

## 審議結果報告書

平成 26 年 11 月 6 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 26 年 2 月 27 日

### [審議結果]

平成 26 年 10 月 29 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。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 26 年 10 月 7 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<br>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 26 年 2 月 27 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<br>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   |
| [特記事項]    | なし   |
| [審査担当部]   | 新薬審査第三部  |

## 審査結果

平成 26 年 10 月 7 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 26 年 2 月 27 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の糖尿病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、併用療法が本剤の安全性に及ぼす影響、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害作用に関連する全身性の事象を含む有害事象の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<sup>1)</sup>  
                          糖尿病黄斑浮腫

（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  
                          宜調節するが、1 ヶ月以上あけること。

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<sup>1)</sup>

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。

糖尿病黄斑浮腫

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 5 回硝子体内投与する。その後は、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が、1 ヶ月以上あけること。

（下線部今回追加）

[承認条件]           医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<sup>1)</sup> 本申請の後、平成 26 年 9 月 19 日に「病的近視における脈絡膜新生血管」の効能・効果等を追加する承認事項一部変更承認がなされた。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 8 月 29 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<br>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 26 年 2 月 27 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<br>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<br>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫<br><u>糖尿病黄斑浮腫</u>   |

(下線部今回追加)

|            |   |
|------------|---|
| [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<br>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。<br>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫<br>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。<br><u>糖尿病黄斑浮腫</u><br><u>アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2 mg (0.05 mL) を通常、1 ヶ月ごとに 1 回、連続 5 回、その後は、2 ヶ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。</u> |
|------------|---|

(下線部今回追加)

### 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、糖尿病黄斑浮腫 (Diabetic macular edema) 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 (Lang GE, *Ophthalmologica*, 227 Suppl 1: 21-29, 2012)、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）、本薬の糖尿病ラットにおける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）及び本薬の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）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

糖尿病黄斑浮腫（以下、「DME」）は、糖尿病網膜症の一病態であり（Bresnick GH, *Ophthalmology*, 93: 989-997, 1986）、高血糖状態による網膜血管周囲における血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）の発現亢進（石橋達朗, *日本眼科学会雑誌*. 923-947, 1999）、並びにこれに伴う血液網膜関門の破綻及び血管透過性の亢進（Qaum T et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42: 2408-2413, 2001; Aiello LP et al, *Diabetes*, 46: 1473-1480, 1997）により黄斑部の滲出液が貯留し、組織浮腫を生じることが主な病態機序として考えられている。

アフリベルセプト（遺伝子組換え）（以下、「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。本邦において本薬の硝子体内注射用製剤（以下、「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」に対する効能・効果が追加承認されている。DMEに係る効能・効果については、海外において2004年8月より臨床試験が開始され、2014年8月現在、米国、欧州連合及びコロンビアで承認されている。本邦においては、2011年5月より臨床試験が開始され、今般申請者は、日本人においてDME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。

## 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、外国人糖尿病黄斑浮腫（以下、「DME」）患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.4.2.2: 512 試験）及び海外第 II 相試験継続投与試験（5.3.4.2.3: 706.PK 試験）<sup>2)</sup>、日本人及び外国人 DME 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.5: VIVID-DME 試験）並びに日本人 DME 患者を対象とした国内第 III 相試験（5.3.5.2.1: VIVID-Japan 試験）の成績が提出され、参考資料として、外国人 DME 患者を対象とした海外第 I 相試験（参考 5.3.4.2.1: 307 試験）の成績が提出された。アフリベルセプト（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）遊離型（血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）非結合型）及び結合型（本薬-VEGF 複合体）の血漿中濃度は、酵素免疫測定法（定量下限: 遊離型 15.6~31.3 ng/mL、結合型 31.5 ng/mL）により測定された。また、血清中抗アフリベルセプト抗体は、酵素免疫測定法（定量下限: 238.4 ng/mL）又はブリッジングイムノアッセイ法（検出下限: 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）。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されており、血漿中濃度が定量下限未満の場合は、0 ng/mL として算出されている。

<sup>2)</sup> 706 試験を終了した被験者の一部が対象とされた。

(1) 患者における検討

1) 海外第 I 相試験 (5.3.4.2.2: 512 試験)

外国人 DME 患者 (薬物動態評価例数 5 例) を対象に、本薬の硝子体内注射用製剤 (以下、「本剤」) 4 mg を片眼に単回硝子体内投与したとき、血漿中遊離型濃度 (平均値 ± 標準誤差) は投与 2 及び 7 日後にそれぞれ 50.2 ± 11.9 及び 27.2 ± 3.1 ng/mL であり、投与 14 日後以降は全例で定量下限未満であった。血漿中結合型は投与 14 日後に最高濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」: 平均値 ± 標準誤差) 173 ± 11.7 ng/mL に達し、投与 42 日後まで定量可能であったが投与 154 日後には全例で定量下限未満であった。

2) 海外第 II 相試験継続投与試験 (5.3.4.2.3: 706.PK 試験)

外国人 DME 患者 (薬物動態評価例数 8 例) を対象に、本剤 2 mg を片眼に単回硝子体内投与したとき、血漿中遊離型濃度は投与 0.625 日後 (中央値) に C<sub>max</sub> (32.0 ± 25.5 ng/mL) に達し、0 から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC<sub>0-last</sub>」) は 73.3 ± 62.3 ng・day/mL であった。血漿中結合型濃度は 13.95 日後 (中央値) に C<sub>max</sub> (71.1 ± 34.2 ng/mL) に達し、AUC<sub>0-last</sub> は 1,580 ± 750 ng・day/mL であった<sup>3)</sup>。

3) 国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.5: VIVID-DME 試験)

日本人及び外国人 DME 患者 (薬物動態評価例数 271 例) を対象に、本剤 2 mg を片眼に 4 週ごとに 13 回 (48 週目まで) 反復硝子体内投与 (2Q4 群)、又は 4 週ごとに 5 回 (16 週目まで)、その後は 8 週ごとに 4 回 (48 週目まで) 反復硝子体内投与 (2Q8 群) したとき、血漿中遊離型及び結合型濃度は表 1 のとおりであり、日本人集団と外国人集団で明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 1 本剤硝子体内投与後の血漿中遊離型及び結合型濃度 (ng/mL) (5.3.5.1.5: VIVID-DME 試験)

| 測定対象 | 測定時期           | 全集団                     |                          | 日本人集団                  |                        | 外国人集団                   |                         |
|------|----------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|      |                | 2Q4 群                   | 2Q8 群                    | 2Q4 群                  | 2Q8 群                  | 2Q4 群                   | 2Q8 群                   |
| 遊離型  | 初回投与<br>1~3 日後 | 15.8 ± 20.0<br>(62/125) | 21.1 ± 24.9<br>(73/125)  | 20.9 ± 27.4<br>(13/26) | 30.4 ± 30.6<br>(17/25) | 14.5 ± 17.5<br>(49/99)  | 18.8 ± 22.9<br>(56/100) |
|      | 24 週目          | 0<br>(0/125)            | 0<br>(0/130)             | 0<br>(0/23)            | 0<br>(0/25)            | 0<br>(0/102)            | 0<br>(0/105)            |
|      | 52 週目          | 0.17 ± 1.92<br>(1/121)  | 0<br>(0/119)             | 0.92 ± 4.40<br>(1/23)  | 0<br>(0/23)            | 0<br>(0/98)             | 0<br>(0/96)             |
| 結合型  | 初回投与<br>1~3 日後 | 33.0 ± 37.0<br>(66/128) | 40.7 ± 41.6<br>(78/126)  | 15.4 ± 28.0<br>(7/26)  | 32.9 ± 42.5<br>(12/25) | 37.5 ± 37.8<br>(59/102) | 42.6 ± 41.4<br>(66/101) |
|      | 24 週目          | 147 ± 57.2<br>(123/125) | 52.2 ± 36.9<br>(106/130) | 152 ± 47.6<br>(23/23)  | 58.8 ± 33.0<br>(21/25) | 146 ± 59.3<br>(100/102) | 50.6 ± 37.7<br>(85/105) |
|      | 52 週目          | 149 ± 70.8<br>(119/121) | 102 ± 62.4<br>(113/119)  | 175 ± 93.1<br>(23/23)  | 96.4 ± 34.3<br>(23/23) | 142 ± 63.6<br>(96/98)   | 104 ± 67.5<br>(90/96)   |

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

4) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2.1: VIVID-Japan 試験)

日本人 DME 患者 (薬物動態評価例数 72 例) を対象に、本剤 2 mg を片眼に 4 週ごとに 5 回 (16 週目まで)、その後は 8 週ごとに 4 回 (48 週目まで) 反復硝子体内投与したとき、血漿中遊離型濃度は初回投与 1~3 日後に 32.6 ± 34.8 ng/mL、24 週目及び 52 週目には全例で定量下限未満であった。血漿中結合型濃度は初回投与 1~3 日後、24 週目及び 52 週目にそれぞれ 52.5 ± 66.5、91.4 ± 95.5 及び 140 ± 110 ng/mL であった。なお、血漿中結合型濃度は VIVID-DME 試験の 2Q8 群と比較してやや高い傾向が認められた

<sup>3)</sup> 8 例のうち 1 例 (706 試験における本剤の最終投与から 29 日後に 706.PK 試験における本剤の投与を実施) では 706.PK 試験における本剤投与時点で血漿中結合型濃度が 106 ng/mL を示した (血漿中遊離型濃度は定量下限未満) ことから、706.PK 試験における血漿中結合型濃度の薬物動態パラメータは当該症例を除いた 7 例のデータに基づき算出されている。

が、試験間で特筆すべき背景因子の違いは認められておらず、VIVID-Japan 試験において高い血漿中結合型濃度を示した 2 例<sup>4)</sup> の影響と考えられている。

また申請者は、DME、滲出型加齢黄斑変性（以下、「滲出型 AMD」）及び網膜中心静脈閉塞症（以下、「CRVO」）患者における本剤硝子体内投与時の薬物動態パラメータ（表 2）等から、疾患により本剤硝子体内投与時の薬物動態が明らかに異なる傾向は認められなかったことを説明している。

表 2 本剤単回投与時の血漿中薬物動態パラメータの疾患別の比較  
 (5.3.4.2.3: 706.PK 試験、初回承認申請時添付資料 5.3.3.2-1: 702.PK 試験、  
 CRVO に伴う黄斑浮腫の効能追加申請時添付資料 5.3.5.1.3: GALILEO 試験)

| 測定対象 | 対象疾患    | 評価例数            | t <sub>max</sub> (day) <sup>b)</sup> | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-last</sub> (ng·day/mL) |
|------|---------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 遊離型  | DME     | 8               | 0.625 (0.326, 2.06) <sup>c)</sup>    | 32.0 ± 25.5              | 73.3 ± 62.3                       |
|      | 滲出型 AMD | 6               | 0.964 (0.253, 3.07) <sup>d)</sup>    | 19.3 ± 22.8              | 119 ± 190                         |
|      | CRVO    | 7               | 0.945 (0.33, 3.05)                   | 48.9 ± 19.2              | 133 ± 68.0                        |
| 結合型  | DME     | 7 <sup>a)</sup> | 13.9 (7.04, 28.0) <sup>e)</sup>      | 71.1 ± 34.2              | 1,580 ± 750                       |
|      | 滲出型 AMD | 2 <sup>a)</sup> | 21.0 (14.0, 28.0)                    | 105                      | 2,340                             |
|      | CRVO    | 8               | 14.0 (6.99, 14.0)                    | 86.3 ± 22.1              | 1,820 ± 547                       |

平均値又は平均値 ± 標準偏差、定量下限未満の測定値は 0 として算出

a) ベースライン時点で血漿中結合型が検出された被験者は除外されている

b) 中央値（最小値、最大値）、c) 6 例、d) 3 例

## <審査の概略>

機構は、提出された臨床試験成績等から、DME 患者における本剤硝子体内投与時の薬物動態について新たな問題点は認められていないと判断した。

### (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、DME を有する患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.4.2.2: 512 試験）、海外第 II 相試験（5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2: 706 試験）、海外第 III 相試験（5.3.5.1.3: VISTA-DME 試験）、国際共同第 III 相試験（5.3.5.1.5: VIVID-DME 試験）及び国内第 III 相試験（5.3.5.2.1: VIVID-Japan 試験）の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、DME を有する外国人患者を対象とした海外第 I 相試験（参考 5.3.4.2.1: 307 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 4 m）により測定された最高矯正視力（Best corrected visual acuity: 以下、「BCVA」）スコア及び光干渉断層撮影（Optical coherence tomography: 以下、「OCT」）により測定された中心網膜厚（Central retinal thickness: 以下、「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。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) 海外第 I 相試験（5.3.4.2.2: 512 試験<2006 年 5 月～2007 年 8 月>）

DME を有する外国人患者（目標症例数 5～24 例）を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非遮蔽非対照試験が実施された（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 4.0 mg を片眼に単回硝子体内投与すると設定され、観察期間は 6 週間とされた。

<sup>4)</sup> 症例 1: 24 週目 612 ng/mL 及び 52 週目 125 ng/mL、症例 2: 24 週目 521 ng/mL 及び 52 週目 918 ng/mL  
 これらの症例の被験者背景に特筆すべき点は認められていない。

総投与症例である5例全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

探索的な有効性評価項目であるCRT肥厚は、3～43日目来院時に全例において治験対象眼でベースラインより低く、本剤の有効性が示唆された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>5)</sup>は、80%（4/5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2例（冠動脈疾患、レンサ球菌性蜂巣炎・急性腎不全・貧血・末梢性虚血・骨髄炎 各1例）に認められたが、いずれも治験薬との関連性<sup>6)</sup>はないとされている。

治験薬との関連性があると判断された有害事象（臨床検査値異常を含む）は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

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患者は認められなかった。

以上より申請者は、DMEを有する患者に本剤4.0 mgを単回硝子体内投与したときの安全性に大きな問題は無いと考えることを説明した。

## (2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1及び5.3.5.1.2: 706試験<2008年12月～2010年9月>）

DMEを有する外国人患者（目標症例数200例、各群40例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、レーザー光凝固療法を対照とした無作為化二重遮蔽比較対照試験が実施された。

用法・用量は、表3のように設定され、治療期間は48週間とされた。なお、本剤各群では1週目にレーザー偽照射を実施し、24週目以降はレーザー再治療基準<sup>7)</sup>に従い、16週間に1回以下の頻度でレーザー治療による救済治療が可能と設定された。

表3 706試験における用法・用量

| レーザー群  | レーザー治療を1週目に実施し、16週目以降はレーザー再治療基準 <sup>7)</sup> に従いレーザー治療を16週ごとに1回以下の頻度で施行する。また、4週ごとに1回シャム投与 <sup>8)</sup> を行う                             |
|--------|--|
| 0.5Q4群 | 本剤0.5 mgを4週ごとに1回硝子体内投与を行う  |
| 2Q4群   | 本剤2 mgを4週ごとに1回硝子体内投与を行う  |
| 2Q8群   | 本剤2 mgを4週ごとに連続3回、その後は8週ごとに1回硝子体内投与、投与を行わない来院時はシャム投与 <sup>8)</sup> を行う  |
| 2PRN群  | 本剤2 mgを4週ごとに連続3回、その後は治験薬投与の必要性を1ヵ月ごとに評価し、再投与基準 <sup>9)</sup> に該当した場合には随時（pro re nata: PRN）硝子体内投与、再投与基準を満たさなかった場合はシャム投与 <sup>8)</sup> を行う |

無作為化された221例（レーザー群44例、0.5Q4群44例、2Q4群44例、2Q8群44例、2PRN群45例）のうち、誤って重複して割付けられた1例<sup>10)</sup>及び治験薬未投与の1例を除外した219例（レーザー

<sup>5)</sup> MedDRA ver. 9.0

<sup>6)</sup> 512試験においては、治験薬との関連性と治験手技との関連性が分類されていなかった。治験薬との関連性がある有害事象に注射手技との関連性がある有害事象も含まれている。

<sup>7)</sup> レーザー再治療が被験者にとって有用であると遮蔽医師が判断し、かつ少なくとも以下のいずれか一つに該当する場合にレーザー治療を行うと設定された。

- ・黄斑中心窩の網膜肥厚が500 µm 以内
- ・黄斑中心窩の硬性白斑が500 µm 以内（隣接した網膜肥厚と関連する場合）
- ・網膜肥厚の範囲が1 視神経乳頭以上で、いずれの肥厚も黄斑中心窩の1 視神経乳頭の直径以内

<sup>8)</sup> 針のない注射筒を用い、実際の注射を除くすべての手順を治験薬の投与手順と同様に行う。

<sup>9)</sup> 以下のいずれか一つに該当する場合と設定された。

- ・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、既測定値の最高値よりもBCVA文字数スコアが5文字以上の低下
- ・BCVA文字数スコアが前回来院時から5文字以上の上昇、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>10)</sup> 1例の被験者が誤って2度割付けられた（2Q8群及び2Q4群）。当該被験者は、最初2Q8群に割付けられたが、投与開始前に有害事象のため試験中止となり、その後、2Q4群に割付けられた試験治療を受けたことから、2Q4群として有効性及び安全性の解析に含められた。



群 44 例、0.5Q4 群 44 例、2Q4 群 44 例、2Q8 群 42 例、2PRN 群 45 例) が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) であった。24 週目、52 週目までの中止例はそれぞれ 19 例 (レーザー群 4 例、0.5Q4 群 3 例、2Q4 群 4 例、2Q8 群 4 例、2PRN 群 4 例)、43 例 (レーザー群 11 例、0.5Q4 群 6 例、2Q4 群 11 例、2Q8 群 8 例、2PRN 群 7 例) であり、24 週目までの主な中止理由は、同意撤回 (レーザー群 2 例、2Q4 群 2 例、2PRN 群 2 例)、追跡不能 (0.5Q4 群 1 例、2Q4 群 1 例、2Q8 群 2 例、2PRN 群 2 例) 等であった。

