

平成25年10月18日
厚生労働省専用第14会議室
午後5時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
医薬品第2部
議事第2次

1. 開会

2. 報告事項

議題1 医薬品アバスチン点滴静注用100mg/4mL及び同点滴静注用400mg/16mL
の製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.1)

議題2 医薬品ファルモルピシン注射用10mg及び同注射用50mgの製造販売承認事
項一部変更承認について
(資料No.2)

議題3 優先審査指定品目の審査結果について
(資料No.3)

3. その他

議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行う
ことが適当と判断された適応外薬の事前評価について
(資料No.4)

4. 閉会

平成25年10月18日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	アバスチン点滴静注用100mg/4mL 同 点滴静注用 400mg/16mL	中外製薬(株)	製 販 製 販	一 変 一 変	ベバシズマブ (遺伝子組換え)	卵巣癌の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	残余 (平成 27年4 月17日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
報告	ファルモルピシン注射用10mg 同 注射用50mg	ファイザー(株)	製 販 製 販	一 変 一 変	エピルピシン 塩酸塩	肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の場合の用法・用量を追加する新用量医薬品	【公知申請】	—	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

申請品目の概要

申請者	販売名	新規/一変
中外製薬株式会社	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同点滴静注用 400mg/16mL	一変
成分・分量	1バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）を100mg又は400mg含有する注射剤	
効能・効果	（下線部今回追加） 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	
用法・用量	（今回追加のみ） [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。	
再審査期間	初回承認（平成19年4月18日承認）の残余期間（平成27年4月17日まで）	
承認条件	なし	
その他	なし	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、ヒトの血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）に対するヒト化モノクローナル抗体である。VEGFと結合し、VEGFの受容体への結合を阻害することにより、血管新生を抑制し、その結果、腫瘍の増殖を抑制する。 ・ 類薬は、パクリタキセル、カルボプラチン。 ・ 2013年8月時点において、本薬は、卵巣癌に関する適応にて、110の国又は地域で承認されている。 ・ 本薬は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、2010年12月に申請者に対して本薬の卵巣癌に対する開発要請がなされている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	新規／一変
ファイザー株式会社	ファルモルピシン注射用 10mg、 同注射用 50mg	一変
成分・分量	1 バイアル中にエピルピシン塩酸塩 10mg 又は 50mg を含有する注射剤	
効能・効果	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍） 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 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）（変更なし）	
用法・用量	（今回追加のみ） 肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合 <u>エピルピシン塩酸塩として10mg（力価）に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを0.5～2mLの割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。本剤の投与量は、1日60mg（力価）/m²（体表面積）とするが、患者の状態により適宜増減し、腫瘍血管に乳濁液が充満した時点で終了すること。</u>	
再審査期間	なし（公知申請）	
承認条件	なし	
その他	公知申請	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、腫瘍細胞の DNA と複合体を形成して、DNA 及び RNA の生合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 ・ 類薬は、ミリプラチン水和物、シスプラチン。 ・ TACE は、肝臓の腫瘍細胞に栄養を供給する肝動脈内に、抗がん剤と塞栓物質を注入し、肝動脈を塞栓することで腫瘍細胞を壊死に至らせる方法。 ・ 2013年6月時点で、本薬は104カ国の国又は地域で承認されているが、TACE としての用法・用量が承認されている国又は地域はない。 	

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

① 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g（一般名：注射用バンコマイシン塩酸塩）

予定される適応：バンコマイシンに感性のメチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）を適応菌種とした敗血症などの効能・効果及び MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症の効能・効果の追加

② ヘプタボックス-Ⅱ、ビームゲン（一般名：組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来））

予定される適応：B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）投与時期における用法・用量の変更

③ 1. ヘブスブリン筋注用 200 単位、同筋注用 1000 単位

2. 乾燥 HB グロブリン筋注用 200 単位「ニチヤク」、同筋注用 1000 単位「ニチヤク」

3. 抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 200 単位/1mL「日赤」、同筋注 1000 単位/5mL「日赤」

4. ヘパトセーラ筋注 200 単位/mL（1mL）、同筋注 200 単位/mL（5mL）

（一般名：1、2 乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、3、4 抗 HBs 人免疫グロブリン）

