アイザベイ硝子体内注射液 20 mg/mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　開発の経緯 2

図

図 1.5- 1　開発の経緯 3

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

アバシンカプタド　ペゴル（以下，本剤）は，アステラス製薬株式会社が 2023 年 7 月に買収した，Iveric Bio, Inc.が海外で先行して開発を行った。本剤はポリエチレングリコールが結合した，RNA アプタマーであり，ヒトの補体第 5 成分（C5）に高い親和性と選択性で結合し補体活性化を阻害する。

地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性（geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration）患者を対象とした海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，本剤の有効性及び安全性が確認された。

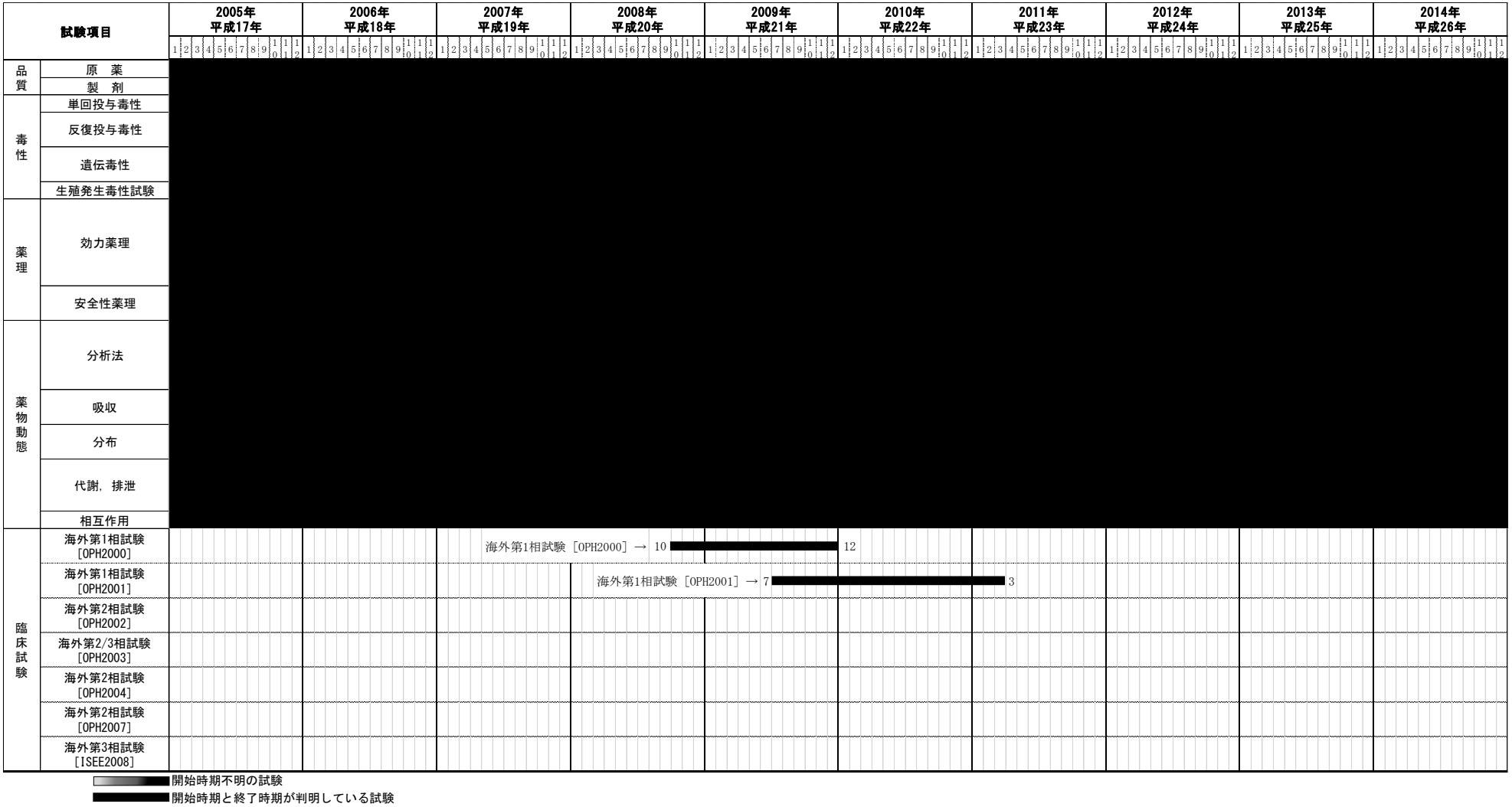
国内では[redacted]相談[redacted]を[redacted]実施し，[redacted]本剤の国内製造販売承認申請を行うことは可能との見解を得た。[redacted]本剤が医薬品の条件付き承認制度に該当することを確認し，今般国内製造販売承認申請を実施することとした。

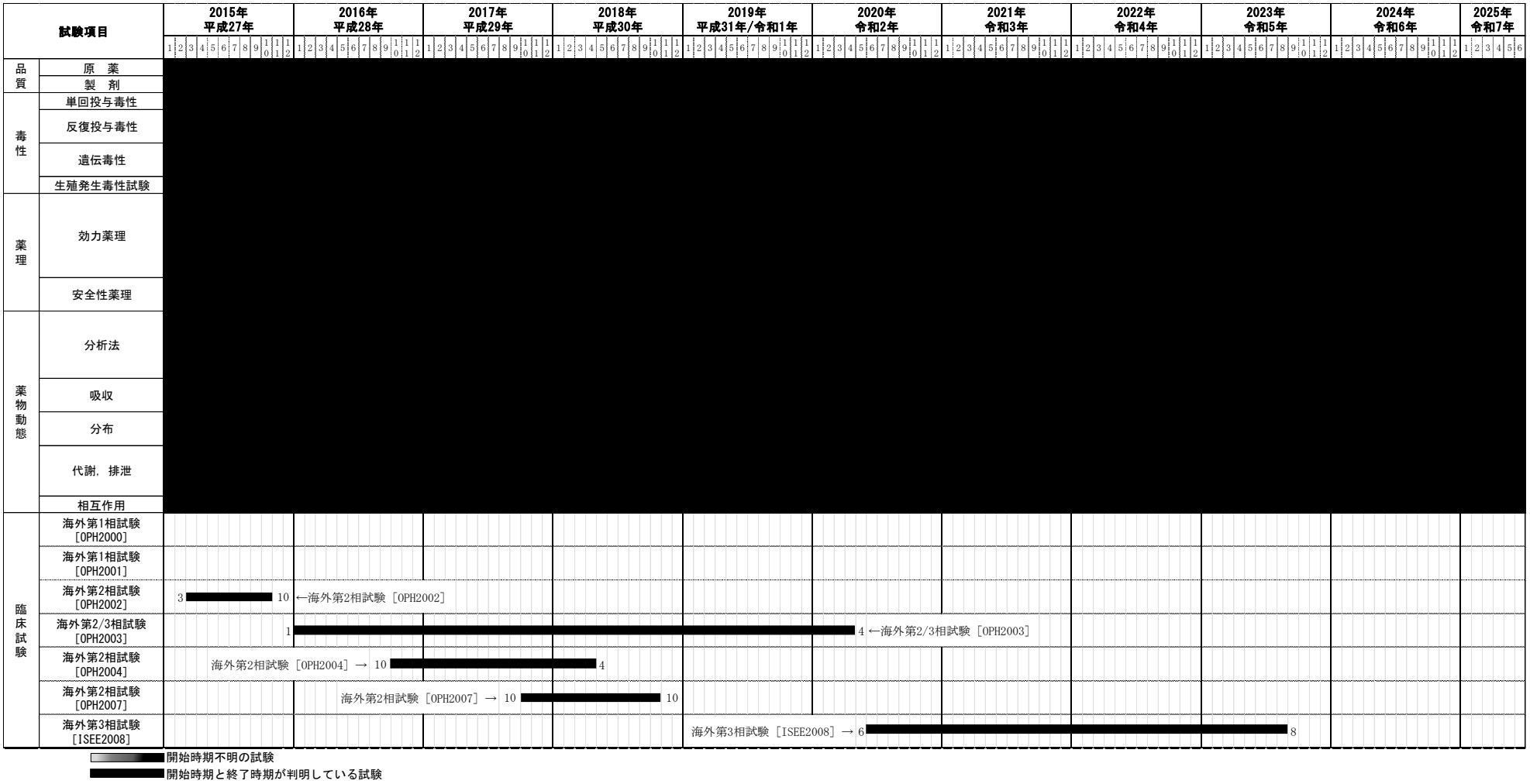
起源又は発見の経緯及び開発の経緯については［2.5 臨床に関する概括評価］に，品質に関する概括評価については［2.3 品質に関する概括評価］に，非臨床に関する概括評価については［2.4 非臨床試験の概括評価］にそれぞれ記載した。

1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5- 1 に示す。

図 1.5- 1　開発の経緯


試験項目
2005年 平成17年
2006年 平成18年
2007年 平成19年
2008年 平成20年
2009年 平成21年
2010年 平成22年
2011年 平成23年
2012年 平成24年
2013年 平成25年
2014年 平成26年
品質
原　薬
製　剤
毒性
単回投与毒性
反復投与毒性
遺伝毒性
生殖発生毒性試験
薬理
効力薬理
安全性薬理
薬物動態
分析法
吸収
分布
代謝，排泄
相互作用
臨床試験
海外第1相試験 [OPH2000]
海外第1相試験 [OPH2001]
海外第2相試験 [OPH2002]
海外第2/3相試験 [OPH2003]
海外第2相試験 [OPH2004]
海外第2相試験 [OPH2007]
海外第3相試験 [ISEE2008]
海外第1相試験［OPH2000］→ 10
12
海外第1相試験［OPH2001］→ 7
3
開始時期不明の試験
開始時期と終了時期が判明している試験


試験項目
2015年 平成27年
2016年 平成28年
2017年 平成29年
2018年 平成30年
2019年 平成31年/令和1年
2020年 令和2年
2021年 令和3年
2022年 令和4年
2023年 令和5年
2024年 令和6年
2025年 令和7年
品質
原　薬
製　剤
毒性
単回投与毒性
反復投与毒性
遺伝毒性
生殖発生毒性試験
薬理
効力薬理
安全性薬理
薬物動態
分析法
吸収
分布
代謝，排泄
相互作用
臨床試験
海外第1相試験［OPH2000］
海外第1相試験［OPH2001］
海外第2相試験［OPH2002］
3
10
←海外第2相試験［OPH2002］
海外第2/3相試験［OPH2003］
1
4
←海外第2/3相試験［OPH2003］
海外第2相試験［OPH2004］
海外第2相試験［OPH2004］ →
10
4
海外第2相試験［OPH2007］
海外第2相試験［OPH2007］ →
10
10
海外第3相試験［ISEE2008］
海外第3相試験［ISEE2008］ →
6
8
開始時期不明の試験
開始時期と終了時期が判明している試験

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

米国及び欧州などにおいて実施された二つのピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）において，地図状萎縮（GA）の進行抑制を統計的に有意に達成したことから，米国では 2022 年 12 月 19 日に米国食品医薬品局（FDA）に新薬承認申請（NDA）を行い，2023 年 8 月 4 日に以下の効能・効果，及び用法・用量にて承認を取得した。

効能・効果：

Treatment of geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration (AMD).

用法・用量：

The recommended dose for IZERVAY is 2 mg (0.1 mL of 20 mg/mL solution) administered by intravitreal injection to each affected eye once monthly (approximately every 28 ± 7 days) for up to 12 months.

2024 年 1 月 19 日に投与 2 年目以降の用法・用量の変更について FDA に一部変更承認申請を行い，2025 年 2 月 12 日に以下の用法・用量にて承認を取得した。

用法・用量：

The recommended dose for IZERVAY is 2 mg (0.1 mL of 20 mg/mL solution) administered by intravitreal injection to each affected eye once monthly (approximately every 28 ± 7 days).

