

## 審議結果報告書

平成 20 年 5 月 13 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] マクジエン硝子体内注射用キット 0.3mg

[一 般 名] ペガプタニブナトリウム

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 3 月 30 日

### [審議結果]

平成 20 年 4 月 25 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上程することとされた。

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。

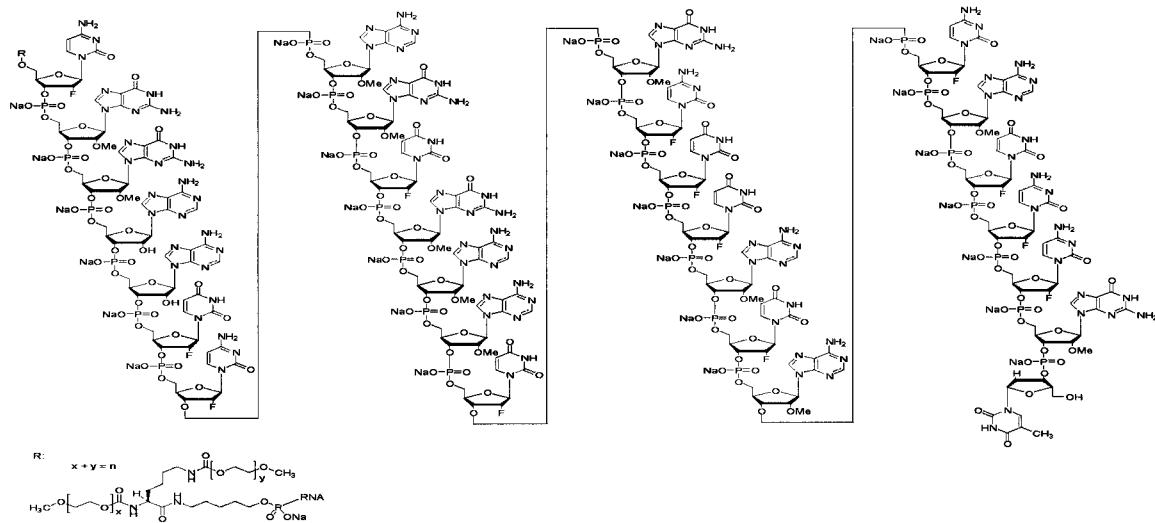
審查報告書

平成 20 年 4 月 9 日

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]	マクジエン硝子体内注射用キット 0.3 mg
[一 般 名]	ペガプタニブナトリウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 19 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	1 シリンジ (90 μL) 中にペガプタニブナトリウム (ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして) 0.3 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]	



分子式 :  $C_{294}H_{342}F_{13}N_{107}Na_{28}O_{188}P_{28}[C_2H_4O]_n$  (n は約 900)

分子量：約 50,000

化学名：

(日本名) (2'-デオキシ-2'-フルオロ)C-G<sub>m</sub>-G<sub>m</sub>-A-A-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)U-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)C-A<sub>m</sub>-G<sub>m</sub>-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)U-G<sub>m</sub>-A<sub>m</sub>-A<sub>m</sub>-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)U-G<sub>m</sub>-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)C-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)U-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)U-A<sub>m</sub>-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)U-A<sub>m</sub>-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)C-A<sub>m</sub>-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)U-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)C-(2'-デオキシ-2'-フルオロ)C-G<sub>m</sub>-(3'→3')dT の 5' 末端に α,α'-{[(1S)-1-{[5-(ホスホノオキシ)ペンチル]カルバモイル}ペニタン-1,5-ジイル]ビス(イ

ミノカルボニル)ビス[ $\omega$ -メトキシポリ(オキシエタン-1,2-ジイル)]がリン酸エステル結合した修飾オリゴRNAの28ナトリウム塩(分子量約50,000)

(英名) Modified oligo RNA (molecular weight: ca. 50,000) consisting of 28 sodium salt of (2'-deoxy-2'-fluoro)C-G<sub>m</sub>-G<sub>m</sub>-A-A-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-A<sub>m</sub>-G<sub>m</sub>-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-G<sub>m</sub>-A<sub>m</sub>-A<sub>m</sub>-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-G<sub>m</sub>-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-A<sub>m</sub>-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-A<sub>m</sub>-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-A<sub>m</sub>-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-G<sub>m</sub>-(3'→3')dT attached to  $\alpha,\alpha'$ -{[(1*S*)-1-{[5-(phosphonooxy)pentyl]carbamoyl}pentane-1,5-diyl]bis(iminocarbonyl)}bis[ $\omega$ -methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)] in an ester linkage at the 5' end

[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 4 月 9 日

[販 売 名]	マクジエン硝子体内注射用キット 0.3 mg
[一 般 名]	ペガプタニブナトリウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 日
[審 査 結 果]	

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たと判断する。なお、本剤が対象とする中心窩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、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ことから、本剤を投与された全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、病変部面積、病変サブタイプ並びに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]	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
[用法・用量]	ペガプタニブナトリウム 0.3 mg(ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。
[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 3 月 14 日作成

### I. 申請品目

[販 売 名]	マクジエン硝子体内注射用キット 0.3 mg
[一 般 名]	ペガプタニブナトリウム
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 19 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	1 シリンジ (90 μL) 中にペガプタニブナトリウム 0.3 mg (ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして) 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症
[申 請 時 用 法・用 量]	ペガプタニブナトリウム 0.3 mg (ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与すること。

### 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 (age-related macular degeneration: AMD) は加齢により黄斑にあらわれる慢性的かつ進行性の疾患で、中心視力の低下をきたし失明の危険性を伴う疾患である。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 は萎縮型 AMD より進行が早く、視力予後は不良で、特に中心窓に CNV が及んでいる場合には失明に至るケースが少なくない。滲出型 AMD における CNV では、加齢又は酸化的ストレスによる網膜色素上皮の異常により血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の分泌が過剰になり、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)。

ペガプタニブナトリウム (本薬) は [ ] の [ ] 社 (現 [ ]) [ ] 社) によって開発された、選択的な VEGF 阻害薬であり、ポリエチレンギリコール (PEG) が結合したオリゴヌクレオチドである。オリゴヌクレオチド部分は、VEGF<sub>165</sub> に選択的に結合するよう設計されたアプタマー (標的タンパク質に特異的に結合する核酸分子) である。外国では、19[ ] 年より本剤の臨床開発が開始され、2004 年 12 月に米国で承認されて以来、2008 年 1 月現在、53ヶ国で承認されている。

なお、本邦において、AMD を効能・効果とする薬剤としてはベルテポルフィン ([ ]<sup>®</sup> 静注用) のみが承認されている。

本剤の AMD に対する開発 (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) については、2004 年 7 月 7 日付で希少疾病用医薬品に指定され、20[ ] 年 [ ] 月から臨床試験が開始された。

今般申請者は、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が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

### (1) 原薬

原薬であるペガブタニブナトリウムは、アミノ酸部分である 28 個の核酸塩基からなる合成ヌクレオチドにポリエチレングリコールが結合したものである。原薬は白色～わずかに着色した粉末であり、物理的化学的性質として性状、溶解性、吸湿性、熱分析・融点、pH、解離定数 (pKa)、分配係数、結晶多形、光学活性、生物学的性質・生物活性が検討されている。本原薬は [ ] C [ ] %RHにおいて [ ] % の吸湿が認められ、潮解性を示す。また、本原薬の粉末 X 線回折パターン上のピークは PEG 鎮部分に由来し、オリゴヌクレオチド部分に由来するピークは認められていない。なお原薬のオリゴヌクレオチド部分は 111 個のキラル中心を有し、PEG 鎮部分はアキラルである。

原薬の製造工程は、Stage 1 ( ) 工程)、Stage 2 ( )

████████工程)、Stage 3 (PEG 化工程)、Stage 4 (PEG 化████████工程)、Stage 5 (凍結乾燥工程) からなる。Stage █████では工程内試験が実施され、管理値が設定されている。Stage █████の Step █████、Stage █████の Step █████、Stage █████の Step █████及び Step █████においては████████の純度が、Stage █████においては████████が中間体の管理項目として設定され、次工程に進めるための管理値が設定されている。また、Stage █████の Step █████及び Step █████は重要工程とされ、それぞれ各フラクション中の████████純度及び各フラクション中のエンドトキシンの量が管理項目とされている。本原薬の製造工程においては単離される中間体がないため、重要中間体は存在しない。

本原薬の構造は、分子生物学的手法による塩基配列の決定、質量スペクトルによる塩基配列の決定（PEG化前のオリゴヌクレオチドの分析、原薬の分析）、ヌクレオシドプロファイル、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-NMR：PEG化前のオリゴヌクレオチドのスペクトル、原薬のスペクトル）、紫外吸収（UV）スペクトル、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型（MALDI-TOF）質量スペクトル、融解温度（Tm）及び円偏光二色性（CD）スペクトルにより確認されている。原薬中に混在する可能性のある不純物として、オリゴヌクレオチド部分に由来する不純物の検討 [REDACTED] 及び PEG鎖が [REDACTED] した工程由来不純物、PEG化された [REDACTED] 不純物 [REDACTED] の [REDACTED] が [REDACTED] した工程由来不純物]、PEG化された [REDACTED] 不純物 [REDACTED] の [REDACTED] が [REDACTED] した工程由来不純物]、[REDACTED] が [REDACTED] された不純物)、PEG鎖部分に由来する不純物（PEG鎖が [REDACTED] したオリゴヌクレオチド不純物、PEG鎖が [REDACTED] したオリゴヌクレオチド不純物、PEG鎖部分の構造が異なるオリゴヌクレオチド不純物)、その他の不純物について検討されている。これらの不純物は、バンドX（PEG化された [REDACTED] 不純物）、バンドY（PEG化された [REDACTED] 不純物、PEG鎖部分の [REDACTED] により生成する分解生成物 [Z\*]）、バンドZ\*（PEG鎖部分の [REDACTED] により生成する分解生成物）として管理されている。残留溶媒については、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]について検討され、規格及び試験方法が設定されている。

無機化合物については製造工程 Stage [ ] Step [ ] の [ ] 工程における [ ] の [ ] をモニターすることにより管理され、重金属については純度試験において管理される。

原薬の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(B法\*)、pH、純度試験(溶状、重

金属 [分光分析法]、類縁物質(1) [HPLC]、類縁物質(2) [HPLC]、残留溶媒 [ガスクロマトグラフィー])、水分、エンドトキシン、微生物限度、ヌクレオシドプロファイル (HPLC)、[HPLC] (HPLC)、[HPLC] (HPLC)、ナトリウム (HPLC)、定量法 (HPLC) が設定されている。類縁物質については、類縁物質(1)においてバンドX: [ ] %以下、バンドY: [ ] %以下、その他: [ ] %以下及び総量: [ ] %以下に規格値が設定され、類縁物質(2)において Z\*: [ ] %以下に規格値が設定されている。確認試験としてクロマトグラフィーの保持時間及び [ ] が検討されたが、最終的に規格としては設定されていない。類縁物質の安全性については毒性試験に基づいて考察されている ((2) 製剤の項参照)。なお、申請時には確認試験 (A法\*) が規格として設定されていたが、審査の過程で確認試験 (B法\*) に改められた。

原薬の安定性については、実生産スケールで製造された原薬を用いて、ガラスバイアルに入れゴム栓をした包装下で、長期保存試験 ( $-20 \pm 5$  °C、24ヶ月)、苛酷試験 (温度 [ $5 \pm 3$  °C、6ヶ月])、苛酷試験 (光 [白色蛍光ランプ 120 万 lx·hr 及び近紫外蛍光ランプ 200W·hr/m<sup>2</sup>]) が実施された。これらの試験では性状 (外観)、確認試験 (A法\*)、pH、溶状、類縁物質(1)、類縁物質(2)、水分、[ ]、[ ] 含量が測定項目であった。長期保存試験においては測定項目に経時的变化は認められなかった。苛酷試験 (温度)においては、バンドY及びバンドZ\* の増加が認められ、PEG鎖部分に由来する分解生成物の増加が示唆されたが、規格の範囲内であった。苛酷試験 (光)においては、バンドY及びバンドZ\* 類縁物質の増加が認められ、本原薬は遮光下での保存が推奨された。これらの試験結果から原薬の貯蔵方法は-25～-15°C、リテスト期間は [ ] ヶ月と設定された。

## (2) 製剤

製剤は、1回使い切りのプレフィルドシリンジ製剤であり、ガラス製のプレフィル用シリンジ (針なし) に充填されている。1注射剤中 (90 μL) に原薬をペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.3 mg 含有する。本剤は有効成分、緩衝剤、等張化剤、pH 調節剤、溶剤からなり、リン酸二水素ナトリウム [ ] 水和物、リン酸水素ナトリウム [ ] 水和物、注射用水には別紙規格が設定され、これら以外の添加剤は日局収載品である。なお、リン酸水素ナトリウム [ ] 水和物は新規添加剤である。

製剤設計に際しては、投与時に細い注射針を使用することから薬液の粘度の検討が行われ、また投与液量の適切性が眼圧上昇のリスクと薬液粘度に基づいて検討されている。なお、本剤の海外市販製剤は 27 ゲージの注射針付きプレフィル用シリンジが使用され、本邦における臨床試験にもこれと同一のシリンジが使用されたが、投与時の疼痛を軽減するために 30 ゲージの注射針を使用できるよう、針なしプレフィル用シリンジを使用した製剤が承認申請されており、海外市販製剤も順次同様の針なしプレフィル用シリンジを使用した製剤に変更される予定である。

製剤の製造工程は、第一工程 (緩衝液調製)、第二工程 (主薬溶解)、第三工程 (pH 調整)、第四工程 (液量調整)、第五工程 (ろ過)、第六工程 (充てん)、第七工程 (組立て・滅菌用包装)、第八工程 ([ ] の滅菌)、第九工程 (包装) からなり、第 [ ]、第 [ ] 及び第 [ ] 工程に工程内管理試験が設定されている。重要工程は当初設定されていなかったが、審査の過程で第 [ ] 工程が重要工程とされた。

製剤の規格及び試験方法としては、性状 (外観)、確認試験 (B法\*)、浸透圧、粘度、pH、類縁物質(1) (HPLC)、類縁物質(2) (HPLC)、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌

試験、排出量均一性、[ ] (HPLC)、[ ] (HPLC)、定量法 (HPLC) が設定されている。類縁物質については、類縁物質 (1) においてバンド X:[ ] %以下、バンド Y:[ ] %以下、その他:[ ] %以下、総量:[ ] %以下に規格値が設定され、類縁物質 (2) において z 法\* [ ] %以下に規格値が設定されている。類縁物質の安全性については、ウサギ硝子体内 6 ヶ月毒性試験及びイヌ硝子体内 9 ヶ月毒性試験から、1 日当たりのヒト推定最大摂取量と比較してバンド X で 6.4 倍、バンド Y で 6 倍、バンド Z 法\* で 4 倍までの安全性が担保されている。なお、原薬と同様に、確認試験 (A 法\*) は審査の過程で確認試験 (B 法\*) に改められた。

製剤の安定性については、実生産スケールで生産された針なしプレフィル用シリンジを使用した製剤（申請製剤）3 ロットについて、長期保存試験 ( $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、12 ヶ月) 及び加速試験 ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、6 ヶ月) が実施された。また、針付きプレフィル用シリンジを使用した製剤を用いて、長期保存試験 ( $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、24 ヶ月)、加速試験 ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、6 ヶ月) 及び苛酷試験（光 [白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr 及び近紫外蛍光ランプ 200W・hr/m<sup>2</sup>]）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、確認試験 (A 法\*) ）、浸透圧、粘度、pH、類縁物質 (1)、類縁物質 (2)、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、排出量均一性（針付きプレフィル用シリンジのみで測定）、[ ]、[ ] 含量が測定項目であった。なお、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌試験は、苛酷試験（光）では測定項目として設定されていない。長期保存試験においては、含量に変動が認められたが、他の試験項目については変化や変動は認められなかった。また針付きプレフィル用シリンジを使用した製剤の安定性試験成績の結果からは、2~8°C で 2 年間安定であることが示された。苛酷試験（光）においては曝光した製剤でバンド Y 及びバンド Z\* の増加が認められたが、規格の範囲内であった。申請製剤の長期保存試験の結果に基づき、本剤の有効期間は 2~8°C に保存したときに 12 ヶ月と設定された。なお、申請製剤の長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される予定である。

## <審査の概略>

### (1) 原薬

機構は、原薬の規格及び試験方法の定量法が本薬の活性を担保するのに十分であるのか、また、VEGF 受容体に対する阻害活性等の生物活性を新たに規格及び試験方法として設定する必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬のオリゴヌクレオチド部分の二次構造については、温度、pH、塩濃度及びイオン濃度による影響を検討した結果、生理学的条件下において熱力学的に安定で頑健性を有すること、温度変化に対して極めて可逆的であることが示されていることから (Melanie B et al, *Biochemistry*, 45: 7639-7643, 2006)、生物活性を規定しない場合でも品質管理が十分に可能と考える旨を説明した。その上で申請者は、確認試験 (A 法\*) において、本薬が [ ] mol/L の濃度で [ ] DNA と VEGF<sub>165</sub> の結合を競合的に阻害するのに対し、PEG 化 [ ] オリゴヌクレオチド（オリゴヌクレオチドの塩基配列のうち [ ] が [ ] つ欠落した不純物）又は PEG 化 [ ] オリゴヌクレオチド（オリゴヌクレオチドの塩基配列のうち [ ] が [ ] つ付加した不純物）は [ ] mol/L の濃度においても [ ] DNA と VEGF<sub>165</sub> の結合を阻害せず、本薬の阻害活性はオリゴヌクレオチドの塩基配列特異的であることを説明し、正しい塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの含量を定量的に管理し、確認試験 (A 法\*) により塩基配列を確認することで、原薬の品質は適切に管理されていると考えることを説明した。

機構は、確認試験の試験方法及び規格値が本邦と[ ]で異なる理由を説明するとともに、本剤の生物活性を適切に管理できるよう[ ]における確認試験（B法\*）に改めるよう申請者に求めた。

申請者は、申請時の試験方法では標準物質と試料の[ ]に対応する濃度における[ ]の比をもって試験結果とするのに対し、[ ]市販製剤では、標準物質と試料の[ ]の[ ]から[ ]を各々算出し、その比を試験結果としていることを説明し、[ ]における審査の過程で当該算出法が設定されたこと、[ ]以外の海外では確認試験（A法\*）が採用されていることを説明した。その上で申請者は、本邦における確認試験を「B法\*」に改めるとともに、B法\*を適切に算出可能となるよう[ ]における試験方法を改良した規格及び試験方法を再設定することを説明した。

機構は、本薬のPEG鎖に由来する[ ]及び[ ]が残留する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①本薬のPEG鎖自体は安定であり、加熱等の条件に付してもこれらの不純物が生じることはないと考えられること、②PEG化工程以降の製造工程であるStage [ ] Step [ ]の陰イオン交換液体クロマトグラフィー工程[ ]において、[ ]かつ[ ]としても機能しうる[ ]が使用されているが、当該工程は[ ]条件に保たれているため、[ ]及び[ ]が生成する可能性は低く、また、仮にこれらが生じた場合にも、次の[ ]工程で除去されることを説明し、安全性は担保されていることを説明した。

## （2）製剤

機構は、臨床試験に使用された海外市販製剤とは異なるシリンジを申請製剤で使用することについて、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、海外市販製剤と申請製剤のシリンジについて比較した結果、①シリンジの構成材料（注射針を除く）は、申請製剤でキャップに合成ゴム\*が使用されている以外は同一の材料が使用されており、合成ゴム\*については溶出物試験において評価されていること、②申請製剤について、試験者[ ]人による[ ]回の排出量均一性試験を行い、海外市販製剤[ ]ロットの排出量均一性試験結果と比較検討したところ、それぞれの平均値は[ ]μL及び[ ]μLであり、最小値及び最大値にもほとんど差は認められなかったこと、③申請製剤は製造工程に[ ]滅菌を導入しており、定量限界濃度（[ ]ppm）以下の[ ]を含むが、本剤を投与した場合の硝子体中の[ ]濃度（[ ]μmol/L）はヒトの正常な硝子体中の[ ]濃度（[ ]μmol/L; Bhuyan KC et al, Life Sci, 38: 1463-1471, 1986）と比較して微量であることを踏まえれば、安全性に及ぼす影響は低いと考えられることから、両製剤の有効性及び安全性は同等と考えられるることを説明した。

機構は、規格及び試験方法において、排出量均一性試験に加えて採取容量試験を設定する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、採取容量試験においては薬液全量を排出後に表示量（90 μL）以上の試料を採取できることを確認するのに対し、本剤の排出量均一性試験においては、投与量を目盛り線に合わせた後、[ ]～[ ]μLを排出できることを確認しており、採取容量試験よりも厳しい判定基準が設定されていると考えられること、OC曲線に基づけば本剤の排出量均一性試験と採取容量試験の消費者危険率はほぼ同等（真の不良率が[ ]%以下の場合）又は低い（真の不良率が[ ]%以上の場合）ことが示されてい

ることから、本剤については採取容量試験の設定は不要と考える旨を説明した。

機構は以上の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

### (3) 新添加物について

本薬には、新添加物としてリン酸水素ナトリウム■水和物が緩衝剤として含有されている。

本添加物の規格及び試験方法について、日局等を参考に再設定させた。本添加物にかかる安定性については、当初適切なデータが提出されなかつたことから、データの提出を求めた結果、特に問題なく、また安全性についても、本添加物と水和物違いとなるリン酸水素ナトリウム■水和物において、眼内適用における十分な高用量での使用前例があることから、問題ないものと判断した。

以上を踏まえ、機構は本薬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) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

ペガブタニブの投与量は、ペガブタニブのオリゴヌクレオチドの量として示されている。また、(2) 安全性薬理試験における薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値で示されている。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 非PEG化アプタマーのVEGF<sub>165</sub>に対する選択性 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

本薬の<sup>32</sup>P-非PEG化アプタマーのヒト VEGF<sub>165</sub>、マウス VEGF<sub>164</sub>、ヒト VEGF<sub>121</sub>又はヒト胎盤増殖因子 (PIGF)<sub>129</sub>に対する選択性が結合試験により検討された。非PEG化アプタマーは、解離定数 49 ± 6 pmol/L (平均 ± 標準誤差) でヒト VEGF<sub>165</sub>と結合し、ヒト VEGF<sub>165</sub>のオーソログであるマウス VEGF<sub>164</sub>に対しても同程度の親和性で結合したが、ヒト VEGF<sub>121</sub>及びヒト PIGF<sub>129</sub>に対しては 100 nmol/L でも結合しなかつた。また、非PEG化アプタマーは、ヒト血小板由来増殖因子 (PDGF)-BB に対して弱い親和性を示したが、ヒト VEGF 関連因子 (VEGF-B<sub>167</sub>、VEGF-C、PIGF) には結合しなかつた。一方、非PEG化アプタマーとマウス VEGF アイソフォーム (VEGF<sub>120</sub>、VEGF<sub>164</sub>、VEGF<sub>188</sub>) との結合を Far Western Blot 法で測定すると、非PEG化アプタマーはヒト VEGF<sub>189</sub>のオーソログであるマウス VEGF<sub>188</sub>に対しても、ヒト VEGF<sub>165</sub>と比較して弱いが親和性を示した。非PEG化アプタマーがヒト VEGF<sub>121</sub>に対して親和性がなく、ヒト VEGF<sub>165</sub>及びマウス VEGF<sub>188</sub>に結合したことから、本薬の VEGF への結合部位はエクソン 7 に存在することが示唆された<sup>1)</sup>。

##### 2) VEGF<sub>165</sub>の受容体との結合に対する本薬の阻害

###### ① 無細胞系における VEGF の受容体結合に対する本薬の阻害 (4.2.1.1.3)

VEGF<sub>165</sub>とその受容体 (Flt-1、KDR 及び NP-1) との結合に対する本薬の阻害作用が、抗ヒト IgG 抗体及び<sup>125</sup>I-VEGF<sub>165</sub>を用いた放射免疫測定法により検討された。本薬は、VEGF<sub>165</sub>の Flt-1、KDR

<sup>1)</sup>すべての VEGF アイソフォームには共通してエクソン 1~5 が存在し、これが VEGF 受容体であるチロシンキナーゼ (Flt-1 及び KDR) との結合部位になる。さらに、各アイソフォームは、エクソン 6 及び 7 (ヘパリン又は NP-1 結合部位) の有無により異なる生物学的特性を示す。

及びNP-1への結合を阻害し、そのIC<sub>50</sub>値は、Flt-1で0.47 nmol/L、KDRで1.10 nmol/L、NP-1で0.23 nmol/Lであった。

② 細胞系におけるVEGFのヒト臍帯静脈内皮細胞（Human umbilical vein vascular endothelial cell: HUVEC）に対する本薬の阻害（4.2.1.1.4）

Flt-1及びKDRが存在するHUVECにおいて、VEGF<sub>165</sub>とHUVECとの結合に対する本薬の阻害作用が<sup>125</sup>I-VEGF<sub>165</sub>を用いた結合試験により検討された。本薬はVEGF<sub>165</sub>のHUVECへの結合を濃度依存的に阻害し、そのIC<sub>50</sub>値は0.03～1.41 nmol/Lであった。また、抗VEGFモノクローナル抗体(mAb)のIC<sub>50</sub>値は、7.36 nmol/Lであった。

3) VEGF受容体機能に対する本薬の阻害

① HUVECの増殖（4.2.1.1.5）

VEGF<sub>165</sub>誘発HUVEC増殖に対する本薬の阻害作用がDNAへの<sup>3</sup>H-チミジン取り込み量を指標に検討された。本薬はVEGF<sub>165</sub>誘発細胞増殖を濃度に応じて阻害し、そのIC<sub>50</sub>値は0.43～2.90 nmol/Lであった。また、抗VEGF mAbのIC<sub>50</sub>値は0.07～0.11 nmol/Lであった。

② カルシウム動員（4.2.1.1.6）

VEGFが細胞増殖及び血管透過性を誘発するとき、細胞内へのカルシウム動員が惹起されることから、VEGFに対する本薬の阻害作用がHUVEC内のカルシウム濃度を指標として蛍光測定法により検討された。本薬はVEGF<sub>165</sub>誘発カルシウム動員を濃度に応じて阻害し、IC<sub>50</sub>値は0.74～3.18 nmol/Lであった。また、抗VEGF mAbのIC<sub>50</sub>値は2.66 nmol/Lであった。

