

規制区分：生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品^(注2)
 貯法：遮光、2～8℃保存
 使用期限：2年（外箱、ラベル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

アバステン[®]点滴静注用100mg/4mL

アバステン[®]点滴静注用400mg/16mL**

AVASTIN[®]

ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

	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	2009年11月	
国際誕生	2004年2月	



Roche 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。脳転移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（【原則禁忌】、「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レーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

8. 可逆性後白質脳症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「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. 咯血（2.5mL以上の鮮血の咯出）の既往のある患者 [肺出血（咯血）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）。]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
 脳転移を有する患者（【警告】、「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

販売名		アバステン 点滴静注用 100mg/4mL	アバステン 点滴静注用 400mg/16mL
成分・ 含有量 (1バイアル中)	有効成分	4mL中 ベバシズマブ（遺伝子組換え） ^(注3) 100mg	16mL中 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～わずかに蛋白質特有の乳白光を呈する、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の胃組織由来成分（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
治療切除不能な進行・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。

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (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。

＜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)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)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)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。〕
- (4)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。〕
- (5)血拴塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血拴症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕
- (6)高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕
- (7)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8)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、アナフィラキシー様症状、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)海外臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めた例が報告されている。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：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^(注4)中1,789例（63.6%）6,738件に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症529例（18.8%）、白血球数減少520例（18.5%）、高血圧415例（14.6%）、鼻出血281例（10.0%）等であった（用法・用量追加承認時）。

未治療の扁平上皮癌を除く進行・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。主な副作用は、好中球減少症121例（96.8%）、脱毛症119例（95.2%）、白血球数減少118例（94.4%）、神経毒性117例（93.6%）、ヘモグロビン減少105例（84.0%）、関節痛101例（80.8%）等であった（効能追加承認時）。

*** (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（1.9%）
ショック、アナフィラキシー様症状・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ため、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。
- 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（16.7%）
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）（1.3%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（12.7%）、歯肉出血（1.1%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜炎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%未満）、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) 好中球減少症（22.1%）

骨髓毒性を有する化学療法に本剤を併用することにより、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症を伴う感染症（敗血症等）の発現頻度が高まることがあり、死亡に至る例が報告されている。高度の好中球減少が認められた患者で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。

11) 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。

12) 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。

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。

** (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）（12.6%）	頭痛、味覚異常	不眠症、浮動性めまい、神経痛、嗅覚錯誤、体位性めまい、不安、失神、傾眠
消化器	食欲不振（12.6%）、悪心（12.1%）、口内炎（10.1%）、下痢、嘔吐、胃腸障害 ^{注6)}	便秘、腹痛、歯肉炎、口唇炎	胃不快感、消化不良、胃炎、歯痛、歯周炎、腸閉塞、痔核、腸炎、齲歯、歯肉痛、逆流性食道炎、肛門周囲痛、舌炎、歯の脱落、胃腸炎
泌尿器	尿蛋白陽性		BUN増加、尿中血陽性、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	白血球数減少（21.7%）、血小板数減少（10.1%）、ヘモグロビン減少	リンパ球数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、フィブリンDダイマー増加	貧血、INR増加、白血球数増加、フィブリノゲン増加、好中球数増加、APTT延長、プロトロンビン時間延長
心・血管系	高血圧（16.0%）、上室性頻脈 ^{注6)}		
皮膚	脱毛症、発疹、皮膚変色 ^{注6)} 、剥脱性皮膚炎 ^{注6)}	手足症候群、色素沈着、痒痒症	爪の障害、蕁麻疹、紅斑、皮膚剥脱、皮膚乾燥、爪囲炎、爪色素沈着
筋・骨格		関節痛、筋痛	背部痛、筋骨格痛（肩痛、殿部痛等）、四肢痛、筋骨格硬直、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、呼吸困難、咳嗽、気管支炎、低酸素症、鼻炎
眼	眼障害 ^{注6)}		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、高カリウム血症、血中尿酸増加、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、血中クロール減少、尿中ブドウ糖陽性、高血糖、血中ナトリウム増加、低カリウム血症
その他	疲労・倦怠感（12.5%）、発熱、鼻中隔穿孔 ^{注6)}	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P上昇、CRP上昇	潮紅、無力症、注射部位反応（疼痛等）、肺炎、胸痛、末梢性浮腫、感染、胸部不快感、膀胱炎、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、脱水、膿瘍、ほてり、口腔ヘルペス、毛包炎、耳鳴、帯状疱疹、熱感、静脈炎、回転性めまい、体重増加、感染性腸炎、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

