

審査報告書

令和3年11月10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 「日医工」、同点滴静注 400 mg 「日医工」
- [一般名] ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続3]
- [申請者] 日医工株式会社
- [申請年月日] 令和2年11月16日
- [剤形・含量] 1 バイアル (4 mL 又は 16 mL) 中にベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続3] 100 mg 又は 400 mg を含有する水性注射剤
- [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 [ベバシズマブ後続3] (以下、ベバシズマブ後続3) 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3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3は、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本から構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Bevacizumab [Bevacizumab Biosimilar 3] (Bevacizumab Biosimilar 3) 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 3 is produced in Chinese hamster ovary cells. Bevacizumab Biosimilar 3 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
                |
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
                |
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
                |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
                |
LSSPVTKSFN RGEC
    
```

H鎖

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVWG
                |
INTYTGPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
                |
HYYGSSHWFY DVWGQGLTLT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
                |
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
                |
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
                |
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
                |
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
                |
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
                |
PPVLDSGDSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL
                |
PGK
    
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

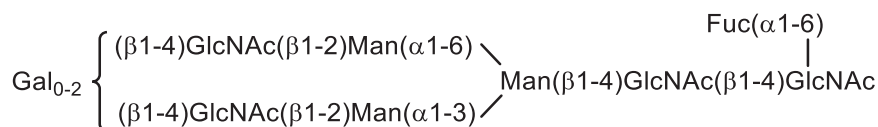
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C226、H鎖 C232-H鎖 C232、H鎖 C235-H鎖 C235

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N303

部分的プロセシング：H鎖 K453

主な糖鎖構造の推定構造



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

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

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[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3〕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）〔ベバシズマブ後続3〕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]

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3〕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。

[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3年8月5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 「日医工」、同点滴静注 400 mg 「日医工」
[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] 日医工株式会社
[申請年月日] 令和2年11月16日
[剤形・含量] 1 バイアル (4 mL 又は 16 mL) 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 を含有する水性注射剤

[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
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[申請時の用法・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) [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。
- 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 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]

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 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。

[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3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略3
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8
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9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略9

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	10
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	10
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	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[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」、「進行又は再発の子宮頸癌」及び「切除不能な肝細胞癌」の効能・効果が承認されている。

本剤は、mAbxience 社（スペイン）により創製され、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 mAbxience 社と共同で開発を行い、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を踏まえ、「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」を効能・効果として申請に至った。2021 年 8 月現在、EU を含む 3 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合成された重鎖定常領域、重鎖可変領域及び軽鎖の遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、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、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPCB 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、液体窒素の気相中で保管される。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 の融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH 処理によるウイルス不活化、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、限外ろ過／透析ろ過・最終調製、最終ろ過及び試験・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、低 pH 処理によるウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過工程とされている。

