

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 「SCD」
アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「SCD」
[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3]
[申 請 者] SamChunDang Pharm. Co., Ltd
[申請年月日] 令和6年10月7日

令和7年8月7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		
i	12				略語	英語	日本語
		略語 (削除)	英語 (削除)	日本語 (削除)	CE-SDS	<u>Capillary</u> <u>Electrophoresis</u> <u>sodium dodecyl</u> <u>sulphate</u>	キャピラリー ドデシル硫酸 ナトリウムゲ ル電気泳動法
ii	23						
		略語	英語	日本語	略語	英語	日本語
		RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞 症	RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞 症
		<u>SDS-</u> <u>PAGE</u>	<u>Sodium dodecyl</u> <u>sulphate</u> <u>polyacrylamide</u> <u>gel electrophoresis</u>	<u>ドデシル硫酸</u> <u>ナトリウムポ</u> <u>リアクリルア</u> <u>ミドゲル電気</u> <u>泳動</u>			

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 7 年 8 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「SCD」
②アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「SCD」
- [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 3]¹⁾
- [申 請 者] SamChunDang Pharm. Co., Ltd.
- [申請年月日] 令和 6 年 10 月 7 日
- [剤形・含量] ①1 バial (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 3] 11.12 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ (0.165 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 3] 6.6 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 3] (以下、アフリベルセプト後続 3) 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 3 Ig 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 3 は、CHO 細胞により産生される。アフリベルセプト後続 3 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 3] (Aflibercept Biosimilar 3) 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 3 is produced in CHO cells. Aflibercept Biosimilar 3 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 TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI	50
PDGKRIIWDS RKGFIISNAT 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 PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS	400
RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK	432

2

糖鎖結合：N36、N123、N196、N282

部分的糖鎖結合：N68

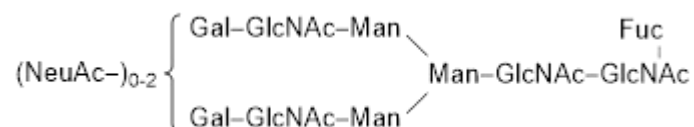
プロセシング：K432

ジスルフィド結合：実線

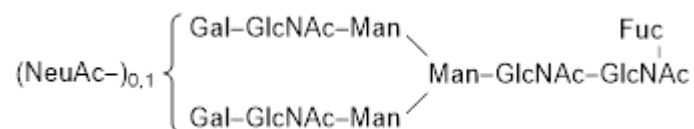
サブユニット間ジスルフィド結合：C211－C211、C214－C214

主な糖鎖構造の推定構造

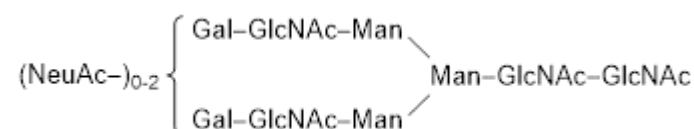
N36



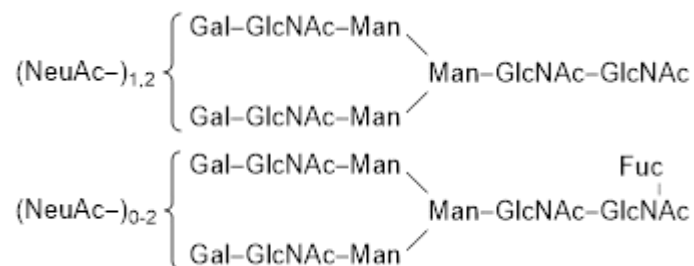
N68



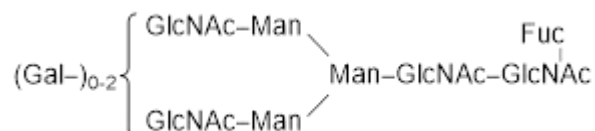
N123



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 : $\text{C}_{4330}\text{H}_{6812}\text{N}_{1168}\text{O}_{1306}\text{S}_{32}$ (タンパク質部分、2 量体)

$\text{C}_{2165}\text{H}_{3408}\text{N}_{584}\text{O}_{653}\text{S}_{16}$ (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、本品目はアイリニア硝子体内注射液 40 mg/mL 他（以下、「アイリニア」）と同等／同質であることが示され、本品目はアイリニ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3〕として2mg（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3〕として1回あたり2mg（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3〕として2mg（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「SCD」
②アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL「SCD」
- [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] SamChunDang Pharm. Co., Ltd.
- [申請年月日] 令和 6 年 10 月 7 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（0.165 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○] 6.6 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	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果及び機構の判断.....	19
9. 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

