

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／抗 VEGF^注 ヒト化モノクローナル抗体 ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」 ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]注 Bevacizumab BS Intravenous Infusion

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

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中，ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]を以下の量含有する。 ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」：100mg/4mL 含有 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」：400mg/16mL 含有
一般名	和名：ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]（JAN） 洋名：Bevericizumab (Genetical Recombination) [Bevericizumab Biosimilar 3]（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2022年1月20日 薬価基準収載：2022年5月25日 販売開始：2022年5月30日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社 販売：サンド株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日，祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical/index.html

本IFは2022年8月改訂（第3版）の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完している。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	30
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	30
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 薬理作用.....	30
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	35
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	35
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	38
6. RMP の概要.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	38
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収.....	38
1. 販売名.....	4	5. 分布.....	38
2. 一般名.....	4	6. 代謝.....	39
3. 構造式又は示性式.....	4	7. 排泄.....	39
4. 分子式及び分子量.....	4	8. トランスポーターに関する情報.....	39
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	9. 透析等による除去率.....	39
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	5	10. 特定の背景を有する患者.....	39
III. 有効成分に関する項目	6	11. その他.....	39
1. 物理化学的性質.....	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	1. 警告内容とその理由.....	40
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	43
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... ..	44
1. 剤形.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... ..	44
2. 製剤の組成.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	44
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	46
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	52
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	53
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	60
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	60
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	61
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	62
10. 容器・包装.....	9	IX. 非臨床試験に関する項目	65
11. 別途提供される資材類.....	9	1. 薬理試験.....	65
12. その他.....	9	2. 毒性試験.....	65
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	66
1. 効能又は効果.....	10	1. 規制区分.....	66
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	2. 有効期間.....	66
3. 用法及び用量.....	10	3. 包装状態での貯法.....	66
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	4. 取扱い上の注意点.....	66
5. 臨床成績.....	13	5. 患者向け資材.....	66

6. 同一成分・同効薬.....	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準 収載年月日, 販売開始年月日.....	66
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	67
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容.....	67
11. 再審査期間.....	67
12. 投薬期間制限に関する情報	67
13. 各種コード.....	67
14. 保険給付上の注意.....	67
X I. 文献.....	68
1. 引用文献	68
2. その他の参考文献.....	69
X II. 参考資料.....	69
1. 主な外国での発売状況.....	69
2. 海外における臨床支援情報	70
X III. 備考.....	71
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	71
2. その他の関連資料.....	71

略語表

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve 時間-濃度曲線下面積
AUCinf	Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity 時間無限大までの時間 - 濃度曲線下面積
CE	Capillary electrophoresis キャピラリー電気泳動
CEX	Cation-exchange 陽イオン交換
CI	Confidence interval 信頼区間
CL	Total body clearance 全身クリアランス
Cmax	Maximum observed concentration 最高血中濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸癌臨床試験グループ
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay 酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency 欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
HPLC	High Performance Liquid Chromatography 高速液体クロマトグラフィー
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells ヒト臍帯静脈内皮細胞
ITT	Intention to treat -

略語	略語内容
nAb	Neutralizing antibodies 中和抗体
ORR	Objective (overall) response rate 客観的奏効率
OS	Overall survival 全生存期間
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics 薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Partial response 部分奏効
PS	Performance status パフォーマンスステータス
RMST	Restricted mean survival time 境界内平均生存期間
SD	Stable disease 病勢安定
SDS	Sodium dodecyl sulfate ドデシル硫酸ナトリウム
SEC	Size exclusion chromatography サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance 表面プラズモン共鳴
t1/2	Elimination half-life 終末消失半減期
VEGF	Vascular endothelial growth factor 血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor 血管内皮増殖因子受容体

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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關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^{1,2)}。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と考えられている³⁾。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、腫瘍の増殖を阻害し^{3,4)}、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と考えられている⁴⁾。

ベバシズマブは、米国では転移性結腸・直腸癌患者の治療薬として 2004 年 2 月に承認され、日本においては 2007 年 4 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造販売を承認されている。ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg/400mg「日医工」は、mAbxience Research, S.L.（本社：スペイン）によりベバシズマブ製剤のバイオ後続品として創製された。

本剤は、アバスチン(以下、先行バイオ医薬品)と比較し、品質試験及び非臨床試験において類似性が認められたこと、国内の健康成人を対象とした単回投与試験において、薬物動態の同等性が確認されたこと⁵⁾、海外の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、同等の有効性と同様な安全性プロファイルを有していることが示されたことから⁶⁾、先行バイオ医薬品が有する効能又は効果のうち、再審査期間が満了している「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」の効能又は効果について、製造販売承認申請を行った。

2022 年 1 月 20 日にベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 3〕注として承認を取得した。

2022 年 8 月 17 日に「手術不能又は再発乳癌」の効能又は効果、用法及び用量の追加承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤であるアバスチンを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された。
- (2) 本剤は、ヒト VEGF と特異的に結合し、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。
（「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) *In vitro* 試験において、アバスチンと同様に、VEGF に対する結合親和性が認められ、VEGF 誘導性細胞増殖抑制活性を示した。
（「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相臨床試験（単回点滴静脈内投与）において先行バイオ医薬品*と薬物動態学的に同等であることが示された。
（「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (5) 非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 III 相比較試験において、本剤は、先行バイオ医薬品と同等の有効性（独立画像評価委員会による客観的奏効率）と同様の安全性プロファイルを示すことが確認された。
（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (6) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（1.9%）、消化管穿孔（0.9%）、瘻孔（0.3%）、創傷治癒遅延、出血（19.3%）、血栓塞栓症、高血圧性脳症（頻度不明）、高血圧性クレーゼ（頻度不明）、可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）、骨髄抑制、感染症（10.0%）、うっ血性心不全（0.1%未満）、間質性肺炎（0.4%）、血栓性微小血管症（頻度不明）、動脈解離（0.1%未満）があらわれることがある。
（「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 先行バイオ医薬品とアミノ酸配列（一次構造）及びジスルフィド結合（S-S）の位置が同一である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I.6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血 動脈血栓塞栓症 高血圧，高血圧性クリーゼ うっ血性心不全 蛋白尿，ネフローゼ症候群 創傷治癒遅延 消化管穿孔 可逆性後白質脳症症候群（PRES） 骨髄抑制 静脈血栓塞栓症 瘻孔 ショック，アナフィラキシー，過敏症反応， Infusion reaction 間質性肺炎 血栓性微小血管症（TMA） 壊死性筋膜炎 動脈解離 胚・胎児発生に対する影響 小児等における骨壊死（顎以外の部位） 適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象	肺高血圧症 顎骨壊死 心障害（うっ血性心不全，動脈血栓塞栓症を除く） 胆嚢穿孔 感染症	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要	
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動	
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動	
該当なし	該当なし	
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」

ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」

(2) 洋名

BEVACIZUMAB BS Intravenous Infusion 100mg [NICHIIKO]

BEVACIZUMAB BS Intravenous Infusion 400mg [NICHIIKO]

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発第 0214 号，平成 25 年 2 月 14 日付）」に準拠

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 3]（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Bevacizumab (Genetical Recombination) [Beverizumab Biosimilar 3]（JAN）

bevacizumab (INN)

(3) ステム（stem）

モノクローナル抗体（ヒト化）：-mab（-zumab）

3. 構造式又は示性式

マウス抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体

アミノ酸及びジスルフィド結合

H 鎖 N³⁰³：糖鎖結合

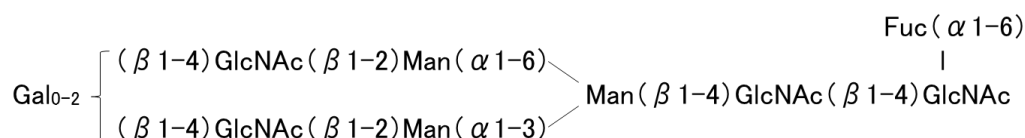
H 鎖 K⁴⁵³：部分的プロセッシング

L 鎖 Cys²³-L 鎖 Cys⁸⁸, L 鎖 Cys¹³⁴-L 鎖 Cys¹⁹⁴, H 鎖 Cys²²-H 鎖 Cys⁹⁶, H 鎖 Cys¹⁵⁰-H 鎖 Cys²⁰⁶,

H 鎖 Cys²⁶⁷-H 鎖 Cys³²⁷, H 鎖 Cys³⁷³-H 鎖 Cys⁴³¹, L 鎖 C²¹⁴-H 鎖 C²²⁶, H 鎖 C²³²-H 鎖 C²³²,

H 鎖 C²³⁵-H 鎖 C²³⁵：ジスルフィド結合

主な糖鎖構造



4. 分子式及び分子量

軽鎖(C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆)／約 23,500

重鎖(C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆)／約 49,700

分子量：約 149,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]は、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：MB02

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～帯黄色又は帯褐色の乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 6.0～6.3

浸透圧：266～304mOsm/L

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬を-20±5℃で保存したとき 36 ヶ月安定である。

3. 有効成分の確認試験法，定量法

(1) 確認試験法

ペプチドマップ

(2) 定量法

紫外可視吸光度測定法（タンパク質濃度を測定）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶剤に希釈して用いる溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」	ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」
性状	無色～帯黄色又は帯褐色の乳白光を呈する液	
pH	6.0～6.3	
浸透圧比	約 1（日局生理食塩液に対する比）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」	ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」
有効成分 (1 バイアル中)	ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 3] ^{注)} 100mg/4mL	ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 3] ^{注)} 400mg/16mL
添加剤 (1 バイアル中)	トレハロース水和物 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	トレハロース水和物 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

注) 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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験⁷⁾

試験	製剤規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	100mg	5±3℃	30 ヶ月*	ガラスバイアル 及び塩素化ブチ ル製ゴム栓 (一次包装)	規格内	
	400mg		30 ヶ月*		規格内	
加速試験	100mg	25±2℃/ 60±5%RH	6 ヶ月		3 ヶ月で規格外 (純度)	
	400mg				3 ヶ月で規格外 (純度)	
苛酷試験	温度	100mg	45℃/60%RH		14 日	3 日で規格外 (浸透圧, 純度)
	光	100mg	総照度 125 万 Lx·hr 及び総近紫外放射エネ ルギー 250Wh/m ²		—	125Wh/m ² で規格 外(純度, 生物活性)
				紙箱 (二次包装)		規格内

試験項目：性状，純度，生物活性，不溶性微粒子 等

※：1 ロットは 36 ヶ月まで安定性試験継続中

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

(「VIII.11. 適用上の注意」, 「X III.2. その他の関連資料」の項参照)

(2) 溶解後の安定性*

保存条件	保存期間	保存状態	結果
2～8℃	48 時間後	輸液バッグ	規格内
30℃/60%RH			規格内

試験項目：性状，純度，生物活性，不溶性微粒子 等

※：本剤を 100mL の生理食塩水を含むポリオレフィン (PO) 製の輸液バッグ中で，タンパク濃度 1.4mg/mL 又は 16.5mg/mL に希釈した。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

【11. 適用上の注意 14.2 薬剤投与時の注意】(抜粋)

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。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」〉

4mL×1 バイアル

〈ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」〉

16mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス

キャップ：アルミニウム, ポリプロピレン

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

外箱：紙箱

11. 別途提供される資材類

(「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照)

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 手術不能又は再発乳癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.1 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- 5.2 「添付文書 17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈手術不能又は再発乳癌〉

- 5.3 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- 5.4 延命効果は示されていない。
- 5.5 「添付文書 17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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。

【解説】

品質試験、非臨床試験及び臨床試験等の種々の検討により、本剤は先行バイオ医薬品と同等性/同質性を有すると判断し、先行バイオ医薬品の再審査期間が満了している効能又は効果を目標とする適応症としたことから、先行バイオ医薬品と同様の効能又は効果に関連する注意を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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）[ベバシズマブ後続3]として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

品質試験、非臨床試験及び臨床試験等の種々の検討により、本剤は先行バイオ医薬品と同等性/同質性を有すると判断した。さらに臨床試験の結果から、健康成人における本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性、並びに非扁平上皮非小細胞肺癌患者における本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が示され、安全性においても先行バイオ医薬品以上の懸念事項は認められなかった。以上のことから、本剤の用法及び用量が先行バイオ医薬品と同一であれば、先行バイオ医薬品と同等の有効性・安全性を示すと考えた。したがって申請した全ての効能又は効果について先行バイオ医薬品と同一の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

- 7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「添付文書 17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 初回投与時は 90 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。

<治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>

- 7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[添付文書 17.1.2 参照]
- 7.5 本剤の用法・用量は、「添付文書 17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

<扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

- 7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[添付文書 17.1.3 参照]

<手術不能又は再発乳癌>

- 7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[添付文書 17.1.4 参照]

【解説】

7. 1, 7. 6 「本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択」は、臨床試験成績を熟知した上で適切に選択すること。
7. 2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
7. 3 本剤は、ヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及び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、これらの成分によるショック、アナフィラキシーを起こす可能性が否定できない。また、モノクローナル抗体の点滴静注製剤を使用する際には、infusion reaction が発現する可能性があり、その重症度と頻度を増やさないために、投与を緩徐に行うことが重要である。
注射液の調製法については、「VIII. 11. 適用上の注意」を参照のこと。
7. 4 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌症例に対して、先行バイオ医薬品^{*}の承認用法及び用量において、標準化学療法 [カペシタビン・オキサリプラチン療法 (XELOX 療法), 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), 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), 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)] との併用により全生存期間又は無増悪生存期間の延長が確認されている。
7. 5 「本剤の用法及び用量」は、臨床試験成績を熟知した上で患者のがん化学療法歴に応じて適切に選択することが必要である。
7. 6 先行バイオ医薬品^{*}の承認用法及び用量において、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌症例では、標準化学療法 (カルボプラチン・パクリタキセル療法 (CP 療法), シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法 (GC 療法) との併用により全生存期間又は無増悪生存期間の延長が確認されている。
7. 7 先行バイオ医薬品^{*}の承認用法及び用量において、手術不能又は再発乳癌症例では、標準化学療法 (パクリタキセル) との併用により無増悪生存期間の延長が確認されている。

