

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 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40mg/mL、同硝子体内注射用キ
ット40mg/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 25 年 11 月 28 日

[審議結果]

平成 26 年 9 月 4 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。

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 26 年 7 月 22 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 25 年 11 月 28 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
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 26 年 7 月 22 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 25 年 11 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の病的近視における脈絡膜新生血管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、眼局所及び全身性の有害事象発現状況等については、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
 病的近視における脈絡膜新生血管

(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、病的近視における脈絡膜新生血管
 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 26 年 6 月 11 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 25 年 11 月 28 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 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 <u>病的近視における脈絡膜新生血管</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
[申請時用法・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。 <u>病的近視における脈絡膜新生血管</u> <u>アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。</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については、病的近視における脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: 以下、「CNV」) に血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: 以下、「VEGF」) の関与が示唆されており (Nguyen QD et al, *Br J Ophthalmol*, 89: 1368-1370, 2005)、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 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 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

病的近視（pathologic myopia: 以下、「PM」）では、眼軸長が過度に延長し、病理組織学的変化（網膜色素上皮の菲薄化及び欠損、ブルッフ膜の断裂、脈絡膜新生血管、網膜下出血、網脈絡膜萎縮等）が認められる。PM における脈絡膜新生血管（以下、「CNV」）は、眼球の過度な伸展に伴うブルッフ膜の機械的な断裂により発症し（Green RW, In Spencer Wh (Ed). *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook* (4th Ed). 4th edn. Vol. 2 *WB Saunders*. Philadelphia, 1996）、眼球伸展に伴う脈絡毛細管板及び脈絡膜血管の菲薄化や脱落などによって生じる脈絡膜血流変化が血管新生を促進することが示唆されている（Dimitrova G et al, *Br J Ophthalmol*, 86: 771-773, 2002）。PM における CNV は、再発を繰り返しながら徐々に活動性が低下し、多くの患者において CNV 病変は網膜色素上皮による囲い込みを伴い、色素沈着を呈するフックス斑と呼ばれる病態になる（瘢痕期）と同時に、CNV の周囲に徐々に網脈絡膜萎縮が発症し（萎縮期）、経時的に拡大することにより、長期的な視力予後が不良となる（大野京子ら、*あたらしい眼科*, 29: 1209-1215, 2012、生野恭司ら、*あたらしい眼科*, 28: 197-203, 2012）。

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融合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・効果で承認されており、2013 年 11 月に「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」の効能・効果が追加承認されている。PM における CNV については、本邦において、20 年 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、PM における CNV に対する本剤の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。なお、2014 年 4 月現在、本剤の PM における CNV に

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、病的近視（以下、「PM」）における脈絡膜新生血管（以下、「CNV」）を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: MYRROR 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（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（5.3.5.1.1: MYRROR 試験）

PM における CNV を有する日本人及び外国人（アジア人）患者を対象に、本剤 2 mg を片眼に硝子体内投与し、その後 48 週目までは 4 週ごとに評価を行い必要に応じて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日本人患者8例における初回投与から投与28日目まで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（アジア人）患者における初回投与4週目の結合型本薬濃度は表2のとおりであり、日本人及び他のアジア人で大きな差はないと判断されている。なお申請者は、本剤2mg硝子体内投与時の薬物動態パラメータは、中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性（以下、「滲出型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）及び網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion: 以下、「CRVO」）に伴う黄斑浮腫を有する患者（CRVOに伴う黄斑浮腫の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請時（以下、「一変承認申請時」）添付資料5.3.5.1.3: GALILEO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 日本人PM患者に本剤2mgを単回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（5.3.5.1.1: MYRROR試験）

測定対象	評価例数 ^{a)}	t _{max} (day) ^{b)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-tlast} (ng·day/mL)
遊離型	1	3.93	27.30	155
結合型	5	13.9 (6.95, 14.0)	124 (18.7)	2680 (22.5)

平均値（変動係数）、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が評価対象

b) 中央値（最小値、最大値）

表2 日本人及び外国人（アジア人）PM患者に本剤2mgを硝子体内投与したときの
投与4週後の血漿中結合型本薬濃度（5.3.5.1.1: MYRROR試験）

	評価例数	投与4週後の血漿中結合型濃度 (ng/mL)
全集団	89	104 ± 29.8
日本人集団	67	105 ± 28.4
外国人集団	22	99.7 ± 33.9

平均値 ± 標準偏差

<審査の概略>

機構は、本剤をPMにおけるCNV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、滲出型AMD患者及びCRVOに伴う黄斑浮腫を有する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、PMにおけるCNVを有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR試験）の成績が提出された。有効性評価項目である最高矯正視力（best corrected visual acuity: 以下、「BCVA」）スコアは、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。なお、有害事象について、特に記載がない限り、眼における有害事象は治験対象眼における有害事象を示し、記載のない投与群は発現例数が0例であることを示す。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

PM における CNV を有する日本人及び外国人患者 (目標症例数 120 例 [うち日本人 88 例]、本剤群 90 例、シヤム群 30 例)^{1) 2)} 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³⁾ 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、本剤群では、本剤 2 mg を硝子体内投与後、再投与基準⁴⁾ に基づき本剤投与の必要性を 4 週ごとに評価して本剤 2 mg の硝子体内投与又はシヤム投与をすると設定された。シヤム群では、20 週目まで 4 週間に 1 回シヤム投与、24 週目に本剤 2 mg を硝子体内投与し、その後は 28 週目から再投与基準⁴⁾ に基づき本剤投与の必要性を 4 週ごとに評価して本剤 2 mg の硝子体内投与又はシヤム投与をすると設定された。観察期間は 48 週間と設定された。

無作為化された 122 例 (シヤム群 31 例、本剤群 91 例 [うち日本人: シヤム群 23 例、本剤群 67 例]) 全例が安全性解析対象集団、有効性評価が行われなかった 1 例を除外した 121 例 (シヤム群 31 例、本剤群 90 例 [うち日本人: シヤム群 23 例、本剤群 67 例]) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) であり、有効性解析対象集団であった。24 週目まで及び 25 週目から 48 週目までの中止例はそれぞれ 14 例 (シヤム群 6 例、本剤群 8 例) 及び 6 例 (シヤム群 1 例、本剤群 5 例) であった。24 週目までの主な中止理由は有害事象 5 例 (シヤム群 2 例、本剤群 3 例)、同意撤回 4 例 (シヤム群 1 例、本剤群 3 例) 等であった。

安全性解析対象集団における観察期間 (48 週間) 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 3.0 ± 2.2 (0-6) 回、本剤群 4.2 ± 3.1 (1-12) 回であった。

主要評価項目である FAS における 24 週目の BCVA スコアのベースラインからの変化量^{5) 6)} は表 3 のとおりであり、シヤム群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた (p<0.0001、投与群及び国 (日本/その他の国) を固定効果とし、ベースライン BCVA スコアを共変量とした共分散分析)。また、投与 48 週目までの BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであった。

表 3 24 週目における BCVA スコアのベースラインからの変化量
(5.3.5.1.1: MYRROR 試験、FAS、LOCF)

	評価例数	ベースライン	変化量	シヤム群との比較 ^{a)}	
				群間差 [95%信頼区間]	p 値
シヤム群	31	56.6 ± 8.9	-2.0 ± 9.7	-	-
本剤群	90	56.4 ± 9.8	12.1 ± 8.3	14.1 [10.8, 17.4]	<0.0001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び国 (日本/その他の国) を固定効果とし、ベースライン BCVA スコアを共変量とした共分散分析

