

審査報告書

令和3年7月6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] ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10 mg/mL 「センジュ」
- [一般名] ラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続1]
- [申請者] 千寿製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年9月18日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中 (0.165 mL) にラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続1] 1.65 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] ラニビズマブ [ラニビズマブ後続1] (以下、ラニビズマブ後続1) は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) 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。ラニビズマブ後続1は、231個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 断片及び 214個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) から構成されるタンパク質である。
- Ranibizumab [Ranibizumab Biosimilar 1] (Ranibizumab Biosimilar 1) is a recombinant humanized monoclonal antibody Fab fragment 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. Ranibizumab Biosimilar 1 is a protein composed of an H-chain ($\gamma 1$ -chain) fragment consisting of 231 amino acid residues and an L-chain (κ -chain) consisting of 214 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖断片

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYGMNWVRQA PGKGLEWVWG
INTYTGPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
YYYGTSHWYF DVWGQGTTLV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH L

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鎖断片 C226

分子式：C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂ (2本鎖)

H鎖断片 C₁₁₂₃H₁₆₉₁N₂₈₉O₃₄₃S₇

L鎖 C₁₀₃₅H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₈S₅

分子量：約 48,000

[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、本品目はルセンチス硝子体内注射用キット 10 mg/mL 他（以下、「ルセンチス」）と同等/同質であることが示され、本品目はルセンチス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]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
病的近視における脈絡膜新生血管

[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

ラニビズマブ（遺伝子組換え） [ラニビズマブ後続 1] として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。

病的近視における脈絡膜新生血管

ラニビズマブ（遺伝子組換え） [ラニビズマブ後続 1] として 1 回あたり 0.5 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和3年5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] ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10 mg/mL 「センジュ」
[一般名] ラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続○]
[申請者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年9月18日
[剤形・含量] 1 シリンジ中 (0.165 mL) にラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続○]
1.65 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
病的近視における脈絡膜新生血管

[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
ラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続○] として 0.5 mg (0.05 mL) を 1 カ月毎に連続 3 カ月間 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。

病的近視における脈絡膜新生血管

ラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続○] として 1 回あたり 0.5 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。

[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 7
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 8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 18

9. 審査報告（1）作成時における総合評価 19

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ラニズマブはジェンテック社（米国）により創製された VEGF に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片である。本邦では、ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL¹⁾ が平成 21 年 1 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果として承認されて以降、「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」等の効能・効果で承認されている。現在、ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL 及びルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL が上市されている。

本剤は株式会社ジーンテクノサイエンスにより創製され、申請者がルセンティスを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発を行い、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間及び特許を踏まえ、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「病的近視における脈絡膜新生血管」を効能・効果として申請に至った。2021 年 4 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ラニズマブ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用いて、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で形質転換した大腸菌より、MCB 作製用ラニズマブ産生株が選択された。当該産生株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC について、特性解析及び純度試験が ICH 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、異種微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は -70℃ 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、種培養、生産培養、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX・XXXX、XXXXXXXXXX・XXXX、XXXXXXXXXX、XXXXろ過、調製・ろ過、XXXXXXXXXXアフィニティークロマトグラフィー、XXXXイオン交換クロマトグラフィー、XXXXイオン交換クロマトグラフィー、UF/DF 及び調製・ろ過・充填・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXイオン交換クロマトグラフィー及び調製・ろ過・充填・保管工程とされている。

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、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、臨床試験ではXXXXXXXXXXの原薬を用いて製造された製剤が使用された。

¹⁾ 販売名は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、平成 26 年 3 月に「ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL」に変更された。

- 製法 A から製法 B : ████████ の変更、██████ 及び ██████ の追加等
- 製法 B から申請製法 : ██████ 及び ██████ の変更、██████・██████・██████ 工程の追加等
これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、ノルロイシン含量、二次構造、ジスルフィド結合
物理的・化学的性質	分子量、電荷バリエーション、サイズバリエーション、酸化体
生物学的性質	VEGF 結合活性
	HUVEC 増殖阻害活性

生物学的性質について、rhVEGF-A₁₆₅ と本薬の結合活性は ELISA により評価された。また、rhVEGF-A₁₆₅ により誘導された HUVEC の増殖に対する本薬の阻害活性が評価された。

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に基づき、██████、██████、██████、██████、██████、██████ 及び ██████ が目的物質由来不純物とされた。目的物質関連物質は特定されていない。

いずれの目的物質由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。██████ は製剤の規格及び試験方法により、その他の目的物質由来不純物は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、██████、██████ 及び ██████ 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、██████ は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 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（ペプチドマップ及び SDS-PAGE（非還元及び還元））、浸透圧、pH、純度試験（RP-HPLC 及び CEX-HPLC）、エンドトキシン、生物活性試験（ELISA）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 2 のとおりである。

表2 原薬の主要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	-70±10°C	12 カ月*2	[redacted] 及び [redacted]
加速試験	3	5±3°C	12 カ月*2	
苛酷試験 (温度)	3	25±2°C/60%RH	6 カ月	

*1：申請製法で製造された原薬

*2：[redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、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。