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 EPCB 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生産培養終了後の未加工／未精製バルクについて、エンドトキシン、バイオバーデン、マイコ

プラズマ否定試験、マウス微小ウイルス否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス否定試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、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。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く、生産培養終了後の未加工/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 マウス白血病 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	■	■	■	■
低 pH 処理によるウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
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*	≥16.23	≥18.78	≥12.97	11.05

*: クロマトグラフィー工程のクリアランス指数は総クリアランス指数の算出に用いられなかった。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

開発過程における原薬の製造方法の主な変更は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 等である（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、BEVZ92-A-01-13 試験では変更前製法、それ以外の臨床試験では申請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 の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造

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、アミノ酸組成、翻訳後修飾（N末端アミノ酸配列、C末端アミノ酸配列、脱アミド化、酸化）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、高次構造、エピトープ解析、熱安定性、コロイド安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷バリエーション、サイズバリエーション、モル吸光係数
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、シアル酸含量
生物学的性質	VEGFに対する競合的結合活性、VEGF-A ₁₆₅ に対する結合活性、VEGFアイソフォーム（VEGF-A ₁₂₁ 、VEGF-A ₁₈₉ 、VEGF-A ₂₀₆ ）に対する結合活性、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D及びPIGFに対する非結合性
	FcγR結合親和性（FcγR I、FcγR II a（167R）、FcγR II b、FcγR III a（158F及び158V））、FcγR III a結合活性（158F及び158V）、FcRn結合親和性
	VEGF中和活性、細胞増殖阻害活性
	ADCC活性、CDC活性

- VEGF 中和活性は、VEGF 刺激に応答してルシフェラーゼを発現する [REDACTED] 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより確認された。
- 細胞増殖阻害活性は、rhVEGF により誘導された HUVEC の増殖に対する本薬の阻害活性により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、不純物A*、____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は原薬及び製剤の規格及び試験方法で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、残留プロテイン A、不純物F* 及び| 不純物G* 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（ペプチドマップ）、糖鎖プロファイル、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（[REDACTED] 及び [REDACTED]）、SE-HPLC 及び CEX-HPLC）、エンドトキシン、微生物限度、ポリソルベート 20、生物活性（ELISA 法及び細胞増殖阻害活性）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

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-20±5°C	36 カ月	[REDACTED] 製ボト
加速試験	3	5±3°C	6 カ月	ル及び [REDACTED] 製スクリーキャップ

*：申請製法で製造された原薬

長期保存試験及び加速試験では、明確な品質の変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED] 製ボトル及び [REDACTED] 製スクリーキャップを用いて、-20±5°Cで保存するとき、36 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（8 mL 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、融解・混合、無菌ろ過、充填、巻締め、包装・保管、包装・表示及び保管・試験工程からなる。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、██████████、██████████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、製剤の製法変更は、原薬の製法変更時に同時に行われた。

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、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（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）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC 及び CEX-HPLC）、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

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

		製剤規格	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	100 mg		4	5±3℃	30 カ月*2	ガラスバイアル及び塩素化ブチル製ゴム栓
			3		12 カ月*3	
	400 mg	4	30 カ月*2			
		3	12 カ月*3			
加速試験		100 mg	7	25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
		400 mg	6			
苛酷試験	温度	100 mg	1	45℃/60%RH 総照度 125 万 lux・h 及び 総近紫外放射エネルギー 250 W・h/m ²	14 日	
	光	100 mg	1			

*1：原薬及び製剤は申請製法で製造された。

*2：1 ロットは 36 カ月まで安定性試験継続中

*3：36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、██████████における██████████の減少傾向及び不純物A*の増加傾向、██████████における██████████の減少傾向及び不純物C*の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、██████████における██████████の減少並びに不純物A*及び不純物B*の増加、██████████における██████████の減少並びに不純物C*及び不純物D*の増加、生物活性（レポーター遺伝子アッセイ）の低下が認められた。

苛酷試験（温度）では、██████████における██████████の減少及び不純物E*ピークの増加傾向、██████████における██████████及び██████████の合計の減少、██████████における██████████の

減少、不純物A* |の増加及び不純物B* の増加傾向、██████████における██████████の減少並びに不純物C* 及び不純物D* の増加、生物活性（細胞増殖阻害活性）の低下が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び塩素化ブチル製ゴム栓を用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、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：生物活性、タンパク質含量、浸透圧、pH、色調、乳白度、澄明度、ポリソルベート 20 含量、トレハロース含量、リン酸塩含量、ウイルス、バイオバーデン、マイコプラズマ、エンドトキシン、無菌、不溶性異物、不溶性微粒子、容器完全性、採取容量、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、ガラクトシル化糖鎖、高マンノース型糖鎖、シアリル化（N-グリコリルノイラミン酸）糖鎖、一次構造、ジスルフィド結合／遊離チオール基、高次構造、不純物B*、不純物A*、HCP、宿主細胞由来 DNA、残留プロテイン A、不純物G*、溶出物／浸出物

