

## 審査報告書

令和4年8月17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 「CTNK」、同点滴静注 400 mg 「CTNK」  
[一般名] ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続4]  
[申請者] 日本化薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年11月30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4] 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4] (以下、ベバシズマブ後続4) は、遺伝子組換え抗血管内皮増殖因子 (VEGF) モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。ベバシズマブ後続4は、CHO 細胞により産生される。ベバシズマブ後続4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 ( $\kappa$  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 4] (Bevacizumab Biosimilar 4) is a recombinant anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Bevacizumab Biosimilar 4 is produced in CHO cells. Bevacizumab Biosimilar 4 is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

H鎖

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
INTYTGEPTY AADFRRRTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
HYYGSSHWFY DVWGQGTLLV 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
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL
PGK
    
```

L鎖

```

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKPK GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK
    
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

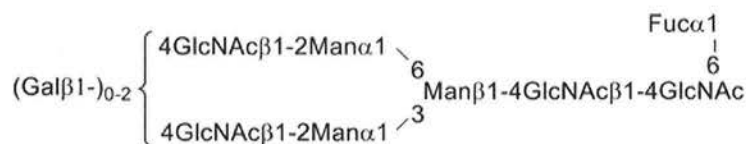
鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C226-L鎖 C214, H鎖 C232-H鎖 C232, H鎖 C235-H鎖 C235

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：C<sub>6538</sub>H<sub>10000</sub>N<sub>1716</sub>O<sub>2032</sub>S<sub>44</sub> (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C<sub>2235</sub>H<sub>3413</sub>N<sub>585</sub>O<sub>678</sub>S<sub>16</sub>

L鎖 C<sub>1034</sub>H<sub>1591</sub>N<sub>273</sub>O<sub>338</sub>S<sub>6</sub>

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  
手術不能又は再発乳癌

[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4〕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4〕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4〕として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

<手術不能又は再発乳癌>

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続4〕として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[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4年6月9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 「CTNK」、同点滴静注 400 mg 「CTNK」  
[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] 日本化薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年11月30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  
手術不能又は再発乳癌

## [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。

## ＜手術不能又は再発乳癌＞

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続○] として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[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.....	8
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.....	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.....	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	19

[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、Celltrion Inc.（韓国）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 Celltrion Inc.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」、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として申請に至った。2022 年 6 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

## 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 に対する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、かつ実施された試験項目の範囲では、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外来性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 バイアルの融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト・回収、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー・低 pH 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、ウイルスろ過、限外ろ過・透析ろ過、最終ろ過、充填及び試験工程からなる。重要工程は全ての工程とされている。

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、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、エンドトキシン、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、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による汚染は認められな

かった。なお、エンドトキシン、マウス微小ウイルス試験及び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 <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス3型
クロマトグラフィー	■	■	■	■
低pH ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥14.48	≥7.68	≥14.10	>6.85

\* : 1未満のため、総ウイルスクリアランス指数算出には用いられていない。

#### 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、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、非臨床試験には製法 A、臨床試験には製法 B の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B : ■■■■■■
- 製法 B から申請製法 : ■■■■■■

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。

#### 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、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド体、酸化体、N 末端変異体及び C 末端変異体）、糖化、二次構造、三次構造、熱安定性、遊離チオール、ジスルフィド結合
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、吸光係数
糖鎖構造	オリゴ糖プロファイル、N 結合型糖鎖
生物学的性質	VEGF-A <sub>165</sub> 結合活性、VEGF-A <sub>121</sub> 結合活性
	FcγR 結合親和性 (FcγR I、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a (V 型及び F 型)、FcγR III b)、FcRn 結合親和性、Clq 結合活性
	HUVEC 増殖阻害活性

- HUVEC 増殖阻害活性は、VEGF-A<sub>165</sub> 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

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、電荷バリエーション（不純物 A\*）及び酸化体が目的物質関連物質とされた。電荷バリエーション（不純物 B\*）及び不純物 C\*、不純物 D\*、不純物 E\*

\* 新薬承認情報公表時に置き換えた

及び 不純物F\* 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により管理される。

### 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、エンドトキシン、不純物G\*、不純物H\* 及び 不純物I\* 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。なお、HCP 及び宿主細胞由来 DNA は工程内管理試験並びに原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、残留プロテイン A は工程内管理試験により、それぞれ管理される。

### 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（IEC 及びペプチドマップ）、オリゴ糖プロファイル、pH、純度試験（IEC 及び CE-SDS（還元及び非還元）、SEC（          及び          ）、HCP、宿主細胞由来 DNA）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（HUVEC 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

	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 B	3	-40±5℃	60 カ月	<span style="background-color: black; color: black;">          </span> 製スクリー ーキャップ及び <span style="background-color: black; color: black;">          </span> 製容器
	申請製法	3		12 カ月*	
加速試験	製法 B	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	申請製法	3			
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、25℃/60%RH		

