

令和8年3月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

- [販売名] アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「CT」
アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「CT」
[一般名] アフリベルセプト (遺伝子組換え) [アフリベルセプト後続4]
[申請者] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和7年4月25日

令和8年2月10日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後			修正前		
9	35	<u>米国承認品</u>			<u>EU承認品</u>		
10	11	<u>米国承認品</u>			<u>EU承認品</u>		
ii	29	略語	英語	日本語	略語	英語	日本語
		国内承認品	—	国内で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品 (アイリーア)			
		<u>米国承認品</u>	二	<u>米国で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品 (Eylea)</u>			

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 8 年 2 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「CT」
②アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「CT」
- [一 般 名] アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 4]¹⁾
- [申 請 者] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 4 月 25 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル (0.283 mL) 中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 4] 11.32 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ (0.1824 mL) 中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続 4] 7.30 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
- [本 質] アフリベルセプト [アフリベルセプト後続 4]（以下、アフリベルセプト後続 4）は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 1 の第 2 免疫グロブリン (Ig) 様 C2 ドメイン、103～205 番目はヒト VEGFR 2 の第 3 Ig 様 C2 ドメイン、また 206～432 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプト後続 4 は、CHO 細胞により産生される。アフリベルセプト後続 4 は、432 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 116,000）である。
- Aflibercept [Aflibercept Biosimilar 4] (Aflibercept Biosimilar 4) is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second immunoglobulin(Ig)-like C2 domain of the human vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1 at positions 1 – 102, the third Ig-like C2 domain of the human VEGFR 2 at positions 103 – 205, and the Fc domain of human IgG1 at positions 206 – 432. Aflibercept Biosimilar 4 is produced in CHO cells. Aflibercept Biosimilar 4 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 116,000) composed of 2 subunits consisting of 432 amino acid residues each.

¹⁾ 「医薬品の一般的名称について」（令和 8 年 1 月 22 日付け医薬薬審発 0122 第 1 号）により一般名が定められた。

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

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

2

糖鎖結合：N36、N68、N123、N196、N282

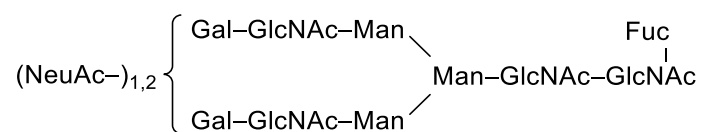
部分的プロセッシング：K432

サブユニット内ジスルフィド結合：実線

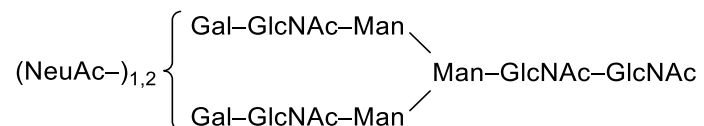
サブユニット間ジスルフィド結合：C211 - C211、C214 - C214

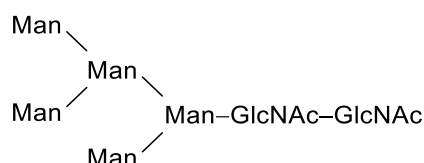
主な糖鎖の推定構造

N36、N68

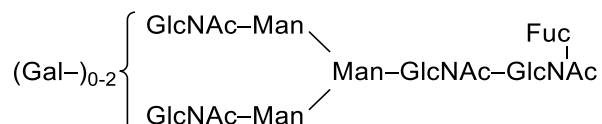


N123、N196





N282



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

分子式 : C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂ (タンパク質部分、2 量体)

C₂₁₆₅H₃₄₀₈N₅₈₄O₆₅₃S₁₆ (単量体)

分子量 : 約 116,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はアイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 他（以下、「アイリーア」）と同等／同質であることが示され、本品目はアイリーアのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

(修正反映版)

アフリベルセプト（遺伝子組換え）〔アフリベルセプト後続4〕として2 mg（0.05 mL）を1 カ月ごとに1 回、連続3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 カ月ごとに1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

アフリベルセプト（遺伝子組換え）〔アフリベルセプト後続4〕として1 回あたり2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え）〔アフリベルセプト後続4〕として2 mg（0.05 mL）を1 カ月ごとに1 回、連続5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告

令和8年1月7日

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

申請品目

- [販売名] ①アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「CT」
②アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40 mg/mL 「CT」
- [一般名] アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○]
- [申請者] セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和7年4月25日
- [剤形・含量] ①1バイアル（0.283 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○] 11.32 mg を含有する注射剤
②1シリンジ（0.1824 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続○] 7.30 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

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

[申請時の用法・用量]

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

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

糖尿病黄斑浮腫

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

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性書面調査結果及び機構の判断	20
9. 総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アフリベルセプトは、Regeneron 社（米国）により創製されたヒト IgG1 の Fc ドメインにヒト VEGFR の細胞外ドメインを結合させた組換え融合タンパク質である。本邦では、2012 年 9 月にアフリベルセプト製剤であるアイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL が「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として承認され、その後、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」²⁾、「病的近視における脈絡膜新生血管」、「糖尿病黄斑浮腫」、「血管新生緑内障」及び「未熟児網膜症」³⁾の効能・効果が承認されている。

本剤は、Celltrion 社（韓国）により創製され、アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 他を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。申請者は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間を踏まえ、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果として申請に至った。2025 年 11 月現在、EU 及び米国を含む 5 つの国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

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

MCB、WCB 及び EPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

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

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアル融解及びフラスコ拡大培養、バイオリクター拡大培養、生産培養、回収、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー・XXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過／透析ろ過及び最終ろ過・充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー・XXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルスろ過、限外ろ過／透析ろ過及び最終ろ過・充填・試験・保管工程とされている。

