

## 審議結果報告書

平成 25 年 10 月 31 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販売名 ]                    アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL  
                                  アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL  
[ 一般名 ]                    アフリベルセプト（遺伝子組換え）  
[ 申請者名 ]                  バイエル薬品株式会社  
[ 申請年月日 ]                平成 24 年 12 月 26 日

### [ 審議結果 ]

平成 25 年 10 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の効能・効果に係る再審査期間の残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）とすることとされた。

## 審査報告書

平成 25 年 10 月 8 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	① アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL ② アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL
[一 般 名]	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 12 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	① 1 バイアル（0.278 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12 mg を含有する注射剤 ② 1 シリンジ（0.165 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え）6.6 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 25 年 10 月 8 日

[販 売 名]           ① アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL  
                          ② アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL  
[一 般 名]           アフリベルセプト（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名]        バイエル薬品株式会社  
[申請年月日]        平成 24 年 12 月 26 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、患者背景が有効性に及ぼす影響、VEGF 阻害作用に関連する有害事象及び眼圧上昇に関連する有害事象等の発現状況、汎網膜光凝固術（panretinal photocoagulation: PRP）併用時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]           中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性  
                          網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

（下線部今回追加）

[用法・用量]           中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

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

（下線部今回追加）

## 審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 23 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	① アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL ② アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL
[一 般 名]	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	① 1 バイアル (0.278 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 11.12 mg を含有する注射剤 ② 1 シリンジ (0.165 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 6.6 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
[申請時用法・用量]	<u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u> アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月ごとに 1 回、連続 3 回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 ヶ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u> <u>アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月ごとに 1 回、通常、連続 6 回硝子体内投与し、その後は、症状により投与間隔を延長することができる。</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績は、網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion: CRVO) に伴う黄斑浮腫に血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の関与が示唆されており (Noma H et al, *Ophthalmology*, 116: 87-93, 2009)、本剤の初回承認申請時にアフリベルセプト (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の VEGF 及び胎盤増殖因子 (placental growth factor: PlGF) に対する結合親和性に関する試験成績 (初回承認申請時添付資料 4.2.1.1-1、4.2.1.1-11)、本薬のヒト VEGF 受容体のリン酸化及びカルシウム動員阻害作用に関する試験成績 (初回承認申請時添付資料 4.2.1.1-3)、本薬の抗体依存性細胞傷害作用及び補体依存性細胞傷害作用に関する試験成績 (初回承認申請時添付資料 4.2.1.1-4)、本薬の脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) 及び網膜新生血管形成に対する作用に関する試験成績 (初回承認申請時添付資料

料 4.2.1.1-7、4.2.1.1-9)、並びに本薬の網膜血管透過性亢進に対する作用に関する試験成績(初回承認申請時添付資料 4.2.1.1-8)が提出されていることから、本申請において新たな試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

網膜静脈閉塞症 (retinal vein occlusion: RVO) は、閉塞が視神経乳頭付近に生じる網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion: CRVO) と網膜静脈の分枝に生じる網膜静脈分枝閉塞症 (branch retinal vein occlusion: BRVO) に大別され、閉塞部より末端側で網膜浮腫、網膜出血、網膜虚血等が生じる。RVO に伴う病変のうち、黄斑部に及ぶ網膜浮腫である黄斑浮腫が視力低下の主な原因であるが、一般的に視力予後は BRVO に伴う黄斑浮腫では比較的良好とされているのに対し、CRVO に伴う黄斑浮腫では不良である (Wong TY et al, *N Engl J Med*, 363: 2135-2144, 2010、Laouri M et al, *Eye*, 25: 981-988, 2011)。また、RVO に伴う黄斑浮腫の発現には、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) が関与することが示唆されている (Noma H et al, *Ophthalmology*, 116: 87-93, 2009)。

本薬は、ヒト免疫グロブリン G1 の Fc ドメインにヒト VEGF 受容体の細胞外ドメインを結合した組換え糖タンパク質である。本邦において本剤は、2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」の効能・効果で承認されている。CRVO と BRVO については、それぞれ開発が行われているが、RVO に伴う黄斑浮腫に対する開発の計画当時、BRVO に対する標準治療として、レーザー光凝固療法によるエビデンスが示されていた (The Branch Vein Occlusion Study Group, *Am J Ophthalmol*, 98: 271-282, 1984) のに対し、CRVO には標準治療がなかったことを考慮し、医療上の必要性の高さから CRVO に伴う黄斑浮腫に対する開発が先行された。なお、XXXXXXXXXXについては、20XXXX年XX月現在、国内外ともに臨床試験が実施中である。CRVO に伴う黄斑浮腫について、海外においては、20XXXX年XX月より臨床試験が開始され、2013 年 7 月現在、米国、チリ及びコロンビアの 3 カ国で承認されている。本邦においては、CRVO に伴う黄斑浮腫に対し 20XXXX年XX月より臨床試験が開始され、今般申請者は、CRVO に伴う黄斑浮腫に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion: CRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.4: GALILEO 試験) の成績が提出された。本薬遊離型 (VEGF 非結合型) 及び結合型 (本薬-VEGF 複合体) の血漿中濃度は、酵素免疫測定 (ELISA) 法 (定量下限: 遊離型 15.6 ng/mL、結合型 31.5 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。また、血清中抗アフリベルセプト抗体は、ブリッジングイムノアッセイ法 (検出感度: 5.4~25.2 ng/mL) により検出された (各試験における血清中抗アフリベルセプト抗体の検討結果は「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

### (1) 患者における検討 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験)

CRVO に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者を対象に、本剤 2 mg を片眼に 4 週毎に 1 回、24 週間 (計 6 回) 反復硝子体内投与し、その後、24~52 週目までは 4 週毎に 1 回、52~76 週目までは 8

週毎に1回検査を行い、再投与基準に基づき必要に応じて（pro re nata: PRN）硝子体内投与したとき、頻回採血による薬物動態の詳細な検討が行われた外国人患者9例における1回目及び6回目投与後の血漿中遊離型及び結合型本薬の薬物動態パラメータは表1のとおりであった。また、日本人及び外国人患者87例<sup>1)</sup>（うち日本人12例）における4回目投与前及び6回目投与4週後における結合型本薬濃度は表2のとおりであり、日本人及び外国人で大きな差はないと判断されている。なお、同時点の血漿中遊離型本薬濃度は全ての患者で定量下限未満であった。

なお、申請者は、4回目投与前及び6回目投与4週後における血漿中結合型本薬濃度に、薬物動態の詳細な検討が行われた外国人患者9例と全集団で大きく異なる傾向は認められていないこと（表2）を説明した上で、外国人CRVO患者9例に本剤2mgを反復硝子体内投与したときの本剤の薬物動態パラメータは、中心窩下脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization: CNV）を伴う加齢黄斑変性（age-related macular degeneration: AMD）患者（初回承認申請時添付資料5.3.3.2-1: VGFT-OD-0702.PK試験）と比較して大きな差はないと考えることを説明している。

表1 外国人CRVO患者に本剤2mgを反復硝子体内投与したときの血漿中遊離型及び結合型本薬の薬物動態パラメータ  
(5.3.5.1.3: GALILEO試験)

	遊離型			結合型				
	評価例数 <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (day) <sup>b)</sup>	AUC <sub>0-last</sub> (ng·day/mL)	評価例数 <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (day) <sup>b)</sup>	AUC <sub>0-last</sub> (ng·day/mL)
1回目投与	7	49 ± 19	0.94 (0.33, 3.0)	133 ± 68	8	86 ± 22	14 (7.0, 14)	1,820 ± 550
6回目投与	3	44 ± 26	0.33 (0.33, 4.0)	73 ± 53	4	204 ± 76	7.0 (6.9, 14)	3,880 ± 1,730

平均値 ± 標準偏差、定量下限未満の測定値は0として算出

a) いずれかの評価時点で定量下限以上の測定値が得られ、かつ3時点以上の欠測値がない症例を評価対象とした

b) 中央値（最小値、最大値）

表2 日本人及び外国人CRVO患者に本剤2mgを反復硝子体内投与したときの血漿中結合型本薬濃度  
(5.3.5.1.3: GALILEO試験)

		4回目投与前	6回目投与4週後
全集団		102 ± 48.7 (82/84例)	118 ± 71.2 (16/16例)
日本人集団		104 ± 53.0 (11/12例)	111 ± 83.8 (2/2例)
外国人集団	全集団	101 ± 48.4 (71/72例)	119 ± 72.8 (14/14例)
	頻回採血実施例	95.3 ± 46.6 (6/6例)	128 (1/1例)
	頻回採血非実施例	102 ± 48.8 (65/66例)	118 ± 75.8 (13/13例)

平均値 ± 標準偏差（定量下限以上の測定値を示した症例数/評価例数）、定量下限未満の測定値は0として算出

## <審査の概略>

機構は、本剤をCRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者に硝子体内投与したときの薬物動態について、中心窩下CNVを伴うAMD（滲出型AMD）患者と異なる傾向は認められておらず、本剤の薬物動態に関して臨床上新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO試験)の成績が提出された。

なお、各試験において、有効性評価項目であるETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）視力検査表（測定開始距離4m）により測定された最高矯正視力（best corrected visual acuity: BCVA）スコ

<sup>1)</sup> 頻回採血が行われた外国人患者9例を含む。

ア及び光干渉断層撮影 (optical coherence tomography: OCT) により測定された中心網膜厚 (central retinal thickness: CRT) の変化量は、特に記載がない限りベースラインからの変化量を示す。有害事象について、特に記載がない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

### (1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

CRVO に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者 (目標症例数 165 例、シヤム群 66 例、本剤群 99 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、シヤム投与<sup>2)</sup> を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、固定用量投与期 (24 週間) では、二重遮蔽下で治験対象眼<sup>3)</sup> に 4 週間に 1 回 (計 6 回) シヤム投与又は本剤 2 mg を硝子体内投与すると設定された。その後、本剤投与の必要性を、PRN 投与期 (28 週間) では二重遮蔽下で 24 から 52 週目までは 4 週間に 1 回、PRN 延長投与期 (48 週間) では非遮蔽下で 52 から 100 週目までは 12 週間に 1 回評価し<sup>4)</sup>、治験対象眼が再投与基準<sup>5)</sup> を満たした場合に、シヤム群及び本剤群ともに本剤 2 mg を硝子体内投与する<sup>6)</sup> と設定された。なお、臨床的に問題となる眼内新生血管へと進行した場合には、該当する全ての患者に対して汎網膜光凝固術 (panretinal photocoagulation: PRP) が実施可能と設定された。

総投与症例 188 例 (シヤム群 74 例、本剤群 114 例) 全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後に有効性評価が行われなかった 1 例 (シヤム群) を除く 187 例 (シヤム群 73 例、本剤群 114 例) が Full Analysis Set (FAS) であった。24 週目、52 週目及び 100 週目までの中止例はそれぞれ 18 例 (シヤム群 14 例、本剤群 4 例)、6 例 (シヤム群 3 例、本剤群 3 例) 及び 12 例 (シヤム群 7 例、本剤群 5 例) であり、24 週目までの主な中止理由は同意撤回 4 例 (シヤム群 1 例、本剤群 3 例)、有効性の欠如 4 例 (シヤム群 4 例)、有害事象 3 例 (シヤム群 3 例)、追跡不能 3 例 (シヤム群 2 例、本剤群 1 例) であった。

