

適正にご使用いただくために

監修 国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 副院長 医薬品開発推進部門長 吉野 孝之 先生

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

ベバシズマブBS
点滴静注 100mg「アムジェン」

ベバシズマブBS
点滴静注 400mg「アムジェン」

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}
一般名／ベバシズマブ(遺伝子組換え)〔ベバシズマブ後続2〕注
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

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(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。〔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レーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。〔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〕

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〕

はじめに

ベバシズマブBS点滴静注100mg、400mg「アムジェン」(一般名：ベバシズマブ(遺伝子組換え)[ベバシズマブ後続2]) (以下、本剤)は、ベバシズマブ(遺伝子組換え)製剤(以下、先行バイオ医薬品)のバイオシミラーです。本剤はヒト化免疫グロブリンG1モノクローナル抗体であり、血管内皮増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF)に結合することによって、固形癌の増殖および維持、並びにその転移に必要な血管新生を阻害します。また、本剤はVEGF誘導性の細胞増殖および血管透過性亢進を抑制し、血管系を正常に戻すため、細胞障害性抗癌剤の送達を促進する可能性が示されています¹⁾。

2019年9月、本剤は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果で製造販売承認を取得し、2020年8月には、用法及び用量の追加承認を取得しました。2020年9月には「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2022年8月には「手術不能又は再発乳癌」、2023年4月には「卵巣癌」、2023年12月には「悪性神経膠腫」の効能又は効果、用法及び用量追加の承認事項一部変更承認を取得しました。2025年7月に第一三共株式会社からアムジェン株式会社へ製造販売承認を承継しました。現在承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりです。

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

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)[ベバシズマブ後続2]として1回7.5mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)[ベバシズマブ後続2]として1回15mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)[ベバシズマブ後続2]として1回10mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

〈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2]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2]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。

本剤を適正にご使用いただくため、投与前および投与中にご注意いただきたいこと、およびご注意いただきたい副作用についてまとめました。本剤の使用に際しては、最新の電子添文、および本冊子をご熟読の上、適正なご使用をお願い致します。

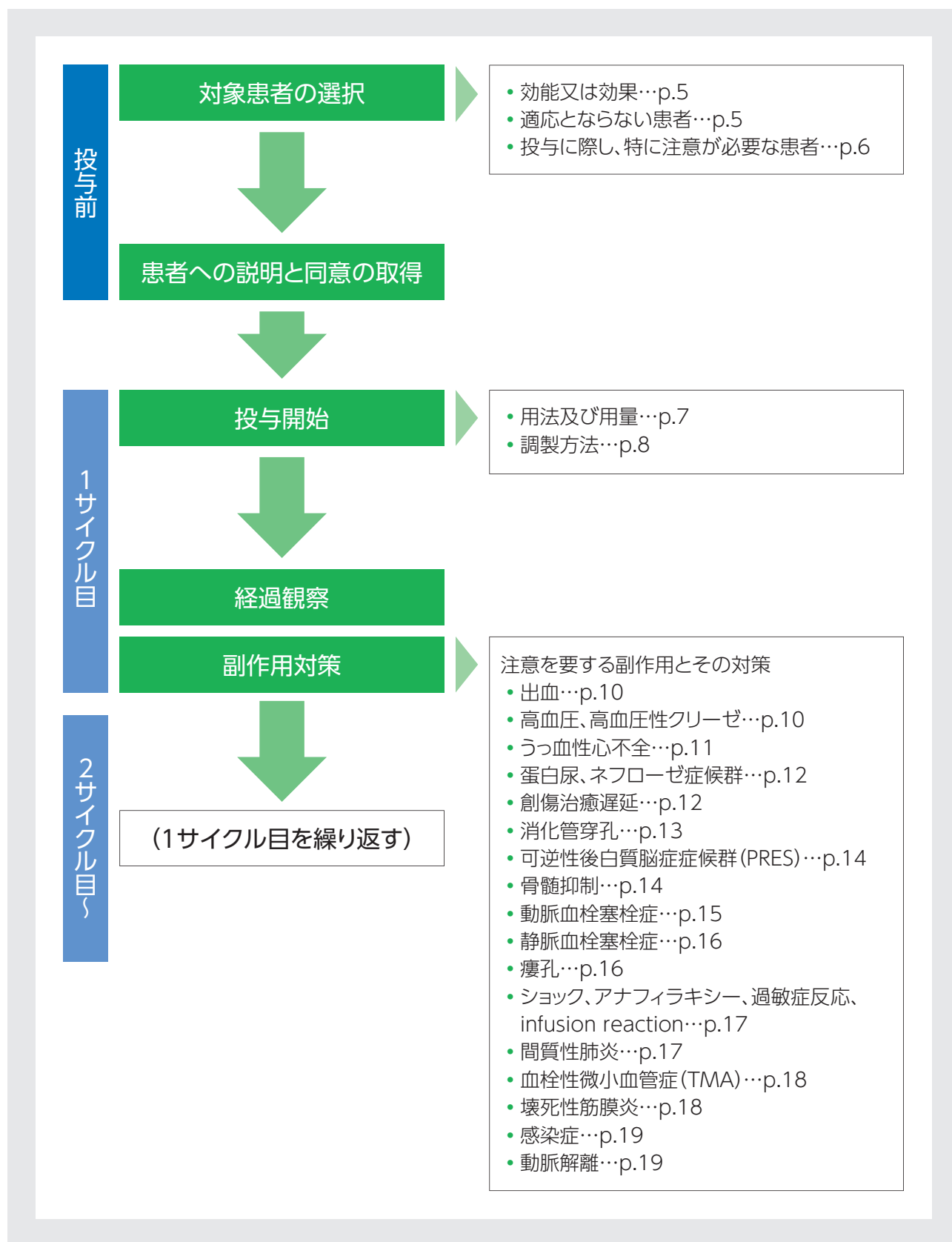
1)Goel S, et al.: Physiol Rev. 2011; 91: 1071-1121

目次

1. 治療の流れ	4
2. 投与前にご確認いただきたいこと	5
3. 投与時にご確認いただきたいこと	7
4. 注意を要する副作用とその対策	10
4.1 出血	10
4.2 高血圧、高血圧性クリーゼ	10
4.3 うっ血性心不全	11
4.4 蛋白尿、ネフローゼ症候群	12
4.5 創傷治癒遅延	12
4.6 消化管穿孔	13
4.7 可逆性後白質脳症症候群(PRES)	14
4.8 骨髄抑制	14
4.9 動脈血栓塞栓症	15
4.10 静脈血栓塞栓症	16
4.11 瘻孔	16
4.12 ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction	17
4.13 間質性肺炎	17
4.14 血栓性微小血管症(TMA)	18
4.15 壊死性筋膜炎	18
4.16 感染症	19
4.17 動脈解離	19
5. 海外第Ⅲ相試験	20
6. バイオシミラーについて	24
7. Drug Information	26

