

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 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

[一 般 名] アフリベルセプト（遺伝子組換え）

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成23年6月24日

[審 議 結 果]

平成24年8月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
59	16	VEGF 阻害作用に関連する <u>主な</u> 全身性の有害事象は表 50 のとおりであり、	VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象は表 50 のとおりであり、
60	1	に認められたが、 <u>心筋梗塞 1 例（本剤 2 mg/4 週群）</u> を除き因果関係は否定されており、	に認められたが、 <u>いずれも</u> 因果関係は否定されており、

(下線部変更)

審査報告書

平成 24 年 8 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]	① アイリーア硝子体内注射液 40 mg/ mL ② アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL
[一 般 名]	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 6 月 24 日
[剤形・含量]	① 1 バイアル（0.278 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12 mg を含有する注射剤 ② 1 シリンジ（0.165 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え）6.6 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	下図参照
分子量：約 115,000	
化学名又は本質：	
（日 本 名）	アフリベルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 1 の第 2 Ig ドメイン、105～205 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の第 3 Ig ドメイン、また 220～432 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプトは、432 アミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質である。
（英 名）	Aflibercept is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 1 in positions 1 - 102, the third Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 2 in positions 105 - 205, and the Fc domain of human IgG1 in positions 220 - 432. Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary cells. Aflibercept is a glycoprotein composed of 2 subunit molecules consisting of 432 amino acid residues each.
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

```

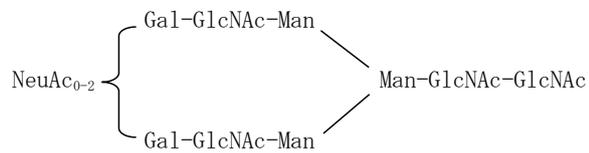
SDTGRPFVEM YSEIPEI IHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT
LKKFPLDTLI PDGKR I I WDS RKGFI ISNAT YKEIGLLTCE
ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT I IDVVLSPSH GIELSVGEKL
VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL VNRDLKTQSG
SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV
RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS
DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS
RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

```

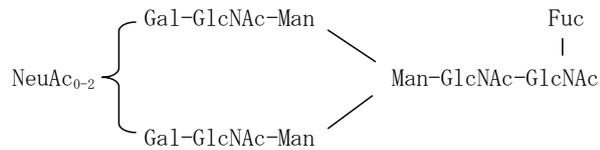
N36, N68, N123, N196, N282: 糖鎖結合、K432: 部分的プロセッシング、C211-C211, C214-C214: サブユニット間ジスルフィド結合

図 アフリバルセプト（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

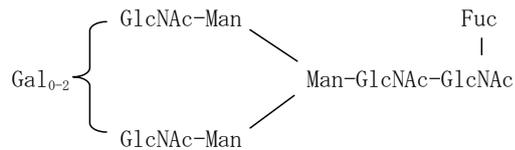
N123、N196 :



N36、N68 :



N282 :



GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース、Gal : ガラクトース、NeuAc : N-アセチルノイラミン酸

図 糖鎖構造

審査結果

平成 24 年 8 月 6 日

[販 売 名] ① アイリーア硝子体内注射液 40 mg/ mL
 ② アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL

[一 般 名] アフリバルセプト（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 6 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する本剤の有効性及び安全性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤投与時における眼局所の有害事象（眼内炎、眼圧上昇等）、鼻粘膜の有害事象、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）阻害作用に関連する全身性の有害事象、患者背景（ポリープ状脈絡膜血管症又は網膜血管腫状増殖の有無等）及び維持期における本剤の投与間隔と有効性及び安全性との関連性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

[用法・用量] アフリバルセプト（遺伝子組換え）として 2 mg（0.05 mL）を 1 ヶ月ごとに 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 ヶ月ごとに 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。

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① アイリーア硝子体内注射液 11.12 mg/0.278 mL ② アイリーア硝子体内注射用キット
[一 般 名]	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 6 月 24 日
[剤形・含量]	① 1 バイアル (0.278 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 11.12 mg を含有する注射剤 ② 1 シリンジ (0.165 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 6.6 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	脈絡膜新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性
[申請時用法・用量]	アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月ごとに連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、2 ヶ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) は、黄斑部に網膜色素上皮の萎縮病巣が形成される萎縮型 AMD と脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) を伴う滲出型 AMD に大別される。滲出型 AMD では、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の分泌過剰により CNV 形成が誘発され、網膜浮腫や出血により急速な視力低下を来とし、社会的失明に至る場合もある。

アフリベルセプト (遺伝子組換え) (本薬) は、米国リジェネロン社で開発された VEGF 阻害薬であり、ヒト免疫グロブリン G1 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。海外において、本剤は 20 年 月より臨床試験が開始され、2011 年 11 月に米国、2012 年 3 月にオーストラリアで承認され、2012 年 5 月現在、新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性に対して世界 2 ヶ国で承認されている。

本邦においては、20 年 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の脈絡膜新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。本剤の販売名については、リスクマネジメントの観点から、「①アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、②アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL」に変更されている。

本邦では類薬として、ペガプタニブナトリウム (販売名: マクジェン硝子体内注射用キット 0.3 mg) 及びラニビズマブ (遺伝子組換え) (販売名: ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL) が承認されている。

なお、本申請に係る審査の過程においては、申請者が照会事項への対応に多大な時間を要したこと、提出された資料において数値の不整合等の不備が多数散見されたことから、総審査期間の延長を来たした。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

アフリベルセプト（遺伝子組換え）（本薬）は、チャイニーズハムスター卵巣（chinese hamster ovary: CHO）細胞により産生される、102 個のアミノ酸残基からなるヒト血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR）-1 の第2免疫グロブリン（Ig）ドメイン、101 個のアミノ酸残基からなるヒト VEGFR-2 の第3 Ig ドメイン及び213 個のアミノ酸残基からなるヒト IgG1 の Fc ドメイン等から構成されるサブユニットが、ジスルフィド結合を介して2 分子結合した糖タンパク質（分子量: 約 115,000）である。

(1) 原薬の製造方法

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

ヒト■■■■ cDNA ライブラリーからクローニングされたヒト VEGFR-1 ■■■■配列及びヒト VEGFR-1 の第2 Ig ドメイン、ヒト■■■■ cDNA ライブラリーからクローニングされたヒト VEGFR-2 の第3 Ig ドメイン、並びにヒト IgG1 の Fc ドメインをコードする塩基配列を結合することにより本薬遺伝子が作製された。これを、高感度緑色蛍光タンパク質（enhanced green fluorescent protein: EGFP）遺伝子、■■■■遺伝子等から構成される発現ベクターに挿入し、遺伝子発現構成体を作製された。

遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、 培地添加物A*

を含む培地を用いて 培地添加物A*耐性のクローンが選択された。当該クローンから EGFP 及び本薬の発現を指標に、種細胞株が調製され、種細胞株からマスターセルバンク（MCB）が、MCB からワーキングセルバンク（WCB）がそれぞれ調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び WCB 解凍から■■ 日間培養した細胞（Cells at the Limit of *in vitro* Cell Age Used for Production: CAL）について、アイソザイム解析、塩基配列解析及びコピー数の検討が実施され、WCB 解凍後■■ 日までの遺伝的安定性が確認された。

また、表 1 に示す純度試験が実施され、セルバンク等には、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められるレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質が検出されないことが示された。

MCB 及び WCB は■■■■で冷凍保存される。MCB は複数の施設で保存される。

MCB の保存中の安定性は、使用中の WCB がいない場合は■■ 年ごとに、WCB がある場合は■■ 年ごとに、■■■■により確認される。現時点で MCB の更新は予定されていない。

WCB の保存中の安定性は、■■ 年ごとに■■■■により確認される。WCB の更新時には、現行 WCB と同様の方法で新たなセルバンクを調製し、特性解析試験（アイソザイム解析、塩基配列解析）及び純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験）により適格性が確認される。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 1 セルバンク等における純度試験結果

試験項目	MCB	WCB	CAL
<i>in vivo</i> 試験 (モルモット、乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵)	陰性	NT	陰性
<i>in vitro</i> 試験 (MRC-5 細胞、Vero 細胞、A9 細胞 ^{a)} 及び CHO-K1 細胞)	陰性	NT	陰性
ハムスター抗体産生試験 ^{b)}	陰性	NT	陰性
マウス抗体産生試験 ^{c)}	陰性	NT	陰性
ブタウイルス試験 (ブタ精巣細胞及び Vero 細胞 ^{d)})	陰性	陰性	陰性
ウシウイルス試験 (ウシ鼻甲介細胞及び Vero 細胞)	陰性	陰性	陰性
ウシポリオーマウイルス試験	陰性	陰性	陰性
マウス微小ウイルス試験	陰性	NT	陰性
延長ミンク S ⁺ L アッセイ	陰性	NT	陰性
レトロウイルス逆転写酵素活性試験	陰性	NT	陰性
透過型電子顕微鏡観察	A 型、出芽 C 型及び細胞外 C 型レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めなかった	NT	A 型及び出芽 C 型レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めなかった
無菌試験	陰性	陰性	NT
マイコプラズマ否定試験	陰性	陰性	陰性
静マイコプラズマ作用	発育阻止作用を認めなかった	発育阻止作用を認めなかった	発育阻止作用を認めなかった
静菌性試験	発育阻止作用を認めなかった	発育阻止作用を認めなかった	NT
静真菌性試験	発育阻止作用を認めなかった	発育阻止作用を認めなかった	NT
微生物汚染 (黄色ブドウ球菌、 <i>Candida albicans</i> 、 <i>Aspergillus niger</i> 及び大腸菌)	NT	NT	陰性/発育阻止作用を認めなかった

NT：未実施

a) CAL では MRC-5 細胞、Vero 細胞及び CHO-K1 細胞のみ使用

b) ハンタンウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウス微小ウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス 3 型、センダイウイルス及びシミアンウイルス 5 を検出対象とした

c) マウス肝炎ウイルス、センダイウイルス、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス 3 型、マウス脳脊髄炎ウイルス、エクトロメリアウイルス、マウスアデノウイルス、ポリオーマウイルス、ハンタンウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、幼若マウス伝染性下痢症ウイルス、K ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウス微小ウイルス及びマウス胸腺ウイルスを検出対象とした

d) CAL ではブタ精巣細胞のみ使用

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

原薬の製造工程は、培養工程及び精製工程からなる。培養工程は、接種準備工程 (WCB の解凍及び [] での培養)、拡大培養工程 ([] 及びバイオリアクターでの培養)、生産培養工程 ([] バイオリアクターでの培養) 及びハーベスト工程 (遠心分離及びろ過) からなり、精製工程は [] クロマトグラフィー工程、低 pH ウイルス不活性化工程、[] クロマトグラフィー工程、[] クロマトグラフィー工程、ウイルス除去ろ過工程、[] クロマトグラフィー工程、[] クロマトグラフィー工程、限外ろ過・透析ろ過工程からなる。[] クロマトグラフィー後の限外ろ過・透析ろ過工程で得られた工程液が原薬とされており、[] 製 [] に分注され、[] °C 以下で保存される。

[] クロマトグラフィー後の限外ろ過・透析ろ過工程で得られた工程液が中間体とされており、[] 製 [] 又は [] 製 [] に分注され、[] °C 以下で保存される。中間体の安定性評価が実施され、保存期間は [] ヶ月とされた。中間体の管理項目として、性状、確認試験 (N 末端アミノ酸配列)、オリゴ糖プロファイル、シアル酸、pH、純度試験 (サイズ排除クロマトグラフィー [SE-HPLC])、還元及び非還元条件下の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 [SDS-PAGE<還元/非還元>]、ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動 [PAGIEF]、類縁物質^{1*}、CHO 細胞由来タンパク質 [CHOP]、CHO 細胞由来 DNA [CHOD]、不純物^{1*}、インスリン)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性、結合活性及びタンパク質含量が設定されている。なお、純度試験 (類縁物質¹) は、審査の過程において追加設定された。

重要工程は、生産培養工程、■■■■ クロマトグラフィー工程、低 pH ウイルス不活化工程、■■■■ クロマトグラフィー工程及びウイルス除去ろ過工程とされている。工程管理として、生産培養工程では、バイオバーデン及びマイコプラズマが管理され、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施される。ウイルス除去ろ過工程では、使用後のフィルター完全性試験及び金コロイド除去試験が実施される。低 pH ウイルス不活化工程におけるウイルス不活化条件は pH ■■■■ ~ ■■■■、■■■■ ~ ■■■■ 分であり、ウイルス除去ろ過工程に使用されるウイルス除去フィルターの種類が規定されている。

原薬の製造工程について、実生産スケールで製造された 3 ロットを用いたプロセスバリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示された。

実生産スケールでの CAL の評価結果より、原薬製造のための *in vitro* 細胞齢の上限が WCB 融解後 ■■■■ 日間に設定された。

実生産スケールで精製工程の不純物除去能が検討され、宿主細胞由来不純物 (CHOP、CHOD、EGFP)、培養工程由来不純物 (遺伝子組換えヒトインスリン) 及び精製工程由来不純物 (不純物^{1*}) が、十分除去されることが確認された。また、培養工程由来不純物である ^{*} 培地添加物 A に関しては、透析ろ過工程について小規模スケールでスパイク試験が実施され、十分な除去能を有することが確認された。

小規模スケール及び実生産スケールでの評価結果を踏まえ、各クロマトグラフィー工程で用いるカラム樹脂の使用回数が設定された。

各精製工程プールの安定性評価が実施され、保存条件及び保存期間が設定された。

4) 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 細胞及び培地成分である遺伝子組換えヒトインスリン以外に生物由来原料基準に規定される原材料は使用されていないが、MCB 調製時の培地には、米国産及びカナダ産ウシ胎児血清が使用されている。当該ウシ胎児血清は生物由来原料基準に適合していないが、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」(平成 21 年 3 月 27 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡) の条件を満たしていることが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (「2) セルバンクの性質及び管理」の項参照)。また、原薬製造時には、工程内管理試験として生産培養終了後の培養液についてマイコプラズマ及び外来性ウイルス等による汚染がないことを確認することとされている。

精製工程について、表 2 に示す特異的モデルウイルス及び非特異的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、精製工程は十分なウイルス不活化/除去能を有することが確認された。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

表2 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 (log ₁₀)				
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	脳心筋炎 ウイルス	レオウイルス 3型
Step 1: [] クロマトグラフィー ^{a)}	[] ^{c)}	[]	[] ^{c)}	[]	[]
Step 2: 低 pH ウイルス不活化 ^{b)}	[]	[]	[]	[]	[]
Step 3: [] クロマトグラフィー ^{a)}	[]	[]	[]	[]	[]
Step 4: ウイルス除去 ^{b)}	[]	[]	[]	[]	[]
総ウイルススクリアランス指数	> 19.7	> 9.3	> 20.0	> 13.8	> 7.2

NT: 未実施

a) 未使用樹脂を用いた [] 試験及び再使用樹脂を用いた [] 試験の結果のうち最低値を示した

b) [] 試験の結果のうち最低値を示した、c) 定量的 PCR の結果

5) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

開発初期段階の製造方法から順に IVT P1、IVT P2、IVT P3 及び IVT P3 改良法とし、原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである。IVT P1 及び IVT P2 間では、Step [] ([]) におけるバイオリアクターのスケールアップが行われた。IVT P2 及び IVT P3 間では、Step [] ([]) における [] の変更が行われた。IVT P3 及び IVT P3 改良法間では、Step [] ([]) における [] 及び [] の変更が行われた。

また、製造方法の変更に伴い、同等性/同質性評価が実施され、製造方法の変更前後の原薬は同等/同質であることが確認された。なお、製造方法の主な変更は [] 以前の工程に係る変更であったことから、同等性/同質性評価には主に [] のデータが用いられた。

(2) 原薬

1) 構造・組成

原薬の特性解析として、以下の結果が確認された。

① 一次構造

- ・ エドマン分解法により、本薬の N 末端アミノ酸配列は、cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列 (理論配列) と同一であった。
- ・ トリプシン消化ペプチドマッピング及び Asp-N 消化ペプチドマッピングにより得られたアミノ酸配列は、理論配列と一致した。
- ・ エレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS) により測定した分子量は、432 アミノ酸残基からなる理論配列から C 末端リジンをコードする配列を除いた配列より推定される分子量とほぼ一致した。
- ・ トリプシン消化ペプチドマッピングにより、C 末端リジンを有する分子の割合は [] ~ [] % であり、 []、 []、 [] における脱アミド化、 []、 [] における酸化が認められた。

② 高次構造

- ・ 分子内ジスルフィド結合が 4 ヶ所、分子間ジスルフィド結合が 2 ヶ所存在した。
- ・ フーリエ変換赤外分光法により、本薬の α-ヘリックス含量は約 [] %、β シート含量は約 [] % であった。
- ・ 遠紫外円偏光二色性分光法により、本薬は [] 構造主体の二次構造を有していた。
- ・ 近紫外円偏光二色性分光法により、 [] 領域 ([] ~ [] nm) に [] のピークが認められた。
- ・ 蛍光発光分光法により、 [] nm に極大波長を認めた。

③ 糖鎖構造

- 還元及びアルキル化後、ペプチド-*N*-グリコシダーゼ F (PNGase F) 処理により N 結合型糖鎖を除去した試料及び N 結合型糖鎖を除去していない試料を用いたトリプシン消化ペプチドマップの比較により、N 結合型糖鎖の結合した糖ペプチドが同定された。また、当該トリプシン消化ペプチドマップのタンデム質量分析法による解析により、主要な N 結合型糖鎖は複合型 2 分岐構造であり、糖鎖末端に 0、1 又は 2 個のシアル酸が付加していた。また、5 ヶ所の N 結合型糖鎖結合部位のうち、Asn³⁶、Asn⁶⁸、Asn¹²³、Asn¹⁹⁶ に結合する糖鎖にはシアル酸が含まれるが、Fc ドメインに位置する Asn²⁸² に結合する糖鎖にはシアル酸が含まれないこと、Asn³⁶、Asn⁶⁸、Asn²⁸² に結合する糖鎖にはフコースが付加しているが、Asn¹²³、Asn¹⁹⁶ に結合する糖鎖にはフコースが付加していなかった。なお、糖ペプチドから遊離させた N 結合型糖鎖についてオリゴ糖プロファイルを測定した場合も同様の結果であった。
- 単糖の定量組成分析を行ったところ、本薬 1 mol 当たり mol の *N*-アセチルガラクトサミン、mol のマンノース、mol のガラクトース、mol のフコースを含んでいた。
- シアル酸の定量分析を行ったところ、本薬 1 mol 当たり約 mol のシアル酸を含んでいた。
- PNGase F 処理により遊離させた N 結合型糖鎖を用いてオリゴ糖プロファイルを測定したところ、末端のシアル酸が 0、1、2 及び 3 個付加した糖鎖の全糖鎖に対する割合は、それぞれ約 %、%、% 及び % であった。
- N*-グリコリルノイラミン酸が付加した糖鎖は確認されなかった。
- 還元及び N 結合型糖鎖の除去を行った試料の分子量は理論配列から C 末端リジンをコードする配列を除いた配列より推定される分子量とほぼ一致し、O 結合型糖鎖は存在しないと推測された。

④ 物理的・化学的性質

[分子量]

- ESI-MS により測定したところ、理論配列から C 末端リジンをコードする配列を除いた配列より推定される分子量とほぼ一致した。
- 多角度レーザー光散乱法 (MALLS) により、主要な分子種の平均分子量は約 116 kDa であった。

[電気泳動]

- SDS-PAGE<非還元>の結果、約 115 kDa の主バンドの他に、高分子量分子種のバンド及び複数の断片化した分子種のバンドが確認された。なお、N 末端アミノ酸配列解析により、いずれの分子種も本薬の分子変化体であることが確認されている。
- SDS-PAGE<還元>の結果、約 kDa の主バンドの他に、複数の断片化した分子種のバンドが認められた。なお、N 末端アミノ酸配列解析により、いずれの分子種も本薬の分子変化体であることが確認されている。
- PAGIEF の結果、等電点 ~ の範囲に 種類のアイソフォームが認められた。

[液体クロマトグラフィー]

- SE-HPLC の結果、主ピークの他に、量体のピークが確認された。
- クロマトグラフィー及び クロマトグラフィーについて、様々な試験条件の検討が行われたが、単一のピークのみが認められた。

[その他]

- 種々の濃度のヒト血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) -A₁₆₅ の存在下及び非存在下における本薬とヒト VEGF-A₁₆₅ との結合の化学量論組成をサイズ排除クロマトグラフィー

一-多角度レーザー光散乱法 (SEC-MALLS) により求めたところ、本薬 (二量体) とヒト VEGF-A₁₆₅ (二量体) は 1:1 で結合し、高次複合体を形成しなかった。

⑤ 生物学的性質

- VEGFR-1 の細胞外ドメインをコードする遺伝子等を導入した HEK293 細胞 (ヒト胎児腎細胞) を用いたルシフェラーゼアッセイにより、本薬は VEGFR-1 と VEGF-A₁₆₅ 及び VEGF-A₁₂₁ の結合を濃度依存的に阻害した (参考 4.2.1.1-12)。
- 表面プラズモン共鳴法により、本薬はヒト VEGF-A₁₆₅、ヒト VEGF-A₁₂₁、ヒト胎盤増殖因子 (placental growth factor: PIGF) -2 及びヒト PIGF-1 に対し親和性を示すが、ヒト VEGF-C 及びヒト VEGF-D に対しては親和性を示さなかった (4.2.1.1-3)。
- 本薬は補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞傷害作用のいずれも示さなかった (4.2.1.1-4)。

⑥ 目的物質関連物質

- トリプシン消化ペプチドマッピングで認められた酸化体が目的物質関連物質とされた。

2) 不純物

① 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物 (CHOP、CHOD、EGFP)、培養工程由来不純物 (遺伝子組換えヒトインスリン、^{*}増地添加物 A) 及び精製工程由来不純物 (不純物 1^{*}) が製造工程由来不純物とされ、いずれも製造工程で十分除去されることが確認されている (「(1) 原薬の製造方法、3) 製造工程」の項参照)。また、CHOD 及び ^{*}不純物 1 残存量は中間体において、CHOP 残存量は中間体及び原薬の規格及び試験方法において、それぞれ管理されている

② 目的物質由来不純物

断片化した分子種、凝集体、脱アミド体及び XXXXXXXXXX 分子種が目的物質由来不純物とされ、いずれも原薬と製剤の規格及び試験方法 (純度試験) により管理される。なお、凝集体については、特に XXXXXXXXXX クロマトグラフィー工程において低減されることが確認されている。

③ 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (N 末端アミノ酸配列、ウェスタンブロッティング)、オリゴ糖プロファイル、シアル酸、pH、純度試験 (SE-HPLC、SDS-PAGE<還元/非還元>、PAGIEF、類縁物質 1^{*}、CHOP)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性、結合活性及びタンパク質含量が設定されている。なお、結合活性は、審査の過程において追加設定された。

④ 原薬の安定性

IVT P3 原薬 (実生産スケールで製造された原薬) を XXXXXXXXXX 製 XXXXXXXXXX で保存したものについて、表 3 に示す安定性試験が実施された。苛酷試験 (光) については XXXXXXXXXX 製 XXXXXXXXXX で保存した検体も使用された。

表 3 原薬の安定性試験の概略

	保存条件	試験項目
長期保存試験	XXXX °C (XX ヶ月、4ロット)	性状、オリゴ糖プロファイル、シアル酸、pH、純度試験 (SE-HPLC、SDS-PAGE<還元/非還元>、PAGIEF、類縁物質 1 [*])、微生物限度 ^{a)} 、生物活性、タンパク質含量、結合活性
加速試験	XX °C (XX ヶ月、3ロット)	
苛酷試験 (温度)	XX °C (XX ヶ月、3ロット)	
苛酷試験 (光)	白色蛍光ランプ (積算照度 120 万 lx・hr) 及び近紫外蛍光ランプ (総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²)、 XX °C (1ロット)	

a) 長期保存試験でのみ 1 年ごとに実施

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

長期保存試験では、いずれの試験項目についても試験期間を通じて明確な変化は認められず、安定であることが示された。

加速試験では、純度試験（SE-HPLC）で主ピークの割合が減少し、凝集体のピークの割合が増加する傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、純度試験（SE-HPLC）で主ピークの割合が減少し、凝集体のピークの割合が増加する傾向が認められた。また、純度試験（SDS-PAGE<還元>）で主バンドの割合が減少する傾向が認められた。また、純度試験（SDS-PAGE<非還元>）で主バンドの割合が減少し、類縁物質 2* の割合が増加する傾向が認められた。

苛酷試験（光）では、いずれの██████████で保存した検体についても、純度試験（SE-HPLC）で主ピークの割合が減少し、凝集体のピークの割合が増加する傾向が認められた。また、いずれの██████████で保存した検体についても、純度試験（SDS-PAGE<還元/非還元>）で主バンドの割合が減少する傾向が認められた。

これらの安定性試験成績に基づき、原薬の有効期間は、██████████製██████████中で遮光して██████████℃以下で保存するとき、██████ヶ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤は水性注射剤であり、バイアル製剤（アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL）及びシリンジ製剤（アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL）が申請されている。

開発の過程で処方の変更されており、初期段階の処方から順に初期臨床試験用製剤、申請製剤として、各々の処方を表 4 に示す。臨床試験において、初期臨床試験用製剤は海外第 I 相試験（5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験、5.3.3.2-5: 603 試験）及び海外第 II 相試験（5.3.5.1-1: 508 試験）に用いられ、申請製剤は海外第 I 相試験（5.3.3.2-5: 603 試験、5.3.3.2-1: 702.PK 試験）、海外第 III 相試験（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験）及び第 III 相国際共同試験（5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）に用いられた。

表 4 初期臨床試験用製剤及び申請製剤の処方

成分名	初期臨床試験用製剤		申請製剤	
	分量			
本薬	40.0 mg/mL			
リン酸二水素ナトリウム一水和物	10 mmol/L ^{a)}			
リン酸水素ナトリウム七水和物				
塩化ナトリウム	135 mmol/L	40 mmol/L		
精製白糖	-	5 %		
██████████	██████ %	-		
ポリソルベート 20	-	0.03 %		

:- 含有せず、a) リン酸ナトリウム塩として

2) 製剤化工程

バイアル製剤の製造方法は、██████████工程、██████████工程、ろ過・充てん工程、██████████工程、██████████工程、██████████工程、無菌ろ過・充てん工程、包装・表示工程、保管・試験工程からなる。二次包装は紙箱であり、フィルター付き採液針が同梱される。重要工程は██████████工程及び無菌ろ過・充てん工程とされている。工程管理として、██████████工程では pH が管理される。無菌ろ過・充てん工程では、██████████の██████████のバイオバーデンが管理され、ろ過前後のフィルター完全性試験が実施される。

苛酷試験（光）では、純度試験（SE-HPLC）で主ピークの割合が減少し、凝集体のピークの割合が増加する傾向が認められた。また、純度試験（SDS-PAGE＜還元／非還元＞）で主バンドの割合が減少する傾向が認められた。

申請者は、これらの安定性試験成績に加え、容器施栓系として ■ mL 容量のガラス製バイアルを用いた製剤及び ■ のシリンジ製剤を検体とした安定性試験成績に基づき、製剤（バイアル製剤及びシリンジ製剤）は、遮光し、凍結を避け、2～8℃で保存するとき、有効期間は 18 ヶ月と設定された。

（4）標準物質

現行の標準物質は特性解析を行った IVT P ■ 原薬を小分けしたものであり、■℃で保存されている。標準物質の更新の際には、性状、確認試験（N 末端アミノ酸配列）、オリゴ糖プロファイル、シアル酸、pH、純度試験（SE-HPLC、SDS-PAGE＜還元／非還元＞、PAGIEF、類縁物質 1* ）、生物活性、結合活性、タンパク質含量、■、■、■、■、■及び ■ の各試験を実施し、標準物質としての適格性を確認するとされている。

< 審査の概略 >

（1）生物活性（規格及び試験方法）について

機構は、原薬及び製剤の規格及び試験方法に設定された生物活性について、規格値が広く設定されていること、長期保存試験の結果が一定の傾向を示しておらず、ロット分析や長期保存試験において規格値の上限に近接又は逸脱する測定値が認められたことから、設定された試験方法の精度等に問題があり、現時点で当該試験方法の適切性について判断することは困難と考えた。そのため機構は、精度等の改善を目的として試験成立条件の厳格化や検体測定時の繰り返し回数増加等について検討した上で、検討内容に応じて分析法バリデーションを再度実施する等の対応を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。生物活性の試験方法について種々の検討を行っているが、現時点で更なる改善を行うことは困難であることから、開発段階で用いられていた結合活性の試験を原薬及び製剤の規格及び試験方法に追加設定し、生物活性の試験結果の信頼性を補完する。結合活性は、酵素免疫測定法により抗 VEGF 抗体への VEGF の結合に対する本薬の 50% 阻害濃度を測定する試験であり、原薬及び製剤のロット分析、並びに安定性試験における生物活性及び結合活性の試験結果の比較により、両試験は同等の結果を与えることが確認されている。なお、米国においても、審査の過程で原薬及び製剤の規格及び試験方法として、結合活性が追加設定されている。

機構は、原薬及び製剤の生物活性の管理に関し、現時点では検出系の異なる 2 つの試験方法（生物活性及び結合活性）を設定して精度等に係る問題点を補完するとの対応でやむを得ないとする。ただし機構は、今後、実生産スケールで製造された原薬、中間体及び製剤のロット分析結果が蓄積された段階で、それぞれ規格値の厳格化等を検討する必要があることから、当該検討結果について遅滞なく機構に提示するよう申請者に求め、申請者は了解した。

（2）製剤の有効期間について

機構は、バイアル製剤及びシリンジ製剤の有効期間はいずれも「18 ヶ月」と設定されているが、バイアル製剤の長期保存試験では、12 ヶ月目に生物活性の結果が規格値から逸脱したロットが認められ

ていることから、バイアル製剤の有効期間を18ヶ月と設定することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、バイアル製剤の長期保存試験では、12ヶ月目に3ロット中1ロットの生物活性の結果が規格値から逸脱したが、当該ロットについて、事前に定めた生物活性の逸脱時の規定に従い追加試験を実施したところ、追加試験の結果はすべて規格値に適合したこと、当初の規格値から逸脱した結果について、USPに規定された異常値検定を行った結果、規格値から逸脱した当初の試験結果は異常値と判定されたことから、追加試験の結果を当該ロットの生物活性としたと説明した。したがって申請者は、バイアル製剤の有効期間を「18ヶ月」と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 新添加物について

本剤には、新添加物として、リン酸二水素ナトリウム一水和物（緩衝剤）、精製白糖及びポリソルベート20（安定剤）が使用されている。

機構は、これらの添加物の規格及び試験方法、並びに安全性に特段の問題は認められず、本剤におけるこれらの添加物の使用に特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に記載のない限り、数値は平均値で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* における検討

① VEGFファミリー関連リガンドに対する結合親和性

本薬の各種血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) ファミリー関連リガンドに対する親和性が表面プラズモン共鳴法により検討された。本薬のヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁ 及び VEGF-B に対する平衡解離定数 (K_D) は、それぞれ 0.497、0.360、1.92 pM であり、ヒト VEGF-C 及び VEGF-D に対して結合親和性を示さなかった。ヒト胎盤増殖因子 (placental growth factor: PlGF) -1 及び PlGF-2 に対する K_D は、それぞれ 392.0 及び 38.8 pM であった。また、本薬のマウス VEGF-A₁₆₄、VEGF-A₁₂₀ 及び PlGF-2、ラット VEGF-A₁₆₄、並びにウサギ VEGF-A₁₆₅ に対する K_D は、それぞれ 0.585、0.571 及び 3.33、0.471、並びに 0.775 pM であった (4.2.1.1-1、4.2.1.1-11)。