安全性解析対象集団における試験期間 (固定用量投与期、PRN 投与期及び PRN 延長投与期) を通じた本剤の投与回数 (平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値) は、シヤム群 5.2 ± 4.2 (0-15) 回、本剤群 11.5 ± 3.7 (2-21) 回であった。

主要評価項目である FAS における投与 24 週目にベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた症例の割合<sup>7)</sup> は、シヤム群 12.3% (9/73 例)、本剤群 56.1% (64/114 例) であった。本剤群とシヤム群の割合の群間差とその 95% 信頼区間は、44.8 [33.0, 56.6] % であり、本剤群のシヤム群に対する統計学的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、地域<sup>8)</sup> 及びベースラインの BCVA スコア<sup>9)</sup> で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定)。また、投与 100 週目までの FAS における BCVA スコアの平均変化量の推移は図 1 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 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結膜に接触させた。

<sup>3)</sup> BCVA スコアが 24 文字から 73 文字の範囲にある眼。

<sup>4)</sup> 治験担当医師が必要と判断した場合、投与間隔は 4 週まで短縮可能とされた。

<sup>5)</sup> 「再投与基準」は、以下のいずれかを満たした場合と設定された。

[悪化]

・ OCT による CRT が、既測定値の最低値よりも 50  $\mu\text{m}$  を超える増加

・ OCT により検出される網膜の新規又は遷延性の囊胞性変化あるいは網膜下液、若しくは CRT が 250  $\mu\text{m}$  以上の遷延性びまん性浮腫

・ OCT による CRT の増加を認めるとともに、BCVA スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上の低下

[改善]

・ BCVA スコアが前回来院時から 5 文字以上改善

<sup>6)</sup> 「再投与基準」を満たさなかった場合、PRN 投与期ではシヤム投与を行い、PRN 延長投与期ではシヤム投与は行わないと設定された。

<sup>7)</sup> 24 週目までに中止し、かつ治験薬又はシヤム投与の回数が 5 回未満の症例は非改善とされ、当該症例以外は欠測値を LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完した。

<sup>8)</sup> 北米及びその他の地域

<sup>9)</sup> 35 文字以下及び 36 文字以上

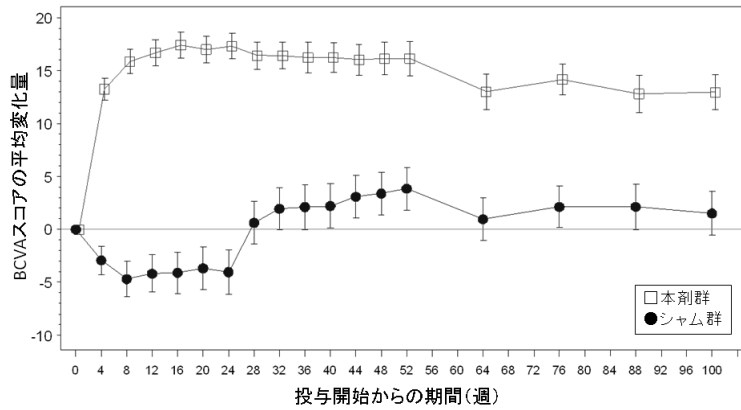


図1 BCVAスコアのベースラインからの変化量の推移  
(平均値 ± 標準誤差, 5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2, 5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、FAS、LOCF)

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>10)</sup> は、シヤム群 94.6%（70/74 例）、本剤群 98.2%（112/114 例）に認められた。死亡例は、シヤム群 4 例（急性心筋梗塞、不整脈<sup>11)</sup>、食道腺癌第 4 期及び肺炎 各 1 例）に認められ、このうち急性心筋梗塞は治験薬との因果関係が否定されていないが、当該症例では、急性心筋梗塞発現前に 4 週ごとのシヤム投与が 2 回行われており、本剤の投与を受けていない。その他の重篤な有害事象は表 3 のとおりであり、このうちシヤム群 1 例（白内障）及び本剤群 1 例（網膜動脈閉塞）は治験薬との因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、シヤム群 5 例（視力低下、緑内障、虹彩血管新生・硝子体出血、網膜出血・硝子体出血及び網膜裂孔 各 1 例）、本剤群 4 例（網膜動脈閉塞、非小細胞肺癌、網膜静脈閉塞及び転移性腎細胞癌 各 1 例）に認められ、このうち本剤群 1 例（網膜動脈閉塞）は治験薬との因果関係が否定されていない。

表 3 死亡以外の重篤な有害事象（5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2, 5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、安全性解析対象集団）

シヤム群 (29 例)	硝子体出血 2 例、視力低下、眼窩周囲蜂巣炎、緑内障、網膜静脈閉塞、虹彩血管新生・硝子体出血、網膜出血・腸閉塞、網膜出血・硝子体出血、虹彩血管新生・緑内障、網膜裂孔、緑内障・白内障、前立腺癌・網膜裂孔・硝子体出血、椎間板変性症・転倒・腸管虚血・小腸閉塞・癒着、肺炎、甲状腺癌・マントル細胞リンパ腫・好中球減少症・脱水・大腸炎・貧血、胆管結石・膵炎、変形性関節症、蜂巣炎・頸動脈狭窄・慢性腎不全・クロストリジウム感染・精神状態変化・肺炎、結腸癌、心房細動、悪性貧血・気管支炎・消化管運動障害・ヘルペス性食道炎・肺炎、胆嚢炎・無呼吸・膵炎、膀胱癌・直腸癌、結腸癌、急性腎不全・低カリウム血症・嚥下障害・呼吸不全、関節炎、急性腎不全、事故・大腿骨骨折 各 1 例
本剤群 (31 例)	網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞・網膜血管障害・視力低下、白内障、嚢胞様黄斑浮腫、眼内炎、角膜擦過傷・失神・結膜出血・顔面骨骨折・黄斑浮腫、白内障、嚢胞様黄斑浮腫・腎血腫・椎間板突出・事故・意識喪失・頭蓋脳損傷・橈骨骨折・脊柱損傷、ウイルス性気管支炎・硝子体出血・白内障・黄斑線維症・後囊部混濁・眼圧上昇、単径ヘルニア・白内障、白内障・硝子体出血、脳挫傷・頭蓋骨骨折・くも膜下出血・細菌尿・出血性脳梗塞・誤嚥性肺炎、胸痛・冠動脈疾患・房室ブロック、嚥下障害・異常体重減少・心房頻脈・上室性頻脈・心室性期外収縮、急性心不全、尿路感染・脳症・認知症・痙攣、接触性皮膚炎、大動脈弁狭窄・冠動脈狭窄、変形性関節症、蜂巣炎・急性腎不全・全身性浮腫、皮膚有棘細胞癌・血尿、胸部不快感、心筋梗塞・冠動脈狭窄・ステント内冠動脈再狭窄、非小細胞肺癌・気胸、閉塞性尿路疾患・良性前立腺肥大症・尿路感染、喘息、細菌性関節炎、心房細動・転移性腎細胞癌・鼻出血・低血圧、腹部癒着・貧血、関節炎、単径ヘルニア 各 1 例

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シヤム群 8.1%（6/74 例、急性心筋梗塞、眼刺激、黄斑浮腫、霧視、白内障、黄斑円孔 各 1 例）、本剤群 3.5%（4/114 例、網膜動脈閉塞、眼部不快感、黄斑線維症、尿中蛋白/クレアチニン比増加 各 1 例）に認められた。

バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）及び心電図検査について、有害事象として報告された変動は、シヤム群 28.4%（21/74 例）、本剤群 26.3%（30/114 例）であった。主な事象は、高血圧（シヤム群 12 例、本剤群 22 例）、収縮期血圧上昇（シヤム群 4 例、本剤群 1 例）、心房細動（シヤム群 1 例、本

<sup>10)</sup> MedDRA ver. 15.0

<sup>11)</sup> 不整脈を発現した 1 例は、24 週目までに治験薬（シヤム）投与を中止し、24 週目以降に死亡が報告されている。



剤群 4 例)、失神(シヤム群 2 例、本剤群 1 例)、発熱(シヤム群 3 例、本剤群 2 例)、低血圧(シヤム群 2 例、本剤群 1 例)であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

抗アフリベルセプト抗体の発現例数及び割合<sup>12)</sup>は、シヤム群 3/74 例(4.1%)、本剤群 5/114 例(4.4%)であった<sup>13)</sup>。

以上より申請者は、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者に本剤 2 mg を 4 週間に 1 回(計 6 回)硝子体内投与したとき、投与 24 週目の BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合におけるシヤム投与に対する優越性が検証され、その後の PRN 投与期及び PRN 延長投与期を含め忍容性は良好であったことを説明した。

## (2) 国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

CRVO に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者(目標症例数 165 例[うち日本人 18 例]、シヤム群 66 例、本剤群 99 例)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、シヤム投与<sup>2)</sup>を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された(薬物動態については「(i)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、固定用量投与期(24 週間)では、二重遮蔽下で治験対象眼<sup>3)</sup>にシヤム投与又は本剤 2 mg の硝子体内投与を 4 週間に 1 回(計 6 回)行うと設定された。その後、PRN 投与期(28 週間)として二重遮蔽下で 24 から 52 週目まで、シヤム群では 4 週間に 1 回シヤム投与を行い、本剤群では本剤投与の必要性を 4 週間に 1 回評価し、治験対象眼が再投与基準<sup>14)</sup>を満たした場合に、本剤 2 mg を硝子体内投与する<sup>15)</sup>と設定された。また、長期追跡期(24 週間)として二重遮蔽下で 52 から 76 週目まで、シヤム群及び本剤群ともに本剤投与の必要性を 8 週間に 1 回評価し、治験対象眼が再投与基準<sup>14)</sup>を満たした場合<sup>16)</sup>に、本剤 2 mg を硝子体内投与すると設定された。なお、眼内新生血管へと進行した場合や治験担当医師が必要と判断した場合には、該当する全ての患者が PRP を受けることができるとされた。

総投与症例 172 例(シヤム群 68 例、本剤群 104 例[うち日本人:シヤム群 8 例、本剤群 13 例])全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後に BCVA スコアの評価が行われなかった 1 例(本剤群)を除く 171 例(シヤム群 68 例、本剤群 103 例[うち日本人:シヤム群 8 例、本剤群 13 例])が FAS であった。24 週目、52 週目及び 76 週目までの中止例はそれぞれ 18 例(シヤム群 11 例、本剤群 7 例)、11 例(シヤム群 5 例、本剤群 6 例)及び 1 例(本剤群 1 例)であり、24 週目までの主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱 7 例(シヤム群 2 例、本剤群 5 例)、同意撤回 4 例(シヤム群 3 例、本剤群 1 例)、有害事象 3 例(シヤム群 3 例)、有効性の欠如 3 例(シヤム群 3 例)であった。

<sup>12)</sup> 52 週目までの抗アフリベルセプト抗体陽性例/評価例数

<sup>13)</sup> 抗アフリベルセプト抗体の発現割合は、滲出型 AMD 患者(初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3: VIEW 2 試験)と比較して大きな差はなく、滲出型 AMD と同様、CRVO に伴う黄斑浮腫についても抗アフリベルセプト抗体による有効性及び安全性への明らかな影響は認められていない。