1. 治療の流れ

本剤の治療の流れを次に示します。本療法が適切と判断される患者にのみ本剤を含むがん化学療法を実施してください。適応患者の選択にあたっては、本剤および各併用薬剤の電子添文を参照して十分に注意してください。



2. 投与前にご確認いただきたいこと

2.1 適応となる患者

本剤の効能又は効果は下記のとおりです。

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

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]

本剤は、先行バイオ医薬品が有する下記の効能又は効果の承認は取得しておりません。

- 進行又は再発の子宮頸癌
- 切除不能な肝細胞癌

2.2 適応とならない患者

次の患者への投与は禁忌であり、投与はできません。

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]

2.3 投与に際し、特に注意が必要な患者

投与に際して特に注意が必要な患者をお示しします。本剤を含む治療のベネフィット／リスク評価を行った上で、治療の可否をご判断ください。

特に注意が必要な患者	特に注意が必要な理由／注意事項
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。
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。
脳転移を有する患者	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た。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。
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。
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。
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。
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。
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。
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。
妊婦	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。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。
授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 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。
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。

3. 投与時にご確認いただきたいこと

3.1 用法及び用量

6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

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

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続2]として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続2]として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

〈手術不能又は再発乳癌〉

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）[ベバシズマブ後続2]として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

〈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2]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2]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。

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、フツ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]

3.2 調製方法

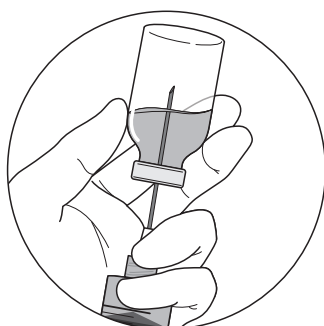
● 調製手順

- ・ 調製時には、必ず**日局生理食塩液**をご使用ください。
- ・ 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペ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てください。また、本剤とブドウ糖溶液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないでください。**

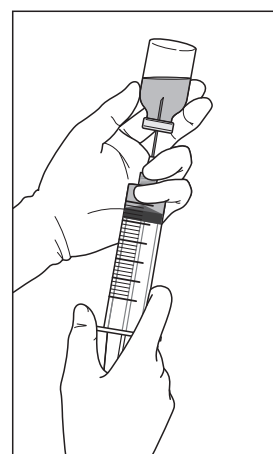
- ① ペバシズマブBS「アムジェン」体重換算表を参照し、患者の体重から本剤の1回あたりの投与量を算出します。



- ② 必要なバイアル数を用意し、バイアルから必要量を注射筒で抜き取ります。



泡立ちやすいため、針先を液面から出してエアを戻します。

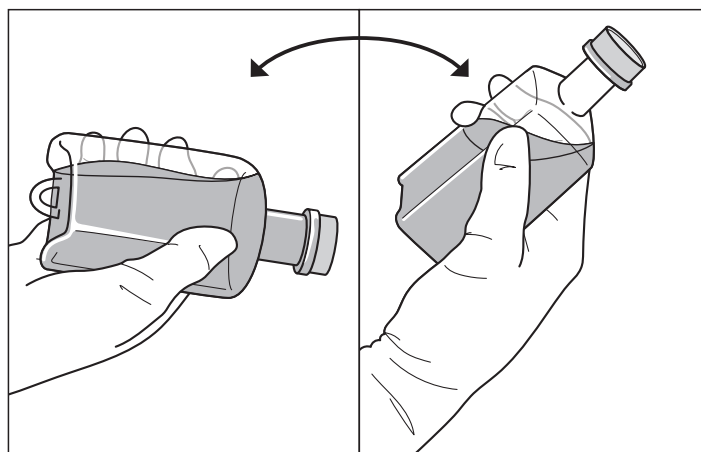
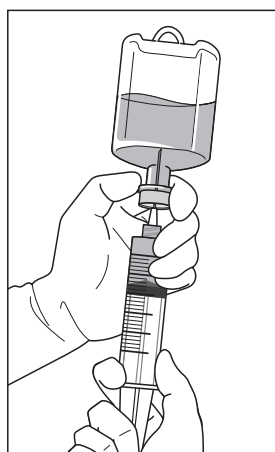


- ③ 日局生理食塩液に添加して約100mLとし、静かに混合します。

注：用時調製し、調製後は速やかに使用してください。また残液は廃棄してください。

注：調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないでください。

注：激しく振らないでください。



● 必要抜き取り量の算出

＜必要抜き取り量計算式＞

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

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

参考 体重換算表

体重 (kg)	5mg/kg		7.5mg/kg		10mg/kg		15mg/kg	
	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)	投与量 (mg)	抜き取り量 (mL)
35	175.0	7.0	262.5	10.5	350.0	14.0	525.0	21.0
40	200.0	8.0	300.0	12.0	400.0	16.0	600.0	24.0
45	225.0	9.0	337.5	13.5	450.0	18.0	675.0	27.0
50	250.0	10.0	375.0	15.0	500.0	20.0	750.0	30.0
55	275.0	11.0	412.5	16.5	550.0	22.0	825.0	33.0
60	300.0	12.0	450.0	18.0	600.0	24.0	900.0	36.0
65	325.0	13.0	487.5	19.5	650.0	26.0	975.0	39.0
70	350.0	14.0	525.0	21.0	700.0	28.0	1050.0	42.0
75	375.0	15.0	562.5	22.5	750.0	30.0	1125.0	45.0
80	400.0	16.0	600.0	24.0	800.0	32.0	1200.0	48.0
85	425.0	17.0	637.5	25.5	850.0	34.0	1275.0	51.0
90	450.0	18.0	675.0	27.0	900.0	36.0	1350.0	54.0

1. 治療の流れ

2. 投与前にご確認
いただきたいこと

3. 投与時にご確認
いただきたいこと

4. 注意を要する副作用と
その対策

5. 海外第Ⅲ相試験

6. バイオシミラーについて

4. 注意を要する副作用とその対策

4.1 出血

VEGFは、内皮細胞生存および血管内皮細胞間接着を制御します。本剤のVEGF阻害作用により、細胞膜やマトリクス上の内皮細胞再生や凝固促進が阻害され、出血に至る²⁾ことがあります。