1) 主な選択基準

- ・ 18 歳以上の男女
- ・ 眼軸長 26.5mm 以上、又は -6 dpt 以上の近視の患者
- ・ 蛍光眼底造影 (FA) 上の蛍光漏出で定義する病的近視に伴う活動性の中心窩下又は傍中心窩 (中心窩から 1~199 μm 以内) の CNV がみられる患者
- ・ 治験対象眼における BCVA スコアが 73~35 (20/40~20/200) の患者

2) 日本、香港、シンガポール、韓国及び台湾の 5 カ国 20 施設により実施された。

3) 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つけ、注射以外は同じ処置を行う。

4) 再投与基準は、以下の基準のうち 1 項目以上を満たした場合と設定された。

- ・ BCVA スコアが前回の検査から 5 文字以上の視力低下
- ・ 中心網膜厚が前回の検査よりも 50 μm 超増加
- ・ 新規又は遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剥離
- ・ 新規又は遷延性の CNV 又は出血
- ・ 治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

5) 24 週目の BCVA スコアが欠測であった場合は、欠測値を LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完された。

6) 承認申請資料では「平均変化量」と記載されているが、当該評価項目は各被験者の変化量の平均値として算出されているため、本報告書では「変化量」と記載する。

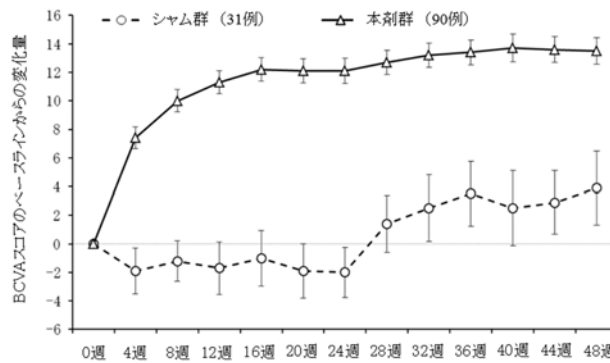


図1 48週目までのBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移
(平均値 ± 標準誤差、5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR 試験、FAS、Last Observation Carried Forward (LOCF))

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁷⁾ は、シャム群で58.1%（18/31例）、本剤群で70.3%（64/91例）〔うち日本人: シャム群65.2%（15/23例）、本剤群73.1%（49/67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、本剤群で7例（黄斑円孔2例、特発性血小板減少性紫斑病、脈絡膜血管新生、モラクセラ菌性肺炎、脳出血、うつ病各1例、脈絡膜血管新生以外は日本人）に認められ、このうち黄斑円孔1例について、治験薬、並びに注射手技及び治験手順との関連性があると判断されている。中止に至った有害事象は、シャム群1例（膿痂疹、日本人）、本剤群4例（特発性血小板減少性紫斑病、肝機能異常、脳出血・高血圧、脈絡膜血管新生、各1例、脈絡膜血管新生以外は日本人）に認められ、いずれも治験薬、並びに注射手技及び治験手順との関連性はないと判断されている。

治験薬との関連性がある有害事象（臨床検査値異常を含む）⁷⁾ は、シャム群で6.5%（2/31例）、本剤群で9.9%（9/91例）〔うち日本人: シャム群4.3%（1/23例）、本剤群7.5%（5/67例）〕に認められ、主な事象は眼痛（シャム群1例、本剤群4例）、眼充血（本剤群2例）、高血圧（本剤群2例）等であった。

バイタルサイン（血圧、体温及び脈拍数）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、シャム群では血圧上昇1例、本剤群では高血圧4例、第一度房室ブロック、脚ブロック、動悸及び低血圧各1例であり、シャム群における血圧上昇1例及び本剤群における高血圧2例は治験薬との関連性があると判断されている。

抗アフリベルセプト抗体について、試験治療下において陽性反応を示した被験者は認められなかった。

以上より申請者は、PMにおけるCNVを有する患者に対する本剤の有効性が検証され、当該患者において临床上問題となる新たな有害事象の発現は認められていないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 国際共同試験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、PMにおけるCNV患者を対象とした検証的試験であるMYRROR試験は日本を含むアジア地域における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、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすと考えられる民族的要因について、以下のように説明した。

- ・ 本剤は代謝に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、

⁷⁾ MedDRA ver. 16.0

薬物動態学的要因による民族差が影響する可能性は低い。

- PMにおけるCNVの形成には眼球の過度な進展に伴うブルッフ膜の断裂によるLacquer crackの形成、脈絡膜の菲薄化、脈絡膜循環の遅延等が関連し(Silva R, *Ophthalmologica*, 228: 197-213, 2012)、VEGFが中心的役割を果たすと考えられており(Chan WM et al, *Retina*, 28: 1308-1313, 2008)、PMにおけるCNVの病態に民族差はないと考えられる。
 - PMにおけるCNVを有する患者の視力の自然経過について、ベースライン評価時に比べ視力が低下する患者及び視力が改善する患者の割合は、日本ではそれぞれ40~85%及び4~21%(Kojima A et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244: 1474-1479, 2006、Yoshida T et al, *Ophthalmology*, 109: 712-719, 2002)、欧米ではそれぞれ36~77%及び0~23%(Tabandeh H et al, *Ophthalmology*, 106: 2063-2067, 1999、Bottoni F et al, *Int Ophthalmol*, 24: 249-255, 2001、Secrétan M et al., *Eur J Ophthalmol*, 7: 307-316, 1997)と報告されており、日本と欧米での自然経過には差異がないと考えられる。
 - PMにおけるCNVの国際的に統一された診断基準は存在しないが、屈折度、眼軸長及び病的眼底所見に基づく定義(Neelam K et al, *Prog Retin Eye Res*, 31: 495-525, 2012)が広く用いられており、MYRROR試験では当該定義を用いた。
 - PMにおけるCNVの治療薬として、欧米及び日本以外のアジア諸国では光線力学療法(以下、「PDT」)に用いるベルテポルフィンが承認されているが、国際的な治療指針はなく、MYRROR試験の実施時点で国内外においてPMにおけるCNVの確立された治療法は存在しなかった。
- 以上より、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はないと考える。

2) アジア国際共同試験における日本人集団と外国人集団の有効性及び安全性の異同について

機構は、MYRROR試験における日本人集団と外国人集団との本剤の有効性及び安全性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、MYRROR試験における患者背景は表4のとおりであり、年齢、ベースラインの中心網膜厚、CNV病変サイズ及び蛍光眼底血管造影(以下、「FA」)による漏出面積は、外国人集団と比較して日本人集団で大きい傾向が認められたが、これらの因子は本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える(「(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照)。

表4 各集団の患者背景(5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR試験、FAS)

