

マクジェン[®]硝子体内注射用キット0.3mg

MACUGEN[®] IVT Inj. KIT 0.3mg

硝子体内注射用ペガブタニブナトリウム

貯 法：凍結を避け2～8℃に保存すること。
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX01705
薬価収載	2008年9月
販売開始	2008年10月
国際誕生	2004年12月

【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
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。〕

【組成・性状】

1. 組成

1 シリンジ中：

成分	販売名	マクジェン硝子体内注射用キット0.3mg
有効成分		ペガブタニブナトリウム 0.3mg/90μL (ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして)
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

2. 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で、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.0～7.0
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

【効能・効果】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

【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。

【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。

【使用上の注意】

1. 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）

2. 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。
- (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〕

(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眼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〕

(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。

(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注意すること。

3. 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〕

ベルテボ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〕

4. 副作用

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炎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、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。

(1)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。
- 2) **ショック（頻度不明[※]）、アナフィラキシー様症状（頻度不明[※]）**：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

(2)その他の副作用[※]

		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、角膜炎、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、眼窩液ドレナージ、眼窩周囲血腫、眼圧低下、視野欠損、眼精疲労	眼運動障害、黄斑眼、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

5. 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

6. 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。〕

(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。〕

7. 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）。

8. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(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。

(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。

(4)使用方法

- 1) 投与时は、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（図1）。

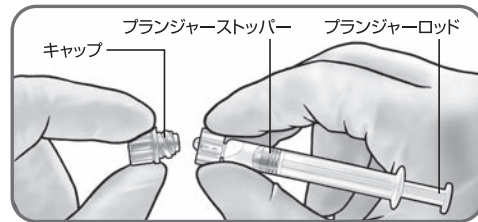


図1

- 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（図2）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。

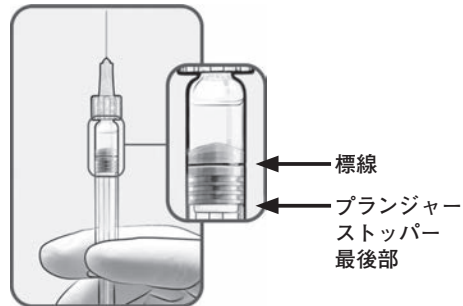


図2

- 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（図3）後、全量を投与すること。

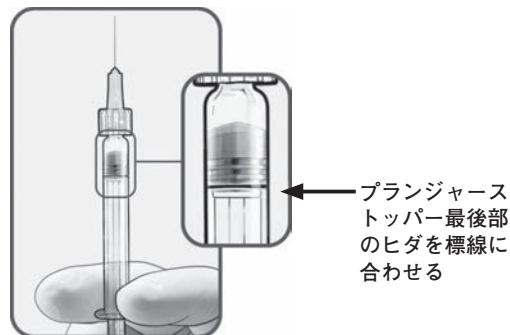


図3

- 4) 開封後の使用は1回限りである。

【薬物動態】

1. 眼内及び血漿中濃度¹⁾

加齢黄斑変性症患者(47例)に、ベガブタニブナトリウム0.3 mgを初回投与後、1週間以内に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、 C_{max} の平均値は11.96 ng/mL、初回投与後42日目までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{42d})の平均値は2.51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。見かけの消失半減期($t_{1/2}$)の平均値は9.61日であった。

反復投与時の投与直前値はほとんどの患者で定量限界未満(0.5 ng/mL未満)であった。

表 日本人加齢黄斑変性症患者にベガブタニブナトリウム0.3 mgを初回投与後の薬物動態パラメータ(薬物動態パラメータ算出対象例43例、平均値(標準偏差))

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	11.96 (13.16)	2.51 (0.87)	65.35 (47.81)	9.61 (4.19)

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間 *39例

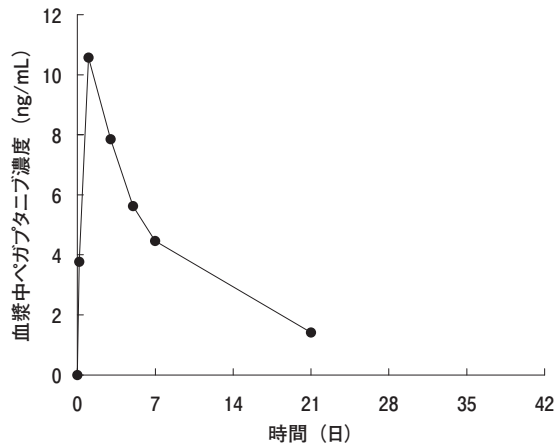


図4 日本人加齢黄斑変性症患者にベガブタニブナトリウム0.3 mgを初回投与後の平均血漿中ベガブタニブ濃度 (n=47)