● 事象：消化管出血(吐血、下血)、肺出血(血痰・喀血)、脳出血、鼻出血、歯肉出血、陰出血 等

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における出血に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 出血に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
出血(EOI)	50(15.4)	5(1.5)	51(16.5)	4(1.3)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

MedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Query): 出血関連用語(臨床検査用語を除く) version 18.0

EOI(Event Of Interest): 注目すべき有害事象

● 副作用が発現した場合の対処法

肺出血(喀血)または重度の出血があらわれ、死亡に至る例が報告されているため、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。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でください。

2) Eskens F, et al.: Eur J Cancer. 2006; 42: 3127-3139

3) 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相比較試験

4.2 高血圧、高血圧性クリーゼ

血管形成阻害剤による高血圧は、血管拡張作用の欠如だけでなく、新しい血管形成阻害による小動脈および細動脈の欠損により起こると考えられています⁴⁾。また、VEGF阻害作用による腎臓の血圧コントロールも関与すると考えられています⁵⁾。

● 事象：高血圧、高血圧脳症、高血圧性クリーゼ

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における高血圧、高血圧性クリーゼに関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 高血圧、高血圧性クリーゼに関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
高血圧(EOI)	42(13.0)	11(3.4)	36(11.7)	12(3.9)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

MedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Query): 高血圧(SMQ)狭域 version 18.0

EOI: 注目すべき有害事象

- 副作用が発現した場合の対処法

コントロール不能の高血圧、高血圧脳症、高血圧性クレーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、高血圧脳症、高血圧性クレ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でください。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ます。

- 副作用の予防法

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、適切な処置を行ってください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4) Verheul HM, et al.: Nat Rev Cancer. 2007; 7: 475-485

5) Kamba T, et al.: Br J Cancer. 2007; 96: 1788-1795

4.3 うっ血性心不全

- 事象：うっ血性心不全、左室機能不全 等

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験におけるうっ血性心不全^{*}に関連する副作用は認められませんでした³⁾。

※MedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Query): 心不全(SMQ)狭域 version 18.0

- 副作用が発現した場合の対処法

うっ血性心不全が発現した症例の多くは、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などのある患者でした。異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.4 蛋白尿、ネフローゼ症候群

腎糸球体血管内皮細胞の形成や修復に関与するVEGFを阻害する作用により、糸球体通過能が増加した結果、尿中に蛋白が移行する可能性が考えられます^{6),7)}。

● 事象：蛋白尿、ネフローゼ症候群

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における蛋白尿、ネフローゼ症候群に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 蛋白尿、ネフローゼ症候群に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
蛋白尿(EOI)	15(4.6)	1(0.3)	10(3.2)	1(0.3)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

MedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Query)：蛋白尿(SMQ)狭域 version 18.0

EOI：注目すべき有害事象

● 副作用が発現した場合の対処法

高度の蛋白尿などの異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。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ます。

● 副作用の予防法

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してください。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

6)Eremina V, et al.: N Engl J Med. 2008; 358: 1129-1136

7)Shord SS, et al.: Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66: 999-1013

4.5 創傷治癒遅延

血管強度を維持する内皮細胞と血小板の相互作用阻害により起こる可能性があります⁴⁾。そのため、血管新生を阻害することにより創傷治癒遅延が起きる可能性が考えられます⁷⁾。

● 事象：創し開、術後出血などの合併症

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における創傷治癒遅延に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 創傷治癒遅延に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
手術及び創傷治癒遅延による合併症(EOI)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

創傷治癒障害に関連するEOI 検索語(MedDRA PT)を含むカスタマイズした検索方法(広域および狭域)を用いた。

EOI：注目すべき有害事象

● 副作用が発現した場合の対処法

手術後の患者に本剤を投与する場合は、創傷の状態を確認し、投与の可否を検討してください。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、本剤を投与しないでください。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、適切な処置を行ってください。

● 副作用の予防法

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ので、本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の半減期を考慮し、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおいでください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4) Verheul HM, et al.: Nat Rev Cancer. 2007; 7: 475-485

7) Shord SS, et al.: Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66: 999-1013

4.6 消化管穿孔

消化管穿孔は、血管強度を維持する内皮細胞と血小板の相互作用阻害により起こる可能性があります⁴⁾。複数の機序が考えられますが、血管新生阻害、腸の虚血、化学療法剤が腫瘍に到達した結果、壊死や創傷治癒遅延に至り、消化管穿孔が起きると考えられます⁸⁾。

● 事象：消化管穿孔

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における消化管穿孔に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 消化管穿孔に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群 (324例) n (%)		先行バイオ医薬品群 (309例) n (%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
消化管穿孔 (EOI)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

MedDRA標準検索式 (Standardised MedDRA Query)：消化管穿孔 (SMQ) 狭域 version 18.0

EOI：注目すべき有害事象

● 副作用が発現した場合の対処法

死亡に至る例が報告されています。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でください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4) Verheul HM, et al.: Nat Rev Cancer. 2007; 7: 475-485

8) Abu-Hejleh T, et al.: Curr Oncol Rep. 2012; 14: 277-284

4.7 可逆性後白質脳症症候群(PRES)

脳血流の調節不全による血管原性脳浮腫に続発するPRESを引き起こすことがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されています。

● 事象：PRES(症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲 等)

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験におけるPRESに関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 可逆性後白質脳症症候群に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
可逆性後白質脳症症候群(EOI)	3(0.9)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

「非感染性脳症／譫妄SMQ」並びに脳症(出血を含む)及び痙攣発作に関連する用語から選択したEOI 検索語(MedDRA PT)を含むカスタマイズした狭域検索方法を用いた。

EOI：注目すべき有害事象

● 副作用が発現した場合の対処法

PRES(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ます。PRESが疑われた場合には、MRIなどの画像診断を実施してください。また、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与などの適切な処置を行ってください。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.8 骨髄抑制

VEGF受容体はほとんどすべての造血細胞および内皮細胞に発現しており、骨髄抑制後の血球回復に関与していることから、本剤のVEGF阻害作用により骨髄抑制が起こると考えられます⁹⁾。

● 事象：汎血球減少症、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における骨髄抑制に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 骨髄抑制に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	重篤	すべて	重篤
好中球減少症	7(2.2)	0(0.0)	4(1.3)	0(0.0)
貧血	4(1.2)	0(0.0)	8(2.6)	0(0.0)
血小板減少症	4(1.2)	0(0.0)	9(2.9)	0(0.0)
白血球減少症	3(0.9)	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)
血小板数減少	5(1.5)	0(0.0)	3(1.0)	0(0.0)
好中球数減少	1(0.3)	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

