

## 審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販 売 名 ] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL

[ 一 般 名 ] ベバシズマブ ( 遺伝子組換え )

[ 申 請 者 ] 中外製薬株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 18 年 4 月 21 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 19 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

本剤の製造販売後における抗ベバシズマブ抗体測定について、より適切な方法を検討するよう指示するとともに、本剤とブドウ糖溶液との混合に関する使用上の注意 ( 適用上の注意 ) の記載を分かりやすく改めることとした。

## 審査報告書

平成 19 年 2 月 14 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

- [ 販 売 名 ] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
- [ 一 般 名 ] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
- [ 申 請 者 ] 中外製薬株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 18 年 4 月 21 日
- [ 剤型・含量 ] 注射剤・1 バイアル中ベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100 又は 400mg 含有する
- [ 申請区分 ] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

### [ アミノ酸配列 ]

1 Asp-Ile-Gln-Met-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-Ile-Thr-Cys<sup>23</sup>-Ser-Ala-  
26 Ser-Gln-Asp-Ile-Ser-Asn-Tyr-Leu-Asn-Trp-Tyr-Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Val-Leu-Ile-Tyr-Phe-  
51 Thr-Ser-Ser-Leu-His-Ser-Gly-Val-Pro-Ser-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-  
76 Ser-Ser-Leu-Gln-Pro-Glu-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys<sup>88</sup>-Gln-Gln-Tyr-Ser-Thr-Val-Pro-Trp-Thr-Phe-Gly-Gln-  
101 Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-  
126 Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys<sup>134</sup>-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-  
151 Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-  
176 Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys<sup>194</sup>-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-  
201 Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys<sup>214</sup>

軽鎖（L鎖）

（次ページに続く）

：ジスルフィド結合、下線部：相補性決定領域

1 Glu-Val-Gln-Leu-Val-Glu-Ser-Gly-Gly-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Leu-Arg-Leu-Ser-Cys<sup>22</sup>-Ala-Ala-Ser-  
 26 Gly-Tyr-Thr-Phe-Thr-Asn-Tyr-Gly-Met-Asn-Trp-Val-Arg-Gln-Ala-Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Glu-Trp-Val-Gly-Trp-  
 51 Ile-Asn-Thr-Tyr-Thr-Gly-Glu-Pro-Thr-Tyr-Ala-Ala-Asp-Phe-Lys-Arg-Arg-Phe-Thr-Phe-Ser-Leu-Asp-Thr-Ser-  
 76 Lys-Ser-Thr-Ala-Tyr-Leu-Gln-Met-Asn-Ser-Leu-Arg-Ala-Glu-Asp-Thr-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys<sup>96</sup>-Ala-Lys-Tyr-Pro-  
 101 His-Tyr-Tyr-Gly-Ser-Ser-His-Trp-Tyr-Phe-Asp-Val-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-Val-Ser-Ser-Ala-Ser-  
 126 Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys<sup>150</sup>-  
 151 Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-  
 176 Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-  
 201 Thr-Gln-Thr-Tyr-Ile-Cys<sup>206</sup>-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-Val-Glu-Pro-Lys-Ser-  
 226Cys<sup>226</sup>-Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys<sup>232\*</sup>-Pro-Pro-Cys<sup>235\*\*</sup>-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Leu-Phe-Pro-  
 251 Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-Cys<sup>267</sup>-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-  
 276 Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-  
 301 Gln-Tyr-Asn<sup>303</sup>-Ser-Thr-Tyr-Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-  
 326 Lys-Cys<sup>327</sup>-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-Gly-Gln-Pro-Arg-  
 351 Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys<sup>373</sup>-Leu-Val-  
 376 Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-  
 401 Pro-Pro-Val-Leu-Asp-Ser-Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-Gln-  
 426 Gly-Asn-Val-Phe-Ser-Cys<sup>431</sup>-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-  
 451 Pro-Gly-Lys

重鎖 (H 鎖)

: ジスルフィド結合、\*、\*\* : H鎖同士のジスルフィド結合部位、Asn<sup>303</sup> : N結合型糖鎖結合部位、  
 下線部 : 相補性決定領域

[ 推定糖鎖構造 ]

構 造	略語
$\begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \left\} \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	Man5
$\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G-1
$\begin{array}{l} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \left\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G0-F
$\begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \left\} \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	Man6
$\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2) \left\{ \begin{array}{l} \text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \right\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G1-1
$\begin{array}{l} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \left\} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}$	G0

