

**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））**  
**[結腸・直腸癌]**

第1部 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・用量及びその設定理由 .....	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 設定理由 .....	3
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 .....	8
1.8.1.2.1 用法・用量 .....	8
1.8.1.2.2 設定理由 .....	8
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定理由 .....	11
添付文書（案） .....	20

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 効能・効果，用法・用量及びその設定期理由

本剤の国内及び海外の臨床試験成績に基づき以下の項目を設定した。

#### 1.8.1.1 効能・効果及びその設定期理由

##### 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

＜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) 本剤の使用にあたっては「臨床成績」の項の内容を熟知すること。

##### 1.8.1.1.2 設定期理由

結腸・直腸癌の初発症例の多くは手術療法が第一次選択となり治癒切除されるが、初発時から遠隔転移を有する症例や治癒切除後再発を来たす症例も少なくないのが現状である。それらの治癒切除不能な進行・再発例（転移性結腸・直腸癌）に対しては、延命効果を期待した化学療法を中心とする治療が行われている。フッ化ピリミジン系抗癌剤であるフルオロウラシル（5-FU）にホリナートカルシウム（LV）を併用した化学療法（5-FU/LV療法）が長らく標準的レジメンとして用いられてきたが、その後、塩酸イリノテカン（CPT-11）、オキサリプラチン（L-OHP）等が開発され、これらの薬剤を組み合わせたレジメンとして、FOLFOX療法（L-OHP/5-FU/LV）、FOLFIRI療法（CPT-11/infusional 5-FU/LV）、IFL療法（CPT-11/bolus 5-FU/LV）等の有用性が確認され、標準療法とされるに至っている。

アバスタチン（以下、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、腫瘍組織での血管新生を抑制することにより、腫瘍増殖を阻害する新規的作用機序を有する抗悪性腫瘍剤である。結腸・直腸癌領域においては、上記標準療法に本剤を併用した際の有用性の検討が行なわれている。以下に、本剤の有効性について併用化学療法別に記載する。なお、結腸・直腸癌における本剤単独療法の有効性は確立していない。

#### (1) 海外臨床試験

##### 1) FOLFOX-4療法との併用

- ① 転移性結腸・直腸癌の一次治療患者を対象とした臨床第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966C試験）において、L-OHPを含む併用化学療法〔FOLFOX-4療法又はXELOX療法（L-OHP/Capecitabine；未承認）〕に、本剤又はプラセボを併用投与した。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7.5 mg/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、主要評価項目である無増悪生存期間〔主治医（治験責任医師又は治験分担医師）評価による〕は、L-OHPを含む化学療法（FOLFOX-4療法又はXELOX療法）に本剤を併用した群では、これらの化学療法のみを投与した群に比べ、有意に延長していた（表 1.8.1.1.2-1）。なお、FOLFOX-4＋本剤群とFOLFOX-4＋プラセボ群を比較した副次的解析では、有意差は認められなかった。しかしながら、本剤併用群の無増悪生存期間はプラセボ群よりも上回っていた（FOLFOX-4＋プラセボ群8.6カ月 vs. FOLFOX-4＋本剤群9.4カ月）。また、その上乗せ効果は、AVF2192g試験等から期待されていた程ではなかったが、XELOX＋プラセボ群に対し有意な延長を認めたXELOX＋本剤群の無増悪生存期間中央値（9.3カ月）とほぼ同

じ成績であった。

表 1.8.1.1.2-1 N016966C 試験の無増悪生存期間<sup>注1)</sup>に関する優越性検定成績

解析の位置づけ	投与群	無増悪生存期間 中央値 (月) [イベント数]	ハザード比 [97.5%CI] P 値 (Log Rank 検定)
主要解析	化学療法 <sup>注2)</sup> + プラセボ群 (N=701)	8.02 [547]	HR=0.83 [0.72;0.95] P=0.0023
	化学療法 <sup>注2)</sup> + アバスタチン群 (N=699)	9.36 [513]	
副次的解析	XELOX <sup>注3)</sup> + プラセボ群 (N=350)	7.39 [270]	HR=0.77 [0.63;0.94] P=0.0026
	XELOX <sup>注3)</sup> + アバスタチン群 (N=350)	9.26 [258]	
副次的解析	FOLFOX4 + プラセボ群 (N=351)	8.57 [277]	HR=0.89 [0.73;1.08] P=0.1871
	FOLFOX4 + アバスタチン群 (N=349)	9.40 [255]	

注1) 主治医評価による無増悪生存期間

注2) 化学療法：FOLFOX-4又は XELOX 療法

注3) XELOX 療法：未承認

また、コホート試験ではあるが、TREE 試験において FOLFOX 群の生存期間中央値が19.2カ月 (TREE-1試験) に対して本剤併用群では26.0カ月 (TREE-2試験) と、著明な生存期間の延長が示されたと報告されている。米国において市販後の使用実態下で実施されている、転移性・手術不能結腸・直腸癌の一次治療例を対象とした大規模観察試験 (BRiTE) においても、本剤と併用された化学療法レジメンの半数以上 (55.9%) が FOLFOX 療法であり、L-OHP を含む化学療法と本剤併用時の無増悪生存期間の中央値は10.2カ月と報告されている。

- ② 前治療としてフッ化ピリミジンベースのレジメン及びCPT-11ベースのレジメンをそれぞれ単独若しくは併用により受けた進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象とする臨床第Ⅲ相無作為化比較試験 (E3200試験) が、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) により実施された。本試験では FOLFOX-4療法群と FOLFOX-4療法に本剤10 mg/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) を併用投与したときの有効性を検討した。その結果、FOLFOX-4療法に本剤を追加することにより統計学的に有意な生存期間、無増悪生存期間の延長及び高い奏効率が認められた (表 1.8.1.1.2-2)。なお、本試験においては、本剤単独療法群も設けられていたが、第1回の間解析に先立って行われた ECOG データモニタリング委員会による初期成績の評価の結果、本剤単独療法群の生存期間が他の2つの治療群と比較して短い可能性があるとの理由から、試験途中で登録が中止されており、本剤の単独療法による有用性は確立していない。本剤単独療法群に集積された244例における生存期間及び無増悪生存期間は、それぞれ10.2カ月、2.5カ月であり、最終解析時点での生存期間において FOLFOX-4療法群との間に統計学的に有意な差は認められていない。

表 1.8.1.1.2-2 既治療の転移性結腸・直腸癌患者に対する臨床効果 (FOLFOX-4療法)

投与群	奏効率 (%) (有効例)	無増悪生存期間 中央値 (月)	生存期間 中央値 (月)
FOLFOX-4療法群 (N=292)	8.6 (25/292)	4.5	10.8
FOLFOX-4療法 +アバスタチン群 (N=293)	22.2 (65/293)	7.5	13.0
ハザード比	–	0.518	0.751
P 値	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0012

## 2) IFL 療法との併用

標準療法のひとつである IFL 療法を用いて、転移性結腸・直腸癌の一次治療例を対象とした臨床第Ⅲ相無作為化比較試験 (AVF2107g 試験) を実施した。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ときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、IFL 療法単独に比べ統計学的に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 (表 1.8.1.1.2-3)。

表 1.8.1.1.2-3 転移性結腸・直腸癌の一次治療例に対する臨床効果 (IFL 療法)

投与群	無増悪生存期間 中央値 (月)	生存期間 中央値 (月)
IFL 療法 + プラセボ群 (N=411)	6.28	15.80
IFL 療法 + アバスタチン群 (N=402)	10.58	20.37
ハザード比	0.577	0.714
P 値	P<0.0001	P<0.0001