③ 血液凝固系組織因子mRNAの発現（4.2.1.1.7）

第VII因子と複合体を形成して血液凝固系の細胞内イニシエーターとなる組織因子（Viles-Gonzalez JF and Badimon JJ, *Int J Biochem Cell Biol*, 36:25-30, 2004、Morrissey JH, *Thromb Haemost*, 86: 66-74, 2001）は、眼内血管増殖疾患（脈絡膜新生血管、糖尿病性網膜症）及び腫瘍における血管新生との関連性が報告されている（Grossniklaus HE et al, *Mol Vis*, 8: 119-126, 2002、Ishibashi T, *J Jpn Ophthalmol Soc*, 103: 923-947, 1999）。VEGF<sub>165</sub>はHUVECにおける組織因子を発現させることから、VEGF<sub>165</sub>に対する本薬の阻害作用が、組織因子のmRNA発現量を指標としてRT-PCR法により検討された。本薬はHUVECにおけるVEGF<sub>165</sub>誘発組織因子mRNAの発現を濃度に応じて阻害し、IC<sub>50</sub>値は0.39～0.64 nmol/Lであった。また、培地中に50%ヒト血漿を添加したときのIC<sub>50</sub>値は0.53～1.38 nmol/Lであった。

以上の結果から、本薬はVEGF<sub>165</sub>誘発組織因子の発現を阻害し、その阻害効果は血漿の影響をほとんど受けないことが示唆された。

4) *in vivo*における本薬の作用

① マウス未熟児網膜症モデル（4.2.1.1.8）

低酸素条件により作製されるマウス未熟児網膜症モデルでは、網膜でVEGFの発現が増加して血管新生が誘発され、この血管新生は、VEGF中和タンパク及びVEGFに対するアンチセンスDNAによって阻害されることが報告されている（Smith LEH et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35: 101-111, 1994、Aiello LP et al, *Arch Ophthalmol*, 113: 1538-1544, 1995、Aiello LP et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:

10457-10461, 1995、Robinson GS et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 4851-4856, 1996) ことから、本モデルにおける網膜血管新生に対する本薬の阻害作用が検討された。

マウス未熟児網膜症モデルに、本薬 (0.625、1.25、2.5、5 及び 25 mg/kg) 又はリン酸緩衝生理食塩液 (PBS、溶媒) を 1 日 1 回 5 日間腹腔内投与したところ、本薬は用量に応じて網膜血管新生を阻害し、ED<sub>50</sub> 値は 3.70 mg/kg、IC<sub>50</sub> 値は 0.21 nmol/L であった（網膜血管新生は、内境界膜から硝子体に伸びる上皮細胞の核数に基づいて測定し、各投与群での眼内本薬濃度が測定された）。

#### ② マウス角膜血管新生モデル (4.2.1.1.8)

マウスの角膜を水酸化ナトリウム処理後に角膜上皮を切除することで血管新生を惹起させ、作製された角膜血管新生モデルにおいて、本薬 (5、10、50、100 及び 200 mg/kg) 又は PBS (溶媒) を角膜上皮を切除した日から 1 日 2 回 10 日間腹腔内投与したところ、本薬は用量に応じて角膜血管新生を阻害し、ED<sub>50</sub> 値は 22.50 mg/kg、IC<sub>50</sub> 値は 0.59 nmol/L であった。

#### ③ モルモット皮膚血管漏出モデル (4.2.1.1.1、4.2.1.1.9)

モルモットに VEGF を皮内投与し血管漏出モデルを作製し、皮膚の血管透過性亢進に対する本薬及びその非 PEG 化アプタマーの阻害作用が検討された。本薬は、10 及び 30 nmol/L で VEGF<sub>165</sub> 誘発血管漏出をほとんど阻害しなかったが、100、300 及び 1000 nmol/L で血管漏出をほぼ完全に阻害し、この作用は抗 VEGF mAb を 1000 nmol/L 投与したときと同程度であった。これに対して、非 PEG 化アプタマーの血管漏出に対する阻害作用は、PEG 化された本薬と比較して弱かった。

#### 5) 本薬の抗腫瘍活性 (4.2.1.1.10)

マウスにヒト A673 腫瘍を移植 14~16 時間後（腫瘍非定着モデル）又は移植後腫瘍を 200 mm<sup>3</sup> まで増殖させた後（腫瘍定着モデル）、本薬又は PBS（溶媒）を腹腔内投与したとき、本薬は、非定着モデル及び定着モデルのいずれに対しても以下のように腫瘍増殖を阻害した。

腫瘍非定着モデルにおいて、本薬を 10 mg/kg の用量で 1 日 2 回 13 日間投与したとき、対照群と比較して腫瘍増殖が 80 %阻害され、この作用は抗 VEGF mAb の 100 µg を週 2 回 2 週間腹腔内投与したときの阻害率 (83 %) と同程度であった。また、本薬を 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回 16 日間投与した場合にも腫瘍増殖は 70 %阻害された。さらに本薬を 0.03、0.3、3 及び 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間投与した場合には、用量依存的な抗腫瘍作用が認められた（阻害率: 49、63、77 及び 84 %）。

腫瘍定着モデルにおいても、本薬を 10 mg/kg の用量で 1 日 1 回 12 日間投与した場合、腫瘍増殖は 59 %阻害され、本薬の抗腫瘍作用が認められた。

なお、上記抗 VEGF mAb は、ヒト A673 横紋筋肉腫を移植したマウス異種移植モデルにおいて A673 腫瘍増殖を 90 %以上阻害したが、*in vitro* では A673 細胞に対して直接影響を及ぼさなかった (Kim KJ et al, *Nature*, 362: 841-844, 1993) ことから、抗腫瘍効果は、腫瘍細胞に直接作用したのではなく VEGF 誘発血管新生に作用することで腫瘍増殖を阻害したと考えられている。

#### (2) 安全性薬理試験

心血管系に対する影響を検討するため、覚醒イヌに本薬を静脈内投与 (0、4.5、13.5、45 µg/kg) 後、60 分間持続投与 (それぞれ 0、2、6、20 µg/kg/h) された。各用量での最高血漿中本薬濃度<sup>2)</sup> は、

<sup>2)</sup> 投与 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間後に測定した血漿中本薬濃度の最高値

4.5 µg/kg + 2 µg/kg/h 群で 114 ng/mL (ヒト  $C_{max}$  の 9 倍<sup>3)</sup> 及び 1 倍<sup>4)</sup>)、13.5 µg/kg + 6 µg/kg/h 群で 302 ng/mL (同 25 倍及び 3 倍)、45 µg/kg + 20 µg/kg/h 群で 1080 ng/mL (同 90 倍及び 12 倍) であった。本薬は、全ての投与群で心拍数、血圧及び心電図パラメータ (QT、QRS 及び PR 間隔) に影響を及ぼさなかった (4.2.1.3.1)。

呼吸器系に対する影響を検討するため、ラットに本薬 0、7、20 及び 65 µg/kg が静脈内投与された。本薬は、全ての投与群で投与 15、30、60、240 及び 480 分後の呼吸数並びに 1 回換気量に影響を及ぼさなかった (4.2.1.3.2)。

中枢神経系に対する影響を検討するため、ラットに本薬を 0、7、20 及び 65 µg/kg の用量で静脈内投与し、投与 15、60、240 及び 480 分後的一般症状<sup>5)</sup> が観察された。投与直後の推定血漿中本薬濃度は、7 µg/kg 群で 177 ng/mL (ヒト  $C_{max}$  の 14 倍<sup>3)</sup> 及び 2 倍<sup>4)</sup>)、20 µg/kg 群で 567 ng/mL (同 47 倍及び 6 倍) 及び 65 µg/kg 群で 1371 ng/mL (同 114 倍及び 15 倍) であった。本薬は、全ての投与群で中枢神経系に関連する一般症状に影響を及ぼさなかった (4.2.1.3.3、4.2.1.3.4)。

腎機能に対する影響を検討するため、イヌ 9 ヶ月及びサル 3 ヶ月反復投与毒性試験の尿検査及び血液生化学的検査の成績が評価された。本薬をイヌに 0.3、1、3 mg/眼、サルに 0.1/1<sup>6)</sup>、0.25、0.5 mg/眼を両眼に 2 週間に 1 回硝子体内投与したとき、反復投与後の血漿中本薬濃度<sup>7)</sup> は、イヌの 3 mg/眼群で 1746 ng/mL (ヒト  $C_{max}$  の 145 倍<sup>3)</sup> 及び 20 倍<sup>4)</sup>)、サルの 0.1/1 mg/眼群で 1003 ng/mL (同 83 倍及び 11 倍) であった。本薬は、全ての投与群で腎機能に影響を及ぼさなかった (4.2.3.2.6、4.2.3.2.3)。

以上より申請者は、本薬は、投与患者における最も高い血漿中濃度と比較して 11~20 倍高い暴露量まで投与しても心血管系、呼吸器系、中枢神経系及び腎機能に対し影響を及ぼさないと考えられることを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本薬の作用機序について

機構は、滲出型 AMD における CNV に対する本薬の作用機序について申請者に説明を求めた。

申請者は、脈絡膜では、網膜色素上皮 (retinal pigment epithelium: RPE) から分泌される VEGF と血管新生抑制因子である色素上皮由来因子 (pigment epithelium derived factor: PEDF) とのバランスで正常脈絡膜血管が維持されており (Tong JP and Yao YF, *Clin Biochem* 39: 267-276, 2006)、滲出型 AMD における CNV では、加齢又は酸化的ストレスによる RPE の異常により VEGF の分泌が過剰となり、その結果 VEGF と PEDF のバランスが崩れることで脈絡膜血管新生が誘発されることが知られており (Lu M and Adamis AP, *Ophthalmol Clin North Am*, 19: 323-334, 2006、Witmer AN et al, *Prog Retin Eye Res*, 22: 1-29, 2003)、過剰に分泌された VEGF が内皮細胞表面に存在する Flt-1 (VEGFR-1) 及び KDR (VEGFR-2) 受容体と結合すると、受容体のチロシンキナーゼが活性化し、血管透過性の亢進及び血管内皮細胞の増殖が誘発され、周辺マトリックス構造が変化し、増殖した血管内皮細胞の遊走及び

<sup>3)</sup> ヒトに本剤を 0.3 mg、6 週ごとに 48 週間投与したときの  $C_{max}$  の平均値：約 12 ng/mL (5.3.5.1.1: A5751010 試験) と比較した。

<sup>4)</sup> ヒトに本剤を 0.3 mg、6 週ごとに 48 週間投与したときの個別  $C_{max}$  の最高値：86.5 ng/mL (5.3.5.1.1: A5751010 試験) と比較した。

<sup>5)</sup> 一般症状は、Irwin の多次元観察法で評価した。

<sup>6)</sup> 用量を 0.1 mg/眼から最後の 2 回の投与で 1 mg/眼に增量

<sup>7)</sup> イヌの血漿中濃度は  $C_{max}$ 、サルは最終投与 24 時間の濃度

管状形成により、血管が発芽、分枝して CNV が形成されると説明した。その上で申請者は、VEGF には主に 4 種類のアイソフォームが存在し、そのうち眼内血管増殖疾患には VEGF<sub>165</sub> が主に関与していることが報告されていること (Usui T et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 368-374, 2004, Ishida S et al, *J Exp Med*, 198: 483-489, 2003, Spilsbury K et al, *Am J Pathol* 157: 135-144, 2000)、本薬は VEGF<sub>165</sub> に結合することにより、VEGF<sub>165</sub> が受容体 (Flt-1 及び KDR) に結合することを阻害することで、CNV 形成を抑制すると考えることを説明した。また申請者は、AMD で認められる重度の視力障害は CNV によるものであり、この未熟な血管網からの出血や脂肪を含んだ血漿成分の漏出が、神經網膜の機能を低下させる直接の原因であると考えられていること、VEGF は血管内皮細胞の分裂・増殖を促進するだけでなく、血管透過性を亢進し、炎症性サイトカインとしての機能も持ち合わせていること、滲出型 AMD のように VEGF に依存する疾患の病態は、VEGF の血管内皮増殖作用による血管新生に、VEGF が炎症性サイトカインとして関与した浮腫・滲出性病変などが合併していると考えられることから、VEGF を阻害することにより、抗血管新生作用だけでなく、抗炎症・抗血管透過性作用も得ることが期待でき (石田晋ら, *眼科*, 48: 187-192, 2006)、既に新生血管が存在する状況においても、本薬は VEGF による炎症及び血管透過性の亢進を抑制することにより、症状の軽減や改善が期待できることを考えられることを併せて説明した。

機構は、本薬の作用機序は VEGF<sub>165</sub> を阻害することに基づくものであることは理解するが、本薬の抗 VEGF 作用により、既に新生血管が存在する状況においても、滲出型 AMD の症状の軽減や改善が期待できるとする申請者の説明については、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>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。ペガブタニブのアプタマーと PEG とを結合しているリジン残基を <sup>14</sup>C で放射性標識した <sup>14</sup>C-ペガブタニブナトリウム (<sup>14</sup>C 標識体) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター (定量下限: バックグラウンド値の 1.5 倍) 又は定量全身オートラジオルミノグラフィー (QWBA) (定量下限: 0.4 又は 0.5 nCi/g) を用いて、また血漿中ペガブタニブ濃度は HPLC-UV 法 (定量下限: 0.025~0.21 μg/mL) 及び核酸ハイブリダイゼーション法 (定量下限: 8 ng/mL) を用いてバリデートされた方法で測定された。代謝物に関しては、ペガブタニブのアプタマー部分から生成すると考えられるスクレオチドのうちの一つをスクレオシド (2'-フルオロウリジン: 2'-FU) として、HPLC-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定された (定量下限: 血漿 75 pg/mL、尿 250 pg/mL)。なお、試料中ペガブタニブ濃度は、ペガブタニブのオリゴスクレオチド濃度として示されている。特に記載の限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

### (1) 吸収

雄性白色ウサギに本薬 1 mg (0.5 mg/眼) を単回硝子体内投与したとき、投与 6 時間後の硝子体液中本薬濃度は  $357.7 \pm 74.3 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) 83 時間で消失し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、 $47129 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。また、血漿中本薬濃度は、投与 24 時間後に最高血漿中濃度 ( $C_{\max}$ ) ( $0.092 \pm 0.051 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、 $t_{1/2}$  は 84 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  は  $15.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった (4.2.2.3.1)。

雄性有色ウサギに本薬 1 mg (0.5 mg/眼) を単回硝子体内投与したとき、投与 1 時間後の硝子体液

中本薬濃度は 491.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、 $t_{1/2}$  は 111 時間、 $AUC_{0-\infty}$  は、42824  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。また、血漿中本薬濃度は、投与 24 時間後に  $C_{\max}$  ( $0.364 \pm 0.232 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、 $t_{1/2}$  は 51.3 時間、 $AUC_{0-\infty}$  は 22.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった (4.2.2.3.2)。

雌性サルに本薬 1 mg (0.5 mg/眼) を単回硝子体内投与したとき、投与 7 日及び 28 日後における硝子体液中本薬濃度はそれぞれ  $49.2 \pm 12.7$  及び  $1.5 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、血漿中本薬濃度は、投与 12.7 時間後に  $C_{\max}$  ( $0.318 \pm 0.047 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、 $t_{1/2}$  は  $104.8 \pm 14.4$  時間、 $AUC_{0-\infty}$  は  $38.2 \pm 3.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった (4.2.3.1.2)。

雌雄サルに本薬 3 又は 4 mg (1.5 又は 2 mg/眼) を単回硝子体内投与したとき、血漿中本薬濃度の  $C_{\max}$  はそれぞれ 1.05 又は  $1.99 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 135 又は  $239 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、投与量に伴って血漿中本薬濃度は上昇した (4.2.3.1.3)。

雌性マウスに本薬 0.1、1 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 5.42、82.8 又は  $691 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、投与量に伴って上昇したが、 $t_{1/2}$ 、CL 及び  $V_{ss}$  は投与量に依存せず、ほぼ同程度であった (4.2.2.3.3)。

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の  $t_{1/2}$  は 6.0 時間であり、 $AUC_{0-\infty}$  は  $129 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった (4.2.2.3.4)。

雄性有色ウサギに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の  $t_{1/2}$  は 3.5 時間であり、硝子体内投与時の血漿中本薬濃度の  $t_{1/2}$  (51.3 時間) と比較して短かったことから、本薬を硝子体内投与したときの血漿中濃度推移は、本薬の眼球からの排出に依存することが示唆されている。また、静脈内投与時の  $AUC_{0-\infty}$  は  $69.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、投与量で補正した  $AUC_{0-\infty}$  の比較より、硝子体内投与した本薬の 67 %が未変化体として体循環へ移行することが示された (4.2.2.3.5)。

雄性イヌに本薬 5 又は  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与したとき、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 0.247 又は  $2.320 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、投与量に伴って上昇したが、 $t_{1/2}$ 、CL 及び  $V_{ss}$  は投与量に依存せず、ほぼ同程度であった (4.2.2.3.6)。

雌性サルに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の  $t_{1/2}$  は  $9.3 \pm 1.5$  時間であり、有色ウサギと同様に硝子体内投与時の血漿中本薬濃度の  $t_{1/2}$  ( $104.8 \pm 14.4$  時間) と比較して短かった。また、静脈内投与時の  $AUC_{0-\infty}$  は  $165 \pm 22.9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、投与量で補正した  $AUC_{0-\infty}$  の比較より、硝子体内投与した本薬の 95 %が未変化体として体循環へ移行することが示された (4.2.2.3.7)。

雌性サルに本薬 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中本薬濃度は投与  $9.3 \pm 2.1$  時間後に  $C_{\max}$  ( $4.9 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、 $t_{1/2}$  は  $12 \pm 0.8$  時間、 $AUC_{0-\infty}$  は  $128.5 \pm 33.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、投与量で補正した静脈内投与時の  $AUC_{0-\infty}$  との比較より、皮下投与した本薬の 78 %が未変化体として体循環へ移行することが示された (4.2.2.3.8)。

雄性ラットに本薬の非 PEG 化アプタマー、20 kD-PEG 化アプタマー又は本薬 (40kD-PEG 化アプタマー) をそれぞれ 1 mg/kg 単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の  $t_{1/2}$  はそれぞれ 0.3、3.2 又は 6.0 時間であり、非 PEG 化アプタマーは、PEG 化アプタマーと比較して速やかに血漿中から消失し、本薬の  $t_{1/2}$  は最も長かった。以上の結果から、アプタマーの生体内での滞留時間を保持するために PEG 化が有用であることが示唆されている (4.2.2.3.4)。

雌雄白色ウサギに本薬 0.4、1.34 又は 4 mg (それぞれ 0.2、0.67 又は 2 mg/眼) を 2 週間ごとに 1 回、6 ヶ月間 (計 12 回) 反復硝子体内投与したとき、反復投与によって血漿中本薬濃度は上昇せず、蓄積は認められなかった。また、 $t_{1/2}$  も変化せず、反復投与によりクリアランスに変化が生じないこ

が示唆されている（4.2.3.2.5）。

雌雄イヌに本薬 0.6、2 又は 6 mg（それぞれ 0.3、1 又は 3 mg/眼）を 2 週間ごと 1 回、9 ヶ月間（計 18 回）反復硝子体内投与したときの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与によって血漿中本薬濃度は上昇せず、蓄積は認められなかった。 $t_{1/2}$  については、投与量の増加に応じて延長傾向が認められたが、これは、投与量の増加に伴って血漿中濃度が上昇したことにより、終末相の血漿中濃度が検出されたことが原因と考えられている（4.2.3.2.6）。

表 イヌに本薬を反復硝子体内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

用量	投与回数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_t$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) (1 回目は $AUC_{0-\infty}$ )
0.6 mg	1 回目	0.109 ± 0.068	4 ± 2	35 ± 20	2.2 ± 0.8
	9 回目	0.154 ± 0.071	4 ± 2	21 ± 17	1.9 ± 0.4
	18 回目	0.107 ± 0.042	6 ± 7	18 ± 8	2.1 ± 0.3
2 mg	1 回目	0.496 ± 0.163	3 ± 1	52 ± 18	8.2 ± 1.4
	9 回目	0.573 ± 0.230	4 ± 1	45 ± 22	8.7 ± 1.9
	18 回目	0.453 ± 0.169	5 ± 2	37 ± 23	8.5 ± 1.5
6 mg	1 回目	1.548 ± 0.822	5 ± 2	59 ± 18	26.4 ± 5.1
	9 回目	1.329 ± 0.640	6 ± 5	55 ± 14	26.2 ± 4.0
	18 回目	1.746 ± 0.473	4 ± 2	45 ± 16	28.8 ± 5.0

雌雄サルに本薬 0.2～2 mg（0.1～1 mg/眼）<sup>8)</sup>を 2 週間に 1 度、3 ヶ月間（計 6 回）反復硝子体内投与したとき、最終投与 2 週間後における硝子体液中本薬濃度は 0.5 及び 1 mg でそれぞれ  $6.3 \pm 2.5$  及び  $12 \pm 6.3 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、血漿中本薬濃度は初回投与 24 時間後及び最終投与 24 時間後において、0.5 mg でそれぞれ  $0.22 \pm 0.05$  及び  $0.19 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 mg でそれぞれ  $0.48 \pm 0.07$  及び  $0.45 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、同程度であった（4.2.3.2.3）。

## （2）分布

雄性有色ウサギに  $^{14}\text{C}$  標識体 2.36 mg（1.18 mg/眼）を単回硝子体内投与し、放射能の全身分布を検討したとき、投与 24 時間後における眼球内の放射能濃度は、硝子体液（523.7  $\mu\text{g eq./g}$ ）で最も高く、次いで網膜（192.2  $\mu\text{g eq./g}$ ）、房水（33.7  $\mu\text{g eq./g}$ ）、視神経（15.6  $\mu\text{g eq./g}$ ）、角膜（15.5  $\mu\text{g eq./g}$ ）の順であり、この時点における血漿中放射能濃度は 0.2  $\mu\text{g eq./g}$  であった。また、投与 24 時間後において、QWBA で検討した眼球における放射能濃度は 199.4  $\mu\text{g eq./g}$  であったが、これと比べて全身への放射能の分布はわずかであり、腎臓（9.0  $\mu\text{g eq./g}$ ）、脾臓（5.8  $\mu\text{g eq./g}$ ）、骨髓（1.7  $\mu\text{g eq./g}$ ）、腸間膜リンパ節（1.3  $\mu\text{g eq./g}$ ）、肝臓（1.0  $\mu\text{g eq./g}$ ）を除いて、組織内放射能濃度は血漿中放射能濃度より低値であった。その後、眼球内における放射能の分布は硝子体液から眼組織全体に拡散し、各部位で投与 168～312 時間後に最高濃度に達した。眼球内には投与 1008 時間後（6 週間）でも放射能が検出され、硝子体液中では 3.9  $\mu\text{g eq./g}$  まで低下したが、虹彩、網膜、強膜・脈絡膜に 30.6～75.3  $\mu\text{g eq./g}$  の放射能が認められた。また、投与 1008 時間後の血漿中放射能濃度は 0.019  $\mu\text{g eq./g}$  であった。一方、全身における組織内放射能濃度は血漿中放射能の低下に伴って低下し、投与 1008 時間後では、眼を除いて大半の組織で定量下限未満であった（4.2.2.3.9）。

雄性有色ウサギに  $^{14}\text{C}$  標識体 1.38 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の全身分布を検討したとき、投与 2 時間後における組織内放射能濃度は、腎臓、脾臓、骨髓では血漿中（2.50  $\mu\text{g eq./g}$ ）より高値

<sup>8)</sup> 0.2 mg（0.1 mg/眼）を 1～4 回目、2 mg（1 mg/眼）を 5～6 回目に投与又は、0.5 mg 又は 1 mg（それぞれ 0.25 mg 又は 0.5 mg/眼）を 1～6 回目に投与した。

であり、肝臓では同程度であった。投与 6 時間後では、血漿中放射能濃度 ( $1.44 \mu\text{g eq./g}$ ) より高値を示した組織は、腎臓、脾臓、骨髓、肝臓、腸間膜リンパ節であり、その後血漿中放射能及び組織内放射能濃度は経時に低下した。いずれの検討時点においても、腎臓、脾臓、骨髓、肝臓、腸間膜リンパ節を除く組織では血漿中放射能濃度と同程度かそれ以下であった (4.2.2.3.9)。

*in vitro*において<sup>9)</sup>  $^{33}\text{P}$ 標識体(本薬)<sup>9)</sup>  $25\sim500 \text{ ng/mL}$  添加後の血漿タンパク結合率を測定したとき、ウサギ血漿における非結合画分は 94 %以上であったことから、本薬は血漿タンパクにほとんど結合しないことが示唆されている (5.3.2.1.1)。

雄性有色ウサギに<sup>14</sup>C 標識体を単回硝子体内投与 ( $2.36 \text{ mg}$  ( $1.18 \text{ mg/眼}$ )) 又は単回静脈内投与 ( $1.38 \text{ mg/kg}$ ) したとき、投与 1008 時間後 (硝子体内投与時、静脈内投与時は 504 時間) までの赤血球中放射能/血漿中放射能の比は、0.1~0.3 であり、本薬又はその代謝物の赤血球中への移行はわずかであると考えられている (4.2.2.3.9)。

妊娠マウスに本薬  $40 \text{ mg/kg}$ /日を妊娠 6~15 日に反復静脈内投与したとき、妊娠 15 日目の羊水中には母体血漿中濃度の 1 %未満の本薬が検出された (4.2.3.5.2.3)。

### (3) 代謝

雄性有色ウサギに<sup>14</sup>C 標識体  $2.36 \text{ mg}$  ( $1.18 \text{ mg/眼}$ ) を単回硝子体内投与又は  $1.38 \text{ mg/kg}$  を単回静脈内投与したとき、血漿中及び尿中には未変化体とともに 2'-FU が検出された (4.2.2.3.9)。

*in vitro*における本薬の代謝安定性について、ヌクレアーゼ溶液 (エンドヌクレアーゼ、3'-エキソヌクレアーゼ、5'-エキソヌクレアーゼ及びリボヌクレアーゼを含む溶液) とウサギ、イヌ及びサル血漿を用いて検討された。<sup>14</sup>C 標識体  $50$ 、 $100$  及び  $250 \text{ ng/mL}$  をヌクレアーゼ溶液に添加したとき、濃度に関わらず未変化体は経的に消失し、2.5 時間で 75 %以上、5 時間で 80 %以上が代謝され、2'-FU 濃度は本薬の添加量にほぼ比例して上昇した。また、血漿試料においては、未変化体の消失割合は濃度に依存しなかったが、2'-FU 濃度は本薬の添加量に伴って上昇した。未変化体の消失速度はイヌ、ウサギ、サルの順に早かったが、血漿試料の調製過程で生じる赤血球膜に含まれるヌクレアーゼの影響が否定できることから、種差を直接反映するものではないと考えられている (5.3.2.3.1)。

### (4) 排泄 (4.2.2.5)

雄性有色ウサギに<sup>14</sup>C 標識体  $2.36 \text{ mg}$  ( $1.18 \text{ mg/眼}$ ) を単回硝子体内投与したとき、投与 1008 時間後までに投与放射能の 40 %が尿中に排泄された。また、雄性有色ウサギに<sup>14</sup>C 標識体  $1.38 \text{ mg/kg}$  を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射能の 85.7 %が尿中に、2.7 %が糞中に排泄された (4.2.2.3.9)。