アフリベルセプトは、Regeneron 社（米国）により創製されたヒト IgG1 の Fc ドメインにヒト VEGF 受容体の細胞外ドメインを結合させた組換え融合タンパク質である。本邦では、2012 年 9 月にアフリベルセプト製剤であるアイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL が「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として承認され、その後、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」²⁾、「病的近視における脈絡膜新生血管」、「糖尿病黄斑浮腫」、「血管新生緑内障」及び「未熟児網膜症」³⁾の効能・効果が承認されている。

本剤は、参天堂製薬社（韓国）により創製され、アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 他を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。申請者は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間を踏まえ、「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」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果として申請に至った。2025 年 6 月現在、カナダで承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

アフリベルセプトのアミノ酸配列情報に基づき化学合成した遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、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 PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、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 融解、前培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、アフィニティークロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、マルチモーダルクロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、UF/DF 及び調製・充填・保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX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。

²⁾ 網膜中心静脈閉塞症と網膜静脈の分枝に生じる網膜静脈分枝閉塞症を合わせて、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を効能・効果として承認された。

³⁾ アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL のみ

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、透過型電子顕微鏡観察、*in vitro* 外来性ウイルス試験、逆転写酵素活性、レトロウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、無菌試験及びエンドトキシンが実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対して、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び微生物限度試験が、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
クロマトグラフィー				
低 pH 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	≥ 19.49	≥ 19.16	≥ 14.11	≥ 11.72

*：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（N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、脱アミド化体、酸化体）、ジスルフィド結合、熱安定性、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、タンパク質含量、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	単糖組成、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-A ₁₆₅ 結合活性、VEGF 結合親和性（VEGF-A ₁₁₁ 、VEGF-A ₁₂₁ 、VEGF-A ₁₆₅ 、VEGF-A ₁₈₉ 、VEGF-B ₁₆₇ ）、VEGF 非結合性（VEGF-C、VEGF-D）、PlGF 結合親和性（PlGF-1、PlGF-2）、ガレクチン-1 結合親和性
	FcγR 結合親和性（FcγR I、FcγR IIa、FcγR IIIa 158V、FcγR IIIa 158F、FcRn）、C1q 結合親和性
	HUVEC 増殖阻害活性、細胞遊走阻害、VEGFR2 のリン酸化阻害
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- HUVEC 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により確認された。
- 細胞遊走阻害は、VEGF-A₁₆₅ により誘導された HUVEC の細胞遊走に対する本薬の濃度依存的な抑制により確認された。

- VEGFR2 のリン酸化阻害は、VEGF-A₁₆₅ により誘導された HUVEC に発現している VEGFR2 のリン酸化に対する本薬の濃度依存的な抑制により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、不純物A、不純物B、不純物C、不純物D、不純物E、不純物F及び不純物G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A、不純物B、不純物D、不純物E及び不純物G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

宿主細胞由来 DNA、HCP 及びプロテイン A 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、製造工程由来不純物はいずれも原薬の規格及び試験方法により管理される。

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、SDS-PAGE）、pH、純度試験（SE-HPLC、IEF、不純物D、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物H）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	XXXXXX °C	XX カ月	XXXXXXXXXX 製キャップ 及び XXXXXXXXXX 製容器
加速試験	3	XXXXXX °C	6 カ月	

*：申請製法で製造された原薬

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、SE-HPLC での不純物Aの増加傾向、XXXXXXXXXX XXXXXX の低下傾向が認められた。以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX 製キャップ付き XXXXXXXXXX 製容器を用いて、XXXXXX °C で保存するとき、XX 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（3 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、COP 製シリンジ（1.0 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 0.165 mL 充填したプレフィルドシリンジ製剤であり、コンビネーション製品である。

いずれの製剤にも、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、精製白糖、ポリソルベート 20、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

バイアル製剤の製造工程は、原薬の融解、調製、無菌ろ過、充填・打栓・保管、包装・表示・保管及び保管・試験工程からなる。

シリンジ製剤の製造工程は、原薬の融解、調製、無菌ろ過、充填・打栓・保管、組立て・包装・表示、過酸化水素ガス処理、包装・表示・保管及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、バイアル製剤及びシリンジ製剤の無菌ろ過及び充填・打栓・保管工程とされている。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について、開発過程を通じ、製剤の製造方法に変更はなかった。

2.2.4 製剤の管理

2.2.4.1 バイアル製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、IEF、不純物D）、エンドトキシン、無菌、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.4.2 シリンジ製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、IEF、不純物D）、エンドトキシン、無菌、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX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 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	5±3℃	36 カ月	[REDACTED] ゴム栓 及び ガラス製バイアル
加速試験	6	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総紫外線エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*：申請製法で製造された製剤