骨髄抑制関連用語：MedDRA PT：汎血球減少症、好中球減少症、好中球数減少、白血球減少症、白血球数減少、貧血、赤血球数減少、血小板減少症、血小板数減少

● 副作用が発現した場合の対処法

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ります。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ます。

● 副作用の予防法

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ってください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

9) Han W, et al.: Cell Res. 2006; 16: 189-195

4.9 動脈血栓塞栓症

内皮細胞の機能低下や損傷並びに血小板機能障害が関与し、血栓形成を引き起こすことがあります。

● 事象：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

● 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓症に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 動脈血栓塞栓症に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
動脈血栓塞栓症(EOI)	3(0.9)	2(0.6)	1(0.3)	0(0.0)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

MedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Query): 動脈の塞栓および血栓(SMQ)狭域 version 18.0

EOI: 注目すべき有害事象

● 副作用が発現した場合の対処法

脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞があらわれ、死亡に至る例が報告されているため、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。このような動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、重度の動脈血栓塞栓症が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないでください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.10 静脈血栓塞栓症

VEGFのキャリアである血小板が静脈血栓塞栓症の増加に関与する可能性がある一方、内皮細胞の損傷も発生機序として考えられています¹⁾。本剤が血栓形成を引き起こす機序は明確ではありませんが、血栓形成を引き起こすことがあります。

- 事象：深部静脈血栓症、肺塞栓症 等

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における静脈血栓塞栓症に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 静脈血栓塞栓症に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
静脈血栓塞栓症(EOI)	5(1.5)	3(0.9)	8(2.6)	7(2.3)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

MedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Query): 静脈の塞栓および血栓(SMQ)狭域 version 18.0

EOI: 注目すべき有害事象

- 副作用が発現した場合の対処法

静脈血栓塞栓症があらわれた場合、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、適切な処置を行ってください。

1)Goel S, et al.: Physiol Rev. 2011; 91: 1071-1121

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.11 瘻孔

血管強度を維持する内皮細胞と血小板の相互作用阻害により、出血合併症、消化管穿孔並びに創傷および潰瘍治癒阻害が生じ、瘻孔が起きると考えられます⁴⁾。

- 事象：消化管瘻(腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻 等)、消化管以外の瘻孔(気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻 等)

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における瘻孔に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 瘻孔に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
消化管以外の瘻孔(EOI)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

EOI: 注目すべき有害事象

- 副作用が発現した場合の対処法

消化管瘻(腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等)また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ます。また、気管食道瘻または重度の瘻孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないでください。先行バイオ医薬品の子宮頸癌患者を対象とした海外臨床試験では、消化管瘻(直腸瘻等)(8.3%)、消化管瘻(直腸瘻)(0.5%)、消化管以外の瘻(膀胱瘻等)(1.8%)が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されています。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4)Verheul HM, et al.: Nat Rev Cancer. 2007; 7: 475-485

4.12 ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、infusion reaction

一般的に本剤による治療中に免疫グロブリンE介在性の早期過敏症反応や腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン(IL)-6放出による遅発型過敏症反応が起きます¹⁰⁾。

- 事象：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)、過敏症反応

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における過敏症反応関連事象、infusion reaction関連事象の副作用発現率は次のとおりでした。

■ 過敏症反応関連事象、infusion reaction関連事象の副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
過敏症反応(EOI)	5(1.5)	0(0.0)	11(3.6)	0(0.0)
infusion reaction(EOI)	54(16.7)	12(3.7)	52(16.8)	12(3.9)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

EOI：注目すべき有害事象

- 副作用が発現した場合の対処法

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ります。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)などの適切な処置を行ってください。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

10)Pezzuto A, et al.: Oncol Lett. 2015; 9: 604-608

4.13 間質性肺炎

- 事象：間質性肺炎

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における間質性肺炎に関する副作用は認められませんでした³⁾。

- 副作用が発現した場合の対処法

間質性肺炎があらわれた場合、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、適切な処置を行ってください。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.14 血栓性微小血管症(TMA)

血管損傷や血栓形成により、TMAを引き起こすことがあります。

- 事象：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群 等

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験におけるTMAに関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 血栓性微小血管症に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)		先行バイオ医薬品群(309例) n(%)	
	すべて	Grade 3以上	すべて	Grade 3以上
血栓性微小血管症(EOI)	22(6.8)	3(0.9)	18(5.8)	4(1.3)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

EOI：注目すべき有害事象

- 副作用が発現した場合の対処法

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害などが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

- 副作用の予防法

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ってください。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.15 壊死性筋膜炎

本剤により創傷治癒遅延が起こることが非臨床のデータで示唆されており、治療でも同様です。さらに本剤が引き起こす皮下動脈血栓症、組織の虚血が壊死性筋膜炎を引き起こす可能性が病態生理学的に考えられます。

- 事象：壊死性筋膜炎

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験では、壊死性筋膜炎は認められませんでした³⁾。

- 副作用が発現した場合の対処法

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ます。壊死性筋膜炎があらわれた場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.16 感染症

- 事象：肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎 等

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における感染症に関連する副作用発現率は次のとおりでした。

■ 感染症に関連する副作用発現率(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)	先行バイオ医薬品群(309例) n(%)
	すべて	すべて
感染症関連	8(2.5)	7(2.3)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

MedDRA SOC：感染症および寄生虫症 version 18.0

- 副作用が発現した場合の対処法

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)などの感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されています。異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

4.17 動脈解離

- 事象：動脈解離

- 副作用発現率

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における動脈解離に関する副作用は認められませんでした³⁾。

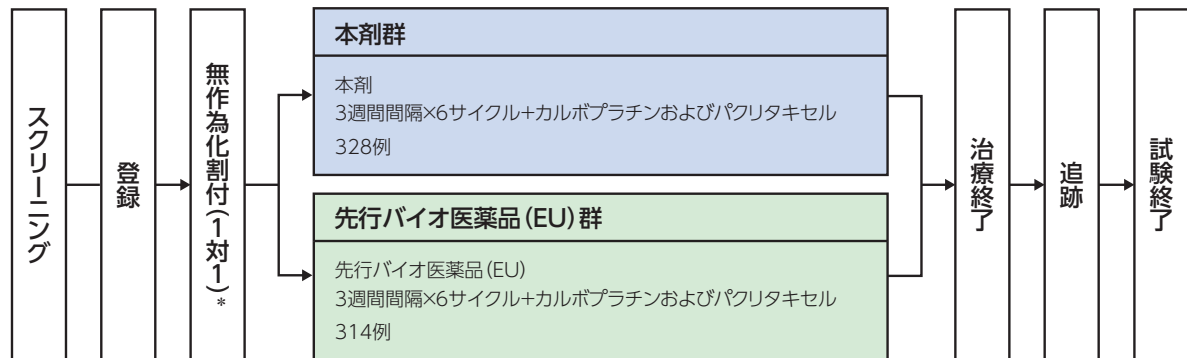
- 副作用が発現した場合の対処法

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがあります。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、適切な処置を行ってください。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