## 3) 5-FU/LV 療法との併用

CPT-11の治療に不適と考えられる転移性結腸・直腸癌の一次治療例を対象とし、5-FU/LV 療法を用いた臨床第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF2192g 試験) を実施した。5-FU/LV 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、統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた (表 1.8.1.1.2-4)。

表 1.8.1.1.2-4 転移性結腸・直腸癌の一次治療例に対する臨床効果 (5-FU/LV 療法)

投与群	無増悪生存期間 中央値 (月)	生存期間 中央値 (月)
5-FU/LV 療法 + プラセボ群 (N=105)	5.52	13.24
5-FU/LV 療法 + アバスタチン群 (N=104)	9.17	16.56
ハザード比	0.496	0.766
P 値	P=0.0002	P=0.0942

本剤は、米国では2004年2月に、欧州では2005年1月に、転移性結腸・直腸癌の一次治療例における治療薬 (静注5-FUを含む化学療法との併用) として承認された。更に、米国では E3200

\*\*新薬情報提供時に誤記訂正を行った

試験のデータを元に、静注5-FU との併用による二次治療についての効能も承認された。

以上の成績をもとに、いくつかのガイドラインに本剤の使用が推奨されている。

米国 NCI により公表されている PDQ (Physician Data Query) には、Stage 4 及び再発結腸癌の治療のオプションのひとつとして取り上げられ、AVF2107g 試験の結果が紹介されている。

また、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が作成している結腸癌及び直腸癌に関する診療ガイドライン (2006年第2版, 2005年11月15日公表) には、進行・再発癌治療の一次治療として、Intensive Therapy が可能な患者には FOLFOX, FOLFIRI, IFL, 5-FU/LV, CAPOX (XELOX) のいずれかの療法に、すべて本剤を併用することが推奨されている。また、Intensive Therapy が実施できない患者にはカペシタビン療法と並んで5-FU/LV ± 本剤療法が推奨されている。

このように、主として静注のフッ化ピリミジンを含むレジメンと併用した際の、本剤の治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌における有用性が、高く評価されていると考えられる。

## (2) 国内臨床試験

### 1) 第 I 相試験 (JO18157試験)

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌の患者18例を対象とした第 I 相臨床試験を実施した。本試験においてフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム (5-FU/l-LV 療法) と本剤1回3, 5, 10 mg/kg (1サイクルを14日とし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与) の併用投与が行われた。その結果、初期安全性に問題がないことが確認され、安全性プロファイルにおいては、海外の成績と比較して特異的な副作用の発現は認められなかった。治験責任 (分担) 医師評価による抗腫瘍効果の集計では、18例中2例 (11.1%) の PR 症例が認められており、その他は SD が15例、PD が1例であった (表 1.8.1.1.2-5)。

表 1.8.1.1.2-5 JO18157試験における抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	SD	PD	計
3 mg/kg	—	1	4	1	6
5 mg/kg	—	—	6	—	6
10 mg/kg	—	1	5	—	6
計	2 (11.1)		15	1	18

症例数 (%), (治験責任 (分担) 医師評価)

本試験において検討された本剤の日本人での薬物動態の結果から、3~10 mg/kg までの範囲で用量線形性が認められ、平均クリアランスは3.61~3.94 mL/day/kg, 平均分布容積は60.26~73.47 mL/kg, 平均消失半減期は11.68~13.40日であった。一方、海外で実施された第 I 相臨床試験 (AVF0737g 試験) では、1~10 mg/kg の用量の範囲で線形性が認められ、平均クリアランスは2.75~3.65 mL/day/kg, 中心コンパートメントの平均分布容積は37.9~43.5 mL/kg, 平均消失半減期は12.8~14.7日であった。日本人の平均血清中ベバシズマブ濃度推移は、米国で実施された第 I 相臨床試験で得られた血清中ベバシズマブ濃度推移よりも低い傾向がみられたが、そのバラツキ (標準偏差) は小さく、ほとんどの日本人でのバラツキは海外試験のバラツキの範囲内であった。したがって、日本人の薬物動態と外国人の薬物動態との間に大きな差異はないと考えられた。

### 2) 安全性確認試験 (JO18158試験)

FOLFOX-4療法と併用した際の本剤の忍容性を確認するために、進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に安全性確認試験を実施中であり、未治療例<sup>注4)</sup>には本剤5 mg/kg を、既治療例<sup>注5)</sup>には10 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) の投与が

行われている。2006年3月31日カットオフ時点での未治療例（5 mg/kg）14例における初期安全性に問題は認められなかった。治験責任医師判定による総合効果／最良総合効果は、14例中、病変評価が行われた11例で、PR が8例、SD が3例であった。

注4) 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5) 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

以上のことから、本剤の適応を「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と規定した。

なお、結腸・直腸癌の術後補助化学療法については、現在、結腸癌の術後補助化学療法を対象とした多国籍第Ⅲ相比較試験が Roche 社により実施中であり、日本からも本試験に参画しているが、現時点では術後補助化学療法における本剤の有用性は確立していないと判断されたことから、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に「(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」との記載を行なった。

また、本剤の適正使用にあたっては、エビデンスの得られている対象患者及び用法・用量の範囲に限って本剤を適用すべきであり、エビデンスの得られた臨床試験に関する記載内容を熟読し、良く理解することが重要であることから、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に「(2) 本剤の使用にあたっては「臨床成績」の項の内容を熟知すること。」との記載を行った。

### 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

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。

##### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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。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) 本剤の用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

##### <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。
- 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。

##### 《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)
10 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)

#### 1.8.1.2.2 設定理由

用法・用量については、以下の臨床成績に基づいて設定した。

##### 1) 海外臨床試験

米国で行なわれた第Ⅰ相試験において、本剤の投与量として1～10 mg/kg の範囲で線形性が認められ、消失半減期が約2週間であることが示されたことから、第Ⅱ相試験における推奨投与量として、5 mg/kg/2週及び10 mg/kg/2週の用法・用量が選定された。転移性結腸・直腸癌一次治療（初回化学療法）例を対象とした第Ⅱ相用量設定試験である AVF0780g 試験では、5-FU/LV 療法との併用で、本剤5 mg/kg/2週及び10 mg/kg/2週の検討が行なわれ、5 mg/kg 併用群で、5-FU/LV 療法単独と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の上昇が認められ、生存期間の延長傾向が認められた。これらの結果に基づき、一次治療での主要な第Ⅲ相試験である AVF2107g 試験及び安全性面でのリスクの高い患者を対象とした第Ⅱ相試験である AVF2192g 試験では、本剤の投与量を5 mg/kg/2週とした。

転移性結腸・直腸癌の一次治療例を対象とした AVF2107g 試験では、本剤5 mg/kg/2週を IFL 療法と併用することで主要評価項目の生存期間が統計学的に有意に延長し、副次的評価項目の無増悪生存期間、奏効率及び奏効期間についても有意な効果が認められた。Grade 3以



上の有害事象の発現状況は、対照群74.6% (296/397例)、本剤併用群86.5% (339/392例) と本剤併用群において高く、本剤併用群の発現率が対照群より2%以上高かった Grade 3以上の有害事象は、白血球減少症、下痢、高血圧、深部血栓性静脈炎、無力症、腹痛及び疼痛であった。

またCPT-11の適応でない転移性結腸・直腸癌一次治療例を対象としたAVF2192g試験では、5-FU/LV療法に本剤5 mg/kg/2週を併用投与することにより、統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。Grade 3以上の有害事象の発現率は、対照群71.2% (74/104例)、本剤併用群87.0% (87/100例) で、本剤併用群の発現率が対照群より2%以上高かった事象は、無力症、敗血症、高血圧、腸管閉塞、呼吸困難等であった。

