

## 審議結果報告書

令和 7 年 9 月 2 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      アイザベイ硝子体内注射液20mg/mL  
[一 般 名]      アバシンカプタド ペゴルナトリウム  
[申 請 者 名]      アステラス製薬株式会社  
[申請年月日]      令和 7 年 2 月 5 日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 29 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、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本疾患の患者を対象に実施中の国内臨床試験については、当該試験成績を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

## 審査報告書

令和 7 年 8 月 7 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。

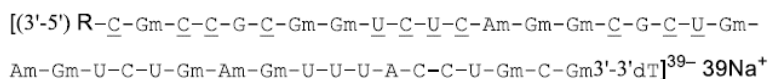
### 記

- [販 売 名] アイザベイ硝子体内注射液 20 mg/mL
- [一 般 名] アバシンカプタド ペゴルナトリウム
- [申 請 者] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 2 月 5 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (0.35 mL) 中にアバシンカプタド ペゴルナトリウム (リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として<sup>1)</sup>) 7.0 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本 質] アバシンカプタド ペゴルナトリウムは、補体 C5 に対するアプタマー誘導体のナトリウム塩であり、5'末端にリンカーを介してメトキシポリエチレングリコール (分子量: 約 43,000) が結合している。アプタマー部分は、部分的に化学修飾された 39 個のヌクレオチド残基から構成される 1 本鎖オリゴヌクレオチドである。
- Avacincaptad Pegol Sodium is a sodium salt of an aptamer derivative against complement C5, to which a methoxy polyethylene glycol (molecular weight: ca. 43,000) is bound via a linker at the 5' end. The aptamer moiety is composed of a single oligonucleotide of partially chemically modified 39 nucleotide residues.

---

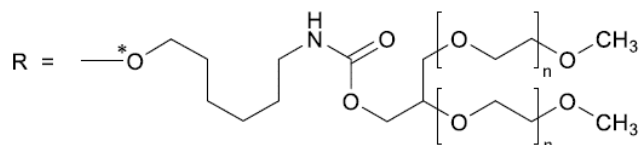
1) 本薬の一般的名称が「医薬品の一般的名称について」(令和 7 年 6 月 18 日付け医薬薬審発 0618 第 1 号)により定められたことを踏まえ、変更した。

## [構造]



X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

X<sub>m</sub>: 2'-O-methylnucleotide



\* オリゴヌクレオチド部分のリン酸基の酸素原子  
nは約485である

分子式：  $\text{C}_{383}\text{H}_{430}\text{F}_{21}\text{N}_{141}\text{Na}_{39}\text{O}_{258}\text{P}_{39}$  (オリゴヌクレオチド部分)

分子量： 13639.85 (オリゴヌクレオチド部分)

[特記事項] 条件付き承認制度の適用対象（令和7年3月11日付け医薬薬審発0311第1号）

「審査担当部」 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、本剤の日本人患者に対する有効性、安全性等、及び使用実態下での脈絡膜血管新生の発現状況について、さらに検討が必要と考える。

「効能又は効果」

萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制

〔用法及び用量〕

アバシンカプタド ペゴルナトリウム 2 mg/0.1 mL (リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として) を初回から 12 カ月までは 1 カ月に 1 回、硝子体内投与し、以降は 2 カ月に 1 回、硝子体内投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本疾患の患者を対象に実施中の国内臨床試験については、当該試験成績を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

別 紙

審査報告 (1)

令和 7 年 6 月 26 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] アイザベイ 硝子体内注射液 20 mg/mL  
[一 般 名] アバシンカプタド ペゴルナトリウム  
[申 請 者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 5 日  
[剤形・含量] 1 バイアル (0.35 mL) 中にアバシンカプタド ペゴルナトリウム (ナトリウム及びリンカー部分を含むオリゴヌクレオチドとして) 7.0 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性

[申請時の用法・用量]

アバシンカプタド ペゴルナトリウム 2 mg/0.1 mL (オリゴヌクレオチドとして) を最初の 12 カ月間は 1 カ月に 1 回、硝子体内投与する。12 カ月経過後は 1 カ月若しくは 2 カ月に 1 回、硝子体内投与する。

[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 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
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 .....	5
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 .....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	14
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 .....	18
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 .....	22
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 .....	50
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	50

[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

加齢黄斑変性（AMD）の進行期の病型の 1 つである地図状萎縮（GA）を伴う萎縮型 AMD は、両眼性、進行性及び不可逆性の網膜組織の喪失を引き起こすことで、視覚機能の喪失及び失明に至る病態である（Ophthalmology 2018; 125: 369-90）。萎縮型 AMD では、GA と呼ばれる脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な低色素又は脱色素変化を伴う（日眼会誌 2008; 112: 1076-84、日眼会誌 2015; 119: 671-7）。網膜組織の変性に補体系タンパク質である C5 の活性化が寄与している可能性があり（J Biol Chem 2015; 290: 31189-98）、補体系の調節障害は GA 形成の主な原因と考えられている（Prog Retin Eye Res 2021; 83: 100936）。

本薬は、米国の Iveric Bio 社で創製されたポリエチレングリコール（PEG）を結合させた RNA アプタマーであり、C5 に結合し活性化を阻害することで、GA を伴う萎縮型 AMD に対して治療効果を示すと考えられている。

海外では、2008 年 10 月から臨床試験が開始され、申請者は 2023 年に Iveric Bio 社を買収し、今般、海外の臨床試験成績に基づき日本人の GA を伴う萎縮型 AMD に対する本剤の有効性及び安全性は評価可能として、本剤の製造販売承認申請を行った。

海外では、米国において 2022 年 12 月に承認申請が行われ、2023 年 8 月に「Treatment of geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration (AMD)」を効能・効果として承認されている。また、欧州では 2023 年 8 月に欧州医薬品庁 (EMA) に承認申請が受理されたものの、2024 年 10 月に申請が取り下げられている。

なお、本剤は、医薬品の条件付き承認制度適用の対象とされている（令和 7 年 3 月 11 日付け医薬薬審発 0311 第 1 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

## 2.1 原藥

### 2.1.1 特性

原薬はアプタマー部分である 39 塩基からなる合成ヌクレオチドに PEG が結合したものであり、白色～微黄色の固体である。性状、溶解性、融解温度、酸解離定数、吸湿性、pH について検討されている。

原薬の化学構造は、UV-VIS、フーリエ変換赤外分光法、NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{31}\text{P}$ -、 $^{19}\text{F}$ -NMR)、液体クロマトグラフ／質量分析法、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間質量分析法、オリゴヌクレオチド配列分析、PEG 結合の特異性 (方法A\*-HPLC) により確認されている。

### 2.1.2 製造方法

[illegible]

QbD の手法が利用され、CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定等により、原薬の管理戦略が構築されている（表 1）。

2)

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
定量法	、規格及び試験方法
性状	、規格及び試験方法
確認試験	、規格及び試験方法
pH	、規格及び試験方法
類縁物質	、規格及び試験方法
残留溶媒	、規格及び試験方法
元素不純物	規格及び試験方法
水分	、規格及び試験方法
エンドトキシン	、規格及び試験方法
微生物限度	、規格及び試験方法
	、規格及び試験方法

重要工程として、及び

を行う工程がそれぞれ設定されている。

### 2.1.3 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（ $\mu$ -HPLC、方法C\* クロマトグラフィー）、pH、純度試験〔類縁物質（ $\mu$ -HPLC 及び方法A\*-HPLC）、不純物A\* ・ 不純物B\* ・ 不純物C\*（GC）、不純物D\*（HPLC）、元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）〕、水分、エンドトキシン、微生物限度、（方法C\* クロマトグラフィー）及び定量法〔原薬（UV-VIS）及びナトリウム（原子吸光光度法）〕が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	$- \pm ^\circ\text{C}$	—	製の の ボトル+	カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	$\pm ^\circ\text{C}$	—	製の の 袋	カ月

—：成り行き

以上より、原薬のリテスト期間は、製のの製容器に入れ、密封し、さらにの袋に入れて $- \pm ^\circ\text{C}$ で保存するとき、カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2 mL）に、内容液量 0.35 mL あたり原薬（ナトリウム及びリンカー部分を含むオリゴヌクレオチドとして）7 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、バイアル製剤に汎用注射筒及び採液針を同梱したコンビネーション製品であり、汎用注射筒及び採液針は本邦で届出済みである（届出番号：及び）。

### 2.2.2 製造方法

製剤は薬液調製、無菌ろ過・充てん、巻き締め、包装・表示・保管、試験からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが重要工程とされ、それぞれの工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法が利用され、CQA が特定され、品質リスクアセスメント、製造工程の特性解析等に基づく CQA に影響を及ぼす工程パラメータの特定等により、製剤の管理戦略が構築されている（表 3）。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
浸透圧	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	規格及び試験方法
pH	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
純度及び不純物	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
製剤均一性	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
不溶性微粒子	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
採取容量	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
無菌	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
エンドトキシン	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、規格及び試験方法
容器完全性	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX-HPLC 及び 方法C\* クロマトグラフィー）、浸透圧、XXXXXXXXXX、pH、純度試験〔溶状、類縁物質（XXXXXXXXXX-HPLC 及び方法A\*-HPLC）〕、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性〔含量均一性試験（UV-VIS）〕、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX（ 方法C\* クロマトグラフィー）、並びに定量法（UV-VIS）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、3 及び 6 カ月目にXXXXXXXXXX-HPLC の純度の低下が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	5±3℃	—	ガラスバイアル	36 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

—：成り行き

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに入れ、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXXゴム栓及びフリップオフキャップ付きのアルミニウム栓で密封し、2～8℃で保存するとき 36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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 原薬の類縁物質の管理戦略について

申請者は、原薬の規格及び試験方法として設定した類縁物質（ $\beta$ -HPLC 及び方法A\*-HPLC）に対する管理戦略について、以下のように説明している。

原薬は PEG が結合した合成ヌクレオチドであり、 $\beta$ -HPLC によりクロマトグラムにおける  $\beta$ -HPLC となること等から、原薬の規格及び試験方法として設定した  $\beta$ -HPLC 及び方法A\*-HPLC において個々の不純物のピークを  $\beta$ -HPLC することが困難であった。したがって、原薬における  $\beta$ -HPLC 及び 方法A\*-HPLC による試験では  $\beta$ -HPLC が  $\beta$ -HPLC する  $\beta$ -HPLC の不純物  $\beta$ -HPLC を  $\beta$ -HPLC として管理することとした。また原薬での管理に加えて、 $\beta$ -HPLC の  $\beta$ -HPLC は  $\beta$ -HPLC  $\beta$ -HPLC クロマトグラフィー工程による  $\beta$ -HPLC の  $\beta$ -HPLC として  $\beta$ -HPLC を設定した。原薬中と比較して  $\beta$ -HPLC では  $\beta$ -HPLC の  $\beta$ -HPLC が得られることから、原薬より  $\beta$ -HPLC した  $\beta$ -HPLC を設定し管理している。各保持時間に含まれる不純物の種類は特定されており、非臨床毒性試験で使用された  $\beta$ -HPLC の不純物プロファイルに基づき、 $\beta$ -HPLC について安全性を担保可能な管理値が設定されている。また、原薬の  $\beta$ -HPLC 及び方法A\*-HPLC による試験で検出される  $\beta$ -HPLC に含まれる 不純物E\* に由来する不純物については、出発物質  $\beta$ -HPLC  $\beta$ -HPLC において当該不純物の起源となる不純物を一定の値以下で管理する。

以上の管理戦略により、原薬の一貫した品質が担保可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2.R.2 新添加剤について

製剤には、新添加剤として硝子体内投与における使用前例量を超える新添加剤であるリン酸水素二ナトリウム七水和物及び塩化ナトリウムが含有されている。

リン酸水素二ナトリウム七水和物は日本薬局方「リン酸水素ナトリウム水和物」を踏まえて規格及び試験方法が設定され、塩化ナトリウムは日本薬局方に適合しており、機構は、いずれも規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないと判断した。また機構は、安全性についても、提出された資料から製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、ヘキシルアミノリンカーがホスホジエステル結合により本薬と同一のオリゴヌクレオチドの 5'末端に結合した ARC672、及びヒドロキシル基が本薬と同一のオリゴヌクレオチドの 5'末端に結合した ARC186 を用いた検討も行われた。以下では主な試験成績を記載する。また、特に記載のない限り、本薬の濃度及び用量はリンカー部分を含むオリゴヌクレオチドの量として示す。



### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 C5 に対する結合性

ヒト C5 に対する本薬の結合親和性（結合能）が SPR 法により検討された結果、ヒト C5 に対する  $K_D$ （解離定数）（平均値）は 6.0 nmol/L であった（CTD4.2.1.1-1）。

ヒト C5 に対する本薬及び ARC186 の結合能がニトロセルロースろ過法により検討された結果、 $K_D$ （平均値）はそれぞれ 0.69 及び 0.41 nmol/L であった。また、各種のヒト補体タンパク質（C1q、C3、C4、C5、C5a des Arg、C5b・C6、C6、sC5b-9、B 因子、H 因子）に対する ARC186 の結合能が同様に検討され、ARC186 は C5 に結合（ $K_D$  : 0.41 nmol/L）し、C5b・C6 及び sC5b-9 に対しては C5 よりも弱く結合（ $K_D$  : それぞれ 6.5 nmol/L 及び  $\geq 300$  nmol/L）するものの、その他に対しては結合しなかった（参考 CTD4.2.1.1-2）。

##### 3.1.1.2 補体活性化経路に対する阻害作用

抗体感作ヒツジ赤血球にヒト又はカニクイザル血清を添加することで生じる溶血反応を指標に、補体古典経路の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、対応する動物種の C5 存在下での本薬の  $IC_{99}$ （平均値）はそれぞれ 5.09 及び 87.2 nmol/L であった。また、ヒト C5 存在下でヒト血清を用いた場合の溶血反応に対する本薬及び ARC672 の  $IC_{50}$ （平均値）はそれぞれ 0.615 nmol/L 及び 0.913 nmol/L であった（参考 CTD4.2.1.1-3）。

本薬を添加したヒト又はカニクイザル血清を、補体第二経路に特異的な活性化物質であるザイモサンを固定したプレートに添加後、生成される C5a 及び C3a を ELISA 法により定量することで、補体第二経路による C5 及び C3 の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、C5a 生成に対する本薬の  $IC_{90}$  及び  $IC_{99}$ （平均値）は、ヒト血清ではそれぞれ 442 及び 1090 nmol/L、カニクイザル血清ではそれぞれ 1810 及び 6900 nmol/L であった。一方、C3a 生成についてはヒト及びカニクイザルの血清のいずれでも検討した最高濃度（本薬 2  $\mu$ mol/L）まで阻害作用は認められなかった（参考 CTD4.2.1.1-4）。

チュービンググループモデル<sup>3)</sup>を用いて、C3a 及び C5a を指標に補体第二経路の活性化に対する本薬（0～1000 nmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬の C3a 生成への阻害は認められなかったものの、C5a 生成に対する本薬の  $IC_{50}$ 、 $IC_{90}$  及び  $IC_{99}$ （平均値）はそれぞれ 119、268 及び 694 nmol/L であった（参考 CTD4.2.1.1-5）。

##### 3.1.1.3 種特異性（参考 CTD4.2.1.1-6）

抗体感作ヒツジ赤血球にヒト、カニクイザル及びラットの血清を添加することで生じる溶血反応を指標に、補体古典経路の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された結果、溶血反応に対する本薬の  $IC_{50}$ （平均値）はそれぞれ 0.35、3.69 及び 2700 nmol/L であった。

3) 抗凝固処理したヒト全血 5 mL を部分的に充填した 9 mL の外科用チューブを環状に結合し、37℃の水槽中でヒト全血をチューブ中で循環させた（Blood 1998; 92: 1661-7）。

### 3.1.2 *ex vivo* 試験

#### 3.1.2.1 カニクイザルにおける補体活性化経路に対する阻害作用①

本薬単回静脈内投与時の心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した安全性薬理試験<sup>4)</sup> (3.3 参照) で採取した血漿試料を用いて、補体古典経路及び補体第二経路の活性化に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、補体古典経路の指標である ATCF (抗体感作ヒツジ赤血球を用いた溶血試験において 50% の補体媒介溶血をもたらす血漿希釈度 ( $CH_{50}$  unit/mL) により評価)、及び補体第二経路の指標である ザイモサン刺激後の C5a 濃度のいずれも、本薬投与により低下した (投与前からの低下率: それぞれ 95~100%、69~78%) (参考 CTD4.2.1.3-2)。

単回静脈内投与毒性試験<sup>5)</sup> (5.1 参照) で採取した血漿試料を用いて、ATCF 及び抗体感作ヒツジ赤血球を用いた溶血試験における溶血率に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬投与により ATCF が低下したものの (ベースラインからの低下率: 投与開始 30 分後に 50~100%)、いずれの用量群においても投与終了 24 時間後までに ATCF は回復し始め、投与終了 48 時間後までには概ねベースライン以上まで回復した。なお、血漿中本薬濃度が 147 µg/mL より高いときに ATCF は 91% 以上低下する傾向が認められた。また、溶血率も本薬投与により減少したものの (ベースラインからの低下率: 投与終了 15 分後に 19~82%)、いずれの用量群においても投与終了 48 時間後には概ねベースラインまで回復した (参考 CTD4.2.3.1-2)。

#### 3.1.2.2 カニクイザルにおける補体活性化経路に対する阻害作用② (参考 CTD4.2.3.2-4)

7 日間反復静脈内投与毒性試験<sup>6)</sup> (5.2 参照) で採取した血漿試料を用いて、ATCF、ザイモサン刺激による C5a 生成、及び抗体感作ヒツジ赤血球を用いた溶血試験における溶血率に対する本薬の作用が検討された。その結果、ATCF は、本薬投与により投与 30 分後には概ね 100% 低下し、本薬 141 及び 423 mg/kg 群では投与終了 4 時間以内に回復し始めたものの、1410 mg/kg 群では投与終了 24 時間以降に回復し始めた。なお、血漿中本薬濃度が 156 µg/mL より高いときに ATCF は 86% 以上低下する傾向が認められた。ザイモサン刺激による C5a 濃度も本薬投与により低下したものの、投与終了前に回復し始めた。また、溶血率も本薬投与により低下し、本薬 141 及び 423 mg/kg 群では投与終了前に回復し始めたものの、1410 mg/kg 群では投与終了 24 時間後まで 90% 以上の阻害が維持された。

4) *in vitro* 試験 (3.1.1.2 参照) の結果から、カニクイザルを用いた *in vivo* 試験において補体活性をほぼ最大に阻害する本薬の血漿中濃度を 10 µmol/L (130 µg/mL) と予想し、当該濃度の 1 倍、3 倍及び 10 倍に相当する 130、390 及び 1300 µg/mL 以上の血漿中本薬濃度を得ることを目標として、投与量が設定された。1、8、22 及び 36 日目に本薬 0、10、30、100 mg/kg を漸増投与することとされた。

5) *in vitro* 試験 (3.1.1.2 参照) の結果から、カニクイザルを用いた *in vivo* 試験において補体活性をほぼ最大に阻害する本薬の血漿中濃度を 10 µmol/L (130 µg/mL) と予想し、当該濃度の 0.1、0.3、1、3、10 倍に相当する 13、39、130、390、1300 µg/mL 以上の血漿中本薬濃度を得ることを目標として、投与量が設定された。本薬を 0、1、3、10、30、100 mg/kg を単回静脈内投与し、その後 0、0.0013、0.0039、0.013、0.039、0.13 mg/kg/分 で 24 時間連続静脈内投与することとし、総投与量は 0、2.9、8.6、28.7、86.2、287 mg/kg とされた。

6) *in vitro* 試験 (3.1.1.2 参照) の結果から、カニクイザルを用いた *in vivo* 試験において補体活性をほぼ最大に阻害する本薬の血漿中濃度を 10 µmol/L (130 µg/mL) と予想し、当該濃度の 1 倍、3 倍及び 10 倍に相当する 130、390 及び 1300 µg/mL 以上の血漿中本薬濃度を得ることを目標として、投与量が設定された。本薬 0、10、30、100 mg/kg を静脈内投与後、0、131、393、1310 mg/kg を 7 日間持続静脈内投与することとし、総投与量として 0、141、423、1410 mg/kg とされた。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体等に対する作用（参考 CTD4.2.1.2-1）

ラット及びヒトの約 160 種の各種受容体、イオンチャネル等のリガンド結合に対する本薬の作用が放射性リガンド結合法により検討された。本薬（10  $\mu\text{mol/L}$ （130  $\mu\text{g/mL}$ ））において 50%以上の阻害を示した 13 種の受容体等に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  及び  $\text{K}_i$  は表 5 のとおりであった。

申請者は、ヒトに本剤を臨床用量で投与したときの本薬の推定硝子体内濃度は最大 500  $\mu\text{g/mL}$ <sup>7)</sup> であり、当該試験で本薬が結合したヒト受容体等のリガンド結合に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  値（0.268～10.6  $\mu\text{mol/L}$ （3.45～137  $\mu\text{g/mL}$ ））を上回るが、これらのヒト受容体等について、AMD 患者の眼内で発現していることを示す報告はないこと、及び海外臨床試験では本剤とこれらの受容体等との結合に起因すると考えられる事象は認められていないこと等から、これらのヒト受容体等に対する本薬の結合が臨床使用時に問題となる可能性は低いと説明している。

表 5 各種受容体等に対する本薬の作用

各種受容体等	種	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$\text{K}_i$ ( $\mu\text{mol/L}$ )
ニューロメジン U2	ヒト	0.268	0.177
CCR4	ヒト	0.419	0.220
コルヒチン	ラット	0.344	0.343
N 型カルシウムチャネル	ラット	1.11	0.929
カリウムチャネル	ラット	1.63	1.27
腫瘍壊死因子	ヒト	1.84	1.32
血管作動性腸管ペプチド 1	ヒト	2.25	1.58
ストリキニーネ感受性グリシン	ラット	4.16	2.35
上皮成長因子	ヒト	6.04	2.36
ガラニン 1	ヒト	5.61	3.63
CXCR2	ヒト	10.3	7.20
アドレナリン $\alpha 1A$	ラット	20.0	8.11
副腎皮質刺激ホルモン放出因子 1	ヒト	10.6	9.57

### 3.2.2 血液凝固系に対する作用

トロンビン、第 Xa 因子、第 IXa $\beta$  因子、アンチトロンビン及びプロタミンに対する ARC186 の結合能が検討された結果、トロンビン及びプロタミンに対する  $\text{K}_D$  はそれぞれ 3  $\mu\text{mol/L}$  及び 150 nmol/L であり、本試験で併せて検討されたヒト C5 に対する  $\text{K}_D$ （0.41 nmol/L）のそれぞれ約 7000 及び 400 倍であった。また、第 Xa 因子、第 IXa $\beta$  因子及びアンチトロンビンに対しては結合しなかった（3.1.1.1 参照、参考 CTD4.2.1.1-2）。また、ヒト血清を用いて内因系及び外因系の凝固因子に対する本薬（0～2 mg/mL）の影響が検討された結果、本薬は用量依存的に APTT を延長したが、プロトロンビン時間には影響を及ぼさなかった（参考 CTD4.2.1.2-2）。