- 工程の特性解析

影響力の大きさ及び不確実性を指標に、工程パラメータ及び物質特性のリスクランク付けが行われた。また、品質への影響に基づき、各工程パラメータ及び物質特性の分類及び許容管理幅が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程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、工程内管理試験、工程パラメータの管理、特性解析試験、規格及び試験方法、安定性試験等の組合せによる本剤の品質特性の管理が策定された（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（EU 承認品）を用いて、表 2 の評価項目に加えて、タンパク質濃度、三次構造（蛍光分析法）、翻訳後修飾（アスパラギン酸異性化及び糖化）、MMR 結合親和性、C1q 結合活性及び VEGFR-2 二量体化阻害活性について、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果、遊離チオール基、HHL 体含量、NGHC 含量、N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸含量及び FcγRIIIa（158F 及び 158V）に対する結合活性に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、EU 承認品について、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において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等から、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、以下の点等を踏まえると、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと説明している。

- FcγRIIIa (158F 及び 158V) に対する結合活性について、本剤では先行バイオ医薬品よりも結合活性が低かったが、FcγRIIIa への結合が関与すると考えられる ADCC 活性をベバシズマブは有さないことが知られており、本剤も ADCC 活性を有さなかったこと。
- 遊離チオール基について、本剤では先行バイオ医薬品よりも存在割合が高かったが、両剤ともに存在割合はわずかであったこと。また、遊離チオール基が多いと分子間の結合により高分子量体の生成が促進される可能性があるが (mAbs 2012; 4: 17-23)、本剤と先行バイオ医薬品の間で高分子量体含量に明確な差異は認められなかったこと。
- CE-SDS (非還元) において、本剤では先行バイオ医薬品よりも HHL 体含量が高かったが、生物活性には影響が認められなかったこと。なお、本剤で HHL 体含量が高かったことは本剤でのみ代謝由来のアミノ酸置換体が認められていることに起因し、アミノ酸置換体は免疫原性に影響する可能性があるが、臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性に明確な差異は認められなかったこと。
- 以下の品質特性に差異が認められたが、いずれも生物活性に影響は認められていないこと。
 - CE-SDS (還元) において、本剤では先行バイオ医薬品よりも NGHC 含量が低かった。
 - 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アフコシル化糖鎖、ガラクトシル化糖鎖及び高マンノース型糖鎖の割合が高かった。
- シアル酸について、本剤では先行バイオ医薬品よりも N-アセチルノイラミン酸及び N-グリコリルノイラミン酸含量が高かったが、いずれも含量はわずかであったこと。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に認められた差異が有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないとする申請者の説明は受入れ可能であり、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると判断した。

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 (EU 承認品) の薬理作用の比較試験 (*in vitro* 試験) として、2.4 における評価項目に関して比較検討が実施され、FcγRIIIa に対する結合活性 (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。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 2.R.1 での検討から、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、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 EU 承認品が用いられた。

カニクイザルの血清中ベバシズマブ濃度は、ELISA 法（定量下限：200.00 ng/mL）により測定された。

4.1 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

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 EU 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では、本剤及び先行バイオ医薬品投与群において、ベバシズマブの既知の薬理作用に起因する大腿骨の骨異形成（骨端軟骨の肥厚）等が認められた。骨端軟骨の肥厚の程度は両群で同程度であった（表 5）。

表 5 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)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	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	0、50	本剤及び先行バイオ医薬品投与群で大腿骨の骨端軟骨の肥厚等が認められた。	本剤：－ 先行バイオ医薬品：－	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投与毒性試験（5.1 参照）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、本剤及び先行バイオ医薬品投与群において局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

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、本剤の毒性に特段の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、分析法及び臨床薬理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、表 6 に示す試験が提出されている。MB02-A-04-18 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、MB02-C-02-17 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位置づけられ、評価資料とされている。

なお、先行バイオ医薬品として、MB02-A-04-18 試験、MB02-C-02-17 試験及び BEVZ92-A-01-13 試験では EU 承認品が、MB02-A-02-17 試験では EU 承認品及び米国承認品が、それぞれ使用された。

表 6 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	国内	MB02-A-04-18	PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康男性被験者	無作為化二重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 分かけて単回静脈内投与
		MB02-C-02-17	有効性の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	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	PTX 200 mg/m ² 及び CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量との併用で、3 週間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品 15 mg/kg を各サイクルの初日に静脈内投与
参考	海外	MB02-A-02-17	PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討	健康男性被験者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 (EU 承認品及び米国承認品) 3 mg/kg を 90 分かけて単回静脈内投与
		BEVZ92-A-01-13	PK、有効性、安全性及び免疫原性の比較検討	化学療法歴のない転移性結腸・直腸癌患者	無作為化非盲検並行群間比較試験	FOLFOX 又は FOLFIRI との併用で、2 週間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品 5 mg/kg を各サイクルの初日に静脈内投与

7.1 分析法

血清中ベバシズマブ濃度は ELISA 法 (定量下限: 400.00 ng/mL) により測定された。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、ECL 法 (感度: MB02-A-04-18 試験、MB02-C-02-17 試験及び MB02-A-02-17 試験では 3.63 ng/mL、BEVZ92-A-01-13 試験では 50.00 ng/mL) により評価された。

