

審査報告書

平成 31 年 4 月 3 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 「ファイザー」、同点滴静注 400 mg 「ファイザー」
[一 般 名] ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1]
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 26 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 1] 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 1] (以下、ベバシズマブ後続 1) 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 1 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 1 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 1] (Bevacizumab Biosimilar 1) 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 1 is produced in Chinese hamster ovary cells. Bevacizumab Biosimilar 1 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]

アミノ酸配列:

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS RFGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEN

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
HYYGSSHWFY DVWGQGLTLT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFPP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG
PGK

糖鎖結合 : N303

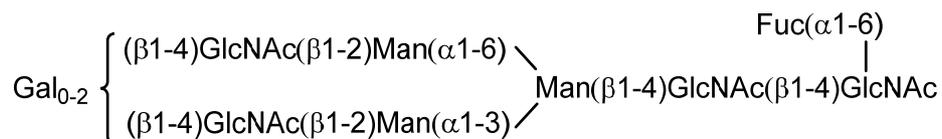
部分的プロセシング : K453

部分的ピログルタミン酸 : H鎖 E1

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

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 : $\text{C}_{6538}\text{H}_{10000}\text{N}_{1716}\text{O}_{2032}\text{S}_{44}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 $\text{C}_{2235}\text{H}_{3413}\text{N}_{585}\text{O}_{678}\text{S}_{16}$

L鎖 $\text{C}_{1034}\text{H}_{1591}\text{N}_{273}\text{O}_{338}\text{S}_6$

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、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続1] 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)

平成31年2月27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 点滴静注用 100 mg/4 mL 「ファイザー」、
同点滴静注用 400 mg/16 mL 「ファイザー」
- [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] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成30年7月26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

[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 6
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 7
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 8
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 8
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 17
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 17

[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

本剤は、申請者により創製され、アバスタチンを先行バイオ医薬品として開発された製剤である。2019年2月現在、EUで承認されており、米国で審査中である。

本剤の販売名は、ベバシズマブ BS 点滴静注用 100 mg/4 mL「ファイザー」及び同点滴静注用 400 mg/16 mL「ファイザー」として申請されたが、医療安全上の観点からベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg「ファイザー」及び同点滴静注 400 mg「ファイザー」へ変更される予定である。

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、 -125°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 の解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト・ろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXXXX、ウイルス除去ろ過、UF/DF、薬液調製・最終ろ過及び充填・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、低 pH ウイルス不活化、XXXXXX、ウイルス除去ろ過、UF/DF 及び薬液調製・最終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 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、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験、顕微鏡検査及び微生物限度試験が実施され、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、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	ウイルススクリアランス指数 (log10)		
	両指向性 マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス3型
低 pH ウイルス不活化	■	■	■
ウイルス除去過程	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	>18.23	11.56	>12.25

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点は、WCB の導入及び生産培養工程の最適化である（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、第Ⅰ相試験である B7391001 試験では変更前製法の原薬を用いて製造された製剤が、第Ⅲ相試験である B7391003 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、比吸光度
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	VEGF 結合活性
	FcγRⅠ、FcγRⅡa（131H及び131R）、FcγRⅢa（158F及び158V）、FcγRⅢb、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、■及び■が目的物質関連物質とされた。また、不純物A* 及び不純物B* が目的物質由来不純物とされており、いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、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。

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（濁度及び色調）、確認試験（ペプチドマップ）、■、■、糖鎖プロファイル、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

	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-40±10°C	42 カ月 ^{*2}	■■■■■
	3	-20±5°C	42 カ月 ^{*2}	
加速試験	6	5±3°C	6 カ月	
苛酷試験（温度）	6	25±2°C/60±5%RH	1 カ月	
苛酷試験（光）	1	総照度 120 万 lux・h 及び 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 、5±3°C		

*1：申請製法で製造された原薬

*2：60 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品質の変化は認められなかった。

加速試験では、■■■■■による不純物A* ピークの増加傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、加速試験で認められた品質の変化に加えて、■■■■■における■■■■■の増加及び■■■■■の減少傾向が認められた。

苛酷試験（光）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、■■■■■を用いて、-25~-15°Cで保存するとき、42 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（5 mL 又は 20 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、コハク酸、精製白糖、エデト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム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、解凍、■■■■■、無菌ろ過、充填・打栓、巻締め・保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。重要工程は、■■■■■及び■■■■■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

