

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
I-1. 開発の経緯	1
I-2. 製品の特徴及び有用性	2
II. 名称に関する項目	3
II-1. 販売名	3
II-2. 一般名	3
II-3. 構造式又は示性式	4
II-4. 分子式及び分子量	4
II-5. 化学名（命名法）	4
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
II-7. CAS登録番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
III-1. 有効成分の規制区分	6
III-2. 物理化学的性質	6
III-3. 有効成分の各種条件下における安定性	7
III-4. 有効成分の確認試験法	7
III-5. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
IV-1. 剤形	8
IV-2. 製剤の組成	8
IV-3. 注射剤の調製法	8
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性	9
IV-6. 溶解後の安定性	9
IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
IV-8. 混入する可能性のある夾雑物	9
IV-9. 生物学的試験法	10
IV-10. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
IV-11. 製剤中の有効成分の定量法	10
IV-12. 力価	10
IV-13. 容器の材質	10
V. 治療に関する項目	11
V-1. 効能又は効果	11
V-2. 用法及び用量	11
V-3. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	22
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
VI-2. 薬理作用	22

VII. 薬物動態に関する項目	27
VII-1. 血中濃度の推移・測定法	27
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	30
VII-3. 吸収	31
VII-4. 分布	31
VII-5. 代謝	33
VII-6. 排泄	34
VII-7. 透析等による除去率	35
VII-8. 薬物相互作用	35
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
VIII-1. 警告内容とその理由	37
VIII-2. 禁忌内容とその理由	37
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	37
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	38
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	38
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39
VIII-7. 相互作用	41
VIII-8. 副作用	42
VIII-9. 高齢者への投与	48
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	48
VIII-11. 小児等への投与	48
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
VIII-13. 過量投与	49
VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	50
VIII-15. その他の注意	53
VIII-16. その他	53
IX. 非臨床試験に関する項目	54
IX-1. 一般薬理	54
IX-2. 毒性	55

X. 取扱い上の注意等に関する項目	59
X-1. 有効期間又は使用期限	59
X-2. 貯法・保存条件	59
X-3. 薬剤取扱い上の注意点	59
X-4. 承認条件	59
X-5. 包装	59
X-6. 同一成分・同効薬	59
X-7. 国際誕生年月日	59
X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	59
X-9. 薬価基準収載年月日	60
X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	60
X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	60
X-12. 再審査期間	60
X-13. 長期投与の可否	60
X-14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	60
X-15. 保険給付上の注意	60
X I. 文献	61
X I-1. 引用文献	61
X I-2. その他の参考文献	62
X II. 参考資料	63
X II-1. 主な外国での発売状況	63
X III. 備考	64
X III-1. その他の関連資料	64

略号・用語	省略していない表現又は用語の定義
アプタマー	標的蛋白質に特異的に結合する核酸分子
AMD	age-related macular degeneration : 加齢黄斑変性症
CNV	choroidal neovascularization : 脈絡膜新生血管
DB	Dutch-Belted
ED ₅₀	50%有効用量
ETDRS 視力表	ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy study) 視力表は、視力の低い患者を対象とする臨床試験では一般的に用いられている。ETDRS 視力表による視力は患者が判読できた文字数で表し、感度及び精度が優れている。
Flt-1 (VEGFR-1)	Fms 様チロシンキナーゼ受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor-1)
HUVEC	Human umbilical vein vascular endothelial cell : ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	50%阻害濃度又は 50%阻害を示す組織内濃度
K _d	解離定数 (平衡定数)
KDR (VEGFR-2)	キナーゼドメイン受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor-2)
mAb	Monoclonal antibody : モノクローナル抗体
NP-1	Neuropilin-1 : ニューロピリン-1
PBS	Phosphate buffered saline : リン酸緩衝生理食塩液
PDGF	Platelet-derived growth factor : 血小板由来増殖因子
PEG	polyethylene glycol : ポリエチレングリコール
PDT	photodynamic therapy : 光線力学療法
PlGF	Placental growth factor : 胎盤増殖因子
VEGF	vascular endothelial growth factor : 血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor : 血管内皮増殖因子受容体

薬物動態

CYP	Cytochrome P450 : チトクローム P450
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
AUC	Area Under the Curve : 濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積 (初回投与時については初回投与後次の投与時までの血漿中濃度-時間曲線下面積)
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
R	蓄積係数 $\left[R = \frac{1}{1 - \exp(-kel \times \text{投与間隔})} \right]$
t _{1/2}	見かけの消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
HPLC-UV	高速液体クロマトグラフ-紫外検出
LSC	液体シンチレーション計測
QWBA	定量全身オートラジオルミノグラフィー

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration : AMD) は、加齢により黄斑に現われる慢性的、進行性の疾患で、中心視力の低下をきたし失明の危険性を伴う疾患である。AMD は黄斑部に色素上皮及び脈絡毛細血管板の萎縮病巣が形成される萎縮型と脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) を伴う滲出型に分けられる。滲出型 AMD は黄斑部の網膜色素上皮細胞-Bruch 膜-脈絡膜の変化により発生する CNV とその増殖変化を本態とするが、CNV 形成に血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) が関与し、血管新生及び血管透過性亢進を誘導している。VEGF には VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆ など、複数のアイソフォームがあり生理的な血管新生においても機能しているが、VEGF₁₆₅ はこれらの中でも炎症誘発性が高く、眼内における病的血管新生への関与がもっとも深いと考えられている。

マクジェン (一般名 : ペガプタニブナトリウム) は、海外で開発された選択的 VEGF₁₆₅ 阻害剤で、アプタマーと呼ばれる標的蛋白質に選択的に結合する核酸分子を活性本体として、アプタマー部分である 28 個の核酸塩基からなる合成オリゴヌクレオチドにポリエチレングリコール (PEG) が結合したものである。AMD 治療薬を開発するため、眼内の病的血管新生に関与する VEGF₁₆₅ に選択的に結合し、その活性を阻害する治療薬を開発する目的で、標的蛋白質のわずかな構造の違いも区別することができる分子、アプタマーの研究開発を進めた結果、VEGF₁₆₅ に特異的に結合するマクジェンを見いだした。

米国では 2004 年 12 月に、欧州では 2006 年 1 月にペガプタニブナトリウム 0.3mg (ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごと硝子体内投与の用法・用量で、新生血管を伴う滲出型 AMD の治療薬として承認、2008 年 1 月現在、欧米を含め 53 の国又は地域で承認されている。本邦では、2004 年 7 月に希少疾病用医薬品に指定され、2004 年 7 月から 2006 年 10 月に国内臨床試験を実施、2007 年 3 月に外国臨床データを含めた臨床データパッケージを以って承認申請を行い、2008 年 7 月に「加齢黄斑変性症治療剤^{注)}」として承認された。

注) 承認された効能・効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」である。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 日本で初めての抗 VEGF アプタマー*製剤で、加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration: AMD) の病的血管新生に強く関与している VEGF₁₆₅ に高い選択性を示す。
*) アプタマーとは 1 本鎖核酸を化学合成した分子で、その 3 次元構造により、タンパク質その他の標的分子に対し特異的に結合する分子。
2. 中心窩下脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) を伴う AMD 患者において視力低下を抑制した。
3. 投与 (硝子体内注射) は 6 週間に 1 回である。
4. 国内で実施された二重盲検試験 (試験期間 1 年間) において、0.3mg を投与した調査対象例数 47 例中 15 例 (32%) に副作用が認められた。その主なものは角膜浮腫 3 例 (6%)、前房の炎症 2 例 (4%)、飛蚊症 2 例 (4%)、硝子体混濁 2 例 (4%) であった。また、47 例中 41 例 (87%) に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは結膜出血 37 例 (79%)、点状角膜炎 14 例 (30%)、表層角膜炎 11 例 (23%) であった。二重盲検試験に引き続き国内で実施された非盲検試験 (2 年目の中間解析) において、0.3mg を投与した調査対象例数 61 例中 11 例 (18%) に副作用が認められた。その主なものは網膜出血 3 例 (5%)、前房の炎症 2 例 (3%) であった。また、61 例中 33 例 (54%) に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは結膜出血 14 例 (23%)、表層角膜炎 11 例 (18%)、結膜充血 10 例 (16%) であった。

海外で実施された sham^{注1)} 対照二重盲検試験の 1 年目において、0.3mg を投与した調査対象例数 295 例中 79 例 (27%) に副作用が認められた。その主なものは硝子体混濁 15 例 (5%)、視力低下 14 例 (5%)、硝子体浮遊物 13 例 (4%) であった。また、295 例中 248 例 (84%) に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは眼痛 94 例 (32%)、点状角膜炎 83 例 (28%)、硝子体浮遊物 65 例 (22%) であった。

海外で実施された上記の試験の 2 年目において、0.3mg を投与した調査対象例数 128 例中 16 例 (13%) に副作用が認められた。その主なものは硝子体混濁 3 例 (2%)、硝子体浮遊物 3 例 (2%)、白内障 2 例 (2%)、眼圧上昇 2 例 (2%) であった。また、128 例中 77 例 (60%) に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは点状角膜炎 32 例 (25%)、眼痛 27 例 (21%)、硝子体浮遊物 25 例 (20%) であった。

(承認時までの調査の集計)

重大な副作用として、眼障害：眼内炎 (1.0%)、眼圧上昇 (19.8%)、外傷性白内障 (0.3%)、硝子体出血 (1.3%)、網膜剥離 (0.4%)、網膜裂孔 (0.3%)、ショック (頻度不明^{注2)})、アナフィラキシー様症状 (頻度不明^{注2)}) が報告されている。

注 1：sham 投与 (コントロール群の一種) では、硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付けた。

注 2：自発報告のため頻度不明

Ⅱ. 名称に関する項目

Ⅱ-1. 販売名

(1) 和名

マクジェン[®]硝子体内注射用キット 0.3mg

(2) 洋名

MACUGEN[®] IVT Inj. KIT 0.3mg

(3) 名称の由来

Macular Degeneration の下線部分から命名した。

(Macular Degeneration : 黄斑変性 : 網膜黄斑部の組織が障害された状態の総称)

Ⅱ-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

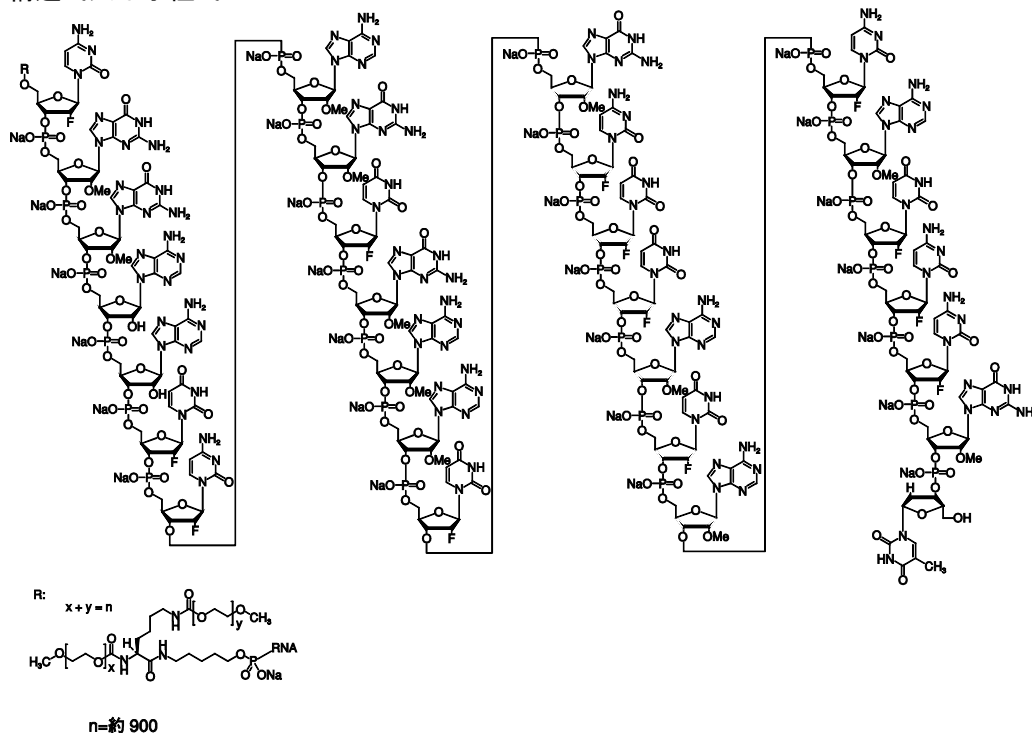
ペガプタニブナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Pegaptanib Sodium (JAN)

pegaptanib (INN)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{294}H_{342}F_{13}N_{107}Na_{28}O_{188}P_{28}[C_2H_4O]_n$ (n は約 900)
 分子量：約 50,000

II-5. 化学名 (命名法)

Modified oligo RNA(molecular weight:ca. 50,000)consisting of 28 sodium salt of (2'-deoxy-2'-fluoro)C-G_m-G_m-A-A-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-A_m-G_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-G_m-A_m-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-G_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-G_m-(3'→3') dT attached to α, α'-{[(1S)-1-[[5-(phosphonoxy)pentyl]carbamoyl]pentane-1,5-diyl]bis(iminocarbonyl)}bis[ω-methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)]in an ester linkage at the 5' end

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：EYE001、NX11838 (研究コード)

II-7. CAS 登録番号

222716-86-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬、処方箋医薬品

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ペガプタニブナトリウムは白色～わずかに着色した粉末である。

(2) 溶解性

ペガプタニブナトリウムの pH7.2 の水溶液に対する溶解性を下記に示す。

水溶液に対する溶解度 (5℃及び室温)

溶解した溶液の pH	溶媒	溶解度 (mg/mL) ^{a)} (オリゴヌクレオチドとして)
pH7.2	200mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液	>49

a) ペガプタニブナトリウムは、濃度が上昇するに従って液の粘稠性が增大するため、溶解度を測定することは困難であった。

(3) 吸湿性

本品は潮解性である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融解温度 (T_m) : 約 57℃

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} = 約 5.9

pK_{a2} = 約 9.5

(6) 分配係数

$\log D$: < -3 (1-オクタノール/pH6.2 水系緩衝液)

(7) その他の主な示性値

pH : 約 6~8 (ペガプタニブナトリウムの 0.1mg/mL 水溶液)

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	-20±5℃	ガラス瓶/ゴム栓	36 ヶ月	変化は認められなかった
苛酷試験	温度	5±3℃	ガラス瓶/ゴム栓	6 ヶ月 類縁物質（分解生成物）の増加傾向を認めたが、品質に影響を及ぼす変化は認められなかった
	光	白色蛍光灯(120万lx・hr)及び近紫外蛍光ランプ(200W・hr/m ²)	ガラスバイアル	類縁物質（分解生成物）の増加傾向を認めた

測定項目：性状（外観）、確認試験（結合性）、pH^{a)}、溶状、類縁物質、水分、ピーク分子量、多分散性、含量

a) 苛酷試験（光）では測定していない

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

結合試験

Ⅲ-5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：硝子体内注射用キット（プレフィルドシリンジ注射剤）

規格：1 シリンジ（90 μ L）中にペガプタニブナトリウム 0.3mg（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして）を含有する

性状：本品は無色からわずかに着色した澄明な水性注射液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 6.0~7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1 シリンジ（90 μ L）中：ペガプタニブナトリウム 0.3mg（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして）を含有する。

(2) 添加物

リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、等張化剤、pH 調節剤

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-3. 注射剤の調製法

該当しない

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	針なしプレフィル用 シリンジ/アルミ袋包装	36 ヶ月	いずれの測定項目も変化は認められなかった
加速試験	25±2℃	針なしプレフィル用 シリンジ/アルミ袋包装	6 ヶ月	品質に影響を及ぼす変化は認められなかった
苛酷試験（光）	白色蛍光灯 (120 万 lx・hr) 及び近紫外蛍光ランプ (200W・hr/m ²)	針付プレフィル用 シリンジ ^{a)} /アルミ袋包装	/	品質に影響を及ぼす変化は認められなかった
		針付プレフィル用 シリンジ ^{a)} /アルミ袋包装 なし		類縁物質（分解生成物）の増加傾向を認めたものの、品質に影響を及ぼす変化は認められなかった

測定項目：性状（外観）、確認試験（結合性）、浸透圧、粘度、pH^{b)}、類縁物質、エンドトキシン^{b, c)}、不溶性異物、不溶性微粒子^{b)}、ピーク分子量、多分散性、定量法

a) 針なしシリンジ（市販用製剤で用いたもの）と同じ素材の合成ゴム製のプランジャーストッパーと硬質ガラス製から成る針付プレフィル用シリンジ

b) 苛酷試験（光）では実施しない

c) 加速試験では実施しない

<参考>

安定性試験（サイクル試験）の結果^{*)}

冷蔵庫（5℃）にて保存した場合と、冷蔵庫にて保存後、40℃で約3日間にて保存、再度冷蔵庫に戻した際の本剤の安定性について比較したところ、両者間の測定結果に差は認められず、いずれの試験項目においても規格に適合した。

*) 社内資料

IV-6. 溶解後の安定性

該当しない

IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

本剤は希釈せずに投与されるため、希釈剤との配合変化試験は実施していない。

IV-8. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質：ペガプタニブナトリウムのオリゴヌクレオチド部分の工程由来不純物と PEG 鎖由来の分解生成物

IV-9. 生物学的試験法

「無菌試験法」に適合する。

IV-10. 製剤中の有効成分の確認試験法

結合試験

IV-11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-12. 力価

該当しない

IV-13. 容器の材質

プレフィル用シリンジの仕様

包装形態	部位	材質
プレフィル用 シリンジ	バレル	硬質ガラス
	プランジャーストッパー	合成ゴム
	チップキャップ	合成ゴム
	プランジャーロッド	プラスチック

