市販直後調査
2025年11月～2026年5月

日本標準商品分類番号
871319

2025年11月改訂（第3版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム硝子体内注射液

アイザベイ®硝子体内注射液20mg/mL

izervay® for intravitreal injection 20mg/mL

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1 バイアル(0.35mL)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）7.0mg を含有する。
一般名	和　名：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム　(JAN) 洋　名：Avacincaptad Pegol Sodium　(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025 年　9 月 19 日 薬価基準収載年月日：2025 年 11 月 12 日 販売開始年月日：2025 年 11 月 27 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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　　TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本 IF は 2025 年 11 月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

アイザベイ硝子体内注射液

(01)14987233108143

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
—日本病院薬剤師会—

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

略語表

略語及び用語	定義
ACP	avacincaptad pegol：アバシンカプタド　ペゴル
AGP	α_1-acid glycoprotein：α_1-酸性糖蛋白
A/G	albumin/globulin：アルブミン/グロブリン
ALT	alanine transaminase：アラニントランスアミナーゼ
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
AREDS	Age-Related Eye Disease Study：加齢性眼疾患研究
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve from the time of dosing to the start of the next dosing interval at multiple dose conditions：反復投与条件での投与時から次の投与間隔の開始までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the concentration-time curve over the last 24-h dosing interval：投与 0 時間から投与 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity：投与時から無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration：投与時から最後の測定可能濃度までの濃度－時間曲線下面積
BCVA	best-corrected visual acuity：最高矯正視力
C5	complement component 5：補体第 5 成分
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent total clearance：非静脈内投与後の総クリアランス/見かけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration：最高(血中)濃度
C_{trough}	concentration immediately prior to dosing at multiple dosing：反復投与条件での投与直前の濃度
CV	coefficient of variation：変動係数(相対標準偏差)
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DB	Dutch-Belted
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
EGF	Epidermal Growth Factor：上皮成長因子
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF	fundus autofluorescence：眼底自発蛍光法
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human ether-à-go-go related gene：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HSA	human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	concentration of drug required for 50％ inhibition of activity *in vitro*：*in vitro* で 50％の活性阻害に必要な薬物濃度
IC_{99}	concentration of drug required for 99％ inhibition of activity *in vitro*：*in vitro* で 99％の活性阻害に必要な薬物濃度
ICR	Institute of Cancer Research
IPCV	idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy：特発性ポリープ状脈絡膜血管症
ITT	Intent-To-Treat
K_d	dissociation constant：解離定数
K_i	inhibition constant：阻害定数
LD	Lactate Dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LL BCVA	low luminance best-corrected visual acuity：低輝度最高矯正視力
MAC	membrane attack complex：膜侵襲複合体
MMRM	mixed-effects model for repeated measures：反復測定混合効果モデル
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量

略語表

略語及び用語	定義
NZW	New Zealand White
PBS	phosphate-buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic(s)：ファーマコキネティクス，薬物動態
PopPK	population PK：母集団薬物動態
R_{ac}	accumulation ratio：蓄積比
RH	Relative Humidity：相対湿度
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
RPE	retinal pigment epithelium：網膜色素上皮
SD	Sprague-Dawley
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
T_{max}	time of the maximum concentration：最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
VFQ	Visual Function Questionnaire
V_z/F	apparent terminal volume of distribution：消失相の見かけの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

加齢黄斑変性(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眼科疾患である。日本では、法的盲を含む視力障害の原因の第4位を占めている[1)]。

AMDは萎縮型AMDと新生血管型AMDの二つに大別され、萎縮型AMDでは地図状萎縮(GA)が認められる[2)]。GAは視覚機能の永続的な喪失及び失明に至る、両側性、進行性及び不可逆性の網膜組織(光受容体、網膜色素上皮、及び脈絡毛細血管板)の喪失を引き起こす[3,4)]。

GAは日常生活や社会的生活に大きな影響を及ぼすにもかかわらず[4)]、日本において適応を有する医療用医薬品がなく、経過観察、ライフスタイルと食生活の改善、Age-Related Eye Disease Study(AREDS)に基づくサプリメント摂取が推奨されている状況であり[2,5)]、治療薬の開発が待ち望まれていた。

GAの病因には補体経路の調節障害が関係することが知られており[6)]、補体経路の最終段階に位置する補体第5成分(C5)は、GAにおける炎症及び網膜細胞死の重要なメディエーターと考えられている[6~9)]。

アイザベイ硝子体内注射液(一般名：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム、以下本剤)は、GAを伴う萎縮型AMDを適応疾患として開発された治療薬であり、Iveric Bio, Incが米国を中心に開発した硝子体内注射薬である。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、C5に対する高い親和性と選択性を有している[10,11)]。本剤は眼内局所におけるC5の活性化を阻害することにより網膜の炎症及び膜侵襲複合体(MAC)形成を抑制し、網膜構造を保護することで萎縮型AMDにおけるGAの進行抑制効果を示すことが期待される[12)]。

2025年2月に海外試験結果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い、2025年9月に条件付き承認品目として承認を取得した。

2．製品の治療学的特性

(1) 本剤は本邦初の萎縮型加齢黄斑変性(AMD)における地図状萎縮(GA)に関与する補体経路の最終段階である補体第5成分(C5)の活性化を阻害する、ポリエチレングリコール共役RNAアプタマーである。

(「Ⅵ.2.薬理作用」の項参照)

(2) 本剤は、C5に高い親和性と選択性を有し[10)]、古典経路又は第二経路刺激によるC5を介した補体経路活性化を抑制することが確認されている(*in vitro*)[11)]。

(「Ⅵ.2.薬理作用」の項参照)

(3) 本剤は初回から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。

(「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照)

(4) GAを伴う萎縮型AMD患者を対象とした海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1試験)において、12カ月時点のGA面積(平方根変換)の平均変化をMMRM※1※2により比較検討したところ、本剤2mg群でシャム群※3より0.110mm有意に小さいことが確認された(p=0.0072※4、27.38％の抑制、主要評価項目・検証的解析結果)[13)]。

※1 MMRM：mixed-effects model for repeated measures(反復測定混合効果モデル)

※2 調整因子：ベースラインの視力、ベースラインのGA面積、GA接合部眼底自発蛍光法(FAF)パターン、治療、時点、試験パート、治療と時点の交互作用、試験パートと時点の交互作用、層別因子と時点の交互作用

※3 注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。

※4 有意水準：0.05(両側)、なお本剤4mg群とシャム群の比較検討も実施することによる多重性をHochberg法で調整した。

注) 本試験には国内承認用量より高用量・低用量が使用された症例及び国内承認外の用法で使用された症例が含まれている［本剤の用法及び用量：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム2mg/0.1mL(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］。

(「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験 海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1試験)」の項参照)

(5) GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)において、12 カ月時点の GA 面積の変化から推定した平均成長速度(傾き、平方根変換)を MMRM※1 により比較検討したところ、本剤群でシャム群より 0.056mm/year 有意に遅延し(p=0.0064※2、14.25％の抑制)、本剤のシャムに対する優越性が検証された(主要評価項目・検証結果)[14)]。

※1 調整因子：ベースラインの視力、GA接合部FAFパターン、治療、時間、ベースラインの視力と時間の交互作用、GA接合部FAFパターンと時間の交互作用、治療と時間の交互作用

※2 有意水準：0.05(両側)

注) 本試験には国内承認外の用法が使用された症例が含まれている［本剤の用法及び用量：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム 2mg/0.1mL(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］。

(「Ⅴ.5.(4) 1)有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)」の項参照)

(6) 効能又は効果、用法及び用量について、以下の留意点がある。

・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。

(「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照)

・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。

(「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)

(7) 本剤の重大な副作用※として、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)等が報告されている。主な副作用(発現割合 5%以上)は、結膜出血、結膜充血、眼痛であった。電子化された添付文書における副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

※ 副作用：投与手技と関連性のある有害事象を含む。

(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ.6.RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・患者向け資材(アイザベイ硝子体内注射液による治療を受ける患者さんへの注意事項、アイザベイによる治療をはじめられる患者さんとそのご家族の方へ) ・医療従事者向け資材(アイザベイ適正使用ガイド) (「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	非該当	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和 7 年 11 月 11 日 保医発 1111 第 6 号) (「Ⅹ.14.保険給付上の注意」の項参照)

＜条件付き承認品目＞

本剤は、「地図状萎縮を伴う加齢黄斑変性」を予定効能・効果として、令和 7 年 3 月 11 日に条件付き承認制度適用の対象(医薬薬審発 0311　第 1 号)に指定された。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制」である。

5．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

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

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・眼内炎 ・脈絡膜血管新生 ・眼内炎症 ・眼圧上昇 ・網膜剥離及び網膜裂孔	全身性感染症	長期安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性を有する日本国内の被験者を対象に ASP3021 を硝子体内投与したときの安全性を評価する第 3/4 相、多施設共同、単群臨床試験［3021-CL-3001 試験］ ・製造販売後調査(調査名未定) ・海外第 3 相試験［ISEE2009］
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・患者向け資材(アイザベイ硝子体内注射液による治療を受ける患者さんへの注意事項、アイザベイによる治療をはじめられる患者さんとそのご家族の方へ)の作成と提供 ・医療従事者向け資材(アイザベイ適正使用ガイド)の作成と提供

(令和 7 年 11 月 17 日提出)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

アイザベイ硝子体内注射液 20mg/mL

(2) 洋名

IZERVAY for intravitreal injection 20mg/mL

(3) 名称の由来

「Eye(I)＋Preserve」に由来

2．一般名

(1) 和名（命名法）

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム　(JAN)

(2) 洋名（命名法）

Avacincaptad Pegol Sodium　(JAN)
avacincaptad pegol　(INN)

(3) ステム（stem）

アプタマー：-apt-

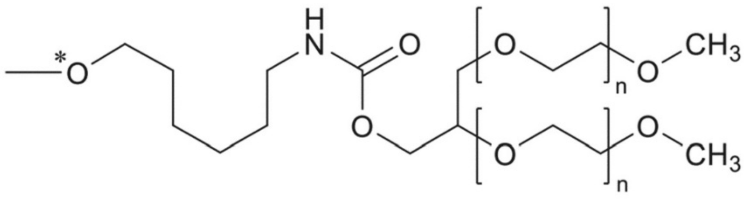
3．構造式又は示性式

[(3'-5') R-$\underline{\mathrm{C}}$-Gm-$\underline{\mathrm{C}}$-$\underline{\mathrm{C}}$-G-$\underline{\mathrm{C}}$-Gm-Gm-$\underline{\mathrm{U}}$-$\underline{\mathrm{C}}$-$\underline{\mathrm{U}}$-$\underline{\mathrm{C}}$-Am-Gm-Gm-$\underline{\mathrm{C}}$-G-$\underline{\mathrm{C}}$-$\underline{\mathrm{U}}$-Gm-

Am-Gm-$\underline{\mathrm{U}}$-$\underline{\mathrm{C}}$-$\underline{\mathrm{U}}$-Gm-Am-Gm-$\underline{\mathrm{U}}$-$\underline{\mathrm{U}}$-$\underline{\mathrm{U}}$-A-$\underline{\mathrm{C}}$-$\underline{\mathrm{C}}$-$\underline{\mathrm{U}}$-Gm-$\underline{\mathrm{C}}$-Gm3'-3'dT]$^{39-}$ 39Na^{+}

$\underline{\mathrm{X}}$: 2'-deoxy-2'-fluoronucleotide

Xm: 2'-*O*-methylnucleotide

R =


*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

4．分子式及び分子量

$C_{383}H_{430}F_{21}N_{141}Na_{39}O_{258}P_{39}$：13,639.85(オリゴヌクレオチド部分)

5．化学名（命名法）又は本質

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。

6．慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：X01B、ARC1905、Zimura®、ASP3021

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の固体

(2) 溶解性

溶媒	溶解度(mg/mL)	日局の溶解性の表現
水	500mg/mL 以上	溶けやすい
10mM リン酸緩衝生理食塩水 pH7.3	500mg/mL 以上	溶けやすい
アセトニトリル	75mg/mL 以上	やや溶けやすい

(3) 吸湿性

動的水蒸気吸着測定において、水蒸気吸着等温線から吸湿性があると確認された。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

加熱：81.7℃、冷却：80.8℃(希釈液：0.45％生理食塩水)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.9～7.9

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	−20℃±5℃	高密度ポリエチレンボトル	60 箇月	規格内
加速試験	5℃±3℃		6 箇月	規格内

測定項目：性状(外観)、含量、純度、水分、エンドトキシン、微生物限度

以下の条件下の強制分解試験の結果、全ての条件下で分解が認められた。

塩基：0.1N NaOH
酸：0.1N HCl
酸化：0.1％ H_2O_2
熱：solution state, 60℃、solid state, 60℃
光：3.6 million Lux Hours (at 300nm−800nm)

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー

定量法

紫外可視吸光度測定法
原子吸光光度法

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(無色バイアル)

本剤は製剤バイアルと 2 つのデバイス(専用フィルター付き採液針 1 本、専用シリンジ 1 本)がともに二次包装箱に同梱されたコンビネーション製品(セット製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明の液
外観は「**Ⅳ．7．調製法及び溶解後の安定性**」の項参照

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.8
浸透圧比[注)]：約 1～2(生理食塩液に対する比)
粘度：10～45cP(25℃)
密度：1.016g/mL(比重：1.016)

注)本剤を 3 倍希釈して測定し、希釈倍数を乗じて求めた。

(5) その他

バイアル内は窒素置換している。

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	アイザベイ硝子体内注射液 20mg/mL	
有効成分	1 バイアル (0.35mL)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) 7.0mg
	1 回投与量 (0.1mL)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) 2.0mg
添加剤	1 バイアル (0.35mL)中	リン酸水素二ナトリウム七水和物　0.693mg リン酸二水素ナトリウム一水和物　0.0896mg 塩化ナトリウム　2.91mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験	5℃	ガラスバイアル(合成ゴム栓及びアルミニウム栓で密封)	36 箇月	規格内※
加速試験	25℃/60％RH		6 箇月	・1 箇月まで、明確な変化を認めなかった。 ・3 箇月及び 6 箇月保存後は、液体クロマトグラフィーの純度が低下した。
苛酷試験(光)	総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m^2 以上、25℃	二次包装なしのガラスバイアル	―	規格内

測定項目

長期保存試験、加速試験：性状(濁度、色を含む)、pH、定量、純度、不溶性微粒子、無菌

苛酷試験(光)：性状(濁度、色を含む)、pH、定量、純度

※ 3 ロットの申請用安定性試験ロット及び 4 ロットの参考ロット(36 箇月)の結果

7．調製法及び溶解後の安定性

調製法

（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

医療従事者向け　アイザベイ®硝子体内注射液20mg/mL の使用方法

保管方法

・アイザベイ®は2～8°Cの冷蔵庫で、**外箱に入れた状態で保管**してください。**凍結させない**でください。
・バイアルを**振とうしない**でください。

投与前の準備

・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**ようにしてください。
・以下のものをご準備ください。

製品箱に入っているもの　　**医療施設にてご用意いただくもの**

アイザベイ®バイアル　　専用フィルター付き採液針（18ゲージ）　　1mLのシリンジ（**ルアーロックタイプ**）　　眼科用針（30ゲージ）　　アルコール綿

point　1バイアルは1回（片眼）のみの使用としてください。

調製方法　無菌性を確保して調製してください。

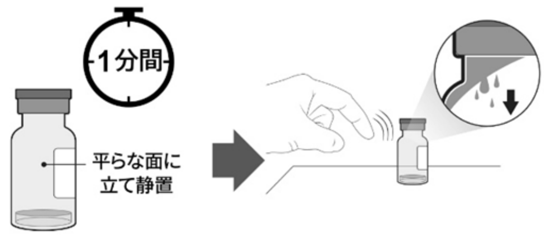
❶バイアル内の確認

・アイザベイ®は無色～微黄色の澄明の液体です。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でください。
・外箱、バイアル、シリンジや専用フィルター付き採液針（以降、採液針）に破損、開封された跡が認められた場合や期限切れの場合には使用しないでください。

❷バイアルの静置

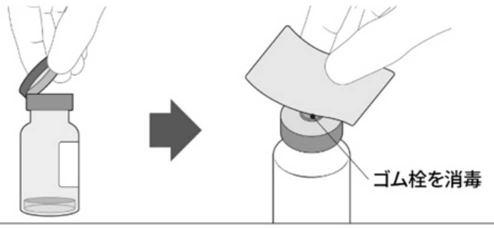
・バイアルを平らな面に立て**約1分間静置**してください。
・**指でバイアルを軽く叩き**、バイアルの上部に付着している薬液を底部へ集めてください。

point　全ての薬液をバイアルの底に集めるため、❷の工程が重要です。



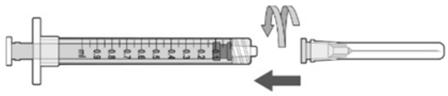
❸バイアルの消毒

・キャップを取り、バイアルのゴム栓の部分を消毒してください。



❹採液針の取り付け

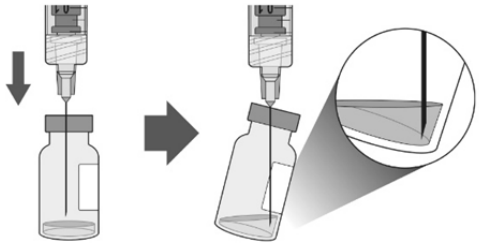
・無菌操作にて採液針を1mLのシリンジにしっかりと取り付け、時計回りに回して固定します。



point 注射針が外れないよう、必ず、同梱のルアーロックタイプのシリンジをご使用ください。

❺採液針の挿入

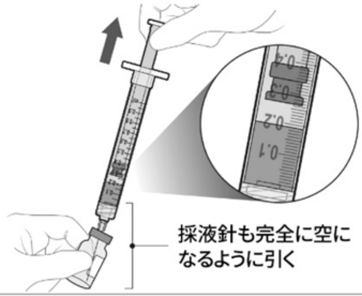
・無菌操作にて採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底付近に着くまでゆっくりとまっすぐに差し込みます。
・バイアルを少し傾けた状態で針がバイアルの底の端に触れるようにします。
・空気が混入しないよう、採液針を回転させて、針先の断面が常に薬液に浸るようにしてください。



point 全ての薬液を吸い上げるため、バイアルを少し斜めに傾けることが重要です。

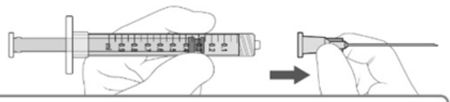
❻薬液の引き抜き

・バイアルを傾けた状態で、バイアルから全ての薬液を引き抜きます。
・採液針も完全に空になるよう、プランジャーを十分に引いてください。
・薬液の入ったシリンジを（採液針を取り付けたままの状態で）バイアルから取り外します。



❼採液針の取り外し

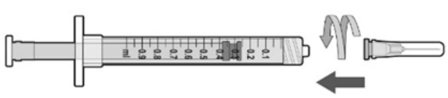
・採液針をシリンジから取り外し、適切な方法で廃棄してください。



point 採液針は廃棄し、硝子体内注射には絶対に使用しないでください。

❽眼科用針の装着

・無菌操作にて30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着します。
・投与の準備ができたら、注射針とシリンジの装着が緩まないよう注意しながら注射針のキャップをまっすぐに引き抜いて取り外してください。



❾気泡排出と適量の薬液の準備

・注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認します。気泡が認められた場合には、指でシリンジを軽く叩いて気泡を上端まで移動させてください。
・気泡と余剰薬液を排出させるため、シリンジの0.1mLの標線にゴムストッパーの先端が並ぶまでプランジャーをゆっくりと押し上げてください。
・準備ができたらすぐに硝子体内へ注射してください。

point 1回投与量は、0.1mLです。引き抜いた薬液は全量投与しないでください。
使用しなかった薬液は、適切な方法で廃棄してください。

溶解後の安定性
該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
該当資料なし

9. 溶出性
該当しない

10. 容器・包装
（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

（2）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)

（3）予備容量
該当しない

（4）容器の材質
バイアル：ガラス
ゴム栓：合成ゴム
キャップ：アルミニウム、プラスチック

フィルター付き採液針
ニードル：ステンレス鋼
ニードルハブ：ポリカーボネート
フィルター：アクリル共重合体/ナイロン

シリンジ
外筒：ポリカーボネート
ガスケット：ポリイソプレン/スチレンブタジエンゴム
プランジャー：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
バイアルからシリンジに採液する際は、製品に同梱しているシリンジ及びフィルター付き採液針を用いること。

Ⅴ．治療に関する項目

1．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

2．効能又は効果に関連する注意

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］

(解説)