製剤の開発段階において製造工程の大きな変更はなく、臨床試験用製剤製造時から実生産を反映した工程で製造された。

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（濁度及び色調）、確認試験（ペプチドマップ）、pH、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	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	3	5±3℃	36 カ月 ^{*2}	塩化ブチルゴム製ゴム栓及びガラスバイアル
	400 mg	3			
加速試験	100 mg	6	25±2℃/60±5%RH	3 カ月	
	400 mg	6			
苛酷試験 (温度)	100 mg	5	30±2℃/75±5%RH	3 カ月	
	400 mg	5			
苛酷試験 (光)	100 mg	1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 、25±2℃/60±5%RH		
	400 mg	1			

*1：原薬及び製剤は申請製法で製造された

*2：48 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験の結果、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。

加速試験の結果、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加及びXXXXXXXXXXの減少が認められた。

苛酷試験（温度）の結果、加速試験で認められた品質の変化に加えて、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少、不純物B* の増加並びにXXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、100 mg 製剤及び400 mg 製剤の有効期間は、一次容器として塩化ブチルゴム製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製剤化に関連する品質特性について、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。

原薬の CQA：確認試験、生物活性、性状（濁度及び色調）、pH、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、不純物A*、
不純物B*、XXXXXXXXXX、HCP、宿主細胞由来 DNA、バイオバーデン、エンドトキシン、外来性感染性物質並びにマイコプラズマ

製剤の CQA：確認試験、生物活性、タンパク質濃度、採取容量、性状（不溶性異物、濁度及び色調）、pH、不溶性微粒子、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、不純物A*、不純物B*、XXXXXXXXXX、
XXXXXXXXXX、エンドトキシン、無菌試験並びにXXXXXXXXXX

- 工程の特性解析

原因／結果解析及び欠陥モード影響解析アプローチにより、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、原材料の管理等

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、先行バイオ医薬品としてアバスタチン（国内承認品）及び EU 承認品を用いて、表 2 に示す評価項目（比吸光度を除く）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、N 結合型糖鎖プロファイル及び電荷不均一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 承認品については、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。¹⁾

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、本剤は先行バイオ医薬品に対して高マンノース型糖鎖の一種である Man5 の割合がわずかに大きかったが、認められた差異の範囲では PK に対する影響が少ないこと（Glycobiol. 2011; 21: 949-59）、抗体の糖鎖は体内からの排出に大きな影響を及ぼさないこと（Glycobiol. 2009; 19: 240-9）並びに先行バイオ医薬品と本剤は末端ガラクトシル化糖鎖及びアフコシル化糖鎖が関与する ADCC 活性及び CDC 活性を示さないことから、当該差異は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと判断している。

また、電荷不均一性について、本剤は先行バイオ医薬品に対して塩基性ピークの割合が大きかったが、当該差異は本剤が先行バイオ医薬品に比較して H 鎖 C 末端リシンを有する分子種の含量が多いことに起因するものである。したがって、当該差異は本剤の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判断している。

機構は、Man5 の含量の差異はわずかであること、また、電荷不均一性の差異に関して、H 鎖 C 末端リシンを有する分子種は標的抗原との結合性等に影響を与えないとされていることから、これらの差異が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、VEGF-A₁₆₅ に対する結合活性、VEGF アイソフォーム（VEGF-A₁₂₁、VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₈₉ 及び VEGF-A₂₀₆）に対する結合活性、FcγR（FcγR I、FcγR II a（131H 及び 131R）、FcγR III a（158F 及び 158V）、FcγR III b）、FcRn 及び C1q 対

¹⁾ 米国で承認されている Avastin（米国承認品）についても品質の試験成績が提出されているが、本申請においては EU 承認品を用いた非臨床及び臨床試験成績を同等性評価に利用しているため、国内承認品と EU 承認品が同一と見なせるかについて評価を行った。

する結合親和性、細胞増殖阻害試験、ADCC 活性並びに CDC 活性結合活性に関して比較検討が実施され、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 µg/mL）により測定された。

4.1 反復投与（CTD 4.2.3.2.1）

雄性カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品 10 mg/kg を週 2 回計 9 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

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、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。

5.1 反復投与毒性試験

ラット及び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（表 5）。

ラットを用いた試験では毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

カニクイザルを用いた試験では、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たが、発現頻度及び重篤度は両群で類似していた。当該所見は、成長期の骨に対する血管新生の阻害に起因する、ベバシズマブ製剤において既知の薬理作用によるものと考察されている。

表 5 ラット及び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)	CTD
雌雄 SD ラット	静脈内投与	2 週間 (2 回/週)	本剤	0、15、150	毒性学的に意義のある所見は認められなかった。	150	4.2.3.2.2
雄性カニクイザル	静脈内投与	1 カ月間 (2 回/週)	本剤又は先行バイオ医薬品*	0、10	本剤及び先行バイオ医薬品 10 mg/kg 投与群で大腿骨遠位部の骨端軟骨異形成。	—	4.2.3.2.1

