を発現した1例(3.2%)はアバスタチンの投与を中止しました。

●初発膠芽腫を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験での発現例の経過(日本人患者)⁴⁾

	投与群	患者背景	転帰	経過
国際共同第Ⅲ相比較試験 AVAglis (BO21990)	アバスチン + 放射線療法 /TMZ	女性 日本人 50歳代	重篤 未回復	本剤の最終投与(アバスチン投与は計20サイクル)の71日後(初回投与542日後)に脳CTにより腫瘍部位から出血が認められ、Grade 2の腫瘍出血と診断された。その後、心電図検査にて急性心筋梗塞も疑われた。腫瘍出血に対する治療は実施されておらず、事象は改善したものの回復には至らなかった。主治医は、腫瘍出血は本剤及び原疾患の進行と因果関係ありと判断した。

●再発悪性神経膠腫を対象とした国内臨床試験での発現例の経過⁵⁾

	投与群	患者背景	転帰	経過
国内臨床試験 JO22506	アバスチン	男性 日本人 40歳代	非重篤 回復	本剤のサイクル3投与9日後(初回投与58日後)に、脳CTにより右後頭葉腫瘍部位に出血が認められたため、投与中止基準に従い、本試験を中止した。脳出血は画像所見のみ(Grade 1)であり、出血範囲も小さく、処置は必要ないと判断された。その後、事象発現から14日後の脳CTで出血の消退が認められ、回復と判断された。主治医は、原疾患に伴う出血も考えられるが、本剤投与時期との関係より本剤との因果関係は完全には否定できないと判断した。

アバスチンの投与にあたって、脳転移を有する患者は、脳出血があらわれるおそれがあることから慎重投与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チンの安全性情報についてもご確認ください。

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

P.43参照

●初発膠芽腫を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglio試験)でのアバステン投与群における脳出血(腫瘍関連出血を含む)発現例一覧⁴⁾

No.	事象名 (MedDRA基本語)	Grade	転帰	再投与の有無	手術からの 経過日数* ¹	投与開始 からの経過 日数* ²	出血発現 からPDまで の経過日数* ³
1	出血性卒中	1	未回復	NA (最終投与後 57日目の発現)* ⁴	339	294	-28* ⁸
2	大脳基底核卒中	4	回復 (後遺症あり)	なし	541	508	NA* ⁹
3	脳血管発作	4	回復 (後遺症なし)	NA (最終投与後 75日目の発現)* ⁵	238	201	72
	脳血管発作	4	回復 (後遺症あり)	NA (最終投与後 204日目の発現)* ⁵	367	330	-58* ⁸
4	脳血管発作	4	未回復	なし	583	555	92
5	脳血管発作	4	回復 (後遺症あり)	なし	523	483	NA* ⁹
6	脳血管発作	4	回復 (後遺症なし)	なし	512	470	NA* ⁹
7	脳血管発作	4	不明	なし	496	447	NA* ⁹
8	脳血管発作	4	回復 (後遺症あり)	なし	422	388	69
9	脳血腫	1	回復 (後遺症なし)	あり* ⁶	74	43	78
10	脳出血	1	回復 (後遺症なし)	NA (最終投与後 63日目の発現)* ⁷	576	537	183
11	脳出血	1	未回復	なし	43	10	NA* ⁹
12	脳出血	1	回復 (後遺症なし)	NA (最終投与後 83日目の発現)* ⁴	475	435	-91* ⁸
13	腫瘍出血	2	回復 (後遺症あり)	なし	107	70	205
14	腫瘍出血	1	回復 (後遺症なし)	なし	222	181	56
15	腫瘍出血	2	未回復	なし	170	126	56
16	腫瘍出血	2	回復 (後遺症なし)	なし	110	68	615
17	腫瘍出血	3	未回復	なし	40	8	436
18	腫瘍出血	2	未回復	NA (最終投与後 71日目の発現)* ⁴	570	542	-50* ⁸
19	腫瘍出血	5	死亡	なし	41	4	NA* ⁹
20	頭蓋内腫瘍出血	4	回復 (後遺症なし)	なし	481	435	1

*1 手術日を1日目とした有害事象発現日までの日数

*2 試験治療開始日を1日目とした有害事象発現日までの日数

*3 出血発現日を1日目とした画像上のPD確認日(2012年3月31日カットオフ)までの日数

*4 PDによりアバステンの投与を盲検下で中止

*5 蛋白尿によりアバステンの投与を中止

*6 アバステンを投与延期することなく投与継続

*7 脳虚血によりアバステンの投与を中止

*8 PD後に発現した場合はマイナスで表記

*9 画像上のPD未確認

2.脳出血以外の出血

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)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、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、喀血)^{*} 等
- ・粘膜出血:鼻出血、歯肉出血、腔出血 等

●発現状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、粘膜皮膚出血は、アバスチン併用群464例中124例(26.7%)、プラセボ群447例中40例(8.9%)に発現し、アバスチン併用群にGrade 3以上の鼻出血が2例(0.4%)認められました。主な事象は鼻出血95例(20.5%)、歯肉出血32例(6.9%)でした。

また、消化管又は肺出血等のその他の出血は、アバスチン併用群46例(9.9%)、プラセボ群35例(7.8%)に発現し、Grade 3以上はプラセボ群1例(0.2%)に認められ、胃腸出血のため死亡しました。日本人患者集団では、Grade 2以下の粘膜皮膚出血が、アバスチン併用群19例中4例(21.1%)に、消化管又は肺出血等のその他の出血が、アバスチン併用群19例中3例(15.8%)、プラセボ群25例中4例(16.0%)に認められました。

◆初発膠芽腫における脳出血以外の出血の発現状況(有害事象^{*})⁴⁾

試験名		国際共同第Ⅲ相比較試験	
		AVAglio(BO21990)	
投与群		アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数		464	447
粘膜皮膚出血	全Grade	124(26.7%)	40(8.9%)
	Grade 3以上	2(0.4%)	0(0.0%)
消化管又は肺出血等のその他の出血	全Grade	46(9.9%)	35(7.8%)
	Grade 3以上	0(0.0%)	1(0.2%)

^{*}有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.15.0 に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、脳出血以外の出血は、31例中10例(32.3%)に発現し、いずれもGrade 1で、Grade 3以上の出血は認められませんでした。主な事象は鼻出血7例(22.6%)、歯肉出血2例(6.5%)でした。

◆再発悪性神経膠腫における脳出血以外の出血の発現状況(有害事象^{*})⁵⁾

国内臨床試験	
試験名	JO22506
投与群	アバスタチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	10(32.3%)
Grade 3以上	0(0.0%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

★肺出血(血痰、咯血)

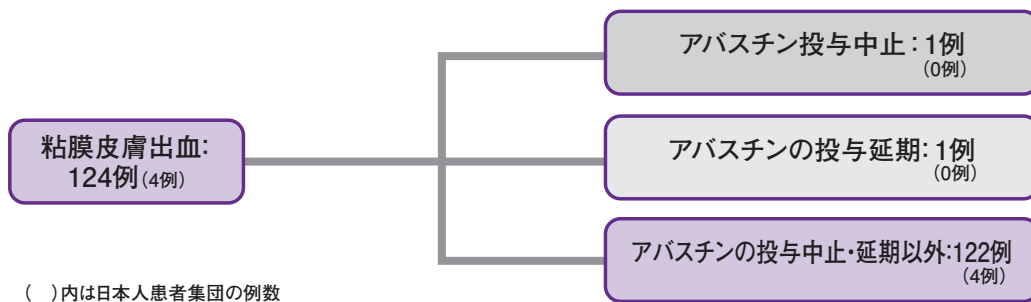
肺出血(血痰、咯血)については、原発性肺癌では扁平上皮癌^{*1}や咯血(2.5mL以上の鮮血の咯出)の既往^{*2}が重要なリスク因子と考えられます。また明らかな腫瘍の空洞化、大血管への癌浸潤がリスクとなる報告がありますので、注意が必要です。

*1 国内では適応外 *2 国内では禁忌

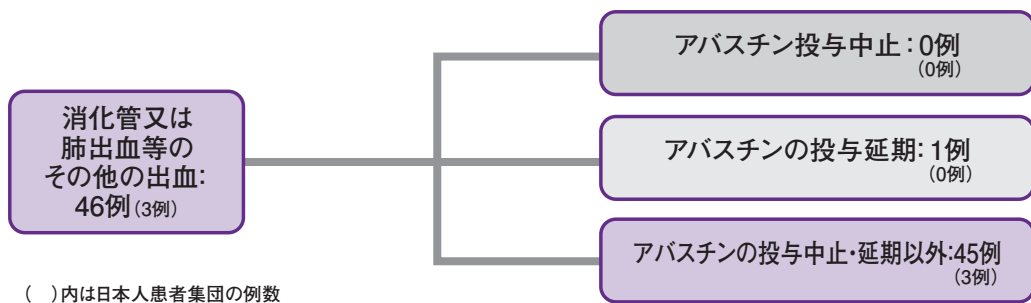
●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、粘膜皮膚出血を発現した124例(26.7%)のうち、アバスチンの投与を中止した患者は1例(0.2%)、また投与を延期した患者は1例(0.2%)でした。残りの122例(26.3%)は、アバスチンの投与継続が可能であった患者、又はアバスチン最終投与後に事象を発現した患者でした。



また、消化管又は肺出血等のその他の出血を発現した46例(9.9%)のうち、アバスチンの投与を中止した患者は認められませんでした。投与を延期した患者は1例(0.2%)でした。残りの45例(9.7%)は、アバスチンの投与継続が可能であった患者、又はアバスチン最終投与後に事象を発現した患者でした。



参考 国際共同第Ⅲ相比較試験における出血(脳出血を除く)発現時の休薬・中止基準⁴⁾

Grade	肺/上気道出血			次サイクル 開始時の対応
	Grade	肺/上気道出血以外	次サイクル 開始時の対応	
	消化管出血	泌尿生殖器出血	出血-その他	
1	軽度、治療を要さない	わずかな/顕微鏡的な出血；治療を要さない	軽度で輸血を要さない	投与継続可能
2	症状があり、内科的治療を要する	肉眼的出血、内科的治療又は尿路の洗浄を要する	—	
3	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する；放射線照射(出血部位に対する止血目的)	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する；放射線照射(出血部位に対する止血目的)	輸血を要する	アバスタチンの投与を中止
4	生命を脅かす；大がかりな(major)緊急処置を要する	大がかりな(major)緊急処置(種類を問わない)が必要なコントロール不能の出血		
5	死亡			

・有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に準拠

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、脳出血以外の出血を発現した10例(32.3%)は、全例がGrade 1であり、アバスタチンの投与継続が可能でした。

3.血栓塞栓症

Q&A P.77

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:脳血管発作、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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、動脈血栓塞栓症は、アバスチン併用群464例中23例(5.0%) (脳血管発作6例、脳虚血4例、心筋梗塞3例、虚血性脳卒中2例、脳梗塞2例、末梢動脈閉塞性疾患1例、大脳基底核卒中1例、塞栓症1例、ラクナ梗塞1例、ストレス心筋症1例、血栓性微小血管症1例)、プラセボ群447例中7例(1.6%)に発現し、Grade 3以上はアバスチン併用群19例(4.1%)、プラセボ群6例(1.3%)に認められ、アバスチン併用群において心筋梗塞で、プラセボ群において脳虚血でそれぞれ1例が死亡しました。静脈血栓塞栓症は、アバスチン併用群464例中36例(7.8%) (肺塞栓症17例、深部静脈血栓症15例、血栓症3例、四肢静脈血栓症3例、血栓性静脈炎2例、静脈塞栓症1例、骨盤静脈血栓症1例、表在性血栓性静脈炎1例)、プラセボ群447例中43例(9.6%)に発現し、Grade 3以上はアバスチン併用群34例(7.3%)、プラセボ群36例(8.1%)に認められ、アバスチン併用群3例、プラセボ群1例が肺塞栓症で死亡しました。

日本人患者集団においては、動脈血栓塞栓症は、アバスチン併用群のみにストレス心筋症が19例中1例(5.3%)に発現し、静脈血栓塞栓症は、アバスチン併用群では発現が認められず、プラセボ群のみにGrade 3以上の事象が25例中1例(4.0%)に発現しました。

◆初発膠芽腫における血栓塞栓症の発現状況(有害事象^{※)}⁴⁾

試験名		国際共同第Ⅲ相比較試験	
		AVAglio (BO21990)	
投与群		アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数		464	447
動脈血栓塞栓症	全Grade	23 (5.0%)	7 (1.6%)
	Grade 3以上	19 (4.1%)	6 (1.3%)
静脈血栓塞栓症	全Grade	36 (7.8%)	43 (9.6%)
	Grade 3以上	34 (7.3%)	36 (8.1%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.15.0 に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、動脈血栓塞栓症の発現は認められませんでした。静脈血栓塞栓症は、Grade 3の深部静脈血栓症が31例中1例(3.2%)に認められました。

◆再発悪性神経膠腫における血栓塞栓症の発現状況(有害事象[※])⁵⁾

		国内臨床試験
試験名		JO22506
投与群		アバスタチン10mg/kg
安全性評価対象例数		31
動脈血栓塞栓症	全Grade	0(0.0%)
	Grade 3以上	0(0.0%)
静脈血栓塞栓症	全Grade	1(3.2%)
	Grade 3以上	1(3.2%)

※有害事象のGradingはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.12.1に準拠した。

●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、動脈血栓塞栓症を発現した23例(5.0%)のうち、アバスチンの投与を中止した患者は脳血管発作5例、脳虚血3例、心筋梗塞2例、虚血性脳卒中1例、血栓性微小血管症1例でした。

また、静脈血栓塞栓症を発現した36例(7.8%)のうち、肺塞栓症10例、深部静脈血栓症2例、四肢静脈血栓症1例は、アバスチンの投与を中止しました。

参考 国際共同第Ⅲ相比較試験における血栓塞栓症発現時の休薬・中止基準⁴⁾

CTCAE ver.3.0		次サイクル開始時の対応		
		静脈血栓塞栓症		動脈血栓塞栓症 ^{*2,3}
Grade 1	—	—	投与継続可能	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1回目 投与継続可能 ■ 2回目 アバスチンの投与を中止
Grade 2	深部静脈血栓症又は心内血栓； 処置は要さない (例：抗凝固薬、血栓溶解剤、 フィルター、侵襲的処置)	—	投与継続可能	
Grade 3	深部静脈血栓症又は心内血栓； 処置を要する (例：抗凝固薬、血栓溶解剤、 フィルター、侵襲的処置)	1回目	回復 (full-dose の抗凝固療法期間を終了) するまでアバスチンを休薬 ^{*1}	アバスチンの投与を中止
		2回目	アバスチンの投与を中止	
Grade 4	肺塞栓症を含む塞栓症； 生命を脅かす	—	アバスチンの投与を中止	
Grade 5	死亡	—		

*1 ただし、以下の基準をすべて満たす場合は、full-dose の抗凝固療法期間中にアバスチンの投与を再開可能

- ・ APTT 又は PT-INR が治療域内である (施設の基準に従う)。
- ・ 抗凝固剤の投与量が安定して、2週間以上経過している。
- ・ 抗凝固療法期間中に Grade 3/4 の出血事象を発現していない。

*2 高齢者又は血栓塞栓症のリスクが高まっている場合は、Grade を問わずアバスチンの投与を中止

*3 術後又は放射線照射後に発現する、MRI 拡散強調画像 (DWI) 上の無症候性の偶発的所見ではアバスチン投与を中止する必要はない。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において深部静脈血栓症を発現した1例(3.2%)は、投与延期や薬物治療などで軽快した後にアバスチンを再開しました。

