

審査報告書

令和元年 8 月 7 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] ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「第一三共」、同点滴静注 400 mg 「第一三共」
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 2]
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 5 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 2] 100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品
[本 質] ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 2]（以下、ベバシズマブ後続 2）は、遺伝子組換え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。ベバシズマブ後続 2 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベバシズマブ後続 2 は 453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma 1$ 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。
Bevacizumab [Bevacizumab Biosimilar 2] (Bevacizumab Biosimilar 2) is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bevacizumab Biosimilar 2 is produced in Chinese hamster ovary cells. Bevacizumab Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

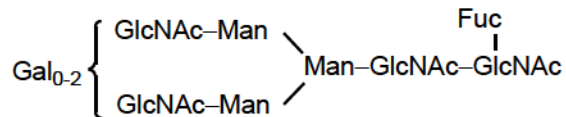
アミノ酸配列：

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
INTYTGPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
HYYGSSHWYF DVWGQGTLLV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKT TCPCPAPEL LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVES CSVMHEALHN HYTQKSLSL
PGK

H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；糖鎖結合：N303；H鎖 K453：部分的プロセシング
L鎖 C214—H鎖 C226、H鎖 C232—H鎖 C232、H鎖 C235—H鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



分子式：C₆₅₃₈H₁₀₀₀₀N₁₇₁₆O₂₀₃₂S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆

L鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆

分子量：約 149,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目は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、「アバスチン」）と同等／同質であることが示され、本品目はアバスチンのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法及び用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）〔ペバシズマブ後続2〕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。

[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。

審査報告(1)

令和元年6月18日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「第一三共」、同点滴静注 400 mg 「第一三共」
[一般名] ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続○]
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 5 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続○] 100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[申請時の用法・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○] 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ベバシズマブは、Genentech 社（米国）により創製された VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体である。本邦では、2007 年 4 月に中外製薬株式会社のベバシズマブ製剤であるアバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 他が「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、その後、「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」及び「進行又は再発の子宮頸癌」の効能・効果が承認されている。

本剤は、Amgen 社（米国）によりベバシズマブ製剤のバイオ後続品として創製された。本邦では、アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 他を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、申請者が Amgen 社と共同で本剤の開発を行い、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間及び特許期間を踏まえ、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として申請に至った。2019 年 6 月現在、EU 及び米国を含む 30 以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ベバシズマブのアミノ酸配列情報に基づき、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、最適なクローンが選択された。この株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、 -130°C 以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアル融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、UF/DF 及びXXXXXXXXXX・ろ過・充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、UF/DF 及びXXXXXXXXXX・ろ過・充填・試験・保管工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びバイオバーデンが実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性

物質は検出されなかった。なお、培養終了後の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス3型	マウス微小ウイルス
クロマトグラフィー	■	■	■	■
■ ウイルス不活化	■	■	■	■
■ クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■*	■*	■*	■
総ウイルスクリアランス指数	≥13.78*	≥11.12*	2.25*	≥5.87

*: ウイルス除去ろ過工程については、■実施された。申請者は、■のクリアランス指数を■異種指向性マウス白血球ウイルス、仮性狂犬病ウイルス及びレオウイルス3型に対する総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ≥19.66、≥17.00及び≥8.12であると説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、■、■及び■の追加の変更である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、臨床試験では変更前製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、遊離スルフィドリル基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷不均一性、サイズバリエーション
糖鎖構造	N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖 ■、■
生物学的性質	VEGF-A 結合活性
	VEGFR-2 阻害活性、VEGF-A 特異的阻害活性
	FcγR I、FcγR II a (131H)、FcγR II b、FcγR III a (158F及び158V)、FcγR III b、FcRn及びC1q結合親和性
	細胞増殖阻害活性
	ADCC 活性、CDC 活性

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1における特性解析結果等に基づき 不純物A* が目的物質関連物質とされた。不純物B*、不純物C*、不純物D* 及び 不純物E* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち 不純物B* は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物D* は原薬の規格及び試験方法により、不純物C*は製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。不純物E*は製造工程で管理される。

* 承認情報公開時に置き換えた

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K* 及び不純物L* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ELISA 法)、pH、純度試験 () 及び ()、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 (細胞増殖阻害活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法	3	-30±10℃	48 カ月	製容器
	製法	3		6 カ月*	
苛酷試験	製法	3	5±3℃	6 カ月	
			25±2℃	3 カ月	

* : 60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び苛酷試験 (5℃) では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。苛酷試験 (25℃) では における の増加 における の増加及び における 不純物D* 及び不純物C* の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、 製容器を用いて ℃で保存するとき、48 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (6mL 又は 20 mL) に、内容液量 4 mL 又は 16 mL あたり本薬 100 mg 又は 400 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、トレハロース水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解、混合攪拌、ろ過・薬液保持、薬液温度調整・無菌ろ過、無菌充填・打栓・巻締め、保管、検査、表示・包装、及び試験・保管工程からなる。重要工程は、 及び 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、製造場所及び製造スケールである (変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする)。なお、臨床試験には変更前製法による製剤が使用され