なお、ECOGにより行われたE2200試験では、AVF2107g試験と同じ転移性結腸・直腸癌の一次治療例を対象に、上記試験の倍量である本剤10 mg/kg/2週とIFL療法を併用する第II相試験が行われた。報告された有効性の成績は、無増悪生存期間の中央値が10.0カ月、奏効率が49.4% (40/81例) と、AVF2107g試験のそれぞれ10.58カ月、45.0% (181/402例) とほぼ同等の成績であり、一次治療では5 mg/kg/2週の投与量で十分と考えられた。

結腸・直腸癌の一次治療においては、現在、国内外でFOLFOX療法及びFOLFIRI療法が広く用いられている。また、海外ではXELOX療法も汎用されている。これらの療法のうち、FOLFOX療法又はXELOX療法に本剤を併用した臨床試験として、NO16966C試験がある。本試験ではFOLFOX-4療法又はXELOX療法に、本剤（それぞれ5 mg/kg/2週又は7.5 mg/kg/3週）又はプラセボの併用を行ない、本剤併用群がプラセボ併用群に対し統計学的に有意な無増悪生存期間の延長を示した。

一方、CPT-11及び5-FU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ECOGが実施したE3200試験では、上記試験と異なり、試験対象がより進行した二次治療以降の患者であることから、より高い効果を期待し、AVF0780g試験において忍容性が認められていた10 mg/kg/2週の用量が採用され、FOLFOX-4療法との併用効果の検討が行われた。その結果、FOLFOX-4療法単独群に比べ、本剤併用群において統計学的に有意な生存期間、無増悪生存期間の延長及び奏効率の上昇が認められた。また安全性においても新たな問題は認められず、忍容可能であり、既治療の転移性結腸・直腸癌に対する本剤10 mg/kg/2週の投与の有用性が確認された。なお、本試験においては、本剤単独療法群も設けられていたが、第1回の間解析に先立って行われたECOGデータモニタリング委員会による初期成績の評価の結果、本剤単独療法群の生存期間が他の2つの治療群と比較して短い可能性があるとの理由から、試験途中で登録が中止されており、本剤の単独療法による有用性は確立していない。

なお、転移性結腸・直腸癌の二次治療に本剤5 mg/kg/2週を用いた試験は実施されていない。

## 2) 国内臨床試験

国内第I相試験（JO18157試験）において進行・再発結腸・直腸癌（前治療の有無は問わない）の患者18例に本剤（3, 5, 10 mg/kg/2週、各6例）と5-FU/L-LV療法の併用投与を実施した。治験責任（担当）医師評価による抗腫瘍効果は、PR 2例（11.1%）、SD 15例、PD 1例であった。主な副作用は下痢、口内炎、高血圧及び鼻出血であった。

また、前述したように、本剤の日本人での薬物動態の検討結果から、3～10 mg/kgまでの範囲で用量線形性が認められ、薬物動態プロファイルも国内及び海外で得られたものとの間には大きな差異はないと判断されており、海外の臨床成績の国内への外挿が可能と考えられた。

また、安全性確認試験であるJO18158試験において、一次治療の進行・再発結腸・直腸癌及び二次治療以降の進行・再発結腸・直腸癌症例を対象として、FOLFOX-4療法に併用した本

剤の安全性評価が行われている。一次治療例には本剤5 mg/kg/2週が、二次治療以降例には本剤10 mg/kg/2週の投与が行われている。治験責任医師判定による総合効果／最良総合効果は、一次治療例14例中、病変評価が行われた11例で、PR が8例、SD が3例であった。

以上の臨床試験成績を基に、本剤の用法・用量として「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。」と設定した。

本剤と併用する抗悪性腫瘍剤として、上記の臨床試験では、いずれもフッ化ピリミジン系薬剤が併用されているが、NO16966C 試験において有用性が確認された XELOX 療法に関しては現時点では本邦において適応外の効能・効果又は用法・用量を用いることが必要であり、また、本邦で汎用されている他の経口フッ化ピリミジン系抗癌剤については、本剤との併用効果が臨床試験において確認されていないことから、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に「(1) 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。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。」と記載した。

また、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書に記載された有効性・安全性情報を良く理解しておくことが必要であることから、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に「(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。」と記載した。

結腸・直腸癌に対する本剤単独投与による有用性に関しては、E3200試験の成績を基に＜用法・用量に関連する使用上の注意＞「(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。」と記載した。

なお、本剤の用量に関しては、上記の臨床試験成績より、一次治療例には5 mg/kg/2週の用法・用量を、二次治療以降例には10 mg/kg/2週の用法・用量を投与するのが妥当であると判断しており、各対象患者における用量の選択に際しては、患者の癌化学療法歴に応じて、エビデンスに基づき適正に選択することが必要であることから、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に「(4) 本剤の用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。」と記載した。

#### <注射液の調製法及び点滴時間>

本剤の点滴投与時間については、米国での使用方法に準じ設定した。本剤投与中に Infusion Reaction（発熱，悪寒，嘔気，嘔吐，頭痛，発疹等）が発現する可能性があることから、初回投与は投与速度を90分に設定した。その際の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間の注入を可とし、更に2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与はすべて30分間で投与することができることとした。

以上、5 mg/kg/2週又は10 mg/kg/2週の投与により、本剤は高い有効性と良好な安全性プロファイルを示し、日本人においても同様な臨床効果が予想されることから、本剤の用法・用量を上記のように設定した。

