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
（ベバシズマブ（遺伝子組換え））
［進行・再発の子宮頸癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
DFS	disease free survival	無病生存期間
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

目次

頁

2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 4
2.4.3　薬物動態試験 4
2.4.4　毒性試験 4
2.4.5　総括及び結論 4
2.4.6　参考文献 5

2.4 非臨床試験の概括評価

ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下，ベバシズマブ）は，ヒト血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）に対するマウスモノクローナル抗体 A4.6.1[1]を遺伝子工学的にヒト化した組換え型モノクローナル抗体[2]であり，米国 Genentech 社により創製された。VEGF は VEGF-A とも呼ばれ，血管内皮細胞の増殖並びに生存を維持し，血管新生と血管透過性を制御するとともに，腫瘍の増悪・転移にも関わっている[3)-6)]。VEGF にベバシズマブが結合することにより，VEGF と受容体（VEGFR-1及び VEGFR-2）との結合が阻害され，VEGF により誘導される血管内皮細胞の増殖を抑制することが *in vitro* 試験において示されている[1),2)]。また，*in vivo* 試験では腫瘍組織における血管新生等の VEGF の生物活性を阻害し，腫瘍の増殖を抑制することが認められている[1),7)]。

ベバシズマブは，本邦において，2007年4月18日付で「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果とし，5 mg/kg 又は10 mg/kg の2週間隔投与の用法・用量にて承認され，2009年9月には，同効能での新用法・用量（7.5 mg/kg 3週間隔投与）についても承認された。また，2009年11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（15 mg/kg 3週間隔投与）」，2011年9月には「手術不能又は再発乳癌（10 mg/kg 2週間隔投与）」，2013年6月には「悪性神経膠腫（10 mg/kg 2週間隔投与，又は15 mg/kg 3週間隔投与）」，2013年11月には「卵巣癌（15 mg/kg 3週間隔投与）」の新効能・効果，用法・用量についても承認を取得した。

今回，本剤に進行・再発の子宮頸癌（15 mg/kg 3週間隔投与）の効能・効果を追加するため，承認事項一部変更承認申請を行った。

2.4.1 非臨床試験計画概略

(1) 薬効薬理試験

医薬品医療機器総合機構との対面助言の結果を踏まえ，今回の申請にあたり，薬効薬理について新たな試験は実施していない（1.13.2-1）。

(2) その他の非臨床試験

今回の申請にあたり，副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験，毒性試験について，新たな試験は実施していない。

なお，新たな非臨床試験を実施していないことから，2.6 非臨床試験の概要文及び概要表は，作成しなかった。

2.4.2 薬理試験

該当なし。

2.4.3 薬物動態試験

該当なし。

2.4.4 毒性試験

該当なし。

2.4.5 総括及び結論

VEGF は，血管内皮細胞の増殖を促進するとともに生存因子として作用するサイトカインで

あり，正常な生理的プロセスのみならず，腫瘍増殖等の病的プロセスにおける血管新生を制御している[3)–6)]。腫瘍血管における異常な脈管構造の形成には VEGF が重要な役割を担っていると考えられており，VEGF シグナルの伝達を阻害することにより，異常に亢進した血管新生は抑制され，未成熟な微小血管は退縮し，周皮細胞を伴う正常な構造を有する血管比率の増加が認められている[8),9)]。VEGF の発現は，結腸・直腸癌，非小細胞肺癌，乳癌，腎細胞癌等様々なヒト腫瘍において認められている[4)]。

子宮頸癌においては，患者から採取した腫瘍組織の免疫組織化学染色により示された VEGF 陽性率は72.6%[10)]あるいは94%[11)]と高く，初代培養腫瘍細胞等を用いた ELISA においてもすべての検体で VEGF が検出されたと報告されている[12)]。使用した抗体等，手法上の違いがあるため直接比較は難しいものの，子宮頸癌患者由来の腫瘍組織で示された VEGF 陽性率は，非小細胞肺癌患者，膠芽腫患者あるいは卵巣癌患者由来の腫瘍組織における陽性率[13)–18)]と比べ，同程度若しくはそれ以上であり，ほとんどの子宮頸癌組織において VEGF が発現していることが示唆される。

子宮頸癌細胞における VEGF の産生は，子宮頸癌患者において高頻度（90%以上）の感染が認められているヒトパピローマウイルス（human papillomavirus，HPV）[19)–21)]との関連が示されており，HPV のオンコプロテインである E6，E7により，VEGF 遺伝子の転写が亢進し，VEGF 蛋白の分泌量も増加していると考えられる[22)]。このような E6の機能は，ヒト子宮頸癌細胞株である HeLa 細胞を用いた薬理試験においても検討されており，siRNA を用いて E6の発現を阻害することで，HeLa 細胞からの VEGF 産生量が減少すると報告されている[23)]。HPV 陽性細胞株では，HPV 陰性細胞株に比べ，VEGF のプロモーター活性が亢進していることも報告されていることから[24)]，HPV が子宮頸癌細胞における VEGF 産生制御に広く関わっている可能性は高い。

