

審査報告書

令和 6 年 4 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「GRP」
- [一般名] アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 1]
- [申請者] グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社
- [申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（0.278 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 1] 11.12 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品
- [本 質] アフリベルセプト [アフリベルセプト後続 1]（以下、アフリベルセプト後続 1）は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102 番目は血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1 の第 2 免疫グロブリン（Ig）様 C2 ドメイン、103～205 番目は VEGFR 2 の第 3 Ig 様 C2 ドメイン、また 206～432 番目は IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプト後続 1 は、CHO 細胞により産生される。アフリベルセプト後続 1 は、432 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 115,000）である。
- Aflibercept [Aflibercept Biosimilar 1] (Aflibercept Biosimilar 1) is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second immunoglobulin(Ig)-like C2 domain of the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1 at positions 1 – 102, the third Ig-like C2 domain of the VEGFR 2 at positions 103 – 205, and the Fc domain of IgG1 at positions 206 – 432. Aflibercept Biosimilar 1 is produced in CHO cells. Aflibercept Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 115,000) composed of 2 subunits consisting of 432 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SDTGRPFVEM	YSEIPEIIHM	TEGRELVIPC	RVTSPNITVT	LKKFPLDTLI	50
PDGKRIIWDS	RKGFIIISNAT	YKEIGLLTCE	ATVNGHLYKT	NYLTHRQTNT	100
IIDVVLSPSH	GIELSVGEKL	VLNCTARTEL	NVGIDFNWEY	PSSKHQHKKL	150
VNRDLKTQSG	SEMKKFLSTL	TIDGVTRSDQ	GLYTCAASSG	LMTKKNSTFV	200
RVHEKDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	250
VSHEDEPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	300
GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL	350
TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTP	PVLDSGDSFF	LYSKLTVDKS	400
RWQQGNVFSC	SVMHEALHNNH	YTQKSLSLSP	GK		432

糖鎖結合：N36、N68、N123、N196、N282

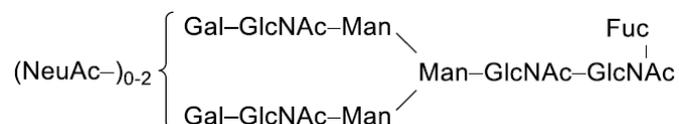
部分的プロセッシング：K432

ジスルフィド結合：実線

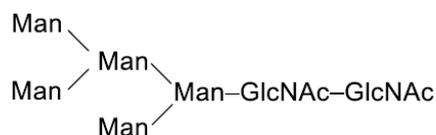
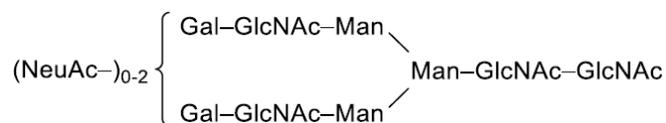
サブユニット間ジスルフィド結合：C211-C211、C214-C214

主な糖鎖の推定構造

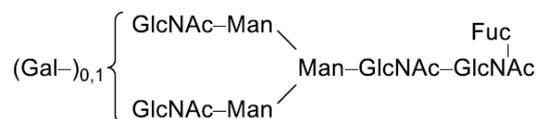
N36、N68



N123、N196



N282



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

分子式 : $C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$: 97,153.54 (タンパク質部分、2 量体)

$C_{2165}H_{3408}N_{584}O_{653}S_{16}$: 48,578.79 (単量体)

分子量 : 約 115,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はアイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL (以下、「アイリーア」) と同等/同質であることが示され、本品目はアイリーアのバイオ後続品に該当すると判断する。以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫

[用法及び用量]

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管
アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続 1] として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続 1] として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 5 年 12 月 6 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「GRP」
[一般名] アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続 1]
[申請者] グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社

[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

[剤形・含量] 1 バイアル (0.278 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続〇] 11.12 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫

[申請時の用法・用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続〇] として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 3 回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続〇] として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続〇] として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 11	
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アフリベルセプトは、Regeneron社（米国）により創製されたヒト IgG1 の Fc ドメインにヒト VEGF 受容体の細胞外ドメインを結合させた組換え融合タンパク質である。本邦では、2012年9月にアフリベルセプト製剤であるアイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL が「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として承認され、その後、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」¹⁾、「病的近視における脈絡膜新生血管」、「糖尿病黄斑浮腫」、「血管新生緑内障」及び「未熟児網膜症」²⁾の効能・効果が承認されている。

本剤は、Samsung Bioepis社（韓国）により創製され、アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。申請者は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間を踏まえ、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果として申請に至った。なお、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」の効能・効果については、先行バイオ医薬品の特許を勘案して申請後に取り下げられた。2023年10月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

アフリベルセプトのアミノ酸配列情報に基づき化学合成した遺伝子断片を発現ベクターに導入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EEPBCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、アフィニティークロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、中和・デプスフィルターろ過、陽イオン交換クロマトグラフィー、混合モードクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過・透析ろ過、処方化・充填、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX XXXX XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

¹⁾ 網膜中心静脈閉塞症と網膜静脈の分枝に生じる網膜静脈分枝閉塞症を合わせて、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を効能・効果として承認された。

²⁾ アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL のみ

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EEP CB について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン、*in vitro* ウイルス否定試験、マウス微小ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く生産培養終了後の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
クロマトグラフィー	■	■	■	■
低 pH ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥17.90	>16.73	≥16.94	≥10.39

* : 1 未満のため、総ウイルスクリアランス指数算出には用いられていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