そのほかの国又は地域では，承認申請を提出又は予定している（2025 年 7 月現在）。

1.6.2　外国の添付文書の概要

米国における添付文書の概要を表 1.6- 1 に示す。企業中核データシート（Company Core Data Sheet）及び米国における添付文書を以下に添付する。

表 1.6- 1　米国における添付文書の概要

国名	効能・効果	用法・用量
米国	地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性	アバシンカプタド　ペゴルナトリウムとして 2 mg（20 mg/mL 溶液 0.1 mL）を，各患眼に毎月 1 回（約 28 ± 7 日ごと）硝子体内注射する。

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

[redacted]

INN: avacincaptad pegol

[redacted]

[redacted]

非公表のため3頁～37頁を削除

1.7　同種同効品一覧表

本剤の製造販売承認申請時点では，国内で本剤と同じ効能・効果を有する医薬品は承認されていない。

目次

1.8.1　添付文書（案）.....2
1.8.2　効能又は効果及びその設定根拠.....8
1.8.3　用法及び用量及びその設定根拠.....9
1.8.4　使用上の注意及びその設定根拠.....11

1.8.1　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

202X年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87●●●●

（仮）眼科用補体第5成分阻害薬／ポリエチレングリコール共役RNAアプタマー
（仮）アバシンカプタド　ペゴルナトリウム硝子体内注射液

（仮）アイザベイ硝子体内注射液 20 mg/mL
（仮）IZERVAY for intravitreal injection 20 mg/mL

条件付き承認品目

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

承認番号	
販売開始	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］
2.3 活動性の眼内炎症のある患者［炎症が悪化するおそれがある。］

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1バイアル（0.35 mL）中 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）7.0 mg
	1回投与量（0.1 mL）中 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）2.0 mg
添加剤	1バイアル（0.35 mL）中 リン酸水素二ナトリウム七水和物0.693 mg リン酸二水素ナトリウム一水和物0.0896 mg 塩化ナトリウム2.91 mg

3.2 製剤の性状

剤形	性状	pH	浸透圧比[注)]
注射剤（無色バイアル）	無色～微黄色の澄明の液	6.8～7.8	約1～2（生理食塩液に対する比）

注）本剤を3倍希釈して測定し、希釈倍数を乗じて求めた。

4. 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

5. 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。［15.1.1参照］

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

8. 重要な基本的注意
8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うこと。
8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること）。
8.3.2 硝子体内注射前に、十分な麻酔と必要に応じて広域抗菌点眼薬の投与を行うこと。
8.3.3 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が0.1 mLであることを投与前に確認すること。
8.3.5 眼内炎、眼内炎症及び網膜剥離が生じることがある。本剤の硝子体内注射後、眼内炎、眼内炎症及び網膜剥離を示唆する症状（視力低下、眼痛、充血、羞

明、霧視等）が認められた場合には、迅速かつ適切な治療のため直ちに連絡するよう患者に指導すること。［11.1.1参照］

8.4 硝子体内注射により眼圧が一過性に上昇することがある。本剤の硝子体内注射前に、眼圧を確認すること。本剤の硝子体内注射後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に確認及び管理すること。［9.1.1、11.1.1、13.1参照］

8.5 本剤の硝子体内注射後、新生血管型加齢黄斑変性又は脈絡膜血管新生が生じることがあるため、関連する症状や徴候の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。［11.1.1参照］

8.6 本剤の硝子体内注射後、一時的に視覚障害や霧視があらわれることがあるため、視機能が十分回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

［8.4、11.1.1、13.1参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.3%）、眼圧上昇（11.0%）、脈絡膜血管新生（2.4%）、裂孔原性網膜剥離（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3.5、8.4、8.5、9.1.1、13.1参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
眼障害	結膜出血、結膜充血、眼痛	点状角膜炎、眼刺激、硝子体浮遊物、霧視、結膜浮腫、一過性失明、流涙増加、ドライアイ	角膜びらん、眼そう痒症、眼の異物感、視力障害、硝子体剥離、黒内障、結膜溢血、結膜弛緩症、角膜上皮欠損、角膜浮腫、角膜混濁、網膜上膜、眼瞼刺激、眼部不快感、高眼圧症、視神経乳頭血管障害、光視症、網膜動脈閉塞、網膜出血、一過性視力低下、硝子体障害、硝子体出血
感染症及び寄生虫症			結膜炎
傷害、中毒及び処置合併症		角膜擦過傷	挫傷、眼外傷、眼内注射合併症
神経系障害			頭痛

13. 過量投与

13.1 症状

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがある。［8.4、9.1.1、11.1.1参照］

13.2 処置

眼圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は投与前に外箱のまま室温に戻し、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用すること。

14.1.2 注射液中に微粒子、濁り、変色が認められた場合は、使用しないこと。

14.1.3 バイアルを振とうしないこと。

14.1.4 外箱、バイアル、シリンジやフィルター付き採液針に破損、開封された跡が認められた場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 同梱している針はバイアルから薬剤を抜き取る際にのみ使用し、投与時には30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1バイアルは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外第Ⅲ相試験（GATHER 2試験）において、GAの中心窩への拡大[注1)]の有無別での持続性視力喪失（2回以上の連続した来院における15文字以上の最高矯正視力の低下と定義）のイベント発生割合及びシャム群に対するハザード比は表のとおりであり、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。［5.参照］

表　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[1)]

評価時点	GAの中心窩への拡大[注1)]	治療群	イベント発生割合[注2)]	ハザード比 [95%CI][注3)]
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[注4)]

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

注1）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の中心窩の中心点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。

注2）該当例数／評価例数（%）

注3）本剤群／シャム群

注4）本剤群で1イベント、シャム群でイベントなし。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性の外国人患者に本剤2 mgを月1回硝子体内投与したとき、定常状態時の血漿中アバシンカプタド　ペゴルの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。アバシンカプタド　ペゴルのC_{trough}の濃度推移から蓄積性は認められなかった[2]。硝子体液中の分布が均一で硝子体液容積が約4 mLと仮定した場合、本薬2 mgを硝子体内投与したときの硝子体液中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は500000 ng/mL（2000 µg/4 mL）と推定され、最高血漿中濃度（347 ng/mL）は硝子体液中濃度の推定値の約1400分の1となる[3]。

図　定常状態の血漿中アバシンカプタド　ペゴルの濃度推移

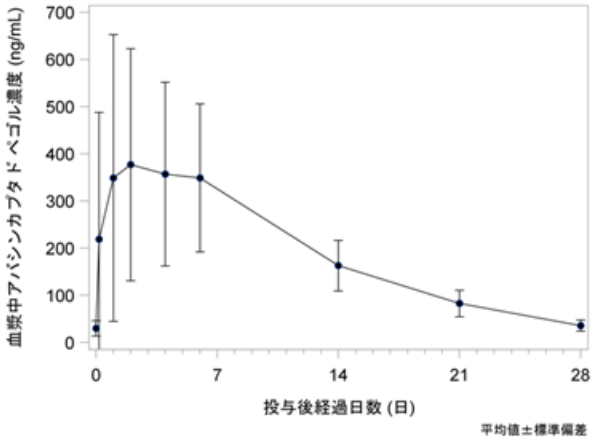


表　血漿中アバシンカプタド　ペゴルの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（day）	$AUC_{0-\tau}$（day·ng/mL）	$T_{1/2}$（day）
2 (n=8)	347 (59.0)	2.91 (1.03, 7.00)	4726 (40.6)[注1)]	7.57 (29.2)[注2)]

T_{max}：中央値（最小、最大）、その他：幾何平均値（幾何変動係数%）

注1）n=7

注2）n=5

16.3 分布

アバシンカプタド　ペゴルはヒト血清アルブミン、α_1-酸性糖蛋白への弱い結合が確認されたが、血漿蛋白質への結合は最小限であると考えられた[4]。

16.4 代謝

アバシンカプタド　ペゴルはエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって分解され、より短い長さのオリゴヌクレオチドになると考えられる[5]。

16.5 排泄

地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性の外国人患者に本剤2 mgを月1回硝子体内投与したとき、アバシンカプタド　ペゴルは尿中に検出されなかった[2]。したがって、親化合物ではなく、より短いオリゴヌクレオチドとして腎排泄されることが示唆された[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（GATHER 2試験）

地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性の外国人患者448例を対象に、シャム対照無作為化二重遮蔽比較試験を実施した。投与12カ月時点までは本剤2 mg又はシャムを毎月投与した。その後、本剤2 mgを毎月投与していた患者を本剤2 mgを毎月若しくは隔月投与する群に再度割り付けし、投与24カ月時点まで投与を継続した。投与12カ月時点までシャム群であった患者はシャムの毎月投与を継続した。

主要評価項目である投与12カ月時点のGA面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は、本剤2 mg群で0.336 mm/year、シャム群で0.392 mm/yearであり、シャム群に対し統計学的に有意に減少した（P=0.0064）。

12及び24カ月時点のGA面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は、表1のとおりであった。

表1　12及び24カ月時点の有効性の解析結果 [1)]

有効性の解析結果（MMRM解析）[注1)]		GA[注2)]面積（平方根換算）		P値
		平均成長速度（傾き）（mm/年）	群間差[注3)] [95%CI]	
12カ月	シャム群	0.392±0.033	−	0.0064[注4)]
	本剤2 mg群	0.336±0.032	−0.056 [−0.096, −0.016]	
24カ月	シャム群	0.411±0.028	−	−
	本剤2 mg毎月投与群	0.368±0.029	−0.043 [−0.084, −0.003]	
	本剤2 mg隔月投与群	0.339±0.030	−0.072 [−0.113, −0.031]	

−：該当なし
注1）MMRM：Mixed-Effects Model for Repeated Measures（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。）
注2）GA：Geographic Atrophy
注3）本剤群－シャム群
注4）有意水準両側5%
12カ月時点のGA面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）が主要評価項目であった。

投与後12カ月時点及び24カ月時点の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量の結果は表2のとおりであり、いずれの時点においても本剤群とシャム群で差は認められなかった。

表2　各評価時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（MMRM）[注1), 1)]

評価時点	治療群	評価例数	変化量（文字数）	群間差[注2)] [95%CI]（文字数）
12カ月	シャム群	198	0.94±1.51	−
	本剤2 mg群	196	1.33±1.48	0.39 [−1.42, 2.19]
24カ月	シャム群	183	−3.11±2.62	−
	本剤2 mg毎月投与群	89	−5.48±2.75	−2.36 [−6.10, 1.37]
	本剤2 mg隔月投与群	83	−2.34±2.84	0.77 [−3.02, 4.56]

−：該当なし
注1）MMRM：Mixed-Effects Model for Repeated Measures（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（12カ月）、Heterogeneous compound symmetry（24カ月）を仮定し、自由度はKenward-Rogerの方法で調整したMMRMより算出。）
注2）本剤群－シャム群

24カ月時点までに本剤と関連性のある有害事象は3.1%（7/225例）に、投与手技と関連性のある有害事象は本剤2 mg投与群で37.3%（84/225例）に認められた。本剤と関連性のある有害事象はすべて脈絡膜血管新生3.1%（7/225例）であった。主な（5%以上）投与手技と関連性のある被験眼の有害事象は、本剤2 mg投与群で結膜出血15.1%（34/225例）、眼圧上昇12.0%（27/225例）、眼痛5.8%（13/225例）、結膜充血5.3%（12/225例）であった[7)]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

硝子体内投与したアバシンカプタド　ペゴルナトリウムは、補体経路の最終段階である補体第5成分の活性化を阻害することにより、萎縮型加齢黄斑変性患者における地図状萎縮の進行を抑制すると考えられる。

18.2 補体経路に対する作用

アバシンカプタド　ペゴルナトリウムは、ヒト補体第5成分に高い親和性で結合した[8)]（*in vitro*）。またアバシンカプタド　ペゴルナトリウムは、ヒト血清において、古典経路及び第二経路刺激による補体第5成分を介した補体経路活性化を抑制した[9)]（*in vitro*）。

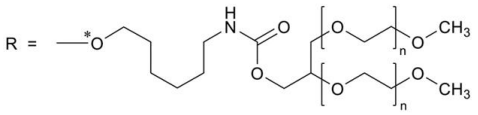
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム（Avacincaptad Pegol Sodium）

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。
分子式：$C_{383}H_{430}F_{21}N_{141}Na_{39}O_{258}P_{39}$（オリゴヌクレオチド部分）
分子量：13,639.85（オリゴヌクレオチド部分）
性　状：白色～微黄色の固体
構造式：

[(3'-5') R-C-Gm-C-C-G-C-Gm-Gm-U-C-U-C-Am-Gm-Gm-C-G-C-U-Gm-Am-Gm-U-C-U-Gm-Am-Gm-U-U-U-A-C-C-U-Gm-C-Gm3'-3'dT]$^{39-}$ 39Na^{+}

X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide
Xm: 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