5. 海外第Ⅲ相試験

海外第Ⅲ相試験：試験デザイン³⁾



*層別因子：地域、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)によるPerformance Status (PS) (0又は1)、性別

【投与量】

本剤または先行バイオ医薬品 (EU)：15mg/kg

カルボプラチン：AUC6を目標値として3週間間隔で4～6サイクル

パクリタキセル：開始用量200mg/m²として3週間間隔で4～6サイクル

【試験方法の概要】

第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬対照試験。扁平上皮癌を除くⅣ期または再発非小細胞肺癌患者を本剤群(328例)、または先行バイオ医薬品 (EU) 群(314例)に1対1に無作為に割り付け、本剤または先行バイオ医薬品15mg/kgを3週間間隔で静脈内点滴投与し、先行医薬品に対する本剤の有効性、安全性、および免疫原性を検討。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

海外第Ⅲ相試験における有害事象の概要は次のとおりでした。

■ 有害事象の概要(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)	先行バイオ医薬品 (EU) 群(309例) n(%)
有害事象	308(95.1)	289(93.5)
副作用	155(47.8)	147(47.6)
Grade 3以上の有害事象	139(42.9)	137(44.3)
死亡に至った有害事象*	13(4.0)	11(3.6)
重篤な有害事象	85(26.2)	71(23.0)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

*死亡に至った有害事象はCTCAE version 4.03 Grade 5の有害事象を指す。

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

試験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群18.8%(61/324例)、先行バイオ医薬品(EU)群17.2%(53/309例)でした。試験薬投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が1%以上だったのは、肺塞栓症(1.5%[5例]、1.9%[6例])、咯血(1.2%[4例]、1.6%[5例])、末梢性ニューロパシー(1.2%[4例]、0%[0例])、血小板減少症(1.2%[4例]、0%[0例])、肺炎(0.9%[3例]、1.0%[3例])、無力症(0.6%[2例]、1.0%[3例])、呼吸困難(0.6%[2例]、1.0%[3例])、疲労(0.6%[2例]、1.0%[3例])でした。

死亡に至った有害事象は、本剤群13例、先行バイオ医薬品(EU)群11例でした。いずれかの投与群で2例以上が死亡に至った有害事象の内訳は、死因不明(2例、1例)、咯血(2例、2例)、直腸出血(2例、0例)でした。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

主な有害事象(いずれかの投与群での発現割合が5%以上)は次のとおりでした。

■ 主な有害事象(海外データ)³⁾

	本剤群(324例) n(%)	先行バイオ医薬品(EU)群(309例) n(%)
有害事象	308(95.1)	289(93.5)
脱毛症	140(43.2)	127(41.1)
悪心	83(25.6)	95(30.7)
貧血	67(20.7)	64(20.7)
好中球減少症	60(18.5)	61(19.7)
疲労	59(18.2)	59(19.1)
末梢性ニューロパチー	56(17.3)	38(12.3)
食欲減退	54(16.7)	43(13.9)
高血圧	51(15.7)	41(13.3)
無力症	49(15.1)	42(13.6)
血小板減少症	49(15.1)	43(13.9)
鼻出血	45(13.9)	39(12.6)
下痢	42(13.0)	56(18.1)
筋肉痛	39(12.0)	44(14.2)
嘔吐	38(11.7)	42(13.6)
便秘	37(11.4)	36(11.7)
錯感覚	29(9.0)	40(12.9)
頭痛	28(8.6)	24(7.8)
呼吸困難	27(8.3)	26(8.4)
蛋白尿	26(8.0)	19(6.1)
咳嗽	26(8.0)	21(6.8)
四肢痛	24(7.4)	20(6.5)
白血球減少症	23(7.1)	23(7.4)
関節痛	23(7.1)	30(9.7)
多発ニューロパチー	20(6.2)	22(7.1)
骨痛	20(6.2)	25(8.1)
発熱	20(6.2)	21(6.8)
末梢性感覚ニューロパチー	18(5.6)	16(5.2)
体重減少	18(5.6)	16(5.2)
口内炎	15(4.6)	18(5.8)
背部痛	14(4.3)	20(6.5)
浮動性めまい	13(4.0)	25(8.1)
歯肉出血	9(2.8)	19(6.1)

MedDRA version 18.0版を用いてコード化した。

3) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

本剤が投与された324例において、副作用は155例(47.8%)に認められました。因果関係が否定できない有害事象のうち、本剤群で発現割合が10%以上だった事象は、高血圧35例(10.8%)、鼻出血35例(10.8%)でした。〔承認時〕

■ 副作用(海外データ)³⁾

安全性解析対象症例数	324例
副作用発現症例数	155例
副作用発現率	47.8%

副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
感染症および寄生虫症	8	(2.5)
歯肉炎	3	(0.9)
口腔真菌感染	1	(0.3)
肺炎	1	(0.3)
肺感染	1	(0.3)
鼻咽頭炎	1	(0.3)
術後創感染	1	(0.3)
膿疱性皮疹	1	(0.3)
鼻炎	1	(0.3)
敗血症	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.3)
転移部痛	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害	12	(3.7)
好中球減少症	7	(2.2)
貧血	4	(1.2)
血小板減少症	4	(1.2)
白血球減少症	3	(0.9)
内分泌障害	1	(0.3)
甲状腺機能亢進症	1	(0.3)
代謝および栄養障害	16	(4.9)
食欲減退	13	(4.0)
低マグネシウム血症	2	(0.6)
高血糖	1	(0.3)
脱水	1	(0.3)
低カリウム血症	1	(0.3)
低ナトリウム血症	1	(0.3)
精神障害	2	(0.6)
睡眠障害	1	(0.3)
気分動揺	1	(0.3)
混合性幻覚	1	(0.3)
神経系障害	21	(6.5)
頭痛	5	(1.5)
多発ニューロパチー	4	(1.2)
末梢性ニューロパチー	3	(0.9)
神経毒性	2	(0.6)
虚血性脳梗塞	1	(0.3)
脳虚血	1	(0.3)
浮動性めまい	1	(0.3)
味覚異常	1	(0.3)
知覚過敏	1	(0.3)

