

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／抗 VEGF^{注1)} ヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4]製剤

ベバシズマブ[®] BS点滴静注 100mg「CTNK」

ベバシズマブ[®] BS点滴静注 400mg「CTNK」

Bevacizumab BS for I.V. Infusion 100mg・400mg「CTNK」

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

剤形	注射剤（水性注射剤）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注2)} 注2) 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「CTNK」： 4mL 中ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4] 100mg を含有 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg「CTNK」： 16mL 中ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4] 400mg を含有
一般名	和名：ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続4] 洋名：Bevacizumab (Genetical Recombination) [Bevacizumab Biosimilar 4]
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：2022年9月26日 薬価基準収載年月日：2022年11月16日 販売開始年月日：2022年11月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社 提携先：セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2022年9月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。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、「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. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 2
3. 製品の製剤学的特性..... 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
6. RMP の概要..... 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 5
2. 一般名..... 5
3. 構造式又は示性式..... 5
4. 分子式及び分子量..... 6
5. 化学名（命名法）又は本質..... 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 8
2. 製剤の組成..... 8
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 8
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..... 9
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 9
9. 溶出性..... 10
10. 容器・包装..... 10
11. 別途提供される資材類..... 10
12. その他..... 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 11
2. 効能又は効果に関連する注意..... 11
3. 用法及び用量..... 11
4. 用法及び用量に関連する注意..... 12
5. 臨床成績..... 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 34
2. 薬理作用..... 34

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 36
2. 薬物速度論的パラメータ..... 38
3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 38
4. 吸収..... 38
5. 分布..... 38
6. 代謝..... 39
7. 排泄..... 39
8. トランスポーターに関する情報..... 39
9. 透析等による除去率..... 39
10. 特定の背景を有する患者..... 39
11. その他..... 39

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..... 40
2. 禁忌内容とその理由..... 43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... 43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... 43
5. 重要な基本的注意とその理由..... 43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 45
7. 相互作用..... 49
8. 副作用..... 50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 54
10. 過量投与..... 54
11. 適用上の注意..... 55
12. その他の注意..... 56

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 59
2. 毒性試験 59

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 60
2. 有効期間 60
3. 包装状態での貯法 60
4. 取扱い上の注意 60
5. 患者向け資材 60
6. 同一成分・同効薬 60
7. 国際誕生年月日 60
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 60
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 60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 61
11. 再審査期間 61
12. 投薬期間制限に関する情報 61
13. 各種コード 61
14. 保険給付上の注意 61

XI. 文献

1. 引用文献 62
2. その他の参考文献 62

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 63
2. 海外における臨床支援情報 72

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 78
2. その他の関連資料 78

略語表

ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与直後から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	area under the concentration-time curve from time zero to the final measurement time	投与直後から最終観測時間までの濃度-時間曲線下面積
%AUC _{ext}	percentage of the area extrapolated for calculation of area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与直後から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積の計算のために外挿した面積の割合
BMI	body mass index	ボディマス指数
BOR	best overall response	最良総合効果
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
Fc	fragment crystallisable	結晶化可能フラグメント
FcRn	neonatal fragment crystallisable receptor	胎児型 Fc 受容体
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IEC	ion-exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
NAb	neutralising antibodies	中和抗体
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画書
SD	stable disease	安定
t _{1/2}	terminal-phase half-life	末梢相の半減期

T_{\max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TTP	time to progression	無増悪期間
UV	ultraviolet	紫外線
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
V_z	volume of distribution during the terminal phase	末梢相の分布容積
λ_z	terminal elimination rate constant	末梢相の消失速度定数

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベバシズマブは、ヒト VEGF (血管内皮細胞増殖因子) に特異的に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル免疫グロブリン G1 (IgG1) 抗体である。ベバシズマブは、VEGF と特異的に結合し、VEGF と血管内皮細胞上の VEGF 受容体の結合を阻害することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制、残存する腫瘍血管の正常化及び新たな腫瘍血管の形成阻害を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制する。

本邦においては、アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL 及び同 400mg/16mL の製品名で 2007 年 6 月に販売を開始している。

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」及び同 400mg 「CTNK」(以下、本剤) は、ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 4] を有効成分とする、アバスチン® (以下、先行バイオ医薬品) のバイオ後続品 (バイオシミラー) として Celltrion Inc. (韓国) により開発され、日本化薬株式会社が製造販売承認申請した製剤である。

本剤は「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 (薬生薬審発第 0204 第 1 号、令和 2 年 2 月 4 日)」に則り開発された。本剤と臨床試験の対照薬として用いた先行バイオ医薬品との品質比較試験の結果、本剤と先行バイオ医薬品の品質は類似していることが示された。

本剤の臨床試験では、海外で実施された第 I 相二重盲検試験 (日本人)、及び海外で実施された国際共同第 III 相二重盲検試験の結果から、本剤と先行バイオ医薬品との PK 及び有効性の同等性/同質性が確認された。

以上の結果を受け、日本化薬株式会社は本剤を先行バイオ医薬品のバイオ後続品として、2021 年 11 月に製造販売承認申請を行い、「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」を効能又は効果として 2022 年 9 月に承認を取得し、同年 11 月に販売を開始した。

® : 登録商標

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 4] 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。

I. 概要に関する項目

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 4] 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 4] 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 4] 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. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、アバスチン® [ベバシズマブ（遺伝子組換え）] のバイオ後続品である。
- (2) 本剤と先行バイオ医薬品*の物理的・化学的・生物学的特性に関する同等性／同質性が様々な品質特性解析（品質比較試験）により確認されている。（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」を参照）
- (3) 本剤はヒト VEGF と特異的に結合し、VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害するヒト化モノクローナル抗体である。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1)作用部位・作用機序」を参照）
- (4) 健康成人男性を対象とした海外第 I 相二重盲検試験（日本人）において、本剤と先行バイオ医薬品*が薬物動態的に同等であることが検証されている。（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」を参照）
- (5) 転移性又は再発性の非扁平上皮非小細胞肺癌を有する患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤と先行バイオ医薬品*の奏効率のリスク差（95%信頼区間）は、0.40（-7.02、7.83%）と同等性マージン・12.25～12.25%の範囲内であり、有効性の同等性が確認されている。（「V. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」を参照）
- (6) 転移性又は再発性の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本剤が投与された 345 例中 178 例（51.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、蛋白尿（10.4%）、貧血、高血圧（7.2%）、脱毛症（6.7%）、血小板減少症（6.4%）であった。
- (7) 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、うつ

I. 概要に関する項目

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。主な副作用（10%以上）として、高血圧、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）、疲労・倦怠感、食欲減退、悪心、口内炎、脱毛症、尿蛋白陽性が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「8. 副作用」を参照）

®：登録商標

※先行バイオ医薬品：EUにおいて承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）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
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022年11月時点)

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

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 ・ 動脈血栓塞栓症 ・ 高血圧、高血圧性クレーゼ ・ うっ血性心不全 ・ 蛋白尿、ネフローゼ症候群 ・ 創傷治癒遅延 ・ 消化管穿孔 ・ 可逆性後白質脳症症候群 (PRES) ・ 骨髄抑制 ・ 静脈血栓塞栓症 ・ 瘻孔 ・ ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺高血圧症 ・ 顎骨壊死 ・ 心障害(うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く) ・ 胆嚢穿孔 ・ 感染症 	<p>該当なし</p>

I. 概要に関する項目

<ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺炎 ・血栓性微血管症 (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 		
有効性に関する検討		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動 ↓上記に基づくリスク最小化のための活動		
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）		通常のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供
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(静脈血栓塞栓症)		追加のリスク最小化活動： 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画		
該当なし		
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。		

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」

ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」

(2) 洋名

Bevacizumab BS for I.V. Infusion 100mg 「CTNK」

Bevacizumab BS for I.V. Infusion 400mg 「CTNK」

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」(薬食審査発 0214 第 1 号、平成 25 年 2 月 14 日) に基づき命名した。

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 4] (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Bevacizumab (Genetical Recombination) [Bevacizumab Biosimilar 4] (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

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

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SQAASGYTFT	NYGMNWRQA	PGKLEWGW
INTYTGEPTY	AADFRRFTF	SLDTSKSTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKYP
HYGSSHWYF	DVWGQGLVT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTPSSSLG
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKK	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEL	LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEYKCKVS	NKALPAPIEK	TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS	REEMTKNOVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	HYTQKLSLSL
PGK				

L 鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRTV	ITCSASQDIS	NYLNWYQQKP	GKAPKVLIFY
TSSLHSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISLQP	EDFATYCCQQ	YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセッシング

H 鎖 C226-L 鎖 C214、H 鎖 C232-H 鎖 C232、H 鎖 C235-H 鎖 C235：ジスルフィド結合

II. 名称に関する項目

	<p>主な糖鎖の推定構造：</p> <p>(Galβ1-)₀₋₂ { 4GlcNAcβ1-2Manα1 — 6 Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAc 4GlcNAcβ1-2Manα1 — 3 } Fucα1 6</p> <p>Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース</p>
4. 分子式及び分子量	<p>分子式：軽鎖（1-214 残基）(C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆) 重鎖（1-453 残基）(C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆) 分子量：約 149,000</p>
5. 化学名（命名法）又は本質	<p>ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 4] 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 4] はチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 4] は、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。</p>
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	<p>CT-P16 CAS 登録番号：216974-75-3</p>

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	本品は無色から微褐色で、澄明から乳白光の液である。
(2) 溶解性	該当しない
(3) 吸湿性	該当しない
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	
2. 有効成分の 各種条件下における 安定性	原薬の有効期間は、 $-40\pm 5^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、60 ヶ月であった。
3. 有効成分の 確認試験法、定量法	確認試験法：イオン交換クロマトグラフィー (IEC)、ペプチドマップ 定 量 法：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（水性注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色から微褐色で、澄明から乳白光の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.9～6.5

浸透圧比：約 1（日局生理食塩液に対する比）

比重：1.033（20℃、400mg 製剤）

(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	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」	ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」
有効成分	4mL 中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 4] ^{注)} 100mg	16mL 中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 4] ^{注)} 400mg
添加剤	トレハロース水和物：240mg リン酸二水素ナトリウム一水和物： 23.2mg 無水リン酸一水素ナトリウム： 4.8mg ポリソルベート 20：1.6mg	トレハロース水和物：960mg リン酸二水素ナトリウム一水和物： 92.8mg 無水リン酸一水素ナトリウム： 19.2mg ポリソルベート 20：6.4mg