## 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
<p><b>【警告】</b></p> <p>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。</p> <p>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、腹痛があった場合は、鑑別診断に消化管穿孔を含めること。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」、「その他の注意」の項参照）。</p> <p>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。</p> <p>(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。なお、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（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。なお、創傷治癒遅延を回避することができる期間は明らかになっていない（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p>	<p>1.本剤の副作用として消化管穿孔、動脈血栓症等の死亡に至る事象が報告されていること、本剤の使用にあたっては、がん化学療法剤の使用の経験が必要であることから、他のがん化学療法剤に準じて記載した。</p> <p>2.海外臨床試験（AVF2107g, AVF2192g 及び E3200）において、消化管穿孔の発現が、化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で認められ、そのうち死亡に至った例が報告されたため記載した。</p> <p>3.非臨床試験において、本剤が創傷治癒過程に影響することが報告され、海外臨床試験（AVF2107g 及び AVF2192g）において、試験中あるいは試験終了後に、化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で術後出血及び創傷治癒遅延に伴う合併症を認めたため、記載した。</p> <p>(1) 大きな手術後の患者に本剤を投与する場合には、術創が治癒していることが望ましいと考えられるため、設定した。なお、術創の治癒の判断は容易には出来ないこともあるので、臨床試験での安全性評価が行われていない範囲を参考までに示した。</p> <p>(2) 本剤投与中に処置を要する創傷治癒遅延による合併症を認めた場合には、投与中止することが望ましいため、設定した。</p> <p>(3) 海外臨床試験（AVF2107g 及び AVF2192g）において、試験中あるいは試験終了後に、緊急手術をした患者において、化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で、術後出血及び創傷治癒遅延に伴う合併症を認めた。 本剤投与後の手術については、本剤の影響がなくなるまで手術しないことが望ましいと考えられるため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。海外臨床試験において脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告されている。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」、「その他の注意」の項参照）。</p> <p>5. 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、本剤の投与を中止するなど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）。</p> <p>6. 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、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）。</p> <p>7. 可逆性後白質脳症症候群が、まれに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）。</p>	<p>4. 海外臨床試験及び海外市販後において、重篤な腫瘍関連出血が認められ、死亡に至った例が報告されている。また、海外臨床試験（AVF0737g）で脳転移を有する肝細胞癌患者に脳出血を認めた例が報告されたため、それ以降の臨床試験では脳転移を有する患者は試験対象から除外された。脳転移を有する患者における本剤の脳出血リスクへの評価はされていないため、注意喚起する目的で記載した。</p> <p>5. 海外臨床試験（AVF2107g, AVF2192g 及び E3200）において、動脈血栓塞栓症の発現頻度が化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で認められ、死亡例が報告されたため記載した。なお、米国において、本事象に関する安全対策上の措置（Dear Doctor letter の配布等）が2004年8月に実施された。</p> <p>6. 海外臨床試験（AVF2107g 及び E3200）及び海外市販後において、高血圧性脳症及び高血圧性クリーゼが報告されており、死亡に至った例も報告された。本剤投与により高血圧が発現することが知られており、これらの事象が高血圧のコントロールと関連していることから、重篤性を考慮し記載した。</p> <p>7. 海外臨床試験及び海外市販後において、可逆性後白質脳症症候群が報告された。本剤投与により高血圧が発現することが知られており、本事象の発現は血圧の変動と関連している可能性があること（但し、高血圧を伴わない例も報告されている）、本事象に関しては、早期の確定診断及び適切な処置が必要であることから、記載した。</p>
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤は、ヒト化したマウスモノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞を製造時に用いていること、ヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることからこれら成分による過敏症の既往のある患者では、その成分に対する抗体が存在する可能性があるため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>【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）</b> 脳転移を有する患者（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>海外臨床試験（AVF0737g）で脳転移を有する肝細胞癌患者に脳出血を認めた例が報告されたため、それ以降の臨床試験では脳転移を有する患者は試験対象から除外された。脳転移を有する患者における本剤の脳出血リスクへの評価はされていないため、注意喚起する目的で記載した。</p>
<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(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）。〕</p> <p>(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）。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(5) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(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）</p>	<p>(1) 海外臨床試験で消化管穿孔を認めた複数の症例に胃潰瘍、腫瘍壊死、憩室炎又はがん化学療法に関連する大腸炎等による腹腔内炎症が認められ、EUのSmPCにこのような患者に投与する際には注意するよう記載があるため設定した。</p> <p>(2) 非臨床試験において、本剤が創傷治癒過程に影響することが報告されたことから、大きな手術後の患者に本剤を投与する場合には、術創が治癒していることが望ましいため、設定した。</p> <p>(3) (4) 本剤では出血の有害事象が認められている。 先天性出血素因、後天性凝固異常を有する患者及び抗凝固剤を投与されている患者は、試験対象から除外されており、これらの患者に対する安全性は十分に確認されていないため、海外添付文書を参考に慎重投与に設定した。</p> <p>(5) 動脈血栓塞栓症を発現した症例を検討した結果、動脈血栓塞栓症の既往を有している患者がリスク因子として報告された。 静脈血栓塞栓症を発現した症例を検討した結果、静脈血栓塞栓症の既往を有している患者がリスク因子として報告された。 従って、動脈系及び静脈系の血栓塞栓症の既往を有している患者について注意喚起した。</p> <p>(6) 本剤投与による高血圧の発現頻度の上昇が認められた。また、本剤の高血圧の発現率には用量依存的な傾向が示唆されること、海外臨床試験において高血圧がコントロールされていない患者は試験対照から除外されたため、これらの患者に対する本剤の影響は不明であるため、設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
	<p>(7) 海外臨床試験（AVF2107g 及び AVF2192g）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、高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、設定した。</p> <p>(8) 生殖発生毒性試験で、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。</p>
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ショック、アナフィラキシー様症状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（エピネフリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。</p> <p>(2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあるので、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）。</p> <p>(3) 出血は、腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血（消化管出血、肺出血、脳出血）と粘膜出血（鼻出血、歯肉出血、膣出血）が認められている。腫瘍関連出血においては死亡に至る例が報告されているため、吐血、下血、咯血等を認めた場合は、腫瘍に関連した出血を疑い、直ちに適切な診断及び処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 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すること。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）。</p> <p>(5) 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）。</p> <p>(6) 骨髄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の発現頻度が高まることもあり、感染症により死亡に至る例も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適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 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。未治療の脳転移を有する患者には本剤を投与しないこと。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。</p>	<p>(1) 本剤はヒト化したマウスモノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞を製造時に用いていること、ヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることからアナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状を起こす可能性が否定できないため、設定した。</p> <p>(2) 非臨床試験において、本剤が創傷治癒過程に影響することが報告された。また、海外臨床試験（AVF2107g 及び AVF2192g）において、試験中あるいは試験終了後に、化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で術後出血及び創傷治癒遅延に伴う合併症を認めた。従って、本剤投与後の手術については、安全性を考慮し、本剤の影響がなくなるまで手術しないことが望ましいと考えられるため設定した。しかし、その期間については明らかになっておらず、本剤の半減期を目安として注意喚起することとした。</p> <p>(3) 海外臨床試験及び海外市販後において、重篤な腫瘍関連出血が認められ、死亡に至った例が報告されている。吐血、下血、咯血等を認めた場合には、腫瘍関連出血を疑い、適切な診断及び処置を行うことをする必要があるので設定した。</p> <p>(4) 高血圧性クレーゼ、高血圧性脳症等の高度の高血圧に関連する事象が認められており、定期的な観察が重要と考え設定した。また、高血圧の発現率と本剤の投与量とが相関する傾向が示唆されたため、記載した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
	<p>(5) ネフローゼ症候群が、海外臨床試験 (AVF0776g) で認められた。本剤投与による蛋白尿が高頻度で認められており、定期的な観察が望ましいと考え、設定した。また、高血圧症の患者において、本事象の発現率が上昇すること、及び本剤の投与量に相関する傾向が示唆されたため、記載した。</p> <p>(6) 海外臨床試験 (AVF2107g) において、化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で、好中球減少症、白血球減少症を認めた。 また、非小細胞肺癌を対象とした試験 (E4599) で、好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が対照群と比較し、本剤併用群に高頻度で認められ、好中球減少症を伴う感染症により死亡に至った例も報告された。本剤は他のがん化学療法剤と併用して使用することから、注意喚起するために設定した。</p> <p>(7) 海外臨床試験 (AVF0737g) で脳転移を有する肝細胞癌患者に脳出血を認めた例が報告されたため、それ以降の臨床試験では脳転移を有する患者は試験対象から除外された。脳転移を有する患者における本剤の脳出血リスクへの評価はされていないため、注意喚起する目的で記載した。</p>
<p><b>3. 副作用</b> 国内の臨床試験において、本剤とオキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム (FOLFOX4療法) との併用投与を行った14例に認められた副作用は、14例 (100.0%) 207件であった。主な副作用は、好中球数減少12例 (85.7%)、白血球数減少11例 (78.6%)、悪心11例 (78.6%)、食欲不振11例 (78.6%)、及び神経毒性10例 (71.4%) 等であった。(承認時) また、同じく国内の臨床試験において、本剤とフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム (5-FU/I-LV 療法) との併用投与を行った18例に認められた副作用は、17例 (94.4%) 186件であった。主な副作用は、悪心8例 (44.4%)、鼻出血8例 (44.4%)、下痢7例 (38.9%)、高血圧6例 (33.3%)、嘔吐6例 (33.3%) 及び口内炎6例 (33.3%) 等であった。(承認時) なお、本剤を単独で単回投与した18例に認められた副作用は、14例 (77.8%) 29件であった。主な副作用は、高血圧3例 (16.7%)、腹痛2例 (11.1%)、白血球数減少2例 (11.1%)、プロトロンビン時間延長2例 (11.1%)、血小板数減少2例 (11.1%) 及び頭痛2例 (11.1%) 等であった。</p>	<p>国内で実施された臨床試験で報告された副作用の発現頻度に基づき、記載した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>(1) 重大な副作用（頻度不明<sup>注3)</sup></b></p> <p>1) ショック，アナフィラキシー様症状 ショック，アナフィラキシー様症状（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。</p> <p>2) 消化管穿孔 消化管穿孔又は消化管瘻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。腹痛があった場合は，鑑別診断に消化管穿孔を含めること。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。</p> <p>3) 創傷治癒遅延 創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ，創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれることがある。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。</p> <p>4) 出血 腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血（消化管出血（吐血，下血），肺出血（咯血），脳出血）及び粘膜出血（鼻出血，歯肉出血，膣出血）があらわれることがある。種々の腫瘍において，腫瘍関連出血により死亡に至る例が報告されている。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には，本剤を再投与しないこと。</p> <p>5) 血栓塞栓症 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，及び深部静脈血栓症，肺塞栓症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。観察を十分に行い異常が認められた場合には，本剤の投与を中止するなど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には，本剤を再投与しないこと。</p> <p>6) 高血圧 高血圧があらわれることがある。血圧がコントロール可能になるまで本剤の投与を休薬すること。また，コントロール不能の場合及び高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼ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，このような患者には本剤を再投与しないこと。</p> <p>7) 可逆性後白質脳症症候群 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対症療法を行うこと。</p> <p>8) ネフローゼ症候群 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，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注3) 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。</p>	<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) 本剤は，ヒト化したマウスモノクローナル抗体であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞を製造時に用いていること，ヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様症状を起こす可能性が否定できないため記載した。</p> <p>2) 海外臨床試験（AVF2107g，AVF2192g及びE3200）において，消化管穿孔の発現が，化学療法単独群と比較し，本剤併用群に高頻度で認められ，そのうち死亡に至った例が報告されたため記載した。3) 非臨床試験において，本剤が創傷治癒過程に影響することが報告され，海外臨床試験（AVF2107g及びAVF2192g）において，試験中あるいは試験終了後に，化学療法単独群と比較し，本剤併用群に高頻度で術後出血及び創傷治癒遅延に伴う合併症を認めたため，記載した。</p> <p>4) 海外臨床試験及び海外市販後において，重篤な腫瘍関連出血が認められ，死亡に至った例が報告されている。また，粘膜出血は，いずれも軽度ではあるが比較的高頻度に認められており，注意喚起が必要であるため記載した。</p> <p>5) 海外臨床試験（AVF2107g，AVF2192g及びE3200）において，動脈血栓塞栓症の発現頻度が化学療法単独群と比較し，本剤併用群に高頻度で認められ，死亡例が報告されたため記載した。なお，米国において，本事象に関する安全対策上の措置（Dear Doctor letterの配布等）が2004年8月に実施された。静脈血栓塞栓症については，海外臨床試験（AVF2107g試験及びAVF2192g試験）では，本剤投与による発現頻度の上昇は報告されていないが，E4599試験（肺癌）において発現頻度の上昇が認められ，死亡例も報告されたため，記載した。</p> <p>6) 高血圧は，本剤の用量に依存的に増加する傾向が示唆されている事象であり，高血圧性クリーゼ及び高血圧性脳症の発現が報告されているため記載した。</p>



