

審査報告書

平成 27 年 5 月 15 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 26 年 8 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
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 27 年 5 月 15 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 8 月 28 日
[審 査 結 果]	

提出された資料から、本剤の網膜静脈分枝閉塞症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。

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]	中心窓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 ¹⁾ 糖尿病黄斑浮腫 ¹⁾
	(取消線部今回削除)
[用法・用量]	中心窓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 カ月ごとに 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 カ月ごとに 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 カ月以上あけること。 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 ¹⁾ アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。 糖尿病黄斑浮腫 ¹⁾ アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 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 カ月以上あけること。
	(取消線部今回削除)
[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。

¹⁾ 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」、平成 26 年 11 月 18 日に「糖尿病黄斑浮腫」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 27 年 3 月 17 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
② アイリーア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 8 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
(取り消し線部今回削除)
- [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 カ月ごとに 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 カ月ごとに 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 カ月以上あけること。
(取り消し線部今回削除)

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、網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion: BRVO）に伴う黄斑浮腫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（Noma H et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244: 309-315, 2006）、本剤の初回承認申請時に「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績として、アフリベルセプト（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の VEGF 及び胎盤増殖因子（placental growth factor: PIGF）に対する結合親和性に関する試験成績（初回承認申請時添付資料 4.2.1.1-1、4.2.1.1-11）、本薬のヒト VEGF 受容体のリン酸化及びカルシウム動員阻害作用に関する試験成績（初回承認申請時添付資料 4.2.1.1-3）、本薬の抗体依存性細胞傷害作用及び補体依存性細胞傷害作用に関する試験成績（初回承認申請時添付資料 4.2.1.1-4）、本薬の脈絡膜新生血管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 4.2.1.1-10）。

8) が提出されている。したがって、本申請において新たな試験は実施されておらず、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

網膜静脈閉塞症 (retinal vein occlusion: 以下、「RVO」) は、閉塞が視神経乳頭付近に生じる網膜中心静脈閉塞症 (central retinal vein occlusion: 以下、「CRVO」) と網膜静脈の分枝に生じる網膜静脈分枝閉塞症 (branch retinal vein occlusion: 以下、「BRVO」) に大別され、閉塞部より末端側で網膜浮腫、網膜出血、網膜虚血等が生じる。RVO に伴う病変のうち、黄斑部に及ぶ網膜浮腫である黄斑浮腫が視力低下の主な原因であり、一般的に視力予後は BRVO に伴う黄斑浮腫では比較的良好であるが (Rehak J et al, *Curr Eye Res*, 33: 111-131, 2008) 、黄斑浮腫が遷延化し、中心窓に新生血管が生じると、網膜黄斑部に不可逆的な変化を生じ、視力の回復は困難である。また、RVO に伴う黄斑浮腫の発現には、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: 以下、「VEGF」) が関与することが示唆されている (Campochiaro PA et al, *Ophthalmology*, 116: 2158-2164, 2009) 。

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「中心窓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」、2014 年 9 月に「病的近視における脈絡膜新生血管」、2014 年 11 月に「糖尿病黄斑浮腫」に対する効能・効果が追加承認されている。BRVO に伴う黄斑浮腫については、本邦において 2012 年 4 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、BRVO に伴う黄斑浮腫に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、2015 年 2 月現在、米国及び欧州において本剤の BRVO に伴う黄斑浮腫に関する適応が承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、網膜静脈分枝閉塞症 (branch retinal vein occlusion: 以下、「BRVO」) に伴う黄斑浮腫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: VIBRANT 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)。

患者における検討 (5.3.5.1.1: VIBRANT 試験)

BRVO に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者を対象に、本剤 2 mg を片眼に 4 週ごとに 1 回、24 週間 (計 6 回) 反復硝子体内投与したとき、血漿中遊離型及び結合型濃度は表 1 のとおりであり、中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: 以下、「AMD」) 患者を対

象としたVIEW2試験²⁾及び網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion: 以下、「CRVO」）患者を対象としたGALILEO試験³⁾の結果と比較して明らかに異なる傾向は認められなかった。

なお、申請者は、VIBRANT試験では患者数が少なく十分な血漿中濃度のデータが得られなかつたことを説明した上で、VIEW2試験²⁾及びGALILEO試験³⁾の結果においては、年齢、性別、BMI、腎機能、及び地理的要因が本薬の血漿中濃度に大きく影響しないと考えられることから、表1の結果を踏まえるとBRVO患者についても上記の患者背景が本薬の血漿中濃度に大きく影響することはないと考えることを説明している。

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

測定対象	測定時期	BRVO: VIBRANT 試験	CRVO: GALILEO 試験	AMD: VIEW2 試験
遊離型	1週目	14.7 ± 14.8 (7/11) 0-49.4	-	4.74 ± 8.96 (39/169) 0-35.0
	12週目	0 (0/11)	0 (0/84)	0.27 ± 2.51 (2/164) 0-27.8
結合型	1週目	142 ± 38.7 (11/11) 80.6-194	-	86.1 ± 46.5 (157/169) 0-239
	12週目	168 ± 51.4 (11/11) 66.7-260	102 ± 48.7 (82/84) 0-220	128 ± 59.9 (160/164) 0-388
	24週目	181 ± 60.3 (10/10) 80.3-296	118 ± 71.2 (16/16) 33.4-312	-

上段: 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)

下段: 最小値-最大値

定量下限未満の測定値は0として算出

<審査の概略>

機構は、本剤をBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者に硝子体内投与したときの薬物動態について、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、本剤投与時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、BRVOに伴う黄斑浮腫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、5.3.5.1.11: VIBRANT試験）の成績が提出された。

なお、有害事象について、特に記載がない投与群は発現例数が0例であることを示す。

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1、5.3.5.1.11: VIBRANT試験<2012年4月～2014年3月>）

BRVOに伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者（目標症例数180例〔うち日本人18例〕、レーザー群90例、本剤群90例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、レーザー治療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20週目まで治験対象眼に本剤2mgの硝子体内投与を4週間に1回（計6回）、24週から48週目までは8週間に1回（計4回）、レーザー群では試験1日目に黄斑レーザー光

2) 初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-3

3) 「CRVOに伴う黄斑浮腫」効能追加に係る承認事項一部変更承認申請時添付資料 5.3.5.1.3、5.3.5.1.4

凝固術を行うと設定された⁴⁾。レスキュー治療基準⁵⁾に該当する場合には、本剤群では 36 週目に黄斑レーザー光凝固術を実施し、レーザー群では 12、16、20 週目にレーザー治療を行い⁶⁾、24 週から 48 週目では本剤 2 mg の硝子体内投与（4 週間に 1 回の投与を計 3 回行い、その後は 8 週間に 1 回投与する）を開始することとされた。なお、臨床的に意味のある眼内新生血管⁷⁾へと進行した場合には、該当する全ての患者が、治験期間中のいずれの時点でも周辺部散乱レーザー光凝固術を受けることができるとした。観察期間は 52 週間と設定された。

総投与症例 183 例（レーザー群 92 例、本剤群 91 例 [うち日本人: レーザー群 10 例、本剤群 11 例]）全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後に最高矯正視力（best corrected visual acuity: 以下、「BCVA」）スコア⁸⁾の評価が行われなかった 2 例（レーザー群）を除く 181 例（レーザー群 90 例、本剤群 91 例 [うち日本人: レーザー群 9 例、本剤群 11 例]）が FAS であった。24 週目、52 週目までの中止例はそれぞれ 15 例（レーザー群 9 例、本剤群 6 例）、33 例（レーザー群 15 例、本剤群 18 例）であり、24 週目までの主な中止理由は同意撤回 9 例（レーザー群 6 例、本剤群 3 例）、有害事象 3 例（本剤群 3 例）であった。

