

審議結果報告書

令和元年 11 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ルセンティス硝子体内注射液10 mg/mL
[一 般 名] ラニビズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 13 日

[審 議 結 果]

令和元年 10 月 25 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 10 年とされた。

[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

令和元年 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] ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL
- [一 般 名] ラニビズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 3 月 13 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（0.23 mL）中にラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3 mg を含有する注射液
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31 薬）第 431 号、平成 31 年 3 月 4 日付け薬生薬審発 0304 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の未熟児網膜症に対する有効性は期待でき、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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
3. 病的近視における脈絡膜新生血管
4. 糖尿病黄斑浮腫
5. 未熟児網膜症

（下線部追加）

[用法及び用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。

網膜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、糖尿病黄斑浮腫
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5 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。

未熟児網膜症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回、0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内投与する。なお、必
要な場合は再投与できるが、1 カ月以上の間隔をあけること。

（下線部追加）

[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。

審査報告 (1)

令和元年 8 月 19 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL
- [一 般 名] ラニビズマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 31 年 3 月 13 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（0.23 mL）中にラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3 mg を含有する注射液
- [申請時の効能・効果]
1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
 3. 病的近視における脈絡膜新生血管
 4. 糖尿病黄斑浮腫
 5. 未熟児網膜症

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
- ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。

網膜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、糖尿病黄斑浮腫

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5 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。

未熟児網膜症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回、0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内投与する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 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	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ROP は、未熟性に起因した発達途上の網膜血管が VEGF の過剰産生により異常に増殖する疾患であり、異常な新生血管及び線維血管増殖組織が進展することで、網膜剥離等を経て重篤な視力低下又は失明に至る場合がある（眼科 2014; 56: 683-90）。ROP に対する治療として一般的に用いられるレーザー光凝固療法では、十分な有効性が得られない患者が存在すること（N Engl J Med 2011; 364: 603-15）、施術に伴う全身麻酔等の使用に伴う身体的負担が生じること（周産期医学 2015; 45: 186-90）等から、レーザー光凝固療法よりも高い有効性を示し、身体的負担等の少ない、新しい治療法が望まれている。

本薬は、VEGF に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の抗原結合性断片である。本邦において、本薬の硝子体内注射液である本剤は、2009 年 1 月に「中心窩下脈絡膜新生血管に伴う加齢黄斑変性症」、2013 年 8 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」及び「病的近視における脈絡膜新生血管」、並びに 2014 年 2 月に「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果として承認されている。

本剤の ROP に係る開発については、欧州において 2018 年 10 月に承認申請がなされているが、2019 年 3 月現在、海外において承認されている国又は地域はない。本邦では、申請者により 2015 年 12 月から臨床試験が開始され、今般、申請者は、ROP に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は「未熟児網膜症」を予定効能・効果として、2019 年 3 月 4 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（31 薬）第 431 号、平成 31 年 3 月 4 日付け薬生薬審発 0304 第 1 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、ROP の発症には VEGF の関与が示唆されており（Angiogenesis 2007; 10: 133-40、Lancet 2013; 382:1445-57）、本薬の VEGF 阻害作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることに加え、VEGF は神経発達過程等で重要な役割を果たしていることが報告されており（Cell Mol Life Sci 2013; 70: 1763-78）、本薬の薬理作用から未熟児に対する神経発達等への影

響が否定できないものの、当該影響を適切に評価できる毒性試験の実施が困難であること等から、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、ROP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：H2301 試験）、PPK 解析（CTD5.3.3.5-1）の成績が提出された。血清中本薬濃度は酵素免疫測定法（定量下限：15 pg/mL）により、血清中抗ラニビズマブ抗体は電気化学的発光法（相対感度：10.2 ng/mL）によりそれぞれ測定された。

6.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：H2301 試験）

日本人及び外国人 ROP 患者（薬物動態評価例数 95 例）を対象に、本剤 0.1 又は 0.2 mg を両眼に単回硝子体内投与したとき、血清中本薬濃度は表 1 のとおりであった。投与後 15 日目において、本剤 0.1 mg 投与群の 1 例で血清中本薬濃度が高値（868 ng/mL）を示した。申請者は、当該原因は不明であるものの、当該症例で安全性上問題となる所見は認められなかった旨を説明している。なお、日本人 nAMD 患者に本剤 0.5 mg を片眼に単回硝子体内投与したときの投与後 15 日目の血清中本薬濃度は 0.475 ± 0.250 ng/mL であり（CTD1.13.1.01：初回申請資料）、ROP 患者では nAMD 患者と比較して血清中本薬濃度が高くなる傾向が認められた。

表 1 日本人及び外国人 ROP 患者に本剤を両眼に単回硝子体内投与したときの血清中本薬濃度

用量	投与後 1 日目		投与後 15 日目		投与後 29 日目	
	例数	血清中濃度 (ng/mL)	例数	血清中濃度 (ng/mL)	例数	血清中濃度 (ng/mL)
0.1 mg	43	12.1 ± 25.5	36	27.7 ± 144	24	0.732 ± 0.535
0.2 mg	43	24.7 ± 52.4	45	5.83 ± 4.75	31	1.81 ± 2.99

平均値±標準偏差

6.2 PPK 解析（CTD5.3.3.5-1）

日本人及び外国人 ROP 患者を対象として本薬の薬物動態を検討した臨床試験（H2301 試験）から得られた血清中本薬濃度のデータ（149 例、316 点）を基に、一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルを用いて PPK 解析が実施された。構築された最終モデルを用いて推定された本剤投与時の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。申請者は、外国人集団に比べて日本人集団で C_{max} 及び AUC_{inf} がやや高値となる傾向が認められたものの、大きな差異ではなく、日本人及び外国人 ROP 患者における本剤の薬物動態に明らかな違いは認められていないと説明している。

表 2 日本人及び外国人 ROP 患者に本剤を両眼に単回硝子体内投与したときの薬物動態パラメータ（推定値）

用量	対象	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (day)	AUC_{inf} (ng · day/mL)	CL/F (L/day)
0.1 mg	全体集団	75	12.6 ± 5.4	1.3	119.2 ± 41.0	1.9 ± 0.7
	日本人集団	9	17.3 ± 5.4	1.0	164.1 ± 36.7	1.3 ± 0.3
	外国人集団	66	12.0 ± 5.1	1.3	113.1 ± 37.8	2.0 ± 0.7
0.2 mg ^{b)}	全体集団	86	26.2 ± 12.4	1.3	240.9 ± 79.1	1.9 ± 0.8
	日本人集団	11	30.9 ± 7.5	1.3	294.9 ± 66.6	1.4 ± 0.3
	外国人集団	75	25.5 ± 12.8	1.3	233.0 ± 78.1	1.9 ± 0.8

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) レーザー群でレスキュー治療として本剤 0.2 mg を投与された被験者のデータを含む

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ROP 患者と nAMD 患者における薬物動態の差異について

機構は、nAMD 患者と比較して、ROP 患者で血清中本薬濃度が高い傾向が認められたこと（6.1 参照）が臨床上問題となる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、nAMD 患者と比較して ROP 患者で血清中本薬濃度が高値を示した理由は明確でないものの、nAMD 患者における PPK 解析に基づき推定された CL/F は 24.4 L/day であり（CTD1.13.1.01: 初回申請資料）、nAMD 患者と比較して ROP 患者での CL/F の推定値（1.9 L/day）は低かったことから、成人と未熟児との間で本薬の分布や消失過程が異なる可能性が考えられることを説明した。

次に申請者は、ROP 患者に本剤 0.1 又は 0.2 mg を投与したときの臨床試験（H2301 試験）成績と nAMD 患者に本剤 0.5 mg を投与したときの臨床試験（CRFB002A1201 試験、FVF2587g 試験及び FVF2598g 試験）成績における有害事象の発現状況は表 3 のとおりであり、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、nAMD 患者と比較して ROP 患者で高かったことを説明した。これについて申請者は、ROP 患者における死亡については、本剤 0.1 mg 群の呼吸不全を除き、治験治療との因果関係は否定されており、死亡以外の重篤な有害事象、高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象における個々の事象は、低出生体重児の合併症として予測可能な事象であったことを説明した（7.R.3.1 及び 7.R.3.2 参照）。

以上を踏まえ申請者は、nAMD 患者と比較して、ROP 患者で血清中本薬濃度が高値を示す可能性はあるものの、これに伴う安全性上の懸念は示唆されていないと考える旨を説明した。

表 3 ROP 患者及び nAMD 患者における有害事象の発現状況

	ROP 患者		nAMD 患者		
	H2301 試験		CRFB002A1201 試験	FVF2587g 試験	FVF2598g 試験
投与量 (mg)	0.2	0.1	0.5		
評価例数	73	76	41	140	239
すべての有害事象	65 (89.0)	68 (89.5)	39 (95.1)	139 (99.3)	239 (100)
死亡	4 (5.5)	4 (5.3)	1 (2.4)	2 (1.4)	2 (0.8)
死亡以外の重篤な有害事象 ^{a) b)}	24 (32.9)	20 (26.3)	8 (19.5)	治療対象眼: 8 (5.7) 眼以外: 28 (20.0)	治療対象眼: 15 (6.3) 眼以外: 44 (18.4)
高度の有害事象 ^{b)}	18 (24.7)	16 (21.1)	治療対象眼: 2 (4.9) 眼以外: 2 (4.9)	治療対象眼: 8 (5.7) 眼以外: 18 (12.9)	治療対象眼: 15 (6.3) 眼以外: 35 (14.6)
投与中止に至った有害事象	6 (8.2)	6 (7.9)	2 (4.9)	4 (2.9)	5 (2.1)

H2301 試験: MedDRA/J version 20.1、CRFB002A1201 試験: MedDRA/J version 11.0、FVF2587g 試験及び FVF2598g 試験: MedDRA/J version 9.1

発現例数（発現割合（%））

a) nAMD 患者の臨床試験においては、死亡を含めた重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表示

b) 発現したすべての有害事象を統合した結果を提示することが困難である場合には、治療対象眼と眼以外に分けて有害事象の発現例数及び発現割合を表示

機構は、以上について了承するが、ROP 患者における本剤の安全性については、「7.R.3 安全性について」の項で引き続き議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す国際共同第Ⅲ相試験 2 試験の成績が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	H2301 試験	III	ROP 患者	225 ^{a)}	本剤群：本剤 0.1 又は 0.2 mg を両眼に単回硝子体内投与し、必要に応じて最大 2 回まで再投与可能とされた。レーザー群：両眼に標準的なレーザー光凝固療法を実施し、必要に応じて補助的なレーザー光凝固療法が実施可能とされた。	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	H2301E1 試験 ^{b)}	III	ROP 患者	144	H2301 試験開始より 40 週目までの期間は、必要に応じて、本剤 0.1 又は 0.2 mg を再投与可能とし、H2301 試験及び H2301E1 試験を通じて各眼最大 3 回まで投与可能とされた。	安全性 有効性

a) 無作為化例数

b) H2301 試験からの継続試験

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：H2301 試験＜2015 年 12 月～2017 年 12 月＞）

ROP 患者¹⁾（目標症例数 180 例、各群 60 例²⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的に、レーザー光凝固療法を対照とした無作為化非遮蔽並行群間比較試験が日本を含む 26 の国及び地域³⁾で実施された。

