

審議結果報告書

平成 20 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL

[一 般 名] ラニビズマブ (遺伝子組換え)

[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 10 月 17 日

[審議結果]

平成 20 年 11 月 28 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及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 20 年 11 月 12 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] ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL
[一 般 名] ラニビズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティス フーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 19 年 10 月 17 日
[剤型・含量] 1 バイアル (0.23 mL) 中にラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3 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]

経験

Asp-Ile-Gln-Leu-Thr-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Leu-Ser-Ala-Ser-Val-Gly-Asp-Arg-Val-Thr-	10	20
Ile-Thr-Cys-Ser-Ala-Ser-Gln-Asp-Ile-Ser-Asn-Tyr-Leu-Asn-Trp-Tyr-Gln-Gln-Lys-Pro-	30	40
Gly-Lys-Ala-Pro-Lys-Val-Leu-Ile-Tyr-Pha-Thr-Ser-Ser-Leu-His-Ser-Gly-Wal-Pro-Ser-	50	60
Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Asp-Phe-Thr-Leu-Thr-Ile-Ser-Ser-Leu-Gln-Pro-	70	80
Glu-Asp-Phe-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys-Gln-Gln-Tyr-Ser-Thr-Wal-Pro-Trp-Thr-Phe-Gly-Gln-	90	100
Gly-Thr-Lys-Val-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Wal-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-	110	120
Ser-Asp-Glu-Gln-Leu-Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-	130	140
Pro-Arg-Glu-Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Wal-Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-	150	160
Glu-Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-	170	180
Leu-Ser-Lys-Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-	190	200
Leu-Ser-Ser-Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys	210	

重鎖

Glu-Val-Gln-Leu-Val-Glu-Ser-Gly-Gly-Leu-Val-Gln-Pro-Gly-Gly-Ser-Leu-Arg-Leu-	10	20
Ser-Cys-Ala-Ala-Ser-Gly-Tyr-Asp-Phe-Thr-His-Tyr-Gly-Met-Asn-Trp-Val-Arg-Gln-Ala-	30	40
Pro-Gly-Lys-Gly-Leu-Gly-Trp-Val-Gly-Trp-Ile-Asn-Thr-Tyr-Thr-Gly-Glu-Pro-Thr-Tyr-	50	60
Ala-Ala-Asp-Phe-Lys-Arg-Arg-Phe-Thr-Phe-Ser-Leu-Asp-Thr-Ser-Lys-Ser-Thr-Ala-Tyr-	70	80
Leu-Gln-Met-Asn-Ser-Leu-Arg-Ala-Glu-Asp-Thr-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys-Ala-Lys-Tyr-Pro-	90	100
Tyr-Tyr-Tyr-Gly-Thr-Ser-His-Trp-Tyr-Phe-Asp-Val-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Leu-Val-Thr-	110	120
Val-Ser-Ser-Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-	130	140
Thr-Ser-Gly-Gly-Thr-Ala-Ala-Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-	150	160
Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-	170	180
Gln-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Leu-Gly-	190	200
Thr-Gln-Thr-Tyr-Ile-Cys-Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Lys-	210	220
Val-Glu-Pro-Lys-Ser-Cys-Asp-Lys-Thr-His-Leu	230	

分子式 : C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂

分子量 : 約 48,000

化学名 :

(日本名) マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなるヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の Fab 断片をコードする DNA の発現により、組換え体で產生される 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₃₅H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₈S₅ ; 分子量 : 23428.67) の軽鎖 1 分子と 231 個のアミノ酸残基 (C₁₁₂₃H₁₆₉₁N₂₈₉O₃₄₃S₇ ; 分子量 : 24952.63) の重鎖断片 1 分子からなるタンパク質

(英名) Protein consisting of a light chain containing 214 amino acid residues (C₁₀₃₅H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₈S₅ ; molecular weight : 23428.67) and a heavy chain fragment containing 231 amino acid residues (C₁₁₂₃H₁₆₉₁N₂₈₉O₃₄₃S₇ ; molecular weight : 24952.63), produced in a recombinant cell by expression of DNA encoding a Fab fragment of humanized murine anti-human vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, which consists of a complementarity-determining region derived from murine anti-human vascular endothelial growth factor monoclonal antibody and a constant region and a framework region derived from human IgG1

[特記事項] 希少疾病用医薬品

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 20 年 11 月 12 日

[販 売 名]	ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL
[一 般 名]	ラニビズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 10 月 17 日
[審 査 結 果]	

提出された資料から、本剤の中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。なお、本剤の投与対象である中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症は予後不良であり、失明に至る可能性があること、本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、国内で検討された症例数が少ないとから、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、眼局所及び全身性の有害事象の発現状況、ベースライン視力、病変サブタイプ及び光線力学療法の併用における有効性及び安全性の関連等についてさらに検討する必要があると考える。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
[用法・用量]	ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg (0.05 mL) を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。
[承 認 条 件]	国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 20 年 9 月 29 日作成

I. 申請品目

[販売名]	ルセンティス硝子体内注射液 0.5 mg/0.05mL 用（申請時）
[一般名]	ラニビズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 10 月 17 日
[剤型・含量]	1 バイアル (0.23 mL) 中にラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
[申請時用法・用量]	ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg (0.05 mL) を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内に投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節する。

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（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

加齢黄斑変性症（age-related macular degeneration: AMD）は、黄斑部に色素上皮及び脈絡毛細血管板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 に分けられ、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、VEGF と色素上皮由来因子（pigment epithelium derived factor: PEDF）のバランスが崩れるため CNV 新生が誘発されることが報告されている（Lu M et al, *Ophthalmol Clin North Am*, 19: 323-334, 2006、Witmer AN et al, *Prog Retin Eye Res*, 22: 1-29, 2003）。

ラニビズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国ジェネンテック社で開発された VEGF に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片（antigen binding fragment）である。海外では、20■■年より本剤の臨床開発が開始され、2006 年 6 月に米国で承認されて以来、2008 年 8 月現在、欧州、豪州等 77ヶ国で滲出型 AMD の効能・効果で承認されている。

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、本剤の中心窓下 CNV を伴う AMD 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。なお、本剤は 2006 年 3 月 10 日付で希少疾病用医薬品に指定されている。

中心窓下 CNV を伴う AMD を効能・効果とする薬剤として、ベルテポルフィン*及びペガプタニブナトリウム*が承認されている。

販売名については、医療過誤の観点から、1 回投与量ではなく含量を全量表示で記載するよう申請者に求めたところ、申請者は「ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL」に変更すると説明し、機構は了承した。

（＊：新薬承認情報提供時に置き換えた）

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本薬は、遺伝子組換えヒト化マウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の Fab 断片である。本薬はラニビズマブ産生遺伝子をコードした発現ベクター (p[REDACTED]) を導入した大腸菌から產生され、214 個のアミノ酸残基 ($C_{1035}H_{1593}N_{273}O_{338}S_5$; 分子量 23428.67) の軽鎖 1 分子と 231 個のアミノ酸残基 ($C_{1123}H_{1691}N_{289}O_{343}S_7$; 分子量 24952.63) の重鎖断片 1 分子からなるタンパク質であり、糖鎖は有していない。システイン残基は 10 個存在し、1 対の分子間及び 4 対の分子内ジスルフィド結合を有している。

1) 製造方法

① セルバンクシステムの構築

本薬の起源となるマウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体 (muMAb A.4.6.1) は、ヒト VEGF のアイソフォームである VEGF₁₆₅ をマウスに免疫し、得られたハイブリドーマ細胞を用いて作製された。muMAb A.4.6.1 の軽鎖及び重鎖の可変領域部分をコードする cDNA に、それぞれヒト軽鎖定常領域の CL ドメイン遺伝子及びヒト重鎖定常領域の CH1 ドメイン遺伝子を結合することにより、マウス/ヒトキメラ型 Fab 遺伝子が作製された。この Fab 断片の 6 つの相補性決定領域 (complementarity determining region: CDR) を、ヒト κ 型サブグループ I 軽鎖及びヒトサブグループ III 重鎖のコンセンサス配列をコードしたベクターに組み込んだ後、VEGF への結合力を高めるために [REDACTED] 近くのフレームワーク領域のアミノ酸 (重鎖で [REDACTED] 残基、軽鎖で [REDACTED] 残基) が置換された。これを [REDACTED] の [REDACTED] 遺伝子と置換した後、アミノ酸を置換し、ファージディスプレイベクターに組み込むことにより p[REDACTED] が作製された。さらに VEGF との結合力を高めるためにアミノ酸を置換し、p[REDACTED] が作製された。その後、テトラサイクリン耐性を付与するために p[REDACTED] を改変し、p[REDACTED] が作製された。p[REDACTED] は [REDACTED] 法により宿主菌株 *E.coli* [REDACTED] 株に導入され、テトラサイクリンによる選択を経て、ラニビズマブ産生大腸菌株が樹立された。この大腸菌株を種細胞とし、マスターセルバンク (MCB) が確立され、MCB からワーキングセルバンク (WCB) が確立された。

② セルバンクの性質及び管理

MCB 及び WCB について特性解析が実施され、非宿主微生物アッセイ、バクテリオファージアッセイ、生菌数、糖質要求性、抗生物質耐性、宿主大腸菌の同定及びペプチドマップが検討され、MCB については [REDACTED] 遺伝子型欠損、[REDACTED] 遺伝子型欠損、[REDACTED] 遺伝子型についても検討された。特性解析の結果、MCB 及び WCB は大腸菌に遺伝子導入したものであり、いずれにも非宿主微生物及びバクテリオファージの混入がなく、表現型についても本薬の产生大腸菌であり、産生物は本薬であることが確認された。

MCB 及び WCB は液体窒素保存容器中に保存され、使用する前には-60°C以下の冷凍庫へ移して一時保存される。MCB 及び WCB の使用期限は、液体窒素保存容器保存時には設定されていない。また、液体窒素保存容器から-60°C以下の冷凍庫へ移動した後の使用期限は、移動した日から [REDACTED] 年と設定されている。なお、MCB 及び WCB の安定性を確認するために、生菌数の測定を MCB は WCB を

更新時又は少なくとも ■ 年に 1 回、WCB は液体窒素保存容器中で保存時には少なくとも ■ 年に 1 回、-60°C以下で保存する時には ■ 年 ■ 回実施することが設定されている。

WCB の更新時には MCB の 1 本を用い、上記の WCB に関する特性解析試験を実施し、適合することを確認するとされているが、MCB については現時点で更新する予定はない。

③ 製造工程

本薬の製造工程は、培養工程及び精製工程からなる。培養には MCB 又は WCB の 1 本が使用される。培養工程は、接種培養（初回培養工程及び二次培養工程）、生産培養（生産培養工程）及びハーベスト（ホモジナ化工程及び遠心分離工程）からなり、精製工程は ■ イオン交換クロマトグラフィー工程（■ 樹脂）、■ 相互作用クロマトグラフィー工程（■ 樹脂）、■ イオン交換クロマトグラフィー工程（■ 樹脂）、■ イオン交換クロマトグラフィー工程（■ 樹脂）、限外ろ過（UFDF）工程及びろ過工程からなる。限外ろ過して得られた調整済み UFDF プールを無菌ろ過し、得られたろ液を原薬とする。原薬は、滅菌済みステンレス又は ■ 容器に充填され、-20°Cで保管される。なお、調整済み UFDF プールの無菌ろ過工程は再加工が原薬及び製剤の製造を通じ ■ 回まで可能と設定されている。

工程管理として、培養工程では生産培養工程の生産培養 ■ についてバクテリオファージアッセイ及び非宿主微生物の評価が行われ、精製工程では、各工程に含量（■ クロマトグラフィー又は ■ ）、バイオバーデン及びエンドトキシン等が管理されている。

培養工程のプロセス評価として、生産培養 ■ 、MCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された菌（EPC）での発現遺伝子の発現ベクターの DNA 配列分析、発現ベクターのコピー数の測定、製造されたロットのペプチドマップ等が行われ、EPC では MCB と比較して ■ の ■ が確認されたが、その原因として、EPC は MCB と比較して ■ が ■ しているにもかかわらず、発現ベクターが ■ し続けること及び発現ベクターに ■ を ■ する ■ が含まれないためと説明されている。

精製工程のプロセス評価として、宿主由来不純物＜宿主由来タンパク質（ECP）、宿主由来 DNA 及びエンドトキシン＞、その他の製造工程由来の不純物＜テトラサイクリン、消泡剤、トリス塩基、酢酸塩及び HEPES＞及び目的物質由来不純物＜荷電変異体、凝集体及びラニビズマブ断片＞の含量が測定され、いずれについても精製工程において再現性良く除去されることが確認された。また、各工程プールの工程内保存時間、精製工程で使用されているカラム及び UFDF メンブランフィルターのキャリーオーバー並びにカラムの耐用回数、フィルターからの溶出物が検討され、適切に各カラム及びフィルターの洗浄が行われていることが確認されるとともに、各工程プールの工程内保存時間及びカラムの耐用回数が設定された。

④ 外来性感染性物質の安全性評価

本薬の製造工程で、生物由来原材料として、セルバンク作製及び培養工程においてトリプトン（米国、ニュージーランド及びオーストラリア産ウシ乳由来、その製造過程で米国及びカナダ産ブタ由来パンクレアーゼを使用）及び培養工程において N-Z-アミン、TypeA（オーストラリア及びニュージーランド産ウシ乳由来のカゼイン、及び米国産ウシ乳由来のラクトースから製造され、製造過程で米国及びカナダ産ブタ由来酵素を使用）が用いられているが、いずれも生物由来原料基準に適合してい

る。

⑤ 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

本薬の開発過程で、製造方法は3回変更されている（19■年製造方法、20■年製造方法、20■年製造方法、20■年製造方法＜申請製造方法＞）。

19■年製造方法で製造された原薬からは初代一次標準物質が作製された他、非臨床試験及び海外臨床試験に使用された。20■年製造方法で製造された原薬は非臨床試験に使用され、20■年製造方法で製造された原薬からは現行一次標準物質が作製された他、非臨床試験及び国内外臨床試験に使用された。20■年製造方法で製造された原薬は国内臨床試験に使用され、海外市販製剤の原薬としても使用されている。

培養工程における19■年製造方法から20■年製造方法への製法変更では、本薬產生に不要なプロテアーゼの変異を取り除くため、宿主菌株を *E.coli* ■■■ 株由来の ■■■ 細胞株から、■■■ 細胞株に変更するとともに、■■■の変更、■■■における夾雜物の分離能を高めるための ■■■ の添加 ■■■ での ■■■ の導入及び ■■■ の機種変更が行われた。20■年製造方法では、■■■ の ■■■ を抑制するため、■■■ 培養時に ■■■ を添加することと変更され、20■年製造方法では ■■■ 添加に関する添加量と添加のタイミングの目標値が設定され、その他のパラメータに関しても、設定値に加えて目標値の設定及び ■■■ の変更が行われた。

精製工程では、ECP クリアランス、工程管理及び工程の頑健性の向上のための変更が行われた。19■年製造方法から20■年製造方法への製法変更では、■■イオン交換及び■■イオン交換クロマトグラフィー工程におけるカラム樹脂の変更、■■■ 後の ■■■ プール（■■■）濃度及び ■■■ 組成の変更等が行われた。20■年製造方法では工程パラメータの変更等が行われ、20■年製造方法では■■イオン交換クロマトグラフィー工程におけるカラム樹脂と溶出モードの変更がなされた他、各工程パラメータの変更等が行われた。

19■年製造方法、20■年製造方法及び20■年製造方法の同等性/同質性については、各製造方法で製造された原薬等の ■■末端アミノ酸配列、サイズ排除クロマトグラフィー、ノルロイシン、■■イオン交換クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー及び生物学的活性が評価され、同等/同質であることが確認されている。

20■年製造方法と20■年製造方法の同等性/同質性については、還元カルボキシメチル化 Lys-C ペプチドマップ（■■の ■■ レベル）、SEC（凝集体の割合）、CE-SDS（軽鎖ピーク及びラニビズマブ断片ピークの割合）、IEC（酸性部ピーク及び塩基性部ピークの割合）、生物学的活性及び不純物（ECP、宿主由来 DNA、トリス塩基、酢酸塩、HEPES、テトラサイクリン及び消泡剤）プロファイルが評価され、同等/同質であることが確認されている。

2) 特性

本薬の特性解析として、N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、ノルロイシン、ペプチドマップ、ジスルフィド結合及び遊離チオール基、質量分析、等電点、吸光係数、電気泳動パターン、液体クロマトグラフィーパターン、生物学的性質が検討された。また、本薬に含まれる不純物についての検討が併せて行なわれた。

① 構造

i) N末端アミノ酸配列

エドマン分解法により測定した結果、N末端アミノ酸配列は軽鎖及び重鎖ともにDNA配列より推定されたアミノ酸配列と一致した。

ii) C末端アミノ酸配列

カルボキシペプチダーゼ■(Cp■)処理後、質量分析により測定した結果、観測されたピークの示す質量差は、推定された重鎖C末端のヒスチジン(His²³⁰)及びロイシン(Leu²³¹)の分子量と一致した。また、軽鎖C末端は重鎖にジスルフィド結合し、Cp■処理により影響を受けないと推定されるが、Cp■処理後の本薬の質量、還元処理した本薬軽鎖の質量及び非還元の本薬の質量が理論値と一致したことから、軽鎖C末端はシステイン(Cys²¹⁴)であることが確認されている。

iii) ノルロイシン

塩酸で加水分解した後、アミノ酸分析を行った結果、本薬に含まれるノルロイシン量は検出限界未満であった。

iv) ペプチドマップ

ア) Lys-Cペプチドマップ

Lys-Cペプチドマップを行い、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC/MS/MS)及びエドマン分解法で分析した結果、DNAから推定されたアミノ酸配列と一致することが確認された。

イ) 還元カルボキシメチル化Lys-Cペプチドマップ

変性剤として塩酸グアニジン及び酸化剤としてtert-ブチルヒドロペルオキシド(*t*-BHP)を添加した試料について還元カルボキシメチル化Lys-Cペプチドマップを行った結果、■■■の量が増加したことから、■■■が■■■による影響を受けやすいことが確認された。

ウ) 還元カルボキシメチル化Asp-Nペプチドマップ

還元カルボキシメチル化Asp-Nペプチドマップを行った結果、軽鎖の■■■つの断片ペプチドはLC/MS/MSで検出されなかつたが、その他の断片ペプチドのアミノ酸配列は、DNAから推定されたアミノ配列と一致することが確認された。

v) ジスルフィド結合及び遊離チオール基

還元及び非還元試料を、LC/MS/MS及びエドマン分解法で分析した結果、1対の分子間ジスルフィド結合及び4対の分子内ジスルフィド結合(分子間: Cys²¹⁴-L-Cys²²⁶H、分子内: 軽鎖: Cys²³-Cys⁸⁸及びCys¹³⁴-Cys¹⁹⁴、重鎖: Cys²²-Cys⁹⁶及びCys¹⁵⁰-Cys²⁰⁶)が確認された。また、エルマン法で測定した結果、本薬1molあたりに含まれる遊離チオール基の量は■■■mol以下であった。

② 物理的化学的性質

i) 分子量

還元及び非還元試料をESI-MSで分析した結果、スペクトルのピーク値は推定される理論値と一致した。また、SDS-PAGE(銀染色)では、非還元条件で約45kDa、還元条件で約25kDaに主バンドが検出され、軽鎖及び重鎖由来のバンドが認められた。

より検出感度の高い方法としてSDSキャピラリー電気泳動(CE-SDS)、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)及び陽イオン交換クロマトグラフィー(IEC)により各ピークの含有率が測定された。その結果、CE-SDSではFabピーク(主ピーク)、軽鎖(ピーク1)及び本薬の断片(ピーク2)に分離したが、■■■～■■■%が主ピークであった。SECではモノマーと凝集体(主に二量体)に分離し

たが、■～■%がモノマーであった。IEC では主ピーク（本薬）、塩基性部ピーク、酸性部ピークに分離し、■～■%が主ピークであった。

また、非還元試料について、IEC により得られた各ピークは Lys-C ペプチドマップ、質量分析で同定し、必要に応じて Lys-C ペプチドマップの LC/MS/MS 分析を用いた。その結果、主ピークには Intact Fab が検出され、塩基性部ピークには Intact Fab、酸化体及び軽鎖断片が、酸性部ピークには Intact Fab、アセチル化体、グリケーション体、軽鎖及び重鎖断片等の荷電変異体が検出された。

ii) その他の物理的化学的性質

キャピラリー等電点電気泳動 (cIEF) の結果、等電点 (pI) は約 ■ であった。紫外可視吸収スペクトルでは波長 278 nm に吸収を示し、吸光係数は ■ / (mg/mL × cm) であった。

③ 免疫学的性質

希釈した本薬に、ヒト補体 C1q 又は各 Fc γ 受容体を添加したところ、本薬は Fc γ 受容体 IA、IIB、IIIA (Phe¹⁵⁸) 及び IIIA (Val¹⁵⁸) に結合せず、Fc 領域を有しないことが確認された。

④ 生物学的性質

本薬は、3 種類の遺伝子組換えヒト VEGF アイソフォーム (rhVEGF₁₆₅、rhVEGF₁₂₁ 及び rhVEGF₁₁₀) によって誘導されたヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の増殖を抑制した (IC₅₀ はそれぞれ 0.44 ± 0.07、0.56 ± 0.14 及び 0.23 ± 0.03 nM)。また本薬は、モルモット血管透過性モデルにおける血管透過性を抑制した (IC₅₀ はそれぞれ 1.18 ± 0.35、0.74 ± 0.52 及び 0.43 ± 0.30 nM)。本薬の親和性を評価した結果、見かけの結合速度定数 (k_a 、×10⁴ M⁻¹s⁻¹) はそれぞれ 5.6 ± 0.28、10.1 ± 2.3 及び 5.2 ± 0.02、見かけの解離速度定数 (k_d 、s⁻¹) はいずれも 10⁻⁵ 以下、見かけの結合平衡定数 (K_A 、×10⁹ M⁻¹) はそれぞれ 5.6 以上、10.1 以上及び 5.2 以上、見かけの解離平衡定数 (K_D 、pM) は 179 以下、99 以下及び 192 以下であった。

20■年製造方法で製造された本薬による HUVEC 増殖阻害活性の平均値は ■×■単位/mg であり、各類縁物質 (t-BHP 处理体、IEC 酸性部ピーク、IEC 塩基性部ピーク及び SEC 凝集体ピーク) の力価は、本薬現行一次標準物質の力価を 100 %とした場合、それぞれ ■%、■%、■% 及び ■% であった。

⑤ 不純物

i) 目的物質由来不純物

SEC で検出する凝集体、CE-SDS で検出する軽鎖及び本薬の断片、IEC で検出する酸性部ピーク及び塩基性部ピークに含まれる各荷電変異体、Lys-C ペプチドマップで検出する酸化体が存在し、それらの特性について検討されている。なお、本薬の目的物質関連物質として、IEC における酸性部ピークに含まれるグリケーション体（目的物質のリジン残基にグルコースが付加したもの）が考えられるが、含量は ■% 以下で単離することが困難であることから、生物学的活性は評価されていない。

ii) 製造工程由来不純物

宿主由来不純物として ECP、宿主由来 DNA 及びエンドトキシンがあり、その他の製造工程由来の不純物としてテトラサイクリン、消泡剤、トリス塩基、酢酸塩、HEPES 及びフィルターからの溶出物がある。各不純物は精製工程において除去されることが確認されている。

3) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（Lys-C ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質 [IEC、SEC 及び CE-SDS]）、宿主由来たん白質、エンドトキシン、ポリソルベート 20、生物学的活性（HUVEC 増殖抑制アッセイ）及び含量（UV）が設定されている。

4) 標準物質

現行一次標準物質は、20■ 年製造方法（宿主株菌：■ 細胞株）で製造したロット番号 ■■■■、■■■■ 及び ■■■■ を ■■■■ したものであり、■■±■■℃で凍結保存され、■■ヶ月間安定であることが確認されており、更に■年ごとに安定性を確認する予定とされている。

一次標準物質の規格及び試験方法として、確認試験（Lys-C ペプチドマップ、UV スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質 [IEC、SEC 及び CE-SDS]）、生物学的活性（HUVEC 増殖抑制アッセイ）、含量（UV）が設定されている。また、一次標準物質の更新においては、特性解析等により現行一次標準物質と同等であることを確認することとされている。

なお、現行一次標準物質の生物学的活性を「■×■ 単位/mg」と設定しており、新しい一次標準物質の生物学的活性については、現行一次標準物質の生物学的活性を基準として付与される。

常用標準物質は設定されておらず、原薬及び製剤の規格及び試験方法には現行一次標準物質を使用する。

5) 原薬の安定性

安定性試験は、実生産スケールで製造された 4 ロットを ■mL ステンレス製タンクで保存し、長期保存試験（-20℃、36 ヶ月）、加速試験（5℃、3 ヶ月）及び苛酷試験（30℃/65 %RH、3 ヶ月）が実施された。測定項目は、性状（外観）、pH、類縁物質（IEC、SEC、CE-SDS 及び Lys-C ペプチドマップ）、生物学的活性（HUVEC 増殖抑制アッセイ）、含量（UV）であった。長期保存試験及び加速試験では、全ての測定項目において明確な品質の変化は認められなかった。また、苛酷試験において、IEC 及び CE-SDS の主ピークの減少がわずかに認められた。

以上の結果から、原薬の有効期間は、-20℃でステンレス及び ■■■■ 容器¹⁾ に保存するとき、36 ヶ月とされた。

（2）製剤

1) 製剤設計

製剤は、有効成分であるラニビズマブ（遺伝子組換え）、等張化剤としてトレハロース、緩衝剤として L-塩酸ヒスチジン及び L-ヒスチジン、界面活性剤としてポリソルベート 20 及び注射用水からなる注射液であり、1 ガラスバイアルあたり 0.23 mL（本薬として 2.3 mg）が充填されている。添加剤はトレハロースを除き、日局、薬添規又は局外規収載品である。

本剤の開発初期（海外第 I 相試験及び第 I / II 相試験）には凍結乾燥製剤が使用されたが、溶解及び希釈操作時における誤操作を低減するために新たに注射液が開発された。注射液の開発当初は ■

¹⁾ ■■■■ は ■■■■ 合金の一種であり、■■■■より高品質であると考えられることから、「安定性試験ガイドラインの改定について」（ICH Q1A (R2) 平成 15 年 6 月 3 日、医薬審査第 0603001 号）「検体の容器施栓系は、申請するものと同一のもの又はそれに準ずるものとする」に従うと判断されている。

mL バイアルに ■mL が充填されていたが、適切な単回投与用製剤（1回 0.05 mL 投与）とするため、■mL バイアルに ■mL が充填された注射剤が開発された。さらに、1 バイアルから 2 回投与するリスクを低減し、本剤 0.05 mL を確実に投与できる充填量を検討した結果、1 バイアル中の充填量の目標値は ■mL 以上と結論されたが、充填工程のばらつきを考慮して目標充填量は 0.23 mL と設定した注射剤が申請製剤とされた。

容器及び施栓系には日局の注射剤用ガラス容器試験に適合したガラスバイアルと、本剤への適合性が確認されたクロロプロピルゴム栓が用いられている。

2) 製剤化工程

製剤の製造は、第 1 工程（■の調製）、第 2 工程（■の調製）、第 3 工程（微生物ろ過）、第 4 工程（無菌ろ過）、第 5 工程（充填・打栓）からなる。重要工程は第 ■ 工程（■の調製）、第 4 工程（無菌ろ過）及び第 5 工程（充填・打栓）とされ、管理値が設定されている。また、希釈用緩衝液のろ過、微生物ろ過及び無菌ろ過で使用するフィルターは、完全性試験を実施することと設定されている。なお、第 ■ 工程、第 ■ 工程及び第 ■ 工程において、再加工が原薬及び製剤の製造を通じ ■ 回まで可能と設定されている。

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（UV スペクトル）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質 [IEC 及び SEC]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性（HUVEC 増殖抑制アッセイ）及び含量（UV）が設定されている。

4) 製剤の安定性

安定性試験は、実生産スケールで製造されガラスバイアルに充填された 0.23 mL 充填製剤 3 ロットを用いて実施された。長期保存試験（5°C、暗所、12 ヶ月）、加速試験（30°C/65 %RH、暗所、6 ヶ月）及び光安定性試験（0.3 mL 充填製剤のみ、120 万 lux·hr 以上 + 200W·hr/m² 以上）が実施され、測定項目は、性状（外観）、pH、類縁物質（IEC、SCE 及び CE-SDS）、エンドトキシン、無菌、生物学的活性（HUVEC 増殖抑制アッセイ）及び含量（UV）であった。長期保存試験においては不溶性微粒子及び完全性試験も検討された。

長期保存試験（12 ヶ月）ではいずれの測定項目においても明確な品質の変化は認められず、加速試験（6 ヶ月）では類縁物質（IEC）において主ピークの減少及び塩基性部ピークの増加が認められたが規格の範囲内であった。また、0.3 mL 充填製剤での光安定性試験について、規格の範囲内であったが類縁物質（IEC）において主ピークの減少が認められ、本剤は曝露に対して不安定であることが示唆された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続して実施される予定である。

以上の結果から、有効期間は、2~8°Cで遮光して密封容器に保存するとき 12 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) セルバンクの管理について

機構は、液体窒素中でセルバンクを保存したとき、使用期限を設定しない理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、液体窒素保存容器中で大腸菌を保存したとき、40 年以上表現型の特性が変化せず、生菌数も維持されていることが報告されていることから (Gerhardt P et al editors, *Methods for general and molecular bacteriology*, 278-292, 1994) 、液体窒素保存容器中の保存条件下では MCB 及び WCB の使用期限を設定していないことを説明した。

機関は、事故等により MCB の更新が必要となった場合の対処方法について説明を求めた。

申請者は、MCB 及び WCB は [REDACTED] の [REDACTED] 施設に保存されていること、American Type Culture Collection (ATCC) の施設でも保存されるいることを説明し、複数の施設で適切に保存されているため、事故等により新たに MCB を作製する必要性が生じるとは考えていないことを説明した。