た。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及び ELISA 法）、純度試験（ 及び ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（細胞増殖阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	100 mg	申請製法	3	5±3℃	36 カ月*2	ETFE ラミネート ブチルゴム栓及び ガラスバイアル
	400 mg	申請製法	3		36 カ月*2	
加速試験	100 mg	 	3	25±2℃	6 カ月	
	400 mg	 	3		36 カ月	
苛酷試験	100 mg	 	3	40±2℃	2 週間	
	400 mg	 	2			
光安定性	100 mg	 	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、5±3℃/60±5%RH		
	400 mg	 	1			

*1：原薬の製法は である

*2：48 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では における の増加傾向及び の減少傾向 における不純物B* の増加傾向、 における 及び の減少傾向、 における不純物D* 及び不純物C* の増加が認められた。

加速試験では、 における の増加及び の減少、 における不純物B* の増加、 における 及び の減少、 における不純物D* 及び不純物C* の増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験と同様の変化が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、100 mg 製剤及び 400 mg 製剤の有効期間は、一次容器として ETFE ラミネートブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも 36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の概念が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般的な品質特性について、開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：バイオバーデン、エンドトキシン、 、 、 、 、不溶性異物、不溶性微粒子、 、 、 、不純物M*、不純物C*、 、 、不純物A*、 、HCP、プロテイン A、

* 承認情報公開時に置き換えた

不純物E*

不純物D*

無菌性及び

- 工程の特性解析
各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析をもとに、各工程パラメータの許容管理幅が検討され、工程内管理項目が特定された。
- 管理方法の策定
上記の工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理、規格及び試験方法並びに定期試験管理（バリデーション、同等性/同質性確認、安定性試験等）の組合せによる本剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品（国内承認品、EU 承認品及び米国承認品）を用いて、表 2 の評価項目（O-結合型糖鎖 を除く）に加えて、ペプチドマップ、ELISA 法によるエピトープの確認、等電点、吸光係数、製造工程由来不純物（HCP、プロテイン A 及び宿主細胞由来 DNA）、不溶性微粒子及びタンパク質濃度について、本剤との品質特性の同等性/同質性評価が実施された。なお、製造工程由来不純物については、本薬と先行バイオ医薬品では製造工程由来不純物が異なることが想定されるが、先行バイオ医薬品と比較して安全性に影響を与える大きな差異がないか確認することを目的として実施された。

比較試験の結果、N-結合型糖鎖プロファイル、FcγRIIIb 結合活性、サイズバリエーション（HMW、切断体（LMW 及び MMW））及び電荷バリエーションにわずかな差異が認められたが（2.R.1 参照）、その他の評価項目においては両剤で同様の結果であった。

なお、国内承認品、EU 承認品及び米国承認品について品質比較試験成績が提出され、先行バイオ医薬品が品質特性においていずれも同一とみなせることが説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の間で認められた品質特性の差異について、以下のように説明している。

- N-結合型糖鎖プロファイルについて、本剤では先行バイオ医薬品よりもわずかに高マンノース型糖鎖（ ）及び末端ガラクトシル化糖鎖の割合が高く、アフコシル化糖鎖の割合が低かった。
- FcγRIIIb について、本剤は先行バイオ医薬品よりもわずかに結合活性が高かった。
- サイズバリエーション（HMW、切断体（LMW 及び MMW））について、いずれも本剤は先行バイオ医薬品よりも少なかった。
- 電荷バリエーションについて、差異はわずかであるが、本剤では先行バイオ医薬品よりも酸性バリエーションは少なく、塩基性バリエーションが多かった。

* 承認情報公開時に置き換えた

以上のように、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性にはわずかな差異が認められたものの、以下の理由から、これらの差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると考えられる。

- 高マンノース型糖鎖について、認められた含量の範囲では PK に及ぼす影響は少ないとする報告があること (Glycobiol 2011; 21: 949-59)。
- 本剤及び先行バイオ医薬品は、いずれも末端ガラクトシル化糖鎖、アフコシル化糖鎖や FcγR の結合活性が関与すると考えられる ADCC 活性及び CDC 活性を示さないこと。
- 主な薬理作用である可溶性 VEGF を標的とした中和活性は、本剤と先行バイオ医薬品とで類似していること。
- FcγRⅢb 結合活性以外の生物学的性質の評価において、本剤と先行バイオ医薬品に差異は認められていないこと。
- 非臨床及び臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品の PK、有効性及び安全性に明確な差異は認められていないこと (4.及び 7.2 参照)。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の一部に認められた差異はわずかであり、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品 (国内承認品、EU 承認品及び米国承認品) の薬理作用の比較試験として、以下の比較検討が実施され、FcγRⅢb の結合活性 (2.R.1 参照) 以外の試験成績において類似性が確認されている。

- *in vitro* 試験 : VEGF-A₁₆₅ に対する結合活性、VEGF-A₁₁₁ に対する結合反応速度、VEGF アイソフォーム (VEGF-A₁₂₁ 及び VEGF-A₁₆₅) に対する結合活性、VEGFR-2 阻害活性、VEGF-A 特異的阻害活性、FcγR (FcγR I a、FcγR II a (131H)、FcγR II b、FcγRⅢa (158F 及び 158V)、FcγRⅢb)、FcRn 及び C1q に対する結合親和性、細胞増殖阻害活性、ADCC 活性、CDC 活性
- *in vivo* 試験 : ヒト上皮癌細胞株 (A431 細胞) 又はヒト結腸腺癌細胞株 (Colo205 細胞) を胸腺欠損ヌードマウスへ移植したマウス異種移植腫瘍モデルによる腫瘍増殖抑制作用及び腫瘍誘導性血管新生の抑制作用、ヒト VEGF-A を発現している HEK 細胞を胸腺欠損ヌードマウスに移植したマウス皮膚血管モデルによる VEGF 誘導性血管透過性亢進の抑制作用