血清中抗薬物抗体の中和活性は、ECL 法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 健康男性被験者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: MB02-A-04-18 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

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静脈内投与したときの PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重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 分かけて単回静脈内投与することとされた。無作為化された 49 例 (本剤群 24 例、先行バイオ医薬品群 25 例) のうち、治験薬投与開始前に同意を

撤回した1例を除く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AUC_{0-∞}並びに副次評価項目とされたAUC_{0-t}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比〔90%信頼区間〕は表7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7 本剤と先行バイオ医薬品のAUC_{0-∞}、AUC_{0-t}及びC_{max}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	幾何最小二乗平均比*	比の90%信頼区間*
本剤	先行バイオ医薬品	AUC _{0-∞}	1.04	[0.981, 1.11]
		AUC _{0-t}	1.05	[0.997, 1.11]
		C _{max}	1.13	[1.03, 1.24]

*：体重で補正した共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8、血清中薬物濃度の推移は図1のとおりであった。

表8 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）

	例数	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _z (L)
本剤	24	30,200 (14.9)	28,100 (12.7)	92.4 (24.1)	4.50 (1.52, 24.00)	430 (16.4)	0.00660 (18.3)	4.10 (13.2)
先行バイオ医薬品	24	29,000 (11.1)	26,900 (9.55)	82.8 (17.4)	4.00 (1.52, 12.00)	450 (12.9)	0.00702 (14.4)	4.56 (12.5)

幾何平均値（幾何変動係数）

*：中央値（範囲）

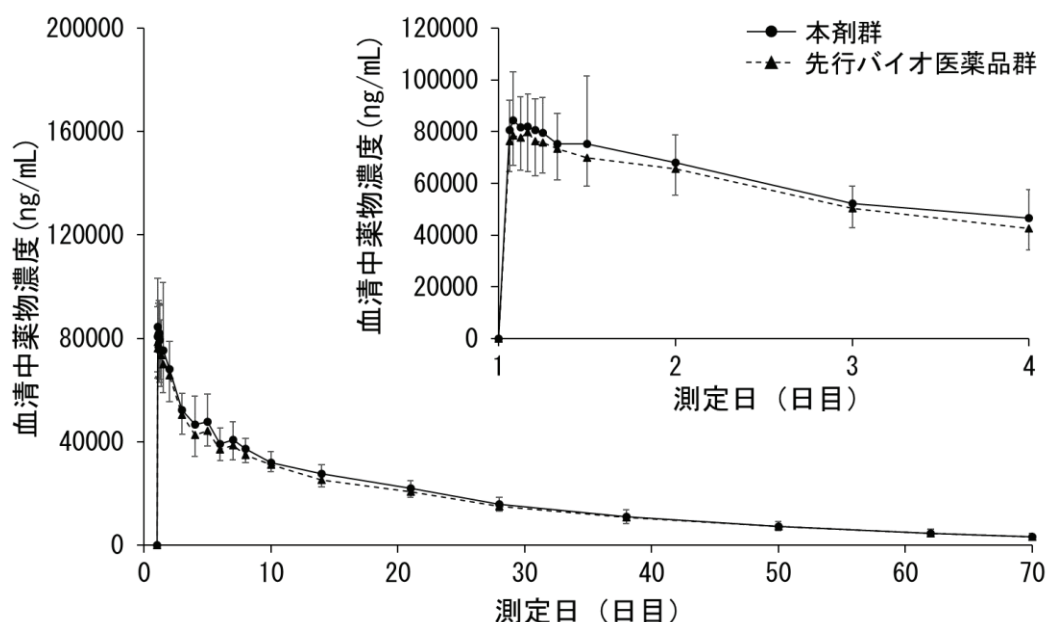


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移
(平均値+標準偏差(本剤群)、平均値-標準偏差(先行バイオ医薬品群)：PK解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群8/24例（33.3%）及び先行バイオ医薬品群12/24例（50.0%）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は、先行バイオ医薬品群2/24例（8.3%）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。

免疫原性について、先行バイオ医薬品群の 1/24 例 (4.2%) に治験薬投与後に抗薬物抗体の発現が認められ、中和抗体も陽性であった。

7.2.2 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 : MB02-C-02-17 試験<2018 年 2 月~2020 年 2 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 600 例 (各群 300 例)¹⁾) を対象に、PTX 及び CBDCA 併用時の本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証並びに安全性及び免疫原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、海外 16 カ国、102 施設で実施された。

用法・用量は、PTX 200 mg/m² 及び CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量との併用で、3 週間を 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 日に静脈内投与することとされた。疾患進行又は許容できない毒性が認められない限り、6 サイクルまで投与することとされた。6 サイクルまでの投与を完了した患者では、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、7 サイクル以降 52 週まで本剤又は先行バイオ医薬品の単独投与を継続することが可能とされ、必要と判断された場合は、7.5 mg/kg に減量することが可能とされた。また、性別 (男性、女性)、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者)、疾患診断 (初発、再発) 及び病期 (ⅢB 期、Ⅳ期) を層別因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 627 例 (本剤群 315 例、先行バイオ医薬品群 312 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 621 例 (本剤群 311 例、先行バイオ医薬品群 310 例) が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治験薬を投与された被験者のうち、投与 18 週までに有効性に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱が認められず、少なくとも最初の 6 サイクルの投与を完了又は 4 サイクルの投与終了後以降に治験実施計画書で許容された理由により治験を中止した 511 例 (本剤群 256 例、先行バイオ医薬品群 255 例) が PPS 集団²⁾ とされた。

本試験の主要評価項目は、投与 18 週の IRC の判定による 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 9 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の奏効率の比の 95% 信頼区間は事前に設定された同等性許容域 (0.73~1.36) の範囲内であった。

1) 本剤群及び先行バイオ医薬品群の投与 18 週の期待奏効率を 42.9% と仮定し、有意水準両側 5%、検出力 81% を確保するために必要な被験者数として 600 例 (各群 300 例) と算出された。

2) スクリーニング時に測定可能病変を有さなかった 23 例 (本剤群 8 例、先行バイオ医薬品群 15 例、以下同順)、治験薬の投与を受けなかった 6 例 (4 例、2 例)、治験薬の投与を完了できなかった 54 例 (34 例、20 例)、選択除外基準違反 14 例 (5 例、9 例)、投与 18 週の評価が規定期間外であった 20 例 (10 例、10 例) 及び投与不順守 1 例 (0 例、1 例) を ITT 集団から除外した集団。

表9 投与18週におけるRECIST v1.1に基づく奏効率及びリスク比
(ITT 集団、IRC の判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (315 例)	先行バイオ医薬品群 (312 例)
CR	6 (1.9)	3 (1.0)
PR	121 (38.4)	136 (43.6)
SD	54 (17.1)	53 (17.0)
PD	19 (6.0)	23 (7.4)
評価不能	1 (0.3)	0
早期中止*1	114 (36.2)	97 (31.1)
奏効 (CR+PR) *2 (奏効率 [95%信頼区間] (%))	127 (40.3 [34.9, 46.0])	139 (44.6 [39.0, 50.3])
本剤群の先行バイオ医薬品群に対する リスク比 [95%信頼区間] *3	0.910 [0.758, 1.092]	

例数 (%)

*1: 早期中止には、投与18週に「非CR/非PD」(本剤群8例、先行バイオ医薬品群9例)及び「不明」(本剤群106例、先行バイオ医薬品群88例)に分類された被験者を含む。

*2: 18週の前に被験者が治験を中止する等評価不能の場合、当該被験者を非奏効例に分類した。

*3: 性別、喫煙状況(喫煙者、非喫煙者)、疾患診断(初発、再発)及び病期(ⅢB期、Ⅳ期)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel法により算出

安全性について、概要は表10のとおりであった。

表10 安全性の概要(安全性解析対象集団)

	本剤群 (311 例)	先行バイオ医薬品群 (310 例)
全有害事象*	288 (92.6)	288 (92.9)
Grade 3 又は 4 の有害事象	131 (42.1)	125 (40.3)
重篤な有害事象	58 (18.6)	54 (17.4)
投与中止に至った有害事象	72 (23.2)	63 (20.3)
死亡に至った有害事象	23 (7.4)	24 (7.7)

例数 (%)

*: 投与期間中又は追跡期間中(治験薬最終投与後30日まで)に発現した事象が収集された。それ以降は、治験薬に関連すると思われる有害事象及び重篤な有害事象のみ収集された。

