

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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] 令和元年7月26日

[審 議 結 果]

令和2年2月28日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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2年2月12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] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 令和元年7月26日
- [剤形・含量] ①1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
②1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、（6）新用量医薬品¹⁾
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31薬）第439号、令和元年6月27日付け薬生薬審発0627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、本品目の血管新生緑内障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]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
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
血管新生緑内障

（下線部追加）

[用法及び用量]

1) 承認申請時の申請区分は医療用医薬品（4）新効能医薬品のみであったが、承認審査の過程で医療用医薬品（6）新用量医薬品にも該当すると判断された。

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が、1カ月以上あけること。

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

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

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。

血管新生緑内障

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2 mg（0.05 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 12 月 24 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] 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] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 令和元年 7 月 26 日
- [剤形・含量] ①1 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
②1 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

- [申請時の効能・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
血管新生緑内障

(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
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、血管新生緑内障

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

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。

(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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	17

[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

NVG は、網膜虚血を生じる後眼部疾患（増殖糖尿病網膜症、CRVO、眼虚血症候群等）を主な原因疾患とし、前眼部（虹彩及び隅角）に新生血管が形成され、房水の排出が阻害されることにより眼圧が上昇する続発緑内障であり、高眼圧の状態が持続することにより視神経障害が進行し、失明に至る場合もある（臨眼 2011; 65: 233-7 等）。NVG に対する治療としては、一般的に網膜虚血を是正する目的で PRP が実施されるものの、十分な眼圧下降が速やかに得られない場合があり（臨眼 2011; 65: 233-7 等）、局所性及び全身性の眼圧下降薬による治療も並行して実施されている。しかし、局所性及び全身性の眼圧下降薬による眼圧コントロールには限界があること等から、NVG の治療において眼圧下降薬は補助的な位置付けとされている（Terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition. European Glaucoma Society; 2014）。

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液である本剤は、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」、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」、及び 2015 年 6 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」¹⁾を効能・効果として承認されている。

NVG における前眼部の新生血管は、主に虚血状態の網膜から産生される VEGF 等により形成されるが（Ophthalmology 1998; 105: 232-7 等）、本薬を含めた VEGF 阻害薬は直接 VEGF に結合し、新生血管の形成を抑制すると考えられており、速やかな新生血管の退縮及びそれに伴う眼圧下降が期待されている。本剤の NVG に係る開発については、申請者により 2015 年 4 月から本邦で臨床試験が開始され、今般、NVG 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が行われた。2019 年 9 月現在、海外において、本剤が NVG に対して承認されている国又は地域はない。

なお、本剤は「血管新生緑内障」を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（31 薬）第 439 号、令和元年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 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

本申請は新効能に係るものであるが、NVG の発症には VEGF の関与が示唆されており（Ophthalmology 1998; 105: 232-7 等）、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。

1) CRVO と網膜静脈の分枝に生じる網膜静脈分枝閉塞症をあわせて、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を効能・効果として承認された。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、NVG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：17584 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結合免疫吸着測定法（定量下限：遊離型 15.6 ng/mL、結合型 31.5 ng/mL）により測定された。また、血清中抗アフリバルセプト抗体は、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。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：17584 試験）

NVG 患者（薬物動態評価例数 54 例）を対象に、本剤群では本剤 2 mg を治療対象眼に硝子体内投与、偽注射群では偽注射²⁾を治療対象眼に実施し、以降各来院時に再投与基準³⁾を満たした場合、本剤群では初回投与後 1 週目に偽注射、5 及び 9 週目に本剤 2 mg を投与、偽注射群では偽注射実施後 1、5 及び 9 週目に本剤 2 mg を投与することとされた。その結果、血漿中本薬遊離型及び結合型濃度は表 1 のとおりであり、既承認効能と明らかに異なる傾向は認められなかった。また、抗アフリバルセプト抗体は 54 例すべてで陰性であった。

2) 結膜表面に針のついていないシリンジを押し当てることとされた。

3) 「再投与基準」は、以下の基準をすべて満たす場合とされた。

- 治療対象眼の眼圧が 21 mmHg を超える場合
- 治療対象眼の虹彩新生血管の退縮が不十分の場合（NVI スコアのグレードが 0 以外の場合）
- 治療対象眼に本剤の投与が必要であると治験責任（分担）医師が判断した場合

