

審査報告書の修正表

[販売名] アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「NIT」
アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「NIT」
[一般名] アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続2]
[申請者] 富士製薬工業株式会社
[申請年月日] 令和6年9月30日

令和7年8月5日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
10	11	(国内承認品、EU 承認品及び中国承認品)	(国内承認品、EU 承認品、 米国承認品 及び中国承認品)

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和7年8月5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] ①アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「NIT」
②アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「NIT」
- [一 般 名] アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 2]¹⁾
- [申 請 者] 富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 令和6年9月30日
- [剤形・含量] ①1バイアル（0.278 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 2] 11.12 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ（0.183 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 2] 7.32 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（7） バイオ後続品
- [本 質] アフリベルセプト [アフリベルセプト後続 2]（以下、アフリベルセプト後続 2）は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102 番目は血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1 の第2免疫グロブリン（Ig）様 C2 ドメイン、103～205 番目は VEGFR 2 の第3Ig 様 C2 ドメイン、また 206～432 番目は IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプト後続 2 は、CHO 細胞により産生される。アフリベルセプト後続 2 は、432 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 115,000）である。
- Aflibercept [Aflibercept Biosimilar 2] (Aflibercept Biosimilar 2) is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second immunoglobulin(Ig)-like C2 domain of the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1 at positions 1 – 102, the third Ig-like C2 domain of the VEGFR 2 at positions 103 – 205, and the Fc domain of IgG1 at positions 206 – 432. Aflibercept Biosimilar 2 is produced in CHO cells. Aflibercept Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 115,000) composed of 2 subunits consisting of 432 amino acid residues each.

¹⁾ 「医薬品の一般的名称について」（令和7年7月31日付け医薬薬審発 0731 第3号）により一般名が定められた。

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SDTGRPFVEM	YSEIPEIIHM	TEGRELVI PC	RVTSPNITVT	LKKFPLDTLI	50
PDGKRIIWDS	RKGFII SNAT	YKEIGLLTCE	ATVNGHLYKT	NYLTHRQTNT	100
IIDVVLSPSH	GIELSVGEKL	VLNCTARTEL	NVGIDFNWEY	PSSKHQHKKL	150
VNRDLKTQSG	SEMKKFLSTL	TIDGVTRSDQ	GLYTCAASSG	LMTKKNSTFV	200
RVHEKDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	250
VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	300
GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL	350
TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTP	PVLDSGGSFF	LYSKLTVDKS	400
RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	GK		432

2

糖鎖結合：N36、N68、N123、N196、N282

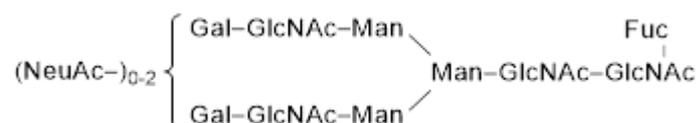
部分的プロセッシング：K432

ジスルフィド結合：実線

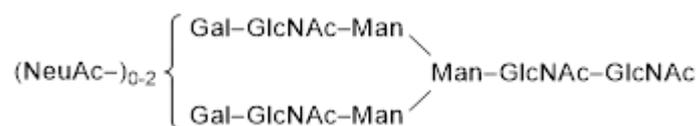
サブユニット間ジスルフィド結合：C211-C211、C214-C214

主な糖鎖構造の推定構造

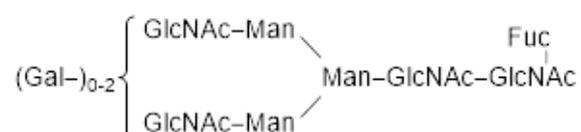
N36、N68



N123、N196



N282



NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、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 : $C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$ (タンパク質部分、2 量体)

$C_{2165}H_{3408}N_{584}O_{653}S_{16}$ (単量体)

分子量 : 約 115,000

[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、本品目はアイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 他（以下、「アイリーア」）と同等/同質であることが示され、本品目はアイリーア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、以下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。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。

[効能又は効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

病的近視における脈絡膜新生血管

糖尿病黄斑浮腫

[用法及び用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

アフリベルセプト（遺伝子組換え）[アフリベルセプト後続 2] として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

アフリベルセプト（遺伝子組換え）[アフリベルセプト後続 2] として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え）[アフリベルセプト後続 2] として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

[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

令和7年7月16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] ①アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「F」
②アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「F」
- [一般名] アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○]
- [申請者] 富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 令和6年9月30日
- [剤形・含量] ①1バイアル（0.278 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○] 11.12 mg を含有する注射剤
②1シリンジ（0.183 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○] 7.32 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫

[申請時の用法・用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○] として 2 mg（0.05 mL）を 1 カ月ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管
アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○] として 1 回あたり 2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○] として 2 mg（0.05 mL）を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

[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	10
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	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
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	13
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	13
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書面調査結果及び機構の判断.....	21
9. 総合評価.....	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■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 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び PPCB 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ハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、バイオバーデン試験、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は検出されなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工/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	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■ (ウイルス不活化)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■ クロマトグラフィー	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■ ウイルス除去ろ過	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
総ウイルスクリアランス指数	≥20.47	>18.18	≥14.54	≥11.66

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

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 (アスパラギン酸異性化体、イソアスパラギン酸、脱アミド化体、酸化体、N 末端変異体、C 末端変異体)、ジスルフィド結合、トリスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	タンパク質含量、分子量、電荷バリエーション、疎水性バリエーション、サイズバリエーション、粒子径、多分散性
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、O 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸
生物学的性質	VEGF 結合親和性 (VEGF-A ₁₁₀ 、VEGF-A ₁₂₁ 、VEGF-A ₁₆₅ 、VEGF-A ₁₈₉ 、VEGF-B ₁₈₆)、PlGF 結合親和性 (PlGF-1、PlGF-2)、ガレクチン-1 結合親和性
	FcRn 結合親和性、FcγR 結合親和性 (FcγR I a、FcγR II a 131H、FcγR II b、FcγR III a 158V、FcγR III b)、C1q 結合活性
	VEGF-A ₁₆₅ 中和活性、VEGFR1-PlGF-1 結合阻害活性、細胞増殖阻害活性