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

²⁾ 網膜中心静脈閉塞症と網膜静脈の分枝に生じる網膜静脈分枝閉塞症を合わせて、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を効能・効果として承認された。

³⁾ アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL のみ

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

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

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

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥14.95	>11.25	≥14.93	≥14.76

*: 1 未満のため、総ウイルスクリアランス指数算出には用いられていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 (N 末端変異体、C 末端変異体、脱アミド化体、酸化体、糖化)、 ■、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	含量、分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	オリゴ糖プロファイル、シアル酸、糖鎖結合部位
生物学的性質	VEGF-A ₁₆₅ 結合活性、VEGF-A ₁₁₀ 結合活性、VEGF-A ₁₂₁ 結合活性、VEGF-A ₁₈₉ 結合活性、VEGF-A ₂₀₆ 結合活性、VEGF-B ₁₆₇ 結合活性、VEGF-B ₁₈₆ 結合活性、PlGF-1 結合活性、PlGF-2 結合活性 ガレクチン-1 結合親和性、C1q 結合活性、FcγR 結合親和性 (FcγR I、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a (F 型)、FcγR III a (V 型)、FcγR III b)、FcRn 結合親和性 hVEGF 阻害活性、細胞増殖阻害活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- hVEGF 阻害活性は、■を細胞表面に発現し、■により■を発現する■細胞を用いて■を評価することにより確認された。

- 細胞増殖阻害活性は、VEGF-A₁₆₅により誘導された HUVEC の増殖に対する本薬の阻害活性により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

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

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、**不純物C**、エンドトキシン、**不純物D**、**不純物E** 及び **不純物F** が製造工程由来不純物とされた。なお、いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。宿主細胞由来 DNA、HCP 及び **不純物C** は工程内管理試験により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF 及びペプチドマップ）、オリゴ糖プロファイル、pH、純度試験（cIEF、CE-SDS（非還元及び還元）、SEC 及び~~XXXXXXXXXX~~）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（~~XXXXXXXXXX~~）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	XXXXXXXXXX °C	XXXX カ月*1	XXXXXXXXXX 製容器及び XXXXXXXXXX 製スクリーキャップ
		3		XXXX カ月*1	
	申請製法	3		XXXX カ月*1	
加速試験	申請前製法	6	XXXXXX °C/ XXXXXX %RH	XXXX カ月	
	申請製法	3			
光安定性試験	申請前製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		

*1: ~~XXXX~~カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、cIEF における~~XXXXXXXXXX~~の増加及び~~XXXXXXXXXX~~の減少傾向、CE-SDS（非還元及び還元）における~~XXXXXXXXXX~~の減少、SEC における~~XXXXXXXXXX~~の減少、並びに~~XXXXXXXXXX~~の増加が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、~~XXXXXXXXXX~~製容器及びスクリーキャップを用いて、遮光下、~~XXXXXX~~°Cで保存するとき、~~XXXX~~カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

バイアル製剤は、ガラス製バイアル (3 mL) に、本薬 2 mg/0.05 mL が採取できるよう、本薬 40 mg/mL の薬液を 0.283 mL 充填した水性注射剤である。

シリンジ製剤は、 製シリンジ (0.5 mL) に、本薬 2 mg/0.05 mL が採取できるよう、本薬 40 mg/mL の薬液を 0.1824 mL 充填したコンビネーション製品である。

いずれの製剤にも、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、塩化ナトリウム、トレハロース水和物、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

バイアル製剤の製造工程は、原薬解凍、ろ過・混合、無菌ろ過・充填、巻締め、外観検査、表示・包装及び試験・保管工程からなる。

シリンジ製剤の製造工程は、原薬解凍、ろ過・混合、無菌ろ過、無菌充填、外観検査、表示・組立て・SBS 包装、包装品滅菌、包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、バイアル製剤の ・ 及び 工程、並びにシリンジ製剤の 及び 工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (cIEF)、浸透圧、pH、純度試験 (cIEF、CE-SDS (非還元及び還元)、SEC 及び)、エンドトキシン、無菌、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性 () 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	剤形	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	バイアル	申請製法*1	3	5±3℃	■カ月*3	バイアル製剤：■■■■ ■■■■ ゴム栓及びガラス製バイアル
		申請製法*2			■カ月*3	
	シリンジ	申請前製法*1	6		■カ月	
		申請製法*1	3		■カ月*4	
加速試験	バイアル	申請製法*1	3	25±2℃/60±5%RH	■カ月	
		申請製法*2				
	シリンジ	申請製法*1	3			
苛酷試験	バイアル	申請前製法*1	1	40±2℃/75±5%RH	■カ月	
		申請製法*1				
		申請製法*2				
	シリンジ	申請前製法*1	2			
申請製法*1		1				
光安定性試験	バイアル	申請前製法*1	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	シリンジ					

*1：原薬の製法は申請前製法である。

*2：原薬の製法は申請製法である。

*3：■■カ月まで安定性試験継続中。

*4：■■カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、バイアル製剤及びシリンジ製剤において、■■■■の増加傾向及び■■■■の減少傾向が認められた。

加速試験では、バイアル製剤及びシリンジ製剤において、cIEF の■■■■の増加及び■■■■の減少傾向、CE-SDS（非還元及び還元）における■■■■の減少、SEC における■■■■の減少傾向、■■■■の増加並びに■■■■の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、バイアル製剤及びシリンジ製剤において、加速試験で認められた変化が大きくなったことに加えて、cIEF における■■■■の減少及び■■■■の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、バイアル製剤の有効期間は、■■■■ゴム栓及びガラス製バイアルを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。また、シリンジ製剤の有効期間は、■■■■製シリンジ及び■■■■製プランジヤーストッパーを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