表1 本剤2 mgを4週ごとに硝子体内投与したときの血漿中本薬遊離型及び結合型濃度^{a)}

測定対象	本剤初回投与からの経過時間	NVG ^{b)}		AMD ^{c)}	CRVO ^{d)}	BRVO ^{e)}	mCNV ^{f)}
		本剤群	偽注射群 ^{g)}				
遊離型	1週	7.92 ± 12.9 (8/27) 0-34.7	7.03 ± 11.1 (7/22) 0-32.5	7.59 ± 28.2 (92/336) 0-473	-	14.7 ± 14.8 (7/11) 0-49.4	-
	4週	-	0 (0/22) -	0.32 ± 4.0 (3/337) 0-67.4	-	-	0 (0/79) -
	12週 ^{h)}	-	0 (0/1) -	0.14 ± 1.8 (2/320) 0-27.8	0 (0/90) -	0 (0/11) -	0 (0/29) -
結合型	1週	91.0 ± 62.0 (24/27) 0-314	60.9 ± 42.5 (16/22) 0-128	92.8 ± 72.0 (314/335) 0-946	-	142 ± 38.9 (11/11) 80.3-194	-
	4週	-	71.2 ± 57.9 (16/22) 0-170	85.4 ± 62.2 (316/336) 0-717	-	-	104 ± 29.8 (89/89) 36.4-198
	12週 ^{h)}	-	117 (1/1) -	125 ± 58.3 (314/320) 0-406	102 ± 51.5 (87/90) 0-265	167 ± 51.5 (11/11) 66.7-260	159 ± 39.7 (31/31) 81.0-238

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）、最小値-最大値、-：データなし
定量下限未満の測定値は0として算出

a) 本剤初回投与から4及び12週目では、次回の本剤投与前の測定値

b) 17584試験、c) VIEW2試験、d) GALILEO試験、e) VIBRANT試験、f) MYRROR試験

g) 偽注射実施後1週目に本剤が投与された被験者

h) NVGにおける12週目のデータ評価では、再投与基準に従い4週ごとに本剤を投与した患者が解析対象とされた

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤をNVG患者に硝子体内投与したときの薬物動態について、AMD、CRVO、BRVO及びmCNVと比較して明らかに異なる傾向は認められておらず、本剤の薬物動態に関して新たな問題点は認められていないと判断した。

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2に示す国内第Ⅲ相試験2試験の成績が提出された。

表2 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	国内	17584試験	Ⅲ	NVG患者	54 ^{a)}	本剤群：本剤2 mgを硝子体内投与し、以降各来院時に再投与基準を満たした場合、1週目に偽注射を行い、5及び9週目に本剤2 mgを投与。 偽注射群：偽注射を実施し、以降各来院時に再投与基準を満たした場合、1、5及び9週目に本剤2 mgを投与。	有効性 安全性 薬物動態
	国内	19652試験	Ⅲ	NVG患者	16	本剤2 mgを単回硝子体内投与。	有効性 安全性

a) 無作為化症例

7.1 国内第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験①（CTD5.3.5.1.1：17584 試験＜2015年4月～2016年9月＞）

NVG 患者⁴⁾⁵⁾⁶⁾（目標症例数 54 例、各群 27 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ことを目的に、偽注射²⁾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、6.2.1 参照）。

用法・用量は、本剤群では、1 日目に本剤 2 mg を治療対象眼に硝子体内投与し、以降各来院時に再投与基準³⁾を満たした場合、本剤投与後 1 週目に偽注射を行い、5 及び 9 週目に本剤 2 mg を硝子体内投与することとされた。偽注射群では、1 日目のみ治療対象眼に偽注射を行い、各来院時に再投与基準³⁾を満たした場合、偽注射実施後 1、5 及び 9 週目に本剤 2 mg を硝子体内投与することとされた⁷⁾。

無作為化症例 54 例（偽注射群 27 例、本剤群 27 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び主要な有効性解析対象集団の FAS とされた。中止例は 12 例（5 例、7 例）であり、中止理由は、NVG 又はその原疾患の悪化（3 例、6 例）、治験実施計画書からの逸脱（1 例、0 例）、非遮蔽下での試験実施（1 例⁸⁾、0 例）、治験担当医師の判断（0 例、1 例）であった。

主要評価項目である 1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、本剤群の偽注射群に対する優越性は示されなかった。

表 3 1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	眼圧値		変化量	偽注射群との比較 ^{a)}	
		ベースライン	1 週目		群間差 [両側 95%CI] ^{b)}	両側 p 値 ^{c)}
偽注射群	27	36.7 ± 9.1	31.8 ± 10.3	-4.9 ± 10.8	-4.9 [-10.2, 0.3]	0.0644
本剤群	27	33.0 ± 9.9	24.5 ± 12.0	-8.5 ± 8.7		

平均値 ± 標準偏差（mmHg）

a) 投与群及び無作為化割付時の NVG の病期を固定効果とし、ベースラインの眼圧値を共変量とした ANCOVA

b) 本剤群－偽注射群

c) 有意水準両側 0.05

1 週目までの有害事象⁹⁾は、偽注射群の 22.2%（6/27 例）及び本剤群の 25.9%（7/27 例）（以下同順）に認められ、このうち注射手技と関連のある（合理的な関連性があると判断された場合、以下同様）有害事象は本剤群でのみ 18.5%（5/27 例）（注射部位疼痛及び結膜出血各 2 例、点状角膜炎 1 例）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象、並びに治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