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 (調整済み平均値 ± 標準誤差)<sup>11)</sup> は、レーザー群  $2.0 \pm 1.67$  文字、0.5Q4 群  $8.7 \pm 1.66$  文字、2Q4 群  $11.6 \pm 1.66$  文字、2Q8 群  $8.4 \pm 1.70$  文字、2PRN 群  $10.4 \pm 1.65$  文字、本剤各群とレーザー群との群間差 (調節済み平均値) [95%信頼区間] は 0.5Q4 群 6.6 文字 [1.97, 11.26]、2Q4 群 9.6 文字 [4.95, 14.24]、2Q8 群 6.3 文字 [1.64, 11.03] 及び 2PRN 群 8.4 文字 [3.78, 13.02] であり、いずれの群においてもレーザー群と比較して、統計学的な有意差が認められた (いずれも  $p < 0.01$ 、治療群を固定効果、ベースラインの BCVA 文字数を共変量とした共分散分析、Hochberg 法により検定の多重性を調整)。副次評価項目である 52 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 のとおりであり、本剤各群において 52 週目まで持続的な視力改善が認められた。

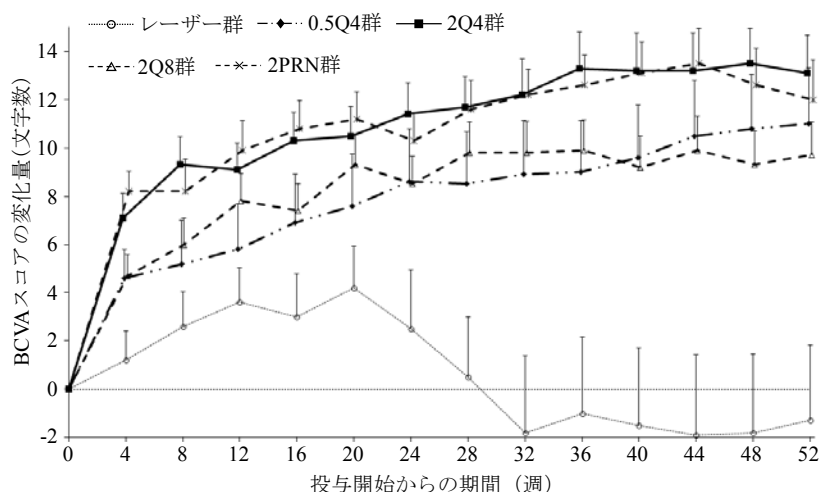


図 1 BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 + 標準誤差、706 試験、FAS、LOCF)

有害事象 (臨床検査値異常を含む)<sup>12)</sup> は、レーザー群 88.6% (39/44 例)、0.5Q4 群 95.5% (42/44 例)、2Q4 群 86.4% (38/44 例)、2Q8 群 95.2% (40/42 例)、2PRN 群 88.9% (40/45 例) に認められた。死亡例はレーザー群 1 例 (心停止)、0.5Q4 群 1 例 (多臓器不全)、2Q4 群 3 例 (脳梗塞、非小細胞肺癌、突然死 各 1 例)、2Q8 群 2 例 (腎不全、急性冠動脈症候群 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連性はないと判断されている。死亡以外の重篤な有害事象は表 4 のとおりであり、0.5Q4 群の 1 例 (急性心筋梗塞・胸水・呼吸不全) は治験薬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、レーザー群 2 例 (深部静脈血栓症・肺塞栓症、硝子体出血 各 1 例)、0.5Q4 群 2 例 (角膜沈着物・ブドウ膜炎・前房内細胞・前房のフレア、急性心筋梗塞・胸水・呼吸不全 各 1 例)、2Q4 群 2 例 (脳梗塞、非小細胞肺癌 各 1 例)、2Q8 群 2 例 (急性冠動脈症候群、肝性脳症 各 1 例) で認められ、このうち 0.5Q4 群 1 例 (急性心筋梗塞・胸水・呼吸不全) は治験薬との関連性があると判断されている。

<sup>11)</sup> 24 週目の BCVA スコアが欠測であった場合は、欠測値は LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により補完された。

<sup>12)</sup> MedDRA ver. 13.1

表4 死亡以外の重篤な有害事象（706試験、安全性解析対象集団）

|                 |  |
|-----------------|--|
| レーザー群<br>(14例)  | 硝子体出血3例、脳血管発作、深部静脈血栓症・肺塞栓症、心房細動、洞不全症候群、結腸癌第3期・術後イレウス、硝子体出血・壊疽・局限性感染・敗血症・呼吸困難・末梢動脈閉塞性疾患、移行上皮癌、糖尿病性網膜浮腫、肺水腫・高血圧緊急症、視力低下・皮膚有棘細胞癌、低血糖症 各1例   |
| 0.5Q4群<br>(16例) | 不全片麻痺・精神状態変化、脳血管発作、腰部脊柱管狭窄症・坐骨神経痛、皮膚潰瘍、硝子体出血、失神、虫垂炎、耳下腺炎・冠動脈閉塞・医療機器閉塞、冠動脈疾患・心筋梗塞、心筋梗塞・低血糖症、蜂巣炎、ブドウ膜炎、蜂巣炎・四肢潰瘍・熱傷・急性心不全・血圧上昇・貧血・水分過負荷、蜂巣炎・骨髄炎・高カリウム血症、腎細胞癌第4期、急性心筋梗塞・胸水・呼吸不全 各1例  |
| 2Q4群<br>(13例)   | 硝子体出血・うっ血性心不全・脳血管発作、うっ血性心不全、胸痛、肺炎・急性呼吸不全、発熱・貧血・ブドウ球菌性敗血症・蜂巣炎、良性前立腺肥大症・膀胱炎、非心臓性胸痛・高血圧緊急症、高血糖・悪心・嘔吐・糖尿病性ケトアシドーシス・高血圧、冠動脈疾患・うっ血性心不全・腎症、貧血・ブドウ球菌感染・肝機能検査異常・急性腎不全・低血糖症、眼内炎・大動脈狭窄、閉塞隅角緑内障、冠動脈硬化症・無症候性心筋梗塞・脳血管発作・蜂巣炎・高血糖・高血圧・膿瘍・下部消化管出血・上部消化管出血・胸痛・憩室・出血性貧血・憩室炎 各1例 |
| 2Q8群<br>(14例)   | 高カリウム血症、うっ血性心不全、不安定狭心症、脱水・水分過負荷・クロストリジウム・ディフィシル大腸炎・肺炎・ウォルフ・パーキンソン・ホワイテ症候群・糖尿病性ケトアシドーシス・頭痛・高血圧クライゼ・肺炎、痙攣、角膜擦過傷、硝子体出血、関節包断裂、心房細動・腎不全、食道静脈瘤・胃潰瘍・低血糖症・発熱・脱水・精神状態変化・肝性脳症、高血圧、狭心症・低血圧・胃腸炎、網膜裂孔・硝子体出血、腹圧性尿失禁 各1例  |
| 2PRN群<br>(7例)   | 冠動脈閉塞・胸痛・血圧上昇、硝子体癒着・黄斑症・嚢胞様黄斑浮腫・糖尿病網膜症、凝血異常・胃腸出血・外傷性脳損傷・失神、胸痛、うっ血性心不全・気管支炎、蜂巣炎・皮下組織膿瘍、眼内炎・うっ血性心不全・胸痛 各1例   |

治験薬との関連性があると判断された有害事象（臨床検査値異常を含む）は、レーザー群 2.3%（1/44例）、0.5Q4群 6.8%（3/44例）、2Q4群 2.3%（1/44例）、2Q8群 4.8%（2/42例）、2PRN群 6.7%（3/45例）に認められ、主な事象は眼痛（2Q8群 1例、2PRN群 1例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、有害事象として報告された変動はレーザー群 13.6%（6/44例）、0.5Q4群 15.9%（7/44例）、2Q4群 15.9%（7/44例）、2Q8群 23.8%（10/42例）、2PRN群 13.3%（6/45例）であり、主な事象は高血圧（レーザー群 5例、0.5Q4群 5例、2Q4群 5例、2Q8群 7例、2PRN群 5例）、高血圧クライゼ（2Q8群 2例）、心電図変動（0.5Q4群 2例、2Q4群 1例）等であったが、いずれも治験薬との関連性はないと判断されている。

抗アフリベルセプト抗体について、投与前では陰性で、試験治療開始後に陽性を示した被験者は0.5Q4群 4.5%（2/36例）であった。

以上より申請者は、外国人DME患者に本剤0.5及び2mgを硝子体内投与したとき、本剤の有効性が示唆され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

### (3) 第Ⅲ相試験

#### 1) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: VISTA-DME試験<2011年5月～継続中（データカットオフ：20 年 月 日）<sup>13)</sup>>）

DMEを有する外国人患者（目標症例数402例、各群134例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、レーザー光凝固療法を対照とした無作為化二重遮蔽比較対照試験が実施された。

用法・用量は、表5のように設定され、治療期間は148週間とされた。本剤各群ではベースライン時にレーザー偽照射を受けた後、12週以降はレーザー再治療基準<sup>7)</sup>に従いレーザー再治療の実施を検討し、基準を満たす場合は治験薬投与前にレーザー偽照射を実施すると設定された。なお、24週目以降は、本剤各群及びレーザー群のいずれにおいても追加治療<sup>14)</sup>が可能とされた。

<sup>13)</sup> 本申請では52週目までの試験成績が提出されている。

<sup>14)</sup> 24週目以降に以下のいずれか又は両方満たされる場合は、本剤群ではレーザー偽照射を行わずレーザー照射を実施し、レーザー群では2Q8群と同様に本剤2mgを4週ごとに連続5回、その後は8週ごとに1回投与することが可能とされた。

・BCVAスコアが前回までの最高値と比べて15文字以上低下し、かつベースラインよりも低下している場合

・BCVAスコアが前回までの最高値と比べて続けて10文字以上低下し、かつベースラインよりも低下している場合（来院間隔は7日以上で、規定外来の場合も含む）

表5 VISTA-DME 試験における用法・用量

|       |  |
|-------|--|
| レーザー群 | ベースライン時にレーザー治療を実施し、12週目以降はレーザー再治療基準 <sup>7)</sup> に従いレーザー治療を12週ごとに1回を超えない頻度で施行する。また、4週ごとに1回シャム投与 <sup>8)</sup> を行う |
| 2Q4群  | 本剤2mgを4週ごとに1回硝子体内投与を行う   |
| 2Q8群  | 本剤2mgを4週ごとに連続5回、その後は8週ごとに1回硝子体内投与、投与を行わない来院時はシャム投与 <sup>8)</sup> を行う   |

無作為化された466例（レーザー群156例、2Q4群156例、2Q8群154例）のうち、レーザー未治療又は治験薬未投与の5例を除外した461例（レーザー群154例、2Q4群155例、2Q8群152例）が安全性解析対象集団であり、ベースライン又は治験薬投与後の有効性評価が行われていない2例を除外した459例（レーザー群154例、2Q4群154例、2Q8群151例）がFASであった。52週目までの中止例は31例（レーザー群11例、2Q4群10例、2Q8群10例）であり、主な試験中止理由は同意撤回（レーザー群4例、2Q4群5例、2Q8群5例）、有害事象（レーザー群3例、2Q8群2例）、追跡不能（レーザー群1例、2Q4群2例、2Q8群2例）等であった。

レーザー群においては48例で本剤追加治療が行われ、投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は $2.3 \pm 0.81$  (1-4) 回であった。

主要評価項目であるFASにおける治療52週目のBCVA文字数のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）<sup>15)</sup> は、レーザー群 $0.1 \pm 1.03$  文字、2Q4群 $12.3 \pm 0.76$  文字、2Q8群 $10.6 \pm 0.69$  文字、本剤各群とレーザー群との群間差（調整済み平均値）[97.5%信頼区間] は、2Q4群12.19文字 [9.35, 15.04] 及び2Q8群10.45文字 [7.73, 13.17] であり、いずれの群においてもレーザー群と比較して統計学的な有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、治療群を主効果、治療歴（心筋梗塞又は脳血管障害）の有無を固定効果、ベースラインのBCVAスコアを共変量とした共分散分析、Bonferroniの方法により検定の多重性を調整）。また52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2のとおりであり、本剤群において持続的な視力改善が認められた。

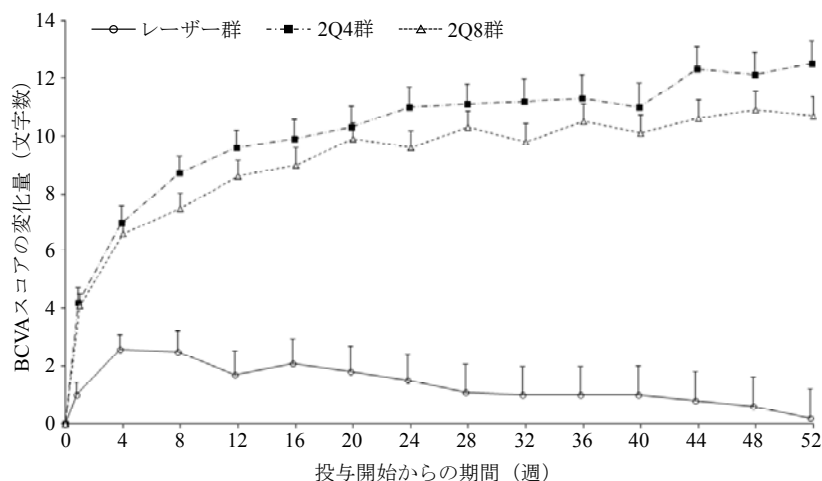


図2 BCVAスコアのベースラインからの変化量の推移（平均値 + 標準誤差、VISTA-DME 試験、FAS、LOCF<sup>15)</sup>）

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>16)</sup> は、52週目までにレーザー群96.1% (148/154例)、2Q4群93.5% (145/155例)、2Q8群93.4% (142/152例) に認められた。死亡例はレーザー群1例（心突然死）、2Q4

<sup>15)</sup> 52週目のBCVAスコアが欠測であった場合は、欠測値はLOCF法により補完。なお、追加治療を受けた被験者の追加治療後の測定値は欠測値として扱い、追加治療を開始する直前の測定値により補完した。

<sup>16)</sup> MedDRA ver. 16.0

群 2 例（死亡<sup>17)</sup>、心筋梗塞 各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連性はないと判断されている。死亡以外の重篤な有害事象は表 6 のとおりであり、このうち 2Q8 群 1 例（眼圧上昇）は治験薬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、レーザー群 1 例（ヘモグロビン減少）、2Q8 群 1 例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）で認められ、いずれも治験薬との関連性はないと判断されている。