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

- 製法 A から製法 B : 低 pH ウイルス不活化工程の追加、製造所及び製造スケールの変更
- 製法 B から申請製法 : 培養工程及び精製工程の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、酸化体、脱アミド化体、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性、遊離チオール基
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション、粒子径、多分散性
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、シアル酸
生物学的性質	VEGF-A ₁₆₅ 結合活性、VEGF-A ₁₂₁ 結合活性、VEGF-A ₁₈₉ 結合活性、PlGF-1 結合親和性、PlGF-2 結合親和性、VEGF-B ₁₆₇ 結合親和性
	FcγRIa 結合活性、FcγRIIa 結合親和性、FcγRIIb 結合親和性、FcγRIIIa 結合親和性、C1q 結合活性、FcRn 結合親和性
	VEGF-A ₁₆₅ 中和活性、細胞増殖阻害活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- VEGF-A₁₆₅ 中和活性は、VEGF-A₁₆₅ により誘導された VEGFR-2 依存性シグナル経路を介したレポーター遺伝子アッセイにより確認された。
- 細胞増殖阻害活性は、VEGF-A₁₆₅ により誘導された HUVEC の増殖に対する本薬の阻害活性により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物はいずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物 A*、不純物 B*、不純物 C*、不純物 D*、不純物 E*、不純物 F* 及び不純物 G* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び不純物 A* は工程内管理試験により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（icIEF 及び [REDACTED]）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS [REDACTED]、icIEF 及び SE-HPLC）、エンドトキシン、微生物限度、生物学的活性（[REDACTED] 及び [REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法Ⅱ	1	5±3℃	36 カ月*2	ガラスバイアル及び ブチルゴム栓
		2		30 カ月*2	
	申請製法	3		6 カ月*2	
加速試験	製法Ⅱ	3	25±2℃、60±5%RH	6 カ月	
	申請製法	3		6 カ月	
苛酷試験	製法Ⅱ	3	40±2℃、75±5%RH	3 カ月	
	申請製法	3		3 カ月	
光安定性	製法Ⅱ	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上、 25±2℃/60±5%RH		
	申請製法	1			

*1：原薬の製法は製法 B

*2：36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、██████ における ████████ の増加傾向及び CE-SDS ████████ における ████████ の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなったことに加えて、██████ における ████████ の増加、██████ の低下、並びに ████████ 及び ████████ の減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及びブチルゴム栓を用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる原薬及び製剤の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

原薬及び製剤の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下のCQA が特定された。

CQA：VEGF-A₁₆₅ 結合活性、細胞増殖阻害活性、VEGF-A₁₆₅ 中和活性、VEGF-A₁₂₁ 結合活性、FcRn 結合親和性、サイズバリエーション、N グリコシル化体、不溶性微粒子、電荷バリエーション、タンパク質濃度、HCP、宿主細胞由来 DNA、澄明性、色調、不溶性異物、浸透圧、pH、採取容量、エンドトキシン、無菌、バイオバーデン

- 工程の特性解析

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

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

██████████ について、先行バイオ医薬品 (██████████) を用いて、表 2 に示した評価項目に加え、██████████、██████████、██████████、██████████ 及び ██████████ を評価することにより、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果、C 末端アミノ酸配列、酸化体、脱アミド化体、N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸、電荷バリエーション、遊離チオール基、FcγRⅢa 結合親和性に差異が認められたが (2.R.1 参照)、その他の評価項目においては本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果であった。

なお、██████████ 及び ██████████ については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の間で認められた品質特性の差異 (2.4 参照) について、以下の理由等から、これらの差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと説明している。

- C 末端アミノ酸配列について、本剤は先行バイオ医薬品よりも C 末端リシンを有する分子種の割合が低かったが、アフリベルセプトの作用に Fc 領域を介したエフェクター機能は関与しないこと。
- 酸化体について、本剤は先行バイオ医薬品よりも ██████████ の割合が低く、██████████ の割合が高かったが、本剤と先行バイオ医薬品で、VEGF-A₁₆₅ 結合活性に差異は認められておらず、強制分解により酸化体を増加させても、他の品質特性に影響を及ぼさなかったこと。
- 脱アミド化体について、本剤は先行バイオ医薬品よりも脱アミド化体が少ない傾向が認められたが、本剤と先行バイオ医薬品で、VEGF-A₁₆₅ 結合活性を含む生物活性に明確な差異は認められていないこと。
- N 結合型糖鎖プロファイルについて、本剤では先行バイオ医薬品よりも ██████████ の割合が高く、██████████ の割合が低かったが、アフリベルセプトの作用に Fc 領域を介したエフェクター機能は関与せず、臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品で PK プロファイルに明確な差異は認められていないこと。
- シアル酸について、本剤は先行バイオ医薬品より総シアル酸含量が高かったが、臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品で PK プロファイルに明確な差異は認められなかったこと。
- 電荷バリエーションについて、本剤は先行バイオ医薬品よりも酸性バリエーションが少ない傾向が認められたが、本剤と先行バイオ医薬品で、VEGF-A₁₆₅ 結合活性を含む生物活性に明確な差異は認められていないこと。
- 遊離チオール基について、本剤では先行バイオ医薬品よりも遊離チオール含量が少なかったが、本剤及び先行バイオ医薬品の遊離チオール含量はわずかであったこと。
- FcγRⅢa 結合親和性について、本剤では先行バイオ医薬品よりも低かったが、本剤は先行バイオ医薬品と同様に ADCC 活性を有しないこと。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に認められた差異については、有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念は低く、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似しているとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤に含有される精製白糖は硝子体内投与における使用前例量を超えるため、新添加剤に該当する。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、本剤に含まれる精製白糖は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、カニクイザルを用いた 4 週間反復硝子体内投与毒性試験（5.1 参照）から、精製白糖の今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本剤と先行バイオ医薬品（XXXXXXXXXX）の薬理作用の比較試験（*in vitro* 試験）として、2.4 に示した評価項目に関して比較検討が実施され、C 末端アミノ酸配列、酸化体、脱アミド化体、N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸、電荷バリエーション、遊離チオール基、FcγRIIIa 結合親和性（2.R.1 参照）以外の試験成績において類似性が確認されている。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用は類似していると判断した（2.4 及び 2.R.1 参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、ウサギにおける本剤及び先行バイオ医薬品（中国承認品）の硝子体内投与試験の成績が提出された。