4) 治療対象眼における眼圧のベースライン値が 25 mmHg 超の患者。なお、治療対象眼における眼圧のベースライン値については、治療対象眼の眼圧が 25 mmHg 超である患者に対し、導入治療として眼圧下降点眼薬による多剤併用療法を行い、導入治療開始 1 時間後に眼圧が下降しなかった場合はその測定値をベースライン値とし、眼圧が下降した場合は導入治療開始 2 時間後に再測定し、眼圧が 25 mmHg を超えている場合はその測定値をベースライン値とすることとされた。

5) 本剤投与 1 日目の前 24 時間以内に全身性の眼圧下降薬の投与を受けた患者は除外された。なお、PRP の実施に関する規定は設けられなかった。

6) NVG の原因疾患は、網膜中心静脈閉塞症（本剤群 40.7%、偽注射群 18.5%、以下同順）、増殖糖尿病網膜症（37.0%、48.1%）、眼虚血症候群（14.8%、18.5%）及びその他（7.4%、14.8%）であった。

7) 偽注射群において、偽注射実施後 13 週目までに本剤が投与された被験者は 85.2%（23/27 例）であり、本剤を 1、2 及び 3 回投与された被験者は、それぞれ 74.1%（20/27 例）、7.4%（2/27 例）及び 3.7%（1/27 例）であった。

8) 予測できない重篤な有害事象（心筋虚血）が発現したため、遮蔽が解除されたが、治験実施施設に対しては遮蔽が維持されたため、解析から除外されていない。

9) MedDRA/J ver. 19.0

13 週目の最終評価時までの有害事象は、74.1% (20/27 例) 及び 48.1% (13/27 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 11.1% (3/27 例) (心筋虚血、糖尿病網膜症及び摂食障害各 1 例) 及び 11.1% (3/27 例) (網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞及び膝癌各 1 例) に認められ、このうち偽注射群で認められた心筋虚血¹⁰⁾は治験薬と関連ありと判断されている。投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象は 7.4% (2/27 例) (心筋虚血及び網膜出血各 1 例) 及び 3.7% (1/27 例) (視力障害)、注射手技と関連のある有害事象は 14.8% (4/27 例) (注射部位疼痛、前房出血、頭痛及び眼圧上昇・結膜出血各 1 例) 及び 22.2% (6/27 例) (注射部位疼痛及び結膜出血各 2 例、角膜擦過傷及び点状角膜炎各 1 例) に認められた。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.2 国内第Ⅲ相試験② (CTD5.3.5.2.1 : 19652 試験<2018 年 10 月~2019 年 3 月>)

NVG 患者⁴⁾¹¹⁾¹²⁾ (目標症例数 16 例) 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、非遮蔽非対照試験が実施された。

用法・用量は、1 日目に本剤 2 mg を治療対象眼に単回硝子体内投与することとされた。

本剤を投与された 16 例全例が安全性解析対象集団及び主要な有効性解析対象集団である PPS とされた。中止例は 1 例であり、その理由は同意撤回であった。

ベースライン及び本剤投与 1 週目の眼圧値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 34.1±6.7 mmHg 及び 25.8±8.0 mmHg であり、主要評価項目である本剤投与 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量 [両側 95%CI] は -8.3±7.3 [-12.2, -4.4] mmHg であり、両側 95%CI の上限値は予め設定された閾値 (0 mmHg) を下回った。

有害事象⁹⁾は 37.5% (6/16 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 6.3% (肺炎 1 例) に認められたが、治験薬との関連はなし (他に可能性の高い原因がある、又は妥当性がないと判断された場合) と判断されている。治験薬と関連ありとされた有害事象は 1 例 (頭痛) に認められ、注射手技と関連ありとされた有害事象は 2 例 (眼痛及び眼痛・眼掻痒症各 1 例) に認められた。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 17584 試験成績を踏まえた 19652 試験のデザインについて

10) 再投与基準に従い、偽注射実施後 1 週目に本剤が投与され、本剤投与後 3 日目に心筋虚血が発現した。

11) 17584 試験の結果を受け、本剤投与 1 日目の前 3 日以内に全身性の眼圧下降薬の投与を受けた患者、及び本剤投与 1 日目の前 30 日以内に PRP を含む外科的治療を受けた患者は対象から除外された。また、NVG により隅角が完全に閉塞している患者は除外された。

12) NVG の原因疾患は、増殖糖尿病網膜症 (62.5%)、網膜中心静脈閉塞症 (18.8%)、眼虚血症候群 (6.3%) 及びその他 (12.5%) であった。

