

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 ヒト化モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続2〕注

ベバシズマブBS点滴静注 100mg「第一三共」**ベバシズマブBS点滴静注 400mg「第一三共」**

BEVACIZUMAB BS INTRAVENOUS DRIP INFUSION “DAIICHI SANKYO”

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	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg「第一三共」：1 バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続2〕 100mg/4mL ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg「第一三共」：1 バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続2〕 400mg/16mL
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2〕（JAN） 洋名：Bevacizumab (Genetical Recombination) 〔Bevacizumab Biosimilar 2〕（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月27日 販売開始年月日：2019年12月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 提携：AMGEN®
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用） FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本 IF は 2022 年 8 月改訂（第 7 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



01)14987081109408

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きている。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（<http://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か審査・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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	2	(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	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	9
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	11. 別途提供される資材類	9
6. RMP の概要	3	12. その他	9
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	10
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	10
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	12
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	13
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	13
III. 有効成分に関する項目	6	2) 安全性試験	21
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	21
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	21
(2) 溶解性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	21
(3) 吸湿性	6	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	21
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	21
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(6) 分配係数	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	22
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	27
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	28
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	28
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	28
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	31
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	31
2. 製剤の組成	7	2. 薬物速度論的パラメータ	32
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	(1) 解析方法	32
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	32
(3) 熱 量	7	(3) 消失速度定数	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(4) クリアランス	32	(1) 臨床使用に基づく情報	47
(5) 分布容積	32	(2) 非臨床試験に基づく情報	48
(6) その他	32		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32	IX. 非臨床試験に関する項目	49
(1) 解析方法	32	1. 薬理試験	49
(2) パラメータ変動要因	32	(1) 薬効薬理試験	49
4. 吸収	32	(2) 安全性薬理試験	49
5. 分布	32	(3) その他の薬理試験	49
(1) 血液－脳関門通過性	32	2. 毒性試験	49
(2) 血液－胎盤関門通過性	32	(1) 単回投与毒性試験	49
(3) 乳汁への移行性	32	(2) 反復投与毒性試験	49
(4) 髄液への移行性	32	(3) 遺伝毒性試験	49
(5) その他の組織への移行性	32	(4) がん原性試験	49
(6) 血漿蛋白結合率	32	(5) 生殖発生毒性試験	49
6. 代謝	32	(6) 局所刺激性試験	49
(1) 代謝部位及び代謝経路	32	(7) その他の特殊毒性	50
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	32	X. 管理的事項に関する項目	51
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33	1. 規制区分	51
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	33	2. 有効期間	51
7. 排泄	33	3. 包装状態での貯法	51
8. トランスポーターに関する情報	33	4. 取扱い上の注意	51
9. 透析等による除去率	33	5. 患者向け資材	51
10. 特定の背景を有する患者	33	6. 同一成分・同効薬	51
11. その他	33	7. 国際誕生年月日	51
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34	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	51
1. 警告内容とその理由	34	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	52
2. 禁忌内容とその理由	35	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35	11. 再審査期間	52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36	12. 投薬期間制限に関する情報	52
5. 重要な基本的注意とその理由	36	13. 各種コード	52
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37	14. 保険給付上の注意	52
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37	XI. 文 献	53
(2) 腎機能障害患者	38	1. 引用文献	53
(3) 肝機能障害患者	38	2. その他の参考文献	53
(4) 生殖能を有する者	38	XII. 参考資料	54
(5) 妊婦	39	1. 主な外国での発売状況	54
(6) 授乳婦	39	2. 海外における臨床支援情報	62
(7) 小児等	39	XIII. 備 考	67
(8) 高齢者	40	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	67
7. 相互作用	40	(1) 粉碎	67
(1) 併用禁忌とその理由	40	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	67
(2) 併用注意とその理由	40	2. その他の関連資料	67
8. 副作用	40		
(1) 重大な副作用と初期症状	40		
(2) その他の副作用	44		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46		
10. 過量投与	46		
11. 適用上の注意	47		
12. その他の注意	47		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
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 _{last}	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the serum concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞障害
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{last}	serum concentration at the last quantifiable time	定量可能な最終時点における血中濃度
CP	Carboplatin+Paclitaxel	カルボプラチン・パクリタキセル（療法）
CR	complete response	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EU	European Union	欧州連合
FOLFOX	Folinic acid+Fluorouracil+Oxaliplatin (therapy)	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）
5-FU/LV	Fluorouracil+Leucovorin	フルオロウラシル・ホリナートカルシウム（療法）
GC	Cisplatin+Gemcitabine	シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩（療法）
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体2型
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IFL	Irinotecan+ Fluorouracil+Leucovorin (folinic acid) (therapy)	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）
ITT	intent to treat	—
ORR	overall response rate	奏効率
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	Performance Status	—
PT	preferred term	ICH 国際医薬用語集、基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	—
RTK	receptor tyrosine kinase	受容体チロシンキナーゼ
T _{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
T _{1/2}	preferred term	終末相の消失半減期
US	United States of America	アメリカ合衆国
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
XELOX	Capecitabine+Oxaliplatin (therapy)	カペシタビン・オキサリプラチン（療法）

—：該当する表記なし

なお、「先行バイオ医薬品」は「ベバシズマブ製剤（アバスチン）」を示す。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベバシズマブ BS [一般名 ベバシズマブ (遺伝子組換え)] は、ヒト血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) と特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF と血管内皮細胞上に発現する血管内皮細胞増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor : VEGFR) との結合を阻害することで、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍増殖を阻害する。また、VEGF により亢進した血管透過性を低下させる。

ベバシズマブ (アバスチン) は、2004 年に米国で初めて承認された。日本では、2007 年に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療薬として承認され、現在では、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、切除不能な肝細胞癌に対する治療薬としての承認も取得している。

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」及び同点滴静注 400mg 「第一三共」(以下、「本剤」)は、ベバシズマブ (アバスチン) (以下、「先行バイオ医薬品」)のバイオ後続品として、米国アムジェン社により開発された。本剤は、品質試験、非臨床試験において、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質特性、生物活性を示した。また、海外で実施された2つの第I相単盲検試験(日本人集団を含む)に加えて、海外で実施された第III相二重盲検試験の計3試験の結果から、本剤の薬物動態プロファイルに関して先行バイオ医薬品との同等性/同質性が確認された。さらに、この第III相二重盲検試験の結果から、本剤の臨床的有効性に関して先行バイオ医薬品との同等性/同質性が確認された。以上の結果を受け、第一三共株式会社は製造販売承認申請を行い、2019年9月に承認を取得した。

その後、2020年8月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」について1回7.5mg/kg(体重)、投与間隔3週間以上の用法及び用量追加、2020年9月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2022年8月に「手術不能又は再発乳癌」の効能又は効果、用法及び用量追加の承認事項一部変更承認を取得した。

なお、承認された効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

4. 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

6. 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2]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2]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2]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。

I. 概要に関する項目

〈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2〕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。

本剤は、2022年8月現在、先行バイオ医薬品が有する「卵巣癌」、「進行又は再発の子宮頸癌」、「悪性神経膠腫」、「切除不能な肝細胞癌」の承認は取得していない。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ベバシズマブ（アバスチン）のバイオ後続品として、米国アムジェン社により開発された。
- (2) VEGF を介したシグナル伝達経路を阻害することにより腫瘍増殖及び腫瘍組織内での血管新生を抑制した（マウス）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 日本人健康男性被験者48例を対象とした第I相単盲検試験では先行バイオ医薬品（EU）*1、外国人健康男性被験者202例を対象とした第I相単盲検試験では先行バイオ医薬品（EU*1及びUS*2）との薬物動態プロファイルの同等性/同質性（90%信頼区間の基準範囲はいずれも（0.80、1.25）であった）が確認された（「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (4) 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を有する外国人患者を対象とした海外第III相二重盲検試験では、先行バイオ医薬品（EU）*1に対する本剤の最良総合効果のリスク差（95%信頼区間）は-2.90%（-10.48%、4.67%）と、同等性の基準範囲（-12.5%、12.5%）内であり、本剤と先行バイオ医薬品（EU）の臨床的同等性/同質性が示された。
- (5) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、消化管穿孔、瘻孔、創傷治癒遅延、出血、血栓塞栓症、高血圧性脳症、高血圧性クレーゼ、可逆性後白質脳症症候群、ネフローゼ症候群、骨髄抑制、感染症、うっ血性心不全、間質性肺炎、血栓性微小血管症、動脈解離が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

*1 先行バイオ医薬品（EU）：EUにおいて承認されたベバシズマブ製剤

*2 先行バイオ医薬品（US）：US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

該当しない

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、参照先等
RMP	有	「I.6. RMPの概要」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。

(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	肺高血圧症	なし
動脈血栓塞栓症	顎骨壊死	
高血圧、高血圧性クリーゼ	心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）	
うっ血性心不全	胆嚢穿孔	
蛋白尿、ネフローゼ症候群	感染症	
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		
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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査〔ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction〕
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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 「第一三共」

ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」

(2)洋 名

BEVACIZUMAB BS INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg “DAIICHI SANKYO”

BEVACIZUMAB BS INTRAVENOUS DRIP INFUSION 400mg “DAIICHI SANKYO”

(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り扱いについて（薬食審査発 0214 第 1 号、平成 25 年 2 月 14 日）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 2]（JAN）

(2)洋 名（命名法）

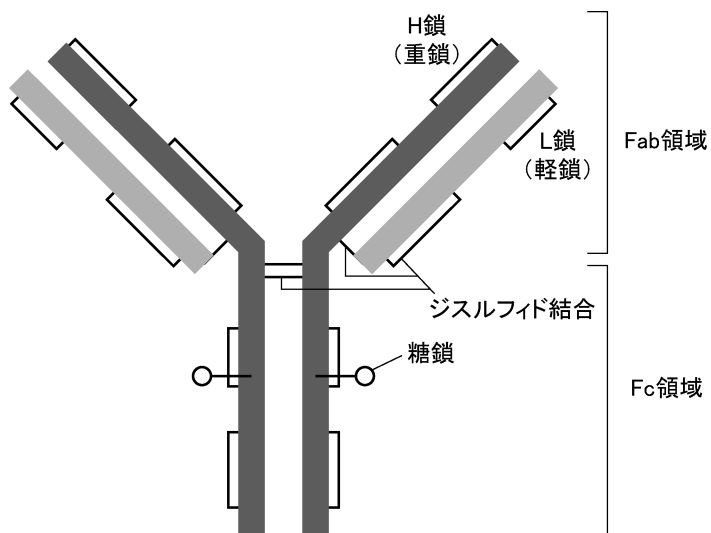
Bevacizumab (Genetical Recombination) [Bevacizumab Biosimilar 2]（JAN）

bevacizumab (INN)

(3)ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：軽鎖 (C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆)

重鎖 (C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆)

分子量：約 149,000

5. 化学名（命名法）又は本質

ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 2〕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 2〕は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）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 2〕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である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ABP 215

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：無色～淡黄色の液

(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

該当しない

(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

吸光係数： $1.7\text{cm}^{-1}(\text{mg/mL})^{-1}$ （波長 280nm）

等電点：7.9（pI）（主要分子種）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験条件	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	$-30^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$	ポリカーボネート容器 （気密）	48 ヶ月	規格内
苛酷試験	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$		6 ヶ月	規格内
	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$		3 ヶ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ELISA 法による

定量法：タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」	無色～淡黄色の液
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」	5.9～6.5	約 1
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」		

(5) その他

該当しない

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	有効成分	添加剤
		1 バイアル中
ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」	ベバシズマブ（遺伝子組換え） 〔ベバシズマブ後続 2〕 ^{注）} 100mg/4mL	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
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」	ベバシズマブ（遺伝子組換え） 〔ベバシズマブ後続 2〕 ^{注）} 400mg/16mL	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

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5°C±3°C、暗所 (倒立・正立)	36 ヶ月	ガラスバイアル ブチルゴム栓	規格内
加速試験		25°C±2°C、暗所 (倒立・正立)	6 ヶ月	ガラスバイアル ブチルゴム栓	純度低下 (規格外)
苛酷試験	温度	40°C±2°C (倒立・正立)	2 週間	ガラスバイアル ブチルゴム栓	純度低下 (規格外)
	光 一次 容器	5±3°C	120 万 lx・h (≥200W・h/m ²)	ガラスバイアル ブチルゴム栓	純度低下 (規格外)
				ガラスバイアル ブチルゴム栓、紙箱	規格内

試験項目：性状、純度試験、生物活性、不溶性微粒子等

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意

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)

日局生理食塩液以外は使用しないこと。

用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(参考)

体重 (kg)	5mg/kg		7.5mg/kg		10mg/kg		15mg/kg	
	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)
35	175.0	7.0	262.5	10.5	350.0	14.0	525.0	21.0
40	200.0	8.0	300.0	12.0	400.0	16.0	600.0	24.0
45	225.0	9.0	337.5	13.5	450.0	18.0	675.0	27.0
50	250.0	10.0	375.0	15.0	500.0	20.0	750.0	30.0
55	275.0	11.0	412.5	16.5	550.0	22.0	825.0	33.0
60	300.0	12.0	450.0	18.0	600.0	24.0	900.0	36.0
65	325.0	13.0	487.5	19.5	650.0	26.0	975.0	39.0
70	350.0	14.0	525.0	21.0	700.0	28.0	1050.0	42.0
75	375.0	15.0	562.5	22.5	750.0	30.0	1125.0	45.0
80	400.0	16.0	600.0	24.0	800.0	32.0	1200.0	48.0
85	435.0	17.0	637.5	25.5	850.0	34.0	1275.0	51.0
90	450.0	18.0	675.0	27.0	900.0	36.0	1350.0	54.0

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。

(「VIII.11.適用上の注意」参照)

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

「VIII.11.適用上の注意」参照

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

該当しない

(2)包 装

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」：4mL 1 バイアル

ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」：16mL 1 バイアル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル：ガラス

栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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 「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。 [17.1.2、17.1.3 参照]

〈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。 [17.1.4 参照]

5.5 「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。 [17.1.4 参照]

解説：

品質特性、非臨床、PK、安全性、免疫原性、及び有効性プロファイルに関して本剤と先行バイオ医薬品で同様であった。複数の評価系で先行バイオ医薬品に対するバイオ後続品の高い同等性／同質性が示されていることから、先行バイオ医薬品の効能又は効果を本剤に外挿することは可能と考えられた。以上に基づき、本剤で承認された効能又は効果に関し設定した。

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 2] 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 2] 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 2] 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 2] 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

用法及び用量は、先行バイオ医薬品の「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」に対する用法及び用量の範囲内で設定した。

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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.2-17.1.4 参照]
- 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。[17.1.2 参照]
- 7.5 本剤の用法・用量は、「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。[17.1.2 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〉

- 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。[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。[17.1.4 参照]

