

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 薬価基準収載
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

ベバシズマブ

BS点滴静注 100mg・400mg「ファイザー」
BEVACIZUMAB BS Intravenous Infusion 100mg・400mg[Pfizer]
ベバシズマブ（遺伝子組換え）【ベバシズマブ後続1】製剤

注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	注射剤（バイアル）
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	ベバシズマブBS点滴静注100 mg「ファイザー」： 4 mL中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）【ベバシズマブ後続1】 100 mg ベバシズマブBS点滴静注400 mg「ファイザー」： 16 mL中 ベバシズマブ（遺伝子組換え）【ベバシズマブ後続1】 400 mg
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1】（JAN） 洋名：Bevacizumab (Genetical Recombination) [Bovacizumab Biosimilar 1]（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年11月27日 販売開始年月日：2019年12月9日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2025 年 5 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

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（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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
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	4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
6. RMP の概要	5
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名	6
2. 一般名	6
3. 構造式又は示性式	7
4. 分子式及び分子量	8
5. 化学名（命名法）又は本質	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8
III. 有効成分に関する項目	9
1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	16
4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 臨床成績	19
VI. 薬効薬理に関する項目	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	52
2. 薬理作用	52
VII. 薬物動態に関する項目	65
1. 血中濃度の推移	65
2. 薬物速度論的パラメータ	72
3. 母集団（ポピュレーション）解析	74
4. 吸収	74
5. 分布	74
6. 代謝	75
7. 排泄	75
8. トランスポーターに関する情報	75
9. 透析等による除去率	75
10. 特定の背景を有する患者	76
11. その他	76

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	77
1. 警告内容とその理由	77
2. 禁忌内容とその理由	80
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	81
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	81
5. 重要な基本的注意とその理由	81
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	83
7. 相互作用	88
8. 副作用	89
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	96
10. 過量投与	96
11. 適用上の注意	97
12. その他の注意	98
IX. 非臨床試験に関する項目	100
1. 薬理試験	100
2. 毒性試験	100
X. 管理的事項に関する項目	102
1. 規制区分	102
2. 有効期間	102
3. 包装状態での貯法	102
4. 取扱い上の注意	102
5. 患者向け資材	102
6. 同一成分・同効薬	102
7. 国際誕生年月日	103
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	103
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	103
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	103
11. 再審査期間	103
12. 投薬期間制限に関する情報	103
13. 各種コード	104
14. 保険給付上の注意	104
XI. 文献	105
1. 引用文献	105
2. その他の参考文献	106
XII. 参考資料	107
1. 主な外国での発売状況	107
2. 海外における臨床支援情報	114
XIII. 備考	118
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	118
2. その他の関連資料	118

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）に特異的に結合する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1：IgG1）κモノクローナル抗体（monoclonal antibody：mAb）である。

ベバシズマブは、2007 年 4 月に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療薬として、中外製薬株式会社が製造販売承認を取得した。その後、同効能又は効果の用法及び用量の追加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、手術不能又は再発乳癌、悪性神経膠腫、卵巣癌、進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な肝細胞癌の効能又は効果を取得している。

ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」及びベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg「ファイザー」（以下、本剤）は、先行バイオ医薬品であるアバスチン®点滴静注用 100 mg/4 mL 及びアバスチン®点滴静注用 400 mg/16 mL〔一般名：ベバシズマブ（遺伝子組換え）〕（以下、アバスチン）のバイオ後続品（バイオシミラー）としてファイザー社が開発した製剤である。

本剤は、日本、米国及び欧州連合の規制当局のバイオシミラーに関する指針等に従い、先行バイオ医薬品を比較対照とし、品質特性解析（構造及び機能の評価）、非臨床試験（忍容性及びトキシコキネティクスの評価）、健康男性成人を対象とした外国第 I 相試験（pharmacokinetics：PK の評価）、扁平上皮癌を除く未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（有効性、安全性、PK、免疫原性の評価）を段階的に実施し、得られたエビデンスを総合的に評価した結果、本剤と先行バイオ医薬品との同等性／同質性が確認された。

また、先行バイオ医薬品のアバスチンが有する効能又は効果のうち、特許期間及び再審査期間が満了している「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果について、本剤に外挿することは妥当であると判断され、2019 年 6 月に製造販売承認を取得した。さらに、2020 年 9 月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2023 年 8 月に「手術不能又は再発乳癌」、「卵巣癌」、2023 年 12 月に「悪性神経膠腫」の効能又は効果の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、先行バイオ医薬品であるアバスチン [ベバシズマブ (遺伝子組換え)] のバイオシミラーである。

(「I-1. 開発の経緯」の項参照)

- (2) 本剤は、ヒト VEGF と特異的に結合し、VEGF の生物活性を阻害することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害するヒト化モノクローナル抗体の分子標的薬である。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

- (3) 品質特性の同等性／同質性試験により、本剤と先行バイオ医薬品[§]の物理化学的特性、生物学的特性に関する類似性が確認された。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」及び「X III-2. その他の関連資料」の項参照)

- (4) 健康男性成人を対象とした外国第 I 相試験において、本剤と先行バイオ医薬品 (EU) [#] の薬物動態における同等性が確認された。

(「V-5. (1) 臨床データパッケージ」及び「VII-1. (2) 1) 単回投与」の項参照)

- (5) 扁平上皮癌を除く未治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験^{注)}において、本剤と先行バイオ医薬品 (EU) [#] の有効性の同等性が確認された。

注) 本試験は、パクリタキセル、カルボプラチンの用法及び用量に国内では承認外の内容を含むが、承認時評価資料の情報として記載している。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (6) 上記の品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験で得られたエビデンスの総合的同等性／同質性評価試験並びに非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、乳癌、悪性神経膠腫及び卵巣癌に共通する作用機序に基づき、以下の効能又は効果について承認を取得した。

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

(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

§ : 「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」は、ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] 製剤を指す。

: 「先行バイオ医薬品 (EU)」は、Avastin[®] [EU で承認されたベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤] を指す。

- (7) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（1.9%）、消化管穿孔（0.9%）、瘻孔（0.3%）、創傷治癒遅延、出血（19.3%）、血栓塞栓症、高血圧性脳症（頻度不明）、高血圧性クレーゼ（頻度不明）、可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）、骨髄抑制、感染症（10.0%）、うっ血性心不全（0.1%未満）、間質性肺炎（0.4%）、血栓性微小血管症（頻度不明）、動脈解離（0.1%未満）が認められた。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

製剤・包装の工夫

- (1) 効率的な薬剤管理に配慮した工夫
二次元コードを小函に印字
- (2) 効率的な開封作業に配慮した工夫
 - ・ 開封口を着色
 - ・ 手袋したままでも開封できるサイズ拡大
- (3) 確認作業・誤投与防止に配慮した工夫
 - ・ キャップラベルに製剤名と規格を印字
 - ・ 2重構造の剥がして使えるキャップラベル。剥がした後も、製品名と含量を確認できる
 - ・ 視認性を高める「つたわるフォント*」を採用
 - ・ 識別しやすいようにキャップの色を変更
- (4) 効率的な調製に配慮した工夫
 - ・ 液面の水位の変化が見えやすいようラベルの裏面を着色
 - ・ ラベルの裏面にも製剤名と規格を印字
- (5) 効率的な投与に配慮した工夫
剥離ラベルを採用
- (6) 効率的な廃棄に配慮した工夫
たためる小函を採用

（「Ⅳ-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

* 「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂、株式会社タイプバンク（当時）により共同で開発された書体である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 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 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月：令和 6 年 12 月）

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血	肺高血圧症	なし
動脈血栓塞栓症	顎骨壊死	
高血圧、高血圧性クリーゼ	心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）	
うっ血性心不全	胆嚢穿孔	
蛋白尿、ネフローゼ症候群	感染症	
創傷治癒遅延		
消化管穿孔		
可逆性後白質脳症症候群（PRES）		
骨髄抑制		
静脈血栓塞栓症		
瘻孔		
ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction		
間質性肺炎		
血栓性微小血管症（TMA）		
壊死性筋膜炎		
動脈解離		
胚・胎児発生に対する影響		
小児等における骨壊死（顎以外の部位）		
適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象		
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査〔「出血」〕
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」

ベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg 「ファイザー」

(2) 洋名

BEVACIZUMAB BS Intravenous Infusion 100 mg [Pfizer]

BEVACIZUMAB BS Intravenous Infusion 400 mg [Pfizer]

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 1] （JAN）

(2) 洋名（命名法）

Bevacizumab (Genetical Recombination) [Bevericizumab Biosimilar 1] （JAN）

bevacizumab (INN)

(3) ステム（stem）

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 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本から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

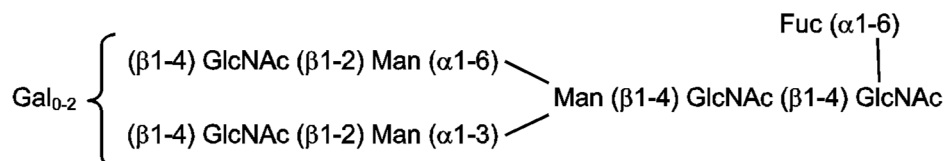
L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
 TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
 INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
 HYYGSSHWFY DVWGQGTLLT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
 TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
 EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL
 PGK

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

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

主な糖鎖の推定構造 :



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

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{6538}H_{10000}N_{1716}O_{2032}S_{44}$ （タンパク質部分、4本鎖）

重鎖（ $C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$ ）

軽鎖（ $C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$ ）

分子量：約 149,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（研究所コード番号）：PF-06439535

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液剤

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.2～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬を-20℃で保存したとき 42 ヶ月安定である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ペプチドマップ法

定量法：

紫外可視吸光度測定法（タンパク質含量）

IV. 製剤に関する項目

本剤は以下に示す全ての品質特性の同等性／同質性評価試験において、先行バイオ医薬品（EU）との類似性が確認された〔評価項目：アミノ酸配列分析、ペプチドマップ、ジスルフィド結合、遊離スルフィドリル基、フーリエ変換赤外分光分析（FTIR）、遠紫外及び近紫外領域における CD スペクトル、分子量、サイズ排除液体クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動（還元及び非還元）、N - 結合型糖鎖プロファイル、電荷不均一性、生物活性 等〕（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）^{1～3)}。

先行バイオ医薬品（EU）：Avastin® [EU で承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤]

1. 剤形

（1）剤形の区別

注射剤（用時、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。）

（2）製剤の外観及び性状

1 バイアル中：

販売名	ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」	ベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg 「ファイザー」
外観		
性状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液剤	

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：5.2～5.8

浸透圧：296～362 mOsm/kg

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：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 「ファイザー」	ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg 「ファイザー」
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 1] ^{注）} 100mg	16mL 中 ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 1] ^{注）} 400mg
添 加 剤	精製白糖 340mg、コハク酸 9.44mg、 ポリソルベート 80 0.8mg、エデト酸 ナトリウム水和物 0.2mg、水酸化ナト リウム 適量	精製白糖 1360mg、コハク酸 37.76mg、 ポリソルベート 80 3.2mg、エデト酸 ナトリウム水和物 0.8mg、水酸化ナト リウム 適量

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

目的物質由来不純物

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 100 mg「ファイザー」の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36 ヶ月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH	3 ヶ月	ガラスバイアル	電荷不均一性の3 ヶ月目は規格外であった。
苛酷試験	温度	-20±5℃	ガラスバイアル	規格内
		30±2℃/75±5%RH	ガラスバイアル	電荷不均一性及び純度試験の3 ヶ月目は規格外であった。
	光	25±2℃/60±5%RHで保存、二次包装品は5±3℃で保存 白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ 総照度：120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー：200 W・hr/m ²	ガラスバイアル 遮光あり／なし (二次包装なし)	遮光なしの条件では、電荷不均一性、純度試験及び生物活性は規格外であった。
			ガラスバイアル 遮光あり／なし (二次包装あり)	規格内

試験項目：性状、pH、定量法（タンパク質濃度）、純度試験、電荷不均一性、生物活性など

ベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg「ファイザー」の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36 ヶ月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH	3 ヶ月	ガラスバイアル	電荷不均一性の3 ヶ月目は規格外であった。
苛酷試験	温度	-20±5℃	ガラスバイアル	規格内
		30±2℃/75±5%RH	ガラスバイアル	電荷不均一性の1 ヶ月目、電荷不均一性及び純度試験の3 ヶ月目は規格外であった。
	光	25±2℃/60±5%RHで保存、二次包装品は5±3℃で保存 白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ 総照度：120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー：200 W・hr/m ²	ガラスバイアル 遮光あり／なし (二次包装なし)	遮光なしの条件では、電荷不均一性、純度試験及び生物活性は規格外であった。
			ガラスバイアル 遮光あり／なし (二次包装あり)	規格内

試験項目：性状、pH、定量法（タンパク質濃度）、純度試験、電荷不均一性、生物活性など

7. 調製法及び溶解後の安定性

日局生理食塩液で希釈後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
2～8℃	24 時間	輸液バッグ及びボトル*	規格内
30℃/75%RH	48 時間	輸液バッグ及びボトル*	規格内

試験項目：性状、pH、定量法（タンパク質濃度）、純度試験、電荷不均一性、生物活性など

＊：ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製及びエチレン酢酸ビニル（EVA）製のバッグ又はガラス製ボトル

注意：想定される用量範囲で検討するため、希釈後の投与薬液（100 mL）の本剤の濃度を 1.4～16.5 mg/mL とした。

「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

【14. 適用上の注意 14.2 薬剤投与時の注意】（抜粋）

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

<ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」>

4mL [1 バイアル]

<ベバシズマブ BS 点滴静注 400mg「ファイザー」>

16mL [1 バイアル]

（3）予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラスバイアル

ゴ ム 栓：塩化ブチルゴム

クリンプシールキャップ：アルミニウム

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

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
- 悪性神経膠腫
- 卵巣癌

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]

＜悪性神経膠腫＞

5.6 「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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。[17. 1. 5 参照]

＜卵巣癌＞

5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。

5.8 「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. 6 参照]

＜解説＞

先行バイオ医薬品と同様の効能又は効果に関連する注意を設定した。

5.1 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は、確立されていない。

5.2 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における本剤の適応患者については、臨床試験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、適切に選択すること。（「V-5. (7) その他」の項参照）

- 5.3 手術不能又は再発乳癌において、本剤の術後薬物療法における有効性及び安全性は、確立されていない。
- 5.4 手術不能又は再発乳癌では、本剤の併用による生存期間の延長は認められていない。（「V-5. (7) その他」の項参照）
- 5.5 手術不能又は再発乳癌における本剤の適応患者については、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性、さらにHER2 検査やホルモン受容体の発現状況も十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5. (7) その他」の項参照）
- 5.6 悪性神経膠腫における本剤の適応患者については、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性、さらに治療歴や病理組織型等を十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5. (7) その他」の項参照）
- 5.7、5.8 本剤の適応患者については、FIGO StageⅢ以上の卵巣癌を対象とし、臨床試験の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に考慮した上で、適切に選択すること。（「V-5. (7) その他」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<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1〕として1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

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1〕として1回7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

<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1〕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1〕として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

<悪性神経膠腫>

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続1〕として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

<卵巣癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続1〕として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

(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で得られたエビデンスを総合的に評価した結果、本剤と先行バイオ医薬品であるアバスチンの同等性／同質性は十分に確認された。また、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びその他の効能又は効果に対し、アバスチンは共通した作用機序を有し、類似した薬物動態、免疫原性及び安全性プロファイルを示したことから、本剤の臨床開発段階で評価していない効能又は効果（結腸・直腸癌を含む）及び用法及び用量を本剤に外挿することは妥当であると判断された。

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. 6 参照]
- 7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 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]

<悪性神経膠腫>

- 7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17. 1. 5 参照]
- 7.9 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、患者の治療歴に応じて選択すること。[17. 1. 5 参照]

<卵巣癌>

- 7.10 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。[17. 1. 6 参照]
- 7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17. 1. 6 参照]

<解説>

先行バイオ医薬品と同様の用法及び用量に関連する注意を設定した。

- 7.1、7.4、7.6、7.7、7.8 『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 再発悪性神経膠腫の場合を除き、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。また、初発の悪性神経膠腫における本剤単独投与時の本剤の有効性については、検討成績がない。
- 7.3 本剤は、ヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、これらの成分によるショック、アナフィラキシーを起こす可能性が否定できない。また、モノクローナル抗体の点滴静注製剤を使用する際には、infusion reactionが発現する可能性があり、その重症度と頻度を増やさないために、投与を緩徐に行うことが重要である。
- 注射液の調製法については、「Ⅷ-11. 適用上の注意」を参照のこと。
- 7.4 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌症例に対して、先行バイオ医薬品[§]の承認用法及び用量において、標準化学療法〔カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX 療法）、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4 療法）、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（IFL 療法）、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV 療法）〕との併用により全生存期間又は無増悪生存期間の延長が確認されている。
- 7.5、7.9 『本剤の用法・用量』は、臨床試験成績を熟知した上で患者のがん化学療法歴に応じて適切に選択すること。
- 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。
- 7.10 卵巣癌で他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合も、「V-5. (7) その他」の項に記載された内容を十分に把握し、国内外の最新ガイドライン等を参考に併用薬を選択して治療を行うこと。
- 7.11 卵巣癌患者を対象とした本剤の臨床試験（GOG-0218 試験）の成績から、本剤の推奨される投与期間は化学療法との併用投与開始時から併用投与終了後、本剤単独投与で病勢の進行が認められるまでと考えられた。
- なお、この試験における本剤の投与期間は病勢進行又は 21 サイクルまでであった。（「V-5. (7) その他」参照）

§）「先行バイオ医薬品」は、ペバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はペバシズマブ（遺伝子組換え）〔ペバシズマブ後続 1〕製剤を指す。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、国内で承認されているアバスチンが有する効能又は効果のうち、本承認申請時点(2018年7月)で再審査が終了している効能又は効果である「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」で2019年6月に製造販売承認を取得した。さらに、2020年9月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2023年8月に「手術不能又は再発乳癌」、「卵巢癌」、2023年12月に「悪性神経膠腫」の効能又は効果の一部変更承認を取得した。

本剤の製造販売承認申請では、外国第Ⅰ相試験(B7391001試験)及び国際共同第Ⅲ相試験

(B7391003試験)の2試験の成績を評価資料とした。外国第Ⅰ相試験では健康男性成人を対象に、先行バイオ医薬品(EU)に対する本剤のPKにおける同等性/同質性を評価した。

国際共同第Ⅲ相試験では、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」⁴⁾に基づき、同等性/同質性の検証を目的として、先行バイオ医薬品であるアバスチンの効能又は効果のうち扁平上皮癌を除く進行(切除不能、局所進行、再発又は転移性)の非小細胞肺癌

(non-small-cell lung cancer: NSCLC)を対象に実施し、パクリタキセル及びカルボプラチン併用下で本剤と先行バイオ医薬品(EU)の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性における同等性/同質性を評価した。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、手術不能又は再発乳癌、卵巢癌、悪性神経膠腫については、厚生労働省の指針に従い、本剤に外挿することが可能であると判断し、臨床試験は実施せず、初回承認申請における効能又は効果とした。

注) 本項では、以下のように定義する。

アバスチン：国内の先行バイオ医薬品

先行バイオ医薬品(EU)：Avastin[®] [EUで承認されたベバシズマブ(遺伝子組換え)製剤]

評価資料

＜治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数)	用法及び用量	安全性	有効性	薬物動態	免疫原性
第Ⅲ相試験 B7391003 [日本、米国 等 27 カ国]	無作為化、 二重盲検、 並行群間 比較	扁平上皮癌を除く進行 (切除不能、局所進行、 再発又は転移性) NSCLC 患者 本剤群： 356 例（日本人：8 例） 先行バイオ医薬品（EU） 群： 358 例（日本人：11 例）	1 サイクル（21 日間） 本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を 15 mg/kg で忍容性に応じて 30～90 分（初回は 90 分 とし、2 回目は 60 分、以後 30 分に変更可能） かけて各サイクルの開始時に点滴静脈内投与。 併用療法として、CP（カルボプラチン・パ クリタキセル）療法[パクリタキセル ^{a)} ： 200 mg/m ² を 3 時間かけて点滴静脈内投与、 カルボプラチン ^{a)} ：AUC6.0（最高投与量 900 mg）を 15 分以上かけて点滴静脈内投与] を実施。同日に併用する場合、1) パクリタ キセル、2) カルボプラチン、3) 本剤又は 先行バイオ医薬品（EU）の順に投与。 4～6 サイクル実施し、その後は本剤又は先 行バイオ医薬品（EU）の単剤投与。	○	○	○	○
第 I 相試験 B7391001 [米国]	無作為化、 二重盲検、 3 群、並行 群間比較	健康男性成人 本剤群： 33 例 先行バイオ医薬品（EU） 群： 35 例 先行バイオ医薬品（US） 群： 33 例	本剤、先行バイオ医薬品（EU）又は先行バ イオ医薬品（US）を 5 mg/kg の用量で、90 分かけて単回静脈内投与。	○	—	○	○

先行バイオ医薬品（EU）：Avastin[®] [EU で承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤]

先行バイオ医薬品（US）：Avastin[®] [US で承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤]

a) 国内における承認された用法及び用量とは異なる。

注）本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

＜治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

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

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 1] として 1
回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

＜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 1] 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 1] として 1 回
10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は
1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1] として 1
回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態に
より投与間隔は適宜延長すること。

(2) 臨床薬理試験

外国第 I 相単回投与試験 (B7391001 試験) (外国人データ)⁵⁾

外国人健康男性成人 101 例 (本剤群 33 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群 35 例、先行バイオ医薬品 (US) 群 33 例) を対象に本剤、先行バイオ医薬品 (EU) 又は先行バイオ医薬品 (US) を 5 mg/kg の用量で 90 分かけて単回静脈内投与したときの PK、安全性、忍容性及び免疫原性を評価した。