申請者は、17584 試験成績を踏まえた 19652 試験のデザインの適切性について以下のように説明している。

17584 試験では、主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量において、本剤群の偽注射群に対する優越性は検証されなかった。この理由としては、本剤群では事前の想定（-10 mmHg）に近い眼圧下降（-8.5 mmHg）が認められた一方、偽注射群で事前の想定（0 mmHg）を超える眼圧下降（-4.9 mmHg）が認められた結果、期待した群間差が得られなかったことが影響していると推察された。偽注射群での想定を超える眼圧下降の原因として、NVG の疾患特性から無治療で眼圧が下降するとは考えにくく、前治療又は併用療法による影響の可能性が考えられたため、全身性の眼圧下降薬の併用有無別及び PRP の実施有無別の部分集団解析を事後的に実施した。その結果は表 4 のとおりであり、全身性の眼圧下降薬を併用しなかった集団での眼圧変化量は本剤群で偽注射群を大きく上回っていた一方、全身性の眼圧下降薬を併用した集団では群間に大きな違いは認められず、また、前治療として PRP が実施された集団では本剤群で偽注射群を大きく上回っていたこと等から、全身性の眼圧下降薬の影響が示唆された。さらに全身性の眼圧下降薬を併用した被験者は、ベースラインの眼圧が著しく高い（40 mmHg 以上）被験者で特に多く、ベースラインの眼圧が著しく高い被験者の割合は偽注射群 37.0%（10/27 例）、本剤群 22.2%（6/27 例）であり、偽注射群でやや高い傾向にあった。以上のこと等から、偽注射群においてベースラインの眼圧が著しく高い被験者の割合がやや高く、それらの被験者に対して全身性の眼圧下降薬が併用されたことが、偽注射群で事前の想定を上回る眼圧下降が認められた主な原因と考える。

表 4 前治療又は併用療法の有無別の 1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化量（17584 試験、FAS、LOCF）

	評価時点	偽注射群		本剤群		
		評価例数	眼圧値	評価例数	眼圧値	
全身性の眼圧 下降薬の併用	無	ベースライン	11	30.2 ± 4.2	16	29.3 ± 4.8
		1 週目	11	29.8 ± 8.9	16	20.5 ± 9.8
		変化量	11	-0.4 ± 7.7	16	-8.8 ± 8.4
	有	ベースライン	16	41.2 ± 8.9	11	38.5 ± 12.7
		1 週目	16	33.2 ± 11.2	11	30.4 ± 12.8
		変化量	16	-8.0 ± 11.6	11	-8.2 ± 9.5
前治療として の PRP の実施	無	ベースライン	18	37.9 ± 9.8	22	34.4 ± 10.5
		1 週目	18	29.0 ± 7.9	22	24.9 ± 12.1
		変化量	18	-8.9 ± 8.9	22	-9.5 ± 7.5
	有	ベースライン	9	34.3 ± 7.7	5	27.0 ± 1.7
		1 週目	9	37.4 ± 12.5	5	22.8 ± 12.4
		変化量	9	3.1 ± 9.9	5	-4.2 ± 12.8

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

以上を踏まえ、17584 試験の有効性評価を補完することを目的とした 19652 試験では、全身性の眼圧下降薬の影響を排除するために、本剤投与 1 日目の前 3 日以内から本剤投与 1 週目の眼圧評価までは全身性の眼圧下降薬の投与を禁止することとした。併せて、有効性評価に影響を及ぼし得る PRP についても同様に、本剤投与 1 日目の前 30 日以内から本剤投与 1 週目の眼圧評価まで PRP を含む外科的治療の実施を禁止することとした。なお、上述のとおり前治療及び併用療法を制限するため、19652 試験を 17584 試験と同様に偽注射を対照とした比較試験とする場合、偽注射群で眼圧上昇に伴う不可逆的な視機能障害が進行するリスクが否定できず、倫理的に問題があると判断し、非遮蔽非対照試験とすることとした。主要評価項目としては、17584 試験と同様に

1 週目における眼圧のベースラインからの変化量とし、また 17584 試験において全身性の眼圧下降薬を使用しなかった集団では偽注射群で眼圧下降が認められなかったこと（表 4）、及び疾患特性上、無治療では眼圧は下降しないと想定されたことから、当該主要評価項目の結果の両側 95%CI の上限が閾値（0 mmHg）を下回ったときに有効性が示されたと判定することとした。

7.R.1.2 17584 試験及び 19652 試験における有効性について

申請者は、17584 試験及び 19652 試験成績を踏まえ、本剤の有効性について以下のように説明している。

17584 試験では、主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量について、本剤群の偽注射群に対する優越性は検証されなかったものの、本剤群における眼圧変化量は偽注射群における眼圧変化量と比べて大きかった（表 3）。また上述のとおり有効性評価に影響する可能性のある前治療及び併用療法を制限して実施した 19652 試験において、主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量について両側 95%CI の上限値が事前に規定した閾値を下回ったこと（7.1.2 参照）から、当該試験成績により、17584 試験の主要評価項目の結果が補完され、本剤投与による眼圧下降作用が示されたと考える。