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似しているとして判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、ラット及びカニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与試験の成績が提出された。非臨床 PK 試験には、先行バイオ医薬品として米国承認品が用いられた。

ラットの血清中ペバシズマブ濃度は ELISA 法 (定量下限 : 50 ng/mL) により、また、カニクイザルの血清中ペバシズマブ濃度は ECL 法 (定量下限 : 100 ng/mL) により、それぞれ測定された。

4.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性ラットに本剤又は先行バイオ医薬品 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 雄性ラットに単回静脈内投与したときの PK パラメータ

被験薬	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-504h} (µg·h/mL)	CL (mL/h/kg)
本剤	12	22.3±3.68	2800±352	0.362±0.0454
先行バイオ医薬品	12	23.9±2.78	3090±327	0.327±0.0330

平均値±標準偏差

4.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 50 mg/kg を週 2 回計 8 回静脈内投与したときのトキシコキネティクスパラメータは、両剤で類似していた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。毒性試験には、先行バイオ医薬品として米国承認品が用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された。本剤及び先行バイオ医薬品投与群において骨端軟骨異形成が認められ、発現頻度及び重篤度は両群で類似していた (表 6)。

表 6 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内投与	4 週間 (2 回/週)	本剤又は先行バイオ医薬品	50	本剤及び先行バイオ医薬品投与群において薬理作用の過剰発現による二次的変化と考えられる毒性所見 (大腿骨遠位部での骨端軟骨異形成) が認められた。	—	4.2.3.2-1

5.2 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験における投与部位の評価に基づき局所刺激性が評価された。本剤及び先行バイオ医薬品投与群における投与部位反応の発現頻度及び重篤度は類似していた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似しており、本剤の毒性に問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7.参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージでは、20120174 試験及び 20110216 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、20120265 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている（表 7）。

なお、先行バイオ医薬品として、20110216 試験では EU 承認品及び米国承認品が、20120174 試験及び 20120265 試験では EU 承認品が、それぞれ使用された。

表 7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	20120174	PK の同等性検証並びに免疫原性及び安全性の比較検討	日本人健康男性被験者	無作為化単盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を 90 分かけて単回点滴静脈内投与
	海外	20110216	PK の同等性検証並びに免疫原性及び安全性の比較検討	健康男性被験者	無作為化単盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を 90 分かけて単回点滴静脈内投与
	海外	20120265	有効性の同等性検証及び安全性の比較検討	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	21 日間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品 15 mg/kg を各サイクル初日に点滴静脈内投与

7.1 分析法

血清中ペバシズマブ濃度は ECL 法（定量下限は 50 ng/mL）により測定された。

血清中 ADA の発現の有無は ECL 法（感度：43 ng/mL（健康成人血清）、60 ng/mL（NSCLC 患者血清））により評価された。

血清中 ADA の中和活性は、競合結合法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 日本人健康男性被験者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-2：20120174 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康男性被験者（目標症例数 48 例（各群 24 例））を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を単回点滴静脈内投与したときの PK の同等性検証並びに免疫原性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を 90 分かけて単回点滴静脈内投与することとされた。

無作為化された 48 例（各群 24 例）に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 8 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max}及び AUC_{inf}の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何平均比	比の 90%信頼区間
本剤	先行バイオ医薬品	C _{max}	1.0147	[0.9463, 1.0881]
		AUC _{inf}	0.9790	[0.9137, 1.0490]

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 9、血清中薬物濃度の推移は図 1 のとおりであった。

表 9 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

製剤	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本剤	72.0±11.0 [24]	22,600±2,500 [24]	25,500±3,400 [24]	430±60 [24]
先行バイオ医薬品	70.8± 9.1 [24]	22,700±2,600 [23]	26,000±3,500 [21]	471±69 [21]

算術平均値±標準偏差 [例数]