\* : 60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、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。

加速試験では、不純物A\* の減少及び不純物B\* の増加、CE-SDS（還元）における          と          の          の減少、CE-SDS（非還元）における          の減少並びに SEC における          の減少及び          の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、          製スクリーキャップ付き          製容器を用いて、-40±5℃で保存するとき、60 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（4 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。

\* 新薬承認情報公表時に置き換えた



## 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、調製用緩衝液の調製、原薬解凍、薬液調製、無菌ろ過・充填、巻締め、外観検査、表示・包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX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、以下のとおりであり（それぞれの製法を、製法Ⅰ、製法Ⅱ及び申請製法とする）、非臨床試験には、製法Ⅰ、臨床試験には製法Ⅱの製剤が使用された。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX
- 製法Ⅱから申請製法：XXXXXXXXXX

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。

## 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（IEC）、浸透圧、pH、純度試験（IEC及びCE-SDS（還元及び非還元）、SEC（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）、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（HUVEC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	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	100 mg	製法Ⅱ <sup>*1</sup>	3	5±3℃	24 カ月 <sup>*3</sup>	塩素化ブチルゴム栓 及び ガラスバイアル
		申請製法 <sup>*2</sup>	3		12 カ月 <sup>*3</sup>	
	400 mg	製法Ⅱ <sup>*1</sup>	3		48 カ月	
		申請製法 <sup>*2</sup>	3		12 カ月 <sup>*3</sup>	
加速試験	100 mg	製法Ⅱ <sup>*1</sup>	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
		申請製法 <sup>*2</sup>	3			
	400 mg	製法Ⅱ <sup>*1</sup>	3			
		申請製法 <sup>*2</sup>	3			
苛酷試験	100 mg	製法Ⅱ <sup>*1</sup>	3	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
		申請製法 <sup>*2</sup>	3			
	400 mg	製法Ⅱ <sup>*1</sup>	3			
		申請製法 <sup>*2</sup>	3			
光安定性試験	100 mg	製法Ⅱ <sup>*1</sup>	1	総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上、25±2℃/60±5%RH		
	400 mg	申請製法 <sup>*2</sup>				

\*1：原薬の製法は製法 B である

\*2：原薬の製法は申請製法である。

\*3：48 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、100 mg 製剤において、品質特性に明確な変化は認められなかった。400 mg 製剤において、XXXXXXXXXXの不純物B\*の増加傾向及びXXXXXXXXXXの不純物A\*の減少傾向、CE-SDS（還元）におけるXXXXXXXXXXの減少傾向並びにCE-SDS（非還元）におけるXXXXXXXXXXの減少傾向が認められた。

\* 新薬承認情報公表時に置き換えた

加速試験では、不純物B\* の増加及び不純物A\* の減少、CE-SDS（還元）における [ ] の減少、CE-SDS（非還元）における [ ] の減少並びに SEC における [ ] の減少及び [ ] の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験と同様の変化及び [ ] の低下が認められた。

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、一次容器として塩素化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、それぞれ 24 カ月及び 48 カ月とされた。

### 2.3 品質の管理戦略

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品質特性に関する品質について、本薬の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。

原薬の CQA：[ ]、不純物E\*、[ ]（不純物F\*、不純物J\*）、電荷バリエーション、Fab 結合親和性（HUVEC 増殖阻害活性）、製造工程由来不純物（HCP、宿主細胞由来 DNA 及び残留プロテイン A）、タンパク質含量、pH、性状（色調及び透明度）、処方組成（トレハロース及びポリソルベート 20）、ウイルス安全性及び微生物学的純度（バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ及び無菌）

製剤の CQA：無菌、浸透圧、外観、pH、処方組成（トレハロース及びポリソルベート 20）及びタンパク質含量

- 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）及び出力変数（性能特性）が特定された。

- 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、工程パラメータの管理、工程内管理、規格及び試験方法、安定性試験等の組合せによる本薬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

製剤について、先行バイオ医薬品（EU 承認品）を用いて、表 2 に示す評価項目により、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、ペプチドマップ（LC/MS）翻訳後修飾、icIEF、IEC、[ ]、オリゴ糖プロファイル、SEC（[ ]及び[ ]）、CE-SDS（還元及び非還元）、遊離チオール及び FcγR I 結合親和性に差異が認められたが（2.R.1 参照）、その他の評価項目で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 (2.4 参照) について、以下の理由等から、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いと説明している。