機構は、セルバンクの管理について特に問題がないと判断し、回答を了承した。

(2) 標準物質の更新方法について

機構は、一次標準物質の更新方法及び規格及び試験方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一次標準物質を更新する場合、現行一次標準物質と同じく、■ロット以上の原薬を混合した後、ろ過して作製すること、作製後、まず特性解析を実施し、構造、物理的化学的性質及び生物学的性質について現行一次標準物質と同等であることを確認した後に、一次標準物質の規格及び試験方法を実施することを説明した。また、規格値については、一次標準物質の使用目的が確認試験、生物学的活性の基準及び純度試験でのシステム適合性であり、原薬よりも厳しい規格を設定する必要がないことから、純度試験 [IEC] における塩基性部ピークの量以外では原薬及び製剤での規格値と同一としていることを説明した。なお、純度試験 [IEC] における塩基性部ピークの量に関して、海外（米国・欧州）における製剤の有効期間内規格が■%以下であることから、本邦の申請製剤における製剤の規格値は■%以下に設定されているのに対し、海外（米国・欧州）における製剤の出荷規格は別途■%以下と設定されていることから、一次標準物質の規格値としては■%以下と設定していることを説明した。

機構は、一次標準物質の更新方法及び規格値については特に問題ないと判断し、回答を了承した。

(3) 製剤の有効期間について

機構は、製剤の有効期間を ICH Q5C「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審発第 6 号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、実保存期間及び実保存条件から設定することを申請者に求めた。

申請者は、本剤は欧州において、当初 1 バイアル中に 0.3 mL を充填した製剤として承認を取得したが、充填量 0.3 mL では 1 バイアルで 2 回又は 2 人に使用されるリスクがあり、このリスクを低減するため充填量の減量を検討した結果、1 バイアル中の充填量は最低 ■ mL は必要と考えられ、充填時のバラツキを考慮し、充填量を 0.23 mL とした製剤を開発し、欧州で承認を取得したこと、本邦における申請に際しては、0.23 mL 充填製剤を申請したことを説明した。その上で申請者は、0.23 mL 充填製剤は 0.3 mL 充填製剤と容量のみが異なっており、両製剤について実施した加速試験 30°C/65%RH での 1 ヶ月及び 3 ヶ月保存の試験結果を比較したとき、両製剤の安定性はほとんど同等であったことから、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成 3 年 2 月 15 日付薬審第 43 号、厚生省薬務局審査課長及び新医薬品課長通知）を踏まえて、0.3 mL 充填製剤で現在まで安定性が確認されている 24 ヶ月を 0.23 mL 充填製剤の有効期間と

して設定できるものと考え、当初申請を行ったが、ICH Q5C に従い申請製剤（0.23 mL 充填製剤）の有効期間を、現在までに得られている実保存期間及び実保存条件から 12 ヶ月に変更すると説明した。

機構は、製剤の有効期間の設定に問題がないと判断し、回答を了承した。

（4）新添加物について

本薬には、いずれも硝子体内投与における使用実績がない新添加物として L-塩酸ヒスチジン及び L-ヒスチジンが緩衝剤として、ポリソルベート 20 が界面活性剤として、トレハロースが等張化剤として含有されている。

機構はこれらの添加物の規格及び試験方法及び安定性について、特段の問題はないものと判断した。安全性についても、提出された資料より本投与経路における使用について、問題はないものと判断した。

以上、機構は本製剤における本添加物の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

数値については特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）効力を裏付ける試験

1) ヒト VEGF に対する本薬の結合親和性（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）

本薬のヒト VEGF（rhVEGF₁₆₅、rhVEGF₁₂₁ 及び rhVEGF₁₁₀）に対する親和性が結合試験により検討された。本薬の見かけの平衡解離定数 (K_D) ²⁾ (pM) は、それぞれ 179 以下、99 以下及び 192 以下であった。また、別試験でも同様に、乖離定数は算出できていないが、ヒト VEGF（rhVEGF₁₆₅、rhVEGF₁₂₁ 及び rhVEGF₁₁₀）に対する本薬の K_D (pM) ²⁾ は、それぞれ 260 未満、248 未満及び 136 未満であった。

2) ウサギ VEGF に対する本薬の結合親和性（4.2.1.1-3）

本薬のウサギ VEGF に対する親和性が結合試験により検討され、 K_D は 8.8 ± 8.1 nM であった。

3) ヒト補体 C1q 及び Fcγ 受容体に対する本薬の非結合性（4.2.1.1-4）

本薬は Fc 領域を含んでいないが、抗体依存性細胞傷害や補体依存性細胞傷害作用等のエフェクター作用は、抗体の Fc 領域が補体 C1q 及び Fcγ 受容体等と結合することにより発現することから、ヒト補体 C1q 並びにヒト Fcγ 受容体 I A、II A、II B 及び III A に対する本薬の結合性が検討された。その結果、EC₅₀ は 400 μg/mL より高く、本薬は補体 C1q 及び各 Fcγ 受容体に結合しなかった。

4) rhVEGF で誘導された HUVEC の増殖に対する本薬の阻害作用（4.2.1.1-5）

ヒト VEGF で誘導された HUVEC の増殖に対する本薬の作用が検討された。本薬（0.02～5.17 nM）は rhVEGF アイソフォーム（rhVEGF₁₆₅: 0.26 nM、rhVEGF₁₂₁: 0.36 nM 及び rhVEGF₁₁₀: 0.39 nM）により誘導された HUVEC の増殖を用量依存的に阻害し、50 %阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 0.44 ± 0.07 、

²⁾ 見かけの解離速度定数 (k_d) が検出限界 ($10^{-5}/sec$) を超えていたため、検出限界の k_d を用いて K_D 値が算出されている。

0.56 ± 0.14 及び 0.23 ± 0.03 nM であった。また、各 VEGF アイソフォームによる HUVEC 増殖に対する本薬の最大阻害反応は同程度であり、約 1.29 nM 以上で認められた。

5) rhVEGF によって HUVEC に誘導される組織因子発現に対する本薬の阻害作用 (4.2.1.1-6)

ヒト VEGF によって HUVEC に誘導される組織因子 (Tissue factor: TF) の発現増加に対する本薬の作用が検討された。本薬 (0.03~4.1 nM) は rhVEGF₁₆₅ により HUVEC に誘導される TF の発現増加を用量依存的に阻害し、IC₅₀ は 0.31 ± 0.07 nM であった。

6) モルモットにおける VEGF で誘導される血管透過性に対する本薬の阻害作用 (4.2.1.1-7、4.2.1.1-8)

モルモット皮膚血管透過性モデルを用いて、rhVEGF アイソフォーム (rhVEGF₁₆₅、rhVEGF₁₂₁ 及び rhVEGF₁₁₀) 皮内投与により誘導される血管透過性に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬 (1~6000 ng/mL) は各 rhVEGF アイソフォームにより誘導される血管透過性を濃度依存的に阻害し、2.07 nM (100 ng/mL) 以上の濃度ですべての rhVEGF アイソフォームにより誘導される血管透過性をほぼ完全に阻害した。rhVEGF₁₆₅、rhVEGF₁₂₁ 及び rhVEGF₁₁₀ の血管透過性亢進作用に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 1.18 ± 0.354 、 0.742 ± 0.522 及び 0.430 ± 0.300 nM (21~57 ng/mL) であった。

7) カニクイザルにおけるレーザー誘発 CNV 形成に対する本薬の作用

カニクイザルとヒトの VEGF は、DNA 配列において 99 % の相同性があり、アミノ酸配列は同じであると予測されている (Shima DT et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37: 1334-1340, 1996) ことから、カニクイザルを用いたレーザー誘発 CNV モデルを用いて本薬の CNV 形成に対する作用が検討された。

① 本薬の予防及び治療効果

レーザー照射により網膜障害を生じさせる前及び CNV 形成後に本薬を投与することにより、本薬の予防効果及び治療効果が検討された。

カニクイザル (10 例) の無作為に選択した左右いずれかの眼に 0.5 mg の本薬 (予防投与眼) 又は溶媒 (対照/治療投与眼) を 2 週間ごと (0、14 及び 28 日目) に硝子体内投与し (注入量: 50 μ L/眼)、最初の投与から 3 週間後 (21 日目) にレーザー照射により網膜を傷害し CNV を誘導させた。CNV が誘発されると考えられるレーザー照射 3 週間後からは両眼に本薬を投与した (42 及び 56 日目)。レーザー誘発 CNV をフルオレセイン蛍光眼底造影により評価³⁾ した結果、対照/治療投与眼ではレーザー照射 2 週間後 (35 日目) より蛍光眼底造影において grade 4 の激しい漏出が認められたのに対し、予防投与眼の 35 及び 42 日目における CNV (grade 4) 発現率は対照/治療投与眼と比較して低かった。また、対照/治療投与眼の CNV (grade 4) 病変数は、35 及び 42 日目と比較して 49、56 及び 63 日目で減少した。なお、本薬の硝子体内投与に起因した眼内出血は認められず、本薬を継続的に投与した 10 眼の前眼房において、初回投与から 24 時間以内に急性炎症が観察されたが、1 週間以内に消失し、以後の継続的な投与時に認められた炎症は初回投与時と比較して軽度であった (参考 4.3-49: Krzystolik MG et al, *Arch Ophthalmol*, 120: 338-346, 2002)。

上記報告 (参考 4.3-49) を検証する目的で、レーザー誘発 CNV 病変の血管外漏出の特徴及び本薬の CNV 病変部における血管外漏出抑制作用が検討された。カニクイザル (雌雄各 3 例) の右眼に、

³⁾ Grade 1: 過蛍光なし、Grade 2: 漏出を伴わない過蛍光、Grade 3: 造影前期又は中期の過蛍光と後期蛍光漏出、Grade 4: 造影前期又は中期の鮮明な過蛍光と損傷領域以外の後期蛍光漏出

本薬 0.5 mg/眼 (50 µL/眼) を、試験 1、15、29、43 及び 57 日に硝子体内投与し、左眼には溶媒を投与した。21 日目に両眼の黄斑部に対称性に 9 箇所 (計 54 領域/眼) レーザー照射を行い、レーザー照射 6 週後 (試験 27、34、41、48、55 及び 63 日) までフルオレセイン蛍光眼底造影により CNV を評価した結果、溶媒投与眼では 54 領域のうち、11 領域に grade 4 の漏出が認められ、その内訳は、レーザー照射 13 日後 (34 日目) までに 9 領域、照射 20 日後 (41 日目) までに 2 領域に発生した。また、Grade 4 の漏出が観察された 11 領域のうち、レーザー照射 42 日後 (63 日目) まで 7 領域では grade 4 の漏出が持続したが、2 領域は grade 3、残る 2 領域は grade 2 に低下した。一方、本薬投与眼では、grade 4 の漏出は観察されなかった。また、レーザー照射 20 日後 (41 日目) に、溶媒投与眼では grade 3 又は 4 が 13 領域で認められたのに対し、本薬投与眼で grade 3 の漏出が 6 領域に認められた。さらに、溶媒投与眼と比較して、本薬投与眼で血管外漏出の軽減に伴うと考えられる網膜下毛細血管の減少が認められた (4.2.1.1-10)。

② 本薬投与とベルテポルフィン PDTとの併用療法の効果 (4.2.1.1-9: Husein D et al, *Arch Ophthalmol*, 123: 509-516, 2005)

カニクイザル (雌雄 22 例) のレーザー誘発 CNV モデルを用い、本薬硝子体内投与とベルテポルフィン PDT (光線力学療法) の併用治療による有効性が検討された。右眼には本薬 (初回投与量 0.5 mg/眼、以降 2.0 mg/眼)、左眼には溶媒をそれぞれ硝子体内投与し、併用治療眼 (右眼) 及びベルテポルフィン PDT 単独治療眼 (左眼) として検討された⁴⁾。レーザー照射 2 週間後より、本薬の硝子体内投与又はベルテポルフィン PDT を開始し、1 週間ごとに治療を交互に実施する方法 (交互投与) 又は本薬の硝子体内投与及びベルテポルフィン PDT を 2 週間ごとに 1 回、同一日に実施する方法 (同時投与) で、レーザー照射 8 週間後 (試験 56 日) までフルオレセイン蛍光眼底造影により CNV 漏出を評価した。その結果、CNV のレーザー照射 35 日後において、本薬とベルテポルフィン PDT を併用治療した 12 眼では grade 1 の漏出 4 眼、grade 2 の漏出 8 眼が、ベルテポルフィン PDT 単独治療の 12 眼では、grade 1 の漏出 1 眼、grade 2 の漏出 8 眼、grade 3 の漏出 2 眼、grade 4 の漏出 1 眼が認められた。また、レーザー照射 56 日後では、本薬とベルテポルフィン PDT を併用治療した 12 眼では grade 1 の漏出 4 眼、grade 2 の漏出 8 眼が、ベルテポルフィン PDT 単独治療の 12 眼では、grade 1 の漏出 1 眼、grade 2 の漏出 9 眼、grade 3 の漏出 2 眼が認められた。さらに、病理組織学的検査の結果、本薬とベルテポルフィン PDT の併用治療眼では病変部位に血管は観察されなかったが (0/7 例)、ベルテポルフィン PDT 単独治療眼では血管の存在が 7/8 例に認められた。

以上より申請者は、カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルにおいて、本薬を硝子体内投与することにより CNV 形成が抑制され、本薬硝子体内投与とベルテポルフィン PDT 併用療法は、ベルテポルフィン PDT 単独と比較して、CNV からの漏出を抑制する可能性が示唆されたことを説明した。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2-1)

本薬の VEGF ファミリー (ヒト VEGF-A₁₆₅、マウス VEGF-A₁₆₄、ヒト VEGF-B₁₆₇、ヒト胎盤増殖因子 (placental growth factor-2: PIGF-2, short)、ヒト及びマウス PIGF-2、ヒト VEGF-C 及びヒト VEGF-D) に対する結合特異性が結合試験により検討された結果、本薬はヒト VEGF-A₁₆₅ 及びマウス VEGF-A₁₆₄

⁴⁾ 本剤とベルテポルフィン PDT の交互投与群と同時投与群での漏出グレードの推移は類似していたことから、まとめて評価されている。

に特異的に結合し、その他の VEGF ファミリーに対する結合はほとんど認められなかつた。

(3) 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医薬品であり、局所投与であることから、ICH ガイドライン S7A に基づき、安全性薬理試験は実施されていない。なお、サルを用いた 26 週間反復硝子体内投与毒性試験 (4.2.3.2-3) において、本薬 (2.0 mg/眼) を 2 週間ごとに 26 週間両眼に硝子体内反復投与したとき、一般状態、直腸温、心拍数及び呼吸数について、本薬投与に起因する影響は認められなかつた（「(iii) 毒性試験の概要」の項参照）。

<審査の概略>

(1) 形成された CNV に対する本薬の作用機序について

機構は、本薬は視力の低下を抑制するのみでなく、臨床においては視力を改善させることが示唆されていることから（「4. 臨床に関する資料 (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照）、CNV の形成抑制だけでなく、形成された CNV に対する本薬の作用機序について、類薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、VEGF は新生血管動物モデルや滲出型 AMD 患者の網膜から検出されていることから、滲出型 AMD に特徴的な CNV の形成と CNV からの出血、滲出性変化に関与する最も重要な因子と考えられていることを説明した上で、非臨床試験成績から、本薬は VEGF により誘発される血管内皮細胞の増殖や血管透過性を阻害することが示されおり、カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルにおいて、CNV が形成されたと想定されるレーザー照射 3 週間後から本薬を投与することで CNV 病変部からの漏出を抑制することが示唆されていることを説明した。また申請者は、臨床試験成績から、本剤を 1 ヶ月に 1 回、24 ヶ月間投与したとき (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g)、シャム群では CNV 総面積及び CNV 病変総面積は増加したが、本剤群では CNV 総面積及び CNV 病変総面積は一定に維持されていること、CNV からの総漏出面積は、シャム群では投与 6 ヶ月後まで増加し、以後徐々に減少したが、本剤群では投与開始から 24 ヶ月後まで減少し続けたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本薬は既に形成された CNV に対し縮小効果は示さないが、新規 CNV の形成（分岐）抑制作用、CNV における血管透過性の抑制作用を示し、網膜浮腫及び網膜下液の貯留が改善されることにより、黄斑部の視細胞（特に錐体細胞）の機能が障害を受けたものの、その障害が可逆的である又は範囲が限定されている場合には、結像部の歪みが改善することで視力が改善すると考えられることを説明した。さらに申請者は、類薬であるペガプタニブ（マクジエン®硝子体内注射用キット）は、本薬同様に VEGF 阻害作用を有し、視力低下を抑制するが、視力を改善する効果は得られていないことについて、VEGF には少なくとも 9 つのアイソフォーム (VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₄₈、VEGF₁₆₂、VEGF_{165b}、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₃、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆) が存在することが報告されており (Takahashi H and Shibuya M, *Clin Sci*, 109: 227-241, 2005)、ペガプタニブは VEGF 上のヘパリン結合部位に結合し、このうち最も強力かつ特異的な血管新生促進作用を有する VEGF₁₆₅ に選択的に結合することが報告されているが (Lee JH et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 18902-18907, 2005)、本薬はヘパリン結合部位を有さない VEGF₁₆₅ より低分子の VEGF アイソフォームにも結合することから、これらの選択性の違いが臨床上の有効性の差異に影響したと考えることを説明した。

機構は、類薬であるペガプタニブとは、結合する VEGF アイソフォームが異なること、本薬の作

用機序は VEGF を阻害することで、新規 CNV 形成を抑制することであるとの説明は理解するが、本薬の VEGF 阻害作用が、長期的に有効性及び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>

ウサギ及びサルにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。生体試料中本薬濃度 (VEGF と結合していない非結合型濃度) は、ウサギ血清 (定量下限: ■ ng/mL)、房水、硝子体液及び網膜組織 (定量下限: 各 ■ ng/mL) 並びにサル血清 (定量下限: ■ ng/mL) 及び硝子体液 (定量下限: ■ ng/mL) については、バリデートされた ELISA 法により測定された。また、サル房水及び網膜組織中本薬濃度についても、バリデートされていないものの同様の ELISA 法により測定された。サル及びウサギにおける血清中及び硝子体液中の抗ラニビズマブ抗体は、バリデートされた ELISA 法を用いて測定された。サルにおいては房水、硝子体液及び網膜組織中 VEGF 濃度がヒト生体試料においてバリデートされた ELISA 法 (ヒト試料での定量下限は ■ pg/mL) により測定された。なお、薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

(1) 吸収

雄性ウサギの両眼に本薬 0.05 又は 1.25 mg (0.025 又は 0.625 mg/眼) を単回硝子体内投与したとき、硝子体液中本薬濃度は 2.40~2.89 日の消失半減期 ($t_{1/2}$) で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 109 及び 4927 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、血清中本薬濃度は 1.25 mg 投与群において投与 24 時間後に最高血清中濃度 (C_{\max} : 0.055 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、 AUC_{0-t} は 0.271 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (4.2.2.2-2)。

雄性ウサギの両眼に本薬 1 mg (0.5 mg/眼) を単回硝子体内、結膜下又は眼房内投与したとき、網膜組織中本薬濃度は硝子体内投与時で最も高く、消失も遅かった。硝子体内投与時の網膜組織中本薬濃度は、投与 4 時間後に C_{\max} ($113 \pm 51.6 \mu\text{g}/\text{mg}$ 組織) に達し、 $t_{1/2}$ は 4.31 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 589 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (4.2.2.2-8、4.2.2.2-9)。

雌雄サルの両眼に本薬 1 又は 4 mg (0.5 又は 2 mg/眼) を単回硝子体内投与したとき、硝子体液における C_{\max} はそれぞれ投与 6 又は 24 時間後で 169 又は 612 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は約 2 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 687 又は 3230 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、網膜組織における C_{\max} はそれぞれ 78.6 又は 227 $\mu\text{g}/\text{mg}$ であり、 $t_{1/2}$ は約 2 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 223 又は 909 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。血清中本薬濃度は投与 6 時間後に C_{\max} (0.150 又は 0.616 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、 $t_{1/2}$ は 4.51 又は 3.89 日であった。投与 2 日後における $AUC_{0-2\text{日}}$ はそれぞれ 0.147 又は 0.586 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本薬 1 又は 4 mg を単回静脈内投与した際の $AUC_{0-2\text{日}}$ (0.246 ± 0.009 又は 1.18 ± 0.276 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$) から算出した硝子体内投与時のバイオアベイラビリティは、それぞれ 60 又は 50 % であった (4.2.2.2-5)。

雄性ウサギに本薬 0.625 又は 2.5 mg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の血清中本薬濃度はそれぞれ 5.16 ± 0.746 又は $31.5 \pm 5.18 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、約 30 分 (α 相) 及び 3~5 時間 (β 相) の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.203 ± 0.0255 又は 1.23 ± 0.181 日· $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、クリアランス (CL) はそれぞれ 1030 ± 130 又は $672 \pm 93.6 \text{ mL/kg}/\text{日}$ であった (4.2.2.2-3)。

雌雄サルの両眼に本薬 0.9 又は 3.6 mg (0.45 又は 1.8 mg/眼) を 2 週間に 1 回、1 ヶ月間 (計 3 回)

反復硝子体内投与したとき、硝子体液及び血清中本薬濃度とともに反復投与による蓄積は認められず、反復投与後の硝子体液における本薬の AUC_{0-t} はそれぞれ 1630 又は 5640 日・ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CL はそれぞれ 0.69 又は 0.85 $\text{mL}/\text{日}$ 、 $t_{1/2}$ は約 2~3 日であった。いずれの個体においても、硝子体液中に抗体は検出されず、血清中濃度は硝子体中濃度の約 1/1000 であった。また、0.9 mg 投与群 1 例において、血清中に抗ラニビズマブ抗体が検出された（4.2.3.2-1）。

雌雄サルの両眼に本薬 1、1.5 又は 4 mg⁵⁾ (0.5、0.75 又は 2 mg/眼) を 2 週間に 1 回、15 週間（計 8 回）反復硝子体内投与したとき、最終投与 2 日後の硝子体液中本薬濃度はそれぞれ 53.5 ± 7.16 、 186 ± 24.1 又は $545 \pm 87.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、最終投与後の血清中薬物動態パラメータは下表のとおりであった（4.2.3.2-2）。

表 雌雄サルに本薬を反復硝子体内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ

	1 mg	1.5 mg	4 mg
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.132 ± 0.102	0.624 ± 0.266	0.899 ± 0.774
t_{max} (日)	75 ± 34	93 ± 11	75 ± 26
AUC_{0-t} (日・ $\mu\text{g}/\text{mL}$)	4.34 ± 1.77	16.6 ± 8.81	30.1 ± 21.5

雌雄サルの両眼に本薬 0.5~4 mg⁶⁾ (0.25~2 mg/眼) を漸増法にて 2 又は 4 週間ごとに 8 週間反復硝子体内投与したとき、投与群間で大きな差異は認められず、最終投与 24 時間後の血清中本薬濃度は $0.50 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。抗ラニビズマブ抗体陽性例は 9/24 例であり、血清中本薬濃度は $0.72 \pm 0.28 \mu\text{g}/\text{mL}$ で、抗体陰性例 ($0.36 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$) と比較して高値を示した（4.2.3.7.7-5）。

雌雄サルの両眼に本薬 1、2 又は 4 mg⁷⁾ (0.5、1 又は 2 mg/眼) を 2 週間ごとに 1 回、26 週間（計 14 回）反復硝子体内投与したとき、最終投与 48 時間後の硝子体内本薬濃度はそれぞれ 127 ± 38.9 、 276 ± 57.5 又は $569 \pm 53.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、最終投与 48 時間後の血清中本薬濃度はそれぞれ 0.166 ± 0.125 、 0.265 ± 0.198 又は $1.22 \pm 1.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。抗ラニビズマブ抗体は 1 mg 群の 4/8 例及び 4 mg 群の 11/12 例に認められ、各群の抗体陽性及び陰性例における血清中本薬濃度は 1 mg 群でそれぞれ 0.276 ± 0.0596 及び $0.0553 \pm 0.0184 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、4 mg 群でそれぞれ 1.383 ± 1.058 及び $0.208 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、抗体陽性例で高値を示した（4.2.3.2-3）。

以上の反復投与時の試験成績（4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.7.7-5、4.2.3.2-3）より、血清中抗ラニビズマブ抗体陽性例を除くと、本薬の反復硝子体内投与時の血清中薬物動態については、用量比例性が示唆されている。

(2) 分布

雄性ウサギの両眼に ^{125}I 標識体（本薬）1.25 mg (0.625 mg/眼) を単回硝子体内投与し、本薬の眼組織における分布を検討した結果、視神経頭部及び視神經、網膜色素上皮（RPE）を含む網膜組織の全ての層、毛様体上皮及び実質、前部及び後部水晶体囊、纖維帯、虹彩上皮及び実質並びに角膜内皮への放射能分布が観察された。また、 ^{125}I 標識体（本薬）は神経節細胞及び RPE に取り込まれており、細胞内では細胞質ゾル及びライソゾームに局在し、放射能はブルッフ膜と密接する RPE 細胞の基底極の部分に認められ、脈絡膜については毛細血管内皮細胞及びコラーゲンに結合する部分に放射能が認められた（4.2.2.2-2）。

⁵⁾ 1.5 及び 4 mg 投与群については、初回投与時のみ 1 mg (0.5 mg/眼) を硝子体内投与で実施された。

⁶⁾ group1 には試験 1、15、29 及び 57 日目にそれぞれ 0.5、1、4 及び 4 mg (0.25、0.5、2 及び 2 mg/眼) が、group2 には試験 1、29 及び 57 日目にそれぞれ 0.5、4 及び 4 mg (0.25、2 及び 2 mg/眼) が、group3 には試験 1、15、29 及び 57 日目にそれぞれ 0.5、4、4 mg (0.5、2、2 及び 2 mg/眼) が投与された。

⁷⁾ 2 mg 投与群については、初回投与時のみ 1 mg (0.5 mg/眼) を投与、4 mg 投与群については、初回投与時に 1 mg (0.5 mg/眼)、2 回目投与時に 2 mg (1 mg/眼) を投与した。

(3) その他の薬物動態試験

雌雄サルにレーザー照射により CNV を誘発させ、本薬を片眼（右眼）に 0.5 及び 2 mg を 2 週間に 1 回、6 又は 8 週間（計 3 又は 4 回）反復硝子体内投与し、本薬の投与前、投与後又は投与と同時にベルテポルフィン PDT（光線力学療法）を実施したとき、最終投与 7 日後の硝子体液中本薬濃度は、バラツキが大きかったものの、レーザー照射の有無及び PDT のタイミング（本薬投与前又は投与後）によって有意な差は認められなかった。また、最終投与 24 時間後の血清中本薬濃度についてもレーザー照射の有無及び PDT のタイミングによって影響を受けず、 $0.162\sim0.207 \mu\text{g/mL}$ であった（4.2.1.1-9）。

雌雄サルの片眼（右眼）に本薬 0.5 mg を 2 週間に 1 回、8 週間反復硝子体内投与し、試験 21 日目にレーザー照射により CNV を誘発させたとき、最終投与 8 日後の硝子体液中本薬濃度は $25.82\pm6.24 \mu\text{g/mL}$ であり、抗ラニビズマブ抗体陽性例（3/6 例、 $29.87\pm5.53 \mu\text{g/mL}$ ）と抗体陰性例（3/6 例、 $21.77\pm4.19 \mu\text{g/mL}$ ）で大きな差異は認められなかった。また、最終投与 24 時間後の血清中本薬濃度は $157.8\pm173.7 \text{ ng/mL}$ であり、抗体陽性例における本薬の平均血清中濃度（ $260.7\pm206.5 \text{ ng/mL}$ ）は、抗体陰性例（ $54.9\pm31.9 \text{ ng/mL}$ ）と比較して高値を示した（4.2.1.1-10）。

雄性ウサギの両眼に本薬（凍結乾燥注射剤又は注射液製剤⁸⁾）1 mg（0.5mg/眼）を単回硝子体内投与したとき、硝子体液中本薬濃度は、投与 4 時間後でそれぞれ 382 ± 42.2 又は $354\pm38.3 \mu\text{g/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は 3.33 又は 3.05 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 1850 又は 1510 日· $\mu\text{g/mL}$ であり、両製剤で同様であった。なお、凍結乾燥注射剤投与群の 4/5 例及び注射液製剤投与群の 2/5 例で硝子体液中に抗ラニビズマブ抗体が検出された（4.2.2.7-1）。

雄性ウサギの両眼に本薬（凍結乾燥注射剤又は注射液製剤）1 mg（0.5mg/眼）を単回硝子体内投与したとき、硝子体液中本薬濃度は、投与 4 時間後でそれぞれ 321 ± 108 又は $405\pm24.3 \mu\text{g/mL}$ であり、 $t_{1/2}$ は 3.67 又は 3.12 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 1917 又は 1732 日· $\mu\text{g/mL}$ であり、両製剤で同様であった。なお、凍結乾燥注射剤投与群及び注射液製剤投与群ともに 3/5 例で硝子体液中に抗ラニビズマブ抗体が検出された（4.2.2.7-2）。

<審査の概略>

(1) 非臨床試験における抗ラニビズマブ抗体産生と血清中ラニビズマブ濃度について

機構は、非臨床試験において、抗ラニビズマブ抗体陽性例で本薬の血中濃度が高くなることが示されているが、その理由を説明するとともに、抗ラニビズマブ抗体産生と安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、Fc 領域を含む通常の IgG 抗体は、Fc 領域を介して比較的長時間で全身循環から消失するが、本薬は Fc 領域を含まない Fab 断片であるため、抗ラニビズマブ抗体と結合していない状態の遊離型の本薬においては循環血中からの消失は速やかであることを説明し、抗体陽性の動物においては、抗ラニビズマブ抗体は本薬のキャリアタンパクとして作用し、抗ラニビズマブ抗体と本薬の複合体は結果的に Fc 領域を有する IgG 型様のラニビズマブとなり、遊離型の本薬と比較して、循環血中からのクリアランスが減少し、血清中本薬濃度が、抗体陰性の動物よりも高くなったと考えられるこ

⁸⁾ 海外第 I 相及び第 I / II 相臨床試験（FVF1770g 試験（5.3.4.2-1、5.3.4.2-2）、FVF2425g 試験（5.3.4.2-3）、FVF2128g 試験（5.3.4.2-4）及び FVF2428g 試験（5.3.5.1-7、5.3.5.1-8）の前半）では凍結乾燥注射剤が使用され、FVF2428g 試験の後半以降、全ての国内外の臨床試験で注射液製剤が使用された。