用法・用量は、本剤群では、片眼あたり本剤 0.1 又は 0.2 mg を両眼に単回硝子体内投与するとされ、ROP の悪化⁴⁾が認められた場合、前回投与から 28 日目以降に、初回投与と同量の本剤を片眼あたり最大 2 回まで再投与可能とされた。また、本剤初回投与後に効果不十分の基準⁵⁾に該当した場合は、3 日以内に該当する眼のみに対して、レスキュー治療としてレーザー光凝固療法を実施するとされた（治療スイッチに該当）。レーザー群では、両眼に標準的なレーザー光凝固療法を実施するとされ、治療開始 8 日目の評価の 3 日後までは、必要に応じて複数回の補助的なレーザー光凝固療法⁶⁾を両眼に実施可能とされ、これらは初回治療の一部とみなすとされた。また、初回のレーザー光凝固療法実施後に効果不十分の基準⁷⁾に該当した場合は、3 日以内に該当する眼の

1) 出生体重が 1500 g 未満の早産児で、両眼ともに以下のいずれかの網膜所見を有する患者

- ・ ROP 病変の位置が Zone I であり、かつ病期が Stage 1+、2+若しくは 3+、又は Stage 3 であること（+：plus disease *の所見がある）
- ・ ROP 病変の位置が Zone II であり、かつ病期が Stage 3+であること（+：plus disease *の所見がある）
- ・ AP-ROP を有すること

* 後極部網膜血管における静脈拡張と動脈蛇行が 2 象限以上存在する場合

2) 当初は、目標症例数 300 例（各群 100 例）として試験が開始されたが、被験者登録が順調に進まなかったことから、レーザー群と本剤各用量群との比較における検定の多重性の調整を Least Significant Difference 法から閉検定手順で行うよう変更し、また必要被験者数の算出にあたってレーザー群と本剤 0.2 mg 群との比較における検出力を 92%から 80%以上に変更して、目標症例数が変更された。

3) 日本、オーストラリア、ベルギー、クロアチア、チェコ、デンマーク、エジプト、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イタリア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、サウジアラビア、スロバキア、台湾、トルコ、英国、米国

4) ROP 病変の活動性は、ROP の病期や plus disease 所見の有無等を考慮して以下を基準に判断された。

「不変」：ROP 病変の活動性に变化がない場合

「軽微な改善」：ROP 病変の活動性は減少しているが、治験担当医師により軽微と判断される場合

「悪化」：ROP 病変の活動性が増加している場合

5) 以下のいずれかに該当する場合

- ・ 投与後 4 日目の評価時に、ROP が治療前と比べて不変又は悪化している場合
- ・ 投与後 8 日目の評価時に、ROP が治療前と比べて軽微な改善、不変又は悪化している場合
- ・ 投与後 8 日目の評価以降、当該眼の前の本剤投与後 27 日までのいずれかの時点で、ROP が前回の評価時に比べて悪化している場合

6) レーザー光凝固療法は、可能な限り初回で完全に行うこととされたが、初回治療後 2、4 及び 8 日目の評価時に、未治療部位が存在する等、いずれかの眼に対してレーザー光凝固療法が必要と判断された場合は、3 日以内に追加治療が実施された。

7) 以下のいずれかに該当する場合

- ・ 治療開始 8 日目の評価時に、ROP が治療前と比べて悪化しており、レーザー光凝固療法が完了している場合

みに対して、レスキュー治療として本剤 0.2 mg を単回硝子体内投与すると設定された（治療スイッチに該当）。観察期間は治療開始 24 週後までとされた。

無作為化症例 225 例（本剤 0.2 mg 群 74 例、本剤 0.1 mg 群 77 例、レーザー群 74 例、以下同順）全例が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。このうち治験治療を実施しなかった 7 例（1 例、1 例、5 例）を除いた 218 例（73 例、76 例、69 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は 17 例（7 例、5 例、5 例）であり、中止理由は死亡 12 例（4 例、4 例、4 例）、同意撤回 2 例（1 例、1 例、0 例）、保護者の意思 2 例（1 例、0 例、1 例）、有害事象 1 例（1 例、0 例、0 例）であった。

主要評価項目である FAS における「治験担当医師の評価で、治療開始 24 週後に両眼ともに活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合⁸⁾（治療成功割合）」は表 5 のとおりであり、レーザー群に対する本剤 0.2 mg 群の優越性は示されなかった（片側 $p=0.0254$ 、ベースラインの ROP の病変の位置（Zone）を層別因子とした CMH 検定）。

表 5 治療開始 24 週時の治療成功割合（H2301 試験、FAS）

	本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー群
例数 ^{a)}	56/70	57/76	45/68
治療成功割合 [95%CI] (%)	80.0 [68.7, 88.6]	75.0 [63.7, 84.2]	66.2 [53.7, 77.2]
p 値 ^{b)}	0.0254	- ^{c)}	

a) 治療成功例数/主要評価が欠測ではない（補完した値を含む）評価例数

b) レーザー群の比較、ベースラインの ROP の病変の位置（Zone）を層別因子とした CMH 検定（有意水準片側 0.025、検定の多重性は閉検定手順により調整）

c) 本剤 0.2 mg 群とレーザー群の比較で統計学的有意差が認められなかったため、検定は実施されていない。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁹⁾は、本剤 0.2 mg 群の 89.0%（65/73 例）、本剤 0.1 mg 群の 89.5%（68/76 例）、レーザー群の 82.6%（57/69 例）に認められた。死亡例は、本剤 0.2 mg 群 4 例（気管支肺異形成症、誤嚥、肺炎及び腹膜炎・クレブシエラ性敗血症・脳浮腫・心肺不全各 1 例）、本剤 0.1 mg 群 4 例（呼吸不全、心原性ショック・壊死性大腸炎、心肺不全・敗血症・壊死性大腸炎・敗血症性ショック及び心不全・不整脈・心停止・腎不全各 1 例）、レーザー群 4 例（肺静脈狭窄、敗血症・血行動態不安定・呼吸不全、腎不全・肝不全及び敗血症・心停止各 1 例）に認められ、このうち本剤 0.1 mg 群の呼吸不全 1 例¹⁰⁾は治験治療との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は表 6 のとおりであった。

- ・治療開始 15 日目の評価時に、ROP が治療前と比べて軽微な改善、不変、又は悪化している場合
- ・治療開始 15 日目の評価以降のいずれかの時点で、ROP が前回の評価時に比べて悪化している場合

8) 以下に示す基準のいずれにも該当しない被験者と定義された。

- ・治療開始 24 週以前に死亡した場合
- ・治療開始 24 週以前にいずれかの眼で治療スイッチを要すると判断された場合
- ・治療開始 24 週時にいずれかの眼に活動性の ROP を有する場合（以下のいずれかの所見がみられる場合）
 - ・眼の 2 象限以上に plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）
 - ・活動性の ROP 病変の徴候と考えられる網膜から硝子体に伸びる網膜外血管
- ・治療開始 24 週以前にいずれかの眼に不良な形態学的転帰を有する場合（以下のいずれかの所見がみられる場合）
 - ・眼底後極部の透視を不明瞭にする水晶体後部線維増殖
 - ・耳側網膜血管の顕著な牽引に伴う網膜の構造異常又は黄斑偏位
 - ・黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ
 - ・黄斑部に及ぶ網膜剥離

9) MedDRA/J ver.20.1

10) 当該事象により治験治療が中止された。その他の死因として早産も報告されているが、検死解剖は行われておらず、死因の特定には至っていない。

表6 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（H2301試験、安全性解析対象集団）

本剤 0.2 mg 群 24 例	白内障*、小脳出血、気管支肺異形成症、ROP、嵌頓単径ヘルニア、細気管支炎・肺炎・大腸菌性尿路感染、ブドウ球菌性敗血症・消化管ストーマ合併症、ウイルス感染、高アルカリホスファターゼ血症、腹部不快感・成長障害、ROP・尿路感染、単径ヘルニア・水頭症・気管支炎、眼振・脱水・体重減少・胃腸出血・貧血・胃腸炎、肺炎・酸素療法依存、嚢胞、腸球菌性敗血症、部分発作・肺炎・嵌頓単径ヘルニア、脳浮腫・紫斑・敗血症性ショック（肺炎による死亡例と同一）、回腸穿孔・回腸閉鎖（腹膜炎・クレブシエラ性敗血症・脳浮腫・心肺不全による死亡例と同一）、血管腫、細気管支炎・ばら疹、ブドウ球菌性肺炎、若木骨折・骨障害、呼吸窮迫各 1 例
本剤 0.1 mg 群 20 例	ウイルス性下気道感染・上気道感染・高ナトリウム血症、壊死性大腸炎・細気管支炎、無呼吸・単径ヘルニア、肝不全・肺静脈狭窄・呼吸停止・呼吸不全、気管支肺異形成症・胃食道逆流性疾患・心肺停止、心肺停止・気管軟化症、上咽頭炎、眼内炎*・眼球突出症*・眼窩感染*・ROP・眼の障害、イレウス、気道感染、下痢、細気管支炎、血管腫、誤嚥性肺炎・気管支肺異形成症、呼吸不全、上咽頭炎・細気管支炎、呼吸窮迫、単径ヘルニア、精神運動制止遅滞・認知障害、無呼吸・息こらえ・細気管支炎・呼吸困難・ウイルス感染・下痢・嘔吐・血中カリウム増加各 1 例
レーザー群 22 例	ROP 2 例、無呼吸 2 例、ブドウ球菌感染（肺静脈狭窄による死亡例と同一）、RS ウイルス細気管支炎、肺炎・呼吸器症状・細菌性肺炎、RS ウイルス肺炎・ROP、消化管ストーマ合併症・骨減少症、肺炎・サイトメガロウイルス感染症、酸素飽和度低下、ライノウイルス感染・嘔吐・喘鳴・結膜炎・咳嗽・ウイルス感染、胃腸炎、気管支炎・無気肺、肺高血圧症（敗血症・血行動態不安定・呼吸不全による死亡例と同一）、陰嚢水腫、尿管管間質性腎炎、気管支肺異形成症・嘔吐、水頭症、周産期脳損傷・脳嚢胞、周産期脳損傷、気管支肺異形成症・胃食道逆流性疾患各 1 例

* 治験治療との因果関係が否定されていない事象

治験治療との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 0.2 mg 群の 15.1%（11/73 例）、本剤 0.1 mg 群の 17.1%（13/76 例）、レーザー群の 8.7%（6/69 例）に認められ、本剤 0.1 mg 群の呼吸不全による死亡の 1 例以外はすべて眼の有害事象であり、主な事象は結膜出血（本剤 0.2 mg 群 6 例、本剤 0.1 mg 群 6 例、レーザー群 2 例、以下同順）、網膜出血（2 例、2 例、1 例）であった。

抗ラニビズマブ抗体の発現状況は表 7 のとおりであった。

表 7 本剤を両眼に単回硝子体内投与したときの血清中抗ラニビズマブ抗体の発現状況（H2301試験）

用量	投与後 1 日目		投与後 15 日目		投与後 29 日目	
	評価例数	発現状況 ^{a)}	評価例数	発現状況 ^{a)}	評価例数	発現状況 ^{a)}
0.1 mg	44	2 (4.5)	38	2 (5.3)	24	2 (8.3)
0.2 mg	43	3 (7.0)	42	1 (2.4)	31	3 (9.7)

a) 発現例数（発現割合（%））

以上より申請者は、ROP 患者において本剤 0.2 mg 群のレーザー群に対する優越性は示されなかったものの、レーザー群と比較して本剤 0.2 mg 群で治療成功割合が高い傾向であったこと等から有効性が期待できると考えること、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、成人の nAMD 及び DME 患者における抗ラニビズマブ抗体の発現割合はそれぞれ 1～8%及び 2～4%であることを踏まえると、ROP 患者と成人の nAMD 及び DME 患者で抗ラニビズマブ抗体の発現状況に明確な差異は認められていないと考えることを説明した。