表 6 死亡以外の重篤な有害事象（VISTA-DME 試験、安全性解析対象集団）

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <p>レーザー群<br/>(53 例)</p> | <p>硝子体出血、変形性関節症 各 2 例、マロリー・ワイス症候群・糖尿病性胃不全麻痺・虫垂炎・胃排出不全・高血圧・高血圧クリーゼ・硝子体出血・高カリウム血症・起立性低血圧・網膜剥離、関節炎・尿路感染、急性腎不全・腎結石症、腎不全・会陰膿瘍、骨髄炎、うつ病、虹彩血管新生、低血糖症・うつ病、糖尿病網膜症・脳血管発作・急性心筋梗塞、蜂巣炎・四肢膿瘍・敗血症・骨髄炎、糖尿病網膜症、虚血性脳梗塞・高血糖・中毒性脳症、食道潰瘍・食道炎・裂孔ヘルニア、骨髄炎・限局性感染・失神・胆石症・膝炎・ウイルス性胃腸炎、慢性胆嚢炎・膀胱癌第 2 期・急性腎不全・高カリウム血症・貧血・代謝性アシドーシス、急性腎不全・変形性関節症、喘息、末梢性浮腫、高血圧、急性心不全、慢性腎不全、一過性脳虚血発作・背部痛・高血圧、網膜出血・硝子体出血、ヘモグロビン減少、転倒・胃腸出血、急性心筋梗塞、小腸閉塞・耳下腺炎、完全房室ブロック、下痢・血中クレアチニン増加、冠動脈狭窄・血尿、腎不全、うつ血性心不全・胸水・収縮機能障害・急性腎不全、急性心不全・慢性閉塞性肺疾患・冠動脈狭窄・心筋梗塞・肺炎・敗血症・心室性頻脈・血液量減少性ショック・大腸菌性尿路感染・尿路性敗血症、転倒・起立性低血圧、眼内炎・硝子体混濁、糖尿病性胃不全麻痺、蜂巣炎、糖尿病性ケトアシドーシス、一過性脳虚血発作、筋骨格系胸痛・肺炎・気管支拡張症・心停止・急性心筋梗塞、吐血、脊柱管狭窄症、腹部ヘルニア・小腸捻転・急性胆嚢炎・内ヘルニア・癩痕ヘルニア、事故・急性腎不全・胸椎骨折、直腸腺癌・イレウス・漿液腫、四肢膿瘍、冠動脈疾患、胃腸炎、白内障 各 1 例</p>   |
| <p>2Q4 群<br/>(51 例)</p> | <p>硝子体出血 3 例、前立腺癌 2 例、骨髄異形成症候群、うつ血性心不全・肺炎、低血糖症・精神状態変化、動静脈瘤部位合併症・敗血症、急性腎不全・胃腸出血・胃腺癌、うつ血性心不全、胃腸出血・高血圧クリーゼ・心嚢液貯留、白内障、乳癌・腎不全、うつ血性心不全・肺水腫・子宮腫瘍・貧血・糖尿病性足病変、急性腎不全・転倒・大腿骨頸部骨折・脱水、冠動脈狭窄、急性腎不全・転倒・小球性貧血・肺塞栓症・尿路性敗血症、心房細動、運動失調・浮動性めまい、慢性腎不全・貧血・高血圧・糖尿病性ケトアシドーシス、膀胱出口部閉塞・再発前立腺癌、脳血管発作・慢性骨髄性白血病、肺炎、コントロール不良の糖尿病・高血圧、頸動脈狭窄、神経障害性関節症、起立性低血圧・失神・肺線維症、裂傷・交通事故・脊椎骨折・蜂巣炎・骨髄炎、硝子体出血・腎不全、毛細血管間系球体硬化症・貧血、壊疽・骨髄炎・糖尿病性足病変・糖尿病性網膜浮腫・冠動脈疾患・心筋梗塞、胸痛・うつ病、高血圧・細菌性肺炎・低血糖症・貧血・血腫、冠動脈疾患、急性腎不全・気管支炎・うつ血性心不全・高血圧・腎不全・腎明細胞癌・慢性腎不全、感染・コントロール不良の糖尿病・腎尿細管壊死・蜂巣炎・敗血症、うつ血性心不全・低血糖症・交通事故・貧血・腎機能障害・蜂巣炎・腎不全、硝子体出血・網膜剥離・網膜裂孔、四肢膿瘍・蜂巣炎、うつ血性心不全、大葉性肺炎・尿管結石・心筋梗塞・冠動脈狭窄・狭心症、硝子体出血・事故・全身性浮腫・網膜剥離、浸潤性乳管癌、急性腎不全・肺炎・うつ血性心不全・虚血性心筋症、間欠性跛行、蜂巣炎・貧血・四肢膿瘍、慢性腎不全・低血圧・コントロール不良の糖尿病・脳血管発作、冠動脈疾患・急性心筋梗塞、足関節部骨折、網膜血管新生・硝子体出血・点状角膜炎・網膜出血・椎間板突出・失神 各 1 例</p> |
| <p>2Q8 群<br/>(42 例)</p> | <p>蜂巣炎 2 例、浸潤性乳管癌、高血圧、貧血・胸痛・失神寸前の状態、不安定狭心症、急性腎不全・脱水・胃腸炎、急性腎不全・糖尿病性ケトアシドーシス・食道潰瘍・貧血・冠動脈狭窄・うつ血性心不全・毛細血管間系球体硬化症・転倒・上腕骨骨折・下肢骨折・ヘモグロビン減少、尿路性敗血症、白内障、胸痛、蜂巣炎・うつ血性心不全、慢性腎不全、硝子体出血・末梢動脈狭窄、椎間板突出、硝子体出血、大腿骨骨折・転倒・橈骨骨折・尺骨骨折、脳振盪・交通事故・コントロール不良の糖尿病、冠動脈閉塞・心筋梗塞、ラクナ梗塞・狭心症、急性腎不全・貧血、糖尿病性ケトアシドーシス、悪性黒色腫・急性心筋梗塞・貧血・うつ血性心不全・腎症・慢性腎不全・冠動脈疾患・腎性貧血・胃腸出血、頭蓋脳損傷・転倒、眼圧上昇、皮膚有棘細胞癌、憩室炎・穿孔性虫垂炎、心房細動・冠動脈狭窄・心筋梗塞・四肢膿瘍・急性腎不全・うつ血性心不全、皮膚潰瘍、高浸透圧をとまう糖尿病・熱傷部感染、医療機器不具合・冠動脈狭窄、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期、貧血・出血性胃潰瘍・胃食道逆流性疾患、脳血管発作・末梢性浮腫・四肢膿瘍・蜂巣炎・急性腎不全、気管支炎・胸痛・腎不全、蜂巣炎・糖尿病性足病変、冠動脈狭窄・ヘマトクリット減少、精神状態変化・転倒、腰髄神経根障害、皮膚有棘細胞癌・肺炎、脳血管発作、硬膜下血腫 各 1 例</p>  |

治験薬との関連性があると判断された有害事象（臨床検査値異常を含む）は、52 週目までにレーザー群 0.6%（1/154 例）、2Q4 群 3.2%（5/155 例）、2Q8 群 0.7%（1/152 例）に認められ、主な事象は高血圧症（レーザー群 1 例、2Q4 群 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、有害事象として報告された変動はレーザー群 16.9%（26/154 例）、2Q4 群 15.5%（24/155 例）、2Q8 群 10.5%（16/152 例）であり、主な事象は心房細動（レーザー群 4 例、2Q4 群 1 例、2Q8 群 2 例）、第一度房室ブロック（2Q4 群 3 例）、頻脈（レーザー群 3 例、2Q4 群 2 例）、血圧上昇（レーザー群 8 例、2Q4 群 9 例、2Q8 群 5 例）、起立

<sup>17)</sup> 睡眠中に死亡しており、死因は特定されていない。

性低血圧（レーザー群 3 例、2Q4 群 1 例）等であったが、いずれも治験薬との関連性はないと判断されている。

抗アフリバルセプト抗体について、試験治療下で陽性と判断された被験者<sup>18)</sup>は、レーザー群 0.6% (1/154 例)、2Q4 群 1.9% (3/155 例)、2Q8 群 0.7% (1/152 例) であった。

以上より申請者は、外国人 DME 患者に本剤 2 mg を 4 週ごとに 1 回硝子体内投与、又は 4 週ごとに 5 回投与し、それ以降は 8 週ごとに 1 回硝子体内投与したとき、投与 52 週目の BCVA スコアのベースラインからの変化量においてレーザー光凝固療法に対する本剤硝子体内投与の優越性が検証され、安全性について臨床上問題となる点は認められなかったことを説明した。

## 2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5: VIVID-DME 試験<2011 年 5 月～継続中 (データカットオフ: 20 年 月 日)<sup>13)</sup>>)

DME を有する日本人及び外国人患者（目標症例数 375 例 [うち日本人 83 例]、各群 125 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、レーザー光凝固療法を対照とした無作為化二重遮蔽比較対照試験が実施された。

用法・用量は、表 7 のように設定され、治療期間は 148 週間とされた。本剤各群ではベースライン時にレーザー偽照射を受けた後、12 週以降はレーザー再治療基準<sup>7)</sup>に従いレーザー再治療の実施を検討し、基準を満たす場合は治験薬投与前にレーザー偽照射を実施すると設定された。なお、24 週目以降は、本剤群及びレーザー群のいずれにおいても追加治療<sup>14)</sup>が可能とされた。

表 7 VIVID-DME 試験における用法・用量

|       |  |
|-------|--|
| レーザー群 | ベースライン時にレーザー治療を実施し、12 週目以降はレーザー再治療基準 <sup>7)</sup> に従いレーザー治療を 12 週ごとに 1 回を超えない頻度で施行する。また、4 週ごとに 1 回シャム投与 <sup>8)</sup> を行う |
| 2Q4 群 | 本剤 2 mg を 4 週ごとに 1 回硝子体内投与を行う  |
| 2Q8 群 | 本剤 2 mg を 4 週ごとに連続 5 回、その後は 8 週ごとに 1 回硝子体内投与、投与を行わない来院時はシャム投与 <sup>8)</sup> を行う  |

無作為化された 406 例（レーザー群 135 例、本剤 2Q4 群 136 例、本剤 2Q8 群 135 例）のうち、レーザー未治療の 2 例（いずれも外国人）を除外した 404 例（レーザー群 133 例、2Q4 群 136 例、2Q8 群 135 例 [うち日本人: レーザー群 25 例、2Q4 群 26 例、2Q8 群 25 例]）が安全性解析対象集団であり、ベースライン又は治験薬投与後の有効性評価が行われていない 1 例を除外した 403 例（レーザー群 132 例、2Q4 群 136 例、2Q8 群 135 例 [うち日本人: レーザー群 25 例、2Q4 群 26 例、2Q8 群 25 例]）が FAS であった。52 週目までの中止例は 46 例（レーザー群 20 例、2Q4 群 11 例、2Q8 群 15 例）であり、主な試験中止理由は有害事象（レーザー群 8 例、2Q4 群 6 例、2Q8 群 4 例）、同意撤回（レーザー群 7 例、2Q4 群 3 例、2Q8 群 2 例）、追跡不能（2Q4 群 1 例、2Q8 群 4 例）等であった。

52 週目までにレーザー群においては 32 例で本剤追加治療が行われ、投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は  $2.1 \pm 1.0$  (1-4) 回であった。

主要評価項目である FAS における治療 52 週目の BCVA スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）<sup>15)</sup> は、レーザー群  $0.9 \pm 1.00$  文字、2Q4 群  $10.2 \pm 0.89$  文字、2Q8 群  $10.0 \pm 0.85$  文字、本剤各群とレーザー群との群間差（調整済み平均値）[97.5%信頼区間] は、2Q4 群 9.3 文字 [6.5, 12.0] 及び 2Q8 群 9.1 文字 [6.3, 11.8] であり、本剤各群においてレーザー群と比較して有意差が認められた（いずれも  $p < 0.001$ 、治療群及び地域を固定効果、ベースラインの BCVA スコアを共変量とした共

<sup>18)</sup> 52 週目までの抗アフリバルセプト抗体陽性例/評価例数

分散分析、Bonferroni の方法により検定の多重性を調整)。また、52 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 3 のとおりであり、本剤群において 52 週目まで持続的な視力改善が認められた。

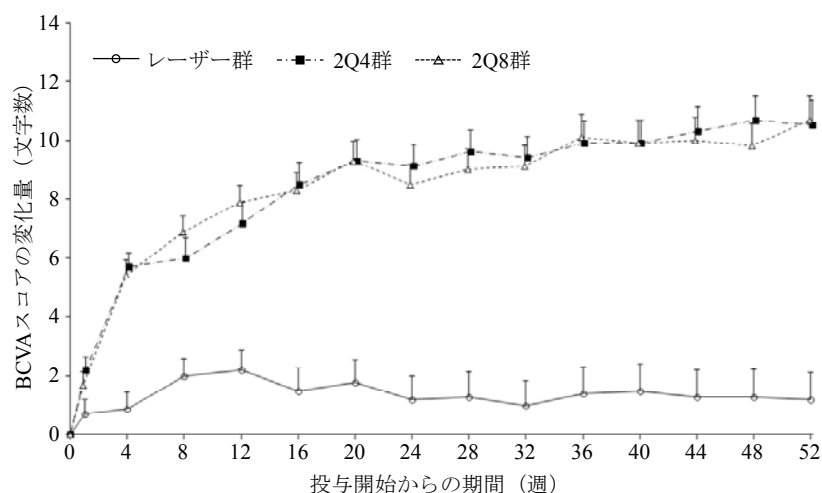


図 3 BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移 (平均値 + 標準誤差、VIVID-DME 試験、FAS、LOCF<sup>15)</sup>)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) <sup>16)</sup> は、52 週目までにレーザー群 85.7% (114/133 例)、2Q4 群 89.7% (122/136 例)、2Q8 群 89.6% (121/135 例) [うち日本人: レーザー群 76.0% (19/25 例)、2Q4 群 88.5% (23/26 例)、2Q8 群 92.0% (23/25 例)] に認められた。死亡例はレーザー群 1 例 (急性心筋梗塞)、2Q8 群 4 例 (高血圧性心疾患 (日本人)、肺新生物、B 細胞性リンパ腫・肺炎、心不全 各 1 例) に認められ、2Q8 群の高血圧性心疾患 1 例は治験薬との関連性があると判断されている。死亡以外の重篤な有害事象は表 8 のとおりであり、このうちレーザー群 1 例 (腸炎) 及び 2Q4 群 1 例 (虚血性脳卒中) は治験薬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、レーザー群 8 例 (糖尿病網膜症、後囊部混濁、網膜症・視力低下、網膜滲出物・網膜血管新生・突然視力消失、腸炎、急性心筋梗塞、急性心筋梗塞・腎不全、非感染性眼内炎 各 1 例)、2Q4 群 6 例 (腸閉塞、虚血性脳卒中、慢性腎不全、網膜動脈閉塞・高血圧クリーゼ、心筋虚血、脳梗塞 各 1 例)、2Q8 群 3 例 (腎機能障害、末梢動脈閉塞性疾患、急性腎不全 各 1 例) [うち日本人: レーザー群 2 例 (腸炎、急性心筋梗塞・腎不全 各 1 例)、2Q4 群 1 例 (慢性腎不全)、2Q8 群 1 例 (腎機能障害)] であり、このうちレーザー群 3 例 (腸炎、突然視力消失、非感染眼内炎 各 1 例)、2Q4 群 3 例 (虚血性脳卒中、心筋虚血、脳梗塞 各 1 例)、2Q8 群 2 例 (腎機能障害、末梢動脈閉塞性疾患 各 1 例) は治験薬との関連性があると判断されている。

表 8 死亡以外の重篤な有害事象 (VIVID-DME 試験、安全性解析対象集団)

|                           |  |
|---------------------------|--|
| レーザー群<br>(23 例、うち日本人 3 例) | 良性前立腺肥大症、末梢性虚血・腎新生物、腰部脊柱管狭窄症・脊椎すべり症・滑膜炎、糖尿病網膜症、心筋虚血、腸炎、急性心筋梗塞、熱傷、下肢骨折、乾癬、黄斑変性、網膜血管新生・視神経萎縮、筋骨格障害・頭部損傷、網膜血管新生・硝子体出血、馬尾症候群、循環虚脱、網膜滲出物、高血糖、網膜血管新生、椎間板突出、うつ病、大腿骨頸部骨折・骨接合、乳癌 各 1 例                            |
| 2Q4 群<br>(23 例、うち日本人 3 例) | 上腕骨骨折・冠動脈疾患、大腿骨骨折、高血圧・腎動脈狭窄症・副腎新生物、感染性皮膚膿腫、末梢動脈バイパス、不整脈・心室性頻脈、心不全、白内障手術、2 型糖尿病、慢性腎不全、失神・冠動脈狭窄、腸閉塞、心筋梗塞、網膜血管新生、網膜動脈閉塞、直腸出血・注射部位損傷・硝子体出血、乳癌、後囊部混濁、変形性関節炎、虚血性脳卒中、胸水症、末梢動脈狭窄、上腕骨骨折 各 1 例                     |
| 2Q8 群<br>(28 例、うち日本人 0 例) | 上腕骨骨折、脊柱管狭窄症、関節障害、脳挫傷、末梢動脈閉塞性疾患・動脈出血、狭窄性腱鞘炎、末梢動脈閉塞性疾患・肺炎、網膜剝離、脳血腫、頸部痛、末梢性虚血、白内障、完全房室ブロック、退形成星細胞腫、好中球減少症、全身性浮腫・高血糖、急性腎不全、上腹部痛、貧血、脛骨骨折、脳血管発作、前立腺癌第 3 期、白内障、黄斑円孔、黄斑線維症、心原性ショック・腎不全・敗血症、ケトアシドーシス、末梢性浮腫 各 1 例 |

治験薬との関連性があると判断された有害事象（臨床検査値異常を含む）は、レーザー群 5.3%（7/133 例）、2Q4 群 14.0%（19/136 例）、2Q8 群 9.6%（13/135 例） [うち日本人：レーザー群 8.0%（2/25 例）、2Q4 群 19.2%（5/26 例）、2Q8 群 20.0%（5/25 例）] に認められ、主な事象は 2Q4 群では眼圧上昇（4 例）、結膜出血（3 例）、眼痛、眼充血、高眼圧症（各 2 例）等であり、2Q8 群では眼充血、視力低下（各 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、有害事象として報告された変動はレーザー群 6.8%（9/133 例）、2Q4 群 8.1%（11/136 例）、2Q8 群 11.9%（16/135 例） [うち日本人：2Q4 群 3.8%（1/26 例）、2Q8 群 8.0%（2/25 例）] であり、主な事象は不整脈（2Q4 群 3 例）、血圧上昇（レーザー群 1 例、2Q4 群 1 例、2Q8 群 3 例）であった。2Q8 群 1 例（高血圧性心疾患）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、試験治療下で陽性と判断された被験者<sup>18)</sup>はレーザー群 0.8%（1/133 例）及び 2Q8 群 0.7%（1/135 例）であった。

以上より申請者は、日本人及び外国人 DME 患者に本剤 2 mg を 4 週ごとに 1 回硝子体内投与、又は 4 週ごとに 5 回投与し、それ以降は 8 週ごとに 1 回硝子体内投与したとき、52 週目の BCVA スコアのベースラインからの変化量においてレーザー光凝固療法に対する本剤硝子体内投与の優越性が検証され、安全性について臨床上問題となる点は認められなかったことを説明した。

### 3) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: VIVID-Japan 試験<2012 年 1 月～2013 年 9 月>）

DME を有する日本人患者（目標症例数 65 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非遮蔽非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2 mg を 4 週ごとに連続 5 回、その後は 8 週ごとに片眼へ硝子体内投与すると設定され、治療期間は 52 週間とされた。

総投与症例 73 例のうち、同意撤回の 1 例を除いた 72 例が安全性解析対象及び FAS であった。52 週目までの中止例は 7 例であり、中止理由は有害事象 5 例及び同意撤回 2 例であった。