<sup>14)</sup> 「再投与基準」は、以下のいずれかを満たした場合と設定された。

[悪化]

- ・ OCT による CRT が、既測定値の最低値よりも 50 μm を超える増加
- ・ OCT により検出される網膜の新規又は遷延性の嚢胞性変化あるいは網膜下液、若しくは CRT が 250 μm 以上の遷延性びまん性浮腫
- ・ OCT による CRT の増加を認めるとともに、BCVA スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上の低下

[改善]

- ・ BCVA スコアが前回来院時から 5 文字以上改善、並びに OCT の中心サブフィールド(中心窩から直径 1 mm の範囲)に網膜浮腫が存在しない

<sup>15)</sup> 「再投与基準」を満たさなかった場合には、シヤム投与が行われた。

<sup>16)</sup> シヤム群においては、治験担当医師が投与すべきでないと判断した場合を除き、長期追跡期の開始時は必ず本剤を投与することとされた。

安全性解析対象集団における試験期間（固定用量投与期、PRN 投与期及び長期追跡期）を通じた本剤の投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は、シヤム群  $1.3 \pm 1.2$  (0-3) 回、本剤群  $9.2 \pm 3.2$  (1-15) 回 [うち日本人: シヤム群  $0.5 \pm 0.8$  (0-2) 回、本剤群  $9.2 \pm 2.3$  (6-14) 回] であった。

主要評価項目である FAS における投与 24 週目にベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた症例の割合<sup>17)</sup> は、シヤム群 22.1% (15/68 例)、本剤群 60.2% (62/103 例) であった。本剤群とシヤム群の割合の群間差とその 95% 信頼区間は、38.3 [24.4, 52.1] % であり、本剤群のシヤム群に対する統計学的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、地域<sup>18)</sup> 及びベースラインの BCVA スコア<sup>9)</sup> で調整した CMH 検定)。また、投与 76 週目までの FAS における BCVA スコアの平均変化量の推移は図 2 のとおりであった。

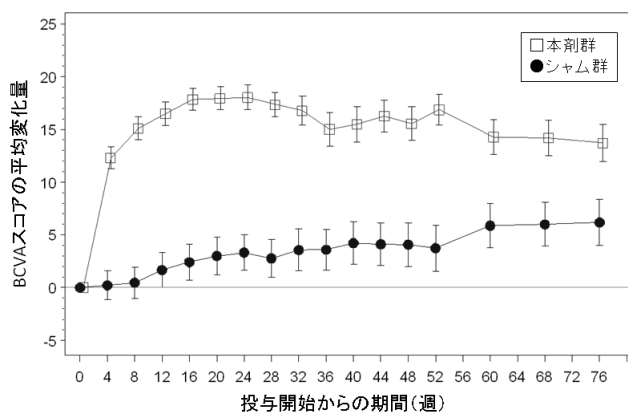


図 2 BCVA スコアのベースラインから変化量の推移  
(平均値 ± 標準偏差、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験、FAS、LOCF)

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>19)</sup> は、シヤム群 89.7% (61/68 例)、本剤群 87.5% (91/104 例) [うち日本人: シヤム群 75.0% (6/8 例)、本剤群 84.6% (11/13 例)] に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は表 4 のとおりであった。このうち本剤群 1 例（黄斑虚血）は治験薬との因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、シヤム群 7 例（網膜血管新生 2 例、黄斑浮腫 2 例、網膜出血・網膜血管新生、緑内障・角膜浮腫、緑内障 各 1 例 [うち日本人: 網膜血管新生 2 例、黄斑浮腫 1 例]）、本剤群 7 例（虹彩血管新生 2 例、網膜静脈閉塞、黄斑浮腫、黄斑虚血、硝子体出血、肝機能異常 各 1 例 [うち日本人: 虹彩血管新生、肝機能異常 各 1 例]）に認められ、このうち本剤群 1 例（黄斑虚血）は治験薬との因果関係が否定されていない。

表 4 重篤な有害事象 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験、安全性解析対象集団)

シヤム群 (15 例、うち日本人 0 例)	黄斑浮腫 2 例、緑内障、硝子体出血、緑内障、視力低下・胃腸炎・肺炎、冠動脈狭窄、椎間板突出、一過性脳虚血発作、呼吸困難、前庭神経炎・失神・拡張機能障害・心不全・大動脈弁閉鎖不全症・僧帽弁閉鎖不全症・肺高血圧症、上腕骨骨折・転倒・橈骨骨折、大腿骨骨折、喉頭肉芽腫、失神 各 1 例
本剤群 (22 例、うち日本人 2 例)	虹彩血管新生、網膜静脈閉塞、せつ、視力低下・黄斑浮腫、硝子体剥離、中咽頭癌、病期不明・黄斑浮腫、黄斑浮腫*、視力低下、黄斑線維症、黄斑浮腫、硝子体出血・片側失明、黄斑虚血、憩室穿孔、上腕骨骨折、錯感覚、虚血性心疾患予防、肝機能異常*、循環虚脱、乳癌、手骨折・失神、脊椎圧迫骨折・脊柱管狭窄症、肺炎 各 1 例

\*: 日本人

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、シヤム群 7.4% (5/68 例、眼刺激・眼の異常感、眼圧上昇、眼刺激、網膜虚血、網膜出血・視力低下・網膜色素上皮症 各 1 例)、本剤群 9.6% (10/104 例、眼圧上昇 4 例、眼刺激、高眼圧症、眼痛・眼刺激、眼充血・眼圧上昇・囊下白内障、黄斑虚血、黄斑浮腫 各 1 例) [いずれも外国人] に認められた。

<sup>17)</sup> 24 週目までに中止した症例は非改善とされた。

<sup>18)</sup> ヨーロッパ地域及びアジア太平洋地域

<sup>19)</sup> MedDRA ver. 14.1

バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）及び心電図検査について、有害事象として報告された変動は、シヤム群 23.5%（16/68 例）、本剤群 12.5%（13/104 例） [うち日本人: シヤム群 12.5%（1/8 例）] であり、主な事象は高血圧（シヤム群 7 例、本剤群 10 例）、不整脈（シヤム群 1 例、本剤群 2 例）、失神（シヤム群 3 例、本剤群 1 例）、発熱（シヤム群 2 例 [うち日本人 1 例]）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

抗アフリベルセプト抗体の発現例数及び割合<sup>12)</sup>は、シヤム群 7.4%（5/68 例）、本剤群 3.8%（4/104 例）であった<sup>13)</sup>。

以上より申請者は、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者に本剤 2 mg を 4 週間に 1 回（計 6 回）硝子体内投与したとき、投与 24 週目の BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合におけるシヤム投与に対する優越性が検証され、その後の PRN 投与期及び長期追跡期を含め忍容性は良好であったことを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 国際共同試験成績に基づく評価について

#### 1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）は国際共同試験として実施されていることから、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性の民族的要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ① 本剤は、薬物代謝酵素が関与しないタンパク製剤であり、硝子体内に局所投与されるため、薬物動態学的な要因による民族差が影響する可能性は低いと考える。
- ② CRVO の有病率について、海外では、地域・人種を問わず 0.1～0.5%（Laouri M et al, *Eye*, 25: 981-988, 2011）、本邦では、久山町コホート研究で 0.17～0.29%（Yasuda M et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 3205-3209, 2010、Arakawa S et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 5905-5909, 2011）、舟形町コホート研究で 0.06%（Kawasaki R et al, *Ophthalmology*, 115: 917-919, 2008）と報告されており、国内外で明らかな差はないと考える。
- ③ CRVO の病態は、フルオレセイン蛍光造影（FA）検査で測定した毛細血管の閉塞の程度により、虚血症と非虚血症に分類されるが<sup>20)</sup>、日本人 CRVO 患者 100 例 104 眼を対象とした調査及び白人 CRVO 患者 667 例 697 眼を対象とした調査において、虚血症が占める割合はそれぞれ 27.9%（29/104 眼）及び 15.6%（109/697 眼）、非虚血症が占める割合はそれぞれ 70.2%（73/104 眼）及び 84.4%（588/697 眼）、経過中に非虚血症から虚血症に移行した割合はそれぞれ 20.5%（15/73 眼）及び 8.2%（48/588 眼）と報告されており（日下陽子ら, *眼紀*, 50: 353-357, 1999、Hayreh SS et al, *Ophthalmology*, 118: 119-133 e1-2, 2011）、国内外で CRVO の病態が明らかに異なる傾向は示されていないと考える。
- ④ CRVO の診断基準は確立されておらず、国内外ともに視力検査、細隙灯顕微鏡検査、FA 検査による無灌流領域の評価及び OCT による黄斑浮腫の評価に基づき診断が行われている。
- ⑤ CRVO の治療は、急性期から発現が認められ慢性期にも持続することの多い黄斑浮腫に対する治療と、慢性期における血管新生に対する治療に分けられる。黄斑浮腫の治療選択肢として、既に抗

<sup>20)</sup> CRVO は、フルオレセイン蛍光造影検査で測定した毛細血管閉塞領域が 10 乳頭径以上の「虚血症」、10 乳頭径未満の「非虚血症」又は「分類不能」に分類され（The Central Vein Occlusion Study Group, *Ophthalmology*, 102:1425-1433, 1995）、視力予後は「非虚血症」の方が良好である（Hayreh SS et al, *Ophthalmology*, 118: 119-133 e1-2, 2011）。

VEGF 薬やデキサメタゾン硝子体内インプラント製剤が承認されている国もあるが、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）開始時点で、国内外ともに標準的な治療法は確立されておらず、Royal College of Ophthalmologists による「Guidelines for Management of Retinal Vein Occlusion」（The Central Vein Occlusion Study Group, *Ophthalmology*, 102: 1425-1433, 1995）に基づき経過観察が行われていた。

- ⑥ 血管新生に対する治療方法として、海外では虚血型 CRVO において虹彩新生血管又は隅角新生血管へと進行した時点で PRP を施行することが推奨されている（The Central Vein Occlusion Study Group, *Ophthalmology*, 102: 1434-1444, 1995）のに対し、本邦では虚血型 CRVO と診断された段階で予防的に PRP を施行することが推奨されており（日下陽子ら, *眼紀*, 50: 353-357, 1999、辻川明孝, *眼科*, 53: 1091-1097, 2011、瓶井資弘, *あたらしい眼科*, 29（臨増）: 176-183, 2012）、PRP を施行するタイミングは国内外で異なる。国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）においては、治療対象眼に PRP を受けたことのある患者を除外基準に設定し、試験期間中の PRP の施行は、眼内新生血管へ進行した場合又は臨床的判断及び FA 所見により各地域のガイドラインに従って治験担当医師の判断で実施可能と規定されたが、PRP 施行例 5 例（日本人: シャム群 2 例、本剤群 1 例、外国人: シャム群 1 例、本剤群 1 例）はいずれも眼内新生血管が発現した後に救済措置として PRP が施行されており、施行タイミングに国内外で差異はなかった。

以上より申請者は、内因性及び外因性の民族的要因について、試験に参加した地域間で大きな差異はなく、国際共同試験として適切に実施されたと考えることを説明した。

## 2) 全集団と日本人集団での結果の一貫性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）における全集団と日本人集団における結果の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、有効性について、以下のように説明した。