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

- CQA の特定：

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

原薬の CQA：

■■■■、■■■■、■■■■（■■■■）、■■■■、■■■■、HCP、宿主細胞由来 DNA、■■■■、含量、浸透圧、pH、性状、■■■■、ウイルス安全性、バイオバーデン、エンドトキシン

バイアル製剤の CQA：

含量、浸透圧、pH、性状、■■■■、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、エンドトキシン、無菌

シリンジ製剤の CQA :

含量、浸透圧、pH、性状、XXXXXXXXXX、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、シリンジの無菌性、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、無菌

- 工程の特性解析

リスクアセスメント及び工程特性解析に基づき、各工程パラメータの重要度分類及び許容範囲の設定が行われた。

2.4 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

バイアル製剤及びシリンジ製剤について、先行バイオ医薬品（EU 承認品）を用いて、表 2 に示した評価項目に加えて ADCC 活性及び CDC 活性を評価することにより、品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較の結果、脱アミド化体、C 末端変異体、電荷バリエーション、オリゴ糖プロファイル、糖化体、並びに FcγRIIIa (F 型)、FcγRIIIa (V 型) 及び FcγRIIIb 結合親和性に差異が認められた。その他の評価項目においては本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果であった (2.R.1 参照)。

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

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

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

- 脱アミド化体について、本剤のバイアル製剤及びシリンジ製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、Asn84 の脱アミド化体の低値が認められた。Asn84 は、リガンド結合部位から離れており、また、本剤と先行バイオ医薬品で生物活性は同等であったことから、当該差異は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- C 末端変異体について、本剤のバイアル製剤及びシリンジ製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、C 末端リシンを有する変異体の含量が低く、C 末端リシンを有さない変異体の含量が高かった。C 末端リシン変異体は有効性及び安全性に影響を及ぼさないことが報告されており (Mabs 2010; 2: 613-24、Biotechnol Prog 2012; 28: 608-22)、含量も少ないことから、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 電荷バリエーションについて、本剤のバイアル製剤及びシリンジ製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、cIEF における酸性ピークの高値及び塩基性ピークの低値が認められた。本剤における酸性ピークの高値は、主にシアル酸が多いことによるものと考えられたが、本剤及び先行バイオ医薬品のシアル酸含量を変化させた試料を用いた検討において、シアル酸含量は生物活性に影響しなかった。また、本剤における塩基性ピークの低値は、上述のとおり、C 末端リシンを有する変異体の含量が低いことによるものと考えられる。以上より、いずれの差異も有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。

- オリゴ糖プロファイルについて、本剤のバイアル製剤及びシリンジ製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、フコシル化糖鎖の高値、脱フコシル化糖鎖の低値、ガラクトシル化糖鎖の低値、高マンノース糖鎖の高値及びシアリル化糖鎖の低値が認められた。脱フコシル化糖鎖は FcγRIIIa (V 型) 結合親和性に影響を及ぼすことを確認しているが、アフリベルセプトはエフェクター機能を有さない。また、本剤及び先行バイオ医薬品のガラクトシル化糖鎖含量を変化させた試料を用いた検討において、ガラクトシル化糖鎖含量は生物活性に影響しなかった。以上より、いずれの差異も有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- 糖化体について、本剤のバイアル製剤及びシリンジ製剤は、先行バイオ医薬品と比較して、Asn68 の非グリコシル化体の高値が認められた。非グリコシル化が FcγRIIIa (V 型) 結合親和性に影響を及ぼすことを確認しているが、アフリベルセプトはエフェクター機能を有さない。また、本剤及び先行バイオ医薬品の非グリコシル化体含量を変化させた試料を用いた検討において、非グリコシル化体含量は生物活性に影響しなかった。以上より、当該差異は本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。
- FcγRIII 結合親和性について、本剤のバイアル製剤及びシリンジ製剤では、先行バイオ医薬品と比較して FcγRIIIa (F 型)、FcγRIIIa (V 型) 及び FcγRIIIb 結合親和性の低値が認められた。本剤における FcγRIIIa (F 型)、FcγRIIIa (V 型) 及び FcγRIIIb 結合親和性の低値は、主に脱フコシル化糖鎖の低値によるものと考えられたが、アフリベルセプトはエフェクター機能を有さないことから、当該差異は有効性及び安全性に影響を及ぼすものではない。

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品 (EU 承認品) の薬理作用の比較試験 (*in vitro* 試験) として、表 2 に示す特性解析項目並びに ADCC 活性及び CDC 活性について比較検討が実施され、FcγRIIIa (F 型)、FcγRIIIa (V 型) 及び FcγRIIIb 結合親和性 (2.R.1 参照) 以外の試験成績において類似性が確認されている。

3.R 機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、カニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品の硝子体内投与試験の成績が提出された。先行バイオ医薬品として米国承認品が用いられた。

カニクイザルの血漿中及び硝子体中の遊離型アフリベルセプト濃度は、それぞれ ECL 法 (定量下限: 25 ng/mL 及び 10 ng/mL) により測定された。

4.1 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品 2.0 mg/50 μ L を両眼に 4 週間間隔で 3 回硝子体内投与したときのトキシコキネティクスパラメータは、両剤で類似していた。