安全性解析対象集団における試験期間（52 週間）を通じた本剤の投与回数 [平均値 \pm 標準偏差（最小値-最大値）] は、レーザー群 4.4 ± 1.0 (1-5) 回、本剤群 9.0 ± 1.8 (2-10) 回であった。

主要評価項目である FAS における投与 24 週目の BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合⁹⁾は、レーザー群 26.7% (24/90 例)、本剤群 52.7% (48/91 例) であった。本剤群とレーザー群の群間差とその 95% 信頼区間は、26.6% [13.0、40.1] であり、本剤群とレーザー群の比較において統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0003$ 、地域¹⁰⁾ 及びベースラインの BCVA スコア区分¹¹⁾ で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。また、投与 52 週目までの FAS における 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。

-
- 4) 二重遮蔽維持のため、本剤群では試験 1 日目にレーザー偽照射を行い、28 週から 44 週目までは 8 週間に 1 回（計 3 回）シャム投与（硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔科で眼球に押しつけ、注射以外は硝子体内投与と同じ処置を行う）を行った。また、レーザー群では試験 1 日目にシャム投与を行い、4 週から 48 週目までは 4 週間に 1 回（計 12 回）シャム投与を行った。なお、レスキュー治療基準に該当する場合には、それぞれ規定されたレーザー治療又は本剤投与を行った。
 - 5) 12 週目以降に以下の基準に 1 つ以上該当する場合は、レスキュー治療を実施した。
 - ・光干渉断層撮影（OCT）による中心網膜厚（CRT）が、既測定値の最低値よりも $50 \mu\text{m}$ を超えて増加する。
 - ・OCT により新規又は遷延性の網膜内囊胞様変化又は網膜下液が検出される、もしくは OCT で中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる。
 - ・最高矯正視力（BCVA）スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上低下し、かつ OCT で CRT が既測定値の最良値よりも増加する。
 - 6) 最後に実施したレーザー治療から 12 週以上経過している場合にのみ実施した。
 - 7) 硝子体内出血、乳頭新生血管、前眼部新生血管を併発した 5 乳頭径以上の網膜新生血管など
 - 8) ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 視力検査表（測定距離 4 m）により測定された。
 - 9) 24 週目の BCVA スコアが欠測であった場合は、LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により欠測値を補完して評価した。
 - 10) 北米及び日本
 - 11) 20/200 超 (35 文字以上) 及び 20/200 以下 (34 文字以下)

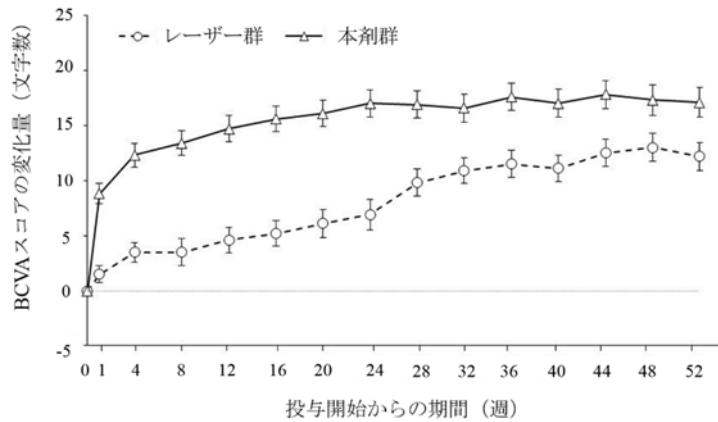


図 1 BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移
(平均値 ± 標準誤差、VIBRANT 試験、FAS、LOCF)

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹²⁾は、レーザー群 81.5% (75/92 例)、本剤群 83.5% (76/91 例) [うち日本人: レーザー群 60.0% (6/10 例)、本剤群 72.7% (8/11 例)] に認められた。死亡例はレーザー群 1 例に認められ、当該症例は最終レーザー治療の 35 日後に肺炎により死亡した。なお、当該症例に対して本剤は投与されておらず治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は表 2 のとおりであり、このうち本剤群 1 例（外傷性白内障）は注射手技との因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、本剤群 3 例（遠隔転移を伴う乳癌、外傷性白内障、眼圧上昇 各 1 例 [うち日本人: 眼圧上昇 1 例] ）に認められ、このうち本剤群 1 例（眼圧上昇）は治験薬との因果関係が否定されていない。

表 2 重篤な有害事象 (VIBRANT 試験、安全性解析対象集団)

レーザー群 (10 例、うち日本人 1 例)	急性心不全・心筋梗塞、脱水・低マグネシウム血症・頸部脊柱管狭窄症・脳血管発作・急性腎不全・大動脈狭窄、非心臓性胸痛、交通事故・くも膜下出血、脱水・高血圧、失神、骨髄炎・肺炎・骨壊死・腎不全、脊柱管狭窄症、ヘルニア、心房粗動* 各 1 例
本剤群 (14 例、うち日本人 1 例)	扁平上皮癌・高血圧・胸痛・感覺鈍麻、心房細動・心筋症・冠動脈疾患・肺腺癌・貧血・胃炎・水腫症・腎結石症、遠隔転移を伴う乳癌・急性腎不全・貧血・腸管瘻・小腸閉塞・骨盤膿瘍・肺炎・遅発性溶血性輸血反応・失神寸前の状態、胃腸炎・腎孟腎炎・トランスマニーナゼ上昇、第二度房室ブロック・徐脈、肺炎、外傷性白内障、大腸ポリープ* 各 1 例

*: 日本人

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、レーザー群 4.3% (4/92 例)、眼脂・眼刺激、眼脂・眼痛・眼充血、血圧上昇、高血圧 各 1 例) 、本剤群 5.5% (5/91 例)、眼圧上昇、網膜血管障害、尿中ブドウ糖陽性・蛋白尿・尿中血陽性、血中クレアチニン増加、高血圧 各 1 例 [うち日本人: 眼圧上昇、尿中ブドウ糖陽性・蛋白尿・尿中血陽性 各 1 例]) に認められた。

バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）について、いずれの群においても異常は認められなかった。

抗アフリベルセプト抗体の発現例数及び割合¹³⁾は、レーザー群 1.1% (1/91 例)、本剤群 1.1% (1/90 例) であった¹⁴⁾。

以上より申請者は、BRVO に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者に本剤 2 mg を 4 週間に 1 回（計 6 回）硝子体内投与したとき、投与 24 週目の BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合におけるレーザー治療に対する優越性が示され、その後の 52 週目までの投与期間を含め忍容性は良好であったことを説明した。

12) MedDRA ver. 16.1

13) 52 週目までの抗アフリベルセプト抗体陽性例/評価例数

14) 抗アフリベルセプト抗体の発現割合は CRVO 患者と比較して大きな差はなく、BRVO に伴う黄斑浮腫についても抗アフリベルセプト抗体による有効性及び安全性への明らかな影響は認められていない。

＜審査の概略＞

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、BRVO と CRVO の病態、治療方針等の異同を踏まえた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。