- ① 投与 24 週目、52 週目及び 76 週目におけるベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた症例の割合は、全集団と日本人集団で同程度であった。シャム群と本剤群の群間差は、全集団と比較し日本人集団で大きい傾向が認められたが、シャム群におけるベースラインの BCVA スコアが比較的高かったことによる影響が考えられ、全集団と日本人集団に臨床的に意味のある差はみられなかった（表 5）。
- ② 投与 24 週目、52 週目及び 76 週目における BCVA スコアのベースラインからの平均変化量（表 5）、並びに投与 76 週目までの BCVA スコアの推移（図 3）に、全集団と日本人集団で異なる傾向は認められていない。

表5 投与24週目、52週目及び76週目におけるベースラインから15文字以上の視力改善がみられた症例の割合、並びにBCVAスコアのベースラインからの変化量(5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO試験、FAS)

		シヤム群	本剤群	群間差 [95%信頼区間] c)	
評価例数	全集団	68	103	-	
	日本人集団	8	13	-	
	外国人集団	60	90	-	
ベースラインBCVAスコア (平均値 ± 標準偏差)	全集団	50.9 ± 15.4	53.6 ± 15.8	-	
	日本人集団	58.6 ± 13.0	53.4 ± 16.7	-	
	外国人集団	49.9 ± 15.5	53.6 ± 15.8	-	
ベースラインから15文字以上の視力改善がみられた症例の割合(%) (例数)	投与24週目 <sup>a)</sup>	全集団	22.1 (15)	60.2 (62)	38.3 [24.4, 52.1]
		日本人集団	12.5 (1)	61.5 (8)	49.0 [3.9, 80.0]
		外国人集団	23.3 (14)	60.0 (54)	36.7 [21.6, 51.7]
	投与52週目 <sup>b)</sup>	全集団	32.4 (22)	60.2 (62)	27.9 [13.0, 42.7]
		日本人集団	25.0 (2)	69.2 (9)	44.2 [-1.6, 77.4]
		外国人集団	33.3 (20)	58.9 (53)	25.7 [9.7, 41.7]
	投与76週目 <sup>b)</sup>	全集団	29.4 (20)	57.3 (59)	28.0 [13.3, 42.6]
		日本人集団	12.5 (1)	53.8 (7)	41.3 [-3.8, 75.5]
		外国人集団	31.7 (19)	57.8 (52)	26.3 [10.4, 42.1]
BCVAスコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) <sup>b)</sup>	投与24週目	全集団	3.3 ± 14.1	18.0 ± 12.2	14.7 [10.8, 18.7]
		日本人集団	0.6 ± 10.9	17.3 ± 11.5	16.7 [6.1, 27.3]
		外国人集団	3.7 ± 14.5	18.1 ± 12.3	14.4 [10.1, 18.7]
	投与52週目	全集団	3.8 ± 18.1	16.9 ± 14.8	13.2 [8.2, 18.2]
		日本人集団	3.3 ± 14.3	15.9 ± 13.5	12.7 [-0.3, 25.6]
		外国人集団	3.8 ± 18.6	17.0 ± 15.1	13.3 [7.9, 18.7]
	投与76週目	全集団	6.2 ± 17.7	13.7 ± 17.8	7.6 [2.1, 13.1]
		日本人集団	4.1 ± 14.6	14.0 ± 17.1	9.9 [-5.4, 25.1]
		外国人集団	6.5 ± 18.2	13.7 ± 18.0	7.3 [1.4, 13.3]

a) 24週目までに早期中止した症例は非改善とした b) LOCF

c) 本剤群-シヤム群、日本人集団ではベースラインのBCVAスコアが35文字以下の症例が非常に少数であったことを考慮し、それぞれ以下の方法で算出

・視力改善症例の割合

全集団及び外国人集団: 地域及びベースラインのBCVAスコアを層としたCMH型の重みを用いて調整

日本人集団: 群間差について二項分布に基づく正確な信頼区間を算出

・BCVAスコアの変化量

全集団及び外国人集団: 投与群、地域及びベースラインのBCVAスコアを因子とした分散分析モデルに基づき算出

日本人集団: 投与群を因子とした分散分析モデルに基づき算出

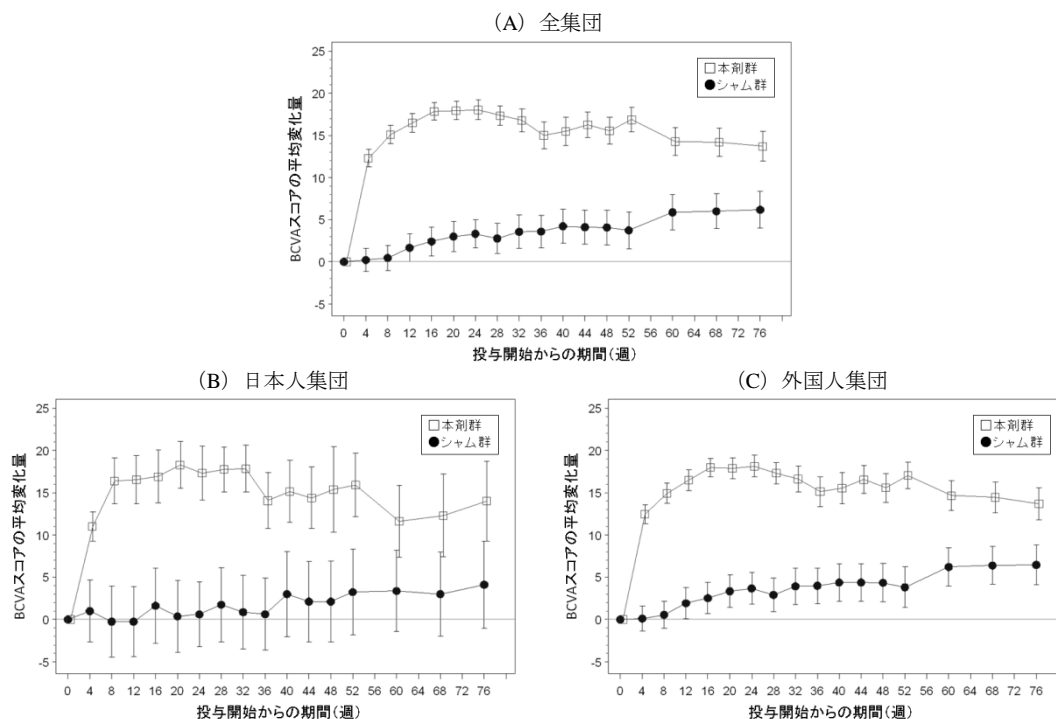


図3 投与76週目までのBCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移(平均値 ± 標準誤差、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4及び5.3.5.1.25: GALILEO試験、FAS、LOCF)

- ③ 投与 24 週目、52 週目及び 76 週目における CRT の変化量は、いずれの投与群、評価時期においても、全集団と比較し日本人集団で大きい傾向が認められたが、シヤム群と本剤群の群間差では、各集団において大きな差異は認められなかった（表 6）。

表 6 投与 24 週目、52 週目及び 76 週目における CRT のベースラインからの変化量  
(5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験、FAS、LOCF)

		シヤム群	本剤群	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	
評価例数	全集団	68	103	-	
	日本人集団	8	13	-	
	外国人集団	60	90	-	
ベースライン CRT (µm) (平均値 ± 標準偏差)		全集団 638.7 ± 224.7	683.2 ± 234.5	-	
		日本人集団 675.6 ± 317.9	743.9 ± 172.6	-	
		外国人集団 633.7 ± 212.4	674.4 ± 241.6	-	
CRT のベースライン からの変化量 (µm) (平均値 ± 標準偏差)	投与 24 週目	全集団	-169.3 ± 224.7 <sup>b)</sup>	-448.6 ± 256.0	-239.4 [-286.3, -192.5]
		日本人集団	-267.1 ± 208.9	-518.2 ± 225.7	-208.1 [-366.0, -50.1]
		外国人集団	-156.0 ± 225.2 <sup>c)</sup>	-438.5 ± 259.7	-244.0 [-293.5, -194.6]
	投与 52 週目	全集団	-219.3 ± 233.9 <sup>b)</sup>	-423.5 ± 250.3	-167.5 [-216.6, -118.3]
		日本人集団	-325.1 ± 180.7	-546.2 ± 192.3	-181.1 [-305.5, -56.6]
		外国人集団	-204.9 ± 237.8 <sup>c)</sup>	-405.8 ± 253.6	-165.9 [-219.3, -112.5]
	投与 76 週目	全集団	-306.4 ± 246.9 <sup>b)</sup>	-389.4 ± 273.7	-44.2 [-98.8, 10.4]
		日本人集団	-366.0 ± 164.0	-485.1 ± 241.5	-80.0 [-245.2, 85.1]
		外国人集団	-298.3 ± 256.0 <sup>c)</sup>	-375.5 ± 276.5	-40.2 [-98.8, 18.5]

a) 本剤群-シヤム群、日本人集団ではベースラインの BCVA スコアが 35 文字以下の症例が非常に少数であったことを考慮し、それぞれ以下の方法で算出

全集団・外国人集団: 投与群、地域及びベースラインの BCVA スコアを因子、CRT のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出

日本人集団: 投与群を因子、CRT のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出

b) 67 例 c) 59 例

- ④ PRN 投与期及び長期追跡期における本剤の投与回数は表 7 のとおりであり、各集団に大きな差異は認められなかった。

表 7 PRN 投与期及び長期追跡期における本剤投与回数 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験、FAS<sup>a)</sup>)

		シヤム群	本剤群
PRN 投与期 (投与 24 週目～投与 52 週目) における投与回数	全集団	-	2.5 ± 1.7 (97)
	日本人集団	-	2.3 ± 1.5 (13)
	外国人集団	-	2.5 ± 1.8 (84)
長期追跡期 (投与 52 週目～投与 76 週目) における投与回数	全集団	1.7 ± 1.1 (52)	1.3 ± 1.1 (91)
	日本人集団	1.0 ± 0.8 (4)	1.0 ± 1.0 (11)
	外国人集団	1.7 ± 1.1 (48)	1.4 ± 1.1 (80)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) PRN 投与期の評価対象は固定用量投与期完了症例、長期追跡期の評価対象は PRN 投与期完了症例

次に安全性について、申請者は以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験) における全集団、並びに日本人集団及び外国人集団別の有害事象の発現状況は表 8 のとおりであった。日本人の評価例数が少なく厳密な比較は困難であるが、日本人集団では、全集団と比較し本剤群及びシヤム群ともに投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、肝機能異常 1 例を除きいずれも非重篤であった。全般に全集団と比較して日本人集団において発現した有害事象に大きな違いはなく、特に日本人集団において注意が必要な安全性の問題が生じる可能性は低いと考える。

表 8 有害事象発現状況 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験、安全性解析対象集団)