ウサギの眼組織中及び血清中アフリバルセプト濃度は、ELISA 法（定量下限 7.81 ng/mL）により測定された。

4.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2）

雌雄ウサギに、本剤又は先行バイオ医薬品 2.0 mg/50 µL を両眼に硝子体内投与したときの眼組織中及び血清中の PK パラメータはそれぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。
のとおりであった。

表 5 雌雄ウサギに硝子体内投与したときの眼組織中 PK パラメータ

被験物質	測定対象	AUC _{last} (h・mg/mL) *	AUC _{inf} (h・mg/mL) *	C _{max} (µg/mL) *	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	硝子体	188	191	1380	1.00	107
	眼房水	12.4	12.5	203	1.00	108
	虹彩	10.6	10.6	45.1	24.0	73.6
	網膜	34.2	34.6	151	24.0	99.8
	脈絡膜	29.2	29.4	212	6.00	79.7
	視神経	5.39	5.43	25.5	72.0	81.6
先行バイオ医薬品	硝子体	194	197	1330	1.00	112
	眼房水	10.1	10.2	136	6.00	118
	虹彩	11.2	11.2	40.9	72.0	98.6
	網膜	27.0	27.3	151	24.0	86.7
	脈絡膜	26.6	26.8	117	24.0	84.5
	視神経	5.58	5.71	21.0	72.0	110

投与後 1、2、4、8、16、32、64、128、256、512、1024 及び 2048 時間の各測定時点において、各群 6 例（雌雄各 3 例）から両眼の眼組織を採取した。

*：虹彩、網膜、脈絡膜及び視神経については、濃度の単位は mg/g 又は µg/g。

表 6 雌雄ウサギに硝子体内投与したときの血清中 PK パラメータ

被験物質	AUC _{last} (h・mg/mL)	AUC _{inf} (h・mg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	0.324±0.108	0.348±0.144	2.02±0.639	120±0.00	29.1±13.8
先行バイオ医薬品	0.467±0.180	0.502±0.189	2.23±0.511	88.0±24.8	56.6±32.3

投与後 5 分、並びに投与後 1、2、4、8、16、32、64、128、256、512、1024 及び 2048 時間の各測定時点において、各群 6 例（雌雄各 3 例）から血清を採取した。

平均値±標準偏差

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の硝子体内投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。毒性試験には先行バイオ医薬品として米国承認品が用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復硝子体内投与毒性試験が実施された（表 7）。いずれの群でも毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

表 7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (µg/eye/回)	主な所見	無毒性量 (µg/eye/回)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	硝子体内 投与	4 週間 (1 回/2 週、計 3 回)	本剤又は 米国承認品	本剤 0、2,000 米国承認品 2,000	なし	本剤：2,000 米国承認品：2,000	4.2.3.2

5.R 機構における審査の概略

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

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

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、臨床薬理試験に係る評価は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、分析法及び臨床薬理試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして、表 8 に示す試験成績が提出された。SB15-3001 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている。当該試験において本剤と先行バイオ医薬品の安全性、PK 及び免疫原性についても評価された。先行バイオ医薬品として米国承認品が使用された。

なお、本剤は硝子体内に注射され、局所で作用する薬剤であることを踏まえ、PK の同等性を検証する試験は実施されていない。

表 8 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	国際共同	SB15-3001 試験	本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の検討	中心窩下 CNV を伴う AMD 患者	無作為化二重遮蔽 並行群間比較試験

7.1 分析法

血清中アフリベルセプト濃度は ECL 法（定量下限：5.00 ng/mL）により測定された。

血清中 ADA の発現の有無は、ECL 法（感度：20.1 ng/mL）により評価された。

血清中 ADA の中和活性は、ECL 法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 中心窩下 CNV を伴う AMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: SB15-3001 試験 <2020 年 6 月～2022 年 3 月>)

中心窩下 CNV を伴う AMD 患者³⁾ (目標症例数 446 例 (各群 223 例)⁴⁾) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品を硝子体内投与したときの有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の比較検討を目的とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が本邦を含む 10 カ国 56 施設において実施された。

試験は主要期間 (0 週時から 32 週時) 及び移行期間 (32 週時から 56 週時) から構成された。主要期間においては、本剤群又は先行バイオ医薬品群に 1 : 1 の比で割り付けられた。移行期間においては、主要期間に本剤に割り付けられた被験者は本剤を継続投与することとされ (本剤継続群)、主要期間に先行バイオ医薬品に割り付けられた被験者は、先行バイオ医薬品を継続投与する群 (先行バイオ医薬品継続群) 又は先行バイオ医薬品から本剤に切り替えて投与する群 (先行バイオ医薬品-本剤群) のいずれかに 1 : 1 の比で再割り付けされた。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 2 mg (0.05 mL) を 4 週間に 1 回、計 3 回硝子体内投与後、投与 16 週時から 48 週時まで 8 週間に 1 回、計 5 回硝子体内投与することとされ、治療期間は 56 週間とされた。

無作為化された 449 例のうち、誤って無作為され治験薬が投与されなかった先行バイオ医薬品群の 1 例を除く 448 例 (本剤群 224 例 (日本人 12 例)、先行バイオ医薬品群 224 例 (日本人 9 例)) が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団及び投与期間における安全性解析対象集団とされた。449 例のうち、治験中止に至った 11 例 (本剤群 5 例 (同意撤回)、先行バイオ医薬品群 6 例 (同意撤回 3 例、有害事象、死亡、治験実施計画書からの逸脱各 1 例)) を除く 438 例 (本剤群 219 例、先行バイオ医薬品群 219 例) が主要期間を完了し、全例が移行期間に移行して先行バイオ医薬品群が再割り付けされた (本剤継続群 219 例、先行バイオ医薬品-本剤群 111 例、先行バイオ医薬品継続群 108 例)。438 例のうち、投与開始前に治験を中止した先行バイオ医薬品継続群の 4 例 (追跡不能 2 例、治験実施計画書からの逸脱、その他各 1 例) を除く 434 例 (本剤継続群 219 例、先行バイオ医薬品-本剤群 111 例、先行バイオ医薬品継続群 104 例) が、移行期間における安全性解析対象集団とされた。また、移行期間に移行した 438 例のうち、治験中止に至った 13 例 (本剤継続群 4 例 (有害事象 3 例、死亡 1 例)、先行バイオ医薬品-本剤群 2 例 (同意撤回)、先行バイオ医薬品継続群 7 例 (追跡不能 3 例、有害事象 2 例、治験実施計画書からの逸脱、その他各 1 例)) を除く 425 例 (本剤継続群 215 例、先行バイオ医薬品-本剤群 109 例、先行バイオ医薬品継続群 101 例) が移行期間を完了した。