生物学的性質についての検討結果は以下のとおりであった。

- VEGF-A₁₆₅ 中和活性は、[redacted]を用いて[redacted]を評価することにより確認された。
- VEGFR1-PlGF-1 結合阻害活性は、VEGFR1 への[redacted] PlGF-1 結合に対する本薬の阻害活性を[redacted]を測定することにより確認された。
- 細胞増殖阻害活性は、VEGF-A₁₆₅ により誘導された HUVEC の増殖に対する本薬の阻害活性を評価することにより確認された。

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、類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*、類縁物質F* 及び類縁物質G*が目的物質関連物質とされた。また、不純物A*、不純物B* 及び不純物C*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物B* 及び不純物C*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物A* は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物D*、不純物E* 及び不純物F* が製造工程由来不純物とされた。不純物E* 及び不純物F* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP、宿主細胞由来 DNA 及び不純物D* は工程内管理試験により管理される。

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（ペプチドマップ）、pH、電荷異性体（cIEF）、純度試験（CE-SDS（還元及び非還元）及び SEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[redacted]及び[redacted]）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	申請製法	2	[redacted]°C	[redacted] カ月*	[redacted]を内層とする多層構造バッグ
		1		[redacted] カ月*	
		3		[redacted] カ月*	
加速試験	申請製法	6	[redacted]°C	6 カ月	
苛酷試験	申請製法	6	[redacted]°C/ [redacted]%RH	3 カ月	

*：[redacted] 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、[redacted]における[redacted]の割合の減少傾向及び[redacted]における[redacted]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に加えて、[redacted]における[redacted]の増加傾向及び[redacted]の減少傾向、[redacted]の減少傾向が認められた。

*情報公開時に置き換え

以上より、原薬の有効期間は、[]を内層とする多層構造バッグを用いて、[]～[]
[]°Cで保存するとき、[]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

バイアル製剤は、ガラス製バイアル (2 mL) に、本薬 2 mg/0.05 mL が採取できるよう、本薬 40 mg/mL の薬液を 0.278 mL 充填した水性注射剤である。

シリンジ製剤は、針付きガラス製シリンジ (0.5 mL) に、本薬 2 mg/0.05 mL が投与できるよう、本薬 40 mg/mL の薬液を 0.183 mL 充填したコンビネーション製品である。

いずれの製剤にも、L-ヒスチジン、トレハロース水和物、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

バイアル製剤の製造工程は、融解攪拌、微生物低減ろ過、無菌ろ過・充填、巻締め、検査、試験、保管、包装・表示、保管、試験及び保管工程からなる。

シリンジ製剤の製造工程は、融解攪拌、微生物低減ろ過、無菌ろ過・充填、検査、試験、保管、組立て、包装・表示、保管、包装品滅菌、保管、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、バイアル製剤及びシリンジ製剤ともに []、[] 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

バイアル製剤及びシリンジ製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法 (申請前製法) で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

バイアル製剤及びシリンジ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、電荷異性体、純度試験 (CE-SDS (還元及び非還元) 及び SEC)、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 ([] 及び []) 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

2.2.5.1 バイアル製剤

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表4 バイアル製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 ^{*1}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	1	5±3℃	■ カ月 ^{*2}	プロモブチルゴム栓 及び ガラス製バイアル
		2		■ カ月 ^{*2}	
	申請製法	3		■ カ月 ^{*2}	
加速試験	申請前製法	3	25±2℃ /60±5%RH	■ カ月	
	申請製法	1		■ カ月	
		2		■ カ月 ^{*3}	
苛酷試験	申請前製法	3	40±2℃ /75±5%RH	■ カ月	
	申請製法	1			
光安定性	申請製法	2	総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

*1：原薬は申請製法で製造された。

*2：■ カ月まで安定性試験継続中。

*3：■ 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、■ における ■ の割合の減少傾向、■ における ■ の増加傾向、並びに ■ における ■ の増加傾向及び ■ における ■ の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなるとともに、■ における ■ の割合の減少、並びに ■ の減少が認められた。

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、バイアル製剤の有効期間は、プロモブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2.5.2 シリンジ製剤

製剤の主要な安定性試験は表5のとおりである。

表5 シリンジ製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法 ^{*1}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	5±3℃	■ カ月	プロモブチルゴム製 ガasket及び ガラス製シリンジ
		1		■ カ月 ^{*2}	
		1		■ カ月 ^{*2}	
	申請製法	1		■ カ月 ^{*2}	
		2		■ カ月 ^{*2}	
加速試験	申請前製法	4	25±2℃ /60±5%RH	■ カ月	
	申請製法	2			
苛酷試験	申請製法	3	40±2℃ /75±5%RH	■ カ月	

*1：原薬は申請製法で製造された。

*2：■ 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 ■ における ■ の割合の減少傾向、■ における ■ の増加傾向、並びに ■ における ■ の増加傾向及び ■ における ■ の減少傾向が認められた。