副作用の種類	副作用発現症例数(%)	
感覚鈍麻	1	(0.3)
昏迷	1	(0.3)
一過性脳虚血発作	1	(0.3)
眼障害	2	(0.6)
霧視	1	(0.3)
視力障害	1	(0.3)
耳および迷路障害	2	(0.6)
回転性めまい	1	(0.3)
聴覚障害	1	(0.3)
心臓障害	4	(1.2)
頻脈	3	(0.9)
狭心症	1	(0.3)
心血管障害	1	(0.3)
血管障害	40	(12.3)
高血圧	35	(10.8)
動脈塞栓症	1	(0.3)
静脈塞栓症	1	(0.3)
潮紅	1	(0.3)
骨盤静脈血栓症	1	(0.3)
静脈炎	1	(0.3)
血栓症	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47	(14.5)
鼻出血	35	(10.8)
喀血	5	(1.5)
肺塞栓症	3	(0.9)
発声障害	2	(0.6)
鼻乾燥	2	(0.6)
気管支痙	1	(0.3)
呼吸困難	1	(0.3)
呼吸不全	1	(0.3)
胃腸障害	50	(15.4)
悪心	16	(4.9)
下痢	11	(3.4)
歯肉出血	8	(2.5)
嘔吐	6	(1.9)
口内炎	5	(1.5)
便秘	4	(1.2)
腹痛	2	(0.6)
直腸出血	2	(0.6)
アフタ性口内炎	2	(0.6)
血便排泄	1	(0.3)

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)	
腹部不快感	1	(0.3)
腹部圧痛	1	(0.3)
肛門出血	1	(0.3)
肛門の炎症	1	(0.3)
口内乾燥	1	(0.3)
放屁	1	(0.3)
麻痺性イレウス	1	(0.3)
腸管穿孔	1	(0.3)
大腸穿孔	1	(0.3)
上部消化管出血	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	12	(3.7)
脱毛症	7	(2.2)
発疹	3	(0.9)
斑状出血	1	(0.3)
紅斑	1	(0.3)
斑状皮疹	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	8	(2.5)
筋肉痛	5	(1.5)
関節痛	1	(0.3)
背部痛	1	(0.3)
骨痛	1	(0.3)
筋骨格痛	1	(0.3)
四肢痛	1	(0.3)

副作用の種類	副作用発現症例数 (%)	
腎および尿路障害	16	(4.9)
蛋白尿	14	(4.3)
アルブミン尿	1	(0.3)
排尿困難	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.3)
陰出血	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	28	(8.6)
無力症	12	(3.7)
疲労	12	(3.7)
粘膜の炎症	2	(0.6)
倦怠感	2	(0.6)
発熱	1	(0.3)
臨床検査	15	(4.6)
血圧上昇	7	(2.2)
血小板数減少	5	(1.5)
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
体温上昇	1	(0.3)
肝機能検査異常	1	(0.3)
好中球数減少	1	(0.3)
体重減少	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.9)
注入に伴う反応	2	(0.6)
各種物質毒性	1	(0.3)

副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.18.0の器官別大分類、基本語を用いて表示した。

主な副作用(いずれかの投与群で発現割合が5%以上)は高血圧(本剤群10.8%[35例]、先行バイオ医薬品(EU)群10.0%[31例]、以下同順)、鼻出血(10.8%[35例]、10.4%[32例])、悪心(4.9%[16例]、5.8%[18例])、無力症(3.7%[12例]、5.2%[16例])、下痢(3.4%[11例]、5.2%[16例])、歯肉出血(2.5%[8例]、5.5%[17例])でした。

重篤な副作用の発現割合は本剤群で5.6%(18/324例)、先行バイオ医薬品(EU)群で5.2%(16/309例)でした。いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な副作用は、鼻出血(2例[0.6%]、0例[0%])、直腸出血(2例[0.6%]、0例[0%])、肺塞栓症(1例[0.3%]、4例[1.3%])、咯血(0例[0%]、4例[1.3%])でした。

投与中止に至った副作用の発現割合は本剤群で6.5%(21/324例)、先行バイオ医薬品(EU)群で6.5%(20/309例)でした。投与中止に至った副作用(2例以上)は、本剤群が直腸出血2例(0.6%)、鼻出血2例(0.6%)、高血圧2例(0.6%)、下痢2例(0.6%)、咯血2例(0.6%)、嘔吐2例(0.6%)、多発ニューロパチー2例(0.6%)で、先行バイオ医薬品(EU)群が肺塞栓症4例(1.3%)、咯血4例(1.3%)、高血圧2例(0.6%)でした。

死亡に至った副作用は、本剤群が6例(4例[直腸出血2例、腸管穿孔1例、虚血性脳梗塞1例]、先行バイオ医薬品(EU)群が2例[咯血1例、気管支痙1例])に発現しました。

3)承認時評価資料：海外第Ⅲ相比較試験

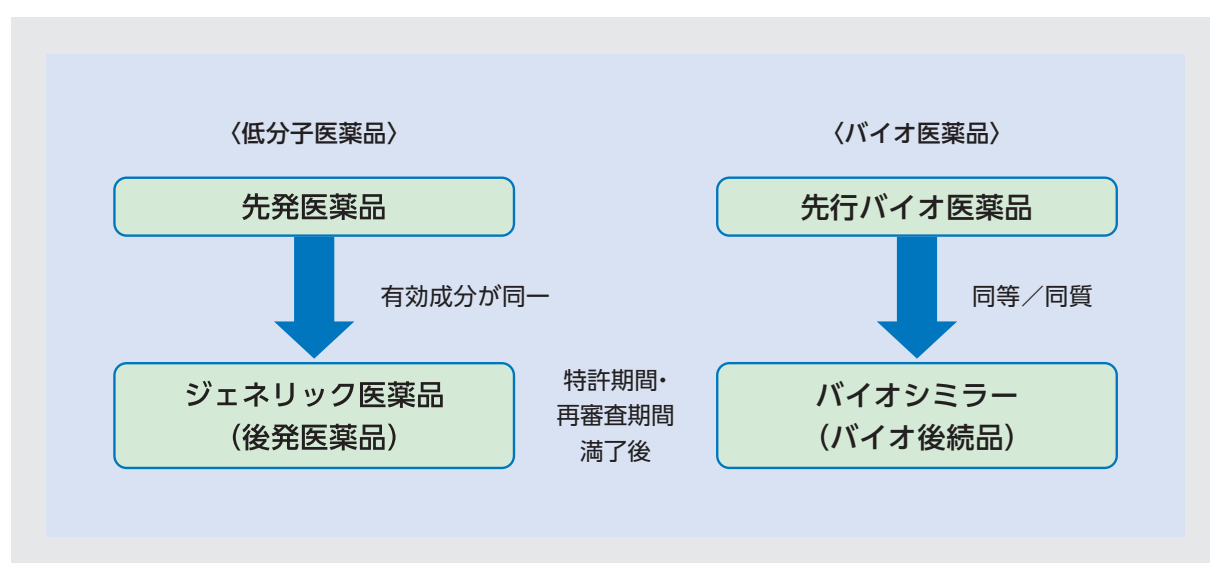
6. バイオシミラーについて

6.1 バイオ医薬品とは

バイオ医薬品とは、有効成分が成長ホルモン、インスリン、抗体などのタンパク質由来の医薬品で、バイオテクノロジーを応用して細胞、酵母、細菌などの生物から産生されます。化学合成によって製造される従来の低分子医薬品にくらべると、分子量が大きく、構造が複雑であり、その特性や性質は、産生する生物の種類や製造工程自体に大きく依存しています。

