

再審査報告書

令和 6 年 6 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL
有 効 成 分 名	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 2. 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 3. 手術不能又は再発乳癌 4. <u>悪性神経膠腫</u> 5. 卵巣癌 6. 進行又は再発の子宮頸癌 7. 切除不能な肝細胞癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量※1	＜悪性神経膠腫＞ 通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15 mg/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。
承 認 年 月 日	1a. 平成 19 年 4 月 18 日 1b. 平成 21 年 9 月 18 日（用法・用量の変更） 2. 平成 21 年 11 月 6 日（効能・効果及び用法・用量の追加） 3. 平成 23 年 9 月 26 日（効能・効果及び用法・用量の追加） 4. <u>平成 25 年 6 月 14 日（効能・効果及び用法・用量の追加）</u> 5a. 平成 25 年 11 月 22 日（効能・効果及び用法・用量の追加） 6. 平成 28 年 5 月 23 日（効能・効果及び用法・用量の追加） 7. 令和 2 年 9 月 25 日（効能・効果及び用法・用量の追加） 5b. 令和 4 年 6 月 20 日（用法・用量の変更）
再 審 査 期 間	1a. 8 年 1b. 1a.の残余期間（平成 21 年 9 月 18 日～平成 27 年 4 月 17 日） 2. 1a.の残余期間（平成 21 年 11 月 6 日～平成 27 年 4 月 17 日） 3. 1a.の残余期間（平成 23 年 9 月 26 日～平成 27 年 4 月 17 日） 4. <u>10 年</u> 5a. 1a.の残余期間（平成 25 年 11 月 22 日～平成 27 年 4 月 17 日） 6. 10 年 7. なし 5b. なし
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
備 考	※1 今回の再審査対象の用法・用量のみを示す。他の効能・効果についての用法・用量は別添参照。 ※2 平成 28 年 5 月 23 日付の承認事項一部変更承認時に承認条件として付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量については、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 及び同点滴静注用 400 mg/16 mL（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量における再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、平成 25 年 11 月に「壊死性筋膜炎」及び「血栓性微小血管症」が、平成 27 年 12 月に「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）」及び「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」が、令和 2 年 8 月に「動脈解離」が新たに設定された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・<u>出血</u> ・<u>動脈血栓塞栓症</u> ・<u>高血圧、高血圧性クリーゼ</u> ・<u>うっ血性心不全</u> ・<u>蛋白尿、ネフローゼ症候群</u> ・<u>創傷治癒遅延</u> ・<u>消化管穿孔</u> ・<u>可逆性後白質脳症症候群（以下、「PRES」）</u> ・<u>骨髄抑制</u> ・<u>静脈血栓塞栓症</u> ・<u>瘻孔</u> ・<u>ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction</u> ・<u>間質性肺炎</u> ・<u>血栓性微小血管症（以下、「TMA」）</u> ・<u>壊死性筋膜炎</u> ・<u>動脈解離</u> ・<u>胚・胎児発生に対する影響</u> ・<u>小児等における骨壊死（顎以外の部位）</u> ・<u>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</u>	・<u>肺高血圧症</u> ・<u>顎骨壊死</u> ・<u>心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）</u> ・<u>胆嚢穿孔</u> ・<u>感染症</u>	該当なし
有効性に関する検討事項		
・<u>使用実態下における悪性神経腫に対する有効性</u>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療＋/－ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化	・ベバシズマブとプラチナ併用化学療法後に増悪を来した非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）を対象とした標準治療＋/－ベバシズマブ併用治療の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第Ⅲ相製造販	・<u>医療従事者向け資料（適正使用ガイド）による情報提供（悪性神経腫、進行又は再発の子宮頸癌）</u>

第Ⅲ相製造販売後臨床試験 (MO22097;AvaALL 試験) ・悪性神経膠腫における使用成績 調査 (AVA1301) ・進行又は再発の子宮頸癌にお ける特定使用成績調査 (AVA1601)	売後臨床試験 (MO22097;AvaALL 試験) ・悪性神経膠腫における使用成績調 査 (AVA1301)	
---	--	--