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性 のある夾雑物

凝集体等

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」の安定性¹⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5℃	無色ガラスバイアル ゴム栓 アルミキャップ 紙箱	24 ヶ月	規格内 (試験継続中)	
加速試験	25℃ 60%RH		6 ヶ月	純度試験は 3 ヶ月で規格外 他の試験項目は規格内	
苛酷試験	温度		40℃ 75%RH	3 ヶ月	純度試験は 1 ヶ月で、 生物活性は 3 ヶ月で規格外 他の試験項目は規格内
	光	25℃ 60%RH	120 万 lx・hr (可視光) 及び 200W・hr/m ² (UV) で 70 時間	一次包装	純度試験は規格外 他の試験項目は規格内
				二次包装	規格内

測定項目：性状、純度試験、生物活性等

ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」の安定性¹⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5℃	無色ガラスバイアル ゴム栓 アルミキャップ 紙箱	48 ヶ月	規格内	
加速試験	25℃ 60%RH		6 ヶ月	純度試験は 2 ヶ月で規格外 他の試験項目は規格内	
苛酷試験	温度		40℃ 75%RH	3 ヶ月	純度試験は 1 ヶ月で、 生物活性は 3 ヶ月で規格外 他の試験項目は規格内
	光	25℃ 60%RH	120 万 lx・hr (可視光) 及び 200W・hr/m ² (UV) で 70 時間	一次包装	純度試験、生物活性は規格外 他の試験項目は規格内
				二次包装	規格内

測定項目：性状、純度試験、生物活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射液の調製法は「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

ベバシズマブ BS 点滴静注 「CTNK」 400mg を生理食塩液 100mL 入りのポリオレフィン (ポリプロピレン及びポリエチレン) 製輸液バッグ内で希釈した溶液 (濃度：1.4mg/mL もしくは 16.5mg/mL) を、希釈後 5±3℃で 60 日間に続き 30±2℃/75±5%RH で 7 日間保存し、安定であった²⁾。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

個別に照会すること。

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性	該当しない
10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な 容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に 関する情報	該当資料なし
(2) 包装	〈ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」〉 4mL [1 バイアル] 〈ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」〉 16mL [1 バイアル]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	無色ガラスバイアル：ホウケイ酸ガラス ゴ ム 栓：塩素化ブチルゴム アルミキャップ：アルミニウム、ポリプロピレン
11. 別途提供される 資材類	該当資料なし
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.1 術後補助療法において、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〉

品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験により、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が示されたことから、先行バイオ医薬品にて再審査期間が満了している効能又は効果を適応とし、先行バイオ医薬品と同様の効能又は効果を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び

用量の解説

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 4] 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 4] 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 4] 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 4] として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射

V. 治療に関する項目

する。投与間隔は2週間以上とする。

(2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠

品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験により、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が示された。また、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験において、先行バイオ医薬品との有効性の同等性、類似した安全性が示されたことから、先行バイオ医薬品と同一の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に 関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「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、7.6 「本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択」は、臨床試験成績を熟知した上で適切に選択すること。

7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 本剤は、ヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、これらの成分によるショック、アナフィラキシーを起こす可能性が否定できない。また、モノクローナル抗体の点滴静注製剤を使用する際には、infusion reaction が発現する可能性があり、その重症度と頻度を増やさないため

V. 治療に関する項目

に、投与を緩徐に行うことが重要である。注射液の調製法については、「Ⅷ. 11. 適用上の注意」を参照すること。

- 7.4 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌症例に対して、先行バイオ医薬品の承認用法及び用量において、標準化学療法 [カペシタビン・オキサリプラチン療法 (XELOX 療法)、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (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 「本剤の用法及び用量」は、臨床試験成績を熟知した上で患者のがん化学療法歴に応じて適切に選択すること。
- 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	試験デザイン	対象	概要 (主要有効性評価項目)	評価資料/ 参考資料
海外 第 I 相 臨床試験	無作為化二重盲 検並行群間試験 (3 群)	健康な男性被 験者	PK パラメータ (AUC _{0-inf} 、 AUC _{0-last} 及び C _{max})	参考資料
海外 第 I 相 臨床試験	無作為化二重盲 検並行群間試験	健康な男性被 験者 (日本人)	PK パラメータ (AUC _{0-inf} 、 AUC _{0-last} 及び C _{max})	評価資料
国際共同 第 III 相 臨床試験	無作為化二重盲 検並行群間試験	転移性又は再 発性の非扁平 上皮非小細胞 肺癌を有する 患者	有効性の同等性を検証 (RECIST Ver. 1.1 を 用いて評価した BOR に 基づく併用投与期の ORR を指標とした)	評価資料

PK：薬物動態、AUC_{0-inf}：投与直後から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、
AUC_{0-last}：投与直後から最終観測時間までの濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、
RECIST：固形がんの治療効果判定、BOR：最良総合効果、ORR：客観的奏効率

(2) 臨床薬理試験

第 I 相臨床試験 (海外データ) ³⁾

試験概要

目的：日本人の健康な男性被験者 (日系 1 世又は 2 世) を対象に本剤及び標準製剤*の薬物動態 (PK) の同等性を検証し、安全性及び免疫原性を評価する。

V. 治療に関する項目

試験デザイン：第 I 相、無作為化、二重盲検、並行群間、単回投与試験

対象：18～55 歳の健康な男性（日本人）

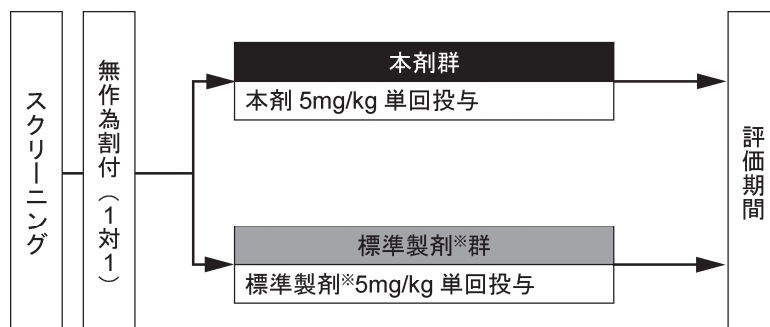
症例数：ITT 集団及び安全性解析対象集団：

46 例（本剤群：22 例、標準製剤^{*}群：24 例）

PK 解析対象集団：

45 例（本剤群：22 例、標準製剤^{*}群：23 例）

投与方法：本剤又は標準製剤^{*}5mg/kg を 90 分かけて点滴静注により単回投与した。



評価項目：

〈主要評価項目〉 PK パラメータ (AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 、 C_{max})

〈副次評価項目〉 PK パラメータ (T_{max} 、 V_z 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 CL 、 $\%AUC_{ext}$)、
安全性、免疫原性

解析手法：

〈主要評価項目〉

- PK 解析対象集団は、治験薬を全量投与され、ベバシズマブ濃度が定量下限 (LLOQ、 $0.05\mu\text{g/mL}$) を上回る PK 評価用検体が投与後に 1 回以上採取された被験者とした。
- 主要評価項目の PK パラメータ (AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max}) は対数変換し、本剤群又は標準製剤^{*}群を固定効果、Day1 の体重 (70kg 未満又は 70kg 以上) を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて統計解析を実施した。
- 本剤群と標準製剤^{*}群の最小二乗平均の差の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。幾何最小二乗平均比の推定値及び 90%信頼区間は、算出した最小二乗平均の差の点推定値と 90%信頼区間を指数変換することにより求めた。
- 本剤群及び標準製剤^{*}群の AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間が事前に設定した同等性マージン (80～125%) の範囲内である場合に両薬剤の PK は同等であると定義した。

〈副次評価項目〉

- PK パラメータ (T_{max} 、 V_z 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 CL 及び $\%AUC_{ext}$) を評価し、記

V. 治療に関する項目

述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、幾何平均値、変動係数）を用いて要約した。

- ・安全性及び免疫原性の解析は全て安全性解析対象集団を対象とし、投与群別に要約した。

AUC_{0-inf}: 投与直後から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}: 投与直後から最終観測時間までの濃度-時間曲線下面積、C_{max}: 最高濃度、T_{max}: 最高濃度到達時間、V_z: 末梢相の分布容積、λ_z: 末梢相の消失速度定数、t_{1/2}: 末梢相の半減期、CL: 全身クリアランス、%AUC_{ext}: 投与直後から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積の計算のために外挿した面積の割合

※標準製剤: 先行バイオ医薬品 (EUにおいて承認されたベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

本剤の承認された用法及び用量の詳細は、電子添文をご参照ください。

被験者背景 (PK 解析対象集団)

		本剤 (n=22)	標準製剤* (n=23)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	39.4±7.36	38.3±8.99
	最小値、最大値	25、52	24、55
性別、n (%)	男性	22 (100.0)	23 (100.0)
人種、n (%)	日本人	22 (100.0)	23 (100.0)
喫煙歴、n (%)	喫煙者	1 (4.5)	0
	元喫煙者	4 (18.2)	9 (39.1)
	非喫煙者	17 (77.3)	14 (60.9)
身長 (cm)	平均値±標準偏差	172.43±5.435	173.84±5.726
	最小値、最大値	162.8、182.0	165.2、185.7
体重 (kg)	平均値±標準偏差	74.20±8.879	71.94±10.184
	最小値、最大値	58.6、94.4	55.2、95.1
BMI(kg/m ²)	平均値±標準偏差	24.95±2.781	23.73±2.476
	最小値、最大値	19.7、29.5	19.1、28.4

(1)薬物動態 [主要評価項目]

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

V. 治療に関する項目

(2)薬物動態 (PK) パラメータ (T_{max} 、 V_z 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、CL、 $\%AUC_{ext}$) [副次評価項目]

副次評価項目の PK パラメータは以下の通りである。

PK パラメータ (副次評価項目 : PK 解析対象集団)

パラメータ	分類	本剤 (n=22)	標準製剤* (n=23)
T_{max} (h)	中央値 (最小値、最大値)	2.500 (1.53、8.00)	2.500 (1.53、168.23)
V_z (L)	平均値 (%変動係数)	5.950 (13.94)	6.187 (16.51)
λ_z (1/h)	平均値 (%変動係数)	0.001702 (16.31)	0.001553 (13.48)
$t_{1/2}$ (h)	平均値 (%変動係数)	416.75 (15.16)	453.98 (13.25)
CL (L/h)	平均値 (%変動係数)	0.01010 (21.05)	0.00959 (21.13)
$\%AUC_{ext}$	平均値 (%変動係数)	1.89 (53.26)	2.58 (47.50)

T_{max} : 最高濃度到達時間、 V_z : 末梢相の分布容積、 λ_z : 末梢相の消失速度定数、 $t_{1/2}$: 末梢相の半減期、CL : 全身クリアランス、 $\%AUC_{ext}$: 投与直後から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積の計算のために外挿した面積の割合

(3)免疫原性 (安全性解析対象集団) [副次評価項目]