- ペプチドマップ (LC/MS) 翻訳後修飾について、本剤では先行バイオ医薬品よりも [ ]、[ ] 及び [ ] の [ ]、並びに [ ] の [ ] の割合が低かったが、これらのアミノ酸残基は FcγR の [ ] の [ ] に存在し、抗原及び FcγR との結合に寄与しないこと
- IEC について、本剤では先行バイオ医薬品よりも 不純物B\* の割合が低く、不純物A\* 及び 不純物C\* の割合が高かったが、不純物B\* の割合が低いのは [ ] の割合が低いこと、不純物C\* の割合が高いのは [ ] の割合が高いことに起因しており、本剤と先行バイオ医薬品の生物活性には差異が認められていないこと。
- 遊離チオールについて、本剤では先行バイオ医薬品よりも遊離チオールの割合が高かったが、[ ] [ ] 及び [ ] では差異が認められず、立体構造への影響はないと考えられること。
- FcγR I 結合親和性について、本剤では先行バイオ医薬品よりも結合親和性が [ ] が、ベバシズマブの作用機序に Fc 機能は寄与していないこと (Angiogenesis 2004;7:335-45、MAbs. 2018;10:678-91)。

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については、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の薬理作用の比較試験 (*in vitro* 試験) として、表 2 に示す特性解析項目に加えて、VEGFR2 RTK の自己リン酸化阻害活性、VEGF (VEGF-A<sub>145</sub>、VEGF-A<sub>189</sub>、VEGF-A<sub>206</sub>、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及び VEGF-E)、PIGF-1 及び PIGF-2 に対する結合活性 (ELISA)、並びに ADCC 活性及び CDC 活性に関する試験が実施され、FcγR I 結合親和性 (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。非臨床薬理試験には、先行バイオ医薬品として EU 承認品が用いられた。

## 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: 10.000 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 10 又は 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、投与に関連する所見は認められなかった (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/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 EU 承認品	0、10、50	なし	本剤：－ EU 承認品：－	4.2.3.2

#### 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、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性に関する情報を踏まえ、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、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、表 6 に示す試験が提出されている。CT-P16 1.2 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、CT-P16 3.1 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。

なお、先行バイオ医薬品として、CT-P16 1.2 試験及びCT-P16 3.1 試験ではEU 承認品が、CT-P16 1.1 試験では米国承認品及びEU 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	海外	CT-P16 1.2	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	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 5 mg/kg を単回点滴静脈内投与
	国際共同	CT-P16 3.1	有効性の同等性検証並びに PK、免疫原性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		PTX 200 mg/m <sup>2</sup> 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、4 サイクル以上 6 サイクルまで、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点滴静脈内投与
参考	海外	CT-P16 1.1	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		本剤又は先行バイオ医薬品 5 mg/kg を単回点滴静脈内投与

## 7.1 分析法

血清中ベバシズマブ濃度は CT-P16 1.1 試験では ELISA 法（定量下限 25 ng/mL）、CT-P16 1.2 試験及び CT-P16 3.1 試験では ECL 法（定量下限 50 ng/mL）により、それぞれ測定された。

血清中抗薬物抗体の発現の有無は、ECL 法（感度：CT-P16 1.1 試験では 27.8 ng/mL、CT-P16 1.2 試験では 17.7 ng/mL、CT-P16 3.1 試験では 21.6 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 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：CT-P16 1.2 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康男性被験者（目標症例数 46 例（各群 23 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 5 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 46 例（本剤群 22 例、先行バイオ医薬品群 24 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、除外基準に該当した 1 例を除いた 45 例（本剤群 22 例、先行バイオ医薬品群 23 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 AUC<sub>0-inf</sub>、AUC<sub>0-last</sub> 及び C<sub>max</sub> 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（80～125%）の範囲内であった。

表 7 本剤と先行バイオ医薬品の AUC<sub>0-inf</sub>、AUC<sub>0-last</sub> 及び C<sub>max</sub> 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 <sub>0-inf</sub>	98.17	[90.74, 106.22]
		AUC <sub>0-last</sub>	98.87	[91.65, 106.67]
		C <sub>max</sub>	111.08	[100.37, 122.93]

\*：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 のとおりである。

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 <sub>0-inf</sub> (h・ $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-last</sub> (h・ $\mu\text{g/mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	V <sub>z</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)
本剤	22	37,517.56 (5,010.469)	36,784.36 (4,750.139)	115.14 (14.570)	2.500 (1.53, 8.00)	5.950 (0.8294)	416.75 (63.180)	0.01010 (0.002126)
先行バイオ医薬品	23	38,375.36 (6,258.381)	37,344.18 (5,841.045)	105.97 (21.350)	2.500 (1.53, 168.23) <sup>b)</sup>	6.187 (1.0213)	453.98 (60.131)	0.00959 (0.002027)

