

MACUGEN[®]

製品情報概要

加齢黄斑変性症治療剤 劇薬、処方箋医薬品[※]

薬価基準収載

マクジエン[®] 硝子体内
注射用キット **0.3mg**

一般名：ペガブタニブナトリウム 注)注意—医師等の処方箋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。〕

CONTENTS

■ 開発の経緯	3	■ 薬効薬理	
■ 特性	4	作用機序	30
■ 製品情報		薬効薬理	31
禁忌	6	その他の薬理作用	34
組成・性状	6	■ 一般薬理試験及び毒性試験	
有効成分に関する理化学的知見	6	一般薬理試験	35
効能・効果	7	毒性試験	36
用法・用量	7	単回投与毒性試験	36
使用上の注意	8	反復投与毒性試験	37
■ 臨床成績		生殖発生毒性試験	38
国内第Ⅱ相臨床試験	13	その他の特殊毒性試験	39
海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	18	■ 製剤学的事項	
安全性	23	製剤の各種条件下における安定性	40
■ 薬物動態		■ 取扱い上の注意/包装	41
血中濃度	26	■ 関連情報	
単回投与	26	承認番号	42
反復投与(外国人データ)	27	承認年月	42
分布	28	薬価基準収載年月	42
胎盤通過性(マウス)	28	販売開始年月	42
乳汁中への移行性	28	再審査期間(満了年月)	42
他の組織への移行性(ウサギ)	28	承認条件	42
代謝	29	■ 主要文献	43
排泄	29	■ 製造販売業者等の名称及び住所	43
薬物相互作用	29		

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

一般薬理試験
／
毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意
／
包装

関連情報

／
製造販売業者等
主要文献

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す。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ます。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しますが、CNV形成に血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)が関与し、血管新生および血管透過性亢進を誘導しています。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ますが、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ます。

マクジェン(一般名:ペガブタニブナトリウム)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)が結合したものです。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ました。

米国では2004年12月に、欧州では2006年1月に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の国または地域で承認されています。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」として承認されました。

【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

特性

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に高い選択性を示します。〈p.30、31〉

*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ました。〈p.13、18〉

3 投与 (硝子体内注射) は6週間に1回です。〈p.13、18〉

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ました。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%) でした。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ました。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%) でした。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ました。その主なものは網膜出血3例 (5%)、前房の炎症2例 (3%) でした。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ました。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%) でした。

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ました。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%) でした。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ました。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%) でした。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ました。

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%)でした。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ました。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%)でした。(承認時までの調査の集計)〈p.23〉

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)})が報告されています。

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

製品情報

2015年11月改訂の添付文書に基づいて作成しました。

●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

【禁忌】

【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】

■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		ペガプタニブナトリウム 0.3mg/90 μ L (ペガプ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

■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)

【有効成分に関する理化学的知見】

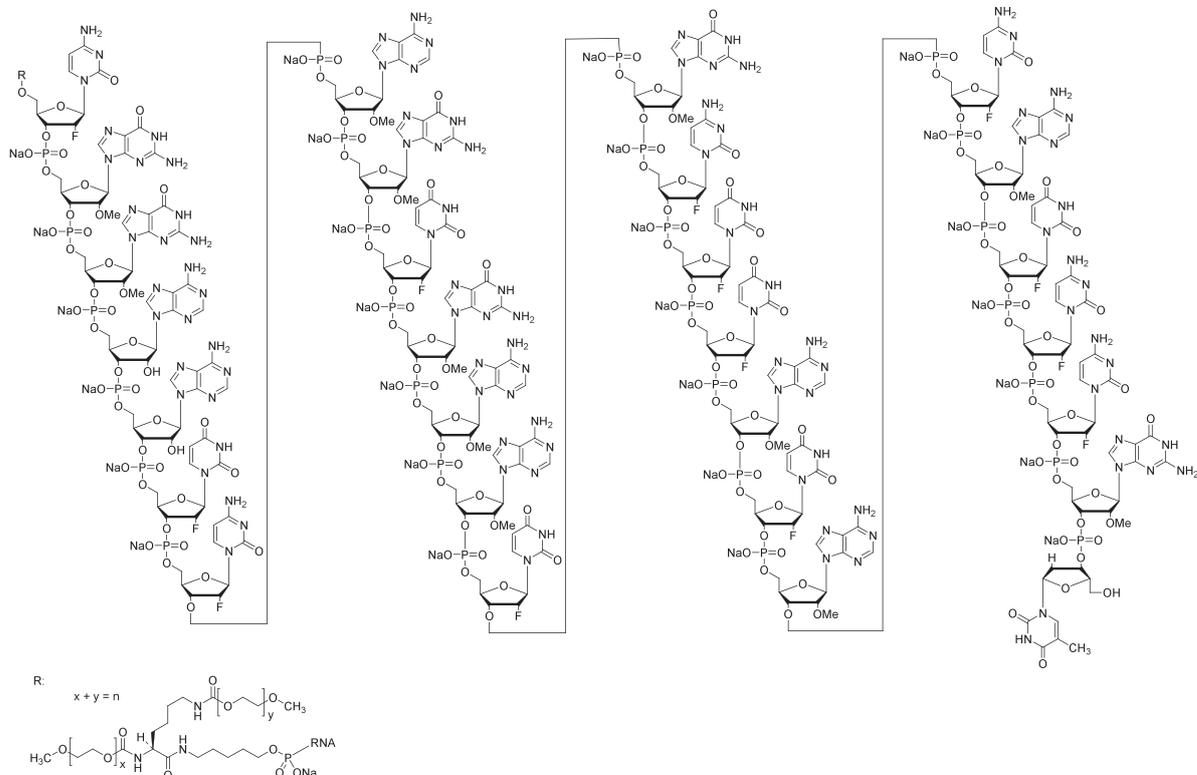
一般名：ペガプタニブナトリウム(Pegaptanib sodium)

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

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

分子量：約50,000

構造式：



性状：白色～わずかに着色した粉末

【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。

【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〕
- (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〕

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。

(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^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、痒疹、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

製品情報

(2) 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	網膜瘢痕、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、眼掻痒症、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、眼瞼掻痒症、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、黄疸眼、眼瞼外反、注射部位反応
皮膚		接触性皮炎、発疹	湿疹、寝汗、掻痒症、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。

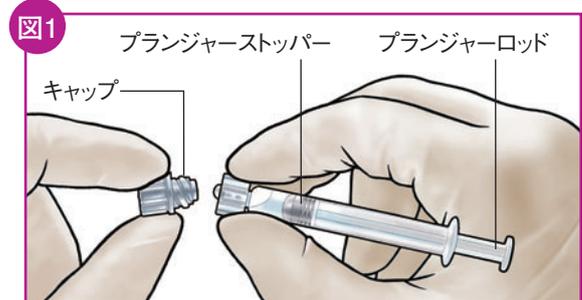
(3) 投与时

- 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。

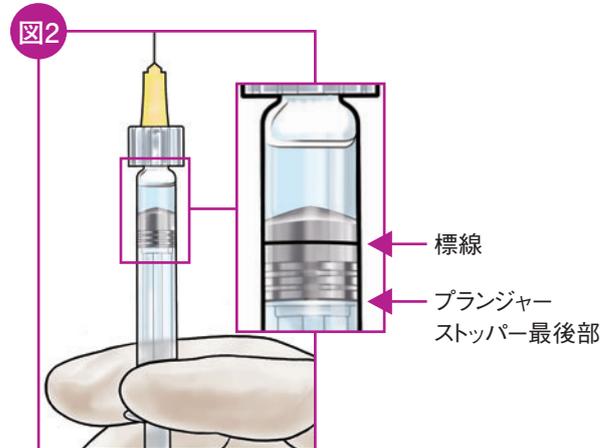
製品情報

(4)使用方法

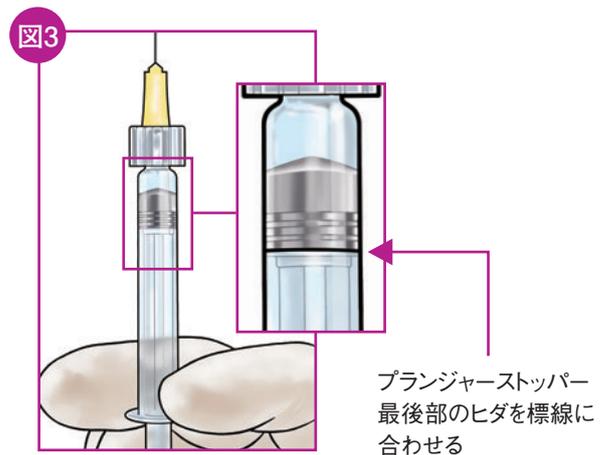
1) 投与時は、本剤をプラスチック製ホルダーから取り外し、注射筒の先端のキャップを外し、眼科用針を取り付ける(図1)。