投与期間中又は追跡期間中(治験薬最終投与後30日まで)の死亡は、本剤群23/311例(7.4%)、先行バイオ医薬品群24/310例(7.7%)に認められた。死因は、本剤群で全身健康状態悪化8例、死亡及び突然死各2例、疾患進行、肺出血、喀血、急性心筋梗塞、急性心不全、心肺停止、胃潰瘍、蓄膿、肺の悪性新生物、ネフローゼ症候群及び塞栓症各1例であり、先行バイオ医薬品群で全身健康状態悪化11例、呼吸不全2例、肺出血、肺の悪性新生物、無力症、呼吸困難、肺塞栓症、急性冠動脈症候群、心停止、腸炎、肺炎、急性腎障害及び脱水各1例であった。このうち、本剤群の肺出血、喀血、急性心筋梗塞、心肺停止、胃潰瘍及びネフローゼ症候群各1例、先行バイオ医薬品群の肺出血、肺塞栓症及び急性腎障害各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、ベースライン時に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群16/308例(5.1%)、先行バイオ医薬品群22/304例(7.2%)であり、そのうち先行バイオ医薬品群4/22例(18.2%)で中和抗体陽性であった。ベースライン時に抗薬物抗体陰性で、治験薬投与後に少なくとも1回の測定で抗薬物抗体陽性であった被験者は本剤群で53/293例(18.1%)、先行バイオ医薬品群で51/296例(17.2%)であり、そのうち本剤群で10/53例(18.9%)、先行バイオ医薬品群で13/51例(25.5%)で中和抗体陽性であった。

7.3 参考資料

7.3.1 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 : MB02-A-02-17 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

健康男性被験者 (目標症例数 114 例 (各群 38 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) を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証並びに安全性及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重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 分かけて単回静脈内投与することとされた。

無作為化された 114 例 (各群 38 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 $AUC_{0-\infty}$ 並びに副次評価項目とされた AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比 [90%信頼区間] は表 11 に示すとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品 (EU 承認品) の比較では、主要評価項目である C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は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。また、 AUC_{0-t} についても 0.80~1.25 の範囲内であった。一方、本剤と先行バイオ医薬品 (米国承認品) の比較では、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} のいずれも 0.80~1.25 の範囲に含まれなかった。なお、申請者は、使用製剤間のタンパク質濃度の差異が同等性評価に影響を及ぼした可能性があるとし、使用製剤のタンパク質濃度で補正した C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} については、本剤と先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 及び本剤と先行バイオ医薬品 (米国承認品) のいずれの比較においても 0.80~1.25 の範囲内であったと説明している。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} 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	幾何最小二乗平均比*	比の 90%信頼区間*
本剤	先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	C_{max}	1.12	[1.03, 1.22]
		$AUC_{0-\infty}$	1.16	[1.09, 1.22]
		AUC_{0-t}	1.16	[1.10, 1.22]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	1.28	[1.18, 1.39]
		$AUC_{0-\infty}$	1.23	[1.16, 1.31]
		AUC_{0-t}	1.23	[1.16, 1.31]
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}	1.14	[1.05, 1.24]
		$AUC_{0-\infty}$	1.07	[1.00, 1.13]
		AUC_{0-t}	1.06	[1.00, 1.12]

*: 体重を因子とした共分散分析により算出

安全性について、有害事象は、本剤群 24/38 例 (63.2%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 25/38 例 (65.8%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 28/38 例 (73.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 6/38 例 (15.8%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 8/38 例 (21.1%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 3/38 例 (7.9%) に認められた。重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群で紫斑が 1/38 例 (2.6%) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与後に抗薬物抗体陽性となった被験者は本剤群 2/38 例 (5.3%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 1/38 例 (2.6%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 2/38 例 (5.3%) であり、このうち本剤群 1 例では中和抗体も陽性であった。

7.3.2 化学療法歴のない転移性結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: BEVZ92-A-01-13 試験<20 年 月~20 年 月>)

化学療法歴のない転移性結腸・直腸癌患者 (目標症例数 118 例 (各群 59 例)) を対象に、FOLFOX 又は FOLFIRI 併用下での本剤と先行バイオ医薬品の PK、安全性、免疫原性及び有効性の比較検討を目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、海外 5 カ国、17 施設で実施された。

用法・用量は、FOLFOX 又は FOLFIRI³⁾ との併用で、2 週間を 1 サイクルとして、本剤又は先行バイオ医薬品 5 mg/kg を各サイクルの第 1 日に静脈内投与し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することとされた。

無作為化された 142 例 (各群 71 例) のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 140 例 (本剤群 69 例、先行バイオ医薬品群 71 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、概要は表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (69 例)	先行バイオ医薬品群 (71 例)
全有害事象*	66 (95.7)	71 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	44 (63.8)	49 (69.0)
重篤な有害事象	19 (27.5)	21 (29.6)
投与中止に至った有害事象	13 (18.8)	6 (8.5)
死亡に至った有害事象	19 (27.5)	18 (25.4)

例数 (%)

*: 投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与後 30 日又は二次治療開始のいずれか早い時点まで) に発現した事象が収集された。それ以降は、試験治療に関連すると考えられる有害事象及び重篤な有害事象のみ収集された。

投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与後 30 日又は二次治療開始のいずれか早い時点まで) の死亡は、本剤群 19/69 例 (27.5%)、先行バイオ医薬品群 18/71 例 (25.4%) に認められた。死因は、本剤群で疾患進行 11 例、腸閉塞 2 例、死亡、全身健康状態悪化、多臓器不全、突然死、急性心不全、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例であり、先行バイオ医薬品での死因は、疾患進行 13 例、敗血症 3 例、麻痺性イレウス、亜イレウス、大腸穿孔、敗血症性ショック、尿路感染、骨盤膿瘍及び腹膜炎各 1 例であり、このうち、本剤群の肺炎及び死亡各 1 例、先行バイオ医薬品群の敗血症 2 例、敗血症性ショック、骨盤膿瘍及び腹膜炎各 1 例について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、ベースライン時に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 2/69 例 (2.9%)、先行バイオ医薬品群 4/71 例 (5.6%) であった。ベースライン時に抗薬物抗体陰性で、治験薬投与後に少なくとも 1 回の測定で抗薬物抗体陽性であった被験者は本剤群で 2/69 例 (2.9%) であった。