4. 創傷治癒遅延

Q&A P.77

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

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験においては、ランダム化時に開頭部又は頭蓋内生検部位が十分に治癒しており、ドレナージ・フリーであり、蜂窩織炎がないこと、下層の頭蓋に損傷を示唆するような所見が見られない患者、かつ最後に行われた外科的手術*から28日以上、49日以下にアバスタチン投与を開始できる患者を対象としていました。

* 生検、外科的手術、創傷修復又はその他の体腔内に対する大手術

●発現状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、創傷治癒遅延による合併症は、アバスタチン併用群464例中17例(3.7%)、プラセボ群447例中10例(2.2%)に発現し、Grade 3以上はアバスタチン併用群7例(1.5%)、プラセボ群3例(0.7%)に認められました。日本人患者集団では、アバスタチン併用群19例中1例(5.3%)にGrade 2以下の創し開、プラセボ群25例中1例(4.0%)にGrade 2以下の創合併症が発現しましたが、Grade 3以上の事象は両群とも認められませんでした。

◆初発膠芽腫における創傷治癒遅延による合併症の発現状況(有害事象[※])⁴⁾

試験名	国際共同第Ⅲ相比較試験	
	AVAglio (BO21990)	
投与群	アバスタチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数	464	447
全Grade	17 (3.7%)	10 (2.2%)
Grade 3以上	7 (1.5%)	3 (0.7%)

※有害事象のGradingはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.15.0に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、創傷治癒遅延による合併症の発現は認められませんでした。

◆再発悪性神経膠腫における創傷治癒遅延による合併症の発現状況(有害事象[※])⁵⁾

	国内臨床試験
試験名	JO22506
投与群	アバスチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	0(0.0%)
Grade 3以上	0(0.0%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、創傷治癒遅延を発現した17例(3.7%)のうち、アバスチンの投与を中止した患者は術後創感染3例、創傷感染2例、創し開1例で、投与を延期した患者は、創し開1例、創部分泌1例でした。

参考 国際共同第Ⅲ相比較試験における創傷治癒遅延による合併症発現時の休薬・中止基準⁴⁾

アバスチン投与中に創傷治癒遅延による合併症を発現した患者では、創傷が完全に治癒し、排膿又は蜂巣炎がまったくなくなるまで、アバスチンを休薬することとしました。

5. 骨髄抑制

アバスタ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、アバスタ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（「6. 感染症」を参照）。

また、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

他癌腫の臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤にアバスタ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。

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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、好中球減少症は、アバスタチン併用群464例中66例(14.2%)、プラセボ群447例中54例(12.1%)に発現し、Grade 3以上はアバスタチン併用群34例(7.3%)、プラセボ群25例(5.6%)に認められました。日本人患者集団ではアバスタチン併用群19例中5例(26.3%)、プラセボ群25例中5例(20.0%)に発現し、Grade 3以上の事象はプラセボ群の2例(8.0%)に認められました。

また、好中球数減少がプラセボ群3例(0.7%)、発熱性好中球減少症がアバスタチン併用群1例(0.2%)、プラセボ群2例(0.4%)、血小板減少症がアバスタチン併用群154例(33.2%)、プラセボ群122例(27.3%)、汎血球減少症がアバスタチン併用群7例(1.5%)、プラセボ群1例(0.2%)に発現しました。

◆初発膠芽腫における好中球減少症等の発現状況(有害事象[※])⁴⁾

試験名		国際共同第Ⅲ相比較試験	
		AVAglio(BO21990)	
投与群		アバスタチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数		464	447
好中球減少症	全Grade	66(14.2%)	54(12.1%)
	Grade 3以上	34(7.3%)	25(5.6%)
好中球数減少	全Grade	0(0.0%)	3(0.7%)
発熱性好中球減少症	全Grade	1(0.2%)	2(0.4%)
血小板減少症	全Grade	154(33.2%)	122(27.3%)
汎血球減少症	全Grade	7(1.5%)	1(0.2%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.15.0 に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、好中球減少症は、31例中5例(16.1%)に発現し、Grade 3以上が1例(3.2%)に認められました。なお、発熱性好中球減少症、汎血球減少症の発現は認められませんでした。

◆再発悪性神経膠腫における好中球減少症の発現状況(有害事象[※])⁵⁾

	国内臨床試験
試験名	JO22506
投与群	アバスチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	5(16.1%)
Grade 3以上	1(3.2%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、好中球減少症を発現した66例(14.2%)のうち、投与を中止した患者は認められませんでした。27例(5.8%)がアバスチンの投与を延期しました。また、発熱性好中球減少症を発現した1例(0.2%)はアバスチンの投与を延期しました。その他、血小板減少症及び汎血球減少症によりアバスチンの投与を中止又は延期した患者は下表のとおりでした。

◆国際共同第Ⅲ相比較試験における好中球減少症等の処置状況⁴⁾

	発現例数	アバスチン投与処置	
		投与延期	中止
好中球減少症	66 (14.2%)	27 (5.8%)	0 (0.0%)
発熱性好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血小板減少症	154 (33.2%)	85 (18.3%)	9 (1.9%)
汎血球減少症	7 (1.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)

参考**国際共同第Ⅲ相比較試験における骨髄抑制による合併症発現時の
休薬・中止基準⁴⁾**

Grade 3又は4の骨髄抑制が認められた患者では、ベースライン又はGrade 1以下に回復するまでアバスタチンを休薬することとしました。

再投与後にGrade 3の骨髄抑制が発現した場合は、治療継続のリスクとベネフィットを検討した上で再投与し、さらに骨髄抑制が発現した場合はアバスタチンの投与を中止していました。

また、再投与後にGrade 4の骨髄抑制が発現した場合は、アバスタチンの投与を中止していました。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、好中球数減少が認められた5例(16.1%)のうち、アバスタチンの投与を中止した患者は1例(3.2%)で、休薬した患者は2例(6.5%)でした。

6. 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。なお、悪性神経膠腫の治療中には、ステロイドの多量又は長期的使用や放射線療法による免疫抑制及び易感染状態に起因して感染症が発現する可能性も高くなります。

●事象(重大な事象)

・肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎 等

●発現状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、感染症は、アバスチン併用群464例中241例(51.9%)、プラセボ群447例中170例(38.0%)に発現し、Grade 3以上の感染症はアバスチン併用群56例(12.1%)、プラセボ群34例(7.6%)に認められました。全Gradeで発現頻度の高い傾向にあったのは、鼻咽頭炎がアバスチン併用群60例(12.9%)、プラセボ群26例(5.8%)、尿路感染がアバスチン併用群44例(9.5%)、プラセボ群27例(6.0%)、上気道感染がアバスチン併用群30例(6.5%)、プラセボ群12例(2.7%)でした。Grade 3以上の感染症では、肺炎がアバスチン併用群11例(2.4%)、プラセボ群7例(1.6%)、敗血症がアバスチン併用群6例(1.3%)、プラセボ群1例(0.2%)に認められ、アバスチン併用群でわずかに高い頻度で発現していました。壊死性筋膜炎の発現は認められませんでした。なお、Grade 5の感染症はアバスチン併用群8例、プラセボ群7例に発現しました。

◆初発膠芽腫における感染症^{※1)}の発現状況(有害事象^{※2)4)}

試験名	国際共同第Ⅲ相比較試験	
	AVAglio(BO21990)	
投与群	アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数	464	447
全Grade	241(51.9%)	170(38.0%)
Grade 3以上	56(12.1%)	34(7.6%)

※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 有害事象のGradingはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.15.0に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、感染症は、31例中15例(48.4%)に発現し、Grade 3以上の感染症は2例(6.5%)で、Grade 3の尿路感染及び虫垂炎がそれぞれ1例に認められました。なお、肺炎、敗血症及び壊死性筋膜炎の発現は認められませんでした。

◆再発悪性神経膠腫における感染症^{*1}の発現状況(有害事象^{*2})⁵⁾

	国内臨床試験
試験名	JO22506
投与群	アバスタチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	15(48.4%)
Grade 3以上	2(6.5%)

※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 有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

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)。

7. 高血圧

Q&A P.79～80

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.80

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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、高血圧は、アバスチン併用群464例中174例(37.5%)、プラセボ群447例中58例(13.0%)に発現し、Grade 3以上はアバスチン併用群48例(10.3%)、プラセボ群9例(2.0%)で、両群ともGrade 4以上の事象は認められませんでした。日本人患者集団では、アバスチン併用群19例中9例(47.4%)、プラセボ群25例中3例(12.0%)に発現し、Grade 3以上はアバスチン併用群5例(26.3%)、プラセボ群1例(4.0%)に認められました。

◆初発膠芽腫における高血圧の発現状況(有害事象^{*})⁴⁾

試験名	国際共同第Ⅲ相比較試験	
	AVAglio(BO21990)	
投与群	アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数	464	447
全Grade	174(37.5%)	58(13.0%)
Grade 3以上	48(10.3%)	9(2.0%)

^{*}有害事象のGradingはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.15.0に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、高血圧は、31例中10例(32.3%)に発現し、Grade 3が3例(9.7%)で、Grade 4以上の事象は認められませんでした。

◆再発悪性神経膠腫における高血圧の発現状況(有害事象^{※)}⁵⁾

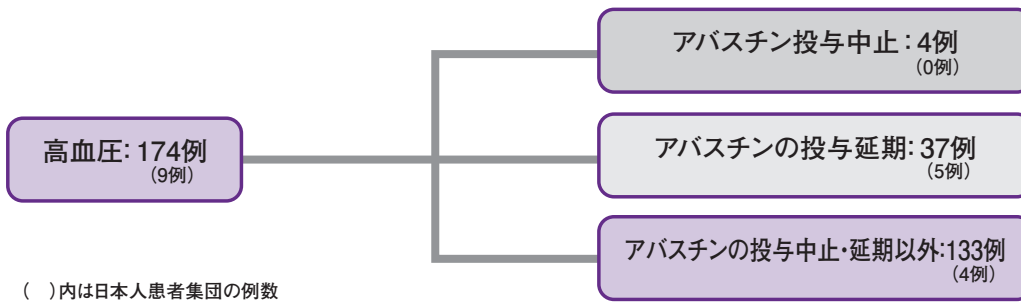
	国内臨床試験
試験名	JO22506
投与群	アバスタチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	10(32.3%)
Grade 3以上	3(9.7%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

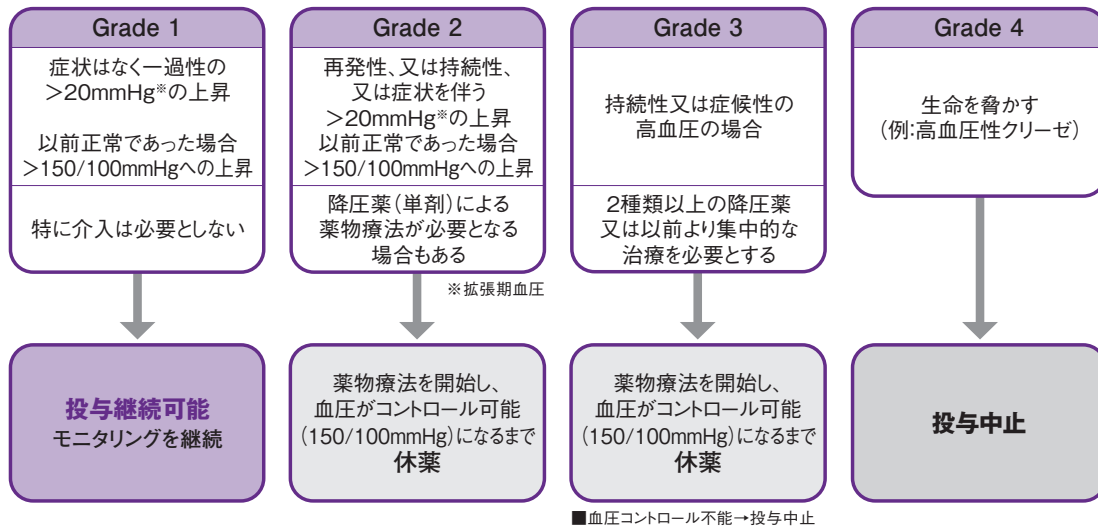
●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、高血圧を発現した174例(37.5%)のうち、アバスチンの投与を中止した患者は4例(0.9%)、投与を延期した患者は37例(8.0%)でした。残りの133例(28.7%)はアバスチンの投与継続が可能であった患者、又はアバスチン最終投与後に事象を発現した患者でした。



参考 国際共同第Ⅲ相比較試験における高血圧発現時の休薬・中止基準⁴⁾



・有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に準拠 **Q&A P.79**
 ・経口降圧薬としてACE阻害薬、ARBのほか、Ca拮抗薬、利尿薬等が用いられました。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、高血圧を発現した10例(32.3%)のうち、アバスチンの投与を休薬した患者は2例(6.5%)認められました。

8. 蛋白尿

アバスタ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.80

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、アバスタ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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、蛋白尿は、アバスタチン併用群464例中65例(14.0%)、プラセボ群447例中18例(4.0%)に発現し、Grade 3以上はアバスタチン併用群17例(3.7%)に認められ、うち1例はネフローゼ症候群でした。日本人患者集団では、アバスタチン併用群19例中4例(21.1%)、プラセボ群25例中2例(8.0%)に発現し、アバスタチン併用群でGrade 3以上が3例(15.8%)に認められました。

◆初発膠芽腫における蛋白尿の発現状況(有害事象※)⁴⁾

試験名	国際共同第Ⅲ相比較試験	
	AVAglio (BO21990)	
投与群	アバスタチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数	464	447
全Grade	65 (14.0%)	18 (4.0%)
Grade 3以上	17 (3.7%)	0 (0.0%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.15.0 に準拠した。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、尿中蛋白陽性は、31例中13例(41.9%)に発現し、いずれもGrade 2以下であり、Grade 3以上の事象は認められませんでした。

◆再発悪性神経膠腫における蛋白尿の発現状況(有害事象※)⁵⁾

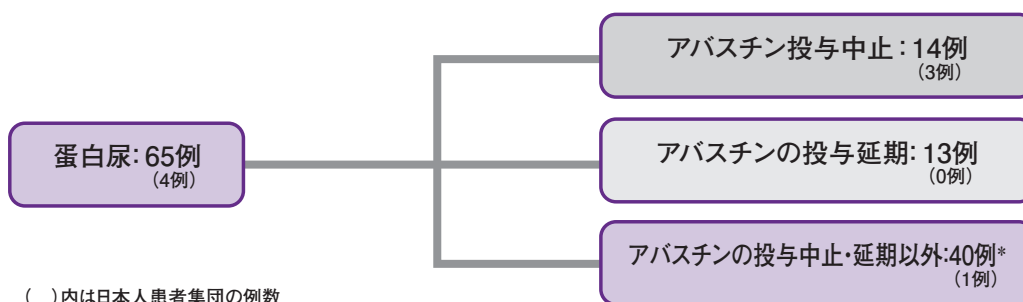
試験名	国内臨床試験
	JO22506
投与群	アバスタチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	13 (41.9%)
Grade 3以上	0 (0.0%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