予定される適応：新生児の B 型肝炎予防（原則として、沈降 B 型肝炎ワクチンとの

併用) の初回投与における用法・用量の変更

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販売名	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL, 同 400 mg/16 mL
2	一般名	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	中外製薬株式会社
4	成分・含量	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL : 1バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) を100 mg 含有 アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL : 1バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) を400 mg 含有
5	用法・用量	<p>[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]</p> <p>・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。</p> <p>・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。</p> <p>[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]</p> <p>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。</p> <p>[手術不能又は再発乳癌]</p> <p>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。</p> <p>[悪性神経膠腫]</p> <p>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。</p> <p>[<u>卵巣癌</u>]</p> <p><u>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。</u></p> <p>(下線部：追加箇所)</p>
6	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 <u>卵巣癌</u> (下線部：追加箇所)

7	備 考	
---	-----	--

20XX年X月改訂(第X版)
20XX年X月改訂

抗悪性腫瘍剤/
抗VEGF^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号
874291

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)

アバスタチン[®]点滴静注用100mg/4mL
アバスタチン[®]点滴静注用400mg/16mL
AVASTIN[®]

	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	

ベバシズマブ(遺伝子組換え)注



【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		アバスタチン 点滴静注用 100mg/4mL	アバスタチン 点滴静注用 400mg/16mL
成分・含有量(1バイアル中)	有効成分	4mL中 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(ベプトン)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。
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。
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

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、成人にはベパシズマブ（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、成人にはベパシズマブ（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。

- 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。

<効能・効果に関連する適用上の注意>

- (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。

<用法・用量に関連する適用上の注意>

- (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

【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の適切な期間をおくこと。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 例の計 3,133 例^{注4)}中 2,107 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 775 例（24.7%）、白血球減少 769 例（24.5%）、出血 609 例（19.4%）、高血圧 561 例（17.9%）、神経毒性 500 例（16.0%）、疲労・けん怠感 484 例（15.4%）、食欲減退 464 例（14.8%）、悪心 446 例（14.2%）、口内炎 368 例（11.7%）、脱毛症 340 例（10.9%）、血小板減少 328 例（10.5%）、尿蛋白陽性 328 例（10.5%）等であった（卵巣癌効能追加時）。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（1.9%）：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。

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%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（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（8.7%）、血小板減少（10.5%）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（8.4%）：好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）等の感染症があらわれ、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、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。

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）（16.0%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯乱、失神、構語障害、傾眠、痙攣

消化器	食欲減退 (14.8%)、悪心 (14.2%)、口内炎 (11.7%)、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、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉痛、齦歯、腸炎、腸閉塞、逆流性食道炎、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落
泌尿器	尿蛋白陽性 (10.5%)	尿中血陽性	BUN 増加、血中クレアチニン増加
肝臓	肝機能異常 (AST (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 (17.9%)、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、手足症候群、爪の障害、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	血中リン減少、血中ナトリウム減少、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、高血糖、血中クロール減少、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低カリウム血症
その他	疲労・けん怠感 (15.4%)、発熱、鼻中隔穿孔 ^{注6)} 、卵巣機能不全 (無月経等) ^{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、胸痛、胸部不快感、カテーテル関連合併症 (感染、炎症等)、膿瘍、口腔ヘルペス、脱水、耳鳴、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、耳不快感、不規則月経、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

(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 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

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

《必要抜き取り量計算式》

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

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

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)。

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 \geq 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】

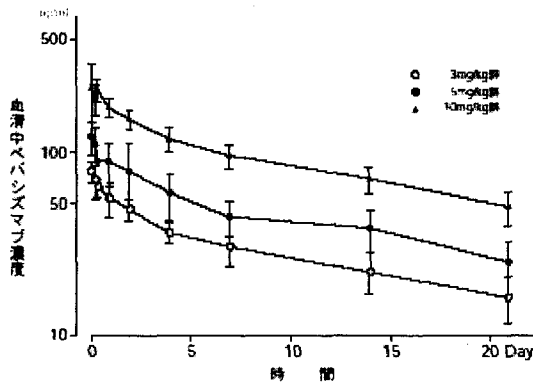
＜日本人における成績＞

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

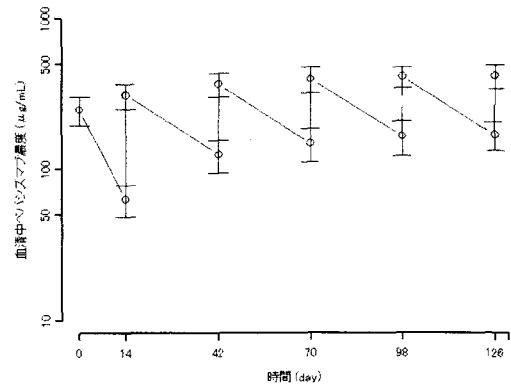
N=6, mean±SD

※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]