長期保存試験では、XXXX カ月時点でXXXXXXXXXXの増加によるXXXXの逸脱が複数ロットで認められた。その他の項目では、不純物Dの増加傾向及びXXXXXXXXXX XXXX XXXXの低下傾向以外に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SE-HPLC での不純物Aの増加傾向、不純物Dの増加、XXXXXXXXXXの低下傾向及びXXXXXXXXXXの低下傾向が認められた。

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、XXXXXXXXXXによる製剤の品質への影響を考慮し、バイアル製剤の有効期間は、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX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 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	5±3℃	24 カ月	COP 製シリンジ及び クロロブチルゴム製トップキ ャップ及びガスケット
加速試験	6	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
光安定性	1	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		

*：申請製法で製造された製剤

長期保存試験では、XXXXXXXXXXの低下傾向が認められた。

加速試験では、SE-HPLC での不純物Aの増加傾向、不純物Dの増加、XXXXXXXXXXの低下及びXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXの低下傾向が認められた。

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、シリンジ製剤の有効期間は、COP 製シリンジ、クロロブチルゴム製トップキャップ及びガスケットを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法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）。

• CQA の特定：

原薬及び製剤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。

CQA：不純物A、三次構造、不純物B、不純物C、不純物D、不純物G、同一性、バイオバーデン、
エンドトキシン、外来性ウイルス、澄明性、色調、不溶性異物、XXXXXXXXXX、
浸透圧、pH、タンパク質含量、生物活性、採取容量、無菌

• 工程の特性解析

リスクアセスメントにより CQA に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータが選定され、プロセス特性評価により各工程パラメータの重要度の判定及び管理基準の設定が行われた。

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（国内承認品、EU 承認品及び米国承認品）を用いて、表 2 に示した評価項目に加え、製造工程由来不純物（宿主細胞由来 DNA、HCP 及びプロテイン A）、エンドトキシンを評価することにより、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、脱アミド化体、

メチオニン酸化、N 結合型糖鎖プロファイル及び FcγRⅢa 結合親和性に差異が認められたが (2.R.1 参照)、その他の評価項目においては本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果であった。

なお、EU 承認品及び米国承認品については、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。

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。

- 本剤は先行バイオ医薬品と比較して、脱アミド化体の割合が低く、メチオニン酸化の割合が高かった。本剤と先行バイオ医薬品で、当該差異による生物活性への影響は認められていないこと、また、特に酸化の割合で差異が認められた M192 は、VEGF との結合部位と離れており、結合への関与はないとされていることから、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。
- N 結合型糖鎖プロファイルにおいて、本剤は先行バイオ医薬品と比較してシアリル化の割合が低く、フコシル化の割合が高い傾向が認められた。シアリル化及びフコシル化は FcγRⅢa との結合に関与することが知られており (J Pharm Sci 2015; 104: 1866-84)、SPR における FcγRⅢa 158V 結合親和性及び FcγRⅢa 158F 結合親和性においては、本剤は先行バイオ医薬品と比較して低い傾向が認められた。アフリベルセプトは FcγRⅢa を介した ADCC 活性を有さず、本剤においても ADCC 活性を示さないことが確認されていること、また、本剤と先行バイオ医薬品の生物活性に差異は認められていないことから、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。

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

製剤に含有される氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物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、本剤に含まれる氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物は日本薬局方適合品であり、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、カニクイザルを用いた 13 週間反復硝子体内投与毒性試験 (5.1 参照) から、氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物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

本剤と先行バイオ医薬品（国内承認品、EU 承認品及び米国承認品）の薬理作用の比較試験（*in vitro* 試験）として、表 2 に示す特性解析項目に関して比較検討が実施され、脱アミド化体、メチオニン酸化、N 結合型糖鎖プロファイル及び FcγRIIIa 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、雄性ウサギ及びカニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品の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米国承認品が用いられた。

雄性ウサギの硝子体中及び血清中並びにカニクイザルの硝子体中及び血清中の遊離型アフリベルセプト濃度は、いずれも ECL 法（定量下限：それぞれ 62.5 ng/mL、40 ng/mL、20 ng/mL 及び 5 ng/mL）により測定された。

4.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2）

雄性ウサギに、本剤又は先行バイオ医薬品 2.0 mg/50 µL を右眼に硝子体内投与したときの硝子体中及び血清中の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 雄性ウサギに硝子体内投与したときの硝子体及び血清中の遊離型アフリベルセプトの PK パラメータ

被験物質	測定対象	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	硝子体*1	273000000	271000000	2140000	1.00	94.3
	血清中*2	331000	325000	1390	72.0	111
先行バイオ医薬品	硝子体*1	245000000	242000000	4040000	1.00	111
	血清中*2	479000	468000	1940	72.0	127