³⁾ 主な選択基準は以下のすべてを満たす患者

- ・ スクリーニング時の年齢が 50 歳以上
- ・ 試験眼において、AMD に続発する未治療活動性の中心窩下 CNV を認める
- ・ 試験眼において、CNV の領域が総病変領域の 50%以上
- ・ 試験眼の総病変部位が 9.0 DA 以下
- ・ スクリーニング時及び 0 週時において、ETDRS 視力表を用いて評価した試験眼の BCVA が、20/40～20/200 (文字スコア 34 文字以上 73 文字以下)

⁴⁾ 主要評価項目である 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差を 0.5 文字、各投与群における SD を 9.0 文字、同等性許容域を -3～3 文字とし、有意水準両側 5%、検出力 80%を確保するために必要な被験者数として 1 群 216 例と算出した。さらに 3%の脱落を考慮し 1 群 223 例とした。

有効性について、主要評価項目である 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（-3~3 文字）の範囲内であった（表 9）。

表 9 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）（FAS）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン	59.5±10.6 (224 例)	59.0±11.1 (224 例)
8 週時	65.7±12.6 (223 例)	65.2±12.3 (224 例)
ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] *	6.7 [5.6, 7.8]	6.6 [5.5, 7.7]
変化量の群間差 [95%信頼区間] *	0.1 [-1.3, 1.4]	

平均値±標準偏差（例数）

*：投与群及び国を固定効果、ベースラインの BCVA を共変量とした ANCOVA モデル。欠測には多重補完法が用いられた。

安全性について、主要期間の有害事象は、本剤群 48.2%（108/224 例）、先行バイオ医薬品群 44.2%（99/224 例）に認められた。試験眼に発現した有害事象は、本剤群 18.3%（41/224 例）、先行バイオ医薬品群 12.5%（28/224 例）に認められた。いずれかの群で 3.0%以上認められた試験眼に発現した有害事象は、視力低下（本剤群 3.6%（8/224 例）、先行バイオ医薬品群 2.2%（5/224 例））、結膜出血（本剤群 4.0%（9/224 例）、先行バイオ医薬品群 1.3%（3/224 例））であった。

死亡に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群 1 例（循環虚脱）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群で 5.4%（12/224 例）、先行バイオ医薬品群で 6.7%（15/224 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、疾患進行（本剤群 2 例、先行バイオ医薬品群 0 例）、肺炎（本剤群 0 例、先行バイオ医薬品群 2 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は先行バイオ医薬品群の 1 例（虚血性脳卒中）に認められた。

試験眼に発現した重篤な有害事象は、本剤群 3 例（網膜出血、網膜血管障害、疾患進行）、先行バイオ医薬品群 1 例（医療機器設置の問題）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 1.3%（3/224 例：結膜出血、黄斑円孔、網膜色素上皮裂孔）、先行バイオ医薬品群 0.9%（2/224 例：虹彩毛様体炎、虚血性脳卒中）に認められた。眼症状はいずれも試験眼に発現した。

投与手技と関連ありとされた有害事象は、本剤群 4.9%（11/224 例）、先行バイオ医薬品群 1.3%（3/224 例）に認められ、最も多く認められた事象は結膜出血（本剤群 7 例、先行バイオ医薬品群 3 例）であった。

移行期間の有害事象は、本剤継続群 36.5%（80/219 例）、先行バイオ医薬品-本剤群 35.1%（39/111 例）、先行バイオ医薬品継続群 29.8%（31/104 例）に認められた。試験眼に発現した有害事象は、本剤継続群 9.1%（20/219 例）、先行バイオ医薬品-本剤群 10.8%（12/111 例）、先行バイオ医薬品継続群 2.9%（3/104 例）に認められた。いずれかの群で 3.0%以上認められた試験眼に発現した有害事象はなかった。

死亡に至った有害事象は、本剤継続群 1 例（死亡⁵⁾）、先行バイオ医薬品継続群 1 例（脳血管発作）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

⁵⁾ 51 歳白人男性、投与開始後 304 日（治験薬の最終投与 24 日後）に死亡。剖検が行われ、動脈硬化性心疾患、心不全、左室不全、胃及び十二指腸疾患が認められた。治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤継続群で 5.0% (11/219 例)、先行バイオ医薬品-本剤群で 5.4% (6/111 例)、先行バイオ医薬品継続群 5.8% (6/104 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、変形性関節症 (本剤継続群 2 例、先行バイオ医薬品-本剤群及び先行バイオ医薬品継続群各 0 例) で、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

試験眼に発現した重篤な有害事象は、本剤継続群 1 例 (硝子体出血)、先行バイオ医薬品継続群 1 例 (網膜出血) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤継続群 0.9% (2/219 例: 眼の異常感、緑内障)、先行バイオ医薬品-本剤群 0.9% (1/111 例: 硝子体浮遊物) に認められ、眼症状はいずれも試験眼に発現した。

投与手技と関連ありとされた有害事象は、先行バイオ医薬品-本剤群の 1 例 (硝子体浮遊物) であった。

日本人集団における主要期間の有害事象は、本剤群 66.7% (8/12 例)、先行バイオ医薬品群 44.4% (4/9 例) に認められた。試験眼に発現した有害事象は、本剤群 33.3% (4/12 例)、先行バイオ医薬品群 11.1% (1/9 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた試験眼に発現した有害事象は、結膜出血 (本剤群 4 例、先行バイオ医薬品群 1 例) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 1 例 (胆管結石)、先行バイオ医薬品群で 1 例 (挫傷) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 8.3% (1/12 例) に認められた。