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設定した。

3．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム 2mg/0.1mL(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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1 試験)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 4mg/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 1mg 群ではシャム群に比べ同程度であった。一方、本剤 2mg 群及び本剤 4mg 群ではシャム群に比べ 27.4％及び 27.8％抑制され、それぞれ統計的に有意な差が認められた［それぞれの差：0.110mm(p=0.0072)及び 0.124mm(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 2mg 群及び本剤 4mg 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 2mg 群に比べ本剤 4mg 群で高かった。これは、本剤 2mg 群の投与容量が 0.1mL であるのに対し、本剤 4mg 群では 0.2mL(0.1mL 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 2mg 群と本剤 4mg 群で有効性に顕著な差は認められなかったが、本剤 4mg 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Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)では本剤 4mg 群を設定しなかった。

海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)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 面積の変化から推定した平均成長速度(傾き、平方根変換)は、シャム群に比べ本剤 2mg 群で 14.3％抑制され、統計的に有意な差が認められた［差：0.056mm/year(p=0.0064)］。また 24 カ月時点の本剤 2mg/眼の月 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)平均成長速度の遅延(0.362mm^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％抑制されたことを意味する。一方、本剤 2mg/眼の隔月投与(隔月投与群)では、シャム群と比較し、GA 平均成長速度の遅延(0.488mm^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％抑制されたことを意味する。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。

以上の結果に基づき、上記の用法及び用量を設定した。

4．用法及び用量に関連する注意

> 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。

(解説)
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。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜評価資料＞[15)]

試験名・試験番号	投与被験者数	スケジュール	被験者集団	試験デザイン	主な目的
海外第Ⅰ相試験 OPH2000[16)]	計 60 例	本剤をラニビズマブ 0.5mg/眼と併用し毎月硝子体内投与(3～6 カ月) ①本剤 0.03mg/眼(N=3) ②本剤 0.3mg/眼(N=19) ③本剤 1mg/眼(N=16) ④本剤 2mg/眼(N=15) ⑤本剤 3/1mg/眼※1(N=7)	新生血管型 AMD 患者	非遮蔽、漸増用量並行群間、 反復投与、 抗 VEGF 薬併用	安全性 忍容性 薬物動態
海外第Ⅰ相試験 OPH2001[17)]	計 47 例	本剤を毎月硝子体内投与(12 カ月) ①本剤 0.3mg/眼(N=24) ②本剤 1mg/眼(N=23)	GA を伴う 萎縮型 AMD 患者	非遮蔽、 反復投与	安全性 忍容性
海外第Ⅱ相試験 (GATHER 1) OPH2003[13)]	計 286 例 パート 1　77 例 パート 2　209 例	本剤を毎月硝子体内投与又はシャムを実施(18 カ月) パート 1　①本剤 1mg/眼(N=26) ②本剤 2mg/眼(N=25) ③シャム(N=26) パート 2　①本剤 2mg/眼(N=42) ②本剤 4mg/眼(N=83) ③シャム(N=84)	GA を伴う 萎縮型 AMD 患者	多施設共同、 無作為化、二重遮蔽、シャム対照、反復投与	有効性 安全性
海外第Ⅲ相試験 (GATHER 2) ISEE2008[14)]	計 447 例※2	Month12 まで：本剤を毎月硝子体内投与又はシャムを実施 Month24 まで：本剤を毎月若しくは隔月で硝子体内投与又はシャムを実施 ①本剤 2mg/眼(N=225) ②シャム(N=223)	GA を伴う 萎縮型 AMD 患者	多施設共同、 無作為化、二重遮蔽、シャム対照、反復投与	有効性 安全性

※1：薬剤安定性の問題により、当初 3mg 群に割り当てられた患者は、プロトコル改訂 D に基づいて 1mg 群へ移行した。
※2：海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)に登録された患者は合計 448 例であるが、シャム群の患者 1 例はランダム化後に治療を受けなかったため、治療を受けた患者は合計 447 例であった。

＜参考資料＞[15)]

試験名・試験番号	投与被験者数	スケジュール	被験者集団	試験デザイン	主な目的
海外第Ⅱa 相試験 OPH2002[18)]	4 例	本剤 1mg/眼を抗 VEGF 薬(ベバシズマブ 1.25mg/眼、ラニビズマブ 0.5mg/眼又はアフリベルセプト 2mg/眼)と併用し 1 カ月間隔で 3 回投与	IPCV	非遮蔽、 反復投与、 抗 VEGF 薬併用	安全性 忍容性

試験名・試験番号	投与被験者数	スケジュール	被験者集団	試験デザイン	主な目的
海外第Ⅱa 相試験 OPH2004[19)]	1 例	本剤 2mg/眼を抗 VEGF 薬(ベバシズマブ 1.25mg/眼、ラニビズマブ 0.5mg/眼又はアフリベルセプト 2mg/眼)と併用し硝子体内投与 導入期：1 カ月間隔で 3 回(1 日目、1 カ月目、2 カ月目)硝子体内投与 維持期：3 カ月から 18 カ月時点まで、3 カ月間隔で投与(5、8、11、14、17 カ月目)又は 3 カ月間隔に加えて随時追加投与(3、4、6、7、9、10、12、13、15、16 カ月目)	新生血管型 AMD 患者	非遮蔽、 反復投与、 抗 VEGF 薬併用	安全性 忍容性
海外第Ⅱa 相試験 OPH2007[20)]	計 64 例	コホート 1 (N=10) Day1-Month5；毎月 1 回 2 日の間隔をあけて硝子体内投与： ･Day0：ラニビズマブ 0.5mg/眼 ･Day2：本剤 4mg/眼 コホート 2 (N=10) Day1-Month5；毎月 1 回硝子体内投与： ･ラニビズマブ 0.5mg/眼+本剤 2mg/眼 コホート 3 (N=22) 導入期：Day1-Month2；毎月 1 回 14 日の間隔をあけて硝子体内投与： ･Day0：ラニビズマブ 0.5mg/眼 +本剤 2mg/眼 ･Day14：本剤 2mg/眼 維持期：Month3-Month5；毎月 1 回硝子体内投与： ･ラニビズマブ 0.5mg/眼+本剤 2mg/眼 コホート 4 (N=22) 導入期：Day1-Month2；毎月 1 回 14 日の間隔をあけて硝子体内投与： ･Day0：ラニビズマブ 0.5mg/眼 +本剤 2mg/眼 ･Day14：本剤 2mg/眼 維持期：Month3-Month5；毎月 1 回 2 日の間隔をあけて硝子体内投与： ･Day0：本剤 2mg/眼 ･Day2：ラニビズマブ 0.5mg/眼 +本剤 2mg/眼	新生血管型 AMD 患者	非遮蔽、 多施設共同、 反復投与、 抗 VEGF 薬併用	安全性 忍容性

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 2mg/0.1mL(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。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相試験［OPH2000］[16)]

新生血管型 AMD 患者 60 例を対象に、パート 1 (反復投与用量漸増パート)では本剤 0.03、0.3、1 又は 3[※1]mg/眼のいずれかに割り付けられ、漸増的に次の用量群への組み入れが DLT[※2] の発現に基づいて行われた。パート 2 (並行パート)では、パート 1 の結果選ばれた 3 用量(0.3、1、3[※1※3]mg/眼)のいずれかに割り付けられた。パート 1 は 17 例(0.03mg 群：3 例、0.3mg 群：6 例、1mg 群：5 例、3mg 群(1mg/眼へ変更)：3 例)、パート 2 は 43 例(0.3mg 群：13 例、1mg 群：11 例、追加 2mg 群：15 例、3mg 群(1mg/眼へ変更)：4 例)であった。いずれのパートでも、ラニビズマブ 0.5mg/眼(0.05mL)と併用して、本剤を 1 カ月間隔で 3 又は 6[※4] 回、硝子体内投与した。

その結果、本剤の忍容性が認められ、いずれの用量でも DLT は発現しなかった。

※1：薬剤安定性の問題により、パート 1 で当初 3mg 群に割り当てられた患者は、プロトコル改訂 D に基づいて 1mg 群へ移行した。

※2：DLT は治験薬と関連性があると考えられる毒性で、以下にあてはまるものと定義した。

- 視力が 4 行以上(20 文字以上)喪失した場合又はベースラインの視力が 20 文字以下であった患者が光覚なしへ移行した場合(投与手技に伴う視力喪失と治験担当医師に判断された場合を除く)
- 臨床的に意義のある眼の炎症(Nussenblatt method を改変した評価スケールのグレード 3+を超える場合)
- 眼圧上昇(投与日以外かつ少なくとも 1 日間隔をあけて実施した 2 回の検査でベースラインから 15mmHg 以上上昇している場合)
- 白内障の加速形成(ベースラインから 1 週時点までの間に AREDS Lens Opacity Grading Protocol で定義されているグレードが 1 段階進行した場合)
- AMD 患者では通常みられないその他の重度の眼の異常
- 治験薬と関連性がある臨床的に意義のある網膜又は脈絡膜血管の異常
- 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 共通毒性基準で定義されているグレード 3(重度の有害事象)、4(生命を脅かす、または不能となる有害事象)又は 5(有害事象による死亡)の毒性、又は治験薬と関連性がある臨床的に意義のある重大な毒性

※3：1mg/眼投与への変更に伴い、2mg 群を新たに追加した。2mg/眼では、安定性試験でアプタマーの二量化が起きる可能性のないことが確認されている 20mg/mL 濃度を使用した。

※4：治験実施計画書変更後、患者は 12 週、16 週及び 20 週時点にラニビズマブ 0.5mg/眼と本剤を追加で 3 回投与された。

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 2mg/0.1mL(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。

2) 海外第Ⅰ相試験[OPH2001][17)]

GA を伴う萎縮型 AMD 患者 47 例を対象に、本剤 0.3mg/眼又は 1mg/眼のいずれかを 0.05mL の投与量で初日、4 週、8 週、24 週及び 36 週時点の最大 5 回硝子体内投与した(0.3mg 群：24 例、1mg 群：23 例)。その結果、本剤のいずれの用量においても忍容性が認められた。

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 2mg/0.1mL(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。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相試験［OPH2003］（GATHER 1 試験）[13,21～31)]

目的	地図状萎縮(GA)を伴う萎縮型加齢黄斑変性(AMD)患者に本剤 1、2、4mg/眼を硝子体内投与した際の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、シャム※1 対照
対象	GA を伴う萎縮型 AMD と診断された 50 歳以上の男女の患者 286 例 (パート 1：77 例、パート 2：209 例)
主な選択基準 (被験眼に適応)	・GA を伴う萎縮型 AMD 患者で、GA が中心窩の最も中心の部位である中心点を含まない。 ・眼底自発蛍光法(FAF)で測定したスクリーニング時の GA 総面積が 2.5mm^2 以上 17.5mm^2 以下(1 ディスク面積以上 7 ディスク面積以下) ・複数の GA が認められる場合、少なくとも一つの GA 面積が 1.25mm^2(0.5 ディスク面積)以上 ・中心窩の中心点から半径 1.5mm 以内に GA が存在する。 ・萎縮部位の全体像が写真撮影可能な状態 ・被験眼の最高矯正視力(BCVA)が 20/25 から 20/320 の範囲内 ・両眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で、高品質の立体眼底写真撮影や FAF を含む画像撮影が可能 ・被験眼の眼圧が 21mmHg 以下
主な除外基準 (被験眼に適応)	・いずれかの眼に脈絡膜血管新生が認められる場合。試験実施中、被験眼に脈絡膜血管新生が発現した場合、試験を中止する。 ・いずれかの眼に AMD 以外の疾患に伴う GA が認められる場合 ・いずれかの眼に AMD の治療又は硝子体内治療を受けていた場合。ただしビタミンやミネラルの経口サプリメントは除く。 ・試験期間中に進行して中心視野に影響を与えるか交絡因子となる可能性のある症状が被験眼にある場合 ・水晶体、網膜、視神経に毒性のあることが分かっている眼科治療薬又は非眼科治療薬を併用している場合 ・眼内炎症、黄斑円孔、病的近視、網膜上膜、著しい硝子体黄斑牽引の証跡、硝子体出血、硝子体無水晶体眼が存在する場合 ・特発性又は自己免疫性のぶどう膜炎をいずれかの眼に有する又はこれらの既往がある場合 ・視力や毒性評価、眼底写真、FAF の妨げとなり得る白内障を含む著しい中間透光体混濁が存在する場合。試験期間中に被験眼に白内障手術が必要になる可能性がある患者は組み入れないこと。 ・病的近視や眼ヒストプラズマ症候群、網膜色素線条症、脈絡膜破裂、多巣性脈絡膜炎など脈絡膜血管新生のほかの原因が存在する場合 ・試験登録から 3 カ月以内に眼内手術又は熱レーザーを受けた場合。適応症にかかわらず、黄斑領域に熱レーザーを過去に受けた場合 ・過去 12 週間以内に眼又は眼周囲に感染症(眼瞼炎を含む)又は眼表面の炎症が起きた場合 ・次のいずれかの処置を過去に受けた場合：後部硝子体切除、濾過手術(線維柱帯切除など)、緑内障ドレナージ装置留置、角膜移植、網膜剥離 ・いずれかの眼に糖尿病網膜症の兆候がある場合
投与方法	試験は以下のとおり、パート 1 及びパート 2 に分けて実施した。各パートにおいて、ベースラインの視力、ベースラインの GA 面積、GA 接合部 FAF パターンを層別因子※2 として無作為化が行われた。各群に対し、本剤硝子体内投与及び/又はシャム※1 を毎月 1 回 18 カ月間実施した。 ＜パート 1＞以下の投与群に 1：1：1 で無作為に割り付けた。 ・本剤 1mg 群(本剤 1mg/眼を投与) ・本剤 2mg 群(本剤 2mg/眼を投与) ・シャム群(シャムを実施)

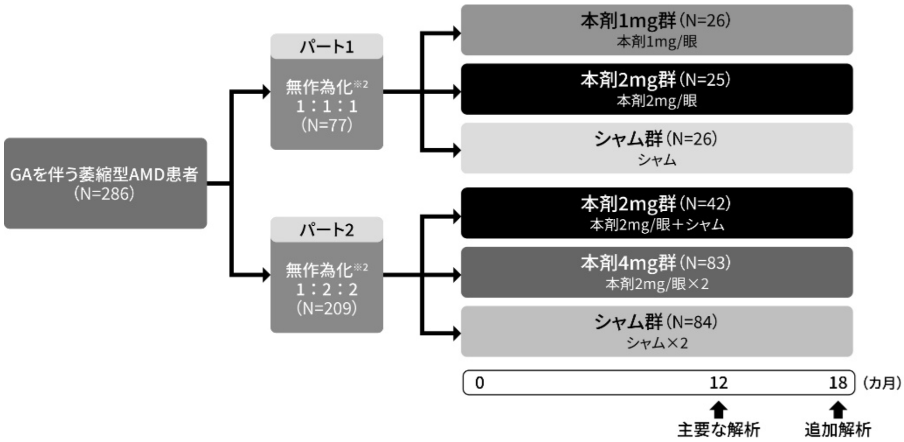
投与方法 (つづき)	＜パート 2＞以下の投与群に 1：2：2 で無作為に割り付けた。 ・本剤 2mg 群(本剤 2mg/眼投与＋シャムを実施) ・本剤 4mg 群(本剤 2mg/眼を 2 回投与) ・シャム群(シャムを 2 回実施) 
評価項目・ 解析計画	＜有効性＞ 主要評価項目 ●FAF により測定したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積(平方根変換)の平均変化［検証的解析項目］ 調整因子(表)をモデルに組み込んだ MMRM を用いて、本剤 2mg 群とシャム群及び本剤 4mg 群とシャム群を有意水準 0.05(両側、多重性を Hochberg 法で調整)で比較した。 ●FAF により測定したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積(観察データ)の平均変化 平方根変換データと同様の方法を用いて解析した。 副次評価項目 ●ベースラインから 12 カ月時点までの BCVA、低輝度(LL)BCVA(ETDRS)の平均変化 主要評価項目と同様の MMRM を用いて解析した。 補足的評価項目 ●FAF により測定したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積(平方根変換)の平均変化の本剤 1mg 群とシャム群の比較 記述的な解析を実施した。 追加評価項目(18 カ月) 18 カ月時点の評価を記述的に実施することとした。 ●FAF により測定したベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積(観察データ)の平均変化 ●ベースラインから 18 カ月時点までの BCVA、LL BCVA(ETDRS)の平均変化 12 カ月の解析と同様の MMRM を用いて解析した。

表　モデルに組み込んだ調整因子(●)

因子	本剤 2mg 群 vs シャム群	本剤 4mg 群 vs シャム群
ベースラインの視力(ETDRS) (＜50 文字　又は　≧50 文字)	●	●
ベースラインの GA 面積 (＜4 ディスク面積　又は　≧4 ディスク面積)	●	●
GA 接合部 FAF パターン(なし/限局的　又は　バンド状/拡散的)	●	●
治療	●	●
時点	●	●
試験パート(パート 1 又はパート 2)	●	
治療と時点の交互作用	●	●
試験パートと時点の交互作用	●	
層別因子と時点の交互作用	●	●

評価項目・ 解析計画 (つづき)	サブグループ解析 ●FAF により測定したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積(平方根変換)の平均変化 本試験は、治療とサブグループの交互作用の存在を検証できる規模ではないが、本剤 2mg 群、4mg 群とシャム群の治療効果を以下の因子で層別化して探索的に検討することが事前に計画され、実施された。 ベースラインの視力(ETDRS) (＜50 文字　又は　≧50 文字)、ベースラインの GA 面積(＜4 ディスク面積　又は　≧4 ディスク面積)、GA 接合部 FAF パターン(なし/限局的　又は　バンド状/拡散的)、試験パート(パート 1 又はパート 2) 安全性 ●副作用　ほか 全ての有効性評価項目の解析対象集団は少なくとも 1 回の治験手技を受けた全ての無作為化された患者集団(Intent-To-Treat(ITT)解析対象集団)とした。 安全性評価項目の解析対象集団は少なくとも 1 回の治験手技を受けた全ての患者集団(安全性解析対象集団)とした。

※1　注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。

※2　ベースラインの視力(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study：ETDRS) (＜50 文字　又は　≧50 文字)、ベースラインの GA 面積(＜4 ディスク面積　又は　≧4 ディスク面積)、GA 接合部 FAF パターン(なし/限局的　又は　バンド状/拡散的)の層別化情報を基に無作為化した。

［試験結果］

【12 カ月の結果】

有効性

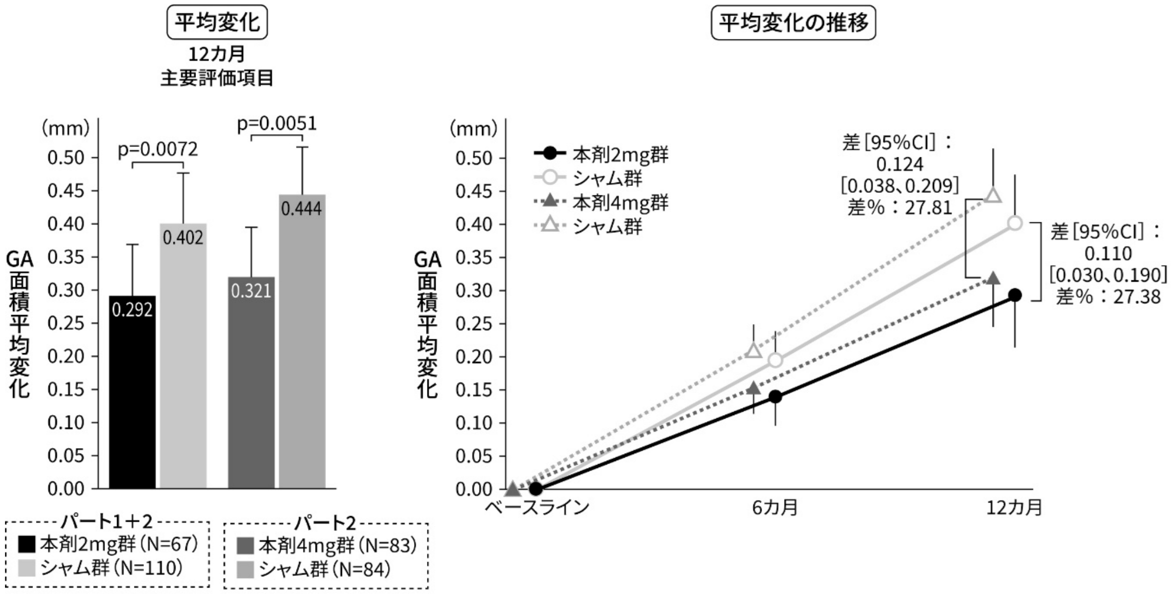
主要評価項目：FAF により測定したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積（平方根変換）の平均変化

［検証的解析結果］

12 カ月時点までの GA 面積(平方根変換)の平均変化は本剤 2mg 群、4mg 群でシャム群よりそれぞれ 0.110mm、0.124mm 有意に小さかった(それぞれ 27.38％、27.81％抑制) (それぞれ p=0.0072、p=0.0051)※。

※　有意水準：0.05(両側、多重性を Hochberg 法で調整)