[参考] 眼内濃度(動物データ)

有色ウサギに ^{14}C -ベガブタニブナトリウム(2.36 mg; 1.18 mg/眼)を硝子体内投与後24時間の眼内放射能濃度は199 $\mu\text{g eq}/\text{g}$ 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、ウサギ及びサルにベガブタニブを1 mg (0.5 mg/眼)の用量で硝子体内投与したとき、血漿中ベガブ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。

2. 分布²⁾

[参考]

*In vitro*試験において、ベ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。

3. 代謝³⁾

[参考]

*In vitro*試験において、ベガブタニブはエンドスクレアーゼ及びエキソスクレアーゼで代謝され、2'-フルオロウリジンが検出された。

4. 排泄(外国人データ)⁴⁾

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20 mL/minに低下すると、ベガブタニブの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。

[参考](動物データ)

有色ウサギに ^{14}C -ベガブ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。

5. 相互作用^{5),6)}

ベルテポルフィンによる光線力学療法との併用(外国人データ)

本剤とベルテポルフィンによる光線力学療法を併用した際の C_{max} 及びAUCの平均値は74 ng/mL及び25 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と、非併用時の C_{max} 及びAUCの平均値(87 ng/mL及び24 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)と同様であった。

[参考]

*In vitro*試験において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5に対するベガブタニブ(0.002~4.725 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の阻害作用は認められなかった。

6. 年齢及び性別^{1),7)}

日本人及び外国人加齢黄斑変性症患者ともに、年齢の上昇にともないAUCが増加する傾向が認められたが、クレアチニン・クリアランスで層別した結果、年齢の影響は消失する傾向が認められた。本剤を硝子体内投与した際の C_{max} 、AUC及び見かけの半減期と性別との間には関連は認められなかった。

【臨床成績】

1. 国内での臨床試験^{1),8)}

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ベガブタニブナトリウム0.3 mg、1 mg(6週ごと投与)の2群による二重盲検試験を実施した(合計対象患者数:95例、0.3 mg群:47例、1 mg群:48例)。0.3 mg群の平均投与回数は予定した9回に対し、8.7回であった。本試験の主要評価項目はETDRS視力表による視力の1年間の平均変化量とした。0.3 mg群の視力の平均変化量は3.8(95%信頼区間 -0.6~8.2)文字低下であった。また、0.3 mg群のレスポナー(ETDRS視力表による視力の低下が15文字未満の患者)の割合は79(95%信頼区間 64~89)%であった。1 mg群の効果は0.3 mg群と同様であった。

ベースラインの病変タイプ(predominantly classic CNV, minimally classic CNV, occult CNV)、病変部面積、視力、年齢、性別、PDTの既往にかかわらず、効果が認められた。

二重盲検試験に引き続きベガブタニブナトリウム0.3 mgの非盲検試験を実施した(2年目の中間解析時)。平均投与回数は予定した10回に対し、8.2回(n=61)であった。2年間の視力の平均変化量は6.9(95%信頼区間 2.1~11.7)文字低下、レスポナーの割合は66(95%信頼区間 52~79)%であった(n=53)。

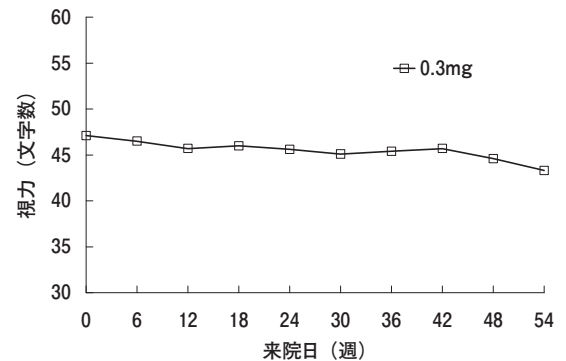


図5 国内試験の視力の経時変化(1年目)