本品は、プレフィル用シリンジに薬液を充填した製剤をアルミ袋に包装している。

V. 治療に関する項目

V-1. 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症

<解説>

加齢黄斑変性症（AMD）の分類は滲出型（脈絡膜新生血管（CNV）を伴う）と萎縮型（黄斑部に色素上皮及び脈絡毛細血管板の萎縮病巣が形成される）に大別されている。滲出型は萎縮型より進行が早く、特に中心窩に CNV が及んでいる場合には、失明にいたるケースも少なくないといわれている。また、近年、滲出型 AMD の CNV 形成において血管新生及び血管透過性亢進に関与する主要な血管内皮増殖因子（VEGF）のアイソフォームとして VEGF₁₂₁・VEGF₁₆₅・VEGF₁₈₉・VEGF₂₀₆ が知られているが、その中でも特に VEGF₁₆₅ は炎症誘発性が高く、眼内における病的血管新生に関与していると考えられている。

本剤は、VEGF₁₆₅ に対して高い選択性を示すことから、眼内又は全身における VEGF の正常な生理機能に影響を及ぼさず病的活性に対してのみ抑制効果を示す。また、滲出型 AMD の各サブタイプ（Predominantly classic、Minimally classic、Occult with no classic）は、異常な血管増殖と透過性亢進に起因する共通の病理・生理学的特徴があることが示唆されているため、本剤はあらゆる病変サブタイプの滲出型 AMD に有用であることが期待されている。

本剤の効能・効果は海外及び国内の臨床試験をもとに設定された。

V-2. 用法及び用量

ペガプタニブナトリウム 0.3mg（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして）を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤投与 12 週間後（2 回投与後）及びその後の適切な時期に、定期的に視力等に基づき有効性を評価し、本剤の投与継続の可否について考慮すること。有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
2. 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治療は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対眼の治療を行うこと。

<解説>^{1)、2)、3)}

海外臨床試験において、ペガプタニブナトリウム 0.3、1、3mg が検討され、推奨用法・用量として有効性及び安全性が実証できる最低用量である 0.3mg の 6 週ごと硝子体内投与が決定された。

国内においては、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症は希少疾病であり、至適用量の検討が可能な規模の臨床試験を行うことは困難であることから、下記の理由に基づき、用法・用量を設定した。なお、国内においては、0.3 及び 1mg を用いた第Ⅱ相試験を実施し、有効性及び安全性を確認している（「V-3 臨床成績」参照）。

〔国内における用法・用量に関する設定根拠〕

1. 国内外において加齢黄斑変性症の診断、治療方法等に大きな違いはない。
2. 病変部位に近接した硝子体内への局所投与であり人種を含め種々の影響は受けにくいと考えられる。
3. 国内第Ⅱ相臨床試験と海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の有効性及び安全性の成績は大きく異ならなかった。

なお、投与方法については、「Ⅷ-14 適用上及び薬剤交付時の注意」参照のこと。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 国内での臨床試験^{2)、3)、4)}

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対するペガプタニブナトリウムの有効性及び安全性を検討するために二重盲検試験を実施した。

対象患者は、最高矯正視力が被験眼で 20/320 (0.0625) 以上 20/40 (0.5) 以下 [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表^{注1)} で 25 文字以上 70 文字以下]、他眼で 20/800 (0.025) 以上 (ETDRS 視力表で 5 文字以上)、かつ被験眼の中心窩下に萎縮及び瘢痕を認めない中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性患者で、ペガプタニブナトリウムをオリゴヌクレオチドとして 1 眼あたり 0.3mg 又は 1.0mg を 6 週ごとに 1 回、計 9 回硝子体内に投与し、最終投与後 6 週まで観察した。

なお、バルテポルフィンによる光線力学療法 (PDT) を 2 ヶ月～6 ヶ月前に 1 回のみ受けた患者は、組み入れ可能とした。

主要評価項目を、FAS 群^{注2)} におけるベースラインから初回投与後 54 週までの ETDRS 視力表を用いた視力の平均変化とし、副次評価項目を、初回投与後 54 週のレスポonder^{注3)} の割合、初回投与後 54 週の視力がベースラインと比較して ETDRS 視力表で 15 文字以上改善した被験者の割合、不変あるいは 1 文字以上改善した患者の割合、30 文字以上低下した被験者の割合、ベースラインから初回投与後 6、12 週までの ETDRS 視力表を用いた視力の平均変化とした。

更に、二重盲検試験に引き続き継続投与が有用で、引き続きペガプタニブナトリウム投与を希望する被験者について長期投与の安全性及び有効性を検討するため、ベースラインから 54 週目以降 (通算 10 回目) に、ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 1 眼あたり 0.3mg を 6 週ごとに 1 回硝子体内に投与し、最終投与後 1 週目まで観察した (2 年目までの中間解析を以下に示す)。

注 1) ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 視力表は、視力の低い患者を対象とする臨床試験では一般的に用いられている。ETDRS 視力表による視力は患者が判読できた文字数で表し、感度及び精度が優れている⁵⁾。

注 2) FAS : Full Analysis Set : 治験薬を投与されたすべての患者のうち、ベースラインかつ治験薬投与後に少なくとも 1 回の視力の測定値がある患者の集団

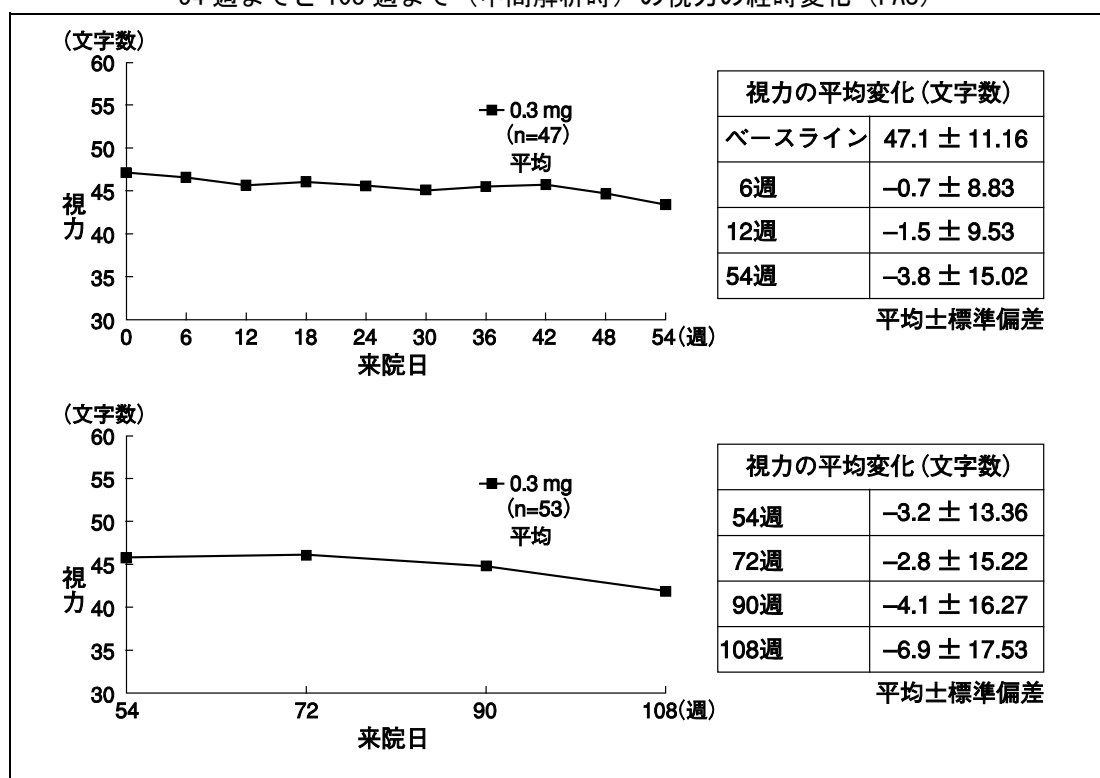
注 3) レスポonder : ベースラインから 54 週までの視力低下が 15 文字未満の被験者 (ベースラインからの視力改善例を含む)

ノンレスポonder : ベースラインから 54 週までの視力低下が 15 文字以上の被験者

視力の平均変化とレスポnderの割合

	項目	ペガブタニブナトリウム	
		0.3mg	1mg
	評価例数 (FAS)	47	48
視力の平均変化	ベースライン視力	47.1	46.5
	54週の変化	-3.8	-4.3
	95%信頼区間	-8.2~0.6	-9.0~0.5
レスポnderの割合		37 (79%)	35 (73%)

54週までと108週まで(中間解析時)の視力の経時変化(FAS)



54 週までの視力の変化（文字数）

層別因子		0.3mg		1mg	
		n	視力変化	n	視力変化
Total		47	-3.8±15.02	48	-4.3±18.38
病変サブタイプ※	predominantly classic	13	0.8±15.31	13	-5.7±19.53
	minimally classic	20	-3.0±9.46	19	-4.8±17.83
	occult with no classic	14	-9.3±19.90	16	-2.5±12.20
PDT の前治療	あり	2	9.5 (-6, 25 ^{a)})	2	2.5 (2, 3 ^{a)})
	なし	45	-4.4±14.71	46	-4.6±16.68
ベースライン視力	54 文字以上	15	-10.1±16.57	11	-6.4±15.41
	54 文字未満	32	-0.9±13.53	37	-3.6±16.81
ベースライン病変部面積	4 乳頭面積未満	26	0.9±13.47	32	-1.3±15.91
	4 乳頭面積以上	21	-9.7±15.07	16	-10.3±16.16
ベースライン年齢	75 歳未満	28	-0.8±13.36	24	0.7±12.93
	75 歳以上	19	-8.3±16.55	24	-9.2±18.18
性別	男性	35	-5.9±14.14	40	-4.1±16.64
	女性	12	2.3±16.44	8	-5.4±16.06

a) 括弧内の数値は個別の値を示す。

(平均±標準偏差)

レスポンスの割合 (%)

層別因子		0.3mg		1mg	
		%	例数	%	例数
Total		79	37/47	73	35/48
病変サブタイプ※	predominantly classic	77	10/13	62	8/13
	minimally classic	90	18/20	74	14/19
	occult with no classic	64	9/14	81	13/16
PDT の前治療	あり	100	2/2	100	2/2
	なし	78	35/45	72	33/46
ベースライン視力	54 文字以上	73	11/15	73	8/11
	54 文字未満	81	26/32	73	27/37
ベースライン病変部面積	4 乳頭面積未満	88	23/26	81	26/32
	4 乳頭面積以上	67	14/21	56	9/16
ベースライン年齢	75 歳未満	86	24/28	92	22/24
	75 歳以上	68	13/19	54	13/24
性別	男性	77	27/35	73	29/40
	女性	83	10/12	75	6/8

※病変サブタイプの分類：
 predominantly classic (classic CNV の割合 ; 50%以上)
 minimally classic (classic CNV の割合 ; 1~49%)
 occult with no classic (classic CNV の割合 ; 0%)
 (CNV:choroidal neovascularization 脈絡膜新生血管)

*承認された用法・用量

ペガブタニブナトリウム 0.3mg (ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与すること。

2) 海外での臨床試験¹⁾

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象としたペガプタニブナトリウム 0.3mg、1mg、3mg（6週ごと投与）の sham 投与^{注1)} 対照二重盲検試験を2試験実施した（合計対象患者数：1190例、ペガプタニブナトリウム群：892例、sham 投与群：298例）。2試験はデザイン及び被験者の選択・除外基準が同一であったため、両試験の54週までの評価成績を併合し、統計解析を実施した（併合解析）。

主要評価項目を、ITT 群^{注2)}における初回投与後54週目のレスポonderの割合とし、副次評価項目を、ベースラインから投与後54週までに視力が15文字以上改善した被験者の割合、ベースラインから投与後54週の視力が不変又は1文字以上改善した被験者の割合ならびに投与後6、12及び54週におけるベースラインからの視力の平均変化とした。

更に、2試験の54週目にペガプタニブナトリウム群の被験者を中止群又は追加の48週間ペガプタニブナトリウム継続群（8回投与）のいずれかに再度1:1で割付け、sham 群の被験者を、54週目に投与中止群、ペガプタニブナトリウム群（0.3mg、1.0mg、3.0mg）又は sham 継続群のいずれかに再度1:1:1:1:1の比率で割付け、6週ごとに1回硝子体内に投与し観察した。

注1) sham 投与（コントロール群の一種）では、硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付けた。

注2) ITT：Intent-to-Treat：無作為化され、1回以上の治験薬投与を受けた全患者 [なおかつ、ベースラインの視力が評価された全患者（適格性を問わない）]

視力の平均変化とレスポonderの割合（併合解析）

	項目	ペガプタニブナトリウム			sham
		0.3mg	1mg	3mg	
	評価例数 (ITT)	294	300	296	296
視力の平均変化	ベースライン視力	52.8	50.7	51.1	52.7
	54週の変化	-8.0	-7.3	-9.8	-15.0
	95%信頼区間	-9.7~-6.1	-9.2~-5.4	-11.7~-7.9	-17.1~-13.0
	p 値 ¹⁾	<0.0001	<0.0001	0.0017	
レスポonderの割合	レスポonder	206 (70%)	213 (71%)	193 (65%)	164 (55%)
	p 値 ²⁾	0.0001	0.0003	0.0310	

1) p 値：sham 群との比較（共分散分析：ANCOVA）

2) p 値：sham 群との比較、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定

54 週までの視力の変化（文字数）

層別因子		0.3mg		sham	
		n	視力変化	n	視力変化
Total		294	-8.0±15.83	296	-15.0±17.78
病変サブタイプ※	predominantly classic	72	-7.2±16.44	76	-13.8±18.49
	minimally classic	109	-7.3±15.08	101	-14.1±17.33
	occult with no classic	111	-9.1±16.30	118	-16.6±17.80
PDT の前治療	あり	30	-0.1±16.97	29	-16.3±21.52
	なし	262	-8.9±15.51	266	-14.9±17.39
ベースライン視力	54 文字以上	159	-10.5±16.44	155	-19.4±19.48
	54 文字未満	133	-5.1±14.67	140	-10.2±14.34
ベースライン病変部面積	4 乳頭面積未満	181	-7.5±16.23	154	-16.4±18.16
	4 乳頭面積以上	111	-8.9±15.27	141	-13.6±17.36
ベースライン年齢	75 歳未満	105	-7.2±16.34	114	-13.2±17.67
	75 歳以上	189	-8.5±15.56	182	-16.1±17.81
性別	男性	132	-7.1±17.02	119	-14.9±17.75
	女性	162	-8.7±14.80	177	-15.1±17.85

(平均±標準偏差)

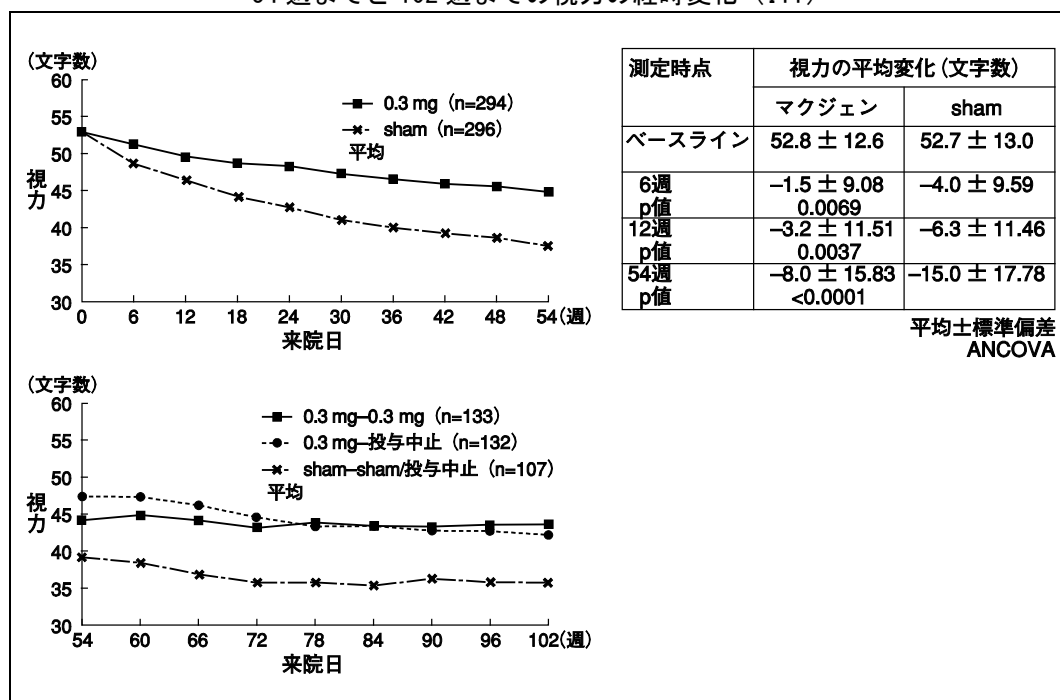
レスポンスの割合（%）

層別因子		0.3mg		sham	
		%	例数	%	例数
Total		70	206/294	55	164/296
病変サブタイプ※	predominantly classic	68	49/72	57	43/76
	minimally classic	76	83/110	54	54/101
	occult with no classic	66	74/112	56	67/119
PDT の前治療	あり	80	24/30	52	15/29
	なし	69	182/264	56	149/267
ベースライン視力	54 文字以上	65	104/160	48	75/155
	54 文字未満	76	102/134	63	89/141
ベースライン病変部面積	4 乳頭面積未満	71	129/181	51	79/154
	4 乳頭面積以上	68	75/111	60	85/141
ベースライン年齢	75 歳未満	71	75/105	60	68/114
	75 歳以上	69	131/189	53	96/182
性別	男性	71	94/132	54	64/119
	女性	69	112/162	57	100/177