平均値

*1：投与後 ■、■、■、■、■、■ 及び ■ 時間の各測定時点において、各群 3 例の右眼から硝子体内液を採取した。

*2：投与前、並びに投与後 ■、■、■、■、■、■、■、■、■、■ 及び ■ 時間の各測定時点において、各群 3 ～21 例から血清を採取した。

4.2 反復投与試験（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 2.0 mg/50 µL を右眼に 4 週間間隔で 13 週間硝子体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。当該試験において、硝子体内投与での新添加剤である氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物の安全性が評価された。

毒性試験には、先行バイオ医薬品として米国承認品が用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 13 週間反復硝子体内投与毒性試験が実施された（表 7）。

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/回)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	硝子体内	13 週間 (1 回/4 週) + 休薬 4 週間	本剤 又は 先行バイオ医薬品	本剤 0*、2 先行バイオ医薬品 2	本剤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所見は認められなかった。	2	4.2.3.2-1

*：溶媒：15 mmol/L 塩化ナトリウム、6.5%スクロース、0.03%ポリソルベート 20、0.084 g/L 氷酢酸、1.17 g/L 酢酸ナトリウム水和物、注射用水（pH 5.5）。

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、添加剤である氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物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 8 に示す試験成績が提出された。CP101 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 8 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	CP101 試験	有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の比較検討	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 0、4、8、16、24、32、40、48 週時に硝子体内投与

7.1 分析法

血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、ECL 法（定量下限：20 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：10.0 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（CTD 5.3.5.1-1：CP101 試験＜2020 年 8 月～2022 年 9 月＞）

nAMD 患者⁴⁾（目標被験者数 560 例（各群 280 例）⁵⁾）を対象に、本剤と先行バイオ医薬品と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、132 施設で実施された。

本試験では、本剤群又は先行バイオ医薬品群を 1：1 の比で、PK 評価対象への組入れ、国内での登録を割付因子とした層別割付が行われた。

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た。

無作為化された 576 例（本剤群 288 例（日本人 30 例）、先行バイオ医薬品群 288 例（日本人 30 例））のうち、治験薬が投与されなかった本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 2 例を除く 573 例（本剤群 287 例（日本人 30 例）、先行バイオ医薬品群 286 例（日本人 30 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 9 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（-3.8～3.8 文字）の範囲内であった。

表 9 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（平均値±標準偏差）	58.6±10.75（287 例）	59.9±10.60（286 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]）	5.5 [4.5, 6.5]	5.9 [4.8, 6.9]
群間差 [95%信頼区間] *	-0.4 [-1.8, 1.1]	

平均値±標準偏差

レスキュー投与が実施された後のデータは欠測と取り扱われた。欠測には多重補完法が用いられた。

*：時期、投与群、時期と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの BCVA を共変量、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 10 のとおりであった。

⁴⁾ 主な選択基準は以下のすべてを満たす患者

- 50 歳以上
- 試験眼に nAMD に伴う活動性中心窩下、傍中心窩、又は中心窩外 CNV が存在する
- スクリーニング時及び Day 1 の無作為化前に、ETDRS 視力表を用いて評価した試験眼の BCVA の文字スコアが 35～73 文字
- CNV 領域が病変全体の 50% 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について本剤群と先行バイオ医薬品群の群間差を 0 文字、標準偏差を 10.4 文字、同等性許容域を -3.8～3.8 文字とし、有意水準両側 5%、検出力 98% を確保するために必要な被験者数として 1 群 266 例と算出した。さらに 5% の脱落を考慮し 1 群 280 例とした。

表 10 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 (平均値±標準偏差)	59.7±9.51 (30 例)	61.6±9.41 (30 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])	4.2 [1.6, 6.9]	6.8 [4.1, 9.4]
群間差 [95%信頼区間] *	-2.5 [-6.2, 1.2]	

平均値±標準偏差

レスキュー投与が実施された後のデータは欠測と取り扱われた。欠測には多重補完法が用いられた。

* : 時期、投与群、時期と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの BCVA を共変量、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 11 のとおりである。

表 11 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 (287 例)	先行バイオ 医薬品群 (286 例)	本剤群 (287 例)	先行バイオ 医薬品群 (286 例)	本剤群 (287 例)	先行バイオ医 薬品群 (286 例)
全有害事象	128 (44.6)	130 (45.5)	69 (24.0)	71 (24.8)	172 (59.9)	177 (61.9)
治験薬との因果関係が否定 できない有害事象	0	2 (0.7)	15 (5.2)	12 (4.2)	16 (5.6)	14 (4.9)
投与手技に関連する有害事 象	1 (0.3)	0	20 (7.0)	19 (6.6)	21 (7.3)	20 (7.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	27 (9.4)	27 (9.4)	5 (1.7)	3 (1.0)	32 (11.1)	30 (10.5)
投与中止に至った有害事象	3 (1.0)	4 (1.4)	4 (1.4)	5 (1.7)	7 (2.4)	9 (3.1)