Day1 (投与前)、Day15、Day43、Day71、Day99 で抗ベバシズマブ抗体 (ADA) を測定した。試験期間を通して全ての被験者が ADA 陰性であった。

(4)安全性 [副次評価項目]

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 22 例中 1 例 (4.5%) 及び標準製剤*群 24 例中 1 例 (4.2%) に発現した。

また、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	本剤 (n=22) n (%)	標準製剤* (n=24) n (%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数	1 (4.5)	1 (4.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象の件数	1	2
胃腸障害	0	1 (4.2)
悪心	0	1 (4.2)
神経系障害	0	1 (4.2)
浮動性めまい	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5)	0
薬疹	1 (4.5)	0

MedDRA Ver. 23.0

(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

国際共同第Ⅲ相臨床試験⁴⁾

試験概要

目的：転移性又は再発性の非扁平上皮非小細胞肺癌を有する患者に対する一次治療として本剤と標準製剤^{*}の有効性の同等性を検証し、薬物動態（PK）及び安全性を比較する。

試験デザイン：第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、並行群間試験（実薬対照）

対象：転移性又は再発性の非扁平上皮非小細胞肺癌を有する患者

症例数：ITT 集団：689 例（本剤群：342 例、標準製剤^{*}群：347 例）

PK 解析対象集団：650 例（本剤群：327 例、標準製剤^{*}群：323 例）

安全性解析対象集団：689 例（本剤群：345 例、標準製剤^{*}群：344 例）

投与方法：

併用投与期：本剤又は標準製剤^{*}15mg/kg を 3 週間間隔で 6 サイクル点滴静注した。また、パクリタキセル（200mg/m²）及びカルボプラチン（AUC6.0）を 3 週間間隔で 4～6 サイクル点滴静注した。

単剤投与期：本剤又は標準製剤^{*}15mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。（病勢進行又は忍容できない毒性が認められるまでの期間）



評価項目：

〈主要評価項目〉併用投与期の客観的奏効率（ORR）

〈副次評価項目〉全試験期間を通しての ORR、DOR、TTP、PFS、及び OS を含むその他の有効性パラメータ、PK パラメータ（C_{trough}）、免疫原性、安全性等

*データカットオフ日：2021 年 9 月 21 日

解析手法：

〈主要評価項目〉

- ・主要評価項目の主要な解析は、ITT 集団を対象に本剤群又は標準製剤^{*}群を固定効果とし、共変量を考慮したロジスティック回帰モデルを用いて実施した。
- ・主要な解析には中央判定の結果を用い、感度分析には主治医判定の結果を用いた。さらに感度分析として、ITT 集団における中央判定データに対して、正確な二項分布に基づく Tipping point analysis を実施した。
- ・本剤群と標準製剤^{*}群の ORR のリスク差の両側 95%信頼区間の信頼限界が、同等性マージン（-12.25～12.25%）の範囲内に完全に入れば、治療効果が同等であると定義した。

V. 治療に関する項目

〈副次評価項目〉

- ・ PK パラメータ (C_{trough}) を評価し、記述統計量 (被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、幾何平均値、変動係数) を用いて要約した。
- ・ PK パラメータ (C_{trough}) の同等性は、本剤群及び標準製剤[※]群における PK パラメータの幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間が、事前に設定した同等性マージン (80~125%) の範囲内に入ることと定義した。
- ・ 安全性及び免疫原性の解析は全て安全性解析対象集団を対象とし、投与群別に要約した。

ORR (objective response rate) : 客観的奏効率、DOR (duration of response) : 奏効期間、TTP (time to progression) : 無増悪期間、PFS (progression-free survival) : 無増悪生存期間、OS (overall survival) : 全生存期間、C_{trough} : トラフ濃度

※標準製剤 : 先行バイオ医薬品 (EU において承認されたベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤)

本試験において、本剤又は先行バイオ医薬品を投与する際に併用したパクリタキセル及びカルボプラチンの用法及び用量は、本邦で承認された用法及び用量と異なります。詳しくは、各薬剤の電子添文をご参照ください。

患者背景 (ITT 集団)

		本剤 (n=342)	標準製剤 [※] (n=347)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	61.3 ± 9.01	61.5 ± 9.42
	最小値、最大値	32、82	26、82
生殖能力の状態、n (%)	外科的不妊	13 (10.9)	7 (5.6)
	閉経後	95 (79.8)	104 (83.2)
	出産能力有り	11 (9.2)	14 (11.2)
性別、n (%)	男性	223 (65.2)	222 (64.0)
	女性	119 (34.8)	125 (36.0)
人種、n (%)	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	9 (2.6)	9 (2.6)
	アジア人	59 (17.3)	55 (15.9)
	黒色人種又はアフリカ系アメリカ人	2 (0.6)	1 (0.3)
	白色人種	264 (77.2)	264 (76.1)
	その他	8 (2.3)	18 (5.2)
喫煙歴、n (%)	喫煙者	75 (21.9)	88 (25.4)
	元喫煙者	163 (47.7)	148 (42.7)
	非喫煙者	104 (30.4)	111 (32.0)
身長 (cm)	n	342	346
	平均値±標準偏差	166.85 ± 9.866	166.53 ± 10.034
	最小値、最大値	133.0、194.0	138.0、194.0
体重 (kg)	n	342	346
	平均値±標準偏差	68.76 ± 15.767	69.78 ± 15.283
	最小値、最大値	36.0、131.0	35.0、126.0
ECOG パフォーマンスステータス、n (%)	Grade 0	105 (30.7)	110 (31.7)
	Grade 1	237 (69.3)	237 (68.3)

V. 治療に関する項目

地域、n (%)	欧州、中東、アフリカ	226 (66.1)	230 (66.3)
	アメリカ	59 (17.3)	62 (17.9)
	アジア	57 (16.7)	55 (15.9)

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 米国東海岸がん臨床試験グループ

病理診断 (ITT 集団)

		本剤 (n=342)	標準製剤* (n=347)
疾患状態、n (%)	再発	25 (7.3)	33 (9.5)
	転移性	317 (92.7)	314 (90.5)
最終的な病理学的特性、 n (%)	腺癌	336 (98.2)	340 (98.0)
	大細胞癌	3 (0.9)	2 (0.6)
	非小細胞肺癌	1 (0.3)	1 (0.3)
	扁平上皮癌	0	0
	小細胞癌	0	0
	腺扁平上皮癌	2 (0.6)	2 (0.6)
	その他	0	2 (0.6)
病理学的グレード分類、 n (%)	GX	131 (38.3)	118 (34.0)
	G1	32 (9.4)	33 (9.5)
	G2	85 (24.9)	91 (26.2)
	G3	83 (24.3)	88 (25.4)
	G4	9 (2.6)	15 (4.3)
臨床病期、n (%)	Stage IA～ Stage IIIA	0	0
	Stage IIIB	0	1 (0.3)
	Stage IIIC	0	0
	Stage IVA	147 (43.0)	164 (47.3)
	Stage IVB	170 (49.7)	149 (42.9)
	再発	25 (7.3)	33 (9.5)
N ステージ、n (%)	N0	60 (17.5)	66 (19.0)
	N1	25 (7.3)	40 (11.5)
	N2	138 (40.4)	133 (38.3)
	N3	116 (33.9)	104 (30.0)
	NX	3 (0.9)	4 (1.2)
EGFR、n (%)	陰性	342 (100.0)	345 (99.4)
	陽性	0	2 (0.6)
ALK、n (%)	陰性	342 (100.0)	347 (100.0)
	陽性	0	0

病理学的グレード分類

GX : 分化度の評価が不可能、G1 : 高分化、G2 : 中分化、G3 : 低分化、G4 : 未分化

N ステージ (N : リンパ節転移)

N0 : 所属リンパ節転移なし、N1 : 同側の気管支周囲かつ/又は同側肺門、肺内リンパ節への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める、N2 : 同側縦隔かつ/又は気管分岐下リンパ節への転移、N3 : 対側縦隔、対側肺門、同側あるいは対側の前斜角筋、鎖骨上窩リンパ節への転移、NX : 所属リンパ節評価不能

EGFR : 上皮増殖因子受容体、ALK : 未分化リンパ腫キナーゼ

V. 治療に関する項目

(1)有効性 [主要評価項目]

ITT 集団（中央判定）では、併用投与期の ORR は本剤群及び標準製剤[※]群それぞれ 42.40% [95%信頼区間：37.16～47.64%] 及び 42.07% [95%信頼区間：36.88～47.27%] であった。リスク差の推定値 0.40%、リスク差の推定値の 95%信頼区間は-7.02～7.83%であり、事前に設定した同等性マージン -12.25～12.25%の範囲内であった。したがって、ITT 集団における投与群間の有効性の同等性が示された。

中央判定による客観的奏効率及び最良総合効果（ITT 集団）

	本剤 (n=342)	標準製剤 [※] (n=347)
奏効 (%)	145 (42.4)	146 (42.1)
非奏効 (%)	197 (57.6)	201 (57.9)
ORR (%) (95%信頼区間)	42.40(37.16～47.64)	42.07(36.88～47.27)
リスク差 (%) (95%信頼区間)	0.40(-7.02, 7.83)	
CR (%)	2 (0.6)	3 (0.9)
PR (%)	143 (41.8)	143 (41.2)
SD (%)	156 (45.6)	140 (40.3)
PD (%)	17 (5.0)	19 (5.5)
評価不能 (%)	3 (0.9)	3 (0.9)
不明 (%)	21 (6.1)	39 (11.2)

ORR (objective response rate) : 客観的奏効率、CR (complete response) : 完全奏効、PR (partial response) : 部分奏効、SD (stable disease) : 安定、PD (progressive disease) : 進行

(2)PK パラメータ (C_{trough}) [副次評価項目]

ベバシズマブの平均 C_{trough} は、いずれの投与群でもサイクル 1 からサイクル 6 まで漸増した。また、標準製剤[※]群に対する本剤群の幾何最小二乗平均比が、いずれも事前に設定した同等性マージン (80～125%) の範囲内であり、本剤及び標準製剤[※]の同等性が示された。

PK パラメータ (C_{trough}) の推移 (PK 解析対象集団)

サイクル	C _{trough} (μg/L)	本剤 (n=327)	標準製剤 [※] (n=323)
サイクル 1	n	318	316
	平均値 (%変動係数)	50426.3 (79.02)	52515.7 (61.61)
	幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間)*	91.24 (77.29～107.71)	
サイクル 2	n	302	287
	平均値 (%変動係数)	73127.7 (49.07)	81533.7 (64.47)
	幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間)*	87.19 (74.20～102.46)	