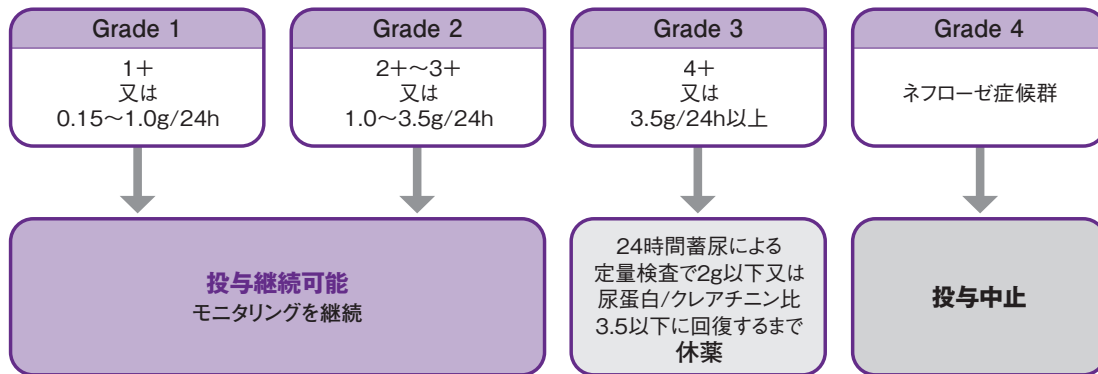
初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、蛋白尿を発現した65例(14.0%)のうち、アバスチンの投与を中止した患者は14例(3.0%)、アバスチンの投与を延期した患者は13例(2.8%)でした(投与中止、投与延期の重複2例を含む)。残りの40例(8.6%)は、アバスチンの投与継続が可能であった患者、又はアバスチン最終投与後に事象を発現した患者でした。



()内は日本人患者集団の例数

*アバスチン投与継続例、アバスチン最終投与後の事象発現例を含む。

参考 国際共同第Ⅲ相比較試験における蛋白尿発現時の休薬・中止基準⁴⁾



・有害事象のGradeはCTCAE ver.3.0に準拠

・再発悪性神経膠腫を対象とした国内臨床試験の休薬・中止基準では、Grade 2の場合もGrade 1以下に回復するまで休薬していました。ただし、24時間蓄尿による定量検査で2g以下の場合には投薬可としていました。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、尿中蛋白陽性の発現によりアバスチンの投与を延期した患者は6例(19.4%)認められました。

9. 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

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾、再発悪性神経膠腫を対象にした国内臨床試験⁵⁾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。

再発膠芽腫を対象にした海外臨床試験⁶⁾において、可逆性後白質脳症症候群は、アバスタチン+CPT-11群で79例中1例(1.3%)に発現しました。

イリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)の承認された効能又は効果は小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、乳癌(手術不能又は再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膀胱癌です(悪性神経膠腫に対する適応はありません)。[イリノテカンの電子化された添付文書2022年4月改訂(第23版)より]

10. 消化管穿孔・瘻孔

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、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せん。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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、消化管穿孔は、アバスチン併用群464例中8例(1.7%)、プラセボ群447例中1例(0.2%)に発現し、Grade 3以上はアバスチン併用群5例(1.1%)、プラセボ群1例(0.2%)に認められました。日本人患者集団では消化管穿孔は認められませんでした。

膿瘍・瘻孔は、アバスチン併用群464例中3例(0.6%)、プラセボ群447例中2例(0.4%)に発現し、いずれもGrade 3以上でした。また、日本人患者集団では膿瘍及び瘻孔ともに認められませんでした。

◆初発膠芽腫における消化管穿孔・瘻孔の発現状況(有害事象^{*})⁴⁾

試験名		国際共同第Ⅲ相比較試験	
		AVAglio (BO21990)	
投与群		アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数		464	447
消化管穿孔	全Grade	8(1.7%)	1(0.2%)
	Grade 3以上	5(1.1%)	1(0.2%)
膿瘍・瘻孔	全Grade	3(0.6%)	2(0.4%)
	Grade 3以上	3(0.6%)	2(0.4%)

^{*}有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.15.0 に準拠した。

瘻孔の発現状況

国際共同第Ⅲ相比較試験では、膿瘍と瘻孔として集計しています。なお、消化管の膿瘍・瘻孔は消化管穿孔に含まれています。

【再発悪性神経膠腫】

消化管穿孔及び瘻孔は、国内臨床試験⁵⁾において発現が認められませんでした。

◆再発悪性神経膠腫における消化管穿孔の発現状況(有害事象^{*})⁵⁾

	国内臨床試験
試験名	JO22506
投与群	アバスタチン10mg/kg
安全性評価対象例数	31
全Grade	0(0.0%)
Grade 3以上	0(0.0%)

※有害事象の Grading は CTCAE ver.3.0 に、用語は MedDRA ver.12.1 に準拠した。

●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスタチン併用群において、消化管穿孔を発現した8例(1.7%)のうち、アバスタチンの投与を中止した患者は3例(0.6%)でした。

また、膿瘍を発現した3例(0.6%)のうち、2例(0.4%)がアバスタチンの投与を中止し、1例(0.2%)が投与を延期しました。

11. 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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、アバスチン併用群464例中3例(0.6%)、プラセボ群447例中2例(0.4%)に過敏症、アバスチン併用群1例(0.2%)、プラセボ群2例(0.4%)に薬物過敏症が認められました。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、ショック、アナフィラキシー・infusion reaction の発現は認められませんでした。

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⁷⁾(安全性評価対象患者2,696例)において、ショック、アナフィラキシー^{*}は31例(1.15%)に認められました。
※過敏症等を含む

●臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、過敏症及び薬物過敏症が発現した患者で投与中止、投与延期は認められませんでした。

参考 国内臨床試験における投与時間に関する注意事項⁵⁾

- (1)初回投与時は90分で点滴静注を行ってください。投与にあたってはinfusion reactionに十分注意を払ってください。
- (2)初回投与時(90分)にinfusion reaction等の問題がなかった場合は、2回目からは投与時間を60分に短縮することができることとした。さらに、infusion reactionに十分な注意を払い、問題所見がない場合は、3回目以降の投与時間を30分に短縮することができることとした。
- (3)点滴時間が30分でinfusion reactionが発現した場合には、次サイクル以降は60分に延長し、点滴時間60分でinfusion reactionを発現した場合には、次サイクル以降は90分に延長することとした。なお、延長が必要となった場合には、以降の短縮は行わないこととした。

12. 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

・間質性肺炎(症状:咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱 等)

●発現状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、肺臓炎がプラセボ群447例中1例(0.2%)に発現しましたが、アバスタチン併用群では間質性肺炎の発現は認められませんでした。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、間質性肺炎の発現は認められませんでした。

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タチンの国内特定使用成績調査⁷⁾(安全性評価対象患者2,696例)において、間質性肺炎は11例(0.41%)に認められました。

13. 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。

● 事象

・うっ血性心不全

● 発現状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、うっ血性心不全は、アバスチン併用群464例中2例(0.4%)、プラセボ群447例中1例(0.2%)に発現し、アバスチン併用群でGrade 3以上が2例(0.4%)に認められました。日本人患者集団においては、うっ血性心不全の発現は認められませんでした。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、Grade 3の心不全が31例中1例(3.2%)に発現しました。

● 臨床試験での処置状況

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾のアバスチン併用群において、うっ血性心不全を発現した2例(0.4%)のうち、1例(0.2%)がアバスチンの投与を中止しました。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、心不全を発現した1例(3.2%)はアバスチンを休薬しました。

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

・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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、血栓性微小血管症は、アバスタチン併用群464例中1例(0.2%)に発現しましたが、プラセボ群では発現が認められませんでした。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾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。

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

【初発悪性神経膠腫】

初発膠芽腫を対象にした国際共同第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、動脈解離の発現は認められませんでした。

【再発悪性神経膠腫】

国内臨床試験⁵⁾において、動脈解離の発現は認められませんでした。

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)。

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要否は、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⁸⁾

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およ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日および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⁸⁾

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 癌腫毎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⁸⁾

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⁹⁾

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

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

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.47)、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。

●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
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)

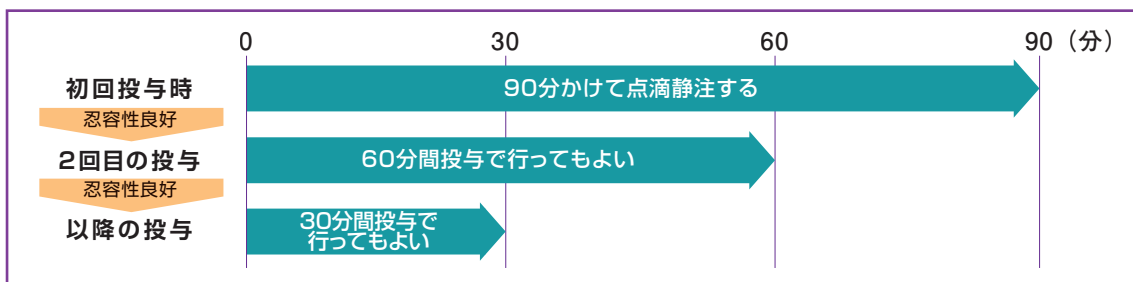
参考 体重換算表

体重(kg)	10mg/kg		15mg/kg	
	投与量(mg)	抜き取り量(mL)	投与量(mg)	抜き取り量(mL)
35	350	14	525	21
40	400	16	600	24
45	450	18	675	27
50	500	20	750	30
55	550	22	825	33
60	600	24	900	36
65	650	26	975	39
70	700	28	1,050	42
75	750	30	1,125	45
80	800	32	1,200	48
85	850	34	1,275	51
90	900	36	1,350	54

2.点滴時間

アバスタ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.78、80

◆ 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.30参照
- ◎ 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.33参照
- ◎ 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.25参照
血栓性微小血管症があらわれることがあります P.41参照

◆ 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、適切な避妊法を用いるよう指導してください。
- 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

- 臨床試験での休薬・中止基準(P.49～50)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.23参照

◆ 投与終了後も最低6ヵ月間は避妊法を用いるよう指導してください

(「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

◆初発膠芽腫を対象とした国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAgllo (BO21990) 試験)における休薬・中止基準⁴⁾

事象		国際共同第Ⅲ相比較試験	
		AVAgllo (BO21990)	
		10mg/kg・15mg/kg	
非血液毒性	高血圧	Grade 2	休薬し、降圧薬を開始。血圧が150/100mmHg未満になれば再開
		Grade 3	休薬。血圧が150/100mmHg未満になれば再開 降圧薬により150/100mmHg未満にコントロール不能の場合は中止
		Grade 4	中止
	出血 (肺又は中枢神経)	Grade 2~4	中止
	出血 (肺又は中枢神経以外)	Grade 3/4	中止
	静脈血栓塞栓症	Grade 3	■1回目 回復又はFull-doseの抗凝固療法が終了するまで休薬。ただし、以下の基準を満たす場合は、抗凝固療法期間中にアバスタチンの投与を再開することを可能とする ・PT-INR又はAPTTが治療域内である ・抗凝固剤の投与量が安定して、2週間以上経過している ・抗凝固療法期間中にGrade 3/4の出血事象を発現していない
			■2回目 中止
	Grade 4	中止	
	動脈血栓塞栓症	Grade 3/4	中止 ※Gradeによらず高齢の患者、又は患者がいずれかの時点で血栓塞栓症のリスクが上昇し、除外基準に該当する場合は中止 ※投与を再開した際の再発:いずれのGradeでも中止
	蛋白尿	Grade 3	24時間蓄尿で蛋白量が2g/24h以下、又は尿蛋白/クレアチニン比が3.5以下に回復するまで休薬
		Grade 4	中止
	消化管穿孔	全 Grade	中止
	瘻孔 (気管食道瘻)	全 Grade	中止
	瘻孔 (気管食道瘻以外)	Grade 4	中止
	左室収縮機能障害 (うっ血性心不全)	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬
		Grade 4	中止
	腸閉塞	Grade 1	内科的処置を要しない部分閉塞は継続可能
		Grade 2	内科的処置を要する部分閉塞は、完治するまで休薬
		Grade 3/4	完全閉塞は休薬。手術による完全回復後は医師の判断で再開可能
	創し開	全 Grade (内科的又は外科的治療を要するもの)	完全に治癒するまで休薬
可逆性後白質脳症症候群	全 Grade	中止	
その他非特異的アバスタチン関連有害事象	Grade 1/2 (再発性)	ベースラインに回復するまで、又は少なくともGrade 1以下に改善するまで休薬	
	Grade 3/4 (初回)	Grade 4の発熱性好中球減少症及び/又はGrade 4の血小板減少症は回復するまで、又は少なくともGrade 1以下に改善するまで休薬	
再投与時の2回目	Grade 3	リスク/ベネフィットにより継続を検討 アバスタチンを再投与し、事象が再発した場合は中止	
	Grade 4	中止	

有害事象のGradingはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.15.0に準拠した。

投与に際して

◆再発悪性神経膠腫を対象とした国内臨床試験 (JO22506 試験) における休薬・中止基準⁵⁾

事象		国内臨床試験	
		JO22506	
		10mg/kg	
血液毒性	好中球減少： 好中球数 < 1,500/mm ³ (Grade 2 以上)	好中球数 ≥ 1,500/mm ³ に回復するまで休薬	
	血小板減少： 血小板数 < 75,000/mm ³ (Grade 2 以上)	血小板数 ≥ 75,000/mm ³ に回復するまで休薬	
非血液毒性	静脈血栓塞栓症	Grade 3	■1回目 Grade 2 以下に回復するまで休薬。ただし、以下の基準を満たす場合は、Full-doseの抗凝固療法期間中にアバスチンの投与を再開することを可能とする ・APTT又はPT-INRが治療域内である ・抗凝固剤の投与量が安定して、2週間以上経過している ・抗凝固療法期間中にGrade 3/4の出血事象を発現していない ■2回目 中止
		Grade 4	中止
	動脈血栓塞栓症	Grade 3/4	中止
	中枢神経系脳血管虚血 (脳血管障害)	Grade 3/4	中止
	脳出血	全 Grade	中止
	出血 (脳出血を除く)	Grade 2	Grade 0に回復するまで休薬
		Grade 3/4	中止
	蛋白尿	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。ただし、24時間蓄尿を実施し、蛋白量が2g/24h以下の場合は投与可能とする
		Grade 3	
		Grade 4	
	高血圧	Grade 3	コントロール可能になるまで休薬 (降圧薬の使用も可能)
		Grade 4	中止
	消化管穿孔又は創し開	全 Grade	中止
	瘻孔	全 Grade	中止
	可逆性後白質脳症症候群	全 Grade	中止
	infusion reaction、アレルギー反応 / 過敏症	Grade 3/4	中止
うっ血性心不全	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬	
	Grade 4	中止	
発熱	38℃以上	38℃未満に回復するまで休薬	
その他の事象 [*]	Grade 3/4	投与開始前のレベル又はGrade 1以下に回復するまで休薬 (痙攣、体重減少、電解質異常の場合はGrade 2以下)	

有害事象のGradingはCTCAE ver.3.0に、用語はMedDRA ver.12.1に準拠した。

※リンパ球減少を除くその他の事象として規定していた。

・休薬は前回投与から最長6週間と規定していた。

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

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.91～93のDrug Informationをご参照ください。

アバスチンの使用にあたっては「17.臨床試験」の内容を熟知してください。

本剤は国内及び海外の臨床試験成績に基づき承認されました。このため、一部の併用薬に国内の承認内容と異なる用法・用量が含まれています。P.58の試験が該当します。

■ 初発膠芽腫を対象とした臨床試験の成績

国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照比較試験[AVAaglio(BO21990)試験]^{4,10)}