主な有害事象は表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 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（287 例）	先行バイオ医薬品（286 例）
全有害事象	69（24.0）	71（24.8）
眼障害		
視力低下	13（4.5）	13（4.5）
結膜出血	8（2.8）	6（2.1）
白内障	5（1.7）	4（1.4）
ドライアイ	5（1.7）	4（1.4）
新生血管加齢黄斑変性	5（1.7）	4（1.4）
硝子体浮遊物	5（1.7）	3（1.0）
眼痛	3（1.0）	3（1.0）
網膜出血	1（0.3）	5（1.7）
後囊部混濁	4（1.4）	1（0.3）
点状角膜炎	3（1.0）	2（0.7）
網膜色素上皮裂孔	3（1.0）	2（0.7）
視力障害	4（1.4）	1（0.3）
眼瞼炎	1（0.3）	3（1.0）
角膜びらん	0（0）	4（1.4）
流涙増加	3（1.0）	1（0.3）
網膜下液	3（1.0）	1（0.3）
硝子体剥離	0（0）	4（1.4）
高眼圧症	0（0）	3（1.0）
感染症および寄生虫症		
結膜炎	3（1.0）	3（1.0）
臨床検査		
眼圧上昇	5（1.7）	3（1.0）

MedDRA ver.23.0

例数（%）

表 13 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（287 例）	先行バイオ医薬品（286 例）
全有害事象	128（44.6）	130（45.5）
感染症および寄生虫症		
COVID-19	18（6.3）	21（7.3）
尿路感染	10（3.5）	7（2.4）
上咽頭炎	6（2.1）	1（0.3）
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	9（3.1）	10（3.5）
関節痛	3（1.0）	6（2.1）
変形性関節症	6（2.1）	1（0.3）
血管障害		
高血圧	12（4.2）	4（1.4）

MedDRA ver.23.0

例数（%）

いずれかの群で 1%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 1.0%（3/287 例）、先行バイオ医薬品群 0.7%（2/286 例））、視力低下（本剤群 0 例、先行バイオ医薬品群 1.0%（3/286 例））及び眼圧上昇（本剤群 1.0%（3/287 例）、先行バイオ医薬品群 0.3%（1/286 例））であり、いずれも試験眼に発現した。

いずれかの群で 1%以上認められた投与手技と関連ありとされた有害事象は、結膜出血（本剤群 2.4%（7/287 例）、先行バイオ医薬品群 2.1%（6/286 例））、眼圧上昇（本剤群 1.7%（5/287 例）、先行バイオ医薬品群 0.7%（2/286 例））、硝子体浮遊物（本剤群 1.0%（3/287 例）、先行バイオ医薬品群 0.3%（1/286 例））。

例))、視力低下(本剤群 0 例、先行バイオ医薬品群 1.0% (3/286 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、本剤群で 7 例(網膜色素上皮裂孔 2 例、網膜出血、新生血管加齢黄斑変性、無力症、骨結核及び一過性脳虚血発作各 1 例)、先行バイオ医薬品群で 9 例(網膜出血 2 例、新生血管加齢黄斑変性、加齢黄斑変性、視力低下、狭心症、COVID-19、脳血管発作及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例)に認められた。そのうち、本剤群の 3 例(網膜色素上皮裂孔 2 例、新生血管加齢黄斑変性 1 例)、先行バイオ医薬品群の 3 例(新生血管加齢黄斑変性、狭心症及び脳血管発作各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

試験眼に発現した重篤な有害事象は、本剤群 5 例(視力低下及び網膜色素上皮裂孔各 2 例、眼内炎 1 例)、先行バイオ医薬品群 3 例(視力低下、一過性黒内障及び網膜出血各 1 例)に認められた。このうち、本剤群の網膜色素上皮裂孔 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、本剤群の 2 例(網膜色素上皮裂孔及び眼内炎各 1 例)は注射手技と関連ありとされた。

眼以外に発現した重篤な有害事象のうち 2 例以上に認められた有害事象は、本剤群 6 例(COVID-19、肺炎及び睡眠時無呼吸症候群各 2 例)、先行バイオ医薬品群 2 例(狭心症 2 例)であった。先行バイオ医薬品群の 2 例(狭心症及び脳血管発作各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