20. 取扱い上の注意
20.1 本剤は外箱に入れた状態で保管すること。
20.2 凍結しないこと。

21. 承認条件

22. 包装
1バイアル（専用フィルター付き採液針1本、専用シリンジ1本添付）

23. 主要文献
1）社内報告書：海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］（GATHER 2試験）追加解析（202●年●月●日承認）（DIR250098）
2）社内報告書：海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］（GATHER 2試験）PKサブ試験（202●年●月●日承認 CTD2.7.2.2補遺）（DIR240260）
3）社内報告書：分布及び蛋白結合（202●年●月●日承認 CTD2.7.2.3.2.5補遺）（DIR250084）
4）社内報告書：血漿蛋白結合（202●年●月●日承認 CTD2.7.2.2.3.1）（DIR250099）
5）社内報告書：代謝（202●年●月●日承認 CTD2.7.2.3.2.6）（DIR240262）
6) Geary, R.S. et al.: Clin. Pharmacokinet. 2015; 54: 133-46 [R-09139]
7）社内報告書：海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］（GATHER 2試験）（202●年●月●日承認 CTD2.7.6.3）（DIR240264）
8）社内報告書：結合試験（202●年●月●日承認 CTD2.6.2.2.1.1）（DIR240266）
9）社内報告書：In vitro補体活性化の阻害（202●年●月●日承認 CTD2.6.2.2.1.2）（DIR240267）

24. 文献請求先及び問い合わせ先
アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル　0120-189-371

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

1.8.2　効能又は効果及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果

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

1.8.2.1.1　効能又は効果の設定根拠

地図状萎縮（以下，「GA」と略す）を伴う萎縮型加齢黄斑変性（以下，「AMD」と略す）は，最終的に不可逆的な失明に至る慢性かつ進行性の疾患であり，安全で効果的な治療法が求められている。補体系の調節障害は，GA の病態形成に至る中心的かつ根本的な原因と考えられている。GA 領域が中心窩の中心点に到達すると，GA による視力喪失が加速することが知られている［2.5.1.2.1 地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性］が，アバシンカプタド　ペゴルナトリウム（以下，「本剤」と略す）は，眼内局所において補体第 5 成分を介した炎症及び細胞膜傷害性複合体形成を抑制し，視覚機能に必要な網膜構造を保護することで GA 面積の成長速度を低下させ，GA 領域が中心窩の中心点に到達することを予防する又は遅らせる［2.5.1.2.3 アバシンカプタド　ペゴル］。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，主要評価項目である投与 12 カ月時点のベースラインからの GA 面積（平方根変換）の平均変化は，本剤 2 mg 群で 0.292 mm，シャム群で 0.402 mm であり，シャム群に対し統計的に有意に抑制された（P=0.0072）。GA 面積（平方根変換）の平均変化は，シャム群に比べ本剤 2 mg 群で 27.4%減少した。また，FDA からの勧告に基づき解析した，投与 12 カ月時点のベースラインからの GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，本剤 2 mg 群で 0.283 mm/year，シャム群で 0.392 mm/year であり，シャム群に対し統計的に有意に抑制された（P=0.0063）。GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，シャム群に比べ本剤 2 mg 群で 27.7%減少した。海外第 3 相試験［ISEE2008］において，主要評価項目である投与 12 カ月時点のベースラインからの GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，本剤 2 mg 群で 0.336 mm/year，シャム群で 0.392 mm/year であり，シャム群に対し統計的に有意に抑制された（P=0.0064）。GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，シャム群に比べ本剤 2 mg 群で 14.3%減少した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果から，12 カ月間の本剤による治療後に GA 面積の成長速度がシャム群と比較して大幅に抑制され，頑健性のある統計的有意性が確認された。また，本剤の治療効果は，投与 6 カ月後から観察され，その後 2 年間持続することが確認された［2.5.6.2 ベネフィット］。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，本剤 2 mg 群で発現割合が高かった有害事象は，投与手技に関連する事象が多く，重篤な有害事象の発現割合は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 10.4%，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 13.3%，シャム群ではそれぞれ 18.2%及び 16.7%であり，シャム群と比較して低かった。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月統合解析において，本剤 2 mg 群で発現割合が 5%以上であった被験眼の有害事象は，結膜出血（12.7%），眼圧上昇（8.6%），脈絡膜血

管新生（7.2%），結膜充血（5.1%）及び点状角膜炎（5.1%）であった。また，重篤な眼の炎症，血管炎又は眼内炎は認められなかった。本剤 2 mg 群で発現割合が 5%以上であった眼以外の有害事象の発現状況は，転倒（6.8%）及び尿路感染（6.2%）であった。最もよくみられた被験眼及び眼以外の有害事象は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］それぞれのデータ及び 2 試験を統合したデータで一貫していた。海外第 3 相試験［ISEE2008］の投与 2 年目までに報告された全体的な安全性プロファイルは，投与 1 年目のデータに基づいて確立された安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性シグナルは特定されなかった［2.5.5.11 海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月間長期安全性データ］。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果に基づき，本剤の有効性及び安全性は両試験で一貫しており，効能又は効果は「地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制」が適切であると考える。

1.8.2.2　効能又は効果に関連する注意

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。［15.1.1 参照］

1.8.2.2.1　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう，類薬と同様に注意喚起すべきと考え，効能又は効果に関連する注意として設定した。

1.8.3　用法及び用量及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量

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。

1.8.3.1.1　用法及び用量の設定根拠

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，非臨床試験及び臨床試験から得られた総合的な結果に基づき，萎縮型 AMD 患者の治療のため本剤 1，2 又は 4 mg/眼の 4 週間ごとの硝子体内注射による投与を計画した。主要評価項目である 12 カ月時点のベースラインからの GA 面積（平方根変換）の平均変化は，本剤 1 mg 群ではシャム群に比べ同程度であった。一方，本剤 2 mg 群及び本剤 4 mg 群ではシャム群に比べ 27.4%及び 27.8%減少し，それぞれ統計的に有意な差が認められた（P=0.0072 及び P=0.0051）。投与手技に関連する有害事象である「眼圧上昇」が本剤 2 mg 群及び本剤 4 mg 群で，12 カ月間の治療期間でそれぞれ 5.9%及び 19.3%で認められ，本剤 2 mg 群に

比べ本剤 4 mg 群で高かった。これは，本剤 2 mg 群の投与容量が 0.1 mL であるのに対し，本剤 4 mg 群では 0.2 mL（0.1 mL を 2 回連続して投与）となるため，投与液量の増加によるものと考えられた。本剤 2 mg 群と本剤 4 mg 群で有効性に顕著な差は認められなかったが，本剤 4 mg 群は 2 回の硝子体内注射が必要となり，投与手技に関連する有害事象リスクが高まるため，海外第 3 相試験［ISEE2008］では本剤 4 mg 群を設定しなかった。

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，主要評価項目である投与 12 カ月時点のベースラインからの GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，シャム群に比べ本剤 2 mg 群で 14.3%減少し，統計的に有意な差が認められた（P=0.0064）。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果から，12 カ月時点の本剤 2 mg の月 1 回投与による GA 面積の成長速度がシャム群と比較して抑制され，頑健性のある統計的有意性が確認された。

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，24 カ月時点の本剤 2 mg の月 1 回投与（毎月投与群）ではシャム群と比較し，統計的に有意な GA 面積（観察データ）平均成長速度の減少（0.362 mm^2/year）が認められた（P=0.0165）。これは，GA 面積（観察データ）の平均成長速度が 14.0%減少したことを意味する。本剤 2 mg の隔月投与（隔月投与群）では，シャム群と比較し，GA 平均成長速度の減少（0.488 mm^2/year）が認められた。これは，GA 面積（観察データ）の平均成長速度が 18.9%減少したことを意味する。階層的な検定構造であることから，隔月投与群に対する正式な統計的検定は実施されなかったが，シャム群と比較した名目上の P 値は 0.0015 であった。投与 2 年目までに報告された全体的な安全性プロファイルは，投与 1 年目のデータに基づいて確立された安全性プロファイルと一致していたものの，硝子体内注射は患者の精神的・身体的負担が大きく，加えて毎月投与群と比較し隔月投与群では，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。また，本剤の有効性は毎月投与群と隔月投与群で同等であったことを踏まえ，投与 2 年目以降は隔月投与が適切であると考えた。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果に基づき，本剤の用法及び用量は「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。」が適切であると考える。

1.8.3.2　用法及び用量に関連する注意

用法及び用量に関連する注意

臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

1.8.3.2.1　用法及び用量に関連する注意の設定根拠

臨床試験において両眼に本剤を同時投与した際の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ，類薬と同様に注意喚起すべきと考え設定した。

1.8.4　使用上の注意及びその設定根拠

1.8.4.1　禁忌

禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］

2.3 活動性の眼内炎症のある患者［炎症が悪化するおそれがある。］

1.8.4.1.1　禁忌の設定根拠

2.1 過敏症の発現を避けるため，本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者への投与を禁忌とした。

2.2 硝子体内注射は侵襲性が高い投与法であり，眼又は眼周囲に感染症のある患者，あるいは感染の疑いのある患者への本剤投与は，感染症の誘発及び悪化を来す可能性があり，これを避けるため本剤の投与を禁忌とした。

2.3 眼内に活動性の炎症のある患者は，本剤投与による硝子体内注射の侵襲によって炎症が悪化する可能性があり，このリスクを避けるため本剤の投与を禁忌とした。

1.8.4.2　重要な基本的注意

重要な基本的注意

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うこと。

8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）

8.3.2 硝子体内注射前に、十分な麻酔と必要に応じて広域抗菌点眼薬の投与を行うこと。

8.3.3 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。

8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が 0.1 mL であることを投与前に確認すること。

8.3.5 眼内炎、眼内炎症及び網膜剥離が生じることがある。本剤の硝子体内注射後、眼内炎、眼内炎症及び網膜剥離を示唆する症状（視力低下、眼痛、充血、羞明、霧視等）が認められた場合には、迅速かつ適切な治療のため直ちに連絡するよう患者に指導すること。［11.1.1 参照］

8.4 硝子体内注射により眼圧が一過性に上昇することがある。本剤の硝子体内注射前に、眼圧を確認すること。本剤の硝子体内注射後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に確認及び管理すること。［9.1.1、11.1.1、13.1 参照］

8.5 本剤の硝子体内注射後、新生血管型加齢黄斑変性又は脈絡膜血管新生が生じることがあるため、関連する症状や徴候の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。［11.1.1 参照］

8.6 本剤の硝子体内注射後、一時的に視覚障害や霧視があらわれることがあるため、視機能が十分回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

1.8.4.2.1　重要な基本的注意の設定根拠

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し，硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみによって本剤は投与される必要があるため注意喚起した。

8.2 過敏症の発現について，本剤だけでなく，本剤の硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬，麻酔薬，抗菌点眼薬及び散瞳薬等）による過敏症の発現を避けるため注意喚起した。

8.3.1 感染予防処置であり，硝子体内投与に際しての一般的注意事項について記載した。

8.3.2 術前の処置について記載した。

8.3.3 専用フィルター付き採液針が太く安全性上リスクがあるため，硝子体内注射には眼科用針を用いることについて注意喚起した。

8.3.4 本剤は気泡の除去等の薬液調製のため，1 バイアル当たりに含まれている液量が定められた投与量より多く充填されている。「適用上の注意」の項を確認の上，定められた液量（0.1 mL）が適切に投与されるよう，投与液量の確認について注意喚起した。

8.3.5 本剤の投与により眼内炎，眼内炎症及び網膜剥離が報告されているため，当該症状発現の可能性及び好発時期について医師が患者に説明し，患者からの報告により有害事象の早期発見及び治療が行われるよう注意喚起した。

8.4 本剤の投与により，一過性の眼圧上昇が報告されているため，本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭の血流を確認し，異常が認められた場合には眼圧上昇の管理等，適切な処置を行うよう注意喚起した。

8.5 本剤の投与により，新生血管型加齢黄斑変性又は脈絡膜血管新生が報告されているため，新生血管型加齢黄斑変性又は脈絡膜血管新生の徴候がないか十分観察し，必要に応じて適切な処置を行うよう注意喚起した。

8.6 硝子体内注射投与及び関連する眼科検査後に一時的な視覚障害が生じる可能性があるため，本剤投与後は十分に視覚機能が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を控えるよう注意喚起した。

1.8.4.3　特定の背景を有する患者に関する注意

特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

［8.4、11.1.1、13.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.3.1　特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者への投与

緑内障又は高眼圧症の患者では，本剤の投与により一過性に眼圧上昇が助長される可能性があることから，硝子体内注射を行う他剤と同様に緑内障又は高眼圧症の患者に対する注意喚起を記載した。

9.5 妊婦への投与

妊娠中のヒトでの臨床試験データがないため，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意喚起を記載した。