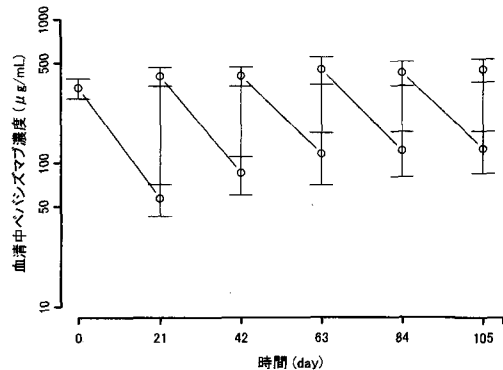
転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ 10mg/kg の点滴静注を 2 週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与 70 日後 (投与 6 回目) の最低及び最高血清中濃度は各々 149.0±37.4 (47 例) 及び 397.8±77.9 (43 例) µg/mL であり、投与 6 回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

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。

反復投与時 (15mg/kg/3 週間) の血清中濃度 (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。

(参考 動物実験の結果)

1. 分布 [7]

ウサギに ¹²⁵I 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 ¹²⁵I 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/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	
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: 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) ^[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) ^[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+ アバスタチン群 (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+アバスタチン群 (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 15 mg/kg 群	417	12.3		351	13.4	
	化学療法 ^{注13)} +アバスタチン 7.5 mg/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 15 mg/kg 群	417	6.2		351	6.5	
	化学療法 ^{注13)} +アバスタチン 7.5 mg/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 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+アバスタチン 15mg/kg 群 (n=32)	7.4	0.41 P=0.0028	31.3	P=0.085 7
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=0.097 6

※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〕

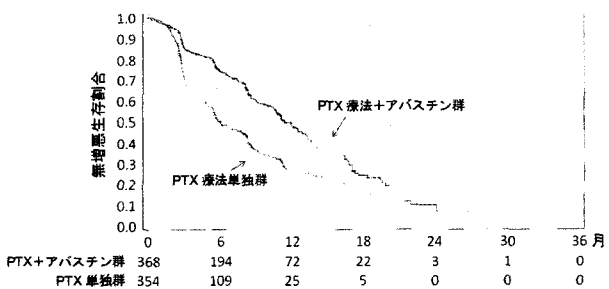
○化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (E2100 試験) [24]

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。

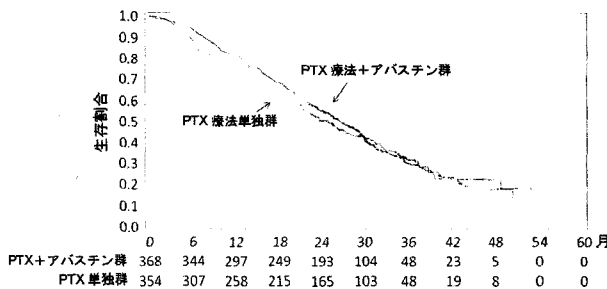
E2100 試験の有効性に関する成績

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	P<0.0001	24.8	P=0.1374
PTX 療法+アバステン群 (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	P<0.0001	16.7	P=0.0987
RT/T 療法+アバステン群 (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^[17]) とし、CP療法に本剤 15 mg/kg を併用投与した CPB15 群^[18] 及び本剤 15 mg/kg を併用・継続投与した CPB15+群^[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 ^{注 22)}	無増悪生存期間 ^{注 20)}			投与群 ^{注 22)}	生存期間 ^{注 21)}		
	イベント数 ^{注 22)}	中央値 (月)	ハザード比		イベント数 ^{注 22)}	中央値 (月)	ハザード比
CPP 群 n=625 (n=20)	277 (3)	12.0	—	CPP 群 n=625 (n=20)	299 (2)	40.6	—
CPB15 群 ^{注 23)} n=1248 (n=24)	305 (3)	12.7	0.842 片側 P=0.0204 ^{注 24)}	CPB15 群 n=625 (n=12)	309 (3)	38.8	1.065 片側 P=0.2197
CPB15+ 群 ^{注 23)} n=1248 (n=24)	248 (1)	18.2	0.644 片側 P<0.0001 ^{注 24)}	CPB15+群 n=623 (n=12)	270 (3)	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) 括弧内は日本人患者