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2：H2301E1 試験< 年 月～継続中（ 年 月データカットオフ¹¹⁾>）

国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：H2301 試験）を完了した ROP 患者¹²⁾を対象に、本剤の長期間の有効性及び安全性を検討するため、長期継続試験が日本を含む 24 の国及び地域³⁾で実施された。

本試験の観察期は、エポック 1（H2301 試験の治験治療開始から 40 週後まで）及びエポック 2（患者が 5 歳になるまで）から構成され、エポック 1 では、必要に応じて本剤投与が可能とされ、エポック 2 では、本剤投与は行わないこととされた。

エポック 1 における用法・用量は、ROP の再発及び悪化が認められた場合、前回投与から 28 日目以降に、本剤 0.1 又は 0.2 mg¹³⁾を硝子体内投与するとされ、H2301 試験及び H2301E1 試験を通じて、各眼最大 3 回まで投与が可能とされた。

本試験に登録された被験者のうち 144 例（H2301 試験における投与群：本剤 0.2 mg 群 50 例、本剤 0.1 mg 群 51 例、レーザー群 43 例）が中間解析における継続安全性解析対象集団とされた。中止例はレーザー群の 1 例で、中止理由は死亡であったが、治験治療との因果関係は否定されている。

治験治療開始¹⁴⁾40 週以前に眼の構造異常がなかった被験者¹⁵⁾の割合は、本剤 0.2 mg 群 98.0%（49/50 例）、本剤 0.1 mg 群 98.0%（50/51 例）、レーザー群 88.4%（38/43 例）であった。治験治療開始 40 週時に活動性 ROP が認められた被験者¹⁶⁾はいずれの群にも認められなかった。ROP の再発¹⁷⁾割合は、本剤 0.2 mg 群 26.0%（13/50 例）、本剤 0.1 mg 群 35.3%（18/51 例）、レーザー群 18.6%（8/43 例）であった。

有害事象¹⁸⁾¹⁹⁾は、本剤 0.2 mg 群の 60.0%（30/50 例）、本剤 0.1 mg 群の 62.7%（32/51 例）、レーザー群の 72.1%（31/43 例）に認められた。死亡例は、レーザー群の 1 例（敗血症性ショック）に認められたが、治験治療との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は表 8 のとおりであり、いずれの事象も治験治療との因果関係は否定されている。

11) 眼の構造異常に関する長期のデータを得るために、H2301 試験での最後の被験者が最終来院を終えた時点又は H2301 試験に登録された被験者の半数以上が H2301 試験の治験治療開始から 40 週後の来院を終えた時点のいずれか遅い時点で中間解析を実施することとされた。

12) H2301E1 試験のベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者

- ・ H2301 試験の治療開始 24 週時、又は H2301 試験の治験実施計画書に従って評価来院が追加された場合はその最後の来院時のいずれか遅い方の評価結果が得られ、H2301 試験を完了した患者
- ・ H2301 試験のベースライン時に、両眼に対して治験治療を受けた患者

13) H2301 試験の本剤 0.1 mg 群の患者には本剤 0.1 mg、本剤 0.2 mg 群及びレーザー群の患者には本剤 0.2 mg を投与するとされた。

14) H2301 試験の治験治療開始時点を起点

15) 以下に示す所見がいずれも認められない被験者と定義された。

- ・ 眼底後極部の透視を不明瞭にする水晶体後部線維増殖
- ・ 耳側網膜血管の顕著な牽引に伴う網膜の構造異常又は黄斑偏位
- ・ 黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ
- ・ 黄斑部に及ぶ網膜剥離

16) 以下に示す所見がいずれも認められない被験者と定義された。

- ・ 眼の 2 象限以上に plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）
- ・ 活動性の ROP 病変の徴候と考えられる網膜から硝子体に伸びる網膜外血管

17) H2301 試験の治療開始 40 週までに再治療（本剤の再投与又はレスキュー治療の実施）がなされた ROP と定義された。

18) H2301 試験中に発現し、H2301E1 試験の開始時に進行中であった有害事象、又は H2301E1 試験のベースライン以降に発現した有害事象

19) MedDRA/J ver.20.1

表 8 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（H2301E1 試験、継続安全性解析対象集団）

本剤 0.2 mg 群 11 例	脱水・発熱・水頭症・喉頭痙攣、パラインフルエンザウイルス感染、高アルカリホスファターゼ血症、食欲減退・肺炎、腎盂腎炎、胃腸炎、気管支炎、酸素療法依存・発熱・耳感染・徐脈、手足口病、細気管支炎・感染性クループ、下気道感染各 1 例
本剤 0.1 mg 群 14 例	急性腎障害・電解質失調、肺炎、ROP、RS ウイルス肺炎、喘息、喉頭炎、気管支炎、眼振、腹部不快感、気管内挿管合併症、脳室周囲白質軟化症、網膜剥離、運動発達遅滞・認知障害・運動機能障害・四肢不全麻痺・脳性麻痺、ウイルス性扁桃炎・嘔吐・上咽頭炎各 1 例
レーザー群 10 例	RS ウイルス細気管支炎・呼吸窮迫、肺炎・喘息・気管支炎・ウイルス性胃腸炎、ROP・大動脈縮窄、骨減少症、気管支炎、ウイルス性胃腸炎・便秘・レンサ球菌感染・上気道感染、急性中耳炎・気管支炎、嘔吐・咳嗽・ウイルス感染・耳感染、肺炎、胃食道逆流性疾患各 1 例

治験治療との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 0.1 mg 群の 2.0%（1/51 例）に黄斑症が認められ、本剤 0.2 mg 群及びレーザー群では認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性は投与 40 週後まで維持され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同試験に基づく評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、ROP 患者を対象とした H2301 試験及び H2301E1 試験が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及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると、本剤の有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因は認められていないと考えたことを説明した。

- 本剤は硝子体内注射により網膜周辺に作用する局所作用薬であり、硝子体容積に人種差及び民族差は認められないことから、本薬の硝子体内濃度の推移に人種差及び民族差はないと推察されること、また、nAMD 患者に本剤を投与した際の日本人と外国人の薬物動態は類似していたこと（CTD1.13.1.01：初回申請資料）を踏まえると、nAMD 患者と同様に、ROP 患者における本薬の薬物動態も人種及び民族による影響を受けにくいと推測されること。
- ROP の診断について、国際分類（Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-9）と国内における厚生省新分類（あたらしい眼科 1985; 2: 515-21）ではいずれも病態の進行を段階的に分類しており、国内外で基本的な内容に差異はないこと（日本眼科学会雑誌 2012; 116: 683-702）。
- ROP に対する標準治療について、Stage 1～3 の ROP に対する第一選択治療は、世界的にレーザー光凝固療法であり（Early Hum Dev 2008; 84: 71-4、Pediatrics 2013; 131: 189-95）、実施基準は国内外で共通であること（日本眼科学会雑誌 2013; 117: 605-7）。
- 国や地域によって新生児医療の水準が異なり、ROP の発症頻度、ROP を発症した新生児の出生体重及び在胎期間は異なるものの（Early Hum Dev 2008; 84: 77-82）、それらの違いによって ROP の発症機序及び病態が異なるという報告はこれまでにないこと。

7.R.1.2 日本人集団及び外国人集団における本剤の有効性及び安全性について

機構は、H2301 試験及び H2301E1 試験における本剤の有効性及び安全性について、日本人集団と外国人集団で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、有効性について、H2301 試験における主要評価項目である治療開始 24 週時の治療成功割合は表 9 のとおりであり、本剤群とレーザー群との比較では、日本人集団及び外国人集団ともに、本剤群の治療成功割合はレーザー群と比べ高い傾向が認められたこと、本剤群間の比較では、日本人集団と外国人集団でやや異なる傾向が認められたものの、大きな差異ではなく、日本人集団と外国人集団で治療成功割合の傾向に明らかな違いは認められていないと考えることを説明した。

表 9 日本人及び外国人集団別の治療開始 24 週時の治療成功割合 (H2301 試験、FAS)

	本剤 0.2 mg 群		本剤 0.1 mg 群		レーザー群	
	例数 ^{a)}	治療成功割合 ^{b)}	例数 ^{a)}	治療成功割合 ^{b)}	例数 ^{a)}	治療成功割合 ^{b)}
全体集団	56/70	80.0 [68.7, 88.6]	57/76	75.0 [63.7, 84.2]	45/68	66.2 [53.7, 77.2]
日本人集団	7/9	77.8 [40.0, 97.2]	8/9	88.9 [51.8, 99.7]	8/11	72.7 [39.0, 94.0]
外国人集団	49/61	80.3 [68.2, 89.4]	49/67	73.1 [60.9, 83.2]	37/57	64.9 [51.1, 77.1]

a) 治療成功例数/主要評価が欠測ではない (補完した値を含む) 評価例数

b) 治療成功割合 (%) [95%CI]

また申請者は、H2301E1 試験において、H2301 試験の治験治療開始から 40 週後までに眼の構造異常が認められない被験者の割合、40 週後に活動性 ROP が認められなかった被験者の割合及び 40 週後までの ROP の再発割合は表 10 のとおりであり、40 週後までに眼の構造異常が認められない被験者の割合及び 40 週後に活動性 ROP が認められなかった被験者の割合については、日本人集団と外国人集団で傾向に大きな違いは認められなかった旨を説明した。さらに申請者は、H2301 試験の治験治療開始から 40 週後までの ROP の再発割合については、日本人集団と外国人集団で一貫した傾向が認められなかったものの、日本人集団の被験者数は少なく、結果の解釈には限界があることを説明した。

表 10 日本人及び外国人集団別の有効性評価項目の結果 (H2301E1 試験、継続安全性解析対象集団)

		本剤 0.2 mg 群 ^{a)}		本剤 0.1 mg 群 ^{a)}		レーザー群 ^{a)}	
		例数 ^{b)}	割合 ^{c)}	例数 ^{b)}	割合 ^{c)}	例数 ^{b)}	割合 ^{c)}
40 週後 ^{d)} までに眼の構造異常が認められない被験者の割合	全体集団	49/50	98.0 [89.4, 100.0]	50/51	98.0 [89.6, 100.0]	38/43	88.4 [74.9, 96.1]
	日本人集団	5/5	100.0 [47.8, 100.0]	8/8	100.0 [63.0, 100.0]	6/6	100.0 [54.1, 100.0]
	外国人集団	44/45	97.8 [88.2, 100.0]	42/43	97.7 [87.7, 100.0]	32/37	86.5 [71.2, 95.5]
40 週後 ^{d)} に活動性 ROP が認められなかった被験者の割合	全体集団	46/46	100.0 [92.3, 100.0]	48/48	100.0 [92.6, 100.0]	35/35	100.0 [90.0, 100.0]
	日本人集団	5/5	100.0 [47.8, 100.0]	8/8	100.0 [63.1, 100.0]	6/6	100.0 [54.1, 100.0]
	外国人集団	41/41	100.0 [91.5, 100.0]	40/40	100.0 [91.2, 100.0]	29/29	100.0 [88.1, 100.0]
40 週後 ^{d)} までの ROP の再発割合	全体集団	13/50	26.0 [14.6, 40.3]	18/51	35.3 [22.4, 49.9]	8/43	18.6 [8.4, 33.4]
	日本人集団	2/5	40.0 [5.3, 85.3]	1/8	12.5 [0.3, 52.7]	1/6	16.7 [0.4, 64.1]
	外国人集団	11/45	24.4 [12.9, 39.5]	17/43	39.5 [25.0, 55.6]	7/37	18.9 [8.0, 35.2]

a) H2301 試験における投与群

b) 該当被験者数/評価例数

c) 該当する被験者の割合 (%) [95%CI]

d) H2301 試験の治験治療開始を起点

次に申請者は、安全性について、H2301 試験における日本人及び外国人集団の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、日本人集団では外国人集団と比較して投与 3 カ月目までの有害事象の発現割合は高い傾向を示したが、死亡、死亡以外の重篤な有害事象等に各集団の間で大きな差異はなかったこと、日本人集団及び外国人集団ともに、H2301 試験と比較して H2301E1 試験では有害事象の発現割合が低く、H2301E1 試験の本剤 0.1 mg 群において、外国人集団と比較して日本人集団で死亡以外の重篤な有害事象の発現割合が高かったものの (ROP、肺炎、RS ウイルス肺炎