9.6 授乳婦への投与

ヒト母乳中への本剤の移行は不明であり，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起を記載した。

9.7 小児等への投与

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことを記載した。

1.8.4.4　副作用

副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.3%）、眼圧上昇（11.0%）、脈絡膜血管新生（2.4%）、裂孔原性網膜剥離（頻度不明）等があらわれることがある。［8.3.5、8.4、8.5、9.1.1、13.1 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
眼障害	結膜出血、結膜充血、眼痛	点状角膜炎、眼刺激、硝子体浮遊物、霧視、結膜浮腫、一過性失明、流涙増加、ドライアイ	角膜びらん、眼そう痒症、眼の異物感、視力障害、硝子体剥離、黒内障、結膜溢血、結膜弛緩症、角膜上皮欠損、角膜浮腫、角膜混濁、網膜上膜、眼瞼刺激、眼部不快感、高眼圧症、視神経乳頭血管障害、光視症、網膜動脈閉塞、網膜出血、一過性視力低下、硝子体障害、硝子体出血
感染症および寄生虫症			結膜炎
傷害、中毒および処置合併症		角膜擦過傷	挫傷、眼外傷、眼内注射合併症
神経系障害			頭痛

1.8.4.4.1　副作用の設定根拠

11.1.1 眼障害

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の本剤 2 mg 群において，眼内炎，眼圧上昇及び脈絡膜血管新生が報告され，治験薬又は投与手技との関連性が否定できないとされた事象が認められている。また，両試験の本剤 2 mg 群において裂孔原性網膜剝離は報告されなかったが，新生血管型加齢黄斑変性を対象とした試験において，投与手技との関連性が否

定できないとされた事象が 1 例認められている。適切な対応が遅れると重度の視力障害につながるおそれがあることから，これらの事象を含む「眼障害」を重大な副作用として注意喚起した。

11.2 その他の副作用

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の本剤 2 mg 群において報告された副作用に基づき記載した。発現頻度は，当該試験データの併合解析にて算出した。

1.8.4.5　過量投与

過量投与

13.1 症状

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがある。［8.4、9.1.1、11.1.1 参照］

13.2 処置

眼圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

1.8.4.5.1　過量投与の設定根拠

臨床試験において，一過性の眼圧上昇が認められており，定められた投与液量（0.1 mL）を超えて投与する場合，眼圧が上昇する可能性がある。このため，過量投与した場合は，眼圧をモニタリングし，医師が必要と判断した際には適切な治療又は外科的措置を行うため設定した。

1.8.4.6　適用上の注意

適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は投与前に外箱のまま室温に戻し、室温で保存した時間が 24 時間を超えないように使用すること。

14.1.2 注射液中に微粒子、濁り、変色が認められた場合は、使用しないこと。

14.1.3 バイアルを振とうしないこと。

14.1.4 外箱、バイアル、シリンジやフィルター付き採液針に破損、開封された跡が認められた場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 同梱している針はバイアルから薬剤を抜き取る際にのみ使用し、投与時には 30 ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1 バイアルは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

1.8.4.6.1　適用上の注意の設定根拠

14.1 投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.2.1 本剤が硝子体内以外に投与されることを避けるために設定した。

14.2.2 本剤の投与時には，同梱の採液針を使用せずに，30 ゲージの眼科用針を使用することを明記した。

14.2.3 1 バイアルから複数回投与されることを避けるために設定した。

1.8.4.7　その他の注意

その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外第Ⅲ相試験（GATHER 2 試験）において、GA の中心窩への拡大[注 1)] の有無別での持続性視力喪失（2 回以上の連続した来院における 15 文字以上の最高矯正視力の低下と定義）のイベント発生割合及びシャム群に対するハザード比は表のとおりであり、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。［5.参照］

表　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 [1)]

評価時点	GA の中心窩への拡大 [注 1)]	治療群	イベント発生割合 [注 2)]	ハザード比 [95%CI] [注 3)]
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 [注 4)]
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
注 1）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 の中心窩の中心点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。
注 2）該当例数／評価例数（%）
注 3）本剤群／シャム群
注 4）本剤群で 1 イベント、シャム群でイベントなし。

1.8.4.7.1　その他の注意の設定根拠

15.1.1 海外第 3 相試験［ISEE2008］の事後解析における臨床データに基づき記載した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

本剤の一般的名称（JAN）は，令和 7 年 6 月 18 日付医薬薬審発 0618 第 1 号「医薬品の一般的名称について」にて通知された。

JAN：
（日本名）アバシンカプタド　ペゴルナトリウム
（英　名）Avacincaptad Pegol Sodium

1.9.2　INN

本剤の国際一般名（INN）は，WHO Drug Information 2016 年 30 巻 1 号, rINN List: 75, 99-100 頁に収載された。

r-INN：avacincaptad pegol

医薬薬審発 0618 第１号
令 和 ７ 年 ６ 月 １８ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 306-3-B1
JAN（日本名）：アナキンラ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Anakinra (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
MRPSGRKSSK MQAFRIWDVN QKTFYLRNNQ LVAGYLQGPN VNLEEKIDVV      50

PIEPHALFLG IHGGKMCLSC VKSGDETRLQ LEAVNITDLS ENRKQDKRFA      100

FIRSDSGPTT SFESAACPGW FLCTAMEADQ PVSLTNMPDE GVMVTKFYFQ      150

EDE                                                         153
```

$C_{759}H_{1186}N_{208}O_{232}S_{10}$

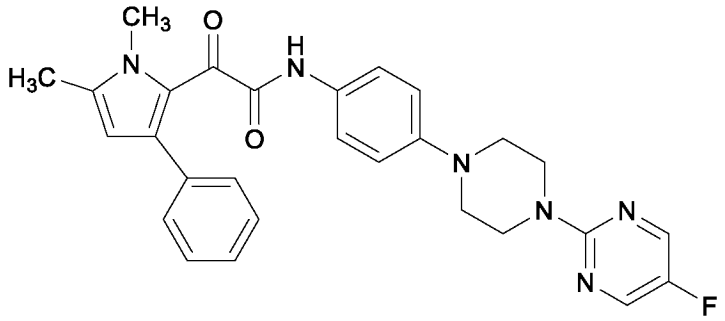
アナキンラは，N 末端がメチオニル化された遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストタンパク質である．アナキンラは，*Escherichia coli* により産生される．アナキンラは，153 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Anakinra is a recombinant N-terminal methionylated human interleukin-1 receptor antagonist protein. Anakinra is produced in *Escherichia coli*. Anakinra is a protein consisting of 153 amino acid residues.

登録番号 306-3-B2

JAN（日本名）：オロロフィム

JAN（英　名）：Olorofim



$C_{28}H_{27}FN_6O_2$

2-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1*H*-ピロール-2-イル)-*N*-{4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-オキソアセトアミド

2-(1,5-Dimethyl-3-phenyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N*-{4-[4-(5-fluoropyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]phenyl}-2-oxoacetamide

登録番号 306-3-B3

JAN（日本名）：ロカチンリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Rocatinlimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QITLKESGPT LVKPKQTLTL TCTFSGFSLS TSGMGVGWIR QPPGKALEWL 50
AVIYWDDHQL YSPSLKSRLT ITKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCAHR 100
RGAFQHWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK    447
```

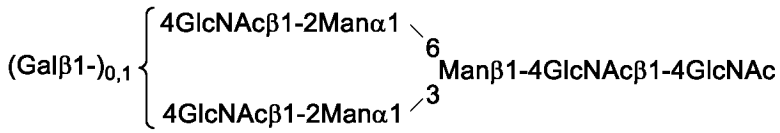
L 鎖

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYDSSLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング

H 鎖 C220 – L 鎖 C214，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6426}H_{10000}N_{1712}O_{2000}S_{42}$（タンパク質部分，4本鎖）

H 鎖　$C_{2193}H_{3416}N_{580}O_{665}S_{16}$

L 鎖　$C_{1020}H_{1588}N_{276}O_{335}S_{5}$

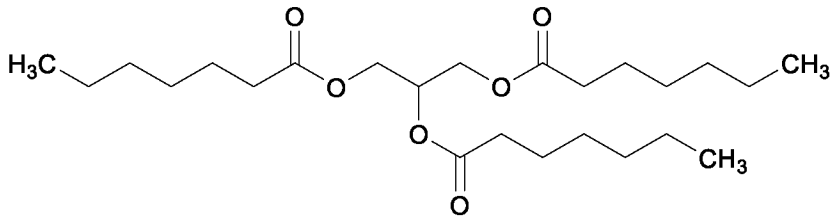
ロカチンリマブは，遺伝子組換え抗 OX40 モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来する．ロカチンリマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損した CHO 細胞により産生される．ロカチンリマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Rocatinlimab is a recombinant anti-OX40 monoclonal antibody derived from human IgG1. Rocatinlimab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient CHO cells. Rocatinlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B5

JAN（日本名）：トリヘプタノイン

JAN（英　名）：Triheptanoin



$C_{24}H_{44}O_6$

トリヘプタン酸プロパン-1,2,3-トリイル

Propane-1,2,3-triyl triheptanoate

登録番号 306-3-B6

JAN（日本名）：ラルドタツグ　デルクステカン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Raludotatug Deruxtecan (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

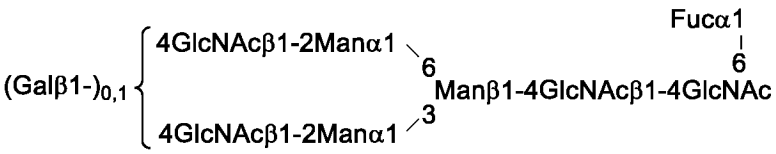
```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT RNFMHWVRQA PGQGLEWMGW  50
IYPGDGETEY AQKFQGRVTI TADTSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGV 100
YGGFAGGYFD FWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT 200
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450
GK                                                      452
```

L 鎖

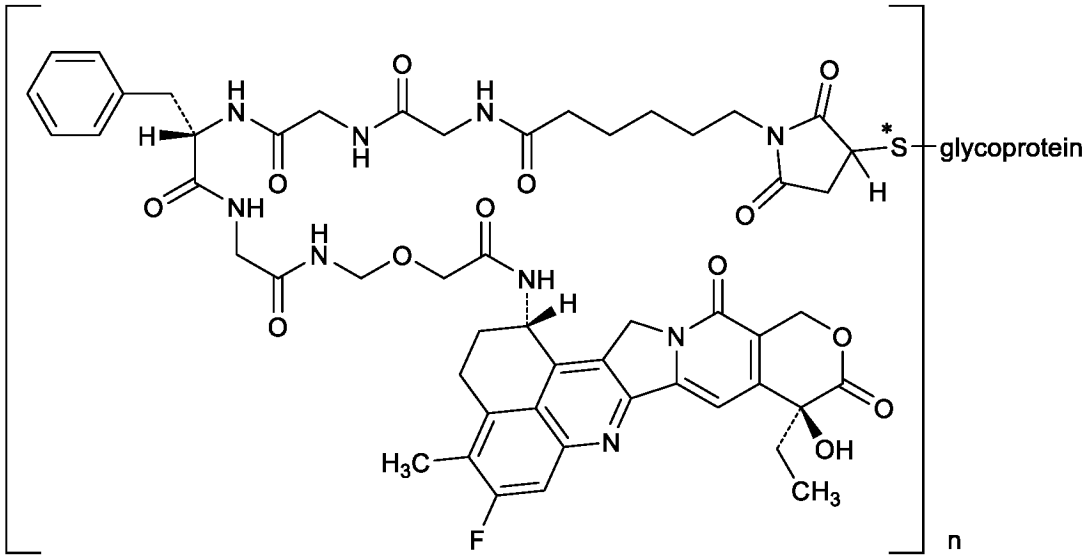
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNIY KNLAWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ANTLQTGVPS RFSGSGSGSD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ YYSGWAFGQG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                          213
```

H 鎖 C225，H 鎖 C231，H 鎖 C234，L 鎖 C213：薬物結合可能部位；H 鎖 N302：糖鎖結合；
H 鎖 K452：部分的プロセシング
H 鎖 C225 – L 鎖 C213，H 鎖 C231 – H 鎖 C231，H 鎖 C234 – H 鎖 C234：ジスルフィド結合（薬物が結合していないとき）

主な糖鎖の推定構造



デルクステカン部位の構造式



n は平均 8 である
*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

$C_{6482}H_{9966}N_{1714}O_{2018}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2210}H_{3395}N_{583}O_{676}S_{17}$
L 鎖 $C_{1031}H_{1592}N_{274}O_{333}S_6$

ラルドタツグ　デルクステカンは，抗体薬物複合体（分子量：約 157,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 8 個のシステイン残基に，カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））が結合している．抗体部分は，遺伝子組換え抗カドヘリン-6 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はラット抗体に，その他はヒト IgG1 に由来し，CHO 細胞により産生される．タンパク質部分は，452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Raludotatug Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 157,000) consisting of Deruxtecan ((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-benzyl-1-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of eight cysteine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody moiety is a recombinant anti-cadherin-6 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from rat antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in CHO cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B7

JAN（日本名）：リンボセルタマブ（遺伝子組換え）

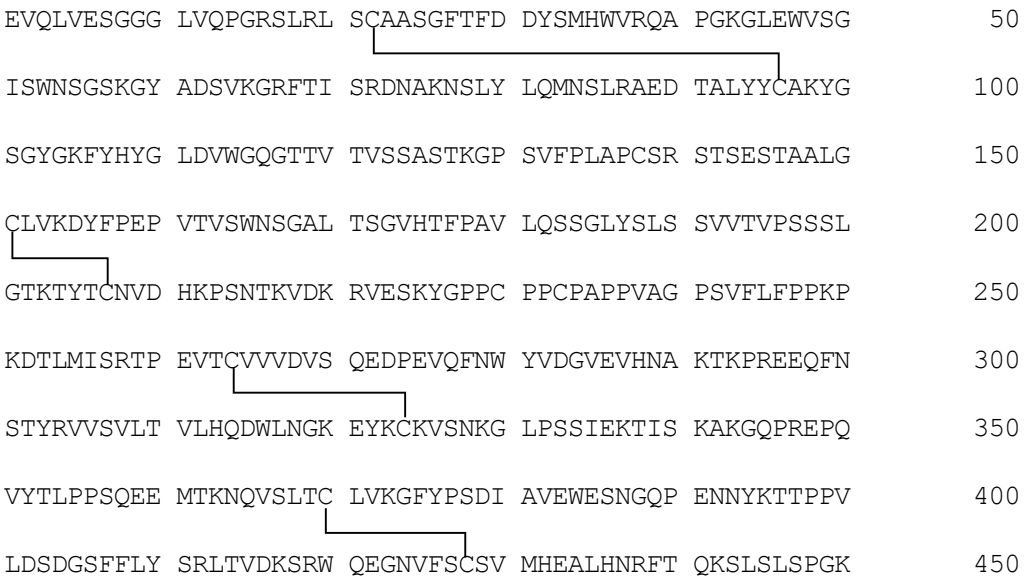
JAN（英　名）：Linvoseltamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗BCMA-H鎖



抗CD3ε-H鎖



L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA         50

ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPPITFG        100

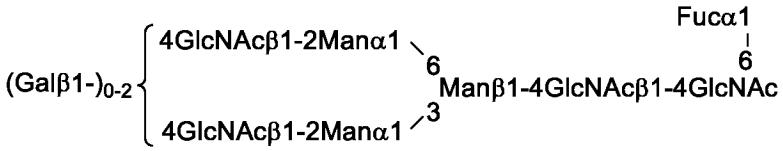
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK        150

VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ        200

GLSSPVTKSF NRGEC                                              215
```