カニクイザルを用いた安全性薬理試験において、APTT、プロトロンビン時間及びフィブリノゲンが測定された結果、投与 30 分後において、ベースラインと比較し APTT は本薬 30 mg/kg 以上で 76～80% 延長し、プロトロンビン時間は本薬 100 mg/kg 群で 19% 延長し、フィブリノゲンは本薬 0～100 mg/kg で用量依存的に 17～45% 低下した（3.3 参照、CTD4.2.1.3-2）。

ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験において、2、8 及び 15 日目に同項目が測定された結果、溶媒（生理食塩液）と比較し APTT 及びプロトロンビン時間の延長並びにフィブリノゲンの低下が認められたが、本薬の投与量との明確な関連は認められなかった（5.1 参照、参考 CTD4.2.3.1-1）。また、カニ

7) 硝子体液中の本薬の分布を均一と想定し、本薬の投与量 2 mg をヒトの硝子体液容量 4 mL（Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 1616-24）で除して算出した。

クイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験において、ベースラインと比較し APTT の延長及びフィブリノゲンの上昇が認められたが、本薬の投与量や投与からの時間との明確な関連は認められなかった。また、プロトロンビン時間に対して本薬は影響を及ぼさなかった(3.1.2.1 及び 5.1 参照、参考 CTD4.2.3.1-2)。

ラットを用いた 7 日間反復静脈内投与毒性試験<sup>8)</sup>において、本薬 760 mg/kg 以上で用量依存的に APTT が延長した。また、ベースラインと比較しプロトロンビン時間の延長やフィブリノゲンの低下も認められたものの、本薬の投与量や投与からの時間との明確な関連は認められなかった (5.2 参照、参考 CTD4.2.3.2-3)。また、カニクイザルを用いた 7 日間反復投与毒性試験において、本薬 423 mg/kg 以上で用量依存的な APTT の延長及びフィブリノゲンの低下が認められ、1410 mg/kg 群ではプロトロンビン時間が延長した (3.1.2.2 及び 5.2 参照、参考 CTD4.2.3.2-4)。

ウサギを用いたラニビズマブとの併用又は非併用下での単回及び 9 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において、いずれも APTT、プロトロンビン時間及びフィブリノゲンに本薬は影響を及ぼさなかった (5.2 参照、CTD4.2.3.2-1)。また、ラニビズマブとの併用又は非併用下でのイヌを用いた単回及び 9 カ月間反復硝子体内投与毒性試験では本薬の最高用量 (3.0 mg/眼) (ラニビズマブ (0.5 mg/眼) との併用又は非併用下) で投与 13 週目から 37 週目まで APTT が延長したが、変化の程度は軽度 (13~31%) であり、1 カ月間の回復期間後に回復した。なお、プロトロンビン時間及びフィブリノゲンに対して本薬は影響を及ぼさなかった (5.2 参照、CTD4.2.3.2-2)。

申請者は、*in vivo* 試験で APTT 若しくはプロトロンビン時間の延長又はフィブリノゲンの低下が認められた静脈内投与試験における本薬の曝露量 (血漿中濃度 : 34.9 µg/mL 以上) はヒトに本薬 2 mg を Q4W で硝子体内投与したときの定常状態における血漿中 C<sub>max</sub> (0.347 µg/mL、CTD5.3.3.2-2 : ISEE2008 試験) より高いこと、並びにウサギ及びイヌを用いた反復硝子体内投与試験では APTT、プロトロンビン時間及びフィブリノゲンに対して臨床的に意味のある変化は認められなかったことから、本薬の血液凝固系に対する作用が臨床使用時に問題になる可能性は低いと説明している。

### 3.2.3 補体活性化経路に対する作用

ヒト血清に本薬 (0~2 mg/mL) を添加し、15 分間インキュベートしたところ、本薬は C3a 濃度に影響を及ぼさなかった (参考 CTD4.2.1.2-2)。

カニクイザルを用いた安全性薬理試験で採取した血漿試料において、Bb 濃度はすべての測定時点で正常範囲内であり、C3a 濃度は 1 日目の本薬 0 (生理食塩液) mg/kg 群及び 36 日目の 100 mg/kg 群 (それぞれ 2/4 例、1/4 例) の投与 30 分後で正常値を上回ったこと以外はいずれも正常範囲内であった (3.3 参照、CTD4.2.1.3-2)。

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験で採取した血漿試料において、Bb 濃度はすべての測定時点で正常範囲内であり、C3a 濃度は、287 mg/kg 群の雌の投与 5 日前、86.2 mg/kg 群の雌の投与開始 30 分後、8.6、28.7、287 mg/kg 群の雄及び 86.2、287 mg/kg 群の雌の投与終了 15 分後において正常値を一時的に上回ったこと以外は、正常範囲内であった (3.1.2.1 及び 5.1 参照、参考 CTD4.2.3.1-2)。

カニクイザルを用いた 7 日間反復投与毒性試験で採取した血漿試料において、Bb 濃度は本薬 141、423 及び 1410 mg/kg 群のうちそれぞれ 2/6 例、5/6 例及び 2/10 例では少なくとも 1 時点で正常範囲を上回り、投与終了時の 423 mg/kg 群で最も高く、C3a 濃度は本薬 0 (生理食塩液)、141、423 及び 1410 mg/kg 群

8) 本薬 0、26、54 又は 100 mg/kg を静脈内投与後、0、341、706、1310 mg/kg を 7 日間持続静脈内投与することとし、総投与量は 0、367、760、1410 mg/kg とされた。

のうちそれぞれ 5/6 例、4/6 例、6/6 例及び 8/10 例では少なくとも 1 時点で正常範囲を上回り、投与開始 24 時間後の本薬 0 mg/kg 群で最も高い濃度が認められた (3.1.2.2 及び 5.2 参照、参考 CTD4.2.3.2-4)。

申請者は、これらの試験で認められた Bb 及び C3a 濃度の上昇は、補体の活性化を示唆するものの、本薬の投与量や投与からの時間との関連性がなく、本薬投与前にも認められていることから、処置による影響と考えられると説明している。また、これらの *in vitro* 試験で検討した本薬の最大濃度 (2 mg/mL) 及び *in vivo* 試験における本薬の最大の全身曝露量 ( $C_{max}$ : 2072  $\mu\text{g/mL}$ ) は、ヒトに本薬を臨床用量で硝子体内投与したときの本薬の全身曝露量 ( $C_{max}$ : 0.347  $\mu\text{g/mL}$ ) 及び最大硝子体内濃度の推定値 (500  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>7)</sup> と比較し、それぞれ数千倍及び約 4 倍高いこと等から、本薬が硝子体内投与時に全身又は眼局所において補体活性化作用を示す可能性は低いと説明している。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量又は濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (雌雄各 6 例/群)	一般状態、体温、行動、自律神経機能、歩行、聴覚反応	0 <sup>a)</sup> 、26、100、260 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3
心血管系	HEK293 細胞 (3~5 細胞/群)	hERG チャネル電流	10、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	影響なし	参考 4.2.1.3-1
心血管系・呼吸系	カンクイザル (雄 4 例)	血圧、心拍数、心電図、血液ガス (PaCO <sub>2</sub> 、PaO <sub>2</sub> 、pH、SaO <sub>2</sub> )、呼吸数	0 <sup>a)</sup> 、10、30、100 mg/kg <sup>b)</sup>	静脈内	影響なし	4.2.1.3-2

a) 溶媒：生理食塩液

b) 1、8、22 及び 36 日目に 0、10、30、100 mg/kg に漸増投与した。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、GA を伴う萎縮型 AMD に対する本薬の作用について、以下のように説明した。

AMD において、脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な低色素又は脱色素変化は GA と呼ばれ (日眼会誌 2008; 112: 1076-84、日眼会誌 2015; 119: 671-7)、視覚機能に必要な網膜組織の変性を引き起こす (Arch Ophthalmol 2009; 127: 1168-74、Clin Ophthalmol 2008; 2: 413-24)。C5 の活性化及びそれに伴う C5a の産生は網膜組織の変性に寄与する可能性があり (J Biol Chem 2015; 290: 31189-98)、補体系の調節障害は GA の形成の主要な原因と考えられている (Prog Retin Eye Res 2021; 83: 100936)。

効力を裏付ける試験において、GA を伴う萎縮型 AMD の病態を呈するモデル動物は確立していないことから、*in vivo* 試験は実施していない。しかしながら、*in vitro* 及び *ex vivo* 試験において、本薬はヒト C5 に結合し、C5 の活性化を阻害し C5a の生成を減少させることが示されていることから、上記の GA を伴う萎縮型 AMD の病態を踏まえると、本薬は、補体経路における C5 に結合し、C5 を介した炎症等を抑制することにより網膜構造を保護することで、GA を伴う萎縮型 AMD に対して効力を示すことが期待できる。

機構は、提出された資料及び GA を伴う萎縮型 AMD の病態に関する公表文献から、本薬は C5 の活性化を阻害することにより、GA を伴う萎縮型 AMD に対して効力を示すことが期待される旨の説明について、一定の理解は可能と考える。

#### 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

本薬の非臨床薬物動態試験として、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。生体試料中の本薬濃度は、HPLC-UV (定量下限: 0.82 µg/mL)、ハイブリダイゼーション比色検出法 (定量下限: 2.0~3.4 ng/mL) 及びハイブリダイゼーション ECL 法 (定量下限: 3.95 ng/mL) を用いて測定された。また、本薬 <sup>33</sup>P 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。

以下では主な試験成績を記載する。特に記載のない限り、本薬の投与量及び生体試料中の濃度はリンカー部分を含むオリゴヌクレオチドの量及び濃度として示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験

ラット及びサルを用いた単回静脈内投与毒性試験においてトキシコキネティクスが検討され、各試験における血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 7 及び表 8 のとおりであった (参考 CTD4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)。

表 7 雌雄ラットに本薬単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
10	雄 (1~3 例/時点)	198	0.1	17.2	1146	8.5	62
	雌 (1~3 例/時点)	123	0.5	—	596	—	—
26	雄 (2~3 例/時点)	364	1.0	11.9	2658	9.6	70
	雌 (2~3 例/時点)	397	0.5	—	1933	—	—
54	雄 (2~3 例/時点)	600	0.3	5.7	4494	12	74
	雌 (1~3 例/時点)	661	0.1	—	4115	—	—
100	雄 (2~3 例/時点)	1322	0.3	12.4	7849	12	102
	雌 (2~3 例/時点)	1054	0.5	4.5	7043	14	84
260	雄 (1~3 例/時点)	2465	0.1	6.4	18574	14	88
	雌 (2~3 例/時点)	2205	0.3	25.7	17279	15	156
540	雄 (1~3 例/時点)	3027	0.1	—	31316	—	—
	雌 (1~3 例/時点)	3677	0.1	—	36607	—	—
800	雄 (1~3 例/時点)	3598	0.3	—	34277	—	—
	雌 (1~3 例/時点)	6095	0.1	—	49146	—	—

パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出、—: 算出せず

表 8 雌雄サルに本薬単回静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V <sub>z</sub> (mL/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
2.9	雄 (1 例)	21.4	0.5	52.2	863	925	3.1	236	169
	雌 (1 例)	19.5	0.5	49.1	622	692	4.2	297	194
8.6	雄 (1 例)	74.8	0.5	49.1	1933	2000	4.3	305	140
	雌 (1 例)	69.0	0.5	54.1	1582	1670	5.2	402	200
28.7	雄 (1 例)	215	0.5	67.0	3569	3650	7.9	760	161
	雌 (1 例)	202	0.5	62.6	3869	3947	7.3	657	110
86.2	雄 (1 例)	627	0.5	49.8	17633	17748	4.9	349	90
	雌 (1 例)	543	0.5	68.7	12680	12785	6.7	669	113
287	雄 (1 例)	1375	0.5	41.0	35525	35721	8.0	475	152
	雌 (1 例)	1614	0.5	43.2	46565	46690	6.2	383	101

個別値

##### 4.1.2 反復投与

ウサギ及びイヌを用いた本薬の反復硝子体内投与毒性試験においてトキシコキネティクスが検討され、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 9 及び表 10 のとおりであった (CTD4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)。

表 9 雌雄ウサギに本薬を反復硝子体内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

測定日 (日)	投与量 (mg)	性別 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-144h</sub> (ng·h/mL)
1	0.5	雄 (5)	11.8±5.0	36.8±32.8	670, 753 <sup>a)</sup>	901±107 <sup>b)</sup>
		雌 (5)	9.3±6.3	64.0±53.1	385, 390 <sup>a)</sup>	878±316 <sup>b)</sup>
	1.5	雄 (9)	35.4±16.4	18.7±8.0	1659, 1945 <sup>a)</sup>	2930±594 <sup>c)</sup>
		雌 (9)	37.8±11.0	20.4±7.1	1386, 2320 <sup>a)</sup>	2966±897 <sup>c)</sup>
57	0.5	雄 (3)	15.9±2.9	56.0±27.7	—	1711±200
		雌 (1)	11.6	8.0	—	888
	1.5	雄 (5)	62.3±31.7	20.8±7.2	—	4833±1028
		雌 (3)	53.0±28.3	40.0±27.7	—	4959±2425
253 又は 256	0.5	雄 (3)	14.4±0.5	72.0±0.0	600±82	—
		雌 (2)	5.9, 11.2	72.0, 72.0	260, 451	—
	1.5	雄 (5)	46.0±37.2	40.0±29.9	3105±2388 <sup>b)</sup>	2169, 3590 <sup>a)</sup>
		雌 (4)	52.7±26.9	16.0±9.2	3121±748 <sup>b)</sup>	2423 <sup>d)</sup>

平均値±標準偏差又は個別値、—：算出せず、a) 2 例、b) 3 例、c) 7 例、d) 1 例

表 10 雌雄イヌに本薬を反復硝子体内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

測定日	投与量 (mg)	性別 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-144h</sub> (ng·h/mL)
1	0.3	雄 (5)	36.5±12.5	4.0±3.8	965, 1065 <sup>a)</sup>	861±49.8 <sup>b)</sup>
		雌 (5)	37.9±4.5	4.5±3.4	850, 1154 <sup>a)</sup>	1078±134 <sup>b)</sup>
	1	雄 (5)	47.4±6.3	8.0±0.0	1424, 1921 <sup>a)</sup>	3098±691 <sup>b)</sup>
		雌 (5)	48.8±5.0	6.5±3.4	2052, 2134 <sup>a)</sup>	3170±267 <sup>b)</sup>
	3	雄 (9)	68.0±15.2	34.7±21.2	3196, 3288 <sup>a)</sup>	6734±1678 <sup>c)</sup>
		雌 (9)	69.7±17.7	26.7±18.7	3181, 3361 <sup>a)</sup>	6600±834 <sup>c)</sup>
57	0.3	雄 (3)	22.9±12.2	3.8±3.8	—	947±110
		雌 (3)	27.3±4.0	3.0±0.0	—	731±472
	1	雄 (3)	49.9±9.1	16.2±13.6	—	3731±747
		雌 (3)	43.6±4.1	13.3±9.2	—	2943±279
	3	雄 (5)	60.0±9.2	28.9±26.2	—	5712±896
		雌 (5)	63.7±12.4	24.0±0.0	—	6143±711
253 又は 256	0.3	雄 (3)	34.6±30.1	10.0±12.1	475±150	—
		雌 (3)	27.5±19.4	10.0±12.1	698±509	—
	1	雄 (2)	78.8, 297	3.0, 3.0	3729, 4222	—
		雌 (2)	229, 287	3.0, 3.0	3968, 4762	—
	3	雄 (5)	471±37.7	8.0±0.0	11667±2357 <sup>b)</sup>	16378, 19234 <sup>a)</sup>
		雌 (5)	506±23.0	8.0±0.0	14941±2522 <sup>b)</sup>	15602, 17255 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差又は個別値、—：算出せず、a) 2 例、b) 3 例、c) 7 例

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布 (CTD4.2.2.3-1)

有色ウサギ (Dutch-Belted) (雄性 34 例 (2~34 例/時点)) に本薬 3 mg/眼を両眼に単回硝子体内投与したときの組織分布として、投与 720 時間後までの血漿中及び眼組織中の本薬濃度が検討された。血漿、硝子体液、房水及び網膜中の本薬及び関連物質の薬物動態パラメータは表 11 及び表 12 のとおりであった。いずれの組織においても最終測定時点である投与 720 時間後も本薬関連物質は検出可能であった。

表 11 血漿及び各眼組織中の本薬関連物質の薬物動態パラメータ (ハイブリダイゼーション ELISA 法)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
血漿	0.10	12.00	181.41	23.89	25.72	65849.64	233.29
硝子体液	829.77	240.00	91.94	165787.02	166429.01	5.97	0.04
房水	88.14	96.00	147.10	19114.56	20508.83	80.24	0.29
網膜 (左)	28.48	48.00	—	3753.66	3797.41	—	—
網膜 (右)	38.51	48.00	—	5340.72	5359.32	—	—

パラメータは各測定時点の血漿又は眼組織中濃度の平均値に基づき算出、—：算出せず

表 12 各眼組織中の本薬の薬物動態パラメータ (HPLC-UV 法)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
硝子体液	1000.95	12.00	102.62	228795.59	230483.03	4.55	0.03
房水	50.26	96.00	93.50	9780.06	9839.41	118.97	0.61
網膜 (左)	1.70	48.00	—	406.50	459.88	—	—
網膜 (右)	3.01	48.00	—	602.04	638.63	—	—

パラメータは各測定時点の血漿又は眼組織中濃度の平均値に基づき算出、—：算出せず

血漿中本薬濃度はいずれの時点でも LLOQ 未満であったことから、薬物動態パラメータは算出されなかった。

なお、申請者は、上記試験成績に加え、本薬と同様に 2'-O-メチル化及び 2'-フルオロ化されたオリゴヌクレオチドを含むペガプタニブナトリウムにおいては、有色ウサギに単回硝子体内又は静脈内投与したときにメラニン親和性を示唆するようなメラニン含有組織（網膜及び皮膚）への高濃度の放射能の分布は認められていないこと（平成 20 年 4 月 9 日付けマクジェン硝子体内注射用キット 0.3 mg 審査報告書）を踏まえると、本薬においてもメラニン親和性は低いと考える、と説明している。

#### 4.2.2 胎盤通過性

本薬及び代謝物の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていないが、本薬と同様に 2'-O-メチル化及び 2'-フルオロ化されたオリゴヌクレオチドを含むペガプタニブナトリウムの妊娠マウスを用いた検討において、胎盤を通過することが示唆（羊水中のペガプタニブ濃度が検出（母体血漿中濃度の 1%未満））されたこと（平成 20 年 4 月 9 日付けマクジェン硝子体内注射用キット 0.3 mg 審査報告書）から、本薬においても胎盤を通過する可能性があると考え、と申請者は説明している。

#### 4.3 代謝

ラット及びサル血清に本薬（1～100 µmol/L）を添加し、37℃で 72 時間インキュベートしたとき、72 時間後の未変化体残存率は本薬濃度に依存せずラット及びサルでそれぞれ 41～82%及び 62～88%であり、本薬 100 µmol/L 添加時の試料中の未変化体に対する代謝物のピーク面積に対する割合はそれぞれ 6 及び 14%であった（参考 CTD4.2.2.4-1）。

ラット及びサルの肝 S9 画分に本薬（5 µmol/L）を添加し、37℃で 48 時間インキュベートしたとき、6 時間後には未変化体は検出されず、複数のピーク（代謝物又は分解生成物：いずれも構造不明）が検出された（参考 CTD4.2.2.4-3）。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿中及び糞中排泄

ラットに <sup>33</sup>P 標識した本薬（10 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与放射能に対する放射能の尿中排泄の割合は、投与 12 時間後までで 78%、投与 127 時間後までで 153%であり、糞中への排泄は投与 127



時間後まで認められなかった（参考 CTD4.2.2.5-1）。以上より、本薬由来物質の主な排泄経路は尿中排泄であることが示唆された。

#### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬及び代謝物の乳汁移行性については検討されていないが、核酸医薬品は乳汁中に移行することが報告されていること（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2021; 52: 150-63）を踏まえると、本薬又はその代謝物が乳汁中に移行する可能性は否定できないと考える、と申請者は説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の薬物動態について特段の問題は認められないと判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の濃度及び用量はリンカー部分を含むオリゴヌクレオチドの量として示し、*in vivo* 試験では溶媒として特に記載するものを除き生理食塩液が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた本薬の単回投与毒性試験が実施され、本薬の概略の致死量はラットで 540 mg/kg、サルで 287 mg/kg 超と判断された（表 13）。

表 13 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	0、10、26、54、100、260、540、800	死亡：800 (5/16 例)、540 (3/18 例) 800：腹腔内出血 ≥540：不規則呼吸、嗜眠、横臥、後肢振戦	540	参考 4.2.3.1-1
雌雄カニクイザル	静脈内 <sup>a)</sup>	0、2.9、8.6、28.7、86.2、287	≥86.2：単球数・網状赤血球数低値、リンパ球高値、脾臓・肝臓・リンパ節・胸腺・骨髄・脈絡叢・副腎におけるマクロファージ空胞化 287：赤血球数・血色素量・ヘマトクリット・血小板数低値、平均血小板容積高値、コレステロール・γ-グルタミルトランスフェラーゼ・血清蛋白・アルブミン・グロブリン・無機リン低値	>287	参考 4.2.3.1-2

a) 本薬を 0、1、3、10、30、100 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、その後 0、0.0013、0.0039、0.013、0.039、0.13 mg/kg/分で 24 時間連続静脈内投与した。用量は本薬の総投与量として示す。

##### 5.2 反復投与毒性試験

ウサギ（9 カ月）及びイヌ（9 カ月）を用いた反復硝子体内投与毒性試験、ラット（7 日間）及びサル（7 日間）を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 14）。なお、提出された静脈内投与の 2 試験において、本薬投与時の主な所見に差異は認められなかったため、サルを用いた試験成績のみを記載する。

硝子体内投与時の主な毒性所見は、網膜又は視索における空胞化であり、PEG に起因する所見である（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83）と判断された。また、ラニビズマブ併用群で認められた炎症所見は、ヒトタンパクであるラニビズマブに対する免疫反応と判断された。

なお、ウサギ及びイヌを用いた9カ月間反復硝子体内投与毒性試験での無毒性量（ウサギ：1.5 mg/眼、イヌ：1.0 mg/眼）における本薬の全身曝露量（AUC<sub>last</sub>）は、臨床用量（2 mg/月）硝子体内投与時（CTD5.3.3.2-2：ISEE2008 試験）の全身曝露量（AUC<sub>t</sub>：113424 ng・h/mL）と比較して、ウサギで0.027倍、イヌで0.037倍であった。