	全集団		日本人集団		外国人集団		
	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	31	90	23	67	8	23	
年齢(歳)	57.5±12.1	58.5±13.7	59.1±10.6	59.8±13.5	52.8±15.5	54.5±14.1	
性別 ^{a)}	男性	4(12.9)	25(27.8)	2(8.7)	17(25.4)	2(25.0)	8(34.8)
	女性	27(87.1)	65(72.2)	21(91.3)	50(74.6)	6(75.0)	15(65.2)
罹病期間 ^{b)} (月)	0.97 (0.2, 93.3)	0.98 (0.2, 88.9)	0.77 (0.2, 17.5)	1.10 (0.2, 88.9)	1.80 (0.7, 93.3)	0.77 (0.2, 29.8)	
ベースラインBCVAスコア	56.6±8.9	56.4±9.8	56.5±8.4	57.3±9.6	56.9±10.7	53.9±10.2	
中心網膜厚(μm)	354.2±107.2	349.7±91.3	372.4±97.7	357.4±94.6	301.8±122.5	327.2±78.5	
CNV病変の位置 ^{a)}	中心窩下	20(64.5)	54(60.0)	16(69.6)	38(56.7)	4(50.0)	16(69.6)
	傍中心窩	11(35.5)	35(38.9)	7(30.4)	28(41.8)	4(50.0)	7(30.4)
	中心窩外	0	1(1.1)	0	1(1.5)	0	0
CNV病変サイズ(DA)	0.3334±0.3413	0.4086±0.5028	0.3463±0.3778	0.4387±0.5415	0.2965±0.2202	0.3209±0.3636	
眼軸長(mm)	28.610±1.696	28.791±1.524	28.250±1.560	28.863±1.415	29.645±1.740	28.582±1.823	
屈折度(dpt)	-8.161±6.138	-8.064±5.563	-7.196±5.620	-8.463±5.599	-10.938±7.096	-6.902±5.411	
FAによる漏出面積(DA)	0.6867±0.5563	0.7005±0.6830	0.7145±0.5858	0.7657±0.7375	0.6066±0.4875	0.5107±0.4529	

平均値±標準偏差、a) 該当例数(割合%)、b) 中央値(最小値, 最大値)

次に、MYRROR試験の主要評価項目である24週目におけるBCVAスコアのベースラインからの変化

量及び副次評価項目である 24 週目における BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した被験者の割合 (表 5) について、日本人集団及び外国人集団の各群間差に大きな差異は認められなかった。また、MYRROR 試験の日本人集団及び外国人集団における BCVA スコアの推移は図 2 のとおりであり、外国人集団ではシヤム群において 24 週目までの視力が改善する傾向が認められ、自然経過により視力が維持・改善した被験者が比較的多く含まれていたことによると考えられたが、被験者数が少なく、自然経過に影響を及ぼす要因については明らかでない。さらに本剤群における BCVA スコアの推移は日本人集団と外国人集団で大きな違いはなかった。

表 5 24 週目及び 48 週目における BCVA スコアのベースラインからの変化量及び BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した被験者の割合 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR 試験、FAS、LOCF)

		全集団		日本人集団		外国人集団		
		シヤム群 ^{d)}	本剤群	シヤム群 ^{d)}	本剤群	シヤム群 ^{d)}	本剤群	
評価例数		31	90	23	67	8	23	
BCVA スコア	ベースライン ^{a)}	56.6 ± 8.9	56.4 ± 9.8	56.5 ± 8.4	57.3 ± 9.6	56.9 ± 10.7	53.9 ± 10.2	
	変化量 ^{a)}	24 週目	-2.0 ± 9.7	12.1 ± 8.3	-3.7 ± 10.1	10.9 ± 8.0	2.8 ± 6.7	15.6 ± 8.1
		48 週目	3.9 ± 14.3	13.5 ± 8.8	2.3 ± 15.3	12.6 ± 8.8	8.6 ± 10.8	16.0 ± 8.6
	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	24 週目	14.1	[10.8, 17.4]	14.8	[10.8, 18.8]	11.8	[5.8, 17.9]
48 週目		9.5	[5.4, 13.7]	10.6	[5.7, 15.6]	6.9	[-0.9, 14.7]	
ベースラインから 15 文字以上改善した被験者の割合	割合% (例数)	24 週目	9.7 (3)	38.9 (35)	8.7 (2)	35.8 (24)	12.5 (1)	47.8 (11)
		48 週目	29.0 (9)	50.0 (45)	21.7 (5)	47.8 (32)	50.0 (4)	56.5 (13)
	群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	24 週目	29.2	[14.4, 44.0]	27.1	[10.6, 43.6]	35.3	[3.1, 67.5]
		48 週目	21.0	[1.9, 40.1]	26.0	[5.0, 47.1]	6.5	[-35.9, 49.0]

- a) 平均値 ± 標準偏差
b) 投与群及び国 (日本/その他の国) を固定効果とし、ベースライン BCVA スコアを共変量とした共分散分析
c) 国 (日本/その他の国) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 型の重みを用いて算出
d) 24 週目に本剤 2mg を投与し、28 週目から 4 週以上の間隔で本剤 2 mg を再投与基準に基づき必要に応じて投与

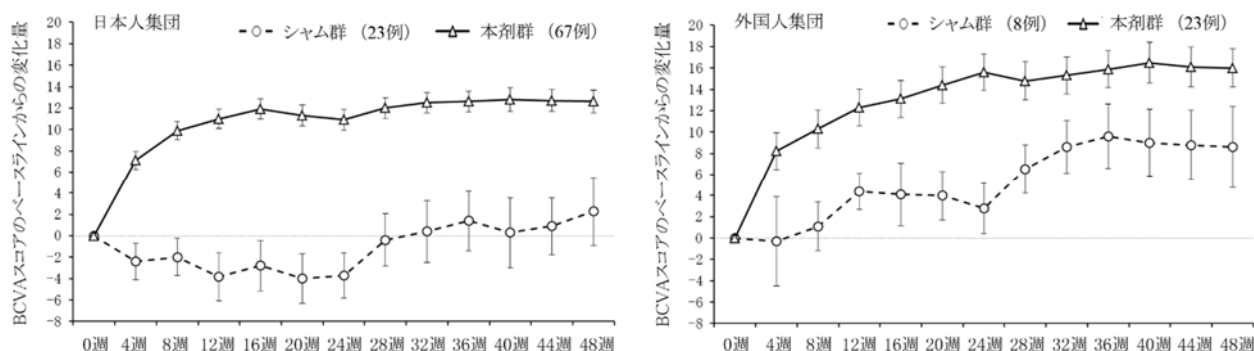


図 2 日本人集団及び外国人集団における 48 週目までの BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準誤差、5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR 試験、FAS、LOCF)

また、MYRROR 試験における 24 週目まで及び 48 週目までの有害事象の発現割合 (表 6) について、外国人集団の評価例数が少ないため、厳密な比較は困難であるが、日本人集団におけるすべての有害事象及び眼以外の有害事象の発現割合は外国人集団と比較して高い傾向が認められ、これは日本人集団で鼻咽頭炎の発現割合が高かったことに起因すると考えられた。しかしながら、その他の有害事象の種類及び発現状況に特に異なる傾向はなく、日本人及び外国人集団における本剤の安全性プロファイルには大きな差異はないと考える。また、MYRROR 試験における 48 週目までの有害事象の発現割合 (表 6) は、24 週目までの発現割合と比較して高い傾向が認められたが、48 週目で特定の有害事象の発現割合が著しく高くなることはなく、本剤の投与期間は安全性プロファイルに大きな影響を及ぼさないと考える。

表 6 有害事象の発現状況 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR 試験、安全性解析対象集団)