算術平均値 (標準偏差)

a) : 中央値 (範囲)

b) : 先行バイオ医薬品群の 1 名の被験者で t<sub>max</sub> が高値であった。

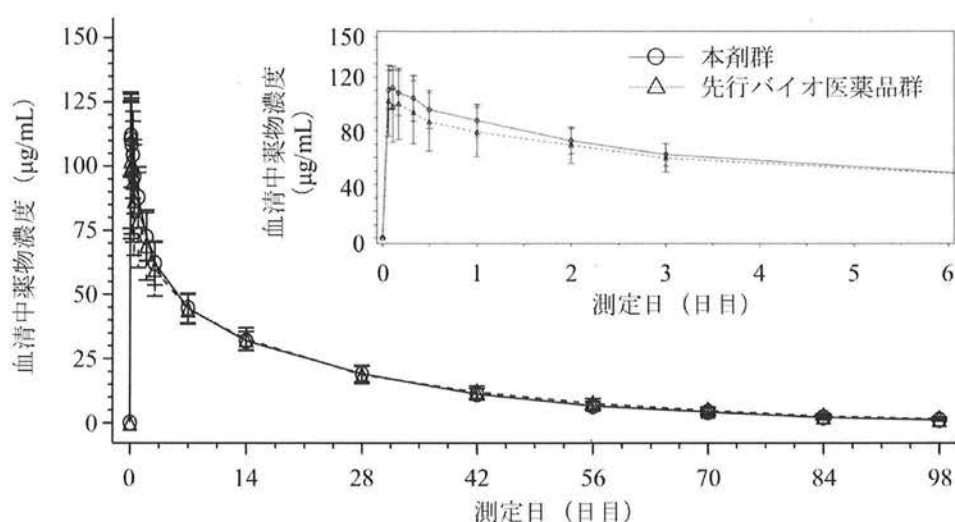


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度推移 (平均値±標準偏差 : PK 解析対象集団)

安全性について、有害事象は、本剤群 2/22 例 (9.1%) 及び先行バイオ医薬品群 3/24 例 (12.5%) 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、本剤群 1/22 例 (4.5%) 及び先行バイオ医薬品群 1/24 例 (4.2%) 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、抗薬物抗体陽性例は認められなかった。

7.2.2 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 : CT-P163.1 試験<20■年■月～実施中 (データカットオフ : 20■年■月■日) >)

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 690 例 (各群 345 例)<sup>1)</sup> 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及び安全性の比較を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、本邦を含む 21 カ国、164 施設で実施された。

用法・用量は、PTX 200 mg/m<sup>2</sup> 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、4 サイクル以上最大 6 サイクルまで、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 (併用投与期)。6 サイクルの完了時の評価で疾患進行が認められなかった患者では、7 サイクル目からは、PD 又は忍容できない毒性所見のいずれかが認められるまで、本剤又は先行バイオ医薬品を単独投与することとされた (単独投与期)。また、居住国、性別 (男性、女性)、疾患状態 (再発性又は転移性) 及び ECOG の PS (0、1) を層別因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 689 例 (本剤群 342 例 (うち日本人 3 例)、先行バイオ医薬品群 347 例 (うち日本人 2 例)) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 689 例 (本剤群 345 例 (うち日本人 3 例)、先行バイオ医薬品群 344 例 (うち日本人 2 例))<sup>2)</sup> 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、併用投与期における中央判定による 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 (20■年■月■日データカットオフ)。

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 (-12.25%~12.25%) の範囲内であった。

表 9 最良総合効果及び奏効率 (ITT 集団、中央判定、20■年■月■日データカットオフ)

	本剤群 (342 例)	先行バイオ医薬品群 (347 例)
CR	2 (0.6)	3 (0.9)
PR	143 (41.8)	143 (41.2)
SD	156 (45.6)	140 (40.3)
PD	17 (5.0)	19 (5.5)
評価不能	3 (0.9)	3 (0.9)
不明	21 (6.1)	39 (11.2)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%信頼区間] (%))	145 (42.40 [37.16, 47.64])	146 (42.07 [36.88, 47.27])
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] *	0.40 [-7.02, 7.83]	

例数 (%)

\* : 投与群を固定効果、地域 (欧州、中南米、アジア)、性別、疾患状態 (再発性、転移性)、ECOG の PS を共変量としたロジスティック回帰モデル

日本人患者について、最良総合効果は、本剤群 3 例のうち 1 例が PR、2 例が SD、先行バイオ医薬品群 2 例のうち 1 例が PR、もう 1 例が SD であった。

安全性について、概要は表 10 のとおりである (20■年■月■日データカットオフ)。

<sup>1)</sup> 主要評価項目である中央判定による RECIST v1.1 に基づく奏効率の期待値を両群共に 38%と仮定し、同等性許容域を -12.25%~12.25%としたとき、有意水準両側 5%、検出力 80%の下で必要な症例数は 620 例 (各群 310 例) であり、10%の脱落を考慮して目標症例数は 690 例 (各群 345 例) とした。