※病変サブタイプの分類： predominantly classic (classic CNV の割合；50%以上)
 minimally classic (classic CNV の割合；1~49%)
 occult with no classic (classic CNV の割合；0%)
 (CNV:choroidal neovascularization 脈絡膜新生血管)

1 年目の終了時、2 年目まで継続する群 (0.3mg-0.3mg 群：133 例) と投与を中止する群 (0.3mg-中止群：132 例) に再割付を行い検討した結果、2 年目まで継続した群 (平均±標準誤差 0.6±0.6 文字低下) が投与を中止した群 (平均±標準誤差 3.0±0.6 文字低下) より視力の低下が緩慢であった。

54 週までと 102 週までの視力の経時変化 (ITT)



*承認された用法・用量

ペガブタニブナトリウム 0.3mg (ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与すること。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験 (外国人データ) ⁶⁾

外国人滲出型加齢黄斑変性症患者 15 例 (男性 8 例、女性 7 例、年齢 64~92 歳) にペガブタニブナトリウムをペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.25、0.5、1、2 及び 3mg を単回片眼硝子体内投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、試験期間中に死亡、有害事象による中止例はなく、本剤との関連が認められる重篤な有害事象は認められなかった。また、眼圧に関連した有害事象は報告されず、臨床検査値とバイタルサインを評価した結果からも、異常な変化は認められなかった。

以上のことから、ペガブタニブナトリウムの 0.25~3mg 単回硝子体内投与時の忍容性に問題がないことが示された。

*承認された用法・用量

ペガブタニブナトリウム 0.3mg (ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与すること。

2) 反復投与試験

本剤は国内外の第 I 相試験において、0.3mg を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与した反復投与試験を実施していない。

＜参考：外国人データ＞⁷⁾

外国人滲出型加齢黄斑変性症患者 10 例（男性 2 例、女性 8 例、年齢 65～92 歳）に、ペガプタニブナトリウム 3mg を、4 週ごとに 3 回（8 週まで）反復片眼硝子体内投与したときの血漿中ペガプタニブの薬物動態を検討した。

その結果、試験期間中に本剤との因果関係を否定できない死亡例、投与中止例及び重篤な有害事象は報告されなかった。

*承認された用法・用量

ペガプタニブナトリウム 0.3mg（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして）を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与すること。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

V-3 (1) -1) 、 -2) 参照

2) 比較試験

V-3 (1) -1) 、 -2) 参照

3) 安全性試験¹⁾

4年目報告は海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（V-3 (1) -2) 参照）を併合して報告された。156週から204週までの試験成績を4年目のデータとした。156週の時点で、試験期間を通じてペガプタニブナトリウム0.3mgあるいは1mgの投与を継続した被験者は、追加で18回の投与を108週にわたり、計5年間（264週）継続可能とした。その他のすべての被験者は156週の時点で試験を中止した。

4年目の成績から得られた結論を以下に示した。

- ・4年間を通してコンプライアンスは高く、ペガプタニブナトリウム0.3mgを4年間継続投与した被験者の平均投与回数は、予定投与回数34回に対して32.4回であった。
- ・4年目の有効性の結果から、滲出型AMD患者にペガプタニブナトリウムを4年間投与したとき、投与期間をとおして治療上の有益性が示された。被験者数が少なく、対照群を設定していない4年目の成績から解釈することは難しいが、急激な視力低下や、両試験で最初の3年間に認められた傾向と異なる重大な変化は認められなかった。

*承認された用法・用量

ペガプタニブナトリウム0.3mg（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして）を6週ごとに1回、硝子体内投与すること。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

<参考>

加齢黄斑変性症の疾患概念及び診断基準^{8)、9)}

加齢黄斑変性症については、1995年に国際分類が The International ARM Epidemiological Study Group (IAESG) により報告されており、海外において広く用いられている。

国内では、加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループにより、上記国際分類の概念を踏襲した上で新しい疾患概念を加えた診断基準が作成されている。

加齢黄斑変性症の疾患分類

国内の診断基準	IAESG の国際分類
1. 前駆病変 1) 軟性ドルーゼン 2) 網膜色素上皮異常 2. 加齢黄斑変性 1) 滲出型加齢黄斑変性* *滲出型加齢黄斑変性の特殊型 ①ボリーブ状脈絡膜血管症 ②網膜血管腫状増殖 2) 萎縮型加齢黄斑変性	1. 初期加齢黄斑症 軟性ドルーゼン 網膜色素上皮異常 2. 後期加齢黄斑症 (加齢黄斑変性) 1) 滲出型加齢黄斑変性 2) 萎縮型加齢黄斑変性

加齢黄斑変性症の診断基準の概略

国内の診断基準	IAESG の国際分類
年齢 50 歳以上の症例において、中心窩を中心とする直径 6,000 μm 以内の領域に以下の病変がみられる。	年齢 50 歳以上の症例において、以下の病変がみられる。
1. 前駆病変 軟性ドルーゼン、網膜色素上皮異常が前駆病変として重要である。 2. 滲出型加齢黄斑変性 ・主要所見：以下の主要所見の少なくとも 1 つを満たすものを確診例とする。 ① 脈絡膜新生血管 ② 漿液性網膜色素上皮剥離 ③ 出血性網膜色素上皮剥離 ④ 線維性瘢痕 ・随伴所見：以下の所見を伴うことが多い。 ① 滲出性変化：網膜下灰白色斑 (網膜下フィブリン)、硬性白斑、網膜浮腫、漿液性網膜剥離 ② 網膜または網膜下出血 3. 萎縮型加齢黄斑変性 脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な地図状萎縮を伴う。 4. 除外規定 近視、炎症性疾患、変性疾患、外傷などによる病変を除外する。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 直径 63 μm 以上の軟性ドルーゼン ・ 網膜色素上皮の色素沈着、色素脱失 ・ 網膜下または網膜色素上皮下の新生血管膜 ・ 網膜色素上皮及び神経網膜の剥離 ・ 網膜色素上皮及び神経網膜の剥離 (再掲) ・ 線維性瘢痕 ・ 硬性白斑 ・ 網膜色素上皮及び神経網膜の剥離 (再掲) ・ 網膜内、網膜下もしくは網膜色素上皮下のグリア組織増殖やフィブリン様沈着物 ・ 網膜または網膜下出血 脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な地図状萎縮 強度近視、網脈絡膜の感染性・炎症性変化、脈絡膜変性、眼部外傷、網膜剥離などによる病変を除外する。

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

VI-2. 薬理作用

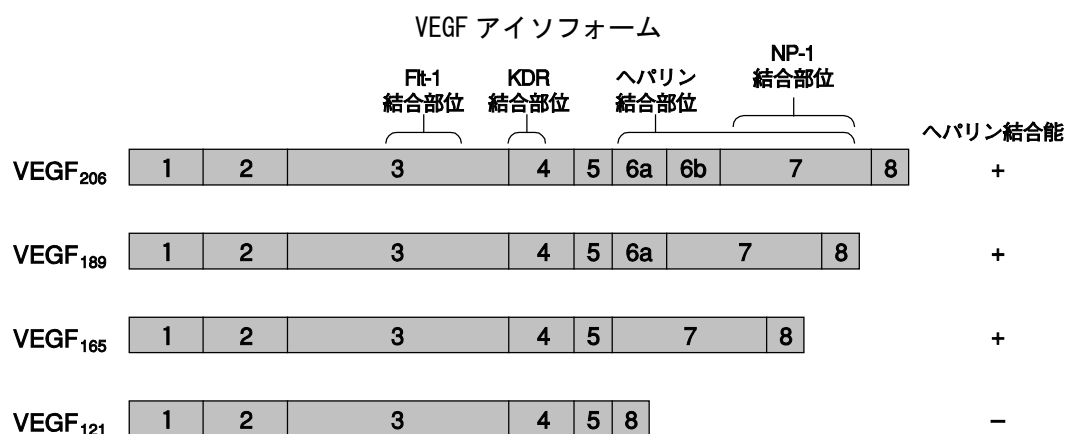
(1) 作用部位・作用機序^{10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)}

ペガプタニブナトリウムは、ポリエチレングリコール (PEG) が結合した合成オリゴヌクレオチドである。合成オリゴヌクレオチド部分をアプタマー (標的蛋白質と特異的に結合する核酸分子) とよび、この部分が血管内皮増殖因子 (VEGF) に対して高い親和性で選択的に結合する。

VEGF は、血管新生、血管透過性及び炎症を惹起する細胞外分泌型の蛋白質の一種であり、血管新生を伴う滲出型加齢黄斑変性症の進行に関与していると報告されている。VEGF には複数のアイソフォームが存在し、特に VEGF₁₆₅ は眼の病的血管新生に関与するアイソフォームである。ラット動物モデルにおいて病的血管新生に対するペガプタニブの阻害効果は、アイソフォーム非選択的 VEGF 阻害剤の効果と同程度であった。しかし、正常血管に対してペガプタニブが影響しなかったのに対して、アイソフォーム非選択的 VEGF 阻害剤では阻害作用を示した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{12)、14)、15)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)}

VEGF には、複数のアイソフォームが存在する。各アイソフォームはアミノ酸の数で区別され、ヒトでの主要なアイソフォームは VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 及び VEGF₂₀₆ である。



1~8は、エクソンの番号を示す。

すべての VEGF アイソフォームには共通してエクソン 1~5 が存在し、これが VEGF 受容体との結合部位になる。さらに、各アイソフォームは、エクソン 6 及び 7 の有無により異なる生物学的特性を示す。すなわち、VEGF₁₂₁ は細胞外でヘパリンと結合せずに存在し、VEGF₁₈₉ 及び VEGF₂₀₆ はヘパリン結合部位を有し、細胞表面及び細胞外マトリックスと結合している。VEGF₁₆₅^{注1)} はヘパリン結合能を示すが単独でも存在し、VEGF₁₂₁ と VEGF₁₈₉/VEGF₂₀₆ の中間の性質を示す。各アイソフォームの発現量は、VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅ 及び VEGF₁₈₉ が高く、これと比較して VEGF₂₀₆ の発現は低いことが知られている。これらアイソフォームの中で特に VEGF₁₆₅ は、病的血管新生に関与し眼内血管増殖疾患における重要な生理活性因子と考えられる。

VEGF の遺伝子配列は動物種間で高く保存されており、マウス、ラット、イヌ及びサルは、ヒトの VEGF と高い類似性を示し、異種間で作用が発現することが確認されていることから、動物のデータをヒトに外挿可能であると考えられる。

VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 及び VEGF₂₀₆ の受容体として Fms 様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-1)、キナーゼドメイン受容体 (KDR) 及びニューロピリン-1 (NP-1) が知られている^{注2)}。Flt-1 及び KDR は、受容体型チロシンキナーゼで細胞表面に存在する。VEGF に対する親和性は、KDR より Flt-1 の方が高いものの、VEGF と結合したときのチロシンキナーゼ活性は KDR の方が Flt-1 より強いことが知られている。VEGF が各受容体と結合すると自己リン酸化によりチロシンキナーゼを活性化させ、血管透過性の亢進及び内皮細胞の分裂促進が誘発され、新生血管が形成される。一方、NP-1 は、チロシンキナーゼ活性を持たない膜貫通型の VEGF 受容体であり、VEGF が KDR に結合して起こるシグナル伝達を増強すると考えられる。これら受容体は血管内皮細胞に発現していることから、ほとんどの組織（肝臓、腎臓、脾臓など）で確認されている。

効力を裏付ける試験としてペガプタニブの VEGF₁₆₅ に対する作用を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。

注1) マウス及びラットのオーソログは VEGF₁₆₄

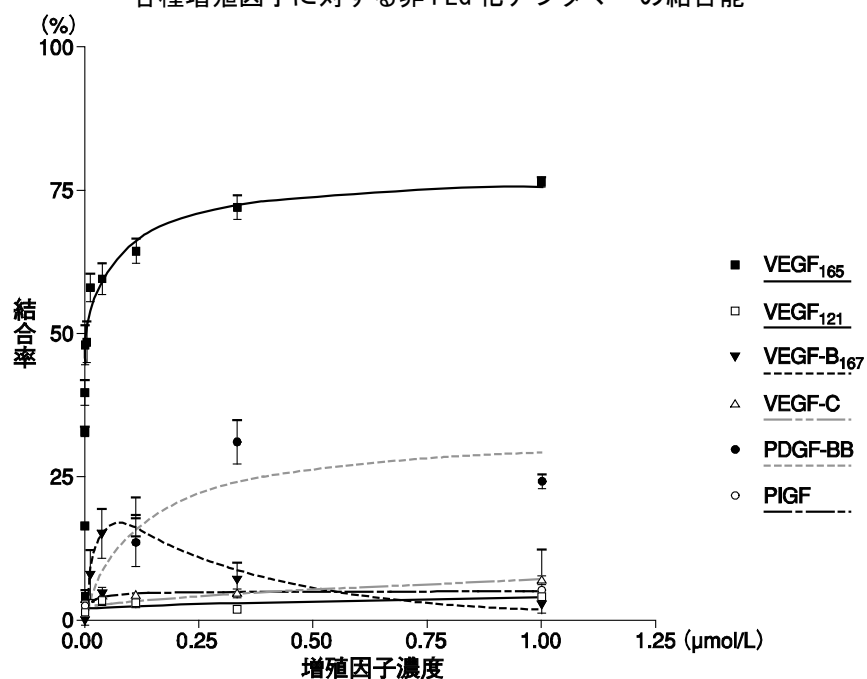
注2) VEGF₁₂₁ のみ NP-1 に結合しない。

1) 非 PEG 化アプタマーの VEGF₁₆₅ に対する選択性²⁸⁾

ペガプタニブの非 PEG 化アプタマーを用いて、VEGF アイソフォーム(ヒト VEGF₁₆₅、ヒト VEGF₁₂₁、マウス VEGF₁₆₄、マウス VEGF₁₈₈) 及びヒト VEGF 関連蛋白質 (VEGF-B₁₆₇、VEGF-C、PDGF-BB、PlGF) に対する結合親和性を *in vitro* で検討した。非 PEG 化アプタマーは、ヒト VEGF₁₆₅ に対して高い親和性 ($K_d=49 \pm 6 \text{ pmol/L}$: 平均±標準誤差) を示し、ヒト VEGF₁₆₅ のオーソログであるマウス VEGF₁₆₄ に対しても同程度の親和性で結合した。また、マウス VEGF₁₈₈ に対してもヒト VEGF₁₆₅ と比較して弱かったが、親和性を示した。しかし、ヒト VEGF₁₂₁ 及びヒト VEGF 関連蛋白質に対してはほとんど親和性を示さなかった。

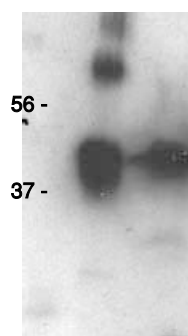
以上、ペガプタニブのアプタマー部分はヒト VEGF₁₂₁ に対して親和性が乏しく、ヒト VEGF₁₆₅ 及びマウス VEGF₁₆₄ に対してより選択的に結合することが示された。

各種増殖因子に対する非PEG化アプタマーの結合能



非PEG化アプタマー0.45pmolとマウスVEGFアイソフォーム0.5μg (VEGF₁₂₀、VEGF₁₆₄、VEGF₁₈₈)との結合をFar Western Blot法で検討した結果、非PEG化アプタマーはヒトVEGF₁₈₉のオーソログであるマウスVEGF₁₈₈に対しても、ヒトVEGF₁₆₅と比較して弱かったが親和性を示した。

Far Western Blot法による非PEG化アプタマーとVEGFアイソフォームの結合
VEGF (0.5 μg) 120 164 188



非PEG化アプタマー 0.45 pmol/L

2) VEGF₁₆₅ の受容体結合と細胞応答に対するペガプタニブの阻害作用²⁹⁾

ヒト VEGF₁₆₅ の Flt-1、KDR 及び NP-1 受容体結合に対するペガプタニブの阻害作用を検討した。

ペガプタニブの VEGF に対する *in vitro* 阻害作用

試験系	標的受容体/ 細胞活性	化合物	IC ₅₀ (nmol/L)
VEGF ₁₆₅ の受容体結合に対する阻害作用	Flt-1 受容体	ペガプタニブナトリウム	0.47
	KDR 受容体	ペガプタニブナトリウム	1.10
	NP-1 受容体	ペガプタニブナトリウム	0.23
	HUVEC	ペガプタニブナトリウム	0.03~1.41*
		抗-VEGF mAb	7.36
VEGF ₁₆₅ による HUVEC の細胞活性に対する阻害作用	細胞増殖	ペガプタニブナトリウム	0.43~2.90*
		抗-VEGF mAb	0.07~0.11*
	カルシウム動員	ペガプタニブナトリウム	0.74~3.18*
		抗-VEGF mAb	2.66
	組織因子 mRNA 発現	ペガプタニブナトリウム	
		培地	0.39~0.64*
50%ヒト血漿含有培地		0.53~1.38*	

IC₅₀ = 50% 阻害濃度

* : 複数回実施した各試験で算出した IC₅₀ 値を範囲で示した。

ペガプタニブは VEGF₁₆₅ の受容体への結合を阻害し、その IC₅₀ 値は Flt-1 に対して 0.47nmol/L、KDR に対して 1.10nmol/L、NP-1 に対して 0.23nmol/L であった。