ベースラインからの GA 面積（平方根変換）平均変化（ITT 解析対象集団）



各時点のGA面積及びベースラインからの平均変化（平方根変換：mm）

			ベースライン	6カ月	12カ月
パート1＋2	本剤2mg群 (N=67)	n	67	58	49
		GA面積	2.618	2.772	3.032
		平均変化	－	0.140±0.044	0.292±0.077
	シャム群 (N=110)	n	110	92	90
		GA面積	2.633	2.865	3.119
		平均変化	－	0.195±0.044	0.402±0.075
パート2	本剤4mg群 (N=83)	n	82	63	55
		GA面積	2.715	2.930	3.083
		平均変化	－	0.154±0.040	0.321±0.074
	シャム群 (N=84)	n	84	73	72
		GA面積	2.636	2.886	3.143
		平均変化	－	0.210±0.039	0.444±0.072

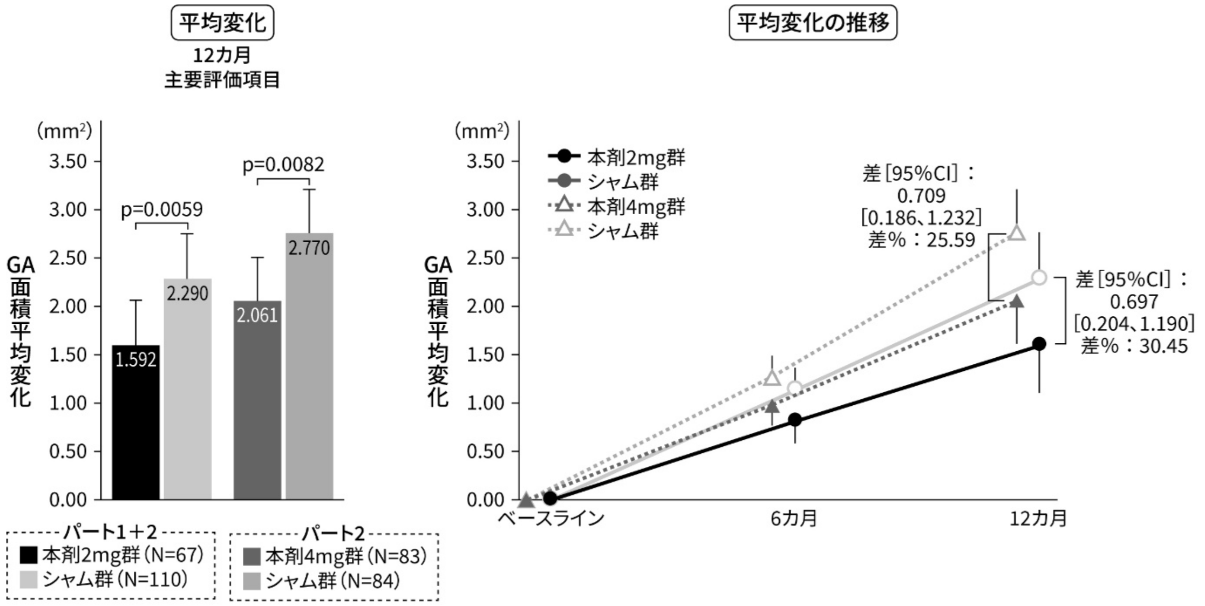
平均変化：最小二乗平均±標準誤差、各時点のGA面積：平均値
MMRM(調整因子：ベースラインの視力、ベースラインのGA面積、GA接合部FAFパターン、治療、時点、試験パート(2mg群のみ)、治療と時点の交互作用、試験パートと時点の交互作用(2mg群のみ)、層別因子と時点の交互作用)、有意水準：0.05(両側、多重性をHochberg法で調整)

主要評価項目：FAFにより測定したベースラインから12カ月時点までのGA面積（観察データ）の平均変化

観察データの解析でも平方根変換データと同様に、12カ月時点までのGA面積の平均変化は本剤2mg群、4mg群でシャム群よりそれぞれ0.697mm^2、0.709mm^{2}有意に小さかった(それぞれ30.45％、25.59％抑制)(それぞれp=0.0059、p=0.0082)※。

※ 有意水準：0.05(両側、多重性をHochberg法で調整)

ベースラインからのGA面積（観察データ）の平均変化（ITT解析対象集団）



各時点の GA 面積及びベースラインからの平均変化（観察データ：mm^2）

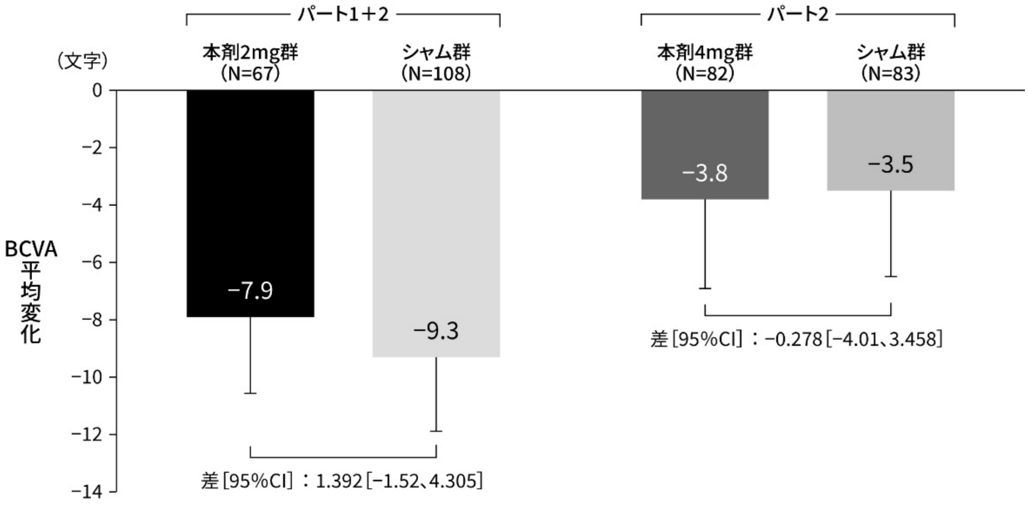
			ベースライン	6 カ月	12 カ月
パート1＋2	本剤 2mg 群 (N=67)	n	67	58	49
		GA 面積	7.335	8.188	9.625
		平均変化	−	0.817±0.234	1.592±0.476
	シャム群 (N=110)	n	110	92	90
		GA 面積	7.419	8.717	10.237
		平均変化	−	1.141±0.232	2.290±0.467
パート2	本剤 4mg 群 (N=83)	n	82	63	55
		GA 面積	7.902	9.138	10.090
		平均変化	−	0.988±0.218	2.061±0.452
	シャム群 (N=84)	n	84	73	72
		GA 面積	7.446	8.833	10.392
		平均変化	−	1.282±0.209	2.770±0.437

平均変化：最小二乗平均±標準誤差、各時点の GA 面積：平均値
MMRM(調整因子：ベースラインの視力、ベースラインの GA 面積、GA 接合部 FAF パターン、治療、時点、試験パート(2mg 群のみ)、治療と時点の交互作用、試験パートと時点の交互作用(2mg 群のみ)、層別因子と時点の交互作用)、有意水準：0.05(両側、多重性を Hochberg 法で調整)

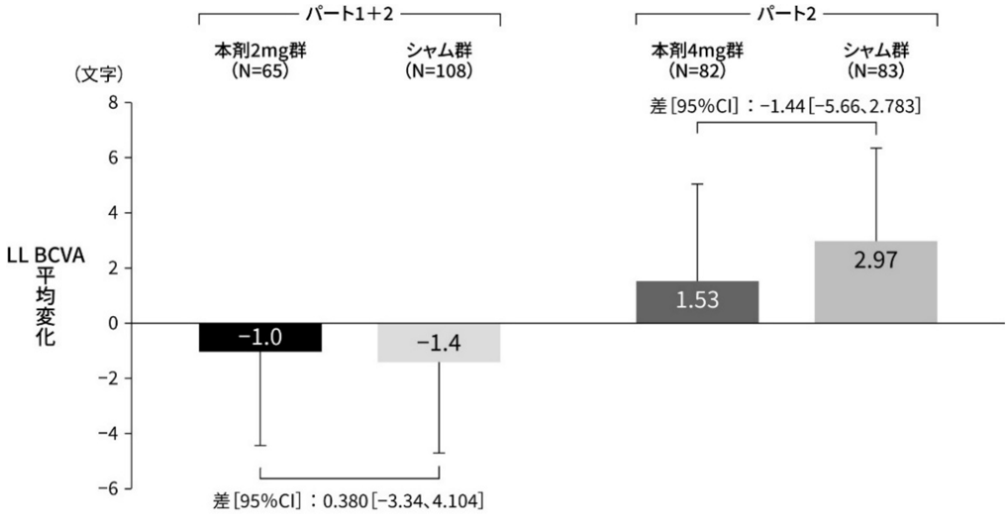
副次評価項目：ベースラインから 12 カ月時点までの BCVA、LL BCVA(ETDRS)の平均変化

12 カ月時点までの BCVA の平均変化の群間差［95%CI］は、本剤 2mg 群とシャム群で 1.392［-1.52、4.305］文字、本剤 4mg 群とシャム群で-0.278［-4.01、3.458］文字であった(それぞれ p=0.3464、p=0.8830)。
12 カ月時点までの LL BCVA の平均変化の群間差［95%CI］は、本剤 2mg 群とシャム群で 0.380［-3.34、4.104］文字、本剤 4mg 群とシャム群で-1.44［-5.66、2.783］文字であった(それぞれ p=0.8405、p=0.5017)。

ベースラインからの BCVA 平均変化（ITT 解析対象集団）



ベースラインからのLL BCVA平均変化（ITT解析対象集団）



最小二乗平均±標準誤差
MMRM(調整因子：ベースラインの視力、ベースラインのGA面積、GA接合部FAFパターン、治療、時点、試験パート(2mg群のみ)、治療と時点の交互作用、試験パートと時点の交互作用(2mg群のみ)、層別因子と時点の交互作用)

補足的評価項目：FAFにより測定したベースラインから12カ月時点までのGA面積（平方根変換）の平均変化の本剤1mg群とシャム群の比較

12カ月時点までのGA面積(平方根変換)の平均変化率は、本剤1mg群で14.48％、シャム群で16.46％であった。

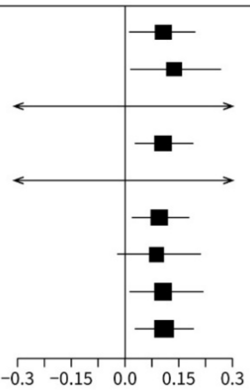
サブグループ解析：FAFにより測定したベースラインから12カ月時点までのGA面積（平方根変換）の平均変化

事前に設定した層別因子によるサブグループ解析において、12カ月時点までのGA面積(平方根変換)の平均変化の本剤2mg群とシャム群(パート1＋2)の最小二乗平均の差の点推定値はベースラインの視力及びGA接合部FAFパターンを除き0.0を超えていた。ベースラインの視力(ETDRS)(＜50文字)及びGA接合部FAFパターン(なし/限局的)によるサブグループ解析では、解析対象数が少数過ぎたため、意味のある結論は得られなかった。

層別因子別ベースラインからのGA面積（平方根変換）の平均変化（ITT解析対象集団）

本剤2mg群

サブグループ	本剤2mg群（パート1＋2） n	本剤2mg群（パート1＋2） 最小二乗平均(SE)(mm)	シャム群（パート1＋2） n	シャム群（パート1＋2） 最小二乗平均(SE)(mm)	差：最小二乗平均［95%CI］
ベースラインのGA面積＜4ディスク面積	48	0.33(0.09)	70	0.43(0.09)	0.106［0.007、0.205］
ベースラインのGA面積≧4ディスク面積	11	0.29(0.09)	29	0.43(0.09)	0.145［0.023、0.266］
ベースラインの視力（ETDRS）＜50文字	1	NE	4	NE	NE
ベースラインの視力（ETDRS）≧50文字	58	0.27(0.05)	95	0.37(0.05)	0.107［0.025、0.188］
GA接合部FAFパターン：なし/限局的		NE	1	NE	NE
GA接合部FAFパターン：バンド状/拡散的	54	0.37(0.07)	87	0.47(0.06)	0.103［0.022、0.184］
パート1	22	0.33(0.04)	20	0.42(0.04)	0.093［−0.023、0.209］
パート2	37	0.31(0.08)	79	0.42(0.08)	0.114［0.012、0.216］
統合（パート1＋2）	59	0.29(0.08)	99	0.40(0.08)	0.110［0.030、0.190］



NE、↔：評価不能、SE：標準誤差
MMRM(共変量：各層別因子)

安全性

副作用（安全性解析対象集団）＜MedDRA/J v.18.1＞※1

有効性の主要評価項目の評価期間である12カ月時点までに、治験薬との関連性がある有害事象は認められなかった。投与手技との関連性がある有害事象は、本剤群では176例中68例(38.6%)、シャム群※2では110例中26例(23.6%)に認められた。主な投与手技との関連性がある有害事象(発現割合5%以上)は、本剤群で結膜出血37例(21.0%)、眼圧上昇17例(9.7%)、結膜充血10例(5.7%)、シャム群で結膜出血13例(11.8%)、点状角膜炎7例(6.4%)であった。

本試験の12カ月時点までに死亡を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

※1 本試験における副作用は治験薬(シャム含む)又は投与手技との関連性がある有害事象である。

※2 注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。

【18カ月の結果】

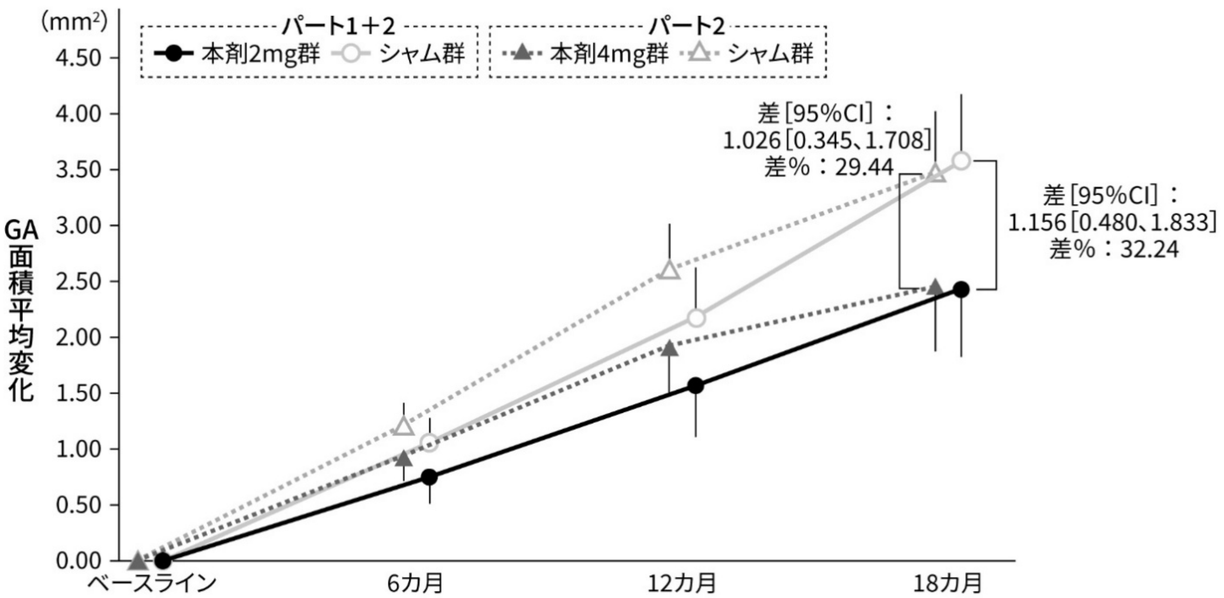
有効性

追加評価項目：FAFにより測定したベースラインから18カ月時点までのGA面積（観察データ）の平均変化

18カ月時点までのGA面積(観察データ)の平均変化は本剤2mg群で2.431mm²、シャム群で3.587mm²、本剤4mg群で2.460mm²、シャム群で3.486mm²であった※。

※ 検定は実施していない。

ベースラインからのGA面積（観察データ）の平均変化（ITT解析対象集団）



各時点の GA 面積及びベースラインからの平均変化（観察データ：mm²）

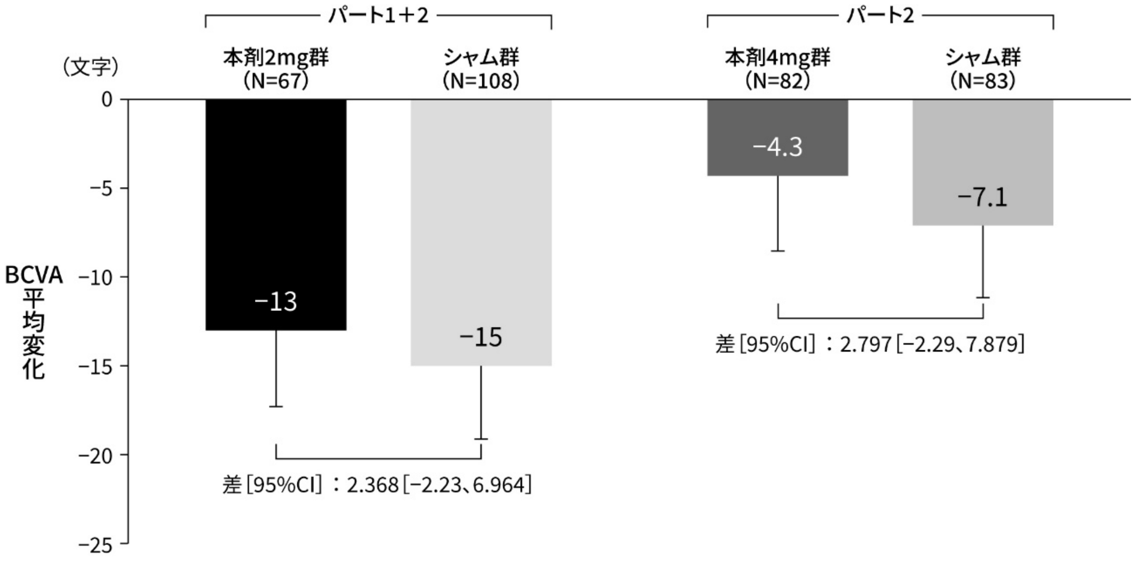
			ベースライン	6 カ月	12 カ月	18 カ月
パート1＋2	本剤 2mg 群(N=67)	n	67	58	49	41
		GA 面積	7.335	8.188	9.625	9.710
		平均変化	－	0.738±0.228	1.564±0.451	2.431±0.609
	シャム群 (N=110)	n	110	92	90	78
		GA 面積	7.419	8.717	10.237	11.339
		平均変化	－	1.056±0.223	2.181±0.438	3.587±0.588
パート2	本剤 4mg 群(N=83)	n	82	63	55	45
		GA 面積	7.902	9.138	10.090	10.309
		平均変化	－	0.928±0.210	1.924±0.428	2.460±0.565
	シャム群 (N=84)	n	84	73	72	64
		GA 面積	7.446	8.833	10.392	11.424
		平均変化	－	1.214±0.199	2.610±0.408	3.486±0.534

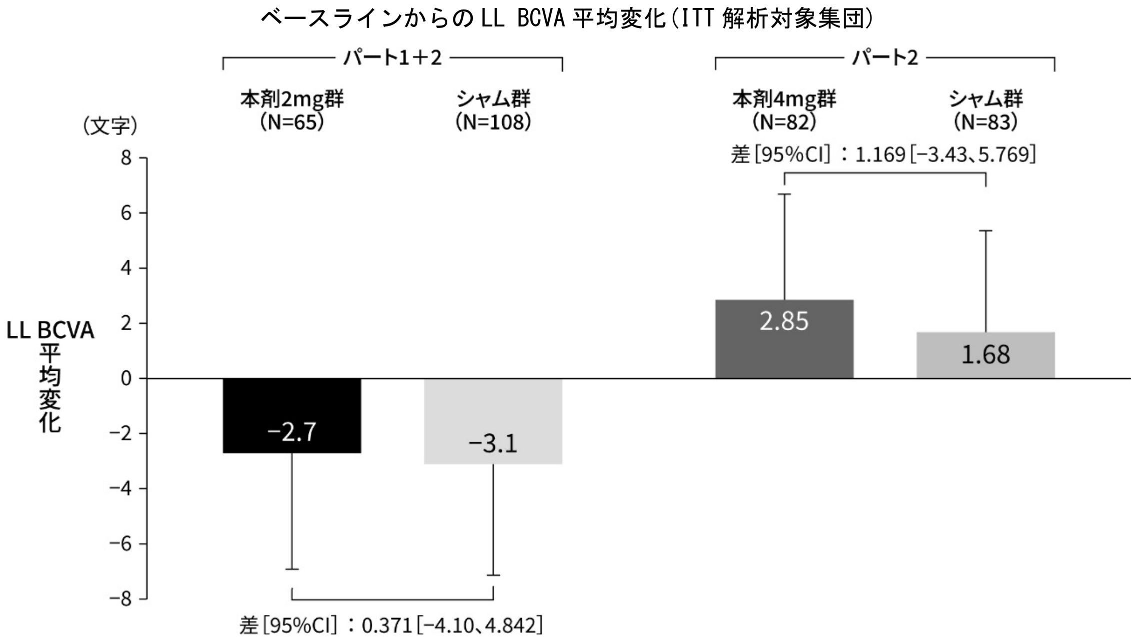
平均変化：最小二乗平均±標準誤差、各時点の GA 面積：平均値
MMRM(調整因子：ベースラインの視力、ベースラインの GA 面積、GA 接合部 FAF パターン、治療、時点、試験パート(2mg 群のみ)、治療と時点の交互作用、試験パートと時点の交互作用(2mg 群のみ)、層別因子と時点の交互作用)