解説：

- 7.1 「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（「V.5.臨床成績」参照）。
- 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（CHO）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。
- 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 [カペシタピン・オキサリプラチン療法（XELOX 療法）、オキサプラチン・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）、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・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、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。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験名 (試験番号)	試験デザイン	治験薬用量、投与経路、 投与方法	試験の目的	組み入れ 例数	資料 区分
日本人健康被験者を対象とした第I相単盲検試験 (20120174)	無作為化 単盲検 単回投与 2群並行群間 日本人 健康被験者	本剤 先行バイオ医薬品 (EU) ^{注1)} 3mg/kg 静脈内点滴投与	主要: 本剤と先行バイオ医薬品 (EU) の PK の同等性/同質性 (AUC _{inf} 及び C _{max}) の確認 副次: 本剤と先行バイオ医薬品 (EU) の PK の同等性/同質性 (AUC _{last}) の確認、本剤と先行バイオ医薬品 (EU) の安全性、忍容性、及び免疫原性の比較	48	評価 資料
外国人健康被験者を対象とした第I相単盲検試験 (20110216)	無作為化 単盲検 単回投与 3群並行群間 外国人 健康被験者	本剤、 先行バイオ医薬品 (EU) ^{注1)} 先行バイオ医薬品 (US) ^{注2)} 3mg/kg 静脈内点滴投与	主要: 本剤と先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) の PK の同等性/同質性 (AUC _{inf} 及び C _{max}) の確認 副次: 本剤と先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) の安全性、忍容性、及び免疫原性の比較	202	評価 資料
扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を有する外国人患者を対象とした第III相二重盲検試験 (20120265)	国際共同 多施設共同 無作為化 二重盲検 外国人 実薬対照試験	本剤 先行バイオ医薬品 (EU) ^{注1)} 15mg/kg 静脈内点滴投与	有効性、 安全性、 免疫原性 (本剤と先行バイオ医薬品 (EU) の比較)	642	評価 資料

注1) 先行バイオ医薬品 (EU) : 欧州において承認されたベバシズマブ製剤

注2) 先行バイオ医薬品 (US) : 米国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) 日本人健康被験者を対象とした第I相単盲検試験 (20120174 試験)

20~45歳の日本人健康男性 48例を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) のいずれか 3mg/kg を 90分かけて単回静脈内点滴投与した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められず、試験期間中いずれの評価時期においても ADA (antidrug antibody : 抗薬物抗体) 陽性の被験者はいなかった (薬物動態の結果は「VII.薬物動態に関する項目」を参照のこと)。

2) 外国人健康被験者を対象とした第I相単盲検試験 (20110216 試験)

18~45歳の外国人健康男性 202例を対象として本剤、先行バイオ医薬品 (US) 又は先行バイオ医薬品 (EU) のいずれか 3mg/kg を 90分かけて単回静脈内投与した。

副作用の発現割合は、全体で 20.3% (41/202例) であり、投与群別では本剤群で 22.1% (15/68例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 16.4% (11/67例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 22.4% (15/67例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 (本剤群 2.9%、先行バイオ医薬品 (US) 群 6.0%、先行バイオ医薬品 (EU) 群 6.0%) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度は、いずれも軽症 (グレード 1) 又は中等症 (グレード 2) であった。また、ベースライン及び試験終了時に ADA 陽性の被験者はいなかった (薬物動態の結果は「VII.薬物動態に関する項目」を参照のこと)。

注) 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)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

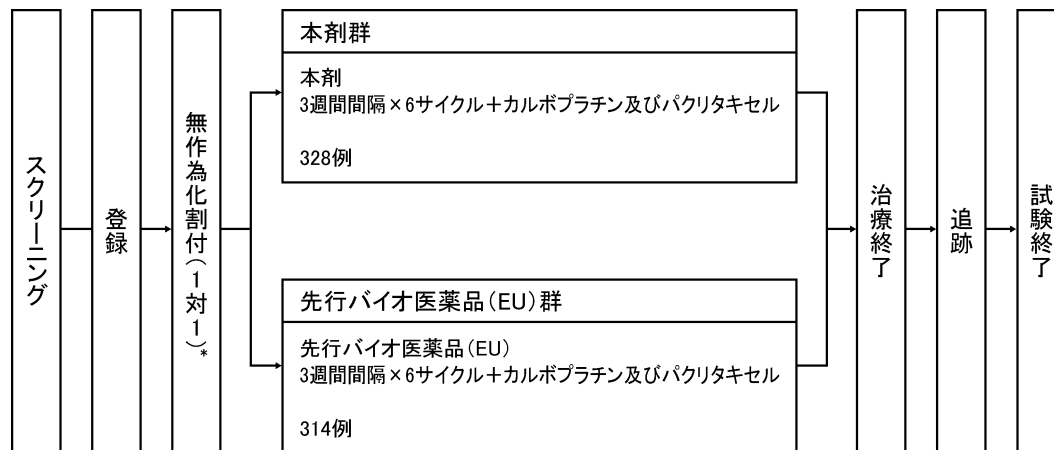
扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を有する外国人患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（20120265 試験）¹⁾

方法

目的	扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を有する外国人患者を対象に、本剤の有効性を先行バイオ医薬品（EU）*と比較する。また、副次目的として本剤の安全性及び免疫原性を評価し、先行バイオ医薬品（EU）と比較する。
試験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、第Ⅲ相、二重盲検、実薬対照試験
対象	以下の基準を満たす扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者 642 例（本剤 328 例、先行バイオ医薬品（EU）314 例） <ul style="list-style-type: none"> 組織学的又は細胞学的に扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌と診断された 18 歳以上 80 歳未満の男性及び女性 Response Evaluation Criteria in Solid Tumours（RECIST） version 1.1 に基づく測定可能病変を有するⅣ期又は再発・転移性の非小細胞肺癌患者（再発とは、術後補助化学療法終了から 12 ヶ月以上経過後の再発とした。） 無作為化後 8 日以内に、一次治療としてカルボプラチン及びパクリタキセルの化学療法を開始し、4 サイクル以上、その化学療法を受ける予定の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 小細胞肺癌患者、又は小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を併発している者 腺扁平上皮癌を併発しており、優位な組織型が扁平上皮癌である者 中枢神経系への転移歴又は転移を有する者 大血管への腫瘍浸潤、大血管の圧迫、又は腫瘍による空洞化が認められる者（放射線科医の評価） 過去 5 年以内に非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍（適切に治療された子宮頸部上皮内癌、並びに皮膚の扁平上皮癌及び基底細胞癌は除く）を有する者 無作為化前 3 週間以内に、胸部の骨病変に対して緩和的放射線治療を受けた者 過去に骨髄への照射が 25%以上の放射線治療を受けた者
投与方法	本剤又は先行バイオ医薬品（EU）15 mg/kg を 3 週間間隔で 6 サイクル静脈内点滴投与し、すべての被験者に、カルボプラチン（AUC6 を目標値とする）及びパクリタキセル（開始用量 200mg/m ² ）を 3 週間間隔で 4～6 サイクル併用投与した。
評価項目	<p>【有効性の主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 奏効率（objective response rate：ORR）のリスク差（最良総合効果による） ORR は、完全奏効（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：PR）と評価された被験者の割合と定義した。 <p>【有効性の副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR のリスク比 奏効期間 無増悪生存期間（progression-free survival：PFS） <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与下で発現した有害事象、全生存期間、臨床検査値、バイタルサイン、抗薬物抗体（antidrug antibody：ADA）の発現 <p>【薬物動態評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の血清中（トラフ）濃度
解析計画	<p>有効性の主要評価項目について、ORR の主要解析は、Intent-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に行った。副次評価項目については、奏効期間及び PFS の主要解析は ITT 解析対象集団を対象に行った。</p> <p>【有効性の主要評価項目】</p> <p>臨床的同等性／同質性は、ORR のリスク差（本剤 - 先行バイオ医薬品 [EU]）の両側 95%信頼区間を同等性の基準範囲（-12.5%～12.5%）と比較して確認した。ORR のリスク差の 95%信頼区間は、層別因子で調整した一般化線形モデルを用いて推定した。</p> <p>【有効性の副次評価項目】</p> <p>ORR のリスク比を、リスク差の解析と同様の方法で算出した。リスク差で行われたすべての解析で 95%信頼区間を用いて ORR のリスク比を要約した。他の副次評価項目である奏効期間及び PFS を、試験終了時までの全イベントを含めて解析し、層別化 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比の 95%信頼区間を推定した。</p>

* 欧州において承認されたベバシズマブ製剤

試験デザイン



*層別因子：地域、ECOG による PS (0 又は 1)、性別

[投与量]

本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) : 15mg/kg

カルボプラチン : AUC6 を目標値として 3 週間間隔で 4~6 サイクル

パクリタキセル : 開始用量 200mg/m² として 3 週間間隔で 4~6 サイクル

患者背景 (ITT 解析対象集団)

	本剤群 (N = 328)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 (N = 314)	全体 (N = 642)
	n (%)	n (%)	n (%)
人種			
白人	315 (96.0)	300 (95.5)	615 (95.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (0.6)	5 (1.6)	7 (1.1)
アジア人	6 (1.8)	7 (2.2)	13 (2.0)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
ネイティブハワイアン又はその他の太平洋島嶼国人	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
その他	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.9)
性別			
女性	132 (40.2)	126 (40.1)	258 (40.2)
男性	196 (59.8)	188 (59.9)	384 (59.8)
年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	61.6 (9.09)	61.6 (8.88)	61.6 (8.98)
最小値, 最大値	30, 79	29, 80	29, 80
年齢分類			
65 歳未満	199 (60.7)	191 (60.8)	390 (60.7)
65 歳以上	129 (39.3)	123 (39.2)	252 (39.3)
BMI (kg/m ²)			
N	326	313	639
平均値 (標準偏差)	25.283 (4.3735)	25.830 (4.8259)	25.551 (4.6052)
ECOG PS			
グレード 0	127 (38.7)	117 (37.3)	244 (38.0)
グレード 1	201 (61.3)	197 (62.7)	398 (62.0)
スクリーニング時の T 分類			
T0	9 (2.7)	14 (4.5)	23 (3.6)
T1a	21 (6.4)	20 (6.4)	41 (6.4)
T1b	18 (5.5)	17 (5.4)	35 (5.5)
T2a	69 (21.0)	69 (22.0)	138 (21.5)
T2b	34 (10.4)	29 (9.2)	63 (9.8)
T3	75 (22.9)	74 (23.6)	149 (23.2)
T4	100 (30.5)	91 (29.0)	191 (29.8)
初期診断からの期間 (週)			
平均値 (標準偏差)	13.4 (34.18)	16.8 (57.84)	15.1 (47.25)
ベースラインの疾患の状態 (IV期/再発性)			
IV期	309 (94.2)	290 (92.4)	599 (93.3)
再発性	19 (5.8)	24 (7.6)	43 (6.7)

BMI : body mass index、ITT : intent-to-treat、ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、PS : Performance Status

結果

有効性

[主要評価項目]

奏効率 (ORR) のリスク差

ORR は、本剤群で 39.0% (128/328 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 41.7% (131/314 例) であった。ORR の本剤群と先行バイオ医薬品 (EU) 群のリスク差 (95%信頼区間) は-2.90% (-10.48%~4.67%) であり、事前に規定された同等性の基準範囲 (-12.5%~12.5%) 内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品 (EU) の有効性の同等性が検証された。

奏効が認められた被験者 (responder) のうち、CR 率は、本剤群で 0.6% (2/328 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 0.6% (2/314 例)、PR 率はそれぞれ 38.4% (126/328 例)、41.1% (129/314 例) であった。

ORR のリスク差 (ITT 解析対象集団)

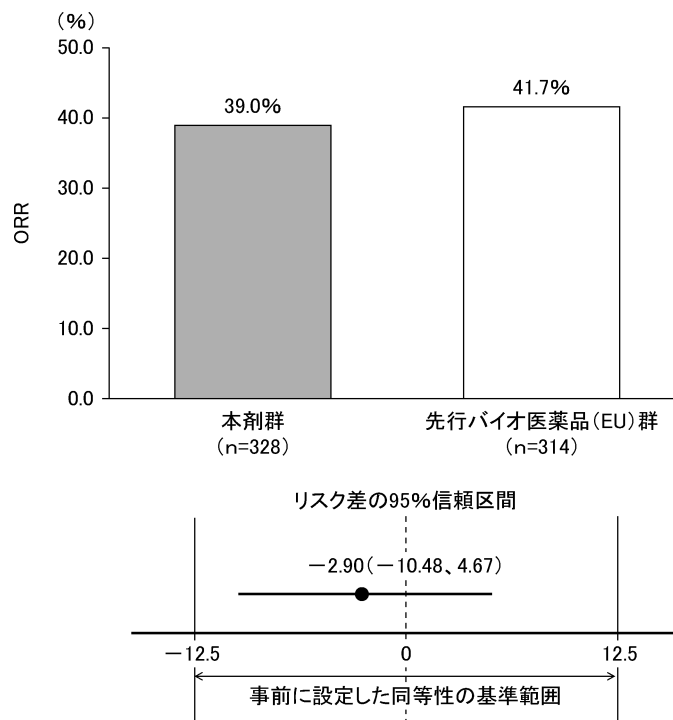
	本剤群 (N = 328)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 (N = 314)
ORR ^a n (%)	128 (39.0)	131 (41.7)
リスク差 (本剤 - 先行バイオ医薬品 (EU)) (%) ^b リスク差の 95%信頼区間 (%) ^b	-2.90 (-10.48, 4.67)	

CR : 完全奏効、ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、ITT : intent-to-treat、ORR : 奏効率、PR : partial response (部分奏効)、PS : Performance Status、RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

注 : 有効性の主要解析では、奏効は中央検査室の放射線科医が盲検下で独立に評価した。

a : ORR は奏効が認められた被験者の割合と定義した。奏効は、RECIST version 1.1 に基づき最良総合効果が CR 又は PR の場合と定義した。

b : 点推定値及び信頼区間を、無作為化時の層別因子 (地域、ECOG による PS、及び性別) で調整した一般化線形モデルを用いて推定した。



〔副次評価項目〕

奏効率（ORR）のリスク比

ORR のリスク比は以下の通りであった。

ORR のリスク比（ITT 解析対象集団）

	本剤群 (N = 328)	先行バイオ医薬品（EU）群 (N = 314)
ORR ^a n (%)	128 (39.0)	131 (41.7)
リスク比（本剤/先行バイオ医薬品（EU）） ^b リスク比の 95%信頼区間 ^b	0.93 (0.77, 1.12)	

注：有効性の主要解析では、奏効は中央検査室の放射線科医が盲検下で独立に評価した。

a：ORR は奏効が認められた被験者の割合と定義した。奏効は、RECIST version 1.1 に基づき最良総合効果が CR（完全奏効）又は PR（部分奏効）の場合と定義した。

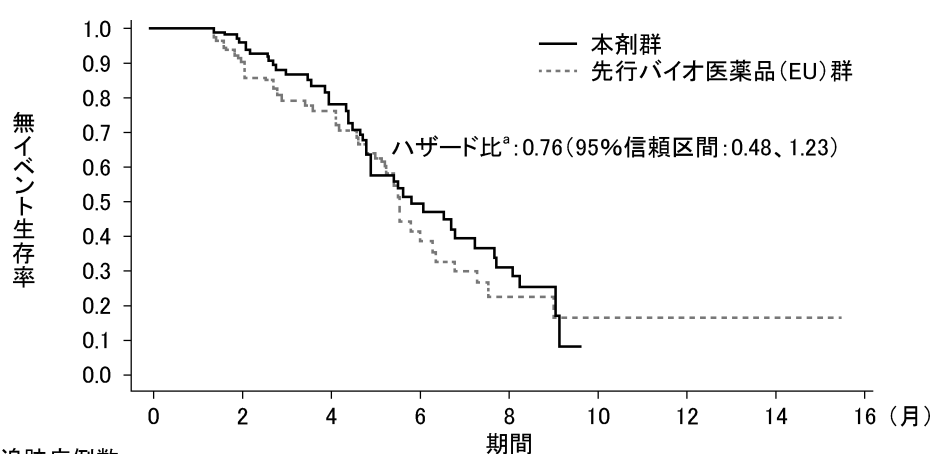
b：点推定値及び信頼区間を、無作為化時の層別因子（地域、ECOG による PS、及び性別）で調整した一般化線形モデルを用いて推定した。