投与手技と関連ありとされた有害事象は、本剤群 33.3% (4/12 例)、先行バイオ医薬品群 11.1% (1/9 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、結膜出血 (本剤群 4 例、先行バイオ医薬品群 1 例) であった。

日本人集団における移行期間の有害事象は、本剤継続群 41.7% (5/12 例)、先行バイオ医薬品-本剤群 80.0% (4/5 例)、先行バイオ医薬品継続群 50.0% (2/4 例) に認められた。試験眼に発現した有害事象は、本剤継続群 25.0% (3/12 例)、先行バイオ医薬品群-本剤群 20.0% (1/5 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた試験眼に発現した有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤継続群で 1 例 (変形性関節症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤継続群 8.3% (1/12 例、眼の異常感)、先行バイオ医薬品-本剤群 20.0% (1/5 例、硝子体浮遊物) に認められた。

投与手技と関連ありとされた有害事象は、先行バイオ医薬品-本剤群の 1 例 (硝子体浮遊物) であった。

免疫原性⁶⁾について、ベースライン時に ADA が陽性の被験者は本剤継続群で 3 例、先行バイオ医薬品-本剤群で 1 例であり、本剤継続群の 1 例は中和抗体が陽性であった。治験薬投与後 56 週時までに ADA が測定された被験者のうち、ベースライン時に ADA が陰性で治験薬投与開始後に ADA が 1 回以上陽性になった、又はベースライン時の ADA が陽性で、治験薬投与開始後 1 回以上の測定においてベースライン時に比べて抗体価が上昇した被験者の割合は、本剤継続群で 1.0% (2/210 例)、先行バイオ

⁶⁾ 対側眼に AMD を有する場合、先行バイオ医薬品の投与が可能とされたが、対側眼に先行バイオ医薬品が投与開始された後の ADA 及び中和抗体の測定結果は解析から除外された。

医薬品-本剤群で 0% (0/102 例)、先行バイオ医薬品継続群で 1.0% (1/101 例) であり、いずれの被験者も中和抗体陽性であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK について

本剤は硝子体内に注射され、局所で作用する薬剤であることを踏まえ、PK の同等性を検証する試験は実施されていない。

申請者は、SB15-3001 試験で PK が評価された被験者における血清中アフリベルセプト濃度は表 10 のとおりであり、5 回目投与 (24 週時) の 2 日後及び 3 日後の血清中アフリベルセプト濃度について、本剤群よりも先行バイオ医薬品で高い傾向が認められているが、全身の VEGF に結合するため必要なアフリベルセプトの濃度範囲を大きく下回っており、投与群間で観察された血清中アフリベルセプト濃度の差は、臨床的に意味がないと考えられることから、本剤と先行バイオ医薬品の血中の PK は類似していると説明している。

表 10 AMD 患者に硝子体内投与したときの血清中アフリベルセプト濃度 (ng/mL)

	本剤群 ^{*1}	先行バイオ医薬品群 ^{*2}
初回投与 24~72 時間後	48.31±42.13 (17/20)	56.71±56.80 (17/17)
5 回目投与 1 日後	46.81±41.81 (18/19)	49.45±38.07 (16/17)
5 回目投与 2 日後	35.96±22.46 (19/19)	57.42±46.38 (17/17)
5 回目投与 3 日後	28.06±15.33 (19/19)	47.26±39.47 (17/17)

平均値±標準偏差 (定量下限を上回る測定値を示した例数/評価例数)

*1: 日本人 2 例が評価され、初回投与 24~72 時間後及び 5 回目投与 1 日後に 1 例が、5 回目投与 2 日後及び 3 日後に 2 例が定量下限を上回る測定値を示した。

*2: 日本人 1 例が評価され、初回投与 24~72 時間後及び 5 回目投与 1 日後、2 日後及び 3 日後に定量下限を上回る測定値を示した。

機構は申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、SB15-3001 試験の①対象疾患及び主要評価項目、②同等性許容域の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患及び主要評価項目

先行バイオ医薬品の有する効能・効果のうち、中心窩下 CNV を伴う AMD は、糖尿病黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫と比較して疾患進行に影響する要因が少なく、被験者間での疾患進行の差が小さいこと、無治療のまま放置すると重度の視覚障害を生じること (Lancet 2010; 376: 124-36)、世界的な有病率は AMD が 8.7%、病的近視における CNV が 0.04~0.05% であり、国際共同治験において AMD の方が病的近視における CNV と比較してより多数の症例を組み入れることが可能と考えられること

(Lancet Glob Health 2014; 2: e106-16、Clinical Ophthalmology 2015; 9: 733-44) 等から、対象疾患として中心窩下 CNV を伴う AMD を選択した。また、主要評価項目は、疾患状態の変化を反映すると考えられる BCVA のベースラインからの変化量とした。さらに、AMD 患者を対象とした先行バイオ医薬品のピボ

タル試験（VIEW1 試験及び VIEW2 試験）では、初回投与から 1 週時頃には BCVA の改善が認められ、12 週～16 週時には反応がほぼ定常状態に達していたことから（Ophthalmology 2012; 119: 2537-48）、主要評価項目の評価時期は、時間－反応曲線が上昇を続けており有効性の主要解析で最も感度の高い時点として、8 週時とした。

② 同等性許容域

同等性許容域は、以下の理由から－3～3 文字と設定した。

- 先行バイオ医薬品のピボタル試験（VIEW1 試験）では、アフリベルセプト 2 mg/4 週群とラニビズマブ群のベースラインから投与後 52 週時までの BCVA 変化量の最小二乗平均の差及びその 95%信頼区間は 3.15 [0.92, 5.37] 文字であったこと（Ophthalmology 2012; 119: 2537-48）。
- ETDRS 視力表の 1 行あたりの文字数（5 文字）を超える差は臨床的に意義のある最小の差とみなされること。
- AMD を対象とした複数の抗 VEGF 薬の臨床試験における非劣性限界値又は同等性許容域は 5 文字以下とされていたこと（N Engl J Med 2011; 364: 1897-908、Ophthalmology 2012; 119: 1399-411、Ophthalmology 2022; 129: 54-63 等）。