追加評価項目：ベースラインから 18 カ月時点までの BCVA、LL BCVA(ETDRS)の平均変化

18 カ月時点までの BCVA の平均変化の群間差［95%CI］は、本剤 2mg 群とシャム群で 2.368［-2.23、6.964］文字、本剤 4mg 群とシャム群で 2.797［-2.29、7.879］文字であった※。
18 カ月時点までの LL BCVA の平均変化の群間差［95%CI］は、本剤 2mg 群とシャム群で 0.371［-4.10、4.842］文字、本剤 4mg 群とシャム群で 1.169［-3.43、5.769］文字であった※。
※ 検定は実施していない。

ベースラインからの BCVA 平均変化（ITT 解析対象集団）





最小二乗平均±標準誤差
MMRM(調整因子：ベースラインの視力、ベースラインのGA面積、GA接合部FAFパターン、治療、時点、試験パート(2mg群のみ)、治療と時点の交互作用、試験パートと時点の交互作用(2mg群のみ)、層別因子と時点の交互作用)

安全性

副作用（安全性解析対象集団）＜MedDRA/J v.24.1＞※1

18 カ月時点までに、治験薬との関連性がある有害事象は認められなかった。投与手技との関連性がある有害事象は、本剤群では176例中74例(42.0%)、シャム群※2では110例中26例(23.6%)に認められた。主な投与手技との関連性がある有害事象(発現割合5%以上)は、本剤群で結膜出血38例(21.6%)、眼圧上昇20例(11.4%)、結膜充血11例(6.3%)、眼痛9例(5.1%)、シャム群で結膜出血13例(11.8%)、点状角膜炎7例(6.4%)であった。
本試験の18カ月時点までに死亡を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

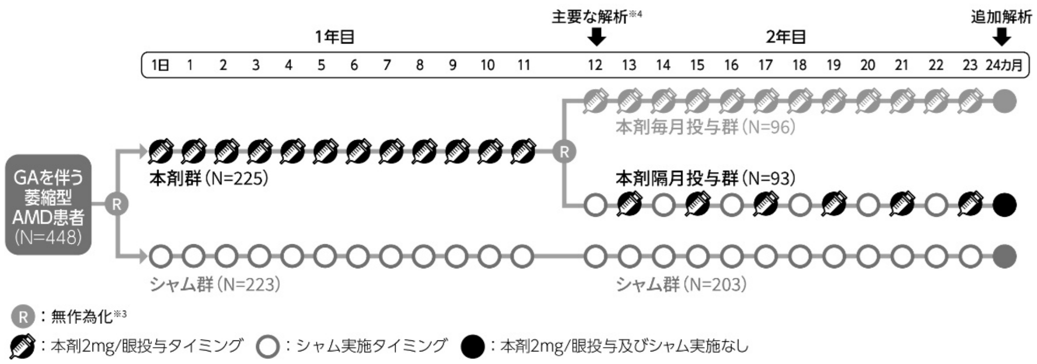
※1 本試験における副作用は治験薬(シャム含む)又は投与手技との関連性がある有害事象である。
※2 注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］（GATHER 2 試験）＜海外データ＞[14, 21, 32～41]

目的	地図状萎縮(GA)を伴う萎縮型加齢黄斑変性(AMD)患者に本剤を硝子体内投与した際の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、シャム※1 対照
対象	GA を伴う萎縮型 AMD と診断された 50 歳以上の男女の患者 448 例(本剤群：225 例、シャム群：223 例)
主な選択基準(被験眼に適応)	・GA を伴う萎縮型 AMD 患者で、GA が中心窩の最も中心の部位である中心点を含まない。 ・眼底自発蛍光法(FAF)で測定したスクリーニング時の GA 総面積が $2.5mm^2$ 以上 $17.5mm^2$ 以下(1 ディスク面積以上 7 ディスク面積以下) ・複数の GA が認められる場合、少なくとも一つの GA 面積が $1.25mm^2$(0.5 ディスク面積)以上 ・中心窩の中心点から半径 1.5mm 以内に GA が存在する。 ・萎縮部位の全体像が写真撮影可能な状態 ・被験眼の最高矯正視力(BCVA)が 20/25 から 20/320 の範囲内 ・両眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で、高品質の立体眼底写真撮影や FAF を含む画像撮影が可能 ・被験眼の眼圧が 21mmHg 以下
主な除外基準(被験眼に適応)	・いずれかの眼に脈絡膜血管新生が認められる場合。試験実施中、いずれかの眼に脈絡膜血管新生が発現した場合、プロトコルの規定に従うこと※2。 ・いずれかの眼に AMD 以外の疾患に伴う GA が認められる場合 ・いずれかの眼に AMD の治療又は硝子体内治療を受けていた場合。ただしビタミンやミネラルの経口サプリメントは除く。 ・試験期間中に進行して中心視野に影響を与えるか交絡因子となる可能性のある症状が被験眼にある場合 ・水晶体、網膜、視神経に毒性のあることが分かっている眼科治療薬又は非眼科治療薬を併用している場合 ・眼内炎症、黄斑円孔、病的近視、網膜上膜、著しい硝子体黄斑牽引の証跡、硝子体出血、硝子体無水晶体眼が存在する場合 ・特発性又は自己免疫性のぶどう膜炎をいずれかの眼に有する又はこれらの既往がある場合 ・視力や毒性評価、眼底写真、FAF の妨げとなり得る白内障を含む著しい中間透光体混濁が存在する場合。試験期間中に被験眼に白内障手術が必要になる可能性がある患者は組み入れないこと。 ・病的近視や眼ヒストプラズマ症候群、網膜色素線条症、脈絡膜破裂、多巣性脈絡膜炎など脈絡膜血管新生のほかの原因が存在する場合 ・試験登録から 3 カ月以内に眼内手術又は熱レーザーを受けた場合。適応症にかかわらず、黄斑領域に熱レーザーを過去に受けた場合 ・試験登録から 12 週間以内に眼又は眼周囲に感染症(眼瞼炎を含む)又は眼表面の炎症が起きた場合 ・次のいずれかの処置を過去に受けた場合：後部硝子体切除、濾過手術(線維柱帯切除など)、緑内障ドレナージ装置留置、角膜移植、網膜剥離 ・いずれかの眼に糖尿病網膜症の兆候がある場合
投与方法	患者を本剤群又はシャム群に無作為に割り付け、本剤 2mg/眼の硝子体内投与又はシャムを毎月 1 回 12 カ月間実施した。ベースラインの視力、ベースラインの GA 面積、GA 接合部 FAF パターン、実施施設を層別因子※3 として無作為化が行われた。 12 カ月時点で、本剤群の患者を、初回と同様の層別因子※3 を用いて本剤毎月投与群と本剤隔月投与群に再度無作為に割り付けた。本剤毎月投与群は毎月、本剤隔月投与群は隔月で本剤 2mg/眼を硝子体内投与した。本剤隔月投与群においては、本剤を投与しない月はシャムを実施した。

投与方法 (つづき)	
評価項目・ 解析計画	有効性 主要評価項目 ●FAF により測定したベースラインから 12 カ月までの GA 面積(平方根変換)の変化から推定した平均成長速度(傾き)［検証項目］ 調整因子(表)をモデルに組み込んだ MMRM を用いて、本剤群とシャム群を有意水準 0.05(両側)で比較した。 ●FAF により測定したベースラインから 12 カ月までの GA 面積(観察データ)の変化から推定した平均成長速度(傾き) 平方根変換データと同様の方法を用いて解析した。 補足的評価項目 ●ベースラインから 12 カ月時点までの BCVA、低輝度(LL)BCVA(ETDRS)の平均変化 調整因子(表)をモデルに組み込んだ MMRM を用いて、本剤群とシャム群を探索的に比較した。 追加評価項目(24 カ月) 主要評価項目(検証項目)が検証された場合、以下の階層的検定を実施した。 有意水準は 0.05(両側)とした。 ①FAF により測定したベースラインから 24 カ月までの GA 面積(観察データ)の変化から推定した平均成長速度(傾き)＜本剤毎月投与群＞ 調整因子(表)をモデルに組み込んだ MMRM を用いて、本剤毎月投与群とシャム群を比較した。 ②ベースラインから 24 カ月の間に持続性視力喪失(ETDRS 15 文字以上の喪失が 2 回以上の連続した来院で認められた場合と定義)に至るまでの時間 Kaplan-Meier 法と Cox 比例ハザードモデルによりハザード比とその 95%CI を算出し、ログランク検定を用いて本剤群とシャム群を比較した。 ③FAF により測定したベースラインから 24 カ月までの GA 面積(観察データ)の変化から推定した平均成長速度(傾き)＜本剤隔月投与群＞ 調整因子(表)をモデルに組み込んだ MMRM を用いて、本剤隔月投与群とシャム群を比較した。 ④ベースラインから 24 カ月時点までの BCVA(ETDRS)の平均変化 ⑤ベースラインから 24 カ月時点までの LL BCVA(ETDRS)の平均変化 ⑥ベースラインから 24 カ月時点までの Visual Function Questionnaire(VFQ)-25 総合スコアの平均変化 調整因子(表)をモデルに組み込んだ MMRM を用いて、本剤群とシャム群を比較した(④～⑥)。

評価項目・解析計画(つづき)

表　モデルに組み込んだ調整因子(●)

因子	12 カ月		24 カ月	
	GA 面積の平均成長速度	BCVA、LL BCVA の平均変化	GA 面積の平均成長速度	BCVA、LL BCVA 及び VFQ-25 総合スコアの平均変化
ベースラインの視力(ETDRS) (＜50 文字　又は　≧50 文字)	●	●		
ベースラインの GA 面積 (<4 ディスク面積 又は ≧4 ディスク面積)		●		
GA 接合部 FAF パターン (なし/限局的　又は　バンド状/拡散的)	●	●		
治療	●	●	●	●
時間	●		●	
時点		●		●
ベースラインの視力と時間の交互作用	●			
GA 接合部 FAF パターンと時間の交互作用	●			
治療と時間の交互作用	●		●	
治療と時点の交互作用		●		●
層別因子と時点の交互作用		●		

サブグループ解析

●FAF により測定したベースラインから 12 カ月までの GA 面積（平方根変換）の変化から推定した平均成長速度（傾き）

●FAF により測定したベースラインから 24 カ月までの GA 面積（観察データ）の変化から推定した平均成長速度（傾き）

本試験は、治療とサブグループの交互作用の存在を検証できる規模ではないが、本剤群とシャム群の治療効果を以下の因子で層別化して探索的に検討することが事前に計画され、実施された。

ベースラインの視力(ETDRS) (＜50 文字　又は　≧50 文字)、ベースラインの GA 面積(<4 ディスク面積　又は　≧4 ディスク面積)、GA 接合部 FAF パターン(なし/限局的　又は　バンド状/拡散的)、年齢(75 歳未満、75 歳以上)、性別(男性又は女性)、人種(アメリカ・アラスカ先住民、黒人・アフリカ系アメリカ人、アジア人、ハワイ先住民・太平洋諸島人、白人、その他)及び民族(ヒスパニック系・ラテン系又は非ヒスパニック系・非ラテン系)

安全性

●副作用　ほか

有効性は以下 2 件の解析対象集団を対象に検討した。

・Intent-To-Treat(ITT)解析対象集団：少なくとも 1 回の治験手技を受けた全ての無作為化された患者集団(本剤群あるいはシャム群)

・再無作為化解析対象集団(24 カ月時点のみ)：12 カ月時点で再無作為化された本剤 2 群(毎月投与群・隔月投与群)、あるいは 12 カ月以降もシャムが実施された群(いずれの群も 1 年目で中止した患者は除外)

安全性は以下 2 件の解析対象集団を対象に検討した。

・安全性解析対象集団：少なくとも 1 回の治験手技を受けた全ての患者集団(本剤群あるいはシャム群)

・再無作為化解析対象集団(24 カ月時点のみ)：上記

※1 注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。

※2 試験実施中、脈絡膜血管新生が発現した場合、ラニビズマブ又はアフリベルセプトとの併用治療を可能とした。

※3 ベースラインの視力(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study：ETDRS) (＜50 文字　又は　≧50 文字)、ベースラインの GA 面積(<4 ディスク面積　又は　≧4 ディスク面積)、GA 接合部 FAF パターン(なし/限局的　又は　バンド状/拡散的)、実施施設の層別化情報を基に無作為化した。

※4 2 年目の投与 12 カ月時点の治験薬の投与は、主要評価項目に関わるデータの収集及び本剤群の再無作為化後に行われた。

［試験結果］

【12 カ月の結果】

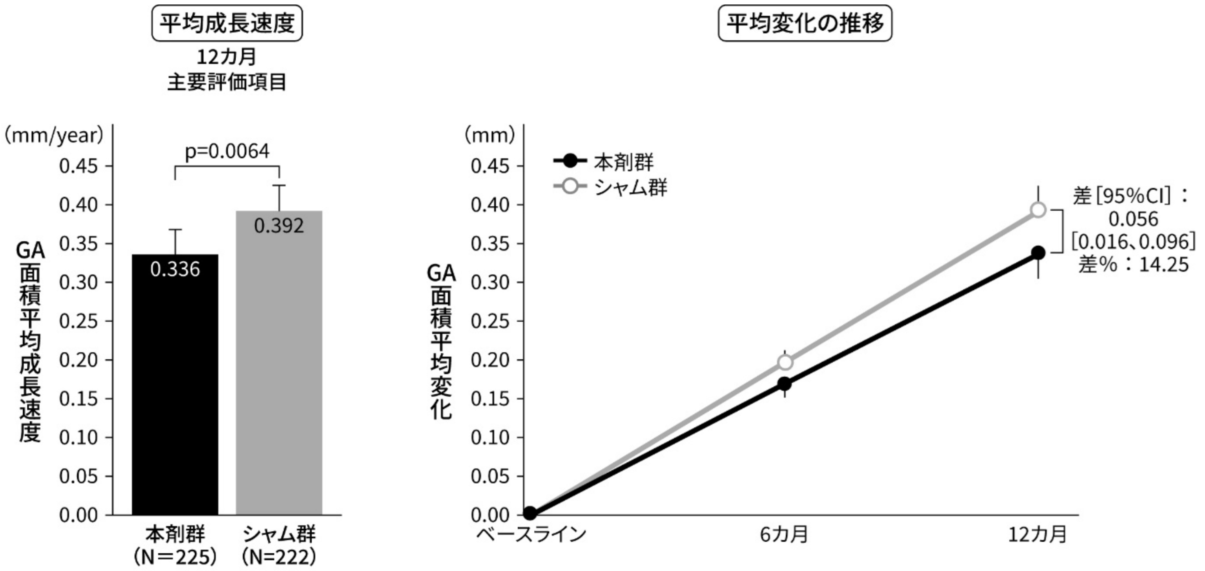
<u>有効性</u>

主要評価項目：FAF により測定したベースラインから 12 カ月までの GA 面積（平方根変換）の変化から推定した平均成長速度（傾き）［検証結果］

本剤群における 12 カ月時点の GA 面積(平方根変換)の平均成長速度は、シャム群より 0.056mm/year 有意に遅延し、本剤のシャムに対する優越性が検証された(p=0.0064※、14.25％抑制)。

※ 有意水準：0.05(両側)

GA 面積（平方根変換）平均成長速度（ITT 解析対象集団）



各時点の GA 面積及びベースラインからの平均変化（平方根変換：mm）

		ベースライン	6 カ月	12 カ月
本剤群 (N=225)	n	225	204	181
	GA 面積	2.641	2.839	2.991
	平均変化	−	0.168±0.016	0.336±0.032
シャム群 (N=222)	n	222	206	186
	GA 面積	2.707	2.950	3.112
	平均変化	−	0.196±0.016	0.392±0.033

平均成長速度、平均変化：最小二乗平均±標準誤差、各時点の GA 面積：平均値

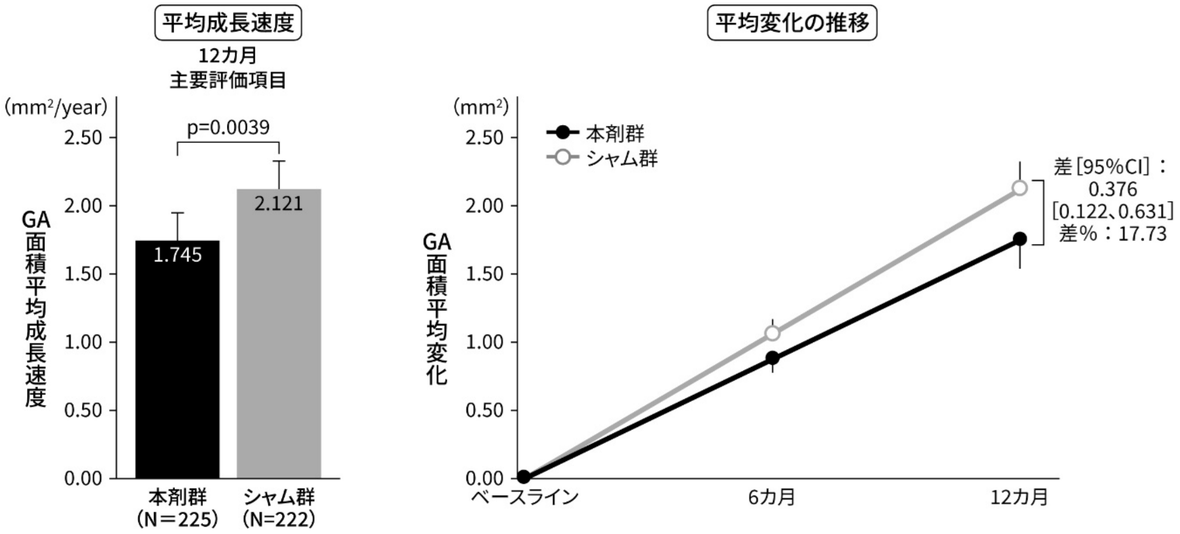
MMRM(調整因子：ベースラインの視力、GA 接合部 FAF パターン、治療、時間又は時点、ベースラインの視力と時間又は時点の交互作用、GA 接合部 FAF パターンと時間又は時点の交互作用、治療と時間又は時点の交互作用)、有意水準：0.05(両側)

主要評価項目:FAFにより測定したベースラインから12カ月までのGA面積(観察データ)の変化から推定した平均成長速度(傾き)

観察データの解析でも平方根変換データと同様に、本剤群における12カ月時点のGA面積の変化から推定した平均成長速度は、シャム群より0.376mm²/year有意に遅延した(p=0.0039※、17.73%抑制)。

※ 有意水準:0.05(両側)

GA面積(観察データ)平均成長速度(ITT解析対象集団)



各時点のGA面積及びベースラインからの平均変化(観察データ:mm²)

		ベースライン	6カ月	12カ月
本剤群 (N=225)	n	225	204	181
	GA面積	7.484	8.568	9.461
	平均変化	−	0.873±0.101	1.745±0.202
シャム群 (N=222)	n	222	206	186
	GA面積	7.811	9.181	10.190
	平均変化	−	1.061±0.104	2.121±0.207

平均成長速度、平均変化:最小二乗平均±標準誤差、各時点のGA面積:平均値

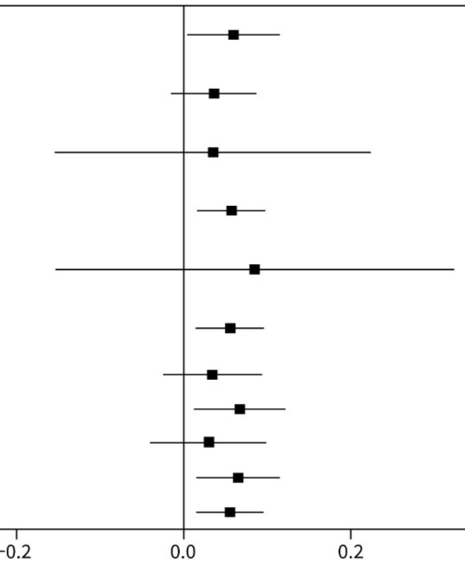
MMRM(調整因子:ベースラインの視力、GA接合部FAFパターン、治療、時間又は時点、ベースラインの視力と時間又は時点の交互作用、GA接合部FAFパターンと時間又は時点の交互作用、治療と時間又は時点の交互作用)、有意水準:0.05(両側)