## <審査の概略>

### (1) 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は、虹彩、網膜、強膜・脈絡膜で硝子体内濃度を上回る放射能が投与 6 週後においても検出されているが、当該組織における安全性について説明するとともに、臨床用法で投与した際のヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

<sup>9)</sup>  $[\gamma^{33}\text{P}]$ -ATP 及び T4 ポリヌクレオチドキナーゼを用いてペガブタニブのアプタマー部分の 5'末端を放射標識した。

申請者は、分布試験における測定値（各時点で n=1）から、毒性試験で実施した投与間隔（2週間隔）及び臨床用法（6週間隔）で投与したとき、それぞれの組織における累積係数の理論値は下表のとおりであり、臨床用法では蓄積したとしても 1.2 倍未満、毒性試験での投与間隔では強膜・脈絡膜で 2.1 倍程度となる可能性があることを説明した。

表 有色ウサギにおける組織内放射能の消失半減期及び累積係数

	血漿	虹彩*	網膜	強膜・脈絡膜	全眼
消失半減期 (hr)	290		202	359	151
累積係数 (6週間隔)	1.10		1.03	1.17	1.01
累積係数 (2週間隔)	1.81		1.46	2.10	1.27

\* 虹彩については  $t_{1/2}$  を算出するためのポイント数が不足しており、 $t_{1/2}$  を算出していないが、各組織における濃度推移の比較から、虹彩における  $t_{1/2}$  は網膜と同程度であると推察され、虹彩における累積係数も網膜と同程度と推察される旨が説明されている。

その上で申請者は、白色ウサギ 6ヶ月間反復硝子体内投与毒性試験（投与量：最高 2 mg/眼）及びイヌ 9ヶ月間反復硝子体内投与毒性試験（投与量：最高 3 mg/眼）において、虹彩、網膜、強膜及び脈絡膜を含めて眼局所に本薬投与に関連した変化は認められなかつたこと、臨床試験で認められた虹彩、網膜、強膜及び脈絡膜に関する本剤との因果関係を否定できない有害事象は、虹彩炎、網膜出血、網膜剥離、網膜滲出物、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞及び網膜瘢痕であり、このうち最も高い頻度で認められた事象は網膜出血であったが、網膜出血は本剤の対象疾患である加齢黄斑変性症の基本病態であり、シャム群でも認められている事象であることより、原疾患に起因している可能性が高いと考えられること、虹彩炎、網膜滲出物、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞及び網膜瘢痕については、ほとんどが軽度の有害事象であったことから、当該組織において本剤に起因する重大な有害事象を生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤の反復投与時の薬物動態については、白色動物を用いた検討しか行われていないことから、有色動物と差異が認められる可能性、及び人種（メラニン含有量）の違いにより本剤の有効性及び安全性に差異が認められる可能性を説明するよう求めた。

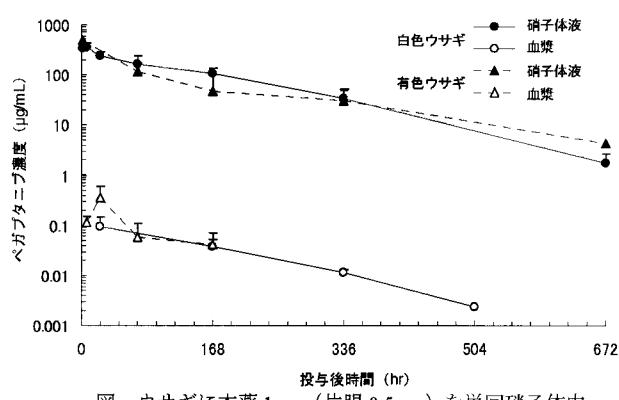


図 ウサギに本薬 1 mg (片眼 0.5 mg) を単回硝子体内投与したときの硝子体液中及び血漿中本薬濃度  
(平均値又は平均値 + 標準偏差、n=1-6/測定時点)

申請者は、白色ウサギ及び有色ウサギに本薬 1 mg (片眼 0.5 mg) を単回硝子体内投与したときの硝子体液中及び血漿中における本薬の薬物動態パラメータは、平均値としては血漿中濃度の  $C_{max}$  及び半減期、硝子体液中の半減期に差異が認められるもの（4.2.2.3.1、4.2.2.3.2）、左図のとおり薬物濃度推移は両種において大きな差異はないこと、測定時点及び各時点での試料数が試験間で異なり、血漿中本薬濃度の定量下限値もそれぞれの試験で異なっていたこと（白色ウサギ：0.004  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、有色ウサギ：0.030  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を勘案すると、両種における本薬の薬物動態に明らかな差異はない判断したと説明した。また申請者は、有色動物であるイヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による血漿中及び硝子体液中本薬濃度には蓄積は認められておらず、白色ウサギでの結果と同様であったこと、有色ウサギに  $^{14}\text{C}$  標識体を単回硝子体内又は静脈内投与したときの

$\mu\text{g}/\text{mL}$ 、有色ウサギ：0.030  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を勘案すると、両種における本薬の薬物動態に明らかな差異はない判断したと説明した。また申請者は、有色動物であるイヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による血漿中及び硝子体液中本薬濃度には蓄積は認められておらず、白色ウサギでの結果と同様であったこと、有色ウサギに  $^{14}\text{C}$  標識体を単回硝子体内又は静脈内投与したときの

QWBAにおいて、メラニン親和性を示唆するような網膜、皮膚への高濃度の放射能の分布はみられていないことから白色動物と有色動物で差異はないものと考えており、また海外臨床試験及び海外市販後情報において、虹彩色の違い（メラニン含有量の違い）による本薬の有効性及び安全性に差異は認められていないことを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の薬物動態特性に大きな問題はないと考えるが、ヒトの眼組織における安全性に関しては臨床試験成績を踏まえた上で判断する必要があると考える。

### （iii）毒性試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

ペガプタニブナトリウム（本薬）の毒性試験は投与経路として非げっ歯類では主に臨床適用経路である硝子体内投与、げっ歯類では静脈内投与で実施され、本薬の投与量換算はペガプタニブのオリゴヌクレオチドの量として示されている。

#### （1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラット、ウサギ及びサルの硝子体内及び静脈内投与で実施されている。

ウサギでの硝子内投与は、反復投与の予備試験として実施され、片眼に本薬 0.5 mg を、他眼には溶媒を投与したが、薬物投与に関連した毒性変化は認められず、硝子体内投与手技に起因したと考えられる変化が投与眼及び対照眼のいずれにも認められたのみであった（4.2.3.1.1）。

サルの硝子体内投与試験は、両眼に本薬 0.5 mg/眼を単回硝子体内投与したが、薬物投与又は投与手技に関連した変化はみられなかった（4.2.3.1.2）。

サル両眼に 2 ロットの本薬を最高 2.0 mg/眼の用量で単回硝子体内投与したが、いずれのロットにおいても薬物投与に関連した変化は認められていないが、投与手技に起因した軽度の眼脂及び結膜充血が、概ね投与 24 時間後に認められ、投与 3 日後までには消失した。2 mg/眼群の 1 例では結膜充血が投与 7 日後でも認められ、瞳孔の散瞳剤への反応低下も認められたが、投与 28 日後には消失していた（4.2.3.1.3）。

ラットに本薬を 50、150、450 mg/kg の用量で単回静脈内投与したが、死亡例及び薬物投与に関連した変化は認められず、ラットにおける静脈内投与での概略の致死量は 450 mg/kg を超える量と考えられている（4.2.3.1.4）。

サルに本薬 5 mg/kg<sup>10)</sup> を 1 時間かけて静脈内持続投与したところ、死亡例は認められず、持続投与終了時に活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の軽微な延長が投与前値との比較で認められたが、補体分解産物（C4d 及び Bb）及び投与部位の薬物投与に関連した変化は認められず、サルにおける静脈内持続投与での概略の致死量は 5 mg/kg を超える量と考えられている（4.2.3.1.5）。

#### （2）反復投与毒性試験

ウサギ（各群雌雄各 5 匹）の両眼に本薬を 0.1/2（最後の 2 回のみ 2 mg/眼）、0.3 又は 1 mg/眼の用

<sup>10)</sup> 用量の設定は、サルにホスホロチオエート化オリゴヌクレオチドを投与した場合、血中薬物濃度が 40～50 µg/mL に達すると顕著な心血管系作用（心拍数、血圧及び心拍出量の低下）を伴う一過性の補体活性化、APTT の延長、死亡等の重篤な毒性が発現するとの報告があること（Levin AA, *Biochim Biophys Acta*, 1489: 69-84, 1999、Galbraith WM et al, *Antisense Res Dev*, 4: 201-206, 1994）、本剤をサルに 1 mg/kg の用量で急速静脈内投与したときの投与後 5 分の血漿中濃度は 24.7 µg/mL であり（4.2.2.3.7）、本剤の薬物動態は線形であることから、本試験における用量を 5 mg/kg とした。

量で 2 週間に 1 回、11 週間（計 6 回）硝子体内投与したとき、本薬の血漿中及び硝子体液中濃度は投与量の増加に伴って上昇したが、試験期間を通して、血漿中濃度は硝子体液中濃度と比較して低値であった。0.3 mg/眼群の 1 例が投与 5 週目（3 回目投与）の硝子体内投与時の麻酔により死亡した。眼科学的検査で軽度の網膜血管狭細が用量に応じて認められたが、眼底写真を再評価した結果、投与開始前と投与 55 日（5 回目投与前）及び投与 77 日（7 回目投与後 1 週間）で網膜血管の形態に差は認められなかつたこと、発生頻度に用量相関性は認められなかつたこと、網膜電位図には変化がなく、関連する病理組織学的所見も認められなかつたことから、網膜血管狭細と薬物投与との関連性は低いと考えられている。硝子体細胞の出現が用量依存的に軽度から中等度に認められ、病理組織学的検査でマクロファージであることが確認されたが、異物に対する生体反応によると考えられている。投与手技に起因した眼浮腫、軽度の刺激性変化、限局性白内障及び虹彩炎が全群で認められたが、眼圧に変化は認められなかつたことから、本試験における無毒性量は、6 回投与では 1 mg/眼、2 回投与では 2 mg/眼と考えられている（4.2.3.2.1）。

イヌ（雌雄各 1 匹）の両眼に本薬を 2 mg/眼の用量で週 1 回、3 週間（計 3 回）硝子体内投与したとき、投与手技に起因した網膜前出血（対照群 1 例）及び硝子体のフィブリン沈着（投与群及び対照群）が認められたが、薬物投与に関連した変化は認められなかつたことから、本試験における無毒性量は 2 mg/眼と考えられている（4.2.3.2.2）。

サルに本薬 0.5、1 又は 2 mg/眼を両眼の硝子体内に、対照群には PBS を 66 μL/眼で投与したとき、初回投与 24 時間後に、眼炎が用量に相關して認められ、1 及び 2 mg/眼群では投与の継続が困難と判断し初回で投与を中止し、投与 3 日又は 32 日後に屠殺した。眼科学的検査及び病理組織学的検査では、中等度～重度のブドウ膜炎（結膜充血/浮腫、房水フレア、光反射低下、眼圧上昇、フィブリン沈着、炎症性細胞浸潤及び出血）が認められたが、これらの変化は投与 32 日までにほぼ消失した。初回投与に用いたロット（ロット番号 11838.26）のエンドトキシン濃度（0.130～0.156 EU/mg）は、再試験で用いたロット（ロット番号 ■■■000690）のエンドトキシン濃度（0.05 EU/mg 未満）と比べ高く、再試験では 1 mg/眼の 2 回投与で同所見（眼炎）が認められなかつたことから、初回投与時に認められたブドウ膜炎の原因は高濃度エンドトキシンによるものであると考えられている。

別ロット（ロット番号 ■■■000690）を用いた再試験として、サル（雌雄各 2～4 匹/群）に 0.1/1（最後の 2 回のみ 1 mg/眼）、0.25 又は 0.5 mg/眼で両眼に 2 週間に 1 回、3 ヶ月間（計 6 回）硝子体内投与したとき、本薬の血漿中及び硝子体液中濃度は投与量の増加に伴って上昇したが、血漿中濃度は初回投与時と最終投与時で同程度であった。全ての群で投与手技に起因した変化（一過性の結膜充血及び眼脂並びに毛様体、脈絡膜又は強膜の線維化）が認められたが、薬物投与に関連した変化はみられず、抗ペガプロニブ IgG 抗体産生も認められていないことから、本試験における無毒性量は 6 回投与で 0.5 mg/眼、2 回投与では 1 mg/眼と考えられている（4.2.3.2.3）。

ラット（各群雌雄各 10 匹）に本薬 0.1、1、10 mg/kg/日を、対照群には PBS 1 mL/kg を 13 週間静脈内投与したとき、血漿中濃度は投与量に比例して上昇し、投与 91 日目では投与 1 日目と比べ高かつた。1 mg/kg/日群と対照群の雌各 1 例が死亡又は瀕死状態により切迫屠殺されたが、死因は特定できなかつた。しかしながら、高用量で死亡例は認められていないことから、1 mg/kg/日群の死亡例は薬物投与との関連性は低いと考えられている。1 mg/kg/日群雄及び 10 mg/kg/日群雌雄で脾臓の軽度リンパ球減少が認められたが、血液学的検査で白血球及びリンパ球数に変化は認められていない。1 mg/kg/日以上の群でマクロファージの空胞化、腎臓の尿細管上皮細胞の空胞化が認められたが、PEG

化タンパクの反復投与でも同様の空胞化が認められている (Bendele A et al, *Toxicol Sci*, 42: 152-157, 1998、Conover C et al, *Art Cells Blood Subs & Immob Biotech*, 24: 599-611, 1996) ことから、本薬及びその代謝物である PEG 化オリゴヌクレオチドが貪食作用により細胞内に取り込まれたためと考えられた。全ての群で慢性腎症が認められ、10 mg/kg 群雄では総タンパク及びアルブミンの低下、腎臓重量の増加等も、慢性腎症に関連した変化と考えられている。また、10 mg/kg 群雄ではコレステロールが統計学的に有意に増加した。以上より、1 mg/kg/日以上の群で脾臓のリンパ球減少が認められたことから、本試験における無毒性量は 0.1 mg/kg/日と考えられた。無毒性量における投与 91 日目の投与 30 分後の血漿中濃度は 1.489 µg/mL で、日本人患者での臨床推奨用量 (0.3 mg) における  $C_{max}$  (12.0 ng/mL) の約 124 倍であった。

ウサギ (各群雌雄各 7~9 匹) に本薬 (0.2、0.67 又は 2 mg/眼) 又は PBS (67 µL/眼) を両眼に 2 週間に 1 回、6 ヶ月間 (計 13 回) 硝子体内投与したとき (2 mg/眼群及び対照群雌雄各 2 匹は 6 週間の休薬期間を設定)、本薬の血漿中濃度は投与量に比例して上昇し、反復投与後の血漿中濃度は投与 1 回目と比較して同程度かやや低値であった。2 mg/眼群の雄 1 例が投与初日の片眼投与後に死亡し、病理組織学的検査では広範な組織に出血及び自己融解が認められ、腎髄質に核凝集がみられたが、他には低酸素状態を示唆する変化は認められなかった。死因は不明であるが、硝子体内投与直後の全身暴露量は低く、投与直後に毒性が発現する可能性は低いと考えられること、その他生存例では毒性徵候が認められなかつたことから、薬物投与との関連性は低いと考えられている。また、全ての群で眼圧上昇が投与直後に認められたが、投与 7~13 日後の眼圧は正常値範囲内であったことから、一過性の変化と考えられている。本薬投与後に強膜表面に透明な気泡が認められたが、投与 1~2 日後には消失しており、硝子体内投与により硝子体液量が増加又は眼圧が一過性に上昇し、投与薬液又は硝子体液が漏出したために生じたと考えられている。全ての群で前眼部に投与手技に起因すると考えられる硝子体細胞、虹彩炎、水晶体囊拡張、点状硝子体混濁、硝子体フィブリン沈着、皮質白内障、角膜びらん、結膜炎、結膜の充血及び腫脹、細胞浸潤及び全層性の線維化が認められており、いずれの変化も休薬期間終了時には認められていない。以上から、本試験における無毒性量は 2 mg/眼と考えられた (4.2.3.2.5)。

イヌ (各群雌雄各 5 又は 7 匹) に本薬 (0.3、1 又は 3 mg/眼) 又は PBS (100 µL/眼) を両眼に 2 週間に 1 回、9 ヶ月間 (計 20 回) 硝子体内投与したとき (3 mg/眼群及び対照群雌雄各 2 匹は 6 週間の休薬期間を設定)、本薬の血漿中濃度は投与量の増加に比例して上昇し、反復投与後の血漿中濃度は投与 1 回目と同程度であった。薬物投与に関連した変化は認められず、眼球を含むいずれの器官にも腫瘍性又は前腫瘍性病変は認められていない。全ての群で、眼圧上昇 (投与前値の 2.3~3.9 倍) が投与直後に認められたが、投与 7 日後の眼圧は正常値範囲内であったことから、一過性の変化と考えられている。投与手技に起因した変化として、タペタム又は網膜の瘢痕又は出血、結膜充血、斑状出血又は出血、網膜剥離、硝子体内の浮遊物又は索状物質、硝子体出血、水晶体囊又は皮質の混濁、白内障、角膜びらん、水晶体囊拡張、縮瞳及び投与部位周囲の上強膜組織のリンパ球浸潤が認められたが、休薬期間終了時には認められていない。

以上から、本試験における無毒性量は 3 mg/眼と考えられている (4.2.3.2.6)。

### (3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、シリアンハムス

タ一胚（SHE）細胞を用いる細胞形質転換試験、マウス骨髓細胞を用いる小核試験が実施され、いずれの結果も陰性であった。

#### （4）がん原性試験

平成 11 年 11 月 1 日医薬品第 1607 号「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」において、眼に適用される医薬品等で、全身暴露がほとんどない場合は、がん原性試験は必要ではないとされており、本薬及び本薬の構成ヌクレオシドに遺伝毒性はないこと、臨床での用法・用量（0.3 mg を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与）において長期間投与した場合に全身暴露が著しく上昇する可能性は低いこと、VEGF 阻害薬は抗腫瘍活性を示すことが確認されている（4.2.1.1.10）こと等から、本薬のがん原性は低いと考えられ、がん原性試験は実施されていない。

#### （5）生殖発生毒性試験

##### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

マウス（各群雌雄各 25 匹）に本薬（1、6.5 又は 40 mg/kg/日）又は PBS（5 mL/kg）を、雄では交配前 28 日より交配期間終了まで、雌では交配前 15 日より交配期間を通じて妊娠 7 日まで連日静脈内投与したとき、40 mg/kg/日群雄 1 例が投与 43 日に死亡したが、投与部位に発赤及び浮腫が認められたのみで、その他一般状態及び体重に変化はなく、剖検でも異常はみられなかったこと、その他の動物に死亡又は薬物投与に関連した重篤な変化は認められなかったことから、薬物との関連性は低いと考えられている。性周期、交尾率及び受胎率に変化は認められていない。40 mg/kg/日群雄で精巣及び精巣上体の小型化が、6.5 mg/kg/日以上の群で精巣上体の精子密度の低下が認められたが、精子数及び精子運動性に変化はなかった。以上から、雌雄親動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量は 40 mg/kg/日と考えられている。

##### 2) 胚・胎児発生に関する試験

###### ① 硝子体内投与によるウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠ウサギの硝子体内に本薬（0.067、0.2、0.67 又は 2 mg/眼）又は PBS（67 μL/眼）を妊娠 6、13 及び 19 日に硝子体内投与したところ、本薬の血漿中濃度は投与量の増加に伴い上昇し、3 回目投与後の血漿中濃度は 1 回目投与と比較して高値を示した。母体毒性又は胚・胎児毒性を示唆する変化は認められず、本薬 0.067 及び 2 mg/眼群で角膜浮腫、瞳孔の縮小、虹彩充血、投与部位の腫脹及び発赤などの感染症状が発現した動物が認められたが、投与手技に起因した変化と考えられ、薬物投与との関連性は低いと考えられている。以上から、本試験における無毒性量は、母胎の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対して 2 mg/眼と考えられている。

###### ② 静脈内投与によるマウス胚・胎児発生に関する用量設定試験（4.2.3.5.2.2）

妊娠マウスに本薬（0.2、1.2 又は 8 mg/kg/日）又は PBS（5 mL/kg）を妊娠 6～15 日に連日静脈内投与したところ、本薬の血漿中濃度は投与量の増加に伴って上昇し、8 mg/kg/日群では羊水中に本薬が検出されたことから、本薬は胎盤を通過することが示唆された。母体毒性又は胚・胎児毒性を示唆する変化は認められなかった。以上から、本試験における無毒性量は母体の一般毒性及び生殖能、胎児に対して 8 mg/kg/日と考えられている。

###### ③ 静脈内投与によるマウス胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.3）

妊娠マウスに本薬（1、6.5 又は 40 mg/kg/日）又は PBS（5 mL/kg）を妊娠 6～15 日に連日静脈内投与したところ、死亡例はなく、母体毒性を示唆する変化は認められなかつた。胎児では、40 mg/kg/日群で胎児体重の減少（対照群と比較して-4～-5 %）及び指節骨の骨化遅延が認められた。また、本試験では F1 胎児における薬理作用（血管新生阻害作用）を評価するため、妊娠 6～17 日に本薬又は PBS を投与し自然分娩させる群を設定し、出生児の心血管機能及び心血管構造に対する本薬の影響を評価したところ、出生児の心電図検査及び心臓の病理組織学的検査で薬物投与に関連した変化は認められなかつた。以上から、本試験における無毒性量は、母体の一般毒性及び生殖能に対して 40 mg/kg/日、胎児に対して 6.5 mg/kg/日と考えられている。

#### （6）局所刺激性試験（4.2.3.2.4）

本薬の局所刺激性試験は実施されていない。ウサギ、イヌ及びサルの硝子体内反復投与毒性試験において投与部位で投与手技に起因した変化は認められたが、薬物投与に関連した刺激性変化は認められなかつた。

#### （7）その他の毒性試験

##### 1) 抗原性/免疫原性試験

###### ① *in vitro* リンパ球刺激試験（4.2.3.7.1.1）

本薬をヒト末梢血リンパ球及び C3H/He マウス脾臓リンパ球で培養し、チミジン取り込みを測定したが増加は認められず、リンパ球刺激能は低いことが示唆された。

###### ② マウス、ラット、ウサギ免疫原性試験（4.2.3.7.1.2）

本薬を投与したマウス、ラット及びウサギの血清を用い、ELISA 法により抗ペガブタニブ IgG 抗体を測定したところ、抗ペガブタニブ IgG 抗体は検出されず、本薬に関連した免疫原性はないと考えられている。

##### 2) 毒性発現機序に関する試験（4.2.3.7.3.1）

ラット静脈内 13 週間毒性試験（4.2.3.2.4）10 mg/kg/日の静脈内投与における腎臓、肝臓、脾臓、筋肉及び精巣での DNA への 2'-FU の取り込みについて検討した結果、DNA に 2'-FU が認められたことから、本薬は生体内で 2'-FU まで代謝され、DNA に取り込まれる可能性が示唆された。

##### 3) 構成ヌクレオシド（推定代謝物）の毒性試験

###### ① *in vitro* 試験

2'-O-メチルアデノシン（2'-MA）の細菌及びヒトリンパ球での、復帰突然変異誘発性、染色体異常誘発性は認められなかつた（4.2.3.7.5.1、4.2.3.7.5.5）。

2'-O-メチルグアノシン（2'-MG）の細菌及びヒトリンパ球での、復帰突然変異誘発性、染色体異常誘発性は認められなかつた（4.2.3.7.5.2、4.2.3.7.5.6）。

2'-フルオロシチジン塩酸塩（2'-FC）の細菌を用いる復帰突然変異試験の結果、*S. typhimurium* 菌株では陰性であったが、*E. coli* WP2uvrA で用量依存性はないものの代謝活性化の有無にかかわらず 33.3 µg/mL 以上の用量で復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。このため、*E. coli* WP2uvrA で再試験を行ったところ、1 回目試験と同様に 33.3 µg/mL 以上の用量で復帰突然変異コロニー数の増加が認

められたが、用量依存性は認められなかった。また、2'-FC のヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体異常誘発性は認められなかった（4.2.3.7.5.3、4.2.3.7.5.7）。

2'-フルオロウリジン（2'-FU）の細菌を用いる復帰突然変異試験の結果、*S. typhimurium* 菌株では陰性であったが、*E. coli* WP2uvrA で用量依存性はないものの代謝活性化の有無にかかわらず 33.3 µg/mL 以上の用量で復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。*E. coli* WP2uvrA で再試験を行ったところ、1回目試験と同様に 33.3 µg/mL 以上の用量で復帰突然変異コロニー数の増加が認められたが、用量依存性は認められなかった。また、2'-FU のヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体異常誘発性は認められなかった（4.2.3.7.5.4、4.2.3.7.5.8）。

シリアンハムスター胚（SHE）細胞を用いて 2'-FC 及び 2'-FU の形質転換誘発性を検討したが形質転換コロニーの増加は認められなかった（4.2.3.7.5.9、4.2.3.7.5.10）。

2'-FU をラット、ウッドチャックに 90 日間静脈内投与した試験（4.2.3.7.5.12、4.2.3.7.5.13）の組織を用い、DNA 及び RNA への取り込みに関して検討したところ、検討したいずれの組織においても DNA への 2'-FU 取り込みが用量に応じて認められた。また、ラット肝臓 RNA への取り込みも認められたが、DNA への取り込みと比較して少なかった（4.2.3.7.5.11）。

## ② *in vivo* 試験

2'-FU 及び 2'-FC のラット静脈内 90 日間毒性試験及びウッドチャック静脈内 90 日間毒性試験を実施したが、いずれも本薬を上回る毒性所見は認められていない（4.2.3.7.5.12、4.2.3.7.5.13）。

### <審査の概略>

機構は、網膜血管狭細が有色ウサギでは用量に応じて認められているが、白色ウサギ及び他の動物では認められていないことから、系統間で毒性に差異はないと考えている理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、有色ウサギの 11 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2.1）の眼科学的検査において用量依存的に網膜血管狭細が認められたが、白色ウサギ（4.2.3.2.5）、イヌ（4.2.3.2.6）、サル（4.2.3.2.3）を用いた毒性試験では認められておらず、有色ウサギで認められた網膜血管狭細について、眼科専門医により眼底写真を精査した結果、いずれの投与群でも投与前と投与 55 日及び投与 77 日で網膜血管の形態に異常はなく、また網膜電位図検査でも変化はなく、さらにメラニン含有網膜、脈絡膜、毛様体及び虹彩において本剤投与に起因した病理組織学的变化は認められていないこと、白色ウサギと有色ウサギにおける本薬の単回硝子体内投与で薬物動態に差異は認められないことから、本薬のメラニンに対する影響は低いと考えられ、本薬の毒性に系統間の差はないと考えていることを説明した。