※：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤

5. 臨床成績

<ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg/400mg 「日医工」 >

(1) 臨床データパッケージ

試験名	試験デザイン	目的	対象	概要	分類
国内第 I 相臨床試験 (MB02-A-04-18)	単施設(日本)二重盲検無作為化並行群間実薬対照比較試験	<u>主要目的:</u> 本剤と先行バイオ医薬品*の AUCinf を比較し, PK の同等性を示すこと。 <u>副次目的:</u> 本剤及び先行バイオ医薬品の, AUCinf 以外の PK パラメータと安全性プロファイル及び免疫原性を比較すること。	健康男性被験者 49 例	3mg/kg の本剤又は先行バイオ医薬品を点滴静注により単回投与。	評価資料
海外第 I 相臨床試験 (BEVZ92-A-01-13)	多施設国際共同オープンラベル無作為化並行群間実薬対照比較試験	<u>主要目的:</u> FOLFOX 又は FOLFIRI との併用下での本剤及び先行バイオ医薬品の PK プロファイルを比較すること。 <u>副次目的:</u> 主要評価項目に含まれない PK パラメータを比較評価すること, FOLFOX 又は FOLFIRI との併用下での本剤及び先行バイオ医薬品の安全性プロファイルを比較すること, 本剤及び先行バイオ医薬品の免疫原性を比較すること, 並びに無作為化投与群間で ORR 及び PFS を比較すること。	転移性結腸・直腸癌患者 142 例	5mg/kg の本剤又は先行バイオ医薬品を, FOLFOX 又は FOLFIRI と併用して 2 週間ごとに点滴静注。	参考資料
海外第 III 相比較試験 (MB02-C-02-17)	多施設国際共同二重盲検無作為化実薬対照比較試験	<u>主要目的</u> 非小細胞肺癌患者における, カルボプラチンとパクリタキセルの併用下での本剤と先行バイオ医薬品*の ORR を比較すること。 <u>副次目的</u> 本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイル, 免疫原性及び主要評価項目に含まれない有効性パラメータ (PFS 及び OS) を比較評価すること。	III B/IV 期の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 627 例 本剤群: 315 例 対照群: 312 例	<u>第 1~6 サイクル:</u> 15mg/kg の本剤又は先行バイオ医薬品を, パクリタキセル (200 mg/m ²) とカルボプラチン (AUC6mg/mL×min 相当量) と併用して点滴静注。すべての投与は 21 日間の治療サイクルの 1 日目に投与された。 <u>第 7 サイクル以降:</u> 15 mg/kg の本剤又は先行バイオ医薬品の単独投与として, 21 日間の治療サイクルの 1 日目に点滴静注した。	評価資料

※: 先行バイオ医薬品: EU において承認されたベバシズマブ製剤

(2) 臨床薬理試験

1) 免疫原生試験

① 国内臨床薬物動態試験における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況⁵⁾

日本人健康男性被験者を対象とした国内第 I 相臨床試験において、本剤又は先行バイオ医薬品^{*}を単回投与した 48 例（各群 24 例）を対象に免疫原性を評価した。その結果、ベースライン時に、両群各 1 例が抗薬物抗体、中和抗体陽性であった。また、1 例の被験者では、先行バイオ医薬品投与後に抗薬物抗体、中和抗体陽性を示した。

※：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤

② 海外第 III 相比較試験における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況⁶⁾

非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 III 相比較試験における、本剤又は先行バイオ医薬品^{*}を投与した被験者の抗薬物抗体陽性及び中和抗体陽性について、ベースライン時に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 16/308 例（5.2%）、先行バイオ医薬品群 22/304 例（7.2%）であり、そのうち先行バイオ医薬品群 4/22 例（18.2%）で中和抗体陽性であった。投与開始後、4、10、19、52 週それぞれでの治療誘発性抗薬物抗体や治療誘発性中和抗体の発現率において、その多くは一時的な発現であった。

		本剤群 (n=312)	先行バイオ医薬品群 (n=309)
ベースライン時	n	308	304
投与前	抗薬物抗体陽性	16 (5.2%)	22 (7.2%)
	うち中和抗体陽性	0	4 (1.3%)
投与開始後	n	293	296
4 週目	抗薬物抗体陽性	22 (7.5%)	10 (3.4%)
	うち中和抗体陽性	2 (0.7%)	1 (0.3%)
10 週目	抗薬物抗体陽性	16 (5.5%)	22 (7.4%)
	うち中和抗体陽性	4 (1.4%)	6 (2.0%)
19 週目	抗薬物抗体陽性	19 (6.5%)	24 (8.1%)
	うち中和抗体陽性	1 (0.3%)	6 (2.0%)
34 週目	抗薬物抗体陽性	7 (2.4%)	11 (3.7%)
	うち中和抗体陽性	0	0
52 週時 (試験終了時)	抗薬物抗体陽性	0	0
	うち中和抗体陽性	0	0

※：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤

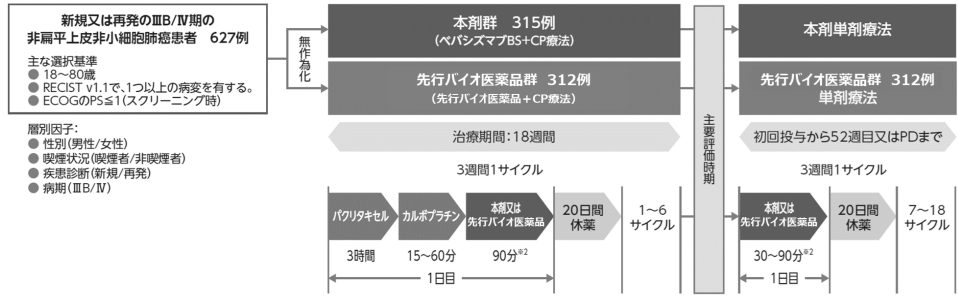
(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 海外第Ⅲ相比較試験 (MB02-C-02-17) ⁶⁾

試験デザイン	二重盲検，無作為化，並行群間比較，多施設国際共同，第Ⅲ相試験
目的	<p>【主要目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ⅢB/Ⅳ期の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に，カルボプラチン及びパクリタキセル併用下での本剤と先行バイオ医薬品^{*1}の有効性について，客観的奏効率（ORR）を比較する。 <p>【副次目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤と先行バイオ医薬品の18週及び52週時点における無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を比較する。 本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイル及び免疫原性について比較する。 <p><small>*1：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたペバシズマブ製剤</small></p>
対象	18～80歳で新規又は再発のⅢB/Ⅳ期の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 627例 (本剤群：315例，先行バイオ医薬品群：312例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 治癒的手術を適用できないⅢB期/Ⅳ期の非扁平上皮非小細胞肺癌と新たに診断された又は再発した被験者（18歳以上80歳以下の男性又は女性で，十分な肝機能，腎機能，血液学的機能，及び血液凝固パラメータを有する） 再発例では無作為化前の術前/術後補助療法から6ヵ月以上経過している場合は組入れ可とした。 放射線療法については，無作為化の4週間以上前に完了した場合（治療が骨病変の場合は2週間超）は組入れ可とした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 過去に進行癌に対する全身療法を受けていた被験者 肺癌に対する化学療法，免疫療法，分子標的療法又は生物学的療法（術前/術後補助療法を除く）を受けたことのある被験者（VEGF又はVEGFRを標的とした治療（先行バイオ医薬品を含む）を受けたことのある被験者を含む） 抗血小板作用又は抗凝固作用を有するアスピリン及び他の非ステロイド性抗炎症薬の併用若しくは直近で使用した被験者 妊婦又は授乳婦
試験方法	<p>CP療法：パクリタキセル 200mg/m²，カルボプラチン 6mg/mL・min（AUC₆）相当を3週間ごとの投与サイクルの1日目に投与し，6サイクル（18週）まで継続。</p> <p>本剤又は先行バイオ医薬品：3週間ごとの投与サイクルの1日目に15mg/kgを投与し，18サイクル（52週）まで継続。</p>  <p>試験方法</p> <p>新規又は再発のⅢB/Ⅳ期の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 627例 主な選択基準 ● 18～80歳 ● RECIST v1.1で、1つ以上の病変を有する。 ● ECOGのPS≤1(スクリーニング時)</p> <p>無作為化</p> <p>本剤群 315例 (ペバシズマブBS+CP療法) 先行バイオ医薬品群 312例 (先行バイオ医薬品+CP療法)</p> <p>治療期間：18週間 3週間1サイクル</p> <p>パクリタキセル 3時間 カルボプラチン 15～60分 本剤又は先行バイオ医薬品 90分^{*2} 20日間休業 1～6サイクル</p> <p>主要評価時期</p> <p>本剤単剤療法 先行バイオ医薬品単剤療法</p> <p>初回投与から52週目又はPDまで 3週間1サイクル</p> <p>本剤又は先行バイオ医薬品 30～90分^{*2} 20日間休業 7～18サイクル</p> <p><small>*2：最初の本剤又は先行バイオ医薬品は90分間点滴静注した。忍容性が良好であれば，次回は60分間，その後は30分間の点滴静注で投与した。</small></p>

患者背景	ITT 集団				
	項目		本剤群 (n=315)		先行バイオ医薬品群 (n=312)
	年齢, 歳 (平均値±標準偏差)		60.1±9.56		60.8±9.23
	性別, n (%)	男性	193 (61.3%)		190 (60.9%)
		女性	122 (38.7%)		122 (39.1%)
	体重, kg (平均値±標準偏差)		68.34±15.56		69.50±15.49
	体表面積, m ² (平均値±標準偏差)		1.768±0.2380		1.783±0.2253
	ECOG PS, n (%)	0	92 (29.6%)		94 (30.3%)
		1	219 (70.4%)		216 (69.7%)
		未評価	1 (0.3%)		0
	診断の種類, n (%)	新規	289 (91.7%)		287 (92.0%)
		再発	26 (8.3%)		25 (8.0%)
	喫煙状況 ^{※2} , n (%)	喫煙者	157 (49.8%)		152 (48.7%)
		非喫煙者	158 (50.2%)		160 (51.3%)
	スクリーニング時の 非小細胞肺癌の病 期, n		男性	女性	男性
II期		0	0	0	2
III A期		1	0	1	0
III B期		21	10	26	11
IV期		171	112	163	109
各割合は、各パラメータで有効なデータが得られた被験者数を基に算出した。					
※2：非喫煙者及び元喫煙者を「非喫煙者」、現在も喫煙している被験者を「喫煙者」に分類した。					
主な評価項目	<p>【有効性】 〈主要評価項目〉 18 週時点の客観的奏効率 (ORR) 〈副次評価項目〉 無増悪生存期間 (PFS), 全生存期間 (OS)</p> <p>【安全性】 ・ 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 免疫原性評価 (抗薬物抗体の有無)</p>				

<p>解析方法</p>	<p><解析対象集団> 有効性解析対象集団・ITT 集団：ランダムに割り付けられた被験者の集団 安全性解析対象集団・1 回以上治験薬を投与された被験者の集団</p> <p><主要評価項目> 各集団及び各評価項目について、各規制当局からの助言に対応し 3 つの異なる ORR 解析を行った。①米国食品医薬品庁（FDA）の助言に従い、事前に設定した同等性の基準（0.73～1.36）でリスク比に基づき同等性を確認した。ORR 推定値は、リスク比の Cochran-Mantel-Haenszel 推定値とその両側 90%CI を用いて層別因子で調整した。②欧州医薬品庁（EMA）の助言に従い、事前に設定した同等性の基準（-12%～12%）でリスク差に基づき同等性を確認した。ORR 推定値は、リスク差の Cochran-Mantel-Haenszel 推定値とその両側 90%CI 信頼区間を用いて層別因子で調整した。③独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言に従い、事前に設定した同等性の基準（0.73～1.36）でリスク比に基づき同等性を確認した。ORR 推定値は、リスク比の Cochran-Mantel-Haenszel 推定値とその両側 95%CI を用いて層別因子で調整した。</p> <p><副次評価項目> Kaplan-Meier 推定値を投与群別に層別化し、ログランク検定を用いて各群の生存分布を比較した。PFS 及び OS 中央値並びにその 95%CI を用い、投与群間の PFS 及び OS の分布を比較した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、各群のハザード比（HR）とその 95%CI を推定した。また、PFS 及び OS の最小二乗境界内平均生存期間（RMST）を算出した。</p>
--------------------	---

結果

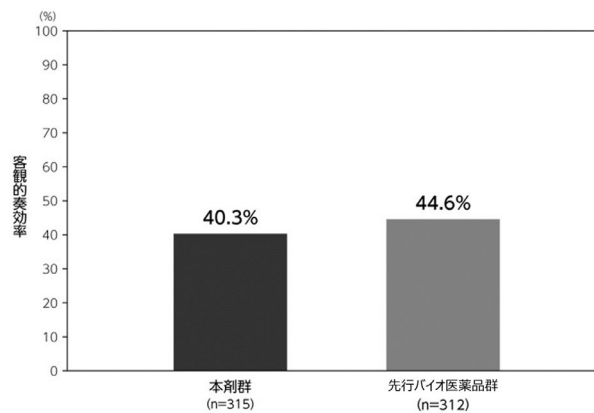
<有効性>

主要評価項目

1) 18 週の客観的奏効率 (ORR)

独立画像評価委員会による 18 週の ORR は本剤群 40.3%，先行バイオ医薬品群 44.6%であった。性別，喫煙状況，疾患診断，及び病期を共変量とした層別因子を用いて調整した ORR のリスク差は-4.02% (95%CI: -11.76%~3.71%)，ORR のリスク比は 0.910 (95%CI: 0.758~1.092) であり，事前に設定したリスク差の同等性の基準 (-12%~12%) 及びリスク比の同等性の基準 (0.73~1.36) を満たしていることから，本剤は先行バイオ医薬品と同等の有効性を有することが検証された。

独立画像評価委員会による 18 週の客観的奏効率 (ITT 集団)