有効性評価は副次的に行われ、FAS における 52 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）は 9.3 ± 9.3 文字であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>16)</sup> は、79.2%（57/72 例）に認められた。死亡例は 1 例（脳幹出血）認められ、治験薬との関連性はないと判断されている。死亡以外の重篤な有害事象は 7 例（急性心筋梗塞・腎不全、四肢壊死、背部痛、肺水腫、大動脈弁狭窄・洞不全症候群、気管支炎、ウイルス性胃腸炎 各 1 例）で認められ、そのうち 1 例（急性心筋梗塞・腎不全）は治験薬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、4 例（急性心筋梗塞、脳幹出血、糖尿病性腎症、白内障 各 1 例）であり、急性心筋梗塞 1 例は治験薬との関連性があると判断されている。

治験薬との関連性があると判断された有害事象（臨床検査値異常を含む）は、3 例（急性心筋梗塞・腎不全、網膜出血、糖尿病性腎症・高血圧 各 1 例）に認められた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、有害事象として報告された変動は 6.9%（5/72 例）に認められ、主な事象は発熱 2 例、血圧上昇 2 例であったが、いずれも治験薬との関連性はないと判断されている。

抗アフリベルセプト抗体について、試験治療下で陽性と判断された被験者は認められなかった。

以上より申請者は、DME を有する日本人患者において、本剤 2 mg を 4 週ごとに 5 回、それ以降は 8 週ごとに 1 回硝子体内投与したとき、52 週間を通して本剤の有効性が示唆され、安全性について臨床問題となる点は認められなかったことを説明した。

## <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、日本人 DME 患者における有効性及び安全性が評価された VIVID-DME 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。

内因性の要因について、本剤はタンパク製剤であり薬物代謝酵素の影響を受けず、硝子体内に局所投与する薬剤であるため、薬物動態学的要因による民族差の影響を受ける可能性は低いと考える。また、欧米及びアジア等で実施された地域住民を対象とした 35 試験から得られたデータの分析結果から、糖尿病患者における DME の有病率は白人 8.42%、アフリカ系アメリカ人 10.35%、ヒスパニック系 7.15% 及び日本人を含むアジア人全体で 5% と報告されていること (Yau JW et al, *Diabetes Care*, 35: 556-564, 2012)、本邦における文献報告 (安田美穂, *あたらしい眼科*, 28: 25-29, 2011、川崎良, *日本の眼科*, 79: 1697-1701, 2008、後藤早紀子, *あたらしい眼科*, 27: 1217-1221, 2010) から糖尿病患者における DME の有病率は 3~6% 程度と推察されることから、糖尿病患者における DME の有病率は国内外で大きく異ならないと考える。さらに、高血糖、高血圧、高脂血症などの全身性因子の改善による DME の変化は見られるが、自然寛解及び視力の自然回復は極めて稀である (Bandello F et al, *Dev Ophthalmol*, 47: 73-110, 2010)。これらの全身性因子に関する民族間の比較は困難であるが、これまでに得られた報告から (Wong TY et al, *Ophthalmology*, 115: 1869-1875, 2008、Wang FH et al, *Ophthalmology*, 116: 461-467, 2009、Yoshida Y et al, *Diabetes Res Clin Pract*, 51: 195-203, 2001、Okudaira M et al, *J Diabetes Complications*, 14: 281-287, 2000)、全身性の因子に関して日本人集団と外国人集団の間に明らかな違いはないと考える。

外因性の要因である DME の診断基準及び治療については、以下の点から、これらの要因は VIVID-DME 試験開始時に国内外で大きく異ならなかったと考えられる。

- ・ 国内外において DME の診断及び分類に ETDRS の定義 (ETDRS Research Group, *Arch Ophthalmol*, 103: 1796-1806, 1985、Bhagat N et al, *Surv Ophthalmol*, 54, 1-32, 2009、Bandello F et al, *Dev Ophthalmol*, 47: 73-110, 2010) 及び Bresnick 分類 (Bresnick GH, *Ophthalmology*, 93: 989-997, 1986) が用いられていること。
- ・ VIVID-DME 試験開始 (2011 年 5 月) 時点では、国内外において DME に対する標準治療としてレーザー光凝固療法が実施されていた。また、薬物治療について、欧州では 2011 年 1 月にラニビズマブ (遺伝子組換え) が DME の効能・効果で承認されていた一方、本邦で承認された治療薬はなかったものの、国内外のいずれにおいても抗 VEGF 薬及びステロイドの硝子体内投与等が実施されていた (山本禎子ら, *眼科*, 53: 849-857, 2011、鈴間潔, *眼科*, 53: 867-872, 2011)。

#### 2) VIVID-DME 試験における全集団と日本人集団での結果の一貫性について

機構は、VIVID-DME 試験における全集団と日本人集団での結果の一貫性について、申請者に説明を求めた。



申請者は、以下のように説明した。

有効性について、全集団及び日本人集団における BCVA スコアのベースラインからの変化量、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及び CRT のベースラインからの変化量は表 9 のとおりであり、全集団と同様に、日本人集団においてもレーザー群と比較して本剤各群で BCVA スコア及び CRT が改善する傾向が認められた。BCVA スコアのベースラインからの変化量の 52 週目までの推移は図 4 のとおりであり、日本人集団では 2Q8 群において 16 週から 20 週にかけて BCVA スコアが 2 文字以上増加し、20 週から 24 週にかけて 2 文字以上の減少が認められた。このような変動を示した被験者の割合が外国人集団（13.6%（15/110 例））に比べて日本人集団（36%（9/25 例））で高かったことが影響していると考えるが、当該集団の背景因子に特定の傾向は認められておらず、またベースラインでの BCVA スコア、52 週目におけるベースラインからの BCVA スコアの変化量、及び 16 週から 24 週以外の期間における BCVA スコアの変動の推移のいずれについても、当該集団に特異的な傾向は認められなかった。部分的に日本人集団で異なる変動傾向が示されたものの、52 週を通した BCVA スコアの経時的な変化は日本人集団と全集団とで類似しており、有効性について結果の一貫性は示されていると考える。

表 9 有効性評価結果<sup>a)</sup>の比較（VIVID-DME 試験、FAS）

| 評価例数                |  | レーザー群 | 2Q4 群         | 2Q8 群                   |                         |
|---------------------|--|-------|---------------|-------------------------|-------------------------|
|                     |  | 全集団   | 132           | 136                     | 135                     |
|                     |  | 日本人集団 | 25            | 26                      | 25                      |
|                     |  | 外国人集団 | 107           | 110                     | 110                     |
|                     |  | 全集団   | 60.8 ± 10.61  | 60.8 ± 10.74            | 58.8 ± 11.23            |
| BCVA<br>スコア<br>(文字) | ベースライン<br>(平均値 ± 標準偏差)   | 日本人集団 | 57.8 ± 12.5   | 59.5 ± 9.0              | 58.1 ± 10.7             |
|                     |  | 外国人集団 | 61.5 ± 10.1   | 61.0 ± 11.1             | 59.0 ± 11.4             |
|                     |  | 全集団   | 0.9 ± 1.00    | 10.2 ± 0.89             | 10.0 ± 0.85             |
|                     | 52 週目における<br>ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup><br>(上段：調整済み平均値 ± 標準誤差、下<br>段：レーザー群との群間差 [97.5%信頼区<br>間])           | 日本人集団 | 1.0 ± 1.86    | 10.0 ± 1.17             | 9.4 ± 1.45              |
|                     |  | 外国人集団 | 1.4 ± 1.07    | 10.7 ± 0.96             | 10.6 ± 0.87             |
|                     |  | 全集団   | —             | 9.3 [6.5, 12.0]         | 9.1 [6.3, 11.8]         |
|                     | 52 週目にベースラインから 10 文字以上の<br>視力改善がみられた症例の割合<br>(上段：割合 (%) 及び例数、下段：レー<br>ザー群との群間差 [97.5%信頼区間] <sup>c)</sup> ) | 日本人集団 | —             | 9.0 [3.9, 14.0]         | 8.4 [3.0, 13.8]         |
|                     |  | 外国人集団 | 25.8 (34)     | 10.7 ± 0.96             | 10.6 ± 0.87             |
|                     |  | 全集団   | —             | 9.3 [6.1, 12.5]         | 9.2 [6.1, 12.3]         |
|                     | 52 週目にベースラインから 15 文字以上の<br>視力改善がみられた症例の割合<br>(上段：割合 (%) 及び例数、下段：レー<br>ザー群との群間差 [97.5%信頼区間] <sup>c)</sup> ) | 日本人集団 | 20.0 (5)      | 28.7 [15.8, 41.6]       | 27.5 [14.6, 40.5]       |
|                     |  | 外国人集団 | 27.1 (29)     | 46.2 (12)               | 48.0 (12)               |
|                     |  | 全集団   | —             | 26.2 [-3.9, 54.9]       | 28.0 [-5.6, 57.3]       |
| CRT (µm)            | ベースライン<br>(平均値 ± 標準偏差)   | 日本人集団 | 566.8 ± 130.5 | 525.5 ± 142.6           | 478.7 ± 101.2           |
|                     |  | 外国人集団 | 534.2 ± 157.0 | 496.3 ± 144.1           | 527.5 ± 155.0           |
|                     |  | 全集団   | 540.3 ± 152.4 | 501.9 ± 143.7           | 518.4 ± 147.4           |
|                     | 52 週目における<br>ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup><br>(上段：調整済み平均値 ± 標準誤差、下<br>段：レーザー群との群間差 [97.5%信頼区<br>間])           | 日本人集団 | -24.5 ± 26.44 | -210.1 ± 7.45           | -196.0 ± 9.64           |
|                     |  | 外国人集団 | -57.6 ± 15.51 | -157.0 [-190.9, -123.1] | -142.8 [-179.3, -106.3] |
|                     |  | 全集団   | —             | -216.8 ± 14.94          | -214.0 ± 12.90          |
|                     |  | 日本人集団 | —             | -192.3 [-261.8, -122.8] | -189.5 [-257.7, -121.3] |
|                     |  | 外国人集団 | —             | -206.0 ± 7.18           | -189.3 ± 10.45          |
|                     |  | 全集団   | —             | -148.4 [-186.9, -109.8] | -131.6 [-173.7, -89.6]  |

a) 欠測値は LOCF 法により補完（追加治療を受けた被験者の追加治療後の測定値は欠測値として扱った）

b) 治療群及び地域（全集団のみ）を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルによる解析

c) 全集団：地域を層とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 型の重みを用いて調整、日本人集団及び外国人集団：二項分布に基づく正確な信頼区間を算出

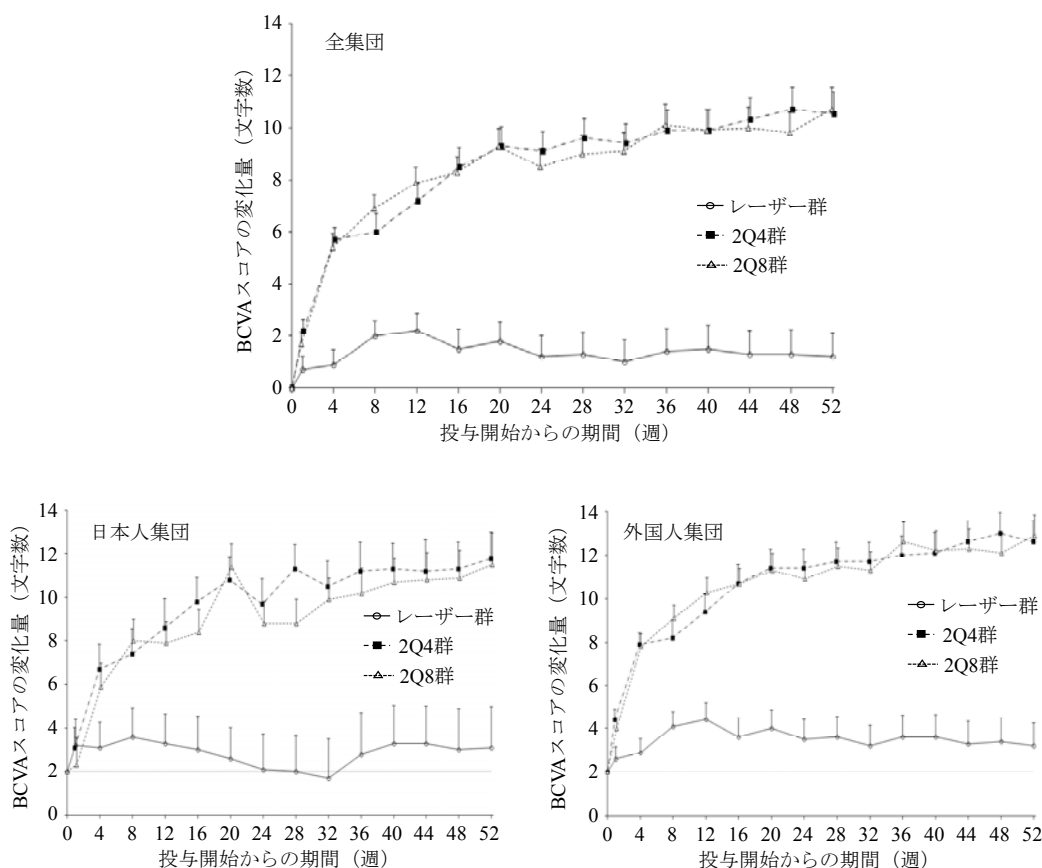


図4 BCVA 文字数のベースラインからの変化量の推移 (平均値 + 標準誤差、VIVID-DME 試験、FAS、LOCF<sup>15)</sup>)

安全性について、VIVID-DME 試験における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、2Q8 群の対側眼の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は日本人集団では全集団及び外国人集団に比べて低い傾向が認められたものの、発現した事象は類似しており、安全性は大きく異ならないと考える。

表 10 VIVID-DME 試験における有害事象発現状況 (VIVID-DME 試験、安全性解析対象集団)

|                                  | 全集団        |            |            | 日本人集団     |           |           | 外国人集団     |           |           |           |
|----------------------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                  | レーザー群      | 2Q4群       | 2Q8群       | レーザー群     | 2Q4群      | 2Q8群      | レーザー群     | 2Q4群      | 2Q8群      |           |
| 評価例数                             | 133        | 136        | 135        | 25        | 26        | 25        | 108       | 110       | 110       |           |
| すべての有害事象                         | 112 (84.2) | 119 (87.5) | 119 (88.1) | 19 (76.0) | 23 (88.5) | 23 (92.0) | 93 (86.1) | 96 (87.3) | 96 (87.3) |           |
| 治験対象眼の有害事象                       | 82 (61.7)  | 76 (55.9)  | 80 (59.3)  | 9 (36.0)  | 15 (57.7) | 12 (48.0) | 73 (67.6) | 61 (55.5) | 68 (61.8) |           |
| 対側眼の有害事象                         | 64 (48.1)  | 73 (53.7)  | 71 (52.6)  | 8 (32.0)  | 14 (53.8) | 8 (32.0)  | 56 (51.9) | 59 (53.6) | 63 (57.3) |           |
| 眼以外の有害事象                         | 81 (60.9)  | 92 (67.6)  | 98 (72.6)  | 13 (52.0) | 19 (73.1) | 20 (80.0) | 68 (63.0) | 73 (66.4) | 78 (70.9) |           |
| 治験治療との関連性がある有害事象                 | 7 (5.3)    | 19 (14.0)  | 13 (9.6)   | 2 (8.0)   | 5 (19.2)  | 5 (20.0)  | 5 (4.6)   | 14 (12.7) | 8 (7.3)   |           |
| 治験治療又は注射手順との関連性がある有害事象           | 23 (17.3)  | 57 (41.9)  | 55 (40.7)  | 2 (8.0)   | 11 (42.3) | 12 (48.0) | 21 (19.4) | 46 (41.8) | 43 (39.1) |           |
| 重篤な有害事象                          | 24 (18.0)  | 23 (16.9)  | 30 (22.2)  | 3 (12.0)  | 3 (11.5)  | 1 (4.0)   | 21 (19.4) | 20 (18.2) | 29 (26.4) |           |
| 主な有害事象<br>(全集団のいずれかの群で<br>10%以上) | 結膜出血       | 6 (4.5)    | 33 (24.3)  | 34 (25.2) | 1 (4.0)   | 10 (38.5) | 9 (36.0)  | 5 (4.6)   | 23 (20.9) | 25 (22.7) |
|                                  | 糖尿病性網膜浮腫   | 13 (9.8)   | 23 (16.9)  | 17 (12.6) | 1 (4.0)   | 7 (26.9)  | 1 (4.0)   | 12 (11.1) | 16 (14.5) | 16 (14.5) |
|                                  | 眼圧上昇       | 10 (7.5)   | 14 (10.3)  | 7 (5.2)   | 1 (4.0)   | 4 (15.4)  | 1 (4.0)   | 9 (8.3)   | 10 (9.1)  | 6 (5.5)   |
|                                  | 網膜滲出物      | 11 (8.3)   | 11 (8.1)   | 14 (10.4) | 0         | 1 (3.8)   | 0         | 11 (10.2) | 10 (9.1)  | 14 (12.7) |
|                                  | 網膜出血       | 12 (9.0)   | 10 (7.4)   | 15 (11.1) | 0         | 0         | 1 (4.0)   | 12 (11.1) | 10 (9.1)  | 14 (12.7) |
|                                  | 視力低下       | 22 (16.5)  | 19 (14.0)  | 21 (15.6) | 1 (4.0)   | 0         | 0         | 21 (19.4) | 19 (17.3) | 21 (19.1) |
|                                  | 視力検査異常     | 25 (18.8)  | 13 (9.6)   | 13 (9.6)  | 1 (4.0)   | 0         | 0         | 24 (22.2) | 13 (11.8) | 13 (11.8) |
|                                  | 高血圧        | 17 (12.8)  | 16 (11.8)  | 19 (14.1) | 0 (0)     | 1 (3.8)   | 2 (8.0)   | 17 (15.7) | 15 (13.6) | 17 (15.5) |
| 鼻咽頭炎                             | 20 (15.0)  | 25 (18.4)  | 22 (16.3)  | 6 (24.0)  | 9 (34.6)  | 7 (28.0)  | 14 (13.0) | 16 (14.5) | 15 (13.6) |           |