とを説明した。また、サルにおいて血清中に抗ラニビズマブ抗体が認められた動物とそれ以外の動物における毒性所見に差異は認められず、硝子体液中では 13 週間反復投与毒性試験の 3 例で抗ラニビズマブ抗体が認められたが、これらの動物においても、抗ラニビズマブ抗体産生が認められなかつた個体と比較して眼所見に大きな違いは認められなかつたことを説明した。なお、臨床試験においては、国内外ともに少数例で抗ラニビズマブ抗体産生が認められたが、非臨床試験成績と異なり、当該症例において血中薬物濃度が高値を示すことはなく、本薬がヒト化 Fab 断片であるため、ヒトよりもサルにおいて免疫原性が高い可能性があり、非臨床試験で認められた血清中本薬濃度は臨床試験よりも 47 倍以上高かつたことが原因で差が認められたと考えることを説明した。

機構は以上について了承するが、ヒトにおける抗体陽性例での安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（2）眼組織における本薬の蓄積について

機構は、本薬を硝子体内投与した際に、眼組織において本薬が蓄積する可能性及びその際の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の ^{125}I 標識体を用いた試験（4.2.2.2-2）においては、定量的な検討を行っていないが、サル及びウサギに本薬を単回硝子体内投与した際の網膜組織、硝子体液及び房水中における本薬の経時的な薬物動態を検討した非臨床薬物動態試験の成績（4.2.2.2-5、4.2.2.2-8 及び 4.2.2.2-9）から、本薬の眼組織における蓄積はないと考えることを説明した。

機構は、本薬が網膜色素上皮及び虹彩等のメラニンを含有する組織に分布することから、本薬のメラニン結合性について説明するとともに、メラニン結合性による安全性への影響がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は Fab 断片であり、一般的にメラニン親和性が高いとされている電子が豊富で塩基性の構造を有しないことから（Ings RM, *Drug Metab Rev*, 15: 1183-1212, 1984、Leblanc B et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 28: 124-132, 1998）メラニン含有組織に結合又は蓄積する可能性は低いと考えされることを説明した上で、臨床試験において、メラニン含有量が高い虹彩、網膜色素上皮及び脈絡膜における有害事象（投与手技に起因するものは除く）を国内外臨床試験（国内: 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201、海外: 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g、5.3.5.1-3: FVF3192g）で比較した結果、国内試験における症例数が少ないことから厳密な比較は困難であるが、メラニン含有量が多いと考えられる日本人において当該組織に関連する有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかつたことを説明した。

機構は、眼局所における本薬の蓄積の可能性及びそれに伴う安全性上の問題が起こる可能性は低いとの申請者の説明を了承するが、眼局所における安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（iii）毒性試験の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験は、臨床での投与経路である硝子体内投与により実施された。なお、遺伝毒性試験及びがん原性試験は、本薬が抗体製剤であり、平成 12 年 2 月 22 日付医薬品第 326 号厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知（ICH S6 ガイドライン）に基づき、実施されていない。また、生殖発生毒

性試験については、本薬の臨床での投与経路が硝子体内投与であり、全身暴露が低く、加齢黄斑変性症患者は高齢者と考えられたことから、試験は実施されていない。

(1) 単回投与毒性試験

本薬の硝子体内投与による単回投与毒性試験は実施されておらず、サル4週間反復硝子体内投与毒性試験（2週間に1回投与）における初回投与後の成績を用いて単回投与毒性が評価されている。その結果、本薬を両眼に4.0 mg (2.0 mg/眼) で硝子体内投与したとき、投与部位に炎症反応（前房細胞、前房フレア及び硝子体細胞の出現）が認められたが、死亡例及び一般状態の変化は認められなかった（4.2.3.2-1）。

(2) 反復投与毒性試験

サル（雌雄各2例/群、サテライト群（血中濃度測定用、「(ii) 薬物動態試験成績の概要」参照）：本薬投与群で雌雄各1例、回復群：2.0 mg/眼群で雌雄各2例）の両眼に本薬0.5及び2.0 mg/眼（実測値：0.45及び1.8 mg/眼⁹⁾を2週間に1回、4週間（計3回）硝子体内投与したとき、一般状態に本薬投与による変化は認められなかった。眼における剖検では、サンプル採取部位に灰色変化が認められ、病理組織学的検査では炎症細胞浸潤が認められた。また、倒像検眼鏡又は細隙灯顕微鏡検査において、用量に依存した眼の炎症（前房細胞、前房フレア及び硝子体細胞の出現）が認められたが、硝子体細胞を除き一過性の変化であった。また、2.0 mg/眼群において網膜血管周囲の浸潤が2例、血管鞘形成が1例に認められたが、4週間の休薬によりほぼ回復した。本薬群及び対照群（溶媒を投与）とともに硝子体内投与により、眼圧の急激な上昇が認められたが、本薬又は媒体50 μLを急速に投与したことによる変化は認められなかった。本薬群及び対照群（溶媒を投与）ともに硝子体内投与により、眼圧の急激な上昇が認められたが、本薬又は媒体50 μLを急速に投与したことによる変化は認められなかった。以上より、全身に対する無毒性量は2.0 mg/眼、投与局所（眼）に対する無毒性量は0.5 mg/眼未満と判断されている（4.2.3.2-1）。

サル（雌雄各4例/群、回復群：雌雄各2例/群（2.0 mg/眼群及び対照群））の両眼に本薬0.25、0.75及び2.0 mg/眼¹⁰⁾を2週間に1回、13週間（計8回）硝子体内投与したとき、一般状態に本薬投与による変化は認められなかった。倒像検眼鏡又は細隙灯顕微鏡検査において、用量に依存した炎症反応が認められたが、その程度は初回投与後が最も強く、その後の投与では炎症反応は軽減した。前房の炎症はほとんどが一過性であり、硝子体細胞の出現数は長期間持続する傾向が認められ、これらの炎症反応は、休薬期間中に徐々に軽減した。倒像検眼鏡検査においては、0.75 mg/眼群の3/16眼、2.0 mg/眼群の9/24眼に網膜血管周囲の血管鞘形成が認められたが、0.25 mg/眼群では認められなかった。また、0.75 mg/眼1例及び2.0 mg/眼2例において、白色浸出物が視神經乳頭の表面に認められ、2.0 mg/眼の1例の片眼では浸出物が黄斑部又は中心窩付近まで広がっていた。病理組織学的検査では、網膜血管周囲に種々の炎症性細胞（マクロファージ、リンパ球及び好酸球等）の浸潤が認められた。視神經乳頭の変化も血管周囲への炎症性細胞の浸潤が認められ、2.0 mg/眼の1例においては、両眼の視神經乳頭全体に広がる肉芽腫様病変が認められた。回復群においても、2.0 mg/眼群で血管鞘形成が認め

⁹⁾ 投与時に薬液濃度を測定した結果、実測濃度が10%低値を示した薬液が一部存在したことから、報告書には実際に投与された最低量と考えられる量が記載されている（バイアルの充填量の低下や人為的な希釈ミスが要因として疑われたが、明らかとなっていない）。

¹⁰⁾ 0.75及び2.0 mg/群については、初回投与時のみ0.5 mg/眼とした。

られているが、炎症性細胞数は投与終了時よりも減少し、好酸球は認められなかった。本薬群、対照群（溶媒を投与）ともに硝子体内投与により、眼圧の急激な上昇が認められたが、その原因は本薬又は媒体 50 μL を急速に投与したことに起因した硝子体容積の急激な増加によるものと考えられている。本剤投与群の 15/28 例（0.25 mg/眼群 2/8 例、0.75 mg/眼群 7/8 例、2.0 mg/眼群 6/12 例）の血清中及び 3/28 例（0.75 mg/眼群 1/8 例、2 mg/眼群 2/12 例）の硝子体液中で抗ラニビズマブ抗体が検出された。以上より、本薬の全身に対する無毒性量は 2.0 mg/眼、投与局所（眼）に対する無毒性量は 0.25 mg/眼未満と判断されている（4.2.3.2-2）。

サル（雌雄各 4 例/群、回復群：雌雄各 2 例/群（2.0 mg/眼群及び対照群））の両眼に本薬 0.5、1.0 及び 2.0 mg/眼¹¹⁾ を 2 週間に 1 回、26 週間（計 14 回）硝子体内投与したとき、一般状態に本薬投与に起因する変化は認められなかった。倒像検眼鏡及び細隙灯顕微鏡検査において、用量に依存した炎症反応（前房細胞、前房フレア及び硝子体細胞の出現）が認められ、2.0 mg/眼群 5 例では、硝子体細胞及び浮遊物の増加により眼底観察が困難となり投与が中止された。これらの炎症反応は、投与中止又は休薬期間中に軽減した。眼球後部では、網膜辺縁部に単発又は多発性の血管周囲網膜出血及び網膜辺縁部の小静脈周囲に単発又は多発性血管鞘形成が認められた。初期に血管周囲血管鞘が認められた部位では周囲とは異なる光の異常反射が認められ、4 回目投与以降では、炎症反応の長期化及び増強が認められたことから、投与により誘発される炎症性変化は 2 週間の投与間隔で完全に回復しないことが示唆された。また、1.0 及び 2.0 mg/眼群の投与後期では白内障が認められ、炎症反応の強さと投与期間に関連していた。本薬投与により認められた水晶体又は水晶体嚢の混濁は、水晶体嚢における白色の炎症性物質残渣又は着色物の広範な沈着並びに硝子体前部での激しい炎症及び大量かつ高密度の白色細胞又は炎症性物質残渣を伴っており、虹彩と水晶体前嚢前部の癒着（虹彩後癒着）を示す例も認められた。白内障が認められた例では、白内障が発現する前に強い炎症が比較的長期間持続していることから、これらの水晶体の変化は慢性炎症の二次的な変化と考えられている。病理組織学的検査では、炎症性細胞の発現が認められ、これは用量増加に伴った炎症反応の重症度と関連しており、雄より雌でやや軽度であったが、回復性試験では、雄と比較して雌で炎症性細胞の応答が持続的かつ強度に認められている。眼底写真での所見では、静脈の拡張及びねじれ、数珠状静脈、黄斑部の肥厚、乳頭の腫脹、無血管乳頭小房及び前網膜小滴等が認められ、硝子体内投与の影響と考えられる前網膜小滴以外は炎症反応に起因する変化と考えられ、用量に依存する傾向が認められている。蛍光眼底血管造影では、2.0 mg/眼群 3 例で視神経乳頭領域及び 1.0 mg/眼群 2 例で視神経乳頭周辺に蛍光のわずかな漏出が認められ、1.0 又は 2.0 mg/眼群で網膜電図パラメータに有意な変化が認められたが、変化は軽度であり、視細胞（杆体、錐体）の反応性に影響が認められなかつたこと、また視覚誘発電位に変化が認められなかつたことから、臨床的に意義のある変化でないと考えられている。本薬投与群の 15/28 例（0.5 mg/眼群 4/8 例、1.0 mg/眼群 0/8 例、2.0 mg/眼群 11/12 例）の血清中で抗ラニビズマブ抗体が検出されているが、眼の炎症反応の強さと抗体発現との関連は明らかにはなっておらず、硝子体液の抗体検査は実施されていない。以上より、ラニビズマブの 26 週間反復硝子体内投与で全身に対する無毒性量は 2.0 mg/眼、投与局所（眼）に対する無毒性量は 0.5 mg/眼未満と判断されている（4.2.3.2-3）。

¹¹⁾ 1.0 mg 群については、初回投与時のみ 0.5 mg/眼を投与し、2.0 mg/群については、初回投与時 0.5 mg/眼、2 回目投与時 1.0 mg/眼を投与した。

(3) 局所刺激性試験

雄性ウサギ（9例）の片眼（左眼）に本剤2.0 mg（50 μL/眼）、対側眼（右眼）に媒体（50 μL/眼）を単回硝子体内投与したとき、投与2日後に本剤投与群で硝子体内浮遊物及び虹彩の炎症が各1例に認められた。病理組織学的検査では、本剤投与に関連した変化として硝子体の亜急性炎症が認められ、網膜、毛様体及び虹彩周辺の硝子体内に好中球及び单球の浸潤が投与4及び8日後に認められた。なお、死亡例は認められず、一般状態にも本剤投与に関連した変化は認められなかった（4.2.3.6-1）。

製造時期の異なるロット間の局所刺激性を比較検討する目的で、雄性ウサギ（9例）の片眼に19■年製造製剤（Lot No.: M4-TOX8；右眼）、対側眼に20■年製造製剤（LotNo.: M4-TOX14）をそれぞれ2.5 mg（50 μL/眼）単回硝子体内投与したとき、両ロット間での局所刺激性はほぼ同等であり、製造時期の異なるロット間での差は認められなかった（4.2.3.6-2）。

凍結乾燥製剤及び液剤の局所刺激性並びに添加物の含量の相違による局所刺激性を比較検討する目的で、雄性ウサギ（9例）の片眼に凍結乾燥製剤（LotNo.: M4-TOX14）、対側眼に液剤（LotNo.: M3-TOX61）をそれぞれ2.0 mg（50 μL/眼）単回硝子体内投与したとき、眼科学的検査では、凍結乾

- ・ 燥製剤で投与2、4及び8日後に硝子体内浮遊物がそれぞれ1/9眼、2/6眼及び1/3眼に、投与2及び8日に硝子体内フレアがそれぞれ2/9眼及び1/3眼に認められた。病理組織学的検査では、炎症性細胞浸潤が両眼球内、結膜及び眼瞼に認められ、液剤より凍結乾燥製剤でより多くの部位に炎症性細胞が認められたが、これらの所見は硝子体内投与の物理的な刺激に起因するものと考えられており、炎症性細胞の構成に差は認められなかったことから、凍結乾燥製剤及び液剤の硝子体内投与による局所刺激性に大きな差異はなく、製剤間及び添加物含量の違いに大きな差は認められないと判断されている（4.2.3.6-3）。

雄性ウサギ（各群2～4例）に、抗ヒトVEGF抗体のFab断片であるrhuFab V1（recombinant humanized antigen-binding fragment V1）又は本薬（0.025～5.0 mg/眼）、PLGA（乳酸・グリコール酸共重合体（Lactic acid・Glycolic acid Copolymer））を含むrhuFab V1（0.5 mg/眼）、大腸菌タンパク（0.005～10 μg/眼）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて産生されたタンパクであるrhuMAb E25（recombinant humanized monoclonal antibody E25, 150 kDa）、DNase（deoxyribonuclease, ~37 kDa）（それぞれ5.0 mg/眼）及び各媒体（50 μL/眼）を硝子体内投与し、局所刺激性について検討された。PLGAを含む媒体及びPLGAを含むrhuFab V1製剤で眼の炎症が認められ、その原因の一つとしてPLGAの懸濁剤として使用したヒアルロン酸中に存在するエンドトキシン（2.5 EU/眼以上）が考えられている。なお、製剤規格ではエンドトキシン■EU/mL以下（■EU/眼¹²⁾）となっている。また、450及び2500 ppmの大腸菌タンパクを含む溶液を用い、0.025～5.0 mg/眼のrhuFab V1及び本薬を硝子体内投与したとき、用量に依存した眼の炎症が認められた。大腸菌タンパク単独で1、10及び100 ppm/眼を投与した際に炎症は認められなかつたが、2000 ppm/眼の投与8日後には炎症が認められた。一方、大腸菌タンパク含量が低い溶液（0.35 μg/眼以下）を投与した場合、rhuFab V1及び本薬の投与量が1.25～5.0 mg/眼で軽度な眼の炎症が認められたが、0.625 mg/眼以下では認められなかつた。またDNaseの投与により、眼に炎症が認められたが、rhuMAb E25、DNase及びrhuMAb E25の媒体の投与では眼の炎症は認められなかつた。病理組織学的検査では、大腸菌タンパクの濃度にかかわらず、rhuFab V1及びラニビズマブの濃度に依存した眼の炎症が認められたが、網膜の変性や壞死等の変化は認められなかつた。抗rhuFab V1及び抗ラニビズマブ抗体が15/25例、抗大腸菌タンパク抗体が3/16例の硝子体内

¹²⁾ 臨床での投与量0.05 mLより算出。

で検出されたが、投与量との関連は明らかではなかった。以上より、rhuFab VI 及び本薬の最大耐量は 0.625 mg/眼と推定されている（4.2.2.2-1）。

（4）その他の毒性試験

本薬の正常ヒト組織に対する交差反応性について、本薬と同じエピトープを有する全長ヒト化抗ヒト VEGF モノクローナル抗体（rhuMAb VEGF）を用いて検討された。その結果、ヒト正常組織に対し、rhuMAb VEGF は標的特異的な反応又は交差反応性を示さなかった（4.2.3.7.7-1）。

本薬（最終濃度 2.5、7.5 及び 20 mg/mL）のサル及びヒト全血における溶血性、サル及びヒト血清、血漿及びヒトの硝子体液との適合性が *in vitro* で検討された。本薬及び媒体はヒトの赤血球に対し溶血性を示さなかった。なお、サル血液に対し、本薬及び媒体が弱い溶血性を示したが、別個体のサルから得られた血液では溶血性は認められず、この弱い溶血性反応については、用いたサルの赤血球が媒体に対し感受性を有したことによると考えられている（4.2.3.7.7-2）。

サルのレーザー誘発 CNV モデルを用い、本薬硝子体内投与とベルテポルフィン PDT（光線力学療法）を併用した際の安全性が検討された（試験デザイン及び有効性については、「（i）薬理試験成績の概要」の項参照）。本薬の投与により眼の炎症が認められたが、本薬硝子体内投与と PDT の併用において、レーザー誘発 CNV の有無及び本薬投与の時期にかかわらず、本薬による眼の炎症反応の増強は認められなかつたことから、本薬の硝子体内投与と PDT の併用による毒性の増強はないと考えられている（4.2.1.1-9）。

サル（雌雄各 3 例/群）の片眼に本薬 0.5 mg/眼（50 μL/眼）を 1、15、29、43 及び 57 日目に硝子体内投与し、投与開始 21 日目に両眼の黄斑部にレーザーを照射したとき、対側眼（媒体を硝子体内投与）の蛍光眼底造影においては、grade 4（血管造影初期～中期の鮮明な過剰蛍光及び処置領域以外の後期の血管漏出）の病変が認められたが、本薬投与眼では grade 4 の病変は認められず、病理組織学的検査においても本薬によるレーザー誘発 CNV の治癒が確認された。また、3/6 例の血清中に抗ラニビズマブ抗体が認められた。以上より、レーザー誘発 CNV モデルにおける grade 4 の病変に対し本薬は軽減効果を示し、網膜下毛細血管の減少が認められ、これらの所見は本剤の薬理作用である血管形成抑制作用と一致するものであった（4.2.1.1-10）。

サル（雌雄各 4 例/群）の両眼に本薬 0.25～2.0 mg/眼を 2 週又は 4 週に 1 回（計 4 回）、又は 4 週に 1 回（計 3 回）硝子体内に反復投与したとき、眼科学的検査では本薬投与により前房に一過性の炎症反応が認められ、初回投与後に最も顕著であったが、2 週間後に同用量又はその 2 倍量を投与してもその程度は軽減したが、用量を 4 倍に増加したとき又は投与間隔を 4 週間としたとき、炎症の軽減は認められなかつた。また、本剤投与の前後に酢酸プレドニゾロンを経口又は局所投与したが、炎症反応の明らかな軽減は認められなかつた（4.2.3.7.7-3）。

＜審査の概略＞

機構は、類薬では VEGF の阻害が胚・胎児発生に影響を及ぼすことが示されているが、本薬の臨床投与経路が硝子内投与であり、全身暴露量が低いことを理由に生殖発生毒性試験を実施されていないことについて申請者の考えを説明するよう求めた。

申請者は、VEGF による血管新生は胎児の発生において重要な役割を果たしており、VEGF ノックアウトマウスでは妊娠早期における胚死亡が報告されていることから（Gerbaer HP et al, *Development*,

126: 1149-1159, 1999、Carmeliet P et al, *Nature*, 380: 435-439, 1996、Ferrara N et al, *Nature*, 380: 439-442, 1996)、本薬は催奇形性及び胚・胎児発生に対する毒性を有するものと推測されること、抗ヒト VEGF モノクローナル抗体であるベバシズマブ（アバスチン[®]点滴静注用）は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する毒性試験を実施しており、ベバシズマブの 10、30 及び 100 mg/kg の静脈内投与により、胎児体重の減少、吸収胚数の増加、胎児における外形及び骨格異常の発現頻度の増加等の所見が認められており、胚・胎児発生に影響することが報告されていること（アバスチン[®]点滴静注用国内申請用公開資料）から、本薬の全身暴露量が高値を示す場合には、VEGF 阻害に伴う胚・胎児発生に及ぼす影響は否定できないと考えることを説明した。その上で申請者は、ヒトとサルでは、VEGF の塩基配列は 99 % の相同性を示し、アミノ酸配列はほぼ一致するものと推定されていることから、ラット又はウサギよりサルを用いた本薬の生殖発生毒性試験を実施することがより適切であると考えられたが、サルでは硝子体内への反復投与により血清中に抗ラニビズマブ抗体が発現し、抗ラニビズマブ抗体が関与する可能性が否定できること、硝子体内への投与により、母体ストレスに起因した胚・胎児への影響が生じる可能性があること、静脈内投与等の代替投与経路では、本薬の $t_{1/2}$ が短い（3.1～15.5 時間、「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）ことから投与頻度が増加することや硝子体内投与以外の投与経路による免疫原性が確認されていないことを考慮し、サルでの胚・胎児発生試験の実施は困難であると判断し、本剤の投与対象である加齢黄斑変性症患者が高齢であること、本薬の非臨床試験成績及び臨床試験成績から、ヒトに対し臨床用量である 0.5 mg を片眼に投与した場合の血清中濃度は最高で 38.2 ng/mL（中央値は 3.19 ng/mL）であったが、ほとんどの症例における血清中濃度は、本薬が VEGF を阻害する濃度（HUVEC の増殖活性を阻害する IC₅₀: 11～27 ng/mL）より低いものであったこと、最高値を示した症例における血清中濃度値/IC₅₀ 比（1.42～3.46）はベバシズマブの血清中濃度値/IC₅₀（約 200）よりも低いこと等を考慮した結果、本薬の生殖発生毒性試験は実施しなかったことを説明した。

機構は、本薬の高暴露条件下で生殖発生毒性試験を実施しなかったことはやむを得ないと考えており、本薬の薬物動態や臨床試験における VEGF 阻害に起因すると考えられる全身性の有害事象の発現率は対照群と差異が認められないこと等も勘案すると、臨床投与経路である硝子体内投与で投与する場合には、胚・胎児への影響は大きくないと考える。なお、製造販売後に妊娠の可能性のある女性、妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性を検討することが必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として日本人患者を対象とした臨床試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）及び外国人患者を対象とした臨床試験（5.3.4.2-1 及び 5.3.4.2-2: FVF1770g、5.3.4.2-3: FVF2425g、5.3.4.2-4: FVF2128g、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）の成績が提出された。また、参考資料として本薬と PDT を併用した海外臨床試験成績（5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8: FVF2428g）が提出された。本剤の開発の過程において、初期臨床試験（5.3.4.2-1 及び 5.3.4.2-2: FVF1770g、5.3.4.2-3: FVF2425g、5.3.4.2-4: FVF2128g、5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8: FVF2428g（試験前半のみ））では凍結乾燥注射剤が用いられ、その後の海外臨床試験（5.3.5.1-8: FVF2428g（試験後半）、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g）及び国内臨床試験

(5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201) では注射剤が用いられた。血清中本薬濃度は電気化学的発光法(ECLA) (定量下限: ■ ng/mL)、硝子体内本薬濃度は ELISA 法 (定量下限: ■ ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。また、血清中抗ラニビズマブ抗体は ELISA 法又は ECLA 法、血漿中 VEGF 濃度は ELISA 法 (定量下限: ■ pg/mL) によりバリデートされた方法で測定された。薬物動態パラメータについては、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人滲出型 AMD 患者 12 例 (各群 6 例) を対象として、本剤 0.3 又は 0.5 mg を片眼に単回硝子体内投与したとき、血清中本薬濃度は投与 0.53~1 日後に C_{max} (それぞれ 1.96 ± 1.65 及び 1.86 ± 0.61 ng/mL) に達し、 $6.56 \sim 7.85$ 日の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-t} はそれぞれ 7.47 ± 3.98 及び 14.90 ± 2.86 日·ng/mL であった。また、本剤 0.3 又は 0.5 mg を片眼に 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月間反復硝子体内投与したとき、抗ラニビズマブ抗体は、4 例 (0.3 mg 群 1 例及び 0.5 mg 群 3 例) に認められた (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201)。

<外国人における試験>

外国人滲出型 AMD 患者 27 例を対象として、本剤 0.05、0.15、0.3、0.5 及び 1.0 mg を片眼に単回硝子体内投与したとき、血清中本薬濃度は投与 1 日後において、それぞれ 0.43 ± 0.15 、 0.76 ± 0.23 、 1.07 ± 0.36 、 1.60 ± 0.54 及び $2.79^{13)}$ ng/mL であった。また、本剤投与後に血漿中 VEGF 濃度の変動が認められたが、投与量の増加には依存しておらず、一定の傾向は認められなかった。また、本薬に対する抗体はいずれの投与群においても認められなかった (5.3.4.2-1 及び 5.3.4.2-2: FVF1770g)。

外国人滲出型 AMD 患者 29 例を対象として、下表の投与スケジュールにより本剤 0.3~2 mg を片眼に 2 又は 4 週ごとに反復硝子体内投与したとき、本剤の血清中濃度は、測定したほとんどのサンプルで投与 60 分後には投与前と比較して高値を示し、全身への吸収が認められた。グループ 2 における血清中トラフ濃度 (C_{min}) の投与量に対する比¹⁴⁾ ($C_{min}/用量$) は、投与 6 週目以降ほぼ一定であったことから、反復投与による本剤の全身循環における蓄積は小さいと考えられている。また、血漿中 VEGF 濃度は、スクリーニング時と比較して本剤投与により顕著な影響は認められなかった。なお、抗ラニビズマブ抗体はいずれの投与群においても認められなかった (5.3.4.2-3 及び 5.3.4.2-4: FVF2425g)。

表 各投与時期における投与量 (mg)

週	0	2	4	6	8	10	12	14	16
グループ 1	0.3 (9)	0.5 (9)	0.75 (9)	1.0 (9)	1.0 (5)	-	1.0 (9)	-	1.0 (8)
グループ 2	0.3 (10)	0.5 (10)	0.75 (9)	1.0 (9)	1.25 (8)	1.5 (9)	1.75 (8)	2.0 (9)	2.0 (8)
グループ 3	0.3 (10)	-	0.5 (10)	-	1.0 (9)	-	1.5 (9)	-	2.0 (8)

(血清中濃度が得られた例数)

外国人滲出型 AMD 患者 64 例を対象として、治療期第 1 期に本剤 0.3 (グループ A) 又は 0.5 mg¹⁵⁾ (グループ B) を 4 週ごとに 4 回 (12 週まで) 反復硝子体内投与を実施するか通常治療¹⁶⁾ (治療担

¹³⁾ 1.0 mg 群では用量制限毒性が発現したため、2 例のみ投与された。

¹⁴⁾ 血清中ラニビズマブ濃度が定量下限未満であった場合、その半分の値 (■ pg/mL) を用いている。

¹⁵⁾ 初回投与時のみ 0.3 mg を投与した。

¹⁶⁾ 通常治療として、ベルテボルフィン PDT が第 1 期で 7/11 例、第 2 期で 1/13 例 (第 1 期も通常治療群) に実施されたが、それ以外の治療は特に実施されていない。

当医師又は治験責任医師が決定した標準療法)を実施し、最終投与2週後に安全性が確認された症例については2週間の移行期の後、治療期第2期として、グループAにおいては、本剤0.3mgを4週ごとに4回(12週まで)反復硝子体内投与を実施するか通常治療を実施、グループBにおいては本剤0.5mg¹⁷⁾を4週ごとに4回(28週まで)反復硝子体内投与を実施するか通常治療を実施し、投与後1時間(C_{60min})及び投与直前(C_{min})における血清中本薬濃度が測定された(治療期第2期については、治療期第1期に本剤投与により有効性が確認されなかった症例又は忍容性が得られなかった症例は、治療期第2期に通常治療を実施すると設定された。また、治療期第1期に通常治療を受け、再度本試験の組入れ基準への適格性を満たした症例は、治療期第2期に本剤(グループAでは0.3mg、グループBでは0.5mg¹⁷⁾)を4週ごとに4回硝子体内投与することを選択可能と設定され、適格性を満たさない又は本剤投与を希望しない症例に対しては、通常治療を実施すると設定された)。その結果、各投与期の最終投与時の血清中本薬濃度は下表のとおりであった。また、本剤投与中に測定された血漿中VEGF濃度はスクリーニング時点と比較して、変化は認められなかった。なお、本剤0.3mg群の2例で抗ラニビズマブ抗体が認められたが、2例ともスクリーニング時から抗体が検出されている(5.3.4.2-4:FVF2128g)。

表 各投与期における投与1時間(C_{60min})及び投与直前(C_{min})の血清中本薬濃度

	治療群	第1期		第2期*			
		0.3 mg	0.5 mg	0.3mg /0.3 mg	通常治療 /0.3 mg	0.5 mg /0.5 mg	通常治療 /0.5 mg
C _{min}	中央値 (範囲)	0.700	0.509 (0.426~0.674)	—	—	0.386	—
	定量可能例数	1/24例	3/24例	0/19例	0/4例	1/22例	0/5例
C _{60min}	中央値 (範囲)	0.467 (0.313~4.42)	0.631 (0.302~19.6)	0.642 (0.539~2.35)	0.639 (0.336~0.941)	0.688 (0.569~5.26)	0.791 (0.727~0.855)
	定量可能例数	11/23例	12/24例	5/18例	2/4例	6/19例	2/5例