安全性

治験薬と関連のある有害事象は、101 例中 20 例 (19.8%) [本剤群 5/33 例 (15.2%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 9/35 例 (25.7%)、先行バイオ医薬品 (US) 群 6/33 例 (18.2%)] に認められ、そのうちいずれかの群で 5% 以上に認められた事象は、消化不良 [本剤群 1/33 例 (3.0%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 2/35 例 (5.7%)、先行バイオ医薬品 (US) 群 1/33 例 (3.0%)]、筋肉痛 [本剤群 0 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群 2/35 例 (5.7%)、先行バイオ医薬品 (US) 群 0 例]、斑状皮疹 [本剤群 1/33 例 (3.0%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 2/35 例 (5.7%)、先行バイオ医薬品 (US) 群 0 例] であった。

・重篤な有害事象及び死亡例

治験薬と関連のある重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

・有害事象による投与の中止

有害事象による投与中止はなかった。

以上より、本剤、先行バイオ医薬品 (EU) 又は先行バイオ医薬品 (US) の単回静脈内投与において忍容性は良好であり、有害事象及びその他の安全性パラメータにも臨床的に意義のある差は認められなかった。

免疫原性

・ベースライン (治験薬投与前) のみ抗薬物抗体陽性を呈した被験者

3 群とも、ベースラインのみ抗薬物抗体陽性を呈した被験者は認められなかった。

・ベースライン及び治験薬投与後に抗薬物抗体陽性を呈した被験者

本剤を試薬とする分析アプローチにおいて、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 1 例のみがベースライン及び治験薬投与後 (第 71 日及び第 100 日) に抗薬物抗体陽性を呈した。本被験者の治験薬投与後に抗薬物抗体陽性を呈した試料の抗体価は、いずれもベースラインの抗体価と近似した値であったことから、治験薬の投与による免疫原性の増強はないと考えられた。なお、本被験者の抗薬物抗体陽性を呈したすべての試料は、中和抗体陰性であった。本剤群及び先行バイオ医薬品 (US) 群ではベースライン及び治験薬投与後に免疫原性を呈した被験者は認められなかった。

一方、先行バイオ医薬品 (EU) を試薬とする分析アプローチでは、すべての群においてベースライン及び治験薬投与後に抗薬物抗体陽性を呈した被験者は認められなかった。

・治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性を呈した被験者

本剤を試薬とする分析アプローチにおいて、本剤群の 2 例並びに先行バイオ医薬品 (US) 群の 2 例の被験者が治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性を呈し、先行バイオ医薬品 (EU) 群では治験薬投与後のみに免疫原性を呈した被験者は認められなかった。

一方、先行バイオ医薬品 (EU) を試薬とする分析アプローチでは、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 1 例の被験者が治験薬投与後のみに抗薬物抗体陽性を呈した。

上述した治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性を呈した 4 例の被験者の抗体価はいずれも低く (抗体価 2.39~3.70)、抗薬物抗体陽性のカットポイント (抗体価 2.29) 付近であった。

なお、これら 4 例の被験者の抗薬物抗体陽性を呈したすべての試料は、中和抗体陰性であった。

全体として、B7391001 試験で認められた治験薬に対する免疫原性は低く、3 群間で違いはなかった。また、中和抗体陽性を呈した被験者は認められなかった。

・安全性に及ぼす影響

ベースライン時又は治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた被験者において、注入に伴う反応、過敏症又はアナフィラキシー反応は認められなかった。

以上より、抗薬物抗体陽性となった被験者の割合が低かったため、免疫原性が安全性に及ぼす影響を評価することはできなかった。

薬物動態

「Ⅶ-1. (2) 1) 単回投与」の項参照

*：有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 17.0、有害事象の分類の日本語訳は MedDRA/J version 20.1 に基づく。

先行バイオ医薬品 (EU) : Avastin[®] [EU で承認されたベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤]
先行バイオ医薬品 (US) : Avastin[®] [US で承認されたベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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 1] として 1 回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1] として 1 回 7.5 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

＜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 1] 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 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

(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相試験（B7391003 試験）（外国人データを含む）⁶⁾

扁平上皮癌を除く進行 NSCLC を対象として、一次治療におけるパクリタキセル及びカルボプラチン療法（CP 療法）併用下で本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を静脈内投与したときの有効性、安全性、PK 及び免疫原性を比較した。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間比較、国際共同（27 カ国：日本、米国等） 扁平上皮癌を除く進行 NSCLC 患者		
対象		本剤群	先行 バイ オ 医 薬 品 (EU) 群
	有効性解析対象		
	ITT 集団 719 例 PP 集団 706 例	358 例（日本人 8 例） 351 例（日本人 8 例）	361 例（日本人 11 例） 355 例（日本人 11 例）
	安全性解析対象集団 714 例	356 例（日本人 8 例）	358 例（日本人 11 例）
本剤群：本剤＋CP 療法 ^{a)} 併用群 先行バイオ医薬品（EU）群：先行バイオ医薬品（EU）＋CP 療法 ^{a)} 併用群 ITT (intent-to-treat) 集団：無作為割り付けされたすべての被験者と定義した。ITT 集団は被験者の内訳及びすべての有効性解析に使用した。 PP (per protocol) 集団：無作為割り付けされた被験者のうち、計画に従い治験薬（本剤又は先行バイオ医薬品（EU））の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められないすべての被験者と定義した。PP 集団は、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の感度分析に使用した。 安全性解析対象集団：無作為割り付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。安全性解析、抗薬物抗体及び中和抗体分析の対象集団とした。			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上の男性又は女性 ・ECOG PS^{b)} が 0 又は 1 の患者 ・国際肺癌病期分類（2010 年改訂）に従って新たにステージⅢB 又はステージⅣと診断された、又は再発の NSCLC 患者 ・RECIST v1.1^{c)} で定義された測定可能な病変を 1 つ以上有する患者 ・スクリーニング時の臨床検査値が以下の範囲内である患者： <ul style="list-style-type: none"> 骨髄機能 <ul style="list-style-type: none"> ・絶対好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ ($1500/mm^3$) 以上 ・血小板数が $100 \times 10^9/L$ ($100,000/mm^3$) 以上 ・ヘモグロビンが 9.0 g/dL (90 g/L) 以上 腎機能 <ul style="list-style-type: none"> ・血清又は血漿中クレアチニンが基準範囲上限の 1.5 倍以下 ・試験紙法による尿検査で蛋白尿が 2+未満（0、微量又は 1+）（2+以上の場合は、24 時間の蓄尿検査で蛋白質の尿中排泄量が 1 日あたり 500 mg 以下又は尿中蛋白／クレアチニン比が 1 未満であることが確認されていること） 肝機能検査 <ul style="list-style-type: none"> ・総ビリルビンが基準範囲上限の 1.5 倍以下（ジルベール症候群の場合、 		

	<p>基準範囲上限の 3 倍未満)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準範囲上限の 3 倍以下 (肝転移が認められる場合は、基準範囲上限の 5 倍以下) <p>等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去 2 週間以内に、痛みを伴う骨転移に対して局所放射線治療を実施した患者 ・過去 3 ヶ月以内に、2.5 mL 超/1 回あたりの喀血又は重度の出血の既往がある患者。現在血栓性又は出血性疾患が認められる患者 ・NSCLC に対する全身療法の治療歴がある患者 (原発巣が外科的に切除された場合の術前又は術後補助薬物療法である場合は組み入れ可能) ・上皮成長因子受容体 (EGFR) の変異あるいは echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) - 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) の転座が陽性である患者 ・高血圧に対するコントロールが不良である患者、収縮期血圧が 150 mmHg を超える患者又は拡張期血圧が 100 mmHg を超える患者 ・治験薬の初回投与前 12 ヶ月以内のコントロール不良な活動性心疾患 [心筋症、New York Heart Association (NYHA) 機能分類⁷⁾ で 3 以上のうっ血性心不全、不安定狭心症又は心筋梗塞など] を有する患者。臨床的に意義のある心血管疾患、末梢血管疾患、一過性脳虚血発作、脳血管発作を有する患者 <p>等</p>
試験方法	<p>患者を 1 : 1 の割合で本剤群又は先行バイオ医薬品 (EU) 群に無作為に割り付けた。</p> <p>本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) とパクリタキセル及びカルボプラチン (化学療法) を同日に併用投与する場合、1) パクリタキセル、2) カルボプラチン、3) 本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) の順に投与した。この併用療法を少なくとも 4 サイクル (1 サイクル 21 日)、最大 6 サイクル実施した後に、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) の単剤療法を実施した。化学療法に伴う毒性を改善するための前投薬は、各国の添付文書又は治験実施施設のガイドラインに従った。</p> <p><u>パクリタキセル^{a)}</u></p> <p>前投薬後、各サイクルの第 1 日に、パクリタキセル 200 mg/m² を 3 時間かけて点滴静脈内投与した。病勢進行 (PD) が認められない場合には、パクリタキセルは少なくとも 4 サイクル、最大 6 サイクル投与した。毒性が発現した場合は減量を可能とした。</p> <p><u>カルボプラチン^{a)}</u></p> <p>パクリタキセル点滴静脈内投与終了後、カルボプラチン AUC6.0 (最高投与量 900 mg) を 15 分以上かけて点滴静脈内投与した。カルボプラチンは少なくとも 4 サイクル、最大 6 サイクル投与した。毒性が発現した場合は減量を可能とした。</p> <p><u>本剤又は先行バイオ医薬品 (EU)</u></p> <p>本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) は、各サイクルの開始時に投与した。</p>

	<p>初回</p> <p>は 15 mg/kg を 90 分かけて点滴静脈内投与した。初回投与時の忍容性が良好であった場合、2 回目以降の投与時間は 60 分に変更可能とした。60 分間の投与時間で忍容性が良好であった場合、その後のすべての投与について、投与時間を 30 分に変更可能とした。投与時間を短縮した際に注入に伴う反応が発現した場合は、医師の判断で投与時間の延長を可能とした。体重が 110 kg を超える被験者に本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を点滴投与する場合は、薬剤の希釈液を増量して投与時間を延長した。希釈後の本剤又は先行バイオ医薬品（EU）の薬液の濃度は 1.4～16.50 mg/mL の範囲とした。</p>
主要評価項目	有効性：客観的奏効率（ORR） ^{d)}
副次評価項目	<p>有効性：1 年（第 55 週）無増悪生存率^{e)}、奏効期間（DOR）^{f)}、1 年（第 55 週）生存率^{g)}</p> <p>安全性：有害事象^{h)}、臨床検査値 等</p> <p>薬物動態：血清中濃度－時間データ（VII-1. (2) 3）反復投与の項参照）</p> <p>免疫原性：ヒト血清試料を基にした抗薬物抗体及び中和抗体の評価</p>

先行バイオ医薬品（EU）：Avastin® [EU で承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤]

- a) 国内における承認された用法及び用量とは異なる。
- b) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)。
- c) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン ver. 1.1 (RECIST v1.1)。
- d) RECIST v1.1 に従い、第 19 週までに完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が認められ、その後第 25 週までに再評価により確定が得られた被験者の各群の割合。
- e) 無増悪生存期間 (PFS) を、無作為割り付け日から RECIST v1.1 に従った病勢進行 (PD) が最初に記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて 1 年（第 55 週）時の無増悪生存率を推定した。
- f) 客観的な腫瘍縮小効果 (CR 又は PR) が最初に記録された日から PD が最初に記録された日又は PD が確認されていない原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて DOR を推定した。
- g) 死亡までの期間 [全生存期間 (OS)] を、無作為割り付け日から当該被験者の治験参加中における原因を問わない死亡日までの期間と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて 1 年（第 55 週）生存率を推定した。
- h) 有害事象の分類は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA version 20.0 及び 20.1)、有害事象の分類の日本語訳は MedDRA/J version 20.1、Grade 分類は米国国立がん研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) version 4.03 に基づく。

結果

有効性

<主要評価項目>

●客観的奏効率（ORR）

【全体集団】

（第 25 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 5 月 8 日）

ITT 集団における治験責任医師の判定に基づく ORR は、本剤群 45.3%（162/358 例）、先行バイオ医薬品（EU）群 44.6%（161/361 例）であった。Miettinen and Nurminen 法を用いた先行バイオ医薬品（EU）群に対する本剤群の ORR のリスク比は 1.0146（95%信頼区間：0.8628、1.1933）であり、事前に規定した 0.729～1.371 の同等性／同質性のマージンの範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。ITT 集団における最良総合効果は、本剤群 162 例（45.3%）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）、154 例（43.0%）が安定（SD）、15 例（4.2%）が病勢進行（PD）、先行バイオ医薬品（EU）群 161 例（44.6%）が CR 又は PR、166 例（46.0%）が SD 及び 14 例（3.9%）が PD であった。

PP 集団を対象とした最良総合効果及び ORR の解析でも、ITT 集団を対象とした主要評価項目の解析結果を支持する結果が得られた。

治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）の解析結果 （第 19 週、ITT 集団）（第 25 週解析）

	本剤群 (N=358)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 (N=361)	全体 (N=719)
完全奏効（CR）	9（2.5）	4（1.1）	13（1.8）
部分奏効（PR）	153（42.7）	157（43.5）	310（43.1）
安定（SD）	154（43.0）	166（46.0）	320（44.5）
病勢進行（PD）	15（4.2）	14（3.9）	29（4.0）
評価不能	27（7.5）	20（5.5）	47（6.5）
ORR（CR+PR）	162（45.3）	161（44.6）	323（44.9）
〔95%信頼区間〕	〔40.01、50.57〕	〔39.40、49.89〕	〔41.25、48.64〕
リスク比 ^a	1.0146		
〔95%信頼区間〕	〔0.8628、1.1933〕		

ITT：intent-to-treat

被験者数（%）

ORR は RECIST v1.1 に従い、第 19 週までに CR 又は PR が認められ、その後第 25 週までに再評価により確定が得られた各群の患者の割合。

a. リスク比及びその 95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen 法に基づいた。

(参考)

【日本人集団】

(第 25 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 5 月 8 日)

日本人集団 (ITT 集団) における治験責任医師判定に基づく ORR は、本剤群 3/8 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群 36.4% (4/11 例) であった。Miettinen and Nurminen 法を用いた先行バイオ医薬品 (EU) 群に対する本剤群の ORR のリスク比は 1.0313 (95%信頼区間:0.3029、3.2675) であった。

治験責任医師判定に基づく客観的奏効率 (ORR) の解析結果 (第 25 週解析、ITT 集団、日本人)

	本剤群 (N=8)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 (N=11)	リスク比の推定値 ^a
ORR (CR+PR)	3	4 (36.4)	1.0313
[95%信頼区間]	[8.52, 75.51]	[10.93, 69.21]	[0.3029, 3.2675]
ITT: intent-to-treat			被験者数 (%)

a. リスク比及びその 95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen 法に基づいた。

<副次評価項目>

(第 55 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 12 月 22 日)

●1 年無増悪生存率

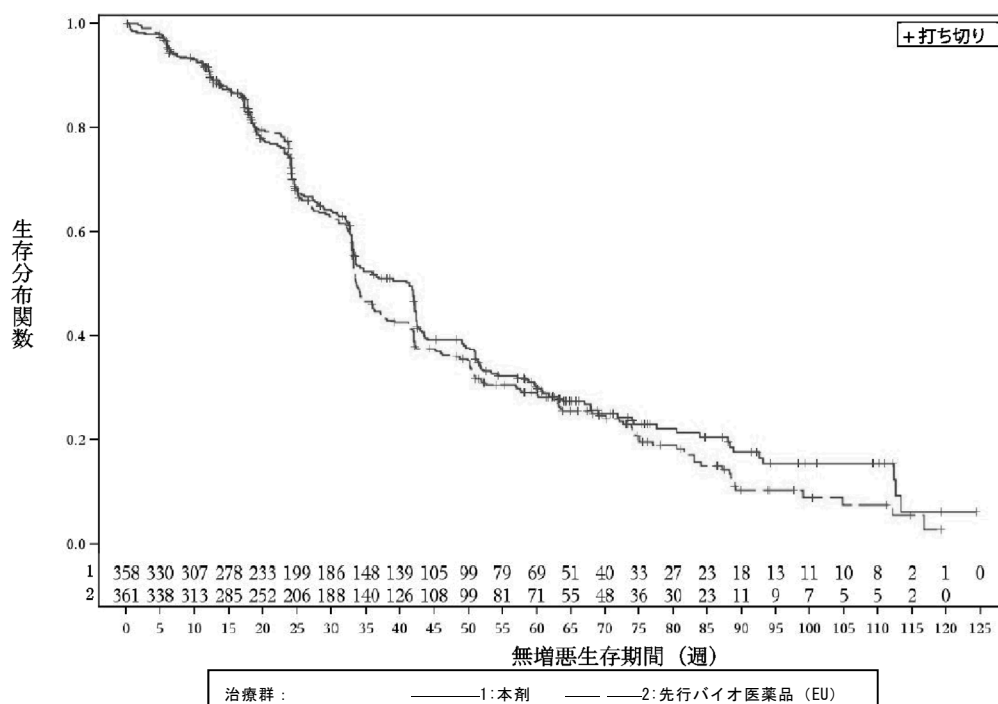
【全体集団】

ITT 集団における治験責任医師判定に基づく PD 及び PD を伴わない死亡の割合は、本剤群 63.7% (228/358 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 70.6% (255/361 例) で、Kaplan-Meier 推定による 1 年(第 55 週)無増悪生存率は、本剤群 32.3%(95%信頼区間:26.9%、37.8%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 30.5% (95%信頼区間:25.3%、35.8%)、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、本剤群 41.3 週 (95%信頼区間:33.1 週、42.3 週)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 33.6 週 (95%信頼区間:33.0 週、37.0 週) であり、2 群間で類似していた。

地域、性別及び喫煙歴を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた結果、先行バイオ医薬品 (EU) 群に対する本剤群の PFS のハザード比は 0.930 (95%信頼区間:0.776、1.114) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.4388 であり、2 群間で類似していた。

PP 集団を対象とした PFS の解析でも、ITT 集団での解析結果を支持する結果が得られた。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団): B7391003 試験

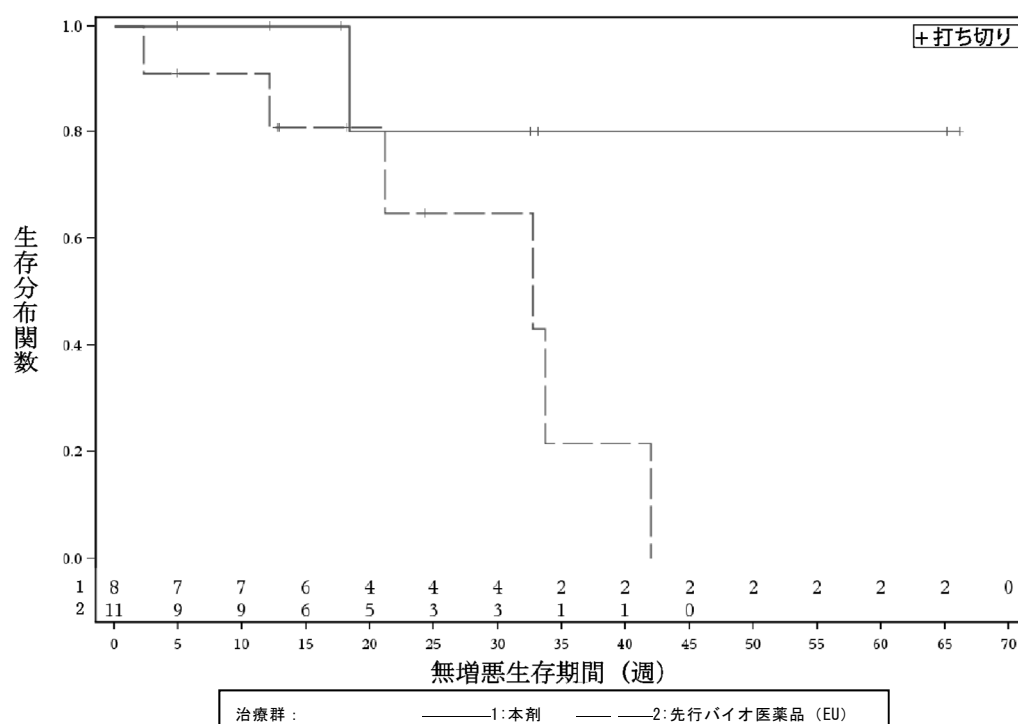


(参考)

【日本人集団】

日本人集団 (ITT 集団) における PD は本剤群の 1/8 例及び先行バイオ医薬品 (EU) 群の 6/11 例 (54.5%) で認められた。PD を伴わない死亡はいずれの群でも認められなかった。Kaplan-Meier 推定による 1 年 (第 55 週) 無増悪生存率は本剤群 80.0% (95%信頼区間: 20.4%, 96.9%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群では算出不能であった。打ち切り例は、全体で 12 例 [本剤群 7 例, 先行バイオ医薬品 (EU) 群 5 例 (45.5%)] であった。

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人集団、ITT 集団）：B7391003 試験



●奏効期間 (DOR)

【全体集団】

ITT 集団のうち第 19 週までに奏効 (CR 又は PR) が認められ、第 25 週までに奏効が確定した被験者を対象に評価した。客観的奏効の確定後、第 55 週までに PD 又は死亡が認められない被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、本剤群で 32.0% (95%信頼区間：24.2%、40.1%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 30.8% (95%信頼区間：23.3%、38.6%) であった。打ち切り例は、全体で 97 例 [本剤群 55/162 例 (34.0%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 42/161 例 (26.1%)] であった。Kaplan-Meier 推定による DOR の中央値は、本剤群で 36.3 週 (95%信頼区間：31.6 週、43.6 週)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 28.7 週 (95%信頼区間：27.0 週、36.3 週) であった。

地域、性別及び喫煙歴を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた結果、先行バイオ医薬品 (EU) 群に対する本剤群の DOR のハザード比は 0.790 (95%信頼区間：0.600、1.039) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.0906 であり、2 群間で統計的に有意な差は認められなかった。

PP 集団を対象とした DOR の解析でも、ITT 集団での解析結果を支持する結果が得られた。(参考)

