アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は,
中外製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

中外製薬株式会社

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

頁

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　はじめに 3
1.5.2　子宮頸癌の疫学と病態 3
1.5.3　子宮頸癌に対する治療の現状 4
1.5.4　子宮頸癌における本剤の開発経緯 5
1.5.4.1　非臨床開発の経緯 5
1.5.4.2　臨床開発の経緯 5
1.5.4.2.1　海外における臨床開発・承認申請の経緯 5
1.5.4.2.2　国内における臨床開発・承認申請の経緯 6
1.5.4.2.3　開発の経緯図 6
1.5.4.3　海外で実施中の試験 7
1.5.5　参考文献 8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL（以下，本剤）は，血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF）を標的として米国の Genentech 社により創製され，世界で初めて臨床的に有用性を示し，医薬品として承認・臨床応用された血管新生阻害剤である。

VEGF は，VEGF mRNA のスプライシングのパターンによって，数種のアイソフォームが存在することが報告されている。主なアイソフォームとして，$VEGF_{121}$，$VEGF_{165}$，$VEGF_{189}$及び$VEGF_{206}$の4つが挙げられ，このうち $VEGF_{165}$が生体内において大多数を占めている[1)]。VEGF は VEGF 受容体（VEGFR）と結合することでシグナル伝達が活性化され，血管内皮細胞の増殖・遊走，未成熟な内皮細胞の生存及び血管透過性の亢進といった作用をもたらす。これらの作用は血管新生において重要な役割を果たし，VEGF は血管新生の主要な調整因子である。

本剤の有効成分であるベバシズマブ（遺伝子組換え）は，ヒト $VEGF_{165}$を抗原として作製したマウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体 A4.6.1[2)]をもとにして，IgG1フレームワークを組み合わせ，VEGF に対する結合活性を最適化した組換え型ヒト化モノクローナル抗体である[3)]。本剤は VEGF と結合することで，VEGF と VEGFR（VEGFR-1及び VEGFR-2）との結合を阻害することによりシグナル伝達を遮断し，腫瘍組織における血管新生を抑制し，腫瘍増殖を阻害する[4)]。VEGF は正常な生理的プロセス並びに腫瘍増殖等の病的プロセスの両方において血管新生を制御しており，結腸・直腸癌，非小細胞肺癌，乳癌，腎細胞癌，卵巣癌，子宮頸癌等様々なヒト腫瘍において発現が認められている[5),6)]。このことから，本剤は様々な癌腫に対して有効性が期待されたため，1997年に本剤の臨床開発が米国で開始された。

本剤の臨床的有用性は，まず転移性結腸・直腸癌の一次治療において検証され，2004年2月に米国，2005年1月に欧州で承認された。その後，欧米で様々な癌腫について効能追加が行われ，現在，米国では，転移性結腸・直腸癌の一次治療及び二次治療と本剤の前治療のある二次治療，進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，転移性腎細胞癌，再発膠芽腫，治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌及び白金製剤抵抗性再発卵巣癌において承認されている。欧州では，転移性結腸・直腸癌，転移性乳癌の一次治療，進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，進行・転移性腎細胞癌の一次治療，進行卵巣癌の初回治療，白金製剤感受性再発卵巣癌，白金製剤抵抗性再発卵巣癌及び治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌において承認されている。

本邦では，2007年4月18日に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（用法・用量　5 mg/kg 又は10 mg/kg の2週間隔）において承認された。その後，2009年9月18日で同効能における7.5 mg/kg の3週間隔投与の用法・用量追加，2009年11月6日に扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，2011年9月26日に手術不能又は再発乳癌，2013年6月14日に悪性神経膠腫，2013年11月22日に卵巣癌の効能追加が承認された。

1.5.2 子宮頸癌の疫学と病態

子宮頸癌は，世界では女性で4番目に多い癌であり，2012年に52.8万人が新たに診断され，26.6万人が子宮頸癌により死亡している[7)]。

本邦における子宮頸癌の罹患数は，1999年に6,936人であった罹患者数は2011年には11,378人まで増加している[8)]。また，2025年～2029年の罹患者数は12,600人と推計されており[9)]，今後も増加傾向が続くと考えられる。年齢別の罹患者数は，20代後半から増加し，30代半ば～40代半ばが最も多く，それ以降の年齢では減少する傾向が認められる。多くの癌では年齢とともに罹患者数が増加するのに比べ，子宮頸癌は比較的若年層の患者が多いことが特徴である[8)]。

本邦における子宮頸癌による死亡者は，1970年代前半から一貫して増加傾向にあり，1970年代前半に約1,500人であった死亡者数は2013年には2,656人まで増加している[8)]。2025年～2029年

の死亡者数は2,800人と推計されており[9]，子宮頸癌による死亡者数は，今後も現在と同程度か増加傾向が続くと考えられている。

子宮頸癌は，ヒトパピローマウィルス（human papillomavirus; HPV）の感染が引き金になって発症することが明らかになっている。HPV による発癌機序は，HPV が子宮頸部上皮を構成する基底層の基底細胞に感染することにより始まり，3段階の異形成と呼ばれる病変（軽度異形成，中等度異形成，高度異形成）及び上皮内癌を経て浸潤癌に至る。これら異形成及び上皮内癌は，子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia; CIN）と呼ばれ，子宮頸癌の前癌病変と考えられている。

HPV は主に性交渉により感染することから，多くの女性が感染するリスクを有するが，ほとんどの場合 HPV は免疫系により排除されるため，一過性の感染にとどまり発癌には至らない。軽度異形成から浸潤癌に至るまでには数年から数十年を要し，発癌まで至る割合は約10%である[10]。子宮頸癌はウイルス感染が主要原因であり，子宮頸癌予防ワクチンが世界120カ国以上で承認されている。子宮頸癌予防ワクチンの接種者の増加に伴い子宮頸癌患者の減少が期待されるが，実際に罹患率や死亡率の減少が確認されるまでには，10～30年程度の期間を要すると報告されている[11]。本邦でも子宮頸癌ワクチンは2剤が承認され，2013年4月からは定期接種化されたものの，現在は副作用等への懸念から積極的な接種勧奨が一時差し控えられており，本邦においても子宮頸癌患者が減少するまでには長期間要すると想定される。

子宮頸癌の病期分類は世界的に International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下，FIGO）分類が用いられており[12),13)]，本邦でも日本産科婦人科学会が FIGO 分類に基づき作成した病期分類［子宮頸癌進行期分類（日産婦2011，FIGO 2008）］に沿って症例登録されている[14)]。

1.5.3　子宮頸癌に対する治療の現状

子宮頸癌に対する治療は，Stage IA1～Stage IVA では手術療法，放射線療法，同時化学放射線療法から選択される。国内外で手術療法，同時化学放射線療法の適応 Stage や放射線療法の照射法に若干の違いが認められるものの，基本的な治療方針は国内外でほぼ同様である。根治的治療が可能であるため治療成績は比較的良好であり，本邦における調査[15)]では，2005年に治療を開始した子宮頸癌患者の5年生存率は，Stage I で91.3%，Stage II で77.8%，Stage III で56.9%，Stage IVA で42.7%と報告されている。

一方，遠隔転移を有する Stage IVB 及び再発の子宮頸癌の治療成績は決して満足できるものではなく，Stage IVB の5年生存率は15～22.7%[15),16)]，再発の5年生存率は5%未満[17)]と報告され，極めて予後不良である。Stage IVB 及び再発の子宮頸癌の治療は，国内外とも再発部位，放射線療法の治療歴，年齢や全身状態，癌の広がりなどを総合的に考慮し，手術療法，放射線療法，化学療法，緩和医療から選択されるが，化学療法が重要な役割を果たしている。本邦の子宮頸癌治療ガイドライン[14)]でも，全身状態が良好かつ臓器機能が保たれている Stage IVB 症例に対する治療の第一選択は全身化学療法を推奨しており，また，手術や放射線治療により根治が望めない再発癌に対し，症状緩和と延命を図る手段として全身化学療法の有用性が期待されると記載されている。

進行・再発の子宮頸癌に対する化学療法は，シスプラチン（以下，Cis）に関する報告が多く，単剤投与で20～30%の奏効率を示すことから，20年以上にわたり key drug として用いられている[14)]。治療成績向上を目指し，Cis と他の抗悪性腫瘍剤の併用による2剤併用レジメンが検討されてきている。GOG-0204試験において，Cis との併用薬として，パクリタキセル（以下，Pac），トポテカン（以下，Top），ゲムシタビン及びビノレルビンを選択する，4群での比較試験が実施された。その結果，全生存期間（以下，Overall Survival; OS），無増悪生存期間（以下，Progression Free Survival; PFS）及び奏効率のいずれでも4群に統計学的な有意差は認められず，安全性は，発現率に差がある有害事象は認められたものの，全体としては大きな違いはないと結論付けられた。また，QOL 評価でも4群に大きな違いは認められなかった。有効

性について，Pac との併用は統計学的有意ではないものの，OS，PFS 及び奏効率のいずれでも他の3群より良好な成績であったため，Cis と Pac の併用が最も有用なレジメンと結論付けられた[18)]。

本邦では，Japan Clinical Oncology Group（以下，JCOG）が Cis と Pac 併用療法を対照として，カルボプラチン（以下，Car）と Pac 併用療法の臨床的有用性を評価するため，第 III 相ランダム化試験である JCOG-0505試験[19)]を実施した。その結果，主要評価項目である OS について，Car と Pac 併用療法の Cis と Pac 併用療法に対する非劣性が証明され，安全性も大きな違いは認められなかった。

本邦の子宮頸癌治療ガイドライン[14)]では，全身状態が良好で臓器機能が保たれている再発子宮頸癌患者には全身化学療法がグレード B（有効性を示すランダム化比較試験のエビデンスが少なくとも一つあり，行うよう奨められる）として推奨され，そのレジメンは Cis（又はその他のプラチナ製剤）を中心とした単剤若しくは2剤併用療法をグレード B として推奨されている。また，Stage IVB の子宮頸癌では，全身状態が良好で臓器機能が保たれている場合は，治療の第一選択は原則として全身化学療法と記載されているが，その推奨の基準はグレード C1（行うことを考慮してもよいが，いまだ科学的根拠が十分ではない）である。

海外では，National Comprehensive Cancer Network（以下，NCCN）の子宮頸癌ガイドライン[12)]において，Stage IVB 及び再発子宮頸癌に対する化学療法として Cis と Pac の併用が category 1（高レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）として推奨され，Car + Pac，Cis + Top，Top + Pac などの併用療法が category 2A（比較的低レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）として推奨されている。

1.5.4　子宮頸癌における本剤の開発経緯

1.5.4.1　非臨床開発の経緯

今回の申請にあたり，副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験，毒性試験について新たな試験は実施していない。

1.5.4.2　臨床開発の経緯

1.5.4.2.1　海外における臨床開発・承認申請の経緯

子宮頸癌に対する本剤の開発は，Gynecologic Oncology Group（以下，GOG）が主体となって着手した。

2002年4月より，1レジメン又は2レジメンの化学療法歴を有する治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者46例を対象とした非対照第 II 相試験（GOG-0227C 試験）が実施された[20)]。本剤 15 mg/kg を3週間間隔で投与した際の有効性及び安全性について検討された。本剤が投与された46例中11例（23.9%）で6カ月以上の無増悪生存が認められたほか，PFS の中央値は，3.40カ月，OS の中央値は7.29カ月であり，GOG で実施されていたその他の臨床試験と比較しても良好な結果であった。

GOG-0227C 試験の結果を踏まえ，GOG-0240試験が計画され，2009年4月より開始された。GOG-0240試験は，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者452例を対象とした非盲検ランダム化比較第 III 相臨床試験であり，米国及びスペインで実施された。GOG-0240試験は，OS を主要評価項目として，化学療法単独（Cis + Pac 又は Top + Pac）に対する本剤と化学療法併用［Cis + Pac + ベバシズマブ（以下，Bv）又は Top + Pac + Bv］の優越性の検証及び白金製剤含有化学療法（Cis + Pac ± Bv）に対する白金製剤非含有化学療法（Top + Pac ± Bv）の優越性の検証を目的とした2 × 2要因の試験として計画された。本剤の有用性評価の結果，化学療法単独群と比較して，本剤と化学療法の併用群において，主要評価項目である OS を統計学的有意に延長することが報告された[21)]。当該試験結果を受けて，前述した NCCN の子宮頸癌ガ

イドラインで，本剤 ＋Cis＋Pac 及び本剤 ＋Top＋Pac が category 1として推奨されている。

GOG-0240試験の成績に基づき，Genentech 社は2014年4月に米国における承認申請を行い，Priority review として審査され，2014年8月に承認された。EU においては F. Hoffmann-La Roche 社（以下，Roche 社）が2014年6月に承認申請を行い，2015年3月に承認された。

1.5.4.2.2　国内における臨床開発・承認申請の経緯

本邦における本剤の「子宮頸癌」に対する効能・効果については，2009年に行われた第1回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬に係る開発要望の公募にて，開発要望を受けた。しかしながら，当時は，前述した GOG-0227C 試験結果に基づく米国の公的保険メディケアでの保険償還リストに「再発性子宮頸部扁平上皮癌」に対する本剤単剤投与が記載されているのみであり，本剤の当該適応に関わるエビデンスが確立されているとは言い難い状況であり，「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価において，医療上の必要性の基準には該当しないと判断された。

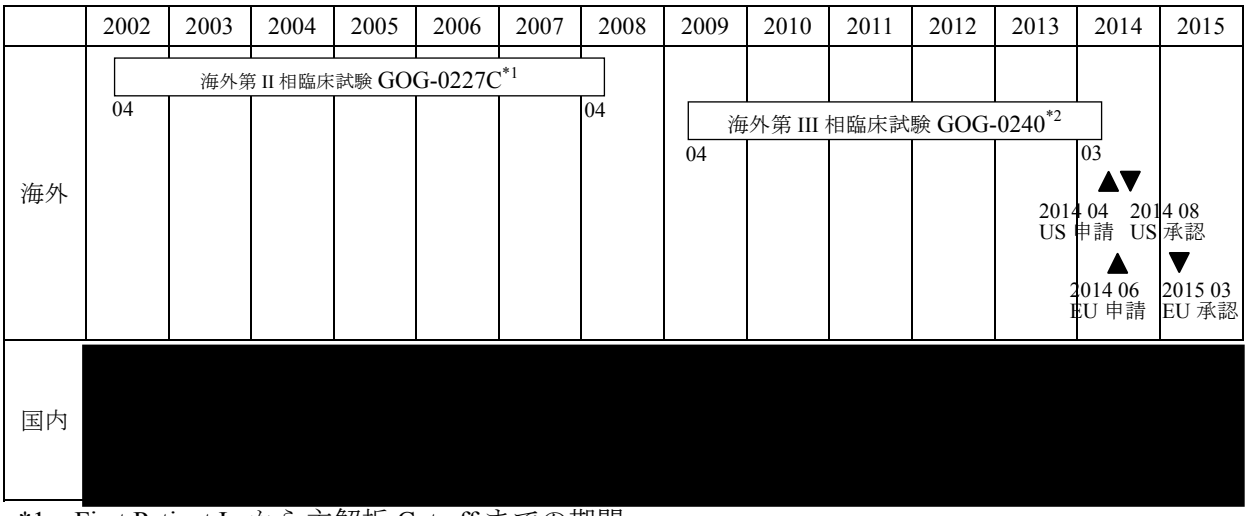
GOG-0240試験の結果を受け，国内では申請者が[redacted]年[redacted]月から進行・再発子宮頸癌患者を対象に，本剤と化学療法の併用療法の忍容性を検討するために，第 II 相臨床試験（JO29569試験）を実施した。

本試験を実施するにあたり，申請者は試験デザインと承認申請データパッケージについて助言を得ることを目的に，医薬品医療機器総合機構と対面助言を行った。対面助言の結果を受け，本試験は Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者を対象に Pac，Cis 及び本剤を投与し，各症例のサイクル1における忍容性を評価するデザインとした。なお，最終症例の1サイクル観察終了時点までのデータを集計して，安全性を検討する試験デザインとした。

今般，JO29569試験において，進行・再発子宮頸癌患者に対する本剤と化学療法の併用療法の忍容性が確認されたため，GOG-0240試験の成績とともに承認申請を行うこととした。

1.5.4.2.3　開発の経緯図

図 1.5.4.2.3-1　本剤の子宮頸癌における開発経緯図



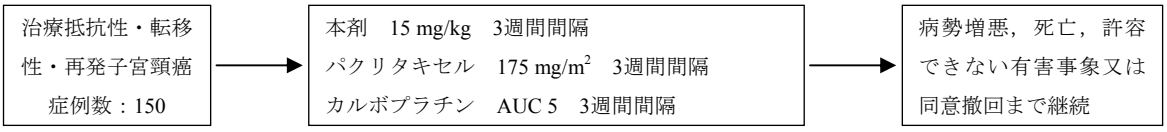
*1：First Patient In から主解析 Cut off までの期間

*2：First Randomised から追加解析 Cut off までの期間

1.5.4.3　海外で実施中の試験

本項では，治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌に対する一次治療を対象として実施中の本剤海外臨床試験を記載する。

・治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌を対象とした，カルボプラチン，パクリタキセルとベバシズマブの併用による多施設共同非対照第 II 相臨床試験（MO29594試験）



1.5.5　参考文献

1） Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9: 669-76.

2） Kim KJ, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N. The vascular endtheliai growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. Growth Factors 1992, 7: 53-64.

3） Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57: 4593-9.

4） Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody Bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. Nat Med 2004, 10: 145-7.

5） Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. Endocr Rev 2004; 25: 581-611.

6） Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Pecorelli S, Cannon MJ, Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Obstet Gynecol 1999; 94: 78-82.

7） Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on day/month/year.

8） 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス 最新がん統計＜アクセス日：2015年4月23日＞, Available from URL: http://ganjoho.jp/public/statistics/index.html

9） がん・統計白書2012−データに基づくがん対策のために（篠原出版新社）／国立がん研究センターがん対策情報センター＜アクセス日：2015年4月23日＞Available from URL: http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html

10）鈴木理絵，宮城悦子　ヒトパピローマウイルスと子宮頸がん　予防医学 2013; 55:41-9

11）WHO reference number: WHO/RHR/06.11: Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries.

12）NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Cervical Cancer Version 2. 2015

13）N. Colombo, S. Carinelli, A. Colombo, Marini C, Rollo D, Sessa C. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii27-vii32.

14）日本婦人科腫瘍学会編　子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版

15）婦人科腫瘍委員会 第53回治療年報 2005年に治療した子宮頸癌，子宮体癌，卵巣悪性・境界悪性腫瘍の5年治療成績について　日本産婦人科学会雑誌2013; 65:1147-208

16）American Cancer Society: Last Revised: 01/31/2014: [Web page] Available from URL: http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-survival

17）Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM. Chemotherapy for Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2007; 17:1194-204.

18）Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009;27: 4649-55.

19）Kitagawa R, Noriyuki K, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015; 33: 2129-35.

20）Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2009;27: 1069-74.

21）Tewari KS, Sill MW, Long III HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. N Engl J Med 2014; 370: 734-43.

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

頁
1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における承認（許可）及び使用状況の概略 3
1.6.2　代表的な添付文書（和訳）の概要 8
1.6.2.1　薬事情報，その他 9
1.6.2.2　成分・分量 10
1.6.2.3　効能・効果，用法・用量 11
1.6.2.4　警告，重要な基本的注意 14
1.6.2.5　禁忌 22
1.6.2.6　使用上の注意 22
1.6.2.7　相互作用 23
1.6.2.8　副作用（有害事象） 25
1.6.2.9　高齢者への投与 44
1.6.2.10 妊婦・産婦・授乳婦への投与 46
1.6.2.11 小児等への投与 48
1.6.2.12 腎障害患者，肝障害患者への投与 49
1.6.2.13 過量投与 49
1.6.2.14 適用上の注意 49
1.6.2.15 貯法，有効期間，取扱い上の注意 51
1.6.2.16 非臨床安全性試験（その他の注意） 51
1.6.2.17 薬物動態 52
1.6.2.18 薬効薬理 53
1.6.2.19 その他 54
1.6.3　米国における添付文書 55
1.6.4　欧州における添付文書 90
1.6.5　企業中核データシート（CDS） 160

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認（許可）及び使用状況の概略

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL 及び400 mg/16 mL（以下，本剤）は，米国では FDA より Fast Track Review に指定され，申請（2003年9月26日）から5カ月の短期間（2003年9月26日申請）で静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用による転移性結腸・直腸癌の一次治療薬として2004年2月26日に承認された。また，欧州連合（EU）においても中央審査方式により2005年1月12日に承認された。

本剤は，2016年1月31日時点において，フランス，ドイツ，イギリス，イタリア，スウェーデン等の EU 加盟国と米国の他，スイス，オーストラリア，カナダ，ノルウェー等の世界100以上の国と地域で承認・販売されている。また，進行・再発の子宮頸癌治療については，EU 加盟国28カ国を含む67の国と地域で承認されている。

Roche 社の PBRER 第3版によれば，[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに，約[redacted]例が本剤の投与を受けたと推定されている。これにより，DIBD（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降，[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに合計[redacted]例が本剤の投与を受けたと推定される。

現在，米国では，転移性結腸・直腸癌の一次治療及び二次治療と本剤の前治療歴のある二次治療，進行・再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，成人の再発膠芽腫の治療，転移性腎細胞癌の治療，治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療，白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の治療について，EU では転移性結腸・直腸癌の治療，進行・再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，転移性乳癌の一次治療，進行・転移性腎細胞癌の一次治療，進行卵巣癌初回治療，白金製剤感受性初回再発卵巣癌及び白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の治療，治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療について承認されている。

米国及び EU における承認許可状況を表 1.6.1-1，表 1.6.1-2に示す。

表 1.6.1-1　米国での許可状況

Avastin Solution for intravenous infusion （バイアル，100 mg/4 mL，400 mg/16 mL）		
変更内容 承認 年月日	承認効能・効果	承認用法・用量
2004 年 2 月 26 日	静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用による転移性結腸・直腸癌の一次治療	病勢の進行が認められるまで，1 回 5 mg/kg（体重）を 2 週間隔で点滴静注する。
効能追加 2006 年 6 月 20 日	静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用による転移性結腸・直腸癌の一次又は二次治療	病勢の進行が認められるまで，静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用により，14 日間隔で（5 mg/kg 又は 10 mg/kg を）点滴静注する。IFL 療法との併用時の推奨用量は 5 mg/kg，FOLFOX4 との併用時の推奨用量は 10 mg/kg である。
効能追加 2006 年 10 月 11 日	カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による切除不能の局所進行，再発又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療	推奨用量は 15 mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。
効能追加 2008 年 2 月 22 日	パクリタキセルとの併用による，化学療法未施行の HER2 陰性転移性乳癌の治療	推奨用量は 10 mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。

効能追加 2009 年 5 月 5 日		病勢進行又は許容できない毒性が見られるまで本剤の投与を継続すること。
	単剤投与による前治療後に病勢進行が認められた膠芽腫の治療	推奨用量は 10 mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。
効能追加 2009 年 7 月 31 日	カルボプラチン及び（中略）非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療	推奨用量はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による 15 mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。
	パクリタキセルとの併用による，化学療法未施行の HER2 陰性転移性乳癌の治療	推奨用量はパクリタキセルとの併用による 10 mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。
	インターフェロンαとの併用による転移性腎細胞癌の治療	推奨用量はインターフェロン α との併用による 10 mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。
効能変更 2011 年 2 月 8 日	単剤投与による前治療後に病勢進行が認められた成人患者での膠芽腫の治療	推奨用量は 10 mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。
効能削除 2011 年 12 月 20 日	~~パクリタキセルとの併用による，化学療法未施行の HER2 陰性転移性乳癌の治療~~	~~推奨用量はパクリタキセルとの併用による 10 mg/kg の 2 週間隔点滴静注である。~~
効能追加 2013 年 1 月 23 日	フッ化ピリミジン／イリノテカン又はフッ化ピリミジン／オキサリプラチンを含む化学療法と併用による，初回化学療法として本剤を含むレジメン施行後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者の二次治療	静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用により，2 週間隔で 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を点滴静注する。 ・IFL 療法との併用により 5 mg/kg を投与する ・FOLFOX4 との併用により 10 mg/kg を投与する ・初回化学療法として本剤を含むレジメンを施行後増悪した転移性結腸・直腸癌患者の二次治療として，フッ化ピリミジン/イリノテカン又はフッ化ピリミジン/オキサリプラチンをベースとして化学療法と併用により 5 mg/kg 2 週間隔又は 7.5 mg/kg 3 週間隔にて投与する。
効能追加 2014 年 8 月 14 日	パクリタキセルとシスプラチン又はパクリタキセルとトポテカンとの併用による治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療	推奨用量はパクリタキセル・シスプラチン又はパクリタキセル・トポテカンの化学療法レジメンのうちの一つとの併用による 15 mg/kg の 3 週間隔点滴静注である。
効能追加 2014 年 11 月 14 日	パクリタキセル，リポソーム化ドキソルビシン又はトポテカンとの併用による，2 レジメン以下の化学療法前治療歴のある，白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌の治療	パクリタキセル，リポソーム化ドキソルビシン又はトポテカン（1 週間隔投与），のうち一剤との併用により投与する場合，本剤は 10 mg/kg（体重）を 2 週間隔で点滴静注する。トポテカン（3 週間隔投与）と併用する場合，本剤

		は 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。

下線箇所；追加承認　取消線箇所；承認取り消し

表 1.6.1-2　EU（中央審査方式）での許可状況

Avastin 25 mg/ml Concentrate for solution for infusion（バイアル，100 mg/4 mL, 400 mg/16 mL）		
変更内容 承認 年月日	承認効能・効果	承認用法・用量
2005 年 1 月 12 日	フルオロウラシル・ホリナート療法又は IFL 療法との併用による転移性結腸・直腸癌の一次治療	病勢の進行が認められるまで，本剤 5 mg/kg（体重）を 14 日間隔で点滴静注する（減量せず，副作用により休薬又は再投与中止）。
効能追加 2007 年 3 月 27 日	パクリタキセルとの併用による転移性乳癌の一次治療	病勢の進行が認められるまで，本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間隔又は本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。
効能追加 2007 年 8 月 21 日	白金製剤を含む化学療法との併用による，切除不能の進行，転移性又は再発の，扁平上皮癌を主体としない非小細胞肺癌の一次治療	本剤は白金製剤を含む化学療法と 6 サイクルまで併用し，その後，病勢の進行が認められるまで，本剤単剤投与を行う。本剤の推奨用量は 7.5 又は 15 mg/kg（体重）の 3 週間隔点滴静注である。非小細胞肺癌患者での臨床的有用性は 7.5 及び 15 mg/kg のいずれの用量でも認められている。
効能追加 2007 年 12 月 14 日	インターフェロン α-2a との併用による進行・転移性腎細胞癌の一次治療	病勢の進行が認められるまで，本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間隔で点滴静注する。
効能追加 2008 年 1 月 25 日	フッ化ピリミジンを含む化学療法との併用による転移性結腸・直腸癌の治療	病勢の進行が認められるまで，本剤 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）のいずれかを 2 週間隔で投与，若しくは 7.5 mg/kg（体重）又は 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する（減量せず，副作用により休薬又は再投与中止）。
効能追加 2009 年 7 月 23 日	パクリタキセル又はドセタキセルとの併用による転移性乳癌の一次治療	病勢の進行が認められるまで，本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間隔又は本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。
効能削除 2011 年 2 月 28 日	パクリタキセル~~又はドセタキセル~~との併用による転移性乳癌の一次治療	病勢の進行が認められるまで，本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間隔又は本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。

効能追加 2011 年 6 月 29 日	タキサン系薬剤又はアントラサイクリン系薬剤を含む他の化学療法による治療が適切ではないと考えられる転移性乳癌患者のカペシタビンとの併用による一次治療。術後補助療法として，過去 12 カ月以内にタキサン系薬剤及びアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法を受けた患者は除くこと。	病勢の進行が認められるまで，本剤 10 mg/kg（体重）を 2 週間隔又は本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。
効能追加 2011 年 12 月 19 日	カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による進行（FIGO Stage IIIB，IIIC，IV）上皮性卵巣癌，卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療	本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルと 6 サイクルまで併用し，その後，最大 15 カ月間，病勢進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い期間まで，本剤単独投与を行う。本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。
効能追加 2012 年 10 月 24 日	カルボプラチン及びゲムシタビンとの併用による，本剤，VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤感受性の初回再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌の治療	初回治療：本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルと 6 サイクルまで併用し，その後，最大 15 カ月間，病勢進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い期間まで，本剤単独投与を行う。本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。 再発例の治療：本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。本剤をカルボプラチン及びゲムシタビンと 6 サイクルから最大 10 サイクルまで併用し，その後，病勢進行まで本剤単独投与を行なう。
効能追加 2014 年 7 月 31 日	パクリタキセル，トポテカン又はリポソーム化ドキソルビシンとの併用による，2 レジメン以下の化学療法前治療歴があり，かつ本剤，VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌の治療	初回治療：本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルと 6 サイクルまで併用し，その後，最大 15 カ月間，病勢進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い期間まで，本剤単独投与を行う。本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。 白金製剤感受性再発例の治療：本剤 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。本剤をカルボプラチン及びゲムシタビンを含む化学療法に 6 サイクルから最大 10 サイクルまで併用し，その後，病勢進行まで本剤単独投与を行う。 白金製剤耐性再発例の治療：本剤は，パクリタキセル，トポテカン（1 週間

		隔投与）又はリポソーム化ドキソルビシン，のうち一剤との併用により投与すること。本剤の推奨用量は 10 mg/kg（体重）の 2 週間隔点滴静注である。本剤をトポテカン（3 週間隔にて Day 1-5 に投与）と併用する場合，本剤は 15 mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。本剤の投与は，病勢進行又は許容できない毒性が見られるまで継続すること。
効能追加 2015 年 3 月 30 日	パクリタキセル及びシスプラチン，又は，代替として，白金製剤による治療を受けることのできない患者に対するパクリタキセル及びトポテカンとの併用による，成人の治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療	本剤は，パクリタキセル及びシスプラチン，又はパクリタキセル及びトポテカンのうち 1 つの化学療法レジメンとの併用により投与する。本剤 15mg/kg（体重）を 3 週間隔で点滴静注する。本剤の投与は，病勢進行又は許容できない毒性が見られるまで継続すること。

下線箇所；追加承認　取消線箇所；承認取り消し

1.6.2　代表的な添付文書（和訳）の概要

本剤の代表的な外国添付文書として，米国添付文書（2015年12月1日版）及び EU の製品概要特性（2015年11月18日版）を比較し，その概要を以下に示す。また，元となった米国添付文書及び EU 製品概要特性の原文と，最新の企業中核データシート（2015年6月18日付 Ver 33.0）を，それぞれ1.6.3～1.6.5に示す。

1.6.2.1　薬事情報，その他

項目名	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
販売名	Avastin 静注用	Avastin 25 mg/mL 注射用濃縮液
一般名	Bevacizumab	Bevacizumab
承認番号	—	EU/1/04/300/001 - 100 mg/4 mL バイアル EU/1/04/300/002 - 400 mg/16 mL バイアル
承認日	初回承認：2004年2月26日	初回承認日：2005年1月12日
製造 販売元	Genentech Inc 1 DNA Way South San Francisco, CA 94080-4990	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom

1.6.2.2　成分・分量

項目名	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
成分及び分量	ベバシズマブは，*in vitro* 及び *in vivo* 試験系において，ヒト VEGF と結合することにより生物活性を阻害する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル IgG1抗体である。ヒト IgG1に由来するフレームワーク部とマウス抗 VEGF 抗体の相補性決定部からなり，分子量は約149 kD である。ゲンタマイシンを含む培養液中でチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて生産される。ゲンタマイシンは最終産物では検出されていない。 ベバシズマブは，点滴静注用で，透明からわずかに乳白色，無色から微褐色，無菌，pH 6.2の液体である。 Avastin（25 mg/mL）を100 mg 又は400 mg 含有する，保存料を含まない4 mL 又は16 mL 入りの使い捨てバイアル。100 mg 製剤中に α, α–トレハロース二水和物240 mg，リン酸ナトリウム（一塩基，二水和物）23.2 mg，リン酸ナトリウム（二塩基，無水和物）4.8 mg，ポリソルベート20 1.6 mg，注射用水（USP）を含有する。400 mg 製剤中に α, α–トレハロース二水和物960 mg，リン酸ナトリウム（一塩基，二水和物）92.8 mg，リン酸ナトリウム（二塩基，無水和物）19.2 mg，ポリソルベート20 6.4 mg，注射用水（USP）を含有する。	ベバシズマブ25 mg/mL を含有する。1バイアル中にベバシズマブ100 mg/4 mL 又はベバシズマブ400 mg/16 mL を含有する。推奨する希釈方法を用いると，1.4～16.5 mg/mL に相当する。 ベバシズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた DNA 技術により生産される遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。 添加物： トレハロース二水和物，リン酸ナトリウム，ポリソルベート20，注射用水

1.6.2.3　効能・効果，用法・用量

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
効能・効果	**転移性結腸直腸癌** 本剤は，転移性結腸・直腸癌の一次又は二次治療として，フルオロウラシルの静脈内投与を含む化学療法と併用投与する。 本剤は，初回化学療法として本剤を含むレジメン施行後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者の二次治療として，フッ化ピリミジン/イリノテカン又はフッ化ピリミジン/オキサリプラチンを含む化学療法と併用投与する。 本剤は結腸癌の術後補助療法として投与しないこと（「臨床成績」の項参照）。 **非扁平上皮非小細胞肺癌** 本剤は，切除不能の局所進行，再発又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌の一次治療として，カルボプラチン及びパクリタキセルと併用投与する。 **膠芽腫** 本剤は，前治療後に病勢進行が認められた成人患者での膠芽腫の治療として，単剤で投与する。 膠芽腫における本剤の有効性は奏効率の改善に基づくものである。本剤による疾患関連症状の改善又は生存率の改善を示唆するデータは存在しない（「臨床成績」の項参照）。 **転移性腎細胞癌** 本剤は，転移性腎細胞癌の治療として，インターフェロン α と併用投与する。 **治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌** 本剤は，治療抵抗性、再発又は転移性子宮頸癌の治療として，パクリタキセルとシスプラチン又はパクリタキセルとトポテカンと併用投与する（「臨床成績」の項参照）。 **白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌，卵管癌，原発性腹膜癌** 2種類以下の化学療法レジメンを受けたことがある白金製剤に抵抗性を示す再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌の治療として，パクリタキセル，リポソーム化ドキソルビシン又はトポテカンと併用投与する。	• フッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法との併用による成人の転移性結腸・直腸癌の治療。 • パクリタキセルとの併用による成人の転移性乳癌の一次治療。HER2発現状況に関するさらなる情報は，「臨床成績」の項を参照。 • タキサン又はアントラサイクリンを含む他の化学療法による治療が適切でないと考えられる成人の転移性乳癌患者に対するカペシタビンとの併用による一次治療。過去12カ月以内に術後補助化学療法として，タキサン及びアントラサイクリンを含む化学療法の投与を受けた患者は，本剤とカペシタビンとの併用による治療を行なうべきではない。 HER2発現状況に関するさらなる情報は，「臨床成績」の項を参照。 • 白金製剤を含む化学療法との併用による，成人の切除不能の進行，転移性又は再発の，扁平上皮癌を主体としない非小細胞肺癌の一次治療。 • インターフェロン α–2a との併用による成人の進行・転移性腎細胞癌の一次治療。 • カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による成人の進行（FIGO Stage IIIB，IIIC 又は IV）の上皮性卵巣癌，卵管癌又は原発性腹膜癌の初回治療。 • カルボプラチン，ゲムシタビンとの併用による，本剤，VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人における白金製剤感受性の上皮性卵巣癌，卵管癌又は原発性腹膜癌の初回及び再発治療 • パクリタキセル，トポテカン又はリポソーム化ドキソルビシンとの併用による，2レジメン以下の化学療法前治療歴があり，かつ本剤，VEGF 阻害剤あるいは抗 VEGF 製剤未治療の成人の白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌，卵管癌，又は原発性腹膜癌の治療 • パクリタキセルとシスプラチンとの併用，又は，代替として，白金製剤の投与を受けることができない場合はパクリタキセルとトポテカンとの併用による，成人の治療抵抗性・再発又は転移性の子宮頸癌の治療

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
用法・用量	病勢進行又は許容できない毒性が見られるまで，本剤の投与を継続すること。 **転移性結腸・直腸癌**： 静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用により，2週間隔で5 mg/kg 又は10 mg/kg を点滴静注する。 ・IFL 療法との併用により5 mg/kg を投与する ・FOLFOX4との併用により10 mg/kg を投与する ・初回化学療法として本剤を含むレジメン施行後増悪した転移性結腸・直腸癌患者の二次治療として，フッ化ピリミジン/イリノテカン又はフッ化ピリミジン/オキサリプラチンをベースとして化学療法と併用により5 mg/kg を2週間隔又は7.5　mg/kg を3週間隔にて投与する **非扁平上皮非小細胞肺癌**： 推奨用量はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による15 mg/kg の3週間隔点滴静注である。 **膠芽腫**： 推奨用量は10 mg/kg の2週間隔点滴静注である。 **転移性腎細胞癌**： 推奨用量はインターフェロン α との併用による10 mg/kg の2週間隔点滴静注である。 **子宮頸癌**： 推奨用量はパクリタキセルとシスプラチンとの併用，又はパクリタキセルとトポテカンとの併用による15mg/kg の3週間隔点滴静注である。 **白金製剤抵抗性の上皮性卵巣癌，卵管癌，原発性腹膜癌**： 推奨用量は，パクリタキセル，リポソーム化ドキソルビシン，トポテカン（1週間隔投与）との併用による10mg/kg の2週間隔点滴静注，又はトポテカン（3週間隔投与）との併用による15mg/kg の3週間隔点滴静注である。	本剤は，抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師の監督の下で投与すること。 **転移性結腸・直腸癌**： 本剤の推奨用量は，1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）の2週間隔，若しくは7.5 mg/kg（体重）又は15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注である。 本剤の投与は，病勢進行若しくは許容できない毒性が見られるまで継続することが望ましい。 **非小細胞肺癌**： 本剤は白金製剤を含む6サイクルまでの化学療法に併用し，その後，病勢の進行が認められるまで，本剤単剤投与を行う。 本剤の推奨用量は7.5又は15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注である。 非小細胞肺癌患者での臨床的有用性は7.5及び15 mg/kg のいずれの用量でも認められている（「臨床成績」の項を参照）。 本剤の投与は，病勢進行若しくは許容できない毒性が見られるまで継続することが望ましい。 **転移性乳癌**： 本剤の推奨用量は，1回10 mg/kg（体重）の2週間隔又は15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注である。 本剤の投与は，病勢進行若しくは許容できない毒性が見られるまで継続することが望ましい。 **進行・転移性腎細胞癌**： 本剤の推奨用量は，1回10 mg/kg（体重）の2週間隔点滴静注である。 本剤の投与は，病勢進行若しくは許容できない毒性が見られるまで継続することが望ましい。 **上皮性卵巣癌，卵管癌，原発性腹膜癌**： **初回治療**：本剤はカルボプラチン，パクリタキセルと併用し6サイクルまで投与を行う。その後，最大15カ月間，病勢進行又は許容できない毒性の発現のうち最も早い時点まで，本剤単独投与を行う。

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
		本剤の推奨用量は，1回15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注である。 **白金製剤感受性の再発治療**：本剤はカルボプラチン，ゲムシタビンと併用し6サイクル，最大10サイクルまで投与を行う。その後，病勢の進行が認められるまで，本剤単剤投与を行う。本剤の推奨用量は，1回15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注である。 **白金製剤抵抗性の再発治療**：本剤は，パクリタキセル，トポテカン（1週間隔投与）又はリポソーム化ドキソルビシン，のうち一剤との併用により投与すること。本剤は10 mg/kg（体重）を2週間隔で点滴静注する。本剤をトポテカン（3週間隔にて Day 1-5に投与）と併用する場合，本剤は15 mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静注する。本剤の投与は，病勢進行又は許容できない毒性が見られるまで継続すること。 **子宮頸癌**：本剤は，以下の化学療法のどちらかとの併用により投与すること。 ・パクリタキセルとシスプラチン ・パクリタキセルとトポテカン 本剤は15mg/kg（体重）を3週間隔で点滴静注する。本剤の投与は，病勢進行又は許容できない毒性が見られるまで継続すること。
	用量調節 本剤の投与に関し減量は望ましくない。 以下の事象が現れた場合は本剤の投与を中止すること： • 消化管穿孔（消化管穿孔，消化管内の瘻孔形成，腹腔内膿瘍），内臓器官の瘻孔形成（「警告（枠囲み）」及び「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 医学的処置を必要とする創し開及び創傷治癒合併症（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 重篤な出血（医学的処置を必要とする）（「警告（枠囲み）」及び「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 重度の動脈血栓塞栓症（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 肺塞栓症を含む致命的な（Grade4）静脈血栓塞栓症（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 高血圧性クリーゼ又は高血圧性脳症（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 可逆性後白質脳症症候群（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • ネフローゼ症候群（「警告・使用上の注意」の項参照）。 以下の事象が現れた場合は本剤を一時休薬すること：	

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	• 待機手術の少なくとも4週間前には休薬（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 医学的処置によるコントロールが不良の重度の高血圧（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 中等度～高度の蛋白尿（「警告・使用上の注意」の項参照）。 • 重度のインフュージョンリアクション（「警告・使用上の注意」の項参照）。	

1.6.2.4　警告，重要な基本的注意

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
		特別な警告，使用上の注意 生物学的製剤の追跡可能性を強化するために，投与された製品の商品名とバッチ番号を患者カルテに明確に記録（若しくは記載）すべきである。
警告，重要な基本的注意（消化管穿孔，瘻孔）	**警告（冒頭，枠囲み）** **消化管穿孔** 本剤投与により，時に致死的ともなる消化管穿孔の発現率は0.3~3.2%である。消化管穿孔が認められた患者では投与を中止すること。（「用法・用量」の項及び「警告・使用上の注意」の項参照）。 **警告（枠囲みなし）** **消化管穿孔及び瘻孔** 重篤でときに致死的な転帰に至る消化管穿孔の発現率が対照群に比較し本剤投与群で増加する。消化管穿孔の発現率は，各臨床試験を通じ0.3%～3.2%であった（「副作用」の項参照）。治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者における臨床試験において，本剤治療群で3.2%の消化管穿孔が報告され，それらは全て骨盤部放射線照射歴のある患者であった。致命的な転帰をたどったものは本剤を投与された患者のうち1%未満であった。白金製剤による治療抵抗性の卵巣癌患者における臨床試験においては，1.7%（3/179）の患者で消化管穿孔が報告された。当該試験では，骨盤内検査により直腸 S 状結腸への腫瘍の巻き込みが見られる患者や，CT スキャンにより腸管への腫瘍の巻き込みが見られる患者，腸閉塞の臨床症状が見られる患者は対象外とされていた。	**消化管穿孔及び瘻孔（「副作用」の項参照）** 本剤投与により，消化管穿孔及び胆嚢穿孔を発現する可能性が高くなることがある。転移性結腸・直腸癌患者において，腹腔内炎症過程は消化管穿孔のリスク因子になる可能性があるので，このような患者に本剤を投与する際は注意すること。治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者に対する本剤の治療おいて，前放射線照射は消化管穿孔のリスク因子であり，消化管穿孔を発現した患者すべてに放射線治療歴があった。消化管穿孔があらわれた場合には，投与を中止し，再投与しないこと。 **GOG-0240試験で認められた消化管腟瘻** 本剤を投与した治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者において，腟と消化管のあらゆる部位との間の瘻孔（消化管腟瘻）のリスクが増加した。放射線の前治療は消化管腟瘻発現の主なリスク因子であり、消化管腟瘻を発現した全ての患者は放射線の治療歴を有していた。放射線照射野内での癌の再発は消化管腟瘻発現のさらなる重要なリスク因子である。

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	典型的な症状には腹痛，悪心，嘔吐，便秘，発熱が含まれる。穿孔には腹腔内膿瘍，瘻孔形成，及び人工肛門造設の必要性を伴う場合がある。多くの場合は本剤投与開始50日以内に発現した。 骨盤内検査により直腸 S 状結腸への腫瘍の巻き込みが見られる患者や，CT スキャンにより腸管への腫瘍の巻き込みが見られる患者，腸閉塞の臨床症状が見られる患者には再度本剤を投与しないこと。 本剤の臨床試験において，転移性結腸・直腸癌及び卵巣癌の患者では，消化管瘻の発現率は 2%以下であった。子宮頸癌の臨床試験においては，消化管腟瘻の発現率は本剤投与群で 8.3%，対照群で 0.9%であり，全員が事前に骨盤への放射線照射を受けたことのある患者であった。消化管腟瘻を起こす患者は腸閉塞症も有していることや，人工肛門造設等の外科的介入が必要となることもある。（「警告」及び「用法・用量」の項参照）	
警告，重要な基本的注意（消化管以外の瘻孔）	**警告（枠囲みなし）** **消化管以外の瘻孔** 重篤でときに致死的ともなる消化管以外の部位（気管食道，気管支胸膜，胆管，腟，腎臓及び膀胱）の瘻孔が，本剤群において対照群に比較し高頻度にみられた。消化管以外の部位を含む瘻孔が1%以下の頻度ではあるが，複数癌腫の臨床試験及び市販後において報告されている。イベントのほとんどが本剤による治療を開始して6か月以内に発現している。 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者における臨床試験においては，本剤投与群では1.8%で，対照群では1.4%で消化管以外の腟，膀胱，女性生殖管間の瘻孔が報告されている。 気管食道瘻，Grade4以上の全ての瘻孔を起こした患者には再度本剤を投与しないこと。 内臓器官を含む瘻孔形成が起こった患者では本剤の投与を中止すること。（「用法・用量」の項参照）	**消化管以外の瘻孔（「副作用」の項参照）** 本剤投与により，瘻孔を発現するリスクが高くなることがある。 気管食道瘻又は Grade 4（NCI-CTCAE v.3）の瘻孔があらわれた場合には，投与を中止し，再投与しないこと。その他の瘻孔を有する患者では，本剤の投与を継続した場合の情報は限られている。消化管以外に内瘻があらわれた場合には，本剤の投与中止を検討すること
警告，重要な基本的注意（創傷治癒合併症）	**警告（冒頭，枠囲み）** **手術及び創傷治癒合併症** 本剤の投与を受けた患者で，重篤及び致死的なものを含む創傷治癒合併症及び手術に関連した合併症の発現率が上昇する。創し開が認められた患者では投与を中止すること。創傷治癒障害・創し開のリスクを避けるために適切な，本剤投与終了からその後の待機手術までの期間	**特別な警告，使用上の注意** **創傷治癒合併症（「副作用」の項参照）** 本剤は創傷治癒に好ましくない影響を及ぼす可能性がある。吻合部合併症を含む致死的な転帰をたどる重篤な創傷治癒合併症が報告されている。大きな手術を行った場合は少なくとも術後28日が経過してから，又は術創が十分に治癒してから本剤の投与を開始すること。本剤投与中に

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	は明らかになっていない。手術より28日以上前に本剤の投与を中止すること。手術から少なくとも28日間及び術創が完全に治癒するまでは本剤の投与を開始しないこと（「用法・用量」の項，「警告・使用上の注意」の項及び「副作用」の項参照）。 **警告（枠囲みなし）** **手術及び創傷治癒合併症** 非臨床試験のモデル動物において本剤による創傷治癒障害が認められた（「非臨床における毒性」の項参照）。本剤の臨床試験においては，術後28日以上経過していない患者には本剤を投与しないこととした。比較試験において，本剤による治療中に手術を受けた結腸・直腸癌患者のうち重篤又は致死的なものも含む創傷治癒合併症の発現率は15%であり，本剤の投与を受けていない患者では4%であった（「副作用」の項参照）。 手術から少なくとも28日間又は術創が完全に治癒するまでは，本剤の投与をするべきではない。医学的措置を必要とする創傷治癒合併症が認められた場合は本剤の投与を中止すること。 創傷治癒合併症のリスクを避けるために適切な，本剤投与終了からその後の待機手術までの期間は明らかになっていない。しかしながら，本剤の半減期は約20日と推定されている。待機手術に先立って，少なくとも28日間は本剤を休薬すること。術創が完全に治癒するまでは本剤を投与しないこと（「警告（枠囲み）」の項及び「用法・用量」の項参照）。 本剤の投与を受けた患者において致死的な転機を含む壊死性筋膜炎の発現が報告されている。本事象は，通常，創傷治癒遅延による合併症，消化管穿孔又は瘻孔形成に続発して発現する。壊死性筋膜炎が認められた患者においては，本剤の投与を中止すること（「副作用」の項参照）。	創傷治癒合併症があらわれた患者に対しては，創傷が十分に治癒するまで本剤投与を行わないこと。待機手術を行う場合も，投与を控えること。 本剤を投与した患者で，死亡例を含む壊死性筋膜炎がまれに報告されており，その多くは，創傷治癒合併症，消化管穿孔又は瘻孔に続発して発現している。壊死性筋膜炎が発現した患者では，本剤治療を中止し，速やかに適切な治療を行うこと。
警告，重要な基本的注意（出血）	**警告（冒頭，枠囲み）** **出　血** 本剤投与により，喀血，消化管出血，脳出血，鼻出血，腟出血を含む重度又は致死的な出血の発現頻度が最大で5倍であった。重篤な出血又は直近に喀血のあった患者には本剤を投与しないこと（「用法・用量」の項，「警告・使用上の注意」の項及び「副作用」の項参照）。 **警告（枠囲みなし）**	**特別な警告，使用上の注意** **出　血** 本剤による治療を行った患者では，出血発現リスク，特に腫瘍関連出血発現リスクが高くなる。本剤投与中にGrade 3又は4の出血（NCI-CTCAE v.3）があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，再投与しないこと（「副作用」の項参照）。 本剤の臨床試験では，画像診断や兆候・症状に基づき，未治療の脳転移

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	出　血 本剤投与例では，出血について2つの異なる発現パターンが認められる可能性がある。一つは軽度の出血で最も一般的なのが Grade 1の鼻出血，もう一つは重篤で，死亡に至る場合がある出血である。化学療法単独群と比較して，本剤投与群において喀血，消化管出血，吐血，脳出血，鼻出血，膣出血を含む重度又は致死的な出血の発現頻度が最大で5倍であった。各効能を通じ，本剤の投与を受けた患者における Grade 3以上の出血事象の発現率は0.4～6.9%であった（「副作用」の項参照）。 本剤併用群の扁平上皮非小細胞肺癌患者13例のうち4例（31%）及び本剤併用群の非扁平上皮非小細胞肺癌患者53例のうち2例（4%）で重篤又は致死的肺出血が認められたが，化学療法単独患者32例では認められなかった（0%）。 非小細胞肺癌の臨床試験において，本剤投与開始の4週間以上前に放射線療法と手術を終えた脳転移のある患者について，一連の脳の画像の評価が行われ，症候性の Grade 2の脳出血が本剤投与群83例中1例で報告された（発現率1.2%，95%CI 0.06%～5.93%）。 頭蓋内出血は前治療歴のある膠芽腫患者163例中8例に認められた。その内2例が Grade 3～4の出血であった。 直近にティースプーン1/2杯以上の鮮血の喀血が認められた患者には本剤を投与しないこと。出血が認められた患者では本剤の投与を中止すること（「警告（枠囲み）」及び「用法・用量」の項参照）。	を有する患者は一律に除外されてきた。したがってその様な患者における脳出血のリスクは前向きの無作為化試験では評価されていない（「副作用」の項参照）。脳出血の兆候・症状の観察を行い，脳内出血があらわれた場合には，本剤の投与を中止すること。 先天性出血素因，後天性凝固障害のある患者，又は本剤投与開始前に血栓塞栓症の治療のため十分量の抗凝固薬が投与されていた患者における本剤の安全性については，これらの患者が臨床試験から除外されていたため情報がない。したがって，このような患者では投与開始前に注意すること。しかしながら，本剤投与中に静脈血栓症を発現した患者において，Full dose のワルファリンと本剤を併用した場合に，Grade 3以上の出血（NCI-CTCAE v.3）の発現率の上昇は認められなかった。 **特別な警告，使用上の注意** **肺出血／喀血** 本剤の投与を受けた非小細胞肺癌患者において，重篤な，ときに致死的な肺出血又は喀血が発現するおそれがある。肺出血又は喀血（2.5 mL を超える量の鮮血）が発現してから間もない患者には本剤を投与しないこと。
警告，重要な基本的注意（高血圧）	**警告（枠囲みなし）** **高血圧** 本剤投与群において，重度の高血圧の発現率が対照群に比べ上昇する。複数の臨床試験における Grade 3又は4の高血圧発現率は，5～18%の範囲であった。 本剤による治療中は，血圧を2～3週間に1回は測定すること。高血圧に対する適切な治療を行い，定期的に血圧を測定すること。本剤の投与を中止した後でも，本剤によって高血圧が誘発又は悪化した患者においては定期的に血圧を測定すること。 医学的処置によるコントロールが不良の重度の高血圧があらわれた場合には本剤を一時休薬すること。高血圧性クリーゼ又は高血圧性脳症があらわれた場合，本剤の投与を中止すること（「用法・用量」の項参照）。	**特別な警告，使用上の注意** **高血圧（「副作用」の項参照）** 本剤投与例において，高血圧の発現率上昇が認められた。臨床試験における安全性成績によると，高血圧の発現率は用量に依存することが示唆されている。高血圧の既往がある場合には，本剤による治療を開始する前に十分コントロールしておくべきである。投与開始時点でコントロール不能な高血圧患者に対する本剤の影響については情報がない。投与中は血圧をモニターすることが一般的に推奨される。 高血圧は，ほとんどの場合，個々の患者の状態に合わせた，標準的な降圧剤治療により十分に管理されていた。高血圧の管理に利尿剤を用いることは，シスプラチンを含む化学療法を受けている患者には推奨できない。医学的に重大な降圧剤により十分に管理できない高血圧の場合，若しくは高血圧性クリーゼ又は高血圧性脳症があらわれた場合は，本剤の

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
		投与を中止し，再投与しないこと。
警告，重要な基本的注意（可逆性後白質脳症症候群）	**警告（枠囲みなし）** **可逆性後白質脳症症候群（PRES）** PRES が0.5%未満の頻度で発現することが臨床試験で報告されている。一連の症状の発現は本剤投与開始から16時間後～1年後と報告されている。PRES は頭痛，痙攣発作，嗜眠，錯乱，失明並びにその他の視覚及び神経障害を起こすことのある神経疾患である。中度から重度の高血圧を伴うこともある。PRES の確定診断には，磁気共鳴映像法（MRI）検査が必要である。 PRES を発現した患者では，本剤の投与を中止すること。症状は通常数日で消失又は軽快するが，一部の患者では神経系の後遺症が継続している。以前に PRES を発現したことがある患者に対し，本剤による治療を再開した場合の安全性は明らかになっていない（「用法・用量」の項参照）。	**特別な警告，使用上の注意** **可逆性後白質脳症症候群（PRES）（「副作用」の項参照）** 本剤投与を受けた患者において，まれな神経障害である可逆性後白質脳症症候群（PRES）に合致する兆候・症状を示したとの報告がわずかにあり，痙攣発作，頭痛，異常な精神状態，視覚障害又は皮質盲等の兆候・症状が現れることがある。高血圧を伴う場合と伴わない場合がある。PRES の確定診断には頭部画像が必要であり，MRI 検査を実施することが望ましい。PRES を発現した患者では，本剤の投与を中止するとともに，高血圧のコントロールを含む，対症療法を行うこと。以前に PRES を発現したことがある患者に対し，本剤による治療を再開した場合の安全性はわかっていない。
警告，重要な基本的注意（好中球減少）		**特別な警告，使用上の注意** **好中球減少及び感染（「副作用」の項参照）** 重度の好中球減少，発熱性好中球減少，及び重度の好中球減少を伴う又は伴わない感染（死亡例を含む）の頻度は，骨髄抑制作用のある化学療法剤と本剤の併用療法を受けた患者では，化学療法単独の患者に比べ高かった。非小細胞肺癌及び転移性乳癌の治療で白金製剤又はタキサン系薬剤を含む化学療法との併用において，また治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌の治療でパクリタキセルとトポテカンとの併用において，主に認められた。
警告，重要な基本的注意（蛋白尿）	**警告（枠囲みなし）** **蛋白尿** 本剤投与群において，蛋白尿の発現率及び重症度が対照群に比べ上昇する。臨床試験において，本剤投与群の1%未満の患者で時に致死的な転帰に至るネフローゼ症候群が発現した（「副作用」の項参照）。 公表されているケースシリーズ（症例集積検討）において，蛋白尿を発現した6例の腎生検で，血栓性微小血管症と一致する所見が認められた。 本剤による治療中は，尿試験紙を用いた数回にわたる尿検査により，蛋白尿の発現又は増悪がないか監視すること。尿試験紙により2+又はそれ以上の蛋白尿がみられた患者では，24時間蓄尿による更なる	**特別な警告，使用上の注意** **蛋白尿（「副作用」の項参照）** 高血圧の既往のある患者に本剤を投与すると，蛋白尿を発現する可能性が高くなる。全 Grade［NCI-CTC v.3］の蛋白尿は，本剤の用量に依存的であることを示唆するエビデンスがある。本剤投与開始前及び投与中には，尿検査試験紙を用いて蛋白尿検査を測定することが望ましい。本剤を投与した患者の1.4%で Grade 4の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が報告されている。Grade 4の蛋白尿（ネフローゼ症候群）があらわれた場合は，投与を中止し，再投与しないこと。

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	検査を行うこと。 24時間あたりの尿蛋白量が2 g 以上になった場合は本剤を休薬し，2 g 未満になった場合に本剤投与を再開すること。ネフローゼ症候群が認められた場合には，本剤の投与を中止すること（「用法・用量」の項参照）。市販後安全性試験結果から，UPCR（尿蛋白／クレアチニン比）と24時間尿蛋白量との間には弱い相関性が認められた（ピアソン相関係数0.39［95%CI0.17，0.57］）。（「特別な患者集団に対する使用」の項参照）。	
警告，重要な基本的注意（動脈血栓塞栓症）	**警告（枠囲みなし）** **動脈血栓塞栓症** 本剤投与群において，重篤でときに致死的な，脳梗塞，一過性脳虚血発作（TIA），心筋梗塞（MI），狭心症等の動脈血栓塞栓症（ATE）の発現率が，対照群に比べ高かった。 各効能を通じ，本剤投与群における Grade 3以上の動脈血栓塞栓症の発現率は2.6%であり，対照群は0.8%であった。本剤と化学療法を併用投与していた患者において，治療中の動脈血栓塞栓症の発現リスクは，動脈血栓塞栓症，糖尿病の既往歴がある患者又は65歳以上の患者において上昇していた（「特別な患者集団における使用」の項参照）。 動脈血栓塞栓症からの回復後，本剤の投与を再開する場合の安全性は検討されていない。重度の動脈血栓塞栓症を発症した患者では本剤の投与を中止すること（「用法・用量」の項参照）。	**特別な警告，使用上の注意** **動脈血栓塞栓症（「副作用」の項参照）** 臨床試験において，化学療法に本剤を併用した患者では，化学療法単独施行例に比べ，脳血管発作（CVA），一過性脳虚血発作（TIA）及び心筋梗塞（MI）等の動脈血栓塞栓症の発現率が高かった。 化学療法と本剤を併用投与している患者で，動脈血栓塞栓症，糖尿病の既往があるか，年齢が65歳以上である場合，本剤による治療期間中に動脈血栓塞栓症が発現するリスクが高くなる。このような患者に本剤を投与する際は注意すること。 動脈血栓塞栓症があらわれた場合は，投与を中止し，再投与しないこと。
警告，重要な基本的注意（静脈血栓塞栓症）	**警告（枠囲みなし）** **静脈血栓塞栓症** 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者への本剤投与により静脈血栓塞栓症（VTE）を発現するリスクが高まる可能性がある。治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者における臨床試験（Study9）において，Grade3以上の VTE が本剤投与群で10.6%，対照群で5.4%報告されている。 肺塞栓症を含む Grade4の生命を脅かす VTE を起こした患者には再度本剤を投与しないこと（「用法・用量」「副作用」の項参照）。	**特別な警告，使用上の注意** **静脈血栓塞栓症（「副作用」の項参照）** 本剤投与により，肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症が発現するおそれがある。 治療抵抗性・再発又は転移性の子宮頸癌患者への本剤のパクリタキセル及びシスプラチンとの併用投与により静脈血栓塞栓症を発現するリスクが高まる可能性がある。 肺塞栓症を含む生命を脅かす（Grade 4 NCI-CTCAE v.3）血栓塞栓症を発現した患者においては，本剤の投与を中止すること。Grade 3以下（NCI-CTCAE v.3）の血栓塞栓症を発現した患者では十分な観察を行うこと。
警告，重要な基本的注意		**特別な警告，使用上の注意** **うっ血性心不全（CHF）（「副作用」の項参照）** うっ血性心不全と符合する事象が，臨床試験において報告された。所見