② ヒト VEGF 受容体のリン酸化及びカルシウム動員に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells: HUVEC) を用いて、VEGF-A₁₆₅ による VEGF 受容体 (VEGFR) -2 のリン酸化及び細胞内カルシウム動員に対する本薬の作用が検討された。本薬 (0.5~3.0 nM) は、ヒト VEGF-A₁₆₅ (1.0 nM) に対してモル比 1:1 以上となる 1.0 nM 以上の濃度で、VEGFR-2 のチロシンリン酸化の誘導を阻害した。また、本薬 (0.0549~40 nM) は VEGF-A₁₆₅ (0.050 nM) による細胞内カルシウム動員を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度 (IC₅₀) は 1.20~1.73 nM であった (4.2.1.1-3)。

③ 抗体依存性細胞傷害作用及び補体依存性細胞傷害作用

HUVEC 及び腫瘍細胞株（肺癌 Calu-6、大腸癌 DLD-1、類表皮癌 A431 細胞株）を用いて、本薬の抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC）作用及び補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity: CDC）作用が検討された。本薬（0.85 pM～50 nM）は、VEGF-A₁₆₅（10 nM）の有無にかかわらず ADCC 作用及び CDC 作用を示さなかった（4.2.1.1-4）。

2) *in vivo* における検討

① サルにおけるレーザー誘発脈絡膜新生血管形成に対する作用

カニクイザルの黄斑部にレーザー照射により脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization: CNV）形成を誘発し、誘発前及び CNV 形成後に本薬を投与することにより、本薬の CNV 形成抑制効果及び治療効果が検討された。本薬（50、250 及び 500 µg/眼）を 2 週間に 1 回、計 3 回硝子体内投与し、本薬初回投与 5～7 日後にレーザー照射したとき、グレード 4 の CNV 病変¹⁾（造影前期又は中期の鮮明な過蛍光とレーザー照射部位の境界を越えて広がる後期蛍光漏出を有する病変）は、対照（溶媒投与）群ではレーザー照射 15、20 及び 29 日後にレーザー照射部位の 26.9～32.4 %であったのに対し、本薬群では 50 µg/眼群の 20 及び 29 日後、500 µg/眼群の 29 日後にわずか（レーザー照射部位の 0.9～5.6 %）に認められたのみであった。また、本薬（500 µg/眼）をレーザー照射 13～15 日後に単回硝子体内投与したとき、グレード 4 の CNV 病変のレーザー照射部位に対する割合は、レーザー照射後 15 日目の 44.4 % から、本薬投与によりレーザー照射後 20 日目に 1.9 %、29 日目に 0 %まで減少した（4.2.1.1-7）。

② ラット糖尿病モデルにおける作用

ストレプトゾシン腹腔内投与により作製したラット糖尿病モデルを用いて、網膜血管透過性亢進に対する本薬の作用が検討された。片眼に本薬（3 µg/眼）を単回硝子体内投与したとき、投与 50 時間後の網膜の血管漏出は、対照（ヒト Fc 投与）眼では非糖尿病ラットの約 3 倍であったのに対し、本薬投与眼では非糖尿病ラットと同程度であり、その作用は本薬投与 1 週間後にも認められた（4.2.1.1-8）。

③ マウス酸素誘発虚血性網膜症モデルにおける作用

幼若マウスを高酸素環境に曝露した後、通常酸素環境下に戻すことにより作製した酸素誘発虚血性網膜症モデルを用いて、血管新生に対する本薬の作用が検討された。本薬（0.24 及び 0.5 µg/眼）を単回硝子体内投与したとき、いずれの用量でも網膜の病的な新生血管の形成が抑制され、0.5 µg/眼では網膜の無血管領域における正常な血管の再生が抑制された（4.2.1.1-9）。

(2) 安全性薬理試験

本薬は高度に標的化されたバイオテクノロジー応用医薬品であり、本剤は局所投与であることから、「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）に基づく、中枢神経系及び心血管系に及ぼす影響に関する試験は実施されておらず、GLP 非準拠で実施された血圧に及ぼす影響を検討した試験（参考 4.2.1.3-9）及び毒性試験（4.2.3.2-15、4.2.3.2-17）の成績が提出された。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

¹⁾ CNV 病変は、フルオレセイン蛍光眼底造影により、「グレード 1: 過蛍光なし、グレード 2: 漏出を伴わない過蛍光、グレード 3: 造影前期又は中期の過蛍光と後期蛍光漏出、グレード 4: 造影前期又は中期の鮮明な過蛍光とレーザー照射部位の境界を越えて広がる後期蛍光漏出」の 4 段階で評価された。

カニクイザルに本薬（3、10及び30 mg/kg）を1～15週目は週1回、16～27週目は2週間に1回、6ヶ月間（計21回）静脈内投与、並びに本薬（1.5、5、15及び30 mg/kg）を1週間に2回、13週間（計26回）皮下投与したとき、中枢神経系の異常を示唆する所見は認められなかった（4.2.3.2-15、4.2.3.2-17）。

2) 心血管系に及ぼす影響

マウスに本薬（2.5及び25 mg/kg）、ラットに本薬（0.05、0.15、0.5、1、2.5、5、10及び25 mg/kg）をそれぞれ単回皮下投与したとき、マウスでは2.5 mg/kg以上、ラットでは0.5 mg/kg以上で収縮期血圧及び拡張期血圧の用量依存的な上昇が認められた。マウスでは25 mg/kgでそれぞれ最大17.3及び13.5 mmHg、ラットでは10 mg/kg以上で最大となり、25 mg/kgでそれぞれ最大22及び17.8 mmHg上昇した。マウス及びラットのいずれにおいても血圧上昇の持続期間は用量依存的に延長し、血清中遊離型本薬濃度が約1 µg/mLを下回るまで持続した（参考4.2.1.3-9）。

カニクイザルに本薬（3、10及び30 mg/kg）を1～15週目は週1回、16～27週目は2週間に1回、6ヶ月間（計21回）静脈内投与、並びに本薬（1.5、5、15及び30 mg/kg）を1週間に2回、13週間（計26回）皮下投与したとき、心拍数及び心電図パラメータに明らかな影響は認められなかった²⁾（4.2.3.2-15、4.2.3.2-17）。

3) 呼吸器系に及ぼす影響

ラットに本薬（10、50及び250 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与7日後まで呼吸数、一回喚気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間、最大吸気流速、最大呼気流速及びenhanced pause（気道収縮の指標）に対する影響は認められなかった（4.2.1.3-6）。

4) 創傷修復／治癒に及ぼす影響

ウサギ切開創及び切除創治癒モデルに本薬（0.3、3及び30 mg/kg）を切開創作製2日前、2、6及び10日後、並びに切除創作製2日前、4、10及び16日後に静脈内投与したとき、切開創治癒モデルでは血管密度の低下及び創傷の伸長強度の低下、切除創治癒モデルでは線維化反応の減少、表皮過形成の減少及び血管新生の減少が認められ、用量依存的な創傷修復・治癒の抑制が認められた（4.2.1.3-7、4.2.1.3-8）。

5) 血栓形成に及ぼす影響

ウサギ電氣的傷害誘発血栓症モデルに本薬（0.3、3及び30 mg/kg）を電氣的傷害6及び3日前、約30分前に静脈内投与したとき、血栓性閉塞形成までの期間、活性化血液凝固時間、血栓を含む血管重量、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間に対する明らかな影響は認められなかった（4.2.1.3-5）。

<審査の概略>

(1) 本薬と類薬を比較した薬理学的特性について

機構は、本薬の薬理学的特性について、類薬との異同を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及びラニビズマブのVEGF及びPIGFに対する結合親和性、並びにVEGFR-1及びVEGFR-2の活性化阻害作用³⁾は表6のとおりであり、本薬はラニビズマブと比較してVEGF-A

²⁾ サル静脈内投与又は皮下投与試験（4.2.3.2-15、4.2.3.2-17）では、血圧に対する影響は認められなかったが、測定時に陰性変力作用を有するケタミンを使用したこと、拘束下で非観血的方法（カフ法）により測定したことが影響し、血圧上昇がマスクされた可能性があると考えられている。

³⁾ VEGFR-1又はVEGFR-2を発現させたHEK293細胞株（ヒト胎児腎細胞）を用いて、ルシフェラーゼアッセイにより測定された。

(VEGF-A₁₆₅ 及び VEGF-A₁₂₁) に対する結合親和性が高く、VEGF-A を介した VEGFR (VEGFR-1 及び VEGFR-2) 活性化阻害作用が強いこと、ラニビズマブが結合親和性を示さない VEGF-B 及び PIGF-2 にも結合することを説明した。

表 6 本薬及びラニビズマブの VEGF 及び PIGF に対する結合親和性、並びに VEGFR-1 及び VEGFR-2 活性化阻害作用

測定リガンド	結合親和性 (K_D [pM])		VEGFR-1 活性化阻害作用 ^{b)} (IC_{50} [pM])		VEGFR-2 活性化阻害作用 ^{b)} (IC_{50} [pM])	
	本薬 ^{a)}	ラニビズマブ	本薬	ラニビズマブ	本薬	ラニビズマブ
ヒト VEGF-A ₁₆₅	0.497	46 ^{b)}	16 ± 2.2	1,140 ± 226	26 ± 11	845 ± 185
ヒト VEGF-A ₁₂₁	0.360	≤99 ^{c)}	15 ± 2.4	675 ± 165	16 ± 2.5	576 ± 84
ヒト VEGF-B	1.92	nb ^{d)}	-	-	-	-
ヒト PIGF-2	38.8	nb ^{b)}	2,890 ± 227	nb	-	-
ヒト PIGF-1	392	-	-	-	-	-

平均値 ± 標準誤差、nb: 特異的結合又は阻害作用を示さず、-: データなし

a) 4.2.1.1-1、4.2.1.1-11、参考 4.2.1.1-12、b) 参考 4.2.1.1-12、c) Lowe J et al, *Exp Eye Res*, 85: 425-430, 2007

d) ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL 承認時添付資料 4.2.1.2-1

その上で申請者は、滲出型加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) の病態において、VEGF-A は CNV 形成及び CNV の血管漏出に關与する主要な因子であり (Bressler NM, *Ophthalmol*, 116: S15-S23, 2009、Ni Z et al, *Ophthalmologica*, 223: 401-410, 2009)、本薬は VEGF-A に対する結合親和性が高く、VEGF-A を介した VEGFR 活性化阻害作用が強いことから、ラニビズマブが効果を示さない低濃度でも効果が期待でき、長い投与間隔でも同等の効果が得られる可能性がある (Stewart MW et al, *Br J Ophthalmol*, 92: 667-668, 2008) と考えていることを説明した。

また申請者は、滲出型 AMD 患者や動物モデルの CNV では、VEGF-A の上昇に加えて VEGF-B 及び PIGF の発現が認められること (Rakic JM et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44:3186-3193, 2003)、VEGF-B を網膜に過剰発現させたマウスではレーザー誘発 CNV 形成の亢進及び血管透過性の亢進が認められたこと (Zhong X et al, *Molecular Vision*, 17:492-507, 2011)、PIGF 欠損マウス及び抗 PIGF 抗体を投与した野生型マウスではレーザー誘発 CNV 形成及び炎症が抑制されたこと (Van de Veire S et al, *Cell*, 141: 178-190, 2010) 等が報告されていることから、現時点ではその臨床的意義は明確ではないものの、本薬はラニビズマブが結合親和性を示さない VEGF-B 及び PIGF-2 にも結合することにより、病的血管新生及び過度の血管透過性亢進の抑制に寄与する可能性があると考えていることを説明した。

機構は、本薬の薬理学的特性から想定される安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、VEGF-B 又は PIGF 遺伝子のホモ接合性欠損により、マウスの表現型の変化や血管系の明らかな異常は認められないと報告 (Aase K et al, *Circulation*, 104: 358-364, 2001、Carmeliet P et al, *Nat Med*, 7: 575-583, 2001) されており、VEGF-B 及び PIGF は、VEGF-A と異なり生理的な血管機能への関与は少ないと考えられていること (Cao Y, *Sci Signal*, 59: re1, 2009)、臨床推奨用量である本薬 2 mg/眼及びラニビズマブ 0.5 mg/眼を硝子体内投与したとき、最高血漿中遊離型濃度は本薬で約 174 pM (約 20 ng/mL、5.3.3.2-1: 702.PK 試験)、ラニビズマブで約 31 pM (約 1.5 ng/mL、ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL 添付文書、2009 年 8 月改訂) であり、いずれも全身曝露量は極めて低いこと、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) の併合解析における有害事象発現率は、ラニビズマブ群、本剤 0.5 mg/4 週群、2 mg/4 週群及び 2 mg/8 週群でそれぞれ 95.3 % (567/595 例)、94.2 % (556/601 例)、95.8 % (587/613 例) 及び 96.9 % (591/610 例) であり、眼及び眼以外のいずれの有害事象発現率も本薬とラニビズマブで大きな違いは認められていないことから、臨床使用時に本薬の薬理学的特性が安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、現時点では本薬が VEGF-B 及び PIGF に結合することによる臨床的影響は不明であるものの、少なくとも類薬であるラニズマブと同様に VEGF-A を介して滲出型 AMD の病態に作用することが示唆されており、本薬の薬理学的特性は概ね明らかになっているものと考えられる。一方で機構は、本薬の VEGF-A に対する結合親和性はラニズマブよりも高く、臨床推奨用量における本剤投与時の全身曝露量はラニズマブよりも高いと推定されることから、安全性に及ぼす影響については、臨床試験成績を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布及び排泄に関する試験成績が提出された。

本薬の血清又は血漿中遊離型 (VEGF 非結合型) 及び結合型 (本薬-VEGF 複合体) 濃度は、酵素免疫測定法 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA、定量下限: ラット血清中遊離型濃度 7.75 ng/mL、ウサギ血漿中遊離型濃度 156 ng/mL、ウサギ血漿中結合型濃度 44 ng/mL、サル血清中遊離型濃度 175.5 ng/mL、サル血漿中遊離型濃度 156.5 ng/mL、サル血漿中結合型濃度 39.05 ng/mL) を用いてバリデートされた方法で測定された。本薬の眼組織 (硝子体、網膜及び脈絡膜) 中遊離型濃度は、ELISA (定量下限: 硝子体 76.75 ng/mL、網膜及び脈絡膜 31.3 ng/g) により測定された。血清中抗アフリベルセプト抗体濃度は、ELISA (定量下限: ウサギ 625 ng/mL、サル 894 mIU/mL) によりバリデートされた方法で測定された。生体試料中放射能濃度は、ガンマカウンタにより測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性有色ウサギの両眼に本薬 0.5 mg/眼を単回硝子体内投与したとき、網膜、脈絡膜及び血漿中遊離型及び結合型本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、遊離型本薬濃度は硝子体と比較して網膜及び脈絡膜で顕著に低かった (4.2.2.3-2)。

表 7 有色ウサギの両眼に本薬 0.5 mg/眼を単回硝子体内投与したときの眼組織及び血漿中本薬の薬物動態パラメータ

測定物質	測定組織	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL 又は µg/g)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL 又は µg·h/g)	t _{1/2} (h)
遊離型	硝子体	6.0	491	66,053	115
	網膜	24	20.8	3,295	132
	脈絡膜	1.0	36.2	3,045	115
	血漿	72	0.52	213	157
結合型	硝子体	240	0.61	2,907	3,199
	血漿	240	1.26	588	171

雌雄サルの両眼に本薬 0.05、0.25、0.5、1 及び 2 mg/眼を 4 週間に 1 回、12 週間 (計 4 回)、並びに本薬 4 mg/眼を 6 週間に 1 回、18 週間 (計 3 回) 反復硝子体内投与したとき、最終投与 7 日後の硝子体中遊離型本薬濃度、初回投与後の血漿中遊離型及び結合型本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、0.05 mg 投与時の血漿中遊離型本薬濃度はいずれの測定時点でも定量下限 (0.157 µg/mL) 未満であったが、0.25 mg 以上で硝子体中遊離型本薬濃度、血漿中遊離型及び結合型濃度はいずれも用量依存的に増加した。反復投与により、血漿中遊離型本薬濃度に影響は認められなかったが、血漿中結合型本薬の C_{max} は初回投与後の約 1.8~2.0 倍まで増加した (4.2.3.2-8、4.2.3.2-9)。

表 8 サルの両眼に本薬を硝子体内投与したときの硝子体中及び血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 ^{a)} (mg/眼)	硝子体中 遊離型本薬 濃度 ^{b)} ($\mu\text{g/mL}$)	血漿中 ^{c)}				
		遊離型本薬			結合型本薬	
		T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-28d} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)
0.05	5.32 ± 1.99	NA	NA	NA	72	0.10
0.25	26.8 ± 7.06	24	0.61 ± 0.22	4.91 ± 2.96	72	0.34
0.5	50.2 ± 18.2	24	1.18 ± 0.50	11.5 ± 4.35	72	0.47
1	94.3 ± 39.3	24	3.02 ± 1.40	19.2 ± 10.7	336	1.53
2	181 ± 45.8	24	9.29 ± 7.15	70.9 ± 29.9	336	2.39
4	304 ± 89.7	72	10.4 ± 2.52	110 ± 34.4	504	3.19

NA: 算出不可、a) 0.05~0.5 mg/眼は 4.2.3.2-8、1~4 mg/眼は 4.2.3.2-9、b) 最終投与 7 日後、c) 初回投与後

雌雄サルの両眼に本薬 0.5、2 及び 4 mg/眼を 4 週間に 1 回、36 週間（計 9 回）反復硝子体内投与したとき、最終投与 7 日後の硝子体中遊離型本薬濃度は、それぞれ 42.0 ± 20.2 、 148 ± 79.5 及び 265 ± 85.9 $\mu\text{g/mL}$ 、初回投与後の血漿中遊離型本薬の T_{\max} はいずれも 24 時間、 C_{\max} はそれぞれ 1.37 ± 0.41 、 6.22 ± 1.87 及び 13.9 ± 3.90 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-28d} はそれぞれ 6.31 ± 1.95 、 41.0 ± 15.0 及び 113 ± 30.6 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、初回投与後の血漿中結合型本薬の T_{\max} は 168~336 時間、 C_{\max} はそれぞれ 0.60、2.27 及び 2.69 $\mu\text{g/mL}$ であり、血漿中結合型本薬濃度は 2 mg 以上でほぼ一定となった（4.2.3.2-11）。

雌雄サルに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中遊離型本薬の $AUC_{0-\infty}$ は $10,235 \pm 1532$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 98 ± 31 時間であった。また、雌雄サルに本薬 0.75、1.5、5 及び 15 mg/kg を単回皮下投与したとき、血清中遊離型本薬の T_{\max} は 32~64 時間、 C_{\max} はそれぞれ 3.7 ± 2.0 、 6.5 ± 2.6 、 36.2 ± 13.0 及び 101 ± 20.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 511 ± 217 、 $1,089 \pm 389$ 、 $8,704 \pm 2,584$ 及び $24,379 \pm 5,207$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 55 ± 18 、 45 ± 10 、 118 ± 19 及び 101 ± 39 時間であり、血清中遊離型本薬濃度は用量比以上に増大し、高用量では本薬と内因性 VEGF との結合が飽和することにより、クリアランス (CL/F) が低下したと考えられている。 $AUC_{0-\infty}$ から算出した本薬 5 mg 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 85 % であった（4.2.2.2-4）。

(2) 分布

雌性ラットに ^{125}I 標識体（本薬）1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の組織中放射能は、投与量の約 75 % が血清中に存在し、主に肝臓（投与量の 11.4 %）、次いで腎臓、脾臓、肺及び心臓（それぞれ投与量の 1.33、0.42、0.34 及び 0.19 %）の順に分布し、副腎、小腸、大腸、結腸、脂肪、大腿筋及び甲状腺（投与量の 0.01~0.04 %）でも認められた。甲状腺を除き、いずれの組織・臓器においても放射能は経時的に減少した。なお、甲状腺では ^{125}I 標識体（本薬）が生体内で分解され、遊離した ^{125}I が集積したため、経時的な放射能の低下が認められなかったと考えられている（4.2.2.3-1）。

(3) 排泄

腎結紮又は疑似手術を施した雌性ラットに本薬 1 mg を単回静脈内投与したとき、血清中遊離型本薬の投与 5 分後（初回測定時点）の濃度はそれぞれ 26.9 ± 3.52 及び 27.3 ± 4.82 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-10h} はそれぞれ 164 ± 17.3 及び 164 ± 14.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、腎結紮による明らかな影響は認められなかった（4.2.2.7-1）。

<審査の概略>

(1) 抗アフリベルセプト抗体産生について

機構は、抗アフリベルセプト抗体が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、非臨床試験において、サル4、13週間及び6ヶ月間静脈内投与試験(4.2.3.2-13、4.2.3.2-14、4.2.3.2-15)、サル4及び13週間皮下投与試験(4.2.3.2-16、4.2.3.2-17)において、抗アフリベルセプト抗体は計21例⁴⁾に認められ、そのうち5例で血漿中遊離型及び結合型本薬濃度の明らかな低下が認められたこと、また臨床投与経路である硝子体内投与では、サル13週間及び8ヶ月間硝子体内投与試験(4.2.3.2-8、4.2.3.2-9、4.2.3.2-11)において、抗アフリベルセプト抗体は計11例⁵⁾に認められ、このうち1例(13週間硝子体内投与試験における2mg/眼群)は、初回投与29日後(2回目投与直前)以降、試験期間(投与期間13週間、回復期間10週間)を通じて高濃度(2,800~3,990 mIU/mL)の抗体産生が持続し、当該期間中はすべての測定時点で血漿中遊離型及び結合型本薬濃度は定量下限未満であったことから、発現頻度は低いものの、高濃度の抗体産生が認められる場合は本薬(遊離型及び結合型)の全身循環血中における消失を促進する可能性があることを説明した。

その上で申請者は、臨床試験において、本剤硝子体内投与後の抗アフリベルセプト抗体は、開発初期の臨床試験⁶⁾では半定量的直接ELISA(定量感度:約238 ng/mL)により測定し、抗体陽性例は認められなかったこと、第Ⅲ相試験2試験(5.3.5.1-2:VIEW 1試験、5.3.5.1-3:VIEW 2試験)では検出感度を40倍以上高めたブリッジング抗アフリベルセプト抗体免疫測定法(定量感度:5.4 ng/mL)により測定し、計87例(ラニビズマブ群の23/590例、本剤0.5 mg/4週群27/592例、本剤2 mg/4週群28/604例、本剤2 mg/8週群9/606例、いずれも外国人患者)が抗体陽性を示したが、ラニビズマブ群でも陽性例が認められ、約半数の症例(ラニビズマブ群8例、本剤0.5 mg/4週群16例、本剤2 mg/4週群11例、本剤2 mg/8週群6例)ではベースライン時に既に抗体陽性を示していたことから、多くは本剤投与との関連性がないと考えていること、本剤投与後に抗体陽性を示した計31例(本剤0.5 mg/4週群11例、本剤2 mg/4週群17例、本剤2 mg/8週群3例)において抗体価の顕著な上昇及び中和抗体の発現は認められていないことを説明した。

また申請者は、一部の症例で薬物動態が測定された第Ⅲ相国際共同試験(5.3.5.1-3:VIEW 2試験)において、抗体陽性/陰性例別の血漿中遊離型及び結合型本薬濃度は表9のとおりであり、症例数に偏りはあるものの、抗体反応により本薬(遊離型及び結合型)の血漿中濃度に大きな差は認められなかったことを説明した。

表9 抗アフリベルセプト抗体陽性/陰性別の血漿中遊離型及び結合型本薬濃度のC_{max}(5.3.5.1-3:VIEW 2試験)

抗体反応	遊離型本薬 ^{a)}			結合型本薬 ^{b)}		
	0.5 mg/4週群	2 mg/4週群	2 mg/8週群	0.5 mg/4週群	2 mg/4週群	2 mg/8週群
陽性例	0 (0/13例)	2.03 ± 6.10 (1/9例)	20.2 ± 4.53 (2/2例)	12.9 ± 26.2 (3/13例)	142 ± 43.4 (10/10例)	83.9 (1/1例)
陰性例	0 (0/154例)	4.90 ± 9.09 (38/160例)	10.3 ± 39.1 (50/164例)	26.5 ± 27.8 (79/148例)	127 ± 60.8 (150/154例)	493 ± 4,715 ^{c)} (158/161例)

血漿中濃度 ng/mL (定量下限未満の症例は「0 ng/mL」として算出した平均値 ± 標準偏差) (定量可能例数/評価例数)

a) 投与1週後、b) 投与12週後、c) 1例で外れ値(59,941 ng/mL)が認められた。

⁴⁾ サル全身投与時の抗アフリベルセプト抗体は、4週間静脈内投与試験(4.2.3.2-13)で30 mg/kg群の3/16例、13週間静脈内投与試験(4.2.3.2-14)で10 mg/kg群の1/16例及び30 mg/kg群の1/16例、6ヶ月間静脈内投与試験(4.2.3.2-15)で3 mg/kg群の3/12例、10 mg/kg群の4/12例及び30 mg/kg群の7/12例、4週間皮下投与試験(4.2.3.2-16)で5 mg/kg群の1/6例、13週間皮下投与試験(4.2.3.2-17)で15 mg/kg群の1/12例に認められた。

⁵⁾ サル硝子体内投与時の抗アフリベルセプト抗体は、13週間硝子体内投与試験(4.2.3.2-9)で2 mg/眼群の1/12例、8ヶ月間硝子体内投与試験(4.2.3.2-11)で0.5 mg/眼群の2/12例、2.0 mg/眼群の5/24例、4.0 mg/眼群の3/12例に認められた。

⁶⁾ 海外第Ⅰ相試験(5.3.3.2-2、5.3.3.2-3及び5.3.3.2-4:502試験、5.3.3.2-5:603試験)、海外第Ⅱ相試験(5.3.5.1-1:508試験)及び海外長期延長試験(5.3.3.2.1:702.PK試験)。

機構は、抗アフリベルセプト抗体が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）において、抗体陽性／陰性例別の投与開始後 52 週目に視力が維持された症例⁷⁾及び有害事象発現例とその割合は表 10 のとおりであり、抗体反応により大きな差は認められなかったことを説明した。

表 10 抗アフリベルセプト抗体陽性／陰性例別の有効性及び安全性（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）

		抗体反応	ラニズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
52 週目に 視力が維持された 症例	VIEW 1 試験	陽性例	14/15 (93.3)	10/11 (90.9)	11/13 (84.6)	6/6 (100)
		陰性例	269/287 (93.7)	274/288 (95.1)	278/291 (95.5)	278/295 (94.2)
	VIEW 2 試験	陽性例	8/8 (100)	15/16 (93.8)	13/15 (86.7)	3/3 (100)
		陰性例	265/280 (94.6)	264/277 (95.3)	270/285 (94.7)	288/302 (95.4)
有害事象発現例 ^{a)}	全事象	陽性例	21/23 (91.3)	24/27 (88.9)	26/28 (92.9)	9/9 (100)
		陰性例	513/567 (90.5)	506/567 (89.2)	522/576 (90.6)	555/600 (92.5)
	治療対象眼	陽性例	20/23 (87.0)	20/27 (74.1)	22/28 (78.6)	7/9 (77.8)
		陰性例	411/567 (72.5)	385/567 (67.9)	391/576 (67.9)	428/600 (71.3)
	眼以外	陽性例	16/23 (69.6)	21/27 (77.8)	22/28 (78.6)	6/9 (66.7)
		陰性例	396/567 (69.8)	412/567 (72.7)	424/576 (73.6)	429/600 (71.5)

該当例数/評価例数（割合 %）

52 週目に視力が維持された症例は FAS (Full Analysis Set) (欠測値は LOCF [Last Observation Carried Forward] 法により補完)、有害事象発現例は安全性解析対象のうち、それぞれ抗アフリベルセプト抗体が測定された症例を対象に検討された。

a) VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験の併合

機構は、臨床試験において、抗アフリベルセプト抗体陽性例の割合は低く、ラニズマブ群と同程度であったこと、抗アフリベルセプト抗体による薬物動態、有効性及び安全性に明らかな影響は認められていないことから、現時点では抗体産生が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

(iii) 毒性試験の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（*in vitro* 溶血性及び凝集作用及びヒト組織との交叉反応性）の成績が提出された。なお、本薬は高度に標的化されたバイオテクノロジー応用医薬品であることから、ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 326 号 厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.2-9、4.2.3.1-2）

単回投与毒性については、サルにおける硝子体内投与試験⁸⁾及びラットにおける静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、サル硝子体内投与で 2 mg/眼超、ラット静脈内投与で 500 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、サル硝子体内投与では眼の炎症反応（前房細胞及び硝子体細胞の出現）、ラット静脈内投与では一過性の投与部位皮膚病変及び変色、体重増加抑制、並びに摂餌量の低値が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

⁷⁾ 「視力が維持された症例」は、ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 視力検査表（測定距離 4 m）による最高矯正視力スコアのベースラインからの低下が 15 文字未満の症例と規定された。

⁸⁾ サル 13 週間硝子体内投与試験（4.2.3.2-9）の一部として実施された。

反復投与毒性については、サルにおける硝子体内投与試験（13週間及び8ヶ月間）、静脈内投与試験（4週間、13週間及び6ヶ月間）及び皮下投与試験（4及び13週間）が実施された。なお、ラット13週間皮下投与試験（4.2.3.2-12）も実施されたが、強い抗アフリベルセプト抗体産生に起因した糸球体腎炎による状態悪化や死亡が認められたため、げっ歯類は長期投与毒性評価に用いる動物種として適さないと判断されている。

硝子体内投与では、眼の炎症反応（前房細胞及び硝子体細胞の出現）、鼻甲介における慢性活動性炎症を伴う呼吸上皮のびらん及び潰瘍が認められた。静脈内投与及び皮下投与では、骨（長骨の成長板成熟阻害、椎骨の骨軟骨性外骨腫）、腎臓（糸球体メサンギウム基質の増加、尿細管の変性）、肝臓（門脈域の炎症、門脈周囲の壊死）、副腎（皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少）、卵巣（成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少）及び鼻腔（鼻甲介及び鼻中隔の萎縮・消失、壊死性炎症、鼻腔粘膜呼吸上皮の変性、出血、血管の増生、血栓）の所見、脳、心臓、胆嚢及び膵臓における血管の変性及び線維化等が認められた。なお、サル13週間硝子体内投与毒性試験（4.2.3.2-10）において、製剤の処方、原薬の製造方法等が異なる8種の製剤（申請製剤を含む）では毒性所見に明らかな違いは認められないことが確認されている。

無毒性量は、サル8ヶ月間硝子体内投与試験（4.2.3.2-11）において、全身に対して0.5 mg/眼（1 mg）、眼（投与局所）に対して4 mg/眼と判断されており、0.5 mg/眼硝子体内投与時の血漿中遊離型本薬の曝露量（ C_{max} 0.802 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-28d} 6.66 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、平均値）は、臨床推奨用量（2 mg/眼）硝子体内投与時⁹⁾と比較して C_{max} 及び AUC_{0-28d} でそれぞれ42及び56倍と推定されている。なお、静脈内投与及び皮下投与ではすべての投与量で毒性所見が認められ、無毒性量は算出されていない。