使用上の注意 (案)	設定根拠																																	
	<p>7) 海外臨床試験及び海外市販後において、可逆性後白質脳症症候群が報告された。本剤投与により高血圧が発現することが知られており、本事象の発現は血圧の変動と関連している可能性があること (但し、高血圧を伴わない例も報告されている)、本事象に関しては、早期の確定診断及び適切な処置が必要であることから、記載した。</p> <p>8) 蛋白尿は、本剤の用量に依存的に増加する傾向が示唆されている事象であり、ネフローゼ症候群 (Grade 4 の蛋白尿) が報告されているため記載した。</p>																																	
<p><b>(2) その他の副作用</b>                      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。</p> <p>○承認時までの国内臨床試験で認められた副作用</p> <table border="1" data-bbox="236 853 903 1615"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>神経毒性 (末梢神経ニューロパシー等)</td> <td>手足症候群</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、食欲不振、下痢、嘔吐、口内炎、腹痛、便秘</td> <td>口唇炎、味覚異常、歯痛、歯肉炎、肛門出血、消化不良</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td>尿蛋白陽性</td> <td>血中クレアチニン増加、BUN 増加</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>血中ビリルビン増加、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td> <td>LDH 増加</td> </tr> <tr> <td>血液・凝固</td> <td>好中球数減少、白血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、リンパ球数減少、プロトロンビン時間延長</td> <td>好中球数増加、白血球数増加</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛症、色素沈着、皮膚剥脱、紅斑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td></td> <td>背部痛、側腹部痛</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>体重減少、疲労・倦怠感、無力症、血中コレステロール増加、発熱、上気道感染 (鼻咽頭炎等)</td> <td>血中 Na 増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、処置後出血</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満	精神神経系	頭痛		神経系	神経毒性 (末梢神経ニューロパシー等)	手足症候群	消化器	悪心、食欲不振、下痢、嘔吐、口内炎、腹痛、便秘	口唇炎、味覚異常、歯痛、歯肉炎、肛門出血、消化不良	泌尿器	尿蛋白陽性	血中クレアチニン増加、BUN 増加	肝臓	血中ビリルビン増加、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	LDH 増加	血液・凝固	好中球数減少、白血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、リンパ球数減少、プロトロンビン時間延長	好中球数増加、白血球数増加	皮膚	脱毛症、色素沈着、皮膚剥脱、紅斑		筋・骨格		背部痛、側腹部痛	呼吸器		しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛	その他	体重減少、疲労・倦怠感、無力症、血中コレステロール増加、発熱、上気道感染 (鼻咽頭炎等)	血中 Na 増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、処置後出血	<p><b>(2) その他の副作用</b>                      国内臨床試験 32 例において、2 例 (6.3%) 以上に認められた副作用について記載した。                      また、海外臨床試験で発現した有害事象を別表として、CDS を参考として以下の基準で検討し、記載した。                      なお、重大な副作用に記載のある事象は重複を避けて記載していない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade に係らず、本剤投与群における発現率が対照群と比較して、10%以上高かった事象。</li> <li>Grade 3以上の有害事象のうち、本剤投与群における発現率が対照群と比較して、2%以上高かった事象。</li> <li>海外添付文書に記載のある事象。</li> </ul>
	10%以上	10%未満																																
精神神経系	頭痛																																	
神経系	神経毒性 (末梢神経ニューロパシー等)	手足症候群																																
消化器	悪心、食欲不振、下痢、嘔吐、口内炎、腹痛、便秘	口唇炎、味覚異常、歯痛、歯肉炎、肛門出血、消化不良																																
泌尿器	尿蛋白陽性	血中クレアチニン増加、BUN 増加																																
肝臓	血中ビリルビン増加、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	LDH 増加																																
血液・凝固	好中球数減少、白血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、リンパ球数減少、プロトロンビン時間延長	好中球数増加、白血球数増加																																
皮膚	脱毛症、色素沈着、皮膚剥脱、紅斑																																	
筋・骨格		背部痛、側腹部痛																																
呼吸器		しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛																																
その他	体重減少、疲労・倦怠感、無力症、血中コレステロール増加、発熱、上気道感染 (鼻咽頭炎等)	血中 Na 増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、処置後出血																																