V. 治療に関する項目

サイクル 3	n	283	269
	平均値 (%変動係数)	93100.6 (54.24)	95878.8 (56.30)
	幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間)*	92.59 (77.53~110.59)	
サイクル 4	n	268	254
	平均値 (%変動係数)	96445.2 (47.28)	101583.1 (45.55)
	幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間)*	93.18 (78.49~110.63)	
サイクル 5	n	252	238
	平均値 (%変動係数)	108957.3 (50.60)	108512.5 (45.92)
	幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間)*	102.08 (85.47~121.91)	
サイクル 6	n	246	228
	平均値 (%変動係数)	116188.2 (50.55)	114849.6 (49.03)
	幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間)*	104.50 (85.84~127.21)	

* : 幾何最小二乗平均比の推定値及び90%信頼区間は、算出した最小二乗平均の差の点推定値と90%信頼区間を指数変換することにより求めた。

(3)免疫原性 [副次評価項目]

投与前からカットオフ日までの抗ベバシズマブ抗体 (ADA) と中和抗体 (NAb) を測定した。投与後に ADA が陽性となった患者の割合は、本剤群で 49 例 (14.2%)、標準製剤*群で 55 例 (16.0%) であった。

ADA 陽性及び NAb 陽性割合 (安全性解析対象集団)

項 目	本剤 (n=345) n (%)	標準製剤* (n=344) n (%)
治験期間のいずれかの評価時期に結果が得られた患者	345 (100)	343 (99.7)
ADA 陽性	53 (15.4)	58 (16.9)
NAb 陽性	8 (2.3)	7 (2.0)
投与前に結果が得られた患者	341 (98.8)	340 (98.8)
ADA 陽性	5 (1.4)	7 (2.0)
NAb 陽性	1 (0.3)	0
投与後のいずれかの評価時期に結果が得られた患者	323 (93.6)	304 (88.4)
ADA 陽性	49 (14.2)	55 (16.0)
NAb 陽性	7 (2.0)	7 (2.0)

V. 治療に関する項目

(4)安全性 [副次評価項目]

1)治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全試験期間）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 345 例中 178 例（51.6%）及び標準製剤^{*}群 344 例中 174 例（50.6%）に発現した。器官別大分類で最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は血液及びリンパ系障害 97 例（14.1%）（本剤群：52 例（15.1%）、標準製剤^{*}群：45 例（13.1%））であった。基本語別で最も多く報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、蛋白尿（本剤群：36 例（10.4%）、標準製剤^{*}群：32 例（9.3%））であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの群で 5%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤 (n=345) 発現例数 (%)	標準製剤 [*] (n=344) 発現例数 (%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数	178 (51.6)	174 (50.6)
血液およびリンパ系障害	52 (15.1)	45 (13.1)
貧血	25 (7.2)	29 (8.4)
好中球減少症	13 (3.8)	18 (5.2)
血小板減少症	22 (6.4)	9 (2.6)
腎および尿路障害	40 (11.6)	36 (10.5)
蛋白尿	36 (10.4)	32 (9.3)
皮膚および皮下組織障害	37 (10.7)	34 (9.9)
脱毛症	23 (6.7)	21 (6.1)
血管障害	31 (9.0)	27 (7.8)
高血圧	25 (7.2)	25 (7.3)

2)治験薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な有害事象（全試験期間）

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群 345 例中 18 例（5.2%）及び標準製剤^{*}群 344 例中 23 例（6.7%）に発現した。

死亡に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 345 例中 3 例（0.9%）及び標準製剤^{*}群 344 例中 7 例（2.0%）に発現した。その内訳は、本剤群では敗血症、くも膜下出血、肺出血が各 1 例であった。標準製剤^{*}群では肺出血 2 例、脳梗塞、突然死、肺膿瘍、心停止、敗血症性ショック各 1 例であった。

V. 治療に関する項目

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

器官別大分類 基本語	本剤 (n=345)	標準製剤 [*] (n=344)	器官別大分類 基本語	本剤 (n=345)	標準製剤 [*] (n=344)
	発現例数 (%)			発現例数 (%)	
重篤な有害事象の発現例数	18 (5.2)	23 (6.7)	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.6)
血液およびリンパ系障害	4 (1.2)	0	筋力低下	0	2 (0.6)
貧血	1 (0.3)	0	神経系障害	2 (0.6)	2 (0.6)
発熱性好中球減少症	3 (0.9)	0	脳梗塞	0	1 (0.3)
心臓障害	0	1 (0.3)	虚血性脳卒中	0	1 (0.3)
心停止	0	1 (0.3)	神経痛	0	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)	3 (0.9)	可逆性後白質脳症症候群	1 (0.3)	0
痔瘻	0	2 (0.6)	くも膜下出血	1 (0.3)	0
出血性胃潰瘍	0	1 (0.3)	精神障害	0	1 (0.3)
胃腸出血	1 (0.3)	0	錯乱状態	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.7)	4 (1.2)
突然死	0	1 (0.3)	呼吸困難	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	3 (0.9)	4 (1.2)	喀血	0	1 (0.3)
腹壁膿瘍	1 (0.3)	0	食道気管支瘻	1 (0.3)	0
肺膿瘍	0	1 (0.3)	肺塞栓症	4 (1.2)	0
肺炎	0	2 (0.6)	肺出血	1 (0.3)	2 (0.6)
敗血症	1 (0.3)	0	血管障害	3 (0.9)	3 (0.9)
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	深部静脈血栓症	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3)	高血圧	1 (0.3)	1 (0.3)
注入に伴う反応	0	1 (0.3)	高血圧クリーゼ	2 (0.6)	0
臨床検査	1 (0.3)	0	起立性低血圧	0	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)	0			
代謝および栄養障害	0	3 (0.9)			
食欲減退	0	1 (0.3)			
脱水	0	2 (0.6)			

V. 治療に関する項目

3)投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象(全試験期間)
 投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 345 例中 22 例 (6.4%) 及び標準製剤[※]群 344 例中 21 例 (6.1%) に発現した。その内訳は、本剤群では肺塞栓症 6 例 (1.7%) 及び、蛋白尿 3 例 (0.9%)、高血圧クリーゼ 2 例 (0.6%)、血小板減少症、無力症、敗血症、注入に伴う反応、食欲減退、可逆性後白質脳症症候群、くも膜下出血、慢性腎臓病、鼻出血、食道気管支瘻、肺出血、高血圧各 1 例 (0.3%) であった。標準製剤[※]群では、蛋白尿 4 例 (1.2%)、注入に伴う反応、咯血、肺塞栓症、肺出血各 2 例 (0.6%)、血小板減少症、心停止、突然死、C 型肝炎、肺膿瘍、敗血症性ショック、ECOG パフォーマンスステータス悪化、高カリウム血症、高血圧各 1 例 (0.3%) であった。

2)安全性試験

「V. 治療に関する項目」の「5. (2)臨床薬理試験」及び「5. (4)検証的試験 1)有効性検証試験」を参照。

(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

調査	製造販売後データベース調査
目的	静脈血栓塞栓症について、本剤と先行バイオ医薬品の発現状況を比較する
対象患者	本剤又は標準製剤が処方された大腸癌患者
想定症例数	本剤群：700 例程度 標準製剤群：7,000 例程度
調査方法	Medical Data Vision [®] データベース
調査(データ)期間	発売後 4 年間
調査デザイン	コホートデザイン
主なデータ項目	治療等を伴う静脈血栓塞栓症：①傷病名 ②医薬品処方 ③診療行為情報

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

【参考】先行バイオ医薬品（アバステン[®]点滴静注用 100mg/4 mL・400mg/16mL）の臨床成績

<治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>

(1)国内第 I / II 相試験（JO19380 試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX 療法）と本剤 1 回 7.5mg/kg 併用投与（21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第 I / II 相試験を実施した。奏効率は 71.9%（PR41/57 例）であった。無増悪生存期間の中央値は 336.0 日（95%信頼区間：293～380 日）であった。[5.2、7.1、7.4、7.5 参照] 副作用発現率は、XELOX 療法＋本剤群で 100%（58/58 例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー 93.1%（54/58 例）、食欲不振 89.7%（52/58 例）、疲労 82.8%（48/58 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 77.6%（45/58 例）、悪心 74.1%（43/58 例）であった。

(2)国内安全性確認試験（JO18158 試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4 療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例^{注1)}には本剤 5mg/kg、既治療例^{注2)}には 10mg/kg の用量（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例 79.4%（PR27/34 例）で、既治療例で 47.8%（PR11/23 例）で、全例で SD 以上であった（主治医評価）。[5.2、7.1、7.4、7.5 参照]

注 1) 未治療例：初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後 6 カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注 2) 既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

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

(3)国内第 I 相試験（JO18157 試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/L-LV 療法）と本剤の併用投与（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第 I 相試験を実施した。奏効率は 16.7%（PR3/18 例）で、5mg/kg では 6 例全例が SD、10mg/kg では 6 例中 2 例が PR、4 例が SD であった。

[5.2、7.1、7.4、7.5 参照]

V. 治療に関する項目

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

(4)海外第Ⅲ相無作為化比較試験 (NO16966 試験)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (FOLFOX 4 療法) 又は XELOX 療法に本剤又はプラセボを投与する 2×2 要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX 4 療法との併用では 5mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与)、XELOX 療法との併用では 7.5mg/kg (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与) とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらの FOLFOX 4 療法又は XELOX 療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析の FOLFOX 4 療法+本剤群と FOLFOX 4 療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX 療法+本剤群と XELOX 療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5 参照]

NO16966 試験の有効性 (優越性検定) に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注1)}		生存期間 ^{注2)}	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
化学療法 ^{注3)} +プラセボ群 (n=701)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ^{注3)} +アバスタチン群 (n=699)	9.36		21.22	
XELOX 療法 +プラセボ群 (n=350)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX 療法 +アバスタチン群 (n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX 4 療法 +プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX 4 療法 +アバスタチン群 (n=349)	9.40		21.16	

注 1) カットオフ日：2006 年 1 月 31 日、主治医評価による無増悪生存期間

注 2) カットオフ日：2007 年 1 月 31 日

注 3) 化学療法：FOLFOX 4 療法又は XELOX 療法

V. 治療に関する項目

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

(5)海外第Ⅲ相無作為化比較試験 (E3200 試験)

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4 療法群を対照とし、FOLFOX 4 療法に本剤 10mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤に先立ち本剤を投与) を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX 4 療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5 参照]