抗 BCMA-H 鎖 E1，抗 CD3ε-H 鎖 E1：ピログルタミン酸；抗 BCMA-H 鎖 N301，抗 CD3ε-H 鎖 N300：糖鎖結合；抗 BCMA-H 鎖 K451，抗 CD3ε-H 鎖 K450：部分的プロセシング
抗 BCMA-H 鎖 C139 – L 鎖 C215，抗 BCMA-H 鎖 C231 – 抗 CD3ε-H 鎖 C230，抗 BCMA-H 鎖 C234 – 抗 CD3ε-H 鎖 C233，抗 CD3ε-H 鎖 C138 – L 鎖 C215：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6455}H_{9955}N_{1721}O_{2039}S_{47}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 BCMA-H 鎖　$C_{2206}H_{3388}N_{584}O_{687}S_{19}$
抗 CD3ε-H 鎖　$C_{2195}H_{3375}N_{585}O_{676}S_{16}$
L 鎖　$C_{1027}H_{1600}N_{276}O_{338}S_{6}$

リンボセルタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 BCMA-H 鎖及び抗 CD3ε-H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する．抗 BCMA-H 鎖の 233 及び 238～240 番目のアミノ酸残基は，それぞれ S から P 及び EFLG から PVA に置換されている．また，抗 CD3ε-H 鎖の 232，237～239，438，439 及び 448 番目のアミノ酸残基は，それぞれ S から P，EFLG から PVA，H から R，Y から F 及び L から P に置換されている．L 鎖はいずれも，ヒト抗 CD3ε 抗体に由来する．リンボセルタマブは，CHO 細胞で産生される．リンボセルタマブは，451 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ4 鎖）1 本，450 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本からなる糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Linvoseltamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against B-cell maturation antigen (BCMA) and CD3ε chain, in which anti-BCMA H-chain and anti-CD3ε H-chain are derived from human IgG4. In the anti-BCMA H-chain, the amino acid residures at positions 233 and 238 – 240 are substituted by P from S and PVA from EFLG, respectively. In the anti-CD3ε H-chain, the amino acid residues at positions 232, 237 – 239, 438, 439 and 448 are substituted by P from S, PVA from EFLG, R from H, F from Y and P from L, respectively. Both of the L-chains are derived from human anti-CD3ε antibody L-chain. Linvoseltamab is produced in CHO cells. Linvoseltamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-BCMA H-chain (γ4-chain) consisting of 451 amino acid residues,

an anti-human CD3ε H-chain (γ4-chain) consisting of 450 amino acid residues and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B9

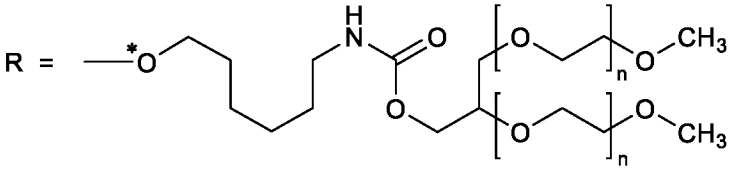
JAN（日本名）：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

JAN（英　名）：Avacincaptad Pegol Sodium

[(3'-5') R-C-Gm-C-C-G-C-Gm-Gm-U-C-U-C-Am-Gm-Gm-C-G-C-U-Gm-
Am-Gm-U-C-U-Gm-Am-Gm-U-U-U-A-C-C-U-Gm-C-Gm3'-3'dT]$^{39-}$ 39Na^{+}

X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 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

$C_{383}H_{430}F_{21}N_{141}Na_{39}O_{258}P_{39}$（オリゴヌクレオチド部分）

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.

登録番号 306-3-B10

JAN（日本名）：アキサチリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Axatilimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVTLKESGPA LVKPTQTLTL TCTFSGFSLT TYGMGVGWIR QPPGKALEWL       50

ANIWWDDDKY YNPSLKNRLT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCARI      100

GPIKYPTAPY RYFDFWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA      150

LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS      200

SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP      250

PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE      300

QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR      350

EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT      400

PPVLDSDGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS      450

LGK                                                         453
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCLASEDIY DNLAWYQQKP GKAPKLLIYY       50

ASSLQDGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCLQ DSEYPWTFGG      100

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV      150

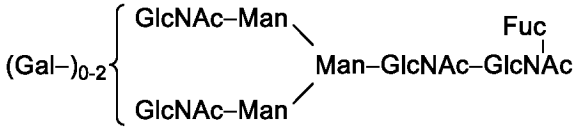
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG      200