BRVO と CRVO は閉塞する静脈の違いはあるものの、血栓による静脈閉塞が網膜出血や黄斑部を含む網膜浮腫を生じさせる点において病態は共通しており、いずれも黄斑浮腫の病態に深く関わる VEGF の眼内の発現量が上昇している (Funk M et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 1025-1032, 2009)。海外の疫学調査において、CRVO 発症における全身性の危険因子として、高血圧、糖尿病、加齢（65 歳以上）、腎疾患、脂質異常、血液凝固障害、及び喫煙 (The Eye Disease Case-Control Study Group, *Arch Ophthalmol*, 114: 545-554, 1996、Kolar P, *J Ophthalmol*, 1-5, 2014、Channa R et al, *Clin Ophthalmol*, 5: 705-713, 2011、Wong TY et al, *N Engl J Med*, 363: 2135-2144, 2010)、眼局所の危険因子として緑内障 (Kolar P, *J Ophthalmol*, 1-5, 2014、Wong TY et al, *N Engl J Med*, 363: 2135-2144, 2010) があげられている。BRVO についても CRVO と同様であり、主なものとして高血圧、脂質異常、末梢動脈障害、及び糖尿病等の代謝障害があげられている (Kolar P, *J Ophthalmol*, 1-5, 2014)。RVO における視力の自然推移は、CRVO では初診時の視力に依存すると考えられており、初診時視力が 0.1 以下の症例の 80% では視力が初診時から改善しなかつた一方で、初診時視力が 0.5 以上の症例の 65% では視力が維持されていた (The Central Vein Occlusion Study Group, *Arch Ophthalmol*, 115: 486-491, 1997)。一方、BRVO は初診時の視力の程度が中程度¹⁵⁾ 以下の障害であり、その後、経時に悪化するよりは改善するケースが多いが、矯正視力が 20/40 を超えるまで改善する例は少ないとされている (Rogers SL et al, *Ophthalmology*, 117: 1094-1101, 2010)。

RVO に伴う黄斑浮腫の治療方法としては、黄斑レーザー光凝固術、グルコルチコイド硝子体内投与、手術的治療等があるが、CRVO には黄斑レーザー光凝固術は推奨しないとされている (The Central Vein Occlusion Study Group, *Ophthalmology*, 102: 1425-1433, 1995)。一方、BRVO については長年にわたり黄斑レーザー光凝固術が標準治療と考えられてきた (The Branch Vein Occlusion Study Group, *Am J Ophthalmol*, 98: 271-282, 1984、Chatziralli IP et al, *Semin Ophthalmol*, 29: 85-107, 2014)。しかしながら、黄斑レーザー光凝固術の問題点として、視力改善が緩慢で治療効果が限定的であること及び視細胞への不可逆的な障害による絶対暗点を引き起こす可能性があり、中心窓無血管域の病変には照射できないことが指摘されている (The Branch Vein Occlusion Study Group, *Am J Ophthalmol*, 98: 271-282, 1984)。このような状況の下、BRVO 及び CRVO のいずれの患者においても、眼内の VEGF 濃度が上昇していることから、RVO に対しても抗 VEGF 薬の有用性が期待され、抗 VEGF 薬であるラニビズマブ（遺伝子組換え）の RVO に伴う黄斑浮腫の効能・効果が米国（2010 年）、欧州（2011 年）、日本（2013 年）で承認され、最適な治療レジメンはまだ確立されていないものの、RVO 患者への第一選択薬となりつつある。本剤についても CRVO に対しては臨床試験 (GALILEO 試験³⁾ 及び COPERNICUS 試験¹⁶⁾) において有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、BRVO に伴う黄斑浮腫についても CRVO と同様に有効な治療薬となる可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

BRVO と CRVO は閉塞する静脈が異なるが、その病態には眼内 VEGF 濃度の上昇が関わっている。抗 VEGF 薬である本剤は、CRVO に伴う黄斑浮腫を対象とした臨床試験 (GALILEO 試験³⁾ 及び

15) Snellen 視力表で 20/40

16) 「CRVO に伴う黄斑浮腫」効能追加に係る承認事項一部変更承認申請時添付資料 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2

COPERNICUS 試験¹⁶⁾においてその有効性及び安全性が確認されており、さらに抗 VEGF 薬であるラニビズマブ（遺伝子組換え）が既に RVO に伴う黄斑浮腫に対する治療の第一選択となりつつある。以上の状況を踏まえると、本剤は BRVO に伴う黄斑浮腫の治療において新たな選択肢となり得るものである。

(2) 国際共同試験成績に基づく評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

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

申請者は、以下のように説明した。

- 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。
- BRVO の有病率は、海外では地域・人種を問わず 0.2～2.0% (Laouri M et al, *Eye*, 25: 981-988, 2011)、本邦では久山町コホート研究で 2.0～2.7% (Yasuda M et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51: 3205-3209, 2010、Arakawa S et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52: 5905-5909, 2011)、舟形町コホート研究で 0.47% (Kawasaki R et al, *Ophthalmology*, 115: 917-919, 2008) と報告されており、国内外で明らかな差はない。
- BRVO は閉塞の生じた動静脈交差部位により、主に第一分枝閉塞（耳側静脈閉塞）と第二分枝閉塞（黄斑静脈閉塞）に分類されるが (Rehak J et al, *Curr Eye Res*, 33: 111-131, 2008)、第一分枝閉塞の割合は国内 63%及び海外 61%、第二分枝閉塞の割合は国内 15%及び海外 28%と報告されている（戸張幾生, 網膜静脈閉塞症, メディカル葵, 2002、Clemett RS et al, *Trans Ophthalmol Soc*, 93: 523-535, 1973）。
- BRVO に随伴する症状のうち、黄斑浮腫及び血管新生が視力の予後に影響すると言われているが、黄斑浮腫の発生率は国内約 50% (喜多美穂里, 今日の眼疾患治療指針, 医学書院, 2007) 及び海外 60% (Rehak J et al, *Curr Eye Res*, 33: 111-131, 2008)、血管新生の発生率は国内約 27% (高橋正孝ら, 日本眼科学会, 85: 731-736, 1981) 及び海外 20～30% (The Branch Vein Occlusion Study Group, *Arch Ophthalmol*, 104: 34-41, 1986) と報告されている。
- BRVO の診断基準は確立されておらず、国内外ともに視力検査、眼底検査、フルオレセイン蛍光眼底造影検査による循環動態の評価及び光干渉断層撮影 (optical coherence tomography: 以下、「OCT」) による黄斑浮腫の評価に基づき診断が行われている。
- BRVO に伴う黄斑浮腫に対する薬物治療として、VIBRANT 試験開始時（2012 年 4 月）にはラニビズマブ（遺伝子組換え）が米国（2010 年 6 月）及びカナダ（2011 年 8 月）で承認されていたものの、標準治療としては認識されておらず、国内外ともに黄斑レーザー光凝固術が標準治療と考えられていた。

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、国際共同試験として適切に実施されたと考える。

2) 外国人集団と日本人集団での結果の一貫性について

機構は、VIBRANT 試験における外国人集団と日本人集団における結果の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

有効性について、BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合、BCVA スコアのベースラインからの変化量及び中心網膜厚 (central retinal thickness: 以下、「CRT」) のベースラインからの変化量は表 3 のとおりであった。投与 24 週目における BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合及び BCVA スコアのベースラインからの変化量について、外国人集団と比較して日本人集団では両群ともに効果が小さい傾向が認められたが、群間差では、各集団において大きな差異は認められなかった。また、BCVA スコアの推移 (図 2) より、投与初期の日本人集団の視力改善の程度は外国人集団と比較して小さく、明確な要因は明らかではないが、患者背景因子の分布の違いが影響していると考えられた。CRT のベースラインからの変化量については、レーザー群では外国人集団、本剤群では日本人集団においてより大きな改善が認められ、CRT のベースライン値及び年齢の分布の違いが影響している可能性が考えられたが、いずれの集団においてもレーザー群と比べ本剤群において良好な改善が示されており、特段の問題はないと考える。