及び喘息各 1 例)、いずれも治験治療との因果関係は否定されていることから、日本人集団及び外国人集団において本剤の安全性に大きな差異は認められていないと考えることを説明した。

表 11 日本人及び外国人集団別の有害事象の発現状況
(H2301 試験、安全性解析対象集団及び H2301E1 試験、継続安全性解析対象集団)

		H2301 試験						H2301E1 試験 ^{a)}		
		投与 3 カ月目まで			投与 3 カ月目以降					
		本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー 群	本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー 群	本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー 群
評価例数	日本人集団	9	9	11	8	8	11	5	8	6
	外国人集団	64	67	58	61	63	54	45	43	37
すべての有害事象	日本人集団	9 (100.0)	8 (88.9)	10 (90.9)	2 (25.0)	3 (37.5)	8 (72.5)	4 (80.0)	8 (100.0)	6 (100.0)
	外国人集団	50 (78.1)	55 (82.1)	40 (69.0)	33 (54.1)	27 (42.9)	24 (44.4)	26 (57.8)	24 (55.8)	25 (67.6)
死亡	日本人集団	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
	外国人集団	2 (3.1)	4 (6.0)	4 (6.9)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (2.7)
死亡以外の重篤な有害事象	日本人集団	2 (22.2)	0	1 (9.1)	0	0	4 (36.4)	0	4 (50.0)	2 (33.3)
	外国人集団	15 (23.4)	16 (23.9)	10 (17.2)	12 (19.7)	9 (14.3)	9 (16.7)	11 (24.4)	10 (23.3)	8 (21.6)
すべての副作用	日本人集団	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
	外国人集団	9 (14.1)	11 (16.4)	5 (8.6)	0	0	0	0	1 (2.3)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) H2301 試験における投与群

以上より申請者は、本剤の有効性及び安全性の結果は日本人集団と外国人集団で大きな違いはなく、H2301 試験及び H2301E1 試験成績に基づき、日本人 ROP 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、nAMD 患者等を対象とした臨床試験成績も踏まえると、現時点で ROP 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する上で、大きな問題となる内因性及び外因性の民族的要因は特定されておらず、H2301E1 試験において、ROP の再発割合について日本人集団と外国人集団間で異なる傾向が認められたものの、H2301 試験の主要評価項目や H2301E1 試験の有効性評価項目において各集団間で大きな差異は認められなかったことから、国際共同試験として実施された H2301 試験及び H2301E1 試験成績に基づき日本人 ROP 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と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 H2301 試験のデザインについて

申請者は、H2301 試験のデザイン (対照群、遮蔽性、主要評価項目) の設定根拠について、次のように説明している。

申請者は、ROP は無治療では病期が進行し、重症化する場合があること、本剤の治療対象と想定される Stage 1～3 の ROP に対してはレーザー光凝固療法が標準治療と位置付けられていることを踏まえると、対照群としてシャム注射群やプラセボ群を設定することは倫理的に許容できないと考え、レーザー光凝固療法を選択したことを説明した。その上で申請者は、治療対照としてレーザー光凝固療法を実施する場合、全身麻酔が必要になることが多いこと、治療した網膜上に凝固斑が残ることから、遮蔽性を担保した上で試験を実施することは実質的に不可能と考え、非遮蔽試験としたことを説明した。

次に申請者は、主要評価項目として設定した、「治験担当医師の評価で、治療開始 24 週後に両眼ともに活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合⁸⁾（治療成功割合）」について、「活動性の ROP」と定義した所見の 1 つである plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）は、病態の悪化の徴候を示唆する所見であり、もう 1 つの所見である活動性の網膜外血管は、stage 3 の網膜外線維血管増殖に該当する所見であり、いずれも ROP の特徴的な所見で治療を必要とする所見であることを説明した。さらに申請者は、「不良な形態学的転帰」と定義した 4 つの所見について、いずれも ROP の重篤な合併症であり、長期的な視力予後不良に関係すると報告されていること（Br J Ophthalmol 2006; 90: 754-9）を説明した。以上より申請者は、「活動性の ROP」及び「不良な形態学的転帰」の両方を評価することは、ROP 患者における視力予後の観点から重要であり、これらの所見が認められない被験者の割合を本試験の主要評価項目とした旨を説明した。また申請者は、保守的な評価とするため、治療スイッチを要すると判断された場合、及び治験治療との因果関係にかかわらず死亡した場合は、いずれも治療不成功と取り扱うこととしたことを併せて説明した。

機構は、H2301 試験の対照群としてレーザー光凝固療法を設定したことは適切であり、これに伴い本試験を非遮蔽で実施したことはやむを得ず、また主要評価項目において「活動性の ROP」及び「不良な形態学的転帰」の両方を評価したことは妥当と考える。

7.R.2.2 H2301 試験の結果解釈について

機構は、H2301 試験において、本剤 0.2 mg 群のレーザー群に対する優越性が示されなかった理由を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、H2301 試験を計画するにあたっては、ROP 患者を対象に、VEGF 阻害剤であるベバシズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を検討する目的で、レーザー光凝固療法を対照として実施された臨床試験（BEAT-ROP 試験）の成績（N Engl J Med 2011; 364: 603-15）を参考とし、病変の位置（Zone）別の被験者の割合及び Zone 別のイベント発生割合を検討したことを説明した。その上で申請者は、まず Zone 別の被験者の割合について、計画時では Zone I 及び Zone II の患者割合はそれぞれ 45%及び 55%となると想定していたが、実際に本試験に組み入れられた Zone I 及び Zone II の患者割合はそれぞれ 37.8%及び 62.2%であり、想定と比べて Zone I の被験者の割合が若干低く、Zone II の被験者の割合が若干高かったことを説明した。

次に申請者は、本試験の主要評価項目における Zone 別のイベント発生割合について、計画時では Zone I 及び Zone II の患者において、本剤 0.2 mg 群でそれぞれ 6.5%及び 5.1%、レーザー群で 42.4%及び 12.5%と想定し²⁰⁾、特に Zone I の患者で治療群間差が大きいと想定していたが、本試験における Zone 別の治療開始 24 週時の治療成功割合は表 12 のとおりであり、計画時の想定と比較して、Zone I の患者の治療群間差が小さかったことを説明した。この点について申請者は、本試験と BEAT-ROP 試験では評価項目が異なること、また網膜血管が最も未熟な Zone I の ROP は、Zone II の ROP と比べ追加治療を必要とする再発が多く、治療成功が困難であると報告されており（J AAPOS 2000; 4: 373-6）、実際に H2301 試験でも本剤 0.2 mg 群及びレーザー群ともに Zone

20) BEAT-ROP 試験で報告された在胎週数 54 週時点での ROP の再発割合と同程度と想定した。

II の被験者に比べ Zone I の被験者での治療成功割合が低かったことから、これらが治療群間差の大きさに影響した可能性が考えられる旨を説明した。

表 12 Zone 別の治療開始 24 週時の治療成功割合 (H2301 試験、FAS)

	本剤 0.2 mg 群		本剤 0.1 mg 群		レーザー群	
	例数 ^{a)}	治療成功割合 ^{b)}	例数 ^{a)}	治療成功割合 ^{b)}	例数 ^{a)}	治療成功割合 ^{b)}
全体集団	56/70	80.0 [68.7, 88.6]	57/76	75.0 [63.7, 84.2]	45/68	66.2 [53.7, 77.2]
Zone I	19/28	67.9 [47.7, 84.1]	21/30	70.0 [50.6, 85.3]	14/23	60.9 [38.5, 80.3]
Zone II	37/42	88.1 [74.4, 96.0]	36/46	78.3 [63.6, 89.1]	31/45	68.9 [53.4, 81.8]

a) 治療成功例数/主要評価が欠測ではない (補完した値を含む) 評価例数

b) 治療成功割合 (%) [95%CI]

さらに申請者は、有効性評価に影響を及ぼした要因について、H2301 試験の主要評価項目における部分集団解析結果は表 13 のとおりであり、在胎週数 27 週以上、出生体重 1000 g 以上の集団で、本剤 0.2 mg 群でレーザー群よりも治療成功割合が低い傾向にあるため、在胎週数が長く、出生体重が重いような発育が進んだ集団ではレーザー光凝固療法の実施が容易であった可能性が考えられたものの、いずれの部分集団においても本剤の有効性に差異が認められた明確な要因は特定できなかったこと、また各部分集団の被験者数は本剤 0.2 mg 群及びレーザー群の間で大きな偏りは認められなかったことから、特定の患者背景における群間での偏りが本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられる旨を説明した。

表 13 部分集団別の治療開始 24 週時の治療成功割合 (H2301 試験、FAS)

		本剤 0.2 mg 群		本剤 0.1 mg 群		レーザー群	
		評価例数	治療成功割合 ^{b)}	評価例数	治療成功割合 ^{b)}	評価例数	治療成功割合 ^{b)}
性別	男性	33	84.8 (28/33)	37	72.2 (26/36)	37	54.3 (19/35)
	女性	41	75.7 (28/37)	40	77.5 (31/40)	37	78.8 (26/33)
在胎週数	24 週以下	32	75.9 (22/29)	22	77.3 (17/22)	29	44.4 (12/27)
	24 週超 27 週未満	18	88.9 (16/18)	21	85.7 (18/21)	17	60.0 (9/15)
	27 週以上	24	78.3 (18/23)	34	66.7 (22/33)	28	92.3 (24/26)
出生体重	750 g 以下	39	80.6 (29/36)	33	78.8 (26/33)	37	51.4 (18/35)
	750 g 超 1000 g 未満	15	73.3 (11/15)	15	80.0 (12/15)	13	72.7 (8/11)
	1000 g 以上	16	81.3 (13/16)	25	72.0 (18/25)	16	86.7 (13/15)
地域 ^{a)}	Region 1	45	85.7 (36/42)	45	82.2 (37/45)	44	61.9 (26/42)
	Region 2	29	71.4 (20/28)	32	64.5 (20/31)	30	73.1 (19/26)
ROP の Zone	Zone I	28	67.9 (19/28)	30	70.0 (21/30)	28	60.9 (14/23)
	Zone II	46	88.1 (37/42)	46	78.3 (36/46)	46	68.9 (31/45)
AP-ROP	あり	10	40.0 (4/10)	10	70.0 (7/10)	10	62.5 (5/8)
	なし	64	86.7 (52/60)	66	75.8 (50/66)	64	66.7 (40/60)

a) Region 1: 出生数 1000 人に対する新生児死亡 5 人未満の地域 (オーストリア、ベルギー、クロアチア、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、リトアニア、ポーランド、スロバキア、台湾、英国、米国)、Region 2: 出生数 1000 人に対する新生児死亡 5 人以上の地域 (マレーシア、ロシア、ルーマニア、メキシコ、サウジアラビア、トルコ、エジプト、インド)

b) 治療成功割合 (%) (治療成功例数/主要評価が欠測ではない (補完した値を含む) 評価例数)