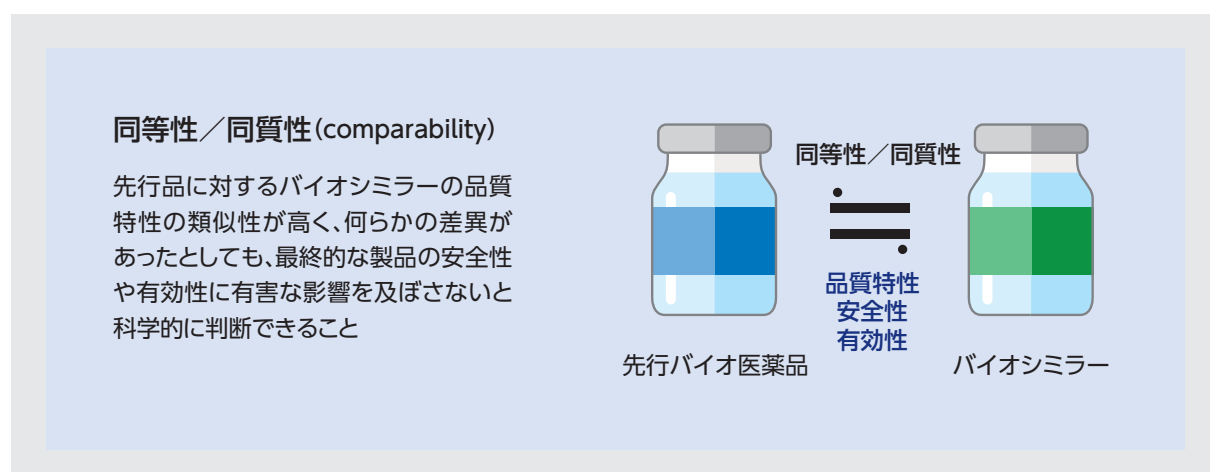
6.2 バイオシミラーとは

バイオシミラーとは、日本ですでに承認されているバイオ医薬品（以下、先行バイオ医薬品）と同等／同質の品質、有効性及び安全性を有する医薬品のことで、薬事規制上は「バイオ後続品」と称されます。特許期間および再審査期間満了後に発売される点はジェネリック医薬品と同じですが、先行品がバイオ医薬品の場合はバイオシミラー、それ以外の場合はジェネリック医薬品とよべれます。



6.3 先行バイオ医薬品との同等性／同質性

化学合成によって製造される従来の低分子医薬品は、構造的にも単純なため、同一の有効成分を含むジェネリック医薬品（後発医薬品）を製造することが可能であり、その実証も容易です。一方、バイオ医薬品は構造が複雑で、産生する生物の種類や製造工程に依存した特性や性質をもっており、先行バイオ医薬品と完全に同一の有効成分を含む後続品を製造することは困難です。このため、バイオシミラーは、先行バイオ医薬品と「同等／同質の品質、有効性及び安全性を有する医薬品」¹¹⁾と定義されています。



バイオシミラーの製造販売承認審査の際には、臨床試験および非臨床試験による先行バイオ医薬品との直接比較を行うことによって、品質、有効性および安全性に関する同等性／同質性を示す必要があります。日本では、厚生労働省医薬食品局の「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発第0304007号、平成21年3月4日）」¹¹⁾に基づいて、開発が進められています。