*: 第2期の治療群: 第1期投与群/第2期投与群

外国人滲出型AMD患者(薬物動態評価161例)を対象として、PDT併用下(本剤初回投与7日前にベルテポルフィンによるPDT治療を施行)で本剤0.5mgを1ヶ月ごとに24回(24ヶ月まで)片眼に反復硝子体内投与したとき、各時点において定量可能であった症例における血清中本薬濃度は下表のとおりであった。また、血漿中VEGF濃度は、全期間中でスクリーニング時の本剤投与前濃度と比較して変化は認められなかった。なお、本剤投与群4例において、抗ラニビズマブ抗体が検出されている(5.3.5.1-7及び5.3.5.1-8:FVF2428g)。

表 各時点における血清中本薬濃度

	14日	21日	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	6ヶ月	10ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
血清中濃度 (ng/mL)	0.911 ± 0.443	0.567 ± 0.244	0.571 ± 0.288	2.630 ± 3.670	1.320 ± 1.360	1.220 ± 1.510	0.357	0.970 ± 0.955	0.388	0.408 ± 0.066	0.389 ± 0.066
定量可能例数	92/99例	60/101例	5/97例	7/98例	4/94例	4/96例	1/90例	6/94例	2/97例	1/90例	4/90例

外国人滲出型AMD患者(Minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型)(薬物動態評価460例)を対象として、本剤0.3又は0.5mgを1ヶ月ごとに24回(24ヶ月まで)片眼に反復硝子体内投与したとき、投与6、12及び24ヶ月後において血清中本薬濃度が定量可能であった症例数とその最大値は、0.3mg群でそれぞれ5/130例(2.05 ng/mL)、6/221例(2.36 ng/mL)及び6/206例(0.632 ng/mL)、0.5mg群でそれぞれ6/139例(2.18 ng/mL)、13/216例(2.10 ng/mL)及び14/208例(1.10 ng/mL)であった。また、本剤投与群2例において硝子体組織試料が採取され、硝子体液中本薬濃度はそれぞ

¹⁷⁾ 治療期第1期で本剤投与を受けていなかった症例には、治療期第2期の初回投与時のみ0.3mgを投与した。

れ 12.0 µg/mL (0.5 mg 群、2 ヶ月目の投与 15 日後) 及び定量下限未満 (0.3 mg 群 14 ヶ月目の投与 47 日後) であった。なお、0.3 mg 群でのべ 18 例、0.5 mg 群でのべ 20 例に抗ラニビズマブ抗体が検出された (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g)。

外国人滲出型 AMD 患者 (predominantly classic 型) (薬物動態評価 275 例) を対象として、本剤 0.3 又は 0.5 mg を 1 ヶ月ごとに 24 回 (24 ヶ月まで) 反復硝子体内投与したとき、投与 6、12 及び 24 ヶ月後において血清中本薬濃度が定量可能であった症例とその最大値は、0.3 mg 群¹⁸⁾ でそれぞれ 2/121 例 (0.685 ng/mL)、0/124 例及び 3/112 例 (0.532 ng/mL)、0.5 mg 群でそれぞれ 7/116 例 (1.22 ng/mL)、5/128 例 (0.968 ng/mL) 及び 5/110 例 (0.892 ng/mL) であった。また 2 例において硝子体組織試料が採取され、硝子体液中本薬濃度はそれぞれ 0.872 µg/mL (0.3 mg 群、1 ヶ月目の投与 25 日後) 及び 1.340 µg/mL (0.5 mg 群、2 ヶ月目の投与 43 日後) であった。なお、0.3 mg 群でのべ 6 例、0.5 mg 群でのべ 18 例に抗ラニビズマブ抗体が検出された (5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g)。

外国人滲出型 AMD 患者 (病型サブタイプは規定されていない) (薬物動態評価例 120 例) を対象として、本剤 0.3 又は 0.5 mg を 1 ヶ月ごとに 3 回 (2 ヶ月まで) 反復硝子体内投与した後、3 ヶ月ごとに 1 回 (24 ヶ月まで¹⁹⁾、最大 10 回投与) 反復硝子体内投与したとき、投与 12 ヶ月時点の血清中本薬濃度が定量可能であった症例とその最大値は、0.3 mg 群で 3/56 例 (0.47 ng/mL) 及び 0.5 mg 群で 5/57 例 (0.44 ng/mL) であった。また、0.5 mg 群 2 例において、抗ラニビズマブ抗体が検出された (5.3.5.1-3: FVF3192g)。

(2) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

外国人滲出型 AMD 患者を対象とした 5 試験 (5.3.4.2-1 及び 5.3.4.2-2: FVF1770g、5.3.4.2-3: FVF2425g、5.3.4.2-4: FVF2128g、5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8: FVF2428g 及び 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g) で得られた血清中本薬濃度データ 675 点 (228 例) を用いて PPK 解析が実施された。その結果、最終的なモデルによると、硝子体暴露の全身暴露に対する比は 90000 : 1 と推定された。また、血清クリアランス (CrCL) が本薬のみかけの全身クリアランス (CL/F) に影響し、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは約 17 % 低下すると推定されたが、その程度は被験者間変動の程度 (約 31 %) よりも小さいと考えられた。また、PDT との併用で硝子体から全身循環への吸収速度 (Ka) が低下することが推定されている (5.3.3.5-1: 05-1181)。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態に影響を与える因子について

機構は、本剤は硝子体内に投与されるが、血清中に本薬が検出される患者も存在することから、全身循環への移行に影響を及ぼす因子について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、非臨床試験成績 (4.2.2.2-10) より、本薬の硝子体から全身循環への移行は、本薬が硝子体内で単純拡散し、直接眼内の血管に取り込まれた後に全身循環に移行すると推察され、硝子体から全身循環への移行過程が律速となり、生体内からの消失も制御されていると考えられ、個体間のばらつきは、硝子体から全身循環への拡散過程のばらつきによると考えられるなどを説明した。また申請者は、PPK 解析 (5.3.3.5-1) の結果から、全身循環への吸収速度 (Ka) に対する因子として PDT

¹⁸⁾ 0.3 mg 群の 1 例においては、ベバシズマブの静脈内投与を受けていたことから、本剤の血中濃度測定に影響を及ぼした可能性があり、当該症例における血中濃度は解析から除外されている。

¹⁹⁾ 12 ヶ月までの試験成績が提出されている。

との併用が示唆され、その理由は PDT を施行することにより新生血管が損傷又は閉塞され、施行前と比較して眼球周囲の血流が相対的に減少し、循環血中への移行が遅くなることによると考えられるが、本剤と PDT の併用による有効性及び安全性を検討した FVF2428g 試験（5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8）において、有効性については併用により相加的な効果は認められていないこと、安全性については、投与 24 ヶ月間における治療対象眼の眼炎症の発現率がシャム注射及び PDT 併用群で 5.4 % (3/56 例) に対し、本剤及び PDT 併用群で 39.0 % (41/105 例) であり、本剤及び PDT 併用群で高かったが、当該試験においては投与 1 年目（試験期間前半）に凍結乾燥製剤を用い、投与 2 年目には液剤（申請製剤）を用いており、投与 2 年目では眼炎症は 1 例にのみ発現したことから、これら製剤の違いが原因である可能性が考えられ、本剤と PDT を併用した際の安全性に大きな問題はないと考えられたことを説明した。また、本剤の見かけの CL/F に影響を及ぼす因子として CrCL が推定されているが、海外臨床試験（5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-4: FVF2587g）からは、腎機能低下の程度により有害事象の発現率に大きな差異があるとは認められなかったことを説明した。

機構は、本薬の薬理作用を考慮した上で、本剤の血清中濃度が高値を示す患者における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤が全身循環へ移行した際の安全性について、抗 VEGF 作用を有するベバシズマブ*における全身性の有害事象（抗 VEGF 作用に起因すると考えられるもの）としては、血清中ベバシズマブ濃度 10 µg/mL 以上で高血圧、タンパク尿、創傷治癒遅延、消化管穿孔、血栓塞栓症及び出血等が認められており（ベバシズマブ*米国申請資料、Saif MW and Mehra R, *Expert Opin Drug Saf*, 5: 553-566, 2006）、これまでに実施された国内外臨床試験において、本剤 0.5 mg を投与された被験者における血清中本薬濃度の最高値は 38.2 ng/mL とベバシズマブと比較して低値であったが、本剤の VEGF に対する親和性はベバシズマブより高く、血管内皮細胞の増殖を 30～100 倍強く阻害すること（Ferrara N et al, *Retina*, 26: 859-870, 2006）、本剤が Fab 断片であり全長抗体であるベバシズマブより低分子量であることから組織浸透性が高い可能性があることを考慮すると、血中濃度から予測される以上の有害事象が発現する可能性は否定できないと考えられることを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g 試験、5.3.5.1-3: FVF3192g 試験、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g 試験）では、本剤群における全身性 VEGF 阻害に関連すると考えられる有害事象発現率は対照群と大きな差がなかったこと、ベバシズマブにおける有害事象を発現する血清中最低濃度は 10 µg/mL で、IC₅₀ (50 ng/mL) との比は 200 であるが、本剤の血清中濃度と IC₅₀ (11～57 ng/mL) の比は 1.42～3.46 と低いことを考え合わせると、本剤投与による抗 VEGF 作用に起因する全身性の有害事象が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤が全身循環へ移行した際の安全性について、本剤は硝子体内に投与する製剤であり、PPK 解析の結果から、硝子体暴露の全身暴露に対する比は 90000 : 1 と推定されており、全身循環への移行性は高くないと考えられること等を踏まえると、現時点で全身性の有害事象の発現リスクは特に大きいものではないと考えるが、VEGF 阻害作用に起因する全身性の有害事象、腎機能障害患者及び PDT 併用時の安全性及び有効性については製造販売後調査で検討する必要があると考える（PDT との併用については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、審査の概略、(6) ベルテポルフィンによる PDT との併用時の有効性及び安全性について」の項参照）。

（2）薬物動態学的観点からみた本剤の用法・用量の妥当性について

機構は、本剤の臨床用量及び投与間隔について、薬物動態学的な観点から説明するよう求めた。

申請者は、PPK 解析で得られたモデルによるヒト硝子体液中本薬濃度のシミュレーションを行った結果、本剤 0.5 mg を月 1 回投与したときの硝子体液中本薬濃度のトラフ値の中央値は 20 µg/mL (90 %信頼区間: [3.8, 68]) と推定され、硝子体液と網膜の分布係数をサルと同様 (3.5) と仮定すると網膜内濃度は約 5.7 µg/mL (90 %信頼区間 [1.1, 19]) となり、信頼区間の下限値 (1.1 µg/mL) は *in vitro* で HUVEC の増殖能に対し最大抑制効果が得られる本薬濃度 (4.2.1.1-5、1.29 nM = 62 ng/mL) を大きく上回ることから、本剤 0.5 mg を月 1 回投与することにより、ほぼ全ての患者で網膜における VEGF 活性は完全に抑制されていると考えられることを説明した。また申請者は、同様のシミュレーション結果より、本剤 0.5 mg を 3 ヶ月に 1 回投与したときの硝子体液中本薬濃度のトラフ値の中央値は 330 ng/mL (90 %信頼区間 [1.7, 6600]) と推定され、網膜内濃度は約 94 ng/mL (90 %信頼区間 [0.5, 1900]) と算出されたことから、多くの患者で本剤 0.5 mg を 3 ヶ月に 1 回投与した場合においても、網膜における VEGF 活性を抑制するのに必要なラニビズマブ濃度は維持されていると考えられるが、一部の患者では 3 ヶ月に 1 回投与では月 1 回投与と比較して有効性が劣る可能性があることを説明した。

機構は、薬物動態学的観点から申請者の説明に大きな問題はないものと考えるが、本剤の臨床推奨用量及び投与間隔については、臨床試験成績を踏まえて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要、審査の概要 (4) 用法・用量」の項参照）。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<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国内第 I / II 相試験 1 試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201) 及び海外第 I 相試験 (5.3.4.2-1 及び 5.3.4.2-2: FVF1770g、5.3.4.2-3: FVF2425g)、海外第 I / II 相試験 (5.3.4.2-4: FVF2128g)、第 III 相試験 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g) の成績が提出された。また参考資料として海外第 I / II 相試験 (5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8: FVF2428g) 及び海外第 II 相試験 (5.3.5.2-4: CRFB002B2201) の成績が提出された。

(1) 国内における臨床試験成績

1) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201 試験 <20■年■月～20■年■月■日 (データカットオフ) >)

中心窓下 CNV を伴う日本人 AMD 患者（目標症例数 84 例、パート A: 12 例、パート B: 72 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、非遮蔽非対照試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、パート A は、単回投与期として本剤 0.3 又は 0.5 mg を単回硝子体内投与し、安全性が確認された症例については、継続して反復投与期に移行し、本剤 0.3 又は 0.5 mg を硝子体内に 1 ヶ月に 1 回投与、10 ヶ月間投与すると設定された。パート B は、パート A での単回投与 30 日後までの安全性を確認した後に実施され、本剤 0.3 又は 0.5 mg を硝子体内に 4 週間に 1 回、11 ヶ月間投与すると設定された。

総投与症例 88 例（パート A: 0.3 mg 群 6 例、0.5 mg 群 6 例、パート B: 0.3 mg 群 35 例、0.5 mg 群 41 例）全例が安全性解析対象であり、パート B における 76 例 (0.3 mg 群 35 例、0.5 mg 群 41 例) が

有効性解析対象であった。

主要評価項目であるベースライン（投与開始日）から投与 6 ヶ月後までの ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy study) 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 2 m）の変化量は、下表のとおりであり、両群ともベースライン（投与開始日）と比較して有意に改善した（0.3 mg 群: p=0.0006、0.5 mg 群: p < 0.0001、対応のある t 検定）。また、副次評価項目である投与 12 ヶ月後までの ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 2 m）の変化量も、下表のとおりであり、両群ともベースライン（投与開始日）と比較して有意に改善し（0.3 mg 群: p=0.0001、0.5 mg 群: p < 0.0001、対応のある t 検定）、いずれの投与群でも投与 6 カ月後に認められた最高矯正視力スコアのベースラインからの増加は投与 12 ヶ月後まで維持された。

表 ベースライン（投与開始日）からの最高矯正視力スコアの変化量（文字数）

	0.3 mg 群 (N=35)	0.5 mg 群 (N=41)
ベースラインの実測値	47.6 ± 11.8	48.1 ± 10.8
6 ヶ月後の実測値	55.7 ± 13.2	57.1 ± 15.0
6 ヶ月後までの変化量 [95 % 信頼区間]	8.1 ± 12.7 [3.7, 12.4]	9.0 ± 9.6 [6.0, 12.0]
12 ヶ月後の実測値	57.1 ± 12.9	58.6 ± 15.4
12 ヶ月後までの変化量 [95 % 信頼区間]	9.5 ± 12.8 [5.1, 13.8]	10.5 ± 11.1 [6.9, 14.0]

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、パート A では 0.3 mg 群及び 0.5 mg 群ともに 100.0 %（各群 6/6 例）に認められ、パート B では 0.3 mg 群 97.1 % (34/35 例)、0.5 mg 群 95.1 % (39/41 例) に認められた。死亡例は、パート B の 0.3 mg 群 1 例（膀胱新生物）、0.5 mg 群 1 例（再発肺がん、細胞タイプ不明）に認められたが、ともに因果関係については否定されている。その他の重篤な有害事象は、パート A の 0.3 mg 群 1 例（糖尿病）、パート B の 0.3 mg 群 3 例（視力低下、黄斑変性（対側眼）及び白内障（対側眼）各 1 例）、パート B の 0.5 mg 群 7 例（角膜浮腫・眼痛・眼圧上昇・過量投与・一過性視力低下、眼圧上昇・過量投与・一過性視力低下、食欲不振・運動失調・感覺鈍麻、白内障（対側眼）、脳出血、胃がん及び狭心症各 1 例）に認められ、角膜浮腫、眼痛、眼圧上昇、一過性視力低下及び狭心症以外については、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、パート A では 0.3 mg 群 16.6 % (1/6 例、腸憩室)、0.5 mg 群で 33.3 % (2/6 例、視力低下及び眼圧上昇各 1 例) に認められた。パート B では 0.3 mg 群で 17.1 % (6/35 例)、0.5 mg で 29.3 % (12/41 例) であり、パート B における主な事象は眼圧上昇（0.3 mg 群 2 例、0.5 mg 群 5 例）、眼痛（0.3 mg 群 0 例、0.5 mg 群 3 例）及び一過性視力低下（0.3 mg 群 0 例、0.5 mg 群 2 例）等であった。

臨床検査値及びバイタルサインについては、0.3 mg 群、0.5 mg 群ともベースラインと比較して顕著な変動は認められなかった。

抗ラニビズマブ抗体は、パート A 及びパート B におけるスクリーニング期では認められず、投与 6 カ月後ではパート B の 1 例（0.3 mg 群 0/34 例、0.5 mg 群 1/38 例）、投与 12 ヶ月後ではパート B の 4 例（0.3 mg 群 1/32 例、0.5 mg 群 3/37 例）に認められた。

以上より申請者は、中心窓下 CNV を伴う日本人 AMD 患者に対する本剤 0.3 及び 0.5 mg を反復投与した際の有効性が示唆され、安全性も特に問題がないと考えられたことを説明した。

（2）海外における臨床試験成績

1) 海外第I相単回投与試験 (5.3.4.2-1 及び 5.3.4.2-2: FVF1770g 試験<20■年■月～20■年■月>)

中心窓下CNVを伴う外国人AMD患者（目標症例36例、各群6例）を対象に、本剤の単回硝子体内投与時の有効性、安全性、忍容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) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤0.05、0.15、0.3、0.5、1及び2mgを治療対象眼の硝子体内に1回投与すると設定された。

総投与症例数27例（0.05mg群、0.15mg群、0.3mg群各6例、0.5mg群7例、1mg群2例）全例が有効性及び安全性解析対象であった。なお、1mg群2例に投与した後に用量制限毒性²⁰⁾により組入れを中止したため、本剤2mgの投与は実施されなかった。

有効性評価項目であるベースライン（投与開始日）からのETDRS視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離2m）の変化量の推移は、下表のとおりであり、全用量群で投与42日後又は90日後にベースラインからの最高矯正視力スコアの平均値の増加が認められた。

表 ベースライン（投与開始日）からの最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（文字数、測定開始距離2m）

	0.05 mg 群 n=6	0.15 mg 群 n=6	0.3 mg 群 n=6	0.5 mg 群 n=7	1 mg 群 n=2	計 n=27
ベースライン（実測値）	18.8±7	39.5±13	34.7±14	32.0±15	36.5	31.7±14
投与1日後	10.6±17	4.2±6	-1.2±8	3.1±10	3.0	4.0±10
投与3日後	13.4±15	4.5±6	-1.0±12	1.1±14	-17.0	2.4±15
投与7日後	15.5±17	8.3±5	1.3±9	8.1±12	-2.5	7.5±12
投与14日後	17.3±21	9.3±6	1.7±10	10.4±9	0.0	9.0±13
投与42日後	15.0±23	7.3±3	5.0±9	12.6±12	8.0	9.9±13
投与90日後	9.8±9	4.3±5	3.3±10	9.6±9	7.5	6.9±8
平均値 ± 標準偏差						

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.05mg群100.0%（6/6例）、0.15mg群100.0%（6/6例）、0.3mg群100.0%（6/6例）、0.5mg群85.7%（6/7例）及び1mg群100.0%（2/2例）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、0.5mg群で2例（消化器がん及び前立腺がん・膀胱新生物各1例）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なかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.05mg群0.0%（0/6例）、0.15mg群33.3%（2/6例）、0.3mg群で66.7%（4/6例）、0.5mg群で71.4%（5/7例）及び1mg群で100.0%（2/2例）に認められ、主な事象は、硝子体炎（0.05mg群0例、0.15mg群1例、0.3mg群3例、0.5mg群1例、1mg群1例）、ブドウ膜炎（0.05mg群0例、0.15mg群0例、0.3mg群0例、0.5mg群3例、1mg群2例）、前房眼炎症（0.05mg群0例、0.15mg群0例、0.3mg群2例、0.5mg群1例、1mg群0例）等であった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

抗ラニビズマブ抗体²¹⁾は、1mg群の1例でスクリーニング時に抗ラニビズマブ抗体が認められたが、認められた抗体は、本薬以外のFabとも反応することが示されており、非特異的なものと考えられている。また、本剤投与14日後、42日後及び90日後では全用量群で抗ラニビズマブ抗体は認められなかった。

以上より申請者は、中心窓下CNVを伴うAMD患者に対し、本剤0.5mgまでの硝子体内単回投与における忍容性が認められ、0.5mgが最大耐量であると考えられることを説明した。

²⁰⁾ 1mg群で2例に一過性の眼炎症（1例で硝子体炎、1例でぶどう膜炎）が認められ、用量制限毒性と判断されている。

²¹⁾ 0.5mg群2例のみ、スクリーニング期間中のサンプルが得られなかった。

2) 海外第I相反復投与試験 (5.3.4.2-3: FVF2425g 試験<20■年■月～20■年■月>)

中心窓下CNVを伴う外国人AMD患者（目標症例18例、各グループ6例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非遮蔽非対照比較試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、下表のとおりであり、2又は4週ごとに本剤を硝子体内に、7回（グループ1）、9回（グループ2）又は5回（グループ3）投与すると設定された。投与期間は16週間と設定された。

表 各投与時期における投与量 (mg)

週	0	2	4	6	8	10	12	14	16
グループ1	0.3	0.5	0.75	1.0	1.0	-	1.0	-	1.0
グループ2	0.3	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5	1.75	2.0	2.0
グループ3	0.3	-	0.5	-	1.0	-	1.5	-	2.0

総投与症例29例（グループ1:9例、グループ2:10例、グループ3:10例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、全グループの全例に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、グループ1で1例（硬膜下血腫1例）、グループ2で2例（気管支肺炎及び一過性脳虚血発作各1例）が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による投与中止は、グループ2で1例（一過性脳虚血発作）、グループ3で1例（虹彩毛様体炎・視力低下）に認められた。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、グループ1で88.9%（8/9例）、グループ2で90.0%（9/10例）、グループ3で80.0%（8/10例）に認められ、主な事象は、虹彩毛様体炎（グループ1:8例、グループ2:9例、グループ3:7例）、虹彩炎（グループ1:6例、グループ2:4例、グループ3:2例）、硝子体障害（グループ1:2例、グループ2:1例、グループ3:1例）、視力低下（グループ1:0例、グループ2:1例、グループ3:3例）及び眼圧上昇（グループ1:1例、グループ2:0例、グループ3:2例）等であった。

臨床検査値及びバイタルサインについては、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

抗ラニビズマブ抗体²²⁾は、全グループで認められなかった。

以上より申請者は、中心窓下CNVを伴うAMD患者に対し、本剤0.3～2.0mgの2又は4週ごとの漸増反復硝子体内投与による忍容性が示唆されたと考えることを説明した。

3) 第I/II相試験 (5.3.4.2-4: FVF2128g 試験<20■年■月～20■年■月>)

中心窓下CNVを伴う外国人AMD患者（目標症例60例、本剤0.3及び0.5mg群各24例、通常治療²³⁾群12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、通常治療を対照とした無作為化非遮蔽交叉比較試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、治療期第1期に、本剤（グループAでは0.3mg、グループBでは初回のみ0.3mg、2回目以降0.5mg）を4週ごとに4回反復硝子体内投与又は通常治療を実施し、治療期第1期の最終投与2週後に本剤群で有効性及び安全性が確認された症例は治療期第2期として本剤（グループAでは0.3mg、グループBでは0.5mg）を4週ごとに4回反復硝子体内投与すると設定され、治療期

²²⁾ 評価時期：スクリーニング期、投与28、56、84、112及び140日後又は投与中止時。

²³⁾ 治療担当医師又は治験責任医師が決定した標準治療。通常治療として、ペルテポルフィンPDTが第1期で7/11例、第2期で1/13例（第1期も通常治療群）に実施されたが、それ以外の治療は特に実施されていない。

第1期に本剤投与により有効性が確認されなかった症例又は忍容性が得られなかつた症例は、治療期第2期に通常治療を実施すると設定された。また、治療期第1期に通常治療を受け、再度本試験の組入れ基準への適格性を満たした症例は、治療期第2期に本剤（グループAでは0.3mg、グループBでは初回のみ0.3mg、2回目以降0.5mg）を4週ごとに4回硝子体内投与することを選択可能と設定され、適格性を満たさない又は本剤投与を希望しない症例に対しては、通常治療を実施すると設定された。なお、治療期第1期から治療期第2期への移行期間は2週間と設定された。

総投与症例64例（グループA:0.3mg-0.3mg（治療期第1期投与群-治療期第2期投与群、以下同様）:20例、0.3mg-通常治療群5例、通常治療-0.3mg群:4例、通常治療-通常治療群:1例、グループB:0.5mg-0.5mg群:22例、0.5mg-通常治療群6例、通常治療-0.5mg群:5例、通常治療-通常治療群:1例）全例が、有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目であるベースライン（投与開始日）から第1期終了時（投与14週後）でのETDRS視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離2m）の変化量（平均値±標準偏差）は、下表のとおりであり、本剤両用量群で同程度であった。本剤併用群では9.2±15.3文字、通常治療群では-5.1±9.6文字であり、本剤群と通常治療群で群間差が認められた（p=0.0014、Wilcoxon順位和検定）。また、治療期第2期の最終評価時における各治療群での最高矯正視力スコアについても、下表のとおりであり、本剤投与により視力改善が認められた。

表 各治療期の最終評価時における最高矯正視力のベースライン^{a)}からの変化量（文字数、測定開始距離2m）

第1期	通常治療			0.3 mg		0.5 mg	
	変化量 (例数)	-5.1±9.6 (11)		9.4±13.3 (25)		9.1±17.2 (28)	
第2期	通常治療	0.3 mg	0.5 mg	通常治療	0.3 mg	通常治療	0.5 mg
変化量 (例数)	— (0)	9.5±4.8 (4)	11.0±3.4 (5)	— (0)	12.8±14.7 (19)	9.0 (1)	15.0±14.2 (21)

平均値±標準偏差（例数）

a: 治療期第1期が通常治療群であった場合は、第2期の投与開始日をベースラインとした。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、第1期では通常治療群72.7%（8/11例）、0.3mg群100.0%（25/25例）、0.5mg群100.0%（28/28例）に認められ、第2期では通常治療群38.5%（5/13例）、0.3mg群100.0%（24/24例）、0.5mg群100.0%（27/27例）に認められた。死亡例は、後観察期に1例（肺炎、本剤0.5mg-0.5mg群）に認められたが、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、治療期第1期に8例（0.3mg群1例（失神）、0.5mg群7例（虹彩毛様体炎、眼内炎、副鼻腔炎、喘息、扁平上皮がん、低血圧及び小腸閉塞各1例））、治療期第2期に5例（0.3mg群3例（網膜静脈閉塞、尿路感染及び心室性期外収縮各1例）、0.5mg群2例（脊椎圧迫骨折及び痙攣・脳血管発作各1例））に認められたが、虹彩毛様体炎、眼内炎及び網膜静脈閉塞以外は因果関係が否定されている。

因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、第1期では通常治療群では認められず、0.3mg群80.0%（20/25例）、0.5mg群85.7%（24/28例）に認められ、第2期では通常治療群7.7%（1/13例）、0.3mg群91.7%（22/24例）、0.3mg群66.7%（18/27例）に認められ、主な事象は、第1期では虹彩毛様体炎（通常治療群0例、0.3mg群15例、0.5mg群20例）、虹彩炎（通常治療群0例、0.3mg群10例、0.5mg群16例）、硝子体炎（通常治療群0例、0.3mg群3例、0.5mg群9例）、視力低下（通常治療群0例、0.3mg群2例、0.5mg群6例）、硝子体浮遊物（通常治療群0例、0.3mg群3例、0.5mg群2例）、眼圧上昇（通常治療群0例、0.3mg群3例、0.5mg群1例）、硝子体剥離（通常治療群0例、0.3mg群2例、0.5mg群1例）、第2期では虹彩炎（通常治療群0例、0.3mg群14例、0.5mg群13例）、虹彩毛様体炎（通常治療群0例、0.3mg群14例、0.5mg群10例）、

硝子体炎（通常治療群 0 例、0.3 mg 群 4 例、0.5 mg 群 3 例）等であった。なお、本剤群で有害事象が多く認められた理由について申請者は、凍結乾燥製剤では申請製剤よりも眼炎症の発現率が高いことが FVF2428g 試験成績から示唆されており、本試験でも凍結乾燥製剤を使用していたためと考えていることを説明した。

臨床検査値及びバイタルサインについては、本剤投与群及び通常治療群とも臨床的に意味のある変動は認められなかった。

抗ラニビズマブ抗体の発現は、本剤 0.3 mg 投与群の 2 例で認められたが、投与開始前より抗ラニビズマブ抗体が認められており、本剤反復投与により、抗体価の上昇は認められなかった。

以上より申請者は、中心窓下 CNV を伴う AMD 患者に対し、本剤 0.3 及び 0.5 mg は同程度の有効性を示し、通常治療より有意に優れていたこと、また本剤投与により眼炎症が認められたが、反復投与により炎症の重症度が悪化することではなく、忍容性は概ね良好であると考えられることを説明した。

4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g 試験<20■年■月～20■年■月>）

Minimally classic 型又は occult 型の中心窓下 CNV を伴う外国人 AMD 患者（目標症例 720 例、各群 240 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化シャム対照二重遮蔽比較試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、シャム投与（硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを結膜に接触させる）又は本剤 0.3 mg あるいは 0.5 mg を硝子体内に 1 ヶ月に 1 回、計 24 回投与し、投与期間は 24 ヶ月と設定された。

無作為化された 716 例（シャム群 238 例、0.3 mg 群 238 例、0.5 mg 群 240 例）全例が ITT 集団及び有効性解析対象であり、治験薬を 1 度も投与されなかつた 3 例（シャム群 2 例及び本剤 0.5 mg 群 1 例）を除く 713 例（シャム群 236 例、0.3 mg 群 238 例、0.5 mg 群 239 例）が安全性解析対象であった。12 ヶ月投与完了例は、シャム群 212 例、0.3 mg 群 226 例、0.5 mg 群 226 例であり、24 ヶ月投与完了例²⁴⁾は、シャム群 190 例、0.3 mg 群 210 例、0.5 mg 群 215 例であった。なお、有効性の主要評価は、投与 12 ヶ月の成績を用いて実施することと計画された。