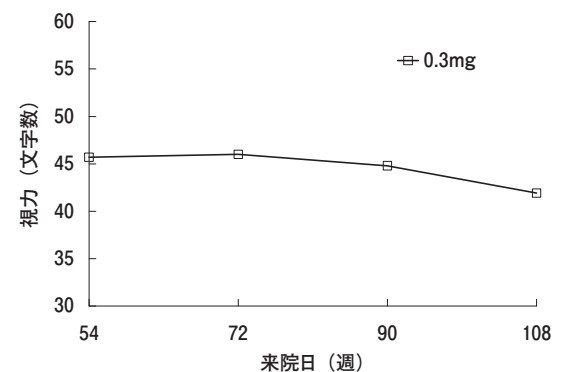


図6 国内試験の視力の経時変化(2年目)

2. 海外での臨床試験⁹⁾

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ベガブタニブナトリウム0.3 mg、1 mg、3 mg(6週ごと投与)のsham投与^{注)}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、ベガブタニブナトリウム群:892例、sham投与群:298例)。0.3 mg群の平均投与回数は予定した9回に対し、8.4回であった。視力の1年間の平均変化量は0.3 mg群8.0(95%信頼区間 6.1~9.7)文字低下、sham投与群15.0(95%信頼区間 13.0~17.1)文字低下であった。本試験の主要評価項目である1年目のレスポナーの割合において、0.3 mg群[70(95%信頼区間 65~75)%]はsham投与群[55(95%信頼区間 50~61)%]より統計学的に有意に優れていた[p=0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)検定]。0.3 mg群と1 mg群の効果は同様であり、3 mg群はわずかに劣った。

ベースラインの病変タイプ (predominantly classic CNV、minimally classic CNV、occult CNV)、病変部面積、視力、年齢、性別、PDTの既往にかかわらず、効果が認められた。

1年目の終了時、2年目まで継続する群 (0.3 mg-0.3 mg群: 133例) と投与を中止する群 (0.3 mg-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。

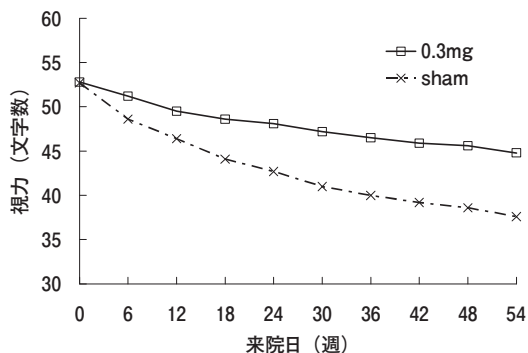


図7 海外試験の視力の経時変化 (1年目)

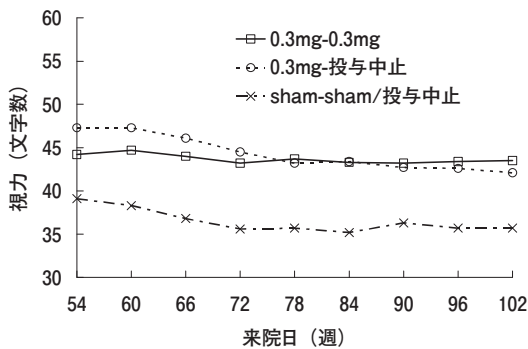


図8 海外試験2年目投与中止の影響

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。

【薬効薬理】

1. 血管新生抑制作用^{10),11)}

*In vitro*試験において、ペガブタニブは血管増殖因子 (VEGF)₁₆₅に選択的に結合し、VEGF₁₆₅がFlt-1、KDR及びNP-1受容体に結合するのを阻害した。このときのIC₅₀値は、Flt-1に対して0.47 nmol/L、KDRに対して1.10 nmol/L、NP-1に対して0.23 nmol/Lであった。

マウス角膜血管新生モデル及び未熟児網膜症モデルにおいてペガブタニブの腹腔内投与は、角膜及び網膜の血管新生を用量に応じて抑制した。50%抑制作用を示したときの角膜及び眼内ペガブタニブ濃度は、それぞれ0.59 nmol/L及び0.21 nmol/Lであった。

2. 作用機序¹²⁾

ペガブタニブは、VEGF₁₆₅に対して選択的かつ高い親和性で結合しその活性を阻害するPEG化オリゴヌクレオチドである。

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ブ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ブ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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ペガブタニブナトリウム (Pegaptanib sodium)