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。



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。



4) 開封後の使用は1回限りである。

【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。

臨床成績

本剤は承認の際、国内及び海外の臨床試験成績をあわせて審査、評価されました。このため、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

「禁忌を含む使用上の注意」等は、p.6～12をご参照ください。

国内第Ⅱ相臨床試験^{1)、2)、3)}

試験デザイン: 多施設共同、無作為化、二重盲検試験

目的: 中心窩下脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization:CNV) を伴う加齢黄斑変性症 (age-related macular degeneration:AMD) に対するマクジェンの有効性及び安全性を検討する。

対象: 中心窩下CNVを伴うAMD患者 (年齢50歳以上)
[組入れ基準]

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*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CNVを伴うAMD患者を対象とした。なお、下記の患者は治験から除外した。ベルテポルフインによる光線力学療法(PDT)を2ヵ月～6ヵ月前に1回のみ受けた患者は、組入れ可能とした。

[除外症例]

- ・中心窩下への熱レーザー治療、後部硝子体切除術又は強膜内陥(締結)術の既往を有する患者
- ・本治験参加前3ヵ月以内に眼内手術、または2週間以内に中心窩外へのレーザー治療を行った患者
- ・視力検査、安全性評価あるいは眼底写真撮影の妨げとなる可能性のある中間透光体混濁の患者(白内障を含む)、あるいは1年以内に白内障手術が必要となる可能性のある患者
- ・重度の心疾患、末梢血管疾患、臨床的に問題となる腎あるいは肝機能障害を有する患者

試験方法: 患者をマクジェン0.3mg群(47例)、1mg群(48例)に無作為に割付け、マクジェン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(二重盲検試験)。

有効性評価期間: 54週

*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、感度および精度が優れている。

臨床成績

有効性：主要評価項目… 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。

副次評価項目… 初回投与後54週のレスポンドー〔ベースラインと比較してETDRS視力表で視力低下が15文字未満の患者（視力改善例を含む）〕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文字以上低下した患者の割合、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。

安全性：主要評価項目… 有害事象

副次評価項目… 臨床検査値、血圧、脈拍数、眼圧

【2年目の中間解析】

二重盲検試験に引き続き、継続投与が有用であったマクジェン0.3mg、1mg投与患者で、引き続きマクジェン投与を希望する患者（登録例61例）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、マクジェンを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。

患者背景

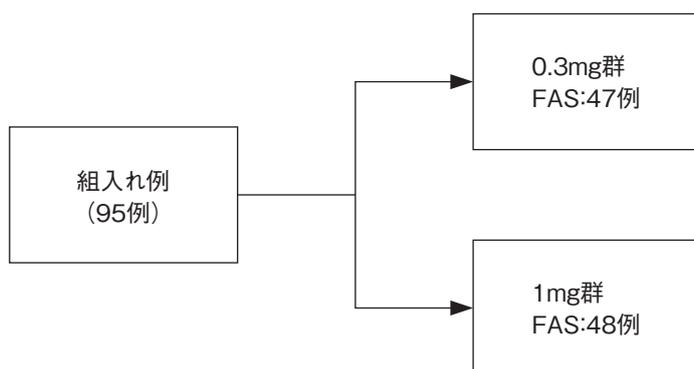
ベースライン時の平均年齢±標準偏差は全体で72.0±7.7歳(範囲:55～87歳)であった。性別では男性の割合が多く、全体で74%(35/47例)であった。

		合計(n=47)
年齢(歳)	平均±SD	72.0±7.7
	範囲	55～87
性別	男性	35(74%)
	女性	12(26%)
視力(文字数)	平均±SD	47.1±11.16
眼圧(mmHg)	平均±SD	14.13±2.58

SD:標準偏差

有効性解析対象集団

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(Full Analysis Set:FAS)を解析対象集団とした。



【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。

臨床成績

ベースラインから54週までの視力の平均変化(文字数) [主要評価項目]

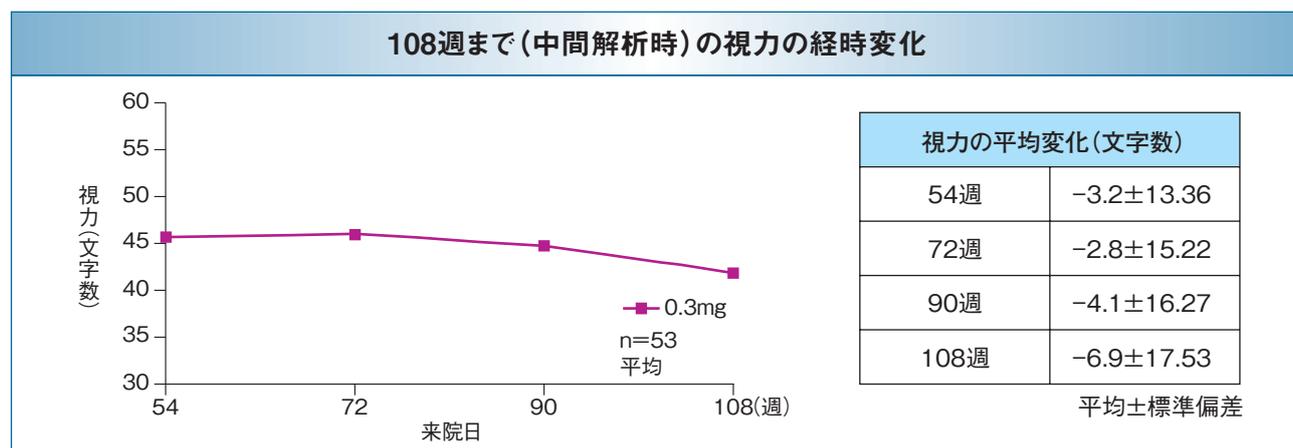
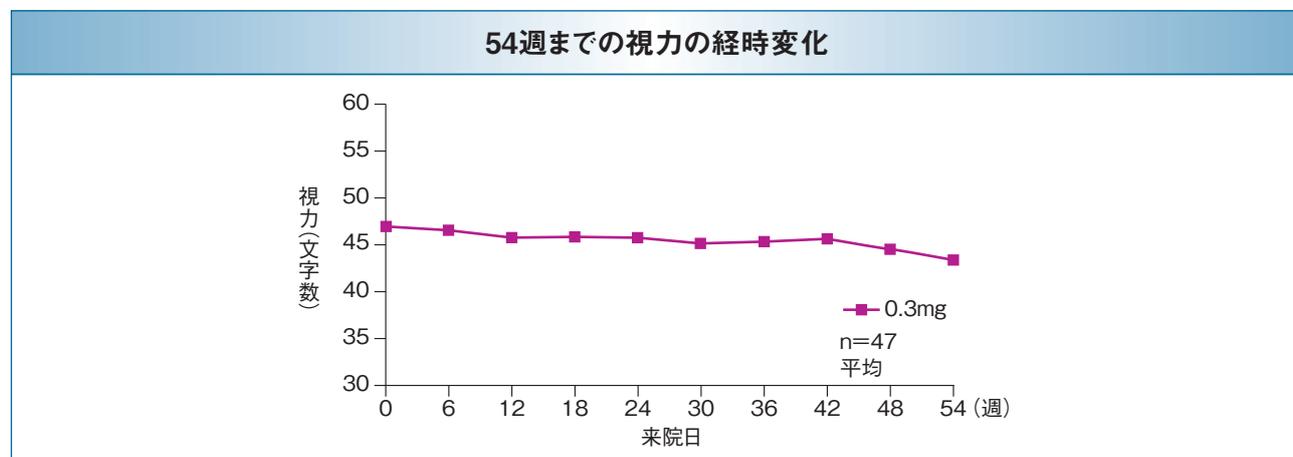
54週までの時点での視力の平均変化は3.8文字低下でした。