表 14 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
雌雄ウサギ (NZW)	硝子体内	9 カ月 (1 回/4 週) + 休薬 4 週 <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup> 、0.15、0.5、1.5 mg/眼	1.5：網膜空胞化、びまん性網膜萎縮 回復性：あり	1.5 mg/眼	4.2.3.2-1
			本薬／ ラニビズマブ 1.5/0.3 mg/眼	暗順応下における網膜電図での振幅の低下・ 潜時の延長、網膜空胞化、びまん性網膜萎縮、 眼房の線維蓄積、白内障、脈絡膜慢性炎症、 後眼房膿瘍、脳視索空胞化	—	
雌雄イヌ (ビーグル)	硝子体内	9 カ月 (1 回/4 週) + 休薬 4 週 <sup>c)</sup>	0 <sup>b)</sup> 、0.3、1.0、3.0 mg/眼	≥1.0：網膜空胞化 3.0：脳視索空胞化 回復性：網膜空胞化は回復性なし	1.0 mg/眼	4.2.3.2-2
			本薬／ ラニビズマブ 3.0/0.5 mg/眼	網膜空胞化	—	
雌雄カニクイザル	持続静脈内 <sup>d)</sup>	7 日 + 休薬 14 日 <sup>e)</sup>	0、141、423、1410 mg/kg	死亡：1410 (6/10 例) 心嚢水膜、胸水・腹水貯留、心臓・腎臓・空腸の褪色、尿における顆粒状・硝子円柱、リンパ節・脾臓・腎臓・肝臓の肥大、心臓・肺の赤色化・出血・浮腫  ≥141：アルブミン・グロブリン・アルブミン／グロブリン比・血漿蛋白・網状赤血球数低値、赤血球連銭形成増加、肝臓・脾臓・腎臓・副腎重量の高値、胸腺重量の低値、腎臓皮質の肥大・過形成・好酸性化、副腎におけるマクロファージの好塩基性空胞化、胸腺におけるリンパ組織の萎縮 ≥423：活性化部分プロトロンビン時間の延長、コレステロール・赤血球パラメータ低値、腋窩リンパ節重量高値・水腫、肝臓・腎臓退色、リンパ節大型化、肺赤色化 1410：黒色水様便、活動性低下、発赤、腫脹、円背位、嗜眠、眼窩周囲・陰嚢の腫脹・浮腫、呼吸困難、浅速呼吸、四肢脱力、プロトロンビン時間の延長、血小板数・好中球数・リンパ球数・白血球数・トリグリセリド低値、肺・心臓重量高値、肺胞腔・心筋出血、精巣上体・精嚢の浮腫、心臓・精巣・膈・子宮頸部におけるマクロファージの好塩基性空胞化  回復性： 赤血球数・網状赤血球数・アルブミン・グロブリン低値、連銭形成、肝臓・腎臓褪色、リンパ節大型化については回復性が認められなかった	< 141 mg/kg	参考 4.2.3.2-4

—：無毒性量は求められなかった。

a) 本薬 0、1.5 mg/眼投与群で設定された。

b) リン酸緩衝生理食塩液

c) 本薬 0、3.0 mg/眼投与群で設定された。

d) 本薬 0、10、30、100 mg/kg の静脈内投与後、0、131、393、1310 mg/kg を 7 日間持続静脈内投与した。用量は本薬の総投与量として示す。

e) 本薬 0、1410 mg/kg 群で設定された。

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核試験が実施され、遺伝毒性は陰性であることが示された(表 15)。

表 15 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0、48.8、148.8、496.3、 1226.3、4712.5 (µg/plate)	陰性	参考 4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+ (4 時間)	0、135、235、451、889、1050、 1190、1300 (µg/mL)	陰性	参考 4.2.3.3.1-2
			S9- (20 時間)			
in vivo	げっ歯類を用いた骨髄小核試験	雌雄マウス (ICR)		0 <sup>a)</sup> 、94、188、376 (mg/kg、静脈内、1 回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) リン酸緩衝生理食塩液

## 5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されなかった。申請者は、以下の点を踏まえ、本薬投与による発がんリスクは低いと説明している。

- 本薬 2 mg を Q4W で硝子体内投与したときの定常状態における血漿中  $C_{max}$  (0.347 µg/mL、CTD5.3.3.2-2：ISEE2008 試験) 及び本薬がヒトにおいて全身で最小薬理作用を示す血漿中濃度 (1.3 µg/mL<sup>9)</sup>) を踏まえると (3.1.1.2 参照)、本薬が投与局所以外の臓器において薬理作用を示す可能性は低い。
- 本薬と同様に C5 阻害を示すモノクローナル抗体薬であるエクリズマブ及びラブリズマブの反復投与毒性試験において、細胞傷害、免疫調節作用、内分泌系への影響、細胞増殖等のがん原性リスクを示唆する所見は認められていない (平成 22 年 2 月 18 日付けソリス点滴静注 300 mg 審査報告書、令和元年 5 月 16 日付けユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書)。
- 本薬の遺伝毒性は「陰性」であり (5.3 参照)、ウサギ及びビヌ 9 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において増殖性病変等の前がん病変は認められていない (5.2 参照)。
- 本薬と同様に PEG 化され、かつ、同じ化学修飾である糖鎖の 2'-O-メチル化又は 2'-フルオロ化を持つ核酸医薬品であるペガブタニブナトリウムは、反復投与毒性試験において前腫瘍性及び腫瘍性変化は認められていない (平成 20 年 4 月 9 日付けマクジェン硝子体内注射用キット 0.3 mg 審査報告書)。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 16)。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット：1.2 mg/kg/日、ウサギ：1.2 mg/kg/日) における本薬の曝露量 ( $AUC_{last}$ ) は、本薬 2 mg を Q4W で硝子体内投与したとき (CTD5.3.3.2-2：ISEE2008 試験) の曝露量 ( $AUC_T$ : 113424 ng・h/mL) と比較して、それぞれラットで 14 倍及びウサギで 9 倍であった。

なお、本薬が投与局所以外において薬理作用を示す可能性は低いと考えられること (5.4 参照)、本薬の対象患者が主に高齢者であること等を踏まえ、受胎能及び初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

9) カニクイザルを用いた検討から血漿中本薬濃度が 130 µg/mL を超えると最大の薬理作用が認められたこと、本薬のカニクイザルにおける C5 阻害作用はヒトにおける 1/10 程度であったこと、及びヒト血清を用いた検討において最小薬理作用が認められた本薬濃度は最大反応を示した本薬濃度の 1/10 程度であったことを考慮して算出した。

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 21 日	0 <sup>a)</sup> 、0.1、0.4、 1.2	母動物： 特記所見なし 胚・胎児： ≧0.1：胸腰部短小過剰肋骨 <sup>b)</sup>	親動物（一般毒性）：1.2 胚・胎児発生：1.2	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 7 日～19 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 29 日	0 <sup>a)</sup> 、0.12、0.4、 1.2	母動物： 特記所見なし 胚・胎児： 特記所見なし	親動物（一般毒性）：1.2 胚・胎児発生：1.2	4.2.3.5.2-4

a) リン酸緩衝生理食塩液

b) 本試験における胸腰部短小過剰肋骨の胎児における発生率（4.24～16.23%）は、試験実施施設における背景値（0～49.9%）の範囲内であった。

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 光毒性試験

以下の点を踏まえ、本薬の光毒性リスクは低いと判断された。

- 本薬は UVC 領域の 260 nm 付近に吸光のピークを有するが、外界から眼球内に侵入した光は角膜、前房及び水晶体でほとんどが吸収されること（Int J Toxicol 2002; 21:501-9）及び本薬の硝子体内投与後の全身における曝露量（6.2.3 参照）を踏まえると、光毒性のリスクは低いと考えられる。

### 5.6.2 局所刺激性試験

ウサギ及びイヌを用いた 9 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において、局所刺激性に関連した病理組織学的所見は認められず（5.2 参照）、本薬の局所刺激性のリスクは低いと判断された。

### 5.6.3 不純物の安全性評価

以下の点を踏まえ、原薬中に安全性確認の閾値を上回り残留する不純物群（2.R.1 参照）について安全性が評価され、安全性上の懸念は低いと判断された。

- 臨床使用時を超える不純物群を含有する本薬を用いたイヌ 9 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において一般毒性が評価され、不純物群によると考えられる明らかな毒性所見は認められなかった（5.2 参照）。
- 細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験において、臨床使用時を超える不純物群を含有する本薬を用いて遺伝毒性が評価され、陰性であった（5.3 参照）。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 網膜及び視索の空胞化

申請者は、ウサギ及びイヌを用いた 9 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において認められた網膜及び視索の空胞化の各発生機序とヒトにおける安全性について、以下のとおり説明している。

PEG 化分子はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、リソソーム経路を介した処理等を経て活性部分であるオリゴヌクレオチドが分解されるが（Toxicol Lett 2019; 317: 120-9）、分解又は排泄されなかった PEG は細胞質内に留まり空胞として観察されることが報告されている（Drug Discov Today 2014; 19: 1623-31）。PEG 化医薬品を用いた毒性試験では様々な組織において細胞の空胞化が認められており（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83）、網膜における空胞化は本薬の PEG に起因し観察されたものと考えら

れる。また、網膜の神経節細胞の軸索は脳内に伸びて視索を形成することが知られており（ASN Neuro 2014; 6: 1-26）、視索において認められた空胞化は、網膜における空胞化に続発し網膜神経節細胞の一部である視索に同様の所見が認められたものと考えられる。

イヌにおいて網膜の空胞化が発現した用量に相当するヒト投与量の推定値 0.54 mg/眼は、ヒト臨床用量 2 mg/眼と比較し低いことから、ヒトにおいても臨床使用時にこれらの所見が発現する可能性は否定できない。しかしながら、他の PEG 化医薬品の毒性試験で認められる空胞化は、組織の機能や細胞の変性、壊死といった形態学的異常とは関連せず、機能的には影響がないことが報告されている（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83）。また、本薬の毒性試験においても視索には空胞化以外の所見は認められていない。以上より、これらの所見がヒトの視覚に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

ウサギ及びイヌを用いた9カ月間反復硝子体内投与毒性試験の本薬単独投与群において、眼科学的検査、眼圧検査及び網膜電図検査に変化は認められず、病理組織学的変化を除き、視機能への影響を示唆する所見は認められていない（5.2参照）。ただし、イヌにおいて網膜の空胞化が発現した用量に相当するヒト投与量は臨床用量と比較し低いことからヒトにおいて網膜及び視索の空胞化が発現する可能性は現時点では否定できないと考える。本薬投与による眼への影響については引き続き7.R.4.1項において議論する。

#### 5.R.2 ラットの胚・胎児毒性試験で認められた胸腰部短小過剰肋骨について

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、最低用量群から、用量依存性に胸腰部短小過剰肋骨が認められたことから、機構は、当該所見の発生機序及び妊婦に本薬を投与したときの胚・胎児への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明している。

臨床曝露量に相当する曝露が得られた 0.1 mg/kg/日以上で胸腰部短小過剰肋骨が認められた。ラットにおいて本薬は薬理作用を示さないことから（3.1.1.3 参照）、当該所見は本薬のオフターゲット作用により発現した可能性があると考ええる。しかしながら、ヒトにおいて胸腰部過剰肋骨は出生児の概ね 1%で発現しているものの、通常無症状であると報告されていること（Childs Nerv Syst 2016; 32: 781-5）から、毒性学的意義は低いと考える。

機構は、申請者の説明に加え、当該所見が試験実施施設の背景値の範囲内であったこと（表 16）等を踏まえると、妊婦への投与時に当該所見が安全性上の懸念となる可能性は低いと判断した。

### 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

#### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中本薬濃度は、ハイブリダイゼーション比色検出法（定量下限：3.4 又は 5.6 ng/mL）及び ECL（定量下限：3.36 ng/mL）を用いて測定された。

第Ⅲ相試験（ISEE2008 試験）で使用された製剤と市販予定製剤の処方は同一である。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、外国人新生血管型 AMD 患者を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-1 試験 : OPH2000 試験) 及び外国人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD5.3.3.2-2 : ISEE2008 試験) が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績も提出された。特に記載のない限り、本薬の投与量はナトリウム及びリンカー部分を含むオリゴヌクレオチドの量として、本薬の生体試料中の濃度はリンカー部分を含むオリゴヌクレオチドの濃度として示す。

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

#### ①血漿タンパク結合

$\alpha_1$ -酸性糖タンパク (25  $\mu\text{mol/L}$ ) 又はヒト血清アルブミン (600  $\mu\text{mol/L}$ ) に本薬 (0~125  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、本薬のタンパク結合が検討された結果、15.6  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度において  $\alpha_1$ -酸性糖タンパク及びヒト血清アルブミンへの弱い結合が示された (参考 CTD4.2.2.3-3)。

#### ②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト血清に本薬 (1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、37°C で 72 時間インキュベートしたとき、72 時間後の未変化体残存率は本薬濃度に依存せず 83~121% であり、本薬 100  $\mu\text{mol/L}$  添加時の試料中の未変化体に対する代謝物のピーク面積に対する割合は 6% であった (参考 CTD4.2.2.4-1)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (5  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、37°C で 90 分間インキュベートしたとき、本薬は安定であり、代謝物及び分解物は検出されなかった (参考 CTD4.2.2.4-2)。

ヒト肝 S9 画分に本薬 (5  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、37°C で 48 時間インキュベートしたとき、未変化体の残存率は 24 時間後で 48% であり、48 時間後では未変化体は検出されなかった。6 及び 24 時間後の試料中において代謝物又は分解物 (構造不明) が検出された (参考 CTD4.2.2.4-3)。

本薬は他のオリゴヌクレオチド (Drug Metab Dispos 2022; 50: 888-97, Expert Opin Drug Metab Toxicol 2021; 17: 1281-92) と同様にエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって、より短鎖のオリゴヌクレオチドに分解されると考えられる、と申請者は説明している。

#### ③酵素阻害作用及び誘導作用

本薬 (0.000203~4  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下において、遺伝子組換えヒト CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系と各分子種に対する基質<sup>10)</sup> をインキュベートし、本薬の各分子種に対する阻害作用が検討された結果、本薬は CYP1A2 及び 2D6 に対して阻害作用を示し (本薬 4  $\mu\text{mol/L}$  における阻害率はそれぞれ 46 及び 47%)、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (参考 CTD4.2.2.6-1)。

ヒト肝細胞に本薬 (0.3~100  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用について、mRNA 発現量を指標として検討された。その結果、本薬により、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量はそれぞれ最大で 2.32、2.07 及び 2.15 倍に上昇した (CTD4.2.2.6-2)。

10) CYP1A2: フェナセチン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルフアン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

上記の検討結果に加え、GA を伴う萎縮型 AMD 患者に本薬 2 mg を試験眼に 1 カ月間隔で硝子体内投与したときの本薬の血漿中  $C_{\max}$  (347 ng/mL (0.0269  $\mu$ mol/L)) (6.2.3 参照) を踏まえると、上記で検討された代謝酵素を介した薬物相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

### 6.2.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : OPH2000 試験<2008 年 10 月～2009 年 12 月>)

外国人新生血管型 AMD 患者<sup>11)</sup> (薬物動態評価例数 60 例) を対象に、ラニビズマブ併用下<sup>12)</sup> で本薬 0.03～3 mg を硝子体内投与したときの初回投与時の血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。なお、0.03 mg 群では、全被験者のいずれの評価時点においても本薬は検出されなかった。

表 17 外国人新生血管型 AMD 患者に本薬を硝子体内投与したときの初回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例 数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (day) <sup>a)</sup>	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{\text{last}}$ (ng·day/mL)	$AUC_{\text{inf}}$ (ng·day/mL)
0.3	19	21.9±7.8 19.7 (12.7, 35.9)	6.8 (0.1, 8.9)	13.7±3.6 13.2 (9.5, 20.3) <sup>b)</sup>	233±161.6 200.1 (24.9, 569.2)	518.5±136.9 537.8 (273.9, 678.5) <sup>b)</sup>
1	16	73.1±25.1 68.6 (36.6, 118.8)	5.4 (1.9, 7.9)	13.5±6.4 12.5 (6.1, 33.9)	1164.1±337.4 1092.7 (631.5, 1884)	1589±543.9 1425.3 (860.5, 2659.3)
2	15	68.4±39.5 65.5 (0, 140.6)	6.8 (0.2, 9.9) <sup>c)</sup>	15.5±6.8 13 (7.4, 31) <sup>d)</sup>	999.9±718.8 993 (0 <sup>e)</sup> , 2460.9)	1948.4±543.5 1995.5 (1147.7, 2999) <sup>d)</sup>
3	7	97.3±73.0 101.5 (14.3, 223.4)	6.9 (2.8, 9.9)	14.5±5.2 13.5 (10, 23) <sup>f)</sup>	1643.4±1585.6 1645.9 (75.9, 4257.4)	3349.6±2433.4 2249.1 (620.6, 6150.1) <sup>f)</sup>

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）、定量下限値（3.4 又は 5.6 ng/mL）未満のデータは 0 としてパラメータを算出

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 9 例、c) 14 例、d) 10 例、e) 初回投与後の血漿中濃度がいずれの測定時点でも定量下限未満であった、f) 5 例

### 6.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.3.2-2: ISEE2008 試験<2020 年 6 月～2023 年 8 月>)

外国人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者<sup>13)</sup> (薬物動態評価例数 10 例) に本薬 2 mg を 1 カ月間隔又は 2 カ月間隔で硝子体内投与したときの定常状態における血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。また、尿中の本薬濃度が検討されたが、いずれの被験者においても定量下限未満であった。

表 18 外国人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者に本薬を硝子体内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

投与 間隔	例 数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (day)	$t_{1/2}$ (day)	$AUC_{\tau}$ (ng·day/mL)	CL/F (L/day)	$V_z/F$ (L)
1 カ月 間隔	8	399±238 289 (175, 825)	2.91 (1.03, 7.00) <sup>a)</sup>	7.85±2.53 6.67 (5.96, 12.2) <sup>b)</sup>	5029±1858 5030 (2398, 8166) <sup>c)</sup>	0.453±0.191 0.398 (0.245, 0.834) <sup>c)</sup>	5.10±2.47 5.68 (2.11, 7.76) <sup>b)</sup>
2 カ月 間隔	2	218, 357	3.90, 4.01	6.17, 7.56	2880, 3879	0.516, 0.694	4.59, 7.57

1 カ月間隔 上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：（最小値、最大値）、2 カ月間隔は個別値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 5 例、c) 7 例

11) 試験眼が以下を満たす 50 歳以上の中心窩脈絡膜血管新生を伴う AMD と診断された患者が対象とされた。

・最高矯正視力 (Snellen 指標) が 20/200 から 20/63。

・病変の総面積が 5 視神経乳頭面積以下であり、うち少なくとも 50% が活動性脈絡膜血管新生。

12) ラニビズマブ 0.5 mg を硝子体内投与した後、30 分以上空けて本剤を硝子体内投与するとされた。

13) 試験眼が以下を満たす 50 歳以上の GA を伴う萎縮型 AMD 患者が対象とされた。なお、試験中に脈絡膜血管新生が発現した場合、当該患者は VEGF 阻害薬を投与し試験継続するとされた。

・GA が中心窩の中心点を含まない。

・眼底自発蛍光法で測定したスクリーニング時の GA 総面積が 2.5 mm<sup>2</sup> 以上 17.5 mm<sup>2</sup> 以下 (1 視神経乳頭面積以上 7 視神経乳頭面積以下)。

・複数の GA が認められる場合、少なくとも 1 つの GA 面積が 1.25 mm<sup>2</sup> 以上 (0.5 視神経乳頭面積以上)。

・中心窩の中心から半径 1500  $\mu$ m 以内に GA が存在する。

・最高矯正視力 (Snellen 指標) が 20/320 から 20/25。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の薬物動態及び薬力学の民族差について

本申請において日本人に本薬を投与したときの薬物動態及び薬力学に関する試験成績は提出されていない。申請者は、本薬の薬物動態及び薬力学的作用に民族差が生じる可能性について、以下のように説明している。

以下の点を踏まえると、本薬の薬物動態及び薬力学において臨床的に問題となるような民族差が生じる可能性は低いと考える。なお、現在実施中である日本人を対象とした国内臨床試験（7.R.7 参照）において、薬物動態を検討する予定である。

- 本薬は硝子体内に局所投与されることから、作用部位である眼内への吸収過程に民族差が生じる可能性は低いこと。
- 眼球の大きさや構造は日本人と欧米人で大きな差異はないこと（J Ophthalmol 2014; 2014: 503645、照明学会誌 1997; 81: 488-92）、また、日本人と白人ではメラニンの量に差があるものの、本薬のメラニン親和性は低いと考えられること（4.2.1 参照）から、本薬の眼組織への分布において民族差が生じる可能性は低いこと。
- 本薬は硝子体から網膜を含む他の眼組織に移行した後、眼房水や網膜を経由して一部が血漿中に緩徐に排出されると考えられるが、本薬の全身での血漿中濃度は硝子体内濃度と比較して非常に低いと想定されることから、臨床上問題となるような全身曝露量の民族差が生じる可能性は低いと考えること。
- 本薬の代謝にはシトクロム P450 等の薬物代謝酵素は関与しないこと。
- 本薬の臨床試験では薬力学的な検討は実施していない。本薬の標的である C5 には遺伝子多型が存在しているものの、AMD の発症に関連する C5 の遺伝子多型は報告されておらず、また、本薬が結合する C5 の結合ドメインに関する探索的な検討により結合が示唆された結合ドメインの残基（K882 及び K1578）については、遺伝子多型の存在は報告されていないことから、C5 の遺伝子多型が本薬の薬力学的作用に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

機構は、以下のように考える。

本薬の薬物動態に臨床的に問題となるような民族差が生じる可能性は低いとの申請者の説明は理解可能である。また、本薬の薬力学についても、申請者の説明は理解可能であるものの、今後、本薬の薬力学に影響を及ぼす遺伝子多型や民族的要因が明らかとなった場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

### 6.R.2 免疫原性について

申請者は、本薬の免疫原性について以下のように説明した。

本申請において提出した臨床試験においては、本剤投与時の ADA について検討していない。現在実施中の海外第Ⅲ相試験（ISEE2009 試験<sup>14)</sup>）における本剤投与時の本薬、ARC672 及び PEG に対する ADA 発現状況は表 19 のとおりであった。ADA 陽性例における有効性、安全性及び薬物動態は現時点で評価していないものの、ADA の発現例が少ないことを踏まえると、本薬の免疫原性が臨床上問題となる可能

14) ISEE2008 試験を完了した被験者を対象に、本薬 2 mg を 18 カ月にわたって毎月硝子体内投与した際の長期安全性の評価を目的とした非遮蔽継続試験。



性は低いと考える。なお、現在実施中の国内臨床試験（7.R.7 参照）においても本剤投与時の ADA 発現状況について評価する予定である。

表 19 ADA の発現状況

	抗本薬抗体	抗 ARC672 抗体	抗 PEG 抗体
ADA 陰性例	180 (98.9)	182 (100)	180 (98.9)
ADA 陽性例 <sup>a)</sup>	2 (1.1)	0	2 (1.1)

発現例数（発現割合（%））

a) ベースライン時に ADA 陰性であり本薬投与後に陽性となった被験者、及びベースライン時に ADA 陽性であり本薬投与後の ADA 力価がベースラインの 4 倍以上であった被験者

機構は、以下のように考える。

臨床試験における ADA の発現状況の検討例数、及び ADA 陽性を示した患者は極めて限られていることを踏まえると、現時点では本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難である。したがって、当該内容については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

## 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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す海外試験の成績が提出された。