HUVEC における VEGF 受容体の下流細胞応答に対してペガプタニブは、VEGF₁₆₅ が誘発する細胞増殖、細胞内カルシウム動員及び組織因子の mRNA 発現を阻害し、その IC₅₀ 値 (値は複数回実施した各試験で算出した IC₅₀ 値の範囲で示した) はそれぞれ 0.43~2.90nmol/L、0.74~3.18nmol/L 及び 0.39~0.64nmol/L であった。さらに、組織因子の mRNA 発現に対するペガプタニブの阻害作用は、50%ヒト血漿の存在下で影響を受けなかった (IC₅₀ 値 : 0.53~1.38nmol/L)。

3) *In vivo* 血管新生と血管透過性に対するペガプタニブの阻害作用

動物モデルを用いて血管新生及び血管透過性亢進に対するペガプタニブの阻害作用を検討した。

・マウス未熟児網膜症モデル³⁰⁾

低酸素性網膜血管新生に対するペガプタニブの阻害作用を検討した。7日齢のマウスを5日間高酸素状態に置き、その後正常な酸素状態に戻して網膜血管新生モデルを作製し、ペガプタニブナトリウム (0.625、1.25、2.5、5及び25mg/kg) 又はリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) を1日1回5日間腹腔内投与した。ペガプタニブは、用量に応じて網膜血管新生を阻害し、50%有効用量 (ED₅₀) は3.70mg/kg (95%信頼区間 : 3.53~3.88)、50%阻害を示す眼内薬物濃度 (IC₅₀) は0.21nmol/L (95%信頼区間 : 0.06~0.68) であった。

・マウス角膜血管新生モデル³⁰⁾

ペガプタニブの血管新生に対する阻害作用を検討した。マウスの角膜を水酸化ナトリウム処理後に角膜上皮を切除して血管新生を惹起させ、ペガプタニブナトリウム (5、10、50、100 及び 200mg/kg) 又は PBS を 1 日 2 回 10 日間腹腔内投与した。ペガプタニブは用量に応じて角膜血管新生を阻害し、ED₅₀ 値は 22.50mg/kg (95%信頼区間: 12.11~41.85)、IC₅₀ 値は 0.59nmol/L (95%信頼区間: 0.004~98.3) であった。

・モルモット皮膚血管漏出モデル³¹⁾

ペガプタニブの血管透過性亢進に対する阻害作用を検討した。モルモットにエバンスブルーを静脈内投与した後、ヒト VEGF₁₆₅ とペガプタニブナトリウム (10、30、100、300 及び 1000nmol/L) を混合して、モルモットの背部及び側部に皮内注射 (40 μ L) した。ペガプタニブは、100nmol/L で VEGF₁₆₅ 誘発血管漏出をほぼ完全に阻害した。この作用は抗 VEGF モノクローナル抗体 (mAb) を 1000nmol/L 投与したときと同程度であった。

4) ペガプタニブの *in vitro* 阻害濃度 (IC₅₀) と *in vivo* 眼内薬物濃度 (IC₅₀)³²⁾

In vitro 試験における VEGF₁₆₅ に対するペガプタニブの 50%阻害濃度 (IC₅₀) は、VEGF₁₆₅ の受容体 (Flt-1、KDR 及び NP-1) 結合に対して 0.03~1.41nmol/L であり、VEGF₁₆₅ による HUVEC の細胞応答 (細胞増殖、カルシウム動員及び組織因子発現) に対して 0.39~3.18nmol/L であった。一方、*in vivo* 試験における網膜血管新生 (マウス未熟児網膜症モデル) 及び角膜血管新生 (マウス角膜血管新生モデル) に対してペガプタニブを腹腔内投与した時の IC₅₀ 値は、網膜血管新生で 0.21nmol/L、角膜血管新生で 0.59nmol/L であった。

以上の結果から、ペガプタニブの IC₅₀ 値は *in vitro* 試験 (0.03~3.18nmol/L) と *in vivo* 試験 (0.21 及び 0.59nmol/L) でほぼ一致した。なお、*in vivo* 試験におけるペガプタニブの 50%有効用量 (ED₅₀) はそれぞれ 3.70mg/kg 及び 22.50mg/kg であり、いずれも硝子体内投与である臨床用量 0.006mg/kg (ペガプタニブナトリウム 0.3mg を体重 50kg のヒトに投与) と比較して高い値であった。しかし、上述のようにこれら動物モデルでの IC₅₀ 値は、*in vitro* 試験でのそれとほぼ一致しているため、病変部位で薬効発現に必要な薬物濃度が得られれば、投与経路の相違が本剤の有効性に及ぼす影響は低いと考えられた。

5) ペガプタニブの抗腫瘍活性³³⁾

腫瘍の増殖及び転移には血管新生が必須であることから、ヒト A673 横紋筋肉種を移植したマウス異種移植モデルを用いて、ペガプタニブの血管新生に対する阻害作用を検討した。ペガプタニブナトリウムを 0.03~10mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間腹腔内投与したところ、腫瘍の増殖が用量に応じて 49~84%阻害された。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

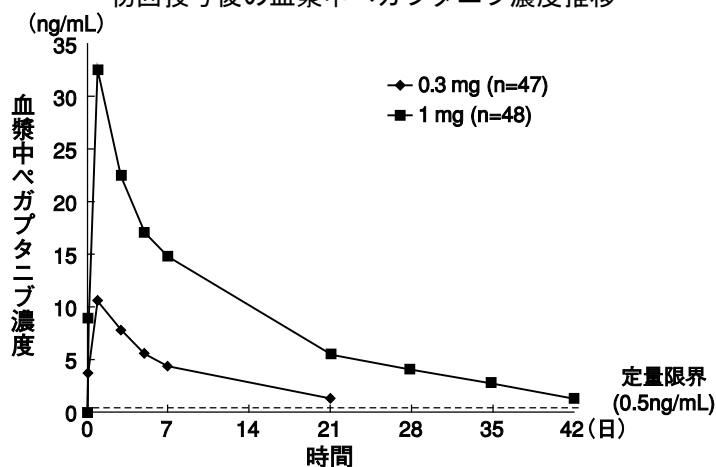
VII-1- (3) 参照

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与^{2), 3)}

日本人滲出型加齢黄斑変性症患者 95 例（男性 75 例、女性 20 例、年齢 54～87 歳）にペガプタニブナトリウムをペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.3 及び 1mg を片眼硝子体内へ初回投与後、血漿中ペガプタニブ濃度は、両群ともに初回投与後 7 日以内に最高血漿中濃度に到達し、見かけの消失半減期はともに約 10 日であった。初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ、0.3mg 群で 11.96ng/mL 及び 2.51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、1mg 群で 37.21ng/mL 及び 8.56 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、投与量に比例して増加した。

日本人加齢黄斑変性症患者にペガプタニブナトリウム 0.3mg 及び 1mg を初回投与後の血漿中ペガプタニブ濃度推移



日本人加齢黄斑変性症患者にペガプタニブナトリウム 0.3mg 及び 1mg を初回投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{42d} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (日)
0.3 (n=43)	11.96 ± 13.16	2.51 ± 0.87	65.35 ± 47.81	9.61 ± 4.19*
1 (n=48)	37.21 ± 27.19	8.56 ± 2.18	53.11 ± 49.99	11.35 ± 3.90**

* n=39、** n=45

平均値 ± 標準偏差

*承認された用法・用量

ペガプタニブナトリウム 0.3mg（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして）を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与すること。

2) 反復投与

<参考：国内第Ⅱ相試験>^{2)、3)}

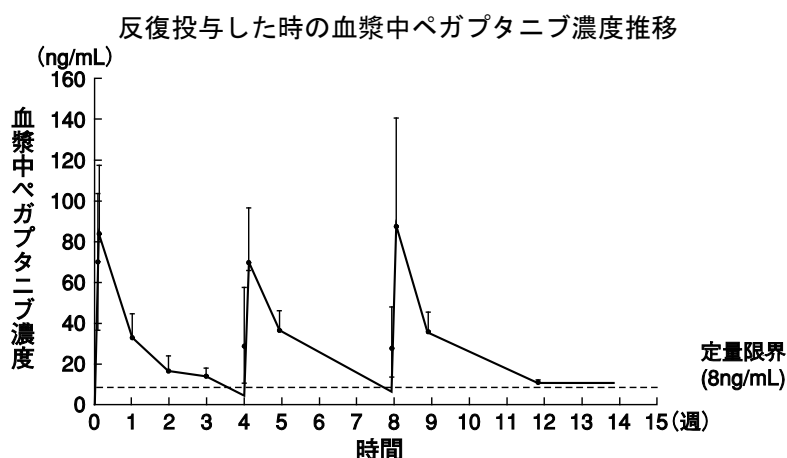
日本人滲出型加齢黄斑変性症患者 95 例（男性 75 例、女性 20 例、年齢 54～87 歳）にペガプタニブナトリウムをペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 0.3 及び 1mg を 6 週ごとに 9 回（48 週まで）反復片眼硝子体内投与したときの薬物動態について検討した。反復投与時の各投与直前のトラフ値は 0.3mg 群ではほとんどの被験者で定量限界未満（0.500ng/mL 未満）であった。1mg 群では平均値は一定の値（約 1.5ng/mL）を示し、初回投与の結果から予想された蓄積係数（R）1.06 倍^{注)}を超える累積は確認されなかった。

注) 見かけの消失半減期を 10 日、投与間隔を 6 週間として算出

<参考：外国人データ>⁷⁾

外国人滲出型加齢黄斑変性症患者 10 例（男性 2 例、女性 8 例、年齢 65～92 歳）に、ペガプタニブナトリウム 3mg を、4 週ごとに 3 回（8 週まで）反復片眼硝子体内投与したときの血漿中ペガプタニブの薬物動態を検討した。

3 回の投与において、個々の被験者の最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は 4～189 時間と大きくばらついたが、平均値は初回、2、3 回目投与後において 39、38、38 時間とほぼ同様の値を示した。個々の被験者の $t_{1/2}$ は 3～17 日であり、初回及び 3 回目投与後の平均値は 7 及び 12 日であった。 C_{max} は初回、2、3 回目投与後において 83、70、87ng/mL であった。また、初回投与後の無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）と 3 回目投与後の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{τ} ）はそれぞれ 20 及び 24 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。



投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (day)
初回投与	83±32 (10)	20±6 (10)	NC	39±45 (10)	7±3 (10)
2 回目投与	70±27 (10)	NC	NC	38±54 (10)	NC
3 回目投与	87±52 (9)	NC	24±7 (5)	38±48 (9)	12±4 (5)

平均±標準偏差 (n)、NC：算出せず

*承認された用法・用量

ペガプタニブナトリウム 0.3mg（ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして）を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与すること。

[参考] 眼内濃度^{34)、35)}

有色ウサギに¹⁴C-ペガプタニブナトリウム (2.36mg ; 1.18mg/眼) を硝子体内投与後 24 時間の眼内放射能濃度は 199 μ g eq. /g であり、放射能は主に硝子体液、網膜及び房水に分布した。眼内放射能濃度の $t_{1/2}$ は 151 時間であった。また、ウサギ及びサルにペガプタニブを 1mg (0.5mg/眼) の用量で硝子体内投与したとき、血漿中ペガプタニブ濃度は硝子体液中濃度の 0.03～0.15% と低く推移した。

(VII-4 (5) 参照)

3) 食事の影響

該当資料なし

4) 高齢者への影響^{1)、2)、3)}

年齢の影響については、日本人、外国人ともに、年齢の上昇に伴って AUC_0 は上昇する傾向が認められた。ペガプタニブナトリウム硝子体内投与後の CL/F は日本人、外国人ともにクレアチニンクリアランスが高ければ高値を示す傾向にあり、クレアチニンクリアランスは年齢の上昇に伴って低下する傾向が認められた。また、クレアチニンクリアランスで層別して年齢の影響を検討した結果、年齢の影響が消失する傾向が認められた。このことから、年齢の上昇に伴う曝露量の上昇については、加齢による腎機能の低下が寄与していると考えられた。

5) 小児における薬物動態

該当資料なし

6) 腎機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

7) 肝機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：ウサギ>³⁴⁾、³⁵⁾

臨床試験において、硝子体内投与後、血漿中にペガブタニブが検出されたことから、本剤は硝子体から全身循環に移行していることが確認されている。また、臨床試験において、ペガブタニブナトリウムを静脈内投与した試験は実施しておらず、ヒトにおけるバイオアベイラビリティの検討は行われていない。ウサギ及びサルでの静脈内投与と硝子体内投与の比較より、硝子体内に投与したペガブタニブの約70%以上が循環血液に移行することが示されている。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス²⁾、³⁾

日本人滲出型加齢黄斑変性症患者にペガブタニブナトリウム0.3及び1mgを反復片眼硝子体内投与したときの見かけの全身クリアランスは以下の通りであった。

CL/F (123.79±45.29mL/h：平均±標準偏差、0.3mg投与、n=39)

CL/F (115.17±40.53mL/h：平均±標準偏差、1mg投与、n=45)

(5) 分布容積

(外国人データ)³⁶⁾

外国で実施した滲出型加齢黄斑変性症患者を対象にした3試験を対象に行った母集団薬物動態解析の結果、分布容積は3.3Lと推定された(n=168)。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)³⁷⁾

*In vitro*試験において、ペガブタニブはヒト血漿蛋白に結合しないことが示された。

VII-3. 吸収

(1) 吸収率

該当資料なし

(2) 吸収部位

該当資料なし

(3) 腸肝循環

該当資料なし

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考：マウス>³⁸⁾

生殖発生毒性試験において、妊娠マウス（CD-1 系）にペガプタニブナトリウムを 40mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に反復静脈内投与し、母体血漿中及び羊水中のペガプタニブ濃度を測定したところ、妊娠 15 日目の羊水中には、母体血漿中ペガプタニブ濃度の 1%未満（0.6 μg/mL 未満）であるもののペガプタニブが認められ、胎盤通過性が確認されている。

(3) 乳汁中への移行性

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

<参考：ウサギ>³⁴⁾

雄性の有色ウサギに ¹⁴C-ペガプタニブナトリウムの 2.36mg（1.18mg/眼）を単回硝子体内投与し、経時的に眼球内の放射能の分布を検討するとともに、放射能の全身組織分布を定量全身オートラジオグラフィで検討した。

その結果、全身における組織内放射能は、緩徐ではあるものの血漿中放射能の低下に伴って低下した。投与後 1008 時間における組織内放射能は、眼（9.5 μg eq./g）を除いて、大半の組織で定量下限値未満まで低下し、この時点で高い放射能がみられた組織（脾臓）でも 0.3 μg eq./g より低値となった。

単回硝子体内投与時の組織分布

組織/器官	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)					$\frac{\text{AUC}_{0-t}}{(\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr/g})}$	$t_{1/2}$ (hr)
	24hr	96hr	168hr	312hr	1008hr		
動物番号	201	202	203	204	205	NA	NA
<u>LSCによる計測</u>							
血漿	0.231	0.113	0.095	0.100	0.019	78	290
右眼 (解剖) :							
房水	33.661	11.086	42.303	23.889	0.338	17134	118
角膜	15.484	4.781	25.271	21.780	0.539	13152	130
虹彩	BLOQ	11.985	95.696	175.369	75.309	111061	NC
レンズ	BLOQ	0.424	20.037	21.240	1.300	11568	173
視神経	15.603	4.069	28.869	119.866	4.855	56201	150
網膜	192.175	33.139	262.694	160.334	65.125	129985	202
強膜/脈絡膜	BLOQ	22.346	172.442	97.253	30.578	71720	359
硝子体液	523.650	70.439	429.416	19.353	3.885	86063	152
<u>QWBAによる計測</u>							
左眼 (全眼)	199.3863	65.7132	165.7753	234.8969	9.5387	134182	151
脂肪組織 (褐色脂肪)	0.0291	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NC	NC
脂肪組織 (白色脂肪)	0.0534	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NC	NC
副腎	0.1331	0.0800	0.1104	0.1257	BLOQ	33	NC
胆汁	0.0504	BLOQ	0.0252	0.0208	BLOQ	7	226
骨 (脊椎)	0.0231	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NC	NC
骨髄 (脊椎)	1.6565	1.1175	1.4921	2.2667	0.1632	1498	NC
脳	BLOQ	BLOQ	0.0217	0.0311	BLOQ	4	NC
精巣上体	0.1293	0.0304	0.0402	*	BLOQ	10	NC
腎臓	8.9967	2.3158	2.9482	2.6038	0.0283	2020	107
大腸内容物	1.5103	0.0731	0.1007	0.0252	BLOQ	90	NC
大腸壁	0.5139	0.0587	0.0713	0.0436	BLOQ	40	NC
肝臓	0.9574	0.2595	0.3445	0.7272	0.0172	413	129
肺	0.1676	0.0684	0.0839	0.1336	0.0149	83	220
腸間膜リンパ節	1.2725	0.5800	1.2748	0.8713	0.1073	643	234
骨格筋 (背部)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NC	NC
心筋	0.0952	0.0631	0.0523	0.0654	BLOQ	19	NC
膵臓	0.1439	0.0657	0.0607	0.1146	BLOQ	26	NC
脳下垂体	BLOQ	0.0343	0.0186	0.0401	0.0479	38	NC
前立腺	0.0493	0.0834	0.0557	0.0626	BLOQ	19	NC
直腸内容物	1.4022	0.0725	0.0900	0.0474	BLOQ	86	156
直腸壁	0.1721	0.0678	0.0619	0.0802	BLOQ	26	NC
唾液腺 (耳下腺)	0.1913	0.1551	0.2059	0.2223	0.0273	145	230
精囊	0.0266	0.0455	0.0366	0.0239	BLOQ	10	233
皮膚	0.0760	0.0597	0.0614	0.0749	BLOQ	20	NC
小腸内容物	0.3665	0.0599	BLOQ	0.0286	BLOQ	24	NC
小腸壁	0.1282	0.0540	0.0455	0.0584	BLOQ	19	NC
脊髄	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NC	NC
脾臓	5.7673	2.9521	3.4067	6.1954	0.2556	3548	151
胃内容物	0.6439	0.0216	0.0402	BLOQ	BLOQ	34	NC
胃壁	0.2675	0.0805	0.0621	0.1258	BLOQ	34	NC
精巣	0.0423	0.0560	0.0497	0.0737	0.0214	50	NC
胸腺	0.0558	0.0305	0.0403	0.0524	0.0148	36	NC
甲状腺/上皮小体	0.2047	0.1030	0.1955	0.1441	0.0253	108	282
尿 (膀胱内容物)	5.1848	0.3710	0.8092	0.6986	0.0207	664	151
膀胱壁	0.2434	0.6226	0.2763	1.1233	0.0331	570	137