機構は、ラット 13 週間静脈内投与試験（4.2.3.2.4）において、慢性腎症が認められていることから本薬の影響とヒトへの外挿性について申請者に説明を求めた。

申請者は、慢性腎症の発生頻度及び程度の増加の機序は不明であるが、対照群でも軽微な慢性腎症が認められていること、VEGF<sub>165</sub> は腎臓に存在し、糸球体の構造及び機能の維持に寄与しているのに對し、ヒト VGEF<sub>165</sub> 抗体に対する抗体をマウスに投与したとき、糸球体毛細血管の空胞化、腫脹及び閉塞が生じるとの報告があり（Kitamoto Y et al, *Tohoku J Exp Med*, 195: 43-54, 2001）、VEGF<sub>165</sub> の糸球体への影響を検討した試験（Ostendorf T et al, *J Clin Invest*, 104: 913-923, 1999）から、VEGF<sub>165</sub> 阻害薬は糸球体内皮細胞が正常な場合、糸球体に影響を及ぼさないが、糸球体内皮細胞が損傷している場合には糸球体内皮細胞の再生/維持に影響を及ぼし、糸球体毛細血管損傷を増大させる可能性があるこ

とを踏まえると、本薬投与により自然発生性の慢性腎症を悪化させた可能性が高く、ヒトにおいても糸球体内皮細胞に損傷が生じている場合には、病変を悪化させる可能性があることを説明した。しかしながら、ラットで慢性腎症を悪化させた本薬の投与量は 10 mg/kg/日で、そのときの投与 30 分後の血漿中濃度は 176.9 µg/mL であり、日本人での臨床推奨用量 (0.3 mg) における最高血漿中濃度 (12.0 ng/mL) の約 14700 倍であったことから、ヒトで本薬を投与した際に腎臓に重篤な有害事象が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の投与手技に関する事象を除き、提出された資料から申請用法・用量においては、本薬のヒトに対する毒性は低いと考えられ、臨床での使用に関して毒性学的な観点から特に問題はないと考える。

#### 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薬物動態試験（5.3.5.1.1: A5751010）及び外国人患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.2.1: NX-109-01、5.3.3.2.2: EOP1000、5.3.3.2.3: EOP1001、5.3.5.1.4: EOP1004、5.3.5.1.7: EOP1006）の結果が提出された。血漿中ペガブタニブ濃度はペガブタニブのオリゴヌクレオチド濃度として示され、核酸ハイブリダイゼーション法（定量下限: NX109-01: 7 ng/mL、EOP1000、EOP1001、EOP1004、EOP1006: 8 ng/mL、A5751010: 0.5 ng/mL）により、バリデートされた方法により測定された。また、ペガブタニブに対する IgG 抗体の測定はバリデートされた非 GLP 下でのサンドイッチ酵素免疫法で行われた（定量下限は測定されていない）。さらにヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績（5.3.2.1.1、5.3.2.2.1、5.3.2.3.1）も提出された。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 ± 標準偏差で示されている。

###### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に<sup>33</sup>P 標識体をペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして 25～500 ng/mL になるよう添加したとき、本薬は血漿タンパクとほとんど結合しなかった（5.3.2.1.1）。

ヒト血漿に<sup>14</sup>C 標識体を 50～250 ng/mL になるよう添加したとき、代謝物として 2'-FU が検出された（5.3.2.3.1）。

7 種のチトクロム P450 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5）の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬によるチトクロム P450 分子種の活性阻害について検討した結果、本薬 0.01～25 µg/mL（ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.002～4.725 µg/mL、日本人患者に本剤 0.3 mg を投与したときの C<sub>max</sub> (11.96 ng/mL) の 0.17～395 倍に相当）は検討したいずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった（5.3.2.2.1）。

###### (2) 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 95 例を対象として、本剤（ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.3 又は 1 mg）を 6 週ごとに 9 回（48 週まで）片眼に反復硝子体内投与したとき、血漿中未変化体濃度

は初回投与後 7 日以内に  $C_{max}$  に達し、見かけの  $t_{1/2}$  は約 10 日であった。初回投与後の  $C_{max}$  及び初回投与から次の投与時までの AUC ( $AUC_t$ ) は 0.3 mg 群でそれぞれ  $12.0 \pm 13.2$  ng/mL 及び  $2.5 \pm 0.9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、1 mg 群でそれぞれ  $37.2 \pm 27.2$  ng/mL 及び  $8.6 \pm 2.2$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。反復投与時の各投与直前のトラフ値は 0.3 mg 群ではほとんどの被験者で定量限界未満（定量限界 0.5 ng/mL）、1 mg 群では平均値は一定の値（約 1.5 ng/mL）を示し、初回投与の結果から予想を上回る累積は確認されなかった（5.3.5.1.1）。

#### ＜外国人における成績＞

外国人滲出型 AMD 患者 15 例を対象として、本剤（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.25、0.5、1、2 及び 3 mg）を片眼に単回硝子体内投与したとき、0.25、0.5 及び 1 mg 投与では、ほとんどの被験者で血漿中ペガプタニブ濃度は定量限界未満（定量限界：7 ng/mL）であった。2 又は 3 mg 投与では血漿中ペガプタニブ濃度は、投与 4 時間後にほとんどの被験者で定量限界未満であったが、投与 28～32 日後では血漿中濃度が測定可能であった症例が存在し、当該症例では、投与 1～7 日後に  $C_{max}$  に到達し、 $t_{1/2}$  は 4～11 日であった。2 又は 3 mg 投与群の各患者における（各群 2 例<sup>11)</sup>  $C_{max}$  及び最終測定時までの AUC ( $AUC_{last}$ ) は、2 mg 群で  $C_{max}$  は 98 及び 52 ng/mL、 $AUC_{last}$  は 18 及び 9  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、3 mg 群で  $C_{max}$  は 148 及び 70 ng/mL、 $AUC_{last}$  は 36 及び 28  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった（5.3.3.2.1）。

外国人滲出型 AMD 患者 10 例を対象として、本剤（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 3 mg）を 4 週ごとに 3 回（8 週まで）片眼に反復硝子体内投与したとき、3 回の投与で個々の患者における血漿中ペガプタニブ濃度の  $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  はそれぞれ 4～189 時間及び 3～17 日であり、 $C_{max}$  は 32～200 ng/mL と個体間変動が大きかったが、平均値は初回、2 及び 3 回目投与後で 83、70 及び 87 ng/mL と同様の値を示した。また、初回投与後の  $AUC_{0-\infty}$  及び 3 回目投与後の  $AUC_t$  はそれぞれ  $20 \pm 6$  及び  $24 \pm 7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  と同程度であり、反復投与により本剤の薬物動態は変化しないことが示唆された（5.3.3.2.2）。

外国人滲出型 AMD 患者 11 例を対象として、PDT 併用下（本剤初回投与 5～10 日前にベルテポルフィンによる PDT 治療を施行）で本剤（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 3 mg）を 4 週ごとに 3 回（8 週まで）片眼に反復硝子体内投与したとき、3 回の投与で個々の患者における  $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  はそれぞれ 4～163 時間及び 2～14 日であり、 $C_{max}$  は 30～152 ng/mL と個体間変動が大きかったが、平均値は初回、2 及び 3 回目投与後で 68、67 及び 74 ng/mL と同様の値を示し、初回投与の結果からの予想を超える累積は認められなかった。また、初回投与後の  $AUC_{0-\infty}$  及び 3 回目投与後の  $AUC_t$  はそれぞれ  $21 \pm 5$  及び  $25 \pm 12$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  と同程度であり、反復投与により本剤の薬物動態が変化しないことが示唆された（5.3.3.2.3）。

外国人滲出型 AMD 患者（薬物動態評価例 222 例）を対象として、本剤（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.3、1 及び 3 mg）を 6 週ごとに 9 回（48 週まで）片眼に反復硝子体内投与したときの投与 12、30、42 及び 54 週後の血漿中ペガプタニブ濃度のトラフ値は、0.3 及び 1 mg 群では、ほとんどの患者で定量下限未満であり、1 回でも定量が可能であった患者（それぞれ 1/73 及び 2/74 例）における測定値は、0.3 mg 群で 17.8 ng/mL、1 mg 群で 8.9 及び 20.8 ng/mL であった。3 mg 群において

<sup>11)</sup> 各群 3 例中、2 mg 群の 1 例は、十分な採血点が得られなかつたため、 $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  ともに算出されていない。3 mg 群の 1 例は  $C_{max}$  は算出されていないが、 $AUC_{last}$  は 17  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。

ても、ほとんどの患者で血漿中ペガブタニブ濃度のトラフ値は定量限界未満であったが、複数回濃度測定が可能であった患者（4/75例）における血漿中ペガブタニブ濃度の各測定時点におけるトラフ値はそれぞれ 10.3、8.7、11.5 及び 9.8 ng/mL であった。また、一部の患者（13例）ではより詳細な薬物動態が検討され、同様の投与条件で実施された EOP1003 試験（5.3.5.1.2）の一部の患者（7例）とともに初回投与時及び 4 回目投与時（18週）において、投与前、投与 4 及び 24 時間後並びに 1、3 及び 6 週後の血漿中ペガブタニブ濃度を測定した結果、0.3 mg 群では 2/4 例で投与 24 時間後において血漿中ペガブタニブ濃度が定量可能（範囲は 8.8～10.7 ng/mL）であった。1 mg 群では 4/4 例で投与 24 時間後から 3 週間後の間で血漿中ペガブタニブ濃度が定量可能であり（範囲 9.4～35.8 ng/mL）、投与 1 週間以内で  $C_{max}$  を示した。3 mg 投与群では 8/8 例で血漿中濃度が定量可能であり（範囲 8.1～202 ng/mL）、 $C_{max}$  は投与 1 週間以内に観察された。初回投与及び 4 回目投与 6 週間後の血漿中ペガブタニブ濃度は、3 mg 群の 1 例のみで定量可能であり、その濃度は 8.7 及び 8.1 ng/mL であった。その他の患者では投与 6 週間後の血漿中ペガブタニブ濃度はすべて定量限界未満であった（5.3.5.1.4）。

外国人渗出型AMD患者37例に本剤（ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして3 mg）を6週ごとに4又は5回（18又は24週まで）片眼に反復硝子体内投与したとき、初回投与及び4又は5回目投与後の血漿中ペガブタニブ濃度の推移は下表のとおり類似しており、反復投与により本剤の薬物動態が変化しないことが示唆された（5.3.5.1.7）。

表 外国人患者における血漿中ペガブタニブの薬物動態パラメータ（EOP1006試験: 5.3.5.1.7）

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{\tau}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
初回投与後 (n) (範囲)	77 ± 29 (37) (19 - 136)	60 ± 42 (37) (21 - 170)	10 ± 3 (34) (4 - 18)	26 ± 7 (34) (4 - 44)
4 又は 5 回投与後 (n) (範囲)	75 ± 30 (35) (27 - 142)	60 ± 46 (35) (19 - 167)	10 ± 4 (32) (3 - 19)	25 ± 6 (32) (13 - 39)

### （3）母集団薬物動態（PPK）解析

外国人渗出型 AMD 患者を対象とした 3 試験（EOP1000、EOP1001 及び EOP1006）で得られた血漿中ペガブタニブ濃度データ 3536 点（168 例）を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、ペガブタニブの薬物動態に影響を与える因子として、クレアチニクリアランスと体重がクリアランス（CL）に、年齢が硝子体から全身循環への移行速度定数（Ka）の有意な因子として推定された（5.3.3.5.1）。

### ＜審査の概略＞

#### （1）日本人と外国人の薬物動態の類似性について

機構は、本剤の臨床用量である 0.3 mg/眼を 6 週間隔で投与した際の薬物動態について、日本人と外国人での本剤の薬物動態の差異を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、0.3 mg/眼投与時の血漿中ペガブタニブ濃度の違いについて、国内臨床試験より海外臨床試験で定量限界が高かったこと（海外試験: 7～8 ng/mL、国内試験: 0.5 ng/mL）から、外国人で定量限界未満が多く認められたことを説明した。その上で申請者は、日本人と外国人で同じ投与量を投与した際の血漿中ペガブタニブ濃度は得られていないが、日本人に 0.3 及び 1 mg、外国人に 3 mg を硝子体内投与した際の  $C_{max}$  と  $AUC_{\tau}$  について、投与量を 1 mg に基準化した場合には下図のとおり同様の範囲に分布していたこと、 $t_{1/2}$  はそれぞれ  $9.6 \pm 4.2$  (0.3 mg)、 $11.4 \pm 3.9$  (1 mg) 及び  $10 \pm 3$  日 (3 mg) であり国内外でほぼ同様であったことから、日本人と外国人での本剤の薬物動態に大きな差異

はないものと考えることを説明した。

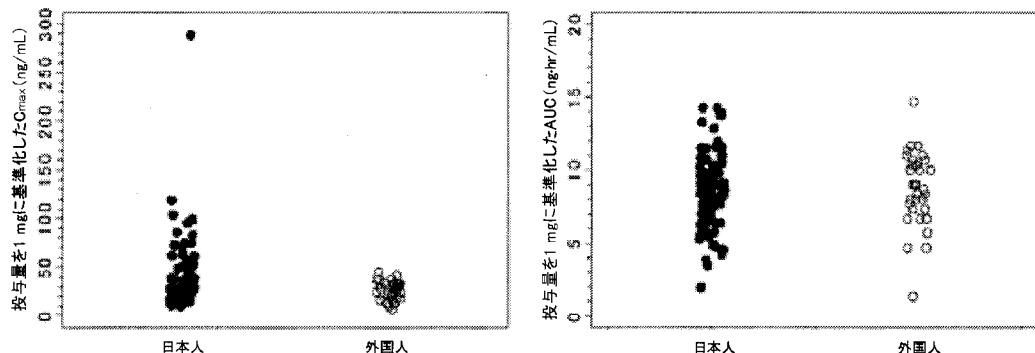


図 日本人及び外国人渗出型 AMD 患者に本剤を 6 週ごとに反復硝子体内投与したときの初回投与後の投与量を 1 mg に基準化した C<sub>max</sub> (左図) と AUC<sub>t</sub> (右図) (5.3.5.1.1: A5751010 試験及び 5.3.5.1.7: EOP1006

機構は、国内外の AMD 患者における本剤の血漿中ペガブタニブ濃度は、同一の投与量で比較できる試験成績はないものの、投与量 1 mg で基準化したときの本剤の薬物動態に大きな差異は認められず、臨床用法・用量で本剤を投与した際の薬物動態についても、日本人と外国人で大きな差異はないと考えるが、日本人 AMD 患者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。

## (2) 全身循環への移行に影響を及ぼす因子について

機構は、本薬は硝子体内投与であるが、血漿中にもペガブタニブが検出され、血漿中ペガブタニブ濃度のばらつきが大きいことから、全身循環への移行に影響を及ぼす因子について説明するとともに、本剤の薬理作用を考慮した上で、血漿中ペガブタニブ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、本剤のヒトにおける眼球から体循環血液中へのペガブタニブの排出機序は明らかではないが、非臨床で標識体を用いた試験では後眼部の網膜と脈絡膜に放射能が認められること、眼球では血管が主に後眼部に存在することから、本剤は主に後眼部を経由して体循環血液中に排出されるものと考えられることを説明し、後眼部の組織に影響を与える要因があった場合、本剤の全身循環への移行に影響を与える可能性が考えられること、外国人における PPK 解析の結果から、硝子体から全身循環への移行速度に影響を与える要因として年齢が考えられており、高齢になるほど硝子体から全身循環への移行が遅延する傾向にあると推定され、その理由として加齢に伴う脈絡膜における透過性の低下及び脈絡膜血管の減少による脈絡膜の血流減少が影響していると考えられることを説明した。また、血漿中からの消失においては、非臨床試験で本剤の主排泄経路が腎排泄であることが示されていること、PPK 解析で本剤の全身クリアランスにクレアチニンクリアランス及び体重が影響することが示唆されていることを踏まえると、これらの要因（年齢、体重及びクレアチニンクリアランス）の個人差が国内外臨床試験における血漿中ペガブタニブ濃度のばらつきの要因の一つと考えられることを説明した。その上で申請者は、本剤投与時の安全性について、本剤は VEGF 阻害作用を有しており、全身に移行した場合、抗 VEGF 抗体の抗悪性腫瘍剤であるベバシズマブ ( ) でみられる高血圧及びタンパク尿等の有害事象が生じる可能性が考えられるが、①ヒトにおいて臨床用量 (0.3 mg/眼) を硝子体内投与したときの血漿中濃度の 9~90 倍の本薬 (4.5~45 µg/kg) をイヌに静脈内投与した安全性薬理試験 (4.2.1.3.1) において本剤の循環器系への影響が認められなかつたこと、

②本剤を臨床用量（0.3 mg/眼）にて硝子体内投与したときの最高血漿中ペガブタニブ濃度 ( $C_{max}$ : 12.0  $\pm$  13.2 ng/mL = 1.3  $\pm$  1.4 nM) はベバシズマブの臨床用量（5 又は 10 mg/kg）投与時の最高血漿中濃度（5 mg/kg 投与時の  $C_{max}$ : 152.8  $\pm$  23.8  $\mu$ g/mL = 1.0  $\pm$  0.2  $\mu$ M、10 mg/kg 投与時の  $C_{max}$ : 404.0  $\pm$  47.9  $\mu$ g/mL = 2.7  $\pm$  0.3  $\mu$ M）と比較して、モル濃度換算で数千分の 1 と低いこと、③本薬は VEGF アイソフォームのうち、病的血管新生に関与すると報告（Usui T et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 368-374, 2004、Ishida S et al, *J Exp Med*, 198: 483-489, 2003、Spilsbury K et al, *Am J Pathol*, 157: 135-144, 2000）されている VEGF<sub>165</sub> に高い親和性を有するのに対し、ベバシズマブはそれ以外の正常な血管新生に関与する VEGF アイソフォームにも結合することを考慮すると、本薬は他の抗 VEGF 作用を有する薬剤とは異なり、現時点において全身性の有害事象が発現する可能性は低いと考えられ、実際に国内外臨床試験及び海外市販後安全性情報で本剤と VEGF 阻害作用による全身性の有害事象との関連は示唆されず、これら事象の発現頻度の増加も報告されていないことを併せて説明した。

機構は、国内第Ⅱ相試験（A5751010）において、血漿中ペガブタニブ濃度が高値及び  $t_{max}$  が短時間を示した症例について、異常値を示した原因及び当該患者での有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（A5751010）で血漿中ペガブタニブ濃度が高値 ( $C_{max}$ : 86.5 ng/mL) 及び  $t_{max}$  が短時間（2.05 時間）を示した患者（症例番号 10141001、0.3 mg/眼投与）は、PPK 解析で本剤の薬物動態に影響を与える可能性が示唆されている因子（年齢、体重、クレアチニンクリアランス）に他の患者と著しい差ではなく、異常高値を示した原因については不明であることを説明した。また、当該患者の  $AUC_t$  (4.1  $\mu$ g·h/mL) は 0.3 mg 投与群の平均値 (2.5  $\mu$ g·h/mL) と比較して高値を示したが集団の最高値ではなく、当該患者で認められた有害事象は、白内障、結膜出血、点状角膜炎及び高血圧であり、白内障は加齢に伴って発症したこと、結膜出血及び点状角膜炎は本剤の投与手技によると考えられること、高血圧は抗 VEGF 作用による可能性が考えられるが、国内臨床試験（A5751010）の 0.3 mg 投与群における発現頻度（6 %）と海外臨床試験（EOP1003 及び EOP1004）の 0.3 mg 投与群での発現頻度（5 %）は同程度であり、当該患者で認められた血漿中ペガブタニブ濃度と同程度と考えられる海外臨床試験（EOP1003 及び EOP1004）における本剤 3 mg/眼投与群での高血圧発現頻度（10 %）はシャム群での頻度（7 %）とほぼ同様であることを踏まえると、当該患者で生じた高血圧が本剤に起因する可能性は低いと考えられることを説明した。さらに、当該症例の有効性については  $t_{max}$  が短時間であることから、硝子体から全身への移行速度が上昇することで、本剤の硝子体内濃度が維持されず、有効性に影響を及ぼした可能性は否定できないが、当該患者におけるベースラインからの視力変化量（文字数）は投与 6 週後で -7 文字であり 0.3 mg 投与群の視力変化量 (-0.7  $\pm$  8.8 文字、平均値  $\pm$  標準偏差（以下同様）) よりも大きな低下を示したもの、ばらつきの範囲内と考えられること、有効性の主要評価である投与 54 週後の視力変化は -3 文字で 0.3 mg 投与群 (-3.8  $\pm$  15.0 文字) と同程度であったことから、有効性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、本剤が硝子体液中に高濃度で長時間滞留することから、眼局所における安全性上の問題について、申請者に説明を求めた。

申請者は、PPK 解析で本剤の薬物動態に影響を与える因子として考えられている年齢別（65 歳未満、65～74 歳、75～84 歳及び 85 歳以上）の国内外臨床試験における眼局所における有害事象（投与手技に起因するものを除く）の発現状況について、国内臨床試験（A5751010）では視力低下で年齢增加に伴い発現率の増加が認められているが、0.3 mg 群と 1 mg 群での発現頻度は各年齢群で同程度

であり、視力低下の発現に本剤の硝子体液中濃度が影響を及ぼすとは考えられないことを説明した。また、その他の事象については、年齢増加により明らかな発現率の増加は認められておらず、海外臨床試験（EOP1003 及び EOP1004）でも一定の傾向は認められていないことから、高齢者において本剤が高濃度で長時間、硝子体内に滞留しても、眼局所の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の全身循環への移行に加齢が影響する可能性があるものの、海外市販後安全性情報において本剤の全身性有害事象の発現頻度の増加は報告されておらず、現時点では特に注意喚起する必要はないと考えるが、PPK 解析の結果から、高齢者及び腎機能障害患者等の本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子を有する患者での有効性及び安全性（眼局所及び全身）については製造販売後調査で確認する必要があると考える。

### （3）薬物相互作用について

機構は、本剤は硝子体内に投与されることから、投与の際には抗菌薬及び麻酔薬等が併用されることが想定されるため、これら薬剤との薬物相互作用について説明するよう求めた。

申請者は、本剤投与前に抗菌薬及び麻酔薬の点眼薬が使用され、本剤投与後に抗菌薬の点眼薬が使用されるが、これらの点眼薬は点眼直後には涙液中に局在し、眼内に移行する場合は主として前眼部（角膜、前房）に移行すると報告されている（金本尚志ら、*眼科薬物治療ガイド*, 428-430, 2004）ことを説明した上で、本剤は注射針を眼球内に挿入し、薬剤は眼球内の硝子体に直接注入されることから、本剤投与時には本剤と点眼薬は直接混合せず、局所的な相互作用は起こり難いと考えられることを説明した。また、本剤投与後の抗菌点眼薬については、前眼部に移行後、シュレム管への房水流出経路を考慮すると後房への移行は制限されること、眼内に移行しなかった薬物は結膜や鼻粘膜から全身循環に移行すると考えられている（金本尚志ら、*眼科薬物治療ガイド*, 428-430, 2004）ことから、後眼部に高濃度で移行することは考えにくく、物理的な薬物相互作用の可能性は低いと考えることを説明した。さらに、これらの点眼薬及び本剤が全身循環へ移行した際の相互作用について、本剤はヌクレアーゼにより代謝されることから、これらの点眼薬とは血漿中での代謝の観点から相互作用が生じる可能性は低いと考えられること、また国内外臨床試験では、これらの抗菌薬及び麻酔薬が必ず併用されており、本剤硝子体内投与時の安全性が確認されていることを併せて説明し、市販後においては、併用薬剤の取り扱いを含む本剤投与の手順に関する情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、本剤及び併用される点眼薬における物理的な薬物相互作用及び代謝に関連する薬物相互作用が生じにくいとする申請者の説明については理解し、現時点で特段の注意喚起は必要ないと考えるが、医師等には本剤投与時の手順等の情報を十分に提供する必要があると考える。また機構は、製造販売後にこれら併用薬剤に起因する有害事象の発現状況について確認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

#### ＜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Ⅱ相試験 1 試験（5.3.5.1.1: A5751010）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3: EOP1003、5.3.5.1.4 及び 5.3.5.1.5: EOP1004、5.3.5.1.6 及び 5.3.5.1.10: EOP1003/EOP1004）が提出された。また安全性に関する評価資料として、海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1: NX109-01）、第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.2: EOP1000、5.3.3.2.3: EOP1001）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験

(5.3.5.1.7、5.3.5.1.8 及び 5.3.5.1.11: EOP1006) が、参考資料として海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.9: EOP1009) の成績が提出された。

### (1) 国内における臨床試験成績

#### 1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: A5751010 試験<2006年1月～2007年1月>)

日本人中心窓下脈絡膜新生血管 (CNV) を伴う加齢黄斑変性症 (AMD) 患者（目標症例数 90 例（各群 45 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、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「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」の項参照）。

用法・用量は、本剤 0.3 又は 1 mg を硝子体内に、6 週間ごとに計 9 回投与すると設定され、試験期間は 54 週間と設定された。

総投与症例数 95 例 (0.3 mg 群 47 例、1 mg 群 48 例) 全例が有効性 (FAS: Full Analysis Set) 及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS におけるベースラインから初回投与 54 週後までの ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy study) 視力表を用いた視力の変化は以下のとおりであった。

	0.3 mg 群 (N=47)	1 mg 群 (N=48)
ベースラインの実測値	47.1 ± 11.2	46.5 ± 10.9
54 週の実測値	43.2 ± 15.5	44.3 ± 16.6
54 週までの変化*	-3.8 ± 15.0	-4.3 ± 16.4

平均値 ± 標準偏差、\*欠測値には LOCF 法を用いた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 0.3 mg 群 100 % (47/47 例)、1 mg 群 100 % (48/48 例) に認められた。そのうち、投与手技に起因する有害事象は 0.3 mg 群 87.2 % (41/47 例)、1.0 mg 群 87.5 % (42/48 例) に認められた。死亡例は 0.3 mg で 2 例（胃がん・脊椎靭帯骨化症・精巣上体炎・ブドウ球菌感染・悪性胸水・呼吸不全、肺炎・心不全各 1 例）が認められたが、因果関係は否定されている。他の重篤な有害事象は 0.3 mg 群 5 例、1 mg 群 10 例に認められ (0.3 mg 群: 胃がん、高血糖、大動脈解離、胸痛及び腸管閉塞各 1 例、1 mg 群: 胆嚢炎及び黄斑変性各 2 例、網膜出血・硝子体出血・網膜剥離、網膜出血、眼圧上昇、倦怠感、結膜障害及び気管支肺炎各 1 例)、そのうち 1.0 mg 群に認められた網膜出血・硝子体出血・網膜剥離（網膜剥離は因果関係が否定されている）及び網膜出血の 2 例については因果関係が否定されていない。また、黄斑変性 2 例及び治験薬投与開始前から認められた高血糖 1 例以外は、回復又は後遺症として視力低下を残して回復している。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.3 mg 群 31.9 % (15/47 例)、1 mg 群 27.1 % (13/48 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