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
（うっ血性心不全）		は無症候性の左室駆出率低下から，加療又は入院が必要となる症候性のうっ血性心不全まで多岐に及んだ。 臨床的に重度の心血管障害のある患者，冠動脈疾患の既往のような臨床的に重度の心血管障害のある患者への投与には注意が必要である。うっ血性心不全を発現した患者のほとんどが転移性乳癌で，アントラサイクリンによる前治療歴，左胸壁への放射線照射歴又はその他のうっ血性心不全のリスクファクターを有していた。 AVF3694g 試験で前治療としてアントラサイクリンの投与を受けていない患者を対象として，アントラサイクリンと本剤の併用を検討したところ，全 Grade のうっ血性心不全の発現率はアントラサイクリン単独群と比較して本剤併用群で上昇しなかった。化学療法単独と比較して Grade3 以上（NCI-CTCAE v.3）のうっ血性心不全の発現が本剤と化学療法との併用によりいくらか高いことが認められている。この結果は他の転移性乳癌を対象としたアントラサイクリンを併用投与しない試験結果と同様であった（「副作用」の項参照）。
警告，重要な基本的注意（ショック，アナフィラキシー様症状）	**警告（枠囲みなし）** **インフュージョンリアクション** 臨床試験及び市販後において，高血圧，神経学的な兆候及び症状を伴う高血圧性クリーゼ，喘鳴，酸素飽和度の低下，Grade 3の過敏症，胸痛，頭痛，悪寒，発汗を含むインフュージョンリアクションが報告された。臨床試験において，本剤の初回投与におけるインフュージョンリアクションはまれ（3%未満）であり，重度のインフュージョンリアクションは0.2%の患者で発現した。 重度のインフュージョンリアクションが発現した場合には投与を中止し，適切な治療を行うこと（「用法・用量」の項参照）。	**特別な警告，使用上の注意** **過敏症及びインフュージョンリアクション（「副作用」の項参照）** 本剤投与により，インフュージョンリアクション／過敏症が発現するおそれがある。他のヒト化モノクローナル抗体の投与時に求められるのと同様に，本剤投与中及び投与後に十分な観察を行うこと。反応が起きた場合には，投与を中止し，適切な治療を行うこと。全身性の前投与を妥当とする根拠はない。
警告，重要な基本的注意（顎骨壊死）		**特別な警告，使用上の注意** **顎骨壊死（ONJ）（「副作用」の項参照）** 本剤投与により，顎骨壊死の発現例が報告されており，その多くは顎骨壊死の特定されたリスクとして知られている静注ビスホスフォネートの治療歴を有するか，静注ビスホスフォネートの併用を受けていた。本剤と静注ビスホスフォネートを併用又は引き続いて投与する際には注意が必要である。 また，侵襲的な歯科処置も特定されたリスク因子である。本剤の投与開始前には歯科検査と適切な予防歯科を考慮すべきである。静注ビスホスフォネートの治療歴を有するか，静注ビスホスフォネートを又は併用し

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
		ている患者は，可能であれば侵襲的な歯科処置を避けるべきである。
警告，重要な基本的注意（眼障害）		**特別な警告，使用上の注意** **硝子体内投与** 本剤は硝子体内投与用に製造していない。 **眼障害** 癌患者用への静注用として承認されたバイアルから小分け分注した本剤の硝子体内投与により重篤な眼有害事象が個別症例及び集団として報告されている。これらの事象には，感染性眼内炎及び眼内炎（無菌性眼内炎，ブドウ膜炎，硝子体炎），網膜剥離，網膜色素上皮裂孔，眼圧上昇，眼内出血（硝子体出血，網膜出血），結膜出血が含まれる。上記事象の中には，重篤な有害反応として永久失明等の視力消失に至ったものもある。 **硝子体内投与による全身性有害事象** 硝子体内投与後に循環 VEGF 濃度の減少が認められている。VEGF 阻害剤の硝子体内投与後に眼以外の出血や動脈血栓塞栓症等の全身有害事象の発現が報告されている。
警告，重要な基本的注意（胚胎児毒性）	**警告（枠囲みなし）** **胚胎児毒性** 薬剤の作用機序及び非臨床試験の知見より，胎児毒性の可能性をもつことが考えられる。本剤を，妊娠ウサギの器官形成期間に 3 日毎に臨床用量 10mg/ kg と同様の用量にて投与したことにより催奇形性が認められている。さらに，動物モデルにおいて，血管新生と VEGF，VEGFR2 が女性生殖能，胚胎児発育及び生後発育の重要局面と関与することがしめされている。妊娠中の女性に対しては，胎児への潜在的なリスクについて助言を行うこと。妊娠の可能性がある女性に対して，本剤の投与中及び最終投与から少なくとも 6 カ月間は適切な避妊法を用いる必要があると助言を行うこと。（「特別な患者集団」，「臨床薬理」の項参照）	
警告，重要な基本的注意（卵巣機能不全）	**警告（枠囲みなし）** **卵巣機能不全** 結腸癌術後補助化学療法（未承認）として mFOLFOX 療法と本剤の併用投与を受けた閉経前女性では，mFOLFOX 療法のみを受けた患者に比して卵巣機能不全の発現率が高かった（34% vs 2%）。妊娠可能な女性に対しては本剤による治療の開始前に，卵巣機能不全のリスクにつ	**特別な警告，使用上の注意** **卵巣機能不全／妊孕性** 本剤は妊孕性を損なう可能性がある（「副作用」及び「妊婦，産婦，授乳婦への投与」の項参照）。したがって，妊娠可能な女性とは，妊孕性温存方法について本剤投与前に議論すること。

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	いて周知すること（「副作用」，「特別な患者集団における使用」の項参照）。	

1.6.2.5　禁忌

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
禁忌	**禁忌** なし	**禁忌** 1. ベバシズマブ又は本剤の添加物に対して過敏症のある患者（「添加物」の項参照） 2. チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた製剤，又は他の遺伝子組換えヒト由来抗体又はヒト化抗体に対して過敏症の患者 3. 妊婦（「妊婦，産婦，授乳婦への投与」の項参照）

1.6.2.6　使用上の注意

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
運転及び機械操作		**自動車運転及び機械操作に対する影響** 本剤の投与により自動車運転又は機操作能の低下，精神機能の障害につながる有害事象が増加するというエビデンスはない。しかしながら，本剤投与時の眠気，失神が報告されている。視覚や集中力，反応能力に影響する兆候がある場合は，その症状が治まるまで，自動車の運転や機械類の操作は控えること。

1.6.2.7　相互作用

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
相互作用	イリノテカンを FOLFIRI 療法の一部として本剤と併用若しくは併用せずに投与する，薬物相互作用に関する試験が行われた。本剤がイリノテカン又はその活性代謝物である SN38の薬物動態に有意な影響を与えるという結果は得られなかった。 非小細胞肺癌患者99例を対象とした無作為化試験における限られたデータでは，カルボプラチン又はパクリタキセルの平均曝露量は，それぞれを単独投与した場合と，本剤を併用した場合で差はないと考えられた。しかしながら，本剤とパクリタキセル・カルボプラチンの併用療法を受けた8例中3例において，4サイクル投与後（Day 63）のパクリタキセルの曝露量が，Day 0に比べて大幅に減少していた。一方，パクリタキセル・カルボプラチン療法のみで本剤を投与されなかった患者では，Day 63のパクリタキセル曝露量は Day 0に比べ増加した。 Study 8において，インターフェロン α 単剤投与と比較して，インターフェロン α と本剤を併用投与した際の平均曝露量に差はなかった。	**本剤の薬物動態に対する他の抗悪性腫瘍剤の影響** 母集団薬物動態解析の結果，本剤の薬物動態に対して，同時に併用投与された化学療法が及ぼす臨床的に意義のある薬物動態学的相互作用は認められていない。インターフェロン α–2a 又は他の化学療法（IFL，5-FU/LV，カルボプラチン/パクリタキセル，カペシタビン，ドキソルビシン，シスプラチン/ゲムシタビン）と本剤の併用投与群と本剤単剤投与群を比較したところ，本剤のクリアランスに対する統計学的有意差及び臨床的に意義のある差はみられなかった。 **他の抗悪性腫瘍剤の薬物動態に対する本剤の影響** 薬物相互作用試験の結果，イリノテカンとその活性代謝物である SN38の薬物動態に対する本剤の有意な影響は認められなかった。 転移性結腸・直腸癌患者において，カペシタビンとその代謝物及び遊離／総プラチナの測定で示されるオキサリプラチンの薬物動態に対する本剤の有意な影響は認められなかった。 腎細胞癌の患者において，インターフェロン α–2a の薬物動態に対する本剤の有意な影響は認められなかった。 シスプラチン及びゲムシタビンの薬物動態に対してベバシズマブが与えうる影響について，非扁平上皮非小細胞肺癌患者において検討された。試験結果から，ベバシズマブはシスプラチンの薬物動態に有意な影響を与えないことが示された。ゲムシタビンの薬物動態に及ぼすベバシズマブの影響については，ゲムシタビンの個体差が大きく，限られた症例数での検討であったため，本試験の結果から明確な結論は得られなかった。

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
相互作用		**本剤とスニチニブリンゴ酸塩の併用** 転移性腎細胞癌の2つの臨床試験において，微小血管症性溶血性貧血（MAHA）が，本剤（10 mg/kg/2週）及びスニチニブリンゴ酸塩（50 mg/日）の併用投与を受けた19例の患者のうち7例に報告された。 MAHA は赤血球断片化，貧血及び血小板減少症を伴うこともある溶血性の疾患である。それに加え，高血圧（高血圧性クリーゼを含む），クレアチニンの上昇，神経症状がこれら7例の患者のうち数例でみられている。これらの事象はすべて本剤とスニチニブリンゴ酸塩の中止により改善した（「特別な警告，使用上の注意」における高血圧，蛋白尿，PRES の項参照）。 **白金製剤又はタキサン系薬剤を含む化学療法との併用（「特別な警告，使用上の注意」及び「副作用」の項参照）** 主に白金製剤又はタキサン系薬剤を含む化学療法と本剤を併用した非小細胞肺癌及び転移性乳癌の患者において，重度の好中球減少，若しくは発熱性好中球減少，重度の好中球減少を伴う発熱又は伴わない発熱（死亡例を含む）の発現率の増加が認められた。 **放射線療法** 放射線療法と本剤の同時併用時の安全性と有効性は明らかになっていない。 **抗 EGFR モノクローナル抗体のベバシズマブを含む化学療法レジメンへの併用** これまで相互作用を評価した試験は実施されていない。転移性結腸・直腸癌の治療に抗 EGFR モノクローナル抗体を，ベバシズマブを含む化学療法と併用して投与しないこと。転移性結腸・直腸癌を対象とした無作為化第 III 相試験（PACCE 試験及び CAIRO-2試験）の結果から，抗 EGFR モノクローナル抗体であるパニツムマブとセツキシマブをベバシズマブ+化学療法に併用して投与すると，ベバシズマブ+化学療法単独に比べ PFS 及び/又は OS は短縮し毒性は悪化することが認められた。

1.6.2.8　副作用（有害事象）

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
副作用（臨床試験における副作用）	副作用 以下の重篤な副作用は本添付文書の他の項において詳細に述べる： • 消化管穿孔及び瘻孔（「警告（枠囲み）」，「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 消化管以外の瘻孔形成（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 手術及び創傷治癒合併症（「警告（枠囲み）」，「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 出血（「警告（枠囲み）」，「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 動脈血栓塞栓症（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 静脈血栓塞栓症（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 高血圧性クリーゼ（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 可逆性後白質脳症症候群（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 蛋白尿（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • インフュージョンリアクション（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照） • 卵巣機能不全（「警告・使用上の注意」及び「特別な患者集団」の項参照） 本剤投与患者において，発現率が10%より高く，少なくとも対照群より2倍であった，最も一般的な副作用は，鼻出血，頭痛，高血圧，鼻炎，蛋白尿，味覚異常，皮膚乾燥，直腸出血，流涙障害，背部痛，剥脱性皮膚炎であった。 いくつかの副作用は化学療法においてもしばしば観察されるものだが，本剤との併用はそれらの副作用を悪化させる可能性がある。例としてはリポソーム化ドキソルビシンやカペシタビンとの併用により起こる手掌・足底発赤知覚不全症候群や，パクリタキセルやオキサリプラチンと	有害事象 安全性プロファイルの概要 本剤の全般的安全性プロファイルは，臨床試験において主に本剤と化学療法剤の併用投与を受けた，種々の癌患者5,200例の成績から得られた。 最も重篤な有害事象は以下のとおりである。 • 消化管穿孔（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）。 • 非小細胞肺癌患者によく見られる肺出血／喀血を含む出血（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）。 • 動脈血栓塞栓症（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）。 すべての臨床試験を通して本剤を投与された患者に最も高頻度に認められた有害事象は，高血圧，疲労又は無力症，下痢，腹痛であった。 臨床試験の安全性データの解析によると，本剤投与に伴う高血圧及び蛋白尿の発現には用量との相関が示唆された。

	の併用により起こる末梢性感覚ニューロパチー，パクリタキセルとの併用により起こる爪の障害や脱毛が挙げられる。 全試験を通じ，副作用が原因で本剤の投与が中止となった患者の割合は8.4～21%であった。	
副作用（臨床試験における副作用）	**臨床試験における副作用** 臨床試験は様々な条件下で行われるため，ある薬剤の臨床試験の副作用発現率と他剤の臨床試験の副作用発現率を直接比較することは不可能であるし，実際の医療現場における発現率を反映していないことがある。以下に示すデータは，比較試験（Study 1, 2, 4, 5, 8, 9及び10），単アーム試験（Study 6）において，本剤の推奨用量及びスケジュールにより中央値で6～23回の投与を受けた結腸・直腸癌，非扁平上皮非小細胞肺癌，膠芽腫,転移性腎細胞癌，子宮頸癌，白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌，卵管癌，原発性腹膜癌の患者4996例の成績に基づくものである（「臨床試験」の項参照）。患者集団は18～89歳（中央値60歳），42%が男性，86%が白人であった。患者集団には本剤を中央値で10回投与された一次治療及び二次治療の転移性結腸・直腸癌患者2184例，中央値で8回投与された一次治療の転移性非小細胞肺癌患者480例，中央値で9回投与された膠芽腫患者163例，中央値で16回投与された転移性腎細胞癌患者337例，中央値で6回投与された子宮頸癌患者218例，中央値で6回投与された白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌，卵管癌，原発性腹膜癌患者179例が含まれていた。これらのデータには，本剤の投与が中央値で9.5回行われた転移性乳癌患者363例，本剤の投与が中央値で23回行われた結腸・直腸癌術後補助療法患者1338例（うち669名が女性），また本剤の投与が中央値で8回行われたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫患者403例も含まれている。なお，転移性乳癌，結腸・直腸癌術後補助療法，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫への使用は承認されていない。	
副作用（ショック，アナフィラキシー様症状）		**過敏症／インフュージョンリアクション（「特別な警告，使用上の注意」及び「市販後経験」の項参照）** いくつかの臨床試験において，本剤と化学療法の併用を受けた患者では，化学療法単独の患者に比べ，アナフィラキシー反応やアナフィラキシー様反応が高頻度に報告されている。本剤のいくつかの臨床試験でみられたこれら事象はよく見られるものである（本剤投与患者で5%以下）。
副作用（消化管穿孔）		<u>注目すべき重篤な副作用の説明</u> **消化管穿孔及び瘻孔（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** 本剤に関連する消化管穿孔の重篤例が認められている。 臨床試験において，消化管穿孔が報告され，転移性乳癌又は非扁平

		上皮非小細胞肺癌患者における発現率は1%未満，転移性腎細胞癌又は卵巣癌初回化学療法患者においては2.0%以下，転移性結腸・直腸癌患者においては2.7%以下（消化管瘻及び膿瘍を含む）であった。治療抵抗性・再発又は転移性の子宮頸癌患者を対象とした臨床試験（GOG-0240試験）において，消化管穿孔（全 Grade）が3.2%の患者で報告され，消化管穿孔を発現した全ての患者は骨盤部への放射線前治療歴を有していた。 これらの事象の発現の種類，重症度はさまざまであり，腹部単純 X 線検査により腹腔内ガスがみられたが無治療で回復した例から，腸管穿孔に腹部膿瘍を伴い死に至った例まであった。胃潰瘍，腫瘍壊死，憩室炎又は化学療法に関連する大腸炎のいずれかによる潜在的な腹腔内の炎症が存在する症例もあった。 致死的な転帰は、重篤な消化管穿孔を発現した症例のうち約3分の1で報告され、これは本剤を投与した全患者における0.2%-1%に相当する。 本剤の臨床試験では，転移性結腸・直腸癌患者，卵巣癌患者における消化管瘻（全 Grade）は2%以下であるが，その他の癌腫ではそれほど多くは認められないことが報告されている。 **GOG-0240試験で認められた消化管腟瘻** 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者を対象とした試験において，消化管腟瘻の発現率は本剤投与群で8.3%，コントロール群で0.9%であり，全例が骨盤部への放射線前治療歴を有していた。本剤を含む化学療法で治療した患者群での消化管腟瘻の発現率は，放射線照射野以外で癌が再発した患者（3.6%）と比較して，放射線照射野内で癌が再発した患者（16.7%）において高かった。化学療法単独で治療したコントロール群においては，それぞれ1.1%，0.8%と同等の発現頻度であった。消化管腟瘻を発現した患者では腸閉塞を併発している可能性があり，人工肛門造設等の外科的介入が必要となることもある。
副作用（瘻孔）		**消化管以外の瘻孔（「副作用」の項参照）** 本剤の投与に関連する瘻孔の重篤例及び瘻孔から死亡に至った症例が認められている。 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者を対象とした臨床試験

		（GOG-0240試験）において，消化管以外と腟，膀胱又は女性生殖器との間での瘻孔の発現率は，本剤投与群で1.8%,コントロール群で1.4%と報告されている。 種々の適応において，消化管以外の部位（例えば，気管支胸腔及び胆管）での瘻孔がまれにあらわれることがある（≥ 0.1%～< 1%）と報告されている。市販後においても，瘻孔は報告されている。 瘻孔は本剤の投与後，1週間から1年以上にわたるいずれの時期においても報告されているが，ほとんどの事象は投与後6カ月以内に発現した。
副作用（創傷治癒遅延）	**手術及び創傷治癒合併症** 術後の創傷治癒・創傷出血合併症の発現率は，本剤の投与を受けた転移性結腸・直腸癌患者において，化学療法のみを受けた患者より高かった。試験治療を受けた後60日以内に手術が必要となった患者では，創傷治癒・創傷出血合併症の発現率は，IFL 療法単独群で4%（1/25）に対しIFL 療法 + 本剤併用群では15%（6/39）であった。 Study 6において，術後の創傷治癒合併症（開頭部位の創傷治癒遅延及び脳脊髄液漏出）が前治療歴のある膠芽腫患者（3/84例が本剤単剤群，1/79例が本剤 + イリノテカン併用群）に起こった（「警告（枠囲み）」，「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照）。	**創傷治癒（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** 本剤は創傷治癒に影響を及ぼすおそれがあるため，過去28日以内に大きな手術を受けた患者は第 III 相試験対象から除外した。 転移性結腸・直腸癌に対する臨床試験において，本剤投与開始前28～60日以内に大きな手術を受けた患者で，術後に出血及び創傷治癒合併症が起こるリスクが本剤投与により上昇することはなかった。手術時に本剤の投与を受けていた患者の場合には，大きな手術後60日以内に術後出血又は創傷治癒合併症の発現率が上昇した。発現率は10%（4/40例）～20%（3/15例）の範囲であった。 吻合部合併症を含む重篤な創傷治癒遅延合併症が報告されており，症例の中には致死的な転帰を辿ったものもいた。 局所再発・転移性乳癌に対する臨床試験において，Grade 3～5の創傷治癒合併症（NCI-CTCAE v.3）は，対照群で0.9%以下であったのに対し，本剤投与群では，1.1%以下の患者において認められた。 卵巣癌患者を対象とした臨床試験では，Grade 3～5の創傷治癒遅延合併症（NCI-CTCAE v.3）が対照群で0.1%以下だったのに対して本剤群では1.2%以下の患者で認められた。
副作用（出血）	**出血** 転移性結腸・直腸癌患者における鼻出血の発現率は，IFL 療法 + 本剤群で IFL 療法 + プラセボ群より高かった（本剤群35%及びプラセボ投与群10%）。これらの有害事象は1例を除きすべてが Grade 1で医学的処置を行わずに回復した。その他に，Grade 1又は2の出血事象が IFL 療法 + プラセボ投与群に比べ，IFL 療法 + 本剤投与群で高頻度に報告され，消化管出血（それぞれ24%及び6%），軽度の歯肉出血（それぞれ2%及び0%）及び腟出血（それぞれ4%及び2%）が含まれていた（「警告（枠囲み）」，「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照）。	**出血（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** すべての適応症に関する臨床試験において，NCI-CTC v.3の Grade 3～5の出血の発現率は，化学療法単独投与群の4.5%以下に対し，本剤投与患者では0.4～6.9%であった。 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者を対象とした臨床試験（GOG-0240試験）において，パクリタキセル，トポテカンを投与した患者では4.6%であったのに対し，パクリタキセル，トポテカンと共に本剤を投与した患者では8.3%で Grade3-5の出血が報告されている。 臨床試験で認められた出血の多くは腫瘍関連出血（下記参照）及び

		軽微な粘膜皮膚出血（鼻出血など）であった。 **腫瘍関連出血（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** 重度の肺出血／喀血は主として非小細胞肺癌患者を対象とした試験において認められた。リスクファクターとして，扁平上皮型肺癌，抗リウマチ剤／抗炎症剤による治療，抗凝固剤による治療，放射線による前治療，本剤による治療，アテローム性動脈硬化症の既往，治療前又は治療中の肺門部の腫瘍及び腫瘍の空洞化が考えられた。出血に関して統計学的に有意に相関のある変数は本剤による治療及び扁平上皮型肺癌のみであった。扁平上皮型非小細胞肺癌又は扁平上皮優位な混合型の非小細胞肺癌患者は，それ以降の第Ⅲ相試験からは除外されたが，腫瘍組織型が不明な患者は試験対象とされた。 扁平上皮を主体としない非小細胞肺癌患者において，本剤と化学療法を併用した患者では NCI-CTCAE v.3の全 Grade の事象発現率が最高9%であったのに対し，化学療法単独投与患者では5%であった。Grade 3～5の事象は本剤と化学療法を併用した患者の最高2.3%にみられたのに対し，化学療法単独投与患者では1%未満であった。重度の肺出血／喀血は突然発現する可能性があり，重篤な肺出血が発現した患者の2/3以下が致死的な転帰をたどった。 直腸出血及び下血を含む消化管出血が結腸・直腸癌患者で報告されており，腫瘍関連出血として評価されている。 腫瘍関連出血は脳転移を有する患者の脳出血（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）等，他の腫瘍や部位でもまれに認められている。 未治療の脳転移を有する患者での脳出血の頻度は，前向きの無作為化臨床試験において検討されていない。種々の癌腫で既に完了している13の無作為化試験のデータを用いた探索的な後ろ向き解析によると，脳出血が認められた脳転移患者は，本剤投与群では91例中3例（3.3%）でそのすべてが NCI-CTCAE v.3の Grade 4の脳出血であり，本剤未投与群では96例中1例（1%）で Grade 5の脳出血であった。既治療の脳転移を有する患者（約800例が登録された）を対象として，その後実施された2つの試験では，中間安全性解析時点で本剤投与群の83例中1例（1.2%）で Grade 2の脳出血が報告されている。 粘膜出血は各臨床試験において，本剤投与患者の50%以下にみられた。ほとんどは NCI-CTCAE v.3の Grade 1の鼻出血で5分以内に消失し，医学的処置なしで回復し，本剤治療レジメンの変更を要することはなかった。臨床的安全性のデータから，軽度の粘膜出血（鼻出

		血など）の発現率は用量に依存する可能性があることが示唆されている。 歯肉出血や腟出血といった他の部位での軽微な粘膜出血は，あまり一般的ではなかった。
副作用（血栓塞栓症）		**血栓塞栓症（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** **動脈血栓塞栓症** 脳血管発作，心筋梗塞，一過性脳虚血発作及び他の動脈血栓塞栓症を含む動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が，本剤を投与された全適応癌腫でみられた。 臨床試験において，動脈血栓塞栓症の発現率は本剤投与群で3.8%以下，化学療法単独投与群では1.7%以下であった。致死的転帰をたどったものは本剤投与患者で0.8%，化学療法単独投与患者では0.5%に発現した。脳血管発作（一過性脳虚血発作を含む）は，本剤を化学療法に併用投与した患者の2.3%以下，化学療法単独投与患者の0.5%に発現した。心筋梗塞は，本剤を化学療法に併用した患者の1.4%，化学療法単独投与患者の0.7%に発現した。 5-FU/FA 療法と本剤を併用した AVF2192g 試験においては，イリノテカンによる治療の対象とならない転移性結腸・直腸癌患者が含まれていた。この試験における動脈血栓塞栓症は本剤投与群の11%（11/100例），化学療法単独投与群の5.8%（6/104例）にみられた。
	静脈血栓塞栓症 Grade 3及び4の静脈血栓塞栓症の発現頻度は，Study 1において，IFL 療法 + 本剤投与群では15.1%であり，IFL 療法 + プラセボ投与群では13.6%であった。Study 1において，本剤投与群で深部静脈血栓塞栓症（それぞれ，34例，19例）及び腹腔内静脈血栓症（それぞれ10例及び5例）の発現が高かった。 本剤と経口抗凝固剤の投与時における二次的血栓塞栓症発現のリスクが，2つのランダム化試験で検討された。Study 1では，IFL 療法 + 本剤投与群53例（14%）及び IFL 療法 + プラセボ投与群30例（8%）が，静脈血栓塞栓症（VTE）発現後に Full dose のワルファリンの投与を受けた。これらの患者のうち，IFL 療法 + 本剤投与群で21%（11/53），IFL 療法のみの群で3%（1/30）に，さらなる血栓塞栓症が認められた。 2本目の試験では，転移性結腸・直腸癌1401例を対象として，ランダム化4群試験が行われ，全 Grade での VTE の発現がプロスペクティブに評価され，VTE の初回発現が本剤群において化学療法群と比較して高いことが示された（それぞれ13.5%，9.6%）。VTE 初回発現後に抗凝固剤が投与された116例（本剤投与群73例，化学療法群43例）では，続発 VTE	**静脈血栓塞栓症** 臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法と本剤を併用した群と化学療法単独群で同程度であった。静脈血栓塞栓症には深部静脈血栓症，肺塞栓症，血栓性静脈炎が含まれる。 すべての適応症に関する臨床試験において，静脈血栓塞栓症の発現率は，本剤投与群で2.8～17.3%，対照群で3.2～15.6%であった。 Grade 3～5の静脈血栓塞栓症（NCI-CTCAE v.3）の発現率は，化学療法と本剤併用群で7.8%以下，化学療法単独群で4.9%以下であった（治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌以外の適応症について）。 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者を対象とした臨床試験（GOG-0240試験）において，パクリタキセル，シスプラチンを投与した患者では7.0%であったのに対し，パクリタキセル，シスプラチンと共に本剤を投与した患者では15.6%で，Grade3-5の静脈血栓塞栓症が報告されている。 静脈血栓塞栓症を発現した患者では，本剤と化学療法を併用して投与した場合，化学療法単独投与と比較して，静脈血栓塞栓症の再発

	の全発現率は本剤投与群において高かった（それぞれ31.5%，25.6%）。抗凝固剤が投与されたこの部分集団において，多くが Grade 1であるの出血の全発現率は本剤投与群で化学療法群より高かった（それぞれ27.4%，20.9%）。 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者における臨床試験（Study9）において，Grade3,4の VTE が，化学療法と本剤併用投与群で10.6%，化学療法のみの対照群で5.4%報告されている。Grade5の VTE を発現した患者はいなかった（「用法・用量」及び「警告・使用上の注意」の項参照）。	リスクが上昇する可能性がある。
副作用（うっ血性心不全）	**うっ血性心不全（CHF）** 各効能を通じ，Grade 3以上の左室機能不全の発現率は対照群では0.6%であったのに対し，本剤投与群では1.0%であった。承認が得られていない転移性乳癌患者を対象とした試験において，Grade 3～4の CHF の発現率は，対照群では0.3%にみられたのに対し，本剤 + パクリタキセル併用投与群では2.2%にみられた。転移性乳癌でアントラサイクリン系薬剤による前治療を受けた患者のうち，CHF の割合はパクリタキセル単剤群では0.6%でみられたのに対し，本剤 + パクリタキセル併用群では3.8%にみられた。心機能不全を起こした患者において，本剤を投与継続又は投与再開した場合の安全性は検討されていない。 未承認である未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫患者での CHF，左室駆出率（LVEF）低下の発現率は本剤 + R-CHOP（リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン）群（403例）がプラセボ+R-CHOP 群（379例）に比べ有意に増加した。両群とも投与回数は6-8回であった。R-CHOP 療法終了時の CHF の発現率は，対照群5.0%に対し，本剤投与群で10.9%であった。LVEF 低下をベースラインから20%以上の低下若しくは10%以上低下して LVEF 値が50%以下と定義した場合の発現頻度もまた，本剤 + R-CHOP 群（10.4%）がプラセボ + R-CHOP 群（5.0%）に比べ高かった。LVEF 低下又は CHF の発現時期は発現症例の85%が初回投与から1-6カ月であった。本剤投与群の CHF 発現患者の62%，対照群の82%が回復した。	**うっ血性心不全（CHF）** 本剤の臨床試験においては，今までに検討されたすべての癌腫でうっ血性心不全がみられたが，そのほとんどが転移性乳癌患者であった。第 III 相試験（AVF2119g 試験，E2100試験，BO17708試験及び AVF3694g 試験）において，本剤を投与した転移性乳癌患者に NCI-CTCAE v.3の Grade 3又はそれ以上のうっ血性心不全は本剤の投与を受けた患者で3.5%以下，対照群で0.9%以下であった。AVF3694g 試験においてアントラサイクリンと本剤の併用投与を受けた患者では，本剤群及び対照群それぞれの Grade 3又はそれ以上のうっ血性心不全の発現率が転移性乳癌を対象としたその他の試験で認められていた発現率と同様であった。アントラサイクリン+本剤群で2.9%であり，アントラサイクリン+プラセボ群で0%であった。更に，AVF3694g 試験において全 Grade のうっ血性心不全の発現率は，アントラサイクリン+本剤群（6.2%），アントラサイクリン+プラセボ群（6.0%）で同様であった。これらの患者の多くは，適切な薬物療法を受けた後に症状や左室機能又はその両方の改善が認められた。 本剤のほとんどの臨床試験において，本剤投与開始時点でうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 II-IV 度）が認められた患者は試験から除外したため，このような患者におけるうっ血性心不全のリスクに関する情報はない。 アントラサイクリンによる治療歴及び／又は胸壁への放射線照射による治療歴は，うっ血性心不全の発現につながるリスクファクターとなりうる。 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験で，本剤との併用において，ドキソルビシンの累積投与量が300 mg/m^2を超える場合，うっ血性心不全の頻度が増加することが,認められた。 この第 III 臨床試験ではリツキシマブ/シクロホスファミド/ドキソルビシン/ビンクリスチン/プレドニゾン（R-CHOP）に本剤を併用若し

		くは併用しない場合について比較した。 うっ血性心不全の発現率は，これまでドキソルビシン療法で観察されていた頻度より両群とも高かったが，R-CHOP 療法と本剤の併用でより高い発現率であった。これらの結果から，本剤併用時にドキソルビシンの累積投与量が300 mg/m^{2}を超える場合は，適切な心機能評価を臨床観察の中で十分行なうこと。
副作用（高血圧）		**高血圧（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** 臨床試験において，高血圧（全 Grade）の発現率が対照薬の投与を受けた患者では14%以下であったのに対し，本剤投与患者においては42.1%以下と，上昇が認められた。本剤の投与を受けた患者における Grade 3及び4の高血圧（経口降圧剤を必要とする）の発現率は0.4～17.9%であった。Grade 4の高血圧（高血圧性クリーゼ）の発現率は，化学療法と本剤の併用投与を受けた患者で1.0%以下であったのに対し，同じ化学療法のみを受けた患者では0.2%以下であった（NCI-CTCAE v.3）。 高血圧に対しては，アンジオテンシン変換酵素阻害剤，利尿薬，カルシウム拮抗剤等の経口降圧剤によって適切にコントロールされた。高血圧が原因で本剤の投与中止又は入院加療に至った例はまれである。 非常にまれなケースとして高血圧性脳症が報告されており，致死的なものもあった。 本剤に関連する高血圧のリスクは，患者のベースライン特性，基礎疾患又は併用療法のいずれとも相関がみられなかった。
副作用（骨髄抑制，好中球減少症）	**好中球減少及び感染** 本剤と化学療法の併用を受けた患者では，化学療法単独の患者に比べ好中球減少及び発熱性好中球減少症の発現率が上昇した。Study 1では，Grade 3又は4の好中球減少の発現率は，結腸・直腸癌患者のうち IFL 療法 + 本剤投与群（21%）の方が IFL 療法のみを受けた患者（14%）に比べ高かった。Study 5においては，Grade 4の好中球減少の発現率は PC 療法 + 本剤投与群の NSCLC 患者（26.2%）の方が PC 療法のみを受けた患者（17.2%）より高かった。発熱性好中球減少症も増加した（PC 療法 + 本剤投与群5.4%，PC 療法のみ1.8%）。Grade 3又は4の好中球減少を伴う感染は PC 療法 + 本剤投与群で19例（4.5%）に発現し，うち3例は致死的なものであったが，PC 療法のみでは好中球減少を伴う感染は9例（2%）で，致死的なものはなかった。最初の6サイクルにおいて，肺炎，発熱性好中球減少症，カテーテル感染症及び創傷感染を含む重篤な感染症の発現率は PC 療法 + 本剤投与群［58例（13.6%）］で，PC 療法のみの患者［29例（6.6%）］に比べ高かった。	**臨床検査値異常** 本剤と関連する可能性のある臨床検査値異常として，好中球減少，白血球減少及び尿蛋白陽性がある。 すべての臨床試験において，本剤投与群の発現率が対照群に比べて少なくとも2%の差が認められた Grade 3及び4の臨床検査値異常（NCI-CTCAE v.3）は以下のとおりである。高血糖，ヘモグロビン減少，低カリウム血症，低ナトリウム血症，白血球減少及び INR（International Normalized Ratio）増加。 臨床試験において血清中クレアチニンの一過性の増加（ベースラインレベルの1.5-1.9倍）が認められ，蛋白尿の有無には関連がなく，アバスチンの投与に関連していることが示された。アバスチンを投与された患者において，血清中クレアチニンの増加と腎障害の臨床的兆候を有する患者の高い頻度での発現との関連は認められていない。

	Study 6において，本剤単剤投与を受けた前治療歴のある膠芽腫患者1例に致死的な好中球減少性感染がみとめられた。本剤単剤投与群における全 Grade の感染の発現率は55%であり，Grade 3～5の感染は10%であった。	
副作用（ネフローゼ症候群，蛋白尿）	**蛋白尿** Study 1，2，4，5，8及び10において，Grade 3及び4の蛋白尿の発現率は0.7～7.4%であった。蛋白尿（全 Grade）の発現率は Study 8でのみ十分な評価が行われ，その値は20%であった。本剤投与開始から蛋白尿が発現するまでの期間（中央値）は，5.6カ月（範囲：15日～37カ月）であった。回復するまでの期間（中央値）は6.1カ月［95%CI 2.8カ月，11.3カ月］であった。蛋白尿は11.2カ月（中央値）のフォローアップ期間後においても，40%の患者で回復せず，蛋白尿を発現した患者のうち30%で，本剤の投与中止が必要とされた（Study 8）。 7つの無作為化試験における8,273例の探索的な統合解析では，化学療法との併用で本剤を投与された患者の5.4%（271/5037）が Grade2以上の蛋白尿を発現した。そのうち74.2%（201/271）の患者において，Grade2以上の蛋白尿は回復し，41.7%（113/271）の患者で本剤が再投与された。再投与された患者のうち，47.8%（54/113）の患者で二度目の Grade2以上の蛋白尿が発現している（「警告・使用上の注意」の項参照）。	**蛋白尿（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** 臨床試験において，本剤の投与を受けた患者の0.7～38%に蛋白尿が報告されている。 蛋白尿の程度は，臨床症状を伴わない一過性の微量蛋白尿症からネフローゼ症候群までさまざまであったが，ほとんどが Grade 1の蛋白尿であった（NCI-CTCAE v.3）。Grade 3の蛋白尿の頻度が高いもので本剤投与患者の8.1%に報告された。Grade 4の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が本剤の投与を受けた患者の1.4%以下でみられた本剤の投与開始前に蛋白尿の検査を行うことが推奨される。ほとんどの臨床試験において，24時間当たりの尿タンパク量が2 g 以上であった場合は，24時間当たりの尿タンパク量が2 g 未満にまで回復するのを待ってから本剤の投与を開始した。
副作用（卵巣機能不全）	**卵巣機能不全** 卵巣機能不全（3カ月以上の無月経継続，FSH 30 mIU/mL 以上かつ血清中 β-HCG 濃度による妊娠検査陰性）の新たな発現について，mFOLFOX 療法単独（n=84）若しくは mFOLFOX 療法と本剤との併用（n=95）を受けた179例の女性部分集団において前向きに検討された。 新たな卵巣機能不全の発現が，化学療法に本剤を併用投与した群で34%（32/95）に認められたのに対し，化学療法単独投与群では2%（2/84）であった[相対リスク14（95% 信頼区間 4，53）]。 本剤の投与中止後，後治療期間中に卵巣機能不全の回復が，本剤投与例の22%（7/32）で認められた。卵巣機能の回復は，後治療期間中に，月経の再開，血清中 β-HCG 濃度妊娠検査陽性であること若しくは FSH レベルが30 mIU/mL 未満であることと定義した。本剤曝露による生殖能力に対する長期的な影響については分かっていない（「警告・使用上の注意」及び「特別な患者集団」の項参照）。	**卵巣機能不全／妊孕性（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** 本剤の結腸癌術後補助化学療法の第 III 相試験である NSABP C-08試験において， 295例の閉経前女性患者を対象に新たな卵巣機能不全の発現頻度を評価した。卵巣機能不全の定義は，3カ月以上の無月経継続，FSH30 mIU/mL で，なおかつ血中 β–HCG 濃度による妊娠検査で陰性であることとした。新たな卵巣機能不全の発現が，mFOLFOX-6 群において2.6%の患者で認められたのに対し，mFOLFOX-6と本剤併用群では39%で認められた。本剤の投与中止後，評価可能な女性のうち86.2%の患者で卵巣機能が回復した。本剤投与による妊孕性への長期的な影響については分かっていない。
副作用（可逆性後白質脳症症候群）		**可逆性後白質脳症症候群（「特別な警告，使用上の注意」の項参照）** 本剤投与を受けた患者において，まれな神経障害である可逆性後白質脳症症候群（PRES）に合致する兆候・症状を示したとの報告がわずかにあり，痙攣発作，頭痛，異常な精神状態，視覚障害又は皮質

		盲等の兆候・症状が現れることがある。高血圧症を伴う場合と伴わない場合がある。PRES の確定診断には頭部画像が必要であり，MRI 検査を実施することが望ましい。PRES を発現した患者では，本剤の投与を中止するとともに，高血圧のコントロールを含む，対症療法を行うこと。症状は消失若しくは軽快することが多いが，神経症状が残ることもある。以前に PRES を発現したことがある患者に対し，本剤による治療を再開した場合の安全性はわかっていない。 臨床試験では8例の PRES が報告されている。8例のうち2例は MRI 検査による確定診断は実施されていない。
副作用（腎障害）	**腎障害** 本剤と化学療法の併用群5805例と化学療法単独投与群3713例を含む複数の臨床試験についてレトロスペクティブな解析をした結果，本剤投与群において血清中クレアチニン値の上昇（ベースラインレベルの1.5-1.9倍）が高頻度に認められた。本剤投与群の約1/3は，クレアチニン値がベースラインに戻らなかった。	
副作用（治療後の血管性イベント）	**治療後の血管性イベント** 結腸・直腸癌の維持療法（未承認）に関する非盲検ランダム化試験において，治療後の Grade3以上の血管性イベントの全体の発現率は mFOLFOX6のみ投与された患者では1.6%（1349例中21例）であったのに対し，mFOLFOX6＋本剤を投与された患者では3.1%（1338例中41例）であった。投与後の血管性イベントには，動脈及び静脈血栓塞栓症，虚血性イベント，動脈瘤が含まれる。	
副作用（感染症）		**感染症** 治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌患者を対象とした臨床試験（GOG-0240試験）において，パクリタキセル，トポテカンを投与した患者では13%であったのに対し，パクリタキセル，トポテカンと共に本剤を投与した患者では24%で，Grade3-5の感染症が報告されている。
副作用（免疫原性）	**免疫原性** あらゆる蛋白製剤と同様，本剤への免疫反応の可能性がある。結腸癌の臨床試験において，2233例のうち14例（0.63%）で電気化学発光測定法（ECL）により抗ベバシズマブ抗体が検出された。この14例のうち3例で，酵素免疫定量法（ELISA）で抗ベバシズマブ抗体が陽性であった。抗ベバシズマブ抗体の作用について医学的重要性は分かっていない。 免疫原性の分析結果はその測定法の分析感度と特異性に高く依存し，検体の取り扱い方法，検体採取時期，併用薬剤及び基礎疾患等のいくつか	

	の因子に影響を受けることがある。このため，本剤に対する抗体発現率と他の薬剤に対する抗体発現率を比較することは誤解を生む可能性がある。	

副作用（市販後経験）

市販後経験

以下の副作用は本剤承認後の使用経験から報告された。これらの副作用は不確定な大きさの集団から自発的に報告されているため，発現頻度を確実に推定，又は薬剤の曝露との因果関係を確立することが可能とは限らない。

全身：多発性漿膜炎

心血管系：肺高血圧，PRES，腸間膜静脈閉塞

眼障害（さまざまな眼疾患の治療に対して，未承認適応からの報告）：

失明；眼内炎（感染性及び無菌性）；眼内炎，硝子体炎等の眼内炎；網膜剥離；眼圧増加；結膜出血・硝子体出血・網膜出血を含む出血；飛蚊症；眼球充血；眼痛及び/又は眼の不快感

消化器系：消化管潰瘍，腸壊死，吻合部潰瘍

血液・リンパ系：汎血球減少症

筋骨系及び結合部組織障害：顎骨壊死，アバスチンを投与した小児患者において下顎骨以外の骨壊死の報告がある。

神経系：可逆性後白質脳症症候群（PRES）

肝胆障害：胆嚢穿孔

感染及び侵襲：壊死性筋膜炎は通常，創傷治癒遅延による合併症，消化管穿孔又は瘻孔形成に続発し発現する

筋骨格：顎骨壊死

腎臓：腎性血栓性微小血管症（重度の蛋白尿として現れる）

呼吸器系：鼻中隔穿孔，発声障害

全身性の事象（さまざまな眼疾患の治療に対して，未承認適応からの報告）：動脈血栓塞栓症，高血圧，胃腸穿孔，出血

市販後経験

表3　市販後に報告された有害事象

System Organ Class (SOC)	Reactions (frequency*)
Infections and Infestations	Necrotising fasciitis, usually secondary to wound healing complications, gastrointestinal perforation or fistula formation (rare) (see also section 4.4)
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions and infusion reactions (not known); with the following possible co-manifestations: dyspnoea/difficulty breathing, flushing/redness/rash, hypotension or hypertension, oxygen desaturation, chest pain, rigors and nausea/vomiting (see also section 4.4 and Hypersensitivity reactions/infusion reactions above)
Nervous system disorders	Hypertensive encephalopathy (very rare) (see also section 4.4 and Hepertension in section 4.8) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome(PRES) (rare) (see also section 4.4)
Vascular disorders	Renal thrombotic microangiopathy, which may be clinically manifested as proteinuria (not known) with or without concomitant sunitinib use. For further information on proteinuria see section 4.4 and Proteinuria in section 4.8.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal septum perforation (not known) Pulmonary hypertension (not known) Dysphonia (common)
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal ulcer (not known)
Hepatobiliary disorders	Gall bladder perforation (not known)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Cases of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) have been reported in patients treated with Avastin, most of which occurred in patients who had identified risk factors for ONJ, in particular exposure to intravenous. bisphosphonates and/or a history of dental disease requiring invasive dental procedures (see also section 4.4)

		Cases of non-mandibular osteonecrosis have been observed in Avastin treated paediatric patients (see section 4.8, Paediatric population).
		Congenital, familial, and genetic disorder	Cases of foetal abnormalities in women treated with bevacizumab alone or in combination with known embryotoxic chemotherapeutics have been observed (see section 4.6)

* if specified, the frequency has been derived from clinical trial data

副作用（その他の副作用）

転移性結腸・直腸癌

表 1及び表 2は，化学療法 + 本剤又は化学療法 + プラセボを投与したランダム化二重盲検比較試験である Study 1から得られた結果である。本剤は5 mg/kg を2週間隔で投与された。

Grade 3及び4のすべての有害事象と，Grade 1及び2の高血圧，蛋白尿及び血栓塞栓症についてのデータが，試験対象集団全体から収集された。IFL 療法 + プラセボ群に比べ，IFL 療法 + 本剤投与群に高頻度（2%以上）に認められた，重大な死亡につながる恐れのある有害事象（Grade 3及び4）を表 1に示した。

表1　Study 1で認められた NCI-CTC Grade 3及び4の有害事象〔対照群に比べ本剤投与群で高頻度（2%以上）に発現した事象〕

	Arm 1 IFL + Placebo (n = 396)	Arm 2 IFL + Avastin (n = 392)
NCI-CTC Grade 3-4 Events	74%	87%
Body as a Whole		
Asthenia	7%	10%
Abdominal Pain	5%	8%
Pain	5%	8%
Cardiovascular		
Hypertension	2%	12%
Deep Vein Thrombosis	5%	9%
Intra Abdominal Thrombosis	1%	3%
Syncope	1%	3%
Digestive		
Diarrhea	25%	34%
Constipatio	2%	4%
Hemic/Lymphatic		
Leukopenia	31%	37%
Neutropenia [a]	14%	21%

有害事象一覧

本項に載せる有害事象は頻度によって以下のとおり分類される。

Very common（≥1/10）
Common（≥1/100 to <1/10）
Uncommon （≥1/1,000 to <1/100）
Rare（≥1/10,000 to <1/1,000）
Very rare（<1/10,000）
not known（利用可能なデータからは推定不能）

複数の適応症において異なる化学療法との併用により投与された際の本剤の有害事象を表1，2に示す。

表1には頻度ごとの，以下により収集された，本剤と因果関係があると考えられるすべての有害事象を示した。

- 臨床試験において，治療群間で発現率に差があった事象（10%以上の差があった NCI-CTCAE Grade1-5の有害事象若しくは2%以上の差があった NCI-CTCAE Grade 3-5の有害事象）
- 製造販売後安全性試験
- 自発報告
- 疫学的研究／非介入又は観察研究
- 個々の症例報告書の評価

表2には，重篤な有害事象の頻度を示した。重篤な有害事象は臨床試験において対照群に比較して2%以上の差があった NCI-CTCAE Grade3-5のものとした。表2は医薬品市販承認取得者によって，臨床的に重要若しくは重篤であるとされた有害事象も含めている。

市販後の有害事象は表1,2それぞれの該当するところに記載する。詳細は表3に示す。

有害事象名は主要な臨床試験でみられた最も高い発現率に従って，

a Central laboratories were collected on Days 1 and 21 of each cycle.Neutrophil counts are available in 303 patients in Arm 1 and 276 in Arm 2.

IFL 療法 + プラセボ群に比べ，IFL 療法 + 本剤投与群で高頻度（5%以上）に発現した Grade 1～4の有害事象を表 2に示した。Grade 1～4の有害事象は，Arm 3（5-FU/LV + 本剤）群の登録が中止されるまでに登録された各群最初の約100例ずつから集計された。

表 2　Study 1で認められた NCI-CTC Grade 1～4の有害事象〔IFL 群に比べ IFL 療法 + 本剤投与群で高頻度（5%以上）に発現した事象〕

	Arm 1 IFL + Placebo (n = 98)	Arm 2 IFL + Avastin (n = 102)	Arm 3 5-FU/LV + Avastin (n = 109)
Body as a Whole			
Pain	55%	61%	62%
Abdominal Pain	55%	61%	50%
Headache	19%	26%	26%
Cardiovascular			
Hypertension	14%	23%	34%
Hypotension	7%	15%	7%
Deep Vein Thrombosis	3%	9%	6%
Digestive			
Vomiting	47%	52%	47%
Anorexia	30%	43%	35%
Constipation	29%	40%	29%
Stomatitis	18%	32%	30%
Dyspepsia	15%	24%	17%
GI Hemorrhage	6%	24%	19%
Weight Loss	10%	15%	16%
Dry Mouth	2%	7%	4%
Colitis	1%	6%	1%
Hemic/Lymphatic			
Thrombocyto penia	0%	5%	5%
Nervous			
Dizziness	20%	26%	19%
Respiratory			
Upper Respiratory Infection	39%	47%	40%
Epistaxis	10%	35%	32%
Dyspnea	15%	26%	25%
Voice Alteration	2%	9%	6%
Skin/Appendages			

下表の適切なカテゴリーに記載した。同じ頻度分類の中では，重篤なものを先に記載した。有害事象の中には化学療法で通常見られるものもあるが，本剤を化学療法に併用したときに，その有害事象を増悪させている可能性もある。例としては，リポソーム化ドキソルビシン又はカペシタビンによる手掌・足底発赤知覚不全症候群，パクリタキセル又はオキサリプラチンによる末梢性感覚ニューロパチー，パクリタキセルによる爪の障害又は脱毛症がある。

表1　有害事象（頻度ごと）

System organ class	***Very common***	***Common***	***uncommon***	***rare***	***Very rare***	***Frequency not known***
Infections and infestations		Sepsis Abscess[b,d], Celluliti, Infection, Urinary tract infection		Necrotising fasciitis[a]		
Blood andlymphatic system disorders	Febrile neutropenia, Leucopenia, Neutropenia, Thrombo-cytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Endocrine disorders		Hypersensitivity, infusion reactions[a,b,d]				
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	Dehydration				
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy[b], Dysarthria, Headache, Dysguesia	Cerebrovascular accident, Syncope, Somnolence		Posterior Reversible encephalopathy syndrome[a,b,d]	Hypertensive encephalopathy[a]	
Eye disorders	Eye disorder, Lacrimation increased					
Cardiac disorders		Congestive heart failure[b,d],Supraventricular tachcardia				

Alopecia Skin Ulcer	26% 1%	32% 6%	6% 6%
Special Senses Taste Disorder	9%	14%	21%
Urogenital Proteinuria	24%	36%	36%

転移性結腸・直腸癌の二次治療における FOLFOX4療法と本剤の併用

試験治療との因果関係ありの Grade 3～5の非血液事象及び Grade 4～5の血液事象が Study 2から報告された。FOLFOX4 + 本剤併用群287例とFOLFOX4療法単独群285例を比較して高い発現率（2%以上）で生じている最も高頻度にみられた有害事象（Grade 3～5の非血液事象及び Grade 4～5の血液事象）は，疲労（19%対13%），下痢（18%対13%），感覚性ニューロパシー（17%対9%），悪心（12%対5%），嘔吐（11%対4%），脱水（10%対5%），高血圧（9%対2%），腹痛（8%対5%），出血（5%対1%），他に分類されない神経学的症状（5%対3%），イレウス（4%対1%），頭痛（3%対0%）であった。Study 2で採用した報告システムの影響で，これらのデータは実際の有害事象発現率よりも低めの値である可能性がある。

本剤は，初回化学療法として本剤を含むレジメンを施行後増悪した転移性結腸・直腸癌患者の二次治療として，フッ化ピリミジン/イリノテカン又はフッ化ピリミジン/オキサリプラチンをベースとして化学療法と併用する。
転移性結腸・直腸癌の一次治療において本剤を含むレジメンを治療施行後増悪した症例を対象に本剤を二次治療として施行した Study 4で，新たな安全性シグナルは認められなかった。

切除不能非扁平上皮非小細胞肺癌

Grade 3～5の非血液有害事象及び Grade 4～5の血液有害事象が Study 5から報告された。
PC 療法単独群441例と比較して PC 療法 + 本剤投与群427例で高頻度（2%以上）にみられた Grade 3～5の非血液事象及び Grade 4～5の血液事象は，好中球減少（27%対17%），疲労（16%対13%），高血圧（8%対0.7%），好中球減少を伴わない感染（7%対3%），静脈血栓塞栓症（5%対3%），発熱性好中球減少症（5%対2%），肺炎／肺浸潤（5%対3%），Grade 3又は4の好中球減少を伴う感染（4%対2%），低ナトリウム血症（4%対1%），頭痛（3%対1%）及び蛋白尿（3%対0%）であった。

Vascular disorders	Hypertension[b,d], Thrombo-embolism(venous)[b,d]	Thromboembolism (arterial)*[b,d] Haemorrhage[b,d], Deep vein thrombosis				Reanal thromboric microangiopathy[a,b]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea, Rhinitis	Pulmonary haemorrhage/haemoptysis[b,d], pulmonary embolism, Epistaxis, Hypoxia, Dysphonia[a]				Pulmonary hepertension[a], Nasal septum perforation[a]
Gastrointestinal disorders	Ractal haemorrhage, Stomatitis, Constipation, Diarrhoea, Nausea, Vomiting,Abdominal pain	Gastrointestinal perforation[b,d], Intestinal perforation, Ileus, Intestinal obstruction, Recto-vaginal fistulae[d,e], Gastrointestinal Disorder, Proctalgia				Gastrointestinal ucler[a]
Hepatobiliary disorders						Gallbladder perforation[a,b]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Wound healing complications[b,d], Exfoliative dermatitis,Dryskin,Skin discoloration	Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome				
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Fistula[b,d], Myalgia, Muscular weakness, Back pain				Osteonecrosis of the jaw[a,b] Non-mandibular osteonecrosis[a,f]
Renal and urinary disorders	Proteinuria[b,d]					
Reproductive system and breast disorders	Ovarian failure[b,c,d]	Pelvic Pain				
Congenital, familial,and genetic disorder						Foetal abnormalities[a,b]

膠芽腫

Study 6に登録され，本剤単剤又は本剤 + イリノテカンの投与を受けた163例の患者において，全有害事象が報告された。全患者で前治療として放射線療法及びテモゾロミドの投与を受けていた。本剤は10 mg/kg を2週間隔で，単剤若しくはイリノテカンと併用して投与された。本剤単剤群のうち4.8%の患者で有害事象により本剤投与が中止された。
本剤単剤の投与を受けた患者（N = 84）のうち，最もよく報告された全 Grade の有害事象は，感染（55%），疲労（45%），頭痛（37%），高血圧（30%），鼻出血（19%），下痢（21%）であった。これらのうち，Grade 3以上の有害事象発現率は感染（10%），疲労（4%），頭痛（4%），高血圧（8%），下痢（1%）であった。本試験では，本剤が関連している可能性のある死亡が2例あった。1例は後腹膜出血，1例は好中球減少性感染であった。

本剤単剤又は本剤 + イリノテカンの投与を受けた患者（N = 163）のうち，本剤に関連した有害事象（Grade 1～4）発現率は出血（40%），鼻出血（26%），脳出血（5%），高血圧（32%），静脈血栓塞栓イベント（8%），動脈血栓塞栓イベント（6%），創傷治癒合併症（6%），蛋白尿（4%），消化管穿孔（2%），PRES（1%）であった。163例の患者のうち Grade 3～5の有害事象発現率は出血（2%），脳出血（1%），高血圧（5%），静脈血栓塞栓イベント（7%），動脈血栓塞栓イベント（3%），創傷治癒合併症（3%），蛋白尿（1%），消化管穿孔（2%）であった。

転移性腎細胞癌

Study 8において全 Grade の有害事象が集計された。インターフェロン α + プラセボ群304例に対し，インターフェロン α + 本剤群337例に高頻度（2%以上）にみられた Grade 3～5の有害事象は，疲労（13%対8%），無力症（10%対7%），蛋白尿（7%対0%），高血圧（6%対1%；高血圧性クリーゼを含む）及び出血（3%対0.3%；鼻出血，小腸出血，動脈瘤破裂，出血性胃潰瘍，歯肉出血，喀血，頭蓋内出血，大腸出血，気道出血及び外傷性血腫を含む）であった。
インターフェロン α + プラセボ群に対し，インターフェロン α + 本剤群に高頻度（5%以上）でみられた Grade 1～5の有害事象を表3に示す。

表3　Study 8における NCI-CTC Grade 1～5の有害事象〔IFN-α + プラセボ群に比べ IFN-α + 本剤投与群で高頻度（5%以上）に発現した事象〕

System Organ Class/Preferred term[a]	IFN-α + Placebo (n = 304)	IFN-α + Avastin (n = 337)
Gastrointestinal disorders		
General disorders and administration site conditions	Asthenia, Fatigue, Pyrexia, Pain, Muscosal inflammation	Lethargy
investigations	Weight decreased	

臨床試験において，全 Grade 又は Grade 3-5両方に含まれたものについては，より高頻度に認められたものを報告している。治療期間の差の調整は行っていない。

[a] For further information please refer to Table 3 'Adverse reactions reported in post-marketing setting.'

[b] Terms represent a group of events that describe a medical concept rather than a single condition or MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) preferred term. This group of medical terms may involve the same underlying pathophysiology (e.g. arterial thromboembolic reactions include cerebrovascular accident, myocardial infarction, transient ischaemic attack and other arterial thromboembolic reactions).

[c] Based on a substudy from NSABP C-08 with 295 patients

[d] For additional information refer below within section "Further information on selected serious adverse reactions."

e Recto-vaginal fistulae are the most common fistulae in the GI-vaginal fistula category.

f Observed in pediatric population only

表2 重篤な有害事象（頻度ごと）

System organ class	Very common	common	uncommon	rare	Very rare	Frequency notknown
Infections and infestations		Sepsis, Cellulitis, Abscess[a,b], Infection, Urinary tract infection				Necrotising fasciitisc
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia, Leucopenia, Neutropeniaa, Thrombo-cytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immune system disorders						Hypersensitivity, infusion reactions[a,b,c]
Metabolism and nutrition disorders		Dehydration				
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathya	Cerebrovascular accident, Syncope, Somnolence, Headache				Posterior reversible encephalo-pathy syndrome[a,b,c],

Diarrhea	16%	21%
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	27%	33%
Investigations		
Weight decreased	15%	20%
Metabolism and nutrition disorders		
Anorexia	31%	36%
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Myalgia	14%	19%
Back pain	6%	12%
Nervous system disorders		
Headache	16%	24%
Renal and urinary disorders		
Proteinuria	3%	20%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Epistaxis	4%	27%
Dysphonia	0%	5%
Vascular disorders		
Hypertension	9%	28%

a Adverse events were encoded using MedDRA, Version 10.1.

以下に示した有害事象は，インターフェロン α 単独群と比較して，インターフェロン α + 本剤併用群において5倍以上発現率が高く，かつ表3に記載されていないものである。歯肉出血（13例対1例），鼻炎（9例対0例），霧視（8例対0例），歯肉炎（8例対1例），胃食道逆流性疾患（8例対1例），耳鳴（7例対1例），歯膿瘍（7例対0例），口腔内潰瘍形成（6例対0例），ざ瘡（5例対0例），難聴（5例対0例），胃炎（5例対0例），歯肉痛（5例対0例），肺塞栓症（5例対1例）。

治療抵抗性・再発又は転移性子宮頸癌

Study9においては，全 Grade の有害事象が集計された。

化学療法群に対し，化学療法+本剤群に高頻度（5%以上）に見られた発現頻度 Grade1-4の有害事象を表4に示す。

表4 Study 9における NCI-CTC Grade 1～4，3～4の有害事象〔化学療法群に比べ化学療法+本剤投与群で高頻度（5%以上）に発現した事象〕

						Hypertensive encephalo-pathy[c]
Cardiac disorders		Congestive heart failure[a,b], Supraventricular tachycardia				
Vascular disorders	Hypertension[a,b]	Thromboembolism arterial[a,b], Haemorrhage[a,b], Thromboembolism (venous)[a,b] Deep vein thrombosis				Renal thrombotic microangiopathy[b,c]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Pulmonary haemorrhage/ Haemoptysis[a,b], Pulmonary embolism, Epistaxis, Dyspnoea, Hypoxia				Pulmonary hypertensionc, Nasal septum perforationc
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Abdominal pain	Intestinal perforation, Ileus, Intestinal obstruction, Recto-vaginal fistulae[c,d], Gastrointestinal disorder, Stomatitis, Proctalgia				Gastrointestinal perforation[a,b], Gastrointestinal ulcerc, Rectal haemorrhage
Hepatobiliary disorders						Gallbladder perforation[b,c]
Skin and subcutaneous tissue disorders		Wound healing complications[a,b], Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome				
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Fistula[a,b], Myalgia, Arthralgia, Muscular weakness, Back Pain				Osteonecrosis of the jaw[b,c]
Renal and urinary disorders		Proteinuria[a,b]				
Reproductive system and breast disorders		Pelvic pain				Ovarian failure[a,b]
Congenital, familial,						Foetal abnormalities[a,c]

	Grade1-4		Grade3-4	
	Chemo Alone	Chemo+Ava	Chemo Alone	Chemo+Ava
	n=222	n=218	n=222	n=218
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased Appetite	26%	34%		
Hyperglycemia	19%	26%		
Hypomagnesemia	15%	24%		
Hyponatremia	10%	19%		
Hypoalbuminemia	11%	16%		
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	75%	80%		
Edema Peripheral	22%	15%		
Investigations				
Weight Decreased	7%	21%		
Blood Creatinine Increased	10%	16%		
Infections and Infestations				
Urinary Tract Infection	14%	22%		
Infection	5%	10%		
Vascular Disorders				
Hypertension	6%	29%	0.5%	11.5%
Thrombosis	3%	10%	2.7%	8.3%
Nervous System Disorders				
Headache	13%	22%		
Dysarthria	1%	8%		
Gastrointestinal Disorders				
Stomatitis	10%	15%		
Proctalgia	1%	6%		
Anal Fistula	-	6%		
Blood and Lymphatic System Disorders				

and genetic disorder						
General disorders and administration site conditions	Asthenia, Fatigue	Pain, Lethargy, Mucosal Inflammation				

表2には重篤な有害事象の頻度を掲載した。重篤な事象とは，臨床試験で見られたNCI-CTCAE Grade3-5の事象のうち，対照群に比較して本剤群で2%以上多く見られたものとした。表2には医薬品市販承認取得者が，臨床的に重要である若しくは重篤であると判断したものも含まれる。これら臨床的に重要である有害事象は臨床試験にて報告されたが，Grade3-5の事象のうち対照群と比較して2%以上の差のつくものはなかった。表2には市販後にのみ見られている臨床的に重要である有害事象も含まれており，そのため，頻度及び NCI-CTCAE Grade は不明である。そのため，これらは表2ではこれらの臨床的に重要である事象は「FrequencyNot Known.」の欄に記載した。

[a] Terms represent a group of events that describe a medical concept rather than a single condition or MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) preferred term. This group of medical terms may involve the same underlying pathophysiology (e.g. arterial thromboembolic reactions include cerebrovascular accident, myocardial infarction, transient ischaemic attack and other arterial thromboembolic reactions).