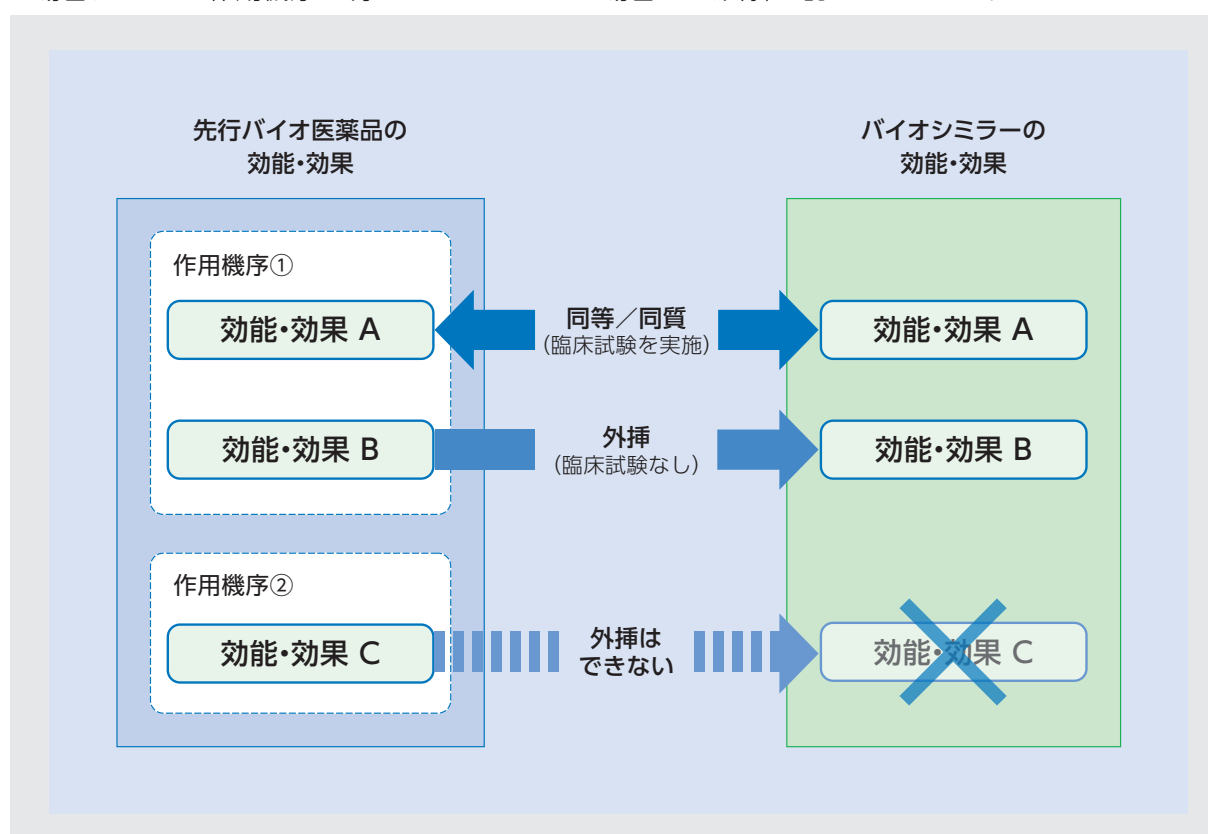
6.4 バイオシミラーの薬価

バイオシミラーの薬価は、原則として先行バイオ医薬品の70%で、さらに臨床試験データの充実度に応じて最大10%の上乗せが認められることがあります（上乗せの場合は最大77%）。

バイオ医薬品には高額なものが多いため、バイオシミラーの普及が患者の経済的な負担の軽減や国民医療費の削減につながり、さらには、より多くの患者がバイオ医薬品による治療の恩恵を受けられるようになる可能性が期待されます。ただし、わが国では高額療養費制度や公費負担などの関係で、すべての患者の個人負担が軽減されるとはかぎりません。

6.5 効能・効果の外挿

先行バイオ医薬品がもつ複数の効能・効果（A～Cとします）のうち、効能・効果Aについて先行バイオ医薬品とバイオシミラーが同等／同質であると示されているとき、薬理学的に同様の作用が期待できる効能・効果Bについてもバイオシミラーに外挿できる場合があります。効能・効果Cのように作用機序が異なる場合、あるいは作用機序が明らかになっていない場合には、外挿は認められません。



11) 厚生労働省医薬食品局. バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発 第0304007号）.
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb4981&dataType=1&pageNo=1 (2025年5月閲覧)

ベバシズマブBS点滴静注 100mg「アムジェン」

ベバシズマブBS点滴静注 400mg「アムジェン」のDrug Information

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

販 売 名	和名	ベバシズマブBS点滴静注100mg「アムジェン」 ベバシズマブBS点滴静注400mg「アムジェン」		規制区分	生物由来製品、創薬、処方箋医薬品 ^{注2)} 注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること	
	洋名	BEVACIZUMAB BS INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg・400mg “AMGEN”		貯 法	2～8℃保存	
一 般 名	和名	ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続2] 注		有効期間	36箇月	
	洋名	Beveracizumab (Genetical Recombination) [Beveracizumab Biosimilar 2]				
承認番号	100mg	30100AMX00289000	製造販売元	アムジェン株式会社	販売開始	2019年12月
	400mg	30100AMX00290000	薬価収載	2019年11月	日本標準商品分類番号	874291

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性症があらわれ、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。動脈血栓性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レーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。[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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者 [1.5、11.1.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
		1/バイアル中
ベバシズマブBS点滴静注100mg「アムジェン」	ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続2] ^{注)} 100mg/4mL	トレハロース水和物 240mg、リン酸二水素ナトリウム水和物 23.2mg、無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg、ポリソルベート20 1.6mg
ベバシズマブBS点滴静注400mg「アムジェン」	ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続2] ^{注)} 400mg/16mL	トレハロース水和物 960mg、リン酸二水素ナトリウム水和物 92.8mg、無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg、ポリソルベート20 6.4mg

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)
ベバシズマブBS点滴静注100mg「アムジェン」	無色～淡黄色の液	5.9～6.5	約1
ベバシズマブBS点滴静注400mg「アムジェン」			

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
- 悪性神経腫瘍
- 卵巣癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 5.1 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2、17.1.3 参照]
- 〈手術不能又は再発乳癌〉
- 5.3 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- 5.4 延命効果は示されていない。[17.1.4 参照]
- 5.5 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照]

- 〈悪性神経腫瘍〉
- 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]

6. 用法及び用量

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

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 再発悪性神経腫瘍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、フッピドミシ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。[17.2 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]
- 〈悪性神経腫瘍〉
- 7.8 初発悪性神経腫瘍の場合は、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]

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、本剤の投与を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」¹⁾ 等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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、本剤の投与を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、初発脳腫瘍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 血栓性症の既往のある患者
心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓性症、肺塞栓性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
動脈血血糖性症の発現リスクが高くなるおそれがある。
- 9.1.7 高血圧性の患者
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]
- 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生が報告されている。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。
- 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）があらわれたとの報告がある。
- 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。

10. 相互作用

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。

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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.9%）
ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。

- 11.1.2 消化管穿孔（0.9%）
死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1 参照]

- 11.1.3 瘻孔（0.3%）
消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管瘻瘻（直腸肛瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

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

- 11.1.5 出血（19.3%）
腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・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%）、経出血（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）、高血圧性クレーゼ（頻度不明）
コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クレ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、高血圧性クレ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。破砕赤血球を伴う貧血、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。

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、歯肉歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲瘻、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		

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、痒痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪固炎、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、咽頭喉痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感（15.5%）、発熱	上気道感染（鼻咽炎等）、体重減少、AI-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、腰痛、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性膣炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巢機能不全（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〕、手術不能又は再発肺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〔BO21990試験〕（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験〔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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

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

抜き取り量（mL）＝体重（kg）×

1回投与量（mg/kg）

25（mg/mL）

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

- 14.1.2 日局生理食塩水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、ペ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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≥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、本剤中止後には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。

- 15.1.2 本剤投与後に頸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薬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薬剤を併用時に頸骨壊死の発現が増加することが報告されている。

- 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²⁾（4）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。[9.4、9.5 参照]
15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で軟骨端軟骨異形成が認められた。

20. 取扱上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈ペバシズマブBS点滴静注100mg「アムジェン」〉
4mL 1バイアル
〈ペバシズマブBS点滴静注400mg「アムジェン」〉
16mL 1バイアル

23. 主要文献

- 1) 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：ペバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌10mg/kg 2週間間隔投与と追加）
2) The CATT Research Group, et al.: N Engl J Med. 2011; 364: 1897-1908
3) Curtis LH, et al.: Arch Ophthalmol. 2010; 128: 1273-1279
4) Gower EW, et al.: ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644



(01)14987947000160

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



製造販売 **アムジェン株式会社**
東京都港区赤坂九丁目7番1号
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549