血管新生の促進，血管透過性の亢進などの VEGF による生理活性は，様々な癌腫に共通して認められている。抗 VEGF 抗体であるベバシズマブは，腫瘍組織で産生された VEGF を阻害するという各癌腫に共通した作用メカニズムを介して血管新生を阻害し，腫瘍増殖抑制活性を示すと考えられる。子宮頸癌においても，VEGF 発現強度が強いほど，腫瘍組織内の微小血管密度が高くなる傾向が認められており[10)]，VEGF に依存した血管新生が機能していると推察されることから，ベバシズマブは，結腸・直腸癌等の既に承認されている他の癌腫と同様の機序により，子宮頸癌に対する腫瘍増殖抑制活性を示すと考えられる。

腫瘍組織における VEGF の発現が予後不良因子であることは，既に承認を受けた結腸・直腸癌，非小細胞肺癌，乳癌，悪性神経膠腫，卵巣癌において知られており，いずれもベバシズマブ投与により，無増悪生存期間（PFS）あるいは全生存期間（OS）の延長が認められている。子宮頸癌についても，腫瘍組織中 VEGF 濃度が，患者の無病生存期間（DFS）及び OS と関係し，VEGF 発現は子宮頸癌における予後不良因子と報告されていることから[11),25)]，これまでに承認された各癌腫と同様，ベバシズマブ投与により，患者における抗腫瘍効果，病状の改善が見込まれる。子宮頸癌に対するベバシズマブの有効性については，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌を対象として実施された非盲検ランダム化第 III 相臨床試験（GOG-0240試験）により確認されており，子宮頸癌患者の OS 及び PFS の延長が認められている[26)]。

以上のことから，子宮頸癌では，既に承認を受けた癌腫と同様，VEGF を介した血管新生メカニズムが機能し，VEGF が生命予後に重要な影響を与える因子になっていることから，ベバシズマブが子宮頸癌に対し腫瘍増殖抑制活性を示す能力があることが裏付けられている。

2.4.6　参考文献

1）　Kim KJ, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. Growth Factors 1992;7:53-64.

2) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997;57:4593-9.
3) Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr Rev 1992;13:18-32.
4) Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev 1997;18:4-25.
5) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581-611.
6) Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, van Oosterom AT, de Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev 2004;56:549-80.
7) Gerber H-P, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. Cancer Res 2005;65:671-80.
8) Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. Nat Med 2004;10:145-7.
9) Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, Winkler F, Hicklin DJ, Jain RK. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. Cancer Res 2004;64:3731-6.
10) Tokumo K, Kodama J, Seki N, Nakanishi Y, Miyagi Y, Kamimura S, et al. Different angiogenic pathways in human cervical cancers. Gynecol Oncol 1998;68:38-44.
11) Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, West CML. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. Br J Cancer 2000;83:620-5.
12) Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Pecorelli S, Cannon MJ, Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Obstet Gynecol 1999;94:78-82.
13) Han H, Silverman JF, Santucci TS, Macherey RS, dAmato TA, Tung MY, et al. Vascular endothelial growth factor expression in stage I non-small cell lung cancer correlates with neoangiogenesis and a poor prognosis. Ann Surg Oncol 2001;8:72-9.
14) O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP, et al. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogeneisis in non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2000;82:1427-32.
15) Chaudhry IH, O'Donovan DG, Brenchley PEC, Reid H, Roberts ISD. Vascular endothelial growth factor expression correlates with tumour grade and vascularity in gliomas. Histopathology 2001;39:409-15.
16) Yao Y, Kubota T, Sato K, Kitai R, Takeuchi H, Arishima H. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and Flk-1 in astrocytic tumors. Acta Neurochir (Wien) 2001;143:159-66.
17) Paley PJ, Goff BA, Gown AM, Greer BE, Sage EH. Alterations in SPARC and VEGF immunoreactivity in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2000;78:336-41.
18) Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Komatsu T, Nanbu K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. Br J Cancer 1997;76:1221-7.
19) Bosch FX, Lorincz A, Muños N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55:244-65.
20) Muños N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, De Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which

human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278-85.

21) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? Int J Cancer 2006;119:2713-5.

22) Toussaint-Smith E, Donner DB, Roman A. Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. Oncogene 2004;23:2988-95.

23) Clere N, Bermont L, Fauconnet S, Lascombe I, Saunier M, Vettoretti L, et al. The human papillomavirus type 18 E6 oncoprotein induces vascular endothelial growth factor 121 ($VEGF_{121}$) transcription from the promoter through a p53-independent mechanism. Exp Cell Res 2007;313:3239-50.

24) López-Ocejo O, Viloria-Petit A, Bequet-Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. Oncogene 2000;19:4611-20.

25) Cheng WF, Chen CA, Lee CN, Wei LH, Hsieh FJ, Hsieh CY. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma. Obstet Gynecol 2000;96:721-6.

26) Tewari KS, Sill MW, Long HJ III, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014;370:734-43.