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 5)。

表 5 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (mg/眼/回)	主な所見	無毒性量 (mg/眼)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	硝子体内	8 週間 (1 回/4 週、 3 回投与) + 休薬 4 週間	本剤又は 先行バイオ 医薬品	本剤 0 ^{*1} 、2 先行バイオ 医薬品 2	本剤 ^{*2} 及び先行バイオ医薬品のいずれの投与群においても、被験物質投与に関連する特段の所見は認められなかった。	2	4.2.3.2

*1: 陰性対照: 8 mmol/L ヒスチジン、13 mmol/L 塩化ナトリウム、10%トレハロース、0.03%ポリソルベート 20 (pH6.0)

*2: 本剤群及び先行バイオ医薬品群のいずれにおいても前眼部の軽度の炎症性反応が認められたものの、所見の程度から毒性ではなく、所見に製剤間で差はないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

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

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

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして、表 6 に示す試験成績が提出された。CT-P42 3.1 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験として位置づけられ、評価資料とされている。当該試験において、本剤と先行バイオ医薬品の安全性、PK 及び免疫原性についても評価された。先行バイオ医薬品として EU 承認品が使用された。

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

表 6 臨床データパッケージにおける臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名 (EudraCT 番号)	主な目的	対象	試験デザイン	用法・用量の概略
評価	海外	CT-P42 3.1 試験 (2020-004278-23)	有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の比較検討	DME 患者	無作為化二重遮蔽 並行群間比較試験	本剤又は先行バイオ医薬品 2 mg を 0、4、8、12、16、24、32、40、48 週時に硝子体内投与

7.1 分析法

血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、ECL 法（定量下限：16 ng/mL）により測定された。

血清中 ADA の発現の有無は、ECL 法（感度：1.06 ng/mL）により評価された。

血清中 ADA の中和活性は、ECL 法により評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 DME 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：CT-P42 3.1 試験＜2021 年 7 月～2023 年 4 月＞）

DME 患者⁴⁾（目標症例数 360 例（各群 180 例）⁵⁾）を対象に、本剤と先行バイオ医薬品との有効性の同等性検証並びに安全性、PK 及び免疫原性の比較を目的とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が、13 カ国、83 施設で実施された。

本試験では、本剤群又は先行バイオ医薬品群を 1：1 の比で、主要試験期間 1 日目の BCVA スコア（55 文字未満、55 文字以上）、国、PK サブグループ（該当、非該当）を割付因子とした層別割付が行われた。用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 2 mg（0.05 mL）（バイアル製剤）を 4 週間に 1 回、計 5 回硝子体内投与後、初回投与後 24 週時から 48 週時まで、8 週間に 1 回、計 4 回硝子体内投与することとされた。治療期間は初回投与後 52 週とされた。なお、主要試験期間（初回投与～52 週）を終了した被験者は、主要試験期間の投与群に関わらず、本剤のシリンジ製剤のユーザービリティ、有効性及び安全性を評価するために非盲検下、本剤 2 mg（0.05 mL）（シリンジ製剤）を単回投与する 4 週間の延長試験期間（目標症例数 30 例）に参加することが可能とされた。

無作為化された 348 例（本剤群 173 例、先行バイオ医薬品群 175 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 348 例（本剤群 174 例、先行バイオ医薬品群 174 例）⁶⁾が安全性解析対象集団とされた。また、主要試験期間の本剤群 15 例及び先行バイオ医薬

4) 主な選択基準は以下のすべてを満たす患者

- 18 歳以上
- 試験眼に中心窩に及ぶ DME を呈する 1 型又は 2 型糖尿病を有する
- 試験眼に DME が主原因であると判断される視力低下がある
- スクリーニング時の試験眼において、中心領域網膜厚が 350 μm 以上である
- スクリーニング時及び主要試験期間 1 日目の試験眼において、ETDRS 視力表を用いて評価した BCVA スコアが 34～73 文字（20/200～20/40）である

5) 主要評価項目である初回投与後 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の群間差を 0 文字、標準偏差を 8.2、同等性許容域を -3～3 文字とし、有意水準片側 2.5%、検出力 80%を確保するために必要な被験者数として 1 群 158 例と算出した。さらに 12%の脱落を考慮し 1 群 180 例とした。

6) 先行バイオ医薬品群に割り付けられた 1 例が、week 40 来院時に誤って本剤の投与を受けた。治験中に本剤を少なくとも 1 回投与された被験者を本剤群、その他のすべての被験者を先行バイオ医薬品群に分類すると定義された統計解析計画に基づき、安全性解析対象集団では当該被験者は本剤群に分類された。

品群 16 例が延長試験期間に割付され、誤って本剤のバイアル製剤が投与された 1 例を除く 30 例に本剤のシリンジ製剤が投与された。延長試験期間では、31 例全例が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、初回投与後 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）とされた。

有効性について、初回投与後 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）の結果は、表 7 のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品の初回投与後 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）の群間差（%）の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（-3~3 文字）の範囲内であった。

表 7 初回投与後 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量（文字）（FAS）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
ベースライン（平均値±標準偏差）	60.3±9.7（173 例）	60.4±10.1（175 例）
ベースラインからの変化量 （最小二乗平均値 [95%信頼区間]）	9.43 [7.86, 11.00]（169 例）	8.85 [7.33, 10.38]（172 例）
変化量の群間差 [95%信頼区間] *	0.58 [-0.73, 1.88]	