本試験では、有効性主要評価項目の解析前に、安全性に関する 3 回の中間解析が計画された。各中間解析における有意水準 (α) は、それぞれ 0.0001 を消費すると計画されたため、主要評価項目の解析時の α は 0.0497 と算出された。

主要評価項目である ITT 集団のベースライン（投与開始日）から投与 12 ヶ月後の ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 2 m）の減少が 15 文字未満であった症例の割合は、下表のとおりであり、本剤各群はシャム群と比較して、統計学的な有意差が認められた（本剤各群とも $p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定（ベースラインの CNV サブタイプ<minimally classic 型、classic CNV を含まない occult 型>及びベースラインの最高矯正視力スコア<54 文字以下、55 文字以上>で調整）、Hochberg-Bonferroni の多重比較）。また、投与 24 ヶ月後における成績についても同様であった（下表）。

²⁴⁾ 治験途中で、シャム群で 2 年目の投与を継続中の症例は、本剤 0.5 mg 群に移行することが可能とされ、投与 22 ヶ月後に 5 例、投与 23 ヶ月後に 7 例が移行した。なお、これらの症例は有効性評価項目についてはシャム群として集計され、安全性評価項目については本剤移行後のデータのみシャム群の集計から除外されている。

表 最高矯正視力スコアの減少が 15 文字未満の被験者の割合（測定開始距離 2 m）

	シャム群 (238 例)	本剤 0.3 mg 群 (238 例)	本剤 0.5 mg 群 (240 例)
投与 12 カ月後	62.2 % (148 例)	94.5 % (225 例)	94.6 % (227 例)
シャム群との差*	—	31.9 %	32.0 %
投与 24 カ月後	52.9 % (126 例)	92.0 % (219 例)	90.0 % (216 例)
シャム群との差*	—	38.7 %	36.6 %

*: Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みを用いて層を調整した重み付け推定値（ベースラインの CNV サブタイプ < minimally classic 型、classic CNV を含まない occult 型 > 及びベースラインの最高矯正視力スコア < 54 文字以下、55 文字以上 > で調整）

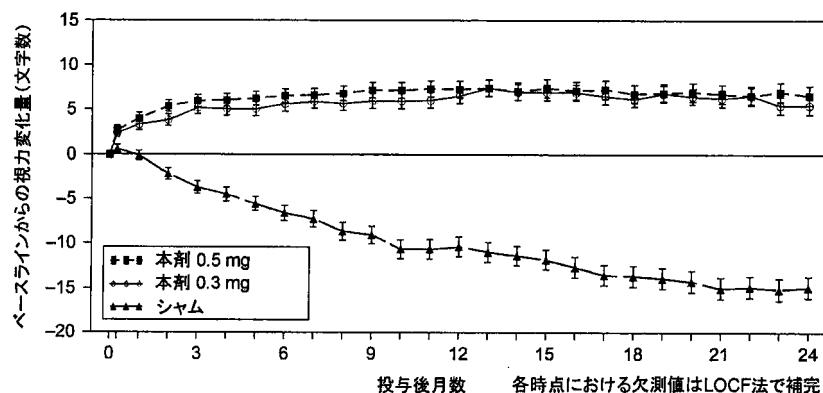
副次評価項目である ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 2 m）の変化量は下表のとおりであり、投与 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後でシャム群と比較して本剤群で視力の改善が認められた。また、ベースラインからの投与 24 ヶ月後までの最高矯正視力スコアの変化量の推移は下図のとおりであった。

表 最高矯正視力スコア及びベースラインからの変化量（文字数、測定開始距離 2 m）

	シャム群 (238 例)	本剤 0.3 mg 群 (238 例)	本剤 0.5 mg 群 (240 例)
ベースライン視力	53.7 ± 13.8	53.1 ± 12.9	53.7 ± 12.8
投与 12 カ月後			
最高矯正視力スコア	43.2 ± 17.7	59.6 ± 17.0	61.0 ± 17.0
ベースラインからの変化量	-10.5 ± 16.6	6.5 ± 12.7	7.2 ± 14.4
最小二乗平均値の群間差 [95 % 信頼区間] * (変化量)	—	16.8 [14.2, 19.4]	17.5 [14.8, 20.2]
投与 24 カ月後			
最高矯正視力	38.7 ± 17.7	58.5 ± 18.5	60.3 ± 18.8
ベースラインからの変化量	-14.9 ± 18.7	5.4 ± 15.2	6.6 ± 16.5
最小二乗平均値の群間差 [95 % 信頼区間] * (変化量)	—	20.1 [17.1, 23.0]	21.1 [18.1, 24.2]

平均値 ± 標準偏差

*: ベースラインの CNV 病変サブタイプ（minimally classic 型、classic CNV 型を含まない occult 型）と最高矯正視力（54 文字以下、55 文字以上）を層別因子とした ANOVA モデルにより算出



有害事象（臨床検査値異常を含む）は投与 24 ヶ月後までにシャム群 100.0 % (236/236 例)、0.3 mg 群 100.0 % (238/238 例)、0.5 mg 群 100.0 % (239/239 例) に認められ、死亡例は、シャム群 6 例（肺炎、死亡、心房細動・脳血管発作、結腸直腸がん・脳血管発作、うつ血性心不全・倦怠感及びうつ血性心不全・冠動脈閉塞・急性腎不全・腎動脈狭窄症・蜂巣炎・末梢血管障害各 1 例）、0.3 mg 群 5 例（心筋梗塞、肺炎、心原性ショック、股関節部骨折・脳血管発作及び心筋梗塞・肺炎・汎血球減少症・非ホジキンリンパ腫各 1 例）及び 0.5 mg 群 6 例（外傷性脳損傷、出血性卒中、喘息、帶状疱疹・脳血管発作、網膜出血・腸梗塞及び憩室穿孔・敗血症・肺の悪性新生物各 1 例）に認められたが、いず

れも本剤との因果関係は否定されている。各群で認められたその他の重篤な有害事象は下表のとおりであり、0.3 mg 群における虹彩毛様体炎、虹彩炎及びブドウ膜炎各 1 例、0.5 mg 群における虹彩毛様体炎 2 例、硝子体炎、眼圧上昇及びブドウ膜炎各 1 例以外は本剤との因果関係が否定されている。

表 その他重篤な有害事象

シャム群 84 例	黄斑変性 4 例、視力低下、B 細胞性リンパ腫、冠動脈疾患、胸痛、失神、心房細動、肺の悪性新生物、蜂巣炎、骨関節炎各 2 例、痛風、硝子体出血、網膜新生血管新生、網膜剥離、黄斑変性（対側眼）、視力低下（対側眼）、悪性黒色腫、圧迫骨折、胃腸炎、下部消化管出血、過量投与、気管気管支炎、急性胆嚢炎、狭心症、憩室、憩室炎、結腸がん、黄斑変性・下痢、再発乳がん、出血性胃潰瘍、上肢骨折、上腹部痛、心筋梗塞、腎細胞がん（病期不明）、喘息、唾液腺炎、胆嚢炎、末梢動脈閉塞性疾患、毛様細胞白血病、腰部脊椎管狭窄、肺炎、硝子体出血、網膜出血、黄斑変性、網膜出血、網膜新生血管新生（対側眼）、乳がん、網膜新生血管（対側眼）、骨関節炎、網膜出血（対側眼）、不整脈、網膜出血（対側眼）、大葉性肺炎、肺炎・慢性閉塞性肺疾患、胸痛・徐脈、失神、心房細動、心筋梗塞、縦隔の悪性新生物、穿孔性虫垂炎・大うつ病、失神・腰部脊椎管狭窄、骨盤骨折、心筋梗塞、股関節部骨折、三叉神経痛、冠動脈疾患、急性呼吸不全、うつ病・気管支炎、尿路性敗血症、蜂巣炎、うつ血性心不全・心筋梗塞、網膜新生血管新生・眼圧上昇（対側眼）、網膜新生血管新生（対側眼）、脳血管発作、脳血管発作（対側眼）、冠動脈疾患、視力低下・失神・動脈硬化症、うつ血性心不全・腎細胞がん（病期不明）、乳がん、うつ血性心不全・失神・蜂巣炎、十二指腸潰瘍、肺の悪性新生物、慢性閉塞性肺疾患、筋力低下・挫傷・痛風・心不全・冠動脈疾患・上腹部痛・穿孔ヘルニア・胆石症、一過性脳虚血発作・うつ血性心不全・肺炎・副鼻腔炎、うつ血性心不全・冠動脈閉塞・急性腎不全・腎動脈狭窄症・蜂巣炎・末梢血管障害各 1 例
0.3 mg 群 98 例	視力低下（対側眼）3 例、心房細動、網膜出血、黄斑変性（対側眼）、胸痛、股関節部骨折、失神、肺の悪性新生物各 2 例、黄斑変性、黄斑円孔、角膜擦過傷、眼内炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、視力低下、投薬過誤、網膜穿孔、網膜剥離、網膜瘢痕、眼帯状疱疹（対側眼）、網膜新生血管（対側眼）、心筋梗塞、肺炎、多発性骨髄腫、多発性骨折、アナフィラキシー反応、上室性不整脈、うつ血性心不全、下部消化管出血、関節炎、冠動脈疾患、急性気管支炎、急性心筋梗塞、急性胆嚢炎、胸骨骨折・虚血性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、結腸ポリープ、高血圧、膝蓋骨骨折、上肢骨折、小腸穿孔、髄膜腫、脊椎骨折、喘息、大動脈狭窄、脳血管発作、不安定狭心症、腹痛、ブドウ膜炎・網膜色素上皮剥離、視力低下・大葉性肺炎、視力低下・胸痛・黄斑変性（対側眼）、下肢骨折、黄斑変性（対側眼）、側頭動脈炎、食道腺がん・深部静脈血栓症・胸痛・骨関節炎・水腎症・慢性閉塞性肺疾患・股関節部骨折・脱水・関節炎・肺炎・起立性低血圧・股関節部骨折・狭心症・腎動脈狭窄症・骨盤痛・慢性閉塞性肺疾患・回転性めまい・肺炎・悪性黒色腫・胆嚢炎・一過性脳虚血発作・脳血管発作・尿路感染・背部痛・再発膀胱がん・蜂巣炎・穿孔ヘルニア・ニューロパシー・憩室炎・高血糖・潰瘍性食道炎・良性副甲状腺腫瘍・関節リウマチ・腎臓の良性新生物・心房細動・発声障害・網膜下線維症・外陰部がん・開放創・眼圧上昇・失神・肺炎・硝子体出血・結腸手術・貧血・緑内障（対側眼）・胃腸炎・結腸がん・網膜剥離（対側眼）・急性冠動脈症候群・不安定狭心症・ウイルス性肺炎・憩室・大腿骨頸部骨折・うつ血性心不全・肺炎・肺非小細胞がん・一過性脳虚血発作・うつ血性心不全・頭痛・炎症性乳がん第 3 期・急性呼吸窮迫症候群・セラチア性敗血症・胃腸出血・うつ血性心不全・動脈狭窄・創傷感染・腹部ヘルニア・膀胱移行細胞がん・急性腎不全・憩室炎・結腸癌・深部静脈血栓症・急性心筋梗塞・大葉性肺炎・肺炎・慢性閉塞性肺疾患・眼内炎・大腿骨骨折・治療薬毒性・肺炎・慢性閉塞性肺疾患・網膜新生血管（対側眼）・インフルエンザ・徐脈・深部静脈血栓症・背部痛・冠動脈疾患・くも膜下出血・挫傷・出血・心筋梗塞・心房粗動各 1 例
0.5 mg 群 87 例	黄斑変性（対側眼）、一過性脳虚血発作・憩室炎各 3 例、虹彩毛様体炎・胸痛・脳血管発作・肺炎各 2 例、誤った投与経路・黄斑変性・硝子体炎・硝子体出血・眼圧上昇・前房出血・網膜剥離・網膜穿孔・視力低下（対側眼）、網膜静脈閉塞（対側眼）、肩回旋筋腱板症候群・黄斑浮腫・過量投与・冠動脈狭窄・冠動脈疾患・冠動脈閉塞・急性気管支炎・急性腎不全・狭心症・結腸がん・腱断裂・十二指腸潰瘍・腎結石症・腎動脈狭窄症・憩室・脾炎・穿孔性虫垂炎・脱水・洞不全症候群・乳がん第 2 期・脳虚血・鼻出血・非心臓性胸痛・非ホジキンリンパ腫・肥満・不安・ブドウ球菌感染・ヘルコバクター感染・骨端症・網膜色素上皮剥離・肺炎・眼内炎・胸膜痛・視力低下・脳血管発作・眼内炎・心房細動・黄斑変性・胃腸炎・眼圧上昇・肺炎・心房細動・肺の悪性新生物・間質性肺疾患・心筋梗塞・胃腸出血・慢性閉塞性肺疾患・失神・房室ブロック・冠動脈疾患・肺塞栓症・血栓症・骨盤骨折・気胸・肺炎・白血病・脾臓の悪性新生物・心房細動・慢性閉塞性肺疾患・ブドウ膜炎・憩室炎・半月板障害・膀胱脱・骨髓炎・敗血症・失神・上部消化管出血・うつ血性心不全・心膜炎・眼外傷・肺炎・慢性閉塞性肺疾患・冠動脈疾患・治療薬毒性・肺腺がん・血管迷走神経性失神・心房細動・脳血管発作・憩室穿孔・敗血症・肺の悪性新生物・肝臓癌・敗血症・貧血・冠動脈疾患・頸動脈狭窄・椎間板変性症・上腕骨骨折・心筋梗塞・心房粗動・処置合併症・創傷感染・肺炎・胸痛・心房細動・非心臓性胸痛・複雑部分発作・冠動脈閉塞・胸水・脱水・マロリー・ワイス症候群・細菌性肺炎・喘息・肺気腫・慢性閉塞性肺疾患・投薬過誤・急性肺炎・頸動脈狭窄・股関節部骨折・低血糖症各 1 例

因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム群 12.3 % (29/236 例)、0.3 mg 群 23.9 % (57/238 例) 及び 0.5 mg 群 23.8 % (57/239 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定されなかつた主な有害事象

	シャム群 (236 例)	0.3 mg 群 (238 例)	0.5 mg 群 (239 例)
虹彩炎	6 (2.5)	11 (4.6)	12 (5.0)
硝子体炎	1 (0.4)	11 (4.6)	15 (6.3)
眼圧上昇	2 (0.8)	12 (5.0)	13 (5.4)
硝子体浮遊物	1 (0.4)	13 (5.5)	12 (5.0)
例数 (%)			

臨床検査値変動及びバイタルサインについて、投与群間で差異は認められなかった。
抗ラニビズマブ抗体の発現例数及び発現率は下表のとおりであった。

表 抗ラニビズマブ抗体の発現例数及び発現率（抗ラニビズマブ抗体陽性例数/評価例数 (%)）

	シャム群 ²⁵⁾ (236 例)	0.3 mg 群 (238 例)	0.5 mg 群 (239 例)
スクリーニング期	1/215 (0.5)	2/215 (0.9)	0/218 (0)
投与 6 カ月後	3/201 (1.5)	3/211 (1.4)	3/207 (1.4)
投与 12 カ月後	4/206 (1.9)	6/222 (2.7)	4/218 (1.8)
投与 24 カ月後	2/182 (1.1)	9/206 (4.4)	13/208 (6.3)

以上より申請者は、Minimally classic 型又は occult 型の中心窓下 CNV を伴う AMD に対する本剤 0.3 及び 0.5 mg の有効性及び安全性が示され、その効果は長期に渡り持続することが示されたと考えることを説明した。

5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: FVF3192g 試験<20■年■月～20■年■月■日 (データカットオフ)>)

中心窓下 CNV (特に病型サブタイプは規定されていない) を伴う外国人 AMD 患者 (目標症例数 180 例、各群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化シャム対照二重遮蔽比較試験が実施された (薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、シャム投与又は本剤 0.3 又は 0.5 mg を硝子体内に、投与 3 回目までは 4 週ごと、その後は 3 ヶ月ごとに投与し、シャム群の症例は、2 年目から本剤 0.5 mg 群への移行を可能とし、投与期間は 24 ヶ月 (計 10 回投与) と設定された。なお、本申請では投与 12 ヶ月後までの試験成績が提出されている。

無作為化された 184 例 (シャム群 63 例、0.3 mg 群 60 例、0.5 mg 群 61 例) 全例が ITT 集団及び有効性解析対象であり、治験薬を 1 度も投与されなかった 2 例 (シャム群 1 例、0.3 mg 群 1 例) を除く 182 例 (シャム群 62 例、0.3 mg 群 59 例、0.5 mg 群 61 例) が安全性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団のベースライン (投与開始日) から投与 12 ヶ月後の ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア (測定開始距離 4 m) の平均変化量は下表のとおりであり、本剤各群ともシャム群と比較して、統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、ベースラインの CNV 病変サブタイプ<predominantly classic 型、minimally classic 型、classic CNV を含まない occult 型>及び最高矯正視力スコア<54 文字以下、55 文字以上>を層別因子とした ANOVA、Hochberg-Bonferroni の多重比較)。また、ベースラインからの投与 12 ヶ月後までの最高矯正視力スコアの変化量の推移は下図のとおりであった。

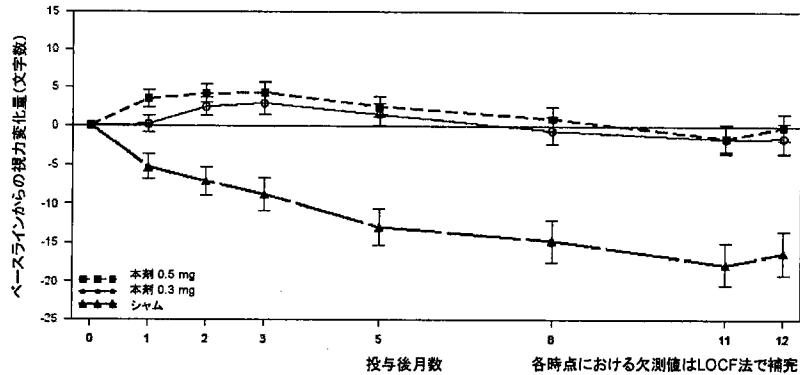
表 ベースラインからの投与 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量 (文字数、測定開始距離 4 m)

	シャム群 (63 例)	0.3 mg 群 (60 例)	0.5 mg 群 (61 例)
ベースライン視力	55.1 ± 13.9	55.8 ± 12.2	53.7 ± 15.5
最高矯正視力スコア	38.8 ± 21.1	54.2 ± 18.7	53.6 ± 19.6
ベースラインからの変化量	-16.3 ± 22.3	-1.6 ± 15.1	-0.2 ± 13.1
最小二乗平均値の群間差* (変化量)	-	13.8*	14.7*

平均値 ± 標準偏差

*: $p < 0.0001$ (ベースラインの CNV 病変サブタイプ (predominantly classic 型、minimally classic 型、classic CNV を含まない occult 型) 及び最高矯正視力スコア (54 文字以下、55 文字以上) を層別因子とした ANOVA、Hochberg-Bonferroni の多重比較)

²⁵⁾ シャム群で認められた抗体は、アーチファクト、非特異的な抗 Fab 抗体又は前治療薬 (抗体製剤) の影響の可能性が考えられている。



副次評価項目である投与 12 ヶ月後の ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 4 m）の減少が 15 文字未満であった症例の割合は、シャム群で 49.2 % (31/63 例)、0.3 mg 群で 83.3 % (50/60 例)、0.5 mg 群で 90.2 % (55/61 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム群で 98.4 % (61/62 例)、0.3 mg 群で 94.9 % (56/59 例)、0.5 mg 群で 96.7 % (59/61 例) に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は、シャム群で 14 例（視力低下 3 例、網膜出血 2 例、黄斑変性、黄斑浮腫、脈絡膜血管新生、脊椎管狭窄症、胆石症、骨関節炎、黄斑変性・インフルエンザ様疾患・心室性頻脈、虚血性心筋症・甲状腺腺腫・心房細動、視力低下・股関節部骨折・肺炎各 1 例）、0.3 mg 群で 13 例（股関節部骨折 2 例、黄斑浮腫、黄斑変性、眼出血、網膜出血、胃潰瘍、冠動脈疾患、小腸閉塞、転倒、視力低下・結腸がん、眼内炎（対側眼）・視力低下（対側眼）、冠動脈疾患・胆嚢炎各 1 例）、0.5 mg 群で 11 例（心房細動 2 例、誤った投与経路、視力低下、黄斑変性、視力低下（対側眼）、歩行障害、憩室炎、呼吸不全・腹痛、網膜出血（対側眼）・転倒、カテーテル留置部位出血・動脈閉塞性疾患各 1 例）が認められたが、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なかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム群で 4.8 % (3/62 例)（虹彩炎、黄斑変性、網膜出血及び眼圧上昇各 1 例）、0.3 mg 群 3.4 % (2/59 例)（眼刺激、虹彩毛様体炎、硝子体浮遊物各 1 例）、0.5 mg 群で 11.5 % (7/61 例)（眼刺激、虹彩毛様体炎、虹彩炎、角膜症、眼部不快感、硝子体浮遊物、硝子体炎及び拡張期血圧上昇各 1 例及び眼圧上昇 2 例）に認められた。眼以外の事象は、0.5 mg 群で 1 例（拡張期血圧上昇 1 例）に認められた。

臨床検査値異常及びバイタルサインは、投与群間で差異は認められなかった。

抗ラニビズマブ抗体の発現は、スクリーニング期にシャム群 1 例²⁵⁾、12 カ月後では 0.5 mg 群 2 例に認められた。

以上より申請者は、CNV を伴う AMD に対し、本剤 0.3 及び 0.5 mg を投与 3 回目までは 4 週ごと、その後は 3 ヶ月ごとに硝子体内投与した際に、視力は維持され、忍容性も特に問題はなく、本剤の有効性及び安全性が示されたと考えることを説明した。

6) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g 試験<20■年■月～20■年■月>)

Predominantly classic 型の中心窓下 CNV を伴う外国人 AMD 患者（目標症例数 426 例、各群 142 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ベルテポルフィン PDT を対照とした無作為化二重遮蔽比較試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤群では、本剤 0.3 又は 0.5 mg を硝子体内に 4 週ごとに 1 回、計 24 回投与し、フルオレセイン蛍光眼底造影像の評価結果に基づき、シャム PDT（生理食塩水を静脈内投与し、レーザーを照射）を必要に応じて 3 ヶ月ごとに施行すると設定され、ベルテポルフィン PDT 群²⁶⁾（以下、PDT 群）では、硝子体内シャム投与を 4 週ごとに 1 回、計 24 回行い、フルオレセイン蛍光眼底造影像の評価結果に基づき、ベルテポルフィン PDT を必要に応じて 3 ヶ月ごとに施行すると設定された。投与期間は 24 ヶ月と設定された。

本試験では、安全性に関する 4 回の中間解析が計画された。各中間解析における有意水準 (α) は、それぞれ 0.0001 を消費すると計画されたため、主要評価項目の解析時の α は 0.0246 (片側) と算出された。

無作為化された 423 例 (PDT 群 143 例、0.3 mg 群 140 例、0.5 mg 群 140 例) 全例が ITT 集団及び有効性解析対象であり、治験薬を 1 度も投与されなかった 0.3 mg 群 3 例を除く 420 例 (PDT 群 143 例、0.3 mg 群 137 例、0.5 mg 群 140 例) が安全性解析対象であった。12 ヶ月投与完了例は、PDT 群 127 例、0.3 mg 群 128 例、0.5 mg 群 131 例であり、24 ヶ月投与完了例は、PDT 群 110 例、0.3 mg 群 117 例、0.5 mg 群 116 例であった。

主要評価項目である ITT 集団のベースライン (投与開始日) から投与 12 ヶ月後の ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア (測定開始距離 2 m) の減少が 15 文字未満であった症例の割合は、下表のとおりであり、本剤各群の PDT 群との差の片側 100(1- α)% 信頼区間の下限値 (0.3 mg 群 21.8 %、0.5 mg 群 24.5 %) は、事前に定めた非劣性限界値 (-7.0 %) を上回っており、本剤各群の PDT 群に対する非劣性が示された。また、投与 24 ヶ月後における成績についても下表に示す。

表 最高矯正視力スコアの減少が 15 文字未満の被験者の割合

	PDT 群 (143 例)	0.3 mg 群 (140 例)	0.5 mg 群 (140 例)
投与 12 カ月後	64.3 % (92 例)	94.3 % (132 例)	96.4 % (134 例)
PDT 群との差*	—	30.1 %	32.6 %
片側 100 (1- α)% 信頼区間*	—	[21.8, —]	[24.5, —]
投与 24 カ月後	65.7 % (94 例)	90.0 % (126 例)	89.9 % (125 例)
PDT 群との差*	—	24.5 %	24.7 %
95 % 信頼区間*		[15.7, 33.3]	[15.8, 33.6]

a) $\alpha=0.0246$ (片側)

* : Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みを用いて層を調整した重み付け推定値 (ベースラインの最高矯正視力スコア <44 文字以下、45 文字以上> で調整)

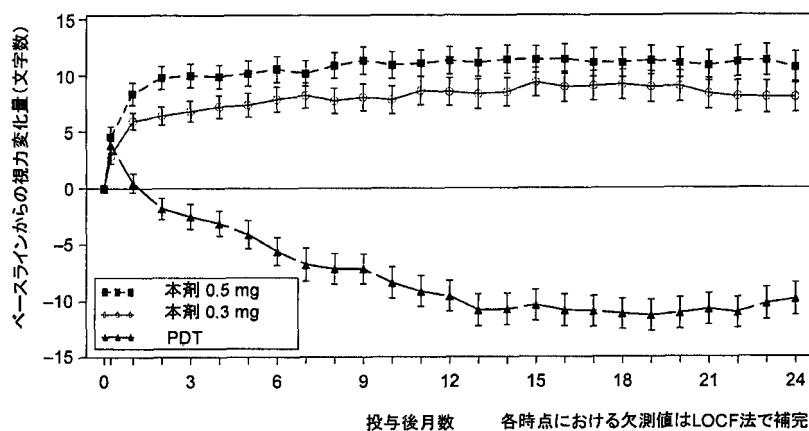
副次評価項目である ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア (測定開始距離 2m) の変化量は、下表のとおりであり、投与 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後で PDT 群に比して本剤群で視力の改善が認められた。また、ベースラインからの投与 24 ヶ月後までの最高矯正視力スコアの変化量の推移は下図のとおりであった。

²⁶⁾ 治験途中において、PDT 群で 2 年目の投与を継続中の症例は、本剤 0.3 mg 群に移行することが可能とされ、投与 18 ヶ月後に 5 例、投与 19 ヶ月後に 12 例、投与 20 ヶ月後に 7 例、投与 21 ヶ月後に 11 例、投与 22 ヶ月後に 8 例、投与 23 ヶ月後に 7 例が移行した。なお、これらの症例は有効性評価項目については PDT 群として集計され、安全性評価については本剤移行後のデータのみ PDT 群の集計から除外されている。

表 最高矯正視力スコア及びベースラインからの変化量（文字数、平均値 ± 標準偏差）

	PDT 群 (143 例)	0.3 mg 群 (140 例)	0.5 mg 群 (139 例)
ベースラインの最高矯正視力スコア	45.5 ± 13.1	47.0 ± 13.1	47.1 ± 13.2
投与 12 カ月後			
最高矯正視力スコア	36.0 ± 15.9	55.5 ± 19.3	58.2 ± 18.4
ベースラインからの変化量	-9.5 ± 16.4	8.5 ± 14.6	11.3 ± 14.6
最小二乗平均値の群間差*（変化量）	-	18.1	21.1
投与 24 カ月後			
最高矯正視力スコア	35.7 ± 17.4	55.0 ± 19.7	57.6 ± 19.4
ベースラインからの変化量	-9.8 ± 17.6	8.1 ± 16.2	10.7 ± 16.5
最小二乗平均値の群間差*（変化量）	-	18.0	20.7

* 最高矯正視力スコア（44 文字以下、45 文字以上）を層別因子とした ANOVA



有害事象（臨床検査値異常を含む）は、PDT 群 98.6 % (141/143 例)、0.3 mg 群 100.0 % (137/137 例)、0.5 mg 群 99.3 % (139/140 例) に認められ、死亡例は PDT 群 5 例（冠動脈疾患、腎細胞がん（病期不明）、心停止、慢性閉塞性肺疾患・肺炎、うつ血性心不全・心筋梗塞各 1 例）、0.3 mg 群 5 例（肺炎、呼吸停止・肺炎、硬膜下血腫・心停止、ウイルス感染・便秘、壊死性筋膜炎・徐脈・前立腺がん・蜂巣炎各 1 例）、0.5 mg 群 3 例（心不全、インフルエンザ・成長障害・尿路性敗血症、慢性心不全・慢性閉塞性肺疾患各 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。

重篤な有害事象は下表のとおりであり、PDT 群の投薬過誤及び心筋梗塞各 1 例、0.3 mg 群の誤った投与経路及び虚血性脳卒中各 1 例、0.5 mg 群の瞳孔反射障害及びブドウ膜炎各 1 例以外については、因果関係は否定されている。