*：EU 承認品

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、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毒性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、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、B7391001 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、B7391003 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 6）。

なお、先行バイオ医薬品として、B7391001 試験では EU 承認品及び米国承認品が、B7391003 試験では 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	B7391001	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	B7391003	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		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 を各サイクルの開始時に点滴静脈内投与。初めの 4~6 サイクルは、PTX 200 mg/m ² 及び CBDCA AUC 6.0 (最大 900 mg) を点滴静脈内投与

7.1 分析法

血清中ペバシズマブ濃度は ELISA 法（定量下限 250 ng/mL）により測定された。

血清中抗ペバシズマブ抗体の発現の有無は、電気化学発光法（感度：48~164 ng/mL（本剤群）、43.3~175 ng/mL（先行バイオ医薬品群））により評価された。

血清中抗ペバシズマブ抗体の中和活性は、競合 ELISA 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海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1: B7391001 試験<2014 年 1 月～2014 年 8 月>)

健康男性被験者 (目標症例数 96 例 (各群 32 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 (治験依頼者は非盲検) 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 分かけて単回静脈内投与することとされた。

無作為化された 102 例 (本剤群 33 例、EU 承認品群 36 例、米国承認品群 33 例) のうち、治験薬投与開始前に虫垂炎を発現した 1 例を除く 101 例 (本剤群 33 例、EU 承認品群 35 例、米国承認品群 33 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とされた。血清中薬物濃度が 4 時点以上で欠測となり PK プロファイルが完全には得られなかった 4 例を除いた 97 例 (本剤群 32 例、EU 承認品群 33 例、米国承認品群 32 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} 、 AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 7 に示すとおりであり、いずれのパラメータも幾何平均の比の 90%信頼区間は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 C_{max} 、 AUC_t 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}	104.42	[98.36, 110.84]
		AUC_t	99.62	[93.69, 105.93]
		AUC_{inf}	98.58	[92.16, 105.44]
本剤	先行バイオ医薬品 (米国承認品)	C_{max}	109.79	[103.38, 116.60]
		AUC_t	104.32	[98.06, 110.97]
		AUC_{inf}	103.33	[96.55, 110.58]
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)	C_{max}	105.15	[99.05, 111.62]
		AUC_t	104.71	[98.48, 111.34]
		AUC_{inf}	104.82	[98.00, 112.12]

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)

製剤	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	32	142.9±20.3	40,840±6,411	43,080±7,103	0.119±0.021	62.4±10.6	397±63
先行バイオ医薬品 (EU 承認品)	33	137.0±20.5	41,010±6,711	43,830±8,326	0.117±0.022	64.9±9.6	417±90
先行バイオ医薬品 (米国承認品)	32	130.0±18.2	38,920±4,566	41,450±5,350	0.122±0.016	67.7±7.7	413±57

平均値±標準偏差

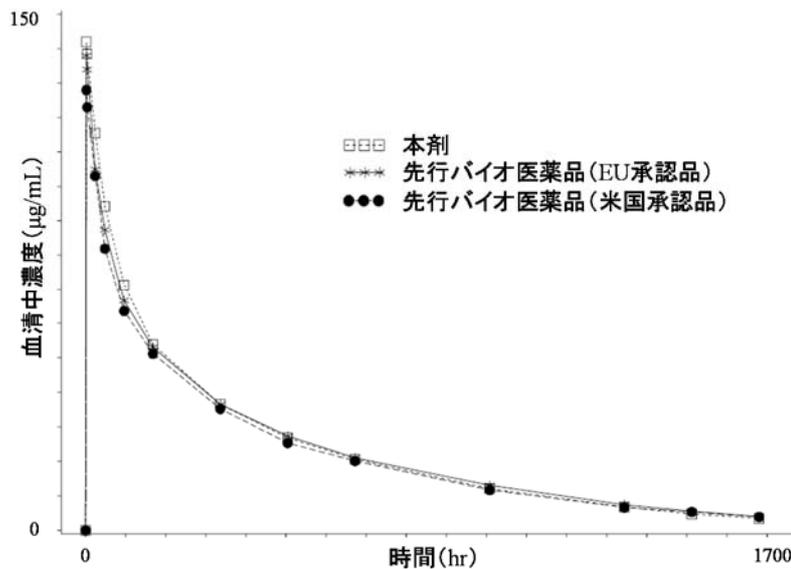


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中薬物濃度の推移（中央値：PK解析対象集団）

安全性について、本剤群と先行バイオ医薬品群（EU承認品あるいは米国承認品）における有害事象について、特段問題となるような差異は認められず、投与中止に至った有害事象及び死亡も認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与前に先行バイオ医薬品（EU承認品）群 1/35 例（2.9%）で抗薬物抗体が陽性であり、また、治験薬投与後から第 100 日（最終試料採取時）までのいずれかの測定ポイントで、本剤群 2/33 例（6.1%）、先行バイオ医薬品（EU承認品）群 1/35 例（2.9%）及び先行バイオ医薬品（米国承認品）群 2/33 例（6.1%）で抗薬物抗体が陽性であった。いずれも中和抗体は陰性であった。