【日本人集団】

日本人集団 (ITT 集団) のうち第 19 週までに奏効 (CR 又は PR) が認められ、第 25 週までに奏効が確定した被験者を対象に評価した。客観的奏効の確定後、第 55 週までに PD 又は死亡が認められない被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、いずれの群でも算出不能であった。打ち切り例は、全体で 4 例 (本剤群 3/3 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群 1/4 例) であった。Kaplan-Meier 推定による DOR の中央値は、本剤群では算出不能であり、先行バイオ医薬品 (EU) 群では 28.7 週 (95%信頼区間：9.1 週、30.3 週) であった。

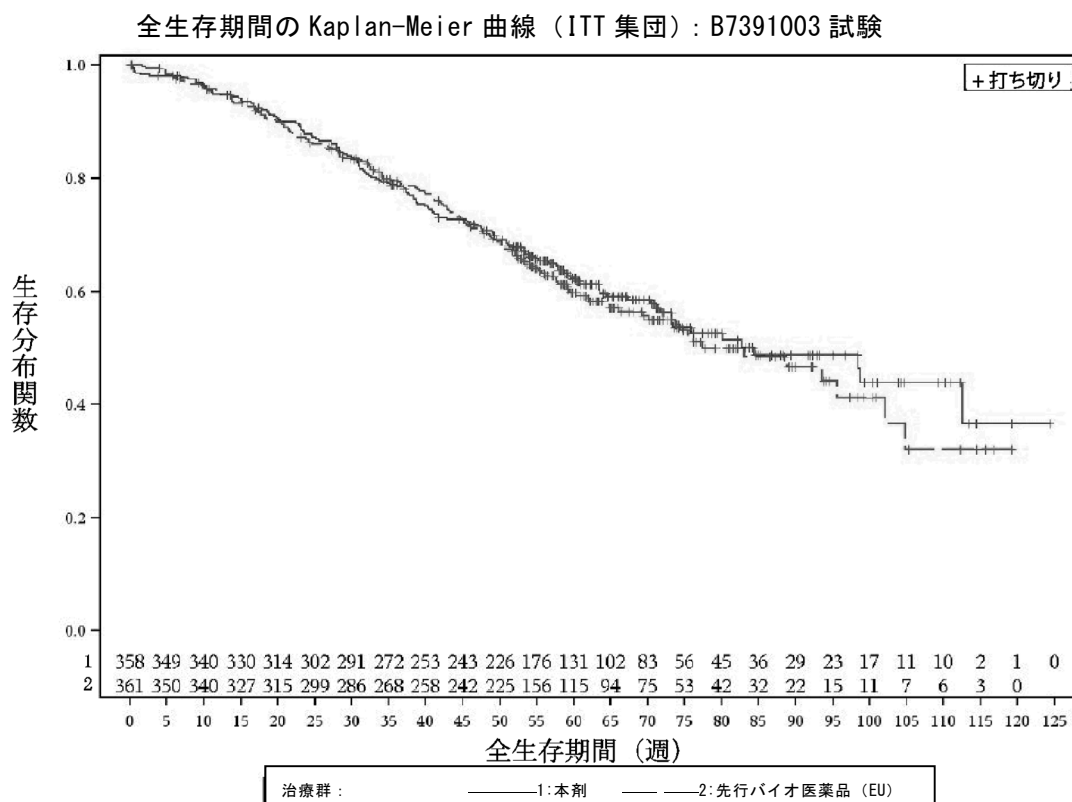
●1 年生存率

【全体集団】

ITT 集団において、原因を問わない死亡は本剤群の 144 例(40.2%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 149 例 (41.3%) に認められた。Kaplan-Meier 推定による 1 年 (第 55 週) 生存率は、本剤群で 65.8% (95%信頼区間 : 60.5%、70.6%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 64.1% (95%信頼区間 : 58.6%、69.0%) であった。原因を問わない死亡の割合及び 1 年 (第 55 週) 生存率は 2 群間で類似していた。Kaplan-Meier 推定による全生存期間 (OS) の中央値は、本剤群で 84.4 週 (95%信頼区間 : 71.7 週、推定不能)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 77.4 週 (95%信頼区間 : 69.3 週、102.1 週) であった。

地域、性別及び喫煙歴を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた結果、先行バイオ医薬品 (EU) 群に対する本剤群の OS のハザード比は 0.918 (95%信頼区間 : 0.729、1.157) であった。層別 log-rank 検定による p 値 (両側) は 0.4726 であり、2 群間に統計的に有意な差は認められなかった。

PP 集団を対象とした OS の解析でも、ITT 集団での解析結果を支持する結果が得られた。

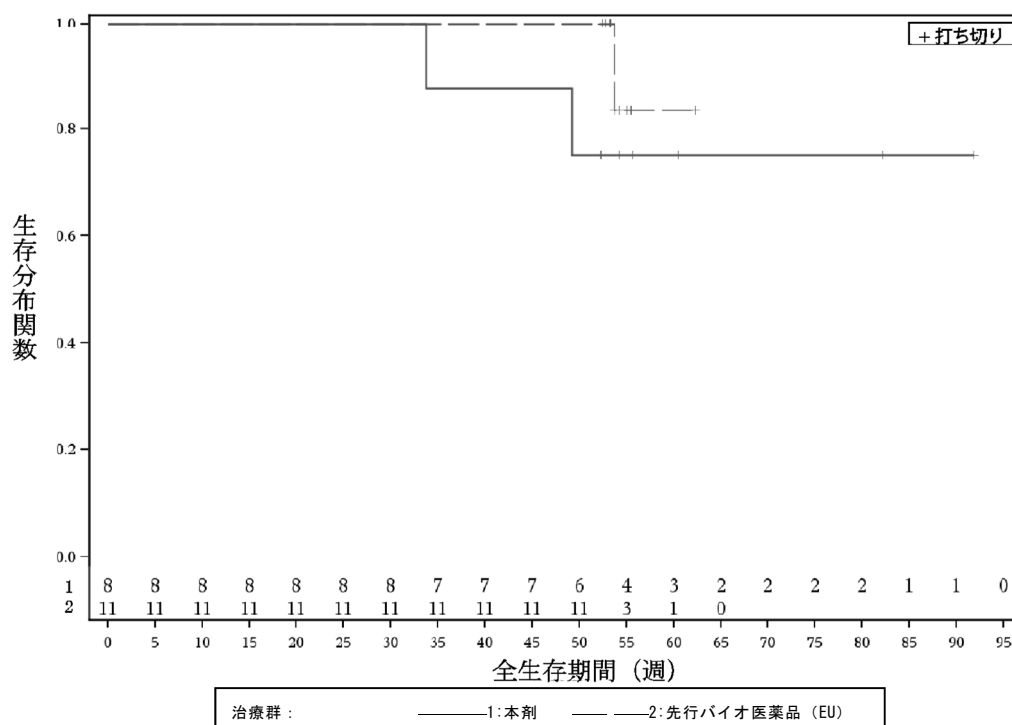


(参考)

【日本人集団】

日本人集団 (ITT 集団) において、原因を問わない死亡は本剤群の 2/8 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 1/11 例 (9.1%) に認められた。Kaplan-Meier 推定による 1 年 (第 55 週) 生存率は、本剤群で 75.0% (95%信頼区間: 31.5%, 93.1%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 83.3% (95%信頼区間: 27.3%, 97.5%) であった。打ち切り例数は、本剤群で 6/8 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 10/11 例 (90.9%) であった。Kaplan-Meier 推定による全生存期間 (OS) の中央値はいずれの群でも算出不能であった。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (日本人集団、ITT 集団): B7391003 試験



有効性（副次評価項目）の解析結果（第 55 週解析、全体、日本人）

	全体集団		日本人集団	
	本剤群	先行バイオ医薬品 (EU) 群	本剤群	先行バイオ医薬品 (EU) 群
無増悪生存期間（PFS）				
ITT 集団	N=358	N=361	N=8	N=11
病勢進行及び病勢進行を伴わない死亡例（%）	228 (63.7)	255 (70.6)	1	6 (54.5)
打ち切り例（%）	130 (36.3)	106 (29.4)	7	5 (45.5)
1 年（第 55 週）無増悪生存率 ^a （95%信頼区間 ^b ）	32.3 (26.9, 37.8)	30.5 (25.3, 35.8)	80.0 (20.4, 96.9)	-
四分位別の PFS（週数）の Kaplan-Meier 法による推定（95%信頼区間 ^c ）				
25%	23.4 (18.9, 24.3)	24.0 (19.3, 24.3)	-	21.1 (2.3, 33.7)
50%（中央値）	41.3 (33.1, 42.3)	33.6 (33.0, 37.0)	-	32.7 (12.1, 42.0)
75%	71.9 (59.7, 88.3)	68.9 (56.9, 75.0)	-	33.7 (21.1, 42.0)
本剤の先行バイオ医薬品（EU）に対する				
ハザード比 ^d	0.930	-	-	-
ハザード比の 95%信頼区間	0.776-1.114	-	-	-
p 値 ^e	0.4388	-	-	-
奏効期間（DOR）				
ITT 集団のうち第 19 週までに奏効が認められ、第 25 週までに奏効が確定した被験者集団	N=162	N=161	N=3	N=4
奏効確定後の状況（%）				
病勢進行	101 (62.3)	110 (68.3)	0	3
病勢進行を伴わない死亡	6 (3.7)	9 (5.6)	0	0
打ち切り（%）	55 (34.0)	42 (26.1)	3	1
第 55 週までに病勢進行又は死亡が認められない被験者の割合の推定値 ^a （95%信頼区間 ^b ）	32.0 (24.2, 40.1)	30.8 (23.3, 38.6)	-	-
四分位別の DOR（週数）の Kaplan-Meier 法による推定（95%信頼区間 ^c ）				
25%	25.3 (20.7, 27.1)	18.9 (17.9, 21.3)	-	9.1 (9.1, 30.3)
50%（中央値）	36.3 (31.6, 43.6)	28.7 (27.0, 36.3)	-	28.7 (9.1, 30.3)
75%	69.1 (55.0, 86.1)	62.1 (51.3, 76.6)	-	30.3 (9.1, 30.3)
本剤の先行バイオ医薬品（EU）に対する				
ハザード比 ^d	0.790	-	-	-
ハザード比の 95%信頼区間	0.600-1.039	-	-	-
p 値 ^e	0.0906	-	-	-
全生存期間（OS）				
ITT 集団	N=358	N=361	N=8	N=11
死亡例（%）	144 (40.2)	149 (41.3)	2	1 (9.1)
打ち切り例（%）	214 (59.8)	212 (58.7)	6	10 (90.9)
1 年（第 55 週）生存率 ^a （95%信頼区間 ^b ）	65.8 (60.5, 70.6)	64.1 (58.6, 69.0)	75.0 (31.5, 93.1)	83.3 (27.3, 97.5)
四分位別の OS（週数）の Kaplan-Meier 法による推定（95%信頼区間 ^c ）				
25%	40.3 (34.0, 49.0)	42.9 (36.3, 47.9)	-	-
50%（中央値）	84.4 (71.7, -)	77.4 (69.3, 102.1)	-	-
75%	-	-	-	-
本剤の先行バイオ医薬品（EU）に対する				
ハザード比 ^d	0.918	-	-	-
ハザード比の 95%信頼区間	0.729-1.157	-	-	-
p 値 ^e	0.4726	-	-	-

ハザード比=1 の場合は病勢進行／死亡について本剤群と先行バイオ医薬品（EU）群の間に差がないことを示す；

ハザード比>1 の場合は本剤群のが増加していることを示す；

ハザード比<1 の場合は先行バイオ医薬品（EU）群の病勢進行／死亡が増加していることを示す；

a. Kaplan-Meier 曲線より推定した。

b. Kaplan-Meier 法より算出した。

c. Brookmeyer-Crowley 法により求めた。

d. 地域、性別及び喫煙歴を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。

e. 地域、性別及び喫煙歴を層別因子とした両側層別 log-rank 検定による p 値。

安全性

(第 55 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 12 月 22 日)

ベバシズマブと関連のある有害事象を、化学療法との関連の有無にかかわらず、治験責任医師がベバシズマブと関連ありと判断した有害事象と定義した。

【全体集団】

ベバシズマブと関連のある有害事象は、本剤群の 356 例中 190 例 (53.4%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 358 例中 199 例 (55.6%) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、高血圧 [本剤群 45 例 (12.6%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群 40 例 (11.2%)、以下同順]、鼻出血 [32 例 (9.0%)、27 例 (7.5%)]、貧血 [30 例 (8.4%)、31 例 (8.7%)]、疲労 [31 例 (8.7%)、23 例 (6.4%)]、蛋白尿 [21 例 (5.9%)、27 例 (7.5%)]、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [18 例 (5.1%)、14 例 (3.9%)]、好中球減少症 [16 例 (4.5%)、19 例 (5.3%)] であった。

• Grade 3 以上の有害事象

ベバシズマブと関連のある Grade3 以上の有害事象は、本剤群の 356 例中 64 例 (18.0%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 358 例中 50 例 (14.0%) に認められ、主な事象は高血圧 [23 例 (6.5%)、14 例 (3.9%)]

であり、次いで好中球減少症 [6 例 (1.7%)、8 例 (2.2%)]、貧血 [5 例 (1.4%)、4 例 (1.1%)] であった。

• 重篤な有害事象

ベバシズマブと関連のある重篤な有害事象は、本剤群の 356 例中 23 例 (6.5%)、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 358 例中 17 例 (4.7%) に認められた。最も多く認められたベバシズマブと関連のある重篤な有害事象は、好中球減少症 [1 例 (0.3%)、3 例 (0.8%)] 及び肺塞栓症 [2 例 (0.6%)、2 例 (0.6%)] であった。

• 死亡例

ベバシズマブと関連のある死亡例は、本剤群の 6 例 (急性心筋梗塞、肺炎、咯血、肺出血、出血、死亡) 及び先行バイオ医薬品 (EU) 群の 1 例 (肺出血) に認められた。

(参考)

【日本人集団】

ベバシズマブと関連のある有害事象は、本剤群の 8 例中 8 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 11 例中 9 例に認められ、いずれかの群で 4 例以上認められた事象は、便秘 [本剤群 4 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群 5 例、以下同順]、白血球数減少 [2 例、6 例]、高血圧 [5 例、2 例]、好中球数減少 [3 例、4 例]、脱毛症 [3 例、4 例]、倦怠感 [4 例、1 例]、末梢性感覚ニューロパチー [4 例、0 例] 及び鼻出血 [0 例、4 例] であった。

・ Grade3 以上の有害事象

ベバシズマブと関連のある Grade3 以上の有害事象は、本剤群の 8 例中 7 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 11 例中 7 例に認められた。最も多く認められたベバシズマブと関連のある Grade3 以上の有害事象は、高血圧 [4 例、1 例] 及び好中球数減少 [2 例、3 例] であり、次いで白血球数減少 [0 例、3 例] であった。

・ 重篤な有害事象

ベバシズマブと関連のある重篤な有害事象は、本剤群の 4 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群の 3 例で認められ、その事象は、好中球減少症 [1 例、2 例]、虚血性大腸炎 [1 例、0 例]、好中球数減少 [1 例、0 例]、肺炎 [1 例、0 例]、尿路感染 [1 例、0 例]、感染性小腸結腸炎 [0 例、1 例] 及び胸膜感染 [0 例、1 例] であった。

・ 死亡例

安全性報告期間中 (治験薬投与中及び最終投与の 28 日後又は後治療開始日のいずれか早い日まで) に死亡例は認められなかった。

免疫原性

(第 55 週時点の解析のデータカットオフ日：2017 年 12 月 22 日)
データカットオフ日までに得られた免疫原性データを示す。

【全体集団】

- ・ ベースライン（治験薬投与前）のみ抗薬物抗体陽性を呈した患者
ベースラインのみ抗薬物抗体陽性を呈した患者は、本剤群の 1 例及び先行バイオ医薬品（EU）群の 2 例に認められ、そのうち本剤群の 1 例のみが中和抗体陽性を呈した。
- ・ ベースライン及び治験薬投与後に抗薬物抗体陽性を呈した患者
ベースライン及び治験薬投与後に抗薬物抗体陽性を呈した患者は、本剤群では認められず、先行バイオ医薬品（EU）群では 1 例に認められた。しかし、本患者の治験薬投与後に認められた抗薬物抗体抗体価（第 3、6、7 及び 9 サイクルですべて抗体価 2.29）は、ベースラインに認められた抗体価 2.5 よりも小さい値であったことから、治験薬の投与による免疫原性の増強はないと考えられた。なお、本患者は、第 3 及び 7 サイクルで中和抗体陽性（いずれも抗体価 1.7）を呈した。
- ・ 治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性を呈した患者
治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性を呈した患者は、本剤群の 5 例及び先行バイオ医薬品（EU）群の 4 例に認められた。
本剤群で治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性を呈したすべての患者の抗薬物抗体抗体価は低く（抗体価 2.36 以下）、また、5 例すべての患者で、治験治療中に抗薬物抗体陽性を呈した試料は 1 時点のみであったことから、これらの患者で認められた免疫原性はいずれも一過性の事象であったと考えられた。なお、これら 5 例の患者で中和抗体陽性を呈した患者は認められなかった。
本剤群と同様に、先行バイオ医薬品（EU）群で治験薬投与後のみ抗薬物抗体陽性を呈したすべての患者の抗薬物抗体抗体価は低く（抗体価 2.29 以下）、また、4 例中 3 例の患者で、治験治療中に抗薬物抗体陽性を呈した試料は 1 時点のみであったことから、少なくともこれら 3 例の患者で認められた免疫原性は一過性の事象であったと考えられた。
上述したように、治験薬投与後に抗薬物抗体陽性を呈した患者の抗薬物抗体及び中和抗体の抗体価は一貫して低く、本剤群と先行バイオ医薬品（EU）群間で類似していた。全体として、治験薬投与後に抗薬物抗体陽性を呈した患者の割合は低く、かつ 2 群間で類似していた。
- ・ 有効性に及ぼす影響
抗薬物抗体の発現頻度及び抗体価が低かったことから、免疫原性が有効性に及ぼす影響を評価できなかった。治験薬投与後の測定では、本剤群の 5 例（1.5%）及び先行バイオ医薬品（EU）群の 5 例（1.4%）で抗薬物抗体陽性（抗体価 ≥ 2.29 ）が認められた。全体的に治験薬投与後の抗薬物抗体の発現頻度は低く、2 群間で類似していた。
- ・ 安全性に及ぼす影響
抗薬物抗体陽性となった患者の割合が低かったため、免疫原性が安全性に及ぼす影響を評価できなかった。治験薬投与前又は治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた NSCLC 患者 13 例に、Sampson の基準に該当する患者はいなかった。さらに、治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた患者を対象に、MedDRA 標準検索式を用いて過敏症又はアナフィラキシー反応の可能性がある有害事象を事後的に定義して検討した結果、アナフィラキシー反応又は高度な過敏症反応は特定されなかった。

(参考)

【日本人集団】

日本人集団（安全性解析対象集団）において、治験薬投与前のベースライン時（第1サイクルの第1日）に抗薬物抗体陽性（抗体価が2.29以上）を呈した被験者は認められず、また治験薬投与後も抗薬物抗体陽性を呈した被験者は両群ともに認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした製造販売後データベース調査を実施中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I-5. (1) 承認条件」の項参照

(7) その他

先行バイオ医薬品の臨床成績

（アバスチン[®]点滴静注用 100 mg/4 mL・400 mg/16 mL）

＜治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

〔国内臨床試験の成績〕

○第I/II相試験（J019380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）と先行バイオ医薬品1回7.5 mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品を投与）による第I/II相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR 41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293～380日）であった。

副作用発現率は、XELOX療法＋先行バイオ医薬品群で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。

○安全性確認試験（J018158 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）と先行バイオ医薬品の併用投与による安全性確認試験を、未治療例^{注1)}には先行バイオ医薬品 5 mg/kg、既治療例^{注2)}には 10 mg/kg の用量（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品を投与）により実施した。奏効率は未治療例 79.4%（PR 27/34 例）で、既治療例で 47.8%（PR 11/23 例）で、全例で SD 以上であった（主治医評価）。

注 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 ヶ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、先行バイオ医薬品 5mg/kg 群で 100%（38/38 例）、先行バイオ医薬品 10mg/kg 群で 100%（26/26 例）であった。主な副作用は、先行バイオ医薬品 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、先行バイオ医薬品 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。

○第 I 相試験（J018157 試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/*I*-LV 療法）と先行バイオ医薬品の併用投与（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了直後に先行バイオ医薬品を投与）による第 I 相試験を実施した。奏効率は 16.7%（PR 3/18 例）で、5 mg/kg では 6 例全例が SD、10 mg/kg では 6 例中 2 例が PR、4 例が SD であった。

副作用発現率は、5-FU/*I*-LV 療法＋先行バイオ医薬品 5mg/kg 群で 100%（6/6 例）、5-FU/*I*-LV 療法＋先行バイオ医薬品 10mg/kg 群で 100%（6/6 例）であった。主な副作用は、5-FU/*I*-LV 療法＋先行バイオ医薬品 5mg/kg 群で好中球数減少 66.7%（4/6 例）、白血球数減少 66.7%（4/6 例）、血小板数減少 66.7%（4/6 例）、口内炎 66.7%（4/6 例）であり、5-FU/*I*-LV 療法＋先行バイオ医薬品 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。

〔海外臨床試験の成績〕

○未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（N016966 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 療法に先行バイオ医薬品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。先行バイオ医薬品の用量は、FOLFOX 4 療法との併用では 5 mg/kg（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品を投与）、XELOX 療法との併用では 7.5 mg/kg（21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品を投与）とした。その結果、主要解析において、先行バイオ医薬品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＋先行バイオ医薬品群と 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＋先行バイオ医薬品群と 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、化学療法に先行バイオ医薬品を併用することにより延長傾向が認められた。

N016966 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)} ＋ 先行バイオ医薬品群 （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＋ 先行バイオ医薬品群 （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＋ 先行バイオ医薬品群 （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

副作用発現率は、FOLFOX 4 療法＋先行バイオ医薬品群で 98.2% (335/341 例)、XELOX 療法＋先行バイオ医薬品群で 98.9% (349/353 例) であった。主な副作用は、FOLFOX 4 療法＋先行バイオ医薬品群で悪心 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＋先行バイオ医薬品群で悪心 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。