AUC_{0-t} = 投与直後の濃度を“ $0 \mu\text{g eq./g}$ ”として AUC を算出した。 $t_{1/2}$ = 見かけの消失半減期；最終検出時点から 2 又は 3 時点の濃度を用いて算出した。* = 尿による汚染のため、組織内放射能濃度が定量できなかった。

BLOQ = 定量下限値未満；バックグラウンド値の 1.5 倍以下 (LSC)、0.4 又は 0.5 nCi/g (QWBA)

NA = 該当せず NC = 算出せず

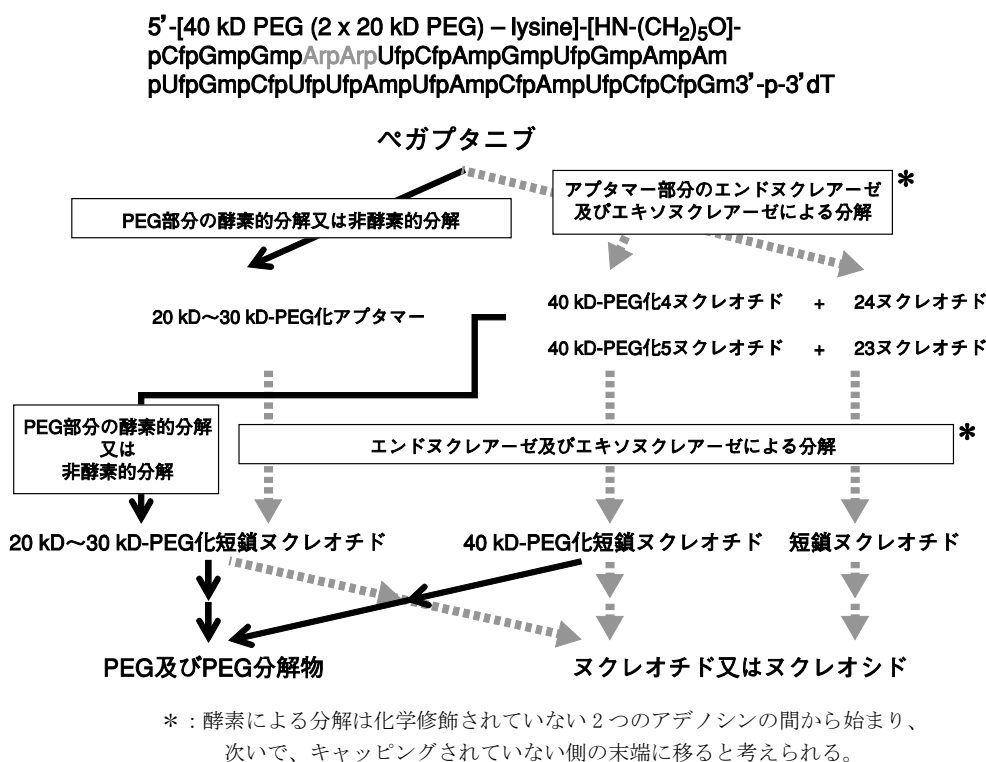
投与量及び濃度はベガブタニブのオリゴヌクレオチドの投与量及び濃度として示した。なお、各測定時点での例数が 1 であるため、放射能濃度及び各薬物動態パラメータに関し標準偏差は示していない。

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁹⁾

¹⁴C-ペガプタニブナトリウムをヒト血漿中で最長5時間インキュベートしたところ、その代謝物として2'-フルオロウリジンが確認された。このことから、ペガプタニブは血漿中においてエンド-及びエキソヌクレアーゼによって代謝されることが考えられる。ヒトにおける *in vivo* の代謝は検討されていない。ウサギにおいては、静脈内投与後に血漿および尿中に2'-フルオロウリジンの存在が確認され、ペガプタニブのアプタマー部分は構成ヌクレオチドにまで代謝されることが示された。以上の結果からペガプタニブの代謝経路を推定した。

ペガプタニブナトリウムの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 (参考: *in vitro* 試験)^{39), 40)}

ペガプタニブはエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼで代謝されることが考えられる。*in vitro* 試験において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対するペガプタニブ (0.002~4.725 μg/mL) の阻害作用は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考：ウサギ>³⁹⁾

ペガプタニブの眼球内における代謝プロファイルは検討していないが、HPLC-UV 法による硝子体液中ペガプタニブ濃度測定では、20kD-PEG 化アプタマー、アプタマー及び短鎖ヌクレオチドは検出されておらず、眼球内においてペガプタニブはほとんど代謝されず、未変化体として体循環血液中に移行するものと推察される。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

主に尿中に排泄される。

(外国人データ)³⁶⁾

外国人加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析において、クレアチニン・クリアランスが20mL/min に低下すると、ペガプタニブの AUC は最大で 2.3 倍に上昇すると推定された。このことから、ヒトでの消失に腎からの排泄が寄与していると考えられる。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考：ウサギ>

有色ウサギに ¹⁴C-ペガプタニブナトリウムを硝子体内投与したとき、投与後 7 日までの尿中に投与放射能の約 36% が排泄された。静脈内投与では、投与後 24 時間までの尿中に投与放射能の約 74% が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
該当資料なし
- (2) 血液透析
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流
該当資料なし

VII-8. 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する臨床試験は行われていない。

In vitro 試験においてペガプタニブはヒト肝 CYP 分子種に対して阻害作用を示さなかったことから、臨床使用においてペガプタニブナトリウムのチトクロム P450 阻害が原因となって重大な薬物相互作用の起こる可能性は低いものと考えられる。

ペガプタニブは、VEGF₁₆₅ に対する選択性が高いことから、VEGF 作動薬又は拮抗薬と薬力学的薬物相互作用を持つことが予測されるが、それ以外の薬物との相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。現在市販されている VEGF 阻害薬や他の血管新生抑制作用を有する薬物をペガプタニブと併用投与すると、ペガプタニブの血管新生阻害作用が増強される可能性が考えられる。VEGF 作動薬は現在市販されていない。

ベルテポルフィンによる光線力学療法との併用時の薬物動態（外国人データ）⁷⁾

ベルテポルフィンによる PDT 非併用条件下もしくは PDT 併用条件下で、ペガプタニブナトリウムをペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして 3mg、4 週ごと 3 回（8 週まで）反復片眼硝子体内投与後の薬物動態パラメータを示した。

PDT 非併用時もしくは PDT 併用時にペガプタニブナトリウムを 3mg、4 週ごと 3 回（8 週まで）反復片眼硝子体内投与後の薬物動態パラメータ（投与量はペガプタニブのオリゴヌクレオチドの量として示す）

薬物動態パラメータ		PDT 非併用時	PDT 併用時
C _{max} (ng/mL)	算術平均値±標準偏差	87±52	74±40
	最小値－最大値	39－200	32－152
	例数	9	8
t _{max} (h)	算術平均値±標準偏差	38±48	21±7
	最小値－最大値	22－166	4－26
	例数	9	8
AUC _t (μg·h/mL)	算術平均値±標準偏差	24±7	25±12
	最小値－最大値	17－34	13－41
	例数	5	4
t _{1/2} (day)	算術平均値±標準偏差	12±4	8±4
	最小値－最大値	8－17	2－12
	例数	5	6

PDT 非併用時と併用時において、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ はともにばらついたが大きく異ならず、 C_{max} 及び AUC_t は類似した値を示したことから、PDT の併用はペガプタニブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

***承認された用法・用量**

ペガプタニブナトリウム 0.3mg (ペガプタニブのオリゴヌクレオチドとして) を6週ごとに1回、硝子体内投与すること。

<参考>ベルテポルフィンによる PDT 使用に伴う有害事象¹⁾

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、試験期間中のベルテポルフィンによる PDT の併用を認めた。両試験は PDT とペガプタニブナトリウムの併用療法の安全性を評価するためにデザインされたものではなかったため、有害事象の発現及び種類に関する試験中の PDT 併用の有無別の安全性解析は探索的に行った。

ペガプタニブナトリウムと PDT の併用療法を受けた被験者における有害事象プロファイルは、概して PDT を受けなかったペガプタニブナトリウム投与例と類似していた。PDT が施行された被験者は主に predominantly classic の被験者であり、PDT の使用は、脈絡膜新生血管からフルオレセイン漏出が継続して認められた場合の対処法であるため、PDT 施行の有無により安全性を一律に比較することはできない。PDT を施行された被験者は疾患の状態が重度であったと考えられる。ペガプタニブナトリウムと PDT を併用した被験者で多く認められた有害事象(眼痛、視力低下、前房の炎症、視覚障害及び網膜出血)は、sham 群でも同様に PDT を併用した被験者で多く認められた。また、ペガプタニブナトリウムと PDT の併用療法を受けた被験者に認められた眼に関する有害事象に用量相関性は認められなかった。以上の結果より、ペガプタニブナトリウムと PDT 併用療法において安全性上重大な相互作用を示唆する結果は得られなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

該当しない

VIII-2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者では、再投与により過敏症状が発現する可能性が高いと考えられる。したがって、投与に際しては問診を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴があることが判明した場合には、本剤の投与を避けること。

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。〕

<解説>^{41)、42)、43)}

硝子体内投与により発現する副作用として、眼内炎、網膜剥離、虹彩炎、ぶどう膜炎、眼内出血、眼圧上昇、白内障などが知られている。特に眼内炎については、視力の部分的あるいは完全な消失に至る可能性のある重篤な疾患であることから、発現を予防するための投与手技や術前の滅菌方法等が検討されており、それを基に米国ではガイドラインが策定されている。一般的に、眼科手術後の眼内炎等の炎症の発現率は、医師の使用経験や滅菌法の実施によって減少しており、適切な滅菌法は眼内炎発現率の抑制に必要であると考えられている。

しかしながら、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においては、感染等により眼内炎等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、本剤の投与は禁忌とした。

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. 本剤投与 12 週間後（2 回投与後）及びその後の適切な時期に、定期的に視力等に基づき有効性を評価し、本剤の投与継続の可否について考慮すること。有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

＜解説＞^{2)、3)}

海外臨床試験において、本剤投与 12 週（2 回投与）以降におけるノンレスポonderからレスポonderへの移行の割合が、ほぼ同程度であると考えられた。一方、国内臨床試験においては、24 週時点でノンレスポonderであった患者においても、54 週時点で 5 例中 2 例がレスポonderに移行しており、海外及び国内臨床試験結果から、事前に臨床効果を予測することは容易でないことが示唆される。

しかしながら、国内においては、使用経験が十分に集積されていないため、本剤投与 12 週後及びその後の適切な時期に、定期的に ETDRS 視力検査で視力を測定する等、有効性を評価すること。また、本剤を漫然と投与せず、患者の状態を観察しながら、定期的に投与継続を検討する必要がある。

2. 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治療は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対眼の治療を行うこと。

＜解説＞

両眼への同時投与については試験を行っていないため、その有益性、危険性については評価されていない。両眼とも治療対象となる病変がある場合は、片眼ずつ治療すること。やむを得ず両眼同時治療が必要となる場合は、治療の有益性と危険性を慎重に評価し、有益性があると判断された場合にのみ、両眼同時治療を行うこと。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕

＜解説＞

本剤の投与により、眼圧上昇が発現することが報告されているが、特に緑内障又は高眼圧症を合併している患者では、本剤の投与により眼圧を上昇させるおそれがある。

また、眼圧上昇により視神経乳頭の血流障害又は視神経障害が発現し、視野障害に至る可能性もあるため、特に緑内障又は高眼圧症を合併している患者では、本剤投与後に視神経の血流及び眼圧上昇の有無を確認し、眼圧上昇が認められた場合は前房穿刺、緑内障治療薬の投与等の適切な処置を行うこと（「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）」、「VIII-8（1）重大な副作用 1）」の項参照）。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。

<解説>

海外及び国内臨床試験で認められた有害事象の多くは投与手技に起因するものと考えられたことから、投与手技に起因する有害事象の発現を防ぐ方法の1つとして設定した。

特に眼内炎については、視力の部分的あるいは完全な消失に至る可能性のある重篤な疾患であり、眼内炎の発現を最小限に抑えるためには、適切な投与前後の準備処置に加え、硝子体内投与の投与手技について十分な知識、経験が必要となる（「VIII-2 禁忌内容とその理由 2.」、「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照）。

- (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。〔「重大な副作用」の項参照〕

<解説>

海外での市販後使用経験において、血管浮腫を含むアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様症状が本剤の硝子体内投与後に報告されているが、その原因として、本剤以外にも硝子体内投与の際に用いられる併用薬（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）が考えられた。なお、国内臨床試験において過敏症等の副作用の報告はなかった。

本剤の投与に際しては、術前後の処置時に抗菌薬、麻酔薬、散瞳薬等を用いることとなるので、本剤だけでなく投与の際に使用する薬剤についても事前に過敏症の既往歴を確認すること（「VIII-8(1) 重大な副作用 2）」の項参照）。

- (3) 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、点状角膜炎及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。〔「副作用」の項参照〕

- 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。）
- 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後2日まで投与すること。）
- 3) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、眼脂等）があらわれた場合には直ちに連絡するよう指導すること。
- 4) 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャーストッパー最後部のヒダを標線に合わせ、投与量を確認すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

<解説>

海外及び国内臨床試験において投与手技に起因した眼内炎等の有害事象が報告されていることから、本剤の適切な投与方法を、臨床試験で用いた投与手順書を基に設定した。

また、本剤は気泡の除去等のため、1 シリンジあ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。そのため、定められた液量が投与されるよう、「適用上の注意」の項を確認の上、投与液量の調節及び確認を徹底すること（「Ⅷ-2 禁忌内容とその理由 2.」、「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」、「Ⅷ-14 適用上及び薬剤交付時の注意（3）」の項参照）。

(4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。

<解説>^{1)、2)、3)}

本剤投与による副作用のうち、眼圧上昇は海外及び国内臨床試験において 19.8% (313/1582 例) に認められた。いずれも、投与 30 分後に眼圧上昇が認められたが、緑内障治療薬や眼内圧下降薬の投与、前房穿刺の処置により、1 週間にはほぼベースラインの眼圧値まで低下した。

また、海外臨床試験において 4 例に一過性の網膜中心動脈閉塞症が発現したが、いずれにおいても投与直後の眼圧上昇が原因であり、前房穿刺により回復した。また、持続性の血管閉塞も認められなかった。

しかしながら、眼圧上昇により、視神経乳頭の血流障害又は視神経障害が発現する可能性があり、視野障害に至る可能性もあるため、本剤投与後は、視神経の血流及び眼圧上昇の有無を確認し、眼圧上昇が認められた場合は前房穿刺、緑内障治療薬の投与等の適切な処置を行うこと。

(5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視があらわれることがあるため、その症状が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に注意すること。

<解説>

本剤による副作用のうち、霧視は海外及び国内臨床試験において 3% (47/1582 例) に認められた。本剤を投与後に霧視等の症状があらわれた場合には、症状が回復するまでは運転又は機械操作等に従事させないようにすること。

VIII-7. 相互作用

本剤のヒトにおける薬物相互作用に関する試験は行われていない。本剤は、ヌクレアーゼで代謝され、*in vitro*においてチトクロム P450 に対する阻害作用は認められなかった。[「薬物動態」の項参照]

ベルテポルフィンによる光線力学療法併用時において、本剤の薬物動態は影響を受けなかった。[「薬物動態」の項参照]

<解説>^{7)、40)}

In vitro 試験において7種のヒト肝 CYP 分子種(CYP1A42、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5) に対するペガプタニブナトリウムの阻害能を検討した結果、いずれの分子種に対しても作用を示さなかった。

また、ベルテポルフィンによる光線力学療法 (PDT) との併用 (外国人データ) による本剤の C_{max} 及び AUC の平均値は 74ng/mL、 $25 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ で、非併用時における C_{max} 及び AUC の平均値 (87ng/mL、 $24 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と同様であり、ベルテポルフィンによる PDT は、本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内で実施された二重盲検試験（試験期間 1 年間）において、0.3mg を投与した調査対象例数 47 例中 15 例（32%）に副作用が認められた。その主なものは角膜浮腫 3 例（6%）、前房の炎症 2 例（4%）、飛蚊症 2 例（4%）、硝子体混濁 2 例（4%）であった。また、47 例中 41 例（87%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは結膜出血 37 例（79%）、点状角膜炎 14 例（30%）、表層角膜炎 11 例（23%）であった。

二重盲検試験に引き続き国内で実施された非盲検試験（2 年目の中間解析）において、0.3mg を投与した調査対象例数 61 例中 11 例（18%）に副作用が認められた。その主なものは網膜出血 3 例（5%）、前房の炎症 2 例（3%）であった。また、61 例中 33 例（54%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは結膜出血 14 例（23%）、表層角膜炎 11 例（18%）、結膜充血 10 例（16%）であった。