表 3 投与 24 週目、52 週目におけるベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた症例の割合、並びに BCVA スコア及び CRT のベースラインからの変化量 (VIBRANT 試験、FAS)

		レーザー群	本剤群	群間差 [95%信頼区間]
評価例数	全集団	90	91	-
	日本人集団	9	11	-
	外国人集団	81	80	-
ベースライン BCVA スコア (平均値 ± 標準偏差)	全集団	57.7 ± 11.3	58.6 ± 11.4	-
	日本人集団	54.4 ± 14.0	57.6 ± 12.6	-
	外国人集団	58.1 ± 11.0	58.8 ± 11.3	-
ベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた症例の割合 (%) (例数) ^{a)}	投与 24 週目	全集団	26.7 (24)	52.7 (48) 26.6 [13.0, 40.1] ^{b)}
		日本人集団	11.1 (1)	36.4 (4) 25.3 [-19.1, 62.5]
		外国人集団	28.4 (23)	55.0 (44) 26.6 [10.8, 41.0]
	投与 52 週目	全集団	41.1 (37)	57.1 (52) 16.2 [2.0, 30.5] ^{b)}
		日本人集団	33.3 (3)	45.5 (5) 12.1 [-32.4, 53.6]
		外国人集団	42.0 (34)	58.8 (47) 16.8 [1.0, 32.0]
BCVA スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) ^{a)}	投与 24 週目	全集団	6.9 ± 12.9	17.0 ± 11.9 10.5 [7.1, 14.0] ^{c)}
		日本人集団	2.4 ± 9.7	12.5 ± 8.0 10.7 [2.4, 18.9] ^{d)}
		外国人集団	7.4 ± 13.2	17.6 ± 12.2 10.5 [6.7, 14.2] ^{d)}
	投与 52 週目	全集団	12.2 ± 11.9	17.1 ± 13.1 5.2 [1.7, 8.7] ^{c)}
		日本人集団	9.1 ± 9.1	14.9 ± 6.6 6.3 [-1.2, 13.7] ^{d)}
		外国人集団	12.6 ± 12.2	17.4 ± 13.7 5.0 [1.2, 8.9] ^{d)}
ベースライン CRT (μm) (平均値 ± 標準偏差)	全集団	553.5 ± 188.1	558.9 ± 185.9	-
	日本人集団	657.7 ± 193.7	587.4 ± 110.7	-
	外国人集団	541.9 ± 185.1	555.0 ± 194.2	-
CRT のベースラインからの変化量 (μm) (平均値 ± 標準偏差) ^{a)}	投与 24 週目	全集団	-128.0 ± 195.0	-280.5 ± 189.7 -148.6 [-179.8, -117.4] ^{e)}
		日本人集団	-93.1 ± 116.2	-317.9 ± 121.3 -260.0 [-351.4, -168.7] ^{f)}
		外国人集団	-131.9 ± 202.0	-275.3 ± 197.3 -131.6 [-163.6, -99.5] ^{f)}
	投与 52 週目	全集団	-249.3 ± 189.8	-283.9 ± 189.1 -29.5 [-54.7, -4.4] ^{e)}
		日本人集団	-271.7 ± 195.1	-319.3 ± 120.5 -87.8 [-219.9, 44.3] ^{f)}
		外国人集団	-246.8 ± 190.3	-279.1 ± 196.7 -20.0 [-44.0, 4.0] ^{f)}

a) 欠測値は LOCF 法により補完して評価した

b) 地域及びベースラインの BCVA スコア区分を層とした Mantel-Haenszel 型の重みを用いて調整

c) 投与群、地域及びベースラインの BCVA スコア区分を固定効果、ベースラインの BCVA スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づき算出

d) 投与群を固定効果、ベースラインの BCVA スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づき算出

e) 投与群、地域及びベースラインの BCVA スコア区分を固定効果、ベースラインの CRT 値を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出

f) 投与群を固定効果、ベースラインの CRT 値を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出

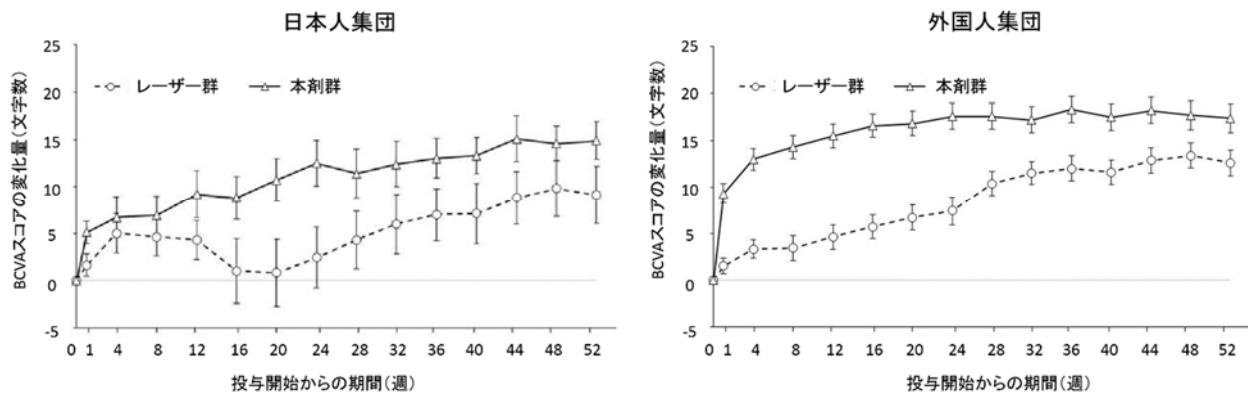


図2 投与52週目までのBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移
(平均値 ± 標準誤差、VIBRANT 試験、FAS、LOCF)

また、投与24週目まで及び24週から52週目までにおける本剤の投与回数は表4のとおりであり、各集団に大きな差異は認められなかった。

表4 投与24週目まで及び投与24週から52週目までの本剤投与回数及びレーザー治療回数 (VIBRANT 試験、FAS)

			レーザー治療 ^{a)} または レーザー治療+本剤 ^{b)} 群	本剤群
投与24週目まで	評価例数	全集団	90	91
		日本人集団	9	11
		外国人集団	81	80
	本剤投与回数	全集団	0	5.7 ± 0.8 (91)
		日本人集団	0	5.7 ± 0.6 (11)
		外国人集団	0	5.7 ± 0.8 (80)
	レーザー治療回数	全集団	1.7 ± 0.5 (90)	0
		日本人集団	1.6 ± 0.5 (9)	0
		外国人集団	1.7 ± 0.5 (81)	0
投与24週から 52週目まで ^{c)}	評価例数	全集団	83	85
		日本人集団	7	10
		外国人集団	76	75
	本剤投与回数	全集団	4.4 ± 1.0 (67)	3.6 ± 0.8 (84)
		日本人集団	4.9 ± 0.4 (7)	4.0 ± 0.0 (10)
		外国人集団	4.4 ± 1.1 (60)	3.6 ± 0.8 (74)
	レーザー治療回数	全集団	1.0 (1)	1.0 ± 0.0 (9)
		日本人集団	0	0
		外国人集団	1.0 (1)	1.0 ± 0.0 (9)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与24週目まで

b) 投与24週から52週目まで

c) 24週完了例を評価対象とした

安全性について、VIBRANT 試験における全集団、並びに日本人集団及び外国人集団別の有害事象の発現状況は表5のとおりであり、外国人集団と比較して日本人集団において発現した有害事象に大きな違いはなく、特に日本人集団において注意が必要な安全性の問題が生じる可能性は低いと考える。また、投与期間別の有害事象発現状況について、注射手技との関連性がある有害事象及び結膜出血の24週目までの発現頻度は、24週から52週目までと比較してやや高かったが、本剤投与回数の違い（全集団において24週目まで：平均5.7回、24週から52週目まで：平均3.6回）によるものと考えられ、他の有害事象の発現状況は投与期間により大きな差は認められなかった。