LSSPVTKSFN RGEC                                             214
```

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング

H 鎖 C140 – L 鎖 C214，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C235 – H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6568}H_{10092}N_{1696}O_{2052}S_{48}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2249}H_{3460}N_{580}O_{684}S_{18}$

L 鎖　$C_{1035}H_{1590}N_{268}O_{342}S_{6}$

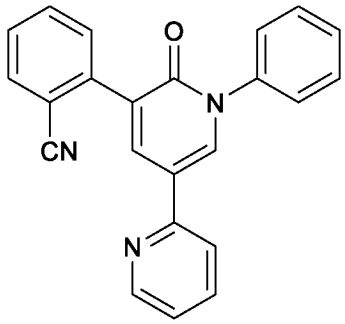
アキサチリマブは，遺伝子組換え抗コロニー刺激因子 1 受容体（CSF-1R）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はラット抗体に由来し，その他はヒト IgG4 に由来する．H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S234P）されている．アキサチリマブは，CHO 細胞により産生される．アキサチリマブは，453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

Axatilimab is a recombinant anti-colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from rat antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residue is substituted at 1 position (S234P). Axatilimab is produced in CHO cells. Axatilimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-3-B11

JAN（日本名）：ペランパネル

JAN（英　名）：Perampanel



$C_{23}H_{15}N_3O$

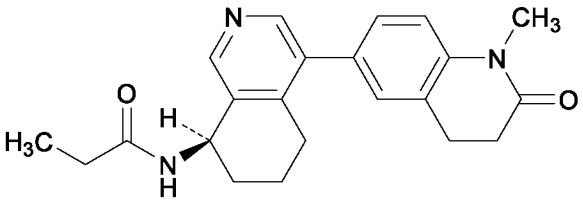
2-(6'-オキソ-1'-フェニル-1',6'-ジヒドロ[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)ベンゾニトリル

2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile

登録番号 306-3-B12

JAN（日本名）：バクスドロスタット

JAN（英　名）：Baxdrostat



$C_{22}H_{25}N_3O_2$

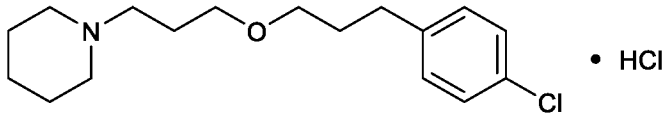
N-[(8*R*)-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-8-イル]プロパンアミド

N-[(8*R*)-4-(1-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl]propanamide

登録番号 306-3-B13

JAN（日本名）：ピトリサント塩酸塩

JAN（英　名）：Pitolisant Hydrochloride



$C_{17}H_{26}ClNO$・HCl

1-{3-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]プロピル}ピペリジン　一塩酸塩

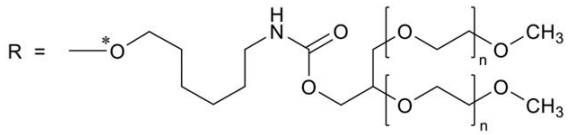
1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine monohydrochloride

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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。
別名：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>[(3'-5') R-C-Gm-C-C-G-C-Gm-Gm-U-C-U-C-Am-Gm-Gm-C-G-C-U-Gm-
Am-Gm-U-C-U-Gm-Am-Gm-U-U-U-A-C-C-U-Gm-C-Gm3'-3'dT]$^{39-}$ 39Na^{+}

X: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide
Xm: 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</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム
製剤：アイザベイ硝子体内注射液 20 mg/mL
（1 バイアル（0.35 mL）中，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）7.0 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/kg[a]）</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雌雄</td><td>静脈内</td><td>540</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>雌雄</td><td>静脈内（単回静脈内投与後，24 時間連続静脈内投与）</td><td>＞287[b]</td></tr>
</table>
a: オリゴヌクレオチドとして
b: 単回後 24 時間連続投与の総投与量として

反復投与毒性（硝子体内投与）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与量
(mg／眼 [ab])</th><th>無毒性量
(mg／眼 [a])</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>9 カ月
（月 1 回, 10 回投与）</td><td>0, 0.15, 0.5 及び 1.5</td><td>1.5</td><td>1.5 mg／眼：網膜の空胞化</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>9 カ月
（月 1 回, 10 回投与）</td><td>0, 0.3, 1.0 及び 3.0</td><td>1.0</td><td>≥ 0.3 mg／眼：網膜の空胞化
3.0 mg／眼：視索の空胞化</td></tr>
</table>
a: オリゴヌクレオチドとして</td></tr>
</table>

b: 両眼に投与

反復投与毒性（静脈内投与）

動物種	投与期間[a]	投与量 (mg/kg[bc])	無毒性量 (mg/kg[b])	主な所見
ラット	7 日間	0, 367, 760 及び 1410	< 367	≥ 367 mg/kg：網状赤血球数，白血球数，好中球数，単球，好酸球数，好塩基球数, AST, ALT, アルカリホスファターゼ，LD，コレステロール及びトリグリセリド, 血清蛋白, アルブミン及びグロブリンの低値, A/G 比，グルコースの高値, 肝臓重量の高値, 胸腺重量の低値（雄），肝臓，脾臓，リンパ節, 胸腺, 骨髄等でマクロファージの空胞化, 好塩基性空胞化, 肥大／増生 ≥ 760 mg/kg：リンパ球数，大型未分類細胞数及び血小板数の低値, 平均血小板容積及び尿素窒素の高値, 副腎重量の高値（雌）, 胸腺重量の低値（雌）, 胸腺で軽微から中等度のリンパ球性萎縮／壊死, 骨髄で軽微から重度の骨髄球／赤芽球の細胞数減少 1410 mg/kg : 赤血球数，血色素量及びヘマトクリット, カルシウム及びカリウムの低値，副腎重量の高値（雄）
カニクイザル	7 日間	0, 141, 423 及び 1410	< 141	≥ 141 mg/kg：網状赤血球数の低値，連銭形成の頻度増加，アルブミン，グロブリン，血漿蛋白，及び A/G 比の低値，肝臓，脾臓，腎臓及び副腎重量の高値, 胸腺重量の低値, 肝臓，脾臓，リンパ節, 骨髄, 腎臓にマクロファージの好塩基性空胞化及びマクロファージの集積 423 mg/kg：膝窩リンパ節重量の高値 ≥ 423 mg/kg：赤血球パラメータの低値及び赤血球分布幅の増加, コレステロールの低値, 種々の組織の間質内で好塩基性空胞化マクロファージ 1410 mg/kg : 死亡，体重の高値，血小板数, 好中球数，リンパ球数及び白血球数の低値，トリグリセリドの低値, 尿中顆粒状及び／又は硝子円柱, 肺重量の高値及び心筋出血, 心臓重量の高値

a: 急速静脈内投与後に 7 日間持続静脈内投与
b: 総投与量として
c: オリゴヌクレオチドとして

副作用	地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性の患者を対象とした海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，アバシンカプタド　ペゴルナトリウム 2 mg を投与した患者における投与手技による有害事象を含む副作用発現例数（発現率）：111／292 例（38.0%） 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 結膜出血　45 眼圧上昇　32 結膜充血　15 眼痛　15 点状角膜炎　13 脈絡膜血管新生　7　等
会社	製造販売：アステラス製薬株式会社　原体：輸入，製剤：輸入

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム

添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部　品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	－	Nomenclature	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.1.2	－	Structure	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.1.3	－	General Properties	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.2.1	－	Manufacturer(s)	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.2.2	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.2.3	－	Control of Materials	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.2.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.2.5	－	Process Validation and/or Evaluation	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.2.6	－	Manufacturing Process Development	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.3.1	－	Elucidation of Structure and other Characteristics	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.3.2	－	Impurities	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.4.1	－	Specification	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.4.2	－	Analytical Procedures	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.4.3	－	Validation of Analytical Procedures	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.4.4	－	Batch Analyses	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.4.5	－	Justification of Specifications	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.5	－	Reference Standards or Materials	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.6	－	Container Closure System	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.7.1	－	Stability Summary and Conclusions	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.7.2	－	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.S.7.3	－	Stability Data	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料

3.2.P　製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	－	製剤及び処方	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.2.1	－	Components of the Drug Product	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.2.2	－	Drug Product	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.2.3	－	Manufacturing Process Development	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.2.4	－	Container Closure System	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.2.5	－	Microbiological Attributes	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.2.6	－	Compatibility	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.3.1	－	Manufacturer(s)	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.3.2	－	Batch Formula	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.3.3	－	Description of Manufacturing Process and Process Controls	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.3.4	－	Controls of Critical Steps and Intermediates	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.3.5	－	Process Validation and/or Evaluation	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.4.1	－	添加剤の管理　規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.4.2	－	Analytical Procedures	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.4.3	－	Validation of Analytical Procedures	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.4.4	－	添加剤の管理　規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.4.5	－	Excipients of Human or Animal Origin	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.4.6	－	添加剤の管理　新規添加剤	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.5.1	－	Specifications- Vial	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.5.2	－	Analytical Procedures	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.5.3	－	Validation of Analytical Procedures	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.5.4	－	Batch Analyses	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.5.5	－	Characterisation of Impurities	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.5.6	－	Justification of Specifications	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.6	－	Reference Standards or Materials	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.7	－	Container Closure System - Vial	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.7	－	容器及び施栓系 （Container Closure System - Kit）	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料

3.2.P.8.1	－	Stability Summary and Conclusion	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.8.2	－	Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.P.8.3	－	Stability Data	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料

3.2.A　その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.A.1	－	Facilities and Equipment	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.A.2	－	Adventitious Agents Safety Evaluation	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料
3.2.A.3	－	添加剤	アステラス製薬株式会社	－	アステラス製薬株式会社	－	－	評価資料

3.3　参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Capaldi D, Teasdale A, Henry S, et al. Impurities in oligonucleotide drug substances and drug products. Nucleic Acid Therapeutics. 2017;27:309-322.
Fillon Y, Akhtar N, Andrews B, et al. Determination of purge factors for use in oligonucleotide control strategies. Organic Process Research and Developoment. 2022;26:1130-1144.
Kirsch L, et al. Pharmaceutical container/closure integrity II: The relationship between microbial ingress and helium leak rates in rubber-stoppered glass vials. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 1997;51:195-202.

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-1	3021-PH-0001	Binding Affinity of Avacincaptad Pegol Against Human Complement C5 Protein	Axcelead Drug Discovery Partners	[redacted]	Axcelead Drug Discovery Partners	国内	－	評価資料
4.2.1.1-2	C5-PHARM-001-05	Affinity and Specificity of ARC1905 for Human C5	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.1.1-3	C5-PHARM-002-05	ARC1905 Inhibition of Classical Complement Pathway Activation	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.1.1-4	C5-PHARM-003-05	ARC1905 Inhibition of Alternative Complement Pathway Activation	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料

4.2.1.1-5	C5-PHARM-004-05	ARC1905 Inhibition of Complement Activation in a Tubing Loop Model of Cardiopulmonary Bypass Circulation	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.1.1-6	C5-PHARM-005-05	Anti-complement Activity of ARC1905 Across Species: Human, Cynomolgus Monkey, and Rat	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.1.1-7	C5-PHARM-008-05	Qualification of Chicken and Sheep Erythrocyte Hemolysis Assays	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.1.3-2	KSH00039	A Cardiovascular and Respiratory Safety Pharmacology Study of ARC1905 Administered Intravenously to Conscious, Radiotelemetry-instrumented Cynomolgus Monkeys	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料‡
4.2.3.1-2	KSH00033	A Single-dose Range-finding Study in Cynomolgus Monkeys of the Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion Over 24 Hours Once With a 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料
4.2.3.2-4	KSH00040	A Repeated-dose Study in Cynomolgus Monkeys of the Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion for 7 Consecutive Days With a 1- or 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料

†：実施期間不明のため，報告書作成日を記載する。

‡：安全性薬理試験としては評価資料であるが，この試験の一部として実施した効力を裏付ける試験は参考資料として位置付ける。

4.2.1.2　副次的薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-1	1059148	MDS Pharma Services Pharmacology Data Report on Compound ARH-6, ARC1905 for Archemix Corporation	MDS Pharma Services	[redacted]	MDS Pharma Services	海外	－	参考資料
4.2.1.1-2	C5-PHARM-001-05	Affinity and Specificity of ARC1905 for Human C5	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料

4.2.1.2-2	C5-PHARM-006-05	Off-target Effects of ARC1905 in Vitro on Coagulation and Complement Activation	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.1.3-2	KSH00039	A Cardiovascular and Respiratory Safety Pharmacology Study of ARC1905 Administered Intravenously to Conscious, Radiotelemetry-instrumented Cynomolgus Monkeys	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料‡
4.2.3.1-1	KSH00038	A Single-dose Range-finding Study in Sprague-Dawley Rats of the Toxicity, Toxicokinetics, and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Once With a 1-, 7-, or 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料§
4.2.3.1-2	KSH00033	A Single-dose Range-finding Study in Cynomolgus Monkeys of the Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion Over 24 Hours Once With a 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料
4.2.3.2-1	XGL00005	A 1-month (Single-dose) and 9-month (Ten-dose) Toxicity Study of ARC1905 Given by Intravitreal Injections to Rabbits With and Without Combination Treatment With Lucentis™	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.3.2-2	XGL00006	A 1-month (Single-dose) and 9-month (Ten-dose) Toxicity Study of ARC1905 Given by Intravitreal Injections to Beagle Dogs With and Without Combination Treatment With Lucentis™	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.3.2-3	501280	A Repeated-dose Study in Sprague-Dawley Rats of the Toxicity, Toxicokinetics and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion for 7 Consecutive Days With a 1 or 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料§

4.2.3.2-4	KSH00040	A Repeated-dose Study in Cynomolgus Monkeys of the Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion for 7 Consecutive Days With a 1- or 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料

†：実施期間不明のため，報告書作成日を記載する。

‡：安全性薬理試験としては評価資料であるが，この試験の一部として実施した副次的薬理試験は参考資料として位置付ける。

§：単回及び反復静脈内投与毒性試験としては参考資料としているが，この試験の一部として実施した副次的薬理試験は重要な試験のため評価資料として位置付ける。

4.2.1.3　安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-1	050601.BTE	Effect of ARC1905 on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	ChanTest	[redacted]	ChanTest	海外	－	参考資料
4.2.1.3-2	KSH00039	A Cardiovascular and Respiratory Safety Pharmacology Study of ARC1905 Administered Intravenously to Conscious, Radiotelemetry-instrumented Cynomolgus Monkeys	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料†
4.2.1.3-3	KSH00043	A Central Nervous System (CNS) Safety Pharmacology Study of ARC1905 Administered by Bolus Intravenous Injection to Sprague-Dawley Rats	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料

†：この試験の一部として実施した効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は参考資料であるが，安全性薬理試験としては評価資料として位置付ける。

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.4-1	C5-DI-001-05	Effect of ARC187 on the Pharmacodynamic Properties of Heparin and Protamine	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料