[b] For additional information refer below within section "Further information on selected serious adverse reactions"

[c] For further information please refer to Table 3 'Adverse reactions reported in post-marketing setting.'

[d] Recto-vaginal fistulae are the most common fistulae in the GI-vaginal fistula category.

Neutropenia	6%	12%		
Lymphopenia	5%	12%		
Psychiatric Disorders				
Anxiety	10%	17%		
Reproductive System and Breast Disorders				
Pelvic Pain	8%	14%		
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Epistaxis	1%	17%		
Renal and Urinary Disorders				
Proteinuria	3%	10%		

化学療法群（222例）に対し，化学療法+本剤群（218例）に高頻度（2%以上）に見られた Grade3-4の有害事象は，腹痛(11.9% vs. 9.9%)，下痢（5.5% vs. 2.7%），痔瘻（3.7% vs. 0%），肛門周囲痛 （2.8% vs. 0%），尿路感染（8.3% vs. 6.3%），蜂巣炎（3.2% vs. 0.5%），疲労（14.2% vs. 9.9%），低カリウム血症（7.3% vs. 4.5%），低ナトリウム血症（3.7% vs. 1.4%），脱水（4.1% vs. 0.5%），好中球減少症（7.8% vs. 4.1%），リンパ球減少症（6.0% vs. 3.2%），背部痛（5.5% vs. 3.2% ），骨盤痛（5.5% vs. 1.4%）であった。

化学療法群に対し，化学療法+本剤群に高頻度（2%以上）に見られた Grade5以上の有害事象はなかった。

白金製剤抵抗性の再発上皮性卵巣癌，卵管癌，原発性腹膜癌

骨盤内検査により直腸 S 状結腸への腫瘍の巻き込みが見られる患者や，CT スキャンにより腸管への腫瘍の巻き込みが見られる患者，腸閉塞の臨床症状が見られる患者は対象外とされていた。

化学療法群と比較して化学療法+本剤群で高い頻度（≥ 5%）で見られる Grade 2-4の有害事象を表5に記載した。

表5　化学療法群に比べ化学療法＋本剤投与群で高頻度（5%以上）に発現した Grade 2～4の有害事象

	Chemo (n=181)	Chemo＋Ava（n=179）
Blood And Lymphatic System Disorders		
Neutropenia	25.4%	30.7%
General Disorders And Administration Site Conditions		
Mucosal	5.5%	12.8%

Inflammation		
Infections And Infestations		
Infection	4.4%	10.6%
Nervous System Disorders		
Peripheral Sensory Neuropathy	7.2%	17.9%
Renal And Urinary Disorders		
Proteinuria	0.6%	12.3%
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Epistaxis	0.0%	5.0%
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders		
Palmar−PlantarErythrodysaesthesia Syndrome	5.0%	10.6%
Vascular Disorders		
Hypertension	5.5%	19.0%

化学療法群（181例）に対し，化学療法+本剤群（179例）に高頻度（2%以上）に見られた Grade3-4の有害事象は高血圧(6.7% vs. 1.1%)，手掌・足底発赤知覚不全症候群(4.5% vs. 1.7%)であった。

化学療法群に対し，化学療法+本剤群に高頻度（2%以上）に見られた Grade5以上の有害事象はなかった。

1.6.2.9　高齢者への投与

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
高齢者への投与	**高齢者への投与** Study 1において，若い患者と比較して65歳以上の患者において高頻度（2%以上）に発現した重度の有害事象は，無力症，敗血症，深部静脈血栓症，高血圧，低血圧，心筋梗塞，うっ血性心不全，下痢，便秘，食欲不振，白血球減少症，貧血，脱水，低カリウム血症及び低ナトリウム血症であった。全生存期間でみた本剤の有効性は，若い患者と高齢の患者と比較して類似していた。 Study 2においては，FOLFOX4 + 本剤投与群の65歳以上の患者では，65歳未満の患者に比べて悪心，嘔吐，イレウス及び疲労の相対リスクが高かった。	**用法・用量　高齢者** 高齢者に対し用量調節の必要はない。 **有害事象　高齢者** 無作為化臨床試験において，> 65歳の高齢は，脳血管発作（CVA），一過性脳虚血発作（TIA）及び心筋梗塞（MI）等の動脈血栓塞栓症の発現リスクの上昇と相関があった。本剤を投与した際，≤ 65歳の患者と比較して> 65歳の患者に頻繁にみられた他の事象は，Grade 3～4の白血球減少及び血小板減少（NCI-CTCAE v.3），全 Grade の好中球

	Study 5においては，カルボプラチン，パクリタキセル及び本剤の併用投与を受けた65歳以上の患者では，65歳未満の患者に比べ，蛋白尿の相対リスクが高かった（「警告・使用上の注意」の項参照）。 Genentech 社が実施した臨床試験において，すべての有害事象についての情報を収集した742例中，65歳以上は212例（29%）で，75歳以上は43例（6%）であった。非高齢者に比べ高齢者で発現率が高かった有害事象（全重症度を含む）としては，上記の他に消化不良，消化管出血，浮腫，鼻出血，咳嗽増加及び音声変調があった。 5つの無作為化比較試験における1,745例を用いた探索的併合解析では，618例（35%）が65歳以上であり，1,127例が65歳未満であった。動脈血栓塞栓症の発現率は，年齢に関係なく，化学療法単独投与群と比較して本剤を化学療法に併用した群において高値を示したが，動脈血栓塞栓症の発現率は65歳未満の患者（それぞれ1.4%及び2.1%）と比較して，65歳以上の患者（2.9%及び8.5%）でより増加していた（「警告・使用上の注意」の項参照）。	減少，下痢，悪心，頭痛及び疲労であった（「特別な警告，使用上の注意」の項及び「副作用」の項の「血栓塞栓症」の項参照）。Grade 3以上の高血圧の発現率が≤ 65歳の患者と比較して> 65歳の患者で2倍高かった臨床試験もあった。 白金製剤抵抗性再発上皮性卵巣癌患者を対象とした臨床試験において，脱毛症，粘膜炎症，末梢性感覚ニューロパチー，蛋白尿，高血圧も報告されており，本剤を投与した際，≤65歳の患者と比較して> 65歳の患者で少なくとも5%以上高い頻度で見られた。消化管穿孔，創傷治癒合併症，蛋白尿，うっ血性心不全及び出血を含む他の事象の発現率は> 65歳の高齢者では ≤ 65歳の患者と比べ上昇はみられなかった。

1.6.2.10 妊婦・産婦・授乳婦への投与

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
妊婦，産婦・授乳婦への投与	リスクの要約 薬剤の作用機序及び非臨床試験の知見より，胎児毒性の可能性をもつことが考えられる。（「臨床薬理」の項，参照）製造販売後の報告は数少ないが，本剤を妊婦に使用したことにより奇形を有する児が認められている；ただし，これらの報告のみからは，胎児奇形が本剤に関連したリスクであるとは断定できない。非臨床生殖発生試験において，妊娠ウサギの器官形成期に 3 日に 1 回，臨床用量 10 mg/kg の約 1～10 倍にあたる量を静脈内投与したところ，胎児吸収，母体と胎児の体重増加量減少，及び複数種類の先天性奇形（角膜混濁，頭蓋骨や四肢等骨格の異常骨化，指節骨欠損など）が発現した。（「データ」参照）さらに，動物モデルが血管新生と VEGF，VEGFR2 が女性生殖能，胚胎児発育及び生後発育の重要な局面に関与することが示されている。 妊娠中の女性には，胎児への潜在的なリスクについて助言を行うこと。 　主な催奇形性及び自然流産が認められた患者集団の背景リスクは不明である。米国の一般的な患者集団の場合，妊婦における主な催奇形性及び自然流産の背景リスクは，それぞれ 2-4%，15-20%とされている。 データ 非臨床データ 本剤 10-100mg/kg（臨床用量 10mg/kg を約 1-10 回投与）を器官形成期（妊娠 6-18 日）に 3 日間隔にて投与した妊娠ウサギにおいて，母体及び胎児の体重減少，及び胎児吸収胚数の増加が認められた。用量依存的に何らかの奇形を有する児の出生数の増加（0 mg/kg において 42.1 %，30 mg/kg において 76.5%， 100 mg/kg において 95 %）又は何らかの変化を有する児の出生数の増加（0 mg/kg において 9.1 %，30 mg/kg において 14.8 %， 100 mg/kg において 61.2 %） が認められた。全ての用量において骨格異常が認められ，髄膜脊髄瘤を含むいくつかの異常は用量 100 mg/kg のみで認められた。認められた催奇形性は，頭蓋骨，顎骨，脊椎，肋骨，脛骨，及び手足の骨における骨形成	**妊娠中の投与** 妊婦に対する本剤投与時の臨床試験のデータはない。動物試験では，催奇形性等の生殖毒性が示されている（「非臨床試験安全性データ」の項参照）。IgG は胎盤を通過することが知られており，本剤は胎児の血管形成を阻害すると予想される。したがって，妊娠中に本剤を投与した場合，重篤な奇形を引き起こすと予想される。市販後において，本剤単独又は胎児毒性を有することが知られている化学療法剤との併用で治療を受けた女性での胎児異常の症例が報告されている。妊娠中の本剤の投与は禁止されいる（「禁忌」の項参照）。 **授乳中の投与** 本剤が母乳中に移行するか否かは不明である。母親の IgG は母乳中に移行するため，また，本剤は乳児の成長発達を損なう可能性がある（「非臨床試験安全性データ」の項参照）ため，本剤の投与中及び最終投与後最低6カ月間は授乳を中止すること。 **妊娠の可能性がある女性への投与** 妊娠する可能性のある女性では，本剤の投与中（及び最終投与後最低6カ月間）は適切な避妊を行うこと。 **妊孕性** 動物での反復投与毒性試験で，雌の妊孕性に対して有害な影響があることが示唆されている（「非臨床試験安全性データ」の項参照）。結腸癌術後補助化学療法の第 III 相試験の閉経前女性を対象にしたサブ試験において，対照群と比較し本剤併用群では新たな卵巣機能不全の発現率が高いことが認められた。本剤投与中止後，多くの患者で卵巣機能が回復した。本剤投与による妊孕性への長期的な影響については分かっていない。

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	不全及び異常（泉門，肋骨及び後肢奇形，角膜混濁及び後肢指骨欠損）であった。 妊婦に対する本剤の投与を検討した試験はない。本剤が胎盤を通過するかどうかは明らかになっていないが，ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。本剤の臨床推奨量にほぼ相当する用量の約1～12倍量をウサギに投与したところ，胎児外形異常，胎児骨格異常を含む催奇形性が認められた。試験に用いたすべての用量で胎児への影響が認められた。他に認められた影響として，妊娠動物及び胎児の体重減少，胎児吸収増加があった（「非臨床毒性」の項参照）。 **授乳** 本剤のヒト母乳中への移行，乳児への影響又は母乳産生への影響に関する data は得られていない。 ヒト IgG はヒト母乳中に分泌されるが，母乳中の抗体は，多量であっても新生児及び乳児の血液循環に到達しないことを示唆した報告がある。本剤が授乳中の乳児に重篤な副作用を起こす可能性があることから，授乳婦に対しては，本剤の治療期間中に授乳しないよう指導すること。 **生殖能を有する女性及び男性 Females and Males of Reproductive Potential** **避妊** **女性** 本剤は，妊娠中の女性に投与した場合，胚性致死を引き起こす可能性がある。妊娠の可能性がある女性に対して，本剤の投与中及び最終投与から少なくとも6カ月間は適切な避妊法を用いる必要があると助言を行うこと。（「特別な患者集団」の項参照） **不妊** **女性** 本剤は，卵巣機能不全のリスクを増大させ，妊孕性を傷害する可能性がある。本剤の治療を開始する前に，妊娠する可能性のある女性に対しては卵巣機能不全のリスクについて説明すること。本剤曝露による妊孕性への長期的な影響は分かっていない。 179例の閉経前の女性を対象として化学療法への本剤併用の有無を検討	

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
	する目的で前向きデザインされたサブスタディーにおいて，対照群（2%）と比較して本剤併用群（34%）において卵巣機能不全の高い発現が認められた。本剤と化学療法の投与中止後，本剤投与患者の22%（7/32）で卵巣機能の回復が認められた（「警告・使用上の注意・副作用」の項参照）。	

1.6.2.11 小児等への投与

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
小児等への投与	**小児等への投与** 小児等における本剤の安全性，有効性及び薬物動態プロファイルは確立していない。公表文献にて，18歳未満のアバスチンの投与を受けた症例において下顎骨以外の骨壊死が認められたことが報告されている。本剤は，18歳未満の症例に対して承認されていない。本剤及びイリノテカンを投与した再発膠芽腫の8例の小児で，抗腫瘍効果は認められなかった。膠芽腫の小児における本剤の安全性及び有効性を確定するための十分な情報はない。 非臨床データ 本剤を成長板未閉鎖の若齢カニクイザルに対してヒト推奨用量の0.4～20倍量（mg/kg 及び曝露量で換算）を4～26週間投与したところ，骨端軟骨異形成が認められた。骨端軟骨異形成の発現率と重症度には用量依存性があり，本剤の投与中止により部分的に回復した。	**小児** 小児及び青少年における安全性及び有効性は確立していない。本剤は，18歳未満の症例に対して承認されていない。承認効能において，小児集団での本剤の使用経験はない。現在利用可能なデータは「有害事象」，「薬力学」，「薬物動態」及び「非臨床安全性試験」の項に記載があるが，投与量については推奨できない。 3歳以上18歳未満の再発又は進行神経膠腫小児患者に対しては有効性の懸念があるため投与しないこと。 有害事象発現時の減量は望ましくない。必要に応じ，「特別な警告，使用上の注意」の項の記載に従い再投与を中止又は休薬すること。 **有害事象　小児** 小児及び青少年における本剤の安全性は確立していない。本剤は，18歳未満の症例に対して承認されていない。公表文献にて，18歳未満のアバスチンの投与を受けた症例において下顎骨以外の骨壊死が認められたことが報告されている。 **臨床成績　小児** 欧州医薬品庁は，乳癌及び結腸直腸癌，肺癌（小細胞及び非小細胞肺癌），腎及び腎盂癌（ただし，腎芽細胞腫及び腎芽細胞腫症，明細胞肉腫，中胚葉性腎腫，腎髄質癌，腎臓の桿状腫瘍は除く），卵巣癌（横紋筋肉腫及び胚細胞腫瘍を除く），卵管癌（横紋筋肉腫及び胚細胞腫瘍を除く）及び原発性腹膜癌（芽細胞腫及び肉腫を除く）において，小児集団の全部分集団での試験成績提出義務を免除している。 3歳以上の小児進行・再発悪性神経膠腫患者30例を対象とした2つの臨床試験において，本剤及びイリノテカンを投与したときに抗腫瘍効果は認められなかった。新規に診断された悪性神経膠腫の小児における本剤の有効性及び安全性を確定しうる十分な情報はない。

		単群試験（PBTC-022試験）において，橋膠腫を除く小児再発悪性神経膠腫患者18例（WHO Grade IV の悪性神経膠腫8例，Grade III の未分化悪性星細胞腫9例，Grade III の退形性乏希突起膠腫1例）を対象に本剤10 mg/kg を2週間間隔で投与した後，本剤とイリノテカン（125-350 mg/m^2）を2週間間隔で増悪まで投与した。MacDonald criteria による奏効例（部分奏効，完全奏効を含む）は認められなかった。 毒性と有害事象としては，動脈性高血圧，疲労と同様に急性の神経障害を伴う脳虚血が認められた。 単一施設でのレトロスペクティブ解析では，2005年から2008年に連続した12例の小児再発悪性神経膠腫（WHO Grade IV:3例，Grade III:9例）を対象に本剤10 mg/kg をイリノテカン125 mg/m^{2}の併用で2週間間隔で投与した。完全奏効例は認められず，2例の部分奏効例が認められた（MacDonald criteria）。

1.6.2.12 腎障害患者，肝障害患者への投与

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
腎障害患者		腎障害患者における安全性及び有効性に関する試験は実施されていない。
肝障害患者		肝障害患者における安全性及び有効性に関する試験は実施されていない。

1.6.2.13 過量投与

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
過量投与	臨床試験においてヒトに投与された最高用量（20 mg/kg，静脈内投与）により，16例中9例に頭痛がみられ，16例中3例に激しい頭痛がみられた。	臨床試験においてヒトに投与された最高用量（20 mg/kg，静脈内，2週間隔投与）により，複数の患者において重度の片頭痛が認められた。

1.6.2.14 適用上の注意

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
適用上の注意	本剤は急速静注又は大量静注しないこと。点滴静脈内投与のみである。 • 大きな手術の後少なくとも28日間経つまでは本剤の投与をしないこと。術創が完全に治癒してから本剤を投与すること。 • 初回投与時：90分かけて点滴静注すること。	**投与方法** 初回投与時は，90分かけて点滴静注すること。初回投与の忍容性が良好であれば，2回目の投与は60分間で行ってもよい。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。 本剤は急速静注又は大量静注しないこと。

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
	• 以降の投与時：初回投与の忍容性が良好であれば，2回目の投与は60分間で行ってもよい。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。 **調製法** 本剤は無菌的に取り扱うこと。投与に際しては，バイアル内に異物の混入あるいは変色がないか確認すること。本剤の投与時には必要な量を抜き取り，米国薬局方生理食塩液で希釈し総量100 mL とすること。本剤は防腐剤を含まないので，使用後の残液は廃棄すること。 **本剤とブドウ糖溶液とは混合又は同一経路からの注入をしないこと。**	**調製及び投与前の注意** 投与前の希釈方法に関しては，「廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意」の項を参照すること。本剤をブドウ糖溶液と同一経路で投与又は混合しないこと。本剤を「廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意」の項に記載されているもの以外と混合しないこと。 **有効期間** 生理食塩液に溶解後，2～30°C で保存したときに，48時間まで物理的・化学的に安定であることが確認された。微生物学的見地から，調製後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合には保存時間及び保存条件に関する責任は使用者にあり，無菌状態で調製した場合でなければ2～8°C で24時間以上保存しないこと。 **廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意** 調製液の無菌性を確保するため，本剤の調製は，医療関係の専門家により無菌的に行うこと。 本剤を必要量抜き取り，必要な投与量に生理食塩液で希釈する。本剤の最終濃度は，1.4～16.5 mg/mL とすること。 投与に際しては，粒子状異物や変色がないことを肉眼で確認すること。 本剤は使い捨て用であり防腐剤を含まない。未使用の薬液や廃棄物は地域での要件に従い廃棄すること。 本剤とポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製バッグ，点滴セットとの不適合はこれまでに認められていない。 **配合変化** 本剤を「廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意」の項に記載されているもの以外と混合しないこと。ブドウ糖溶液（5%）による希釈で，濃度依存的なベバシズマブの減弱が見られる。

1.6.2.15 貯法，有効期間，取扱い上の注意

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
貯法，有効期間，取扱い上の注意	**安定性及び貯法** 本剤［100 mg（NDC 50242-060-01）及び400 mg（NDC 50242-061-01）］は2～8°C（36～46° F）で保存すること。本剤は遮光して保存すること。**凍結又は振とうしないこと。** 希釈した本剤の溶液は，8時間までなら2～8°C で保存することができる。使用時まで外箱に入れ保存すること。本剤とポリ塩化ビニル又はポリオレフィンバッグとの不適合性はみられていない。	**有効期間** バイアル（未開封） 2年 **保存上の注意** 2～8°C で冷蔵保存すること。凍結させないこと。外箱に入れ，遮光保存すること。 希釈後の保存条件は「有効期間」の項参照。

1.6.2.16 非臨床安全性試験（その他の注意）

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
非臨床安全性試験（その他の注意）	**がん原性・変異原性・妊孕性障害** 本剤のがん原性又は変異原性に関する試験は行われていない。 本剤は妊孕性を障害するおそれがある。 本剤をヒト推奨用量の0.4～20倍量を雌性カニクイザルに投与したところ，卵巣重量・子宮重量，子宮内膜増殖，月経周期数が用量依存的に減少し，卵胞発育停止又は黄体欠損が認められた。回復期間を4週又は12週間設けたところ，これらの毒性が可逆性であることを示唆する傾向が認められた。12週の回復期間の後，卵胞発育停止は認められなくなったが，卵巣重量は依然，中等度の低値を示していた。子宮内膜増殖抑制は12週の回復時には認められなかったが，子宮重量減少，黄体欠損，月経周期数の減少は依然として認められた。 **動物に対する毒性及び／又は薬効薬理** 本剤を投与したウサギにおいて，創傷治癒機能の低下が認められた。全層皮膚切開及び円形皮膚創傷モデルを用いて本剤の投与を行った結果，創傷の抗張力の低下，肉芽組織及び上皮再形成の減少，創傷閉鎖の遅延がみられた。	**非臨床試験安全性データ** カニクイザルを用いた26週までの試験において，長骨成長板が閉鎖していない若齢動物に骨端軟骨異形成が認められた。このときの平均血清中ベバシズマブ濃度は，ヒトにおける治療量での平均血清中濃度より低値であった。ウサギにおいては，本剤の推定臨床用量を下回る用量で創傷治癒障害が認められた。創傷治癒への影響は，完全に可逆的であることが示された。 本剤の変異原性及びがん原性を検討する試験は実施されていない。 本剤の生殖能への影響を検討するための毒性試験は実施されていない。しかしながら，動物における反復投与毒性試験では，卵胞成熟の抑制及び黄体数の減少や欠損が認められ，これとともに卵巣及び子宮重量の低下や月経周期数の減少がみられていることから，雌性生殖能への好ましくない影響が予想される。 ウサギへの投与では，胚毒性及び催奇形性が認められている。認められた作用には，母動物及び胎児動物の体重減少，胎児吸収の増加，胎児の外形・骨格異常増加が認められた。胎児毒性は試験で使用したいずれの用量でも認められ，最低用量における平均血清中濃度は，本剤5 mg/kg を2週間隔でヒトに投与した際に認められる濃度の約3倍であった。

1.6.2.17 薬物動態

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
薬物動態	**薬物動態** ベバシズマブの薬物動態を血清中全ベバシズマブ濃度測定法（遊離ベバシズマブと VEGF リガンド結合ベバシズマブを区別しなかった）により評価した。1週間隔，2週間隔又は3週間隔に本剤を1～20 mg/kg 投与した491例の母集団薬物動態分析から，ベバシズマブの半減期は約20日（幅：11～50日）と推定された。定常状態到達予測時間は100日であった。ベバシズマブを2週間に1回10 mg/kg 投与した場合の累積係数は2.8であった。 ベバシズマブのクリアランスは体重，性別又は腫瘍組織量によって変動した。体重補正後の本剤のクリアランスは男性の方が女性より高く（男性0.262 L/日及び女性0.207 L/日），分布容積も大きかった（それぞれ3.25 L 及び2.66 L）。腫瘍組織量が大きい（腫瘍表面積の中央値以上）患者では腫瘍組織量が中 央値以下の患者に比べ，クリアランスが高かった（それぞれ0.249 L/日及び0.199 L/日）。Study 1では，男性あるいは腫瘍組織量が大きい本剤投与群では，女性や腫瘍組織量の低い患者に比べ，有効性（全生存期間に対するハザード比）が低いというエビデンスは得られなかった。本剤の曝露量と臨床転帰との関連については検討されていない。	**薬物動態特性** 本剤の薬物動態については，固形腫瘍患者を対象にした10本の臨床試験から得られている。いずれの臨床試験でも，本剤は点滴静注された。点滴速度は忍容性に基づいて定められ，初回の投与は90分かけて行われた。本剤の薬物動態は，1～10 mg/kg の用量範囲で線形性がみられた。 **分布** 中心コンパートメントの分布容積（Vc）の標準値は，女性と男性でそれぞれ2.73 L と3.28 L であり，IgG や他のモノクローナル抗体で見られる範囲内であった。本剤を抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の末梢コンパートメントの分布容積（Vp）の標準値は，女性と男性でそれぞれ1.69 L と2.35 L であった。体重で補正した結果では，男性の方が女性に比べて Vc が大きかった（+20%）。 **代謝** ウサギに^{125}I-ベバシズマブを単回静脈内投与して本剤の代謝を評価したところ，その代謝プロファイルは，VEGF に結合しない天然 IgG 分子について考えられている代謝プロファイルに類似することが示された。本剤の代謝と排泄は内因性 IgG と類似している。すなわち，主に，内皮細胞を含めて体内のいたるところで行われるタンパク分解の異化作用を経て代謝・排泄されるものであり，主に腎臓や肝臓を通しての排泄に依存していない。IgG と FcRn レセプターの結合により，細胞代謝から防御され，終末半減期が長くなる。 **排泄** 女性及び男性における平均クリアランスは，ぞれぞれ0.188 L/日及び0.220 L/日であった。 ベバシズマブのクリアランスは，体重補正後では，女性に比べ男性で高かった（+17%）。2-コンパートメントモデル解析による消失半減期の標準値は，女性で18日，男性で20日であった。 低アルブミン及び高腫瘍組織量は一般的に疾患の重症度の指標となる。血清アルブミン及び腫瘍組織量が中央値を示す標準的な患者に比べ，低アルブミン患者ではベバシズマブの消失が約30%速く，高腫瘍組織量患者では約7%速かった。 **特殊な集団における薬物 EMA 動態** 人口統計的特性の影響を評価するため，母集団薬物動態学的解析を行っ

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
		た。その結果，本剤の薬物動態には年齢による有意差はなかった。 **腎障害患者** 腎障害患者における本剤の薬物動態を検討した試験は，腎臓が本剤の代謝と排泄にかかわる主要な臓器ではないため，実施されていない。 **肝障害患者** 肝障害患者における本剤の薬物動態を検討した試験は，肝臓が本剤の代謝と排泄にかかわる主要な臓器ではないため，実施されていない。 **小児患者** 小児患者における本剤の薬物動態は限られた例数にて検討された。薬物動態データから，本剤の分布及びクリアランスは成人の固形癌患者におけるそれと同程度であった。

1.6.2.18　薬効薬理

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	欧州添付文書（2015年11月18日版）
薬効薬理	**臨床薬理** **作用機序** ベバシズマブは VEGF と結合することにより，内皮細胞上に発現している VEGF 受容体（Flt-1, KDR）と VEGF の相互作用を阻害する。VEGF がその受容体に作用することにより，*in vitro* 血管新生モデルで内皮細胞増殖及び新規血管形成が発現する。ヌードマウスにおいて，結腸癌の異種移植モデルにベバシズマブを投与すると，微小血管増殖抑制及び転移性の病勢進行が抑制された。	**薬力学的特性** 薬効分類：抗腫瘍性免疫抑制剤，抗腫瘍剤，その他抗腫瘍剤，モノクローナル抗体，ATC コード：L01X C07 **作用機序** ベバシズマブは，脈管形成及び血管形成に重要な役割を果たしている血管内皮増殖因子（VEGF）に結合することにより，内皮細胞上にある VEGF 受容体 Flt 1（VEGFR-1）及び KDR（VEGFR-2）と VEGF の結合を阻害する。VEGF の生物活性を中和して腫瘍の血管新生を消退，残存する腫瘍の脈管構造を正常化，新たな腫瘍の脈管構造の形成を抑制することで，腫瘍増殖を阻害する。 **薬力学的作用** ヌードマウスを用いた腫瘍の異種移植モデルに本剤又は本剤の基になったマウス抗体を投与したところ，結腸癌，乳癌，膵臓癌，前立腺癌等のヒト癌に対する広範な抗腫瘍活性が認められた。本剤は転移性疾患の進行を阻害し，微小血管の透過性を低下させた。

1.6.2.19 その他

項目	米国添付文書（2015年12月1日版）	EU 製品概要特性（2015年11月18日版）
包装単位	100 mg/4 mL，使い捨てバイアル1本 400 mg/16 mL，使い捨てバイアル1本	4 mL の溶液中にベバシズマブ100 mg を含有する，ブチルゴム栓付バイアル（タイプ I ガラス製） 16 mL の溶液中にベバシズマブ400 mg を含有する，ブチルゴム栓付バイアル（タイプ I ガラス製） バイアル1本個別包装
患者への助言のための情報	**患者へ助言すること**： • 定期的に血圧を測定し，もし血圧が上昇した場合はかかりつけの医師に連絡すること。 • 異常な出血，高熱，悪寒，突発的な神経系機能の悪化，持続する若しくはひどい腹痛，ひどい便秘，嘔吐が起こった場合には，かかりつけの医師に速やかに連絡すること。 • 本剤の投与中及び投与後に創傷治癒合併症のリスクが増大すること。 • 動脈血栓塞栓症のリスクが増大すること。 • 本剤の投与後に卵巣機能不全のリスクが増大すること。 **胚胎児毒性** • 女性患者に対して，本剤が胎児に有害な影響を与える可能性があること，及び妊娠又は妊娠の可能性について医療従事者に知らせるよう指導すること。（「警告及び使用上の注意」「特別な患者集団」の項参照） • 妊娠可能性のある女性患者に対して，本剤の投与中及び最終投与から少なくとも 6 カ月間は効果の高い避妊法を用いるよう指導すること。（「特別な患者集団」の項参照） **授乳** • 授乳婦に対しては，本剤の治療期間中に授乳しないよう指導すること。	

1.6.3　米国における添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AVASTIN safely and effectively. See full prescribing information for AVASTIN.

AVASTIN® (bevacizumab)
Solution for intravenous infusion
Initial U.S. Approval: 2004

WARNING: GASTROINTESTINAL PERFORATIONS, SURGERY AND WOUND HEALING COMPLICATIONS, and HEMORRHAGE

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Gastrointestinal Perforation: Occurs in up to 3.2% of Avastin-treated patients. Discontinue Avastin for gastrointestinal perforation. (5.1)**
- **Surgery and Wound Healing Complications: Discontinue in patients with wound dehiscence. Discontinue at least 28 days prior to elective surgery. Do not initiate Avastin for at least 28 days after surgery and until the surgical wound is fully healed. (5.3)**
- **Hemorrhage: Severe or fatal hemorrhage, hemoptysis, gastrointestinal bleeding, CNS hemorrhage, and vaginal bleeding are increased in Avastin- treated patients. Do not administer Avastin to patients with serious hemorrhage or recent hemoptysis. (5.4)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Warnings and Precautions, Embryo-fetal Toxicity (5.11) 05/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Avastin is a vascular endothelial growth factor-specific angiogenesis inhibitor indicated for the treatment of:

- Metastatic colorectal cancer, with intravenous 5-fluorouracil–based chemotherapy for first- or second-line treatment. (1.1)
- Metastatic colorectal cancer, with fluoropyrimidine- irinotecan- or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based chemotherapy for second-line treatment in patients who have progressed on a first-line Avastin-containing regimen. (1.1)
- Non-squamous non-small cell lung cancer, with carboplatin and paclitaxel for first line treatment of unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic disease. (1.2)
- Glioblastoma, as a single agent for adult patients with progressive disease following prior therapy. (1.3)
  -Effectiveness based on improvement in objective response rate. No data available demonstrating improvement in disease-related symptoms or survival with Avastin.
- Metastatic renal cell carcinoma with interferon alfa (1.4)
- Cervical cancer, in combination with paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan in persistent, recurrent, or metastatic disease. (1.5)
- Platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin or topotecan (1.6)

Limitation of Use: Avastin is not indicated for adjuvant treatment of colon cancer. (1.1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Do not administer as an IV push or bolus. (2.1)
- Do not initiate Avastin for 28 days following major surgery and until surgical wound is fully healed. (2.1)

Metastatic colorectal cancer (2.2)
- 5 mg/kg IV every 2 weeks with bolus-IFL
- 10 mg/kg IV every 2 weeks with FOLFOX4
- 5 mg/kg IV every 2 weeks or 7.5 mg/kg IV every 3 weeks with fluoropyrimidine-irinotecan or fluoropyrimidine-oxaliplatin based chemotherapy after progression on a first-line Avastin containing regimen

Non–squamous non–small cell lung cancer (2.2)
- 15 mg/kg IV every 3 weeks with carboplatin/paclitaxel

Glioblastoma (2.2)
- 10 mg/kg IV every 2 weeks

Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (2.2)
- 10 mg/kg IV every 2 weeks with interferon alfa

Persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix (2.2)
- 15 mg/kg IV every 3 weeks with paclitaxel/cisplatin or paclitaxel/topotecan

Platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer (2.2)
- 10 mg/kg IV every 2 weeks with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin or weekly topotecan
- 15 mg/kg IV every 3 weeks with topotecan given every 3 weeks

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- 100 mg/4 mL, single use vial (3)
- 400 mg/16 mL, single use vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Perforation or Fistula: Discontinue Avastin if perforation or fistula occurs. (5.1, 5.2)
- Arterial Thromboembolic Events (e.g., myocardial infarction, cerebral infarction): Discontinue Avastin for severe ATE. (5.5)
- Venous Thromboembolic Events: Discontinue Avastin for life-threatening VTE (5.6)
- Hypertension: Monitor blood pressure and treat hypertension. Temporarily suspend Avastin if not medically controlled. Discontinue Avastin for hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy. (5.7)
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Discontinue Avastin. (5.8)
- Proteinuria: Monitor urine protein. Discontinue Avastin for nephrotic syndrome. Temporarily suspend Avastin for moderate proteinuria. (5.9)
- Infusion Reactions: Stop Avastin for severe infusion reactions. (5.10)
- Embryo-fetal Toxicity: Advise females of potential risk to a fetus and the need for use of effective contraception. (5.11, 8.1, 8.3)
- Ovarian Failure: Advise females of the potential risk. (5.12, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions incidence (> 10% and at least twice the control arm rate) are epistaxis, headache, hypertension, rhinitis, proteinuria, taste alteration, dry skin, rectal hemorrhage, lacrimation disorder, back pain and exfoliative dermatitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech, Inc. at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 9/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: GASTROINTESTINAL PERFORATIONS, SURGERY AND WOUND HEALING COMPLICATIONS, and HEMORRHAGE
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)
1.2 Non-Squamous Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
1.3 Glioblastoma
1.4 Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)
1.5 Persistent, Recurrent, or Metastatic Carcinoma of the Cervix
1.6 Platinum-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Administration
2.2 Recommended Doses and Schedules
2.3 Preparation for Administration
2.4 Dose Modifications
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Gastrointestinal Perforations and Fistulae
5.2 Non-Gastrointestinal Fistulae
5.3 Surgery and Wound Healing Complications
5.4 Hemorrhage
5.5 Arterial Thromboembolic Events
5.6 Venous Thromboembolic Events
5.7 Hypertension
5.8 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)
5.9 Proteinuria
5.10 Infusion Reactions
5.11 Embryo-fetal Toxicity
5.12 Ovarian Failure
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)
14.2 Lack of Efficacy in Adjuvant Treatment of Colon Cancer
14.3 Unresectable Non–Squamous Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
14.4 Glioblastoma
14.5 Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)
14.6 Persistent, Recurrent, or Metastatic Carcinoma of the Cervix
14.7 Platinum-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: GASTROINTESTINAL PERFORATIONS, SURGERY AND WOUND HEALING COMPLICATIONS, and HEMORRHAGE

Gastrointestinal Perforations

The incidence of gastrointestinal perforation, some fatal, in Avastin-treated patients ranges from 0.3 to 3.2%. Discontinue Avastin in patients with gastrointestinal perforation. [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.1)*.]

Surgery and Wound Healing Complications

The incidence of wound healing and surgical complications, including serious and fatal complications, is increased in Avastin-treated patients. Discontinue Avastin in patients with wound dehiscence. The appropriate interval between termination of Avastin and subsequent elective surgery required to reduce the risks of impaired wound healing/wound dehiscence has not been determined. Discontinue at least 28 days prior to elective surgery. Do not initiate Avastin for at least 28 days after surgery and until the surgical wound is fully healed. [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1)*.]

Hemorrhage

Severe or fatal hemorrhage, including hemoptysis, gastrointestinal bleeding, central nervous systems (CNS) hemorrhage, epistaxis, and vaginal bleeding occur up to five-fold more frequently in patients receiving Avastin. Do not administer Avastin to patients with serious hemorrhage or recent hemoptysis. [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1)*.]

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

Avastin is indicated for the first- or second-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum in combination with intravenous 5-fluorouracil–based chemotherapy.

Avastin, in combination with fluoropyrimidine-irinotecan- or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based chemotherapy, is indicated for the second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who have progressed on a first-line Avastin-containing regimen.

Limitation of Use: Avastin is not indicated for adjuvant treatment of colon cancer. [*See Clinical Studies (14.2)*.]

1.2 Non-Squamous Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Avastin is indicated for the first-line treatment of unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic non–squamous non–small cell lung cancer in combination with carboplatin and paclitaxel.

1.3 Glioblastoma

Avastin is indicated for the treatment of glioblastoma with progressive disease in adult patients following prior therapy as a single agent.

The effectiveness of Avastin in glioblastoma is based on an improvement in objective response rate. There are no data demonstrating an improvement in disease-related symptoms or increased survival with Avastin. [*See Clinical Studies (14.4)*.]

1.4 Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)

Avastin is indicated for the treatment of metastatic renal cell carcinoma in combination with interferon alfa.

1.5 Persistent, Recurrent, or Metastatic Carcinoma of the Cervix

Avastin in combination with paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan is indicated for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix. [*See Clinical Studies (14.6)*.]

1.6 Platinum-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer

Avastin in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin or topotecan is indicated for the treatment of patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who received no more than 2 prior chemotherapy regimens.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration

Do not administer as an intravenous push or bolus. Administer only as an intravenous (IV) infusion.

- Do not initiate Avastin until at least 28 days following major surgery. Administer Avastin after the surgical incision has fully healed.
- First infusion: Administer infusion over 90 minutes.
- Subsequent infusions: Administer second infusion over 60 minutes if first infusion is tolerated; administer all subsequent infusions over 30 minutes if infusion over 60 minutes is tolerated.

2.2 Recommended Doses and Schedules

Patients should continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

The recommended doses are 5 mg/kg or 10 mg/kg every 2 weeks when used in combination with intravenous 5-FU-based chemotherapy.

- Administer 5 mg/kg when used in combination with bolus-IFL.
- Administer 10 mg/kg when used in combination with FOLFOX4.
- Administer 5 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks when used in combination with a fluoropyrimidine-irinotecan or fluoropyrimidine-oxaliplatin based chemotherapy regimen in patients who have progressed on a first-line Avastin-containing regimen.

Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

The recommended dose is 15 mg/kg every 3 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel.

Glioblastoma

The recommended dose is 10 mg/kg every 2 weeks.

Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)

The recommended dose is 10 mg/kg every 2 weeks in combination with interferon alfa.

Cervical Cancer

The recommended dose of Avastin is 15 mg/kg every 3 weeks as an intravenous infusion administered in combination with one of the following chemotherapy regimens: paclitaxel and cisplatin, or paclitaxel and topotecan.

Platinum-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer

The recommended dose is 10mg/kg every 2 weeks in combination with one of the following intravenous chemotherapy regimens: paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan (weekly); or 15 mg/kg every 3 weeks in combination with topotecan (every 3 weeks).

2.3 Preparation for Administration

Use appropriate aseptic technique. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Withdraw necessary amount of Avastin and dilute in a total volume of 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Discard any unused portion left in a vial, as the product contains no preservatives.

DO NOT ADMINISTER OR MIX WITH DEXTROSE SOLUTION.

2.4 Dose Modifications

There are no recommended dose reductions.

Discontinue Avastin for:

- Gastrointestinal perforations (gastrointestinal perforations, fistula formation in the gastrointestinal tract, intra-abdominal abscess), fistula formation involving an internal organ [*See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*.]
- Wound dehiscence and wound healing complications requiring medical intervention [*See Warnings and Precautions (5.3)*.]
- Serious hemorrhage (i.e., requiring medical intervention*)* [*See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.4)*.]
- Severe arterial thromboembolic events [*See Warnings and Precautions (5.5)*.]
- Life-threatening (Grade 4) venous thromboembolic events, including pulmonary embolism [*See Warnings and Precautions (5.6)*.]
- Hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy [*See Warnings and Precautions (5.7)*.]
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) [*See Warnings and Precautions (5.8)*.]
- Nephrotic syndrome [*See Warnings and Precautions (5.9)*.]

Temporarily suspend Avastin for:

- At least 4 weeks prior to elective surgery [*See Warnings and Precautions (5.3)*.]
- Severe hypertension not controlled with medical management [*See Warnings and Precautions (5.7)*.]
- Moderate to severe proteinuria [*See Warnings and Precautions (5.9)*.]
- Severe infusion reactions [*See Warnings and Precautions (5.10)*.]

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 100 mg per 4 mL single-use vial
- 400 mg per 16 mL single-use vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Gastrointestinal Perforations and Fistulae

Serious and sometimes fatal gastrointestinal perforation occurs at a higher incidence in Avastin treated patients compared to controls. The incidence of gastrointestinal perforation ranged from 0.3 to 3.2% across clinical studies. [*See Adverse Reactions (6.1)*.] From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (Study 9), gastrointestinal perforations were reported in 3.2% of Avastin treated patients, all of whom had a history of prior pelvic radiation. Fatal outcome was reported in <1% of Avastin-treated patients. In a platinum-resistant ovarian cancer trial (Study 10), the incidence of GI perforation was 1.7% (3/179). In this trial, patients with evidence of recto-sigmoid involvement by pelvic examination or bowel involvement on CT scan or clinical symptoms of bowel obstruction were excluded.

The typical presentation may include abdominal pain, nausea, emesis, constipation, and fever. Perforation can be complicated by intra-abdominal abscess, fistula formation, and the need for diverting ostomies. The majority of cases occurred within the first 50 days of initiation of Avastin. Avoid use of Avastin in patients with ovarian cancer who have evidence of recto-sigmoid involvement by pelvic examination or bowel involvement on CT scan or clinical symptoms of bowel obstruction. Permanently discontinue Avastin in patients with gastrointestinal perforation.

In Avastin clinical trials, gastrointestinal fistulae have been reported with an incidence of up to 2% in patients with metastatic colorectal cancer and ovarian cancer. In a cervical cancer trial (Study 9), the incidence of gastrointestinal-vaginal fistulae was 8.3% in Avastin-treated patients and 0.9%

in control patients, all of whom had a history of prior pelvic radiation. Patients who develop GI vaginal fistulas may also have bowel obstructions and require surgical intervention as well as diverting ostomies. [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4)*.]

5.2 Non-Gastrointestinal Fistulae

Serious and sometimes fatal fistula formation involving tracheo-esophageal, bronchopleural, biliary, vaginal, renal and bladder sites occurs at a higher incidence in Avastin-treated patients compared to controls. Uncommon (<1%) reports of fistulae that involve areas of the body other than the gastrointestinal tract were observed in clinical trials across various indications and have also been reported in post-marketing experience. Most events occurred within the first 6 months of Avastin therapy.

From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (Study 9), 1.8% of Avastin-treated patients and 1.4% of control patients were reported to have had non-gastrointestinal vaginal, vesical, or female genital tract fistulae.

Permanently discontinue Avastin in patients with tracheoesophageal (TE) fistula or any Grade 4 fistula. Discontinue Avastin in patients with fistula formation involving an internal organ. [*See Dosage and Administration (2.4)*.]

5.3 Surgery and Wound Healing Complications

Avastin impairs wound healing in animal models. [*See Nonclinical Toxicology (13.2)*.] In clinical trials, administration of Avastin was not allowed until at least 28 days after surgery. In a controlled clinical trial, the incidence of wound healing complications, including serious and fatal complications, in patients with mCRC who underwent surgery during the course of Avastin treatment was 15% and in patients who did not receive Avastin, was 4%. [*See Adverse Reactions (6.1)*.]

Avastin should not be initiated for at least 28 days following surgery and until the surgical wound is fully healed. Discontinue Avastin in patients with wound healing complications requiring medical intervention.

The appropriate interval between the last dose of Avastin and elective surgery is unknown; however, the half-life of Avastin is estimated to be 20 days. Suspend Avastin for at least 28 days prior to elective surgery. Do not administer Avastin until the wound is fully healed. [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4)*.]

Necrotizing fasciitis including fatal cases, has been reported in patients treated with Avastin; usually secondary to wound healing complications, gastrointestinal perforation or fistula formation. Discontinue Avastin therapy in patients who develop necrotizing fasciitis. [*See Adverse Reactions (6.3).*]

5.4 Hemorrhage

Avastin can result in two distinct patterns of bleeding: minor hemorrhage, most commonly Grade 1 epistaxis; and serious, and in some cases fatal, hemorrhagic events. Severe or fatal hemorrhage, including hemoptysis, gastrointestinal bleeding, hematemesis, CNS hemorrhage, epistaxis, and vaginal bleeding occurred up to five-fold more frequently in patients receiving Avastin compared to patients receiving only chemotherapy. Across indications, the incidence of Grade ≥3 hemorrhagic events among patients receiving Avastin ranged from 0.4 to 6.9 %. [*See Adverse Reactions (6.1)*.]

Serious or fatal pulmonary hemorrhage occurred in four of 13 (31%) patients with squamous cell histology and two of 53 (4%) patients with non-squamous non-small cell lung cancer receiving Avastin and chemotherapy compared to none of the 32 (0%) patients receiving chemotherapy alone.

In clinical studies in non–small cell lung cancer where patients with CNS metastases who completed radiation and surgery more than 4 weeks prior to the start of Avastin were evaluated with serial CNS imaging, symptomatic Grade 2 CNS hemorrhage was documented in one of 83 Avastin-treated patients (rate 1.2%, 95% CI 0.06%–5.93%).

Intracranial hemorrhage occurred in 8 of 163 patients with previously treated glioblastoma; two patients had Grade 3–4 hemorrhage.

Do not administer Avastin to patients with recent history of hemoptysis of ≥ 1/2 teaspoon of red blood. Discontinue Avastin in patients with hemorrhage. [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4)*.]

5.5 Arterial Thromboembolic Events

Serious, sometimes fatal, arterial thromboembolic events (ATE) including cerebral infarction, transient ischemic attacks, myocardial infarction, angina, and a variety of other ATE occurred at a higher incidence in patients receiving Avastin compared to those in the control arm. Across indications, the incidence of Grade ≥ 3 ATE in the Avastin containing arms was 2.6% compared to 0.8% in the control arms. Among patients receiving Avastin in combination with chemotherapy, the risk of developing ATE during therapy was increased in patients with a history of arterial thromboembolism, diabetes, or age greater than 65 years. [*See Use in Specific Populations (8.5).*]

The safety of resumption of Avastin therapy after resolution of an ATE has not been studied. Discontinue Avastin in patients who experience a severe ATE. [*See Dosage and Administration (2.4)*.]

5.6 Venous Thromboembolic Events

Patients treated for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer with Avastin may be at increased risk of venous thromboembolic events (VTE).

From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (Study 9), Grade ≥ 3 VTE were reported in 10.6% of patients treated with chemotherapy and Avastin compared with 5.4% in patients receiving chemotherapy alone. Permanently discontinue Avastin in patients with life-threatening (Grade 4) VTE, including pulmonary embolism. [*See Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1)*.]

5.7 Hypertension

The incidence of severe hypertension is increased in patients receiving Avastin as compared to controls. Across clinical studies the incidence of Grade 3 or 4 hypertension ranged from 5-18%.

Monitor blood pressure every two to three weeks during treatment with Avastin. Treat with appropriate anti-hypertensive therapy and monitor blood pressure regularly. Continue to monitor blood pressure at regular intervals in patients with Avastin-induced or -exacerbated hypertension after discontinuation of Avastin.

Temporarily suspend Avastin in patients with severe hypertension that is not controlled with medical management. Discontinue Avastin in patients with hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy. [*See Dosage and Administration (2.4)*.]

5.8 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

PRES has been reported with an incidence of < 0.5% in clinical studies. The onset of symptoms occurred from 16 hours to 1 year after initiation of Avastin. PRES is a neurological disorder which can present with headache, seizure, lethargy, confusion, blindness and other visual and neurologic disturbances. Mild to severe hypertension may be present. Magnetic resonance imaging (MRI) is necessary to confirm the diagnosis of PRES.

Discontinue Avastin in patients developing PRES. Symptoms usually resolve or improve within days, although some patients have experienced ongoing neurologic sequelae. The safety of reinitiating Avastin therapy in patients previously experiencing PRES is not known. [*See Dosage and Administration (2.4)*.]

5.9 Proteinuria

The incidence and severity of proteinuria is increased in patients receiving Avastin as compared to controls. Nephrotic syndrome occurred in < 1% of patients receiving Avastin in clinical trials, in some instances with fatal outcome. [*See Adverse Reactions (6.1)*.] In a published case series,

kidney biopsy of six patients with proteinuria showed findings consistent with thrombotic microangiopathy.

Monitor proteinuria by dipstick urine analysis for the development or worsening of proteinuria with serial urinalyses during Avastin therapy. Patients with a 2+ or greater urine dipstick reading should undergo further assessment with a 24-hour urine collection.

Suspend Avastin administration for ≥2 grams of proteinuria/24 hours and resume when proteinuria is <2 gm/24 hours. Discontinue Avastin in patients with nephrotic syndrome. [*See Dosage and Administration (2.4)*.] Data from a postmarketing safety study showed poor correlation between UPCR (Urine Protein/Creatinine Ratio) and 24 hour urine protein (Pearson Correlation 0.39 (95% CI 0.17, 0.57). [*See Use in Specific Populations (8.5)*.]

5.10 Infusion Reactions

Infusion reactions reported in the clinical trials and post-marketing experience include hypertension, hypertensive crises associated with neurologic signs and symptoms, wheezing, oxygen desaturation, Grade 3 hypersensitivity, chest pain, headaches, rigors, and diaphoresis. In clinical studies, infusion reactions with the first dose of Avastin were uncommon (<3%) and severe reactions occurred in 0.2% of patients.

Stop infusion if a severe infusion reaction occurs and administer appropriate medical therapy. [*See Dosage and Administration (2.4)*.]

5.11 Embryo-fetal Toxicity

Avastin may cause fetal harm based on the drug's mechanism of action and findings from animal studies. Congenital malformations were observed with the administration of bevacizumab to pregnant rabbits during organogenesis every 3 days at a dose as low as a clinical dose of 10 mg/kg. Furthermore, animal models link angiogenesis and VEGF and VEGF Receptor 2 (VEGFR2) to critical aspects of female reproduction, embryo-fetal development, and postnatal development. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with and for 6 months after the last dose of Avastin. [*See Use in Specific Populations (8.1, 8.3), Clinical Pharmacology (12.1)*.]

5.12 Ovarian Failure

The incidence of ovarian failure was higher (34% vs. 2%) in premenopausal women receiving Avastin in combination with mFOLFOX chemotherapy as compared to those receiving mFOLFOX chemotherapy alone for adjuvant treatment for colorectal cancer, a use for which Avastin is not approved. Inform females of reproductive potential of the risk of ovarian failure prior to starting treatment with Avastin. [*See Adverse Reactions (6.1), Use in Specific Populations (8.3)*.]

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Gastrointestinal Perforations and Fistulae [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.1)*.]
- Non-Gastrointestinal Fistulae [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.2)*.]
- Surgery and Wound Healing Complications [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.3)*.]
- Hemorrhage [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.4)*.]
- Arterial Thromboembolic Events [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.5)*.]
- Venous Thromboembolic Events [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.6)*.]
- Hypertensive Crisis [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.7)*.]

- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.8)*.]
- Proteinuria [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.9)*.]
- Infusion Reactions [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.10).*]
- Ovarian Failure [*See Warnings and Precautions (5.12), Use in Specific Populations (8.3)*.]

The most common adverse reactions observed in Avastin patients at a rate >10% and at least twice the control arm rate, are epistaxis, headache, hypertension, rhinitis, proteinuria, taste alteration, dry skin, rectal hemorrhage, lacrimation disorder, back pain and exfoliative dermatitis Some of the adverse reactions are commonly seen with chemotherapy; however, Avastin may exacerbate these reactions when combined with chemotherapeutic agents. Examples include palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome with pegylated liposomal doxorubicin or capecitabine peripheral sensory neuropathy with paclitaxel or oxaliplatin, and nail disorders or alopecia with paclitaxel.

Across all studies, Avastin was discontinued in 8.4 to 21% of patients because of adverse reactions.

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data below reflect exposure to Avastin in 4996 patients with CRC, non-squamous NSCLC, glioblastoma, mRCC, or cervical cancer or platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer including controlled (Studies 1, 2, 4, 5, 8 9 and 10) or uncontrolled, single arm trials (Study 6) treated at the recommended dose and schedule for a median of 6 to 23 doses of Avastin. [*See Clinical Studies (14)*.] The population was aged 18-89 years (median 60 years), 42% male and 86% White. The population included 2184 first- and second-line mCRC patients who received a median of 10 doses of Avastin, 480 first-line metastatic NSCLC patients who received a median of 8 doses of Avastin, 163 glioblastoma patients who received a median of 9 doses of Avastin, 337 mRCC patients who received a median of 16 doses of Avastin, 218 cervical cancer patients who received a median of 6 doses of Avastin and 179 platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer patients who received a median of 6 doses of Avastin. These data also reflect exposure to Avastin in 363 patients with metastatic breast cancer (MBC) who received a median of 9.5 doses of Avastin, 1338 adjuvant CRC patients, including 669 female patients, who received a median of 23 doses of Avastin, and 403 previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who received a median of 8 doses of Avastin. Avastin is not approved for use in MBC, adjuvant CRC, or DLBCL.

Surgery and Wound Healing Complications

The incidence of post-operative wound healing and/or bleeding complications was increased in patients with mCRC receiving Avastin as compared to patients receiving only chemotherapy. Among patients requiring surgery on or within 60 days of receiving study treatment, wound healing and/or bleeding complications occurred in 15% (6/39) of patients receiving bolus-IFL plus Avastin as compared to 4% (1/25) of patients who received bolus-IFL alone.

In Study 6, events of post-operative wound healing complications (craniotomy site wound dehiscence and cerebrospinal fluid leak) occurred in patients with previously treated glioblastoma: 3/84 patients in the Avastin alone arm and 1/79 patients in the Avastin plus irinotecan arm. [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.3)*.]

Hemorrhage

The incidence of epistaxis was higher (35% vs. 10%) in patients with mCRC receiving bolus-IFL plus Avastin compared with patients receiving bolus-IFL plus placebo. All but one of these events were Grade 1 in severity and resolved without medical intervention. Grade 1 or 2 hemorrhagic events were more frequent in patients receiving bolus-IFL plus Avastin when compared to those receiving bolus-IFL plus placebo and included gastrointestinal hemorrhage (24% vs. 6%), minor

gum bleeding (2% vs. 0), and vaginal hemorrhage (4% vs. 2%). [*See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.4)*.]

Venous Thromboembolic Events

The overall incidence of Grade 3–4 venous thromboembolic events in Study 1 was 15.1% in patients receiving bolus-IFL plus Avastin and 13.6% in patients receiving bolus-IFL plus placebo. In Study 1, more patients in the Avastin containing arm experienced deep venous thrombosis (34 vs. 19 patients) and intra-abdominal venous thrombosis (10 vs. 5 patients).

The risk of developing a second thromboembolic event while on Avastin and oral anticoagulants was evaluated in two randomized studies. In Study 1, 53 patients (14%) on the bolus-IFL plus Avastin arm and 30 patients (8%) on the bolus-IFL plus placebo arm received full dose warfarin following a venous thromboembolic event (VTE). Among these patients, an additional thromboembolic event occurred in 21% (11/53) of patients receiving bolus-IFL plus Avastin and 3% (1/30) of patients receiving bolus-IFL alone.

In a second, randomized, 4-arm study in 1401 patients with mCRC, prospectively evaluating the incidence of VTE (all grades), the overall incidence of first VTE was higher in the Avastin containing arms (13.5%) than the chemotherapy alone arms (9.6%). Among the 116 patients treated with anticoagulants following an initial VTE event (73 in the Avastin plus chemotherapy arms and 43 in the chemotherapy alone arms), the overall incidence of subsequent VTEs was also higher among the Avastin treated patients (31.5% vs. 25.6%). In this subgroup of patients treated with anticoagulants, the overall incidence of bleeding, the majority of which were Grade 1, was higher in the Avastin treated arms than the chemotherapy arms (27.4% vs. 20.9%).

From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (Study 9), Grade 3 or 4 VTE have been reported in 10.6% of patients treated with chemotherapy and Avastin compared with 5.4% in patients receiving chemotherapy alone. There were no patients with Grade 5 VTE. [*See Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.6)*.]

Neutropenia and Infection

The incidences of neutropenia and febrile neutropenia are increased in patients receiving Avastin plus chemotherapy compared to chemotherapy alone. In Study 1, the incidence of Grade 3 or 4 neutropenia was increased in mCRC patients receiving IFL plus Avastin (21%) compared to patients receiving IFL alone (14%). In Study 5, the incidence of Grade 4 neutropenia was increased in NSCLC patients receiving paclitaxel/carboplatin (PC) plus Avastin (26.2%) compared with patients receiving PC alone (17.2%). Febrile neutropenia was also increased (5.4% for PC plus Avastin vs. 1.8% for PC alone). There were 19 (4.5%) infections with Grade 3 or 4 neutropenia in the PC plus Avastin arm of which 3 were fatal compared to 9 (2%) neutropenic infections in patients receiving PC alone, of which none were fatal. During the first 6 cycles of treatment, the incidence of serious infections including pneumonia, febrile neutropenia, catheter infections and wound infections was increased in the PC plus Avastin arm [58 patients (13.6%)] compared to the PC alone arm [29 patients (6.6%)].

In Study 6, one fatal event of neutropenic infection occurred in a patient with previously treated glioblastoma receiving Avastin alone. The incidence of any grade of infection in patients receiving Avastin alone was 55% and the incidence of Grade 3–5 infection was 10%.

Proteinuria

Grade 3–4 proteinuria ranged from 0.7 to 7.4% in Studies 1, 2, 4, 5, 8 and 10. The overall incidence of proteinuria (all grades) was only adequately assessed in Study 8, in which the incidence was 20%. Median onset of proteinuria was 5.6 months (range 15 days to 37 months) after initiation of Avastin. Median time to resolution was 6.1 months (95% CI 2.8 months, 11.3 months). Proteinuria did not resolve in 40% of patients after median follow up of 11.2 months and required permanent discontinuation of Avastin in 30% of the patients who developed proteinuria (Study 8).

In an exploratory, pooled analysis of 8,273 patients treated in 7 randomized clinical trials, 5.4% (271 of 5037) of patients receiving Avastin in combination with chemotherapy experienced Grade ≥ 2 proteinuria. The Grade ≥ 2 proteinuria resolved in 74.2% (201 of 271) of patients. Avastin was re-initiated in 41.7% (113 of 271) of patients. Of the 113 patients who re-initiated Avastin, 47.8% (54 of 113) experienced a second episode of Grade ≥ 2 proteinuria. [*See Warnings and Precautions (5.9)*.]

Renal Injury

A retrospective analysis across clinical trials where 5805 patients had received Avastin and chemotherapy and 3713 had received chemotherapy alone has shown higher rates of elevated serum creatinine levels (ranging between 1.5 – 1.9 times baseline levels) in patients who had received Avastin. Creatinine levels did not return to baseline in approximately one-third of patients who received Avastin.

Congestive Heart Failure (CHF)

The incidence of Grade ≥3 left ventricular dysfunction was 1.0% in patients receiving Avastin compared to 0.6% in the control arm across indications. In patients with metastatic breast cancer (MBC), an indication for which Avastin is not approved, the incidence of Grade 3–4 CHF was increased in patients in the Avastin plus paclitaxel arm (2.2%) as compared to the control arm (0.3%). Among patients receiving prior anthracyclines for MBC, the rate of CHF was 3.8% for patients receiving Avastin as compared to 0.6% for patients receiving paclitaxel alone. The safety of continuation or resumption of Avastin in patients with cardiac dysfunction has not been studied.

In previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), an indication for which Avastin is not approved, the incidence of CHF and decline in left-ventricular ejection fraction (LVEF) were significantly increased in the Avastin plus R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) arm (n=403) compared to the placebo plus R-CHOP arm (n=379); both regimens were given for 6 to 8 cycles. At the completion of R-CHOP therapy, the incidence of CHF was 10.9% in the Avastin plus R-CHOP arm compared to 5.0% in the R-CHOP alone arm [relative risk (95% CI) of 2.2 (1.3, 3.7)]. The incidence of a LVEF event, defined as a decline from baseline of 20% or more in LVEF or a decline from baseline of 10% or more to a LVEF value of less than 50%, was also increased in the Avastin plus R-CHOP arm (10.4%) compared to the R-CHOP alone arm (5.0%). Time to onset of left-ventricular dysfunction or CHF was 1-6 months after initiation of therapy in at least 85% of the patients and was resolved in 62% of the patients experiencing CHF in the Avastin arm compared to 82% in the control arm.