海外で実施された sham^{注)} 対照二重盲検試験の 1 年目において、0.3mg を投与した調査対象例数 295 例中 79 例（27%）に副作用が認められた。その主なものは硝子体混濁 15 例（5%）、視力低下 14 例（5%）、硝子体浮遊物 13 例（4%）であった。また、295 例中 248 例（84%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは眼痛 94 例（32%）、点状角膜炎 83 例（28%）、硝子体浮遊物 65 例（22%）であった。

海外で実施された上記の試験の 2 年目において、0.3mg を投与した調査対象例数 128 例中 16 例（13%）に副作用が認められた。その主なものは硝子体混濁 3 例（2%）、硝子体浮遊物 3 例（2%）、白内障 2 例（2%）、眼圧上昇 2 例（2%）であった。また、128 例中 77 例（60%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは点状角膜炎 32 例（25%）、眼痛 27 例（21%）、硝子体浮遊物 25 例（20%）であった。

（承認時までの調査の集計）

注：sham 投与（コントロール群の一種）では、硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付けた。

<解説>

海外及び国内で実施された臨床試験における副作用発現頻度に基づき設定した。詳細な情報については、「副作用発現状況一覧表」（p. 44～47）を参照すること。

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) **眼障害**：眼内炎（1.0%）、眼圧上昇（19.8%）、外傷性白内障（0.3%）、硝子体出血（1.3%）、網膜剥離（0.4%）、網膜裂孔（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

<解説>

海外及び国内臨床試験において発現した副作用のうち、特に眼における重大な副作用として、眼内炎、眼圧上昇、外傷性白内障、硝子体出血、網膜剥離、網膜穿孔が報告されている（「VIII-2 禁忌内容とその理由 2.」、「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）、（4）」の項参照）。

2) ショック（頻度不明^{注)}）、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注)}：ショック、アナフィラキシー様症状（発疹、蕁麻疹、痒痒、息切れ、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注：自発報告のため頻度不明

<解説>

非臨床試験では、本剤のリンパ球刺激能は低く、また臨床試験においても本剤に対するIgG抗体の産生も確認されていない*)。しかしながら、海外の市販後使用経験において過敏症に関連する有害事象が報告されており、いくつかの症例においては、本剤の初回投与後数分から数時間で発現していることから本剤との因果関係が否定できない症例もあった。

本剤によりショック、アナフィラキシー様症状があらわれる可能性があることから、観察を十分行うとともに、症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

*) 社内資料

2) その他の副作用

その他の副作用 ^{注)}		1.0%～	0.1%～1.0%以下	0.1%以下
眼	前眼部	点状角膜炎、結膜出血、前房の炎症、白内障、角膜浮腫、結膜充血、流涙増加、角膜びらん、結膜浮腫、角膜上皮障害、表層角膜炎、眼充血、結膜炎	散瞳、角膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜沈着物、前房出血、角膜ジストロフィー、角膜擦過傷、角膜症、乾性角結膜炎	虹彩炎、ブドウ膜炎、角膜障害、瞳孔障害、瞳孔変形、注射部位小水疱、虹彩障害、瞳孔反射障害
	後眼部	硝子体浮遊物、硝子体混濁、硝子体障害、硝子体剥離、網膜出血、飛蚊症、黄斑変性	網膜痙攣、網膜滲出物、黄斑浮腫、硝子体炎、網膜動脈閉塞、網膜色素脱失	視神経乳頭陥凹、硝子体脱出、網膜静脈閉塞
	その他	眼脂、眼痛、視覚障害、眼刺激、眼の異物感、羞明、視力低下、眼痒痒症、眼の異常感、霧視、光視症、眼瞼浮腫、眼乾燥	眼部腫脹、眼瞼下垂、眼瞼炎、眼血管障害、眼瞼痒痒症、眼の炎症、眼緊張低下、眼沈着物、眼瞼紅斑、眼瞼刺激、眼出血、眼瞼出血、眼部液ドレナージ、眼窩周囲血腫、眼圧低下、視野欠損、眼精疲労	眼運動障害、黄疽眼、眼瞼外反、注射部位反応
皮膚			接触性皮膚炎、発疹	湿疹、寝汗、痒痒症、毛髪変色
感覚器 (眼を除く)				メニエール病、回転性めまい、感音性難聴
循環器		高血圧		大動脈瘤、動悸
消化器			悪心	嘔吐、胃不快感
精神神経系		頭痛	不安	うつ病、悪夢
その他			鼻漏、疲労、薬物過敏症、顔面浮腫、発熱	γ-GTP 増加、鼻咽頭炎、インフルエンザ様疾患、悪寒、圧痛、背部痛、胸痛、擦過傷

注：投与手技に起因する有害事象を含む

<解説>

海外及び国内で実施された臨床試験における副作用発現頻度に基づき設定した。詳細な情報については、「副作用発現状況一覧表」(p. 44～47)を参照すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

海外及び国内臨床試験において発現した副作用一覧表（投与手技に起因した有害事象を含む）^{注)}

安全性評価例数	国内（1年目）				国内（2年目）		外国（1年目）						外国（2年目）						合計	
	0.3mg (47例)		1.0mg (48例)		0.3mg (61例)		0.3mg (295例)		1.0mg (301例)		3.0mg (296例)		0.3mg (179例)		1.0mg (178例)		3.0mg (177例)		全投与量 (1582例)	
	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)	発現 例数	頻度 (%)
眼	44	93.6	44	91.7	38	62.3	252	85.4	249	82.7	255	86.1	117	65.4	128	71.9	137	77.4	1264	79.9
眼痛	8	17	7	14.6	5	8.2	94	31.9	94	31.2	105	35.5	41	22.9	44	24.7	48	27.1	446	28.2
点状角膜炎	14	29.8	19	39.6	4	6.6	83	28.1	81	26.9	89	30.1	42	23.5	28	15.7	41	23.2	401	25.3
硝子体浮遊物							77	26.1	96	31.9	96	32.4	43	24	28	15.7	43	24.3	383	24.2
眼圧上昇			4	8.3	2	3.3	46	15.6	62	20.6	79	26.7	34	19	33	18.5	53	29.9	313	19.8
硝子体混濁	2	4.3	2	4.2			52	17.6	50	16.6	53	17.9	15	8.4	15	8.4	27	15.3	216	13.7
結膜出血	38	80.9	39	81.3	14	23	22	7.5	24	8	20	6.8	10	5.6	9	5.1	6	3.4	182	11.5
前房の炎症	2	4.3	7	14.6	3	4.9	42	14.2	39	13	36	12.2	7	3.9	7	3.9	12	6.8	155	9.8
角膜浮腫	3	6.4	3	6.3			24	8.1	20	6.6	32	10.8	13	7.3	15	8.4	17	9.6	127	8
白内障							22	7.5	34	11.3	38	12.8	7	3.9	13	7.3	11	6.2	125	7.9
結膜充血	4	8.5	7	14.6	10	16.4	27	9.2	30	10	26	8.8	4	2.2	4	2.2	3	1.7	115	7.3
眼脂	3	6.4	2	4.2			26	8.8	22	7.3	25	8.4	9	5	9	5.1	11	6.2	107	6.8
流涙増加							22	7.5	24	8	23	7.8	6	3.4	17	9.6	15	8.5	107	6.8
視覚障害							19	6.4	31	10.3	30	10.1	8	4.5	6	3.4	9	5.1	103	6.5
眼刺激							18	6.1	21	7	24	8.1	9	5	10	5.6	10	5.6	92	5.8
硝子体障害							17	5.8	21	7	22	7.4	10	5.6	7	3.9	11	6.2	88	5.6
眼の異物感	3	6.4	4	8.3	1	1.6	19	6.4	19	6.3	21	7.1	6	3.4	6	3.4	7	4	86	5.4
羞明							18	6.1	19	6.3	27	9.1	2	1.1	5	2.8	5	2.8	76	4.8
結膜浮腫	3	6.4	6	12.5			12	4.1	15	5	18	6.1	4	2.2	6	3.4	8	4.5	72	4.6
角膜びらん	6	12.8	12	25	7	11.5	9	3.1	9	3	19	6.4	2	1.1	3	1.7	4	2.3	71	4.5
角膜上皮障害			1	2.1			13	4.4	14	4.7	16	5.4	7	3.9	9	5.1	8	4.5	68	4.3
視力低下			1	2.1			28	9.5	11	3.7	16	5.4	2	1.1	1	0.6	6	3.4	65	4.1
眼癢痒症	1	2.1					16	5.4	10	3.3	21	7.1	4	2.2	3	1.7	9	5.1	64	4
眼の異常感							19	6.4	11	3.7	12	4.1	8	4.5	9	5.1	3	1.7	62	3.9
光視症	1	2.1	1	2.1	1	1.6	12	4.1	7	2.3	12	4.1	3	1.7	4	2.2	6	3.4	47	3
霧視			1	2.1			12	4.1	16	5.3	10	3.4	4	2.2	2	1.1	2	1.1	47	3
表層角膜炎	11	23.4	10	20.8	11	18	2	0.7	1	0.3	4	1.4	1	0.6	2	1.1	1	0.6	43	2.7
眼充血													12	6.7	12	6.7	17	9.6	41	2.6
眼瞼浮腫	2	4.3					4	1.4	8	2.7	13	4.4	4	2.2	6	3.4	3	1.7	40	2.5
硝子体剥離							6	2	16	5.3	4	1.4	3	1.7	3	1.7	1	0.6	33	2.1
網膜出血			2	4.2	3	4.9	3	1	9	3	3	1	1	0.6	1	0.6	5	2.8	27	1.7
眼乾燥							4	1.4	2	0.7	5	1.7	2	1.1	5	2.8	6	3.4	24	1.5
硝子体出血	2	4.3	2	4.2	1	1.6	2	0.7	4	1.3	3	1	3	1.7	1	0.6	3	1.7	21	1.3
飛蚊症	7	14.9	7	14.6	3	4.9	2	0.7	2	0.7									21	1.3
黄斑変性					1	1.6	3	1	7	2.3	5	1.7	1	0.6	2	1.1			19	1.2
結膜炎	3	6.4	3	6.3	3	4.9	5	1.7	3	1	1	0.3							18	1.1
眼内炎							6	2	3	1	3	1			1	0.6	3	1.7	16	1
眼窩周囲血腫							4	1.4	4	1.3	3	1	1	0.6	1	0.6	1	0.6	14	0.9
角膜擦過傷							1	0.3	5	1.7	2	0.7			2	1.1	2	1.1	12	0.8
眼部腫脹							3	1	2	0.7	3	1			2	1.1	2	1.1	12	0.8
眼瞼炎							3	1	3	1	2	0.7					2	1.1	10	0.6
眼瞼下垂					1	0.3	4	1.3	3	1	1	0.6	1	0.6					10	0.6
散瞳					3	1	2	0.7	4	1.4			1	0.6					10	0.6
網膜動脈閉塞					1	0.3	4	1.3					1	0.6	2	1.1			8	0.5
眼血管障害			4	8.3	3	4.9													7	0.4
角膜ジストロフィー									4	1.3	1	0.3					1	0.6	6	0.4
網膜剥離							1	0.3	1	0.3	1	0.3			2	1.1	1	0.6	6	0.4
外傷性白内障					1	1.6			2	0.7	1	0.3					1	0.6	5	0.3
眼の炎症							3	1			1	0.3					1	0.6	5	0.3
眼瞼癢痒症							2	0.7	2	0.7	1	0.3							5	0.3
網膜瘢痕							1	0.3			2	0.7	1	0.6			1	0.6	5	0.3
アレルギー性結膜炎							2	0.7			1	0.3					1	0.6	4	0.3
黄斑浮腫											2	0.7			2	1.1			4	0.3
角膜炎									2	0.7	2	0.7							4	0.3
眼緊張低下									1	0.3	2	0.7			1	0.6			4	0.3
眼瞼紅斑									1	0.3	3	1							4	0.3
網膜裂孔	1	2.1			1	1.6	1	0.3			1	0.3							4	0.3

安全性評価例数	国内 (1年目)				国内 (2年目)		外国 (1年目)						外国 (2年目)						合計	
	0.3mg (47例)		1.0mg (48例)		0.3mg (61例)		0.3mg (295例)		1.0mg (301例)		3.0mg (296例)		0.3mg (179例)		1.0mg (178例)		3.0mg (177例)		全投与量 (1582例)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
	44	93.6	44	91.7	38	62.3	252	85.4	249	82.7	255	86.1	117	65.4	128	71.9	137	77.4	1264	79.9
網膜滲出物	1	2.1					1	0.3	1	0.3							1	0.6	4	0.3
角膜症											1	0.3	1	0.6			1	0.6	3	0.2
角膜沈着物	1	2.1					1	0.3			1	0.3							3	0.2
乾性角結膜炎									1	0.3			2	1.1					3	0.2
眼圧低下							1	0.3			1	0.3		1	0.6				3	0.2
眼出血							2	0.7									1	0.6	3	0.2
眼精疲労							2	0.7									1	0.6	3	0.2
眼沈着物							1	0.3					1	0.6			1	0.6	3	0.2
眼部液ドレナージ							1	0.3	1	0.3							1	0.6	3	0.2
眼瞼刺激							1	0.3	1	0.3							1	0.6	3	0.2
眼瞼出血											1	0.3	1	0.6	1	0.6			3	0.2
視野欠損									1	0.3	1	0.3					1	0.6	3	0.2
硝子体炎									3	1									3	0.2
前房出血							1	0.3	1	0.3	1	0.3							3	0.2
網膜色素脱失									1	0.3					2	1.1			3	0.2
デスメ膜障害			2	4.2															2	0.1
ブドウ膜炎									2	0.7									2	0.1
角膜色素沈着							1	0.3	1	0.3									2	0.1
角膜瘢痕											1	0.3					1	0.6	2	0.1
眼の擦過傷							1	0.3						1	0.6				2	0.1
眼運動障害							1	0.3			1	0.3							2	0.1
眼瞼縁痂皮													1	0.6	1	0.6			2	0.1
眼瞼障害														2	1.1				2	0.1
瞳孔反射障害							2	0.7											2	0.1
虹彩炎	1	2.1					1	0.3											2	0.1
虹彩出血									2	0.7									2	0.1
複視									1	0.3			1	0.6					2	0.1
網膜血管障害					2	3.3													2	0.1
網膜動脈血栓症											1	0.3					1	0.6	2	0.1
網膜動脈攣縮													1	0.6			1	0.6	2	0.1
瞼板腺炎									2	0.7									2	0.1
暗点											1	0.3							1	0.1
黄斑症									1	0.3									1	0.1
黄疸眼							1	0.3											1	0.1
開放隅角緑内障									1	0.3									1	0.1
外眼筋障害																	1	0.6	1	0.1
角膜縁凹窩											1	0.3							1	0.1
角膜欠損											1	0.3							1	0.1
角膜混濁									1	0.3									1	0.1
角膜障害									1	0.3									1	0.1
角膜浸潤											1	0.3							1	0.1
角膜接触											1	0.3							1	0.1
眼の障害			1	2.1															1	0.1
眼球穿刺							1	0.3											1	0.1
眼球浮腫									1	0.3									1	0.1
眼内異物									1	0.3									1	0.1
眼瞼外反							1	0.3											1	0.1
眼瞼痛	1	2.1																	1	0.1
眼瞼痙攣									1	0.3									1	0.1
強膜障害																	1	0.6	1	0.1
後囊部混濁																	1	0.6	1	0.1
視神経乳頭陥凹							1	0.3											1	0.1
硝子体脱出							1	0.3											1	0.1
色盲											1	0.3							1	0.1
水晶体色素沈着									1	0.3									1	0.1
前眼房障害									1	0.3									1	0.1
前房のフィブリン							1	0.3											1	0.1
前房色素沈着											1	0.3							1	0.1
瞳孔障害							1	0.3											1	0.1
瞳孔変形							1	0.3											1	0.1

安全性評価例数	国内 (1年目)				国内 (2年目)		外国 (1年目)						外国 (2年目)						合計	
	0.3mg (47例)		1.0mg (48例)		0.3mg (61例)		0.3mg (295例)		1.0mg (301例)		3.0mg (296例)		0.3mg (179例)		1.0mg (178例)		3.0mg (177例)		全投与量 (1582例)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
事象名	44	93.6	44	91.7	38	62.3	252	85.4	249	82.7	255	86.1	117	65.4	128	71.9	137	77.4	1264	79.9
虹彩萎縮											1	0.3							1	0.1
虹彩障害							1	0.3											1	0.1
虹彩毛様体炎							1	0.3											1	0.1
虹彩癒着									1	0.3									1	0.1
乳頭出血																	1	0.6	1	0.1
麦粒腫	1	2.1																	1	0.1
閉塞隅角緑内障															1	0.6			1	0.1
脈絡膜炎															1	0.6			1	0.1
網膜血管瘤					1	1.6													1	0.1
網膜色素上皮症											1	0.3							1	0.1
網膜静脈閉塞							1	0.3											1	0.1
網膜分離症																	1	0.6	1	0.1
網膜末梢血管拡張													1	0.6					1	0.1
睫毛乱生									1	0.3									1	0.1
皮膚																				
接触性皮膚炎							2	0.7	1	0.3					1	0.6			4	0.3
発疹							1	0.3	1	0.3							1	0.6	3	0.2
痒疹							1	0.3					1	0.6					2	0.1
全身性痒疹											2	0.7							2	0.1
毛細血管拡張症											2	0.7							2	0.1
アレルギー性皮膚炎									1	0.3									1	0.1
血管神経性浮腫															1	0.6			1	0.1
湿疹							1	0.3											1	0.1
小水疱性皮疹													1	0.6					1	0.1
寝汗							1	0.3											1	0.1
皮膚灼熱感											1	0.3							1	0.1
皮膚裂傷									1	0.3									1	0.1
毛髪成長異常											1	0.3							1	0.1
毛髪変色							1	0.3											1	0.1
感覚器																				
回転性めまい							1	0.3	1	0.3									2	0.1
メニエール病							1	0.3											1	0.1
感音性難聴							1	0.3											1	0.1
耳不快感									1	0.3									1	0.1
循環器系																				
高血圧					1	1.6	2	0.7	5	1.7	7	2.4	2	1.1					17	1.1
頻脈													1	0.6			1	0.6	2	0.1
頸動脈狭窄									1	0.3									1	0.1
心筋梗塞											1	0.3							1	0.1
大動脈瘤							1	0.3											1	0.1
低血圧											1	0.3							1	0.1
動悸							1	0.3											1	0.1
不整脈											1	0.3							1	0.1
閉塞性動脈硬化症					1	1.6													1	0.1
消化器																				
悪心									1	0.3	2	0.7							3	0.2
嘔吐							1	0.3					1	0.6					2	0.1
メレナ											1	0.3							1	0.1
胃不快感							1	0.3											1	0.1
下痢											1	0.3							1	0.1
口唇炎	1	2.1																	1	0.1
上腹部痛											1	0.3							1	0.1
精神神経系																				
頭痛	1	2.1					11	3.7	13	4.3	9	3	1	0.6	4	2.2	5	2.8	44	2.8
不安									3	1									3	0.2
うつ病							1	0.3	1	0.3									2	0.1
血管迷走神経性失神									1	0.3	1	0.3							2	0.1
失神											2	0.7							2	0.1