奏効期間

奏効期間は、RECIST version 1.1 に基づき最初の奏効（CR 又は PR）から進行までの期間と定義した。

奏効が認められた被験者は、本剤群 128/328 例（39.0%）、先行バイオ医薬品（EU）群 131/314 例（41.7%）であり、そのうち奏効後に進行が認められた被験者の割合は本剤群で 33.6%、先行バイオ医薬品（EU）群で 34.4%であった。奏効期間の中央値（95%信頼区間）は、本剤群で 5.8 ヶ月（4.9～7.7 ヶ月）、先行バイオ医薬品（EU）群で 5.6 ヶ月（5.1～6.3 ヶ月）であり、群間差は認められなかった。地域、ECOG による PS、及び性別を層別因子とした層別化 Cox 比例ハザードモデルで推定した先行バイオ医薬品（EU）群に対する本剤群のハザード比（95%信頼区間）は 0.76（0.48～1.23）であった。

奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）



追跡症例数	0	2	4	6	8	10	12	14	16 (月)
本剤群	128	92	46	20	11	0	0	0	0
先行バイオ医薬品（EU）群	131	85	43	15	5	3	1	1	0

ITT：intent-to-treat、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、PS：Performance Status

注：奏効期間は、中央検査室の放射線科医が盲検下で独立に行った評価に基づき算出した。

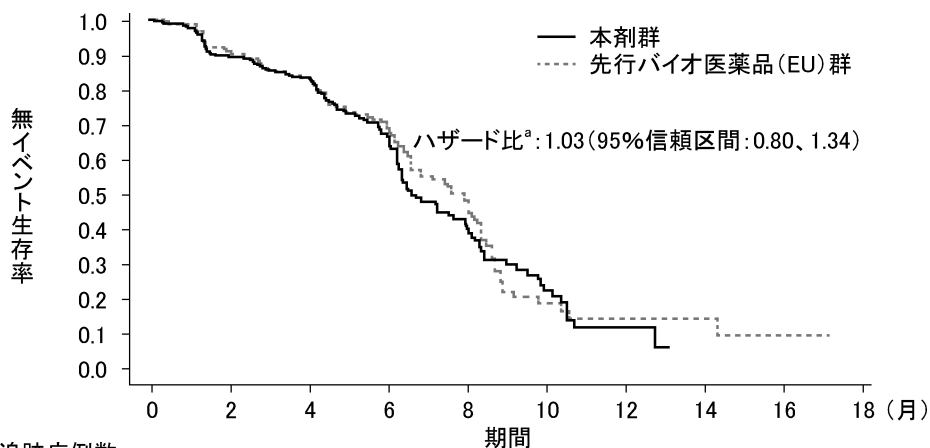
a：層別因子を地域、ECOG による PS、及び性別とし、層別化 Cox 比例ハザードモデルを用いて先行バイオ医薬品（EU）群に対する本剤群のハザード比を算出した。

無増悪生存期間 (PFS)

PFS は、無作為化時点から RECIST version 1.1 に基づく進行又は死亡までの期間と定義した。

本剤群の 39.9% (131/328 例) 及び先行バイオ医薬品 (EU) 群の 39.8% (125/314 例) の被験者が、試験終了時まで進行又は死亡した。PFS の中央値 (95%信頼区間) は、本剤群で 6.6 カ月 (6.3~7.9 カ月)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 7.9 カ月 (6.6~8.2 カ月) であった。地域、ECOG による PS、及び性別を層別因子とした層別化 Cox 比例ハザードモデルで推定した先行バイオ医薬品 (EU) 群に対する本剤群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.03 (0.80~1.34) であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象集団)



追跡症例数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤群	328	254	202	98	39	15	4	0	0	0
先行バイオ医薬品 (EU) 群	314	253	201	92	49	12	5	3	1	0

ITT : intent-to-treat、PFS = 無増悪生存期間

注 : 疾患進行は、中央検査室の放射線科医が盲検下で独立に評価した。

a : 層別因子を地域、ECOG による PS、及び性別とし、層別化 Cox 比例ハザードモデルを用いて先行バイオ医薬品 (EU) 群に対する本剤群のハザード比を算出した。

安全性

有害事象

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

有害事象の発現割合は、本剤群で 95.1% (308/324 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 93.5% (289/309 例) であった。

主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 10%以上) は、脱毛症 (本剤群 43.2%、先行バイオ医薬品 [EU] 群 41.1%、以下同順)、悪心 (25.6%、30.7%)、貧血 (20.7%、20.7%)、好中球減少症 (18.5%、19.7%)、疲労 (18.2%、19.1%)、末梢性ニューロパチー (17.3%、12.3%)、食欲減退 (16.7%、13.9%)、高血圧 (15.7%、13.3%)、無力症 (15.1%、13.6%)、血小板減少症 (15.1%、13.9%)、鼻出血 (13.9%、12.6%)、下痢 (13.0%、18.1%)、筋肉痛 (12.0%、14.2%)、嘔吐 (11.7%、13.6%)、便秘 (11.4%、11.7%)、及び錯感覚 (9.0%、12.9%) であった。すべての有害事象の発現割合に、投与群間で大きな差は認められなかった。

有害事象の大部分は、重症度がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、本剤群で 42.9% (139/324 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 44.3% (137/309 例) であった。グレード 3 以上の有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であったのは、好中球減少症 (本剤群 12.3%、先行バイオ医薬品 [EU] 群 11.7%、以下同順)、高血圧 (6.5%、5.2%)、及び血小板減少症 (3.1%、5.2%) であった。発現割合に投与群間で大きな差が認められたグレード 3 以上の有害事象はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 26.2% (85/324 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 23.0% (71/309 例) であった。いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 (本剤群 3.4% [11 例]、先行バイオ医薬品 [EU] 群 2.6% [8 例]、以下同順)、好中球減少症 (1.9% [6 例]、1.0% [3 例])、肺炎 (1.9% [6 例]、1.6% [5 例])、肺塞栓症 (1.5% [5 例]、1.9% [6 例])、貧血 (0.9% [3 例]、1.9% [6 例])、呼吸困難 (0.9% [3 例]、1.3% [4 例])、及び咯血 (0.9% [3 例]、1.6% [5 例]) であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 18.8% (61/324 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 17.2% (53/309 例) であった。治験薬投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であったのは、肺塞栓症 (本剤群 1.5% [5 例]、先行バイオ医薬品 [EU] 群 1.9% [6 例]、以下同順)、咯血 (1.2% [4 例]、1.6% [5 例])、末梢性ニューロパチー (1.2% [4 例]、0% [0 例])、血小板減少症 (1.2% [4 例]、0% [0 例])、肺炎 (0.9% [3 例]、1.0% [3 例])、無力症 (0.6% [2 例]、1.0% [3 例])、呼吸困難 (0.6% [2 例]、1.0% [3 例])、及び疲労 (0.6% [2 例]、1.0% [3 例]) であった。治験薬投与中止に至った有害事象の種類及び頻度は、両投与群で同様であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、本剤群 4.0% (13/324 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 3.6% (11/309 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象の内訳は、死亡 (死因不明) (本剤群 2 例、先行バイオ医薬品 [EU] 群 1 例、以下同順)、咯血 (2 例、2 例)、及び直腸出血 (2 例、0 例) であった。

有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

有害事象のカテゴリ	本剤群 (N = 324) n (%)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 (N = 309) n (%)	全体 (N = 633) n (%)
全有害事象	308 (95.1)	289 (93.5)	597 (94.3)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	155 (47.8)	147 (47.6)	302 (47.7)
グレード 3 以上の TEAE	139 (42.9)	137 (44.3)	276 (43.6)
死亡に至った TEAE	13 (4.0)	11 (3.6)	24 (3.8)
重篤な TEAE	85 (26.2)	71 (23.0)	156 (24.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	18 (5.6)	16 (5.2)	34 (5.4)
治験薬の投与中止に至った TEAE	61 (18.8)	53 (17.2)	114 (18.0)
化学療法の中止に至った TEAE	74 (22.8)	59 (19.1)	133 (21.0)
治験薬の投与延期に至った TEAE	73 (22.5)	69 (22.3)	142 (22.4)
化学療法の延期に至った TEAE	86 (26.5)	83 (26.9)	169 (26.7)
化学療法の減量に至った TEAE	48 (14.8)	49 (15.9)	97 (15.3)

TEAE : treatment-emergent adverse event (治験薬投与下で発現した有害事象)

注 : 同一カテゴリに該当する事象を複数回発現した被験者を、当該カテゴリの事象を 1 件のみ発現したものとして集計した。

副作用

副作用の発現割合は、本剤群で 47.8% (155/324 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 47.6% (147/309 例) であった。主な副作用 (いずれかの投与群で発現割合が 5%以上) は、高血圧 (本剤群 10.8%、先行バイオ医薬品 [EU] 群 10.0%、以下同順)、鼻出血 (10.8%、10.4%)、悪心 (4.9%、5.8%)、無力症 (3.7%、5.2%)、下痢 (3.4%、5.2%)、及び歯肉出血 (2.5%、5.5%) であった。

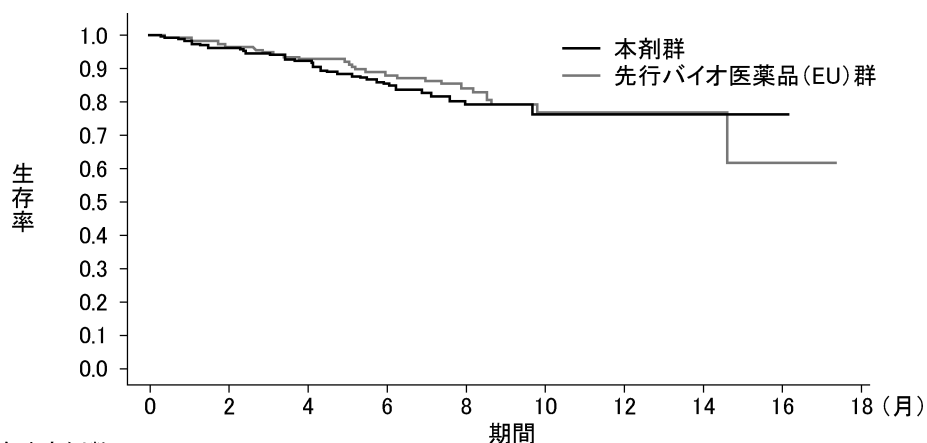
重篤な副作用の発現割合は、本剤群で 5.6% (18/324 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 5.2% (16/309 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な副作用は、鼻出血 (本剤群 2 例 [0.6%]、先行バイオ医薬品 [EU] 群 0 例 [0%]、以下同順)、直腸出血 (2 例 [0.6%]、0 例 [0%])、肺塞栓

症（1例 [0.3%]、4例 [1.3%]）、及び咯血（0例 [0%]、4例 [1.3%]）であった。死亡に至った副作用は6例（本剤群4例 [直腸出血2例、腸管穿孔1例、虚血性脳梗塞1例]、先行バイオ医薬品 [EU] 群2例 [咯血1例、気管支瘻1例]）に発現した。そのうち、本剤群で発現した直腸出血及び腸管穿孔の各1例は、併用薬であるパクリタキセル及びカルボプラチンとの因果関係はいずれも否定され、他の1例に発現した直腸出血及び虚血性脳梗塞の1例は、併用薬であるパクリタキセル及びカルボプラチンとの因果関係はいずれも否定されなかった。また、先行バイオ医薬品（EU）群で発現した咯血及び気管支瘻の各1例は、併用薬であるパクリタキセル及びカルボプラチンとの因果関係はいずれも否定された。

全生存期間（ITT 解析対象集団）

全生存期間は、無作為化から死亡までの時間と定義した。ITT 解析対象集団において、本剤群 43/328 例（13.1%）、先行バイオ医薬品（EU）群 36/314 例（11.5%）が、治験薬投与期間中、化学療法投与期間中又は投与終了時来院以降の追跡期間中に死亡し、全生存期間の中央値は両投与群ともに未到達であった。地域、ECOG による PS、及び性別を層別因子とした層別化 Cox 比例ハザードモデルで推定した先行バイオ医薬品（EU）群に対する本剤群のハザード比（95%信頼区間）は 1.10（0.70～1.73）であった。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）



追跡症例数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤群	328	277	227	119	61	23	12	3	1	0
先行バイオ医薬品 (EU) 群	314	275	227	111	66	29	12	7	2	0

抗薬物抗体（ADA）産生

ベースラインで ADA が陰性又は欠測、かつ治験薬投与開始後のいずれかの評価時期で ADA が陽性となった被験者の割合は、本剤群で 1.4%（4/294 例）、先行バイオ医薬品（EU）群で 2.5%（7/284 例）であった。これら被験者のうち各投与群の 3 例（本剤群 1.0%、先行バイオ医薬品 [EU] 群 1.1%）の ADA 陽性は一過性であり、試験期間中の最終評価時の ADA は陰性であった。中和抗体が陽性の被験者は、両投与群でいなかった。

ADA 検査結果（安全性解析対象集団）

	本剤 (N = 324)	先行バイオ 医薬品 (EU) (N = 309)
試験期間中のいずれかの評価時期に結果が得られた被験者 N1 ^a	320	307
ADA 発現被験者 n (%) ^b		
ADA 陽性	4 (1.3)	10 (3.3)
中和抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースラインに結果が得られた被験者 N2	315	303
ADA 発現被験者 n (%) ^c		
ADA 陽性	0 (0.0)	3 (1.0)
中和抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)
投与開始後のいずれかの評価時期に結果が得られた被験者 N3	294	284
ADA 発現被験者 n (%) ^d		
ベースラインに ADA が陰性又は欠測であり投与開始後に ADA が陽性	4 (1.4)	7 (2.5)
一過性の ADA 発現 ^e	3 (1.0)	3 (1.1)
ベースラインに中和抗体が陰性又は欠測であり投与開始後に中和抗体が陽性	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性の中和抗体発現 ^e	0 (0.0)	0 (0.0)

ADA：抗薬物抗体

注：ベースラインは、治験薬初回投与前の欠測でない最後の評価時と定義した。

a：同意取得以降を試験期間とみなした。

b：被験者の割合は（該当被験者数/N1）×100 で算出した。

c：被験者の割合は（該当被験者数/N2）×100 で算出した。

d：被験者の割合は（該当被験者数/N3）×100 で算出した。

e：試験期間中の最終評価時に陰性の被験者

2) 安全性試験

「V.5.(4) 1)有効性検証試験」参照

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査〔ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction (Infusion reaction 関連事象)〕（計画中）