Chinot OL et al.: N Engl J Med 370, 709, 2014
承認時評価資料 [COI] 本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援により実施された。

目的: 初発膠芽腫患者を対象にテモゾロミド(TMZ)併用放射線療法(RT)施行後に、維持療法としてTMZを6サイクル投与する治療法にアバスチンを併用した時の有効性及び安全性を検討しました。

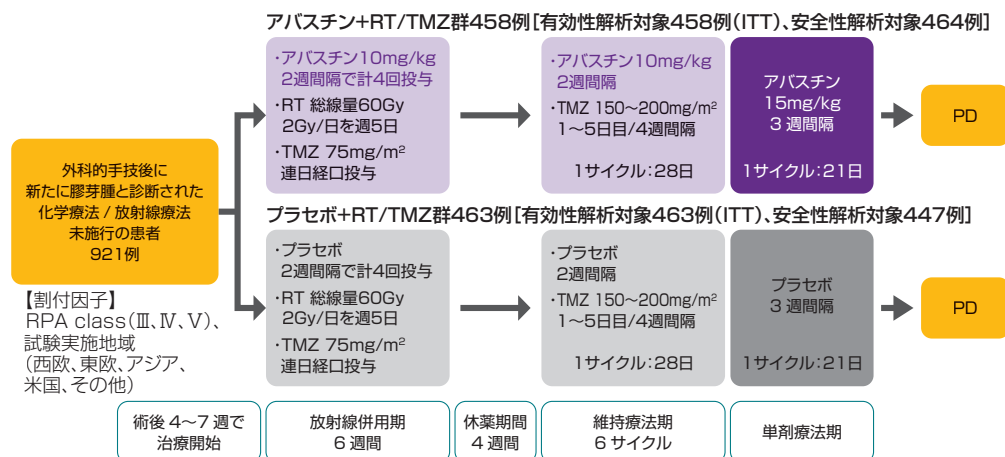
対象: 外科的手技(外科的切除又は生検)後の組織診断で新たに膠芽腫と診断された、化学療法及び放射線療法の施行歴のないWHO PS 0～2の患者で、術後4～7週以内に治療を開始できる患者921例

試験方法: 治療期間は3期に分けられ、放射線併用期、4週間の休薬期間を経て、維持療法期及び単剤療法期の順に施行されました。

放射線併用期: 試験期間の最初の6週間においてRT(総線量60Gyを1日2Gyずつ週5日で6週間にわたり分割照射)とTMZ(75mg/m²/日を連日経口投与)の併用療法にアバスチン(10mg/kg、2週間隔、計4回、点滴静注)を併用しました。なお、RTの最終照射日にアバスチン及びTMZを投与し、その翌日から4週間休薬しました。

維持療法期: 28日を1サイクルとし、1～5日目にTMZを150mg/m²/日経口投与し、1、15日目にアバスチン10mg/kgを点滴静注しました(6サイクル施行)。なお、忍容性が確認された場合、2サイクル目以降TMZを200mg/m²/日に増量しました。

単剤療法期: 21日を1サイクルとし、第1日目にアバスチン15mg/kgを点滴静注しました。病勢進行又は許容できない毒性の発現まで投与を継続しました。



評価項目: [主要評価項目] 改変MacDonald基準による無増悪生存期間(主治医評価)及び全生存期間

[副次的評価項目] 無増悪生存期間(独立評価委員会評価)、1年生存率及び2年生存率、健康関連QOL、安全性プロファイル

解析計画：本試験では主治医評価による無増悪生存期間及び全生存期間をco-primary endpointとしていることから、多重性を調整するため有意水準を分割し、無増悪生存期間については1%、全生存期間については4%と設定しました。なお、全生存期間は中間解析を2回実施しました。無増悪生存期間及び全生存期間の群間差は割付因子であるRPA Class及び試験実施地域を層とした両側層別Log-rank検定で比較しました。無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はKaplan-Meier法を用いて推定し、ハザード比(HR)はCox比例ハザードモデルを用いて算出しました。上記の検定に従って2つの主要評価項目のうち一方または両方について統計学的有意差が示された場合は、本試験の主要目的が達成されたものと判断することとしました。

●患者背景(ITT)

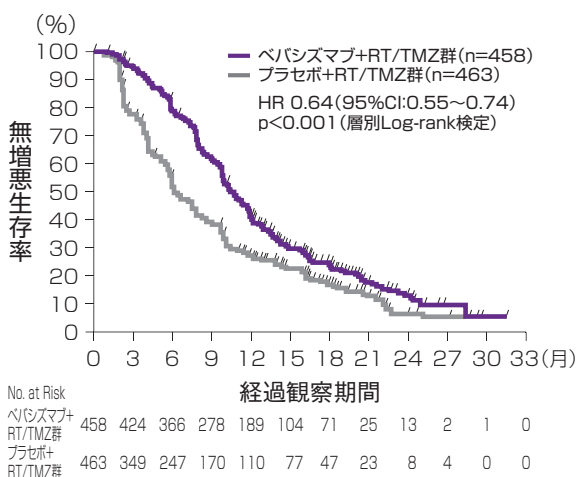
		アバスタチン+RT/TMZ群(n=458)	プラセボ+RT/TMZ群(n=463)
年齢中央値(歳、範囲)		57(20~84)	56(18~79)
WHO PS	0	(n=458) 227(50%)	(n=462) 238(52%)
	1~2	231(50%)	224(48%)
RPA Class	III	(n=458) 76(17%)	(n=462) 75(16%)
	IV	261(57%)	279(60%)
	V	121(26%)	108(23%)
組織型 (中央病理診断)	膠芽腫(GBM)	435(95%)	440(95%)
	膠芽腫(GBM)以外	9(2%)	13(3%)
	未確認	14(3%)	10(2%)
手術の状況	生検のみ	60(13%)	44(10%)
	部分切除	210(46%)	223(48%)
	完全切除	188(41%)	196(42%)

●改変MacDonald基準による無増悪生存期間(主治医評価)(主要評価項目)と全生存期間(主要評価項目)

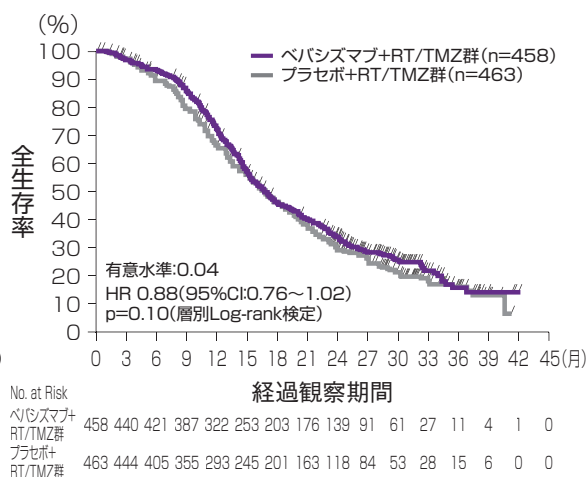
改変MacDonald基準による無増悪生存期間(主治医評価)の中央値は、アバスタチン+RT/TMZ群10.6ヵ月、プラセボ+RT/TMZ群6.2ヵ月であり、アバスタチン+RT/TMZ群のプラセボ+RT/TMZ群に対する優越性が検証されました(HR:0.64, 95%CI:0.55~0.74, $p<0.001$ 、層別Log-rank検定)。

また、全生存期間の中央値は、アバスタチン+RT/TMZ群16.8ヵ月、プラセボ+RT/TMZ群16.7ヵ月でした。

◆ 無増悪生存期間(主治医評価)



◆ 全生存期間(最終解析)



臨床試験の成績

●安全性

有害事象はアバスチン+RT/TMZ群455例(98.1%)、プラセボ+RT/TMZ群428例(95.7%)に認められ、主な事象は下表のとおりでした。Grade 3以上の有害事象はアバスチン+RT/TMZ群291例(62.7%)、プラセボ+RT/TMZ群224例(50.1%)に認められ、主な事象は血小板減少症(それぞれ14.4%、9.8%)、高血圧(10.3%、1.8%)、好中球減少症(7.3%、5.6%)、疲労(7.1%、4.7%)でした。重篤な有害事象は、アバスチン+RT/TMZ群で170例(36.6%；血小板減少症17例、肺塞栓症13例、深部静脈血栓症11例、肺炎10例、発熱8例、敗血症及び脳血管発作各6例、痙攣、汎血球減少症及び嘔吐各5例、頭痛及び好中球減少症各4例、術後創感染、てんかん、脳虚血、傾眠、貧血、腹痛、高血圧、全身健康状態低下、心筋梗塞、腫瘍出血及び筋骨格系胸痛各3例、敗血症性ショック、感染、創傷感染、脳浮腫、虚血性脳卒中、水頭症、肺障害、下痢、脱水、筋力低下、胆嚢炎及び発疹各2例など)、プラセボ+RT/TMZ群で115例(25.7%；肺塞栓症12例、血小板減少症8例、肺炎、痙攣及び深部静脈血栓症各6例、嘔吐及び高血糖各5例、脳浮腫4例、尿路感染、下気道感染、発熱、脱水及び食欲減退各3例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、気道感染、脳膿瘍、脳血管発作、頭痛、てんかん、脳虚血、頭蓋内出血、浮動性めまい、好中球減少症、白血球減少症、静脈血栓症、全身健康状態低下、疲労、脊椎圧迫骨折及び脊椎骨折各2例など)に認められました。投与中止に至った有害事象は、アバスチン+RT/TMZ群105例(22.6%；蛋白尿13例、肺塞栓症10例、血小板減少症9例など)、プラセボ+RT/TMZ群44例(9.8%；血小板減少症8例、肺塞栓症7例、深部静脈血栓症3例など)でした。薬剤又はRTとの因果関係が否定できない死亡は、アバスチン+RT/TMZ群では敗血症、全身健康状態低下及び肺塞栓症各2例、急性呼吸窮迫症候群、腫瘍出血、脳浮腫、大腸穿孔、心血管障害、心筋梗塞及び肝毒性各1例、プラセボ+RT/TMZ群ではニューモシスティスジロヴェシ肺炎、RSウイルス肺炎、下気道感染、気道感染、脳血管発作、胃腸出血及び不明各1例でした。

◆発現率10%以上の全Gradeの有害事象

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

症例数(%)

■ 再発悪性神経膠腫を対象とした臨床試験の成績

国内第Ⅱ相試験(JO22506試験)^{5,11)}

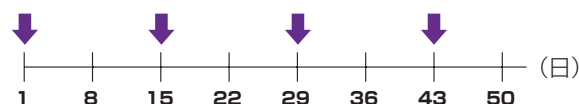
Nagane M et al.: Jpn J Clin Oncol 42, 887, 2012
承認時評価資料 [CO] 本試験は中外製薬株式会社の支援により実施された。

目的: アバスタチン10mg/kgを単独投与した時の有効性及び安全性を検討しました。

対象: 放射線療法とテモゾロミドによる治療歴を有する初回再発又は二次再発の悪性神経膠腫患者で、Karnofsky performance status (KPS) が70%以上の患者31例(膠芽腫29例、Grade Ⅲの悪性神経膠腫2例) [有効性解析対象31例、安全性解析対象31例]

試験方法: 14日を1サイクルとし、第1日目にアバスタチン10mg/kgを点滴静注しました。病勢進行又は許容できない毒性の発現まで投与を継続しました。

アバスタチン10mg/kg 2週間隔



評価項目: [主要評価項目] 膠芽腫症例(実施医療機関病理診断)における6ヵ月無増悪生存率

- [副次的評価項目] ①6ヵ月無増悪生存率、1年生存率、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、全生存期間、病勢コントロール率
②膠芽腫症例(実施医療機関病理診断)における1年生存率、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、全生存期間、病勢コントロール率
③膠芽腫症例(中央病理診断)における6ヵ月無増悪生存率、1年生存率、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、全生存期間、病勢コントロール率
④有害事象、副作用の発現率

解析計画: 有効性解析では、実施医療機関病理診断で膠芽腫とされた29例を主解析対象とし、Grade Ⅲと診断された2例を含めた悪性神経膠腫患者31例を副次的解析の対象としました。6ヵ月無増悪生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、Greenwoodの公式を用いてその90%CIを算出しました。閾値(15%)と比較し、有意水準は片側5%としました。

臨床試験の成績

●患者背景

		アバスチン (n=31)
年齢中央値(歳、範囲)		54(23~72)
KPS P.89参照	90~100	19(61.3%)
	70~80	12(38.7%)
組織型 (実施医療機関病理診断)	膠芽腫(GBM)	29(93.5%)
	退形成性星細胞腫(AA)	1(3.2%)
	退形成性乏突起星細胞腫(AOA)	1(3.2%)
組織型 (中央病理診断)	膠芽腫(GBM)	27(87.1%)
	退形成性星細胞腫(AA)	2(6.5%)
	その他	2(6.5%)*
再発状況	初回再発	17(54.8%)
	二次再発	14(45.2%)

※Grade II と Highly anaplastic pilocytic astrocytoma が各1例

●6ヵ月無増悪生存率(膠芽腫症例:主要評価項目、全症例:副次的評価項目)、1年生存率(副次的評価項目)、奏効率(副次的評価項目)

膠芽腫患者(実施医療機関病理診断)29例における6ヵ月無増悪生存率(独立評価委員会評価)は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率(独立評価委員会評価)は27.6%でした。

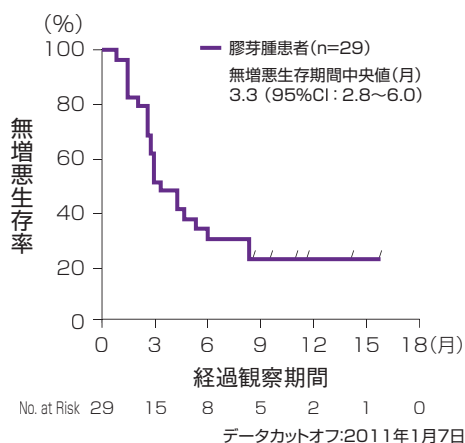
	膠芽腫(実施医療機関病理診断) (n=29)	悪性神経膠腫 (n=31)
6ヵ月無増悪生存率(90%CI)	33.9%(19.2~48.5) 片側p値* 0.0170	31.7%(17.8~45.6)
1年生存率(90%CI)	34.5%(20.0~49.0)	32.3%(18.4~46.1)
奏効率(95%CI)	27.6%(12.7~47.2)	25.8(11.9~44.6)
CR	0	0
PR	8(27.6%)	8(25.8%)

* 正規近似による検定(閾値:15%との比較)

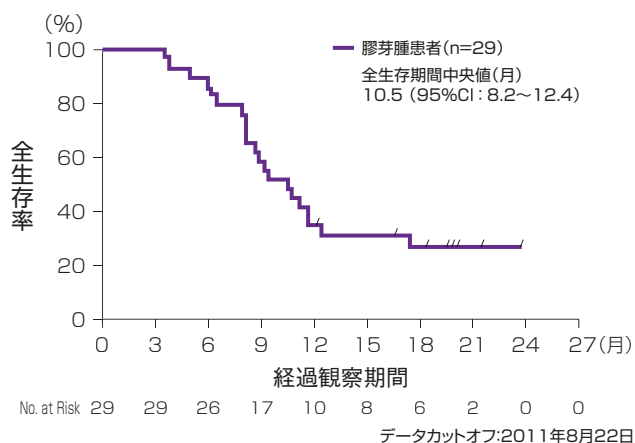
●無増悪生存期間(副次的評価項目)と全生存期間(副次的評価項目)