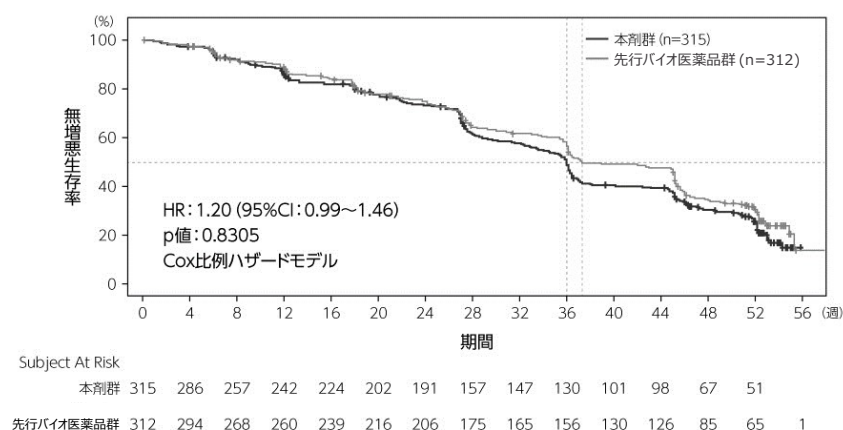
	本剤群 (n=315)	先行バイオ医薬品群 (n=312)
ORR (CR+PR)	127 (40.3%)	139 (44.6%)
CR	6 (1.9%)	3 (1.0%)
PR	121 (38.4%)	136 (43.6%)
SD	54 (17.1%)	53 (17.0%)
PD	19 (6.0%)	23 (7.4%)
評価不能	1 (0.3%)	0
早期中止	114 (36.2%)	97 (31.1%)
ORRリスク差 (%、95%CI)	-4.02 (-11.76~3.71)	
ORRリスク比 (95%CI)	0.91 (0.758~1.092)	

副次評価項目

1) 無増悪生存期間 (PFS)

治験担当医師による評価では、PFS 中央値は本剤群 36.0 週 (95%CI: 33.0~36.4) 及び先行バイオ医薬品群 37.3 週 (95%CI: 36.1~45.1) であった。調整したハザード比は、1.20 (95%CI: 0.99~1.46, $p=0.8305$, Cox 比例ハザードモデル) であった。PFS の結果についても、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を支持するものであった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

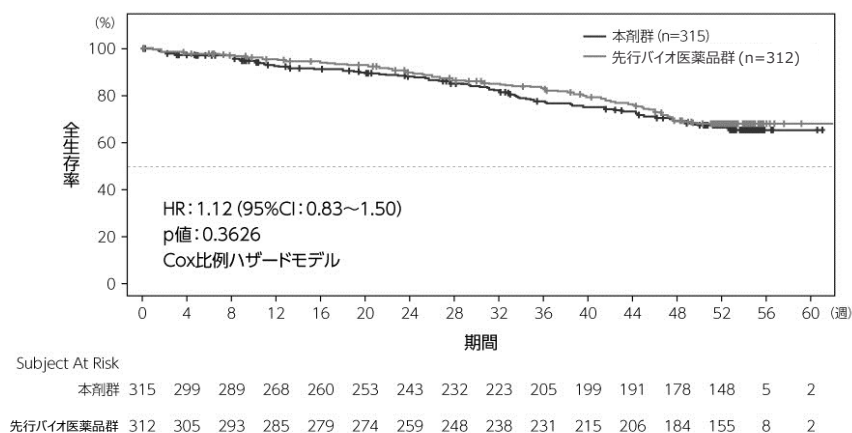


結果
(続き)

2) 全生存期間 (OS)

Kaplan-Meier 法で推定した各群の AUC から算出した最小二乗境界内平均生存期間 (RMST) は、本剤群 46.5 週 (95%CI: 45.8~47.2) 及び先行バイオ医薬品群 48.5 週 (95%CI: 47.9~49.1) であった。調整したハザード比は、1.12 (95%CI: 0.83~1.50, $p=0.3626$, Cox 比例ハザードモデル) であった。OS の結果についても、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を支持するものであった。

OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



<p>結果 (続き)</p>	<p><安全性></p> <p>52週までにおいて、有害事象は本剤群の288例(92.6%)及び先行バイオ医薬品群の288例(92.9%)に認められ、このうちベバシズマブ(本剤及び先行バイオ医薬品)との因果関係が否定できない副作用は本剤群の125例(40.2%)及び先行バイオ医薬品群の125例(40.3%)に認められた。重篤な副作用は、本剤群では33例(10.6%)に認められ、主な事象は発熱性好中球減少症、肺塞栓症、肺炎が各4例(1.3%)、好中球減少症が3例(1.0%)等であった。先行バイオ医薬品群では33例(10.6%)に認められ、主な事象は発熱性好中球減少症が7例(2.3%)、好中球減少症が6例(1.9%)、肺塞栓症が4例(1.3%)、肺炎が3例(1.0%)等であった。副作用による投与中止は、本剤群では42例(13.5%)で認められ、主な事象は貧血が6例(1.9%)、肺塞栓症が5例(1.6%)、血小板減少症が4例(1.3%)等であった。先行バイオ医薬品群では33例(10.6%)に認められ、主な事象は貧血、蛋白尿が各4例(1.3%)、肺塞栓症、血小板数減少が各3例(1.0%)等であった。副作用による死亡は、本剤群ではネフローゼ症候群、咯血、胃潰瘍、肺出血、急性心筋梗塞、心肺停止、疾患進行が各1例に認められた。先行バイオ医薬品群では急性腎障害、肺出血、肺塞栓症、脱水、腸炎が各1例に認められた。</p>
---------------------------	--

【参考】

＜アバステン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL＞

1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

①国内第 I / II 相試験 (JO19380 試験)

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% (PR41/57 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。[添付文書 7.4 参照]

副作用発現率は、XELOX 療法 + 本剤群で 100% (58/58 例) であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー 93.1% (54/58 例)、食欲不振 89.7% (52/58 例)、疲労 82.8% (48/58 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 77.6% (45/58 例)、悪心 74.1% (43/58 例) であった。

②国内安全性確認試験 (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1)}には本剤 5mg/kg、既治療例^{注2)}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)。[添付文書 7.4 参照]

注 1) 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 2) 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

副作用発現率は、本剤 5mg/kg 群で 100% (38/38 例)、本剤 10mg/kg 群で 100% (26/26 例) であった。主な副作用は、本剤 5mg/kg 群で食欲不振 97.4% (37/38 例)、好中球数減少 92.1% (35/38 例)、悪心 86.8% (33/38 例)、白血球数減少 78.9% (30/38 例)、下痢 73.7% (28/38 例) であり、本剤 10mg/kg 群で白血球数減少 100% (26/26 例)、好中球数減少 96.2% (25/26 例)、食欲不振 88.5% (23/26 例)、悪心 84.6% (22/26 例)、血小板数減少 80.8% (21/26 例) であった。

③国内第 I 相臨床試験 (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療法 (5-FU/I-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 相臨床試験を実施した。奏効率は 16.7% (PR3/18 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。[添付文書 7.4 参照]

副作用発現率は、5-FU/I-LV 療法 + 本剤 5mg/kg 群で 100% (6/6 例)、5-FU/I-LV 療法 + 本剤 10mg/kg 群で 100% (6/6 例) であった。主な副作用は、5-FU/I-LV 療法 + 本剤 5mg/kg 群で好中球数減少 66.7% (4/6 例)、白血球数減少 66.7% (4/6 例)、血小板数減少 66.7% (4/6 例)、口内炎 66.7% (4/6 例) であり、5-FU/I-LV 療法 + 本剤 10mg/kg 群で食欲不振 83.3% (5/6 例)、悪心 66.7% (4/6 例)、鼻出血 66.7% (4/6 例)、高血圧 66.7% (4/6 例) であった。

④海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966 試験）

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 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 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。[添付文書 7.4 参照]

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3)}		生存期間 ^{注4)}	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
化学療法 ^{注5)} + 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5)} + アバスチン群(n=699)	9.36		21.22	
XELOX 療法+ プラセボ群(n=350)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX 療法+ アバスチン群(n=350)	9.26		21.36	
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+ アバスチン群(n=349)	9.40		21.16	

注 3) 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 4) カットオフ日：2007 年 1 月 31 日

注 5) 化学療法：FOLFOX 4 療法又は XELOX 療法

副作用発現率は、FOLFOX 4 療法+本剤群で 98.2%（335/341 例），XELOX 療法+本剤群で 98.9%（349/353 例）であった。主な副作用は、FOLFOX 4 療法+本剤群で悪心 62%（213/341 例），下痢 60%（205/341 例），好中球減少症 55%（188/341 例），口内炎 40%（137/341 例），錯感覚 39%（133/341 例），嘔吐 37%（127/341 例），疲労 37%（127/341 例），鼻出血 29%（99/341 例），無力症 26%（90/341 例），食欲不振 26%（88/341 例）であり、XELOX 療法+本剤群で悪心 64%（226/353 例），下痢 62%（220/353 例），嘔吐 44%（157/353 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群 39%（139/353 例），錯感覚 37%（131/353 例），疲労 36%（127/353 例），口内炎 29%（101/353 例），食欲不振 28%（100/353 例），無力症 21%（73/353 例），末梢性ニューロパシー 20%（69/353 例），好中球減少症 20%（69/353 例）であった。

⑤海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200 試験）

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、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。[添付文書 7.4 参照]

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+ アバスチン群 (n=293)	22.2 (65)		7.5		13.0	

Grade3 以上（血液毒性については Grade4 以上）の副作用発現率は、FOLFOX 4 療法+本剤群で 76.3%（219/287 例）であった。FOLFOX 4 療法群との発現率の差が 2%以上であった主な副作用は、疲労 18.5%（53/287 例）、下痢 17.8%（51/287 例）、神経障害—感覚性 16.4%（47/287 例）、悪心 10.8%（31/287 例）、嘔吐 10.1%（29/287 例）、脱水 8.7%（25/287 例）、高血圧 6.3%（18/287 例）、腹痛 5.9%（17/287 例）、呼吸困難 5.9%（17/287 例）、神経障害—その他 5.2%（15/287 例）であった⁸⁾。

⑥海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g 試験）

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⁹⁾。[添付文書 7.4 参照]

AVF2107g 試験の有効性に関する成績

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

有害事象発現率は、IFL 療法+本剤群で 96.7%（379/392 例）であった。主な有害事象は、下痢 74.7%（293/392 例）、白血球減少症 44.4%（174/392 例）、無力症 32.4%（127/392 例）、悪心 29.8%（117/392 例）、蛋白尿 28.8%（113/392 例）、腹痛 26.5%（104/392 例）、高血圧 24.5%（96/392 例）、嘔吐 21.7%（85/392 例）、疼痛 19.4%（76/392 例）、食欲不振 15.8%（62/392 例）であった。

⑦海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2192g 試験)

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¹⁰⁾。

[添付文書 7.4 参照]

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＋ アバチン群(n=104)	9.17		16.56	

有害事象発現率は、5-FU/LV 療法＋本剤群で 100% (100/100 例) であった。主な有害事象は、下痢 84.0% (84/100 例)、無力症 76.0% (76/100 例)、悪心 65.0% (65/100 例)、腹痛 47.0% (47/100 例)、食欲不振 43.0% (43/100 例)、嘔吐 40.0% (40/100 例)、蛋白尿 38.0% (38/100 例)、疼痛 33.0% (33/100 例)、高血圧 32.0% (32/100 例)、便秘 26.0% (26/100 例)、貧血 26.0% (26/100 例) であった。

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¹¹⁾。

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

①国内第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。[添付文書 7.6 参照]

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＋アバチン群 (n=117)	6.9		60.7	

副作用発現率は、CP 療法＋本剤群で 100% (125/125 例) であった。主な副作用は、好中球数減少 96.8% (121/125 例)、脱毛症 95.2% (119/125 例)、白血球数減少 94.4% (118/125 例)、末梢性ニューロパシー 88.0% (110/125 例)、ヘモグロビン減少 84.0% (105/125 例) であった。

②海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599 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、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¹²⁾。[添付文書 7.6 参照]

E4599 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
CP 療法単独群 (n=433)	4.5	0.66 P<0.001	10.3	0.79 P=0.003
CP 療法+アバスタチン 15mg/kg 群(n=417)	6.2		12.3	

Grade3 以上の副作用発現率は、本剤 15mg/kg+CP 療法群で 69.1% (295/427 例) であった。主な Grade3 以上の副作用は、好中球数減少 25.8% (110/427 例)、疲労 14.5% (62/427 例)、呼吸困難 9.6% (41/427 例)、末梢性感覚ニューロパシー 9.1% (39/427 例)、高血圧 6.3% (27/427 例)、感染 5.4% (23/427 例)、悪心 4.9% (21/427 例)、食欲不振 4.9% (21/427 例)、脱水 4.7% (20/427 例)、嘔吐 4.4% (19/427 例) であった。

③海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704 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、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 7.5mg/kg^{注1)}（未承認）又は 15mg/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。[添付文書 7.6 参照]

BO17704 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
GC 療法+プラセボ群 (n=347)	6.1	0.82 P=0.0301	13.1	1.03 P=0.7613
GC 療法+アバスタチン 15mg/kg 群(n=351)	6.5		13.4	
GC 療法+アバスタチン 7.5mg/kg 群(n=345)	6.7	0.75 P=0.0082	13.6	0.93 P=0.4203

注 1) 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。

副作用発現率は、本剤 7.5mg/kg^{注1)}+GC 療法群で 95.5% (315/330 例)、本剤 15mg/kg +GC 療法群で 95.4% (314/329 例) であった。主な副作用は、本剤 7.5mg/kg^{注1)} +GC 療法群で悪心 54.8% (181/330 例)、好中球減少症 48.5% (160/330 例)、嘔吐 47.0% (155/330 例)、血小板減少症 37.0% (122/330 例)、貧血 33.3% (110/330 例)、疲労 27.9% (92/330 例)、食欲不振 24.5% (81/330 例)、鼻出血 23.9% (79/330 例)、便秘 20.9% (69/330 例)、高血圧 20.9% (69/330 例) であり、本剤 15mg/kg+GC 療法群で悪心 55.6% (183/329 例)、好中球減少症 45.9% (151/329 例)、嘔吐 45.3% (149/329 例)、血小板減少症 34.3% (113/329 例)、疲労 30.7% (101/329 例)、貧血 30.4% (100/329 例)、鼻出血 28.9% (95/329 例)、高血圧 28.9% (95/329 例)、食欲不振 27.4% (90/329 例)、脱毛症 21.3% (70/329 例) であった。