○既治療例を対象とした第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 療法に先行バイオ医薬品 10 mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤に先立ち先行バイオ医薬品を投与) を併用したときの有効性を検討した。その結果、先行バイオ医薬品併用群においては、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。

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＋ 先行バイオ医薬品群 (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＋先行バイオ医薬品群で 76.3% (219/287 例) であった。FOLFOX 4 療法群との発現率の差が 2% 以上であった主な副作用は、疲労 18.5% (53/287 例)、下痢 17.8% (51/287 例)、神経障害－感覚性 16.4% (47/287 例)、悪心 10.8% (31/287 例)、嘔吐 10.1% (29/287 例)、脱水 8.7% (25/287 例)、高血圧 6.3% (18/287 例)、腹痛 5.9% (17/287 例)、呼吸困難 5.9% (17/287 例)、神経障害－その他 5.2% (15/287 例) であった⁸⁾。

○未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g 試験）

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 療法に先行バイオ医薬品 5 mg/kg（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に先行バイオ医薬品を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、先行バイオ医薬品併用群では IFL 療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた⁹⁾。

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＋ 先行バイオ医薬品群 (n=402)	10.58		20.37	

有害事象発現率は、IFL 療法＋先行バイオ医薬品群で 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。

○未治療例を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g 試験）

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 療法に先行バイオ医薬品 5 mg/kg を併用投与（14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に先行バイオ医薬品を投与）したときの有効性を検討した。その結果、先行バイオ医薬品併用群では、5-FU/LV 療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた¹⁰⁾。

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＋ 先行バイオ医薬品群 (n=104)	9.17		16.56	

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

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした 5-FU/LV 療法に先行バイオ医薬品を併用した、上記試験を含む 3 試験の併合解析が行われ、先行バイオ医薬品併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある¹¹⁾。

＜扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

〔国内臨床試験の成績〕

○国内第Ⅱ相試験（J019907 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 療法に先行バイオ医薬品 15mg/kg を併用（21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了後に先行バイオ医薬品を投与）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、先行バイオ医薬品の投与は 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、先行バイオ医薬品併用群では、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。

J019907 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＋先行バイオ医薬品群 (n=117)	6.9		60.7	

副作用発現率は、CP 療法＋先行バイオ医薬品群で 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。

〔海外臨床試験の成績〕

○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 療法に先行バイオ医薬品 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先行バイオ医薬品を投与）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、先行バイオ医薬品の投与は CP 療法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、先行バイオ医薬品併用群では、CP 療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた¹²⁾。

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＋先行バイオ医薬品 15mg/kg 群 (n=417)	6.2		12.3	

Grade3 以上の副作用発現率は、先行バイオ医薬品 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。

○海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（B017704 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 療法に先行バイオ医薬品 7.5mg/kg（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先行バイオ医薬品を投与）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、先行バイオ医薬品の投与は GC 療法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、先行バイオ医薬品 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。

B017704 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＋先行バイオ医薬品 15mg/kg 群 (n=351)	6.5		13.4	
GC 療法＋先行バイオ医薬品 7.5mg/kg 群 (n=345)	6.7	0.75 P=0.0082	13.6	0.93 P=0.4203

副作用発現率は、先行バイオ医薬品 7.5mg/kg＋GC 療法群で 95.5%（315/330 例）、先行バイオ医薬品 15.0mg/kg＋GC 療法群で 95.4%（314/329 例）であった。主な副作用は、先行バイオ医薬品 7.5mg/kg＋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、先行バイオ医薬品 15.0mg/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。

○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 療法に先行バイオ医薬品 7.5mg/kg（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先行バイオ医薬品を投与）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、先行バイオ医薬品の投与は 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、先行バイオ医薬品 15mg/kg 併用群では、CP 療法に比べ Time to disease progression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。

AVF0757g 試験の有効性に関する成績

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

副作用発現率は、先行バイオ医薬品 7.5mg/kg＋CP 療法群で 81.8%（18/22 例）、先行バイオ医薬品 15.0mg/kg＋CP 療法群で 90.3%（28/31 例）であった。主な副作用は、先行バイオ医薬品 7.5mg/kg＋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）、咯血 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、先行バイオ医薬品 15.0mg/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。

<手術不能又は再発乳癌>

[国内臨床試験の成績]

○国内第Ⅱ相試験（J019901 試験）

HER 2 陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと先行バイオ医薬品 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先行バイオ医薬品を投与）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¹³⁾。

副作用発現率は、先行バイオ医薬品 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¹⁴⁾。

[海外臨床試験の成績]

○海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100 試験）

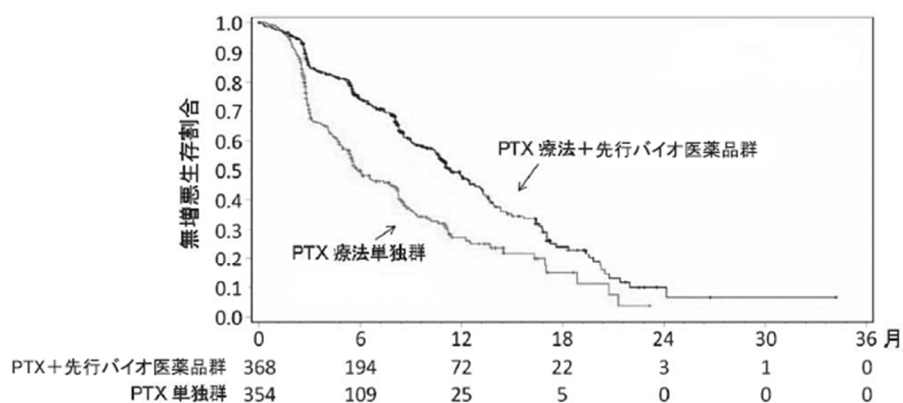
HER 2 陰性^{注 1)}で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX 療法に先行バイオ医薬品 10mg/kg を併用（28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目に PTX を、第 1 日目、15 日目に PTX 投与終了後に先行バイオ医薬品を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第 1 回中間解析（2005 年 2 月 9 日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。先行バイオ医薬品併用群では、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 療法に先行バイオ医薬品を併用することによる有意な延長は認められなかった^{15)、16)}。

注 1) E2100 試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療の HER 2 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 HER 2 発現不明乳癌患者も登録可能であった。

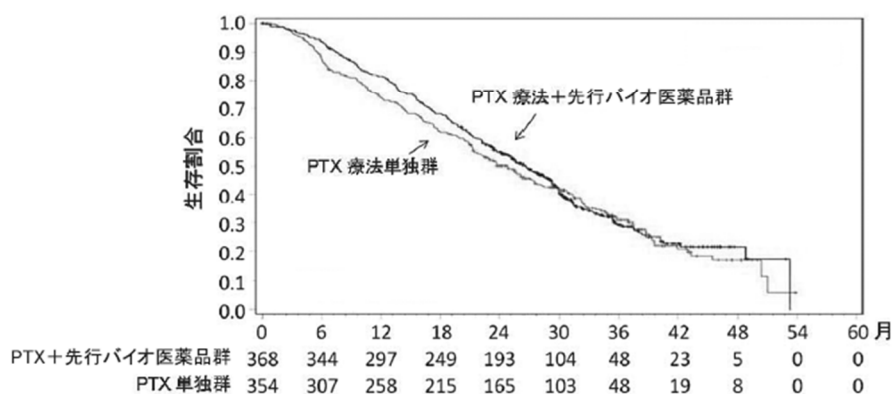
E2100 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
PTX 療法単独群 (n=354)	5.8	0.483 P<0.0001	24.8	0.869 P=0.1374
PTX 療法＋先行 バイオ医薬品群 (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



Grade3 以上（血液毒性については Grade4 以上）の副作用発現率は、先行バイオ医薬品＋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¹⁷⁾。

<悪性神経膠腫>

[国内臨床試験の成績]

○国内第Ⅱ相試験（J022506 試験）

既治療の再発悪性神経膠腫患者（膠芽腫 29 例、退形成性星細胞腫 1 例、退形成性乏突起星細胞腫 1 例）を対象に、先行バイオ医薬品 10mg/kg の 2 週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者 29 例における 6 カ月無増悪生存率は 33.9%、1 年生存率は 34.5%、奏効率は 27.6%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ 3.3 カ月及び 10.5 カ月であった¹⁸⁾。

副作用発現率は、96.8% (30/31 例) であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性 41.9% (13/31 例)、高血圧 32.3% (10/31 例)、下痢 22.6% (7/31 例)、鼻出血 22.6% (7/31 例)、ALT 増加 16.1% (5/31 例)、好中球数減少 16.1% (5/31 例)、白血球数減少 16.1% (5/31 例)、血中 A1-P 増加 12.9% (4/31 例)、便秘 9.7% (3/31 例)、口内炎 9.7% (3/31 例) であった¹⁹⁾。

[海外臨床試験の成績]

○国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（B021990 試験）

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T 療法）に先行バイオ医薬品又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。先行バイオ医薬品の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1 日 1 回連日投与）の併用期間（6 週間）中は、10mg/kg（第 1 日目から 2 週間隔、4 回投与）とし、テモゾロミドの 4 週間休薬期間中は先行バイオ医薬品も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目から第 5 日目まで 1 日 1 回投与を 6 サイクルまで実施）中は、先行バイオ医薬品 10mg/kg（28 日を 1 サイクルとして、第 1 日目、15 日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は先行バイオ医薬品の用量を 15mg/kg（21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、先行バイオ医薬品併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう 1 つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった。

B021990 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
RT/T療法 ＋プラセボ群 (n=463) 注8)	6.2	0.64 P<0.0001	16.7	0.88 P=0.0987
RT/T療法 ＋アバスチン群 (n=458) 注9)	10.6		16.8	

注 8) 日本人患者 25 例を含む。

注 9) 日本人患者 19 例を含む。

副作用発現率は、先行バイオ医薬品＋RT/T療法群で92.7%（430/464例）であった。主な副作用は、悪心39.9%（185/464例）、脱毛症35.1%（163/464例）、疲労33.2%（154/464例）、血小板減少症31.3%（145/464例）、高血圧29.3%（136/464例）、嘔吐23.5%（109/464例）、鼻出血16.4%（76/464例）、食欲減退16.2%（75/464例）、便秘15.5%（72/464例）、好中球減少症13.6%（63/464例）であった²⁰⁾。

< 卵巣癌 >

○国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（GOG-0218 試験）

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP 療法）を対照群（CPP 群^{注1)}とし、CP 療法に先行バイオ医薬品 15mg/kg を併用投与した CPB15 群^{注2)}及び先行バイオ医薬品 15mg/kg を併用・継続投与した CPB15+群^{注3)}の 3 群による有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、先行バイオ医薬品又はプラセボは投与開始から病勢進行又は 21 サイクルまで投与した。その結果、CPB15+群で、CPP 群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15 群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。

注 1) 21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP 療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群

注 2) 21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後に先行バイオ医薬品を投与し、CP 療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群

注 3) 21 日を 1 サイクルとし、CP 療法の 2 サイクル目から第 1 日目に他剤投与終了後に先行バイオ医薬品を投与し、CP 療法の中止又は終了後も先行バイオ医薬品を継続投与した群

GOG-0218 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注 4)}			生存期間 ^{注 5)}		
	イベント数	中央値(月)	ハザード比	イベント数	中央値(月)	ハザード比
CPP 群 (n=625)	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15 群 (n=625)	356	11.8	0.84 片側 P=0.0118 ^{注6)}	309	38.8	1.065 片側 P=0.2197
CPB15+群 (n=623)	317	14.1	0.71 片側 P<0.0001 ^{注6)}	270	43.8	0.879 片側 P=0.0641

注 4) カットオフ日：2009 年 9 月 29 日

注 5) カットオフ日：2011 年 8 月 26 日

注 6) 有意水準 0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績^{注 7)}

投与群	無増悪生存期間 ^{注 8)}		
	イベント数	中央値 (月)	ハザード比 [95%信頼区間]
CPP 群 (n=20)	8	14.5	—
CPB15 群 (n=12)	3	NE ^{注 9)}	0.44 [0.09、2.20]
CPB15+群 (n=12)	3	NE ^{注 9)}	0.71 [0.14、3.77]

注 7) 日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。

注 8) カットオフ日：2010 年 2 月 25 日

注 9) NE: not estimable

副作用発現率は、CPB15 群で 99.2% (602/607 例)、CPB15+群で 99.7% (606/608 例) であった。主な副作用は、CPB15 群で好中球数減少 94.6% (574/607 例)、白血球数減少 94.4% (573/607 例)、ヘモグロビン減少 90.0% (546/607 例)、疲労 69.7% (423/607 例)、血小板数減少 69.2% (420/607 例)、末梢性感覚ニューロパシー63.1% (383/607 例)、脱毛症 49.9% (303/607 例)、悪心 49.4% (300/607 例)、便秘 41.2% (250/607 例)、下痢 31.8% (193/607 例)であり、CPB15+群で好中球数減少 94.7% (576/608 例)、白血球数減少 94.1% (572/608 例)、ヘモグロビン減少 90.3% (549/608 例)、疲労 77.5% (471/608 例)、血小板数減少 70.4% (428/608 例)、末梢性感覚ニューロパシー63.5% (386/608 例)、悪心 55.1% (335/608 例)、脱毛症 50.3% (306/608 例)、便秘 42.9% (261/608 例)、関節痛 34.2% (208/608 例) であった^{注 10)}。

注 10) カットオフ日：2010 年 2 月 5 日

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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 1] として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1] として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

＜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 1] 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 1] として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

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。

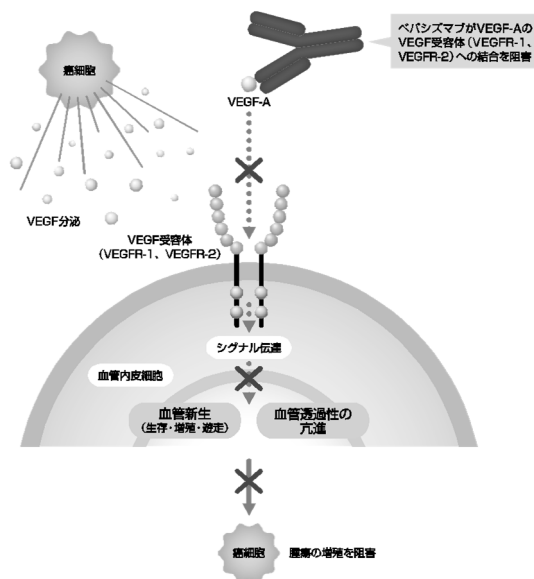
2. 薬理作用

(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關与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している^{21、22)}。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²³⁾。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^{23、24)}。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²⁴⁾。

本剤は *in vitro* 試験において以下の作用を示した²⁵⁾。

1. VEGF に対して、先行バイオ医薬品[§]と同程度の結合活性を示した。
2. ヒト臍帯静脈内皮細胞に対して、VEGF 誘導性の細胞増殖を抑制し、その抑制活性は先行バイオ医薬品[§]と同程度であった。
3. 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[§]の Fc 部位と同程度の結合活性を示したが、VEGF を発現するヒト腫瘍細胞株 DLD-1 に対して、先行バイオ医薬品[§]と同様に、抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害の誘導は認められなかった。



VEGF (vascular endothelial growth factor) : 血管内皮増殖因子

監修：京都大学大学院医学研究科・医学部 早期医療開発学 教授 中島 貴子先生

§) 先行バイオ医薬品：Avastin[®] [EU で承認されたベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

<アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL>

抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）である

A4.6.1 抗体を投与することにより、大腸癌(COLO 205、HM7、LS LiM6)、乳癌(MX-1、MDA-MB-435)、
膠芽腫(U-87MG)、卵巣癌(SKOV-3)等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた^{26、27、28)}。また、ヒト大腸癌(HM7)を用いた実験的癌転移モデルにおいて、肝臓への転移を抑制した²⁹⁾。
化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した^{26、27、28)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤はバイオ後続品であり、品質特性に関する同等性／同質性の評価の一環として本剤と先行バイオ医薬品の類似性を示すことを目的に各種 *in vitro* 試験を実施した。

注) 本項では、以下のように定義する。

本剤：ペバシズマブ (遺伝子組換え) [ペバシズマブ後続 1] 製剤

ペバシズマブ：本剤又は Avastin の有効成分

先行バイオ医薬品 (EU)：Avastin® [EU で承認されたペバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤]

1) Fab 領域の機能特性解析

①細胞増殖抑制試験 (*in vitro* 試験)

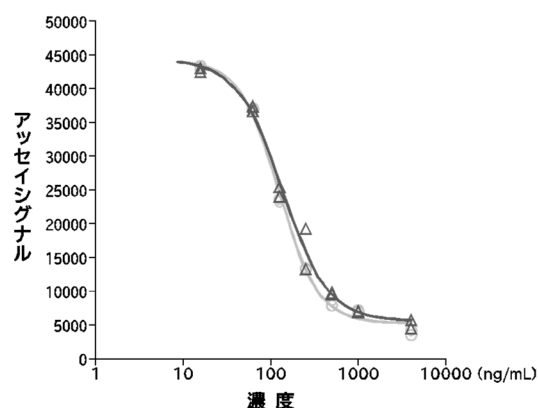
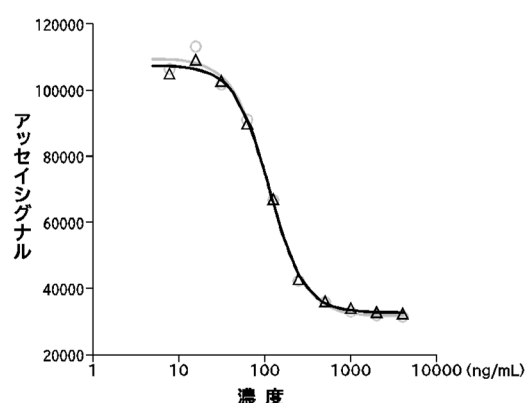
本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の細胞増殖抑制活性 [ヒト VEGF によるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の細胞増殖誘導に対する抑制の評価] について、標準物質の細胞増殖抑制活性を測定し、標準物質の活性に対する各試料の相対活性を算出した。

その結果、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) は、いずれも濃度依存的に細胞増殖を抑制し、相対活性の値の分布は重なり、平均値は同程度であったことから、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の細胞増殖抑制活性の類似性が示された。

本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の細胞増殖抑制活性の濃度反応曲線

標準物質と本剤の比較

標準物質と先行バイオ医薬品 (EU) の比較



標準物質と同時測定した本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の濃度反応曲線の典型例を示す。

各パネルは 1 枚のプレートで同時に測定した結果を示す。

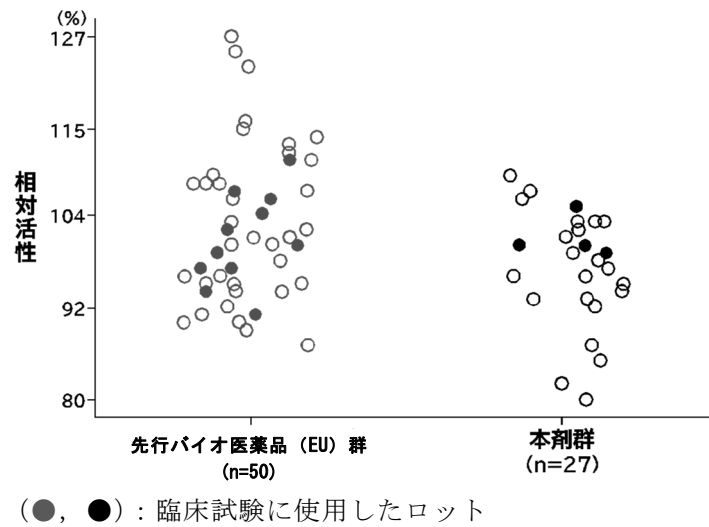
○-標準物質、△-本剤又は先行バイオ医薬品 (EU)

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の細胞増殖抑制活性

標準物質に対する相対活性（％）						
試料	N	平均	標準偏差	変動係数（％）	最小値	最大値
本剤	27	97	7.3	7.5	80	109
先行バイオ医薬品（EU）	50	102	9.4	9.2	87	127

N=ロット数

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の細胞増殖抑制活性（相対活性）



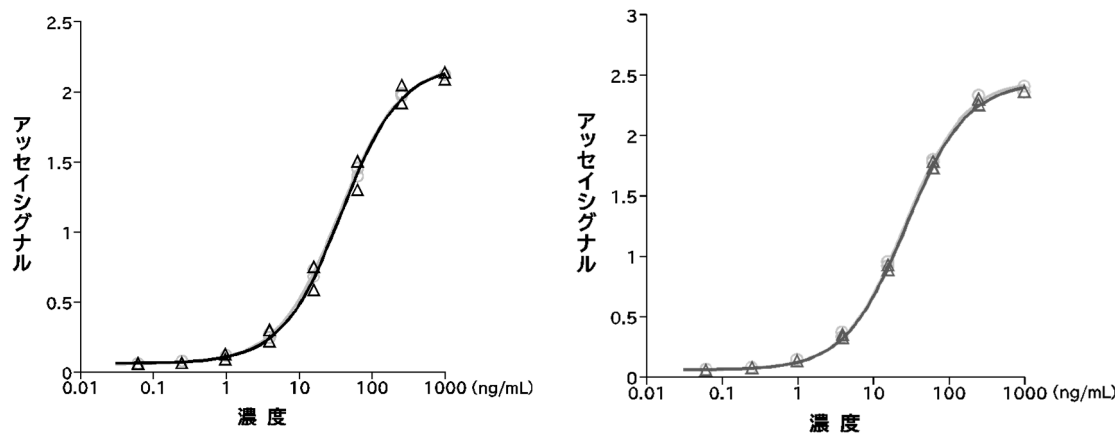
② VEGF への結合 (in vitro 試験)

a) ヒト VEGF₁₆₅ への結合

VEGF の主要なアイソフォームである VEGF₁₆₅ への、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の結合を ELISA 法で評価した。

その結果、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) は、いずれも濃度依存的に VEGF₁₆₅ に対して結合し、相対活性の値の分布は重なり、平均値は同程度であったことから、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の VEGF₁₆₅ への結合の類似性が示された。