		24 週目まで		48 週目まで		
		シヤム群	本剤群	シヤム群 ^{a)}	本剤群	
評価例数	全集団	31	91	31	91	
	日本人集団	23	67	23	67	
	外国人集団	8	24	8	24	
すべての有害事象		13 (41.9)	54 (59.3)	18 (58.1)	64 (70.3)	
		10 (43.5)	42 (62.7)	15 (65.2)	49 (73.1)	
		3 (37.5)	12 (50.0)	3 (37.5)	15 (62.5)	
眼の有害事象	治療対象眼	全集団	6 (19.4)	21 (23.1)	11 (35.5)	29 (31.9)
		日本人集団	5 (21.7)	14 (20.9)	8 (34.8)	20 (29.9)
		外国人集団	1 (12.5)	7 (29.2)	3 (37.5)	9 (37.5)
	対側眼	全集団	2 (6.5)	13 (14.3)	5 (16.1)	19 (20.9)
		日本人集団	2 (8.7)	5 (7.5)	3 (13.0)	10 (14.9)
		外国人集団	0	8 (33.3)	2 (25.0)	9 (37.5)
眼以外の有害事象		10 (32.3)	40 (44.0)	12 (38.7)	53 (58.2)	
		8 (34.8)	34 (50.7)	10 (43.5)	44 (65.7)	
		2 (25.0)	6 (25.0)	2 (25.0)	9 (37.5)	
治験薬との関連性がある有害事象		1 (3.2)	8 (8.8)	2 (6.5)	9 (9.9)	
		1 (4.3)	4 (6.0)	1 (4.3)	5 (7.5)	
		0	4 (16.7)	1 (12.5)	4 (16.7)	
注射手技との関連性がある有害事象		4 (12.9)	15 (16.5)	4 (12.9)	18 (19.8)	
		3 (13.0)	9 (13.4)	3 (13.0)	12 (17.9)	
		1 (12.5)	6 (25.0)	1 (12.5)	6 (25.0)	
主な有害事象 ^{b)}	結膜出血	全集団	1 (3.2)	7 (7.7)	1 (3.2)	10 (11.0)
		日本人集団	1 (4.3)	7 (10.4)	1 (4.3)	9 (13.4)
		外国人集団	0	0	0	1 (4.2)
	眼乾燥	全集団	1 (3.2)	6 (6.6)	2 (6.5)	7 (7.7)
		日本人集団	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (1.5)
		外国人集団	0	6 (25.0)	1 (12.5)	6 (25.0)
	眼痛	全集団	1 (3.2)	6 (6.6)	1 (3.2)	7 (7.7)
		日本人集団	0	1 (1.5)	0	2 (3.0)
		外国人集団	1 (12.5)	5 (20.8)	1 (12.5)	5 (20.8)
	後囊部混濁	全集団	0	0	3 (9.7)	0
		日本人集団	0	0	3 (13.0)	0
		外国人集団	0	0	0	0
	点状角膜炎	全集団	3 (9.7)	4 (4.4)	4 (12.9)	6 (6.6)
		日本人集団	3 (13.0)	4 (6.0)	4 (17.4)	6 (9.0)
		外国人集団	0	0	0	0
	帯状疱疹	全集団	2 (6.5)	0	2 (6.5)	0
		日本人集団	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
		外国人集団	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0
	鼻咽頭炎	全集団	2 (6.5)	9 (9.9)	3 (9.7)	17 (18.7)
		日本人集団	2 (8.7)	8 (11.9)	2 (8.7)	15 (22.4)
		外国人集団	0	1 (4.2)	1 (12.5)	2 (8.3)
	頭痛	全集団	1 (3.2)	6 (6.6)	1 (3.2)	6 (6.6)
		日本人集団	0	4 (6.0)	0	4 (6.0)
		外国人集団	1 (12.5)	2 (8.3)	1 (12.5)	2 (8.3)

MedDRA ver. 16.0 発現例数 (割合 %)

a) 24 週目に本剤 2mg を投与し、28 週目から 4 週以上の間隔で本剤 2 mg を再投与基準に基づき必要に応じて投与

b) 全集団のいずれかの群で発現割合が 10%以上の事象

機構は、以下の点から、国際共同試験として実施された MYRROR 試験の成績に基づき、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと判断した。

- ・ 眼球の過度な進展に伴うブルッフ膜の断裂を背景に起こりうる病態に民族的な差異はないと考えられること。
- ・ 本剤は硝子体内へ局所投与される薬剤であり、民族的な差異が薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- ・ MYRROR 試験の実施時点において、PM に対する医療環境に国内外で大きな差異があるとは考えに

くいこと。

- ・ 有効性について、MYRROR 試験においては、日本人集団及び外国人集団の有効性について大きな差異はなく、全集団及び日本人集団との一貫性が示されていると考えられること。
- ・ 安全性について、MYRROR 試験における外国人集団と比較して、日本人集団において鼻咽頭炎の発現割合が高い傾向が認められるものの、その他の有害事象の種類及び発現状況が特に異なる傾向はなく、国内外で安全性上大きな問題となる差異はないと考えられること。

(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、PM における CNV を有する患者に対する本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、MYRROR 試験の 24 週目における BCVA スコアのベースラインからの変化量について背景因子別に部分集団解析を行った結果（表 7）を提示し、以下のように説明した。

男性では女性と比較してシャム群における変化量が大きく、BCVA スコアのベースラインからの変化量の群間差が小さい傾向が認められた。その要因は特定できなかったものの、15 文字以上視力改善した被験者の割合は、男性及び女性のそれぞれで、シャム群では 0 (0/4 例) 及び 11.1 (3/27 例) %、本剤群では 40.0 (10/25 例) 及び 38.5 (25/65 例) %、群間差 (95%信頼区間) は 40.0 (20.8, 59.2) 及び 27.4 (10.6, 44.1) %であり、大きな差はなかった。また、性別以外の背景因子（年齢、罹病期間、ベースラインの BCVA スコア、中心網膜厚、CNV 病変の位置、CNV 病変サイズ、眼軸長、屈折度及び FA による漏出面積）と BCVA スコアのベースラインからの変化量の群間差の間に一定の傾向は認められなかった。以上より、患者の背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 7 患者背景別の 24 週目における BCVA スコアのベースラインからの変化量 (5.3.5.1.1: MYRROR 試験、FAS、LOCF)