使用上の注意（案）		設定根拠																														
<p>○海外臨床試験において、本剤投与群における発現率が対照群と比べて Grade 3以上で2%以上高かった事象，Grade に係らず10%以上高かった事象</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grade 3以上 かつ2%以上の差</th> <th>すべての Grade かつ10%以上の差*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>失神，傾眠，頭痛，感覚神経障害等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛，下痢，胃腸障害，胃腸炎，腸閉塞，イレウス等</td> <td>食欲不振，便秘，口内炎，味覚異常，直腸出血</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>尿蛋白陽性</td> </tr> <tr> <td>心・血管系</td> <td>深部静脈血栓症，うっ血性心不全，上室性頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>呼吸困難，低酸素症</td> <td>鼻炎</td> </tr> <tr> <td>血液・凝固</td> <td>白血球数減少，好中球数減少，貧血，血小板数減少等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>皮膚乾燥，皮膚変色，剥脱性皮膚炎</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼障害</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>無力症，疼痛，敗血症，膿瘍，低カリウム血症，尿路感染，疲労，脱水</td> <td>血中リン減少，血糖上昇，Al-P 上昇等</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Grade 3以上かつ2%以上の差のある事象は除いた</p>			Grade 3以上 かつ2%以上の差	すべての Grade かつ10%以上の差*	精神神経系	失神，傾眠，頭痛，感覚神経障害等		消化器	腹痛，下痢，胃腸障害，胃腸炎，腸閉塞，イレウス等	食欲不振，便秘，口内炎，味覚異常，直腸出血	泌尿器		尿蛋白陽性	心・血管系	深部静脈血栓症，うっ血性心不全，上室性頻脈		呼吸器	呼吸困難，低酸素症	鼻炎	血液・凝固	白血球数減少，好中球数減少，貧血，血小板数減少等		皮膚		皮膚乾燥，皮膚変色，剥脱性皮膚炎	眼		眼障害	その他	無力症，疼痛，敗血症，膿瘍，低カリウム血症，尿路感染，疲労，脱水	血中リン減少，血糖上昇，Al-P 上昇等	
	Grade 3以上 かつ2%以上の差	すべての Grade かつ10%以上の差*																														
精神神経系	失神，傾眠，頭痛，感覚神経障害等																															
消化器	腹痛，下痢，胃腸障害，胃腸炎，腸閉塞，イレウス等	食欲不振，便秘，口内炎，味覚異常，直腸出血																														
泌尿器		尿蛋白陽性																														
心・血管系	深部静脈血栓症，うっ血性心不全，上室性頻脈																															
呼吸器	呼吸困難，低酸素症	鼻炎																														
血液・凝固	白血球数減少，好中球数減少，貧血，血小板数減少等																															
皮膚		皮膚乾燥，皮膚変色，剥脱性皮膚炎																														
眼		眼障害																														
その他	無力症，疼痛，敗血症，膿瘍，低カリウム血症，尿路感染，疲労，脱水	血中リン減少，血糖上昇，Al-P 上昇等																														
<p><b>4. 高齢者への投与</b> 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）。</p>		<p>海外臨床試験（AVF2107g 及び AVF2192g）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、設定した。</p>																														
<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (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）。 (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）。</p>		<p>(1) 生殖発生毒性試験で、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。 (2) 本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、母体の IgG は乳汁中に移行することから、本剤が乳児の成長に影響を及ぼす可能性があり、設定した。また、非臨床試験において若齢カニクイザルで骨端軟骨異形成に関する所見が認められたので、該当項目を参照するよう記載した。</p>																														
<p><b>6. 小児等への投与</b> 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）。</p>		<p>小児等を対象とした試験を実施していないことから設定した。</p>																														
<p><b>7. 過量投与</b> ヒトで検討された最高用量である20 mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。</p>		<p>海外臨床試験（AVF0776g）において、低用量では認められなかった吐気・嘔吐を伴う頭痛が、20 mg/kg（静脈内投与）で認められたことから設定した。</p>																														

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。</li> <li>2) 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。</li> </ol> <p>(2) 投与時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤とブドウ糖溶液との混合時には、ペバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、本剤を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。</li> <li>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）。</li> </ol>	<p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤との混合時に物性の変化がないことが確認されている調製液は、生理食塩液のみであるため、設定した。</li> <li>2) 本剤は抗体製剤であるため、安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄し、再使用や保存はしないことが必要なため設定した。</li> </ol> <p>(2) 投与時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤と5 w/v%ブドウ糖溶液との混合時に物性の変化が認められたため、設定した。</li> <li>2) 本剤は抗体製剤（注射用製剤）であるため、急速静注あるいは静脈内大量投与により重大なショック症状、過敏症を引き起こす危険性があるため設定した。</li> </ol>
<p><b>9. その他の注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 非小細胞肺癌を対象とした海外臨床試験において、本剤投与により喀血を認め、死亡に至った例が報告されている。</li> <li>(2) 転移性乳癌を対象とした海外臨床試験において、本剤投与によりうっ血性心不全の発現率が上昇したとの報告がある。リスク因子として、アントラサイクリン系薬剤の投与歴及び左胸壁への放射線療法が報告されている。うっ血性心不全を有する患者におけるリスクの評価はされていない。</li> <li>(3) 白金製剤を含む、多数の化学療法に抵抗性の上皮性卵巣癌又は原発性腹膜癌を対象とした海外試験において、44例中5例（11%）に消化管穿孔が認められ、症例登録が中止された。</li> <li>(4) 固形癌を対象とした海外臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で脳出血を認めた例が報告された。そのため、それ以降の臨床試験では脳転移を有する患者が試験対象から除外され、そのような患者における本剤の脳出血リスクへの評価はされていない。</li> <li>(5) 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。</li> <li>(6) 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。</li> </ol>	<p>(1) (2) (3) (4) 重大な有害事象が、他の適応症の海外臨床試験で認められたため、注意喚起する目的で記載した。</p> <p>(5) (6) 非臨床試験の結果で、注意喚起する必要があるものを記載した。</p>

(申請用)

規制区分：生物由来製品

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

日本標準商品分類番号

	点滴静注用 100mg/4mL	点滴静注用 400mg/16mL
承認番号		
薬価収載	年 月	年 月
販売開始	年 月	年 月
国際誕生	2004年2月	



【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、腹痛があった場合は、鑑別診断に消化管穿孔を含めること。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」、「その他の注意」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。なお、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（「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。なお、創傷治癒遅延を回避することができる期間は明らかになっていない（「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。海外臨床試験において脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告されている。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」、「その他の注意」の項参照）。
5. 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、本剤の投与を中止するなど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）。
6. 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、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）。
7. 可逆性後白質脳症候群が、まれに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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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	4 mL 中 ベバシズマブ（遺伝子 組換え）注2) 100mg	16 mL 中 ベバシズマブ（遺伝子 組換え）注2) 400mg
	添加物	トレハロース 240 mg、 リン酸二水素ナトリ ウム一水和物 23.2 mg、無水リン酸一水素 ナトリウム 4.8 mg、ポ リソルベート 20 1.6 mg	トレハロース 960 mg、 リン酸二水素ナトリ ウム一水和物 92.8 mg、無水リン酸一水素 ナトリウム 19.2 mg、 ポリソルベート 20 6.4 mg
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2) 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】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

<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) 本剤の使用にあたっては「臨床成績」の項の内容を熟知すること。

【用法・用量】

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 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 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。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) 本剤の用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

<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。
- (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。

注 1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）

《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)
10 mg/kg	抜き取り量(mL)=体重(kg)×0.4(mL/kg)