苛酷試験（温度）では、RP-HPLC 及び CEX-HPLC における主ピークの減少、並びにペプチドマップにおける標準溶液との不一致が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted] 及び [redacted] を用いて-70°C以下で保存するとき、12 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、0.165 mL 中に本薬 1.65 mg を含有する薬液を環状オレフィンポリマー製シリンジに充填した水性注射剤であり、コンビネーション製品である。製剤には、トレハロース水和物、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-ヒスチジン、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。なお、本薬は、1 回あたりの使用量である薬液 0.05 mL（本薬 0.5 mg）を投与できるよう、過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、受入れ試験、調製、無菌ろ過、充填・打栓、組立・包装・表示、[redacted] 及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted] 及び [redacted] 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の製造工程の開発過程において、製造方法の変更は行われていない。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及び SDS-PAGE（非還元及び還元））、浸透圧、pH、純度試験（RP-HPLC、SE-HPLC 及び CEX-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（ELISA 及び HUVEC 増殖阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、生物活性（HUVEC 増殖阻害活性）は、審査の過程において設定された（2.R.1 参照）。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表3 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	3 ^{*1}	5±3°C	24カ月 ^{*2}	環状オレフィンポリマー製シリンジ、塩素化ブチルゴム製トップキャップ及びガスカート
加速試験	3 ^{*1}	25±2°C/60%RH	6カ月	
苛酷試験	温度	40±2°C/75%RH	4週間	
	光	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*1：申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤

*2：■カ月まで安定性試験継続中

*3：■■■■で製造された原薬を用いて製造された製剤

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、RP-HPLC 及び CEX-HPLC において主ピークの減少傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、RP-HPLC における主ピークの減少傾向及び CEX-HPLC における主ピークの減少が認められた。

苛酷試験（光）では、光に不安定であった。

以上より、本剤の有効期間は、環状オレフィンポリマー製シリンジ並びに塩素化ブチルゴム製トップキャップ及びガスカートを用いて、紙箱による遮光下、2～8°Cで保存するとき、24カ月とされた。

2.3 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

本薬について、表1に示す試験項目に加え、VEGF 結合活性（rhVEGF-A₁₂₁ 及び rhVEGF-A₁₁₀）及び HUVEC 増殖阻害活性（rhVEGF-A₁₂₁ 及び rhVEGF-A₁₁₀）を評価することにより、先行バイオ医薬品との品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果、本薬と先行バイオ医薬品との類似性が認められた。

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 生物活性試験（HUVEC 増殖阻害活性試験）について

申請時の原薬及び製剤の規格及び試験方法において、生物活性試験として ELISA により VEGF に対する本薬の結合活性を評価する試験が設定されていた。

機構は、本薬の作用機序は、本薬が VEGF に結合することにより VEGF によって誘発される血管新生（細胞増殖）を抑制することであるため、VEGF に対する結合を評価する試験のみでは VEGF により誘発される細胞増殖の阻害能を管理することは困難であると考えことから、規格及び試験方法において、細胞増殖阻害活性を評価する試験を設定することを求めた。

申請者は、HUVEC を使用した増殖阻害活性試験を製剤の規格及び試験方法に設定した。

機構は、適切に対応されたことを確認し、これを了承した。

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、rhVEGF-A₁₆₅ に対する結合活性 (ELISA)、rhVEGF-A₁₆₅ 及び rhVEGF-A₁₂₁ に対する結合親和性 (SPR 法)、VEGF ファミリー (rhVEGF-A₁₆₅、rmVEGF-A₁₆₄、rhVEGF-B、rhVEGF-C、rhVEGF-D、rhPIGF-2 及び rmPIGF) に対する結合特異性 (ELISA)、並びに rhVEGF-A₁₆₅ により誘導された HUVEC 増殖阻害活性に関する試験が実施された。その結果、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の類似性が確認された。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、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。

ウサギの硝子体中ラニズマブ濃度及びカニクイザルの血清中ラニズマブ濃度は、いずれも ECL 法 (定量下限: それぞれ 0.500 µg/mL 及び 5.00 ng/mL) により測定された。

4.1 吸収 (CTD 4.2.3.2-1)

カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品 0.5 mg/50 µL を両眼にそれぞれ 2 週間間隔で 26 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。

4.2 分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雄性ウサギに、本剤又は先行バイオ医薬品 0.5 mg/50 µL を片眼に硝子体内投与したときの硝子体中 PK パラメータは表 4、硝子体中ラニズマブ濃度の推移は図 1 のとおりであった。

表 4 雄性ウサギに硝子体内投与したときの硝子体中 PK パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₄ (µg·day/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)
本剤	229	1,230	1,260	2.0	2.45
先行バイオ医薬品	213	1,130	1,150	2.0	2.59