注 23) 6 サイクルまでに発生した CPB15 群及び CPB15+群の患者のイベントも含めた。

注 24) 有意水準 0.0116

〔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^{[28], [29]}。

1. 抗腫瘍効果^{[30], [31], [32], [33], [34]}

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^{[35], [36]}

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

〔包装〕

アバスタチン点滴静注用 100mg/4mL：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〕

- The CATT Research Group. N Engl J Med:364,1897. 2011.
- Curtis LH et al. Arch Ophthalmol:128(10),1273. 2010.
- Gower EW, et al. ARVO:Poster 6644. 2011.
- 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 (JO19901 試験) 反復投与時の血中濃度。
- 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: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).
- 社内資料:国内第 II 相試験 (JO19907 試験)。
- 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)。
- 社内資料:国内第 II 相試験 (JO19901 試験)。
- 社内資料:海外第 III 相比較試験 (E2100 試験)。
- 社内資料:国内第 II 相試験 (JO22506 試験)。
- 社内資料:国際共同第 III 相比較試験 (BO21990 試験)。
- 社内資料:国際共同第 III 相比較試験 (GOG-0218 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。
- 社内資料:ヒト乳癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討。

34. 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.
35. Presta LG, et al. : Cancer Res:57,4593. (1997).
36. 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



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

(報道発表用)

1	販売名	ファルモルビシン [®] 注射用 10 mg, 同注射用 50 mg
2	一般名	エピルビシン塩酸塩
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・分量	ファルモルビシン [®] 注射用 10 mg (1 バイアル中 日局 エピルビシン塩酸塩 10mg (力価) 含有) ファルモルビシン [®] 注射用 50 mg (1 バイアル中 日局 エピルビシン塩酸塩 50mg (力価) 含有)
5	用法・用量	<p>急性白血病の場合 エピルビシン塩酸塩として15mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5～7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2～3クール反復する。</p> <p>悪性リンパ腫の場合 エピルビシン塩酸塩として40～60mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。</p> <p>乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌 (膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍) の場合 エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。</p> <p>肝癌の場合 エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。</p> <p>膀胱癌 (表在性膀胱癌に限る) の場合 エピルビシン塩酸塩として60mg (力価) を30mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2～4クール反復する。 注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルよりエピルビシン塩酸塩溶液を注入し、1～2時間膀胱腔内に把持する。 なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。</p> <p>乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。 ・シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール

		<p>反復する。 なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。 <u>肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合</u> <u>エピルピシン塩酸塩として 10mg (力価) に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを0.5~2mL の割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。本剤の投与量は、1日60mg (力価) /m² (体表面積) とするが、患者の状態により適宜増減し、腫瘍血管に乳濁液が充満した時点で終了すること。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍） 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 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）</p>
7	備考	<p>本剤は DNA, RNA 合成阻害により抗腫瘍活性を有するアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質製剤である。 別紙：添付文書（案）</p>

抗腫瘍性抗生物質製剤

劇薬、処方せん医薬品[※]

ファルモルビシン[®]注射用10mg
ファルモルビシン[®]注射用50mg

Farmorubicin[®] for Injection 10mg
Farmorubicin[®] for Injection 50mg
注射用エピルビシン塩酸塩

貯 法：室温保存
使用期限：3年（最終年月をラベル・外箱等に記載）
（取扱い上の注意参照）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

	10mg	50mg
承認番号	21800AMX10387	21800AMX10388
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	2006年8月	2006年8月
国際誕生	1982年6月	

【警告】

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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 心機能異常又はその既往歴のある患者〔心筋障害があらわれるおそれがある。〕
- 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 他のアントラサイクリン系薬剤等毒性を有する薬剤による前治療が限界量（ドキシゾルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り500mg/m²、ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重当り25mg/kg等）に達している患者〔うっ血性心不全があらわれるおそれがある。〕
- 肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合
 - ヨード系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤の乳濁液はヨード化合物を含むため、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕

【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）】

肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）の場合
総ビリルビン値が 3mg/dL 以上の患者又は重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者〔肝不全を起こすことがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

販売名	ファルモルビシン注射用10mg	ファルモルビシン注射用50mg
成分	日局 エピルビシン塩酸塩*10mg（力価）	日局 エピルビシン塩酸塩*50mg（力価）
有効成分	日局 乳糖水和物 50mg 日局 パラオキシ安息香酸メチル 2mg	日局 乳糖水和物 250mg 日局 パラオキシ安息香酸メチル 10mg
添加物		