サブグループ解析：FAFにより測定したベースラインから12カ月までのGA面積（平方根変換）の変化から推定した平均成長速度（傾き）

事前に設定した層別因子によるサブグループ解析において、12カ月時点のGA面積(平方根変換)の平均成長速度の本剤群とシャム群の最小二乗平均の差の点推定値は下記記載データにおいて0.0を超えていた※。

層別因子別GA面積（平方根変換）平均成長速度（ITT解析対象集団）

サブグループ	本剤群 n	本剤群 最小二乗平均 (mm/year)	シャム群 n	シャム群 最小二乗平均 (mm/year)	差：最小二乗平均[95%CI]
ベースラインのGA面積＜4ディスク面積	142	0.34	139	0.40	0.060[0.004、0.116]
ベースラインのGA面積≧4ディスク面積	83	0.55	83	0.58	0.036[−0.015、0.088]
ベースラインの視力（ETDRS）＜50文字	15	0.32	13	0.36	0.036[−0.154、0.226]
ベースラインの視力（ETDRS）≧50文字	210	0.32	209	0.37	0.058[0.016、0.099]
GA接合部FAFパターンなし/限局的	12	0.26	9	0.34	0.085[−0.154、0.325]
GA接合部FAFパターンバンド状/拡散的	213	0.39	213	0.45	0.056[0.015、0.097]
75歳未満	91	0.32	85	0.35	0.035[−0.024、0.094]
75歳以上	134	0.35	137	0.42	0.068[0.013、0.122]
男性	71	0.27	66	0.30	0.031[−0.039、0.101]
女性	154	0.35	156	0.42	0.066[0.016、0.115]
全体	225	0.34	222	0.39	0.056[0.016、0.096]



MMRM(共変量：各層別因子)
※ 人種、民族に関する解析結果は承認申請資料に記載されていない。

安全性

副作用（安全性解析対象集団）＜MedDRA/J v.24.1＞※1

有効性の主要評価項目の評価期間である12カ月時点までに、治験薬との関連性がある有害事象は本剤群では225例中4例(1.8%)、シャム群※2では222例中2例(0.9%)に認められた。投与手技との関連性がある有害事象は、本剤群では64例(28.4%)、シャム群では43例(19.4%)に認められた。治験薬との関連性がある有害事象は、全例(本剤群：4例、シャム群：2例)が脈絡膜血管新生であったが、シャム群の1例は網膜出血も併せて認められた。主な投与手技との関連性がある有害事象(発現割合 5%以上)は、本剤群で結膜出血25例(11.1%)、眼圧上昇17例(7.6%)、シャム群で結膜出血16例(7.2%)、結膜充血12例(5.4%)、点状角膜炎11例(5.0%)であった。

12カ月時点までに、治験薬との関連性がある重篤な有害事象として、本剤群で脈絡膜血管新生が1例認められた。投与手技との関連性がある重篤な有害事象は認められなかった。

12カ月時点までに、治験薬との関連性がある投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与手技との関連性がある投与中止に至った有害事象として、本剤群で硝子体剥離、眼圧上昇各1例が認められた。

本試験の12カ月時点までに死亡に至った副作用は認められなかった。

※1 本試験における副作用は治験薬(シャム含む)又は投与手技との関連性がある有害事象である。

※2 注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。

【24 カ月の結果】

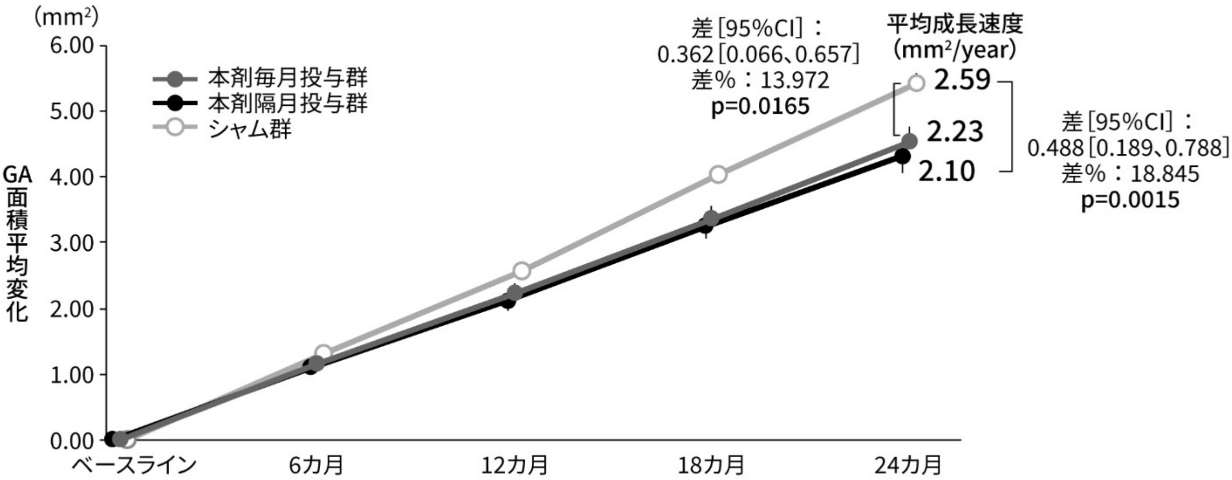
有効性

追加評価項目：FAF により測定したベースラインから 24 カ月までの GA 面積(観察データ)の変化から推定した平均成長速度(傾き)

本剤毎月投与群における 24 カ月時点の GA 面積(観察データ)の平均成長速度は、シャム群より 0.362mm²/year 有意に遅延した(p=0.0165※、13.972％抑制)。また、本剤隔月投与群における 24 カ月時点の GA 面積(観察データ)の平均成長速度は、シャム群より 0.488mm²/year 有意に遅延した(p=0.0015※、18.845％抑制)。

※ 有意水準：0.05(両側)

GA 面積(観察データ)平均成長速度(再無作為化解析対象集団)



各時点の GA 面積及びベースラインからの平均変化(観察データ：mm²)

		ベースライン	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月
本剤 毎月投与群 (N=96)	n	96	92	89	74	81
	GA 面積	7.240	8.392	9.282	10.369	11.818
	平均変化	－	1.150±0.082	2.211±0.142	3.355±0.206	4.521±0.259
本剤 隔月投与群 (N=93)	n	93	91	86	76	73
	GA 面積	7.341	8.443	9.514	10.341	11.445
	平均変化	－	1.100±0.084	2.118±0.144	3.260±0.208	4.312±0.262
シャム群 (N=203)	n	203	195	187	175	166
	GA 面積	7.776	9.169	10.164	11.424	12.780
	平均変化	－	1.314±0.057	2.560±0.098	4.037±0.141	5.416±0.178

平均成長速度：最小二乗平均、平均変化：最小二乗平均±標準誤差、各時点の GA 面積：平均値

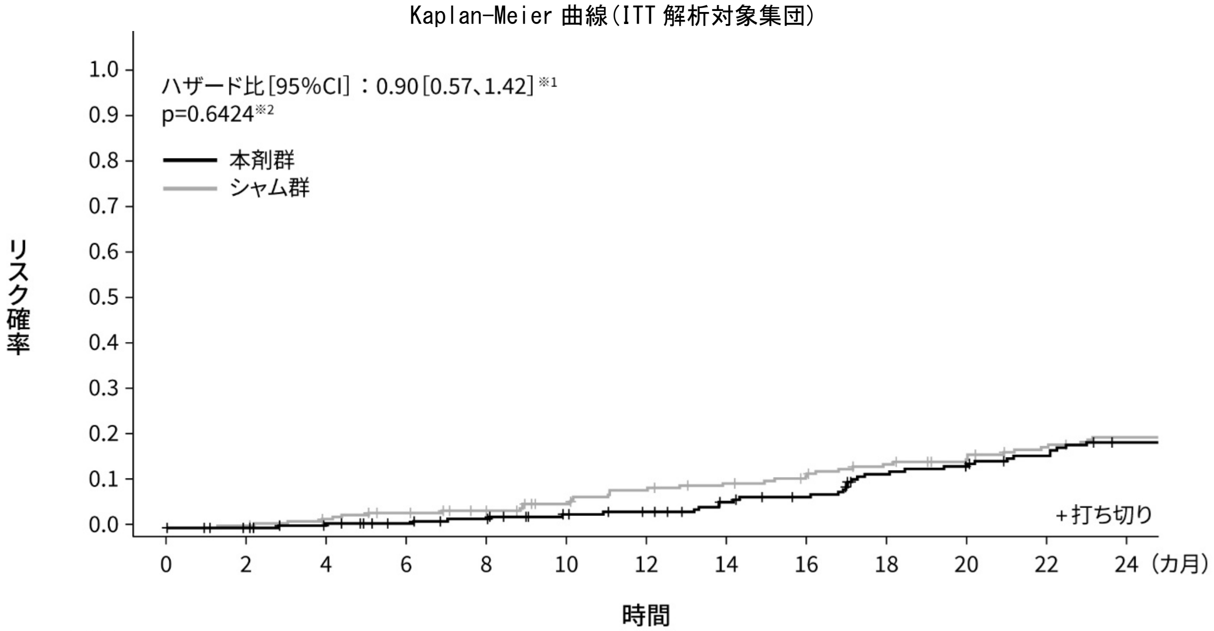
MMRM(調整因子：治療、時間又は時点、治療と時間又は時点の交互作用)、有意水準：0.05(両側)

追加評価項目：ベースラインから 24 カ月の間に持続性視力喪失(ETDRS 15 文字以上)に至るまでの時間

24 カ月までに 2 回以上連続して来院したときの BCVA がベースラインよりも ETDRS 15 文字以上喪失した場合を「持続性視力喪失」と定義したとき、持続性視力喪失に至るまでの時間の本剤群とシャム群とのハザード比［95%CI］は 0.90［0.57、1.42］であり、有意差が認められなかった(p=0.6424※1)。

※1 有意水準：0.05(両側)

持続性視力喪失(ETDRS 15 文字以上)に至るまでの時間
Kaplan-Meier 曲線(ITT 解析対象集団)



At risk数													
本剤群	225	219	214	207	203	194	189	179	174	161	158	149	142
シャム群	222	220	215	209	203	195	188	183	179	171	166	157	152

※1 Cox 比例ハザードモデル、※2 ログランク検定、有意水準：0.05(両側)

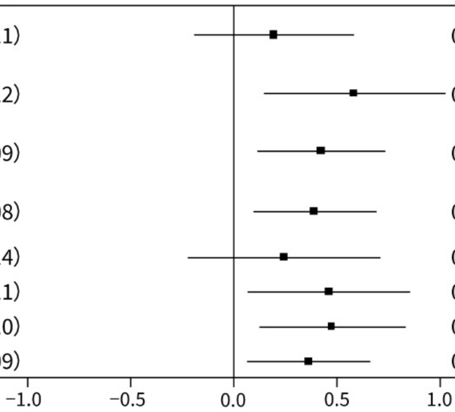
サブグループ解析：FAF により測定したベースラインから 24 カ月までの GA 面積の変化(観察データ)から推定した平均成長速度(傾き)

事前に設定した層別因子によるサブグループ解析において、24 カ月時点の GA 面積(観察データ)の平均成長速度の本剤毎月投与群及び隔月投与群とシャム群の最小二乗平均の差の点推定値は下記記載データにおいて 0.0 を超えていた※。

層別因子別 GA 面積（観察データ）平均成長速度（再無作為化解析対象集団）

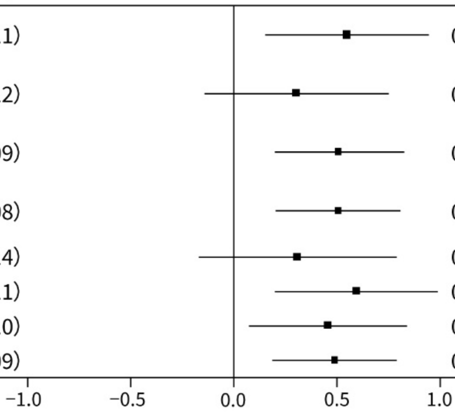
本剤毎月投与群

サブグループ	本剤毎月投与群 n	本剤毎月投与群 最小二乗平均(SE) (mm²/year)	シャム群 n	シャム群 最小二乗平均(SE) (mm²/year)	差：最小二乗平均[95%CI]
ベースラインのGA面積＜4ディスク面積	62	2.23(0.16)	129	2.43(0.11)	0.197[−0.189、0.583]
ベースラインのGA面積≧4ディスク面積	34	2.22(0.18)	74	2.80(0.12)	0.584[0.148、1.020]
ベースラインの視力(ETDRS)≧50文字	89	2.18(0.13)	192	2.61(0.09)	0.426[0.120、0.732]
GA接合部FAFパターンバンド状/拡散的	90	2.25(0.13)	196	2.64(0.08)	0.392[0.095、0.690]
75歳未満	41	2.25(0.19)	78	2.49(0.14)	0.245[−0.220、0.710]
75歳以上	55	2.18(0.17)	125	2.64(0.11)	0.462[0.071、0.853]
女性	70	2.22(0.15)	144	2.70(0.10)	0.479[0.126、0.832]
全体	96	2.23(0.12)	203	2.59(0.09)	0.362[0.066、0.657]



本剤隔月投与群

サブグループ	本剤隔月投与群 n	本剤隔月投与群 最小二乗平均(SE) (mm²/year)	シャム群 n	シャム群 最小二乗平均(SE) (mm²/year)	差：最小二乗平均[95%CI]
ベースラインのGA面積＜4ディスク面積	59	1.88(0.16)	129	2.43(0.11)	0.550[0.158、0.942]
ベースラインのGA面積≧4ディスク面積	34	2.50(0.19)	74	2.80(0.12)	0.306[−0.137、0.748]
ベースラインの視力(ETDRS)≧50文字	87	2.10(0.13)	192	2.61(0.09)	0.510[0.201、0.819]
GA接合部FAFパターンバンド状/拡散的	89	2.13(0.13)	196	2.64(0.08)	0.506[0.207、0.805]
75歳未満	39	2.18(0.20)	78	2.49(0.14)	0.310[−0.166、0.785]
75歳以上	54	2.05(0.17)	125	2.64(0.11)	0.593[0.198、0.987]
女性	58	2.24(0.16)	144	2.70(0.10)	0.456[0.079、0.833]
全体	93	2.10(0.13)	203	2.59(0.09)	0.488[0.189、0.788]



SE：標準誤差

MMRM(共変量：各層別因子)

※ 人種、民族、ベースラインの視力(ETDRS)<50 文字、GA 接合部 FAF パターン：なし/限局的、男性に関してはそれぞれ症例数が 25 例に満たなかったので解析していない。

安全性

副作用(安全性解析対象集団)＜MedDRA/J v.24.1＞※1

24 カ月時点までに、治験薬との関連性がある有害事象は本剤群では 225 例中 7 例(3.1%)、シャム群※2では222例中2例(0.9%)に認められた。投与手技との関連性がある有害事象は、本剤群では84例(37.3%)、シャム群では 47 例(21.2%)に認められた。治験薬との関連性がある有害事象は、全例(本剤群：7 例、シャム群：2 例)が脈絡膜血管新生であったが、シャム群の 1 例は網膜出血も併せて認められた。主な投与手技との関連性がある有害事象(発現割合 5%以上)は、本剤群で結膜出血 34 例(15.1%)、眼圧上昇 27 例(12.0%)、眼痛 13 例(5.8%)、結膜充血 12 例(5.3%)、シャム群で結膜出血 19 例(8.6%)、結膜充血 14 例(6.3%)、点状角膜炎 11 例(5.0%)であった。

24 カ月時点までに、治験薬との関連性がある重篤な有害事象として本剤群で脈絡膜血管新生が 1 例、投与手技との関連性がある重篤な有害事象として本剤群で眼内炎が 1 例認められた。

24 カ月時点までに、治験薬との関連性がある投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与手技との関連性がある投与中止に至った有害事象として、本剤群で硝子体剥離、眼圧上昇各 1 例が認められた。

本試験の 24 カ月時点までに死亡に至った副作用は認められなかった。

副作用(再無作為化解析対象集団)＜MedDRA/J v.24.1＞

24 カ月時点までに、副作用は、本剤毎月投与群では 96 例中 39 例(40.6%)、本剤隔月投与群では 93 例中 33 例(35.5%)、シャム群※2では 203 例中 43 例(21.2%)に認められた。なお、このうち、2 年目に発現した副作用は、本剤毎月投与群では 27 例(28.1%)、本剤隔月投与群では 21 例(22.6%)、シャム群では 13 例(6.4%)であった。

※1 本試験における副作用は治験薬(シャム含む)又は投与手技との関連性がある有害事象である。

※2 注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。

【12 カ月及び 24 カ月の追加解析】

有効性

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

12 カ月及び 24 カ月時点の有効性の解析結果

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

※1 MMRM(調整因子：投与群、時間、ベースラインの視力(ETDRS ＜50 文字 又は ≧50 文字)、GA 接合部 FAF パターン(なし/限局的 又は 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 接合部 FAF パターンと時間の交互作用)

※2 最小二乗平均±標準誤差

※3 本剤群－シャム群

※4 有意水準：0.05(両側)

投与後 12 カ月時点及び 24 カ月時点の BCVA のベースラインからの変化量の結果は以下のとおりであり、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。

各評価時点における BCVA のベースラインからの変化量(MMRM)※1

評価時点	投与群	N	変化量(ETDRS 文字)※2	群間差※3 [95%CI](ETDRS 文字)
12 カ月	シャム群	198	0.94±1.51	−
	本剤 2mg 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 2mg 毎月投与群	89	−5.48±2.75	−2.36 [−6.10、1.37]
	本剤 2mg 隔月投与群	83	−2.34±2.84	0.77 [−3.02、4.56]

※1 MMRM(調整因子：投与群、時点、ベースラインの視力(ETDRS ＜50 文字 又は ≧50 文字)、ベースラインの GA 面積(<4 ディスク面積 又は ≧4 ディスク面積)、GA 接合部 FAF パターン(なし/限局的 又は 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 接合部 FAF パターンと時点の交互作用)
※2 最小二乗平均±標準誤差
※3 本剤群－シャム群

GA の中心窩への拡大が認められた患者では、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。

GA の中心窩への拡大の有無別※1での持続性視力喪失(ETDRS 15 文字以上)※2の
イベント発生割合及びハザード比(ITT 解析対象集団)

評価時点	GA の中心窩への拡大※1	投与群	イベント発生割合※3	ハザード比[95%CI]※4
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	−
		本剤群	1/13 (7.7)	＞1※5
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]

※1 各評価時点において、FAF 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。
※2 2 回以上の連続した来院における 15 文字以上の BCVA の低下と定義した。
※3 該当例数/評価例数(%)
※4 本剤群/シャム群
※5 本剤群で 1 イベント、シャム群でイベントなし。
Cox 比例ハザードモデル

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 2mg/0.1mL(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。

2）安全性試験
該当資料なし

（5）患者・病態別試験
該当資料なし

（6）治療的使用
1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
① 地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性を有する日本国内の被験者を対象に本剤を硝子体内投与したときの安全性を評価する第Ⅲ/Ⅳ相、多施設共同、単群臨床試験(3021-CL-3001 試験)（実施中※）
日本人に本剤を硝子体内投与した際の安全性データを評価し、使用成績を取得する。
② 製造販売後調査(計画中)
地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性患者における、本剤の使用実態下での脈絡膜血管新生の発現状況を把握する。
③ 海外第Ⅲ相試験［ISEE2009］（実施中※）
海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］試験を本剤又はシャムのいずれかの群で投与 24 カ月まで完了した患者に対して、本剤を毎月投与した際の長期投与時の安全性を評価する。

※ 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

（7）その他
該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

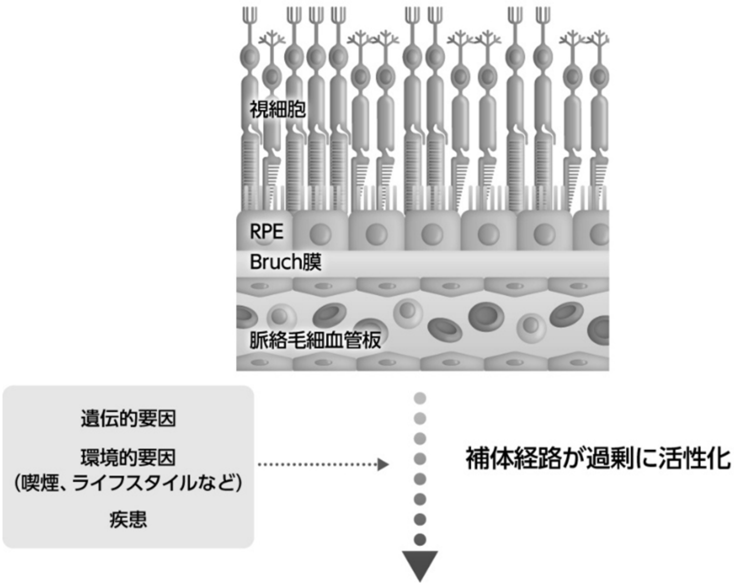
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