$\begin{array}{l} \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{l} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \end{array}$	G1 ( 1-6 )
$\begin{array}{l} \text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{l} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \end{array}$	G1 ( 1-3 )
$\begin{array}{l} \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow6) \\ \text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow2)\text{Man}\alpha(1\rightarrow3) \end{array} \begin{array}{l} \text{Man}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc}\beta(1\rightarrow4)\text{GlcNAc-} \\ \text{Fuc}\alpha(1\rightarrow6) \end{array}$	G2

Man : マンノース、Fuc : フコース、Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチル-グルコサミン

分子式 :  $C_{6538}H_{10000}O_{2032}N_{1716}S_{44}$

分子量 : 約149,000Da

化学名 : マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の相補性決定部#及びヒトIgG1に由来するフレームワーク部分と定常部からなるヒト化モノクローナル抗体をコードするcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される214個のアミノ酸残基 ( $C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$ ; 分子量 : 23446.71) の軽鎖2分子と453個のアミノ酸残基 ( $C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$ ; 約49838.57; C末端のリジン1残基が欠損しているものを含む) の重鎖2分子からなる糖タンパク質 (分子量 : 約149,000)。

[ 特記事項 ] 優先審査 (平成18年5月31日薬食審査発第0531004号)

[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

# 新薬承認情報提供時に誤記修正した

## 審査結果

平成 19 年 2 月 14 日作成

- [ 販 売 名 ] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL
- [ 一 般 名 ] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
- [ 申 請 者 ] 中外製薬株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 18 年 4 月 21 日
- [ 剤型・含量 ] 注射剤・1 バイアル中ベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100 又は 400mg 含有する

### 審査結果

提出された資料から、「治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

#### [ 効能・効果 ]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

#### [ 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として1回5 mg/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。

#### [ 承認条件 ]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### [ 指示事項 ]

1. 安全性確認試験の最終結果について、迅速に試験成績をとりまとめ、公表すること。
2. 本薬の薬物動態の更なる明確化を目的として、適切なデザインの試験を実施し、結果を公表すること。

## 審査報告(1)

平成 19 年 1 月 25 日作成

### ・品目の概要

- [販売名] アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL  
[一般名] ベバシズマブ(遺伝子組換え)  
[申請者] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 21 日  
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中ベバシズマブ(遺伝子組換え)を 100 又は 400mg 含有する  
[申請時の効能・効果]  
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌  
[申請時の用法・用量]

#### 1. 投与方法

- (1) 治癒切除不能な進行結腸・直腸癌及び術後補助療法後を含む再発結腸・直腸癌患者にはA法を、治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌に対する他の抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪がみられた患者にはB法を選択する。

A法：通常、成人に、ベバシズマブとして1回5 mg/kg(体重)を、原則として2週間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に、ベバシズマブとして1回10mg/kg(体重)を、原則として2週間隔で点滴静注する。

- (2) 本剤による治療は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。  
(3) 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「用法・用量に関連する使用上の注意」を参照のこと。進行・再発結腸・直腸癌における本剤と経口フッ化ピリミジン系薬剤を含む併用療法での有効性、安全性は確立していないので、経口フッ化ピリミジン系薬剤との併用は行わないこと。  
(4) 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤によると思われる副作用が認められた場合又は他の抗悪性腫瘍剤のさらなる投与が必要ないと判断される場合は、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤を変更又は中止すること。

#### 2. 調製及び点滴時間

- (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100 mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する。  
(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

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

投与方法	1回投与量	必要抜き取り量 ( mL ) 計算式	投与間隔
A法	5 mg/kg	抜き取り量( mL )=体重( kg )× 0.2( mL/kg )	2週間
B法	10mg/kg	抜き取り量( mL )=体重( kg )× 0.4( mL/kg )	2週間

## 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

#### 1) 本薬の概要

がん関連抗原の新たな同定により、がん特異的又は高発現のがん関連抗原を標的とした種々の抗体医薬品が検討されている。当該医薬品による治療は、標的に対する特異性が高く、正常組織に対する影響が比較的少ないという利点を有しており、遺伝子組換え技術の向上に伴い、既に、腫瘍の進展に関与することが知られているヒト上皮増殖因子受容体 2 型を標的としたトラスツズマブ(遺伝子組換え)等の遺伝子組換えモノクローナル抗体が臨床応用されている。

腫瘍組織は、その増殖のために血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)を産生している。VEGFは近傍にある血管内皮細胞のVEGF受容体に結合すると、細胞内シグナル伝達系を介して血管内皮細胞の増殖、遊走、管形成及び微小血管の血管透過性を亢進させ、血管新生を誘導することが知られている。また、VEGFは種々の癌腫で過剰発現しており、腫瘍の増殖に関与するサイトカインであることが知られている。

ベバシズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、遺伝子組換え技術を応用して作成されたVEGFを標的とするヒト化モノクローナル抗体である。本薬は、VEGFに結合し、VEGF受容体への結合を阻害することにより、血管新生に係わる種々のシグナル伝達を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制するものと考えられている。

#### 2) 本薬の開発の経緯

本薬は、165残基のヒトVEGF(VEGF<sub>165</sub>)をマウスに免疫して得られたハイブリドーマ細胞株から選択されたマウス抗VEGFモノクローナル抗体muMAb A4.6.1産生株の抗体遺伝子を遺伝子組換え技術によりヒト化し、この組換え体を導入した細胞株チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞G7株より産生される抗VEGFモノクローナル抗体である(全アミノ酸配列の約93%がヒト由来)。

本薬Fabフラグメント-VEGF複合体の結晶構造解析の結果、VEGF受容体(VEGFR-1及び-2)との結合に重要なVEGFのアミノ酸残基は、本薬とVEGFの結合に不可欠なアミノ酸残基と一致していないものの重複していたことから、本薬がVEGFと結合することにより、VEGFとその受容体間の相互作用を立体的に障害すると推測されている。

米国Genentech社は、1997年より米国において本薬の第 Ⅰ相試験を進行固形癌患者を対象として開始した。1998年からは結腸・直腸癌患者を対象として、フルオロウラシル(5-FU)とホリナートカルシウム(LV)を併用する5-FU/LV療法や塩酸イリノテカンを5-FU/LVに併用するIFL療法に対する本薬の併用効果を検討する第 Ⅰ相試験を実施した。2000年9月より結腸・直腸癌患者を対象としたIFL療法に本薬を併用する第 Ⅰ相試験が行われ、これらの臨床試験成績を基に米国では2003年9月に本薬の承認申請が行われた。その結果、2004年2

月に「AVASTIN, used in combination with intravenous 5-fluorouracil-based chemotherapy, is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.」を効能・効果として、1回5mg/kg、2週間隔静脈内投与の用法・用量が承認された。

また、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) は、二次治療以降の転移性結腸・直腸癌患者を対象として、オキサリプラチン、5-FU持続点滴静注及びLVを併用するFOLFOX4療法に対する本薬の併用効果を検討する第Ⅲ相試験を実施し、Genentech社は当該試験成績を米国食品医薬品局に提出し、化学療法の治療歴を有する結腸・直腸癌患者に対する1回10mg/kgの用量（FOLFOX4療法との併用）は2006年6月に承認された。

欧州では、F. Hoffman-La Roche社（以下、Roche社と略す。）により本薬の承認申請が行われ、2005年1月に中央審査方式にて「Avastin (bevacizumab) in combination with intravenous 5-fluorouracil/folinic acid or intravenous 5-fluorouracil/folinic acid/irinotecan is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.」の適応で承認されている。

国内においては、米国の承認後の2004年11月より、申請者である中外製薬株式会社が結腸・直腸癌患者を対象として、本薬単独投与期及び5-FU/レボホリナートカルシウム（FLV）療法との併用期からなる第Ⅲ相試験を開始した。当該試験は、開始当初、第Ⅰ相試験として計画され、第Ⅲ相部分では5-FU/FLV療法との併用について検討が行われることが計画されていたが、2005年3月にオキサリプラチンが「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認され、臨床使用が可能となったことから、第Ⅲ相部分の試験計画の変更等を検討するために第Ⅲ相部分で試験を終了した。

今般、本薬の国内第Ⅲ相試験及びIFL療法やFOLFOX4療法との併用に関する海外第Ⅲ相試験成績を基に本薬の承認申請がなされた。

なお、2005年7月22日開催の第5回未承認薬使用問題検討会議において、本薬は「現在までに報告されている臨床試験成績はいずれも第Ⅲ相試験からのものであり、臨床的有用性は検証されていると考えられることから、これら臨床試験成績及び主要な評価が終了した国内第Ⅲ相試験成績等を基に早期の承認申請がなされるべきである。」と報告され（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/txt/s0727-3.txt>）現在、FOLFOX4療法（国内ではR、S体を含むLVではなく、S<sup>-</sup>、S<sup>-</sup>体のみからなるFLVが使用されている。）に本薬を併用する安全性確認試験が実施中である。