54週までの視力の平均変化(文字数)	
ベースライン	47.1±11.16
6週	-0.7±8.83
12週	-1.5±9.53
54週	-3.8±15.02

平均±標準偏差

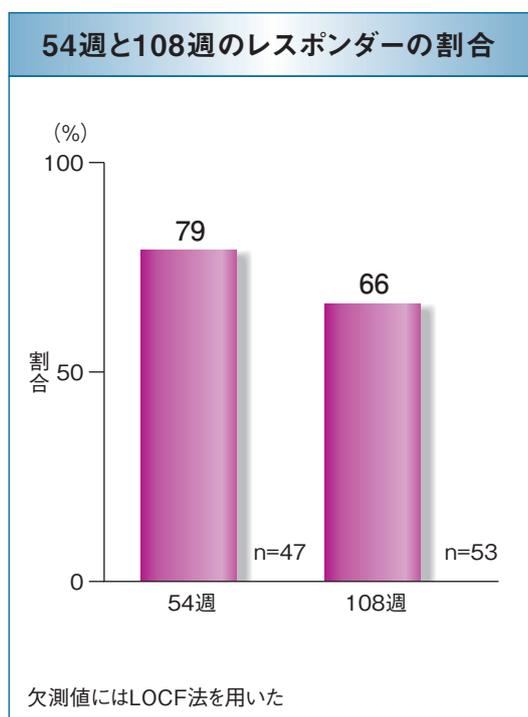
54週まで及び108週まで(中間解析時)の視力の経時変化(文字数) [副次評価項目]

108週にわたり、視力を維持した。2年間の視力の平均変化量は6.9(95%信頼区間 2.1~11.7)文字低下であった。

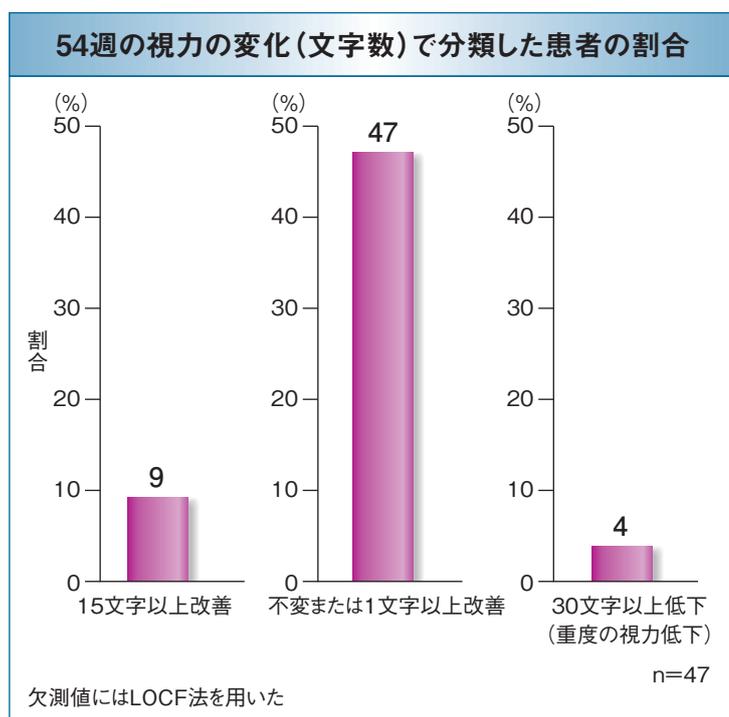


54週と108週レスポナーの割合と54週の文字数の変化で分類した被験者の割合 【副次評価項目】

54週のレスポナー(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。108週のレスポナーの割合は66(95%信頼区間52～79)%であった。また、ベースラインからの54週までの視力の変化(文字数)で分類した患者の割合は、15文字以上改善で9%(4/47例)、不変あるいは1文字以上改善で47%(22/47例)、30文字以上低下で4%(2/47例)であった。



LOCF: Last Observation Carried Forward



LOCF: Last Observation Carried Forward

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。

(承認時までの調査の集計)

臨床成績

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(海外データ)⁴⁾

試験デザイン: 多施設共同、無作為化、二重盲検、sham投与、用量設定、並行群間比較

目的: 中心窩下脈絡膜新生血管(CNV)を伴う加齢黄斑変性症(AMD)患者を対象に、54週にわたりマクジェン0.3mgを6週ごとに1回、計9回硝子体内投与したときの安全かつ有効な用量をsham群^{注1)}を対照に評価する。

対象: 中心窩下CNVを伴うAMDで、最高矯正視力が被験眼で20/40~20/320、他眼で20/800以上の50歳以上の男女の外来患者。下記の患者は治験から除外した。ベルテポルフィンによるPDTの施行歴が1回の患者は、その施行がベースラインの眼底血管造影(写真撮影)の8~13週前である場合にのみ組入れ可能とした。

[除外症例]

- ・中心窩下への熱レーザー療法、後部硝子体切除術または強膜締結術の既往を有する患者
- ・最近の眼内手術の既往を有する患者
- ・2回以上のベルテポルフィンによるPDTの施行歴を有する患者
- ・視力、安全性評価あるいは眼底写真撮影の妨げとなる可能性のある著しい中間透光体の混濁を有する患者
- ・重度の心疾患または末梢血管疾患、臨床上意味のある腎あるいは肝機能障害を有する患者

投与方法: 患者をマクジェン0.3mg群(294例)、1mg群(300例)、3mg群(296例)、sham群(296例)に無作為に割付け、マクジェン0.3mg、1mg、3mg、shamをそれぞれ48週間にわたり、6週間ごとに1回、計9回投与し、最終投与後6週まで観察した(sham対照二重盲検試験)。

有効性評価期間: 54週

有効性: 主要評価項目…初回投与後54週目のレスポナー^{注2)}の割合。

副次評価項目…ベースラインから投与後54週までに視力が15文字以上改善した患者の割合、ベースラインから投与後54週の視力が不変または1文字以上改善した患者の割合ならびに投与後6、12および54週におけるベースラインからの視力の平均変化。

[2年目の解析]

2試験の54週目にマクジェン群の患者を中止群又は追加の48週間マクジェン継続群(8回投与)のいずれかに再度1:1で割付け、sham群の患者を54週目に、投与中止群、マクジェン群(0.3mg、1mg、3mg)又はsham継続群のいずれかに再度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: レスポナー: ベースラインと比較してETDRS視力表で視力低下が15文字未満の患者(視力改善例を含む)。

多施設共同無作為化二重盲検試験のEOP1003とEOP1004の併合解析

EOP1003及びEOP1004試験はデザイン及び患者の選択・除外基準が同一であるため、両試験の評価データを併合し、統計解析も実施した。

2試験における患者背景

ベースライン時のマクゼン0.3mg群、sham群の平均年齢±標準偏差は、EOP1003試験では、それぞれ74.9±7.4、74.9±7.6、EOP1004試験では、それぞれ78.0±7.0、76.7±6.6で、年齢の分布は投与群間及び試験間で大きな差は認められなかった。EOP1003及びEOP1004試験に組入れられた患者集団は、性別及び年齢の点で滲出型AMDの一般的な患者集団を反映した集団であることが示された。

		EOP1003試験		EOP1004試験	
投与群		マクゼン0.3mg	sham	マクゼン0.3mg	sham
安全性解析対象集団		151	153	144	145
性別	男性	69(46%)	57(37%)	64(44%)	63(43%)
	女性	82(54%)	96(63%)	80(56%)	82(57%)
年齢(歳)	平均±SD	74.9±7.4	74.9±7.6	78.0±7.0	76.7±6.6
	範囲	53～90	52～92	58～92	55～89
BL視力 (被験眼)	平均±SD	53.0±12.5	51.3±14.0	52.5±12.8	54.0±11.7
	範囲	11～75	21～75	23～74	27～74