膠芽腫患者(実施医療機関病理診断)29例における無増悪生存期間中央値(独立評価委員会評価)は3.3ヵ月、全生存期間中央値は10.5ヵ月でした。また、悪性神経膠腫患者31例における無増悪生存期間中央値(独立評価委員会評価)は3.0ヵ月、全生存期間中央値は9.4ヵ月でした。

◆無増悪生存期間



◆全生存期間



●安全性

全症例(31例)において、有害事象は31例(100%)に認められ、因果関係を否定できない有害事象は30例(96.8%)に認められました。Grade 3以上の有害事象は13例(41.9%)に認められ、主な事象は高血圧3例(9.7%)、好中球数減少、白血球数減少、発熱が各1例(3.2%)などでした。重篤な有害事象は11例(35.5%)に認められ、うち因果関係を否定できない事象は4例(12.9%)でした。試験期間中に1例が脳浮腫により死亡しました。また、脳出血と好中球数減少(各1例)により、2例が投与中止となりました。

◆重篤な有害事象

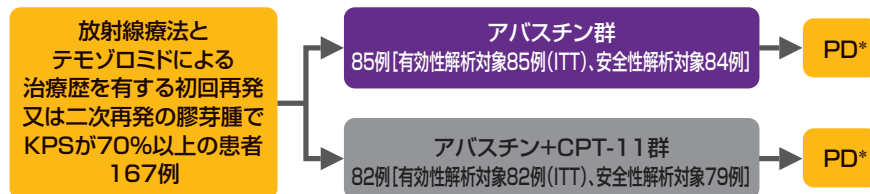
(n=31)	因果関係を問わない	因果関係を否定できない		因果関係を問わない	因果関係を否定できない
合計	11 (35.5%)	4 (12.9%)	心臓障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
感染症および寄生虫症	2 (6.5%)	1 (3.2%)	心不全	1 (3.2%)	1 (3.2%)
虫垂炎	1 (3.2%)	1 (3.2%)	血管障害	1 (3.2%)	1 (3.2%)
尿路感染	1 (3.2%)	0 (0.0%)	深部静脈血栓症	1 (3.2%)	1 (3.2%)
神経系障害	7 (22.6%)	1 (3.2%)	全身障害および投与局所様態	1 (3.2%)	0 (0.0%)
痙攣	2 (6.5%)	1 (3.2%)	発熱	1 (3.2%)	0 (0.0%)
てんかん	1 (3.2%)	0 (0.0%)	* 主治医によりアバスタチンとの因果関係は否定されたが、治験依頼者は、効果安全性評価委員会での検討結果を踏まえ、因果関係を完全に否定することは難しいと評価した。		
水頭症	1 (3.2%)	0 (0.0%)			
頭蓋内圧上昇	1 (3.2%)	0 (0.0%)			
脳浮腫	1 (3.2%)*	0 (0.0%)			
片麻痺	1 (3.2%)	0 (0.0%)			

■ 再発膠芽腫を対象とした臨床試験の成績

海外第Ⅱ相ランダム化非盲検非対照試験[BRAIN(AVF3708g)試験](海外データ)^{6,12)}

Friedman HS et al.: J Clin Oncol 27, 4733, 2009
承認時評価資料 [COI] 本試験はGenentech社の支援により実施された。

- 目的:** アバスチン10mg/kgの単独投与又はアバスチンとイリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)の併用投与時の有効性及び安全性を検討しました。なお、本試験は2群の比較を目的としていません。
- 対象:** 放射線療法とテモゾロミドによる治療歴を有する初回再発又は二次再発の膠芽腫で、KPSが70%以上の患者167例
- 試験方法:** アバスチン 2週間ごとにアバスチン10mg/kgを点滴静注しました。
CPT-11 2週間ごとにCPT-11を90分以上かけて点滴静注しました。
〔用量は酵素誘導作用型の抗てんかん薬(EIAED)非投与例では125mg/m²、EIAED投与例では340mg/m²〕



【割付因子】KPS(70~80%、90~100%)
再発状況(初回再発、二次再発)

*投与期間は最長104週とし、病勢進行まで投与が継続されました。
なお、アバスチン群では、病勢進行後はアバスチン+CPT-11併用による治療が継続可能でした。

- 評価項目:** [主要評価項目] 奏効率(独立評価委員会評価)、
6ヵ月無増悪生存率(独立評価委員会評価)
[副次的評価項目] 無増悪生存期間(独立評価委員会評価)、
奏効期間(独立評価委員会評価)、全生存期間

解析計画: 主要評価項目はヒストリカルデータを基に、奏効率の閾値をアバスチン群5%、アバスチン+CPT-11群10%、6ヵ月無増悪生存率の閾値をそれぞれ15%としました。奏効率のアバスチン群と閾値5%との比較はFisherの正確検定、6ヵ月無増悪生存率のアバスチン群と閾値15%との比較は正規近似による検定を用いました。主解析対象はITTとし、有意水準は両側2.5%としました。6ヵ月無増悪生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、Greenwoodの公式を用いてその97.5%CIを算出しました。奏効率の97.5%CIはBlyth-Still-Casella法を用いて算出しました。無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間はKaplan-Meier法を用いて推定しました。

イリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)の承認された効能又は効果は小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、乳癌(手術不能又は再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膀胱癌です(悪性神経膠腫に対する適応はありません)。[イリノテカンの電子化された添付文書2022年4月改訂(第23版)より]

●患者背景(ITT)

投与群		アバスタチン群 (n=85)	アバスタチン+CPT-11群 (n=82)
年齢中央値(歳、範囲)		54 (23~78)	57 (23~79)
KPS P.89参照	90~100	38 (44.7%)	31 (37.8%)
	70~80	47 (55.3%)	51 (62.2%)
組織型(実施医療機関病理診断)	膠芽腫	85 (100.0%)	82 (100.0%)
組織型(中央病理診断)	膠芽腫	83 (97.6%)	82 (100.0%)
	退形成性星細胞腫	1 (1.2%)	0
	紛失による診断不能	1 (1.2%)	0
再発状況	初回再発	69 (81.2%)	66 (80.5%)
	二次再発	16 (18.8%)	16 (19.5%)

●奏効率(主要評価項目)、6ヵ月無増悪生存率(主要評価項目)

アバスタチン10mg/kgを単独投与した85例における奏効率(独立評価委員会評価)は28.2%、6ヵ月無増悪生存率(独立評価委員会評価)は42.6%でした。

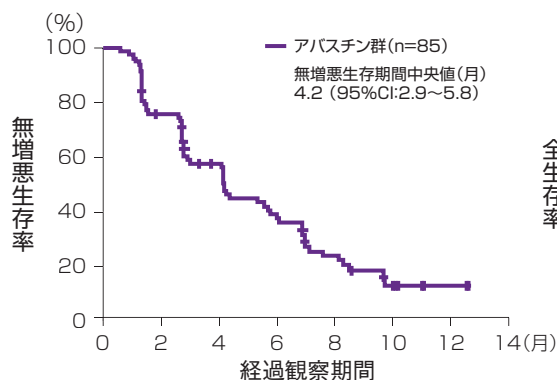
	アバスタチン群 (n=85)
奏効率 (97.5%CI)	28.2% (18.5~40.3)
CR	1 (1.2%)
PR	23 (27.1%)
p値※1	<0.0001
6ヵ月無増悪生存率 (97.5%CI)	42.6% (29.6~55.5)
p値※2	<0.0001

※1 Fisherの正確検定(閾値:5%との比較) ※2 正規近似による検定(閾値:15%との比較)、両側検定

●無増悪生存期間(副次的評価項目)と全生存期間(副次的評価項目)

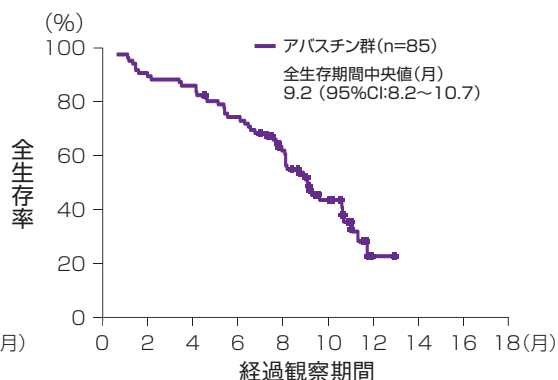
アバスタチン10mg/kgを単独投与した85例における無増悪生存期間中央値(独立評価委員会評価)は4.2ヵ月、全生存期間中央値は9.2ヵ月でした。

◆無増悪生存期間



2007年9月15日カットオフ

◆全生存期間



2007年11月15日カットオフ

臨床試験の成績

●安全性

アバスチン10mg/kgを単独投与した84例*において、有害事象はアバスチン群83例(98.8%)、アバスチン+CPT-11群79例(100.0%)に認められました。Grade 3以上の有害事象はアバスチン群39例(46.4%)、アバスチン+CPT-11群52例(65.8%)であり、主な事象はアバスチン群では高血圧7例(8.3%)、痙攣5例(6.0%)、不全片麻痺、筋力低下が各4例(4.8%)、アバスチン+CPT-11群では痙攣11例(13.9%)、疲労、好中球減少症が各7例(8.9%)などでした。重篤な有害事象はアバスチン群22例(26.2%)、アバスチン+CPT-11群34例(43.0%)に認められ、発現率2%以上の重篤な有害事象発現例数は下表のとおりでした。投与中止に至った有害事象は、アバスチン群4例(4.8%：好中球減少性感染、出血、心筋梗塞及び腺癌各1例)、アバスチン+CPT-11群14例(17.7%：脳出血3例、疲労2例、可逆性後白質脳症症候群1例など)に認められました。有害事象により死亡したのはアバスチン群2例(2.4%：好中球減少性感染、肺塞栓症が各1例)、アバスチン+CPT-11群2例(2.5%：痙攣、全身健康状態低下が各1例)でした。

◆発現率2%以上の重篤な有害事象発現例数

	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	アバスチン群 (n=84*)	アバスチン+ CPT-11群(n=79*)	アバスチン群 (n=84*)	アバスチン+ CPT-11群(n=79*)
合計	22(26.2%)	34(43.0%)	9(10.7%)	13(16.5%)
感染症および寄生虫症	8(9.5%)	9(11.4%)	2(2.4%)	3(3.8%)
蜂巣炎	1(1.2%)	3(3.8%)	0(0.0%)	2(2.5%)
肺炎	0(0.0%)	3(3.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)
代謝および栄養障害	2(2.4%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)
高血糖	2(2.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
神経系障害	8(9.5%)	14(17.7%)	2(2.4%)	4(5.1%)
脳出血	1(1.2%)	2(2.5%)	1(1.2%)	2(2.5%)
痙攣	5(6.0%)	9(11.4%)	0(0.0%)	1(1.3%)
血管障害	3(3.6%)	4(5.1%)	3(3.6%)	3(3.8%)
深部静脈血栓症	1(1.2%)	2(2.5%)	1(1.2%)	1(1.3%)
胃腸障害	0(0.0%)	5(6.3%)	0(0.0%)	2(2.5%)
下痢	0(0.0%)	2(2.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)

*少なくとも1回以上試験薬の投与を受けた患者について集計

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

臨床試験の成績

■ 副作用発現状況

初発膠芽腫の国際共同第Ⅲ相比較試験〔AVAglio(B021990)試験〕の報告

初発膠芽腫に対する国際共同第Ⅲ相比較試験の安全性評価対象例464例中430例(92.7%)に2,505件の副作用が認められました。主な副作用は悪心185例(39.9%)、脱毛症163例(35.1%)、疲労154例(33.2%)、血小板減少症145例(31.3%)、高血圧136例(29.3%)等でした(悪性神経膠腫効能追加承認時)。

以下に初発膠芽腫に対する国際共同第Ⅲ相比較試験〔AVAglio(B021990)試験〕の副作用発現状況を示します。

	アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数	464例	447例
副作用等の発現例数(%)	430(92.7)	389(87.0)
副作用等の発現件数	2,505	1,762

項目	発現例数 (%)			
	アバスチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	79(17.0)	21(4.5)	48(10.7)	10(2.2)
口腔カンジダ症	8(1.7)	0(0.0)	7(1.6)	1(0.2)
尿路感染	12(2.6)	1(0.2)	3(0.7)	0(0.0)
口腔真菌感染	3(0.6)	0(0.0)	6(1.3)	0(0.0)
中耳炎	4(0.9)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)
帯状疱疹	3(0.6)	1(0.2)	5(1.1)	0(0.0)
カンジダ症	2(0.4)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)
肺炎	4(0.9)	3(0.6)	2(0.4)	1(0.2)
耳感染	0(0.0)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)
鼻咽頭炎	4(0.9)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
鼻炎	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支炎	1(0.2)	1(0.2)	3(0.7)	0(0.0)
口腔ヘルペス	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	2(0.4)
感染	3(0.6)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
術後創感染	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
真菌感染	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
敗血症	3(0.6)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
外耳炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
気道感染	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
限局性感染	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
上気道感染	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
創傷感染	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
蜂巣炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
B型肝炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
RSウイルス肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
インフルエンザ	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス感染	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
ニューモシスティスジロヴェシ感染	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘルペス脳炎	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
陰部ヘルペス	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下気道感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
顎膿瘍	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇感染	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少性敗血症	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
歯感染	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉感染	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯膿瘍	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置後感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
消化管感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
食道カンジダ症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌性消化管感染	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

項目	発現例数 (%)			
	アバスタチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
真菌性上気道感染	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
髄膜炎	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
大葉性肺炎	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
丹毒	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
単純ヘルペス	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中咽頭カンジダ症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
中枢神経系膿瘍	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
爪真菌症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
脳膿瘍	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
膿疱性皮疹	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
肺感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
皮膚感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
副鼻腔炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
慢性中耳炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
毛包炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門膿瘍	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	8(1.7)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍出血	7(1.5)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
頭蓋内腫瘍出血	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	189(40.7)	89(19.2)	148(33.1)	66(14.8)
血小板減少症	145(31.3)	62(13.4)	108(24.2)	39(8.7)
好中球減少症	63(13.6)	33(7.1)	48(10.7)	23(5.1)
白血球減少症	51(11.0)	16(3.4)	30(6.7)	10(2.2)
リンパ球減少症	29(6.3)	18(3.9)	32(7.2)	20(4.5)
貧血	23(5.0)	7(1.5)	18(4.0)	2(0.4)
汎血球減少症	6(1.3)	6(1.3)	1(0.2)	1(0.2)
発熱性好中球減少症	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	2(0.4)
有熱性骨髄無形成	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
リンパ球増加症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
血栓性微小血管症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好酸球増加症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顆粒球減少症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
過敏症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
薬物過敏症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
内分泌障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺機能低下症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	82(17.7)	6(1.3)	70(15.7)	7(1.6)
食欲減退	75(16.2)	2(0.4)	58(13.0)	3(0.7)
低カルシウム血症	5(1.1)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
低カリウム血症	2(0.4)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)
高血糖	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	1(0.2)
多飲症	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
低ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	3(0.7)	2(0.4)
脱水	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	2(0.4)
低アルブミン血症	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
低マグネシウム血症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
2型糖尿病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
過小食	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
高ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
精神障害	16(3.4)	3(0.6)	11(2.5)	2(0.4)
不眠症	4(0.9)	2(0.4)	4(0.9)	0(0.0)
錯乱状態	4(0.9)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
不安	4(0.9)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
うつ病	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リビドー減退	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
激越	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
衝動行為	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
落ち着きのなさ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
譫妄	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)

