

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「ファイザー」

ベバシズマブ BS点滴静注 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

貯 法：遮光、2～8℃保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

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

	点滴静注100mg	点滴静注400mg
承認番号	30100AMX00023	30100AMX00024
薬価収載		薬価基準未収載
販売開始		
国際誕生		2019年2月

【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が先行バイオ医薬品[§]で報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
- 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。
 - 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。（「慎重投与」の項参照）
 - 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
 - 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- 本剤の投与により、肺出血（咯血）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（咯血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。（「禁忌」、「重大な副作用」の項参照）
- 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が本剤又は先行バイオ医薬品[§]で報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
- 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が先行バイオ医薬品[§]で報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分又は他のベバシズマブ製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 咯血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（咯血）があらわれ、死亡に至るおそれがある。（「警告」、「重大な副作用」の項参照）〕

【組成・性状】

1.組成

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」
成分・含有量 (1バイアル中)	有効成分	4mL中	16mL中
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1] 注 100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続1] 注 400mg
	添加物	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.性状

本剤は澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液剤である。

pH	5.2～5.8
浸透圧	296～362mOsm/kg

【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[効能・効果に関する使用上の注意]

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

【用法・用量】

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。

[用法・用量に関する使用上の注意]

- 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。（「臨床成績」の項参照）
本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

§) 「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。

4.本剤の用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。

5.注射液の調製法及び点滴時間

- (1)本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する。(「適用上の注意」の項参照)
- (2)初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができます。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)〕
- (2)大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)〕
- (3)脳転移を有する患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕
- (4)先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (5)抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (6)血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕
- (7)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。〕
- (8)高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕
- (9)うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者〔うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)〕
- (10)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (11)妊娠又は妊娠している可能性のある患者（「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）

2.重要な基本的注意

- (1)ショック、アナフィラキシー、infusion reactionがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。
- (2)創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。先行バイオ医薬品[§]及び本剤の臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで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、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること。（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）
- (3)高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は先行バイオ医薬品[§]の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。（「重大な副作用」の項参照）
- (4)蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は先行バイオ医薬品[§]の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。（「重大な副作用」の項参照）
- (5)脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が先行バイオ医薬品[§]において報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした先行バイオ医薬品[§]の国際共同臨床試験において、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ている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。

3.副作用

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^[注1]を対象とした国際共同試験（55週）において、本剤が投与された安全性評価対象例356例中、190例（53.4%）に副作用が認められた。

主な副作用は、高血圧37例（10.4%）、神経毒性33例（9.3%）、鼻出血32例（9.0%）、疲労31例（8.7%）、貧血30例（8.4%）、蛋白尿21例（5.9%）、血小板減少20例（5.6%）、好中球減少19例（5.3%）、ALT（GPT）上昇18例（5.1%）であった。（承認時）

（1）重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^[注2]）：ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（荨麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管穿孔（頻度不明^[注2]）：消化管穿孔があらわれることがあり、先行バイオ医薬品[§]において死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。
- 3) 瘢孔（頻度不明^[注2]）：消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘢孔（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、先行バイオ医薬品[§]において死亡に至る例が報告されている。瘢孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘢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先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験では、消化管瘻（直腸腔瘻等）、消化管瘻（直腸瘻）、消化管以外の瘻（膀胱腔瘻等）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。
- 4) 創傷治癒遅延（頻度不明^[注2]）：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及び術後出血等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 出血（13.8%^[注3]）：腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（0.8%^[注3]）、肺出血（血痰・喀血）（2.2%^[注3]）、脳出血（0.3%^[注3]）等があらわれることがある。また、鼻出血（9.0%^[注3]）、歯肉出血（4.5%^[注3]）、膣出血（頻度不明^[注2]）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本剤又は先行バイオ医薬品[§]において報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。
- 6) 血栓塞栓症（3.4%^[注3]）：脳血管発作（頻度不明^[注2]）、一過性脳虚血発作（頻度不明^[注2]）、心筋梗塞（0.3%^[注3]）、狭心症（頻度不明^[注2]）、脳虚血（0.3%^[注3]）、脳梗塞（頻度不明^[注2]）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.3%^[注3]）、肺塞栓症（1.4%^[注3]）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が本剤又は先行バイオ医薬品[§]において報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。
- 7) 高血圧性脳症（頻度不明^[注2]）、高血圧性クリーゼ（頻度不明^[注2]）：コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。
- 8) 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明^[注2]）：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先行バイオ医薬品[§]において報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) ネフローゼ症候群（0.3%^[注3]）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 骨髄抑制 (14.6%^{注3)})：他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（頻度不明^{注2)}）、好中球減少（5.3%^{注3)}）、白血球減少（3.4%^{注3)}）、貧血（8.4%^{注3)}）、血小板減少（5.6%^{注3)}）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に先行バイオ医薬品[§]を併用した群において、併用していない群と比較して、**高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症**の発現頻度が高まることが報告されている。