機構は、対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域についての申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

SB15-3001 試験における主要評価項目である 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（－3～3 文字）の範囲内であった（7.2.1 参照）。

また、主な副次評価項目結果は表 11 及び表 12 のとおりであり、CST のベースラインからの変化量は、本剤群では先行バイオ医薬品群に比べて経時的に小さい傾向が認められた。BCVA、総網膜厚及び CNV 病変面積のベースラインからの変化量については、両投与群で特段の差は認められなかった。

表 11 主要期間における主な副次評価項目の結果（FAS）

		本剤群（224 例）	先行バイオ医薬品群（224 例）
BCVA （文字）	ベースライン	59.5±10.6（224 例）	59.0±11.1（224 例）
	4 週時までの変化量	4.3±6.7（224 例）	4.5±6.4（223 例）
	8 週時までの変化量	6.2±7.8（223 例）	6.2±7.5（224 例）
	16 週時までの変化量	6.6±9.1（223 例）	6.1±9.1（220 例）
	24 週時までの変化量	7.4±9.9（221 例）	6.3±9.6（219 例）
	32 週時までの変化量	7.3±10.6（219 例）	6.2±10.4（216 例）
CST（ μm ）	ベースライン	353.275±95.606（223 例）	381.755±121.964（223 例）
	4 週時までの変化量	－94.167±78.702（220 例）	－122.624±93.961（220 例）
	8 週時までの変化量	－105.070±89.319（221 例）	－136.781±101.062（221 例）
	32 週時までの変化量	－99.627±102.120（216 例）	－130.175±122.292（213 例）
総網膜厚 （ μm ）	ベースライン	445.192±140.060（223 例）	461.252±145.626（222 例）
	8 週時までの変化量	－140.975±120.496（221 例）	－154.098±119.357（220 例）
	32 週時までの変化量	－123.735±135.756（216 例）	－139.159±133.127（212 例）
CNV 病変面積 （ mm^2 ）	ベースライン	6.0542±4.3352（224 例）	6.2391±4.7647（224 例）
	32 週時までの変化量	－0.8612±3.4529（208 例）	－0.3047±2.8399（208 例）

平均値±標準偏差（例数）

表 12 移行期間における主な副次評価項目の結果 (FAS)

		本剤継続群 (219 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (111 例)	先行バイオ医薬品継続群 (108 例)
BCVA (文字)	32 週時までの変化量	7.3±10.6 (219 例)	6.4±11.9 (111 例)	6.1±8.5 (105 例)
	40 週時までの変化量	7.8±11.5 (219 例)	6.7±11.6 (110 例)	6.3±9.5 (104 例)
	48 週時までの変化量	7.4±12.0 (218 例)	6.8±11.4 (109 例)	6.3±10.0 (104 例)
	56 週時までの変化量	7.2±13.3 (216 例)	6.9±11.6 (109 例)	6.8±8.8 (101 例)
CST (μm)	32 週時までの変化量	-99.627±102.120 (216 例)	-128.529±120.234 (111 例)	-131.967±125.063 (102 例)
	56 週時までの変化量	-111.587±100.868 (215 例)	-139.388±122.352 (109 例)	-144.431±122.386 (99 例)
総網膜厚 (μm)	32 週時までの変化量	-123.735±135.756 (216 例)	-148.495±145.138 (111 例)	-128.900±118.409 (101 例)
	56 週時までの変化量	-135.771±135.340 (215 例)	-163.528±151.018 (109 例)	-138.754±113.874 (98 例)
CNV 病変面積 (mm ²)	32 週時までの変化量	-0.8612±3.4529 (208 例)	-0.2088±2.7808 (106 例)	-0.4214±2.9198 (101 例)
	56 週時までの変化量	-1.1945±3.8695 (208 例)	-0.4818±3.7335 (104 例)	-1.2028±3.9974 (98 例)

平均値±標準偏差 (例数)

申請者は、CST のベースラインからの変化量が、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で小さい傾向が認められた理由について、ベースラインの CST が先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で小さかった (本剤群及び先行バイオ医薬品群の平均値±標準偏差はそれぞれ 353.275±95.606 μm 及び 381.755±121.964 μm) ためであり、以下の検討から、本剤群及び先行バイオ医薬品群の CST のベースラインからの変化量は同等である旨を説明している。

- 先行バイオ医薬品の臨床試験において、ベースラインの中心網膜厚が大きいほど中心網膜厚の変化量が大きいことが報告されていること (Ophthalmology Retina 2018; 2: 676-83)。
- SB15-3001 試験において、投与群及び国を固定効果、ベースラインの CST を共変量とした ANCOVA モデルで解析した結果、56 週時までの CST のベースラインからの最小二乗平均の変化量は、本剤群と先行バイオ医薬品群で同程度であったこと (表 13)。

表 13 CST のベースラインからの変化量の推移 (μm) (FAS、ベースラインの CST で調整)

	本剤群 (224 例)	先行バイオ医薬品群 (224 例)
4 週時	-101.763±4.262 (220 例)	-112.903±4.334 (220 例)
8 週時	-115.037±4.155 (221 例)	-125.927±4.255 (221 例)
32 週時	-110.915±4.733 (216 例)	-116.162±4.876 (213 例)
56 週時*	-119.221±4.357 (215 例)	-126.642±6.150 (99 例)

最小二乗平均±標準誤差 (例数)

投与群及び国を固定効果、ベースラインの CST 共変量とした ANCOVA モデル

* : 56 週時における本剤群及び先行バイオ医薬品群は、それぞれ移行期間における本剤継続群及び先行バイオ医薬品継続群にあたる。

また、日本人集団での 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の結果は表 14 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性評価の結果は日本人集団と全体集団で同様であった。

表 14 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (日本人集団、FAS)