本剤処方後と先行バイオ医薬品処方後の Infusion reaction 関連事象の発現頻度を比較し、使用実態下における本剤の infusion reaction 関連事象の発現リスクが先行バイオ医薬品と比べて一定以上高くないことを確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

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

ベバシズマブ（遺伝子組換え）

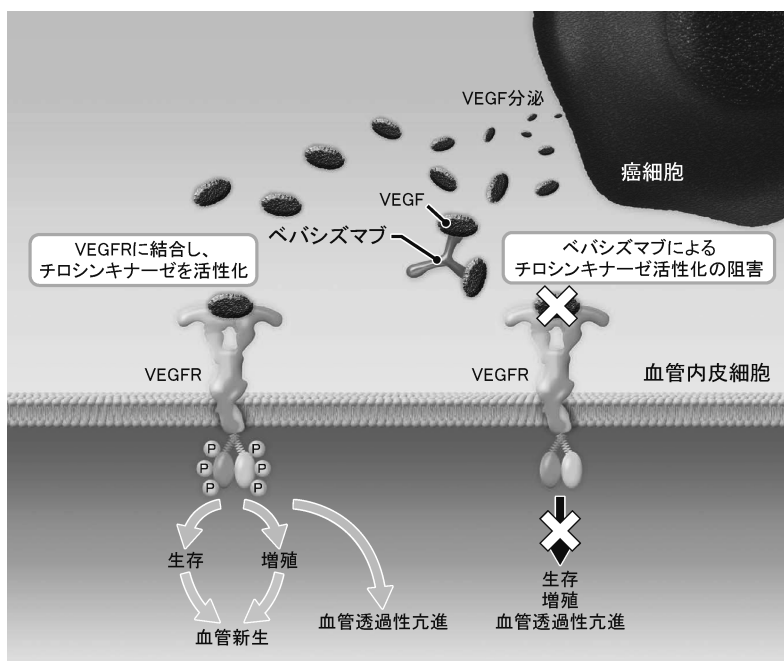
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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・生存の制御、血管透過性の亢進に参与するサイトカインであり、種々の癌細胞で発現が亢進している^{2,3)}。

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⁴⁾。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^{4,5)}。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⁵⁾。



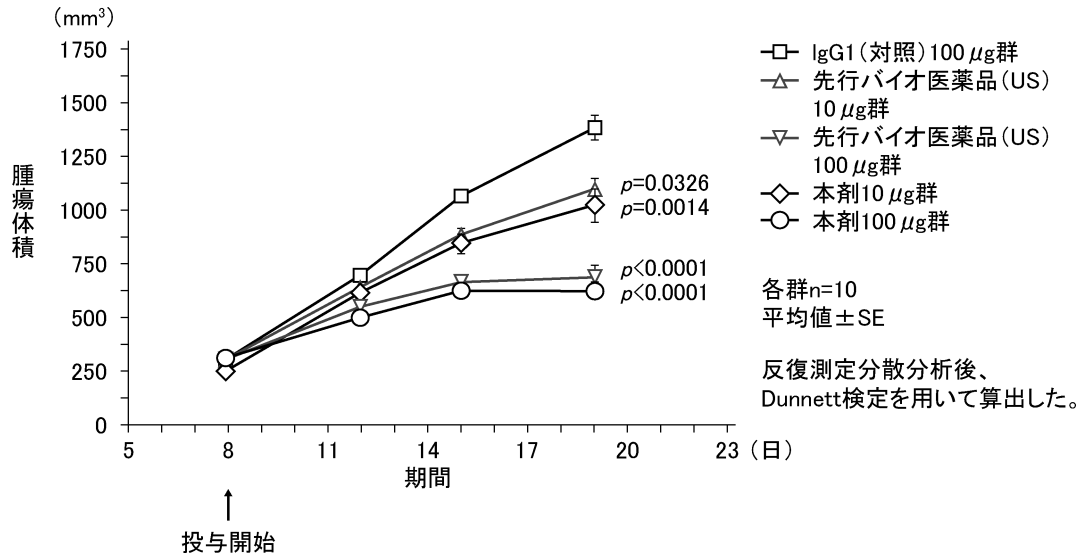
(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍効果

① A431細胞（ヒト上皮癌細胞株）異種移植腫瘍モデルでの腫瘍増殖に対する効果（マウス）⁶⁾

腫瘍増殖に対する本剤の作用を、A431細胞を用いた異種移植腫瘍マウスモデルで評価した。本剤群及び先行バイオ医薬品（US）群は、対照群と比較して有意に腫瘍増殖を阻害した。腫瘍増殖阻害について本剤群と先行バイオ医薬品（US）群との間には、10 μ g、100 μ gのいずれの用量でも統計学的有意差は認められず（それぞれ $p=0.3404$ 、 $p=0.1594$ ）、本剤と先行バイオ医薬品（US）の同等性／同質性が示された。

A431 異種移植腫瘍増殖に対する本剤及び先行バイオ医薬品 (US) の作用



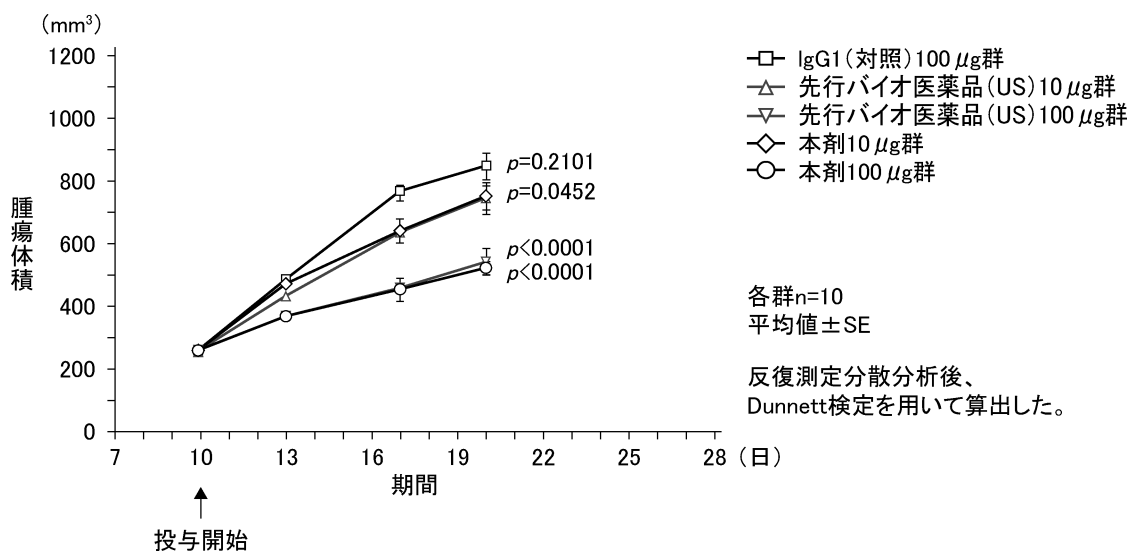
方法：

胸腺欠損ヌードマウス (各群 n=10) の右横腹部に、1匹当たり A431 腫瘍細胞 5×10^6 個を皮下投与した。8日後から、対照抗体 (IgG1)、本剤、先行バイオ医薬品 (US) を 10 µg 又は 100 µg の用量で週 2 回、12 日間腹腔内投与した。投与 8、12、15、19 日目に腫瘍体積を測定した。

② Colo205 細胞 (ヒト結腸腺癌細胞株) 異種移植腫瘍モデルでの腫瘍増殖に対する効果 (マウス)⁶⁾

腫瘍増殖に対する本剤の作用を、Colo205 細胞を用いた異種移植腫瘍マウスモデルで評価した。本剤群及び先行バイオ医薬品 (US) 群は、対照群と比較して有意に腫瘍増殖を阻害した。腫瘍増殖阻害について本剤群と先行バイオ医薬品 (US) 群との間には、10 µg、100 µg のいずれの用量でも統計学的有意差は認められず (それぞれ $p=0.4987$ 、 $p=0.9486$)、本剤と先行バイオ医薬品 (US) の同等性/同質性が示された。

Colo205 異種移植腫瘍増殖に対する本剤及び先行バイオ医薬品 (US) の作用



方法：

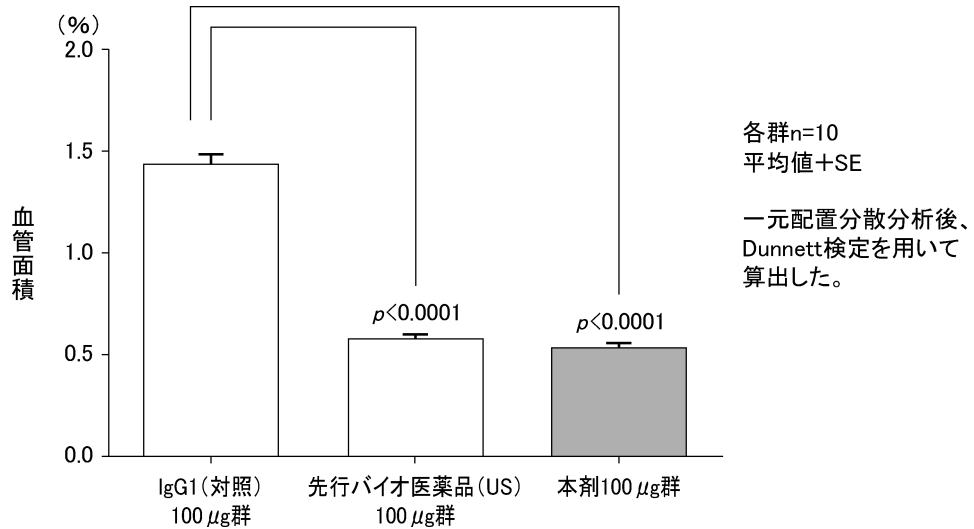
胸腺欠損ヌードマウス (各群 n=10) の右横腹部に、1匹当たり Colo205 腫瘍細胞 2×10^6 個を皮下投与した。10日後から、対照抗体 (IgG1)、本剤、先行バイオ医薬品 (US) を 10 µg 又は 100 µg の用量で週 2 回、10 日間腹腔内投与した。投与 10、13、17、20 日目に腫瘍体積を測定した。

2) 血管新生阻害作用

① A431 細胞（ヒト上皮癌細胞株）異種移植腫瘍モデルでの血管新生阻害作用（マウス）⁶⁾

血管新生に対する本剤の作用を、A431 細胞を用いた異種移植腫瘍マウスモデルで評価した。本剤群、先行バイオ医薬品（US）群では、対照群と比較して血管面積は有意に減少した（いずれも $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析後、Dunnett 検定を用いて算出した）。

A431 異種移植腫瘍の血管新生に対する本剤及び先行バイオ医薬品（US）の作用



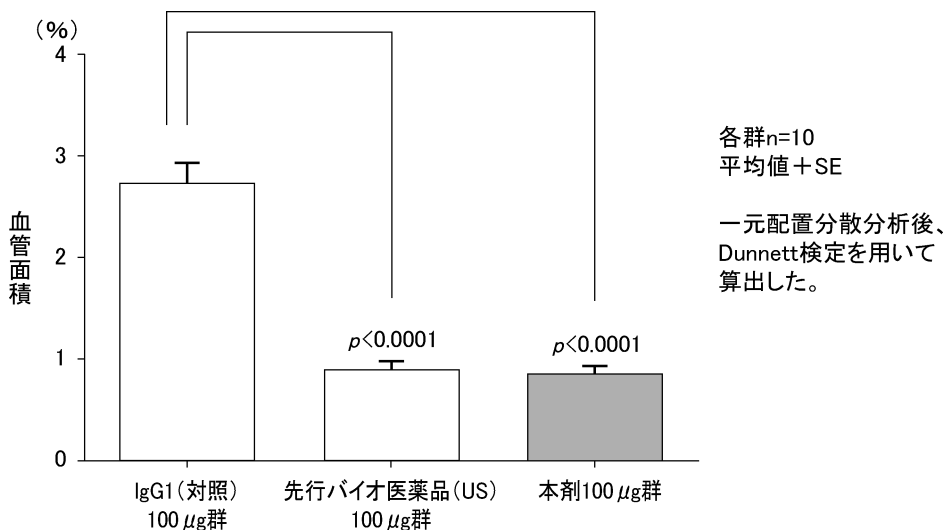
方法：

胸腺欠損ヌードマウス（各群 n=10）の右横腹部に、1 匹当たり A431 腫瘍細胞 5×10^6 個を皮下投与した。8 日後から、対照抗体（IgG1）、本剤、先行バイオ医薬品（US）を 100 μg の用量で週 2 回、1 週間腹腔内投与した。投与開始 1 週間後に腫瘍を採取し腫瘍切片を作製後、CD31 を染色した。血管面積は組織面積に対する割合（%）として測定した。

② Colo205 細胞（ヒト結腸腺癌細胞株）異種移植腫瘍モデルでの血管新生阻害作用（マウス）⁶⁾

血管新生に対する本剤の作用を、Colo205 細胞を用いた異種移植腫瘍マウスモデルで評価した。本剤群、先行バイオ医薬品（US）群では、対照群と比較して血管面積は有意に減少した（いずれも $p < 0.0001$ 、一元配置分散分析後に Dunnett 検定を用いた）。

Colo205 異種移植腫瘍の血管新生に対する本剤及び先行バイオ医薬品（US）の作用



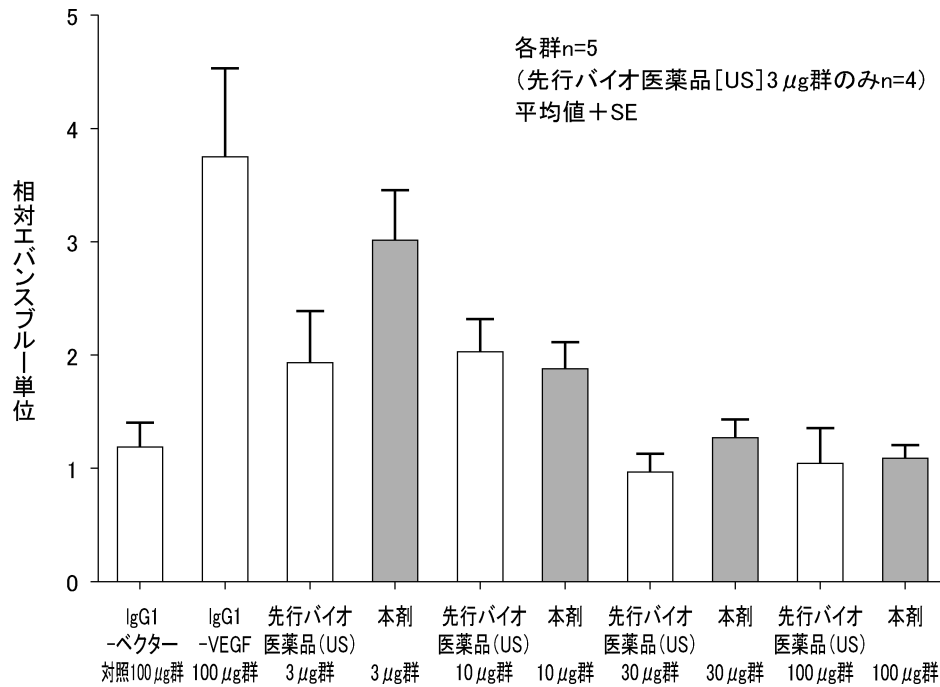
方法：

胸腺欠損ヌードマウス（各群 n=10）の右横腹部に、1匹当たり Colo205 腫瘍細胞 2×10^6 個を皮下投与した。10 日後から、対照抗体 (IgG1)、本剤、先行バイオ医薬品 (US) を $100 \mu\text{g}$ の用量で週 2 回、1 週間腹腔内投与した。投与開始 1 週間後に腫瘍を採取し腫瘍切片を作製後、CD31 を染色した。血管面積は組織面積に対する割合 (%) として測定した。