E3200 試験の有効性に関する成績

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

Grade3 以上(血液毒性については Grade4 以上)の副作用発現率は、FOLFOX 4 療法+本剤群で 76.3% (219/287 例) であった。FOLFOX 4 療法群との発現率の差が 2%以上であった主な副作用は、疲労 18.5% (53/287 例)、下痢 17.8% (51/287 例)、神経障害-感覚性 16.4% (47/287 例)、悪心 10.8% (31/287 例)、嘔吐 10.1% (29/287 例)、脱水 8.7% (25/287 例)、高血圧 6.3% (18/287 例)、腹痛 5.9% (17/287 例)、呼吸困難 5.9% (17/287 例)、神経障害-その他 5.2% (15/287 例) であった⁵⁾。

V. 治療に関する項目

(6)海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2107g 試験)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (IFL 療法) を対照群とし、IFL 療法に本剤 5mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) 又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群では IFL 療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた⁶⁾。

[5.2、7.1、7.4、7.5 参照]

AVF2107g 試験の有効性に関する成績

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

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

(7)海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2192g 試験)

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (5-FU/LV 療法) を対照群とし、5-FU/LV 療法に本剤 5mg/kg を併用投与 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV 療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた⁷⁾。[5.2、7.1、7.4、7.5 参照]

AVF2192g 試験の有効性に関する成績

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

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

V. 治療に関する項目

例) であった。

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした 5-FU/LV 療法に本剤を併用した、上記試験を含む 3 試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある⁸⁾。

<扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

(1)国内第Ⅱ相試験 (JO19907 試験)

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法 (CP 療法) を対照群とし、CP 療法に本剤 15mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了後に本剤を投与) した第Ⅱ相試験を実施した。CP 療法は両群とも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は CP 療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP 療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6 参照]

JO19907 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	%	P 値
CP 療法単独群 (n=58)	5.9	0.61 P=0.0090	31.0	P=0.0013
CP 療法+アバスタチン群 (n=117)	6.9		60.7	

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

(2)海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験 (E4599 試験)

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP 療法を対照群とし、CP 療法に本剤 15mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は CP 療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP 療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた⁹⁾。[5.2、7.1、7.6 参照]

E4599 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
CP 療法単独群 (n=433)	4.5	0.66 P<0.001	10.3	0.79 P=0.003
CP 療法+アバスタチン 15mg/kg 群 (n=417)	6.2		12.3	

V. 治療に関する項目

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

(3)海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (BO17704試験)

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法 (GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用) を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg^{注)} (未承認) 又は15mg/kgを併用投与 (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

BO17704試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
GC療法+プラセボ群 (n=347)	6.1	0.82 P=0.0301	13.1	1.03 P=0.7613
GC療法+アバスタチン 15mg/kg群 (n=351)	6.5		13.4	
GC療法+アバスタチン 7.5mg/kg群 (n=345)	6.7	0.75 P=0.0082	13.6	0.93 P=0.4203

注) 本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである。

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

V. 治療に関する項目

注) 本剤で承認された効能又は効果及び用法又は用量

〈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、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）
[ペバシズマブ後続4] 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。

(4)海外第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g 試験）

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤 7.5mg/kg^{注)}（未承認）又は 15mg/kg を併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤 15mg/kg 併用群では、CP療法に比べ Time to diseaseprogression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6 参照]

AVF0757g 試験の有効性に関する成績

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

注) 本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回 15mg/kg である。

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

V. 治療に関する項目

注) 本剤で承認された効能又は効果及び用法又は用量

〈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、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）
[ペバシズマブ後続 4] 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〉

(1)国内第Ⅱ相試験（JO19901 試験）

HER2 陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤 10mg/kg を併用（28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目にパクリタキセルを、第 1 日目、15 日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は 12.9 カ月（95%信頼区間：11.1-18.2 カ月）、奏効率は 73.5%（CR 5/117 例、PR 81/117 例）であった¹⁰⁾。[5.5、7.1、7.7 参照]

副作用発現率は、本剤 10mg/kg+パクリタキセルで 100%（120/120 例）であった。主な副作用は、脱毛症 98.3%（118/120 例）、白血球数減少 85.0%（102/120 例）、好中球数減少 75.8%（91/120 例）、末梢性ニューロパシー 75.0%（90/120 例）、鼻出血 70.8%（85/120 例）、尿中蛋白陽性 59.2%（71/120 例）、爪の障害 53.3%（64/120 例）、疲労 50.8%（61/120 例）、食欲不振 50.8%（61/120 例）、味覚異常 48.3%（58/120 例）であった¹¹⁾。

(2)海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100 試験）

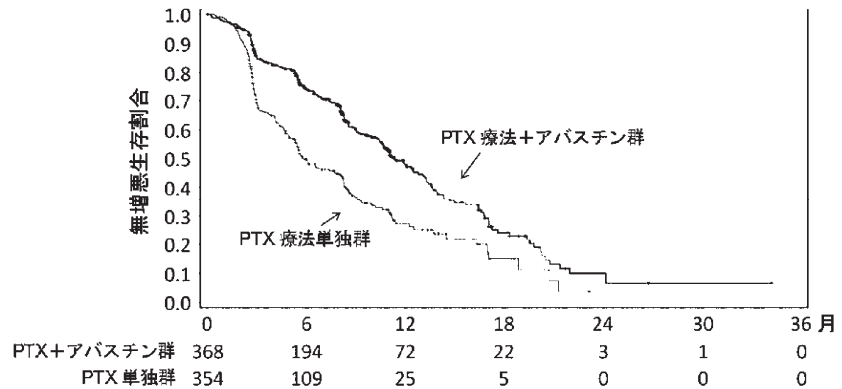
HER2 陰性^{注)}で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX 療法に本剤 10mg/kg を併用（28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目に PTX を、第 1 日目、15 日目に PTX 投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第 1 回中間解析（2005 年 2 月 9 日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX 療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX 療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった¹²⁾。[5.4、5.5、7.1、7.7 参照]

V. 治療に関する項目

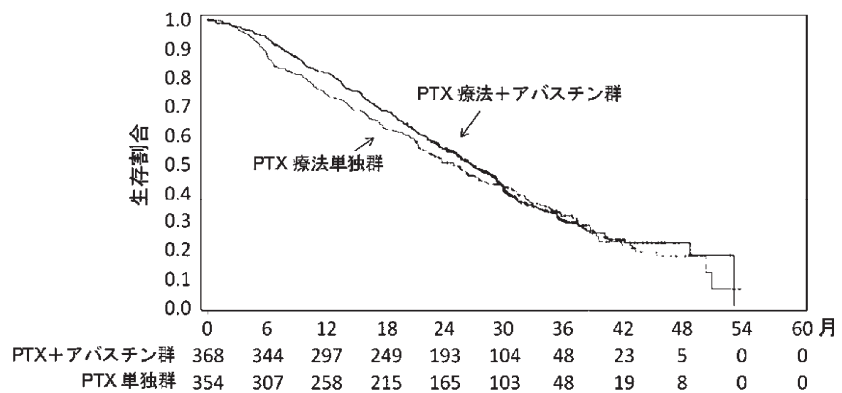
E2100 試験の有効性に関する成績

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

E2100 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



E2100 試験の生存期間の Kaplan-Meier 曲線



注) E2100 試験では、トラスツズマブ (遺伝子組換え) 既治療の HER2 陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ (遺伝子組換え) を含む治療が適応にならない HER2 発現不明乳癌患者も登録可能であった。

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 VEGF^{注)} ヒト化モノクローナル抗体

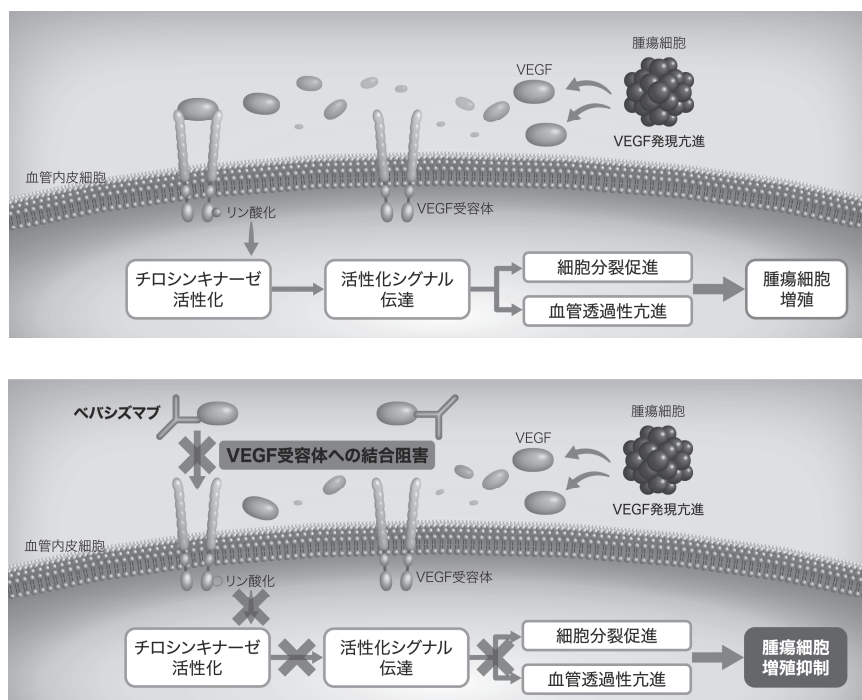
注) VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGF は、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している^{13, 14)}。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¹⁵⁾。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^{15, 16)}。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¹⁶⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

in vitro 試験

ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた VEGF-A 誘導性の細胞増殖阻害活性及び VEGFR2 受容体型チロシンキナーゼの自己リン酸化阻害活性は先行バイオ医薬品^{注)}と同程度であった¹⁷⁾。

本剤は、VEGF-A に対して選択的に結合し、その結合親和性は、先行バイオ医薬品^{注)}と同程度であった¹⁷⁾。

Fc 部位は、Fc γ 受容体、FcRn 受容体及び C1q タンパクに対して、先行バイオ医薬品^{注)}の Fc 部位と同程度の結合活性を示した。また、VEGF-A を発

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・
持続時間

現しているヒト腫瘍細胞株 SKOV-3 に対する本剤の抗体依存性細胞傷害活性及び補体依存性細胞傷害活性は、先行バイオ医薬品^{注)}と同様に認められなかった¹⁷⁾。