1) 硝子体内投与試験

① サル13週間硝子体内投与試験-1（4.2.3.2-8）

カニクイザル（雌雄各4～6例/群、うち対照群、本薬0.25及び0.5 mg/眼群の雌雄各2例/群で回復性を検討）の両眼に本薬0.05、0.25及び0.5 mg/眼を4週間に1回、13週間（計4回）硝子体内投与したとき、死亡例は認められず、本薬投与に関連する一般状態の変化、並びに眼科学的検査¹⁰⁾及び病理組織学的検査における毒性所見は認められなかった。無毒性量は、全身に対して0.5 mg/眼（1 mg）、眼に対して0.5 mg/眼と判断されている。

② サル13週間硝子体内投与試験-2（4.2.3.2-9）

カニクイザル（雌雄各5～6例/群、うち雌雄各2例/群で回復性を検討）の両眼に本薬1及び2 mg/眼を4週間に1回、13週間（計4回）、並びに本薬4 mg/眼を6週間に1回、13週間（計3回）硝子体内投与したとき、死亡例は認められず、本薬投与に関連する一般状態の変化、並びに眼科学的検査¹⁰⁾及び病理学的検査における毒性所見は認められなかった。2 mg/眼群の雄1例で重度の眼の炎症反応が認められ、10週間の回復期間中に完全には回復しなかった。無毒性量は、全身に対して4週間隔投与で2 mg/眼（4 mg）及び6週間隔投与で4 mg/眼（8 mg）、眼に対して1 mg/眼と判断されている。

③ サル8ヶ月間硝子体内投与試験（4.2.3.2-11）

⁹⁾ ヒトにおける安全域は、外国人滲出型AMD患者（5.3.3.2-1: 702.PK試験）に本剤2 mg/眼を硝子体内投与したときの C_{max} 0.0193 \pm 0.0228 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-28d} 0.119 \pm 0.190 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ （2.856 \pm 4.560 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）（いずれも平均値 \pm 標準偏差）と比較して算出された。

¹⁰⁾ 眼科学的検査として、投薬期間中に臨床眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査等）、眼圧測定、網膜電図検査、視覚誘発電位検査、眼底写真及びフルオレセイン蛍光眼底造影が実施された。

カニクイザル（雌雄各 6～12 例/群、うち雌雄各 2～4 例/群で回復性を検討）の両眼に本薬 0.5、2 及び 4 mg/眼を 4 週間に 1 回、8 ヶ月間¹¹⁾（計 9 回）硝子体内投与したとき、死亡例は認められなかった。4 mg/眼群の雄 1 例が左足潰瘍のため瀕死状態となり切迫屠殺されたが、本薬投与との関連はないと判断されている。生存例において、本薬投与に関連する一般状態の変化及び眼科学的検査¹⁰⁾における毒性所見は認められなかった。2 mg/眼以上の群で鼻甲介における慢性活動性炎症を伴う呼吸上皮のびらん及び潰瘍が認められたが、これらの所見は 4 ヶ月間の回復期間中に回復した。無毒性量は、全身に対して 0.5 mg/眼（1 mg）、眼に対して 4 mg/眼と判断されている。

2) 静脈内投与試験

① サル 4 週間静脈内投与試験（4.2.3.2-13）

カニクイザル（雌雄各 5～8 例/群、うち対照群及び本薬 30 mg 群の雌雄各 3 例で回復性を検討）に本薬 2、10 及び 30 mg/kg を 1 週間に 1 回、4 週間（計 4 回）静脈内投与したとき、死亡例は認められず、本薬投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。2 mg/kg 以上の群で赤血球（赤血球数[RBC]、ヘモグロビン [Hb]）及びヘマトクリット値 [Ht] の高値）、腎臓（尿中タンパクの増加、血清尿素窒素 [BUN] 高値、血清アルブミン [Alb] の低値、アルブミン/グロブリン (A/G) 比の減少、血清総タンパクの低値を伴う糸球体メサンギウム基質の増加）、骨（大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、一次骨梁の減少、骨端軟骨の肥厚、横行性の軟骨下骨板形成、加えて 10 mg/kg 以上の群で軟骨基質の変性、30 mg/kg 群で軟骨細胞柱の崩壊）及び副腎（皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少）の所見、10 mg/kg 以上の群で卵巣（顆粒膜細胞及び莖膜細胞の減少）の所見が認められた。このうち 30 mg/kg 群で認められた腎臓及び骨の所見は 6 週間の回復期間中に完全には回復しなかった。無毒性量は算出されていない。

② サル 13 週間静脈内投与試験（4.2.3.2-14）

カニクイザル（雌雄各 4～8 例/群、うち対照群、本薬 10 及び 30 mg/kg 群の雌雄各 3～4 例/群で回復性を検討）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 1 週間に 1 回、13 週間（計 13 回）静脈内投与したとき、10 mg/kg 群の雄 1 例及び 30 mg/kg 群の雌雄各 1 例がそれぞれ急性脾炎、胃腸炎及び良性骨腫瘍のため瀕死状態となり、切迫屠殺されたが、本薬投与との関連はないと判断されている。生存例では一般状態の変化として、3 mg/kg 以上の群で円背位、赤色の鼻汁、鼻の浮腫、10 mg/kg 以上の群で脊柱後弯症、摂餌量の減少、体重及び体重増加量の減少が認められた。また、3 mg/kg 以上の群で赤血球（RBC、Hb 及び Ht の増加）、骨（大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、軟骨基質の変性/壊死、軟骨細胞柱の崩壊、横行性の軟骨下骨板形成、加えて 10 mg/kg 以上の群で骨端軟骨の肥厚）、腎臓（両側性蒼白、糸球体メサンギウム基質の増加、加えて 10 mg/kg 群で尿中タンパクの増加）、副腎（皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少）及び卵巣（重量低値、成熟卵胞の減少、黄体の消失、加えて 10 mg/kg 以上の群で顆粒膜細胞及び莖膜細胞の減少）の所見、腸の粘膜下組織等における局所的な血管炎、子宮重量の低値、30 mg/kg 群で副腎重量の低値が認められた。このうち 10 mg/kg 以上の群で認められた腎臓、骨及び卵巣の所見は 13 週間の回復期間中に完全には回復しなかった。無毒性量は算出されていない。

¹¹⁾ サル 8 ヶ月間硝子体内投与試験（4.2.3.2-11）は、当初 6 ヶ月間（計 7 回）硝子体内投与試験として開始されたが、7 回目投与後に 6 回目までの投与とは質的及び量的に異なる前房の反応（前房フレア、結膜浮腫、前房細胞の出現等）が対照群を含むすべての群で認められたため、投与期間を 8 ヶ月間（計 9 回）に延長して実施された。なお、これらの過度の前房の反応は繰り返し投与により再現されなかったことから、硝子体内投与の前処置又は硝子体内投与そのものによる影響と考察されている。

③ サル 6 ヶ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2-15)

カニクイザル(雌雄各 6 例/群、うち雌雄各 2 例/群で回復性を検討)に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 1~15 週目は週 1 回、17~27 週目は 2 週間に 1 回、6 ヶ月間(計 21 回)静脈内投与したとき、3 mg/kg 群の雄 1 例が本薬投与に関連した一般状態の悪化に伴い安楽屠殺された。屠殺例では鼻出血に伴う著しい貧血、壊死性炎症を伴う鼻中隔及び鼻甲介の萎縮/消失等が認められた。生存例では一般状態の変化として、3 mg/kg 以上の群でくしゃみ、鼻口部及び下顎の痂皮形成又は赤色化、鼻口部の被毛赤色化、皮膚乾燥及び腫張、異常姿勢、円背位、食欲減退、削瘦、活動性低下及び体重低値が認められた。また、3 mg/kg 以上の群でフィブリノーゲンの高値、赤血球(RBC、Hb 及び Ht の高値)、骨(全身・腰椎及び大腿骨の骨密度の低下、尿中骨吸収マーカーの低下、大腿骨・脛骨における骨端軟骨閉鎖、骨軟骨性外骨腫、軟骨細胞層の肥厚/肥大及び血管の増生/変性、頸椎・胸椎・腰椎における軸性筋の筋繊維萎縮を伴う骨軟骨性外骨腫、軟骨性化生、軟骨細胞層の肥厚/肥大及び血管の増生/変性)、腎臓(糸球体腎症、タンパク円柱、糸球体係蹄の基質増加、Periodic acid-Schiff 陽性滴増加)、副腎(皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少)、卵巣(重量低値、成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少)、子宮(子宮内膜及び筋層の萎縮)の所見、鼻腔(鼻中隔及び鼻甲介の萎縮/消失、壊死性炎症、軟骨細胞の活性化、鼻腔粘膜呼吸上皮の変性、出血、化膿性滲出物、血管の増生、血栓)及び脳(血管の変性及び線維化、脈絡叢のマクロファージ浸潤)の所見、10 mg/kg 以上で消化管、心臓、胆嚢及び膵臓における血管の増生/変性/線維化、子宮重量の低値、並びに膈上皮萎縮、30 mg/kg で肝臓(門脈域の炎症、門脈周囲の壊死、胆管過形成)及び十二指腸(潰瘍、絨毛粘膜の萎縮)の所見が認められた。このうち骨軟骨性外骨腫、鼻腔及び脳の所見、胆嚢における血管の変性・線維化、並びに肝臓の所見は 5 ヶ月間の回復期間中に完全には回復しなかった。無毒性量は算出されていない。

3) 皮下投与試験

① サル 4 週間皮下投与試験 (4.2.3.2-16)

カニクイザル(雌雄各 3~5 例/群、うち対照群及び本薬 15 mg 群の雌雄各 2 例で回復性を検討)に本薬 1.5、5 及び 15 mg/kg を 1 週間に 3 回、4 週間(計 12 回)皮下投与したとき、死亡例は認められず、本薬投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。1.5 mg/kg 以上の群で赤血球(RBC、Hb 及び Ht の高値)、腎臓(糸球体メサンギウム基質の増加)及び副腎(皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少)の所見、5 mg/kg 以上の群で骨(大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、一次骨梁の減少、軟骨基質の変性、骨端軟骨の肥厚、軟骨細胞柱の崩壊及び横行性軟骨下骨板形成)及び卵巣(成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少)、腎臓(タンパク円柱、尿細管の変性/再生)の所見が認められた。このうち 15 mg/kg 群で認められた腎臓及び副腎の所見は 4 週間の回復期間中に完全には回復しなかった。無毒性量は算出されていない。

② サル 13 週間皮下投与試験 (4.2.3.2-17)

カニクイザル(雌雄各 4~6 例/群、うち対照群、本薬 15 及び 30 mg 群の雌雄 2 例/群で回復性を検討)に本薬 1.5、5、15 及び 30 mg/kg を 1 週間に 2 回、13 週間(計 26 回)皮下投与したとき、死亡例は認められず、本薬投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。1.5 mg/kg 以上の群で赤血球(RBC、Hb 及び Ht の高値)、腎臓(尿中タンパクの増加及び血清 BUN 高値を伴う糸球体メサンギウム基質の増加、タンパク円柱、尿細管の変性/再生、血清 Alb の低値、A/G 比の減少)、副腎(皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少)、卵巣(成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少)及び骨

(大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、一次骨梁の減少、軟骨基質の変性、軟骨細胞柱の崩壊、骨端軟骨の肥厚及び横行性軟骨下骨板形成)の所見が認められた。このうち 15 mg/kg 以上の群で認められた卵巣の所見、30 mg/kg 群で認められた腎臓、骨及び副腎の所見は 6 週間の回復期間中に完全には回復しなかった。無毒性量は算出されていない。

(3) 局所刺激性試験 (4.2.3.2-11)

カニクイザルの両眼に本剤 (申請製剤) 4 mg/眼 (80 mg/mL を 50 µL/眼) を 4 週間に 1 回、8 ヶ月間 (計 9 回) 硝子体内投与したとき、前房及び硝子体に軽度の炎症反応が認められたが、忍容性に大きな問題はなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、サルにおける妊孕性に関する試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験及び若年サルにおける骨格系発達への影響を検討する試験が実施され、雄及び雌における妊孕性の低下、流産、早期吸収胚数の高値、生存胎児数の低値、胎児奇形 (外表、内臓及び骨格奇形)、並びに骨格系発達の遅延が認められた。

1) サルにおける妊孕性に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

カニクイザル (雌雄各 6 例/群、うち雌雄各 2 例/群で回復性を検討) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 1~15 週目は週 1 回、16~27 週目は 2 週間に 1 回、6 ヶ月間 (計 21 回)¹²⁾ 静脈内投与したとき、雌では 3 mg/kg 以上の群で卵巣ホルモン (エストラジオール、プロゲステロン、インヒビン B) の低値、卵胞刺激ホルモンの上昇を伴う無月経及び不規則な月経、卵巣重量の低値、顆粒膜細胞又は莢膜細胞の減少、子宮内膜及び筋層の萎縮、10 mg/kg 以上の群で子宮重量低値、膈上皮萎縮、30 mg/kg 群で成熟卵胞の減少、雄では 3 mg/kg 以上の群で精子の運動性低下及び形態異常が認められたが、いずれも 5 ヶ月間の回復期間中に完全に回復した。妊孕性に関する無毒性量は算出されていない。

2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験-1 (4.2.3.5.2-3)

雌性 NZW ウサギ (22~26 例/群) に本薬 3、15 及び 60 mg/kg を妊娠 6~18 日目に 3 日に 1 回 (計 5 回) 静脈内投与したとき、3 例が流産のため安楽屠殺された。生存例の母動物では 15 mg/kg 以上の群で体重及び体重増加量の減少、摂餌量の低値、60 mg/kg 群で流産、早期吸収胚数の高値、着床後死亡数の高値及び生存胎児数の低値が認められた。胎児では 3 mg/kg 以上の群で外表奇形 (全身性浮腫、四肢の過屈曲、臍ヘルニア等)、内臓奇形 (肺動脈幹及び大動脈弓拡張、心臓等) 及び不完全骨化 (肋骨、距骨等)、60 mg/kg 群で骨格奇形 (頭頂間骨の欠損/小型化、腰椎弓/腰椎体の過剰、仙椎弓/仙椎体の欠損、尾椎癒合、肋骨癒合、胸骨分節癒合等)、片側性小眼球、腸閉塞及び尿管拡張が認められた。無毒性量は、母動物に対して 3 mg/kg/日と判断され、胚・胎児に対しては算出されていない。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験-2 (4.2.3.5.2-5)

雌性ヒマラヤウサギ (20 例/群) に本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg を妊娠 1~13 日目に 6 日に 1 回 (計 3 回) 皮下投与し、妊娠 29 日目に胎児検査を実施したとき、母動物では一般状態、妊娠率及び胎盤所見を含めて本薬投与に関連する所見は認められなかった。胎児では 0.1 mg/kg 以上の群で内臓奇形 (大血

¹²⁾ サル妊孕性に関する試験 (4.2.3.5.1-1) の投与期間は、血漿中遊離型本薬濃度が 1 µg/mL (卵巣機能に影響を及ぼさない濃度、Fraser HM et al, *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 1114-1122, 2005) 未満に達すると推定される時期以降に、少なくとも 1 回の完全な月経周期が生じるよう設定された。

管奇形、心室中隔欠損）及び骨格奇形（二分脊椎、椎体癒合）が認められた。無毒性量は、母動物に対して 1.0 mg/kg/日と判断され、胚・胎児に対しては算出されていない。

4) 若年サルにおける骨格系発達への影響を検討する試験 (4.2.3.5.4 -1)

骨格系発達が未成熟（レントゲン写真において骨端軟骨が未閉鎖）な若年カニクイザル（雌雄各 3～5 例/群、うち対照群、本薬 3 及び 30 mg 群の雌雄各 2 例/群で回復性を検討）に本薬 0.5、3¹³⁾ 及び 30 mg/kg を 1 週間に 1 回、3 ヶ月間（計 9 回）静脈内投与したとき、サル 13 週間静脈内投与試験(4.2.3.2-14)において認められた所見に加えて、0.5 mg/kg 以上の群で骨密度の低下、尿中骨吸収マーカー（C-及び N-テロペプチド）の低下、鼻上皮の変性/壊死、並びに鼻腔における出血及び化膿性滲出物、3 mg/kg 以上の群で骨端板の肥厚、鼻中隔の活性化軟骨細胞、並びに脳における脈絡叢の泡沫状変性及びマクロファージ浸潤、30 mg/kg で肝門脈周囲の壊死/炎症が認められた。無毒性量は算出されていない。

(5) その他の毒性試験

1) *in vitro* 溶血性及び凝集作用（参考 4.2.3.7.7-1、参考 4.2.3.7.7-2、参考 4.2.3.7.7-3）

サル及びヒトの全血、血清及び血漿に本薬を 0.50～8.0 mg/mL となるように添加したとき、溶血及び凝集又は沈殿物の形成は認められなかった。

2) ヒト組織との交叉反応性 (4.2.3.7.7-4)

35 種のヒト組織からなるパネルにビオチン標識した本薬（5 及び 25 µg/mL）を添加したとき、本薬と特異的に結合する組織は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬が鼻腔に及ぼす影響について

機構は、サル 8 ヶ月間硝子体内投与試験 (4.2.3.2-11) 及びサル 6 ヶ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2-15) において認められた鼻腔（鼻甲介及び鼻中隔）の所見の発現機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は、サル 8 ヶ月間硝子体内投与試験 (4.2.3.2-11) では、本薬 2 mg/眼以上で鼻甲介における慢性活動性炎症を伴う呼吸上皮のびらん及び潰瘍が認められたこと、サル 6 ヶ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2-15) では、本薬 3 mg/kg 以上で鼻中隔及び鼻甲介の萎縮/消失、壊死性炎症、軟骨の好酸性化及び軟骨細胞の活性化が認められ、出血、潰瘍、呼吸上皮の変性、膿性滲出物、鼻中隔の粘膜固有層に沿った血管の増生、血栓等を伴う個体も認められたことから、これらの所見は本薬の VEGF 阻害作用による血管内皮細胞の機能異常に起因した組織変化であると考えていることを説明した。

また申請者は、これらの鼻腔（鼻甲介及び鼻中隔）の所見は、投与期間が 13 週間以内のサル硝子体内投与、静脈内投与及び皮下投与試験では認められなかったことから、本薬が高濃度で長期間曝露した場合に発現すると考えていること、また硝子体内投与時の全身曝露量は静脈内投与時と比較して低いいため、硝子体内投与では、本薬が眼静脈叢と鼻静脈叢間の吻合部を介して又は硝子体内投与部位から鼻涙管へ漏出したことにより、鼻腔粘膜呼吸上皮に局所的に曝露されて発現したと考えていることを説明した。

機構は、ヒトにおいて鼻腔（鼻甲介及び鼻中隔）の所見が発現する可能性がないか、申請者に説明を求めた。

¹³⁾ 若年サル骨格系発達の影響を検討する試験 (4.2.3.5.4-1) において、3 mg/kg 群の雌 3 例は本薬 2.44 mg/kg が投与された。

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験) において、鼻粘膜びらん及び鼻粘膜障害はラニビズマブ群 1.5 % (9/595 例)、本剤 0.5 mg/4 週群 1.7 % (10/601 例)、本剤 2 mg/4 週群 0.7 % (4/613 例)、本剤 2 mg/8 週群 0.8 % (5/610 例) に認められたが、いずれも軽度又は中等度であったこと、また第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、12 及び 52 週目に耳鼻咽喉科医による経鼻内視鏡検査が実施された 160 例 (うち日本人 9 例) に認められた主な耳鼻咽喉科系有害事象は表 11 のとおりであり、このうち鼻炎 1 例 (ラニビズマブ群)、鼻漏 1 例 (本剤 0.5 mg/4 週群 1 例) 及び鼻出血 1 例 (本剤 2 mg/8 週群) は本剤との因果関係が否定されていないが、いずれも軽度であり、鼻炎及び鼻漏の転帰は不明であるが、鼻出血は回復したこと、本薬群とラニビズマブ群で発現率に大きな違いは認められなかったことから、現時点では本剤硝子体内投与による鼻粘膜障害が臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 11 経鼻内視鏡検査を実施した症例における主な耳鼻咽喉科系有害事象 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)

	ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数	37	37	42	44
耳鼻咽喉科系 有害事象	14 (37.8)	9 (24.3)	7 (16.7)	9 (20.5)
鼻中隔湾曲	4 (10.8)	0	2 (4.8)	3 (6.8)
鼻粘膜障害	1 (2.7)	2 (5.4)	1 (2.4)	1 (2.3)
鼻漏	0	2 (5.4)	1 (2.4)	1 (2.3)
鼻出血	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.4)	1 (2.3)
鼻茸	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.4)	0
鼻甲介肥大	0	1 (2.7)	0	1 (2.3)
鼻浮腫	0	0	0	1 (2.3)
鼻咽頭炎	5 (13.5)	4 (10.8)	2 (4.8)	2 (4.5)
上気道感染	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.4)	2 (4.5)
鼻炎	2 (5.4)	1 (2.7)	0	0

有害事象発現例数 (割合 %)、

この他にラニビズマブ群では肥厚性鼻炎 1 例及び急性扁桃炎 1 例、本剤 0.5 mg/4 週群では鼻粘膜変色 1 例、副鼻腔嚢胞 1 例及びウイルス性鼻炎 1 例、本剤 2 mg/8 週群で鼻乾燥 1 例も認められた。

なお申請者は、添付文書 (案) 「その他の注意」の項において、サル 8 ヶ月間硝子体内投与試験で鼻粘膜 (鼻甲介呼吸上皮) にびらん及び潰瘍が観察されている旨を注意喚起していることを説明した。

機構は、鼻甲介の呼吸上皮のびらん、潰瘍等について、同様の事象がヒトにおいて発現する可能性は否定できないものの、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、耳鼻咽喉科医による経鼻内視鏡検査を実施した症例に臨床上問題となる有害事象は認められていないことから、現時点で大きな問題はないと考えるが、特に長期継続投与する際には注意が必要であり、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

(2) 生殖発生毒性について

機構は、本薬の生殖発生毒性について、ヒトにおけるリスクを説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本薬は、サル妊孕性に関する試験 (4.2.3.5.1-1) において、無月経や不規則な月経、精子の運動性低下及び形態異常等の生殖機能に対する影響が認められ、ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-3) において、流産及び早期吸収胚数の高値、胎児 (外表、内臓、骨格) の奇形等が認められたことから、本薬の薬理作用である VEGF 阻害作用により生殖機能、胚発生及び器官形成のすべての生殖発生段階に影響を及ぼす可能性があることを説明した。

また申請者は、本薬の出生前及び出生後の発生に及ぼす影響は検討していないが、本薬はヒト IgG1 の Fc ドメインを有する構造的特徴から、免疫グロブリンと類似した胎盤通過性を有すると想定され、

実際に妊娠ウサギにおいて静脈内投与により羊水中に遊離型本薬が用量依存的に検出されていること（参考 4.2.3.5.2-2）、ヒト IgG の胎盤通過性は第 2 妊娠三半期の初期から増加し、第 3 妊娠三半期の後期に最大となること（Pentsk N et al, *Birth Defects Research (Part B)*: 328-344, 2009）から、本薬が出生前及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えていることを説明した。

その上で申請者は、添付文書（案）において、妊婦及び妊娠している可能性のある女性を「禁忌」とし、妊娠可能な女性には、本剤投与中は適切な避妊法を用いるよう注意喚起することを説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、硝子体内投与による日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration: AMD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）、並びに外国人滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験（5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験、5.3.3.2-5: 603 試験）及び第Ⅱ相試験 2 試験（5.3.5.1-1:508 試験、5.3.3.2-1: 702.PK 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、静脈内投与又は皮下投与による外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験（参考 5.3.4.1-1: PDY6655 試験、参考 5.3.4.1-2: PDY6656 試験）及び外国人滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験（参考 5.3.3.2-9: 305 試験、参考 5.3.3.2-8: 306 試験）、並びに静脈内投与又は硝子体内投与による外国人糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験（参考 5.3.3.2-10: 307 試験、参考 5.3.3.2-6: 512 試験）の成績が提出された。

本薬の血漿中遊離型（血管内皮増殖因子 [vascular endothelial growth factor: VEGF] 非結合型）及び結合型（本薬-VEGF 複合体）濃度、並びに血清中抗アフリベルセプト抗体濃度は、酵素免疫測定法（ELISA、定量下限：遊離型本薬¹⁴⁾ 15.6～31.3 ng/mL、結合型本薬 31.5 ng/mL、抗アフリベルセプト抗体 238.4 ng/mL）によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されており、硝子体内投与時の血漿中遊離型及び結合型本薬の薬物動態パラメータは、定量下限未満の検体の濃度を「0 ng/mL」として算出されている。

(1) 健康成人における検討（参考 5.3.4.1-2: PDY6656 試験）

外国人健康成人男性 36 例を対象に、本薬 1、2 及び 4 mg/kg を 1 時間かけて持続静脈内投与したとき、血漿中遊離型本薬の最高濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 18.2 ± 3.31 、 39.7 ± 10.6 及び 78.6 ± 11.6 $\mu\text{g/mL}$ 、0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）はそれぞれ 64.8 ± 12.8 、 180 ± 36 及び 419 ± 87 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）はそれぞれ 4.48 ± 1.58 、 5.26 ± 0.32 及び 5.75 ± 1.02 日であり、2 mg/kg 以上で $t_{1/2}$ が延長した。血漿中結合型本薬の最高濃度到達時間（ T_{max} 、中央値）は 17.5～28 日、 C_{max} はそれぞれ 1.21 ± 0.15 、 2.40 ± 0.38 及び 2.72 ± 0.84 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-42d} はそれぞれ 35.9 ± 4.0 、 72.8 ± 10.1 及び 78.3 ± 16.2 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であり、2 mg/kg 以上で C_{max} 及び AUC_{0-42d} は同程度であった。2 mg/kg 以上では遊離型本薬濃度が内因性 VEGF と結合する十分な濃度となるため、結合型本薬濃度が一定となり、遊離型本薬の消失が遅延すると考えられている。

¹⁴⁾ 遊離型本薬の定量法は、開発過程で比色定量法（定量下限 31.3 ng/mL）から蛍光定量法（定量下限 15.6 ng/mL）に変更され、静脈内投与又は皮下投与による試験は比色定量法、硝子体内投与による試験は蛍光定量法により測定された。

(2) 患者における検討

1) 第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)

中心窩下脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) を伴う日本人及び外国人滲出型 AMD 患者 (薬物動態評価例数 517 例、うち日本人 76 例) を対象に、本剤 0.5 及び 2 mg を片眼に 4 週毎に 1 回、52 週間 (計 13 回)、又は本剤 2 mg を 1~8 週目まで 4 週毎に 1 回、9~52 週目まで 8 週毎に 1 回、52 週間 (計 8 回) 反復硝子体内投与したとき、血漿中遊離型及び結合型本薬濃度は多くの症例でそれぞれ投与 1 及び 12 週後に C_{max} を示し、表 12 のとおりであった。本剤 2 mg/8 週群では、遊離型本薬濃度が日本人集団で、結合型本薬濃度が外国人集団でそれぞれ高値を示したが、日本人集団及び外国人集団における 75% 値は、血漿中遊離型本薬濃度がそれぞれ 17.4 及び 17.1 ng/mL、血漿中結合型本薬濃度がそれぞれ 103 及び 158 ng/mL とほぼ同程度であったことから、本剤投与時の薬物動態は日本人と外国人で大きな差はないと判断されている。

表 12 日本人及び外国人患者に本剤を硝子体内投与したときの血漿中遊離型及び結合型本薬濃度 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)

	遊離型本薬 ^{a)}			結合型本薬 ^{b)}		
	0.5 mg/4 週群	2 mg/4 週群	2 mg/8 週群	0.5 mg/4 週群	2 mg/4 週群	2 mg/8 週群
全集団	0 (0/167 例)	4.74 ± 8.96 (39/169 例)	10.4 ± 38.9 (52/166 例)	25.4 ± 27.9 (82/161 例)	128 ± 59.9 (160/164 例)	491 ± 4,700 ^{c)} (159/162 例)
日本人集団	0 (0/25 例)	2.21 ± 6.24 (3/26 例)	23.8 ± 94.0 (7/25 例)	15.8 ± 20.4 (10/25 例)	95.6 ± 41.6 (25/26 例)	96.7 ± 61.3 (24/24 例)
外国人集団	0 (0/142 例)	5.20 ± 9.32 (36/143 例)	8.04 ± 15.2 (45/141 例)	27.2 ± 28.7 (72/136 例)	134 ± 61.0 (135/138 例)	559 ± 5,092 ^{c)} (135/138 例)

血漿中濃度 ng/mL (平均値 ± 標準偏差) (定量可能例数/評価例数)

a) 投与 1 週後、b) 投与 12 週後、c) 1 例で外れ値 (59,941 ng/mL) が認められた。

2) 海外第 I 相試験-1 (5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者 49 例¹⁵⁾ を対象に、本剤 (初期臨床試験用製剤¹⁶⁾) 0.05、0.15、0.5、1.0、2.0 及び 4.0 mg を片眼に単回硝子体内投与したとき、血漿中遊離型及び結合型本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、2.0 mg 以下では血漿中遊離型本薬濃度は半数以上の症例で定量下限 (15.6 ng/mL) 未満であった。

表 13 外国人患者に本剤を硝子体内投与したときの血漿中遊離型及び結合型本薬の薬物動態パラメータ (5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験)

投与量 (mg/眼)	遊離型本薬			結合型本薬		
	定量可能例数/ 評価例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·day/mL)	定量可能例数/ 評価例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·day/mL)
0.05	0/3	NA	NA	0/3	NA	NA
0.15	0/17	NA	NA	2/17	21.6 ± 15.4	406 ± 278
0.5	0/3	NA	NA	0/3	NA	NA
1.0	2/6	7.96 ± 5.07	30.2 ± 19.6	5/6	42.9 ± 11.0	1,160 ± 521
2.0	2/4	63.6 ± 40.4	302 ± 215	4/4	147 ± 40.3	6,020 ± 1,290
4.0	15/16	41.1 ± 7.15	407 ± 73.9	16/16	197 ± 14.4	7,190 ± 605

平均値 ± 標準偏差 (投与 3、8、15、29、43、57 及び 85 日後に測定)、NA: 算出不可

¹⁵⁾ 海外第 I 相試験-1 (5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験) は、本剤 0.05、0.15、0.5、1、2 及び 4 mg を非遮蔽下で片眼に硝子体内投与するパート A (薬物動態評価例数: 0.05 mg 群 3 例、0.15 mg 群 3 例、0.5 mg 群 3 例、1 mg 群 6 例、2 mg 群 3 例、4 mg 群 2 例)、本剤 2 mg 又はベガブタニブナトリウム 0.3 mg を片眼に二重遮蔽下で硝子体内投与するパート B (薬物動態評価例数: 本剤 2 mg 群 1 例)、本剤 0.5 及び 4 mg を片眼に二重遮蔽下で硝子体内投与するパート C (薬物動態評価例数: 0.15 mg 群 14 例、4 mg 群 14 例) で構成され、薬物動態はこれらを併合して評価された。

¹⁶⁾ 本剤は、開発の過程で熱及び攪拌強度に対する安定性を改善する目的で処方変更が行われており、初期臨床試験用製剤は申請製剤と比較して安定化剤の種類、pH 等が異なる。なお、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) ではないずれも申請製剤と同一処方の製剤が使用されている (「2. 品質に関する資料、<提出された資料の概略> (3) 製剤、1) 製剤設計」の項参照)。

3) 海外第 I 相試験-2 (5.3.3.2-5: 603 試験)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者 20 例を対象に、処方及び有効成分濃度が異なる 3 種の本剤 (初期臨床試験用製剤¹⁶⁾、申請製剤、高濃度製剤¹⁷⁾) 各 4 mg を片眼に 4 週毎に 1 回、12 週間 (計 3 回) 反復硝子体内投与したとき、血漿中遊離型及び結合型本薬濃度 (投与 4、8 及び 12 週目の投与前に測定) に製剤間で大きな違いは認められず、血漿中遊離型本薬濃度はほとんどの症例で定量下限 (15.6 ng/mL) 未満であり、投与 12 週後の血漿中結合型本薬濃度は申請製剤で 215 ± 20.0 ng/mL であった。

4) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者 157 例を対象に、本剤 0.5、2 及び 4 mg を片眼に単回硝子体内投与したとき、血漿中遊離型本薬濃度 (投与 4、8 及び 12 週後に測定) はほとんどの症例で定量下限 (15.6 ng/mL) 未満であり、血漿中結合型本薬は投与 4 週後に C_{max} (それぞれ 12.7 ± 53.0 、 69.9 ± 43.5 及び 144 ± 75.1 ng/mL) に達し、投与 12 週後にはそれぞれ 9.68 ± 53.0 、 4.29 ± 16.5 及び 32.3 ± 43.7 ng/mL まで低下した。また、本剤 0.5 及び 2 mg を片眼に 4 週毎に 1 回、12 週間 (計 3 回) 反復硝子体内投与したとき、血漿中遊離型本薬濃度はほとんどの症例で定量下限 (15.6 ng/mL) 未満であり、血漿中結合型本薬濃度は投与回数に応じて徐々に増加し、投与 12 週後にそれぞれ 33.5 ± 58.2 及び 119 ± 57.2 ng/mL であり、用量に依存して増加した。

5) 海外第 II 相継続投与試験 (5.3.3.2-1: 702.PK 試験)

海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験、5.3.3.2-5: 603 試験) 又は海外第 II 相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験) を完了した中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者 (薬物動態解析例数 6 例¹⁸⁾) を対象に、本剤 2 mg を片眼に単回硝子体内投与したとき、投与 28 日後まで (投与 4、8 時間後、1、2、3、4、7、14 及び 28 日後に測定) に血漿中遊離型本薬は 3 例で定量可能であり、 T_{max} (中央値) は 0.964 日、 C_{max} は 19.3 ± 22.8 ng/mL、 AUC_{0-t} は 119 ± 190 ng·day/mL であった。血漿中結合型本薬濃度は 6 例全例で定量可能であり、投与 14.5 日後 (中央値) に C_{max} (186 ± 74.8 ng/mL) に達し、投与 28 日後にも C_{max} と同程度の濃度 (149 ± 46.8 ng/mL) であった。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の血中濃度と安全性の関係について

機構は、本薬の血中濃度と安全性の関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットに本薬 0.05~25 mg/kg を単回皮下投与したとき (参考 4.2.1.3-9)、血清中遊離型本薬濃度の増加に伴って血圧上昇が認められ、約 1 µg/mL を下回ると血圧はベースラインまで回復したこと、血圧上昇はウサギにおける創傷修復/治癒の抑制 (4.2.1.3-7、4.2.1.3-8)、並びにサルにおける骨、腎臓、精巣、卵巣及び鼻腔 (鼻甲介及び鼻中隔) の所見 (4.2.3.2-15、4.2.3.2-17、4.2.3.5.1-1) よりも低濃度¹⁹⁾ で発現する可能性があること、ヒトにおいても VEGF 阻害作用を有する薬剤では血圧上昇が認められると報告 (Izzedine H et al, *Ann Oncol*, 20:807-815, 2009、Vaklavas C et al, *Oncologist*, 15:130-141, 2010) されており、外国人滲出型 AMD 患者に本薬 0.3~3 mg/kg を 2 週毎に 1 回、8 週間 (計

¹⁷⁾ 高濃度製剤 (80 mg/mL) は、申請製剤 (40 mg/mL) と原薬濃度のみが異なる。

¹⁸⁾ 海外第 II 相継続投与試験 (5.3.3.2-1: 702.PK 試験) 開始時点で、血漿中遊離型本薬濃度はいずれの症例も定量下限 (15.6 ng/mL) 未満であったが、血漿中結合型本薬濃度は 6 例中 4 例で検出可能であった。

¹⁹⁾ ウサギ切開創及び切除創モデル (4.2.1.3-8) における無影響量 (0.3 mg/kg) での血漿中遊離型本薬の C_{max} は 8.830 µg/mL、サル硝子体内投与試験 (4.2.3.2-11) における無毒性量 (0.5 mg/眼) で血漿中遊離型本薬の C_{max} は 0.802 µg/mL であり、ヒトに本剤臨床推奨用量 (2 mg/眼) を硝子体内投与したとき (脚注 9 参照) と比較して 42~458 倍高値であった。

4回) 反復静脈内投与したとき(参考 5.3.3.2-7: 305 試験)、VEGF 阻害作用に関連する有害事象は表 14 のとおりであり、高血圧及び蛋白尿が用量依存的に認められ、このうち高血圧が最も高頻度に発現したことから、血漿中遊離型本薬濃度と関連して発現する事象として、血圧上昇が高感度の指標になると考えていることを説明した。

表 14 外国人滲出型 AMD 患者に本薬を単回静脈内投与したときの血漿中遊離型本薬濃度と VEGF 阻害作用に関連する有害事象(参考 5.3.3.2-7: 305 試験、安全性解析対象)

	プラセボ群	本薬 0.3 mg/kg 群	本薬 1.0 mg/kg 群	本薬 3.0 mg/kg 群
評価例数	6	7	7	5
鼻出血	0	1 (14.3)	0	0
血尿	0	0	1 (14.3)	0
高血圧	0	0	3 (42.9)	3 (60.0)
悪性高血圧	0	0	0	1 (20.0)
血圧上昇	0	0	0	1 (20.0)
蛋白尿	0	0	2 (28.6)	3 (60.0)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (20.0)

有害事象発現例数(割合%)

また申請者は、結合型本薬については、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた *in vitro* 試験(4.2.1.1-3)において、本薬が結合型として存在する濃度(本薬のヒト VEGF-A₁₆₅ に対する濃度がモル比 1: 1 未満)で VEGF 受容体(VEGFR)のリン酸化の阻害は認められなかったこと、外国人健康成人に本薬 1~4 mg/kg を静脈内投与したとき(参考 5.3.4.1-2: PDY6656 試験)、血漿中結合型本薬濃度は投与 4 週間まで一定であり、平均血圧の上昇と関連しなかったことから、結合型本薬は VEGF 阻害活性を有さないと考えていることを説明した。

その上で申請者は、外国人滲出型 AMD 患者に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を 2 週毎に 1 回、8 週間(計 4 回)反復静脈内投与したとき(参考 5.3.3.2-7: 305 試験)、投与 8~29 日後に収縮期血圧(平均値 ± 標準偏差)はそれぞれ最大 10.0 ± 20.1、9.7 ± 13.5 及び 30.4 ± 13.6 mmHg、拡張期血圧(平均値 ± 標準偏差)はそれぞれ最大 11.9 ± 2.48、13.3 ± 6.16 及び 20.4 ± 10.1 mmHg 上昇し、このときの血漿中遊離型本薬の C_{max} はそれぞれ 4,500 ± 818、15,700 ± 3,110 及び 50,700 ± 5,180 ng/mL であったこと、一方、滲出型 AMD 患者に本剤 0.5~4 mg を硝子体内投与したとき²⁰⁾、血漿中遊離型本薬の C_{max} は静脈内投与時の 1/220 未満であり、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤硝子体内投与時の血漿中遊離型本薬濃度はばらつきが大きいことから、その要因について説明するとともに、高濃度を示した症例における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人及び外国人滲出型 AMD 患者に本剤 0.5 及び 2 mg を片眼に硝子体内投与したとき(5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)、個々の症例における血漿中遊離型の C_{max} の分布は図 1 のとおりであり、本剤は硝子体内投与後、ゲル状組織である硝子体中に拡散し、眼組織中へ移行するが、硝子体から房水を介する強膜静脈洞や脈絡膜毛細血管を経て消失すると考えられ、滲出型 AMD 患者では病態に関連する眼底部位の障害により脈絡膜毛細血管内の静脈血流が増減することから、患者間における病態や解剖学的な違いが血漿中遊離型本薬濃度に影響することが、ばらつきが大きくなった要因の一つと考えていることを説明した。

²⁰⁾ 海外第 I 相試験(5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験、5.3.3.2-5: 603 試験)、海外第 II 相試験(5.3.5.1-1: 508 試験、5.3.3.2-1: 702.PK 試験)、第 III 相試験(5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)

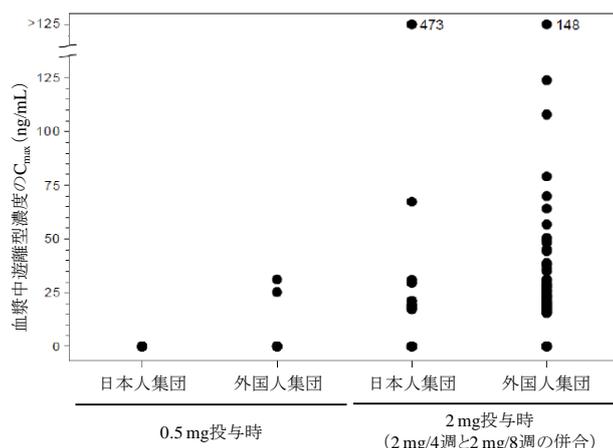


図1 滲出型 AMD 患者に本剤を硝子体内投与したときの血漿中遊離型本薬の C_{max} の分布 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)

また申請者は、血漿中遊離型濃度が高値を示した 10 例 (49.6~473 ng/mL) のうち、7 例に全身性の有害事象 (背部痛・椎間板突出・色素沈着障害、血中ブドウ糖増加・股関節手術・鼻咽頭炎・耳鳴、下痢・インフルエンザ・呼吸困難・労作性呼吸困難・骨格損傷・貧血・血中尿素増加・血中クレアチニン増加、インフルエンザ・接触性皮膚炎・過敏症・薬疹、糖尿病・血中ブドウ糖増加・筋骨格痛、不整脈 各 1 例) が認められたが、いずれも因果関係 (治験薬との関連性) は否定されており、血圧上昇等の臨床上問題となる VEGF 阻害作用に関連する有害事象は認められなかったことを説明した。

機構は、現時点では本剤硝子体内投与時に血漿中遊離型本薬濃度に関連する臨床上問題となる全身性の有害事象は認められていないと考えるが、本薬は類薬であるラニビズマブと比較して VEGF に対する結合親和性が高い (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 本薬と類薬を比較した薬理学的特性について」の項参照) ことも考慮し、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象については、臨床試験成績等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、滲出型 AMD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験)、海外第 II 相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験)、海外第 III 相試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験)、第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、滲出型 AMD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.2-5: 603 試験) の成績が提出された。また、安全性に関する参考資料として、滲出型 AMD 患者を対象とした海外第 II 相継続投与試験 (5.3.3.2-1: 702 試験)、並びに糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.2-6: 512 試験) 及び海外第 II 相試験 (5.3.5.4-2: 706 試験) の成績が提出された。

なお、各試験において、有効性評価項目である ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 視力検査表 (測定距離 4 m) により測定された最高矯正視力 (best corrected visual acuity: BCVA) スコア、網膜中心部 (病変) の厚さ (central retinal / lesion thickness: CR/LT) 及び中心網膜厚 (central retinal thickness: CRT) の変化量²¹⁾ は、特に記載がない限りベースラインからの変化量を示す。有害事象について、因果関係が否定されていない有害事象は、治験薬との関連性があると判断された有害事象が示

²¹⁾ CR/LT 及び CRT は光干渉断層撮影 (optical coherence tomography: OCT) により測定された。

されており、特に記載がない限り、眼における有害事象は治験対象眼における有害事象を示し、特に記載がない投与群は発現例数が0例であることを示す。

(1) 第I相試験

1) 海外第I相試験-1 (パートA) (5.3.3.2-2: 502 試験 パートA <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

中心窩下 CNV を伴う外国人 AMD 患者 (目標症例数 18~36 例、各群 3~6 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非遮蔽非対照試験が実施された (薬物動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、固定用量投与期では、本剤 (初期臨床試験用製剤¹⁶⁾) 0.05、0.15、0.5、1.0、2.0 又は 4.0 mg を片眼に単回硝子体内投与すると設定され²²⁾、投与期間 (固定用量投与期) は 12 週間、追跡調査期間は 52 週間と設定された。また、固定用量投与期 57 日目以降は任意で継続投与期へ移行可能と設定され、継続投与期では、本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、治験対象眼²³⁾ 又は対側眼²⁴⁾ が再投与基準²⁵⁾ を満たした場合に、本剤 (初期臨床試験用製剤¹⁶⁾) 4.0 mg を片眼に硝子体内投与すると設定され、投与期間は 1 年間と設定された。

総投与症例 21 例 (0.05、0.15、0.5、2.0 及び 4.0 mg 群 各 3 例、1.0 mg 群 6 例²⁶⁾) 全例が安全性及び有効性解析対象であった。なお、このうち 9 例が継続投与期へ移行し、継続投与期における本剤投与回数 (平均値 ± 標準偏差、最小値 - 最大値) は 5.2 ± 2.5 (1-9) 回であった。

有効性評価項目である投与 43 日目における CR/LT 及び BCVA スコアの変化量又は変化率は表 15 のとおりであり、併合群では本剤投与により、CR/LT 変化率は統計学的に有意に減少し (p=0.0185、一標本 t 検定)、BCVA スコアの変化量は統計学的な有意差は認められなかったものの、改善傾向が認められた (p=0.100)。また、これらの変化量 (絶対値) は 2.0 又は 4.0 mg 投与時に大きい傾向を示した。

表 15 投与 43 日目における CR/LT 及び BCVA スコア (5.3.3.2-2: 502 試験 パートA、有効性解析対象)

		併合群	0.05 mg 群	0.15 mg 群	0.5 mg 群	1.0 mg 群	2.0 mg 群	4.0 mg 群
評価例数		21	3	3	3	6	3	3
CR/LT	ベースライン (µm)	517.2 ± 185.9 ^{a)}	803.3 ± 143.9 ^{c)}	342.7 ± 50.2	428.5 ± 82.9	482.5 ± 112.0 ^{d)}	501.0 ± 204.5	737.0 ± 179.6 ^{c)}
	投与 43 日目 (µm)	439.6 ± 236.8 ^{b)}	745.3 ± 449.7	304.7 ± 25.0	426.0 ± 188.3	405.5 ± 186.9 ^{d)}	364.8 ± 121.0	401.0 ± 49.5 ^{c)}
	変化量 (µm)	-77.4 ± 198.7 ^{a)}	97.3 ± 365.9 ^{c)}	-38.0 ± 27.2	-2.5 ± 117.7	-77.0 ± 117.2 ^{d)}	-136.2 ± 294.9	-336.0 ± 229.1 ^{c)}
	変化率 (%)	-13.7 ± 28.5 ^{a)}	8.2 ± 44.1 ^{c)}	-10.5 ± 7.0	-3.4 ± 26.7	-18.1 ± 25.3 ^{d)}	-15.0 ± 45.8	-43.1 ± 20.6 ^{c)}
BCVA スコア	ベースライン	38.4 ± 21.7	28.3 ± 24.7	52.7 ± 27.0	31.3 ± 23.6	36.0 ± 17.8	43.7 ± 7.6	41.0 ± 37.0
	投与 43 日目	42.9 ± 22.0	23.3 ± 21.1	55.7 ± 25.8	35.0 ± 26.2	37.2 ± 17.2	62.3 ± 12.9	49.3 ± 22.0
	変化量	4.4 ± 11.8	-5.0 ± 5.6	3.0 ± 2.7	3.7 ± 3.2	1.2 ± 11.0	18.7 ± 15.7	8.3 ± 17.1

平均値 ± 標準偏差、a) 評価例数 18 例、b) 評価例数 19 例、c) 評価例数 2 例、d) 評価例数 5 例

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、固定用量投与期では、0.05 mg 群 100 % (3/3 例)、0.15 mg 群 100 % (3/3 例)、0.5 mg 群 66.7 % (2/3 例)、1.0 mg 群 83.3 % (5/6 例)、2.0 mg 群 66.7 % (2/3 例)、4.0 mg 群 100 % (3/3 例)、継続投与期では 66.7 % (6/9 例) に認められ、いずれも因果関係は否定さ

²²⁾ 低用量から順に、前の用量群が継続投与期へ移行した後に、次の用量群の投与を行うと設定された。

²³⁾ 両眼とも選択基準を満たす場合は、視力が悪い方、視力が同じ場合は水晶体と中間透光体が透明で、中心窩外の瘢痕又は萎縮が少ない方を「治験対象眼」とすると設定された。

²⁴⁾ 対側眼 (僚眼) には治療対象眼に投与した 7 日後に投与可能と設定された。

²⁵⁾ 「再投与基準」は、海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験、5.3.3.2-5: 603 試験) 及び第 II 相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験) では、以下のいずれかを満たした場合と設定された。

① CRT が 100 µm 以上増加、② 光干渉断層撮影 (optical coherence tomography: OCT) により網膜に貯留液が認められ、BCVA スコアが 5 文字以上低下、③ OCT により検出される遷延性の網膜の貯留液、④ 新たな classic 型新生血管、⑤ 蛍光造影検査 (fluorescein angiography: FA) により検出される新規又は遷延性の漏出性変化、⑥ 新たな黄斑出血

²⁶⁾ 1.0 mg 群の 1 例に重篤な視力低下が認められたため、1.0 mg 群は 6 例に投与された。

れている。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、固定用量投与期で 1.0 mg 群 1 例（心房細動・徐脈・急性腎不全・肺炎）、2.0 mg 群 1 例（脳梗塞・狭心症・食道ジスキネジー）及び 4.0 mg 群 1 例（前立腺癌）、継続投与期で 2 例（網膜剥離及び乳癌 各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、継続投与期で 1 例（網膜剥離）に認められたが、因果関係は否定されている。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.05～4.0 mg を単回硝子体内投与したとき、CR/LT の減少及び BCVA の改善が認められ、その効果は低用量よりも 2.0 及び 4.0 mg 投与時に大きかったこと、本剤 4.0 mg まで忍容性が確認されたことを説明した。

2) 海外第 I 相試験-1 (パート B) (5.3.3.2-3: 502 試験 パート B<20■年■月～20■年■月>)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者（目標症例数 30 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、ペガプタニブナトリウムを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験とそれに続く非遮蔽非対照試験が実施された。なお、当該試験はラニビズマブの承認に伴い中止されたため、有効性のデータは収集されていない（薬物動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、固定用量投与期では、二重遮蔽下で本剤（初期臨床試験用製剤¹⁶⁾ 2.0 mg を単回（投与 1 日目、43 日目は偽注射）又はペガプタニブ 0.3 mg を 2 回（投与 1 及び 43 日目）片眼に硝子体内投与すると設定され、投与期間は 12 週間、追跡調査期間は 52 週間と設定された。また、固定用量投与期 57 日目以降は任意で継続投与期へ移行可能と設定され、継続投与期では、非遮蔽下で本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、治験対象眼²³⁾ 又は対側眼²⁴⁾ が再投与基準²⁵⁾ を満たした場合に、本剤（初期臨床試験用製剤¹⁶⁾ 4.0 mg を片眼に硝子体内投与すると設定され、投与期間は 1 年間と設定された。

総投与症例 2 例（本剤群 1 例、ペガプタニブ群 1 例）が安全性解析対象であった。当該 2 例はいずれも継続投与期に移行し、継続投与期における本剤投与回数は本剤群及びペガプタニブ群からの移行例でそれぞれ 5 及び 2 回であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、固定用量投与期では本剤群（1 例）及びペガプタニブ群（1 例）全例、継続投与期では 2 例全例に認められたが、いずれも因果関係は否定されており、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 2.0 mg 単回投与及び本剤 4.0 mg 反復投与時の安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

3) 海外第 I 相試験-1 (パート C) (5.3.3.2-4: 502 試験 パート C<20■年■月～20■年■月>)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者（目標症例数 30 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験とそれに続く非遮蔽非対照試験が実施された（薬物動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、固定用量投与期では、二重遮蔽下で本剤（初期臨床試験用製剤¹⁶⁾ 0.15 又は 4.0 mg を片眼に単回硝子体内投与すると設定され、投与期間は 12 週間、追跡調査期間は 52 週間と設定され

た。また、固定用量投与期 57 日目以降は任意で継続投与期へ移行可能と設定され、継続投与期では、非遮蔽下で本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、治験対象眼²³⁾ 又は対側眼²⁴⁾ が再投与基準²⁵⁾ を満たした場合に、本剤（初期臨床試験用製剤¹⁶⁾）4.0 mg を片眼に硝子体内投与すると設定され、投与期間は 1 年間と設定された。

総投与症例 28 例（0.15 mg 群 14 例、4.0 mg 群 14 例）全例が FAS（Full Analysis Set）であり、安全性及び有効性解析対象であった。このうち 22 例が継続投与期へ移行し、継続投与期における本剤投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は 5.5 ± 3.9 （1-15）回であった。

有効性評価項目である投与 57 日目における CR/LT 及び BCVA スコアの変化量又は変化率は表 16 のとおりであり、併合群では本剤投与により、CR/LT 変化率は統計学的に有意に減少し（ $p=0.0005$ 、一標本 t 検定）、BCVA スコアの変化量は統計学的な有意差は認められなかったものの、改善傾向が認められた（ $p=0.163$ ）。

表 16 投与 57 日目における CR/LT 及び BCVA スコア
(5.3.3.2-4: 502 試験 パート C、FAS、LOCF [Last Observation Carried Forward])

評価例数		併合群	0.15 mg 群	4.0 mg 群
		28	14	14
CR/LT	ベースライン (µm)	499.9 ± 160.6	493.9 ± 170.7	506.0 ± 156.0
	投与 57 日目 (µm)	402.8 ± 169.6	437.8 ± 193.5	367.9 ± 140.2
	変化量 (µm)	-97.1 ± 133.2	-56.1 ± 117.0	-138.1 ± 139.7
	変化率 (%)	-18.3 ± 24.7	-11.3 ± 22.1	-25.2 ± 25.9
BCVA スコア	ベースライン	50.8 ± 14.3	49.7 ± 15.5	51.8 ± 13.6
	投与 57 日目	53.5 ± 17.2	50.8 ± 20.5	56.3 ± 13.3
	変化量	2.8 ± 10.3	1.1 ± 9.2	4.5 ± 11.3

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、固定用量投与期では、0.15 mg 群 71.4 %（10/14 例）、4.0 mg 群 71.4 %（10/14 例）、継続投与期では 77.3 %（17/22 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、固定用量投与期では 4 mg 群 2 例（うっ血性心不全及び結腸癌 各 1 例）、継続投与期では 6 例（皮膚有棘細胞癌 2 例、大葉性肺炎、うっ血性心不全、転倒・転落・挫傷・顔面骨折及び水腎症・尿閉 各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は継続投与期で 1 例（血小板数減少）に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、固定用量投与期では、0.15 mg 群 7.1 %（1/14 例、眼圧上昇）及び 4.0 mg 群 7.1 %（1/14 例、前房内細胞・前房のフレア）、継続投与期では 4.5 %（1/22 例、眼圧上昇）に認められた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）について、固定用量投与期では高血圧 1 例（4.0 mg 投与群）、継続投与期では高血圧 4 例が有害事象として報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.15 及び 4.0 mg 単回硝子体内投与により CR/LT の減少が認められ、その効果は 0.15 mg よりも 4 mg で大きかったこと、本剤 0.15 及び 4 mg 単回投与、並びに本剤 4 mg 反復投与時の安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

4) 海外第 I 相試験-2 (5.3.3.2-5: 603 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者（目標症例数 18 例）を対象に、処方及び有効成分濃度が異なる 3 種の本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、本剤の初期臨床試験用製剤¹⁶⁾ 及び申請製剤を用いた無作為化二重遮蔽並行群間比較試験（二重遮蔽コホート）、本剤の高濃度製剤¹⁷⁾

を用いた非遮蔽非対照試験（非遮蔽コホート）、並びにこれらに続く非遮蔽非対照試験が実施された（薬物動態については「（i）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、固定用量投与期では、二重遮蔽コホートで本剤の初期臨床試験用製剤¹⁶⁾又は申請製剤 4 mg を、非遮蔽コホートで本剤の高濃度製剤¹⁷⁾ 4 mg をそれぞれ片眼に 4 週間に 1 回（計 3 回）、硝子体内投与すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。また、継続投与期では、本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、再投与基準²⁵⁾を満たした場合に、本剤を固定用量投与期に用いた製剤及び用量で片眼に硝子体内投与すると設定され、投与期間は 40 週間と設定された。

総投与症例 20 例（二重遮蔽コホート：初期臨床試験用製剤群 6 例、申請製剤群 6 例、非遮蔽コホート：高濃度製剤群 8 例）全例が安全性及び有効性解析対象であった。試験期間（固定用量投与期及び継続投与期）を通じた本剤投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は、初期臨床試験用製剤群 6.0 ± 3.4 (3-12) 回、申請製剤群 3.8 ± 1.7 (1-6) 回、高濃度製剤群で 4.5 ± 1.2 (3-7) 回であった。

有効性評価項目である投与 12 週目における CR/LT 及び BCVA スコアの変化量は表 17 のとおりであり、いずれの製剤でも CR/LT の減少及び BCVA スコアの改善が認められた。

表 17 投与 12 週目における CR/LT 及び BCVA スコア (5.3.3.2-5: 603 試験、有効性解析対象)

		二重遮蔽コホート		非遮蔽コホート
		初期臨床試験用製剤群	申請製剤群	高濃度製剤群
評価例数		6	6	8
CR/LT (μm)	ベースライン	361.8 ± 110.2	499.2 ± 136.9	381.4 ± 99.2
	投与 12 週目	173.0 ± 79.8	210.6 ± 76.5	186.8 ± 39.5
	変化量	-188.8 ± 123.5	-288.6 ± 149.0	-194.6 ± 86.5
BCVA スコア	ベースライン	50.5 ± 17.4	54.8 ± 15.3	49.9 ± 13.0
	投与 12 週目	55.2 ± 17.2	60.4 ± 20.2	60.1 ± 15.4
	変化量	4.7 ± 5.2	9.6 ± 18.6	10.3 ± 17.1

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、初期臨床試験用製剤群 100 % (6/6 例)、申請製剤群 83.3% (5/6 例)、高濃度製剤群 100 % (8/8 例) に認められた。死亡例は、高濃度製剤群 1 例（敗血症・心停止）、その他の重篤な有害事象は、初期臨床試験用製剤群 2 例（起立性低血圧及び憩室炎 各 1 例）、申請製剤群 3 例（網膜出血、転倒・大腿骨頸部骨折、慢性閉塞性肺疾患・精神状態変化・代謝性脳症 各 1 例）、高濃度製剤群 3 例（嘔吐 [死亡例と同一症例]、おくび・回転性めまい・腹痛及び転倒・失神・眼窩周囲血腫 各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、申請製剤群 1 例（前房内細胞）に認められた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、処方及び有効成分濃度が異なる 3 種の本剤について、安全性に違いは認められず、いずれの製剤でも CR/LT の減少及び視力の改善が認められたことを説明した。

(2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者（目標症例数 150 例、各群 30 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非対照無作為化二重遮蔽試験が実施された（薬物動態については「（i）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、固定用量投与期では、本剤 0.5 若しくは 2 mg を 4 週間に 1 回（計 4 回）、又は本剤 0.5、2 若しくは 4 mg を片眼に 12 週間に 1 回（計 2 回）硝子体内投与すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。その後の PRN（pro re nata）投与期では、本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、治験対象眼²³⁾ 又は対側眼²⁴⁾ が再投与基準²⁵⁾ を満たした場合、本剤を固定用量投与期に用いた用量で片眼に硝子体内投与すると設定され、投与期間は 40 週間（固定用量投与期と合わせて計 52 週間）と設定された。

総投与症例 157 例（0.5 mg/4 週群 32 例、2 mg/4 週群 31 例、0.5 mg/12 週群 32 例、2 mg/12 週群 31 例、4 mg/12 週群 31 例）全例が安全性及び有効性解析対象集団であった。試験期間（固定用量投与期及び継続投与期）を通じた本剤投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は、0.5 mg/4 週群、6.4 ± 2.1（1-13）回、2 mg/4 週群 5.7 ± 1.5（3-8）回、0.5 mg/12 週群 3.9 ± 1.7（1-7）回、2 mg/12 週群 4.5 ± 2.0（1-8）回、4 mg/12 週群 3.7 ± 1.8（1-9）回であった。

主要評価項目である投与 12 週目における CR/LT の変化量は表 18 のとおりであり、併合群では本剤投与により統計学的に有意に減少した（ $p < 0.0001$ 、一標本 t 検定）。

表 18 投与 12 週目における CR/LT の変化量（5.3.5.1-1: 508 試験、有効性解析対象、LOCF）

	併合群	0.5 mg/4 週群	2 mg/4 週群	0.5 mg/12 週群	2 mg/12 週群	4 mg/12 週群
評価例数	157	32	31	32	31	31
ベースライン	456.4 ± 142.4	442.2 ± 109.8	453.3 ± 143.9	442.6 ± 136.6	447.0 ± 119.1	497.5 ± 191.2
投与 12 週目	337.5 ± 111.7	288.7 ± 81.3	284.1 ± 63.7	367.0 ± 131.3	390.8 ± 117.6	357.7 ± 112.1
変化量	-118.8 ± 155.3	-153.5 ± 113.3	-169.2 ± 138.5	-75.6 ± 110.6	-56.3 ± 133.1	-139.8 ± 228.6

単位: μm 、平均値 ± 標準偏差

副次評価項目である BCVA スコアの変化量の推移は図 2 のとおりであり、いずれの投与群でも視力の改善が維持される傾向が認められた。

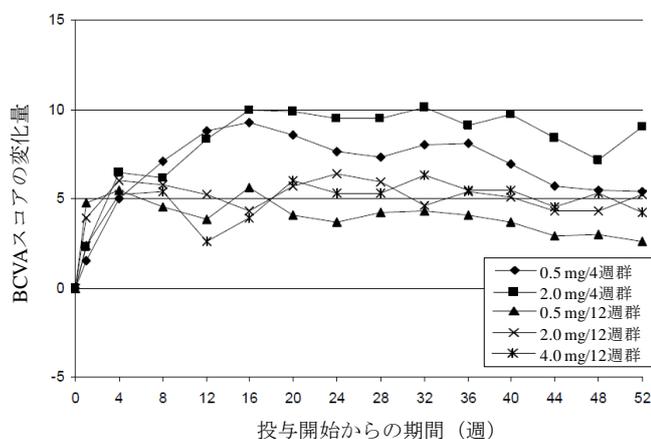


図 2 BCVA スコアの変化量の推移（平均値、5.3.5.1-1: 508 試験、有効性解析対象、LOCF）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.5 mg/4 週群 100 %（32/32 例）、2 mg/4 週群 100 %（31/31 例）、0.5 mg/12 週群 93.8 %（30/32 例）、2 mg/12 週群 90.3 %（28/31 例）、4 mg/12 週群 96.8 %（30/31 例）に認められた。死亡例は 2 mg/4 週群 1 例（膵癌）及び 4 mg/12 週群 1 例（肺高血圧症）に認められ、その他の重篤な有害事象は表 19 のとおりであったが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、0.5 mg/4 週群 1 例（非ホジキンリンパ腫）、0.5 mg/12 週群 3 例（股関節部骨折、網膜出血・視力低下及び結腸癌 各 1 例）、2 mg/12 週群 2 例（網膜浮腫及び気管支炎 各 1 例）、4 mg/12 週群 1 例（眼圧上昇 [対側眼]）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

表 19 死亡以外の重篤な有害事象 (5.3.5.1-1: 508 試験、安全性解析対象)