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン	59.3±11.9 (12 例)	63.2±10.0 (9 例)
8 週時	66.8±14.6 (12 例)	71.2±9.1 (9 例)
ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] *	7.4 [2.9, 11.9]	8.2 [2.9, 13.4]
変化量の群間差 [95%信頼区間] *	-0.8 [-7.7, 6.2]	

平均値±標準偏差 (例数)、中止例は中止時の結果が解析に用いられた。

*: 投与群及び国を固定効果、ベースラインの BCVA を共変量とした ANCOVA モデル。欠測には多重補完法が用いられた。

日本人集団における 56 週時までの BCVA のベースラインからの変化量は表 15 のとおりであった。

表 15 BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (日本人集団、FAS)

	本剤継続群 (12 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (5 例)	先行バイオ医薬品継続群 (4 例)
ベースライン	59.3±11.9 (12 例)	65.2±12.1 (5 例)	60.8±7.4 (4 例)
32 週時までの変化量	8.6±10.6 (12 例)	10.4±5.2 (5 例)	5.5±8.4 (4 例)
56 週時までの変化量	9.7±10.5 (11 例)	9.6±6.9 (5 例)	4.5±6.6 (4 例)

平均値±標準偏差 (例数)

機構は、SB15-3001 試験の主要評価項目である 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことを確認した。また、副次評価項目である BCVA、総網膜厚及び CNV 面積のベースラインからの変化量の推移についても、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を支持していると考えられる。CST のベースラインからの変化量については投与群間で差が認められたが、ベースラインの中心網膜厚が大きいほど中心網膜厚の変化量が大きいことが報告されていること、ベースラインの CST を共変量とした解析の結果、投与群間の差が小さくなったことを踏まえると、ベースラインの CST に投与群間で差が認められたことが理由とする申請者の説明について一定の理解は可能と考える。また、日本人集団での有効性の同等性の結果について、日本人の被験者数が少ないため評価には限界があるものの、全体集団での有効性の同等性の結果や本剤と先行バイオ医薬品では品質特性の類似性が認められていることを踏まえると、本剤と先行バイオ医薬品の有効性は同等であると考えて差し支えないと判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績について以下に示す点等を検討した結果、本剤には先行バイオ医薬品に対して新たな安全性上の懸念はなく、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、SB15-3001 試験で認められた安全性情報に基づき、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

SB15-3001 試験における有害事象 (眼以外、試験眼) の発現状況は、表 16~表 19 のとおりであった。

表 16 全体集団における有害事象の発現状況（主要期間の安全性解析対象集団）

	眼以外		試験眼	
	本剤群 (224 例)	先行バイオ医薬品群 (224 例)	本剤群 (224 例)	先行バイオ医薬品群 (224 例)
全有害事象	74 (33.0)	68 (30.4)	41 (18.3)	28 (12.5)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
投与手技と関連ありとされ た有害事象	1 (0.4)	0	11 (4.9)	3 (1.3)
死亡	0	1 (0.4)	0	0
重篤な有害事象	8 (3.6)	14 (6.3)	3 (1.3)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	0	1 (0.4)	0	0

表 17 全体集団における有害事象の発現状況（移行期間の安全性解析対象集団）

	眼以外			試験眼		
	本剤継続群 (219 例)	先行バイオ 医薬品-本剤 群 (111 例)	先行バイオ医 薬品継続群 (104 例)	本剤継続群 (219 例)	先行バイオ 医薬品-本剤 群 (111 例)	先行バイオ医 薬品継続群 (104 例)
全有害事象	55 (25.1)	25 (22.5)	24 (23.1)	20 (9.1)	12 (10.8)	3 (2.9)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.9)	0
投与手技と関連ありとされ た有害事象	0	0	0	0	1 (0.9)	0
死亡	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0
重篤な有害事象	9 (4.1)	6 (5.4)	5 (4.8)	1 (0.5)	0	1 (1.0)
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	1 (0.5)	0	0	3 (1.4)	0	0

表 18 日本人集団における有害事象の発現状況（主要期間の安全性解析対象集団）

	眼以外		試験眼	
	本剤群 (12 例)	先行バイオ医薬品群 (9 例)	本剤群 (12 例)	先行バイオ医薬品群 (9 例)
全有害事象	7 (58.3)	4 (44.4)	4 (33.3)	1 (11.1)
治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	0	0	1 (8.3)	0
投与手技と関連ありとされ た有害事象	1 (8.3)	0	4 (33.3)	1 (11.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	0	0	0	0

表 19 日本人集団における有害事象の発現状況（移行期間の安全性解析対象集団）

	眼以外			試験眼		
	本剤継続群 (12 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (5 例)	先行バイオ医薬品継続群 (4 例)	本剤継続群 (12 例)	先行バイオ医薬品-本剤群 (5 例)	先行バイオ医薬品継続群 (4 例)
全有害事象	4 (33.3)	3 (60.0)	2 (50.0)	3 (25.0)	1 (20.0)	0
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	0	1 (8.3)	1 (20.0)	0
投与手技と関連ありとされた有害事象	0	0	0	0	1 (20.0)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (8.3)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	0	0

例数 (%)

全体集団及び日本人集団において、本剤群と先行バイオ医薬品群の有害事象の発現割合に特段の差異は認められなかった。

また、有害事象の種類（7.2.1 参照）について、全体集団では本剤群と先行バイオ医薬品群の間で特段の差異は認められなかった。日本人集団においては、全期間での結膜出血の発現割合が本剤群で 33.3%（4/12 例）、先行バイオ医薬品群で 11.1%（1/9 例）と、本剤群で先行バイオ医薬品群に比較して高かったが、いずれの事象も重症度は軽度で投与手技に関連ありとされ、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 1 例のみであった。さらに、AMD 患者を対象とした先行バイオ医薬品のピボタル臨床試験（VIEW2 試験）において、日本人部分集団（2 mg/8 週群）のサブグループ解析（Br J Ophthalmol 2015; 99: 92-7）での結膜出血の発現割合は 28.0%（7/25 例）と、SB15-3001 試験の日本人集団での結果と同程度であった。また有害事象により投与中止に至った 4 例のうち、3 例が本剤継続群に発現し、2 例が日本人であったが、いずれの事象も治験薬又は投与手技との関連は否定された。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の安全性に先行バイオ医薬品と比較して新たな懸念はないと判断した。