PDT 群 50 例	視力低下 3 例、網膜出血、関節炎、心房細動各 2 例、投薬過誤、網膜剥離、アナフィラキシー反応、うつ血性心不全、関節痛、虚血性脳卒中、起立性低血压、呼吸困難、処置後出血、神経膠芽細胞腫、心拍数不整、穿孔性胃潰瘍、喘息、帶状疱疹、腸管閉塞、転倒、乳がん、尿路性敗血症、血管発作、肺炎、蜂巣炎、皮膚潰瘍、良性前立腺肥大症、黄斑変性・関節痛、網膜下線維症、結腸がん、視力低下・洞不全症候群、脈絡膜血管新生（対側眼）・背部損傷、投薬過誤（対側眼）・恶心、胃腸炎・心因性疼痛障害、脱水・貧血、回転性めまい・肺非小細胞がん第 3B 期、再発膀胱がん・膀胱がん、急性腎不全・急性胆囊炎、一過性脳虚血発作・うつ血性心筋症、うつ血性心不全・慢性閉塞性肺疾患、尿路感染・背部痛、小腸閉塞・心筋梗塞、うつ血性心不全・肺塞栓症、投薬過誤・冠動脈閉塞・不整脈、徐脈・肺水腫・非ホジキンリンパ腫、頸動脈狭窄・大腿動脈狭窄・末梢血管障害各 1 例
0.3 mg 群 47 例	肺炎、網膜剥離、胸痛各 2 例、網膜出血、誤った投与経路、硝子体出血、誤薬投与、視力低下、網膜出血（対側眼）、黄斑変性（対側眼）、片側失明（対側眼）、脈絡膜血管新生（対側眼）、関節炎、冠動脈疾患、気道うつ血、股関節部骨折、上部消化管出血、大腿動脈狭窄、胆石症、乳がん、脳梗塞、敗血症症候群、肺の悪性新生物、脾破裂、慢性閉塞性肺疾患、卵巣がん、良性前立腺肥大症、視力低下・視力低下（対側眼）、硝子体出血・失神、冠動脈疾患・喘息、腎感染・大動脈瘤、急性副腎皮質機能不全・肺炎、腎血管障害・肺炎、萎縮性胃炎・胸痛、虚血性脳卒中・筋外周辺帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）、唾液腺新生物・肺扁平上皮がん（病期不明）、前房出血・血行不全・コントロール不良の糖尿病、冠動脈疾患・転移性腎がん・転移性腎細胞がん、うつ血性心不全・心房細動・脱水・深部静脈血栓症・糞腫・膀胱膨満、うつ血性心不全・硬膜下血腫・心筋梗塞・小腸閉塞・腸管穿孔・腸管閉塞・肺気腫・肺塞栓症・肺動脈血栓症・胃腸炎・胃腸出血・冠動脈疾患・痔核・蜂巣炎・腰髄神経根障害各 1 例
0.5 mg 群 55 例	投薬過誤、胃腸出血、うつ血性心不全・心筋梗塞・慢性閉塞性肺疾患各 2 例、黄斑変性・眼内炎・前房出血・ブドウ膜炎・閉塞隅角線内障・網膜出血・網膜裂孔・黄斑変性（対側眼）、冠動脈疾患・基底細胞がん・急性心筋梗塞・下痢・呼吸窮迫・出血性十二指腸潰瘍・心房粗動・前立腺がん・脱水・多発性骨髄腫・肺炎・不安定狭心症・腹部絞扼性ヘルニア・腹部手術・膀胱癌・角膜擦過傷・瞳孔反射障害・黄斑変性（対側眼）・脳の悪性新生物・視力低下（対側眼）・尿路感染・大腿動脈狭窄・大葉性肺炎・一過性脳虚血発作・骨関節炎・狭心症・心筋梗塞・再発乳がん・治癒不良・胃潰瘍・側頭動脈炎・角膜擦過傷・網膜出血（対側眼）・肺がん・眼内炎・うつ血性心不全・心房細動・心房細動・糞腫・慢性閉塞性肺疾患・股関節部骨折・術後創感染・敗血症・急性骨髄炎・錯覚・腸管閉塞・筋骨格系胸痛・徐脈・脱水・心房細動・低血压・非心臓性胸痛・再発結腸がん・心筋梗塞・慢性閉塞性肺疾患・憩室・憩室炎・心房細動・視力低下（対側眼）・一過性脳虚血発作・精神状態悪化・肺炎・脈絡膜血管新生（対側眼）・うつ血性心不全・肺炎・貧血・うつ血性心不全・冠動脈疾患・急性呼吸不全・肺虚脱・胸痛・肺炎・蜂巣炎・慢性閉塞性肺疾患・投薬過誤・壞疽・限局性感染・高浸透圧をともなう糖尿病・心停止

因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、PDT 群 9.1 % (13/143 例)、0.3 mg 群 18.2 % (25/137 例) 及び 0.5 mg 群 13.6 % (19/140 例) に認められ、主な事象は、眼圧上昇（PDT 群 1 例、0.3 mg 群 10 例、0.5 mg 群 7 例）、虹彩炎（PDT 群 0 例、0.3 mg 群 2 例、0.5 mg 群 7 例）、硝子体炎（PDT 群 1 例、0.3 mg 群 3 例、0.5 mg 群 5 例）、視覚障害（PDT 群 1 例、0.3 mg 群 3 例、0.5 mg 群 0 例）、虹彩毛様体炎（PDT 群 0 例、0.3 mg 群 0 例、0.5 mg 群 3 例）、霧視（PDT 群 0 例、0.3 mg 群 3 例、0.5 mg 群 0 例）等であった。

臨床検査値異常及びバイタルサインは、投与群間で差異は認められなかつた。

抗ラニビズマブ抗体の発現例数及び発現率は下表のとおりであり、本剤 0.5 mg 群で抗ラニビズマブ抗体の発現率の増加が認められた。

表 抗ラニビズマブ抗体の発現例数及び発現率（抗ラニビズマブ抗体陽性例数/評価例数 (%)）

	PDT 群 (N=143)	0.3 mg 群 (N=137)	0.5 mg 群 (N=140)
スクリーニング期	2/131 (1.5)	4/125 (3.2)	1/123 (0.8)
投与 6 カ月後	2/114 (1.8)	2/120 (1.7)	4/116 (3.4)
投与 12 カ月後	2/125 (1.6)	2/123 (1.6)	5/129 (3.9)
投与 24 カ月後	1/60 (1.7)	2/111 (1.8)	9/110 (8.2)

以上より申請者は、Predominantly classic 型の中心窓下 CNV を伴う AMD に対する本剤 0.3 及び 0.5 mg の有効性及び安全性が示され、その効果は長期に渡り持続することが示されたと考えることを説明した。

＜審査の概略＞

(1) 加齢黄斑変性症（AMD）治療における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、中心窓下 CNV を伴う AMD の治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者の見

解を示すよう求めた。

申請者は、滲出型 AMD における網膜下では、段階的又は連続的に炎症、血管新生、そして新生血管の形成に至る病理的变化が起こり、炎症に対してステロイド等の抗炎症薬、血管新生に対しては抗 VEGF 薬、生成された新生血管に対してベルテポルフィンを用いた PDT が用いられていること (Augustin A et al, *Drug Aging*, 24, 979-990, 2007)、ベルテポルフィン PDT は既に存在する CNV を直接閉塞・萎縮させることから、視力を安定化させるが改善する例は限られていること、抗 VEGF 薬として、現時点で国際的に使用されている VEGF₁₆₅ の特異的阻害薬であるペガブタニブナトリウム (マクジエン®硝子体内注射用キット) についても、臨床試験の結果は、視力低下のリスクを低減するに留まり、視力の改善は得られなかったこと (Gragoudas ES et al, *N Eng J Med*, 351: 2805-2816, 2004) を説明した上で、本剤については、臨床試験において最高矯正視力スコアの改善が認められており、滲出型 AMD の治療において単独療法の第一選択薬となると考えることを説明した。

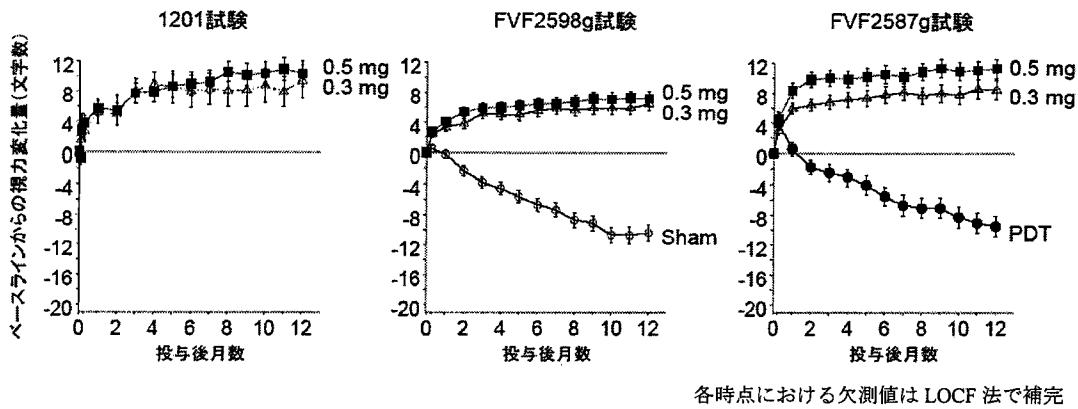
機構は、本剤の硝子体内投与により最高矯正視力スコアの改善が認められた臨床的意義は大きく、本剤は中心窓下 CNV を伴う AMD の治療において、新たな選択肢を提供することになり得ると考える。

(2) 国内外臨床試験成績の比較及び海外試験成績の利用可能性について

機構は、国内 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201) ではシャム群が設定されていないことから、中心窓下 CNV を伴う AMD 患者における国内外での自然経過推移及び臨床試験における患者背景及び臨床試験成績を比較し、日本人における本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人滲出型 AMD 患者 101 例 (放射線療法群 51 例、無治療群 50 例) を対象とした無作為化単遮蔽 (別評価者) 試験 (Kobayashi H et al, *Am J Ophthalmol*, 130: 617-635, 2000) の結果より、無治療群でのベースラインからの視力の変化量²⁷⁾ は、12 及び 24 ヶ月後でそれぞれ、 18.0 ± 14.7 及び 28.2 ± 18.5 文字減少したと報告されていること、海外臨床試験 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g 及びビスダイン海外臨床試験 (TAP 試験、VIP 試験、申請者社内資料)) におけるシャム群におけるベースラインからの視力の変化量 (投与 12 ヶ月: -10.5 ~ -20.0 文字、24 ヶ月: -14.9 ~ -25.1 文字) と同程度であり、滲出型 AMD の自然経過に国内外で差異はないと考えられたことを説明した。その上で申請者は、国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201) を開始する際、海外試験との比較可能性を考慮し、選択基準及び除外基準を可能な限り共通化しており、国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201) と同様の試験デザイン (1 ヶ月に 1 回 12 ヶ月間投与、測定開始距離 2 m) である海外第 III 相 2 試験 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移は、下図とおりであり、平均変化量の推移は視覚的に国内外で類似していたことから、海外試験成績を本剤の有効性の評価資料として利用することは可能であると考えることを説明した。

²⁷⁾ 当該論文では ETDRS 視力検査表が使われているものの、視力表示は logMAR であったことから、比較のために 0.1logMAR を最高矯正視力スコアの 5 文字分相当として換算されている。



各時点における欠測値は LOCF 法で補完

機構は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）では、ETDRS 視力検査表の測定開始距離を 2 m 及び 4 m と設定しているが、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）では 2 m のみを設定していることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、ETDRS 視力検査表が考案された原著（Ferris FL et al, *Am J Ophthalmol*, 94: 91-96, 1982）では、測定距離は 4 m を基本とし、視力が悪い場合には 1 m まで測定距離を短くして測定する方法が提示されているが、本剤の第Ⅰ相試験開始時点（20■年■月）で承認されていたベルテポルフィン PDT の第Ⅲ相試験（TAP 試験）において測定開始距離 2 m を採用しており、PDT との非劣性を検証することを目的とした FVF2587g 試験（5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5）では、TAP 試験での成績をもとに非劣性限界値を設定したことから、主要評価項目についても同様に 2 m と設定する必要があったこと、測定距離を変えて 2 回同様な視力検査を実施すると患者が疲労し、検査結果に影響を生じる可能性が懸念されたことを踏まえ、海外第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）では測定開始距離 2 m を主要評価項目とし、4 m については副次評価項目として投与 12 及び 24 ヶ月後のみ測定した結果、測定開始距離により本剤の有効性に大きな差異は認められなかつたことから、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）では、測定開始距離を 2 m と設定することで、国内外臨床試験成績の比較が可能になると判断したことを説明した。

機構は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）は、適切な対照が設定された比較臨床試験として実施されていないため、日本人 AMD 患者における本剤の有効性が検証されたとは言えないものの、本剤は希少疾病用医薬品であり、本疾患は最終的に失明に至る可能性があること、滲出型 AMD 患者における国内外での自然経過は同様と考えられること、本剤は硝子体内に投与され投与局所で有効性を示すと考えられること、国内外臨床試験デザインは対照群の設定を除きほぼ同様であることを踏まえると、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）の成績を海外臨床試験成績と比較しながら、本剤の有効性を評価することは可能と考える。その上で機構は、海外第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）では、主要評価項目である ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコアの変化量で、対照群に対し本剤群で有効性が示されていること、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）において、ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコアの変化量が海外第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）と同様に本剤群で改善する傾向にあることを踏まえると、国内外臨床試験成績より、滲出型 AMD に対する本剤の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。なお、今後の開発にあたっては、適切な対照を設定した比較臨床試験の実施についても考慮すべきと考える。

また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）で ETDRS 視力検査表を用いた視力変化における測定開始距離を 2 m と設定したことについては、測定開始距離が 4 m と設定された海外臨床試験成績と国内外臨床試験の比較可能性を踏まえて設定された経緯を確認し、評価する上で特に問題はない」と判断した。

（3）患者背景等による本剤の有効性の相違について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす患者背景等の因子について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤群の用法・用量が同一であった国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）及び海外第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）併合解析におけるベースラインからの最高矯正視力スコアの平均変化量について、患者背景（ベースラインにおける年齢、ベースラインにおける最高矯正視力スコア（ベースライン視力）、総病変面積、CNV 総面積及び CNV 病変サブタイプ）による層別解析結果は、下表のとおりであり、国内外ともに、年齢については、本剤群では 80 歳以上で 80 歳未満と比較して改善効果が小さくなる傾向が認められたこと、ベースライン視力については、55 文字以上の高値の群で改善効果が小さくなる傾向が認められたこと、ベースラインにおける CNV 病変サブタイプについては、occult 型に比べ predominantly classic 型での改善効果が高く、国内では、minimally classic 型での効果も高かったが検討した例数が少ないとから比較は困難であること、ベースラインの総病変面積及び CNV 総面積については、面積が大きいほど改善効果が小さくなる傾向が認められたことを述べ、多くのポイントでは、本剤 0.3 mg よりも 0.5 mg での改善効果の方が大きいと考えられたこと、国内試験については、各サブグループの症例数が少数であり、分布が均一でないため厳密な比較は困難であるが、全体としては海外試験と同様の傾向にあると考えていることを説明した。

表 患者背景により層別した投与 12 カ月後の治療対象眼における最高矯正視力スコアの変化量
(EDTRS 視力検査表、測定開始距離 2 m)

	国内 1201 試験 (パート B)		海外試験併合解析 (FVF2598g 試験、FVF2587g 試験)			
	0.3 mg 群	0.5 mg 群	シャム群	PDT 群	0.3 mg 群	0.5 mg 群
評価例数	35	41	238	143	378	379 ^a
年齢						
75 歳未満	10.5 ± 12.1 (24)	11.3 ± 11.4 (23)	-8.0 ± 16.1 (78)	-8.6 ± 18.8 (43)	9.1 ± 13.4 (114)	9.4 ± 14.5 (135)
75 歳以上	10.8 ± 7.7 (5)	13.6 ± 10.0 (13)	-11.7 ± 15.7 (68)	-9.1 ± 15.6 (36)	8.5 ± 12.8 (114)	10.5 ± 15.2 (94)
80 歳未満	4.0 ± 18.5 (6)	-1.4 ± 4.1 (5)	-11.6 ± 17.7 (92)	-10.4 ± 15.3 (64)	4.9 ± 13.7 (150)	7.0 ± 14.3 (150)
80 歳以上						
ベースラインの最高矯正視力スコア						
45 文字未満	14.2 ± 9.0 (13)	8.1 ± 10.2 (17)	-0.8 ± 13.6 (57)	-3.1 ± 13.5 (66)	7.7 ± 14.5 (126)	11.5 ± 15.8 (117)
45 文字以上	12.3 ± 13.3 (12)	13.9 ± 14.3 (11)	-10.2 ± 13.5 (52)	-14.8 ± 15.6 (29)	10.1 ± 14.0 (83)	11.7 ± 14.9 (95)
55 文字未満	-0.1 ± 12.2 (10)	10.7 ± 9.2 (13)	-14.8 ± 17.3 (129)	-15.3 ± 17.6 (48)	5.5 ± 12.1 (169)	5.1 ± 12.8 (167)
55 文字以上						
CNV 病変サブタイプ						
predominantly classic 型	11.7 ± 11.6 (9)	13.2 ± 11.5 (10)	- (0)	-9.0 ± 15.8 (141)	8.8 ± 14.3 (135)	11.2 ± 14.6 (135)
minimally classic 型	12.5 ± 15.8 (12)	12.4 ± 11.0 (17)	-10.3 ± 15.8 (87)	-46.5 ± 20.5 (2)	6.3 ± 13.6 (91)	7.5 ± 16.7 (96)
classic CNV を伴わない occult 型	5.4 ± 10.3 (14)	6.2 ± 10.6 (14)	-10.6 ± 17.1 (151)	- (0)	6.4 ± 12.5 (152)	7.2 ± 12.8 (148)
ベースラインの総病変面積						
1DA 未満	16.0 ± 11.9 (4)	9.5 ± 8.7 (8)	-5.0 ± 16.6 (9)	-12.4 ± 14.8 (44)	9.2 ± 12.3 (52)	13.1 ± 15.0 (61)
1DA 以上	7.9 ± 11.0 (7)	16.9 ± 13.2 (11)	-9.2 ± 14.7 (30)	-8.3 ± 16.7 (41)	8.8 ± 13.8 (76)	13.9 ± 13.3 (65)
2DA 未満	6.3 ± 15.1 (12)	1.7 ± 7.3 (6)	-12.9 ± 17.5 (34)	-8.1 ± 17.7 (28)	7.1 ± 12.4 (54)	8.9 ± 12.0 (58)
2DA 以上						
3DA 未満	11.4 ± 11.8 (12)	10.4 ± 9.8 (12)	-9.0 ± 14.8 (80)	-9.9 ± 17.5 (25)	6.7 ± 13.5 (117)	6.4 ± 15.3 (104)
3DA 以上						
5DA 未満						

	国内 1201 試験 (パート B)		海外試験併合解析 (FVF2598g 試験、FVF2587g 試験)			
	0.3 mg 群	0.5 mg 群	シャム群	PDT 群	0.3 mg 群	0.5 mg 群
評価例数	35	41	238	143	378	379 ^{a)}
SDA 以上	- (0)	8.0 ± 11.9 (4)	-11.8 ± 18.5 (85)	0.0 ± 15.1 (5)	5.3 ± 14.5 (79)	4.7 ± 14.4 (91)
ベースラインの CNV の総面積						
1DA 未満	12.7 ± 12.0 (6)	12.3 ± 9.7 (13)	-4.9 ± 15.7 (10)	-11.2 ± 15.3 (65)	10.0 ± 12.9 (79)	12.6 ± 15.0 (86)
1DA 以上	13.0 ± 13.0 (8)	14.4 ± 16.0 (8)	-8.9 ± 15.0 (30)	-9.5 ± 17.0 (38)	7.3 ± 13.8 (61)	12.2 ± 13.0 (66)
2DA 未満						
2DA 以上	3.6 ± 13.7 (14)	5.7 ± 9.7 (9)	-11.3 ± 18.7 (39)	-7.7 ± 20.1 (20)	8.6 ± 13.7 (59)	8.3 ± 11.8 (48)
3DA 未満						
3DA 以上	14.4 ± 8.1 (7)	9.8 ± 8.3 (8)	-9.9 ± 14.8 (78)	-5.2 ± 15.0 (19)	5.7 ± 12.2 (106)	6.6 ± 15.5 (95)
5DA 未満						
5DA 以上	- (0)	8.3 ± 14.6 (3)	-11.9 ± 18.0 (81)	-26 (1)	5.4 ± 15.0 (73)	4.8 ± 14.5 (84)

DA: Disc Area、() は各サブグループにおける評価例数

a) 有効性評価例数は 380 例であるが、1 例においてベースライン時の最高矯正視力スコアのデータが欠測していたため、解析から除外されている。

機構は、提示された国内外臨床試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g) のサブグループ解析結果より、いくつかの傾向は示唆されているが、本剤のシャム群に対する有効性は、ほぼ一貫して認められており、年齢、視力、病変サブタイプ及び病変面積等によって、特に本剤の投与対象を規定する必要はないと考える。なお、本剤の有効性だけでなく安全性等も含めて、これらの要因が及ぼす影響については、製造販売後調査において、引き続き検討が必要と考える。

(4) 用法・用量について

1) 臨床推奨用量を 0.5 mg とすることの妥当性について

機構は、本剤 0.3 及び 0.5 mg の有効性を比較し、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201) 及び海外第 III 相 3 試験 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g) の最高矯正視力スコアの用量群間の比較は下表のとおりであり、いずれの試験でも 2 用量群間の比較を目的とはしていないが、これらの結果から本剤 0.5 mg 群では本剤 0.3 mg 群と比較してより改善する傾向が認められ、一部の評価項目及び評価時期では 2 用量群間での統計学的な有意差が認められたことを説明した。なお申請者は、国内試験に関しては、症例数が少ないものの海外試験と大きく異なるものではないと考える旨を併せて説明した。

表 EDTRS 視力検査表による最高矯正視力スコアの用量群間比較（群間差）

		15 文字以上増加した被験者の割合 (%) ^{a)}	ベースラインからの平均変化量 (文字) ^{b)}	減少が 15 文字未満の被験者の割合 (%) ^{a)}	Snellen 20/200 以下に相当する被験者の割合 (%) ^{a)}
国内 1201 試験 (パート B、測定開始距離 2 m、5.3.5.2-1、5.3.5.2-5)	投与 6 ヶ月後	-9.9 (34.3/24.4) p=0.4478	0.9 (8.1/9.0) p=0.7135	2.9 (97.1/100) p=0.4605	-7.0 (14.3/7.3) p=0.4587
	投与 12 ヶ月後	-5.4 (37.1/31.7) p=0.6365	1.0 (9.5/10.5) p=0.7149	2.9 (97.1/100) p=0.4605	1.6 (5.7/7.3) p=1.0000
FVF2598g 試験 (測定開始距離 2 m、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)	投与 6 ヶ月後	1.9 (22.3/24.2) p=0.6232	0.9 (5.6/6.5) p=0.4213	4.6 (93.7/98.3) p=0.0095	-3.4 (12.6/9.2) p=0.2274
	投与 12 ヶ月後	9.0 (24.8/33.8) p=0.0314	0.7 (6.5/7.2) p=0.5559	0.0 (94.5/94.6) p=0.9825	-0.5 (12.2/11.7) p=0.8612
	投与 24 ヶ月後	7.3 (26.1/33.3) p=0.0815	1.1 (5.4/6.6) p=0.4458	-2.0 (92.0/90.0) p=0.4410	0.3 (14.7/15.0) p=0.9280
FVF2587g 試験 (測定開始距離 2 m、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5)	投与 6 ヶ月後	2.4 (29.3/31.7) p=0.6673	2.7 (7.9/10.6) p=0.0954	4.3 (92.9/97.1) p=0.1028	-4.3 (18.6/14.3) p=0.3332
	投与	4.6 (35.7/40.3)	2.8 (8.5/11.3)	2.1 (94.3/96.4)	-5.7 (22.1/16.4)

		15 文字以上増加した被験者の割合 (%) ^{a)}	ペースラインからの平均変化量 (文字) ^{b)}	減少が 15 文字未満の被験者の割合 (%) ^{a)}	Snellen 20/200 以下に相当する被験者の割合 (%) ^{a)}
	12 ヶ月後	p=0.4313	p=0.1102	p=0.4015	p=0.2256
	投与 24 ヶ月後	6.7 (34.3/41.0) p=0.2466	2.7 (8.1/10.7) p=0.1761	-0.1 (90.0/89.9) p=0.9840	-2.9 (22.9/20.0) p=0.5602
FVF3192g 試験 ^{c)} (測定開始距離 4m、 5.3.5.1-3)	投与 5 ヶ月後	-5.1 (11.7/6.6) p=0.3283	1.1 (1.4/2.5) p=0.5800	5.1 (88.3/93.4) p=0.3283	4.8 (10.0/14.8) p=0.4275
	投与 12 ヶ月後	1.4 (11.7/13.1) p=0.8090	1.4 (-1.6/-0.2) p=0.5905	6.8 (83.3/90.2) p=0.2674	1.3 (23.3/24.6) p=0.8714

0.5 mg 群から 0.3 mg 群を減じた群間差 (本剤 0.3 mg 群/0.5 mg 群)

a) 1201 試験 : Fisher の直接確率法、 FVF2598g 試験、 FVF2587g 試験及び FVF3192g 試験 : Pearson の χ^2 検定

b) ANOVA モデルからの t 検定

c) 投与 6 ヶ月後の評価を実施しなかったため、投与 5 ヶ月後の評価結果を提示

機構は、本剤 0.3 mg 及び 0.5 mg の安全性を比較し、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201) 及び海外第 III 相 3 試験 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g) における有害事象の発現率は下表のとおりであり、本剤 0.3 mg 群及び 0.5 mg 群の有害事象の発現率、死亡例の発現率及び重篤な有害事象の発現率は同程度であり、対照群 (シャム群、PDT 群) と比較しても明らかな差異はないと考えることを説明した。また申請者は、有害事象の発現状況についても、発現した事象、各事象の発現頻度及び重症度についても用量間で大きな差異はなかったことを説明した。

表 有害事象発現率

			評価 例数	有害事象		死亡例	重篤な有害事象	
				治療対象眼	眼以外		治療対象眼	眼以外
国内 1201 試験 (パート B)	投与 6 カ月後	0.3 mg 群	35	32 (91.4)	16 (45.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
		0.5 mg 群	41	33 (80.5)	19 (46.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	4 (9.8)
	投与 12 カ月後	0.3 mg 群	35	33 (94.3)	23 (65.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
		0.5 mg 群	41	34 (82.9)	25 (61.0)	1 (2.4)	2 (4.9)	5 (12.2)
FVF2598g 試験 ^{a)}	投与 12 カ月後	シャム群	236	229 (97.0)	192 (81.4)	0 (0.0)	12 (5.1)	39 (16.5)
		0.3 mg 群	238	233 (97.9)	212 (89.1)	1 (0.4)	15 (6.3)	43 (18.1)
		0.5 mg 群	239	233 (97.5)	200 (83.7)	2 (0.8)	15 (6.3)	44 (18.4)
	投与 24 カ月後	シャム群	236	234 (99.2)	214 (90.7)	6 (2.5)	17 (7.2)	73 (30.9)
		0.3 mg 群	238	236 (99.2)	228 (95.8)	4 (1.7)	20 (8.4)	82 (34.5)
		0.5 mg 群	239	235 (98.3)	228 (95.4)	4 (1.7)	21 (8.8)	76 (31.8)
FVF2587g 試験 ^{b)}	投与 12 カ月後	PDT 群	143	138 (96.5)	114 (79.7)	2 (1.4)	6 (4.2)	28 (19.6)
		0.3 mg 群	137	129 (94.2)	103 (75.2)	3 (2.2)	6 (4.4)	20 (14.6)
		0.5 mg 群	140	132 (94.3)	119 (85.0)	2 (1.4)	8 (5.7)	28 (20.0)
	投与 24 カ月後	PDT 群	143	139 (97.2)	130 (90.9)	3 (2.1)	11 (7.7)	48 (33.6)
		0.3 mg 群	137	133 (97.1)	121 (88.3)	2 (1.5)	10 (7.3)	40 (29.2)
		0.5 mg 群	140	135 (96.4)	135 (96.4)	1 (0.7)	13 (9.3)	47 (33.6)
FVF3192g 試験	投与 12 カ月後	シャム群	62	57 (91.9)	40 (64.5)	0 (0.0)	9 (14.5)	6 (9.7)
		0.3 mg 群	59	51 (86.4)	46 (78.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	8 (13.6)
		0.5 mg 群	61	47 (77.0)	40 (65.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	7 (11.5)

発現例数 (%)

a) FVF2598g 試験の 24 カ月の集計では、シャム群から本剤 0.5 mg へクロスオーバーした後のデータは除外

b) FVF2587g 試験の 24 カ月の集計では、PDT 群から本剤 0.3 mg へクロスオーバーした後のデータは除外

以上を踏まえ申請者は、ベネフィット/リスクの観点より本剤の臨床推奨用量を 0.5 mg とすることが妥当であると考えられることを説明した。

機構は、国内外臨床試験の成績から、安全性に特に大きな差異は認められていないこと、有効性については、0.5 mg が 0.3 mg よりも上回る傾向が認められており、海外での承認用量が 0.5 mg であることも参考にすると、本剤の臨床推奨用量を 0.5 mg と設定することに特に問題はないと考える。

2) 本剤の投与間隔について

機構は、本剤の投与間隔の設定について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅲ相2試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5: FVF2587g)の投与期間別の最高矯正視力スコアの平均変化量は下表のとおりであり、最高矯正視力スコアは、月1回の硝子体内投与により投与開始2~3ヶ月後までに急速に増加し、以後の最高矯正視力スコアの増加はわずかであったことから、3ヶ月後まではプラターに達すると考えられたこと、国内第I/II相試験(5.3.5.2-1及び5.3.5.2-5: 1201)においても本剤群における最高矯正視力スコアの平均変化量は海外第Ⅲ相2試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5: FVF2587g)と同様の推移を示すことから、本剤投与開始から3ヶ月間の導入期には月1回の硝子体内投与が必要であると考えられることを説明した。また申請者は、投与開始から3ヶ月以降の維持期については、海外第I相試験(5.3.4.2-3: FVF2425g)では、2又は4週間に1回投与したとき²⁸⁾の最終投与4週後(投与140日)におけるベースラインからのETDRS視力検査表における視力の変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ 11.9 ± 10.5 又は 5.2 ± 17.6 文字、網膜厚の変化量もそれぞれ -244.0 ± 137.3 又は $-178.0 \pm 136.4 \mu\text{m}$ であり、2又は4週間投与で視力及び網膜厚に対する効果に大きな差が認められなかったことから、投与間隔としては最短で1ヶ月と設定することが適切と考えられることを説明した。

表 投与期間別の最高矯正視力スコアの平均変化量(文字数)