3) 血管透過性亢進に対する抑制作用⁷⁾

VEGF 誘導性血管透過性亢進に対する本剤の抑制作用を、遺伝子組換えヒト (recombinant human: rhu) VEGF を遺伝子導入した HEK 細胞を用いたマウス皮膚血管モデルにて評価した。本剤は先行バイオ医薬品 (US) と同様に、VEGF 誘導性血管透過性亢進を抑制した。

VEGF 誘導性血管透過性亢進に対する本剤及び先行バイオ医薬品 (US) の抑制作用



IgG1：免疫グロブリン G1、ベクター対照：empty ベクターを遺伝子導入された HEK293 細胞
 VEGF：rhu VEGF-A のシーケンスを含むベクターを遺伝子導入した HEK293 細胞
 相対エバンスブルー単位：標準に対する割合 (%) $\times 10^4$

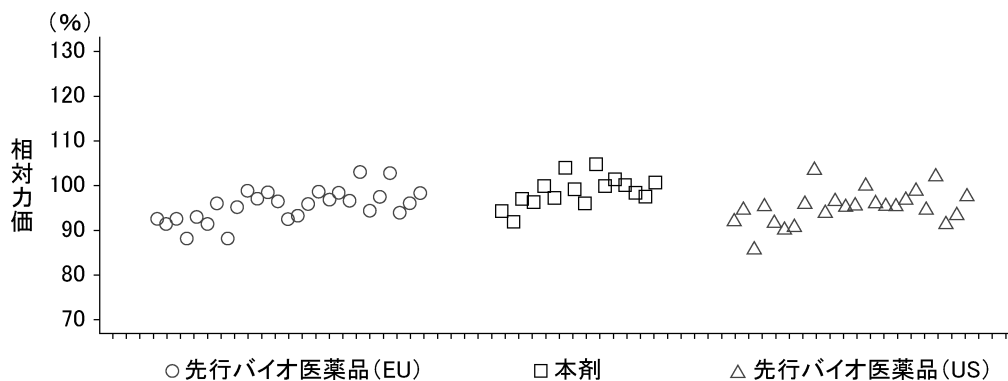
方法：

胸腺欠損ヌードマウス（先行バイオ医薬品 [US] $3 \mu\text{g}$ 群 [n=4 匹/群] を除き、各群 n=5）に、対照抗体 (IgG1) を $100 \mu\text{g}$ 、本剤及び先行バイオ医薬品 (US) を各々 3、10、30、 $100 \mu\text{g}$ の用量で腹腔内投与した。投与翌日、マウスに empty ベクター又は rhuVEGF のシーケンスを含むベクターを遺伝子導入した HEK 細胞を、1匹当たり 1×10^5 個腹部に皮下注入した。投与 2 日目、マウスにエバンスブルー色素を静脈内投与し、分光光度計により血管透過性亢進の程度を定量した。

4) 細胞増殖阻害活性 (in vitro)⁸⁾

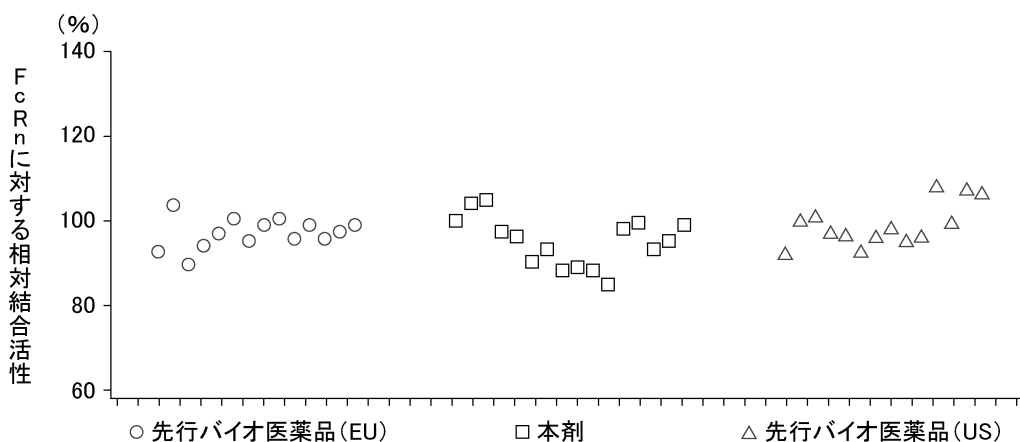
主要な力価の評価は、VEGF-A₁₁₁ に応答して増殖する HUVEC に対する増殖阻害活性試験にて実施し、本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) についての用量依存的な HUVEC の増殖阻害性を複数のロット（本剤 16 ロット、先行バイオ医薬品 (US) 24 ロット、先行バイオ医薬品 (EU) 27 ロット）を用いて比較した。その結果、本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) 間の増殖阻害活性（力価）は類似していた。

3 製品の相対力価

5) FcRn 結合活性 (*in vitro*)

本剤、先行バイオ医薬品 (EU) 及び先行バイオ医薬品 (US) の FcRn への結合を評価するために、競合的 AlphaScreen 結合アッセイを開発した。同等性/同質性を評価するため、本剤各ロットの測定値を先行バイオ医薬品 (EU) 及び先行バイオ医薬品 (US) データをもとに確立したそれぞれの品質範囲と比較し、さらに、先行バイオ医薬品 (EU) 各ロットの測定値を先行バイオ医薬品 (US) の品質範囲と比較した。その結果、本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似の FcRn 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似の FcRn 結合活性を有することが確認された。

3 製品の FcRn 相対結合活性

6) VEGFR-2 受容体チロシンキナーゼ (RTK) 阻害活性 (*in vitro*)⁸⁾

VEGF-A₁₁₁ による VEGFR-2 の自己リン酸化に対する本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の阻害活性を複数のロット (本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) 各々3ロット) を用いて比較した。本剤の RTK 自己リン酸化の阻害活性は、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似しており、先行バイオ医薬品 (EU) の RTK 自己リン酸化の阻害活性は、先行バイオ医薬品 (US) と類似していた。

7) その他の生物活性 (*in vitro*)

その他の生物活性の試験項目及び結果の概要を以下に示した。

	試験項目	結果
生物活性	VEGF-A ₁₆₅ 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似の VEGF-A ₁₆₅ 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似の VEGF-A ₁₆₅ 結合活性を有することが確認された。
	VEGF-A ₁₁₁ 結合反応速度	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似の VEGF-A ₁₁₁ 結合反応速度を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似の VEGF-A ₁₁₁ 結合反応速度を有することが確認された。
	VEGF-A アイソフォーム 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と比較して、VEGF-A ₁₂₁ 及び VEGF-A ₁₆₅ の 2 つの主要アイソフォームに類似の結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は、先行バイオ医薬品 (US) と比較して、VEGF-A ₁₂₁ 及び VEGF-A ₁₆₅ に類似の結合活性を有することが確認された。
	VEGF-A 特異性	本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) は、いずれも VEGF-C 及び VEGF-D による RTK 自己リン酸化の阻害を示さなかった。
	Fc γ 受容体 Ia 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似の Fc γ RIa 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似の Fc γ RIa 結合活性を有することが確認された。
	Fc γ 受容 IIa (131H) 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似の Fc γ RIIa 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は、先行バイオ医薬品 (US) と類似の Fc γ RIIa 結合活性を有することが確認された。
	Fc γ 受容 IIb 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と比較して類似の Fc γ RIIb 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は、先行バイオ医薬品 (US) と比較して類似の Fc γ RIIb 結合活性を有することを確認した。
	Fc γ 受容体 IIIa (158V) 結合活性	本剤と先行バイオ医薬品 (EU) の比較結果から、Fc γ RIIIa (158V) 結合活性は類似していると判断した。本剤と先行バイオ医薬品 (US) の比較結果及び先行バイオ医薬品 (EU) と先行バイオ医薬品 (US) の比較結果は、試験したロットの 90% が品質範囲内であるという評価基準に適合しなかった。
	Fc 受容体 IIIa (158F) 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と比較して類似の Fc γ RIIIa (158F) 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は、先行バイオ医薬品 (US) と比較して類似の Fc γ RIIIa (158F) 結合活性を有することを確認した。
	Fc γ 受容体 IIIb 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) と比較して類似の Fc γ RIIIb 結合活性を示し、先行バイオ医薬品 (EU) と比較してやや高い Fc γ RIIIb 結合活性を示した。また、先行バイオ医薬品 (EU) は、先行バイオ医薬品 (US) と比較してやや低い Fc γ RIIIb 結合活性を示した。
	C1q 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と比較して類似の相対 C1q 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は、先行バイオ医薬品 (US) と比較して類似の相対 C1q 結合活性を有することを確認した。
	ADCC 活性	本剤は、DLD-1 細胞 (ヒト結腸腺癌細胞株) 及び Calu-6 細胞 (ヒト肺上皮癌細胞株) に対して ADCC 活性を示さない。一方、SKOV3 細胞は <i>in vitro</i> で先行バイオ医薬品に結合することが報告されているため、先行バイオ医薬品と同様に、本剤が SKOV3 細胞 (ヒト卵巣細胞株) に対して ADCC 活性を示さないことを確認した。
	CDC 活性	本剤、先行バイオ医薬品 (US)、及び先行バイオ医薬品 (EU) は、VEGF 発現腫瘍細胞である DLD-1 細胞 (ヒト結腸腺癌細胞株) 及び Calu-6 細胞 (ヒト肺上皮癌細胞株) で同様に CDC 活性を示さなかった。本剤、先行バイオ医薬品 (US)、及び先行バイオ医薬品 (EU) は、SKOV3 細胞 (ヒト卵巣細胞株) で同様に CDC 活性を示さなかった。

(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

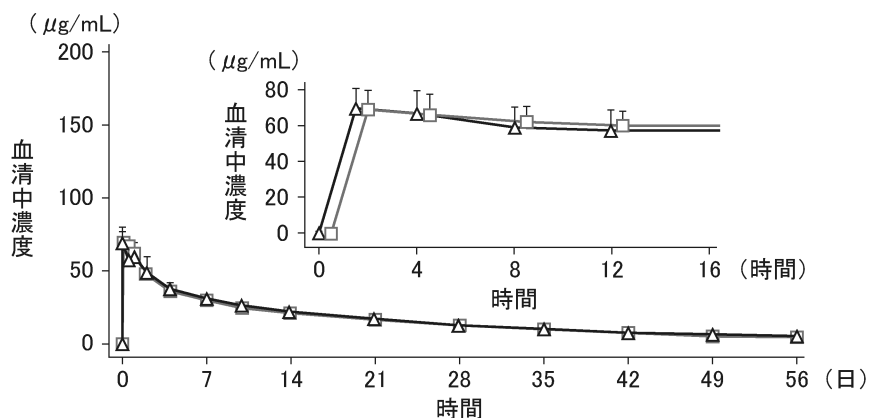
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人単回投与（20120174 試験）⁹⁾

日本人健康成人男性 48 例を対象とした海外第 I 相単盲検試験で、本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を 3mg/kg で 90 分かけて単回点滴静脈内投与し血清中濃度を測定した。平均血清中濃度推移は、採血したすべての評価時期で各投与群で同様であった。薬物動態（PK）パラメータ（ AUC_{inf} 及び C_{max} ）の幾何最小二乗平均値の比の 90% 信頼区間は、本剤と先行バイオ医薬品（EU）の比較において、生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であり、PK の同等性が確認された。

日本人被験者における本剤、先行バイオ医薬品（EU）の血清中濃度-時間推移（薬物濃度測定集団）



挿入図では各投与群のグラフをずらして示した。 平均値+SD
 ▲ 本剤群 (n=24)
 □ 先行バイオ医薬品 (EU) 群 (n=24)

日本人被験者における本剤、先行バイオ医薬品（EU）の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) [n] (SD)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) [n] (SD)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) [n] (SD)	$T_{1/2}$ (day) [n] (SD)
本剤群	71.987 [24] (10.9984)	1061.7 [24] (141.98)	943.2 [24] (104.95)	17.924 [24] (2.5155)
先行バイオ 医薬品 (EU) 群	70.764 [24] (9.1462)	1084.8 [21] (147.21)	947.8 [23] (108.67)	19.613 [21] (2.8841)

PK：薬物動態、 C_{max} ：最高血清中濃度、 AUC_{last} ：定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{inf} ：無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 $T_{1/2}$ ：終末相の消失半減期、n：測定値を有する被験者数

本剤、先行バイオ医薬品（EU）の PK パラメータの比較（PK 解析対象集団）

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 幾何最小二乗平均値 [n]	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 幾何最小二乗平均値 [n]	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 幾何最小二乗平均値 [n]
本剤群	71.20 [24]	25259.1 [24]	22499.3 [24]
先行バイオ医薬品（EU）群	70.16 [24]	25801.0 [21]	22604.6 [23]
幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）			
本剤群 vs. 先行バイオ医薬品（EU）群	1.0147 (0.9463, 1.0881)	0.9790 (0.9137, 1.0490)	0.9953 (0.9410, 1.0528)

PK：薬物動態、 C_{max} ：最高血清中濃度、 AUC_{inf} ：無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{last} ：定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、n：測定値を有する被験者数

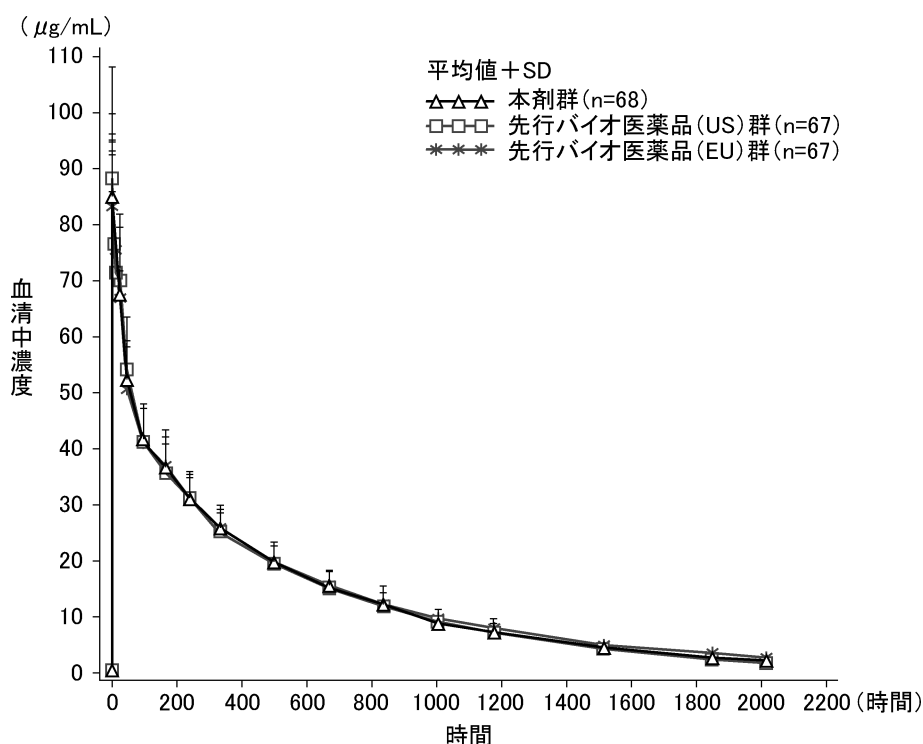
注) 本剤の承認用量は 1 回 5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg 及び 15mg/kg である。