また、両試験で副次又は探索的評価項目とされた 1 週目の NVI グレード¹³⁾がベースラインと比較して改善した被験者の割合及び NVA グレード¹⁴⁾がベースラインと比較して改善した被験者の割合は表 5 のとおりであり、17584 試験では、いずれの評価項目においても偽注射群と比較して本剤群で改善傾向が認められ、19652 試験でも 17584 試験の本剤群と同様の結果が認められた。なお、17584 試験における NVI 及び NVA グレードの変化については、全身性の眼圧下降薬の使用の有無にかかわらず、本剤群では偽注射群に比べて改善した被験者の割合が高かった。以上のことから、本剤は NVG における眼圧上昇の主因である前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管を退縮させることが示されたと考える。

表 5 1 週目の治験薬投与前における NVI グレード及び NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（17584 試験（FAS）及び 19652 試験（PPS）、LOCF）

NVI グレード ^{a)}				NVA グレード ^{a)}			
17584 試験			19652 試験	17584 試験			19652 試験
偽注射群	本剤群	群間差 [両側 95%CI] ^{b)c)}	本剤群	偽注射群	本剤群	群間差 [両側 95%CI] ^{b)c)}	本剤群
3/26 (11.5)	19/27 (70.4)	59.1 [37.0, 81.2]	13/16 (81.3)	3/26 (11.5)	16/27 (59.3)	48.3 [26.4, 70.1]	8/16 (50.0)

該当例数/評価例数（割合（%））

a) 1 週目の治験薬投与前における各グレードがベースラインと比較して 1 以上改善した被験者の割合

b) 無作為化割付時の NVG の病期で調整した Mantel-Haenszel 型の重みを用いた推定、c) 本剤群－偽注射群

以上から、17584 試験及び 19652 試験の結果は、一貫して本剤の NVG 患者に対する有効性を示唆するものであり、NVG 患者に対して本剤を投与することにより、前眼部の新生血管の退縮による速やかな眼圧下降が期待できると考える。

13) 虹彩における新生血管の発現の程度が 5 段階（0「虹彩新生血管なし」から 4「瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が 3 象限超」）でスコア化された。

14) 隅角における新生血管の発現の程度が 5 段階（0「隅角新生血管なし」から 4「線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 3 象限超」）でスコア化された。

機構は、上記 7.R.1.1 項及び 7.R.1.2 項における申請者の説明を踏まえ、有効性について以下のように考える。

17584 試験において全身性の眼圧下降薬の使用が有効性評価に影響を及ぼした可能性があるとの申請者の考察には一定の合理性が認められる。また、17584 試験成績を踏まえ 19652 試験を非遮蔽非対照試験としたことについては、本来は適切な対照を設定した比較試験としてあらためて実施することが望ましかった。しかしながら、19652 試験の目的が 17584 試験成績を補完するものであること、疾患特性上、無治療で眼圧が下降することは想定されず、主要評価項目の結果の両側 95%CI の上限の閾値を 0 mmHg とするとの申請者の説明に一定の理解はできること、前治療及び併用療法を制限するデザイン上、倫理的な問題があったこと等を踏まえると、許容可能と判断する。

その上で、前治療及び併用療法を制限した 19652 試験の主要評価項目において、17584 試験の部分集団解析の結果が再現されるとともに、事前に規定された閾値を下回ったことから、本剤が NVG に対して眼圧下降作用を示すことが示唆されている。また、17584 試験及び 19652 試験の副次又は探索的評価項目において、本剤の薬理作用から期待される前眼部の新生血管の退縮作用も示唆されており、当該結果は本剤の眼圧下降作用を支持するものである。

以上より 17584 試験及び 19652 試験成績を総合的に解釈すると、本剤の NVG に対する有効性は期待できると判断するが、以上の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.2 安全性について

機構は、NVG と既承認効能（AMD、DME、CRVO、BRVO、mCNV）における本剤の安全性プロファイルの差異について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。

NVG を対象とした臨床試験（17584 試験及び 19652 試験）並びに既承認効能（AMD、DME、CRVO、BRVO、mCNV）を対象とした臨床試験における眼（治療対象眼）及び眼以外の有害事象の発現状況はそれぞれ表 6 及び表 7 のとおりであり、NVG を対象とした臨床試験は既承認効能を対象とした臨床試験と比較して観察期間が短期間であり、被験者数も限られているものの、NVG を対象とした臨床試験と既承認効能を対象とした臨床試験との間で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。また、17584 試験及び 19652 試験で発現した重篤な有害事象 7 例（心筋虚血、糖尿病網膜症、摂食障害、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、膝癌、肺炎各 1 例）のうち、治験薬と関連ありとされた事象は心筋虚血のみであった。さらに、既承認効能において本剤を硝子体内投与する場合、一過性の眼圧上昇が生じることが知られているが、眼圧が高値を示す NVG 患者において、臨床試験の観察期間を通して臨床的に問題となるような眼圧上昇は認められなかった。以上から、NVG と既承認効能との間で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められないと考えた。