なお、以下の記載においては、LV及びFLVの投与量はそれぞれホリナート及びレボホリナートとしての投与量を示す。

## 2. 品質に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

本薬は、ヒトκサブグループ 軽鎖（VL-CL）及びヒトγ1サブグループ（IgG1）重鎖（VH-CH1）からなるヒト抗体フレーム構造に、マウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体 muMAb A4.6.1 の6つのマウス相補的決定領域（CDR）が組み込まれた cDNA を導入した CHO 細胞で産生される 214 アミノ酸残基（C<sub>1034</sub>H<sub>1591</sub>N<sub>273</sub>O<sub>338</sub>S<sub>6</sub>、約 23,447Da）の軽鎖二分子と 453 アミノ酸残基の（C<sub>2235</sub>H<sub>3413</sub>N<sub>585</sub>O<sub>678</sub>S<sub>16</sub>、約 49,839Da）（C 末端 Lys<sup>453</sup> が欠損した重鎖は約 49,719Da）の重鎖二分子からなる糖タンパク質（約 149,000Da）である。本薬は、IgG1 と同様にジスルフィド結合により分子間結合している。



## 1) 原薬の製造方法

### (1) セルバンクシステムの構築

本薬は、muMAb A4.6.1 を起源とする組換えヒト化モノクローナル抗体であり、起源となる muMAb A4.6.1 は、スカシガイのヘモシアニンを結合したヒト VEGF<sub>165</sub> をマウスに免疫し、得られたハイブリドーマ細胞株を用いて作製したものである。この muMAb A4.6.1 を産生するハイブリドーマ A4.6.1 株から 6 カ所の CDR 塩基配列を決定した。次に、この CDR 部分を、プラスミド pEMX1 をテンプレートとして、VL-CL 及び VH-CH1 の CDR 部分に ████████ 法により導入し、ヒト化 Fab フラグメントの遺伝子を作製した。その後、VEGF への結合力を高めるため、VL 及び VH の非 CDR であるフレームワーク部分のアミノ酸をそれぞれ █ 箇所及び █ 箇所塩基配列を改変し、ヒト化フラグメント Fab-12 を作製した。この Fab-12 の VH 及び VL にヒト IgG1 重鎖定常領域 CH1-CH2-CH3 及びヒトκ 軽鎖定常領域 CL を結合し、ヒト化抗体であるペバシズマブ遺伝子を作製した。CHO 細胞で本薬を発現させるために、重鎖遺伝子と軽鎖遺伝子を一つの遺伝子発現構成体に導入し、遺伝子発現構成体 pSVID5.ID.LLnspeV.xveg36HC.LC を作製した。これをリポフェクション法により CHO DP-12 細胞 (CHO-K1 細胞のジヒドロ葉酸還元酵素欠損変異株 CHO DUX-B11 細胞由来) に導入し、メトトレキサート (MTX) 及びウシ胎児血清を含む DMEM/Ham's F-12 で培養し、MTX 濃度を増加することにより、本薬産生株 CHO 107N 細胞を選択し、これを用いて海外第 相及び 相試験用の原薬を製造した。そのクローンをさらに高濃度の MTX 存在下でクローニングし、より生産能の高い細胞株 CHO G7 細胞を得た。この CHO G7 細胞を MTX 含む無血清培地で拡大培養し、マスターセルバンク (以下、MCB) を調製した。また、この MCB からワーキングセルバンク (以下、WCB) を調製した。

### (2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB、生産培養終了後細胞 (EOP) 及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞 (CAL) について特性解析及び純度試験が行われている。

特性解析として、構造遺伝子全塩基配列、サザンプロット、遺伝子コピー数、ペプチドマップ、アイソザイムの検討がなされている。MCB の構造遺伝子全塩基配列は、発現プラスミド H 鎖及び L 鎖の塩基配列と一致した。MCB 及び CAL のサザンプロットの結果、バンドパターンは一致し、定量的 PCR による遺伝子コピー数は約 1 細胞あたりともに █ コピーであった。MCB、WCB 及び CAL から調製した本薬のペプチドマップを行った結果、構造が確認されているロットの結果と一致した。MCB 及び WCB のアイソザイム分析の結果、いずれもチャイニーズ・ハムスター由来であることが確認された。

MCB 及び WCB の純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験 (培養法、DNA 染色法)、外来性ウイルス *in vitro* 試験 (Vero、MRC-5 及び CHO-K1 細胞に接種)、げっ歯動物パルボウイルス試験 (324K 細胞に接種)、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、不顕性ウイルス確認試験 (成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種)、共培養試験 (標識細胞: 横紋筋肉腫細胞、ヒト肺上皮癌由来 A549 細胞及びミンク肺細胞) が実施され、CAL では外来性ウイルス *in vitro* 試験、不顕性ウイルス確認試験、プレハーベスト細胞培養液の電子顕微鏡によるウイルス粒子の超微細構造評価及びレトロウイルス様粒子観察、ミンク S<sup>+</sup>L フォーカスアッセイ、共培養試験が実施された。EOP では逆転写酵素活性、ミンク S<sup>+</sup>L フォーカスアッセイ及び電子顕微鏡によるプレハーベスト細胞培養液中に含まれるウイルス粒子の超微細構造評価及びレトロウイルス様粒子観察、バ