表 20 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	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	OPH2000 試験 5.3.3.2-1	I	新生血管型 AMD 患者	60	パート 1：本剤 0.03、0.3、1 又は 3→1 mg を計 6 回 IVT パート 2：本剤 0.3、1、2 又は 3→1 mg を計 6 回 IVT	安全性 忍容性 薬物動態
評価	海外	OPH2001 試験 5.3.5.2-1	I	GA を伴う萎縮型 AMD 患者	47	本剤 0.3 又は 1 mg を計 5 回 IVT	安全性 忍容性
評価	海外	OPH2003 試験 5.3.5.1-1	II	GA を伴う萎縮型 AMD 患者	286	パート 1：本剤 1、2 mg 又はシヤム処置を Q4W で IVT (18 カ月時まで) パート 2：本剤 2、4 mg 又はシヤム処置を Q4W で IVT (18 カ月時まで)	有効性 安全性
評価	海外	ISEE2008 試験 5.3.5.1-2	III	GA を伴う萎縮型 AMD 患者	448	本剤 2 mg 又はシヤム処置を Q4W で IVT (12 カ月時まで) →本剤 2 mg を Q4W で IVT、本剤 2 mg 又はシヤム処置 を交互に Q4W で IVT、シヤム処置を Q4W で IVT (23 カ月時まで)	有効性 安全性

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.2-1：OPH2000 試験＜2008 年 10 月～2009 年 12 月＞）

外国人新生血管型 AMD 患者<sup>15)</sup>（目標症例数最大 76 例、パート 1 最大 24 例、パート 2 最大 52 例）を対象に、ラニビズマブ 0.5 mg 併用下で本剤を反復硝子体内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、多施設共同非遮蔽非対照試験（パート 1：用量漸増試験、パート 2：並行群間比較試験）が海外<sup>15)</sup>で実施された（薬物動態／薬力学の試験成績については 6.2.2 参照）。

用法・用量について、パート 1 ではラニビズマブ 0.5 mg 併用下で本剤 0.03、0.3、1 又は 3→1<sup>16)</sup> mg を試験眼に計 6 回<sup>17)</sup>硝子体内投与、パート 2 ではラニビズマブ 0.5 mg 併用下で本剤 0.3、1、2 又は 3→

15) 米国、フランス、イスラエル、オーストラリア及びラトビア。

16) アプタマーの二量体化が生じる可能性があったため、試験実施中に治験実施計画書が改訂され、本剤 1 mg 投与に変更された。

17) 当初は計 3 回（投与初日、投与開始 4 週及び 8 週時点）の投与が計画されていたものの、試験実施中に治験実施計画書が改訂され、計 6 回（投与初日、投与開始 4 週、8 週、12 週、16 週及び 20 週時点）の投与に変更された。

1<sup>16)</sup> mg を試験眼に計 6 回<sup>17)</sup> 硝子体内投与するとされた。最終評価時点は最終投与 30 日後又は最終フォローアップ来院時 (24 週時点) のいずれか遅い時点とされた。

登録症例のうち 1 回以上治験薬が投与された 60 例 (パート 1 17 例: 本剤 0.03 mg 群 3 例、0.3 mg 群 6 例、1 mg 群 5 例、3→1 mg 群 3 例、パート 2 43 例: 0.3 mg 群 13 例、1 mg 群 11 例、2 mg 群 15 例、3→1 mg 群 4 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はパート 2 の本剤 0.3 mg 群 2 例に認められ、中止理由は有害事象、治験担当医師の判断が各 1 例であった。

有害事象はパート 1 及びパート 2 を統合して解析され、本剤 0.03 mg 群 67% (2/3 例)、0.3 mg 群 95% (18/19 例)、1 mg 群 81% (13/16 例)、2 mg 群 67% (10/15 例)、3→1 mg 群 86% (6/7 例) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 0.3 mg 群 1 例 (心房細動・うっ血性心不全・菌血症)、1 mg 群 2 例 (脊椎圧迫骨折、筋骨格系胸痛各 1 例)、3→1 mg 群 1 例 (便秘・失神) に認められたものの、いずれも治験薬との関連性は否定された。

治験薬と関連性のある有害事象は、本剤 2 mg 群 1 例 (嚢下白内障) に認められた。

バイタルサイン (体温、呼吸数、脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧) 並びに心電図について、治験薬と関連性のある臨床的に意義のある変化は認められなかった。

### 7.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : OPH2001 試験<2009 年 7 月~2011 年 3 月>)

外国人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者<sup>18)</sup> (目標症例数最大 50 例) を対象に、本剤を反復硝子体内投与したときの安全性及び忍容性を評価するため、多施設共同非遮蔽非対照試験が海外<sup>19)</sup> で実施された。

用法・用量について、本剤 0.3 又は 1 mg を試験眼に計 5 回<sup>20)</sup> 硝子体内投与するとされた。最終評価時点は最終投与 30 日後又は最終フォローアップ来院時 (48 週時点) のいずれか遅い時点とされた。

登録症例のうち 1 回以上治験薬が投与された 47 例 (本剤 0.3 mg 群 24 例、1 mg 群 23 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は本剤 0.3 mg 群 2 例及び 1 mg 群 1 例に認められ、中止理由はいずれも同意撤回であった。

有害事象は、本剤 0.3 mg 群 92% (22/24 例)、1 mg 群 87% (20/23 例) に認められた。死亡に至った有害事象は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は本剤 0.3 mg 群 3 例 (狭心症、医療機器不具合、骨盤骨折各 1 例)、1 mg 群 2 例 (胃腸の炎症、胸痛各 1 例) に認められたものの、いずれも治験薬との関連性は否定された。

治験薬と関連性のある有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (体温、呼吸数、脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧) について、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

18) 試験眼が以下を満たす 50 歳以上の GA を伴う萎縮型 AMD 患者が対象とされた。

・ GA 面積が 0.5 視神経乳頭面積以上 7 視神経乳頭面積以下。

・ 最高矯正視力 (Snellen 指標) が 20/200 から 20/32。

19) 米国、ベルギー及びスペイン。

20) 投与初日、投与開始 4 週、8 週、24 週及び 36 週時点で投与された。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 海外第Ⅱ相試験<sup>21)</sup> (CTD5.3.5.1-1 : OPH2003 試験<2016年1月～2020年4月>)

外国人GAを伴う萎縮型AMD患者<sup>22)</sup> (目標症例数277例、パート1 77例、パート2 200例)を対象に、本剤の安全性と有効性を評価するため、無作為化二重遮蔽シャム処置対照並行群間比較試験が海外<sup>23)</sup> で実施された。

用法・用量について、パート1では、被験者を本剤1mg群、2mg群又はシャム群に1:1:1の比で無作為に割り付けた<sup>24)</sup> 後、二重遮蔽下<sup>25)</sup> で、本剤群は本剤1mg又は2mgを試験眼にQ4Wで18カ月間硝子体内投与、シャム群はQ4Wで18カ月間シャム処置<sup>26)</sup> するとされた。また、パート2では、被験者を本剤2mg群、4mg群又はシャム群に1:2:2の比で無作為に割り付けた<sup>24)</sup> 後、二重遮蔽下<sup>25)</sup> で、本剤群は本剤2mg又は4mgを試験眼にQ4Wで18カ月間硝子体内投与、シャム群はQ4Wで18カ月間シャム処置<sup>26)</sup> するとされた。

無作為化され治験薬が投与された286例 (パート1:77例 (本剤1mg群26例、2mg群25例、シャム群26例)、パート2:209例 (2mg群42例、4mg群83例、シャム群84例)) 全例がITT集団とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。12カ月時点までの試験中止例は53例 (パート1:12例 (本剤1mg群2例、2mg群5例、シャム群5例)、パート2:41例 (2mg群7例、4mg群25例、シャム群9例)) であり、主な中止理由は同意撤回28例 (パート1:7例 (1mg群1例、2mg群3例、シャム群3例)、パート2:21例 (2mg群3例、4mg群13例、シャム群5例))、治験依頼者の判断16例 (パート1:3例 (1mg群1例、2mg群2例)、パート2:13例 (2mg群3例、4mg群8例、シャム群2例)) であった。

主要評価項目は、眼底自発蛍光法により測定した3時点 (ベースライン、6カ月及び12カ月時点) のGA面積 (平方根変換) から算出したベースラインから12カ月時点までのGA面積 (平方根変換) の平均変化とされた。なお、パート1及びパート2の本剤2mg併合群とシャム併合群との比較、並びにパート2の本剤4mg群とシャム群との比較が主解析とされた。当該結果は表21のとおりであり、本剤群の方がシャム群よりもGA面積の増大を抑制することが示された。また、ベースラインから18カ月時点までのGA面積 (平方根変換) の変化量の推移は図1のとおりであった。

21) 試験開始当初は第Ⅱ/Ⅲ相試験として計画されていたものの、試験実施中にパート2を新設の上、被験者数、試験期間、主要評価項目等を変更する治験実施計画の改訂に併せ、試験の相も第Ⅱ相試験に変更された。なお、当該治験実施計画書の改訂は、12カ月時点の主要解析のためのデータベースロック前に実施された。

22) 試験眼が以下を満たす50歳以上の中心窩の中心から直径1.5mmの領域内外にGAを伴う萎縮型AMD患者が対象とされた。なお、試験中に脈絡膜血管新生が発現した場合、当該患者は試験を中止することとされた。

- ・GAが中心窩の中心点を含まない。
- ・眼底自発蛍光法で測定したスクリーニング時のGA総面積が2.5mm<sup>2</sup>以上17.5mm<sup>2</sup>以下 (1視神経乳頭面積以上7視神経乳頭面積以下)。
- ・複数のGAが認められる場合、少なくとも1つのGA面積が1.25mm<sup>2</sup>以上 (0.5視神経乳頭面積以上)。
- ・中心窩の中心から半径1500µm以内にGAが存在する。
- ・最高矯正視力 (Snellen指標) が20/320から20/25。

23) クロアチア、チェコ、エストニア、ハンガリー、イスラエル、ラトビア及び米国。

24) ベースラインの視力 (ETDRS 50文字未満、50文字以上)、ベースラインのGA面積 (4視神経乳頭面積未満、4視神経乳頭面積以上)、GAのjunctional zoneでの眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、バンド状/拡散的) を因子とする層別割付が実施された。

25) 遮蔽性を維持するために、治験担当医師等を遮蔽スタッフと非遮蔽スタッフに分けた上で、有効性及び有害事象の評価は遮蔽下で、治験薬の投与は非遮蔽下で実施された。

26) 注射針を装着していない空シリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付ける操作。

表 21 ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）の平均変化  
(OPH2003 試験、ITT 集団、MMRM)

	ベースラインの GA 面積 (mm) <sup>a)</sup>	6 カ月時点の GA 面積 (mm) <sup>a)</sup>	12 カ月時点の GA 面積 (mm) <sup>a)</sup>	平均変化 <sup>b)</sup> 、 <sup>c)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>c)</sup> 、 <sup>d)</sup>	p 値 <sup>c)</sup> 、 <sup>e)</sup>
本剤 1 mg 群 (パート 1)	2.591±0.8265 (25)	2.685±0.8231 (21)	3.055±0.6038 (18)	0.218±0.085	0.063 [-0.042, 0.168]	—
シヤム群 (パート 1)	2.623±0.6872 (26)	2.786±0.7330 (19)	3.021±0.7223 (18)	0.281±0.093		
本剤 2 mg 併合群 (パート 1・パート 2)	2.618±0.7001 (67)	2.772±0.7183 (58)	3.032±0.6643 (49)	0.292±0.077	0.110 [0.030, 0.190]	0.0072
シヤム併合群 (パート 1・パート 2)	2.633±0.7009 (110)	2.865±0.7154 (92)	3.119±0.7182 (90)	0.402±0.075		
本剤 4 mg 群 (パート 2)	2.715±0.7320 (82)	2.930±0.7483 (63)	3.083±0.7713 (55)	0.321±0.074	0.124 [0.038, 0.209]	0.0051
シヤム群 (パート 2)	2.636±0.7091 (84)	2.886±0.7145 (73)	3.143±0.7201 (72)	0.444±0.072		

—: 該当なし

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 投与群、時点、パート (パート 1、パート 2)、ベースラインの視力 (ETDRS 50 文字未満、50 文字以上)、ベースラインの GA 面積 (4 視神経乳頭面積未満、4 視神経乳頭面積以上)、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、パント状/拡散的)、投与群と時点の交互作用、パートと時点の交互作用、ベースラインの視力と時点の交互作用、ベースラインの GA 面積と時点の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時点の交互作用を固定効果とし、共分散構造として無構造を仮定し、自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。なお、本剤 4 mg 群とシヤム群の比較及び本剤 1 mg 群とシヤム群の比較では、固定効果からパート (パート 1、パート 2) 及びパートと時点の交互作用を除外した。

d) シヤム群ー本剤 1 mg 群、シヤム併合群ー本剤 2 mg 併合群、シヤム群ー本剤 4 mg 群

e) 群間の多重性は Hochberg の方法により、両側 5% に調整された。

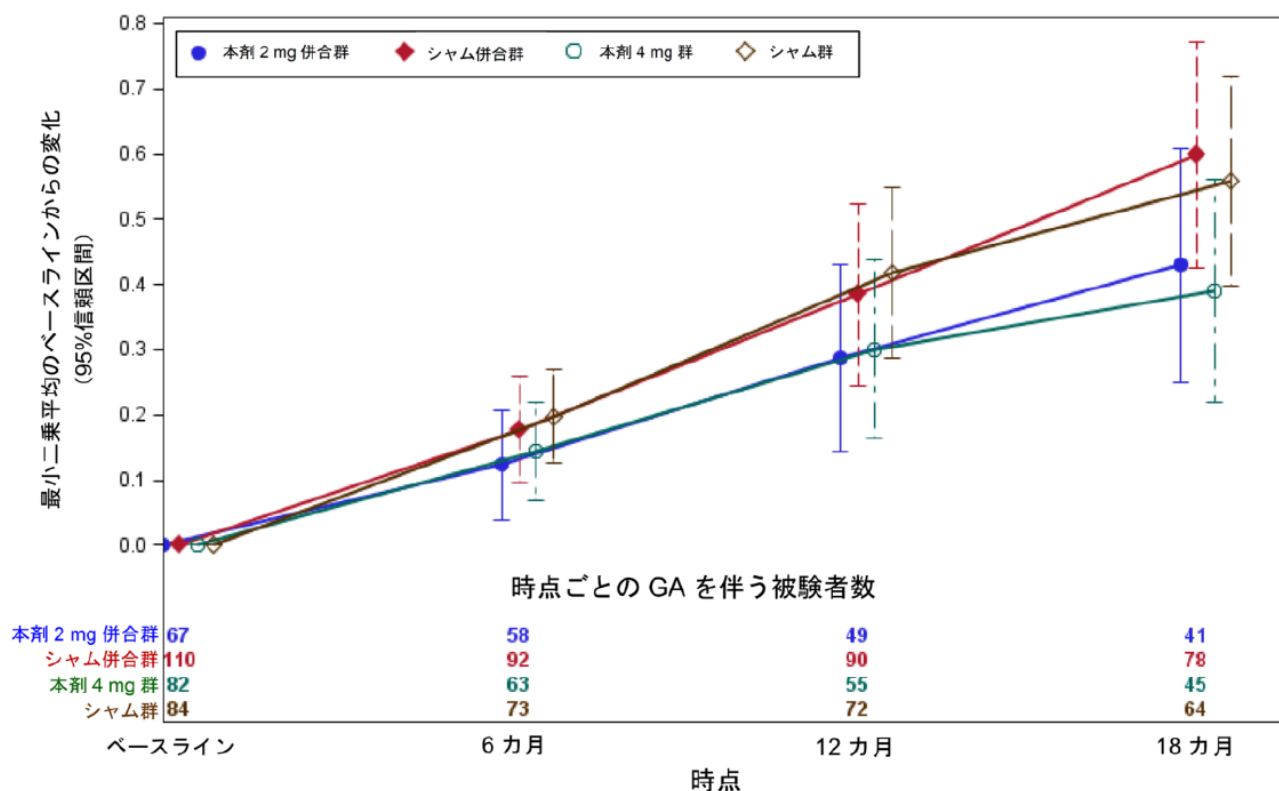


図 1 ベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）の変化量の推移  
(OPH2003 試験、ITT 集団、MMRM)

18 カ月時点までの有害事象は、試験眼ではパート 1 の本剤 1 mg 群 46.2% (12/26 例)、2 mg 群 44.0% (11/25 例)、シヤム群 23.1% (6/26 例)、パート 2 の 2 mg 群 66.7% (28/42 例)、4 mg 群 73.5% (61/83 例)、シヤム群 46.4% (39/84 例) に認められ、眼以外ではパート 1 の 1 mg 群 42.3% (11/26 例)、2 mg 群 52.0% (13/25 例)、シヤム群 53.8% (14/26 例)、パート 2 の 2 mg 群 66.7% (28/42 例)、4 mg 群 63.9% (53/83 例)、シヤム群 61.9% (52/84 例) に認められた。死亡に至った有害事象はパート 2 の本剤 2 mg 群 1 例 (脳梗塞)、パート 2 の 4 mg 群 1 例 (交通事故) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 22 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (OPH2003 試験、18 カ月時点まで、安全性解析対象集団)

		投与群	発現状況	内訳
試験眼	パート 1	本剤 1 mg 群	0% (0/26 例)	—
		本剤 2 mg 群	0% (0/25 例)	—
		シヤム群	0% (0/26 例)	—
	パート 2	本剤 2 mg 群	2.4% (1/42 例)	虚血性視神経症 1 例
		本剤 4 mg 群	1.2% (1/83 例)	網膜剥離 1 例
		シヤム群	0% (0/84 例)	—
眼以外	パート 1	本剤 1 mg 群	11.5% (3/26 例)	下部消化管出血・心室性期外収縮・椎間板突出・腰部脊柱管狭窄、脳血管発作各 1 例
		本剤 2 mg 群	16.0% (4/25 例)	脳血管発作・上部消化管出血、蜂巣炎・慢性閉塞性肺疾患、大腿骨骨折・尺骨骨折、胆石症各 1 例
		シヤム群	26.9% (7/26 例)	冠動脈疾患・転倒・大腿骨骨折、腹部ヘルニア・腰髄神経根障害、大腸狭窄・遠隔転移を伴う膵癌、脳血管発作・胆嚢炎、高血糖、低ナトリウム血症、不安各 1 例
	パート 2	本剤 2 mg 群	14.3% (6/42 例)	無力症・転倒・胸痛、急性心筋梗塞、蜂巣炎、肺炎、膀胱癌、失神各 1 例
		本剤 4 mg 群	22.9% (19/83 例)	大腸菌性尿路感染・僧帽弁狭窄症・敗血症、胆管結石・虚血性脳卒中、慢性閉塞性肺疾患・肺炎、肺炎・尿路性敗血症、大腿骨骨折・股関節部骨折、骨転移・前立腺癌第 4 期、失血性貧血、心筋梗塞、大腸炎、消化管壊死、膀胱炎、憩室炎、兎径部膿瘍、肺炎、誤嚥性肺炎、敗血症、肋骨骨折、脳血管発作、浮動性めまい各 1 例
		シヤム群	25.0% (21/84 例)	慢性閉塞性肺疾患 2 例、背部痛・遠隔転移を伴う肺癌・副腎転移・中枢神経系転移、冠動脈疾患・胃腸出血・幻覚、慢性閉塞性肺疾患・肺炎・尿路感染、糞塊・左室不全、虫垂粘液嚢胞・脳血管発作、誤嚥性肺炎・呼吸窮迫、転倒・頭部損傷、肺の悪性新生物・気胸、冠動脈疾患、下痢、胃食道逆流性疾患、小腸閉塞、尿路感染、上肢骨折、腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、乳癌、脳出血、鎖骨下動脈狭窄各 1 例

発現状況：発現割合 (発現例数/評価例数)、内訳：発現例数 (うち治験薬との関連性のある例数)、—：該当なし

治験薬と関連性のある有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧) 並びに心電図について、治療群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

## 7.3 第Ⅲ相試験

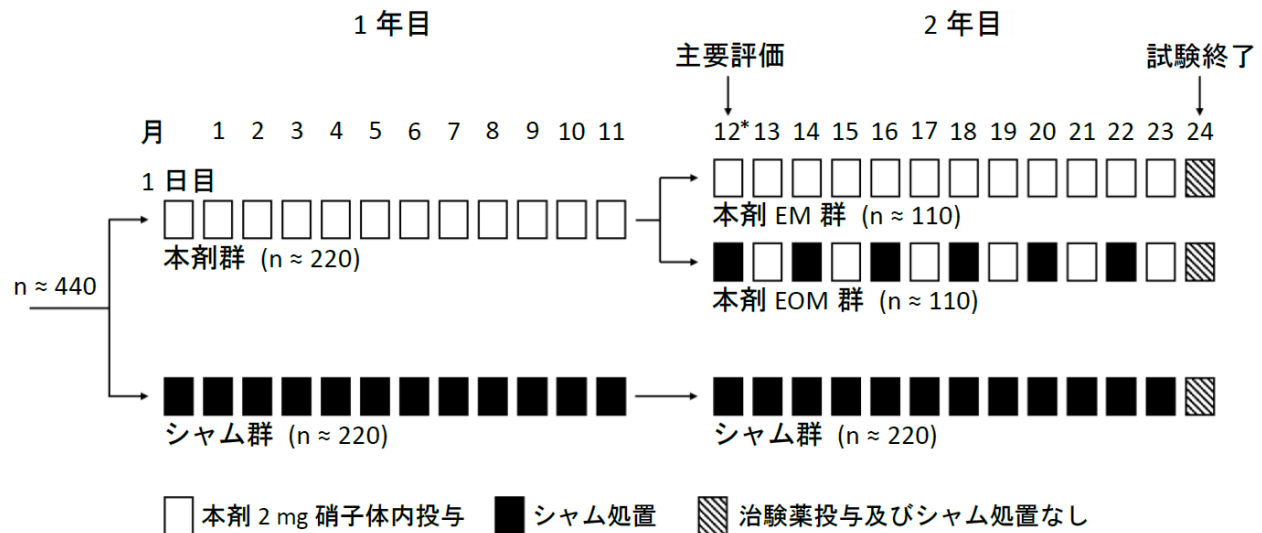
### 7.3.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-2 : ISEE2008 試験<2020 年 6 月～2023 年 8 月>)

外国人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者<sup>13)</sup> (目標症例数 400 例<sup>27)</sup>、各群 200 例) を対象に、本剤の安全性と有効性を評価するため、無作為化二重遮蔽シヤム処置対照並行群間比較試験が海外<sup>28)</sup> で実施された。

27) 群間差を 0.11、標準偏差を 0.285、両側有意水準 5% としたとき、各群 200 例を組み入れた場合検出力は 97.1% となる。

28) アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ラトビア、ポーランド、スペイン及び米国。

用法・用量について、12 カ月時点に主要評価項目のデータを収集するまでは、被験者を本剤群又はシヤム群に 1:1 の比で無作為に割り付けた<sup>29)</sup> 後、二重遮蔽下<sup>25)</sup> で、本剤群は本剤 2 mg を試験眼に Q4W で硝子体内投与するとされ、シヤム群は Q4W でシヤム処置<sup>26)</sup> するとされた。主要評価項目のデータを収集した後は、本剤群の被験者を本剤 EM 群又は EOM 群に 1:1 の比で再度無作為に割り付け、二重遮蔽下で、本剤 EM 群は本剤 2 mg を試験眼に Q4W で 23 カ月時点まで硝子体内投与し、EOM 群は本剤 2 mg の硝子体内投与又はシヤム処置を交互に Q4W で 23 カ月時点まで実施し、シヤム群は Q4W で 23 カ月時点までシヤム処置するとされた (図 2)。