	評価時期	最高矯正視力スコアの変化量	対照群 ^{a)}	本剤0.3mg群	本剤0.5mg群
FVF2598g試験 (測定開始距離2m、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)	投与開始 3ヶ月後	ベースラインからの平均変化量	-3.8	5.2	6.3
		95%信頼区間	[−5.2, −2.3]	[3.9, 6.6]	[4.9, 7.6]
		p値 ^{b)}	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	投与開始 12ヶ月後	投与開始3ヶ月からの平均変化量	-7.1	1.6	1.5
		95%信頼区間	[−9.1, −5.1]	[0.5, 2.8]	[0.1, 3.0]
		p値 ^{b)}	<0.0001	0.0068	0.0398
FVF2587g試験 (測定開始距離2m、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5)	投与開始 3ヶ月後	ベースラインからの平均変化量	-2.5	7.2	10.3
		95%信頼区間	[−4.8, −0.1]	[5.3, 9.0]	[8.2, 12.4]
		p値 ^{b)}	0.0379	<0.0001	<0.0001
	投与開始 12ヶ月後	投与開始3ヶ月からの平均変化量	-7.0	2.0	1.8
		95%信頼区間	[−9.5, −4.5]	[0.0, 4.0]	[0.0, 3.6]
		p値 ^{b)}	<0.0001	0.0490	0.0513

a) FVF2598g試験: シャム群、FVF2587g試験: PDT群

b) 対応のあるt検定

さらに申請者は、投与開始3ヶ月以降の投与間隔について、海外第Ⅲ相3試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5: FVF2587g)において、投与3ヶ月後に最高矯正視力スコアがベースラインから5文字以上増加した症例及び当該症例のうち投与12ヶ月後の視力変化が投与3ヶ月以降から5文字未満の減少であった症例の割合は下表のとおりであり、1ヶ月に1回の硝子体内投与が継続された海外FVF2598g試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2)の本剤併用群では67.6%(152/225例)、海外FVF2587g試験(5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5)では66.5%(109/164例)であったこと、投与開始3ヶ月以降は3ヶ月に1回の硝子体内投与が行われた海外FVF3192g試験(5.3.5.1-3)の本剤併用群では36.7%(18/49例)であったことから、維持期(投与開始3ヶ月以降)においては1ヶ月に1回の投与が3ヶ月に1回の投与よりも有効性に優れるが、3ヶ月に1回の投与においても一部の患者では視力を維持できる可能性があると考えられたことを説明した。

²⁸⁾ FVF2425g試験におけるグループ2(2週間投与)及びグループ3(4週間投与)の成績を提示。

表 ベースラインから投与3ヶ月後に最高矯正視力スコアが5文字以上増加した症例及び投与3ヶ月後に5文字以上改善し、投与3ヶ月以降の視力変化が5文字未満であった症例の割合

	投与3ヶ月後に5文字以上改善した症例	投与3ヶ月後に5文字以改善し、投与3ヶ月以降の視力変化が5文字未満であった症例		
	本剤併用群	対照群 ^{a)}	本剤併用群	対照群 ^{a)}
FVF2598g 試験(測定開始距離2m)	228/465 (49.0)	36/229 (15.7)	152/225 (67.6)	13/33 (39.4)
FVF2587g 試験(測定開始距離2m)	166/270 (61.5)	40/136 (29.4)	109/164 (66.5)	12/40 (30.0)
FVF3192g 試験(測定開始距離4m)	49/119 (41.2)	32/60 (55.2)	18/49 (36.7)	4/6 (66.7)

a) FVF2598g 試験及び FVF3192g 試験: シャム群、FVF2587g 試験: PDT 群
() %

また申請者は、海外第Ⅲ相3試験（5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5: FVF2587g）で発現した有害事象のうち、投与開始3ヶ月後から12ヶ月後までに治療対象眼で発現し、因果関係が否定されなかった事象及び硝子体内注射手順との関連が疑われた事象の発現率を下表に示し、投与開始3ヶ月以降は本剤を3ヶ月に1回の硝子体内投与を行ったFVF3192g試験（5.3.5.1-3）では、1ヶ月に1回の硝子体内投与を行った海外2試験（5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5: FVF2587g）と比較して、両事象とも発現頻度が少なかったことを説明した。

表 投与開始3ヶ月後から12ヶ月後までに治療対象眼で発現し、治験薬との関連が疑われた事象及び硝子体内注射手順との関連が疑われた事象の発現率（%）

		対照群 ^{a)}	本剤 0.3 mg 群	本剤 0.5 mg 群
1ヶ月に1回投与 FVF2598g 試験 ^{b)} (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)	因果関係が否定されなかつた有害事象	5.0 (11/222)	13.4 (31/232)	12.4 (29/234)
	硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象	27.0 (60/222)	43.1 (100/232)	41.5 (97/234)
1ヶ月に1回投与 FVF2587g 試験 ^{b)} (5.3.5.1-4、5.3.5.1-5)	因果関係が否定されなかつた有害事象	4.3 (6/138)	10.5 (14/133)	9.5 (13/137)
	硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象	26.8 (37/138)	33.1 (44/133)	27.7 (38/137)
3ヶ月に1回投与 FVF3192g 試験 ^{b)} (5.3.5.1-3)	因果関係が否定されなかつた有害事象	5.8 (3/52)	1.7 (1/58)	3.4 (2/59)
	硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象	0	0	0

() は発現例数/評価例数を表示

a) FVF2598g 試験及び FVF3192g 試験: シャム群、FVF2587g 試験: PDT 群

b) 投与開始3ヶ月以降の投与頻度: FVF2598g 試験及び FVF2587g 試験では1ヶ月に1度の頻度で投与し、FVF3192g 試験では3ヶ月に1度の頻度で投与した。

以上を踏まえ申請者は、投与開始3ヶ月は月に1回の硝子体内投与が必要であり、投与開始3ヶ月以降の維持期においては患者ごとに個別に投与間隔を設定することが妥当であると考えることを説明した。

機構は、現在実施中の継続試験成績をもとに、日本人 AMD 患者において症例ごとに投与間隔を調節した際の視力推移について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）の12ヶ月以降の継続投与期では、患者の状態を観察しながら投与間隔を適宜調整し、本剤投与を実施していることを説明し、投与12ヶ月後から投与18ヶ月までの投与回数は0～7回、投与間隔と視力推移については下表のとおりであり、症例ごとに投与間隔を調節しても本剤の有効性に大きな影響を及ぼさないと考えられることを説明した。

表 投与 12 及び 18 ヶ月後の最高矯正視力スコアと投与 12 ヶ月後からの変化量（国内 1201、パート B、測定開始距離 2 m）

	投与量	投与回数	投与間隔（日）	例数	最高矯正視力スコア (文字数)	変化量 (文字数)
12 ヶ月後	0.3 mg	0	-	9	61.2 ± 12.3	-
		1-5	126.7	15	60.1 ± 11.6	-
		6-7	33.4	4	50.3 ± 8.8	-
	0.5 mg	0	-	15	61.8 ± 15.6	-
		1-5	99.5	13	58.0 ± 13.9	-
		6-7	36.6	5	58.8 ± 18.9	-
18 ヶ月後	0.3 mg	0	-	8	61.4 ± 12.9	1.1 ± 5.1
		1-5	126.7	15	58.5 ± 11.6	-1.6 ± 5.3
		6-7	33.4	4	49.5 ± 13.2	-0.8 ± 5.7
	0.5 mg	0	-	14	61.6 ± 16.3	0.2 ± 3.7
		1-5	99.5	13	56.4 ± 13.8	-1.6 ± 9.5
		6-7	36.6	5	55.2 ± 21.5	-3.6 ± 6.1

平均値 ± 標準偏差

機構は、本剤の投与開始 3 ヶ月以降の維持期における再投与を実施する判断基準を設定する必要はないか申請者に説明するように求めた。

申請者は、維持期において視力低下が認められた場合には本剤を再投与することが基本であり、実際の臨床現場でも視力検査は来院時にはほぼ確実に実施されることから、病態悪化の指標として視力は最優先の指標と考えられることを述べた上で、臨床試験で使用された ETDRS 視力検査表は、視力を計量値化及び標準化でき、低視力領域においても正確に測定できるが、測定には長時間を要することから、国際的にも臨床現場では使用されておらず、視力の測定法については規定しないことが妥当と判断したことを説明した。また申請者は、滲出型 AMD の視力低下は眼底変化の進行により最終的な結果として発現すると考えられることから、眼底検査についても再投与の是非を判断するための一助となる可能性はあるが、国内第 I / II 相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）及び海外第 III 相 3 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）の併合解析における本剤投与開始 3 ヶ月後から 12 ヶ月後までの眼底所見各指標（CNV 総面積、網膜色素上皮染色を含む CNV からの総漏出面積及び中心窩網膜厚）の変化量と最高矯正視力スコアの変化量とは相関していないものの、滲出型 AMD の病態の進行・悪化を把握する上で視力変化と眼底所見は互いにほぼ対等かつ相補的な関係として臨床的に重要な指標であり、視力検査と眼底検査等の眼科学的検査の結果の両方を考慮して再投与の判断を行うことが適切と考えていることを説明した。

機構は、臨床試験での用法・用量を踏まえると、投与開始から 3 ヶ月間（導入期）において、1 ヶ月に 1 回投与することは特に大きな問題はないと考える。また機構は、投与開始 3 ヶ月以降の投与間隔（維持期）については、国内第 I / II 相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）からも投与 12 ヶ月までは 1 ヶ月に 1 回投与することで視力の維持が認められており、投与 12 ヶ月以降においても症例により長期間再投与を実施しなくても視力の維持が認められていること、海外臨床試験から 3 ヶ月に 1 回の投与で、1 ヶ月に 1 回の投与よりも有害事象の発現頻度が減少することが示されていることを踏まえると、1 ヶ月以上の間隔をあけた上で、視力及び眼底所見等の結果を踏まえ、投与間隔を調節することで特に問題ないと考えるが、維持期における投与間隔の妥当性及び再投与の判断基準については専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

（5）本剤の安全性について

1) 眼関連の有害事象について

① 本剤投与の手技との関連が疑われる有害事象について

機構は、硝子体注射の投与手技に起因すると考えられる有害事象に関し、国内外での差異を考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）においては、硝子体内注射手順との因果関係を評価していないことを説明した。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）と同様に 1 ヶ月に 1 回投与された海外第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）の併合解析において、ベースラインから投与 12 及び 24 ヶ月までに治療対象眼で発現した有害事象、因果関係が否定されなかつた有害事象、硝子体内注射手順との因果関係が疑われた有害事象の発現率は下表のとおりであり、対照群（シャム群及び PDT 群）において硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象は硝子体内注射前の結膜下麻酔注射によるものと考えられること、本剤群では用量間に差は認められなかつたことを説明した。

表 治療対象眼における有害事象、因果関係が否定されなかつた有害事象、硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象の発現率（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）

		対照群 ^{a)}	本剤 0.3 mg 群	本剤 0.5 mg 群
12 ヶ月	評価例数	379	375	379
	有害事象	96.8 (367)	96.5 (362)	96.3 (365)
	因果関係が否定されなかつた有害事象	8.4 (32)	18.7 (70)	17.4 (66)
24 ヶ月	硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象	39.3 (149)	53.6 (201)	49.3 (187)
	有害事象	98.4 (373)	98.4 (369)	97.6 (370)
	因果関係が否定されなかつた有害事象	10.6 (40)	21.1 (79)	18.7 (71)
	硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象	45.6 (173)	59.2 (222)	57.5 (218)

発現率（%）、（例数）

a) FVF2598g 試験：シャム群、FVF2587g 試験：PDT 群

また申請者は、海外第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）において、治療対象眼における硝子体内注射手順との関連が疑われた有害事象（いずれかの群で発現率 10 %以上）は、結膜出血、眼刺激、眼痛、眼の異物感、眼圧上昇及び硝子体浮遊物であり、それら事象の有害事象発現率（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）は有害事象のみ）は下表のとおりであり、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）での症例数が少なく、厳密な比較は困難であるが、認められた事象の多く（約 70～80 %）は軽度であり、海外と比較して国内で多く発現する傾向は認められていないことを説明した。

表 投与 12 ヶ月後の治療対象眼における硝子体内注射手順との関連が疑われた主な有害事象の国内外臨床試験における有害事象発現率（国内: 1201 パート B、海外: FVF2598g、FVF2587g 併合）

	海外第Ⅲ相試験(FVF2598g 及び FVF2587g)		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1201）	
	対照群 ^{a)}	本剤 0.3 mg 群	本剤 0.5 mg 群	本剤 0.3 mg 群
評価例数	379	375	379	35
結膜出血	53.8 (204)	69.6 (261)	67.3 (255)	74.3 (26)
眼刺激	13.5 (51)	10.7 (40)	13.2 (50)	-
眼痛	21.4 (81)	29.3 (110)	27.7 (105)	22.9 (8)
眼の異物感	11.1 (42)	13.1 (49)	12.9 (49)	-
眼圧上昇	4.5 (17)	15.7 (59)	16.1 (61)	5.7 (2)
硝子体浮遊物	5.3 (20)	20.0 (75)	20.6 (78)	2.9 (1)

発現率（%）、（例数）

a) FVF2598g 試験：シャム群、FVF2587g 試験：PDT 群

また申請者は、海外第Ⅲ相 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g、投与 24 ヶ月間）における硝子体注射手順との因果関係が疑われた有害事象全体での持続

時間（平均値）は、対照群で 13.3 日、本剤 0.3 及び 0.5 mg 群ともに 12.2 日であり、個々の事象における平均持続時間は、眼痛、眼刺激及び眼の異物感は概ね 2、3 日～1 週間、眼圧上昇は 1 日～2 週間、結膜出血は 2～4 週間、結膜充血は 3～4 週間、硝子体浮遊物は 1～4 週間で、本剤の投与間隔は 1 ヶ月以上であることから次回投与時までには消失していると考えられることを説明した。

機構は、国内臨床試験において認められた有害事象について、本剤の投与手技との関連性を検討しておくべきであったと考えるが、海外臨床試験で認められた有害事象の発現率と比較して多いものではないこと、国内で認められた結膜出血や眼痛の多くは軽度であったこと、海外臨床試験の結果から、各事象の持続時間は 4 週間以内であり、本剤の最短の投与間隔を踏まえると、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお、国内では本剤の投与手技による安全性への影響は検討されていないことから、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

② 眼内炎について

機構は、本剤投与による眼内炎の発現リスクについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内第 I / II 相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201、パート B）の 12 ヶ月間では、眼内炎及び推定眼内炎²⁹⁾は認められなかったが、海外第 III 相 3 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g³⁰⁾、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）の併合解析における眼内炎及び推定眼内炎の発現率は、投与 12 ヶ月間でシャム及び PDT 併合群では 0 % (0/441 例)、本剤 0.3 mg 群 0.2 % (1/434 例)、0.5 mg 群 0.9 % (4/440 例) であり、投与 24 ヶ月間でシャム及び PDT 併合群 0 % (0/379 例)、0.3 mg 群 0.5 % (2/375 例)、0.5 mg 群 1.6 % (6/379 例) であったことから、投与期間が長期化しても眼内炎及び推定眼内炎の発現頻度は大きく増加しないと考えられることを説明した。また申請者は、海外第 III 相 3 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g³⁰⁾、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）における本剤投与 1 回あたりの「眼内炎」及び「眼内炎及び推定眼内炎」の発現率は、それぞれ 0.0352 % (6 件/17065 回) 及び 0.0469 % (8 件/17065 回) であり、眼科領域における各種術後眼内炎の発現頻度 [白内障手術: 0.026～0.378 % (Oshika T et al, *Acta Ophthalmol Scand*, 85: 848-851, 2007、佐藤正樹ら, *IOL & RS*, 18: 315-318, 2004、Eifrig CWG et al, *Ophthalmic Surg Lasers*, 22: 373-378, 2002、West ES et al, *Ophthalmology*, 112: 1388-1394, 2005、Taban M et al, *Arch Ophthalmol*, 123: 613-620, 2005、Barry P et al, *J Cataract Refract Surg*, 32: 407-410, 2006)、緑内障の線維柱帯切除術: 0.13～0.621 % (Mochizuki K et al, *Br J Ophthalmol*, 81: 877-883, 1997、奥田聰哉ら, *眼科臨床医報*, 89: 607-609, 1995、Eifrig CWG et al, *Ophthalmic Surg Lasers*, 22: 373-378, 2002)、硝子体手術: 0.018～0.23 % (Sakamoto T et al, *Am J Ophthalmol*, 138: 137-138, 2004、Eifrig CWG et al, *Ophthalmic Surg Lasers*, 22: 373-378, 2002、Eifrig CWG et al, *Am J Ophthalmol*, 138: 799-802, 2004、Kunimoto DY et al, *Ophthalmology*, 114: 2133-2137, 2007)、角膜移植手術: 0.08～0.3 % (兒玉益広ら, *臨床眼科*, 50: 999-1002, 1996、Eifrig CWG et al, *Ophthalmic Surg Lasers*, 22: 373-378, 2002)] と比較すると、本剤投与による眼内炎の発現リスクは、各手術後に発現する眼内炎のリスクを上回るものではないと考えられることを説明した。

機構は、本剤投与時の眼内炎の発生頻度は、白内障手術等の眼科手術による発生頻度と大きな差異はなく、現時点で特に大きな問題ないと考えるが、本剤の投与においては網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な経験を持つ眼科医により行われるべきであると考える。

²⁹⁾ 「眼炎症」（MedDRA の基本語で「虹彩炎」、「硝子体炎」、「虹彩毛様体炎」、「ブドウ膜炎」、「前房蓄膿」及び「前房の炎症」と定義）のうち、抗生物質の硝子体内投与又は全身投与を受けた重篤な眼炎症を「推定眼内炎」と定義。

³⁰⁾ FVF3192 g 試験については、投与 12 ヶ月までのデータで解析。投与 24 ヶ月間の成績は FVF2598g 及び FVF2587g 試験で提示されている。

える。

③ 眼圧上昇について

機構は、本剤投与により眼圧上昇が認められているが、国内外臨床試験における眼圧上昇の発現率及びその程度に差が認められないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）と海外第Ⅲ相 3 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）の併合解析において、投与 12 ヶ月後までに治療対象眼における眼圧上昇の有害事象発現率及び眼圧上昇が認められた症例における眼圧変化量は下表のとおりであり、海外第Ⅲ相 3 試験においては本剤 0.3 mg 群及び 0.5 mg 群で発現頻度及び眼圧変化量とも差異がなかったこと、また国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201、パート B）では、本剤 0.3 mg 群 5.7% (2/35 例)、0.5 mg 群 17.1% (7/41 例) であり、0.5 mg 群で眼圧上昇が多く認められたが、0.5 mg 群では 2 例の過量投与による眼圧上昇例も含まれており、症例数が少ないと考慮すると用量間での比較は困難であり、国内での症例数は限られているものの、国内外で大きな差異はないと考えていることを説明した。

表 投与 12 ヶ月後までに治療対象眼における眼圧上昇（有害事象）が認められた被験者の眼圧変化量 (mmHg)

	国内 1201 試験 (パート B)		海外試験併合解析 (FVF2598g、FVF3192g、FVF2587g)		
	0.3 mg 群	0.5 mg 群	対照群 ^{a)}	0.3 mg 群	0.5 mg 群
安全性解析対象集団症例数	35	41	441	434	440
眼圧上昇発現例数 (%)	2 (5.7 %)	7 (17.1 %)	20 (4.5 %)	64 (14.7 %)	74 (16.8 %)
ベースラインにおける眼圧	13.0	12.1 ± 3.7	17.3 ± 4.1	16.0 ± 3.9	17.1 ± 3.6
ベースラインからの最大眼圧変化量 ^{b)}	16.0	10.1 ± 6.4	12.6 ± 5.5	14.3 ± 7.6	14.6 ± 7.7
各投与時点の投与前値からの最大眼圧変化量 ^{c)}	16.5	11.3 ± 5.3	12.8 ± 4.4	14.4 ± 6.9	14.4 ± 7.6
各投与時点の投与前値からの眼圧変化量の平均値 ^{d)}	7.9	3.2 ± 2.0	4.5 ± 2.6	4.9 ± 2.2	5.2 ± 3.8

平均値 ± 標準偏差

- a) シャム群及び PDT 併合群
- b) 投与期間中の各投与時点での投与前及び投与後の測定値、並びに規定外来院時の測定値とベースラインの投与前値との差の最大眼圧変化量
- c) 投与期間中の各投与時点での投与前後差の最大眼圧変化量
- d) 投与期間中の各投与時点での投与前後差の平均変化量

機構は、緑内障又は高眼圧症患者に対する本剤投与の安全性及び注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、治療対象眼における緑内障及び高眼圧症の既往の有無による眼圧上昇に関連する有害事象の発現率は下表のとおりであり、眼圧上昇に関連する有害事象（緑内障、高眼圧症及び眼圧上昇）の発現率は、対照群（シャム群及び PDT 群）と比較して本剤群で高い傾向は認められたが、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）では緑内障及び高眼圧症の既往有の患者がいずれの群でも 2 例と少なかったことを踏まえると、本剤の硝子体内投与により一時的に眼圧が上昇する可能性はあるが、そのリスクは緑内障及び高眼圧症の既往の有無に関係がないと考えていることを説明した。その上で申請者は、投与 60 分以内に眼圧の上昇が認められており、添付文書において、本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭の血流を観察するよう注意喚起することを説明した。

表 治療対象眼における眼圧上昇に関する有害事象の発現率

	国内 1201 試験 (パート B)		海外試験併合解析 (FVF2598g、FVF3192g、FVF2587g)			
	0.3 mg 群	0.5 mg 群	対照群 ^{a)}	0.3 mg 群	0.5 mg 群	
安全性解析対象集団例数	35	41	441	434	440	
緑内障及び高眼圧症の合併・既往歴	有 無	0.0 % (0/2 例) 6.1 % (2/33 例)	0.0 % (0/2 例) 17.9 % (7/39 例)	7.4 % (4/54 例) 4.7 % (18/387 例)	13.5 % (7/52 例) 16.0 % (61/382 例)	18.9 % (10/53 例) 16.8 % (65/387 例)

機構は、緑内障及び高眼圧症を有する患者における眼圧上昇については、少數例の検討であり、現段階でそれ以外の集団とのリスクの異同について判断することは困難であると考えるが、緑内障及び高眼圧症の合併又は既往の有無にかかわらず、本剤投与後に眼圧上昇が認められており、眼圧上昇については十分な注意喚起が必要と考える。なお、本剤による眼圧上昇の発現状況については、製造販売後に引き続き検討が必要と考える。

2) VEGF 阻害作用に関連すると考えられる全身性の有害事象の発現について

機構は、本剤が VEGF 阻害剤であることから、予測される全身性の有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は血管新生に関する VEGF 作用を阻害することから、心血管系有害事象が発現することが予測されるが、国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201、パート B) 及び海外第 III 相 3 試験 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g) における全身性 VEGF 阻害に関連すると考えられる投与後 12 ヶ月までの有害事象発現率は、下表のとおりであり、海外第 III 相 3 試験における本剤 0.3 mg 群及び 0.5 mg 群での発現頻度は、対照群と差異がなく用量反応関係は認められなかったこと、国内第 I / II 試験では、海外第 III 相 3 試験と比較して発現頻度が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 全身性 VEGF 阻害に関連すると考えられる有害事象の発現率 (12 ヶ月)

	全身性有害事象	有害事象 ^{a)}			重篤な有害事象 ^{a)}		
		対照群 ^{b)}	0.3 mg 群	0.5 mg 群	対照群 ^{b)}	0.3 mg 群	0.5 mg 群
国内 1201 試験 (パート B)	合計	-	3/35 (8.6)	3/41 (7.3)	-	0/35 (0.0)	2/41 (4.9)
	動脈血栓塞栓症	-	0/35 (0.0)	2/41 (4.9)	-	0/35 (0.0)	2/41 (4.9)
	高血圧	-	3/35 (8.6)	1/41 (2.4)	-	0/35 (0.0)	0/41 (0.0)
	眼以外の出血	-	0/35 (0.0)	1/41 (2.4)	-	0/35 (0.0)	1/41 (2.4)
	タンパク尿	-	0/35 (0.0)	0/41 (0.0)	-	0/35 (0.0)	0/41 (0.0)
	その他 ^{c)}	-	0/35 (0.0)	0/41 (0.0)	-	0/35 (0.0)	0/41 (0.0)
FVF2598g 試験	合計	47/236 (19.9)	44/238 (18.5)	42/239 (17.6)	2/236 (0.8)	8/238 (3.4)	9/239 (3.8)
	動脈血栓塞栓症	5/236 (2.1)	7/238 (2.9)	9/239 (3.8)	2/236 (0.8)	5/238 (2.1)	8/239 (3.3)
	高血圧	37/236 (15.7)	32/238 (13.4)	30/239 (12.6)	0/236 (0.0)	1/238 (0.4)	0/239 (0.0)
	眼以外の出血	7/236 (3.0)	8/238 (3.4)	5/239 (2.1)	0/236 (0.0)	1/238 (0.4)	0/239 (0.0)
	タンパク尿	0/236 (0.0)	0/238 (0.0)	0/239 (0.0)	0/236 (0.0)	0/238 (0.0)	0/239 (0.0)
	その他 ^{c)}	0/236 (0.0)	1/238 (0.4)	1/239 (0.4)	0/236 (0.0)	1/238 (0.4)	1/239 (0.4)
FVF2587g 試験	合計	22/143 (15.4)	17/137 (12.4)	29/140 (20.7)	3/143 (2.1)	4/137 (2.9)	8/140 (5.7)
	動脈血栓塞栓症	6/143 (4.2)	4/137 (2.9)	6/140 (4.3)	2/143 (1.4)	2/137 (1.5)	4/140 (2.9)
	高血圧	14/143 (9.8)	7/137 (5.1)	15/140 (10.7)	0/143 (0.0)	0/137 (0.0)	0/140 (0.0)
	眼以外の出血	3/143 (2.1)	7/137 (5.1)	9/140 (6.4)	0/143 (0.0)	2/137 (1.5)	3/140 (2.1)
	タンパク尿	0/143 (0.0)	0/137 (0.0)	0/140 (0.0)	0/143 (0.0)	0/137 (0.0)	0/140 (0.0)
	その他 ^{c)}	1/143 (0.7)	1/137 (0.7)	1/140 (0.7)	1/143 (0.7)	1/137 (0.7)	1/140 (0.7)
FVF3192g 試験	合計	9/62 (14.5)	6/59 (10.2)	12/61 (19.7)	1/62 (1.6)	0/59 (0.0)	1/61 (1.6)
	動脈血栓塞栓症	1/62 (1.6)	0/59 (0.0)	1/61 (1.6)	1/62 (1.6)	0/59 (0.0)	0/61 (0.0)
	高血圧	5/62 (8.1)	4/59 (6.8)	6/61 (9.8)	0/62 (0.0)	0/59 (0.0)	0/61 (0.0)
	眼以外の出血	3/62 (4.8)	2/59 (3.4)	6/61 (9.8)	0/62 (0.0)	0/59 (0.0)	1/61 (1.6)
	タンパク尿	0/62 (0.0)	0/59 (0.0)	0/61 (0.0)	0/62 (0.0)	0/59 (0.0)	0/61 (0.0)
	その他 ^{c)}	0/62 (0.0)	0/59 (0.0)	0/61 (0.0)	0/62 (0.0)	0/59 (0.0)	0/61 (0.0)

a) 発現例数/安全性評価対象例数、() は発現率

b) FVF2598g 試験、FVF3192g 試験：シャム群、FVF2587g 試験：PDT 群

c) 「穿孔性虫垂炎」、「虚血性大腸炎」、「結腸癌」、「憩室穿孔」、「穿孔性胃潰瘍」、「治癒不良」、「腸管穿孔」、「小腸穿孔」及び「創し開」が含まれる

なお申請者は、全身性 VEGF 阻害に関連すると考えられる有害事象のうち、動脈血栓塞栓症及び眼以外の出血といった重篤な有害事象は、投与後 12 ヶ月までの時点では対照群よりも本剤群で多い傾向にあったが、ほとんどの事象で因果関係は否定されていることを述べ、海外 2 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）における投与後 24 ヶ月までの結果においても、これらの重篤な有害事象の発現例数・発現率に投与群間に差は認められなかったことを説明した。

表 全身性 VEGF 阻害に関連すると考えられる有害事象の発現率（24 ヶ月）

	全身性有害事象	有害事象 ^{a)}			重篤な有害事象 ^{b)}		
		対照群 ^{b)}	0.3 mg 群	0.5 mg 群	対照群 ^{b)}	0.3 mg 群	0.5 mg 群
FVF2598g 試験 ^{c)}	合計	75/236 (31.8)	75/238 (31.5)	87/239 (36.4)	12/236 (5.1)	19/238 (8.0)	21/239 (8.8)
	動脈血栓塞栓症	14/236 (5.9)	21/238 (8.8)	21/239 (8.8)	9/236 (3.8)	13/238 (5.5)	15/239 (6.3)
	高血圧	55/236 (23.3)	50/238 (21.0)	55/239 (23.0)	0/236 (0.0)	1/238 (0.4)	0/239 (0.0)
	眼以外の出血	15/236 (6.4)	23/238 (9.7)	24/239 (10.0)	2/236 (0.8)	3/238 (1.3)	5/239 (2.1)
	タンパク尿	0/236 (0.0)	1/238 (0.4)	0/239 (0.0)	0/236 (0.0)	0/238 (0.0)	0/239 (0.0)
	その他 ^{d)}	2/236 (0.8)	3/238 (1.3)	2/239 (0.8)	1/236 (0.4)	3/238 (1.3)	2/239 (0.8)
FVF2587g 試験 ^{e)}	合計	41/143 (28.7)	35/137 (25.5)	41/140 (29.3)	8/143 (5.6)	8/137 (5.8)	12/140 (8.6)
	動脈血栓塞栓症	13/143 (9.1)	8/137 (5.8)	14/140 (10.0)	6/143 (4.2)	4/137 (2.9)	8/140 (5.7)
	高血圧	25/143 (17.5)	15/137 (10.9)	20/140 (14.3)	0/143 (0.0)	0/137 (0.0)	0/140 (0.0)
	眼以外の出血	9/143 (6.3)	15/137 (10.9)	15/140 (10.7)	1/143 (0.7)	4/137 (2.9)	3/140 (2.1)
	タンパク尿	1/143 (0.7)	0/137 (0.0)	0/140 (0.0)	0/143 (0.0)	0/137 (0.0)	0/140 (0.0)
	その他 ^{d)}	1/143 (0.7)	1/137 (0.7)	1/140 (0.7)	1/143 (0.7)	1/137 (0.7)	1/140 (0.7)

a) 発現例数/安全性評価対象例数、() は発現率

b) FVF2598g 試験、FVF3192g 試験：シャム群、FVF2587g 試験：PDT 群

c) シャム群から本剤 0.5 mg 群へクロスオーバーした後のデータは除外

d) PDT 群から本剤 0.3 mg 群へクロスオーバーした後のデータは除外

e) 「穿孔性虫垂炎」、「虚血性大腸炎」、「結腸癌」、「憩室穿孔」、「穿孔性胃潰瘍」、「治癒不良」、「腸管穿孔」、「小腸穿孔」及び「創し開」が含まれる

機構は、国内外臨床試験での有害事象の発現状況及び本剤の薬物動態の観点から（「(i) 臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要、審査の概略、(1) 本剤の薬物動態に影響を与える因子について」の項参照）、本剤を硝子体内投与した場合の全身性有害事象の発現リスクは特に大きいものではないと考えるが、本剤の安全性については製造販売後調査で引き続き検討が必要と考える。