<sup>2)</sup> 先行バイオ医薬品群に無作為割付けされた 3 例が誤って本剤を投与されたため、本剤群として解析された。

表 10 安全性の概要 (安全性解析対象集団、20■年■月■日データカットオフ)

	本剤群 (345 例)	先行バイオ医薬品群 (344 例)
全有害事象	332 (96.2)	320 (93.0)
Grade 3 以上の有害事象	151 (43.8)	144 (41.9)
重篤な有害事象	69 (20.0)	73 (21.2)
投与中止に至った有害事象	55 (15.9)	55 (16.0)
死亡に至った有害事象	23 (6.7)	24 (7.0)

例数 (%)

全試験期間中の死亡に至った有害事象は、本剤群 23/345 例 (6.7%)、先行バイオ医薬品群 24/344 例 (7.0%) に認められた。死因は、本剤群で肺出血 3 例、死亡、突然死、COVID-19 肺炎、肺炎、敗血症、敗血症性ショック各 2 例、急性心不全、壊死性膵炎、COVID-19、頭蓋脳損傷、くも膜下出血、急性肺水腫、呼吸困難、呼吸不全各 1 例であり、先行バイオ医薬品群では死亡、突然死各 3 例、敗血症性ショック、肺出血各 2 例、心停止、急性心不全、うっ血性心不全、心肺停止、心筋梗塞、COVID-19、COVID-19 肺炎、肺膿瘍、肺炎、喉頭神経機能障害、脳梗塞、頭痛、虚血性脳卒中、呼吸不全各 1 例であった。このうち、本剤群の敗血症、くも膜下出血及び肺出血各 1 例、先行バイオ医薬品群の肺出血 2 例、心停止、突然死、肺膿瘍、敗血症性ショック、及び脳梗塞各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人集団において、全試験期間中の死亡に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与前において本剤群 5/345 例 (1.4%)、先行バイオ医薬品群 7/344 例 (2.0%) で抗薬物抗体が陽性であり、本剤群 1/345 例 (0.3%)、先行バイオ医薬品群 0/344 例 (0%) で中和抗体陽性であった。治験薬投与後に抗薬物抗体が陽性であった被験者は本剤群 74/345 例 (21.4%)、先行バイオ医薬品群 80/344 例 (23.3%) であり、中和抗体陽性の被験者は本剤群 7/345 例 (2.0%)、先行バイオ医薬品群 8/344 例 (2.3%) 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 : CT-P16 1.1 試験 <20■年■月~20■年■月>)

健康男性被験者 (目標症例数 141 例 (各群 47 例)) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品 (EU 承認品又は米国承認品) 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 5 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 141 例 (本剤群 46 例、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 47 例及び先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 48 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  $AUC_{0-inf}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  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、いずれも事前に設定された同等性許容域 (80~125%) の範囲内であった。



表 11 本剤と先行バイオ医薬品の AUC<sub>0-inf</sub>、AUC<sub>0-last</sub> 及び C<sub>max</sub> 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)	AUC <sub>0-inf</sub>	103.88	[99.04, 108.96]
		AUC <sub>0-last</sub>	104.32	[99.70, 109.15]
		C <sub>max</sub>	102.98	[98.22, 107.97]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	AUC <sub>0-inf</sub>	97.69	[93.14, 102.46]
		AUC <sub>0-last</sub>	98.42	[93.99, 103.06]
		C <sub>max</sub>	104.02	[99.24, 109.03]
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	AUC <sub>0-inf</sub>	94.04	[89.68, 98.61]
		AUC <sub>0-last</sub>	94.34	[90.14, 98.74]
		C <sub>max</sub>	101.01	[96.39, 105.85]

\* : 体重及び施設で補正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 23/46 例 (50.0%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 34/47 例 (72.3%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 26/48 例 (54.2%) 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 9/46 例 (19.6%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 20/47 例 (42.6%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 16/48 例 (33.3%) 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、治験薬投与後に抗薬物抗体が陽性であった被験者は本剤群 2/46 例 (4.3%)、先行バイオ医薬品 (EU 承認品) 群 2/47 例 (4.3%)、先行バイオ医薬品 (米国承認品) 群 3/48 例 (6.3%) であった。抗薬物抗体陽性の被験者のうち、中和抗体が陽性を示した被験者は認められなかった。

## 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、CT-P16 1.2 試験において、主要評価項目である AUC<sub>0-inf</sub>、AUC<sub>0-last</sub> 及び C<sub>max</sub> 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、CT-P16 3.1 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。

### 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 CT-P16 3.1 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、化学療法に先行バイオ医薬品を上乗せした際の奏効率が化学療法に対して大きいこと (Lung Cancer 2011; 74: 89-97) 等が報告されていた。そのため、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は、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.4.2018) ) 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 患者に対する一次治療の選択肢と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