	シャム群	本剤群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	
性別	男性	7.5 ± 3.7 (4)	12.7 ± 6.8 (25)	4.8 [-2.6, 12.2]
	女性	-3.4 ± 9.5 (27)	11.9 ± 8.8 (65)	15.2 [11.5, 19.0]
年齢	45 歳未満	7.2 ± 7.3 (5)	14.8 ± 6.5 (17)	7.6 [0.2, 14.9]
	45 歳以上 55 歳未満	-1.7 ± 6.4 (7)	13.7 ± 10.4 (16)	13.8 [4.8, 22.7]
	55 歳以上 65 歳未満	-5.0 ± 10.5 (10)	9.3 ± 8.0 (24)	14.4 [8.3, 20.5]
	65 歳以上 75 歳未満	-4.6 ± 11.5 (7)	14.3 ± 6.8 (24)	19.0 [13.4, 24.6]
	75 歳以上	-2.5 ± 2.1 (2)	5.6 ± 6.9 (9)	11.8 [0.7, 22.9]
罹病期間	29 日未満	-4.9 ± 10.0 (15)	12.3 ± 7.7 (43)	16.9 [12.3, 21.5]
	29 日以上	0.6 ± 8.9 (16)	11.9 ± 8.8 (47)	11.4 [6.4, 16.3]
ベースライン BCVA スコア	58 文字以下	0.9 ± 10.8 (14)	14.5 ± 8.4 (46)	13.9 [8.5, 19.2]
	59 文字以上	-4.4 ± 8.3 (17)	9.6 ± 7.4 (44)	14.0 [9.6, 18.5]
中心網膜厚	450 μm 未満	-1.6 ± 10.1 (27)	12.2 ± 8.0 (80)	14.0 [10.4, 17.6]
	450 μm 以上	-4.8 ± 6.8 (4)	10.9 ± 10.3 (10)	14.4 [2.3, 26.5]
CNV 病変の位置	中心窩下	-1.4 ± 11.2 (20)	12.1 ± 9.1 (54)	13.1 [8.5, 17.7]
	傍中心窩	-3.3 ± 6.3 (11)	12.1 ± 7.1 (35)	15.4 [10.5, 20.2]
	中心窩外	—	12 (1)	—
CNV 病変サイズ	0 2480 DA 未満	-2.3 ± 11.2 (16)	12.7 ± 7.6 (44)	16.0 [11.4, 20.7]
	0 2480 DA 以上	-1.7 ± 8.2 (15)	11.5 ± 8.9 (46)	12.6 [7.5, 17.6]
眼軸長	28 mm 未満	0.2 ± 11.4 (10)	12.5 ± 9.0 (29)	13.0 [6.3, 19.7]
	28 mm 以上 30 mm 未満	-4.2 ± 9.5 (15)	11.4 ± 8.6 (42)	15.8 [10.7, 20.8]
	30 mm 以上	-0.3 ± 7.1 (6)	12.9 ± 6.4 (19)	12.5 [5.9, 19.2]
屈折度	-10 dpt 以上	-1.1 ± 10.9 (17)	13.5 ± 8.6 (56)	16.3 [11.7, 20.9]
	-20 dpt 以上 -10 dpt 未満	-3.2 ± 8.2 (14)	10.2 ± 7.2 (32)	12.9 [7.8, 18.1]
	-20 dpt 未満	—	3.5 ± 6.4 (2)	—
FA による漏出面積	0 5310 DA 未満	-3.8 ± 9.6 (15)	12.0 ± 7.1 (44)	16.1 [11.6, 20.7]
	0 5310 DA 以上	-0.4 ± 9.8 (16)	12.2 ± 9.3 (46)	12.0 [6.9, 17.1]

平均値 ± 標準偏差 (例数) a) 投与群を固定効果とし、ベースライン BCVA スコアを共変量とした共分散分析

機構は、以下のように考える。

MYRROR 試験において、性別により BCVA スコアのベースラインからの変化量の群間差が異なる傾向が認められているものの、各部分集団の評価例数は限られており、提示された試験成績に基づき性別が本剤の有効性に及ぼす影響について結論づけることは困難と考える。また、性別以外の背景因子については、現時点では本剤の有効性に明らかな影響を及ぼす因子は認められていないと考える。なお、臨床試験において検討された患者数は限られていることから、本剤の有効性に影響を及ぼす因子については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(3) 疾患別の本剤の安全性について

機構は、PM における CNV を有する患者と既承認の適応対象である滲出型 AMD 患者及び 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の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、PM における CNV を有する患者を対象とした MYRROR 試験、滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験併合成績⁸⁾ 及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験併合成績⁹⁾ における 48 週目又は 52 週目までの有害事象発現状況（表 8、表 9 及び表 10）を提示し、以下のように説明した。

- ・ すべての有害事象の発現割合は、PM における CNV を有する患者では他疾患と比較して低い傾向が認められたが、PM における CNV を有する患者を対象とした MYRROR 試験では、他疾患を対象とした臨床試験と比較して、治験薬の投与回数が少なく、治療対象眼での有害事象の発現割合が低かったことに起因すると考えられる（表 8）。
- ・ 死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、PM における CNV を有する患者では他疾患と比較して低い傾向が認められたが（表 8）、個々の事象ではいずれの疾患においても特に発現割合が高い重篤な事象はなかった。
- ・ PM における CNV を有する患者において、他疾患と比較して発現割合が高い有害事象は認められなかった（表 8）。
- ・ VEGF 阻害作用に関連する有害事象¹⁰⁾ について、PM における CNV を有する患者での発現割合は、既承認の適応対象である他疾患と比較して低い傾向が認められた（表 9）。
- ・ 眼圧上昇については、PM における CNV を有する患者において、既承認の適応対象である他疾患と比較して高い傾向は認められなかった（表 10）。

その上で申請者は、PM における CNV を有する患者では、VEGF 阻害作用に関連する有害事象¹⁰⁾ の発現割合が他疾患と比較して低かった要因について、以下のように説明した。

VEGF 阻害作用に関連する有害事象¹⁰⁾ として VEGF 阻害作用に関連する事象を幅広く集計したものの、認められた主な事象は結膜出血、網膜出血等の眼局所の事象であり、ほとんどの事象は注射手技と関連があると判断されていることから、PM における CNV を有する患者を対象とした臨床試験ではその他の臨床試験と比較して治験薬の投与回数が少なかったこと（表 8）が一因と考える。

⁸⁾ 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）

⁹⁾ COPERNICUS 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）及び GALILEO 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）

¹⁰⁾ VEGF 阻害作用に関連する有害事象として、MedDRA で「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」に関連する事象とされた。