Ovarian Failure

The incidence of new cases of ovarian failure (defined as amenorrhoea lasting 3 or more months, FSH level ≥30 mIU/mL and a negative serum β-HCG pregnancy test) was prospectively evaluated in a subset of 179 women receiving mFOLFOX chemotherapy alone (n=84) or with Avastin (n=95). New cases of ovarian failure were identified in 34% (32/95) of women receiving Avastin in combination with chemotherapy compared with 2% (2/84) of women receiving chemotherapy alone [relative risk of 14 (95% CI 4, 53)]. After discontinuation of Avastin treatment, recovery of ovarian function at all time points during the post-treatment period was demonstrated in 22% (7/32) of the Avastin-treated women. Recovery of ovarian function is defined as resumption of menses, a positive serum β-HCG pregnancy test, or a FSH level <30 mIU/mL during the post-treatment period. Long term effects of Avastin exposure on fertility are unknown. [*See Warnings and Precautions (5.12), Use in Specific Populations (8.3)*.]

Post-Treatment Vascular Events

In an open-label, randomized, controlled trial of Avastin in adjuvant colorectal cancer, an indication for which Avastin is not approved, the overall incidence rate of post-treatment Grade ≥ 3 vascular events was 3.1% (41 of 1338) among patients receiving mFOLFOX6 plus Avastin, compared to 1.6% (21 of 1349) among patients receiving mFOLFOX6 alone. Post-treatment vascular events

included arterial and venous thromboembolic events, ischemic events, and vascular aneurysms.

Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

The data in Table 1 and Table 2 were obtained in Study 1, a randomized, double-blind, controlled trial comparing chemotherapy plus Avastin with chemotherapy plus placebo. Avastin was administered at 5 mg/kg every 2 weeks.

All Grade 3–4 adverse events and selected Grade 1–2 adverse events (hypertension, proteinuria, thromboembolic events) were collected in the entire study population. Severe and life-threatening (Grade 3–4) adverse events, which occurred at a higher incidence (≥2%) in patients receiving bolus-IFL plus Avastin as compared to bolus-IFL plus placebo, are presented in Table 1.

Table 1
NCI-CTC Grade 3–4 Adverse Events in Study 1
(Occurring at Higher Incidence [≥2%] Avastin vs. Control)

	Arm 1 IFL + Placebo (n = 396)	Arm 2 IFL + Avastin (n = 392)
NCI-CTC Grade 3-4 Events	74%	87%
Body as a Whole		
Asthenia	7%	10%
Abdominal Pain	5%	8%
Pain	5%	8%
Cardiovascular		
Hypertension	2%	12%
Deep Vein Thrombosis	5%	9%
Intra-Abdominal Thrombosis	1%	3%
Syncope	1%	3%
Digestive		
Diarrhea	25%	34%
Constipation	2%	4%
Hemic/Lymphatic		
Leukopenia	31%	37%
Neutropenia[a]	14%	21%

[a] Central laboratories were collected on Days 1 and 21 of each cycle. Neutrophil counts are available in 303 patients in Arm 1 and 276 in Arm 2.

Grade 1–4 adverse events which occurred at a higher incidence (≥5%) in patients receiving bolus-IFL plus Avastin as compared to the bolus-IFL plus placebo arm are presented in Table 2. Grade 1–4 adverse events were collected for the first approximately 100 patients in each of the three treatment arms who were enrolled until enrollment in Arm 3 (5-FU/LV + Avastin) was discontinued.

Table 2
NCI-CTC Grade 1-4 Adverse Events in Study 1
(Occurring at Higher Incidence [≥5%] in IFL+Avastin vs. IFL)

	Arm 1 IFL+Placebo (n=98)	Arm 2 IFL+Avastin (n=102)	Arm 3 5-FU/LV+Avastin (n=109)
Body as a Whole			
Pain	55%	61%	62%
Abdominal Pain	55%	61%	50%
Headache	19%	26%	26%
Cardiovascular			
Hypertension	14%	23%	34%
Hypotension	7%	15%	7%
Deep Vein Thrombosis	3%	9%	6%
Digestive			
Vomiting	47%	52%	47%
Anorexia	30%	43%	35%
Constipation	29%	40%	29%
Stomatitis	18%	32%	30%
Dyspepsia	15%	24%	17%
GI Hemorrhage	6%	24%	19%
Weight Loss	10%	15%	16%
Dry Mouth	2%	7%	4%
Colitis	1%	6%	1%
Hemic/Lymphatic			
Thrombocytopenia	0%	5%	5%
Nervous			
Dizziness	20%	26%	19%
Respiratory			
Upper Respiratory Infection	39%	47%	40%
Epistaxis	10%	35%	32%
Dyspnea	15%	26%	25%
Voice Alteration	2%	9%	6%
Skin/Appendages			
Alopecia	26%	32%	6%
Skin Ulcer	1%	6%	6%

Table 2 (cont'd)
NCI-CTC Grade 1-4 Adverse Events in Study 1
(Occurring at Higher Incidence [≥5%] in IFL+Avastin vs. IFL)

	Arm 1 IFL+Placebo (n=98)	Arm 2 IFL+Avastin (n=102)	Arm 3 5-FU/LV+Avastin (n=109)
Special Senses			
Taste Disorder	9%	14%	21%
Urogenital			
Proteinuria	24%	36%	36%

Avastin in Combination with FOLFOX4 in Second-line mCRC

Only Grade 3-5 non-hematologic and Grade 4–5 hematologic adverse events related to treatment were collected in Study 2. The most frequent adverse events (selected Grade 3–5 non-hematologic and Grade 4–5 hematologic adverse events) occurring at a higher incidence (≥2%) in 287 patients receiving FOLFOX4 plus Avastin compared to 285 patients receiving FOLFOX4 alone were fatigue (19% vs. 13%), diarrhea (18% vs. 13%), sensory neuropathy (17% vs. 9%), nausea (12% vs. 5%), vomiting (11% vs. 4%), dehydration (10% vs. 5%), hypertension (9% vs. 2%), abdominal pain (8% vs. 5%), hemorrhage (5% vs. 1%), other neurological (5% vs. 3%), ileus (4% vs. 1%) and headache (3% vs. 0%). These data are likely to under-estimate the true adverse event rates due to the reporting mechanisms used in Study 2.

Avastin in Combination with Fluoropyrimidine-Irinotecan or Fluoropyrimidine-Oxaliplatin Based Chemotherapy in Second-line mCRC Patients who have Progressed on an Avastin Containing Regimen in First-line mCRC:

No new safety signals were observed in Study 4 when Avastin was administered in second line mCRC patients who progressed on an Avastin containing regimen in first line mCRC. The safety data was consistent with the known safety profile established in first and second line mCRC.

Unresectable Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Only Grade 3-5 non-hematologic and Grade 4-5 hematologic adverse events were collected in Study 5. Grade 3–5 non-hematologic and Grade 4–5 hematologic adverse events (occurring at a higher incidence (≥2%) in 427 patients receiving PC plus Avastin compared with 441 patients receiving PC alone were neutropenia (27% vs. 17%), fatigue (16% vs. 13%), hypertension (8% vs. 0.7%), infection without neutropenia (7% vs. 3%), venous thrombus/embolism (5% vs. 3%), febrile neutropenia (5% vs. 2%), pneumonitis/pulmonary infiltrates (5% vs. 3%), infection with Grade 3 or 4 neutropenia (4% vs. 2%), hyponatremia (4% vs. 1%), headache (3% vs. 1%) and proteinuria (3% vs. 0%).

Glioblastoma

All adverse events were collected in 163 patients enrolled in Study 6 who either received Avastin alone or Avastin plus irinotecan. All patients received prior radiotherapy and temozolomide. Avastin was administered at 10 mg/kg every 2 weeks alone or in combination with irinotecan. Avastin was discontinued due to adverse events in 4.8% of patients treated with Avastin alone.

In patients receiving Avastin alone (N=84), the most frequently reported adverse events of any grade were infection (55%), fatigue (45%), headache (37%), hypertension (30%), epistaxis (19%) and diarrhea (21%). Of these, the incidence of Grade ≥3 adverse events was infection (10%), fatigue (4%), headache (4%), hypertension (8%) and diarrhea (1%). Two deaths on study were possibly related to Avastin: one retroperitoneal hemorrhage and one neutropenic infection.

In patients receiving Avastin alone or Avastin plus irinotecan (N = 163), the incidence of Avastin-related adverse events (Grade 1–4) were bleeding/hemorrhage (40%), epistaxis (26%), CNS hemorrhage (5%), hypertension (32%), venous thromboembolic event (8%), arterial thromboembolic event (6%), wound-healing complications (6%), proteinuria (4%), gastrointestinal perforation (2%), and PRES (1%). The incidence of Grade 3–5 events in these 163 patients were bleeding/hemorrhage (2%), CNS hemorrhage (1%), hypertension (5%), venous thromboembolic event (7%), arterial thromboembolic event (3%), wound-healing complications (3%), proteinuria (1%), and gastrointestinal perforation (2%).

Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)

All grade adverse events were collected in Study 8. Grade 3–5 adverse events occurring at a higher incidence (≥ 2%) in 337 patients receiving interferon alfa (IFN-α) plus Avastin compared to 304 patients receiving IFN-α plus placebo arm were fatigue (13% vs. 8%), asthenia (10% vs. 7%), proteinuria (7% vs. 0%), hypertension (6% vs. 1%; including hypertension and hypertensive crisis), and hemorrhage (3% vs. 0.3%; including epistaxis, small intestinal hemorrhage, aneurysm ruptured, gastric ulcer hemorrhage, gingival bleeding, haemoptysis, hemorrhage intracranial, large intestinal hemorrhage, respiratory tract hemorrhage, and traumatic hematoma).

Grade 1–5 adverse events occurring at a higher incidence (≥ 5%) in patients receiving IFN-α plus Avastin compared to the IFN-α plus placebo arm are presented in Table 3.

Table 3
NCI-CTC Grades 1–5 Adverse Events in Study 8 (Occurring at Higher Incidence [≥5%] in IFN-α + Avastin vs. IFN-α + Placebo)

System Organ Class/Preferred term[a]	IFN-α + Placebo (n=304)	IFN-α + Avastin (n=337)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	16%	21%
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	27%	33%
Investigations		
Weight decreased	15%	20%
Metabolism and nutrition disorders		
Anorexia	31%	36%
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Myalgia	14%	19%
Back pain	6%	12%
Nervous system disorders		
Headache	16%	24%
Renal and urinary disorders		
Proteinuria	3%	20%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Epistaxis	4%	27%
Dysphonia	0%	5%
Vascular disorders		
Hypertension	9%	28%

[a]Adverse events were encoded using MedDRA, Version 10.1.

The following adverse events were reported at a 5-fold greater incidence in the IFN-α plus Avastin arm compared to IFN-α alone and not represented in Table 3: gingival bleeding (13 patients vs. 1 patient); rhinitis (9 vs.0); blurred vision (8 vs. 0); gingivitis (8 vs. 1); gastroesophageal reflux disease (8 vs.1); tinnitus (7 vs. 1); tooth abscess (7 vs.0); mouth ulceration (6 vs. 0); acne (5 vs. 0); deafness (5 vs. 0); gastritis (5 vs. 0); gingival pain (5 vs. 0) and pulmonary embolism (5 vs. 1).

Persistent, Recurrent, or Metastatic Carcinoma of the Cervix

All grade adverse reactions were collected in Study 9.

Grade 1-4 adverse reactions occurring where the incidence difference is ≥ 5% in patients receiving Avastin plus chemotherapy compared to chemotherapy alone are presented in Table 4.

Table 4

NCI-CTC Grades 1-4 and 3-4 Adverse Reactions in Study 9
(Incidence Difference of ≥5% Between Treatment Arms in Chemo + Avastin vs. Chemo Alone)

	Grade 1-4 reactions		Grade 3-4 reactions	
	Chemo Alone (n=222)	Chemo+Avastin (n=218)	Chemo Alone (n=222)	Chemo+Avastin (n=218)
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased Appetite	26%	34%		
Hyperglycemia	19%	26%		
Hypomagnesemia	15%	24%		
Hyponatremia	10%	19%		
Hypoalbuminemia	11%	16%		
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	75%	80%		
Edema Peripheral	22%	15%		
Investigations				
Weight Decreased	7%	21%		
Blood Creatinine Increased	10%	16%		
Infections and Infestations				
Urinary Tract Infection	14%	22%		
Infection	5%	10%		
Vascular Disorders				
Hypertension	6%	29%	0.5%	11.5%
Thrombosis	3%	10%	2.7%	8.3%
Nervous System Disorders				
Headache	13%	22%		
Dysarthria	1%	8%		
Gastrointestinal Disorders				
Stomatitis	10%	15%		
Proctalgia	1%	6%		
Anal Fistula	—	6%		
Blood and Lymphatic System Disorders				
Neutropenia	6%	12%		
Lymphopenia	5%	12%		
Psychiatric Disorders				
Anxiety	10%	17%		
Reproductive System and Breast Disorders				
Pelvic Pain	8%	14%		
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Epistaxis	1%	17%		
Renal and Urinary Disorders				
Proteinuria	3%	10%		

Grade 3 or 4 adverse reactions occurring at a higher incidence (≥2%) in 218 patients receiving chemotherapy plus Avastin compared to 222 patients receiving chemotherapy alone were abdominal pain (11.9% vs. 9.9%), diarrhea (5.5% vs. 2.7%), anal fistula (3.7% vs. 0%), proctalgia (2.8% vs. 0%), urinary tract infection (8.3% vs. 6.3%), cellulitis (3.2% vs. 0.5%), fatigue (14.2% vs. 9.9%), hypokalemia (7.3% vs. 4.5%), hyponatremia (3.7% vs. 1.4%), dehydration (4.1% vs. 0.5%), neutropenia (7.8% vs. 4.1%), lymphopenia (6.0% vs. 3.2%), back pain (5.5% vs. 3.2%), and pelvic pain (5.5% vs. 1.4%).

There were no Grade 5 adverse reactions occurring at a higher incidence (≥2%) in patients receiving chemotherapy plus Avastin compared to patients receiving chemotherapy alone.

Platinum-Resistant Recurrent Epithelia Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer

Patients with evidence of recto-sigmoid involvement by pelvic examination or bowel involvement on CT scan or clinical symptoms of bowel obstruction were excluded in this study.

Grade 2-4 adverse events occurring at a higher incidence (≥5%) in patients receiving Avastin plus chemotherapy compared to patients receiving chemotherapy alone are presented in Table 5.

Table 5

Grade 2−4 Adverse Events Occurring at Higher Incidence [≥5%] in Chemo + Avastin vs. Chemo Safety−Evaluable Patients

System Organ Class Preferred Term	Chemo (n=181)	Chemo+Avastin (n=179)
Blood And Lymphatic System Disorders		
Neutropenia	25.4%	30.7%
General Disorders And Administration Site Conditions		
Mucosal Inflammation	5.5%	12.8%
Infections And Infestations		
Infection	4.4%	10.6%
Nervous System Disorders		
Peripheral Sensory Neuropathy	7.2%	17.9%
Renal And Urinary Disorders		
Proteinuria	0.6%	12.3%
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Epistaxis	0.0%	5.0%
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders		
Palmar−Plantar Erythrodysaesthesia Syndrome	5.0%	10.6%
Vascular Disorders		
Hypertension	5.5%	19.0%

Grade 3−4 adverse events occurring at a higher incidence (≥2%) in 179 patients receiving Avastin plus chemotherapy compared to 181 patients receiving chemotherapy alone were hypertension (6.7% vs. 1.1%) and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (4.5% vs. 1.7%).

There were no Grade 5 events occurring at a higher incidence (≥ 2%) in patients receiving Avastin plus chemotherapy compared to patients receiving chemotherapy alone.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for an immune response to Avastin.

In clinical trials of adjuvant colon carcinoma, 14 of 2233 evaluable patients (0.63%) tested positive for treatment-emergent anti-bevacizumab antibodies detected by an electrochemiluminescent (ECL) based assay. Among these 14 patients, three tested positive for neutralizing antibodies against bevacizumab using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The clinical significance of these anti-product antibody responses to bevacizumab is unknown.

Immunogenicity assay results are highly dependent on the sensitivity and specificity of the test method and may be influenced by several factors, including sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Avastin with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Avastin. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Body as a Whole: Polyserositis
Cardiovascular: Pulmonary hypertension, PRES, Mesenteric venous occlusion
Eye disorders (from unapproved intravitreal use for treatment of various ocular disorders): Permanent loss of vision; Endophthalmitis (infectious and sterile); Intraocular inflammation; Retinal detachment; Increased intraocular pressure; Hemorrhage including conjunctival, vitreous hemorrhage or retinal hemorrhage; Vitreous floaters; Ocular hyperemia; Ocular pain or discomfort
Gastrointestinal: Gastrointestinal ulcer, Intestinal necrosis, Anastomotic ulceration
Hemic and lymphatic: Pancytopenia
Hepatobiliary disorders: Gallbladder perforation
Infections and infestations: Necrotizing fasciitis, usually secondary to wound healing complications, gastrointestinal perforation or fistula formation
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Osteonecrosis of the jaw; Non-mandibular osteonecrosis (cases have been observed in pediatric patients who have received Avastin)
Neurological: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)
Renal: Renal thrombotic microangiopathy (manifested as severe proteinuria)
Respiratory: Nasal septum perforation, dysphonia
Systemic Events (from unapproved intravitreal use for treatment of various ocular disorders): Arterial thromboembolic events, Hypertension, Gastrointestinal perforation, Hemorrhage

7 DRUG INTERACTIONS

A drug interaction study was performed in which irinotecan was administered as part of the FOLFIRI regimen with or without Avastin. The results demonstrated no significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of irinotecan or its active metabolite SN38.

In a randomized study in 99 patients with NSCLC, based on limited data, there did not appear to be a difference in the mean exposure of either carboplatin or paclitaxel when each was administered alone or in combination with Avastin. However, 3 of the 8 patients receiving Avastin plus paclitaxel/carboplatin had substantially lower paclitaxel exposure after four cycles of treatment (at Day 63) than those at Day 0, while patients receiving paclitaxel/carboplatin without Avastin had a greater paclitaxel exposure at Day 63 than at Day 0.

In Study 8, there was no difference in the mean exposure of interferon alfa administered in combination with Avastin when compared to interferon alfa alone.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Avastin may cause fetal harm based on findings from animal studies and the drug's mechanism of action. [*See Clinical Pharmacology (12.1).*] Limited postmarketing reports describe cases of fetal malformations with use of Avastin in pregnancy; however, these reports are insufficient to determine drug associated risks. In animal reproduction studies, intravenous administration of bevacizumab to pregnant rabbits every 3 days during organogenesis at doses approximately 1 to 10 times the clinical

dose of 10 mg/kg produced fetal resorptions, decreased maternal and fetal weight gain and multiple congenital malformations including corneal opacities and abnormal ossification of the skull and skeleton including limb and phalangeal defects [*see Data*]. Furthermore, animal models link angiogenesis and VEGF and VEGF Receptor 2 (VEGFR2) to critical aspects of female reproduction, embryofetal development, and postnatal development. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

Data

Animal Data

Pregnant rabbits dosed with 10 to 100 mg/kg bevacizumab (approximately 1 to 10 times the clinical dose of 10 mg/kg) every three days during the period of organogenesis (gestation day 6–18) exhibited decreases in maternal and fetal body weights and increased number of fetal resorptions. There were dose-related increases in the number of litters containing fetuses with any type of malformation (42.1% for the 0 mg/kg dose, 76.5% for the 30 mg/kg dose, and 95% for the 100 mg/kg dose) or fetal alterations (9.1% for the 0 mg/kg dose, 14.8% for the 30 mg/kg dose, and 61.2% for the 100 mg/kg dose). Skeletal deformities were observed at all dose levels, with some abnormalities including meningocele observed only at the 100 mg/kg dose level. Teratogenic effects included: reduced or irregular ossification in the skull, jaw, spine, ribs, tibia and bones of the paws; fontanel, rib and hindlimb deformities; corneal opacity; and absent hindlimb phalanges.

8.2 Lactation

No data are available regarding the presence of bevacizumab in human milk, the effects on the breast fed infant, or the effects on milk production. Human IgG is present in human milk, but published data suggest that breast milk antibodies do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from bevacizumab, advise a nursing woman that breastfeeding is not recommended during treatment with Avastin.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

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

Infertility

Females

Avastin increases the risk of ovarian failure and may impair fertility. Inform females of reproductive potential of the risk of ovarian failure prior to starting treatment with Avastin. Long term effects of Avastin exposure on fertility are unknown.

In a prospectively designed substudy of 179 premenopausal women randomized to receive chemotherapy with or without Avastin, the incidence of ovarian failure was higher in the Avastin arm (34%) compared to the control arm (2%). After discontinuation of Avastin and chemotherapy, recovery of ovarian function occurred in 22% (7/32) of these Avastin-treated patients. [*See Warnings and Precautions (5.12), Adverse Reactions (6.1*).]

8.4 Pediatric Use

The safety, effectiveness and pharmacokinetic profile of Avastin in pediatric patients have not been established. In published literature reports, cases of non-mandibular osteonecrosis have been observed in patients under the age of 18 years who have received Avastin. Avastin is not approved for use in patients under the age of 18 years.

Antitumor activity was not observed among eight children with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab and irinotecan. There is insufficient information to determine the safety and efficacy of Avastin in children with glioblastoma.

Animal Data

Juvenile cynomolgus monkeys with open growth plates exhibited physeal dysplasia following 4 to 26 weeks exposure at 0.4 to 20 times the recommended human dose (based on mg/kg and exposure). The incidence and severity of physeal dysplasia were dose-related and were partially reversible upon cessation of treatment.

8.5 Geriatric Use

In Study 1, severe adverse events that occurred at a higher incidence (≥2%) in patients aged ≥65 years as compared to younger patients were asthenia, sepsis, deep thrombophlebitis, hypertension, hypotension, myocardial infarction, congestive heart failure, diarrhea, constipation, anorexia, leukopenia, anemia, dehydration, hypokalemia, and hyponatremia. The effect of Avastin on overall survival was similar in elderly patients as compared to younger patients.

In Study 2, patients aged ≥65 years receiving Avastin plus FOLFOX4 had a greater relative risk as compared to younger patients for the following adverse events: nausea, emesis, ileus, and fatigue.

In Study 5, patients aged ≥65 years receiving carboplatin, paclitaxel, and Avastin had a greater relative risk for proteinuria as compared to younger patients. [*See Warnings and Precautions (5.9)*.]

Of the 742 patients enrolled in Genentech-sponsored clinical studies in which all adverse events were captured, 212 (29%) were age 65 or older and 43 (6%) were age 75 or older. Adverse events of any severity that occurred at a higher incidence in the elderly as compared to younger patients, in addition to those described above, were dyspepsia, gastrointestinal hemorrhage, edema, epistaxis, increased cough, and voice alteration.

In an exploratory, pooled analysis of 1745 patients treated in five randomized, controlled studies, there were 618 (35%) patients aged≥65 years and 1127 patients<65 years of age. The overall incidence of arterial thromboembolic events was increased in all patients receiving Avastin with chemotherapy as compared to those receiving chemotherapy alone, regardless of age. However, the increase in arterial thromboembolic events incidence was greater in patients aged≥65 years (8.5% vs. 2.9%) as compared to those <65 years (2.1% vs. 1.4%). [*See Warnings and Precautions (5.5)*.]

10 OVERDOSAGE

The highest dose tested in humans (20 mg/kg IV) was associated with headache in nine of 16 patients and with severe headache in three of 16 patients.

11 DESCRIPTION

Avastin (bevacizumab) is a recombinant humanized monoclonal IgG1 antibody that binds to and inhibits the biologic activity of human vascular endothelial growth factor (VEGF) in *in vitro* and *in vivo* assay systems. Bevacizumab contains human framework regions and the complementarity-determining regions of a murine antibody that binds to VEGF. Avastin has an approximate molecular weight of 149 kD. Bevacizumab is produced in a mammalian cell (Chinese Hamster Ovary) expression system in a nutrient medium containing the antibiotic gentamicin. Gentamicin is not detectable in the final product.

Avastin is a clear to slightly opalescent, colorless to pale brown, sterile, pH 6.2 solution for intravenous infusion. Avastin is supplied in 100 mg and 400 mg preservative-free, single-use vials to deliver 4 mL or 16 mL of Avastin (25 mg/mL). The 100 mg product is formulated in 240 mg α,α-trehalose dihydrate, 23.2 mg sodium phosphate (monobasic, monohydrate), 4.8 mg sodium phosphate (dibasic, anhydrous), 1.6 mg polysorbate 20, and Water for Injection, USP. The 400 mg product is formulated in 960 mg α,α-trehalose dihydrate, 92.8 mg sodium phosphate (monobasic,

monohydrate), 19.2 mg sodium phosphate (dibasic, anhydrous), 6.4 mg polysorbate 20, and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Bevacizumab binds VEGF and prevents the interaction of VEGF to its receptors (Flt-1 and KDR) on the surface of endothelial cells. The interaction of VEGF with its receptors leads to endothelial cell proliferation and new blood vessel formation in *in vitro* models of angiogenesis. Administration of bevacizumab to xenotransplant models of colon cancer in nude (athymic) mice caused reduction of microvascular growth and inhibition of metastatic disease progression.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic profile of bevacizumab was assessed using an assay that measures total serum bevacizumab concentrations (i.e., the assay did not distinguish between free bevacizumab and bevacizumab bound to VEGF ligand). Based on a population pharmacokinetic analysis of 491 patients who received 1 to 20 mg/kg of Avastin weekly, every 2 weeks, or every 3 weeks, the estimated half-life of bevacizumab was approximately 20 days (range 11–50 days). The predicted time to reach steady state was 100 days. The accumulation ratio following a dose of 10 mg/kg of bevacizumab every 2 weeks was 2.8.

The clearance of bevacizumab varied by body weight, gender, and tumor burden. After correcting for body weight, males had a higher bevacizumab clearance (0.262 L/day vs. 0.207 L/day) and a larger V_c (3.25 L vs. 2.66 L) than females. Patients with higher tumor burden (at or above median value of tumor surface area) had a higher bevacizumab clearance (0.249 L/day vs. 0.199 L/day) than patients with tumor burdens below the median. In Study 1, there was no evidence of lesser efficacy (hazard ratio for overall survival) in males or patients with higher tumor burden treated with Avastin as compared to females and patients with low tumor burden. The relationship between bevacizumab exposure and clinical outcomes has not been explored.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or mutagenicity studies of bevacizumab have been conducted.

Bevacizumab may impair fertility. Female cynomolgus monkeys treated with 0.4 to 20 times the recommended human dose of bevacizumab exhibited arrested follicular development or absent corpora lutea as well as dose-related decreases in ovarian and uterine weights, endometrial proliferation, and the number of menstrual cycles. Following a 4- or 12-week recovery period, there was a trend suggestive of reversibility. After the 12-week recovery period, follicular maturation arrest was no longer observed, but ovarian weights were still moderately decreased. Reduced endometrial proliferation was no longer observed at the 12-week recovery time point; however, decreased uterine weight, absent corpora lutea, and reduced number of menstrual cycles remained evident.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Rabbits dosed with bevacizumab exhibited reduced wound healing capacity. Using full-thickness skin incision and partial thickness circular dermal wound models, bevacizumab dosing resulted in reductions in wound tensile strength, decreased granulation and re-epithelialization, and delayed time to wound closure.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)

Study 1

In this double-blind, active-controlled study, patients were randomized (1:1:1) to IV bolus-IFL (irinotecan 125 mg/m^2, 5-FU 500 mg/m^2, and leucovorin (LV) 20 mg/m^2 given once weekly for 4 weeks every 6 weeks) plus placebo (Arm 1), bolus-IFL plus Avastin (5 mg/kg every 2 weeks) (Arm 2), or 5-FU/LV plus Avastin (5 mg/kg every 2 weeks) (Arm 3). Enrollment in Arm 3 was discontinued, as pre-specified, when the toxicity of Avastin in combination with the bolus-IFL regimen was deemed acceptable. The main outcome measure was overall survival (OS).

Of the 813 patients randomized to Arms 1 and 2, the median age was 60, 40% were female, 79% were Caucasian, 57% had an ECOG performance status of 0, 21% had a rectal primary and 28% received prior adjuvant chemotherapy. In 56% of the patients, the dominant site of disease was extra-abdominal, while the liver was the dominant site in 38% of patients.

The addition of Avastin resulted in an improvement in survival across subgroups defined by age (<65 yrs, ≥65 yrs) and gender. Results are presented in Table 6 and Figure 1.

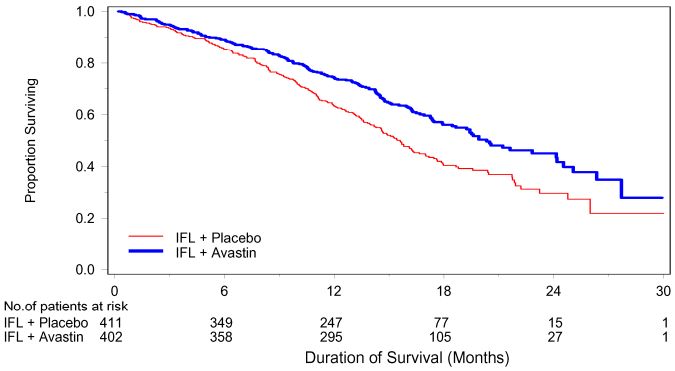
Table 6
Study 1 Efficacy Results

	IFL+Placebo	IFL+Avastin 5 mg/kg q 2 wks
Number of Patients	411	402
Overall Survival[a]		
Median (months)	15.6	20.3
Hazard ratio		0.66
Progression-free Survival[a]		
Median (months)	6.2	10.6
Hazard ratio		0.54
Overall Response Rate[b]		
Rate (percent)	35%	45%
Duration of Response		
Median (months)	7.1	10.4

[a] $p<0.001$ by stratified log rank test.

[b] $p<0.01$ by χ^2 test.

Figure 1
Duration of Survival in Study 1



Among the 110 patients enrolled in Arm 3, median OS was 18.3 months, median progression-free survival (PFS) was 8.8 months, objective response rate (ORR) was 39%, and median duration of response was 8.5 months.

Study 2

Study 2 was a randomized, open-label, active-controlled trial in patients who were previously treated with irinotecan ±5-FU for initial therapy for metastatic disease or as adjuvant therapy. Patients were randomized (1:1:1) to IV FOLFOX4 (Day 1: oxaliplatin 85 mg/m^2 and LV 200 mg/m^2 concurrently, then 5-FU 400 mg/m^2 bolus followed by 600 mg/m^2 continuously; Day 2: LV 200 mg/m^2, then 5-FU 400 mg/m^2 bolus followed by 600 mg/m^2 continuously; repeated every 2 weeks), FOLFOX4 plus Avastin (10 mg/kg every 2 weeks prior to FOLFOX4 on Day 1), or Avastin monotherapy(10 mg/kg every 2 weeks). The main outcome measure was OS.

The Avastin monotherapy arm was closed to accrual after enrollment of 244 of the planned 290 patients following a planned interim analysis by the data monitoring committee based on evidence of decreased survival compared to FOLFOX4 alone.

Of the 829 patients randomized to the three arms, the median age was 61 years, 40% were female, 87% were Caucasian, 49% had an ECOG performance status of 0, 26% received prior radiation therapy, and 80% received prior adjuvant chemotherapy, 99% received prior irinotecan, with or without 5-FU as therapy for metastatic disease, and 1% received prior irinotecan and 5-FU as adjuvant therapy.

The addition of Avastin to FOLFOX4 resulted in significantly longer survival as compared to FOLFOX4 alone (median OS 13.0 months vs. 10.8 months; hazard ratio 0.75 [95% CI 0.63, 0.89], p=0.001 stratified log rank test) with clinical benefit seen in subgroups defined by age (<65 yrs, ≥65 yrs) and gender. PFS and ORR based on investigator assessment were higher in the Avastin plus FOLFOX4 arm.

Study 3

The activity of Avastin in combination with bolus or infusional 5-FU/LV was evaluated in a single arm study enrolling 339 patients with mCRC with disease progression following both irinotecan- and oxaliplatin-containing chemotherapy regimens. Seventy-three percent of patients received concurrent bolus 5-FU/LV. One objective partial response was verified in the first 100 evaluable patients for an overall response rate of 1% (95% CI 0–5.5%).

Study 4

Study 4 was a prospective, randomized, open-label, multinational, controlled trial in patients with histologically confirmed metastatic colorectal cancer who had progressed on a first-line Avastin

containing regimen. Patients were excluded if they progressed within 3 months of initiating first-line chemotherapy and if they received Avastin for less than 3 consecutive months in the first-line setting.

Patients were randomized (1:1) within 3 months after discontinuation of Avastin as first-line therapy to receive fluoropyrimidine/oxaliplatin- or fluoropyrimidine/irinotecan-based chemotherapy with or without Avastin administered at 5 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks. The choice of second line therapy was contingent upon first-line chemotherapy treatment. Second-line treatment was administered until progressive disease or unacceptable toxicity. The main outcome measure was OS defined as the time from randomization until death from any cause.

Of the 820 patients randomized, the majority of patients were male (64%) and the median age was 63.0 years (range 21 to 84 years). At baseline, 52% of patients were ECOG performance status (PS) 1, 44% were ECOG PS 0, 58% received irinotecan-based therapy as first-line treatment, 55% progressed on first-line treatment within 9 months, and 77% received their last dose of Avastin as first-line treatment within 42 days of being randomized. Second-line chemotherapy regimens were generally balanced between each treatment arm.

The addition of Avastin to fluoropyrimidine-based chemotherapy resulted in a statistically significant prolongation of survival and PFS; there was no significant difference in overall response rate, a key secondary outcome measure. Results are presented in Table 7 and Figure 2.

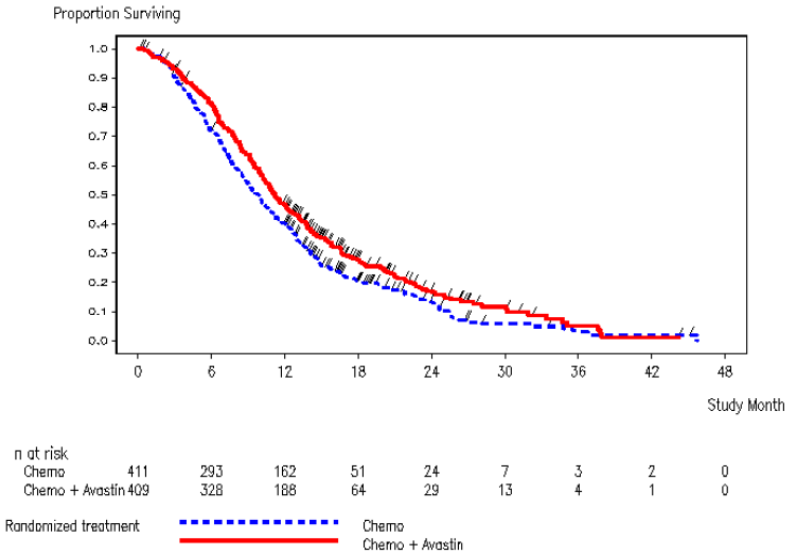
Table 7
Study 4 Efficacy Results

	Chemotherapy	Avastin + Chemotherapy
Number of Patients	411	409
Overall Survival[a]		
Median (months)	9.8	11.2
Hazard ratio (95% CI)	0.81 (0.69, 0.94)	
Progression-Free Survival[b]		
Median (months)	4.0	5.7
Hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.59, 0.78)	

[a] p = 0.0057 by unstratified log rank test.

[b] p-value < 0.0001 by unstratified log rank test.

Figure 2
Duration of Survival in Study 4



14.2 Lack of Efficacy in Adjuvant Treatment of Colon Cancer

Lack of efficacy of Avastin as an adjunct to standard chemotherapy for the adjuvant treatment of colon cancer was determined in two randomized, open-label, multicenter clinical trials.

The first study conducted in 3451 patients with high risk stage II and III colon cancer, who had undergone surgery for colon cancer with curative intent, was a 3-arm study of Avastin administered at a dose equivalent to 2.5 mg/kg/week on either a 2-weekly schedule in combination with FOLFOX4, or on a 3-weekly schedule in combination with XELOX and FOLFOX4 alone. Patients were randomized as follows: 1151 patients to FOLFOX4 arm, 1155 to FOLFOX4 plus Avastin arm, and 1145 to XELOX plus Avastin arm. The median age was 58 years, 54% were male, 84% were Caucasian and 29% were ≥ age 65. Eighty-three percent had stage III disease.

The main efficacy outcome of the study was disease free survival (DFS) in patients with stage III colon cancer. Addition of Avastin to chemotherapy did not improve DFS. As compared to the control arm, the proportion of stage III patients with disease recurrence or with death due to disease progression were numerically higher in the FOLFOX4 plus Avastin and in the XELOX plus Avastin arms. The hazard ratios for DFS were 1.17 (95% CI: 0.98–1.39) for the FOLFOX4 plus Avastin versus FOLFOX4 and 1.07 (95% CI: 0.90–1.28) for the XELOX plus Avastin versus FOLFOX4. The hazard ratios for overall survival were 1.31 (95% CI=1.03, 1.67) and 1.27 (95% CI=1.00, 1.62) for the comparison of Avastin plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 and Avastin plus XELOX versus FOLFOX4, respectively. Similar lack of efficacy for DFS were observed in the Avastin-containing arms compared to control in the high-risk stage II cohort.

In a second study, 2710 patients with stage II and III colon cancer who had undergone surgery with curative intent, were randomized to receive either Avastin administered at a dose equivalent to 2.5 mg/kg/week in combination with mFOLFOX6 (N=1354) or mFOLFOX6 alone (N=1356). The median age was 57 years, 50% were male and 87% Caucasian. Seventy-five percent had stage III disease. The main efficacy outcome was DFS among stage III patients. The hazard ratio for DFS was 0.92 (95% CI: 0.77, 1.10). Overall survival, an additional efficacy outcome, was not significantly improved with the addition of Avastin to mFOLFOX6 (HR=0.96, 95% CI=[0.75,1.22].

14.3 Unresectable Non–Squamous Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Study 5

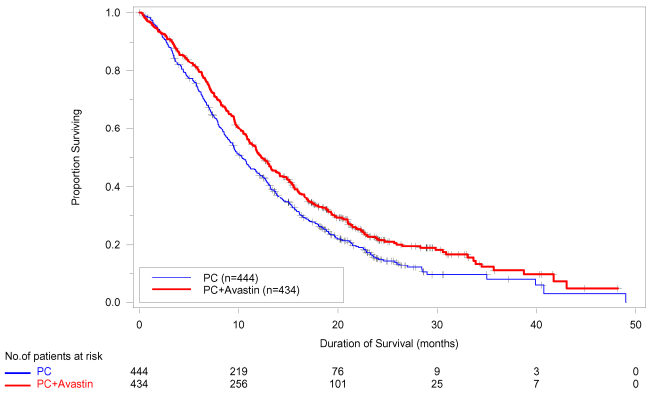
The safety and efficacy of Avastin as first-line treatment of patients with locally advanced, metastatic, or recurrent non–squamous NSCLC was studied in a single, large, randomized, active-controlled, open-label, multicenter study.

Chemotherapy-naïve patients with locally advanced, metastatic or recurrent non–squamous NSCLC were randomized (1:1) to receive six 21-day cycles of paclitaxel 200 mg/m^2 and carboplatin AUC＝6.0, by IV on day 1 (PC) or PC in combination with Avastin 15 mg/kg by IV on day 1 (PC plus Avastin). After completion or upon discontinuation of chemotherapy, patients in the PC plus Avastin arm continued to receive Avastin alone until disease progression or until unacceptable toxicity. Patients with predominant squamous histology (mixed cell type tumors only), central nervous system (CNS) metastasis, gross hemoptysis (≥1/2 tsp of red blood), unstable angina, or receiving therapeutic anticoagulation were excluded. The main outcome measure was duration of survival.

Of the 878 patients randomized, the median age was 63, 46% were female, 43% were ≥age 65, and 28% had ≥5% weight loss at study entry. Eleven percent had recurrent disease and of the 89% with newly diagnosed NSCLC, 12% had Stage IIIB with malignant pleural effusion and 76% had Stage IV disease.

The results are presented in Figure 3. OS was statistically significantly higher among patients receiving PC plus Avastin compared with those receiving PC alone; median OS was 12.3 months vs. 10.3 months [hazard ratio 0.80 (repeated 95% CI 0.68, 0.94), final p- value 0.013, stratified log-rank test]. Based on investigator assessment which was not independently verified, patients were reported to have longer PFS with Avastin in combination with PC compared to PC alone.

Figure 3
Duration of Survival in Study 5



In an exploratory analyses across patient subgroups, the impact of Avastin on OS was less robust in the following: women [HR＝0.99 (95% CI: 0.79, 1.25)], age ≥65 years [HR＝0.91 (95% CI: 0.72, 1.14)] and patients with ≥5% weight loss at study entry [HR＝0.96 (95% CI: 0.73, 1.26)].

The safety and efficacy of Avastin in patients with locally advanced, metastatic or recurrent non-squamous NSCLC, who had not received prior chemotherapy was studied in another randomized, double-blind, placebo controlled, three-arm study of Avastin in combination with cisplatin and gemcitabine (CG) versus placebo and CG. A total of 1043 patients were randomized 1:1:1 to receive placebo plus CG, Avastin 7.5 mg/kg plus CG or Avastin 15.0 mg/kg plus CG. The median age was 58 years, 36% were female, and 29% were ≥age 65. Eight percent had recurrent disease and 77% had Stage IV disease. Progression-free survival, the main efficacy outcome measure, was significantly higher in both Avastin containing arms compared to the placebo arm [HR 0.75 (95% CI 0.62, 0.91), p=0.0026 for the Avastin 7.5 mg/kg plus CG arm and HR 0.82 (95% CI 0.68; 0.98), p=0.0301 for the Avastin 15.0 mg/kg plus CG arm]. The addition of Avastin to CG chemotherapy failed to demonstrate an improvement in the duration of overall survival, an additional efficacy outcome measure, [HR 0.93 (95% CI 0.78; 1.11), p=0.4203 for the Avastin 7.5 mg/kg plus CG arm and HR 1.03 (95% CI 0.86; 1.23), p=0.7613 for the Avastin 15.0 mg/kg plus CG arm].

14.4 Glioblastoma

Study 6

The efficacy and safety of Avastin was evaluated in Study 6, an open-label, multicenter, randomized, non-comparative study of patients with previously treated glioblastoma. Patients received Avastin (10 mg/kg IV) alone or Avastin plus irinotecan every 2 weeks until disease progression or until unacceptable toxicity. All patients received prior radiotherapy (completed at least 8 weeks prior to receiving Avastin) and temozolomide. Patients with active brain hemorrhage were excluded.

Of the 85 patients randomized to the Avastin arm, the median age was 54 years, 32% were female, 81% were in first relapse, Karnofsky performance status was 90–100 for 45% and 70–80 for 55%.

The efficacy of Avastin was demonstrated using response assessment based on both WHO radiographic criteria and by stable or decreasing corticosteroid use, which occurred in 25.9% (95% CI 17.0%, 36.1%) of the patients. Median duration of response was 4.2 months (95% CI 3.0, 5.7). Radiologic assessment was based on MRI imaging (using T1 and T2/FLAIR). MRI does not necessarily distinguish between tumor, edema, and radiation necrosis.

Study 7

Study 7, was a single-arm, single institution trial with 56 patients with glioblastoma. All patients had documented disease progression after receiving temozolomide and radiation therapy. Patients received Avastin 10 mg/kg IV every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

The median age was 54, 54% were male, 98% Caucasian, and 68% had a Karnofsky Performance Status of 90–100.

The efficacy of Avastin was supported by an objective response rate of 19.6% (95% CI 10.9%, 31.3%) using the same response criteria as in Study 6. Median duration of response was 3.9 months (95% CI 2.4, 17.4).

14.5 Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)

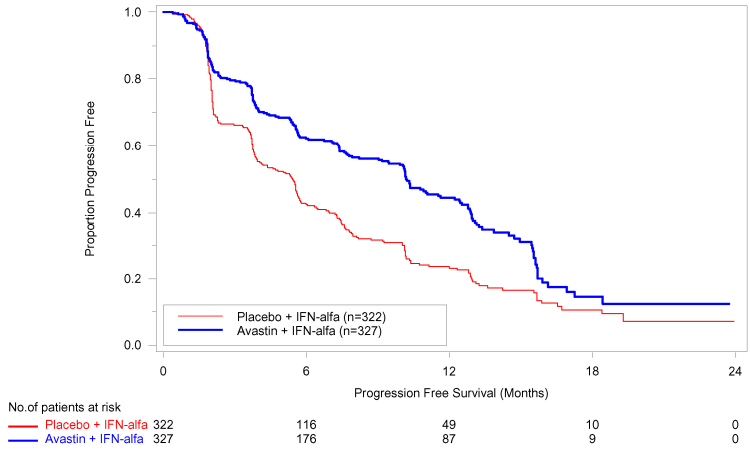
Study 8

Patients with treatment-naïve mRCC were evaluated in a multicenter, randomized, double-blind, international study comparing Avastin plus interferon alfa 2a (IFN-α2a) versus placebo plus IFN-α2a. A total of 649 patients who had undergone a nephrectomy were randomized (1:1) to receive either Avastin (10 mg/kg IV infusion every 2 weeks; n=327) or placebo (IV every 2 weeks; n=322) in combination with IFN-α2a (9 MIU subcutaneously three times weekly, for a maximum of 52 weeks). Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity. The main outcome measure of the study was investigator-assessed PFS. Secondary outcome measures were ORR and OS.

The median age was 60 years (range 18–82), 96% were white, and 70% were male. The study population was characterized by Motzer scores as follows: 28% favorable (0), 56% intermediate (1-2), 8% poor (3–5), and 7% missing.

The results are presented in Figure 4. PFS was statistically significantly prolonged among patients receiving Avastin plus IFN-α2a compared to those receiving IFN-α2a alone; median PFS was 10.2 months vs. 5.4 months [HR 0.60 (95% CI 0.49, 0.72), p-value <0.0001, stratified log-rank test]. Among the 595 patients with measurable disease, ORR was also significantly higher (30% vs. 12%, p <0.0001, stratified CMH test). There was no improvement in OS based on the final analysis conducted after 444 deaths, with a median OS of 23 months in the Avastin plus IFN-α2a arm and 21 months in the IFN-α2a plus placebo arm [HR 0.86, (95% CI 0.72, 1.04)].

Figure 4
Progression-Free Survival in Study 8



14.6 Persistent, Recurrent, or Metastatic Carcinoma of the Cervix

Study 9

Patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix were evaluated in a randomized, four-arm, multi-center trial comparing Avastin plus chemotherapy versus chemotherapy alone. A total of 452 patients were randomized (1:1:1:1) to receive paclitaxel and Cisplatin with or without Avastin, or paclitaxel and topotecan with or without Avastin.

The dosing regimens for Avastin, Paclitaxel, Cisplatin and Topotecan were as follows:

- Day 1: Paclitaxel 135 mg/m^2 IV over 24 hours, Day 2: cisplatin 50 mg/m^2 IV plus Avastin; or Day 1: paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours, Day 2: cisplatin 50 mg/m^2 IV plus Avastin ; or Day 1: paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours plus cisplatin 50 mg/m^2 IV plus Avastin
- Day 1: Paclitaxel 175 mg/m^2 over 3 hours plus Avastin, Days 1-3: topotecan 0.75 mg/m^2 over 30 minutes

Patients were treated until disease progression or unacceptable adverse events precluded further therapy. The main outcome measure of the study was overall survival (OS). Response rate (ORR) was a secondary outcome measure.

The median age was 48 years (range: 20–85). Of the 452 patients randomized at baseline, 78% of patients were Caucasian, 80% had received prior radiation, 74% had received prior chemotherapy concurrent with radiation, and 32% had a platinum-free interval of less than 6 months. Patients had

a GOG Performance Status (PS) of 0 (58%) or 1 (42%). Demographic and disease characteristics were balanced across arms.

The study results for OS in patients who received chemotherapy plus Avastin as compared to chemotherapy alone are presented in Table 8 and Figure 5.

Figure 5
Study 9: Overall Survival for Chemotherapy vs. Chemotherapy plus Avastin

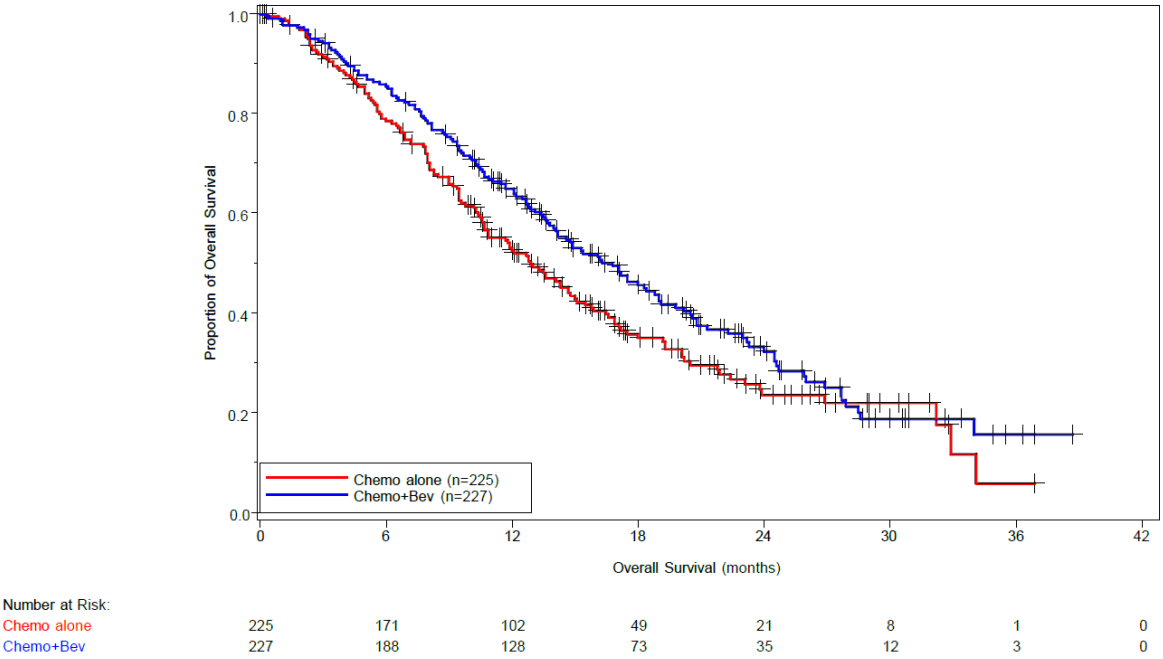


Table 8
Study 9 Efficacy Results: Chemotherapy versus Chemotherapy + Avastin

	Chemotherapy (n=225)	Chemotherapy + Avastin (n=227)
Overall Survival		
Median (months)[a]	12.9	16.8
Hazard ratio [95% CI]	0.74 [0.58;0.94] (p-value[b] = 0.0132)	

[a] Kaplan-Meier estimates.

[b] log-rank test (stratified).

The overall response rate was also higher in patients who received chemotherapy plus Avastin [45% (95% CI: 39, 52)] than in patients who received chemotherapy alone [34% (95% CI: 28,40)].

Table 9
Study 9 Efficacy Results: Platinum Doublet versus Nonplatinum Doublet

	Topotecan + Paclitaxel +/- Avastin (n=223)	Cisplatin + Paclitaxel +/- Avastin (n=229)
Overall Survival		
Median (months)[a]	13.3	15.5
Hazard ratio [95% CI]	1.15 [0.91, 1.46] p-value=0.23	

[a] Kaplan-Meier estimates.

The hazard ratio for OS with Cisplatin +Paclitaxel + Avastin as compared to Cisplatin +Paclitaxel alone was 0.72 (95% CI: 0.51,1.02). The hazard ratio for OS with Topotecan +Paclitaxel +Avastin as compared to Topotecan +Paclitaxel alone was 0.76 (95% CI: 0.55, 1.06).

14.7 Platinum-Resistant Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer

Study 10

Avastin was evaluated in a multicenter, open-label, randomized, two-arm study (Study 10) comparing Avastin plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with platinum-resistant, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer that recurred within < 6 months from the most recent platinum-based therapy (N=361). Patients had received no more than 2 prior chemotherapy regimens. Patients received one of the following intravenous chemotherapies at the discretion of the investigator: paclitaxel (80mg/m^2 on days 1, 8, 15 and 22 every 4 weeks; pegylated liposomal doxorubicin (PLD) 40mg/m^2 on day 1 every 4 weeks; or topotecan 4mg/m^2 on days 1, 8 and 15 every 4 weeks or 1.25mg/m^2 on days 1-5 every 3 weeks). Patients were treated until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal. Forty percent of patients on the chemotherapy alone arm received Avastin monotherapy upon progression.. The main outcome measure was investigator-assessed Progression-Free Survival (PFS). Secondary outcome measures were Objective Response Rate (ORR) and Overall Survival (OS).

The median age was 61 years (range 25−84 years) and 37% of patients were ≥ age 65. Seventy-nine percent had measurable disease at baseline, 87% had baseline CA-125 levels ≥ 2 × ULN and 31% had ascites at baseline. Seventy-three percent had a platinum-free interval (PFI) of 3−6 months and 27% had PFI of < 3 months. ECOG Performance Status was 0 for 59%, 1 for 34% and 2 for 7% of the patients.

The addition of Avastin to chemotherapy demonstrated a statistically significant improvement in investigator-assessed PFS, which was supported by a retrospective independent review analysis. Study results for the intent to treat (ITT) population are presented in Table 10 and Figure 6. Results for the separate chemotherapy cohorts are presented in Table 11.

Table 10: Efficacy Results in Study 10 ITT Population

Efficacy Parameter	CT[c] (N=182)	CT[c]+Avastin (N=179)
PFS per Investigator		
Median (95% CI), in months	3.4 (2.1, 3.8)	6.8 (5.6, 7.8)
HR (95% CI)[a]	0.38 (0.30, 0.49)	
p-value [b]	<0.0001	
Overall Survival		
Median (95% CI), in months	13.3 (11.9, 16.4)	16.6 (13.7, 19.0)
HR (95% CI)[a]	0.89 (0.69, 1.14)	
Objective Response Rate		
Number of Patients with Measurable Disease at Baseline	144	142
Rate, % (95% CI)	13% (7%, 18%)	28% (21%, 36%)
Median of Response Duration in months	5.4	9.4

[a] per stratified Cox proportional hazards model
[b] per stratified logrank test
[c] chemotherapy

Figure 6
Investigator-Assessed Progression-Free Survival in Study 10 ITT Population

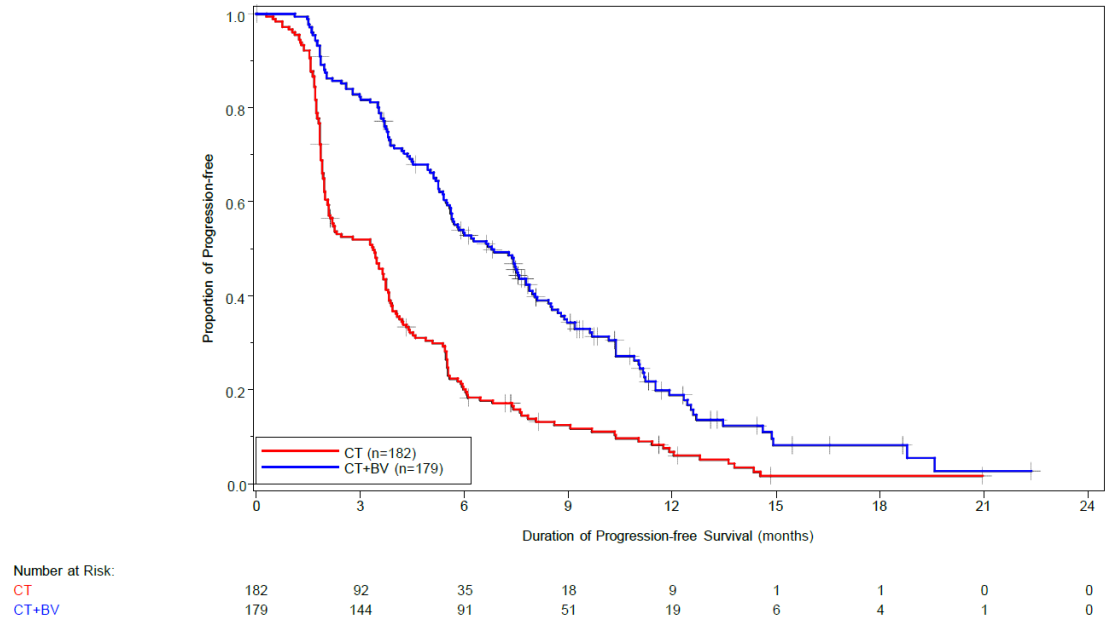


Table 11 Study 10 Efficacy Results in Chemotherapy Cohorts

Efficacy Parameter	Paclitaxel		Topotecan		PLD	
	CT[b] (N=55)	CT[b]+Avastin (N=60)	CT[b] (N=63)	CT[b]+Avastin (N=57)	CT[b] (N=64)	CT[b]+Avastin (N=62)
PFS per Investigator						
Median (months) (95% CI)	3.9 (3.5, 5.5)	9.6 (7.8, 11.5)	2.1 (1.9, 2.3)	6.2 (5.3, 7.6)	3.5 (1.9, 3.9)	5.1 (3.9, 6.3)
HR (95% CI)[a]	0.47 (0.31, 0.72)		0.24 (0.15, 0.38)		0.47 (0.32, 0.71)	
Overall Survival						
Median (months) (95% CI)	13.2 (8.2, 19.7)	22.4 (16.7, 26.7)	13.3 (10.4, 18.3)	13.8 (11.0, 18.3)	14.1 (9.9, 17.8)	13.7 (11.0, 18.3)
HR (95% CI)[a]	0.64 (0.41, 1.01)		1.12 (0.73, 1.73)		0.94 (0.63, 1.42)	
Objective Response Rate						
Number of Patients with Measurable Disease at Baseline	43	45	50	46	51	51
Rate, % (95% CI)	30 (17, 44)	53 (39, 68)	2 (0, 6)	17 (6, 28)	8 (0, 15)	16 (6, 26)
Median of Response Duration (months)	6.8	11.6	NE	5.2	4.6	8.0

[a] per stratified Cox proportional hazards model
[b] chemotherapy
NE= Not Estimable

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Avastin vials [100 mg (NDC 50242-060-01) and 400 mg (NDC 50242-061-01)] are stable at 2–8°C (36–46°F). Avastin vials should be protected from light. **Do not freeze or shake.**

Diluted Avastin solutions may be stored at 2–8°C (36–46°F) for up to 8 hours. Store in the original carton until time of use. No incompatibilities between Avastin and polyvinylchloride or polyolefin bags have been observed.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients:

- To undergo routine blood pressure monitoring and to contact their health care provider if blood pressure is elevated.
- To immediately contact their health care provider for unusual bleeding, high fever, rigors, sudden onset of worsening neurological function, or persistent or severe abdominal pain, severe constipation, or vomiting.
- Of increased risk of wound healing complications during and following Avastin.
- Of increased risk of an arterial thromboembolic event.
- Of the increased risk for ovarian failure following Avastin treatment.

Embryo-fetal Toxicity

- Advise female patients that Avastin may cause fetal harm and to inform their healthcare provider with a known or suspected pregnancy. [*See Warnings and Precautions (5.11), Use in Specific Populations (8.1).*]
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Avastin and for 6 months after the last dose of Avastin. [*See Use in Specific Populations (8.3).*]

Lactation

- Advise nursing women that breastfeeding is not recommended during treatment with Avastin. [*See Use in Specific Populations (8.2).*]

Avastin® (bevacizumab)

Manufactured by:
Genentech, Inc.

A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

Avastin® is a registered trademark of Genentech, Inc.
©2015 Genentech, Inc.

1.6.4　欧州における添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate contains 25 mg of bevacizumab*.
Each 4 ml vial contains 100 mg of bevacizumab.
Each 16 ml vial contains 400 mg of bevacizumab.
For dilution and other handling recommendations, see section 6.6.

*Bevacizumab is a recombinant humanised monoclonal antibody produced by DNA technology in Chinese Hamster Ovary cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear to slightly opalescent, colourless to pale brown liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy is indicated for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.

Bevacizumab in combination with paclitaxel is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer. For further information as to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status, please refer to section 5.1.

Bevacizumab in combination with capecitabine is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer in whom treatment with other chemotherapy options including taxanes or anthracyclines is not considered appropriate. Patients who have received taxane and anthracycline-containing regimens in the adjuvant setting within the last 12 months should be excluded from treatment with Avastin in combination with capecitabine. For further information as to HER2 status, please refer to section 5.1.

Bevacizumab, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.

Bevacizumab in combination with interferon alfa-2a is indicated for first line treatment of adult patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer.

Bevacizumab, in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the front-line treatment of adult patients with advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages III B, III C and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.

Bevacizumab, in combination with carboplatin and gemcitabine, is indicated for treatment of adult patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary

peritoneal cancer who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor–targeted agents.

Bevacizumab in combination with paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin is indicated for the treatment of adult patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who received no more than two prior chemotherapy regimens and who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor–targeted agents (see Section 5.1).

Bevacizumab, in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy, is indicated for the treatment of adult patients with persistent, recurrent, or metastatic carcinoma of the cervix (see Section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Avastin must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antineoplastic medicinal products.