SD:標準偏差

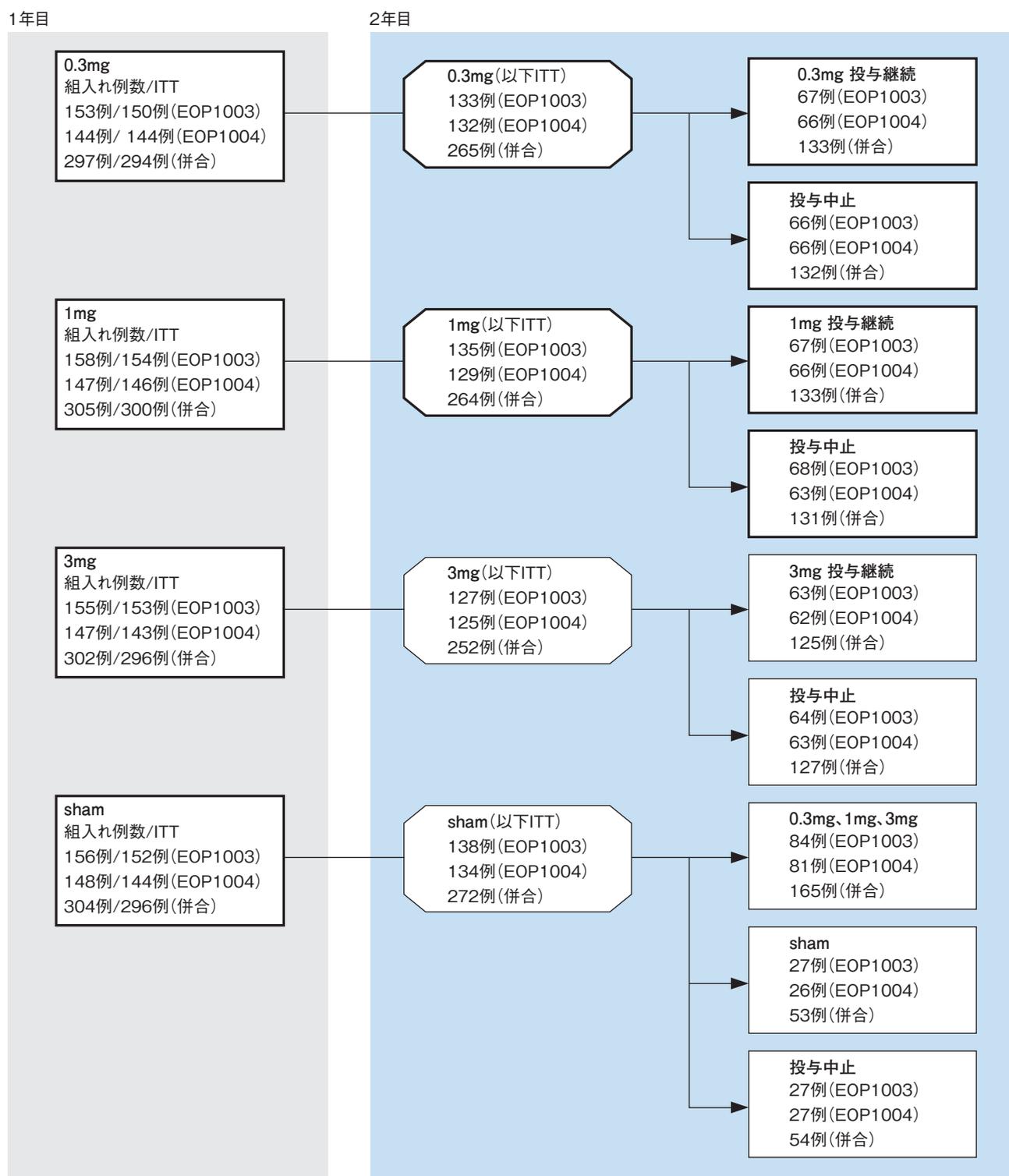
有効性解析対象集団

無作為化され、1回以上の試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)〕(Intent-to-Treat:ITT)を解析対象集団とした。

【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。

臨床成績



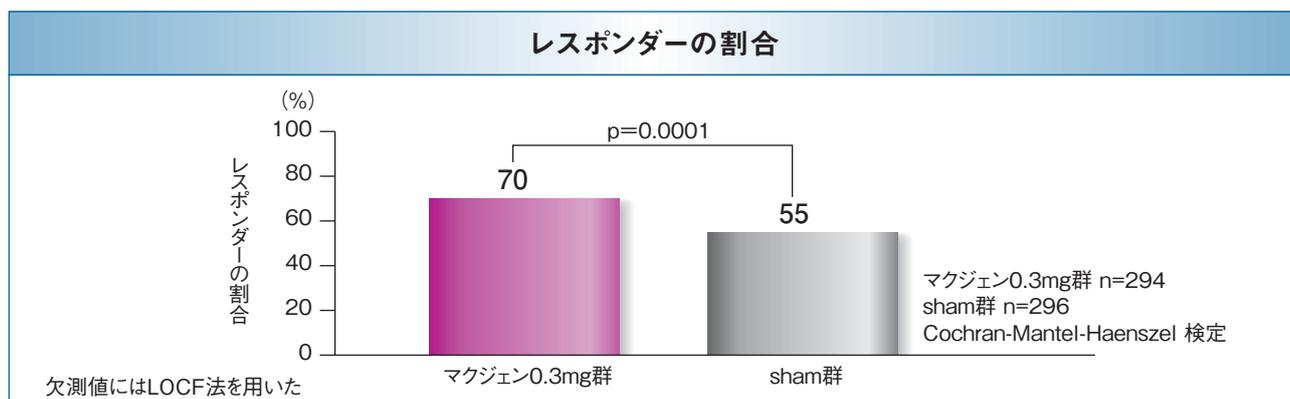
太枠で示した投与群での成績からベガプタニブナトリウムの有効性を評価した。

【用法・用量】

ベガプタニブナトリウム0.3mg(ベ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。

54週のレスポナーの割合 [主要評価項目]

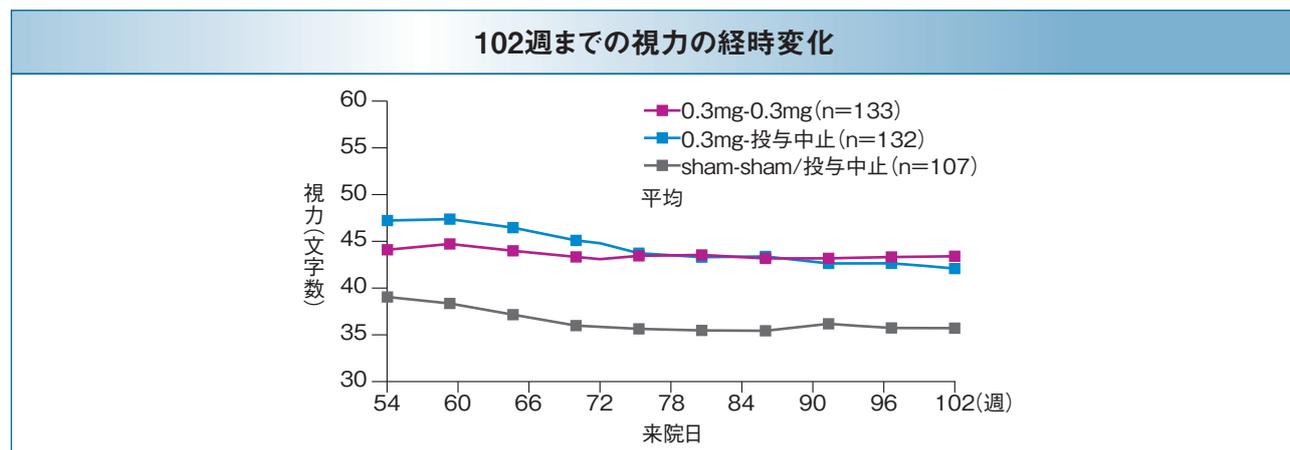
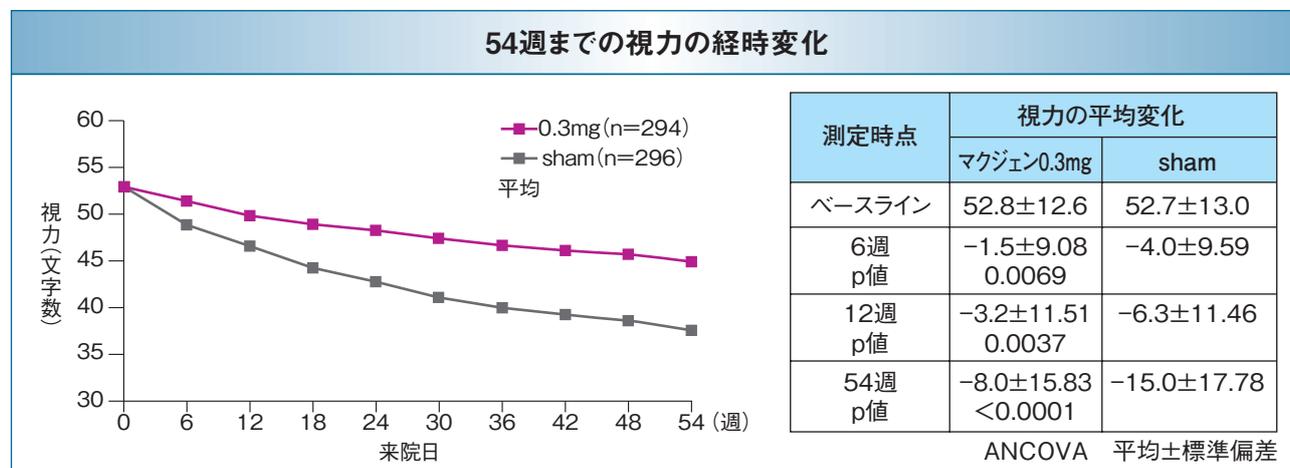
レスポナー (ETDRS視力表による視力の低下が15文字未満の患者) の割合は、マクジェン0.3mg群で70% (206/294例)、sham群で55% (164/296例) であった。