*：投与群を固定効果、ベースラインの BCVA 及び国を共変量とした ANCOVA モデル。

安全性について、主要試験期間の概要は表 8 のとおりである。

表 8 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	眼以外		試験眼		全体	
	本剤群 (174 例)	先行バイオ 医薬品群 (174 例)	本剤群 (174 例)	先行バイオ 医薬品群 (174 例)	本剤群 (174 例)	先行バイオ 医薬品群 (174 例)
全有害事象	86 (49.4)	93 (53.4)	31 (17.8)	38 (21.8)	109 (62.6)	117 (67.2)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	1 (0.6)	3 (1.7)	7 (4.0)	4 (2.3)	8 (4.6)	6 (3.4)
重篤な有害事象	19 (10.9)	17 (9.8)	0	0	19 (10.9)	17 (9.8)
投与中止に至った有害事象	5 (2.9)	5 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (3.4)	6 (3.4)
死亡に至った有害事象	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	3 (1.7)	2 (1.1)
投与手技に関連する有害事象	0	1 (0.6)	7 (4.0)	15 (8.6)	7 (4.0)	16 (9.2)

例数 (%)

主な有害事象は表 9 及び表 10 のとおりであった。

表9 主な有害事象 (いずれかの群で1%以上に認められた試験眼の有害事象) (安全性解析対象集団)

	本剤 (174 例)	先行バイオ医薬品 (174 例)
全有害事象	31 (17.8)	38 (21.8)
眼障害		
白内障	3 (1.7)	2 (1.1)
核性白内障	0	2 (1.1)
嚢下白内障	1 (0.6)	2 (1.1)
結膜出血	2 (1.1)	4 (2.3)
角膜びらん	2 (1.1)	0
ドライアイ	0	3 (1.7)
網膜上膜	1 (0.6)	2 (1.1)
眼痛	1 (0.6)	3 (1.7)
眼瞼刺激	1 (0.6)	2 (1.1)
眼の異物感	3 (1.7)	1 (0.6)
高眼圧症	0	2 (1.1)
後嚢部混濁	2 (1.1)	2 (1.1)
視力低下	1 (0.6)	3 (1.7)
硝子体剥離	2 (1.1)	1 (0.6)
硝子体浮遊物	3 (1.7)	1 (0.6)
硝子体出血	3 (1.7)	0
感染症および寄生虫症		
結膜炎	2 (1.1)	0
臨床検査		
眼圧上昇	3 (1.7)	4 (2.3)

MedDRA ver.25.1

例数 (%)

表10 主な有害事象 (いずれかの群で1%以上に認められた眼以外の有害事象) (安全性解析対象集団)

	本剤 (174 例)	先行バイオ医薬品 (174 例)
全有害事象	86 (49.4)	93 (53.4)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (1.7)	3 (1.7)
心臓障害		
心不全	1 (0.6)	3 (1.7)
慢性心不全	0	3 (1.7)
心筋梗塞	2 (1.1)	0
耳および迷路障害		
回転性めまい	0	2 (1.1)
胃腸障害		
下痢	0	3 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	0	2 (1.1)
死亡	0	2 (1.1)
末梢性浮腫	3 (1.7)	3 (1.7)
発熱	2 (1.1)	2 (1.1)
肝胆道系障害		
胆嚢炎	2 (1.1)	0
感染症および寄生虫症		
COVID-19	8 (4.6)	10 (5.7)
蜂巣炎	0	2 (1.1)
胃腸炎	2 (1.1)	1 (0.6)
インフルエンザ	1 (0.6)	6 (3.4)
上咽頭炎	9 (5.2)	4 (2.3)
咽頭炎	0	2 (1.1)
肺炎	2 (1.1)	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	0	2 (1.1)

尿路感染	2 (1.1)	3 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	0	2 (1.1)
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加	2 (1.1)	3 (1.7)
血中トリグリセリド増加	0	2 (1.1)
C-反応性蛋白増加	2 (1.1)	0
グリコヘモグロビン増加	0	5 (2.9)
代謝および栄養障害		
糖尿病	3 (1.7)	0
コントロール不良の糖尿病	7 (4.0)	8 (4.6)
脂質異常症	1 (0.6)	4 (2.3)
高血糖	2 (1.1)	2 (1.1)
高カリウム血症	4 (2.3)	5 (2.9)
高脂血症	2 (1.1)	1 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害		
変形性関節症	1 (0.6)	2 (1.1)
四肢痛	1 (0.6)	2 (1.1)
神経系障害		
頸動脈狭窄	1 (0.6)	2 (1.1)
腎および尿路障害		
慢性腎臓病	2 (1.1)	2 (1.1)
糖尿病性腎症	2 (1.1)	0
蛋白尿	2 (1.1)	0
生殖系および乳房障害		
良性前立腺肥大症	1 (0.6)	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻漏	2 (1.1)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害		
糖尿病性足病変	7 (4.0)	1 (0.6)
糖尿病性潰瘍	0	2 (1.1)
皮膚潰瘍	3 (1.7)	0
血管障害		
高血圧	11 (6.3)	16 (9.2)

MedDRA ver.25.1

例数 (%)

主要試験期間において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 8 例（眼圧上昇 2 例、嚢下白内障、結膜出血、網膜上膜、虹彩毛様体炎、黄斑虚血及び心筋梗塞各 1 例）、先行バイオ医薬品群 6 例（眼圧上昇 2 例、眼圧上昇及び血圧上昇、視力障害、虚血性脳卒中、高血圧各 1 例）であり、眼障害はいずれも試験眼に認められた。