2) 外国人単回投与（20110216 試験）

外国人健康成人男性 202 例を対象とした海外第 I 相単盲検試験で、本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を 3mg/kg で 90 分かけて単回静脈内点滴投与し血清中濃度を測定した。平均血清中濃度推移は、採血したすべての評価時期で各投与群で同様であった。PK パラメータ（ AUC_{inf} 及び C_{max} ）の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、本剤と先行バイオ医薬品（US）、本剤と先行バイオ医薬品（EU）、及び先行バイオ医薬品の US と EU のいずれの比較でも、生物学的同等性の基準範囲（0.80~1.25）内であり、3 剤の PK の同等性が確認された。

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

本剤、先行バイオ医薬品（US）、先行バイオ医薬品（EU）の血清中濃度-時間推移（薬物濃度測定集団）



本剤、先行バイオ医薬品（US）、先行バイオ医薬品（EU）のPKパラメーター（PK解析対象集団）

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 幾何平均値 [n] (幾何変動係数%)	T_{max} (hr) 中央値 [n] (最小値, 最大値)	$T_{1/2}$ (hr) 平均値 [n] (SD)
本剤群	87.2 [67] (14.4)	29400 [66] (16.6)	28200 [62] (14.9)	1.50 [67] (1.47, 24.0)	17.7 [66] (3.68)
先行バイオ 医薬品（US）群	89.1 [66] (19.7)	29600 [66] (16.4)	28500 [62] (14.9)	1.50 [66] (1.48, 24.0)	17.5 [66] (3.39)
先行バイオ 医薬品（EU）群	84.7 [64] (15.0)	30600 [66] (16.5)	29400 [64] (15.2)	3.94 [64] (1.47, 8.00)	18.5 [66] (3.28)

PK：薬物動態、 C_{max} ：最高血清中濃度、 AUC_{inf} ：無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{last} ：定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} ：最高血清中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：終末相の消失半減期、hr：時間、n：測定値を有する被験者数

本剤、先行バイオ医薬品（US）、先行バイオ医薬品（EU）のPKパラメーターの比較（PK解析対象集団）

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 調整した幾何最小二乗 平均値 [n]	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 調整した幾何最小二乗 平均値 [n]	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 調整した幾何最小二乗 平均値 [n]
本剤群	87.2 [67]	29400 [66]	28212 [62]
先行バイオ医薬品（US）群	88.0 [66]	30322 [66]	29107 [62]
先行バイオ医薬品（EU）群	85.8 [64]	29877 [66]	28791 [64]
調整した幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）			
本剤群 vs. 先行バイオ医薬品（US）群	0.99 (0.936, 1.049)	0.97 (0.915, 1.027)	0.97 (0.918, 1.024)
本剤群 vs. 先行バイオ医薬品（EU）群	1.02 (0.959, 1.078)	0.98 (0.929, 1.042)	0.98 (0.929, 1.034)
先行バイオ医薬品（US）群 vs. 先行バイオ医薬品（EU）群	1.03 (0.945, 1.113)	1.01 (0.935, 1.101)	1.01 (0.937, 1.091)

PK：薬物動態、 C_{max} ：最高血清中濃度、 AUC_{inf} ：無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{last} ：定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、n：測定値を有する被験者数

3) 反復投与（外国人）¹⁾

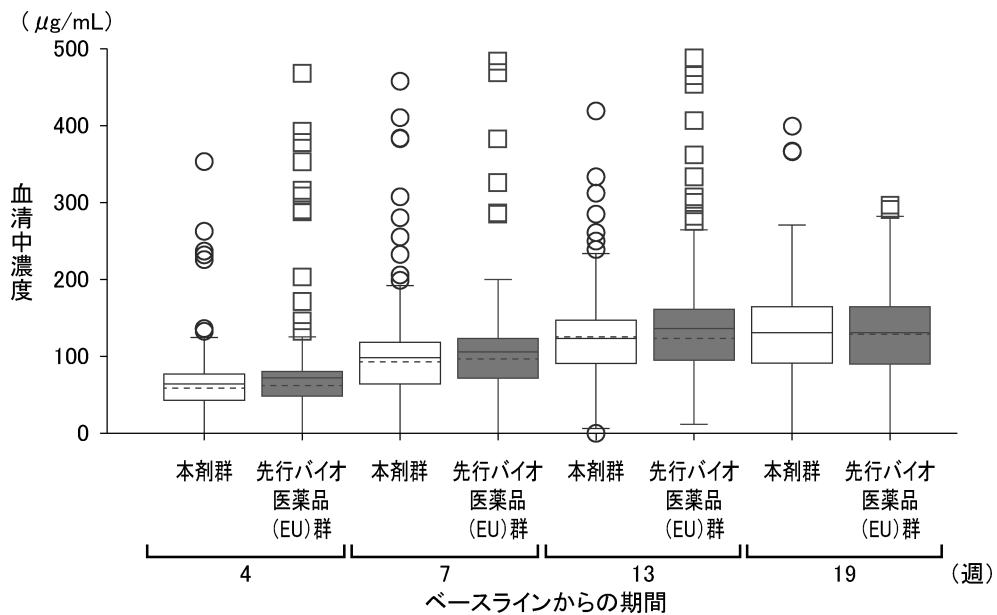
扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を有する外国人患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（20120265 試験）において、一次治療としてカルボプラチン及びパクリタキセルの化学療法を受けている被験者を対象とした。本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を治療用量（15mg/kg を3週間間隔で6サイクル）で静脈内点滴投与したときのトラフ濃度を評価した。血清中トラフ濃度の中央値及び幾何平均値から、本剤と先行バイオ医薬品（EU）のいずれも投与13週目までに定常状態に達したと推定され、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者に本剤及び先行バイオ医薬品（EU）を反復投与したときの両薬剤のPKは以下のとおりであった。

各評価時期ごとの血清中トラフ濃度 (ng/mL、PK 解析対象集団)

	本剤群 (n=322)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 (n=308)
投与4週目		
中央値 [n]	60133.5 [290]	62530.0 [287]
幾何平均値 [n]	56933.47 [289]	62191.89 [285]
幾何平均値に基づく変動係数 (%)	56.31	59.21
投与7週目		
中央値 [n]	94054.0 [277]	96368.0 [275]
幾何平均値 [n]	84105.24 [276]	91997.53 [273]
幾何平均値に基づく変動係数 (%)	80.63	61.71
投与13週目		
中央値 [n]	124936.0 [235]	124421.0 [233]
幾何平均値 [n]	104158.93 [234]	118756.34 [233]
幾何平均値に基づく変動係数 (%)	97.99	59.07
投与19週目		
中央値 [n]	131838.0 [195]	129018.5 [208]
幾何平均値 [n]	110117.61 [195]	115163.31 [208]
幾何平均値に基づく変動係数 (%)	92.98	68.81

注：定量下限未満の薬物濃度を 0 とした。各評価時期の許容期間内で、規定来院日に最も近い来院日の値を用いて解析した。

トラフ濃度の比較 (PK 解析対象集団)



箱は平均値(実線)、中央値(破線)、第1四分位数(下端)、及び第3四分位数(上端)を示す。
ひげは各四分位範囲の1.5倍の範囲内に収まる最小値及び最大値を示す。
各四分位範囲の1.5倍の範囲内に収まらないデータ値は外れ値としてプロットした。

(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

薬物動態成績の解析：ノンコンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(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

該当しない

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

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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

(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

該当しない

(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

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

- 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。[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。[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。[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。[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。[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。[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。[9.1.5、11.1.6 参照]
- 1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[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。[11.1.8 参照]

解説：

1.1 本剤が他の抗悪性腫瘍剤と併用されることを考慮して、本剤の使用に関しては多様な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機関及び医師の要件について示した。

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関しては、併用薬剤それぞれに異なる副作用プロファイルを有し、また、併用薬剤によって禁忌、重要な基本的注意の対象が異なり、用法及び用量や注意すべき副作用とその対処方法なども異なるので、適応患者の選択に際して注意を払うとともに本剤の添付文書に加えて併用薬剤それぞれの添付文書を確認し、治療方針を検討する必要がある。

患者及び患者の家族に対しては、副作用発現の可能性を含めた本剤の治療による有効性及び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取る必要がある。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について指導すること。特に施設外からの通院で投与する場合は担

当医師への連絡先や連絡方法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、化学療法単独と比較して、本剤との併用療法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。
先行バイオ医薬品の投与と消化管穿孔の発現時期には一定の傾向はなく、治療期間を通して随時に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。
- 1.3 先行バイオ医薬品の海外臨床試験において、試験実施中あるいは終了後に創傷治癒遅延に伴う術後出血等などの合併症が化学療法単独と比較して本剤との併用療法において高頻度に認められている。また、非臨床試験においても先行バイオ医薬品が創傷治癒過程に好ましくない影響を及ぼしたことが報告されている。
- 1.4 先行バイオ医薬品において重篤な腫瘍関連出血を伴う死亡例が報告されている。進行固形癌患者を対象とした先行バイオ医薬品の海外第 I 相試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者 1 例に重篤な脳出血が発現した。また、国内での使用経験も含めた脳転移症例における脳出血の評価を実施し脳出血のリスク上昇の可能性が除外できなかったことから個別の患者の状態に応じてリスク・ベネフィットを十分に考慮したうえ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注意事項を記載した。
また、先行バイオ医薬品による初発膠芽腫を対象とした臨床試験においても脳出血の発現率が高くなる傾向が認められたため脳腫瘍患者についても同様に注意喚起が必要と考えられた。
- 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（咯血）が報告されている。
- 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と比較して本剤との併用療法で高頻度に認められていることから添付文書の警告欄にも記載し注意喚起が行われている。
- 1.7 先行バイオ医薬品の海外臨床試験及び承認後の使用経験から死亡に至る高血圧性脳症及び高血圧クリーゼが報告されており、重症化及び致命的転帰の防止のために適切な血圧管理が重要である。
- 1.8 先行医薬品の国内外での使用経験から可逆性後白質脳症症候群の報告例が認められた。迅速かつ適切な処置により重症化を防止し回復を促すことが可能である。

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 [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 CHO 細胞を用いていること、及びポリソルベート等の添加物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の死亡例が認められ、既往歴として咯血が報告されていたことから咯血の既往歴が重篤な咯血発現のリスク因子として示唆された。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」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。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1、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。[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。[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。[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。[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。[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創傷治癒過程に影響することが報告されていること、また、海外臨床試験においても術後出血及び創傷治癒遅延に伴う合併症が報告されていることから、開腹、開胸、全身麻酔を伴う手術、臓器切除を伴う手術、腹腔鏡手術等の施術後の患者に対しては、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。術創が寛解していない患者については治療上の有益性と危険性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は、先行医薬品において術後 28 日間以上経過していない患者が臨床試験から除外されていることを踏まえて副作用等の発現の有無を確認した上で慎重に投与の適否を検討すること。また、このような患者に対する投与においては創し開、術部からの出血及び出血性合併症の発現について注意し、詳細な観察を実施するなど慎重を期すこと。
- 8.2 先行バイオ医薬品において、高血圧性脳症及び高血圧性クリーゼが発現し死亡に至った例が報告されている。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。また高血圧症と診断されている患者への投与については降圧剤等の内科的治療などにより適切に血圧がコントロールされている状況を確認した上で投与を開始し、投与期間中も詳細な観察を実施するなど慎重を期す。なお、本剤の投与期間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すること。
- 8.3 先行バイオ医薬品において国内外での使用経験から重度の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が認められており、本剤投与により高血圧が発現、また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も考慮すると蛋白尿の発現についても高血圧と同様に注意喚起が必要と考えられる。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。
- 8.4 治療開始時において無症状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実施する必要がある。

- 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。
- 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。

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。 [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。 [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。 [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。 [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。 [11.1.12 参照]

解説：

- 9.1.1 先行バイオ医薬品の国内外臨床試験及び海外市販後において、消化管穿孔が認められた多くの患者に、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必要がある。
- また、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、創傷治癒過程への影響が報告されている。創傷治癒に関連する因子は VEGF だけではないものの、本剤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、本剤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。

(*大きな手術：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 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。初発膠芽腫患者については、「Ⅷ.1.警告内容とその理由」及び解説を参照。
- 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海外臨床試験において先行バイオ医薬品投与群の試験結果を併合し、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、本剤投与期間中の動脈血栓塞栓症の発現リスク及び本剤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、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 糖尿病患者で本剤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設定した。
- 9.1.7 本剤の投与により高血圧が発現することが知られており、先行バイオ医薬品において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、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を対象とした海外臨床試験において対照群と比較してうっ血性心不全の発現率が高かったとの報告がある。アントラサイクリン系薬剤による前治療の影響などで投与前に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、症状の増悪のおそれがある。

(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。 [9.5、15.2.1 参照]

解説：

- 9.4 本剤では妊婦及び授乳時の使用を検討するための臨床試験を実施していないため、安全性についても確立していない。なお、先行バイオ医薬品の毒性試験及び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。

(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。〔9.4、15.2.1 参照〕

解説：

9.5 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、本剤により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。

(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：

9.6 <参考> 先行バイオ医薬品の非臨床試験（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。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。本剤の投与期間中ならびに本剤の投与終了後も最低 6 カ月間*は授乳しないことが望ましい。

（*本剤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 カ月と設定した。）

なお、授乳中の患者は、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。

(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 本剤では小児等への使用を検討するための臨床試験を実施していないため、安全性についても確立していない。先行バイオ医薬品の非臨床試験（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。

9.7.2 先行バイオ医薬品において 18 歳未満の患者に顎以外の部位の骨壊死の報告がある。

(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：

9.8 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。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、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、本剤の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。

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：

10.2 本剤の投与により出血が発現することが知られているため「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必要がある。

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。

(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。 [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、消化管瘻（直腸瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱瘻等）（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。[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。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3 参照]

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。[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。[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。[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。[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。〔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。〔9.1.8 参照〕

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

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。〔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：