臨床試験の成績

項目	発現例数 (%)			
	アバスチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
神経系障害	125(26.9)	22(4.7)	120(26.8)	12(2.7)
頭痛	47(10.1)	4(0.9)	36(8.1)	0(0.0)
味覚異常	33(7.1)	0(0.0)	27(6.0)	0(0.0)
浮動性めまい	6(1.3)	0(0.0)	20(4.5)	0(0.0)
痙攣	4(0.9)	1(0.2)	8(1.8)	2(0.4)
記憶障害	7(1.5)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
傾眠	6(1.3)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	6(1.3)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)
脳血管発作	6(1.3)	6(1.3)	2(0.4)	2(0.4)
嗜眠	4(0.9)	1(0.2)	4(0.9)	1(0.2)
錯感覚	5(1.1)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
脳浮腫	2(0.4)	1(0.2)	5(1.1)	3(0.7)
感覚鈍麻	3(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
脳虚血	4(0.9)	4(0.9)	1(0.2)	1(0.2)
脳出血	2(0.4)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
健忘	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
失語症	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
出血性卒中	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
振戦	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
知覚過敏	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不全片麻痺	1(0.2)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)
嗅覚錯誤	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
異常感覚	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
構語障害	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
注意力障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
認知障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
白質脳症	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
部分発作	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
平衡障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
末梢性運動ニューロパチー	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
てんかんの前兆	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
ラクナ梗塞	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
運動機能障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
運動失調	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
会話障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顔面不全麻痺	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
虚血性脳卒中	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
協調運動異常	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
局在性痙攣	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
三叉神経痛	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
失声症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
振動覚低下	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
神経学的代償不全	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
神経痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
大脳基底核卒中	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
大発作痙攣	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
第7脳神経麻痺	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭蓋内圧上昇	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭蓋内出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
頭部不快感	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳梗塞	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
脳症	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
不全単麻痺	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
無嗅覚	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	26(5.6)	1(0.2)	22(4.9)	1(0.2)
霧視	7(1.5)	1(0.2)	3(0.7)	0(0.0)
結膜炎	3(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
結膜出血	3(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
眼乾燥	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
流涙増加	1(0.2)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
視力障害	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
眼癢痒症	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

項目	発現例数 (%)			
	アバスタチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
眼出血	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
眼窩周囲浮腫	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
夜盲	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
オキュラーサーフェス疾患	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼の異物感	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼刺激	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
眼瞼下垂	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼浮腫	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
視神経乳頭浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
視力低下	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
複視	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
網膜出血	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
涙液分泌低下	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
耳および迷路障害	22(4.7)	0(0.0)	23(5.1)	2(0.4)
耳鳴	7(1.5)	0(0.0)	12(2.7)	0(0.0)
聴覚障害	4(0.9)	0(0.0)	4(0.9)	1(0.2)
聴力低下	2(0.4)	0(0.0)	3(0.7)	1(0.2)
難聴	3(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
回転性めまい	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳痛	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳不快感	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
片耳難聴	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
耳介腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
中耳の炎症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
聴覚不全	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
心臓障害	11(2.4)	5(1.1)	2(0.4)	0(0.0)
心筋梗塞	3(0.6)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
動悸	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
頻脈	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
心房細動	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈狭窄	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心血管障害	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	164(35.3)	60(12.9)	58(13.0)	20(4.5)
高血圧	136(29.3)	39(8.4)	33(7.4)	4(0.9)
深部静脈血栓症	13(2.8)	13(2.8)	16(3.6)	13(2.9)
血腫	3(0.6)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)
ほてり	4(0.9)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
血栓症	3(0.6)	3(0.6)	1(0.2)	1(0.2)
低血圧	3(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
血栓性静脈炎	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
潮紅	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ浮腫	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
四肢静脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
静脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
静脈塞栓症	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
拡張期高血圧	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
塞栓症	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
静脈炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
末梢冷感	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	119(25.6)	19(4.1)	38(8.5)	9(2.0)
鼻出血	76(16.4)	2(0.4)	16(3.6)	0(0.0)
発声障害	24(5.2)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)
肺塞栓症	14(3.0)	14(3.0)	9(2.0)	9(2.0)
呼吸困難	5(1.1)	2(0.4)	3(0.7)	0(0.0)
鼻漏	6(1.3)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
喀血	3(0.6)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
咳嗽	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
口腔咽頭痛	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
労作性呼吸困難	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)

臨床試験の成績

項目	発現例数 (%)			
	アバスチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
しゃっくり	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
咽喉乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
鼻潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	278(59.9)	18(3.9)	223(49.9)	20(4.5)
悪心	185(39.9)	4(0.9)	149(33.3)	8(1.8)
嘔吐	109(23.5)	7(1.5)	80(17.9)	6(1.3)
便秘	72(15.5)	0(0.0)	64(14.3)	3(0.7)
下痢	33(7.1)	0(0.0)	26(5.8)	1(0.2)
歯肉出血	26(5.6)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)
口内炎	11(2.4)	0(0.0)	11(2.5)	1(0.2)
消化不良	9(1.9)	1(0.2)	9(2.0)	0(0.0)
上腹部痛	13(2.8)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)
腹痛	12(2.6)	2(0.4)	5(1.1)	0(0.0)
口内乾燥	8(1.7)	0(0.0)	6(1.3)	0(0.0)
口腔内潰瘍形成	7(1.5)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
腹部不快感	4(0.9)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	3(0.6)	1(0.2)	3(0.7)	0(0.0)
痔核	3(0.6)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
腹部膨満	1(0.2)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)
口腔内出血	3(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
胃炎	1(0.2)	0(0.0)	3(0.7)	1(0.2)
血便排泄	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
歯肉炎	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉痛	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
直腸出血	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
胃腸出血	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
口腔内痛	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
痔出血	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯の知覚過敏	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
歯痛	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
大腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
流涎過多	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嚥下障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
おくび	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
びらん性胃炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アフタ性口内炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
レッチング	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
胃腸音異常	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼓腸	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口の感覚鈍麻	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口の錯感覚	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
口唇のひび割れ	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇潰瘍	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯の脱落	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯周病	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
歯槽出血	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
歯肉増殖	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉潰瘍	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
十二指腸潰瘍	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化器痛	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
心窩部不快感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
舌炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
舌痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)

項目	発現例数 (%)			
	アバスタチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
唾液欠乏	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腸炎	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
腸管穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
腸閉塞	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
直腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
腹部圧痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
糞塊	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
変色歯	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肛門周囲痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
肛門出血	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	9(1.9)	1(0.2)	6(1.3)	3(0.7)
高ビリルビン血症	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
肝毒性	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0(0.0)	0(0.0)	3(0.7)	1(0.2)
脂肪肝	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝細胞融解性肝炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
中毒性肝炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	224(48.3)	6(1.3)	193(43.2)	5(1.1)
脱毛症	163(35.1)	1(0.2)	146(32.7)	2(0.4)
発疹	42(9.1)	3(0.6)	36(8.1)	1(0.2)
癢痒症	24(5.2)	0(0.0)	20(4.5)	1(0.2)
皮膚炎	19(4.1)	1(0.2)	14(3.1)	0(0.0)
皮膚乾燥	21(4.5)	0(0.0)	9(2.0)	0(0.0)
紅斑	12(2.6)	0(0.0)	16(3.6)	0(0.0)
蕁麻疹	6(1.3)	1(0.2)	3(0.7)	1(0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(0.4)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
点状出血	3(0.6)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
皮膚色素過剰	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚剥脱	4(0.9)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
全身性皮疹	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
斑状出血	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
癢痒性皮疹	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑性皮疹	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
湿疹	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
色素沈着障害	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
全身性癢痒症	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多汗症	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
ざ瘡	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
丘疹性皮疹	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
爪の障害	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
剥脱性皮膚炎	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚変色	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
皮膚疼痛	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
毛孔性皮疹	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
紫斑	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
寝汗	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
多形紅斑	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪床障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
爪変色	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内出血発生の増加傾向	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
剥脱性発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
斑	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚異常臭	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚灼熱感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
皮膚腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
皮膚腫瘍	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
皮膚潰瘍	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚反応	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
毛細血管拡張症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
癬痕	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
癬痕そう痒感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
癬痕痛	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

臨床試験の成績

項目	発現例数 (%)			
	アバスチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋骨格系および結合組織障害	53(11.4)	5(1.1)	20(4.5)	0(0.0)
関節痛	25(5.4)	1(0.2)	7(1.6)	0(0.0)
筋肉痛	10(2.2)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
四肢痛	6(1.3)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
筋力低下	7(1.5)	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)
筋骨格痛	5(1.1)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
筋痙縮	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
背部痛	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
筋骨格系胸痛	2(0.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格硬直	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
顎関節症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
滑液包炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
関節硬直	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血性関節症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
側腹部痛	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腱炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	65(14.0)	16(3.4)	21(4.7)	1(0.2)
蛋白尿	61(13.1)	14(3.0)	16(3.6)	0(0.0)
夜間頻尿	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
失禁	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
多尿	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
ネフローゼ症候群	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
急性腎不全	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
尿意切迫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
尿管結石	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
排尿困難	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	9(1.9)	0(0.0)	5(1.1)	1(0.2)
不規則月経	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
勃起不全	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
月経過多	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外陰腫痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
血精液症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
月経障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性器出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
性器不快感	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精巣痛	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳房痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	221(47.6)	42(9.1)	199(44.5)	27(6.0)
疲労	154(33.2)	29(6.3)	138(30.9)	18(4.0)
無力症	60(12.9)	7(1.5)	47(10.5)	9(2.0)
末梢性浮腫	7(1.5)	2(0.4)	10(2.2)	0(0.0)
発熱	5(1.1)	1(0.2)	7(1.6)	0(0.0)
粘膜の炎症	8(1.7)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
倦怠感	3(0.6)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)
悪寒	1(0.2)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)
全身健康状態低下	4(0.9)	4(0.9)	1(0.2)	0(0.0)
浮腫	3(0.6)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
歩行障害	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
易刺激性	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
顔面痛	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
顔面浮腫	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
高熱	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
治癒不良	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位疼痛	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
冷感	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
インフルエンザ様疾患	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
溢出	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
運動耐性低下	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
温度変化不耐症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸痛	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
局所腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
限局性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
全身性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)

項目	発現例数 (%)			
	アバステン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注入部位血管外漏出	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
注入部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
熱感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
粘膜出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
疼痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
臨床検査	50(10.8)	10(2.2)	36(8.1)	10(2.2)
体重減少	21(4.5)	3(0.6)	10(2.2)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9(1.9)	1(0.2)	13(2.9)	7(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.1)	0(0.0)	6(1.3)	2(0.4)
肝酵素上昇	9(1.9)	1(0.2)	2(0.4)	0(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.2)	0(0.0)	3(0.7)	1(0.2)
血中クレアチニン増加	2(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	3(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	2(0.4)	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)
血圧上昇	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
血中尿素増加	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
血小板数減少	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
血中テストステロン減少	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
収縮期血圧上昇	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
尿検査異常	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿中血陽性	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
尿量減少	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
白血球数増加	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	50(10.8)	1(0.2)	47(10.5)	1(0.2)
放射線皮膚損傷	39(8.4)	0(0.0)	41(9.2)	0(0.0)
挫傷	3(0.6)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)
創し開	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
切開部位出血	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)
転倒	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
放射線損傷	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
放射線脱毛症	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
術後創合併症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置による頭痛	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置による嘔吐	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
切開部位痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
創傷	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
創傷出血	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮下血腫	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
放射線壊死	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
放射線関連痛	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA ver.15.0

臨床試験の成績

初発膠芽腫の国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglio(B021990)試験)の国内症例の報告

	アバスチン+放射線療法/TMZ	プラセボ+放射線療法/TMZ
安全性評価対象例数	19例	25例
副作用等の発現例数(%)	19(100.0)	25(100.0)
副作用等の発現件数	178	196

項目	発現例数 (%)			
	アバスチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	5(26.3)	1(5.3)	6(24.0)	0(0.0)
中耳炎	3(15.8)	0(0.0)	3(12.0)	0(0.0)
外耳炎	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
帯状疱疹	0(0.0)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1(5.3)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍出血	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	9(47.4)	1(5.3)	8(32.0)	2(8.0)
好中球減少症	5(26.3)	0(0.0)	5(20.0)	2(8.0)
血小板減少症	5(26.3)	1(5.3)	4(16.0)	1(4.0)
好酸球増加症	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	13(68.4)	1(5.3)	18(72.0)	1(4.0)
食欲減退	12(63.2)	0(0.0)	17(68.0)	0(0.0)
低アルブミン血症	1(5.3)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
低ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(4.0)
精神障害	2(10.5)	0(0.0)	1(4.0)	1(4.0)
不安	2(10.5)	0(0.0)	1(4.0)	1(4.0)
神経系障害	8(42.1)	0(0.0)	11(44.0)	0(0.0)
頭痛	3(15.8)	0(0.0)	4(16.0)	0(0.0)
味覚異常	1(5.3)	0(0.0)	3(12.0)	0(0.0)
痙攣	2(10.5)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
三叉神経痛	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経痛	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
頭部不快感	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳出血	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
脳浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
眼障害	2(10.5)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
オキュラーサーフェス疾患	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜出血	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(5.3)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
耳鳴	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
耳介腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
血管障害	9(47.4)	5(26.3)	3(12.0)	1(4.0)
高血圧	9(47.4)	5(26.3)	2(8.0)	0(0.0)
血管障害	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
深部静脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(21.1)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
鼻出血	3(15.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
口腔咽頭痛	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	17(89.5)	0(0.0)	19(76.0)	2(8.0)
便秘	14(73.7)	0(0.0)	14(56.0)	2(8.0)
悪心	11(57.9)	0(0.0)	11(44.0)	0(0.0)
嘔吐	6(31.6)	0(0.0)	6(24.0)	0(0.0)
下痢	2(10.5)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
腹部不快感	1(5.3)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
口内炎	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
消化不良	0(0.0)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
腹痛	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
胃炎	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血便排泄	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇炎	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口内乾燥	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)

項目	発現例数 (%)			
	アバスタチン+放射線療法/TMZ		プラセボ+放射線療法/TMZ	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
歯痛	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
痔核	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上腹部痛	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	19(100.0)	0(0.0)	25(100.0)	0(0.0)
脱毛症	19(100.0)	0(0.0)	25(100.0)	0(0.0)
発疹	4(21.1)	0(0.0)	7(28.0)	0(0.0)
皮膚炎	8(42.1)	0(0.0)	3(12.0)	0(0.0)
掻痒症	2(10.5)	0(0.0)	5(20.0)	0(0.0)
全身性皮疹	1(5.3)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
紅斑	0(0.0)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
色素沈着障害	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
皮膚剥脱	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
ざ瘡	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身性掻痒症	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2(10.5)	1(5.3)	2(8.0)	0(0.0)
筋骨格硬直	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋力低下	1(5.3)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
出血性関節症	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
背部痛	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	4(21.1)	3(15.8)	3(12.0)	0(0.0)
蛋白尿	4(21.1)	3(15.8)	2(8.0)	0(0.0)
失禁	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
尿管結石	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
性器出血	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
不規則月経	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13(68.4)	2(10.5)	17(68.0)	0(0.0)
疲労	9(47.4)	1(5.3)	14(56.0)	0(0.0)
倦怠感	3(15.8)	0(0.0)	2(8.0)	0(0.0)
末梢性浮腫	2(10.5)	1(5.3)	1(4.0)	0(0.0)
発熱	1(5.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
顔面痛	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
顔面浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
注射部位疼痛	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
注入部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
浮腫	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	5(26.3)	2(10.5)	4(16.0)	0(0.0)
体重減少	4(21.1)	1(5.3)	4(16.0)	0(0.0)
肝酵素上昇	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	1(5.3)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10(52.6)	0(0.0)	17(68.0)	1(4.0)
放射線皮膚損傷	9(47.4)	0(0.0)	15(60.0)	0(0.0)
切開部位出血	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)
創し開	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
放射線壊死	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(4.0)
放射線損傷	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA ver.15.0