日本人集団における有害事象は、本剤群 23/30 例(76.7%)及び先行バイオ医薬品群 19/30 例(63.3%)に認められた。試験眼に発現した有害事象は本剤群 8/30 例(26.7%)及び先行バイオ医薬品群 8/30 例(26.7%)に認められ、そのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 3 例(網膜色素上皮裂孔、点状角膜炎及び眼圧上昇各 1 例)及び先行バイオ医薬品群 2 例(網膜色素上皮裂孔及び視力低下 1 例、眼内注射合併症 1 例)に認められた。眼以外に発現した有害事象は本剤群 20/30 例(66.7%)及び先行バイオ医薬品群 15/30 例(50.0%)に認められ、そのうち、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 1 例(狭心症)に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。試験眼に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

免疫原性について、ベースライン時に抗薬物抗体が陽性であった被験者は、本剤群 20/281 例(7.1%)及び先行バイオ医薬品群 19/277 例(6.9%)であった。中和抗体が陽性の被験者は本剤群 3/281 例(1.1%)及び先行バイオ医薬品群 6/277 例(2.2%)であった。ベースライン時に抗薬物抗体が陰性であり治験薬投与後に抗薬物抗体が 1 回以上陽性になった、又はベースライン時に抗薬物抗体が陽性であり治験薬投与後の 1 回以上の測定においてベースライン時に比べて抗体価が上昇した被験者は本剤群 175/281 例(62.3%)及び先行バイオ医薬品群 196/277 例(70.8%)であった。治験期間中に抗薬物抗体が陽性であった被験者のうち中和抗体が 1 回以上陽性であった被験者は本剤群 16/189 例(8.5%)及び先行バイオ医薬品群 29/208 例(13.9%)であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK 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。CP101 試験における血漿中の PK パラメータは表 14 のとおりであり、機構は、被験者数が少ないため評価には限界があるものの、本剤と先行バイオ医薬品の血漿中の PK に大きく異なる傾向は認められなかったと判断した。

表 14 nAMD 患者に硝子体内投与したときの血漿中の遊離型アフリベルセプトの PK パラメータ

	評価時点	AUC _{0-t} (ng・day/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day) *1
本剤 (23 例)	初回投与後	284±174*2	82.0±83.3*3	0.98 (0.94, 2.98) *3
	3 回目投与後	470±297*2	55.8±24.9*4	0.98 (0.91, 7.00) *4
先行バイオ医薬品 (21 例)	初回投与後	459±286*5	59.3±44.6*6	1.00 (0.98, 2.94) *6
	3 回目投与後	200±13.5*2	45.0±15.8*3	1.02 (0.99, 3.05) *3

平均値±標準偏差、定量下限値を上回る血漿中遊離型アフリベルセプト濃度を示した例数を評価

*1：中央値（範囲）、*2：n=5、*3：n=10、*4：n=11、*5：n=2、*6：n=9。

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

機構は、CP101 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説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように説明した。

① 対象疾患及び主要評価項目

nAMD は、RVO、DME、mCNV と比較して有病率が高いこと（Lancet Glob Health 2014; 2:e106-16、J Glob Health 2019; 9: 010427 等）、nAMD は RVO、DME、mCNV と比較して疾患進行に影響する要因が少ないこと（Nat Rev Immunol 2013; 13: 438-51、J Ophthalmol 2014; 2014: 724780、Ophthalmology 2015; 122: 1375-94 等）から、対象疾患は、先行バイオ医薬品の有する効能・効果のうち、nAMD を選択した。

主要評価項目は、先行バイオ医薬品の多くの臨床試験において主要評価項目とされていること（Am J Ophthalmol 2014; 158: 1032-8、Am J Ophthalmol 2013; 155: 429-37、Ophthalmology 2014; 121: 2247-54、Ophthalmology 2015; 122: 1220-7）から、BCVA のベースラインからの変化量を選択した。評価時点について、先行バイオ医薬品の臨床試験（VIEW1 試験及び VIEW2 試験）では、Week 12～16 に平衡状態に達しており、BCVA の変化量の時間-反応曲線の接線の勾配が最も大きかった 8 週時を感度の高い時点として選択した（Ophthalmology 2012; 119: 2537-48）。

② 同等性許容域

同等性許容域は、以下の理由から－3.8～3.8 文字と設定した。

- ETDRS 視力表において、臨床的に意味がある差は 5 文字以上とされていること（Optom Vis Sci 2005; 82: 946-54、Ophthalmology 2007; 114: 1804-9）。
- ETDRS 視力表における 3～4 文字の差は、小数点視力の 0.1 に満たない差異であること（Arch Ophthalmol 2002; 120: 1523-33）。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験結果から、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プラセボ群の差は 9.3～10 文字と考えられ（N Engl J Med 2006; 355: 1419-31、N Engl J Med 2006; 355: 1432-44、Ophthalmology 2012; 119: 2537-48）、有効性が 58～62%維持される同等性許容域であること。