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

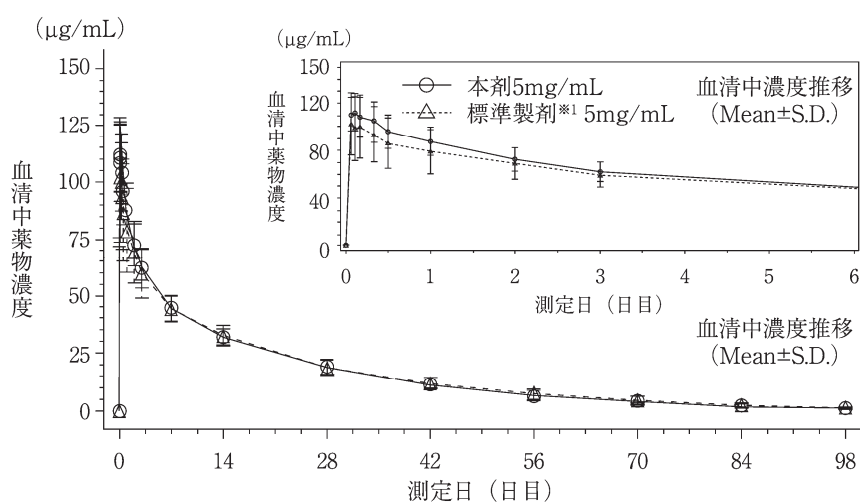
該当資料なし

(2) 臨床試験で 確認された 血中濃度

1) 単回投与（日本人健康男性被験者を対象とした海外第 I 相臨床試験）³⁾ （健康成人データ）

18～55 歳の日本人健康男性 46 例（本剤群：22 例、標準製剤※¹群：24 例）に本剤又は標準製剤 5mg/kg を 90 分かけて点滴静注したときの、ベバシズマブ平均血清中濃度の時間推移は以下の通りであった。

単回投与時の血清中薬物濃度推移（PK 解析対象集団）



標準製剤※¹群に対する本剤群の AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも同等性マージン 80～125%の範囲内であり、本剤及び標準製剤※¹の PK の同等性が示された。

PK パラメータの統計的比較（PK 解析対象集団）

		PKパラメータ	幾何最小二乗平均比 (%) (90%信頼区間)*
本剤	標準製剤※	AUC_{0-inf}	98.17 (90.74～106.22)
		AUC_{0-last}	98.87 (91.65～106.67)
		C_{max}	111.08 (100.37～122.93)

*：体重で補正した共分散分析により算出

PK パラメータ（主要評価項目：PK 解析対象集団）

薬剤	例数	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}^{**2}$ (hr)
本剤	22	37,517.56 (5,010.469)	36,784.36 (4,750.139)	115.14 (14.570)	416.75 (63.180)
標準製剤※ ¹	23	38,375.36 (6,258.381)	37,344.18 (5,841.045)	105.97 (21.350)	453.98 (60.131)

Mean (S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目

AUC_{0-inf}：投与直後から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}：投与直後から最終観測時間までの濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高濃度、t_{1/2}：抹消相の半減期

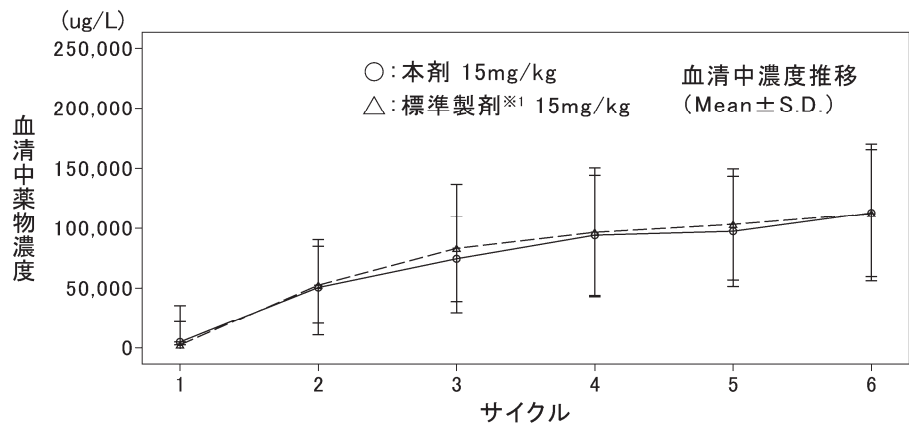
※1 標準製剤：先行バイオ医薬品（EUにおいて承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤）

※2 t_{1/2}は副次評価項目である。

2) 反復投与（転移性又は再発性の非扁平上皮非小細胞肺癌を有する外国人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験：外国人データを含む）⁴⁾ （成人データ）

転移性又は再発性の非扁平上皮非小細胞肺癌を有する患者を対象（本剤群：327例、標準製剤※1群：323例）に、3週間を1サイクルとして、パクリタキセル及びカルボプラチンを併用又は単剤で、本剤又は標準製剤※1を15mg/kgを点滴静注したときの、ベバシズマブ平均血清中濃度推移は以下の通りであった。

反復投与時の血清中薬物濃度推移（PK解析対象集団）



PKパラメータ C_{trough}は、以下の通りであった。

ベバシズマブの平均 C_{trough}は、いずれの投与群でもサイクル1からサイクル6まで漸増した。

PKパラメータ（PK解析対象集団）

サイクル	本剤		標準製剤※1	
	n	C _{trough} (μg/mL) 平均値 (%変動係数)	n	C _{trough} (μg/mL) 平均値 (%変動係数)
1	318	50426.3 (79.02)	316	52515.7 (61.61)
2	302	73127.7 (49.07)	287	81533.7 (64.47)
3	283	93100.6 (54.24)	269	95878.8 (56.30)
4	268	96445.2 (47.28)	254	101583.1 (45.55)
5	252	108957.3 (50.60)	238	108512.5 (45.92)
6	246	116188.2 (50.55)	228	114849.6 (49.03)

※1 標準製剤：先行バイオ医薬品（EUにおいて承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤）

※2 サイクル1からサイクル6におけるPK評価用の血液検体は、各サイクルの試験薬投与を開始する前に採取。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当しない
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。
(5) 分布容積	「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。
(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 <参考> 「VIII. 6. (6) 授乳婦」を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

(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	該当資料なし
(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[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の併用療法において使用されることに鑑み、本剤の使用に際しては、がん化学療法の十分な知識と経験が必要であることから、本剤を使用する医療施設及び医師の要件等について示した。本剤は、副作用プロファイルの異なる種々の抗悪性腫瘍剤と併用されることから、併用する薬剤により禁忌等の対象が異なるので、適応患者の選択にあたっては、本剤の電子添文だけでなく、各併用薬剤の電子添文を確認し、あわせて十分に検討する必要がある。また、併用する薬剤により用法及び用量とその調製、注意すべき副作用とその対処法等も異なるので、本剤の適用にあたっては、本剤の電子添文だけでなく、併用する薬剤の電子添文を熟読の上、使用すること。
- 患者又はその家族に対しては、これらの副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し理解を得た上で同意を得る必要がある。なお、治療開始に先立ち、異常が認められた際の速やかな連絡方法（特に外来で投与する場合は、施設外から担当医師への連絡先、連絡方法、来院等）について指導すること。
- 1.2 先行バイオ医薬品の海外臨床試験において、消化管穿孔の発現が、化学療法単独群と比較し、本剤併用群に高頻度で認められ、そのうち死亡に至った例が報告された。本事象の発現時期に一定の傾向はなく、本剤の投与期間中どの時点においても発現する可能性があるため、本剤の投与期間中に、腹痛などがあらわれた場合には、消化管穿孔の疑いを含めて迅速かつ適切に対応することが大切である。
- 1.3 先行バイオ医薬品の海外臨床試験において、試験中あるいは試験終了後に、創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が、化学療法単独群と比較し、先行バイオ医薬品併用群で高頻度に認められた。また、非臨床試験において、先行バイオ医薬品が創傷治癒過程に悪影響を及ぼすことが報告されている。
- 1.4 重篤な腫瘍関連出血が認められ死亡に至った例が報告されている。また、先行バイオ医薬品の各種の進行固形癌患者*を対象とした海外第 I 相臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者 1 例に重篤な脳出血が発現したため、本試験以降の国内外のほとんどの臨床試験では脳転移を有する患者は対象から除外されており、国内における先行バイオ医薬品の承認当時、脳転移例での使用例数及び国内での使用実績は極めて限られていた。そのため、海外臨床試験及び国内市販後における先行バイ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

オ医薬品の使用実績が蓄積された時点で、改めて脳転移例における脳出血の評価を行った。その結果、本剤を投与することにより脳出血のリスクが上昇する可能性があるものの、個別の患者の状態等に応じてリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に本剤投与の要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、初発膠芽腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、先行バイオ医薬品の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められたため、脳転移を有する患者だけではなく脳転移を含む脳腫瘍患者に注意の対象を広げた。脳出血以外では、先行バイオ医薬品投与群で粘膜皮膚出血の発現を多く認めた。

- 1.5 先行バイオ医薬品の進行・再発非小細胞肺癌の患者を対象とした国内外臨床試験において、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至った例が報告されている。
- 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群と比較し、本剤併用群で高頻度に認められ、また、死亡に至った例が報告された。
- 1.7 先行バイオ医薬品の海外臨床試験及び海外市販後において、高血圧性脳症及び高血圧性クレーゼが報告されており、死亡に至った例が報告された。先行バイオ医薬品の投与により高血圧が発現することが知られており、事象の重篤化及び致死性的転帰を防ぐために、血圧の管理は非常に重要である。
- 1.8 先行バイオ医薬品の投与により国内外で可逆性後白質脳症症候群が報告された。先行バイオ医薬品による本症候群の報告は稀であるが、万一、本症候群が疑われる兆候を認めた場合には、迅速かつ適切に症状に応じた処置対応を行うことで、重篤化を防ぎ、回復を促すことが可能である。

* 先行バイオ医薬品の国内における承認された効能又は効果とは異なる。

注) 本剤で承認された効能又は効果及び用法又は用量

〈治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 4] 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 4] 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 4] 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 4] 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）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、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、これら成分による過敏症の既往のある患者では、その成分に対する抗体が存在する可能性がある。投与前に、十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認すること。

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

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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、16.1.2 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、先行バイオ医薬品が創傷治癒過程に影響することが報告されている。創傷治癒に関連する因子は VEGF だけではないものの、先行バイオ医薬品の創傷治癒に及ぼす影響が否定できないと考えられたことから、先行バイオ医薬品の臨床試験における安全対策として、大きな手術後 28 日間経過していない患者が試験対象から除外された。また、先行バイオ医薬品の海外臨床試験において、試験中あるいは試験終了後に、創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が、化学療法単独群と比較し、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。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こと。
- 8.2 先行バイオ医薬品の投与により、高血圧が発現することが知られている。また、先行バイオ医薬品の海外臨床試験及び海外市販後において、高血圧性脳症、高血圧性クレーゼが報告されており、死亡に至った例が報告されている。このような事実を鑑み、本剤の投与に際して、血圧のモニタリング及びコントロールは非常に重要である。したがって、本剤を投与されるすべての患者において、本剤の投与中は、血圧を定期的に測定し、監視する必要がある。高血圧が認められた場合には、降圧剤等の内科的処置及び本剤の休薬など、適切な処置を行うこと。
- 8.3 先行バイオ医薬品の投与により国内外で重度の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が認められた。また、先行バイオ医薬品の投与により高血圧があらわれることを鑑み、一般的に腎機能の変化は高血圧発現のリスク因子になることが知られていることを踏まえて、蛋白尿の発現についても、高血圧と同様に注意喚起をした。したがって、本剤の投与中は、尿蛋白の定期的な検査を行うことが望ましい。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