## 【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。]
- (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（エピネフリン、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ので、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) 出血は、腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血（消化管出血、肺出血、脳出血）と粘膜出血（鼻出血、歯肉出血、膣出血）が認められている。腫瘍関連出血においては死亡に至る例が報告されているため、吐血、下血、喀血等を認めた場合は、腫瘍に関連した出血を疑い、直ちに適切な診断及び処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 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すること。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）。
- (5) 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）。
- (6) 骨髄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の発現頻度が高まることがあり、感染症により死亡に至る例も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適切な処置を行うこと。
- (7) 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。未治療の脳転移を有する患者には本剤を投与しないこと。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

国内の臨床試験において、本剤とオキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム（FOLFOX4療法）との併用投与を行った14例に認められた副作用は、14例（100.0%）207件であった。主な副作用は、好中球数減少12例（85.7%）、白血球数減少11例（78.6%）、悪心11例（78.6%）、食欲不振11例（78.6%）、及び神経毒性10例（71.4%）等であった。（承認時）  
また、同じく国内の臨床試験において、本剤とフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム（5-FU/I-LV療法）との併用投与を行った18例に認められた副作用は、17例（94.4%）186件であった。主な副作用は、悪心8例（44.4%）、鼻出血8例（44.4%）、下痢7例（38.9%）、高血圧6例（33.3%）、嘔吐6例（33.3%）及び口内炎6例（33.3%）等であった。（承認時）  
なお、本剤を単独で単回投与した18例に認められた副作用は、14例（77.8%）29件であった。主な副作用は、高血圧3例（16.7%）、腹痛2例（11.1%）、白血球数減少2例（11.1%）、プロトロンビン時間延長2例（11.1%）、血小板数減少2例（11.1%）及び頭痛2例（11.1%）等であった。

#### (1) 重大な副作用（頻度不明<sup>※3)</sup>

##### 1) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状（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

消化管穿孔又は消化管瘻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。腹痛があった場合は、鑑別診断に消化管穿孔を含めること。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。

##### 3) 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれることがある。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。

##### 4) 出血

腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血（消化管出血（吐血、下血）、肺出血（喀血）、脳出血）及び粘膜出血（鼻出血、歯肉出血、膣出血）があらわれることがある。種々の腫瘍において、腫瘍関連出血により死亡に至る例が報告されている。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には、本剤を再投与しないこと。

##### 5) 血栓塞栓症

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、及び深部静脈血栓症、肺塞栓症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。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど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には、本剤を再投与しないこと。

##### 6) 高血圧

高血圧があらわれることがある。血圧がコントロール可能になるまで本剤の投与を休業すること。また、コントロール不能の場合及び高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼ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、このような患者には本剤を再投与しないこと。

##### 7) 可逆性後白質脳症候群

可逆性後白質脳症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、

血圧のコントロール、抗癌薬の投与等の適切な対症療法を行うこと。

#### 8)ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 3) 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。

○承認時までの国内臨床試験で認められた副作用

	10%以上	10%未満
精神神経系	頭痛	
神経系	神経毒性(末梢神経ニューロパシー等)	手足症候群
消化器	悪心、食欲不振、下痢、嘔吐、口内炎、腹痛、便秘	口唇炎、味覚異常、菌痛、歯肉炎、肛門出血、消化不良
泌尿器	尿蛋白陽性	血中クレアチニン増加、BUN 増加
肝臓	血中ビリルビン増加、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	LDH 増加
血液・凝固	好中球数減少、白血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、リンパ球数減少、プロトロンビン時間延長	好中球数増加、白血球数増加
皮膚	脱毛症、色素沈着、皮膚剥脱、紅斑	
筋・骨格		背部痛、側腹部痛
呼吸器		しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛
その他	体重減少、疲労・倦怠感、無力症、血中コレステロール増加、発熱、上気道感染(鼻咽頭炎等)	血中Na 増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、処置後出血

○海外臨床試験において、本剤投与群における発現率が対照群と比べて Grade 3 以上で2%以上高かった事象、Grade に係らず 10%以上高かった事象

	Grade 3 以上 かつ 2%以上の差	すべての Grade かつ 10%以上の差*
精神神経系	失神、傾眠、頭痛、感覚神経障害等	
消化器	腹痛、下痢、胃腸障害、胃腸炎、腸閉塞、イレウス等	食欲不振、便秘、口内炎、味覚異常、直腸出血
泌尿器		尿蛋白陽性
心・血管系	深部静脈血栓症、うっ血性心不全、上室性頻脈	
呼吸器	呼吸困難、低酸素症	鼻炎
血液・凝固	白血球数減少、好中球数減少、貧血、血小板数減少等	
皮膚		皮膚乾燥、皮膚変色、剥脱性皮膚炎
眼		眼障害
その他	無力症、疼痛、敗血症、膿瘍、低カリウム血症、尿路感染、疲労、脱水	血中リン減少、血糖上昇、Al-P 上昇等

\* Grade 3 以上かつ 2%以上の差のある事象は除いた

#### 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

- (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)。
- (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.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 20 mg/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
  - 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
  - 2) 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との混合時には、ペバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、本剤を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。
  - 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) 非小細胞肺癌を対象とした海外臨床試験において、本剤投与により咯血を認め、死亡に至った例が報告されている。
- (2) 転移性乳癌を対象とした海外臨床試験において、本剤投与によりうっ血性心不全の発現率が上昇したとの報告がある。リスク因子として、アントラサイクリン系薬剤の投与歴及び左胸壁への放射線療法が報告されている。うっ血性心不全を有する患者におけるリスクの評価はされていない。
- (3) 白金製剤を含む、多数の化学療法に抵抗性の上皮性卵巣癌又は原発性腹膜癌を対象とした海外試験において、44 例中 5 例(11%)に消化管穿孔が認められ、症例登録が中止された。
- (4) 固形癌を対象とした海外臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で脳出血を認めた例が報告された。そのため、それ以降の臨床試験では脳転移を有する患者が試験対象から除外され、そのような患者における本剤の脳出血リスクへの評価はされていない。
- (5) 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。
- (6) 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。

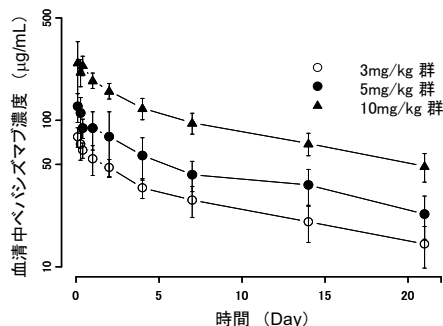
## 【薬物動態】

### <日本人における成績>

#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

結腸・直腸癌患者 18 例にベバシズマブ 3、5 又は 10 mg/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)	V <sub>d</sub> (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t <sub>1/2</sub> (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

※ 本剤の承認用量は 1 回 5 mg/kg 及び 10 mg/kg である（「用法・用量」の項参照）。

##### (2) 反復投与<sup>2)</sup>

結腸・直腸癌患者 18 例にベバシズマブ 3、5 又は 10 mg/kg を点滴静注後、21 日目よりフルオロウラシル・レボホリナート療法との併用により 2 週間隔で点滴静注を繰り返したとき、初回投与後 105 日目における最低及び最高血清中濃度は以下のとおりであった。

反復投与後の血清中濃度

投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
3	5	44.78±14.81	120.12±31.62
5	4	66.18±24.40	152.75±23.80
10	6	160.67±44.56	404.00±47.91*

\*: N=5, mean±SD

※ 本剤の承認用量は 1 回 5 mg/kg 及び 10 mg/kg である（「用法・用量」の項参照）。

### <外国人における成績（参考）>

#### 1. 血中濃度

491 例の患者に 1~20 mg/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 0.262 L/day、女性は 0.207 L/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 3.25 L、女性は 2.66 L であった。