④海外第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF0757g 試験)

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^{注1)} (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 rogression (TTP) の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。[添付文書 7.6 参照]

AVF0757g 試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値(月)	ハザード比		P 値
CP 療法単独群 (n=25)	4.0	—	12.0	—
CP 療法+アバスチン 15mg/kg 群(n=32)	7.4	0.41 P=0.0028	31.3	P=0.0857
CP 療法+アバスチン 7.5mg/kg 群(n=22)	4.3	0.85 P=0.5963	31.8	P=0.0976

副作用発現率は、本剤 7.5mg/kg^{注1)} +CP 療法群で 81.8% (18/22 例)、本剤 15mg/kg +CP 療法群で 90.3% (28/31 例) であった。主な副作用は、本剤 7.5mg/kg^{注1)} +CP 療法群で鼻出血 36.4% (8/22 例)、発疹 31.8% (7/22 例)、疲労 27.3% (6/22 例)、好中球減少症 22.7% (5/22 例)、関節痛 22.7% (5/22 例)、悪心 13.6% (3/22 例)、喀血 13.6% (3/22 例)、下痢 9.1% (2/22 例)、口内炎 9.1% (2/22 例)、呼吸困難 9.1% (2/22 例)、脱毛症 9.1% (2/22 例) であり、本剤 15mg/kg+CP 療法群で疲労 41.9% (13/31 例)、鼻出血 35.5% (11/31 例)、下痢 29.0% (9/31 例)、関節痛 22.6% (7/31 例)、悪心 19.4% (6/31 例)、口内炎 19.4% (6/31 例)、無力症 19.4% (6/31 例)、脱毛症 19.4% (6/31 例)、好中球減少症 16.1% (5/31 例)、頭痛 16.1% (5/31 例)、発疹 16.1% (5/31 例) であった。

注 1) 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。

3) 手術不能又は再発乳癌

①国内第Ⅱ相試験 (JO19901 試験)

HER 2 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。[添付文書 5.5, 7.1, 7.7 参照]

副作用発現率は、本剤 10mg/kg+パクリタキセルで 100% (120/120 例) であった。主な副作用は、脱毛症 98.3% (118/120 例), 白血球数減少 85.0% (102/120 例), 好中球数減 75.8% (91/120 例), 末梢性ニューロパシー 75.0% (90/120 例), 鼻出血 70.8% (85/120 例), 尿中蛋白陽性 59.2% (71/120 例), 爪の障害 53.3% (64/120 例), 疲労 50.8% (61/120 例), 食欲不振 50.8% (61/120 例), 味覚異常 48.3% (58/120 例) であった²⁸⁾。

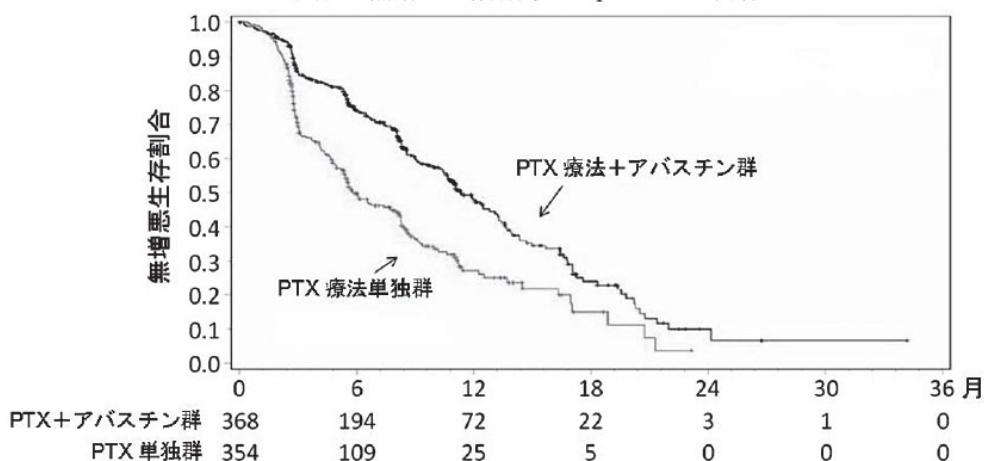
②海外第Ⅲ相無作為化比較試験 (E2100 試験)

HER 2 陰性^{注2)}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 (PTX) 療法を対照群とし、PTX 療法に本剤 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 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^{29) 30)}。[添付文書 5.4, 5.5, 7.1, 7.7 参照]

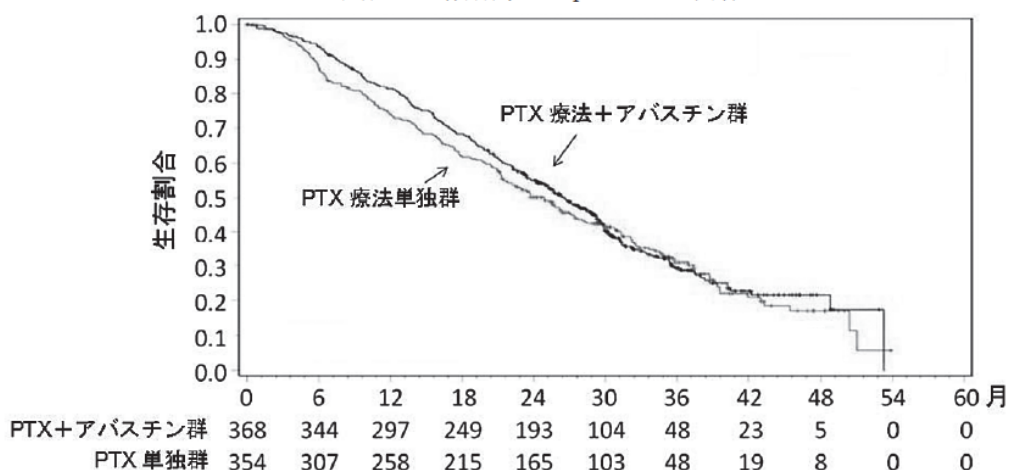
E2100 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
PTX 療法単独群 (n=354)	5.8	0.483 P<0.0001	24.8	0.869 P=0.1374
PTX 療法+アバスチン群 (n=368)	11.3		26.5	

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



注2) 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。

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、本剤+PTX療法群で67.8%（246/363例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー24.2%（88/363例）、高血圧15.2%（55/363例）、疲労10.5%（38/363例）、感染9.6%（35/363例）、好中球数減少5.5%（20/363例）、筋力低下4.4%（16/363例）、呼吸困難4.4%（16/363例）、下痢3.9%（14/363例）、嘔吐3.9%（14/363例）、悪心3.9%（14/363例）であった³¹⁾。

2) 安全性試験

(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

(5) 患者・病態別試験

(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

(6) 治療的使用

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体

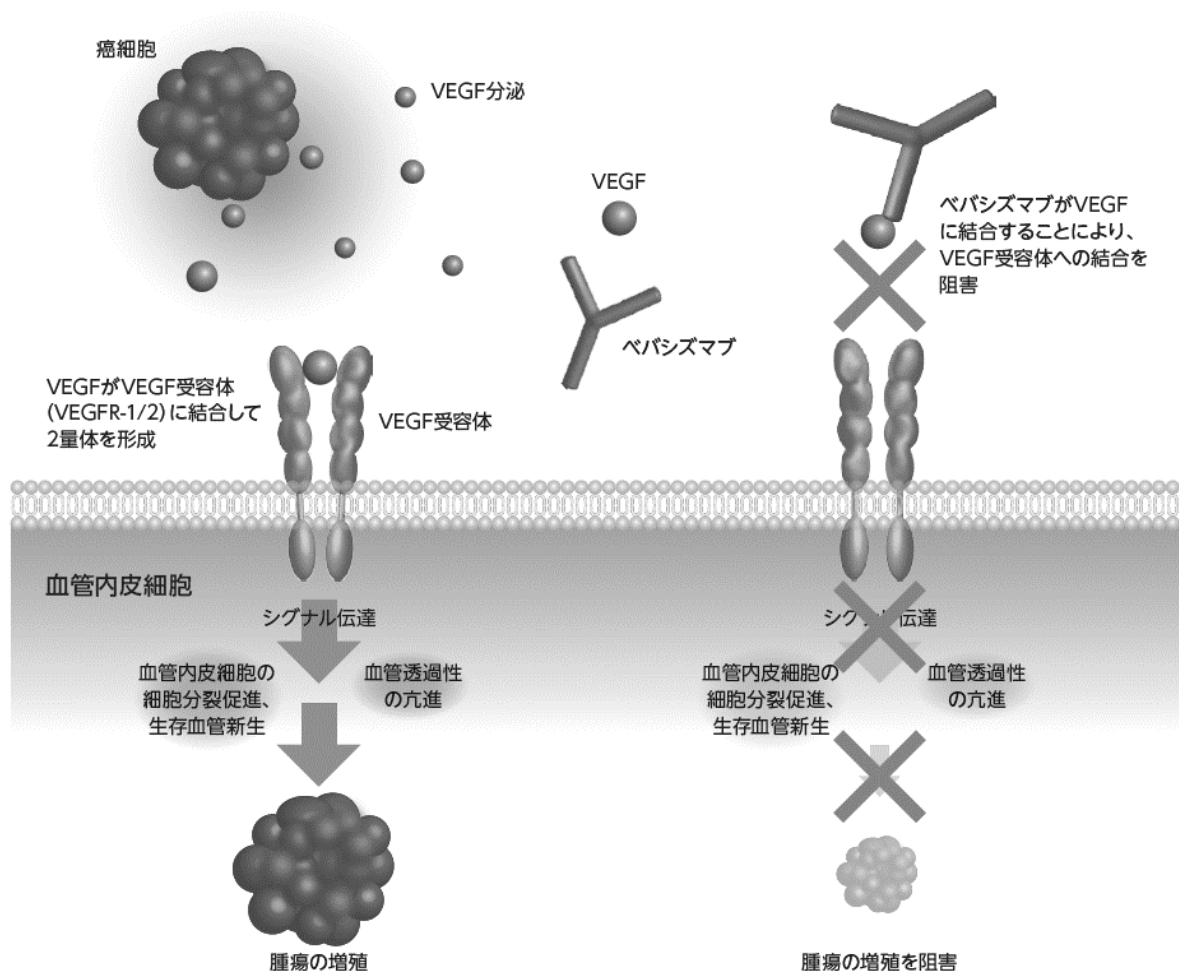
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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参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^{1, 2)}。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³⁾。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^{3, 4)}。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⁴⁾。

(イメージ図)



(2) 薬効を裏付ける試験成績

<ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg/400mg 「日医工」 >

1) VEGF アイソフォームに対する結合能 (*in vitro*)¹³⁾

競合 ELISA を用いた結果、本剤の VEGF 165, VEGF 121, VEGF 189 及び VEGF 206 に対する相対結合活性^{※1}は、それぞれ 98.0%, 96.5%, 95.7%及び 97.7%であり、両剤の各種 VEGF アイソフォームに対する結合活性は同等であると判断された。

	相対結合活性 (%) : 平均 (最小~最大)	
	本剤 (n=9)	先行バイオ医薬品 ^{※2} (n=17)
VEGF 165	98.0% (92.8~104.5)	101.3% (89.8~108.6)
VEGF 121	96.5% (88.2~105.4)	95.5% (81.9~119.7)
VEGF 189	95.7% (85.1~106.5)	95.0% (83.7~106.0)
VEGF 206	97.7% (90.2~103.3)	98.9% (86.3~116.5)

※1: 標準物質に対する相対値

※2: 先行バイオ医薬品: EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤

【方法】

競合 ELISA を用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の VEGF 165 及び他の VEGF バリエーション (VEGF 121, VEGF 189 及び VEGF 206) に対する結合能を確認した。また、VEGF 165 に対する結合能を SPR 法により確認した。

2) VEGFR 二量体化阻害活性 (*in vitro*)¹³⁾

本剤及び先行バイオ医薬品^{※1}の相対 VEGFR 二量体化阻害活性^{※2}は、それぞれ 102.5%及び 99.2%であり、両剤の VEGFR 二量体化阻害活性は同等であると判断された。

相対 VEGFR 二量体化阻害活性 (%) : 平均 (最小~最大)	
本剤 (n=9)	先行バイオ医薬品 (n=17)
102.5% (86.4~117.3)	99.2% (81.5~126.3)

※1: 先行バイオ医薬品: EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤

※2: 標準物質に対する相対値

【方法】

VEGF によって誘導される VEGFR-2 の二量体化を検出できる測定キット (PathHunter® KDR/KDR dimerization bioassay kit) を用いて、本剤及び先行バイオ医薬品の VEGFR-2 二量体化阻害活性を測定した。

3) VEGF 阻害活性 (*in vitro*)¹³⁾

本剤及び先行バイオ医薬品^{※1}の相対 VEGF 阻害活性は、それぞれ 102%及び 97%であり、両剤の VEGF 阻害活性^{※2}は同等であると判断された。

相対 VEGF 阻害活性 (%) : 平均 (最小~最大)	
本剤 (n=9)	先行バイオ医薬品 (n=17)
102% (81~118)	97% (86~106)

※1：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤

※2：標準物質に対する相対値

【方法】

VEGF 刺激による T 細胞核内因子の活性化時にルシフェラーゼの発光を呈する遺伝子組換え細胞株 (NFAT-Luc2/PKDR HEK293) を用いたレポーターバイオアッセイにより、本剤及び先行バイオ医薬品の VEGF 阻害活性を確認した。

4) VEGF 誘導性細胞増殖抑制活性 (*in vitro*)¹³⁾

本剤及び先行バイオ医薬品^{※1}の相対細胞増殖抑制活性は、それぞれ 107.5%及び 105.8%であり、両剤の細胞増殖抑制活性^{※2}は同等であると判断された。