臨床試験の成績

再発悪性神経膠腫の国内臨床試験(JO22506試験)の報告

再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評価対象例31例中30例(96.8%)に129件の副作用が認められました。主な副作用は尿中蛋白陽性13例(41.9%)、高血圧10例(32.3%)、鼻出血、下痢各7例(22.6%)等でした(悪性神経膠腫効能追加承認時)。

以下に再発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)の副作用発現状況を示します。

安全性評価対象例数	31例
副作用等の発現例数(%)	30(96.8)
副作用等の発現件数	129

項目	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	6(19.4)	1(3.2)
咽頭炎	1(3.2)	0(0.0)
急性中耳炎	1(3.2)	0(0.0)
虫垂炎	1(3.2)	1(3.2)
尿道炎	1(3.2)	0(0.0)
鼻咽頭炎	1(3.2)	0(0.0)
毛包炎	1(3.2)	0(0.0)
神経系障害	6(19.4)	1(3.2)
てんかん	2(6.5)	0(0.0)
頭痛	2(6.5)	0(0.0)
脳出血	1(3.2)	0(0.0)
浮動性めまい	1(3.2)	0(0.0)
味覚異常	1(3.2)	0(0.0)
痙攣	1(3.2)	1(3.2)
眼障害	2(6.5)	0(0.0)
眼痛	1(3.2)	0(0.0)
眼瞼血管障害	1(3.2)	0(0.0)
結膜充血	1(3.2)	0(0.0)
心臓障害	1(3.2)	1(3.2)
心不全	1(3.2)	1(3.2)
血管障害	12(38.7)	4(12.9)
高血圧	10(32.3)	3(9.7)
深部静脈血栓症	1(3.2)	1(3.2)
潮紅	1(3.2)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(25.8)	0(0.0)
鼻出血	7(22.6)	0(0.0)
発声障害	1(3.2)	0(0.0)
鼻漏	1(3.2)	0(0.0)
胃腸障害	16(51.6)	0(0.0)
下痢	7(22.6)	0(0.0)
口内炎	3(9.7)	0(0.0)
便秘	3(9.7)	0(0.0)
悪心	2(6.5)	0(0.0)
歯肉出血	2(6.5)	0(0.0)
歯周炎	1(3.2)	0(0.0)
歯周病	1(3.2)	0(0.0)
歯痛	1(3.2)	0(0.0)
歯肉炎	1(3.2)	0(0.0)
痔核	1(3.2)	0(0.0)
消化不良	1(3.2)	0(0.0)
腹痛	1(3.2)	0(0.0)
嘔吐	1(3.2)	0(0.0)
肝胆道系障害	2(6.5)	0(0.0)
肝機能異常	2(6.5)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	4(12.9)	0(0.0)
発疹	2(6.5)	0(0.0)
全身性皮疹	1(3.2)	0(0.0)
爪の障害	1(3.2)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2(6.5)	0(0.0)
関節痛	1(3.2)	0(0.0)
筋痙攣	1(3.2)	0(0.0)
背部痛	1(3.2)	0(0.0)

項目	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
生殖系および乳房障害	3(9.7)	2(6.5)
不規則月経	3(9.7)	2(6.5)
不正子宮出血	1(3.2)	0(0.0)
全身障害および投与局所様態	6(19.4)	0(0.0)
胸部不快感	2(6.5)	0(0.0)
倦怠感	2(6.5)	0(0.0)
発熱	2(6.5)	0(0.0)
胸痛	1(3.2)	0(0.0)
臨床検査	22(71.0)	2(6.5)
尿中蛋白陽性	13(41.9)	0(0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(16.1)	0(0.0)
好中球数減少	5(16.1)	1(3.2)
白血球数減少	5(16.1)	1(3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(12.9)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(9.7)	0(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(6.5)	0(0.0)
血小板数減少	2(6.5)	0(0.0)
尿中ブドウ糖陽性	2(6.5)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	1(3.2)	0(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(3.2)	0(0.0)
体重減少	1(3.2)	0(0.0)
尿中血陽性	1(3.2)	0(0.0)

MedDRA ver.12.1

INDEX

■適切な投与患者

- Q1** 退形成性星細胞腫又は退形成性乏突起星細胞腫などGrade Ⅲの悪性神経膠腫に対する臨床試験結果はありますか？

■投与方法

- Q2** 休薬、減量、中止の規定はありますか？
- 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？
- Q4** 放射線療法やテモゾロミドが終了又は中止された場合、アバスチンの投与はどのようにすればよいですか？

■治療前の注意事項

- Q5** 手術後どの程度の時間をあければ投与可能ですか？
- 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** インフルエンザ等の予防接種は受けられますか？

■適切な投与患者

Q1

退形成性星細胞腫又は退形成性乏突起星細胞腫などGrade Ⅲの悪性神経膠腫に対する臨床試験結果はありますか？

A1

国内の臨床試験では、Grade Ⅲを含む悪性神経膠腫を対象に試験を実施しましたが、登録されたGrade Ⅲの症例は限られていました。

再発悪性神経膠腫を対象とした国内臨床試験(JO22506試験)に登録された31例のうち、実施医療機関病理診断により再発時にGrade Ⅲの悪性神経膠腫であった患者は2例でした。いずれも二次再発の患者であり、最良総合効果はPDでした。また、実施医療機関病理診断では膠芽腫でしたが、中央病理診断でGrade Ⅲと診断された患者は1例で最良総合効果はPR、奏効期間は2.96ヵ月でした。[P.55～57参照](#)

したがって、Grade Ⅲの悪性神経膠腫に対する有効性及び安全性をサポートする臨床試験の結果は得られていないことから、国内において承認された効能又は効果は「悪性神経膠腫」ですが、Grade Ⅲの悪性神経膠腫に対する投与を推奨することはできません。

なお、公表論文で報告された、本剤単剤を用いたGrade Ⅲの悪性神経膠腫を対象とした臨床研究の結果を下表にお示します。

◆本剤単剤を用いたGrade Ⅲ悪性神経膠腫を含む臨床研究

治療レジメン	対象	症例数	病理組織型	6ヵ月PFS (%)	奏効率 (%)	無増悪生存期間(月)	全生存期間(月)
アバスタチン ¹³⁾ 10mg/kg 2週間隔	二次再発 AA	25	全例AA	60	64 (45~83)	7.0 (4.5~9.45)	9.0 (6.6~11.4)
アバスタチン ¹⁴⁾ 10mg/kg 2週間隔	二次再発 AO	22	全例AO	68	64 (44~84)	8.0 (7.03~8.97)	8.5
アバスタチン ¹⁵⁾ 15mg/kg 3週間隔	再発悪性 神経膠腫	61	GBM: 50 AA: 7 AO: 3 AOA: 1	全例: 31 GBM: 25	全例: 24.5	全例: 3.3* GBM: 2.8*	全例: 7.1 GBM: 6.5

() 95%CI * Time to progression

GBM: 膠芽腫、AA: 退形成性星細胞腫、AO: 退形成性乏突起膠腫、AOA: 退形成性乏突起星細胞腫

■ 投与方法

Q2 休薬、減量、中止の規定はありますか？

A2

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、国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglío試験)、国内臨床試験(JO22506試験)の休薬・中止基準については、P.49～50を参照してください。

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。

Q4 放射線療法やテモゾロミドが終了又は中止された場合、アバスチンの投与はどうすればよいですか？

A4

国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglío試験)では、放射線療法及びテモゾロミドとアバスチンを併用する「放射線併用期」、テモゾロミドとアバスチンを6サイクル併用する「維持療法期」、アバスチン単剤を投与する「単剤療法期」に分かれていました **P.52参照**。維持療法期終了後も病勢の増悪又は忍容できない毒性の発現までアバスチンを単独投与してください。

本試験では、放射線併用期に放射線療法を中止した場合は、アバスチン及びテモゾロミドを中止するよう規定されていました。しかし、維持療法期間中は、病勢増悪が認められていない場合、併用薬を中止してもその他の試験治療の継続は可能となっていました。

■ 治療前の注意事項

Q5 手術後どの程度の時間をあければ投与可能ですか？

A5 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、国内外の臨床試験では、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.23参照](#)

Q6 アバスタチンの投与と抗凝固療法の併用は可能ですか？

A6 国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglío試験)及び国内臨床試験(JO22506試験)では、INR及びaPTTが治療域内であればfull doseの抗凝固剤の使用が可能となっていました。なお、国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglío試験)では抗凝固剤はASCOガイドラインに従って低分子ヘパリンが望ましいとプロトコールに記載していました。
一方、アバスタ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。なお、他癌腫の国内臨床試験では「登録前10日以内に血栓症に対する抗血栓剤の投与を行っている患者」及び「関節リウマチ等の慢性的な炎症性疾患のため、血小板機能を抑制する薬剤(1日325mg以上のアスピリン製剤あるいは非ステロイド抗炎症薬)の投与が必要あるいは投与中である患者」は試験対象から除外されていました。

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 アバスチンの投与と抗癌薬の併用は可能ですか？

A8 いずれの臨床試験においても抗癌薬とアバス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で検討ください。

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^{16~20)}、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、国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglilio試験)⁴⁾、国内臨床試験(JO22506試験)⁵⁾において、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？

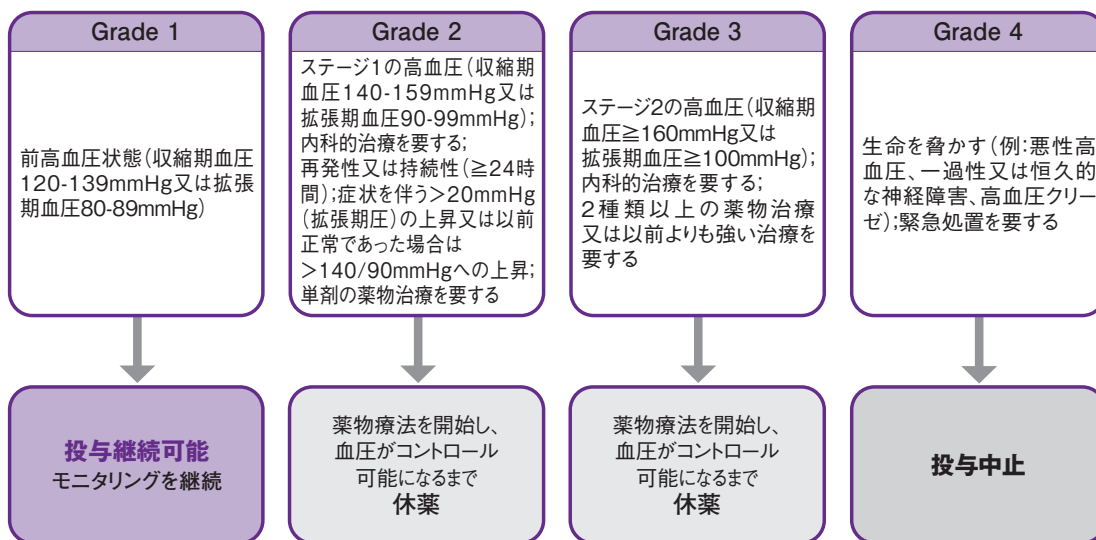
A11

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タチンの投与を開始してください。

また、アバスタチン治療中に高血圧が発現・悪化した場合の国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglilio試験)における休薬・中止基準はP.32に示したとおりですが、米国 National Cancer Institute(NCI)の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)よりCTCAE ver.4.0が公表されており、従来のCTCAE ver.3.0からGradeの基準が変更されています。ご参考までに国際共同第Ⅲ相比較試験(AVAglilio試験)における休薬・中止規定をCTCAE ver.4.0にあてはめた表を下記に示しました。

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、140/90 mmHg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。

◆ 高血圧発現時の休薬・中止基準 (CTCAE ver.4.0の場合)



■ 血圧コントロール不能→投与中止

上記「;」は「又は」を意味する。

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？

A12 アバスチン治療期間中は、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。

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？

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。

■ その他

Q14 インフルエンザ等の予防接種は受けられますか？

A14 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臨床的有用性が確認された薬剤です。
- ・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、腫瘍の増殖を阻害します(マウス)。
 - ②脈管構造を正常化します(マウス)。
 - 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します。
- ・米国では、2009年5月に再発膠芽腫に対する治療薬として承認されています。

●有効性

- ・アバスチンは、初発膠芽腫に対して、テモゾロミドと放射線療法による標準治療との併用により、プラセボ群に比べて無増悪生存期間の延長が示されました。 **P.52~54参照**
- ・アバスチンの単独療法により、有効な治療法が存在しない再発悪性神経膠腫に対して、良好な6ヵ月無増悪生存率、奏効率及び奏効期間を示しました。 **P.55~57参照**

●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

- ・脳出血(腫瘍関連出血を含む)
- ・脳出血以外の出血
- ・血栓塞栓症
- ・創傷治癒遅延
- ・骨髄抑制
- ・感染症
- ・高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ(高血圧)
- ・ネフローゼ症候群(蛋白尿)
- ・可逆性後白質脳症症候群
- ・消化管穿孔・瘻孔
- ・ショック、アナフィラキシー
- ・間質性肺炎
- ・うっ血性心不全
- ・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、**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

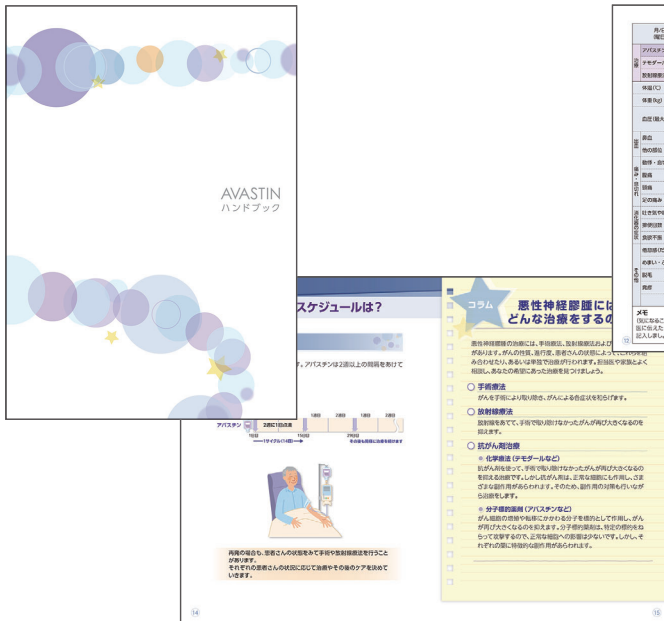
- ・アバスタチンの新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に担当医から情報が提供されます。