7.2.2 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4：B7391003 試験＜2015 年 4 月～実施中（データカットオフ：2017 年 6 月 14 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 710 例（各群 355 例））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、本邦を含む 27 カ国、159 施設で実施された。

用法・用量は、PTX 200 mg/m² 及び 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。4 サイクル以上最大 6 サイクルまでの投与後、また、6 サイクル目までに疾患増悪が認められなかった患者では、7 サイクル目からは本剤又は先行バイオ医薬品を単独投与することが可能とされた。また、地域（日本、米国、EU 等の 18 カ国）、性別（男性、女性）及び喫煙歴（あり、なし）を層別因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 719 例（本剤群 358 例（うち日本人 8 例）、先行バイオ医薬品群 361 例（うち日本人 11 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 714 例（本剤群 356 例（うち日本人 8 例）、先行バイオ医薬品群 358 例（うち日本人 11 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、主治医判定による RECIST v1.1 に基づく奏効率（第 19 週までに CR 又は PR を達成し、第 25 週までに確定された患者の割合）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、全体集団における本剤と先行バイオ医薬品の奏効率の群間比の 95%信頼区間は事前に設定された同等性許容域（0.729～1.371）の範囲内であった。

表 9 最良総合効果及び奏効率（ITT 集団、主治医判定、2017 年 5 月 8 日データカットオフ）

	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (358 例)	先行バイオ医薬品群 (361 例)	本剤群 (8 例)	先行バイオ医薬品群 (11 例)
CR	9 (2.5)	4 (1.1)	0	0
PR	153 (42.7)	157 (43.5)	3 (37.5)	4 (36.4)
SD	154 (43.0)	166 (46.0)	4 (50.0)	5 (45.5)
PD	15 (4.2)	14 (3.9)	0	1 (9.1)
不明	27 (7.5)	20 (5.5)	1 (12.5)	1 (9.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	162 (45.3 [40.0, 50.6])	161 (44.6 [39.4, 49.9])	3 (37.5 [8.5, 75.5])	4 (36.4 [10.9, 69.2])
本剤群の先行バイオ 医薬品群に対するリ スク比 [95%CI] *	1.015 [0.863, 1.193]		1.031 [0.303, 3.268]	

例数 (%)

* : Miettinen and Nurminen 法により推定

安全性について、概要は表 10 のとおりである。

表 10 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群 (356 例)	先行バイオ医薬品群 (358 例)
全有害事象	344 (96.6)	347 (96.9)
Grade 3 以上の有害事象	171 (48.0)	172 (48.0)
重篤な有害事象	81 (22.8)	80 (22.3)
投与中止に至った有害事象	67 (18.8)	57 (15.9)
休薬に至った有害事象	88 (24.7)	80 (22.3)
死亡に至った有害事象	21 (5.9)	24 (6.7)

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 28 日まで）の死亡は、本剤群 21/356 例（5.9%）、先行バイオ医薬品群 24/358 例（6.7%）に認められた。死因は、本剤群で疾患進行 4 例、死亡、肺炎及び肺出血各 2 例、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、呼吸不全、出血、出血性卒中、心筋梗塞、心血管不全、新生物進行、動脈塞栓症、発熱性好中球減少症及び喀血各 1 例であり、先行バイオ医薬品群では疾患進行 5 例、死亡 3 例、虚血性脳卒中、心肺停止及び肺出血各 2 例、くも膜下出血、右室不全、急性冠動脈症候群、急性呼吸不全、急性心筋梗塞、心血管不全、心停止、新生物進行、肺水腫及び肺出血／出血性ショック各 1 例であった。このうち、本剤群の急性心筋梗塞、死亡、出血、肺炎、肺出血及び喀血各 1 例、先行バイオ医薬品群の肺出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者において、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 28 日まで）の死亡は、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 1/349 例（0.3%）、先行バイオ医薬品群 3/358 例（0.8%）で抗薬物抗体が陽性であり、そのうち本剤群 1/30 例（0.3%）で中和抗体陽性であった。治験薬投与後、抗薬物抗体陽性であった被験者は本剤群 3/339 例（0.9%）、先行バイオ医薬品群 4/350 例（1.1%）であり、そのうち先行バイオ医薬品群の 3/350 例（0.9%）では中和抗体陽性であった。