イオバーデン、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス *in vitro* 試験、げっ歯動物パルボウイルス試験が実施され、いずれも試験を行った範囲で検出可能な感染性物質に汚染されていないことが確認された。

WCB は現在約 〇〇 本保有されており、現行 WCB は 〇〇 ~ 〇〇 年間使用可能であると予測されている。WCB の更新は、残量が 〇〇 本以下となった場合、年間使用量を考慮して新たに調製することとされており、更新の際にペプチドマップ、アイソザイム、無菌試験、マイコプラズマ否定試験（培養法、DNA 染色法）、ウイルス試験（外来性ウイルス *in vitro* 試験（Vero、MRC-5 及び CHO-K1 細胞に接種）、げっ歯動物パルボウイルス（324K 細胞に接種）、不顕性ウイルス確認試験（成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵に接種）を実施することとされている。WCB の保存中の品質確認として、〇〇〇〇 に 〇〇〇〇 を測定することとされている。なお、MCB からは 100 回以上 WCB の調製が可能であるため、MCB の更新は必要ないとされ、更新方法は規定されていない。

### (3) 培養工程

WCB アンプル（〇〇 又は 〇〇 mL）を融解後、MTX を含まない播種培養用培地（〇〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇〇〇〇 含有、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇 及び 〇〇〇〇 不含） 〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L 〇〇〇〇 ヒトインスリン（遺伝子組換え） 〇〇 mL/L 〇〇〇〇 溶液、〇〇 mmol/L 〇〇〇〇）で 〇〇 培養を開始する。その際、〇〇 mL アンプルの WCB は 〇〇〇〇 を、〇〇 mL アンプルは 〇〇〇〇 を用いる。その後、〇〇 培養を行うが、〇〇 培地では 〇〇 培養時には 〇〇 μmol/L MTX を含む播種培養用培地（〇〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇〇〇〇 含有、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇 及び 〇〇〇〇 不含） 〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L 〇〇〇〇 ヒトインスリン（遺伝子組換え） 〇〇 mL/L 〇〇〇〇 溶液、〇〇 mmol/L 〇〇〇〇）を、〇〇 培地では 〇〇 μmol/L MTX を含む播種培養用培地（〇〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇〇〇〇 含有、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇 及び 〇〇〇〇 不含） 〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え） 〇〇 mL/L 〇〇〇〇 溶液）で本薬産生細胞を選択的に培養する。

接種培養工程では MTX を含まない接種培養用培地（〇〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇〇 μmol/L 〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇 及び 〇〇〇〇 含有、〇〇〇〇、〇〇〇〇 及び 〇〇〇〇 不含） 〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 mmol/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 又は 〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え） 〇〇 g/L ブタ胃由来加水分解ペプトン）80L、400L 及び 2,000L へと拡大培養する。なお、〇〇 又は 〇〇 L 〇〇〇〇 の培養時には 〇〇 g/L 〇〇〇〇 を、〇〇 L 〇〇〇〇 の培養時には 〇〇 g/L 〇〇〇〇 を用いる。次のバイリアクターへの接種時期は、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇 及び 〇〇 等の 〇〇 や、〇〇 に基づき設定されている。

生産培養工程では、生産培養用培地（〇〇 g/L DMEM/Ham's F-12（〇〇 μmol/L 〇〇〇〇、〇〇〇〇、〇〇〇〇 及び 〇〇〇〇 含有、〇〇〇〇、〇〇〇〇 及び 〇〇〇〇 不含） 〇〇 g/L 〇〇〇〇、〇〇 mmol/L 〇〇〇〇、〇〇 g/L 〇〇〇〇

■ g/L ■ mg/L ■ g/L ■ g/L ■ mg/L ヒトインスリン（遺伝子組換え） ■ g/L プタ胃由来加水分解ペプトン）で培養し、一定の期間培養した後、■ 培地（ ■ g/L DMEM/Ham's F-12（ ■ 含有、 ■ 及び ■ 不含） ■ g/L ■ g/L ■ mL/L ■ 溶液、 ■ g/L プタ胃由来加水分解ペプトン）を添加する。培養液中の ■ が ■ g/L ■ となった場合には、 ■ を ■ に ■ する。培養終了後の液を限外ろ過（ ■ ）し、通常 ■ ~ ■ での保存条件下で ■ 日以内に精製を開始する。なお、培養終了時当日に精製が行われない場合には、 ■ の保存条件で ■ 日以内、 ■ ~ ■ の保存条件で ■ 日以内に精製を行う。