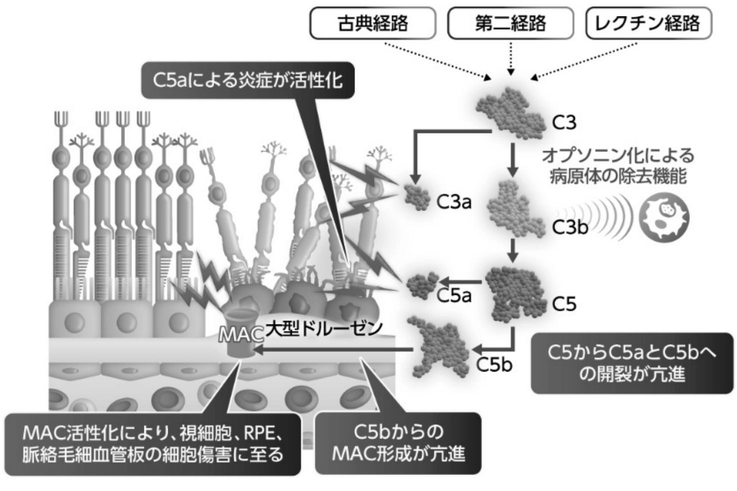
萎縮型加齢黄斑変性(AMD)における地図状萎縮(GA)の病因には補体経路の調節障害が関係することが知られており、補体経路の最終段階に位置する補体第 5 成分(C5)は、GA における炎症の重要なメディエーターと考えられている[6)]。補体経路が活性化すると、C5 は C5a と C5b に開裂し、C5a は網膜における炎症反応を、C5b は膜侵襲複合体(MAC)を形成し網膜細胞死をそれぞれ引き起こす[6~9)]。

GA を伴う萎縮型 AMD における補体経路の活性化[6~9、42)]

GA を伴う萎縮型 AMD 発症前



GA を伴う萎縮型 AMD の発症

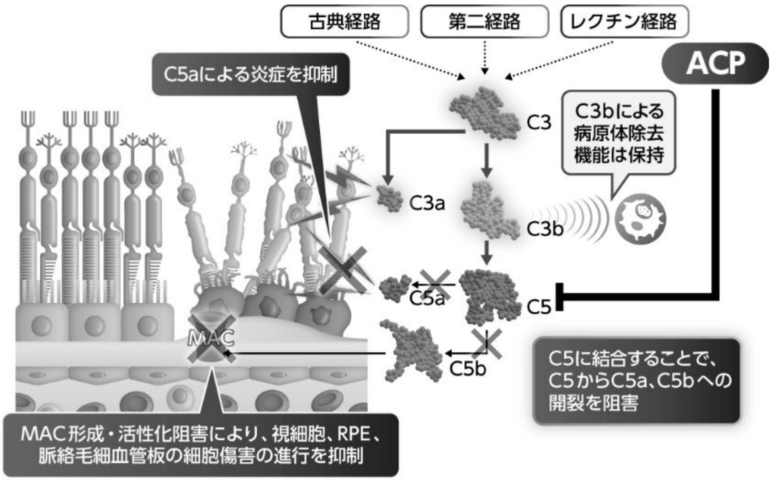


RPE：網膜色素上皮

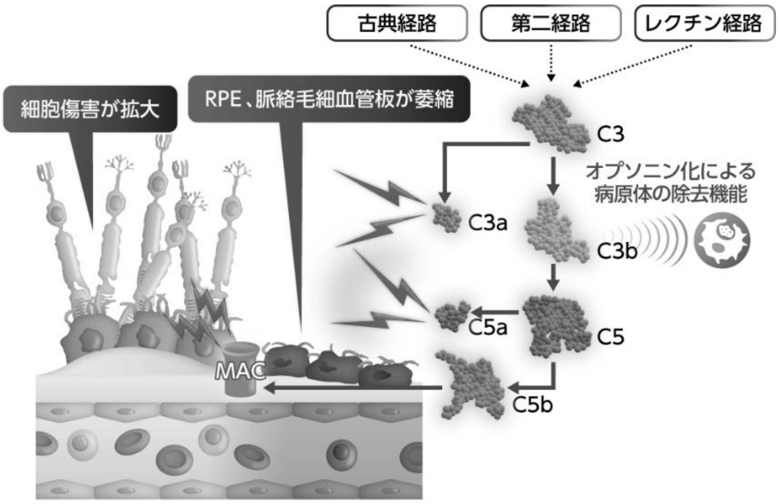
アバシンカプタド ペゴル(ACP)は、C5 に高い親和性と選択性で結合し、補体経路の活性化を阻害する[11、42]。ACP はこの作用により、網膜の炎症及び MAC 形成を抑制することで、萎縮型 AMD における GA の進行抑制効果を示すと考えられる。

GA を伴う萎縮型 AMD における ACP の想定作用機序[10,11]

ACP 存在下(想定作用機序)



ACP 非存在下

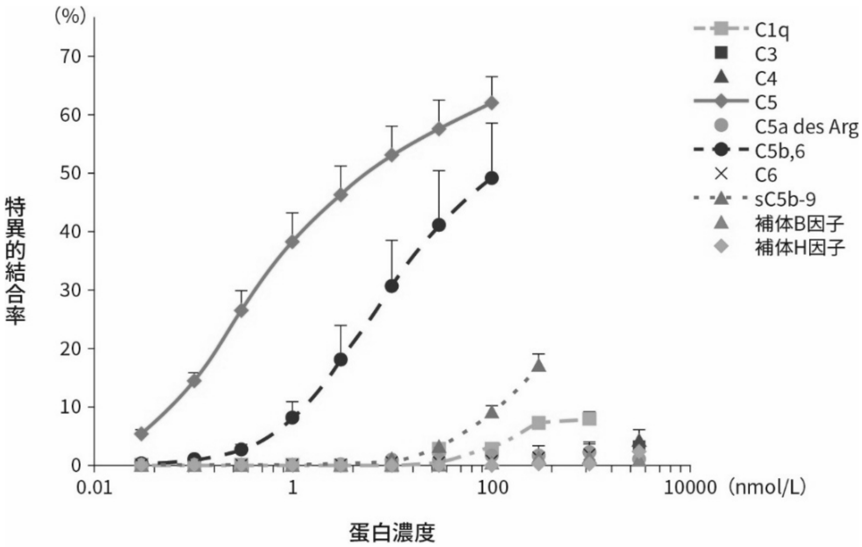


（2）薬効を裏付ける試験成績

1）C5 に対する親和性及び選択性[10)]

5'末端にヒドロキシル基を持つアバシンカプタド　ペゴル(ACP)のオリゴヌクレオチド部分であるARC186 を用いて、ヒト C5 や種々の補体蛋白に対する結合親和性を評価した。
ARC186 の C5 に対する結合親和性(解離定数 : K_d)は 0.41nmol/L であった。これに対して、ARC186 の C5b,6 及び sC5b-9 に対する結合親和性は約 1/10 及び 1/1000 であった(それぞれ K_d=6.5nmol/L 及び≧300nmol/L)。また、ARC186 は、C1q、C3、C4、C5a des Arg、C6 及び補体制御蛋白である補体 B 因子と補体 H 因子を認識しなかった。

ARC186 の補体蛋白結合率



平均値＋標準偏差
ARC186：5'末端にヒドロキシル基を持つ ACP のオリゴヌクレオチド部分

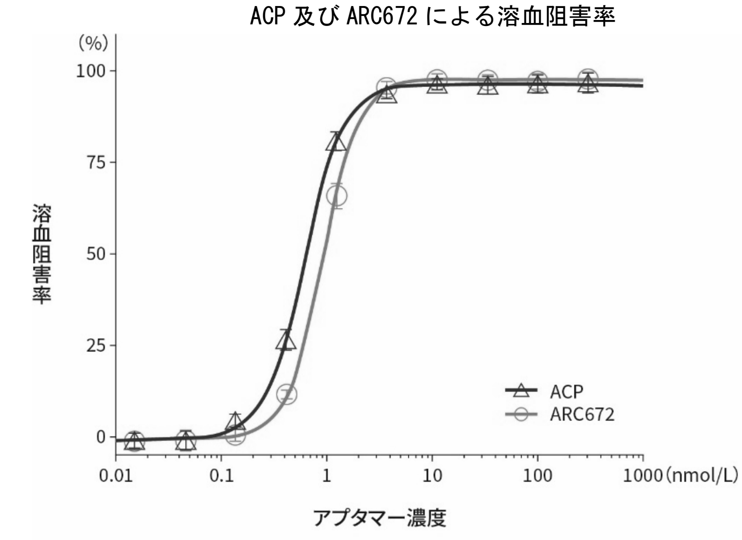
試験方法：^{32}P 標識 ARC186 に種々のヒト補体蛋白を添加した後、ニトロセルロース濾過を実施し、ARC186 のヒト C5 や種々の補体蛋白に対する結合親和性を評価した。

2）補体活性化の阻害[11)]

①補体の古典経路活性化の阻害（*in vitro*）

補体の古典経路活性化に対する ACP の作用を、ヒツジ赤血球(sRBC)の溶血を指標とした評価系を用いて検討した。
ACP は溶血を抑制し、その IC_{99} は 5.09nmol/L であった。
非ポリエチレングリコール(PEG)化抗 C5 アプタマー(ARC672)及び PEG 化抗 C5 アプタマー(ACP)を並行して解析したところ、いずれも IC_{50} が 0.6nmol/L 程度で古典経路の活性化を阻害することが示唆された。

ACP 及び ARC672 による溶血阻害率



平均値±標準偏差

試験方法：補体の古典経路活性化に対する ACP の作用を、ヒト血清を用いて評価した。抗赤血球抗体をあらかじめ結合させた sRBC に、ACP 及び ARC672 を添加した後、ヒト血清サンプルを添加し、インキュベートした。溶血の程度は可溶化ヘモグロビン量を指標とし、遠心分離により残存赤血球を除去した後の上清の吸光度によって定量化した。

ARC672：ヘキシルアミノリンカーがホスホジエステル結合によって 5'末端に結合した ACP のオリゴヌクレオチド部分

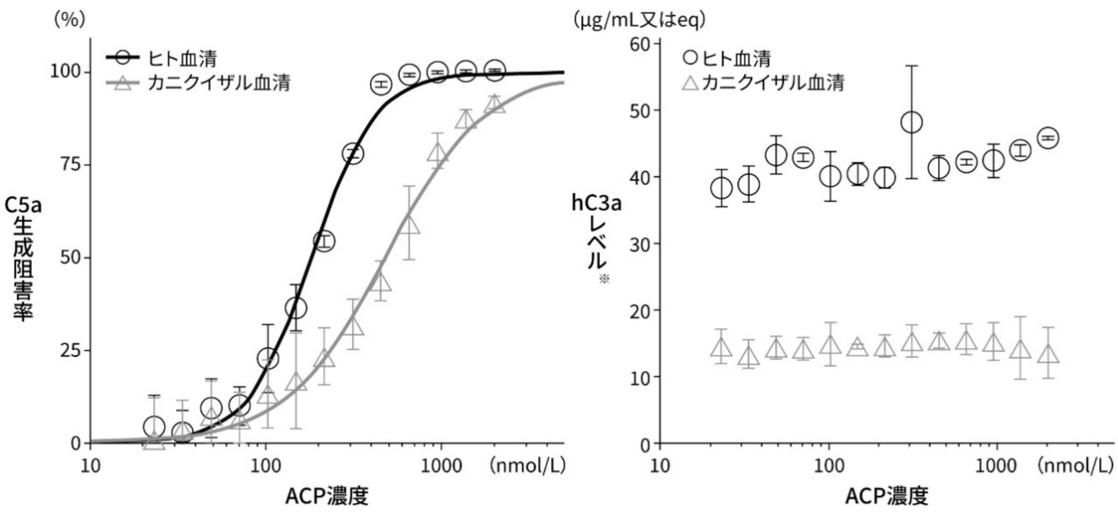
②補体の第二経路活性化の抑制（*in vitro*）

補体の第二経路活性化に対する ACP の作用を、ザイモサン刺激による C5 活性化(C5a の生成)を指標に検討した。また、補体経路において C5 よりも上流に位置する C3 活性化(C3a の生成)についても評価した。

ヒト血清において、ACP はザイモサンを介した C5a 生成を阻害し、IC_{99} は 1090nmol/L であった。一方、カニクイザル血清における ACP の補体活性に対する阻害作用は、ヒト血清に比して約 4～6 倍弱いことが示された。

C3 活性化の指標である C3a レベルに対する ACP の影響を評価したところ、ACP は 2μmol/L までの濃度で C3a 生成を阻害せず、補体経路において C5 よりも上流に位置する C3 の活性化に対しては影響しなかった。

ACP による C5a 生成阻害率及び C3a 生成への影響



平均値±標準偏差

※ hC3a レベル(humanC3a レベル)：カニクイザルの定量値をヒト C3a 値に置き換え記載している。

試験方法：補体の第二経路活性化に対する ACP の作用を、ヒト及びカニクイザル血清を用いて評価した。第二経路の活性化剤として酵母細胞壁の多糖成分であるザイモサンを用い、補体カスケードの下流に位置する C5 活性化(C5a の生成)と、上流に位置する C3 活性化(C3a の生成)を評価した。

3）蛋白親和性スクリーニング（*in vitro*）[43]

ヒト及びラットの蛋白パネルに対する ACP の親和性を検討した。
ACP は約 160 種類の蛋白のうち 13 種類(ヒト 8 種類：下表、ラット 5 種類)の蛋白に対するリガンド結合を阻害した。ヒト蛋白に対する阻害定数(K_i)は 0.177～9.57μmol/L であった。

ACP のヒト蛋白親和性スクリーニング

蛋白	IC_{50} (μmol/L)	K_i (μmol/L)
ニューロメジン U NMU2	0.268	0.177
ケモカイン CCR4	0.419	0.220
腫瘍壊死因子(TNF)、非選択的	1.84	1.32
血管作動性腸管ペプチド VIP1	2.25	1.58
上皮成長因子(EGF)	6.04	2.36
ガラニン GAL1	5.61	3.63
ケモカイン CXCR2(IL-8B)	10.3	7.20
コルチコトロピン放出因子 CRF1	10.6	9.57

試験方法：ヒト及びラットの蛋白パネルに対する ACP の親和性について、放射性リガンド結合試験を用いて評価した。ACP10μmol/L(130μg/mL)の濃度で 50%以上の阻害を示した蛋白について、0.1～100μmol/L の濃度で試験を再実施し、50%以上の阻害を示す濃度を同定した上で、非線形最小二乗回帰分析により IC_{50} 値を算出した。K_i 値は、観察された IC_{50} 値、試験に使用された放射性リガンドの濃度及びリガンドの K_d 値を使用して計算した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(外国人データ)[16)]

海外第Ⅰ相試験［OPH2000］より得られた、新生血管型 AMD の患者(本剤 0.03mg 群 3 例、0.3mg 群 19 例、1mg 群 16 例、2mg 群 15 例及び 3mg 群 7 例)へ硝子体内投与した後の血漿サンプルを用いて、血漿薬物動態パラメータの平均(%CV)を求めた。平均 T_{max} 値は 5.3～6.9 日、平均 $T_{1/2}$ 値は 13.5～15.5 日であった。

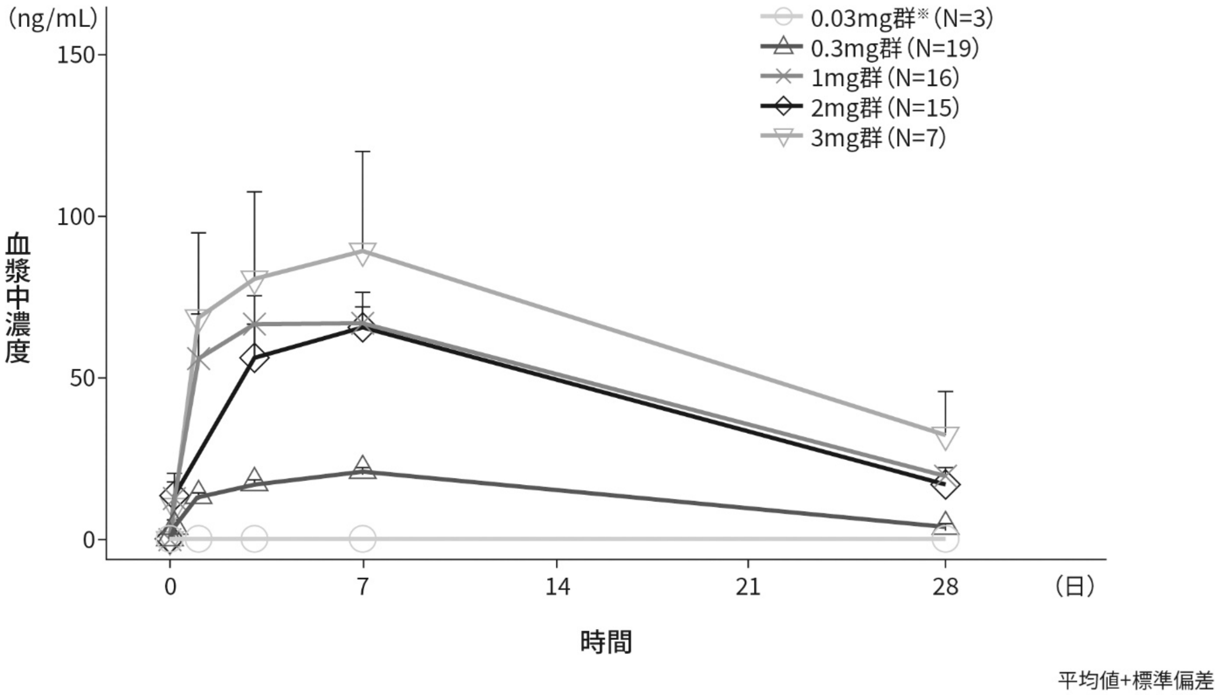
新生血管型 AMD 患者に本剤を硝子体内投与した後の薬物動態パラメータ

	0.3mg/眼 (N=19)		1mg/眼 (N=16)		2mg/眼 (N=15)		3mg/眼 (N=7)	
パラメータ	平均	%CV	平均	%CV	平均	%CV	平均	%CV
C_{max} (ng/mL)	21.9	35.9	73.1	34.4	68.4	57.8	97.3	75
T_{max} (day)	5.8	41.7	5.3	38.8	5.7	46.1	6.9	30.8
AUC_{last}	233	69.4	1164.1	29	999.9	71.9	1643.4	96.5
AUC_{inf}	518.5	26.4	1589	34.2	1948.4	27.9	3349.6	72.6
$T_{1/2}$ (day)	13.7	26.2	13.5	47.7	15.5	43.5	14.5	36.1

※0.03mg/眼の投与を受けた患者では、ACP の血漿中濃度は検出されなかった。

また、本剤を硝子体内投与した後の平均血漿薬物濃度(+標準偏差)の経時的変化を以下の図に示した。

新生血管型 AMD 患者に本剤を硝子体内投与した後の平均血漿薬物濃度(+標準偏差)―時間曲線



※0.03mg 群では ACP の血漿中濃度が検出されなかった。

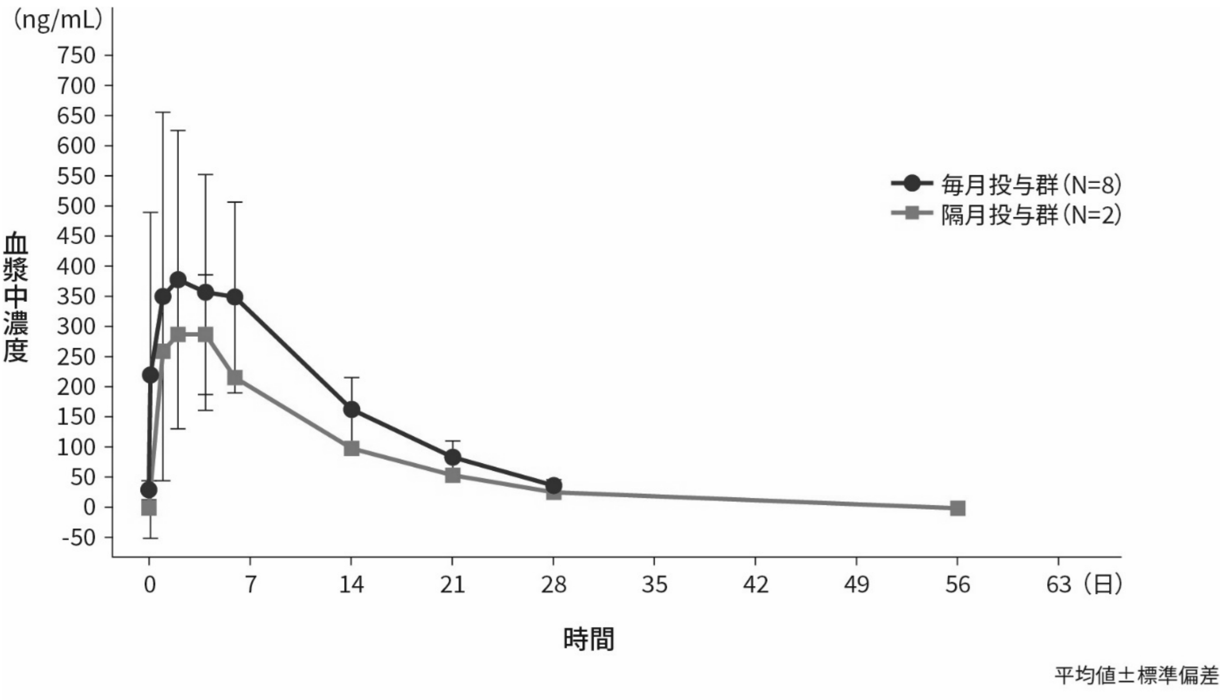
2）反復投与（外国人データ）[44～46]