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旨を説明している。

- 遊離チオール基について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して含量が高かったが、その差異は小さく本剤の構造及び生物活性に影響を及ぼさないと考えられること、強制分解試験等において本剤と先行バイオ医薬品の分解プロファイルは同様であり構造の類似性が確認されたことから、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- の電荷バリエーションについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較して、■■■■■■の割合が低く、■■■■■■の割合が高かった。これらの差異は、本剤で先行バイオ医薬品と比較して脱アミド化体含量が低く、C 末端リシン残基含量が高かったことによるものと考えられるが、■■■■■■及び■■■■■■で認められた差異は小さく生物活性の同等性が示されていること、C 末端リシン残基は生体内でカルボキシペプチダーゼにより速やかに除去されることから、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 疎水性バリエーションについて、本剤は先行バイオ医薬品と比較して■■■■■■が低く、疎水性バリエーションの組成比率に差異が認められたが、■■■■■■は VEGF 結合部位から離れていること、生物活性の同等性が示されていることから、本剤の有効性に影響を及ぼすものではない。
- 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と比較して■■■■■■の含量が高く、■■■■■■及び■■■■■■の含量が低かった。また、糖鎖の差異に起因して、■■■■■■における FcγR II b 結合親和性、FcγR III a 結合親和性及び FcγR III b 結合親和性が低かった。アフリベルセプトは Fc 領域を介したエフェクター機能を有さず、N 結合型糖鎖プロファイル及び Fc 関連活性で認められた差異は小さいことから、本剤の PK、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- ガレクチン-1 結合親和性について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して高かったが、生物活性並びに VEGF-A₁₆₅、VEGF-B、PlGF-1 及び PlGF-2 結合親和性の同等性が示されていること、ガレクチン-1 に対する結合はアフリベルセプトの主要な作用機序ではないと考えられること (Sci Rep 2015; 5: 17946、Cell 2014; 156: 744-58) から、本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼすものではない。

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。

2.R.2 新添加剤について

製剤に含有されるポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールは硝子体内投与における使用前例量を超えるため、新添加剤に該当する。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、本剤に含まれるポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールは医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、非臨床毒性試験 (5.2 参照) から、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールの今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

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

3.1 効力を裏付ける試験

本剤と先行バイオ医薬品 (国内承認品、EU 承認品及び中国承認品) の薬理作用の比較試験 (*in vitro* 試験) として、生物活性試験 (VEGF-A₁₆₅ 中和活性及び VEGFR1-PIGF-1 結合阻害活性)、VEGF 結合親和性 (VEGF-A₁₁₀、VEGF-A₁₂₁、VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₈₉、VEGF-B₁₈₆、VEGF-C、VEGF-D)、PIGF 結合親和性 (PIGF-1、PIGF-2)、ガレクチン-1 結合親和性、FcγR 結合親和性 (FcγR I a、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a、FcγR III b)、FcRn 結合親和性、C1q 結合活性、ADCC 活性及び CDC 活性に関して比較評価が実施され、ガレクチン-1 結合親和性、FcγR II b 結合親和性、FcγR III a 結合親和性、FcγR III b 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。

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 (2.4 及び 2.R.1 参照)。

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硝子体内投与試験の成績が提出された。先行バイオ医薬品として中国承認品が用いられた。

カニクイザルの眼組織中及び血清中の遊離型 (VEGF 非結合型) アフリバルセプト濃度は、ELISA 法 (定量下限 0.00500 µg/mL) により測定された。

4.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2)

カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品 2 mg/50 µL 又は 4 mg/100 µL を両眼に硝子体内投与したときの眼組織中及び血清中の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 カニコイザルに硝子体内投与したときの硝子体、眼房水及び血清中の遊離型アフリバルセプトの PK パラメータ

被験物質	用量	測定対象	AUC _{last} (h・mg/mL)	AUC _{inf} (h・mg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*3} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	2 mg	硝子体 ^{*1}	139±28.1	139±28.5	882±176	24	78.7±13.4
		眼房水 ^{*1}	26.9±2.87	27.0±2.88	374±121	6	75.9±13.3
		血清中 ^{*2}	0.867±0.203	0.873±0.204	4.12±0.871	24	89.4±7.17
	4 mg	硝子体 ^{*1}	248±83.2	249±83.8	1690±831	24	76.5±14.5
		眼房水 ^{*1}	58.9±10.6	59.1±10.7	641±256	6	73.3±13.2
		血清中 ^{*2}	2.06±0.546	2.07±0.556	8.08±1.89	132	81.4±12.1
先行バイオ医薬品	2 mg	硝子体 ^{*1}	147±44.2	149±46.2	955±296	15	85.9±20.0
		眼房水 ^{*1}	31.8±10.1	32.7±13.8	363±227	6	99.4±81.1
		血清中 ^{*2}	0.857±0.404	0.871±0.406	3.79±1.71	24	98.8±17.5
	4 mg	硝子体 ^{*1}	270±61.4	271±61.6	1750±885	24	81.7±7.19
		眼房水 ^{*1}	53.4±9.60	53.6±9.66	541±257	6	84.5±9.28
		血清中 ^{*2}	2.34±0.656	2.37±0.662	8.59±1.75	72	89.2±8.96

平均値±標準偏差

*1：投与後 6、24、48、168、336 及び 672 時間の各測定時点において、各群 10 例（雌雄各 5 例）の両眼から硝子体内液及び眼房水を採取した。

*2：投与後 2、6、24、48、96、168、240、336、504 及び 672 時間の各測定時点において、各群 10 例（雌雄各 5 例）から血清を採取した。

*3：中央値

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硝子体内投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として反復投与毒性試験の成績が提出された。また、新添加剤の安全性評価を目的とした局所刺激性試験及び *in vitro* 細胞毒性試験の成績が提出された。先行バイオ医薬品として、反復投与毒性試験では中国承認品が、局所刺激性試験及び *in vitro* 細胞毒性試験では EU 承認品がそれぞれ用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に高い類似性が認められていることから、評価すべき本剤の毒性試験成績は提出されていないが、本剤の毒性評価に係る参考資料として、反復投与毒性試験の成績が提出された。