3 眼/評価時点、day 7 においては 2 眼

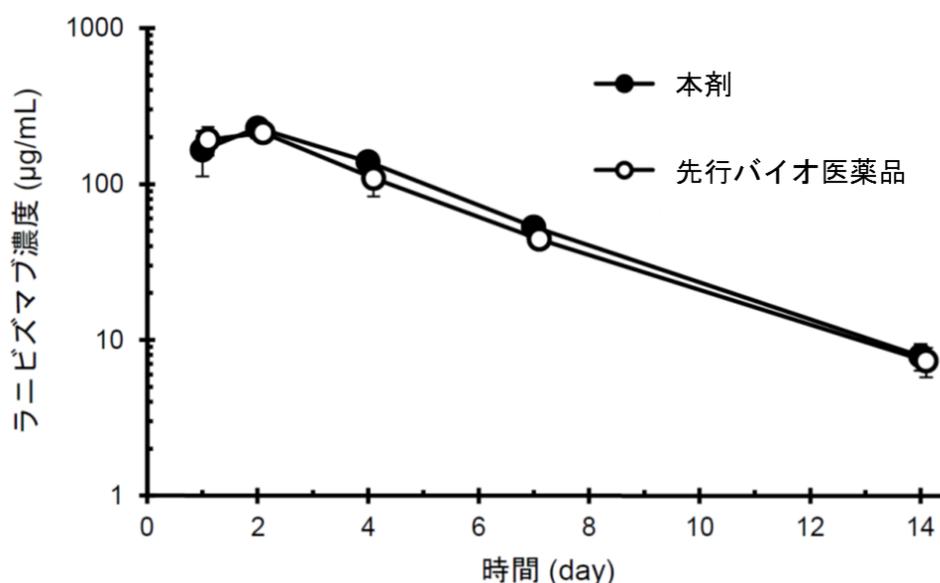


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の硝子体中ラニズマブ濃度の推移
(平均値±標準偏差 (3眼: day 1、2、4及び14)、平均値 (2眼: day 7))

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、硝子体内投与時の本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK は、血中及び硝子体中のいずれにおいても類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.1 反復投与毒性試験

雌雄カニクイザルを用いた間歇硝子体内反復投与毒性試験が実施された (表 5)。

表 5 カニクイザルを用いた間歇硝子体内反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量* (mg/眼/2週)	主な所見	無毒性量 (mg/眼/ 2週)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	硝子体内投与	26週間 (1又は2回/2週)	本剤又は先行バイオ医薬品	本剤: 0、0.5、1.0 先行バイオ医薬品: 0.5	いずれの本剤投与群及び先行バイオ医薬品投与群においても毒性所見は認められなかった。	1.0	4.2.3.2-1

*: 本剤 0.5 mg/眼/2週投与群及び先行バイオ医薬品投与群には、2週間ごとに 0.5 mg/眼の用量で両眼に投与された。本剤 1.0 mg/眼/2週投与群には、2週間ごとに両眼に 0.5 mg/眼投与され、24時間後に再度 0.5 mg/眼の用量で両眼に投与された。陰性対照群には溶媒が2週間ごとに投与された。いずれも投与容量は1回あたり 50 µL/眼とされた。

5.2 局所刺激性試験

雌雄カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (表 5) において局所刺激性が評価された。眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査において、本剤及び先行バイオ医薬品の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似しており、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、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 6 に示す試験成績が提出された。3-01 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。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 6 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	国内	3-01 試験	本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の検討	滲出型 AMD 患者	無作為化評価者遮蔽 並行群間比較試験

7.1 分析法

血清中ラニビズマブ濃度は、ECL 法（定量下限：300 pg/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 法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 滲出型 AMD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3-01 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>）

中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 患者²⁾（目標症例数 338 例（各群 169 例）³⁾）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を硝子体内投与したとき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単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験が国内の 85 施設において実施された。

2) 主な選択基準は以下のすべてを満たす日本人患者

- 同意取得時の年齢が満 50 歳以上
- 治験薬投与眼に、滲出型 AMD に起因した中心窩下 CNV を認める
- フルオレセイン蛍光眼底造影において、治験薬投与眼の CNV の総面積（classic 型 CNV 及び occult 型 CNV 含む）が総病変面積の 50% 以上
- 治験薬投与眼の病巣最大直径が 5,400 μm 以下
- スクリーニング日及び投与開始日において ETDRS 視力表を用いて評価した治験薬投与眼の最高矯正視力が、24 文字以上 78 文字以下

3) 主要評価項目である投与開始後 12 週時における最高矯正視力のベースラインからの変化量の投与群間差を 0、各投与群における標準偏差を 11、同等性許容域を -4~4 とし、有意水準両側 5%、検出力 80% を確保するために必要な被験者数として 1 群 160 例と算出した。さらに 5% の脱落を考慮し 1 群 169 例とした。

試験は、投与開始から 12 週までの比較期及び投与開始後 12 週から 52 週までのフレキシブル用法による PRN 期から構成された (図 2)。

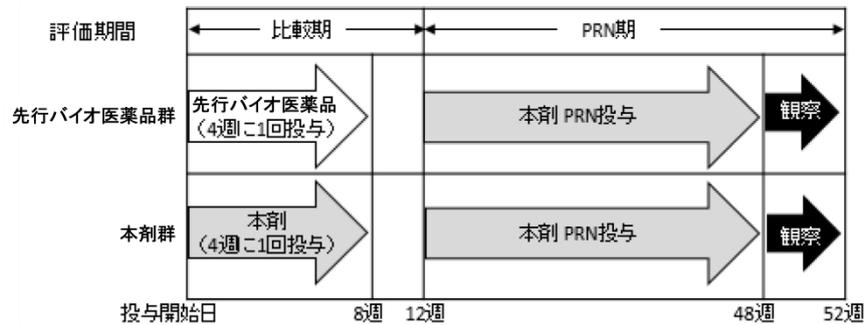


図 2 3-01 試験のデザイン

用法・用量は、比較期では、本剤又は先行バイオ医薬品 0.5 mg (0.05 mL) を 4 週間に 1 回、投与開始後 8 週まで計 3 回硝子体内投与することとされた。PRN 期では、本剤 0.5 mg (0.05 mL) を投与開始後 12 週から 48 週まで、4 週間ごとに条件に当てはまる場合⁴⁾に硝子体内投与することとされた (PRN)。また、ベースライン時の最高矯正視力 (24 文字以上 54 文字以下、55 文字以上 78 文字以下)、CNV 病変サブタイプ (classic 型 CNV を伴うタイプ、classic 型 CNV を伴わない occult 型のみのタイプ) 及びベースライン時の中心窩網膜厚 (350 μ m 未満、350 μ m 以上) を割付因子とした動的割付が行われた。