以上に加えて申請者は、本試験は、当初、目標症例数 300 例 (各群 100 例) として試験が開始されたが、被験者登録が順調に進まず目標症例数が変更された経緯があり、試験実施中の目標被験者数の変更が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性も否定できないものの、以上の検討より、本剤 0.2 mg 群のレーザー群に対する優越性が示されなかった明確な理由を特定するには至らなかったことを説明した。

しかしながら申請者は、以下の点を踏まえると、ROP に対する本剤 0.2 mg の有効性は期待できると考えると説明した。

- H2301 試験における主要評価項目である治療開始 24 週時の治療成功割合 [95%CI] は、本剤 0.2 mg 群で 80.0 [68.7, 88.6] % (56/70 例)、レーザー群で 66.2 [53.7, 77.2] % (45/68 例) であり (表 5)、現在標準治療とされているレーザー光凝固療法と比較して本剤 0.2 mg の投与で治療が成功しやすいことが示唆されていると考えること。
- H2301 試験における主要評価項目である治療開始 24 週時の治療成功割合の各構成要因に該当した被験者の割合は表 14 のとおりであり、いずれの構成要因に該当した被験者の割合も本剤 0.2 mg 群はレーザー群と同程度又はレーザー群より低値であり、特に長期的な視機能の発達や視力予後に関連すると考えられる「眼の不良な形態学的転帰」の発現割合は本剤 0.2 mg 群でレーザー群と比べ低かったこと。

表 14 治療成功割合の各構成要因に該当した被験者の割合 (H2301 試験、FAS)

	本剤 0.2mg 群		本剤 0.1 mg 群		レーザー群	
	例数 ^{a)}	各構成要因への該当割合 ^{b)}	例数 ^{a)}	各構成要因への該当割合 ^{b)}	例数 ^{a)}	各構成要因への該当割合 ^{b)}
治療開始 24 週以前の死亡	4/74	5.4 [1.5, 13.3]	4/77	5.2 [1.4, 12.8]	4/74	5.4 [1.5, 13.3]
治療開始 24 週以前にいずれかの眼で治療スイッチを要する	11/74	14.9 [7.7, 25.0]	13/77	16.9 [9.3, 27.1]	18/74	24.3 [15.1, 35.7]
治療開始 24 週時にいずれかの眼に活動性 ROP を有する	0/65	0 [0, 5.5]	3/70	4.3 [0.9, 12.0]	0/62	0 [0, 5.8]
治療開始 24 週以前にいずれかの眼に不良な形態学的転帰を有する	1/73	1.4 [0, 7.4]	5/75	6.7 [2.2, 14.9]	7/69	10.1 [4.2, 19.8]

a) 各構成要因に該当した被験者数/各構成要因が欠測ではない評価例数

b) 各構成要因への該当割合 (%) [95%CI]

機構は、以下のように考える。

H2301 試験において本剤 0.2 mg 群のレーザー群に対する優越性は示されず、当該理由は明確ではないものの、主要評価項目である治療開始 24 週時の治療成功割合において、本剤 0.2 mg の投与は標準治療とされているレーザー光凝固療法と比較して、より治療成功が得られやすい傾向にあったこと、また主要評価項目の構成要因毎の結果についても、主要評価項目の結果と大きく矛盾する傾向は認められていないことから、本剤 0.2 mg の ROP に対する有効性は期待できる。なお、H2301E1 試験において治療開始 40 週までの有効性が評価されているものの、より長期的な視機能への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.3 ROP の再発割合について

申請者は、ROP の再発割合について次のように説明している。

申請者は、H2301 試験及び H2301E1 試験における ROP の再発割合は表 15 のとおりであり、本剤 0.2 mg 群と 0.1 mg 群で同程度であったが、本剤群はレーザー群と比べて高かったことを説明した。また申請者は、本剤の初回治療後、治療開始 24 週までに本剤の再治療を受けた被験者は、本剤 0.2 mg 群及び本剤 0.1 mg 群でそれぞれ 21.9% (16/73 例) 及び 22.4% (17/76 例) である一方で、レーザー群で初回治療後に再度レーザー光凝固療法を受けた被験者は 18.9% (14/74 例) であり、本剤群はレーザー群と比べて再治療を実施した被験者の割合も高かったことを説明した。

表 15 ROP の再発割合（H2301 試験、安全性解析対象集団及び H2301E1 試験、継続安全性解析対象集団）

	本剤 0.2 mg		本剤 0.1 mg		レーザー群	
	例数 ^{c)}	再発割合 ^{d)}	例数 ^{c)}	再発割合 ^{d)}	例数 ^{c)}	再発割合 ^{d)}
H2301 試験 ^{a)}	23/74	31.1 [20.8, 42.9]	24/77	31.2 [21.1, 42.7]	14/74	18.9 [10.8, 29.7]
H2301E1 試験 ^{b)}	13/50	26.0 [14.6, 40.3]	18/51	35.3 [22.4, 49.9]	8/43	18.6 [8.4, 33.4]

a) 治療開始 24 週時までの ROP の再発割合

b) 治療開始 40 週時までの ROP の再発割合

c) ROP が再発した被験者数/評価例数

d) 再発割合 (%) [95%CI]

この理由について申請者は、レーザー光凝固療法は、網膜周辺部を破壊するため ROP の再発リスクを最小化できる治療法と考えられるため、本剤より再発割合が低かったと考えられる旨を説明した。その上で申請者は、本剤は再治療を必要とする被験者が一定数いるものの、レーザー光凝固療法と異なり網膜は破壊されず、レーザー群に比較し不良な形態学的転帰が認められた被験者の割合は少ないため（表 14）、長期的には視力予後が期待できると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

長期的な視力予後への影響については、製造販売後に引き続き情報収集していく必要があるが、現時点まで得られている情報を基にした申請者の説明は理解可能である。また、本剤における ROP の再発割合については、医療従事者向けの資材等で適切に情報提供する必要がある。

以上の 7.R.2 項における機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 眼における有害事象について

機構は、H2301 試験及び H2301E1 試験における眼の有害事象について、成人疾患患者での発現状況と比較して異なる傾向が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ROP 患者及び成人疾患患者を対象とした本剤の臨床試験における眼の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、ROP 患者では、成人疾患患者と比較して、眼における有害事象全体の発現割合は低い傾向を示したことを説明した。

表 16 ROP 患者及び成人疾患患者を対象とした臨床試験における眼の有害事象の発現状況

	H2301 試験			H2301E1 試験			成人疾患
	本剤群		レーザー群	本剤群		レーザー群	本剤集団 ^{a)}
	0.2 mg 群	0.1 mg 群		0.2mg 群	0.1 mg 群		
評価例数	73	76	69	50	51	43	1061
すべての有害事象	22 (30.1)	31 (40.8)	23 (33.3)	6 (12.0)	8 (15.7)	4 (9.3)	631 (59.5)
すべての副作用	11 (15.1)	12 (15.8)	6 (8.7)	0	1 (2.0)	0	273 (25.7)
死亡	0	0	0	0	0	0	- ^{b)}
重篤な有害事象 ^{c)}	4 (5.5)	1 (1.3)	4 (5.8)	0	3 (5.9)	1 (2.3)	51 (4.8)
投与中止に至った有害事象	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.4)	0	1 (2.0)	1 (2.3)	10 (0.9)
高度の有害事象	2 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.3)	28 (2.6)
主な有害事象 (いずれかの群で 5%以上に認められた事象)							
結膜出血	6 (8.2)	6 (7.9)	2 (2.9)	0	0	0	236 (22.2)
網膜出血	6 (8.2)	10 (13.2)	7 (10.1)	0	0	0	97 (9.1)
ROP	2 (2.7)	2 (2.6)	4 (5.8)	0	1 (2.0)	1 (2.3)	0
結膜炎	1 (1.4)	6 (7.9)	3 (4.3)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.3)	24 (2.3)
硝子体出血	0	4 (5.3)	0	0	0	0	31 (2.9)
眼痛	0	0	0	0	0	0	98 (9.2)
網膜滲出物	0	0	0	0	0	0	76 (7.2)
眼圧上昇	0	1 (1.3)	0	0	0	0	59 (5.6)
網膜血管障害	0	0	0	0	0	0	57 (5.4)

H2301 試験及び H2301E1 試験：MedDRA/J ver.20.1、成人疾患患者を対象とした臨床試験：MedDRA/J ver.21.0

発現例数（発現割合（％））

- a) 成人疾患患者は、nAMD 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（EXTEND-1 試験）、DME 患者を対象とした海外第 III 相試験（RESTORE 試験）及び国際共同第 III 相試験（REVEAL 試験）、RVO 患者を対象とした海外第 III 相試験（BRAVO 試験、CRUISE 試験）及び国内第 III 相試験（E2301 試験）、並びに PM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（RADIANCE 試験）における本剤群の併合集団
- b) 成人疾患患者を対象にした臨床試験では、死亡例は「重篤な有害事象」に含まれる
- c) H2301 試験及び H2301E1 試験では、死亡以外の重篤な有害事象のみ含む

また申請者は、ROP 患者で認められた重篤な眼の有害事象について、H2301 試験の本剤 0.2 mg 群（ROP2 例、白内障及び眼振各 1 例）及び本剤 0.1 mg 群（眼内炎・眼球突出症・眼窩感染・ROP・眼の障害 1 例）、H2301E1 試験の本剤 0.1 mg 群（ROP、網膜剥離及び眼振各 1 例）に認められ、このうち H2301 試験の本剤 0.2 mg 群の白内障 1 例、本剤 0.1 mg 群の眼内炎、眼球突出症、眼窩感染各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されていないことを説明し、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現割合に各疾患の間で大きな差異は認められなかった旨を説明した。以上を踏まえて申請者は、ROP 患者で比較的発現割合が高かった有害事象（結膜出血、網膜出血、ROP、結膜炎、硝子体出血）は、ROP を除き成人疾患患者でも認められており、ROP 患者の眼において、特定の事象の発現割合が高くなるような傾向は認められなかったことを説明した。

7.R.3.2 眼以外における有害事象について

機構は、H2301 試験及び H2301E1 試験における眼以外における有害事象について、成人疾患患者での発現状況と比較して異なる傾向が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ROP 患者及び成人疾患患者を対象とした本剤の臨床試験における眼以外における有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、ROP 患者では、成人疾患患者と比較して有害事象全体での発現割合は高い傾向を示したことを説明した。