11) 感染症 (0.6%^{注3)})：好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%^{注3)}）、敗血症（頻度不明^{注2)}）、壞死性筋膜炎（頻度不明^{注2)}）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が本剤又は先行バイオ医薬品[§]で報告されている。なお、壞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先行バイオ医薬品[§]で報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

12) うっ血性心不全 (0.3%^{注3)})：うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。

13) 間質性肺炎（頻度不明^{注2)}）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 血栓性微小血管症（頻度不明^{注2)}）：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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上 ^{注3)}	1～5%未満 ^{注3)}	1%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}
精神神経系	神経毒性（末梢性感覺ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神經障害等）	頭痛、浮動性めまい	不眠症、意識消失、ジストニア、味覚異常、血管性脳梗塞	神経痛、体位性めまい、不安、傾眠、失神、痙攣、嗅覚錯誤、構音障害
消化器		口内炎、食欲減退、恶心、嘔吐、下痢、便秘	口腔内痛、口腔内出血、歯周病、歯の障害、腹痛、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、胃炎、腸閉塞、痔核、肛門周囲痛、胃不快感	口唇炎、舌炎、歯肉炎、歯肉痛、歯痛、齶歯、歯の脱落、消化管潰瘍、胃腸障害、胃腸炎、腸炎、腸閉塞、痔核、肛門周囲痛、胃不快感
泌尿器	尿蛋白陽性	血中クレアチニン增加	尿中血陽性、多尿、慢性腎臓病、BUN増加、腎クリアチニン・クリアランス減少	
肝臓	ALT (GPT)上昇	AST (GOT)上昇、Al-P上昇	血中ビリルビン増加	肝機能異常 (γ -GTP増加、LDH増加等)
血液・凝固			好中球数増加、白血球数増加	リンパ球数減少、フィブリンドダイマー増加、INR増加、フィブリノゲン増加、APTT延長、プロトロンビン時間延長
心・血管系	高血圧		低血圧、起立性低血圧、静脈炎、右脚プロック、左房拡張、心中隔肥大、左室機能不全、変性大動脈弁疾患、僧房弁硬化症、僧房弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症	動悸、洞性頻脈、上室性頻脈

	5%以上 ^{注3)}	1～5%未満 ^{注3)}	1%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}
皮膚		脱毛症、発疹、そう痒症、皮膚乾燥	爪開炎、手足症候群、皮膚炎、紅斑、蕁麻疹	爪の障害、爪色素沈着、色素沈着、皮膚変色、剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱、過角化
筋・骨格			筋肉痛、関節痛、四肢痛	頸部痛、筋骨格痛（肩部痛、臀部痛等）、骨痛、変形関節症、関節炎、骨関節障害、筋力低下
呼吸器			呼吸困難、发声障害	口腔咽頭痛、くしゃみ、咳嗽、鼻炎、鼻漏、上気道炎症候群
眼				涙液増加、視力障害
代謝			血中アルブミン減少、低マグネシウム血症	血中カルシウム減少、血中ナトリウム減少、総蛋白減少
その他	疲労		無力症、倦怠感、体重減少、注入に伴う反応	全身健康状態低下、発熱、疼痛、粘膜乾燥、末梢腫脹、末梢性浮腫、顔面浮腫、聴力低下、胸痛、上気道感染（鼻咽頭炎等）、口腔ヘルペス、尿路感染、帯状疱疹、真菌感染、注射部位発疹、甲状腺機能亢進症
				潮紅、ほてり、熱感、回転性めまい、耳鳴、耳不快感、鼻中隔穿孔、胸部不快感、感染性肺炎、不規則月経、卵巣機能不全（無月経等）、骨盤痛、膀胱炎、毛包炎、膿瘍、蜂巣炎、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）注射部位反応（疼痛等）、体重増加、脱水、CRP上昇、静脈炎