いずれかの群で 2 例以上に認められた投与手技に関連する有害事象は、結膜出血（本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 4 例）、眼痛（本剤群 0 例、先行バイオ医薬品群 3 例）、眼瞼刺激（本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 2 例）、眼圧上昇（本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 4 例）であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 6 例（黄斑虚血、心停止、冠動脈疾患、肺炎、呼吸困難及び糖尿病性足病変各 1 例）、先行バイオ医薬品群 6 例（加齢黄斑変性、心不全、変形性関節症及び虚血性脳卒中各 1 例並びに死亡 2 例）であった。そのうち、本剤群の 1 例（黄斑虚血）及び先行バイオ医薬品群の 1 例（虚血性脳卒中）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象は、本剤群で3例（呼吸困難、心停止及び肺炎各1例）、先行バイオ医薬品群で2例（原因不明）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群で1例（心筋梗塞）、先行バイオ医薬品群で1例（虚血性脳卒中）であった。

延長試験期間において認められた有害事象は、3例（糖尿病性網膜浮腫、インフルエンザ、血中クレアチニン増加・血中尿酸増加・グリコヘモグロビン増加各1例）であり、いずれの事象も治験薬の因果関係は否定された。

免疫原性について、主要試験期間0週時（治験薬投与前）にADAが陽性であった被験者は、本剤群3/174例（1.7%）及び先行バイオ医薬品群2/174例（1.1%）であった。中和抗体が陽性の被験者は本剤群0例及び先行バイオ医薬品群0例であった。治験薬投与後52週までのいずれかの来院時にADAが陽性であった被験者は本剤群3/174例（1.7%）及び先行バイオ医薬品群4/174例（2.3%）であり、そのうち中和抗体が陽性であった被験者は本剤群2/174例（1.1%）、先行バイオ医薬品群2/174例（1.1%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請は、海外で実施されたCT-P42 3.1試験から臨床データパッケージが構築されており、申請者は、以下の理由等により日本人被験者を含む追加の臨床試験は不要であると説明している。

- 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の差異は、有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないこと（2.4及び2.R.1参照）。
- 先行バイオ医薬品において実施された臨床試験の結果、日本人と外国人の間で有効性及び安全性に明らかな差が認められないこと（Retina 2019; 39: 537-47、Retina 2019; 39: 938-47等）。
- 先行バイオ医薬品の公表情報に基づく、アフリベルセプトは治療効果に関して民族的要因による影響を受けにくいと考えること。
- DMEの診断基準や治療ガイドラインに国内外で大きな違いは認められないこと。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品のPKの同等性について

本剤は硝子体内に注射され、局所で作用する薬剤であることを踏まえ、PKの同等性を検証する試験は実施されていない。CT-P42 3.1試験における血漿中のPKパラメータは表11のとおりであり、機構は、被験者数が少ないため評価には限界があるものの、本剤と先行バイオ医薬品の血漿中のPKに大きく異なる傾向は認められなかったと判断した。

表 11 DME 患者に硝子体内投与したときの血漿中の遊離型アフリベルセプトの PK パラメータ

	評価時点	C _{max} (μg/L)	t _{max} ^{*1} (h)
本剤 (11 例)	初回投与 ^{*2}	66.79±42.70	24.0000 (22.333, 72.333)
	5 回目投与 ^{*3}	64.41±52.49	35.0833 (21.667, 71.417)
先行バイオ医薬品 (12 例)	初回投与 ^{*2}	42.93±43.64	25.0667 (22.833, 71.667)
	5 回目投与 ^{*4}	57.12±46.51	35.6417 (22.433, 72.833)

平均値±標準偏差

*1: 中央値 (範囲)、*2: n=11、*3: n=8、*4: n=10

7.R.3 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

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

7.R.3.1 対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、CT-P42 3.1 試験の①対象疾患及び主要評価項目、②同等性許容域の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象疾患及び主要評価項目

DME 患者を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験において、アフリベルセプトは黄斑部レーザー光凝固療法と比較して、BCVA の有意な改善が示されており、アフリベルセプトの治療効果が推測可能であること (Ophthalmology 2014; 121: 2247-54)、アフリベルセプトの他の適応症と比較して、DME 患者は BCVA のベースラインからの平均変化量のばらつきが小さく (Ophthalmology 2012; 119: 2537-48、Ophthalmology 2014; 121: 2247-54 等)、高感度に治療効果の差を検出できる疾患であること等から、対象疾患として DME を選択した。

主要評価項目は、先行バイオ医薬品の臨床試験において主要評価項目とされていること (Ophthalmology 2012; 119: 2537-48、Ophthalmology 2014; 121: 2247-54 等) から、BCVA のベースラインからの平均変化量とした。また、DME を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験 (VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験) では、投与 4~12 週時に BCVA の急速な改善が認められ、8 週時は、効果発現後、定常状態に達する前の段階に位置していたことから (Ophthalmology 2014; 121: 2247-54)、主要評価項目の評価時期は、製品間の潜在的な差異を検出する上で感度の高い時点と考えられる初回投与後 8 週時とした。

② 同等性許容域

本試験における同等性許容域は、以下の理由から -3~3 文字と設定した。

- DME 患者を対象とした先行バイオ医薬品の臨床試験 (Ophthalmology 2015; 122: 2044-52) における先行バイオ医薬品と黄斑部レーザー光凝固療法の BCVA の変化量の差に基づき申請者が実施したメタアナリシスの結果、8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の 95% 信頼区間の下限値は 4.1 文字と算出されたこと。
- ETDRS 視力表の 1 行は 5 文字で構成されており、3 文字の差は 1 行未満であることから臨床的に意味のない範囲と考えられていること (Ophthalmology 2007; 114: 1804-9)。

機構は、対象疾患、主要評価項目及び同等性許容域に関する申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 有効性の評価結果について