LOCF: Last Observation Carried Forward

54週までと102週までの視力の経時変化 (文字数) [副次評価項目]

54週にわたり、視力を維持した。54週終了時の再割付けの結果、マクジェン0.3mg群を2年目まで継続した群は、投与を中止した群に比べて視力低下の程度は小さかった。

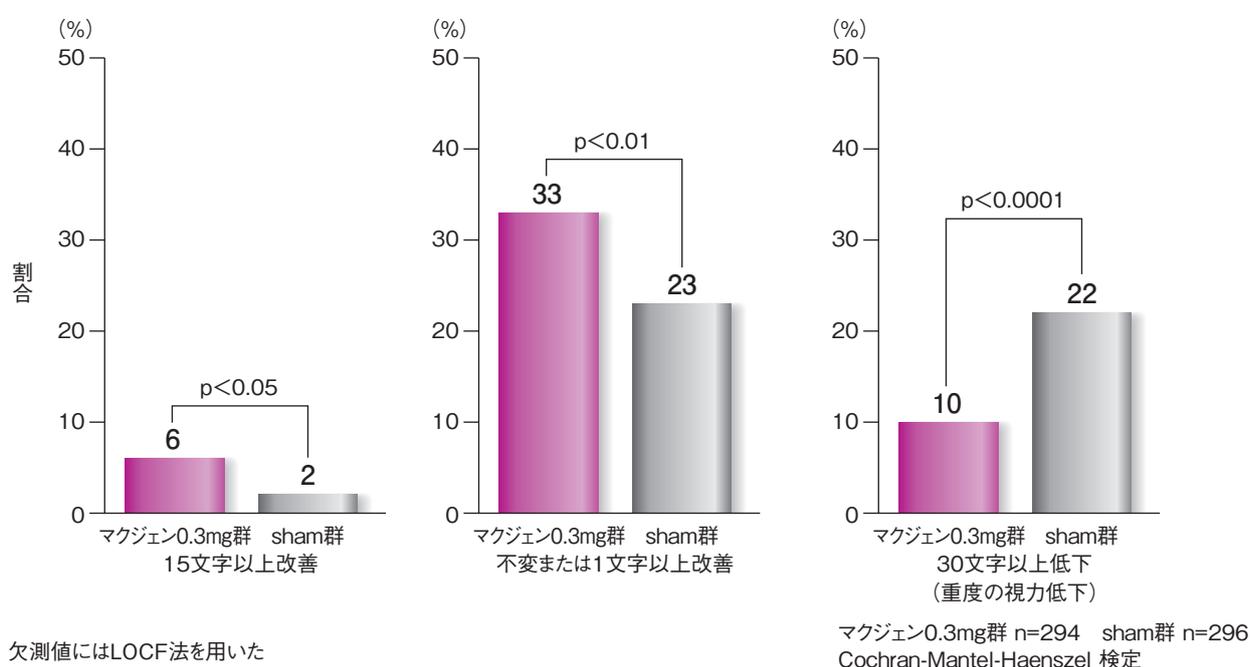


臨床成績

54週の文字数の変化で分類した被験者の割合 [副次評価項目]

ベースラインからの54週までの視力の変化(文字数)で分類した患者の割合は、マクジェン0.3mg群、sham群それぞれ、15文字以上改善で6%(18/294例)、2%(6/296例)、不変あるいは1文字以上改善で33%(98/294例)、23%(67/296例)、視力が30文字以上低下で10%(28/294例)、22%(65/296例)であった。

54週の視力の変化(文字数)で分類した被験者の割合



LOCF: Last Observation Carried Forward

副作用

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。

安全性

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

	国内第II相臨床試験 1年目				国内第II相臨床試験2年目		海外第II/III相臨床試験 1年目						海外第II/III相臨床試験 2年目						合計	
	0.3mg		1.0mg		0.3mg		0.3mg		1.0mg		3.0mg		0.3mg		1.0mg		3.0mg		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
副作用評価例数	47		48		61		295		301		296		179		178		177		1582	
副作用発現例数	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	17.0	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	24.0	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	19.0	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	23.0	22	7.5	24	8.0	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	13.0	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	8.0
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	10.0	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	5.0	9	5.1	11	6.2	107	6.8
流涙増加							22	7.5	24	8.0	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	7.0	24	8.1	9	5.0	10	5.6	10	5.6	92	5.8
硝子体障害							17	5.8	21	7.0	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	4.0	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	5.0	18	6.1	4	2.2	6	3.4	8	4.5	72	4.6
角膜びらん	6	12.8	12	25.0	7	11.5	9	3.1	9	3.0	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
眼痒痒症	1	2.1					16	5.4	10	3.3	21	7.1	4	2.2	3	1.7	9	5.1	64	4.0
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	3.0
霧視			1	2.1			12	4.1	16	5.3	10	3.4	4	2.2	2	1.1	2	1.1	47	3.0
表層角膜炎	11	23.4	10	20.8	11	18.0	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	2.0	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	1.0	9	3.0	3	1.0	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	1.0	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	1.0	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	1.0	1	0.3							18	1.1
眼内炎							6	2.0	3	1.0	3	1.0			1	0.6	3	1.7	16	1.0
眼窩周囲血腫							4	1.4	4	1.3	3	1.0	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	1.0	2	0.7	3	1.0			2	1.1	2	1.1	12	0.8
眼瞼炎							3	1.0	3	1.0	2	0.7					2	1.1	10	0.6
眼瞼下垂							1	0.3	4	1.3	3	1.0	1	0.6	1	0.6			10	0.6
散瞳							3	1.0	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							1	0.6					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	1.0			1	0.3					1	0.6	5	0.3
眼瞼痒痒症							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	1.0							4	0.3
網膜裂孔	1	2.1			1	1.6	1	0.3			1	0.3							4	0.3
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

【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。

臨床成績

	国内第II相臨床試験 1年目				国内第III相臨床試験2年目		海外第II/III相臨床試験 1年目						海外第II/III相臨床試験 2年目						合計		
	0.3mg		1.0mg		0.3mg		0.3mg		1.0mg		3.0mg		0.3mg		1.0mg		3.0mg		合計		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
眼	乾性角結膜炎						1	0.3	1	0.3			2	1.1	1	0.6			3	0.2	
	眼圧低下						2	0.7			1	0.3							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	1.0									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
	黄斑眼							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	
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	
	痒疹症						1	0.3											2	0.1	
	全身性痒疹症												2	0.7					2	0.1	
	毛細血管拡張症											2	0.7						2	0.1	

	国内第II相臨床試験 1年目				国内第III相臨床試験2年目		海外第II/III相臨床試験 1年目						海外第II/III相臨床試験 2年目						合計		
	0.3mg		1.0mg		0.3mg		0.3mg		1.0mg		3.0mg		0.3mg		1.0mg		3.0mg		n	%	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
皮膚	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				1	0.6	17	1.1
	頻脈												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	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	
精神神経系	頭痛	1	2.1				11	3.7	13	4.3	9	3.0	1	0.6	4	2.2	5	2.8	44	2.8	
	不安								3	1.0									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	
	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
疲労							2	0.7	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		