発現例数 (割合%)

以上より、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、また本剤の有効性及び安全性の結果は全集団と日本人集団で一貫しており、VIVID-DME 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。

機構は、以下の点から、国際共同試験として実施された VIVID-DME 試験の成績に基づき、日本人 DME 患者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考える。

- ・ 本剤は硝子体内に局所投与するタンパク製剤であり薬物代謝酵素の影響を受けないこと、国内外における DME の有病率及び患者背景に大きな違いは認められていないこと、国内外における DME の定義及び診断基準について大きく異なることから、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大きな差異は認められていないと考えること
- ・ 有効性について、2Q8 群の日本人集団における投与開始後 20 週の測定時点で BCVA スコアに変動がみられたものの、評価期間を通じた経時的変化は日本人集団と外国人集団で類似しており、全集団と日本人集団ではほぼ同様の有効性が認められていること
- ・ 安全性について、全集団と日本人集団で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められていないこと

## (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、VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の患者背景に基づいた部分集団解析結果を示し(表 11)、以下のように説明した。

BCVA スコアのベースラインからの変化量におけるレーザー群との群間差に関して、両試験共に糖尿病の罹病歴が 15 年以上の集団では 15 年未満の集団と比較して群間差が小さくなる傾向が認められた。一般に、DME の罹病期間は糖尿病の罹病期間と相関すると考えられ、糖尿病の罹病期間が長期の患者では DME の罹病期間も長期に亘り、そのために視細胞に不可逆的な障害を生じ、本剤の視力改善効果が減弱する可能性が考えられた。しかしながら、いずれの集団でも投与初期から一貫してレーザー群を大きく上回る BCVA スコアの改善が認められており、糖尿病の罹病期間が臨床上問題となる可能性は低いと考える。その他に BCVA スコアのベースラインからの変化量に対して試験間で同様の影響を示す患者背景は認められず、いずれの部分集団においてもレーザー群と比較して本剤各群で 52 週目における BCVA スコアが改善する傾向が認められている。

表 11 患者背景別の VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験における  
52 週目の BCVA スコアのベースラインからの変化量<sup>a)</sup> 及びレーザー群との群間差 (VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験、FAS)

|                                     |                     | VISTA-DME 試験        |   |  | VIVID-DME 試験        |   |   |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---|--|---------------------|---|---|
|                                     |                     | レーザー群               | 2Q4 群                                     | 2Q8 群                                    | レーザー群               | 2Q4 群                                   | 2Q8 群                                   |
| 年齢                                  | 65 歳未満              | 0.0 ± 1.42<br>(97)  | 13.0 ± 1.15 (84)<br>12.95 [9.34, 16.55]   | 11.3 ± 0.98 (78)<br>11.30 [7.90, 14.70]  | 2.4 ± 1.32<br>(66)  | 12.2 ± 0.92 (80)<br>9.77 [6.59, 12.94]  | 12.0 ± 1.08 (66)<br>9.57 [6.21, 12.93]  |
|                                     | 65 歳以上              | 0.7 ± 1.30<br>(57)  | 11.8 ± 0.92 (70)<br>11.10 [7.96, 14.24]   | 10.2 ± 0.89 (73)<br>9.48 [6.38, 12.58]   | 0.3 ± 1.31<br>(66)  | 8.3 ± 1.38 (56)<br>8.02 [4.26, 11.78]   | 8.9 ± 1.03 (69)<br>8.59 [5.30, 11.87]   |
| 性別                                  | 男性                  | 1.5 ± 1.22<br>(85)  | 11.7 ± 1.10 (87)<br>10.25 [7.02, 13.48]   | 10.8 ± 1.03 (78)<br>9.34 [6.20, 12.48]   | 2.9 ± 1.14<br>(78)  | 11.9 ± 0.85 (83)<br>9.09 [6.30, 11.88]  | 10.6 ± 0.97 (88)<br>7.72 [4.76, 10.67]  |
|                                     | 女性                  | -1.3 ± 1.68<br>(69) | 13.4 ± 0.95 (67)<br>14.65 [10.85, 18.45]  | 10.6 ± 0.81 (73)<br>11.89 [8.21, 15.56]  | -0.8 ± 1.53<br>(54) | 8.5 ± 1.54 (53)<br>9.32 [5.03, 13.61]   | 10.1 ± 1.25 (47)<br>10.98 [7.08, 14.88] |
| 体重                                  | 65 kg 未満            | -4.2 ± 3.47<br>(15) | 10.8 ± 2.22 (14)<br>14.96 [6.62, 23.30]   | 11.9 ± 1.82 (15)<br>16.14 [8.19, 24.08]  | 1.1 ± 1.77<br>(25)  | 10.1 ± 1.39 (26)<br>9.00 [4.54, 13.45]  | 8.5 ± 1.93 (24)<br>7.46 [2.20, 12.72]   |
|                                     | 65~80 kg            | -0.9 ± 2.51<br>(42) | 10.4 ± 2.10 (35)<br>11.36 [4.89, 17.84]   | 8.7 ± 1.29 (38)<br>9.63 [3.99, 15.27]    | -0.7 ± 1.76<br>(42) | 9.9 ± 1.80 (45)<br>10.63 [5.65, 15.61]  | 11.5 ± 1.20 (45)<br>12.15 [7.92, 16.38] |
|                                     | 80 kg 以上            | 1.4 ± 1.07<br>(97)  | 13.2 ± 0.78 (105)<br>11.77 [9.16, 14.38]  | 11.5 ± 0.84 (97)<br>10.10 [7.42, 12.78]  | 2.6 ± 1.34<br>(65)  | 11.1 ± 0.99 (65)<br>8.44 [5.16, 11.72]  | 10.6 ± 1.15 (65)<br>7.95 [4.47, 11.43]  |
| 糖尿病の<br>罹病歴                         | 15 年未満              | -1.7 ± 1.95<br>(62) | 12.9 ± 1.37 (69)<br>14.62 [9.90, 19.33]   | 11.2 ± 0.88 (62)<br>12.94 [8.72, 17.17]  | 0.2 ± 1.39<br>(56)  | 12.9 ± 1.03 (55)<br>12.76 [9.33, 16.19] | 11.7 ± 1.31 (51)<br>11.54 [7.77, 15.31] |
|                                     | 15 年以上              | 1.5 ± 1.07<br>(91)  | 12.2 ± 0.81 (85)<br>10.71 [8.06, 13.36]   | 10.4 ± 0.94 (89)<br>8.85 [6.05, 11.66]   | 2.8 ± 1.59<br>(49)  | 9.1 ± 1.01 (45)<br>6.35 [2.62, 10.08]   | 11.3 ± 1.08 (48)<br>8.59 [4.77, 12.41]  |
| HbA1c                               | 8%以下                | 0.9 ± 1.15<br>(108) | 12.9 ± 0.82 (94)<br>11.97 [9.18, 14.75]   | 10.6 ± 0.88 (94)<br>9.64 [6.79, 12.49]   | 1.6 ± 1.07<br>(89)  | 11.6 ± 0.90 (80)<br>9.98 [7.24, 12.72]  | 11.0 ± 0.93 (91)<br>9.38 [6.59, 12.17]  |
|                                     | 8%超                 | -1.3 ± 2.11<br>(45) | 11.8 ± 1.50 (57)<br>13.04 [7.93, 18.16]   | 11.0 ± 0.99 (57)<br>12.31 [7.71, 16.91]  | 0.9 ± 1.88<br>(42)  | 9.1 ± 1.49 (55)<br>8.28 [3.53, 13.02]   | 9.2 ± 1.33 (44)<br>8.31 [3.77, 12.85]   |
|                                     | 不明                  | -7.9 ± 14.66<br>(1) | 13.3 ± 6.77 (3)<br>21.20 [-212.4, 254.82] | 0  | -<br>(1)            | -<br>(1)                                | 0                                       |
| DME に対する<br>前治療歴                    | レーザー                | 1.2 ± 1.21<br>(77)  | 12.4 ± 0.83 (86)<br>11.20 [8.31, 14.09]   | 10.6 ± 0.80 (80)<br>9.35 [6.48, 12.21]   | 2.1 ± 1.12<br>(84)  | 10.2 ± 1.19 (81)<br>8.07 [4.85, 11.29]  | 10.9 ± 0.91 (96)<br>8.76 [5.91, 11.61]  |
|                                     | 抗 VEGF 薬            | -0.7 ± 1.54<br>(63) | 10.7 ± 1.22 (66)<br>11.40 [7.52, 15.29]   | 10.5 ± 0.86 (68)<br>11.20 [7.71, 14.69]  | 1.6 ± 3.42<br>(13)  | 13.4 ± 4.35 (8)<br>11.84 [0.56, 23.11]  | 14.9 ± 1.57 (15)<br>13.35 [5.68, 21.02] |
|                                     | ステロイド               | 0.4 ± 1.95<br>(31)  | 11.5 ± 1.28 (35)<br>11.09 [6.46, 15.73]   | 10.0 ± 1.09 (42)<br>9.61 [5.16, 14.06]   | 11.0 ± 2.71<br>(11) | 13.8 ± 4.07 (7)<br>2.80 [-7.20, 12.81]  | 15.8 ± 1.71 (13)<br>4.80 [-2.14, 11.74] |
|                                     | 無し                  | 0.1 ± 2.01<br>(53)  | 14.7 ± 1.26 (46)<br>14.57 [9.88, 19.27]   | 11.5 ± 1.48 (43)<br>11.39 [6.45, 16.33]  | 0.0 ± 1.66<br>(45)  | 11.1 ± 0.95 (53)<br>11.08 [7.29, 14.87] | 8.9 ± 1.45 (36)<br>8.87 [4.51, 13.22]   |
| 糖尿病<br>網膜症の<br>重症度<br>スコア<br>(DRSS) | 10~53 <sup>b)</sup> | 0.5 ± 1.09<br>(137) | 12.4 ± 0.76 (143)<br>11.95 [9.34, 14.56]  | 10.7 ± 0.69 (140)<br>10.19 [7.65, 12.73] | 1.4 ± 0.98<br>(98)  | 10.5 ± 0.77 (93)<br>9.18 [6.73, 11.64]  | 9.9 ± 0.84 (98)<br>8.56 [6.03, 11.10]   |
|                                     | 61~85 <sup>c)</sup> | -1.0 ± 3.05<br>(13) | 13.6 ± 4.83 (9)<br>14.70 [2.87, 26.53]    | 12.5 ± 3.11 (8)<br>13.53 [4.43, 22.62]   | 5.4 ± 2.72<br>(1)   | 30.3 ± 3.46 (4)<br>24.89 [9.32, 40.46]  | 17.2 ± 4.15 (3)<br>11.85 [1.72, 21.98]  |
|                                     | 不明                  | -4.7 ± 5.55<br>(4)  | 10.9 ± 1.29 (2)<br>15.60 [0.87, 30.33]    | 10.1 ± 1.42 (3)<br>14.79 [0.06, 29.52]   | 0.8 ± 2.30<br>(33)  | 9.4 ± 2.01 (39)<br>8.6 [2.55, 14.66]    | 10.9 ± 1.66 (34)<br>10.15 [4.53, 15.78] |

レーザー群：52 週目での BCVA スコアの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) (評価例数)

本剤群：上段：52 週目での BCVA スコアの変化量 (調整済み平均値 ± 標準誤差) (評価例数)、下段：レーザー群との群間差 [95%CI] (投与群を因子、ベースライン BCVA 文字数を共変量とした共分散分析モデルによる解析)

a) 欠測値は LOCF 法により補完 (追加治療を受けた被験者の追加治療後の測定値は欠測値として扱った)、

b) 非増殖型、c) 増殖型

機構は、部分集団解析の結果から、糖尿病の罹病期間が本剤の有効性に影響を与え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レーザー群に対する本剤群の有効性は一貫して認められており、患者背景により本剤の有効性に関して特段の懸念が生ずる可能性は低いと考える。なお、患者背景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) 安全性について

#### 1) 既承認効能・効果の対象患者と DME 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

機構は、DME 患者における本剤の安全性について、既承認効能・効果の対象患者と比較し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。

DME 患者を対象とした臨床試験（VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験、VIVID-Japan 試験）における有害事象発現状況は表 12 のとおりであり、VIVID-Japan 試験では、VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験と比較して有害事象の発現割合は低い傾向が認められた。その要因として、VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験は二重遮蔽群間比較試験であり 2Q8 群においても 4 週ごとのシャム投与が必要であったのに対し、VIVID-Japan 試験は 2Q8 群のみの非遮蔽試験であり、シャム投与及びレーザー偽照射が不要であったことが影響していると考えられた。VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験においては、本剤各群とレーザー群で眼の有害事象、眼以外の有害事象のいずれの発現割合についても大きな違いは認められなかった。

表 12 第Ⅲ相試験における有害事象発現状況  
(VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験、VIVID-Japan 試験、安全性解析対象集団)

|                               | VISTA-DME 試験 |            |            | VIVID-DME 試験 |            |            | VIVID-Japan 試験 |          |
|-------------------------------|--------------|------------|------------|--------------|------------|------------|----------------|----------|
|                               | レーザー群        | 2Q4 群      | 2Q8 群      | レーザー群        | 2Q4 群      | 2Q8 群      | 2Q8            |          |
| 評価例数                          | 154          | 155        | 152        | 133          | 136        | 135        | 72             |          |
| すべての有害事象                      | 146 (94.8)   | 142 (91.6) | 139 (91.4) | 112 (84.2)   | 119 (87.5) | 119 (88.1) | 57 (79.2)      |          |
| 試験対象眼の有害事象                    | 103 (66.9)   | 96 (61.9)  | 87 (57.2)  | 82 (61.7)    | 76 (55.9)  | 80 (59.3)  | 15 (20.8)      |          |
| 対側眼の有害事象                      | 81 (52.6)    | 81 (52.3)  | 76 (50.0)  | 64 (48.1)    | 73 (53.7)  | 71 (52.6)  | 17 (23.6)      |          |
| 眼以外の有害事象                      | 132 (85.7)   | 125 (80.6) | 119 (78.3) | 81 (60.9)    | 92 (67.6)  | 98 (72.6)  | 51 (70.8)      |          |
| 試験治療との因果関係が否定できない有害事象         | 1 (0.6)      | 5 (3.2)    | 1 (0.7)    | 7 (5.3)      | 19 (14.0)  | 13 (9.6)   | 3 (4.2)        |          |
| 試験治療又は注射手順との因果関係が否定できない有害事象   | 65 (42.2)    | 74 (47.7)  | 64 (42.1)  | 23 (17.3)    | 57 (41.9)  | 55 (40.7)  | 12 (16.7)      |          |
| 重篤な有害事象                       | 54 (35.1)    | 53 (34.2)  | 42 (27.6)  | 24 (18.0)    | 23 (16.9)  | 30 (22.2)  | 8 (11.1)       |          |
| 主な有害事象<br>(いずれかの群<br>で 10%以上) | 結膜出血         | 55 (35.7)  | 60 (38.7)  | 45 (29.6)    | 6 (4.5)    | 33 (24.3)  | 34 (25.2)      | 6 (8.3)  |
|                               | 糖尿病性網膜<br>浮腫 | 15 (9.7)   | 11 (7.1)   | 8 (5.3)      | 13 (9.8)   | 23 (16.9)  | 17 (12.6)      | 3 (4.2)  |
|                               | 眼痛           | 15 (9.7)   | 23 (14.8)  | 19 (12.5)    | 3 (2.3)    | 9 (6.6)    | 4 (3.0)        | 0        |
|                               | 眼圧上昇         | 4(2.6)     | 5 (3.2)    | 7 (4.6)      | 10 (7.5)   | 14 (10.3)  | 7 (5.2)        | 4 (5.6)  |
|                               | 黄斑線維症        | 14 (9.1)   | 9 (5.8)    | 17 (11.2)    | 6 (4.5)    | 3 (2.2)    | 8 (5.9)        | 0        |
|                               | 網膜滲出物        | 9 (5.8)    | 8 (5.2)    | 5 (3.3)      | 11 (8.3)   | 11 (8.1)   | 14 (10.4)      | 0        |
|                               | 網膜出血         | 12 (7.8)   | 7 (4.5)    | 4 (2.6)      | 12 (9.0)   | 10 (7.4)   | 15 (11.1)      | 2 (2.8)  |
|                               | 視力低下         | 11 (7.1)   | 4 (2.6)    | 10 (6.6)     | 22 (16.5)  | 19 (14.0)  | 21 (15.6)      | 0        |
|                               | 視力検査異常       | 4 (2.6)    | 3 (1.9)    | 2 (1.3)      | 25 (18.8)  | 13 (9.6)   | 13 (9.6)       | 0        |
|                               | 硝子体浮遊物       | 12 (7.8)   | 19 (12.3)  | 14 (9.2)     | 1 (0.8)    | 6 (4.4)    | 3 (2.2)        | 0        |
|                               | 高血圧          | 34 (22.1)  | 38 (24.5)  | 28 (18.4)    | 17 (12.8)  | 16 (11.8)  | 19 (14.1)      | 5 (6.9)  |
|                               | 鼻咽頭炎         | 13 (8.4)   | 12 (7.7)   | 9 (5.9)      | 20 (15.0)  | 25 (18.4)  | 22 (16.3)      | 9 (12.5) |