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、J Clin Oncol 2009; 27: 15s、Ann Oncol 2010; 21: 1804-9、Lung Cancer 2006; 355: 2542-50) に基づきメタアナリシスを実施した。その結果、先行バイオ医薬品群とプラセボ群の群間差の 95%信頼区間の下限値は 12.88%であったことを考慮し、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、保守的に-12.25%~12.25%と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、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当該結果も含めて、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

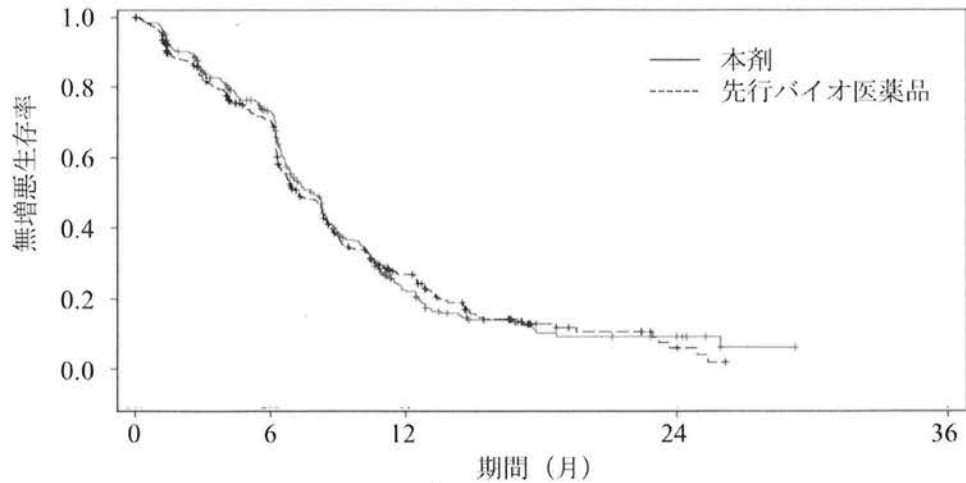
CT-P16 3.1 試験における主要評価項目である奏効率について、有効性解析対象集団である ITT 集団では、本剤群と先行バイオ医薬品群のリスク差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (-12.25%~12.25%) の範囲内であった (表 9 参照)。

また、PFS 及び OS の結果はそれぞれ表 12 及び図 2、表 13 及び図 3 のとおりであった (20■■年■■月■■日データカットオフ)。

表 12 PFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	本剤群 (342 例)	先行バイオ医薬品群 (347 例)
死亡又は増悪数 (%)	248 (72.5)	246 (70.9)
中央値 [95%信頼区間] (月)	7.9 [6.9, 8.3]	7.2 [6.5, 8.3]
ハザード比 [95%信頼区間] *	0.92 [0.77, 1.10]	

\*: 投与群を固定効果、地域 (欧州、中南米、アジア)、性別、疾患状態 (再発性、転移性) 及び ECOG の PS を共変量とした Cox 回帰モデル



At risk数

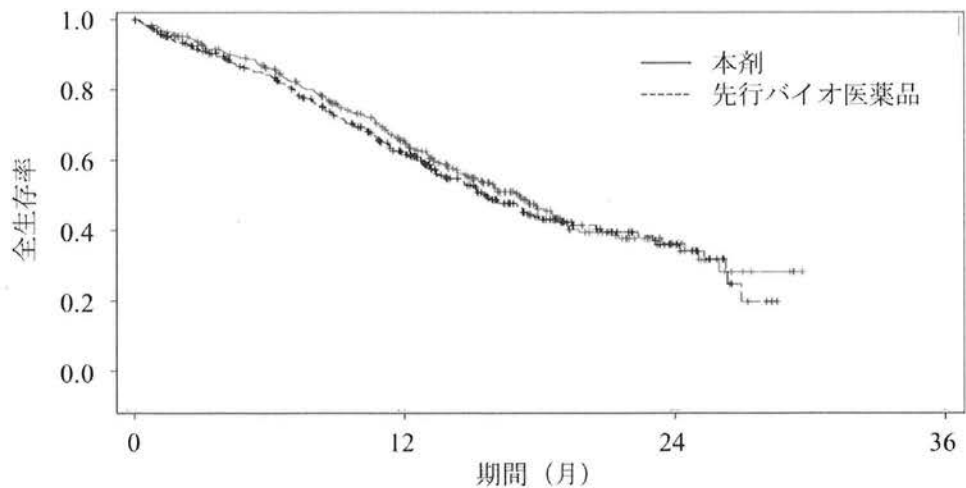
本剤	342	217	49	6	0
先行バイオ医薬品	347	206	61	4	0