0.5 mg/4 週群 (12 例)	ブドウ膜炎、胃腸炎・滑膜断裂・転倒・脊髄障害、小腸閉塞・腸管閉塞、完全房室ブロック・横紋筋融解、慢性閉塞性肺疾患・肺炎、ストレス性尿失禁、非ホジキンリンパ腫、うっ血性心不全・心房細動、肺炎、脳血管発作、頸動脈閉塞及び背部痛 各 1 例
2 mg/4 週群 (10 例)	無気力・気管支炎、蜂巣炎、腸の軸捻転・食道ジスキネジー・嚥下性肺炎、一過性脳虚血発作・肺炎・うっ血性心不全、転倒・股関節部骨折、狭心症・冠動脈疾患・構語障害・協調運動異常、うっ血性心不全・尿路感染・肺炎・腎不全・冠動脈疾患、膀胱癌 ²⁷⁾ 、扁平上皮癌及び骨関節炎 各 1 例
0.5 mg/12 週群 (7 例)	視力低下、網膜剥離 (対側眼)、毛巣洞修復・深部静脈血栓症、非心臓性胸痛・脳の悪性新生物、結腸癌、股関節部骨折及び尿閉 各 1 例
2 mg/12 週群 (8 例)	肺転移、変形性脊椎炎・肺塞栓症、甲状腺新生物、冠動脈狭窄、移行上皮癌、尿路感染、気管支炎及び皮膚裂傷 各 1 例
4 mg/12 週群 (6 例)	眼圧上昇 (対側眼)、冠動脈疾患、便秘、心筋梗塞、肺高血圧症 ²⁸⁾ 及び完全房室ブロック・徐脈 各 1 例

*: 死亡例と同一症例

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、0.5 mg/4 週群 15.6 % (5/32 例)、2 mg/4 週群 12.9 % (4/31 例)、0.5 mg/12 週群 9.4 % (3/32 例)、2 mg/12 週群 16.1 % (5/31 例)、4 mg/12 週群 9.7 % (3/31 例) に認められ、主な事象は、結膜出血 (0.5 mg/4 週群 3 例、2 mg/4 週群 2 例、0.5 mg/12 週群 2 例、2 mg/12 週群 1 例)、眼圧上昇 (0.5 mg/4 週群 3 例、2 mg/4 週群 2 例、2 mg/12 週群 1 例、4 mg/12 週群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.5 及び 2 mg を 4 週毎又は本剤 0.5、2 及び 4 mg を 12 週毎に硝子体内投与したとき、有効性が示唆され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験<20 年 月~20 年 月>)

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者 (目標症例数 1,200 例、各群 300 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラニズマブを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、固定用量投与期では、二重遮蔽下でラニズマブ群はラニズマブ 0.5 mg を 4 週間に 1 回 (計 13 回)、本剤 0.5 mg/4 週群及び 2 mg/4 週群はそれぞれ本剤 0.5 及び 2 mg を片眼に 4 週間に 1 回 (計 13 回)、本剤 2 mg/8 週群は本剤 2 mg を 8 週目 (投与 3 回目) まで 4 週間に 1 回、その後は 8 週間に 1 回 (計 8 回、偽注射 5 回) 硝子体内投与すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。その後の PRN 投与期では、本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、治験対象眼²³⁾ が再投与基準²⁷⁾ を満たした場合に、12 週間を超えない投与間隔で固定用量投与期の治験薬及び用量を片眼に硝子体内投与すると設定され、投与期間は 44 週間 (固定用量投与期と合わせて計 96 週間) と設定された。

総投与症例 1,215 例 (ラニズマブ群 304 例、本剤 0.5 mg/4 週群 304 例、本剤 2 mg/4 週群 304 例、本剤 2 mg/8 週群 303 例) 全例が安全性解析対象²⁸⁾ であり、ベースライン又は治験薬投与後の有効性評

²⁷⁾ 「再投与基準」は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) では、以下のいずれかを満たした場合と設定された。

①CRT がそれまでの最低値よりも 100 µm 以上増加、②光干渉断層撮影 (optical coherence tomography: OCT) により網膜の貯留液が認められ、かつ BCVA スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上低下、③OCT により検出される新規又は遷延性の網膜の貯留液、④新たな classic 型新生血管、⑤蛍光造影検査 (fluorescein angiography: FA) により検出される新規又は遷延性の漏出性変化、⑥新たな黄斑出血、⑦前回の治験薬投与から 12 週間以上の経過

²⁸⁾ ラニズマブ群に割り付けられた 1 例に本剤 0.5 mg が誤投与され、当該症例は安全性解析対象では本剤 0.5 mg/4 週群、FAS ではラニズマブ群として評価されている。

価が行われていない5例を除外した1,210例（ラニビズマブ群304例、本剤0.5 mg/4週群301例、本剤2 mg/4週群304例、本剤2 mg/8週群301例）がFAS²⁸⁾、FASから投与回数不足70例（固定用量投与期の治験薬又は偽注射の投与回数が9回未満56例、2回以上連続で投与なし14例）、重大な治験実施計画書違反63例（選択・除外基準違反36例、治験実施手順違反22例、割付ミス2例、併用薬違反2例、治療違反2例、重複あり）及びGCP逸脱の可能性のある²⁹⁾18例の計121例（重複あり）を除外した1,089例（ラニビズマブ群269例、本剤0.5 mg/4週群270例、本剤2 mg/4週群285例、本剤2 mg/8週群265例）がPPS（per protocol set）であった。試験期間（固定用量投与期及びPRN投与期）を通じた治験薬の投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は、ラニビズマブ群16.1 ± 3.8（1-24）回、本剤0.5 mg/4週群16.1 ± 4.0（1-24）回、本剤2 mg/4週群16.3 ± 2.6（3-24）回、本剤2 mg/8週群11.3 ± 2.9（1-19）回であった。

主要評価項目であるPPSにおける52週目に視力が維持された症例⁷⁾の割合は表20のとおりであり、本剤各群とラニビズマブ群の群間差（ラニビズマブ群 - 本剤群）の95.1%信頼区間³⁰⁾の上限値はいずれも事前に設定した非劣性限界値（ $\Delta = 10\%$ ³¹⁾）を下回り、本剤各群のラニビズマブ群に対する非劣性が検証された。なお、FASにおける52週目に視力が維持された症例の割合は、表21のとおりであり、PPSの結果と同様であった。

表20 投与52週目に視力が維持された症例の割合（%）（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、PPS、LOCF）

	ラニビズマブ群	本剤0.5 mg/4週群	本剤2 mg/4週群	本剤2 mg/8週群
視力が維持された症例の割合（%） （視力が維持された症例数/評価例数）	94.4 (254/269 例)	95.9 (259/270 例)	95.1 (271/285 例)	95.1 (252/265 例)
群間差（ラニビズマブ群 - 本剤群） [95.1%信頼区間]（%）	-	-1.5 [-5.1, 2.1]	-0.7 [-4.4, 3.1]	-0.7 [-4.5, 3.1]

表21 投与52週目に視力が維持された症例の割合（%）（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、FAS、LOCF）

	ラニビズマブ群	本剤0.5 mg/4週群	本剤2 mg/4週群	本剤2 mg/8週群
視力が維持された症例の割合（%） （視力が維持された症例数/評価例数）	93.8 (285/304 例)	95.0 (286/301 例)	95.1 (289/304 例)	94.4 (284/301 例)
群間差（ラニビズマブ群 - 本剤群） [95.1%信頼区間]（%）	-	-1.3 [-4.9, 2.4]	-1.3 [-5.0, 2.4]	-0.6 [-4.4, 3.2]

副次評価項目である投与96週目までのFASにおけるBCVAスコアの変化量の推移は図3のとおりであり、すべての本剤群及びラニビズマブ群で視力が改善した。

²⁹⁾ 1施設においてGCP逸脱が疑われたため、当該施設で組み入れられた18例全例が除外された。

³⁰⁾ 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験）では、独立データモニタリング委員会による安全性評価が計画され、各評価において有意水準0.01%を消費すると設定されたため、調整された信頼区間（95.1%）を用いて評価された。

³¹⁾ ラニビズマブ及びベガブタニブを用いた二重遮蔽並行群間比較試験では、いずれも投与52週目に視力が維持された症例の割合が主要評価項目と設定され、ラニビズマブ0.5 mg群94.6%（227/240例）、偽注射群62.2%（148/238例）（Rosenfeld PJ et al, *N Eng J Med*, 355: 1419-1431, 2006）、ラニビズマブ0.5 mg群96.4%（134/140例）、PDT群64.3%（92/143例）（Brown DM et al, *N Eng J Med*, 355: 1432-1444, 2006）、ベガブタニブナトリウム0.3 mg群70%（206/294例）、偽注射群55%（164/296例）（Gragoudas ES et al, *N Engl J Med*, 351: 2805-2816, 2004）であり、ラニビズマブと対照群の群間差は約30%であったことから、その1/3に相当する「10%」が非劣性限界値として設定された。なお、当該非劣性限界値の設定により、本剤の奏功率がこれらの報告における偽注射群と同様（55～62%）の場合には明確に検出でき、無効同等の可能性は排除できると考察されている。

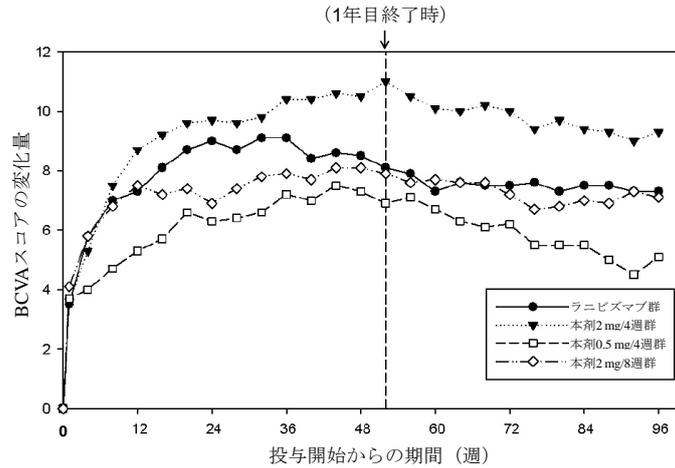


図3 BCVAスコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値、5.3.5.1-2及び5.3.5.1-5: VIEW 1試験、FAS、LOCF)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ランビズマブ群 97.7 % (297/304 例)、本剤 0.5 mg/4 週群 95.1 % (289/304 例)、本剤 2 mg/4 週群 97.4 % (296/304 例)、本剤 2 mg/8 週群 97.4 % (295/303 例) に認められた。死亡例は表 22 のとおりであり、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は表 23 のとおりであり、このうちランビズマブ群 2 例 (視力低下及び偽眼内炎 各 1 例)、本剤 2 mg/4 週群 1 例 (白内障) 及び本剤 2 mg/8 週群 1 例 (脳血管発作) は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は表 24 のとおりであり、このうちランビズマブ群 1 例 (眼障害) は因果関係が否定されていない。

表 22 死亡例 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、安全性解析対象)

ランビズマブ群 (12 例)	肺の悪性新生物 2 例、小細胞肺癌病期不明、心筋梗塞、昏睡、肺炎、食道腺癌、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、無脈性電気活動、肝の悪性新生物、うっ血性心不全及び誤嚥性肺炎 各 1 例
本剤 0.5 mg/4 週群 (9 例)	心肺停止、転移性新生物、頭部損傷、胃癌、急性呼吸不全、脳出血、敗血症、うっ血性心不全及び心筋梗塞 各 1 例
本剤 2 mg/4 週群 (8 例)	慢性閉塞性肺疾患、死亡、転移性小細胞肺癌、心停止、冠動脈硬化症、悪性新生物、うっ血性心不全及び呼吸不全 各 1 例
本剤 2 mg/8 週群 (14 例)	脳血管発作及びうっ血性心不全 各 2 例、出血性ショック、急性心筋梗塞、転移性非小細胞肺癌、心筋虚血、多臓器不全、誤嚥性肺炎、動脈硬化症、白血病、慢性閉塞性肺疾患及び舌の悪性新生物病期不明 各 1 例

表 23 死亡以外の重篤な有害事象 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、安全性解析対象) (1/2)

ランビズマブ群 (103 例)	変形性関節症 4 例、眼内炎 3 例、肺炎、皮膚有棘細胞癌、脳血管発作及び冠動脈疾患 各 2 例、心筋梗塞、心房細動・肺炎*、ウイルス性心膜炎、貧血・徐脈・洞不全症候群、貧血、大動脈狭窄、網膜出血・視力低下、前立腺癌、失神、徐脈・高血圧・脈絡膜血管新生 (対側眼)・一過性失明、びらん性胃炎・門脈血栓症、脳新生物、胸痛・冠動脈疾患・ラクナ梗塞、心筋梗塞・冠動脈狭窄、胆石症*、胃腸炎、腫瘍出血、慢性閉塞性肺疾患、胸痛、急性呼吸不全、転倒・硬膜下血腫・脊椎骨折、関節炎、医療機器関連感染・陰囊膿瘍・不安定狭心症・尿路性敗血症・クレブシエラ性菌血症・小脳梗塞・失神、肺炎・非心臓性胸痛・不安定狭心症、尿管結石、肺炎・憩室炎、急性心筋梗塞・塞栓性脳卒中、洞不全症候群、心房細動、胃腸障害・腹部ヘルニア*、肺炎・尿路感染・心房細動・誤用量投与・眼圧上昇、視力低下・転倒・脊椎骨折・低ナトリウム血症・肺炎、悪性黒色腫・肺腫瘍・肺新生物、眼内炎・網膜剥離・急性胆嚢炎、後嚢部混濁、咽頭炎・高血圧・無呼吸発作、転倒・恥骨骨折、低カリウム血症・冠動脈閉塞、腰部脊柱管狭窄症・上室性頻脈・関節障害・低カリウム血症・失神、心筋梗塞・冠動脈疾患・骨壊死、慢性閉塞性肺疾患・肺炎、大腸菌性尿路感染、転倒・精神状態変化・視力低下、網膜裂孔、起立性低血圧、喘息・慢性閉塞性肺疾患・大葉性肺炎・薬物過敏症・細菌性疾患キャリアー、うっ血性心不全・慢性心不全・肺炎、皮膚有棘細胞癌・心筋虚血・心筋症、視力低下、冠動脈疾患・蜂巣炎、結腸ポリープ、心筋梗塞・不安定狭心症、異型線維黄色腫、小腸閉塞・B 細胞性リンパ腫、肺閉塞症・心房細動、視力低下 (対側眼)、網膜出血・硝子体出血・脈絡膜出血、心筋梗塞・転倒・硬膜下血腫、皮膚有棘細胞癌・凝血異常・肺炎、嚥下障害・慢性腎不全・肺炎・うっ血性心不全*、脊柱狭窄症・変形性脊柱症・脊柱すべり症、胆管結石*、肺気腫・転倒・大葉性肺炎、蜂巣炎、うっ血性心不全、深部静脈血栓症、小腸閉塞、末梢血管障害、痔核、低ナトリウム血症・精神状態変化、急性心不全・うっ血性心不全*、大動脈瘤・蜂巣炎・リンパ嚢腫・リンパ瘻、転倒・腰椎骨折、出血性十二指腸潰瘍、股関節部骨折・転倒、網膜浮腫、大動脈瘤破裂、出血性十二指腸潰瘍*、腸閉塞、肺炎*、結腸癌・転移性肝癌・腓骨骨折・交通事故・脛骨骨折・頸椎骨折、眼内炎・肺感染、腸閉塞*、食中毒及び偽眼内炎 各 1 例
-----------------	---

*: 死亡例と同一症例

表 23 死亡以外の重篤な有害事象 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、安全性解析対象) (2/2)

<p>本剤 0.5 mg/4 週群 (95 例)</p>	<p>高血圧、慢性閉塞性肺疾患、前立腺癌、一過性脳虚血発作及び変形性関節症 各 2 例、椎間板変性症・気管支炎、急性心筋梗塞・心停止、胆石症、糖尿病・急性心不全、一過性全健忘・一過性脳虚血発作、蜂巣炎・一過性脳虚血発作・急性心筋梗塞、脳血管発作、心筋梗塞・転倒・上腕骨骨折、貧血・胆石症・肺炎、悪性黒色腫、網膜剥離 (対側眼)、視力低下・ウイルス性胃腸炎、心房細動・徐脈・脱水・高カリウム血症・頻脈性不整脈、心房細動・うっ血性心不全、冠動脈疾患・うっ血性心不全、膀胱移行上皮癌、失神・胸痛、事故・急震盪・心臓粘液腫、ウイルス感染、肺炎・門脈圧亢進症・貧血・転倒・慢性肝不全、転倒・脊髄圧迫・硬膜下血腫、膀胱結石・血尿、転倒・上腕骨骨折・心筋梗塞・脱水・尿路感染*、小細胞肺癌病期不明、気管支炎、低血糖症・胸痛、一過性脳虚血発作・冠動脈疾患、出血性十二指腸潰瘍・変形性関節症、真菌性副鼻腔炎・一過性脳虚血発作、一過性脳虚血発作・前庭神経炎・肺炎、肝転移*、転倒・上腕骨骨折・脊椎圧迫骨折、皮膚有棘細胞癌・失神、喘息・肺炎、再発唾腺癌、心不全、肺塞栓症・深部静脈血栓症、クロストリジウムディフィシレ大腸炎・失神*、副鼻腔炎、慢性閉塞性肺疾患・心房細動、肺炎・心房細動、乳癌、細菌性尿路感染・ブドウ球菌性尿路感染・尿路性敗血症*、腸骨動脈閉塞・肺扁平上皮癌第 2 期、冠動脈疾患、膀胱移行上皮癌・冠動脈疾患、大腸菌性尿路感染・代謝性脳症、急性腎不全、直腸癌第 3 期、心房細動・僧帽弁閉鎖不全症*、冠動脈疾患・小腸閉塞・腸閉塞*、非小細胞肺癌第 4 期、肛門直腸蜂巣炎・肛門膿瘍、眼内炎 (対側眼)、小腸閉塞・急性冠動脈症候群・大腸炎、大動脈瘤、慢性閉塞性肺疾患・転倒・心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患・肺炎、黄斑円孔、網膜裂孔・網膜剥離 (対側眼)・視力低下 (対側眼)・黄斑症 (対側眼)、扁平上皮癌・顕微鏡皮膚手術、脳梗塞・高血圧・低ナトリウム血症・視力低下 (対側眼)・慢性閉塞性肺疾患・失神寸前の状態・起立血圧異常、胃出血、乳癌・ブドウ球菌性菌血症、転倒・股関節部骨折、眼内炎、心筋梗塞、乳房の上皮内癌、皮膚有棘細胞癌、冠動脈疾患・くも膜下出血・心室細動・消化管運動障害・糖尿病・僧帽弁閉鎖不全症*、下痢・無力症、蜂巣炎、便秘・虚血性大腸炎・急性腎不全・メニエール病・大動脈狭窄・心房細動・静脈炎、心筋梗塞・視力低下、白内障・網膜浮腫、肺炎、視力低下 (対側眼)、肋骨骨折*、網膜剥離、薬剤離脱症候群、血管浮腫、転倒・股関節部骨折、処置による疼痛、大腿動脈瘤、脊椎圧迫骨折・リンパ節転移、心房細動・大動脈狭窄・うっ血性心不全及び網膜出血 各 1 例</p>
<p>本剤 2 mg/4 週群 (73 例)</p>	<p>皮膚有棘細胞癌、一過性脳虚血発作及び転倒・恥骨骨折 各 2 例、うっ血性心不全、扁桃炎、腎盂腎炎、交通事故・胸骨骨折、低カリウム血症・低ナトリウム血症・失神・冠動脈閉塞・血管偽動脈瘤・脱水・低ナトリウム血症・失神寸前の状態、眼内炎、結腸癌・眼内炎、肺新生物・非心臓性胸痛、転倒・心室性頻脈・外傷性脳損傷・胃食道逆流性疾患、血中ブドウ糖増加・栄養障害*、転倒・大腿骨骨折、大動脈瘤・腎不全・心嚢液貯留*、転倒・上腕骨骨折、イレウス・転移性前立腺癌、肺閉塞症、閉塞隅角緑内障、関節炎、心筋梗塞・冠動脈閉塞、脳血管発作、電解質失調、網膜変性、転倒・急性腎不全・蜂巣炎・血腫・横紋筋融解症、転倒・上肢骨折、転倒・急性腎不全・心室性頻脈・胃腸炎・股関節部骨折、不整脈・肺炎、視力低下、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患・胸水・肺臓炎・末梢動脈瘤・慢性閉塞性肺疾患、転倒・大腿骨頸部骨折、膀胱移行上皮癌・再発膀胱移行上皮癌、深部静脈炎・深部静脈血栓症、脳血管発作・大動脈狭窄、心房細動・回転性めまい・胆管炎、頸動脈狭窄・白内障、膀胱瘤・直腸癌、慢性リンパ性白血病、結腸癌、皮膚有棘細胞癌・椎弓切除後症候群・肺塞栓症、尿路感染、蜂巣炎・尿路感染、視力低下 (対側眼)、低血糖症・尿路感染、失語症・一過性脳虚血発作、慢性胆嚢炎、胃炎・頸動脈狭窄・大脳動脈血栓症、浮動性めまい・意識消失・椎間板変性症・細菌性創傷、頸部脊柱管狭窄症、肺炎、慢性閉塞性肺疾患・肺炎、関節脱臼・医療機器位置異常、角膜炎、胆嚢切除・憩室炎、虚血性脳梗塞・急性腎不全、低血糖ショック・低血糖・低血圧、転倒・股関節部骨折、細気管支肺胞上皮癌・ブドウ球菌性敗血症*、心房細動・血便排泄、大動脈瘤、腎細胞癌・クロストリジウム感染、網膜剥離、眼内炎・敗血症性ショック、転倒・股関節部骨折、椎間板突出・変形性関節症・急性心筋梗塞・蜂巣炎・肺炎、転倒・股関節部骨折、転倒・ラクナ梗塞、急性心筋梗塞・肺炎・急性冠動脈症候群・肺水腫及び肺炎・胸痛・胆石症・脳血管発作 各 1 例</p>
<p>本剤 2 mg/8 週群 (94 例)</p>	<p>網膜出血、一過性脳虚血発作及び皮膚有棘細胞癌 各 3 例、うっ血性心不全、心房細動、乳癌、胃腸炎、脳血管発作、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患 各 2 例、一過性脳虚血発作・末梢血管障害、関節炎、網膜出血 (対側眼)、気管支炎、ブドウ膜炎、憩室炎、移行上皮癌、回転性めまい・転倒・脊椎骨折、腎細胞癌、蛇咬傷、胃炎・肺塞栓症*、肺炎・クロストリジウム感染、閉塞性癬癩ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、胆嚢炎・胆管結石、うっ血性心不全・血圧上昇・大葉性肺炎、転倒・股関節部骨折、平衡障害・転倒・硬膜下血腫・頻脈・貧血・上室性頻脈・認知症・転倒、転移性前立腺癌、浮動性めまい・食道潰瘍、下部消化管出血、肺塞栓症・深部静脈血栓症・慢性閉塞性肺疾患・回転性めまい・転倒・四肢痛・関節損傷、裂孔ヘルニア・胃潰瘍、ブドウ球菌性菌血症・心内膜炎、気管腫瘍・肺炎・前立腺癌・肺転移・再発結腸癌、胆嚢炎、交通事故、網膜色素上皮裂孔、脱水、大動脈弁狭窄・肺炎、心筋梗塞・敗血症性ショック・カテーテル留置部位血腫、背部痛・錯乱状態・呼吸困難*、中枢神経系転移*、頸動脈疾患、転倒・くも膜下出血・上肢骨折、直腸 S 状結腸癌・ウイルス性胃腸炎*、気管支炎・急性呼吸不全・慢性閉塞性肺疾患・膀胱移行上皮癌*、呼吸窮迫・心房細動・転倒・脊椎圧迫骨折・小腸閉塞、椎間板変性症、肺の悪性新生物、子宮内膜癌、腎盂腎炎・水腎症・痙攣・ウイルス性脳炎*、心房細動・迷路炎、コントロール不良の糖尿病、動静脈奇形、洞不全症候群、単径ヘルニア・閉塞を伴う腹部ヘルニア・胃腸管閉塞・転倒・心臓停止・視力低下、皮膚有棘細胞癌・変形性関節症・転倒・大腿骨骨折、転倒・肋骨骨折・脳血管発作・一過性脳虚血発作、うっ血性心不全・起立性低血圧、心臓内血栓、細菌性関節炎、転倒・失神寸前の状態・失神、肺炎、大腿骨骨折・結膜炎 (対側眼)・結膜炎、転倒・精神状態変化、貧血・発熱・うっ血性心不全・肺炎・気管支炎、網膜裂孔 (対側眼)、急性呼吸不全・慢性閉塞性肺疾患・うっ血性心不全・大葉性肺炎・拘束性肺疾患、冠動脈疾患、心筋梗塞・精神病性障害・急性腎不全*、甲状腺癌、低ナトリウム血症・肺臓炎、肺炎・深部静脈血栓症・うっ血性心不全*、転倒・急性腎不全・横紋筋融解症・心房細動、転倒・皮下血腫、転倒・足骨折・半月板障害、大動脈狭窄・転倒・呼吸不全・硬膜下血腫・誤嚥性肺炎・心房細動、心房細動・クロストリジウム感染・脳血管発作・転倒・尿路性敗血症、肺炎・肺の悪性新生物・腸閉塞及びインフルエンザ 各 1 例</p>

*: 死亡例と同一症例

表 24 有害事象による中止 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、安全性解析対象)

ラニビズマブ群 (13 例)	肺の悪性新生物 2 例、小細胞肺癌、B 細胞性リンパ腫、網膜出血、視力低下、偽眼内炎、眼内炎、硝子体出血、 塞栓性脳卒中、記憶障害、肝の悪性新生物及び心筋梗塞 各 1 例
本剤 0.5 mg/4 週群 (11 例)	精神的機能障害、小細胞肺癌、頭部損傷、深部静脈血栓症・肺塞栓症、副鼻腔炎、急性呼吸不全、不安、非小細胞肺癌第 4 期、網膜出血、無力症及び網膜剥離 各 1 例
本剤 2 mg/4 週群 (6 例)	網膜出血、股関節部骨折・転倒、大脳動脈塞栓症、憩室炎、腎細胞癌及び細気管支肺胞上皮癌 各 1 例
本剤 2 mg/8 週群 (13 例)	網膜出血 2 例、視力低下、憩室炎、脊椎骨折、脳血管発作、カテーテル留置部位血腫、転移性非小細胞肺癌、肺の悪性新生物、ウイルス性脳炎、乳癌、クロストリジウム感染及び舌の悪性新生物 各 1 例

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ラニビズマブ群 6.6 % (20/304 例)、本剤 0.5 mg/4 週群 2.6 % (8/304 例)、本剤 2 mg/4 週群 5.9 % (18/304 例)、本剤 2 mg/8 週群 4.3 % (13/303 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。

表 25 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、安全性解析対象)

	ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数	304	304	304	303
網膜色素上皮裂孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)
眼圧上昇	4 (1.3)	0	3 (1.0)	2 (0.7)
白内障	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
視力低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
硝子体浮遊物	6 (2.0)	2 (0.7)	8 (2.6)	3 (1.0)
硝子体細胞	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
硝子体剥離	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

有害事象発現例数 (割合 %)

バイタルサイン (血圧、心拍数及び体温) について、高血圧、血圧上昇、収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇 (ラニビズマブ群 43 例、本剤 0.5 mg/4 週群 47 例、本剤 2 mg/4 週群 36 例、本剤 2 mg/8 週群 46 例)、低血圧及び起立性低血圧 (ラニビズマブ群 8 例、本剤 0.5 mg/4 週群 3 例、本剤 2 mg/4 週群 4 例、本剤 2 mg/8 週群 6 例)、並びに発熱 (ラニビズマブ群 5 例、本剤 0.5 mg/4 週群 1 例、本剤 2 mg/4 週群 5 例、本剤 2 mg/8 週群 6 例) が有害事象として報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。心電図検査について、ラニビズマブ群 62 例、本剤 0.5 mg/4 週群 54 例、本剤 2 mg/4 週群 64 例、本剤 2 mg/8 週群 52 例に異常変動が認められ、有害事象として報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。

以上より申請者は、外国人滲出型 AMD 患者に本剤を 0.5 mg/4 週毎、2 mg/4 週毎及び 2 mg/8 週毎に硝子体内投与したとき、ラニビズマブ 0.5 mg/4 週毎投与に対する非劣性が検証され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

2) 第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験<20 年 月~20 年 月>)

中心窩下 CNV を伴う日本人及び外国人滲出型 AMD 患者 (目標症例数 1,200 例 [うち日本人 140 例]、各群 300 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、ラニビズマブを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された (薬物動態については「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学的試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、固定用量投与期では、二重遮蔽下でラニビズマブ群はラニビズマブ 0.5 mg を 4 週間に 1 回 (計 13 回)、本剤 0.5 mg/4 週群及び 2 mg/4 週群はそれぞれ本剤 0.5 及び 2 mg を 4 週間に 1 回 (計 13 回)、本剤 2 mg/8 週群は本剤 2.0 mg を 8 週目 (投与 3 回目) まで 4 週間に 1 回、その後は 8 週間に 1 回 (計 8 回、偽注射 5 回) 硝子体内投与すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。その後の PRN 期では、本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、治験対象眼²³⁾ が再投与基準²⁷⁾ を満

たした場合に、12 週間を超えない投与間隔で固定用量投与期の治験薬及び用量を硝子体内投与、投与期間は 44 週間（固定用量投与期と合わせて計 96 週間³²⁾）と設定された。

総投与症例 1,204 例（ランビズマブ群 291 例、本剤 0.5 mg/4 週群 297 例、本剤 2 mg/4 週群 309 例、本剤 2 mg/8 週群 307 例 [うち日本人: ランビズマブ群 25 例、本剤 0.5 mg/4 週群 25 例、本剤 2 mg/4 週群 26 例、本剤 2 mg/8 週群 25 例]）全例が安全性解析対象であり、ベースライン又は治験薬投与後の有効性評価が行われていない 2 例を除外した 1,202 例（ランビズマブ群 291 例、本剤 0.5 mg/4 週群 296 例、本剤 2 mg/4 週群 309 例、本剤 2 mg/8 週群 306 例 [うち日本人: ランビズマブ群 25 例、本剤 0.5 mg/4 週群 25 例、本剤 2 mg/4 週群 26 例、本剤 2 mg/8 週群 25 例]）が FAS であり、FAS から重大な治験実施計画書違反 113 例（治療違反 92 例、治験実施手順違反 27 例、割付ミス 4 例、選択・除外基準違反 4 例、検査・評価実施時期違反 1 例、重複あり）及び複数回に及ぶ軽微な治験実施計画書違反 8 例を除外した 1,081 例（ランビズマブ群 269 例、本剤 0.5 mg/4 週群 268 例、本剤 2 mg/4 週群 274 例、本剤 2 mg/8 週群 270 例 [うち日本人: ランビズマブ群 25 例、本剤 0.5 mg/4 週群 23 例、本剤 2 mg/4 週群 24 例、本剤 2 mg/8 週群 24 例]）が PPS であった。PRN 投与期における治験薬の投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）はランビズマブ群 4.7 ± 2.3 (1-11) 回、本剤 0.5 mg/4 週群 4.5 ± 2.3 (1-11) 回、本剤 2 mg/4 週群 3.9 ± 1.9 (1-11) 回、本剤 2 mg/8 週群 4.0 ± 1.8 (1-11) 回であった [うち日本人: ランビズマブ群 4.5 ± 2.4 (1-11) 回、本剤 0.5 mg/4 週群 3.8 ± 1.7 (3-10) 回、本剤 2 mg/4 週群 3.1 ± 0.7 (1-5) 回、本剤 2 mg/8 週群 3.4 ± 0.7 (3-6) 回]。