CT-P42 3.1 試験における主要評価項目である初回投与後 8 週時の BCVA のベースラインからの平均変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 ($-3 \sim 3$ 文字) の範囲内であった (表 7)。また多重補完法により欠測を考慮した解析を実施した場合の初回投与後 8 週時の BCVA のベースラインからの平均変化量の群間差の 95%信頼区間は $0.60 [-0.70, 1.90]$ と主解析と同様の傾向が認められた。

主な副次評価項目の試験成績は図 1 及び図 2 のとおりであり、初回投与後 52 週時までの BCVA のベースラインからの変化量については、両投与群で特段の差は認められなかった。初回投与後 52 週時までの CST のベースラインからの変化量は、本剤群では先行バイオ医薬品群に比べて大きい傾向が認められた。

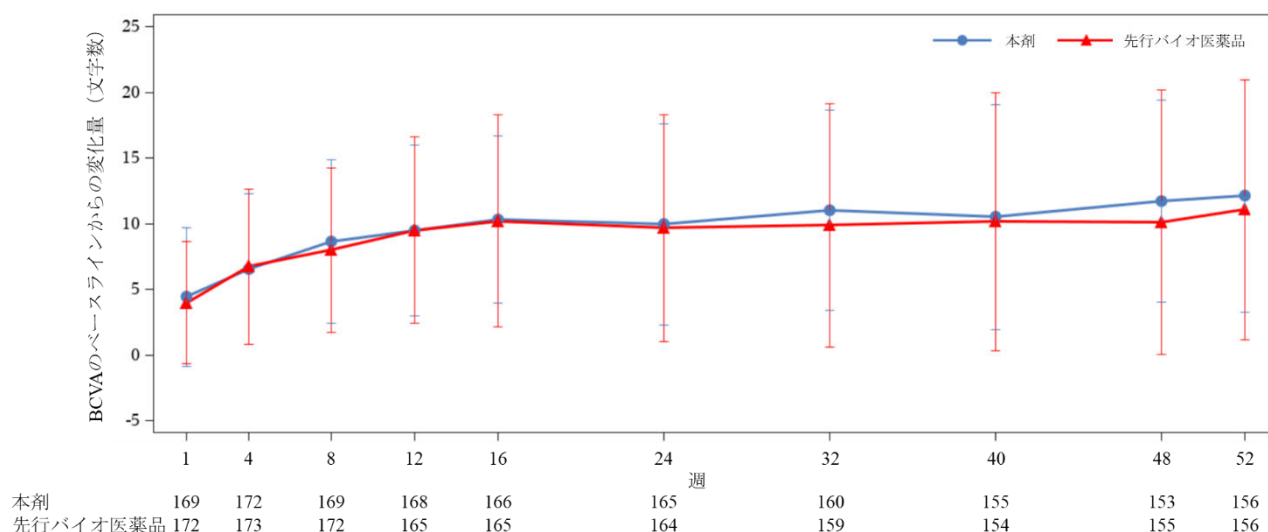


図 1 初回投与後 52 週時までの BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (平均値±標準偏差、FAS)

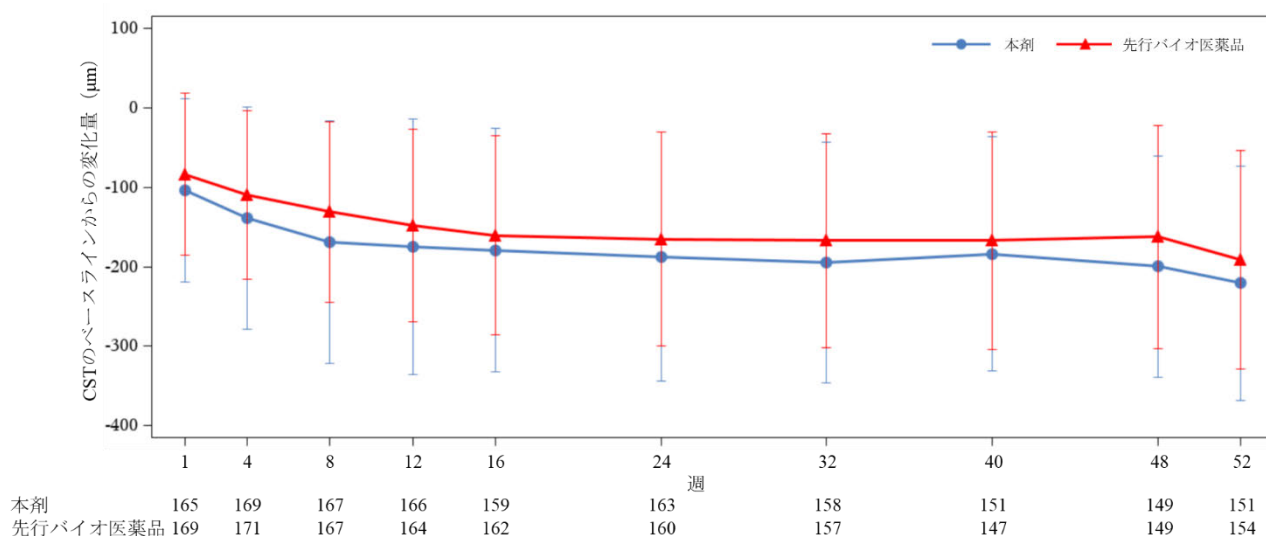


図 2 初回投与後 52 週時までの CST のベースラインからの変化量 (μm) (平均値±標準偏差、FAS)