図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、20■年■月■日データカットオフ)

表13 OSの解析結果 (ITT集団、20■年■月■日データカットオフ)

	本剤群 (342例)	先行バイオ医薬品群 (347例)
死亡数 (%)	164 (48.0)	168 (48.4)
中央値 [95%信頼区間] (月)	17.1 [14.6, 18.7]	15.6 [13.4, 18.0]
ハザード比 [95%信頼区間] *	0.95 [0.77, 1.19]	

\*: 投与群を固定効果、地域 (欧州、中南米、アジア)、性別、疾患状態 (再発性、転移性) 及び ECOG の PS を共変量とした Cox 回帰モデル



At risk数

本剤	342	177	21	0
先行バイオ医薬品	347	164	23	0

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

なお、申請者は、日本人集団における本剤の有効性について以下のように説明している。

CT-P163.1 試験の日本人集団における奏効率は、本剤群で 1/3 例 (33.3%)、先行バイオ医薬品群で 1/2 例 (50.0%) であり、いずれの群も PR として認められた。20■年■月■日のデータカットオフ時点における死亡割合は、本剤群で 1/3 例 (33.3%)、先行バイオ医薬品群で 2/2 例 (100%) であり、PFS イベント発生割合は、本剤群で 1/3 例 (33.3%)、先行バイオ医薬品群で 1/2 例 (50.0%) であった。以上の結果から、日本人集団の被験者数が少ないため比較に限界はあるものの、本剤と先行バイオ医薬品群の有効性結果について臨床的に意義のある違いは認められなかった。

機構は、CT-P16 3.1 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。主要評価項目以外の結果についても、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。また、CT-P16 3.1 試験における日本人集団の被験者数は少なく、その評価には限界があるが、全体集団との間に有効性の結果が大きく異なる傾向は認められていない。以上より、機構は本剤の先行バイオ医薬品に対する有効性の同等性は示されたと判断した。

### 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、CT-P16 3.1 試験において認められた安全性情報を基に、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。

CT-P16 3.1 試験における安全性の概要は「7.2.2 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験」項の表 10 に示したとおりであり、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 14 のとおりであった。

表 14 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、20■年■月■日データカットオフ)

	本剤群 (345 例)		先行バイオ医薬品群 (344 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	332 (96.2)	151 (43.8)	320 (93.0)	144 (41.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	109 (31.6)	13 (3.8)	93 (27.0)	16 (4.7)
好中球減少症	75 (21.7)	36 (10.4)	55 (16.0)	25 (7.3)
血小板減少症	63 (18.3)	12 (3.5)	47 (13.7)	12 (3.5)
胃腸障害				
便秘	38 (11.0)	1 (0.3)	33 (9.6)	0
下痢	43 (12.5)	3 (0.9)	47 (13.7)	3 (0.9)
悪心	74 (21.4)	2 (0.6)	65 (18.9)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	63 (18.3)	4 (1.2)	54 (15.7)	5 (1.5)
疲労	45 (13.0)	9 (2.6)	39 (11.3)	6 (1.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	42 (12.2)	1 (0.3)	41 (11.9)	4 (1.2)
神経系障害				

	本剤群 (345 例)		先行バイオ医薬品群 (344 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	53 (15.4)	3 (0.9)	50 (14.5)	1 (0.3)
錯感覚	35 (10.1)	0	29 (8.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	35 (10.1)	4 (1.2)	35 (10.2)	2 (0.6)
腎および尿路障害				
蛋白尿	41 (11.9)	4 (1.2)	37 (10.8)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	220 (63.8)	0	218 (63.4)	0

MedDRA ver.24.0

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 69/345 例 (20.0%)、先行バイオ医薬品 73/344 例 (21.2%) 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、本剤群で肺炎 8 例、発熱性好中球減少症 6 例、好中球減少症、COVID-19 肺炎及び肺塞栓症各 5 例、先行バイオ医薬品群で肺炎 10 例であった。このうち、本剤群の肺塞栓症 4 例、発熱性好中球減少症 3 例及び先行バイオ医薬品群の肺炎 2 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 55/345 例 (15.9%)、先行バイオ医薬品群 55/344 例 (16.0%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群で肺塞栓症 8 例であり、先行バイオ医薬品群では蛋白尿 5 例であった。

日本人集団において、有害事象は全例に認められ、Grade 3 以上の有害事象は、本剤群 2/3 例 (66.7%)、先行バイオ医薬品群 2/2 例 (100%) に認められた。重篤な有害事象は本剤群で 1 例 (食欲減退)、先行バイオ医薬品群で 1 例 (肺炎) に認められた。この先行バイオ医薬品群の肺炎の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群で 1 例 (高カリウム血症) に認められた。

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。また、日本人集団においても、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ことから、日本人患者に対する本剤の投与に際して特段の懸念はないと考える。