表 6 臨床試験における眼の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	NVG		AMD ^{a)}	DME ^{b)}	CRVO ^{c)}	BRVO ^{d)}	mCNV ^{e)}	
	17584 試験	19562 試験						
例数	54 ^{d)}	16	1824	650	218	91	91	
すべての有害事象	26 (48.1)	4 (25.0)	1425 (78.1)	354 (54.5)	182 (83.5)	45 (49.5)	29 (31.9)	
死亡以外の重篤な有害事象	3 (5.6)	0	65 (3.6)	10 (1.5)	21 (9.6)	1 (1.1)	1 (1.1)	
重症度別の有害事象	軽度	19 (35.2)	3 (18.8)	832 (45.6)	257 (39.5)	82 (37.6)	37 (40.7)	27 (29.7)
	中等度	4 (7.4)	1 (6.3)	510 (28.0)	85 (13.1)	79 (36.2)	7 (7.7)	1 (1.1)
	高度	3 (5.6)	0	83 (4.6)	12 (1.8)	21 (9.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
投与中止に至った有害事象	0	- ^{g)}	23 (1.3)	2 (0.3)	7 (3.2)	2 (2.2)	0	
NVG 患者を対象としたいずれかの試験で 2 例以上に認められた事象								
点状角膜炎	5 (9.3)	0	38 (2.1)	19 (2.9)	7 (3.2)	1 (1.1)	6 (6.6)	
眼痛	3 (5.6)	4 (25.0)	188 (10.3)	52 (8.0)	36 (16.5)	5 (5.5)	7 (7.7)	
結膜出血	3 (5.6)	0	487 (26.7)	168 (25.8)	40 (18.3)	22 (24.2)	10 (11.0)	
注射部位疼痛	3 (5.6)	0	63 (3.5)	11 (1.7)	9 (4.1)	1 (1.1)	0	
処置による疼痛	3 (5.6)	0	8 (0.4)	2 (0.3)	0	0	0	
角膜びらん	2 (3.7)	1 (6.3)	17 (0.9)	8 (1.2)	3 (1.4)	0	2 (2.2)	
前房出血	2 (3.7)	0	1 (<0.1)	0	0	0	0	
網膜動脈閉塞	2 (3.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	0	

MedDRA/J ver. 21.0、発現例数（発現割合（%））

- a) VIEW1 試験及び VIEW2 試験、b) VISTA-DME 試験、VIVID-DME 及び VIVID-Japan 試験
c) COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験、d) VIBRANT 試験、e) MYRROR 試験、f) 偽注射群を含む
g) 単回投与試験であるため非該当

表 7 臨床試験における眼以外の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	NVG		AMD ^{a)}	DME ^{b)}	CRVO ^{c)}	BRVO ^{d)}	mCNV ^{e)}	
	17584 試験	19562 試験						
例数	54 ^{d)}	16	1824	650	218	91	91	
すべての有害事象	19 (35.2)	3 (18.8)	1542 (84.5)	485 (74.6)	159 (72.9)	61 (67.0)	53 (58.2)	
死亡	0	0	46 (2.5)	7 (1.1)	0	0	0	
死亡以外の重篤な有害事象	3 (5.6)	1 (6.3)	413 (22.6)	134 (20.6)	36 (16.5)	13 (14.3)	4 (4.4)	
重症度別の有害事象	軽度	13 (24.1)	2 (12.5)	625 (34.3)	208 (32.0)	76 (34.9)	32 (35.2)	46 (50.5)
	中等度	6 (11.1)	1 (6.3)	634 (34.8)	189 (29.1)	64 (29.4)	23 (25.3)	6 (6.6)
	高度	0	0	281 (15.4)	87 (13.4)	19 (8.7)	6 (6.6)	1 (1.1)
投与中止に至った有害事象	0	- ^{g)}	73 (4.0)	9 (1.4)	3 (1.4)	1 (1.1)	3 (3.3)	
NVG 患者を対象としたいずれかの試験で 2 例以上に認められた事象								
頭痛	3 (5.6)	1 (6.3)	95 (5.2)	27 (4.2)	17 (7.8)	0	6 (6.6)	
便秘	3 (5.6)	0	47 (2.6)	16 (2.5)	3 (1.4)	2 (2.2)	0	
下痢	2 (3.7)	0	77 (4.2)	24 (3.7)	6 (2.8)	0	2 (2.2)	

MedDRA/J ver. 21.0、発現例数（発現割合（%））

- a) VIEW1 試験及び VIEW2 試験、b) VISTA-DME 試験、VIVID-DME 及び VIVID-Japan 試験
c) COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験、d) VIBRANT 試験、e) MYRROR 試験、f) 偽注射群を含む
g) 単回投与試験であるため非該当