安全性評価例数	国内 (1年目)				国内 (2年目)		外国 (1年目)						外国 (2年目)						合計	
	0.3mg (47例)		1.0mg (48例)		0.3mg (61例)		0.3mg (295例)		1.0mg (301例)		3.0mg (296例)		0.3mg (179例)		1.0mg (178例)		3.0mg (177例)		全投与量 (1582例)	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
事象名	44	93.6	44	91.7	38	62.3	252	85.4	249	82.7	255	86.1	117	65.4	128	71.9	137	77.4	1264	79.9
悪夢							1	0.3											1	0.1
泣き									1	0.3									1	0.1
幻覚											1	0.3							1	0.1
振戦											1	0.3							1	0.1
睡眠の質低下									1	0.3									1	0.1
不眠症									1	0.3									1	0.1
浮動性めまい																	1	0.6	1	0.1
片頭痛																	1	0.6	1	0.1
その他																				
鼻漏							4	1.4	1	0.3	1	0.3	1	0.6	1	0.6			8	0.5
薬物過敏症											2	0.7	1	0.6	1	0.6	1	0.6	5	0.3
疲労							2	0.7	1	0.3	1	0.3							4	0.3
顔面浮腫											2	0.7			1	0.6			3	0.2
発熱	1	2.1								1	0.3				1	0.6			3	0.2
γ-GTP 増加			1	2.1			1	0.3											2	0.1
悪寒							2	0.7											2	0.1
圧痛							2	0.7											2	0.1
注射部位小水疱							1	0.3	1	0.3									2	0.1
インフルエンザ様疾患							1	0.3											1	0.1
異常感									1	0.3									1	0.1
胸痛							1	0.3											1	0.1
血小板減少症									1	0.3									1	0.1
呼吸困難											1	0.3							1	0.1
擦過傷											1	0.3							1	0.1
食欲不振									1	0.3									1	0.1
声帯ポリープ			1	2.1															1	0.1
前房蓄膿									1	0.3									1	0.1
注射部位反応							1	0.3											1	0.1
背部痛							1	0.3											1	0.1
肺水腫											1	0.3							1	0.1
抜歯											1	0.3							1	0.1
皮膚良性新生物											1	0.3							1	0.1
非心臓性胸痛											1	0.3							1	0.1
鼻咽頭炎							1	0.3											1	0.1
鼻炎											1	0.3							1	0.1
鼻出血									1	0.3									1	0.1

注) 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における0.3、1、3mg投与群、及び国内第Ⅱ相臨床試験における0.3、1mg投与群の副作用及び投与手技に起因する有害事象の発現症例数を集計した。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

VIII-9. 高齢者への投与

高齢者では、加齢に伴う腎機能の低下に起因すると考えられる AUC の増加傾向が認められている。
[「薬物動態」の項参照]

<解説>

ウサギにおける検討から本剤の主な排泄経路は尿中であることが示されている。また、外国人加齢黄斑変性症患者における薬物動態データより、ヒトでの消失に腎からの排泄が寄与していると推測された。高齢者においては加齢に伴う腎機能の低下に起因すると考えられる AUC の増加傾向が認められている。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[動物実験（マウス）で、本剤を静脈内投与した場合、胎盤を通過することが報告されている。]

<解説>

非臨床試験（マウス）において、本剤を静脈内投与した際に、胎盤を通過することが報告されている。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

<解説>

本剤の授乳婦における乳汁中移行性については不明であるため、授乳婦に投与した際の安全性については確立していない。授乳中への婦人に対する本剤の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はないため、安全性は確立していない。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

該当資料なし

<参考>^{6)、7)}

溶液の粘性より、3mg 以上の用量を投与することは困難であることから、ヒトにおいて許容される最高用量は 3mg と考えられた (V-3 (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 1)、2) 参照)。

外国における第 I / II 相試験において、3mg の用量で 4 週ごとに投与を行った探索的な検討の結果、有効性が示唆され、3mg においても用量制限毒性は認められなかった。

VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

<解説>

本剤は、硝子体内以外の部位への投与は認められていない。本剤を硝子体以外の部位に投与しないこと。

(2) 投与前

- 1) 冷所から本剤（袋に入った状態）を取り出した後は、10時間以内に使用すること。室温に放置した時間が10時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
- 2) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。
- 3) 薬液に不溶物や混濁が認められる場合、注射筒に破損が認められる場合、又は本剤がプラスチック製のホルダーから外れている場合には使用しないこと。

<解説>

- 1) 本剤における安定性試験の結果に基づき設定した（「IV-5 製剤の各種条件下における安定性」参照）。
- 2) 注射剤における一般的な注意喚起として記載した。硝子体内投与した場合、投与時に刺激感を感じるおそれがあるので、室温に戻してから投与すること。
- 3) 薬液中に不溶物や混濁がある場合、シリンジの破損がある場合、又はプラスチック製のホルダーから外れている場合には、本剤の品質の劣化やシリンジの性能に問題が生じる可能性があり、眼内炎等の重篤な副作用を発現するおそれがある。
シリンジを含め本剤に異常が認められたものについては、使用せず廃棄すること。

(3) 投与时

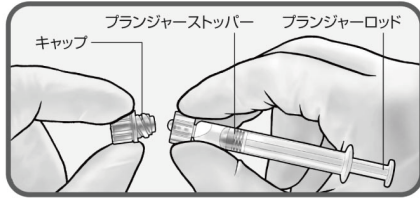
- 1) 30ゲージの眼科用針を使用する。
- 2) アルミ袋内は滅菌しているため、使用時まで開封しないこと。

<解説>

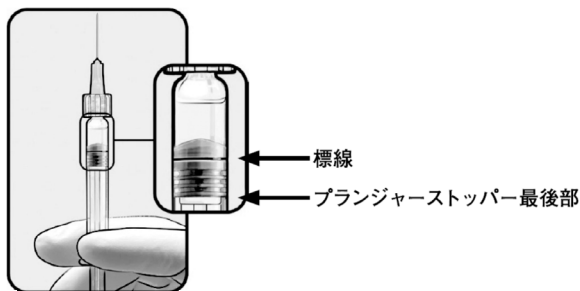
- 1) 硝子体内投与時の痛みを和らげるため、30ゲージの眼科用針を使用すること。
- 2) 特に硝子体内投与においては、感染症防止に配慮した硝子体内投与手順の徹底が必要となる。本剤は感染防止のためにアルミ袋内を滅菌しているため、使用時までアルミ袋は開封しないこと（「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」の項参照）。

(4) 使用方法

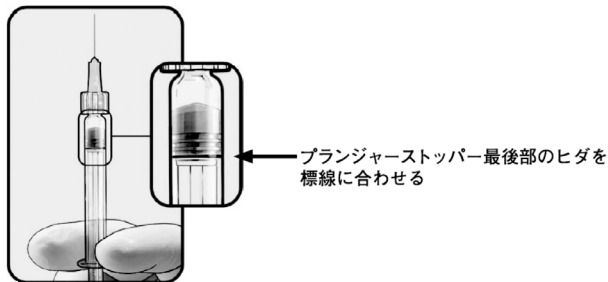
- 1) 投与時は、本剤をプラスチック製ホルダーから取り外し、注射筒の先端のキャップを外し、眼科用針を取り付ける。



- 2) 注射針の先端側を上に向け、気泡の有無を確認し、気泡が認められた場合には、注射筒を指で軽くたたいて気泡を注射筒上端まで上昇させた後、プランジャーロッドをゆっくり押し上げ、気泡を排出する。



- 3) プランジャーstopperは引き戻さないこと。また、プランジャーstopperの最後部のヒダ (プランジャーロッドに最も近い部分のヒダ) が、注射筒に印字されている標線を超えないように注意すること。定められた投与量が注入できるよう、**投与直前にプランジャーstopperの最後部のヒダを標線に合わせた後、全量を投与すること。**



- 4) 開封後の使用は1回限りである。

<解説>

誤使用及び過量投与を防ぐため、本剤の使用方法に関する詳細を明記した。

本剤は気泡の除去等のため1シリンジあたりの液量が定められた投与量よりも多く充填されているので、定められた液量を投与するよう、投与液量の調節を徹底すること。

また、本剤は1回使い切りのプレフィルドシリンジ製剤である。規定の回数を超えて使用しないこと（「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照）。

加齢黄斑変性症治療剤 創薬、指定医薬品、処方せん医薬品[®]

マクジェン[®]硝子体内注射用キット0.3mg

一般名：ベガブタニブナトリウム 注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往症のある患者
- (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。〕

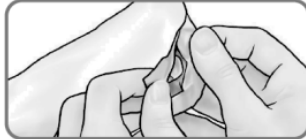
硝子体内投与を行う前にお読みください。

- アルミ袋内は滅菌しているため、アルミ袋の開封は使用する直前とし、取り出した内容物は滅菌された場所に置いてください。
- 手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープおよび滅菌開眼器等を使用して注射を行ってください。
- 投与直前に、プランジャーストッパーの最後部のヒダを注射筒に印字されている標線に合わせて投与量を調節してください。（詳細は裏面の⑥をご参照ください）
- 製品の無菌性を損なわないために、プランジャーストッパーは引き戻さないでください。
- 注射筒は使い捨てです。再使用、再充てんしないでください。使用後は標準的な医療廃棄物処理手順に従って廃棄してください。

マクジェン[®]硝子体内注射用キット0.3mg投与前の準備

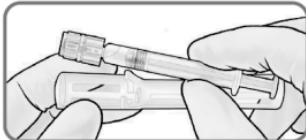
冷所から本剤（袋に入った状態）を取り出した後は、10時間以内に使用してください。室温に放置した時間が10時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができますが、必要最小限に留めてください。

- ① アルミ袋を室温に戻して、使用直前に開封します。



アルミ袋内は滅菌しているため、使用時まで開封しないでください。

- ② プラスチック製ホルダーから取り外します。

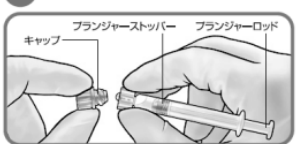


プランジャーストッパー

プランジャーロッド

薬液に不溶物や混濁が認められる場合、注射筒に破損が認められる場合、またはプラスチック製のホルダーから外れている場合には使用しないでください。

- ③ 注射筒の先端のキャップを外します。

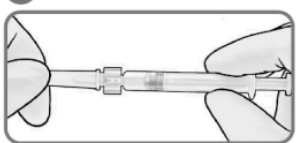


キャップ

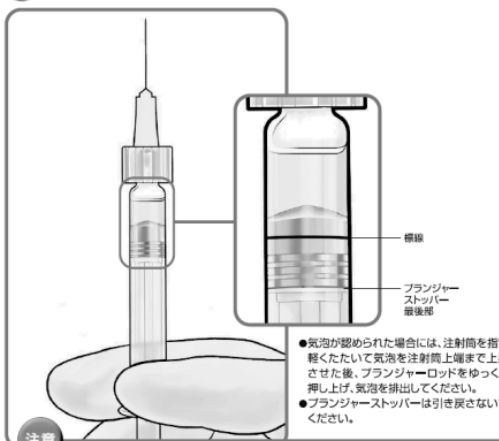
プランジャーストッパー

プランジャーロッド

- ④ 30ゲージの眼科用針を取り付けます。



- ⑤ 注射筒を上に向け、気泡の有無を確認します。

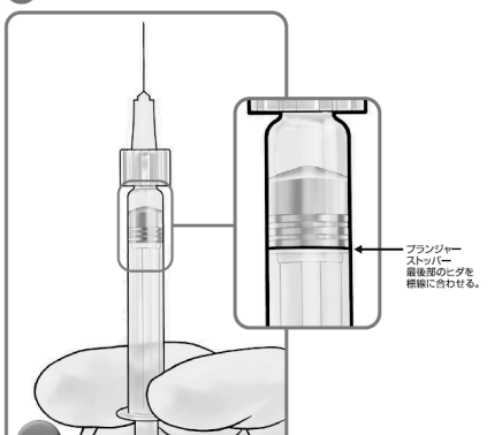


- 気泡が認められた場合には、注射筒を指で軽くたたいて気泡を注射筒上端まで上昇させた後、プランジャーロッドをゆっくり押し上げ、気泡を排出してください。
- プランジャーストッパーは引き戻さないでください。

注意

プランジャーストッパーの最後部のヒダが、標線を超えないように注意してください。

- ⑥ 定められた投与量に調節し、全量を投与します。



注意

投与直前にプランジャーストッパーの最後部のヒダを注射筒に印字されている標線に合わせて、投与量を調節した後、全量を投与してください。

VIII-15. その他の注意
該当資料なし

VIII-16. その他
該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理⁴⁴⁾

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 ^a	性別及び動物数/群	特記すべき所見
心血管系	ビーグル犬	静脈内投与後 60 分間静脈 内持続投与	静脈内投与： 0、4.5、13.5、45 μ g/kg 静脈内持続投与： 0、2、6、20 μ g/kg	雄 4 匹 (各用量を投 与し 2~3 日休 薬後、次の用量 を投与)	心拍数、血圧及び心電図 (QT、PR 及び QRS 間隔) に変化なし。 最高血漿中ペガブタニブ濃度： 4.5+2 μ g/kg 群で 114ng/mL、 13.5+6 μ g/kg 群で 302ng/mL、 45+20 μ g/kg 群で 1080ng/mL
呼吸器系	ラット/ Sprague-Daw ley	静脈内投与	0、7、20、65 μ g/kg	各用量雄 10、7、 8、8 匹	呼吸数及び 1 回換気量に変化なし。
中枢神経系 (Irwin の 多次元観察 法)	ラット/ Sprague-Daw ley	静脈内投与	0、7、20、65 μ g/kg	雄 6 匹	変化なし。 投与直後の推定血漿中ペガブタニ ブ濃度：7 μ g/kg 群で 177ng/mL、20 μ g/kg 群で 567ng/mL、65 μ g/kg 群 で 1371ng/mL
腎機能	ビーグル犬 (9 ヶ月毒性 試験)	硝子体内投与	0、0.3、1、3mg/ 眼 (2 週間に 1 回 投与)	0、3mg/眼： 雌雄各 7 匹 0.3、1mg/眼： 雌雄各 5 匹	尿検査及び血液生化学的検査にお いて腎機能パラメータに変化なし。
	アカゲザル (3 ヶ月毒性 試験)	硝子体内投与	0、0.1/1 ^b 、0.25、 0.5mg/眼 (2 週間 に 1 回投与)	0、0.1/1、0.25 mg/眼：雌雄各 3 匹 0.5mg/眼：雄 4 匹、雌 2 匹	尿検査及び血液生化学的検査にお いて腎機能パラメータに変化なし。

^a 特に記載しない場合、ペガブタニブナトリウムの投与量はペガブタニブのオリゴヌクレオチドの量として示した。また、硝子体内投与は両眼に実施した。

^b 2 ロットを用い、1stロットと 2ndロットの投与間隔を 29 日間とした。

APTT=活性化部分トロンボプラスチン時間、NZW=New Zealand White、PBS=リン酸緩衝生理食塩液、SD=Sprague-Dawley

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験⁴⁵⁾

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 ^a	性別及び 一群の 動物数	最大非致 死量 (mg/kg)	概略の致 死量 (mg/kg)	特記すべき所見
NZW ウサギ	硝子体内 (40 µL PBS)	0.5mg (片眼投与)	雄 6 匹	0.5mg (片眼投与)	>0.5mg (片眼投与)	薬物投与に関連した変化なし <u>投与手技に起因した変化:</u> 毛様体のフィブリン沈着、毛様 体及び虹彩の出血、投与部位と 虹彩又は毛様体の癒着、白内障
アカゲザル	硝子体内 (67 µL PBS)	0.5mg/眼	雌 6 匹	0.5mg/眼	>0.5mg/眼	薬物投与に関連した変化なし C_{max} : 0.318 µg/mL $AUC_{0-\infty}$: 38.2 µg·hr/mL <u>投与手技に起因した変化:</u> なし
アカゲザル	硝子体内 (65 µL PBS)	1 st ロット: 0、 0.25、0.5、1 mg/眼 2 nd ロット: 0.25、0.5、1、 1.5、2mg/眼 ^b	0、0.25、 0.5、1、 1.5mg/眼: 雌雄各 1 匹 2mg/眼: 雌 2 匹	2mg/眼	>2mg/眼	薬物投与に関連した変化なし <u>投与手技に起因した変化:</u> 軽度の眼脂、結膜充血 2mg/眼; C_{max} : 1.99 µg/mL $AUC_{0-\infty}$: 239 µg·hr/mL
SD ラット	静脈内 (7.5mL/kg PBS)	0、50、150、 450mg/kg	雌雄各 5 匹	450mg/kg	>450mg/kg	薬物投与に関連した変化なし
アカゲザル	静脈内 1 時間持続投与 (4mL/kg PBS)	0、5mg/kg	0mg/kg: 雌 雄各 1 匹 5mg/kg: 雄 2 匹、雌 1 匹	5mg/kg	>5mg/kg	持続投与終了時に APTT の軽微 な延長 補体分解産物 (C4d 及び Bb) に 薬物投与に関連した変化なし