海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)の進行中に開始された PK サブ試験は、GA を伴う萎縮型 AMD の患者 28 例が登録された。本剤投与群 10 例の PK 試料採取は、9 カ月から 17 カ月の間の定常状態で開始し、このうち 4 例は 23 カ月まで本剤 2mg/眼を月 1 回投与、6 例は 11 カ月まで本剤 2mg/眼を月 1 回投与し、その後 13 カ月から 23 カ月まで隔月投与した。これら 6 例のうち 4 例は隔月投与レジメンに切り替えられる前に 1 カ月目の PK プロファイルが収集されたため、月 1 回投与データとして解析された。

本剤 2mg/眼を毎月又は隔月で反復硝子体内投与したときの、1 カ月 PK 評価時点における平均(±標準偏差)血漿中 ACP の濃度－時間推移及びノンコンパートメント解析により得られた PK パラメータを以下の図及び表に示す。

新生血管型 AMD 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験［OPH2000］での母集団解析において、本剤 2mg/眼を月 1 回投与したときの血漿中曝露は 90 日(3 カ月)以内に定常状態に達すると予測され、本試験では既に PK 試料採取を開始するまでに定常状態に達していた。定常状態時の血漿中 ACP 濃度は投与して約 3 日後に最高血漿中濃度(347ng/mL)に到達し、$AUC_{0\text{-}\tau}$は 4726day· ng/mL であった。ACP の C_{trough} の濃度推移から蓄積性は認められなかった。硝子体液中の分布が均一で硝子体液容積が約 4mL と仮定した場合、本剤 2mg/ 眼を硝子体内投与したときの硝子体液中の ACP 濃度は 500000ng/mL(2000µg/4mL)と推定され、最高血漿中濃度(347ng/mL)は硝子体液中濃度の推定値の約 1400 分の 1 となる。

本剤の反復硝子体内投与後の平均（±標準偏差）血漿中 ACP 濃度－時間推移



※1 カ月 PK 評価時点は、9 カ月から 17 カ月の間に開始した PK サブ試験に患者が参加した最初の月とした。

本剤 2mg/眼投与時の定常状態における血漿中薬物動態パラメータの要約

パラメータ	本剤 2mg/眼毎月投与	本剤 2mg/眼隔月投与
全症例数	8	2
C_{max} (ng/mL)	347 (59.0); 8※1	(218; 357); 2
T_{max} (day)	2.91 (1.03, 7.00); 8※2	(3.90; 4.01); 2
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (day·ng/mL)	4726 (40.6); 7※1	(2880; 3689); 2
1 カ月 PK 評価時点の C_{trough} (ng/mL)	30.0 (16.3); 8※3	(0.00※4; 0.00※4);2
4 カ月 PK 評価時点の C_{trough} (ng/mL)	28.9 (7.05); 7※3	0.00※4
R_{ac} C_{trough} (4 カ月 PK 評価時点/1 カ月 PK 評価時点)	1.39 (1.01); 7※3	NC
$T_{1/2}$ (day)	7.57 (29.2); 5※1	(6.17; 7.56); 2
CL/F (L/day)	0.423 (40.6); 7※1	(0.516; 0.694); 2
V_z/F (L)	4.55 (61.6); 5※1	(4.59; 7.57); 2

NC：計算不能
※1：幾何平均値(幾何 CV%); N
※2：中央値(最小値, 最大値); N
※3：算術平均値(標準偏差); N
※4：定量下限値未満はゼロとして計算された
隔月投与群は 2 例のみであったため個々の値が報告された

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 [44)]
ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
(外国人データ) [44)]
GA を伴う萎縮型 AMD 患者 7 例に本剤 2mg/眼を硝子体内投与したときの、硝子体内投与後の見かけのクリアランス(CL/F)は 0.423L/日であった。

(5) 分布容積
(外国人データ) [44)]
GA を伴う萎縮型 AMD 患者 5 例に本剤 2mg/眼を硝子体内投与したときの、消失相の見かけの分布容積(V_z/F)は 4.55L であった。

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(外国人データ)

(1) 解析方法 [47, 48]

新生血管型 AMD 患者(海外第Ⅰ相試験［OPH2000］)を 60 例のデータを用いて PopPK 解析を行い、硝子体内投与後の ACP の血漿中濃度－時間推移は 1 次吸収速度定数及び線形消失を仮定した 1 コンパートメントモデルを用いて記述することが可能であった。また、薬物曝露の変動要因(年齢、性別、体重、クレアチニンクリアランス、腎障害等)の探索を実施した。

さらに、GA を伴う萎縮型 AMD 患者(海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験))10 例のデータを追加し、PopPK モデルを更新した。更新された PopPK モデル※の目的は、GA を伴う萎縮型 AMD 患者に本剤 2mg/眼を毎月又はモデル隔月投与したときの PK 曝露パラメータを推定することであったため、更新された PopPK モデルでは追加の共変量解析は実施しなかった。

(2) パラメータ変動要因 [47]

・硝子体内投与後の ACP の吸収半減期は 8.21 日であった。吸収半減期から、完全吸収は 33 日後(4 半減期)と予想された。
・月 1 回投与後、定常状態における本剤 2mg/眼を硝子体内投与したときの平均 C_{max} は 304～335ng/mL であった。C_{max} は、本剤 2mg/眼月 1 回硝子体内投与後 90 日以内に定常状態に達すると予測された。
・月 1 回及び隔月投与において、全身曝露の蓄積性は認められなかった。
・本剤の吸収に及ぼす用量の影響は、最初の PopPK モデルで特定された統計的に有意な共変量であり、この共変量は更新後の PopPK モデルにおいても組み込まれた。ACP の血漿中濃度は、海外第Ⅰ相試験［OPH2000］と比較して海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)で高かったため、試験の影響が検討され、最終モデルでもその影響が組み込まれた。この濃度の違いの理由を特定することは困難であるが、分析法の相違の可能性が最も高いと考えられる。

※＜参考＞新生血管型 AMD 患者でのラニビズマブの反復投与との併用療法(海外第Ⅰ相試験［OPH2000］)における共変量探索の結果、用量が本剤の吸収に及ぼす統計的に有意な共変量であったほかは、本剤の全身薬物動態において、年齢、性別、体重、クレアチニンクリアランス、腎機能障害(軽度、中等度、重度)に基づく差は認められなかった [48]。

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 2mg/0.1mL(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。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

＜参考：ウサギ＞[49]

本剤を硝子体内に投与したときの血漿、硝子体液、房水及び網膜組織における分布を、ウサギ(DB)を用いて評価した。

ウサギ(DB)の両眼に本剤(3mg/眼)を単回硝子体内投与したとき、ACP の血漿、硝子体液、房水及び網膜からの消失は 1 相性であり、少なくとも最終測定時間である投与 30 日後まで各組織で検出された。

ACP 濃度は、房水や網膜よりも硝子体液で顕著に高く、投与されたアプタマーの大部分が長期間に渡って硝子体に滞留した。ACP は硝子体液から網膜を含む他の眼組織に移行したのち血漿中へ緩徐に排出されると考えられた。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

該当資料なし

（6）血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考：ヒト生体試料(*in vitro*)＞[50)]

潜在的光干渉を用いた結合実験により、ACP とヒト血清アルブミン(HSA)及び α_1-酸性糖蛋白(AGP)との結合能を評価した。ACP と対照結合化合物の HSA 及び AGP への結合を判定した。その結果、ACP は 15.6μmol/L(201μg/mL)以上の濃度において HSA 及び AGP への弱い結合が確認されたが、蛍光干渉効果により、データの明確な解釈が困難であった。一方、対照結合化合物は、それぞれ HSA 及び AGP への強い結合が確認された。ACP は HSA、AGP 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。

6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

ACP 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[51)]。

（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(外国人データ)

GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)の PK サブ試験(全患者 N=10)において、本剤 2mg/眼を月 1 回硝子体内投与したときの ACP の尿中濃度は、本剤 2mg/眼投与後、定量限界未満(3.36ng/mL 未満)であり、検出されなかった[44)]。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[52)]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
該当資料なし

＜参考：腎機能障害(外国人データ)＞[53,54)]
腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。クレアチニンクリアランスに基づく腎機能正常患者 4 例、軽度腎機能障害患者 23 例、中等度腎機能障害患者 31 例、重度腎機能障害患者 2 例を含む母集団薬物動態(PopPK)解析において、腎機能は ACP のクリアランスの共変量として有意ではなく(p=0.572900、PopPK 解析における共変量探索、有意水準：0.01)、腎機能障害の程度は ACP の全身曝露に影響を及ぼさないと考えられた。

＜参考：肝機能障害(外国人データ)＞[55)]
肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。アプタマーの代謝クリアランスは、固有のエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼの異化作用によって主に生じる[52)]。ACP は主にヌクレアーゼを介して消失するため、肝臓及び CYP はクリアランスに関与していない。さらに、ACP 硝子体内投与時の全身濃度は低く、安全域も広いため、肝機能障害による ACP の全身濃度の上昇は想定されず、肝機能障害患者において安全性の懸念が生じるとは考えにくい。

11. その他
該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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。］

(解説)

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意**」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意**」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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 0.1mL 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。

(解説)

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(0.1mL)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。(「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照)
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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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］

(解説)
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した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)
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した。

(6) 授乳婦

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。

(解説)
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した。

(7) 小児等

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。

(解説)
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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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］

(解説)
海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1 試験)及び海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)の本剤 2mg 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 2mg 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。

(2) その他の副作用

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

(解説)
海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1 試験)及び海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)の本剤 2mg 群において報告された副作用(投与手技と関連のある有害事象を含む)について全て記載した。発現頻度は、当該試験データの併合解析にて算出した。

◆副作用頻度一覧表等

GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1 試験)及び海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)における本剤の副作用[56)]

	OPH2003 (GATHER 1 試験) 本剤 2mg/眼、18 カ月解析	ISEE2008 (GATHER 2 試験) 本剤 2mg/眼、24 カ月解析	計
安全性解析対象例数	67	225	292
副作用発現例数(%)	23 (34.3)	88 (39.1)	111 (38.0)

副作用の種類	発現例数(%)		
	OPH2003 (GATHER 1 試験) 18 カ月解析	ISEE2008 (GATHER 2 試験) 24 カ月解析	計
眼障害	**19 (28.4)**	**69 (30.7)**	**88 (30.1)**
結膜出血	11(16.4)	34 (15.1)	45 (15.4)
結膜充血	3 (4.5)	12 (5.3)	15 (5.1)
眼痛	2 (3.0)	13 (5.8)	15 (5.1)
点状角膜炎	2 (3.0)	11 (4.9)	13 (4.5)
脈絡膜血管新生	0	7 (3.1)	7 (2.4)
眼刺激	3 (4.5)	4 (1.8)	7 (2.4)
硝子体浮遊物	1 (1.5)	6 (2.7)	7 (2.4)
霧視	1 (1.5)	5 (2.2)	6 (2.1)
結膜浮腫	2 (3.0)	3 (1.3)	5 (1.7)
一過性失明	0	4 (1.8)	4 (1.4)
流涙増加	2 (3.0)	2 (0.9)	4 (1.4)
ドライアイ	0	3 (1.3)	3 (1.0)
角膜びらん	0	2 (0.9)	2 (0.7)
眼そう痒症	0	2 (0.9)	2 (0.7)
眼の異物感	0	2 (0.9)	2 (0.7)
視力障害	0	2 (0.9)	2 (0.7)
硝子体剥離	0	2 (0.9)	2 (0.7)
黒内障	0	1 (0.4)	1 (0.3)
結膜溢血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
結膜弛緩症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
角膜上皮欠損	0	1 (0.4)	1 (0.3)
角膜浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.3)
角膜混濁	0	1 (0.4)	1 (0.3)
網膜上膜	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼瞼刺激	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼部不快感	1 (1.5)	0	1 (0.3)
高眼圧症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
視神経乳頭血管障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
光視症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
網膜動脈閉塞	1 (1.5)	0	1 (0.3)
網膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
一過性視力低下	0	1 (0.4)	1 (0.3)
硝子体障害	0	1 (0.4)	1 (0.3)
硝子体出血	0	1 (0.4)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (0.9)**	**2 (0.7)**
結膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼内炎	0	1 (0.4)	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数(%)		
	OPH2003 (GATHER 1 試験) 18 カ月解析	ISEE2008 (GATHER 2 試験) 24 カ月解析	計
傷害、中毒および処置合併症	**2 (3.0)**	**7 (3.1)**	**9 (3.1)**
角膜擦過傷	2 (3.0)	4 (1.8)	6 (2.1)
挫傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼外傷	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼内注射合併症	0	1 (0.4)	1 (0.3)
臨床検査	**5 (7.5)**	**27 (12.0)**	**32 (11.0)**
眼圧上昇	5 (7.5)	27 (12.0)	32 (11.0)
神経系障害	**1 (1.5)**	**1 (0.4)**	**2 (0.7)**
頭痛	1 (1.5)	1 (0.4)	2 (0.7)

MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.24.1 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

> 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。

(解説)

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(0.1mL)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。

11. 適用上の注意

> 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。

(解説)

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。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

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[41)]

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。

(解説)

15.1.1 海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2 試験)の事後解析における臨床データに基づき記載した。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子(hERG)を発現させた Human Embryonic Kidney (HEK)293 細胞を用いて、hERG 電流に及ぼす影響を検討した。また、カニクイザル又は Sprague-Dawley(SD)ラットを用いて、ACP を静脈内投与し、心血管系及び呼吸系又は中枢神経系に及ぼす影響を検討した。hERG 電流抑制作用の IC_{50} は 100μmol/L 以上であった。カニクイザルの心血管系及び呼吸系、SD ラットの中枢神経系に対する ACP の影響は認められなかった。

試験系	対象	投与量/濃度	結果
hERG チャネルへの影響 (*in vitro*)[57]	hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞	10、100μmol/L	hERG チャネルの阻害率 (平均値±標準誤差) 10μmol/L：0.8±0.5% 100μmol/L：10.1±1.3%
心血管系、呼吸系への影響(*in vivo*)[58,59]	雄カニクイザル (n=4)	0、10、30、100mg/kg 単回投与(静脈内)	心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。
中枢神経系への影響 (*in vivo*)[58,59]	雌雄 SD ラット (n=6/性/群)	0、26、100、260mg/kg 単回投与(静脈内)	中枢神経系への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[60, 61]

動物種 [性別：n/群]	投与経路	投与量 (mg/kg※1)	概略の致死量 (mg/kg※1)	主な所見
SD ラット [雄：9 例/群、雌：7-9 例/群]	静脈内	0※2、10、26、54、100、260、540、800	≥540	投与後約 1 時間以内の死亡率は 540mg/kg 群では 3/18 例、800mg/kg 群では 5/16 例であった。 臨床病理学的パラメータの様々な変化： ・260mg/kg 以上の群：GGT、コレステロール、血清蛋白、アルブミン及びグロブリンの低値 ・540mg/kg 以上の群：トリグリセリド、A/G 比、赤血球数、ヘマトクリット、血色素量、網状赤血球数及び血小板数の低値、白血球数、好中球数、リンパ球数及び単球数の高値 ・800mg/kg 群：AST 及び ALT の軽度高値及び網状赤血球数の低値 ・540mg/kg 以上の群：尿検査で投与 2 日及び 8 日目に尿潜血の程度及び頻度の軽度上昇 顕微鏡的所見： ・54mg/kg 以上の群：脾臓、肝臓、リンパ節、骨髄、脳の脈絡叢及びその他の組織において、常在及び/又は浸潤マクロファージの軽度から中等度の細胞質空胞化が用量依存的に認められた。 ・800mg/kg 群：近位尿細管上皮の好塩基性顆粒、雌では骨髄で細胞数減少が認められた。

動物種 [性別：n/群]	投与経路	投与量 (mg/kg※1)	概略の致死量 (mg/kg※1)	主な所見
カニクイザル [雌雄：各 1 例/群]	静脈内 (単回静脈内投与※3、その後 24 時間連続静脈内投与※4)	総投与量：0※2、2.9※5、8.6※5、28.7※5、86.2※5、287※5	>287※5	臨床病理学的パラメータの様々な変化： ・86.2mg/kg 以上の群：網状赤血球数及び単球数の低値及びリンパ球数の高値 ・287mg/kg 群：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、コレステロール、GGT、血清蛋白、アルブミン、グロブリン及び無機リンの低値、平均血小板容積の高値。これらの変化は 15 日目までにおおむね回復した。 顕微鏡的所見： ・86.2mg/kg 以上の群：常在及び/又は浸潤マクロファージの軽度から中等度の細胞質空胞化が、脾臓、肝臓、リンパ節、胸腺、骨髄、脈絡叢及び副腎で用量依存的に認められた。この細胞質空胞化は、変性又は炎症性の変化を伴うものではなく、毒性変化ではないと考えられた。

※1：オリゴヌクレオチドとして
※2：生理食塩水
※3：0※2、1、3、10、30、100mg/kg
※4：投与速度 0、0.0013、0.0039、0.013、0.039、0.13mg/kg/min
※5：単回後 24 時間連続投与の総投与量として

(2) 反復投与毒性試験 [62, 63]

(硝子体内投与)

動物種 [性別：n/群]	投与期間 [休薬期間]	投与量 (mg/眼※1,2)	無毒性量 (mg/眼※1) [臨床曝露比※3]	主な所見
NZW ウサギ [雌雄：各 2-9 例/群]	9 カ月 (月 1 回、10 回投与) [初回投与及び最終投与後 4 週間]	1 群、2 群：0※4 3 群：0.15 4 群：0.5 5 群、6 群※5：1.5	1.5 [0.15]	1.5mg/眼：網膜の空胞化 最終投与後の休薬期間後での眼の病理検査では所見なし。
ビーグル犬 [雌雄：各 2-9 例/群]	9 カ月 (月 1 回、10 回投与) [初回投与及び最終投与後 4 週間]	1 群、2 群：0※4 3 群：0.3 4 群：1.0 5 群、6 群※5：3.0	1.0 [0.57]	≥0.3mg/眼：網膜の空胞化 3.0mg/眼：視索の空胞化 初回投与の休薬後の網膜の病理検査で所見はなかったが、最終投与の休薬後での眼の病理検査では網膜の空胞化が認められた。

※1：オリゴヌクレオチドとして
※2：両眼に投与
※3：臨床曝露比の算出に用いたヒトの全身曝露量は、ヒト推奨最大用量である 2mg/眼を月 1 回投与した際の定常状態での平均 C_{max} 値 347ng/mL を用いた。無毒性量の C_{max}(ng/mL)が NZW ウサギは 51.3、ビーグル犬は 198.3 である。定常状態での平均 C_{max} 値で除して求めた。
※4：PBS
※5：ラニビズマブ併用投与

(静脈内投与)

動物種 [性別：n/群]	投与期間※1 [休薬期間]	投与量 (mg/kg※2,3)	無毒性量 (mg/kg※2,3) [臨床曝露比※4]	主な所見
SD ラット 対照・1410mg/kg 群 [雌雄：各 12 例/群] 367・760mg/kg 群 [雌雄：各 6 例/群]	7 日間 [14 日]	0※5、367、760、1410	<367 [294]	≥367mg/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 ≥760mg/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)、胸腺でリンパ球性萎縮/壊死、骨髄で骨髄球/赤芽球の細胞数減少 1410mg/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)、体重、摂餌量の低値 休薬期間後：臨床検査値は回復あるいは回復傾向を示した。胸腺の萎縮/壊死は完全に回復、骨髄の細胞減少は部分的に回復した。組織マクロファージの空胞化及び/又は肥大/過形成の回復傾向は限定的であった。
カニクイザル 対照・1410mg/kg 群 [雌雄：各 5 例/群] 141・423mg/kg 群 [雌雄：各 3 例/群]	7 日間 [14 日]	0※5、141、423、1410	<141 [114]	≥141mg/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 423mg/kg：膝窩リンパ節重量の高値 ≥423mg/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 1410mg/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 休薬期間後：赤血球数、網状赤血球数、アルブミン、グロブリンの低値及び連銭形成が認められた。マクロファージの好塩基性空胞化に関連していると考えられる肝臓又は腎臓の褪色、リンパ節の大型化が認められた。浮腫は完全に消失し、出血やストレスに関連した副腎やリンパ組織の変化、好塩基性空胞化マクロファージの程度は回復する傾向にあった。