表8 各疾患の臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PMにおけるCNV ^{a)}		滲出型AMD ^{c)}		CRVOに伴う黄斑浮腫			
	シヤム群 ^{b)}	本剤群	ラニビズマブ群	本剤2mg/4週群	シヤム群 ^{d)}	シヤム群 ^{e)}	本剤群 ^{f)}	
投与期間	48週間		52週間		52週間			
評価例数	31	91	595	613	68	74	218	
治験薬投与回数 (平均値 ± 標準偏差)	3.0 ± 2.2	4.2 ± 3.1	12.3 ± 1.9	12.3 ± 1.8	-	3.2 ± 2.3	8.2 ± 2.2	
すべての有害事象	18 (58.1)	64 (70.3)	536 (90.1)	551 (89.9)	59 (86.8)	68 (91.9)	197 (90.4)	
死亡	0	0	8 (1.3)	5 (0.8)	0	1 (1.4)	0	
死亡以外の重篤な有害事象	0	7 (7.7)	104 (17.5)	95 (15.5)	14 (20.6)	21 (28.4)	39 (17.9)	
投与中止に至った有害事象	1 (3.2)	4 (4.4)	9 (1.5)	15 (2.4)	7 (10.3)	5 (6.8)	8 (3.7)	
眼の有害事象	治療対象眼	11 (35.5)	29 (31.9)	434 (72.9)	422 (68.8)	49 (72.1)	58 (78.4)	168 (77.1)
	対側眼	5 (16.1)	19 (20.9)	278 (46.7)	263 (42.9)	13 (19.1)	28 (37.8)	60 (27.5)
眼以外の有害事象	12 (38.7)	53 (58.2)	408 (68.6)	441 (71.9)	45 (66.2)	54 (73.0)	154 (70.6)	
治験薬との関連性があるすべての有害事象	2 (6.5)	9 (9.9)	40 (6.7)	40 (6.5)	6 (8.8)	4 (5.4)	15 (6.9)	
注射手技との関連性があるすべての有害事象	4 (12.9)	18 (19.8)	276 (46.6)	255 (41.6)	21 (30.9)	20 (27.0)	78 (35.8)	
主な有害事象 ^{g)}	結膜出血	1 (3.2)	10 (11.0)	170 (28.6)	140 (22.8)	3 (4.4)	15 (20.3)	32 (14.7)
	網膜出血	0	2 (2.2)	87 (14.6)	66 (10.8)	9 (13.2)	10 (13.5)	28 (12.8)
	網膜滲出物	0	0	6 (1.0)	0	7 (10.3)	4 (5.4)	21 (9.6)
	網膜血管障害	0	0	1 (0.2)	0	8 (11.8)	6 (8.1)	21 (9.6)
	硝子体出血	0	1 (1.1)	3 (0.5)	0	2 (2.9)	9 (12.2)	9 (4.1)
	視力低下	0	0	56 (9.4)	53 (8.6)	8 (11.8)	16 (21.6)	33 (15.1)
	眼痛	1 (3.2)	7 (7.7)	54 (9.1)	72 (11.7)	4 (5.9)	7 (9.5)	33 (15.1)
	眼圧上昇	0	0	51 (8.6)	46 (7.5)	4 (5.9)	10 (13.5)	34 (15.6)
	眼刺激	0	0	21 (3.5)	19 (3.1)	7 (10.3)	4 (5.4)	14 (6.4)
	黄斑浮腫	0	0	13 (2.2)	9 (1.5)	16 (23.5)	1 (1.4)	47 (21.6)
	点状角膜炎	4 (12.9)	6 (6.6)	13 (2.2)	12 (2.0)	0	4 (5.4)	6 (2.8)
	鼻咽頭炎	3 (9.7)	17 (18.7)	50 (8.4)	47 (7.7)	15 (22.1)	5 (6.8)	24 (11.0)
高血圧	0	4 (4.4)	52 (8.7)	46 (7.5)	6 (8.8)	7 (9.5)	24 (11.0)	

MedDRA ver. 16.0 発現例数（割合%）

- a) MYRROR 試験
- b) 24週目に本剤2mgを投与し、28週目から4週以上の間隔で本剤2mgを再投与基準に基づき必要に応じて投与
- c) 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）併合成績
- d) GALILEO試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）
- e) COPERNICUS試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）、24週目からは4週以上の間隔で本剤2mgを再投与基準に基づき必要に応じて投与
- f) COPERNICUS試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）及びGALILEO試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）併合成績
- g) いずれかの群で発現割合が10%以上の事象

表9 各疾患の臨床試験におけるVEGF阻害作用に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PMにおけるCNV ^{a)}		滲出型AMD ^{c)}		CRVOに伴う黄斑浮腫			
	シヤム群 ^{b)}	本剤群	ラニビズマブ群	本剤2mg/4週群	シヤム群 ^{d)}	シヤム群 ^{e)}	本剤群 ^{f)}	
投与期間	48週間		52週間		52週間			
評価例数	31	91	595	613	68	74	218	
VEGF阻害作用に関連するすべての有害事象	2 (6.5)	18 (19.8)	305 (51.3)	281 (45.8)	22 (32.4)	42 (56.8)	98 (45.0)	
主な有害事象 ^{g)}	結膜出血	1 (3.2)	10 (11.0)	170 (28.6)	140 (22.8)	3 (4.4)	15 (20.3)	32 (14.7)
	網膜出血	0	2 (2.2)	87 (14.6)	66 (10.8)	9 (13.2)	10 (13.5)	28 (12.8)
	硝子体出血	0	1 (1.1)	3 (0.5)	7 (1.1)	2 (2.9)	9 (12.2)	9 (4.1)
	高血圧	0	4 (4.4)	52 (8.7)	46 (7.5)	6 (8.8)	7 (9.5)	24 (11.0)

MedDRA ver. 16.0 発現例数（割合%）

- a) MYRROR 試験
- b) 24週目に本剤2mgを投与し、28週目から4週以上の間隔で本剤2mgを再投与基準に基づき必要に応じて投与
- c) 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）併合成績
- d) GALILEO試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）
- e) COPERNICUS試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）、24週目からは4週以上の間隔で本剤2mgを再投与基準に基づき必要に応じて投与
- f) COPERNICUS試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）及びGALILEO試験（一変承認申請時添付資料5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）併合成績
- g) いずれかの群で発現割合が10%以上の事象

表 10 各疾患の臨床試験における眼圧上昇の発現状況（治療対象眼、安全性解析対象集団）

	PM における CNV ^{a)}		滲出型 AMD ^{c)}		CRVO に伴う黄斑浮腫		
	シヤム群 ^{b)}	本剤群	ラニビズマブ群	本剤 2 mg/4 週間	シヤム群 ^{d)}	シヤム群 ^{e)}	本剤群 ^{f)}
投与期間	48 週間		52 週間		52 週間		
評価例数	31	91	595	613	68	74	218
10 mmHg 以上の眼圧上昇	0	0	19 (3.2)	7 (1.1)	5 (7.4)	10 (13.5)	15 (6.9)
眼圧が 21 mmHg を超える	3 (9.7)	10 (11.0)	81 (13.6)	62 (10.1)	9 (13.2)	18 (24.3)	36 (16.5)
眼圧が 35 mmHg 以上	0	0	18 (3.0)	17 (2.8)	2 (2.9)	5 (6.8)	7 (3.2)

発現例数（割合%）

- a) MYRROR 試験
- b) 24 週目に本剤 2mg を投与し、28 週目から 4 週以上の間隔で本剤 2 mg を再投与基準に基づき必要に応じて投与
- c) 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）併合成績
- d) GALILEO 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）
- e) COPERNICUS 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）、24 週目からは 4 週以上の間隔で本剤 2 mg を再投与基準に基づき必要に応じて投与
- f) COPERNICUS 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）及び GALILEO 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）併合成績

以上より申請者は、PM における CNV を有する患者において、本剤の既承認の適応対象である他疾患と比較して有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、本剤の安全性プロファイルは疾患により大きな差異はないと考えることを説明した。

機構は、提出された MYRROR 試験の成績から、PM における CNV に対する本剤の安全性について、滲出型 AMD 患者及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者と比較して臨床上問題となるリスクが明らかに上回る傾向は認められておらず、現時点において追加して特段の注意喚起を行う必要はないと考える。なお、PM における CNV を有する患者において本剤の安全性が評価された患者数は限られていることから、本剤による眼局所及び全身性の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確認する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、PM における CNV に対する本剤の用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

まず、PM における CNV に対する推奨用量について、以下の点から滲出型 AMD に対する至適用量と同一と考え、MYRROR 試験における本剤の用量として、滲出型 AMD に対する承認用量である 2 mg を設定した。

- ・ PM と滲出型 AMD では、CNV の発現機序は異なるものの、いずれの病態においても CNV の発現には VEGF が関与している点は病態生理学的に共通していること。
- ・ 滲出型 AMD では、海外第 II 相試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-1: 508 試験）において本剤 2 mg を上回る用量として 4 mg まで検討されたが、本剤 0.5 mg 及び 2 mg を上回る有効性は認められず、また本剤 2 mg の効果の持続性は本剤 0.5 mg と比較して高いと考えられたこと。
- ・ 他の抗 VEGF 薬では、PM における CNV を有する患者に対して、滲出型 AMD と同じ用量が投与され、短期的及び長期的に良好な有効性及び安全性が報告¹¹⁾ されていること。
- ・ PM 患者では、眼軸長の延長により正視眼より硝子体容積が増大するため、本剤投与後の硝子体中濃度は滲出型 AMD 患者と比較して低くなることが予想されるが、他の抗 VEGF 薬投与後の房水中