\*2年目の投与12カ月時点の治験薬の投与は、主要評価項目に係るデータの収集及び本剤群の被験者の再無作為化後に行われた。

図 2 ISEE2008 試験デザイン

無作為化された 448 例 (本剤群 225 例、シヤム群 223 例) のうち、シヤム処置されなかったシヤム群の 1 例を除いた 447 例 (本剤群 225 例、シヤム群 222 例) が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。24 カ月時点までの試験中止例は 88 例 (本剤群 50 例、シヤム群 38 例) であり、主な中止理由は同意撤回 50 例 (本剤群 28 例、シヤム群 22 例)、有害事象 16 例 (本剤群 8 例、シヤム群 8 例)、死亡 16 例 (本剤群 9 例、シヤム群 7 例) であった。また、12 カ月以降も試験を継続した 392 例 (本剤 EM 群 96 例、本剤 EOM 群 93 例、シヤム群 203 例) が再無作為化解析対象集団とされた。

主要評価項目は、眼底自発蛍光により測定した 3 時点 (ベースライン、6 カ月及び 12 カ月時点) の GA 面積 (平方根変換) に基づき推定された平均成長速度とされた。当該結果は表 23 のとおりであり、本剤群の平均成長速度はシヤム群よりも統計学的に有意に遅く、本剤のシヤム処置に対する優越性が検証された。また、24 カ月時点までの傾向も同様であった。

29) ベースラインの視力 (ETDRS 50 文字未満、50 文字以上)、ベースラインの GA 面積 (4 視神経乳頭面積未満、4 視神経乳頭面積以上)、GA の junctional zone での眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、バンド状/拡散的) を因子とする層別割付が実施された。なお、層別化因子のうちベースラインの GA 面積について、本来 4 視神経乳頭面積未満の層に含まれる 28 例が誤って 4 視神経乳頭面積以上の層に含まれたものの、主要評価項目への影響は小さいと判断され、試験の継続が決定された。

表 23 ベースラインから 24 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）の平均成長速度  
（ISEE2008 試験、ITT 集団、MMRM）

		平均成長速度（傾き） （mm/年） <sup>a)</sup> 、 <sup>b)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>b)</sup> 、 <sup>c)</sup>	p 値
12 カ月	本剤群	0.336±0.032	0.056 [0.016, 0.096]	0.0064
	シヤム群	0.392±0.033		
24 カ月	本剤群	0.353±0.026	0.059 [0.026, 0.091]	—
	シヤム群	0.412±0.026		

—：該当なし

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 時間、投与群、ベースラインの視力（ETDRS 50 文字未満、50 文字以上）、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン（なし／限局的、パント状／拡散的）、投与群と時間の交互作用、ベースラインの視力と時間の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時間の交互作用を固定効果とし、共分散構造として無構造を仮定し、自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。

c) シヤム群－本剤群

24 カ月時点までの安全性解析対象集団における有害事象は、試験眼では本剤群 64.0%（144/225 例）、シヤム群 48.2%（107/222 例）に認められ、眼以外では本剤群 76.4%（172/225 例）、シヤム群 72.1%（160/222 例）に認められた。

死亡に至った有害事象は本剤群 4 例（胆道閉塞、神経原性ショック、慢性心不全、肺炎各 1 例）、シヤム群 5 例（心不全、脳梗塞、心肺停止、大動脈瘤、COVID-19・心不全・循環虚脱及びショック各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。

表 24 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（ISEE2008 試験、24 カ月時点まで、ITT 集団）

	投与群	発現状況	内訳
試験眼	本剤群	1.8%（4/225 例）	脈絡膜血管新生 2 例（1 例）、眼内炎、医療機器位置異常各 1 例
	シヤム群	0.9%（2/222 例）	脈絡膜血管新生、視力低下・一過性視力低下各 1 例
眼以外	本剤群	23.1%（52/225 例）	心房細動 3 例、脳血管発作、胸痛各 2 例、急性白血病、急性呼吸不全、足関節部骨折・慢性閉塞性肺疾患、大動脈瘤・バレット食道、心房粗動、心房頻脈、乳癌、うつ血性心不全、うつ血性心不全・処置による腸管穿孔、急性胆嚢炎、慢性閉塞性肺疾患、循環虚脱、クロストリジウム・ディフィシレ感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染・腰椎骨折・上肢骨折、冠動脈疾患、冠動脈疾患・膵膵ヘルニア、冠動脈不全、COVID-19・慢性肺炎、COVID-19 肺炎・肺栓塞症、細菌性膀胱炎・代謝性脳症・細菌性肺炎、穿孔性腸憩室炎、毒性物質曝露、転倒・肺栓塞症、大腿骨骨折、胃出血・肝硬変・膵膵ヘルニア・小球性貧血・嘔吐、帯状疱疹、高血圧、高血圧緊急症、椎間板突出、関節損傷・術後膿瘍・敗血症、腰椎骨折、多発骨折、正球性貧血、末梢動脈閉塞、胸水、肺炎、肺炎・呼吸不全、気胸・肺扁平上皮癌、呼吸不全、鼻副鼻腔乳頭腫、脊椎圧迫骨折・手首関節骨折、腱鞘炎、2 型糖尿病、上部消化管出血、心室性期外収縮各 1 例
	シヤム群	21.6%（48/222 例）	心房細動、変形性関節症各 2 例、急性心筋梗塞、急性心筋梗塞・慢性心不全・痔出血・大腸ポリープ・肺炎、狭心症・COVID-19、大動脈狭窄、心房細動・脳血管発作、第二度房室ブロック、第二度房室ブロック・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、基底細胞癌・結腸癌、うつ血性心不全・肺気腫・高血圧、脳出血・硬膜下血腫、脳梗塞・頭蓋内動脈瘤、脳血管発作、脳血管発作・前立腺炎・尿路性敗血症、脳血管発作・大腿骨骨折・一過性脳虚血発作、慢性閉塞性肺疾患、COVID-19、医療機器リード損傷、憩室炎、労作性呼吸困難、腸膀胱癒、顔面骨骨折・創傷感染、上腕骨骨折・橈骨骨折・脛骨骨折、高血圧、心臓内血栓、リステリア性敗血症、腰部脊柱管狭窄症、髄膜腫、代謝性脳症、僧帽弁閉鎖不全症、移動性盲腸症候群、心筋梗塞、心筋虚血・胸水、非小細胞肺癌第 3A 期、食道癌・処置による疼痛・肺栓塞症、末梢動脈閉塞性疾患、肺炎、直腸出血、肋骨骨折、洞停止、小腸閉塞、脊椎骨折・尿路性敗血症、一過性脳虚血発作、外傷性頭蓋内出血、回転性めまい各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数／評価例数）、内訳：発現例数（うち治験薬との因果関係が否定されていない例数）

治験薬と関連性のある有害事象は、試験眼では本剤群 3.1% (7/225 例：脈絡膜血管新生 7 例)、シヤム群 0.9% (2/222 例：脈絡膜血管新生、脈絡膜血管新生・網膜出血各 1 例) に認められ、眼以外では認められなかった。

バイタルサイン（脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧）並びに心電図について、治療群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

申請者は、日本人患者を対象とした臨床試験成績なく承認申請を行うことが可能と判断した主な理由について、以下①～③を説明している。

#### ① 主たる評価の対象となる海外臨床試験の実施状況について

GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした無作為化二重遮蔽シヤム処置対照並行群間比較試験として実施された各試験の主要評価項目について本剤群がシヤム群に対して統計学的な有意差を示し、安全性も許容可能と判断された (7.2.1 及び 7.3.1 参照)。なお、これらの試験成績に基づき、米国において本剤は GA を伴う AMD に係る効能・効果で承認されている。

#### ② GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした国内治験の実施可能性について

以下の検討の結果、GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に本剤の有効性を評価する新たな治験を実施する場合、総試験期間として少なくとも 4～5 年を要すると考えられ、当該治験成績を以て本邦への承認申請を行う場合、諸外国の承認及び申請状況と比較して大きな遅延が想定される。

- 海外第Ⅲ相試験 (ISEE2008 試験) で得られた GA 面積の平均成長速度の結果 (本剤群とシヤム群の群間差：0.056、標準偏差：0.23) に基づき、ISEE2008 試験との類似性を確認するために、GA 面積の平均成長速度の点推定値がシヤム群と比較して本剤群で低くなることを 80% の検出力で検出する治験を実施する場合、一群あたりの症例数は 24 例となり、ISEE2008 試験における投与後 12 カ月時点での GA 面積の欠測率 (約 20%) を考慮すると、目標症例数は 60 例と想定される。
- 諸外国では ISEE2008 試験等の成績に基づく承認申請が実施又は予定されていることから、国際共同試験を新たに実施することは困難である。そこで、上記の試験を国内治験として実施する場合、申請者による調査の結果、治験実施可能施設は約 20 施設、1 施設当たりの年間平均組入れ患者数は約 0.5～1.2 例と推定されたことから、組入れ期間として 3～4 年、評価期間 1 年を含めた総試験期間は約 4～5 年となる。

#### ③ 海外試験成績に基づき日本人に対する本剤の有効性及び安全性を説明することについて

以下の内因的・外因的民族的要因に関する検討の結果、海外臨床試験成績に基づき日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と判断した。

- 本邦における萎縮型 AMD の定義及び診断基準 (日眼会誌 2015; 119: 671-7、日眼会誌 2024; 128: 680-98) は、海外のガイドラインや公表文献 (Ophthalmology 2020; 127: 1-65、Ophthalmology 2013; 120: 844-51) を参考に作成されており、国内外で差はない。また、萎縮型 AMD の治療指針 (日眼会誌 2012; 116: 1150-5) についても、海外における推奨 (Arch Ophthalmol 2001; 119: 1417-36) を参考に作成されており、現在までに変更されていない。なお、C3 阻害剤である pegcetacoplan が 2023 年 2 月



に米国にて GA を伴う AMD に係る効能・効果で承認されているが、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として提出した臨床試験（表 20）はいずれも pegcetacoplan の承認以前に症例登録を完了していることから、国内外での pegcetacoplan の承認状況の違いは本剤の評価自体には影響は及ぼしていない。したがって、本剤の臨床試験実施時点における、萎縮型 AMD の診断基準及び治療指針に国内外で差はない。

- GA を伴う萎縮型 AMD の発症率は、欧米と比較して日本人を含むアジア人では低いものの（Ophthalmology 2020; 127: 1371-81、Ophthalmology 2012; 119: 571-80）、明確な理由是不明である。喫煙は AMD の主要な危険因子である（Ophthalmology 2001; 108: 697-704）が、喫煙率について国内外で差はない（World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals World Health Organization 2023）。また、C3 阻害剤である pegcetacoplan の臨床試験において、AMD の発症リスクに関連するとされている遺伝子変異について補体阻害効果への影響を確認した結果、いずれの遺伝子変異も pegcetacoplan の治療効果に有意な影響を与えなかったこと等、補体阻害剤による GA 面積の拡大抑制効果に影響を及ぼす明らかな遺伝的要因は同定されていない（Ophthalmology 2020; 127: 186-95）。
- 本薬の薬物動態及び薬力学について、現時点で臨床的に問題となるような民族差が生じる可能性は低いと考えられる（6.R.1 参照）。
- 日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者において脈絡膜血管新生（CNV）が一定の割合で発現することが報告されているものの（Ophthalmol Retina 2018; 2: 295-305）、OPH2003 試験及び ISEE2008 試験においても有害事象として CNV の発現が認められており（7.R.4.1 及び 7.R.4.2 参照）、GA を伴う萎縮型 AMD 患者における CNV の発現割合に国内外で差はないと考えられる。

機構は、脈絡膜肥厚及び脈絡膜血管拡張等を特徴とするパキコロイドという概念が確立しつつあり（日眼会誌 2024; 128: 680-98）、日本人ではパキコロイドの割合が欧米と比較して高いと考えられていること（Sci Rep 2022; 12: 4492）、パキコロイドを背景として GA が生じる（以下、「パキコロイド GA」）可能性が報告されていること（Ophthalmol Retina 2018; 2: 295-305）、及びパキコロイド GA の発症への補体経路の関与は不明とされていること（Ophthalmol Sci 2024; 4: 100528）から、日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を海外試験成績に基づき評価することの妥当性について、パキコロイド GA に着目して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明している。

本剤の有効性について、白人においても、パキコロイドの特徴を有する GA を伴う萎縮型 AMD 患者は一定数存在することが報告されており（Ophthalmology Retina 2023; 7: 901-9）、海外試験においてもパキコロイド GA が含まれていたと想定されることから、パキコロイド GA に対する有効性についても一定の評価が可能と考える。なお、パキコロイド GA については、現時点で診断基準は確立されておらず、かつ海外試験では脈絡膜肥厚及びドルーゼンの有無等のデータは収集していないため、パキコロイド GA に対する本剤の有効性を確認することを目的とした部分集団解析を事後的に行うことは難しい。

また、本剤の安全性について、海外試験において、シャム群と比較して、本剤群で CNV の発現割合が増加する傾向が認められている（7.R.4 参照）。本剤投与後の CNV の発現機序については不明であるが、日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者における CNV の発現割合は、従来型 GA 群で 13.5%、パキコロイド

GA 群<sup>30)</sup>で8.3%と報告されており (Ophthalmol Retina 2018; 2: 295-305)、GA のタイプによる明確な差は認められていない。CNV 以外の、本剤の安全性に対する検討も踏まえ (7.R.4 参照)、パキコロイド GA 固有の明らかな懸念はないと考えた。

以上より、追加の治験の実施可能性等も考慮すると、日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対する本剤の有効性及び安全性について、海外試験成績に基づき評価することは許容可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

海外試験成績に基づき本剤の承認申請を行うとする申請者の考えは受入れ可能と判断し、日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対する本剤の有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験である ISEE2008 試験成績を中心に評価することとした。

また、日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者では、海外試験の対象患者と比較して、パキコロイド GA の割合が高くなることが想定されるが、申請者の説明を踏まえると、ISEE2008 試験成績に基づき、パキコロイド GA 患者も含めた GA を伴う萎縮型 AMD に対する本剤の有効性及び安全性について評価することは可能であると判断した。日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者における本剤の有効性及び安全性については 7.R.3 項及び 7.R.4 項で、日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした臨床試験及び製造販売後調査等の医薬品安全性監視活動計画の適切性については 7.R.7 項で引き続き検討する。

## 7.R.2 海外第Ⅲ相試験の有効性評価計画について

申請者は、ISEE2008 試験における有効性評価計画の妥当性について、主要評価項目及び対象患者の観点から、以下のように説明している。

### ① 主要評価項目について

GAを伴う萎縮型AMDは、両眼性、進行性及び不可逆性の網膜組織の喪失を引き起こすことで、視覚機能の喪失及び失明に至る病態であり (Ophthalmology 2018; 125: 369-90)、本剤に期待される効果は、GA面積の成長速度を遅くすることで疾患進行を遅らせ、視覚機能に必要な網膜構造を維持することである。また、GA面積の成長速度の変化が治療介入後のGA面積の拡大をモニタリングする上で有望な指標になることが報告されていること (Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 3456-63)、及びGA面積の成長速度はベースラインのGA面積に依存するため、成長速度の評価においては、GA面積を平方根変換することにより、ベースラインのGA面積への依存性を抑制することが有用であると報告されていること (JAMA Ophthalmol 2013; 131: 110-1) から、ISEE2008試験における主要評価項目は、眼底自発蛍光法により測定した3時点 (ベースライン、6カ月及び12カ月時点) のGA面積 (平方根変換) に基づき推定した平均成長速度と設定した。なお、GAが中心窩の中心点に到達するまでは視力低下速度は緩徐であることが報告されており (J Vitreoretin Dis 2019; 3: 278-82)、GAの進行を評価する上で視力は高感度の指標とはならないこと (Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 3456-63) から、視力は主要評価項目とはしなかった。

30) パキコロイド GA は以下の全てを満たすものと定義された。

- ・いずれかの眼に GA が存在し、GA が認められた眼に CNV の既往がない。
- ・OCT による脈絡膜血管拡張、及びインドシアニングリーン蛍光眼底造影による脈絡膜血管透過性亢進等の、パキコロイドの特徴を有する (Retina 2016; 36: 1-8)。
- ・両眼にドルーゼンが認められない、又は硬性ドルーゼンのみ認められる。

## ② 対象患者について

GA 面積が 5～15 mm<sup>2</sup> の範囲では、線形的かつ一定の速度で GA が成長するモデルに適合すること（Ophthalmic Epidemiol 2005; 12: 353-62）、GA 面積が 1.3 mm<sup>2</sup> 未満の眼では GA 面積が 1.3 mm<sup>2</sup> より大きい眼よりも成長速度が有意に遅く、GA 面積が 22.9 mm<sup>2</sup> 以上の場合 GA の境界が観察期間中に眼底写真の端を超えて広がる可能性があるため疾患進行速度の測定に適さないこと（Ophthalmology 2007; 114: 271-7）が報告されている。

以上より、ISEE2008 試験における GA 面積の平均成長速度の評価にあたっては、試験期間中に GA 面積の拡大が想定されること、及び患者の状態によって GA が複数認められ得ることを考慮し、眼底自発蛍光法で測定した GA の総面積が 2.5 mm<sup>2</sup> 以上 17.5 mm<sup>2</sup> 以下であること、及び GA が多病巣性である場合、少なくとも 1 つの病巣が 1.25 mm<sup>2</sup> 以上であることを選択基準として設定した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、主要評価項目を、GA 面積（平方根変換）に基づき推定した平均成長速度と設定したこと、及び対象患者を、試験期間中の GA 面積の拡大を考慮した上で、平均成長速度による評価が可能と考えられる範囲の GA 面積を有する患者としたことは受入れ可能である。ただし、本剤は GA 面積の成長を抑制することにより、視覚機能に必要な網膜構造を維持することを使用目的としていると説明されていることを踏まえると、本剤による GA 面積の成長抑制の臨床的意義の説明にあたっては、視力等の視覚機能に対する有効性も併せて評価することも重要である。

なお、本剤の有効性については、7.R.3 項で引き続き検討する。

## 7.R.3 有効性について

### 7.R.3.1 GA に対する本剤の有効性について

申請者は、本剤の GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対する有効性について、GA 面積の拡大抑制の観点から、以下のように説明している。

ISEE2008 試験における、ベースラインから投与後 12 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）に基づき推定した平均成長速度の結果は表 23 のとおりであり、本剤のシヤム処置に対する優越性が検証された（7.3.1 参照）。また、本剤群及びシヤム群における、ベースラインから投与後 6 カ月時点、12 カ月時点、18 カ月時点及び 24 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）に基づき推定した平均成長速度の結果は表 25 のとおりであり、いずれの時点においても、本剤群でシヤム群の値を下回った。

表 25 各評価時点までにおける GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（ISEE2008 試験、ITT 集団、MMRM）

評価時点	シヤム群 <sup>a), c)</sup>	本剤群 <sup>a), c)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>b), c)</sup>
6 カ月	0.389±0.03956	0.336±0.03853	-0.053 [-0.101, -0.006]
12 カ月	0.392±0.03264	0.336±0.03178	-0.056 [-0.096, -0.016]
18 カ月	0.405±0.02974	0.343±0.02902	-0.062 [-0.098, -0.025]
24 カ月	0.412±0.02647	0.353±0.02583	-0.059 [-0.091, -0.026]

単位：mm/年

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群－シヤム群

c) 時間、投与群、ベースラインの視力（ETDRS 50 文字未満、50 文字以上）、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン（なし／限局的、バンド状／拡散的）、投与群と時間の交互作用、ベースラインの視力と時間の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時間の交互作用を固定効果とし、共分散構造として無構造を仮定し、自由度を Kenward-Roger 法で調整した MMRM より算出。

また、ISEE2008 試験における背景因子別の主要評価項目の部分集団解析結果は表 26 のとおりであり、主解析の結果に明確に影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 26 背景因子別のベースラインから投与 12 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）の平均成長速度

	評価時点	シヤム群 <sup>a), c)</sup>	本剤群 <sup>a), c)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>b), c)</sup>
ベースラインの GA 面積	4 視神経乳頭面積未満	0.401±0.040 (139)	0.341±0.038 (142)	-0.060 [-0.116, -0.004]
	4 視神経乳頭面積以上	0.582±0.117 (83)	0.545±0.119 (83)	-0.036 [-0.088, 0.015]
ベースラインの BCVA	50 文字未満	0.357±0.131 (13)	0.321±0.112 (15)	-0.036 [-0.226, 0.154]
	50 文字以上	0.373±0.027 (209)	0.315±0.027 (210)	-0.058 [-0.099, -0.016]
GA の眼底自発蛍光 パターン	なし／限局的	0.341±0.150 (9)	0.225±0.125 (12)	-0.085 [-0.325, 0.154]
	バンド状／拡散的	0.449±0.024 (213)	0.393±0.024 (213)	-0.056 [-0.097, -0.015]
年齢	65 歳未満	0.467±0.152 (20)	0.375±0.152 (19)	-0.092 [-0.260, 0.076]
	65 歳以上 74 歳以下	0.349±0.048 (65)	0.324±0.047 (72)	-0.024 [-0.087, 0.038]
	75 歳以上 84 歳未満	0.427±0.062 (91)	0.380±0.060 (91)	-0.047 [-0.108, 0.015]
	85 歳以上	0.448±0.077 (46)	0.334±0.076 (43)	-0.114 [-0.226, -0.002]
性別	男性	0.297±0.063 (66)	0.266±0.058 (71)	-0.031 [-0.101, 0.039]
	女性	0.420±0.039 (156)	0.354±0.039 (154)	-0.066 [-0.115, -0.016]

単位：mm<sup>2</sup>/年

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群—シヤム群

c) 時間、投与群、ベースラインの視力（ETDRS 50 文字未満、50 文字以上）、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン（なし／限局的、バンド状／拡散的）、投与群と時間の交互作用、ベースラインの視力と時間の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時間の交互作用を固定効果とし、共分散構造として無構造を仮定し、自由度を Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。

なお、ISEE2008 試験では、層別因子として用いられたベースラインの GA 面積について、本来 4 視神経乳頭面積未満の層に含まれる 28 例が誤って 4 視神経乳頭面積以上の層に含まれた（7.3.1 参照）が、感度分析<sup>31)</sup>の結果、主解析結果に大きな影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

ISEE2008 試験の主解析において、本剤のシヤム処置に対する優越性が検証され、本剤を長期投与しても GA 面積の拡大抑制効果は維持されていた（表 23）。GA 面積の拡大抑制の臨床的意義については、7.R.3.2 項及び 7.R.3.3 項で引き続き検討する。

### 7.R.3.2 視力に対する本剤の有効性について

申請者は、GA 面積の拡大抑制の臨床的意義について、BCVA の変化量の観点から、以下のように説明している。

ISEE2008 試験における、BCVA のベースラインからの変化量の結果は表 27 のとおりであり、投与後 12 カ月時点及び 24 カ月時点のいずれにおいても、本剤群とシヤム群で差は認められなかった。

31) 主解析について、以下の 2 つの感度解析が実施された。

- ・ 3 水準の共変量（ベースラインの GA 面積が 4 mm<sup>2</sup> 未満、4 mm<sup>2</sup> 以上 10 mm<sup>2</sup> 未満、10 mm<sup>2</sup> 以上）を共変量として追加した解析。
- ・ 3 水準の共変量（層別化エラーが確認された時点（令和 2 年 11 月 16 日）以前にランダム化した患者、並びにベースラインの GA 面積 4 mm<sup>2</sup> 未満、及び 4 mm<sup>2</sup> 以上）を共変量として追加した解析。