培養工程では、 ■ 工程が重要工程とされ、 ■ 培養用培地に対して、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR）が行われ、ハーベスト工程の工程内管理試験として、ハーベスト前の ■ に対して、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR、*in vitro*）、バイオバーデン試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及びマイコプラズマ否定試験が設定されている。また、精製工程移行前に、 ■ （ ■ ）中の ■ が測定される。

培養工程のプロセス評価として、実生産スケール（12,000L）及び小スケール（ ■ L）を用いて、細胞培養とハーベスト工程のパリデーションが実施された。

実生産スケール及び小スケールを用いて、細胞齢 ■ ~ ■ 日の細胞を ■ ~ ■ 日間の生産培養後、 ■ 、ハーベスト前の ■ 、 ■ 及び ■ を測定することにより培養特性が評価された。また、陽イオン交換クロマトグラフィー（IEC）による主ピーク%、キャピラリー電気泳動による主なオリゴ糖鎖G0%、ペプチドマップ、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）による ■ %、及びヒト臍帯静脈内皮細胞（以下、HUVEC）増殖阻害活性測定による力価により、産生された本薬の物性が評価された。異なる培養スケールでの培養特性評価及び物性評価の結果、実生産スケールと小スケールにおける生産培養特性や産生された本薬の物性は同等 / 同質であることが確認された。以下のプロセス評価結果は、小スケール又は実生産スケール、一部、実生産スケール後小スケールでの培養時の試験成績が含まれている。

培養特性及び物性に及ぼす細胞齢の影響を検討する目的として、MCB融解時から培養終了時までの累積培養日数（細胞齢）が ■ ~ ■ 日までの異なる細胞齢の細胞を用いて、生産培養期間を ■ ~ ■ 日とした場合の生産培養特性及び産生ベバシズマブの物性の評価がなされた。生産培養特性は、 ■ 、ハーベスト前の ■ 、 ■ 及び ■ を測定することにより評価され、その結果、 ■ 及びハーベスト前の ■ は ■ の ■ に ■ に ■ したが、他の評価項目に変化は認められなかった。産生ベバシズマブの物性はIECによる主ピーク%、キャピラリー電気泳動による主なオリゴ糖鎖G0%、ペプチドマップ、SECによる ■ %及びHUVEC増殖阻害活性測定による力価を測定することにより評価され、いずれの評価項目も変化は認められなかった。

また、累積培養日数（細胞齢）が ■ ~ ■ 日の細胞を用いて ■ ~ ■ 日間の生産培養を行い、 ■ 、ハーベスト前の ■ 、 ■ 、 ■ を測定することにより、異なる培養期間における培養特性及び物性が評価された。

生産培養特性は、 ■ 、ハーベスト前の ■ 及び ■ について ■ を示したが、ベバシズマブ産生能に差は認められなかった。産生ベバシズマブの物性は、IECによる主ピーク%、キャピラリー電気泳動による主なオリゴ糖鎖G0%、ペプチドマップ、SECによる ■ %及びHUVEC増殖阻害活性測定による力価を測定することにより評価され、産生ベバシズマブの物性に培養期間の差は認められなかった。なお、IECによる



触するカラムを有効に洗浄できることが確認された。カラム樹脂の再使用回数を評価するため、収率、CHOタンパク質、DNA、[ ]の他に、プロテインA樹脂については #培地成分E、#培地成分A、プロテインAを、陰イオン交換樹脂についてはプロテインAを、陽イオン交換樹脂については凝集体を評価した結果、プロテインA樹脂、陰イオン交換樹脂、陽イオン交換樹脂はそれぞれ[ ]、[ ]、[ ]回まで細胞及び工程由来不純物の除去能を有することが確認された。[ ]膜の再使用回数を確認のために[ ]~[ ]回使用した[ ]膜の総タンパク質及びDNAキャリアオーバーが評価されたが、再使用回数の上限が確立されるまで定期的実施される。無菌用フィルター及び[ ]プールに対して、[ ]、[ ]分析が行われ、製品の安全性又は品質に悪影響を及ぼす溶出物が遊離しないことが確認された。

各プールの保持時間と温度

プール	温度	最大許容保持時間
HCCF	[ ]~[ ]	[ ]日
	[ ]~[ ]	[ ]日
	[ ]~[ ]	[ ]日
	[ ]~[ ]	[ ]日
アフィニティープール	[ ]~[ ]	[ ]日
	[ ]~[ ]	[ ]日
陰イオン交換プール	[ ]~[ ]	[ ]日
	[ ]~[ ]	[ ]日
陽イオン交換負荷液	[ ]~[ ]	[ ]時間
	[ ]~[ ]	[ ]時間
陽イオン交換プール	[ ]~[ ]	[ ]日
	[ ]~[ ]	[ ]日
UF/DF希釈プール	[ ]~[ ]	[ ]日
	[ ]~[ ]	[ ]日