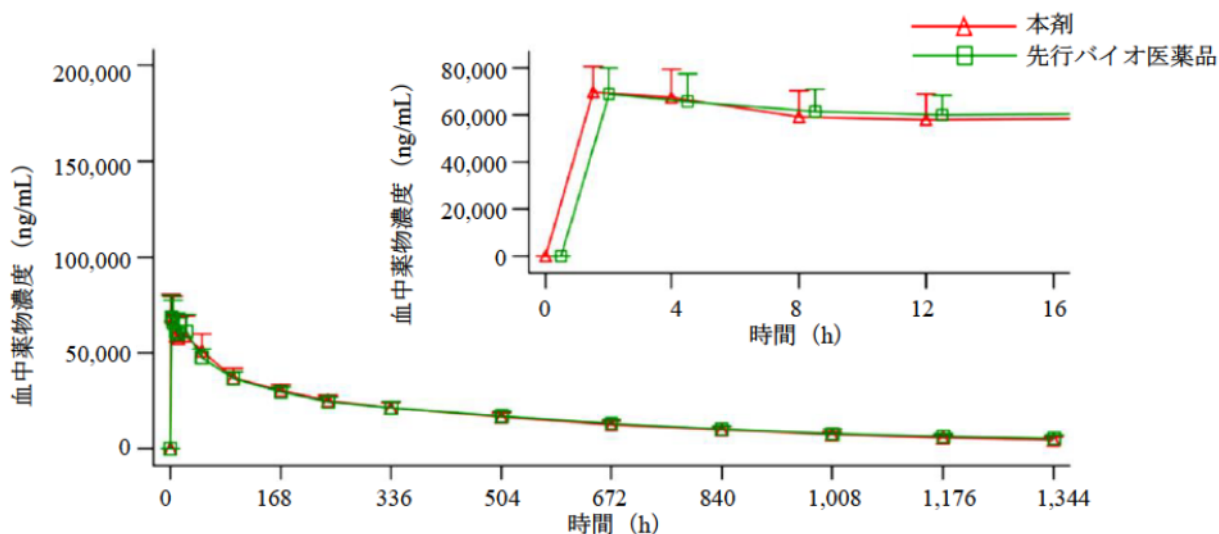


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (平均値+標準偏差: PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 2/24 例 (8.3%) 及び先行バイオ医薬品群 1/24 例 (4.2%) に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。また、免疫原性について、ADA 発現例は認められなかった。

7.2.2 健康男性被験者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: 20110216 試験<2012 年 6 月~2012 年 11 月>)

健康男性被験者 (目標症例数 198 例 (各群 66 例)) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU 承認品及び米国承認品) を単回点滴静脈内投与したときの PK の同等性検証並びに免疫原性及び安全性の比較検討を目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を 90 分かけて単回点滴静脈内投与することとされた。

無作為化された 202 例 (本剤群 68 例、EU 承認品群 67 例、米国承認品群 67 例) に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、投与条件に不適合であった 1 例及び他の試験へ参加した 1 例を除いた 200 例 (本剤群 68 例、EU 承認品群 66 例、米国承認品群 66 例) が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 10 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

表 10 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_{inf} の統計的比較 (PK 解析対象集団)

試験製剤	対照製剤	PK パラメータ	幾何平均比*	比の 90%信頼区間*
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	1.02	[0.959, 1.078]
		AUC_{inf}	0.98	[0.929, 1.042]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	0.99	[0.936, 1.049]
		AUC_{inf}	0.97	[0.915, 1.027]
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	1.03	[0.945, 1.113]
		AUC_{inf}	1.01	[0.935, 1.101]

*: 投与群及び地域 (米国又は EU) を因子とした分散分析により算出

また、本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータは表 11、血清中薬物濃度の推移は図 2 のとおりであった。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

製剤	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)
本剤	88.1±12.5 [67]	28,500±4,200 [62]	29,800±4,900 [66]	17.7±3.68 [66]
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	85.6±12.6 [64]	29,700±4,400 [64]	31,000±5,100 [66]	18.5±3.3 [66]
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	90.9±19.9 [66]	28,900±4,400 [62]	30,000±5,000 [66]	17.5±3.4 [66]

算術平均値±標準偏差 [例数] *

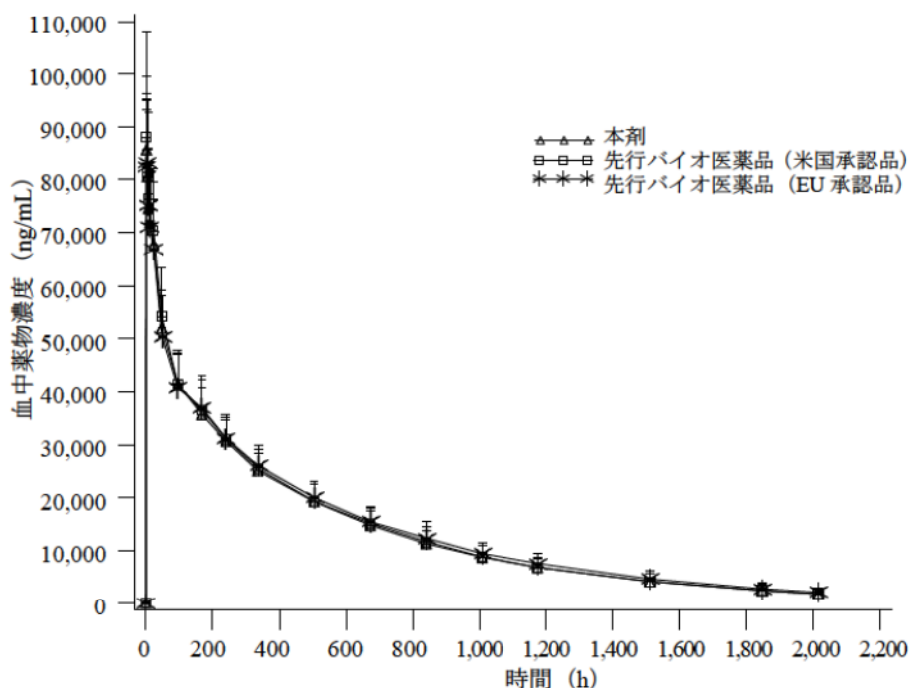


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移 (平均値+標準偏差: PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 32/68 例 (47.1%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 41/67 例 (61.2%) 及び先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 22/67 例 (32.8%) に認められた。発現率がいずれかの投与群で 5%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