Posology

Metastatic carcinoma of the colon or rectum (mCRC)

The recommended dose of Avastin, administered as an intravenous infusion, is either 5 mg/kg or 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 7.5 mg/kg or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks.
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

Metastatic breast cancer (mBC)

The recommended dose of Avastin is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Avastin is administered in addition to platinum-based chemotherapy for up to 6 cycles of treatment followed by Avastin as a single agent until disease progression.
The recommended dose of Avastin is 7.5 mg/kg or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.
Clinical benefit in NSCLC patients has been demonstrated with both 7.5 mg/kg and 15 mg/kg doses (see section 5.1).
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

Advanced and/or metastatic renal cell cancer (mRCC)

The recommended dose of Avastin is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion.
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

Epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer

Front-line treatment: Avastin is administered in addition to carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles of treatment followed by continued use of Avastin as single agent until disease progression or for a maximum of 15 months or until unacceptable toxicity, whichever occurs earlier.
The recommended dose of Avastin is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

Treatment of platinum-sensitive recurrent disease: Avastin is administered in combination with carboplatin and gemcitabine for 6 cycles and up to 10 cycles followed by continued use of Avastin as single agent until disease progression.The recommended dose of Avastin is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

Treatment of platinum-resistant recurrent disease: Avastin is administered in combination with one of the following agents – paclitaxel, topotecan (given weekly) or pegylated liposomal doxorubicin. The recommended dose of Avastin is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion. When Avastin is administered in combination with topotecan (given on days 1-5, every 3 weeks), the recommended dose of Avastin is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion. It is recommended that treatment be continued until disease progression or unacceptable toxicity (see section 5.1, study MO22224).

Cervical Cancer

Avastin is administered in combination with one of the following chemotherapy regimens: paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan.
The recommended dose of Avastin is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.
It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity (see section 5.1).

Special populations

Elderly patients: No dose adjustment is required in the elderly.

Patients with renal impairment: The safety and efficacy have not been studied in patients with renal impairment (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment: The safety and efficacy have not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of bevacizumab in children and adolescents have not been established. Avastin is not approved for use in patients under the age of 18 years. There is no relevant use of bevacizumab in the paediatric population in the granted indications. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, 5.2 and 5.3 but no recommendation on a posology can be made.
Avastin should not be used in children aged 3 years to less than 18 years with recurrent or progressive high-grade glioma because of efficacy concerns (see section 5.1 for results of paediatric trials).

Dose reduction for adverse reactions is not recommended. If indicated, therapy should either be permanently discontinued or temporarily suspended as described in section 4.4.

Method of administration

The initial dose should be delivered over 90 minutes as an intravenous infusion. If the first infusion is well tolerated, the second infusion may be administered over 60 minutes. If the 60-minute infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. Avastin infusions should not be administered or mixed with glucose solutions. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Hypersensitivity to Chinese Hamster Ovary (CHO) cell products or other recombinant human or humanised antibodies.
- Pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Gastrointestinal (GI) perforations and Fistulae (see section 4.8)
Patients may be at an increased risk for the development of gastrointestinal perforation and gall bladder perforation when treated with Avastin. Intra-abdominal inflammatory process may be a risk factor for gastrointestinal perforations in patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum, therefore, caution should be exercised when treating these patients. Prior radiation is a risk factor for GI perforation in patients treated for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer with Avastin and all patients with GI perforation had a history of prior radiation. Therapy should be permanently discontinued in patients who develop gastrointestinal perforation.

GI-vaginal Fistulae in study GOG-0240
Patients treated for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer with Avastin are at increased risk of fistulae between the vagina and any part of the GI tract (Gastrointestinal-vaginal fistulae). Prior radiation is a major risk factor for the development of GI-vaginal fistulae and all patients with GI-vaginal fistulae had a history of prior radiation. Recurrence of cancer within the field of prior radiation is an additional important risk factor for the development of GI-vaginal fistulae.

Non-GI Fistulae (see section 4.8)
Patients may be at increased risk for the development of fistulae when treated with Avastin. Permanently discontinue Avastin in patients with tracheoesophageal (TE) fistula or any Grade 4 fistula [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)]. Limited information is available on the continued use of Avastin in patients with other fistulae.
In cases of internal fistula not arising in the gastrointestinal tract, discontinuation of Avastin should be considered.

Wound healing complications (see section 4.8)
Avastin may adversely affect the wound healing process. Serious wound healing complications, including anastomotic complications, with a fatal outcome have been reported. Therapy should not be initiated for at least 28 days following major surgery or until the surgical wound is fully healed. In patients who experienced wound healing complications during therapy, treatment should be withheld until the wound is fully healed. Therapy should be withheld for elective surgery.

Necrotising fasciitis, including fatal cases, has rarely been reported in patients treated with Avastin. This condition is usually secondary to wound healing complications, gastrointestinal perforation or fistula formation. Avastin therapy should be discontinued in patients who develop necrotising fasciitis, and appropriate treatment should be promptly initiated.

Hypertension (see section 4.8)
An increased incidence of hypertension was observed in Avastin-treated patients. Clinical safety data suggest that the incidence of hypertension is likely to be dose-dependent. Pre-existing hypertension should be adequately controlled before starting Avastin treatment. There is no information on the effect of Avastin in patients with uncontrolled hypertension at the time of initiating therapy. Monitoring of blood pressure is generally recommended during therapy.

In most cases hypertension was controlled adequately using standard antihypertensive treatment appropriate for the individual situation of the affected patient. The use of diuretics to manage hypertension is not advised in patients who receive a cisplatin-based chemotherapy regimen. Avastin should be permanently discontinued if medically significant hypertension cannot be adequately controlled with antihypertensive therapy, or if the patient develops hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) (see section 4.8)
There have been rare reports of Avastin-treated patients developing signs and symptoms that are consistent with PRES, a rare neurologic disorder, which can present with the following signs and symptoms among others: seizures, headache, altered mental status, visual disturbance, or cortical blindness, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). In patients developing PRES, treatment of specific symptoms including control of hypertension is recommended along with discontinuation of Avastin. The safety of reinitiating Avastin therapy in patients previously experiencing PRES is not known.

Proteinuria (see section 4.8)
Patients with a history of hypertension may be at increased risk for the development of proteinuria when treated with Avastin. There is evidence suggesting that all Grade (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]) proteinuria may be related to the dose. Monitoring of proteinuria by dipstick urinalysis is recommended prior to starting and during therapy. Grade 4 proteinuria (nephrotic syndrome) was seen in up to 1.4% of patients treated with Avastin. Therapy should be permanently discontinued in patients who develop nephrotic syndrome (NCI-CTCAE v.3).

Arterial thromboembolism (see section 4.8)
In clinical trials, the incidence of arterial thromboembolic reactions including cerebrovascular accidents (CVAs), transient ischaemic attacks (TIAs) and myocardial infarctions (MIs) was higher in patients receiving Avastin in combination with chemotherapy compared to those who received chemotherapy alone.

Patients receiving Avastin plus chemotherapy, with a history of arterial thromboembolism, diabetes or age greater than 65 years have an increased risk of developing arterial thromboembolic reactions during therapy. Caution should be taken when treating these patients with Avastin.

Therapy should be permanently discontinued in patients who develop arterial thromboembolic reactions.

Venous thromboembolism (see section 4.8)
Patients may be at risk of developing venous thromboembolic reactions, including pulmonary embolism under Avastin treatment.
Patients treated for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer with Avastin in combination with paclitaxel and cisplatin may be at increased risk of venous thromboembolic events.
Avastin should be discontinued in patients with life-threatening (Grade 4) thromboembolic reactions, including pulmonary embolism (NCI-CTCAE v.3). Patients with thromboembolic reactions ≤ Grade 3 need to be closely monitored (NCI-CTCAE v.3).

Haemorrhage
Patients treated with Avastin have an increased risk of haemorrhage, especially tumour-associated haemorrhage. Avastin should be discontinued permanently in patients who experience Grade 3 or 4 bleeding during Avastin therapy (NCI-CTCAE v.3) (see section 4.8).

Patients with untreated CNS metastases were routinely excluded from clinical trials with Avastin, based on imaging procedures or signs and symptoms. Therefore, the risk of CNS haemorrhage in such patients has not been prospectively evaluated in randomised clinical trials (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of CNS bleeding, and Avastin treatment discontinued in cases of intracranial bleeding.

There is no information on the safety profile of Avastin in patients with congenital bleeding diathesis, acquired coagulopathy or in patients receiving full dose of anticoagulants for the treatment of thromboembolism prior to starting Avastin treatment, as such patients were excluded from clinical trials. Therefore, caution should be exercised before initiating therapy in these patients. However, patients who developed venous thrombosis while receiving therapy did not appear to have an increased rate of Grade 3 or above bleeding when treated with a full dose of warfarin and Avastin concomitantly (NCI-CTCAE v.3).

Pulmonary haemorrhage/haemoptysis
Patients with non-small cell lung cancer treated with Avastin may be at risk of serious, and in some cases fatal, pulmonary haemorrhage/haemoptysis. Patients with recent pulmonary haemorrhage/ haemoptysis (> 2.5 ml of red blood) should not be treated with Avastin.

Congestive heart failure (CHF) (see section 4.8)
Reactions consistent with CHF were reported in clinical trials. The findings ranged from asymptomatic declines in left ventricular ejection fraction to symptomatic CHF, requiring treatment or hospitalisation. Caution should be exercised when treating patients with clinically significant cardiovascular disease such as pre-existing coronary artery disease, or congestive heart failure with Avastin.

Most of the patients who experienced CHF had metastatic breast cancer and had received previous treatment with anthracyclines, prior radiotherapy to the left chest wall or other risk factors for CHF were present.

In patients in AVF3694g who received treatment with anthracyclines and who had not received anthracyclines before, no increased incidence of all Grade CHF was observed in the anthracycline + bevacizumab group compared to the treatment with anthracyclines only. CHF Grade 3 or higher reactions were somewhat more frequent among patients receiving bevacizumab in combination with chemotherapy than in patients receiving chemotherapy alone. This is consistent with results in patients in other studies of metastatic breast cancer who did not receive concurrent anthracycline treatment (NCI-CTCAE v.3) (see section 4.8).

Neutropenia and infections (see section 4.8)
Increased rates of severe neutropenia, febrile neutropenia, or infection with or without severe neutropenia (including some fatalities) have been observed in patients treated with some myelotoxic chemotherapy regimens plus Avastin in comparison to chemotherapy alone. This has mainly been seen in combination with platinum- or taxane-based therapies in the treatment of NSCLC, mBC, and in combination with paclitaxel and topotecan in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.

Hypersensitivity reactions/infusion reactions (see section 4.8)
Patients may be at risk of developing infusion/hypersensitivity reactions. Close observation of the patient during and following the administration of bevacizumab is recommended as expected for any infusion of a therapeutic humanised monoclonal antibody. If a reaction occurs, the infusion should be discontinued and appropriate medical therapies should be administered. A systematic premedication is not warranted.

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) (see section 4.8)
Cases of ONJ have been reported in cancer patients treated with Avastin, the majority of whom had received prior or concomitant treatment with intravenous bisphosphonates, for which ONJ is an identified risk. Caution should be exercised when Avastin and intravenous bisphosphonates are administered simultaneously or sequentially.
Invasive dental procedures are also an identified risk factor. A dental examination and appropriate preventive dentistry should be considered prior to starting the treatment with Avastin. In patients who have previously received or are receiving intravenous bisphosphonates invasive dental procedures should be avoided, if possible.

Intravitreal use
Avastin is not formulated for intravitreal use.

Eye disorders
Individual cases and clusters of serious ocular adverse reactions have been reported following unapproved intravitreal use of Avastin compounded from vials approved for intravenous administration in cancer patients. These reactions included infectious endophthalmitis, intraocular inflammation such as sterile endophthalmitis, uveitis and vitritis, retinal detachment, retinal pigment epithelial tear, intraocular pressure increased, intraocular haemorrhage such as vitreous haemorrhage or retinal haemorrhage and conjunctival haemorrhage. Some of these reactions have resulted in various degrees of visual loss, including permanent blindness.

Systemic effects following intravitreal use
A reduction of circulating VEGF concentration has been demonstrated following intravitreal anti-VEGF therapy. Systemic adverse reactions including non-ocular haemorrhages and arterial thromboembolic reactions have been reported following intravitreal injection of VEGF inhibitors.

Ovarian failure/fertility
Avastin may impair female fertility (see sections 4.6 and 4.8). Therefore fertility preservation strategies should be discussed with women of child-bearing potential prior to starting treatment with Avastin.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of antineoplastic agents on bevacizumab pharmacokinetics
No clinically relevant pharmacokinetic interaction of co-administered chemotherapy on Avastin pharmacokinetics has been observed based on the results of a population PK analysis. There was neither statistical significance nor clinically relevant difference in clearance of Avastin in patients receiving Avastin monotherapy compared to patients receiving Avastin in combination with interferon alfa-2a or other chemotherapies (IFL, 5-FU/LV, carboplatin/paclitaxel, capecitabine, doxorubicin or cisplatin/gemcitabine).

Effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of other antineoplastic agents
Results from a dedicated drug-drug interaction trial demonstrated no significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of irinotecan and its active metabolite SN38.

Results from one trial in metastatic colorectal cancer patients demonstrated no significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites, and on the pharmacokinetics of oxaliplatin, as determined by measurement of free and total platinum.

Results from one trial in renal cancer patients demonstrated no significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of interferon alfa-2a.

The potential effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of cisplatin and gemcitabine was investigated in non-squamous NSCLC patients. Trial results demonstrated no significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetics of cisplatin. Due to high inter-patient variability and limited

sampling, the results from that trial do not allow firm conclusions to be drawn on the impact of bevacizumab on gemcitabine pharmacokinetics.

Combination of bevacizumab and sunitinib malate
In two clinical trials of metastatic renal cell carcinoma, microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA) was reported in 7 of 19 patients treated with bevacizumab (10 mg/kg every two weeks) and sunitinib malate (50 mg daily) combination.

MAHA is a haemolytic disorder which can present with red cell fragmentation, anaemia, and thrombocytopenia. In addition, hypertension (including hypertensive crisis), elevated creatinine, and neurological symptoms were observed in some of these patients. All of these findings were reversible upon discontinuation of bevacizumab and sunitinib malate (see *Hypertension, Proteinuria, PRES* in section 4.4).

Combination with platinum- or taxane-based therapies (see sections 4.4 and 4.8)
Increased rates of severe neutropenia, febrile neutropenia, or infection with or without severe neutropenia (including some fatalities) have been observed mainly in patients treated with platinum- or taxane-based therapies in the treatment of NSCLC and mBC.

Radiotherapy
The safety and efficacy of concomitant administration of radiotherapy and Avastin has not been established.

EGFR monoclonal antibodies in combination with bevacizumab chemotherapy regimens
No interaction studies have been performed. EGFR monoclonal antibodies should not be administered for the treatment of mCRC in combination with bevacizumab-containing chemotherapy. Results from the randomised phase III studies, PACCE and CAIRO-2, in patients with mCRC suggest that the use of anti-EGFR monoclonal antibodies panitumumab and cetuximab, respectively, in combination with bevacizumab plus chemotherapy, is associated with decreased PFS and/or OS, and with increased toxicity compared with bevacizumab plus chemotherapy alone.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential have to use effective contraception during (and up to 6 months after) treatment.

Pregnancy
There are no clinical trial data on the use of Avastin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including malformations (see section 5.3). IgGs are known to cross the placenta, and Avastin is anticipated to inhibit angiogenesis in the foetus, and thus is suspected to cause serious birth defects when administered during pregnancy. In the post-marketing setting, cases of foetal abnormalities in women treated with bevacizumab alone or in combination with known embryotoxic chemotherapeutics have been observed (see section 4.8). Avastin is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

Breast-feeding
It is not known whether bevacizumab is excreted in human milk. As maternal IgG is excreted in milk and bevacizumab could harm infant growth and development (see section 5.3), women must discontinue breast-feeding during therapy and not breast-feed for at least six months following the last dose of Avastin.

Fertility
Repeat dose toxicity studies in animals have shown that bevacizumab may have an adverse effect on female fertility (see section 5.3). In a phase III trial in the adjuvant treatment of patients with colon cancer, a substudy with premenopausal women has shown a higher incidence of new cases of ovarian failure in the bevacizumab group compared to the control group. After discontinuation of bevacizumab

treatment, ovarian function recovered in the majority of patients. Long term effects of the treatment with bevacizumab on fertility are unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Avastin has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, somnolence and syncope have been reported with Avastin use (see table 1 in section 4.8). If patients are experiencing symptoms that affect their vision or concentration, or their ability to react, they should be advised not to drive and use machines until symptoms abate.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of Avastin is based on data from over 5,200 patients with various malignancies, predominantly treated with Avastin in combination with chemotherapy in clinical trials.

The most serious adverse reactions were:

- Gastrointestinal perforations (see section 4.4).
- Haemorrhage, including pulmonary haemorrhage/haemoptysis, which is more common in non-small cell lung cancer patients (see section 4.4).
- Arterial thromboembolism (see section 4.4).

The most frequently observed adverse reactions across clinical trials in patients receiving Avastin were hypertension, fatigue or asthenia, diarrhoea and abdominal pain.

Analyses of the clinical safety data suggest that the occurrence of hypertension and proteinuria with Avastin therapy are likely to be dose-dependent.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions listed in this section fall into the following frequency categories: Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Tables 1 and 2 list adverse reactions associated with the use of Avastin in combination with different chemotherapy regimens in multiple indications.

Table 1 provides all adverse reactions by frequency that were determined to have a causal relationship with Avastin through:

- comparative incidences noted between clinical trial treatment arms (with at least a 10% difference compared to the control arm for NCI-CTCAE Grade 1-5 reactions or at least a 2% difference compared to the control arm for NCI-CTCAE Grade 3-5 reactions,
- post-authorisation safety studies,
- spontaneous reporting,
- epidemiological studies\non-interventional or observational studies,
- or through an evaluation of individual case reports.

Table 2 provides the frequency of severe adverse reactions. Severe reactions are defined as adverse events with at least a 2% difference compared to the control arm in clinical studies for NCI-CTCAE Grade 3-5 reactions. Table 2 also includes adverse reactions which are considered by the MAH to be clinically significant or severe.

Post-marketing adverse reactions are included in both Tables 1 and 2, where applicable. Detailed information about these post-marketing reactions are provided in Table 3.

Adverse reactions are added to the appropriate frequency category in the tables below according to the highest incidence seen in any indication.
Within each frequency category, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Some of the adverse reactions are reactions commonly seen with chemotherapy; however, Avastin may exacerbate these reactions when combined with chemotherapeutic agents. Examples include palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome with pegylated liposomal doxorubicin or capecitabine, peripheral sensory neuropathy with paclitaxel or oxaliplatin, and nail disorders or alopecia with paclitaxel.

Table 1: Adverse Reactions by Frequency

System organ class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency Not Known
Infections and infestations		Sepsis, Abscess[b,d], Cellulitis, Infection, Urinary tract infection		Necrotising fasciitis [a]		
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia, Leucopenia, Neutropenia[b], Thrombo-cytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immune system disorders		Hypersensitivity, infusion reactions[a,b,d]				
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	Dehydration				
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy[b], Dysarthria, Headache, Dysguesia	Cerebrovascular accident, Syncope, Somnolence		Posterior reversible encephalo-pathy syndrome [a,b,d]	Hypertensive encephalo-pathy[a]	
Eye disorders	Eye disorder, Lacrimation increased					
Cardiac disorders		Congestive heart failure[b,d], Supraventricular tachycardia				
Vascular disorders	Hypertension[b,d], Thrombo-embolism (venous)[b,d]	Thrombo-embolism (arterial)[b,d], Haemorrhage[b,d], Deep vein thrombosis				Renal thrombotic microangiopathy[a,b]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea, Rhinitis	Pulmonary haemorrhage/ Haemoptysis[b,d], Pulmonary embolism, Epistaxis, Hypoxia, Dysphonia[a]				Pulmonary hypertension[a], Nasal septum perforation[a]

System organ class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency Not Known
Gastrointestinal disorders	Rectal haemorrhage, Stomatitis, Constipation, Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Abdominal pain	Gastrointestinal perforation[b,d,] Intestinal perforation, Ileus, Intestinal obstruction, Recto-vaginal fistulae[d,e], Gastrointestinal Disorder, Proctalgia				Gastrointestinal ulcer[a]
Hepatobiliary disorders						Gallbladder perforation[a,b]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Wound healing complications[b,d,] Exfoliative dermatitis, Dry skin, Skin discoloration	Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome				
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Fistula[b,d,] Myalgia, Muscular weakness, Back pain				Osteonecrosis of the jaw[a,b] Non-mandibular osteonecrosis[a,f]
Renal and urinary disorders	Proteinuria[b,d]					
Reproductive system and breast disorders	Ovarian failure[b,c,d]	Pelvic Pain				
Congenital, familial, and genetic disorder						Foetal abnormalities[a,b]
General disorders and administration site conditions	Asthenia, Fatigue, Pyrexia, Pain, Mucosal inflammation	Lethargy				
Investigations	Weight decreased					

When events were noted as both all grade and grade 3-5 adverse drug reactions in clinical trials, the highest frequency observed in patients has been reported. Data are unadjusted for the differential time on treatment.

[a] For further information please refer to Table 3 'Adverse reactions reported in post-marketing setting.'
[b] Terms represent a group of events that describe a medical concept rather than a single condition or MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) preferred term. This group of medical terms may involve the same underlying pathophysiology (e.g. arterial thromboembolic reactions include cerebrovascular accident, myocardial infarction, transient ischaemic attack and other arterial thromboembolic reactions).
[c] Based on a substudy from NSABP C-08 with 295 patients
[d] For additional information refer below within section "Further information on selected serious adverse reactions."
[e] Recto-vaginal fistulae are the most common fistulae in the GI-vaginal fistula category.
[f] Observed in pediatric population only

Table 2: Severe Adverse Reactions by Frequency

System organ class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency Not Known
Infections and infestations		Sepsis, Cellulitis, Abscess[a,b], Infection, Urinary tract infection				Necrotising fasciitis[c]
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia, Leucopenia, Neutropenia[a], Thrombo-cytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immune system disorders						Hypersensitivity, infusion reactions [a,b,c]
Metabolism and nutrition disorders		Dehydration				
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy[a]	Cerebrovascular accident, Syncope, Somnolence, Headache				Posterior reversible encephalo-pathy syndrome [a,b,c,] Hypertensive encephalo-pathy[c]
Cardiac disorders		Congestive heart failure[a,b], Supraventricular tachycardia				
Vascular disorders	Hypertension[a,b]	Thromboembolism arterial[a,b], Haemorrhage[a,b], Thromboembolism (venous)[a,b] Deep vein thrombosis				Renal thrombotic microangiopathy[b,c]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Pulmonary haemorrhage/ Haemoptysis[a,b], Pulmonary embolism, Epistaxis, Dyspnoea, Hypoxia				Pulmonary hypertension[c], Nasal septum perforation[c]
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Abdominal pain	Intestinal perforation, Ileus, Intestinal obstruction, Recto-vaginal fistulae[c,d], Gastrointestinal disorder, Stomatitis, Proctalgia				Gastrointestinal perforation[a,b], Gastrointestinal ulcer[c,] Rectal haemorrhage

System organ class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency Not Known
Hepatobiliary disorders						Gallbladder perforation [b,c]
Skin and subcutaneous tissue disorders		Wound healing complications[a,b], Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome				
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Fistula[a,b], Myalgia, Arthralgia, Muscular weakness, Back Pain				Osteonecrosis of the jaw[b,c]
Renal and urinary disorders		Proteinuria[a,b]				
Reproductive system and breast disorders		Pelvic pain				Ovarian failure[a,b]
Congenital, familial, and genetic disorder						Foetal abnormalities[a,c]
General disorders and administration site conditions	Asthenia, Fatigue,	Pain, Lethargy, Mucosal Inflammation				

Table 2 provides the frequency of severe adverse reactions. Severe reactions are defined as adverse events with at least a 2% difference compared to the control arm in clinical studies for NCI-CTCAE Grade 3-5 reactions. Table 2 also includes adverse reactions which are considered by the MAH to be clinically significant or severe. These clinically significant adverse reactions were reported in clinical trials but the grade 3-5 reactions did not meet the threshold of at least a 2% difference compared to the control arm. Table 2 also includes clinically significant adverse reactions that were observed only in the postmarketing setting, therefore, the frequency and NCI-CTCAE grade is not known.These clinically significant reactions have therefore been included in Table 2 within the column entitled “Frequency Not Known.”

[a] Terms represent a group of events that describe a medical concept rather than a single condition or MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) preferred term. This group of medical terms may involve the same underlying pathophysiology (e.g. arterial thromboembolic reactions include cerebrovascular accident, myocardial infarction, transient ischaemic attack and other arterial thromboembolic reactions).

[b] For additional information refer below within section "Further information on selected serious adverse reactions"

[c] For further information please refer to Table 3 'Adverse reactions reported in post-marketing setting.'

[d] Recto-vaginal fistulae are the most common fistulae in the GI-vaginal fistula category.

Description of selected serious adverse reactions

Gastrointestinal (GI) perforations and Fistulae (see section 4.4)
Avastin has been associated with serious cases of gastrointestinal perforation.

Gastrointestinal perforations have been reported in clinical trials with an incidence of less than 1% in patients with metastatic breast cancer or non-squamous non-small cell lung cancer, up to 2.0% in patients with metastatic renal cell cancer or in patients with ovarian cancer receiving front-line treatment, and up to 2.7% (including gastrointestinal fistula and abscess) in patients with metastatic colorectal cancer. From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (study GOG-0240), GI perforations (all grade) were reported in 3.2% of patients, all of whom had a history of prior pelvic radiation.

The occurrence of those events varied in type and severity, ranging from free air seen on the plain abdominal X-ray, which resolved without treatment, to intestinal perforation with abdominal abscess and fatal outcome. In some cases underlying intra-abdominal inflammation was present, either from gastric ulcer disease, tumour necrosis, diverticulitis, or chemotherapy-associated colitis.

Fatal outcome was reported in approximately a third of serious cases of gastrointestinal perforations, which represents between 0.2%-1% of all Avastin treated patients.

In Avastin clinical trials, gastrointestinal fistulae (all grade) have been reported with an incidence of up to 2% in patients with metastatic colorectal cancer and ovarian cancer, but were also reported less commonly in patients with other types of cancer.

GI-vaginal Fistulae in study GOG-0240
In a trial of patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer, the incidence of GI-vaginal fistulae was 8.3% in Avastin-treated patients and 0.9% in control patients, all of whom had a history of prior pelvic radiation. The frequency of GI-vaginal fistulae in the group treated with Avastin + chemotherapy was higher in patients with recurrence within the field of prior radiation (16.7%) compared with patients with recurrence outside the field of prior radiation (3.6%). The corresponding frequencies in the control group receiving chemotherapy alone were 1.1% vs. 0.8%, respectively. Patients who develop GI-vaginal fistulae may also have bowel obstructions and require surgical intervention as well as diverting ostomies.

Non-GI Fistulae (see section 4.4)
Avastin use has been associated with serious cases of fistulae including reactions resulting in death.

From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (GOG-240), 1.8% of Avastin-treated patients and 1.4% of control patients were reported to have had non-gastrointestinal vaginal, vesical, or female genital tract fistulae.

Uncommon (≥ 0.1% to < 1%) reports of fistulae that involve areas of the body other than the gastrointestinal tract (e.g. bronchopleural and biliary fistulae) were observed across various indications. Fistulae have also been reported in post-marketing experience.

Reactions were reported at various time points during treatment ranging from one week to greater than 1 year from initiation of Avastin, with most reactions occurring within the first 6 months of therapy.

Wound healing (see section 4.4)
As Avastin may adversely impact wound healing, patients who had major surgery within the last 28 days were excluded from participation in phase III clinical trials.

In clinical trials of metastatic carcinoma of the colon or rectum, there was no increased risk of post-operative bleeding or wound healing complications observed in patients who underwent major surgery 28-60 days prior to starting Avastin. An increased incidence of post-operative bleeding or wound healing complication occurring within 60 days of major surgery was observed if the patient was being treated with Avastin at the time of surgery. The incidence varied between 10% (4/40) and 20% (3/15).

Serious wound healing complications, including anastomotic complications, have been reported, some of which had a fatal outcome.

In locally recurrent and metastatic breast cancer trials, Grade 3-5 wound healing complications were observed in up to 1.1% of patients receiving Avastin compared with up to 0.9% of patients in the control arms (NCI-CTCAE v.3).

In clinical trials of ovarian cancer, Grade 3-5 wound healing complications were observed in up to 1.2% of patients in the bevacizumab arm versus 0.1% in the control arm (NCI-CTCAE v.3).

Hypertension (see section 4.4)
An increased incidence of hypertension (all Grades) of up to 42.1% has been observed in Avastin-treated patients in clinical trials compared with up to 14% in those treated with comparator. Grade 3 and 4 hypertension (requiring oral anti-hypertensive medicines) in patients receiving Avastin ranged from 0.4% to 17.9%. Grade 4 hypertension (hypertensive crisis) occurred in up to 1.0% of patients treated with Avastin and chemotherapy compared to up to 0.2% of patients treated with the same chemotherapy alone (NCI-CTCAE v.3).

Hypertension was generally adequately controlled with oral anti-hypertensives such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics and calcium-channel blockers. It rarely resulted in discontinuation of Avastin treatment or hospitalisation.

Very rare cases of hypertensive encephalopathy have been reported, some of which were fatal.

The risk of Avastin-associated hypertension did not correlate with the patients' baseline characteristics, underlying disease or concomitant therapy.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (see section 4.4)
There have been rare reports of Avastin-treated patients developing signs and symptoms that are consistent with PRES, a rare neurological disorder. Presentation may include seizures, headache, altered mental status, visual disturbance, or cortical blindness, with or without associated hypertension. The clinical presentation of PRES is often nonspecific, and therefore the diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably MRI.

In patients developing PRES, early recognition of symptoms with prompt treatment of specific symptoms including control of hypertension (if associated with severe uncontrolled hypertension) is recommended in addition to discontinuation of bevacizumab therapy. Symptoms usually resolve or improve within days after treatment discontinuation, although some patients have experienced some neurologic sequelae. The safety of reinitiating Avastin therapy in patients previously experiencing PRES is not known.

Across clinical trials, 8 cases of PRES have been reported. Two of the eight cases did not have radiological confirmation via MRI.

Proteinuria (see section 4.4)
In clinical trials, proteinuria has been reported within the range of 0.7% to 38% of patients receiving Avastin.

Proteinuria ranged in severity from clinically asymptomatic, transient, trace proteinuria to nephrotic syndrome, with the great majority as Grade 1 proteinuria (NCI-CTCAE v.3). Grade 3 proteinuria was reported in up to 8.1% of treated patients. Grade 4 proteinuria (nephrotic syndrome) was seen in up to 1.4% of treated patients. Testing for proteinuria is recommended prior to start of Avastin therapy. In most clinical trials urine protein levels of ≥ 2g/24 hrs led to the holding of Avastin until recovery to < 2g/24 hrs.

Haemorrhage (see section 4.4)
In clinical trials across all indications the overall incidence of NCI-CTCAE v.3 Grade 3-5 bleeding reactions ranged from 0.4% to 6.9% in Avastin treated patients, compared with up to 4.5% of patients in the chemotherapy control group.

From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (study GOG-0240), grade 3-5 bleeding reactions have been reported in up to 8.3% of patients treated with Avastin in combination with paclitaxel and topotecan compared with up to 4.6% of patients treated with paclitaxel and topotecan.

The haemorrhagic reactions that have been observed in clinical trials were predominantly tumour-associated haemorrhage (see below) and minor mucocutaneous haemorrhage (e.g. epistaxis).

Tumour-associated haemorrhage (see section 4.4)
Major or massive pulmonary haemorrhage/haemoptysis has been observed primarily in trials in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Possible risk factors include squamous cell histology, treatment with antirheumatic/anti-inflammatory substances, treatment with anticoagulants, prior radiotherapy, Avastin therapy, previous medical history of atherosclerosis, central tumour location and cavitation of tumours prior to or during therapy. The only variables that showed statistically significant correlations with bleeding were Avastin therapy and squamous cell histology. Patients with NSCLC of known squamous cell histology or mixed cell type with predominant squamous cell histology were excluded from subsequent phase III trials, while patients with unknown tumour histology were included.

In patients with NSCLC excluding predominant squamous histology, all Grade reactions were seen with a frequency of up to 9% when treated with Avastin plus chemotherapy compared with 5% in the patients treated with chemotherapy alone. Grade 3-5 reactions have been observed in up to 2.3% of patients treated with Avastin plus chemotherapy as compared with < 1% with chemotherapy alone (NCI-CTCAE v.3). Major or massive pulmonary haemorrhage/haemoptysis can occur suddenly and up to two thirds of the serious pulmonary haemorrhages resulted in a fatal outcome.

Gastrointestinal haemorrhages, including rectal bleeding and melaena have been reported in colorectal cancer patients, and have been assessed as tumour-associated haemorrhages.

Tumour-associated haemorrhage was also seen rarely in other tumour types and locations, including cases of central nervous system (CNS) bleeding in patients with CNS metastases (see section 4.4).

The incidence of CNS bleeding in patients with untreated CNS metastases receiving bevacizumab has not been prospectively evaluated in randomised clinical trials. In an exploratory retrospective analysis of data from 13 completed randomised trials in patients with various tumour types, 3 patients out of 91 (3.3%) with brain metastases experienced CNS bleeding (all Grade 4) when treated with bevacizumab, compared to 1 case (Grade 5) out of 96 patients (1%) that were not exposed to bevacizumab. In two subsequent studies in patients with treated brain metastases (which included around 800 patients), one case of Grade 2 CNS haemorrhage was reported in 83 subjects treated with bevacizumab (1.2%) at the time of interim safety analysis (NCI-CTCAE v.3).
Across all clinical trials, mucocutaneous haemorrhage has been seen in up to 50% of Avastin-treated patients. These were most commonly NCI-CTCAE v.3 Grade 1 epistaxis that lasted less than 5 minutes, resolved without medical intervention and did not require any changes in the Avastin treatment regimen. Clinical safety data suggest that the incidence of minor mucocutaneous haemorrhage (e.g. epistaxis) may be dose-dependent.

There have also been less common reactions of minor mucocutaneous haemorrhage in other locations, such as gingival bleeding or vaginal bleeding.

Thromboembolism (see section 4.4)

Arterial thromboembolism: An increased incidence of arterial thromboembolic reactions was observed in patients treated with Avastin across indications, including cerebrovascular accidents, myocardial infarction, transient ischaemic attacks, and other arterial thromboembolic reactions.

In clinical trials, the overall incidence of arterial thromboembolic reactions ranged up to 3.8% in the Avastin containing arms compared with up to 1.7% in the chemotherapy control arms. Fatal outcome was reported in 0.8% of patients receiving Avastin compared to 0.5% in patients receiving chemotherapy alone. Cerebrovascular accidents (including transient ischaemic attacks) were reported in up to 2.3% of patients treated with Avastin in combination with chemotherapy compared to 0.5% of patients treated with chemotherapy alone. Myocardial infarction was reported in 1.4% of patients treated with Avastin in combination with chemotherapy compared to 0.7% of patients treated with chemotherapy alone.

In one clinical trial evaluating Avastin in combination with 5-fluorouracil/folinic acid, AVF2192g, patients with metastatic colorectal cancer who were not candidates for treatment with irinotecan were included. In this trial arterial thromboembolic reactions were observed in 11% (11/100) of patients compared to 5.8% (6/104) in the chemotherapy control group.

Venous thromboembolism: The incidence of venous thromboembolic reactions in clinical trials was similar in patients receiving Avastin in combination with chemotherapy compared to those receiving the control chemotherapy alone. Venous thromboembolic reactions include deep venous thrombosis, pulmonary embolism and thrombophlebitis.

In clinical trials across indications, the overall incidence of venous thromboembolic reactions ranged from 2.8% to 17.3% of Avastin-treated patients compared with 3.2% to 15.6% in the control arms.

Grade 3-5 (NCI-CTCAE v.3) venous thromboembolic reactions have been reported in up to 7.8% of patients treated with chemotherapy plus bevacizumab compared with up to 4.9% in patients treated with chemotherapy alone (across indications, excluding persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer).

From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (study GOG-0240), grade 3-5 venous thromboembolic events have been reported in up to 15.6% of patients treated with Avastin in combination with paclitaxel and cisplatin compared with up to 7.0% of patients treated with paclitaxel and cisplatin.

Patients who have experienced a venous thromboembolic reaction may be at higher risk for a recurrence if they receive Avastin in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone.

Congestive heart failure (CHF)
In clinical trials with Avastin, congestive heart failure (CHF) was observed in all cancer indications studied to date, but occurred predominantly in patients with metastatic breast cancer. In four phase III trials (AVF2119g, E2100, BO17708 and AVF3694g) in patients with metastatic breast cancer CHF Grade 3 (NCI-CTCAE v.3) or higher was reported in up to 3.5% of patients treated with Avastin in combination with chemotherapy compared with up to 0.9% in the control arms. For patients in study AVF3694g who received anthracyclines concomitantly with bevacizumab, the incidences of Grade 3 or higher CHF for the respective bevacizumab and control arms were similar to those in the other studies in metastatic breast cancer: 2.9% in the anthracycline + bevacizumab arm and 0% in the anthracycline + placebo arm. In addition, in study AVF3694g the incidences of all Grade CHF were similar between the anthracycline + Avastin (6.2%) and the anthracycline + placebo arms (6.0%).

Most patients who developed CHF during mBC trials showed improved symptoms and/or left ventricular function following appropriate medical therapy.

In most clinical trials of Avastin, patients with pre-existing CHF of NYHA (New York Heart Association) II-IV were excluded, therefore, no information is available on the risk of CHF in this population.

Prior anthracyclines exposure and/or prior radiation to the chest wall may be possible risk factors for the development of CHF.

An increased incidence of CHF has been observed in a clinical trial of patients with diffuse large B-cell lymphoma when receiving bevacizumab with a cumulative doxorubicin dose greater than 300 mg/m^2. This phase III clinical trial compared rituximab/cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (R-CHOP) plus bevacizumab to R-CHOP without bevacizumab. While the incidence of CHF was, in both arms, above that previously observed for doxorubicin therapy, the rate was higher in the R-CHOP plus bevacizumab arm. These results suggest that close clinical observation with appropriate cardiac assessments should be considered for patients exposed to cumulative doxorubicin doses greater than 300 mg/m^2 when combined with bevacizumab.

Hypersensitivity reactions/infusion reactions (see section 4.4 and *Post-marketing experience* below)
In some clinical trials anaphylactic and anaphylactoid-type reactions were reported more frequently in patients receiving Avastin in combination with chemotherapy than with chemotherapy alone. The incidence of these reactions in some clinical trials of Avastin is common (up to 5% in bevacizumab-treated patients).

Infections
From a clinical trial in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (study GOG-0240), grade 3-5 infections have been reported in up to 24% of patients treated with Avastin in combination with paclitaxel and topotecan compared with up to 13% of patients treated with paclitaxel and topotecan.

Ovarian failure/fertility (see sections 4.4 and 4.6)
In NSABP C-08, a phase III trial of Avastin in adjuvant treatment of patients with colon cancer, the incidence of new cases of ovarian failure, defined as amenorrhoea lasting 3 or more months, FSH level ≥ 30 mIU/mL and a negative serum β-HCG pregnancy test, has been evaluated in 295 premenopausal women. New cases of ovarian failure were reported in 2.6% patients in the mFOLFOX-6 group compared to 39% in the mFOLFOX-6 + bevacizumab group. After discontinuation of bevacizumab treatment, ovarian function recovered in 86.2% of these evaluable women. Long term effects of the treatment with bevacizumab on fertility are unknown.

Laboratory abnormalities
Decreased neutrophil count, decreased white blood cell count and presence of urine protein may be associated with Avastin treatment.

Across clinical trials, the following Grade 3 and 4 (NCI-CTCAE v.3) laboratory abnormalities occurred in patients treated with Avastin with at least a 2% difference compared to the corresponding control groups: hyperglycaemia, decreased haemoglobin, hypokalaemia, hyponatraemia, decreased white blood cell count, increased international normalised ratio (INR).

Clinical trials have shown that transient increases in serum creatinine (ranging between 1.5-1.9 times baseline level), both with and without proteinuria, are associated with the use of Avastin. The observed increase in serum creatinine was not associated with a higher incidence of clinical manifestations of renal impairment in patients treated with Avastin.

Other special populations

Elderly patients
In randomised clinical trials, age > 65 years was associated with an increased risk of developing arterial thromboembolic reactions, including cerebrovascular accidents (CVAs), transient ischaemic attacks (TIAs) and myocardial infarctions (MIs). Other reactions with a higher frequency seen in patients over 65 were Grade 3-4 leucopenia and thrombocytopenia (NCI-CTCAE v.3); and all Grade neutropenia, diarrhoea, nausea, headache and fatigue as compared to those aged ≤ 65 years when treated with Avastin (see sections 4.4 and 4.8 under *Thromboembolism*). In one clinical trial, the incidence of hypertension of grade ≥ 3 was two fold higher in patients aged > 65 years than in the younger age group (<65 years). In a study of platinum-resistant recurrent ovarian cancer patients, alopecia, mucosal inflammation, peripheral sensory neuropathy, proteinuria and hypertension were also reported and occurred at a rate at least 5% higher in the CT+BV arm for bevacizumab-treated patients ≥ 65 years of age compared with bevacizumab-treated patients aged < 65 years.
No increase in the incidence of other reactions, including gastrointestinal perforation, wound healing complications, congestive heart failure, and haemorrhage was observed in elderly patients (> 65 years) receiving Avastin as compared to those aged ≤ 65 years treated with Avastin.

Paediatric population
The safety of Avastin in children and adolescents has not been established. Avastin is not approved for use in patients under the age of 18 years. In published literature reports, cases of non-mandibular osteonecrosis have been observed in patients under the age of 18 years treated with Avastin.

Post-marketing experience

Table 3 Adverse reactions reported in post-marketing setting

System organ class (SOC)	*Reactions (frequency*)*
Infections and Infestations	Necrotising fasciitis, usually secondary to wound healing complications, gastrointestinal perforation or fistula formation (rare) (see also section 4.4)
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions and infusion reactions (not known); with the following possible co-manifestations: dyspnoea/difficulty breathing, flushing/redness/rash, hypotension or hypertension, oxygen desaturation, chest pain, rigors and nausea/vomiting (see also section 4.4 and *Hypersensitivity reactions/infusion reactions* above)
Nervous system disorders	Hypertensive encephalopathy (very rare) (see also section 4.4 and *Hypertension* in section 4.8) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), (rare) (see also section 4.4)
Vascular disorders	Renal thrombotic microangiopathy, which may be clinically manifested as proteinuria (not known) with or without concomitant sunitinib use. For further information on proteinuria see section 4.4 and *Proteinuria* in section 4.8.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal septum perforation (not known) Pulmonary hypertension (not known) Dysphonia (common)
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal ulcer (not known)
Hepatobiliary disorders	Gall bladder perforation (not known)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Cases of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) have been reported in patients treated with Avastin, most of which occurred in patients who had identified risk factors for ONJ, in particular exposure to intravenous bisphosphonates and/or a history of dental disease requiring invasive dental procedures (see also section 4.4)
	Cases of non-mandibular osteonecrosis have been observed in Avastin treated paediatric patients (see section 4.8, Paediatric population).
Congenital, familial, and genetic disorder	Cases of foetal abnormalities in women treated with bevacizumab alone or in combination with known embryotoxic chemotherapeutics have been observed (see section 4.6)

* if specified, the frequency has been derived from clinical trial data

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest dose tested in humans (20 mg/kg of body weight, intravenous every 2 weeks) was associated with severe migraine in several patients.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic and immunomodulating agents, antineoplastic agents, other antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01X C07

Mechanism of action
Bevacizumab binds to vascular endothelial growth factor (VEGF), the key driver of vasculogenesis and angiogenesis, and thereby inhibits the binding of VEGF to its receptors, Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2), on the surface of endothelial cells. Neutralising the biological activity of VEGF regresses the vascularisation of tumours, normalises remaining tumour vasculature, and inhibits the formation of new tumour vasculature, thereby inhibiting tumour growth.

Pharmacodynamic effects
Administration of bevacizumab or its parental murine antibody to xenotransplant models of cancer in nude mice resulted in extensive anti-tumour activity in human cancers, including colon, breast, pancreas and prostate. Metastatic disease progression was inhibited and microvascular permeability was reduced.

Clinical efficacy

Metastatic carcinoma of the colon or rectum (mCRC)

The safety and efficacy of the recommended dose (5 mg/kg of body weight every two weeks) in metastatic carcinoma of the colon or rectum were studied in three randomised, active-controlled clinical trials in combination with fluoropyrimidine-based first-line chemotherapy. Avastin was combined with two chemotherapy regimens:

- AVF2107g: A weekly schedule of irinotecan/bolus 5-fluorouracil/folinic acid (IFL) for a total of 4 weeks of each 6 week-cycle (Saltz regimen).
- AVF0780g: In combination with bolus 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) for a total of 6 weeks of each 8 week-cycle (Roswell Park regimen).
- AVF2192g: In combination with bolus 5-FU/FA for a total of 6 weeks of each 8 week-cycle (Roswell Park regimen) in patients who were not optimal candidates for first-line irinotecan treatment.

Three additional studies with bevacizumab have been conducted in mCRC patients: first-line (NO16966), second-line with no previous bevacizumab treatment (E3200), and second-line with previous bevacizumab treatment following disease progression in first-line (ML18147). In these studies, bevacizumab was administered at the following dosing regimens in combination with FOLFOX-4 (5-FU/LV/oxaliplatin), XELOX (capecitabine/oxaliplatin), and fluoropyrimidine/irinotecan and fluoropyrimidine/oxaliplatin:

- NO16966: Avastin 7.5 mg/kg of body weight every 3 weeks in combination with oral capecitabine and intravenous oxaliplatin (XELOX) or Avastin 5 mg/kg every 2 weeks in combination with leucovorin plus 5-fluorouracil bolus, followed by 5-fluorouracil infusion, with intravenous oxaliplatin (FOLFOX-4).

- E3200: Avastin 10 mg/kg of body weight every 2 weeks in combination with leucovorin and 5-fluorouracil bolus, followed by 5-fluorouracil infusion, with intravenous oxaliplatin (FOLFOX-4) in bevacizumab-naïve patients.

- ML18147: Avastin 5.0 mg/kg of body weight every 2 weeks or Avastin 7.5 mg/kg of body weight every 3 weeks in combination with fluoropyrimidine/irinotecan or fluoropyrimidine/oxaliplatin in patients with disease progression following first-line treatment with bevacizumab. Use of irinotecan- or oxaliplatin-containing regimen was switched depending on first-line usage of either oxaliplatin or irinotecan.

AVF2107g
This was a phase III randomised, double-blind, active-controlled clinical trial evaluating Avastin in combination with IFL as first-line treatment for metastatic carcinoma of the colon or rectum. Eight hundred and thirteen patients were randomised to receive IFL + placebo (Arm 1) or IFL + Avastin (5 mg/kg every 2 weeks, Arm 2). A third group of 110 patients received bolus 5-FU/FA + Avastin (Arm 3). Enrolment in Arm 3 was discontinued, as pre-specified, once safety of Avastin with the IFL regimen was established and considered acceptable. All treatments were continued until disease progression. The overall mean age was 59.4 years; 56.6% of patients had an ECOG performance status of 0, 43% had a value of 1 and 0.4% had a value of 2. 15.5% had received prior radiotherapy and 28.4% prior chemotherapy.

The primary efficacy variable of the trial was overall survival. The addition of Avastin to IFL resulted in statistically significant increases in overall survival, progression-free survival and overall response rate (see Table 4). The clinical benefit, as measured by overall survival, was seen in all pre-specified patient subgroups, including those defined by age, sex, performance status, location of primary tumour, number of organs involved and duration of metastatic disease.

The efficacy results of Avastin in combination with IFL-chemotherapy are displayed in Table 4.

Table 4 Efficacy results for trial AVF2107g

	AVF2107g	
	Arm 1 IFL + placebo	Arm 2 IFL + Avastin[a]
Number of patients	411	402
Overall survival		
Median time (months)	15.6	20.3
95% CI	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Hazard ratio[b]	0.660 (p-value = 0.00004)	
Progression-free survival		
Median time (months)	6.2	10.6
Hazard ratio	0.54 (p-value < 0.0001)	
Overall response rate		
Rate (%)	34.8	44.8
	(p-value = 0.0036)	

[a] 5 mg/kg every 2 weeks.
[b] Relative to control arm.

Among the 110 patients randomised to Arm 3 (5-FU/FA + Avastin) prior to discontinuation of this arm, the median overall survival was 18.3 months and the median progression free survival was 8.8 months.

AVF2192g
This was a phase II randomised, double-blind, active-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of Avastin in combination with 5-FU/FA as first-line treatment for metastatic colorectal cancer in patients who were not optimal candidates for first-line irinotecan treatment. One hundred and five patients were randomised to 5-FU/FA + placebo arm and 104 patients to 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg every 2 weeks) arm. All treatments were continued until disease progression. The addition of Avastin 5 mg/kg every two weeks to 5-FU/FA resulted in higher objective response rates, significantly longer progression-free survival, and a trend in longer survival as compared to 5-FU/FA chemotherapy alone.

AVF0780g
This was a phase II randomised, active-controlled, open-labelled clinical trial investigating Avastin in combination with 5-FU/FA as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. The median age was 64 years. 19% of the patients had received prior chemotherapy and 14% prior radiotherapy. Seventy-one patients were randomised to receive bolus 5-FU/FA or 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg every 2 weeks). A third group of 33 patients received bolus 5-FU/FA + Avastin (10 mg/kg every 2 weeks). Patients were treated until disease progression. The primary endpoints of the trial were objective response rate and progression-free survival. The addition of Avastin 5 mg/kg every two weeks to 5-FU/FA resulted in higher objective response rates, longer progression-free survival, and a trend in longer survival, compared with 5-FU/FA chemotherapy alone (see Table 5). These efficacy data are consistent with the results from trial AVF2107g.

The efficacy data from trials AVF0780g and AVF2192g investigating Avastin in combination with 5-FU/FA-chemotherapy are summarised in Table 5.

Table 5 Efficacy results for trials AVF0780g and AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin[a]	5-FU/FA + Avastin[b]	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
Number of patients	36	35	33	105	104
Overall survival					
Median time (months)	13.6	17.7	15.2	12.9	16.6
95% CI				10.35 - 16.95	13.63 - 19.32
Hazard ratio[c]	-	0.52	1.01		0.79
p-value		0.073	0.978		0.16
Progression-free survival					
Median time (months)	5.2	9.0	7.2	5.5	9.2
Hazard ratio		0.44	0.69		0.5
p-value	-	0.0049	0.217		0.0002
Overall response rate					
Rate (percent)	16.7	40.0	24.2	15.2	26
95% CI	7.0 – 33.5	24.4 – 57.8	11.7 – 42.6	9.2 - 23.9	18.1 - 35.6
p-value		0.029	0.43		0.055
Duration of response					
Median time (months)	NR	9.3	5.0	6.8	9.2
25–75 percentile (months)	5.5 – NR	6.1 – NR	3.8 – 7.8	5.59 - 9.17	5.88 - 13.01

[a] 5 mg/kg every 2 weeks.
[b] 10 mg/kg every 2 weeks.
[c] Relative to control arm.
NR = not reached.

NO16966

This was a phase III randomised, double-blind (for bevacizumab), clinical trial investigating Avastin 7.5 mg/kg in combination with oral capecitabine and IV oxaliplatin (XELOX), administered on a 3-weekly schedule; or Avastin 5 mg/kg in combination with leucovorin with 5-fluorouracil bolus, followed by 5-fluorouracil infusional, with IV oxaliplatin (FOLFOX-4), administered on a 2-weekly schedule. The trial contained two parts: an initial unblinded 2-arm part (Part I) in which patients were randomised to two different treatment groups (XELOX and FOLFOX-4) and a subsequent 2 x 2 factorial 4-arm part (Part II) in which patients were randomised to four treatment groups (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). In Part II, treatment assignment was double-blind with respect to Avastin.

Approximately 350 patients were randomised into each of the 4 trial arms in the Part II of the trial.

Table 6 Treatment regimens in trial NO16966 (mCRC)

	Treatment	Starting dose	Schedule
FOLFOX-4 or FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatin Leucovorin 5-Fluorouracil	85 mg/m^2 IV 2 h 200 mg/m^2 IV 2 h 400 mg/m^2 IV bolus, 600 mg/m^2 IV 22 h	Oxaliplatin on day 1 Leucovorin on day 1 and 2 5-fluorouracil IV bolus/infusion, each on days 1 and 2
	Placebo or Avastin	5 mg/kg IV 30-90 min	Day 1, prior to FOLFOX-4, every 2 weeks
XELOX or XELOX + Avastin	Oxaliplatin Capecitabine	130 mg/m^2 IV 2 h 1000 mg/m^2 oral bid	Oxaliplatin on day 1 Capecitabine oral bid for 2 weeks (followed by 1 week off treatment)
	Placebo or Avastin	7.5 mg/kg IV 30-90 min	Day 1, prior to XELOX, q 3 weeks
5-Fluorouracil: IV bolus injection immediately after leucovorin			

The primary efficacy parameter of the trial was the duration of progression-free survival. In this trial, there were two primary objectives: to show that XELOX was non-inferior to FOLFOX-4 and to show that Avastin in combination with FOLFOX-4 or XELOX chemotherapy was superior to chemotherapy alone. Both co-primary objectives were met:

- Non-inferiority of the XELOX-containing arms compared with the FOLFOX-4-containing arms in the overall comparison was demonstrated in terms of progression-free survival and overall survival in the eligible per-protocol population.

- Superiority of the Avastin-containing arms versus the chemotherapy alone arms in the overall comparison was demonstrated in terms of progression-free survival in the ITT population (Table 7).

Secondary PFS analyses, based on ‘on-treatment’-based response assessments, confirmed the significantly superior clinical benefit for patients treated with Avastin (analyses shown in Table 7), consistent with the statistically significant benefit observed in the pooled analysis.

Table 7 Key efficacy results for the superiority analysis (ITT population, trial NO16966)

Endpoint (months)	FOLFOX-4 or XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 or XELOX + bevacizumab (n=699)	P-value
Primary endpoint			
Median PFS**	8.0	9.4	0.0023
Hazard ratio (97.5% CI) [a]	0.83 (0.72–0.95)		
Secondary endpoints			
Median PFS (on treatment)**	7.9	10.4	< 0.0001
Hazard ratio (97.5% CI)	0.63 (0.52-0.75)		
Overall response rate (invest. assessment)**	49.2 %	46.5 %	
Median overall survival*	19.9	21.2	0.0769
Hazard ratio (97.5% CI)	0.89 (0.76-1.03)		

* Overall survival analysis at clinical cut-off 31 January 2007
** Primary analysis at clinical cut-off 31 January 2006
[a] relative to control arm

In the FOLFOX treatment subgroup, the median PFS was 8.6 months in placebo and 9.4 months in bevacizumab treated patients, HR = 0.89, 97.5% CI = [0.73; 1.08]; p-value = 0.1871, the corresponding results in the XELOX treatment subgroup being 7.4 vs. 9.3 months, HR = 0.77, 97.5% CI = [0.63; 0.94]; p-value = 0.0026.

The median overall survival was 20.3 months in placebo and 21.2 months in bevacizumab treated patients in the FOLFOX treatment subgroup, HR=0.94, 97.5% CI = [0.75; 1.16]; p-value = 0.4937, the corresponding results in the XELOX, treatment subgroup being 19.2 vs. 21.4 months, HR = 0.84, 97.5% CI = [0.68; 1.04]; p-value = 0.0698.

ECOG E3200
This was a phase III randomised, active-controlled, open-label trial investigating Avastin 10 mg/kg in combination with leucovorin with 5-fluorouracil bolus and then 5-fluorouracil infusional, with IV oxaliplatin (FOLFOX-4), administered on a 2-weekly schedule in previously-treated patients (second line) with advanced colorectal cancer. In the chemotherapy arms, the FOLFOX-4 regimen used the same doses and schedule as shown in Table 6 for trial NO16966.

The primary efficacy parameter of the trial was overall survival, defined as the time from randomisation to death from any cause. Eight hundred and twenty-nine patients were randomised (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 and 244 Avastin monotherapy). The addition of Avastin to FOLFOX-4 resulted in a statistically significant prolongation of survival. Statistically significant improvements in progression-free survival and objective response rate were also observed (see Table 8).

Table 8 Efficacy results for trial E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin[a]
Number of patients	292	293
Overall survival		
Median (months)	10.8	13.0
95% CI	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
Hazard ratio[b]	0.751 (p-value = 0.0012)	
Progression-free survival		
Median (months)	4.5	7.5
Hazard ratio	0.518 (p-value < 0.0001)	
Objective response rate		
Rate	8.6%	22.2%
	(p-value < 0.0001)	

[a] 10 mg/kg every 2 weeks

[b] Relative to control arm

No significant difference was observed in the duration of overall survival between patients who received Avastin monotherapy compared to patients treated with FOLFOX-4. Progression-free survival and objective response rate were inferior in the Avastin monotherapy arm compared to the FOLFOX-4 arm.

ML18147

This was a Phase III randomised, controlled, open-label trial investigating Avastin 5.0 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy versus fluoropyrimidine-based chemotherapy alone in patients with mCRC who have progressed on a first-line bevacizumab-containing regimen.

Patients with histologically confirmed mCRC and disease progression were randomised 1:1 within 3 months after discontinuation of bevacizumab first-line therapy to receive fluoropyrimidine/oxaliplatin- or fluoropyrimidine/irinotecan-based chemotherapy (chemotherapy switched depending on first-line chemotherapy) with or without bevacizumab. Treatment was given until progressive disease or unacceptable toxicity. The primary outcome measure was overall survival defined as the time from randomisation until death from any cause.

A total of 820 patients were randomised. The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-based chemotherapy resulted in a statistically significant prolongation of survival in patients with mCRC who have progressed on a first-line bevacizumab-containing regimen (ITT = 819) (see Table 9).

Table 9 Efficacy Results for Study ML18147 (ITT population)

	ML18147	
	fluoropyrimidine/irinotecan or fluoropyrimidine/oxaliplatin based chemotherapy	fluoropyrimidine/irinotecan or fluoropyrimidine/oxaliplatin based chemotherapy + Avastin[a]
Number of Patients	410	409
Overall Survival		
Median (months)	9.8	11.2
Hazard ratio (95% confidence interval)	0.81 (0.69, 0.94) (p-value = 0.0062)	
Progression-Free Survival		
Median (months)	4.1	5.7
Hazard ratio (95% confidence interval)	0.68 (0.59, 0.78) (p-value < 0.0001)	
Objective Response Rate (ORR)		
Patients included in analysis	406	404
Rate	3.9%	5.4%
	(p-value = 0.3113)	

[a] 5.0 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks

Statistically significant improvements in progression-free survival were also observed. Objective response rate was low in both treatment arms and the difference was not significant.

Study E3200 used a 5 mg/kg/week equivalent dose of bevacizumab in bevacizumab-naïve patients, while study ML18147 used a 2.5 mg/kg/week equivalent dose of bevacizumab in bevacizumab-pretreated patients. A cross-trial comparison of the efficacy and safety data is limited by differences between these studies, most notably in patient populations, previous bevacizumab exposure and chemotherapy regimens. Both the 5 mg/kg/week and 2.5 mg/kg/week equivalent doses of bevacizumab provided a statistically significant benefit with regards to OS (HR 0.751 in study E3200; HR 0.81 in study ML18147) and PFS (HR 0.518 in study E3200; HR 0.68 in study ML18147). In terms of safety, there was a higher overall incidence of Grade 3-5 AEs in study E3200 relative to study ML18147.

Metastatic breast cancer (mBC)

Two large Phase III trials were designed to investigate the treatment effect of Avastin in combination with two individual chemotherapy agents, as measured by the primary endpoint of PFS. A clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS was observed in both trials.

Summarised below are PFS results for the individual chemotherapy agents included in the indication:

- Study E2100 (paclitaxel)
  - Median PFS increase 5.6 months, HR 0.421 (p < 0.0001, 95% CI 0.343; 0.516)
- Study AVF3694g (capecitabine)
  - Median PFS increase 2.9 months, HR 0.69 (p = 0.0002, 95% CI 0.56; 0.84)

Further details of each study and the results are provided below.

ECOG E2100
Trial E2100 was an open-label, randomised, active controlled, multicentre clinical trial evaluating Avastin in combination with paclitaxel for locally recurrent or metastatic breast cancer in patients who had not previously received chemotherapy for locally recurrent and metastatic disease. Patients were

randomised to paclitaxel alone (90 mg/m^2 IV over 1 hour once weekly for three out of four weeks) or in combination with Avastin (10 mg/kg IV infusion every two weeks). Prior hormonal therapy for the treatment of metastatic disease was allowed. Adjuvant taxane therapy was allowed only if it was completed at least 12 months prior to trial entry. Of the 722 patients in the trial, the majority of patients had HER2-negative disease (90%), with a small number of patients with unknown (8%) or confirmed HER2-positive status (2%), who had previously been treated with or were considered unsuitable for trastuzumab therapy. Furthermore, 65% of patients had received adjuvant chemotherapy including 19% prior taxanes and 49% prior anthracyclines. Patients with central nervous system metastases, including previously treated or resected brain lesions, were excluded.