機構は、既承認効能を対象とした臨床試験と比較して短い投与期間及び限られた被験者数で検討がなされた NVG を対象とした臨床試験において、17584 試験の偽注射群で本剤投与後に治験薬と関連ありと判断された動脈血栓塞栓事象（心筋虚血 1 例¹⁰⁾）が発現していることから、NVG における本剤の動脈血栓塞栓事象のリスクについて、既承認効能との患者背景の差異も含めて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。

既承認効能又は NVG に対して本剤を投与した際の、動脈硬化の程度及び虚血性疾患を発現するリスクを比較した公表文献等はない。一方、NVG の主な原疾患は、増殖糖尿病網膜症、CRVO、眼虚血症候群等の網膜虚血を来す疾患であり（Ophthalmology 1984; 91: 315-20）、これらの原疾患により網膜虚血が進行することで NVG が発症するため、NVG では本剤の既承認効能と比較して網膜虚血の程度は重度である。また、増殖糖尿病網膜症を原疾患とする NVG では、重度の高血糖や高血圧、腎機能障害を合併していることがあり（あたらしい眼科 2018; 35: 1043-9）、眼虚血症

候群では脳梗塞や心筋梗塞の危険因子である重症の頸動脈閉塞の合併が多いとされている（専門医のための眼科診療クオリファイ 8. 中山書店; 2011. p117-22）。したがって、NVG における全身性の虚血性疾患の発現リスクは、本剤の既承認効能よりも高くなる可能性があると考えられる。しかしながら、17584 試験及び 19652 試験において、治験薬と関連ありと評価された動脈血栓塞栓事象は 17584 試験の偽注射群の 1 例で発現した心筋虚血のみであり、現時点では、NVG における本剤の動脈血栓塞栓事象の発現リスクについて、既承認効能と比較して明らかな違いは見いだされていないと考える。

機構は、以下のように考える。

17584 試験及び 19652 試験成績を踏まえると、NVG 患者における眼及び眼以外の安全性について、既承認効能を明らかに上回るリスクは認められておらず、NVG 患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、申請者も説明しているように、本剤の既承認効能と比較して NVG で動脈血栓塞栓事象の発現リスクが高まる可能性は否定できないことから、動脈血栓塞栓事象の発現状況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。

以上の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 臨床的位置付けについて

機構は、NVG に対する標準的な治療方法を踏まえて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。

申請者は、以下のように説明した。

NVG は続発緑内障の一病型であり、一般的に、眼圧上昇に加えて無散瞳下での細隙灯顕微鏡検査、隅角鏡検査等で前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管の存在を確認することによって診断が行われ（専門医のための眼科診療クオリファイ 3. 中山書店; 2011. p184-90）、緑内障診療ガイドラインでは病態の進行度に基づき開放隅角期と閉塞隅角期の病期に分けられている。なお、前眼部の新生血管が確認されるが眼圧上昇が認められない、NVG に至る前の段階は前緑内障期と称される（あたらしい眼科 2018; 35: 1043-9）。

NVG の原疾患の多くは虚血性網膜症であるため、網膜の虚血状態を是正させることで原因治療が期待できる PRP が前緑内障期を含めた全病期を通じた標準治療とされている（あたらしい眼科 2018; 35: 1043-9）。しかしながら、PRP による前眼部の新生血管の退縮効果には即効性がないため、開放隅角期及び閉塞隅角期においては十分な眼圧下降が速やかに得られず（臨眼 2011; 65: 233-7 等）、病態が進行する可能性がある。そのため、PRP に加え眼圧下降点眼薬による治療も並行して実施されているが、既存の眼圧下降点眼薬の作用機序は前眼部の新生血管を退縮させるものではなく、その眼圧コントロールには限界があるため、NVG の治療においては補助的な位置付けとされている（Terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition. European Glaucoma Society; 2014）。また、全身性の眼圧下降薬は眼圧下降効果が得られやすいものの、NVG の主な原疾患である増殖糖尿病網膜症の基礎疾患である糖尿病や重篤な腎障害の患者等に対しては慎重な投与が必要とされており、全身性の副作用も報告されていること等から、一時的な使用に限定されてい

る。以上のような PRP 及び薬物治療で眼圧がコントロールできない場合は、侵襲性の高い緑内障手術が行われている。

本剤は、17584 試験及び 19652 試験において、投与 1 週後の眼圧下降効果が示唆され、また NVG における眼圧上昇の主因である前眼部の新生血管を退縮させることが併せて示唆されたことから、標準治療であるが効果発現に時間を要する PRP に本剤を併用することにより、PRP の効果が十分に発揮されるまでの間、病態の進行を抑えつつ眼圧をコントロールすることが可能になることが期待される。以上より、本剤は PRP 治療への橋渡しとしての第一選択薬と位置付けられる。

機構は、以上の申請者の説明並びに「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、本剤は NVG に対する原因治療にはなり得ないものの、眼圧下降を目的とした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.4 効能・効果について」の項にて引き続き議論する。