- 8.4 脳転移を含む脳腫瘍を有する患者に対する本剤投与の要否は、個別の患者の状態等に応じて、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に判断する必要がある。また、脳腫瘍を有する患者に投与する場合、本剤投与中及び投与後においては患者の状態を十分に観察し、神経学的異常が認められた場合には腫瘍の増大、新たな転移巣の出現及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うことが必要である。さらに、治療開始時において無症候性の脳腫瘍を有する患者に本剤の投与が開始される可能性があることから、投与開始時において脳腫瘍を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても慎重に観察を行うこと。
- 8.5 先行バイオ医薬品の国内外製造販売後において、骨髄抑制の副作用報告が集積されている。
- 8.6 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。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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の臨床試験及び海外市販後において消化管穿孔があらわれた多くの患者に、腫瘍壊死、憩室炎、がん化学療法に関連する大腸炎等の腹腔内の炎症や、胃潰瘍等の合併があった。「消化管など腹腔内炎症を合併している患者」においては、投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤の投与期間中、このような患者においては特に注意し、腹痛などの予兆を見逃さずに、消化管穿孔への迅速かつ適切な対応を行うこと。先行バイオ医薬品の海外市販後報告例を含む評価では、消化管穿孔があらわれた患者にみられた関連する合併症として、上記に挙げた具体的な事象のほかに、閉塞、癒着、癌の進行なども報告されている。

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.4 「先天性出血素因、後天性凝血異常を有する患者」は、臨床試験の対象から除外されたため、これらの患者に対する本剤の安全性情報は十分に確認されていない。
- 9.1.5 先行バイオ医薬品の複数の海外臨床試験の先行バイオ医薬品投与群の試験結果を併合し、多変量ロジスティック回帰分析を用いた検索において動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の危険因子を考察した結果、動脈血栓塞栓症の既往を有している患者及び静脈血栓塞栓症の既往を有している患者では、それぞれ、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こと。
- 9.1.6 糖尿病患者で先行バイオ医薬品投与により動脈血栓塞栓症の発現リスクが高まるとの報告がある。
- 9.1.7 先行バイオ医薬品の投与により高血圧が発現することが知られており、先行バイオ医薬品の投与に起因した高血圧性脳症及び高血圧性クリーゼが発現し、死亡に至った例が報告されている。また、先行バイオ医薬品の臨床試験において「高血圧がコントロールされていない患者」は試験対象から除外されたため、これらの患者に対する本剤の安全性情報は確認されていない。したがって、投与開始前に、高血圧症の有無及び既往歴について確認し、患者の状態に応じて、投与適否の検討及び判断を行う必要がある。また、「高血圧症の患者」に対して本剤を投与する場合には、降圧剤等の内科的治療などにより適切に血圧をコントロールした上で投与を開始し、本剤の投与期間中は特に細かい観察を十分に行うなど慎重な対応を行う必要がある。なお、本剤の投与期間中は、高血圧症の有無にかかわらず、すべての患者において定期的な血圧測定を行うこと。
- 9.1.8 先行バイオ医薬品の転移性乳癌を対象とした海外臨床試験（本邦の承認用法及び用量外）において、対照群と比較して先行バイオ医薬品投与群でうっ血性心不全の発現率が高かった。なお、先行バイオ医薬品の国内外の臨床試験においては、症候性のうっ血性心不全（又はNYHAⅡ－Ⅳ）及び左室駆出率50%未満の患者は対象から除外している。うっ血性心不全の発現率の上昇を認めたのは主に転移・再発乳癌を対象とした試験であり、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、悪化するおそれがあることから慎重な対応を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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〉

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

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

(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〉

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

に移行するか否かは不明であるが、母体の IgG が乳汁中に移行することが知られていることから、本剤が乳児の成長に悪影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与期間中並びに本剤の投与終了後も最低 6 カ月間*は授乳しないことが望ましい。

（*先行バイオ医薬品の薬物動態学的知見を考慮し、授乳中止の期間を本剤の最終投与後 6 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 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。また、承認時までの臨床試験において試験対象とした患者は 18 歳以上であり、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

〈解説〉

先行バイオ医薬品の海外臨床試験において、65 歳未満の患者と比較し、65 歳以上の患者で先行バイオ医薬品投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。また、一般に、高齢者は、副作用の発現リスクとなる背景因子を有していることが多いと考えられるため、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こと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

〈解説〉

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

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、消化管腔瘻（直腸腔瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腔瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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〉

重大な副作用は、先行バイオ医薬品の電子添文に準じて設定した。以下に、本剤の扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における本剤との因果関係が否定できない重大な副作用の発現率を記載した。

11.1.1 ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーは認められなかった。

11.1.2、11.1.3 消化管穿孔及び瘻孔：本剤との因果関係が否定できない消化管穿孔及び瘻孔は0.6%（2/345例）認められ、いずれも重篤と判断された。

11.1.4 創傷治癒遅延：治癒不良、壊死性筋膜炎を含む創傷治癒合併症は0.3%（1/345例）認められ、いずれも非重篤であった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.5 出血：出血は 6.1% (21/345 例) に認められ、このうち 0.9% (3/345 例) が重篤と判断された。
- 11.1.6 血栓塞栓症：静脈血栓塞栓症は 2.0% (7/345 例) に認められ、このうち 1.4% (5/345 例) が重篤と判断された。
- 11.1.7 高血圧性脳症、高血圧性クレーゼ：高血圧クレーゼを含む高血圧は 9.6% (33/345 例) に認められ、このうち 3.8% (13/345 例) が重篤と判断された。
- 11.1.8 可逆性後白質脳症症候群：可逆性後白質脳症症候群は 0.3% (1/345 例) に認められ、重篤と判断された。
- 11.1.9 ネフローゼ症候群：ネフローゼ症候群は認められなかった。
- 11.1.10 骨髄抑制：骨髄抑制は 18% (62/345 例) に認められ、このうち 4.6% (16/345 例) が重篤と判断された。
- 11.1.11 感染症：感染症は 2.9% (10/345 例) に認められ、このうち 1.2% (4/345 例) が重篤と判断された。
- 11.1.12 うっ血性心不全：うっ血性心不全は 0.3% (1/345 例) に認められ、非重篤であった。
- 11.1.13 間質性肺炎：間質性肺炎は認められなかった。
- 11.1.14 血栓性微小血管症：血栓性微小血管症を含む動脈血栓塞栓症は認められなかった。
- 11.1.15 動脈解離：大動脈解離等の動脈解離は認められなかった。

(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	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、瘙癢症	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。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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〉

14.1.1 選択した用法及び用量に応じて、本剤の必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とすること。

参考として、抜き取り量の体重換算表を示した。

(参考) 体重換算表

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	425.0	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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

- 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、ペバシズマブ（遺伝子組換え）〔ペバシズマブ後続 4〕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。

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 FSH \geq 30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。
- 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^{18~20}。

〈解説〉

- 15.1.1 先行バイオ医薬品の閉経前女性を対象とした海外臨床試験において先行バイオ医薬品と化学療法を併用した群では、化学療法のみを実施した群と比較して卵巣機能不全の発現率が高かったとの報告がある。
- 15.1.2 海外において先行バイオ医薬品の投与によりビスホスホネート系製剤投与による顎骨壊死の発現率増加が示唆された報告がある。
- 15.1.3 本剤の適応外疾患に対する硝子体内投与については、海外では欧州、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

米国、カナダ等において、2008年に先行バイオ医薬品を硝子体内投与した後に、無菌性眼内炎等が発現したとの報告を受け、医療従事者に対し注意喚起文書が配布された。その後、2011年8月に、米国において医療従事者に対し注意喚起文書「小分けされたアバスタチンの硝子体内注射による感染リスクについて」が配布され、多数の重篤な眼感染症が発現し、失明に至った例があることについて警告された。また、2011年12月にはカナダにおいて医療従事者に対し米国と同様の内容の注意喚起文書が配布された。報告された感染性眼内炎については、薬剤を小分けした際の手技上の問題による細菌汚染の可能性が報告されている²¹⁾。これら海外の状況に加えて、国内においても本剤の適応外疾患に対する硝子体内投与により、網膜剥離、眼内炎、網膜出血等の眼障害が報告されており、硝子体内投与時の眼障害や眼感染症による失明に関する注意喚起をその他の注意に記載した。また、海外臨床試験で適応外疾患である加齢黄斑変性に対して本剤を投与した場合に、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。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¹⁸⁾、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非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する毒性所見について示した。ウサギによる胚・胎児発生試験において、ベバシズマブ 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非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する毒性所見について示した。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、ベバシズマブによる骨端軟骨異形

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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阻害であった。骨端軟骨異形成は、臨床推奨用量を下回る用量から認められた。ただし、骨端軟骨異形成は、成長板が閉鎖していない動物にのみ発現する点について留意する必要がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照
(2) 安全性薬理試験	該当資料なし
(3) その他の薬理試験	該当資料なし
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	該当資料なし
(2) 反復投与毒性試験	雌雄カニクイザル各 3 匹、計 6 匹を 1 群として、対照 (0mg/kg/日)、本剤又は標準製剤 [※] の 10 又は 50mg/kg/日の 5 群に週 2 回、4 週間静脈内投与し、被験物質に関連した死亡率、摂餌量、体重、バイタルサイン (体温及び呼吸数)、眼科学的検査、血圧、免疫表現型検査、成長板検査、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理学的検査 (剖検、器官重量、病理組織学的検査) への影響を検討したが、毒性学的変化は認められなかった。また両剤の所見に顕著な差は認められなかった ²²⁾ 。 [※] 標準製剤：先行バイオ医薬品 (EU において承認されたベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤)
(3) 遺伝毒性試験	該当資料なし
(4) がん原性試験	該当資料なし
(5) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(6) 局所刺激性試験	該当資料なし
(7) その他の特殊毒性	該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」 生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品 ^{注)} ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」 生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ベバシズマブ（遺伝子組換え） 劇薬	
2. 有効期間	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」：24 カ月 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」：48 カ月	
3. 包装状態での貯法	2～8℃保存	
4. 取扱い上の注意	<table border="1"><tr><td>20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。</td></tr></table>	20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。
20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。		
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け資材：あり	
6. 同一成分・同効薬	先発医薬品名：アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL アバスチン®点滴静注用 400mg/16mL 同効薬：ラムシルマブ（遺伝子組換え）、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	
7. 国際誕生年月日	2022 年 8 月 18 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：2022 年 9 月 26 日 承認番号：ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」：30400AMX00418 ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」：30400AMX00419 薬価基準収載年月日：2022 年 11 月 16 日 販売開始年月日：2022 年 11 月 16 日	
9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更 追加等の年月日及び その内容	該当しない	