In trial E2100, patients were treated until disease progression. In situations where early discontinuation of chemotherapy was required, treatment with Avastin as a single agent continued until disease progression. The patient characteristics were similar across the trial arms. The primary endpoint of this trial was progression free survival (PFS), based on trial investigators' assessment of disease progression. In addition, an independent review of the primary endpoint was also conducted. The results of this trial are presented in Table 10.

Table 10 Trial E2100 efficacy results

Progression-free survival				
	Investigator assessment*		IRF assessment	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Avastin (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Avastin (n=368)
Median PFS (months)	5.8	11.4	5.8	11.3
HR (95% CI)	0.421 (0.343; 0.516)		0.483 (0.385; 0.607)	
p-value	< 0.0001		< 0.0001	
Response rates (for patients with measurable disease)				
	Investigator assessment		IRF assessment	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/ Avastin (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/ Avastin (n=229)
% pts with objective response	23.4	48.0	22.2	49.8
p-value	< 0.0001		< 0.0001	

* primary analysis

Overall survival		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Avastin (n=368)
Median OS (months)	24.8	26.5
HR (95% CI)	0.869 (0.722; 1.046)	
p-value	0.1374	

The clinical benefit of Avastin as measured by PFS was seen in all pre-specified subgroups tested (including disease-free interval, number of metastatic sites, prior receipt of adjuvant chemotherapy and oestrogen receptor (ER) status).

AVF3694g
Study AVF3694g was a Phase III, multicentre, randomised, placebo-controlled trial designed to evaluate the efficacy and safety of Avastin in combination with chemotherapy compared to chemotherapy plus placebo as first-line treatment for patients with HER2-negative metastatic or locally recurrent breast cancer.

Chemotherapy was chosen at the investigator's discretion prior to randomisation in a 2:1 ratio to receive either chemotherapy plus Avastin or chemotherapy plus placebo. The choices of chemotherapy included capecitabine, taxane (protein-bound paclitaxel, docetaxel), and anthracycline-based agents (doxorubicin/ cyclophosphamide, epirubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/ doxorubicin/ cyclophosphamide, 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) given every three weeks (q3w). Avastin or placebo was administered at a dose of 15 mg/kg q3w.

This study included a blinded treatment phase, an optional open-label post-progression phase, and a survival follow-up phase. During the blinded treatment phase, patients received chemotherapy and medicinal product (Avastin or placebo) every 3 weeks until disease progression, treatment-limiting toxicity, or death. On documented disease progression, patients who entered the optional open-label phase could receive open-label Avastin together with a wide-range of second line therapies.

Statistical analyses were performed independently for 1) patients who received capecitabine in combination with Avastin or placebo; 2) patients who received taxane-based or anthracycline-based chemotherapy in combination with Avastin or placebo. The primary endpoint of the study was PFS by investigator assessment. In addition, the primary endpoint was also assessed by an independent review committee (IRC).

The results of this study from the final protocol defined analyses for progression free survival and response rates for the independently powered capecitabine cohort of Study AVF3694g are presented in Table 11 Results from an exploratory overall survival analysis which include an additional 7 months of follow-up (approximately 46% of patients had died) are also presented. The percentage of patients who received Avastin in the open-label phase was 62.1% in the capecitabine + placebo arm and 49.9% in the capecitabine + Avastin arm.

Table 11 Efficacy results for study AVF3694g: – Capecitabine[a] and Avastin/Placebo (Cap + Avastin/Pl)

Progression-free survival[b]				
	Investigator Assessment		IRC Assessment	
	Cap + Pl (n=206)	Cap + Avastin (n=409)	Cap + Pl (n=206)	Cap + Avastin (n=409)
Median PFS (months)	5.7	8.6	6.2	9.8
Hazard ratio vs placebo arm (95% CI)	0.69 (0.56; 0.84)		0.68 (0.54; 0.86)	
p-value	0.0002		0.0011	
Response rate (for patients with measurable disease)[b]				
	Cap + Pl (n=161)		Cap + Avastin (n=325)	
% pts with objective response	23.6		35.4	
p-value	0.0097			
Overall survival[b]				
HR (95% CI)	0.88 (0.69; 1.13)			
p-value (exploratory)	0.33			

[a]1000 mg/m^2 oral twice daily for 14 days administered every 3 weeks

[b]Stratified analysis included all progression and death events except those where non-protocol therapy (NPT) was initiated prior to documented progression; data from those patients were censored at the last tumour assessment prior to starting NPT.

An unstratified analysis of PFS (investigator assessed) was performed that did not censor for non-protocol therapy prior to disease progression. The results of these analyses were very similar to the primary PFS results.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

The safety and efficacy of Avastin, in addition to platinum-based chemotherapy, in the first-line treatment of patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC), was investigated in trials E4599 and BO17704. An overall survival benefit has been demonstrated in trial E4599 with a 15 mg/kg/q3wk dose of bevacizumab. Trial BO17704 has demonstrated that both 7.5 mg/kg/q3wk and 15 mg/kg/q3wk bevacizumab doses increase progression free survival and response rate.

E4599
E4599 was an open-label, randomised, active-controlled, multicentre clinical trial evaluating Avastin as first-line treatment of patients with locally advanced (stage IIIb with malignant pleural effusion), metastatic or recurrent NSCLC other than predominantly squamous cell histology.

Patients were randomised to platinum-based chemotherapy (paclitaxel 200 mg/m^2) and carboplatin AUC = 6.0, both by IV infusion (PC) on day 1 of every 3-week cycle for up to 6 cycles or PC in combination with Avastin at a dose of 15 mg/kg IV infusion day 1 of every 3-week cycle. After completion of six cycles of carboplatin-paclitaxel chemotherapy or upon premature discontinuation of chemotherapy, patients on the Avastin + carboplatin–paclitaxel arm continued to receive Avastin as a single agent every 3 weeks until disease progression. 878 patients were randomised to the two arms.

During the trial, of the patients who received trial treatment, 32.2% (136/422) of patients received 7-12 administrations of Avastin and 21.1% (89/422) of patients received 13 or more administrations of Avastin.

The primary endpoint was duration of survival. Results are presented in Table 12.

Table 12 Efficacy results for trial E4599

	Arm 1 Carboplatin/ Paclitaxel	Arm 2 Carboplatin/ Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg q 3 weeks
Number of patients	444	434
Overall survival		
Median (months)	10.3	12.3
Hazard ratio	0.80 (p=0.003) 95% CI (0.69; 0.93)	
Progression-free survival		
Median (months)	4.8	6.4
Hazard ratio	0.65 (p < 0.0001) 95% CI (0.56; 0.76)	
Overall response rate		
Rate (percent)	12.9	29.0 (p < 0.0001)

In an exploratory analysis, the extent of Avastin benefit on overall survival was less pronounced in the subgroup of patients who did not have adenocarcinoma histology.

BO17704
Trial BO17704 was a randomised, double-blind phase III trial of Avastin in addition to cisplatin and gemcitabine versus placebo, cisplatin and gemcitabine in patients with locally advanced (stage IIIb with supraclavicular lymph node metastases or with malignant pleural or pericardial effusion), metastatic or recurrent non-squamous NSCLC, who had not received prior chemotherapy. The primary endpoint was progression free survival, secondary endpoints for the trial included the duration of overall survival.

Patients were randomised to platinum-based chemotherapy, cisplatin 80 mg/m^2 intravenous infusion on day 1 and gemcitabine 1250 mg/m^2 intravenous infusion on days 1 and 8 of every 3-week cycle for up to 6 cycles (CG) with placebo or CG with Avastin at a dose of 7.5 or 15 mg/kg IV infusion day 1 of every 3-week cycle. In the Avastin-containing arms, patients could receive Avastin as a single-agent every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Trial results show that 94% (277 / 296) of eligible patients went on to receive single agent bevacizumab at cycle 7. A high proportion of patients (approximately 62%) went on to receive a variety of non-protocol specified anti-cancer therapies, which may have impacted the analysis of overall survival.

The efficacy results are presented in Table 13.

Table 13 Efficacy results for trial BO17704

	Cisplatin/Gemcitabine + placebo	Cisplatin/Gemcitabine + Avastin 7.5 mg/kg q 3 weeks	Cisplatin/Gemcitabine + Avastin 15 mg/kg q 3 weeks
Number of patients	347	345	351
Progression-free survival Median (months) Hazard ratio	6.1	6.7 (p=0.0026) 0.75 [0.62; 0.91]	6.5 (p=0.0301) 0.82 [0.68; 0.98]
Best overall response rate[a]	20.1%	34.1% (p < 0.0001)	30.4% (p=0.0023)

[a] patients with measurable disease at baseline

Overall survival			
Median (months) Hazard ratio	13.1	13.6 (p=0.4203) 0.93 [0.78; 1.11]	13.4 (p=0.7613) 1.03 [0.86, 1.23]

Advanced and/or metastatic renal cell cancer (mRCC)

Avastin in combination with interferon alfa-2a for the first-line treatment of advanced and/ or metastatic renal cell cancer (BO17705)

This was a phase III randomised double-blind trial conducted to evaluate the efficacy and safety of Avastin in combination with interferon (IFN) alfa-2a versus IFN alfa-2a alone as first-line treatment in mRCC. The 649 randomised patients (641 treated) had Karnofsky Performance Status (KPS) of ≥ 70%, no CNS metastases and adequate organ function. Patients were nephrectomised for primary renal cell carcinoma. Avastin 10 mg/kg was given every 2 weeks until disease progression. IFN alfa-2a was given up to 52 weeks or until disease progression at a recommended starting dose of 9 MIU three times a week, allowing a dose reduction to 3 MIU three times a week in 2 steps. Patients were stratified according to country and Motzer score and the treatment arms were shown to be well balanced for the prognostic factors.

The primary endpoint was overall survival, with secondary endpoints for the trial including progression-free survival. The addition of Avastin to IFN-alpha-2a significantly increased PFS and objective tumour response rate. These results have been confirmed through an independent radiological review. However, the increase in the primary endpoint of overall survival by 2 months was not significant (HR= 0.91). A high proportion of patients (approximately 63% IFN/placebo; 55% Avastin/IFN) received a variety of non-specified post-trial anti-cancer therapies, including antineoplastic agents, which may have impacted the analysis of overall survival.

The efficacy results are presented in Table 14.

Table 14 Efficacy results for trial BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN[a]	Bv[b] + IFN[a]
Number of patients	322	327
Progression-free survival		
Median (months)	5.4	10.2
Hazard ratio	0.63	
95% CI	0.52, 0.75	
	(p-value < 0.0001)	
Objective response rate (%) in Patients with measurable disease		
N	289	306
Response rate	12.8%	31.4%
	(p-value < 0.0001)	

[a] Interferon alfa-2a 9 MIU 3x/week

[b] Bevacizumab 10 mg/kg q 2 wk

Overall survival		
Median (months)	21.3	23.3
Hazard ratio	0.91	
95% CI	0.76, 1.10	
	(p-value 0.3360)	

An exploratory multivariate Cox regression model using backward selection indicated that the following baseline prognostic factors were strongly associated with survival independent of treatment: gender, white blood cell count, platelets, body weight loss in the 6 months prior to trial entry, number of metastatic sites, sum of longest diameter of target lesions, Motzer score. Adjustment for these baseline factors resulted in a treatment hazard ratio of 0.78 (95% CI [0.63; 0.96], p=0.0219), indicating a 22% reduction in the risk of death for patients in the Avastin + IFN alfa-2a arm compared to IFN alfa-2a arm.

Ninety seven (97) patients in the IFN alfa-2a arm and 131 patients in the Avastin arm reduced the dose of IFN alfa-2a from 9 MIU to either 6 or 3 MIU three times a week as pre-specified in the protocol. Dose-reduction of IFN alfa-2a did not appear to affect the efficacy of the combination of Avastin and IFN alfa-2a based on PFS event free rates over time, as shown by a sub-group analysis. The 131 patients in the Avastin + IFN alfa-2a arm who reduced and maintained the IFN alfa-2a dose at 6 or 3 MIU during the trial, exhibited at 6, 12 and 18 months PFS event free rates of 73, 52 and 21% respectively, as compared to 61, 43 and 17% in the total population of patients receiving Avastin + IFN alfa-2a.

AVF2938

This was a randomised, double-blind, phase II clinical trial investigating Avastin 10 mg/kg in a 2 weekly schedule with the same dose of Avastin in combination with 150 mg daily erlotinib, in patients with metastatic clear cell RCC. A total of 104 patients were randomised to treatment in this trial, 53 to Avastin 10 mg/kg every 2 weeks plus placebo and 51 to Avastin 10 mg/kg every 2 weeks plus erlotinib 150 mg daily. The analysis of the primary endpoint showed no difference between the Avastin + Placebo arm and the Avastin + Erlotinib arm (median PFS 8.5 versus 9.9 months). Seven patients in each arm had an objective response. The addition of erlotinib to bevacizumab did not result in an improvement in OS (HR = 1.764; p=0.1789), duration of objective response (6.7 vs 9.1 months) or time to symptom progression (HR = 1.172; p=0.5076).

AVF0890
This was a randomised phase II trial conducted to compare the efficacy and safety of bevacizumab versus placebo. A total of 116 patients were randomised to receive bevacizumab 3 mg/kg every 2 weeks (n=39), 10 mg/kg every 2 weeks; (n=37), or placebo (n=40). An interim analysis showed there was a significant prolongation of the time to progression of disease in the 10 mg/kg group as compared with the placebo group (hazard ratio, 2.55; $p < 0.001$). There was a small difference, of borderline significance, between the time to progression of disease in the 3 mg/kg group and that in the placebo group (hazard ratio, 1.26; p=0.053). Four patients had objective (partial) response, and all of these had received the 10 mg/kg dose bevacizumab; the ORR for the 10 mg/kg dose was 10%.

Epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer

Front-line treatment of ovarian cancer

The safety and efficacy of Avastin in the front-line treatment of patients with epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer were studied in two phase III trials (GOG-0218 and BO17707) that evaluated the effect of the addition of Avastin to carboplatin and paclitaxel compared to the chemotherapy regimen alone.

GOG-0218
The GOG-0218 study was a phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, three arm study evaluating the effect of adding Avastin to an approved chemotherapy regimen (carboplatin and paclitaxel) in patients with advanced (FIGO stages IIIB, IIIC and IV) epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer.

Patients who had received prior therapy with bevacizumab or prior systemic anticancer therapy for ovarian cancer (e.g. chemotherapy, monoclonal antibody therapy, tyrosine kinase inhibitor therapy, or hormonal therapy) or previous radiotherapy to the abdomen or pelvis were excluded from the study.

A total of 1873 patients were randomised in equal proportions to the following three arms:

- CPP arm: Five cycles of placebo (started cycle 2) in combination with carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m^2) for 6 cycles followed by placebo alone, for a total of up to 15 months of therapy
- CPB15 arm: Five cycles of Avastin (15 mg/kg q3w started cycle 2) in combination with carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m^2) for 6 cycles followed by placebo alone, for a total of up to 15 months of therapy
- CPB15+ arm: Five cycles of Avastin (15 mg/kg q3w started cycle 2) in combination with carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m^2) for 6 cycles followed by continued use of Avastin (15 mg/kg q3w) as single agent for a total of up to 15 months of therapy.

The majority of patients included in the study were White (87% in all three arms); the median age was 60 years in CPP and CPB15 arms and 59 years in CPB15+ arm; and 29% of patients in CPP or CPB15 and 26% in CPB15+ were over 65 years of age. Overall approximately 50% of patients had a GOG PS of 0 at baseline, 43% a GOG PS score of 1, and 7% a GOG PS score of 2. Most patients had EOC (82% in CPP and CPB15, 85% in CPB15+) followed by PPC (16% in CPP, 15% in CPB15, 13% in CPB15+) and FTC (1% in CPP, 3% in CPB15, 2% in CPB15+). The majority of patients had serous adenocarcinoma histologic type (85% in CPP and CPB15, 86% in CPB15+). Overall approximately 34% of patients were FIGO Stage III optimally debulked with gross residual disease, 40% Stage III sub-optimally debulked, and 26% were Stage IV patients.

The primary endpoint was PFS based on investigator's assessment of disease progression based on radiological scans or CA 125 levels, or symptomatic deterioration per protocol. In addition, a prespecified analysis of the data censoring for CA-125 progression events was conducted, as well as an independent review of PFS as determined by radiological scans.

The trial met its primary objective of PFS improvement. Compared to patients treated with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) alone in the front-line setting, patients who received bevacizumab at a dose of 15 mg/kg q3w in combination with chemotherapy and continued to receive bevacizumab alone (CPB15+), had a clinically meaningful and statistically significant improvement in PFS.

In patients who only received bevacizumab in combination with chemotherapy and did not continue to receive bevacizumab alone (CPB15), no clinically meaningful benefit in PFS was observed.

The results of this study are summarised in Table 15.

Table 15 Efficacy results from study GOG-0218

Progression-free survival [1]			
	CPP	CPB15	CPB15+
	(n = 625)	(n = 625)	(n = 623)
Median PFS (months)	10.6	11.6	14.7
Hazard Ratio (95% CI) [2]		0.89	0.70
		(0.78, 1.02)	(0.61, 0.81)
p-value [3, 4]		0.0437	< 0.0001
Objective response Rate [5]			
	CPP	CPB15	CPB15 +
	(n = 396)	(n = 393)	(n = 403)
% pts with objective response	63.4	66.2	66.0
p-value		0.2341	0.2041
Overall survival [6]			
	CPP	CPB15	CPB15 +
	(n = 625)	(n = 625)	(n = 623)
Median OS (months)	40.6	38.8	43.8
Hazard Ratio (95% CI) [2]		1.07 (0.91, 1.25)	0.88 (0.75, 1.04)
p-value [3]		0.2197	0.0641

[1] Investigator assessed GOG protocol-specified PFS analysis (neither censored for CA-125 progressions nor censored for NPT prior to disease progression) with data cut-off date of 25 February, 2010.
[2] Relative to the control arm; stratified hazard ratio.
[3] One-sided log-rank p-value
[4] Subject to a p-value boundary of 0.0116.
[5] Patients with measurable disease at baseline.
[6] Final overall survival analysis performed when 46.9% of the patients had died.

Prespecified PFS analyses were conducted, all with a cut-off date of 29 September 2009. The results of these prespecified analyses are as follows:

- The protocol specified analysis of investigator-assessed PFS (without censoring for CA-125 progression or non-protocol therapy [NPT]) shows a stratified hazard ratio of 0.71 (95% CI: 0.61-0.83, 1-sided log-rank p-value < 0.0001) when CPB15+ is compared with CPP, with a median PFS of 10.4 months in the CPP arm and 14.1 months in the CPB15+ arm.

- The primary analysis of investigator-assessed PFS (censoring for CA-125 progressions and NPT) shows a stratified hazard ratio of 0.62 (95% CI: 0.52-0.75, 1-sided log-rank p-value < 0.0001) when CPB15+ is compared with CPP, with a median PFS of 12.0 months in the CPP arm and 18.2 months in the CPB15+ arm.

- The analysis of PFS as determined by the independent review committee (censoring for NPT) shows a stratified hazard ratio of 0.62 (95% CI: 0.50-0.77, 1-sided log-rank p-value < 0.0001) when CPB15+ is compared with CPP, with a median PFS of 13.1 in the CPP arm and 19.1 months in the CPB15+ arm.

PFS subgroup analyses by disease stage and debulking status are summarised in Table 16. These results demonstrate robustness of the analysis of PFS as shown in Table 15.

Table 16 PFS[1] results by disease stage and debulking status from study GOG-0218

Randomised patients stage III optimally debulked disease [2,3]			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Median PFS (months)	12.4	14.3	17.5
Hazard ratio (95% CI)[4]		0.81 (0.62, 1.05)	0.66 (0.50, 0.86)
Randomised patients with stage III suboptimally debulked disease[3]			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Median PFS (months)	10.1	10.9	13.9
Hazard ratio (95% CI)[4]		0.93 (0.77, 1.14)	0.78 (0.63, 0.96)
Randomised patients with stage IV disease			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Median PFS (months)	9.5	10.4	12.8
Hazard Ratio (95% CI)[4]		0.90 (0.70, 1.16)	0.64 (0.49, 0.82)

[1] Investigator assessed GOG protocol-specified PFS analysis (neither censored for CA-125 progressions nor censored for NPT prior to disease progression) with data cut-off date of 25 February, 2010
[2] With gross residual disease.
[3] 3.7% of the overall randomised patient population had Stage IIIB disease.
[4] Relative to the control arm.

BO17707 (ICON7)
BO17707 was a Phase III, two arm, multicentre, randomised, controlled, open-label study comparing the effect of adding Avastin to carboplatin plus paclitaxel in patients with FIGO stage I or IIA (Grade 3 or clear cell histology only; n = 142), or FIGO stage IIB - IV (all Grades and all histological types, n = 1386) epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer following surgery (NCI-CTCAE v.3).

Patients who had received prior therapy with bevacizumab or prior systemic anticancer therapy for ovarian cancer (e.g. chemotherapy, monoclonal antibody therapy, tyrosine kinase inhibitor therapy, or hormonal therapy) or previous radiotherapy to the abdomen or pelvis were excluded from the study.

A total of 1528 patients were randomised in equal proportions to the following two arms:

- CP arm: Carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m^2) for 6 cycles of 3 weeks duration
- CPB7.5+ arm: Carboplatin (AUC 6) and paclitaxel (175 mg/m^2) for 6 cycles of 3 weeks plus Avastin (7.5 mg/kg q3w) for up to 12 months (Avastin was started at cycle 2 of chemotherapy if treatment was initiated within 4 weeks of surgery or at cycle 1 if treatment was initiated more than 4 weeks after surgery).

The majority of patients included in the study were White (96%), the median age was 57 years in both treatment arms, 25% of patients in each treatment arm were 65 years of age or over, and approximately 50% of patients had an ECOG PS of 1; 7% of patients in each treatment arm had an ECOG PS of 2. The majority of patients had EOC (87.7%) followed by PPC (6.9%) and FTC (3.7%)

or a mixture of the three origins (1.7%). Most patients were FIGO Stage III (both 68%) followed by FIGO Stage IV (13% and 14%), FIGO Stage II (10% and 11%) and FIGO Stage I (9% and 7%). The majority of the patients in each treatment arm (74% and 71%) had poorly differentiated (Grade 3) primary tumours at baseline. The incidence of each histologic sub-type of EOC was similar between the treatment arms; 69% of patients in each treatment arm had serous adenocarcinoma histologic type.

The primary endpoint was PFS as assessed by the investigator using RECIST.

The trial met its primary objective of PFS improvement. Compared to patients treated with chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) alone in the front-line setting, patients who received bevacizumab at a dose of 7.5 mg/kg q3w in combination with chemotherapy and continued to receive bevacizumab for up to 18 cycles had a statistically significant improvement in PFS.

The results of this study are summarised in Table 17.

Table 17 Efficacy results from study BO17707 (ICON7)

Progression-free survival		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n =764)
Median PFS (months) [2]	16.9	19.3
Hazard ratio [95% CI] [2]	0.86 [0.75; 0.98] (p-value = 0.0185)	
Objective Response Rate [1]		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Response rate	54.9%	64.7%
	(p-value = 0.0188)	
Overall Survival [3]		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Median (months)	58.0	57.4
Hazard ratio [95% CI]	0.99 [0. 85; 1. 15] (p-value = 0. 8910)	

[1] In patients with measurable disease at baseline.
[2] Investigator assessed PFS analysis with data cut-off date of 30 November 2010.
[3] Final overall survival analysis performed when 46.7% of the patients had died with data cut-off date of 31 March 2013.

The primary analysis of investigator-assessed PFS with a data cut-off date of 28 February 2010 shows an unstratified hazard ratio of 0.79 (95% CI: 0.68-0.91, 2-sided log-rank p-value 0.0010) with a median PFS of 16.0 months in the CP arm and 18.3 months in the CPB7.5+ arm.

PFS subgroup analyses by disease stage and debulking status are summarised in Table 18. These results demonstrate robustness of the primary analysis of PFS as shown in Table 17.

Table 18 PFS[1] results by disease stage and debulking status from study BO17707 (ICON7)

Randomised patients stage III optimally debulked disease [2,3]		
	CP (n = 368)	CPB7.5+ (n = 383)
Median PFS (months)	17.7	19.3
Hazard ratio (95% CI) [4]		0.89 (0.74, 1.07)
Randomised patients with stage III suboptimally debulked disease[3]		
	CP (n = 154)	CPB7.5+ (n = 140)
Median PFS (months)	10.1	16.9
Hazard ratio (95% CI)[4]		0.67 (0.52, 0.87)
Randomised patients with stage IV disease		
	CP (n = 97)	CPB7.5+ (n = 104)
Median PFS (months)	10.1	13.5
Hazard Ratio (95% CI)[4]		0.74 (0.55, 1.01)

[1] Investigator assessed PFS analysis with data cut-off date of 30 November 2010.
[2] With or without gross residual disease.
[3] 5.8% of the overall randomised patient population had Stage IIIB disease.
[4] Relative to the control arm.

Recurrent ovarian cancer

The safety and efficacy of Avastin in the treatment of recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer was studied in two phase III trials (AVF4095g and MO22224) with different patient populations and chemotherapy regimens.

- AVF4095g evaluated the efficacy and safety of bevacizumab in combination with carboplatin and gemcitabine in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer.
- MO22224 evaluated the efficacy and safety of bevacizumab in combination with paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer.

AVF4095g
The safety and efficacy of Avastin in the treatment of patients with platinum-sensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, who have not received prior chemotherapy in the recurrent setting or prior bevacizumab treatment, was studied in a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (AVF4095g). The study compared the effect of adding Avastin to carboplatin and gemcitabine chemotherapy and continuing Avastin as a single agent to progression, to carboplatin and gemcitabine alone.

Only patients with histologically documented ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube carcinoma that had recurred > 6 months after platinum-based chemotherapy and who had not received chemotherapy in the recurrent setting and who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor–targeted agents were included in the study.

A total of 484 patients with measurable disease were randomised 1:1 to either:
- Carboplatin (AUC4, Day 1) and gemcitabine (1000 mg/m^2 on Days 1 and 8) and concurrent placebo every 3 weeks for 6 and up to 10 cycles followed by placebo (every 3 weeks) alone until disease progression or unacceptable toxicity

- Carboplatin (AUC4, Day 1) and gemcitabine (1000 mg/m^2 on Days 1 and 8) and concurrent Avastin (15 mg/kg Day 1) every 3 weeks for 6 and up to 10 cycles followed by Avastin (15 mg/kg every 3 weeks) alone until disease progression or unacceptable toxicity

The primary endpoint was progression-free survival based on investigator assessment using modified RECIST 1.0. Additional endpoints included objective response, duration of response, overall survival and safety. An independent review of the primary endpoint was also conducted.

The results of this study are summarised in Table 19.

Table 19 Efficacy results from study AVF4095g

Progression-free survival				
	Investigator Assessment		IRC Assessment	
	Placebo+ C/G (n=242)	Avastin + C/G (n=242)	Placebo+ C/G (n=242)	Avastin + C/G (n=242)
Not censored for NPT				
Median PFS (months)	8.4	12.4	8.6	12.3
Hazard ratio (95% CI)	0.524 [0.425, 0.645]		0.480 [0.377, 0.613]	
p –value	<0.0001		<0.0001	
Censored for NPT				
Median PFS (months)	8.4	12.4	8.6	12.3
Hazard ratio (95% CI)	0.484 [0.388, 0.605]		0.451 [0.351, 0.580]	
p –value	< 0.0001		<0.0001	
Objective response rate				
	Investigator Assessment		IRC Assessment	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
% pts with objective response	57.4%	78.5%	53.7%	74.8%
p –value	< 0.0001		< 0.0001	
Overall survival				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Avastin + C/G (n = 242)	
Median OS (months)	32.9		33.6	
Hazard Ratio (95% CI)	0.952 [0.771, 1.176]			
p-value	0.6479			

PFS subgroup analyses depending on recurrence since last platinum therapy are summarised in Table 20.

Table 20 Progression-free survival by time from last platinum therapy to recurrence

	Investigator Assessment	
Time from last platinum therapy to recurrence	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin + C/G (n = 242)
6 - 12 months (n=202)		
Median	8.0	11.9
Hazard ratio (95% CI)	0.41 (0.29 - 0.58)	
> 12 months (n=282)		
Median	9.7	12.4
Hazard ratio (95% CI)	0.55 (0.41 – 0.73)	

MO22224

Study MO22224 evaluated the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. This study was designed as an open-label, randomized, two-arm Phase III evaluation of bevacizumab plus chemotherapy (CT+BV) versus chemotherapy alone (CT).

A total of 361 patients were enrolled into this study and administered either chemotherapy (paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin (PLD) alone or in combination with bevacizumab:

- CT Arm (chemotherapy alone):
  - Paclitaxel 80 mg/m^2 as a 1-hour IV infusion on Days 1, 8, 15, and 22 every 4 weeks.
  - Topotecan 4 mg/m^2 as a 30-minute IV infusion on Days 1, 8, and 15 every 4 weeks. Alternatively, a 1.25 mg/m^2 dose could be administered over 30 minutes on Days 1–5 every 3 weeks.
  - PLD 40 mg/m^2 as a 1 mg/min IV infusion on Day 1 only every 4 weeks. After Cycle 1, the drug could be delivered as a 1-hour infusion.
- CT+BV Arm (chemotherapy plus bevacizumab):
  - The chosen chemotherapy was combined with bevacizumab 10 mg/kg IV every 2 weeks (or bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks if used in combination with topotecan 1.25 mg/m2 on Days 1–5 every 3 weeks).

Eligible patients had epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer that progressed within <6 months of previous platinum therapy consisting of a minimum of 4 platinum therapy cycles. Patients should have had a life expectancy of ≥ 12 weeks and no prior radiotherapy to the pelvis or abdomen. Most patients were FIGO Stage IIIC or Stage IV. The majority of patients in both arms had an ECOG Performance Status (PS) of 0 (CT: 56.4% vs. CT + BV: 61.2%). The percentage of patients with an ECOG PS of 1 or ≥ 2 was 38.7% and 5.0% in the CT arm, and 29.8% and 9.0% in the CT + BV arm. Information on race exists for 29.3% of patients and nearly all patients were white. The median age of patients was 61.0 (range: 25–84) years. A total of 16 patients (4.4%) were > 75 years old. The overall rates of discontinuation due to adverse events were 8.8% in the CT arm and 43.6% in the CT + BV arm (mostly due to Grade 2-3 adverse events) and the median time to discontinuation in the CT + BV arm was 5.2 months compared with 2.4 months in the CT arm. The rates of discontinuation due to adverse events in the subgroup of patients > 65 years old were 8.8% in the CT arm and 50.0% in the CT + BV arm. The HR for PFS was 0.47 (95% CI: 0.35, 0.62) and 0.45 (95% CI: 0.31, 0.67) for the < 65 and ≥ 65 subgroups, respectively.

The primary endpoint was progression-free-survival, with secondary endpoints including objective response rate and overall survival. Results are presented in Table 21.

Table 21 Efficacy Results from Study MO22224

Primary Endpoint		
Progression-Free Survival*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Median (months)	3.4	6.7
Hazard ratio (95% CI)	0.379 [0.296, 0.485]	
p-value	<0.0001	
Secondary Endpoints		
Objective Response Rate**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% patients with objective response	18 (12.5%)	40 (28.2%)
p –value	0.0007	
Overall Survival (final analysis)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Median OS (months)	13.3	16.6
Hazard Ratio (95% CI)	0.870 [0.678, 1.116]	
p-value	0.2711	

All analyses presented in this table are stratified analyses.
* Primary analysis was performed with a data cut-off date of 14 November 2011.
**Randomized Patients with Measurable Disease at Baseline.
***The final analysis of overall survival was performed when 266 deaths, which account for 73.7 % of enrolled patients, were observed.

The trial met its primary objective of PFS improvement. Compared to patients treated with chemotherapy (paclitaxel, topotecan or PLD) alone in the recurrent platinum-resistant setting, patients who received bevacizumab at a dose of 10 mg/kg every 2 weeks (or 15 mg/kg every 3 weeks if used in combination with 1.25 mg/m^2 topotecan on Days 1–5 every 3 weeks) in combination with chemotherapy and continued to receive bevacizumab until disease progression or unacceptable toxicity, had a statistically significant improvement in PFS. The exploratory PFS and OS analyses by chemotherapy cohort (paclitaxel, topotecan and PLD) are summarized in Table 22.

Table 22: Exploratory PFS and OS analyses by chemotherapy cohort

	CT	CT+BV
Paclitaxel	n=115	
Median PFS (months)	3.9	9.2
Hazard ratio (95% CI)	0.47 [0.31, 0.72]	
Median OS (months)	13.2	22.4
Hazard ratio (95% CI)	0.64 [0.41, 0.99]	
Topotecan	n=120	
Median PFS (months)	2.1	6.2
Hazard ratio (95% CI)	0.28 [0.18, 0.44]	
Median OS (months)	13.3	13.8
Hazard ratio (95% CI)	1.07 [0.70, 1.63]	
PLD	n=126	
Median PFS (months)	3.5	5.1
Hazard ratio (95% CI)	0.53 [0.36, 0.77]	
Median OS (months)	14.1	13.7
Hazard ratio (95% CI)	0.91 [0.61, 1.35]	

Cervical Cancer

GOG-0240
The efficacy and safety of Avastin in combination with chemotherapy (paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan) in the treatment for patients with persistent, recurrent or metastatic carcinoma of the cervix was evaluated in study GOG-0240, a randomised, four-arm, open label, multi-centre phase III trial.

A total of 452 patients were randomised to receive either:

- Paclitaxel 135 mg/m^2 IV over 24 hours on Day 1 and cisplatin 50 mg/m^2 IV on Day 2, every 3 weeks (q3w); or
  Paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours on Day 1 and cisplatin 50 mg/m^2 IV on Day 2 (q3w); or
  Paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours on Day 1 and cisplatin 50 mg/m^2 IV on Day 1 (q3w)

- Paclitaxel 135 mg/m^2 IV over 24 hours on Day 1 and cisplatin 50 mg/m^2 IV on Day 2 plus bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 2 (q3w); or
  Paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours on Day 1 and cisplatin 50 mg/m^2 IV on Day 2 plus bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 2 (q3w); or
  Paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours on Day 1 and cisplatin 50 mg/m^2 IV on Day 1 plus bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 1 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours on Day 1 and topotecan 0.75 mg/m^2 IV over 30 minutes on days 1-3 (q3w)

- Paclitaxel 175 mg/m^2 IV over 3 hours on Day 1 and topotecan 0.75 mg/m^2 IV over 30 minutes on Days 1-3 plus bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 1 (q3w)

Eligible patients had persistent, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, or adenocarcinoma of the cervix which was not amenable to curative treatment with surgery and/or radiation therapy and who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor–targeted agents.

The median age was 46.0 years (range: 20–83) in the Chemo alone group and 48.0 years (range: 22–85) in the Chemo+Avastin group; with 9.3% of patients in the Chemo alone group and 7.5% of patients in the Chemo+Avastin group over the age of 65 years.
Of the 452 patients randomized at baseline, the majority of patients were white (80.0% in the Chemo alone group and 75.3% in the Chemo+Avastin group), had squamous cell carcinoma (67.1% in the Chemo alone group and 69.6% in the Chemo+Avastin group), had persistent/recurrent disease (83.6% in the Chemo alone group and 82.8% in the Chemo+Avastin group), had 1-2 metastatic sites (72.0% in the Chemo alone group and 76.2% in the Chemo+Avastin group), had lymph node involvement (50.2% in the Chemo alone group and 56.4% in the Chemo+Avastin group), and had a platinum free interval ≥ 6 months (72.5% in the Chemo alone group and 64.4% in the Chemo+Avastin group).

The primary efficacy endpoint was overall survival. Secondary efficacy endpoints included progression-free survival and objective response rate. Results from the primary analysis and the follow-up analysis are presented by Avastin Treatment and by Trial Treatment in Table 23 and Table 24, respectively.

Table 23 Efficacy results from study GOG-0240 by Avastin Treatment

	Chemotherapy (n=225)	Chemotherapy + Avastin (n=227)
Primary Endpoint		
Overall Survival – Primary analysis[6]		
Median (months)[1]	12.9	16.8
Hazard ratio [95% CI]	0.74 [0.58, 0.94] (p-value[5] = 0.0132)	
Overall Survival – Follow-up analysis[7]		
Median (months)[1]	13.3	16.8
Hazard ratio [95% CI]	0.76 [0.62, 0.94] (p-value[5,8] = 0.0126)	
Secondary Endpoints		
Progression-free survival – Primary analysis[6]		
Median PFS (months)[1]	6.0	8.3
Hazard ratio [95% CI]	0.66 [0.54, 0.81] (p-value[5] <0.0001)	
Best Overall Response – Primary analysis[6]		
Responders (Response rate[2])	76 (33.8 %)	103 (45.4 %)
95% CI for Response Rates[3]	[27.6%, 40.4%]	[38.8%, 52.1%]
Difference in Response Rates	11.60%	
95% CI for Difference in Response Rates[4]	[2.4%, 20.8%]	
p-value (Chi-squared Test)	0.0117	

[1] Kaplan-Meier estimates
[2] Patients and percentage of patients with best overall response of confirmed CR or PR; percentage calculated on patients with measurable disease at baseline
[3] 95% CI for one sample binomial using Pearson-Clopper method
[4] Approximate 95% CI for difference of two rates using Hauck-Anderson method
[5] log-rank test (stratified)
[6] Primary analysis was performed with a data cut-off date of 12 December 2012 and is considered the final analysis
[7] Follow-up analysis was performed with a data cut-off date of 07 March 2014
[8] p-value displayed for descriptive purpose only

Table 24 Overall survival results from study GOG-0240 by Trial Treatment

Treatment Comparison	Other Factor	Overall survival – Primary analysis[1] Hazard Ratio (95% CI)	Overall survival - Follow-up analysis[2] Hazard Ratio (95% CI)
Avastin vs. No Avastin	Cisplatin+ Paclitaxel	0.72 (0.51, 1.02) (17.5 vs.14.3 months; p=0.0609)	0.75 (0.55, 1.01) (17.5 vs.15.0 months; p=0.0584)
	Topotecan+ Paclitaxel	0.76 (0.55, 1.06) (14.9 vs. 11.9 months; p=0.1061)	0.79 (0.59, 1.07) (16.2 vs. 12.0 months; p=0.1342)
Topotecan+ Paclitaxel vs. Cisplatin+ Paclitaxel	Avastin	1.15 (0.82, 1.61) (14.9 vs. 17.5 months; p=0.4146)	1.15 (0.85, 1.56) (16.2 vs 17.5 months; p= 0.3769)
	No Avastin	1.13 (0.81, 1.57) (11.9 vs.14.3 months; p=0.4825)	1.08 (0.80, 1.45) (12.0 vs 15.0 months; p=0.6267)

[1] Primary analysis was performed with a data cut-off date of 12 December 2012 and is considered the final analysis
[2] Follow-up analysis was performed with a data cut-off date of 07 March 2014; all p-values are displayed for descriptive purpose only

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies, in all subsets of the paediatric population, in breast carcinoma, adenocarcinoma of the colon and rectum, lung carcinoma (small cell and non-small cell carcinoma), kidney and renal pelvis carcinoma (excluding nephroblastoma, nephroblastomatosis, clear cell sarcoma, mesoblastic nephroma, renal medullary carcinoma and rhabdoid tumour of the kidney), ovarian carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma and germ cell tumours), fallopian tube carcinoma (excluding rhabdomyosarcoma and germ cell tumours), peritoneal carcinoma (excluding blastomas and sarcomas) and cervix and corpus uteri carcinoma.

Anti-tumour activity was not observed in two studies among a total of 30 children aged > 3 years old with relapsed or progressive high-grade glioma when treated with bevacizumab and irinotecan. There is insufficient information to determine the safety and efficacy of bevacizumab in children with newly-diagnosed high-grade glioma.

In a single-arm study (PBTC-022), 18 children with recurrent or progressive non-pontine high-grade glioma (including 8 with glioblastoma [WHO Grade IV], 9 with anaplastic astrocytoma [Grade III] and 1 with anaplastic oligodendroglioma [Grade III]) were treated with bevacizumab (10 mg/kg) two weeks apart and then with bevacizumab in combination with CPT-11 (125-350 mg/m²) once every two weeks until progression. There were no objective (partial or complete) radiological responses (MacDonald criteria). Toxicity and adverse reactions included arterial hypertension and fatigue as well as CNS ischaemia with acute neurological deficit.

In a retrospective single institution series, 12 consecutive (2005 to 2008) children with relapsed or progressive high-grade glioma (3 with WHO Grade IV, 9 with Grade III) were treated with bevacizumab (10 mg/kg) and irinotecan (125 mg/m²) every 2 weeks. There were no complete responses and 2 partial responses (MacDonald criteria).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic data for bevacizumab are available from ten clinical trials in patients with solid tumours. In all clinical trials, bevacizumab was administered as an IV infusion. The rate of infusion was based on tolerability, with an initial infusion duration of 90 minutes. The pharmacokinetics of bevacizumab was linear at doses ranging from 1 to 10 mg/kg.

Distribution
The typical value for central volume (V_c) was 2.73 L and 3.28 L for female and male patients respectively, which is in the range that has been described for IgGs and other monoclonal antibodies. The typical value for peripheral volume (V_p) was 1.69 L and 2.35 L for female and male patients respectively, when bevacizumab is co-administered with anti-neoplastic agents. After correcting for body weight, male patients had a larger V_c (+ 20%) than female patients.

Biotransformation
Assessment of bevacizumab metabolism in rabbits following a single IV dose of ^{125}I-bevacizumab indicated that its metabolic profile was similar to that expected for a native IgG molecule which does not bind VEGF. The metabolism and elimination of bevacizumab is similar to endogenous IgG i.e. primarily via proteolytic catabolism throughout the body, including endothelial cells, and does not rely primarily on elimination through the kidneys and liver. Binding of the IgG to the FcRn receptor results in protection from cellular metabolism and the long terminal half-life.

Elimination
The value for clearance is, on average, equal to 0.188 and 0.220 L/day for female and male patients, respectively. After correcting for body weight, male patients had a higher bevacizumab clearance (+ 17%) than females. According to the two-compartmental model, the elimination half-life is 18 days for a typical female patient and 20 days for a typical male patient.

Low albumin and high tumour burden are generally indicative of disease severity. Bevacizumab clearance was approximately 30% faster in patients with low levels of serum albumin and 7% faster in subjects with higher tumour burden when compared with a typical patient with median values of albumin and tumour burden.

Pharmacokinetics in special populations
The population pharmacokinetics were analysed to evaluate the effects of demographic characteristics. The results showed no significant difference in the pharmacokinetics of bevacizumab in relation to age.

Renal impairment
No trials have been conducted to investigate the pharmacokinetics of bevacizumab in renally impaired patients since the kidneys are not a major organ for bevacizumab metabolism or excretion.

Hepatic impairment
No trials have been conducted to investigate the pharmacokinetics of bevacizumab in patients with hepatic impairment since the liver is not a major organ for bevacizumab metabolism or excretion.

Paediatric population
The pharmacokinetics of bevacizumab have been studied in a limited number of paediatric patients. The resulting pharmacokinetic data suggest that the volume of distribution and clearance of bevacizumab were comparable to that in adults with solid tumours.

5.3 Preclinical safety data

In studies of up to 26 weeks duration in cynomolgus monkeys, physeal dysplasia was observed in young animals with open growth plates, at bevacizumab average serum concentrations below the expected human therapeutic average serum concentrations. In rabbits, bevacizumab was shown to inhibit wound healing at doses below the proposed clinical dose. Effects on wound healing were shown to be fully reversible.

Studies to evaluate the mutagenic and carcinogenic potential of bevacizumab have not been performed.

No specific studies in animals have been conducted to evaluate the effect on fertility. An adverse effect on female fertility can however be expected as repeat dose toxicity studies in animals have shown inhibition of the maturation of ovarian follicles and a decrease/absence of corpora lutea and

associated decrease in ovarian and uterus weight as well as a decrease in the number of menstrual cycles.

Bevacizumab has been shown to be embryotoxic and teratogenic when administered to rabbits. Observed effects included decreases in maternal and foetal body weights, an increased number of foetal resorptions and an increased incidence of specific gross and skeletal foetal malformations. Adverse foetal outcomes were observed at all tested doses, of which the lowest dose resulted in average serum concentrations approximately 3 times larger than in humans receiving 5 mg/kg every 2 weeks. Information on foetal malformations observed in the post marketing setting are provided in section 4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation and 4.8 Undesirable Effects.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Trehalose dihydrate
Sodium phosphate
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

A concentration dependent degradation profile of bevacizumab was observed when diluted with glucose solutions (5%).

6.3 Shelf life

Vial (unopened)

2 years.

Diluted medicinal product

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 48 hours at 2°C to 30°C in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

4 ml solution in a vial (Type I glass) with a stopper (butyl rubber) containing 100 mg of bevacizumab.
16 ml solution in a vial (Type I glass) with a stopper (butyl rubber) containing 400 mg of bevacizumab.

Pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Avastin should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique to ensure the sterility of the prepared solution.

The necessary amount of bevacizumab should be withdrawn and diluted to the required administration volume with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection. The concentration of the final bevacizumab solution should be kept within the range of 1.4 mg/ml to 16.5 mg/ml. In the majority of the occasions the necessary amount of Avastin can be diluted with 0.9 % sodium chloride solution for injection to a total volume of 100 mL.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.

No incompatibilities between Avastin and polyvinyl chloride or polyolefine bags or infusion sets have been observed.

Avastin is for single-use only, as the product contains no preservatives. Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml vial
EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml vial

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 12 January 2005
Date of latest renewal: 14 January 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA): http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
USA

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056
USA

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
Switzerland

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
Singapore 637394
Singapore

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures**:**

Description	Due date
The MAH shall investigate suitable biomarkers (including VEGF-A) to allow identification and selection of a more targeted population of patients most likely to benefit from the combination of Avastin and paclitaxel in the treatment of first-line metastatic breast cancer. A report on the research programme should be submitted within 3 months of the Commission Decision. Progress reports should be submitted.	On a yearly basis

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
Bevacizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 100 mg bevacizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial of 4 ml
100 mg/4 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution
Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

This medicinal product does not contain any preservative

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/300/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
Bevacizumab
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

100 mg/4 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
Bevacizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 400 mg bevacizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial of 16 ml
400 mg/16 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution
Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

This medicinal product does not contain any preservative

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/300/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
Bevacizumab
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

400 mg/16 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
Bevacizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See Section 4.

What is in this leaflet:

1. What Avastin is and what it is used for
2. What you need to know before you use Avastin
3. How to use Avastin
4. Possible side effects
5. How to store Avastin
6. Contents of the pack and other information

1. What Avastin is and what it is used for

Avastin contains the active substance bevacizumab, which is a humanised monoclonal antibody (a type of protein that is normally made by the immune system to help defend the body from infection and cancer). Bevacizumab binds selectively to a protein called human vascular endothelial growth factor (VEGF), which is found on the lining of blood and lymph vessels in the body. The VEGF protein causes blood vessels to grow within tumours, these blood vessels provide the tumour with nutrients and oxygen. Once bevacizumab is bound to VEGF, tumour growth is prevented by blocking the growth of the blood vessels which provide the nutrients and oxygen to the tumour.

Avastin is a medicine used for the treatment of adult patients with advanced cancer in the large bowel, i.e., in the colon or rectum. Avastin will be administered in combination with chemotherapy treatment containing a fluoropyrimidine medicine.

Avastin is also used for the treatment of adult patients with metastatic breast cancer. When used for patients with breast cancer, it will be administered with a chemotherapy medicinal product called paclitaxel or capecitabine.

Avastin is also used for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer. Avastin will be administered together with a chemotherapy regimen containing platinum.

Avastin is also used for treatment of adult patients with advanced kidney cancer. When used for patients with kidney cancer, it will be administered with another type of medicine called interferon.

Avastin is also used for the treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. When used for patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, it will be administered in combination with carboplatin and paclitaxel.

When used for those adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer whose disease has come back at least 6 months after the last time they were treated with a chemotherapy regimen containing a platinum agent, Avastin will be administered in combination with carboplatin and gemcitabine.

When used for those adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer whose disease has come back before 6 months after the last time they were treated with a chemotherapy regimen containing a platinum agent, Avastin will be administered in combination with paclitaxel, or topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin.

Avastin is also used for the treatment of adult patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. Avastin will be administered in combination with paclitaxel and cisplatin or, alternatively, paclitaxel and topotecan in patients who cannot receive platinum therapy.

2. What you need to know before you use Avastin

Do not use Avastin if:
- you are allergic (hypersensitive) to bevacizumab or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- you are allergic (hypersensitive) to Chinese hamster ovary (CHO) cell products or to other recombinant human or humanised antibodies.
- you are pregnant.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Avastin:

- It is possible that Avastin may increase the risk of developing holes in the gut wall. If you have conditions causing inflammation inside the abdomen (e.g. diverticulitis, stomach ulcers, colitis associated with chemotherapy), please discuss this with your doctor.

- Avastin may increase the risk of developing an abnormal connection or passageway between two organs or vessels. The risk of developing connections between the vagina and any parts of the gut can increase if you have persistent, recurrent or metastatic cervical cancer.

- This medicine can increase the risk of bleeding or increase the risk of problems with wound healing after surgery. If you are going to have an operation, if you have had major surgery within the last 28 days or if you still have an unhealed wound following surgery, you should not receive this medicine.

- Avastin may increase the risk of developing serious infections of the skin or deeper layers under the skin, especially if you had holes in the gut wall or problems with wound healing.

- Avastin can increase the incidence of high blood pressure. If you have high blood pressure which is not well controlled with blood pressure medicines, please consult your doctor as it is important to make sure that your blood pressure is under control before starting Avastin treatment.

- This medicine increases the risk of having protein in your urine especially if you already have high blood pressure.

- The risk of developing blood clots in your arteries (a type of blood vessel) can increase if you are over 65 years old, if you have diabetes, or if you have had previous blood clots in your arteries. Please talk to your doctor since blood clots can lead to heart attack and stroke.

- Avastin can also increase the risk of developing blood clots in your veins (a type of blood vessel).

- This medicine may cause bleeding, especially tumour-related bleeding. Please consult your doctor if you or your family tend to suffer from bleeding problems or you are taking medicines to thin the blood for any reason.

- It is possible that Avastin may cause bleeding in and around your brain. Please discuss this with your doctor if you have metastatic cancer affecting your brain.

- It is possible that Avastin can increase the risk of bleeding in your lungs, including coughing or spitting blood. Please discuss with your doctor if you noticed this previously.

- Avastin can increase the risk of developing a weak heart. It is important that your doctor knows if you have ever received anthracyclines (for example doxorubicin, a specific type of chemotherapy used to treat some cancers) or had radiotherapy to your chest, or if you have heart disease.

- This medicine may cause infections and a decreased number of your neutrophils (a type of blood cell important for your protection against bacteria).

- It is possible that Avastin can cause hypersensitivity and/or infusion reactions (reactions related to your injection of the medicine). Please let your doctor, pharmacist or nurse know if you have previously experienced problems after injections, such as dizziness/feeling of fainting, breathlessness, swelling or skin rash.

- A rare neurological side effect named posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) has been associated with Avastin treatment. If you have headache, vision changes, confusion or seizure with or without high blood pressure, please contact your doctor.

Please consult your doctor, even if these above statements were only applicable to you in the past.

Before you are given Avastin or while you are being treated with Avastin:
- if you have or have had pain in the mouth, teeth and/or jaw, swelling or sores inside the mouth, numbness or a feeling of heaviness in the jaw, or loosening of a tooth tell your doctor and dentist immediately.
- if you need to undergo an invasive dental treatment or dental surgery, tell your dentist that you are being treated with Avastin, in particular when you are also receiving or have received an injection of bisphosphonate into your blood.

You may be advised to have a dental check-up before you start treatment with Avastin.

Children and adolescents
Avastin use is not recommended in children and adolescents under the age of 18 years because the safety and benefit have not been established in these patient populations.

Do not give Avastin to children aged 3 years to less than 18 years with malignant tumours of the brain and spinal cord that grow quickly and spread through brain tissue after treatment has failed (recurrent or progressive high-grade glioma) because of two small studies that showed that it does not work in these types of tumours.

Death of bone tissue (osteonecrosis) in bones other than the jaw have been reported in patients under 18 years old when treated with Avastin.

Other medicines and Avastin
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Combinations of Avastin with another medicine called sunitinib malate (prescribed for renal and gastrointestinal cancer) may cause severe side effects. Discuss with your doctor to make sure that you do not combine these medicine.

Tell your doctor if you are using platinum- or taxane-based therapies for lung or metastatic breast cancer. These therapies in combination with Avastin may increase the risk of severe side effects.

Please tell your doctor if you have recently received, or are receiving, radiotherapy.

Pregnancy, breast feeding and fertility
You must not use this medicine if you are pregnant. Avastin may cause damage to your unborn baby as it may stop the formation of new blood vessels. Your doctor should advise you about using contraception during treatment with Avastin and for at least 6 months after the last dose of Avastin.

Tell your doctor straightaway if you are pregnant, become pregnant during treatment with this medicine, or plan to become pregnant in the near future.

You must not breast-feed your baby during treatment with Avastin and for at least 6 months after the last dose of Avastin, as this medicine may interfere with the growth and development of your baby.

Avastin may impair female fertility. Please consult your doctor for more information.

Ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking any medicine.

Driving and using machines
Avastin has not been shown to reduce your ability to drive or to use any tools or machines. However, sleepiness and fainting have been reported with Avastin use. If you experience symptoms that affect your vision or concentration, or your ability to react, do not drive and use machines until symptoms disappear.

3. How to use Avastin

Dosage and frequency of administration
The dose of Avastin needed depends on your body weight and the kind of cancer to be treated. The recommended dose is 5 mg, 7.5 mg, 10 mg or 15 mg per kilogram of your body weight. Your doctor will prescribe a dose of Avastin that is right for you. You will be treated with Avastin once every 2 or 3 weeks. The number of infusions that you receive will depend on how you are responding to treatment; you should continue to receive this medicine until Avastin fails to stop your tumour growing. Your doctor will discuss this with you.

Method and route of administration
Avastin is a concentrate for solution for infusion. Depending on the dose prescribed for you, some or all of the contents of the Avastin vial will be diluted with sodium chloride solution before use. A doctor or nurse will give you this diluted Avastin solution by intravenous infusion (a drip into your vein). The first infusion will be given to you over 90 minutes. If this is well-tolerated the second infusion may be given over 60 minutes. Later infusions may be given to you over 30 minutes.

The administration of Avastin should be temporarily discontinued
- if you develop severe high blood pressure requiring treatment with blood pressure medicines,
- if you have problems with wound healing following surgery,
- if you undergo surgery.

The administration of Avastin should be permanently discontinued if you develop
- severe high blood pressure which cannot be controlled by blood pressure medicines; or a sudden severe rise in blood pressure,
- presence of protein in your urine accompanied by swelling of your body,
- a hole in your gut wall,
- an abnormal tube-like connection or passage between the windpipe and the gullet, between internal organs and skin, between the vagina and any parts of the gut or between other tissues that are not normally connected (fistula), and are judged by your doctor to be severe,
- serious infections of the skin or deeper layers under the skin,
- a blood clot in your arteries,

- a blood clot in the blood vessels of your lungs,
- any severe bleeding.

If too much Avastin is given
- you may develop a severe migraine. If this happens you should talk to your doctor, pharmacist or nurse immediately.

If a dose of Avastin is missed
- your doctor will decide when you should be given your next dose of Avastin. You should discuss this with your doctor.

If you stop treatment with Avastin
Stopping your treatment with Avastin may stop the effect on tumour growth. Do not stop treatment with Avastin unless you have discussed this with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

The side effects listed below were seen when Avastin was given together with chemotherapy. This does not necessarily mean that these side effects were strictly caused by Avastin.

Allergic reactions
If you have an allergic reaction, tell your doctor or a member of the medical staff straight away. The signs may include: difficulty in breathing or chest pain. You could also experience redness or flushing of the skin or a rash, chills and shivering, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting).

You should seek help immediately if you suffer from any of the below mentioned side effects.

Severe side effects, which may be **very common** (affects more than 1 user in 10), include:
- high blood pressure,
- feeling of numbness or tingling in hands or feet,
- decreased number of cells in the blood, including white cells that help to fight against infections (this may be accompanied by fever), and cells that help the blood to clot,
- feeling weak and having no energy,
- tiredness,
- diarrhoea, nausea, vomiting and abdominal pain.

Severe side effects, which may be **common** (affects 1 to 10 users in 100), include:
- perforation of the gut,
- bleeding, including bleeding in the lungs in patients with non-small cell lung cancer,
- blocking of the arteries by a blood clot,
- blocking of the veins by a blood clot,
- blocking of the blood vessels of the lungs by a blood clot,
- blocking of the veins of the legs by a blood clot,
- heart failure,
- problems with wound healing after surgery,
- redness, peeling, tenderness, pain, or blistering on the fingers or feet,
- decreased number of red cells in the blood,
- lack of energy,
- stomach and intestinal disorder,

- muscle and joint pain, muscular weakness,
- dry mouth in combination with thirst and/or reduced or darkened urine,
- inflammation of the moist lining of mouth and gut, lungs and air passages, reproductive, and urinary tracts,
- sores in the mouth and the tube from the mouth to the stomach, which may be painful and cause difficulty swallowing,
- pain, including headache, back pain and pain in the pelvis and anal regions,
- localised pus collection,
- infection, and in particular infection in the blood or bladder,
- reduced blood supply to the brain or stroke,
- sleepiness,
- nose bleed,
- increase in heart rate (pulse),
- blockage in the gut or bowel,
- abnormal urine test (protein in the urine),
- shortness of breath or low levels of oxygen in the blood,
- infections of the skin or deeper layers under the skin,
- fistula: abnormal tube-like connection between internal organs and skin or other tissues that are not normally connected, including connections between vagina and the gut in patients with cervical cancer.

Severe side effects of **unknown** frequency (frequency cannot be estimated from the available data), include:

- serious infections of the skin or deeper layers under the skin, especially if you had holes in the gut wall or problems with wound healing,
- allergic reactions (the signs may include difficulty breathing, facial redness, rash, low blood pressure or high blood pressure, low oxygen in your blood, chest pain, or nausea/vomiting),
- a negative effect on a woman's ability to have children (see the paragraphs below the list of side effects for further recommendations),
- a brain condition with symptoms including seizures (fits), headache, confusion, and changes in vision (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome or PRES),
- symptoms that suggest changes in normal brain function (headaches, vision changes, confusion, or seizures), and high blood pressure,
- clogging of a very small blood vessel(s) in the kidney,
- abnormally high blood pressure in the blood vessels of the lungs which makes the right side of the heart work harder than normal,
- a hole in the cartilage wall separating the nostrils of the nose,
- a hole in the stomach or intestines,
- an open sore or hole in the lining of the stomach or small intestine (the signs may include abdominal pain, feeling bloated, black tarry stools or blood in your stools (faeces) or blood in your vomit),
- bleeding from the lower part of the large bowel,
- lesions in the gums with an exposed jaw bone that does not heal and may be associated with pain and inflammation of the surrounding tissue (see the paragraphs below the list of side effects for further recommendations),
- hole in the gall bladder (symptoms and signs may include abdominal pain, fever, and nausea/vomiting).

You should seek help as soon as possible if you suffer from any of the below mentioned side effects.

Very common (affects more than 1 user in 10) side effects, which were not severe, include:

- constipation,
- loss of appetite,
- fever,
- problems with the eyes (including increased production of tears),
- changes in speech,

- change in the sense of taste,
- runny nose,
- dry skin, flaking and inflammation of the skin, change in skin colour,
- loss of body weight.

Common (affects 1 to 10 users in 100) side effects, which were not severe, include:
- voice changes and hoarseness.

Patients older than 65 years have an increased risk of experiencing the following side effects :
- blood clot in the arteries which can lead to a stroke or a heart attack,
- reduction in the number of white cells in the blood, and cells that help the blood clot,
- diarrhoea,
- sickness,
- headache,
- fatigue,
- high blood pressure.

Avastin may also cause changes in laboratory tests carried out by your doctor. These include a decreased number of white cells in the blood, in particular neutrophils (one type of white blood cell which helps protect against infections) in the blood; presence of protein in the urine; decreased blood potassium, sodium or phosphorous (a mineral); increased blood sugar; increased blood alkaline phosphatase (an enzyme); increased serum creatinine (a protein measured by a blood test to see how well your kidneys are working); decreased haemoglobin (found in red blood cells, which carry oxygen), which may be severe.

Pain in the mouth, teeth and/or jaw, swelling or sores inside the mouth, numbness or a feeling of heaviness in the jaw, or loosening of a tooth. These could be signs and symptoms of bone damage in the jaw (osteonecrosis). Tell your doctor and dentist immediately if you experience any of them.

Pre-menopausal women (women who have a menstrual cycle) may notice that their periods become irregular or are missed and may experience impaired fertility. If you are considering having children you should discuss this with your doctor before your treatment starts.

Avastin has been developed and made to treat cancer by injecting it into the bloodstream. It has not been developed or made for injection into the eye. It is therefore not authorised to be used in this way. When Avastin is injected directly into the eye (unapproved use), the following side effects may occur:

- Infection or inflammation of the eye globe,
- Redness of the eye, small particles or spots in your vision (floaters), eye pain,
- Seeing flashes of light with floaters, progressing to a loss of some of your vision,
- Increased eye pressure,
- Bleeding in the eye.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Avastin

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the vial label after the abbreviation EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C–8°C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Infusion solutions should be used immediately after dilution. Do not use Avastin if you notice any particulate matter or discolouration prior to administration.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Avastin contains

- The active substance is bevacizumab. Each ml of concentrate contains 25 mg of bevacizumab, corresponding to 1.4 to 16.5 mg/ml when diluted as recommended.
  Each 4 ml vial contains 100 mg of bevacizumab, corresponding to 1.4 mg/ml when diluted as recommended.
  Each 16 ml vial contains 400 mg of bevacizumab, corresponding to 16.5 mg/ml when diluted as recommended
- The other ingredients are trehalose dihydrate, sodium phosphate, polysorbate 20 and water for injections.