※1：急速静脈内投与後に 7 日間持続静脈内投与

※2：総投与量として

※3：オリゴヌクレオチドとして

※4：臨床曝露比の算出に用いたヒトの全身曝露量は、ヒト推奨最大用量である 2mg/眼を月 1 回投与した際の定常状態での平均 $AUC_{0\text{-}\tau}$ 値 4726ng·day/mL(113424 ng·h/mL)を用いた。無毒性量の AUC_{last} (μg·h/mL)が SD ラットは 33355、カニクイザル(雄)は 12968 である。定常状態での平均 $AUC_{0\text{-}\tau}$ 値で除して求めた。

※5：生理食塩水

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）[64]

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び ICR マウスを用いた小核試験において、ACP は変異原性及び染色体異常誘発性を示さないと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

＜参考 [65]＞

非臨床毒性試験において、発がんのリスクを示唆する結果は認められなかったこと、同効あるいは同様の物理化学的特性を有する上市品で発がんリスクの上昇は報告されていないことから、ACP が発がん性を有しているとは考えられないため、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験 [66]

雌性 SD ラットにおいて、ACP を 0、0.1、0.4 及び 1.2mg/kg/day で、妊娠 6 日から 17 日まで静脈内投与したときの母動物及び胚・胎児発生に対する影響を検討した。

一般症状、体重、摂餌量及び剖検において、いずれの投与量においても ACP に関連した影響は認められず、全ての帝王切開時のパラメータ(黄体数、着床数、着床前死亡率、生存胎児数及び死亡胎児数、早期吸収胚数及び後期吸収胚数、着床後胚死亡率、性比、胎児体重)に ACP 投与の影響は認められなかったが、胸腰部短小過剰肋骨が用量依存的に認められた。この変異は発育により消失する変化であることから、毒性学的意義は低いと考えられた。

曝露量は、妊娠 6 日及び 17 日のいずれにおいても、投与量の増加に伴って増加し、AUC_{last} 及び AUC_{24} に反復投与による影響は認められなかった。これらの結果から、母動物及び胎児に対する無毒性量(NOAEL)は 1.2mg/kg/day と考えられた。

2) ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験 [67]

雌性 NZW ウサギにおいて、ACP を 0、0.12、0.4 及び 1.2mg/kg/day で、妊娠 7 日から 19 日まで静脈内投与したときの母動物及び胚・胎児発生に対する影響を調べたところ、0.4mg/kg/day 投与群の 1 例が妊娠 25 日に流産した。流産した個体の胎児数は、生存 9 例、死亡 1 例の計 10 例であった。剖検所見は認められず、この流産は用量依存性もないことから、ACP 投与によるものではないと考えられた。

その他、一般症状、体重、摂餌量及び剖検において、いずれの投与量において ACP に関連した影響は認められず、全ての帝王切開時のパラメータ(黄体数、着床数、着床前死亡率、生存胎児数及び死亡胎児数、早期吸収胚数及び後期吸収胚数、着床後胚死亡率、性比、胎児体重)に ACP 投与の影響は認められなかった。曝露量は、妊娠 7 日及び 19 日とも投与量の増加に伴って増加し、AUC_{last} 及び AUC_{24} に反復投与による影響は認められなかった。これらの結果から，母動物及び胎児に対する NOAEL は 1.2mg/kg/day と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

1) 眼における刺激性（ウサギ、イヌ）[62, 68]

ACP の硝子体内投与部位の眼局所刺激性は、NZW ウサギ及びビーグル犬を用いた単回硝子体内投与又は 9 カ月間硝子体内投与(10 回投与)毒性試験の一部として実施した。(「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

NZW ウサギにおいて ACP 1.5mg/眼を含む投与群で、限局性の網膜の空胞化が認められた。また、ビーグル犬において ACP 0.3、1.0 及び 3.0mg 群で限局性の網膜の空胞化が、3.0mg 群で脳の二次的な視索の空胞化が認められた。これら所見は、眼科検査では明らかな眼の機能への影響を示さなかった。

ACP に関連した眼刺激所見やその他の眼の変化は、いずれの試験においても認められず、結膜(NZW ウサギとビーグル犬の両方)及び角膜(ビーグル犬のみ)の所見は、投与手技に起因したものであった。

2）静脈内投与部位における刺激性（ラット、サル）[69]

SD ラット及びカニクイザルを用いた単回及び反復投与毒性試験において、肉眼的及び病理組織学的検査で認められた所見は、静脈内カテーテル留置に起因したものと考えられ、ACP に関連したものではないと考えられた。

（7）その他の特殊毒性

該当しない

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：アイザベイ硝子体内注射液 20mg/mL
　　　　　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)
有効成分：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム
　　　　　劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
【RMP】リーフレット「アイザベイ硝子体内注射液による治療を受ける患者さんへの注意事項」
【RMP】小冊子「アイザベイによる治療をはじめられる患者さんとそのご家族の方へ」
(「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ.2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2023 年 8 月 4 日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アイザベイ硝子体内注射液 20mg/mL	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00242	2025 年 11 月 12 日	2025 年 11 月 27 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年間：2025 年 9 月 19 日～2033 年 9 月 18 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成 18 年厚生労働省告示第 107 号)の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販　売　名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
アイザベイ硝子体内注射液 20mg/mL	1319409A1025	1319409A1025	129959501	622995901

14. 保険給付上の注意

＜保医発 1111 第 6 号(令和 7 年 11 月 11 日)より＞

①本製剤の投与にあたっては、本製剤の効能又は効果が「萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制」である点に十分留意すること。

②本製剤の重要な基本的注意において、「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。」とされているので、萎縮型加齢黄斑変性の病態、診断及び治療を熟知し、本製剤についての十分な知識を有している医師のもとで使用すること。

③本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされており、その他の注意において、「地図状萎縮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。」とされているので、地図状萎縮の中心窩への拡大に関する評価を実施した際の診療報酬明細書の摘要欄に、当該評価の結果を記載すること。

ＸⅠ．文献

1．引用文献

1）Morizane Y, et al.：Jpn J Ophthalmol. 2019;63(1):26-33.(PMID：30255397) (R-09141)
2）Tsujikawa A, et al.：Jpn J Ophthalmol. 2022;66(1):8-13.(PMID：34957534) (R-09142)
3）Sunness JS, et al.：Ophthalmology. 1999;106(9):1768-1779.(PMID：10485549) (R-09143)
4）Sivaprasad S, et al.：Ophthalmol Ther. 2019;8(1):115-124.(PMID：30706242) (R-09097)
5）髙橋寛二ほか：日眼会誌 2012;116(12):1150-1155.(PMID：23379205) (R-09144)
6）Kim BJ, et al.：Prog Retin Eye Res. 2021;83:100936.(PMID：33321207) (R-09145)
7）Katschke KJ. Jr, et al.：Sci Rep 2018;8(1):7348.(PMID：29743491) (R-09146)
8）Toomey CB, et al.：Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(2):662-673.(PMID：29392311) (R-09147)
9）Brandstetter C, et al.：J Biol Chem. 2015;290(52):31189-31198.(PMID：26565031) (R-09113)
10）社内報告書：結合試験(2025年9月19日承認CTD2.6.2.2.1.1) (DIR240266)
11）社内報告書：In vitro補体活性化の阻害(2025年9月19日承認CTD2.6.2.2.1.2) (DIR240267)
12）社内報告書：ベネフィット・リスク評価(2025年9月19日承認CTD2.5.6.4) (DIR250096)
13）社内報告書：海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1試験) (2025年9月19日承認CTD2.7.6.2) (DIR240263)
14）社内報告書：海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2試験) (2025年9月19日承認CTD2.7.6.3) (DIR240264)
15）社内報告書：臨床データパッケージの概観(2025年9月19日承認CTD2.5.1.3.2.1) (DIR250014)
16）社内報告書：海外第Ⅰ相試験［OPH2000］(2025年9月19日承認CTD2.7.6.1) (DIR250015)
17）社内報告書：海外第Ⅰ相試験［OPH2001］(2025年9月19日承認CTD2.7.6.4) (DIR250016)
18）社内報告書：海外第Ⅱ相試験［OPH2002］(2025年9月19日承認CTD2.7.6.5) (DIR250017)
19）社内報告書：海外第Ⅱ相試験［OPH2004］(2025年9月19日承認CTD2.7.6.6) (DIR250018)
20）社内報告書：海外第Ⅱ相試験［OPH2007］(2025年9月19日承認CTD2.7.6.7) (DIR250019)
21）社内報告書：臨床開発プログラム,GCPの遵守,及び規制当局との相談の経緯の概要(2025年9月19日承認CTD2.5.1.3) (DIR250035)
22）社内報告書：OPH2003 Statistical Analysis Plan (SAP) V1.0「7 EFFICACY EVALUATION」抜粋(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】16.1.9) (DIR250036)
23）社内報告書：OPH2003 Statistical Analysis Plan (SAP) Addendum V1.0 一部抜粋(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】16.1.9) (DIR250037)
24）社内報告書：Clinical Study Report：OPH2003 TABLE 14.2.1.2 GA面積(平方根変換)の平均変化(12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】14.2) (DIR250038)
25）社内報告書：Clinical Study Report：OPH2003 TABLE 14.2.2.2 GA面積(観察データ)の平均変化(12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】14.2) (DIR250039)
26）社内報告書：Clinical Study Report：OPH2003 TABLE 14.2.4.1 BCVAの平均変化(12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】14.2) (DIR250040)
27）社内報告書：Clinical Study Report：OPH2003 TABLE 14.2.4.3 LL BCVAの平均変化(12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】14.2) (DIR250041)
28）社内報告書：サブグループにおける結果の比較(2025年9月19日承認CTD2.7.3.3.4) (DIR250043)
29）社内報告書：Clinical Study Report：OPH2003 TABLE 14.3.3.3 投与手技との関連性がある有害事象(12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】14.3) (DIR250044)
30）社内報告書：Clinical Study Report：OPH2003 TABLE 14.2.2.2.A GA面積(観察データ)の平均変化(18カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】14.2) (DIR250042)
31）社内報告書：Clinical Study Report：OPH2003 TABLE 14.3.3.3.A 投与手技との関連性がある有害事象(18カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【OPH2003-m18】14.3) (DIR250045)
32）社内報告書：ISEE2008 PROTOCOL Global Amendment C「10.3 Development of Wet AMD During the Trial」抜粋(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year2】16.1.1) (DIR250046)
33）社内報告書：ISEE2008 STATISTICAL ANALYSIS PLAN v4.0 一部抜粋(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year2】16.1.9) (DIR250047)
34）社内報告書：ISEE2008 STATISTICAL ANALYSIS PLAN Year 2 Cumulative Data v3.0 一部抜粋(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year2】16.1.9) (DIR250048)

35）社内報告書：Year 1 Clinical Study Report: ISEE2008 TABLE 14.2.1.2 GA面積(平方根面積)から推定した平均成長速度(傾き) (12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year1】14.2) (DIR250049)
36）社内報告書：Year 1 Clinical Study Report: ISEE2008 TABLE 14.2.2.2 GA面積(観察データ)から推定した平均成長速度(傾き) (12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year1】14.2) (DIR250050)
37）社内報告書：Year 1 Clinical Study Report: ISEE2008 TABLE 14.3.3.3 投与手技との関連性がある有害事象(12カ月) (2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year1】14.3) (DIR250051)
38）社内報告書：Year 2 Clinical Study Report: ISEE2008 Table 14.2.1.7b GA面積(観察データ)の平均変化(24カ月)＜再無作為化解析対象集団＞(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year2】14.2) (DIR250052)
39）社内報告書：Year 2 Clinical Study Report: ISEE2008 Table 14.2.2.2b GA面積と平均変化(観察データ)(24カ月)＜再無作為化解析対象集団＞(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year2】14.2) (DIR250053)
40）社内報告書：Year 2 Clinical Study Report: ISEE2008 TABLE 14.3.3.3a 投与手技との関連性がある有害事象(24カ月)＜安全性解析対象集団＞(2025年9月19日承認CTD5.3.5.1【ISEE2008-Year2】14.3) (DIR250054)
41）社内報告書：海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2試験)追加解析(2025年9月19日承認) (DIR250098)
42）佐々木真理子：あたらしい眼科 2025;42(1):3-10 (R-09162)
43）社内報告書：蛋白親和性スクリーニング(2025年9月19日承認CTD2.6.2.3.1.1) (DIR250064)
44）社内報告書：海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2試験)PKサブ試験(2025年9月19日承認CTD2.7.2.2補遺) (DIR240260)
45）Xu L, et al.：Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:1616-1624.(PMID：23361508) (R-09148)
46）社内報告書：分布及び蛋白結合(2025年9月19日承認CTD2.7.2.3.2.5補遺) (DIR250084)
47）社内報告書：母集団薬物動態解析の要約(2025年9月19日承認CTD2.7.2.3.1補遺) (DIR250020)
48）社内報告書：母集団薬物動態解析の要約(2025年9月19日承認CTD2.7.2.3.1) (DIR250021)
49）社内報告書：硝子体内投与後の組織分布(2025年9月19日承認CTD2.6.4.4.1) (DIR240270)
50）社内報告書：血漿蛋白結合(2025年9月19日承認CTD2.7.2.2.3.1) (DIR250099)
51）社内報告書：代謝(2025年9月19日承認CTD2.7.2.3.2.6) (DIR240262)
52）Geary RS, et al.：Clin Pharmacokinet. 2015;54:133-146.(PMID：25559341) (R-09139)
53）社内報告書：腎機能障害(2025年9月19日承認CTD2.7.2.3.3.8) (DIR250024)
54）社内報告書：母集団薬物動態解析(2025年9月19日承認CTD5.3.3.5-1) (DIR250103)
55）社内報告書：肝機能障害(2025年9月19日承認CTD2.7.2.3.3.9) (DIR250025)
56）社内報告書：海外第Ⅱ相試験［OPH2003］(GATHER 1試験)及び海外第Ⅲ相試験［ISEE2008］(GATHER 2試験)の安全性解析(2025年9月19日承認Table JP-PV-3) (DIR250068)
57）社内報告書：In vitro 安全性薬理試験(2025年9月19日承認CTD2.6.2.4.1) (DIR250066)
58）社内報告書：安全性薬理試験(2025年9月19日承認CTD2.4.2.3) (DIR250065)
59）社内報告書：In vivo 安全性薬理試験(2025年9月19日承認CTD2.6.2.4.2) (DIR250067)
60）社内報告書：単回投与毒性試験(2025年9月19日承認CTD2.6.6.2) (DIR250026)
61）社内報告書：単回投与毒性試験(2025年9月19日承認CTD2.6.7.5) (DIR250069)
62）社内報告書：反復投与毒性試験(2025年9月19日承認CTD2.6.6.3) (DIR250027)
63）社内報告書：考察及び結論(2025年9月19日承認CTD2.6.6.10) (DIR250028)
64）社内報告書：遺伝毒性試験(2025年9月19日承認CTD2.6.6.4) (DIR250029)
65）社内報告書：がん原性試験(2025年9月19日承認CTD2.6.6.5) (DIR250030)
66）社内報告書：ラットを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験(2025年9月19日承認CTD2.6.6.6.2.2.1) (DIR250031)
67）社内報告書：ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験(2025年9月19日承認CTD2.6.6.6.2.2.2) (DIR250032)
68）社内報告書：眼における刺激性(2025年9月19日承認CTD2.6.6.8.1) (DIR250033)
69）社内報告書：静脈内投与部位における刺激性(2025年9月19日承認CTD2.6.6.8.2) (DIR250034)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ．参考資料

1．主な外国での発売状況

本剤は米国、オーストラリアで承認されている(2025 年 10 月現在)。

国内における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

6. 用法及び用量

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム 2mg/0.1mL(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。

米国におけるアバシンカプタド　ペゴルナトリウムの承認状況

国　名	米国
会　社　名	Astellas Pharma US, Inc.
販　売　名	IZERVAY™ (avacincaptad pegol intravitreal solution)
剤形・含量	Intravitreal solution: 20 mg/mL in a single-dose vial
承認年月	2023 年 8 月
効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** IZERVAY™ is indicated for the treatment of geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration (AMD).
用法及び用量	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1 General Dosing Information** IZERVAY must be administered by a qualified physician. **2.2 Recommended Dosage** 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). **2.3 Preparation for Administration** **Important information you should know before you begin:** ･Read all the instructions carefully before using IZERVAY. ･The IZERVAY kit includes a glass vial, filter needle, and an empty syringe. The glass vial, filter needle, and empty syringe are for single use only. ･Store IZERVAY in the refrigerator at temperatures between 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF). Do not freeze. Do not shake. ･Prior to use, allow IZERVAY to reach room temperature, 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF). The IZERVAY vial may be kept at room temperature for up to 24 hours. Keep the vial in the original carton to protect from light. ･Use aseptic technique to carry out the preparation of the intravitreal injection. ･Each vial should only be used for the treatment of a single eye. **2.4 Injection Procedure** Only 0.1 mL (2 mg) should be administered to deliver a single dose. Any excess volume should be disposed. Prior to the intravitreal injection, patients should be monitored for elevated intraocular pressure (IOP) using tonometry. If necessary, ocular hypotensive medication can be given to lower the IOP. The intravitreal injection procedure must be carried out under controlled aseptic conditions, which includes the use of surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent). Adequate anesthesia and a broad-spectrum topical microbicide should be given prior to the injection. Inject slowly until the rubber stopper reaches the end of the syringe to deliver the volume of 0.1 mL. Confirm delivery of the full dose by checking that the rubber stopper has reached the end of the syringe barrel. Immediately following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure (IOP). Appropriate monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head or tonometry.

	Following intravitreal injection, patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis (e.g., eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay. Each vial and syringe should only be used for the treatment of a single eye. If the contralateral eye requires treatment, a new vial and syringe should be used and the sterile field, syringe, gloves, drapes, eyelid speculum, filter needle, and injection needle should be changed before IZERVAY is administered to the other eye. Repeat the same procedure steps as above. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local regulations.

(2025 年 2 月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであるが、米国の添付文書及びオーストラリアの分類と本質的な差異はない。

国内における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 2 月)	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no adequate and well-controlled studies of IZERVAY administration in pregnant women. The use of IZERVAY may be considered following an assessment of the risks and benefits. Administration of avacincaptad pegol to pregnant rats and rabbits throughout the period of organogenesis resulted in no evidence of adverse effects to the fetus or pregnant female at intravenous (IV) doses 5.5 times and 3.4 times the human exposure, respectively, based on Area Under the Curve (AUC), following a single 2 mg intravitreal (IVT) dose *(see Data)*. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15%-20%, respectively. Data *Animal Data* An embryo fetal developmental toxicity study was conducted with pregnant rats. Pregnant rats received daily IV injections of avacincaptad pegol from day 6 to day 17 of gestation at 0.1, 0.4, 1.2 mg/kg/day. No maternal or embryofetal adverse effects were observed at any dose evaluated. An increase in the incidence of a non-adverse skeletal variation, described as short thoracolumbar (ossification site without distal cartilage) supernumerary ribs, was observed at all doses evaluated. The clinical relevance of this finding is unknown. Plasma exposures at the high dose were 5.5 times the human AUC of 999 ng•day/mL (23976 ng•hr/mL) following a single 2 mg IVT dose. An embryo fetal developmental toxicity study was conducted with pregnant rabbits. Pregnant rabbits received daily IV injections of avacincaptad pegol from day 7 to day 19 of gestation at 0.12, 0.4, 1.2 mg/kg/day. No maternal or embryofetal adverse effects were observed at any dose evaluated. Plasma exposure in pregnant rabbits at the highest dose of 1.2 mg/kg/day was 3.4 times the human AUC of 999 ng•day/mL (23976 ng•hr/mL) following a single 2 mg IVT dose.

	8.2 Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of avacincaptad pegol in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of avacincaptad pegol on milk production. Many drugs are transferred in human milk with the potential for absorption and adverse reactions in the breastfed child. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for IZERVAY, and any potential adverse effects on the breastfed infant from IZERVAY.

出典	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B2(2025 年 11 月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであるが、米国の添付文書と本質的な差異はない。

国内における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 2 月)	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness of IZERVAY in pediatric patients have not been established.

ⅩⅢ．備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2．その他の関連資料

医療従事者向け資材：

・【RMP】冊子「アイザベイ適正使用ガイド」
・下敷き「アイザベイ硝子体内注射液 20mg/mL 調製方法ガイド」
・インフォームドコンセント用ボード（準備中）
「アイザベイによる治療をはじめられる患者さんとそのご家族の方へ」

患者向け資材

・【RMP】リーフレット「アイザベイ硝子体内注射液による治療を受ける患者さんへの注意事項」
・【RMP】小冊子「アイザベイによる治療をはじめられる患者さんとそのご家族の方へ」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報
アイザベイ硝子体内注射液 20mg/mL
https://amn.astellas.jp/di/detail/izv/index_izv-20

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