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、B7391001 試験において、主要評価項目である C_{max} 、 AUC_t 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、B7391003 試験の母集団 PK 解析においても、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が、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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 B7391003 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、化学療法に対して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大きいことが報告 (N Engl J Med 2006; 355: 2542-50 等) 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.4.2015)) 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 患者に対する一次治療の選択肢とされていたことから選択した。

以上から、B7391003 試験の対象患者、主要評価項目及び併用化学療法を選択した。

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 3 つの臨床試験に係る文献情報 (N Engl J Med 2006; 355: 2542-50、J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91、Lung Cancer 2012; 76: 362-7) 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、0.729~1.371 を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、奏効率の同等性を検討する上では、臨床的意義の観点からは、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について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

B7391003 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群間比の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (0.729～1.371) の範囲内であった (7.2.2 参照)。また、ITT 集団における奏効率の群間差について、本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差の 95%信頼区間は、表 11 のとおりであった。

表 11 奏効率 (ITT 集団、主治医判定、2017 年 5 月 8 日データカットオフ)

	本剤群 (358 例)	先行バイオ医薬品群 (361 例)
奏効率 (CR+PR) [95%信頼区間] (%)	45.3 [40.0, 50.6]	44.6 [39.4, 49.9]
群間差 [95%信頼区間] * (%)	0.65 [-6.61, 7.91]	

* : Miettinen and Nurminen 法により推定

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。

表 12 PFS の解析結果 (ITT 集団、主治医判定、2018 年 1 月 16 日データカットオフ)

	本剤群 (358 例)	先行バイオ医薬品群 (361 例)
死亡又は増悪数 (%)	228 (63.7)	255 (70.6)
中央値 [95%信頼区間] (週)	41.3 [33.1, 42.3]	33.6 [33.0, 37.0]
ハザード比 [95%信頼区間] *	0.930 [0.776, 1.114]	