申請者は、CST のベースラインからの変化量において、本剤群では先行バイオ医薬品群に比べて大きい傾向が認められたことについて、以下のように説明している。

- ベースライン時の CST が大きいほど CST の変化量は大きくなることが報告されており (Ophthalmology 2012; 130: 1153-61)、CT-P42 3.1 試験において、ベースラインの CST が先行バイオ医薬品群 (483.7 μm) に比べて本剤群 (499.3 μm) で大きかった。
- ベースライン時に黄斑中心から 500 μm 以内に網膜下液が存在する被験者では、CST の変化量は大きくなることが報告されており (JAMA Ophthalmol 2019; 137: 382-9)、CT-P42 3.1 試験において、ベースライン時に黄斑中心から 500 μm 以内に網膜下液が認められた被験者の割合は、先行バイオ医薬品群 (36.0% (63/175 例)) に比べて本剤群 (47.4% (82/173 例)) で高かった。
- CT-P42 3.1 試験において、投与群を固定効果、ベースライン時の CST 又はベースライン時の網膜下液の有無を共変量、時点間の共分散構造として無構造を仮定した MMRM により調整した各時点の CST のベースラインからの変化量の群間差を算出した。その結果、調整後の群間差の値は、DME 患者における 12 カ月間での CST の自然変動 59.4 μm (Eye 2022; 36: 1461-7) よりも小さかったことから、CT-P42 3.1 試験において認められた CST の群間差は臨床的に意味のない差と考えられた。

機構は、CT-P42 3.1 試験の主要評価項目である初回投与後 8 週時における BCVA のベースラインからの変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域 (-3~3 文字) の範囲内であったことを確認した。また、副次評価項目について、BCVA のベースラインからの変化量の推移は本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を支持していると考えられる。CST のベースラインからの変化量の推移については投与群間で差が認められたが、申請者の説明に一定の理解は可能と考える。以上より、本剤と先行バイオ医薬品の有効性は同等であると考えて差し支えないと判断した。

7.R.4 安全性について

機構は、提出された試験成績について以下に示す点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の免疫原性を含む安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.4.1 安全性プロファイルについて

申請者は、CT-P42 3.1 試験で認められた安全性情報に基づき、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

CT-P42 3.1 試験における有害事象 (眼以外、試験眼及び全体) の発現状況は表 8、表 9 及び表 10 のとおりであった。全体集団において、本剤群と先行バイオ医薬品群の有害事象の発現割合及び種類に特段の差異は認められなかった (7.2.1 参照)。

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

7.R.4.2 免疫原性について

機構は、CT-P42 3.1 試験における本剤と先行バイオ医薬品の ADA 及び中和抗体の発現割合は類似しており、本剤投与による免疫原性に係るリスクが先行バイオ医薬品より高いとは言えないことから、本剤においても先行バイオ医薬品と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと考える。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

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

申請者は、DME 患者以外の患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、以下の点から、申請効能・効果の取得は可能と説明している。

- アフリベルセプトは、VEGF-A 及び PlGF に高い親和性で結合し、VEGF シグナルを阻害すること（Angiogenesis 2012; 15: 171-85）。
- 先行バイオ医薬品のいずれの適応症においても、VEGF の上昇による血管新生、内皮細胞増殖、血管透過性の亢進等により疾患の病態形成がされること（Chonnam Med J 2023; 59: 143-59、Ann Med 2022; 54: 1089-111 等）。
- 先行バイオ医薬品において、アフリベルセプトの安全性プロファイルは適応症間で同様であること。
- 本剤と先行バイオ医薬品は品質特性の類似性が確認されていること。
- CT-P42 3.1 試験において、本剤と先行バイオ医薬品の有効性が同等であることが示されていること。また、安全性プロファイルについて大きな懸念となる差異はないこと。

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

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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

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

- 申請効能・効果の適応症はいずれも VEGF の過剰産生による病的な血管新生や血管漏出によるものであり、本剤は、VEGFR のシグナル伝達を阻害することで作用すること。
- 本剤と先行バイオ医薬品の品質の同等性／同質性が示され、DME 患者を対象とした CT-P42 3.1 試験において、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイル及び免疫原性は同様であったこと。
- 先行バイオ医薬品の臨床試験及び市販後の安全性プロファイルは、DME 患者とその他の適応症で同様であったこと。
- 先行バイオ医薬品の再審査期間中に新たな安全性に関する懸念事項は認められていないこと（令和 4 年 7 月 1 日付け再審査報告書「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、同硝子体内注射用キット 40 mg/mL」）。

機構は、申請者の説明を踏まえ、追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことで差し支えないと判断した。また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として表 12 に示す安全性検討事項を設定することが適切であると判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・眼内炎症反応 ・眼圧上昇 ・網膜裂孔及び網膜剥離 ・外傷性白内障 	<ul style="list-style-type: none"> ・動脈血栓塞栓事象 ・胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

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

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

9. 総合評価

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

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

[効能・効果]

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

[用法及び用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
 アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続〇]⁷⁾として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 カ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上あけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

⁷⁾ 本剤の名称に係る記載は一般名が定まり次第変更予定。

(修正反映版)

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

糖尿病黄斑浮腫

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

略語	英語	日本語
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
PIGF	Placental growth factor	胎盤増殖因子
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SBS	Sterile barrier system	無菌バリアシステム
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
t_{max}	Time to reach C_{max}	C_{max} 到達時間
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
アフリベルセプト	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内承認品	—	国内で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品（アイリーア）
米国承認品	—	米国で承認されているアフリベルセプト製剤の先行バイオ医薬品（Eylea）
本剤	—	アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40 mg/mL 「CT」他 1 品目
本薬	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）〔アフリベルセプト後続〇〕