カニコイザルを用いた 12 週間反復投与毒性試験が実施された（表 7）。本剤及び添加剤の安全性が評価された。

表7 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/眼/回)	主な所見	無毒性量 (mg/眼)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	硝子体内	12週間 (1回/4週) + 休薬6週間	本剤又は 先行バイオ 医薬品	本剤 0*1、2、4 先行バイオ 医薬品 2、4	本剤*2 及び先行バイオ医薬品のいずれの投与群においても、被験物質投与に関連する特段の所見は認められなかった。	4	4.2.3.2 (参考)

*1：陰性対照：0.9%生理食塩水

*2：本剤群の血液生化学的検査及び眼科的検査において軽微な変化が認められたものの、発現個体数、用量反応性、所見の重篤度、発現部位の限局性から、本剤の毒性を示す所見ではなく、本剤投与に関連して安全性上の懸念となる所見は認められていないと判断された。

5.2 新添加剤の安全性評価

ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールの一日最大投与量は、静脈内投与経路等の全身への曝露が期待される投与経路での使用実績の範囲内である。硝子体内投与時の投与局所の安全性は、媒体を投与したウサギを用いた局所刺激性試験 (表 8)、及び媒体を用いた *in vitro* 細胞毒性試験 (表 9)、並びに 0.03%ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールを含む本剤を投与したカニクイザル用いた 12 週間反復硝子体内投与毒性試験 (5.1 参照) の結果から、安全性上の懸念は低いと判断された。

表8 ウサギを用いた局所刺激性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (μ L/眼)	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (Dutch)	硝子体内	単回 + 4週間観察	本剤媒体*1 又は 先行バイオ医薬品媒体*2	本剤媒体 50 先行バイオ医薬品媒体 50	特段の 所見なし	4.2.3.6

*1：5 mmol/L L-ヒスチジン、215 mmol/L トレハロース水和物、0.03%ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (pH 6.2)

*2：10 mmol/L リン酸ナトリウム、146 mmol/L スクロース、40 mmol/L 塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート 20 (pH 6.2)

表9 *in vitro* 細胞毒性試験

試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> ヒト網膜色素上皮初 代培養細胞 (HRMEC)	本剤、先行バイオ医薬品、本剤媒体*1、先行バイオ医薬品媒体*2 及び陰性対照*3 を 72 時間処理し、細胞毒性を評価した	本剤媒体投与による特段の影響は認められなかった。	4.2.3.7.7 (参考)

*1：5 mmol/L L-ヒスチジン、215 mmol/L トレハロース水和物、0.03%ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (pH 6.2)

*2：10 mmol/L リン酸ナトリウム、146 mmol/L スクロース、40 mmol/L 塩化ナトリウム、0.03%ポリソルベート 20 (pH 6.2)

*3：DPBS

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似しており、本剤の毒性に問題はないと判断した。また、添加剤ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールの硝子体内投与にあたり安全性上の懸念はないと判断した。

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、臨床薬理試験に係る評価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として、表 10 に示す試験成績が提出された。AVT06-GL-C01 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。当該試験において本剤と先行バイオ医薬品の安全性、PK 及び免疫原性についても評価された。先行バイオ医薬品として、EU 承認品が使用された。

なお、本剤は硝子体内に注射され、局所で作用する薬剤であることを踏まえ、PK の同等性を検証する試験は実施されていない。

表 10 臨床データパッケージにおける臨床試験の概要

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	国際共同	AVT06-GL-C01 試験	有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の検討	nAMD 患者	無作為化二重遮蔽 並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 2 mg を 1 日目、4、8、16、24、32、40、48 週時に硝子体内投与

7.1 分析法

血清中遊離型アフリバルセプト濃度は、ECL 法（定量下限：2.0 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：0.29 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 nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1：AVT06-GL-C01 試験＜2022 年 6 月～2024 年 9 月＞）

nAMD 患者⁴⁾（目標症例数 444 例（各群 222 例）⁵⁾）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を投与した時の有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が、本邦を含む 14 カ国、117 施設で実施された。

⁴⁾ 主な選択基準は以下のすべてを満たす患者

- 同意取得時の年齢が 50 歳以上
- 試験眼において、nAMD による未治療活動性の中心窩下 CNV 病変（中心窩に及ぶ傍中心窩病変（FA で漏出及び／又は SD-OCT で網膜内液又は網膜下液が確認される）を含む）を認める
- 試験眼の総病変部位が 9.0 DA 以下
- 試験眼において、活動性 CNV の領域が総病変領域の 50% 以上
- スクリーニング時及び 1 日目の無作為化前において、ETDRS 視力表を用いて評価した試験眼の BCVA が 20/200～20/40（34～73 文字）
- 試験眼において、SD-OCT により活動性 CNV に起因する網膜内液及び／又は網膜下液を認める
- 試験眼において、SD-OCT により測定した中心網膜厚が 300 μm 以上

⁵⁾ 主要評価項目である 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差を 0.25 文字、SD を 9.77 文字、同等性許容域を -3.5～3.5 文字とし、有意水準片側 2.5%、検出力 88% を確保するために必要な被験者数として 1 群 199 例と算出した。さらに、10% の脱落を考慮し 1 群 222 例とした。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 2 mg (0.05 mL) を 4 週間に 1 回、計 3 回硝子体内投与後、投与 16 週時から 48 週時まで、8 週間に 1 回、計 5 回硝子体内投与することとされ、治療期間は 52 週間とされた。

無作為化された 413 例のうち、誤って無作為化され治験薬が投与されなかった 3 例を除く 410 例（本剤群 205 例（うち日本人 15 例）、先行バイオ医薬品群 205 例（うち日本人 13 例））が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）とされた。

有効性について、8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）の結果は、表 11 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（ $-3.5 \sim 3.5$ 文字）の範囲内であった。