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

申請者は、CP101 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

CP101 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 (−3.8~3.8 文字) の範囲内であった (表 9)。また 52 週時までのベースラインからの BCVA 変化量は図 1 のとおりであり、52 週時における本剤と先行バイオ医薬品の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) の群間差と 95% 信頼区間⁶⁾は、1.3 [−0.7, 3.2] であった。

また、主な副次評価項目は図 2 及び表 15 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。

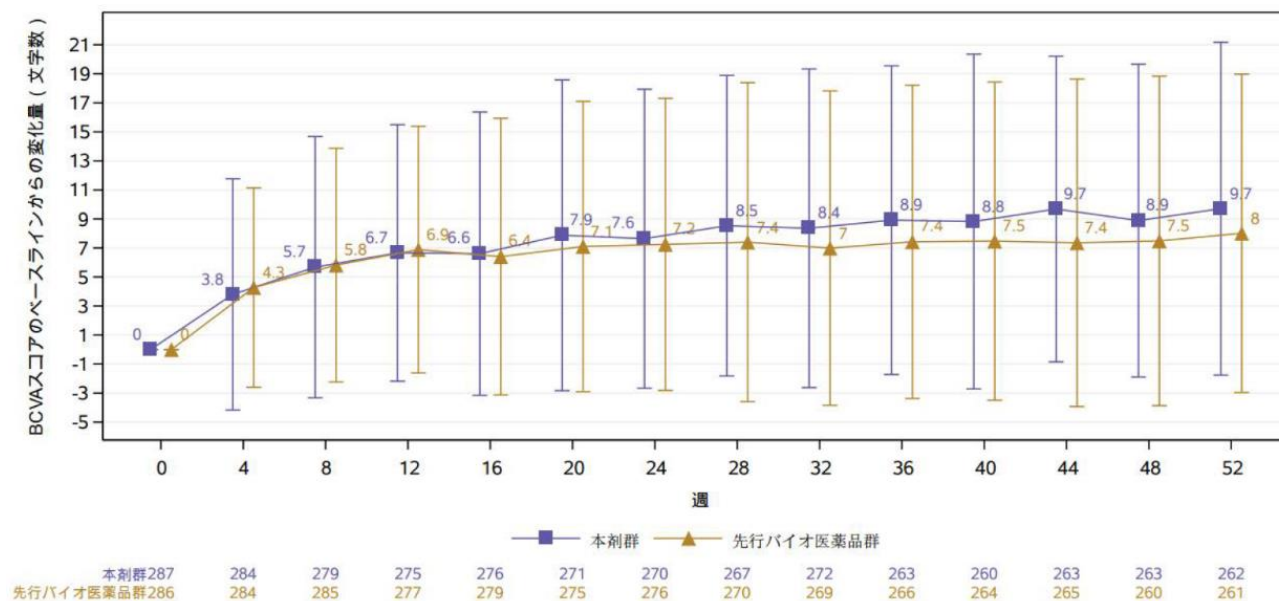


図 1 52 週時までのベースラインからの BCVA 変化量 (平均値±標準偏差、FAS、OC)