3) 過敏症及びアナフィラキシー反応について

機構は、本剤による過敏症及びアナフィラキシー反応の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 I / II 相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）においては、アナフィラキシー反応、薬物過敏症及び過敏症の発現は認められなかったが、海外第 III 相 3 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-3: FVF3192g³⁰⁾、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g）の併合解析におけるアナフィラキシー反応、薬物過敏症及び過敏症の発現頻度は下表のとおりであり、FVF2598g 試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2）において本剤 0.3 mg 群でアナフィラキシー反応 1 例が認められたこと、本剤群で発現した薬物過敏症及び過敏症の発現頻度はシャム群と同程度であったこと、アナフィラキシー反応、薬物過敏症及び過敏症のいずれの事象も本剤との因果関係が否定されていることを説明した。

表 海外臨床試験併合解析におけるアナフィラキシー反応、薬物過敏症及び過敏症の発現率 (%)

		シャム群	PDT 群	0.3 mg 群	0.5 mg 群
投与 12 カ月後 まで (FVF2598g、 FVF3192g、 FVF2587g)	安全性解析対象例数	298	143	434	440
	合計	治療対象眼 1.7 (5)	4.2 (6)	0.2 (1)	0.7 (3)
		対側眼 0.3 (1)	2.1 (3)	0.2 (1)	0.0 (0)
		眼以外 1.7 (5)	2.8 (4)	2.3 (10)	2.7 (12)
	アナフィラキシー 反応	治療対象眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		対側眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		眼以外 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	薬物過敏症	治療対象眼 1.7 (5)	4.2 (6)	0.2 (1)	0.7 (3)
		対側眼 0.3 (1)	2.1 (3)	0.2 (1)	0.0 (0)
		眼以外 1.3 (4)	0.7 (1)	0.9 (4)	1.4 (6)
投与 24 カ月後 まで (FVF2598g、 FVF2587g)	過敏症	治療対象眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		対側眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		眼以外 0.3 (1)	2.1 (3)	1.4 (6)	1.4 (6)
	安全性解析対象例数	236	143	375	379
	合計	治療対象眼 2.1 (5)	4.2 (6)	1.6 (6)	1.6 (6)
		対側眼 0.8 (2)	2.1 (3)	0.3 (1)	0.0 (0)
		眼以外 4.2 (10)	6.3 (9)	3.7 (14)	4.7 (18)
	アナフィラキシー 反応	治療対象眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		対側眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		眼以外 0.0 (0)	0.7 (1)	0.3 (1)	0.0 (0)
投与 24 カ月後 まで (FVF2598g、 FVF2587g)	薬物過敏症	治療対象眼 2.1 (5)	4.2 (6)	1.6 (6)	1.6 (6)
		対側眼 0.8 (2)	2.1 (3)	0.3 (1)	0.0 (0)
		眼以外 3.0 (7)	1.4 (2)	0.8 (3)	2.1 (8)
	過敏症	治療対象眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		対側眼 0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
		眼以外 1.3 (3)	4.2 (6)	3.2 (12)	2.6 (10)

() 内は発現例数

その上で申請者は、海外市販後（2006年6月30日＜国際誕生日＞～2008年6月30日）に、本剤を1年あたり6回投与すると仮定した場合の推定累積暴露は、約231,100人・年であり、過敏症が106例集積されていることから、本剤のセーフティー・リスク・マネージメント・プラン第3版（2008年7月21日発行）においても、過敏症が重点調査項目の1つに規定されており、市販後においても継続的に調査されていることから、国内でも海外と同様に本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定したことを説明した。

機構は、国内外臨床試験において、本剤との因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応、薬物過敏症及び過敏症は認められていないものの、海外の市販後における発現状況を考慮すると、国内でも過敏症に関する事象が発現する可能性があり、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。なお、本剤のみでなく、本剤の硝子体内投与に際し用いられる消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等による過敏症/アナフィラキシーも想定されるため、本剤投与に際しては十分に注意する必要があると考える。

(6) ベルテポルフィンによる PDT との併用時の有効性及び安全性について

機構は、本剤とベルテポルフィンによる PDT を併用した際の有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外臨床3試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g 試験、5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-8: FVF2428g 試験）におけるベースライン（投与開始時）からの ETDRS 視力検査表における最高矯正視力スコアの平均変化量（測定開始距離2m）及び最高矯正視力スコアの変化量が15文字以上の被験者の割合は下表のとおりであり、FVF2428g 試験（5.3.5.1-7 及び

5.3.5.1-8)での本剤(0.5 mg)及びPDT併用群における変化量の増加は、他の2試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2: FVF2598g、5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5: FVF2587g)の本剤0.5 mg群と比較して小さい傾向が認められたが、外部対照であり比較可能性は十分ではないことを説明した。その上で申請者は、本剤及びPDT併用群の平均変化量が小さくなつた原因として、海外臨床2試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2: FVF2598g及び5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5: FVF2587g)ではPDTの治療歴がある患者は除外されていたが、FVF2428g試験(5.3.5.1-7及び5.3.5.1-8)では本剤投与前1年以内に2回までのPDTによる処置を許容していたことから、45.3%(48/106例)がベルテポルフィンPDTによる前治療を受けており、視力が安定化されていたことが影響した可能性があると考えられること(Antoszyk AN et al, Am J Ophthalmol, 145: 862-874, 2008)を説明した。

表 投与12ヶ月後の最高矯正視力スコア関連の有効性評価項目(測定開始距離2m)

		最高矯正視力スコア(評価例数)		最高矯正視力スコアの変化量が15文字以上の被験者の割合
		ベースライン	ベースラインからの変化量	
FVF2598g 試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)	シャム群	53.7±13.8(238)	-10.5±16.6(238)	4.6%(11/238)
	0.3 mg群	53.1±12.9(238)	6.5±12.7(238)	24.8%(59/238)
	0.5 mg群	53.7±12.8(240)	7.2±14.4(240)	33.8%(81/240)
FVF2587g 試験 (5.3.5.1-4、5.3.5.1-5)	PDT群	45.5±13.1(143)	-9.5±16.4(143)	5.6%(8/143)
	0.3 mg群	47.0±13.2(140)	8.5±14.6(140)	35.7%(50/140)
	0.5 mg群	47.1±13.2(139)	11.3±14.6(139)	40.3%(56/139)
FVF2428g 試験 (5.3.5.1-7、5.3.5.1-8)	シャム及びPDT群	48.5±14.1(56)	-8.2±16.3(56)	5.4%(3/56)
	本剤及びPDT群	45.1±13.8(106)	4.9±14.7(105)	23.8%(25/105)

ベースライン及びベースラインからの変化量: 平均±標準偏差(例数)

また申請者は、安全性について、PDTを本剤と併用したFVF2428g試験(5.3.5.1-7及び5.3.5.1-8)における治療対象眼の眼炎症の発現率は、投与24ヶ月後において、シャム注射及びPDT併用群で5.4%(3/56例)、本剤及びPDT併用群で39.0%(41/105例)であり、本剤及びPDT併用群で高かつたが、当該試験では、試験期間前半に凍結乾燥製剤を、試験期間後半には液剤(申請製剤)を使用しており、投与12ヶ月以降の本剤及びPDT併用群では眼炎症は1例にのみ発現したことから、これら製剤の違いが影響している可能性も示唆されたことを説明した。なお申請者は、全身性VEGF阻害に関連すると考えられる有害事象発現率は、シャム注射及びPDT併用群で28.6%(16/56例)、本剤及びPDT併用群で32.4%(34/105例)と同程度であったことを併せて説明した。

機構は、本剤とベルテポルフィンを併用した際の安全性は、十分に確立されているとは言えないと考えており、これまでに提示された結果から本剤とベルテポルフィンによるPDTを併用した際のさらなる有効性の向上は認められておらず、現時点で本剤とベルテポルフィンPDTを併用する臨床的意義は明らかになっていないものと考える。したがって、本剤とPDTとの併用については適切かつ十分な情報が臨床現場に提供されるべきであると考える。

(7) 抗ラニビズマブ抗体の有効性及び安全性への影響について

機構は、非臨床試験において抗体陽性例では血清中ラニビズマブ濃度が高くなる傾向が認められることから、臨床試験における抗ラニビズマブ抗体と本剤の血清中濃度との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、血清中ラニビズマブ濃度が測定された海外臨床試験において、スクリーニング時点で抗体陰性で、ベースライン以降に抗体陽性となった本剤群での患者は、FVF2587g試験(5.3.5.1-4及び5.3.5.1-5)で10/280例、FVF2598g試験(5.3.5.1-1及び5.3.5.1-2)で24/478例、FVF3192g試験(5.3.5.1-3)

で 2/56 例であったが、本剤の血清中トラフ濃度はほとんどの時点で検出限界以下であり、抗体陰性患者と差異は認められなかつたことを説明した。

機構は、抗体陽性例と抗体陰性例で有効性及び安全性に差異がないか説明した上で、定期的な抗体検査を実施する等の注意喚起が必要ないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、有効性について、海外臨床試験(5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5: FVF2587g、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: FVF2598g)において、ベースラインから 24 ヶ月後の最高矯正視力の減少が 15 文字未満であった患者の割合は、下表のとおりであり、抗体陽性例と抗体陰性例で大きな差異がなかつたことを説明した。

表 抗ラニビズマブ抗体被験者におけるベースラインから 24 ヶ月後の最高矯正視力の減少が 15 文字未満であった患者の割合 (%)

	FVF2598g 試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2)		FVF2587g 試験 (5.3.5.1-4、5.3.5.1-5)			
	シャム群 0.3 mg 群 52.9 % (126/238 例)	0.5 mg 群 92.0 % (219/238 例)	PDT 群 0.3 mg 群 62.4 % (58/93 例)	0.5 mg 群 90.0 % (126/140 例)	89.9 % (125/139 例)	
抗体陽性 ^{a)}	50.0 % (2/4 例)	90.0 % (9/10 例)	92.9 % (13/14 例)	100 % (2/2 例)	100 % (2/2 例)	87.5 % (7/8 例)
抗体陰性 ^{b)}	52.7 % (117/222 例)	92.2 % (202/219 例)	89.9 % (196/218 例)	57.5 % (46/80 例)	91.4 % (117/128 例)	90.4 % (113/125 例)

a) スクリーニング期に抗体陰性で、ベースライン期以降に抗体陽性となつた症例

b) スクリーニング期に抗体陰性で、ベースライン期以降も抗体陰性であった症例

また申請者は、安全性について、FVF2587g 試験 (5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-5) における本剤投与群での治療対象眼の眼炎症発現率は、スクリーニング時に抗体陰性でベースライン期以降に抗体陽性となつた患者で 40 % (4/10 例)、スクリーニング時からベースライン期以降まで抗体陰性であった患者で 13.0 % (33/254 例) であり、抗体陽性例で高かつたが、抗体陽性患者が少ないため、これらの結果の解釈が困難であること、ほぼ同じ条件で実施した FVF2598g 試験 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2) では、抗体の有無により眼炎症発現率に差が認められなかつたこと(スクリーニング時に抗体陰性でベースライン期以降に抗体陽性となつた患者で 16.7 % (4/24 例)、スクリーニング時からベースライン期以降まで抗体陰性であった患者で 15.6 % (68/437 例))、眼以外の有害事象についても抗体の有無により差異は認められなかつたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、抗ラニビズマブ抗体の臨床的意義は現時点では明確ではないが、本剤投与時に抗体陽性例と抗体陰性例の視力及び有害事象に臨床的に意義のある差は認められていないことから、定期的な抗体検査の必要性はないと考えることを説明した。

機構は、現時点で抗体産生と本剤の有効性及び安全性との間に明確な関連性は認められておらず、必ずしも抗体検査を実施する必要性はないと考える。しかしながら、国内外臨床試験での症例数が限られていることから、製造販売後には、抗ラニビズマブ抗体と本剤の有効性及び安全性との関係について引き続き検討する必要があると考える。

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、その結果、特に問題は認められなかつたことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

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 (5.3.5.2-5: 1201 試験) に対して GCP 実地調査

を実施した結果、一部の治験実施医療機関において治験薬の誤投与（回収されたバイアル中の残薬を同じ被験者に投与した事例）、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与の一部未実施、バイタルサイン、眼科検査の未実施等）が認められたものの、大きな問題は認めらなかつたことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障の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、本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、本剤の投与間隔及び再投与の判断基準については、専門協議での検討を踏まえ判断したい。また、本剤長期投与時の安全性をはじめ、眼関連、全身性（血栓塞栓症、出血等）、過敏症/アナフィラキシー等の有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において確認が必要と考える。

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 20 年 11 月 7 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、本剤の投与対象である中心窓下 CNV を伴う AMD は予後不良であり、失明に至る可能性があること、本剤は希少疾病用医薬品に指定されていること、海外臨床試験では本剤の長期投与時の有効性及び安全性について検討されているが、国内では十分な検討が行われていないこと等から、本剤の製造販売後には本剤を投与した全症例を対象とした長期の調査を一定期間実施し、本剤の有効性及び安全性について十分に検討する必要と考えたため、申請者に検討を求めた。

申請者は、本剤が投与される全例を対象として 1 症例あたり最大 2 年間観察できる調査を実施すること、本調査において、眼局所の有害事象、眼圧上昇等を調査すること、ベースライン視力、病変サブタイプ及び PDT の併用と本剤の有効性及び安全性との関連性について検討すること、抗体産生と本剤の有効性及び安全性との関連性、並びに抗 VEGF 作用に起因する全身性の有害事象の発現状況等を検討することを説明した。また申請者は、一部医療機関において ETDRS 視力表を用いた視力変化についても積極的に調査を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（2）現在継続中の長期投与試験の最新状況について

機構は、現在実施中の国内第 I / II 相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）の最新の状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第 I / II 相試験（5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-5: 1201）において、1 ヶ月に 1 回の反復投与期を終了した患者で、引き続き継続投与期として主に最高矯正視力スコアに基づき、その他の眼底検査結果を考慮し、患者ごとに個別化した投与頻度とする用法により試験が継続中である。なお、継続投与期の中間集計のデータカットオフは、パート B の最終被験者が反復投与期のベースラインからの投与通算 18 ヶ月後（継続投与期として 6 ヶ月後の来院）が 20■ 年 ■ 月 ■ 日で終えたことから、その来院月

の末日*とした。

用法・用量は、パート A は、単回投与期として本剤 0.3 又は 0.5 mg を単回硝子体内投与し、安全性が確認された症例については、継続して反復投与期に移行し、本剤 0.3 又は 0.5 mg を硝子体内に 4 週間に 1 回投与、10 ヶ月間投与することと設定された。パート B は、パート A での単回投与 30 日後までの安全性を確認した後に実施され、本剤 0.3 又は 0.5 mg を硝子体内に 4 週間に 1 回、11 ヶ月間反復投与すると設定された。その後の継続投与期は、単回又は反復投与期の用量を継続して投与することとし、1 ヶ月に 1 回 ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコアの悪化に基づき、その他の眼底検査等の検査結果を考慮して、本剤投与の要否について個々の患者で決定し、投与間隔を適宜調節することと設定された。

総投与症例 70 例（パート A: 0.3 mg 群 3 例、0.5 mg 群 6 例、パート B: 0.3 mg 群 28 例、0.5 mg 群 33 例）全例が安全性解析対象であり、パート B における 61 例が有効性解析対象であった。

有効性の評価項目である投与 12 ヶ月後からカットオフ時点（最終被験者の 18 ヶ月後の来院月の末日で、最短 18 ヶ月後、最長 25 ヶ月後の来院月の末日までのデータが解析対象*）での最終観察時までの ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 2 m）の平均変化量は下表のとおりであり、最高矯正視力スコアは継続投与期を通じてほぼ不変のまま維持された。

表 投与 12 ヶ月後から最終観察時までの最高矯正視力スコアの変化量（文字数）

	0.3 mg 群 (N=28)	0.5 mg 群 (N=33)
ベースラインの実測値	47.9 ± 12.6	50.0 ± 10.4
投与 12 ヶ月後の実測値	59.1 ± 11.7	59.8 ± 15.1
最終観察時*の実測値	57.7 ± 13.2	60.3 ± 14.1
投与 12 ヶ月後からの変化量 [95 %信頼区間]	-1.4 ± 5.3 [-3.4, 0.7]	0.4 ± 6.5 [-1.9, 2.7]

平均値 ± 標準偏差

a) ベースラインから最終観察時までの試験期間（月、平均値 ± 標準偏差（中央値、最小値～最大値））
0.3 mg 群 20.9 ± 2.2 (20.6, 16.8～25.0)、0.5 mg 群 20.5 ± 2.4 (20.5, 14.2～25.4)

投与 12 ヶ月後からカットオフ時点での投与 18 ヶ月後までの投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値～最大値）は 0.3 mg 群 2.4 ± 2.4 回（0～7 回）、0.5 mg 群 2.1 ± 2.4 回（0～7 回）であり、投与回数が 0 回であった症例は 0.3 mg 群 8 例、0.5 mg 群 14 例に認められた。

継続投与期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、パート A では 0.3 mg 群 100 % (3/3 例)、0.5 mg 群 83.3 % (5/6 例) に認められ、パート B では 0.3 mg 群 96.4 % (27/28 例)、0.5 mg 群 100 % (33/33 例) に認められた。死亡例は、パート A 及びパート B ともに認められなかった。その他の重篤な有害事象は、パート A の 0.3 mg 群 1 例（黄斑変性）、パート B の 0.3 mg 群 3 例（結腸がん・脳梗塞、腸ヘルニア、縲内障性毛様体炎発症各 1 例）、0.5 mg 群 5 例（胃ポリープ、頸部膿瘍、肺気腫、うつ病、脳梗塞各 1 例）であり、パート B の 0.3 mg 群及び 0.5 mg 群で認められた脳梗塞については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかつた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、パート A では 0.3 mg 群 0 % (0/3 例)、0.5 mg 群 0 % (0/6 例)、パート B では 0.3 mg 群 14.3 % (4/28 例)、0.5 mg 群 15.2 % (5/33 例) であり、パート B で認められた事象は眼圧上昇（0.3 mg 群 2 例、0.5 mg 群 1 例）、リンパ管拡張症（0.3 mg 群 0 例、0.5 mg 群 1 例）、網膜出血（0.3 mg 群 0 例、0.5 mg 群 1 例）、脳梗塞（0.3 mg 群 1 例、0.5 mg 群 1 例）、高血圧（0.3 mg 群 1 例、0.5 mg 群 0 例）、倦怠感（0.3 mg 群 0 例、0.5 mg 群 1 例）であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び抗ラニビズマブ抗体については、集計・評価されていない。

以上より申請者は、本剤の投与間隔を ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア及びその他の眼底検査結果を考慮して患者ごとに個別化した場合でも、有効性を維持することができ、安全性もこれまでと大きな差は認められていないことを説明した。

また、データカットオフ（最終被験者の 18 ヶ月後の来院月の末日で、最短 18 ヶ月後、最長 25 ヶ月後の来院月の末日までのデータが解析対象*）以降最終被験者の 25 ヶ月後の来院月の末日で、最短 25 ヶ月後、最長 32 ヶ月後の来院月の末日*までに死亡例は認められていないが、その他の重篤な有害事象として、パート A の 0.5 mg 群で 1 例（結腸ポリープ）、パート B の 0.3 mg 群で 1 例（硝子体出血・網膜剥離）、0.5 mg 群で 3 例（肺小細胞がん（病期不明）・胃がん、脊椎炎性脊髄症、黄斑変性（対側眼）各 1 例）が認められているが、因果関係は全て否定されている。

さらに申請者は、申請時に実施中であった海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-9: FVF3192g）の投与 24 ヶ月までの成績を提出した。当該試験の概要は以下のとおりであった。

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-9: FVF3192g 試験<20■年■月～20■年■月（24 ヶ月までのデータ）>）

中心窓下 CNV（特に病変サブタイプは規定されていない）を伴う外国人 AMD 患者（目標症例数 180 例、各群 60 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化シャム対照二重遮蔽比較試験が実施された。追加されたデータは投与 12 ヶ月から 24 ヶ月までであり、当該期間における有効性及び安全性に関する成績を記載する。

用法・用量は、治験実施計画書の改訂により、投与 12 ヶ月後の来院終了後、シャム群の患者は 3 ヶ月に 1 回本剤 0.5 mg の硝子体内投与が可能と変更された。その後、更に治験実施計画書が改訂され、投与 19 ヶ月以降の全投与群の患者で本剤 0.5 mg を 1 ヶ月に 1 回硝子体内投与することと設定された。

総投与症例 184 例（シャム群 63 例、本剤 0.3 mg 群 60 例、0.5 mg 群 61 例）全例が有効性の解析対象であり、治験薬を 1 度も投与されなかった 2 例（シャム群 1 例、本剤 0.3 mg 群 1 例）を除く 182 例（シャム群 62 例、本剤 0.3 mg 群 59 例、0.5 mg 群 61 例）が安全性解析対象であった。また、シャム群で本剤 0.5 mg を 3 ヶ月に 1 回投与すると変更された症例及び各群で本剤 0.5 mg を 1 ヶ月に 1 回投与すると変更された症例の内訳は、下表のとおりであった。

表 症例の内訳（シャム群より本剤 0.5 mg 投与への変更、本剤 0.5 mg を 1 ヶ月に 1 回投与への変更）

	シャム群（63 例）	0.3 mg 群（60 例）	0.5 mg 群（61 例）
薬剤投与例	62 例（98.4 %）	59 例（98.3 %）	61 例（100 %）
投与 12 ヶ月完了例	54 例（85.7 %）	59 例（98.3 %）	58 例（95.1 %）
投与 24 ヶ月完了例	46 例（73.0 %）	53 例（88.3 %）	54 例（88.5 %）
本剤 0.5 mg を 3 ヶ月に 1 回投与への変更	39 例（61.9 %）	—	—
投与 14 ヶ月後に変更	15/39 例（38.5 %）	—	—
投与 17 ヶ月後に変更	17/39 例（43.6 %）	—	—
投与 20 ヶ月後に変更	7/39 例（17.9 %）	—	—
本剤 0.5 mg を 1 ヶ月に 1 回投与への変更	34 例（54.0 %）	43 例（71.7 %）	44 例（72.1 %）
投与 19 ヶ月後に変更	3/34 例（8.8 %）	3/43 例（7.0 %）	3/44 例（6.8 %）
投与 20 ヶ月後に変更	14/34 例（41.2 %）	14/43 例（32.6 %）	16/44 例（36.4 %）
投与 21 ヶ月後に変更	2/34 例（5.9 %）	6/43 例（14.0 %）	4/44 例（9.1 %）
投与 22 ヶ月後に変更	3/34 例（8.8 %）	7/43 例（16.3 %）	5/44 例（11.4 %）

有効性について、ベースライン（投与開始日）から投与 24 ヶ月後の ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 4 m）の平均変化量は下表のとおりであった。

表 ベースラインからの投与 24 ヶ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量（文字数、測定開始距離 4 m）

	シャム群 (63 例)	0.3 mg 群 (60 例)	0.5 mg 群 (61 例)
ベースライン視力	55.1 ± 13.9	55.8 ± 12.2	53.7 ± 15.5
投与 12 ヶ月後の最高矯正視力スコア	38.8 ± 21.1	54.2 ± 18.7	53.6 ± 19.6
ベースラインからの変化量	-16.3 ± 22.3	-1.6 ± 15.1	-0.2 ± 13.1
最小二乗平均値の群間差*（変化量）	-	13.8*	14.7*
投与 24 ヶ月後の最高矯正視力スコア	33.8 ± 21.3	53.5 ± 19.2	51.5 ± 20.0
ベースラインからの変化量	-21.4 ± 21.8	-2.2 ± 15.6	-2.3 ± 14.4
最小 2 乗平均値の群間差*（変化量）	-	18.1*	17.3*

平均値 ± 標準偏差

*: p<0.0001 (ベースラインのCNV 病変サブタイプ (predominantly classic型、minimally classic型、classic CNVを含まないoccult型) 及び最高矯正視力スコア (54文字以下、55文字以上) を層別因子としたANOVA、Hochberg-Bonferroniの多重比較)

また、ベースラインから投与 24 ヶ月後の ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコア（測定開始距離 4 m）の減少が 15 文字未満であった症例の割合は、シャム群で 41.3 % (26/63 例)、0.3 mg 群で 78.3 % (47/60 例)、0.5 mg 群で 82.0 % (50/61 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム群（本剤投与移行前）で 98.4 % (61/62 例)、シャム群（本剤投与移行後）で 76.9 % (30/39 例)、0.3 mg 群で 98.3 % (58/59 例)、0.5 mg 群で 98.4 % (60/61 例) に認められた。なお、投与 12 ヶ月以降 24 ヶ月に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム群（本剤投与へ変更前）で 59.3 % (32/54 例)、シャム群（本剤投与へ変更後）で 76.9 % (30/39 例)、0.3 mg 群で 93.2 % (55/59 例)、0.5 mg 群で 89.8 % (53/59 例) であった。投与 12 ヶ月以降 24 ヶ月までに認められた死亡例はシャム群（本剤投与へ変更前）1 例（感染）、シャム群（本剤投与へ変更後）1 例（交通事故）、0.3 mg 群 2 例（交通事故、出血性卒中各 1 例）に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象はシャム群（本剤投与へ変更前）で 5 例（ウイルス感染・心筋梗塞・一過性脳虚血発作、心房細動・肺炎、黄斑変性、視力低下、肺炎各 1 例）、シャム群（本剤投与へ変更後）で 4 例（急性冠動脈症候群、腎結石症、脳血管発作、脈絡膜血管新生（対側眼）各 1 例）、0.3 mg 群で 10 例（慢性閉塞性肺疾患 3 例、結腸腺腫・下痢、四肢壊死・末梢血管障害、うつ血性心不全、黄斑変性、冠動脈疾患、冠動脈閉塞、誤薬投与各 1 例）、0.5 mg 群で 14 例（視力低下 2 例、結腸がん・起立性低血圧、高血圧・うつ血性心不全、うつ血性心不全、胃腸炎、一過性脳虚血発作、黄斑症、黄斑変性、心室性頻脈、身体疾患による精神障害、大動脈瘤、洞不全症候群、蜂巣炎各 1 例）に認められ、シャム群（本剤投与へ変更後）の脳血管発作 1 例以外は因果関係が否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム群（本剤投与へ変更前）で 4.8 % (3/62 例)、シャム群（本剤投与へ変更後）で 12.8 % (5/39 例)、0.3 mg 群で 8.5 % (5/59 例)、0.5 mg 群で 18.0 % (11/61 例) に認められた。なお、投与 12 ヶ月以降 24 ヶ月に認められた因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シャム群（本剤投与へ変更前）で 0 % (0/54 例)、シャム群（本剤投与へ変更後）で 12.8 % (5/39 例)、0.3 mg 群で 5.1 % (3/59 例)、0.5 mg 群で 8.5 % (5/59 例) であった。投与 24 ヶ月間で認められた主な事象は、眼圧上昇（シャム群（本剤投与へ変更前）1 例、シャム群（本剤投与へ変更後）2 例、0.3 mg 群 3 例、0.5 mg 群 4 例）等であった。

臨床検査値異常及びバイタルサインは、投与群間で差異は認められなかった。

抗ラニビズマブ抗体の発現は、投与 12 ヶ月後に 0.5 mg 群 2 例に認められ、このうち 1 例についても投与 24 ヶ月後においても認められた。

以上より申請者は、CNV を伴う AMD に対し、本剤を 1 ヶ月に 1 回 3 ヶ月間投与後、3 ヶ月に 1 回投与（投与 19 ヶ月後以降は 1 ヶ月に 1 回投与を可能）した際に、視力は維持され、忍容性も特に問題はなく、本剤の有効性及び安全性が示唆されたと説明した。

機構は、以上について、本剤の長期投与時の安全性及び有効性について、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において、さらに確認が必要と考える。

（3）用法・用量について

本剤の投与間隔について、投与開始から 3 ヶ月間（導入期）は 1 ヶ月に 1 回の投与を行い、維持期には 1 ヶ月に 1 回視力等を測定し、投与間隔を調節するという機構の考え方（「本審査報告（1）、II. 提出された資料の概略、4. 臨床に関する資料、（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要、（4）用法・用量について、2) 本剤の投与間隔について」の項参照）については、専門協議でも支持された。これを踏まえて機構は、申請者に維持期においても視力等の測定を 1 ヶ月に 1 回実施することが明確になるよう用法・用量を変更するよう求めたところ、申請者は了承し、本剤の用法・用量を「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 ヶ月毎に連続 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、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」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で「維持期においては、1 ヶ月に 1 回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。」を記載することを説明した。

機構は、以上について了承した。

（4）その他の事項について

審査の過程において、本剤 0.23 mL 充填製剤の 18 ヶ月までの長期安定性試験成績が追加で提出され、機構は、提出された長期安定性試験の結果から、特に大きな問題はなかったことを踏まえ、本剤の有効期間を 18 ヶ月間と設定することに特に問題はないと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
[用法・用量]	ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。
[承認条件]	国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本

剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。