無作為化された 351 例 (本剤群 176 例、先行バイオ医薬品群 175 例) 全例に治験薬が投与され、投与順守違反 1 例 (本剤群 1 例) を除いた 350 例 (本剤群 175 例、先行バイオ医薬品群 175 例) が安全性解析対象集団とされた (7.R.3.2 参照)。治験薬が投与された被験者のうち、14 例 (本剤群 6 例、先行バイオ医薬品群 8 例) を除いた 337 例 (本剤群 170 例、先行バイオ医薬品群 167 例) が FAS として、有効性の解析対象集団とされた。FAS から除外された 14 例の FAS 不採用理由は、測定会社報告手順違反 8 例 (本剤群 4 例、先行バイオ医薬品群 4 例、以下同順)、検査違反 3 例 (1 例、2 例)、投与開始日以降の有効性評価が可能な観察データがない 3 例 (1 例、2 例)、エマージェンシーキー開鍵 2 例 (1 例、1 例) 及び有効性評価に影響を及ぼす除外基準に抵触 1 例 (0 例、1 例) であった (重複あり)。

比較期を完了した 330 例 (本剤群 166 例、先行バイオ医薬品群 164 例) 全例が PRN 期に移行し、300 例 (本剤群 152 例、先行バイオ医薬品群 148 例) が PRN 期を完了した。

4) 以下のいずれかが認められた場合に治験薬が投与された。

- 中心窩網膜厚が投与開始日を起点としてそれまでの最低値から 100 μ m 以上増加した場合
- 最高矯正視力が投与開始日を起点としてそれまでの最高文字数から 5 文字以上低下した場合
- 新規の網膜の貯留液が発現した又は遷延性の貯留液が認められた場合
- 新たな新生血管が発現した場合
- 新たな黄斑出血が発現した場合 (出血部分が黄斑部にかかった場合を含む)
- その他、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合

比較期中止例は21例（本剤群10例、先行バイオ医薬品群11例、以下同順）であり、中止理由は有害事象5例（3例、2例）、選択除外基準に抵触4例（1例、3例）、特定有害事象⁵⁾3例（2例、1例）、効果不十分2例（1例、1例）、死亡1例（1例、0例）、同意撤回1例（0例、1例）及びその他5例（2例、3例）であった。

PRN期中止例は30例（14例、16例）であり、中止理由は有害事象13例（7例、6例）、同意撤回6例（4例、2例）、効果不十分6例（1例、5例）、追跡不能2例（0例、2例）、選択除外基準に抵触1例（1例、0例）、死亡1例（1例、0例）及び原疾患の悪化1例（0例、1例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与開始後12週時における最高矯正視力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（-4~4文字）の範囲内であった（表7）。

表7 投与開始後12週時における最高矯正視力（ETDRS）のベースラインからの変化量（文字）（FAS、LOCF）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン	61.9±12.68 (170)	61.3±13.46 (167)
12週時 ^{*1}	68.2±13.11 (165)	69.0±13.57 (163)
ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] ^{*1,*2}	7.4 [6.1, 8.8]	8.9 [7.6, 10.2]
変化量の群間差 [95%信頼区間] ^{*1,*2}	-1.5 [-3.2, 0.3]	

平均±標準偏差（例数）

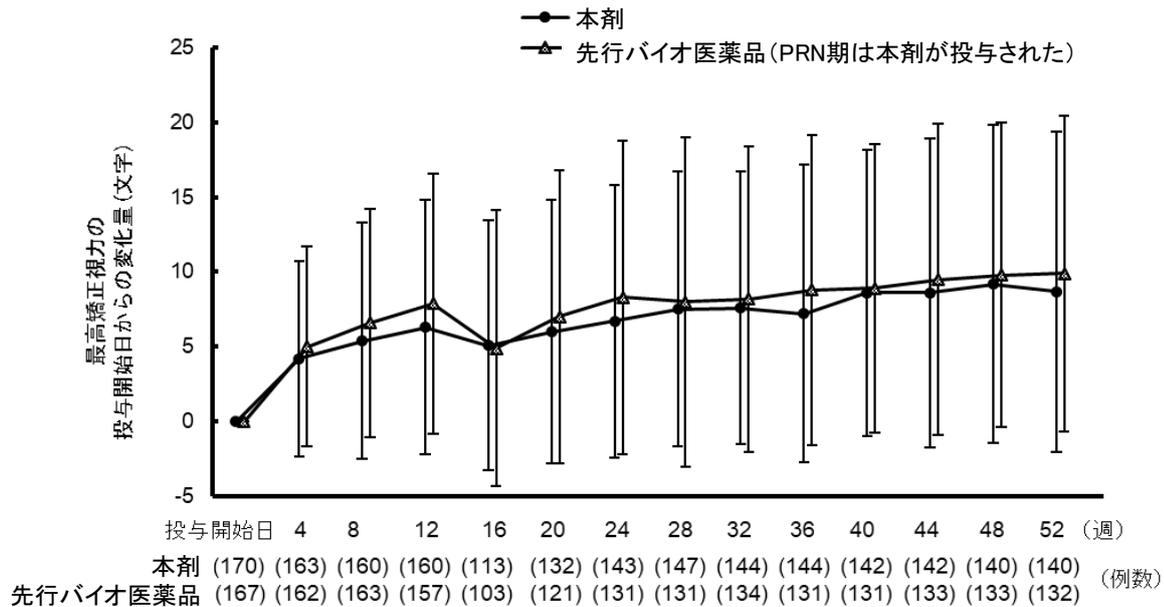
*1：投与開始後12週時の値が欠測であった被験者のうち、4週及び8週時の両時点で観察がない本剤群5例、先行バイオ医薬品群4例がFASから除外された。