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における副作用発現率は、1.8%（6/324例）であった。
- 11.1.2 消化管穿孔：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における副作用発現率は、0.6%（2/324例）であり、いずれも重篤と判断された。
- 11.1.3 瘻孔：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における副作用発現率は、0.3%（1/324例）であり、本症例は重篤と判断された。
- 11.1.4 創傷治癒遅延：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における副作用発現率は、0.3%（1/324例）であり、本症例は非重篤と判断された。
- 11.1.5 出血：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における副作用発現率は、15.4%（50/324例）であり、主な事象は、鼻出血10.8%（35/324例）、歯肉出血2.5%（8/324例）であった。このうち、1.5%（5/324例）が重篤であった。また、出血のうち本剤臨床試験で肺出血に該当する本剤群における副作用発現率は、1.5%（5/324例）であった。
- 11.1.6 血栓塞栓症：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における動脈血栓塞栓症に関する副作用発現率は、0.9%（3/324例）であり、いずれも重篤と判断された。また静脈血栓塞栓症に該当する本剤群における副作用発現率は、1.5%（5/324例）であり、このうち0.3%（1/324例）が重篤と判断された。
- 11.1.7 高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における高血圧、高血圧クリーゼに該当する副作用発現率は、13.0%（42/324例）であり、いずれも非重篤と判断された。
- 11.1.8 可逆性後白質脳症症候群：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では本剤群における副作用は、認められなかったが、先行バイオ医薬品において、重篤症例が報告されている。
- 11.1.9 ネフローゼ症候群：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における蛋白尿、ネフローゼ症候群に該当

する副作用発現率は、4.6%（15/324例）であり、いずれも非重篤と判断された。

- 11.1.10 **骨髄抑制**：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における骨髄抑制関連の副作用として好中球減少症 2.2%（7/324例）、貧血 1.2%（4/324例）、血小板減少症 1.2%（4/324例）、白血球減少症 0.9%（3/324例）、血小板数減少 1.5%（5/324例）及び好中球数減少 0.3%（1/324例）が認められた。
- 11.1.11 **感染症**：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における副作用発現率は、2.5%（8/324例）であり、主な事象は歯肉炎 0.9%（3/324例）であった。感染症のうち、肺感染 0.3%（1/324例）、肺炎 0.3%（1/324例）及び敗血症 0.3%（1/324例）が重篤と判断された。
- 11.1.12 **うっ血性心不全**：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、うっ血性心不全に該当する本剤群における副作用は認められなかったが、先行バイオ医薬品において、重篤症例が報告されている。
- 11.1.13 **間質性肺炎**：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では認められなかったが、先行バイオ医薬品において、重篤症例が報告されている。
- 11.1.14 **血栓性微小血管症**：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群における副作用発現率は、6.8%（22/324例）であり、このうち 0.9%（3/324例）が重篤と判断された。
- 11.1.15 **動脈解離**：本剤の海外第Ⅲ相臨床試験では認められなかったが、先行バイオ医薬品において、重篤症例が報告されている。

(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、齦歯、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、手足症候群、爪の障害、癢痒症	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		発声障害、しゃっくり、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	
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 [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

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を有する外国人患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（海外データ：20120265 試験）

評価対象例数	324
副作用発現例数	155
副作用発現率（%）	47.8

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（%）	副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（%）
胃腸障害	50 (15.4)	一般・全身障害および投与部位の状態	28 (8.6)
悪心	16 (4.9)	無力症	12 (3.7)
下痢	11 (3.4)	疲労	12 (3.7)
歯肉出血	8 (2.5)	倦怠感	2 (0.6)
嘔吐	6 (1.9)	粘膜の炎症	2 (0.6)
口内炎	5 (1.5)	発熱	1 (0.3)
便秘	4 (1.2)	神経系障害	21 (6.5)
腹痛	2 (0.6)	頭痛	5 (1.5)
アフタ性口内炎	2 (0.6)	多発ニューロパチー	4 (1.2)
直腸出血	2 (0.6)	末梢性ニューロパチー	3 (0.9)
腹部不快感	1 (0.3)	神経毒性	2 (0.6)
腹部圧痛	1 (0.3)	脳虚血	1 (0.3)
肛門出血	1 (0.3)	浮動性めまい	1 (0.3)
肛門の炎症	1 (0.3)	味覚異常	1 (0.3)
口内乾燥	1 (0.3)	知覚過敏	1 (0.3)
放屁	1 (0.3)	感覚鈍麻	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)	虚血性脳梗塞	1 (0.3)
麻痺性イレウス	1 (0.3)	昏迷	1 (0.3)
腸管穿孔	1 (0.3)	一過性脳虚血発作	1 (0.3)
大腸穿孔	1 (0.3)	代謝および栄養障害	16 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (14.5)	食欲減退	13 (4.0)
鼻出血	35 (10.8)	低マグネシウム血症	2 (0.6)
喀血	5 (1.5)	脱水	1 (0.3)
肺塞栓症	3 (0.9)	高血糖	1 (0.3)
発声障害	2 (0.6)	低カリウム血症	1 (0.3)
鼻乾燥	2 (0.6)	低ナトリウム血症	1 (0.3)
気管支痙	1 (0.3)	腎および尿路障害	16 (4.9)
呼吸困難	1 (0.3)	蛋白尿	14 (4.3)
呼吸不全	1 (0.3)	アルブミン尿	1 (0.3)
血管障害	40 (12.3)	排尿困難	1 (0.3)
高血圧	35 (10.8)	臨床検査	15 (4.6)
動脈塞栓症	1 (0.3)	血圧上昇	7 (2.2)
静脈塞栓症	1 (0.3)	血小板数減少	5 (1.5)
潮紅	1 (0.3)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	1 (0.3)	体温上昇	1 (0.3)
静脈炎	1 (0.3)	肝機能検査異常	1 (0.3)
血栓症	1 (0.3)	好中球数減少	1 (0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (%)
体重減少	1 (0.3)	骨痛	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	12 (3.7)	筋骨格痛	1 (0.3)
好中球減少症	7 (2.2)	四肢痛	1 (0.3)
貧血	4 (1.2)	心臓障害	4 (1.2)
血小板減少症	4 (1.2)	頻脈	3 (0.9)
白血球減少症	3 (0.9)	狭心症	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	12 (3.7)	心血管障害	1 (0.3)
脱毛症	7 (2.2)	傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)
発疹	3 (0.9)	注入に伴う反応	2 (0.6)
斑状出血	1 (0.3)	各種物質毒性	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)	耳および迷路障害	2 (0.6)
斑状皮疹	1 (0.3)	聴覚障害	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	8 (2.5)	回転性めまい	1 (0.3)
歯肉炎	3 (0.9)	眼障害	2 (0.6)
肺感染	1 (0.3)	霧視	1 (0.3)
鼻咽頭炎	1 (0.3)	視力障害	1 (0.3)
口腔真菌感染	1 (0.3)	精神障害	2 (0.6)
肺炎	1 (0.3)	混合性幻覚	1 (0.3)
術後創感染	1 (0.3)	気分動揺	1 (0.3)
膿疱性皮疹	1 (0.3)	睡眠障害	1 (0.3)
鼻炎	1 (0.3)	内分泌障害	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)	甲状腺機能亢進病	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.5)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)
筋肉痛	5 (1.5)	転移部痛	1 (0.3)
関節痛	1 (0.3)	生殖系および乳房障害	1 (0.3)
背部痛	1 (0.3)	腔出血	1 (0.3)

注：副作用は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version18.0 を用いて読み替えた。

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〉

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

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)

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：

14.1.2 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 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 2] 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^{10,11,12)}。

解説：

15.1.1 先行バイオ医薬品の海外で閉経前女性を対象にして実施された臨床試験において本剤と化学療法を併用

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 先行バイオ医薬品の海外での投与例において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 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が行われた。その後、2011年8月に米国において、小分けされた先行バイオ医薬品の硝子体内注射で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医療従事者へ警告された。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が行われた。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。

これら海外の状況に加えて、国内においても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する投与例において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている。その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、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。

(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。[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ウサギによる胚・胎児発生試験において、10、30、100mg/kg を妊娠ウサギ（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。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 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、骨端軟骨異形成が認められた。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障害であり、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. 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」参照

(2)安全性薬理試験

安全性薬理試験の評価項目はカニクイザル1ヵ月間静脈内投与毒性比較試験に統合して実施した。

(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

本剤の単回投与毒性試験は実施しなかった。

(2)反復投与毒性試験（サル）

動物種	投与方法	投与物質 投与量 (mg/kg)	性別 1群動物数	投与方法 (回数)
カニクイザル	静脈内	本剤 50 先行バイオ医薬品 (US) 50	雌雄 各3例	週2回×1ヵ月間 (8回)
<p>結果： 一般状態、体重、摂餌量、心拍数、体温、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固能、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検で、本剤又は先行バイオ医薬品 (US) に関連する影響は認められなかった。本剤又は先行バイオ医薬品 (US) のいずれかを投与した動物全例の大腿骨で、大型の軟骨細胞の長い柱状構造で構成された骨端成長板の肥厚を主な特徴とする骨端軟骨異形成が観察されたが、その程度は両群で軽度であり、すべての動物にみられたことから、本剤と先行バイオ医薬品 (US) は類似した影響を及ぼすことが示された。 本剤及び先行バイオ医薬品 (US) の忍容性は良好で、毒性プロファイルは類似しており、予期しない本剤の毒性は認められなかった。</p>				

(3)遺伝毒性試験

独立した遺伝毒性試験は実施しなかった。

カニクイザルを用いた1ヵ月間静脈内投与毒性比較試験では懸念される要因は見当たらなかった。

(4)がん原性試験

独立したがん原性試験は実施しなかった。

既存のベバシズマブの動物試験、及び本剤とベバシズマブ (US) を比較したカニクイザルを用いた1ヵ月間静脈内投与毒性比較試験で、発がん性を示すエビデンスは認められなかった。

(5)生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施しなかった。

カニクイザルを用いた1ヵ月間静脈内投与毒性比較試験では、本剤群、先行バイオ医薬品 (US) 群で卵巣及び子宮重量の相対重量は類似していた。

(6)局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施しなかった。

カニクイザルを用いた1ヵ月間静脈内投与毒性比較試験の一部として静脈内投与部位の病理組織学的検査を行った。本剤群、先行バイオ医薬品 (US) 群で認められた投与部位の肉眼的病理所見は暗赤色領域/巣のみであり、このような変化は静脈内投与部位で一般に認められていることから、投与手法に関連した二次的変化と考えられた。

(7)その他の特殊毒性

依存性、代謝物又は不純物に関する試験は実施しなかった。

カニクイザルの1ヵ月間静脈内投与毒性比較試験の一部として本剤の免疫原性を先行バイオ医薬品（US）と比較して評価した。本剤群又は先行バイオ医薬品（US）群で抗薬物抗体は検出されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
有効成分：劇薬

2. 有効期間

36 箇月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

解説：「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「XIII.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

6. 同一成分・同効薬

先行バイオ医薬品：アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、400mg/16mL

7. 国際誕生年月日

2017年9月14日

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

製造販売承認年月日：2019年9月20日

承認番号：ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」：30100AMX00289

ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」：30100AMX00290

薬価基準収載年月日：2019年11月27日

販売開始年月日：2019年12月19日

X. 管理的事項に関する項目

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

2020年8月5日

内容：用法及び用量として「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対し「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。」の追加

2020年9月23日

内容：効能又は効果として「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の追加

〈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2〕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。」の用法及び用量の追加

2022年8月17日

内容：効能又は効果として「手術不能又は再発乳癌」の追加

〈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2〕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。」の用法及び用量の追加

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

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	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）	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 「第一三共」	1990492010101	4291450A1023	4291450A1023	629904901
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「第一三共」	1990508010101	4291450A2020	4291450A2020	629905001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験
- 2) Ferrara N, et al. : Nat Med 2003;9(6):669-676 (PMID : 12778165)
- 3) Ferrara N, et al. : Endocr Rev 1997;18(1):4-25 (PMID : 9034784)
- 4) Presta LG, et al. : Cancer Res 1997;57(20):4593-4599 (PMID : 9377574)
- 5) Willett CG, et al. : Nat Med 2004;10(2):145-147 (PMID : 14745444)
- 6) 社内資料：異種移植腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果の検討
- 7) 社内資料：マウス皮膚血管モデルを用いた検討
- 8) 社内資料：*in vitro* 生物活性の検討
- 9) 社内資料：単回投与時の薬物動態
- 10) CATT Research Group, et al. : N Engl J Med 2011;364(20):1897-1908 (PMID : 21526923)
- 11) Curtis LH, et al. : Arch Ophthalmol 2010;128(10):1273-1279 (PMID : 20937996)
- 12) Gower EW, et al. : ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国及び欧州を含む 64 の国又は地域で承認を取得している。

(2022 年 2 月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 [MVASI- (bevacizumab – awwb) injection for intravenous use, AMGEN Inc, 2021 年 11 月]	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Metastatic Colorectal Cancer MVASI, in combination with intravenous fluorouracil-based chemotherapy, is indicated for the first- or second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). MVASI, in combination with fluoropyrimidine-irinotecan- or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based chemotherapy, is indicated for the second-line treatment of patients with mCRC who have progressed on a first-line bevacizumab product-containing regimen. <u>Limitations of Use:</u> MVASI is not indicated for adjuvant treatment of colon cancer [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>1.2 First-Line Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer MVASI, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>1.3 Recurrent Glioblastoma MVASI is indicated for the treatment of recurrent glioblastoma (GBM) in adults.</p> <p>1.4 Metastatic Renal Cell Carcinoma MVASI, in combination with interferon-alfa, is indicated for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC).</p> <p>1.5 Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer MVASI, in combination with paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan, is indicated for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.</p> <p>1.6 Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer MVASI, in combination with carboplatin and paclitaxel, followed by MVASI as a single agent, is indicated for the treatment of patients with stage III or IV epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer following initial surgical resection. MVASI, in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan, is indicated for the treatment of patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who received no more than 2 prior chemotherapy regimens. MVASI, in combination with carboplatin and paclitaxel, or with carboplatin and gemcitabine, followed by MVASI as a single agent, is indicated for the treatment</p>

of patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Information

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

2.2 Metastatic Colorectal Cancer

The recommended dosage when MVASI is administered in combination with intravenous fluorouracil-based chemotherapy is:

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

2.3 First-Line Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

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

2.4 Recurrent Glioblastoma

The recommended dosage is 10 mg/kg intravenously every 2 weeks.

2.5 Metastatic Renal Cell Carcinoma

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

2.6 Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer

The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks in combination with paclitaxel and cisplatin, or in combination with paclitaxel and topotecan.

2.7 Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer

Stage III or IV Disease Following Initial Surgical Resection

The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles, followed by MVASI 15 mg/kg every 3 weeks as a single agent for a total of up to 22 cycles or until disease progression, whichever occurs earlier.

Recurrent Disease

Platinum Resistant

The recommended dosage is 10 mg/kg intravenously every 2 weeks in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan (every week).

The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks in combination with topotecan (every 3 weeks).

Platinum Sensitive

The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks, in combination with carboplatin and paclitaxel for 6 to 8 cycles, followed by MVASI

15 mg/kg every 3 weeks as a single agent until disease progression. The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks, in combination with carboplatin and gemcitabine for 6 to 10 cycles, followed by MVASI 15 mg/kg every 3 weeks as a single agent until disease progression.

2.8 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Table 1 describes dosage modifications for specific adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5)*]. No dose reductions for MVASI are recommended.