#### (参考 動物実験の結果)

##### 1. 分布<sup>3)</sup>

ウサギに <sup>125</sup>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<sup>4)</sup>

ウサギに <sup>125</sup>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】

### 1. 国内臨床試験の成績<sup>5~7)</sup>

#### ○第 I 相試験 (JO18157 試験)

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 (5-FU/ I-LV 療法) と本剤 1 回 3、5 又は 10 mg/kg 併用投与 (1 サイクルを 14 日とし、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。その成績は以下のとおりであった。

抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	SD	PD	計
3 mg/kg	—	1	4	1	6
5 mg/kg	—	—	6	—	6
10 mg/kg	—	1	5	—	6
計	2(11.1)	—	15	1	18

症例数 (%), (主治医評価)

※ 本剤の承認用量は 1 回 5 mg/kg 及び 10 mg/kg である（「用法・用量」の項参照）。

#### ○安全性確認試験 (JO18158 試験)

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 (FOLFOX4 療法) と本剤の併用投与による安全性確認試験が、未治療例<sup>注 4)</sup>には本剤 5 mg/kg を、既治療例<sup>注 5)</sup>には 10 mg/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) で実施中である。2006 年 3 月 31 日カットオフ時点における未治療例 (5 mg/kg) 11 例での主治医判定総合効果/最良総合効果は PR8 例、SD3 例であった。

注 4) 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 5) 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

### 2. 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)<sup>8)</sup>

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、FOLFOX4 療法又は XELOX 療法 (オキサリプラチン・カペシタビン療法; 未承認) に本剤又はプラセボ投与した 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 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 7.5 mg/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、未承認) 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 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 (PFS) の延長が認められた。FOLFOX4+本剤群と FOLFOX4+プラセボ群を比較した副次的解析では、有意な差は認められなかった。

NO16966 試験の無増悪生存期間<sup>注 9)</sup>に関する優越性検定成績

解析の位置づけ	投与群	PFS 中央値(月) [イベント数]	ハザード比[97.5%CI] P 値(Log Rank 検定)
主要解析	化学療法 <sup>注 7)</sup> +プラセボ群	8.02 [547]	HR=0.83 [0.72;0.95] P=0.0023
	化学療法+アバスタチン群	9.36 [513]	
副次的解析	XELOX <sup>注 8)</sup> +プラセボ群	7.39 [270]	HR=0.77 [0.63;0.94] P=0.0026
	XELOX+アバスタチン群	9.26 [258]	
副次的解析	FOLFOX4+プラセボ群	8.57 [277]	HR=0.89 [0.73;1.08] P=0.1871
	FOLFOX4+アバスタチン群	9.40 [255]	

注 6) 主治医評価による無増悪生存期間

注 7) 化学療法：FOLFOX4 又は XELOX 療法

注 8) XELOX 療法：未承認

○既治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験(E3200 試験)<sup>9)</sup>  
 塩酸イリノテカン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 10 mg/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及び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(%) (有効例)	無増悪生存期間 中央値(月)	生存期間 中央値(月)
FOLFOX4 群(n=292)	8.6 (25)	4.5	10.8
FOLFOX4+ アバスタチン群(n=293)	22.2 (65)	7.5	13.0
ハザード比	-	0.518	0.751
P 値	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0012

○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)<sup>10)</sup>

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン・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 中央値(月)	生存期間 中央値(月)
IFL 療法+プラセボ群(n=411)	6.28	15.80
IFL 療法+アバスタチン群(n=402)	10.58	20.37
ハザード比	0.577	0.714
P 値	P<0.0001	P<0.0001

○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)<sup>11)</sup>

塩酸イリノテカン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、5-FU/LV 療法群を対照群とし、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 中央値(月)	生存期間 中央値(月)
5-FU/LV 療法+プラセボ群(n=105)	5.52	13.24
5-FU/LV 療法+アバスタチン群(n=104)	9.17	16.56
ハザード比	0.496	0.766
P 値	P=0.0002	P=0.0942

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<sup>12)</sup>。

○上記の海外臨床試験において発現した重大な有害事象を以下の表に示す。

試験番号	NO16966	E3200	AVF2107g	AVF2192g	
投与群	FOLFOX4+ アバスタチン	FOLFOX4+ アバスタチン	アバスタチン 単独	IFL+アバスタチン	5-FU/LV+ アバスタチン
アバスタチン投与量	5 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
安全性評価対象例数	341	287	234	392	100
消化管穿孔	1(0.3%)	5 (1.7%)	4(1.7%)	8 (2.0%)	2 (2.0%)
術後出血・創傷治癒遅延による合併症	9(2.6%)	0	0	5/60 <sup>*1</sup> (8.3%)	5/15 <sup>*1</sup> (33.3%) <sup>*2</sup>
高血圧	Grade 4 Grade 3	3(1.0%) 15(5.2%)	0 17(7.3%)	1(0.3%) 48(12.2%)	0 15(15.0%)
蛋白尿	Grade 4 Grade 3	0 2(0.7%)	0 0	0 3(0.8%)	0 1(1.0%)
動脈血栓塞症	Grade 5 <sup>*4</sup> Grade 4 Grade 3	0 1(0.3%) 2(0.7%)	0 1(0.4%) 0	0 10 (2.6%) 3 (0.8%)	0 4(4.0%) 5(5.0%)
静脈血栓塞症	Grade 5 <sup>*4</sup> Grade 4 Grade 3	0 1(0.3%) 9(3.1%)	0 1(0.4%) 0	0 15(3.8%) 45(11.5%)	0 3(3.0%) 5(5.0%)
出血	Grade 5 <sup>*4</sup> Grade 4 Grade 3	0 1(0.3%) 9(3.1%)	1(0.4%) 0 6(2.6%)	0 3(0.8%) 10(2.6%)	0 2(2.0%) 3(3.0%)
うっ血性心不全	Grade 5 <sup>*4</sup> Grade 4 Grade 3	0 0 10(2.9%) <sup>*3</sup>	0 0 0	0 0 4(1.0%)	0 0 2(2.0%)

定義は CTCAE ver.3.0 を参照。

E3200 試験については Grade 3 以上の副作用を、NO16966 試験、AVF2107g 試験及び AVF2192g 試験については Grade 3 以上の有害事象を示す。

\*1 本剤投与中に手術を実施した患者に対する発現率

\*2 消化管穿孔を併発した 2 例を含む

\*3 NO16966 試験については、心臓障害 (一般) を示す。

\*4 NO16966 試験、AVF2107g 試験及び AVF2192g 試験については、Grade 5 を用いた grading は実施していない。

## 【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。<sup>13), 14)</sup>

### 1. 抗腫瘍効果<sup>15), 16)</sup>

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 (COLO 205, HM7, LSLiM6)、乳癌 (MDA-MB-435)、卵巣癌 (SKOV-3)、前立腺癌 (DU 145) 等広範な癌腫に対抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌 (HM7)、前立腺癌 (DU 145) 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<sup>17), 18)</sup>

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 の生物活性を阻害することにより、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減減する。

## 【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

\*\*新薬情報提供時に誤記訂正を行った



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）（ $C_{2233}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$ ）

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】**

- 1-11) 社内資料
- 12) Kabbinar FF, et al.: J Clin Oncol: 23, 3706 (2005)
- 13) Ferrara N, et al.: Nat Med: 9, 669 (2003)
- 14) Ferrara N, et al.: Endocr Rev: 18, 4 (1997)
- 15) Gerber H-P, et al.: Cancer Res: 65, 671 (2005)
- 16) 社内資料
- 17) Presta LG, et al.: Cancer Res: 57, 4593 (1997)
- 18) Willett CG, et al.: Nat Med: 10, 145 (2004)

**【文献請求先】**

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