*2：スクリーニング日のCNV病変サブタイプ（classic型CNVを伴うタイプ、classic型CNVを伴わないoccult型CNVのみのタイプ）及び投与開始日の最高矯正視力（54文字以下、55文字以上）を共変量とした共分散分析

最高矯正視力のベースラインからの変化量の推移は、図3のとおりであり、投与開始後4週で大きく増加（改善）した後、52週まで改善を維持した。

5) 以下の事象が特定有害事象とされた。

- グレード4の眼炎症（前房細胞及び前房フレアを評価し判定）
- 投与開始日と比較し、30文字以上の最高矯正視力の低下
- 眼圧上昇による持続的な光覚消失
- 投与開始後1週において、投与開始前の眼圧から比較して20 mmHgを超える眼圧上昇又は低下
- 新たな網膜裂孔又は網膜剥離の出現
- グレード3以上の重症度の硝子体出血
- サイズが1乳頭面積を超える新たな網膜出血、又はサイズが1乳頭面積を超えて増大した既存の網膜出血



PRN期では、PRN期において測定時点までに本剤が投与された被験者が対象とされた。

図3 最高矯正視力 (ETDRS) のベースラインからの変化量 (文字) (平均値±標準偏差、FAS、OC)

比較期における有害事象は、本剤群 33.1% (58/175 例)、先行バイオ医薬品群 33.1% (58/175 例) に認められた。治験薬投与眼では、本剤群 15.4% (27/175 例)、先行バイオ医薬品群 14.9% (26/175 例) に認められ、眼以外では、本剤群 22.9% (40/175 例)、先行バイオ医薬品群 22.3% (39/175 例) に認められた。

死亡は、本剤群 1 例 (間質性肺疾患) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 5 例 (網膜出血、膀胱癌、意識消失、大脳動脈塞栓症及び喘息各 1 例)、先行バイオ医薬品群で 3 例 (大腸ポリープ/結腸癌/肺炎、脊椎圧迫骨折及び顔面麻痺各 1 例) に認められ、このうち本剤群の大脳動脈塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験薬投与眼では本剤群 4.6% (8/175 例)、先行バイオ医薬品群 2.3% (4/175 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は眼圧上昇 (本剤群 3 例、先行バイオ医薬品群 1 例)、網膜出血 (本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 1 例) であった。眼以外では本剤群 1.1% (2/175 例) に認められた。

投与手技と関連ありとされた有害事象は、治験薬投与眼では本剤群 6.9% (12/175 例)、先行バイオ医薬品群 4.6% (8/175 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は結膜出血 (本剤群 7 例、先行バイオ医薬品群 4 例)、眼圧上昇 (本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 1 例) であった。投与手技と関連ありとされた有害事象は治験薬投与眼以外では認められなかった。

全期間 (比較期及び PRN 期) における有害事象は、本剤群 74.3% (130/175 例)、先行バイオ医薬品群⁶⁾ 73.7% (129/175 例) に認められた。治験薬投与眼では、本剤群 33.7% (59/175 例)、先行バイオ医薬品群⁶⁾ 30.9% (54/175 例) に認められ、眼以外では本剤群 59.4% (104/175 例)、先行バイオ医薬品群⁶⁾ 60.6% (106/175 例) に認められた。

⁶⁾ PRN 期では本剤が投与された。

死亡は、本剤群で2例（くも膜下出血及び間質性肺疾患各1例）、先行バイオ医薬品群⁶⁾で1例（塞栓性脳梗塞）に認められ、このうち本剤群の間質性肺疾患1例以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で14例（体調不良、喘息、膀胱癌、肺炎／心不全／神経因性膀胱、腸の軸捻転／意識変容状態、胃癌／食道癌、網膜出血、意識消失、狭心症、肺炎、出血性腸憩室、大脳動脈塞栓症、脳梗塞及び加齢黄斑変性各1例）、先行バイオ医薬品群⁶⁾で20例（脊椎圧迫骨折3例、肺炎、脳梗塞／心房細動、脳梗塞、網膜下血腫、膈ヘルニア、大腸ポリープ／結腸癌／肺炎、ツツガ虫病、慢性中耳炎、下肢骨折、鎖骨骨折、子宮脱／腰部脊柱管狭窄症、肝細胞癌、アルツハイマー型認知症、顔面麻痺、尿道狭窄、腎機能障害及び慢性閉塞性肺疾患各1例）に認められた。このうち、本剤群の大脳動脈塞栓症及び脳梗塞各1例、先行バイオ医薬品群⁶⁾の脳梗塞／心房細動及び脳梗塞各1例を除き、因果関係が否定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験薬投与眼では本剤群8.6%（15/175例）、先行バイオ医薬品群⁶⁾3.4%（6/175例）であり、いずれかの群で2例以上認められた事象は眼圧上昇（本剤群8例、先行バイオ医薬品群⁶⁾1例）、網膜出血（本剤群2例、先行バイオ医薬品群⁶⁾1例）、網膜色素上皮裂孔（本剤群1例、先行バイオ医薬品群⁶⁾2例）であった。眼以外では、本剤群4.0%（7/175例）、先行バイオ医薬品群⁶⁾2.9%（5/175例）であった。