- 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は、本剤投与中、適切な避妊法を用いることが望ましい。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いることが望ましい〔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）。
- 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

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（使用経験はない）（「その他の注意」の項参照）。

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

(1) 調製時

- 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

《必要抜き取り量計算式》

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

1 回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式
5 mg/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)

- 日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 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) 投与时

- 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- 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

- 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。
- 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。

【薬物動態】

〈日本人における成績〉

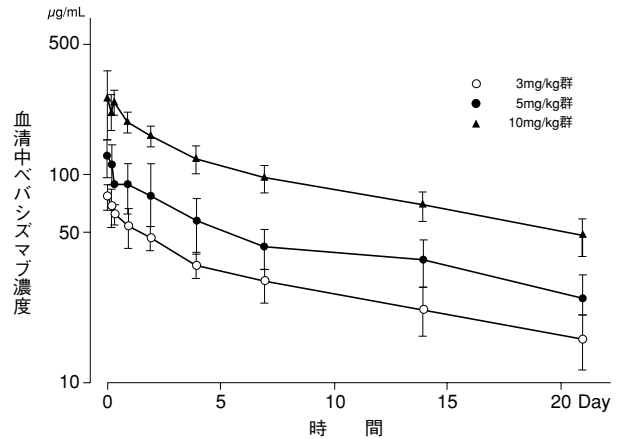
**1. 血中濃度

* (1) 単回投与¹⁾

結腸・直腸癌患者18例にペバシズマブ3、5又は10mg/kgを90分間点滴静注し

たときの血中濃度は以下のとおりであった。ペバシズマブの血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)	V _d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t _{1/2} (day)
3	852.3 ± 237.4	62.50 ± 11.10	3.80 ± 1.20	12.33 ± 4.52
5	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

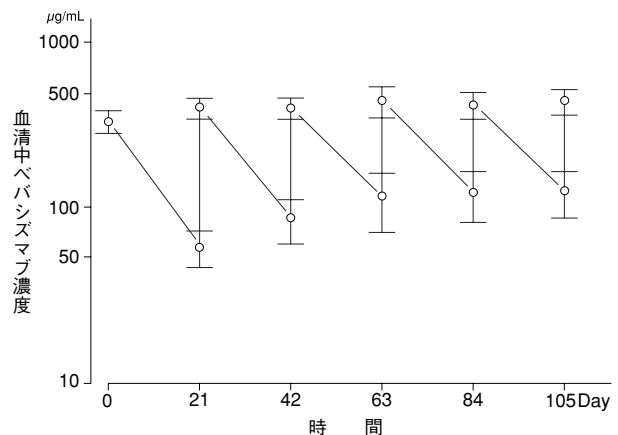
N = 6, mean ± SD

※本剤の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回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²⁾

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ペバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血中ペ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。

反復投与時の血中濃度 (N=8～53、mean±SD)



〈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の用量のペバシズマブを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。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布³⁾

ウサギに¹²⁵I 標識ペ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⁴⁾

ウサギに¹²⁵I 標識ペ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】^{5,6)}

**1. 国内臨床試験の成績

【治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

○第I/II相試験（JO19380試験）⁷⁾

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カベシタピン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルと

し、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与)による第I/II相試験を実施した。奏効率は71.9%(PR41/57例)であった(委員会評価)。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)⁸⁾
 進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (FOLFOX 4療法) と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例^{注7)}には本剤 5 mg/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% (PR27/34例) で、既治療例で47.8% (PR11/23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)⁹⁾
 既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU/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、5 mg/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。

【扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】¹⁰⁾

○第II相試験 (JO19907試験)

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、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+アバスタチン群 (n=117)	6.9		60.7	

2. 海外臨床試験の成績

【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

○未治療例を対象とした第III相無作為化比較試験 (NO16966試験)¹¹⁾

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 (FOLFOX 4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、FOLFOX 4療法との併用では5 mg/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FOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX 4療法+本剤群とFOLFOX 4療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法+本剤群とXELOX療法+プラセボ群の比較では有意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全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)} + アバスタチン群 (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+ アバスタチン群 (n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法+ プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX 4療法+ アバスタチン群 (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:FOLFOX 4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)¹²⁾

irinotecan塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg (14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与) を併用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、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。

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
FOLFOX 4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
FOLFOX 4療法+ アバスタチン群 (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)¹³⁾

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、irinotecan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5 mg/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+アバスタチン群 (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)¹⁴⁾

irinotecan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5 mg/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+ アバスタチン群 (n=104)	9.17		16.56	

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした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¹⁵⁾。

【扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】

○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)¹⁶⁾

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15mg/kgを併用 (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。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)¹⁷⁾

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・ゲムシタピン塩酸塩療法 (GC療法、ゲムシタピン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用) を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg (未承認) 又は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7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。

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	アバスタチン非投与群 ^{注12)}	433	10.3	0.79 P=0.003	347	13.1	1.03 P=0.7613
	化学療法 ^{注13)} + アバスタチン15mg/kg群	417	12.3		351	13.4	
	化学療法 ^{注13)} + アバスタチン7.5mg/kg群	—	—		345	13.6	
無増悪生存期間	アバスタチン非投与群 ^{注12)}	433	4.5	0.66 P<0.001	347	6.1	0.82 P=0.0301
	化学療法 ^{注13)} + アバスタチン15mg/kg群	417	6.2		351	6.5	
	化学療法 ^{注13)} + アバスタチン7.5mg/kg群	—	—		345	6.7	

注12) アバスタチン非投与群：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15mg/kgである（【用法・用量】の項参照）。

○未治療を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g試験）¹⁸⁾

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7.5mg/kg（未承認）又は15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。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15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。

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+アバスタチン 15mg/kg群(n=32)	7.4	0.41 P=0.0028	31.3	P=0.0857
CP療法+アバスタチン 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15mg/kgである（【用法・用量】の項参照）。

***【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。^{19,20)}

1. 抗腫瘍効果^{21,22,23)}

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（MDA-MB-435）、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^{24,25)}

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）（C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆）

重鎖（1-453残基）（C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆）

分子量：約149,000

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

アバスタチン点滴静注用100mg/4 mL：1バイアル
アバスタチン点滴静注用400mg/16mL：1バイアル

***【主要文献】

- 社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）単回投与時の薬物動態
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）反復投与時の血中濃度
- 社内資料：薬物動態試験（分布：ウサギ分布試験）
- 社内資料：薬物動態試験（排泄：ウサギ試験）
- 審査報告書
- 社内資料：アバスタチン点滴静注用適正使用ガイド
- 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）
- 社内資料：国内安全性確認試験（JO18158試験）
- 社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）
- 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（NO16966試験）
- 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（E3200試験）
- 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）
- 社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）
- Kabbinavar FF, et al.: J Clin Oncol: 23, 3706 (2005)
- Sandler A, et al.: N Engl J Med: 355, 2542 (2006)
- 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（BO17704試験）
- 社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF0757g試験）
- Ferrara N, et al.: Nat Med: 9, 669 (2003)
- Ferrara N, et al.: Endocr Rev: 18, 4 (1997)
- Gerber H-P, et al.: Cancer Res: 65, 671 (2005)
- Yanagisawa M, et al.: Oncol Rep: 22, 241 (2009)
- 社内資料：ヒト肺癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討
- Presta LG, et al.: Cancer Res: 57, 4593 (1997)
- Willet 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



Roche ロシュグループ

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
84008750