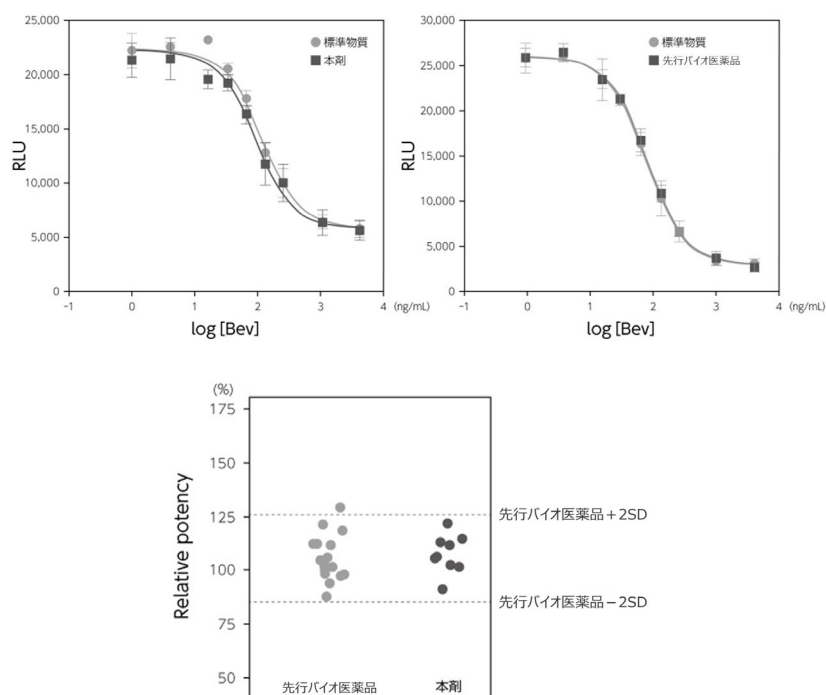
相対細胞増殖抑制活性 (%) : 平均 (最小~最大)	
本剤 (n=9)	先行バイオ医薬品 (n=17)
107.5% (91.4~121.9)	105.8% (87.4~128.7)

※1：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤

※2：標準物質に対する相対値

【方法】

HUVEC を用いたバイオアッセイにより、本剤及び先行バイオ医薬品の VEGF 誘導性細胞増殖の抑制活性を確認した。



5) Fc 領域に関連する生物活性¹³⁾

本剤及び先行バイオ医薬品^{※1}の補体 C1q に対する相対結合活性はそれぞれ 104.8%及び 103.7%であり、両剤の補体 C1q 結合活性は同等であると判断した。

本剤及び先行バイオ医薬品の Fc γ R に対する相対結合活性は以下の通りであり、Fc γ R III a (158F 及び 158V) に対する結合活性について、本剤では先行バイオ医薬品よりも結合活性が低いことが示された。これらの差異は、N 結合型糖鎖プロファイルにおける本剤と先行バイオ医薬品との間の差異に起因するものと考えられた。

両剤ともに全てのターゲット細胞に対して CDC 活性^{※2} 及び ADCC 活性^{※2} を示さなかった。このことから、Fc γ R III a (158F 及び 158V) に対する結合活性の違いは生物活性に影響を及ぼさないと考えられた。

本剤及び先行バイオ医薬品の FcRn に対する ELISA 試験での相対結合活性^{※2} は、それぞれ 101.4%及び 101.5%、SPR 法試験での相対結合活性は、それぞれ 105.0%及び 107.4% であり、両剤の FcRn 結合活性は同等であると判断された。

試験項目		本剤 (n=9)	先行バイオ医薬品 (n=17)
補体 C1q に対する結合能		104.8%	103.7%
Fc γ R に対する結合能			
Fc γ R I		98.6%	90.6% ^{※3}
Fc γ R II a		104.2%	102.5% ^{※3}
Fc γ R II b		103.9%	101.0% ^{※3}
Fc γ R III a V	SPR 法	102.4%	105.8% ^{※3}
	AlphaLISA [®] 法	111.6%	170.9%
Fc γ R III a F	SPR 法	106.0%	109.7% ^{※3}
	AlphaLISA [®] 法	115.4%	170.2%
FcRn に対する結合活性	ELISA	101.4%	101.5%
	SPR 法	105.0%	107.4% ^{※3}
補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性		—	—
抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性		—	—

※1：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤

※2：標準物質に対する相対値

※3：n=13

【参考】

＜アバステン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL＞

1) 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、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）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）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、肝臓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¹⁴⁻¹⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

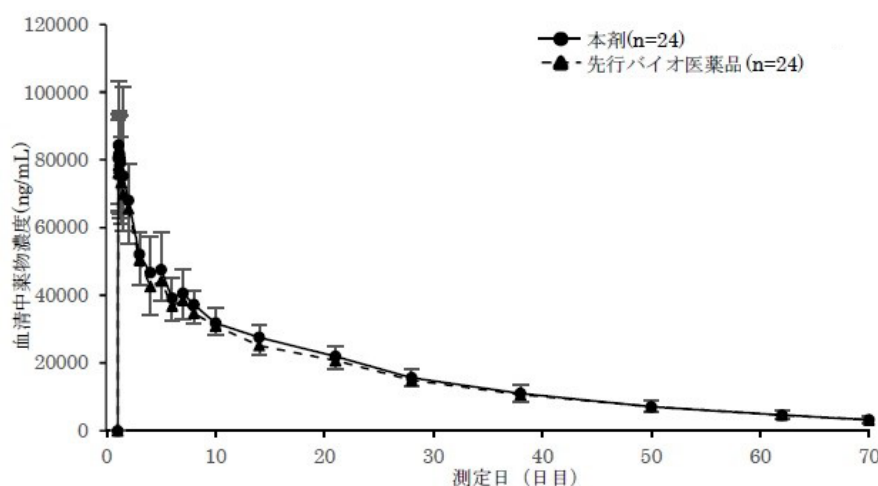
<ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg/400mg 「日医工」 >

1) 単回投与

単回投与（国内第 I 相臨床試験）⁵⁾

日本人健康男性被験者を対象に、本剤（n=24）又は先行バイオ医薬品^{*}（n=24）を 3mg/kg で単回点滴静脈内投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUCinf）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、事前に設定した基準内（0.80~1.25）であり、薬物動態において本剤と先行バイオ医薬品の同等性が確認された。

本剤及び先行バイオ医薬品を単回静脈内投与したときの血清中薬物濃度推移（平均値）



本剤及び先行バイオ医薬品を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	例数	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t1/2 (h)
本剤	24	30,500 ± 4,640	28,300 ± 3,670	95.2 ± 26.8	436 ± 73.1
先行バイオ医薬品	24	29,200 ± 3,270	27,000 ± 2,580	83.9 ± 14.4	454 ± 57.2

	例数	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t1/2 (h)
製剤間比 ^{a) b)}	24	1.04	1.05	1.13
90%CI ^{b)}	24	0.981~1.11	0.997~1.11	1.03~1.24

a) 本剤群と先行バイオ医薬品群の幾何最小二乗平均値の比

b) 体重で補正した共分散分析により算出

AUCinf：時間無限大までの時間-濃度曲線下面積

AUCt：最終観察濃度到達時間までの時間-濃度曲線下面積
平均値±標準偏差

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤

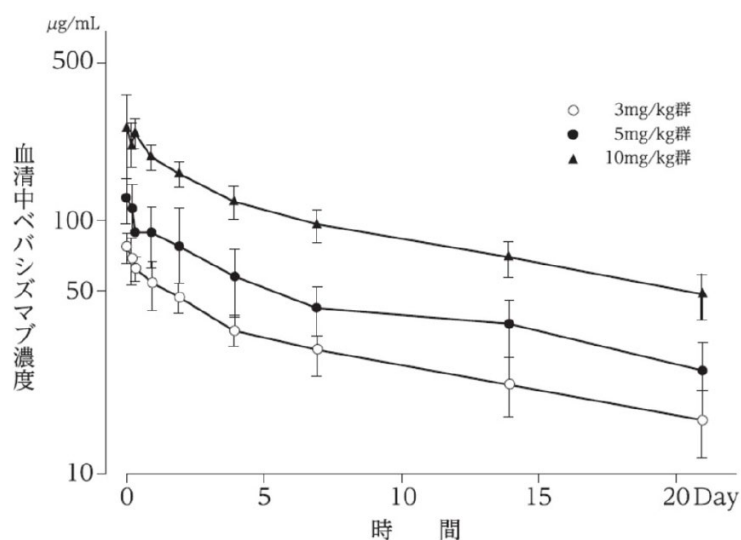
【参考】

<アバステン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL>

1) 単回投与

結腸・直腸癌患者 18 例にベバシズマブ 3, 5 又は 10mg/kg^{注1)} を 90 分間点滴静注したときの血清中濃度は次のとおりであった。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^{17, 18)}。[添付文書 8.1 参照]

単回投与後の血清中濃度 (N=6, 平均値±標準偏差)



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUCinf (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	1,387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2,810.9±344.8	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

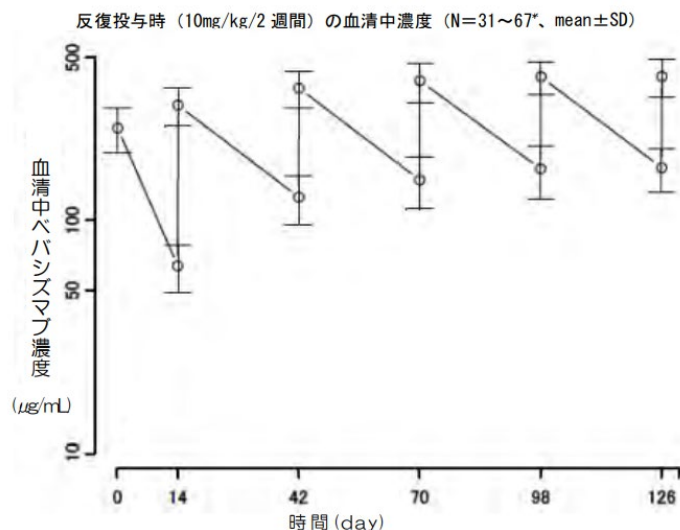
N=6, 平均値±標準偏差

注1) 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。

2) 反復投与

手術不能又は再発乳癌

転移・再発乳癌患者 68 例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) $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 6 回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

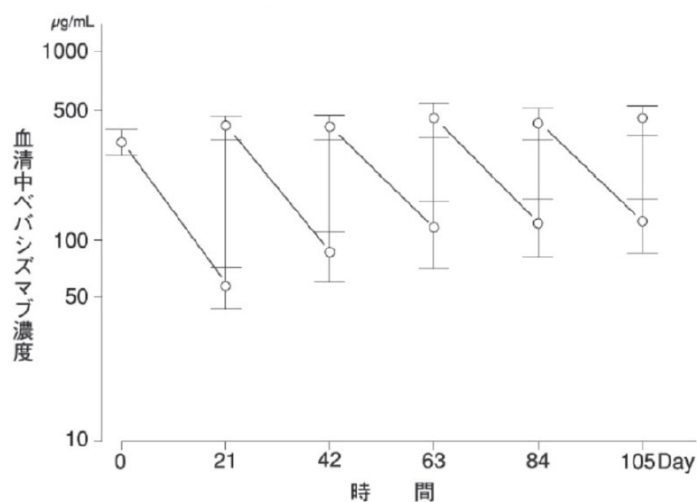


*測定時間が試験実施計画からずれた 1 例を除く

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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通りであった。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) $\mu\text{g/mL}$ であり、投与 4 回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した¹⁹⁾。

反復投与时 (15mg/kg/3 週間) の血清中濃度 (N=6~51, mean±SD)



3) 母集団薬物動態解析の成績

491 例の患者に 1~20mg/kg^{注2)} 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²⁰⁾ (外国人データ)。

注2) 本剤の承認用量は 1 回 5mg/kg, 7.5mg/kg, 10mg/kg 及び 15mg/kg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(5) 分布容積

(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII.6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII.6. (6) 授乳婦」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

【参考】

<アバステン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL>

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²¹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

【参考】

<アバステン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL>

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²²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

<効能共通>

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[添付文書 9.1.1, 11.1.2 参照]
- 1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
 - 1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。[添付文書 8.1, 9.1.2, 11.1.4 参照]
 - 1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[添付文書 8.1, 9.1.2, 11.1.4 参照]
 - 1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。[添付文書 8.1, 9.1.2, 11.1.4 参照]
- 1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。[添付文書 8.4, 9.1.3, 11.1.5 参照]
- 1.5 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。[添付文書 2.2, 11.1.5 参照]
- 1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[添付文書 9.1.5, 11.1.6 参照]
- 1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[添付文書 8.2, 11.1.7 参照]
- 1.8 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。[添付文書 11.1.8 参照]

【解説】

- 1.1 本剤が他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において使用されることを考慮して、本剤の使用に関しては、がん化学療法の十分な知識と経験が必要であることから、本剤を使用する医療施設及び医師の要件等について示した。

本剤は、副作用プロファイルの異なる種々の抗悪性腫瘍剤と併用されることから、併用する薬剤により「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の対象や「6. 用法及び用量」等も異なるので、適応患者の選択にあたっては、本剤の添付文書だけでなく、各併用薬剤の添付文書を確認し、あわせて十分に検討する必要がある。また、併用する薬剤により用法及び用量とその調製、注意すべき副作用とその対処法等も異なるので、本剤の適用にあたっては、本剤の添付文書だけでなく、併用する薬剤の添付文書を熟読のうえ、治療方針を検討する必要がある。

患者又はその家族に対しては、これらの副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し理解を得た上で治療方針に対して同意を得る必要がある。なお、治療開始に先立ち、治療による異常が認められた際の速やかな連絡方法（特に外来で投与する場合は、施設外から担当医師への連絡先、連絡方法、来院等）について指導すること。

- 1.2 先行バイオ医薬品^{*}の海外臨床試験において、消化管穿孔の発現が、化学療法単独群と比較し、先行バイオ医薬品^{*}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。本事象の発現時期に一定の傾向はなく、本剤の投与期間中どの時点においても発現する可能性があるため、本剤の投与期間中に、腹痛などがあらわれた場合には、消化管穿孔の疑いを含めて迅速かつ適切に対応することが大切である。

消化管穿孔について「1. 警告」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」に記載し、注意喚起を行った。