表 17 ROP 患者及び成人疾患患者を対象とした臨床試験における眼以外における有害事象の発現状況

	H2301 試験			H2301E1 試験			成人疾患 本剤集団 ^{a)}
	本剤群		レーザー群	本剤群		レーザー群	
	0.2 mg 群	0.1 mg 群		0.2 mg 群	0.1 mg 群		
評価例数	73	76	69	50	51	43	1061
すべての有害事象	62 (84.9)	62 (81.6)	53 (76.8)	29 (58.0)	30 (58.8)	31 (72.1)	575 (54.2)
すべての副作用	0	1 (1.3)	0	0	0	0	33 (3.1)
死亡	4 (5.5)	4 (5.3)	4 (5.8)	0	0	1 (2.3)	- ^{b)}
重篤な有害事象 ^{c)}	22 (30.1)	20 (26.3)	20 (29.0)	11 (22.0)	11 (21.6)	10 (23.3)	128 (12.1)
投与中止に至った有害事象	5 (6.8)	4 (5.3)	4 (5.8)	0	0	1 (2.3)	23 (2.2)
高度の有害事象	17 (23.3)	15 (19.7)	12 (17.4)	3 (6.0)	4 (7.8)	4 (9.3)	82 (7.7)
主な有害事象 (いずれかの群で 5%以上に認められた事象)							
発熱	9 (12.3)	6 (7.9)	4 (5.8)	6 (12.0)	3 (5.9)	3 (7.0)	11 (1.0)
おむつ皮膚炎	8 (11.0)	6 (7.9)	4 (5.8)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.3)	0
上咽頭炎	7 (9.6)	7 (9.2)	4 (5.8)	6 (12.0)	8 (15.7)	5 (11.6)	98 (9.2)
上気道感染	6 (8.2)	3 (3.9)	1 (1.4)	2 (4.0)	2 (3.9)	4 (9.3)	31 (2.9)
貧血	5 (6.8)	8 (10.5)	5 (7.2)	0	1 (2.0)	1 (2.3)	11 (1.0)
胃食道逆流性疾患	5 (6.8)	6 (7.9)	5 (7.2)	2 (4.0)	2 (3.9)	3 (7.0)	6 (0.6)
肺炎	5 (6.8)	1 (1.3)	8 (11.6)	2 (4.0)	2 (3.9)	2 (4.7)	4 (0.4)
気管支肺異形成症	4 (5.5)	5 (6.6)	5 (7.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (9.3)	0
咳嗽	4 (5.5)	2 (2.6)	1 (1.4)	2 (4.0)	3 (5.9)	3 (7.0)	18 (1.7)
下痢	4 (5.5)	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (2.0)	2 (3.9)	0	14 (1.3)
鼠径ヘルニア	4 (5.5)	2 (2.6)	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.2)
尿路感染	4 (5.5)	2 (2.6)	2 (2.9)	0	0	0	17 (1.6)
細気管支炎	3 (4.1)	4 (5.3)	2 (2.9)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
気管支炎	3 (4.1)	3 (3.9)	2 (2.9)	3 (6.0)	2 (3.9)	4 (9.3)	18 (1.7)
新生児貧血	2 (2.7)	4 (5.3)	1 (1.4)	0	2 (3.9)	1 (2.3)	0
徐脈	2 (2.7)	5 (6.6)	1 (1.4)	1 (2.0)	0	0	2 (0.2)
嘔吐	2 (2.7)	5 (6.6)	4 (5.8)	0	2 (3.9)	2 (4.7)	17 (1.6)
無呼吸	1 (1.4)	6 (7.9)	3 (4.3)	0	0	0	0
呼吸不全	1 (1.4)	4 (5.3)	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	1 (1.4)	1 (1.3)	5 (7.2)	0	0	0	1 (0.1)
高血圧	1 (1.4)	0	2 (2.9)	0	0	1 (2.3)	63 (5.9)
骨減少症	0	4 (5.3)	2 (2.9)	0	1 (2.0)	2 (4.7)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (2.9)	0	1 (2.0)	3 (7.0)	1 (0.1)

H2301 試験及び H2301E1 試験：MedDRA/J ver.20.1、成人疾患患者を対象とした臨床試験：MedDRA/J ver.21.0

発現例数（発現割合（%））

- a) 成人疾患患者は、nAMD 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（EXTEND-1 試験）、DME 患者を対象とした海外第 III 相試験（RESTORE 試験）及び国際共同第 III 相試験（REVEAL 試験）、RVO 患者を対象とした海外第 III 相試験（BRAVO 試験、CRUISE 試験）及び国内第 III 相試験（E2301 試験）、並びに PM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（RADIANCE 試験）における本剤群の併合集団
- b) 成人疾患患者を対象にした臨床試験では、死亡例は「重篤な有害事象」に含まれる
- c) H2301 試験及び H2301E1 試験では、死亡以外の重篤な有害事象のみ含む

また申請者は、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現割合についても ROP 患者で成人疾患患者よりも高い傾向が認められたが、H2301 試験の本剤 0.1 mg 群の呼吸不全 1 例 ¹⁰⁾を除いて、治験治療との因果関係は否定されていること、個別の事象については、ROP 患者では低出生体重児の合併症として予測可能な事象であり、おむつ皮膚炎、気管支肺異形成症、細気管支炎、新生児貧血、無呼吸及び骨減少症を除き成人疾患患者においても認められた事象であったことを説明した。

以上より申請者は、ROP 患者及び成人疾患患者において、本剤を投与したときの眼及び眼以外における安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考える旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明を踏まえると、眼及び眼以外における安全性について、既承認の成人疾患を明らかに上回るリスクは示唆されておらず、ROP においても本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、特に日本人 ROP 患者での検討症例数は限られていること、ROP と既承認の成人疾患では患者層が明らかに異なることを踏まえると、本剤の安全性については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。なお、レーザー光凝固療法の実施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有害事象、神経発達遅延のリスク及び成長への影響については、「7.R.3.3 レーザー光凝固療法の実施が本剤の安全性に及ぼす影響について」から「7.R.3.6 成長への影響について」の項において引き続き議論する。

7.R.3.3 レーザー光凝固療法の実施が本剤の安全性に及ぼす影響について

機構は、レーザー光凝固療法の実施が本剤の安全性に影響を与える可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治療スイッチの有無別の有害事象の発現割合は表 18 のとおりであり、治療スイッチした集団で眼の有害事象及び眼の重篤な有害事象の発現割合が高い傾向であったものの、治療スイッチした集団の被験者数が少なく、治療スイッチしなかった集団との比較に基づく考察は困難であることから、治療スイッチした集団で発現した有害事象の詳細を確認したところ、治療スイッチした集団の各治療群で 2 例以上に発現した有害事象は、本剤 0.2 mg 群で ROP2 例、本剤 0.1 mg 群で網膜出血 4 例、ROP、結膜炎及び硝子体出血各 2 例、レーザー群で ROP 4 例、網膜出血及び結膜出血各 2 例であり、このうち治験治療との因果関係が否定されなかった事象は、本剤 0.1 mg 群の網膜出血 1 例のみであったことを説明した。

表 18 治療スイッチの有無別の眼における有害事象の発現割合（H2301 試験、安全性解析対象集団）

	治療スイッチした集団			治療スイッチしなかった集団		
	本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー群	本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー群
評価例数	11	13	18	62	63	51
眼の有害事象	5 (45.5)	9 (69.2)	12 (66.7)	17 (27.4)	22 (34.9)	11 (21.6)
眼の重篤な有害事象	2 (18.2)	1 (7.7)	4 (22.2)	2 (3.2)	0	0
眼以外の有害事象	9 (81.8)	11 (84.6)	14 (77.8)	53 (85.5)	51 (81.0)	39 (76.5)
眼以外の重篤な有害事象	5 (45.5)	6 (46.2)	6 (33.3)	19 (30.6)	18 (28.6)	16 (31.4)

MedDRA/J ver.20.1、発現例数（発現割合（%））

また申請者は、治療スイッチした患者集団と治療スイッチしなかった患者集団における血清中本薬濃度の差異について、ばらつきが大きく、また治療スイッチした被験者数が少ないことから解釈に限界はあるものの、一貫した傾向は認められなかったことから、本剤の投与前後でのレーザー光凝固療法の実施が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤投与前後にレーザー光凝固療法を実施することにより、安全性上のリスクが増加する可能性は否定できないものの、本試験では治療スイッチにより発現リスクが高くなると考えられる特定の事象は認められなかったことを踏まえると、現時点では治療スイッチした集団で治療スイッチしなかった被験者と比べて臨床上問題となるような安全性の懸念は認められないと考えることから、添付文書における注意喚起等は不要と考える旨を説明した。

機構は、H2301 試験において、治療スイッチに伴う安全性上の明確な懸念は認められていないことから、現時点では、添付文書での注意喚起は不要と考えるものの、治療スイッチした集団で眼の有害事象及び眼の重篤な有害事象の発現割合が高い傾向であったこと、レーザー光凝固療法による網膜への影響が本薬の薬物動態に影響を与える可能性は否定できないことから、レーザー光凝固療法の実施が本剤の安全性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について

機構は、H2301 試験及び H2301E1 試験における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について、成人疾患患者での発現状況と比較して異なる傾向が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ROP 患者及び成人疾患患者を対象とした本剤の臨床試験における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象²¹⁾の発現状況は表 19 のとおりであり、ROP 患者では成人疾患患者と比較して有害事象全体での発現割合は低い傾向を示したが、重篤な有害事象に各疾患の間で大きな差異はなかったことを説明した。

表 19 ROP 患者及び成人疾患患者を対象とした臨床試験における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況

	H2301 試験			H2301E1 試験			成人疾患 本剤集団 ^{a)}
	本剤群		レーザー群	本剤群		レーザー群	
	0.2 mg 群	0.1 mg 群		0.2 mg 群	0.1 mg 群		
評価例数	73	76	69	50	51	43	1501
すべての有害事象	8 (11.1)	5 (6.6)	5 (7.2)	2 (4.0)	0	1 (2.3)	215 (14.3)
死亡	0	0	0	0	0	0	- ^{b)}
重篤な有害事象 ^{c)}	3 (4.1)	0	0	0	0	0	50 (3.3)

H2301 試験及び H2301E1 試験：MedDRA/J ver.20.1、成人疾患患者を対象とした臨床試験：MedDRA/J ver.21.0

発現例数（発現割合（%））

a) 成人疾患患者は、nAMD 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（EXTEND-1 試験）及び海外第 III 相試験（MARINA 試験、ANCHOR 試験、PIER 試験）、DME 患者を対象とした海外第 III 相試験（RESTORE 試験）及び国際共同第 III 相試験（REVEAL 試験）、RVO 患者を対象とした海外第 III 相試験（BRAVO 試験、CRUISE 試験）及び国内第 III 相試験（E2301 試験）、並びに PM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（RADIANCE 試験）における本剤群の併合集団

b) 成人疾患患者を対象にした臨床試験では、死亡例は「重篤な有害事象」に含まれる

c) H2301 試験及び H2301E1 試験では、死亡以外の重篤な有害事象のみ含む

また申請者は、H2301 試験の本剤 0.2 mg 群の 3 例に重篤な有害事象（小脳出血、胃腸出血、紫斑）が認められているものの、いずれも治験治療との因果関係は否定されていること、H2301 試験及び H2301E1 試験の本剤 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群における個別の有害事象の発現例数は各 1 例であり、いずれも治験治療との因果関係は否定されていることを説明した。

以上より申請者は、ROP 患者における本剤の VEGF 阻害作用に関連するリスクは成人疾患患者を上回るものではないと考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

21) MedDRA 基本語で、蛋白尿、治療不良、高血圧、硝子体以外の出血、心筋梗塞、心臓以外の動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、及び緑内障に関連する事象が集計された。