投与手技と関連ありとされた有害事象は、治験薬投与眼では本剤群10.9%（19/175例）、先行バイオ医薬品群⁶⁾6.9%（12/175例）に認められ、いずれかの群で2例以上認められた事象は結膜出血（本剤群12例、先行バイオ医薬品群⁶⁾6例）、眼圧上昇（本剤群2例、先行バイオ医薬品群⁶⁾2例）、硝子体浮遊物（本剤群2例）であった。投与手技と関連ありとされた有害事象は眼以外では本剤群0.6%（1/175例）に認められた。

免疫原性について、抗薬物抗体の陽性例の割合は表8のとおりであった。

表8 抗薬物抗体陽性例の割合（安全性解析対象集団）

評価時点	本剤群（175例）	先行バイオ医薬品群（175例）*
スクリーニング時	5.1（9/175）	6.3（11/175）
12週時	4.2（7/166）	2.5（4/161）
52週時	2.7（4/149）	2.1（3/145）
52週又は中止脱落時	3.6（6/167）	1.8（3/165）

%（陽性例数/評価例数）

*：PRN期では本剤が投与された。

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。3-01試験における血清中のPKパラメータは表9のとおりであり、機構は、本剤と先行バイオ医薬品の血中のPKは類似していると判断した。

表9 滲出型 AMD 患者に硝子体内投与したときの血清中の PK パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·day/mL)	AUC _{0-∞} * (ng·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} * (day)
本剤	8	5.75±4.22	21.5±10.2	25.8±11.9	0.68±1.03	6.69±0.86
先行バイオ医薬品	8	5.14±3.22	22.6±9.4	30.3±9.2	1.02±0.90	5.19±1.12

平均値±標準偏差

*：本剤群、先行バイオ医薬品群とも6例

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、3-01 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

先行バイオ医薬品の有する効能・効果のうち、滲出型 AMD 患者を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験（FVF2598g 試験及び FVF2587g 試験）において、対照としたシヤム投与又は光線力学療法と比較して、先行バイオ医薬品で最高矯正視力の高い改善効果が示されていること等から、対象疾患として中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD を選択し、主要評価項目は真のエンドポイントである最高矯正視力のベースラインからの変化量とした。また、主要評価項目の評価時期は、先行バイオ医薬品で最高矯正視力の平均変化量が投与開始後 12 週時点でほぼプラトーに達していること（N Engl J Med 2006; 355: 1419-31、N Engl J Med 2006; 355: 1432-44）、投与開始後 3 カ月時点で視力改善効果を判断し症状により投与間隔を調整する投与方法が推奨されていること（日眼会誌 2009; 113: 1098-103）等を踏まえ、投与開始後 12 週時と設定した。

② 同等性許容域

同等性許容域は、以下の理由等から、ETDRS 可読文字数で-4~4 文字と設定した。

- 先行バイオ医薬品の臨床試験である（i）FVF2598g 試験及び（ii）FVF2587g 試験において、投与開始後 3 カ月時点での最高矯正視力の平均変化量は、それぞれ（i）シヤム投与群-3.7 文字、0.3 mg 投与群+5.1 文字、0.5 mg 投与群+5.9 文字及び（ii）ベルテポルフィン PDT 群-2.5 文字、0.3 mg 投与群+6.8 文字、0.5 mg 投与群+10.0 文字であったこと（N Engl J Med 2006; 355: 1419-31、N Engl J Med 2006; 355: 1432-44）。
- ETDRS 視力表を用いて正常視力の被験者の視力検査を 2 度実施したときの各検査間での可読文字数の差の 95%信頼区間は±5 文字であることが報告されていること（J Phys Conf Ser 2016; 772: 012046）。
- ETDRS 視力検査表で 5 文字を超える低下が明らかな最高矯正視力の低下と判断されること（日眼会誌 2009; 113: 1098-103）。

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

3-01 試験における主要評価項目である投与開始後 12 週時における最高矯正視力のベースラインからの変化量の群間差は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であった（表 7）。

機構は、主要評価項目の主たる解析において FAS の定義⁷⁾ に該当しないとして FAS から除外された被験者が存在したこと、並びに主要評価項目について投与開始後 12 週時の値が欠測であった被験者のうち、4 週及び 8 週時の値が共に欠測であったものの中止時の値は観察されている被験者を解析から除外したことはいずれも適切ではなく、主解析に含めるべきであったと考える。また、これらの取扱いが治験実施計画書に記載されなかったことは適切ではなく、試験開始前に治験実施計画書にて規定すべきであったと考える。しかしながら、事後的な解析として、ランダム化された全例を対象とし、投与開始後 12 週時が欠測であった被験者のうち 4 週及び 8 週時の値が共に欠測していた場合には中止時の値で LOCF により補完した場合の投与開始後 12 週時における最高矯正視力のベースラインからの変化量の群間差 [95%信頼区間] を求めたところ、 $-1.4 [-3.1, 0.3]$ であり、主解析と同様の結果であることを確認した。