- 1.3 先行バイオ医薬品^{*}の海外臨床試験において、試験中あるいは試験終了後に、創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が、化学療法単独群と比較し、先行バイオ医薬品^{*}併用群で高頻度に認められた。また、非臨床試験において、先行バイオ医薬品^{*}が創傷治癒過程に悪影響を及ぼすことが報告されている。

創傷治癒遅延に伴う合併症について「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」に記載し、注意喚起を行った。

1.4 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ことから、腫瘍関連出血について「1. 警告」、「11. 副作用」に記載した。

先行バイオ医薬品*の各種の進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者*^(注) 1例に重篤な脳出血が発現したため、本試験以降の国内外のほとんどの臨床試験では脳転移を有する患者は対象から除外されており、国内における先行バイオ医薬品*の承認当時、脳転移例での使用例数及び国内での使用実績は極めて限られていた。そのため、海外臨床試験及び国内市販後における先行バイオ医薬品*の使用実績が蓄積された時点で、改めて脳転移例における脳出血の評価を行った。その結果、本剤を投与することにより脳出血のリスクが上昇する可能性があるものの、個別の患者の状態等に応じてリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に本剤投与の可否を判断することが重要であるため、「1. 警告」、「11. 副作用」に記載し、注意喚起を行った。

また、初発膠芽腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、先行バイオ医薬品*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たため、脳転移を有する患者だけではなく脳転移を含む脳腫瘍患者に注意の対象を広げた。脳出血以外では、先行バイオ医薬品*投与群で粘膜皮膚出血の発現を多く認めた。

*：先行バイオ医薬品*の国内における承認された効能又は効果とは異なる。

1.5 先行バイオ医薬品*の進行・再発非小細胞肺癌を対象とした国内外臨床試験において、死亡に至る肺出血（喀血）が報告されている。

肺出血（喀血）について「1. 警告」、「11. 副作用」に記載し、注意喚起を行った。

1.6 先行バイオ医薬品*の海外臨床試験において、動脈血栓塞栓症の発現頻度が化学療法単独群と比較し、先行バイオ医薬品*併用群で高頻度に認められ、また、死亡に至った例が報告された。動脈血栓塞栓症について「1. 警告」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」に記載し、注意喚起を行った。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果と用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]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。

1.7 先行バイオ医薬品*の海外臨床試験及び海外市販後において、高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼが報告されており、死亡に至った例が報告された。先行バイオ医薬品*の投与により高血圧が発現することが知られており、事象の重篤化及び致命的転帰を防ぐために、血圧の管理は非常に重要である。

高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼについて「1. 警告」、「11. 副作用」に記載し、注意喚起を行った。

1.8 国内外で先行バイオ医薬品*の投与により可逆性後白質脳症症候群が報告された。先行バイオ医薬品*による本症候群の報告は稀であるが、万一、本症候群が疑われる兆候を認めた場合には、迅速かつ適切に症状に応じた処置対応を行うことで、重篤化を防ぎ、回復を促すことが可能であると考えられる。可逆性後白質脳症症候群について「1. 警告」、「11. 副作用」に記載した。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 咯血（2.5mL以上の鮮血の咯出）の既往のある患者 [添付文書 1.5, 11.1.5 参照]

【解説】

2.1 本剤はヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及び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。投与前に、十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認する必要がある。

2.2 先行バイオ医薬品*の海外臨床試験において咯血による死亡例が認められ、この死亡例が先行バイオ医薬品*投与前に咯血の既往歴を有していたことから先行バイオ医薬品*投与後の重篤な咯血発現のリスク因子として「咯血の既往」が示唆された。これ以降は、ティースプーン 1/2 杯以上の咯血（鮮血）の既往を有する患者を先行バイオ医薬品*の臨床試験の対象から除外してきた。また、先行バイオ医薬品*の海外臨床試験においてもティースプーン 1/2 杯以上の咯血を認めていた患者を除外しており、国内の臨床試験プロトコールにおいては 1 回あたり 2.5 mL の咯血の既往を除外基準の目安として設定した。さらに、米国及び EU の先行バイオ医薬品*の添付文書の記載を参考とし、「咯血（2.5 mL 以上の鮮血の咯出）の既往のある患者」と設定した。ちなみにティースプーン 1/2 杯と 2.5 mL はほぼ同量である。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

(「V. 治療に関する項目」を参照)

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

(「V. 治療に関する項目」を参照)

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[添付文書 1.3.1-1.3.3, 9.1.2, 11.1.4, 16.1.2 参照]
- 8.2** 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[添付文書 1.7, 11.1.7 参照]
- 8.3** 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[添付文書 11.1.9 参照]
- 8.4** 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[添付文書 1.4, 9.1.3, 11.1.5 参照]
- 8.5** 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[添付文書 11.1.10 参照]
- 8.6** 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[添付文書 11.1.14 参照]

【解説】

8.1 先行バイオ医薬品*の非臨床試験において、先行バイオ医薬品*が創傷治癒過程に影響することが報告されている。創傷治癒に関連する因子は VEGF だけではないものの、先行バイオ医薬品*の創傷治癒に及ぼす影響が否定できないと考えられたことから、先行バイオ医薬品*の臨床試験における安全対策として、大きな手術後 28 日間経過していない患者が試験対象から除外された。また、先行バイオ医薬品*の海外臨床試験において、試験中あるいは試験終了後に、創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が、化学療法単独群と比較し、先行バイオ医薬品*併用群で高頻度に認められた。本剤の投与終了後であっても、手術*を行う場合には、安全性を考慮して、術創の治癒に及ぼす本剤の影響がなくなるまでは、手術までの間に十分な期間をおくことが望ましいと考えられる。しかしながら、創傷治癒遅延を回避できる適切な間隔は明らかになっていないため、本剤の投与終了後に手術を行う場合には、本剤の半減期を考慮して最終投与日を設定するなど本剤の投与計画を検討する必要がある。

*：手術：開腹、開胸、全身麻酔を伴う手術、臓器切除を伴う手術、腹腔鏡手術等

- 8.2 先行バイオ医薬品*の投与により、高血圧が発現することが知られている。また、先行バイオ医薬品*の海外臨床試験及び海外市販後において、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが報告されており、死亡に至った例が報告されている。このような事実を考慮して、本剤の投与に際して、血圧のモニタリング及びコントロールは非常に重要である。したがって、本剤を投与されるすべての患者において、本剤の投与中は、高血圧症の有無に関わらず全ての患者において定期的な血圧測定を実施し、監視する必要がある。高血圧が認められた場合には、降圧剤等の内科的処置及び本剤の休薬など、適切な処置を行うこと。
- 8.3 国内外で先行バイオ医薬品*の投与により重度の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が認められた。また、先行バイオ医薬品*の投与により高血圧が発現し、一般的に腎機能の変化は高血圧発現のリスク因子になることが知られていることを考慮して、蛋白尿の発現についても、高血圧と同様に注意喚起をした。したがって、本剤の投与中は、尿蛋白の定期的な検査を行うことが望ましいと考えられる。
- 8.4 脳転移を含む脳腫瘍を有する患者に対する本剤投与の要否は、個別の患者の状態等に応じて、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に判断する必要がある。また、脳腫瘍を有する患者に投与する場合、本剤投与中及び投与後においては患者の状態を十分に観察し、神経学的異常が認められた場合には腫瘍の増大、新たな転移巣の出現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が必要である。さらに、治療開始時において無症候性の脳腫瘍を有する患者に本剤の投与が開始される可能性があることから、投与開始時において脳腫瘍を疑う症状がなく、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観察を行う必要がある。
- 8.5 先行バイオ医薬品*において海外及び国内製造販売後において、骨髄抑制の副作用が報告されている。定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- 8.6 先行バイオ医薬品*の国内製造販売後において、血栓性微小血管症が報告されている。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[添付文書 1.2, 11.1.2 参照]

9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[添付文書 1.3.1-1.3.3, 8.1, 11.1.4 参照]

9.1.3 脳転移を有する患者

脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[添付文書 1.4, 8.4, 11.1.5 参照]

9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 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。[添付文書 1.6, 11.1.6 参照]

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[添付文書 11.1.12 参照]

【解説】

- 9.1.1 先行バイオ医薬品^{*}の国内外の臨床試験及び海外市販後において消化管穿孔があらわれた多くの患者に、腫瘍壊死、憩室炎、がん化学療法に関連する大腸炎等の腹腔内の炎症や、胃潰瘍等の合併があった。「消化管など腹腔内炎症を合併している患者」においては、投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤の投与期間中、このような患者においては特に注意し、腹痛などの予兆を見逃さずに、消化管穿孔への迅速かつ適切な対応を行う必要がある。

9.1.2 先行バイオ医薬品^{*}の非臨床試験において、先行バイオ医薬品^{*}が創傷治癒過程に影響することが報告されている。また、先行バイオ医薬品^{*}の海外臨床試験において術後出血及び創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が報告されていることから、特に、大きな手術後の患者に本剤を投与する場合には、投与開始時において術創が完全に治癒していることが望ましいと考えられる。したがって、「大きな手術^{*}の術創が治癒していない患者」については、治療上の有益性と危険性とを勘案して投与の適否を慎重に判断すること。術創の治癒が明らかでない場合には、大きな手術後 28 日間以上経過していない患者が先行バイオ医薬品^{*}の臨床試験対象から除外されたため、そのような症例に対する安全性情報が確認されていないことを考慮した上で、慎重に投与の適否を検討すること。また、このような患者に本剤の投与を行う場合には、創し開、術部からの出血及び出血性合併症の発現などについて、特に注意し、細かい観察を行うなど慎重な対応を行う必要がある。

*：手術：開腹，開胸，全身麻酔を伴う手術，臓器切除を伴う手術，腹腔鏡手術等

9.1.3 本剤の腫瘍関連出血リスクのため、脳出血発現を上昇させる可能性がある。脳転移を有する患者に対する本剤投与の要否は、個別の患者の状態等に応じて、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に判断する必要がある。また、脳転移を有する患者に本剤の投与を行う場合には、特に注意し、観察を十分に行うなど慎重な対応を行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行う必要がある。

9.1.4 「先天性出血素因，後天性凝血異常を有する患者」は、先行バイオ医薬品^{*}の臨床試験の対象から除外されたため、これらの患者に対する本剤の安全性情報は十分に確認されていない。

9.1.5 先行バイオ医薬品^{*}の複数の海外臨床試験の先行バイオ医薬品^{*}投与群のみを併合し、多変量ロジスティック回帰分析を用いた検索において動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の危険因子を考察した結果、動脈血栓塞栓症の既往を有している患者及び静脈血栓塞栓症の既往を有している患者では、それぞれ、先行バイオ医薬品^{*}投与期間中の動脈血栓塞栓症の発現リスク及び先行バイオ医薬品^{*}投与期間中の静脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなると考えられた。したがって、本剤の投与開始前に、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症に関する既往の有無を確認するとともに、このような患者に本剤を投与する場合には、特に注意し、細かい観察を十分に行うなどの慎重な対応を行う必要がある。

9.1.6 糖尿病患者で先行バイオ医薬品^{*}投与により動脈血栓塞栓症の発現リスクが高まるとの報告があることから追記した。

- 9.1.7 先行バイオ医薬品^{*}の投与により高血圧が発現することが知られており、先行バイオ医薬品^{*}の投与に起因した高血圧性脳症及び高血圧性クレーゼが発現し、死亡に至った例が報告されている。また、先行バイオ医薬品^{*}の臨床試験において「高血圧がコントロールされていない患者」は試験対象から除外されたため、これらの患者に対する本剤の安全性情報は確認されていない。したがって、投与開始前に、高血圧症の有無及び既往歴について確認し、患者の状態に応じて、投与適否の検討及び判断を行う必要がある。また、「高血圧症の患者」に対して本剤を投与する場合には、降圧剤等の内科的治療などにより適切に血圧をコントロールした上で投与を開始し、本剤の投与期間中は特に細かい観察を十分に行うなど慎重な対応を行う必要がある。なお、本剤の投与期間中は、高血圧症の有無にかかわらず、すべての患者において定期的な血圧測定を行うこと。
- 9.1.8 先行バイオ医薬品^{*}の転移性乳癌^{注)}を対象とした海外臨床試験（日本の承認用法及び用量外）において、対照群と比較して先行バイオ医薬品^{*}投与群でうっ血性心不全の発現率が高かった。なお、先行バイオ医薬品^{*}の国内外の臨床試験においては、症候性のうっ血性心不全（又はNYHAⅡ－Ⅳ）及び左室駆出率50%未満の患者は対象から除外している。うっ血性心不全の発現率の上昇を認めたのは主に転移・再発乳癌を対象とした試験であり、本剤の投与前に、アントラサイクリン系薬剤による前治療の影響などで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については、悪化するおそれがあることから慎重な対応を行う必要がある。

：先行バイオ医薬品^{}の国内における承認された効能又は効果とは異なる。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果と用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[添付文書 9.5, 15.2.1 参照]

【解説】

妊娠する可能性がある女性には、本剤の投与期間中並びに本剤の投与期間終了後も最低6カ月*は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

*：先行バイオ医薬品*の薬物動態学的知見を考慮し、本剤の投与期間終了後における避妊期間を、本剤最終投与後6カ月と設定した。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）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。[添付文書 9.4, 15.2.1 参照]

【解説】

先行バイオ医薬品*を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、ウサギを用いた先行バイオ医薬品*の生殖発生毒性試験（器官形成期投与）で、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。胎児の発育において血管新生は極めて重要であると認められており、母体のIgGは胎盤関門を通過することが知られている。したがって、本剤においても胎児の血管新生が阻害される可能性がある。

妊娠している患者においては、本剤の投与により重大な妊娠転帰に至ることが考えられるため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者においては本剤を用いるべきではなく、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。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。

【解説】

先行バイオ医薬品^{*}及び本剤の非臨床試験（カニクイザルにおける反復投与毒性試験）では、若齢ザルにおいて、骨端軟骨異形成が認められた。先行バイオ医薬品^{*}及び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 が乳汁中に移行することが知られていることから、本剤が乳児の成長に悪影響を及ぼす可能性がある。