†：実施期間不明のため，報告書作成日を記載する。

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-1	100598	Partial Validation of a Method for the Determination of ARC1905 in Rat Plasma (EDTA) by High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料
4.2.2.1-2	140460	Partial Validation of a Method for the Determination of ARC1905 in Monkey Plasma (EDTA) by High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.2.1-3	209N-0609	Validation of a Hybridization Assay for the Determination of ARC1905 Concentration in Rabbit Plasma, Vitreous Humor, Aqueous Humor and Retina Homogenate	QPS	[redacted]	QPS	海外	－	評価資料
4.2.2.1-4	259-0702	Validation of the Colorimetric Hybridization Assay for the Determination of ARC1905 in K_2EDTA Beagle Dog Plasma	QPS	[redacted]	QPS	海外	－	評価資料
4.2.2.1-5	259-0701	Validation of the Colorimetric Hybridization Assay for the Determination of ARC1905 in K_2EDTA New Zealand White Rabbit Plasma	QPS	[redacted]	QPS	海外	－	評価資料
4.2.2.1-6	NEBA/MTL015	Analytical Method Validation Report for the Determination of ARC1905 (Zimura) in the Plasma (K_2EDTA) of Sprague Dawley Rat by Hybridization Electrochemiluminescent Assay	NorthEast BioAnalytical Laboratories	[redacted]†	NorthEast BioAnalytical Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.2.1-7	NEBA/MTL014	Analytical Method Validation Report for the Determination of ARC1905 (Zimura) in the Plasma (K_2EDTA) of New Zealand White (NZW) Rabbit by Hybridization Electrochemiluminescent Assay	NorthEast BioAnalytical Laboratories	[redacted]†	NorthEast BioAnalytical Laboratories	海外	－	評価資料

†：実施期間不明のため，報告書作成日を記載する。

4.2.2.2　吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-1	C5-PK-001-05	Pharmacokinetics and Bioequivalence of 2'-F anti-C5 Aptamer ARC187 (Nektar 40 kDa PEG) and ARC1905 (NOF 40 kDa PEG) After IV Intravenous (iv) Administration to Female CD-1 Mice	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.2.2-2	C5-PK-002-05	Pharmacokinetic Aspects of ARC1905 and 17-[^{33}P] -ARC1905 After Intravenous Bolus Administration to Male Sprague-Dawley Rats	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料

†：実施期間不明のため，報告書作成日を記載する。

4.2.2.3　分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-1	C5-PK-001-07	A Pharmacokinetic Study of ARC1905 Administered as an Intravitreal Bolus Dose in Dutch-Belted Rabbits	Archemix	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.2.3-2	KSH00062	Binding of Test Compound ARC1905 to Plasma Proteins Using Ultracentrifugation	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料
4.2.2.3-3	KSH00061	Human Serum Albumin (HSA) and α_1-acid Glycoprotein (AGP) Binding of Test Compound ARC1905	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料

4.2.2.4　代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-1	C5-MS-001-05	Stability of ARC1905 in Human, Rat and Cynomolgus Monkey Sera at 4, 24, and 37°C	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料
4.2.2.4-2	KSH00057	Human Liver Microsomal Stability of Test Compound ARC1905	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料

4.2.2.4-3	KSH00065	Human, Cynomolgus Monkey and Rat Liver S9 Metabolic Stability of Test Compound ARC1905	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料

†：実施期間不明のため，報告書作成日を記載する。

4.2.2.5　排泄

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-1	C5-BD-002-05	Preliminary Mass Balance of Anti-C5 Aptamer 17-[^{33}P]-ARC1905 Following IV Administration to Male Sprague-Dawley Rats at 10 mg/kg	Archemix	[redacted]†	Archemix	海外	－	参考資料

†：実施期間不明のため，報告書作成日を記載する。

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-1	KSH00058	Effect of Test Compound ARC1905 on Human Cytochrome P450 Enzyme Activity	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料
4.2.2.6-2	3021-ME-0001	In Vitro Evaluation of ASP3021 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	Sekisui Medical	[redacted]	Sekisui Medical	国内	－	評価資料

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-1	KSH00038	A Single-dose Range-finding Study in Sprague-Dawley Rats of the Toxicity, Toxicokinetics, and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Once With a 1-, 7-, or 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料†

4.2.3.1-2	KSH00033	A Single-dose Range-finding Study in Cynomolgus Monkeys of The Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion Over 24 Hours Once With a 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料

†：この試験の一部として実施した副次的試験は評価資料であるが，単回及び反復静脈内投与毒性試験としては参考資料として位置付ける。

4.2.3.2　反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-1	XGL00005	A 1-month (Single-dose) and 9-month (Ten-dose) Toxicity Study of ARC1905 Given by Intravitreal Injections to Rabbits With and Without Combination Treatment With Lucentis™	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.3.2-2	XGL00006	A 1-month (Single-dose) and 9-month (Ten-dose) Toxicity Study of ARC1905 Given by Intravitreal Injections to Beagle Dogs With and Without Combination Treatment With Lucentis™	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.3.2-3	501280	A Repeated-dose Study in Sprague-Dawley Rats of the Toxicity, Toxicokinetics and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion for 7 Consecutive Days With a 1 or 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料†
4.2.3.2-4	KSH00040	A Repeated-dose Study in Cynomolgus Monkeys of the Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of ARC1905 Administered Intravenously by Bolus Injection Followed by Continuous Infusion for 7 Consecutive Days With a 1- or 14-day Recovery Period	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料

†：この試験の一部として実施した副次的試験は評価資料であるが，単回及び反復静脈内投与毒性試験としては参考資料として位置付ける。

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　In Vitro試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.1-1	AB12SY.503.BTL	Bacterial Reverse Mutation Assay of ARC1905	BioReliance	[redacted]	BioReliance	海外	－	参考資料
4.2.3.3.1-2	AB12SY.341.BTL	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test of ARC1905	BioReliance	[redacted]	BioReliance	海外	－	参考資料

4.2.3.3.2　In Vivo試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.2-1	AC10VW.123.BTL	Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test With ARC1905 Given by Intravenous Injection	BioReliance	[redacted]	BioReliance	海外	－	評価資料

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.2-1	20334072	A Tolerability Study of Zimura by Intravenous Injection in Pregnant Sprague Dawley Rats	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2-2	20332453	A Tolerability Study of Zimura by Intravenous Injection in Pregnant Rabbits	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2-3	20334075	An Embryo-fetal Development Study of Zimura Given by Intravenous Injection in Rats	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2-4	20332454	An Embryo-fetal Development Study of Zimura Given by Intravenous Injection in Rabbits	Charles River Laboratories	[redacted]	Charles River Laboratories	海外	－	評価資料

4.3　参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: Quo vadis? Drug Discov Today. 2014;19(10):1623-31.
Bendele A, Seely J, Richey C, Sennello G, Shopp G. Short communication: renal tubular vacuolation in animals treated with polyethylene-glycol-conjugated proteins. Toxicol Sci. 1998;42(2):152-7.
Brandstetter C, Holz FG, Krohne TU. Complement component C5a primes retinal pigment epithelial cells for inflammasome activation by lipofuscin-mediated photooxidative damage. J Biol Chem. 2015;290(52):31189-98.
Cao S, Wang JCC, Gao J, Wong M, To E, White VA, et al. CFH Y402h polymorphism and the complement activation product C5a: effects on NF-κB activation and inflammasome gene regulation. Br J Ophthalmol. 2016;100(5):713-8.
Chernoff N, Rogers JM. Supernumerary ribs in developmental toxicity bioassays and in human populations: Incidence and biological significance. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2004;7(6):437-49.
Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.
DeSesso JM, Scialli AR. Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies. Birth Defects Res. 2018;110(15):1157-87.
Farman CA, Kornbrust DJ. Oligodeoxynucleotide studies in primates: antisense and immune stimulatory indications. Toxicol Pathol. 2003;31(Suppl.):119-22.
Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. Ophthalmology. 2020;127:P1-P65.
Fletcher AM, Tellier P, Douville J, Mansell P, Graziano MJ, Mangipudy RS, et al. Adverse vacuolation in multiple tissues in cynomolgus monkeys following repeat-dose administration of a PEGylated protein. Toxicol Lett. 2019;317:120-9.
Gong J, Larsson R, Ekdahl KN, Mollnes TE, Nilsson U, Nilsson B. Tubing loops as a model for cardiopulmonary bypass circuits: both the biomaterial and the blood-gas phase interfaces induce complement activation in an in vitro model. J Clin Immunol. 1996;16:222-9.
Hageman GS, Luthert PJ, Chong NHV, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2001;20(6):705-32.
Henry SP, Giclas PC, Leeds J, Pangburn M, Auletta C, Levin AA, et al. Activation of the alternative pathway of complement by a phosphorothioate oligonucleotide: potential mechanism of action. J Pharmacol Exp Ther. 1997;281(2):810-6.
Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. Annu Rev Immunol. 2014;32:433-59.
Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brändli-Baiocco A, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: current experience and considerations for nonclinical development. Toxicol Pathol. 2015;43(7):959-83.
Kopp R, Mottaghy K, Kirschfink M. Mechanism of complement activation during extracorporeal blood-biomaterial interaction: effects of heparin-coated and uncoated surfaces. ASAIO J. 2002;48:598-605.
Migliorati JM, Liu S, Liu A, Gogate A, Nair S, Bahal R, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of US Food and Drug Administration-approved antisense oligonucleotide drugs. Drug Metab Dispos. 2022;50:888-97.
Nilsson B, Larsson R, Hong J, Elgue G, Ekdahl KN, Sahu A, et al. Compstatin inhibits complement and cellular activation in whole blood in two models of extracorporeal circulation. Blood. 1998;92:1661-7.
Pekna M, Nilsson L, Nilsson-Ekdahl K, Nilsson UR , Nilsson B. Evidence for iC3 generation during cardiopulmonary bypass as the result of blood-gas interaction. Clin Exp Immunol. 1993;91:404-9.
Pekna M, Hagman L, Haldén E, Nilsson UR, Nilsson B, Thelin S. Complement activation during cardiopulmonary bypass: effects of immobilized heparin. Ann Thorac Surg. 1994;58:421-4.
Rinder CS, Rinder HM, Smith BR, Fitch JCK, Smith MJ, Tracey JB, et al. Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. J Clin Invest. 1995;96:1564-72.

Shadid M, Badawi M, Abulrob A. Antisense oligonucleotides: absorption, distribution, metabolism, and excretion. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021;17(11):1281-92.
Sheehan JP, Lan HC. Phosphorothioate oligonucleotides inhibit the intrinsic tenase complex. Blood. 1998;92(5):1617-25.
Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: Evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35:9-16.
Webster R, Elliott V, Park BK, Walker D, Hankin M, Taupin P. PEG and PEG conjugates toxicity: towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals. In: Veronese, F.M.(eds) PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications. Milestones in Drug Therapy. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2009:127-46.
Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Comparison of body distribution of poly(vinyl alcohol) with other water-soluble polymers after intravenous administration. J Pharm Pharmacol. 1995;47:479-86.

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	海外	－	評価資料	－

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	259-0703	Validation of the Colorimetric Hybridization Assay for the Determination of ARC1905 in Human K_2EDTA Plasma	QPS	[redacted]	QPS	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4-2	259-0801	Determination of ARC1905 in Human Plasma Samples by Hybridization-ELISA (OPH2000)	QPS	[redacted]	QPS	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4-3	RWWF2	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA	PPD Laboratory Services	[redacted]	PPD Laboratory Services	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4-4	RWWF3	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA Analyte Stability in Frozen Matrix	PPD Laboratory Services	[redacted]	PPD Laboratory Services	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4-5	RWZV2	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Urine	PPD Laboratory Services	[redacted]	PPD Laboratory Services	海外	－	評価資料	－

5.3.1.4-6	RXJZ	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA (ISEE2008)	PPD Laboratory Services	[redacted]	PPD Laboratory Services	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4-7	RXKA	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Urine (ISEE2008)	PPD Laboratory Services	[redacted]	PPD Laboratory Services	海外	－	評価資料	－

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.2-1	OPH2000	A Phase 1 Ascending Dose and Parallel Group Trial to Establish the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of Multiple Intravitreous Injections of ARC1905 (Anti-C5 Aptamer) Given in Combination with Multiple Doses of Lucentis® 0.5 mg/eye in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration	Ophthotech	2008年10月～2009年12月	Ophthotech	海外	－	評価資料	有
5.3.3.2-2	－	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-masked, Sham Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreal Administration of Zimura™ (Complement C5 Inhibitor) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration – Pharmacokinetic Sampling Sub-study (ISEE2008)	Certara Strategic Consulting	－	IVERIC bio	海外	－	評価資料	有

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	－	Population PK Analysis of Avacincaptad Pegol (OPH2000) Amendment 2	Certara Strategic Consulting	－	IVERIC bio	海外	－	評価資料	有

5.3.3.5-2	－	Population PK Analysis of Avacincaptad Pegol in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration (ISEE2008) and Neovascular Age-related Macular Degeneration (OPH2000)	Certara Strategic Consulting	－	IVERIC bio	海外	－	評価資料	有

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	OPH2003	A Phase 2/3 Randomized, Double-masked, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreous Administration of Zimura™ (Anti-C5 Aptamer) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Dry Age-related Macular Degeneration	IVERIC bio	2016年1月～2020年4月	IVERIC bio	海外	Ophthalmology. 2021Apr;128(4):576-586.	評価資料	有
5.3.5.1-2	ISEE2008	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-masked, Sham Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreal Administration of Zimura™ (Complement C5 Inhibitor) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration	IVERIC bio	2020年6月～2022年7月	IVERIC bio	海外	－	評価資料	有