表 27 各評価時点における BCVA のベースラインからの変化量 (ISEE2008 試験、ITT 集団、MMRM)

評価時点	治療群	評価例数	ベースライン <sup>a)</sup>	実測値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>b), c)</sup>
12 カ月	シヤム群	198	71.9±9.23	70.5±13.24	0.945±1.509	—
	本剤群	196	71.1±9.03	70.1±11.39	1.330±1.480	0.386 [−1.417, 2.189]
24 カ月	シヤム群	183	72.9±7.29	67.1±16.33	−4.066±2.511	—
	本剤群	175	71.4±8.88	64.7±16.61	−4.911±2.459	−0.845 [−3.795, 2.106]

単位：文字数

—：該当なし

a) 平均値±標準偏差

b) 変化量：最小二乗平均値±標準誤差、群間差：最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、時点、ベースラインの視力 (ETDRS 50 文字未満、50 文字以上)、ベースラインの GA 面積 (4 視神経乳頭面積未満、4 視神経乳頭面積以上)、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、バンド状/拡散的)、投与群と時点の交互作用、ベースラインの視力と時点の交互作用、ベースラインの GA 面積と時点の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時点の交互作用を固定効果とし、共分散構造は無構造を仮定し、自由度は Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。

c) 本剤群－シヤム群

GA を伴う萎縮型 AMD 患者では、GA が中心窩に至ると、顕著かつ永続的な視力低下を来すこと (Jpn J Ophthalmol 2022; 66: 8-13) が報告されているものの、残存する正常網膜組織部分を用いて視力を一時的に補うこと等により BCVA に変動が見られること (Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53: 4932-9, Am J Ophthalmol 2007; 143: 463-72 等) から、BCVA のベースラインからの平均変化量では、本剤の有効性を確認できなかった可能性が考えられた。そこで、GA を伴う萎縮型 AMD 患者の視力を適切に評価し、本剤の有効性を検出するために、BCVA のベースラインからの 15 文字以上の低下は、臨床的に意義のある大幅な視力喪失であると報告されていること (Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 3456-63) を踏まえ、持続性視力喪失 (2 回以上の連続した来院における 15 文字以上の BCVA 低下と定義) についてイベント時間解析を行った。

本剤群のシヤム群に対する持続性視力喪失のリスクについて、投与後 24 カ月時点までのイベント時間解析の結果は図 3 のとおりであった。本剤群の持続性視力喪失のハザード比 [95%CI] は、投与後 24 カ月時点で 0.90 [0.57, 1.42] であった。また、本剤投与後 24 カ月時点までの持続性視力喪失のイベント発生までの期間の中央値 [95%CI] は、シヤム群で 13.93 [10.18, 17.18] カ月、本剤群で 17.02 [14.19, 18.50] カ月であり、シヤム群と比較して、本剤群で期間が延長する傾向が認められた。

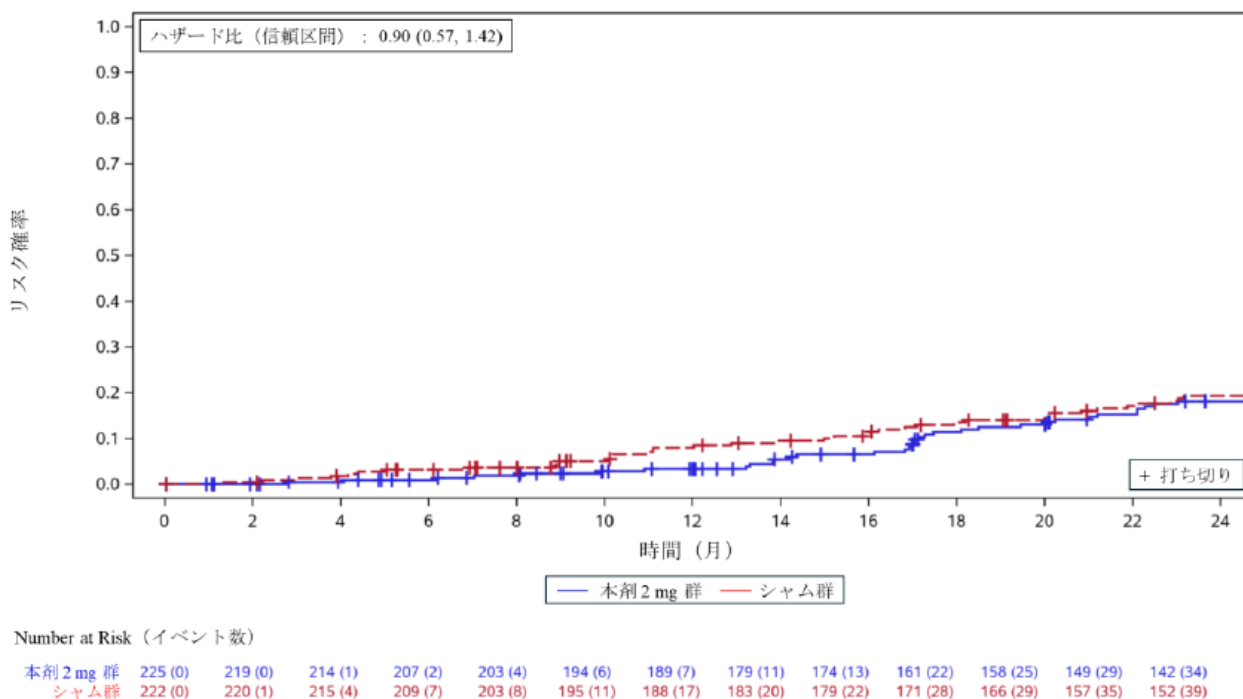


図3 投与後24カ月までの持続性視力喪失のイベント時間解析 (ISEE2008 試験、ITT 集団)

機構は、以下のように考える。

投与後24カ月まで、本剤によるGA面積の拡大抑制効果は一貫して認められ（表23及び表25）、持続性視力喪失のイベント発生までの期間が延長する傾向は認められたものの、投与24カ月時点の持続性視力喪失のハザード比において、本剤群とシャム群との差は認められなかった。本剤の作用機序を踏まえると、GAが中心窩へ拡大した患者においては、本剤投与により視力低下抑制効果を得ることが困難である可能性が考えられることから、GAの中心窩への拡大の有無別での本剤による視力低下抑制効果について、7.R.3.3項で検討する。

### 7.R.3.3 GAの中心窩への拡大の有無別での視力に対する本剤の有効性について

申請者は、GAの中心窩への拡大の有無別での本剤の視力低下抑制効果について、以下のように説明している。

GAの中心窩への拡大<sup>32)</sup>の有無別での、持続性視力喪失のイベント発生割合、及びシャム群に対するハザード比の結果は表28のとおりであった。投与後6カ月及び投与後12カ月時点で、GAの中心窩への拡大が認められない被験者におけるハザード比において、本剤群はシャム群より良好な傾向が認められたが、他の評価時点では、GAの中心窩への拡大の有無にかかわらず、持続性視力喪失のリスクについて、本剤群とシャム群に明らかな差は認められなかった。

32) 中心窩の中心点にGAがあると判断された場合、中心窩への拡大があると定義された。

表 28 GA の中心窩への拡大の有無別での持続性視力喪失のイベント発生割合及びシャム群に対するハザード比  
(ISEE2008 試験、ITT 集団)

評価時点	GA の中心窩への拡大 <sup>a)</sup>	治療群	イベント発生割合 <sup>b)</sup>	ハザード比 [95%CI] <sup>c)</sup>
6 カ月	なし	シャム群	6/191 (3.1)	—
		本剤群	1/178 (0.6)	0.18 [0.02, 1.48]
	あり	シャム群	0/9 (0.0)	—
		本剤群	1/13 (7.7)	> 1 <sup>d)</sup>
12 カ月	なし	シャム群	12/174 (6.9)	—
		本剤群	1/147 (0.7)	0.10 [0.01, 0.74]
	あり	シャム群	2/16 (12.5)	—
		本剤群	4/31 (12.9)	0.98 [0.18, 5.37]
18 カ月	なし	シャム群	12/154 (7.8)	—
		本剤群	9/138 (6.5)	0.83 [0.35, 1.97]
	あり	シャム群	10/28 (35.7)	—
		本剤群	9/24 (37.5)	0.89 [0.36, 2.19]
24 カ月	なし	シャム群	16/129 (12.4)	—
		本剤群	11/122 (9.0)	0.72 [0.33, 1.54]
	あり	シャム群	13/46 (28.3)	—
		本剤群	16/37 (43.2)	1.60 [0.77, 3.33]

—：該当なし

a) 各評価時点において、眼底自発蛍光及び眼底三次元画像解析で GA の中心窩への拡大が認められた場合、ありと定義した。なお、治験中止等により画像データが欠測した場合、及び取得された画像では中心窩への拡大が判定できなかった場合、当該症例は判定不能と判断された。6、12、18 及び 24 カ月時点のそれぞれの判定不能例数は、シャム群が 22、32、40 及び 47 例、本剤群が 34、47、63 及び 66 例であった。

b) 該当例数／評価例数 (%)

c) 本剤群／シャム群

d) 本剤群で 1 イベント、シャム群でイベントなし。

機構は、以下のように考える。

GA の中心窩への拡大が認められない被験者において、シャム群の持続性視力喪失のイベント発生割合は経時的に増加する傾向が認められた。ISEE2008 試験では、ベースライン時に GA が中心窩の中心点を含む患者は除外されていたことから、GA 病変の辺縁では網膜感度が低下するとの報告があることを踏まえると (Am J Ophthalmol 2016; 168: 122-8)、当該傾向は GA 面積の中心窩近傍への拡大により、持続性視力喪失に至った被験者が増加したことを示唆している。本剤群においても、持続性視力喪失のイベント発生割合は、経時的に増加する傾向が認められたが、持続性視力喪失のハザード比の点推定値は、試験期間を通して 1 を下回った。本剤は GA 面積の成長速度を緩徐にすることを目的としており、GA 病変の治癒は期待できない。持続性視力喪失のハザード比は、投与後 12 カ月までと比較して、18 カ月以降で大きな値となる傾向が認められたが、これは GA が中心窩近傍まで拡大し、持続性視力喪失に至った患者が経時的に増加したためと想定される。以上より、GA の中心窩への拡大が認められない被験者においては、本剤による GA 面積の拡大抑制により、持続性視力喪失のリスクを低下させることが期待できると考えられ、本剤の臨床的意義について、視力低下抑制の観点から説明可能であると判断した。

GA の中心窩への拡大が認められた被験者においても、シャム群の持続性視力喪失のイベント発生割合は、経時的に増加する傾向が認められた。GA が中心窩に拡大した初期においては、視力が一定程度維持される患者が存在すること (Arch Ophthalmol 2009; 127: 1168-74、Ophthalmol Sci 2024; 5: 100612)、及び中心窩へ拡大した後に、経時的に網膜感度の低下が進行すること (Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 1119-26) が報告されている。投与 6 カ月時点のシャム群では、持続性視力喪失に至ったと判断された被験者がいなかったことから、GA の中心窩への拡大が認められ、持続性視力喪失に至った被験者の中には、GA が中心窩に拡大後、視力の大幅な低下に一定期間を要した被験者も含まれていると考えられる。本剤群においても、持続性視力喪失のイベント発生割合は、経時的に増加する傾向が認められた。

しかしながら、GA の中心窩への拡大が認められない被験者とは異なり、GA の中心窩への拡大が認められた被験者では、持続性視力喪失のハザード比の点推定値において、本剤群とシャム群の間に差は認められなかった。以上の結果、及び本剤の作用機序を踏まえると、GA の中心窩への拡大が認められた患者に対しては、本剤を継続投与しても、持続性視力喪失のリスクを低下させる効果は期待できないと判断した。

本剤の投与対象については、7.R.5 項で引き続き検討する。また、ISEE2008 試験では、投与後 12 カ月時点で、シャム群、本剤 EM 群及び EOM 群に再割付が行われていることから、本剤の用法・用量については、7.R.6 項で引き続き検討する。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.4 安全性について

### 7.R.4.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、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。

海外第Ⅲ相試験（ISEE2008 試験）における、試験眼及び眼以外の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであった。死亡に至った有害事象は 9 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合について、本剤群とシャム群で明らかな差は認められなかった。

安全性解析対象集団及び再無作為化解析集団別での、試験眼の有害事象の発現割合は、シャム群と比較して本剤群で増加する傾向が認められ、本剤群で発現割合が増加した主な事象は結膜出血、眼圧上昇及び CNV であった。CNV の発現割合は、本剤 EM 群の方が EOM 群よりやや高い傾向が認められた。結膜出血及び眼圧上昇は、投与手技に伴う既知の事象であり、殆どが軽度又は中等度、非重篤の事象で、転帰も回復であった。死亡以外の重篤な有害事象のうち、CNV 1 例が本剤との因果関係ありと判断され、眼内炎 1 例が投与手技との因果関係ありと判断された。また、投与中止に至った有害事象のうち、硝子体剥離 1 例及び眼圧上昇 1 例が投与手技との因果関係ありと判断された。

眼以外の有害事象の発現割合に、本剤群とシャム群で明らかな差は認められず、発現割合に差が認められた特定の事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、治験薬との因果関係ありと判断された事象は認められなかった。



表 29 試験眼及び眼以外の有害事象の発現状況 (ISEE2008 試験)

	試験期間全体		12 カ月まで		24 カ月まで		
	本剤 投与例	シヤム 群	本剤群	シヤム 群	本剤 EM 群	本剤 EOM 群	シヤム 群
評価例数	225	222	225	222	96	93	203
すべての有害事象	208 (92.4)	184 (82.9)	178 (79.1)	157 (70.7)	89 (92.7)	89 (95.7)	167 (82.3)
試験眼の事象	144 (64.0)	107 (48.2)	110 (48.9)	83 (37.4)	67 (69.8)	60 (64.5)	99 (48.8)
眼以外の事象	172 (76.4)	160 (72.1)	125 (55.6)	127 (57.2)	71 (74.0)	79 (84.9)	145 (71.4)
死亡に至った有害事象	4 (1.8)	5 (2.3)	3 (1.3)	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.1)	5 (2.5)
死亡以外の重篤な有害事象	57 (25.3)	50 (22.5)	28 (12.4)	37 (16.7)	25 (26.0)	24 (25.8)	43 (21.2)
試験眼の事象	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.0)
眼以外の事象	52 (23.1)	48 (21.6)	27 (12.0)	35 (15.8)	20 (20.8)	24 (25.8)	41 (20.2)
投与中止に至った有害事象	11 (4.9)	9 (4.1)	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (3.1)	2 (2.2)	7 (3.4)
試験眼の主な有害事象 <sup>a)</sup>							
結膜出血	38 (16.9)	20 (9.0)	27 (12.0)	17 (7.7)	17 (17.7)	16 (17.2)	15 (7.4)
眼圧上昇	30 (13.3)	2 (0.9)	21 (9.3)	2 (0.9)	14 (14.6)	11 (11.8)	2 (1.0)
脈絡膜血管新生 <sup>b)</sup>	26 (11.6)	20 (9.0)	15 (6.7)	9 (4.1)	16 (16.7)	9 (9.7)	20 (9.9)
点状角膜炎	20 (8.9)	16 (7.2)	11 (4.9)	14 (6.3)	9 (9.4)	11 (11.8)	12 (5.9)
眼痛	15 (6.7)	8 (3.6)	9 (4.0)	6 (2.7)	6 (6.3)	5 (5.4)	7 (3.4)
白内障	14 (6.2)	14 (6.3)	4 (1.8)	7 (3.2)	9 (9.4)	5 (5.4)	14 (6.9)
結膜充血	14 (6.2)	15 (6.8)	12 (5.3)	13 (5.9)	8 (8.3)	4 (4.3)	12 (5.9)
硝子体剥離	12 (5.3)	8 (3.6)	7 (3.1)	6 (2.7)	6 (6.3)	4 (4.3)	8 (3.9)
ドライアイ	11 (4.9)	14 (6.3)	8 (3.6)	8 (3.6)	6 (6.3)	5 (5.4)	13 (6.4)
網膜出血	9 (4.0)	7 (3.2)	4 (1.8)	5 (2.3)	3 (3.1)	6 (6.5)	7 (3.4)
視力障害	9 (4.0)	3 (1.4)	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (3.1)	4 (4.3)	3 (1.5)
高眼圧症	8 (3.6)	0 (0)	5 (2.2)	0 (0)	4 (4.2)	3 (3.2)	0 (0)
霧視	8 (3.6)	2 (0.9)	6 (2.7)	2 (0.9)	5 (5.2)	3 (3.2)	2 (1.0)
硝子体浮遊物	8 (3.6)	1 (0.5)	6 (2.7)	1 (0.5)	5 (5.2)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼瞼炎	7 (3.1)	1 (0.5)	6 (2.7)	0 (0)	4 (4.2)	3 (3.2)	1 (0.5)
眼刺激	6 (2.7)	9 (4.1)	3 (1.3)	5 (2.3)	4 (4.2)	1 (1.1)	9 (4.4)
視力低下	6 (2.7)	7 (3.2)	3 (1.3)	5 (2.3)	1 (1.0)	5 (5.4)	6 (3.0)
眼以外の主な有害事象 <sup>a)</sup>							
COVID-19	32 (14.2)	36 (16.2)	9 (4.0)	9 (4.1)	15 (15.6)	14 (15.1)	36 (17.7)
転倒	30 (13.3)	26 (11.7)	14 (6.2)	18 (8.1)	12 (12.5)	13 (14.0)	24 (11.8)
尿路感染	19 (8.4)	27 (12.2)	13 (5.8)	12 (5.4)	10 (10.4)	6 (6.5)	25 (12.3)
高血圧	17 (7.6)	15 (6.8)	10 (4.4)	8 (3.6)	7 (7.3)	8 (8.6)	12 (5.9)
上咽頭炎	13 (5.8)	9 (4.1)	4 (1.8)	6 (2.7)	5 (5.2)	7 (7.5)	9 (4.4)

	治験期間全体		12 カ月まで		24 カ月まで		
	本剤 投与例	シヤム 群	本剤群	シヤム 群	本剤 EM 群	本剤 EOM 群	シヤム 群
眼以外の主な有害事象 <sup>a)</sup> (続き)							
心房細動	9 (4.0)	9 (4.1)	5 (2.2)	5 (2.3)	3 (3.1)	3 (3.2)	8 (3.9)
背部痛	8 (3.6)	10 (4.5)	5 (2.2)	6 (2.7)	4 (4.2)	4 (4.3)	10 (4.9)
挫傷	8 (3.6)	6 (2.7)	4 (1.8)	5 (2.3)	2 (2.1)	6 (6.5)	5 (2.5)
肺炎	8 (3.6)	3 (1.4)	6 (2.7)	2 (0.9)	3 (3.1)	4 (4.3)	2 (1.0)
基底細胞癌	7 (3.1)	5 (2.3)	6 (2.7)	3 (1.4)	3 (3.1)	4 (4.3)	4 (2.0)
末梢性浮腫	7 (3.1)	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0)	0 (0)	7 (7.5)	1 (0.5)
変形性関節症	7 (3.1)	6 (2.7)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (4.2)	2 (2.2)	6 (3.0)
骨粗鬆症	7 (3.1)	3 (1.4)	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (4.2)	2 (2.2)	3 (1.5)
副鼻腔炎	7 (3.1)	4 (1.8)	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (2.1)	5 (5.4)	4 (2.0)
頭痛	6 (2.7)	12 (5.4)	4 (1.8)	8 (3.6)	2 (2.1)	2 (2.2)	10 (4.9)
坐骨神経痛	5 (2.2)	7 (3.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	3 (3.1)	2 (2.2)	7 (3.4)
皮膚裂傷	4 (1.8)	7 (3.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0)	4 (4.3)	7 (3.4)
带状疱疹	2 (0.9)	7 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.1)	7 (3.4)

上段：発現例数、下段：発現割合 (%)

治験期間全体及び 12 カ月までの評価は安全性解析対象集団を対象に行われた。24 カ月までの評価は再無作為化解析対象集団を対象に行われた。

a) 個別の事象は、治験期間全体で、本剤群又はシヤム群で 3% 以上に認められた事象。

b) 眼科学的所見に基づき試験眼に脈絡膜血管新生が認められ、独立画像評価機関により診断された場合、有害事象のカットオフ日 (治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日まで) にかかわらず、脈絡膜血管新生を有害事象として扱う。

機構は、以下のように考える。

眼以外の有害事象の発現状況について、シヤム群と比較して本剤群で大きな差は認められていない。また、試験眼の有害事象の発現状況について、シヤム群と比較して本剤群では結膜出血、眼圧上昇、及び CNV 等の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、CNV を除く個々の事象は、VEGF 阻害薬等の硝子体内投与が行われる既承認薬でも発現することが知られている事象であった。また、CNV について、投与 24 カ月まででは特に本剤 EM 群における発現割合が高い傾向が認められた。以下の 7.R.4.2 項及び 7.R.4.3 項において、CNV 及び硝子体内投与が行われる既承認薬の使用経験から知られている有害事象の発現状況の詳細、並びにこれらの有害事象に対するさらなる注意喚起の必要性について、引き続き検討する。

また、イヌにおける 9 カ月反復硝子体内投与毒性試験において網膜及び視索の空胞化が認められたことについて (5.R.1 参照)、以下の検討の結果、臨床試験においては、当該毒性所見によると考えられる明らかな眼への影響は認められていないと判断した。

- 本剤投与により、当該毒性所見によると考えられる視力への影響は認められていない (7.R.3.2 参照)。
- 有害事象の発現状況について、本剤群及びシヤム群、並びに本剤の投与群間で、CNV 及び VEGF 阻害薬等の硝子体内投与される既承認薬でも発現することが知られている事象を除き、明らかな差は認められていない。

#### 7.R.4.2 脈絡膜血管新生のリスクについて

申請者は、本剤投与後の CNV の発現リスクについて、以下のように説明している。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対して本剤が投与された、海外第 I 相試験（OPH2001 試験）、海外第 II 相試験（OPH2003 試験）及び ISEE2008 試験における、試験眼の CNV に関連する有害事象<sup>33)</sup> の発現状況は表 30 のとおりであり、CNV の発現割合は、シヤム群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。ISEE2008 試験の本剤群 2 例は重篤な有害事象と判断されたが、VEGF 阻害薬の併用下で治験期間終了まで本剤の投与は継続可能であった。

表 30 試験眼における CNV に関連する有害事象の発現状況  
(OPH2001 試験、OPH2003 試験及び ISEE2008 試験併合、安全性解析対象集団)