本剤の投与期間中並びに本剤の投与終了後も最低 6 ヶ月間^{*}は授乳しないことが望ましい。なお、授乳中の患者は、先行バイオ医薬品^{*}の臨床試験の対象から除外されていたため、そのような患者における安全性情報は確認されていない。

^{*}：先行バイオ医薬品^{*}の薬物動態学的知見を考慮し、授乳中止の期間を本剤の最終投与後 6 ヶ月と設定した。

^{*}：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 3] 製剤を指す。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

【解説】

9.7.1 先行バイオ医薬品^{*}及び本剤の非臨床試験（カニクイザルにおける反復投与毒性試験）では、若齢ザルにおいて、骨端軟骨異形成が認められた。また、承認時までの先行バイオ医薬品^{*}及び本剤の臨床試験において試験対象とした患者は 18 歳以上であり、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

9.7.2 先行バイオ医薬品^{*}を投与された 18 歳未満の患者において、顎以外の部位の骨壊死の報告がある。

^{*}：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 3] 製剤を指す。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

【解説】

先行バイオ医薬品[※]の海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で先行バイオ医薬品[※]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。また、一般に、高齢者は、副作用の発現リスクとなる背景因子を有していることが多いと考えられるため、本剤の投与開始前に、既往歴や患者の状態等を十分確認し、投与の適否を検討するとともに、投与中は特に注意し細かい観察を十分に行うなど慎重な対応を行う必要がある。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

【解説】

先行バイオ医薬品[※]及び本剤による出血の有害事象が認められているため「抗凝固剤を投与されている患者」においては、本剤投与の適否を慎重に判断する必要がある。また、本剤の投与期間中、これらの患者に対しては、特に注意し、細かい観察を十分に行うなど特に慎重な対応を行うこと。なお、先行バイオ医薬品[※]の国内臨床試験において、「登録前10日以内に血栓症に対する抗血栓剤の投与を行っている患者」及び「関節リウマチ等の慢性的な炎症性疾患のため、血小板機能を抑制する薬剤（1日325mg以上のアスピリン製剤あるいは非ステロイド抗炎症薬）の投与が必要あるいは投与中の患者」は、試験対象から除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性情報は、十分に確認されていない。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【解説】

承認までの臨床試験において認められた副作用については、「VIII.8. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値一覧」に示した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック，アナフィラキシー（1.9%）

ショック，アナフィラキシー・infusion reaction（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。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。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は，重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので，本剤を再投与しないこと。[添付文書 1.2, 9.1.1 参照]

11.1.3 瘻孔（0.3%）

消化管瘻（腸管皮膚瘻，腸管瘻，気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻，泌尿生殖器瘻，胆管瘻等）があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている。また，気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では，本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では，消化管腔瘻（直腸腔瘻等）（8.3%），消化管瘻（直腸瘻）（0.5%），消化管以外の瘻（膀胱腔瘻等）（1.8%）が認められており，また発現例の多くは，骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

11.1.4 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ，創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。[添付文書 1.3.1-1.3.3, 8.1, 9.1.2 参照]

11.1.5 出血（19.3%）

腫瘍関連出血を含む，消化管出血（吐血，下血）（2.0%），肺出血（血痰・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（15.1%），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。[添付文書 1.4, 1.5, 2.2, 8.4, 9.1.3 参照]

11.1 重大な副作用（続き）

11.1.6 血栓塞栓症

脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、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。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。[添付文書 1.6, 9.1.5 参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、高血圧性クリーゼ（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性ク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。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。[添付文書 1.7, 8.2 参照]

11.1.8 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。[添付文書 1.8 参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[添付文書 8.3 参照]

11.1.10 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.5%）、白血球減少（24.3%）、貧血（8.7%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[添付文書 8.5 参照]

11.1.11 感染症（10.0%）

好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[添付文書 9.1.8 参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1 重大な副作用（続き）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

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

11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

【解説】

重大な副作用は，先行バイオ医薬品*の添付文書に準じて設定した。以下に，カルボプラチンとパクリタキセルの併用下での扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌患者を対象とした，海外多施設共同二重盲検無作為化並行群間第Ⅲ相臨床試験（以下，第Ⅲ相臨床試験）における副作用の発現状況を記載した。

- 11.1.1 第Ⅲ相臨床試験において，本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「ショック，アナフィラキシー，過敏症反応，infusion reaction」に該当する事象として，薬物過敏症，過敏症各 2 例（0.6%）が認められた。注入に伴う反応は認められなかった。このうち薬物過敏症 1 例（0.3%），過敏症 2 例（0.6%）は本剤との因果関係が否定できなかった。
- 11.1.2 第Ⅲ相臨床試験において，本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「消化管穿孔」に該当する事象として，腸管穿孔 1 例（0.3%）が認められたが，本剤との因果関係は否定された。なお，先行バイオ医薬品*において，消化管穿孔により死亡に至る例が報告された。
- 11.1.3 第Ⅲ相臨床試験において，本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「瘻孔」に該当する事象は認められなかった。
- 11.1.4 第Ⅲ相臨床試験において，本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「創傷治癒遅延」に該当する事象は認められなかった。

- 11.1.5 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「出血」に該当する事象として、鼻出血 13 例 (4.2%)、咯血 9 例 (2.9%)、血尿 5 例 (1.6%)、肺出血、頭蓋内出血各 2 例 (0.6%)、歯肉出血、紫斑、上部消化管出血各 1 例 (0.3%) が認められた。このうち鼻出血 13 例 (4.2%)、咯血 8 例 (2.6%)、肺出血、頭蓋内出血各 2 例 (0.6%)、血尿、歯肉出血、紫斑各 1 例 (0.3%) は本剤との因果関係が否定できなかつた。本剤又は先行バイオ医薬品^{*}において、重度の出血により死亡に至る例が報告された。
- 11.1.6 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「動脈血栓塞栓症」に該当する事象として、虚血性脳卒中 2 例 (0.6%)、急性心筋梗塞、脳虚血、血管性脳症各 1 例 (0.3%) が認められた。このうち虚血性脳卒中 2 例 (0.6%)、急性心筋梗塞、脳虚血各 1 例 (0.3%) は本剤との因果関係が否定できなかつた。さらに、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「静脈血栓塞栓症」に該当する事象として、肺塞栓症 8 例 (2.6%)、塞栓症 3 例 (1.0%)、深部静脈血栓症、静脈塞栓症、静脈血栓症、血栓症、表在性血栓性静脈炎各 1 例 (0.3%) に認められた。このうち肺塞栓症 5 例 (1.6%)、塞栓症 2 例 (0.6%)、静脈閉塞症、静脈血栓症、血栓症、表在性血栓性静脈炎各 1 例 (0.3%) は本剤との因果関係が否定できなかつた。本剤又は先行バイオ医薬品^{*}において、血栓塞栓症により死亡に至る例が報告された。
- 11.1.7 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「高血圧、高血圧性クリーゼ」に該当する事象として、高血圧 24 例 (7.7%)、血圧上昇 4 例 (1.3%)、高血圧クリーゼ、本態性高血圧症各 1 例 (0.3%) が認められた。このうち高血圧 19 例 (6.1%)、血圧上昇 4 例 (1.3%)、高血圧クリーゼ、本態性高血圧症各 1 例 (0.3%) は本剤との因果関係が否定できなかつた。
- 11.1.8 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象は認められなかつたが、先行バイオ医薬品^{*}において、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、高血圧を伴う例及び伴わない例で報告された。
- 11.1.9 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「蛋白尿、ネフローゼ症候群」に該当する事象として、蛋白尿 18 例 (5.8%)、ネフローゼ症候群、尿蛋白、尿中蛋白陽性各 1 例 (0.3%) が認められた。このうち蛋白尿 12 例 (3.9%)、ネフローゼ症候群、尿蛋白、尿中蛋白陽性各 1 例 (0.3%) は本剤との因果関係が否定できなかつた。
- 1.1.10 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「骨髄抑制」に該当する事象として、貧血 101 例 (32.5%)、血小板減少症 41 例 (13.2%)、好中球減少症 34 例 (10.9%)、白血球減少症 24 例 (7.7%) が認められた。このうち貧血 16 例 (5.1%)、血小板減少症 9 例 (2.9%)、好中球減少症 5 例 (1.6%)、白血球減少症 4 例 (1.3%) は本剤との因果関係が否定できなかつた。

- 11.1.11 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「感染症」に該当する事象として、ウイルス性気道感染 16 例（5.1%）が認められたが、本剤との因果関係は否定された。
- 11.1.12 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「うっ血性心不全」に該当する事象として、駆出率減少 3 例（1.0%）、左室機能不全、心不全、急性心不全、うっ血性心筋症各 1 例（0.3%）が認められ、このうち駆出率減少 2 例（0.6%）は本剤との因果関係が否定できなかった。乳癌を対象とした先行バイオ医薬品^{*}の海外臨床試験において、グレード 3 以上の左室機能不全が 2.2%の頻度で認められた。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た。
- 11.1.13 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「間質性肺炎」に該当する事象は認められなかった。
- 11.1.14 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「血栓性微小血管症」に該当する事象は認められないが、先行バイオ医薬品^{*}の国内製造販売後において、血栓性微小血管症が報告された。
- 11.1.15 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 311 例のうち因果関係を問わない「動脈解離」に該当する事象は認められないが、先行バイオ医薬品^{*}の国内製造販売後において、関連性が否定できない「動脈解離」が報告された。

※：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 3] 製剤を指す。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー，末梢性運動ニューロパシー，感覚神経障害等）(15.8%)	味覚異常，頭痛，不眠症，浮動性めまい	神経痛，体位性めまい，不安，嗅覚錯誤，失神，痙攣，傾眠，構語障害	
消化器	食欲減退(14.7%)，悪心(14.1%)，口内炎(11.7%)，下痢，嘔吐，便秘	腹痛，歯肉炎，口唇炎，胃不快感	歯周病，消化不良，胃炎，消化管潰瘍，歯痛，痔核，腸炎，歯肉痛，齲歯，逆流性食道炎，腸閉塞，胃腸炎，舌炎，肛門周囲痛，歯の脱落	胃腸障害
泌尿器	尿蛋白陽性(10.5%)	尿中血陽性	BUN 増加，血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常（AST 上昇，ALT 上昇，γ-GTP 増加，LDH 増加等）	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少，フィブリン D ダイマー増加	INR 増加，フィブリノゲン増加，白血球数増加，APTT 延長，好中球数増加，プロトロンビン時間延長	
心・血管系	高血圧(18.2%)		動悸，洞性頻脈	上室性頻脈
皮膚	脱毛症(10.7%)，発疹	色素沈着，爪の障害，手足症候群，そう痒症	紅斑，蕁麻疹，皮膚乾燥，皮膚剥脱，皮膚炎，爪囲炎，爪色素沈着，過角化	皮膚変色，剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛，背部痛	四肢痛，筋骨格硬直，筋骨格痛（肩部痛，殿部痛等），筋力低下，側腹部痛	
呼吸器		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	肺高血圧症
眼			結膜炎，流涙増加，霧視	眼障害
代謝		血中コレステロール増加，血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少，血中リン減少，血中尿酸増加，高カリウム血症，総蛋白減少，高脂血症，血中カルシウム減少，尿中ブドウ糖陽性，高カルシウム血症，血中クロール減少，高血糖，高マグネシウム血症，甲状腺機能低下症，血中ナトリウム増加，低マグネシウム血症，低カリウム血症	

11.2 その他の副作用（続き）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他	疲労・倦怠感 (15.5%)、発熱	上気道感染（鼻咽 頭炎等）、体重減 少、Al-P 上昇、末 梢性浮腫、潮紅、 CRP 上昇、注射部 位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重 増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、 脱水、耳鳴、カテーテル関連合 併症（感染、炎症等）、口腔ヘル ペス、回転性めまい、毛包炎、 顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状 疱疹、感染性腸炎、不規則月経、 耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔 穿孔、卵巣機能 不全（無月経 等）、骨盤痛

注）発現頻度は先行バイオ医薬品における治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験 [JO18157 試験, JO18158 試験及び JO19380 試験]、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験 [JO19907 試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験 [JO19901 試験]、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験 [BO21990 試験]（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験 [JO22506 試験]、卵巣癌に対する国際共同臨床試験 [GOG-0218 試験]（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験 [JO29569 試験]、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験 [YO40245 試験]（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値一覧

ⅢB/Ⅳ期の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験（MB02-C-02-17 試験）の本剤投与群で発現したベバシズマブと因果関係が否定できない副作用は以下の通りであった。

安全性解析対象症例数	311 例
副作用発現症例数	125 例
副作用発現率 (%)	40.2%

副作用の種類	発現症例数
胃腸障害	29 (9.3%)
悪心	11
下痢	8
嘔吐	7
便秘	6
口内炎	2
歯肉出血	1
消化不良	1
口腔内潰瘍形成	1
肛門潰瘍	1
胃潰瘍	1
胃酸過多	1
歯の脱落	1
血液およびリンパ系障害	26 (8.4%)
貧血	16
血小板減少症	9
好中球減少症	5
白血球減少症	4
発熱性好中球減少症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (10.3%)
鼻出血	13
喀血	8
肺塞栓症	5
鼻漏	2
肺出血	2
呼吸困難	2
口腔咽頭痛	1
肺障害	1
肺空洞形成	1

副作用の種類	発現症例数
血管障害	27 (8.7%)
高血圧	19
塞栓症	2
静脈塞栓症	1
本態性高血圧症	1
高血圧クリーゼ	1
表在性血栓性静脈炎	1
血栓症	1
静脈血栓症	1
神経系障害	27 (8.7%)
錯感覚	10
末梢性ニューロパチー	8
末梢性感覚ニューロパチー	3
頭痛	2
頭蓋内出血	2
虚血性脳卒中	2
脳虚血	1
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (7.7%)
疲労	14
無力症	8
発熱	3
全身健康状態低下	2
疼痛	1
非心臓性胸痛	1
臨床検査	19 (6.1%)
血小板数減少	4
血圧上昇	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
駆出率減少	2