以上より、VIBRANT 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。

表5 有害事象発現状況 (VIBRANT 試験、安全性解析対象集団)

		投与 24 週目まで		投与 24~52 週目まで ^{a)}	
		レーザー群	本剤群	レーザー治療+本剤群	本剤群
評価例数	全集団	92	91	83	85
	日本人集団	10	11	7	10
	外国人集団	82	80	76	75
すべての有害事象	全集団	54 (58.7)	58 (63.7)	62 (74.7)	58 (68.2)
	日本人集団	6 (60.0)	6 (54.5)	2 (28.6)	7 (70.0)
	外国人集団	48 (58.5)	52 (65.0)	60 (78.9)	51 (68.0)
治験対象眼の有害事象	全集団	25 (27.2)	34 (37.4)	35 (42.2)	30 (35.3)
	日本人集団	2 (20.0)	2 (18.2)	2 (28.6)	0
	外国人集団	23 (28.0)	32 (40.0)	33 (43.4)	30 (40.0)
対側眼の有害事象	全集団	7 (7.6)	10 (11.0)	12 (14.5)	14 (16.5)
	日本人集団	2 (20.0)	1 (9.1)	1 (14.3)	0
	外国人集団	5 (6.1)	9 (11.3)	11 (14.5)	14 (18.7)
眼以外の有害事象	全集団	46 (50.0)	43 (47.3)	45 (54.2)	41 (48.2)
	日本人集団	5 (50.0)	5 (45.5)	2 (28.6)	7 (70.0)
	外国人集団	41 (50.0)	38 (47.5)	43 (56.6)	34 (45.3)
死亡	全集団	1 (1.1)	0	0	0
	日本人集団	0	0	0	0
	外国人集団	1 (1.2)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	全集団	8 (8.7)	8 (8.8)	3 (3.6)	7 (8.2)
	日本人集団	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
	外国人集団	7 (8.5)	8 (10.0)	3 (3.9)	6 (8.0)
投与中止に至った有害事象	全集団	0	3 (3.3)	0	0
	日本人集団	0	1 (9.1)	0	0
	外国人集団	0	2 (2.5)	0	0
治験薬との関連性がある有害事象	全集団	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.4)	4 (4.7)
	日本人集団	0	2 (18.2)	0	1 (10.0)
	外国人集団	3 (3.7)	0	2 (2.6)	3 (4.0)
注射手技との関連性がある有害事象	全集団	8 (8.7)	23 (25.3)	15 (18.1)	14 (16.5)
	日本人集団	0	0	1 (14.3)	0
	外国人集団	8 (9.8)	23 (28.8)	14 (18.4)	14 (18.7)
主な有害事象 ^{b)}	結膜出血	全集団	5 (5.4)	18 (19.8)	11 (13.3)
		日本人集団	1 (10.0)	0	0
		外国人集団	4 (4.9)	18 (22.5)	11 (14.5)
	高血圧	全集団	10 (10.9)	6 (6.6)	8 (9.6)
		日本人集団	0	1 (9.1)	1 (14.3)
		外国人集団	10 (12.2)	5 (6.3)	7 (9.2)
	鼻咽頭炎	全集団	5 (5.4)	6 (6.6)	4 (4.8)
		日本人集団	3 (30.0)	0	1 (14.3)
		外国人集団	2 (2.4)	6 (7.5)	3 (3.9)

発現例数 (割合 %)

a) 24 週完了例を評価対象とした

b) いずれかの群で発現頻度が 10%以上かつ複数例に発現が認められた有害事象

機構は、以下のように考える。

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ず、国内外におけるBRVO の病態及び有病率、並びに診断基準及び標準的な治療の考え方は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内因性及び外因性の民族的要因に国内外で大きな差異は認められない。また、日本人の症例数は限られているものの、VIBRANT 試験において本剤の有効性は示され、外国人集団と日本人集団でほぼ同様の有効性が認められている。さらに、安全性に関しては外国人集団と日本人集団で大きな違いは認められていない。以上から、VIBRANT 試験成績に基づき日本人 BRVO 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問題はない。

(3) 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

VIBRANT 試験における患者背景別の投与 24 週目における BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合及び BCVA スコアのベースラインからの変化量は表 6 のとおりであった。

VIBRANT 試験において、各背景因子と投与 24 週目における BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した症例の割合及び 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。また、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 (GALILEO 試験³⁾及び COPERNICUS 試験¹⁶⁾) と比較し、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について、BRVO と CRVO で異なる傾向は示されていないと考える。

表6 患者背景別の投与24週目におけるBCVAスコアがベースラインから15文字以上改善した症例の割合
及びBCVAスコアのベースラインからの変化量 (FAS)

		VIBRANT試験		COPERNICUS試験		GALILEO試験	
		レーザー群	本剤群	シャム群	本剤群	シャム群	本剤群
性別	男	27.8 (15/54) 6.6 ± 13.3	52.3 (23/44) 18.2 ± 11.5	18.4 (7/38) -0.3 ± 16.9	58.0 (40/69) 19.2 ± 13.3	29.7 (11/37) 4.4 ± 14.7	65.5 (38/58) 18.0 ± 12.9
	女	25.0 (9/36) 7.4 ± 12.4	53.2 (25/47) 15.8 ± 12.2	5.7 (2/35) -8.1 ± 18.5	53.3 (24/45) 14.5 ± 11.5	12.9 (4/31) 2.0 ± 13.4	53.3 (24/45) 18.1 ± 11.3
年齢	65歳未満	36.2 (17/47) 10.8 ± 11.6	68.4 (26/38) 20.4 ± 12.6	10.3 (3/29) -3.7 ± 16.9	67.3 (33/49) 19.5 ± 12.6	35.5 (11/31) 5.6 ± 17.3	67.9 (38/56) 19.7 ± 10.9
	65歳以上75歳未満	18.5 (5/27) 2.3 ± 14.7	43.8 (14/32) 14.5 ± 8.3	21.1 (4/19) 1.3 ± 16.2	47.1 (16/34) 16.5 ± 12.4	9.5 (2/21) 3.0 ± 9.6	47.5 (19/40) 15.4 ± 13.0
	75歳以上	12.5 (2/16) 3.4 ± 10.1	38.1 (8/21) 14.6 ± 14.0	8.0 (2/25) -8.5 ± 19.8	48.4 (15/31) 14.8 ± 13.3	12.5 (2/16) -0.8 ± 11.6	71.4 (5/7) 20.1 ± 15.9
ベースラインのBCVAスコア ^{a)}	34文字以下/ 35文字以下	28.6 (2/7) 7.3 ± 11.8	66.7 (4/6) 34.5 ± 22.3	16.7 (3/18) 0.0 ± 13.6	67.9 (19/28) 21.9 ± 14.2	25.0 (3/12) 4.8 ± 10.6	64.7 (11/17) 21.1 ± 16.2
	35文字以上/ 36文字以上	26.5 (22/83) 6.9 ± 13.1	51.8 (44/85) 15.7 ± 9.9	10.9 (6/55) -5.4 ± 19.1	52.3 (45/86) 15.9 ± 12.0	21.4 (12/56) 3.0 ± 14.8	59.3 (51/86) 17.4 ± 11.2
	ベースラインの網膜灌流状態 ^{b)}	24.2 (15/62) 5.7 ± 13.2	43.6 (24/55) 14.3 ± 9.0	16.0 (8/50) -4.8 ± 19.7	59.7 (46/77) 17.1 ± 12.7	25.9 (14/54) 6.0 ± 13.4	61.8 (55/89) 17.8 ± 12.0
罹病期間 ^{c)}	非虚血型	37.5 (6/16) 11.3 ± 11.0	60.0 (12/20) 19.1 ± 13.7	0 (0/12) 1.5 ± 11.5	41.2 (7/17) 13.3 ± 12.6	0 (0/7) -11.7 ± 12.9	57.1 (4/7) 17.1 ± 16.1
	3カ月未満	29.2 (21/72) 7.3 ± 13.7	53.3 (40/75) 17.3 ± 12.7	14.5 (9/62) -4.3 ± 18.9	70.1 (54/77) 19.6 ± 12.8	19.5 (8/41) 2.1 ± 15.1	67.6 (48/71) 18.8 ± 12.6
	3カ月以上	27.3 (3/11) 5.8 ± 11.7	42.9 (3/7) 13.4 ± 5.4	0 (0/11) -2.6 ± 11.4	30.6 (11/36) 12.1 ± 11.2	25.9 (7/27) 5.2 ± 12.4	46.7 (14/30) 16.2 ± 11.4