発現例数 (割合%)

DME 患者、滲出型 AMD 患者、CRVO に伴う黄斑浮腫及び病的近視（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各臨床試験の 52 週目（PM における CNV は 48 週目）までの成績に基づく本剤投与群の有害事象発現状況は表 13、VEGF 阻害作用に関連した有害事象<sup>19)</sup> の発現状況は表 14 のとおりであり、DME を対象とした臨床試験におけるすべての有害事象及び VEGF 阻害作用に関連するすべての有害事象の発現割合は、滲出型 AMD 及び CRVO に伴う黄斑浮腫を対象とした臨床試験とほぼ同程度であった。DME で比較的多くみられた有害事象は結膜出血、高血圧、鼻咽頭炎であったが、結膜出血は滲出型 AMD と同程度、高血圧は他の対象疾患に比べやや高い傾向が認められ、鼻咽頭炎は他の対象疾患と同程度であった。また、高血圧及び鼻咽頭炎は DME、滲出型 AMD 及び CRVO に伴う黄斑浮腫の対照群でも認められている。DME における発現割合が他の疾患に比べて

<sup>19)</sup> VEGF 阻害作用に関連する有害事象として、MedDRA で「心筋症」、「動脈血栓塞症」、「静脈血栓塞症」、「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。

高い傾向が認められた高血圧、糖尿病性網膜浮腫、視力検査異常の事象については、対照群（レーザー群）においても同程度に発現していることから、DME の原疾患である糖尿病に起因すると考える。

表 13 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）

|                           | DME <sup>a)</sup> |            |            | 滲出型 AMD <sup>b)</sup> |            | CRVO に伴う黄斑浮腫       |                    |                   | PM における CNV <sup>d)</sup> |           |           |
|---------------------------|-------------------|------------|------------|-----------------------|------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|-----------|-----------|
|                           | レーザー群             | 2Q4 群      | 2Q8 群      | ラニビズマブ群               | 2Q4 群      | シヤム群 <sup>e)</sup> | シヤム群 <sup>d)</sup> | 本剤群 <sup>e)</sup> | シヤム群 <sup>e)</sup>        | 本剤群       |           |
| 投与期間                      | 52 週間             |            |            | 52 週間                 |            | 52 週間              |                    |                   | 48 週間                     |           |           |
| 評価例数                      | 287               | 291        | 287        | 595                   | 613        | 68                 | 74                 | 218               | 31                        | 91        |           |
| 治験薬投与回数<br>(平均値 ± 標準偏差)   | -                 | 12.0 ± 2.6 | 8.5 ± 1.3  | 12.3 ± 1.9            | 12.3 ± 1.8 | -                  | 3.2 ± 2.3          | 8.2 ± 2.2         | 3.0 ± 2.2                 | 4.2 ± 3.1 |           |
| すべての有害事象                  | 258 (89.9)        | 261 (89.7) | 258 (89.9) | 536 (90.1)            | 551 (89.9) | 59 (86.8)          | 68 (91.9)          | 197 (90.4)        | 18 (58.1)                 | 64 (70.3) |           |
| 死亡                        | 2 (0.7)           | 2 (0.7)    | 4 (1.4)    | 8 (1.3)               | 5 (0.8)    | 0                  | 1 (1.4)            | 0                 | 0                         | 0         |           |
| 死亡以外の重篤な有害事象              | 76 (26.5)         | 74 (25.4)  | 70 (24.4)  | 99 (16.6)             | 93 (15.2)  | 13 (19.1)          | 21 (28.4)          | 40 (18.3)         | 0                         | 7 (7.7)   |           |
| 投与中止に至った有害事象              | 8 (2.8)           | 4 (1.4)    | 2 (0.7)    | 9 (1.5)               | 15 (2.4)   | 7 (10.3)           | 5 (6.8)            | 8 (3.7)           | 1 (3.2)                   | 4 (4.4)   |           |
| 治療対象眼の有害事象                | 185 (64.5)        | 172 (59.1) | 167 (58.2) | 434 (72.9)            | 422 (68.8) | 49 (72.1)          | 58 (78.4)          | 168 (77.1)        | 11 (35.5)                 | 29 (31.9) |           |
| 対側眼の有害事象                  | 145 (50.5)        | 154 (52.9) | 147 (51.2) | 278 (46.7)            | 263 (42.9) | 13 (19.1)          | 28 (37.8)          | 64 (29.4)         | 5 (16.1)                  | 19 (20.9) |           |
| 眼以外の有害事象                  | 213 (74.2)        | 217 (74.6) | 217 (75.6) | 408 (68.6)            | 441 (71.9) | 45 (66.2)          | 54 (73.0)          | 153 (70.2)        | 12 (38.7)                 | 53 (58.2) |           |
| 治験薬との関連性があるすべての有害事象       | 8 (2.8)           | 24 (8.2)   | 14 (4.9)   | 40 (6.7)              | 40 (6.5)   | 5 (7.4)            | 4 (5.4)            | 14 (6.4)          | 2 (6.5)                   | 9 (9.9)   |           |
| 注射手技との関連性があるすべての有害事象      | 82 (28.6)         | 128 (44.0) | 114 (39.7) | 276 (46.6)            | 255 (41.6) | 21 (30.9)          | 20 (27.0)          | 78 (35.8)         | 4 (12.9)                  | 18 (19.8) |           |
| 主な有害事象(いずれかの群で発現率が 10%以上) | 結膜出血              | 61 (21.3)  | 93 (32.0)  | 79 (27.5)             | 170 (28.6) | 140 (22.8)         | 3 (4.4)            | 15 (20.3)         | 32 (14.7)                 | 1 (3.2)   | 10 (11.0) |
|                           | 糖尿病性網膜浮腫          | 28 (9.8)   | 34 (11.7)  | 25 (8.7)              | 0          | 0                  | 0                  | 0                 | 2 (0.9)                   | 0         | 0         |
|                           | 眼刺激               | 10 (3.5)   | 12 (4.1)   | 10 (3.5)              | 21 (3.5)   | 19 (3.1)           | 7 (10.3)           | 4 (5.4)           | 14 (6.4)                  | 0         | 0         |
|                           | 眼痛                | 18 (6.3)   | 32 (11.0)  | 23 (8.0)              | 54 (9.1)   | 72 (11.7)          | 4 (5.9)            | 7 (9.5)           | 33 (15.1)                 | 1 (3.2)   | 7 (7.7)   |
|                           | 黄斑浮腫              | 13 (4.5)   | 14 (4.8)   | 15 (5.2)              | 13 (2.2)   | 9 (1.5)            | 16 (23.5)          | 1 (1.4)           | 47 (21.6)                 | 0         | 0         |
|                           | 点状角膜炎             | 3 (1.0)    | 9 (3.1)    | 9 (3.1)               | 13 (2.2)   | 12 (2.0)           | 0                  | 4 (5.4)           | 6 (2.8)                   | 4 (12.9)  | 6 (6.6)   |
|                           | 網膜滲出物             | 20 (7.0)   | 19 (6.5)   | 19 (6.6)              | 6 (1.0)    | 7 (1.1)            | 7 (10.3)           | 4 (5.4)           | 21 (9.6)                  | 0         | 0         |
|                           | 網膜出血              | 24 (8.4)   | 17 (5.8)   | 19 (6.6)              | 87 (14.6)  | 66 (10.8)          | 9 (13.2)           | 10 (13.5)         | 28 (12.8)                 | 0         | 2 (2.2)   |
|                           | 網膜血管障害            | 1 (0.3)    | 6 (2.1)    | 9 (3.1)               | 1 (0.2)    | 3 (0.5)            | 8 (11.8)           | 6 (8.1)           | 21 (9.6)                  | 0         | 0         |
|                           | 視力低下              | 33 (11.5)  | 23 (7.9)   | 31 (10.8)             | 56 (9.4)   | 53 (8.6)           | 8 (11.8)           | 16 (21.6)         | 33 (15.1)                 | 0         | 0         |
|                           | 硝子体出血             | 19 (6.6)   | 20 (6.9)   | 11 (3.8)              | 3 (0.5)    | 7 (1.1)            | 2 (2.9)            | 9 (12.2)          | 9 (4.1)                   | 0         | 1 (1.1)   |
|                           | 眼圧上昇              | 14 (4.9)   | 19 (6.5)   | 14 (4.9)              | 51 (8.6)   | 46 (7.5)           | 4 (5.9)            | 10 (13.5)         | 34 (15.6)                 | 0         | 0         |
|                           | 視力検査異常            | 29 (10.1)  | 16 (5.5)   | 15 (5.2)              | 7 (1.2)    | 9 (1.5)            | 1 (1.5)            | 0                 | 7 (3.2)                   | 0         | 0         |
|                           | 高血圧               | 51 (17.8)  | 54 (18.6)  | 47 (16.4)             | 52 (8.7)   | 46 (7.5)           | 6 (8.8)            | 7 (9.5)           | 24 (11.0)                 | 0         | 4 (4.4)   |
| 鼻咽頭炎                      | 33 (11.5)         | 37 (12.7)  | 31 (10.8)  | 50 (8.4)              | 47 (7.7)   | 15 (22.1)          | 5 (6.8)            | 24 (11.0)         | 3 (9.7)                   | 17 (18.7) |           |

MedDRA ver. 16.0 発現例数 (割合%)

- a) VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の併合成績
- 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) 併合成績
- c) GALILEO 試験 (一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.3、5.3.5.1.4)
- d) 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
- 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) 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
- f) MYRROR 試験
- g) 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

表 14 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（安全性解析対象集団）

|                        | DME <sup>a)</sup> |            |            | 滲出型 AMD <sup>b)</sup> |            | CRVO に伴う黄斑浮腫       |                    |                   | PM における CNV <sup>d)</sup> |           |           |
|------------------------|-------------------|------------|------------|-----------------------|------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|-----------|-----------|
|                        | レーザー群             | 2Q4 群      | 2Q8 群      | ラニビズマブ群               | 2Q4 群      | シヤム群 <sup>c)</sup> | シヤム群 <sup>d)</sup> | 本剤群 <sup>e)</sup> | シヤム群 <sup>e)</sup>        | 本剤群       |           |
| 投与期間                   | 52 週間             |            |            | 52 週間                 |            | 52 週間              |                    |                   | 48 週間                     |           |           |
| 評価例数                   | 287               | 291        | 287        | 595                   | 613        | 68                 | 74                 | 218               | 31                        | 91        |           |
| VEGF 阻害作用に関連するすべての有害事象 | 142 (49.5)        | 162 (55.7) | 154 (53.7) | 310 (52.1)            | 288 (47.0) | 22 (32.4)          | 43 (58.1)          | 99 (45.4)         | 2 (6.5)                   | 18 (19.8) |           |
| 動脈血栓関連有害事象             | 動脈塞栓性疾患           | 1 (0.3)    | 0          | 0                     | 0          | 0                  | 0                  | 0                 | 0                         | 0         |           |
|                        | 末梢動脈塞栓性疾患         | 3 (1.0)    | 2 (0.7)    | 4 (1.4)               | 0          | 2 (0.3)            | 0                  | 0                 | 0                         | 0         |           |
|                        | 肺塞栓症              | 0          | 1 (0.3)    | 0                     | 0          | 0                  | 0                  | 0                 | 0                         | 0         |           |
| 主な有害事象 <sup>b)</sup>   | 結膜出血              | 61 (21.3)  | 93 (32.0)  | 79 (27.5)             | 170 (28.6) | 140 (22.8)         | 3 (4.4)            | 15 (20.3)         | 32 (14.7)                 | 1 (3.2)   | 10 (11.0) |
|                        | 網膜出血              | 24 (8.4)   | 17 (5.8)   | 19 (6.6)              | 87 (14.6)  | 66 (10.8)          | 9 (13.2)           | 10 (13.5)         | 28 (12.8)                 | 0         | 2 (2.2)   |
|                        | 硝子体出血             | 19 (6.6)   | 20 (6.9)   | 11 (3.8)              | 3 (0.5)    | 7 (1.1)            | 2 (2.9)            | 9 (12.2)          | 9 (4.1)                   | 0         | 1 (1.1)   |
|                        | 尿中蛋白陽性            | 2 (0.7)    | 2 (0.7)    | 3 (1.0)               | 10 (1.7)   | 13 (2.1)           | 1 (1.5)            | 5 (6.8)           | 4 (1.8)                   | 0         | 0         |
|                        | 高血圧               | 51 (17.8)  | 54 (18.6)  | 47 (16.4)             | 52 (8.7)   | 46 (7.5)           | 6 (8.8)            | 7 (9.5)           | 24 (11.0)                 | 0         | 4 (4.4)   |

MedDRA ver. 16.0 発現例数（割合%）

- a) VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の併合成績
- 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）併合成績
- c) GALILEO 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.4）
- d) COPERNICUS 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2）、投与 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
- e) COPERNICUS 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.1 及び 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 及び 5.3.5.1.4）併合成績
- f) MYRROR 試験
- g) 投与 28 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
- h) いずれかの群で発現割合が 10%以上の事象

各疾患の臨床試験における本剤投与 52 週目（PM における CNV は 48 週目）までに発現した眼圧上昇の発現状況は表 15 のとおりであり、疾患により大きな差異は認められなかった。

表 15 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）

|                  | DME <sup>a)</sup> |           |           | 滲出型 AMD <sup>b)</sup> |           | CRVO に伴う黄斑浮腫       |                    |                   | PM における CNV <sup>d)</sup> |           |
|------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|-----------|
|                  | レーザー群             | 本剤 2Q4 群  | 本剤 2Q8 群  | ラニビズマブ群               | 本剤 2Q4 群  | シヤム群 <sup>c)</sup> | シヤム群 <sup>d)</sup> | 本剤群 <sup>e)</sup> | シヤム群 <sup>e)</sup>        | 本剤群       |
| 投与期間             | 52 週間             |           |           | 52 週間                 |           | 52 週間              |                    |                   | 48 週間                     |           |
| 評価例数             | 287               | 291       | 287       | 595                   | 613       | 68                 | 74                 | 218               | 31                        | 91        |
| 10 mmHg 以上の眼圧上昇  | 10 (3.5)          | 6 (2.1)   | 12 (4.2)  | 19 (3.2)              | 7 (1.1)   | 5 (7.4)            | 10 (13.5)          | 15 (6.9)          | 0                         | 0         |
| 眼圧が 21 mmHg を超える | 40 (13.9)         | 45 (15.5) | 47 (16.4) | 81 (13.6)             | 62 (10.1) | 9 (13.2)           | 18 (24.3)          | 36 (16.5)         | 3 (9.7)                   | 10 (11.0) |
| 眼圧が 35 mmHg 以上   | 0                 | 2 (0.7)   | 3 (1.0)   | 18 (3.0)              | 17 (2.8)  | 2 (2.9)            | 5 (6.8)            | 7 (3.2)           | 0                         | 0         |

MedDRA ver. 16.0 発現例数（割合%）

- a) VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の併合成績
- 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）併合成績
- c) GALILEO 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.4）
- d) COPERNICUS 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2）、投与 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
- e) COPERNICUS 試験（一変承認申請時添付資料 5.3.5.1.1 及び 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 及び 5.3.5.1.4）併合成績
- f) MYRROR 試験
- g) 投与 28 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

以上より、DME を対象とした臨床試験で発現割合が高い傾向が示された事象は基礎疾患である糖尿病に起因すると考えられるものであり、それ以外の有害事象の発現状況は他疾患を対象とした臨床試験成績と同程度であったことから、疾患間で本剤の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は示されていないと考える。

## 2) レーザー光凝固療法及び汎網膜光凝固療法との併用時の安全性について

機構は、DME 患者において本剤投与とレーザー光凝固療法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、VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の本剤各群において、24 週目以降に予め規定された条件を満たした場合はレーザー光凝固療法が実施可能であったことを述べ、レーザー光凝固療法併用時の安全性について、以下のように説明した。

レーザー光凝固療法併用の有無別の有害事象発現状況は表 16 のとおりであり、レーザー光凝固療法を併用した被験者は少数であったものの、併用無の被験者と比較して、併用有の被験者における有害事象の発現割合が特に高くなる傾向は認められなかった。

表 16 レーザー光凝固療法併用有無別の有害事象発現状況  
(VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の併合成績、安全性解析対象集団)

| レーザー光凝固療法の有無                   | 2Q4 群     |            | 2Q8 群     |            |
|--------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
|                                | 有         | 無          | 有         | 無          |
| 評価例数                           | 10        | 281        | 12        | 275        |
| レーザー光凝固療法の施行回数<br>(平均値 ± 標準偏差) | 1.4 ± 0.5 | -          | 1.5 ± 0.5 | -          |
| すべての有害事象                       | 10 (100)  | 251 (89.3) | 11 (91.7) | 247 (89.8) |
| 治験対象眼における有害事象                  | 8 (80.0)  | 164 (58.4) | 8 (66.7)  | 159 (57.8) |
| 眼以外の有害事象                       | 7 (70.0)  | 210 (74.7) | 7 (58.3)  | 210 (76.4) |
| 死亡例                            | 0         | 2 (0.7)    | 0         | 4 (1.5)    |
| 死亡以外の重篤な有害事象                   | 3 (30.0)  | 71 (25.3)  | 2 (16.7)  | 68 (24.7)  |
| 投与中止に至った有害事象                   | 0         | 4 (1.4)    | 0         | 2 (0.7)    |