事象名	0.3 mg 群 (47 例)	1 mg 群 (48 例)
前房の炎症	2 (4.3)	3 (6.3)
角膜びらん	1 (2.1)	3 (6.3)
角膜浮腫	3 (6.4)	2 (4.2)
眼の異物感	0	2 (4.2)
網膜出血	0	2 (4.2)
硝子体浮遊物	2 (4.3)	2 (4.2)
硝子体出血	0	2 (4.2)

例数 (%)

血圧、脈拍数、体重は本剤 0.3 及び 1 mg 群ともにベースラインと比較して明らかな変化は認めら

れなかった。

以上より申請者は、本剤 0.3 及び 1 mg 群の結果は同様であり、本剤 0.3 及び 1 mg 投与で視力維持が示され、忍容性が良好であったことを説明した。

## (2) 海外における臨床試験成績

### 1) 第 I 相試験 (5.3.3.2.1: NX109-01 試験<19[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月>)

外国人中心窓下 CNV を伴う AMD 患者（各用量群最低 3 例、用量増量方法により最終投与量が決定されるため、総投与症例数は設定されていない）を対象に、本剤単回硝子体内投与時の最大耐容量（急性用量制限毒性（DLT）が 33 %未満の被験者に認められた用量と定義）の決定及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「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」の項参照）。

用法・用量は、開始用量を 0.25 mg とし、まず 1 例に投与を行い、DLT が認められない場合には 2 例を追加し、追加 2 例にも DLT が認められない場合には增量、追加 2 例で 1 例でも DLT が認められた場合には、さらに 3 例に同用量を投与し、DLT が認められなかつた場合は增量、1 例でも DLT が認められた場合は增量を中止すると設定された。また、最初の 1 例で DLT が認められた場合にも 2 例を追加し、追加 2 例のうち 1 例でも DLT が認められた場合は增量を中止、追加 2 例のいずれにも DLT が認められなかつた場合はさらに 3 例に同用量を投与し、追加 3 例のうち 1 例でも DLT が認められた場合は增量を中止、DLT が認められなかつた場合は增量すると設定された。なお、用量は 0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg 及び 4 mg と設定された。

総投与症例数は、15 例（0.25、0.5、1、2 及び 3 mg の各 3 例）であった。最大 4 mg まで漸増する計画であったが、4 mg では薬剤の粘度が増加するため、本試験は 3 mg の投与を終了した時点で中止された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、0.25 mg 群 66.7 % (2/3 例)、0.5 mg 群 100 % (3/3 例)、1 mg 群 66.7 % (2/3 例)、2 mg 群 66.7 % (2/3 例)、3 mg 群 100 % (3/3 例) に認められた。死亡例は認められず、その他重篤な有害事象は 2 mg 群で 1 例（乳がん）が認められたが、因果関係は否定されている。因果関係が否定できない有害事象は、0.25 mg 群 1 例（状態悪化）、0.5 mg 群 2 例（盲点拡大及び視力低下各 1 例）、1 mg 群 0 例、2 mg 群 2 例（眼痛及び蕁麻疹各 1 例）、3 mg 群 1 例（疲労）であった。

投与 1 日後に、23 mmHg 以上の一過性眼圧上昇が計 4 例（27 %）に認められたが、全例で 24 時間以内に正常値に回復しており、眼圧に関連した有害事象は報告されなかつた。

以上から申請者は、AMD 患者において本剤 3 mg までを単回硝子体内投与したとき、重大な毒性は認められなかつたことを説明した。

### 2) 第 I / II 相試験 (5.3.3.2.2: EOP1000 試験<20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月>)

中心窓下 CNV を伴う AMD 患者（目標症例数 10 例）を対象に、本剤を 3 回反復硝子体内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「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」の項参照）。

用法・用量は、本剤 3 mg を被験眼に 28 日ごとに 3 回硝子体内投与すると設定された。DLT が 3 例以上に認められた場合は、用量を本剤 2 mg に減量し 10 例を追加、さらに必要であれば本剤 1 mg

に減量し 10 例を追加すると設定された。

総投与症例数 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、100 % (10/10 例) に認められた。死亡例が 1 例（心筋梗塞）認められたが、因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は 1 例（心房細動・動悸及び上室性頻脈）認められたが、因果関係は否定されている。因果関係が否定できない有害事象は、90 % (9/10 例) に認められ、前房の炎症 3 例、眼痛、硝子体混濁及び眼そう痒症各 2 例等であった。

バイタルサイン、理学的検査及び心電図の所見に、因果関係を否定できない変化は認められなかつた。また、抗ペガブタニブ IgG 抗体の産生は誘導されなかつた。

以上から申請者は、本剤 3 mg の 3 回反復硝子体内投与に対する忍容性は良好であり、抗ペガブタニブ IgG 抗体は検出されなかつたことを説明した。

### 3) 第 I / II 相試験 (5.3.3.2.3: EOP1001 試験 <20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月>)

中心窓下 CNV を伴う AMD 患者（目標症例数 10 例）を対象に、ベルテポルフィンによる光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) 実施後に本剤を 3 回反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤硝子体内投与の 5～10 日前にベルテポルフィンによる初回 PDT を実施し、本剤 3 mg を被験眼に 28 日ごとに 3 回硝子体内投与すると設定された。DLT が 3 例以上に認められた場合は、用量を 2 mg に減量し 10 例を追加することとし、さらに必要であれば 1 mg に減量し 10 例を追加すると設定された。

総投与症例数 11 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、100 % (11/11 例) に認められた。死亡例は認められなかつた。その他重篤な有害事象が 1 例（自殺企図）に認められたが、因果関係は否定されている。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、眼痛 4 例、前房の炎症 3 例及び眼の異常感 2 例であった。臨床検査、バイタルサイン、理学的検査及び心電図の所見に、ベースラインと比較して重要な変化及び因果関係を否定できない有害事象は認められなかつた。抗ペガブタニブ IgG 抗体の産生は、検討された 4 例において誘導されなかつた。

以上から申請者は、PDT 実施後の本剤 3 mg の 3 回反復投与に対する忍容性は良好であったことを説明した。

### 4) 第 II / III 相試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 試験 (0～54 週間データ) <20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月[ ]日 (データカットオフ) >)

中心窓下 CNV を伴う AMD 患者（目標症例数 540 例（各群 135 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シャム投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

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局所麻酔下で眼球に押し付ける）、本剤 0.3、1 又は 3 mg を硝子体内に、6 週間ごとに計 9 回投与すると設定され、最終投与 6 週後（54 週）まで追跡調査が実施された。

総投与症例数 612 例（シャム群 153 例、本剤 0.3 mg 群 151 例、本剤 1 mg 群 155 例、本剤 3 mg 群 153 例）全例が安全性解析対象であり、ベースライン視力データが不完全な 3 例（シャム群、本剤 0.3 及び 1 mg 群各 1 例）を除く 609 例（シャム群 152 例、本剤 0.3 mg 群 150 例、本剤 1 mg 群 154 例、

本剤 3 mg 群 153 例) が有効性解析対象 (Intent-to-treat: ITT) であった。

主要評価項目である ITT 集団におけるレスポンダー (ベースラインから投与 54 週後までの視力低下が 15 文字未満の患者) の割合は以下のとおりであり、本剤 0.3 mg 群及び 1 mg 群ではシャム群と比較して統計学的に有意な視力低下の抑制効果が認められた ( $p < 0.05$ 、 CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 検定、Hochberg 法により多重性を調整)。

レスポンダーの割合: LOCF (ITT 集団)

投与群	本剤			シャム
	0.3 mg	1 mg	3 mg	
評価例数	150	154	153	152
レスポンダー <sup>a)</sup> (%)	109 (73)	116 (75)	106 (69)	89 (59)
p 値	0.0105*	0.0035*	— <sup>b)</sup>	—

\* : シャムとの対比較 : CMH 検定、Hochberg 法

a) ベースラインから投与 54 週後までの視力低下が 15 文字未満の被験者

b) EOP1004 試験の解析を本試験 (EOP1003 試験) より先に行い、3 mg 群を主要解析及び副次解析から除外することを、本治験の盲検下において決めている。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) はシャム群 90 % (138/153 例)、本剤 0.3 mg 群 95 % (144/151 例)、1 mg 群 91 % (141/155 例)、3 mg 群 95 % (145/153 例) で認められた。死亡例は、シャム群 5 例 (肺気腫・心筋梗塞、慢性閉塞性気道疾患・小球性貧血・肺塞栓症、急性骨髄性白血病、縦隔の新生物・気管支肺炎、深部静脈血栓症・血栓症・肺がん各 1 例)、本剤 0.3 mg 群 2 例 (心筋梗塞、心房細動・心房粗動・頻脈・脳出血各 1 例)、1 mg 群 2 例 (心筋梗塞、脳血管発作各 1 例)、3 mg 群 3 例 (脳血管発作、脳血管発作・肺炎、脊椎圧迫骨折・胃出血各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

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、因果関係が否定されなかつたのは本剤 0.3 mg 群の 1 例 (寝汗) のみであった。

シャム群 14 例	黄斑変性・結腸がん・直腸切除、心房細動、一過性脳虚血発作、高血糖、乳房過形成、冠動脈不全、形質細胞腫、急性肺水腫、心房細動・低カリウム血症、失神、皮膚有棘細胞がん、胸部圧迫感・動悸、大腸腺腫症・結腸がん・脱水・薬物毒性各 1 例
本剤 0.3 mg 群 25 例	眼内炎 3 例、胆石症・単径ヘルニア、心房細動、狭心症、前立腺腫瘍・脳血管発作、白血球減少症・血小板減少症・一過性脳虚血発作・寝汗、眼圧上昇・心筋虚血・冠動脈手術、子宮内膜がん・白内障、一過性脳虚血発作・転倒・上腕骨骨折・肺扁平上皮がん (病期不明)、大脳血栓症・リンパ腫・頸動脈狭窄・肺塞栓症・直腸がん・肉芽腫・前腕骨折・基底細胞がん・前立腺がん・股関節部骨折各 1 例
本剤 1 mg 群 19 例	単径ヘルニア 2 例、脱水・回転性めまい、尿道小丘・外傷性白内障・損傷・意識消失・肺塞栓症・白血球減少症・胸痛・肺炎・関節炎増悪・呼吸困難・深部静脈血栓症・全身健康状態低下・鼻咽頭炎・医薬品中毒・眼内炎・前立腺がん・敗血症・癌性結腸・悪性黒色腫・基底細胞がん・頸部痛・網膜剥離各 1 例
本剤 3 mg 群 28 例	失神・眼内炎各 2 例・膀胱・胆囊切除・良性副甲状腺腫瘍・気管支肺炎・限局性骨関節炎・硝子体出血・心臓弁手術・脳血管発作・胆石症・尿路性敗血症・白内障・外傷性白内障・肺がん (病期不明)・入院・狭心症・心房粗動・胸痛・眼帯状疱疹・ブドウ膜炎・前立腺がん・白内障・医薬品中毒・肺がん (病期不明)・肝転移・転倒・関節脱臼・尿路感染・腎孟腎炎・心不全・膀胱炎・肺がん (病期不明)・骨盤腫瘍・冠動脈疾患増悪・心房細動・呼吸困難各 1 例

因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、シャム群 20.9 % (32/153 例)、本剤 0.3 mg 群 27.2 % (41/151 例)、本剤 1 mg 群 27.7 % (43/155 例)、本剤 3 mg 群 31.4 % (48/153 例) に認められ、主な事象は以下のとおりであった。

有害事象	0.3 mg (151 例)	1 mg (155 例)	3 mg (153 例)	シャム (153 例)
白内障	6 (4.0)	8 (5.2)	10 (6.5)	8 (5.2)
視力低下	8 (5.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	7 (4.6)
硝子体浮遊物	10 (6.6)	16 (10.3)	15 (9.8)	2 (1.3)
硝子体混濁	11 (7.3)	12 (7.7)	12 (7.8)	8 (5.2)
前房の炎症	4 (2.6)	5 (3.2)	3 (2.0)	1 (0.7)
眼脂	1 (0.7)	4 (2.6)	0	0
眼痛	0	2 (1.3)	0	0

有害事象	0.3 mg (151例)	1 mg (155例)	3 mg (153例)	シャム(153例)
網膜出血	1 (0.7)	3 (1.9)	1 (0.7)	7 (4.6)
霧視	2 (1.3)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
視覚障害	1 (0.7)	4 (2.6)	5 (3.3)	0
眼圧上昇	2 (1.3)	3 (1.9)	4 (2.6)	0
黄斑変性	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.0)
例数 (%)				

バイタルサイン及び心電図に、臨床上意味のある所見は認められなかつた。投与中止又は投与中断に至る臨床検査値異常は認められなかつた。

以上から申請者は、本剤 0.3 及び 1 mg 投与は滲出型 AMD 患者に対しシャム群と比較してレスポンダーの割合において統計的な有意差を示し、有効であることが示されるとともに、いずれの用量でも忍容性は良好であったことを説明した。

##### 5) 第 II/III 相試験 (5.3.5.1.3: EOP1003 試験 (54~102 週間データ) <20[ ]年[ ]月まで (102 週の評価終了まで<sup>12)</sup>) >)

EOP1003 試験に参加した中心窓下 CNV を伴う AMD 患者を対象に、本剤を 2 年間投与したときの有効性及び安全性を検討するとともに、本剤投与中止例と投与継続例における有効性及び安全性を比較するため、シャム投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与 54 週後の時点で本剤群 (0.3、1 及び 3 mg) の被験者を投与中止群又は本剤投与継続群 (48 週間、8 回投与) のいずれかに、シャム群の被験者は、投与 54 週後の時点で投与中止群、本剤群 (0.3、1 又は 3 mg) 又はシャム継続群の計 5 群のいずれかに、それぞれ再度無作為に均等に割付けると設定された。なお、コホート 1 として 54~102 週投与時に 0~54 週と同様の投与群に割付けられた被験者、コホート 2 として 54~102 週に投与中止群に割付けられた被験者、コホート 3 として 0~48 週にシャム投与を受け、54~102 週に本剤群 (0.3、1 又は 3 mg) 又はシャム群に割付けられた被験者 (コホート 3 のシャム-シャム群の被験者はコホート 1 のシャム-シャム群の被験者と重複) が設定された。

総割付症例数 533 例全例が有効性解析対象 (ITT) であった。なお、各コホートにおける症例数は、コホート 1 (0.3-0.3 mg (1 年目投与群-2 年目投与群、以下同様) 群 67 例、1-1 mg 群 67 例、3-3 mg 群 63 例、シャム-シャム群 27 例)、コホート 2 (0.3 mg-投与中止群 66 例、1 mg-投与中止群 68 例、3 mg-投与中止群 64 例、シャム-投与中止群 27 例)、コホート 3 (シャム-0.3 mg 群 26 例、シャム-1 mg 群 29 例、シャム-3 mg 群 29 例、シャム-シャム群 27 例) であった。ITT 集団から、同意取得後に撤回した症例、継続希望なく誤って無作為化された症例及び無作為化後の来院及び評価がない症例の計 9 例を除く 524 例が安全性解析対象であった。

有効性の評価項目である ITT 集団における視力の平均変化及びレスポンダーの割合は以下のとおりであり、本剤を 2 年間投与された症例ではシャム群と比較して平均視力の低下が小さかつた。

<sup>12)</sup> 2 年目のデータカットオフは、102 週に視力評価した場合は 102 週の来院日のデータ、102 週に視力評価していない場合は、予定された最終来院日のデータで実施された。

表 視力の平均変化（文字数、平均値 ± 標準偏差）(LOCF)

投与群	本剤 <sup>a)</sup>			シャム <sup>b)</sup>
	0.3 mg	1 mg	3 mg	
評価例数	67	67	63	54 <sup>b)</sup>
ベースラインの視力	53.6 ± 12.0	53.4 ± 13.2	50.1 ± 12.7	49.8 ± 13.2
投与後 6 週	-1.9 ± 9.1	-0.5 ± 7.0	-1.8 ± 10.6	-4.4 ± 8.2
投与後 24 週	-4.7 ± 14.9	-3.6 ± 11.8	-3.2 ± 12.5	-7.7 ± 13.5
投与後 54 週	-9.6 ± 16.3	-7.0 ± 15.6	-6.5 ± 15.0	-11.7 ± 18.5
投与後 78 週	-10.3 ± 17.3	-8.3 ± 15.8	-6.4 ± 17.0	-13.6 ± 20.0
投与後 102 週	-10.8 ± 18.8	-8.1 ± 16.9	-9.2 ± 18.7	-13.1 ± 18.6

a) 本剤群は、コホート 1 (1 年目と同一用量を継続した症例) の結果

b) 2 年目にシャム継続群又は投与中止群に割付けられた 1 年目のシャム群 (コホート 1 及びコホート 2 の併合例)

図 経時的な視力の平均変化 (LOCF)

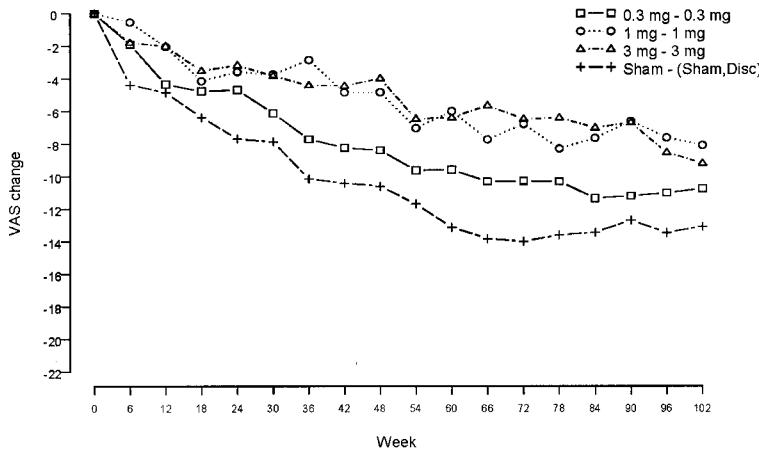


表 レスポンダーの割合 (102 週)

投与群	本剤 <sup>a)</sup>			シャム <sup>b)</sup>
	0.3 mg	1 mg	3 mg	
評価例数	67	67	63	54 <sup>b)</sup>
レスポンダー	38 (57 %)	48 (72 %)	43 (68 %)	30 (56 %)
ノンレスポンダー	29 (43 %)	19 (28 %)	20 (32 %)	24 (44 %)
p 値 <sup>c)</sup>	0.9784	0.0983	0.2259	—

a) 本剤群は、コホート 1 (1 年目と同一用量を継続した症例) の結果

b) 2 年目にシャム継続群又は投与中止群に割付けられた 1 年目のシャム群 (コホート 1 及びコホート 2 の併合例)

c) CMH 検定 : PDT の前治療の有無及び病変サブタイプで調整

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、コホート 1 (0.3-0.3 mg 群 91 % (59/65 例)、1-1 mg 群 89 % (58/65 例)、3-3 mg 群 87 % (54/62 例)、シャム-シャム群 81 % (21/26 例))、コホート 2 (0.3 mg-投与中止群 74 % (48/65 例)、1 mg-投与中止群 71 % (48/68 例)、3 mg-投与中止群 73 % (46/63 例)、シャム-投与中止群 63 % (17/27 例))、コホート 3 (シャム-0.3 mg 群 76 % (19/25 例)、シャム-1 mg 群 90 % (26/29 例)、シャム-3 mg 群 97 % (28/29 例)、シャム-シャム群 81 % (21/26 例)) に認められた。死亡例は 8 例 (コホート 1 <脳転移・肺扁平上皮がん (病期不明) 1 例 (0.3-0.3 mg 群)、コホート 2 <心肺停止 (1 mg-投与中止群)、前立腺がん・尿閉・腸管閉塞・消化管壊死・多臓器障害・敗血症性ショック、肺がん (病期不明)・肝転移各 1 例 (3 mg-投与中止群) >、コホート 3 <転移性前立腺がん (シャム-0.3 mg 群)、心肺停止・一過性脳虚血発作・外傷性白内障、腸管閉塞・嚥下性肺炎・心筋梗塞・蜂巣炎各 1 例 (シャム-3 mg 群) >、その他 <心筋虚血 1 例 (3 mg-再割付されなかった群) >) で認められたが、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 (2 年目に認められた事象) は、下表のとおりであり、

因果関係が否定されなかつたのはコホート 1 の 0.3-0.3 mg 群 1 例（頻脈）のみであった。

コホート 1	0.3-0.3 mg 群 10 例	尿閉・高血圧・狭心症・脳血管不全・起立性低血圧、限局性骨関節炎、心房細動、頸動脈洞症候群、頻脈、脳血管発作、心房細動・肺塞栓症、恥骨枝骨折、脳血管発作、腎細胞がん（病期不明）各 1 例
	1-1 mg 群 8 例	骨盤骨折・大腿骨骨折・上咽頭がん・裂孔ヘルニア・食道炎・子宮頸線維症、深部静脈血栓症、胸痛、関節捻挫、網膜剥離、骨関節炎増悪各 1 例
	3-3mg 群 9 例	硬膜下血腫・骨関節炎、網膜裂孔、網膜剥離、眼圧上昇、心筋梗塞、前立腺がん、狭心症、乳がん各 1 例
	シャム-シャム群 7 例	肺炎、結腸がん、黄斑変性、胸痛・うつ血性心不全・徐脈・急性心筋梗塞・小腸炎・感染性小腸結腸炎・胃腸炎、狭心症増悪、神経根圧迫、うつ血性心不全・肺気腫各 1 例
コホート 2	0.3 mg-投与中止群 9 例	心筋梗塞・冠動脈疾患、胃腸炎、乳がん、心房細動、リンパ腫、脳血管発作、大腿骨頸部骨折、慢性閉塞性気道疾患増悪、脳血管発作各 1 例
	1 mg-投与中止群 4 例	胸痛、脳血管発作・心筋梗塞、狭心症、冠動脈疾患各 1 例
	3 mg-投与中止群 3 例	脳血管発作、鼻出血、転倒各 1 例
	シャム-投与中止群 3 例	肺炎、直腸出血、心停止各 1 例
コホート 3	シャム-0.3 mg 群 2 例	前立腺肥大症・冠動脈疾患、クロストリジウム性大腸炎各 1 例
	シャム-1 mg 群 4 例	心房細動、皮膚潰瘍、不整脈・心不全、股関節部骨折各 1 例
	シャム-3 mg 群 3 例	末梢血管障害、大腿骨頸部骨折、眼内炎各 1 例
	シャム-シャム群 7 例	コホート 1 と同様

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値を含む）で主な事象は、下表のとおりであった。

有害事象名	コホート 1				コホート 2				コホート 3			
	0.3-0.3 mg 群(65 例)	1-1 mg 群 (65 例)	3-3 mg 群 (62 例)	シャム- シャム群 (26 例)	0.3 mg -投与中止群 (65 例)	1 mg -投与中止群 (68 例)	3 mg -投与中止群 (63 例)	シャム- 投与中止群 (27 例)	シャム -0.3 mg 群 (25 例)	シャム -1 mg 群 (29 例)	シャム -3 mg 群 (29 例)	シャム- シャム群 (26 例)
計	12 (18)	13 (20)	12 (19)	1 (4)	6 (9)	3 (4)	5 (8)	0	6 (24)	6 (21)	9 (31)	1 (4)
白内障	1 (1.5)	5 (7.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.6)	0	0	0	3 (10.3)	0
視力低下	0	0	2 (3.2)	1 (3.8)	2 (3.1)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (3.4)	1 (3.8)
硝子体浮遊物	3 (4.6)	3 (4.6)	6 (9.7)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.6)	0	3 (12.0)	2 (6.9)	1 (3.4)	0
硝子体混濁	3 (4.6)	1 (1.5)	4 (6.5)	0	0	1 (1.5)	3 (4.8)	0	3 (12.0)	0	4 (13.8)	0
眼圧上昇	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (3.4)	0
例数 (%)												

バイタルサイン及び心電図に、臨床上意味のある所見は認められなかつた。

以上から申請者は、AMD 患者に本剤を投与したとき、持続的な効果が示され、投与を継続した患者では、投与を中止した患者と比較して視力低下の程度が低かったこと、安全性については、1 年目と比較して大きな違いはなかつたことが示されたことを説明した。

#### 6) 第 II/III 相試験 (5.3.5.1.4: EOP1004 試験 (0~54 週間データ) <20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月[ ]日 (データカットオフ) >)

中心窓下 CNV を伴う AMD 患者（目標症例数 540 例（各群 135 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シャム投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、シャム投与又は本剤 (0.3、1 又は 3 mg) を硝子体内に、6 週間ごとに計 9 回投与し、最終投与 6 週後 (54 週) まで追跡調査することとされた。

総投与症例数 578 例（本剤群 (0.3 mg 群 144 例、1 mg 群 146 例及び 3 mg 群 143 例)、シャム群 145 例）全例が安全性解析対象であり、ベースライン視力データが不完全な 1 例（シャム群）を除く 577 例（本剤群 (0.3 mg 群 144 例、1 mg 群 146 例及び 3 mg 群 143 例)、シャム群 144 例）が有効性解析対象 (ITT) であった。

主要評価項目である ITT 集団におけるレスポンダー（ベースラインから投与後 54 週までの視力低下が 15 文字未満の被験者）の割合は下表のとおりであり、本剤 0.3 mg 群では統計学的に有意な視力

低下の抑制効果が認められたが ( $p=0.0031$ 、CMH 検定、Hochberg 法を用いた有意水準  $p \leq 0.0167$ )、本剤 1 mg 群ではシャム群と比較して統計学的に有意な差が認められなかった ( $p=0.0273$ 、CMH 検定、Hochberg 法を用いた有意水準  $p \leq 0.0250$ )。

表 レスポンダーの割合: LOCF

投与群	本剤			シャム
	0.3 mg	1 mg	3 mg	
評価例数	144	146	143	144
レスポンダー <sup>a)</sup> (%)	97 (67)	97 (66)	87 (61)	75 (52)
p 値	0.0031*	0.0273	0.1294	—

\* : シャムとの対比較: CMH 検定、Hochberg 法

a) ベースラインから投与後 54 週までの視力低下が 15 文字未満の被験者

有害事象（臨床検査値異常を含む）はシャム群 100 % (145/145 例)、本剤 0.3 mg 群 99 % (142/144 例)、本剤 1 mg 群 99 % (145/146 例)、本剤 3 mg 群 100 % (143/143 例) で認められた。死亡例は、シャム群 2 例（尿路結石・直腸炎・骨盤内腫瘍、膀胱がん各 1 例）、本剤 0.3 mg 群 3 例（心停止、大動脈瘤、急性骨髓性白血病・尿路感染各 1 例）、本剤 1 mg 群 6 例（慢性胃腸出血、気管支拡張症・肺感染・肺炎、大動脈狭窄・心肺停止、腎不全・敗血症、呼吸器大細胞がん（病期不明）・尿路感染、転移各 1 例）、本剤 3 mg 群 3 例（上腕骨骨折・腎不全、心停止・消化管壊死・裂肛ヘルニア、心停止各 1 例）に認められた。このうち、本剤 0.3 mg 群の 1 例（大動脈瘤）のみ因果関係が否定されていない。