副作用の種類	発現症例数
体重減少	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
ヘモグロビン減少	1
フィブリンDダイマー増加	1
国際標準比増加	1
尿蛋白	1
尿中蛋白陽性	1
腎および尿路障害	13 (4.2%)
蛋白尿	12
急性腎障害	2
血尿	1
ネフローゼ症候群	1
代謝および栄養障害	9 (2.9%)
食欲減退	2
低マグネシウム血症	1
低ナトリウム血症	1
低アルブミン血症	1
低カルシウム血症	1
低カリウム血症	1
低リン酸血症	1
腫瘍崩壊症候群	1
高リン酸塩血症	1
過小食	1
皮膚および皮下組織障害	9 (2.9%)
発疹	2
脱毛症	2
皮膚乾燥	2
アレルギー性皮膚炎	1
紫斑	1
皮膚腫瘍	1

副作用の種類	発現症例数
感染症および寄生虫症	10 (3.2%)
尿路感染	2
鼻炎	2
帯状疱疹	1
耳感染	1
せつ	1
胃感染	1
胃腸炎	1
爪囲炎	1
膿皮症	1
副鼻腔炎	1
白癬感染	1
細菌性尿路感染	1
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.3%)
関節痛	5
筋肉痛	2
心臓障害	7 (2.3%)
心筋症	2
急性心筋梗塞	1
心房細動	1
心肺停止	1
洞性頻脈	1
頻脈	1
眼障害	1 (0.3%)
霧視	1
精神障害	2 (0.6%)
不安	1
錯乱状態	1
不眠症	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)
裂傷	1

MedDRA ver. 20.1 に基づき分類

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

〈必要抜き取り量計算式〉

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

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

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、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。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、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。

【解説】

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 選択した用法及び用量に応じて、本剤の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 とすること。

14.1.2 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。本剤の調製には、日局生理食塩液のみを使用すること。

14.1.3 本剤は抗体製剤であり、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すること。残液の再使用や保存を絶対に行わないこと。なお、本剤は、抗菌性防腐剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 3]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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1** 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全 (β -HCG 妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつ $\text{FSH} \geq 30 \text{MIU/mL}$) の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。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。
- 15.1.2** 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系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。
- 15.1.3** 適応外疾患に対する硝子体内 (用法・用量外) 投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている²³⁾⁻²⁵⁾。

【解説】

- 15.1.1 海外で閉経前女性を対象にして実施された先行バイオ医薬品^{*}の臨床試験において先行バイオ医薬品^{*}と化学療法を併用した群では、化学療法のみを実施した群と比較して卵巣機能不全の発現率が高かったとの報告がある。
- 15.1.2 海外において先行バイオ医薬品^{*}投与によりビスホスホネート系製剤投与による顎骨壊死の発現率増加が示唆されたとの報告がある。

15.1.3 先行バイオ医薬品^{*}の適応外疾患に対する硝子体内投与については、海外では欧州、米国、カナダ等において、2008年に先行バイオ医薬品^{*}を硝子体内投与した後に、無菌性眼内炎等が発現したとの報告を受け、医療従事者に対し注意喚起文書が配布された。その後、2011年8月に米国において医療従事者に対し注意喚起文書「小分けされたアバスタチンの硝子体内注射による感染リスクについて」が配布され、多数の重篤な眼感染症が発現し、失明に至った例があることについて警告された。また、2011年12月にはカナダにおいて医療従事者に対し米国と同様の内容の注意喚起文書が配布された。報告された感染性眼内炎については、薬剤を小分けした際の手技上の問題による細菌汚染の可能性が報告されている²⁶⁾。

これら海外の状況に加えて、国内においても先行バイオ医薬品^{*}の適応外疾患に対する硝子体内投与により、網膜剥離、眼内炎、網膜出血等の眼障害が報告されており、硝子体内投与時の眼障害や眼感染症による失明に関する注意喚起をその他の注意に記載した。

また、先行バイオ医薬品^{*}の海外臨床試験で適応外疾患である加齢黄斑変性に対して先行バイオ医薬品^{*}を投与した場合に、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている^{23)・25)}。うち一部の試験では、加齢黄斑変性に関する承認治療薬であるラニズマブを投与した場合と比較して、心筋梗塞や脳卒中の発現リスクに差を認めなかったものの、重篤な全身性有害事象の発現リスクが高くなるとも報告されており²³⁾、全身性の有害事象である心筋梗塞や脳卒中等についても注意喚起をその他の注意に記載した。

※：先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続3]製剤を指す。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kg を器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[添付文書 9.4, 9.5 参照]

15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg, 週 1 回又は週 2 回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

【解説】

15.2.1 先行バイオ医薬品*の非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する毒性所見について示した。先行バイオ医薬品*のウサギによる胚・胎児発生試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告された。観察された影響は、母動物体重の増加抑制及び胎児の体重減少、吸収胚数の増加、及び胎児における外形・骨格異常発現率の増加などであった。

15.2.2 本剤の非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する毒性所見について示した。本剤のカニクイザルによる 4 週間の反復投与毒性試験において骨端軟骨の肥厚などが認められた。先行バイオ医薬品*のカニクイザルによる最長 26 週間の反復投与試験においても、ベバシズマブによる骨端軟骨異形成が報告された。骨端軟骨異形成の主たる特徴は、成長板軟骨の肥厚、軟骨下骨板の形成及び成長板への血管侵入阻害であった。骨端軟骨異形成は、臨床推奨用量を下回る用量から認められた。ただし、骨端軟骨異形成は、成長板が閉鎖していない動物にのみ発現する点について留意する必要がある。

（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

※：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 3] 製剤を指す。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

<ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg/400mg 「日医工」>

単回投与毒性試験は実施しなかった。本剤の単回投与毒性は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の初回投与時において評価し、本剤の初回投与後に明らかな毒性所見は認められなかった²⁷⁾。

(2) 反復投与毒性試験

<ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg/400mg 「日医工」>

カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品^{*}を 50mg/kg の用量で週 2 回、計 8 回反復投与した結果、毒性学的に意義のある変化は認められなかった²⁷⁾。

※：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

<ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg/400mg 「日医工」>

本剤の局所刺激性については独立した試験を実施せず、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験における投与部位の肉眼的及び病理組織学検査により評価した。本剤群及び先行バイオ医薬品^{*}群において、コントロール群でも認められた投与部位の挫傷以外の所見は観察されなかった²⁷⁾。

※：先行バイオ医薬品：EU において承認されたベバシズマブ製剤

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
	ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」	
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続3〕	劇薬

2. 有効期間

有効期間：30 カ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アバスチン点滴静注用（ベバシズマブ）

7. 国際誕生年月日

2021年3月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」	2022年1月20日	30400AMX00004000	2022年5月25日	2022年5月30日
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」	2022年1月20日	30400AMX00005000	2022年5月25日	2022年5月30日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加, 用法及び用量追加 2022年8月17日

追加された効能及び効果: 手術不能又は再発乳癌

追加された用法及び用量: 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) [ベバシズマブ後続 3] 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。

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は, 投与期間に関する制限は定められていない。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「日医工」	4291461A1021	4291461A1021	199193201	629919301
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「日医工」	4291461A2028	4291461A2028	199194901	629919401

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Ferrara N, et al.: Nat Med. 2003; 9: 669-676. (PMID: 12778165)
- 2) Ferrara N, et al.: Endocr Rev. 1997; 18: 4-25. (PMID: 9034784)
- 3) Presta LG, et al.: Cancer Res. 1997; 57: 4593-4599. (PMID: 9377574)
- 4) Willett CG, et al.: Nat Med. 2004; 10: 145-147. (PMID: 14745444)
- 5) 日医工株式会社 社内資料：国内第 I 相臨床試験
- 6) 日医工株式会社 社内資料：海外第 III 相比較試験
- 7) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 8) 海外第 III 相比較試験 (E3200 試験) (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.6.7)
- 9) 海外第 III 相比較試験 (AVF2107g 試験) (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.6.4)
- 10) 海外第 II 相比較試験 (AVF2192g 試験) (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.6.5)
- 11) Kabbinavar FF, et al.: J Clin Oncol. 2005; 23: 3706-3712. (PMID: 15867200)
- 12) Sandler A, et al.: N Engl J Med. 2006; 355: 2542-2550. (PMID: 17167137)
- 13) 日医工株式会社 社内資料：in vitro 薬効薬理試験
- 14) Gerber H-P, et al.: Cancer Res. 2005; 65: 671-680. (PMID: 15705858)
- 15) Yanagisawa M, et al.: Oncol Rep. 2009; 22: 241-247. (PMID: 19578762)
- 16) Pishko GL, et al.: Fluids and Barriers of the CNS 2015; 12: 5. (PMID: 25879723)
- 17) 単回投与時の薬物動態 (国内第 I 相臨床試験 JO18157) (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.2.2.1)
- 18) 国内第 I 相臨床試験 (JO18157 試験) (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.6.3)
- 19) 反復投与時の血中濃度 (国内第 II 相試験 JO19907) (2011 年 9 月 26 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.2.3)
- 20) 母集団薬物動態解析 (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.2.3.1)
- 21) ウサギ分布試験 (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.6.4.4.1)
- 22) ウサギ排泄試験 (2007 年 4 月 18 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.6.4.6.1)
- 23) The CATT Research Group, et al.: N Engl J Med. 2011; 364: 1897-1908. (PMID: 21526923)
- 24) Curtis LH, et al.: Arch Ophthalmol. 2010; 128: 1273-1279. (PMID: 20937996)
- 25) Gower EW, et al.: ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.
- 26) Frost BA, et al.: N Engl J Med. 2011; 365 (23): 2238 (PMID: 22150051)
- 27) 日医工株式会社 社内資料：毒性試験
- 28) 国内第 II 相試験 (JO19901 試験) (2011 年 9 月 26 日承認, アバスチン[®]点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.6.6)
- 29) 国内第 II 相試験 (JO19901 試験) (2011 年 9 月 26 日承認, アバスチン[®]点滴静注用

100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.4.2.1.1)

30) 海外第Ⅲ相比較試験 (E2100 試験) (2011年9月26日承認、アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 申請資料概要 2.7.3.3)

31) 海外第Ⅲ相試験 (E2100 試験) (2011年9月26日承認、アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL 審査報告書)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果, 用法及び用量は以下の通りであり, 外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, 成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続3] として1回 5mg/kg (体重) 又は10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, 成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続3] として1回 7.5mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, 成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続3] として1回 15mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルとの併用において, 通常, 成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続3] 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。

<DAILYMED(USA), 2022年8月検索>

国名	アメリカ合衆国
会社名	Genentech Inc
販売名	AVASTIN® (bevacizumab) injection, for intravenous use
剤形・規格	100mg/4mL, 400mg/16mL
<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Avastin is a vascular endothelial growth factor inhibitor indicated for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastatic colorectal cancer, in combination with intravenous fluorouracil-based chemotherapy for first- or second-line treatment. (1.1) • Metastatic colorectal cancer, in combination with fluoropyrimidine-irinotecan- or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based chemotherapy for second-line treatment in patients who have progressed on a first-line Avastin-containing regimen.(1.1) <p><u>Limitations of Use:</u> Avastin is not indicated for adjuvant treatment of colon cancer. (1.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, in combination with carboplatin and paclitaxel for first-line treatment. (1.2) • Recurrent glioblastoma in adults. (1.3) • Metastatic renal cell carcinoma in combination with interferon alfa. (1.4) • Persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer, in combination with paclitaxel and cisplatin, or paclitaxel and topotecan. (1.5) • Epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: <ul style="list-style-type: none"> *in combination with carboplatin and paclitaxel, followed by Avastin as a single agent, for stage III or IV disease following initialsurgical resection (1.6) *in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan for platinum-resistant recurrent disease who received no more than 2 prior chemotherapy regimens (1.6) *in combination with carboplatin and paclitaxel or carboplatin and gemcitabine, followed by Avastin as a single agent,for platinum-sensitive recurrent disease (1.6) • Hepatocellular Carcinoma (HCC) <ul style="list-style-type: none"> *in combination with atezolizumab for the treatment of patients with unresectable or metastatic HCC who have not received prior systemic therapy (1.7) 	

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Withhold for at least 28 days prior to elective surgery. Do not administer Avastin for 28 days following major surgery and until adequate wound healing. (2.1)

Metastatic colorectal cancer (2.2)

- 5 mg/kg every 2 weeks with bolus-IFL
- 10 mg/kg every 2 weeks with FOLFOX4
- 5 mg/kg every 2 weeks or 7.5 mg/kg every 3 weeks with fluoropyrimidine-irinotecan or fluoropyrimidine-oxaliplatinbased chemotherapy after progression on a first-line Avastin containing regimen

First-line non-squamous non-small cell lung cancer (2.3)

- 15 mg/kg every 3 weeks with carboplatin and paclitaxel

Recurrent glioblastoma (2.4)

- 10 mg/kg every 2 weeks

Metastatic renal cell carcinoma (2.5)

- 10 mg/kg every 2 weeks with interferon alfa

Persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (2.6)

- 15 mg/kg every 3 weeks with paclitaxel and cisplatin, or paclitaxel and topotecan

Stage III or IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer following initialsurgical resection (2.7)

- 15 mg/kg every 3 weeks with carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles, followed by 15 mg/kg every 3 weeks as a single agent, for a total of up to 22 cycles

Platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer (2.7)

- 10 mg/kg every 2 weeks with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan given every week
- 15 mg/kg every 3 weeks with topotecan given every 3 weeks

Platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (2.7)

- 15 mg/kg every 3 weeks with carboplatin and paclitaxel for 6-8 cycles, followed by 15 mg/kg every 3 weeks as a single agent
- 15 mg/kg every 3 weeks with carboplatin and gemcitabine for 6-10 cycles, followed by 15 mg/kg every 3 weeks as a single agent

Hepatocellular Carcinoma (2.8)

- 15 mg/kg after administration of 1,200 mg of atezolizumab every 3 weeks

Administer as an intravenous infusion. (2.10)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	bevacizumab	D

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 医療関係者用資材

適正使用のお願い

(2) 患者向け資材

Support Book ベバシズマブ BS 治療冊子 ベバシズマブ BS「日医工」による治療を受けられる患者さんご家族の方へ

Support Diary ベバシズマブ BS 治療日誌

製造販売元



日医工株式会社

NICHI-KO 富山市 総曲輪 1丁目6番21

販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>