表 11 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）（FAS）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン	55.8±11.72 (205 例)	54.2±12.38 (205 例)
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) *1,2	5.11 [3.78, 6.45]	4.34 [2.99, 5.69]
変化量の群間差 [95%信頼区間] *1,2	0.77 [-0.86, 2.40]	

平均値±標準偏差（例数）

*1：中間事象⁹が生じた場合には、中間事象以降のデータは解析に用いられない計画とされた。

*2：出生地域、虹彩色、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン時の BCVA を共変量とし、共分散構造として無構造を仮定した MMRM モデル。

日本人集団について、8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）の結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）（日本人集団、FAS）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン	57.7±10.95 (15 例)	55.1±12.42 (13 例)
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) *	2.80 [-5.24, 10.85]	2.58 [-6.37, 11.53]
変化量の群間差 [95%信頼区間] *	0.22 [-6.04, 6.49]	

平均値±標準偏差（例数）

*：虹彩色、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン時の BCVA を共変量とし、共分散構造として無構造を仮定した MMRM モデル。

安全性について、概要は表 13 のとおりである。

⁹8 週以前の治験薬投与中止、8 週以前の併用禁止薬の利用、8 週以前に誤った投与群の治験薬が投与された場合、又は 8 週以前の治験薬投与の不遵守等の治験実施計画書違反

表 13 安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	眼以外		試験眼		全体	
	本剤群 (205 例)	先行バイオ 医薬品群 (205 例)	本剤群 (205 例)	先行バイオ 医薬品群 (205 例)	本剤群 (205 例)	先行バイオ 医薬品群 (205 例)
全有害事象	108 (52.7)	93 (45.4)	51 (24.9)	44 (21.5)	139 (67.8)	115 (56.1)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0	1 (0.5)	10 (4.9)	6 (2.9)	10 (4.9)	7 (3.4)
死亡	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)
重篤な有害事象	6 (2.9)	17 (8.3)	0	0	7 (3.4)	17 (8.3)
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.0)	5 (2.4)

主な有害事象は表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14 主な有害事象 (いずれかの群で 1%以上に認められた試験眼の有害事象) (安全性解析対象集団)

	本剤 (205 例)	先行バイオ医薬品 (205 例)
全有害事象	139 (67.8)	115 (56.1)
眼障害		
結膜出血	8 (3.9)	4 (2.0)
白内障	4 (2.0)	5 (2.4)
網膜色素上皮裂孔	5 (2.4)	4 (2.0)
硝子体浮遊物	5 (2.4)	3 (1.5)
眼痛	2 (1.0)	3 (1.5)
視力低下	2 (1.0)	3 (1.5)
網膜出血	2 (1.0)	2 (1.0)
核性白内障	2 (1.0)	1 (0.5)
ドライアイ	3 (1.5)	0
眼刺激	2 (1.0)	1 (0.5)
点状角膜炎	2 (1.0)	1 (0.5)
霧視	2 (1.0)	1 (0.5)
視力障害	1 (0.5)	2 (1.0)
虹彩毛様体炎	0	2 (1.0)
流涙増加	2 (1.0)	0
感染症および寄生虫症		
結膜炎	2 (1.0)	0
ウイルス性結膜炎	2 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位紅斑	0	2 (1.0)
臨床検査		
眼圧上昇	1 (0.5)	2 (1.0)

MedDRA ver.27.0
例数 (%)

表 15 主な有害事象（いずれかの群で 2%以上に認められた眼以外の有害事象）（安全性解析対象集団）

	本剤 (205 例)	先行バイオ医薬品 (205 例)
全有害事象	108 (52.7)	93 (45.4)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	19 (9.3)	7 (3.4)
尿路感染	4 (2.0)	7 (3.4)
COVID-19	6 (2.9)	4 (2.0)
鼻炎	4 (2.0)	4 (2.0)
肺炎	4 (2.0)	2 (1.0)
上気道感染	0	5 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	8 (3.9)	4 (2.0)
変形性関節症	1 (0.5)	6 (2.9)
神経系障害		
頭痛	10 (4.9)	6 (2.9)
手根管症候群	4 (2.0)	0
胃腸障害		
下痢	3 (1.5)	4 (2.0)
臨床検査		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	4 (2.0)
血管障害		
高血圧	6 (2.9)	3 (1.5)
耳および迷路障害		
回転性めまい	5 (2.4)	3 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	6 (2.9)	0

MedDRA ver.27.0

例数 (%)

いずれかの群で、2 例以上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網膜色素上皮裂孔（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 2 例）、結膜出血（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 0 例）であり、いずれも試験眼に発現した。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 4 例（網膜出血、交通事故、関節リウマチ及び両麻痺各 1 例）及び先行バイオ医薬品群 5 例（網膜色素上皮剥離及び硝子体炎、眼圧上昇、肋骨骨折、脊椎痛及び結腸癌、並びに術後創感染各 1 例）であった。

死亡に至った有害事象は、本剤群で 1 例（交通事故）及び先行バイオ医薬品群で 2 例（肋骨骨折及び結腸癌各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象のうちいずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、肺炎（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品 0 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

日本人集団における有害事象は、本剤群 73.3%（11/15 例）、先行バイオ医薬品群 61.5%（8/13 例）に認められた。試験眼に発現した有害事象は、本剤群 20.0%（3/15 例）、先行バイオ医薬品群 30.8%（4/13 例）に認められ、眼以外に発現した有害事象は、本剤群 73.3%（11/15 例）、先行バイオ医薬品群 46.2%（6/13 例）に認められた。