(承認時までの調査の集計)

【用法・用量】

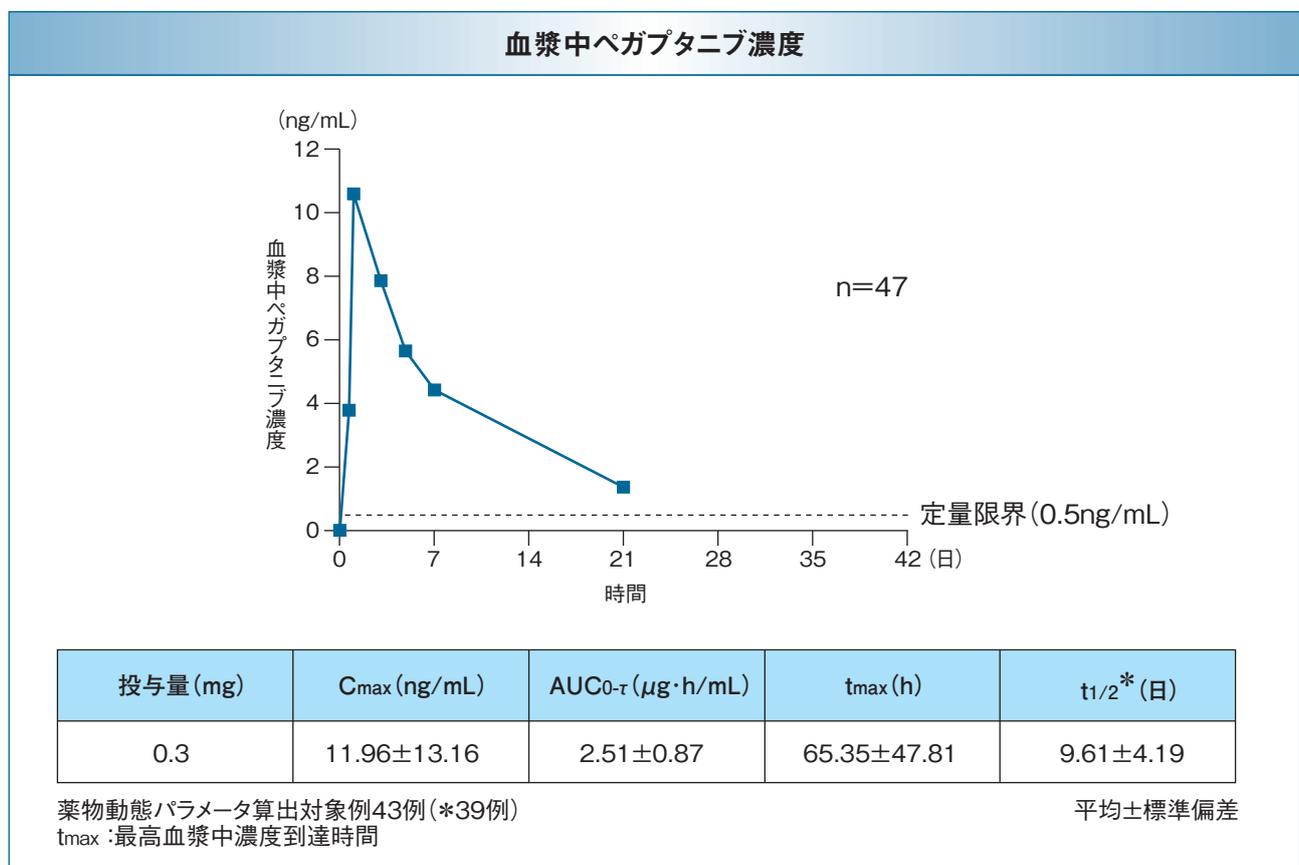
ペガパタニブナトリウム0.3mg(ペガパタニブのオリゴヌクレオチドとして)を6週ごとに1回、硝子体内投与する。

薬物動態

血中濃度

単回投与¹⁾、²⁾

加齢黄斑変性症患者を対象としたマクジェン0.3mgの片眼硝子体内初回投与後、血漿中ペガプタニブ濃度は、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約10日であった。初回投与後のC_{max}は11.96ng/mL、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-τ})は2.51μg・h/mLであった。



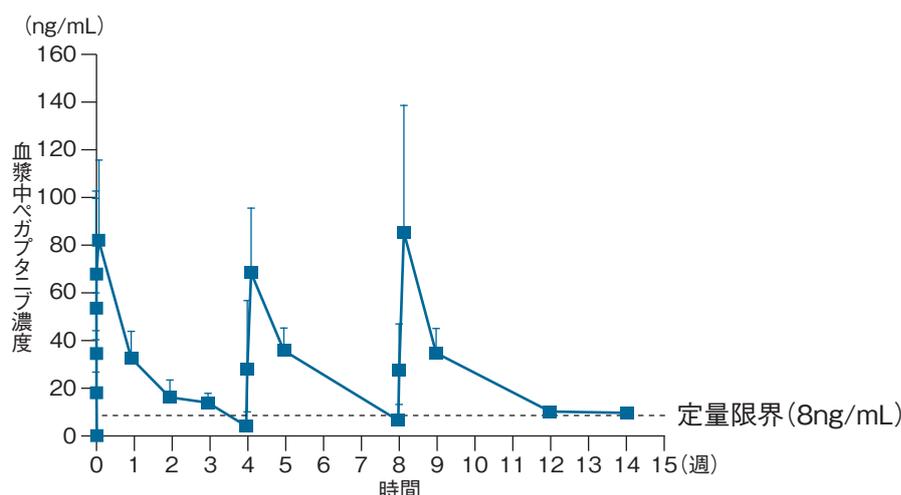
対 象: 加齢黄斑変性症患者(47例)

方 法: マクジェン0.3mgを反復片眼硝子体内投与したときの(6週ごと9回投与したときの初回を解析)血漿中ペガプタニブの薬物動態を検討した。

反復投与(外国人データ)⁵⁾

加齢黄斑変性症患者にマクジェン3mgを4週ごとに3回反復投与したとき、個々の患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。個々の患者の $t_{1/2}$ 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($AUC_{0-\tau}$)はそれぞれ20及び24 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

反復投与したときの血漿中ペガプタニブ濃度推移(外国人データ)



	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	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)

NC:算出せず

平均±標準偏差(n)

対 象: 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)
方 法: マクジェン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。

【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。

分布

胎盤通過性(マウス)⁶⁾

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 μ g/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。

乳汁中への移行性

ペガプタニブの乳汁中移行性は検討しておらず、不明である。

他の組織への移行性(ウサギ)⁷⁾

硝子体内投与

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 μ geq./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 μ geq./gより低値となった。

【使用上の注意】(一部抜粋)

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。]

代謝

代謝 (*in vitro*)⁸⁾

*in vitro*試験において、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、2'-フルオリウリジンが検出された。

排泄

排泄部位 (外国人データ)⁹⁾

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。

【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。

薬物相互作用

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)^{5)、10)}

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74ng/mL及び25μg・h/mLと、非併用時のC_{max}及びAUCの平均値(87ng/mL及び24μg・h/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に対するペガプタニブ(0.002～4.725μg/mL)の阻害作用は認められなかった。