例数(割合 %)

機構は、本剤と汎網膜光凝固術 (Panretinal photocoagulation: PRP) 併用時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

糖尿病網膜症による失明を防ぐことを目的に、増殖網膜症に対して PRP が実施されており、DME は糖尿病網膜症の病期によらず合併する可能性があることから、本剤と PRP が併用される可能性がある。VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験及び VIVID-Japan 試験では、PRP の治療対象となる「治験対象眼に活動性の増殖糖尿病網膜症を有する患者」を除外基準として設定しており、試験期間中に PRP を治験対象眼に実施した被験者は少数であった (VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験及び VIVID-Japan 試験の併合でレーザー群 10 例、2Q4 群 3 例、2Q8 群 2 例)。したがって、本剤と PRP 併用時の安全性を十分に検討することはできないが、本剤各群で PRP を治験対象眼に実施した被験者 (5 例) において PRP 実施後に発現した治療対象眼における有害事象は、眼充血・眼そう痒症、網膜裂孔、眼圧上昇・皮質白内障、視力低下・嚢胞様黄斑浮腫・角膜縫合部除去、眼圧上昇 各 1 例であった。なお、発現した有害事象と PRP との関連性についての情報は収集していなかったが、重篤な事象及び中止に至った有害事象は認められておらず、本剤と PRP の併用による安全性の問題は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、DME 患者と既承認の他疾患の患者で本剤の有害事象の発現割合及び発現した事象が大きく異なる傾向はなく、また、DME 患者で発現が高い傾向が認められた事象は原疾患である糖尿病に起因すると考えられることから、DME に対する本剤の安全性について、既承認の対象疾患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、DME 患者における VEGF 阻害作用に関連する全身性の事象を含む有害事象の発現状況に



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、本剤投与時のレーザー光凝固療法又は PRP との併用については、臨床試験において当該処置の併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められておらず、現時点において安全性上特段問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、臨床試験において検討された被験者数は少数であることから、レーザー光凝固療法又は PRP と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、本剤の推奨用量を 1 回 2 mg と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ相試験 (706 試験) の有効性評価項目である 24 週目におけるベースラインからの BCVA スコア変化量は、0.5Q4 群、2Q4 群、2Q8 群及び 2PRN 群のいずれにおいてもレーザー群に比べて統計的な有意差が認められた。しかし 24 週目及び 52 週目における BCVA スコアがベースラインから 10 文字及び 15 文字以上の視力低下がみられた被験者数 (表 17) では、2 mg を投与した群は 0.5Q4 群と比較して、視力低下がみられた被験者が少ない傾向が示されたこと、用量により有害事象発現状況に大きな違いは認められなかったこと (表 18) から、第Ⅲ相試験における用量は 2 mg とした。その上で実施した検証的試験 (VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験) において、本剤 2 mg 硝子体内投与による DME に対する有効性が示され、安全性に大きな問題はなかったことから、推奨用量は 2 mg とすることが適切と判断した。

表 17 24 週目及び 52 週目における BCVA 文字数でベースラインから 10 文字及び 15 文字以上の視力低下がみられた被験者数 (706 試験、FAS)

|       |                    | レーザー群    | 0.5Q4 群     | 2Q4 群       | 2Q8 群      | 2PRN 群     |
|-------|--------------------|----------|-------------|-------------|------------|------------|
| 評価例数  |                    | 44       | 44          | 44          | 42         | 45         |
| 24 週目 | 投与回数 <sup>a)</sup> | -        | 5.6 ± 0.81  | 5.5 ± 1.09  | 3.8 ± 0.58 | 4.4 ± 1.32 |
|       | 10 文字以上低下          | 4 (9.1)  | 3 (6.8)     | 0           | 0          | 0          |
|       | 15 文字以上低下          | 4 (9.1)  | 2 (4.5)     | 0           | 0          | 0          |
| 52 週目 | 投与回数 <sup>a)</sup> | -        | 11.7 ± 2.49 | 10.8 ± 2.87 | 7.2 ± 1.74 | 7.4 ± 3.19 |
|       | 10 文字以上低下          | 8 (18.2) | 3 (6.8)     | 1 (2.3)     | 0          | 2 (4.4)    |
|       | 15 文字以上低下          | 6 (13.6) | 2 (4.5)     | 1 (2.3)     | 0          | 0          |

例数 (割合%)

a) 平均値 ± 標準偏差

表 18 706 試験における有害事象発現状況 (706 試験、安全性解析対象集団)

|               | レーザー群     | 0.5Q4 群   | 2Q4 群     | 2Q8 群     | 2PRN 群    |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 評価例数          | 44        | 44        | 44        | 42        | 45        |
| すべての有害事象      | 39 (88.6) | 42 (95.5) | 38 (86.4) | 40 (95.2) | 40 (88.9) |
| 治験対象眼における有害事象 | 27 (61.4) | 30 (68.2) | 26 (59.1) | 28 (66.7) | 29 (64.4) |
| 眼以外の有害事象      | 33 (75.0) | 35 (79.5) | 33 (75.0) | 38 (90.5) | 33 (73.3) |
| 死亡例           | 1 (2.3)   | 1 (2.3)   | 3 (6.8)   | 2 (4.8)   | 0         |
| 死亡以外の重篤な有害事象  | 17 (38.6) | 17 (38.6) | 15 (34.1) | 16 (38.1) | 7 (15.6)  |
| 投与中止に至った有害事象  | 2 (4.5)   | 2 (4.5)   | 2 (4.5)   | 2 (4.8)   | 0         |

例数 (割合%)

##### 2) 用法について

機構は、本剤の用法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。

- 投与開始後の視力が大きく改善する時期は本剤を 1 ヶ月ごとに投与することが望ましいと考えたことから、BCVA スコアの変化量を 1 ヶ月ごとの投与を継続した場合と同程度改善させた上で、その

後の期間において1ヵ月ごと(2Q4群)又は2ヵ月ごと(2Q8群)の投与とした場合の有効性を比較することとした。

- 第Ⅱ相試験(706試験)の2Q8群では、1ヵ月ごとに3回投与した後2ヵ月ごとの投与を行うと規定し実施した。その結果、①2Q4群におけるBCVAスコアは20週目までに急激に改善し、20週目以降には緩やかな改善傾向が52週目まで継続していること、②2Q8群では12週目時点で本剤の投与が行われず、16週目においてBCVA文字数の低下がみられたことから、投与開始直後は1ヵ月ごとに連続3回を超える回数の投与を行う必要があると考え、第Ⅲ相試験の2Q8群では1ヵ月ごとに投与する回数を5回と設定した。
- なお、706試験では、本剤2mgを1ヵ月ごとに連続3回、その後は治験薬投与の必要性を1ヵ月ごとに評価し、必要と判断した場合には随時(pro re nata: PRN)硝子体内投与を行う2PRN群を設定しており、2PRN群において20週目までの連続投与回数別の52週におけるBCVAスコアのベースラインからの変化量は、連続3回投与 $8.7 \pm 12.19$ (10例)、連続4回投与 $9.6 \pm 12.65$ (16例)、連続5回投与 $16.8 \pm 8.15$ (15例)であり、連続3回及び4回投与に比べ、連続5回投与で変化量が大きい傾向が認められたことから1ヵ月ごとの投与を連続5回とすることは妥当と考えた。

以上より、検証的試験(VISTA-DME試験及びVIVID-DME試験)では、1ヵ月ごとに2mg投与(2Q4群)又は1ヵ月ごとに2mg投与を連続5回実施した後2ヵ月ごとに投与(2Q8群)する用法を設定した。

その上で実施した検証的試験において、2Q8群では少ない投与回数で2Q4群と同様の有効性が期待でき、安全性に大きな問題は認められなかったことから、DME患者においては、本剤を1ヵ月ごとに1回の硝子体内投与を連続5回実施し、その後は2ヵ月ごとに投与する用法が適切と判断した。投与頻度を固定することにより、モニタリング回数の減少による医療従事者及び患者の負担が軽減されること、計画的な投与が可能となることは本剤のベネフィットとなり得ると考える。

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

用量について、本剤の用量を2mgと設定した検証的試験において本剤の有効性が示され、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、本剤の臨床推奨用量を2mgとすることに大きな問題はないと考える。

用法について、DME患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与開始初期の投与回数について厳密な比較が行われておらず、投与開始後1ヵ月ごとに投与する回数を5回とすることが最適であると判断する根拠は不十分であると考え。その上で、1ヵ月ごとに1回の投与を5回連続実施した後の投与頻度については、検証的試験において2Q4群と2Q8群の有効性及び安全性に明らかな差異は認められておらず、2Q8群の用法では1ヵ月ごとの投与よりも硝子体内投与の手技に伴うリスクが低減されることを考慮すると、本剤の用法として一定の改善効果が認められた後には2ヵ月ごとに1回の投与頻度と設定することに大きな問題はないと考える。ただし、投与頻度を固定した用法とすることにより、本剤の投与が不要な患者に対して漫然とした投与がなされることがないように、8週ごとの投与であっても、定期的な検査を行い、症状を観察した上で、本剤投与の必要性を判断することが重要と考える。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、専門協議において更に検討したいと考える。

##### (5) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、DME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。

DMEは、糖尿病網膜症において視力低下を引き起こす最も重要な病態であり、国内外においてその標準治療としてレーザー光凝固療法が用いられてきたが、視力の改善効果は不十分とされている（志村雅彦, あたらしい眼科, 28: 178-182, 2011、大越貴志子, 眼科プラクティス2黄斑疾患の病態理解と治療, 第1版文光堂, 188-193, 2006）。近年、国内外において、トリアムシノロンアセトニド及びラニビズマブ（遺伝子組換え）の硝子体内投与がDME治療の新たな選択肢となり、本邦においても両薬剤がDMEの効能・効果で承認されている。しかしながら、トリアムシノロンアセトニドの硝子体内投与は、白内障手術頻度の増加や眼圧上昇のリスクが懸念されており、長期の反復投与時の有効性及び安全性は確立されていないとされている（DRCR Network, *Ophthalmology*, 115: 1447-1449, 2008、DRCR Network et al, *Arch Ophthalmol*, 127: 245-251, 2009）。また、DME に対して硝子体手術が黄斑浮腫の軽減のために実施されることもあるが、視力改善は得られにくく、その侵襲性の高さから、他に有効な治療法がない場合に選択されることが多い（Mitchell P et al, *Am J Ophthalmol*, 157: 505-513, 2014）。本剤は、DME患者を対象としたVISTA-DME試験及びVIVID-DME試験において、主要評価項目である52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本剤各群のレーザー群に対する優越性が検証された抗VEGF薬であり、ラニビズマブ（遺伝子組換え）と同様に、DMEに対して有効な治療法になると考える。ただし、DME患者においては、黄斑浮腫が持続しているものの視力が安定している患者や黄斑浮腫が改善しても視力改善が得られない患者が認められることから、本剤による治療の必要性が低い患者に安易に投与されることがないように、添付文書において、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と記載し、注意喚起する。

機構は、DME に対する治療法は限られており、本剤の硝子体内投与によりレーザー治療と比較して有意な視力改善が確認されていることから、DME 治療における新たな選択肢になり得ると考える。また、効能・効果をトリアムシノロンアセトニド及びラニビズマブ（遺伝子組換え）と同様に、「糖尿病黄斑浮腫」とすることに問題はないが、治療が必要のない患者に本剤が投与されないよう、有効性が認められない場合には漫然と投与しない旨の注意喚起は必要であり、今後も本剤の効果が得られない DME 患者に関する情報を収集し、医療現場に提供することが重要と考える。

#### **(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、DME 患者を対象とした製造販売後調査（目標症例数：600 例、観察期間：2 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に及ぼす影響、レーザー光凝固療法又はPRP等の併用療法が本剤の安全性に及ぼす影響、VEGF 阻害作用に関連する全身性の事象を含む有害事象の発現状況について、引き続き検討が必要と考える。また、DME 患者に対して本剤が 52 週を超えて投与される可能性があり、52 週を超えて投与したときの有効性及び安全性に関する情報は重要と考えることから、VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験における 52 週以降の成績が得られ次第、当該試験成績を医療現場に情報提供することが必要と考える。

### 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、本剤の糖尿病黄斑浮腫（以下、「DME」）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 DME 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、レーザー光凝固療法及び汎網膜光凝固術（Panretinal photocoagulation: PRP）等の併用療法が本剤の安全性に及ぼす影響、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害作用に関連する全身性の事象を含む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 26 年 10 月 6 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<br>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 26 年 2 月 27 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、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 用法について

専門協議では、糖尿病黄斑浮腫 (以下、「DME」) は再発を繰り返すものの、視力が維持されている場合もあることから、本剤の投与対象を適切に選択する必要があること、投与頻度を固定した用法とすることにより本剤の投与が不要な患者に対しても漫然と投与されることがないように、定期的な検査により症状等を観察し、本剤投与の適否を判断することの必要性を注意喚起することが重要であるとの意見が示された。

以上の議論を踏まえ、機構は、現状の用法・用量に関連する使用上の注意において有効性が認められない場合に漫然と投与しないこととの注意喚起が既に記載されているものの、DME については、個々の患者の症状に応じて投与の要否を判断することが重要と考えることから、用法・用量及び関連する使用上の注意の記載等を再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、症状により投与間隔を適宜調節することを記載した以下の用法・用量とすること、用法・用量に関連する使用上の注意において、本剤による治療を開始するに際しては、疾患・病態による視力等の予後を考慮して本剤投与の要否を判断する旨を注意喚起すること、また関連学会等と協力して本剤の投与対象となる患者に関する情報提供を行っていくことを説明した。また、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の適応について、現状の用法・用量に投与間隔に関する記載がないことから、他の既承認効能・効果に併せて記載を整備することを説明した。

#### [用法・用量]

##### 糖尿病黄斑浮腫

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 5 回硝子体内投与する。その後は、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

宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (追加部分)

[全効能共通]

- (1) 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

機構は、以上について了承するが、今後も本剤の投与対象等の適正使用に関するエビデンスを継続的に収集し、治療の必要がない患者に対して安易に本剤が投与されることのないよう本剤の適正使用を推進していくことが必要であり、本剤の効果が得られない患者に関する情報を医療現場に提供していく必要があると考える。

(2) 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議においては、レーザー光凝固療法及び汎網膜光凝固療法(以下、「PRP」)との併用について、臨床試験で併用された被験者は少数であったものの、製造販売後にはこれらの治療法と本剤の投与が併用される場合が増加することも想定されることから、併用時の安全性に関する情報を収集し、医療現場に提供する必要があるとの意見が示された。機構は、本剤のみならず抗 VEGF 薬とレーザー光凝固療法及び PRP との併用に関する情報は限定的であることから、製造販売後には幅広く情報収集することが必要であると考え。上記の議論及び審査報告(1)の「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〉(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、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 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 20 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 19 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項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  |
| <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>・DME 患者における PRP との併用</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>       |   |  |

表 20 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の概要

| 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(600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> |

機構は、上記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、以下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指導した。また、抗 VEGF 薬とレーザー光凝固療法等との併用時の安全性について情報収集し、医療現場に提供することを求めた。

- 患者背景が有効性に及ぼす影響
- レーザー光凝固療法及び PRP 等の併用療法が本剤の安全性に及ぼす影響
- 血管内皮増殖因子(VEGF)阻害作用に関連する全身性の事象を含む有害事象の発現状況

申請者は、糖尿病黄斑浮腫を対象に、表 21 に示す特定使用成績調査を実施すること、抗 VEGF 薬とレーザー光凝固療法及び PRP との併用時の安全性に関する国内外の情報を広く収集し、必要な情報を医療現場に提供していくことを説明し、機構はこれを了承した。

表 21 製造販売後調査計画の骨子（案）

|        |   |
|--------|---|
| 目 的    | DME 患者を対象として、使用実態下において、安全性及び有効性を収集・評価する。  |
| 調査方法   | 中央登録方式  |
| 対象患者   | DME 患者  |
| 観察期間   | 2 年   |
| 予定症例数  | 600 例   |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（性別、年齢、糖尿病及び DME の罹患期間、眼底所見、DME に対する治療歴等）</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>・視力に対する有効性</li> </ul> |

### (3) 現在継続中の VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の最新状況について

機構は、現在継続中の VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の最新の状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: VISTA-DME 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5: VIVID-DME 試験）は観察期間を 148 週間と設定し試験を継続中であるが、VISTA-DME 試験の 100 週目（20██年██月██日時点）における試験成績は以下のとおりであった。

無作為化された 466 例（レーザー群 156 例、2Q4 群 156 例、2Q8 群 154 例）のうち、レーザー未治療又は治験薬未投与の 5 例を除外した 461 例（レーザー群 154 例、2Q4 群 155 例、2Q8 群 152 例）が安全性解析対象集団であり、ベースライン又は治験薬投与後の有効性評価が行われていない 2 例を除外した 459 例（レーザー群 154 例、2Q4 群 154 例、2Q8 群 151 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）であった。100 週目までの中止例は 81 例（レーザー群 23 例、2Q4 群 31 例、2Q8 群 27 例）であり、主な試験中止理由は被験者からの同意撤回（レーザー群 9 例、2Q4 群 11 例、2Q8 群 11 例）、有害事象（レーザー群 5 例、2Q4 群 4 例、2Q8 群 4 例）等であった。

レーザー群においては 63 例で本剤追加治療が行われ、投与回数（平均値 ± 標準偏差、最小値-最大値）は  $8.9 \pm 2.74$  (1-12) 回であった。