日本人集団において、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 0 例）であった。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の 1 例（高眼圧症）に認められた。重篤な有害事象は本剤群の 1 例（流涙増加）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象及び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、ベースライン時において抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 10/205 例 (4.9%) 及び先行バイオ医薬品群 14/205 例 (6.8%) で、先行バイオ医薬品群の 2 例は中和抗体が陽性であった。治験薬投与後 52 週時までのいずれかの来院時に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 137/205 例 (66.8%) 及び先行バイオ医薬品群 165/205 例 (80.5%) であり、そのうち中和抗体が陽性であった被験者は本剤群 109/137 例 (79.6%)、先行バイオ医薬品群 144/165 例 (87.3%) 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 について

本剤は硝子体内に注射され、局所で作用する薬剤であることを踏まえ、PK の同等性を検証する試験は実施されていない。AVT06-GL-C01 試験における血清中の PK パラメータは表 16 のとおりである。申請者は、いずれの評価時点においても、 C_{max} は本剤よりも先行バイオ医薬品で高い傾向が認められているが、全身の VEGF との結合の飽和が認められた際の C_{max} を大きく下回っており、当該差異は臨床的に意味がないと考えられることから、本剤と先行バイオ医薬品の血中の PK は類似していると説明している。

表 16 nAMD 患者に硝子体内投与したときの血清中の遊離型アフリベルセプトの PK パラメータ

	評価時点	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (day)
本剤 (8 例)	初回投与	33.09 ± 21.145	24.4000 (23.250, 46.667)
	3 回目投与	21.60 ± 22.496	22.1417 (2.083, 48.700)
先行バイオ医薬品 (16 例)	初回投与	59.51 ± 38.131	23.3333 (1.450, 48.383)
	3 回目投与	56.36 ± 45.749	22.4833 (1.500, 48.667)

平均値 ± 標準偏差、* : 中央値 (範囲)

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

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同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、AVT06-GL-C01 試験の①対象疾患及び主要評価項目、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 対象疾患及び主要評価項目

米国、EU 及び日本で承認されている 3 つの主要な効能又は効果 (nAMD、DME 及び網膜中心静脈閉塞症) を対象とした臨床試験 (Ophthalmology 2012; 119: 2537-48、Ophthalmology 2014; 121: 202-8 等) を基にメタアナリシスを実施した結果、nAMD で治療効果が最大であったことから、AVT06-GL-C01 試験の対象疾患として、先行バイオ医薬品の有する効能・効果のうち、本剤と先行バイオ医薬品の有効性に臨床的に意味のある差があった場合の検出感度が最も高い疾患と考えられる nAMD を選択した。

主要評価項目は、臨床試験における視力評価として広く受け入れられていること (Ophthalmology 2007; 114: 1804-9、Ophthalmology 2017; 124: 1296-304、JAMA 2017; 317: 2072-87、Ophthalmology 2011; 118: 831-

9) から、ETDRS 文字スコアによる BCVA のベースラインからの変化量とした。また、nAMD 患者を対象とした先行バイオ医薬品のピボタル試験 (VIEW1 試験及び VIEW2 試験) において、初回投与後に速やかな BCVA の改善が認められ、12 週時には治療効果が定常状態に達し始めていたこと (Ophthalmology 2012; 119: 2537-48) から、主要評価項目の評価時期は、時間-反応曲線が上昇を続けており有効性の主要解析で最も感度の高い時点と考えられる 8 週時とした。

② 同等性許容域

同等性許容域は、以下の理由から -3.5~3.5 文字と設定した。

- 先行バイオ医薬品の臨床試験 (Ophthalmology 2012; 119: 2537-48、Ophthalmology 2020; 127: 72-84 等) を基に申請者自身でメタアナリシスを実施した結果、ベースラインから投与 8 週時までの BCVA の変化量に関するアフリベルセプトと偽治療の差及びその 95%信頼区間は 8.27 文字 [6.96, 9.59] であり、-3.5~3.5 文字の同等性許容域はその 50%以下であること。
- ETDRS 視力表による文字スコアでの 5 文字以下の差は臨床的に意味がないと考えられていること (JAMA 2017; 317: 2072-87、N Engl J Med 2011; 364: 1897-908 等)。

機構は、対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域についての申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

AVT06-GL-C01 試験における主要評価項目である 8 週時の BCVA のベースラインからの平均変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (-3.5~3.5 文字) の範囲内であった (表 11)。