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

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

欠測値はLOCF法により補完して評価した

a) VIBRANT試験では34文字以下/35文字以上に区分し、COPERNICUS試験及びGALILEO試験では35文字以下/36文字以上に区分した

b) 判定不能の症例及び当該情報が欠測である症例は除外した

c) 当該情報が欠測である症例は除外した

機構は、VIBRANT 試験の部分集団解析の結果から、いずれの部分集団においてもレーザー群に対する本剤の有効性は一貫して認められており、これらの背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、本剤の有効性に影響を及ぼす要因について BRVO と CRVO で大きな違いは認められていないと考える。

(4) 安全性について

1) BRVO 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 CRVO との異同について

機構は、BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者と既承認の適応である 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、以下のように説明した。

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 (GALILEO 試験³⁾ 及び COPERNICUS 試験¹⁶⁾ と VIBRANT 試験における有害事象の発現状況は表 7 のとおりであり、本剤群のすべての有害事象及び治験対象眼の有害事象は CRVO と比較して BRVO でわずかに低い傾向を示した。全般的な有害事象及び VEGF 阻害作用に関連する有害事象 (表 8) の発現割合及び発現した事象の種類に CRVO と BRVO で異なる傾向は認められず、BRVO で特に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

以上より、BRVO 患者と CRVO 患者において本剤の安全性プロファイルに大きな差はないと考える。

表 7 各疾患の臨床試験における本剤投与 52 週目までの有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

	BRVO: VIBRANT 試験		CRVO: GALILEO 試験/COPERNICUS 試験		
	レーザー群	本剤群	シャム群 ^{a)}	シャム群 ^{b)}	本剤群 ^{c)}
評価例数	92	91	68	74	218
すべての有害事象	75 (81.5)	76 (83.5)	59 (86.8)	68 (91.9)	197 (90.4)
治験対象眼の有害事象	44 (47.8)	45 (49.5)	49 (72.1)	58 (78.4)	168 (77.1)
対側眼の有害事象	18 (19.6)	23 (25.3)	13 (19.1)	28 (37.8)	60 (27.5)
眼以外の有害事象	63 (68.5)	61 (67.0)	45 (66.2)	54 (73.0)	154 (70.6)
死亡	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	0
死亡以外の重篤な有害事象	10 (10.9)	14 (15.4)	13 (19.1)	21 (28.4)	40 (18.3)
投与中止に至った有害事象	0	3 (3.3)	7 (10.3)	5 (6.8)	8 (3.7)
治験薬との関連性がある有害事象	4 (4.3)	5 (5.5)	6 (8.8)	4 (5.4)	15 (6.9)
注射手技との関連性がある有害事象	19 (20.7)	27 (29.7)	21 (30.9)	20 (27.0)	78 (35.8)
主な有害事象 ^{d)}	結膜出血	15 (16.3)	22 (24.2)	3 (4.4)	15 (20.3)
	眼刺激	1 (1.1)	7 (7.7)	7 (10.3)	4 (5.4)
	眼痛	9 (9.8)	6 (6.6)	4 (5.9)	7 (9.5)
	黄斑浮腫	3 (3.3)	1 (1.1)	16 (23.5)	1 (1.4)
	網膜滲出物	2 (2.2)	0	7 (10.3)	4 (5.4)
	網膜出血	2 (2.2)	4 (4.4)	9 (13.2)	10 (13.5)
	網膜血管障害	2 (2.2)	1 (1.1)	8 (11.8)	6 (8.1)
	視力低下	1 (1.1)	1 (1.1)	8 (11.8)	16 (21.6)
	硝子体出血	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.9)	9 (12.2)
	鼻咽頭炎	8 (8.7)	8 (8.8)	15 (22.1)	5 (6.8)
	眼圧上昇	1 (1.1)	6 (6.6)	4 (5.9)	10 (13.5)
	高血圧	15 (16.3)	10 (11.0)	6 (8.8)	7 (9.5)

発現例数 (割合 %)

a) GALILEO 試験

b) COPERNICUS 試験

c) COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験の併合成績

d) いずれかの群で発現頻度が 10%以上の有害事象

表8 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）

	BRVO: VIBRANT 試験		CRVO: GALILEO 試験/COPERNICUS 試験		
	レーザー群	本剤群	シャム群 ^{a)}	シャム群 ^{b)}	本剤群 ^{c)}
評価例数	92	91	68	74	218
VEGF阻害作用に関連したすべての有害事象 ^{d)}	41 (44.6)	37 (40.7)	23 (33.8)	43 (58.1)	103 (47.2)
動脈血栓塞栓事象	2 (2.2)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (1.8)
静脈血栓塞栓事象	1 (1.1)	1 (1.1)	0	2 (2.7)	11 (5.0)
主な有害事象 ^{e)}	結膜出血	15 (16.3)	22 (24.2)	3 (4.4)	15 (20.3)
	網膜出血	2 (2.2)	4 (4.4)	9 (13.2)	10 (13.5)
	硝子体出血	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.9)	9 (12.2)
	眼圧上昇	5 (5.4)	4 (4.4)	0	3 (4.1)
	高血圧	15 (16.3)	10 (11.0)	6 (8.8)	7 (9.5)
	尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0	1 (1.5)	5 (6.8)
	尿中蛋白/クレアチニン比増加	0	0	0	4 (5.4)
	発現例数（割合 %）				

a) GALILEO 試験

b) COPERNICUS 試験

c) COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験の併合成績

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

e) いずれかの群で発現頻度が 5%以上の有害事象

2) レーザー光凝固術との併用時の安全性について

機構は、VIBRANT 試験において、レスキュー治療として黄斑レーザー光凝固術の実施が可能であり、また、臨床的に意味のある眼内新生血管⁷⁾併発時の治療として周辺部散乱レーザー光凝固術の実施が可能であったことから、本剤投与とレーザー光凝固術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。