主要評価項目である PPS における投与 52 週目に視力が維持された症例の割合⁷⁾ は表 26 のとおりであり、本剤各群とランビズマブ群の群間差（ランビズマブ群 - 本剤群）の 95 %信頼区間の上限値は、いずれも事前に設定した非劣性限界値 ($\Delta = 10\%^{31)}$) を下回り、本剤各群のランビズマブ群に対する非劣性が検証された。なお、FAS における 52 週目に視力が維持された症例の割合は表 27 のとおりであり、PPS と同様の結果であった。

表 26 投与 52 週目に視力が維持された症例の割合 (%) (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、PPS、LOCF)

		ランビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
全集団	視力が維持された症例の割合 ^{a)} (%)	94.4 (254/269 例)	96.3 (258/268 例)	95.6 (262/274 例)	95.6 (258/270 例)
	群間差 ^{b)} [95%信頼区間] (%)	-	-1.8 [-5.4, 1.7]	-1.2 [-4.9, 2.5]	-1.1 [-4.8, 2.6]
日本人集団	視力が維持された症例の割合 ^{a)} (%)	96.0 (24/25 例)	100 (23/23 例)	100 (24/24 例)	100 (24/24 例)
	群間差 ^{b)} [95%信頼区間] (%)	-	-4.0 [-11.7, 3.7]	-4.0 [-11.7, 3.7]	-4.0 [-11.7, 3.7]

a) 視力が維持された症例の割合 % (視力が維持された症例数/評価例数)、b) ランビズマブ群 - 本剤群

表 27 投与 52 週目に視力が維持された症例の割合 (%) (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、FAS、LOCF)

		ランビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
全集団	視力が維持された症例の割合 ^{a)} (%)	94.8 (276/291 例)	95.3 (282/296 例)	94.5 (292/309 例)	95.4 (292/306 例)
	群間差 ^{b)} [95%信頼区間] (%)	-	-0.4 [-3.9, 3.1]	0.4 [-3.3, 3.9]	-0.6 [-4.0, 2.9]
日本人集団	視力が維持された症例の割合 ^{a)} (%)	96.0 (24/25 例)	100 (25/25 例)	100 (26/26 例)	100 (25/25 例)
	群間差 ^{b)} [95%信頼区間] (%)	-	-4.0 [-11.7, 3.7]	-4.0 [-11.7, 3.7]	-4.0 [-11.7, 3.7]

a) 視力が維持された症例の割合 % (視力が維持された症例数/評価例数)、b) ランビズマブ群 - 本剤群

³²⁾ 投与 92 週目時点で治験薬又はランビズマブ投与を受けなかった被験者は 96 週目まで、投与を受けた被験者は 100 週目までの visit が設定された。

副次評価項目である投与 96 週目までの FAS における BCVA スコアの変化量の推移は図 4 のとおりであり、すべての本剤群及びラニビズマブ群で視力が改善した。

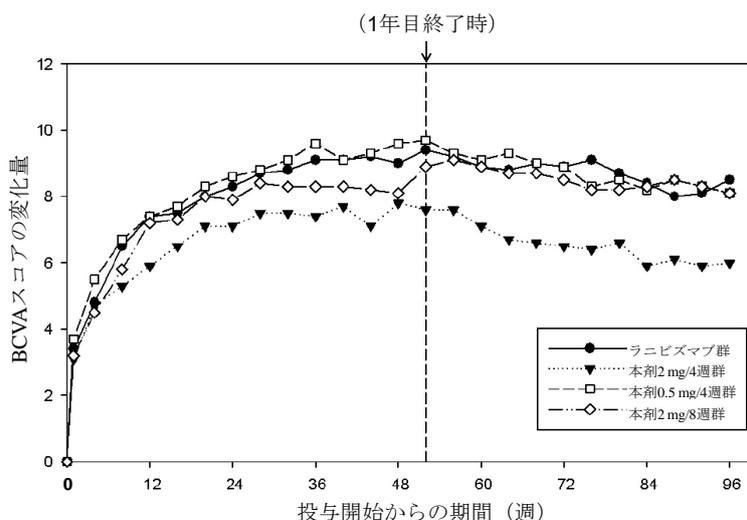


図 4 BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験、FAS、LOCF)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、ラニビズマブ群 92.8 % (270/291 例)、本剤 0.5 mg/4 週群 93.3 % (277/297 例)、本剤 2 mg/4 週群 94.2 % (291/309 例)、本剤 2 mg/8 週群 96.4 % (296/307 例) [うち日本人: ラニビズマブ群 88.0 % (22/25 例)、本剤 0.5 mg/4 週群 92.0 % (23/25 例)、本剤 2 mg/4 週群 92.3 % (24/26 例)、本剤 2 mg/8 週群 92.0 % (23/25 例)] に認められた。死亡例 (いずれも外国人) は表 28 のとおりであり、このうち本剤 0.5 mg/4 週群 1 例 (脳血管発作) 及び本剤 2 mg/8 週群 1 例 (虚血性脳卒中) は因果関係が否定されていない。その他の重篤な有害事象は表 29 のとおりであり、このうちラニビズマブ群 1 例 (網膜色素上皮裂孔)、本剤 0.5 mg/4 週群 1 例 (脳血管発作)、本剤 2 mg/4 週群 6 例 (網膜出血、視力低下、一過性脳虚血発作、急性冠動脈症候群、ラクナ梗塞及び心筋梗塞 各 1 例) 及び本剤 2 mg/8 週群 6 例 (脳血管発作 2 例、網膜色素上皮裂孔、虚血性脳卒中、白内障及び腎不全 各 1 例) は因果関係が否定されていない (いずれも外国人)。有害事象による中止は表 30 のとおりであり、このうち本剤 0.5 mg/4 週群 4 例 (薬疹、黄斑変性、脳血管発作及び視力低下 各 1 例)、本剤 2 mg/4 週群 3 例 (網膜出血、急性冠動脈症候群及びラクナ梗塞 各 1 例) 及び本剤 2 mg/8 週群 4 例 (虚血性脳卒中、脳血管発作、腎不全及び脳血管発作・歩行障害・会話障害 各 1 例) は因果関係が否定されていない (いずれも外国人)。

表 28 死亡例 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験、安全性解析対象)

ラニビズマブ群 (4 例)	食道癌、心不全・呼吸困難・心原性ショック・多臓器不全、心肺停止及び急性心筋梗塞 各 1 例
本剤 0.5 mg/4 週群 (10 例)	心室性不整脈、肺の悪性新生物、膀胱癌、頭部損傷・外傷性脳出血、脳血管発作、上腹部痛、心障害、気道うっ血、心筋梗塞及び死亡 各 1 例
本剤 2 mg/4 週群 (5 例)	脳血管発作・心筋梗塞、ヘモグロビン減少・腎不全、喘息、発熱及び心肺不全 各 1 例
本剤 2 mg/8 週群 (6 例)	心血管不全、虚血性脳卒中・肺炎・腎不全、多形性神経膠芽細胞腫、急性冠動脈症候群、転移性肺癌及び心停止 各 1 例

表 29 死亡以外の重篤な有害事象 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験、安全性解析対象)

<p>ラニビズマブ群 (62 例、 うち日本人 3 例)</p>	<p>白内障 (対側眼) 3 例、後嚢部混濁、結腸ポリープ[†]、心筋梗塞、視力低下及び網膜剥離 各 2 例、リンパ腫、脱水・末梢性浮腫、不安定狭心症、胸痛、手首関節骨折、胃腸炎・脱水・尿路感染、皮膚潰瘍・背部痛・末梢動脈閉塞性疾患、胆嚢炎、転倒・血腫・皮膚壊死・血腫除去・網膜出血、関節脱臼、赤痢・上肢骨折・腰椎骨折、ノロウイルス性胃腸炎・白内障、心房細動・倦怠感・悪心・失神、憩室周膿瘍、脳血管発作、鼓膜障害・医療機器位置異常、失神寸前の状態、転倒・関節損傷、冠動脈血栓症・心筋梗塞、蕁麻疹、視力低下 (対側眼)・網膜出血 (対側眼)[†]、デュブイトラン拘縮[†]、閉塞性大腿ヘルニア、乳癌、心房細動・心筋梗塞・急性冠動脈症候群・急性肺水腫・帯状疱疹・胸痛、糖尿病・高血糖、一過性脳虚血発作・肺高血圧症・僧帽弁疾患[*]、憩室炎、尿路感染、狭心症・胸痛、顎の骨折・くも膜下出血、虫垂炎、急性肺水腫・網膜出血・網膜変性、股関節骨折・上肢骨折、脳血管発作・気道感染、股関節骨折[*]、大動脈弁狭窄・うっ血性心不全・僧帽弁閉鎖不全症、腔手術、前房出血、徐脈・高血圧クリーゼ、再発結腸癌、肺障害、静脈瘤、大腸炎、基底細胞癌、皮質白内障、網膜色素上皮裂孔・白内障 (対側眼)・硝子体出血 (対側眼)・網膜出血 (対側眼)・脈絡膜血管新生 (対側眼)・網膜剥離 (対側眼)、気管支炎、肺炎及び神経根圧迫・椎間板突出 各 1 例</p>
<p>本剤 0.5 mg/4 週群 (65 例、 うち日本人 6 例)</p>	<p>心筋梗塞、網膜出血、基底細胞癌及び白内障 各 2 例、単径ヘルニア、転移性前立腺癌・坐骨神経痛・骨転移、卵巣嚢胞、髄膜腫、交通事故・股関節部骨折・下肢骨折、変形性関節症・白内障 (対側眼)、心不全・骨髄異形成症候群[*]、黄斑円孔・多形紅斑、高血圧・急性冠動脈症候群、びらん性胃炎、痔瘻、乳癌・結腸ポリープ・胆石症、足変形、白内障 (対側眼)・大腿骨頸部骨折・上肢骨折、膀胱癌、網膜出血・網膜剥離、胸膜炎、不安定狭心症、胃癌[†]、肺炎・肺の悪性新生物[†]、房室ブロック[†]、再発膀胱癌[†]、損傷[†]、胃潰瘍、貧血、事故・挫傷、処置後合併症、膀胱癌第 0 期、外傷性血腫、第 2 度熱傷・ヘルニア、低ナトリウム血症、小発作てんかん、胸痛・低ナトリウム血症・低カリウム血症・肺炎、胆石症、網膜色素上皮裂孔・気管支炎・心房細動、肩回旋筋腱板症候群、絞扼性ヘルニア修復・腸閉塞・小腸閉塞、急性膵炎・急性腎不全・尿路性敗血症、心房細動[*]、膝炎、急性冠動脈症候群・網膜出血・膀胱新生物・尿路感染、深部静脈血栓症、乳癌、上肢骨折、変形性関節症、乳癌・狭心症・下肢骨折、胆汁うっ滞性黄疸・胆管結石、変形性関節症・脊柱管狭窄症・椎間板変性症、循環虚脱、回転性めまい、心房粗動、脳梗塞、眼圧上昇、皮膚嚢腫、視力低下・左室機能不全[*]、核性白内障及び転倒 各 1 例</p>
<p>本剤 2 mg/4 週群 (78 例、 うち日本人 1 例)</p>	<p>網膜出血、一過性脳虚血発作、白内障[†]、視力低下及び視力低下 (対側眼) 各 2 例、大動脈弁狭窄、眼瞼形成 (対側眼)、心房粗動、正常圧水頭症、胸痛・頸部痛、てんかん、加齢黄斑変性 (対側眼)・睡眠時無呼吸症候群・網膜色素上皮症 (対側眼)・黄斑部瘻痕 (対側眼)・黄斑部瘻痕、唾液腺の良性新生物、事故・肋骨骨折・転倒・くも膜下出血、上室性頻脈、胆嚢炎、黄斑変性 (対側眼)・加齢黄斑変性、心膜炎・肺炎球菌性肺炎、急性胆嚢炎、急性冠動脈症候群、眼内炎、腰部脊柱狭窄症、転移性結腸癌・心房細動、加齢黄斑変性 (対側眼)、白内障 (対側眼)、結腸癌[†]、狭心症・胆嚢炎[†]、視力低下・網膜出血・硝子体出血[†]、関節リウマチ[†]、背部痛[†]、肺炎、高血圧クリーゼ、心房粗動、外傷性脳損傷・脊柱損傷、疾患進行 (対側眼)、慢性閉塞性肺疾患・貧血・非感染性膀胱炎、四肢静脈血栓症・呼吸困難、動悸、単径ヘルニア、医療機器位置異常・ラクナ梗塞、下部消化管出血・咳嗽・発熱・発疹、血液浸透圧低下、心筋梗塞・心室性頻脈・脳血管発作、第 7 脳神経麻痺・ヘマトクリット減少・平均赤血球ヘモグロビン減少・平均赤血球容積減少・赤血球数減少・貧血・うっ血性心不全・肺炎・尿閉・尿路感染・憩室、気管支炎、胆石症・医療機器機能不良、腎不全・胆石症・発疹・痛風、上肢骨折、心房細動、網膜静脈閉塞 (対側眼)、外科手術、心筋梗塞[†]、白内障 (対側眼)、急性冠動脈症候群、循環虚脱・脱水・冠動脈疾患、子宮平滑筋腫・大腿ヘルニア、心電図 QT 延長、子宮出血、肺炎、胃炎、股関節部骨折、肺炎・尿路感染・腹痛、腰髄神経根障害、失神・頭痛・関節痛、肝膿瘍・足関節部骨折、カルチノイド腫瘍・大腸炎・腎不全、嚢下白内障、核性白内障、気胸[*]、脳浮腫・頭蓋底骨折・頭部損傷・橈骨骨折・交通事故・硬膜下血腫[*]、脈絡膜血管新生 (対側眼) 及び卵巣癌 各 1 例</p>
<p>本剤 2 mg/8 週群 (76 例、 うち日本人 4 例)</p>	<p>視力低下及び白内障 各 3 例、網膜出血、びらん性胃炎、不整脈、心房粗動、半月板障害、帯状疱疹、足変形、高血圧クリーゼ・心筋梗塞、呼吸困難・転倒・頭痛・悪心、網膜出血・網膜色素上皮裂孔、網膜色素上皮裂孔、単径ヘルニア、股関節手術、眼圧上昇、心房細動・心筋梗塞・術後創感染[*]、肺炎・尺骨骨折、腸憩室・検査・糖尿病、脳血管発作、心筋虚血、天疱瘡[†]、心筋梗塞[†]、結腸ポリープ[†]、良性前立腺肥大症[†]、腰椎骨折、高血圧クリーゼ・大腸菌性敗血症、末梢性浮腫・心血管不全・視力低下・脈絡膜血管新生・循環虚脱、末梢動脈瘤・移植片血栓症・創傷出血・心不全・慢性閉塞性肺疾患・急性冠動脈症候群、黄斑症 (対側眼)・脈絡膜血管新生 (対側眼)、肺の悪性新生物・脈絡膜剥離、洞性徐脈、アルツハイマー型認知症、急性膵炎・視力低下、半月板障害・うつ病・高血圧、うっ血性心不全、眼圧上昇・失明、肺炎・黄斑変性・胸痛・悪寒・発熱・心筋梗塞[*]・転倒・出血・眼外傷、白内障・白内障 (対側眼)・加齢黄斑変性 (対側眼)、黄斑変性 (対側眼)・虹彩毛様体炎・眼帯状疱疹、腎不全、急性心筋梗塞・腹部腫瘤、サルモネラ菌性胃腸炎、急性骨髄性白血病・発熱・敗血症性ショック・発熱性好中球減少症、肺癌第 4 期細胞タイプ不明、扁平上皮癌、膝蓋骨骨折・くも膜下出血、尿路閉塞、胃腸炎・腰椎骨折・脳震盪、シェーグレン症候群・変形性関節症、腹痛・異常便・直腸ポリープ・便通不規則、肺炎、気管支炎・心筋虚血、滑膜炎・関節炎・高血圧性脳症、足関節部骨折、椎間板突出、肺炎、視力低下 (対側眼)、肺炎・便秘、心房細動、乳癌、直腸脱・腔脱・錯乱状態、無力症、鎖骨骨折・交通事故、腎結石症、黄斑変性・視力低下・黄斑嚢胞・硝子体剥離、脳血管発作、大腿骨骨折・大腸裂孔・腎盂腎炎・腸膀胱瘻・脱水・転倒、胃癌・卵巣転移及び心筋梗塞・アレルギー性皮膚炎・冠動脈硬化症 各 1 例</p>

*: 死亡例と同一症例、†: 日本人 (ラニビズマブ群の結腸ポリープ及び本剤 2.0 mg/4 週群の白内障は 2 例中 1 例)

表 30 有害事象による中止 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験、安全性解析対象)

ラニビズマブ群 (8 例、 うち日本人 1 例)	網膜剥離 2 例、リンパ腫、白内障、食道癌、喘息・慢性閉塞性肺疾患 [†] 、狭心症及び心肺停止 各 1 例
本剤 0.5 mg/4 週群 (28 例、 うち日本人 3 例)	肺の悪性新生物 ^{†2} 例、交通事故・股関節部骨折・下肢骨折、心室性不整脈、網膜出血、多形紅斑、薬疹、膀胱癌、網膜剥離、脈絡膜血管新生、黄斑変性、不安定狭心症、房室ブロック [†] 、再発膀胱癌 [†] 、死亡、痔瘻、頭部損傷・外傷性脳出血、網膜出血、認知障害・全身健康状態低下、胆石症、網膜出血・網膜色素上皮裂孔・視力低下、脳血管発作、脳梗塞・片麻痺、心障害、黄斑症、気道うっ血、視力低下及び心筋梗塞 各 1 例
本剤 2 mg/4 週群 (20 例、 うち日本人 4 例)	網膜出血、多発ニューロパチー、正常圧水頭症、脳血管発作・心筋梗塞、眼痛、急性冠動脈症候群、眼内炎、肝転移・転移性結腸癌、結腸癌 [†] 、狭心症・胆嚢炎 [†] 、視力低下・網膜出血・硝子体出血 [†] 、関節リウマチ [†] 、網膜変性、ラクナ梗塞、帯状疱疹、全般性不安障害、外科手術、喘息、発熱及び黄斑変性 各 1 例
本剤 2 mg/8 週群 (17 例、 うち日本人 1 例)	脳血管発作、帯状疱疹、心血管不全、股関節手術・網膜出血、虚血性脳卒中・肺炎・腎不全、心筋梗塞 [†] 、多形性神経膠芽細胞腫、角膜浮腫・脈絡膜剥離・眼圧上昇、アルツハイマー型認知症、急性間質性肺臓炎、半月板障害・うつ病・高血圧、虹彩毛様体炎・眼帯状疱疹、腎不全、転移性肺癌、くも膜下出血、尿路閉塞及び脳血管発作・歩行障害・会話障害 各 1 例

[†]: 日本人 (本剤 0.5 mg/4 週群の肺の悪性新生物は 2 例中 1 例)

因果関係が否定されていない有害事象は、ラニビズマブ群 11.0 % (32/291 例)、本剤 0.5 mg/4 週群 14.5 % (43/297 例)、本剤 2 mg/4 週群 10.7 % (33/309 例)、本剤 2 mg/8 週群 13.7 % (42/307 例) [うち日本人: ラニビズマブ群 8.0 % (2/25 例)、本剤 0.5 mg/4 週群 12.0 % (3/25 例)、本剤 2 mg/4 週群 7.7 % (2/26 例)、本剤 2 mg/8 週群 0 % (0/25 例)] に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。

表 31 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験、安全性解析対象)

評価例数	ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
結膜出血	0	4 (1.3)	0	0
眼痛	5 (1.7)	1 (0.3) ^{a)}	2 (0.6)	3 (1.0)
黄斑変性	1 (0.3)	7 (2.4)	3 (1.0) ^{a)}	3 (1.0)
網膜出血	2 (0.7)	3 (1.0) ^{a)}	2 (0.6)	2 (0.7)
網膜浮腫	0	0	1 (0.3)	3 (1.0)
網膜色素上皮裂孔	1 (0.3)	2 (0.7)	0	4 (1.3)
視力低下	4 (1.4)	5 (1.7)	4 (1.3)	3 (1.0)
眼圧上昇	2 (0.7)	5 (1.7)	6 (1.9)	1 (0.3)
白内障	0	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)
注射部位疼痛	2 (0.7)	3 (1.0)	0	0
高血圧	1 (0.3) ^{a)}	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)

有害事象発現例数 (割合 %)、a) うち日本人 1 例

バイタルサインについて、高血圧、血圧上昇、拡張期血圧上昇及び収縮期血圧上昇 (ラニビズマブ群 53 例、本剤 0.5 mg/4 週群 43 例、本剤 2 mg/4 週群 49 例、本剤 2 mg/8 週群 45 例) [うち日本人: ラニビズマブ群 2 例、本剤 2 mg/4 週群 2 例]、低血圧及び起立性低血圧 (本剤 0.5 mg/4 週群 2 例、本剤 2 mg/4 週群 1 例、本剤 2 mg/8 週群 2 例、いずれも外国人)、血圧変動 (本剤 2 mg/4 週群 2 例、いずれも外国人)、並びに発熱 (ラニビズマブ群 18 例、本剤 0.5 mg/4 週群 19 例、本剤 2 mg/4 週群 14 例、本剤 2 mg/8 週群 9 例) [うち日本人: ラニビズマブ群 2 例、本剤 0.5 mg/4 週群 2 例、本剤 2 mg/8 週群 1 例] が有害事象として報告され、このうちラニビズマブ群の血圧上昇及び高血圧 各 1 例、本剤 0.5 mg/4 週群の高血圧及び収縮期血圧上昇 各 2 例、本剤 2 mg/4 週群の高血圧及び収縮期血圧上昇 各 1 例、本剤 2 mg/8 週群の高血圧 3 例及び血圧上昇 1 例 [うち日本人: ラニビズマブ群の高血圧 1 例] は因果関係が否定されていない。心電図について、ラニビズマブ群 57 例、本剤 0.5 mg/4 週群 60 例、本剤 2 mg/4 週群 69 例、本剤 2 mg/8 週群 60 例 [うち日本人: ラニビズマブ群 3 例、本剤 0.5 mg/4 週群 3 例、本剤 2 mg/8 週群 1 例] に異常変動が認められ、有害事象として報告され、このうちラニビズマブ群 2 例 (心房細動、心電図異常 Q 波) [うち日本人: ラニビズマブ群 1 例 (心電図異常 Q 波)] は因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人及び外国人滲出型 AMD 患者に本剤を 0.5 mg/4 週毎、2 mg/4 週毎及び 2 mg/8 週毎に硝子体内投与したとき、ラニビズマブ 0.5 mg/4 週毎投与に対する非劣性が検証され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 国際共同試験成績に基づく評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、日本人滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW2 試験）は国際共同試験として実施されていることから、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、内因性民族的要因について、本剤は、代謝に薬物代謝酵素は関与しないタンパク製剤であり、硝子体内に局所投与されるため、薬物動態学的要因による民族差が影響する可能性は低いこと、各国における一般住民を母集団とした疫学研究における AMD の有病率及び 5 年発症率は表 32 のとおりであり、近年、本邦における AMD 有病率は海外に近づきつつあること、日本人では男性の有病率が高いものの、AMD の危険因子として国内外のいずれにおいても喫煙（Christen WG et al, *JAMA*, 276: 1147-1151, 1996、安田美穂, *あたらしい眼科*, 25: 1191-1195, 2008）が知られており、本邦では高齢者における男性の喫煙率が高いことが影響している可能性（安田美穂, *あたらしい眼科*, 28: 25-29, 2011）があることから、民族差をもたらす大きな要因とはならないと考えていることを説明した。

表 32 各国の一般住民を母集団とした疫学研究における AMD の有病率及び 5 年発症率

	地域	AMD 有病率					AMD 発症率		
		対象人数	対象年齢	AMD 有病率 (%)			対象人数	対象年齢	5 年発症率 (%)
				男性	女性	合計			
Beaver Dam Eye Study ^{a)}	米国	4,926	43~86 歳	1.2	1.9	1.6	4,926	43~86 歳	0.9
Blue Mountain Eye Study ^{b)}	豪州	3,654	55 歳以上	1.3	2.4	1.9	2,335	49 歳以上	1.1
久山町研究 1998 ^{c)}	日本 (福岡)	1,486	50 歳以上	1.7	0.3	0.9	-	-	-
久山町研究 2003 ^{d)}	日本 (福岡)	-	-	-	-	-	1,482	50 歳以上	0.8
久山町研究 2007 ^{e)}	日本 (福岡)	2,676	50 歳以上	2.2	0.7	1.3	-	-	-

-: 該当なし

a) Klein R et al, *Ophthalmology*, 99: 933-943, 1992、Klein R et al, *Ophthalmology*, 104: 7-21, 1997

b) Mitchell P et al, *Ophthalmology*, 102: 1450-1460, 1995、c) Oshima Y et al, *Br J Ophthalmology*, 85: 1153-1157, 2001、

d) Miyazaki M et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46: 1907-1910, 2005、e) 安田美穂, *あたらしい眼科*, 25-29, 2011

また申請者は、外因性民族的要因について、AMD の診断は、欧米では The international ARM epidemiological study group による国際分類「international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration」（Bird AC et al, *Surv Ophthalmol*, 39: 367-374, 1995）に基づき行われており、本邦でも当該国際分類に基づく診断基準（高橋寛二ほか, *日本眼科学会雑誌*, 112: 1076-1084, 2008）が作成されていること、滲出型 AMD の治療薬として、国内外のいずれにおいても、光線力学療法（photodynamic therapy: PDT）に用いるベルテポルフィン、並びに VEGF 阻害薬であるペガブタニブナトリウム及びラニビズマブが承認されており、VEGF 阻害薬が標準的な治療薬として使用されていること、既承認の VEGF 阻害薬の用法・用量は国内外で同様であることから、国内外における診断及び治療に大きな差はないと考えていることを説明した。

なお申請者は、滲出型 AMD の病態は、網目状の CNV が網膜下や網膜色素上皮に見られる典型的 AMD、眼底検査における橙赤色隆起病巣やインドシアニングリーン蛍光眼底造影（indocyanine green angiography: IA）におけるポリープ状病巣が特徴的であるポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal

vasculopathy: PCV)、網膜由来の新生血管が脈絡膜新生血管と吻合する網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation: RAP) の3つのサブタイプに分類され、PCVは白人では滲出型AMD患者の8~13%、日本人では50%以上、RAPは白人では滲出型AMD患者の15%、日本人では4.5% (Maruko I et al, *Am J Ophthalmol*, 114: 15-22, 2007、Cohen SY et al, *Br J Ophthalmol*, 91: 1173-1176, 2007) と日本人ではPCVの割合が高いことが報告されているが、滲出型AMDのサブタイプ別のVEGF阻害薬の有効性の異同は未だ検討段階であり、現時点では明らかとなっていないことを説明した。

2) 全集団と日本人集団での結果の一貫性について

機構は、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) 成績について、全集団と日本人集団での結果の異同を説明するよう申請者に説明を求めた。

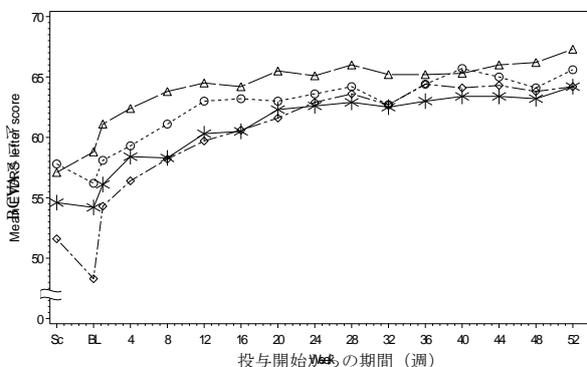
申請者は、まず有効性について、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、主要評価項目である投与52週目における視力が維持された症例の割合⁷⁾は全集団と日本人集団で同様であったこと (表26及び表27参照)、投与52週目までのBCVAスコアとその変化量は表33、図5及び図6のとおりであり、投与52週目におけるBCVAスコアのベースラインからの変化量は、全集団では投与群間で大きな差はなかったのに対し、日本人集団では本剤0.5 mg/4週群が他の投与群と比較して高値を示したことを説明した。

表33 投与52週目におけるBCVAスコアとその変化量 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、FAS)

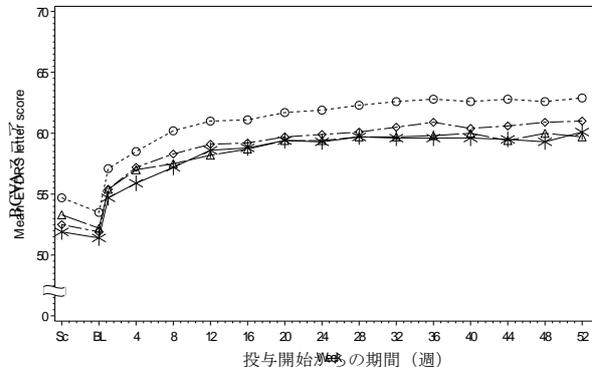
		ラニズマブ群	本剤0.5 mg/4週群	本剤2 mg/4週群	本剤2 mg/8週群
評価例数	全集団	291	296	309	306
	日本人集団	25	25	26	25
	外国人集団	266	271	283	281
スクリーニング	全集団	55.0 ± 12.5	52.5 ± 13.5	53.6 ± 13.3	52.1 ± 13.3
	日本人集団	57.8 ± 11.0	51.6 ± 12.5	57.1 ± 10.1	54.6 ± 13.1
	外国人集団	54.7 ± 12.6	52.5 ± 13.6	53.3 ± 13.5	51.9 ± 13.3
ベースライン	全集団	53.8 ± 13.5	51.6 ± 14.2	52.8 ± 13.9	51.6 ± 13.9
	日本人集団	56.2 ± 11.7	48.3 ± 13.7	58.8 ± 11.2	54.2 ± 14.5
	外国人集団	53.5 ± 13.6	51.9 ± 14.3	52.2 ± 14.0	51.4 ± 13.8
投与52週目	全集団	63.1 ± 16.6	61.3 ± 17.8	60.4 ± 18.3	60.5 ± 17.5
	日本人集団	65.6 ± 13.2	64.2 ± 15.5	67.3 ± 11.9	64.2 ± 16.6
	外国人集団	62.9 ± 16.9	61.0 ± 18.0	59.7 ± 18.7	60.1 ± 17.6
変化量	全集団	9.4 ± 13.5	9.7 ± 14.1	7.6 ± 12.6	8.9 ± 14.4
	日本人集団	9.4 ± 13.0	15.9 ± 10.6	8.5 ± 8.4	10.0 ± 11.1
	外国人集団	9.4 ± 13.5	9.1 ± 14.2	7.5 ± 12.9	8.8 ± 14.7

平均値 ± 標準偏差

(A) BCVAスコア (日本人集団)



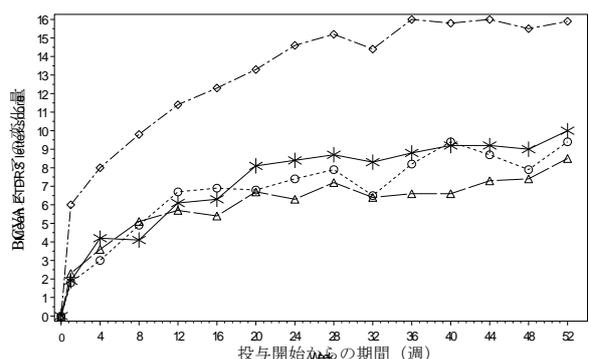
(B) BCVAスコア (外国人集団)