また、3-01 試験の副次評価項目のうち投与開始後 52 週時における最高矯正視力 (ETDRS) のベースラインからの変化量並びに投与開始後 12 及び 52 週時における CNV 病変面積及び中心窩網膜厚のベースラインからの変化量は表 10 のとおりであった。

表 10 投与開始後 52 週時における最高矯正視力 (ETDRS) のベースラインからの変化量並びに投与開始後 12 及び 52 週時における CNV 病変面積及び中心窩網膜厚のベースラインからの変化量 (FAS、OC)

		本剤群	先行バイオ医薬品群 ^{*1}
最高矯正視力 (文字)	52 週時における ベースラインからの変化量	8.7±10.70 (140)	9.9±10.54 (132)
CNV 病変面積 (mm ²)	12 週時 ^{*2} における ベースラインからの変化量	-3.604±3.8556 (160)	-4.029±4.2157 (156)
	52 週時における ベースラインからの変化量	-3.383±4.3360 (137)	-3.611±4.6739 (131)
中心窩網膜厚 (µm)	12 週時 ^{*2} における ベースラインからの変化量	-104.0±98.31 (155)	-119.7±103.90 (150)
	52 週時における ベースラインからの変化量	-110.7±134.14 (138)	-115.0±108.42 (129)

平均値±標準偏差 (例数)

*1: PRN 期では本剤が投与された。

*2: 比較期の測定値

主要評価項目については事前に設定された同等性許容域の範囲内であり、いずれの群においても投与開始後 52 週までの視力の改善は維持されたものの、比較期において本剤群は先行バイオ医薬品群よりも最高矯正視力のベースラインからの変化量が小さい傾向が認められたこと (図 3 及び表 7)、及び副次評価項目についても本剤群は先行バイオ医薬品群よりも改善が乏しい傾向であったことから (表 10)、機構は、本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等と考えられるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明している。

7) 組み入れられたすべての被験者から、以下の基準に該当する被験者を除外した集団が FAS とされた。

- 治験薬の投与を一度も受けていない被験者
- 治験実施計画書の選択基準「治験薬投与眼に、滲出型 AMD に起因した中心窩下 CNV を認める」を満たしていない被験者
- 有効性評価に影響を及ぼす除外基準に抵触する被験者
- 投与開始日以降の再来院がない被験者
- 投与開始日以降の有効性評価が可能な観察データがない被験者

先行バイオ医薬品の審査報告書（平成 20 年 11 月 12 日付け審査報告書 ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/mL）では、ベースラインにおける年齢、ベースラインにおける最高矯正視力、CNV 病変面積等が有効性（最高矯正視力のベースラインからの平均変化量）に影響を及ぼす因子として挙げられている。3-01 試験においても同様の背景因子が有効性に影響を及ぼした可能性を考慮し、主要評価項目について年齢、CNV 病変面積、最高矯正視力、CNV 病変のサブタイプ及び中心窩網膜厚を因子とした層別解析等を実施したが、本剤群で最高矯正視力のベースラインからの変化量が低値を示した原因を特定することはできなかった。しかしながら、3-01 試験で最も臨床的意義が大きい視力において同等性が示されていることを踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の有効性は同等であると考えられる。

機構は、有効性の評価指標において、本剤群で先行バイオ医薬品群よりも劣る傾向が認められた原因は明らかではないものの、主要評価項目において事前に規定した同等性の基準を満たした結果が得られたことを踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の有効性は同等であると判断することは可能と考える。

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と比べ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、3-01 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。

3-01 試験における治験薬投与眼及び眼以外の有害事象の概要は表 11 及び表 12 のとおりであった。

表 11 治験薬投与眼における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	比較期		全期間（比較期+PRN期）	
	本剤群 (175例)	先行バイオ医薬品群 (175例)	本剤群 (175例)	先行バイオ医薬品群 (175例)*
全有害事象	27 (15.4)	26 (14.9)	59 (33.7)	54 (30.9)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	8 (4.6)	4 (2.3)	15 (8.6)	6 (3.4)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
投与中止に至った有害事象	3 (1.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	4 (2.3)

例数 (%)

* : PRN 期では本剤が投与された。

表 12 眼以外における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	比較期		全期間（比較期+PRN期）	
	本剤群 (175例)	先行バイオ医薬品群 (175例)	本剤群 (175例)	先行バイオ医薬品群 (175例)*
全有害事象	40 (22.9)	39 (22.3)	104 (59.4)	106 (60.6)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	2 (1.1)	0	7 (4.0)	5 (2.9)
死亡	1 (0.6)	0	2 (1.1)	1 (0.6)
重篤な有害事象	5 (2.9)	3 (1.7)	14 (8.0)	20 (11.4)
投与中止に至った有害事象	2 (1.1)	3 (1.7)	9 (5.1)	9 (5.1)

例数 (%)