Table 1: Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Gastrointestinal Perforations and Fistulae [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]	<ul style="list-style-type: none"> ● Gastrointestinal perforation, any grade ● Tracheoesophageal fistula, any grade ● Fistula, Grade 4 ● Fistula formation involving any internal organ 	Discontinue MVASI
Wound Healing Complications [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]	● Any	Withhold MVASI until adequate wound healing. The safety of resumption of bevacizumab products after resolution of wound healing complications has not been established.
	● Necrotizing fasciitis	Discontinue MVASI
Hemorrhage [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>]	● Grade 3 or 4	Discontinue MVASI
	● Recent history of hemoptysis of 1/2 teaspoon (2.5 mL) or more	Withhold MVASI
Thromboembolic Events [see <i>Warnings and Precautions (5.4, 5.5)</i>]	● Arterial thromboembolism, severe	Discontinue MVASI
	● Venous thromboembolism, Grade 4	Discontinue MVASI
Hypertension [see <i>Warnings and Precautions (5.6)</i>]	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypertensive crisis ● Hypertensive encephalopathy 	Discontinue MVASI
	● Hypertension, severe	Withhold MVASI if not controlled with medical management; resume once controlled
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) [see <i>Warnings and Precautions (5.7)</i>]	● Any	Discontinue MVASI
Renal Injury and Proteinuria [see <i>Warnings and</i>	● Nephrotic syndrome	Discontinue MVASI
	● Proteinuria greater than or equal to 2 grams per 24	Withhold MVASI until proteinuria less

	<table border="1"> <tr> <td><i>Precautions (5.8)</i></td> <td>hours in absence of nephrotic syndrome</td> <td>than 2 grams per 24 hours</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Infusion-Related Reactions [<i>see Warnings and Precautions (5.9)</i>]</td> <td>● Severe</td> <td>Discontinue MVASI</td> </tr> <tr> <td>● Clinically significant</td> <td>Interrupt infusion; resume at a decreased rate of infusion after symptoms resolve</td> </tr> <tr> <td>● Mild, clinically insignificant</td> <td>Decrease infusion rate</td> </tr> <tr> <td>Congestive Heart Failure [<i>see Warnings and Precautions (5.12)</i>]</td> <td>● Any</td> <td>Discontinue MVASI</td> </tr> </table>	<i>Precautions (5.8)</i>	hours in absence of nephrotic syndrome	than 2 grams per 24 hours	Infusion-Related Reactions [<i>see Warnings and Precautions (5.9)</i>]	● Severe	Discontinue MVASI	● Clinically significant	Interrupt infusion; resume at a decreased rate of infusion after symptoms resolve	● Mild, clinically insignificant	Decrease infusion rate	Congestive Heart Failure [<i>see Warnings and Precautions (5.12)</i>]	● Any	Discontinue MVASI
<i>Precautions (5.8)</i>	hours in absence of nephrotic syndrome	than 2 grams per 24 hours												
Infusion-Related Reactions [<i>see Warnings and Precautions (5.9)</i>]	● Severe	Discontinue MVASI												
	● Clinically significant	Interrupt infusion; resume at a decreased rate of infusion after symptoms resolve												
	● Mild, clinically insignificant	Decrease infusion rate												
Congestive Heart Failure [<i>see Warnings and Precautions (5.12)</i>]	● Any	Discontinue MVASI												
	<p>2.9 Preparation and Administration</p> <p><u>Preparation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Use appropriate aseptic technique. ● Use sterile needle and syringe to prepare MVASI. ● Visually inspect vial for particulate matter and discoloration prior to preparation for administration. Discard vial if solution is cloudy, discolored or contains particulate matter. ● Withdraw necessary amount of MVASI and dilute in a total volume of 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. DO NOT ADMINISTER OR MIX WITH DEXTROSE SOLUTION. ● Discard any unused portion left in a vial, as the product contains no preservatives. ● Store diluted MVASI solution at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 8 hours. ● No incompatibilities between MVASI and polyvinylchloride or polyolefin bags have been observed. <p><u>Administration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Administer as an intravenous infusion. ● First infusion: Administer infusion over 90 minutes. ● Subsequent infusions: Administer second infusion over 60 minutes if first infusion is tolerated. Administer all subsequent infusions over 30 minutes if second infusion over 60 minutes is tolerated. 													
<p>欧州の SPC (MVASI 25mg/mL concentrate for solution for infusion, Amgen Technology (Ireland) UC, 2022 年 7 月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>MVASI in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy is indicated for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum. MVASI in combination with paclitaxel is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer. For further information as to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status, please refer to section 5.1. MVASI in combination with capecitabine is indicated for first-line treatment of adult patients with metastatic breast cancer in whom treatment with other chemotherapy options including taxanes or anthracyclines is not considered appropriate. Patients who have received taxane and anthracycline-containing regimens in the adjuvant setting within the last 12 months should be excluded from treatment with MVASI in combination with capecitabine. For further information as to HER2 status, please refer to section 5.1. MVASI, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line</p>													

treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology. MVASI, in combination with erlotinib, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) activating mutations (see section 5.1).

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

MVASI, in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the front-line treatment of adult patients with advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages IIIB, IIIC and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (see section 5.1).

MVASI, in combination with carboplatin and gemcitabine or in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for treatment of adult patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.

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

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

4.2 Posology and method of administration

Do not shake the vial.

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

Posology

Metastatic carcinoma of the colon or rectum (mCRC)

The recommended dose of MVASI, administered as an intravenous infusion, is either 5 mg/kg or 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 7.5 mg/kg or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks.

It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

Metastatic breast cancer (mBC)

The recommended dose of MVASI is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

First-line treatment of non-squamous NSCLC in combination with platinum-

based chemotherapy

MVASI is administered in addition to platinum-based chemotherapy for up to 6 cycles of treatment followed by MVASI as a single agent until disease progression.

The recommended dose of MVASI is 7.5 mg/kg or 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

Clinical benefit in NSCLC patients has been demonstrated with both 7.5 mg/kg and 15 mg/kg doses (see section 5.1).

It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

First-line treatment of non-squamous NSCLC with EGFR activating mutations in combination with erlotinib

EGFR mutation testing should be performed prior to initiation of treatment with the combination of MVASI and erlotinib. It is important that a well-validated and robust methodology is chosen to avoid false negative or false positive determinations.

The recommended dose of MVASI when used in addition to erlotinib is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

It is recommended that the treatment with MVASI in addition to erlotinib is continued until disease progression.

For the posology and method of administration of erlotinib, please refer to the full erlotinib prescribing information.

Advanced and/or metastatic renal cell cancer (mRCC)

The recommended dose of MVASI is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion.

It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.

Epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer

Front-line treatment: MVASI is administered in addition to carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles of treatment followed by continued use of MVASI as single agent until disease progression or for a maximum of 15 months or until unacceptable toxicity, whichever occurs earlier.

The recommended dose of MVASI is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

Treatment of platinum-sensitive recurrent disease: MVASI is administered in combination with either carboplatin and gemcitabine for 6 cycles and up to 10 cycles or in combination with carboplatin and paclitaxel for 6 cycles and up to 8 cycles, followed by continued use of MVASI as single agent until disease progression. The recommended dose of MVASI is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

Treatment of platinum-resistant recurrent disease: MVASI is administered in combination with one of the following agents - paclitaxel, topotecan (given weekly) or pegylated liposomal doxorubicin. The recommended dose of MVASI is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion. When MVASI is administered in combination with topotecan (given on days 1-5, every 3 weeks), the recommended dose of MVASI is 15 mg/kg of body weight

given once every 3 weeks as an intravenous infusion. It is recommended that treatment be continued until disease progression or unacceptable toxicity (see section 5.1, study MO22224).

Cervical cancer

MVASI is administered in combination with one of the following chemotherapy regimens: paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan.

The recommended dose of MVASI is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity (see section 5.1).

Special populations

Elderly patients: No dose adjustment is required in the patients ≥ 65 years of age.

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

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

Paediatric population

The safety and efficacy of bevacizumab in children aged less than 18 years old have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

There is no relevant use of bevacizumab in the paediatric population in the indications for treatment of cancers of the colon, rectum, breast, lung, ovarian, fallopian tube, peritoneum, cervix and kidney.

Method of administration

MVASI is for intravenous use. The initial dose should be delivered over 90 minutes as an intravenous infusion. If the first infusion is well tolerated, the second infusion may be administered over 60 minutes. If the 60-minute infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes. It should not be administered as an intravenous push or bolus.

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

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

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

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

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 「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。[17.1.2、17.1.3 参照]

〈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。[17.1.4 参照]

5.5 「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。[17.1.4 参照]

6. 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 2]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 2]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 2]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 2]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。

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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.2-17.1.4 参照]

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。[17.1.2 参照]

7.5 本剤の用法・用量は、「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。[17.1.2 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〉

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。[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。[17.1.4 参照]

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）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類	D (MVASI® (BEVACIZUMAB), Amgen Australia Pty Ltd, 2022年2 月)	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.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [MVASI- (bevacizumab – awwb) injection for intravenous use, AMGEN Inc, 2021年 11月]	<p>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.10 Embryo-Fetal Toxicity Based on its mechanism of action and findings from animal studies, bevacizumab products may cause fetal harm when administered to pregnant women. Congenital malformations were observed with the administration of bevacizumab to pregnant rabbits during organogenesis every 3 days at a dose as low as a clinical dose of 10 mg/kg. Furthermore, animal models link angiogenesis and VEGF and VEGFR2 to critical aspects of female reproduction, embryo-fetal development, and postnatal development. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MVASI and for 6 months after the last dose [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].</p> <p>5.11 Ovarian Failure The incidence of ovarian failure was 34% vs. 2% in premenopausal women receiving bevacizumab with chemotherapy as compared to those receiving chemotherapy alone for adjuvant treatment of a solid tumor. After discontinuing bevacizumab, recovery of ovarian function at all time points during the post-treatment period was demonstrated in 22% of women receiving bevacizumab. Recovery of ovarian function is defined as resumption of menses, a positive serum β-HCG pregnancy test, or an FSH level < 30 mIU/mL during the post-treatment period. Long-term effects of bevacizumab products on fertility are unknown. Inform females of reproductive potential of the risk of ovarian failure prior to initiating MVASI [see Adverse Reactions (6.1), Use in Specific Populations (8.3)].</p> <p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies and their mechanism of action [see Clinical Pharmacology (12.1)], bevacizumab products may cause fetal harm in pregnant women. Limited postmarketing reports describe cases of fetal malformations with use of bevacizumab products in pregnancy; however, these reports are insufficient to determine drug associated risks. In animal reproduction studies, intravenous administration of bevacizumab to pregnant rabbits every 3 days during organogenesis at doses approximately 1 to 10 times the clinical dose of 10 mg/kg produced fetal resorptions, decreased maternal and fetal weight gain and multiple congenital malformations including corneal opacities and abnormal ossification of</p>

	<p>the skull and skeleton including limb and phalangeal defects (<i>see Data</i>). Furthermore, animal models link angiogenesis and VEGF and VEGFR2 to critical aspects of female reproduction, embryofetal development, and postnatal development. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> No data are available regarding the presence of bevacizumab products in human milk, the effects on the breast fed infant, or the effects on milk production. Human IgG is present in human milk, but published data suggest that breast milk antibodies do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with MVASI and for 6 months after the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> <i>Females</i> Bevacizumab products may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MVASI and for 6 months after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> <i>Females</i> Bevacizumab products increase the risk of ovarian failure and may impair fertility. Inform females of reproductive potential of the risk of ovarian failure prior to the first dose of MVASI. Long-term effects of bevacizumab products on fertility are not known. In a clinical study of 179 premenopausal women randomized to receive chemotherapy with or without bevacizumab, the incidence of ovarian failure was higher in patients who received bevacizumab with chemotherapy (34%) compared to patients who received chemotherapy alone (2%). After discontinuing bevacizumab with chemotherapy, recovery of ovarian function occurred in 22% of these patients [<i>see Warnings and Precautions (5.11), Adverse Reactions (6.1)</i>].</p>
<p>欧州の SPC (MVASI 25mg/mL concentrate for solution for infusion, Amgen Technology (Ireland) UC, 2022 年 7 月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.3 Contraindications • Pregnancy (see section 4.6).</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> Women of childbearing potential have to use effective contraception during (and up to 6 months after) treatment.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no clinical trial data on the use of bevacizumab in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including malformations</p>

	<p>(see section 5.3). IgGs are known to cross the placenta, and bevacizumab is anticipated to inhibit angiogenesis in the foetus, and thus is suspected to cause serious birth defects when administered during pregnancy. In the post-marketing setting, cases of foetal abnormalities in women treated with bevacizumab alone or in combination with known embryotoxic chemotherapeutics have been observed (see section 4.8). MVASI is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether bevacizumab is excreted in human milk. As maternal IgG is excreted in milk and bevacizumab could harm infant growth and development (see section 5.3), women must discontinue breast-feeding during therapy and not breast-feed for at least six months following the last dose of bevacizumab.</p> <p><u>Fertility</u> Repeat dose toxicity studies in animals have shown that bevacizumab may have an adverse effect on female fertility (see section 5.3). In a phase III trial in the adjuvant treatment of patients with colon cancer, a substudy with premenopausal women has shown a higher incidence of new cases of ovarian failure in the bevacizumab group compared to the control group. After discontinuation of bevacizumab treatment, ovarian function recovered in the majority of patients. Long term effects of the treatment with bevacizumab on fertility are unknown.</p>
--	---

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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。[9.5、15.2.1 参照]
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。[9.4、15.2.1 参照]
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。

小児等に関する記載

出 典	記載内容
米国の添付文書 [MVASI- (bevacizumab – awwb) injection for intravenous use, AMGEN Inc, 2021 年 11 月]	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of bevacizumab products in pediatric patients have not been established. In published literature reports, cases of non-mandibular osteonecrosis have been observed in patients under the age of 18 years who received bevacizumab. Bevacizumab products are not approved for use in patients under the age of 18 years.</p> <p>Antitumor activity was not observed among eight pediatric patients with relapsed GBM who received bevacizumab and irinotecan. Addition of bevacizumab to standard of care did not result in improved event-free survival in pediatric patients enrolled in two randomized clinical studies, one in high grade glioma (n = 121) and one in metastatic rhabdomyosarcoma or non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma (n = 154).</p> <p>Based on the population pharmacokinetics analysis of data from 152 pediatric and young adult patients with cancer (7 months to 21 years of age), bevacizumab clearance normalized by body weight in pediatrics was comparable to that in adults.</p>
欧州の SPC (MVASI 25mg/mL concentrate for solution for infusion, Amgen Technology (Ireland) UC, 2022 年 7 月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of bevacizumab in children aged less than 18 years old have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>There is no relevant use of bevacizumab in the paediatric population in the indications for treatment of cancers of the colon, rectum, breast, lung, ovarian, fallopian tube, peritoneum, cervix and kidney.</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of bevacizumab in children less than 18 years old have not been established.</p> <p>In study BO25041 of bevacizumab added to post-operative radiation therapy (RT) with concomitant and adjuvant temozolomide in paediatric patients with newly diagnosed supratentorial, infratentorial, cerebellar, or peduncular high-grade glioma, the safety profile was comparable with that observed in other tumour types in adults treated with bevacizumab.</p> <p>In study BO20924 of bevacizumab with current standard of care in rhabdomyosarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, the safety profile of bevacizumab-treated children was comparable with that observed in adults treated with bevacizumab.</p> <p>MVASI is not approved for use in patients under the age of 18 years. In published literature reports, cases of non-mandibular osteonecrosis have been observed in patients under the age of 18 years treated with bevacizumab.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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。

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)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・その他の患者向け資材

第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL: 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)