		52 週目まで		52~76 週目 <sup>a)</sup>	
		シヤム群	本剤群	シヤム群	本剤群
評価例数	全集団	68	104	52	91
	日本人集団	8	13	4	11
	外国人集団	60	91	48	80
すべての有害事象	全集団	59 (86.8)	86 (82.7)	29 (55.8)	52 (57.1)
	日本人集団	6 (75.0)	8 (61.5)	1 (25.0)	5 (45.5)
	外国人集団	53 (88.3)	78 (85.7)	28 (58.3)	47 (58.8)
重篤な有害事象	全集団	13 (19.1)	20 (19.2)	3 (5.8)	4 (4.4)
	日本人集団	0	2 (15.4)	0	0
	外国人集団	13 (21.7)	18 (19.8)	3 (6.3)	4 (5.0)
投与中止に至った有害事象	全集団	7 (10.3)	6 (5.8)	0	1 (1.1)
	日本人集団	3 (37.5)	2 (15.4)	0	0
	外国人集団	4 (6.7)	4 (4.4)	0	1 (1.3)
治験対象眼の有害事象	全集団	49 (72.1)	78 (75.0)	22 (42.3)	41 (45.1)
	日本人集団	3 (37.5)	6 (46.2)	0	4 (36.4)
	外国人集団	46 (76.7)	72 (79.1)	22 (45.8)	37 (46.3)
対側眼の有害事象	全集団	13 (19.1)	22 (21.2)	4 (7.7)	3 (3.3)
	日本人集団	0	0	0	0
	外国人集団	13 (21.7)	22 (24.2)	4 (8.3)	3 (3.8)
眼以外の有害事象	全集団	45 (66.2)	68 (65.4)	18 (34.6)	20 (22.0)
	日本人集団	3 (37.5)	2 (15.4)	1 (25.0)	1 (9.1)
	外国人集団	42 (70.0)	66 (72.5)	17 (35.4)	19 (23.8)
治験薬との関連性があるすべての有害事象	全集団	5 (7.4)	10 (9.6)	1 (1.9)	0
	日本人集団	0	0	0	0
	外国人集団	5 (8.3)	10 (11.0)	1 (2.1)	0
注射手技との関連性がある治験対象眼の有害事象	全集団	21 (30.9)	39 (37.5)	9 (17.3)	20 (22.0)
	日本人集団	0	0	0	1 (9.1)
	外国人集団	21 (35.0)	39 (42.9)	9 (18.8)	19 (23.8)

発現例数 (割合 %)

a) 52 週完了例を評価対象とした

以上を踏まえ申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験) の成績に基づき日本人における有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、現時点で CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者における、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に国内外で大きな差異はないと考える。また、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験) において本剤の有効性は検証されており、日本人の症例数は限られているものの、全集団と日本人集団でほぼ同様の有効性が認められたこと、安全性に関しても外国人集団と比較して日本人集団において特段の問題は認められておらず、国内外で大きな違いは認められていないことから、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験) 成績に基づき日本人 CRVO 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。なお、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験) に組み入れられた日本人症例は限られていることから、日本人 CRVO 患者における本剤の有効性及び安全性については製造販売後に引き続き情報を収集することが必要と考える。

## (2) 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験) において、患者背景別の投与 24 週目における 15 文字以上の視力改善がみられた症例の割合及び BCVA スコアの変化量を提示し (表 9)、両試験ともに CRVO の罹病期間 2 カ月以下/未満の集団においてシヤ

ム群と本剤群の群間差が大きい傾向が認められたこと、いずれの部分集団においてもシヤム群と比較して本剤群で15文字以上視力改善がみられた症例の割合が高く、BCVAスコアの変化量が大きかったことを説明した。

表9 患者背景別の投与24週目におけるベースラインから15文字以上視力改善がみられた症例の割合及びBCVAスコアの変化量  
(5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO試験、FAS)

		海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1及び5.3.5.1.2: COPERNICUS試験)		国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3及び5.3.5.1.4: GALILEO試験)	
		シヤム群	本剤群	シヤム群	本剤群
性別	男	18.4 (7/38) -0.3 ± 16.9	58.0 (40/69) 19.2 ± 13.3	29.7 (11/37) 4.4 ± 14.7	65.5 (38/58) 18.0 ± 12.9
	女	5.7 (2/35) -8.1 ± 18.5	53.3 (24/45) 14.5 ± 11.5	12.9 (4/31) 2.0 ± 13.4	53.3 (24/45) 18.1 ± 11.3
年齢	65歳未満	10.3 (3/29) -3.7 ± 16.9	67.3 (33/49) 19.5 ± 12.6	35.5 (11/31) 5.6 ± 17.3	67.9 (38/56) 19.7 ± 10.9
	65歳以上75歳未満	21.1 (4/19) 1.3 ± 16.2	47.1 (16/34) 16.5 ± 12.4	9.5 (2/21) 3.0 ± 9.6	47.5 (19/40) 15.4 ± 13.0
	75歳以上	8.0 (2/25) -8.5 ± 19.8	48.4 (15/31) 14.8 ± 13.3	12.5 (2/16) -0.8 ± 11.6	71.4 (5/7) 20.1 ± 15.9
ベースラインのBCVAスコア	35文字以下	16.7 (3/18) 0.0 ± 13.6	67.9 (19/28) 21.9 ± 14.2	25.0 (3/12) 4.8 ± 10.6	64.7 (11/17) 21.1 ± 16.2
	36文字以上	10.9 (6/55) -5.4 ± 19.1	52.3 (45/86) 15.9 ± 12.0	21.4 (12/56) 3.0 ± 14.8	59.3 (51/86) 17.4 ± 11.2
ベースラインの網膜灌流状態	非虚血型	16.0 (8/50) -4.8 ± 19.7	59.7 (46/77) 17.1 ± 12.7	25.9 (14/54) 6.0 ± 13.4	61.8 (55/89) 17.8 ± 12.0
	虚血型	0 (0/12) 1.5 ± 11.5	41.2 (7/17) 13.3 ± 12.6	0 (0/7) -11.7 ± 12.9	57.1 (4/7) 17.1 ± 16.1
罹病期間 <sup>a)</sup>	2カ月以下/未満	15.4 (8/52) -5.5 ± 20.1	68.8 (44/64) 20.2 ± 13.6	20.0 (7/35) 1.5 ± 15.9	70.9 (39/55) 20.2 ± 12.3
	2カ月超/以上	4.8 (1/21) -0.5 ± 10.7	38.8 (19/49) 13.4 ± 10.6	24.2 (8/33) 5.2 ± 11.7	50.0 (23/46) 15.4 ± 11.9

上段: 投与24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた症例の割合 (%) (改善がみられた症例数/評価例数)

[性別、年齢、ベースラインのBCVAスコア、罹病期間] COPERNICUS試験 (5.3.5.1.1及び5.3.5.1.2) では、24週目までに中止し、且つ治験薬又はシヤム投与の回数が5回未満の症例は非改善例とし、それ以外の場合はLOCF法により補完した。GALILEO試験 (5.3.5.1.3及び5.3.5.1.4) では、24週目までに中止した症例は、非改善例とした。

[ベースラインの網膜灌流状態] LOCF法により補完した。

下段: 投与24週目のBCVAスコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差)、LOCF

a) COPERNICUS試験: 2カ月以下又は2カ月超、GALILEO試験: 2カ月未満又は2カ月以上

機構は、部分集団解析の結果から、CRVOの罹病期間と本剤の有効性に関連性がある可能性が示唆されているが、いずれの部分集団においてもシヤム群に対する本剤群の有効性は一貫して認められており、これらの背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、年齢、視力、網膜灌流状態、罹病期間等の背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

### (3) 本剤の安全性について

#### 1) CRVOを伴う黄斑浮腫を有する患者における本剤の安全性プロファイルについて

機構は、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者における本剤の安全性プロファイルについて、滲出型AMD患者との異同を含めて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4及び5.3.5.1.25: GALILEO試験) における投与時期別の有害事象発現状況を提示し (表10)、CRVO患者における安全性について以下のように説明した。

- シヤム群に対する本剤の投与が可能となる時点まで (COPERNICUS試験: 24週目、GALILEO試験: 52週目) の有害事象発現状況を本剤群とシヤム群で比較したところ、すべての有害事象の発現割合は両群で同程度であった。発現した主な事象のうち、結膜出血、眼痛、眼圧上昇等の注射



手技と関連すると考えられる有害事象の発現割合は本剤群で高かった。

- ・ 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）で認められた主な有害事象は、投与 52 週目までとそれ以降で同様であり、長期使用に伴い特定の事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

表 10 CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者における投与時期別の有害事象発現状況  
(5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験、安全性解析対象集団)

投与群	COPERNICUS 試験						GALILEO 試験				
	24 週目まで		52 週目まで		52~100 週目 <sup>a)</sup>		52 週目まで		52~76 週目 <sup>a)</sup>		
	シヤム群	本剤群	シヤム群	本剤群	シヤム群	本剤群	シヤム群	本剤群	シヤム群	本剤群	
評価例数	74	114	74	114	57	107	68	104	52	91	
すべての有害事象	62 (83.8)	95 (83.3)	68 (91.9)	111 (97.4)	48 (84.2)	81 (75.7)	59 (86.8)	86 (82.7)	29 (55.8)	52 (57.1)	
死亡	1 (1.4)	0	2 (2.7)	0	2 (3.5)	0	0	0	0	0	
重篤な有害事象	16 (21.6)	11 (9.6)	22 (29.7)	20 (17.5)	11 (19.3)	22 (20.6)	13 (19.1)	20 (19.2)	3 (5.8)	4 (4.4)	
投与中止に至った有害事象	6 (8.1)	2 (1.8)	5 (6.8)	2 (1.8)	0	2 (1.9)	7 (10.3)	6 (5.8)	0	1 (1.1)	
治験対象眼の有害事象	50 (67.6)	74 (64.9)	58 (78.4)	90 (78.9)	35 (61.4)	63 (58.9)	49 (72.1)	78 (75.0)	22 (42.3)	41 (45.1)	
対側眼の有害事象	19 (25.7)	26 (22.8)	28 (37.8)	42 (36.8)	16 (28.1)	29 (27.1)	13 (19.1)	22 (21.1)	4 (7.7)	3 (3.3)	
眼以外の有害事象	38 (51.4)	61 (53.5)	54 (73.0)	85 (74.6)	36 (63.2)	51 (47.7)	45 (66.2)	68 (65.4)	18 (34.6)	20 (22.0)	
治験薬との関連性があるすべての有害事象	3 (4.1)	4 (3.5)	4 (5.4)	4 (3.5)	2 (3.5)	0	5 (7.4)	10 (9.6)	1 (1.9)	0	
注射手技との関連性がある治験対象眼の有害事象	14 (18.9)	35 (30.7)	20 (27.0)	39 (34.2)	7 (12.3)	14 (13.1)	21 (30.9)	39 (37.5)	9 (17.3)	20 (22.0)	
主な有害事象 <sup>b)</sup>	結膜出血	14 (18.9)	17 (14.9)	15 (20.3)	19 (16.7)	5 (8.8)	11 (10.3)	3 (4.4)	13 (12.5)	3 (5.8)	9 (9.9)
	眼刺激	3 (4.1)	6 (5.3)	4 (5.4)	8 (7.0)	0	1 (0.9)	7 (10.3)	6 (5.8)	2 (3.8)	1 (1.1)
	眼痛	4 (5.4)	16 (14.0)	7 (9.5)	18 (15.8)	2 (3.5)	5 (4.7)	4 (5.9)	15 (14.4)	0	1 (1.1)
	黄斑虚血	0	0	0	0	0	0	6 (8.8)	11 (10.6)	1 (1.9)	0
	黄斑浮腫	1 (1.4)	2 (1.8)	1 (1.4)	12 (10.5)	2 (3.5)	14 (13.1)	16 (23.5)	35 (33.7)	2 (3.8)	18 (19.8)
	視神経乳頭血管障害	1 (1.4)	8 (7.0)	3 (4.1)	13 (11.4)	3 (5.3)	2 (1.9)	6 (8.8)	8 (7.7)	0	0
	網膜滲出物	1 (1.4)	8 (7.0)	4 (5.4)	11 (9.6)	1 (1.8)	4 (3.7)	7 (10.3)	10 (9.6)	0	0
	網膜出血	7 (9.5)	8 (7.0)	10 (13.5)	13 (11.4)	5 (8.8)	12 (11.2)	9 (13.2)	15 (14.4)	2 (3.8)	5 (5.5)
	網膜色素上皮症	2 (2.7)	3 (2.6)	7 (9.5)	6 (5.3)	7 (12.3)	1 (0.9)	0	2 (1.9)	2 (3.8)	0
	網膜血管障害	5 (6.8)	6 (5.3)	6 (8.1)	9 (7.9)	2 (3.5)	6 (5.6)	8 (11.8)	12 (11.5)	2 (3.8)	0
	視力低下	13 (17.6)	8 (7.0)	16 (21.6)	22 (19.3)	7 (12.3)	21 (19.6)	8 (11.8)	11 (10.6)	1 (1.9)	9 (9.9)
	硝子体出血	6 (8.1)	2 (1.8)	9 (12.2)	4 (3.5)	2 (3.5)	0	2 (2.9)	5 (4.8)	1 (1.9)	0
	鼻咽頭炎	4 (5.4)	5 (4.4)	5 (6.8)	9 (7.9)	0	1 (0.9)	15 (22.1)	15 (14.4)	2 (3.8)	4 (4.4)
	眼圧上昇	5 (6.8)	9 (7.9)	10 (13.5)	15 (13.2)	8 (14.0)	5 (4.7)	4 (5.9)	19 (18.3)	1 (1.9)	2 (2.2)
頭痛	3 (4.1)	1 (0.9)	4 (5.4)	4 (3.5)	1 (1.8)	1 (0.9)	5 (7.4)	11 (10.6)	1 (1.9)	1 (1.1)	
高血圧	4 (5.4)	10 (8.8)	7 (9.5)	17 (14.9)	7 (12.3)	6 (5.6)	6 (8.8)	7 (6.7)	2 (3.8)	3 (3.3)	