また、主な副次評価項目の試験成績は図 1 及び図 2、並びに表 17 のとおりであり、いずれの項目においても両投与群間で大きな差は認められなかった。

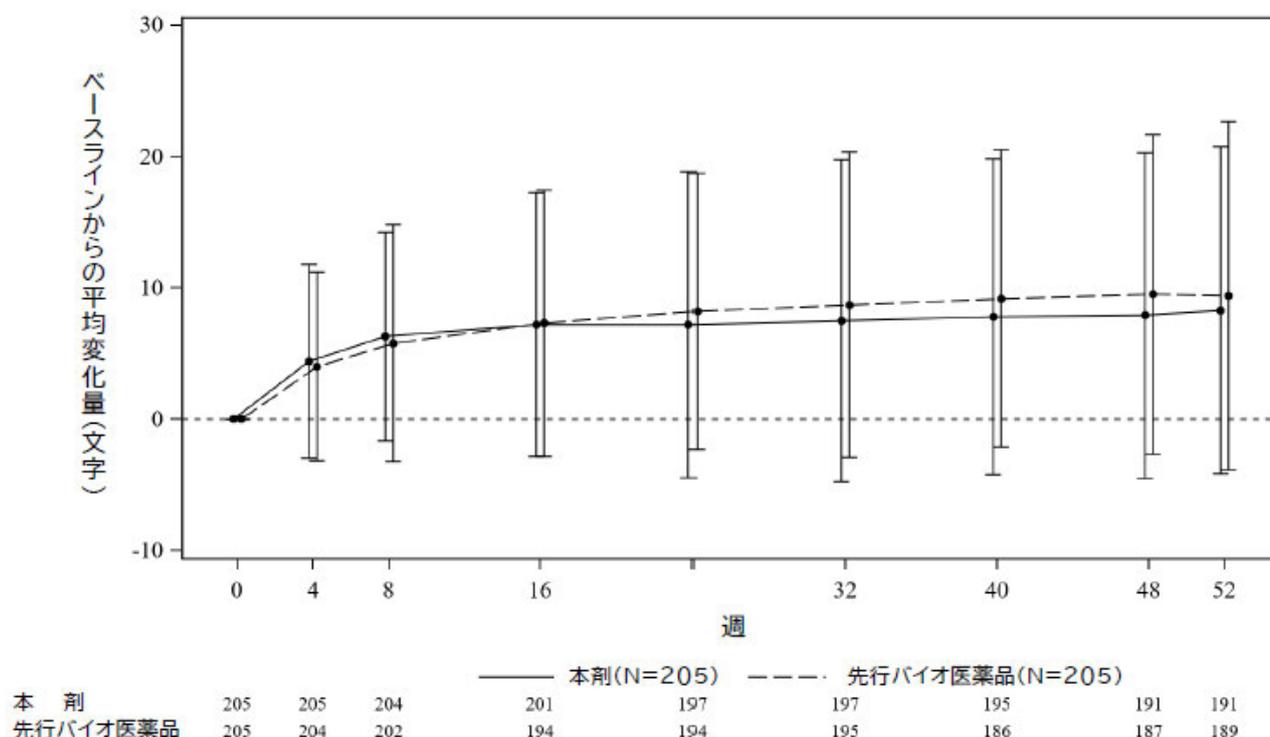


図 1 52 週時までのベースラインからの BCVA 変化量 (平均値±標準偏差、FAS)

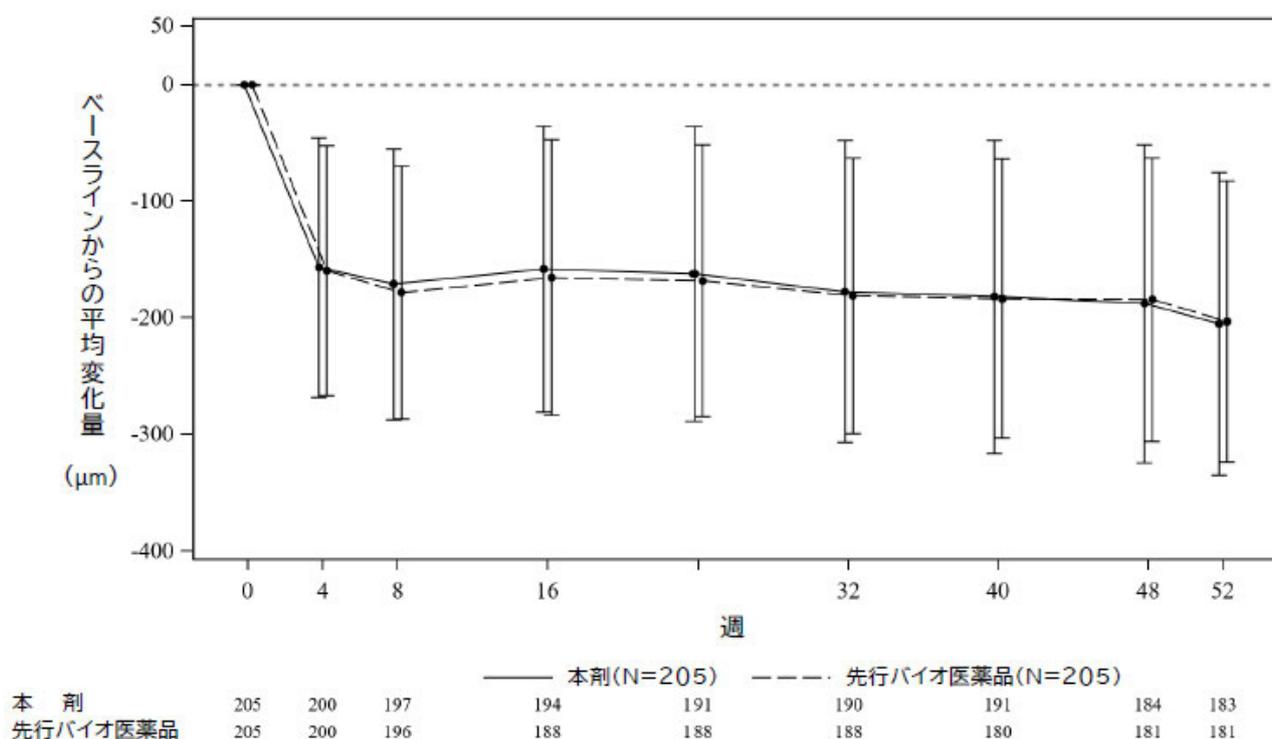


図2 52週時までのベースラインからのCST変化量(平均値±標準偏差、FAS)

表17 FA及びFPにより評価したCNV面積のベースラインからの変化量(FAS)

	検査方法	本剤群 (205例)	先行バイオ医薬品群 (205例)
ベースライン	FA	6.426±4.9513	6.484±4.6872
	FP	6.422±4.9531	6.457±4.6777
8週	FA	-0.247±2.1543	-0.036±1.9289
	FP	-0.244±2.1549	-0.003±1.9765
24週	FA	-0.263±3.0618	-0.305±2.5142
	FP	-0.259±3.0701	-0.275±2.5372
52週	FA	-2.807±4.5875	-3.166±4.9652
	FP	-2.805±4.5886	-3.127±5.0069