本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) のヒト VEGF₁₆₅ への結合に関する濃度反応曲線
標準物質と本剤の比較 標準物質と先行バイオ医薬品 (EU) の比較

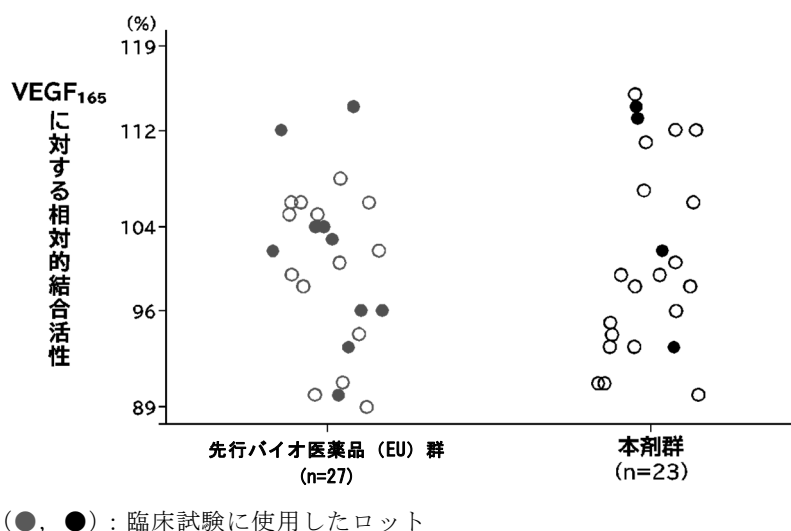


ヒト VEGF₁₆₅ への結合に関する本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の濃度反応曲線の典型例を示す。
各パネルは 1 枚のプレートで同時に測定した結果を示す。
○-標準物質、△-本剤及び先行バイオ医薬品 (EU)

本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の VEGF ₁₆₅ への結合活性						
標準物質に対する相対活性 (%)						
試料	N	平均	標準偏差	変動係数 (%)	最小値	最大値
本剤	23	101	8.2	8.0	90	115
先行バイオ医薬品 (EU)	27	101	6.6	6.5	89	114

N=ロット数

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の VEGF₁₆₅ への結合活性（相対活性）



b) その他の VEGF アイソフォームへの結合

ベバシズマブの VEGF₁₆₅ 以外のヒト VEGF アイソフォーム（VEGF₁₂₁、VEGF₁₈₉ 及び VEGF₂₀₆）に対する結合活性について、ELISA 法で評価した。なお、VEGF₁₆₅ についても同様に測定、評価した。

その結果、標準物質に対して本剤及び先行バイオ医薬品（EU）は、4 種類の VEGF アイソフォームのいずれについても、同様の EC₅₀ 及び相対活性（%）値を示し、本剤の各ヒト VEGF アイソフォームに対する結合活性は先行バイオ医薬品（EU）と類似していることが示された。

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 及び VEGF₂₀₆ に対する VEGF 結合活性の相対活性（%）

試料	標準物質に対する平均相対活性（%） ^c			
	VEGF ₁₂₁	VEGF ₁₆₅ ^a	VEGF ₁₈₉	VEGF ₂₀₆
本剤	98	117 ^b	114	96
先行バイオ医薬品（EU）	98	121 ^b	115	95

a. 各アイソフォームに対する結合活性を検討するため、VEGF₁₆₅ についても試験に含めた。

b. 相対活性（%）は「本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の VEGF₁₆₅ への結合活性」の表に示した最大値の範囲外であった。

c. 各試料でプレート 3 枚を用いて測定した。

先行バイオ医薬品（EU）の VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 及び VEGF₂₀₆ に対する VEGF 結合活性の EC₅₀

試料	平均 EC ₅₀ (ng/mL) ^a			
	VEGF ₁₂₁	VEGF ₁₆₅	VEGF ₁₈₉	VEGF ₂₀₆
本剤	31	24	25	24
先行バイオ医薬品（EU）	29	20	22	23

a. 各試料でプレート 3 枚を用いて測定した。

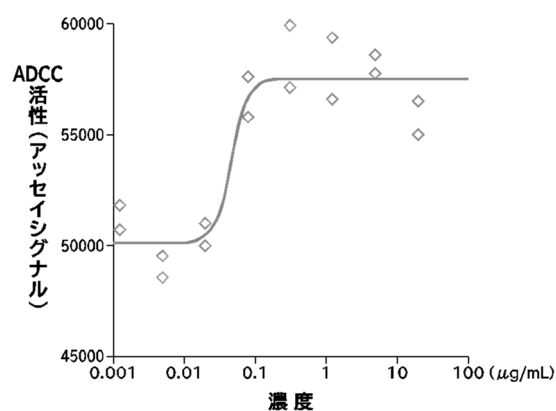
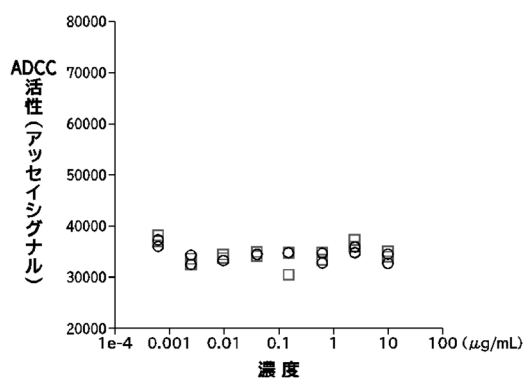
2) Fc 領域の機能特性解析

①抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性の特性解析 (*in vitro* 試験)

a) 末梢血単核細胞 (PBMC) を用いた ADCC 活性試験

VEGF 発現ヒト結腸腺癌細胞株 DLD-1 を標的細胞、PBMC を作用細胞として使用した。HER2 発現ヒト乳癌細胞株 SKBR3 及び抗 HER2 モノクローナル抗体 (トラスツズマブ) を ADCC 活性の陽性対照として使用した。標的細胞及び作用細胞と本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) を共にインキュベートした後、ADCC 活性による細胞毒性を評価した。その結果、先行バイオ医薬品 (EU) と同様に本剤は ADCC 誘導活性を有しないことが示された。

本剤、先行バイオ医薬品 (EU) 及びトラスツズマブ (陽性対照) の ADCC 活性
本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) トラスツズマブ (陽性対照)



○ : 本剤、□ : 先行バイオ医薬品 (EU)

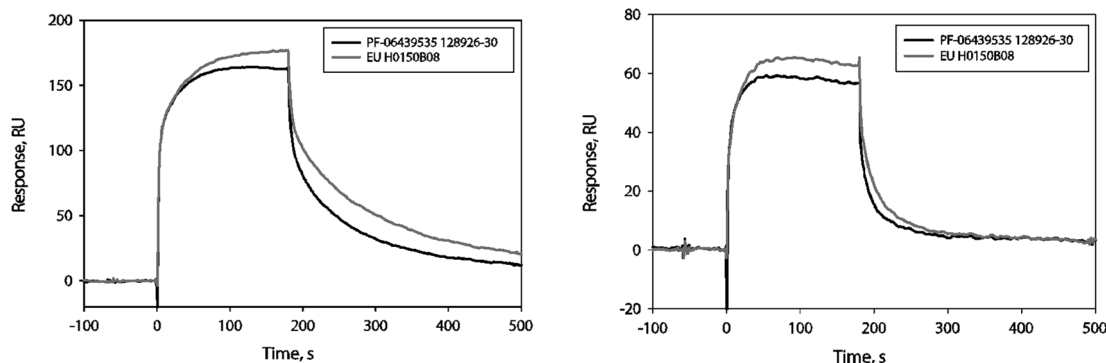
◇ : トラスツズマブ (陽性対照)

b) 表面プラズモン共鳴法（SPR）解析によるFcγRIIIa結合親和性

ベバシズマブはADCC誘導活性を持たないが、ベバシズマブはFcγRIIIaに結合することが予想されるIgG1由来の抗体である。このため、FcγRIIIaのアロタイプ158V及び158Fに対する本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の結合活性をSPRにより評価した。

その結果、FcγRIIIa 158V及び158Fへの結合は、中親和性から低親和性であることが確認され（FcγRIIIa 158Vに対して平衡解離定数（ K_D ） > 90 nmol/L、FcγRIIIa 158Fに対して $K_D > 500$ nmol/L）、ベバシズマブの特性と同様であった。本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のFcγRIIIaに対するSPRセンサーグラム、速度パラメータ〔結合速度定数（ k_a ）及び解離速度定数（ k_d ）〕、 K_D 及び% K_D 値は類似していた。本剤に対する先行バイオ医薬品（EU）のFcγRIIIa 158Fへの% K_D 値は83%であったが、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）はADCC活性を持たないことから、この差は生物活性に影響を及ぼさないと考えられる。

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のFcγRIIIa結合親和性のSPRセンサーグラム
FcγRIIIa 158Vへの結合親和性 FcγRIIIa 158Fへの結合親和性



本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のFcγRIIIa 158V及び158Fに対する結合親和性

試料	FcγRIIIa 158F ^b				FcγRIIIa 158V ^b			
	k_a , 1/Ms	k_d , 1/s	K_D , M	% K_D ^a	k_a , 1/Ms	k_d , 1/s	K_D , M	% K_D ^a
本剤 ^a	2.80×10^4	1.44×10^{-2}	5.24×10^{-7}	100	1.21×10^5	1.13×10^{-2}	1.03×10^{-7}	100
先行バイオ医薬品（EU）	2.68×10^4	1.63×10^{-2}	6.30×10^{-7}	83	6.68×10^4	6.24×10^{-3}	1.04×10^{-7}	100

a. 本剤を100%とした。

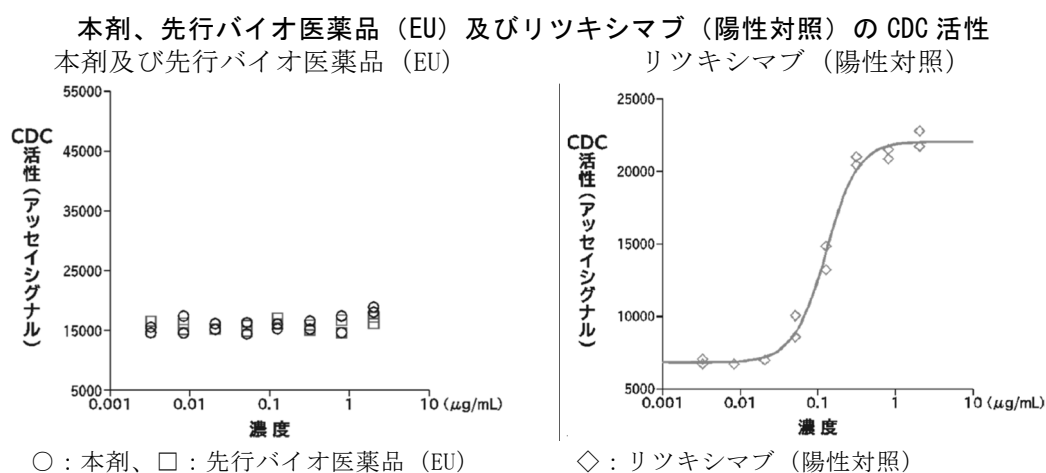
b. 各試料について3回測定した。

②補体依存性細胞傷害（CDC）活性の特性解析（*in vitro*試験）

a) CDC 活性試験

標的細胞として VEGF 発現ヒト結腸腺癌細胞株 DLD-1 及びヒト補体を使用し、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の CDC 活性を評価した。CD20 発現 Ramos ヒトリンパ腫細胞株及び抗 CD20 モノクローナル抗体（リツキシマブ）を CDC 活性の陽性対照として使用した。

その結果、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のいずれの試料も CDC 活性が認められず、本剤は CDC 活性を誘導しないことが示された。



b) MSD 法による C1q 結合試験

ベバシズマブは CDC 活性を誘導しないことが示されたが、IgG1 由来モノクローナル抗体として Fc 領域の CH2 ドメインは補体タンパク質 C1q に結合すると予想される。メソスケールディスカバリー社による測定法 (MSD 法) により、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の補体タンパク質 C1q に対する結合性の同等性/同質性を評価した。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の C1q 結合活性の類似性が示された。

本剤に対する先行バイオ医薬品 (EU) の C1q 結合活性率 (%)	
試料 ^a	相対結合率 (%) ^b
本剤	100
先行バイオ医薬品 (EU)	101

a. 各試料についてアッセイプレート 3 枚を用いて測定した。

b. 本剤を 100% とした。

c) その他の Fc γ 受容体に対する結合親和性

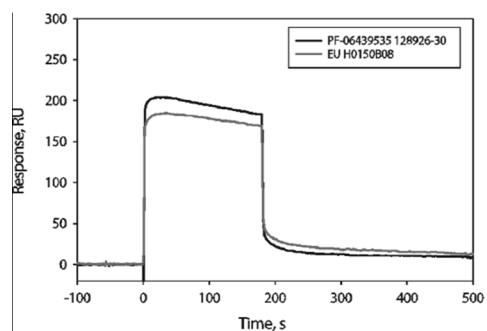
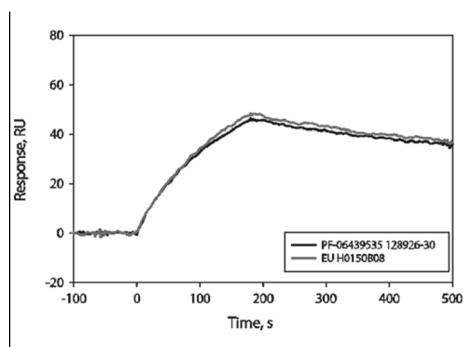
本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の Fc γ RI、Fc γ RII a 131H/131R、Fc γ RII b 及び Fc γ RIII b に対する親和性を SPR により評価した。

その結果、本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の Fc γ RI、Fc γ RII a 131H、Fc γ RII a 131R、Fc γ RII b 及び Fc γ RIII b に対する結合親和性について類似性が示された。

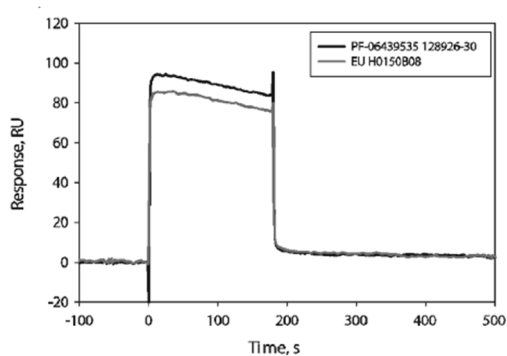
本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の Fc γ RI 結合活性は、IgG1 由来抗体について予想されたとおり本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) が Fc γ RI に対して高親和性 ($K_D < 10$ nmol/L) を示すことを確認した。Fc γ RII a 131H/131R の SPR 結合アッセイにより本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) について得られた K_D 及び % K_D 値は、IgG1 由来抗体について予想されたとおり低親和性 ($K_D > 2000$ nmol/L) であり、SPR の通常の操作範囲外であることが確認されたことから、これらの受容体に対する本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の結合は定常状態解析を用いて評価した。

低い結合親和性のため、SPR における本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の Fc γ RII b 及び Fc γ RIII b への結合は、いずれの試料も最高濃度 (10,000 nmol/L) でも結合曲線は飽和に到達せず、 K_D 値は求められなかった。

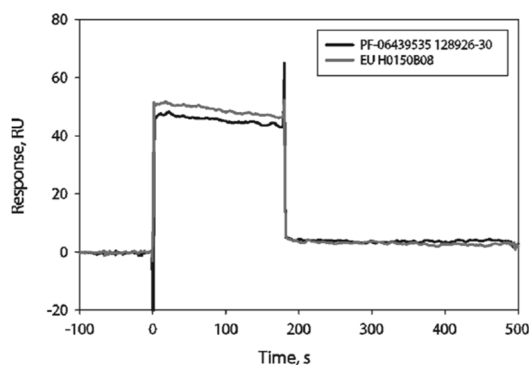
本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のFc γ 受容体に対する結合のSPRセンサーグラム
Fc γ RIへの結合親和性 Fc γ RIIa 131Hへの結合親和性



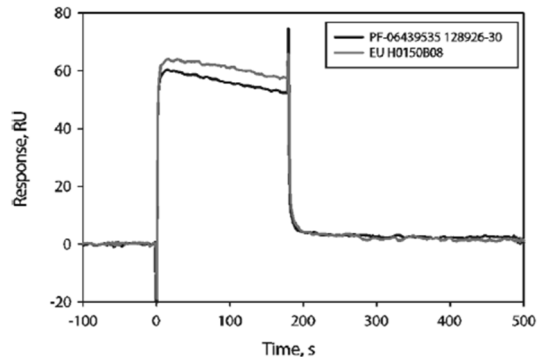
Fc γ RIIa 131Rへの結合親和性



Fc γ RIIbへの結合親和性



Fc γ RIIIbへの結合親和性



本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のFcγRI、FcγRIIa 131H/131R、FcγRIIb 及びFcγRIIIb への結合親和性

試料 ^a	FcγRI				FcγRIIa 131H		FcγRIIa 131R	
	k_a , 1/Ms	k_d , 1/s	K_D , M	% K_D ^b	K_D , M	% K_D ^b	K_D , M	% K_D ^b
本剤	9.55×10^4	9.05×10^{-4}	9.66×10^{-9}	100	3.00×10^{-6}	100	4.13×10^{-6}	100
先行バイオ医薬品 (EU)	9.61×10^4	9.01×10^{-4}	9.52×10^{-9}	100	2.54×10^{-6}	118	3.76×10^{-6}	109

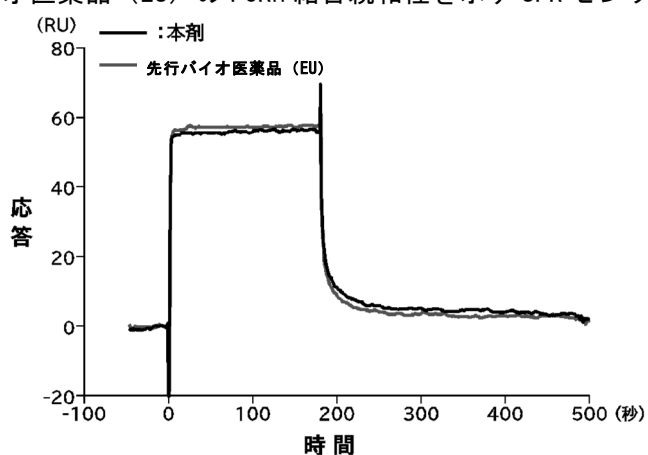
a. 各試料について 2 又は 3 回測定した。

b. 本剤を 100% K_D とした。

③FcRn との結合特性解析（*in vitro* 試験）

SPR を用いて、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の FcRn に対する結合親和性を評価した。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）は、類似した結合活性を示した。

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の FcRn 結合親和性を示す SPR センサーグラムの典型例

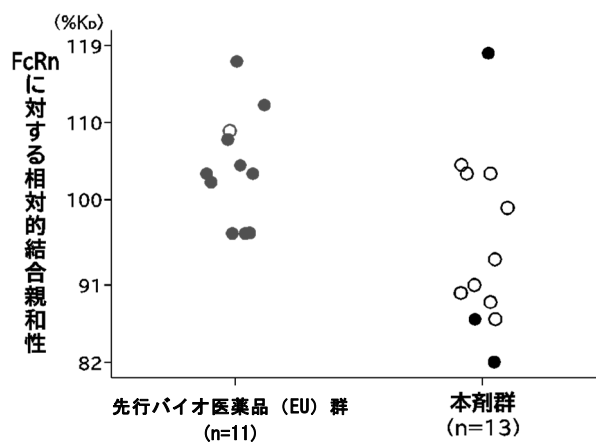


SPR による本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の FcRn に対する結合活性

標準物質に対する相対 K_D (%)						
試料	N	平均	標準偏差	変動係数 (%)	最小値	最大値
本剤	13	95	10.2	10.7	82	118
先行バイオ医薬品 (EU)	11	105	6.4	6.2	97	117

N=ロット数

SPR による本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の FcRn 結合親和性（%K_D 値）



* %K_D : 標準物質で算出された解離定数 (K_D) に対する試料の K_D の相対値
 (○, ●) : 臨床試験に使用したロット

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

注) 本項では、以下のように定義する。

本剤：ペバシズマブ（遺伝子組換え）[ペバシズマブ後続 1] 製剤

Avastin：先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

先行バイオ医薬品（EU）：Avastin® [EU で承認されたペバシズマブ（遺伝子組換え）製剤]

1) 単回投与〔健康男性成人（外国人データ）：外国第 I 相試験（B7391001 試験）〕⁵⁾

外国人健康男性成人 65 例（本剤群 32 例及び先行バイオ医薬品（EU）群 33 例）を PK 解析対象集団として、本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を 5 mg/kg の用量で 90 分かけて単回静脈内投与したときの PK パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示した。

本剤又は先行バイオ医薬品（EU）の血清中濃度（中央値）の経時的推移並びに C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は類似しており、先行バイオ医薬品（EU）に対する本剤の PK パラメータを比較した結果、 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間は、いずれも事前に規定した許容範囲内（80%～125%）に含まれたことから、2 製剤間の PK における同等性／同質性が確認された（「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）[ペバシズマブ後続 1] として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1] として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

＜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 1] 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、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）[ペバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

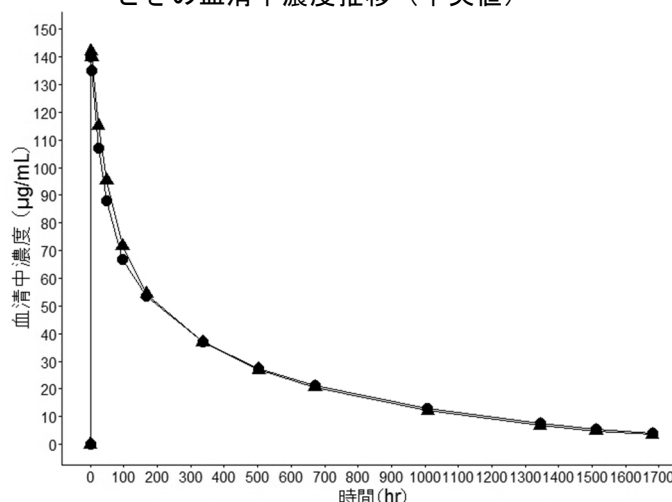
＜悪性神経腫＞

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 1] として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）[ペバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