VIBRANT 試験では、本剤群に対するレスキュー治療として黄斑レーザー光凝固術が、レーザー群のレスキュー治療として本剤投与が設定された⁵⁾。VIBRANT 試験における本剤と黄斑レーザー光凝固術の併用が可能となる 36 週目以降（本剤群）及び 24 週目以降（レーザー群）の有害事象発現状況は表 9 のとおりであり、本剤群では、黄斑レーザー光凝固術の「併用あり」は「併用なし」と比べて有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたが、「併用あり」の評価例数が少ないことが影響していると考えられた。また、「併用あり」で複数例に認められた有害事象は対側眼における眼圧上昇（2/9 例、22.2%）のみであり、黄斑レーザー光凝固術の併用に起因すると考えられる有害事象は認められなかった。レーザー群では、本剤併用の有無により有害事象発現割合が異なる傾向は認められなかった。

表9 本剤と黄斑レーザー光凝固術を併用した後に発現した有害事象
(VIBRANT 試験、安全性解析対象集団 24 週完了例)

投与群	本剤群 ^{a)}		レーザー群 ^{b)}	
	レーザー治療の併用あり	レーザー治療の併用なし	本剤の併用あり	本剤の併用なし
評価例数	9	76	67	16
すべての有害事象	7 (77.8)	33 (43.4)	51 (76.1)	11 (68.8)
治験対象眼の有害事象	4 (44.4)	13 (17.1)	29 (43.3)	6 (37.5)
対側眼の有害事象	3 (33.3)	8 (10.5)	9 (13.4)	3 (18.8)
眼以外の有害事象	4 (44.4)	20 (26.3)	38 (56.7)	7 (43.8)
死亡	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (22.2)	2 (2.6)	3 (4.5)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬との関連性がある有害事象	0	1 (1.3)	2 (3.0)	0
注射手技との関連性がある有害事象	1 (11.1)	6 (7.9)	12 (17.9)	3 (18.8)

発現例数（割合 %）

a) 36 週から 52 週目までに発現した有害事象

b) 24 週から 52 週目までに発現した有害事象

また、VIBRANT 試験では、臨床的に意味のある眼内新生血管⁷⁾が認められた場合には、治験期間中のいずれの時点でも周辺部散乱レーザー光凝固術を行うと設定され、レーザー群の 4 例¹⁷⁾において実施された。そのうち 3 例でレスキュートレーナーとして本剤が併用され、本剤投与後に網膜血管新生、結膜出血等が認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

以上より、本剤投与とレーザー光凝固術の併用が特に臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。

本剤による有害事象の発現割合及び発現した事象に CRVO と BRVO で大きな差は認められておらず、BRVO 患者において CRVO 患者を明らかに上回るリスクは示唆されていない。また、本剤投与時のレーザー光凝固術との併用については、検討した患者数は限られているが、臨床試験において当該処置の併用に起因すると考えられる有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていない。以上から、現時点で BRVO 患者に対する本剤の投与、並びに本剤投与とレーザー光凝固術との併用において、安全性上特段の問題が生じる可能性は低い。なお、現在実施中の CRVO に伴う黄斑浮腫を対象とした製造販売後調査において、本剤と汎網膜光凝固術との併用に起因する有害事象について新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場に提供することが適切である。

(5) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

VIBRANT 試験における本剤の用法・用量については、以下の点を踏まえ、投与開始から 20 週目までは本剤 2 mg を 4 週ごとに投与し、24 週目の投与以降は 8 週ごとに 1 回投与することと設定した。

- ・ RVO に伴う黄斑浮腫では、発症後早期に眼内の VEGF 濃度が急速に上昇することから、治療開始初期には眼内の VEGF 活性を抑制する必要がある。
- ・ 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 (GALILEO 試験³⁾ 及び COPERNICUS 試験¹⁶⁾ において、投与開始から 20 週目までは本剤 2 mg を 4 週ごとに投与し、その後は必要に応じて投与することとされ、当該試験において本剤の有効性及び安全性が確認されている。
- ・ 試験計画時、臨床現場では視力が悪化してからの再投与に比べ、悪化する前に計画的に投与することで良好な視力が得られると考えられるようになっていた (Oubrahim H et al, *Retina*, 31: 26-30, 2011, Gupta OP et al, *Ophthalmology*, 1170: 2134-2140, 2010)。
- ・ 用量については、滲出型 AMD 及び RVO に伴う黄斑浮腫はいずれも黄斑浮腫の発症により視力低下をきたす過程で VEGF が重要な役割を果たしているという点では共通しており、滲出型 AMD を対象とした試験及び CRVO を対象とした試験において本剤 2 mg の有効性が確認され、安全性上特段の問題は認められていないことから同用量とした。

その結果、VIBRANT 試験の本剤群における BCVA スコアは、本剤投与開始初期に急速な改善を示し、その後は概ね一定に維持された (図 1)。また、VIBRANT 試験の本剤群のうち、投与開始初期 (4、8 又は 12 週目) に BCVA スコアが 10 文字以上改善した患者の割合は 67.0% (61/91 例) であり、投与開始後に「視力の改善が一定に維持された」¹⁸⁾ と判断された時期別の BCVA スコアは表 10 のとおりであつ

17) 4 例のうち 1 例は周辺部散乱レーザー光凝固術、3 例は汎網膜光凝固術による治療が実施された。

18) 「BCVA スコアのベースラインからの 10 文字以上の改善が連続 3 回にわたって維持され、前後の月の BCVA スコアのベースラインからの変化量がその中央月の変化量の ± 30% 以内に保たれた」場合を「視力の改善が一定に維持された」状態と定義した。

た。判断された時期は患者ごとに異なっていたが、BCVA スコアのベースラインからの変化量は「視力の改善が一定に維持された」¹⁸⁾と判断された時期と 24 週目で大きな差は認められなかった。したがって、本剤の投与により急速に改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は患者ごとに異なると考えられた。

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

BCVA スコアが 10 文字以上改善した後、一定に維持されたと判断された時期	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	24 週目	維持されたと判断されず
割合 % (例数/評価例数)	31.1 (19/61)	24.6 (15/61)	16.4 (10/61)	11.5 (7/61)	4.9 (3/61)	11.5 (7/61)
BCVA スコア	ベースライン	54.5 ± 10.8	54.6 ± 13.1	61.4 ± 8.4	54.9 ± 9.6	59.7 ± 11.7
	判断された時点 ^{a)}	76.8 ± 6.0	75.5 ± 8.2	77.9 ± 4.5	77.0 ± 8.0	77.0 ± 14.1
	24 週目	81.7 ± 6.9	77.1 ± 8.5	80.8 ± 6.2	77.0 ± 6.8	79.0 ± 17.1
BCVA スコアのベースラインからの変化量	判断された時点 ^{a)}	22.4 ± 9.2	20.9 ± 9.1	16.5 ± 6.9	22.1 ± 7.2	17.3 ± 6.5
	24 週目	27.2 ± 13.0	22.5 ± 9.7	19.4 ± 7.3	22.1 ± 7.0	19.3 ± 10.0
平均値 ± 標準偏差						6.7 ± 9.7

a) 連続 3 回の評価で維持を判定した中央月での値

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 (GALILEO 試験³⁾及び COPERNICUS 試験¹⁶⁾においても、改善された視力が一定に維持されたと判断される時期は患者ごとに異なり、その結果に基づき最終的な用法及び関連する使用上の注意¹⁹⁾が設定された。