平均値±標準偏差

また、日本人集団の8週時におけるBCVAのベースラインからの変化量は表12のとおりであり、日本人集団と全体集団で異なる傾向は認められなかった。

機構は、AVT06-GL-C01試験の主要評価項目である8週時におけるBCVAのベースラインからの変化量の群間差の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ったことを確認した。また、副次評価項目であるBCVA、CSTのベースラインからの変化量及びCNV面積のベースラインからの変化量の推移についても、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。日本人集団での有効性の同等性の結果について、日本人の被験者数が少ないため評価には限界があるものの、日本人集団と全体集団で有効性の同等性の結果に大きく異なる傾向は認められていないことを踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の有効性は同等であると考えて差し支えないと判断した。

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に示す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む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判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、AVT06-GL-C01 試験で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。

AVT06-GL-C01 試験における有害事象（眼以外、試験眼及び全体）の発現状況は表 13、表 14 及び表 15 のとおりであった。全体集団及び日本人集団において、本剤群と先行バイオ医薬品群の有害事象の発現割合及び種類に特段の差異は認められなかった（7.2.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了解し、本剤の安全性に先行バイオ医薬品と比較して新たな懸念はないと判断した。

7.R.3.2 免疫原性について

申請者は、AVT06-GL-C01 試験における抗薬物抗体及び中和抗体の発現割合について、本剤群は先行バイオ医薬品群に比べて低く（7.2.1 参照）、また、各群の抗薬物抗体抗体価はいずれも試験感度の閾値付近と低かったことから、臨床的に意味のある差異はないと説明している。

機構は、申請者の説明から、本剤投与により誘導される抗薬物抗体及び中和抗体に特段の懸念はなく、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言えないことから、本剤においても先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。

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、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜血管新生」及び「糖尿病黄斑浮腫」であり、用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

申請者は、nAMD 患者以外の患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、以下の点から、申請効能・効果の取得は可能と説明している。

- アフリベルセプトは VEGF ファミリーに高い親和性で結合し、その作用を阻害すること（J New Rem. & Clin 2012; 61: 1953-61、医薬ジャーナル 2014; 50: 521-31 等）。
- いずれの疾患においても、VEGF 受容体シグナルにより、病態の顕著な特徴である細胞増殖、遊走及び血管透過性を発現し、アフリベルセプトは VEGF-A、VEGF-B、及び PlGF との結合によりこれらを抑制すること（Am J Pathol 1995; 146: 1029-39、J New Rem. & Clin 2012; 61: 1953-61 等）。
- 本剤と先行バイオ医薬品は品質特性の類似性が確認されていること。
- AVT06-GL-C01 試験において本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であることが示されていること。また、安全性プロファイルについて大きな懸念となる差異はないこと。
- 先行バイオ医薬品において、アフリベルセプトの安全性プロファイルは適応症間で同様であったこと。

機構は、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。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、nAMD 患者以外の患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、通常の医薬品安全性監視活動を行うことで十分であり、追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。

- 申請効能・効果の適応症はいずれも VEGF の過剰産生による血管透過性の増加に起因する脈絡膜毛細血管由来の病的血管新生によるものであり、本剤は、VEGF 受容体のシグナル伝達を阻害することで作用すること。
- 本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性／同質性が示され、nAMD 患者を対象とした AVT06-GL-C01 試験において、本剤と先行バイオ医薬品と免疫原性に差異は認められず、安全性プロファイルは同様であったこと。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験において、対象疾患により安全性プロファイルが異なる傾向は認められなかったこと。
- 先行バイオ医薬品の再審査期間中に、安全性に関する新たな懸念事項は認められていないこと（令和 4 年 7 月 1 日付け再審査報告書「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、同硝子体内注射用キット 40 mg/mL」）。

機構は、申請者の説明を踏まえ、追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、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。また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表 18 に示す安全性検討事項を設定することが適切であると判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・眼内炎症反応 ・眼圧上昇 ・網膜裂孔及び網膜剥離 ・外傷性白内障 	<ul style="list-style-type: none"> ・動脈血栓塞栓事象 ・胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

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書面調査結果及び機構の判断

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。

9. 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、非臨床試験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判断する。

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。また、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]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫

[用法及び用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
アフリベルセプト（遺伝子組換え）〔アフリベルセプト後続〇〕⁷⁾として2 mg (0.05 mL) を1カ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管
アフリベルセプト（遺伝子組換え）〔アフリベルセプト後続〇〕として1回あたり2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1カ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫
アフリベルセプト（遺伝子組換え）〔アフリベルセプト後続〇〕として2 mg (0.05 mL) を1カ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。

[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

⁷⁾ 本剤の名称に係る記載は一般名が定まり次第変更予定。

[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
BCVA	Best-corrected visual acuity	最高矯正視力
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
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary iso-electrofocusing	キャピラリー等電点電気泳動
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
C1q	Complement component 1, q subcomponent	－
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CST	Central subfield thickness	中心領域網膜厚
DA	Disc Areas	乳頭面積
DME	Diabetic macular edema	糖尿病黄斑変性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DPBS	Dulbecco's phosphate buffer saline	－
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study	－
EU 承認品	－	EU で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品 (EYLEA)
FA	Fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光造影
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FP	Fundus photography	眼底造影
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) ガイドライン	－	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正に

		ついて (令和7年1月9日付け医薬薬審発 0109 第3号)
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成10年1月6日付け医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について (平成12年7月14日付け医薬審第873号)
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について (平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号)
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	—
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPCB	Postproduction Cell Bank	ポストプロダクションセルバンク
PIGF	placental growth factor	胎盤成長因子
SD	Standard Deviation	標準偏差
SD-OCT	Spectral domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層計
SEC	Size exclusion - high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
■	■	■
$t_{1/2}$	Elimination half time	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
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
アフリベルセプト	—	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
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アフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品 (アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL)
中国承認品	—	中国で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品 (EYLEA)

(修正反映版)

本剤	—	アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「NIT」
本薬	—	アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続〇]