### 7.R.3.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績 (CT-P16 1.2 試験、CT-P16 3.1 試験及び CT-P16 1.1 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」、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「手術不能又は再発

乳癌」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」及び「手術不能又は再発乳癌」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、本剤が申請効能・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ること。
- CT-P16 1.2 試験において健康被験者での PK の同等性が確認されていること。
- CT-P16 3.1 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 患者において本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性が示され、安全性についても明確な差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)、進行・再発の non-SQ NSCLC、結腸・直腸癌及び乳癌のいずれの癌腫に対しても、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日付け薬食審査発第02040第1号)に基づき、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」及び「手術不能又は再発乳癌」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.6 製造販売後の検討事項について

機構は、non-SQ NSCLC 患者を対象とした臨床試験 (CT-P16 3.1 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と考える。しかしながら、申請効能・効果のうち、CT-P16 3.1 試験の対象以外に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4年8月9日

### 申請品目

[販売名] ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「CTNK」、同点滴静注 400 mg 「CTNK」  
[一般名] ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続4]<sup>3</sup>  
[申請者] 日本化薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年11月30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

専門協議において、先行バイオ医薬品に対する本剤の有効性の同等性、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。一方で、日本人集団における有効性と安全性に係る審査報告(1)での記載について、CT-P163.1試験の日本人被験者数は極めて少数であることから比較評価に言及することは適切ではないとの意見が出された。機構は、少数例であっても日本人被験者の成績は重要と考えており、比較評価は困難との前提のもと限定的ながらも可能な範囲で考察を行った結果、日本人被験者において特に問題となる成績は得られていないと判断したが、今後はその意図が明確となるようより一層配慮する旨を説明し、専門委員からの了解を得た。

#### 1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」項における検討内容を踏まえ、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、「静脈血栓塞栓症」を調査項目とし、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。対象疾患は、「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を除く申請効能・効果とする。なお、本剤の医薬品リスク管理計画(案)において設定

<sup>3</sup> 「医薬品の一般的名称について」(令和4年8月16日付け薬生薬審発0816第1号)により一般名が定められた。



した上記以外の安全性検討事項<sup>4</sup>についても、当該調査において探索的に検討を行い、検討が必要と考えられる事象が認められた場合には、改めて対応を検討することとする。

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専門委員から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 15 に示す安全性検討事項を設定すること、また表 16 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 15 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"> <li>・ 出血</li> <li>・ 動脈血栓塞栓症</li> <li>・ 高血圧、高血圧性クリーゼ</li> <li>・ うっ血性心不全</li> <li>・ 蛋白尿、ネフローゼ症候群</li> <li>・ 創傷治癒遅延</li> <li>・ 消化管穿孔</li> <li>・ 可逆性後白質脳症症候群 (PRES)</li> <li>・ 骨髄抑制</li> <li>・ 静脈血栓塞栓症</li> <li>・ 瘻孔</li> <li>・ ショック、アナフィラキシー、過敏症反応、Infusion reaction</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ 血栓性微小血管症 (TMA)</li> <li>・ 壊死性筋膜炎</li> <li>・ 動脈解離</li> <li>・ 胚・胎児発生に対する影響</li> <li>・ 小児等における骨壊死（顎以外の部位）</li> <li>・ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺高血圧症</li> <li>・ 顎骨壊死</li> <li>・ 心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く）</li> <li>・ 胆嚢穿孔</li> <li>・ 感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 16 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追加の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"> <li>・ 製造販売後データベース調査(静脈血栓塞栓症)</li> </ul>	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適合性書面調査を実施した。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

<sup>4</sup> 「胚・胎児発生に対する影響」、「小児等における骨壊死（顎以外の部位）」及び「適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象」は実施可能性が低いことを理由に除外された。

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 5.3.5.1.1）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。

### 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  
手術不能又は再発乳癌

#### [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4〕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4〕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4〕として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

##### <手術不能又は再発乳癌>

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続4〕として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

#### [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
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
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
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CR	Complete response	完全奏効
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
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
EPCB	End of production cell bank	生産培養終了後セルバンク
EU 承認品	—	EU 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
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
icIEF	imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
■	■	■
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
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
PIGF	Placental growth factor	胎盤増殖因子
PTX	Paclitaxel	パクリタキセル
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	全身状態
RTK	Receptor tyrosine kinase	受容体チロシンキナーゼ
SD	Stable disease	安定
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴

略語	英語	日本語
$t_{1/2}$	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
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
$V_z$	Volume of distribution	分布容積
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（アバチン点滴静注用 100 mg/4 mL 及び同点滴静注用 400 mg/16 mL）
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 「CTNK」 及び同点滴静注 400 mg 「CTNK」
本薬	—	ベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続○〕