		本剤投与例	シヤム群
評価例数		448	332
総曝露期間 (人・年)		645.53	552.79
発現例数		49 (10.9) 7.59	23 (6.9) 4.16
重篤な有害事象		2 (0.4) 0.31	1 (0.3) 0.18
重症度	軽度	24 (5.4) 3.72	11 (3.3) 1.99
	中等度	22 (4.9) 3.41	10 (3.0) 1.81
	高度	3 (0.7) 0.46	2 (0.6) 0.36
投与中止に至った有害事象		1 (0.2) 0.15	0 0
治験薬又は投与手技との因果関係ありとされた有害事象		7 (1.6) 1.08	2 (0.6) 0.36
治験薬又は投与手技との因果関係ありとされた重篤な有害事象		1 (0.2) 0.15	0 0
治験薬又は投与手技との因果関係ありとされた投与中止に至った有害事象		0 0	0 0
有害事象			
脈絡膜血管新生		49 (10.9) 7.59	23 (6.9) 4.16
新生血管加齢黄斑変性		0 0	0 0

上段：発現例数（発現割合（％））

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

眼科学的所見に基づき試験眼に脈絡膜血管新生が認められ、独立画像評価機関により診断された場合、有害事象のカットオフ日（治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日まで）にかかわらず、脈絡膜血管新生を有害事象として扱う。

また、ISEE2008 試験における、本剤投与後の CNV に関連する有害事象<sup>33)</sup> の初回発現の経時的推移は表 31 のとおりであった。本剤の投与後、特定の時期に CNV が発現する傾向は認められなかった。投与 24 カ月までの CNV の発現割合は、本剤 EOM 群と比較して、EM 群で増加する傾向が認められたが（表 29）、用法が変更された投与 12 カ月以降の発現状況に、両群間で明らかな差は認められなかった。

33) MedDRA PT 「脈絡膜血管新生」、「新生血管加齢黄斑変性」

表 31 本剤投与後の CNV に関連する有害事象の時期別の初回発現状況 (ISEE2008 試験、再無作為化解析対象集団)

発現時期	本剤 EM 群 (16 例)	本剤 EOM 群 (9 例)	シヤム群 (20 例)
92 日未満	4 (25.0)	0	1 (5.0)
92 日以降 183 日未満	1 (6.3)	1 (11.1)	5 (25.0)
183 日以降 274 日未満	2 (12.5)	1 (11.1)	1 (5.0)
274 日以降 366 日未満	0	3 (33.3)	2 (10.0)
366 日以降 457 日未満	2 (12.5)	1 (11.1)	1 (5.0)
457 日以降 548 日未満	3 (18.8)	1 (11.1)	6 (30.0)
548 日以降 640 日未満	2 (12.5)	1 (11.1)	3 (15.0)
640 日以降 731 日未満	1 (6.3)	1 (11.1)	1 (5.0)
731 日以降 822 日未満	1 (6.3)	0	0
発現例数 (%)			

以上を踏まえ、RMP の重要な特定されたリスクとして「脈絡膜血管新生」を設定し、本剤の添付文書において、本剤投与後の CNV の発現リスクについて注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

RMP の重要な特定されたリスクとして「脈絡膜血管新生」を設定し、本剤投与後の CNV の発現リスクについて添付文書において注意喚起を行うとする申請者の対応は適切である。本剤投与中の CNV の発現は視力低下の要因となり得ること、本剤を投与した際の CNV の発現機序は明確でないこと、ISEE2008 試験における本剤投与群の CNV 発現割合は 11.6%程度であり、VEGF 阻害薬との併用例はさらに限定的であること等を踏まえると、本剤投与時の本邦の使用実態下における CNV の発現状況等について製造販売後に検討し、臨床現場に情報提供することが適切である。

また、ISEE2008 試験では、治験薬投与後に CNV の発現が認められた被験者に対して、VEGF 阻害薬（ラニズマブ又はアフリベルセプト）による治療が併施可能とされたが、本剤投与中に CNV の発現に伴う VEGF 阻害薬併用の有無が本剤の有効性及び安全性に与える影響については、7.R.6.2 項で引き続き検討する。

#### 7.R.4.3 脈絡膜血管新生以外の眼障害のリスクについて

申請者は、眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、並びに網膜剥離及び網膜裂孔の本剤投与時の発現リスクについて、以下のように説明している。

##### ① 眼内炎について

ISEE2008 試験において、眼内炎に関連する有害事象<sup>34)</sup>として、眼内炎が本剤群の 1 例でのみ認められた。当該事象は高度、重篤であり、投与手技との因果関係ありと判断され、治験薬の投与は中止された。転帰は回復であったが、BCVA は ETDRS スコアで 75 文字から手動弁に低下した。

##### ② 眼内炎症について

ISEE2008 試験において、眼内炎症に関連する有害事象<sup>35)</sup>として、眼内炎症が本剤群の 1 例でのみ認められた。当該事象は中等度、非重篤であり、治験薬及び投与手技との関連は否定され、転帰は回復であった。

34) MedDRA PT「眼内炎」、「カンジダ性眼内炎」、「真菌性眼内炎」、「眼内感染」

35) MedDRA HLT「網膜、脈絡膜および硝子体感染および炎症」、「虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症」、「前眼房および後眼房および水晶体の感染および炎症」、PT「網膜血管閉塞」、「眼血管炎」、「全眼球炎」、「角膜ぶどう膜炎」、「ウイルス性角膜ぶどう膜炎」、「角膜後面沈着物」、「感染性ぶどう膜炎」、「硝子体ヘイズ」、「血管炎」、「硝子体細胞」

## ③ 眼圧上昇について

ISEE2008 試験において、眼圧上昇に関連する有害事象<sup>36)</sup>として、本剤群で眼圧上昇 13.3% (30/225 例) 及び高眼圧症 3.6% (8/225 例)、シヤム群で眼圧上昇 1.8% (4/222 例) が認められた。重篤な有害事象の発現は認められなかった。本剤群の眼圧上昇 1 例で被験者の希望により投与が中止された。当該事象は中等度であり、治験薬との関連は否定されたものの投与手技との関連はありとされ、転帰は回復であった。

## ④ 網膜剥離及び網膜裂孔について

ISEE2008 試験において、網膜剥離及び網膜裂孔に関連する有害事象<sup>37)</sup>として、網膜裂孔が本剤群の 1 例でのみ認められた。当該事象は軽度、非重篤であり、治験薬及び投与手技との関連は否定され、転帰は回復であった。

眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、並びに網膜剥離及び網膜裂孔に関連する事象は、シヤム群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められた。当該事象は、重度の視力障害に繋がるおそれもあること等を踏まえると、VEGF 阻害薬等の硝子体内投与が行われる既承認薬と同様に、RMP の重要な特定されたリスクとして「眼内炎」、「眼内炎症」、「眼圧上昇」及び「網膜剥離及び網膜裂孔」を設定した上で、添付文書等において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、並びに網膜剥離及び網膜裂孔は硝子体内投与手技に関連する有害事象であり、適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれがあることから（日眼会誌 2016 120: 87-90）、RMP の重要な特定されたリスクとして「眼内炎」、「眼内炎症」、「眼圧上昇」及び「網膜剥離及び網膜裂孔」を設定した上で、添付文書等において注意喚起を行うとの申請者の対応は適切と考える。

## 7.R.4.4 全身性感染症のリスクについて

申請者は、全身性感染症の本剤投与後の発現リスクについて、以下のように説明している。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対して本剤が投与された、OPH2001 試験、OPH2003 試験及び ISEE2008 試験における、全身性感染症に関連する有害事象<sup>38)</sup>の発現状況は表 32 のとおりであった。補体経路の阻害は、全身性感染症のリスクを増大させる可能性があり、特に C5 阻害作用により、髄膜炎菌に対する免疫機能に関与すると考えられている終末補体複合体 C5b-9 の生成が抑制されるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性があることが知られている（Int J Hematol 2023; 118: 419-31）。しかしながら、本剤群とシヤム群で発現割合に明らかな差は認められず、髄膜炎の発現も確認されなかった。また、いずれの事象も本剤及び投与手技との関連性は否定された。

36) MedDRA PT 「眼圧上昇」、「高眼圧症」

37) MedDRA PT 「網膜剥離」、「裂孔原性網膜剥離」、「牽引性網膜剥離」、「漿液性網膜剥離」、「網膜裂孔」

38) MedDRA SMQ 「敗血症」、「感染性肺炎」、「日和見感染」、「COVID-19」及び HLT 「中枢神経系および脊椎感染」のうち、以下の MedDRA PT に該当する事象以外。

- ・「無症候性 COVID-19」、「無気肺」、「カンジダ感染」、「大腸菌性尿路感染」、「ヘルペス眼感染」、「带状疱疹」、「低酸素症」、「感染性甲状腺炎」、「下気道感染」、「肺膿瘍」、「眼带状疱疹」、「口腔真菌感染」、「口腔ヘルペス」、「胸水」、「胸痛」、「気道感染」、「皮膚カンジダ」、「全身性炎症反応症候群」、「真菌性上気道感染」

表 32 全身性感染症に関連する有害事象の発現状況  
(OPH2001 試験、OPH2003 試験、及び ISEE2008 試験併合、安全性解析対象集団)

		本剤投与例	シヤム群
評価例数		448	332
総曝露期間 (人・年)		645.53	552.79
発現例数		58 (12.9) 11.62	54 (16.3) 11.22
重篤な有害事象		15 (3.3) 2.48	9 (2.7) 1.81
重症度	軽度	29 (6.5) 4.80	37 (11.1) 7.42
	中等度	29 (6.5) 5.42	13 (3.9) 2.71
	高度	8 (1.8) 1.39	6 (1.8) 1.09
投与中止に至った有害事象		1 (0.2) 0.15	1 (0.3) 0.18
治験薬又は投与手技との因果関係ありとされた有害事象		0 0	0 0
治験薬又は投与手技との因果関係ありとされた重篤な有害事象		0 0	0 0
治験薬又は投与手技との因果関係ありとされた投与中止に至った有害事象		0 0	0 0
主な有害事象 <sup>a)</sup>			
COVID-19		32 (7.1) 5.11	36 (10.8) 6.69
肺炎		14 (3.1) 2.94	6 (1.8) 1.27
インフルエンザ		6 (1.3) 0.93	8 (2.4) 1.45

上段：発現例数（発現割合（％））

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 個別の事象は、本剤投与例又はシヤム群で 2% 以上に認められた事象。

以上より、GA を伴う萎縮型 AMD 患者への本剤投与にあたり、全身感染症に関する特段の注意喚起は不要と考える。一方、C5 阻害作用を有する医薬品において髄膜炎菌感染症等の全身性感染症のリスクを増加させることが報告されていること、本剤の投与対象は主に易感染性の患者背景を有する高齢者であること、重篤な感染症は致死的な転帰をもたらす可能性があること等から、RMP の重要な潜在的なリスクに「全身性感染症」を設定し、医師向け資材及び患者向け資材等において全身性感染症のリスクについて情報提供する。

機構は、以下のように考える。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者への本剤投与において、全身性感染症のリスクについて、明らかな増加は認められていない。本剤は硝子体内注射後に網膜周辺に作用する局所作用薬であり、全身曝露量も限定的と考えられるものの、他の補体阻害薬では、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症等の発現が報告されていることから、RMP の重要な潜在的リスクとして「全身性感染症」を設定の上、全身性感染症の発現リスクについて、患者及び医療従事者へ資材等を用いて情報提供を行うことが適切である。

以上、7.R.4 項における検討により、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、添付文書等において CNV、眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、並びに網膜剥離及び網膜裂孔に関する注意喚起を行うことで、本剤の安全性は許容可能と判断した。また、

本剤投与時の本邦の使用実態下における CNV の発現状況等について、製造販売後の調査等において情報を集積し、得られた情報を医療現場に適宜、情報提供する必要があると判断した。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本邦において、GA に対する治療方法に確立されたものはなく、経過観察が基本となるとされている（日眼会誌 2012; 116: 1150-5）。本剤は、眼内局所において C5 を介した炎症等を抑制することで、視覚機能に必要な網膜構造を保護することにより、GA 面積の拡大を抑制すると考えられる。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした ISEE2008 試験において検証された本剤の有効性は、GA 面積（平方根変換）に基づき推定した平均成長速度の低下であるが、本剤が中長期的に使用された場合、GA 面積の拡大抑制により、臨床的に重要である視力喪失のリスクを低下させる可能性が示され（7.R.3 参照）、安全性も許容可能であった（7.R.4 参照）ことから、本剤は GA を伴う萎縮型 AMD における新たな治療薬となり得ると考えられ、効能・効果を「地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性」と設定した。

機構は以下のように考える。

7.R.3 項、及び 7.R.4 項における検討結果から、本剤の有効性は示され、安全性も許容可能と考える。GA を伴う萎縮型 AMD の進行は不可逆的であり、視力低下は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること（1 参照）、GA に対する治療方法に確立されたものはないこと、並びに 7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえると、本剤を条件付き承認制度の適用品目として、GA を伴う萎縮型 AMD における新たな治療薬として位置付けることは可能と判断した。

効能・効果については、以下の検討を踏まえ、「萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制」とすることが適切である。

- ISEE2008 試験においては、臨床的に重要と考えられる視力喪失のリスクについては低下させる傾向が認められるにとどまっていることから、効能・効果においても ISEE2008 試験で検証された本剤の有効性が GA 面積（平方根変換）に基づき推定した平均成長速度の低下であることが分かる記載とすることが適当と判断されること。
- 本剤投与により CNV の発現リスクが増加しており（7.R.4.2 参照）、CNV が病態の中心である新生血管型 AMD 患者に対する本剤の安全性に係る情報は限られること等を踏まえ、投与対象が本剤の臨床試験と同様に萎縮型 AMD であることが明確となるような記載とすべきと判断されること。

また、本剤の作用機序は、GA 面積の拡大抑制であり、GA の中心窩への拡大が認められた被験者に対する視力低下抑制効果は期待できないと考えられた（7.R.3.3 参照）。したがって、本剤の投与開始時及び投与中には定期的に検査を行い、地図状萎縮の中心窩への拡大が認められた場合には投与の中止を検討する旨を注意喚起することが適切である。

## 7.R.6 用法・用量について

### 7.R.6.1 本剤の用法・用量について

申請者は、ISEE2008 試験における本剤の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえた申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

まず申請者は、ISEE2008 試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

OPH2003 試験において、本剤 2 mg 群と 4 mg 群で有効性に明らかな差は認められなかったが、4 mg 群では、投与液量の増加に伴い、2 mg 群と比較し、投与手技に関連する有害事象である眼圧上昇の発現割合 (2 mg 併合群 9.0%、4 mg 群 22.9%) が増加する傾向が認められた。以上より、ISEE2008 試験では、用量を本剤 2 mg に設定した。また、非臨床試験における本剤のヒトでの推定硝子体内濃度に関する結果、及び本薬の補体阻害作用に関する薬力学的検討の結果 (3.1.1.2 参照) から、投与後 30 日時点においても薬効の発現に十分な濃度の本剤が硝子体内に存在することが想定されたため、投与後 12 カ月以降の用法として、毎月継続投与である本剤 EM 群、及び隔月投与である EOM 群を設定した。

次に申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

ISEE2008 試験における、用法別での、投与後 18 カ月及び 24 カ月時点までの GA 面積 (平方根変換) に基づき推定した平均成長速度は表 33 のとおりであり、本剤 EM 群と EOM 群に明らかな差は認められなかった。

表 33 各評価時点までの GA 面積 (平方根変換) の平均成長速度 (ISEE2008 試験、再無作為化解析対象集団、MMRM)

評価時点	治療群	推定値 a)、c)	群間差 [95%CI] b)、c)
18 カ月	シヤム群	0.405±0.03121	—
	本剤 EM 群	0.354±0.03294	−0.050 [−0.097, −0.004]
	本剤 EOM 群	0.335±0.03384	−0.069 [−0.116, −0.023]
24 カ月	シヤム群	0.411±0.02752	—
	本剤 EM 群	0.368±0.02884	−0.043 [−0.084, −0.003]
	本剤 EOM 群	0.339±0.02999	−0.072 [−0.113, −0.031]

単位: mm/年、—: 該当なし

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群ーシヤム群

c) 時間、投与群、ベースラインの視力 (ETDRS 50 文字未満、50 文字以上)、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、バンド状/拡散的)、投与群と時間の交互作用、ベースラインの視力と時間の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時間の交互作用を固定効果とし、共分散構造として無構造を仮定し、自由度を Kenward-Roger 法で調整した MMRM より算出。

また、用法別での、投与後 18 カ月及び 24 カ月時点における、GA の中心窩への拡大<sup>32)</sup>の有無別の持続性視力喪失 (2 回以上の連続した来院における 15 文字以上の BCVA 低下と定義) のシヤム群に対するハザード比の結果は表 34 のとおりであり、本剤 EM 群と EOM 群に明らかな差は認められなかった。



表 34 GA の中心窩への拡大の有無別での持続性視力喪失のイベント発生割合及びシャム群に対するハザード比  
(ISEE2008 試験、再無作為化解析対象集団)

評価時点	GA の中心窩 への拡大 <sup>a)</sup>	治療群	イベント発生割合 <sup>b)</sup>	ハザード比 [95%CI] <sup>c)</sup>
18 カ月	なし	シャム群	12/154 (7.8)	—
		本剤 EM 群	6/73 (8.2)	1.06 [0.40, 2.83]
		本剤 EOM 群	2/64 (3.1)	0.39 [0.09, 1.74]
	あり	シャム群	10/28 (35.7)	—
		本剤 EM 群	4/9 (44.4)	1.11 [0.35, 3.55]
		本剤 EOM 群	5/13 (38.5)	0.89 [0.31, 2.62]
24 カ月	なし	シャム群	16/129 (12.4)	—
		本剤 EM 群	7/68 (10.3)	0.83 [0.34, 2.01]
		本剤 EOM 群	4/53 (7.5)	0.59 [0.20, 1.77]
	あり	シャム群	13/46 (28.3)	—
		本剤 EM 群	10/15 (66.7)	2.85 [1.24, 6.51]
		本剤 EOM 群	5/20 (25.0)	0.84 [0.30, 2.36]

—：該当なし

a) 各評価時点において、眼底自発蛍光及び眼底三次元画像解析で GA の中心窩への拡大が認められた場合、ありと定義した。なお、試験中止等により画像データが欠測した場合、及び取得された画像では中心窩への拡大が判定できなかった場合、当該症例は判定不能と判断された。18 及び 24 カ月時点のそれぞれの判定不能例数は、シャム群が 21 及び 28 例、本剤 EM 群が 14 及び 13 例、本剤 EOM 群が 16 及び 20 例であった。

b) 該当例数／評価例数 (%)

c) 本剤 EM 群／シャム群、又は本剤 EOM 群／シャム群

以上より、有効性の観点では EM 投与及び EOM 投与を使い分ける必要はないと考える。

安全性について、CNV の発現割合は、本剤 EOM 群と比較して、EM 群で高くなる傾向が認められたものの (7.R.4.1 参照)、後述のとおり CNV は VEGF 阻害薬の併用により管理可能であったことから (7.R.6.2 参照)、EM 投与と EOM 投与の安全性にも差はないと考えられる。しかしながら、EOM 投与は EM 投与より注射頻度の少ない用法であることから、本剤又は硝子体内注射に伴う有害事象が生じるリスクを軽減できると期待され、患者の負担や通院頻度を考慮すると、臨床の現場においては EOM 投与が選択される可能性が高いと想定される。投与 2 年目以降の用法については、患者の病態や背景情報に依存する部分が多いことから、EM 投与と EOM 投与については、リスク・ベネフィット、患者の病態、及び患者の意向等を考慮した上で、医師の判断に基づき選択されることが適切である。

以上より、本剤の申請用法・用量は「アバシンカプタド ペゴルナトリウム 2 mg/0.1 mL (オリゴヌクレオチドとして) を最初の 12 カ月間は 1 カ月に 1 回、硝子体内投与する。12 カ月経過後は 1 カ月若しくは 2 カ月に 1 回、硝子体内投与する。」とすることが適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。

申請者は、有効性及び安全性について、本剤 EM 投与と EOM 投与で明らかな差はないことから、患者の状態に応じて用法を選択することが適切であると説明しているものの、EM 投与と比較して、EOM 投与では、本剤又は硝子体内注射に伴う有害事象が生じるリスクを軽減できると考えられること、硝子体内注射は患者の身体的・精神的な負担が大きいこと、及び EM 投与と EOM 投与で有効性に差は認められていないことから、本剤の用法として EM 投与を選択する意義は乏しいと考えられる。したがって、本剤の用法・用量は「アバシンカプタド ペゴルナトリウム 2 mg/0.1 mL (オリゴヌクレオチドとして) を初回から 12 カ月までは 1 カ月に 1 回、硝子体内投与し、以降は 2 カ月に 1 回、硝子体内投与する。」とすることが適切であると判断した。

### 7.R.6.2 脈絡膜血管新生発現後の本剤と VEGF 阻害薬の併用について

申請者は、ISEE2008 試験で本剤投与後に CNV の発現が認められた被験者に対して、VEGF 阻害薬による治療を併施した際の安全性について、以下のように説明している。

ISEE2008 試験では、治験薬投与後に CNV の発現が認められた被験者に対して、VEGF 阻害薬（ラニビズマブ又はアフリベルセプト）による治療が併施可能とされ、本剤投与後に CNV を発現した被験者の 92.3%（24/26 例）に VEGF 阻害薬による治療が実施された。本剤及び VEGF 阻害薬の併用が行われた被験者において、複数例に認められた CNV 以外の有害事象は、COVID-19 が 25.0%（6/24 例）、結膜出血、眼圧上昇及び転倒が 16.7%（4/24 例）、心房細動及び点状角膜炎が 12.5%（3/24 例）、並びに高眼圧症、一過性視力低下、視力障害、胸痛、末梢性浮腫、尿路感染、肺炎、膀胱炎、挫傷及び頭痛が 8.3%（2/24 例）であり、VEGF 阻害薬の投与後に発現割合が増加した事象は認められなかった。また、ISEE2008 試験期間中に VEGF 阻害薬を使用した回数の中央値〔第 1 四分位数、第 3 四分位数〕は、本剤群で 6.0〔3.0、9.0〕回、シヤム群で 6.0〔4.0、10.0〕回であり、本剤群とシヤム群間で差は認められなかった。

機構は、本剤投与中に CNV の発現に伴う VEGF 阻害薬併用の有無が本剤の有効性に与える影響を検討した上で、本剤投与中に CNV の発現が認められた場合の注意喚起の必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明している。

ベースラインから投与後 24 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）に基づき推定した平均成長速度及び投与後 24 カ月時点の BCVA のベースラインからの変化量の結果はそれぞれ表 35 及び表 36 のとおりであり、いずれも CNV の発現に伴う VEGF 阻害薬併用による影響は認められなかった。

表 35 ベースラインから投与後 24 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）の平均成長速度  
（ISEE2008 試験、安全性解析対象集団、MMRM）

VEGF 阻害薬併用の有無 <sup>a)</sup>	治療群	平均成長速度 <sup>b)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>
あり	シヤム群	0.297±0.05449 (18)	—
	本剤群	0.257±0.05351 (24)	−0.040 [−0.127, 0.048]
なし	シヤム群	0.420±0.02853 (202)	—
	本剤群	0.362±0.02796 (199)	−0.058 [−0.093, −0.023]

単位：mm/年、—：該当なし

投与群、時間、ベースラインの視力（ETDRS 50 文字未満、50 文字以上）、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン（なし/限局的、バンド状/拡散的）、投与群と時間の交互作用、ベースラインの視力と時間の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時間の交互作用を固定効果とし、共分散構造は無構造、自由度は Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。

a) 脈絡膜血管新生の発現が認められ、VEGF 阻害薬が投与された症例を「あり」とした。

b) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）

c) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群−シヤム群

表 36 投与後 24 カ月時点の BCVA のベースラインからの変化量 (ISEE2008 試験、安全性解析対象集団、MMRM)