¹¹⁾ Silva RM et al, *Retina*, 28: 1117-1123, 2008, Baba T et al, *Br J Ophthalmol*, 94: 864-870, 2010, Nakanishi H et al, *Eye (Lond)*, 25: 375-381, 2011, Hayashi K et al, *Retina*, 32: 687-695, 2012, Lai TY et al, *Eye (Lond)*, 26: 1004-1011, 2012, Ruiz-Moreno JM et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248: 937-941, 2010

VEGF 濃度の減少割合は、PM 及び滲出型 AMD の患者で類似していること (Chan WM et al, *Retina*, 28: 1308-1313, 2008)。

その上で、MYRROR 試験において本剤 2 mg 投与群のシャム群に対する優越性が検証され、安全性においても臨床的に問題となる有害事象は認められなかったことより、本剤の推奨用量を 2 mg と設定することは適切であると考えます。

次に、PM における CNV に対する本剤の用法については、以下の点を踏まえ、MYRROR 試験の本剤群の用法は、本剤の単回投与後に必要に応じて再投与を行う設定とした。

- PM における CNV を有する患者に他の抗 VEGF 薬を硝子体内に単回投与し、その後必要に応じて投与した前方視的な観察研究において、半数を超える患者で FA における色素漏出が消失し、視力の改善が得られていたこと (Hayashi K et al, *Am J Ophthalmol*, 148: 396-408, 2009)。
- PM における CNV を有する患者に他の抗 VEGF 薬を硝子体内投与した後方視的な調査において、4 週ごとに 3 ヶ月間投与後に必要に応じて投与した場合と単回投与後に必要に応じて投与した場合は、視力改善効果に差がなかったこと (Wakabayashi T et al, *Retina*, 31: 880-886, 2011)。

その上で、MYRROR 試験において、本剤群における初回投与中断時期及び初回投与中断から再開までの期間は表 11 のとおりであり、初回の投与中断時期は初回投与の次の来院である投与 4 週目 (36/84 例) が最も多く、初回投与中断から投与再開までの期間は 4 週間 (15/84 例) 及び 8 週間 (15/84 例) が最も多かった。BCVA スコアについて、投与中断 1 ヶ月後における投与中断時からの変化量及び投与を再開した患者における投与再開 1 ヶ月後における投与再開時からの変化量は表 12 のとおりであり、投与中断により視力の悪化は認められず、投与再開により増加する傾向が認められた。

表 11 本剤群における初回投与中断時期と初回投与中断から再開までの期間 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR 試験、FAS)

初回投与中断 ^{a)}		初回投与中断から再開までの期間									
		4 週間	8 週間	12 週間	16 週間	20 週間	24 週間	28 週間	32 週間	36 週間	40 週間
4 週目	36 (42.9)	5 (6.0)	8 (9.5)	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (4.8)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
8 週目	21 (25.0)	4 (4.8)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0	-
12 週目	16 (19.0)	2 (2.4)	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	-	-
16 週目	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	-	-	-
20 週目	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0	-	-	-	-
24 週目	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	-	-	-	-	-
28 週目	3 (3.6)	0	0	0	1 (1.2)	-	-	-	-	-	-
32 週目	1 (1.2)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
36 週目	1 (1.2)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
40 週目	1 (1.2)	1 (1.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
合計	84 (100)	15 (17.9)	15 (17.9)	6 (7.1)	4 (4.8)	6 (7.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.2)

該当例数 (割合%)

a) 最初に本剤投与が中断された来院時期と例数 (割合%)

表 12 本剤群における初回投与中断時から中断 1 ヶ月後及び初回投与再開時から再開 1 ヶ月後の BCVA スコア変化量 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR 試験、48 週完了例)

	初回投与中断時	初回投与中断 1 ヶ月後	初回投与再開時	初回投与再開 1 ヶ月後
評価例数	72		44	
BCVA スコア	60.1 ± 12.6	66.4 ± 10.9	63.6 ± 11.3	65.6 ± 11.0
変化量	6.2 ± 6.7		2.0 ± 4.8	

平均値 ± 標準偏差

MYRROR 試験において、本剤群の 48 週完了例における投与回数別の 48 週目の BCVA スコアのベースラインからの平均変化量及び BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した被験者の割合は表 13 のとおりであり、初回投与のみで視力の良好な改善が得られた患者が 10.3% (8/78 例) 認められた

が、複数回投与が必要となった被験者も多く、投与回数は幅広く分布していた。投与回数が10～12回の集団では、BCVAスコアの変化量及びBCVAスコアが15文字以上改善した被験者の割合のいずれも、その他の集団と比較して小さい傾向が認められたが、患者背景等からその要因について明らかにすることはできなかった。また、MYRROR試験の本剤群における48週完了例における再投与理由は表14のとおりであり、主に疾患の活動性を示唆する視力低下、形態学的変化を理由に再投与が実施されていた。

表13 本剤群における投与回数別の48週目におけるBCVAスコアのベースラインからの変化量及びBCVAスコアがベースラインから15文字以上改善した被験者の割合(5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR試験、48週完了例、LOCF)

		投与回数別				
		1回	2～3回	4～6回	7～9回	10～12回
評価例数		10	33	17	11	7
BCVAスコア ^{a)}	ベースライン	55.0±8.4	56.3±9.9	54.6±13.5	57.4±6.7	56.7±9.2
	変化量	19.1±6.0	14.2±8.9	14.1±8.5	10.3±10.9	4.9±5.8
ベースラインから15文字以上改善した被験者の割合 ^{b)}		80.0 (8)	54.5 (18)	47.1 (8)	45.5 (5)	0

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 割合% (該当例数)

表14 本剤群における再投与理由(5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR試験、48週完了例)

	投与回数別					全体
	1回	2～3回	4～6回	7～9回	10～12回	
評価例数	10	33	17	11	7	78
再投与回数	0	54	64	77	76	271
再投与基準の該当項目(複数選択可) ^{a)}						
基準1	0	17 (31.5)	17 (26.6)	14 (18.2)	12 (15.8)	60 (22.1)
基準2	0	7 (13.0)	7 (10.9)	5 (6.5)	1 (1.3)	20 (7.4)
基準3	0	14 (25.9)	18 (28.1)	10 (13.0)	23 (30.3)	65 (24.0)
基準4	0	26 (48.1)	33 (51.6)	51 (66.2)	70 (92.1)	180 (66.4)
基準5	0	26 (48.1)	36 (56.3)	58 (75.3)	76 (100)	196 (72.3)

該当回数(再投与回数全体での割合%)

a) 基準1: BCVAスコアが前回の検査から5文字以上の視力低下

基準2: 中心網膜厚が前回の検査よりも50µm超増加

基準3: 新規又は遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剥離

基準4: 新規又は遷延性のCNV又は出血

基準5: 治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

さらに、MYRROR試験の本剤群における投与回数別の48週目までの有害事象の発現状況は表15のとおりであり、本剤の投与回数の増加に伴って、治療対象眼及び眼以外の有害事象の発現割合とも増加する傾向が認められたが、ほとんどの事象は軽度の事象であり、投与回数の増加に伴って重症度が高くなる傾向は認められなかった。