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、このうち治験薬との因果関係が否定されなかつたのは本剤 0.3 mg 群の 1 例（網膜剥離・網膜出血）、本剤 3 mg 群の 2 例（胸痛、心筋梗塞・失神）のみであった。

シャム群 24 例	前立腺がん・精巣炎・浮動性めまい・冠動脈疾患・ウイルス性肺炎・無力症・浮動性めまい・転移性前立腺がん・視神經乳頭浮腫・急性心筋梗塞・大動脈瘤・肺炎・一過性脳虚血発作・心筋梗塞・腎不全・胃腸出血・急性心不全・便秘・狭心症・ストレス性尿失禁・肩回旋筋腱板症候群・関節炎増悪・神経根障害・房室ブロック・股関節部骨折・憩室炎・慢性閉塞性気道疾患増悪・心房細動・貧血・皮下出血・脳血管発作・冠動脈疾患・出血性胃腸潰瘍・末梢動脈瘤・慢性閉塞性気道疾患増悪・基底細胞がん・肝臓癌・発熱・心房細動・基底細胞がん各 1 例
本剤 0.3 mg 群 25 例	心筋梗塞・心房細動・胸痛・上室性頻脈・脳血管発作・股関節部骨折・血尿・尿閉・半月板損傷・敗血症・胸痛・肋骨骨折・胸椎骨折・うつ病・大動脈瘤・眼内炎・腎結石症・緑内障・網膜出血・硝子体出血・高血圧性クリーゼ・一過性脳虚血発作・股関節部骨折・眼内炎・関節障害・心筋梗塞・脾炎・眼内炎・一過性脳虚血発作・股関節部骨折・乳がん・瘢痕ヘルニア・胸痛・回転性めまい・頭部損傷・頸動脈閉塞・肺水腫・網膜剥離・網膜出血・前立腺がん・うつ血性心不全・胃がん・呼吸困難・胃腸出血各 1 例
本剤 1 mg 群 23 例	限局性骨關節炎・眼内炎各 2 例・外傷性白内障・薬物過敏症・腰椎骨折・腎感染・結腸ポリープ・心筋梗塞・腰椎骨折・血管性認知症・失神・骨關節炎増悪・慢性閉塞性気道疾患増悪・膀胱脱・直腸脱・子宫脱・頸動脈狭窄・前立腺がん・転倒・多発性骨折・下肢骨折・肺炎・頭蓋骨骨折・人工骨頭關節脱臼・皮膚囊腫・皮膚有棘細胞がん・心房細動・多発性骨髓腫・慢性閉塞性気道疾患増悪各 1 例
本剤 3 mg 群 30 例	脱水・胸痛各 2 例・肺炎・転倒・慢性閉塞性気道疾患増悪・肺炎・リンパ腫・脳梗塞・脾がん・急性胆囊炎・気胸・小腸閉塞・大腿骨頸部骨折・腎動脈狭窄症・網膜剥離・片頭痛・徐脈・高血圧・低血圧・關節炎・胸痛・浮動性めまい・骨盤骨折・半月板障害・鼻出血・限局性骨關節炎・細菌感染・一過性脳虚血発作・脳出血・心筋梗塞・失神・眼内炎・冠状動脈血栓症・徐脈・胸痛・呼吸困難・大動脈狭窄・網膜剥離・乳がん・網膜出血・尿路性敗血症・心筋梗塞各 1 例

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常変動を含む）で主な事象は下表のとおりであった。

有害事象名	0.3 mg (144 例)	1 mg (146 例)	3 mg (143 例)	シャム (145 例)
発現例数	38 (26)	47 (32)	50 (35)	25 (17)
前房の炎症	7 (4.9)	4 (2.7)	2 (1.4)	2 (1.4)
白内障	6 (4.2)	14 (9.6)	11 (7.7)	10 (6.9)
眼そう痒症	0	2 (1.4)	0	0
硝子体炎	0	2 (1.4)	0	0

有害事象名	0.3 mg (144例)	1 mg (146例)	3 mg (143例)	シャム (145例)
羞明	4 (2.8)	4 (2.7)	2 (1.4)	2 (1.4)
瞳孔反射障害	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)
霧視	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (1.4)
視力低下	6 (4.2)	0	5 (3.5)	8 (5.5)
視覚障害	6 (4.2)	5 (3.4)	9 (6.3)	1 (0.7)
硝子体剥離	1 (0.7)	3 (2.1)	0	1 (0.7)
硝子体浮遊物	4 (2.8)	18 (12.3)	12 (8.4)	0
硝子体混濁	4 (2.8)	9 (6.2)	10 (7.0)	1 (0.7)
眼圧上昇	1 (0.7)	3 (2.1)	8 (5.6)	0
眼痛	0	0	3 (2.1)	0
黄斑変性	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	0
網膜瘢痕	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.4)
例数 (%)				

バイタルサイン及び心電図に、臨床上意味のある所見は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 0.3 mg 投与は、滲出型 AMD 患者に対し有効であり、安全性についても軽度の眼に関する有害事象が認められたのみであったことを説明した。

#### 7) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5: EOP1004 試験 (54~102 週間データ) <20[ ]年[ ]月まで (102 週の評価終了まで<sup>13)</sup>) >)

EOP1004 試験に参加した中心窓下 CNV を有する AMD 患者を対象に、本剤を 2 年間投与したときの有効性及び安全性を検討するとともに、本剤投与中止例と投与継続例における有効性及び安全性を比較するため、シャム投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、投与 54 週後の時点で本剤群 (0.3、1 又は 3 mg) の被験者を投与中止群又は本剤投与継続群 (48 週間、8 回投与) のいずれかに、シャム群の被験者は、投与 54 週後の時点で投与中止群、本剤群 (0.3、1 又は 3 mg) 又はシャム継続群の計 5 群のいずれかに、それぞれ再度無作為に均等に割付けると設定された。なお、コホート 1 として 54~102 週投与時に 0~54 週と同様の投与群に割付けられた被験者、コホート 2 として 54~102 週に投与中止群に割付けられた被験者、コホート 3 として 0~48 週にシャム投与を受け、54~102 週に本剤群 (0.3、1 又は 3 mg) 又はシャム群に割付けられた被験者 (コホート 3 のシャム-シャム群の被験者はコホート 1 のシャム-シャム群の被験者と重複) が設定された。

総割付症例数 520 例全例が有効性解析対象 (ITT) であった。なお、各コホートにおける症例数は、コホート 1 (0.3-0.3 mg (1 年目投与群-2 年目投与群、以下同様) 群 66 例、1-1 mg 群 66 例、3-3mg 群 62 例、シャム-シャム群 26 例)、コホート 2 (0.3 mg-投与中止群 66 例、1 mg-投与中止群 63 例、3 mg-投与中止群 63 例、シャム-投与中止群 27 例)、コホート 3 (シャム-0.3 mg 群 27 例、シャム-1 mg 群 26 例、シャム-3 mg 群 28 例、シャム-シャム群 26 例) であった。ITT 集団から、2 年目に投与を受けなかった症例、2 年目に投与を受けずに試験中止した症例、割付後に同意を撤回した症例、有害事象により中止し来院及び評価がなかった症例、来院スケジュールを遵守不能であった症例の計 20 例を除く 500 例が安全性解析対象であった。

有効性の評価項目である ITT 集団における視力の平均変化及びレスポンダーの割合は下表のとおりであり、本剤を 2 年間投与された群では、シャム群と比較して視力の低下が小さかった。

<sup>13)</sup> 2 年目のデータカットオフは、102 週に視力評価した場合は 102 週の来院日のデータ、102 週に視力評価していない場合は、予定された最終来院日のデータで実施された。

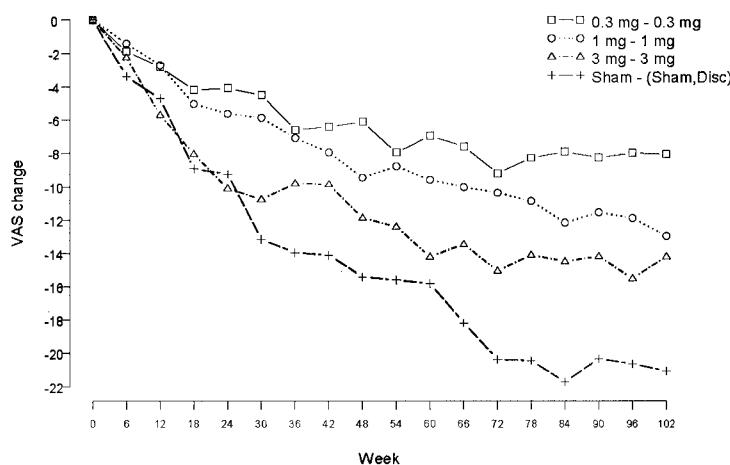
表 視力の平均変化（文字数、平均値 ± 標準偏差）(LOCF)

投与群	本剤 <sup>a)</sup>			シャム <sup>b)</sup>
	0.3 mg	1 mg	3 mg	
評価例数	66	66	62	53 <sup>b)</sup>
ベースラインの視力	52.3 ± 13.9	50.8 ± 12.6	55.0 ± 11.4	55.7 ± 11.5
投与後 6 週	-1.9 ± 10.1	-1.4 ± 9.9	-2.3 ± 10.5	-3.4 ± 8.9
投与後 24 週	-4.1 ± 13.2	-5.6 ± 14.5	-10.1 ± 14.4	-9.2 ± 12.4
投与後 54 週	-8.0 ± 16.7	-8.8 ± 16.2	-12.4 ± 17.0	-15.6 ± 17.3
投与後 78 週	-8.3 ± 17.4	-10.9 ± 16.2	-14.1 ± 20.1	-20.4 ± 20.0
投与後 102 週	-8.0 ± 18.1	-13.0 ± 18.8	-14.2 ± 20.3	-21.1 ± 20.7

a) 本剤群はコホート 1 (1 年目と同一用量を継続した症例) の結果

b) 2 年目にシャム継続群又は投与中止群に割付けられた 1 年目のシャム群 (コホート 1 およびコホート 2 の併合)

図 経時的な視力の平均変化 (LOCF)



レスポンダーの割合 (102 週)

投与群	ペガブタニブナトリウム			シャム <sup>a)</sup>
	0.3 mg	1 mg	3 mg	
評価例数	66	66	62	53 <sup>a)</sup>
レスポンダー (%)	40 (61%)	37 (56%)	33 (53%)	18 (34%)
ノンレスポンダー (%)	26 (39%)	29 (44%)	29 (47%)	35 (66%)
p 値 <sup>b)</sup>	0.0022	0.0195	0.0177	—

a) 2 年目にシャム継続群又は投与中止群に割付けられた 1 年目のシャム群 (コホート 1 及びコホート 2 の併合)

b) CMH 検定 : PDT の前治療の有無及び病変サブタイプで調整

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、コホート 1 (0.3-0.3 mg 群 100 % (63/63 例)、1-1 mg 群 98 % (60/61 例)、3-3 mg 群 95 % (55/58 例)、シャム-シャム群 100 % (25/25 例))、コホート 2 (0.3 mg-投与中止群 82 % (53/65 例)、1 mg-投与中止群 89 % (55/62 例)、3 mg-投与中止群 95 % (59/62 例)、シャム-投与中止群 93 % (25/27 例))、コホート 3 (シャム-0.3 mg 群 100 % (26/26 例)、シャム-1 mg 群 96 % (22/23 例)、シャム-3 mg 群 93 % (26/28 例)、シャム-シャム群 100 % (25/25 例)) に認められた。死亡例は 9 例 (コホート 1 < うつ血性心不全 1 例 (0.3-0.3 mg 群)、不整脈・心不全 1 例 (1-1 mg 群) >、コホート 2 < うつ血性心不全・脳血管発作、気胸・慢性閉塞性気道疾患、不整脈各 1 例 (3 mg-投与中止群)、出血性胃腸潰瘍・末梢動脈瘤・肺炎・股関節部骨折 1 例 (シャム-投与中止群 1 例) >、その他 < 胃がん・胃腸出血 1 例 (0.3 mg-再割付されなかった群)、肺塞栓症・慢性閉塞性気道疾患増悪 1 例 (3 mg-再割付されなかった群)、結腸がん・肝転移・リンパ節転移 1 例 (0.3 mg-投与中止群) >) で認められたが、治験薬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、全ての事象で因果関係は否定されている。

コホート1	0.3-0.3 mg 群 10 例	胸痛 2 例、骨盤骨折、心房細動、うつ血性心不全・慢性閉塞性気道疾患増悪・肺炎、錯乱状態・肺炎、消化器カンジダ症・十二指腸狭窄・肺塞栓症、転倒・パーキンソン病・無症候性心筋梗塞・浮動性めまい・冠動脈閉塞、処置後痛各 1 例
	1-1 mg 群 14 例	心筋梗塞・うつ血性心不全・大腿骨骨折・骨盤骨折・気胸・子宮付属器腫瘍・皮膚裂傷・血管神経性浮腫・無力症・網膜剥離・前立腺肥大症・骨関節炎増悪・慢性閉塞性気道疾患増悪・徐脈・洞停止・骨関節炎・皮膚有棘細胞がん・慢性閉塞性気道疾患増悪各 1 例
	3-3mg 群 9 例	硬膜下血腫・網膜剥離・房室ブロック・心筋梗塞・貧血・膀胱がん・創し開・心房細動・うつ血性心不全・不安・消化性潰瘍・胸痛・胸痛・裂孔ヘルニア各 1 例
	シャム-シャム群 7 例	器具排出・股関節部骨折・肺塞栓症・心筋梗塞・脾炎・前立腺がん・房室ブロック・出血性胃潰瘍・ケトアシドーシス各 1 例
コホート2	0.3 mg-投与中止群 9 例	胃炎・胃腸出血・肺炎・結腸がん・喘息・慢性閉塞性気道疾患増悪・関節炎増悪・胆囊炎・脳血管発作・慢性閉塞性気道疾患・心房頻脈・転移性乳がん・失神各 1 例
	1 mg-投与中止群 7 例	四肢損傷・股関節部骨折・骨関節炎増悪・乳がん・脳血管発作・網膜剥離・限局性骨関節炎・動脈閉塞・末梢血管閉塞各 1 例
	3 mg-投与中止群 8 例	胸痛 2 例・徐脈・不安増強・うつ病の増悪・骨関節炎増悪・鼻出血・肺炎・肺炎・膀胱結石・尿閉各 1 例
	シャム-投与中止群 3 例	副鼻腔炎・転移・股関節部骨折・肺炎・心房細動・うつ血性心不全各 1 例
コホート3	シャム-0.3 mg 群 3 例	大動脈弁狭窄・肺炎・股関節部骨折各 1 例
	シャム-1 mg 群 6 例	深部静脈血栓症・急性気管支炎・閉塞性気道疾患・結腸がん・眼内炎・胆嚢炎・肺炎各 1 例
	シャム-3 mg 群 6 例	眼内炎 2 例・憩室炎・心筋梗塞・腰部脊椎管狭窄・胃腸炎各 1 例
	シャム-シャム群 7 例	コホート1 と同様

因果関係が否定できない有害事象で主な事象は、下表のとおりであった。

有害事象名	コホート1			コホート2			コホート3					
	0.3-0.3 mg 群 (63 例)	1-1 mg 群 (61 例)	3-3 mg 群 (58 例)	シャム- シャム群 (25 例)	0.3 mg -投与中止群 (65 例)	1 mg -投与中止群 (62 例)	3 mg -投与中止群 (62 例)	シャム -投与中止群 (27 例)	0.3 mg 群 (26 例)	シャム -1 mg 群 (23 例)	シャム -3 mg 群 (28 例)	シャム -シャム群 (25 例)
計	4 (6)	5 (8)	11 (19)	3 (12)	3 (5)	1 (2)	8 (13)	1 (4)	4 (15)	3 (13)	3 (11)	3 (12)
自内障	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.2)	1 (3.7)	0	0	0	0
視力低下	0	1 (1.6)	0	1 (4.0)	1 (1.5)	1 (1.6)	3 (4.8)	0	0	0	1 (3.6)	1 (4.0)
硝子体浮遊物	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
硝子体混濁	0	2 (3.3)	4 (6.9)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)	0
眼圧上昇	0	0	2 (3.4)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.6)	0
視覚障害	0	0	3 (5.2)	1 (4.0)	0	0	0	0	2 (7.7)	1 (4.3)	0	1 (4.0)

例数 (%)

バイタルサイン及び心電図に、臨床上意味のある所見は認められなかった。

以上から申請者は、AMD 患者に本剤を投与したとき、持続的な効果が示され、投与を継続した患者では、投与を中止した患者と比較して視力低下の程度が低かったこと、安全性については、1 年目と比較して大きな違いは認められなかったことを説明した。

#### 8) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.8: EOP1006 試験 (60 週間データ) <2006 年 1 月～2006 年 12 月 (データカットオフ) >)

中心窓下 CNV を伴う AMD 患者（目標症例数 125 例）を対象に、本剤の忍容性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始当初、非盲検で 3 mg を 6 週ごとに 1 回、54 週間硝子体内投与することと設定したが、その後に治験実施計画書が改訂され、治験デザインを変更し無作為化二重盲検並行群間比較試験に変更され、本剤 1 又は 3 mg を 6 週ごとに 1 回硝子体内投与すると設定された。

総投与症例数 147 例（非盲検下の本剤 3 mg 群 37 例、盲検下の本剤 1 mg 群 54 例、3 mg 群 56 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、非盲検下 3 mg 群 100 % (37/37 例)、盲検下 1 mg 群 100 % (54/54 例)、盲検下 3 mg 群 96 % (54/56 例) に認められた。死亡例は、盲検下 1 mg 群 2 例（心停止、脳血管発作・心房細動・血栓症・肺臓炎・肺炎各 1 例）、盲検下 3 mg 群 4 例（動脈硬化症・高血圧増悪、うつ血性心不全・大動脈障害、股関節部骨折・認知症、硬膜下血腫各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、非盲検下 3 mg 群 8 例（胸痛、試験開腹、裂孔ヘルニア、心房細動・洞不全症候群、前立腺がん、冠動脈狭窄・心房細動・炎症性腸疾患、脳血管発作、アレルギー性皮膚炎各 1 例）、盲検下 1 mg 群 7 例（股関節部骨折 2 例、冠動脈狭窄、冠動脈疾患増悪、腎結石症、ウイルス性胃腸炎・心房細動、急性呼吸不全各 1 例）、盲検下 3 mg 群 7 例（胃腸炎・糖尿病性ケトアシドーシス、結腸がん・腹痛、前立腺がん、網膜出血、手首関節骨折、心弁閉鎖不全・心筋症・胸水・無気肺・心房細動悪化、股関節部骨折）に認められ、因果関係が否定されなかったのは非盲検下 3 mg 群の 1 例（冠動脈狭窄）であった。

因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、非盲検下 3 mg 群 22 % (8/37 例)、盲検下 1 mg 群 15 % (8/54 例)、盲検下 3 mg 群 23 % (13/56 例) に認められ、主な事象下表のとおりであった。

有害事象	非盲検下 3 mg(37 例)	盲検下 1 mg (54 例)	盲検下 3 mg (56 例)
白内障	0	4 (7.4)	2 (3.6)
前房の炎症	1 (2.7)	0	2 (3.6)
瞳孔反射障害	0	2 (3.7)	0
硝子体浮遊物	2 (5.4)	1 (1.9)	1 (1.8)
硝子体混濁	2 (5.4)	3 (5.6)	3 (5.4)
視力低下	0	1 (1.9)	2 (3.6)
視覚障害	4 (10.8)	2 (3.7)	5 (8.9)
例数 (%)			

血液学的検査及び生化学検査において、ベースラインからの変化に本剤投与との関連性を示唆する所見は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 1 mg 又は 3 mg を 1 年間投与したときの忍容性は良好であり、安全性についても眼局所で認められる事象が大半であり、重症度も軽度から中等度であったこと、全身性の安全性についても問題は認められなかったことを説明した。

#### ＜審査の概略＞

##### （1）本剤の位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、ベルテポルフィンと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内では、中心窩下 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（ビスダイン®静注用）が 2003 年 10 月に承認されており、ベルテポルフィンと低出力レーザーを組み合わせた PDT が治療として行われているが、PDT は治療可能な病変部のタイプ、大きさ及び位置に制約があること、患者の日常生活への制約もあること等から、すべての患者に対して効果が期待できるわけではないことを説明した。その上で申請者は、本剤は病的血管新生に関与していると考えられている VEGF<sub>165</sub>に対し高い選択性を有し、眼内又は全身における VEGF の正常な生理機能に影響を及ぼすことなく、VEGF の病的活性に対してのみ抑制することが期待されることから、中心窩下 CNV を伴う AMD に対する有効な治療法として、新たな選択肢を提供できると考えると説明した。

機構は、AMD が最終的には失明に至る重篤な疾患であり、国内では治療薬として PDT におけるベ

ルテポルフィンが承認されているが、本剤は異なる作用機序により有効性を示すことが期待され、本邦における中心窓下 CNV を伴う AMD 患者に対する治療において、新たな薬物治療の選択肢を与えるものとして意義があると考える。

## (2) 有効性について

### 1) 国内外の臨床試験成績の比較及び海外臨床試験の外挿性について

機構は、国内臨床試験ではシャム群が設定されていないことから、国内外の視力低下の自然経過の推移及び国内外臨床試験成績を比較して、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、AMD を対象とした国内外の臨床試験における無治療群において、日本人を対象とした臨床試験 (Kobayashi H et al, *Am J Ophthalmol*, 130: 617-635, 2000、万代道子ら, *眼科*, 38: 1045-1052, 1996、松橋英昭ら, *日眼会誌*, 103: 456-463, 1999) における 12 ヶ月後のベースラインからの変化は、ETDRS 視力換算文字数として-7～-24 文字（平均-16 文字）であったこと、外国人を対象とした臨床試験 (Chakravarthy U et al, *Br J Ophthalmol*, 77: 265-273, 1993、Ciulla TA et al, *Am J Ophthalmol*, 134: 905-906, 2002、Macular photocoagulation Study Group, *Arch Ophthalmol*, 109: 1220-1231, 1991、Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group, *Arch Ophthalmol*, 117: 1329-1345, 1999、Verteporfin in photodynamic therapy study group, *Am J Ophthalmol*, 131: 541-560, 2001) における 12 ヶ月後のベースラインからの変化は、ETDRS 視力換算文字数として-12～-21 文字（平均-17 文字）であったこと、本剤の海外臨床試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) におけるシャム群では、投与 12 ヶ月後のベースラインからの変化は、ETDRS 視力で-13～-17 文字であり、国内外の臨床試験における無治療群と同程度であると考えられること、本剤の海外臨床試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) において、本剤 (0.3 mg 又は 1 mg) 群はシャム群と比較して投与 12 ヶ月後の視力低下を有意に抑制しており ( $p<0.01$ 、病変サブタイプ、ベルテポルフィンによる PDT 歴、ベースライン視力及びベースラインの病変部面積を共変量とした共分散分析 (ANCOVA))、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: A5751010) における本剤群の視力推移は、海外臨床試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) の本剤群と比べて劣るものではなかったことを踏まえると、本剤群での視力推移は、日本人における AMD の自然経過と比べて優れていると考えられることを説明した。

機構は、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: A5751010) においてプラセボ群は設定されていないが、54 週後の視力の平均変化（文字数）やレスポンダー率は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) と比較して、より有効性が高い傾向が認められたことから、その理由を国内外の臨床試験における患者背景の違いも踏まえて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、「ベースライン視力」、「ベースラインの病変部面積」、「年齢」、「病変部サブタイプ」、「PDT の前治療の有無」、「性別」について検討した結果、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: A5751010) では海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) と比較して、ベースライン視力が悪いこと（国内: 46.5～47.1 文字、海外: 50.7～52.8 文字）、ベースラインの病変部面積は同程度であること（国内: 3.8～4.1 DA、海外: 3.7～4.2 DA）、年齢が若いこと（国内: 72.0～72.9 歳、海外: 75.5～76.4 歳）、病変部サブタイプは国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: A5751010) で Minimally Classic の占める割合が多く（国内: 40～43 %、海外: 34～38 %）、海外Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) で Occult with no Classic の占める割合が多いこと（国内: 30～33 %、海外: 38～40 %）、PDT 前治療者

は国内第Ⅱ相試験で少なく（国内：4%、海外：7～10%）、性別は国内第Ⅱ相試験で男性が多いこと（国内：74～83%、海外：35～45%）を説明した。その上で申請者は、視力の平均変化に影響を及ぼす患者背景因子を同定するため、視力の平均変化を応答変数、地域（A5751010 試験（国内）、EOP1003 と EOP1004 試験の併合（海外））、投与群（シャム群、0.3 mg 群 + 1 mg 群<sup>14)</sup>、3mg 群）を主効果とし、ベースライン視力、ベースラインの病変部面積、年齢、病変部サブタイプ（Predominantly Classic、Minimally Classic、Occult with no Classic）、PDT の前治療（あり、なし）、性別（男性、女性）のいずれかを共変量とした共分散分析を実施した結果、ベースライン視力と年齢が視力の平均変化に影響を及ぼしていると考えられたと説明した。なお、EOP1003 と EOP1004 試験及び 0.3 mg 群と 1 mg 群をそれぞれ併合しない場合の結果も同様であった。以上を踏まえ、国内外の臨床試験において認められた効果の大きさの差異は、ベースライン視力及び年齢の分布の差異により生じたものと考えられたことを説明した。

機構は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A5751010）ではシャム群が設定されていないため、日本人 AMD 患者における本剤の有効性が検証されているとは言えないものの、海外ではシャム群を対照とした臨床試験が実施され、本剤の有効性が明確に示されていること、本邦における臨床試験結果でも本剤の有効性は示唆されていること、本剤の対象疾患が希少疾病であること等を考慮すると、提出された臨床試験結果から日本人におけ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。