薬効薬理

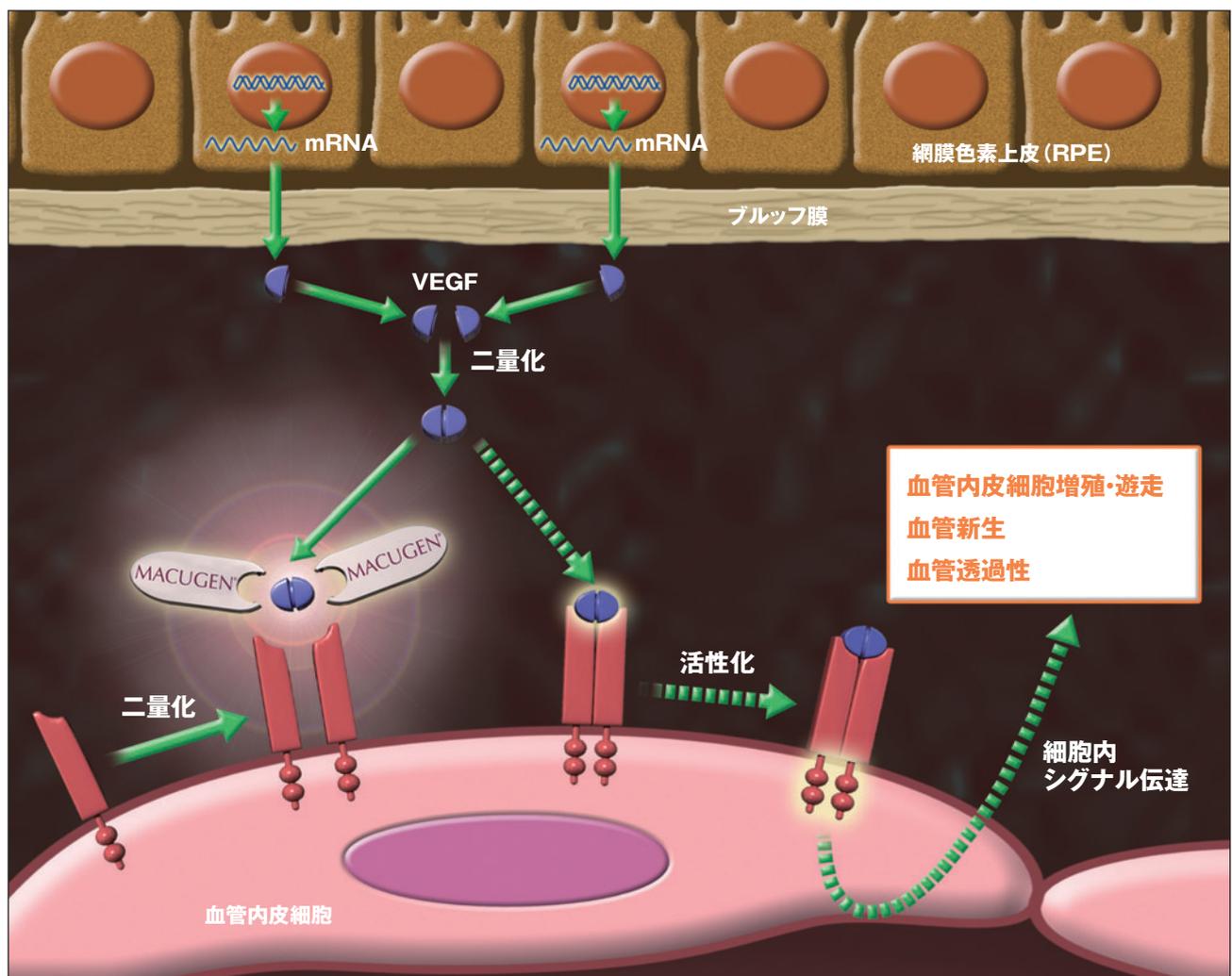
作用機序

VEGFの役割とマクジェンのメカニズム

監修:北海道大学大学院医学研究科眼科学分野 教授 石田 晋

眼内血管新生は、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性など重篤な視力障害に至る網膜疾患における共通の進行期病態であり、その責任分子が血管内皮増殖因子vascular endothelial growth factor (VEGF)である。VEGFは血管内皮細胞の分裂のほか、炎症細胞のリクルートや血管内皮への接着を促進する。そのため抗VEGF療法は、炎症(浮腫性・滲出性変化)と血管新生の双方を抑制しうる。

VEGFには少なくとも5つのアイソフォームが存在するが、眼内ではVEGF121とVEGF165が主に産生されている。さらに、VEGF165がVEGF121より強力な生物活性を持つ上に病理的な条件でより誘導されること、VEGFそのものが眼内の恒常性維持のため生理的に必要であることが示唆されている。マクジェンはVEGF165と選択的に結合するように作られたアプタマーであり、VEGF165による病態形成のみを抑制する。

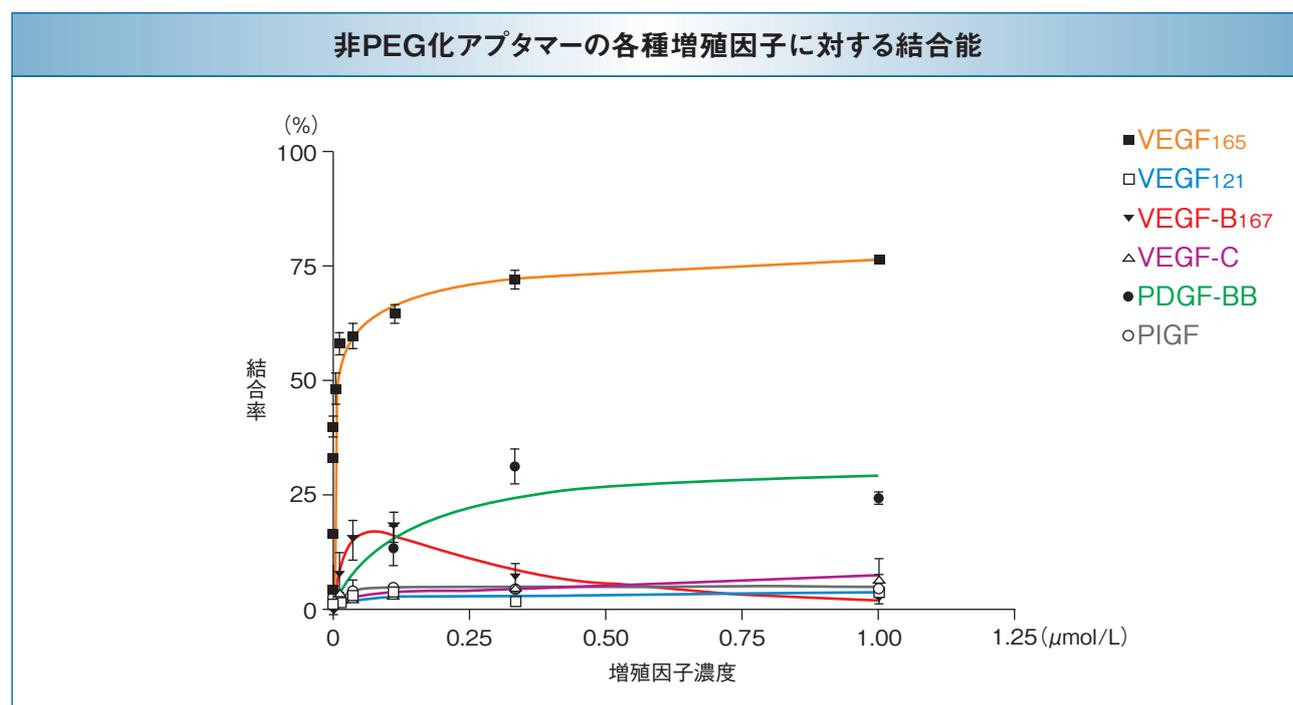


監修:北海道大学大学院医学研究科眼科学分野 教授 石田 晋

薬効薬理

ペガプタニブのアプタマー部分 (非PEG化アプタマー*)のVEGFに対する結合 (*in vitro*)¹¹⁾

非PEG化アプタマーは、ヒトVEGF₁₆₅に対して解離定数 49 ± 6 pmol/L (平均 \pm 標準誤差)で結合した。一方、ヒトVEGF₁₂₁及びヒトVEGF関連タンパク質に対しては100 nmol/Lでも結合をしなかった。



方 法: 放射標識したペガプタニブの非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)及びヒトVEGF関連タンパク質(VEGF-B₁₆₇、VEGF-C、PDGF-BB、PIGF)に対する結合親和性を*in vitro*で検討した。

*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。マクジエンはポリエチレングリコール(PEG)構造を有するアプタマーである。

VEGF₁₆₅の各種受容体結合に対するペガプタニブの阻害作用 (*in vitro*)¹²⁾

ペガプタニブの、ヒトVEGF₁₆₅とその受容体であるFlt-1 (VEGFR-1)、KDR (VEGFR-2) 及びNP-1との結合阻害作用は、それぞれ50%阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ0.47、1.10及び0.23nmol/Lであった。

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	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 (VEGFR-1)	0.47
	KDR受容体 (VEGFR-2)	1.10
	NP-1受容体*	0.23