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、MB02-A-04-18 試験において、主要評価項目である $AUC_{0-\infty}$ 並びに副次評価項目である AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比の 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、BEVZ92-A-01-13 試験の PK パラメータの比較結果においても、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。

³⁾ FOLFOX 及び FOLFIRI の用法・用量は治験実施施設の標準治療に基づき治験医師が選択することとされた。なお、FOLFOX におけるオキサリプラチンの初回投与量は 85 mg/m² とされた。

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 MB02-C-02-17 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

MB02-C-02-17 試験の対象疾患である non-SQ NSCLC は、先行バイオ医薬品の代表的な適応症の一つであり、また、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投与した際の奏効率が大きいことが報告されていた (Lung Cancer 2011; 74: 89-97)。したがって、non-SQ NSCLC 患者を対象とし、化学療法に対して先行バイオ医薬品を上乗せしたときの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、試験計画時の国内の診療ガイドライン (肺癌診療ガイドライン 2018 年版 (日本肺癌学会編)) 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等から選択した。

② 同等性許容域について

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 5 つの臨床試験 (J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91、N Engl J Med 2006; 355: 2542-50、Lung Cancer 2012; 76: 362-7、Ann Oncol 2010; 21: 1804-9、J Clin Oncol 2015; 33: 2197-204) のメタ解析結果に基づき、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、リスク比で (0.73～1.36) と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、奏効率の同等性については、結果の臨床的意義について解釈を行う上で、奏効率の群間の比だけではなく奏効率の群間の差からも結果を確認することが重要と考える。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

MB02-C-02-17 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比の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (0.73～1.36) の範囲内であった (表 9)。奏効率のリスク差については、ITT 集団における本剤群と先行バイオ医薬品群のリスク差の 95%信頼区間は表 13 のとおりであった。また、PPS 集団における本剤群と先行バイオ医薬品群の奏効率のリスク比の 95%信頼区間は表 14 のとおりであり、ITT 集団と同様の傾向であった。

表 13 投与 18 週における RECIST v1.1 に基づく奏効率及びリスク差
(ITT 集団、IRC の判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (315 例)	先行バイオ医薬品群 (312 例)
奏効 (CR+PR) *1 (奏効率 [95%信頼区間] (%))	127 (40.3 [34.9, 46.0])	139 (44.6 [39.0, 50.3])
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] *2,3	-4.02% [-11.76, 3.71]	

- *1: 18 週の前に被験者が治験を中止する等評価不能の場合、当該被験者を非奏効例に分類した。
*2: 性別、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者)、疾患診断 (初発、再発) 及び病期 (ⅢB 期、Ⅳ期) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出
*3: EU での申請における有効性評価は主としてリスク差に基づき行われる計画であり、事前に規定された同等性許容域は±12%であった。

表 14 投与 18 週における RECIST v1.1 に基づく奏効率及びリスク比
(PPS 集団、IRC の判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (256 例)	先行バイオ医薬品群 (255 例)
奏効 (CR+PR) *1 (奏効率 [95%信頼区間] (%))	118 (46.1 [39.9, 52.4])	129 (50.6 [44.3, 56.9])
本剤群の先行バイオ医薬品群に対する リスク比 [95%信頼区間] *2	0.915 [0.764, 1.096]	

- *1: 18 週の前に被験者が治験を中止する等評価不能の場合、当該被験者を非奏効例に分類した。
*2: 性別、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者)、疾患診断 (初発、再発) 及び病期 (ⅢB 期、Ⅳ期) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出

また、投与 18 週までの RECIST v1.1 に基づく最良総合効果、PFS 及び OS の結果はそれぞれ表 15、表 16 及び図 2 並びに表 17 及び図 3 のとおりであった。

表 15 投与 18 週までの RECIST v1.1 に基づく最良総合効果
(ITT 集団、IRC の判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (315 例)	先行バイオ医薬品群 (312 例)
CR	6 (1.9)	3 (1.0)
PR	154 (48.9)	169 (54.2)
SD	93 (29.5)	93 (29.8)
PD	10 (3.2)	11 (3.5)
評価不能	3 (1.0)	0
非 CR/非 PD	8 (2.5)	10 (3.2)
不明	41 (13.0)	26 (8.3)
奏効 (CR+PR) *1 (奏効率 [95%信頼区間] (%))	160 (50.8 [45.1, 56.4])	172 (55.1 [49.4, 60.7])
本剤群の先行バイオ医薬品群に対する リスク比 [95%信頼区間] *2	0.926 [0.799, 1.075]	

例数 (%)

- *1: 18 週の前に被験者が治験を中止する等評価不能の場合、当該被験者を非奏効例に分類した。
*2: 性別、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者)、疾患診断 (初発、再発) 及び病期 (ⅢB 期、Ⅳ期) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出

表 16 PFS の解析結果 (ITT 集団、治験担当医師による判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本剤群 (315 例)	先行バイオ医薬品群 (312 例)
死亡又は増悪数 (%)	205 (65.1)	201 (64.4)
中央値 [95%信頼区間] (週)	36.00 [33.00, 36.43]	37.29 [36.14, 45.14]
ハザード比 [95%信頼区間] *	1.199 [0.986, 1.459]	

- *: 投与群、性別、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者)、疾患診断 (初発、再発) 及び病期 (ⅢB 期、Ⅳ期) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより算出

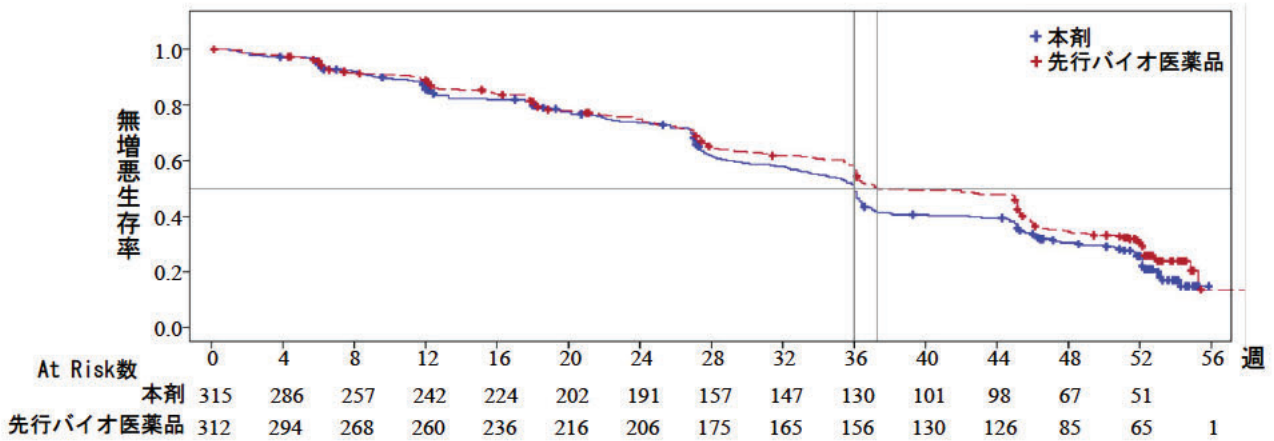


図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、治験担当医師による判定、20●●年●月●日データカットオフ)

表17 OSの解析結果 (ITT集団、20●●年●月●日データカットオフ)

	本剤群 (315例)	先行バイオ医薬品群 (314例)
死亡数 (%)	91 (28.9)	90 (28.8)
中央値 [95%信頼区間] (週)	NE [NE, NE]	63.57 [63.57, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] *	1.118 [0.834, 1.499]	

NE: 推定不能

*: 投与群、性別、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者)、疾患診断 (初発、再発) 及び病期 (ⅢB期、Ⅳ期) を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出

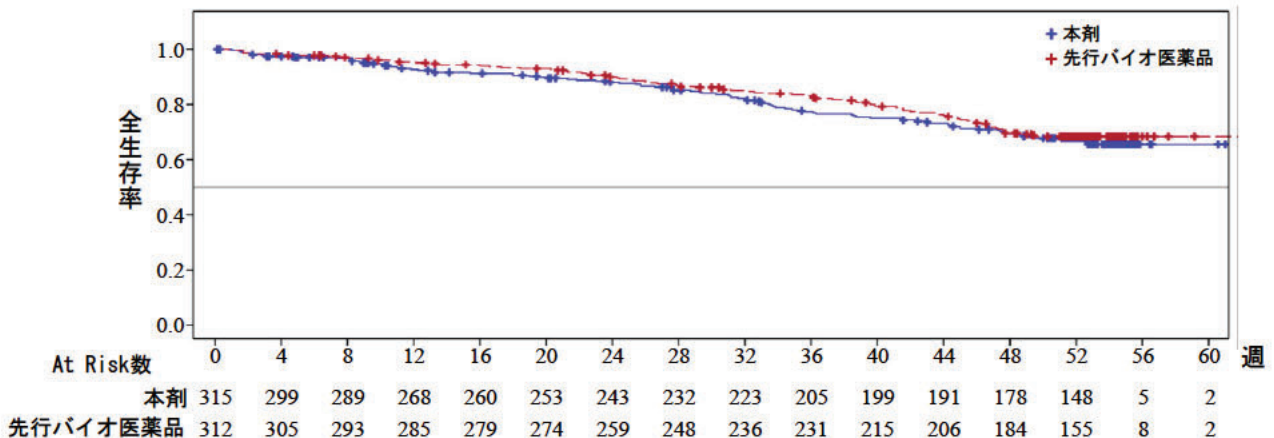


図3 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、20●●年●月●日データカットオフ)