また、以下の点を踏まえると、BRVO に伴う黄斑浮腫においても CRVO と同様の用法とすることが適切であると考える。

- ・ RVO は網膜静脈の閉塞部位により主に BRVO と CRVO に分類されるが、病態としては網膜血流の乱流又は閉塞により網膜虚血及び低酸素状態が生じ、発現量の違いはあるものの VEGF が産生され (Funk M et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 1025-1032, 2009)、VEGF の過剰な発現により血管透過性が亢進し黄斑浮腫を発症するという機序は同一であり、疾患の活動性は CRVO 及び BRVO ともに発症後早期に最も高いと考えられ、実臨床では診断後速やかに治療が開始されること。
- ・ VIBRANT 試験及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GALILEO 試験³⁾及び COPERNICUS 試験¹⁶⁾の結果から、本剤投与後にベースラインからの BCVA スコアの変化量が初めて 15 文字以上となるまでの期間について、被験者全体の 25%が達成するまでの期間は BRVO、CRVO ともに 28 日、50%が達成するまでの期間は BRVO で 89 日、CRVO で 63 日であり、効果発現までの期間に大きな違いは認められなかったこと。
- ・ 4 週ごとの本剤投与 (計 6 回) 以降の本剤投与回数と有効性の関係は表 11 のとおりであり、BRVO と CRVO で本剤の投与回数と有効性の関係に異なる傾向は認められなかったこと。

19) 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に関する注意として「(1) 視力等の測定は 1 カ月に 1 回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。(2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1 カ月に 1 回投与することが望ましい。」と記載されている。

表 11 投与 24 週から 52 週目の投与回数別の有効性の部分集団解析 (FAS)

投与回数 ^{a)}	評価時期	15 文字以上の視力改善がみられた症例の割合 ^{b)}		BCVA スコアのベースラインからの変化量 ^{c)}		CRT のベースラインからの変化量 ^{c)}	
		BRVO ^{d)}	CRVO ^{e)}	BRVO ^{d)}	CRVO ^{e)}	BRVO ^{d)}	CRVO ^{e)}
0～1 回	24 週目	-	60.8 (31/51)	-	17.5 ± 10.4	-	-358.2 ± 195.6
	52 週目	-	70.6 (36/51)	-	16.2 ± 17.8	-	-329.2 ± 168.1
2～3 回	24 週目	72.7 (8/11)	63.6 (56/88)	23.2 ± 14.6	19.5 ± 14.0	-351.9 ± 247.4	-518.0 ± 215.3
	52 週目	72.7 (8/11)	61.4 (54/88)	20.7 ± 16.6	18.5 ± 15.8	-352.6 ± 279.4	-478.2 ± 259.5
4 回以上	24 週目	43.5 (27/62)	61.0 (36/59)	15.0 ± 11.0	17.4 ± 11.2	-281.9 ± 162.2	-480.7 ± 280.9
	52 週目	48.4 (30/62)	50.8 (30/59)	15.5 ± 12.6	16.7 ± 13.4	-286.4 ± 159.5	-440.6 ± 275.5

52 週完了例を評価対象とした

欠測値は LOCF 法により補完して評価した

a) 4 週間に 1 回（計 6 回）の投与終了後から 52 週目までの本剤の投与回数

b) 割合 (%) (改善がみられた症例数/評価例数)

c) 平均値 ± 標準偏差

d) VIBRANT 試験

e) COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験の併合成績

機構は、以下のように考える。

VIBRANT 試験では投与開始初期に 4 週ごとに連続 6 回本剤を投与し、その後は 8 週ごとに連続 4 回投与することと設定されていたが、一部の症例では 4 週ごとの投与を 6 回未満としても本剤の有効性が期待できる可能性が示唆された。また、本剤投与後の視力の安定が認められる時期は患者により異なり、CRVO に伴う黄斑浮腫と同様に視力が安定するまでの投与回数は患者ごとに異なる可能性がある。さらに、視力の安定が認められた後の有効性について、VIBRANT 試験では CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GALILEO 試験³⁾ 及び COPERNICUS 試験¹⁶⁾) と比較して 4 回以上の投与症例において効果が減弱する傾向が示されたが、効果は維持されており、本剤の効果発現までの時期及び投与回数と有効性の関係に BRVO と CRVO で大きく異なる傾向は認められていない。BRVO と CRVO は網膜静脈の閉塞部位は異なるものの、VEGF の過剰な発現により血管透過性が亢進し黄斑浮腫を発症するという機序は同一である。よって、CRVO に伴う黄斑浮腫と同様に、疾患の活動性、黄斑浮腫のコントロール状況を考慮した上で、視力等に基づき、患者ごとに有効性を評価して投与の可否を判断する用法とすることに大きな問題はない。以上から、本剤の用法としては、CRVO に伴う黄斑浮腫と同様に、用法・用量として最低限必要な投与間隔を規定した上で、患者ごとに視力等に基づく有効性評価を行い、その結果等を踏まえて本剤の投与の可否を判断する旨、及び視力が安定するまでは 4 週ごとに 1 回の投与が望ましい旨を注意喚起することが適切である。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明した。

BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対する本剤の安全性について、CRVO 患者と比較して有害事象の発現頻度が高くなるような特徴的な傾向は認められておらず、また、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある BRVO に特徴的な背景因子は認められなかったことから、BRVO に伴う黄斑浮腫を対象とした製造販売後調査の実施は不要と考える。なお、製造販売後においては、自発報告及び文献・学会情報等より有害事象情報の収集に努めるとともに、報告された有害事象情報の評価及び検討を行い、BRVO に特異的な安全性上の問題等が懸念された場合には、必要に応じて、適切な安全性確保のための措置を講じる予定である。

機構は、実施された臨床試験成績及び CRVO に伴う黄斑浮腫を対象とした臨床試験との比較結果から、BRVO 患者に本剤を投与した際に特段の問題は認められておらず、BRVO に伴う黄斑浮腫に対する本剤の投与において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、BRVO における追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。以上については、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。

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、本剤の網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion: BRVO）に伴う黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、BRVO に伴う黄斑浮腫に対して新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

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 27 年 5 月 15 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 26 年 8 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。

専門協議においては、本効能・効果の変更に際して追加の医薬品安全性監視計画及び追加のリスク最小化計画は不要との考えを含め、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

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、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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・治験の管理に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

IV. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	表 2	(注釈なし)	(注釈として以下を記載) <u>重篤な有害事象を症例ごと（同一症例で発現した事象は「・」で併記）に記載</u>
7	13	バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）について、 <u>いずれの群においても異常は認められなかつた。</u>	バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）について、 <u>レーザー群 28.3% (26/92 例)、本剤群 20.9% (19/91 例)</u> でバイタルサインの変動が有害事象として報告され、 <u>レーザー群 2 例（血圧上昇、高血圧 各 1 例）及び本剤群 1 例（高血圧）</u> について治験薬との因果関係は否定されていない。
7	14	レーザー群 1.1% (1/91 例) (脚注なし)	レーザー群 1.1% (1/91 例) (脚注として以下を記載) <u>24 週以降に本剤を投与した症例</u>
8	37	BRVO と CRVO は閉塞する静脈が異なるが、 <u>その病態には</u>	BRVO と CRVO は閉塞する静脈の部位が異なるが、 <u>BRVO 及び CRVO に伴う黄斑浮腫の病態には</u>

V. 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、本剤は、新有効成分含有医薬品としての承認時（中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の効能・効果）に設定された再審査期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）中であり、今回追加される効能・効果等も含めて再審査対象となる。

[効能・効果] 中心窓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¹⁾
糖尿病黄斑浮腫¹⁾

(取消線部今回削除)

[用法・用量] 中心窓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 カ月ごとに 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 カ月ごとに 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 カ月以上あけること。
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¹⁾
アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。
糖尿病黄斑浮腫¹⁾
アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2 mg (0.05 mL) を 1 カ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 カ月ごとに 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 カ月以上あけること。

(取消線部今回削除)

[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。