## 2) 病変部サブタイプ及びベースラインの病変部面積による本剤の有効性の相違について

機構は、中心窓下 CNV を伴う AMD の病変部サブタイプ（Predominantly Classic、Minimally Classic 及び Occult with no Classic）及びベースラインの病変部面積（4DA（乳頭面積）未満及び 4DA 以上）別の試験成績を提示し、本剤の有効性が病変部サブタイプ又はベースラインの病変部面積により異なる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）成績について、投与 54 週間後のベースラインからの ETDRS 視力の平均変化を病変部サブタイプ別及びベースラインの病変部面積別に解析した結果を下表のとおり示し、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A5751010）においては、病変部サブタイプによってやや異なる傾向が示唆され、ベースラインの病変部面積については本剤 0.3 及び 1 mg 群において、4DA 以上と比較して 4DA 未満で視力低下の程度が小さかったが、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）では病変部サブタイプ及びベースラインの病変部面積により大きな差異は認められなかつたことを説明した。その上で申請者は、前項の 1) における共分散分析による検討で、病変部サブタイプ及びベースラインの病変部面積が視力の平均変化に影響を及ぼす傾向は認められなかつたこと、本剤は硝子体内に投与された後、拡散し網膜に達すると考えられることから、病変部面積の大小にかかわらず投与量が同じであれば、病変部には本薬が同じ濃度で到達すると推定されること、本剤の臨床効果が 0.3～3 mg でほぼ同程度であることを踏まえると、病変部サブタイプ及びベースラインの病変部面積により本剤の有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。

<sup>14)</sup> 本剤 0.3 mg 群及び 1 mg 群では視力の平均変化が同程度（A5751010 試験：-4.3 文字～-3.8 文字、EOP1003 と EOP1004 試験の併合解析：-8.0～-7.3 文字）であったため、0.3 mg 群及び 1 mg 群の両群を併合し、共分散分析を行った。

表 54 週までの視力の変化

		A5751010				EOP1003 及び EOP1004 (併合解析)					
		本剤				本剤				シャム	
		0.3 mg n=47		1 mg n=48		0.3 mg n=294		1 mg n=300		3mg n=296	
		n	視力変化	n	視力変化	n	視力変化	n	視力変化	n	視力変化
病変部サブタイプ	Predominantly Classic	13	0.8±15.3	13	-5.7±19.5	72	-7.2±16.4	77	-10.2±16.5	80	-10.4±15.9
	Minimally Classic	20	-3.0±9.5	19	-4.8±17.8	109	-7.3±15.1	108	-6.6±15.0	105	-9.5±14.5
	Occult with no Classic	14	-9.3±19.9	16	-2.5±12.2	111	-9.1±16.3	115	-5.9±18.2	111	-9.6±18.8
病変部面積	4DA 未満	26	0.9±13.5	32	-1.3±15.9	181	-7.5±16.2	157	-8.2±16.0	183	-9.1±16.8
	4DA 以上	21	-9.7±15.1	16	-10.3±16.2	111	-8.9±15.3	143	-6.3±17.4	113	-10.8±16.1

平均値 ± 標準偏差  
DA: Disc Area (乳頭面積)

機構は、投与 54 週後の ETDRS 視力の変化量は、海外試験では、いずれの病変部サブタイプ及びベースラインの病変部面積でもシャム群と比較して本剤群で視力低下の抑制が認められていること、国内試験では症例数も限られており必ずしも明確ではないが本剤の有効性はどの病変部サブタイプ及びベースラインの病変部面積でも示唆されていることから、本剤の対象が希少疾病であることも考慮すると、本剤の投与対象について、あえて病変部サブタイプ及びベースラインの病変部面積を限定する必要はないと考える。

### (3) 用法・用量について

#### 1) 至適用量を 0.3 mg とする妥当性について

機構は、本剤 0.3 mg を至適用量としたことについて、海外臨床試験成績を踏まえ有効性及び安全性の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の用量反応性について、海外第 II/III 相試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) における主要評価項目であるベースラインから 54 週目までの視力低下が 15 文字未満であった患者の割合 (レスポンダーの割合) は下表のとおりであり、EOP1004 試験の本剤 1 mg 群はシャム群との比較において統計的な有意差は認められないものの、同様のデザインである EOP1003 試験及び EOP1004 試験の結果を併合した解析では、本剤 1 mg 群と 0.3 mg 群の臨床効果はほぼ同等であったこと、本剤 3 mg については、個々の試験でレスポンダーの割合が本剤 0.3 及び 1 mg 群と比べて低く、その理由は不明であるが、海外第 II/III 相試験 (5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004) の併合解析では、シャム群と比較して有意差が認められていること、視力が 15 文字以上低下した患者の割合 (ノンレスポンダーの割合) を群間で比較した結果、本剤 0.3、1 及び 3 mg 群で 6 ヶ月目以降いずれの時点でもシャム群と比較して有意差が認められ、本剤群間では有意差が認められなかったこと等を踏まえると、本剤の有効性は 0.3 mg でプラトーに達していると考えられることを説明した。

表 レスポンダーの割合の要約

	評価項目	本剤			シャム
		0.3 mg	1 mg	3 mg	
EOP1003 (5.3.5.1.2)	評価例数	150	154	153	152
	レスポンダー	109 (73)	116 (75)	106 (69)	89 (59)
	p 値	0.0105	0.0035	— <sup>a)</sup>	
EOP1004 (5.3.5.1.4)	評価例数	144	146	143	144
	レスポンダー	97 (67)	97 (66)	87 (61)	75 (52)
	p 値	0.0031	0.0273 <sup>b)</sup>	0.1294 <sup>b)</sup>	
併合解析 (EOP1003/EOP1004)	評価例数	294	300	296	296
	レスポンダー	206 (70)	213 (71)	193 (65)	164 (55)
	p 値	0.0001	0.0003	0.0310	

レスポンダー：例数 (%)

欠測値にはLOCF法を用いた。

p 値：CMH 検定（治験（併合解析の場合のみ）、病変部サブタイプ、PDT の既往、ベースラインの視力及び病変部面積で調整）

a) EOP1003 試験では 3 mg 用量を Hochberg 比較から除外した（EOP1004 試験の解析を EOP1003 試験より先に実施し、3 mg 群を主要解析及び副次解析から除外することを、EOP1003 試験の盲検下において決めたため）。

b) EOP1004 試験では、3 mg で p 値が 0.05 を超えている（p=0.1294）。Hochberg 法により有意水準が 0.025 となるため、1 mg 群とシャム群の間に統計的な有意差は認められていない。

表 本剤投与群とシャム群のノンレスポンダーの割合に関する経時的比較（p 値）

	p 値 <sup>a)</sup>			
	治験開始後の経過期間			
	3 カ月目	6 カ月目	9 カ月目	12 カ月目
本剤群とシャム群の比較				
0.3 mg vs. シャム	0.0121	<0.0001	<0.0001	<0.0001
1 mg vs. シャム	0.0490	<0.0001	<0.0001	0.0003
3 mg vs. シャム	0.1320	0.0034	0.0001	0.0310
本剤群間の比較				
0.3 mg vs. 1 mg	0.9883	0.3890	0.9039	0.8594
0.3 mg vs. 3 mg	0.5361	0.0585	0.8486	0.2919
1 mg vs. 3 mg	0.7473	0.2548	0.6327	0.1249

a) 治験、病変サブタイプ、PDT の既往、ベースラインの視力及びベースラインの病変部面積で調整した CMH 検定

また、安全性については、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）において、ほとんどすべての安全性評価項目で本剤群間に差は認められず、35 mmHg 以上の眼圧上昇は、本剤 0.3 mg 群及び本剤 1 mg 群に比べて本剤 3 mg 群で多い可能性が示唆されたが、眼圧上昇により薬剤の投与を中止した症例は認められていないこと、眼内炎、外傷性白内障及び網膜剥離等の眼に関する有害事象は薬剤よりもむしろ投与手技に関連すると考えられることから、本剤の用量により影響しないと考えられたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の最小有効用量であり、全身での曝露量が少ないと考えられる 0.3 mg を至適用量と判断したことを説明した。

機構は、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）の成績から、本剤 0.3 mg での有効性は一貫して示されていること、本剤 1 及び 3 mg での增量効果は明確ではなく、いくつかの有効性の指標では原因は明確ではないが 3 mg で効果の劣る傾向が認められていること、安全性においても眼圧上昇が本剤 3 mg 群で多い可能性が示唆されていること、国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）においても、海外臨床試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）と同様の傾向が認められていることから、本邦における至適用量を 0.3 mg とすることは特に問題ないと考える。

## 2) 投与間隔の妥当性及び投与中止基準について

機構は、対象疾患が進行性疾患であり、全ての患者で本剤を 6 週間に 1 回投与とすることが必要であるのか、海外での使用状況及び国内外での公表文献等も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）では、6 週間ごとに本剤を 48 週間投与（54 週間観察）したときの有効性及び安全性が確認されており、最長 4 年間の反復投与では安全性上の問題は認められていないこと、米国ファイザー本社により 2006 年 9 月に眼科専門医 10 名による討議（外部専門家会議）が開催されたが、治療の継続又は終了の決定は、眼科医が患者背景や臨床的な状態及び今後の予測を全般的に評価した上で実施すべきという結論であったこと、欧州のガイダンス（Chakravarthy U et al, *Br J Ophthalmol*, 90: 1188-1196, 2006）では、「第Ⅱ/Ⅲ相試験で推奨されているとおり、6 週ごとの再投与をすべきである。最終のポイント及び治療期間は定められていない」と記載されていること、米国の推奨治療指針（Preferred Practice Pattern, Age-related macular degeneration (2006 年 9 月 16 日版)）では、本剤は 6 週ごとに再投与及び検査のための来院が推奨されており、視力の改善や視力低下の進行が停止している症例を区別して投与期間や投与間隔は設定されていないこと、本剤の作用機序（VEGF の受容体への結合阻害）はベルテポルフィン（CNV の直接的な閉塞）と異なることから、同様の再投与基準を設定することは適切ではないと考えていること等を述べ、一律に投与期間及び再投与基準を設定するのではなく、6 週間に 1 回投与し、視力及び眼底の状態、各患者にとって維持すべき視力などを全般的に眼科医が考慮し、投与継続の是非を判断することが適切と考えていることを説明した。

機構は、欧州の添付文書に、「本剤を継続して 2 回投与しても 12 週目の来院時に効果（視力低下が 15 文字未満）が認められない場合、本剤の投与の中止又は中止を考慮する」との記載が 2007 年 12 月に追記されたことから、添付文書に反映するまでの経緯及びその根拠について説明するとともに、本邦における添付文書での記載を行う必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency: EMEA）から 2006 年 1 月の承認取得時に、本剤の治療中止基準の設定を検討するよう要求されたこと、2006 年 9 月の外部専門家会議で治療中止基準について討議したところ、患者の状況及び治療経過に関する全ての考えられる指標を考慮して総合的に判断すべきであり、一律の治療中止基準を設定することは適当ではないとの結論に達し、2006 年 12 月に回答を EMEA へ提出したことを説明した。また申請者は、2006 年 12 月に海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）の結果から本剤の治療開始から少なくとも 6 ヶ月後においてノンレスポンダー（視力低下が 15 文字以上）である場合、その後の視力改善又はレスポンダー（視力低下が 15 文字未満）へ移行する可能性は低いことを添付文書に記載する旨を回答したが、2006 年 12 月に EMEA よりノンレスポンダーがレスポンダーへ移行する割合が 12 週以降はほぼ同様であると考えられることから、12 週目の来院時に本剤の投与中断又は中止を考慮する必要があり、「用法・用量」の項に記載を追加すべきであるとのアセスメント結果が示され、2007 年 12 月 21 日付で「本剤を継続して 2 回投与しても 12 週目の来院時に効果（視力低下が 15 文字未満）が認められない場合、本剤の投与中断もしくは中止を考慮する」旨の記載がなされたことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）は海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）と比べて被験者数が少なく、ノンレスポンダーの症例数も限られており、一定の結論を得ることは難しいが、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）では概して海外第Ⅱ/Ⅲ試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）よりもノンレスポンダーからレスポンダーに移行する割合が高い傾向が認められたこと、12 週時点でのノンレスポンダーであった被験者においても、1/5 例は 54 週時点でレスポンダーに移行しており、事前に臨床効果を予測することは容易でないことが示唆されたことから、本剤の投与中止に関しては、患者の状況及び治療経過に関するすべての考え方

れる指標を考慮して総合的に判断すべきであり、一律に 12 週時点の臨床効果に基づいて本剤の投与中止を判定することは適当ではないと考えることを説明した。

機構は、投与開始 12 週の時点が本剤の有効性を判断する一つの目安になると考えるが、本剤の適応疾患は失明に至る可能性がある重篤な疾患であること、国内においてはベルテポルフィン投与による PDT のみが本疾患の治療法であること、また、データにも限界があること等から、現時点で一律に投与中止基準や再投与のための基準等を設定することは困難であると考える。また一方で機構は、本剤を漫然と投与することは避けるべきであり、患者の状態を観察しながら、定期的に本剤の投与継続について検討する必要がある旨の注意喚起を行うことが適切と考える。したがって、国内外で本剤の投与経験を蓄積することが重要で、本邦においても製造販売後に長期投与時の有効性及び安全性を検討する必要があると考える。

#### (4) 安全性について

##### 1) 眼関連の有害事象について

###### ① 結膜出血、結膜炎、角膜びらん及び角膜炎

機構は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A5751010）と海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）を比較すると、日本人で結膜出血、結膜炎、角膜びらん、角膜炎の有害事象が多く発現していることから、日本人で多く認められた理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、まず、結膜出血及び結膜炎について、国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）及び海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）では、投与前後と投与 1 週後に眼科検査を実施しており、眼科検査の項目として、「結膜の炎症あるいは出血」の有無を炎症と出血の区別をせず、発現した場合に「あり」として国内及び海外ともに集計したが、各投与後における「結膜の炎症あるいは出血」の発現頻度は、国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）で 32~59 %であったが、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）の本剤群では 76~82 %と高頻度に認められたことを説明した。その上で申請者は、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）では、結膜出血は治験責任医師が臨床上問題であると判断した場合にのみ有害事象として報告することとしているのに対し、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A5751010）では臨床上の問題の有無に関わらず、結膜出血の症状が認められた場合すべて有害事象として報告することと設定しており、国内外で認められた発現率の差異については、国内外での有害事象の取扱いの差異によるものと考えられることを説明した。

次に申請者は角膜びらん及び角膜炎について、眼科検査における各投与後の「角膜異常」は、国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）で 30~60 %と、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）の本剤群での発現率（15~25 %）より高頻度であったこと、角膜に関する有害事象は、国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）の本剤群（0.3 及び 1 mg 群）で角膜びらん及び角膜炎の頻度が高くなる傾向があったが、角膜浮腫、角膜上皮欠損及び角膜上皮障害については、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）で若干頻度が高くなる傾向が認められたことから、類似した有害事象用語の適用の違いが影響している可能性が考えられるものの、眼科検査における「角膜異常」の観察段階で発現頻度に差が認められていることから、国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）において特に角膜びらん及び角膜炎の発現頻度が高かった理由は現時点で明確になっていないことを説明した。

機構は、国内で多く認められた結膜出血、結膜炎、角膜びらん及び角膜炎について、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）における発現例の重症度及び転帰を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）で認められた結膜出血、結膜炎、角膜びらん及び角膜炎について、全例が軽度であり、1～2週間の間に回復していることを説明した。

機構は、結膜出血、結膜炎、角膜びらん及び角膜炎について、国内臨床試験で多く認められた理由は明確になっていないが、これらの事象は、硝子体注射という投与手技にも関わる事象であり、本剤との因果関係を関連付けることは困難と考えられること、国内での発現例については全て軽度であり、1～2週間で回復していること等を踏まえると、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお、製造販売後調査でこれらの事象の発現状況を確認する必要があると考える。

## ② 眼内炎

機構は、本剤投与による眼内炎の発現リスクについて、国内外臨床試験で認められた発現率が、白内障等の一般的な眼内手術後に起こりうる眼内炎発現率と比較して高くないか、公表文献等も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）で眼内炎は認められておらず、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.6: EOP1003 並びに 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5 及び 5.3.5.1.6: EOP1004）では、いずれも被験眼で 0～54 週 12 例、54～102 週 4 例、102～156 週 2 例の計 18 例が認められたが、いずれも投与手技に起因するものと判断されていること、眼内炎の消失後に、本剤の投与を継続した被験者は、0～54 週で 9/12 例、54～102 週で 2/4 例、102～156 週で 1/2 例であったこと、投与 1 回あたりの眼内炎の発現率は、0～54 週で 0.16 % (12 件/7545 回)、54～102 週で 0.10 % (4 件/4091 回)、102～156 週で 0.06 % (2 件/3227 回) であり、1 年目と比較して 2 年目及び 3 年目で減少していることを説明した。また申請者は、用量別では本剤 0.3 mg で 7 例、1 mg で 5 例、3 mg で 6 例に眼内炎の発現が認められ、用量反応性は認められないこと、眼内炎発現までの投与回数は、1 回から 26 回と様々であり、投与回数との関連も認められないことを併せて説明した。その上で申請者は、白内障手術後の眼内炎の発生率は 0.04～0.12 %との報告（三戸岡克哉ら、*眼科*, 48: 755-762, 2006）、日本眼内レンズ屈折手術学会アンケート（2004 年）に基づく日本における眼内炎発生率は白内障手術 1000 件あたり 0.36 件 (0.036 %) との報告（三戸岡克哉ら、*眼科*, 48: 755-762, 2006）、米国での同様な検討においても、0.04～0.09 %であるとの報告（三戸岡克哉ら、*眼科*, 48: 755-762, 2006）があること、網膜硝子体手術後の眼内炎の発生頻度は 0.04～0.14 %であり、白内障手術とほぼ同程度と報告されていること（堀尾直市ら、*眼科*, 48: 769-776, 2006）を踏まえると、本剤の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.6: EOP1003 並びに 5.3.5.1.4、5.3.5.1.5 及び 5.3.5.1.6: EOP1004）における眼内炎の発生頻度 0.06～0.16 %は、白内障手術やその他の網膜硝子体手術における報告とほぼ同程度であり、AMD の転帰である視覚障害や失明等を考慮すると、本剤の投与手技に起因する眼内炎のリスクは医学的に許容される範囲であると考えることを説明した。

機構は、本剤投与時の眼内炎の発生頻度は、白内障手術等と大きな差異はなく、本剤の投与手技に起因する事象であると考えられ、現時点で大きな問題はないと考えるが、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。また、眼内炎の発現状況については製造販売後調査で確認する必要があると考える。

## ③ 眼圧上昇

機構は、本剤投与後に一過性の眼圧上昇が認められるが、本剤投与対象となる高齢者には緑内障及び高眼圧症患者も多く存在することから、本剤投与時の眼圧上昇のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、有害事象としての眼圧上昇は、被験眼において、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）では、本剤 1 mg 群で 10 % (5/48 例)、0.3 mg 群では認められず、眼圧上昇の重症度は、軽度 2 例、中等度 2 例及び重度 1 例であり、いずれも処置により消失し、本剤の投与を中止した症例は認められなかったこと、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）では、本剤 0.3 mg 群 14 % (42/295 例)、1 mg 群 20 % (59/301 例)、3 mg 群 26 % (77/296 例)、シャム群 3 % (8/298 例) に認められ、多くは治験責任医師により投与手技に起因すると判断されていること、眼圧上昇の重症度は多くが軽度又は中等度であり、投与を中止した症例は認められなかつたことを説明した。また、眼圧値の経時的推移としては、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）では、被験眼のベースラインと各来院時の投与前の眼圧は投与群間で同程度であり、平均眼圧の経時的な増加は認められていないこと、本剤投与 30 分後には投与前の平均眼圧と比較して、平均眼圧の上昇が認められたが、投与 1 週後までに、平均眼圧は投与前の平均値まで回復していることを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験で認められた 35 mmHg 以上の眼圧を示した患者は下表のとおりであり、緑内障又は高眼圧症の既往及び合併症を有する患者で 35 mmHg 以上の眼圧上昇の頻度が高かつたが、これらの既往及び合併症のない患者でも眼圧上昇が認められており、本剤投与に際しては眼圧上昇に十分な注意を払う必要があると考えることから、眼圧上昇に対する注意喚起を行うことを説明した。

表 35 mmHg 以上の眼圧を示した被験者 [A5751010 試験、EOP1003 及び EOP1004 試験の併合 (0~54 週)]

投与群	A5751010 試験		EOP1003 及び EOP1004 試験の併合成績			
	0.3 mg	1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	計
評価例数	47	48	295	301	296	892
35 mmHg 以上の眼圧を示した被験者	0 (0)	2 (4)	27 (9)	28 (9)	44 (15)	99 (11)
例数 (%)						1 (0)
緑内障又は高眼圧症の既往及び合併症あり	3	6	26	15	27	68
35 mmHg 以上の眼圧を示した被験者	0 (0)	1 (17)	4 (15)	8 (53)	10 (37)	22 (32)
緑内障又は高眼圧症の既往及び合併症なし	44	42	269	286	269	824
35 mmHg 以上の眼圧を示した被験者	0 (0)	1 (2)	23 (9)	20 (7)	34 (13)	77 (9)
例数 (%)						0 (0)

機構は、本剤投与後の眼圧上昇は注意すべき事象であり、国内外の発現状況を勘案すると、緑内障又は高眼圧症の既往及び合併がある場合には当然注意すべきであるが、これらの既往及び合併症がない患者についても、眼圧上昇について十分注意する必要があると考える。なお、眼圧上昇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。

## 2) 高血圧、血栓性有害事象等の全身性の有害事象発現について

機構は、本剤は抗 VEGF 阻害剤であり、全身投与される抗悪性腫瘍薬ベバシズマブにおいては、高血圧や血栓症及び血栓塞栓事象が認められていることから、本剤においても全身性に暴露された際には全身性の有害事象が認められる可能性があることから、本剤投与による全身性の有害事象の発現について申請者に説明を求めた。

申請者は、血栓塞栓性の重篤な有害事象について、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A5751010）においては、胸痛が 1 例に認められているが、本症例は、高血圧、不整脈、高脂血症及び胸痛の既往歴を有し

ており、治験責任医師により、投与手技及び本剤のいずれとも因果関係を否定されていること、また、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）における血栓塞栓性及び出血性の重篤な有害事象の発現状況は下表のとおりであり、本剤群とシャム群の間で大きな差は認められなかつたことを説明した。

表 VEGF 阻害に関する可能性のある重篤な有害事象（「眼障害」を除く）：EOP1003 及び EOP1004 試験（0～54 週）

投与群	ペガブタニブナトリウム				シャム
	0.3 mg	1 mg	3 mg	計	
評価例数	295	301	296	892	298
血栓塞栓性の重篤な有害事象（心血管障害/肺障害）					
心筋梗塞	3 (1)	2 (1)	2 (1)	7 (1)	2 (1)
狭心症	1 (0)	—	1 (0)	2 (0)	1 (0)
心停止	1 (0)	—	1 (0)	2 (0)	—
心肺停止	—	1 (0) <sup>b)</sup>	—	1 (0)	—
冠動脈疾患増悪	—	—	1 (0)	1 (0)	—
冠状動脈血栓症	—	—	1 (0)	1 (0)	—
心筋虚血	1 (0) <sup>a)</sup>	—	—	1 (0)	—
急性心筋梗塞	—	—	—	—	1 (0)
冠動脈疾患	—	—	—	—	2 (1) <sup>d)</sup>
冠動脈不全	—	—	—	—	1 (0)
冠動脈手術	1 (0) <sup>a)</sup>	—	—	1 (0)	—
大動脈狭窄	—	1 (0) <sup>b)</sup>	1 (0)	2 (0)	—
大動脈瘤	2 (1)	—	—	2 (0)	1 (0)
深部静脈血栓症	—	1 (0)	—	1 (0)	1 (0) <sup>c)</sup>
血栓症	—	—	—	—	1 (0) <sup>c)</sup>
肺塞栓症	1 (0)	1 (0)	—	2 (0)	1 (0)
心血管障害/肺障害に関する重篤な有害事象の合計	10	6	7	23	11
血栓塞栓性の重篤な有害事象（中枢神経障害）					
脳血管発作	2 (1)	1 (0)	3 (1)	6 (1)	1 (0) <sup>d)</sup>
一過性脳虚血発作	4 (1)	—	1 (0)	5 (1)	2 (1)
頸動脈狭窄	1 (0)	1 (0)	—	2 (0)	—
頸動脈閉塞	1 (0)	—	—	1 (0)	—
脳梗塞	—	—	1 (0)	1 (0)	—
大脳血栓症	1 (0)	—	—	1 (0)	—
中枢神経障害に関する重篤な有害事象の合計	9	2	5	16	3
出血性の重篤な有害事象					
脳出血	1 (0)	—	1 (0)	2 (0)	—
慢性胃腸出血	—	1 (0)	—	1 (0)	—
胃出血	—	—	1 (0)	1 (0)	—
胃腸出血	1 (0)	—	—	1 (0)	1 (0)
出血性胃腸潰瘍	—	—	—	—	1 (0)
血尿	1 (0)	—	—	1 (0)	—
鼻出血	—	—	1 (0)	1 (0)	—
出血に関する重篤な有害事象の合計	3	1	3	7	2
血栓塞栓性及び出血性の重篤な有害事象の合計	21	8	15	44	14

(%)

a) 被験者 ID 1003-085-011 (0～54 週の 0.3 mg 群) は重篤な有害事象として、冠動脈手術及び心筋虚血

b) 被験者 ID 1004-033-006 (0～54 週の 1 mg 群) は重篤な有害事象として、大動脈狭窄及び心肺停止

c) 被験者 ID 1003-145-018 (0～54 週の シャム群) は重篤な有害事象として、深部静脈血栓症及び血栓症

d) 被験者 ID 1004-054-011 (0～54 週の シャム群) は重篤な有害事象として、脳血管発作及び冠動脈疾患

また申請者は、血栓塞栓性の重篤な有害事象（中枢神経障害）の発現率が、本剤群（0.3 mg 及び 3 mg）でやや高い傾向にあるが、その理由として血栓塞栓性事象（中枢神経障害）の危険因子（高血圧又は既存の血管閉塞症等）を有する症例がシャム群よりも本剤群で多かつたことが考えられ、血栓塞栓性の重篤な有害事象（中枢神経障害）の発現率は、本剤 0.3 mg 群で最も高く、用量との関連性は認められないことを説明した。

さらに申請者は、血圧について、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: A5751010）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）の高血圧に関する有害事象の発現率は下表のとおり

であり、本剤投与により増加は認められなかつたことを説明した。

高血圧に関連する有害事象：A5751010 試験、EOP1003 及び EOP1004 試験（0～54 週）

投与群	A5751010 試験			EOP1003 試験及び EOP1004 試験			
	本剤			本剤			シャム
	0.3 mg	1 mg	計	0.3 mg	1 mg	3 mg	計
評価例数	47	48	95	295	301	296	892
MedDRA 基本語							
高血圧	3 (6)	0 (0)	3 (3)	14 (5)	26 (9)	29 (10)	69 (8)
高血圧増悪	—	—	—	12 (4)	5 (2)	7 (2)	24 (3)
収縮期高血圧	—	—	—	—	—	—	1 (0)
高血圧性クリーゼ	—	—	—	1 (0)	—	—	1 (0)
例数 (%)							