機構は、MB02-C-02-17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IRCの判定による奏効率のリスク比の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、奏効率のリスク差、投与18週までのRECIST v1.1に基づく最良総合効果、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られる。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績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、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、MB02-C-02-17 試験及び BEVZ92-A-01-13 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。

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 MB02-C-02-17 試験における安全性の概要は表 10 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 (MB02-C-02-17 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (311 例)		先行バイオ医薬品群 (310 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	288 (92.6)	144 (46.3)	288 (92.9)	137 (44.2)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	155 (49.8)	4 (1.3)	163 (52.6)	1 (0.3)
胃腸障害				
悪心	47 (15.1)	0	44 (14.2)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	101 (32.5)	26 (8.4)	94 (30.3)	21 (6.8)
血小板減少症	41 (13.2)	10 (3.2)	42 (13.5)	6 (1.9)
好中球減少症	34 (10.9)	16 (5.1)	45 (14.5)	21 (6.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	39 (12.5)	6 (1.9)	36 (11.6)	6 (1.9)
無力症	39 (12.5)	14 (4.5)	29 (9.4)	11 (3.5)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	38 (12.2)	2 (0.6)	41 (13.2)	3 (1.0)

MedDRA ver.20.1

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 58/311 例 (18.6%)、先行バイオ医薬品 54/310 例 (17.4%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺炎 8 例、肺塞栓症 6 例、発熱性好中球減少症 4 例、蓄膿、好中球減少症及び全身健康状態悪化各 3 例、先行バイオ医薬品群で肺炎 8 例、発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症及び全身健康状態悪化 6 例、肺塞栓症 4 例であった。本剤群の肺塞栓症 4 例、発熱性好中球減少症 1 例、先行バイオ医薬品群の肺塞栓症 4 例、肺炎 2 例、発熱性好中球減少症 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 72/311 例 (23.2%)、先行バイオ医薬品群 63/310 例 (20.3%) に認められた。いずれかの群で 3 例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、本剤群で全身健康状態悪化 13 例、貧血 7 例、肺塞栓症 6 例、無力症 5 例、血小板減少症 4 例、疲労及び蓄膿各 3 例、血小板数減少 1 例、先行バイオ医薬品群で全身健康状態悪化 18 例、貧血 5 例、蛋白尿 4 例、肺塞栓症及び血小板数減少各 3 例、無力症、血小板減少症及び蓄膿各 1 例であった。

さらに、化学療法歴のない転移性結腸・直腸癌患者を対象とした BEVZ92-A-01-13 試験における安全性の概要は表 12 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 20%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの投与群で全 Grade での発現率が 20%以上の有害事象 (BEVZ92-A-01-13 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群 (69 例)		先行バイオ医薬品群 (71 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	66 (95.7)	44 (63.8)	71 (100)	49 (69.0)
胃腸障害				
下痢	34 (49.3)	6 (8.7)	41 (57.7)	6 (8.5)
悪心	31 (44.9)	2 (2.9)	32 (45.1)	2 (2.8)
嘔吐	25 (36.2)	0	24 (33.8)	2 (2.8)
便秘	9 (13.0)	0	19 (26.8)	0
腹痛	6 (8.7)	0	18 (25.4)	2 (2.8)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	23 (33.3)	14 (20.3)	26 (36.6)	19 (26.8)
貧血	19 (27.5)	2 (2.9)	28 (39.4)	3 (4.2)
白血球減少症	14 (20.3)	7 (10.1)	16 (22.5)	3 (4.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	22 (31.9)	2 (2.9)	21 (29.6)	1 (1.4)
疲労	16 (23.2)	1 (1.4)	18 (25.4)	4 (5.6)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	11 (15.9)	4 (5.8)	16 (22.5)	5 (7.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	19 (27.5)	0	20 (28.2)	1 (1.4)
高トリグリセリド血症	11 (15.9)	1 (1.4)	17 (23.9)	1 (1.4)
臨床検査				
体重減少	16 (23.2)	0	12 (16.9)	1 (1.4)
血管障害				
高血圧	17 (24.6)	7 (10.1)	20 (28.2)	6 (8.5)

MedDRA ver.16.0

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 19/69 例 (27.5%)、先行バイオ医薬品群で 21/71 例 (29.6%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で腸閉塞 6 例、下痢、敗血症、尿路感染、好中球減少症、貧血及び発熱性好中球減少症各 1 例、先行バイオ医薬品群で好中球減少症 6 例、下痢 5 例、貧血 4 例、敗血症及び低カリウム血症各 3 例、尿路感染、白血球減少症、発熱性好中球減少症及び低血圧各 2 例であった。このうち、本剤群の下痢、好中球減少症、貧血及び発熱性好中球減少症各 1 例、先行バイオ医薬品群の好中球減少症及び下痢各 4 例、貧血 3 例、白血球減少症、敗血症及び低血圧各 2 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症、尿路感染及び低カリウム血症各 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 13/69 例 (18.8%)、先行バイオ医薬品群 6/71 例 (8.5%) に認められた。いずれかの群で 2 例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、本剤群の錯感覚及び血尿各 2 例であった。

機構は、いずれの試験においても、本剤群と先行バイオ医薬品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 (MB02-A-04-18 試験、MB02-C-02-17 試験、MB02-A-02-17 試験及び BEVZ92-A-01-13 試験) から、本剤と先行バイオ医薬品の抗薬物抗体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・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「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」であり、各効能・効果における用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

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と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する臨床試験は実施していないものの、以下の点等を踏まえると、本剤が当該効能・効果を取得することは可能と考える旨を説明している。

- 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しており、薬理試験においてベ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。
- MB02-A-04-18 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。
- MB02-C-02-17 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の同等性が示され、安全性についても明確な差異はないと考えられること。