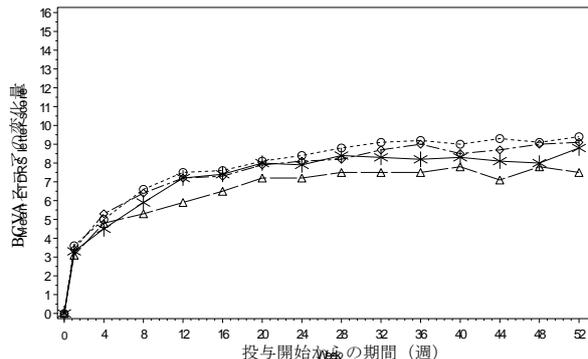
○-○-○ ラニズマブ群、◇-◇-◇ 本剤0.5 mg/4週群、△-△-△ 本剤2 mg/4週群、*** 本剤2 mg/8週群

図5 投与52週目までのBCVAスコアの推移 (平均値、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、平均値/平均値 ± 標準偏差、FAS、LOCF)

(A) BCVA スコアの変化量 (日本人集団)



(B) BCVA スコアの変化量 (外国人集団)



○-○-○ ラニビズマブ群、◇-◇-◇ 本剤0.5 mg/4週群、△-△-△ 本剤2 mg/4週群、*** 本剤2 mg/8週群

図6 投与52週目までのBCVAスコアの変化量の推移
(平均値、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、平均値/平均値 ± 標準偏差、FAS、LOCF)

しかしながら申請者は、日本人集団の本剤 0.5 mg/4 週群ではベースラインの BCVA スコアが他の投与群と比較して低値を示しており、BCVA スコアがスクリーニングからベースラインまで（最大 21 日間）に顕著に低下していること、ベースラインから投与 1 週目までに 20 文字を超える視力改善が認められた症例及びスクリーニングからベースラインまでに BCVA スコアで 10 文字を超える視力低下が認められた症例は表 34 のとおりであり、スクリーニングからベースラインまでに BCVA スコアで 10 文字を超える視力低下が認められた症例が日本人集団では本剤 0.5 mg/4 週群に多く、当該 4 例中 3 例がベースラインから投与 1 週目までに BCVA スコアで 20 文字を超える視力改善を示したこと、このような傾向を示した症例は、全集団では各投与群でほぼ同様の割合で認められたのに対し、日本人集団では本剤 0.5 mg/4 週群にのみ認められたことを説明した。

したがって申請者は、日本人集団において、本剤 0.5 mg/4 週群で BCVA スコアのベースラインからの変化量が他の投与群と比較して高値を示した理由は、投与群間のベースラインの偏りが影響したと考えており、日本人集団の投与 52 週目における BCVA スコアは投与群間で大きな違いはないことから、本剤の視力維持又は改善効果は全集団と日本人集団で一貫して認められていると判断したことを説明した。

表 34 スクリーニングからベースラインまでに BCVA スコアで 10 文字を超える視力低下及びベースラインから投与 1 週目までに 20 文字を超える視力改善が認められた症例 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、FAS)

		ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数	全集団	291	296	309	306
	日本人集団	25	25	26	25
	外国人集団	266	271	283	281
ベースラインまでに 10 文字を超える視力低下が認められた症例 ^{a)}	全集団	13 (4.5)	21 (7.1)	13 (4.2)	13 (4.2)
	日本人集団	2 (8.0)	4 (16.0)	0	2 (8.0)
	外国人集団	11 (4.1)	17 (6.3)	13 (4.6)	11 (3.9)
投与 1 週目までに 20 文字以上の視力改善が認められた症例 ^{b)}	全集団	2 (0.7)	8 (2.7)	5 (1.6)	4 (1.3)
	日本人集団	0	3 (12.0)	0	0
	外国人集団	2 (0.8)	5 (1.8)	5 (1.8)	4 (1.4)

a) スクリーニングからベースラインまでに BCVA スコアで 10 文字以上の視力低下が認められた症例数 (割合 %)

b) ベースラインから投与 1 週目までに 20 文字以上の視力改善が認められた症例数 (割合 %)

また申請者は、投与 52 週目における CNV 病変面積及び CRT の変化量は表 35 のとおりであり、いずれの集団においても投与群間で大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 35 投与 52 週目における CNV 病変面積及び CRT とその変化量 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、FAS、LOCF)

		ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群	
CNV 病変面積 (mm ²)	ベースライン	全集団	7.584 ± 5.342 (291)	7.692 ± 5.264 (296)	8.243 ± 5.770 (308)	7.750 ± 5.515 (305)
		日本人集団	8.049 ± 7.489 (25)	5.448 ± 3.826 (25)	5.065 ± 4.448 (26)	6.855 ± 4.427 (25)
		外国人集団	7.541 ± 5.111 (266)	7.899 ± 5.335 (271)	8.536 ± 5.796 (282)	7.830 ± 5.601 (280)
	投与 52 週目	全集団	3.198 ± 4.977 (278)	3.497 ± 5.903 (287)	2.339 ± 5.035 (295)	2.597 ± 4.860 (290)
		日本人集団	3.587 ± 5.608 (23)	1.296 ± 2.173 (24)	2.212 ± 3.959 (26)	2.620 ± 4.447 (24)
		外国人集団	3.161 ± 4.926 (255)	3.697 ± 6.094 (263)	2.349 ± 5.133 (269)	2.595 ± 4.903 (266)
	変化量	全集団	-4.160 ± 5.900 (278)	-4.236 ± 6.129 (287)	-5.950 ± 6.116 (294)	-5.160 ± 5.866 (289)
		日本人集団	-3.142 ± 5.026 (23)	-4.168 ± 4.065 (24)	-2.853 ± 3.919 (26)	-4.268 ± 5.674 (24)
		外国人集団	-4.254 ± 5.971 (255)	-4.242 ± 6.289 (263)	-6.253 ± 6.209 (268)	-5.241 ± 5.887 (265)
CRT (µm)	ベースライン	全集団	325.9 ± 110.9 (290)	326.5 ± 116.5 (294)	334.6 ± 119.8 (308)	342.6 ± 124.0 (302)
		日本人集団	321.2 ± 113.8 (25)	354.6 ± 159.6 (25)	327.6 ± 97.0 (26)	345.4 ± 185.9 (25)
		外国人集団	326.3 ± 110.9 (265)	323.9 ± 111.7 (269)	335.2 ± 121.8 (282)	342.4 ± 117.3 (277)
	投与 52 週目	全集団	187.1 ± 60.1 (291)	196.5 ± 72.1 (295)	178.0 ± 66.3 (308)	193.7 ± 71.7 (306)
		日本人集団	189.8 ± 91.9 (25)	181.7 ± 83.7 (25)	149.5 ± 35.6 (26)	192.6 ± 90.8 (25)
		外国人集団	186.8 ± 56.5 (266)	197.8 ± 71.0 (270)	180.6 ± 67.8 (282)	193.8 ± 70.0 (281)
	変化量	全集団	-138.5 ± 122.2 (290)	-129.8 ± 114.8 (293)	-156.8 ± 122.8 (307)	-149.2 ± 119.7 (302)
		日本人集団	-131.4 ± 145.2 (25)	-173.0 ± 131.1 (25)	-178.2 ± 100.7 (26)	-152.8 ± 179.2 (25)
		外国人集団	-139.2 ± 120.1 (265)	-125.8 ± 112.6 (268)	-154.8 ± 124.6 (281)	-148.8 ± 113.2 (277)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

さらに申請者は、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) において、投与 96 週目に視力が維持された症例⁷⁾ の割合、並びに PRN 投与期における本剤又はラニビズマブの投与回数及び初回投与までの日数は表 36 のとおりであり、日本人集団では PRN 投与期における投与回数が少ない傾向が認められたものの、全集団と日本人集団で大きな違いは認められなかったことを併せて説明した。

表 36 投与 96 週目に視力が維持された症例の割合、並びに PRN 期における投与回数及び初回投与までの日数 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験)

		ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
投与 96 週目に視力が維持された症例の割合 ^{a)} (%)	全集団	93.5 (272/291 例)	92.9 (275/296 例)	91.3 (282/309 例)	93.5 (286/306 例)
	日本人集団	92.0 (23/25 例)	100.0 (25/25 例)	96.2 (25/26 例)	96.0 (24/25 例)
	外国人集団	93.6 (249/266 例)	92.3 (250/271 例)	90.8 (257/283 例)	93.2 (262/281 例)
評価例数 ^{b)}	全集団	276	274	281	284
	日本人集団	24	23	23	24
	外国人集団	252	251	258	260
PRN 投与期における投与回数 ^{c)}	全集団	4.7 ± 2.3	4.5 ± 2.3	3.9 ± 1.9	4.0 ± 1.8
	日本人集団	4.5 ± 2.4	3.8 ± 1.7	3.1 ± 0.7	3.4 ± 0.7
	外国人集団	4.8 ± 2.3	4.6 ± 2.3	4.0 ± 2.0	4.0 ± 1.8
PRN 投与期における初回投与までの日数 ^{c)} (中央値、最小-最大)	全集団	66.3 ± 25.3 (82.0、22-196)	66.1 ± 25.3 (83.0、19-113)	73.3 ± 21.9 (84.0、20-119)	75.8 ± 30.3 (84.0、22-310)
	日本人集団	67.3 ± 25.4 (84.0、28-84)	75.6 ± 15.4 (84.0、31-91)	84.6 ± 6.3 (84.0、77-112)	80.4 ± 15.1 (84.0、28-111)
	外国人集団	66.3 ± 25.4 (81.0、22-196)	65.3 ± 25.8 (83.0、19-113)	72.2 ± 22.5 (84.0、20-119)	75.4 ± 31.3 (84.0、22-310)

a) 視力が維持された症例の割合 % (視力が維持された症例数/評価例数) (FAS、LOCF)

b) 投与 52 週目に再投与基準の評価が行われた症例、c) 平均値 ± 標準偏差

申請者は、次に安全性について、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) における有害事象の発現状況は表 37 のとおりであり、全集団と日本人集団で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 37 有害事象の発現状況 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験、安全性解析対象)

		ベースラインから投与 52 週目まで				投与 52 週目から投与 96 週目まで			
		ラニビズマ ブ群	本剤 0.5 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 8 週群	ラニビズマ ブ群	本剤 0.5 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 8 週群
評価例数 ^{a)}	全集団	291	297	309	307	276	274	281	284
	日本人集団	25	25	26	25	24	23	23	24
	外国人集団	266	272	283	282	252	251	258	260
すべての有害事象	全集団	251 (86.3)	256 (86.2)	272 (88.0)	275 (89.6)	221 (80.1)	211 (77.0)	227 (80.8)	231 (81.3)
	日本人集団	19 (76.0)	20 (80.0)	23 (88.5)	22 (88.0)	18 (75.0)	14 (60.9)	17 (73.9)	15 (62.5)
	外国人集団	232 (87.2)	236 (86.8)	249 (88.0)	253 (89.7)	203 (80.6)	197 (78.5)	210 (81.4)	216 (83.1)
治験対象眼における有害事象	全集団	189 (64.9)	179 (60.3)	196 (63.4)	196 (63.8)	135 (48.9)	122 (44.5)	142 (50.5)	147 (51.8)
	日本人集団	15 (60.0)	14 (56.0)	15 (57.7)	15 (60.0)	10 (41.7)	7 (30.4)	7 (30.4)	11 (45.8)
	外国人集団	174 (65.4)	165 (60.7)	181 (64.0)	181 (64.2)	125 (49.6)	115 (45.8)	135 (52.3)	136 (52.3)
対側眼における有害事象	全集団	126 (43.3)	117 (39.4)	111 (35.9)	123 (40.1)	87 (31.5)	79 (28.8)	99 (35.2)	89 (31.3)
	日本人集団	7 (28.0)	5 (20.0)	6 (23.1)	4 (16.0)	5 (20.8)	4 (17.4)	5 (21.7)	3 (12.5)
	外国人集団	119 (44.7)	112 (41.2)	105 (37.1)	119 (42.2)	82 (32.5)	75 (29.9)	94 (36.4)	86 (33.1)
眼以外における有害事象	全集団	179 (61.5)	206 (69.4)	224 (72.5)	210 (68.4)	159 (57.6)	151 (55.1)	157 (55.9)	171 (60.2)
	日本人集団	13 (52.0)	17 (68.0)	19 (73.1)	13 (52.0)	14 (58.3)	12 (52.2)	12 (52.2)	9 (37.5)
	外国人集団	166 (62.4)	189 (69.5)	205 (72.4)	197 (69.9)	145 (57.5)	139 (55.4)	145 (56.2)	162 (62.3)
治験薬との関連性があるすべての有害事象	全集団	22 (7.6)	33 (11.1)	23 (7.4)	32 (10.4)	11 (4.0)	14 (5.1)	13 (4.6)	16 (5.6)
	日本人集団	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (3.8)	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0
	外国人集団	21 (7.9)	30 (11.0)	22 (7.8)	32 (11.3)	9 (3.6)	14 (5.6)	12 (4.7)	16 (6.2)
注射手技との関連性がある治験対象眼における有害事象	全集団	92 (31.6)	91 (30.6)	103 (33.3)	86 (28.0)	35 (12.7)	31 (11.3)	32 (11.4)	32 (11.3)
	日本人集団	11 (44.0)	8 (32.0)	8 (30.8)	11 (44.0)	1 (4.2)	3 (13.0)	1 (4.3)	0
	外国人集団	81 (30.5)	83 (30.5)	95 (33.6)	75 (26.6)	34 (13.5)	28 (11.2)	31 (12.0)	32 (12.3)

有害事象発現例数 (割合 %)

a) 投与 52 週目から投与 96 週目では投与 52 週目に再投与基準の評価が行われた症例

以上より申請者は、本剤の有効性及び安全性の結果は全集団と日本人集団で一貫しており、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) 成績に基づき日本人における有効性及び安全性を評価することは可能と考えていることを説明した。

以上について機構は、現時点では滲出型 AMD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価する上で、大きな問題となる内因的要因及び外因的要因は特定されておらず、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) において、日本人集団では投与 52 週目における BCVA スコアの変化量に本剤各群で違いが認められたものの、投与 52 週目における BCVA スコアに大きな差はなく、投与 52 及び 96 週目における視力が維持された症例の割合は、全集団と日本人ではほぼ同様の有効性が認められていること、安全性に大きな違いは認められていないことから、第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) 成績に基づき日本人の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと判断した。

(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、患者背景別の投与 52 週目における視力を維持した症例の割合及び BCVA スコアの変化量は表 38 のとおりであり、65 歳未満の症例及びベースラインの BCVA スコアが少ない症例で良好な反応を示す傾向が認められたが、いずれの部分集団においても本剤各群とラニビズマブ群の有効性に大きな違いは認められなかったこと、なお、VIEW 2 試験の日本人集団のみで特徴的な傾向は認められず、全集団での傾向と大きく矛盾しなかったことを説明した。

表 38 患者背景要因別の投与 52 週目における視力を維持した症例の割合及び BCVA スコアの変化量 (LOCF, FAS)

	海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験)				第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)			
	ランビズマブ 群	本剤 0.5 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 8 週群	ランビズマブ 群	本剤 0.5 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 4 週群	本剤 2 mg/ 8 週群
性別								
男性	92.4 (122/132) 7.6 ± 17.3	92.5 (124/134) 7.1 ± 15.3	95.5 (105/110) 11.4 ± 13.1	92.7 (114/123) 7.1 ± 15.2	95.1 (116/122) 10.7 ± 15.1	96.0 (143/149) 10.2 ± 14.2	95.5 (127/133) 8.1 ± 12.2	95.4 (125/131) 9.5 ± 13.8
女性	94.8 (163/172) 8.6 ± 13.5	97.0 (162/167) 6.7 ± 11.7	94.8 (184/194) 10.7 ± 14.2	95.5 (170/178) 8.5 ± 14.9	94.7 (160/169) 8.4 ± 12.1	94.6 (139/147) 9.2 ± 14.0	93.8 (165/176) 7.2 ± 12.9	95.4 (167/175) 8.4 ± 14.9
年齢								
65 歳未満	100.0 (18/18) 9.2 ± 9.9	95.0 (19/20) 8.8 ± 13.8	100.0 (21/21) 17.4 ± 7.2	100.0 (27/27) 10.0 ± 11.8	96.2 (51/53) 13.3 ± 13.3	97.7 (42/43) 13.7 ± 13.8	100.0 (44/44) 12.6 ± 8.8	97.8 (45/46) 12.4 ± 11.9
65 歳以上 75 歳未満	92.4 (61/66) 7.0 ± 17.0	93.4 (57/61) 6.1 ± 13.7	95.9 (70/73) 13.7 ± 15.1	94.5 (52/55) 10.0 ± 15.8	92.8 (90/97) 9.3 ± 13.3	96.6 (84/87) 9.8 ± 14.0	95.1 (98/103) 7.6 ± 12.1	96.9 (95/98) 9.4 ± 12.7
75 歳以上	93.6 (206/220) 8.4 ± 15.1	95.5 (210/220) 7.0 ± 13.3	94.3 (198/210) 9.3 ± 13.5	93.6 (205/219) 7.1 ± 15.1	95.7 (135/141) 7.9 ± 13.5	94.0 (156/166) 8.6 ± 14.1	92.6 (150/162) 6.2 ± 13.5	93.8 (152/162) 7.5 ± 15.9
ベースラインの BCVA スコア								
35 文字未満	95.0 (38/40) 13.3 ± 19.7	95.8 (23/24) 17.3 ± 19.3	100.0 (22/22) 20.8 ± 20.4	96.0 (24/25) 18.7 ± 20.0	97.1 (34/35) 13.9 ± 17.1	97.9 (47/48) 13.2 ± 13.6	100.0 (39/39) 8.6 ± 12.2	100.0 (44/44) 15.1 ± 15.6
35 文字以上 50 文字未満	93.5 (43/46) 11.8 ± 18.2	96.3 (52/54) 7.9 ± 12.4	96.7 (58/60) 15.0 ± 14.0	92.2 (47/51) 8.6 ± 15.2	94.1 (48/51) 14.6 ± 15.7	94.9 (56/59) 13.8 ± 16.9	92.6 (63/68) 9.0 ± 15.9	96.3 (78/81) 10.6 ± 13.5
50 文字以上	93.6 (204/218) 6.4 ± 13.2	94.6 (211/223) 5.5 ± 12.4	94.1 (209/222) 8.9 ± 12.3	94.7 (213/225) 6.6 ± 13.9	94.6 (194/205) 7.3 ± 11.6	94.7 (179/189) 7.5 ± 12.7	94.1 (190/202) 6.9 ± 11.4	93.9 (170/181) 6.6 ± 14.0
ベースラインの CNV 病変面積 ^{a)}								
4DA 以下	93.1 (54/58) 7.2 ± 15.9	88.9 (48/54) 4.6 ± 16.6	93.1 (54/58) 7.8 ± 13.8	88.9 (56/63) 4.1 ± 17.6	94.6 (194/205) 10.5 ± 13.4	95.2 (200/210) 10.1 ± 14.2	96.2 (202/210) 8.8 ± 12.1	95.7 (200/209) 9.5 ± 14.1
4DA 超	93.8 (225/240) 8.3 ± 15.3	96.3 (237/246) 7.4 ± 12.6	95.5 (233/244) 11.6 ± 13.7	96.2 (228/237) 9.1 ± 13.9	95.3 (82/86) 6.8 ± 13.3	95.3 (82/86) 8.8 ± 13.9	90.8 (89/98) 5.2 ± 13.3	94.8 (91/96) 7.4 ± 15.2
ベースラインの総病変面積 ^{a)}								
4DA 以下	94.1 (224/238) 8.5 ± 14.9	96.3 (233/242) 7.5 ± 12.7	95.5 (231/242) 11.6 ± 13.8	96.2 (226/235) 9.2 ± 13.9	95.5 (192/201) 10.7 ± 13.2	95.0 (190/200) 9.7 ± 14.0	96.1 (197/205) 8.8 ± 12.2	96.1 (197/205) 9.7 ± 13.9
4DA 超	91.7 (55/60) 6.5 ± 17.1	89.7 (52/58) 4.5 ± 16.0	93.3 (56/60) 7.9 ± 13.6	89.2 (58/65) 4.0 ± 17.3	94.4 (84/89) 6.6 ± 13.4	95.8 (92/96) 9.8 ± 14.3	91.2 (93/102) 5.3 ± 13.2	94.0 (94/100) 7.1 ± 15.5
CNV 病変のサブタイプ								
Occult 型	93.9 (108/115) 7.3 ± 15.5	96.7 (117/121) 6.7 ± 11.5	99.1 (109/110) 10.2 ± 10.0	94.9 (112/118) 5.6 ± 13.9	94.8 (110/116) 7.2 ± 11.3	98.2 (111/113) 9.9 ± 10.6	94.3 (116/123) 7.2 ± 11.4	94.5 (104/110) 7.9 ± 14.8
Minimally classic 型	93.1 (94/101) 8.1 ± 15.8	92.8 (90/97) 6.4 ± 13.8	90.5 (95/105) 8.8 ± 14.7	95.5 (105/110) 9.3 ± 15.1	97.1 (101/104) 11.0 ± 12.7	91.3 (94/103) 8.6 ± 17.3	92.9 (104/112) 6.6 ± 12.4	96.2 (102/106) 9.4 ± 14.1
Predominantly classic 型	93.9 (77/82) 9.2 ± 14.8	95.1 (77/81) 7.5 ± 15.6	95.4 (83/87) 14.3 ± 16.0	93.0 (66/71) 10.4 ± 15.6	92.9 (65/70) 10.9 ± 16.7	96.3 (77/80) 10.9 ± 13.7	97.2 (70/72) 10.1 ± 14.7	95.5 (84/88) 9.4 ± 14.6
ベースラインの CRT ^{b)}								
400 μm 未満	93.6 (219/234) 7.9 ± 15.6	95.7 (222/232) 6.5 ± 12.7	94.5 (225/238) 10.5 ± 13.7	96.5 (223/231) 7.9 ± 13.8	94.3 (215/228) 9.2 ± 13.3	94.2 (227/241) 9.0 ± 14.4	93.8 (212/226) 7.2 ± 12.4	96.0 (214/223) 8.8 ± 14.0
400 μm 以上	94.2 (49/52) 8.0 ± 13.6	98.0 (48/49) 10.8 ± 14.0	97.9 (47/48) 13.5 ± 14.5	87.5 (49/56) 7.6 ± 17.9	96.8 (60/62) 9.6 ± 13.9	100.0 (53/53) 12.7 ± 12.5	96.3 (79/82) 8.8 ± 13.0	93.7 (74/79) 9.1 ± 16.0
計測不能	94.4 (17/18) 12.2 ± 15.9	80.0 (16/20) 2.4 ± 18.2	94.4 (17/18) 10.4 ± 13.3	85.7 (12/14) 9.0 ± 21.4	-	-	-	-

-: 該当なし

上段: 52 週目に視力を維持した症例の割合 % (視力を維持した症例数/評価例数)

下段: 52 週目における BCVA スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差)

a) 4DA (視神経乳頭面積の 4 倍に相当する「10.16 mm²」を用いて層別された。

b) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験) では第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-2: VIEW 2 試験) と同じ測定法を用いて再読された。

また申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) では、滲出型 AMD のサブタイプ (PCV 又は RAP の有無) 別の有効性の検討は計画されておらず、PCV の確定診断に必要な IA は実施されていなかったが、フルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography: FA) 画像に基づき、事後的に RAP 又は PCV の有無を検討³³⁾した結果、RAP は全集団の 7.3 % (175/2,412

³³⁾ FA 画像に基づく検討は、RAP は第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) における全症例、PCV は第Ⅲ相国際共同試験 (5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) における日本人症例のみを対象に実施され、ベースライン時の FA 画像に基づき、リーディングセンターによる中央判定により実施された。

例、[うち日本人 0 例]) の症例に認められ、明らかな PCV³⁴⁾ (definitive PCV) は日本人集団の 33.7 % (34/101 例) に認められたこと、RAP 又は PCV の有無により 52 週目における視力を維持した症例の割合及び BCVA スコアの変化量に大きな違いは認められなかったことを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) の部分集団解析結果において、65 歳未満の症例やベースラインの BCVA スコアが少ない症例でより良好な反応を示す傾向が示唆されているが、いずれの部分集団においても本剤各群とラニビズマブ群の有効性は一貫してほぼ同様であることから、これらの患者背景要因等によらず本剤を適用可能とすることに大きな問題はないと考える。なお機構は、年齢、罹病期間、視力、CNV 病変のサブタイプ、CNV 病変面積、滲出型 AMD のサブタイプ (典型的 AMD、RAP 及び PCV) 等の要因が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠について、海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験) の中間解析結果³⁵⁾ における BCVA スコアの変化量は表 39 のとおりであり、当該中間解析結果に基づき以下のとおり設定したこと、なお、最終的な試験成績 (図 2 参照) は当該中間解析結果と同様の傾向を示したことを説明した。

- ① 本剤 4 mg/12 週群では、0.5 mg/12 週群及び 2 mg/12 週群を上回る効果は認められなかったことから、本剤の臨床推奨用量として 0.5 及び 2 mg を選択した。
- ② 12 週毎投与 (0.5 mg/12 週群、2 mg/12 週群) では、4 週毎投与 (0.5 mg/4 週群、2 mg/4 週群) と比較して投与 12 週目には効果の減弱が認められたが、8 週目までは大きな違いがなかったことから、4 週毎投与群に加えて 8 週毎投与群を設定することが可能と判断した。
- ③ 同一投与間隔での用量間の比較では、投与 12 週目における BCVA スコアの変化量は本剤 0.5 mg (0.5 mg/4 週群、0.5 mg/12 週群) よりも本剤 2 mg (2 mg/4 週群、2 mg/12 週群) で高値を示したことから、8 週毎投与群の用量として本剤 2 mg を選択した。
- ④ ラニビズマブでは、投与初期の視力改善が重要と報告 (Holz FG et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 405-412, 2010) されていることを考慮し、本剤 2 mg/8 週群でも投与 8 週目 (3 回目投与) までは 4 週毎に投与することが適切と判断した。

表 39 海外第Ⅱ相試験における BCVA スコアの変化量 (5.3.5.1-1: 508 試験、中間解析結果)

	0.5 mg/4 週群	2 mg/4 週群	0.5 mg/12 週群	2 mg/12 週群	4 mg/12 週群
評価例数	16	14	16	17	15
ベースライン	52.9 ± 11.5	55.9 ± 10.5	52.8 ± 12.7	57.4 ± 9.2	56.1 ± 14.5
変化量	4 週目	5.8 ± 8.9	8.5 ± 8.1	5.9 ± 6.1	6.5 ± 6.2
	8 週目	5.9 ± 9.7	8.3 ± 9.7	4.4 ± 10.9	5.4 ± 6.9
	12 週目	8.8 ± 10.3	10.4 ± 11.0	2.8 ± 11.8	5.1 ± 7.0

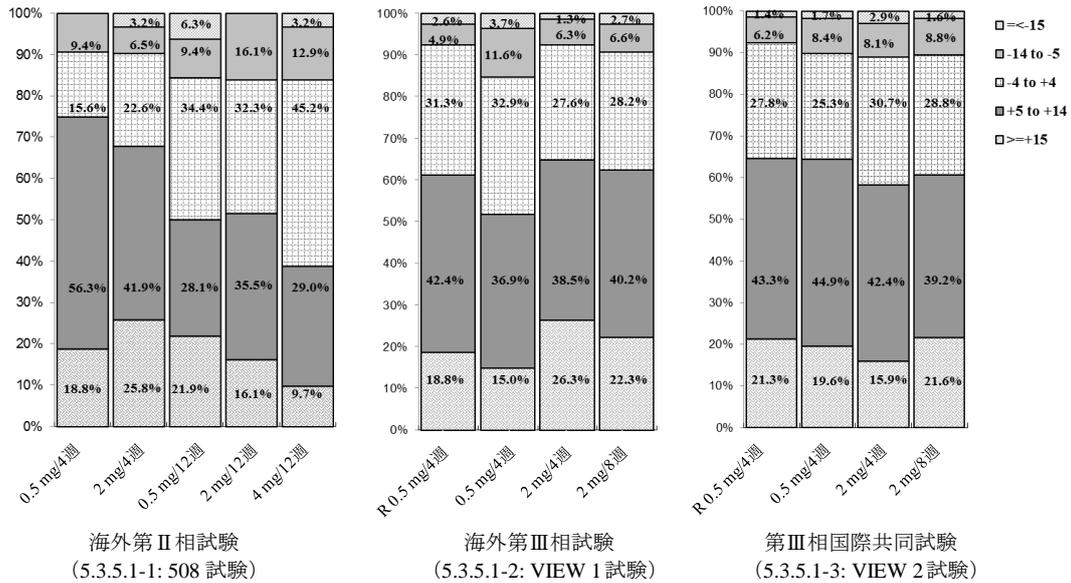
平均値 ± 標準偏差

³⁴⁾ PCV は、FA 画像に基づき「definitive PCV: 明らかに PCV の所見が認められる」、「probable PCV: おそらく PCV と考えられるが、definitive PCV ほど所見が明確でない」、「no PCV: PCV の所見を認めない」、「indeterminate: 判定不能」の 4 つに分類された。

³⁵⁾ 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験) の中間解析は、目標症例数 150 例 (各群 30 例) のうち、78 例が固定用量投与期 (投与 12 週目) を完了した時点で実施すると設定された。

その上で申請者は、本剤2及び0.5 mgの有効性について、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 508 試験）及び第Ⅲ相試験2試験（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）において、BCVAスコアの変化量別の症例数の割合は図7のとおりであり、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 508 試験）の固定用量投与期（投与12週目まで）では、同一投与間隔で比較した本剤0.5 mg（0.5 mg/4週群、0.5 mg/12週群）と本剤2 mg（2mg/4週群、2 mg/12週群）の効果はほぼ同様であったこと、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験）では、投与12及び52週目におけるBCVAスコアが15文字以上改善した症例の割合は、本剤2 mg/4週群でやや高い傾向を示したものの、同様の傾向は第Ⅲ相国際共同試験（5.3.5.1-3: VIEW2 試験）では認められていないことから、4週毎に投与した場合、本剤2及び0.5 mgの有効性に大きな差はないと考えていることを説明した。

(A) 投与12週目



(B) 投与52週目

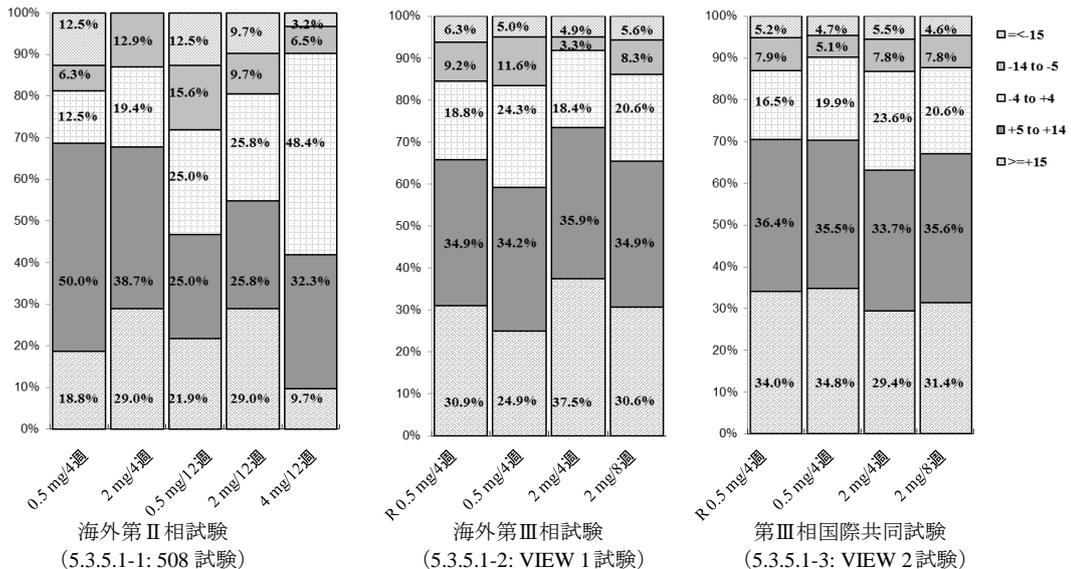


図7 海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験2試験におけるBCVAスコアの変化量別の症例数の割合 (FAS、LOCF) (Rはランビズマブ群、その他はいずれも本剤群)

