2.2　緒言

アバシンカプタド　ペゴル（以下，本剤）は，地図状萎縮（geographic atrophy：GA）を伴う萎縮型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）を適応疾患として開発された治療薬であり，アステラス製薬株式会社が 2023 年 7 月に買収した，Iveric Bio, Inc が米国及び欧州を中心に開発した硝子体内注射薬である。

目標とする適応症

AMD は，加齢に伴って発症する網膜黄斑部の変性疾患であり，重度の視力低下を来す難治性眼科疾患である。AMD は，欧米をはじめとした先進国で成人の失明や視力低下の主因となっており，日本でも，法的盲を含む視力障害の原因の第 4 位を占める［Morizane et al, 2019］。AMD は萎縮型 AMD と滲出型 AMD の 2 つに大別されるが，萎縮型 AMD の診断基準は，年齢 50 歳以上の症例において，中心窩を中心とする直径 6000 μm 以内の領域に一定の基準を満たす GA を認めることとされている［髙橋他，2015］。通常，GA の領域は時間とともに拡大することが知られており，中心窩を含む GA は重度の中心暗点と視力喪失を引き起こす［Tsujikawa et al, 2022］。また，GA は，両側性で不可逆的に進行し，GA が中心窩に及ぶと，視力喪失が急速に加速することが知られている［Bagheri et al, 2019］。滲出型 AMD は血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）の血管新生作用により脈絡膜新生血管を生じることから，抗 VEGF 薬等の薬物療法が広く行われているが，萎縮型 AMD に対しては，経過観察，ライフスタイルと食生活の改善，Age-Related Eye Disease Study に基づくサプリメント摂取が推奨されているのみであり［Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001］，日本において萎縮型 AMD の眼底病変に対する治療方法は確立されていない［Tsujikawa et al, 2022；髙橋他，2012］。高齢者人口の増加とともに将来的に視覚障害に関する社会的負担が増加すると予想されていることからも，萎縮型 AMD の進行抑制や疾患管理に寄与する治療薬が臨床現場に提供されることが喫緊のアンメットメディカルニーズとして切望されている［Tsujikawa et al, 2022］。

起源又は発見の経緯

補体タンパク質は，GA に特徴的な網膜下沈着物であるドルーゼンにおいて同定されており［Cao et al, 2016; Hageman et al, 2005］，補体経路及び補体第 5 成分（complement component 5：C5）の分解産物である C5a は GA における炎症の重要なメディエーターとして同定されている［Brandstetter et al, 2015］。補体経路の調節障害は，GA の病因につながる中心的かつ根本的な原因であると考えられている［Kim et al, 2021］。C5 の活性化と C5a の形成は，AMD における網膜色素上皮と光受容体の変性の要因である，リポフスチンの蓄積，光酸化損傷，インフラマソームの形成，細胞溶解といった一連の細胞障害の要因をつなぐ役割を果たす可能性がある［Brandstetter et al, 2015］。

本剤は，高い親和性で C5 に結合し働きを阻害する，ポリエチレングリコール共役 RNA アプタマーである。本剤は，眼局所での C5 を介した炎症や細胞膜傷害性複合体形成を抑制することにより，視覚機能に必要な網膜構造を保護し，GA をはじめとした補体経路の活性化が関与する様々な

網膜疾患に対する治療薬となる可能性がある。また本剤はC5の活性化を抑制するが，補体第3成分（complement component 3：C3）のC3a及びC3b（生体防御機構に重要な補体成分）への開裂を阻害しないため，C3bによる病原体排除といった補体経路の初期段階における有益な作用を維持することが期待できる。

臨床開発の概要

GAを伴う萎縮型AMD患者を対象に海外で実施された検証的試験2試験（海外第2/3相試験［OPH2003］及び海外第3相試験［ISEE2008］）において本剤の有効性と安全性が確認されたため，2022年12月にFDAへ申請し，2023年8月に承認を取得した。また，その他の各国で申請を実施又は予定している。

日本では，[redacted]年[redacted]月に本剤が「医薬品の条件付き承認制度」へ該当することを確認し，また，本剤が民族的要因による影響が小さく海外臨床試験結果を日本人患者へ外挿することは妥当と考えられたことから，今般，海外試験のみからなる臨床申請データパッケージを基に製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

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.

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.

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.

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.

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.

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.

髙橋寛二，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.

髙橋寛二，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.

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.