- ベ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）、進行・再発の non-SQ 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」（令和2年2月4日付け薬生薬審発0204第1号）に基づき、申請のとおり効能・効果及び用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。なお、化学療法歴のない転移性結腸・直腸癌患者を対象とした BEVZ92-A-01-13 試験において、本剤と先行バイオ医薬品との間で安全性等に明確な差異が認められていないことも確認した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、non-SQ NSCLC 患者及び結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験（それぞれ MB02-C-02-17 試験及び BEVZ92-A-01-13 試験）の結果等を踏まえ、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ことから、製造販売後調査等は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことで差し支えないと判断した。

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

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。

8.2 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 5.3.3.1-1）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。

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3年11月8日

申請品目

[販 売 名] ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「日医工」、同点滴静注 400 mg 「日医工」
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続 3]⁴⁾
[申 請 者] 日医工株式会社
[申請年月日] 令和2年11月16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、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、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

専門協議において、審査報告(1)に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表20に示す安全性検討事項を設定すること及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切であると判断した。

⁴⁾ 「医薬品の一般的名称について」（令和3年9月21日付け薬生薬審発0921第1号）により一般名が定められた。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における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
<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 動脈解離 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 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
15	18 ～ 21	敗血症性ショック各 1 例であり、先行バイオ医薬品での死因は、疾患進行 13 例、敗血症 3 例、麻痺性イレウス、垂イレウス、大腸穿孔、敗血症性ショック、尿路感染、骨盤膿瘍及び腹膜炎各 1 例であり、このうち、本剤群の肺炎及び死亡各 1 例、先行バイオ医薬品群の敗血症 2 例、敗血症性ショック、骨盤膿瘍及び腹膜炎各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。	敗血症性ショック各 1 例 (重複あり) であり、先行バイオ医薬品での死因は、疾患進行 13 例、敗血症 3 例、麻痺性イレウス、垂イレウス、大腸穿孔、急性心不全、敗血症性ショック、尿路感染、骨盤膿瘍及び腹膜炎各 1 例 (重複あり) であり、このうち、本剤群の肺炎及び死亡各 1 例、先行バイオ医薬品群の麻痺性イレウス、大腸穿孔、敗血症、敗血症性ショック及び腹膜炎各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。
20	7 ～ 10	このうち、本剤群の下痢、好中球減少症、貧血及び発熱性好中球減少症各 1 例、先行バイオ医薬品群の好中球減少症及び下痢各 4 例、貧血 3 例、白血球減少症、敗血症及び低血圧各 2 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症、尿路感染及び低カリウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。	このうち、先行バイオ医薬品群の好中球減少症 4 例、下痢及び貧血各 3 例、白血球減少症及び低血圧各 2 例、敗血症、発熱性好中球減少症、尿路感染及び低カリウム血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[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）〔ベバシズマブ後続3〕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）〔ベバシズマブ後続3〕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]

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3〕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。

[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
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
CBDCA	Carboplatin	カルボプラチン
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary Electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CEX-HPLC	Cation exchange high-performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
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
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPCB	End of production cell bank	生産培養終了後セルバンク
EU 承認品	—	欧州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)
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FOLFIRI	—	フルオロウラシル、ホリナートカルシウム又はレボホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与
FOLFOX	—	フルオロウラシル、ホリナートカルシウム又はレボホリナート及びオキサリプラチンの併用投与
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HHL 体	—	重鎖 2 本及び軽鎖 1 本からなる抗体断片
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IRC	Independent radiological review committee	独立画像評価委員会
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MMR	Macrophage mannose receptor	マクロファージマンノース受容体
NGHC	Non-glycosylated heavy chain	非グリコシル化重鎖
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PIGF	Placental growth factor	胎盤増殖因子
PR	Partial response	部分奏効
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
rhVEGF	Recombinant human vascular endothelial growth factor	組換えヒト血管内皮増殖因子
SD	Stable disease	安定

SE-HPLC	Size exclusion high-performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィ
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
V_z	Volume of distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
アバスチン	—	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
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 及び同点滴静注用 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 100 mg 「日医工」 及び同点滴静注 400 mg 「日医工」
本薬	—	ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続〇〕