*: PRN 期では本剤が投与された。

比較期において、本剤群と先行バイオ医薬品群の有害事象の発現割合に特段の差異は認められていない。また、全期間において、眼圧上昇に関連する有害事象（眼圧上昇、高眼圧症及び続発緑内障）が本剤群で比較的多く認められているが（本剤群 12 例、先行バイオ医薬品群 5 例）、比較期における眼圧上昇に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 2.9%（5/175 例）、先行バイオ医薬品群 2.3%（4/175 例）であり、両群間で大きな差異は認められなかった。

機構は、相談者の説明を了承し、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 安全性解析対象集団について

3-01 試験では、治験薬が院内で滅菌されたシリンジに移し替えて投与された本剤群 1 例について、安全性を適切に評価できないとして、安全性解析対象集団から除外された。

機構は、治験薬が投与されたのであれば、当該症例についても安全性解析対象集団に含めることが適切であったと考える。なお、機構は、当該事象は投与開始日に発生し同日に治験が中止されていること、また、当該症例において有害事象は発生しておらず、本剤の安全性評価に影響を与えないことを確認した。

7.R.3.3 免疫原性について

機構は、3-01 試験における本剤と先行バイオ医薬品の抗薬物抗体の発現割合は類似しており（表 8）、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性に明確な差は認められないと考える。

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」及び「病的近視における脈絡膜新生血管」であり、各効能・効果における用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

申請者は、以下の点等を考慮すると、mCNV 患者を対象とした臨床試験は実施していないものの、本剤においても先行バイオ医薬品と同様の有効性が期待でき、本剤について申請効能・効果及び用法・用量を取得することが可能と考える旨を説明している。

- 滲出型 AMD は CNV が網膜下及び神経網膜に伸展し、血液成分の漏出や出血等による視力低下を来す疾患であり、mCNV は眼軸長の異常延長及び網脈絡膜菲薄化によって眼底後極部に CNV を含

む異常病変が生じ、黄斑部出血等により視力低下を来す疾患である（Ophthalmology 2009; 116: 1901-7、Ophthalmology 2010; 117: 1595-611 等）。いずれの疾患においても VEGF が病態形成に重要な役割を果たし、抗 VEGF 療法による治療が推奨されていること（日眼会誌 2012; 116: 1150-5、Prog Retin Eye Res 2018; 63: 92-106 等）。

- 本剤と先行バイオ医薬品は品質の類似性が確認されており、薬理作用も同等であることが確認されていること。
- 3-01 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、安全性について大きな懸念となる差異はないこと。

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、申請のとおり の 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、以下の点等から、申請効能・効果のうち、mCNV を対象とした臨床試験は実施されていないものの、使用成績調査等の製造販売後調査等は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断した。なお、製造販売後の検討事項に関しては、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

- 滲出型 AMD 及び mCNV は、いずれも VEGF の過剰産生を主な原因として、脈絡膜毛細血管由来の病的な新生血管を生じる疾患であること。
- 本剤は、いずれの疾患に対しても硝子体内に投与され、眼局所で VEGF を阻害する作用が期待されていること。
- 滲出型 AMD 患者を対象に申請用法・用量で実施された本剤の臨床試験（3-01 試験）の結果、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないこと。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験において、滲出型 AMD 患者と mCNV 患者における安全性について、疾患の違いによる特段の懸念は認められていないこと（平成 25 年 7 月 10 日付け審査報告書 ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/mL）。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、PK 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等から、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、ルセンチスを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年7月6日

申請品目

[販売名] ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10 mg/mL 「センジュ」
[一般名] ラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続1]⁸⁾
[申請者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年9月18日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画(案)として表13に示す安全性検討事項を設定すること及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切であると判断した。

表13 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">感染性眼内炎眼内炎症網膜剥離及び網膜裂孔眼圧上昇	<ul style="list-style-type: none">動脈血栓塞栓事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

⁸⁾ 令和3年6月28日付け薬生薬審発0628第19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。

2. 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、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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
病的近視における脈絡膜新生血管

[用法・用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
ラニビズマブ（遺伝子組換え） [ラニビズマブ後続 1] として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。

病的近視における脈絡膜新生血管

ラニビズマブ（遺伝子組換え） [ラニビズマブ後続 1] として 1 回あたり 0.5 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。

[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
AMD	Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CEX-HPLC	Cation exchange high-performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EPC	End of production cells	生産後細胞
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
LOCF	Last observation carried forward	欠測値を最終観察時の数値で補う方法
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新生血管
OC	Observed case	－
PDT	Photodynamic therapy	光線力学療法
PETG	Polyethylene terephthalate glycol modified	グリコール変性ポリエチレンテレフタレート共重合体
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRN	<i>Pro re nata</i>	フレキシブル用法
rhPlGF	Recombinant human placental growth factor	組換えヒト胎盤増殖因子
rhVEGF	Recombinant human vascular endothelial growth factor	組換えヒト血管内皮増殖因子
rmPlGF	Recombinant mouse placental growth factor	組換えマウス胎盤増殖因子
rmVEGF	Recombinant mouse vascular endothelial growth factor	組換えマウス血管内皮増殖因子
RP-HPLC	Reverse phase high-performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate poly-acrylamide 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	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TFF	Tangential flow filtration	タンジェンシャルフローフィルトレーション
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
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク

機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
3-01 試験	—	SJP-0133/3-01 試験
本剤	—	ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10 mg/mL 「センジュ」
本薬	—	ラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続〇]
ラニビズマブ	—	ラニビズマブ (遺伝子組換え)
ルセンティス	—	ルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL 他