7.R.3.5 神経発達遅延のリスクについて

機構は、本剤投与による神経発達への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ROP 患者のほとんどが早産児で大脳皮質の成長及び発達に障害があり（J Neurosci. 2013; 33: 411-23）、運動、聴覚、認知、行動、社会及び情緒障害を有することがあるため（Arch Dis Child 2017; 102: 97-102）、神経発達障害は、VEGF 阻害剤の投与にかかわらず早産児のリスクの一つであることを説明した。

また申請者は、VEGF は神経発達過程等で重要な役割を果たしていることが報告されていること（Cell Mol Life Sci 2013; 70: 1763-78）、ROP 患者で VEGF 阻害剤であるベバシズマブ（遺伝子組換え）を硝子体内投与したときに、神経発達障害の発現リスクがレーザー光凝固療法に比べ高かったことが報告されていること（Pediatrics 2016; 137: e20153218）から、VEGF 阻害剤の投与は、長期的に神経発達へ影響を及ぼす可能性が示唆されているものの、BEAT-ROP 試験のフォローアップ試験では、ベバシズマブ（遺伝子組換え）群及びレーザー群で神経発達に関する有害事象は報告されていないため（J AAPOS 2018; 22:61-5）、ROP 患者に対する VEGF 阻害剤の硝子体内投与による神経発達への影響については現時点で明確ではないことを説明した。

次に申請者は、H2301 試験及び H2301E1 試験において、神経発達遅延に関連する有害事象²²⁾の発現状況は表 20 のとおりであり、H2301 試験では、治療開始 24 週までに本剤群の 7 例に神経発達遅延に関連する有害事象が認められ、うち 5 例で認められたのは MedDRA SOC「耳および迷路障害」関連の事象であり、H2301E1 試験においても本剤 0.2 mg 群で 2 例に MedDRA SOC「耳および迷路障害」関連の事象が認められたが、いずれの事象も治験治療との関連性は否定されていることを説明した。

表 20 神経発達遅延に関連する有害事象の発現状況
(H2301 試験、安全性解析対象集団及び H2301E1 試験、継続安全性解析対象集団)

	H2301 試験			H2301E1 試験		
	本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー群	本剤 0.2 mg 群	本剤 0.1 mg 群	レーザー群
評価例数	73	76	69	50	51	43
全体	5 (6.8)	2 (2.6)	2 (2.9)	2 (4.0)	2 (3.9)	5 (11.6)
難聴	2 (2.7)	0	0	1 (2.0)	0	1 (2.3)
一過性難聴	1 (1.4)	0	0	1 (2.0)	0	0
聴力低下	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (2.3)
片耳難聴	1 (1.4)	0	0	0	0	0
認知障害	0	1 (1.3)	0	0	1 (2.0)	0
協調運動発達障害	0	1 (1.3)	0	0	1 (2.0)	0
神経発達障害	0	1 (1.3)	0	0	0	0
精神運動制止遅滞	0	1 (1.3)	0	0	0	0
両耳難聴	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.3)
発育遅延	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (2.3)
運動機能障害	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.3)
脳性麻痺	0	0	0	0	1 (2.0)	0
運動発達遅滞	0	0	0	0	1 (2.0)	0

MedDRA/J ver.20.1、発現例数（発現割合（%））

22) MedDRA 基本語で以下に該当する事象

聴覚刺激検査異常、脳性麻痺、認知障害、認知言語障害、協調運動異常、難聴、両耳難聴、感音性難聴、永久難聴、一過性難聴、片耳難聴、協調運動発達障害、発育遅延、構語障害、細運動遅延、微細運動機能障害、粗大運動遅延、聴覚障害者、聴力低下、運動低下、知的能力障害、知能指数検査異常、自発発語の減少、言語障害、学習障害者、学習障害、精神的機能障害、運動発達遅滞、運動機能障害、新生児難聴、新生児聴力低下、神経発達障害、感音性聴力低下、精神運動制止遅滞、精神運動機能障害、会話障害、発達性会話障害、語音障害

その上で申請者は、H2301 試験及び H2301E1 試験の本剤 0.2 mg 群で認められた SOC「耳および迷路障害」関連の有害事象の発現割合はそれぞれ 6.8 及び 4.0%であり、これは低出生体重児及び極低出生体重児で報告されている聴覚障害の発現割合（3～7%）（Lancet 2008; 371: 261-9、Arch Dis Child 2017; 102: 97-102）と差異はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、現時点での本剤投与後の観察期間は 40 週間と限られており、本剤の神経発達遅延のリスクを評価する上では十分なデータではなく、本剤の神経発達遅延のリスクを完全に否定することはできないため、継続中の H2301E1 試験を本剤の承認後に製造販売後臨床試験に切り替えて、身体的成長、聴覚機能、認知機能及び運動機能の評価を含め、被験者の 5 歳の誕生日までのデータを収集することで、神経発達障害等の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に検討することとした旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえると、現時点では、本剤による明確な神経発達遅延のリスクは示されていないと考えるが、治療開始 40 週までの限られた期間での評価であることから、神経発達への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.6 成長への影響について

申請者は、本剤投与による成長への影響について次のように説明している。

申請者は、H2301 試験において、治療開始後 24 週時における身長、体重、頭囲及び下肢長は表 21 のとおりであり、各群で同程度であったことから、本剤投与による成長への明らかな影響は認められなかったことを説明した。

表 21 治療開始後 24 週時における身長、体重、頭位及び下肢長のベースラインからの推移
(H2301 試験、安全性解析対象集団)

		評価例数	ベースライン	治療開始後 24 週	変化量
身長 (cm)	本剤 0.2 mg 群	62	42.2 ± 4.03	60.9 ± 4.38	18.7 ± 3.28
	本剤 0.1 mg 群	62	42.3 ± 4.61	60.9 ± 4.65	18.6 ± 3.66
	レーザー群	57	41.6 ± 4.23	60.6 ± 5.12	19.0 ± 4.50
体重 (g)	本剤 0.2 mg 群	62	1946.4 ± 698.00	5740.7 ± 1094.48	3794.3 ± 782.48
	本剤 0.1 mg 群	62	2034.2 ± 693.20	5751.0 ± 1097.31	3716.7 ± 897.15
	レーザー群	60	1878.6 ± 686.55	5704.5 ± 1054.65	3826.0 ± 882.17
頭囲 (cm)	本剤 0.2 mg 群	62	29.8 ± 2.90	40.2 ± 2.11	10.4 ± 2.12
	本剤 0.1 mg 群	62	30.3 ± 2.58	40.6 ± 2.46	10.3 ± 2.56
	レーザー群	57	29.5 ± 2.92	40.1 ± 2.42	10.6 ± 2.61
下肢長 (cm)	本剤 0.2 mg 群	53	9.9 ± 3.12	15.3 ± 5.27	5.4 ± 2.86
	本剤 0.1 mg 群	52	10.1 ± 2.60	15.2 ± 4.18	5.1 ± 2.19
	レーザー群	52	10.2 ± 2.70	15.5 ± 4.11	5.3 ± 2.15

平均値 ± 標準偏差

機構は、H2301 試験においては、本剤投与による成長への明らかな影響は認められないものの、治療開始 24 週までの限られた期間での評価であることから、成長への影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の 7.R.3 項における機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、ROP 治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、ROP に対する現在の第一選択治療としてはレーザー光凝固療法が推奨されており、国際分類における病期 (Stage) 別では、Stage 1~3 はレーザー光凝固療法の適応であり、Stage 4 以上の重症 ROP は外科的手術の適応とされていること (Early Hum Dev 2008; 84: 71-4、Pediatrics 2013; 131: 189-95) を説明した。また申請者は、レーザー光凝固療法は治療効果、網膜への影響、治療後の視力予後不良、患者への身体的な負担等の問題点があるとされていること (N Engl J Med 2011; 364: 603-15、周産期医学 2015; 45: 186-90) を説明した。その上で申請者は、H2301 試験における治療開始 24 週時の治療成功割合は本剤 0.2 mg 群で 80.0% (56/70 例)、レーザー群で 66.2% (45/68 例) であり (表 5)、レーザー光凝固療法と比較して本剤 0.2 mg の投与で治療が成功しやすい傾向であったこと、長期的な視機能の発達や視力予後に関連すると考えられる「眼の不良な形態学的転帰」の発現割合は本剤 0.2 mg 群でレーザー群と比べ低かったこと等から、本剤 0.2 mg の有効性は期待できることを説明するとともに (7.R.2 参照)、安全性についても臨床上大きな懸念は示されなかったことを説明した (7.R.3 参照)。さらに申請者は、治療に要する時間について、レーザー光凝固療法では 30 分~5 時間、VEGF 阻害剤の硝子体内投与では 10~20 分と報告されており (周産期医学 2015; 45: 186-90)、治療時間に比例して鎮痛薬及び鎮静薬の曝露時間が長くなり、患者の身体的負担が大きくなることが考えられるため、本剤はレーザー光凝固療法と比較して、患者の身体的負担を軽減できると考えられることを説明した。

以上より申請者は、本剤は Stage 1~3 の ROP 患者におけるレーザー光凝固療法に代わる治療選択肢になり得ると考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明並びに「7.R.1 国際共同試験に基づく評価について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本剤は Stage 1~3 の ROP 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると判断した。なお、本剤の投与対象については「7.R.5 効能・効果について」の項にて引き続き議論する。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、H2301 試験の対象とされなかった患者集団に対して、本剤の投与が推奨されるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ROP は重症度によっては自然治癒する可能性もあることから、H2301 試験では、海外の ROP に関する診療ガイドライン (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 2005、Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists, British Association of Perinatal Medicine, BLISS 2008) で治療が推奨されている重症度 (Zone I : Stage 1+、2+、3、3+、Zone II : Stage 3+、及び AP-ROP) の患者を対象としたことを説明した。また申請者は、H2301 試験で対象としなかった集団のうち、Zone II における Stage 2+の ROP については、一部の海外の ROP に関する診療ガイドライン (Pediatrics 2013; 131: 189-95) 及び国内の成書 (未熟児網膜症. 三輪書店; 2018. p96-110) では治療が推奨されているものの、他のガイドラインを含め

た共通の見解は得られていないこと、Stage 4 及び 5 の ROP は硝子体手術の対象でありレーザー光凝固療法及び薬剤治療の対象にはならないこと（Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists, British Association of Perinatal Medicine, BLISS 2008）を説明した。その上で申請者は、医療現場では、重症度が同じ ROP であっても病態の進行度が異なるため、個々の患者の全身状態や管理の状況によって適切な時期に適切な治療を実施することが推奨されているものの（未熟児網膜症. 三輪書店; 2018. p96-110）、Zone II の Stage 2+の ROP 患者を含めて H2301 試験の対象とはならなかった患者における本剤の有効性及び安全性は検討していないことから、これら患者に対する本剤の投与は原則として推奨されないと考える旨を説明した。以上を踏まえて申請者は、H2301 試験において対象外とした患者の重症度について添付文書で注意喚起する予定であることを説明した。