* 承認情報提供時に修正

表 12 いずれかの投与群で 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (68 例)	先行バイオ医薬品群 (EU 承認品) (67 例)	先行バイオ医薬品群 (米国承認品) (67 例)
全有害事象	32 (47.1)	41 (61.2)	22 (32.8)
神経系障害			
頭痛	6 (8.8)	16 (23.9)	10 (14.9)
感染症及び寄生虫症			
鼻咽頭炎	4 (5.9)	11 (16.4)	0
咽頭炎	0	5 (7.5)	0
胃腸障害			
悪心	2 (2.9)	1 (1.5)	4 (6.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態			
血管穿刺部位血腫	4 (5.9)	1 (1.5)	0

例数 (%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 15/68 例 (22.1%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 15/67 例 (22.4%) 及び先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 11/67 例 (16.4%) に認められた。

投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。また、免疫原性について、ADA 発現例は認められなかった。

7.2.3 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 20120265 試験<2013 年 11 月~2015 年 7 月>)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者 (目標症例数 620 例 (各群 310 例)) を対象に、PTX と CBDCA 併用時の本剤と先行バイオ医薬品の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、17 カ国、101 施設で実施された。

用法・用量は、PTX 200 mg/m² と CBDCA AUC6 mg・min/mL 相当量との併用で、21 日間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品 15 mg/kg を各サイクルの第 1 日に点滴静脈内投与することとされた。疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、4 サイクル以上最大 6 サイクルまで投与することとされた。また、地域 (東欧、西欧、アジア太平洋地域/その他、北米)、ECOG の PS (0、1) 及び性別 (男性、女性) を層別因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 642 例 (本剤群 328 例、先行バイオ医薬品群 314 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 633 例 (本剤群 324 例、先行バイオ医薬品群 309 例) が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、中央判定による RECIST v1.1 に基づく奏効率 (CR 又は PR を達成した患者の割合) とされた。

有効性について、奏効率の結果は表 13 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の奏効率のリスク差の 95%信頼区間は事前に設定された同等性許容域 (-12.5%~12.5%) の範囲内であった。

表 13 最良総合効果及び奏効率 (ITT 集団、中央判定、2015 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (328 例)	先行バイオ医薬品群 (314 例)
CR	2 (0.6)	2 (0.6)
PR	126 (38.4)	129 (41.1)
SD	144 (43.9)	137 (43.6)
PD	21 (6.4)	18 (5.7)
評価不能	35 (10.7)	28 (8.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%信頼区間] (%))	128 (39.0 [33.7, 44.5])	131 (41.7 [36.2, 47.4])
本剤群の先行バイオ医薬品群に対する リスク差 [95%信頼区間] *	-2.90% [-10.48, 4.67]	

例数 (%)

*: 地域、ECOG の PS 及び性別を共変量とした一般化線形モデルを用いて推定

安全性について、概要は表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (324 例)	先行バイオ医薬品群 (309 例)
全有害事象	308 (95.1)	289 (93.5)
Grade 3 以上の有害事象	139 (42.9)	137 (44.3)
重篤な有害事象	85 (26.2)	71 (23.0)
投与中止に至った有害事象	61 (18.8)	53 (17.2)
投与延期に至った有害事象	73 (22.5)	69 (22.3)
死亡に至った有害事象	13 (4.0)	11 (3.6)

例数 (%)

投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与後 21 日まで) の死亡は、本剤群 13/324 例 (4.0%)、先行バイオ医薬品群 11/309 例 (3.6%) に認められた。死因は、本剤群で死亡、咯血及び直腸出血各 2 例、心停止、心肺不全、胃腸出血、腸管穿孔、虚血性脳梗塞、腸間膜動脈塞栓及び血小板減少症各 1 例であり、先行バイオ医薬品群で咯血 2 例、死亡、急性左室不全、脳浮腫、気管支瘻、全身健康状態低下、凝固亢進、肺炎、敗血症及び突然死各 1 例であった。このうち、本剤群の直腸出血 2 例、腸管穿孔及び虚血性脳梗塞各 1 例、先行バイオ医薬品群の咯血及び気管支瘻各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

免疫原性について、ADA 及び中和抗体の発現割合は、表 15 のとおりであった。

表 15 各測定時点における ADA 及び中和抗体の発現割合

		本剤群 (324 例)		先行バイオ医薬品群 (309 例)	
		ADA	中和抗体	ADA	中和抗体
評価 時期	投与前	0/315	0/315	3/303 (1.0)	0/303
	投与後 7 週目	2/286 (0.7)	0/286	2/279 (0.7)	0/279
	投与後 13 週目	3/294 (1.0)	0/294	3/283 (1.1)	0/283
	投与後 19 週目	4/294 (1.4)	0/294	6/284 (2.1)	0/284

抗体発現例数/免疫原性評価完了例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、20120174 試験及び 20110216 試験において、主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比の 90%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性は示されたと判断した。また、20120265 試験のベバシズマブの血清中 (トラフ) 濃度の測定結果においても、PK の同等性に疑義が生じるような結果は認められていないことを確認した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと考える。

7.R.2.1 対象疾患、主要評価項目、併用化学療法及び同等性許容域について

申請者は 20120265 試験における①対象疾患、主要評価項目及び併用化学療法、②同等性許容域の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患、主要評価項目及び併用化学療法について