^a 特に記載しない場合、ペガブタニブナトリウムの投与量はペガブタニブのオリゴヌクレオチドの量として示した。また、硝子体内投与は両眼に実施した。

^b 2 ロットを用い、1st ロットと 2nd ロットの投与間隔を 29 日間とした。

APTT=活性化部分トロンボプラスチン時間、NZW=New Zealand White、PBS=リン酸緩衝生理食塩液、SD=Sprague-Dawley

(2) 反復投与毒性試験⁴⁶⁾

動物種/系統、性別及び一群の動物数	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 ^a	血漿/硝子体液中薬物濃度	無毒性量	特記すべき所見
DB ウサギ 雌雄各 5 匹	硝子体内 (50 μL PBS)	2 週間に 1 回、 11 週間 (計 6 回)	0、0.1/2 (最後の 2 回のみ 2 mg/眼)、 0.3、1mg/ 眼	用量：血漿中 ^b 0.3 : 0.026 1 : 0.046 0.1/2 : 0.097 用量：硝子体液中 ^b 0.3 : 27.65 1 : 145.5 0.1/2 : 249.2	1mg/眼 (6 回投与) 2mg/眼 (2 回投与)	用量に応じた軽度から中等度の硝子体細胞の出現；病理組織学的検査でマクロファージ浸潤と確認された。 眼科学的検査で用量に応じた軽度の網膜血管狭細；眼底写真による評価では確認されなかった。 <u>投与手技に起因した変化：</u> 一過性の眼浮腫、軽度の刺激性変化、限局性白内障、虹彩炎
ビーグル犬 対照群：雌 2 匹 投与群：雌 雄各 1 匹	硝子体内 (100 μL 生理食塩液)	週 1 回、 3 週間 (計 3 回)	0、2mg/眼	NE	2mg/眼	薬物投与に関連した変化なし <u>投与手技に起因した変化：</u> 網膜前出血、硝子体のフィブリン沈着
アカゲザル 対照群：雌 雄各 3 匹 投与群：雌 雄各 2～4 匹 (初回投 与時は雌雄 各 1～4 匹)	硝子体内 (66 μL PBS)	2 週間に 1 回、 3 カ月 (計 6 回)	0、0.1/1 (最後の 2 回のみ 1mg/眼)、 0.25、0.5 mg/眼 ^c	用量：血漿中 ^d 0.25 : 0.19 0.5 : 0.45 0.1/1 : 1 用量：硝子体液中 ^d 0.25 : 6.34 0.5 : 11.97 0.1/1 : 30.46	0.5mg/眼 (6 回投与) 1.0mg/眼 (2 回投与)	1 及び 2mg/眼： 初回投与後 24 時間にエンドトキシンによる眼炎；投与 32 日までにほぼ消失。 0.5mg/眼： 眼に一過性の炎症；初回投与時に用いたロット中のエンドトキシンによるものと考えられた。 抗ペガプタニブ IgG 抗体産生なし <u>投与手技に起因した変化：</u> 結膜充血、眼脂、毛様体、脈絡膜又は強膜の線維化

SD ラット 雌雄各 10 匹	静脈内 (1mL/kg PBS)	13 週間	0.1、1、10 mg/kg/日	用量：血漿中 ^e 0.1：0.071 1：0.62 10：6.901	0.1mg/ kg/日	1mg/kg/日：脾臓のリンパ球減少 (雄)、広範な組織におけるマク ロファージの空胞化、腎尿管上 皮細胞の空胞化 10mg/kg/日：慢性腎症の増加(雄)、 血清中総蛋白及びアルブミンの減 少(雄)、肝臓、脾臓、腎臓、精 巣及び下垂体重量の増加、脾臓の リンパ球減少、広範な組織におけ るマクロファージの空胞化、腎尿 細管上皮細胞の空胞化、コレステ ロールの増加 空胞化に関連した細胞障害を示唆 する変化なし；空胞化はペガプタ ニブ又はその代謝物である PEG 化 オリゴヌクレオチドが貪食作用に より細胞内に取り込まれたためと 考えられた。
--------------------	---------------------	-------	---------------------	--	----------------	---

^a 特に記載しない場合、ペガプタニブナトリウムの投与量はペガプタニブのオリゴヌクレオチドの量として示した。また、硝子体内投与は両眼に実施した。

^b ペガプタニブの血漿中及び硝子体液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) はそれぞれ 6 回目投与後 2 時間及び 6 回目投与後 1 週間の値

^c 初回投与時は別ロットを用い、0、0.5、1、2mg/眼で投与した。1 及び 2mg/眼群で中等度～重度の眼炎が認められたことから、用量を減量した。

^d ペガプタニブの血漿中及び硝子体液中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) はそれぞれ 6 回目投与後 24 時間及び 6 回目投与後 2 週間の値

^e ペガプタニブの血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) は投与 91 日の投与後 24 時間の値

DB=Dutch-Belted、NE=実施せず、PEG=ポリエチレングリコール、PBS=リン酸緩衝生理食塩液、

SD=Sprague-Dawley

(3) 生殖発生毒性試験³⁸⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (マウス)

マウス受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、ペガプタニブナトリウムを連日静脈内投与した結果、40mg/kg/日の用量まで受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。6.5mg/kg/日以上用量で統計学的に有意な精巣上体の精子密度の低下が認められたが、精子数及び精子運動性に変化はなかった。雌雄親動物の一般毒性及び生殖能並びに F₁ 胎児に対する無毒性量は 40mg/kg/日と考えられた。無毒性量での親動物の血漿中 C_{max} は、雄で臨床推奨用量における C_{max} の約 66000 倍、雌で約 48000 倍であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ウサギ、マウス)

胚・胎児発生への影響に関する試験では、ペガプタニブナトリウムをウサギ及びマウスにそれぞれ硝子体内投与及び静脈内投与したところ、母体毒性及び催奇形性は認められなかった。しかし、40mg/kg/日の用量で静脈内投与したマウスにおいて、胎児への影響 (胎児体重の減少及び指節骨の骨化遅延) がみられた。マウスでは 40mg/kg/日群の羊水中にペガプタニブが検出され、ペガプタニブは胎盤を通過することが示唆された。マウス胚・胎児発生への影響に関する試験における無毒性量は、母体の一般毒性及び生殖能に対して 40mg/kg/日、胎児に対して 6.5mg/kg/日であった。母体に対する無毒性量での母体血漿中 C_{max} は、臨床推奨用量における C_{max} の約 180000 倍であった。

(4) その他の特殊毒性⁴⁷⁾

1) 遺伝毒性

ペガプタニブナトリウムの復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、小核試験及びシリアンハムスター胚 (SHE) 細胞を用いる細胞形質転換試験では、遺伝毒性は認められなかった。

2) 抗原性/免疫原性試験

ペガプタニブナトリウムを投与した BALB/c マウス、SD 系ラット及び DB ウサギの血清を用い、ELISA 法により抗ペガプタニブ IgG 抗体を測定して、ペガプタニブナトリウムの免疫原性を評価した。

BALB/c マウス (各群雌 5 匹) に、ペガプタニブナトリウム 50 μ g を単独あるいはメチル化ウシ血清アルブミン (BSA) 50mg を含む RIBI アジュバントと混合して皮下投与した。その後 2 週間ごとに計 4 回、ペガプタニブナトリウム 25 μ g を単独あるいはメチル化 BSA25mg を含む RIBI アジュバントと混合して皮下投与した。別の雌 5 匹には、ペガプタニブナトリウム 100 μ g を週 1 回 9 週間静脈内投与した。投与開始前及び投与 3、5、7 及び 9 週に血清を採取した。

ラット及びウサギでは、ラット静脈内 13 週間毒性試験において投与 90 日に採取した血清、及びウサギ硝子体内 11 週間毒性試験において最終投与後 7~9 日に採取した血清を用いた。

いずれの動物種においても血清中に抗ペガプタニブ IgG 抗体は検出されなかったことから、ペガプタニブナトリウムに免疫原性はないと考えられた。

3) 局所刺激性

ペガプタニブナトリウムの局所刺激性試験は実施していないが、ウサギ、イヌ及びサル硝子体内反復投与毒性試験において投与部位の刺激性を一般状態観察、眼科学的検査、剖検あるいは病理組織学的検査で検討した結果、30mg/mL (市販製剤の約 9 倍) の濃度の薬液を投与しても、薬物投与に関連した刺激性変化は認められなかった。なお、静脈内投与毒性試験では、マウスに 8mg/mL の濃度のペガプタニブナトリウム溶液を連日投与したところ、投与部位に浮腫及び発赤の発現頻度の増加が認められたが、ラットに 10mg/mL の濃度の薬液を 13 週間連日投与しても薬物投与に関連した刺激性変化はみられなかった。

4) がん原性

ペガプタニブナトリウムに遺伝毒性はなく、ペガプタニブの構成ヌクレオシドにも遺伝毒性はないと考えられる。また、ペガプタニブ硝子体内投与後の全身曝露は低いものの、臨床での用法・用量 (0.3mg を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与) を考慮すると、長期投与により全身曝露が著しく上昇することは考えにくい。さらに、ペガプタニブは VEGF 阻害薬であり、抗腫瘍活性を示すことが確認されている (VI-2 (2) 5) 参照)。以上のことから、ペガプタニブナトリウムががん原性を有する可能性は低いと考えられ、ペガプタニブナトリウムのがん原性試験は実施しなかった。なお、ペガプタニブナトリウムの硝子体内投与によるウサギ 6 ヶ月及びイヌ 9 ヶ月毒性試験では腫瘍あるいは前腫瘍性病変は認められていない。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1. 有効期間又は使用期限

使用期限：36 ヶ月（最終年月をラベル・外箱等に記載）

X-2. 貯法・保存条件

凍結を避け 2～8℃に保存すること

X-3. 薬剤取扱い上の注意点

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

X-4. 承認条件

国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

X-5. 包装

マクジェン硝子体内注射用キット 0.3mg 1キット

X-6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ラニビズマブ、アフリベルセプト

X-7. 国際誕生年月日

2004年12月17日

X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造/輸入承認年月日：2008年7月16日

承認番号：22000AMX01705

X-9. 薬価基準収載年月日

2008年9月12日

X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X-11. 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

X-12. 再審査期間

10年（2008年7月16日～2018年7月15日）

X-13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「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。

X-14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

マクジェン硝子体内注射用キット 0.3mg : 1319402G1026

X-15. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

X I -1. 引用文献

- 1) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験（EOP1003 及び EOP1004 試験）
- 2) 田野 保雄ほか：日本眼科学会雑誌 112（7）：590, 2008
- 3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（A5751010 試験）
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ相試験の継続試験（A5751015 試験）
- 5) 前田 直之：神経眼科 18（3）：272, 2001
- 6) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（単回投与試験）
- 7) 社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（EOP1000 及び EOP1001 試験）
- 8) The International ARM Epidemiological Study Group. : Surv Ophthalmol 39（5）：367, 1995
- 9) 高橋 寛二ほか：日本眼科学会雑誌 112（12）：1076, 2008
- 10) Kvant, A. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci 37（9）：1929, 1996
- 11) Krzystolik, M. G. et al. : Arch Ophthalmol 120（3）：338, 2002
- 12) Tolentino, M. J. et al. : Ophthalmology 103（11）：1820, 1996
- 13) Ferrara, N. et al. : Nature Med 9（6）：669, 2003
- 14) Usui, T. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci 45（2）：368, 2004
- 15) Ishida, S. et al. : J Exp Med 198（3）：483, 2003
- 16) Linderholm, B. et al. : Br J Cancer 81（4）：727, 1999
- 17) Tischer, E. et al. : J Biol Chem 266（18）：11947, 1991
- 18) Robinson, C. J. et al. : J Cell Sci 114（5）：853, 2001
- 19) Houck, K. A. et al. : J Biol Chem 267（36）：26031, 1992
- 20) Park, J. E. et al. : Mol Biol Cell 4（12）：1317, 1993
- 21) Spilsbury, K. et al. : Am J Pathol 157（1）：135, 2000
- 22) Drake, C. J. et al. : Proc Natl Acad Sci USA 92（17）：7657, 1995
- 23) Waltenerberger, J. et al. : J Biol Chem 269（43）：26988, 1994
- 24) Sato, Y. et al. : Ann NY Acad Sci 902：201, 2000
- 25) Cross, M. J. et al. : Trends Biochem Sci 28（9）：488, 2003
- 26) Witmer, A. N. et al. : J Histochem Cytochem 50（6）：767, 2002
- 27) Soker, S. et al. : Cell 92（6）：735, 1998
- 28) 社内資料：非 PEG 化アプタマーの VEGF₁₆₅ に対する選択性の検討
- 29) 社内資料：VEGF₁₆₅ の受容体結合阻害作用（*in vitro*）
- 30) 社内資料：角膜及び網膜の血管新生阻害作用（マウス）
- 31) 社内資料：モルモット皮膚血管漏出モデルにおけるペガプタニブの血管透過性亢進に対する阻害作用の検討
- 32) 社内資料：ペガプタニブの *in vitro* 阻害濃度と *in vivo* 眼内薬物濃度
- 33) 社内資料：ペガプタニブの抗腫瘍活性
- 34) 社内資料：有色ウサギにおける硝子体内投与
- 35) 社内資料：ウサギ及びサルにおける硝子体内投与による硝子体液中及び血漿中濃度
- 36) 社内資料：外国母集団薬物動態解析報告書
- 37) 社内資料：血漿蛋白結合の検討（*in vitro*）

- 38) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 39) 社内資料：代謝の検討
- 40) 社内資料：チトクロム P450 阻害の検討 (*in vitro*)
- 41) Jager, R. D. et al. : Retina 24 (5) : 676, 2004
- 42) TA, C. N. : Retina 24 (5) : 699, 2004
- 43) Aiello, L. P. et al. : Retina 24 (5) : S3, 2004
- 44) 社内資料：安全性薬理試験
- 45) 社内資料：単回投与毒性試験
- 46) 社内資料：反復投与毒性試験
- 47) 社内資料：その他の特殊毒性試験

X I -2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

ペガプタニブナトリウム (Macugen[®]) は、2008 年 1 月現在、欧米を含め 53 の国又は地域で、新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性症 (AMD) の治療薬として承認されている。外国における承認状況は表のとおりである。

主な外国での承認状況

国又は地域名	承認年月	国又は地域名	承認年月
台湾	2007 年 6 月	香港	2006 年 3 月
ベネズエラ	2007 年 4 月	ノルウェー	2006 年 3 月
クロアチア	2007 年 4 月	スイス (リヒテンシュタイン)	2006 年 2 月
マレーシア	2007 年 2 月	インド	2006 年 2 月
イスラエル	2007 年 1 月	EU (27 か国)	2006 年 1 月
ルーマニア	2006 年 12 月	ペルー	2006 年 1 月
ニュージーランド	2006 年 11 月	パキスタン	2006 年 1 月
ブルガリア	2006 年 10 月	メキシコ	2005 年 11 月
インドネシア	2006 年 9 月	アルゼンチン	2005 年 10 月
シンガポール	2006 年 8 月	フィリピン	2005 年 10 月
トルコ	2006 年 7 月	ブラジル	2005 年 5 月
コロンビア	2006 年 5 月	カナダ	2005 年 5 月
タイ	2006 年 5 月	米国	2004 年 12 月
アイスランド	2006 年 3 月		

(2008 年 1 月現在)

欧米における効能・効果、用法・用量の概要

国名	米国	欧州 (英国)
販売名	Macugen [®]	Macugen [®] 0.3mg solution for injection
剤形 (含量)	注射剤 (1 回使い切りのプレフィルドシリンジ) 90 μ L で pegaptanib sodium 1.6mg (オリゴヌクレオチドの遊離酸 0.3mg に相当)	注射剤 (1 回使い切りのプレフィルドシリンジ) 90 μ L で pegaptanib sodium 1.65mg (オリゴヌクレオチドの遊離酸 0.3mg に相当)
効能・効果	新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性症	新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性症
用法・用量 (概要)	Macugen 0.3mg を 6 週に 1 回、硝子体内注射で治療対象眼に投与すること。	Macugen 0.3mg を 6 週に 1 回 (年に 9 回)、硝子体内注射で患眼に投与すること。

XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の関連資料

特になし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ボシュロム・ジャパン株式会社
〒140-0013 東京都品川区南大井6-26-2
学術情報ダイヤル 0120-328-033

製造販売

ボシュロム・ジャパン株式会社
〒140-0013 東京都品川区南大井6-26-2

BAUSCH + LOMB
See better. Live better.