VEGF 阻害薬併用の有無 <sup>a)</sup>	治療群	ベースライン <sup>b)</sup>	24 カ月 <sup>b)</sup>	変化量 <sup>c)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>d)</sup>
あり	シヤム群	74.6±6.08 (18)	64.1±18.60 (17)	-9.865±7.041 (18)	—
	本剤群	72.5±8.50 (24)	59.2±20.68 (22)	-12.632±7.162 (24)	-2.767 [-13.603, 8.068]
なし	シヤム群	71.3±9.59 (202)	67.6±16.13 (164)	-4.935±2.609 (202)	—
	本剤群	70.7±9.01 (199)	65.7±15.41 (151)	-4.617±2.561 (199)	0.318 [-2.773, 3.409]

単位：文字数、—：該当なし

投与群、時点、ベースラインの視力 (ETDRS 50 文字未満、50 文字以上)、ベースラインの GA 面積 (4 視神経乳頭面積未満、4 視神経乳頭面積以上)、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、バンド状/拡散的)、投与群と時点の交互作用、ベースラインの視力と時点の交互作用、ベースラインの GA 面積と時点の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時点の交互作用を固定効果とし、共分散構造は Heterogeneous compound symmetry、自由度は Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。

a) 脈絡膜血管新生の発現が認められ、VEGF 阻害薬が投与された症例を「あり」とした。

b) 平均値±標準偏差 (評価例数)

c) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

d) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群-シヤム群

また、投与後 24 カ月時点で BCVA がベースラインから 15 文字以上低下した被験者の割合の結果は表 37 のとおりであり、CNV 発現に伴い VEGF 阻害薬を併用した被験者の本剤群における割合はシヤム群と比較して高くなる傾向が認められた。ただし、CNV 発現に伴い VEGF 阻害薬を併用した被験者のうち、24 カ月時点の BCVA を評価可能であった被験者数は限定的であることに加え、CNV の発現位置や滲出範囲等の BCVA に影響を及ぼすと考えられる因子に関する情報は収集されていないことから、視力低下に係る因子の詳細な検討は困難であり、本結果を以て本剤群で視力低下のリスクが増加したと判断することは困難であると考え。

表 37 投与後 24 カ月で BCVA がベースラインから 15 文字以上低下した被験者の割合 (ISEE2008 試験、安全性解析対象集団)

VEGF 阻害薬併用の有無 <sup>a)</sup>	治療群	割合 <sup>b)</sup>
あり	シヤム群	3/17 (17.6)
	本剤群	6/22 (27.3)
なし	シヤム群	24/164 (14.6)
	本剤群	26/151 (17.2)

a) 脈絡膜血管新生の発現が認められ、VEGF 阻害薬が投与された症例を「あり」とした。

b) 該当例数/評価例数 (割合 (%))

本剤群では、シヤム群と比較して CNV の発現割合が高い傾向が認められた (7.R.4.2 参照) が、CNV は VEGF 阻害薬による治療を併施することで管理可能であり、VEGF 阻害薬との併用下においても、有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、VEGF 阻害薬の投与回数が増加する傾向も認められなかった。また、CNV 発現が認められ VEGF 阻害薬を併用した被験者において、CNV が認められなかった被験者と比較して、本剤の GA 面積の拡大抑制効果が減弱する傾向は認められず、視力予後が悪化する傾向も認められなかった。

以上を踏まえ、本剤投与後に CNV 発現が認められた場合は、本剤と VEGF 阻害薬の併用による治療を考慮することが適切であるが、GA と CNV の治療の優先度は GA 及び CNV の網膜における位置、及び活動性の有無等に応じて判断されるべきと考えられることから、本剤投与後に CNV の発現が認められた場合は、患者の状態に応じて治療を選択するよう、添付文書にて注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

CNV 発現に伴い VEGF 阻害薬が併用された被験者において、本剤群ではシヤム群と比較して、BCVA がベースラインから 15 文字以上低下した被験者の割合が高い傾向が認められたが、GA を伴う萎縮型

AMD 患者では、原疾患自体が視力低下の要因となるという交絡因子が存在することから、当該結果を以て本剤群で視力低下のリスクが増加したと判断することは困難であるという申請者の説明は理解可能である。本剤投与後に CNV が認められた場合は、VEGF 阻害薬の併用を検討し、患者の状態に応じて治療を選択するよう注意喚起する申請者の方針は受入れ可能である。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

日本人患者を対象とした臨床試験成績なく承認申請を行うことを踏まえ、日本人患者に対して本剤を投与した際の安全性等に係るデータを収集することを目的に、表 38 に示す国内臨床試験（3021-CL-3001 試験）を承認申請と並行して実施中であり、製造販売後に結果を報告する。なお、組入れ期間は 1 年、評価期間 1 年を含めた総試験期間は 2 年を想定している。

表 38 国内臨床試験（3021-CL-3001 試験）の概要

目的	GA を伴う萎縮型 AMD を有する日本人患者に対する本剤の安全性を評価する
試験デザイン	非遮蔽非対照試験
主要評価項目	TEAE 及び重篤な TEAE の発現頻度及び重症度
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼科的所見、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、12 誘導心電図</li> <li>・眼底自発蛍光により測定した GA 面積（平方根変換）に基づき推定した 12 カ月間の平均成長速度</li> <li>・ベースラインから 12 カ月時点までの BCVA の変化量</li> <li>・ADA の発現頻度</li> <li>・本薬の薬物動態パラメータ</li> </ul>
対象患者	<p>試験眼が以下を満たす 40 歳以上の GA を伴う萎縮型 AMD 患者。なお、試験中に CNV が発現した場合、当該患者は VEGF 阻害薬を投与し試験継続する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・GA が中心窩の中心点を含まない。</li> <li>・眼底自発蛍光法で測定したスクリーニング時の GA 総面積が 2.5 mm<sup>2</sup> 以上 17.5 mm<sup>2</sup> 以下（1 視神経乳頭面積以上 7 視神経乳頭面積以下）。</li> <li>・複数の GA が認められる場合、少なくとも 1 つの GA 面積が 1.25 mm<sup>2</sup> 以上（0.5 視神経乳頭面積以上）。</li> <li>・中心窩の中心から半径 1500 μm 以内に GA が存在する。</li> <li>・最高矯正視力（Snellen 指標）が 20/320 から 20/25。</li> </ul>
評価期間	1 年
目標症例数	15～20 例
用法・用量	本剤 2 mg を Q4W で硝子体内投与

機構は以下のように考える。

7.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.5 項における検討を踏まえると、本剤について日本人患者を対象とした臨床試験成績なく承認申請を行い、海外試験成績に基づき日本人に対する本剤の有効性及び安全性を説明することは受入れ可能であるものの、申請者が本剤の日本人患者に対する有効性、安全性等を確認し、国内の医療現場に早期に情報提供することは重要である。しかしながら、申請者が提案している ISEE2008 試験との有効性の類似性の確認を主目的とする治験（7.R.1 参照）と同様の試験を製造販売後臨床試験として実施することは、少なくとも国内の医療現場において本剤が使用可能な状況下となることから、当該試験への患者組入れは治験として実施する場合よりも難しく、総試験期間は約 4～5 年からさらに延長を要する可能性が高くなると想定される。したがって、当該製造販売後臨床試験の実施は困難と考えられる。一方、申請者が実施中の国内臨床試験は日本人患者における安全性評価を目的とした小規模な試験であるものの、本剤の日本人患者に対する有効性、安全性等について一定の確認は可能と考えられ

ることから、当該国内臨床試験が終了した際には、当該成績を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供を行うことが必要である。

以上を踏まえ、『「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」の一部改正について』（令和6年10月23日付け医薬薬審発1023第2号）に基づき、以下を医薬品医療機器等法第14条第12項の規定に基づく条件（提出免除条件）とすることが適切である。なお、提出期限については審査報告(2)で設定する。

- 本疾患の患者を対象に実施中の国内臨床試験の成績が得られた際には、当該成績を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

また、申請者は本剤を投与した日本人GAを伴う萎縮型AMD患者を対象に、使用実態下でのCNVの発現状況や発現時期、処置及び転帰等を把握することを目的とする使用成績調査を実施する旨を説明している。

機構は、7.R.4項における検討のとおり、臨床試験成績を踏まえると、添付文書においてCNV、眼内炎、眼内炎症、網膜剥離及び網膜裂孔に関する注意喚起を行うことで、本剤の安全性は許容可能であるものの、製造販売後の調査等により本剤投与時の本邦の使用実態下におけるCNVの発現状況等について情報を集積し、医療現場に情報提供することは重要と考える。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論も踏まえて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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

## 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、本品目の萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目はGAを伴う萎縮型AMDにおける新たな治療薬として位置付けられるものであり、臨床的意義があると考えられるものの、有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、専門協議にてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 7 日

### 申請品目

〔販 売 名〕	アイザベイ硝子体内注射液 20 mg/mL
〔一 般 名〕	アバシンカプタド ペゴルナトリウム
〔申 請 者〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 2 月 5 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、臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 審査方針について」及び「7.R.2 海外第Ⅲ相試験の有効性評価計画について」に関する検討結果を踏まえ、GA 面積（平方根変換）に基づき推定した平均成長速度を主要評価項目とする海外第Ⅲ相試験である ISEE2008 試験の試験成績を中心に評価することにより、日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者における本剤の有効性及び安全性について評価することは可能であるものの、当該主要評価項目の臨床的意義の説明に当たっては、視覚機能に対する有効性も併せて評価することも重要と判断した。また、審査報告 (1) に記載の「7.R.3 有効性について」に関する検討結果を踏まえ、GA の中心窩への拡大が認められない被験者においては、本剤による GA 面積の拡大抑制により持続性視力喪失のリスクを低下させることが期待できるものの、GA の中心窩への拡大が認められた被験者においては、本剤を継続投与しても持続性視力喪失のリスクを低下させる効果は期待できないと判断した。

その上で、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討結果を踏まえ、本剤を条件付き承認制度の適用品目として、GA を伴う萎縮型 AMD における新たな治療薬として位置付けることは可能であること、効能・効果は「萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制」とすること、及び本剤の作用機序は GA の拡大抑制であり、GA の中心窩への拡大が認められた被験者に対する視力低下の抑制効果は期待できない旨を注意喚起する必要があると判断した。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 新生血管型 AMD においても、GA 様の所見を呈することが知られている。このような患者は、萎縮型 AMD に伴う GA の病態とは異なり、本剤の効果は期待できないと考える。したがって、効能・効果において本剤の適応対象が萎縮型 AMD であることを明記することは重要である。
- GA の中心窩への拡大が認められた被験者に対する視力低下の抑制効果は期待できないとの機構の判断は妥当であり、この旨に加えて本剤投与により視力の改善効果は期待できないことを医療現場に情報提供すべきである。また、一般に GA の進行は非常に緩徐であることに加え、GA の発症率の差から、GA の発症機序に国内外差がある可能性も否定できないと考えられることから、本剤が必要以上の回数投与されることを回避するため、GA の中心窩への拡大の確認は、眼底自発蛍光検査や眼底三次元画像解析を用いて、経時的に行うことを注意喚起すべきである。一方、視機能は視力のみで判断されるものではないことから、GA が中心窩に拡大した時点で直ちに本剤の中止を検討するのではなく、治療の継続については、視力・視野を含めた患者の自覚症状や他覚的な病変拡大抑制効果と治療に伴う危険性を総合的に鑑み、慎重に判断することが適切である。
- GA を伴う萎縮型 AMD はこれまでに確立された治療法がなく、本邦では積極的に診断されてこなかったこと、及び鑑別が難しい疾患が存在すること等から、本剤の投与が必要な患者を適切に選択するため、関連学会と連携した上で、適正使用推進に係る方策を実施することが重要である。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、本剤の効能又は効果、及び添付文書の効能又は効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、ISEE2008 試験における BCVA 及び中心窩への拡大の有無別での持続性視力喪失に関する試験成績等を添付文書等に記載するとともに、GA の中心窩への拡大が認められた被験者に対する視力低下の抑制効果は期待できないこと及び本剤投与により視力の改善効果は期待できないことについて、資材等により情報提供することが適切と判断した。

機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。また、申請者は、関連学会と連携の上、本剤の適正使用に係る方策を実施していく旨を説明した。

#### [効能又は効果]

萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制

#### [効能又は効果に関連する注意]

眼底自発蛍光検査や眼底三次元画像解析を用いて、投与開始時に加え投与中には定期的に地図状萎縮の中心窩への拡大の有無を評価した上で、治療上の有益性と危険性を十分に勘案し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

なお、審査報告(1)に記載した GA の中心窩への拡大の有無別での持続性視力喪失のイベント発生割合及びシヤム群に対するハザード比による解析結果を提示した表 28 及び表 34 について、試験中止及び検査データの取得不能等の理由により判定不能と判断された被験者の例数等を追記することとした(「2. 審査報告(1)の修正事項」の項参照)。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 安全性について」に関する検討結果を踏まえ、添付文書等において CNV、眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、並びに網膜剥離及び網膜裂孔に関する注意喚起を行うことにより本剤の安全性は許容可能であると判断した。その上で、「7.R.6.2 脈絡膜血管新生発現後の本剤と VEGF 阻害薬の併用について」に関する検討を踏まえ、本剤投与後に CNV が認められた場合は、VEGF 阻害薬の併用を検討し、患者の状態に応じて治療を選択できるよう注意喚起する申請者の主張は受入れ可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持されたことから、機構は、上記の機構の評価は妥当と判断した。したがって、機構は、上記の注意喚起について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

## 1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する検討結果を踏まえ、用法・用量は「アバシンカプタド ペゴルナトリウム 2mg/0.1 mL (オリゴヌクレオチドとして) を初回から 12 カ月までは 1 カ月に 1 回、硝子体内投与し、以降は 2 カ月に 1 回、硝子体内投与する。」に変更することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

なお、本薬の一般的名称が「医薬品の一般的名称について」(令和 7 年 6 月 18 日付け医薬薬審発 0618 第 1 号)により定められたこと、及び用量は本薬のオリゴヌクレオチド部分に加えリンカーも含んだ量が記載されていることを踏まえ、「(オリゴヌクレオチドとして)」は「(リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として)」と記載整備することが適切と判断した。

以上を踏まえ、機構は、以上の内容に用法及び用量を変更するように指示し、申請者は対応した。

### [用法及び用量]

アバシンカプタド ペゴルナトリウム 2mg/0.1 mL (リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として) を初回から 12 カ月までは 1 カ月に 1 回、硝子体内投与し、以降は 2 カ月に 1 回、硝子体内投与する。

## 1.4 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する検討結果を踏まえ、申請者が実施中の国内臨床試験は日本人患者における安全性評価を目的とした小規模な試験であるものの、本剤の日本人患者に対する有効性、安全性等について一定の確認は可能と考えられることから、当該国内試験が終了した際には、当該成績を速やかに提出するとともに、医療現場に適切に情報提供を行うことが必要であると判断した。また、審査報告(1)に記載の「7.R.4.2 脈絡膜血管新生のリスクについて」に関する検討結果も踏まえ、本剤を投与した日本人 GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に、使用実態下での CNV の発現状況や発現時期、処置及び転帰等を把握することを目的とする使用成績調査を実施する旨の申請者の説明は受入れ可能であると判断した。



専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 本剤が適切な適応患者に使用されているかに関して何らかの調査を行うことは実臨床における本剤の適正使用を促進する上で有用である。

以上を踏まえ、機構は、以下の点のとおり判断した。

- 表 39 に示す安全性検討事項を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、及び申請者が提案する表 41 に示す使用成績調査を実施することが適切である。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼内炎</li> <li>・脈絡膜血管新生</li> <li>・眼内炎症</li> <li>・眼圧上昇</li> <li>・網膜剥離及び網膜裂孔</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身性感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・国内臨床試験（3021-CL-3001 試験）</li> <li>・製造販売後調査</li> <li>・非遮蔽継続試験（ISEE2009 試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・患者向け資材の作成と提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成と提供</li> </ul>

表 41 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性患者における本剤の使用実態下での CNV の発現状況の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性患者
観察期間	12 カ月
予定症例数	100 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景</li> <li>・本剤の投与状況</li> <li>・併用療法</li> <li>・CNV の発現状況</li> <li>・BCVA</li> </ul>

また、機構は、本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、審査報告（1）の 7.R.7 項に記載の案から記載整備した以下の内容を条件付き承認制度適用に伴う承認条件とすること、及び条件として実施する国内臨床試験の試験成績の提出については、2028 年 2 月までに行うことが適当と判断した。

- 本疾患の患者を対象に実施中の国内臨床試験については、当該試験成績を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

## 2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
34	表 27	評価時点：12 カ月、治療群：本剤群 (評価例数) <u>387</u> (ベースライン) <u>71.6±9.13</u> (実測値) <u>70.4±12.36</u>	評価時点：12 カ月、治療群：本剤群 (評価例数) <u>196</u> (ベースライン) <u>71.1±9.03</u> (実測値) <u>70.1±11.39</u>
34	表 27	評価時点：24 カ月、治療群：本剤群 (評価例数) <u>355</u> (ベースライン) <u>72.2±8.11</u> (実測値) <u>66.0±16.49</u>	評価時点：24 カ月、治療群：本剤群 (評価例数) <u>175</u> (ベースライン) <u>71.4±8.88</u> (実測値) <u>64.7±16.61</u>
34	表 27	b) 変化量：最小二乗平均値±標準誤差、群間差：最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、時点、ベースラインの視力 (ETDRS 50 文字未満、50 文字以上)、ベースラインの GA 面積 (4 視神経乳頭面積未満、4 視神経乳頭面積以上)、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、バンド状/拡散的)、投与群と時点の交互作用、ベースラインの視力と時点の交互作用、ベースラインの GA 面積と時点の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時点の交互作用を固定効果とし、共分散構造は <u>Heterogeneous compound symmetry</u> 、自由度は Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。	b) 変化量：最小二乗平均値±標準誤差、群間差：最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、時点、ベースラインの視力 (ETDRS 50 文字未満、50 文字以上)、ベースラインの GA 面積 (4 視神経乳頭面積未満、4 視神経乳頭面積以上)、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン (なし/限局的、バンド状/拡散的)、投与群と時点の交互作用、ベースラインの視力と時点の交互作用、ベースラインの GA 面積と時間の交互作用、GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターンと時点の交互作用を固定効果とし、共分散構造は無構造を仮定し、自由度は Kenward-Roger の方法で調整した MMRM より算出。
36	表 28	a) 各評価時点において、眼底自発蛍光で GA の中心窩への拡大が認められた場合、ありと定義した。	a) 各評価時点において、眼底自発蛍光及び眼底三次元画像解析で GA の中心窩への拡大が認められた場合、ありと定義した。なお、治験中止等により画像データが欠測した場合、及び取得された画像では中心窩への拡大が判定できなかった場合、当該症例は判定不能と判断された。 <u>6、12、18 及び 24 カ月時点のそれぞれの判定不能例数は、シヤム群が 22、32、40 及び 47 例、本剤群が 34、47、63 及び 66 例であった。</u>
46	表 34	a) 各評価時点において、眼底自発蛍光で GA の中心窩への拡大が認められた場合、ありと定義した。	a) 各評価時点において、眼底自発蛍光及び眼底三次元画像解析で GA の中心窩への拡大が認められた場合、ありと定義した。なお、治験中止等により画像データが欠測した場合、及び取得された画像では中心窩への拡大が判定できなかった場合、当該症例は判定不能と判断された。 <u>18 及び 24 カ月時点のそれぞれの判定不能例数は、シヤム群が 21 及び 28 例、本剤 EM 群が 14 及び 13 例、本剤 EOM 群が 16 及び 20 例であった。</u>

### 3. 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

#### 3.1 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。

#### 3.2 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 (CTD5.3.5.1-2) 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。

#### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、条件として実施する国内臨床試験の試験成績の提出については、2028 年 2 月までに行うことが適当と判断する。

##### [効能・効果]

萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制

##### [用法・用量]

アバシンカプタド ペゴルナトリウム 2 mg/0.1 mL (リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として) を初回から 12 カ月までは 1 カ月に 1 回、硝子体内投与し、以降は 2 カ月に 1 回、硝子体内投与する。

##### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本疾患の患者を対象に実施中の国内臨床試験については、当該試験成績を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
AMD	Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARC672	—	ヘキシルアミノリンカーがホスホジエステル結合により本薬と同一のオリゴヌクレオチドの 5'末端に結合した化合物
ATCF	Animal total complement function	—
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度—時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	AUC from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration	投与時から最後の測定可能濃度までの濃度—時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	AUC from the time of dosing extrapolated to time infinity	投与時から無限大時間まで外挿した濃度—時間曲線下面積
AUC <sub>τ</sub>	AUC from the dosing to the start of the next dosing interval at multiple dose conditions	反復投与条件での投与時から次の投与間隔の開始までの濃度—時間曲線下面積
AUC <sub>0-xh</sub>	AUC over the last x-h dosing interval	投与時から投与後 x 時間までの濃度—時間曲線下面積
方法B* -HPLC	方法B* high performance liquid chromatography	方法B* 高速液体クロマトグラフィー
Bb	Fragment of complement Factor B	補体 B 因子の断片
BCVA	Best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CCR	C-C motif chemokine receptor	CC ケモカイン受容体
CH <sub>50</sub>	50% complement-mediated hemolysis	補体価
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance after intravenous dosing	静脈内投与後の全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血中濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜血管新生
CPG	Controlled pore glass	—
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CXCR	C-X-C motif chemokine receptor	CXC ケモカイン受容体
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
C3	Complement component 3	補体第 3 成分
C5	Complement component 5	補体第 5 成分
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EM	Every month	毎月
EOM	Every other month	隔月
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study	—
GA	Geographic atrophy	地図状萎縮
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎由来細胞 293

hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィーー紫外検出
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICR	Institute of cancer research	—
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intent-to-treat	—
IVT	Intravitreal	硝子体内
LLOQ	Lower limit of quantification	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	経時測定データに対する混合効果モデル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OCT	Optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PaCO <sub>2</sub>	Partial pressures of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
PaO <sub>2</sub>	Partial pressures of oxygen	酸素分圧
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PT	Preferred term	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Q4W	Every 4 weeks	4 週間隔
RBC	Red blood cell	赤血球
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
方法A*-HPLC	方法A* high performance liquid chromatography	方法A* 高速液体クロマトグラフィーー
SaO <sub>2</sub>	Saturation of hemoglobin with oxygen	ヘモグロビン酸素飽和度
SD	Sprague Dawley	—
SMQ	Standard MedDRA Queries	標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
S9	9000×g supernatant	9000×g 上清画分
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象
t <sub>max</sub>	time of the maximum concentration	最高濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	half-life	血漿中濃度半減期
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V <sub>z</sub>	Volume of Distribution of the terminal phase	終末相の分布容積
V <sub>z</sub> /F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相での見かけの分布容積

医薬品医療機器等法	—	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（昭和三十五年法律第百四十五号）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アイザベイ硝子体内注射液 20 mg/mL
本薬	—	アバシンカプタド ペゴルナトリウム

※ 生物製剤の一般名については、「（遺伝子組換え）」を省略して記載した。