注1) 本剤の効果・効果は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌である。

注2) 本剤の承認時の臨床試験で認められていないため頻度不明であるが、先行バイオ医薬品[§]で認められているもの。

注3) 副作用の発現頻度は本剤の承認時の臨床試験の結果に基づいている。

4. 高齢者への投与

先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で先行バイオ医薬品[§]投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。（「重大な副作用」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[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、先行バイオ医薬品[§]をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。（「その他の注意」の項参照）]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい。[ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある。（「その他の注意」の項参照）]

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（「その他の注意」の項参照）
(2) 先行バイオ医薬品[§]において、小児等で骨壊死（頸以外の部位）があらわれるとの報告がある。

7. 過量投与

先行バイオ医薬品[§]において、ヒトで検討された最高用量である20mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

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

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

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

- 2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。
3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブ（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。
2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
〔用法・用量〕の項参照)

9. その他の注意

- (1) 先行バイオ医薬品[§]のウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。
(2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（10mg/kg、週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。
(3) 先行バイオ医薬品[§]の海外臨床試験において先行バイオ医薬品[§]と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≥30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊娠性低下の可能性が示唆された。なお、先行バイオ医薬品[§]中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊娠性への長期的な影響は不明である。
(4) 先行バイオ医薬品[§]投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。
(5) 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが先行バイオ医薬品[§]において報告されている。先行バイオ医薬品[§]を硝子体内投与するにあたって、先行バイオ医薬品[§]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、失明に至った例が先行バイオ医薬品[§]において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先行バイオ医薬品[§]において報告されている^{1~3)}。

【薬物動態】

海外第I相試験⁴⁾

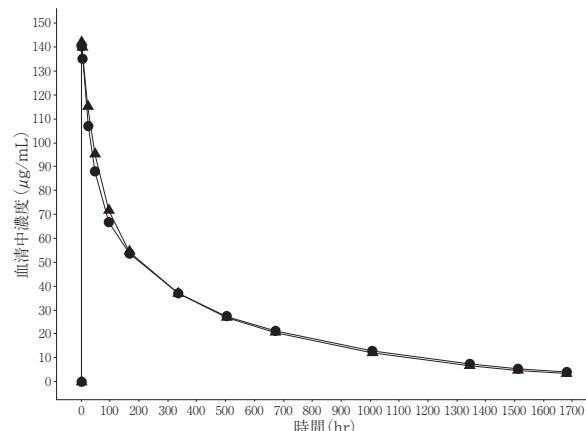
外国人健康被験者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品[§]を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す。

健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品[§]を5 mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	パラメータの要約統計量 ^{注1)}	
	本剤 (N=32)	先行バイオ医薬品 [§] (N=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

注1) パラメータは算術平均値±標準偏差で示した。

健康被験者に本剤又は先行バイオ医薬品[§]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2)}



▲：本剤 (n=33)、●：先行バイオ医薬品[§] (n=33)

注2) 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。

先行バイオ医薬品[§]に対する本剤のC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比の90%信頼区間は、事前に規定した許容範囲内（80～125%）に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性が確認された。

【臨床成績】

1. 本剤の臨床成績

○国際共同第III相試験⁵⁾

扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌患者719名を対象とし^{注3)}、本剤+パクリタキセル・カルボプラチントと先行バイオ医薬品[§]+パクリタキセル・カルボプラチントを比較する国際共同第III相試験を実施した。21日を1サイクルとし、各サイクル第1日目の他剤投与終了後に本剤又は先行バイオ医薬品[§]15mg/kgを投与した。他剤との併用は最大6サイクルとし、終了後は本剤又は先行バイオ医薬品[§]の単剤療法へ移行した。

主要評価項目である第25週時点の客観的奏効率を以下に示す。

第25週時点の客観的奏効率

	本剤 (N=358)	先行バイオ医薬品 [§] (N=361)	リスク比 (95%信頼区間)
完全又は部分奏効が認められた被験者数 (%) (95%信頼区間)	162 (45.3) (40.01, 50.57)	161 (44.6) (39.40, 49.89)	1.0146 (0.8628, 1.1933)

客観的奏効率のリスク比の95%信頼区間は事前に規定した同等性マージン(0.729～1.371)の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

注) 本剤の効能・効果は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌である。

2. 先行バイオ医薬品[§]の臨床成績

（アバスチン点滴静注用100mg/4mL・同400mg/16mLの添付文書による）
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【国内臨床試験の成績】

○第I/II相試験（JO19380試験）

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・オキサリプラチント法（XELOX療法）と先行バイオ医薬品[§]1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第I/II相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293～380日）であった。