先行バイオ医薬品の有している効能・効果（1参照）のうち、non-SQ NSCLC 患者を対象とした臨床試験では、化学療法に対して先行バイオ医薬品を上乗せした際の奏効率が大きいことが報告（N Engl J Med 2006; 355: 2542-50）されていた。したがって、non-SQ NSCLC 患者を対象とし、奏効率を主要評価項目に設定することで、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の差異をより感度良く評価できると考えた。

併用化学療法について、PTX 及び CBDCA の併用投与は、試験計画時の診療ガイドライン（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (ver.3.2012)）等において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者に対して推奨されていたことから選択した。

② 同等性許容域について

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者を対象に化学療法に先行バイオ医薬品を上乗せ投与した際の有効性等を検討する目的で実施された 4 つの臨床試験に係る文献情報（J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91、N Engl J Med 2006; 355: 2542-50、J Clin Oncol 2009 ;27: 1227-34、J Clin Oncol 2009; 27: 15s, abstr 8036）に基づき、投与群間の比較において臨床的に意味のある差を検出できる同等性許容域として、-12.5%~12.5%を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。また、抗悪性腫瘍薬の有効性評価においては、OS 及び PFS も重要な指標と考えることから、副次評価項目とされたこれらの結果も含めて、総合的に本剤と先行バイオ医薬品における有効性の同等性を評価することとした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

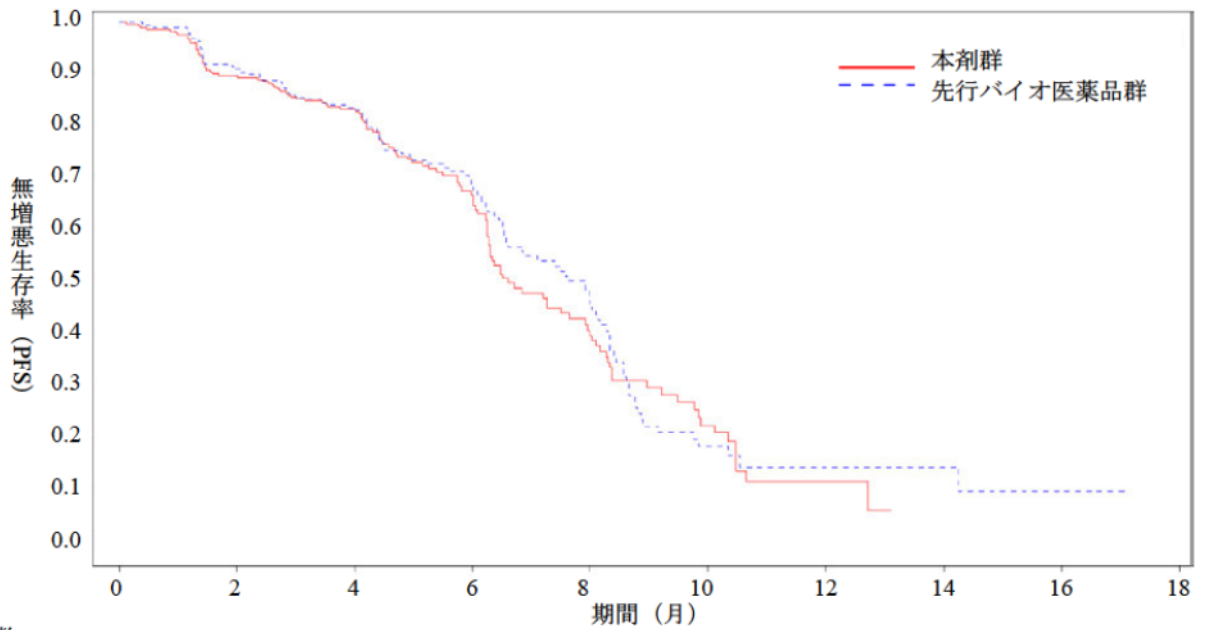
20120265 試験における主要評価項目である奏効率について、有効性解析対象集団である ITT 集団では、本剤群と先行バイオ医薬品群のリスク差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（-12.5%~12.5%）の範囲内であった（7.2.3 参照）。

また、PFS 及び OS の結果はそれぞれ表 16 及び図 3、表 17 及び図 4 のとおりであった。

表 16 PFS の解析結果（ITT 集団、中央判定、2015 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）

	本剤群（328 例）	先行バイオ医薬品群（314 例）
死亡又は増悪数（%）	131（39.9）	125（39.8）
中央値 [95%信頼区間]（月）	6.6 [6.3, 7.9]	7.9 [6.6, 8.2]
ハザード比 [95%信頼区間] *	1.03 [0.80, 1.34]	