健康男性成人に本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（中央値）^{注）}



▲：本剤（n=33）、●：先行バイオ医薬品（EU）（n=35）

注）定量下限（0.250 μg/mL）未満は 0 μg/mL として統計量を算出した。

健康男性成人に本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を 5 mg/kg の用量で単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	本剤	先行バイオ医薬品（EU）
n	32	33
C _{max} （μg/mL）	142.9±20.3	137.0±20.5
AUC _{last} （μg·hr/mL）	40840±6411	41010±6711
AUC _{inf} （μg·hr/mL）	43080±7103	43830±8326
CL（mL/hr/kg）	0.119±0.021	0.117±0.022
V _{ss} （mL/kg）	62.4±10.6	64.9±9.6
t _{1/2} （hr）	397±63	417±90

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態の分布容積、t_{1/2}：終末相の消失半減期

注）本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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 1〕として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1〕として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

＜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 1〕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 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

＜悪性神経腫＞

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 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の薬物動態パラメータの統計的比較
（薬物動態解析対象集団）

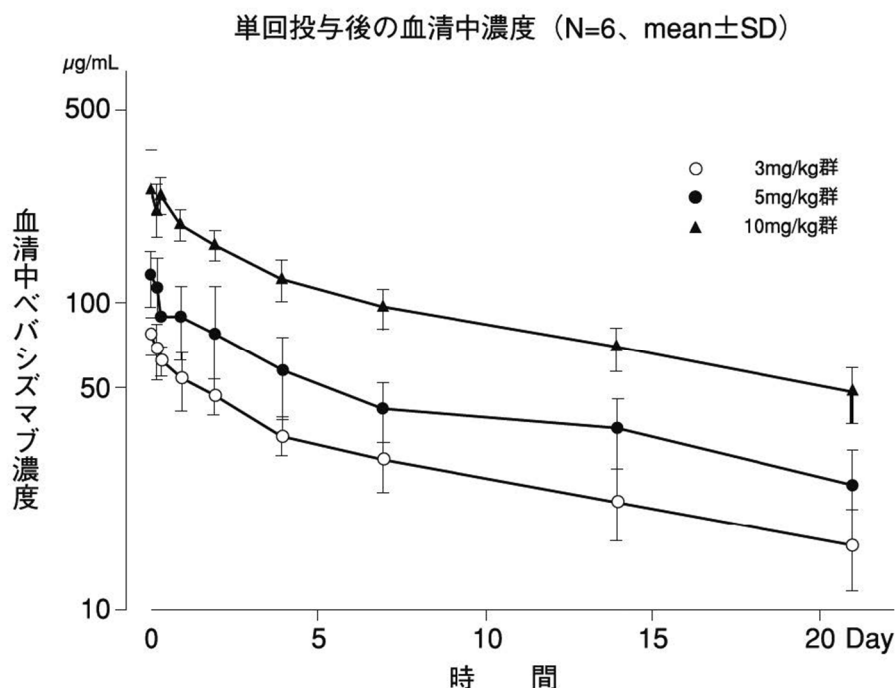
パラメータ（単位）	調整済み 幾何平均値		調整済み 幾何平均値の比 ^a	比の 90% 信頼区間 ^a
	本剤	先行バイオ医薬品（EU）	（本剤／先行バイオ医薬品（EU））	
C_{\max} （ $\mu\text{g/mL}$ ）	141.5	135.5	104.42	（ 98.36, 110.84）
AUC_{last} （ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）	40330	40490	99.62	（ 93.69, 105.93）
AUC_{inf} （ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）	42490	43100	98.58	（ 92.16, 105.44）

a. 比及び比の 90%信頼区間はパーセンテージで表記した。

C_{\max} ：最高血清中濃度、 AUC_{last} ：0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、
 AUC_{inf} ：0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

2) 単回投与〔結腸・直腸癌患者：アバシチン®点滴静注用 100 mg/4 mL・400 mg/16 mL〕³⁰⁾

結腸・直腸癌患者 18 例にベバシズマブ 3、5 又は 10 mg/kg^{注)} を 90 分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUC は投与量に比例して増加した。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	V _d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t _{1/2} (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

N=6、mean±SD

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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1〕として1回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

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1〕として1回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

＜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1〕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1〕として1回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続1〕として1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続1〕として1回 10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

3) 反復投与〔扁平上皮癌を除く進行（切除不能、局所進行、再発又は転移性）NSCLC 患者（外国人データを含む）：国際共同第Ⅲ相試験（B7391003 試験）〕⁶⁾

扁平上皮癌を除く進行（切除不能、局所進行、再発又は転移性）NSCLC 患者 705 例（本剤群 351 例及び先行バイオ医薬品（EU）群 354 例）を PK 解析対象集団として、本剤又は先行バイオ医薬品（EU）をパクリタキセル・カルボプラチン（CP 療法）併用下で反復静脈内投与したとき、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の第 5 サイクル第 1 日までの各採血時点の血清中濃度を下表に示した。

1 サイクル 21 日間とし、パクリタキセルは、前投薬後、化学療法の最初の薬剤として、各サイクルの第 1 日に、パクリタキセル^{a)} 200 mg/m²を 3 時間かけて点滴静脈内投与した。病勢進行（progressivedisease：PD）が認められない場合には、パクリタキセルは少なくとも 4 サイクル、最大 6 サイクル投与することとした。毒性が発現した場合は減量を可能とした。

パクリタキセル点滴投与終了後、化学療法の 2 番目の薬剤として、カルボプラチン^{a)} AUC6.0（最高投与量 900 mg）を 15 分以上かけて点滴静脈内投与した。カルボプラチンは少なくとも 4 サイクル、最大 6 サイクル投与することとした。毒性が発現した場合は減量を可能とした。

本剤又は先行バイオ医薬品（EU）は各サイクルの開始時に投与した。初回は 15 mg/kg を 90 分かけて点滴静脈内投与した。初回投与時の忍容性が良好であった場合、2 回目以降の投与時間は 60 分に変更可能とした。60 分間の投与時間で忍容性が良好であった場合、その後のすべての投与について、投与時間を 30 分に変更可能とした。投与時間を短縮した際に注入に伴う反応が発現した場合は、医師の判断で投与時間の延長を可能とした。体重が 110kg を超える被験者に本剤又は先行バイオ医薬品（EU）を点滴投与する場合は、薬剤の希釈液を増量して投与時間を延長した。希釈後の薬液の濃度は 1.4～16.50 mg/mL の範囲とする必要があるとした。

a) 国内における承認された用法及び用量とは異なる。

注）本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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 1〕として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1〕として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

＜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 1〕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 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

同日に併用する場合、1) パクリタキセル、2) カルボプラチン、3) 本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) の順に投与した。

血清中濃度の平均値は、ベースライン (第 1 サイクル第 1 日の投与前) 時から第 5 サイクル第 1 日までのすべての時点において本剤と先行バイオ医薬品 (EU) 間でおおむね類似していた。また、日本人患者 19 例 (本剤群 8 例、先行バイオ医薬品 (EU) 群 11 例) でも同様の傾向が確認された (「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)。

本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の血清中濃度 (薬物動態解析対象集団、全体集団)

来院日	規定の治験薬 投与後時間 ^a	本剤群				先行バイオ医薬品 (EU) 群			
		N	NALQ	平均値 (CV, %)	中央値 (範囲)	N	NALQ	平均値 (CV, %)	中央値 (範囲)
第 1 サイクル 第 1 日	0 時間	333	6 ^b	68.08 (1036)	0.0000 (0.0000-11300)	338	7 ^b	116.4 (886)	0.0000 (0.000-12300)
	2.5 時間	319	309	280000 (37)	282000 (0.000-546000)	326	321	302200 (33)	300000 (0.000-525000)
第 2 サイクル 第 1 日	0 時間	310	308	54350 (82)	49050 (0.000-460000)	326	324	59150 (84)	52800 (0.000-522000)
第 3 サイクル 第 1 日	0 時間	206	206	81090 (60)	77450 (4040-495000)	211	211	83350 (39)	79700 (5270-259000)
第 4 サイクル 第 1 日	0 時間	277	277	100900 (54)	94700 (1000-475000)	299	298	99750 (51)	96500 (0.000-697000)
第 5 サイクル 第 1 日	0 時間	257	256	105300 (46)	101000 (0.000-494000)	270	270	109800 (60)	105500 (5610-723000)
	1.5 時間	192	192	360700 (36)	372500 (19700-636000)	201	201	377200 (38)	387000 (28700-1010000)

濃度単位 (ng/mL)

平均値及び中央値 (範囲) は、定量下限値未満の値をゼロとして計算した。

各採血時点において規定の採血時間から 20% 超の採血時間の逸脱又は各治験薬投与後時間 (0 時間) においては投与後に採血した試料を表から除外した。

N: 評価可能患者数、NALQ: 定量下限値 (250 ng/mL) を上回った患者数、CV: 変動係数

a. 点滴静注時間: 第 1 サイクル=90 分、第 5 サイクル=30 分

b. 第 1 サイクル第 1 日の治験薬投与前の本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) の濃度が C_{max} の 5% を超えていた被験者は、この表から除外した。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

< 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 1] として 1 回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1] として 1 回 7.5 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

< 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 1] 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 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

< 悪性神経膠腫 >

通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

< 卵巣癌 >

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

4) 反復投与〔非小細胞肺癌患者：アバスタチン[®]点滴静注用 100 mg/4 mL・400 mg/16 mL〕³¹⁾

非小細胞肺癌患者 51 例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ 15mg/kg の点滴静注を 3 週間隔で繰り返したとき、初回投与 63 日後（投与 4 回目）の最低及び最高血清中ベバシズマブ濃度 (mean±SD) は各々 115.9±45.6 (20 例) 及び 450.3±97.3 (19 例) μ g/mL であり、投与 4 回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

5) 反復投与〔手術不能又は再発乳癌〕³²⁾

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

(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

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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 1〕として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1〕として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

＜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 1〕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 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の PK は、ノンコンパートメント解析を用いて決定した。

(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

(外国人データ)

健康男性成人 32 例に本剤 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの全身クリアランス (CL) は 0.119 ± 0.021 mL/hr/kg であった (「VII-1. (2) 1) 単回投与」の項参照)。

<参考：アバスチン[®]点滴静注用 100 mg/4 mL・400 mg/16 mL>

(外国人データ)

491 例の患者に 1~20 mg/kg^{注)} の用量のベバシズマブを 1 週間隔、2 週間隔、若しくは 3 週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは 0.262L/day、女性は 0.207L/day であった³³⁾。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

<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 1] として 1 回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1] として 1 回 7.5 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

<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 1] 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 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

<悪性神経膠腫>

通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

<卵巣癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

(5) 分布容積

(外国人データ)

健康男性成人 32 例に本剤 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積 (Vss) は 62.4 ± 10.6 mL/kg であった (「VII-1. (2) 1) 単回投与」の項参照)。

<参考：アバスチン®点滴静注用 100 mg/4 mL・400 mg/16 mL>

(外国人データ)

491 例の患者に 1~20 mg/kg^{注)} の用量のベバシズマブを 1 週間隔、2 週間隔、若しくは 3 週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。中心コンパートメントの分布容積については、男性は 3.25L、女性は 2.66L であった³³⁾。

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

<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 1] として 1 回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1] として 1 回 7.5 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

<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 1] 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 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

<悪性神経膠腫>

通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

<卵巣癌>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] として 1 回 10mg/kg (体重) を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg (体重) を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

中央コンパートメントからの線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル

（2）パラメータ変動要因

（外国人データを含む）

扁平上皮癌を除く進行（切除不能、局所進行、再発又は転移性）NSCLC 患者を対象とした B7391003 試験から得られた 705 例のデータに基づき、過去に報告された Avastin の母集団 PK 解析結果及び B7391001 試験結果を参考に、非線形混合効果モデリング（nonlinear mixed effect modeling: NONMEM）アプローチを用いて母集団 PK 解析を実施し、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）それぞれについて母集団 PK 解析モデルを構築した。

本母集団 PK 解析の結果、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の PK は、中央コンパートメントからの線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより説明され、両モデルの最終モデルにおいて体重及び性別が共変量としてそれぞれ選択された。共変量候補として検討した投与群（本剤群又は先行バイオ医薬品（EU）群）は、クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に対する統計的に有意な共変量ではなかったことから、本母集団 PK 解析結果は、B7391001 試験で確認された先行バイオ医薬品（EU）に対する本剤の PK における同等性／同質性を支持した。

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

（参考）

「Ⅷ-6.（5）妊婦」の項参照

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

（参考）

「Ⅷ-6.（6）授乳婦」の項参照

（4）髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：アバスチン[®]点滴静注用 100 mg/4 mL・400 mg/16 mL＞

ウサギに ¹²⁵I 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、先行バイオ医薬品の分布はほぼ血漿に限られていた³⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

＜参考：アバスチン[®]点滴静注用 100 mg/4 mL・400 mg/16 mL＞

ウサギに ¹²⁵I 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与 48 時間後の尿中に未変化体は検出されなかった³⁵⁾。

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 脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9. 1. 5、11. 1. 6 参照]
- 1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[8. 2、11. 1. 7 参照]
- 1.8 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11. 1. 8 参照]

<解説>

- 1.1 本剤が他の抗悪性腫瘍剤と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「2. 禁忌」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」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、各併用薬剤の添付文書を確認し、あわせて十分に検討する必要がある。また、併用する薬剤により用法及び用量及びその調製、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、併用する薬剤の添付文書を熟読のうえ、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、先行バイオ医薬品[§]併用群に高頻度で認められ、そのうち死亡に至った例が報告された。

本事象の発現時期に一定の傾向はなく、本剤の投与期間中どの時点においても発現する可能性があるため、本剤の投与期間中に、腹痛などがあらわれた場合には、消化管穿孔の疑いを含めて迅速かつ適切に対応することが大切である。

以上のことから、消化管穿孔について「1. 警告」に記載し、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項にて本剤の「投与開始時」及び「投与期間中」における注意喚起を行った。

- 1.3 先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験において、試験中あるいは試験終了後に、創傷治癒遅延に伴う合併症（創し開、術後出血等）が、化学療法単独群と比較し、先行バイオ医薬品[§]併用群で高頻度で認められた。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。

以上のことから、創傷治癒遅延に伴う合併症について「1. 警告」に記載し、本剤の「投与開始時」、「投与期間中」、「投与期間終了後」の各時点における注意喚起を行うとともに「5. 重要な基本的注意」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載した。

- 1.4 重篤な腫瘍関連出血が認められ死亡に至った例が報告されていることから、腫瘍関連出血について「1. 警告」に記載した。

先行バイオ医薬品[§]の各種の進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者^{*注)} 1例に重篤な脳出血が発現したため、本試験以降の国内外のほとんどの臨床試験では脳転移を有する患者は対象から除外されており、国内における先行バイオ医薬品[§]の承認当時、脳転移例での使用例数及び国内での使用実績は極めて限られていた。そのため、海外臨床試験及び国内市販後における先行バイオ医薬品[§]の使用実績が蓄積された時点で、改めて脳転移例における脳出血の評価を行った。その結果、本剤を投与することにより脳出血のリスクが上昇する可能性があるものの、個別の患者の状態等に応じてリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に本剤投与の要否を判断することが重要であるため、「1. 警告」に記載するとともに「5. 重要な基本的注意」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項においても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。

*先行バイオ医薬品[§]の国内における承認された効能又は効果とは異なる。

- 1.5 国内外の臨床試験において、本剤の投与を受けた扁平上皮癌を除く進行（切除不能、局所進行、再発又は転移）NSCLC 患者のうち、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。

以上のことから、肺出血（喀血）について「1. 警告」に記載し注意喚起を行った。

- 1.6 先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験において、動脈血栓塞栓症の発現頻度が化学療法単独群と比較し、先行バイオ医薬品[§]併用群で高頻度に認められ、また、死亡に至った例が報告された。これに鑑み、米国においては、ドクターレターを伴う添付文書の改訂が行われ、動脈血栓塞栓症に関する詳細な記述が【WARNING】欄等に追加された。本剤の国際共同臨床試験においても、本剤の投与を受けた扁平上皮癌を除く進行（切除不能、局所進行、再発又は転移）NSCLC 患者のうち、急性心筋梗塞があらわれ、死亡に至った例が報告されている。

以上のことから、動脈血栓塞栓症について「1. 警告」に記載し、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に本剤の「投与開始時（及び投与期間中）」における注意喚起を行った。

注）本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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1]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1]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1]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1]として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

- 1.7 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リーゼが報告されており、死亡に至った例が報告された。先行バイオ医薬品[§]の投与により高血圧が発現することが知られており、事象の重篤化及び致命的転帰を防ぐために、血圧の管理は非常に重要である。

以上のことから、高血圧性脳症及び高血圧性クリーゼについて「1. 警告」に記載し、「5. 重要な基本的注意」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、高血圧に関連した本剤の「投与開始時」、「投与期間中」における注意喚起を行った。

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

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 咯血（2.5mL 以上の鮮血の咯出）の既往のある患者 [1. 5、11. 1. 5 参照]

<解説>

2.1 本剤はヒト化マウスモノクローナル抗体であり、製造時にチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いていること、及びヒスタミン遊離作用の知られているポリソルベート等を含んでいることから、これら成分による過敏症の既往のある患者では、その成分に対する抗体が存在する可能性がある。投与前に、十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認する必要がある。

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

ちなみにティースプーン 1/2 杯と 2.5 mL はほぼ同量である。

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-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]
- 8.7 卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg（体重）、2週間間隔で使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」³⁶⁾等）を熟読すること。

<解説>

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

- 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。このような事実に鑑み、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 国内外で先行バイオ医薬品[§]の投与により重度の蛋白尿（ネフローゼ症候群）が認められた。また、先行バイオ医薬品[§]の投与により高血圧が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と考えられる。
- 8.4 脳転移を含む脳腫瘍を有する患者に対する本剤投与の可否は、個別の患者の状態等に応じて、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、専門医が慎重に判断する必要がある。また、脳腫瘍を有する患者に投与する場合、本剤投与中及び投与後においては患者の状態を十分に観察し、神経学的異常が認められた場合には腫瘍の増大、新たな転移巣の出現及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うことが必要である。さらに、治療開始時において無症候性の脳腫瘍を有する患者に本剤の投与が開始される可能性があることから、投与開始時において脳腫瘍を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても慎重に観察を行う必要がある。
- 8.5 他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少があらわれることがある。なお、国際共同第Ⅲ相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。定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- 8.6 先行バイオ医薬品[§]の国内製造販売後において、血栓性微小血管症が報告されている。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続1〕製剤を指す。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者

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

9.1.3 脳転移を有する患者

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

9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6 参照]

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12 参照]

<解説>

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

9.1.2 先行バイオ医薬品[§]の非臨床試験において、先行バイオ医薬品[§]が創傷治癒過程に影響することが報告されており、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先行バイオ医薬品[§]の臨床試験対象から除外されたため、そのような症例に対する安全性情報が確認されていないことを鑑みた上で、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必要がある。

（*大きな手術：開腹、開胸、全身麻酔を伴う手術、臓器切除を伴う手術、腹腔鏡手術等）

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

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

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

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

- 9.1.7 先行バイオ医薬品[§]の投与により高血圧が発現することが知られており、先行バイオ医薬品[§]の投与に起因した高血圧性脳症及び高血圧性クリーゼが発現し、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^{*注)}を対象とした海外臨床試験（日本の承認用法及び用量外）において、対照群と比較して先行バイオ医薬品[§]投与群でうっ血性心不全の発現率が高かった。なお、先行バイオ医薬品[§]の国内外の臨床試験においては、症候性のうっ血性心不全（又はNYHAⅡ－Ⅳ）及び左室駆出率50%未満の患者は対象から除外している。うっ血性心不全の発現率の上昇を認めたのは主に転移・再発乳癌を対象とした試験であり、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必要がある。
- * 先行バイオ医薬品[§]の国内における承認された効能又は効果とは異なる。

§) 「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]製剤を指す。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果及び用法及び用量

＜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1]として1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

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1]として1回7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

＜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1]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1]として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

＜悪性神経膠腫＞

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

＜卵巣癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

(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、本剤投与中及び最終投与後 6 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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。（*先行バイオ医薬品[§]の薬物動態学的知見を考慮し、本剤の投与期間終了後における避妊期間を、本剤最終投与後 6 カ月と設定した。）

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1 参照]

<解説>

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

妊娠している患者においては、本剤の投与により重大な妊娠転帰に至ることが考えられるため、妊婦又は妊娠している可能性のある患者においては本剤を用いるべきではなく、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

<解説>

先行バイオ医薬品[§]及び本剤の非臨床試験（カニクイザルにおける反復投与毒性試験）では、若齡ザルにおいて、骨端軟骨異形成が認められた。先行バイオ医薬品[§]及び本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明であるが、母体の IgG が乳汁中に移行することが知られていることから、本剤が乳児の成長に悪影響を及ぼす可能性がある。

本剤の投与期間中並びに本剤の投与終了後も最低 6 ヶ月間*は授乳しないことが望ましい。（*先行バイオ医薬品[§]の薬物動態学的知見を考慮し、授乳中止の期間を本剤の最終投与後 6 ヶ月と設定した。）なお、授乳中の患者は、先行バイオ医薬品[§]の臨床試験の対象から除外されていたため、そのような患者における安全性情報は確認されていない。

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

<解説>

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

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

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳卒中、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[§]投与による脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。また、一般に、高齢者は、副作用の発現リスクとなる背景因子を有していることが多いと考えられるため、投与開始前に、既往歴や患者の状態等を十分確認し、投与の適否を検討するとともに、本剤の投与中は特に注意し細かい観察を十分に行うなど慎重な対応を行う必要がある。

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]製剤を指す。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

<解説>

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

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]製剤を指す。

8. 副作用

11. 副作用

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

<解説>

承認までの臨床試験において認められた副作用については、「VIII-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (1.9%)

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等) があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療 (アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等) 等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔 (0.9%)

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

11.1.3 瘻孔 (0.3%)

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

11.1.4 創傷治癒遅延

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

脳卒中（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5 参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、高血圧性クリーゼ（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2 参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8 参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

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

11.1.10 骨髄抑制

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

11.1.11 感染症（10.0%）

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

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

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

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

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

11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

<解説>

重大な副作用は、先行バイオ医薬品[§]の添付文書に準じて設定した。以下に、本剤の扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌の一次治療（パクリタキセル・カルボプラチン併用）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（以下、第Ⅲ相臨床試験）における副作用の発現状況を記載した。

- 11.1.1 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 37 例（10.4%）に因果関係を問わない「ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction」に該当する事象が認められ、このうち 25 例（7.0%）は本剤との関連あり（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。すべての事象は非重篤だった。
- 11.1.2 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群に因果関係を問わない「消化管穿孔」に該当する事象は認められなかったが、先行バイオ医薬品[§]において、消化管穿孔により死亡に至る例が報告された。
- 11.1.3 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 1 例（0.3%）に因果関係を問わない「瘻孔」に該当する事象が認められ、本剤との関連なし（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。また、この事象は非重篤であった。
- 11.1.4 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 1 例（0.3%）に因果関係を問わない「創傷治癒遅延」に該当する事象が認められ、本剤との関連なし（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。また、この事象は非重篤だった。
- 11.1.5 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 83 例（23.3%）に因果関係を問わない「出血」に該当する事象が認められ、このうち 51 例（14.3%）は本剤との関連あり（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。
第Ⅲ相臨床試験において本剤投与群 2 例以上に認められた因果関係を問わない「出血」に該当する事象は、鼻出血 41 例（11.5%）、歯肉出血 17 例（4.8%）、喀血 15 例（4.2%）、血尿 8 例（2.2%）、血便排泄 3 例（0.8%）、肺出血 3 例（0.8%）、痔出血 2 例（0.6%）であった。また、11 例（3.1%）に因果関係を問わない重篤な「出血」に該当する事象が認められ、6 例（1.7%）は本剤との関連あり（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。
本剤又は先行バイオ医薬品[§]において、重度の出血により死亡に至る例が報告された。
- 11.1.6 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 10 例（2.8%）に因果関係を問わない「動脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、このうち 5 例（1.4%）は本剤との関連あり（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。また、4 例（1.1%）に因果関係を問わない重篤な「動脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、1 例（0.3%）は本剤との関連あり（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。さらに、本剤投与群 356 例中 12 例（3.4%）に因果関係を問わない「静脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、このうち 6 例（1.7%）は本剤との関連あり（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。また、7 例（2.0%）に因果関係を問わない重篤な「静脈血栓塞栓症」に該当する事象が認められ、2 例（0.6%）は本剤との関連あり（併用した化学療法との因果関係を問わない）と評価された。本剤又は先行バイオ医薬品[§]において、血栓塞栓症により死亡に至る例が報告された。

- 11.1.7 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 67 例 (18.8%) に因果関係を問わない「高血圧、高血圧性クレーゼ」に該当する事象が認められ、このうち 47 例 (13.2%) は本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。すべての事象は非重篤だった。
- 11.1.8 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群に因果関係を問わない「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象は認められなかったが、先行バイオ医薬品[§]において、可逆性後白質脳症症候群 (症状: 痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等) が、高血圧を伴う例及び伴わない例で報告された。
- 11.1.9 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 28 例 (7.9%) に因果関係を問わない「蛋白尿、ネフローゼ症候群」に該当する事象が認められ、このうち 21 例 (5.9%) は本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。また、1 例 (0.3%) に因果関係を問わない重篤な「蛋白尿、ネフローゼ症候群」に該当する事象が認められ、本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。
- 11.1.10 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 127 例 (35.7%) に因果関係を問わない「骨髄抑制」に該当する事象が認められ、このうち 37 例 (10.4%) は本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。また、11 例 (3.1%) に因果関係を問わない重篤な「骨髄抑制」に該当する事象が認められ、4 例 (1.1%) は本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。
- 11.1.11 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 78 例 (21.9%) に因果関係を問わない「感染症」に該当する事象が認められ、このうち 9 例 (2.5%) は本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。また、18 例 (5.1%) に因果関係を問わない重篤な「感染症」に該当する事象が認められ、3 例 (0.8%) は本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。第Ⅲ相臨床試験においては、本剤投与群に因果関係を問わない「壊死性筋膜炎」に該当する事象は認められなかった。
- 11.1.12 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 7 例 (2.0%) に因果関係を問わない「うっ血性心不全」に該当する事象が認められ、このうち 2 例 (0.6%) は本剤との関連あり (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。また、1 例 (0.3%) に因果関係を問わない重篤な「うっ血性心不全」に該当する事象が認められ、本剤との関連なし (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。乳癌を対象とした先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験において、グレード 3 以上の左室機能不全が 2.2% の頻度で認められた。また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告された。
- 11.1.13 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群 356 例中 4 例 (1.1%) に因果関係を問わない「間質性肺炎」に該当する事象が認められ、すべての事象が本剤との関連なし (併用した化学療法との因果関係を問わない) と評価された。また、1 例 (0.3%) に因果関係を問わない重篤な「間質性肺炎」に該当する事象が認められた。
- 11.1.14 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群に因果関係を問わない「血栓性微小血管症」に該当する事象は認められないが、先行バイオ医薬品[§]の国内製造販売後において、血栓性微小血管症が報告された。
- 11.1.15 第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群に因果関係を問わない「動脈解離」に該当する事象は認められないが、先行バイオ医薬品[§]の国内製造販売後において、関連性が否定できない「動脈解離」が報告された。

§) 「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ (遺伝子組換え) 製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1] 製剤を指す。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
そ の 他	疲労・倦怠感 (15.5%)、発熱	上気道感染 (鼻咽頭炎 等)、体重減 少、A1-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、带状疱疹、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 [J018157 試験、J018158 試験及び J019380 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 [J019907 試験]、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験 [J019901 試験]、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験 [B021990 試験] (国内症例)、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験 [J022506 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 [J029569 試験]、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験 [Y040245 試験] (国内症例) 及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相試験（B7391003 試験）の本剤投与群で発現した副作用の集計結果を以下に示した。
なお、副作用用語は MedDRA/J version 20.1 を用いた。

器官分類／副作用用語	安全性 解析対象例数 (N=356)	
	例数	%
副作用	190	53.4
うつ血性心不全	1	0.3
心不全	1	0.3
その他	69	19.4
顔面浮腫	2	0.6
胸痛	2	0.6
倦怠感	5	1.4
口腔ヘルペス	1	0.3
甲状腺機能亢進症	1	0.3
死亡	1	0.3
上気道感染（鼻咽頭炎等）	1	0.3
真菌感染	1	0.3
全身健康状態低下	1	0.3
体重減少	4	1.1
带状疱疹	1	0.3
注射部位発疹	1	0.3
注入に伴う反応	12	3.4
聴力低下	1	0.3
尿路感染	1	0.3
粘膜の炎症	2	0.6
粘膜乾燥	1	0.3
発熱	3	0.8
疲労	31	8.7
末梢腫脹	2	0.6
末梢性浮腫	2	0.6
無力症	8	2.2
疼痛	3	0.8
ネフローゼ症候群	1	0.3
ネフローゼ症候群	1	0.3
感染症	2	0.6
肺炎	2	0.6
肝臓	23	6.5
ALP上昇	11	3.1
ALT（GPT）上昇	18	5.1
AST（GOT）上昇	14	3.9
血中ビリルビン増加	2	0.6
眼	3	0.8
視力障害	1	0.3
流涙増加	2	0.6
筋・骨格	22	6.2
関節炎	1	0.3
関節痛	5	1.4
筋骨格痛（肩部痛、臀部痛等）	1	0.3
筋肉痛	6	1.7
筋力低下	1	0.3
頸部痛	1	0.3

器官分類／副作用用語	安全性 解析対象例数 (N=356)	
	例数	%
骨関節障害	2	0.6
骨痛	2	0.6
四肢痛	5	1.4
変形関節症	1	0.3
血液・凝固	1	0.3
好中球数増加	1	0.3
白血球数増加	1	0.3
血栓塞栓症	12	3.4
血栓塞栓症	1	0.3
心筋梗塞	1	0.3
深部静脈血栓症	1	0.3
静脈血栓塞栓症	1	0.3
動脈血栓塞栓症	2	0.6
脳虚血	1	0.3
肺塞栓症	5	1.4
呼吸器	17	4.8
くしゃみ	1	0.3
咳嗽	2	0.6
呼吸困難	9	2.5
口腔咽頭痛	1	0.3
上気道咳症候群	1	0.3
発声障害	4	1.1
鼻炎	1	0.3
鼻漏	1	0.3
骨髄抑制	52	14.6
血小板減少	20	5.6
好中球減少	19	5.3
単球減少	1	0.3
白血球減少	12	3.4
発熱性好中球減少症	4	1.1
貧血	30	8.4
出血	49	13.8
口腔内出血	1	0.3
歯肉出血	16	4.5
出血	1	0.3
消化管出血（吐血、下血）	3	0.8
脳出血	1	0.3
肺出血（血痰・喀血）	8	2.2
鼻出血	32	9.0
消化器	47	13.2
悪心	12	3.4
胃炎	1	0.3
胃食道逆流性疾患	1	0.3
下痢	10	2.8
虚血性大腸炎	1	0.3
口腔内痛	2	0.6

器官分類／副作用用語	安全性 解析対象例数 (N=356)	
	例数	%
口内炎	7	2.0
歯の障害	1	0.3
歯周病	1	0.3
消化不良	3	0.8
食欲減退	16	4.5
腹痛	3	0.8
腹部不快感	1	0.3
便秘	9	2.5
嘔吐	7	2.0
心・血管系	44	12.4
右脚ブロック	2	0.6
起立性低血圧	1	0.3
高血圧	37	10.4
左室機能不全	1	0.3
左房拡張	1	0.3
三尖弁閉鎖不全症	2	0.6
心中隔肥大	1	0.3
静脈炎	1	0.3
僧帽弁硬化症	1	0.3
僧帽弁閉鎖不全症	2	0.6
低血圧	1	0.3
変性大動脈弁疾患	1	0.3
精神神経系	46	12.9
ジストニア	1	0.3
意識消失	1	0.3
血管性脳症	1	0.3
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）	33	9.3
頭痛	8	2.2
不眠症	1	0.3
浮動性めまい	4	1.1
味覚異常	1	0.3
代謝	15	4.2

初回承認時までの臨床試験成績の集計

器官分類／副作用用語	安全性 解析対象例数 (N=356)	
	例数	%
血中アルブミン減少	5	1.4
血中カルシウム減少	3	0.8
血中ナトリウム減少	2	0.6
総蛋白減少	1	0.3
低マグネシウム血症	7	2.0
泌尿器	30	8.4
BUN増加	3	0.8
血中クレアチニン増加	5	1.4
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0.3
多尿	1	0.3
尿蛋白陽性	21	5.9
尿中血陽性	2	0.6
慢性腎臓病	1	0.3
皮膚	30	8.4
そう痒症	4	1.1
紅斑	1	0.3
手足症候群	1	0.3
脱毛症	8	2.2
爪囲炎	2	0.6
発疹	9	2.5
皮膚炎	3	0.8
皮膚乾燥	4	1.1
蕁麻疹	1	0.3
感染症および寄生虫症	9	2.5
口腔ヘルペス	1	0.3
上気道感染（鼻咽頭炎等）	1	0.3
真菌感染	1	0.3
帯状疱疹	1	0.3
爪囲炎	2	0.6
尿路感染	1	0.3
肺炎	2	0.6
鼻炎	1	0.3

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

〈必要抜き取り量計算式〉

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

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

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

＜解説＞

14.1 薬剤調製時の注意

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

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)	5 mg/kg		7.5 mg/kg		10 mg/kg		15 mg/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

14.1.2 本剤との混合時に物性の変化がないことが確認されている調製液は、生理食塩液のみである。本剤の調製には、日局生理食塩液のみを使用すること。

14.1.3 本剤は抗体製剤であり、安定性及び無菌性の維持の観点から、溶解後の残液は廃棄すること。残液の再使用や保存を絶対に行わないこと。なお、本剤は、抗菌性防腐剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1]の力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巢機能不全（ 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巢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^{37)、38)、39)}。

<解説>

15.1.1 海外で閉経前女性を対象にして実施された先行バイオ医薬品[§]の臨床試験において先行バイオ医薬品[§]と化学療法を併用した群では、化学療法のみを実施した群と比較して卵巢機能不全の発現率が高かった。

15.1.2 海外において先行バイオ医薬品[§]投与によりビスホスホネート系製剤投与による顎骨壊死の発現率増加が示唆された報告がある。

15.1.3 先行バイオ医薬品[§]の適応外疾患に対する硝子体内投与については、海外では欧州、米国、カナダ等において、2008年に先行バイオ医薬品[§]を硝子体内投与した後に、無菌性眼内炎等が発現したとの報告を受け、医療従事者に対し注意喚起文書が配布された。その後、2011年8月に米国において医療従事者に対し注意喚起文書「小分けされたアバスタチンの硝子体内注射による感染リスクについて」が配布され、多数の重篤な眼感染症が発現し、失明に至った例があることについて警告された。また、2011年12月にはカナダにおいて医療従事者に対し米国と同様の内容の注意喚起文書が配布された。報告された感染性眼内炎については、薬剤を小分けした際の手技上の問題による細菌汚染の可能性が報告されている⁴⁰⁾。これら海外の状況に加えて、国内においても先行バイオ医薬品[§]の適応外疾患に対する硝子体内投与により、網膜剥離、眼内炎、網膜出血等の眼障害が報告されており、硝子体内投与

時の眼障害や眼感染症による失明に関する注意喚起をその他の注意に記載した。

また、先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験で適応外疾患である加齢黄斑変性に対して先行バイオ医薬品[§]を投与した場合に、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている^{37)、38)、39)}。

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³⁷⁾、全身性の有害事象である心筋梗塞や脳卒中等についても注意喚起をその他の注意に記載した。

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100 mg/kg を器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[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（2～50 mg/kg、週 1 回又は週 2 回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

<解説>

- 15.2.1 先行バイオ医薬品[§]の非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する毒性所見について示した。先行バイオ医薬品[§]のウサギによる胚・胎児発生試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告された。観察された影響は、母動物体重の増加抑制及び胎児の体重減少、吸収胚数の増加、及び胎児における外形・骨格異常発現率の増加などであった。
- 15.2.2 本剤の非臨床試験の結果のうち、特に臨床使用において注意を要する毒性所見について示した。本剤のカニクイザルによる 1 ヶ月間の反復投与試験において、骨端軟骨異形成が認められた⁴¹⁾。先行バイオ医薬品[§]のカニクイザルによる最長 26 週間の反復投与試験においても、ベバシズマブによる骨端軟骨異形成が報告された。骨端軟骨異形成の主たる特徴は、成長板軟骨の肥厚、軟骨下骨板の形成及び成長板への血管侵入阻害であった。骨端軟骨異形成は、臨床推奨用量を下回る用量から認められた。ただし、骨端軟骨異形成は、成長板が閉鎖していない動物にのみ発現する点について留意する必要がある。
（「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

§)「先行バイオ医薬品」は、ベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」はベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続 1]製剤を指す。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験⁴¹⁾

1. 性的及び骨格的に未成熟な雄カニクイザル (n=4/群) に本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) を 10 mg/kg/回の用量で週 2 回、1 ヶ月間静脈内反復投与した (試験 1、4、8、11、15、18、22、25 及び 29 日) とき、各投与群で死亡例及び抗薬物抗体産生は認められず、大腿骨遠位部での骨端軟骨異形成が認められた。骨端軟骨異形成は、成長期の動物にみられる毒性所見と考えられた。本剤の忍容性及びトキシコキネティクスは先行バイオ医薬品 (EU) と類似していた。
2. 雌雄 Sprague-Dawley ラット (n=13~14/性/群) に本剤を 0、15 又は 150 mg/kg の用量で週 2 回、2 週間 (計 5 回) 静脈内反復投与したとき、150 mg/kg 群の雄で体重増加、肝臓重量の増加、雄雌で肝臓の軽微な類洞細胞過形成が認められた。これらの所見の程度は軽微であった。死亡例は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は 150 mg/kg/回と判断した。また、本剤のトキシコキネティクスは雌雄で類似しており、各投与群で抗薬物抗体は検出されなかった。

先行バイオ医薬品 (EU) : Avastin® [EU で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 100 mg「ファイザー」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 400 mg「ファイザー」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）〔ベバシズマブ後続 1〕 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

<解説>

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資料

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料：
ベバシズマブ BS「ファイザー」による治療を受けられる患者さんご家族の方へ
「X III-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

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

7. 国際誕生年月日

2019 年 2 月 14 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」	2019 年 6 月 18 日	30100AMX00023	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 9 日
ベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg 「ファイザー」	2019 年 6 月 18 日	30100AMX00024	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 9 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

用法及び用量追加：2020 年 8 月 5 日

追加された用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕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。

効能又は効果追加：2020 年 9 月 23 日

追加された効能又は効果：扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

効能又は効果追加：2023 年 8 月 28 日

追加された効能又は効果：手術不能又は再発乳癌、卵巣癌

効能又は効果追加：2023 年 12 月 13 日

追加された効能又は効果：悪性神経膠腫

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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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 100 mg 「ファイザー」	4291449A1020	4291449A1020	199059101	629905901
ベバシズマブ BS 点滴静注 400 mg 「ファイザー」	4291449A2027	4291449A2027	199060701	629906001

14. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：品質特性解析試験
- 2) Goetze AM, et al. : Glycobiology. 2011 : 21 (7) : 949-959 (PMID : 21421994)
- 3) Chen X, et al. : Glycobiology. 2009 : 19 (3) : 240-249 (PMID : 18974198)
- 4) 厚生労働省：令和2年2月4日付「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0204第1号
- 5) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（2019年6月18日承認、CTD5.3.3.1）
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（2019年6月18日承認、CTD5.3.5.1）
- 7) New York Heart Association Classification of Congestive Heart Failure.
(<https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>) 2023/11/16 参照
注意：上記 Web ページの印刷物を提供する事はできません
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) Kabbinnavar FF, et al. : J Clin Oncol. 2005 : 23 : 3706-3712 (PMID : 15867200)
- 12) Sandler A, et al. : N Engl J Med. 2006 : 355 (24) : 2542-2550 (PMID : 17167137)
- 13) 国内第Ⅱ相試験（J019901 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）
- 14) 国内第Ⅱ相試験（J019901 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）
- 15) 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）
- 16) 海外第Ⅲ相試験（E2100 試験）（アバスチン®点滴静注用：2011年9月26日承認、審査報告書）
- 17) 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2.7.4）
- 18) 国内第Ⅱ相試験（J022506 試験）（アバスチン®点滴静注用：2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.1.3）
- 19) 国内第Ⅱ相試験（J022506 試験）（アバスチン®点滴静注用：2013年6月14日承認、申請資料概要（再発）2.7.4.2.1.1）
- 20) 国際共同第Ⅲ相比較試験（B021990 試験）（アバスチン®点滴静注用：2013年6月14日承認、申請資料概要（初発）2.7.4.2.1.1）
- 21) Ferrara N, et al. : Nat Med. 2003 : 9 : 669-676 (PMID : 12778165)
- 22) Ferrara N, et al. : Endocr Rev. 1997 : 18 : 4-25 (PMID : 9034784)
- 23) Presta LG, et al. : Cancer Res. 1997 : 57 : 4593-4599 (PMID : 9377574)
- 24) Willett CG, et al. : Nat Med. 2004 : 10 : 145-147 (PMID : 14745444)
- 25) 社内資料：In vitro 薬効薬理試験（2019年6月18日承認、CTD2.3.R.1.2.5）
- 26) Gerber H-P, et al. : Cancer Res. 2005 : 65 : 671-680 (PMID : 15705858)

- 27) Yanagisawa M, et al. : Oncol Rep. 2009 : 22 : 241-247 (PMID : 19578762)
- 28) ヒト乳癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討 (アバスチン®点滴静注用 : 2011 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1 及び 2.6.2.5.1)
- 29) Warren RS, et al. J Clin Invest. 1995;95:1789-97.
- 30) 単回投与時の薬物動態 (国内第 I 相試験 J018157) (アバスチン®点滴静注用 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 31) 反復投与時の血中濃度 (国内第 II 相試験 J019907) (アバスチン®点滴静注用 : 2011 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 32) 反復投与時の血中濃度 (国内第 II 相試験 J019901) (アバスチン®点滴静注用 : 2011 年 9 月 26 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 33) 母集団薬物動態解析 (アバスチン®点滴静注用 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.1)
- 34) ウサギ分布試験 (アバスチン®点滴静注用 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.4.1)
- 35) ウサギ排泄試験 (アバスチン®点滴静注用 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.6.1)
- 36) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 : ベバシズマブ (遺伝子組換え) (卵巣癌 10mg/kg 2 週間間隔投与追加)
- 37) The CATT Research Group, et al. : N Engl J Med. 2011 : 364 : 1897-1908 (PMID : 21526923)
- 38) Curtis LH, et al. : Arch Ophthalmol. 2010 : 128 : 1273-1279 (PMID : 20937996)
- 39) Gower EW, et al. : ARVO 2011 E-Abstract Poster. 6644
- 40) Frost BA, et al. : N Engl J Med. 2011 : 365 (23) : 2238 (PMID : 22150051)
- 41) 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

欧州連合（EU）（2019年2月）、カナダ（2019年6月）及び米国（2019年6月）等で承認されている。2023年8月現在、EU、カナダ及び米国等で発売されている。