○安全性確認試験（JO18158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチント・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX4療法）と先行バイオ医薬品[§]の併用投与による安全性確認試験を、未治療例^{注1)}には本剤5mg/kg、既治療例^{注2)}には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品[§]を投与）により実施した。奏効率は未治療例79.4%（PR27/34例）で、既治療例で47.8%（PR11/23例）で、全例でSD以上であった（主治医評価）。

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

#) 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)

○第I相試験 (JO18157試験)

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法(5-FU/L-LV療法)と先行バイオ医薬品[§]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% (PR3/18例)で、5 mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。

【海外臨床試験の成績】

○未治療例を対象とした第III相無作為化比較試験 (NO16966試験)

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法(FOLFOX4療法)又はXELOX療法に先行バイオ医薬品[§]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、FOLFOX4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7.5mg/kg (21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち先行バイオ医薬品[§]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FOLFOX4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX4療法+先行バイオ医薬品[§]群とFOLFOX4療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法+本剤群とXELOX療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に先行バイオ医薬品[§]を併用することにより延長傾向が認められた。

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注3)}		生存期間 ^{注4)}	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
化学療法 ^{注5)} + プラセボ群 (n=701)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ^{注5)} + 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	
FOLFOX4療法+ プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX4療法+ 先行バイオ医薬品 [§] 群 (n=349)	9.40		21.16	

注3) カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4) カットオフ日：2007年1月31日

注5) 化学療法：FOLFOX4療法又はXELOX療法

○既治療例を対象とした第III相無作為化比較試験 (E3200試験)

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4療法群を対照とし、FOLFOX4療法に先行バイオ医薬品[§]10mg/kg (14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与)を併用したときの有効性を検討した。その結果、先行バイオ医薬品[§]併用群においては、FOLFOX4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。

E3200試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	% (有効例)	P値	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
FOLFOX4療法群 (n=292)	8.6 (25)	P<0.0001	4.5	0.518 P<0.0001	10.8	0.751 P=0.0012
FOLFOX4療法+ 先行バイオ 医薬品 [§] 群 (n=293)	22.2 (65)		7.5		13.0	

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

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。

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	

○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本剤を投与)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。

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	

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⁶⁾。

【薬効薬理】

ベバシズマブは、ヒトVEGFに対する遺伝子組換型ヒト化モノクローナル抗体である。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(Flt-1及びKDR)との結合を阻害する⁷⁾。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⁸⁾。ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体(マウス抗体)であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌(COLO205、HM7、LS LiM6)等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性が認められている^{9,10)}。

本剤はin vitro試験において以下の作用を示した¹¹⁾。

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、Fcγ受容体、FcRn受容体及びClq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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベバシズマブ (遺伝子組換) [ベバシズマブ後続1]

Bevacizumab (Genetical Recombination) [Bevacizumab Biosimilar 1]

本質：ベバシズマブ (遺伝子組換) [ベバシズマブ後続1] は、遺伝子組換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) [ベバシズマブ後続1] は、チャニ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) [ベバシズマブ後続1] は、453個のアミノ酸残基からなるL鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるN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。

分子式：軽鎖(C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆)

重鎖(C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆)

【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。

【包 裝】

ベバシズマブBS点滴静注100mg「ファイザー」：1バイアル
ベバシズマブBS点滴静注400mg「ファイザー」：1バイアル

【主要文献】

- | | |
|---|----------------|
| 1) The CATT Research Group : N Engl J Med : 364, 1897(2011) | [L20181218009] |
| 2) Curtis LH, et al. : Arch Ophthalmol : 128, 1273(2010) | [L20101026142] |
| 3) Gower EW, et al. : ARVO : Poster 6644, (2011) | [L20181218010] |
| 4) 社内資料：外国第I相試験 | [L20190325010] |
| 5) 社内資料：国際共同第III相試験 | [L20190325011] |
| 6) Kabbinavar FF, et al. : J Clin Oncol : 23, 3706(2005) | [L70020001743] |
| 7) Ellis LM. : Semin Oncol : 33(5 Suppl 10), S1(2006) | [L20181001012] |
| 8) Presta LG, et al. : Cancer Res : 57, 4593(1997) | [L20181001011] |
| 9) Gerber HP, et al. : Cancer Res : 65, 671(2005) | [L20181001010] |
| 10) Yanagisawa M, et al. : Oncol Rep 22, 241(2009) | [L20181001009] |
| 11) 社内資料： <i>In vitro</i> 葉効葉理試験 | [L20190325008] |

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイアル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

⑧登録商標
001