#### (5) 外来性感染性物質の安全性評価

本薬の製造工程で、生物由来原材料として、MCB、WCB 調製時及び原薬の培養工程で酵母由来のヒトインスリン（遺伝子組換え）が、MCB、WCB 調製時の培地成分としてヒトの毛髪又はトリの羽毛由来のL-システイン及びL-チロシンが、原薬製造培養工程でブタの胃由来の加水分解ペプトンが使用されているものの、樹立したMCB、WCB、EOP及びCALにおいて外来性及び内在性の感染性物質を否定するために純度試験が実施され、すべての試験で外来性及び内因性の感染性物質による汚染がないことが確認されている（「2.品質に関する資料1）（2）セルバンクの性質及び管理」の項参照）。また、ハーベスト前の培養液において、げっ歯動物パルボウイルス試験（PCR、*in vitro*）、バイオバーデン試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及びマイコプラズマ否定試験が実施され、検出されないことが確認されている。さらに、原薬の工程内管理試験としてエンドトキシン試験及びバイオバーデンが、製剤では無菌試験が行われ、本薬の製造工程は非ウイルス性外来感染性物質について適切に管理されていることが確認されている。

精製工程のウイルスクリアランス能は、ICHガイドラインQ5A（平成12年2月22日医薬審第329号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について）においてC型レトロウイルスのモデルウイルスとして推奨されているマウス白血病ウイルス（X-MuLV）について、細胞又は定量的PCR法で評価され、ハムスターのレトロウイルス様粒子はほぼ不活化/除去されることが確認された。

# 新薬承認情報提供時に置き換えた

精製工程におけるレトロウイルスクリアランス (Log10)

精製工程	ウイルスクリアランス値
アフィニティープール (■ mol/L ■ 処理、■ 分間)	■ *1
陽イオン交換負荷液 (■ mol/L ■ 処理、■ 分間)	■ *1
アフィニティー画分	■ *2,*3
陰イオン交換プール	■ *2,*3
陽イオン交換プール	■ *2,*3
総ウイルスクリアランス	■ *4

\*1 TCID50、\*2 pRNA コピー数、\*3 新品の樹脂と再使用樹脂のうち低い方のクリアランス値、\*4 各クリアランス値を積算

また、外来性ウイルスのクリアランス能についても評価された。モデルウイルスとして一本鎖 DNA を有する非エンベロープウイルスであるマウス微小ウイルス (MMV) 及び二本鎖 DNA を有する非エンベロープウイルスである SV40 について、定量的 PCR 法で定量し、主に陰イオン交換クロマトグラフィーでウイルスが除去されていることが確認された。

ベバシズマブ精製工程における外来性ウイルスのクリアランス (Log10)

ウイルス	精製工程	ウイルスクリアランス値 *1	総ウイルスクリアランス値 *2
MMV	アフィニティー画分	■	6.9
	陰イオン交換プール	■	
SV40	アフィニティー画分	■	6.1
	陰イオン交換プール	■	

\*1 未使用の樹脂と再使用樹脂のうち低い方のクリアランス値、\*2 各クリアランス値を積算

#### (6) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

海外第 相試験用の原薬の製造工程では、細胞株107Nを用いて ■ nmol/L MTXを含有培地で培養し、精製工程にはウイルス不活化処理とアフィニティー、陰イオン交換及び陽イオン交換クロマトグラフィーが用いられた (製法A)。原薬の処方は、10mg/mL本薬、10mmol/Lヒスチジン (pH5.5)、100mg/mLトレハロース及び0.02% PS20であった (原薬処方A)。

海外第 相試験用の原薬の製造途中から、安定性を向上するために、処方を10mg/mL本薬、51mmol/Lリン酸ナトリウム (pH6.2)、■ mg/mLトレハロース及び ■ % ■ に変更された (原薬処方B)。製法Aの培養スケールは ■ Lのみであったが、製法Bでは ■ L又は ■ Lで製造された (製法B)。

1999年第1四半期から本薬の収率向上を目的として、■ nmol/L ■ 含有培地で培養する細胞株G7を用いるとともに、培地成分のウシ由来ペプトンをブタ胃由来ペプトンに変更した (製法C)。製法Bでは、■ の ■ は約 ■ %であったが、製法C以降では ■ ~ ■ %であった。製法Cへの変更当初は原薬処方Bを用いたが、海外第 相及び 相試験用として高濃度原薬を供給するため、添加剤は原薬処方Bと同一のまま、本薬濃度のみを25mg/Lに変更した (原薬処方C)。