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	悪性神経膠腫患者における本剤の使用実態下で、1) 脳出血の発現状況、2) 感染症の発現状況、3) その他の副作用の発現状況、4) 安全性に影響を与えと考えられる要因、5) 有効性に関する情報を把握することを目的とする。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 出血（特に脳出血） <重要な潜在的リスク> 感染症
有効性に関する検討事項	使用実態下における悪性神経膠腫に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査契約締結施設において、登録期間中に悪性神経膠腫に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 29 年 1 月
目標症例数	264 例
観察期間	投与開始日より 18 カ月間（本剤投与中止症例は中止時点まで）
実施施設数	75 施設
収集症例数	263 例
安全性解析対象症例数	258 例
有効性解析対象症例数	258 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」による情報提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供（悪性神経膠腫、進行又は再発の子宮頸癌）	
目的	医療従事者に対して、電子添文を補完する目的で本剤の製品特性、承認時までの副作用概況、投与患者の選択、投与方法、治療前から治療終了までの注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について記載した資材を提供することにより、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため。
安全性検討事項	出血、血栓塞栓症（動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症）、高血圧・高血圧性クリーゼ、うっ血性心不全、蛋白尿・ネフローゼ症候群、創傷治癒遅延、消化管穿孔、PRES、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、骨髄抑制、感染症（壊死性筋膜炎を含む）、TMA、動脈解離
具体的な方法	医薬情報担当者を通じて、適正使用ガイドを医療従事者に提供する。また、適正使用ガイドは企業ウェブサイト及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）ウェブサイトに掲載する。
実施期間	悪性神経膠腫の承認日以降継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表5のとおりであった。

脳出血について、承認までの臨床試験（BO21990 試験）における発現割合 3.9%（18/464 例）は、本調査結果の副作用発現割合の 95%信頼区間 [3.0, 8.9%] の範囲内であり、明らかな上昇は認められなかったこと及び添付文書の「警告」欄に腫瘍関連出血のリスクについて注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。また、感染症についても、承認までの臨床試験（BO21990 試験）における発現割合 17.0%（79/464 例）を上回るものではなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

表5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況^{※1}

安全性解析対象症例数	258	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
出血（脳出血） ^{※2※3}	13（5.0）	1（0.4）
重要な潜在的リスク	-	-
感染症 ^{※4}	8（3.1）	2（0.8）

MedDRA/J version（19.1）

※1：使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

※2：本剤の重要な特定されたリスクである出血のうち、本調査の重点調査項目として設定した「脳出血」の副作用発現状況のみを集計した。

※3：MedDRA SMQ 出血性中枢神経系血管障害〔狭域〕に包含される PT、MedDRA PT 腫瘍出血

※4：MedDRA SOC 感染症および寄生虫症、及び調査票の有害事象〔感染症〕欄に記載され感染症が否定できない事象
SMQ：標準検索式、SOC：器別大分類、PT：基本語

出血（脳出血）及び感染症以外の安全性検討事項については、自発報告を含め再審査期間中に収集された副作用について検討した。動脈血栓塞栓症等の重要な特定されたリスク及び肺高血圧症等の重要な潜在的リスクについては、いずれの事象も再審査期間中の発現増加の傾向が認められない、或いは承認時までの副作用発現状況と比較して発現傾向の変化は認められなかった（「壊死性筋膜炎」及び「小児等における骨壊死（顎以外の部位）」に該当する副作用はなし）。

以上、安全性検討事項については新たな懸念は認められず、いずれの事象についても添付文書に記載し注意喚起を行っていることから、特段の対応は不要と考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 709 例 826 件、予測できない重篤な副作用は 571 例 733 件、非重篤な副作用は 348 例 399 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の主な副作用の発現状況は表6のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、或いは情報不足により本剤との因果関係評価が困難であること等、本剤との関連性が明確な副作用事象は認

められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	875	1,132	571	733	348	399
感染症および寄生虫症	80	82	60	61	20	21
腹膜炎	10	10	10	10	0	0
眼障害	83	99	60	68	27	31
白内障	31	31	27	27	4	4
皮膚および皮下組織障害	57	59	22	24	35	35
皮膚潰瘍	10	10	4	4	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	68	73	36	39	32	34
死亡	12	12	12	12	0	0
浮腫	10	10	0	0	10	10
臨床検査	110	133	58	70	53	63
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	17	18	1	1	16	17
リンパ球数減少	43	49	43	49	0	0
傷害、中毒および処置合併症	72	83	41	47	33	36
転倒	18	18	7	7	11	11
骨折	18	18	16	16	2	2
外科および内科処置	126	128	62	62	66	66
外科手術	30	30	30	30	0	0
抜歯	61	61	0	0	61	61

MedDRA/J version (26.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査における有効性解析対象症例は 258 例であった。悪性神経膠腫においては、初発、再発で大きく予後が異なるため、有効性については初発、再発別に検討した。