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、
再評価結果
公表年月日及び
その内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に
関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「CTNK」	4291463A1020	4291463A1020	199210601	629921001
ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「CTNK」	4291463A2027	4291463A2027	199211301	629921101

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：製剤の希釈後安定性試験
- 3) 承認時評価資料：単回投与時の薬物動態（海外第Ⅰ相試験）
- 4) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験
- 5) 海外第Ⅲ相比較試験（E3200 試験）（アバスチン点滴静注用：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.7）
- 6) 海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g 試験）（アバスチン点滴静注用：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 7) 海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g 試験）（アバスチン点滴静注用：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
- 8) Kabbinavar FF, et al. : J Clin Oncol. 2005;23:3706-3712
- 9) Sandler A, et al. : N Engl J Med. 2006;355:2542-2550
- 10) 国内第Ⅱ相試験（JO19901 試験）（アバスチン点滴静注用：2011年9月26日承認、申請資料概要 2.7.6.6）
- 11) 国内第Ⅱ相試験（JO19901 試験）（アバスチン点滴静注用：2011年9月26日承認、申請資料概要 2.7.4.2.1.1）
- 12) 海外第Ⅲ相比較試験（E2100 試験）（アバスチン点滴静注用：2011年9月26日承認、申請資料概要 2.7.3.3）
- 13) Ferrara N, et al.: Nat Med. 2003; 9: 669-676
- 14) Ferrara N, et al.: Endocr Rev. 1997; 18: 4-25
- 15) Presta LG, et al.: Cancer Res. 1997; 57: 4593-4599
- 16) Willett CG, et al.: Nat Med. 2004; 10: 145-147
- 17) 社内資料：in vitro 薬効薬理試験
- 18) The CATT Research Group, et al.: N Engl J Med. 2011; 364:1897-1908
- 19) Curtis LH, et al.: Arch Ophthalmol. 2010; 128: 1273-1279
- 20) Gower EW, et al.: ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644
- 21) Frost BA, et al. : N Engl J Med. 2011;365:2238
- 22) 社内資料：非臨床試験（毒性試験）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

2022年11月現在、EU、英国、米国、韓国、日本で承認されている。
また、英国、独国、日本で発売されている。

本剤の海外での主な承認状況は以下の通りである。(2022年11月時点)

国名	米国
会社名	CELLTRION, Inc.
販売名	VEGZELMA (bevacizumab-adcd) injection, for intravenous use
剤形・規格	バイアル、100mg/4mL、400mg/16mL
承認年月	2022年9月

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Information

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

2.2 Metastatic Colorectal Cancer

The recommended dosage when VEGZELMA 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 VEGZELMA 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 VEGZELMA 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 VEGZELMA 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. No dose reductions for VEGZELMA are recommended.

Table 1: Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Gastrointestinal Perforations and Fistulae <i>[see Warnings and</i>	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal perforation, any grade Tracheoesophageal 	Discontinue VEGZELMA

<i>Precautions (5.1)].</i>	fistula, any grade <ul style="list-style-type: none"> • Fistula, Grade 4 • Fistula formation involving any internal organ 	
Wound Healing Complications <i>[see Warnings and Precautions (5.2)].</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Any 	Withhold VEGZELMA until adequate wound healing. The safety of resumption of bevacizumab products after resolution of wound healing complications has not been established.
	<ul style="list-style-type: none"> • Necrotizing fasciitis 	Discontinue VEGZELMA
Hemorrhage <i>[see Warnings and Precautions (5.3)].</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 or 4 	Discontinue VEGZELMA
	<ul style="list-style-type: none"> • Recent history of hemoptysis of 1/2 teaspoon (2.5 mL) or more 	Withhold VEGZELMA
Thromboembolic Events <i>[see Warnings and Precautions (5.4, 5.5)].</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Arterial thromboembolism, severe 	Discontinue VEGZELMA
	<ul style="list-style-type: none"> • Venous thromboembolism, Grade 4 	Discontinue VEGZELMA
Hypertension <i>[see Warnings and Precautions (5.6)].</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive crisis • Hypertensive encephalopathy 	Discontinue VEGZELMA
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension, severe 	Withhold VEGZELMA if not controlled with medical management; resume once controlled
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) <i>[see Warnings and Precautions (5.7)].</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Any 	Discontinue VEGZELMA
Renal Injury and Proteinuria <i>[see Warnings and Precautions (5.8)].</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotic syndrome 	Discontinue VEGZELMA
	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria greater than or equal to 2 grams per 24 hours in absence of nephrotic syndrome 	Withhold VEGZELMA until proteinuria less than 2 grams per 24 hours

XII. 参考資料

Infusion-Related Reactions [see <i>Warnings and Precautions (5.9)</i>].	• Severe	Discontinue VEGZELMA
	• Clinically significant	Interrupt infusion; resume at a decreased rate of infusion after symptoms resolve
	• Mild, clinically insignificant	Decrease infusion rate
Congestive Heart Failure [see <i>Warnings and Precautions (5.12)</i>].	Any	Discontinue VEGZELMA

2.9 Preparation and Administration

Preparation

- Use appropriate aseptic technique.
- Use sterile needle and syringe to prepare VEGZELMA.
- 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 VEGZELMA 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.
- Diluted VEGZELMA solution may be stored at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours, or at room temperature up to 30°C (86°F) for up to 4 hours, if not used immediately.
- No incompatibilities between VEGZELMA and polyolefin (polypropylene and polyethylene) bags have been observed.

Administration

- 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.

国名	欧州連合 (EU)
会社名	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
販売名	VEGZELMA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion.
剤形・規格	バイアル、100mg/4mL、400mg/16mL
承認年月	2022年8月
<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>VEGZELMA in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy is indicated for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.</p> <p>VEGZELMA 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.</p> <p>VEGZELMA 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 VEGZELMA in combination with capecitabine. For further information as to HER2 status, please refer to section 5.1.</p> <p>VEGZELMA, in addition to platinum-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) other than predominantly squamous cell histology.</p> <p>VEGZELMA, in combination with erlotinib, is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-squamous NSCLC with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) activating mutations (see section 5.1).</p> <p>VEGZELMA in combination with interferon alfa-2a is indicated for first line treatment of adult patients with advanced and/or metastatic renal cell cancer.</p> <p>VEGZELMA, 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 III B, III C and IV) epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (See section 5.1).</p>	

VEGZELMA, 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 vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.

VEGZELMA 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).

VEGZELMA, 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

VEGZELMA 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 VEGZELMA, 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 VEGZELMA 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

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

The recommended dose of VEGZELMA 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 VEGZELMA 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 VEGZELMA 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 VEGZELMA 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 VEGZELMA 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: VEGZELMA is administered in addition to carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles of treatment followed by continued use of VEGZELMA as single agent until disease progression

XII. 參考資料

or for a maximum of 15 months or until unacceptable toxicity, whichever occurs earlier.

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

Treatment of platinum-sensitive recurrent disease: VEGZELMA 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 VEGZELMA as single agent until disease progression. The recommended dose of VEGZELMA is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.

Treatment of platinum-resistant recurrent disease: VEGZELMA is administered in combination with one of the following agents – paclitaxel, topotecan (given weekly) or pegylated liposomal doxorubicin.

The recommended dose of VEGZELMA is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion. When VEGZELMA is administered in combination with topotecan (given on days 1-5, every 3 weeks), the recommended dose of VEGZELMA 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

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

The recommended dose of VEGZELMA 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 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

VEGZELMA 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. VEGZELMA 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

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

XII. 参考資料

2. 海外における 臨床支援情報

伝子組換え) [ベバシズマブ後続 4] 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 4] 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 4] 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 4] 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。

妊婦・授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国 FDA (Food and Drug Admin- istration) (2022 年 9 月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and their mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], 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 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, embryo-fetal development, and postnatal development. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p>

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.

Data

Animal Data

Pregnant rabbits dosed with 10 mg/kg to 100 mg/kg bevacizumab (approximately 1 to 10 times the clinical dose of 10 mg/kg) every three days during the period of organogenesis (gestation day 6–18) exhibited decreases in maternal and fetal body weights and increased number of fetal resorptions. There were dose-related increases in the number of litters containing fetuses with any type of malformation (42% for the 0 mg/kg dose, 76% for the 30 mg/kg dose, and 95% for the 100 mg/kg dose) or fetal alterations (9% for the 0 mg/kg dose, 15% for the 30 mg/kg dose, and 61% for the 100 mg/kg dose). Skeletal deformities were observed at all dose levels, with some abnormalities including meningocele observed only at the 100 mg/kg dose level. Teratogenic effects included: reduced or irregular ossification in the skull, jaw, spine, ribs, tibia and bones of the paws; fontanel, rib and hindlimb deformities; corneal opacity; and absent hindlimb phalanges.

8.2 Lactation

Risk Summary

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 VEGZELMA and for 6 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

XII. 參考資料

	<p><i>Females</i></p> <p>Bevacizumab products may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VEGZELMA and for 6 months after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>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 VEGZELMA. Long-term effects of bevacizumab products on fertility are not known.</p> <p>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 [see <i>Warnings and Precautions (5.11), Adverse Reactions (6.1)</i>].</p>
<p>歐州 EMA (European Medicines Agency) (2022 年 9 月)</p>	<p>4.3 Contraindications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy (see section 4.6). <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential have to use effective contraception during (and up to 6 months after) treatment.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no clinical trial data on the use of bevacizumab in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including malformations (see section 5.3). ImmunoglobulinGs (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</p>

women treated with bevacizumab alone or in combination with known embryotoxic chemotherapeutics have been observed (see section 4.8).

Bevacizumab is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

Breast-feeding

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.

Fertility

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.

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通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

XII. 参考資料

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 FDA (Food and Drug Administration) (2022 年 9 月)	<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 EMA (European Medicines Agency) (2022 年 9 月)	<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 postoperative 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-</p>

rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, the safety profile of bevacizumab treated children was comparable with that observed in adults treated with bevacizumab.

VEGZELMA 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.

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通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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) 粉碎 | 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 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 専用アプリ「添文ナビ」にて下記の GS1 バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ」の使い方は下記のページをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元

 **日本化薬株式会社**
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

提携先

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
東京都中央区新川一丁目16番3号住友不動産茅場町ビル3階

文献請求 No. BEV-10-B

2022年11月作成