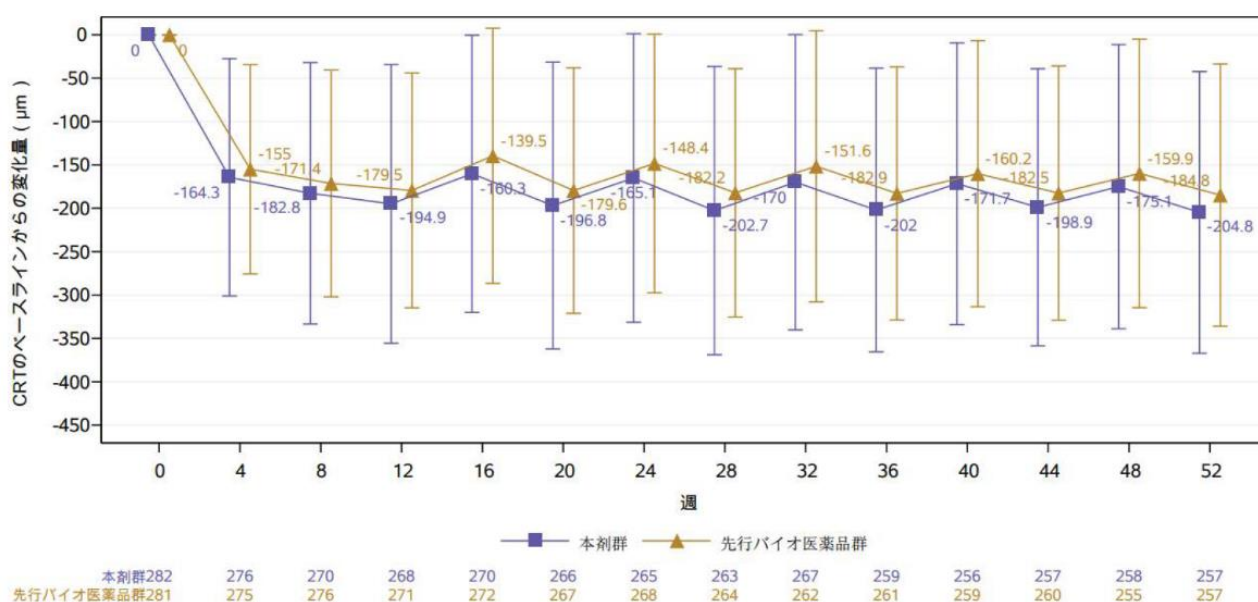


図 2 52 週時までのベースラインからの CRT 変化量 (平均値±標準偏差、FAS、OC)

⁶⁾ 時期、投与群、時期と投与群の交互作用を固定効果、ベースラインの BCVA を共変量、共分散構造として無構造を仮定した MMRM モデル。レスキュー投与が実施された後のデータは欠測と取り扱われ、欠測には多重補完法が用いられた。

表 15 CNV 面積のベースラインからの変化量 (mm²) (FAS)

	本剤群 (287 例)	先行バイオ医薬品群 (286 例)
ベースライン	4.69±4.29	4.44±4.17
8 週	-1.20±2.44	-1.34±2.95
52 週	-2.36±3.50	-2.04±3.52

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 10 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、CP101 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、CRT 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える。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、本剤には先行バイオ医薬品に対して新たな安全性上の懸念はなく、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、CP101 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を以下のように説明している。

CP101 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 11、表 12 及び表 13 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、申請者の説明を了承し、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

機構は、CP101 試験における本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性の類似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。

本試験において、ベースライン時に抗薬物抗体が陰性で試験薬投与開始後に抗薬物抗体が 1 回以上陽性になった、又はベースライン時に抗薬物抗体陽性で試験薬投与開始後に 1 回以上抗体価が上昇した被験者の割合は、投与群間で顕著な差は認められなかった（7.2.1 参照）。また、抗薬物抗体陽性であった被験者のうち中和抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合に投与群間で有意な差は認められなかった。以上より、CP101 試験における本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性は類似していると考ええる。

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新生血管」、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。

申請者は以下の点から、nAMD 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-A、VEGF-B 及び PlGF に結合し、受容体との相互作用を阻害することにより作用を阻害すること (Angiogenesis 2012; 15: 171-85)。
- いずれの疾患においても、VEGF は炎症や虚血等により分泌が促進され、血管内皮細胞の増殖・遊走を促進し、新生血管の形成及び血管透過性の亢進による病態形成において重要な役割を果たすこと (Neuron 2012; 75: 26-39、Current Drug Targets 2016; 17: 328-36、Ophthalmology 2015; 122: 1375-94、Prog Retin Eye Res 2012; 31: 495-525 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。
- CP101 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。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験で認められた副作用の種類及び発現割合は適応症間で類似していたこと。

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。

- いずれの申請効能・効果の適応症においても、VEGF-A、VEGF-B 及び PlGF により VEGF 受容体が活性化され、新生血管形成及び過剰な血管透過性による黄斑部の浮腫、出血及び漏出を引き起こし、視力の悪化につながる。アフリベルセプトは VEGF-A、VEGF-B 及び PlGF に結合し、黄斑部の出血又は漏出を抑制することで、視力を回復させること。
- 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 CP101 試験において、本剤と先行バイオ医薬品の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 16 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 16 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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD5.3.5.1-1 において以下の事項が認められたため、申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 治験依頼者は、電子データ処理システムにより治験責任医師等が作成した症例報告書の一部を治験責任医師が確認できない運用を行っていた。

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
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
C1q	Complement component 1, q subcomponent	－
COP	Cyclic olefin polymer	環状オレフィン共重合体
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRT	Central retinal thickness	中心網膜厚
DME	Diabetic macular edema	糖尿病黄斑変性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
ETFE	Ethylene tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
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)
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
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とまなう同等性／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）
IEF	Iso-electric focusing	等電点電気泳動法
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
mCNV	myopic choroidal neovascularization	病的近視における脈絡膜血管新生
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	生産培養を超えて培養されたセルバンク
PIGF	placental growth factor	胎盤成長因子
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SE-HPLC	Size exclusion - high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance spectroscopy	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
UF/DF	Ultrafiltration/Diafiltration	濃縮及び緩衝液置換
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）
米国承認品	—	米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）
本剤	—	アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「SCD」
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]