その上で申請者は、公表資料等を参考に抗 VEGF 作用の効力を考慮した上で、本剤とベバシズマブとを比較し、本剤を硝子体内投与した際の全身暴露は極めて低いこと、病的血管新生に関与していることが報告されている VEGF<sub>165</sub> に対して本薬が選択的に高い親和性を有していること、非臨床試験成績において本薬の循環器系への影響が認められていないことから、本剤を硝子体内に投与した場合に抗 VEGF 作用に関連する高血圧を含む全身性有害事象が生じる可能性は、静脈内投与のベバシズマブと比べ極めて低いと考えられることを説明した（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 <審査の概略>（2）全身循環への移行に影響を及ぼす因子についての項参照）。

機構は、薬物動態試験の結果から、本剤投与による全身性暴露の可能性は非常に低いと考えられること、抗 VEGF 作用によると思われる全身性有害事象の発現率に明らかな用量反応性は認められず、発現した事象も様々な危険因子を持つ患者背景を考慮すると必ずしも本剤投与によるものと判断することが困難であることから、本剤投与により全身性の有害事象発現リスクが高まるとはいえないと考えるが、これらの事象が発現した場合、重篤な転帰をたどる場合もあり、製造販売後調査において確認が必要と考える。

### 3) 過敏症/アナフィラキシーについて

機構は、本剤の過敏症/アナフィラキシー発現リスクについて、国内外臨床試験、海外市販後に報告された症例及び公表文献等を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: A5751010 試験）においては、本剤の薬物過敏症とされる有害事象は確認されていないこと、海外臨床試験（5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3: EOP1003、5.3.5.1.4 及び 5.3.5.1.5: EOP1004 及び 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.8: EOP1006）より、本剤との因果関係に関わらず、過敏症関連事象と考えられる有害事象について、本剤群とシャム投与群の発現率を比較したところ、発現率は本剤群及びシャム群で同程度であったこと、重篤な有害事象は 3 件（ラミプリルに対するアレルギー反応、トリメトプリム-スルファメトキサゾールに対するアレルギー性皮膚炎及びリドカインに起因する血管神経性浮腫各 1 例）認められたが、原因と考えられた薬剤を他の薬剤に切替えた後、本剤が問題なく投与継続されていることを説明した。また、海外での市販後安全性情報（2004 年 12 月 17 日～2007 年 6 月 30 日）で計 21 例に本剤治療中の過敏症/アナフィラキシーに関連した有害事象（発疹等を含む）が報告され、米国ファイザー本社はアレルギー/免疫学の専門家によって構成される外部専門家（Expert Panel）に評価を依頼したところ、14/21 例が本剤投与から数分～数時間後で発現しており、本剤に対する過敏症反応の可能性を否定できないと評価されていること、しかしながら、本剤は、2004

年12月17日～2007年6月までに約75,000人の患者に計20万回以上の投与が行われていると推定されるが、過敏症/アナフィラキシーに関連した有害事象報告は21例であり発現率としては非常に低いものと考えられることを説明した。なお、現在も外部専門家(Expert Panel)からの提言を踏まえ、申請者はさらなる検討を進めていることも併せて説明した上で、本剤の添付文書において、過敏症/アナフィラキシーについての注意喚起をしていることを説明した。

機構は、本剤投与による過敏症/アナフィラキシーと考えられる事象が認められていることから、過敏症/アナフィラキシーの発現については十分に注意する必要があると考えるが、本剤の投与は硝子体内注射により実施されるため、投与時に併用される消毒薬、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、硝子体内投与に伴う注意すべき事象として認識すべきであり、国内臨床試験では発現例は認められていないものの、製造販売後調査において確認が必要と考える。なお、申請者において、本事象に関する調査研究が進行しており、新たな知見が得られた場合には早急に臨床現場に情報提供されるべきと考える(なお、当該事象については、既に添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起されている)。

#### 4) 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との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、本剤とベルテポルフィンによるPDTの併用効果を検討するため、本剤及びPDTを併用する群と本剤及びシャム-PDTを併用する群を比較した二重盲検比較試験(A5751012試験)を実施したが、症例の組み入れが遅いこと、最初の中間解析(18週時点)の結果、PDTとの併用効果が明らかではなかったことから本試験は試験途中に中止を決定し、目標症例数(360例(各群180例))の半数に満たない168例(併用群群:84例、非併用群:84例)で終了したこと、有効性についてはベースラインから54週後の視力変化は下表のとおりであり、統計学的に有意な差は認められなかつたことを説明した。

表 54週の視力の平均変化(文字数)

項目	ペガブタニブナトリウム + シャム PDT	ペガブタニブナトリウム + PDT
評価例数(ITT)	84例	83例
ベースライン視力(文字)	51.0	52.8
54週の変化(LS mean) ± 標準誤差	-13.93 ± 3.04	-13.74 ± 3.16
2群間の差[95%信頼区間]	-0.19 [-5.40, 5.02]	
p値*	0.9432	

ベースラインの病変部面積およびベースラインの視力で調整、欠測値にはLOCF法を用いた。

\*共分散分析: ANCOVA

また申請者は、有害事象の発現率は下表のとおりであり、多くは眼局所の有害事象であったこと、重篤な有害事象は併用群で多く認められたが、投与手技に起因する重篤な有害事象及び本剤、ベルテポルフィン又はPDTに関連する重篤な有害事象は、併用群で認められた眼内炎の1例のみであり、因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率の差は偶発的なものと考えられたこと、投与手技に起因する有害事象が全体の半数以上を占め、本剤、ベルテポルフィン又はPDTに関する有害事象の発現率は低かったことから、本剤とPDTの併用は、本剤の安全性に影響を及ぼすことはないと考えられることを説明した。

表 A5751012 試験における 54 週の安全性結果

項目	非併用群 本剤 + シャム PDT	併用群 本剤 + PDT
評価例数 (安全性評価集団)	N=83	N=83
有害事象発現例数	66 (80 %)	71 (86 %)
眼局所有害事象発現例数	61 (73 %)	62 (75 %)
重篤な有害事象発現例数	8 (10 %)	15 (18 %)
有害事象による投与中断・中止例数	4 (5 %)	2 (2 %)
投与手技に起因する有害事象発現例数	44 (53 %)	42 (51 %)
投与手技に起因する眼局所有害事象発現例数	44 (53 %)	41 (49 %)
投与手技に起因する重篤な有害事象発現例数	0 (0 %)	1 (1 %)
投与手技に起因する有害事象による投与中断・中止例数	0 (0 %)	0 (0 %)
本剤に関連する有害事象発現例数	8 (10 %)	4 (5 %)
本剤に関連する眼局所有害事象発現例数	8 (10 %)	4 (5 %)
本剤に関連する重篤な有害事象発現例数	0 (0 %)	0 (0 %)
本剤に関連する有害事象による投与中断・中止例数	0 (0 %)	1 (1 %)
ペルテボルフィン/PDT に関連する有害事象発現例数	1 (1 %)	3 (4 %)
ペルテボルフィン/PDT に関連する眼局所有害事象発現例数	1 (1 %)	0 (0 %)
ペルテボルフィン/PDT に関連する重篤な有害事象発現例数	0 (0 %)	0 (0 %)
ペルテボルフィン/PDT に関連する有害事象による投与中断・中止例数	0 (0 %)	0 (0 %)

さらに申請者は、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (EOP1003 及び EOP1004) においても、PDTとの併用は行われていたことから、ベースライン時及び治験開始後の PDT の有無で層別したときの有害事象発現状況は下表のとおりであり、本剤と PDT 併用の有無により発現した有害事象の種類及び発現率が大きく異なることはなかったことを併せて説明した。

表 ベルテボルフィンによる PDT の併用の有無別の有害事象：EOP1003 及び EOP1004 試験（0～54 週）

ベルテボルフィンによる PDT の併用	併用あり (ベースライン時及び治験期間中)				併用なし			
	投与群		本剤群		本剤群		シャム群	
			0.3mg	1mg	3mg	0.3mg	1mg	3mg
評価例数	58	61	65	75	237	240	231	223
有害事象発現例数								
因果関係を問わない	58 (100)	60 (98)	63 (97)	73 (97)	228 (96)	226 (94)	225 (97)	210 (94)
因果関係を問わない（重篤）	10 (17)	9 (15)	21 (32)	9 (12)	45 (19)	41 (17)	43 (19)	36 (16)
投与手技に起因 <sup>a)</sup>	51 (88)	55 (90)	57 (88)	54 (72)	197 (83)	187 (78)	192 (83)	149 (67)
投与手技に起因 <sup>a)</sup> （重篤）	2 (3)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	7 (3)	4 (2)	4 (2)	0 (0)
治験薬との因果関係を否定できない <sup>a)</sup>	19 (33)	17 (28)	27 (42)	17 (23)	60 (25)	73 (30)	71 (31)	40 (18)
治験薬との因果関係を否定できない <sup>a)</sup> (重篤)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	1 (0)	0 (0)

a) 因果関係：「関連なし」、「関連を否定できない」、「多分関連あり」及び「明らかに関連あり」の 4 段階で判定し、「関連を否定できない」、「多分関連あり」及び「明らかに関連あり」を含めた。

機構は、本剤とベルテボルフィンによる PDT の併用療法について、A5751012 試験では特段の安全性上の問題は認められていないが、併用による有効性は認められていないことから、現時点では本剤とベルテボルフィンによる 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。

## 5) 本剤投与後の死亡例について

機構は、国内外臨床試験における死亡例について、死亡理由及び本剤との関連性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 1 試験 (5.3.5.1.1: A5751010) 及び外国試験 7 試験 (5.3.3.2.1: NX109-01、5.3.3.2.2: EOP1000、5.3.3.2.3: EOP1001、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.6: EOP1003、5.3.5.1.4、5.3.5.1.5 及び 5.3.5.1.6: EOP1004、5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.8: EOP1006 及び 5.3.5.1.9: EOP1009) において報告された死亡例に関し、臨床試験に組み入れられた症例の大部分が高齢者であり、主な死因は心筋梗塞、心

不全、心肺停止等の心臓障害、肺炎等の呼吸器障害、がん等であり、高齢者の死因としてよく認められるものであったこと、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（EOP1003 及び EOP1004（0～156 週））で VEGF 阻害に関連する可能性のある死亡を調査した結果、出血及び血管塞栓事象に関連する有害事象による死亡は、1 例（症例番号: EOP-1004-048-002、有害事象名: 大動脈瘤、死因: 腹部大動脈瘤破裂による死亡、本剤との因果関係: 否定されていない）を除き既存疾患又は死因に関連する因子を臨床試験登録前から有しており、死因と本剤との因果関係は否定されていること、その他の国内外臨床試験（A5751010、EOP1006 及び EOP1009）においても、患者の病歴、既存疾患との関連、死因に関連する因子との関連が考えられ、本剤との関連はないと判断されており、投与期間の長期化により特定の有害事象が死因として多く認められるような傾向も認められていないことから、本剤の投与により死亡率が高まる可能性はないと考えられることを説明した。また申請者は、海外での市販後（2004 年 12 月 17 日～2007 年 6 月 30 日）に報告された死亡例 7 例のうち、5 例は 75 歳以上の高齢者（残り 2 例では年齢不明）で、主な死因は心血管及び脳血管事象によるものであったこと、死因と本剤の関連性については、5 例は因果関係が否定され、残る 2 例については不明（情報なし）と判断されていることを説明した。

機構は、本剤の臨床試験で認められた死亡例については、詳細を検討したところ、本剤投与との関連性を疑わせる情報は認められず、特に問題はないと考える。なお、本剤が投与される患者が高齢者であり、種々の原因による死亡例が今後も認められることが想定されることから、製造販売後調査において引き続き情報の集積、評価を行う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（A5751010）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、一部の治験実施医療機関において治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用報告の一部について、治験審査委員会に継続の可否について意見を聴いていなかつた事例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 4 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、本剤が対象とする中心窓下 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、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るため、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、眼局所の有害事象として眼障害、眼圧上昇等を調査すること、特にこのうち眼障害（眼内炎、外傷性白内障、硝子体出血、網膜剥離、網膜裂孔）は重点調査事項として発現状況を詳細に検討すること、ベースライン視力、病変部面積、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、年齢及び腎機能障害の重症度と有害事象との関連性、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

- 1) 国内長期投与試験（5.3.5.2.1: A5751015<20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月[ ]日（データカットオフ）>）

国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）に参加し、本剤の継続投与を希望する中心窓下 CNV を伴う AMD 患者を対象に、長期投与時の有効性及び安全性を検討するため非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 II 相試験（A5751010）の投与 54 週目以降に、本剤 0.3 mg を投与することとし、投与期間は本剤の承認又は治験責任医師により投与継続が不要と判断されるまでと設定された。

総投与症例数 61 例全例が有効性及び安全性の解析対象であった。

有効性の評価項目である投与開始前から 108 週までの ETDRS 視力表を用いた視力の変化は下表のとおりであり、初回投与 54 週後までの変化と投与 54 週から 108 週までの 54 週間の変化の程度は同様であった。

表 ベースラインから各観察時点までの視力の平均変化（文字数）  
(ベースラインを第 II 相試験 (A5751010) のベースラインとする場合)

観察時期	評価例数 <sup>a)</sup>	平均値±標準偏差	95 %信頼区間
54 週	53	-3.2±13.36	[-6.8, 0.5]
72 週	53	-2.8±15.22	[-7.0, 1.4]
90 週	53	-4.1±16.27	[-8.6, 0.4]
108 週	53	-6.9±17.53	[-11.7, -2.1]

欠測値には LOCF 法を用いた。

a) A5751010 試験完了後 14 日を越えて本治験に参加した被験者（8 例）は対象外とした。

有害事象（臨床検査値異常を含む、試験開始以降に発現した有害事象又は第 II 相試験 (A5751010) から引き続き発現していた事象のうち、重症度が悪化した有害事象を集計）は、90.2 % (55/61 例) に認められた。死亡例は 1 例（狭心症・大動脈瘤・閉塞性動脈硬化症・死亡）に認められ、本剤の最終投与から 80 日後の死亡であったが、中間解析時点での詳細は不明であり因果関係は否定されていない。その他重篤な有害事象は 15 例（黄斑変性 3 例、頸動脈狭窄・心筋梗塞、白内障・結腸ポリープ、帶状疱疹、肺炎、発熱、基底細胞がん、胃がん、痔核、外傷性白内障、胃ポリープ、胸椎骨折・大腿骨骨折、大腸がん各 1 例）に認められ、黄斑変性 1 例については因果関係が否定されていない。因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、18.0 % (11/61 例) に認められ、主な事象は網膜出血 3 例、前房の炎症 2 例等であった。

血圧及び脈拍数はベースラインと比較して明らかな変化は認められなかった。眼圧は投与 30 分後に一時的に上昇したが、投与 1 週間後には回復した。

以上より申請者は、本剤を投与 54 週から 108 週まで継続投与したときの視力変化は第 II 相試験 (A5751010) と同様であり、安全性についても第 II 相試験 (A5751010) で認められた事象と同様であり、本剤 2 年間投与における安全性が認められたと考えることを説明した。

## 2) 海外長期投与試験

### ① 第 II/III 相試験 (5.3.5.1.6: EOP1003 及び EOP1004 (102~156 週間データ) <20[ ] 年 [ ] 月まで (156 週の評価終了まで) >

EOP1003 及び EOP1004 試験に参加した中心窓下 CNV を伴う AMD 患者を対象に、本剤 (0.3 又は 1 mg) を 3 年間投与したときの有効性及び安全性が検討された。

用法・用量は、投与 102 週の時点で 2 年目に本剤 0.3 又は 1 mg を投与された症例については当該用量を継続し、2 年目に本剤 3 mg 群及びシャム群の症例は本剤 0.3 又は 1 mg 群に再度無作為に割り付けると設定された。また、1 年目に本剤 0.3 又は 1 mg を投与され、2 年目に投与中止とされた症例については、1 年目と同用量で 3 年目の投与を再開し、1 年目に本剤 3 mg 及びシャム群に割り付けられ、2 年目に投与中止群とされた症例は、本剤 0.3 又は 1 mg 群に再度無作為に割り付けた上で 3 年目の投与を再開すると設定された。

総投与症例数 428 例全例（このうち、本剤 0.3 又は 1 mg が 3 年を通して投与された症例（コホート A）は、0.3 mg 群 54 例、1 mg 群 58 例）が有効性解析対象 (ITT) であり、被験者の意志により中止 2 例、同意撤回、有害事象による中止、3 年目の試験に不参加及び割付ミス各 1 例の計 6 例を除く

422例（このうち、本剤0.3又は1mgが3年を通して投与された症例は、0.3mg群52例、1mg群57例）が安全性解析対象であった。

有効性について、コホートAにおける視力の経時変化は下表のとおりであった。

表 視力の経時変化（コホートA、LOCF）

試験名	EOP1003		EOP1004		EOP1003/EOP1004	
	0.3 mg	1 mg	0.3 mg	1 mg	0.3 mg	1 mg
症例数	34	36	20	22	54	58
視力：ベースライン	57.3 ± 10.2	53.3 ± 14.1	51.6 ± 14.1	53.5 ± 12.5	55.2 ± 12.0	53.4 ± 13.4
54週	50.8 ± 13.2	46.6 ± 20.8	45.7 ± 23.2	45.4 ± 17.3	48.9 ± 17.6	46.1 ± 19.4
102週	49.9 ± 16.4	47.7 ± 18.8	45.5 ± 17.2	39.9 ± 15.3	48.2 ± 16.7	44.7 ± 17.8
156週	44.7 ± 17.6	51.1 ± 18.0	45.2 ± 18.4	41.4 ± 16.4	44.9 ± 17.7	47.4 ± 17.9
平均 ± 標準偏差						

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤0.3mg群89%（185/207例）、本剤1mg群89%（192/215例）（コホートAにおける3年目に認められた有害事象は、本剤0.3mg群83%（43/52例）、本剤1mg群91%（52/57例））であった。死亡例は6例（神經膠芽細胞腫、徐脈性不整脈・頸動脈狭窄・失神・一過性脳虚血発作・心停止、脊椎圧迫骨折・転倒・クロストリジウム性大腸炎・股関節部骨折、上腹部痛・うつ血性心不全増悪・心肺停止、急性心筋梗塞・大動脈瘤破裂・出血性ショック・腹部コンパートメント症候群・急性呼吸不全・急性腎不全・敗血症・肝不全・低血圧、転移性肺がん各1例）に認められたが、すべて因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は本剤0.3mg群32例、本剤1mg群28例（このうち、コホートAでは、本剤0.3mg群7例、本剤1mg群9例）に認められ、因果関係が否定できなかった事象は網膜出血・硝子体出血の1例であった。因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤0.3mg群16%（34/207例）、本剤1mg群10%（22/215例）（コホートAにおける3年目に認められた有害事象は、本剤0.3mg群10%（5/52例）、本剤1mg群9%（5/57例））であり、主な事象は、下表のとおりであった。

有害事象	投与全例		コホートA	
	0.3 mg (207例)	1 mg (215例)	0.3 mg (52例)	1 mg (57例)
計	34 (16)	22 (10)	5 (10)	5 (9)
白内障	3 (1.4)	2 (0.9)	0	1 (1.8)
黄斑変性	2 (1.0)	0	1 (1.9)	0
高眼圧症	2 (1.0)	0	1 (1.9)	0
点状角膜炎	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0
網膜出血	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (1.9)	0
視力低下	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (1.9)	0
視覚障害	2 (1.0)	4 (1.9)	0	1 (1.8)
硝子体浮遊物	8 (3.9)	4 (1.9)	2 (3.8)	0
硝子体混濁	7 (3.4)	2 (0.9)	1 (1.9)	1 (1.8)
眼圧上昇	5 (2.4)	3 (1.4)	0	1 (1.8)
前房の炎症	2 (1.0)	0	0	0

バイタルサイン、心電図に本剤との関連性を示唆する所見は認められなかった。

以上より申請者は、AMD患者に本剤を3年間投与したとき、持続的な効果が示され、安全性については、これまでに認められた有害事象と大きな違いはなかったことを説明した。

## ② 第II/III相試験(5.3.5.1.10: EOP1003及びEOP1004(156~204週間データ) <20[ ]年[ ]月まで(204週の評価終了まで) >)

EOP1003及びEOP1004試験に参加した中心窓下CNVを伴うAMD患者を対象に、本剤（0.3又は

1 mg) を 4 年間投与したときの有効性及び安全性が検討された。

用法・用量は、投与 156 週の時点で本剤 0.3 又は 1 mg を 3 年間同一用量で継続投与された症例のみ、本剤 0.3 又は 1 mg を同一用量で 108 週間（計 5 年間）継続投与することと設定された。

総投与症例数 60 例全例（0.3 mg 群 26 例、1 mg 群 34 例）が有効性解析対象（ITT）及び安全性解析対象であった。なお、本剤 0.3 又は 1 mg を 3 年間継続して投与されていないにも関わらず、4 年目に組み入れられた症例 4 例を除く 56 例（0.3 mg 群 23 例、1 mg 群 33 例）が 4 年間継続投与例であった（コホート A）。

有効性について、投与全例及びコホート A における視力の経時変化は下表のとおりであった。

表 視力の経時変化（LOCF）

投与群	コホート A		投与全例	
	0.3-0.3-0.3 mg	1-1-1 mg	0.3 mg	1 mg
併合解析（ITT）	23	33	26	34
視力：ベースライン	57.9 ± 12.9	53.9 ± 12.7	58.3 ± 12.4	54.1 ± 12.6
54 週	52.0 ± 18.4	46.7 ± 18.1	NA	NA
102 週	49.5 ± 14.6	45.5 ± 16.4	NA	NA
156 週	46.6 ± 14.5	47.4 ± 17.8	47.8 ± 14.1	47.8 ± 17.7
204 週	44.3 ± 16.3	46.1 ± 19.7	45.6 ± 15.8	47.0 ± 20.0

平均 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 0.3 mg 群 69 % (18/26 例)、本剤 1 mg 群 76 % (26/34 例) であった。死亡例は 2 例（肺塞栓症、損傷・大腿骨骨折各 1 例）に認められたが、すべて因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は本剤 0.3 mg 群 2 例、本剤 1 mg 群 6 例に認められたが、すべて因果関係は否定されている。因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 0.3 mg 群 12 % (3/26 例)、本剤 1 mg 群 3 % (1/34 例) であり、白内障 1 例（0.3 mg 群 1 例）、硝子体浮遊物 2 例（0.3 mg 群 2 例）、眼圧上昇 1 例（1 mg 群 1 例）であった。

バイタルサイン、心電図に本剤との関連性を示唆する所見は認められなかった。

以上より申請者は、AMD 患者に本剤を 4 年間投与したとき、持続的な効果が示され、安全性については、これまでに認められた有害事象と大きな違いはなかったことを説明した。

機構は、以上に関し、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）本剤の投与継続に関する注意喚起について

機構は、本剤の投与継続の可否を判断する観点から、投与 12 週時点でレスポンダー（視力低下が 15 文字未満）と判定された症例のその後の経過について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内第 II 相試験（5.3.5.1.1: A5751010）の本剤 0.3 mg 群において、投与 12 週目の時点でレスポンダーであった症例の 85 % (35/41 例) が投与 54 週目の時点でもレスポンダーであったこと、海外第 II/III 相試験（5.3.5.1.2: EOP1003 及び 5.3.5.1.4: EOP1004）でも、投与 12 週目の時点でレスポンダーであった症例が投与 54 週目の時点においてもレスポンダーであった症例の割合は、本剤 0.3 mg 群で 76 % (195/256 例)、シャム群で 64 % (151/237 例) であり、本剤投与により視力が維持されると考えられたことを説明した。

機構は、投与 12 週の時点でレスポンダーであった症例の多くは投与 54 週目の時点でもレスポンダーであったが、一部の症例ではその後ノンレスポンダーへ移行していること、また逆に投与 12 週目

の時点でのノンレスポンダー（視力低下が 15 文字以上）であった症例の多くは投与 54 週目の時点でもノンレスポンダーであったが、一部の症例では投与 54 週目の時点でレスポンダーに移行していること（審査報告（1）「(3) 用法・用量について 2) 投与間隔の妥当性及び投与中止基準について」の項参照）を踏まえると、審査報告（1）で記載したとおり、投与 12 週目の時点で本剤の有効性を判断することは一つの目安になるものの、対象疾患の重篤性などを考慮すると、投与 12 週目の時点の結果のみによって、本剤の投与継続の可否を判断することは現時点では適切ではないと考える。その上で機構は、本剤の投与については、投与 12 週目及びその後の適切な時期に定期的に視力等を評価し、有効性が認められない場合には本剤の投与を中止するなどして、漫然とした投与を避けることが望ましいと判断し、当該事項を添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」の項で記載し注意喚起するよう求め、添付文書の記載が改訂された。

#### （4）PEG 化した本剤の VEGF への結合特性について

機構は、PEG 化により本薬の VEGF 阻害作用への影響について、各 VEGF アイソフォーム及び他の分子への親和性が変化する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の VEGF<sub>165</sub>に対する *in vitro* での親和性は非 PEG 化アプタマーと比較して約 1/4 になると報告されており（Ng EWM et al, *Nat Rev Drug Discov*, 5: 123-132, 2006）、PEG 部分と VEGF<sub>165</sub>との間に生じる立体障害が、その親和性低下の一因となっていると考えられること、タンパク質を PEG 化した場合、*in vivo* における半減期の延長、免疫原性の減少、タンパク質分解酵素に対する抵抗性の向上が認められる一方で、標的分子に対する *in vitro* での親和性の低下が認められることが知られており（Gaberc-Porekar V et al, *Curr Opin Drug Discov Devel*, 11: 242-250, 2008）、本薬も PEG 化により *in vivo* での安定性の向上と *in vitro* での VEGF に対する親和性低下が認められているため、本薬の PEG 部分は柔軟性を有し、リジッドな構造を形成していないと考えられることから、PEG 部分が他の分子と安定した複合体を形成することは難しいと考えられることを説明した。一方で、本薬のアプタマー部分は比較的リジッドな構造を有しており、その構造が VEGF への結合に重要であると考えられていること（Lee J-H et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 18902-18907, 2005）、本薬では PEG はアプタマーの 5' 末端のみにリジン残基からなるリンカーを介して導入されていることを考慮すると、PEG 化によるアプタマー部分のコンフォメーション変化はほとんど生じないと考えられ、アプタマ一部分の VEGF に対する特異性が影響を受け、他の分子に対する親和性が変化する可能性はほとんどないと考えられることを説明した。

機構は、非 PEG 化アプタマーの VEGF<sub>165</sub>に対する親和性の検討において、非 PEG 化アプタマーはヒト VEGF<sub>165</sub>と結合することが示されており（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）、本薬は VEGF<sub>165</sub>の受容体への結合を阻害することも示されている（4.2.1.1.3、4.2.1.1.4）ことから、本薬の薬理学的プロファイルとして、特に大きな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] ペガプロタニブナトリウム 0.3 mg(ペガプロタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。
- [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。