発現例数 (割合 %)

a) 52 週完了例を評価対象とした

b) 一つ以上の群で 10%以上に発現が認められた事象

次に申請者は、滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3: VIEW 2 試験）及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）における有害事象の発現状況を提示し、対象疾患により本剤の安全性プロファイルが異なる傾向は認められないと考えることを以下の点から説明した。

- ・ 各試験における 52 週目の有害事象発現状況は表 11 のとおりであり、本剤群のすべての有害事象、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は対象疾患によらず同程度であった。また、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者では、滲出型 AMD 患者と比較して主な事象のうち黄斑浮腫、網膜血管障害等の原疾患に関係する事象の発現割合が高かった（高血圧及び眼圧上昇については後述）。

表 11 各疾患の臨床試験における本剤投与 52 週目までの有害事象発現状況

(CRVO に伴う黄斑浮腫：5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.4: GALILEO 試験、  
 滲出型 AMD：初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3: VIEW2 試験、安全性解析対象集団)

	CRVO に伴う黄斑浮腫 <sup>a)</sup>			滲出型 AMD <sup>b)</sup>		
	シヤム群		本剤群 <sup>d)</sup>	ラニビズマブ群	本剤 2 mg/4 週群	
	COPERNICUS 試験 <sup>c)</sup>	GALILEO 試験				
評価例数	74	68	218	595	613	
すべての有害事象	68 (91.9)	59 (86.8)	197 (90.4)	536 (90.1)	551 (89.9)	
死亡	2 (2.7)	0	0	8 (1.3)	5 (0.8)	
重篤な有害事象	21 (28.4)	14 (20.6)	39 (17.9)	104 (17.5)	95 (15.5)	
投与中止に至った有害事象	5 (6.8)	7 (10.3)	8 (3.7)	9 (1.5)	15 (2.4)	
治験対象眼の有害事象	58 (78.4)	49 (72.1)	168 (77.1)	434 (72.9)	422 (68.8)	
対側眼の有害事象	28 (37.8)	13 (19.1)	60 (27.5)	278 (46.7)	263 (42.9)	
眼以外の有害事象	54 (73.0)	45 (66.2)	154 (70.6)	408 (68.6)	441 (71.9)	
治験薬との関連性がある すべての有害事象	4 (5.4)	6 (8.8)	15 (6.9)	40 (6.7)	40 (6.5)	
注射手技との関連性がある 治験対象眼の有害事象	20 (27.0)	21 (30.9)	78 (35.8)	274 (46.1)	254 (41.4)	
主な有害事象 <sup>e)</sup>	結膜出血	15 (20.3)	3 (4.4)	32 (14.7)	170 (28.6)	140 (22.8)
	眼刺激	4 (5.4)	7 (10.3)	14 (6.4)	21 (3.5)	19 (3.1)
	眼痛	7 (9.5)	4 (5.9)	33 (15.1)	54 (9.1)	72 (11.7)
	黄斑浮腫	1 (1.4)	16 (23.5)	47 (21.6)	13 (2.2)	9 (1.5)
	網膜滲出物	4 (5.4)	7 (10.3)	20 (9.2)	6 (1.0)	7 (1.1)
	網膜出血	10 (13.5)	10 (14.7)	26 (11.9)	87 (14.6)	66 (10.8)
	網膜血管障害	6 (8.1)	9 (13.2)	20 (9.2)	1 (0.2)	3 (0.5)
	視力低下	16 (21.6)	8 (11.8)	34 (15.6)	56 (9.4)	53 (8.6)
	硝子体出血	9 (12.2)	2 (2.9)	9 (4.1)	3 (0.5)	7 (1.1)
	鼻咽頭炎	5 (6.8)	15 (22.1)	23 (10.6)	50 (8.4)	47 (7.7)
	眼圧上昇	11 (14.9)	4 (5.9)	34 (15.6)	51 (8.6)	46 (7.5)
	高血圧	7 (9.5)	6 (8.8)	24 (11.0)	52 (8.7)	46 (7.5)

発現例数 (割合 %)

a) 52 週目のデータベースに基づく集計

b) VIEW 1 試験 (初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2) 及び VIEW 2 試験 (初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3) 併合

c) 投与 24 週目からは 4 週以上の間隔で本剤を PRN 投与

d) COPERNICUS 試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2) 及び GALILEO 試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4) における本剤群の併合

e) 一つ以上の群で 10%以上に発現が認められた事象

- VEGF 阻害作用に関連する有害事象<sup>21)</sup> について、滲出型 AMD 患者と比較して CRVO に伴う黄斑浮腫患者では静脈血栓塞栓症及び高血圧の発現割合が高い傾向が認められた (表 12)。静脈血栓塞栓症は、CRVO の原疾患に関係する網膜静脈閉塞を含めて集計されていることが影響していると考えられた。高血圧の発現割合が CRVO に伴う黄斑浮腫患者で高かった理由は明らかではないが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、臨床上問題となる可能性は低いと考える。なお、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に本剤を投与したときの動脈血栓塞栓事象 (非致死的心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、血管死、原因不明の死亡) は、GALILEO 試験では認められず、COPERNICUS 試験の投与 100 週目までに 4 例 (シヤム群及び本剤群各 2 例) 認められたが、シヤム群の 2 例 (急性心筋梗塞、不整脈 各 1 例) は本剤の投与を受けておらず、本剤群の 2 例 (心筋梗塞・冠動脈狭窄・ステント内冠動脈再狭窄、出血性脳梗塞・くも膜下出血 各 1 例) についても治験薬との因果関係は否定されている。

<sup>21)</sup> 「心筋症」、「動脈血栓塞栓症」、「静脈血栓塞栓症」、「胃腸穿孔および瘻」、「出血」、「高血圧」、「白質脳症」、「蛋白尿」及び「創傷」に該当する事象とした。

表 12 各疾患の臨床試験における本剤投与 52 週目までに発現した主な VEGF 阻害作用に関連した有害事象

(CRVO に伴う黄斑浮腫: 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験、

滲出型 AMD: 初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、安全性解析対象集団)

	CRVO に伴う黄斑浮腫 <sup>a)</sup>			滲出型 AMD <sup>b)</sup>	
	シヤム群		本剤群 <sup>d)</sup>	ラニズマブ群	本剤 2 mg/4 週群 <sup>c)</sup>
	COPERNICUS 試験 <sup>c)</sup>	GALILEO 試験			
評価例数	74	68	218	595	613
VEGF 阻害作用に関連したすべての有害事象	28 (38.7)	13 (19.1)	61 (28.0)	122 (20.5)	119 (19.4)
動脈血栓塞栓事象	1 (1.4)	1 (1.5)	4 (1.8)	11 (1.8)	10 (1.6)
静脈血栓塞栓事象	2 (2.7)	0	11 (5.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
網膜静脈閉塞	2 (2.7)	0	10 (4.6)	0	2 (0.3)
出血	13 (17.6)	7 (10.3)	24 (11.0)	46 (7.7)	45 (7.3)
尿中血陽性	3 (4.1)	0	1 (0.5)	9 (1.5)	11 (1.8)
挫傷	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (1.4)	8 (1.3)	3 (0.5)
注射部位出血	0	0	1 (0.5)	10 (1.7)	12 (2.0)
硝子体出血	9 (12.2)	2 (2.9)	9 (4.1)	3 (0.5)	7 (1.1)
高血圧	13 (17.6)	6 (8.8)	27 (12.4)	58 (9.7)	56 (9.1)
血圧上昇	3 (4.1)	0	2 (0.9)	7 (1.2)	6 (1.0)
収縮期血圧上昇	3 (4.1)	0	1 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.5)
高血圧	7 (9.5)	6 (8.8)	24 (11.0)	47 (7.9)	43 (7.0)
白質脳症	0	0	0	0	1 (0.2)
蛋白尿	6 (8.1)	2 (2.9)	11 (5.0)	19 (3.2)	18 (2.9)
尿中蛋白陽性	5 (6.8)	1 (1.5)	4 (1.8)	12 (2.0)	13 (2.1)
尿中蛋白/クレアチニン比増加	4 (5.4)	0	6 (2.8)	7 (1.2)	6 (1.0)
創傷	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

発現例数 (割合 %)

a) 52 週目のデータベースに基づく集計

b) VIEW 1 試験 (初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2) 及び VIEW 2 試験 (初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3) 併合

c) 投与 24 週目からは 4 週以上の間隔で本剤を PRN 投与

d) COPERNICUS 試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2) 及び GALILEO 試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4) 併合