有効性評価項目である FAS における治療 100 週目の最高矯正視力（Best corrected visual acuity: 以下、「BCVA」）スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）<sup>20)</sup> は、レーザー群  $0.6 \pm 1.16$  文字、2Q4 群  $11.2 \pm 1.11$  文字、2Q8 群  $10.7 \pm 0.89$  文字、本剤各群とレーザー群との群間差（調整済み平均値）[97.5%信頼区間] は、2Q4 群 10.64 [7.09, 14.18] 文字、2Q8 群 10.14 [6.96, 13.32] 文字であり、いずれの群においてもレーザー群と比較して改善効果が認められた（治療群を主効果、治療歴（心筋梗塞又は脳血管障害）の有無を固定効果、ベースラインの BCVA スコアを共変量とした共分散分析）。また 100 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 5 のとおりであり、本剤各群において持続的な視力改善が認められた。

<sup>20)</sup> 100 週目の BCVA スコアが欠測であった場合は、欠測値は LOCF 法により補完。なお、追加治療を受けた被験者の追加治療後の測定値は欠測値として扱い、追加治療を開始する直前の測定値により補完した。

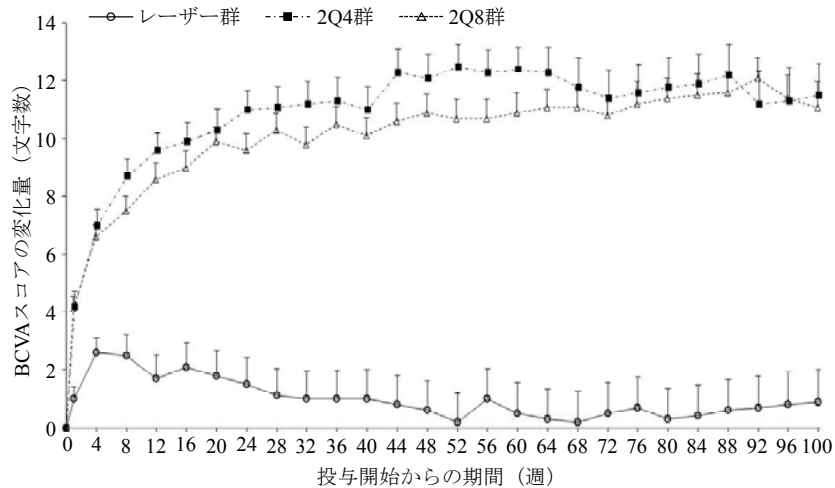


図5 100週までのBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移（平均値 + 標準偏差、VISTA-DME試験、FAS、LOCF<sup>20)</sup>）

有害事象（臨床検査値異常を含む）<sup>21)</sup>は、100週目までにレーザー群 98.1%（151/154例）、2Q4群 98.1%（152/155例）、2Q8群 98.7%（150/152例）に認められた。死亡例はレーザー群 3例（心停止、心突然死、多臓器不全 各1例）、2Q4群 8例（無脈性電気活動、肺炎、心停止、慢性腎不全、死亡<sup>17)</sup>）、心筋梗塞、脳血管発作、急性心不全 各1例）、2Q8群 4例（心停止 2例、脳血管発作、動脈硬化症 各1例）に認められ、2Q4群の心停止及び脳血管発作の2例は治験薬との関連性があると判断されている。死亡以外の重篤な有害事象は表22のとおりであり、このうちレーザー群 1例（脳血管発作）、2Q4群 1例（脳幹卒中）、2Q8群 2例（眼圧上昇、脳血管発作）は治験薬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、レーザー群 2例（硝子体出血、ヘモグロビン減少 各1例）、2Q4群 4例（脳幹卒中、脳血管発作、白内障、網膜虚血 各1例）、2Q8群 2例（多発性硬化症・無力症・脱水、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫第3期 各1例）で認められ、2Q4群の脳幹卒中は治験薬との関連性があると判断されている。

表22 100週までの死亡以外の重篤な有害事象（VISTA-DME試験、安全性解析対象集団）

|                |  |
|----------------|--|
| レーザー群<br>(72例) | 蜂巣炎、冠動脈疾患、変形性関節症 各2例、網膜剥離・硝子体出血・糖尿病性胃不全麻痺・胃排出不全・マロリー・ワイス症候群・虫垂炎・高カリウム血症・腎不全・呼吸窮迫・高血圧・高血圧クリーゼ・起立性低血圧、尿路感染・関節炎、腎結石症・急性腎不全、会陰膿瘍・腎不全、骨髄炎、嚢下白内障・硝子体出血・高カリウム血症・腎不全、うつ病、虹彩血管新生、低血糖症・うつ病、動脈硬化部位出血・急性腎不全・ネフローゼ症候群・慢性腎不全、急性心筋梗塞・糖尿病網膜症・インフルエンザ・尿路感染・脱水・脳血管発作、視力低下、四肢膿瘍・蜂巣炎・骨髄炎・敗血症、糖尿病網膜症、高血糖・虚血性脳梗塞・中毒性脳症、裂孔ヘルニア・食道潰瘍・食道炎、膀胱炎・胆石症・ウイルス性胃腸炎・限局性感染・骨髄炎・失神、貧血・慢性胆嚢炎・高カリウム血症・代謝性アシドーシス・膀胱癌第2期・急性腎不全、硝子体出血・胸痛・認知障害・正常圧水頭症・感情障害、変形性関節症・急性腎不全、喘息、硝子体出血、末梢性浮腫、胆嚢コレステリン沈着症、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、急性心不全、慢性腎不全、背部痛・一過性脳虚血発作・高血圧、冠動脈入口部狭窄、急性心不全・網膜出血・硝子体出血・肺炎、狭心症、ヘモグロビン減少、うつ血性心不全・胃腸出血・転倒、急性心筋梗塞・膀胱出口部閉塞、小腸閉塞・耳下腺炎、高カリウム血症・高血圧クリーゼ、完全房室ブロック、下痢・血中クレアチニン増加・統合失調感情障害、冠動脈狭窄・血尿、うつ血性心不全・気管支炎・腎不全・急性肺水腫・高血圧緊急症、うつ血性心不全・収縮機能障害・急性腎不全・胸水、冠動脈狭窄・一過性脳虚血発作、脳血管発作、急性心不全・冠動脈狭窄・心筋梗塞・心室性頻脈・大腸菌性尿路感染・肺炎・敗血症・尿路性敗血症・慢性閉塞性肺疾患・血液量減少性ショック、うつ血性心不全・心筋梗塞・腎機能障害、転倒・起立性低血圧、硝子体混濁・眼内炎、糖尿病性胃不全麻痺・胸痛・自律神経失調・高血圧性脳症・失神、うつ血性心不全・心筋梗塞・肺炎、急性腎不全、胃腸出血、糖尿病性ケトアシドーシス、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞・心停止・肺炎・筋骨格系胸痛・気管支拡張症、吐血、脊柱管狭窄症、腹部ヘルニア・内ヘルニア・小腸捻転・急性胆嚢炎・癒痕ヘルニア、事故・胸椎骨折・急性腎不全、急性心不全・慢性肺性心・右室不全・末梢性浮腫・蜂巣炎、イレウス・小腸閉塞・胸痛・漿液腫・直腸腺癌、角膜上皮欠損・四肢膿瘍、大葉性肺炎、副鼻腔炎、腰椎骨折・交通事故、心停止・胃腸炎、白内障 各1例 |
|----------------|--|

<sup>21)</sup> MedDRA ver.16.1



表 22 100 週までの死亡以外の重篤な有害事象 (VISTA-DME 試験、安全性解析対象集団) (続き)

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <p>2Q4 群<br/>(73 例)</p> | <p>硝子体出血 3 例、骨髄異形成症候群、うっ血性心不全・肺炎、低血糖症・椎間板変性症・精神状態変化、敗血症・動脈硬化症合併症、貧血・腹部ヘルニア・肥厚性癩痕、胃腸出血・胃腺癌・急性腎不全、うっ血性心不全・全身性炎症反応症候群・脳血管発作・急性呼吸不全、心嚢液貯留・網膜剥離・胃腸出血・高血圧クリーゼ、白内障、高血糖、急性冠動脈症候群・冠動脈狭窄・心筋梗塞・乳癌・腎不全、貧血・うっ血性心不全・子宮腫瘍・肺水腫・糖尿病性足病変、変形性関節症・前立腺癌、視力低下、転倒・大腿骨頸部骨折・脱水・急性腎不全、冠動脈狭窄、小球性貧血・尿路性敗血症・転倒・半月板損傷・処置による疼痛・関節痛・急性腎不全・肺塞栓症、貧血、心房細動・心房粗動・視力低下・急性腎不全・高血圧、運動失調・浮動性めまい、貧血・糖尿病性ケトアシドーシス・慢性腎不全・高血圧、白内障・水晶体脱臼、肺炎・再発前立腺癌・膀胱出口部閉塞、網膜血管瘤・喘息・高血圧クリーゼ、前立腺癌、慢性骨髄性白血病・慢性骨髄単球性白血病・脳血管発作、肺炎、白内障・コントロール不良の糖尿病・高血圧、頸動脈狭窄、蜂巣炎、神経障害性関節症、失神・肺線維症・起立性低血圧、蜂巣炎・胃腸炎・骨髄炎・裂傷・交通事故・脊椎骨折、正色素性正球性貧血・肥満・乳癌、硝子体出血・腎不全、貧血・毛細血管間系球体硬化症、冠動脈疾患・心筋梗塞・糖尿病性網膜浮腫・壊疽・骨髄炎・急性骨髄炎・慢性腎不全・糖尿病性足病変、変形性関節症・精神状態変化、変形性関節症・尿管・細菌性関節炎・腎盂腎炎・尿路性敗血症・頭痛、胸痛・うつ病、貧血・細菌性肺炎・低血糖症・血腫・高血圧、冠動脈疾患、うっ血性心不全・気管支炎・腎門細胞癌・腎不全・急性腎不全・慢性腎不全・高血圧、蜂巣炎・感染・敗血症・コントロール不良の糖尿病・腎尿管細管壊死、貧血・うっ血性心不全・蜂巣炎・交通事故・低血糖症・腎不全・腎機能障害、前房出血・硝子体出血、うっ血性心不全・冠動脈疾患・心筋梗塞、網膜剥離・網膜裂孔・硝子体出血、白内障・硝子体出血、四肢膿瘍・蜂巣炎、うっ血性心不全・高カリウム血症・低酸素症・高血圧緊急症、急性心筋梗塞・薬剤離脱症候群・蜂巣炎・骨髄炎・糖尿病性ケトアシドーシス・高カリウム血症・ケトアシドーシス・代謝性アシドーシス・脳血管発作・鎮静・低酸素症、狭心症・冠動脈狭窄・心筋梗塞・大葉性肺炎・尿管結石、網膜剥離・硝子体出血・全身性浮腫・事故、浸潤性乳管癌・痙攣、うっ血性心不全・虚血性心筋症・肺炎・頸動脈狭窄・急性腎不全、骨髄炎・神経障害性関節症・腱障害、脳幹卒中、間欠性跛行、貧血・四肢膿瘍・蜂巣炎、コントロール不良の糖尿病・脳血管発作・慢性腎不全・低血圧、急性心筋梗塞・急性心不全・うっ血性心不全・冠動脈疾患・冠動脈狭窄・脱水・腎不全・呼吸困難・冠動脈バイパス、壊疽・骨髄炎・足切断、網膜虚血、足関節部骨折・乳癌、点状角膜炎・網膜出血・網膜血管新生・硝子体出血・肋骨骨折・高カリウム血症・椎間板突出・失神、関節滲出液・変形性関節症・皮膚有棘細胞癌、低血糖症・前立腺癌・腎癌、貧血・凝血異常・出血性貧血・胃腸出血・偶発的過量投与・転倒・裂傷・創傷出血・低血糖症・低カリウム血症 各 1 例</p> |
| <p>2Q8 群<br/>(58 例)</p> | <p>蜂巣炎 3 例、乳房蜂巣炎・浸潤性乳管癌、椎間板突出・変形性脊椎症・脳血管発作、高血圧、健忘、貧血・胸痛・失神寸前の状態、浸潤性乳管癌、網膜動脈閉塞・視力検査異常・一過性脳虚血発作・視野欠損、虚血性大腸炎・憩室・クロストリジウム・ディフィシル感染、後腹膜出血・骨髄炎・末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、心房細動・胃腸炎・脱水・急性腎不全、貧血・うっ血性心不全・冠動脈狭窄・食道潰瘍・転倒・上腕骨骨折・下肢骨折・ヘモグロビン減少・糖尿病性ケトアシドーシス・毛細血管間系球体硬化症・腎硬化症・急性腎不全、尿路性敗血症、蜂巣炎・壊疽・肺炎・コントロール不良の糖尿病・末梢血管障害、白内障、胸痛、うっ血性心不全・冠動脈狭窄・蜂巣炎・急性腎不全、医療機器合併症・高窒素血症・慢性腎不全、硝子体出血・末梢動脈狭窄、椎間板突出、硝子体出血、転倒・大腿骨骨折・橈骨骨折・尺骨骨折、足関節部骨折・脳振盪・転倒・交通事故・コントロール不良の糖尿病、冠動脈閉塞・心筋梗塞・蜂巣炎・骨髄炎・糖尿病性足病変、狭心症・ラクナ梗塞、貧血・うっ血性心不全・硝子体出血・急性腎不全、糖尿病性ケトアシドーシス、貧血・腎性貧血・急性心筋梗塞・心房細動・うっ血性心不全・冠動脈疾患・冠動脈閉塞・心筋梗塞・心室性頻脈・胃腸出血・動脈グラフト部位出血・成長障害・水分過負荷・高カリウム血症・悪性黒色腫・メラノサイト性母斑・失見当識・腎症・慢性腎不全・急性呼吸不全・動脈硬化手術、頭蓋脳損傷・転倒、眼圧上昇、胸痛・国際標準比増加・皮膚有棘細胞癌、穿孔性虫垂炎・憩室炎、悪性高血圧、心房細動・心房粗動・うっ血性心不全・冠動脈狭窄・心筋梗塞・四肢膿瘍・急性腎不全、無力症・皮膚潰瘍、黄斑虚血・網膜静脈閉塞・熱傷部感染・肺炎・高浸透圧をとまう糖尿病・糖尿病性昏睡、冠動脈狭窄・医療機器不具合・慢性副鼻腔炎・錯乱状態、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期、浸潤性乳管癌・乳房腫瘍、貧血・出血性胃潰瘍・胃食道逆流性疾患、慢性腎不全、末梢性浮腫・四肢膿瘍・蜂巣炎・脳血管発作・同名性半盲・急性腎不全、胸痛・気管支炎・腎不全、蜂巣炎・糖尿病性足病変、胃腸炎、子宮内膜増殖症・陰唇肥大・閉経後出血、冠動脈狭窄・ヘマトクリット減少、無力症・脱水・多発性硬化症、尿管狭窄、視力低下・乳様突起炎・転倒・脳血管発作・精神状態変化、急性心筋梗塞・冠動脈疾患、腰髄神経根障害、肺炎・皮膚有棘細胞癌、脳血管発作、硬膜下血腫 各 1 例</p>  |

治験薬との関連性があると判断された有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、100 週目までにレーザー群 3.9% (6/154 例)、2Q4 群 7.7% (12/155 例)、2Q8 群 3.3% (5/152 例) に認められ、主な事象は硝子体浮遊物 (レーザー群 1 例、2Q4 群 1 例、2Q8 群 1 例)、眼圧上昇 (レーザー群 1 例、2Q4 群 1 例、2Q8 群 1 例)、高血圧 (レーザー群 2 例、2Q4 群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) 及び心電図<sup>22)</sup> について、100 週目までに有害事象として報告された変動はレーザー群 52.6% (81/154 例)、2Q4 群 41.9% (65/155 例)、2Q8 群 40.1% (61/152 例) であり、主な事象は発熱 (レーザー群 2 例、2Q4 群 7 例、2Q8 群 6 例)、血圧上昇 (レーザー群 10 例、2Q4 群 9 例、2Q8 群 7 例) 等であった。レーザー群 1 例 (進行性高血圧) は治験薬との関連性があると判断されている。

<sup>22)</sup> MedDra ver.17.0

抗アフリバルセプト抗体について、試験治療下で陽性と判断された被験者<sup>23)</sup>は、レーザー群 1.9%(3/154 例)、2Q4 群 6.5% (10/155 例)、2Q8 群 2.0% (3/152 例) であった。

以上より申請者は、本剤を 100 週目まで投与したときに有効性は維持され、忍容性は概ね良好であったことを説明した。

機構は、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性について、これまでに得られている情報に加え、現時点で新たに懸念される問題は認められていないと考えるが、両試験の 148 週目までの最終的な成績及び製造販売後のデータについて今後も情報を集積し、新たな情報が得られた場合には医療機関に速やかに情報提供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 (5.3.5.1.5、5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者 (治験依頼者) に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

##### 実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱 (盲検性の維持に係る規定の一部不遵守)

##### 治験依頼者

- ・ 治験実施計画書からの逸脱 (盲検性の維持に係る規定の一部不遵守) に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、用法・用量を以下のように整備し、本剤を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・効果等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<sup>1)</sup>  
   糖尿病黄斑浮腫

(下線部今回追加)

<sup>23)</sup> 100 週目までの抗アフリバルセプト抗体陽性例/評価例数

[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が、1 ヶ月以上あけること。

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<sup>1)</sup>

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。

糖尿病黄斑浮腫

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 5 回硝子体内投与する。その後は、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が、1 ヶ月以上あけること。

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。