一方で申請者は、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 508 試験）及び第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW2 試験）の PRN 投与期における治験薬の平均投与回数及び初回投与までの日数は表 40 のとおりであり、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 508 試験）では、本剤 2 mg/4 週群は本剤 0.5 mg/4 週群と比較して、平均投与回数が少なく、初回投与までの日数が長いこと、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW2 試験）では、投与間隔の上限（12 週間）を設定しており、初回投与までの日数（中央値）に大きな違いは認められなかったものの、本剤 2 mg/4 週及び 2 mg/8 週群はラニビズマブ群及び本剤 0.5 mg/4 週群と比較して平均投与回数が少なかったことから、本剤 2 mg は本剤 0.5 mg と比較して効果の持続性があると考えていることを説明した。

また申請者は、本剤の投与間隔について、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）において、BCVA スコアの変化量（図 3 及び図 4 参照）は、投与 12 週目までに大きく増加し、その後は緩やかに推移したことから、初回 3 回目投与までは導入期として、本剤を 4 週毎に投与する必要があると考えていること、投与 52 週目における視力を維持した症例⁷⁾の割合は、本剤 2 mg/8 週群は本剤 0.5 mg/4 週群及び 2 mg/4 週群と同様であり、かつラニビズマブ 0.5 mg/4 週群に対する非劣性が検証されたことから、本剤 2 mg を 4 週毎に連続 3 回投与した後は、維持期として本剤 2 mg を 8 週毎に投与することが適切と考えていることを説明した。

表 40 海外第Ⅱ相試験の PRN 投与期（投与 13～52 週目）及び第Ⅲ相試験 2 試験の PRN 期（投与 52～96 週目）における平均投与回数及び初回投与までの日数（5.3.5.1-1: 508 試験、5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、安全性解析対象）

		本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 0.5 mg/12 週群	本剤 2 mg/12 週群	本剤 4 mg/12 週群
508 試験	評価例数	31	31	31	29	30
	PRN 期における平均投与回数 ^{a)}	2.5	1.6	1.8	2.5	1.7
	PRN 投与期における初回投与までの日数 ^{b)} （中央値、最小値-最大値）	96.3 ± 58.2 (85, 26-280)	136.4 ± 65.3 (121, 35-254)	99.1 ± 53.6 (84, 27-208)	76.7 ± 49.1 (56, 21-224)	108.3 ± 60.6 (111, 28-245)
		ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群	
VIEW1 試験	評価例数	277	273	288	273	
	PRN 期における平均投与回数	4.5	4.5	4.0	4.2	
	PRN 投与期における初回投与までの日数 ^{b)} （中央値、最小値-最大値）	67.1 ± 26.0 (80.0, 14-148)	68.1 ± 25.0 (80.0, 21-139)	72.7 ± 23.1 (83.0, 21-142)	70.2 ± 30.3 (81.0, 21-364)	
VIEW2 試験	評価例数 ^{c)}	270	267	276	278	
	PRN 期における平均投与回数	4.7	4.5	3.9	4.0	
	PRN 投与期における初回投与までの日数 ^{b)} （中央値、最小値-最大値）	66.3 ± 25.3 (82.0, 22-196)	66.1 ± 25.3 (83.0, 19-113)	73.3 ± 21.9 (84.0, 20-119)	75.8 ± 30.3 (84.0, 22-310)	

a) 固定用量投与期の最終投与（4 回目投与）を含めない平均投与回数

b) PRN 投与期に本剤又はラニビズマブの投与を受けた症例における固定用量投与期の最終投与から PRN 投与期の初回投与までの日数（平均値 ± 標準偏差）

c) 安全性解析対象のうち、投与回数が評価された症例を対象に検討された

さらに申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW2 試験）において、投与 96 週目における視力が維持された症例⁷⁾の割合は表 41 のとおりであり、本剤各群とも約 90 %の症例で視力が維持されていたこと、PRN 投与期（投与 52～96 週目）における本剤又はラニビズマブの投与回数別の BCVA 変化量は表 42 のとおりであり、投与回数により大きな違いはなく、いずれも視力が維持されていたこと、本剤 2 mg/4 週群及び 2 mg/8 週群では 約 50 %の症例で投与回数が 3 回以下であったことから、投与 52 週目以降は一部の症例では本剤 2 mg を 12 週間隔で投与することも可能と考えるもの

の、投与回数別の患者背景に明確な傾向は認められず³⁶⁾、本剤の投与間隔を延長できる目安となる指標は特定できなかったことを説明した。

表 41 第Ⅲ相試験 2 試験の投与 96 週目における視力が維持された症例の割合
(5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、FAS、LOCF)

	ラニズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
VIEW 1 試験	89.8 (273/304 例)	90.0 (271/301 例)	93.1 (283/304 例)	91.4 (275/301 例)
VIEW 2 試験	93.5 (272/291 例)	92.9 (275/296 例)	91.3 (282/309 例)	93.5 (286/306 例)

a) 視力が維持された症例の割合 % (視力が維持された症例数/評価例数)

表 42 第Ⅲ相試験 2 試験の PRN 投与期 (投与 52~96 週目) における本剤又はラニズマブの投与回数別の BCVA スコアの変化量
(5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、FAS、LOCF)

	PRN 投与期における 投与回数	ラニズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
VIEW 1 試験	3 回以下	-0.2 ± 6.2 45.5 % (117/257)	-0.9 ± 8.0 43.8 % (112/256)	-1.3 ± 6.8 50.5 % (138/273)	-0.1 ± 6.9 42.6 % (106/249)
	4~6 回	-1.7 ± 9.4 39.3 % (101/257)	-1.5 ± 9.8 39.5 % (101/256)	-1.5 ± 8.3 39.2 % (107/273)	-0.9 ± 8.3 47.4 % (118/249)
	7 回以上	0.5 ± 6.2 15.2 % (39/257)	-3.8 ± 8.2 16.8 % (43/256)	-3.9 ± 9.8 10.3 % (28/273)	-0.4 ± 6.3 10.0 % (25/249)
VIEW 2 試験	3 回以下	0.2 ± 6.7 39.8 % (102/256)	-0.2 ± 6.4 45.3 % (110/243)	-0.9 ± 6.6 58.6 % (150/256)	-0.5 ± 11.2 53.8 % (141/262)
	4~6 回	-1.2 ± 7.7 39.1 % (100/256)	-4.0 ± 8.7 38.7 % (94/243)	-2.3 ± 8.9 32.0 % (82/256)	-1.4 ± 8.1 35.9 % (94/262)
	7 回以上	-2.1 ± 8.8 21.1 % (54/256)	0.3 ± 7.3 16.0 % (39/243)	-1.3 ± 7.4 9.4 % (24/256)	1.0 ± 10.3 10.3 % (27/262)

上段: 投与 96 週目における投与 52 週目からの BCVA 平均変化量 (平均値 ± 標準偏差) (評価例数)

下段: 各投与回数に該当する症例数の割合 % (該当例数/投与 96 週目まで完了した症例数)

機構は、本剤の用法・用量が安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験) 及び第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) の固定用量投与期において、有害事象の発現状況は表 43 のとおりであり、本剤の用法・用量により異なる傾向は認められず、安全性に大きな差はないと考えていることを説明した。

表 43 海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 2 試験の固定用量投与期における有害事象の発現状況 (安全性解析対象)

投与期間	海外第Ⅱ相試験 ^{a)}						第Ⅲ相試験 2 試験併合 ^{b)}		
	12 週間						52 週間		
	0.5 mg/ 4 週群	2 mg/ 4 週群	0.5 mg/ 12 週群	2 mg/ 12 週群	4 mg/ 12 週群	0.5 mg/ 4 週群	2 mg/ 4 週群	2 mg/ 8 週群	
評価例数	32	31	32	31	31	601	613	610	
有害事象 (因果関係を 問わない)	すべて	29 (90.6)	27 (87.1)	26 (81.3)	22 (71.0)	28 (90.3)	535 (89.0)	551 (89.9)	563 (92.3)
	治験対象眼	21 (65.6)	21 (67.7)	18 (56.3)	20 (64.5)	24 (77.4)	403 (67.1)	422 (68.8)	435 (71.3)
	眼以外	16 (50.0)	17 (54.8)	13 (40.6)	12 (38.7)	8 (25.8)	437 (72.7)	441 (71.9)	433 (71.0)
治験薬との 関連性がある 有害事象	すべて	2 (6.3)	3 (9.7)	1 (3.1)	2 (6.5)	1 (3.2)	39 (6.5)	40 (6.5)	42 (6.9)
	治験対象眼	2 (6.3)	3 (9.7)	1 (3.1)	2 (6.5)	1 (3.2)	34 (5.7)	29 (4.7)	33 (5.4)
	眼以外	0	0	0	0	0	9 (1.5)	12 (2.0)	9 (1.5)

有害事象発現例数 (割合 %)

a) 5.3.5.1-1: 508 試験、b) 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験

また申請者は、海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 508 試験) の PRN 投与期及び第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) の固定用量投与期において、投与 12~52 週目までに認められた有害事象は表 44 のとおりであり、固定用量投与した場合の安全性は、再投与基準に基づき PRN 投与

³⁶⁾ 投与 24~48 週目までの BCVA スコアの変化量が「5 文字以下」及び CRT の変化量が「50 μm 以下」、並びに投与 24 及び 48 週目の両時点で「dry retina」(光干渉断層撮影法 [optical coherence tomography: OCT] の所見において、網膜下液及び網膜内囊腫様変化がみられない状態) の症例では、本剤を 12 週毎に投与されている傾向が認められたが、これらに該当しない症例でも本剤を 12 週毎に投与されている症例、これらに該当していても本剤を 4 又は 8 週毎に投与されている症例も認められ、明確な患者背景は特定されなかった。

した場合と比較して大きな違いはないことから、より確実な視力維持ができるよう、維持期には本剤2 mgを8週毎に投与することが適切であると考えていることを説明した。

表 44 海外第II相試験（PRN 投与期）及び第III相試験 2 試験（固定用量投与期）の投与 12～52 週目における有害事象の発現状況（安全性解析対象）

		海外第II相試験 ^{a)}					第III相試験 2 試験併合 ^{b)}		
投与方法		PRN					固定用量		
投与期間		40 週間					40 週間		
本剤の用法・用量		0.5 mg/ 4 週群	2 mg/ 4 週群	0.5 mg/ 12 週群	2 mg/ 12 週群	4 mg/ 12 週群	0.5 mg/ 4 週群	2 mg/ 4 週群	2 mg/ 8 週群
評価例数		32	31	32	31	31	601	613	610
平均投与回数		2.52	1.55	1.84	2.48	1.70	9.7	9.6	4.9
有害事象 (因果関係を 問わない)	すべて	30 (93.8)	31 (100.0)	27 (84.4)	27 (87.1)	26 (83.9)	482 (80.2)	502 (81.9)	496 (81.3)
	治験対象眼	25 (78.1)	24 (77.4)	19 (59.4)	24 (77.4)	22 (71.0)	319 (53.1)	324 (52.9)	317 (52.0)
	眼以外	25 (78.1)	25 (80.6)	21 (65.6)	20 (64.5)	23 (74.2)	361 (60.1)	383 (62.5)	357 (58.5)
治験薬との 関連性がある 有害事象	すべて	3 (9.4)	2 (6.5)	2 (6.3)	4 (12.9)	2 (6.5)	23 (3.8)	22 (3.6)	22 (3.6)
	治験対象眼	3 (9.4)	2 (6.5)	2 (6.3)	4 (12.9)	1 (3.2)	18 (3.0)	18 (2.9)	16 (2.6)
	眼以外	0	0	0	0	1 (3.2)	4 (0.7)	6 (1.0)	6 (1.0)

有害事象発現例数（割合 %）

a) 5.3.5.1-1: 508 試験、b) 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験

なお申請者は、第III相試験 2 試験（5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験）の PRN 投与期（投与 52～96 週目³²⁾）までに認められた有害事象の発現状況は表 45 のとおりであり、本剤各群で大きな差はなく、ラニビズマブ群と比較して本剤群で特に問題となる傾向は認められなかったことを説明した。

表 45 第III相試験 2 試験併合の PRN 投与期（投与 52～96 週目）における有害事象の発現状況（5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、第III相試験 2 試験併合、安全性解析対象）

用法・用量		ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数 ^{a)}		556	550	571	558
有害事象 (因果関係を 問わない)	すべて	467 (84.0)	451 (82.0)	477 (83.5)	477 (85.5)
	治験対象眼	307 (55.2)	284 (51.6)	287 (50.3)	306 (54.8)
	眼以外	360 (64.7)	345 (62.7)	350 (61.3)	367 (65.8)
治験薬との 関連性がある 有害事象	すべて	13 (2.3)	16 (2.9)	17 (3.0)	18 (3.2)
	治験対象眼	8 (1.4)	13 (2.4)	13 (2.3)	13 (2.3)
	眼以外	4 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.5)	7 (1.3)

有害事象発現例数（割合 %）

a) 投与 52 週目以降に再投与基準の評価が行われた症例

機構は、本剤の臨床推奨用量を 2 mg とし、導入期として、本剤 2 mg を 4 週毎に連続 3 回（12 週間）投与すると設定することに大きな問題はないと考える。また機構は、その後の維持期における本剤の推奨用法・用量について、第III相試験 2 試験（5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験）において、PRN 投与期には約半数の症例で 12 週間毎の投与でも視力が良好に維持される傾向が認められており、最適な用法・用量が十分に検討されたとは言い難いものの、本剤 2 mg/8 週群は、固定用量投与期にラニビズマブ 0.5 mg/4 週群と同様の有効性が示されていること、本剤 0.5 mg/4 週群及び 2 mg/4 週群と比較して安全性に大きな違いは認められていないことから、本剤 2 mg を「2 ヶ月毎に 1 回、硝子体内投与する」と設定することに大きな問題はないと考える。なお機構は、8 週毎の投与であっても、定期的な検査を行い、症状を観察した上で、本剤の投与を行なうことが重要と考えており、維持期における本剤の用法・用量に関する機構の考え方については、専門協議を踏まえてさらに検討したいと考える。

(4) 安全性について

1) 眼における有害事象について

機構は、硝子体内投与の注射手技との関連性がある有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2-2、5.3.3.2-3 及び 5.3.3.2-4: 502 試験、5.3.3.2-5: 603 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 508 試験）では注射手技と治験薬との因果関係を区別して評価しなかったこと、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）において、投与 96 週目³²⁾までに認められた注射手技との関連性がある治験対象眼における主な有害事象は表 46 のとおりであり、結膜出血、眼痛、眼圧上昇等が認められたが、このうち本剤群で認められた重度の事象は、結膜出血 4 例（0.5 mg/4 週群 1 例、2 mg/4 週群 1 例、2 mg/8 週群 2 例）、眼痛 11 例（0.5 mg/4 週群 1 例、2 mg/4 週群 4 例、2 mg/8 週群 6 例）、眼圧上昇 3 例（0.5 mg/4 週群 2 例、2 mg/8 週群 1 例）、注射部位疼痛 2 例（0.5 mg/4 週群 1 例、2 mg/8 週群 1 例）、眼の異物感 5 例（0.5 mg/4 週群 3 例、2 mg/8 週群 2 例）であり、多くが軽度又は中等度であったこと、いずれの事象も持続期間（平均値）は 30 日未満であり、次の投与が延期となった症例は認められなかったことから、これらが臨床上問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

表 46 投与 96 週目までに認められた注射手技との関連性がある治験対象眼における主な有害事象
(5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、第Ⅲ相試験 2 試験併合、安全性解析対象)

	ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数	595	601	613	610
結膜出血	170 (28.6) ^{a)}	165 (27.5) ^{a)}	139 (22.7) ^{b)}	165 (27.0) ^{c)}
眼痛	53 (8.9) ^{d)}	45 (7.5) ^{b)}	63 (10.3) ^{e)}	42 (6.9)
眼圧上昇	35 (5.9)	22 (3.7)	25 (4.1)	31 (5.1) ^{e)}
注射部位疼痛	23 (3.9) ^{e)}	21 (3.5)	20 (3.3)	22 (3.6)
硝子体浮遊物	33 (5.5) ^{b)}	18 (3.0)	28 (4.6) ^{d)}	18 (3.0) ^{e)}
眼の異物感	19 (3.2) ^{e)}	15 (2.5) ^{e)}	18 (2.9)	20 (3.3)
眼充血	26 (4.4) ^{d)}	20 (3.3)	22 (3.6) ^{d)}	8 (1.3)

有害事象発現例数（割合 %）

a) うち日本人 6 例、b) うち日本人 3 例、c) うち日本人 7 例、d) うち日本人 2 例、e) うち日本人 1 例

機構は、本剤投与時の眼内炎のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験）において、投与 96 週目³²⁾までに認められた眼内炎症反応関連の有害事象³⁷⁾及び注射手技による眼内炎関連の有害事象³⁸⁾は表 47 のとおりであり、このうち重度の事象として、眼内炎がラニビズマブ群 4 例及び本剤 2 mg/4 週群 4 例（いずれも重篤）に認められたが、本剤各群とラニビズマブ群で大きな違いは認められなかったことから、本剤投与時の眼内炎のリスクは類薬を上回るものではないと考えていることを説明した。

表 47 投与 96 週目までに認められた眼内炎症反応関連及び注射手技による眼内炎関連の有害事象
(5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験の併合、第Ⅲ相試験 2 試験併合、安全性解析対象)

	ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数	595	601	613	610
眼内炎症反応関連の有害事象	9 (1.5)	5 (0.8)	7 (1.1)	3 (0.5) ^{a)}
注射手技による眼内炎関連の有害事象	5 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.7)	0

有害事象発現例数（割合 %）、a) 日本人 1 例

³⁷⁾ 眼内炎症反応関連の有害事象として、MedDRA Ver. 13.1 の基本語に基づき、「毛様体充血、コーガン症候群、毛様体膜、毛様体炎、糖尿病性ブドウ膜炎、中間部ブドウ膜炎、虹彩毛様体炎、眼内炎、ヘルフォルト症候群、全眼球炎、フォークト・小柳・原田症候群、脈絡網膜炎、脈絡膜炎、壊死性網膜炎、網膜血管炎、網膜炎、硝子体腫瘍、硝子体炎、虹彩炎及びブドウ膜炎」が集計された。

³⁸⁾ 注射手技による眼内炎関連の有害事象として、MedDRA Ver. 13.1 の基本語に基づき、「眼内炎、眼内感染、前房蓄膿、感染性虹彩毛様体炎、硝子体腫瘍、カンジダ性眼内炎、偽眼内炎、淋菌性眼感染及び真菌性眼感染」が集計された。

機構は、本剤投与時の眼圧上昇のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、投与 96 (96/100) 週目³²⁾までに認められた治験対象眼における眼圧上昇は表 48 のとおりであり、このうち重度の事象として、眼圧上昇がラニビズマブ群 2 例、本剤 0.5 mg/4 週群 2 例及び本剤 2 mg/8 週群 1 例に認められたが、多くは治療を要しない一過性の眼圧上昇であり、本剤各群とラニビズマブ群で大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 48 投与 96 週目までに認められた治験対象眼における眼圧上昇
(5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、第Ⅲ相試験 2 試験併合、安全性解析対象)

	ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数	595	601	613	610
眼圧が 21 mmHg を超える	118 (19.8)	70 (11.6)	85 (13.9)	69 (11.3)
うち治療を要する ^{a)}	21 (3.5)	5 (0.8)	13 (2.1)	10 (1.6)
眼圧が 35 mmHg 以上	26 (4.4)	13 (2.2)	20 (3.3)	19 (3.1)
うち治療を要する	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.5)
10 mmHg 以上の眼圧上昇	40 (6.7)	26 (4.3)	21 (3.4)	20 (3.3)
一過性の眼圧上昇	36 (6.1)	25 (4.2)	26 (4.2)	33 (5.4)

眼圧上昇の発現例数 (割合 %)

a) 眼圧が新たに 21 mmHg を超え、治療を要した症例 (ただし、硝子体内投与直後の一過性の眼圧上昇は除く)

なお申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、緑内障又は高眼圧症の合併・既往別の投与 96 週目³²⁾までに認められた治験対象眼における眼圧上昇は表 49 のとおりであり、緑内障又は高眼圧症の合併又は既往のある症例では眼圧が 21 mmHg を超える又は 35 mmHg 以上、10 mmHg 以上の眼圧上昇を来した症例の割合が高値を示したこと、本剤の添付文書 (案) においては、緑内障又は高眼圧症の患者は慎重投与として注意喚起していることを説明した。

表 49 緑内障又は高眼圧症の合併・既往の有無別の投与 96 週目までに認められた治験対象眼における眼圧上昇
(5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、第Ⅲ相試験 2 試験併合、安全性解析対象)

	ラニビズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
緑内障又は高眼圧症の合併・既往あり				
評価例数	67	62	49	63
眼圧が 21 mmHg を超える ^{a)}	20 (29.9)	11 (17.7)	11 (22.4)	16 (25.4)
眼圧が 35 mmHg 以上	7 (10.4)	2 (3.2)	4 (8.2)	7 (11.1)
10 mmHg 以上の眼圧上昇	9 (13.4)	3 (4.8)	2 (4.1)	1 (1.6)
緑内障又は高眼圧症の合併・既往なし				
評価例数	528	539	564	547
眼圧が 21 mmHg を超える ^{a)}	98 (18.6)	59 (10.9)	74 (13.1)	53 (9.7)
眼圧が 35 mmHg 以上	19 (3.6)	11 (2.0)	16 (2.8)	12 (2.2)
10 mmHg 以上の眼圧上昇	31 (5.9)	23 (4.3)	19 (3.4)	19 (3.5)

眼圧上昇の発現例数 (割合 %)

a) 眼圧が新たに 21 mmHg を超え、治療を要した症例 (ただし、硝子体内投与直後の一過性の眼圧上昇は除く)

2) VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について

機構は、本剤投与時の全身性の有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の VEGF 阻害作用により、全身性の有害事象として動脈血栓塞栓症、出血、高血圧、蛋白尿等を発現するおそれがあるが、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、投与 96 週目³²⁾までに認められた VEGF 阻害作用に関連する主な全身性の有害事象^{*1}は表 50 のとおりであり、このうち重度の事象として、心筋梗塞がラニビズマブ群 6 例、本剤 0.5 mg/4 週群 4 例、本剤 2 mg/4 週群 3 例、本剤 2 mg/8 週群 5 例、一過性脳虚血発作が本剤 0.5 mg/4 週群 4 例、本剤 2 mg/4 週群 1 例、硝子体出血がラニビズマブ群 3 例、本剤 2 mg/4 週群 1 例、血圧上昇が本剤 0.5 mg/4 週群 1 例、本剤 2 mg/8 週群 1 例、高血圧がラニビズマブ群 2 例、本剤 0.5 mg/4 週群 5 例、本剤 2 mg/4

*1: 新薬承認情報提供時に訂正 (「主な」を追記)

週群 3 例、本剤 2 mg/8 週群 5 例に認められたが、心筋梗塞 1 例（本剤 2 mg/4 週群）を除き因果関係は否定されており*2、多くは軽度又は中等度であったこと、本剤各群とラニズマブ群で大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 50 投与 96 週目までに認められた VEGF 阻害作用に関連する主な全身性の有害事象
(5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験、第Ⅲ相試験 2 試験併合、安全性解析対象)

	ラニズマブ群	本剤 0.5 mg/4 週群	本剤 2 mg/4 週群	本剤 2 mg/8 週群
評価例数	595	601	613	610
心筋梗塞	14 (2.4)	9 (1.5)	4 (0.7)	8 (1.3)
一過性脳虚血発作	3 (0.5)	9 (1.5)	7 (1.1)	5 (0.8)
尿中血陽性	17 (2.9)	14 (2.3)	14 (2.3)	14 (2.3)
挫傷	14 (2.4)	18 (3.0)	17 (2.8)	13 (2.1)
鼻出血	8 (1.3)	8 (1.3)	3 (0.5)	4 (0.7)
血尿	7 (1.2)	7 (1.2)	3 (0.5)	6 (1.0)
注射部位出血	12 (2.0)	7 (1.2)	14 (2.3)	14 (2.3)
眼窩周囲血腫	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.8)
硝子体出血	6 (1.0)	3 (0.5)	9 (1.5)	3 (0.5)
血圧上昇	11 (1.8)	14 (2.3)	10 (1.6)	17 (2.8)
収縮期血圧上昇	5 (0.8)	7 (1.2)	3 (0.5)	8 (1.3)
高血圧	75 (12.6)	65 (10.8)	71 (11.6)	64 (10.5)
尿中蛋白陽性	16 (2.7)	16 (2.7)	17 (2.8)	19 (3.1)
蛋白尿	5 (0.8)	9 (1.5)	6 (1.0)	7 (1.1)
尿中蛋白/クレアチニン比増加	13 (2.2)	18 (3.0)	16 (2.6)	15 (2.5)

有害事象発現例数 (割合 %)

以上について機構は、治験対象眼における有害事象及び VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-5: VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験) において、本剤各群とラニズマブ群で明らかな違いは認められていないことから、現時点では本剤の安全性に関して類薬を上回る特段のリスクは認められていないと考えるが、特に全身性の有害事象については、本薬の VEGF に対する結合親和性はラニズマブと比較して高いこと (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 本薬と類薬を比較した薬理学的特性について」の項参照)、本剤硝子体内投与時の血漿中濃度にはばらつきが大きいこと (「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 本薬の血漿中濃度と安全性の関係について」の項参照) 等を考慮し、今後注視していく必要があると考える。なお機構は、本剤投与時の眼内炎、眼圧上昇等の眼局所における有害事象及び全身性の有害事象、並びにこれらのリスク要因については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(5) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、滲出型 AMD の治療における本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、滲出型 AMD では、機能的に未熟で漏出を起こしやすい異常血管である CNV の形成が誘発され、網膜浮腫や出血により急激な視力低下を来たすが、VEGF 阻害薬は新たな血管新生を予防し、既に存在する CNV からの漏出を抑制することから、滲出型 AMD の標準的治療と位置づけられており (安川力ほか, *医学のあゆみ*, 236: 1168-1174, 2011)、特に視力の改善が得られたラニズマブ (Rosenfeld PJ et al, *N Eng J Med*, 355: 1419-1431, 2006, Brown DM et al, *N Eng J Med*, 355: 1432-1444, 2006) が広く使用されていること、しかしながら、視力を維持するために VEGF 阻害薬の硝子体内投与を生涯にわたって継続することは、硝子体内投与に伴う結膜出血や眼内炎等のリスクに加え、患者

*2: 新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: いずれも因果関係は否定されており)

及び医療従事者の大きな負担となっていること (Cohen SY et al, *Am J Ophthalmol*, 148: 409-413, 2009) を説明した。

その上で申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) において、本剤は導入期として 2 mg を 4 週毎に連続 3 回投与した後、維持期として投与 52 週目まで 2 mg を 8 週間毎に硝子体内投与することにより、BCVA スコアの改善が得られ、投与 52 週目における視力を維持した症例の割合についてラニビズマブ 0.5 mg/4 週毎投与に対する非劣性が検証されたことから、より持続的な効果を維持する VEGF 阻害薬として、滲出型 AMD の治療に有用な選択肢を与えるものと考えていることを説明した。

なお申請者は、本剤の効能・効果について、申請時には「脈絡膜新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性」としたが、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) では中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 患者を対象として実施したことを踏まえ、ラニビズマブと同様に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」とすることを説明した。

機構は、本剤は、硝子体内投与によりラニビズマブと同様に視力の改善が得られており、中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD の治療において新たな選択肢を与えるものと考えているが、本剤の用法・用量(「(3) 用法・用量について」の項参照) については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (非遮蔽データの取り扱い規定不遵守) が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱についてモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われ、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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると判断するが、本剤の用法・用量については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。なお、本剤投与時の眼内炎、眼圧上昇等の眼局所における有害事象及び全身性の有害事象、並びにこれらのリスク要因等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① アイリーア硝子体内注射液 11.12 mg/0.278 mL ② アイリーア硝子体内注射用キット
[一 般 名]	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 6 月 24 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「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、本申請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 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の用法・用量について

専門協議では、本剤の用法・用量(「審査報告 (1)、4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概略、<審査の概略> (3) 用法・用量について」の項参照) について、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) の成績に基づき、本剤の推奨用法・用量として、本剤 2 mg を 1 ヶ月毎に 1 回、連続 3 回 (導入期)、その後の維持期は 2 ヶ月毎に 1 回硝子体内投与とすると設定することに大きな問題はないとする機構の考え方は支持された。しかしながら、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、5.3.5.1-3、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6: VIEW 2 試験) において、投与 52 週目以降は 12 週毎投与でも視力が良好に維持された症例が存在すること、類薬であるラニビズマブでは、二重遮蔽下で 1 ヶ月毎投与と再投与基準に基づく PRN (pro re nata) 投与を比較した海外臨床試験 (CATT Research Group, *Ophthalmology*. 119:1388-1398, 2012) において、PRN 投与でも投与 104 週目まで視力が維持されたことから、本剤は維持期に必ずしも 2 ヶ月毎の投与を必要としない場合があることが示唆され、さらに加齢黄斑変性の治療薬は非常に高額であるとともに、硝子体内投与自体が失明に至るおそれがある眼内炎等のリスクを伴うことから、可能な限り不必要な投与を避けるべきであり、患者の症状により投与間隔を適宜調節できるよう許容すべきであるとの意見が出された。

これらを踏まえ機構は、患者の症状により投与間隔を適宜調節できるよう用法・用量を変更するとともに、定期的な視力等の検査を実施し、漫然と投与されることがないように注意喚起することを申請者に求めた。

申請者は、本剤の用法・用量を「アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月ごとに 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 ヶ月ごと

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。」と変更するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「定期的に視力等に基づき有効性を評価し、本剤の投与継続の要否を判断すること。有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。」と注意喚起することを説明し、機構は、これを了承した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、本剤投与時における眼局所の有害事象（眼内炎、眼圧上昇等）、鼻粘膜の有害事象、血管内皮増殖因子阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況を把握するとともに、患者背景（年齢、罹病期間、喫煙又は喫煙歴、ベースライン視力、中心窩下脈絡膜新生血管 [choroidal neovascularization: CNV] 病変部面積、CNV 病変サブタイプ、ポリープ状脈絡膜血管症又は網膜血管腫状増殖の有無等）、本剤の投与回数及び投与間隔、並びに抗アフリベルセプト抗体産生と本剤の安全性及び有効性との関係等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性患者 4,000 例以上を対象に、観察期間を最長 3 年とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、上記内容について検討することを説明した。

機構は、当該特定使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品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
[用法・用量]	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月ごとに 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 ヶ月ごとに 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。