次に申請者は、H2301 試験を計画するにあたり、対象集団の均一性を高め、本剤の有効性及び安全性評価に適した患者集団を選択することが適切と考え、選択基準として「出生体重 1500 g 未満」と設定したことを説明した。一方で申請者は、ROP に関する海外の診療ガイドライン及び国内の成書において、出生体重に基づく ROP の治療対象の基準は規定されておらず、医療現場では少数例ではあるが出生体重 1500 g 以上の ROP 患者に対しても治療が実施されていること、H2301 試験における出生体重別（750 g 以下、750 g 超 1000 g 未満、1000 g 以上）による部分集団解析結果（表 13）からは、本剤群の有効性に関して特定の傾向は認められず、出生体重の増加に伴って有害事象の発現割合が高くなる傾向も認められなかったことを説明した。以上より申請者は、本剤の投与対象となる患者の出生体重について添付文書において特別な注意喚起をする必要はないと考える旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承し、効能・効果を「未熟児網膜症」とすることは差し支えないが、自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義は明確ではないことから、添付文書において、H2301 試験の対象とされた患者の重症度を注意喚起するとともに、本剤による治療の開始に際しては、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の可否を判断する旨を注意喚起することが適切である。また上記の軽症例等に対する本剤の投与意義は明確ではなく投与は通常推奨されないものの、製造販売後にこのような患者に対して患者の状態等を考慮し本剤の投与が行われた場合は、その理由や有効性等に関する情報を収集することが適切である。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、H2301 試験における本剤群の用量として 0.1 mg 及び 0.2 mg を選択した理由について、ベバシズマブ（遺伝子組換え）を、眼科疾患で適応外使用される際の成人用量（1.25 mg）の半量（0.625 mg）で硝子体内投与した結果、ROP に対する有効性が認められ、安全性にも問題がなかったことが報告されていること（N Engl J Med 2011; 364: 603-15）から、本剤も成人の治療用量（0.5 mg）の半量（0.25 mg）で有効性が認められると考えたこと、またいずれも少数例である

が、ROP 患者を対象に本剤 0.2 mg、0.25 mg 又は 0.3 mg を硝子体内投与したときに、いずれの用量でも ROP に対して有効であり、安全性にも問題がなかったと報告されていること（Acta Ophthalmol 2013; 91: e74-5、Case Rep Ophthalmol 2012; 3: 136-41 等）等を踏まえて、0.2 mg を設定した旨を説明した。また申請者は、本剤による VEGF 阻害作用による全身性の影響を考慮し、より低用量である 0.1 mg も設定した旨を併せて説明した。

その上で申請者は、本剤 0.1 mg 群及び 0.2 mg 群を設定した H2301 試験において、有効性については主要評価項目である治療開始 24 週時の治療成功割合は本剤 0.2 mg 群で本剤 0.1 mg 群よりも高く（表 5）、長期的な視機能の発達や視力予後に関連すると考えられる眼の不良な形態学的転帰の発現割合も本剤 0.2 mg 群で本剤 0.1 mg 群よりも低かったこと（表 14）、安全性については治療群間で大きな差異は認められなかったこと（表 16 及び表 17）から、ROP に対する本剤の臨床推奨用量は 0.2 mg と考えた旨を説明した。

また申請者は、H2301 試験及び H2301E1 試験における本剤群での再発割合（表 15）並びに H2301 試験において本剤の初回治療後に ROP の悪化が認められた場合、投与間隔を 1 カ月以上空けて再投与できることが規定されていたことを踏まえて、用法及び用量に関連する使用上の注意の項において、疾患の活動性を示唆する所見が認められ、追加の投与が必要な場合、投与間隔は 1 カ月以上あける旨を注意喚起することが適切と考えたことを説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤の ROP に対する臨床推奨用量について十分な検討がなされたとは言い難いと考えものの、ROP は希少疾病であること、H2301 試験において本剤 0.2 mg の有効性及び安全性が確認され、かつ主要評価項目である治療成功割合で本剤 0.1 mg 群と比較し本剤 0.2 mg 群でより高い傾向にあったこと（7.R.1～7.R.3 参照）等を踏まえると、本剤の ROP に対する臨床推奨用量を 0.2 mg とすることは許容可能である。また、本剤投与後に、疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合は、本剤を再投与することは可能であり、再投与する際には 1 カ月以上の間隔をあけることが適切である。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、ROP 患者及び成人疾患患者において、本剤を投与したときの眼及び眼以外における安全性プロファイルに大きな差異はないと考えたことから（7.R.3.1 及び 7.R.3.2 参照）、成人疾患患者を対象とした臨床試験から見出されたリスクである、感染性眼内炎、内眼炎、網膜剥離及び網膜裂孔並びに眼圧上昇について通常の医薬品安全性監視活動で情報収集すると説明している。また申請者は、H2301 試験及び H2301E1 試験の治療後の観察期間は 40 週間と限られていることから、追加の医薬品安全性監視活動として、ROP 患者における本剤の長期の有効性及び安全性を検討することを目的に、継続中の H2301E1 試験を本剤の承認後に製造販売後臨床試験に切り替えて、視機能、身体的成長及び神経発達（聴覚機能、認知機能及び運動機能）に関する情報を被験者の 5 歳の誕生日まで収集すると説明している。

機構は、以下のように考える。

今般提出された H2301 試験及び H2301E1 試験成績からは、ROP 患者において既承認の成人疾患を明らかに上回るリスクは示唆されていないものの（7.R.3 参照）、H2301 試験及び H2301E1 試験における日本人の投与経験は限られていること、ROP と既承認の成人疾患では患者層が明らかに異なることを踏まえると、感染性眼内炎、内眼炎、眼圧上昇等の発現状況の確認を含め、日本人 ROP 患者における本剤の安全性等を検討する製造販売後調査を実施することが適切である。また、本剤投与後の長期的な視機能への影響、並びに神経発達及び成長への影響については、申請者が計画している製造販売後臨床試験（H2301E1 試験からの切替え）において適切に情報収集する必要がある。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 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。

8.2 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ROP に対する有効性は期待でき、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。本品目は、ROP の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 10 月 4 日

申請品目

[販 売 名] ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL
[一 般 名] ラニビズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

専門協議では、H2301 試験において本剤 0.2 mg 群のレーザー群に対する優越性は示されていないものの、主要評価項目である治療開始 24 週時の治療成功割合及び主要評価項目の構成要因毎の結果から、本剤 0.2 mg の ROP に対する有効性は期待できるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.2.2 参照）は専門委員に支持された。その上で、専門委員より、H2301 試験の本剤群における再発割合を医療従事者向けの資材等で適切に情報提供する必要があるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.2.3 参照）を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- H2301 試験の本剤 0.2 及び 0.1 mg 群ではレーザー群よりも ROP の再発割合が高かったこと（審査報告（1）表 15）に留意し、本剤投与後は眼底検査等を定期的 to 実施することが重要である。

以上を踏まえ機構は、H2301 試験の本剤群における ROP の再発割合を医療従事者向けの資材等で情報提供することに加え、本剤投与後に眼底検査等を定期的 to 実施することをあわせて注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は当該内容を医療従事者向けの資材等で注意喚起する旨を回答した。

1.2 安全性について

専門協議では、専門委員より、ROP 患者における本剤の安全性は許容可能であるが、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象、神経発達及び成長への影響等の ROP 患者における本剤の安全性については製造販売後に引き続き情報収集する必要があるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.3 参照）を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 神経発達への影響について、成人に対する VEGF 阻害剤の硝子体内投与では薬剤の脳への移行は否定的であるが、未熟児に投与した際の発達過程における影響は未知であるため、申請者が実施予定の製造販売後臨床試験（H2301E1 試験からの切替え試験）での長期間の情報収集は重要である。
- 未熟児に対する硝子体内投与の技術的難易度は成人より高く、感染性眼内炎、外傷性白内障、硝子体出血等の注射に伴う合併症の発現が危惧される。特に感染性眼内炎は失明のリスクがあるが、未熟児では成人と異なり自覚症状が得られにくく、診断や治療の開始が遅延するおそれがあるため注意する必要がある。

以上を踏まえ機構は、現行の添付文書に記載されている、眼局所の消毒、術者の手指の消毒、使用する器具等の滅菌等を徹底するとともに、本剤投与後は眼内又は眼周囲の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うことを医療従事者向けの資材等で適切に注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議では、専門委員より、本剤は Stage 1～3 の ROP 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得るとの機構の考え（審査報告（1）7.R.4 参照）、及び本剤による治療の開始に際しては ROP の重症度等を考慮し、本剤投与の要否を判断する旨を注意喚起することが適切との機構の考え（審査報告（1）7.R.5 参照）を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 現行の標準治療であるレーザー光凝固療法は専門的技術を必要とし、患児の身体的負担も大きい。そのため、当該療法と比較すると患児の身体的負担が小さい本剤は Stage 1～3 の ROP の治療選択肢の一つとして有用である。

以上を踏まえ機構は、添付文書において、H2301 試験で対象とされた ROP 患者の重症度を情報提供した上で、自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の要否を判断する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

専門協議では、本剤の ROP に対する臨床推奨用量を 0.2 mg とすることは許容可能であり、また、本剤投与後に、疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合は、1 カ月以上の間隔をあけて本剤を再投与することは可能との機構の考え（審査報告（1）7.R.6 参照）は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従う旨を回答した。

[用法・用量]

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回、0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議での議論を踏まえ、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 22 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、並びに表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 22 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
• 感染性眼内炎 • 眼内炎症 • 網膜剥離及び網膜裂孔^{a)} • 眼圧上昇	• 動脈血栓塞栓事象 • ROP 患者での神経発達遅延	• VEGF 阻害剤の定期的な投与を中止したときの潜在的な糖尿病網膜症に対する影響^{a)} • 病的近視患者に対するベルテポルフィン-光線力学療法と本剤の併用療法^{a)} • 脈絡膜新生血管の進行に対する長期的影響^{a)} • ROP 患者に対する長期的な安全性
有効性に関する検討事項		
• ROP 患者に対する長期的な有効性		

a) 既承認効能に関する検討事項

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加の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
• 市販直後調査 • 一般使用成績調査 • 製造販売後臨床試験（H2301E1 試験）^{a)}	• 市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認後に H2301E1 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

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

申請者は、ROP 患者を対象として、表 24 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 24 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	重要な特定されたリスク等の発現状況を含む全般的な本剤投与時の安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	ROP 患者
観察期間	6 カ月間
目標症例数	120 例（安全性解析対象症例数として 114 例）
主な調査項目	• 患者背景（性別、在胎週数、出生体重、ROP の重症度等） • 本剤の投与状況（投与眼、投与回数） • 併用療法（レーザー光凝固療法の実施の有無を含む） • 有害事象の発現状況 • ROP 活動性の有無

機構は、以上について了承するが、本調査及び製造販売後臨床試験により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 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、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

- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった

3. 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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
3. 病的近視における脈絡膜新生血管
4. 糖尿病黄斑浮腫
5. 未熟児網膜症

(下線部追加)

[用法・用量]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 カ月毎に連続 3 カ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけること。

網膜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、糖尿病黄斑浮腫
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5 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。

未熟児網膜症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回、0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 カ月以上の間隔をあけること。

（下線部追加）

[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。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
AP-ROP	Aggressive Posterior - Retinopathy of Prematurity	
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F	Apparent Total Clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DME	Diabetic Macular Edema	糖尿病黄斑浮腫
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
H2301 試験		CRFB002H2301 試験
H2301E1 試験		CRFB002H2301E1 試験
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA(J)	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Japanese version)	ICH 国際医薬用語集（日本語版）
nAMD	Neovascular Age-related Macular Degeneration	滲出型加齢黄斑変性症
PM	Pathologic Myopia	病的近視
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
ROP	Retinopathy of Prematurity	未熟児網膜症
RVO	Retinal Vein Occlusion	網膜静脈閉塞症
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{max}	Time to Maximum Concentration	最高血中濃度到達時間
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
初回申請資料		「ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL」、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に係る承認申請資料
本剤		ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL
本薬		ラニズマブ（遺伝子組換え）