その後、海外第 相及び 相試験用の原薬製造において、工程の頑健性向上のため、■ の処理濃度を変更するとともに、凝集体の除去性能向上のため、陽イオン交換カラムの種類を ■ から ■ に変更した (製法D)。製法Cで細胞株を107NからG7に変更することで原薬中の凝集体量が増加したが、製法Dではこれが減少した。

海外第 相及び 相試験、海外市販用及びバリデーション用の原薬製造時には、■ mLサンプルのWCBを用いる際、■ に直接播種することも可能とした (製法E)。



- ・ エレクトロスプレーイオン化-質量分析(ESI-MS)の結果より、主要ピークは■■■■Daであり、この値は452残基のH鎖二分子それぞれにG0が一分子ずつ結合(G0/G0)した時の理論値■■■■Daによく一致した。他にマイナーピークである■■■■Da成分はG0/G1と、■■■■Da成分はG1/G1と考えられた。更に少ないマイナーピークである■■■■Da及び■■■■Daは、それぞれ■■■■及び■■■■型と考えられた。
- ・ ■■■■クロマトグラフィー(■■■■)の非保持成分及び保持成分を分離し、脱糖鎖後、ESI-MSにて解析した結果、■■■■保持成分の約■■%が糖化成分であることが確認された。非保持成分及び保持成分をトリプシンペプチドマップにより解析した結果、L鎖に■■カ所及びH鎖に■■カ所、計■■カ所で糖化が確認された。CDR領域には糖化は観察されなかった。糖化ペバシズマブの割合は■■~■■%であった。
- ・ ■■■■分解 Lys-C ペプチドマップ解析の結果、Metの一部に酸化が認められた(Met■■及びMet■■のそれぞれ■■~■■%及び■■~■■%が酸化)。
- ・ 還元/CM化後トリプシン消化のLC/MS及びエドマン分解解析の結果、■■■■と■■■■の脱アミド化が確認された。
- ・ cIEF及びゲル等電点電気泳動の結果、本薬のpIは■■■と推定された。
- ・ SDS-PAGE(銀染色)により、非還元時■■■本のバンドが、還元時■■■本のバンドが確認され、■■■■抗ヒトIgG抗体による免疫プロット及びゲル内トリプシン消化後の質量分析により、すべて本薬に関連することが確認された。また、CE-SDSでは#類縁物質A及び#類縁物質Bの解析が可能であり、計7ロット測定の結果、糖鎖非結合体は■■~■■%で、その標準物質に対する比活性(相対力価)は■■%であった。
- ・ 本薬の起源であるmuMAb A4.6.1はPDGF、酸性FGF、EGF、NGF及びHGFに対する交差反応性は認められず(Growth Factors 1992; 7: 53-64)種間交差反応性試験においてヒトVEGF<sub>165</sub>と交差反応性を示し、ウサギVEGFに低い交差反応性が認められた。VEGFはVEGF<sub>121</sub>、VEGF<sub>165</sub>、VEGF<sub>189</sub>及びVEGF<sub>206</sub>のアイソフォームが存在するが、大半の組織及び腫瘍内における主要分子種である可溶性のVEGF<sub>165</sub>に対する本薬のKd値は1.1nmol/Lであった。
- ・ サンドイッチELISA法により本薬のVEGF結合活性を測定したところ、VEGFと濃度依存的に結合することが確認された。なお、補体依存性細胞障害(CDC)活性及び抗体依存性細胞障害(ADCC)活性は示さなかった。
- ・ KDR(kinase insert domain receptor)を導入したCHO細胞に対するVEGF刺激によるリン酸化受容体を検出するELISAを用いたキナーゼ受容体活性化阻害測定の結果、受容体のリン酸化を濃度依存的に阻害することが確認された。
- ・ ペバシズマブ類縁物質の相対力価がHUVEC増殖阻害活性測定により算出され、酸化体、糖化体、糖鎖非結合体、SEC主ピーク、IEC主ピークの相対力価はそれぞれ、■■%、■■%、■■%、■■%であり、これらは目的物質及び目的物質関連物質とされた。また、二量体+高分子量の凝集体、ペバシズマブ切断体、IECの酸性領域、IECの塩基領域の相対力価は、それぞれ■■%、定量限界以下、■■%、■■%であり、これらは目的物質由来不純物とされた(「2.品質に関する資料2」(2)不純物)の項参照)。

## (2) 不純物

不純物として、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物について検討がなされている。目的物質由来不純物には、ペバシズマブの切断体及び凝集体と電荷の異なる不純物(IEC

# 新薬承認情報提供時に置き換えた