*NP-1 (ニューロピリン-1): 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ている。

方 法: 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抗ヒトIgG抗体及び¹²⁵I-VEGF₁₆₅を用いた放射免疫測定法で検討した。

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(マウス、モルモット) 13)、14)

ペガプタニブは、マウス未熟児網膜症モデル、水酸化ナトリウム処理にて作成したマウス角膜血管新生モデルのいずれにおいても血管新生を阻害した。又、モルモット皮膚血管漏出モデルにおいてVEGF₁₆₅誘発血管漏出を阻害した。

試験系	方法(期間)	結果
マウス未熟児網膜症モデルに対する血管新生阻害作用	0.625、1.25、2.5、5、25mg/kg (1日1回5日間腹腔内投与)	ED ₅₀ =3.70(3.53~3.88)*mg/kg IC ₅₀ =0.21(0.06~0.68)*nmol/L
マウス角膜血管新生モデルに対する血管新生阻害作用	5、10、50、100、200mg/kg (1日2回10日間腹腔内投与)	ED ₅₀ =22.50(12.11~41.85)*mg/kg IC ₅₀ =0.59(0.004~98.3)*nmol/L
モルモット皮膚血管漏出モデルに対する血管透過性阻害作用	ペガプタニブ: 10、30、100、300、1000nmol/L 非PEG化アプタマー: 100、1000nmol/L (皮内投与)	ペガプタニブは、100nmol/L以上で血管漏出をほぼ完全に阻害。ペガプタニブの阻害作用は、非PEG化アプタマーと比較して強かった。

ED₅₀= 50%有効用量、IC₅₀ = 50%阻害を示す組織内濃度

*:95%信頼区間

その他の薬理作用

腫瘍増殖への影響(マウス)¹⁹⁾

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。

一般薬理試験及び毒性試験

一般薬理試験¹⁵⁾

試験項目	動物種	適用経路	投与量 ^a	性別及び動物数/群	試験成績
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 (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QR間隔)に変化 なし。 最高血漿中ペガプ 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-Dawley	静脈内投与	0、7、20、65 μ g/kg	各用量雄:10、7、 8、8	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-Dawley	静脈内投与	0、7、20、65 μ g/kg	雄:6	変化なし。 投与直後の推定血 漿中ペガプタニブ 濃度:7 μ g/kg群で 177ng/mL、20 μ g/ kg群で567ng/mL、 65 μ g/kg群で1371 ng/mL
腎機能	ビーグル犬 (9ヵ月毒性試験)	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 0.3、1mg/眼: 雌雄:各5	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ヵ月毒性試験)	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、0.25mg/ 眼:雌雄:各3 0.5mg/眼: 雄:4、雌:2	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: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。

b:用量を0.1mg/眼から最後2回の投与で1mg/眼に増量。

一般薬理試験及び毒性試験

毒性試験

単回投与毒性試験¹⁶⁾

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 μ L 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 投与手技に起因した変化: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 μ L 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 Cmax:0.318 μ g/mL AUC _{0-∞} :38.2 μ g \cdot hr/mL 投与手技に起因した変化:なし
アカゲザル	硝子体内 (65 μ L 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、2 mg/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 投与手技に起因した変化: 軽度の眼脂、結膜充血 2mg/眼;Cmax:1.99 μ g/mL AUC _{0-∞} :239 μ g \cdot 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、ベガブタニブナトリウムの投与量はベ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

反復投与毒性試験¹⁷⁾

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 μ L PBS)	2週間に 1回、 11週間に (計6回)	0、0.1/2 (最後の 2回のみ 2mg/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。 投与手技に起因した変化: 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 μ L 生理食塩液)	週1回、 3週間に (計3回)	0、2mg/眼	NE	2mg/眼	薬物投与に関連した変化なし 投与手技に起因した変化: 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 μ L PBS)	2週間に 1回、 3ヵ月に (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。 抗ペガブタニブIgG抗体産生なし 投与手技に起因した変化: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週間に	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;空胞化はペガブタニブ又 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。

一般薬理試験及び毒性試験

生殖発生毒性試験⁶⁾

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
の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($p < 0.05$:Dunnettの検定又はDunnの検定)、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。

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。

p.37 反復投与毒性試験の注釈

- 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($\mu\text{g}/\text{mL}$)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
DB=Dutch-Belted, NE=実施せず, PBS=リン酸緩衝生理食塩液
- 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($\mu\text{g}/\text{mL}$)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
PBS=リン酸緩衝生理食塩液
- e: ペガプタニブの血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)は投与91日の投与後24時間の値
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

その他の特殊毒性試験¹⁸⁾

1) 遺伝毒性 (*in vitro*)

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 (マウス、ラット、ウサギ)

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BSA 25mg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 (ウサギ、イヌ、サル、ラット、マウス)

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、イヌ及びサルの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 (マウス、ウサギ、イヌ)

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、ペガプタニブはVEGF阻害薬であり、マウスにおいて抗腫瘍活性を示すことが確認されている [p.34腫瘍増殖への影響 (マウス) 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ヵ月及びイヌ9ヵ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。

製剤学的事項

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ヵ月	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ヵ月	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) 及び近紫外蛍光灯 (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

取扱い上の注意／包装

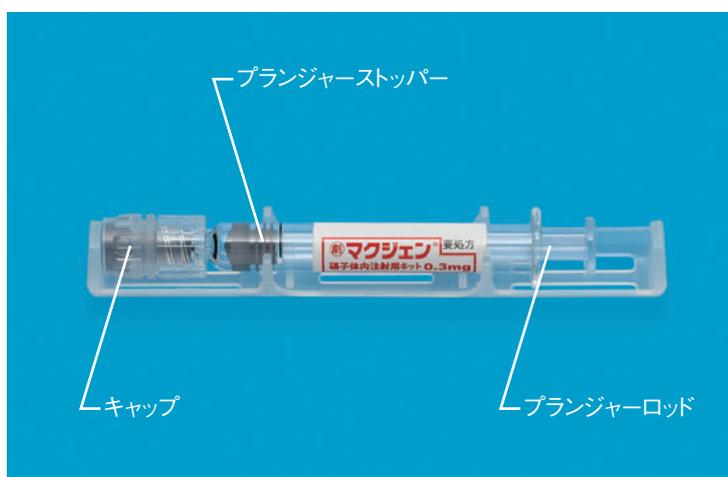
【取扱い上の注意】

貯 法：凍結を避け2～8℃に保存すること。

使 用 期 限：36ヵ月（最終年月をラベル・外箱等に記載）

【包装】

マクジェン硝子体内注射用キット0.3mg 1キット



関連情報

承認番号：22000AMX01705

承認年月：2008年7月

薬価基準収載年月：2008年9月

販売開始年月：2008年10月

再審査期間(満了年月)：10年(2018年7月)

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。

本資材は「医療用医薬品製品情報概要記載要領」に則り作成しています。

主要文献／製造販売業者等の名称及び住所

【主要文献】

- 1) 田野 保雄ほか:日本眼科学会雑誌 112(7): 590, 2008
- 2) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(A5751010試験)
- 3) 社内資料:国内第Ⅱ相試験の継続試験(A5751015試験)
- 4) 社内資料:外国第Ⅱ/Ⅲ相試験(EOP1003及びEOP1004試験)
- 5) 社内資料:外国第Ⅰ/Ⅱ相試験(EOP1000及びEOP1001試験)
- 6) 社内資料:生殖発生毒性試験
- 7) 社内資料:有色ウサギにおける硝子体内投与
- 8) 社内資料:代謝安定性の検討(*in vitro*)
- 9) 社内資料:外国母集団薬物動態解析報告書
- 10) 社内資料:チトクロムP450阻害の検討(*in vitro*)
- 11) 社内資料:非PEG化アプタマーのVEGF165に対する選択性の検討
- 12) 社内資料:VEGF165の受容体結合阻害作用(*in vitro*)
- 13) 社内資料:角膜及び網膜の血管新生阻害作用(マウス)
- 14) 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
- 15) 社内資料:安全性薬理試験
- 16) 社内資料:単回投与毒性試験
- 17) 社内資料:反復投与毒性試験
- 18) 社内資料:その他の特殊毒性試験
- 19) 社内資料:ペガプタニブの抗腫瘍活性

【製造販売業者等の名称及び住所】

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

文献請求先

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〔資料請求先〕

ポシユロム・シャルパン株式会社

〒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

0810MC1001B