7.R.3.2 免疫原性について

申請者は、以下のとおり中和抗体が有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと説明している。本治験において、治験薬投与開始後に中和抗体が陽性になった被験者は、本剤継続群で 4 例、先行バイオ医薬品-本剤群で 3 例、先行バイオ医薬品継続群で 1 例であった。これらの被験者において、中和抗体が陽性になった後に発現した有害事象は、本剤継続群の 2 例（基底細胞癌、疾患進行（試験眼））、先行バイオ医薬品-本剤群の 1 例（変形性関節症）に認められた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されており、本剤継続群の 1 例に認められた試験眼の疾患進行は視力低下（BCVA スコアの低下）を伴ったが、非重篤で重症度は軽度であり回復した。

機構は、申請者の説明より、本剤投与により誘導される中和抗体に特段の懸念はないと考える。また、SB15-3001 試験における本剤と先行バイオ医薬品の ADA 及び中和抗体を発現した症例は限られているが、発現割合は異ならず（7.2.1 参照）、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性に明確な差異は認められないと判断した。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」、「糖尿病黄斑浮腫」であり、用法・用量は先行バイオ医薬品と同一である。

申請者は、SB15-3001 試験では中心窩下 CNV を伴う AMD 患者を対象としており、申請効能・効果の患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、以下の点から、申請効能・効果の取得は可能と説明している。

- 中心窩下 CNV を伴う AMD 患者と申請効能・効果の適応症は、いずれも VEGF 濃度の増加が示されていること（Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 1929-34、Ophthalmology 1998; 105: 412-6、N Engl J Med 1994; 331: 1480-7、J Ophthalmol 2013: 2013; Article ID 257381、Am J Ophthalmol 2002; 133: 70-7）及び VEGF は硝子体内において網膜虚血及び血管透過性亢進を引き起こし（Ophthalmology 1996; 103: 1820-8）、VEGF 受容体と IgG のキメラタンパク質を眼内投与すると、網膜新生血管の発生が大幅に減少すること（Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 10457-61）から、VEGF は様々な眼疾患に関連する血管新生及び血管漏出の阻害に有効な標的であること。
- アフリベルセプトは VEGF に結合し、VEGF 受容体との結合及び活性化を阻害すること（Angiogenesis 2012; 15: 171-85）。
- 本剤と先行バイオ医薬品は品質特性の類似性が確認されていること。
- SB15-3001 試験において本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であることが示されていること。また、安全性プロファイルについて大きな懸念となる差異はないこと。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験で認められた副作用の種類及び発現割合は適応症間で類似していたこと。

機構は申請者の説明を了承し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（令和 2 年 2 月 4 日付け薬生薬審発 0204 第 1 号）に基づき、申請効能・効果及び用法・用量を本剤に付与することは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、申請効能・効果の患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、申請効能・効果に対して追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性について説明するよう求め、申請者は以下のよう回答した。

以下の理由から、通常の医薬品安全性監視活動を行うことで十分であり、追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。

- 中心窩下 CNV を伴う AMD 及び申請効能・効果における病態形成機序はいずれも主に VEGF の過剰産生による血管透過性の増加に起因する脈絡膜毛細血管由来の病的血管新生によるものであり、本剤の主要な作用機序は、VEGF と結合することで、その活性を中和することであること。
- 本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性／同質性が示され、AMD 患者を対象とした SB15-3001 試験において、本剤と先行バイオ医薬品で安全性に差異は認められなかったこと。
- 本剤及び先行バイオ医薬品の投与経路は中心窩下 CNV を伴う AMD 及び申請効能・効果のいずれにおいても硝子体内への局所投与であり、先行バイオ医薬品の臨床試験及び市販後の安全性データ

に基づくアフリベルセプトの安全性プロファイルは、AMD 患者とその他の適応症で同様であったこと。

- 先行バイオ医薬品の再審査期間中に新たな安全性に関する懸念事項は認められていないこと（令和4年7月1日付け再審査報告書「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、同硝子体内注射用キット 40 mg/mL」）。

機構は、申請者の説明を踏まえ、追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断した。なお、製造販売後の検討事項に関しては、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、臨床試験において有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

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、アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 4 月 4 日

申請品目

[販 売 名] アフリベルセプトBS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「GRP」
[一 般 名] アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続 1] ⁷⁾
[申 請 者] グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社
[申請年月日] 令和 5 年 5 月 31 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

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

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) として、表 20 に示す先行バイオ医薬と同様の安全性検討事項を設定すること、及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・眼内炎症反応 ・眼圧上昇 ・網膜裂孔及び網膜剥離 ・外傷性白内障	・動脈血栓塞栓事象 ・胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

⁷⁾ 「医薬品の一般的名称について」(令和 6 年 3 月 22 日付け医薬薬審発 0322 第 1 号)により一般名が定められた。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫

[用法・用量]

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管
アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 1] として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 1] として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AMD	Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCVA	Best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary Electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
C1q	Complement component 1, q subcomponent	－
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CST	Central subfield thickness	中心領域網膜厚
DA	Disc Areas	乳頭面積
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study	－
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
EEPCB	Extended end of production cell bank	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限を超えて培養した細胞バンク
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン	－	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	－	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子

		発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
icIEF	Imaged capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
PIGF	Placental growth factor	胎盤増殖因子
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE-HPLC	Size exclusion - high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
t _{1/2}	Elimination half time	消失半減期
t _{max}	Time to reach C _{max}	C _{max} 到達時間
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
アフリベルセプト	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
血清中アフリベルセプト濃度	—	血清中の遊離型（VEGF 非結合型）アフリベルセプト濃度
国内承認品	—	国内で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL）
中国承認品	—	中国で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品（EYLEA）
米国承認品	—	米国で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品（EYLEA）
本剤	—	アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「GRP」
本薬	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○]