* : 地域、性別及び喫煙歴を層別因子とした Cox 回帰分析により算出

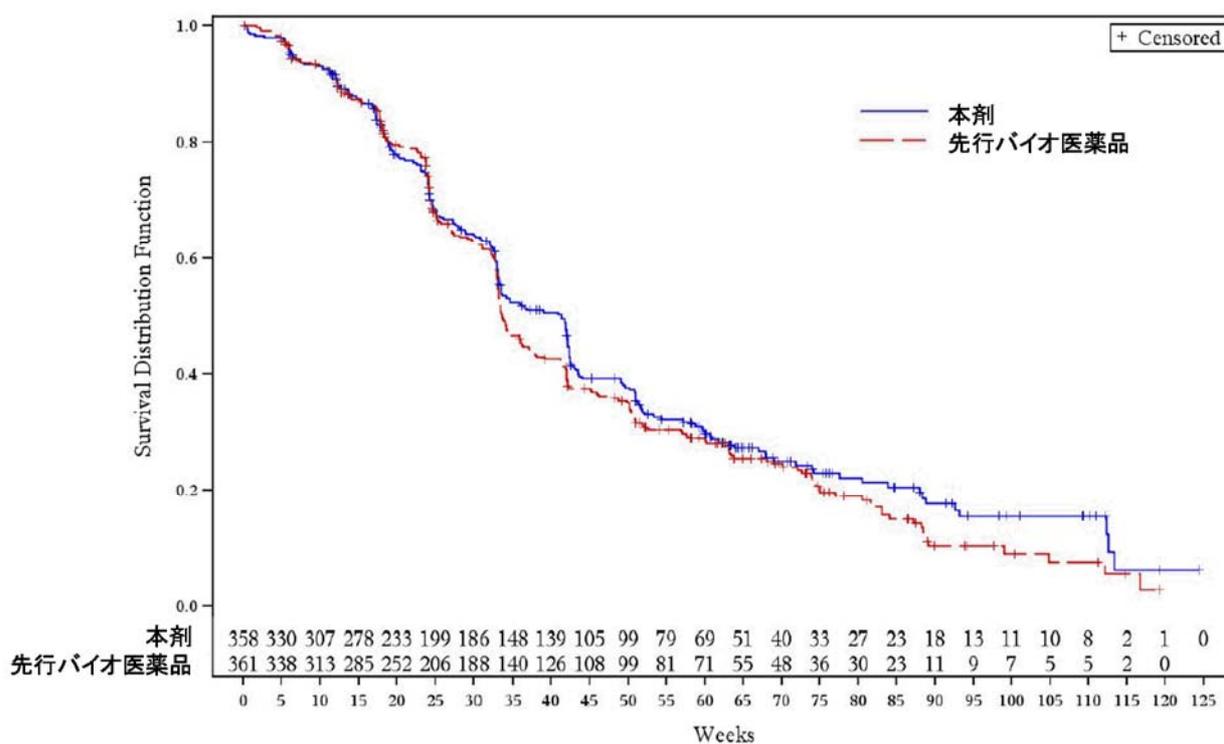


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、主治医判定、2018 年 1 月 16 日データカットオフ)

表 13 OS の解析結果 (ITT 集団、2018 年 1 月 16 日データカットオフ)

	本剤群 (358 例)	先行バイオ医薬品群 (361 例)
死亡数 (%)	144 (40.2)	149 (41.3)
中央値 [95%信頼区間] (週)	84.4 [71.7, NE]	77.4 [69.3, 102.1]
ハザード比 [95%信頼区間] *	0.918 [0.729, 1.157]	

* : 地域、性別及び喫煙歴を層別因子とした Cox 回帰分析により算出

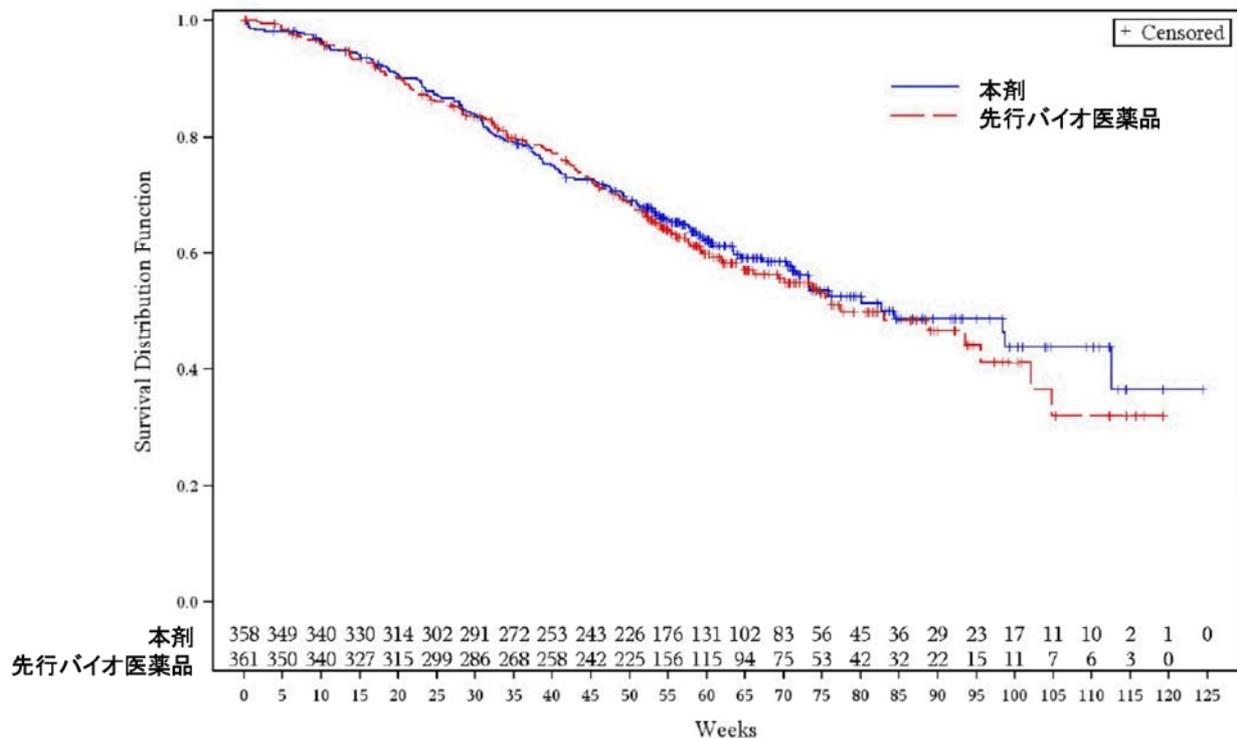


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 1 月 16 日データカットオフ)

機構は、B7391003 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主治医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り、加えて奏効率の群間差及び 95%信頼区間についても臨床的に許容できる範囲であったと考える。また、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。また、日本人集団において両群で同様の奏効率が認められていたことから (7.2.2 表 9 参照)、日本人集団でも同様に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性について同等と判断することに特段の問題はないと考える。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績 (B7391001 試験及び B7391003 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。本剤の安全性について、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、B7391003 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。