*旧薬局方における日本名：日局 塩酸エピルビシン

2. 性状

本剤は帯黄赤色～赤色の多孔性の固体及び粉末であり、注射用水又は生理食塩液で溶解した時のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

	pH	4.5～6.0
浸透圧比	注射用水で溶解〔2mg（力価）/mL〕	約0.1（生理食塩液対比）
	生理食塩液で溶解〔2mg（力価）/mL〕	約1（生理食塩液対比）

【効能・効果】

- 下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解
急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）
- 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
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

【用法・用量】

急性白血病の場合

エピルビシン塩酸塩として15mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5～7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2～3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合

エピルビシン塩酸塩として40～60mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg（力価）/m²（体表面積）を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

肝癌の場合

エピルピシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3~4週休薬する。これを1クールとし、通常3~4クール反復する。

膀胱癌 (表在性膀胱癌に限る) の場合

エピルピシン塩酸塩として60mg (力価) を30mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2~4クール反復する。

注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルよりエピルピシン塩酸塩溶液を注入し、1~2時間膀胱腔内に把持する。

なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

肺癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

・シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルピシン塩酸塩として100mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4~6クール反復する。

・シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルピシン塩酸塩として100mg (力価) /m² (体表面積) を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4~6クール反復する。

なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

エピルピシン塩酸塩として10mg (力価) に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを0.5~2mLの割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。本剤の投与量は、1日60mg (力価) /m² (体表面積) とするが、患者の状態により適宜増減し、腫瘍血管に乳濁液が充満した時点で終了すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

1. 再投与を行う場合には、肝機能の回復状況等の患者の状態に応じて適切な投与間隔を設定すること。
2. X線透視下に本剤の乳濁液を緩徐に投与すること。[「重要な基本的注意」(9) 及び「適用上の注意」(4) 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) 肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (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。]
- (3) 骨髄抑制のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染を増悪させるおそれがある。]

(5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

(6) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

(7) 他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者 [心筋障害があらわれるおそれがある。]

(8) 肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

1) 甲状腺疾患のある患者 [「禁忌」の項参照]

2) 血管造影で明らかな肝内シャントがある患者 [本剤が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。]

3) 血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者 [門脈血が遮断されているため、本剤の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 骨髄抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、**適宜臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等)** 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、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

(2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が900mg/m² (体表面積) を超えると、**うっ血性心不全** を起こすことが多くなるので注意すること。

(3) 本剤の総投与量が900mg/m² 以下であっても、**うっ血性心不全** を起こすことがある。特に、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者及び心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者では心機能検査を行い、慎重に投与すること。

(4) 心筋障害等の**心毒性**については、本剤の投与終了後も発現することがあるので、長期にわたり観察すること。

(5) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生することがあるので、本剤の投与終了後も長期にわたり注意すること。

(6) **感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(7) 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]

(8) 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。

(9) 肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の場合

1) 併用するヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、及び医療機器 (多孔性ゼラチン粒等の塞栓材) の添付文書を熟読すること。

2) 投与時に**ショック、血圧低下、徐脈等**があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

3) 本剤の乳濁液は固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。**腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入しX線透視下に少量ずつ投与すること。**[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

4) 門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X線透視下で少量ずつ投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

3. 相互作用

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
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射	心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	
抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。
シメチジン	シメチジンが本剤のAUCを増加させる。 ¹⁾	シメチジンが本剤の代謝酵素であるP-450を阻害する。

4. 副作用

○全身投与例（動脈内投与を含む）

調査症例数4,818例中、副作用発現症例は2,732例（56.7%）であり、副作用発現件数は延べ9,002件であった。その主なものは、悪心・嘔吐1,767件（36.7%）、白血球減少1,621件（33.6%）、食欲不振1,182件（24.5%）、脱毛1,167件（24.2%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○膀胱腔内注入例

調査症例数1,142例中、副作用発現症例は228例（20.0%）であり、副作用発現件数は延べ466件であった。その主なものは、頻尿183件（16.0%）、排尿痛175件（15.3%）等の局所刺激症状であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