*：地域、ECOG の PS 及び性別を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより算出



At risk 数

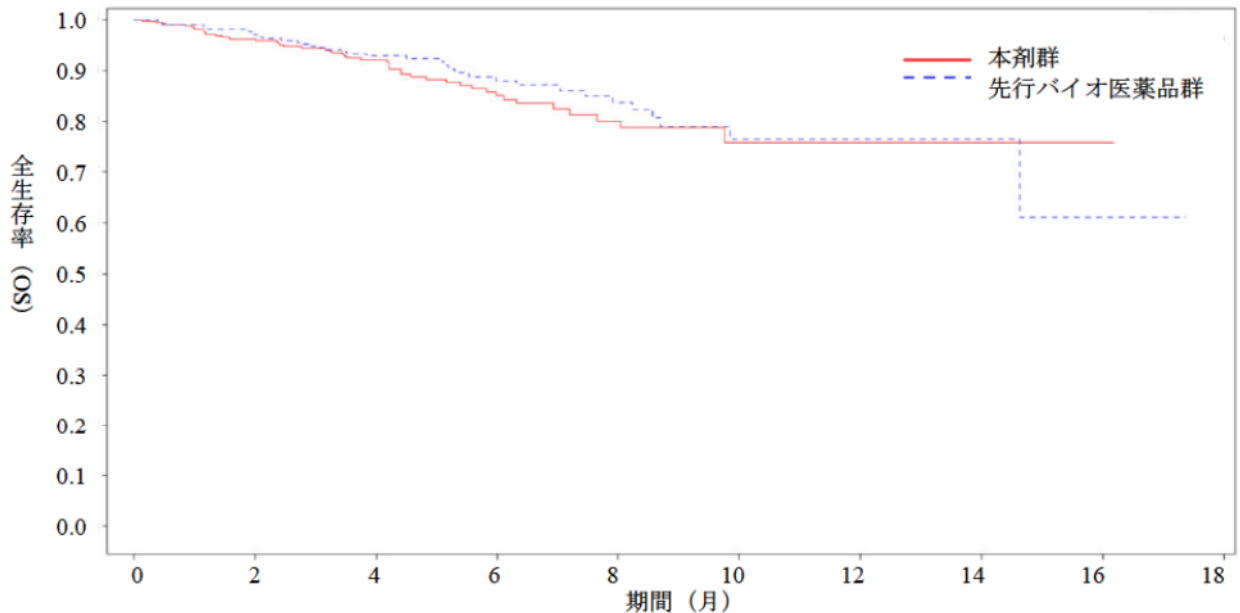
本剤群	328	254	202	98	39	15	4	0	0	0
先行バイオ医薬品群	314	253	201	92	49	12	5	3	1	0

図3 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2015年■月■日データカットオフ)

表17 OSの解析結果 (ITT集団、2015年■月■日データカットオフ)

	本剤群 (328例)	先行バイオ医薬品群 (314例)
死亡数 (%)	43 (13.1)	36 (11.5)
中央値 [95%信頼区間] (月)	NE [NE, NE]	NE [14.6, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] *	1.10 [0.70, 1.73]	

NE: 推定不能、*: 地域、ECOGのPS及び性別を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出



At risk 数

本剤群	328	277	227	119	61	23	12	3	1	0
先行バイオ医薬品群	314	275	227	111	66	29	12	7	2	0

図4 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2015年■月■日データカットオフ)

機構は、20120265 試験の主要評価項目である奏効率について、本剤群と先行バイオ医薬品群の中央判定による奏効率のリスク差の95%信頼区間は事前に設定された同等性許容域の範囲内であることを確認した。また、PFS 及び OS の結果についても、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を支持していると考ええる。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績（20110216 試験、20120174 試験及び 20120265 試験）について以下の点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含めた安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、20120265 試験において認められた安全性情報に基づき、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

20120265 試験における安全性の概要は「7.2.3 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」項の表 14 に示すとおりであり、本剤又は先行バイオ医薬品のいずれかの投与群で全 Grade での発現率が 10%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (324 例)		先行バイオ医薬品群 (309 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	308 (95.1)	139 (42.9)	289 (93.5)	137 (44.3)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	140 (43.2)	3 (0.9)	127 (41.1)	1 (0.3)
胃腸障害				
悪心	83 (25.6)	3 (0.9)	95 (30.7)	2 (0.6)
下痢	42 (13.0)	2 (0.6)	56 (18.1)	4 (1.3)
嘔吐	38 (11.7)	2 (0.6)	42 (13.6)	0
便秘	37 (11.4)	0	36 (11.7)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	67 (20.7)	14 (4.3)	64 (20.7)	13 (4.2)
好中球減少症	60 (18.5)	40 (12.3)	61 (19.7)	36 (11.7)
血小板減少症	49 (15.1)	10 (3.1)	43 (13.9)	16 (5.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	59 (18.2)	5 (1.5)	59 (19.1)	5 (1.6)
無力症	49 (15.1)	3 (0.9)	42 (13.6)	4 (1.3)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	56 (17.3)	5 (1.5)	38 (12.3)	1 (0.3)
錯感覚	29 (9.0)	0	40 (12.9)	1 (0.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	54 (16.7)	1 (0.3)	43 (13.9)	2 (0.6)
血管障害				
高血圧	51 (15.7)	21 (6.5)	41 (13.3)	16 (5.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	45 (13.9)	3 (0.9)	39 (12.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	39 (12.0)	0	44 (14.2)	0

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 85/324 例 (26.2%)、先行バイオ医薬品 71/309 例 (23.0%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症 11 例、好中球減少症及び肺炎各 6 例、肺塞栓症 5 例、先行バイオ医薬品群で発熱性好中球減少症 8 例、肺塞栓症及び貧血各 6 例、喀血及び肺炎各 5 例であった。このうち、本剤群の肺炎及び肺塞栓症各 1 例、先行バイオ医薬品群の肺塞栓症及び喀血各 4 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 61/324 例 (18.8%)、先行バイオ医薬品群 53/309 例 (17.2%) に認められた。1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で肺塞栓症 5 例 (1.5%)、喀血、末梢性ニューロパチー及び血小板減少症各 4 例 (1.2%)、先行バイオ医薬品群では肺塞栓症 6 例 (1.9%) 及び喀血 5 例 (1.6%) であった。