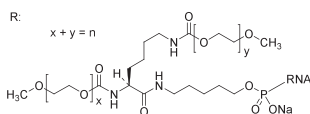
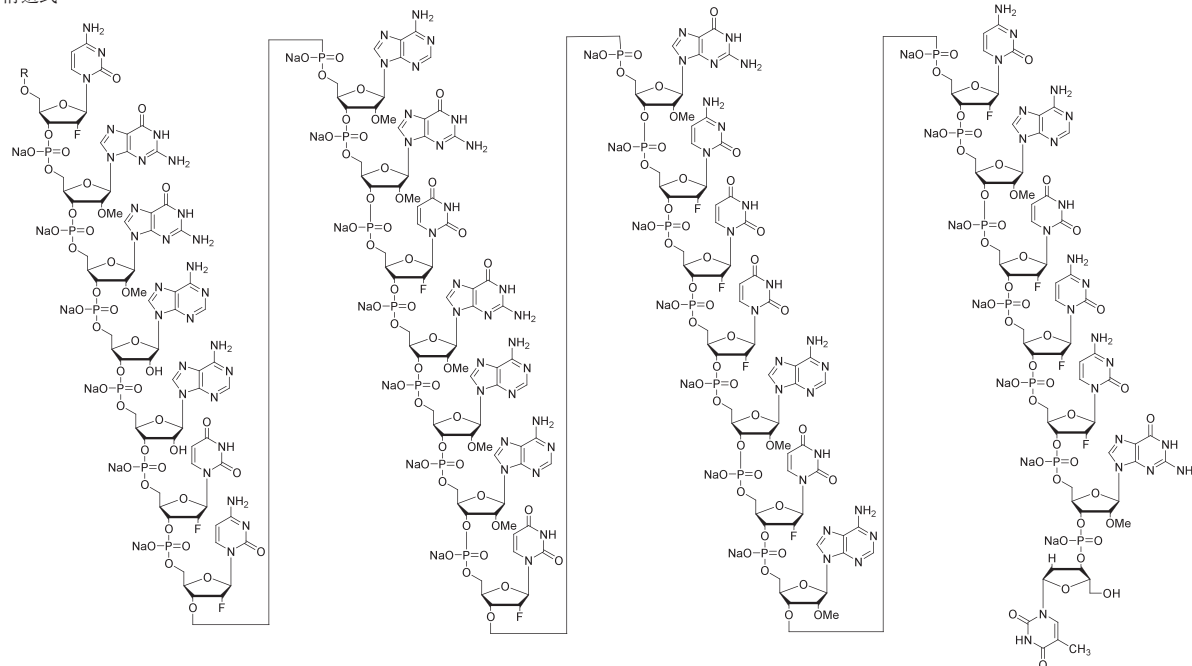
化学名: Modified oligo RNA (molecular weight: ca. 50,000) consisting of 28 sodium salt of (2'-deoxy-2'-fluoro)C-G_m-G_m-A-A-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-A_m-G_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-G_m-A_m-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-G_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-A_m-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-G_m-(3'→3')dT attached to a.a'-[(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

分子式: C₂₉₄H₃₄₂F₁₃N₁₀₇Na₂₈O₁₈₈P₂₈[C₂H₄O]_n (nは約900)

分子量: 約50,000

性状: 白色〜わずかに着色した粉末

構造式:



【包装】

マクジェン硝子体内注射用キット0.3mg 1キット

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(A5751010試験)
- 2) 社内資料：血漿蛋白結合の検討 (*in vitro*)
- 3) 社内資料：代謝安定性の検討 (*in vitro*)
- 4) 社内資料：外国母集団薬物動態解析報告書
- 5) 社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験(EOP1000及びEOP1001試験)
- 6) 社内資料：チトクロムP450阻害の検討 (*in vitro*)
- 7) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験(EOP1006試験)
- 8) 社内資料：国内第Ⅱ相試験の継続試験(A5751015試験)
- 9) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験(EOP1003及びEOP1004試験)
- 10) 社内資料：VEGF₁₆₅の受容体結合阻害作用 (*in vitro*)
- 11) 社内資料：角膜及び網膜の血管新生阻害作用(マウス)
- 12) Ishida, S. et al. : J Exp Med 198(3) : 483, 2003

※【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ボシユロム・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】
ボシロム・ジャパン株式会社
東京都品川区南大井 6-26-2

®/TMは米国ボシロム社、もしくはその関連会社の商標です。