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	ZIRABEV (bevacizumab-bvzr) injection, for intravenous use
剤形・規格	注射剤（静注用）
承認年月日	2019年6月28日
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Metastatic Colorectal Cancer</p> <p>ZIRABEV, in combination with intravenous fluorouracil-based chemotherapy, is indicated for the first- or second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).</p> <p>ZIRABEV, in combination with fluoropyrimidine-irinotecan- or fluoropyrimidine-oxaliplatin-based chemotherapy, is indicated for the second-line treatment of patients with mCRC who have progressed on a first-line bevacizumab product-containing regimen.</p> <p><u>Limitations of Use:</u> ZIRABEV is not indicated for adjuvant treatment of colon cancer.</p> <p>1.2 First-Line Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer</p> <p>ZIRABEV, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>1.3 Recurrent Glioblastoma</p> <p>ZIRABEV is indicated for the treatment of recurrent glioblastoma (GBM) in adults.</p> <p>1.4 Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>ZIRABEV, in combination with interferon alfa, is indicated for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC).</p> <p>1.5 Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer</p> <p>ZIRABEV, in combination with paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan, is indicated for the treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.</p> <p>1.6 Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer</p> <p>ZIRABEV, in combination with carboplatin and paclitaxel, followed by ZIRABEV as a single agent, is indicated for the treatment of patients with stage III or IV epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer following initial surgical resection.</p> <p>ZIRABEV, in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan, is indicated for the treatment of patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who received no more than 2 prior chemotherapy regimens.</p> <p>ZIRABEV, in combination with carboplatin and paclitaxel, or with carboplatin and gemcitabine, followed by ZIRABEV as a single agent, is indicated for the treatment</p>

	of patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer.
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Administration Information Withhold for at least 28 days prior to elective surgery. Do not administer ZIRABEV until at least 28 days following major surgery and until adequate wound healing.</p> <p>2.2 Metastatic Colorectal Cancer The recommended dosage when ZIRABEV is administered in combination with intravenous fluorouracil-based chemotherapy is: <ul style="list-style-type: none"> • 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. </p> <p>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.</p> <p>2.4 Recurrent Glioblastoma The recommended dosage is 10 mg/kg intravenously every 2 weeks.</p> <p>2.5 Metastatic Renal Cell Carcinoma The recommended dosage is 10 mg/kg intravenously every 2 weeks in combination with interferon alfa.</p> <p>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.</p> <p>2.7 Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer <u>Stage III or IV Disease Following Initial Surgical Resection</u> The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles, followed by ZIRABEV 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.</p> <p><u>Recurrent Disease</u> <i>Platinum Resistant</i> The recommended dosage is 10 mg/kg intravenously every 2 weeks in combination with paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan (every week).</p> <p>The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks in combination with topotecan (every 3 weeks).</p> <p><i>Platinum Sensitive</i> The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks, in combination with carboplatin and paclitaxel for 6 to 8 cycles, followed by ZIRABEV 15 mg/kg every 3 weeks as a single agent until disease progression.</p> <p>The recommended dosage is 15 mg/kg intravenously every 3 weeks, in combination with carboplatin and gemcitabine for 6 to 10 cycles, followed by ZIRABEV 15 mg/kg every 3 weeks as a single agent until disease progression.</p> <p>2.8 Dosage Modifications for Adverse Reactions Table 1 describes dosage modifications for specific adverse reactions. No dose reductions for ZIRABEV are recommended.</p>

Table 1: Dosage Modifications for Adverse Reactions		
Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Gastrointestinal Perforations and Fistulae.	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal perforation, any grade Tracheoesophageal fistula, any grade Fistula, Grade 4 Fistula formation involving any internal organ 	Discontinue ZIRABEV
Wound Healing Complications.	• Any	Withhold ZIRABEV until adequate wound healing. The safety of resumption of bevacizumab products after resolution of wound healing complications has not been established.
	• Necrotizing fasciitis	Discontinue ZIRABEV
Hemorrhage.	• Grade 3 or 4	Discontinue ZIRABEV
	• Recent history of hemoptysis of 1/2 teaspoon (2.5 mL) or more	Withhold ZIRABEV
Thromboembolic Events.	• Arterial thromboembolism, severe	Discontinue ZIRABEV
	• Venous thromboembolism, Grade 4	Discontinue ZIRABEV
Hypertension.	• Hypertensive crisis	Discontinue ZIRABEV
	• Hypertensive encephalopathy	Discontinue ZIRABEV
	• Hypertension, severe	Withhold ZIRABEV if not controlled with medical management; resume once controlled
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES).	• Any	Discontinue ZIRABEV
Renal Injury and Proteinuria.	• Nephrotic syndrome	Discontinue ZIRABEV
	• Proteinuria greater than or equal to 2 grams per 24 hours in absence of nephrotic syndrome	Withhold ZIRABEV until proteinuria less than 2 grams per 24 hours
Infusion-Related Reactions.	• Severe	Discontinue ZIRABEV
	• Clinically significant	Interrupt infusion; resume at a decreased rate of infusion after symptoms resolve
	• Mild, clinically insignificant	Decrease infusion rate
Congestive Heart Failure.	• Any	Discontinue ZIRABEV
2.9 Preparation and Administration <u>Preparation</u> <ul style="list-style-type: none"> Use appropriate aseptic technique. Use sterile needle and syringe to prepare ZIRABEV. Visually inspect vial for particulate matter and discoloration prior to preparation for administration. Discard vial if solution is cloudy, discolored, or contains particulate matter. 		

	<ul style="list-style-type: none"> • Withdraw necessary amount of ZIRABEV 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 ZIRABEV solution may be stored at 2° C to 8° C (36° F to 46° F) for up to 16 days, if not used immediately. • No incompatibilities between ZIRABEV and polyvinylchloride or polyolefin bags have been observed. <p><u>Administration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer as an intravenous infusion. • First infusion: Administer infusion over 90 minutes. • Subsequent infusions: Administer second infusion over 60 minutes if first infusion is tolerated. Administer all subsequent infusions over 30 minutes if second infusion over 60 minutes is tolerated.
--	---

(2024 年 8 月)

国名	EU
会社名	Pfizer Europe MA EEIG
販売名	Zirabev 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
剤形・規格	注射剤（静注用）
承認年月日	2019 年 2 月 14 日
効能又は効果	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Zirabev in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy is indicated for treatment of adult patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.</p> <p>Zirabev 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.</p> <p>Zirabev 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 Zirabev in combination with capecitabine. For further information as to HER2 status.</p> <p>Zirabev 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 other than predominantly squamous cell histology.</p> <p>Zirabev in combination with erlotinib is indicated for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) activating mutations.</p> <p>Zirabev 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>Zirabev 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.</p>

	<p>Zirabev in combination with carboplatin and gemcitabine or in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for treatment of adult patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who have not received prior therapy with bevacizumab or other VEGF inhibitors or VEGF receptor-targeted agents.</p> <p>Zirabev 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.</p> <p>Zirabev 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.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Zirabev must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antineoplastic medicinal products.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u><i>Metastatic carcinoma of the colon or rectum (mCRC)</i></u></p> <p>The recommended dose of Zirabev, administered as an intravenous infusion, is either 5 mg/kg or 10 mg/kg of body weight given once <u>every 2 weeks</u> or 7.5 mg/kg or 15 mg/kg of body weight given once <u>every 3 weeks</u>.</p> <p>It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.</p> <p><u><i>Metastatic breast cancer (mBC)</i></u></p> <p>The recommended dose of Zirabev 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.</p> <p><u><i>Non-small cell lung cancer (NSCLC)</i></u></p> <p><u><i>First-line treatment of non-squamous NSCLC in combination with platinum-based chemotherapy</i></u></p> <p>Zirabev is administered in addition to platinum-based chemotherapy for up to 6 cycles of treatment followed by Zirabev as a single agent until disease progression. The recommended dose of Zirabev 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.</p> <p><u><i>First-line treatment of non-squamous NSCLC with EGFR activating mutations in combination with erlotinib</i></u></p> <p>EGFR mutation testing should be performed prior to initiation of treatment with the combination of Zirabev 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 Zirabev 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 Zirabev 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.</p> <p><u><i>Advanced and/or metastatic renal cell cancer (mRCC)</i></u></p>

	<p>The recommended dose of Zirabev is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion.</p> <p>It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.</p> <p><u><i>Epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer</i></u></p> <p><i>Front-line treatment:</i> Zirabev is administered in addition to carboplatin and paclitaxel for up to 6 cycles of treatment followed by continued use of Zirabev as single agent until disease progression or for a maximum of 15 months or until unacceptable toxicity, whichever occurs earlier.</p> <p>The recommended dose of Zirabev is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.</p> <p><i>Treatment of platinum-sensitive recurrent disease:</i> Zirabev 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 Zirabev as single agent until disease progression. The recommended dose of Zirabev is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.</p> <p><i>Treatment of platinum-resistant recurrent disease:</i> Zirabev is administered in combination with one of the following agents - paclitaxel, topotecan (given weekly) or pegylated liposomal doxorubicin. The recommended dose of Zirabev is 10 mg/kg of body weight given once every 2 weeks as an intravenous infusion. When Zirabev is administered in combination with topotecan (given on days 1-5, every 3 weeks), the recommended dose of Zirabev 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.</p> <p><u><i>Cervical cancer</i></u></p> <p>Zirabev is administered in combination with one of the following chemotherapy regimens: paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and topotecan.</p> <p>The recommended dose of Zirabev is 15 mg/kg of body weight given once every 3 weeks as an intravenous infusion.</p> <p>It is recommended that treatment be continued until progression of the underlying disease or until unacceptable toxicity.</p>
--	--

(2025 年 1 月)

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。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
- 悪性神経膠腫
- 卵巣癌

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 1〕として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

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 1〕として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

< 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 1〕として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

< 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 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

< 悪性神経膠腫 >

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

< 卵巣癌 >

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続 1〕として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

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、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1 参照]

9.6 授乳婦

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

出典	分類
米国の添付文書 (2024年8月)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and their mechanism of action, 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 (see Data). 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> <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.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>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</p>

	<p>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.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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 ZIRABEV and for 6 months after the last dose.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Bevacizumab products may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZIRABEV 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 ZIRABEV. 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</p>
--	--

	discontinuing bevacizumab with chemotherapy, recovery of ovarian function occurred in 22% of these patients.
オーストラリアの分類 (Prescribing medicines in pregnancy database)	D (2025 年 5 月時点)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(Prescribing medicines in pregnancy database)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUの添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 8 月)	<p>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> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>Juvenile cynomolgus monkeys with open growth plates exhibited physeal dysplasia following 4 to 26 weeks exposure at 0.4 to 20 times the recommended human dose (based on mg/kg and exposure). The incidence and severity of physeal dysplasia were dose-related and were partially reversible upon cessation of treatment.</p>

<p>EU の添付文書 (2025 年 1 月)</p>	<p><u><i>Paediatric population</i></u></p> <p>The safety and efficacy of bevacizumab in children aged less than 18 years old have not been established.</p> <p>There is no relevant use of bevacizumab in the paediatric population in the indications for treatment of cancers of the colon, rectum, breast, lung, ovarian, fallopian tube, peritoneum, cervix and kidney.</p>
----------------------------------	---

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

品質特性の同等性／同質性評価試験¹⁾

本剤は品質特性の同等性／同質性評価試験において、先行バイオ医薬品（EU）との類似性が確認された。評価結果の一部を以下に示す。

ベバシズマブ：本剤又は Avastin の有効成分

先行バイオ医薬品（EU）：Avastin® [EU で承認されたベバシズマブ（遺伝子組換え）製剤]

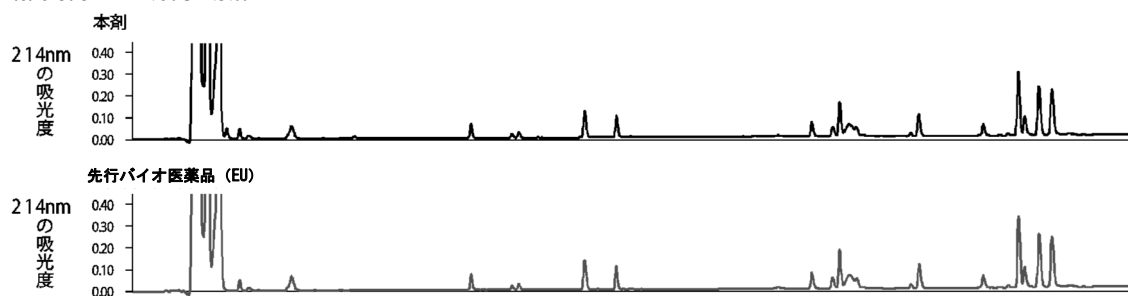
<試験結果>

● ペプチドマップ

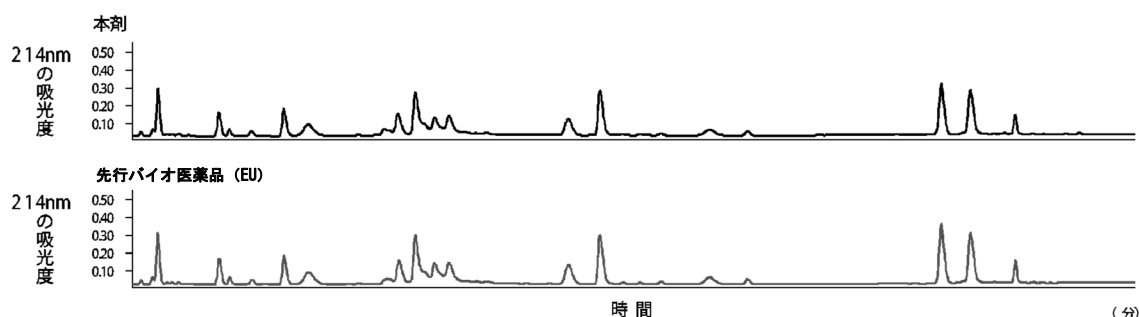
LC/MS-ペプチドマッピング法により、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のピークを分析した結果、ピークの溶出位置、ピーク形状及び相対ピーク強度について一致することを確認した。また、その他の試験方法により解析した結果から、一次構造及び翻訳後修飾について本剤及び先行バイオ医薬品（EU）との類似性が示された。

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）のペプチドマッププロファイル（0～100 分）

溶出時間 0～52 分間の液体クロマトグラム



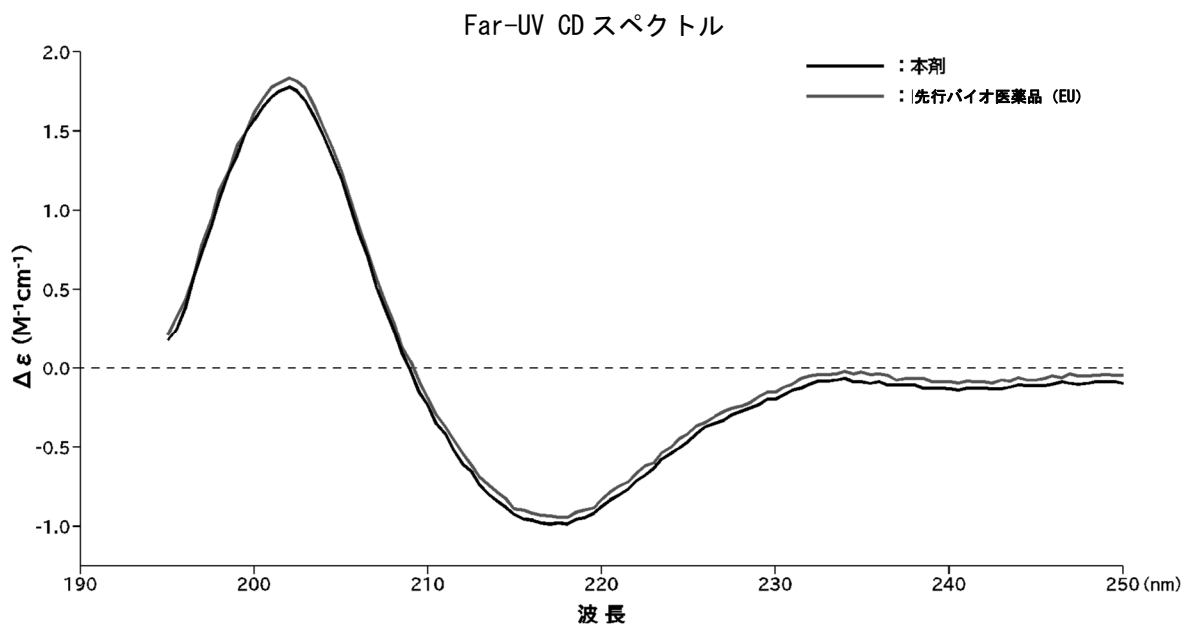
溶出時間 52～100 分間の液体クロマトグラム



(分)

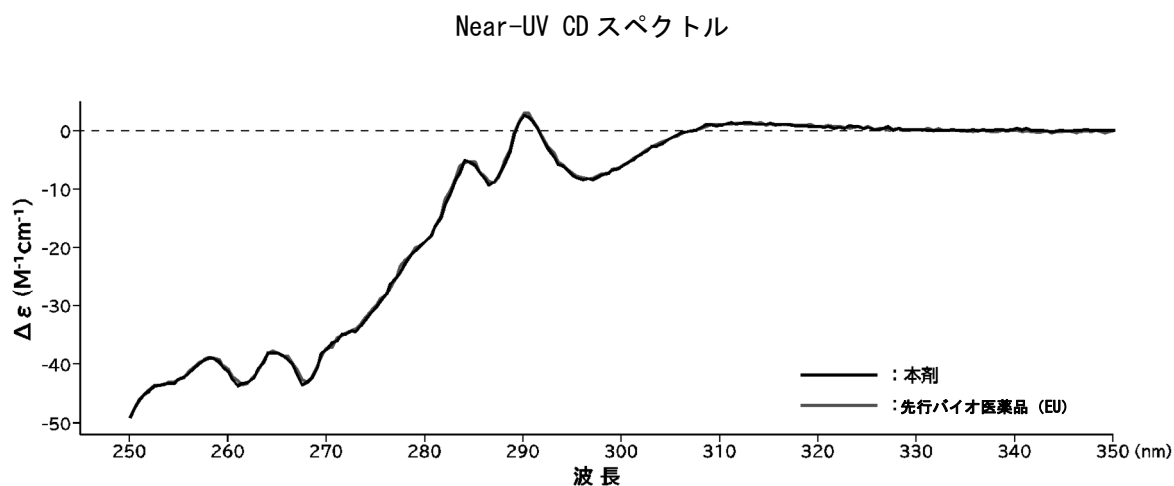
●遠紫外領域における CD スペクトル (Far-UV CD)

本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の Far-UV CD スペクトルは波長 195～250 nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の二次構造について、先行バイオ医薬品 (EU) との類似性が示された。



●近紫外領域における CD スペクトル (Near-UV CD)

本剤及び先行バイオ医薬品 (EU) の Near-UV CD スペクトルは波長 250～350 nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の三次構造について、先行バイオ医薬品 (EU) との類似性が示された。



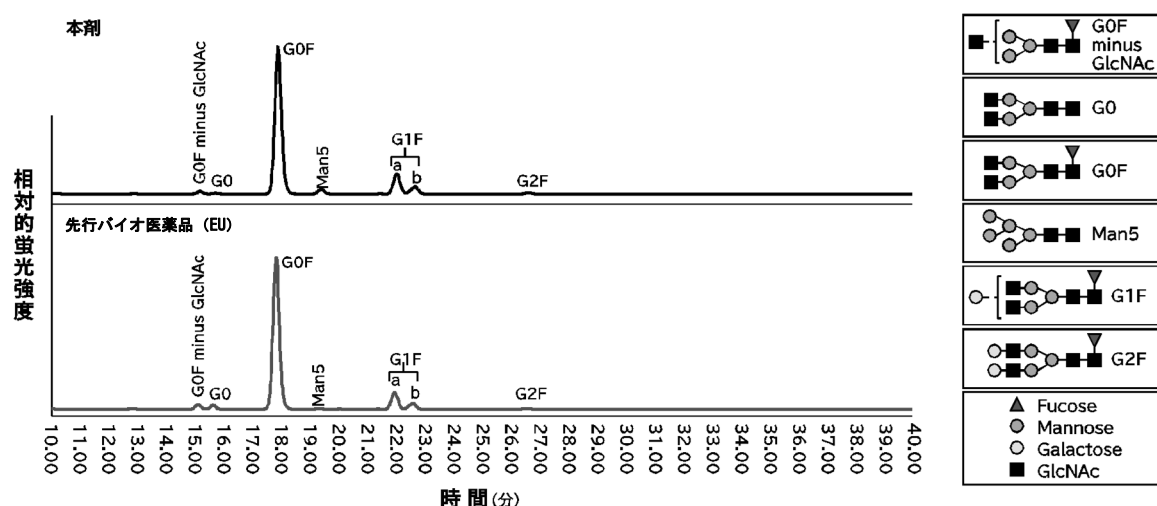
●糖鎖プロファイル

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の N-結合型糖鎖プロファイルを評価した結果、主要な糖鎖種 [G0、G0F、G1F（a+b）、G2F] において同等／同質であった。一方、Man5 においてより詳細な解析を行った結果、二剤間にわずかな差異が認められたが、この差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと判断された。

また、その他の試験方法により解析した結果から、N-結合型糖鎖について本剤と先行バイオ医薬品（EU）との類似性が示されたが、わずかな差が認められた糖鎖種もあった。

高マンノース型糖鎖に認められた存在量の差異では、薬物動態に対する影響は少ないこと²⁾、抗体の糖鎖は抗体の体内からの排出に大きな影響を及ぼさないことが知られており³⁾、また、存在量にわずかな差が認められた末端ガラクトシル化糖鎖及びアフコシル化糖鎖は抗体のエフェクター機能に関与することが知られているが、ベバシズマブは ADCC 活性及び CDC 活性を示さないことから、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考えられる。

本剤及び先行バイオ医薬品（EU）の代表的な N-結合型糖鎖マップ



親水性相互作用クロマトグラフィー／質量分析による代表的な 2-AB 標識 N-結合型糖鎖マッピングの結果。クロマトグラム中に主要及び少量の N-結合型糖鎖種を記す。

ファイザーメディカルインフォメーション：

<https://www.pfizermedicalinformation.jp> より検索（「資材請求」は一部利用に会員登録が必要）

患者向け資材：

ベバシズマブ BS 「ファイザー」による治療を受けられる患者さんご家族の方へ

医療従事者向け資材：

ベバシズマブ BS 点滴静注「ファイザー」を適正に使用いただくために

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