B7391003 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、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)

	本剤群 (356 例)		先行バイオ医薬品群 (358 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	344 (96.6)	171 (48.0)	347 (96.9)	172 (48.0)
胃腸障害				
悪心	71 (19.9)	0	70 (19.6)	2 (0.6)
下痢	46 (12.9)	2 (0.6)	49 (13.7)	4 (1.1)
嘔吐	42 (11.8)	1 (0.3)	34 (9.5)	0
便秘	39 (11.0)	0	29 (8.1)	2 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	73 (20.5)	10 (2.8)	71 (19.8)	12 (3.4)
無力症	48 (13.5)	9 (2.5)	44 (12.3)	10 (2.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	54 (15.2)	2 (0.6)	50 (14.0)	0
関節痛	40 (11.2)	1 (0.3)	43 (12.0)	1 (0.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	104 (29.2)	19 (5.3)	108 (30.2)	18 (5.0)
好中球減少症	60 (16.9)	26 (7.3)	67 (18.7)	32 (8.9)
血小板減少症	57 (16.0)	9 (2.5)	66 (18.4)	14 (3.9)
血管障害				
高血圧	60 (16.9)	33 (9.3)	62 (17.3)	31 (8.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	41 (11.5)	1 (0.3)	47 (13.1)	1 (0.3)
鼻出血	41 (11.5)	1 (0.3)	33 (9.2)	0
呼吸困難	33 (9.3)	8 (2.2)	37 (10.3)	12 (3.4)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	53 (14.9)	7 (2.0)	65 (18.2)	4 (1.1)
錯感覚	41 (11.5)	0	31 (8.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	34 (9.6)	0	46 (12.8)	4 (1.1)
頭痛	31 (8.7)	4 (1.1)	37 (10.3)	2 (0.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	48 (13.5)	3 (0.8)	46 (12.8)	3 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	166 (46.6)	2 (0.6)	165 (46.1)	0
臨床検査				
ALT 増加	50 (14.0)	8 (2.2)	39 (10.9)	2 (0.6)
AST 増加	44 (12.4)	5 (1.4)	37 (10.3)	3 (0.8)
体重減少	36 (10.1)	1 (0.3)	29 (8.1)	1 (0.3)

例数 (%)

重篤な有害事象は、本剤群 81/356 例 (22.8%)、先行バイオ医薬品 80/358 例 (22.3%) 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、肺塞栓症 7 例及び発熱性好中球減少症 5 例、先行バイオ医薬品群で発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症及び肺炎各 6 例、疾患進行及び貧血各 5 例であった。このうち、本剤群の肺炎、肺塞栓症及び発熱性好中球減少症各 2 例、先行バイオ医薬品群の好中球減少症 3 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 67/356 例（18.8%）、先行バイオ医薬品群 57/358 例（15.9%）に認められた。発現率が2%以上の投与中止に至った有害事象は、本剤群で肺塞栓症7例（2.0%）であり、先行バイオ医薬品群では認められなかった。

また、申請者は、日本人患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

B7391003 試験における日本人集団の安全性の概要は表 15 のとおりであった。

表 15 本剤群の安全性の概要 (B7391003 試験)

	日本人集団 (8 例)	全体集団 (356 例)
全有害事象	8 (100)	344 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	8 (100)	171 (48.0)
重篤な有害事象	5 (62.5)	81 (22.8)
投与中止に至った有害事象	3 (37.5)	67 (18.8)
休薬に至った有害事象	2 (25.0)	88 (24.7)
死亡に至った有害事象	0	21 (5.9)

例数 (%)

B7391003 試験において、全体集団と比較して日本人集団で発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人集団：8 例（100%）、全体集団：166 例（46.6%）、以下同順）、便秘（6 例（75.0%）、39 例（11.0%））、高血圧（5 例（62.5%）、60 例（16.9%））、末梢性感覚ニューロパチー（5 例（62.5%）、34 例（9.6%））、好中球数減少（5 例（62.5%）、11 例（3.1%））、倦怠感（5 例（62.5%）、7 例（2.0%））、食欲減退（4 例（50.0%）、48 例（13.5%））、下痢（4 例（50.0%）、46 例（12.9%））、血小板数減少（4 例（50.0%）、23 例（6.5%））及び白血球数減少（3 例（37.5%）、7 例（2.0%））であった。20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（4 例（50.0%）、33 例（9.3%））、好中球数減少（4 例（50.0%）、7 例（2.0%））及び発熱性好中球減少症（2 例（25.0%）、9 例（2.5%））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。また、日本人患者における投与経験は限られており、日本人患者における本剤の安全性プロファイルを検討するには限界があると考え。しかしながら、全体集団と比較して日本人集団において発現率の高い有害事象が一部認められているものの、いずれも先行バイオ医薬品又は併用する抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、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（B7391001 試験及び B7391003 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する。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、それぞれ「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、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続〇〕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。」であり、先行バイオ医薬品が有する効能・効果及び用法・用量と同一である。