(1) 重大な副作用

- 1) 心筋障害（0.12%）**：心筋障害、更にうっ血性心不全等の症状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、休業又は投与を中止すること。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。
- 2) 骨髄抑制（頻度不明）**：汎白血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがある。なお、高度な骨髄抑制により致命的な感染症（敗血症）や消化管出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し、適切な処置を行うこと。
- 3) ショック（頻度不明）**：ショック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。
- 4) 間質性肺炎（頻度不明）**：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。

5) **萎縮膀胱（頻度不明）**：膀胱腔内注入によって萎縮膀胱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し、適切な処置を行うこと。

6) **肝・胆道障害（頻度不明）**：肝動脈内投与において、肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死、肝不全、胆嚢炎等の肝・胆道障害があらわれることがあるので、造影剤等により薬剤の分布領域をよく確認し、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。

7) **胃潰瘍（0.02%）、十二指腸潰瘍（0.02%）、消化管出血（頻度不明）**：肝動脈内投与において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化管出血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。[「適用上の注意」(4)の項参照]

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
心 臓		心電図異常、不整脈、頻脈	胸痛	
過 敏 症		発疹	紅斑、発赤	蕁麻疹
肝 臓	肝機能異常（AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇等）			
腎 臓		腎機能異常（BUN上昇等）		
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢、腹痛	食道炎、胃炎	
皮 膚	高度の脱毛		色素沈着、そう痒症	肝動脈内投与時の発赤、紅斑、びらん、潰瘍等の皮膚障害、皮膚壊死
精神神経系	倦怠感	しびれ、疼痛、頭痛	耳痛・耳鳴、不眠、意識障害、知覚異常（口腔内異和感）	
泌 尿 器	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿等の膀胱刺激症状 ^{注1)}	頻尿、血尿		
呼 吸 器				呼吸困難、気胸・血胸 ^{注2)}
注 射 部 位				静脈内投与による血管痛、静脈炎、血栓
そ の 他	発熱		悪寒、顔面浮腫、ほてり 血圧低下	

注1：膀胱腔内注入療法による。

注2：類似化合物（ドキシソルピシン塩酸塩）の投与により肺転移を有する症例の治療中にあらわれたとの報告がある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では心毒性、骨髄抑制があらわれやすく、また本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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が望ましい。[動物実験（ラット）で胎児毒性が報告されており、またアントラサイクリン系の他の抗悪性腫瘍剤では、動物実験で催奇形性が報告されている。]

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合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。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。なお、使用成績調査（調査症例数5,427例）において、小児（15歳未満）での副作用発現率は85.0%（17/20例）であった。その主なものは、食欲不振65.0%（13件）、白血球減少50.0%（10件）、悪心45.0%（9件）等であった。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

- 1) 本剤は用法・用量にしたがって使用し、皮下、筋肉内投与はしないこと。
- 2) 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与はしないこと。

(2) 調製時

- 1) 本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解して投与すること。
また、配合変化を起こす可能性があるため他の薬剤との混注を避けること。
- 2) 溶解後速やかに使用すること。

3) 肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)施行時

本剤の乳濁液の調製にあたっては、本剤を生理食塩水、非イオン性造影剤等で溶解後に、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを加えること。

(3) 静脈内投与時

- 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、同一部位への反復投与により、血管の硬化を起こすことがある。
- 2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用する等、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(4) 肝動脈内投与時

- 1) 肝動脈内投与において、本剤が標的とする部位以外へ流入することにより、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等があらわれることがあるので、造影剤等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような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。
〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 2) 肝動脈内投与により疼痛、発赤、紅斑、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚壊死に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

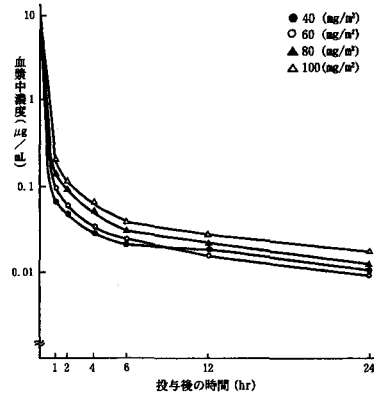
9. その他の注意

- 1) ラットの新生児に皮下投与した実験で、発癌性がみられたとの報告がある。
- 2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- 3) 細菌等に対する突然変異誘起性が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