- ・ 眼圧上昇について、CRVO に伴う黄斑浮腫患者では滲出型 AMD 患者と比較して 10 mmHg 以上の眼圧上昇を来した患者及び眼圧が 21 mmHg を超えた患者の割合が高い傾向が認められた (表 13)。一般に、滲出型 AMD 患者と比較して、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者では緑内障を併発していることが多く (Hirota A et al, *Ophthalmologica*, 211: 288-291, 1997、Shahsuvaryan ML et al, *Eur J Ophthalmol*, 13: 445-452, 2003、Hayreh SS et al, *Ophthalmology*, 111: 133-141, 2004、Koizumi H et al. *Am J Ophthalmol*, 144: 858-863, 2007)、試験開始時に緑内障を併発していた症例の割合は CRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験) 及び滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3: VIEW 2 試験) の本剤群でそれぞれ 11.9% (26/218 例) 及び 8.1% (147/1,824 例<sup>22)</sup>) であった。また、CRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験) における眼圧上昇の発現割合を緑内障又は高眼圧症の既往の有無別に検討したところ (表 14)、本剤群で緑内障又は高眼圧症の既往「無」の集団と比較し「有」の集団で高い傾向が認められた。したがって、緑内障及び高眼圧症の素因の違いが各疾患における眼圧上昇の発現割合に影響を与えた可能性があると考えられる。しかしながら、CRVO に伴う黄斑浮腫患者における眼圧上昇の発現割合は、本剤群とシヤム群で明らかな違いは認められていないこと、眼圧上昇に関連した重篤な有害事象及び投与中止は認められていないことから、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

<sup>22)</sup> 本剤 2 mg/4 週群 613 例、本剤 0.5 mg/4 週群 601 例及び本剤 2 mg/8 週群 610 例の合計

表 13 各疾患の臨床試験における本剤投与 52 週目までの眼圧上昇の発現状況

(CRVO に伴う黄斑浮腫: 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験、  
 滲出型 AMD: 初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2: VIEW 1 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3: VIEW 2 試験、安全性解析対象集団)

	CRVO に伴う黄斑浮腫 <sup>a)</sup>			滲出型 AMD <sup>b)</sup>	
	シヤム群		本剤群 <sup>d)</sup>	ラニビズマブ群	本剤 2 mg/4 週群 <sup>c)</sup>
	COPERNICUS 試験 <sup>c)</sup>	GALILEO 試験			
評価例数	74	68	218	595	613
10 mmHg 以上の眼圧上昇	10 (13.5)	5 (7.4)	15 (6.9)	19 (3.2)	7 (1.1)
眼圧が 21 mmHg を超える	18 (24.3)	9 (13.2)	36 (16.5)	81 (13.6)	62 (10.1)
眼圧が 35 mmHg 以上	5 (6.8)	2 (2.9)	7 (3.2)	18 (3.0)	17 (2.8)

発現例数 (割合 %)

- a) 52 週目のデータベースに基づく集計
- b) VIEW 1 試験 (初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2) 及び VIEW 2 試験 (初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3) 併合
- c) 投与 24 週目からは 4 週以上の間隔で本剤を PRN 投与
- d) COPERNICUS 試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2) 及び GALILEO 試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4) 併合

表 14 CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者における緑内障又は高眼圧症の既往の有無別の本剤投与 52 週目までの眼圧上昇の発現状況  
 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験、安全性解析対象集団)

	緑内障又は高眼圧症の既往有			緑内障又は高眼圧症の既往無		
	シヤム群		本剤群 <sup>b)</sup>	シヤム群		本剤群 <sup>b)</sup>
	COPERNICUS 試験 <sup>a)</sup>	GALILEO 試験		COPERNICUS 試験 <sup>a)</sup>	GALILEO 試験	
評価例数	23	10	26	51	58	192
10 mmHg 以上の眼圧上昇	2 (8.7)	2 (20.0)	5 (19.2)	8 (15.7)	3 (5.2)	10 (5.2)
眼圧が 21 mmHg を超える	4 (17.4)	3 (30.0)	8 (30.8)	14 (27.5)	6 (10.3)	28 (14.6)
眼圧が 35 mmHg 以上	1 (4.3)	1 (10.0)	3 (11.5)	4 (7.8)	1 (1.7)	4 (2.1)

発現例数 (割合 %)、52 週目のデータベースに基づく集計

- a) 投与 24 週目からは 4 週以上の間隔で本剤を PRN 投与
- b) COPERNICUS 試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2) 及び GALILEO 試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4) 併合

## 2) 汎網膜光凝固との併用時の安全性について

機構は、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験) において PRP の実施が可能であったことから、本剤投与と PRP を併用したときの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、CRVO の治療対象となる病態のうち、黄斑浮腫に対して本剤投与が、眼内新生血管に対して PRP が実施される可能性が想定され (「(1) 国際共同試験成績に基づく評価について、1) 内因性及び外因性の民族的要因について」の項参照)、PRP と本剤が併用される可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験のうち、GALILEO 試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4) の 2 例において本剤投与時に PRP が実施されたが、認められた有害事象は眼痛・虹彩血管新生、眼圧上昇・虹彩血管新生 各 1 例 (いずれも軽度又は中等度) であり、本剤投与と PRP の併用により特に臨床問題となる事象は認められていないことを説明した。

機構は、本剤による有害事象の発現状況及び発現した事象に疾患による大きな差異はなく、CRVO に伴う黄斑浮腫に対する本剤の安全性について、滲出型 AMD を明らかに上回るリスクは示唆されていないと考える。しかしながら、臨床試験における検討は限られることから、VEGF 阻害作用及び眼圧上昇に関連する事象を含む CRVO に伴う黄斑浮腫患者における有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また、本剤投与時の PRP との併用については、臨床試験で併用された症例において安全性上問題となる事象は認められていないが、臨床試験において検討された患者は少数であることから、併用時の安全性については、製造販売後調査においてさらに検討することが必要と考える。

#### (4) 用法・用量について

##### 1) 用量について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）では、1 用量のみの検討しか行われていないことから、当該試験における用量の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅱ相試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-1: 508 試験）及び第Ⅲ相試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-5: VIEW 1 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6: VIEW 2 試験）の結果より、滲出型 AMD 患者では本剤 0.5 mg または 2 mg を 4 週ごとに投与したときの有効性に大きな差は認められなかったものの、2 mg は 0.5 mg と比較して効果の持続性があると考えられたこと、用量間で安全性に大きな違いは認められなかったことから、2 mg が滲出型 AMD 患者における推奨用量とされている。滲出型 AMD 患者及び CRVO 患者ともに、視力低下に至る過程に VEGF が関与しており、CRVO 患者と滲出型 AMD 患者の房水中 VEGF 濃度は、同等又は CRVO 患者で高いことが報告されている（Campochiaro PA et al, *Ophthalmology*, 116: 2158-2164, 2009、Funk M et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 1025-1032, 2009、Funk M et al, *Ophthalmology*, 116: 2393-2399, 2009）。また、CRVO 患者を対象とした他の抗 VEGF 薬（ペガブタニブナトリウム、ラニビズマブ（遺伝子組換え）等）に関する臨床研究において、AMD と同用量を用いたときの有効性及び安全性が示されている（Csaky KG, *Retina Today*, Mar/Apr: 67-69, 2008、Pieramici DJ et al, *Ophthalmology*, 115: e47-54, 2008、Iturralde D et al, *Retina*, 26: 279-284, 2006、Kriechbaum K et al, *Br J Ophthalmol*, 92: 518-522, 2008）。以上を踏まえ、本剤についても CRVO に伴う黄斑浮腫に対する推奨用量を滲出型 AMD と同量とすることに問題はないと考えた。

その上で、本剤の用量を 2 mg として実施した第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）において、CRVO に伴う黄斑浮腫に対する有効性及び安全性は確認されたことから、CRVO に伴う黄斑浮腫に対する本剤の推奨用量を 2 mg とすることは妥当と考える。

##### 2) 用法について

機構は、本剤の用法の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）における用法の設定根拠及びその結果を踏まえた本剤の用法の適切性について、以下のように説明した。

CRVO に伴う黄斑浮腫は、網膜静脈の閉塞を契機に急速に発症する急性虚血性疾患であり、疾患の活動性は発症後早期に最も高いと考えられることから、本剤投与初期に十分な頻度で本剤を投与する必要があると考えられる。また、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に 4 週ごとに 3 回ラニビズマブ（遺伝子組換え）0.3 mg または 0.5 mg を投与し、その後は 3 カ月ごとの来院による PRN 投与に切り替えた試験（Pieramici DJ et al, *Ophthalmology*, 115: e47-54, 2008）、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に 4 週ごとに 3 回ラニビズマブ（遺伝子組換え）0.3 mg または 0.5 mg を投与し、その後はベバシズマブ（遺伝子組換え）又はトリアムシノロンアセトニドの PRN 投与<sup>23)</sup>に切り替えた試験（Campochiaro PA et al, *Mol Ther*, 16:

<sup>23)</sup> 来院間隔は不明

791-799, 2008) 等において、抗 VEGF 薬の 4 週ごとの連続 3 回の投与により視力及び CRT の改善が得られたものの、その後 PRN 投与に切り替えて投与間隔が延長した場合には、黄斑浮腫が高頻度で再発することが示唆されている。したがって、4 週ごとの投与は 3 カ月を超えて継続することが適切と考え、第Ⅲ相試験における本剤の用法を、投与開始初期は本剤を 4 週ごとに 6 回投与、以後は PRN 投与と設定した。

その結果、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験) の本剤群における BCVA スコアは、本剤投与開始初期に急速な改善を示し、その後は概ね一定に維持された (図 1 及び図 2)。第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験) の本剤群のうち、投与開始初期 (4、8 又は 12 週目) に BCVA スコアが 10 文字以上改善した患者は COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験でそれぞれ 114 例中 82 例 (71.9%) 及び 103 例中 78 例 (75.7%) であった。これらの患者において、「BCVA スコアのベースラインからの 10 文字以上の改善が連続 3 回にわたって維持され、前後の月の BCVA スコアの変化量がその中央月の BCVA スコアの変化量の  $\pm 30\%$  以内に保たれた」場合を「視力の改善が一定に維持された」状態と定義したとき、投与開始後に「視力の改善が一定に維持された」と判断された時期別の BCVA スコアは表 15 のとおりであった。判断された時期は患者ごとに異なっていたが、投与開始初期に「視力の改善が一定に維持された」と判断された時期により、最初の PRN 投与までの期間及び BCVA スコアのベースラインからの変化量が大きく異なる傾向は認められなかった。また、BCVA スコアのベースラインからの変化量は、「視力の改善が一定に維持された」と判断された時期によらず、判断された時期と 24 週目で大きな差はなかった。したがって、本剤の投与により急速に改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は、患者ごとに異なると考えられる。

表 15 投与開始初期に BCVA スコアがベースラインから 10 文字以上改善した本剤群の患者における、BCVA スコア視力が維持されたと判断された時期別の BCVA スコア (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験、FAS)