What Avastin looks like and contents of the pack
Avastin is a concentrate for solution for infusion. The concentrate is a clear, colourless to pale brown liquid in a glass vial with a rubber stopper. Each vial contains 100 mg bevacizumab in 4 ml of solution or 400 mg bevacizumab in 16 ml of solution. Each pack of Avastin contains one vial.

Marketing Authorisation Holder
Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW,
United Kingdom.

Manufacturer
Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími:+354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

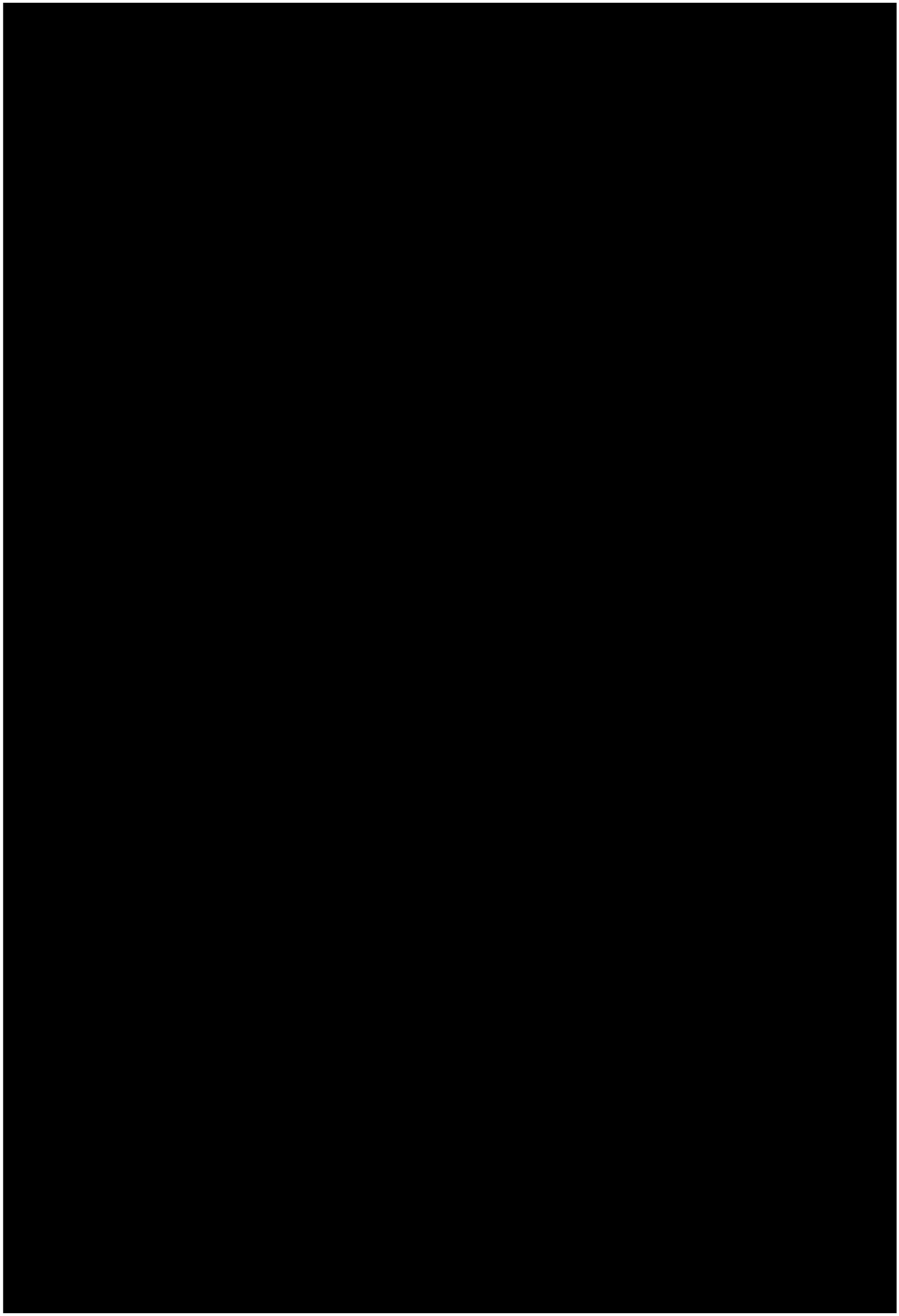
United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) web site: http://www.ema.europa.eu

1.6.5　企業中核データシート（CDS）



アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

中外製薬株式会社

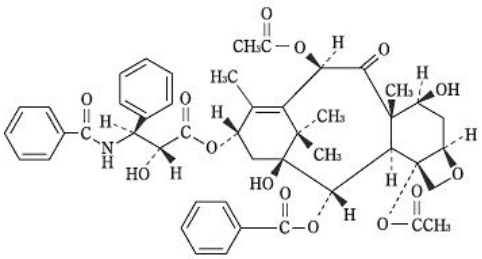
目次

頁

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
会社名	中外製薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社
承認年月日	2007年4月18日（初回承認）	1997年7月2日（初回承認） 2012年3月21日（子宮頸癌効能に関する承認）
再審査年月日 再評価年月日	— —	2008年6月17日 —
規制区分	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品	毒薬，処方箋医薬品
化学構造式	アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖たん白質	
剤型・含量	注射剤（バイアル）： ベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg，400 mg	注射剤（バイアル）： パクリタキセル30 mg，100 mg
効能・効果	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○悪性神経膠腫 ○卵巣癌 ○進行又は再発の子宮頸癌 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** (1)治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合 1)術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2)**【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。 (2)手術不能又は再発乳癌の場合 1)術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2)延命効果は示されていない（**【臨床成績】**の項参照）。 3)**【臨床成績】**の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，HER2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し，適応患者の選択を行うこと。 (3)悪性神経膠腫の場合 **【臨床成績】**の項の内容を熟知し，本	卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍) **〈効能・効果に関する使用上の注意〉** 子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	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。 (4)卵巣癌の場合 1) FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。 2) **【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。 (5)進行又は再発の子宮頸癌の場合 **【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。	
用法・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5 mg/kg（体重）又は10 mg/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7.5 mg/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］ 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15 mg/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10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 ［悪性神経膠腫］ 通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/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15 mg/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。	非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。 乳癌にはA法又はB法を使用する。 卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。 胃癌にはA法又はE法を使用する。 再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫にはB法を使用する。 進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において，D法を使用する。 A法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回210 mg/m^2（体表面積）を3時間かけて点滴静注し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。 B法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回100 mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し，週1回投与を6週連続し，少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。 C法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回80 mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し，週1回投与を3週連続する。これを1クールとして，投与を繰り返す。 D法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回135 mg/m^2（体表面積）を24時間かけて点滴静注し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。 E法：通常，成人にはパクリタキセルとして，1日1回80mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し，週1回投与を3週連続し，少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして，投与を繰り返す。 なお，投与量は，患者の状態により適宜減量する。

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	［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15 mg/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。	
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1)治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，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（**【臨床成績】**の項参照）。 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，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，手術不能又は再発乳癌の場合，本剤はパクリタキセルとの併用により，初発悪性神経膠腫の場合，本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により，卵巣癌の場合，本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により，進行又は再発の子宮頸癌の場合，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（**【臨床成績】**の項参照）。 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は，**【臨床成績】**の項の内容を熟知した上で，選択すること。 (2)併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 (3)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。 (4)治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，本剤の用法・用量は，**【臨床成績】**の項の内容を熟知した上で，本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。 (5)悪性神経膠腫の場合，本剤の用法・用量は，**【臨床成績】**の項の内容を熟知した上で，患者の治療歴に応じて選択すること。 (6)卵巣癌の場合，他の抗悪性腫瘍剤との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。**【臨床成績】**の項参照）。 (7)進行又は再発の子宮頸癌の場合，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	**〈用法・用量に関する使用上の注意〉** (1) **投与時** 1) 本剤投与時，A 法では500 mL の5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，3時間かけて点滴静注すること。B 法， C 法及び E 法では250 mL の5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，1時間かけて点滴静注すること。D 法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250 mL の5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，12時間かけて点滴静注する。これを1回分として，2回連続して投与する。 2) 本剤の希釈液は，過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるので，本剤投与時には，0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に，可塑剤として DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は，チューブ内にろ過網（面積の小さなフィルター）が組み込まれた輸液セットを使用すると，まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ，ポンプの停止が起こることがあるので，ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。 5) 本剤は非水性注射液であり，輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し，1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため，輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。 ① 自然落下方式で投与する場合，輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると，目標に比べ投与速度が低下するので，滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。 ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は，流量を増加させて設定する等の調整が必要である。 (2) **前投薬** 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため，本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。 1) A 法

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td><td>パクリタキセル</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL</td><td>タキソール注射液30 mg，同100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>験はない。
(8)注射液の調製法及び点滴時間
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。初回投与時は 90 分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。
2)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。</td><td>本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回，もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように，1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして20 mg）を静脈内投与，本剤投与約30分前までに投与を終了するように，ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50 mg）を経口投与，本剤投与約30分前までに投与を終了するように，ラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50 mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20 mg）を静脈内投与すること。
2) B 法，C 法， D 法及び E 法
① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして8 mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50 mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20 mg）を静脈内投与，ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50 mg）を経口投与すること。
② デキサメタゾンは初回投与時8 mg とし，次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の場合は，2 週目の投与より半量（4 mg）に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合，半量ずつ最低1 mg まで減量し投与してもよい。
(3) 本剤の投与にあたっては，投与法毎に下記に留意し，必要に応じ休薬，減量を実施すること。
1) A 法：白血球及び好中球の変動に十分留意し，投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm^{3}未満又は好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば，骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後，白血球数が1,000/mm^{3}未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
2) B 法：各クールを開始する際（初回クールを含む），投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm^{3}未満又は好中球数が1,500/mm^{3}未満であれば，骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては，投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm^{3}未満又は好中球数が1,000/mm^{3}未満であれば，骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後，白血球数が1,000/mm^{3}未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
＜減量の目安＞
<table>
<tr><th>投与方法</th><th>減量段階</th><th>投与量</th></tr>
<tr><td rowspan="3">A 法</td><td>通常投与量</td><td>210 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>1段階減量</td><td>180 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>2段階減量</td><td>150 mg/m^2</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
		<table><tr><td></td><td>3段階減量</td><td>135 mg/m^2</td></tr><tr><td rowspan="3">B 法</td><td>通常投与量</td><td>100 mg/m^2</td></tr><tr><td>1段階減量</td><td>80 mg/m^2</td></tr><tr><td>2段階減量</td><td>60 mg/m^2</td></tr></table>また，重篤な末梢神経障害が発現した場合には，次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い，減量して投与することを考慮する。
警告	1. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。 2. 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（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）。 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) 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（「慎重投与」の項参照）。 (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（「重大な副作用」の項参照）。 (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（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。 4. 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（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。 5. 本剤の投与により，肺出血（喀血）があらわれ，死亡に至る例が報告されてい	(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。 (2) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症，脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。 本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため，本剤投与前に必ず前投薬を行うこと（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。また，前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので，患者の状態に十分に注意し，重篤な過敏症状が発現した場合は，本剤の投与を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。なお，重篤な過敏症状が発現した症例には，本剤を再投与しないこと（「重大な副作用」の項参照）。 また，【禁忌】，【慎重投与】の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。 なお，本剤使用にあたっては，添付文書を熟読のこと。

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	る。観察を十分に行い，肺出血（喀血）があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行い，以降，本剤を再投与しないこと（**【禁忌】**，「重大な副作用」の項参照）。 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（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）。 7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ，死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。このような患者には，以降，本剤を再投与しないこと。また，本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。 8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。	
禁忌	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 喀血（2.5 mL 以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［肺出血（喀血）があらわれ，死亡に至るおそれがある（**【警告】**，「重大な副作用」の項参照）。］	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** (1) 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり，感染症を伴い，重篤化する可能性がある。］ (2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により，感染症を増悪させるおそれがある。］ (3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（【使用上の注意】「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） (5) 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム，シアナミド，カルモフール，プロカルバジン塩酸塩（「相互作用」の項参照）
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (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（「重大な副作用」の項参照）。］ (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（「重大な副作用」の項参照）。］ (3) 脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある。］	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させるおそれがある。］ (2) 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので，副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (3) 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので，副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (4) 高齢者（【使用上の注意】「5. 高齢者への投

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	(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。］ (5) 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る。］ (6) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋梗塞，脳梗塞，深部静脈血栓症，肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。］ (7) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ (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（「重大な副作用」の項参照）。］ (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」，「その他の注意」の項参照）	与」の項参照」 (5) アルコールに過敏な患者［本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため，アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるので，本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。］ (6) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状を増悪させるおそれがある。］
	2. **重要な基本的注意** (1) ショック，アナフィラキシー，infusion reaction があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。 (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。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。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，投与開始時期については，本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」，**【薬物動態】**の項参照）。 (3) 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。なお，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（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 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。なお，高血圧症の患者に本剤を投与すると，蛋白尿の発現率が上昇することがある。また，蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 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	2. **重要な基本的注意** (1) **骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので，**頻回に臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）**を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。 異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。A 法では，白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後11日後，13日後にあらわれ，最低値発現日から白血球，好中球ともに7日間（中央値）で回復した。また，B 法では，白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はともに投与開始後22日後にあらわれ，最低値発現日から白血球，好中球はそれぞれ14日間（中央値），13日間（中央値）で回復した。なお，白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから，血液検査の際には，白血球分画の測定を実施すること。また，本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 (2) 重篤な**過敏反応**が起こることがあるので，観察を十分に行い，重篤な過敏症状（呼吸困難，胸痛，低血圧，頻脈，徐脈，潮紅，血管浮腫，発汗等）があらわれた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数）のモニタリングを行うなど，患者の状態を十分に観察すること。 (3) 低血圧，高血圧，徐脈等が起こることがあるので，本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧，脈拍数）のモニタリングを行うなど，患者の状態を十分に観察すること。 重篤な**刺激伝導障害**があらわれた場合には，

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td><td>パクリタキセル</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL</td><td>タキソール注射液30 mg，同100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>る傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は，観察を十分に行い，脳出血が疑われるような症状が認められた場合は，本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また，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。</td><td>適切な処置を行い，その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど，患者の状態を十分に観察すること。
(4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に，投与開始後2，3日後にあらわれ，また，早期のクール（1～3クール目）より発現する傾向にあるので，十分注意すること。
(5) 発熱が高頻度に起こるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い，解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に，投与開始後約6～10日後にあらわれ，また，1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので，十分注意すること。
(6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので，観察を十分に行い，症状（しびれ等）があらわれた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に，投与開始後約3～5日後にあらわれ，また，使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので，投与は慎重に行うこと（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。
(7) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので，使用上の注意に十分注意すること。
(9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。
(10) 本剤は無水エタノールを含有するため，前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので，本剤投与後の患者の経過を観察し，アルコール等の影響が疑われる場合には，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
(11) 頭頸部癌，食道癌，血管肉腫，子宮頸癌，卵巣癌（C 法），胚細胞腫瘍，胃癌（E 法）に本剤を使用する際には，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。</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>3. 相互作用
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<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>
<tr><td>ジスルフィラム
シアナミド
カルモフール
プロカルバジン塩酸塩</td><td>これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅，血圧降下，悪心，頻脈，めまい，呼吸</td><td>本剤はエタノールを含有しているため。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg

	困難，視力低下等）を起こすおそれがある。	

(2) **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に，重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には，患者の状態に注意し，食道炎や肺陰影等が出現した場合には，本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが，動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
	(2) 骨髄抑制等を増強することがあるので，併用する場合には，患者の状態を観察しながら，本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時，本剤をシスプラチンの後に投与した場合，逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，本剤をシスプラチンの前に投与すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合，パクリタキセルのクリアランスが低下し，パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	(2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキソルビシン塩酸塩	(1) 併用時，本剤をドキソルビシンの	本剤をドキソルビシンの前に投

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル		
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg		
			前に投与した場合，逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，本剤をドキソルビシンの後に投与すること。	与した場合，ドキソルビシンのクリアランスが低下し，ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。
			(2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するか又は投与間隔を延長すること。	胆汁排泄の競合により，ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソルビシノールの血中濃度が上昇する。
		ビタミン A，アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等），マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等），ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等），ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等），シクロスポリン，ベラパミル塩酸塩，キニジン硫酸塩水和物，ミダゾラム，フェナセチン，ラパチニブトシル酸塩水和物	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤が P450-CYP2C8，CYP3A4 等を阻害し，パクリタキセルの代謝が阻害され，パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
		N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩，セフォペラゾンナトリウム，セフブペラゾンナトリウム，セフミノクスナトリウム水和物，セフメタゾールナトリウム，ラタモキセフナトリウム	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅，悪心，頻脈，多汗，頭痛等）を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
		メトロニダゾール

3. 副作用

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の安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例 2,696 例，未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 125 例，手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 120 例，初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19 例，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，卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24 例，進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全評価対象例 7 例の計 3,140 例[注4)]中 2,112 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，好中球減少 777 例（24.7%），白血球減少 769 例（24.5%），出血 609 例（19.4%），高血圧 564 例（18.0%），神経毒性 500 例（15.9%），疲労・けん怠感 487 例（15.5%），食欲減退 465 例（14.8%），悪心 447 例（14.2%），口内炎 369 例（11.8%），脱毛症 341 例（10.9%），血小板減少 328 例（10.4%），尿蛋白陽性 328 例（10.4%），感染症 314 例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。

4. 副作用

〈国内副作用の概要〉

A 法（再審査終了時及び効能追加時の集計）

総症例3,817例（承認時500例，使用成績調査3,169例及び市販後臨床試験148例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は83.3%（3,181例/3,817例）であり，主な副作用は末梢神経障害（37.6%），関節痛（23.5%），筋肉痛（18.7%）及び悪心（21.3%），嘔吐（15.0%）等の消化器症状であり，その他脱毛（30.5%），発熱（11.0%）等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少（48.5%），好中球数減少（43.8%），ヘモグロビン減少（16.6%），血小板数減少（10.6%）等の骨髄抑制が主であり，AST（GOT）上昇（8.0%），ALT（GPT）上昇（9.4%）等の肝機能検査値異常，BUN 上昇（4.0%）等の腎機能検査値異常が認められた。また，臨床試験における間質性肺炎の発現率は，A 法では1.6%（6例/373例）であった。

B 法（用法追加時）

安全性評価対象181例（承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の112例を含む）において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また，臨床試験における間質性肺炎の発現率は，B 法では2.2%（4例/181例）であった。

主な副作用発現率（10%以上の副作用）

総投与量（中央値）	1,100 mg/m^2	
副作用	全体	Grade 3以上
脱毛症	92.3%	—[a]
発疹	37.6%	1.1%
爪の障害	20.4%	—[a]
感覚減退[b]	76.8%	5.0%
味覚異常	12.7%	—[a]
浮動性めまい	11.0%	0.6%
疲労	70.2%	2.8%
浮腫	17.1%	0.6%
発熱	12.2%	0%
悪心	39.2%	2.2%
嘔吐	18.2%	1.7%
下痢	29.8%	1.1%
便秘	22.1%	3.9%
食欲不振	21.0%	1.7%
口内炎	17.7%	0%
筋痛	43.1%	0%
関節痛	39.8%	0%
鼻咽頭炎	18.2%	0%
体重減少	12.7%	0.6%
体重増加	10.5%	0%
高血圧	12.7%	1.1%

判定基準：「NCI-CTC version 2」

a NCI-CTC では Grade 3～4の評価基準がない

b しびれ等の末梢神経障害

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td><td>パクリタキセル</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL</td><td>タキソール注射液30 mg，同100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>主な臨床検査値異常（10%以上の臨床検査値異常）
<table>
<tr><td>総投与量
（中央値）</td><td colspan="2">1,100 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>臨床検査値
異常変動項目</td><td>全体</td><td>Grade 3以上</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>77.9% (141/181)</td><td>24.3% (44/181)</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>75.1% (136/181)</td><td>31.5% (57/181)</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン減少</td><td>74.0% (134/181)</td><td>4.4% (8/181)</td></tr>
<tr><td>赤血球数減少</td><td>62.4% (113/181)</td><td></td></tr>
<tr><td>血小板数増加</td><td>16.0% (29/181)</td><td>－</td></tr>
<tr><td>ALT (GPT) 上昇</td><td>38.1% (69/181)</td><td>1.1% (2/181)</td></tr>
<tr><td>AST (GOT) 上昇</td><td>28.7% (52/181)</td><td>1.1% (2/181)</td></tr>
<tr><td>LDH 上昇</td><td>26.5% (48/181)</td><td>－</td></tr>
<tr><td>Al-P 上昇</td><td>10.6% (19/180)</td><td>0.6% (1/180)</td></tr>
<tr><td>CRP 増加</td><td>52.6% (90/171)</td><td>－</td></tr>
<tr><td>血中アルブミン減少</td><td>27.6% (50/181)</td><td>1.1% (2/181)</td></tr>
<tr><td>総蛋白減少</td><td>22.2% (40/180)</td><td>－</td></tr>
<tr><td>血中ナトリウム減少</td><td>16.7% (30/180)</td><td>3.9% (7/180)</td></tr>
<tr><td>血中カリウム増加</td><td>15.6% (28/180)</td><td>1.1% (2/180)</td></tr>
<tr><td>尿中蛋白陽性</td><td>12.7% (22/173)</td><td>0.6% (1/173)</td></tr>
<tr><td>BUN 上昇</td><td>11.6% (21/181)</td><td>－</td></tr>
</table>
判定基準：「NCI-CTC version 2」
〈海外臨床試験成績〉
外国の第 II 相試験においては，本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が9例（敗血症7例，低血圧1例，肺炎/肺・腎機能不全1例）に認められた。本剤投与による安全性評価症例1,106例中，主な副作用は筋肉痛・関節痛，末梢神経障害及び消化器症状であり，その他脱毛，無力症，発熱等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少，好中球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少等の骨髄抑制が主であり，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等の肝機能検査値異常，BUN 上昇等の腎機能検査値異常が認められた。</td></tr>
<tr><td></td><td>(1) 重大な副作用
1) ショック，アナフィラキシー（1.8%）：ショック，アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹，呼吸困難，口唇浮腫，咽頭浮腫等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
2) 消化管穿孔（0.9%）：消化管穿孔があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので，本剤</td><td>(1) 重大な副作用
1) ショック，アナフィラキシー様症状：ショック（0.2%），アナフィラキシー様症状（0.3%）を起こすことがあるので観察を十分に行い，呼吸困難，胸痛，低血圧，頻脈，徐脈，潮紅，血管浮腫，発汗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。

2) 白血球減少等の骨髄抑制：白血球減少（61.4%），好中球減少（55.5%），貧血［ヘモグロビン減少（30.7%），ヘマトクリット値減少（5.0%），赤血球減少（11.2%）等］，血小板減少（11.7%），汎血球減少等</td></tr>
</table>

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	を再投与しないこと。 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。瘻孔が認めら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，気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では，本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では，消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%），消化管瘻（直腸瘻）（0.5%），消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており,また発現例の多くは，骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。 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。 5) **出血**（19.4%）：**腫瘍関連出血を含む，消化管出血（吐血，下血）**（2.0%），**肺出血（血痰・喀血）**（1.2%），**脳出血**（0.1%）**等があらわれることがある。また，鼻出血**（15.3%），**歯肉出血**（1.4%），**腟出血**（0.1%**未満**）**等の粘膜出血**があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため，肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，このような出血があらわれた患者では，重度の出血が再発するおそれがあるので，本剤を再投与しないこと。 6) **血栓塞栓症**：**脳血管発作**（頻度不明[注5)]），**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[注5)]），**脳梗塞**（0.2%）**等の動脈血栓塞栓症，及び深部静脈血栓症**（0.2%），**肺塞栓症**（0.1%）**等の静脈血栓塞栓症**があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，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。また，動脈血栓塞栓症があらわれた患者では，再発時に死亡に至る可能性も	があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。また，骨髄抑制の持続により，感染症［尿路感染（2.3%），上気道感染（4.8%），敗血症（0.9%），帯状疱疹（1.0%），肺炎（1.1%）等］の併発が報告されている。 3) **末梢神経障害，麻痺**：しびれ等の末梢神経障害（43.8%），麻痺（0.1%），片麻痺（0.1%未満），不全麻痺（頻度不明）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。 4) **間質性肺炎，肺線維症**：間質性肺炎（0.5%），肺線維症（頻度不明）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，咳嗽，呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5) **急性呼吸窮迫症候群**：急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常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。 6) **心筋梗塞，うっ血性心不全，心伝導障害，肺塞栓，血栓性静脈炎，脳卒中，肺水腫**：心筋梗塞（0.1%未満），うっ血性心不全（0.1%未満），心伝導障害（頻度不明），肺塞栓（0.1%），血栓性静脈炎（0.4%），脳卒中（0.1%未満），肺水腫（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止すること。 7) **難聴，耳鳴**：難聴（0.2%），耳鳴（0.5%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止すること。 8) **消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍**：消化管壊死（頻度不明），消化管穿孔（0.1%未満），消化管出血（0.1%未満），消化管潰瘍（0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 9) **重篤な腸炎**：出血性大腸炎（0.1%未満），偽膜性大腸炎（頻度不明），虚血性大腸炎（頻度不明）等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 10) **腸管閉塞，腸管麻痺**：腸管閉塞（1.6%），腸管麻痺（0.1%）（食欲不振，悪心・嘔吐，著

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	あるので，本剤を再投与しないこと。 7) **高血圧性脳症**（頻度不明[注5)]），**高血圧性クリーゼ**（頻度不明[注5)]）：**コントロール不能の高血圧**，**高血圧性脳症**，**高血圧性クリーゼ**があらわれた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，高血圧性脳症，高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので，このような患者には本剤を再投与しないこと。 8) **可逆性後白質脳症症候群**（0.1%未満）：**可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作**，**頭痛**，**精神状態変化**，**視覚障害**，**皮質盲等**）があらわれることがあり，高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い，可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。 9) **ネフローゼ症候群**（0.1%未満）：**ネフローゼ症候群**があらわれることがあるので，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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 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**（24.7%），**白血球減少**（24.5%），**貧血**（8.8%），**血小板減少**（10.4%）があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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。 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[注5)]）**等の感染症**があらわれ，死亡に至る例が報告されている。なお壊死性筋膜炎については，創傷治癒遅延，消化管穿孔，瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。 12) **うっ血性心不全**（0.1%未満）：**うっ血性心不全**があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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	しい便秘，腹痛，腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管閉塞，腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し，腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。 11) **肝機能障害**，**黄疸**：肝機能障害（4.0%），黄疸（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止すること。 12) **膵炎**：膵炎（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値等に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。 13) **急性腎不全**：急性腎不全（0.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，BUN，血清クレアチニン，クレアチニン・クリアランス値等に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。 14) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson **症候群**）：中毒性表皮壊死融解症（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 15) **播種性血管内凝固症候群**（DIC）：播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血小板数，血清 FDP 値，血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。 16) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 17) **白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，痙攣，頭痛，視覚障害，高血圧，意識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。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td><td>パクリタキセル</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL</td><td>タキソール注射液30 mg，同100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>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。
13) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
14) 血栓性微小血管症（頻度不明注5)）：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ので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。
注4）国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計。
注5）海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上又は頻度不明</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー，末梢性運動ニューロパシー，感覚神経障害等）（15.9%）</td><td>味覚異常，頭痛，不眠症，浮動性めまい</td><td>神経痛，体位性めまい，不安，嗅覚錯誤，失神，痙攣，傾眠，構語障害</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲減退（14.8%），悪心（14.2%），口内炎（11.8%），下痢，嘔吐，便秘，胃腸障害注6)</td><td>腹痛，歯肉炎，口唇炎，胃不快感</td><td>歯周病，消化不良，胃炎，消化管潰瘍，歯痛，痔核，腸炎，歯肉痛，齲歯，逆流性食道炎，腸閉塞，胃腸炎，舌炎，肛門周囲痛，歯の脱落</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td>尿蛋白陽性（10.4%）</td><td>尿中血陽性</td><td>BUN 増加，血中クレアチニン増加</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th>種類／頻度</th><th>20%以上又は頻度不明</th><th>5%～20%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症注)</td><td></td><td>発疹</td><td>発赤</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧</td><td>不整脈，頻脈，徐脈，期外収縮，高血圧，心悸亢進，心電図異常，心房細動，心室細動，心肥大，狭心症</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐（35.1%），食道炎*，粘膜炎*，腹水*，腸間膜血栓症*</td><td>下痢，食欲不振，口内炎，便秘</td><td>消化不良，鼓腸放屁，胃炎，腹部膨満感，直腸疼痛，嚥下障害，歯肉炎，直腸障害，口唇炎，舌苔，歯肉痛</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇，ALT（GPT）上昇</td><td>ビリルビン上昇</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>電解質異常，BUN 上昇</td><td>クレアチニン上昇，蛋白尿，排尿困難，血尿，尿失禁，尿閉，出血性膀胱炎</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg

肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）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（18.0%），上室性頻脈注6)		動悸，洞性頻脈
皮膚	脱毛症（10.9%），発疹，皮膚変色注6），剥脱性皮膚炎注6)	色素沈着，爪の障害，手足症候群，そう痒症	紅斑，蕁麻疹，皮膚乾燥，皮膚剥脱，皮膚炎，爪囲炎，爪色素沈着，過角化
筋・骨格	関節痛	筋痛，背部痛	四肢痛，筋骨格硬直，筋骨格痛（肩部痛，殿部痛等），筋力低下，側腹部痛
呼吸器	肺高血圧症注6)	しゃっくり，発声障害，咽頭喉頭痛，鼻漏	咳嗽，呼吸困難，鼻炎，気管支炎，低酸素症
眼	眼障害注6)		結膜炎，流涙増加，霧視
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，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

皮膚	脱毛（45.3%）斑状丘疹性皮疹*，強皮症様変化*，亜急性皮膚エリテマトーデス*		そう痒，皮膚疾患，爪の障害，皮膚潰瘍，蕁麻疹，皮膚炎，色素沈着，皮膚乾燥，表皮剥離，皮膚腫脹，爪変色
精神神経系			めまい，不眠，不安，うつ病，傾眠，思考異常，振戦，失神，激越，神経学的疾患，痙攣，運動失調，健忘症，緊張低下，意識障害，寡動，言語障害，緊張亢進，精神症状，譫妄，眼振，不随意運動，嗄声，気分変動
感覚器	暗点*，黄斑浮腫*		味覚倒錯，味覚喪失，視力異常，眼疾患，結膜炎，耳痛，眼痛，霧視，流涙増加，眼精疲労，飛蚊症，眼乾燥，角膜炎，舌異常感，結膜出血，光視症
呼吸器		呼吸困難	低酸素症，咳増加，喀痰増加，咽頭不快感
全身症状		無力症，腹痛，倦怠感，頭痛	浮腫，疼痛，インフルエンザ様症候群，腹部腫脹，さむけ，体重増加，体重減少
筋骨格	関節痛（32.3%），筋肉痛（28.8%），筋力低下*	骨痛，背部痛	頸部痛，腰痛
その他	血栓症*	発熱，潮紅	胸痛，出血，注射部反応，末梢性浮腫，総蛋白減少，アルブミン減少，骨盤痛，発汗，吃逆，口渇，不正出血，無月経，注射部痛，酩酊感，高血糖，低血糖，脱水

*：頻度不明

注）投与を中止すること。

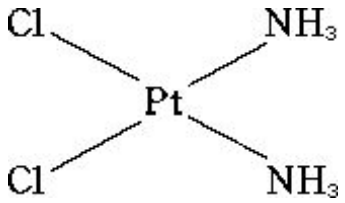
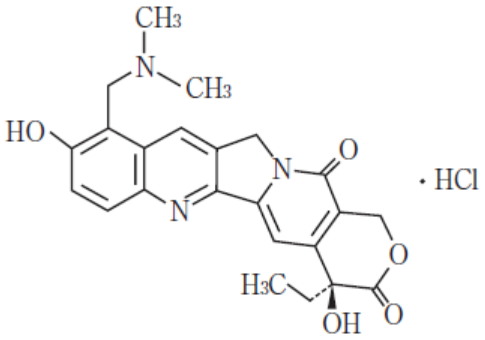
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，第 II 相試験の安全性解析対象例（国内681例，海外1,106例），使用成績調査（3,169例）及び市販後臨床試験（148例）の5,104例による集計

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	その他：疲労・けん怠感（15.5%），発熱，蜂巣炎[注6)]，鼻中隔穿孔[注6)]，卵巣機能不全（無月経等）[注6)]，骨盤痛[注6)]／上気道感染（鼻咽頭炎等），体重減少，Al-P 上昇，末梢性浮腫，潮紅，CRP 上昇，注射部位反応（疼痛等）／膀胱炎，無力症，ほてり，体重増加，胸痛，胸部不快感，膿瘍，脱水，耳鳴，カテーテル関連合併症（感染，炎症等），口腔ヘルペス，回転性めまい，毛包炎，顔面浮腫，熱感，静脈炎，帯状疱疹，感染性腸炎，不規則月経，耳不快感，疼痛，尿路感染 注6）海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。	
	4. 高齢者への投与 海外臨床試験において，65歳未満の患者と比較し，65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作，一過性脳虚血発作，心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では，重大な副作用があらわれやすいため，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。	**5. 高齢者への投与** 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意し，頻回に臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行うなどして注意すること。
	5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 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すること。妊娠する可能性がある患者には，本剤投与中，適切な避妊法を用いるよう指導すること。また，本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること［本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また，本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ，胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた］（「その他の注意」の項参照）。 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また，本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい［ヒト IgG は乳汁中に移行するので，本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある］（「その他の注意」の項参照）。	**6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。］ (2) 授乳中の婦人には，授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］
	6. 小児等への投与 (1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。 (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。	**7. 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安全性は確立していない（使用経験がない）。
	7. 過量投与 ヒトで検討された最高用量である20	

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td><td>パクリタキセル</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL</td><td>タキソール注射液30 mg，同100 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>mg/kg（静脈内投与）において，重度の片頭痛が認められた。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>8. 適用上の注意
(1) 調製時
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100 mL とする。
《必要抜き取り量計算式》
抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 1回投与量 (mg/kg) / 25 (mg/mL)
<table><tr><td>1 回投与量</td><td>必要抜き取り量 (mL) 計算式</td></tr><tr><td>5 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)</td></tr><tr><td>7.5 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)</td></tr><tr><td>10 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)</td></tr><tr><td>15 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)</td></tr></table>2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。
3) 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。
(2) 投与時
1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合，ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため，ブドウ糖溶液との混合を避け，本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い，急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。</td><td>8. 適用上の注意
(1) 調製時
1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
2) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
3) 調製時に，注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと。
(3) 投与時
1) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように投与すること。また，以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合，以前の注射部位に同反応を再発するといった，いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。
2) 本剤は，輸液に混和後，できるだけ速やかに投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>9. その他の注意
(1) ウサギの胚・胎児試験（10～100 mg/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。
(2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50 mg/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。
(3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は，化学療法のみを実施した患者と比較して，卵巣機能不全（β-HCG 妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつ FSH≧30 MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり，妊孕性低下の可能性が示唆され</td><td>9. その他の注意
(1) 使用成績調査において，重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は，休薬期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%（5例/1,862例）であったが，3週間より短かった症例では1.41%（12例/852例）であった。
(2) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合，同部位に同様の皮膚異常を再発するといった，いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。
(3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で，急性白血病，骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。</td></tr>
</table>

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL	タキソール注射液30 mg，同100 mg
	た。なお，本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが，本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。 (4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり，多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また，本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。 (5) 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。	
	―	2016年4月改訂（第25版）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続）

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
会社名	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社	日本化薬株式会社
承認年月日	1983年9月21日（初回承認） 1988年5月31日（子宮頸癌効能に関する承認）	2000年12月22日（初回承認） 2015年11月20日（子宮頸癌効能に関する承認）
再審査年月日 再評価年月日	1991年12月12日 —	
規制区分	毒薬，処方せん医薬品	劇薬，処方箋医薬品* *注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式		
剤型・含量	注射剤（バイアル）： シスプラチン10 mg，25 mg，50 mg	注射剤（バイアル）： ノギテカン1.1 mg
効能・効果	◇シスプラチン通常療法 睾丸腫瘍，膀胱癌，腎盂・尿管腫瘍，前立腺癌，卵巣癌，頭頸部癌，非小細胞肺癌，食道癌，子宮頸癌，神経芽細胞腫，胃癌，小細胞肺癌，骨肉腫，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍），悪性胸膜中皮腫，胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍，子宮体癌（術後化学療法，転移・再発時化学療法），再発・難治性悪性リンパ腫，小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫等） **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。	小細胞肺癌，がん化学療法後に増悪した卵巣癌，小児悪性固形腫瘍，進行又は再発の子宮頸癌 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** （1）　がん化学療法後に増悪した卵巣癌において，本剤を投与する場合には，白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし，白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で，本剤の投与を開始すること。 （2）　進行又は再発の子宮頸癌において、本剤を投与する場合には、「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［「臨床成績」の項参照］。
用法・用量	1. 睾丸腫瘍，膀胱癌，腎盂・尿管腫瘍，前立腺癌には，A 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により C 法を選択する。 卵巣癌には，B 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により A 法，C 法を選択する。 頭頸部癌には，D 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により B 法を選択する。 非小細胞肺癌には，E 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により F 法を選択する。 食道癌には，B 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により A 法を選択する。 子宮頸癌には，A 法を標準的用法・用量とし，患者の状態により E 法を選択する。	1. 小細胞肺癌については，ノギテカンとして，通常，成人に1日1回，1.0mg/m^2（体表面積）を5日間連日点滴静注し，少なくとも16日間休薬する。 これを1コースとして，投与を繰り返す。 なお，患者の状態により適宜増減する。 2. がん化学療法後に増悪した卵巣癌については，ノギテカンとして，通常，成人に1日1回，1.5mg/m^2（体表面積）を5日間連日点滴静注し，少なくとも16日間休薬する。 これを1コースとして，投与を繰り返す。 なお，患者の状態により適宜減量する。 3. 小児悪性固形腫瘍については，他の抗悪

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg

神経芽細胞腫，胃癌，小細胞肺癌には，E 法を選択する。
骨肉腫には，G 法を選択する。
胚細胞腫瘍には，確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として，F 法を選択する。
悪性胸膜中皮腫には，ペメトレキセドとの併用療法として，H 法を選択する。
胆道癌には，ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として，I 法を選択する。

A法: シスプラチンとして15～20 mg/m^2（体表面積）を1日1回，5日間連続投与し，少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

B法: シスプラチンとして50～70 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

C法: シスプラチンとして25～35 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

D法: シスプラチンとして10～20 mg/m^2（体表面積）を1日1回，5日間連続投与し，少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

E法: シスプラチンとして70～90 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

F法: シスプラチンとして20 mg/m^2（体表面積）を1日1回，5日間連続投与し，少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

G法: シスプラチンとして100 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

なお，A~G 法の投与量は疾患，症状により適宜増減する。

H法: シスプラチンとして75mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。

なお，H 法の投与量は症状により適宜減量する。

I法: シスプラチンとして25mg/m^2（体表面積）を60分かけて点滴静注し，週1回投与を2週連続し，3週目は休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

なお，I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
悪性骨腫瘍の場合
ドキソルビシン塩酸塩との併用において，

性腫瘍剤との併用でノギテカンとして，1日1回，0.75mg/m^2（体表面積）を5日間連日点滴静注し，少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして，投与を繰り返す。
なお，患者の状態により適宜減量する。

4. 進行又は再発の子宮頸癌については，シスプラチンとの併用で，ノギテカンとして，通常，成人に1日1回，0.75mg/m^2（体表面積）を3日間連日点滴静注し，少なくとも18日間休薬する。
これを 1 コースとして，投与を繰り返す。
なお，患者の状態により適宜減量する。

5. 本剤投与時，100mL の生理食塩液に混和し，30分かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 小細胞肺癌
本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので，投与後，血液学的検査値の変動に十分留意し，次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。（「臨床成績」の項参照）

〈増減量の目安〉

増減量の段階	投与量
1段階増量	1.2mg/m^2/日
初回投与量	1.0mg/m^2/日
1段階減量	0.8mg/m^2/日

なお，1.2mg/m^2/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。

(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌
本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので，投与後，血液学的検査値の変動に十分留意し，次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m^2/日
1段階減量	1.25mg/m^2/日
2段階減量	1.0mg/m^2/日

(3) 進行又は再発の子宮頸癌
本剤と併用するシスプラチンの投与に際しては，「臨床成績」の項の内容を熟知し，投与すること［「臨床成績」の項参照］。また，本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので，投与後，血液学的検査値の変動に十分留意し，次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	0.75mg/m^2/日

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
	シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして100mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。本剤単剤では，G 法を選択する。 なお，投与量は症状により適宜減量する。 子宮体癌の場合 ドキソルビシン塩酸塩との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして50mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 なお，投与量は症状により適宜減量する。 再発・難治性悪性リンパ腫の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，1日量100mg/m^2（体表面積）を1日間持続静注し，少なくとも20日間休薬し，これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m^2（体表面積）を4日間連続持続静注し，少なくとも17日間休薬し，これを1クールとして投与を繰り返す。 なお，投与量及び投与日数は症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして60～100mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 もしくは，他の抗悪性腫瘍剤との併用において，シスプラチンの投与量及び投与方法は，シスプラチンとして20mg/m^2(体表面積）を1日1回，5日間連続投与し，少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減する為に下記の処置を行うこと。 成人の場合 (1) 本剤投与前，1,000～2,000mL の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。 (2) 本剤投与時，投与量に応じて500～1,000mL の生理食塩液またはブドウ糖－食塩液に混和し，2時間以上かけて点滴静注する。 なお，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。 (3) 本剤投与終了後，1,000～2,000mL の適	<table><tr><td>1段階減量</td><td>0.60mg/m^2/日</td></tr><tr><td>2段階減量</td><td>0.45mg/m^2/日</td></tr></table> (4) 腎障害（クレアチニンクリアランス20～39mL/分）のある患者では，ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので，初回投与量は通常用量の半量とする。なお，クレアチニンクリアランスが20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。（「薬物動態」の項参照）

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
	当な輸液を4時間以上かけて投与する。 (4) 本剤投与中は，尿量確保に注意し，必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。 小児の場合 (1) 本剤投与前，300～900mL/m^2（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。 (2) 本剤投与時，投与量に応じて300～900mL/m^2（体表面積）の生理食塩液またはブドウ糖－食塩液に混和し，2時間以上かけて点滴静注する。 なお，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。 (3) 本剤投与終了後，600mL/m^2（体表面積）以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。 (4) 本剤投与中は，尿量確保に注意し，必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP 療法（ブレオマイシン塩酸塩，エトポシド，シスプラチン併用療法））においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP 療法（ビンブラスチン硫酸塩，イホスファミド，シスプラチン併用療法））においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (3) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (4) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては，ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。 **◇M-VAC 療法** **【効能又は効果】** 尿路上皮癌 **【用法及び用量】** 1. メトトレキサート，ビンブラスチン硫酸塩及びドキソルビシン塩酸塩との併用において，通常，シスプラチンとして成人1回70mg/m^2（体表面積）を静注する。	

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
	標準的な投与量及び投与方法は，メトトレキサート30mg/m^{2}を1日目に投与した後に，2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m^2，ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m^{2}及びシスプラチン70mg/m^{2}を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m^{2}及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m^{2}を静注する。これを1コースとし，4週毎に繰り返す。 2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために，シスプラチン通常療法の【用法及び用量】の3.に準じた処置を行うこと。	
警告	(1) 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。 (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。	1. 本剤は骨髄抑制性が強いため，投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し，下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。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) 重篤な骨髄抑制のある患者 (2) 重篤な感染症を合併している患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (4) 授乳中の患者 (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 なお，本剤使用にあたっては，添付文書を熟読すること。 2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
禁忌	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** (1) 重篤な腎障害のある患者［腎障害を増悪させることがある。また，腎からの排泄が遅れ，重篤な副作用が発現することがある。］ (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	【禁　忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 重篤な骨髄抑制のある患者［重度の血液毒性所見が発現し，重症感染症を併発するおそれがある。］ (2) 重篤な感染症を合併している患者［感染症が増悪することがある。］ (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ (4) 授乳中の患者［「6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］ (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］ (2) 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 骨髄抑制のある患者［重度の血液毒性所見が発現し，感染症等を併発するおそれがある。］ (2) 腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>シスプラチン</td><td>ノギテカン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ブリプラチン注10mg，25mg，50mg</td><td>ハイカムチン注射用1.1 mg</td></tr>
<tr><td></td><td>(3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある。］
(4) 聴器障害のある患者［聴器障害を増悪させることがある。］
(5) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により，感染症を増悪させることがある。］
(6) 水痘患者［致命的全身症状があらわれるおそれがある。］
(7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(8) 小児［「小児等への投与」の項参照］
(9) 長期間使用している患者［腎障害，骨髄抑制等が強くあらわれ，遷延性に推移することがある。］</td><td>項参照）。］
(3) 間質性肺炎，放射線肺炎，肺線維症の既往歴又は合併症のある患者［間質性肺炎等が増悪することがある。］
(4) 全身衰弱が著しい患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］
(5) 高齢者［「5．高齢者への投与」の項参照］</td></tr>
<tr><td></td><td>2. 重要な基本的注意
(1) 悪心・嘔吐，食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと。
(2) 急性腎不全等の腎障害，骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（腎機能検査，血液検査，肝機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。なお，フロセミドによる強制利尿を行う場合には腎障害，聴器障害が増強されることがあるので，輸液等による水分補給を十分行うこと。
(3) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(4) 小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。［「小児等への投与」の項参照］
(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。
(6) 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
(7) 胆道癌に本剤を使用する際には，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：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること。</td><td>2. 重要な基本的注意
(1) 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症，出血傾向）が起こるおそれがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，抗菌剤・G-CSF 製剤・血液製剤投与等の適切な処置を行うこと。なお，各コースの投与開始にあたっては，骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。また，骨髄抑制が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。（「臨床成績」の項参照）
(2) 悪心・嘔吐，食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと。
(3) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
(4) 易疲労感が発現した場合には，自動車の運転又は機械の操作に注意させること。
(5) 卵巣癌に本剤を使用する際には，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：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」等）を熟読すること。
(6) 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には，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：ノギテカン塩酸塩（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<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>
<tr><td>抗悪性腫瘍剤，
放射線照射</td><td>骨髄抑制を増強することがあるので，併用療法を行う場合は，患者の状態を観察しながら，減量す</td><td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<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>
<tr><td>他の抗悪性腫瘍剤
シスプラチン等
放射線照射</td><td>併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。
併用療法を行う</td><td>併用により殺細胞作用が増強される。
シスプラチンを前投与すること</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	シスプラチン			ノギテカン塩酸塩		
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg			ハイカムチン注射用1.1 mg		
		るなど用量に注意すること。			場合には患者の状態を観察しながら減量するなど適切な措置を行うこと。	により本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
	放射線照射	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に，重篤な皮膚炎，食道炎，嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，肺陰影等が出現した場合には，本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが，動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。	腎陰イオン輸送系阻害剤 プロベネシド等	臨床での検討成績はなく，排泄への影響の程度については不明である。	動物実験（マウス）において，本剤の腎排泄に陰イオン輸送系による尿細管分泌機構の関与が示唆されたので，併用により本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
	パクリタキセル	(1) 併用時，本剤をパクリタキセルの前に投与した場合，逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合，パクリタキセルのクリアランスが低下し，パクリタキセルの血中濃度が上昇する。			
		(2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するか又は投与間隔を延長すること。	ともに末梢神経障害を有する。			
	アミノグリコシド系抗生物質， バンコマイシン塩酸塩， 注射用アムホテリシンB， フロセミド	腎障害が増強されることがあるので，併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。			
	頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがあるので，併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明 ともに聴覚障害を有する。			
	アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 フロセミド ピレタニド					
	フェニトイン（抗てんかん剤）	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので，併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明			
	4. 副作用 概要（再審査終了時までの集計）			4. 副作用 ＜概要＞		

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
	総症例8,787例（承認時1,339例及び市販後調査7,448例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり，主なものは嘔気・嘔吐74.6%，食欲不振62.2%，全身倦怠感34.8%，脱毛25.7%，白血球減少36.5%，貧血28.0%，血小板減少17.0%，BUN 上昇14.3%，クレアチニン・クリアランス値低下14.1%，血清クレアチニン上昇6.6%等であった。	**(1) 小細胞肺癌承認時** 本邦の臨床試験において，本剤との因果関係が否定できない死亡例が，6例（悪液質及び敗血症，肺炎及び癌進行，消化管出血に伴う全身状態悪化，急性腎不全，間質性肺炎の悪化による気胸，肺炎の悪化及び気道閉塞）に認められた。各種固形癌に対する前期第 II 相試験（019試験）及び小細胞肺癌に対する後期第 II 相試験（020試験，021試験）において投与された全207症例中に認められた主な副作用は悪心・嘔吐（57.5%），食欲不振（57.0％），脱毛（28.5％），発熱（24.2%），易疲労感（21.7%）等であった。 臨床検査値異常としては，白血球数減少（99.0%），好中球数減少（97.9%），赤血球数減少（91.3％），ヘモグロビン減少（90.8%），血小板数減少（84.5%）等の血液毒性所見が主に認められ，白血球数2,000/mm^{3}未満，好中球数1,000/mm^{3}未満，ヘモグロビン値8.0g/dL 未満，血小板数5万/mm^3 未満の発現率はそれぞれ67.6％，84.5%，51.2%，42.5%であった。 **(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能追加時** 卵巣癌を対象として，初回投与量1.5mg/m^{2}で投与された第 I 相試験（101試験）6例及び第 II 相試験（231試験）18例，計24例中に認められた主な副作用は悪心（70.8%），食欲減退（66.7％），疲労（62.5％），脱毛症（54.2％），口内炎（29.2％），下痢(26.1%)であった。 臨床検査値異常としては，白血球数減少（100%)，好中球数減少（95.8%），ヘモグロビン減少（100％），血小板数減少（95.8%），赤血球数減少（100%）等の血液毒性所見が主に認められ，白血球数2,000/mm^{3}未満，好中球数1,000/mm^{3}未満，ヘモグロビン値8.0g/dL 未満，血小板数5万/mm^3 未満の発現率はそれぞれ75.0％，91.7%，25.0%，33.3%であった。 **(3) 進行又は再発の子宮頸癌の効能追加時** 1) 進行又は再発の子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による国内第 I 相試験（202試験）15例における主な副作用は，悪心（86.7％），倦怠感（86.7%），食欲減退（80.0%），脱毛症（60.0％），嘔吐（53.3％），疲労（53.3％），発熱（53.3％），便秘（46.7％），頻脈（40.0％），下痢（40.0%），口内炎（40.0%），体重減少（40.0%），味覚異常（40.0%），発熱性好中球減少症（26.7％）及び上腹部痛（20.0%）であった。 臨床検査値異常としては，白血球数減少（100%），好中球数減少（100%），ヘ

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
	(1) **重大な副作用** 1) **急性腎不全**（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，頻回に臨床検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。BUN，血清クレアチニン，クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。その他，血尿，尿蛋白，乏尿，無尿があらわれることがある。 2) **汎血球減少**（0.1%未満）**等の骨髄抑制**：汎血球減少，貧血，白血球減少，好中球減少，血小板減少等があらわれることがあるので，頻回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減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。 3) **ショック，アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4) **聴力低下・難聴**（1.4%），**耳鳴**（1.7%）：高音域の聴力低下，難聴，耳鳴があらわれることがある。また，投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり，特に1日投与量では80 mg/m^{2}以上で，総投与量では300 mg/m^{2}を超えるとそ	モグロビン減少（100%），赤血球数減少（93.3%），リンパ球数減少（86.7%），血小板数減少（80.0%）等の血液毒性所見の他，総蛋白減少（73.3%），アルブミン減少（66.7%）及び BUN 増加（53.3%）等の所見が主に認められ，白血球数2,000/mm^{3}未満、好中球数1,000/mm^{3}未満、ヘモグロビン値8.0g/dL 未満、血小板数5万/mm^{3}未満の発現率はそれぞれ66.7%，100%，40.0%，26.7%であった。 2) 進行又は再発の子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による海外第Ⅲ相臨床試験（GOG-179試験）140例における主な有害事象[注1)]は，ヘモグロビン減少（93.6%），白血球数減少（91.4%），好中球数減少（89.3%），血小板数減少（74.3%），全身症状（68.6%），消化管系障害（悪心，嘔吐，口内炎/咽頭炎を除く）（62.9%），疼痛（58.6%）及び悪心（55.0%）であった。 注1）海外第Ⅲ相臨床試験（GOG-179試験）では，因果関係の情報が収集されていない。 (1) **重大な副作用** 1) **骨髄抑制**：汎血球減少#1，白血球数減少（99.2%），好中球数減少（97.8%），赤血球数減少（92.2%），ヘモグロビン減少（92.3%），血小板数減少（85.4%），発熱性好中球減少症（12.8%）等の重度の血液毒性所見があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，抗菌剤・G-CSF 製剤・血液製剤投与等適切な処置を行うこと。 2) **消化管出血**：消化管出血（下血も含む：1.2%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお，血小板数減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されている。 3) **間質性肺炎**：間質性肺炎#1があらわれることがあるので，胸部 X 線検査等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投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4) **肺塞栓症，深部静脈血栓症**：肺塞栓症#1，深部静脈血栓症#1があらわれることがあるので，観察を十分に行い異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) **重大な副作用（類薬）** 類薬（イリノテカン塩酸塩）において，高度な下痢，腸管穿孔，腸閉塞があらわれる

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg

の傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。

5) **うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲**（すべて0.1%未満）：うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合は投与を中止すること。

6) **脳梗塞**（0.1%未満），**一過性脳虚血発作**（0.1%未満）：脳梗塞，一過性脳虚血発作があらわれることがあるので，異常が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

7) **溶血性尿毒症症候群**（0.1%未満）：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血小板，赤血球等）及び腎機能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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

8) **心筋梗塞，狭心症，うっ血性心不全，不整脈**（すべて0.1%未満）：心筋梗塞，狭心症（異型狭心症を含む），うっ血性心不全，不整脈（心室細動，心停止，心房細動，徐脈等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，胸痛，失神，息切れ，動悸，心電図異常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。

9) **溶血性貧血**（0.1%未満）：クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること。

10) **間質性肺炎**（0.1%未満）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群**（0.1%未満）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

12) **劇症肝炎**（0.1%未満），**肝機能障害**（頻度不明），**黄疸**（0.1%未満）：劇症肝炎，肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。

13) **消化管出血，消化性潰瘍，消化管穿孔**（すべて0.1%未満）：消化管出血，消化

ことが報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	20%以上	5~20%以上	5%未満	頻度不明#1
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振	口内炎，下痢，便秘	腹痛，胃炎，イレウス	呼気臭，口内乾燥，鼓腸，歯肉出血，舌変色，舌障害，直腸しぶり
肝臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇	総ビリルビン上昇，Al-P上昇，肝機能障害	
腎臓		BUN上昇，尿糖，尿蛋白，尿沈渣	尿ウロビリノーゲン，血尿，排尿異常	アルブミン尿，出血性膀胱炎，腎機能障害，膿尿
皮膚	脱毛		爪の障害	多汗症
過敏症			発疹，そう痒症，蕁麻疹	
全身症状	発熱，易疲労感	体重減少，状態悪化，頭痛，倦怠感	疼痛（筋肉痛，関節痛，背部痛，腰痛，四肢痛等），注射部位反応，浮腫，悪寒	無力症，インフルエンザ様疾患，口渇
精神神経系			味覚異常，めまい，末梢性ニューロパチー，耳鳴，感覚鈍麻，不安，傾眠	回転性めまい，痙攣，錯感覚，不全麻痺，失神，異常な夢，うつ病，神経過敏，
循環器			頻脈	不整脈，心房細動，心不全，チアノーゼ，循環虚脱，低血圧，表在性静脈炎，心電図異常
その他	ナトリウム減少，総蛋白減少，アル	LDH上昇，カリウム増加，クロール減少，カルシウム減少，カリ	LDH下降，ナトリウム増加，クロール増加，静脈炎，感染症，胸痛，口腔咽頭痛，咳	喘息結膜炎，視力障害，アルブミン・グロブリン比異常，尿検査異常，アシドーシス，

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg

性潰瘍，消化管穿孔があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。

14) **急性膵炎**（0.1%未満）：急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値，血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

15) **高血糖**（0.1%未満），**糖尿病の悪化**（0.1%未満）：高血糖，糖尿病の悪化があらわれることがあり，昏睡，ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので，血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

16) **横紋筋融解症**（0.1%未満）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，CK（CPK） 上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇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。

17) **白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚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。

18) **静脈血栓塞栓症**（頻度不明）：肺塞栓症，深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐[注1)]，食欲不振	下痢，口内炎	イレウス，腹痛，便秘，腹部膨満感，口角炎
過敏症[注2)]			発疹，ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ，麻痺等）	言語障害，頭痛，味覚異常，意識障害，見当識障害，痙攣，レールミッテ徴候
	ブミン減少	ウム減少，クレアチニン上昇	嗽，呼吸困難，脱水	骨痛，筋痙縮，外陰部障害，性器分泌物，鼻出血，グロブリン増加，血中マグネシウム減少，血中リン減少，咽頭炎

重大な副作用及びその他の副作用の頻度は，各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験），小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験，021試験），卵巣癌に対する第Ⅰ相試験（101試験）及び第Ⅱ相試験（231試験），及び進行又は再発の子宮頸癌に対する国内第Ⅰ相試験（202試験）に基づき算出した。

＃1：上記試験以外で認められた情報による副作用

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="2">シスプラチン</td><td>ノギテカン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="2">ブリプラチン注10mg，25mg，50mg</td><td>ハイカムチン注射用1.1 mg</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">
<table>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT)上昇，ALT (GPT) 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇</td><td>ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸，頻脈，心電図異常，レイノー様症状</td></tr>
<tr><td>電解質</td><td></td><td>血清ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，マグネシウム等の異常</td><td>テタニー様症状</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛</td><td></td><td>そう痒，色素沈着，紅斑</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>全身倦怠感，注射部位反応*（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），血圧上昇*</td><td>発熱</td><td>眩暈，疼痛，全身浮腫，血圧低下，吃逆，高尿酸血症，胸痛，脱水</td></tr>
</table>
*：頻度不明
注1) 処置として制吐剤等の投与を行う。
注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">5. 高齢者への投与
高齢者では，一般に生理機能（骨髄機能，肝機能，腎機能等）が低下しているので，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>5. 高齢者への投与
本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が，一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く，排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。異常が認められた場合には，回復を十分に確認してから投与を行うなど，投与間隔及び用量に留意し，頻回に臨床検査(血液検査，腎機能検査等)を行うなどして慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験で，ラットにおいて催奇形作用，胎児致死率の増加，ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ，また，マウスにおいて催奇形作用，胎児致死作用が報告されている。］
(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止すること。［母乳中に移行することが報告されている。］</td><td>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
［動物実験（ラット）で催奇形性作用が報告されている。］
(2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。
［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">7. 小児等への投与
(1) 外国で，聴器障害が高頻度に発現すると</td><td>7. 小児等への投与
(1) 小児悪性固形腫瘍</td></tr>
</table>

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
	の報告があるので，小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，併用療法に付随する副作用（消化器障害，骨髄抑制，肺障害等）の発現に十分注意し，慎重に投与すること。 (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，骨髄抑制，腎機能障害の発現に十分注意し，慎重に投与すること。また，血球貪食症候群，好酸球増多，心嚢液貯留，ファンコニー症候群，小脳出血，脳浮腫，てんかん，骨肉腫，非ホジキンリンパ腫，無月経，呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので，発現に十分注意し，慎重に投与すること。	幼児又は小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。） (2) 小児悪性固形腫瘍以外 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
		8. 過量投与 本剤過量投与に対する解毒薬はない。過量投与後の主な症状は血液毒性所見及び口内炎が予想される。
	8. 適用上の注意 (1) **調製時** 1) 本剤を点滴静注する際，クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には，活性が低下するので必ず生理食塩液に混和すること。 2) 本剤を点滴静注する際，アミノ酸輸液，乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。 3) 本剤は，アルミニウムと反応して沈殿物を形成し，活性が低下するので，使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。 4) 本剤は，錯化合物であるので，他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。 5) 本剤は，細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (2) **投与時** 1) 本剤は，生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和後，できるだけ速やかに投与すること。 2) 本剤は，光により分解するので直射日光を避けること。また，点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。 3) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。	**9. 適用上の注意** (1) **調製時**：本剤は細胞毒性を有するため，調製時には防護具（眼鏡，手袋，マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合には，直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また，粘膜に付着した場合には多量の流水で洗い流すこと。 (2) **投与経路**：必ず点滴静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと。 (3) **投与時**： 1) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に炎症反応をおこすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように投与すること。 2) 本剤は輸液に混和後，できるだけ速やかに投与すること。 (4) **保存時**：本剤は光に不安定なので遮光保存すること。
	9. その他の注意 (1) 小児悪性固形腫瘍において，肝芽腫に対	**10. その他の注意** (1) がん原性試験は実施していないが，染