癌患者に40~100mg/m²を静注したとき、得られた血漿中濃度（HPLC法による）は下図のとおりである。



2. 代謝^{3, 4)}

尿中及び血中における本剤の代謝物は、還元代謝物（エピルビシノール）の他にグルクロン酸抱合体が認められる。

3. 排泄⁵⁾

48時間までの尿中排泄率は投与量の10.7%である。

【臨床成績】^{5~16)}

一般臨床試験及び乳癌を対象とした比較臨床試験で得られた、主な腫瘍別奏効率（CR+PR）は、急性白血病23.5%（8/34）、悪性リンパ腫64.3%（27/42）、乳癌38.6%（27/70）、卵巣癌20.0%（7/35）、胃癌15.3%（11/72）、肝癌（動注）15.1%（8/53）、尿路上皮癌18.8%（6/32）、表在性膀胱癌（膀注）58.4%（52/89）であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{17, 18)}

移植癌に対して広い抗癌スペクトルを有し、Leukemia L1210、Leukemia P388、B-16 melanoma、Colon 38、C3H乳癌、Hepatoma AH-13、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。

2. 作用機序^{19, 20)}

腫瘍細胞のDNAとcomplexを形成することにより、DNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって、抗腫瘍効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

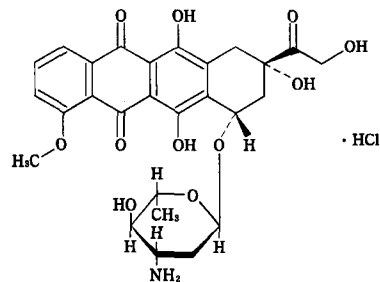
一般名：エピルビシン塩酸塩（Epirubicin Hydrochloride）

化学名：(2S, 4S)-4-(3-Amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-arabino-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride

分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

分子量：579.98

構造式：



性状：微帯黄赤色～帯褐赤色の粉末で、吸湿性である。

水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤が眼や皮膚に付着した場合には直ちに水で洗浄し、適切な処置を行うこと。
2. 本剤には、21G又はそれより細い針を使用して下さい。太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。また、同一ヶ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。

【包装】

ファルモルピシン注射用10mg：10mg（力価）×5バイアル
ファルモルピシン注射用50mg：50mg（力価）×1バイアル

【主要文献】

- 1) Murray, L. S. et al. : Clin Oncol (R Coll Radiol) 10 (1) : 35, 1998
[L20030701069]
- 2) 大野 忠嗣ほか：癌と化学療法 13 (5) : 1881, 1986 [L20030528011]
- 3) Weenen, H. et al. : Eur J Can Clin Oncol 20 (7) : 919, 1984
[L20030528014]
- 4) Robert, J. et al. : Cancer Treat Rep 69 (6) : 633, 1985
[L20030528016]
- 5) 三比 和美ほか：癌と化学療法 13 (8) : 2594, 1986
[L20030528023]
- 6) 正岡 徹ほか：癌と化学療法 13 (8) : 2606, 1986 [L20030528031]
- 7) 富永 健ほか：癌と化学療法 13 (6) : 2187, 1986 [L20030528036]
- 8) 塚本 直樹ほか：産科と婦人科 53 (10) : 1611, 1986 [L20030528039]
- 9) 坂田 優ほか：癌と化学療法 13 (5) : 1887, 1986 [L20030528042]
- 10) 木村 禎代二ほか：癌と化学療法 13 (7) : 2440, 1986
[L20030528045]
- 11) Kolaric, K. et al. : J Cancer Res Clin Oncol 106 (2) : 148, 1983
[L20030528048]
- 12) 永末 直文ほか：癌と化学療法 13 (9) : 2786, 1986 [L20030528054]
- 13) 津島 知靖ほか：癌と化学療法 11 (12-1) : 2502, 1984
[L20030528058]
- 14) 津島 知靖ほか：泌尿器科紀要 31 (12) : 2215, 1985 [L20030528061]
- 15) 新島 端夫ほか：泌尿器科紀要 32 (9) : 1359, 1986 [L20030528074]
- 16) 田口 鐵男ほか：癌と化学療法 13 (12) : 3498, 1986 [L20030528067]
- 17) 大滝 義博ほか：新薬と臨床 35 (5) : 1077, 1986 [L20030529005]
- 18) Goldin, A. et al. : Invest New Drugs 3 (1) : 3, 1985 [L20030529006]
- 19) Valentini, L. et al. : Farmaco 40 (6) : 377, 1985 [L20030529012]
- 20) Tanaka, M. et al. : GANN 74 (6) : 829, 1983 [L20030529015]

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7