●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(患者さん用手引き)」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 第1回				② 第2回				③ 第3回				④ 第4回			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
アバスタチン																
副作用																
血圧																
頭痛																
嘔吐																
便秘																
浮腫																
手足のしびれ																
めまい																
視力低下																
呼吸困難																
血中酸素飽和度低下																
発熱																
腰痛																
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、「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。適正使用ガイドの小児に関する情報をご確認ください。	<input type="checkbox"/> 18歳以上65歳未満	<input type="checkbox"/> 65歳以上	高齢者は慎重投与の対象です。
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"/> 膠芽腫	<input type="checkbox"/> Grade 3 悪性神経腫	国際共同臨床試験は初発膠芽腫患者を対象としていました。また、国内臨床試験では再発膠芽腫患者が主な対象で、Grade 3悪性神経腫患者は2例であったため、有効性および安全性のデータは十分ではありません。適正使用ガイドの臨床試験の成績をご確認ください。	<input type="checkbox"/> その他 脳腫瘍	本剤に対する適応は、「悪性神経腫」です。国内ではそれ以外の使用は認められておりません。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"/> 10mg/kg (/2週間)	<input type="checkbox"/> _____ mg/kg (/ _____ 週間)	悪性神経腫に対する本剤の国内承認開始用量は、1回10mg/kg(体重)を2週間間隔です。本剤の投与量をご再考ください。

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は、慎重投与の対象です。 <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。
	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は、慎重投与の対象です。
	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ので、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 <input type="checkbox"/> 2+以上 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。 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"/> 既往)	<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。
	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。
	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は、慎重投与の対象です。
	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。
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。
PS/KPS (Karnofsky PS)		<input type="checkbox"/> PS:2以下 <input type="checkbox"/> KPS:70%以上	<input type="checkbox"/> PS3以上 <input type="checkbox"/> KPS:60%以下		臨床試験はPS 2以下あるいはKPS 70%以上の患者さんを対象に実施されており、PS 3以上あるいはKPS 60%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。
女性的場合	妊娠	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 (妊娠中である)		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、動物実験において催奇形性が認められています。本剤投与終了後も最低6ヵ月間は避妊するよう、ご指導ください。
	授乳	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 (授乳中である)		ヒトIgGは乳汁中に移行しますので、乳児の成長に影響を及ぼす可能性があります。本剤投与終了後も最低6ヵ月間は授乳しないよう、ご指導ください。
	挙児希望	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有		●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。挙児希望のある女性患者さんに対して、十分な説明を行った上で、本剤を投与してください。 ●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、動物実験において催奇形性が認められています。本剤投与終了後も最低6ヵ月間は避妊するよう、ご指導ください。

<脳出血に関する注意>

本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性があります。
脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者さんに本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがあります。
悪性神経膠腫の患者さんにおいて、本剤を投与される際には、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には、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行ってください。

チェック項目以外についても医学的見地より本治療が適正であるかをご検討頂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。

◆臨床試験における主な選択基準^{4,5)}

	初発膠芽腫	再発悪性神経膠腫
	国際共同第Ⅲ相比較試験	国内臨床試験
試験名	AVAglio (BO21990)	JO22506
アバスチン投与量	10・15mg/kg	10mg/kg
外科的手技後に新たに膠芽腫と診断	● ^{*1}	
初回再発又は二次再発の膠芽腫		● ^{*2}
膠芽腫又は悪性神経膠腫に対する前治療として、放射線療法及びテモゾロミド治療歴を有する患者		●
投与開始前2週間以内に、MRI検査にて測定可能病変を有する		●
MRI検査実施時に手術は4週間、ステロイド投与は投与量固定後5日間以上経過していること		●
登録時のMRI検査にて脳出血が認められない患者 ^{*3}	●	●
全身状態	WHO PS 2以下	KPS 70%以上
年齢	18歳以上	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	≥10.0g/dL	≥10.0g/dL
・総ビリルビン	≤1.5ULN	≤1.5ULN
・AST	≤2.5ULN	≤2.5ULN
・ALT	≤2.5ULN	≤2.5ULN
・APTT	≤1.5ULN	≤1.5ULN
・PT-INR	≤1.5ULN	≤1.5ULN
・血清クレアチニン	≤1.25ULN	≤1.25ULN
・尿蛋白	≤2+ (又は1g/24h) 又は 尿蛋白/クレアチニン比≤1.0	≤1+ (又は1g/24h)
以下の治療終了から投与開始までの期間		
・免疫療法、内分泌療法		3週間
・放射線療法		8週間
・手術療法、切開を伴う生検		4週間
・外傷に対する処置（創傷未治癒患者は除く）		2週間
・輸血、造血因子製剤の投与		2週間
・穿刺吸引細胞診、針生検	—	1週間
・ニトロソウレア系薬剤		6週間
・プロカルバジン		3週間
・ビンクリスチン		2週間
・その他の化学療法剤		4週間
・非細胞障害性薬剤		NS
・他の治験薬及び未承認薬	30日 ^{*4}	4週間
3ヵ月以上の生存が可能	—	●

PS: performance status, KPS: Karnofsky PS, ULN: 施設基準上限, NS: not specified

※1 過去に低悪性度の星状細胞腫であると診断され、その後、膠芽腫であることが組織学的に確認された未治療例も含む

※2 直近の再発/増悪後の病理診断におけるGradeⅢの悪性神経膠腫の診断例を含む

※3 ヘモジデリンの存在、手術に伴う出血性変化の消失、腫瘍内の点状出血については、臨床的に無症状の場合は登録可

※4 AVAglio (BO21990) 試験では、他の治験薬又は未承認薬から30日あけることと規定していた。

◆臨床試験における主な除外基準^{4,5)}

		初発膠芽腫	再発悪性神経膠腫
試験名		国際共同第Ⅲ相比較試験	国内臨床試験
アバスチン投与量		AVAgllo (BO21990)	JO22506
アバスチン投与量		10・15mg/kg	10mg/kg
治療歴	アバスチンの投与歴	● ^{※1}	●
	CPT-11の投与歴	● ^{※1}	NS
	Carmustine waferによる治療歴	● ^{※1}	●
	悪性神経膠腫又は膠芽腫に対する治療歴	● ^{※1}	3レジメン以上
	定位放射線治療(ガンマナイフ、サイバーナイフ等)、陽子線治療又は中性子捕捉療法による治療歴を有する。ただし、治療後の再発が病理診断により組織学的に確認されている場合、又は照射野外に新病変が確認された場合を除く	● ^{※1}	●
	投与開始3日以内にステロイド剤又は抗てんかん薬の増量が予想される	NS	●
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) <small>P.89参照</small>	●	●
	・不安定狭心症、心筋梗塞(6ヵ月以内)	●	●
	・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:6ヵ月以内)	●	●
	・処置を要する血管障害(静脈/動脈血栓・塞栓症、大動脈瘤等:6ヵ月以内)	●	●
	出血(脳出血を除く)		
	・喀血(Grade 2以上:1ヵ月以内)	●	●
	・登録時の出血傾向(凝固障害等)	●	●
	観血的手技を伴う手術の予定		●
	消化管穿孔、瘻孔、腹部膿瘍(6ヵ月以内)	●	●
頭蓋内腫瘍/脳腫瘍(6ヵ月以内)	●	NS	
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	●	●	
登録時に無病期間が5年未満の重複癌の合併	● ^{※2}	● ^{※2}	
登録時に抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬などの静脈内投与が必要な感染症の合併	● ^{※3}	●	
CHO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	● ^{※4}	●	
造影MRI検査が不可能な患者		●	
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	●	●	

NS: not specified, NYHA: New York Heart Association, CHO: Chinese hamster ovary

※1 AVAgllo (BO21990) 試験では膠芽腫又は低悪性度の星状細胞腫に対する化学療法(Carmustine waferを含む)又は免疫療法(ワクチン療法を含む)を受けたことがある患者、頭部放射線療法の既往又は照射野重複の可能性のある照射の既往を有する患者は除外すると規定していた。

※2 AVAgllo (BO21990) 試験では局所的な皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸癌で適切にコントロールされているものを除く。JO22506試験では治癒した皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、子宮頸癌、内視鏡的粘膜切除により治癒が確認された消化器癌は除く。

※3 AVAgllo (BO21990) 試験ではランダム化前2週間以内の既往と規定していた。

※4 AVAgllo (BO21990) 試験ではテモゾロミドに対する過敏症も規定していた。

◆ 国際共同第Ⅲ相比較試験 [AVAglio (BO21990) 試験] における腫瘍評価方法 (時点別総合効果の標準基準)

国際共同第Ⅲ相比較試験では改変MacDonald基準³⁾に基づいて評価され、以下の方法が含まれていました。

- 画像評価 (修正版WHO基準 – ガドリニウム造影MRI上のコントラスト増強病変の二次元計測)
 - ※腫瘍の二次性現象 (浮腫、正中線偏位) の評価 – T2像、FLAIR像上の非増強部分 – も画像評価の一環に含まれた。
- 神経学的評価
- ステロイド使用量

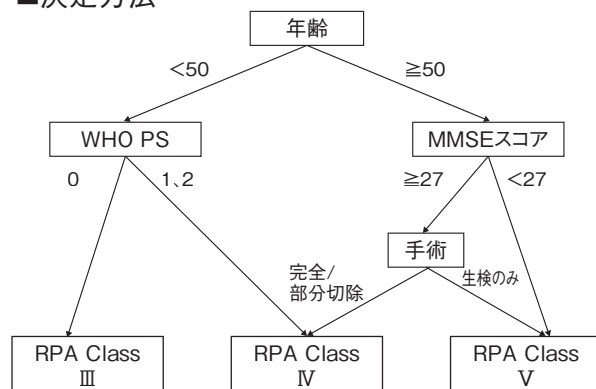
◆ 国内臨床試験 (JO22506試験) における腫瘍評価方法 (時点別総合効果の標準基準)

MacDonald基準³⁾を参考に、WHO腫瘍縮小効果判定基準に観察期間中のステロイド使用量の変化及び神経学的改善度を加味した基準が用いられました。

◆ RPA Classの定義及び決定方法

RPA Class	定義
Ⅲ	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50歳未満 ・ WHO PS 0
Ⅳ	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50歳未満 ・ WHO PS 1 又は 2 又は ・ 50歳以上 ・ 完全 / 部分切除 ・ MMSE 27点以上
Ⅴ	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50歳以上 ・ MMSE 27点未満又は生検のみ

■ 決定方法



◆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。 発症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



◆NYHA (New York Heart Association) 分類²³⁾

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

- 1)社内資料:海外第Ⅲ相比較試験(NSABP C-08試験)
- 2)EU製品特性概要(SmPC)
- 3)Macdonald DR et al.: J Clin Oncol 8, 1277, 1990
- 4)承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相比較試験[AVAglio(B021990)試験]、
申請資料概要(初発)2.7.4.2.1.1
- 5)承認時評価資料:国内第Ⅱ相試験(J022506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)承認時評価資料:海外第Ⅱ相試験[BRAIN(AVF3708g)試験]
- 7)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
- 8)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>
- 9)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。)
- 10)Chinot OL et al.: N Engl J Med 370, 709, 2014(承認時評価資料)
(COI:本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援により実施された。)
- 11)Nagane M et al.: Jpn J Clin Oncol 42, 887, 2012(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た。)
- 12)Friedman HS et al.: J Clin Oncol 27, 4733, 2009(承認時評価資料)
(COI:本試験はGenentech社の支援により実施された。)
- 13)Chamberlain MC et al.: J Neurooncol 91, 359, 2009
- 14)Chamberlain MC et al.: Cancer 115, 1734, 2009
- 15)Raizer JJ et al.: Cancer 116, 5297, 2010
(COI:本試験はGenentech社の支援により実施された。)
- 16)Estilo CL et al.: J Clin Oncol 26, 4037, 2008
- 17)Greuter S et al.: Ann Oncol 19, 2091, 2008
- 18)Christodoulou C et al.: Oncology 76, 209, 2009
- 19)Aragon-Ching JB et al.: Cancer Invest 27, 221, 2009
- 20)Serra E et al.: Int J Immunopathol Pharmacol 22, 1121, 2009
- 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. Hoffmann-La Roche社の支援を受けている。)
- 23)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の改訂に十分で留意ください。

薬効分類	抗悪性腫瘍剤/抗VEGF ^{注1)} ヒト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	 アバズチン[®] 点滴静注用 100mg/4mL 400mg/16mL 	承認番号	21900AMX00910	21900AMX00910	21900AMX00921
		承認年月	2007年4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	2007年6月
		販売開始年月	2007年6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		24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(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]
- 1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.6参照]
- 1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[8.2、11.1.7参照]
- 1.8 可逆性後白質脳症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]

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[1.5、11.1.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アバズチン点滴静注用100mg/4mL	アバズチン点滴静注用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、チヤ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	アバズチン点滴静注用100mg/4mL	アバズチン点滴静注用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)	

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对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。

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

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

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>*7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.1-17.1.18参照]</p> <p>7.2 再発悪性神経腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.3 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行って良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。</p> <p>〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</p> <p>7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7参照]</p> <p>*7.5 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.1-17.1.7参照]</p> <p>〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11参照]</p> <p>〈手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13参照]</p> <p>〈悪性神経腫〉</p> <p>7.8 初発悪性神経腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15参照]</p> <p>*7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。[17.1.14、17.1.15参照]</p> <p>〈卵巣癌〉</p> <p>*7.10 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。[17.1.16参照]</p> <p>*7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16参照]</p> <p>〈進行又は再発の子宮頸癌〉</p> <p>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]</p> <p>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。</p>	<p>9.5 妊婦</p> <p>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]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p> <p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>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。</p> <p>9.8 高齢者</p> <p>患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞症の発現率の上昇が認められた。</p>						
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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すること。[11.1.10参照]</p> <p>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すること。[11.1.14参照]</p> <p>*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」等）を熟読すること。</p>	<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等</td> <td>出血があらわれるおそれがある。</td> <td>出血リスクを増強させるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	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。
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。					
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>9.1.5 血栓塞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]</p> <p>9.1.6 糖尿病の患者 動脈血栓塞症の発現リスクが高くなるおそれがある。</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>9.1.9 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6か月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]</p>	<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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（尋麻疹、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。</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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・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（15.1%）、肉内出血（1.4%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（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]</p> <p>11.1.6 血栓塞症 脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞症、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]</p> <p>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]</p> <p>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。[1.8参照]</p> <p>11.1.9 ネフローゼ候群（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]</p> <p>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]</p> <p>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</p>						

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。

11.1.1.2 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]

11.1.1.3 間質性肺炎(0.4%)

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

11.1.1.5 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、嗅覚錯乱、失神、痙攣、傾眠、構語障害	
消化器	食欲減退(14.7%)、悪心(14.1%)、口内炎(11.7%)、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、真菌、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、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、筋骨格痛(肩痛、腰痛等)、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、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、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感(15.5%)、発熱	上気道感染(鼻咽頭炎等)、体重減少、AI-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応(疼痛等)	膀胱炎、無力症、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[J018157試験、J018158試験及びJ019380試験]、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験[J019907試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験[J019901試験]、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験[BO21990試験](国内症例)、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験[J022506試験]、卵巣癌に対する国際共同臨床試験[GOG-0218試験](国内症例)、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験[J029569試験]、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験[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)

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

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

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調整し、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、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。

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か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、本剤中止後には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。

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
〈アバスタチン点滴静注用100mg/4mL〉
4mL×1バイアル
〈アバスタチン点滴静注用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: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.

●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/> *2022年6月改訂(第4版、用法及び用量変更)

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、最新の製品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:アバスタチン適正使用検討委員会

<監修委員一覧>

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科 名誉教授 西川 亮 先生

杏林大学医学部附属病院 脳神経外科 臨床教授 永根 基雄 先生

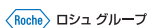
製造販売元



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