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臨床試験は実施されていないが、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ること。
- B7391001 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。
- B7391003 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が同等であることが示され、安全性についても明確な差はないと考えられること。
- ベバシズマブの作用機序は、ベバシズマブが VEGF と結合することにより VEGF と VEGFR-1 及び VEGFR-2 の結合を阻害し、VEGFR-1 及び VEGFR-2 のシグナル経路を介した血管新生を抑制し腫瘍の増殖を制御すると考えられており（Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 10705-9）、NSCLC 及び結腸・直腸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（Lung Cancer 2006; 53: 91-6、Br J Cancer 2013; 108: 1316-23）。

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、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が、製造販売後調査等の計画の詳細に関しては、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たこと、健康男性被験者を対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品との PK の同等性が示されたこと、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の non-SQ NSCLC 患者を対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品との有効性の同等性が認められたこと、また、本剤の安全性プロファイルについて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)

平成 31 年 4 月 3 日

申請品目

[販 売 名] ベバシズマブ BS 点滴静注 100 mg 「ファイザー」、同点滴静注 400 mg 「ファイザー」
[一 般 名] ベバシズマブ (遺伝子組換え) [ベバシズマブ後続 1]²⁾
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 26 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、臨床的位置付け、効能・効果及び用量・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、臨床的位置付け、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、B7391003 試験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認められていること、ベバシズマブの作用機序は NSCLC と結腸・直腸癌で同様であること、品質特性に類似性が認められていること等を考慮し、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、「出血」、「高血圧、高血圧性クレーゼ」、「蛋白尿、ネフローゼ症候群」及び「骨髄抑制」を調査項目と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、当該懸念事項に対する医薬品安全性監視活動の内容を見直すこととする。

²⁾ 平成 31 年 3 月 29 日付け薬生薬審発 0329 第 1 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 16 に示す安全性検討事項を設定すること、また表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切であると判断した。

表 16 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 17 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活動の概要

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（「出血」、「高血圧、高血圧性クリーゼ」、「蛋白尿、ネフローゼ症候群」及び「骨髄抑制」） 	<ul style="list-style-type: none"> 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
11	21～24	<p>免疫原性について、治験薬投与前において本剤群 1/349 例 (0.3%)、先行バイオ医薬品群 3/358 例 (0.8%) で抗薬物抗体が陽性であり、そのうち本剤群 1/30 例 (0.3%) で中和抗体陽性であった。治験薬投与後、抗薬物抗体陽性であった被験者は本剤群 3/339 例 (0.9%)、先行バイオ医薬品群 4/350 例 (1.1%) であり、そのうち先行バイオ医薬品群の 3/350 例 (0.9%) では中和抗体陽性であった。</p>	<p>免疫原性について、治験薬投与前において本剤群 1/352 例 (0.3%)、先行バイオ医薬品群 3/353 例 (0.8%) で抗薬物抗体が陽性であり、そのうち本剤群 1/352 例 (0.3%) で中和抗体陽性であった。治験薬投与後、抗薬物抗体陽性であった被験者は本剤群 5/339 例 (1.5%)、先行バイオ医薬品群 5/350 例 (1.4%) であり、そのうち先行バイオ医薬品群の 3/350 例 (0.9%) では中和抗体陽性であった。</p>

3. 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

3.1 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。

3.2 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 5.3.5.1.4）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。

4. 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、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）〔ベバシズマブ後続1〕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
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
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
CBDCA	Carboplatin	カルボプラチン
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Total 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
C1q	Complement 1, q subcomponent	—
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
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	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
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	—
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
NE	Not evaluable	評価不能
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
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}	Terminal phase half life	消失半減期
UF/DF	Ultrafiltration / Diafiltration	限外ろ過/透析ろ過
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
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	—	本邦で承認されているベバシズマブ製剤
米国承認品	—	米国で承認されているベバシズマブ製剤
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 点滴静注用 100 mg/4 mL 「ファイザー」及び同点滴静注用 400 mg/16 mL 「ファイザー」
本薬	—	ベバシズマブ（遺伝子組換え） [ベバシズマブ後続○]