一般的名称	シスプラチン	ノギテカン塩酸塩
販売名	ブリプラチン注10mg，25mg，50mg	ハイカムチン注射用1.1 mg
	し1歳未満又は体重10 kg 未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3 mg/kg とした報告がある。 (2) 本剤は，細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。 (3) マウスに腹腔内投与した実験で，肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。 (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により，急性白血病（前白血病相を伴う場合もある），骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。 (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400 mg/m^{2}以上で治療した場合には，精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。	色体異常試験，遺伝子突然変異試験及び小核試験の遺伝毒性試験において，いずれも陽性の結果が報告されており，がん原性を有する可能性がある。 (2) シスプラチンを本剤の投与1日目に併用した場合，5日目に併用した場合より骨髄抑制等の副作用が増強するとの報告がある[1)]。
	2016年4月改訂（第16版）	2015年11月改訂9

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

中外製薬株式会社

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠 3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 3
1.8.1.1.1 効能・効果 3
1.8.1.1.2 設定根拠 3
1.8.1.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由 5
1.8.1.1.4 審査の結果を反映した効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意 5
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 6
1.8.1.2.1 用法・用量 6
1.8.1.2.2 設定根拠 7
1.8.1.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由 8
1.8.1.2.4 審査の結果を反映した用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意 9
1.8.1.3 参考文献 10
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定理由 11
添付文書（案） 18

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能・効果

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合
 1) 術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
 2) 【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。
(2) 手術不能又は再発乳癌の場合
 1) 術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
 2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。
 3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し，適応患者の選択を行うこと。
(3) 悪性神経膠腫の場合
 【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。
(4) 卵巣癌の場合
 1) FIGO Stage III 以上の卵巣癌患者に投与すること。
 2) 【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。
(5) 進行・再発の子宮頸癌の場合
 【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。

下線部：追加

1.8.1.1.2 設定根拠

本剤はヒト VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であり，腫瘍の微小血管を退縮させ，腫瘍組織での血管新生を抑制することにより，腫瘍の増殖・転移を阻害する。また腫瘍組織における異常な脈管構造を正常化することで，腫瘍組織で亢進している間質圧を低減させると考えられている。

本剤は以下に示すように，海外第 III 相臨床試験（GOG-0240試験）の成績から，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に対して本剤と化学療法を併用（シスプラチン［Cis］ + パクリタキセル［Pac］ + 本剤［Bv］又はトポテカン［Top］ + Pac + Bv）することにより化学療法単独に比べて主要評価項目である全生存期間（OS）の有意な延長が認められた。本邦においては，GOG-0240試験と同様の患者集団（Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者）を対象として第 II 相臨床試験（JO29569試験）を実施し，本剤と化学療法併用時（Cis +

Pac + Bv）の日本人における忍容性が確認されている。なお，本剤における既承認効能のうち，結腸・直腸癌，非小細胞肺癌及び乳癌では，海外第 III 相臨床試験において標準療法に本剤を上乗せすることによって得られた有効性は，国内第 II 相臨床試験においても同様に認められた。また，国際共同第 III 相臨床試験に参加した悪性神経膠腫及び卵巣癌では，主要評価項目において，日本人症例でも試験全体と同様の有用性が示されている。以上のように，本剤の既承認効能において，海外臨床試験又は国際共同試験において有効性が認められた場合には，国内の日本人症例でも同程度の有効性を示唆する結果が得られている。加えて，既承認効能を対象に実施された国内外臨床試験結果より本剤の薬物動態に人種差，癌腫間差はないと考えられ，子宮頸癌に用いられる Cis 等の化学療法剤と併用した際の薬物動態の検討においても，本剤は併用する化学療法剤に影響を及ぼさないことから，日本人子宮頸癌患者においても GOG-0240 試験で認められた有効性が同様に期待できると考えられた。

GOG-0240試験及び JO29569試験の対象となった，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌のうち，治療抵抗性とは初期子宮頸癌の標準治療法が奏効しない状況であり，Stage IVB の骨盤外転移を有する状態同様，腫瘍が進行している状態と考えられた。NCCN ガイドライン[1)]においても治療抵抗性例の治療は患者の背景及び状態によって再発例と同様の治療が推奨されている。また，GOG-0240試験及び JO29569試験における対象集団と同様の患者集団で実施された JCOG-0505試験[2)]に基づいて承認されたパクリタキセルの効能・効果は「進行又は再発の子宮頸癌」である。以上のことを参考に，本申請効能・効果を「進行・再発の子宮頸癌」と設定した。

(1) 海外第 III 相臨床試験（GOG-0240試験）

化学療法未治療の Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者において，化学療法（Cis + Pac 療法又は Top + Pac 療法）に本剤15 mg/kg を併用（21日を1サイクルとし，第1日目又は第2日目に他剤投与後又は他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討する非盲検ランダム化比較第 III 相試験を実施した。

その結果，主要評価項目である化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比が0.74（95%CI 0.58～0.94）であり，本剤併用群では統計学的に有意な OS の延長が認められ（層別 log-rank 検定，P = 0.0132），化学療法への本剤併用により，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者の死亡リスクが26%低下した。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の12.9カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.9カ月延長した。また，本剤と併用した化学療法間の交互作用は認められず（P = 0.9286），選択された併用化学療法に関わらず，本剤の上乗せ効果が認められた。副次的評価項目である無増悪生存期間（PFS）の層別ハザード比は，化学療法群に対して本剤併用群が0.66（95%CI 0.54～0.81）であり，本剤併用群では統計学的に有意な PFS の延長が認められた（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は，化学療法群の6.0カ月に対して本剤併用群では8.3カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて2.3カ月延長した。奏効率は，化学療法群の33.8%に対して本剤併用群では45.4%であり，本剤併用群では化学療法群に比べて11.6%（95%CI 2.4%～20.8%）高く，統計学的に有意であった（χ^2検定，P = 0.0117）。

本剤の安全性プロファイルは，既承認の本剤他癌腫での安全性プロファイルと大きく異なるものではなかった。ただし，消化管腟瘻の発現率は，化学療法群0.9%（2/222例），本剤併用群8.3%（18/218例）と本剤併用群で高かった。しかしながら，消化管腟瘻は，一般的に致死的な転帰をたどる事象ではなく，情報提供及び注意喚起を行ったうえで，癌化学療法に十分な知識・経験がある医師，外科的処置の可能な施設での使用により管理可能と考えられた。

表 1.8.1.1.2-1　GOG-0240試験における有効性成績の要約（化学療法群及び本剤併用群の比較）［ITT 集団］

			化学療法群 (n = 225)	本剤併用群 (n = 227)
主要評価項目	OS	イベント数（%）	147 (65.3)	141 (62.1)
		非イベント数（%）	78 (34.7)	86 (37.9)
		中央値（月）	12.9	16.8
		P 値 (層別 log-rank 検定)	0.0132	
		層別ハザード比 (95%CI)	0.74 (0.58, 0.94)	
副次的評価項目	PFS	イベント数（%）	195 (86.7)	190 (83.7)
		非イベント数（%）	30 (13.3)	37 (16.3)
		中央値（月）	6.0	8.3
		P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	
		層別ハザード比 (95%CI)	0.66 (0.54, 0.81)	
	奏効率の要約	奏効例（%）	76 (33.8)	103 (45.4)
		奏効率の95%CI	27.6, 40.4	38.8, 52.1
		奏効率の差	11.60	
		奏効率の差の95%CI	2.4, 20.8	
		P 値（χ^2検定）	0.0117	

[5.3.5.1-1 Table 14を改変]

(2) 国内第 II 相臨床試験（JO29569試験）

化学療法未治療の Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象に，Cis + Pac 療法と本剤15mg/kg を併用（21日を1サイクルとし，第1日目又は第2日目に他剤投与後又は他剤投与終了後に本剤を投与）投与による国内第 II 相臨床試験を実施した。その結果，日本人における忍容性が確認された。本剤が投与された7例は全例がベースライン時に測定可能病変を有しており，最良総合効果の内訳は，部分奏効（PR）が1例，安定（SD）が3例，評価不能が3例であった（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

1.8.1.1.3　効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由

海外第 III 相臨床試験（GOG-0240試験）では，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に対して本剤と化学療法併用により有用性が認められている。本試験における対象集団は化学療法の対象となる手術や放射線治療により根治が望めない Stage IVB 期及び再発の子宮頸癌又は同時化学放射線療法（CCRT）等の前治療において治療抵抗性の子宮頸癌患者を対象としていることから，投与対象を適切に選択することが重要と考え，「【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。」と設定した。

1.8.1.1.4　審査の結果を反映した効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

審査の過程において，以下の記載となった。

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合
 1) 術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
 2) 【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。
(2) 手術不能又は再発乳癌の場合
 1) 術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
 2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。
 3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し，適応患者の選択を行うこと。
(3) 悪性神経膠腫の場合
 【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。
(4) 卵巣癌の場合
 1) FIGO Stage III 以上の卵巣癌患者に投与すること。
 2) 【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。
(5) 進行又は再発の子宮頸癌の場合
 【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。

下線部：追加

1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1　用法・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5 mg/kg（体重）又は10 mg/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7.5 mg/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］
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15 mg/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10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

［悪性神経膠腫］
通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/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15 mg/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。

［進行・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15 mg/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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，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（【臨床成績】の項参照）。
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，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，手術不能又は再発乳癌の場合，本剤はパクリタキセルとの併用により，初発悪性神経膠腫の場合，本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により，卵巣癌の場合，本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により，進行・再発の子宮頸癌の場合，本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。
本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，選択すること。

(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

(3) 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。

(4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，本剤の用法・用量は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

(5) 悪性神経膠腫の場合，本剤の用法・用量は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，患者の治療歴に応じて選択すること。

(6) 卵巣癌の場合，他の抗悪性腫瘍剤との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。【臨床成績】の項参照）。

(7) 注射液の調製法及び点滴時間
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100 mL とする。初回投与時は90分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。
2) 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。

下線部：追加

1.8.1.2.2　設定根拠

Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（GOG-0240試験）では，Cis + Pac 又は Top + Pac の化学療法へ本剤15 mg/kg を 3週間隔で併用投与することにより，主要評価項目である OS が有意に延長した。本剤と併用した化学療法間（Cis + Pac 又は Top + Pac）の交互作用は認められず（P = 0.9286），選択された併用化学療法に関わらず，本剤の上乗せ効果が認められた。また，白金製剤含有化学療法群に対して白金製剤非含有化学療法群の OS の優越性を検討した結果，OS の層別ハザード比が1.15（95%CI 0.91～1.46）であり，白金製剤含有化学療法群と白金製剤非含有化学療法群の間に統計学的に有意な OS の相違は認められなかった（層別 log-rank 検定，P = 0.2326）。

また，GOG-0240試験から得られた本剤の安全性プロファイルは，既承認の他癌腫での安全性プロファイルと大きく異なるものではなかった。

本邦では GOG-0240試験と同様の患者集団である Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国内第 II 相臨床試験（JO29569試験）において，Cis + Pac 併用の化学療法と本剤15 mg/kg を3週間隔で併用投与することに対する忍容性が認められた。

これらのことから，併用する化学療法レジメンによらず，本剤15 mg/kg の3週間隔の併用投与は，本邦の Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者においても有効性が十分期待でき，忍容性は良好であると考えられた。

以上より，進行・再発の子宮頸癌患者に対する本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.1.2.3　用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由

GOG-0240試験において Cis + Pac 療法及び Top + Pac 療法に対する本剤の有意な上乗せ効果が認められている。また，白金製剤含有化学療法群と白金製剤非含有化学療法群の間に統計学的に有意な OS の相違は認められなかったものの，IVB 期以外の局所進行子宮頸癌の初回治療では標準療法として白金製剤を含む CCRT が施行される。そのため，再発時には白金製剤に対して抵抗性を示す症例が認められることから，白金製剤非含有化学療法との本剤併用化学療法は有用な治療選択肢の一つとなると考えられる。

海外では GOG-0240試験の成績に基づき，NCCN の子宮頸癌ガイドライン[1)]に，本剤と Cis + Pac 又は Top + Pac との併用が category 1（高レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）として推奨されている。

本邦の子宮頸癌治療ガイドライン[3)]では，再発子宮頸癌患者には Cis（又はその他プラチナ製剤）を中心とした単剤もしくは2剤併用療法の全身化学療法がグレード B（有効性を示すランダム化試験，またはよくデザインされた非ランダム化比較試験のエビデンスが原則として少なくとも1つあり，行うよう勧められる）として推奨されている。また，JCOG-0505試験においてはカルボプラチン・Pac 併用療法の Cis・Pac 併用療法に対する OS の非劣性が証明されている[2)]。これらの化学療法は全身状態，臓器機能の状態及び前治療の CCRT に用いた薬剤等の患者背景によって選択されており，子宮頸癌治療には複数の化学療法が標準療法の一つとして用いられている。なお，Cis + Pac 又は Top + Pac 以外の他の化学療法と本剤の併用については，他癌腫ではあるものの，既承認効能である結腸・直腸癌，非小細胞肺癌，乳癌，卵巣癌及び悪性神経膠腫では，フッ化ピリミジン系薬剤，カルボプラチン等のプラチナ製剤，イリノテカン，パクリタキセル，ゲムシタビン，テモゾロミド等，多様な薬剤やそれらの併用療法に対する本剤の上乗せ効果が臨床的に確認されている。また，母集団薬物動態解析を実施した結果，併用化学療法は血清中の本剤濃度に影響を与えるものではなく，その他の各種試験においても本剤併用により併用化学療法の薬物動態が明らかな影響を受けたという報告はない。

以上のことから，本剤と併用する化学療法については，実際の治療が行われる時点での最新のエビデンスと，それぞれの患者の年齢，全身状態，治療上配慮すべき患者背景，化学療法の毒性の特徴や利便性等を勘案して主治医が選択できるようにすべきと考え，臨床試験の項を鑑み適切に併用する化学療法を選択することを注意喚起することを目的として「本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，選択すること。」と設定した。

GOG-0240試験及び JO29569試験において，本剤は化学療法との併用で用いられており，JO29569試験では化学療法を有害事象等により中止した後も，本剤は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで単独で投与を継続できるデザインとしていたことから，本剤の推奨される投与期間は化学療法開始時から病勢の進行が認められるまでと考え，「進行・再発の子宮頸癌の場合，本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること」と設定した。

1.8.1.2.4　審査の結果を反映した用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

審査の過程において，以下の記載となった。

【用法・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5 mg/kg（体重）又は10 mg/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7.5 mg/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］

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15 mg/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10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

［悪性神経膠腫］

通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/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15 mg/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。

［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15 mg/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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，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（【臨床成績】の項参照）。
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，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，手術不能又は再発乳癌の場合，本剤はパクリタキセルとの併用により，初発悪性神経膠腫の場合，本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により，卵巣癌の場合，本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により，進行又は再発の子宮頸癌の場合，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（【臨床成績】の項参照）。
本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，選択すること。

(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

(3) 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。

(4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，本剤の用法・用量は，

【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

(5) 悪性神経膠腫の場合，本剤の用法・用量は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，患者の治療歴に応じて選択すること。

(6) 卵巣癌の場合，他の抗悪性腫瘍剤との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。【臨床成績】の項参照）。

(7) 進行又は再発の子宮頸癌の場合，日本人患者においては，本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

(8) 注射液の調製法及び点滴時間

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100 mL とする。初回投与時は90分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。

2) 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。

下線部：追加

1.8.1.3　参考文献

1） NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Cervical Cancer Version 2. 2015

2） Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015: 33: 2129-35.

3） 日本婦人科腫瘍学会編　子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定理由

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 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（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 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) 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（「慎重投与」の項参照）。 (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（「重大な副作用」の項参照）。 (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（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 4. 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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重大な副作用」の項参照）。 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（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。	変更なし。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.　喀血（2.5mL 以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（【警告】、	変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
「重大な副作用」の項参照）。］	
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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（「重大な副作用」の項参照）。］ (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（「重大な副作用」の項参照）。］ (3) 脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある。］ (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。］ (5) 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る。］ (6) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。］ (7) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ (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（「重大な副作用」の項参照）。］ (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）	変更なし。
2. 重要な基本的注意 (1) ショック、アナフィラキシー、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。 (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。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。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、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、【薬物動態】の項参照）。 (3) 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。なお、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（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 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。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 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。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、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。	変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
3.副作用 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の安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例 2,696 例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 125 例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 120 例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19 例、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、卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24 例、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 7 例の計 3,140 例[注4)]中 2,112 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 777 例（24.7%）、白血球減少 769 例（24.5%）、出血 609 例（19.4%）、高血圧 564 例（18.0%）、神経毒性 500 例（15.9%）、疲労・倦怠感 487 例（15.5%）、食欲減退 465 例（14.8%）、悪心 447 例（14.2%）、口内炎 369 例（11.8%）、脱毛症 341 例（10.9%）、血小板減少 328 例（10.4%）、尿蛋白陽性 328 例（10.4%）、感染症 314 例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。	下線部を以下の理由により修正，追加した。 ・ 国内臨床試験［結腸・直腸癌3試験（JO18157試験，JO18158試験，JO19380試験），非小細胞肺癌1試験（JO19907試験），乳癌1試験（JO19901試験）及び再発悪性神経膠腫1試験（JO22506試験）］，国際共同臨床試験［初発膠芽腫1試験（BO21990試験）及び卵巣癌1試験（GOG-0218試験）］の国内症例及び特定使用成績調査における安全性解析対象例に，国内臨床試験の子宮頸癌1試験（JO29569試験）の成績を加え，副作用の発現率を事象別に示した。
(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（1.8%）：ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 消化管穿孔（0.9%）：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。 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。瘻孔が認めら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、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。 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 5) 出血（19.4%）：腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.3%）、歯肉出血（1.4%）、腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。 6) 血栓塞栓症：脳血管発作（頻度不明[注5)]）、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	下線部を以下の理由により修正，追加した。 ・ 国内臨床試験［結腸・直腸癌3試験（JO18157試験，JO18158試験，JO19380試験），非小細胞肺癌1試験（JO19907試験），乳癌1試験（JO19901試験），再発悪性神経膠腫1試験（JO22506試験）及び子宮頸癌1試験（JO29569試験）］，国際共同臨床試験［初発膠芽腫1試験（BO21990試験）及び卵巣癌1試験（GOG-0218試験）］の国内症例及び特定使用成績調査の安全性解析対象例（計3,140例）における重大な副作用等の発現率を，事象別に示した。 ・ 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については最新の CDS を参考に記載し，頻度不明とした。 ・ 子宮頸癌を対象とした海外臨床試験（GOG-0240試験）において，本剤群（本剤＋化学療法併用群）で消化管腟瘻（直腸腟瘻等）8.3%（18/218例），消化管瘻（直腸瘻）0.5%（1/218例），消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）1.8%（4/218例）に認められており，また発現例の多くが，骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告された。これら骨盤部における瘻孔については，重大な副作用の瘻孔の項に「消化管瘻」及び「消化管以外の瘻孔」を記載し注意喚起しているが，特に消化管腟瘻は，他の臨床試験に比べて発現頻

使用上の注意（案）	設定根拠
（頻度不明[注5)]）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、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。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。 7) 高血圧性脳症（頻度不明[注5)]）、高血圧性クリーゼ（頻度不明[注5)]）：コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。 8) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。 9) ネフローゼ症候群（0.1%未満）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.8%)、血小板減少（10.4%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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。 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[注5)]）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 12) うっ血性心不全（0.1%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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。 13) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 血栓性微小血管症（頻度不明[注5)]）：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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注4）国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計。 注5）海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。	度が高く，また，子宮頸癌においては，骨盤部への放射線治療歴を有する患者が多いことから，当該試験における発現状況を瘻孔の項に追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
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）（15.9%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害
消化器	食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.8%）、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害[注6]	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落
泌尿器	尿蛋白陽性（10.4%）	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（GOT）上昇、ALT（GPT）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	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（18.0%）、上室性頻脈[注6)]		動悸、洞性頻脈
皮膚	脱毛症（10.9%）、発疹、皮膚変色[注6)]、剥脱性皮膚炎[注6)]	色素沈着、爪の障害、手足症候群、そう痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛
呼吸器	肺高血圧症[注6)]	しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症
眼	眼障害[注6)]		結膜炎、流涙増加、霧視
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、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

下線部を以下の理由により修正，追加した。

- 国内臨床試験［結腸・直腸癌3試験（JO18157試験，JO18158試験，JO19380試験），非小細胞肺癌1試験（JO19907試験），乳癌1試験（JO19901試験），再発悪性神経膠腫1試験（JO22506試験）及び子宮頸癌1試験（JO29569試験）］，国際共同臨床試験［初発膠芽腫1試験（BO21990試験）及び卵巣癌1試験（GOG-0218試験）］の国内症例及び特定使用成績調査の安全性解析対象例（計3,140例）における集計結果及びCDSを基に検討し記載した。
- 重大な副作用に記載のある事象は重複を避けるために記載しなかった。
- 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については最新のCDSを参考に記載し，頻度不明とした。
- 10%以上の発現率の事象については，個々の事象に発現率を併記した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>その他</td><td>疲労・倦怠感（15.5%）、発熱、蜂巣炎注6)、鼻中隔穿孔注6)、卵巣機能不全（無月経等）注6)、骨盤痛注6)</td><td>上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等）</td><td>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</td></tr></table> 注6）海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。	
4. 高齢者への投与 海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。	変更なし。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること［本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた］（「その他の注意」の項参照）。 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい［ヒトIgG は乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある］（「その他の注意」の項参照）。	変更なし。
6. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。 (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。	変更なし。
7. 過量投与 ヒトで検討された最高用量である20mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。	変更なし。
8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mL とする。 《必要抜き取り量計算式》 抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 1回投与量 (mg/kg) / 25 (mg/mL) <table><tr><th>1回投与量</th><th>必要抜き取り量（mL）計算式</th></tr><tr><td>5 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)</td></tr><tr><td>7.5 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)</td></tr><tr><td>10 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)</td></tr><tr><td>15 mg/kg</td><td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)</td></tr></table> 2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。	変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 投与時 1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。 2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。	
9. その他の注意 (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。 (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。 (3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG 妊娠検査陰性で3 カ月以上継続する無月経かつ FSH ≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。 (4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。 (5) 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 [1], [2], [3] 。	変更なし。

20XX 年 X　月改訂（第 X 版）
20XX 年 X　月改訂

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注2)]
貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGF[注1)]ヒト化モノクローナル抗体

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

ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

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
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
薬価収載	2007 年 6 月	2007 年 6 月
販売開始	2007 年 6 月	2007 年 6 月
効能追加	20XX 年 X 月	
国際誕生	2004 年 2 月	

CHUGAI
ロシュ グループ

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 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（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
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)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（「慎重投与」の項参照）。
   (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（「重大な副作用」の項参照）。
   (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（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
4. 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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重大な副作用」の項参照）。
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（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名		アバスチン 点滴静注用 100mg/4mL	アバスチン 点滴静注用 400mg/16mL
成分・含有量（1バイアル中）	有効成分	4mL 中	16mL 中
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）[注3)] 100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[注3)] 400mg
	添加物	トレハロース 240mg、リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg、無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg、ポリソルベート 20　1.6mg	トレハロース 960mg、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 19.2mg、ポリソルベート 20　6.4mg
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）	

注 3）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・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	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。
卵巣癌	
進行又は再発の子宮頸癌	

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

手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
悪性神経膠腫	通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1)治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合

1)術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

2)**【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。

(2)手術不能又は再発乳癌の場合

1)術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

2)延命効果は示されていない（**【臨床成績】**の項参照）。

3)**【臨床成績】**の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

(3)悪性神経膠腫の場合

【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。

(4)卵巣癌の場合

1)FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。

2)**【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。

(5)進行又は再発の子宮頸癌の場合

【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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1)治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、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（**【臨床成績】**の項参照）。
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、進行又は再発の子宮頸癌の場合、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（**【臨床成績】**の項参照）。
本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、**【臨床成績】**の項の内容を熟知した上で、選択すること。

(2)併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

(3)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。

(4)治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、**【臨床成績】**の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

(5)悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、**【臨床成績】**の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。

(6)卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との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。**【臨床成績】**の項参照）。

(7)進行又は再発の子宮頸癌の場合、日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

(8)注射液の調製法及び点滴時間

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。初回投与時は90分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。

2)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。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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（「重大な副作用」の項参照）。］

(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（「重大な副作用」の項参照）。］

(3)脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある。］

(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。］

(5)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る。］

(6)血栓塞栓症の既往のある患者［心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。］

(7)高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］

(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（「重大な副作用」の項参照）。］

(9)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(10)妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）

2.重要な基本的注意

(1)ショック、アナフィラキシー、infusion reactionがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

(2)創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。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。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、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、**【薬物動態】**の項参照）。

(3)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。なお、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（「重大な副作用」の項参照）。

(4)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。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。

(5)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。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、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。

3.副作用

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の安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例 2,696 例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 125 例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 120 例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19 例、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、卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24 例、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 7 例の計 3,140 例[注4)]中 2,112 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 777 例（24.7%）、白血球減少 769 例（24.5%）、出血 609 例（19.4%）、高血圧 564 例（18.0%）、神経毒性 500 例（15.9%）、疲労・倦怠感 487 例（15.5%）、食欲減退 465 例（14.8%）、悪心 447 例（14.2%）、口内炎 369 例（11.8%）、脱毛症 341 例（10.9%）、血小板減少 328 例（10.4%）、尿蛋白陽性 328 例（10.4%）、感染症 314 例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。

(1) 重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー**（1.8%）：**ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **消化管穿孔**（0.9%）：**消化管穿孔**があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。

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。瘻孔が認めら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、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

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。

5) **出血**（19.4%）：**腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）**（2.0%）**、肺出血（血痰・喀血）**（1.2%）**、脳出血**（0.1%）**等**があらわれることがある。また、**鼻出血**（15.3%）**、歯肉出血**（1.4%）**、腟出血**（0.1%**未満）等の粘膜出血**があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

6) **血栓塞栓症**：**脳血管発作**（頻度不明[注5)]）**、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[注5)]）**、脳梗塞**（0.2%）**等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症**（0.2%）**、肺塞栓症**（0.1%）**等の静脈血栓塞栓症**があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、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。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

7) **高血圧性脳症**（頻度不明[注5)]）**、高血圧性クリーゼ**（頻度不明[注5)]）：**コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ**があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。

8) **可逆性後白質脳症症候群**（0.1%未満）：**可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）**があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

9) **ネフローゼ症候群**（0.1%未満）：**ネフローゼ症候群**があらわれることがあるので、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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**（24.7%）**、白血球減少**（24.5%）**、貧血**（8.8%）**、血小板減少**（10.4%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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。

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[注5)]）**等の感染症**があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

12) **うっ血性心不全**（0.1%未満）：**うっ血性心不全**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。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。

13) **間質性肺炎**（0.4%）：**間質性肺炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) **血栓性微小血管症**（頻度不明[注5)]）：**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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した 22 例の重複を除いた例数の合計。
注 5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

⑵ その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	1~5%未満	1%未満
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）（15.9%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害
消化器	食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.8%）、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害[注6)]	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落
泌尿器	尿蛋白陽性（10.4%）	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（GOT）上昇、ALT（GPT）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	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（18.0%）、上室性頻脈[注6)]		動悸、洞性頻脈
皮膚	脱毛症（10.9%）、発疹、皮膚変色[注6)]、剥脱性皮膚炎[注6)]	色素沈着、爪の障害、手足症候群、そう痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛
呼吸器	肺高血圧症[注6)]	しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症
眼	眼障害[注6)]		結膜炎、流涙増加、霧視
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、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、蜂巣炎[注6)]、鼻中隔穿孔[注6)]、卵巣機能不全（無月経等）[注6)]、骨盤痛[注6)]	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P 上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP 上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染

注 6) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

4.高齢者への投与

海外臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴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すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低 6 カ月間は避妊法を用いるよう指導すること［本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた］（「その他の注意」の項参照）。

⑵授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低 6 カ月間は授乳しないことが望ましい［ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある］（「その他の注意」の項参照）。

6.小児等への投与

⑴低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。

⑵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。

7.過量投与

ヒトで検討された最高用量である 20mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。

8.適用上の注意

⑴ 調製時

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

《必要抜き取り量計算式》

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

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

2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

⑵ 投与時

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

2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（**【用法・用量】**の項参照）。

9.その他の注意

⑴ 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。

⑵ 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。

⑶ 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG 妊娠検査陰性で 3 カ月以上継続する無月経かつ FSH≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

⑷ 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

⑸ 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[1,2,3]。

【薬物動態】

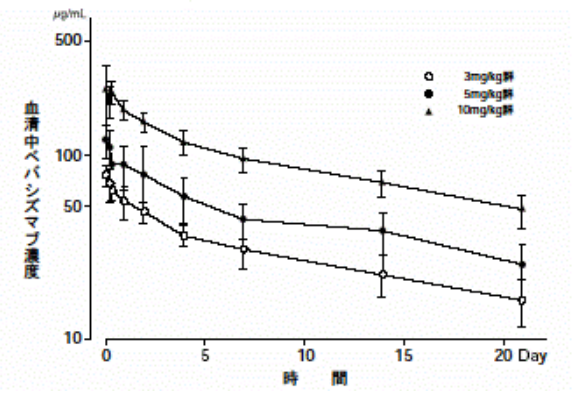
＜日本人における成績＞

1. 血中濃度

(1) 単回投与[4]

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

単回投与後の血清中濃度（N=6、mean±SD）



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg）	AUC（μg･day/mL）	Vd（mL/kg）	CL（mL/day/kg）	t1/2（day）
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26± 8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

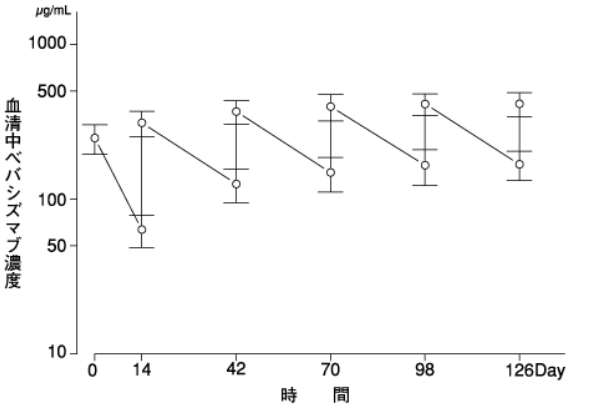
N=6、mean±SD

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

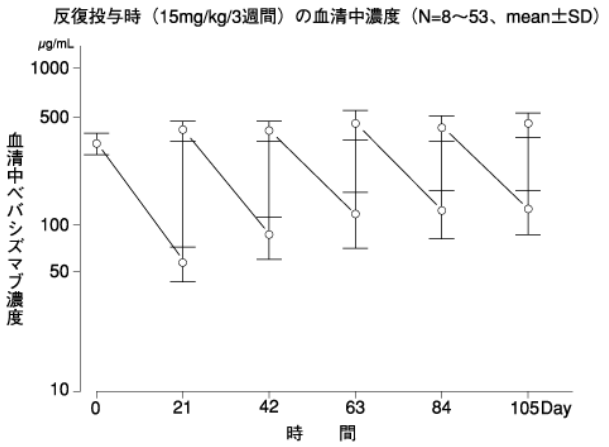
(2) 反復投与[5,6]

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

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



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



＜外国人における成績（参考）＞

1. 血中濃度

491 例の患者に 1~20mg/kg の用量のベバシズマブを 1 週間隔、2 週間隔、若しくは 3 週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは 0.262L/day、女性は 0.207L/day であった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は 3.25L、女性は 2.66L であった。

※本剤の承認用量は【用法・用量】の項を参照のこと。

（参考　動物実験の結果）

1. 分布[7)]

ウサギに ^{125}I 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた。

2. 排泄[8)]

ウサギに ^{125}I 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与 48 時間後の尿中に未変化体は検出されなかった。

【臨床成績】[9,10)]

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

［国内臨床試験の成績］

○第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380 試験）[11)]

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX 療法）と本剤 1 回 7.5mg/kg 併用投与（21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。奏効率は 71.9%（PR 41/57 例）であった。無増悪生存期間の中央値は 336.0 日（95%信頼区間：293-380 日）であった。

○安全性確認試験（JO18158 試験）[12)]

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX4 療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例[注 7)]には本剤 5mg/kg、既治療例[注 8)]には 10mg/kg の用量（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例 79.4%（PR 27/34 例）で、既治療例で 47.8%（PR 11/23 例）で、全例で SD 以上であった（主治医評価）。

注 7）未治療例： 初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後 6 カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注 8）既治療例： 先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

○第Ⅰ相試験（JO18157 試験）[13)]

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

［海外臨床試験の成績］

○未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966 試験）[14)]

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX4 療法）又は XELOX 療法に本剤又はプラセボを投与する 2×2 要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX4 療法との併用では 5mg/kg（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX 療法との併用では 7.5mg/kg（21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらの FOLFOX4 療法又は XELOX 療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析の FOLFOX4 療法+本剤群と FOLFOX4 療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX 療法+本剤群と XELOX 療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。

NO16966 試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注 9)]		生存期間[注 10)]	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
化学療法[注 11)]＋プラセボ群　(n=701)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法[注 11)]＋アバスチン群　(n=699)	9.36		21.22	
XELOX 療法+プラセボ群　(n=350)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX 療法+アバスチン群　(n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX4 療法+プラセボ群　(n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX4 療法+アバスチン群　(n=349)	9.40		21.16	

注 9）カットオフ日：2006 年 1 月 31 日、主治医評価による無増悪生存期間

注 10）カットオフ日：2007 年 1 月 31 日

注 11）化学療法：FOLFOX4 療法又は XELOX 療法

○既治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200 試験）[15)]

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

が認められた。

E3200 試験の有効性に関する成績

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

○未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g 試験）[16)]

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

AVF2107g 試験の有効性に関する成績

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

○未治療例を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g 試験）[17)]

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

AVF2192g 試験の有効性に関する成績

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

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした 5-FU/LV 療法に本剤を併用した、上記試験を含む 3 試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある[18)]。

2. 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

［国内臨床試験の成績］

○第Ⅱ相試験（JO19907 試験）[19)]

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

JO19907 試験の有効性に関する成績

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

［海外臨床試験の成績］

○未治療例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599 試験）[20)]

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

○未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704 試験）[21)]

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

E4599 試験及び BO17704 試験の有効性に関する成績

評価項目	投与群	E4599 試験			BO17704 試験		
		n	中央値（月）	ハザード比	n	中央値（月）	ハザード比
生存期間	アバスチン非投与群[注 12)]	433	10.3	0.79 P=0.003	347	13.1	1.03 P=0.7613
	化学療法[注 13)] +アバスチン 15 mg/kg 群	417	12.3		351	13.4	
	化学療法[注 13)] +アバスチン 7.5 mg/kg 群	—	—	—	345	13.6	0.93 P=0.4203
無増悪生存期間	アバスチン非投与群[注 12)]	433	4.5	0.66 P＜0.001	347	6.1	0.82 P=0.0301
	化学療法[注 13)] +アバスチン 15 mg/kg 群	417	6.2		351	6.5	

	化学療法[注13)]+アバスチン 7.5 mg/kg 群	—	—	—	345	6.7	0.75 P=0.0082

注 12）アバスチン非投与群：E4599 試験は CP 療法単独群、BO17704 試験は GC 療法 + プラセボ群

注 13）化学療法：E4599 試験は CP 療法、BO17704 試験は GC 療法

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

○未治療例を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g 試験）[22)]

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

AVF0757g 試験の有効性に関する成績

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

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

3. 手術不能又は再発乳癌

［国内臨床試験の成績］

○第Ⅱ相試験（JO19901 試験）[23)]

HER2 陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤 10mg/kg を併用（28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目にパクリタキセルを、第 1 日目、15 日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は 12.9 カ月（95%信頼区間：11.1-18.2 カ月）、奏効率は 73.5%（CR 5/117 例、PR 81/117 例）であった。

［海外臨床試験の成績］

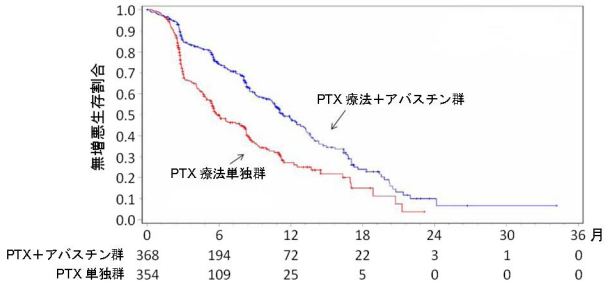
○化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100 試験）[24)]

HER2 陰性[注14)]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル療法（PTX 療法）を対照群とし、PTX 療法に本剤 10 mg/kg を併用（28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目に PTX を、第 1 日目、15 日目に PTX 投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第 1 回中間解析（2005 年 2 月 9 日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX 療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX 療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった。

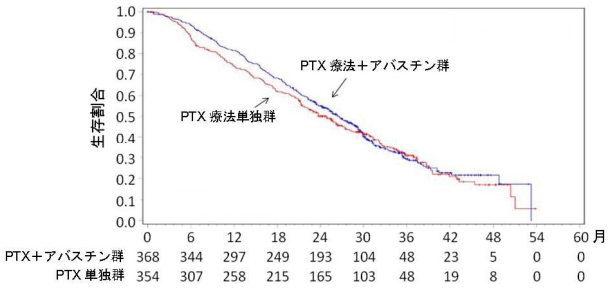
E2100 試験の有効性に関する成績

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

E2100 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



E2100 試験の生存期間の Kaplan-Meier 曲線



注 14）E2100 試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療の HER2 陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならない HER2 発現不明乳癌患者も登録可能であった。

4. 悪性神経膠腫

［国内臨床試験の成績］

○第Ⅱ相試験（JO22506 試験）[25)]

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

［国際共同臨床試験の成績］

○初発の膠芽腫を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990 試験）[26)]

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

BO21990 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
RT/T 療法+プラセボ群（n=463）[注 15)]	6.2	0.64 P<0.0001	16.7	0.88 P=0.0987
RT/T 療法+アバスチン群（n=458）[注 16)]	10.6		16.8	

注 15）日本人患者 25 例を含む
注 16）日本人患者 19 例を含む

5. 卵巣癌

［国際共同臨床試験の成績］

○化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（GOG-0218 試験）[27)]

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP 療法）を対照群（CPP 群[注 17)]）とし、CP 療法に本剤 15 mg/kg を併用投与した CPB15 群[注 18)] 及び本剤 15 mg/kg を併用・継続投与した CPB15+群[注 19)] の 3 群による有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は 21 サイクルまで投与した。その結果、CPB15+群で、CPP 群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15 群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。

注 17）21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP 療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群
注 18）21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP 療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群
注 19）21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP 療法の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

GOG-0218 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注 20)]			生存期間[注 21)]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比	イベント数	中央値（月）	ハザード比
CPP 群 (n=625)	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15 群 (n=625)	356	11.8	0.84 片側 P=0.0118 [注 22)]	309	38.8	1.065 片側 P=0.2197
CPB15+群 (n=623)	317	14.1	0.71 片側 P<0.0001 [注 22)]	270	43.8	0.879 片側 P=0.0641

注 20）カットオフ日：2009 年 9 月 29 日
注 21）カットオフ日：2011 年 8 月 26 日
注 22）有意水準 0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注 23)]

投与群	無増悪生存期間[注 24)]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPP 群 (n=20)	8	14.5	—
CPB15 群 (n=12)	3	NE [注 25)]	0.44［0.09, 2.20］
CPB15+群 (n=12)	3	NE [注 25)]	0.71［0.14, 3.77］

注 23）日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。
注 24）カットオフ日：2010 年 2 月 25 日
注 25）NE: not estimable

6. 進行又は再発の子宮頸癌

［海外臨床試験の成績］

○全身化学療法未治療例を対象とした第 III 相無作為化比較試験（GOG-0240 試験）[28)]

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発[注 26)]の子宮頸癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法[注 27)]又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法[注 28)]）を対照群とし、化学療法に本剤 15 mg/kg を併用[注 29)] したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた。

GOG-0240 試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間	
	中央値(月)	ハザード比
化学療法群（n=225）	12.9	0.74 片側 P=0.0066 [注 30)]
化学療法+アバスチン群（n=227）	16.8	

注 26) FIGO 分類 IVB 期及び治療抵抗性を含む
注 27) 21 日を 1 サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。
①第 1 日目にパクリタキセル 135 mg/m^2 を 24 時間かけて静脈内投与し、第 2 日目にシスプラチン 50 mg/m^2 を静脈内投与する。
②第 1 日目にパクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 時間かけて静脈内投与し、シスプラチン 50 mg/m^2 を静脈内投与する。
③第 1 日目にパクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 時間かけて静脈内投与し、第 2 日目にシスプラチン 50 mg/m^2 を静脈内投与する。
注 28) 21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目にパクリタキセル 175 mg/m^2 を 3 時間かけて静脈内投与し、第 1～3 日目にノギテカン塩酸塩 0.75 mg/m^2 を静脈内投与する。
注 29) シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21 日を 1 サイクルとし、第 1 又は 2 日目に他剤投与終了後に本剤 15 mg/kg を静脈内投与する。
パクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法との併用の場合：21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤 15 mg/kg を静脈内投与する。
注 30）有意水準 0.0140

【薬効薬理】

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGF は、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している[29,30]。

1. 抗腫瘍効果[31, 32, 33, 34,35)]

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）である A4.6.1 抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87 MG）、卵巣癌（SKOV-3）、前立腺癌（DU145）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌（HM7）、前立腺癌（DU145）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、各々肝臓、肺への転移を抑制した。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した。

2. 作用機序[36,37)]

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ベバシズマブ（遺伝子組換え）
（Bevacizumab（Genetical Recombination））（JAN）

構造式: アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖 2 分子からなる糖たん白質

分子式: 軽鎖（1-214 残基）（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$）
重鎖（1-453 残基）（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$）

分子量: 約 149,000

【包装】

アバスチン点滴静注用 100mg/4mL：1 バイアル
アバスチン点滴静注用 400mg/16mL：1 バイアル

【主要文献】

1) The CATT Research Group. N Engl J Med:364,1897. 2011.
2) Curtis LH et al. Arch Opthalmol:128(10),1273. 2010.
3) Gower EW, et al. ARVO:Poster 6644. 2011.
4) 社内資料:国内第Ⅰ相試験(JO18157 試験)単回投与時の薬物動態.
5) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(JO19901 試験)反復投与時の血中濃度.
6) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(JO19907 試験)反復投与時の血中濃度.
7) 社内資料:薬物動態試験(分布:ウサギ分布試験).
8) 社内資料:薬物動態試験(排泄:ウサギ試験).
9) 審査報告書.
10) 社内資料:アバスチン点滴静注用適正使用ガイド.
11) 社内資料:国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(JO19380 試験).
12) 社内資料:国内安全性確認試験(JO18158 試験).
13) 社内資料:国内第Ⅰ相試験(JO18157 試験).
14) 社内資料:海外第Ⅲ相比較試験(NO16966 試験).
15) 社内資料:海外第Ⅲ相比較試験(E3200 試験).
16) 社内資料:海外第Ⅲ相比較試験(AVF2107g 試験).
17) 社内資料:海外第Ⅱ相比較試験(AVF2192g 試験).
18) Kabbinavar FF, et al. :. J Clin Oncol:23,3706. (2005).
19) 社内資料:. 国内第Ⅱ相試験(JO19907 試験).
20) Sandler A, et al. :. N Engl J Med:355,2542. (2006).
21) 社内資料:海外第Ⅲ相比較試験(BO17704 試験).
22) 社内資料:海外第Ⅱ相比較試験(AVF0757g 試験).
23) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(JO19901 試験).
24) 社内資料:海外第Ⅲ相比較試験(E2100 試験).
25) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(JO22506 試験).
26) 社内資料:国際共同第Ⅲ相比較試験(BO21990 試験).
27) 社内資料:国際共同第Ⅲ相比較試験(GOG-0218 試験).
28) 社内資料:海外第 III 相比較試験（GOG-0240 試験）
29) Ferrara N, et al.：Nat Med:9,669. (2003).
30) Ferrara N, et al.：Endocr Rev:18,4. (1997).
31) Gerber H‐P, et al.：Cancer Res:65,671. (2005).
32) Yanagisawa M, et al.：Oncol Rep:22,241. (2009).
33) 社内資料:ヒト肺癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討.
34) 社内資料:ヒト乳癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討.
35) 社内資料:ヒト膠芽腫 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討.
36) Presta LG, et al.：Cancer Res:57,4593. (1997).
37) Willett CG, et al.：Nat Med:10,145. (2004).

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社　医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元 中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

頁

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現　行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒトIgG1に由来するフレームワーク部と定常部からなるヒト化モノクローナル抗体をコードする cDNA の発現により，チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$；分子量：23446.71）の軽鎖2分子と453個のアミノ酸残基（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$；分子量：49838.57：C 末端のリジン1残基が欠損しているものを含む）の重鎖2分子からなる糖タンパク質（分子量：約149,000）。</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
手術不能又は再発乳癌
悪性神経膠腫
卵巣癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</td><td>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5 mg/kg（体重）又は10 mg/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。</td></tr>
<tr><td>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7.5 mg/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。</td></tr>
<tr><td>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td><td rowspan="2">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15 mg/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。</td></tr>
<tr><td>卵巣癌</td></tr>
<tr><td>手術不能又は再発乳癌</td><td>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10 mg/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。</td></tr>
<tr><td>悪性神経膠腫</td><td>通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/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。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品*，劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
</table>

市販名及び有効成分・分量

製剤：アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（1バイアル中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）として100 mg 又は400 mg 含有）

毒性

【亜急性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
サル	4週間	静脈内	2, 10, 50 (週2回)	2	・10 mg/kg 以上雄で骨端軟骨の異形成
サル	13週間	静脈内	2, 10, 50 (週2回)	<2	・2 mg/kg 以上雄，10 mg/kg 以上雌で骨端軟骨異形成 ・10 mg/kg 以上雌で卵巣・子宮重量低下，黄体数減少あるいは欠失

【慢性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
サル	26週間	静脈内	2, 10, 50 (週1回，10 mg/kg のみ 週1回及び2回投与の2群を設置)	<2	・2 mg/kg 以上雌雄で骨端軟骨異形成 ・10 mg/kg 以上（投与頻度に関わらず）雌で月経周期の異常，子宮重量減少，子宮内膜増殖の減少，10 mg/kg（週2回）及び50 mg/kg で卵胞成熟阻害，黄体欠失

副作用

副作用・臨床検査値異常発現率

〈卵巣癌〉

卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24例中24例（100%）に407件の副作用が認められた。

副作用の種類	例数 (%)
ヘモグロビン減少	24 (100)
好中球数減少	24 (100)
白血球数減少	24 (100)
血小板数減少	23 (95.8)
悪心	22 (91.7)

等

〈悪性神経膠腫〉

初発膠芽腫を対象にした国際共同臨床試験の国内症例の安全性評価症例19例全例（100%）に178件の副作用が認められた。

副作用の種類	例数 (%)
脱毛症	19 (100.0)
便秘	14 (73.7)
食欲減退	12 (63.2)
悪心	11 (57.9)

等

再発悪性神経膠腫を対象にした国内臨床試験における安全性評価対象例31例中30例（96.8%）に129件の副作用が認められた。

副作用の種類	例数 (%)
尿中蛋白陽性	13 (41.9)
高血圧	10 (32.3)
下痢	7 (22.6)
鼻出血	7 (22.6)

等

〈手術不能又は再発乳癌〉

国内臨床試験における安全性評価対象例120例に認められた副作用は，120例（100.0%）2,529件であった。

副作用の種類	例数 (%)
脱毛症	118 (98.3)
白血球数減少	102 (85.0)
好中球数減少	91 (75.8)
末梢性ニューロパシー	90 (75.0)
鼻出血	85 (70.8)

等

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国内臨床試験における安全性評価対象例125例中125例（100.0%）2,783件に副作用が認められた。

副作用の種類	例数 (%)
好中球減少症	121 (96.8)
脱毛症	119 (95.2)
白血球数減少	118 (94.4)
神経毒性	117 (93.6)
ヘモグロビン減少	105 (84.0)
関節痛	101 (80.8)

等

<table>
<tr><td></td><td>〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
国内臨床試験における安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査における安全性評価対象例2,696 例の計2,814 例中1,789 例（63.6%）6,738件に副作用が認められた。
<table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数 (%)</td></tr><tr><td>好中球減少症</td><td>529 (18.8)</td></tr><tr><td>白血球数減少</td><td>520 (18.5)</td></tr><tr><td>高血圧</td><td>415 (14.6)</td></tr><tr><td>鼻出血</td><td>281 (10.0)</td></tr><tr><td>食欲不振</td><td>277 (9.84)</td></tr></table>等</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>中外製薬株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

* 平成19年4月18日付厚生労働省告示第163号により指定された。

（追　加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>進行又は再発の子宮頸癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>進行又は再発の子宮頸癌</td><td>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15 mg/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。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>〈進行又は再発の子宮頸癌〉
国内臨床試験における安全性評価対象例7例中7例（100.0%）に20件の副作用が認められた。
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数 (%)</th></tr>
<tr><td>高血圧</td><td>3 (42.9)</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>2 (28.6)</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>2 (28.6)</td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会　社</td><td></td></tr>
</table>

別紙

ベバシズマブ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

1 Asp-Ile-Gln-Met-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-Ile-Thr-Cys-Ser-Ala-
26 Ser-Gln-Asp-Ile-Ser-Asn-Tyr-Leu-Asn-Trp-Tyr-Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Val-Leu-Ile-Tyr-Phe-
51 Thr-Ser-Ser-Leu-His-Ser-Gly-Val-Pro-Ser-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-
76 Ser-Ser-Leu-Gln-Pro-Glu-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-Tyr-Ser-Thr-Val-Pro-Trp-Thr-Phe-Gly-Gln-
101 Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-
126 Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-
151 Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-
176 Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-
201 Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys

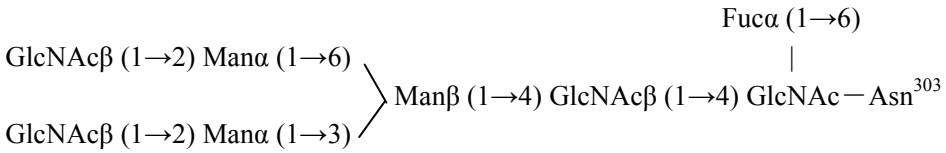
軽鎖

1 Glu-Val-Gln-Leu-Val-Glu-Ser-Gly-Gly-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Leu-Arg-Leu-Ser-Cys-Ala-Ala-Ser-
26 Gly-Tyr-Thr-Phe-Thr-Asn-Tyr-Gly-Met-Asn-Trp-Val-Arg-Gln-Ala-Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Val-Gly-Trp-
51 Ile-Asn-Thr-Tyr-Thr-Gly-Glu-Pro-Thr-Tyr-Ala-Ala-Asp-Phe-Lys-Arg-Arg-Phe-Thr-Phe-Ser-Leu-Asp-Thr-Ser-
76 Lys-Ser-Thr-Ala-Tyr-Leu-Gln-Met-Asn-Ser-Leu-Arg-Ala-Glu-Asp-Thr-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys-Ala-Lys-Tyr-Pro-
101 His-Tyr-Tyr-Gly-Ser-Ser-His-Trp-Tyr-Phe-Asp-Val-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ser-Ala-Ser-
126 Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys-
151 Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-
176 Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-
201 Thr-Gln-Thr-Tyr-Ile-Cys-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-Val-Glu-Pro-Lys-Ser-
226 Cys-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys*-Pro-Pro-Cys**-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-
251 Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-Cys-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-
276 Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-
301 Gln-Tyr-Asn-Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-
326 Lsy-Cys-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-
351 Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Leu-Val-
376 Lsy-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-
401 Pro-Pro-Val-Leu-Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-Gln-
426 Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-
451 Pro-Gly-Lys

Asn：糖鎖結合部位
*, **：重鎖同士のジスルフィド結合部位

重鎖

主な糖鎖構造



Man：マンノース，Fuc：フコース，GlcNAc：N-アセチルグルコサミン

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
該当資料なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3　参考文献				
4.3-1	Kim KJ, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N	The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies.	Growth Factors 1992;7:53-64	2.4-1)
4.3-2	Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al.	Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders.	Cancer Res 1997;57:4593-9	2.4-2)
4.3-3	Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW	Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins.	Endocr Rev 1992;13:18-32	2.4-3)
4.3-4	Ferrara N, Davis-Smyth T	The biology of vascular endothelial growth factor.	Endocr Rev 1997;18:4-25	2.4-4)
4.3-5	Ferrara N	Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress.	Endocr Rev 2004;25:581-611	2.4-5)
4.3-6	Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, van Oosterom AT, de Bruijn EA	Vascular endothelial growth factor and angiogenesis.	Pharmacol Rev 2004;56:549-80	2.4-6)
4.3-7	Gerber H-P, Ferrara N	Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies.	Cancer Res 2005;65:671-80	2.4-7)
4.3-8	Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al.	Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer.	Nat Med 2004;10:145-7	2.4-8)

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-9	Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, Winkler F, Hicklin DJ, Jain RK	Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors.	Cancer Res 2004;64:3731-6	2.4-9)
4.3-10	Tokumo K, Kodama J, Seki N, Nakanishi Y, Miyagi Y, Kamimura S, et al.	Different angiogenic pathways in human cervical cancers.	Gynecol Oncol 1998;68:38-44	2.4-10)
4.3-11	Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, West CML	Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix.	Br J Cancer 2000;83:620-5	2.4-11)
4.3-12	Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Pecorelli S, Cannon MJ, Parham GP	Secretion of vascular endothelial growth factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix.	Obstet Gynecol 1999;94:78-82	2.4-12)
4.3-13	Han H, Silverman JF, Santucci TS, Macherey RS, dAmato TA, Tung MY, et al.	Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell lung cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis.	Ann Surg Oncol 2001;8:72-9	2.4-13)
4.3-14	O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP, et al.	Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogeneisis in non-small-cell lung cancer.	Br J Cancer 2000;82:1427-32	2.4-14)
4.3-15	Chaudhry IH, O'Donovan DG, Brenchley PEC, Reid H, Roberts ISD	Vascular endothelial growth factor expression correlates with tumour grade and vascularity in gliomas.	Histopathology 2001;39:409-15	2.4-15)
4.3-16	Yao Y, Kubota T, Sato K, Kitai R, Takeuchi H, Arishima H	Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and Flk-1 in astrocytic tumors.	Acta Neurochir (Wien) 2001;143:159-66	2.4-16)
4.3-17	Paley PJ, Goff BA, Gown AM, Greer BE, Sage EH	Alterations in SPARC and VEGF immunoreactivity in epithelial ovarian cancer.	Gynecol Oncol 2000;78:336-41	2.4-17)

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-18	Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Komatsu T, Nanbu K, et al.	Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels.	Br J Cancer 1997;76:1221-7	2.4-18)
4.3-19	Bosch FX, Lorincz A, Muños N, Meijer CJLM, Shah KV	The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer.	J Clin Pathol 2002;55:244-65	2.4-19)
4.3-20	Muños N, Bosch FX, Castellsagué X, Dí az M, De Sanjose S, Hammouda D, et al.	Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective.	Int J Cancer 2004;111:278-85	2.4-20)
4.3-21	Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al.	Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia?	Int J Cancer 2006;119:2713-5	2.4-21)
4.3-22	Toussaint-Smith E, Donner DB, Roman A	Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors.	Oncogene 2004;23:2988-95	2.4-22)
4.3-23	Clere N, Bermont L, Fauconnet S, Lascombe I, Saunier M, Vettoretti L, et al.	The human papillomavirus type 18 E6 oncoprotein induces vascular endothelial growth factor 121 ($VEGF_{121}$) transcription from the promoter through a p53-independent mechanism.	Exp Cell Res 2007;313:3239-50	2.4-23)
4.3-24	López-Ocejo O, Viloria-Petit A, Bequet-Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS	Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner.	Oncogene 2000;19:4611-20	2.4-24)
4.3-25	Cheng WF, Chen CA, Lee CN, Wei LH, Hsieh FJ, Hsieh CY	Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma.	Obstet Gynecol 2000;96:721-6	2.4-25)
4.3-26	Tewari KS, Sill MW, Long HJ III, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al.	Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer.	N Engl J Med 2014;370:734-43	2.4-26)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	[redacted]	A randomized Phase III trial of cisplatin plus paclitaxel with and without NCI-supplied bevacizumab (NSC #704865, IND #113912) versus the non-platinum doublet, topotecan plus paclitaxel, with and without NCI-supplied bevacizumab, in stage IVB, recurrent or persistent carcinoma of the cervix（GOG-0240試験）	2009年4月～2012年12月	海外	－	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	[redacted]	RO4876646のステージIVB期，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者を対象とした第II相臨床試験（JO29569試験）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	－	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	－	統計解析報告書，統合解析及び「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」対応用解析（GOG-0240試験）	－	海外及び国内	－	評価
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	－	第12回新医療用医薬品に関する安全性定期報告書	2014年8月～2015年2月	国内	－	参考
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7	－	MedDRA読替え一覧	－	－	－	－
5.3.7.1　患者データー覧表						
5.3.7.1-1	－	症例一覧表（GOG-0240試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.1-2	－	症例一覧表（JO29569試験）	－	国内	－	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.2　有害事象一覧表						
5.3.7.2-1	－	有害事象症例一覧表（GOG-0240試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.2-2	－	有害事象症例一覧表（JO29569試験）	－	国内	－	評価
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3-1	－	重篤な有害事象症例一覧表（GOG-0240試験）	－	海外	－	評価
5.3.7.3-2	－	重篤な有害事象症例一覧表（JO29569試験）	－	国内	－	評価
5.3.7.4　臨床検査値異常変動症例一覧表						
5.3.7.4-1	－	臨床検査異常変動症例一覧表（JO29569試験）	－	国内	－	評価
5.3.7.5　臨床検査値変動図						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4　参考文献				
5.4-1	Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al.	GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11	[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 23/Apr/2015.	2.5-1)
5.4-2	国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス	最新がん統計	＜アクセス日:2015年4月23日＞Available from : http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html	2.5-2)
5.4-3	国立がん研究センターがん対策情報センター	がん・統計白書2012	＜アクセス日:2015年4月23日＞Available from : http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html	2.5-3)
5.4-4	WHO	Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries.	WHO reference number: WHO/RHR/06.11	2.5-4)
5.4-5	鈴木理絵, 宮城悦子	ヒトパピローマウイルスと子宮頸がん	予防医学 2013; 55:41-9.	2.5-5)

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-6	NCCN	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer Version 2. 2015	―	2.5-6)
5.4-7	Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, et al.	Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii27-32.	2.5-7)
5.4-8	小西郁生，青木陽一	子宮頸癌，子宮体癌進行期分類の改定について	日産婦会誌 2012;64:1471-7.	2.5-8)
5.4-9	婦人科腫瘍委員会	第53回治療年報 2005年に治療した子宮頸癌，子宮体癌，卵巣悪性・境界悪性腫瘍の5年治療成績について	日産婦会誌 2013;65:1147-208.	2.5-9)
5.4-10	American Cancer Society	―	Last Revised: 01/31/2014: [Internet] [cited 2015 Apr 23] Available from : http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-survival	2.5-10)
5.4-11	Hirte HW, Strychowsky JE, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, Elit L, Oza AM.	Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review.	Int J Gynecol Cancer 2007; 17:1194-204.	2.5-11)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-12	日本婦人科腫瘍学会編	子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版	2版. 東京:金原出版; 2012.	2.5-12)
5.4-13	Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ.	Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study.	J Clin Oncol 1985;3:1079-85.	2.5-13)
5.4-14	Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al.	Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study.	J Clin Oncol 1997;15:165-71.	2.5-14)
5.4-15	Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, Mannel RS, Rader JS, Sood AK, et al.	Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study.	J Clin Oncol 2002;20:1832-7.	2.5-15)
5.4-16	Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al.	Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.	J Clin Oncol 2004;22:3113-9.	2.5-16)
5.4-17	Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al.	Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study.	J Clin Oncol 2005;23:4626-33.	2.5-17)
5.4-18	Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al.	Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.	J Clin Oncol 2009;27:4649-55.	2.5-18) 2.7.3-1)

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-19	Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al.	Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505.	J Clin Oncol 2015:33:2129-35.	2.5-19)
5.4-20	Monk BJ, Willmott LJ, Sumner DA.	Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer.	Gynecol Oncol 2010;116: 181-6.	2.5-20)
5.4-21	Cooper RA, Wilks DP, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, Roberts SA, et al.	High tumor angiogenesis is associated with poorer survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy.	Clin Cancer Res 1998;4: 2795-800.	2.5-21)
5.4-22	Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD.	Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.	J Clin Oncol 2009;27:1069-74.	2.5-22) 2.7.3-5)
5.4-23	厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン	薬食審査発第1101001号, 2005年11月1日.	2.5-23) 2.7.3-2)
5.4-24	日本癌治療学会 臨床試験委員会	抗癌剤併用探索的試験ガイドライン#1（いわゆる抗癌剤併用I/II相試験のガイドライン）	癌と化学療法 2004;31(4):657-65.	2.5-24) 2.7.3-3)
5.4-25	Roche	The EU Risk Management Plan for bevacizumab/Avastin® Ver.21.0	—	2.5-25)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-26	[redacted]	進行・転移性非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象としたRO4876646の無作為化比較試験（生存転帰調査データ更新に伴う報告）	中外製薬株式会社 社内報告書(JO19907試験), 2010.	2.5-26)
5.4-27	Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, et al.	Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer.	Gynecol Oncol 2006;103:489-93.	2.7.3-4)

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報	
1.9	一般的名称に係る文書
第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）	
2.3	品質に関する概括資料
2.6	非臨床試験の概要文及び概要表
2.7	臨床概要
2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.2	臨床薬理試験
第3部（モジュール3）：品質に関する文書	
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	
4.2	試験報告書
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7.5	臨床検査値変動図