表15 本剤群における投与回数別の48週目までの有害事象の発現状況(5.3.5.1.1、5.3.5.1.3: MYRROR試験、安全性解析対象集団)

		投与回数別				
		1回	2～3回	4～6回	7～9回	10～12回
評価例数		14	40	19	11	7
治療対象眼の有害事象		3 (21.4)	11 (27.5)	7 (36.8)	6 (54.5)	2 (28.6)
重症度	軽度	2 (14.3)	11 (27.5)	6 (31.6)	6 (54.5)	2 (28.6)
	中等度	1 (7.1)	0	0	0	0
	高度	0	0	1 (5.3)	0	0
眼以外の有害事象		5 (35.7)	25 (62.5)	14 (73.7)	8 (72.7)	1 (14.3)
重症度	軽度	3 (21.4)	20 (50.0)	14 (73.7)	8 (72.7)	1 (14.3)
	中等度	2 (14.3)	4 (10.0)	0	0	0
	高度	0	1 (2.5)	0	0	0

発現例数(割合%)

したがって、本剤の初回投与のみで視力及び網膜の形態学的な改善が認められた被験者が存在する一方で、本剤の複数回の投与が必要になる被験者も存在することから、患者ごとに疾患の状態を評価し、

本剤投与の要否を判断する必要がある、疾患の活動性を示唆する所見（視力、形態学的変化等）が認められる場合に本剤を投与することが適切であると考ええる。

以上を踏まえて申請者は、PMにおけるCNVの本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

申請時には用法・用量として本剤の投与量のみを規定していたが、複数回投与される場合もあることから、本剤の最小投与間隔についても規定することが適切と考える。したがって、用法・用量はCRVOに伴う黄斑浮腫と同様に、「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ヵ月以上あけること。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意において、定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断する旨及び疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合には追加投与することが望ましい旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

PMにおけるCNVに対する本剤の用量について、PMにおけるCNVと滲出型AMD及びCRVOに伴う黄斑浮腫は異なる疾患であり、疾患ごとに推奨用量を検討することが望ましいと考えるが、MYRROR試験において、本剤の有効性は示されており、特段の安全性上の問題も認められていないことから、推奨用量を2 mgと設定することに大きな問題はないと考える。またPMにおけるCNVに対する用法について、本剤投与の必要性を個々の患者ごとに判断すると規定されたMYRROR試験において本剤の有効性が示されていることから、当該疾患における再投与の必要性は定期的に症状を確認し、個々の患者において慎重に判断する必要があると考えられ、設定された用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意に大きな問題はないと考える。その上で、現時点でPMにおけるCNVに関する統一された診断基準等はなく、MYRROR試験で再投与の要否判断に用いられた「疾患の活動性の所見」についても一定の基準がないことから、本剤が適切に使用されるよう、最新の知見を踏まえ、関連学会とも協力してPMにおけるCNVの「疾患の活動性を示唆する所見」について医療現場に情報提供していく必要があると考える。また、投与回数が10～12回の集団ではその他の集団と比較して本剤投与による視力改善が小さい傾向が認められており、その要因については明らかにされていないものの、本剤の不必要な投与は可能な限り避けることが重要であり、有効性が認められない場合に漫然と投与されることがないように注意喚起する必要があると考える。

(5) 本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について

機構は、PMにおけるCNVを有する患者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。

PMにおけるCNVの治療薬として、欧米及び日本以外のアジア諸国で光線力学療法に用いるベルテポルフィンが承認されているが、長期的な効果の持続は認められなかったことが報告されている（Group ViPTS, *Ophthalmology*, 110: 667-673, 2003、Hayashi K et al, *Am J Ophthalmol*, 151: 137-147, 2011）。また、現時点でPMにおけるCNVについて国際的な治療指針は存在しない。その上で、MYRROR試験において、本剤群のシャム群に対する優越性が示されており、本剤はPMにおけるCNVに対して有用な治療薬となり得ると考える。

なお、現在、本邦において他の抗VEGF薬であるラニビズマブ（遺伝子組換え）がPMにおけるCNVに対して承認されている。

機構は、本邦において現時点でラニズマブ（遺伝子組換え）以外に PM における CNV に対して承認を取得している薬剤はなく、臨床試験において本剤投与によりシャム投与と比較して有意な視力の改善が認められたことから、本剤は PM における CNV の治療において、選択肢の一つとなり得ると考える。また機構は、現時点で PM について国際的に統一された診断基準は存在しないものの、屈折度、眼軸長及び病的眼底所見¹²⁾に基づく定義 (Neelam K et al, *Prog Retin Eye Res*, 31: 495-525, 2012) が既に医療現場で広く用いられていることから、効能・効果を「病的近視における脈絡膜新生血管」と設定することに問題はないと考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、臨床試験において検討した患者数は限られていることから、PM における CNV 患者を対象とした製造販売後調査（目標症例数: 300 例、観察期間: 1 年間）を実施し、使用実態下における安全性及び有効性を把握すると説明している。

機構は、製造販売後調査において、患者背景が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、眼局所及び全身性の有害事象発現状況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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の病的近視（pathologic myopia: PM）における脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization: CNV）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、PM における CNV 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、患者背景が有効性に及ぼす影響、眼局所及び全身性の有害事象発現状況については、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。

¹²⁾ 紋理状眼底、Lacquer crack、網脈絡膜萎縮症、CNV 又はフックス斑等

審査報告 (2)

平成 26 年 7 月 16 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 25 年 11 月 28 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、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) 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議では、本剤が適切に使用されるよう、病的近視 (以下、「PM」) における脈絡膜新生血管 (以下、「CNV」) の「疾患の活動性を示唆する所見」について医療現場に情報提供していく必要があるとする機構の意見は支持され、これを踏まえて機構は、PM における CNV に対して本剤を使用する際に必要となる情報を医療現場に提供するよう申請者に求めた。

申請者は、PM における CNV の診断方法、本剤投与が必要と考えられる疾患の活動性の評価方法、視力等の測定時期等について解説した医師向け資料を作成し、関連する学会とも協力して PM における CNV に対して本剤を使用する際に必要となる情報を医療現場に提供することを説明した。

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に関する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に関する検討事項

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
・ 眼内炎 ・ 眼圧上昇	・ 外傷性白内障 ・ 動脈血栓塞栓事象 ・ 胚・胎児毒性	・ 網膜中心静脈閉塞症治療における汎網膜光凝固術との併用
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における
追加効能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"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（300 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療関係者向け資料の作成及び配布

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し、患者背景が有効性に及ぼす影響についても検討できるよう調査項目、調査票等に配慮するよう申請者に求めた。

申請者は、PM における CNV 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	PM における CNV 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	PM における CNV を有する患者
観察期間	1 年間
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、視力、CNV 病変の状態、眼軸長、PM における CNV の発症から本剤投与開始までの期間） ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬・併用療法の実施状況 ・ 有害事象発現状況（投与手技に起因する有害事象を含む） ・ 視力に対する有効性

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（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

Ⅳ. 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「病的近視における脈絡膜新生血管」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
病的近視における脈絡膜新生血管

（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、病的近視における脈絡膜新生血管

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）