5.3.5.1-2.1	ISEE2008	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-masked, Sham Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreal Administration of Zimura™ (Complement C5 Inhibitor) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration	IVERIC bio	2020年6月～2023年8月	IVERIC bio	海外	Lancet. 2023 Oct 21;402(10411):1449-1458.	評価資料	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	OPH2001	A Phase 1 Study to Establish the Safety and Tolerability of ARC1905 (Anti-C5 Aptamer) in Subjects with Dry Age-related Macular Degeneration	Ophthotech	2009年7月～2011年3月	Ophthotech	海外	－	評価資料	有
5.3.5.2-2	OPH2002	A Phase 2A Study to Establish the Safety and Tolerability of Zimura™ (Anti-C5 Aptamer) in Combination with Anti-VEGF Therapy in Subjects with Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy (IPCV)	Ophthotech	2015年3月～2015年10月	Ophthotech	海外	－	参考資料	無
5.3.5.2-3	OPH2004	A Phase 2a Randomized Open-label Controlled Trial to Assess the Safety of Zimura™ (Anti-C5 Aptamer) Administered in Combination with Anti-VEGF Therapy in Treatment Experienced Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration	IVERIC bio	2016年10月～2018年4月	IVERIC bio	海外	－	参考資料	無
5.3.5.2-4	OPH2007	A Phase 2A Open-label Trial to Assess the Safety of Zimura™ (Anti- C5) Administered in Combination with Lucentis® 0.5 mg in Treatment-naïve Subjects with Neovascular Age Related Macular Degeneration	IVERIC bio	2017年10月～2018年10月	IVERIC bio	海外	－	参考資料	無

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-1	－	Integrated Summary of Effectiveness (ISE)	IVERIC bio	－	－	海外	－	評価資料	有
5.3.5.3-2	－	Integrated Summary of Safety (ISS)	IVERIC bio	－	－	海外	－	評価資料	有
5.3.5.3-3	－	4-Month Safety Update Report	IVERIC bio	－	－	海外	－	参考資料	無
5.3.5.3-4	－	Adhoc Analysis in OPH2003 Study	IVERIC bio	－	－	海外	－	評価資料	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.6-1	－	Periodic Adverse Drug Experience Report for IZERVAY® (Avacincaptad Pegol Intravitreal Solution) NDA 217225	Astellas Pharma Global Development	2023年8月～2023年11月	－	海外	－	参考資料	無
5.3.6-2	－	Periodic Adverse Drug Experience Report for IZERVAY™ (Avacincaptad Pegol Intravitreal Solution) NDA 217225	Astellas Pharma Global Development	2023年11月～2024年2月	－	海外	－	参考資料	無
5.3.6-3	－	Periodic Adverse Drug Experience Report for IZERVAY™ (Avacincaptad Pegol Intravitreal Solution) NDA 217225	Astellas Pharma Global Development	2024年2月～2024年5月	－	海外	－	参考資料	無
5.3.6-4	－	Periodic Adverse Drug Experience Report for IZERVAY™ (Avacincaptad Pegol Intravitreal Solution) NDA 217225	Astellas Pharma Global Development	2024年5月～2024年8月	－	海外	－	参考資料	無
5.3.6-5	－	Periodic Adverse Drug Experience Report for IZERVAY™ (Avacincaptad Pegol Intravitreal Solution) NDA 217225	Astellas Pharma Global Development	2024年8月～2024年11月	－	海外	－	参考資料	無

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.7	－	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	－	－	海外	－	評価資料	－

5.4　参考文献

著者，文献名，発行年，巻，頁
Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119:1417-36.
Alexandru MR, Alexandra NM. Wet age related macular degeneration management and follow-up. Rom J Ophthalmol. 2016;60:9-13.

Aoki A, Tan X, Yamagishi R, Shinkai S, Obata R, Miyaji T, et al. Risk factors for age-related macular degeneration in an elderly Japanese population: The Hatoyama Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:2580-5.
Bagheri S, Lains I, Silverman RF, Kim I, Eliott D, Silva R, et al. Percentage of foveal vs total macular geographic atrophy as a predictor of visual acuity in age-related macular degeneration. J Vitreoretin Dis. 2019;3:278-82.
Bekerman I, Gottlieb P, Vaiman M. Variations in eyeball diameters of the healthy adults. J Ophthalmol. 2014;2014:503645.
Bonilha VL. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. Clin Ophthalmol. 2008;2:413-24.
Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. Retina. 2017;37:819-35.
Brandstetter C, Holz FG, Krohne TU. Complement component C5a primes retinal pigment epithelial cells for inflammasome activation by lipofuscin-mediated photooxidative damage. J Biol Chem. 2015;290:31189-98.
Cao S, Wang JCC, Gao J, Wong M, To E, White VA, et al. CFH Y402H polymorphism and the complement activation product C5a: effects on NF-κB activation and inflammasome gene regulation. Br J Ophthalmol. 2016;100:713-8.
Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. Eye (Lond). 2019;33:14-33.
Claessen H, Genz J, Bertram B, Trautner C, Giani G, Zöllner I, et al. Evidence for a considerable decrease in total and cause-specific incidences of blindness in Germany. Eur J Epidemiol. 2012;27:519-24.
Csaky K, Ferris F 3rd, Chew EY, Nair P, Cheetham JK, Duncan JL. Report from the NEI/FDA endpoints workshop on age-related macular degeneration and inherited retinal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:3456-63. Erratum in: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:3960.
Feuer WJ, Yehoshua Z, Gregori G, Penha FM, Chew EY, Ferris FL, et al. Square root transformation of geographic atrophy area measurements to eliminate dependence of growth rates on baseline lesion measurements: a reanalysis of age-related eye disease study report no. 26. JAMA Ophthalmol. 2013;131:110-1.
Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. Ophthalmology. 2020;127:P1-P65.
Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2018;125:369-90.
Fleming TR, Richardson BA. Some design issues in trials of microbicides for the prevention of HIV infection. J Infect Dis. 2004;190:666-74.
Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (Kynamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. Clin Pharmacokinet. 2015;54:133-46.
Glassman AR, Stockdale CR, Beck RW, Baker C, Bressler NM; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Evaluation of study participant masking of intravitreal injections in a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2012;130:190-4.
Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:7227-32.
Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2007;143:463-72.
Holz FG, Sadda SR, Busbee B, Chew EY, Mitchell P, Tufail A, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 randomized clinical trials. JAMA Ophthalmol. 2018;136:666-77.
Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. Ophthalmology. 2017;124:464-78.
Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, Tabara Y, Ahn J, Woo SJ, et al. CFH and VIPR2 as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:6261-6.

Hu DN, Simon JD, Sarna T. Role of ocular melanin in ophthalmic physiology and pathology. Photochem Photobiol. 2008;84:639-44.

池田 康博，坂本 泰二，石橋 達朗，川崎 良．福岡県久山町での眼科疾患疫学調査．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究 平成28年度総括・分担研究報告書．2017;30-1.

石田 晋．加齢黄斑変性の予防医学．学術の動向．2012;17:80-5.

Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol. 1992;110:1699-700.

Kaiser PK, Jaffe GJ, Holz FG, Heier JS, Sadda SR, Khanani AM. Considerations on the management of macular neovascularization in patients with geographic atrophy enrolled in clinical trials. Retina Today. 2022;1-14.

Keefe AD, Pai S, Ellington A. Aptamers as therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:537-50.

Kim BJ, Mastellos DC, Li Y, Dunaief JL, Lambris JD. Targeting complement components C3 and C5 for the retina: Key concepts and lingering questions. Prog Retin Eye Res. 2021;83:100936.

北原 健二．目と視覚のしくみ．照明学会誌．1997;81:488-92.

Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, et al. Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. Ophthalmology. 2020;127:186-95.

Lindblad AS, Lloyd PC, Clemons TE, Gensler GR, Ferris FL 3rd, Klein ML, et al. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. Arch Ophthalmol. 2009;127:1168-74.

Lindner M, Böker A, Mauschitz MM, Göbel AP, Fimmers R, Brinkmann CK, et al. Directional kinetics of geographic atrophy progression in age-related macular degeneration with foveal sparing. Ophthalmology. 2015;122:1356-65.

Lindner M, Pfau M, Czauderna J, Goerdt L, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, et al. Determinants of reading performance in eyes with foveal-sparing geographic atrophy. Ophthalmol Retina. 2019;3:201-10.

Miller ME, Morgan TM, Espeland MA, Emerson SS. Group comparisons involving missing data in clinical trials: a comparison of estimates and power (size) for some simple approaches. Stat Med. 2001;20:2383-97.

Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2018;392:1147-59.

Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 2002;120:1357-63.

Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, et al. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol. 2019;63:26-33.

National Eye Institute (NEI). Age-related macular degeneration (AMD) Tables. https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-health-data-and-statistics/age-related-macular-degeneration-amd-data-and-statistics/age-related-macular-degeneration-amd-tables. Accessed 17 September 2021.

日本網膜硝子体学会新生血管型加齢黄斑変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ．新生血管型加齢黄斑変性の診療ガイドライン．日眼会誌．2024;128:680-98.

小椋 祐一郎，髙橋 寛二，飯田 知弘．黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン．日眼会誌．2016;120:87-90.

Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, et al. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3354-9.

Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol. 2001;85:1153-7.

Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. Eye Vis (Lond). 2016;3:34.

Pfau M, Goerdt L, Schmitz-Valckenberg S, Mauschitz MM, Mishra DK, Holz FG, et al. Green-light autofluorescence versus combined blue-light autofluorescence and near-infrared reflectance imaging in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:BIO121-30. Erratum in: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59:674.

Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:712-7.

Rim TH, Kawasaki R, Tham YC, Kang SW, Ruamviboonsuk P, Bikbov MM, et al. Prevalence and pattern of geographic atrophy in Asia: The Asian Eye Epidemiology Consortium. Ophthalmology. 2020;127:1371-81.

Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Med Res Methodol. 2013;13:152.

Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. Ophthalmology. 2012;119:571-80.

Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A review of current and future management of geographic atrophy. Ophthalmol Ther. 2017;6:69-77.

Sadda SR, Chakravarthy U, Birch DG, Staurenghi G, Henry EC, Brittain C. Clinical endpoints for the study of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2016;36:1806-22.

Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, Tanabe N, Kikushima W, Mabuchi F, et al. Prevalence and genetic characteristics of geographic atrophy among elderly Japanese with age-related macular degeneration. PLoS One. 2016;11:e0149978.

Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyake M, Mori Y, Miyara Y, et al. Clinical characteristics and progression of pachychoroid and conventional geographic atrophy. Ophthalmol Sci. 2024;4:100528.

Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyara Y, Hara C, Kitajima Y, et al. Clinical characteristics and progression of geographic atrophy in a Japanese population. Ophthalmol Retina. 2023;7:901-9.

Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Alten F, Herrmann P, Stratmann NK, Göbel AP, et al. Semiautomated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:7640-6.

Shi Y, Zhang Q, Zhou H, Wang L, Chu Z, Jiang X, et al. Correlations between choriocapillaris and choroidal measurements and the growth of geographic atrophy using swept source OCT imaging. Am J Ophthalmol. 2021;224:321-31.

Sivaprasad S, Tschosik EA, Guymer RH, Kapre A, Suñer IJ, Joussen AM, et al. Living with geographic atrophy: an ethnographic study. Ophthalmol Ther. 2019;8:115-24.

Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology. 2001;108:697-704.

Stebbins CC, Petrillo M, Stevenson LF. Immunogenicity for antisense oligonucleotides: a risk-based assessment. Bioanalysis. 2019;11:1913-6.

Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3629-35.

Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, Rubin GS. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. Ophthalmology. 1996;103:1458-66.

Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1999;106:1768-79.

Sunness JS, Rubin GS, Zuckerbrod A, Applegate CA. Foveal-sparing scotomas in advanced dry age-related macular degeneration. J Vis Impair Blind. 2008;102:600-10.

Takahashi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Oishi A, Miyata M, et al. Pachychoroid geographic atrophy: clinical and genetic characteristics. Ophthalmol Retina. 2018;2:295-305.

高橋 寛二，石橋 達朗，小椋 祐一郎，湯澤 美都子．加齢黄斑変性の分類と診断基準．日眼会誌．2008;112:1076-84.
高橋 寛二，小椋 祐一郎，石橋 達朗，白神 史雄，湯澤 美都子．加齢黄斑変性の治療指針．日眼会誌．2012;116:1150-5.
高橋 寛二，白神 史雄，石田 晋，瓶井 資弘，柳 靖雄，吉村 長久．萎縮型加齢黄斑変性の診断基準．日眼会誌．2015;119:671-7.
Tan LE, Orilla W, Hughes PM, Tsai S, Burke JA, Wilson CG. Effects of vitreous liquefaction on the intravitreal distribution of sodium fluorescein, fluorescein dextran, and fluorescent microparticles. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:1111-8.
Teo KYC, Fujimoto S, Sadda SR, Kokame G, Gomi F, Kim JE, et al. Geographic atrophy phenotypes in subjects of different ethnicity: Asia-pacific ocular imaging society work group report 3. Ophthalmol Retina. 2023;7:593-604.
Tram NK, Swindle-Reilly KE. Rheological properties and age-related changes of the human vitreous humor. Front Bioeng Biotechnol. 2018;6:199.
Tsujikawa A, Takahashi K, Obata R, Iida T, Yanagi Y, Koizumi H, et al. Dry age-related macular degeneration in the Japanese population. Jpn J Ophthalmol. 2022;66:8-13.
van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3771-7.
Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. Am J Ophthalmol. 1985;99:185-7.
White RR, Sullenger BA, Rusconi CP. Developing aptamers into therapeutics. J Clin Invest. 2000;106:929-34.
Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014;2:e106-16.
World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2023.
Xu L, Lu T, Tuomi L, Jumbe N, Lu J, Eppler S, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:1616-24.
柳 靖雄．加齢黄斑変性のメカニズム．医学のあゆみ．2018;266:889-96.
Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. Ophthalmology. 2009;116:2135-40.
Yoneyama S, Sakurada Y, Kikushima W, Sugiyama A, Tanabe N, Mabuchi F, et al. Genetic factors associated with choroidal vascular hyperpermeability and subfoveal choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 2016;36:1535-41.
Yu Y, Liang C, Lv Q, Li D, Xu X, Liu B, et al. Molecular selection, modification and development of therapeutic oligonucleotide aptamers. Int J Mol Sci. 2016;17:358.

添付すべき資料がない項目リスト
第3部　品質に関する文書
3.2.R　各極の要求資料

第4部　非臨床試験報告書
4.2.2.7　その他の薬物動態試験
4.2.3.4　がん原性試験
4.2.3.4.1　長期がん原性試験
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3　その他の試験
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3　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
4.2.3.5.4　幼若動物に関する試験
4.2.3.6　局所刺激性試験
4.2.3.7　その他の毒性試験
4.2.3.7.1　抗原性試験
4.2.3.7.2　免疫毒性試験
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4　依存性試験
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験
4.2.3.7.7　その他の試験

第5部　臨床試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書