BCVA スコアが 10 文字以上改善した後、一定に維持されたと判断された時期	12 週目	16 週目	20 週目	24 週目	維持されたと判断されず	
COPERNICUS 試験 (投与初期に BCVA スコアが 10 文字以上改善: 82 例)						
例数 (割合 %)	41 (50.0)	18 (22.0)	6 (7.3)	6 (7.3)	11 (13.4)	
最初の PRN 投与までの期間 (日) (例数)	210.4 $\pm$ 37.4 (37)	225.9 $\pm$ 25.1 (17)	219.6 $\pm$ 46.5 (5)	195.6 $\pm$ 33.1 (5)	197.6 $\pm$ 32.8 (10)	
BCVA スコア	ベースライン	50.4 $\pm$ 13.1	46.8 $\pm$ 14.4	39.7 $\pm$ 7.9	50.3 $\pm$ 16.8	53.6 $\pm$ 9.4
	判断された時点	75.8 $\pm$ 9.0	70.3 $\pm$ 9.0	64.7 $\pm$ 7.5	71.0 $\pm$ 18.2	-
	24 週目	74.0 $\pm$ 11.3	70.3 $\pm$ 9.2	66.8 $\pm$ 8.9	70.7 $\pm$ 16.6	63.9 $\pm$ 16.5
BCVA スコアのベースラインからの変化量	判断された時点	25.3 $\pm$ 10.3	23.6 $\pm$ 9.2	25.0 $\pm$ 11.7	20.7 $\pm$ 7.0	-
	24 週目	23.6 $\pm$ 10.0	23.5 $\pm$ 9.8	27.2 $\pm$ 13.0	20.3 $\pm$ 5.9	10.3 $\pm$ 9.0
GALILEO 試験 (投与初期に BCVA スコアが 10 文字以上改善: 78 例)						
例数 (割合 %)	44 (56.4)	18 (23.1)	6 (7.7)	3 (3.8)	7 (9.0)	
最初の PRN 投与までの期間 (日) (例数)	222.1 $\pm$ 38.6 (32)	216.7 $\pm$ 36.2 (15)	206.3 $\pm$ 34.0 (6)	215.0 $\pm$ 63.6 (2)	201.2 $\pm$ 27.3 (6)	
BCVA スコア	ベースライン	53.8 $\pm$ 14.5	54.9 $\pm$ 15.9	43.2 $\pm$ 16.8	50.7 $\pm$ 23.0	54.1 $\pm$ 15.7
	判断された時点	75.5 $\pm$ 12.5	76.4 $\pm$ 11.6	66.0 $\pm$ 15.5	68.7 $\pm$ 19.6	-
	24 週目	76.1 $\pm$ 15.2	78.1 $\pm$ 12.2	65.7 $\pm$ 15.1	67.7 $\pm$ 21.7	64.7 $\pm$ 20.2
BCVA スコアのベースラインからの変化量	判断された時点	21.6 $\pm$ 8.9	21.6 $\pm$ 8.3	22.8 $\pm$ 7.8	18.0 $\pm$ 5.3	-
	24 週目	22.2 $\pm$ 12.8	23.2 $\pm$ 9.4	22.5 $\pm$ 9.3	17.0 $\pm$ 6.6	10.6 $\pm$ 9.7

平均値  $\pm$  標準偏差

また、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2: COPERNICUS 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3、5.3.5.1.4: GALILEO 試験) における投与 24 週目までの完了例のうち、投与回数が 6 回未満であった患者がそれぞれ 9 例及び 5 例存在し、そのうち 6 例及び 2 例は投与 24 週目に 15 文字以上の視力改善を示し

たことから、投与開始初期の4週ごとの投与を6回未満とし、その後投与間隔を延長しても、本剤の有効性が維持される患者が存在する可能性が示唆された。

以上を踏まえると、本剤の投与開始初期には4週間に1回の投与を継続することが推奨されるが、4週ごとに投与を行う回数是一律連続6回と規定するのではなく、疾患の活動性、黄斑浮腫のコントロール状況を考慮した上で、視力等に基づき本剤の安定した有効性が認められるか評価を行い、患者ごとに判断することが適切と考えた。

機構は、本剤の用量及び用法について、以下のように考える。

用量については、CRVOに伴う黄斑浮腫と滲出型AMDは異なる疾患であり、本来であれば疾患ごとに本剤の推奨用量を検討することが望ましいと考えるが、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）においてCRVOに伴う黄斑浮腫患者における本剤の有効性は示されており、安全性についても特段の問題は認められていないことから、本剤の推奨用量を滲出型AMDと同様に2mgと設定することに大きな問題はないと考える。

用法については、実施された第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS 試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO 試験）では投与開始初期に4週ごとに連続6回本剤を投与すると設定されていたが、一部の症例では4週ごとの投与を6回未満とし、その後の投与間隔を延長しても有効性が期待できる可能性が示唆されたこと、本剤投与後の視力の安定が認められる時期は患者により異なっていたことを踏まえると、申請者が考察しているように、治療開始後4週間ごとに1回の投与が必要な回数は患者ごとに異なる可能性があると考えられる。よって、現時点では推奨される用法として、最低限必要な投与間隔を規定した上で、患者ごとに視力等に基づく有効性評価を行い、その結果等を踏まえて本剤投与の可否を判断することが必要である旨、及び視力が安定するまでは4週ごとに1回の投与が望ましい旨を注意喚起することが重要と考える。また、本剤による治療における投与の必要性の判断の参考とするために、申請者が臨床試験において行った検討内容、本剤投与の基準等を適切に臨床現場に情報提供することが必要と考える。最終的な用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する注意喚起の内容については、専門協議においてさらに検討したいと考える。

#### (5) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、CRVOに伴う黄斑浮腫の治療における本剤の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

近年、海外において、CRVOに伴う黄斑浮腫に対してラニズマブ（遺伝子組換え）硝子体内投与、デキサメタゾン硝子体内インプラント及びトリアムシノロンアセトニド硝子体内投与が新たな選択肢となりつつあるが、硝子体手術等の他の治療法を含めたそれぞれのリスクベネフィット及び臨床的位置づけについては更なる検討が必要とされている（Channa R et al, *Clin Ophthalmol*, 5: 705-713, 2011、London NJS et al, *Curr Opin Ophthalmol*, 22: 159-165, 2011、Hahn P et al, *Curr Opin Ophthalmol*, 23: 175-181, 2012）。しかしながら、ステロイド剤による白内障及び眼圧上昇のリスクを考慮すると、欧米では抗VEGF療法が第一選択として推奨されつつある（Channa R et al, *Clin Ophthalmol*, 5: 705-713, 2011、Hahn P et al, *Curr Opin Ophthalmol*, 23: 175-181, 2012）。一方、本邦においては、CRVOに伴う黄斑浮腫に対するこれらの

治療法は承認されておらず<sup>24)</sup>、現時点で有用性が確立された治療法はない。このような状況の下、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に実施した第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.24: COPERNICUS試験、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.25: GALILEO試験）において、主要評価項目である24週目におけるBCVAスコアがベースラインから15文字以上改善した症例の割合について、本剤群のシヤム群に対する優越性が検証され、また得られた有意な視力の改善は必要に応じて継続的に本剤を投与することにより維持されることが示された。したがって、本剤はCRVOに伴う黄斑浮腫の第一選択薬になり得ると考える。

機構は、現時点で本邦においてラニビズマブ（遺伝子組換え）以外に、CRVOに伴う黄斑浮腫に対して承認を取得している薬剤がなく、本剤の硝子体内投与により、シヤム投与と比較し有意な視力の改善が認められていることを踏まえると、本剤はCRVOに伴う黄斑浮腫の治療の新たな選択肢となり得ると考える。

#### **(6) 製造販売後の検討事項について**

機構は、製造販売後調査において、患者背景が有効性に及ぼす影響、VEGF阻害作用に関連する有害事象及び眼圧上昇に関連する有害事象等の発現状況、PRP併用時の安全性等について検討する必要があると考える。

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

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守、選択基準を満たしていない被験者の組入れ）等が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部等をモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### **Ⅳ. 総合評価**

提出された資料から、本剤の網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion: CRVO）に伴う黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、CRVOに伴う黄斑浮腫に対して新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する注意喚起の内容については、専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したいと考える。また、患者背景が有効性に及ぼす影響、VEGF阻

<sup>24)</sup> 本申請時点では、CRVOに伴う黄斑浮腫に対し承認されている薬剤はなかったが、2013年8月に、ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL（一般名：ラニビズマブ（遺伝子組換え））が、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」の効能・効果で承認されている。



害作用に関連する有害事象及び眼圧上昇に関連する有害事象等の発現状況、汎網膜光凝固術（panretinal photocoagulation: PRP）併用時の安全性等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 10 月 7 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	① アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL ② アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL
[一 般 名]	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 26 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、以下の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 用法・用量について

専門協議では、本剤投与開始後の視力の安定が認められる時期は患者により異なると考えられることから、網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫に対する用法・用量として、1 回あたりの用量はアフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg であること及び推奨される最小投与間隔を設定すること、その上で、本剤投与の必要性は患者ごとの視力等に基づく有効性評価の結果等を踏まえて判断する必要がある旨、及び視力が安定するまでは 1 カ月ごとの投与が望ましい旨を注意喚起することが適切とする機構の考え (「審査報告 (1)」、2. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (4) 用法・用量について」の項参照) は支持された。その上で専門委員からは、「視力が安定するまでは 1 カ月ごとの投与が望ましい」と注意喚起することに問題はないが、本剤の有効性に影響を与える因子は必ずしも明らかになっておらず、不必要な投与を可能な限り避けるため、投与の必要性を患者ごとに慎重に判断することが必要との意見が出された。

以上を踏まえ機構は、CRVO に伴う黄斑浮腫に対する用法・用量を修正するとともに、添付文書 (案) における用法・用量に関連する使用上の注意等を整備するよう申請者に求めた。

申請者は、CRVO に伴う黄斑浮腫に対する用法・用量を「アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。」とするとともに、添付文書 (案) の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項について、既承認の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する注意喚起と併せて以下のように整備することを説明した。また申請者は、本剤投与の必要性を判断する参考とするために、臨床試験における本剤投与の基準等についても添付文書 (案) に記載し、医療現場に情報提供することを説明した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

[網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]

- (1) 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

[全効能共通]

- (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、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) 臨床試験では、両眼治療について体系的な評価は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

機構は、以上について了承した。

## (2) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表16に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること並びに表17に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 眼内炎</li> <li>● 眼圧上昇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 外傷性白内障</li> <li>● 動脈血栓塞栓事象</li> <li>● 胚・胎児毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 汎網膜光凝固術との併用</li> </ul>
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用実態下における有効性</li> </ul>		

表17 医薬品リスク管理計画（案）における本適応に係る追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 市販直後調査</li> <li>● 特定使用成績調査（300例）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 市販直後調査による情報提供</li> </ul>

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、表18に示す特定使用成績調査を実施することを説明し、機構はこれを了承した。

表18 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象として、使用実態下において、安全性及び有効性に関する情報を収集・評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者
観察期間	2年間
予定症例数	300例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者背景（年齢、視力、網膜灌流状態、CRVOの発症から本剤投与開始までの期間）</li> <li>● 本剤の投与状況</li> <li>● 併用薬・併用療法の実施状況</li> <li>● 有害事象発現状況（投与手技に起因する有害事象を含む）</li> <li>● 視力及び中心網膜厚に対する有効性</li> </ul>

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果は申請時のとおり「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とすることに問題はなく、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の効能・効果に係る再審査期間の残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果]                    中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性  
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(下線部今回追加)

[用法・用量]                    中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

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

(下線部今回追加)