初発 80 例の Kaplan-Meier 法による全生存期間（以下、「OS」）の解析を行ったが、OS の中央値は未達のため算出できなかった。本調査における最終観察症例の観察終了日である 870 日時点での生存率は 56.0%であった。また、Kaplan-Meier 法により推定した 1 年生存率は 73.6%であった。一方、再発 178 例の Kaplan-Meier 法による OS の中央値は 10.8 カ月であり、本調査における最終観察症例の観察終了日である 767 日時点での生存率は 14.9%であった。また、Kaplan-Meier 法により推定した 1 年生存率は 45.7%であった。

承認時までの臨床試験においては初発悪性神経膠腫での検討は行われていないが、臨床試験（BO21990 試験）における初発膠芽腫における OS の中央値は 16.8 カ月、1 年生存率は 72%、再発悪性神経膠腫を対象とした承認時までの臨床試験（JO22506 試験）における OS の中央値は 9.4 カ月、1 年生存率は 32.3%であった。承認時までの臨床試験と使用成績調査では評価基準等が異なるため、直接比較することは困難であるが、本剤の使用実態下の有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 62 件、研究報告は 15 件であった。それらの概要を表 7 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 偽造薬に関する注意喚起が、米国食品医薬品庁、世界保健機構から提供されたとの情報（3 件） ② 米国における滅菌性保証の懸念等による回収情報（9 件） ③ 企業中核データシートの改訂情報（11 件） ④ オーストラリアにおける本剤の Product Information の改訂情報（2 件） ⑤ 欧州製品概要の改訂情報（12 件）* ⑥ 米国添付文書の改訂情報（10 件） ⑦ ニカラグアにおける添付文書の改訂情報（平成 26 年 4 月） ⑧ タイにおいて、乳癌に対する承認が撤回されたとの情報（平成 26 年 4 月） ⑨ イタリアの病院等から盗難されたと考えられるバイアルの不法流通に関する情報（平成 26 年 6 月） ⑩ マレーシア当局による壊死性筋膜炎に関する注意喚起が行われたとの情報（平成 26 年 7 月） ⑪ カナダの Product Monograph の改訂情報（5 件） ⑫ 欧州製品概要及び Patient Information Leaflet の改訂情報（7 件）* ⑬ 眼科治療に使用した際の脳卒中及び動脈血栓塞栓症、眼の腫脹及び疼痛、失明について注意喚起されたとの情報（4 件） ⑭ 米国における、硝子体内投与目的に小分けされたシリンジ内に粒子状物質及びシリコーンオイル微小滴が入っていたための回収情報（平成 28 年 2 月） ⑮ 米国における、硝子体内投与目的に小分けされたシリンジの不具合による回収情報（令和元年 5 月）
研究報告	① 臨床試験等における、消化器系有害事象のリスク、手掌・足底発赤知覚不全症候群のリスク、虚血性脳卒中のリスク、瘻孔と血栓のリスク、grade 3 以上の有害事象（高血圧等）のリスク、有害事象（消化管穿孔等）のリスク、対側脳半球萎縮のリスクに関する研究報告（各 1 件） ② 初発神経膠芽腫に対し、テモゾロミド併用放射線療法への本剤併用投与の有効性を検証した無作為化比較試験の結果、本剤群とプラセボ群において OS で差がなかったとの研究報告（平成 26 年 3 月） ③ 非臨床試験における、本剤を添加した培地で線維化に関わるサイトカインの増加、ラットでの胎児死亡に関する研究報告（各 1 件） ④ 初回再発の神経膠芽腫を対象とした、Lomustine 単独療法と本剤・Lomustine 併用療法を比較した臨床試験において、併用療法群で無増悪生存期間の有意な延長は認められたが、OS の延長は認められなかったとする研究報告（平成 27 年 12 月） ⑤ 初発の悪性神経膠腫の小児を対象とした臨床試験の中間解析において、本剤投与による 1 年無イベント生存率の延長が認められなかったとする研究報告（平成 28 年 3 月） ⑥ データベース研究において、大動脈解離のリスク上昇を示すシグナルを検出したとの研究報告（平成 30 年 12 月） ⑦ 膠芽腫患者において、グルタチオン転移酵素の発現と無増悪生存期間の関連を Kaplan-Meier 法による生存分析で解析した結果、グルタチオン転移酵素陽性患者の有効性が乏しい可能性があるとの研究報告（令和元年 10 月） ⑧ データベース研究において、流産リスクのシグナルが検出されたとの研究報告（令和 2 年 11 月）
備考	*重複あり

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

今回の再審査対象以外の効能・効果及び用法・用量

効能・効果	用法・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）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）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、進行又は再発の子宮頸癌	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）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）として1回 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。
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）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/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。
切除不能な肝細胞癌	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）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）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。