機構は、全体集団において先行バイオ医薬品群と本剤群との間で安全性プロファイルに特段の差異は認められていないと考える。

7.R.3.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績 (20110216 試験、20120174 試験及び 20120265 試験) から、本剤と先行バイオ医薬品の ADA 及び中和抗体の発現割合は類似しており、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとはいえないことから、現時点では、先行バイオ医薬品と同様に、抗薬物抗体の発現に関する注意喚起は必要ないと考える。ただし、本剤投与による免疫原性に関する新たな情報が得られた場合には、本剤の安全性及び有効性への影響を検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果及び用法・用量は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」及び「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはペバシズマブ (遺伝子組換え) [ペバシズマブ後続〇] 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。」である (1.参照)。

申請者は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、本剤が当該効能・効果を取得することが可能と考えた主な理由を以下のように説明している。

- 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しており、薬理試験においてペバシズマブの作用機序に係る生物活性は本剤と先行バイオ医薬品で同様であったこと。
- 20110216 試験及び 20120174 試験において健康男性被験者での PK の同等性が確認されていること。
- 20120265 試験において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者における本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であることが示され、安全性についても明確な差異はないと考えられること。
- ペバシズマブの作用機序は、いずれの癌腫においても腫瘍の増殖及び転移に必要な血管新生を阻害すること等であり (Cancer Res 2005; 65: 671-80 他)、NSCLC 及び結腸・直腸癌のいずれに癌腫に対しても、当該作用機序を介した抗腫瘍効果を有していると考えられていること。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号）に基づき、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果及び申請用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、現時点において、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌について本剤を用いた臨床試験は実施されていないことから、製造販売後調査等により、臨床使用実態下における治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の安全性に係る情報を収集することが重要と考える。

製造販売後調査等の計画に関しては、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の薬理作用等が認められ、臨床試験において PK 及び有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについても先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 他を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 6 日

申請品目

[販 売 名] ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「第一三共」、同点滴静注 400 mg 「第一三共」
[一 般 名] ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 2] ¹⁾
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 10 月 5 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、本剤の製造販売後調査等に関して、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における臨床試験は実施されていないことから、臨床使用実態下における本剤の安全性に関する情報については広く収集する必要があると考えた。一方、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の類似性が認められ、20120265 試験において有効性の同等性が認められていること、またベバシズマブの作用機序は NSCLC と結腸・直腸癌とで同一と考えられること等を考慮し、結腸・直腸癌における有効性に係る調査は不要と判断した。

これらの点を踏まえ、申請者に製造販売後調査等に関する計画を提示するよう求めた。

申請者は、本剤の製造販売後調査等の計画について、以下のとおり説明した。

本剤の安全性について、「ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction」を調査項目とし各発現頻度を先行バイオ医薬品と比較する製造販売後データベース調査を実施する。なお、上記の項目以外の本剤の安全性プロファイルについても、当該調査において探索的に検討を行い、懸念すべき事項が認められた場合には、医薬品安全性監視活動の内容を見直すこととする。

¹⁾ 令和元年 8 月 5 日付け薬生薬審発 0805 第 2 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

機構は、申請者の計画は受入れ可能と判断し、専門協議においても機構の判断は支持されたことから、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表 19 に示す安全性検討事項を設定すること、また表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することは適切であると判断した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 ・ 動脈血栓塞栓症 ・ 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 ・ 可逆性後白質脳症症候群（PRES） ・ 骨髄抑制 ・ 静脈血栓塞栓症 ・ 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 ・ 血栓性微小血管症（TMA） ・ 壊死性筋膜炎 ・ 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） ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺高血圧症 ・ 顎骨壊死 ・ 心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く） ・ 胆嚢穿孔 ・ 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 		

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後データベース調査（ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）〔ペバシズマブ後続2〕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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
C1q	Complement 1q subcomponent	－
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	Complementarity determining regions	相補性決定領域
■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CR	Complete response	完全奏効
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ETFE	Ethylene tetrafluoroethylene	エチレン・テトラフルオロエチレン共重合体
EU 承認品	－	EU で承認されているベバシズマブ製剤
FcγR	Fc gamma receptor	Fc ガンマ受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■
■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■
ITT	Intent-to-treat	－
LMW	Low molecular weight	低分子量体
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MMW	Middle molecular weight	中間分子量体
Non-SQ NSCLC	Non-squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
PTX	Paclitaxel	パクリタキセル
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SD	Stable disease	安定
■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
UF/DF	Ultrafiltration / Diafiltration	限外ろ過/透析ろ過
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

略語	英語	日本語
VEGFR	VEGF receptor	VEGF 受容体
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	国内で承認されているベバシズマブ製剤の先行バイオ医薬品（アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL）
米国承認品	—	米国で承認されているベバシズマブ製剤の先行バイオ医薬品（Avastin）
ベバシズマブ	—	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	ベバシズマブ BS 点滴静注 100mg 「第一三共」 及び同点滴静注 400mg 「第一三共」
本薬	—	ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続〇〕