以上の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 効能・効果について

申請者は、17584 試験及び 19652 試験成績を踏まえた本剤の臨床的位置付け (7.R.3 参照) から、本剤の申請効能・効果を「血管新生緑内障」と設定した旨を説明している。

7.R.4.1 前緑内障期について

機構は、前眼部の新生血管が確認されるが眼圧上昇が認められない前緑内障期は NVG の疾患概念に含まれるのか、また、前緑内障期の患者に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、以下のように説明した。

治療の観点から病態を説明する上で、前緑内障期を NVG の病期に含めている成書もあるが (眼科 2008; 50: 1729-37、眼科ケア 2009; 11: 1167-70)、緑内障診療ガイドラインにおいて、NVG を含む続発緑内障については「他の眼疾患、全身疾患、あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる病態である」と定義されており、一律に眼圧上昇を有するものとされていることから、眼圧上昇が認められない前緑内障期は NVG の疾患概念には含まれないと考える。前緑内障期に対しては、眼圧下降を目的とした眼圧下降薬による治療が行われることはなく、通常、原疾患の虚血性網膜症に対して PRP を行い、新生血管の原因である眼内虚血を解消し、眼圧上昇をきたす NVG に進行することを抑える治療がなされる。一方、医療現場におけるコンセンサスは得られていないものの、PRP に加えて速やかな新生血管退縮を目的とした VEGF 阻害薬の併用が有用であるとされている (月刊糖尿病 2015; 7: 86-93、眼科 2010; 52: 1853-60、Ophthalmology 2008; 115: 1571-80)。しかしながら、17584 試験及び 19652 試験では、NVG における緊急性を伴う眼圧上昇に対する本剤の速やかな眼圧下降効果を評価することを目的としたため、前緑内障期の患者を対象としておらず、前緑内障期の患者に対する本剤の有効性及び安全性が十分に確認できていないことから、現時点において当該患者に対する本剤の投与は推奨されない。以上から、本剤の添付文書においては、前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することとした。

7.R.4.2 閉塞隅角期について

機構は、閉塞隅角期の NVG に対する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、以下のように説明した。

17584 試験¹⁵⁾における NVG の病期別の眼圧変化量、並びに NVI 及び NVA グレードの変化は表 8 のとおりであり、閉塞隅角期¹⁶⁾の集団では、開放隅角期の集団と同様に本剤群で眼圧下降が認められたが、偽注射群でも同様に眼圧下降が認められたため、明らかな群間差は認められなかった。この理由としては、偽注射群の 4 例中 3 例で全身性の眼圧下降薬が使用されていたことが考えられる。一方、1 週目の NVI グレード及び NVA グレードの変化においては、被験者数は限られるものの、本剤群では偽注射群と比較して改善する傾向が認められた。閉塞隅角期の本剤群においても半数の被験者で全身性の眼圧下降薬が使用されていたため、当該薬剤の眼圧への影響は否定できないものの、NVI 及び NVA グレードの改善が認められていることから、本剤群では新生血管退縮作用による眼圧下降が認められたと推察される。

表 8 NVG の病期別の眼圧変化量並びに NVI 及び NVA グレードの変化 (17584 試験、FAS、LOCF)

NVG の病期 ^{a)}	投与群	1 週目の眼圧			1 週目の NVI グレード変化		1 週目の NVA グレード変化	
		例数	眼圧変化量 ^{b)}	群間差 [両側 95%CI] ^{c,d)}	改善割合 ^{e)}	群間差 [両側 95%CI] ^{d,f)}	改善割合 ^{e)}	群間差 [両側 95%CI] ^{d,f)}
開放隅角期 (割付時)	偽注射群	23	-4.2 ± 11.2	-6.1 [-11.9, -0.2]	9.1 (2/22)	61.7 [35.9, 81.3]	13.6 (3/22)	40.5 [12.8, 64.7]
	本剤群	24	-8.4 ± 8.5		70.8 (17/24)		54.2 (13/24)	
閉塞隅角期 (割付時)	偽注射群	4	-8.8 ± 7.4	3.8 [-15.5, 23.0]	25.0 (1/4)	41.7 [-40.2, 91.6]	0 (0/4)	100.0 [16.9, 100.0]
	本剤群	3	-9.3 ± 12.3		66.7 (2/3)		100.0 (3/3)	
開放隅角期	偽注射群	23	-4.2 ± 11.2	-5.6 [-11.5, 0.3]	9.1 (2/22)	60.5 [34.1, 80.8]	13.6 (3/22)	38.5 [11.2, 63.7]
	本剤群	23	-8.0 ± 8.4		69.6 (16/23)		52.2 (12/23)	
閉塞隅角期	偽注射群	4	-8.8 ± 7.4	-0.4 [-17.9, 17.0]	25.0 (1/4)	50.0 [-30.2, 93.6]	0 (0/4)	100.0 [26.1, 100.0]
	本剤群	4	-11.8 ± 11.2		75.0 (3/4)		100.0 (4/4)	

a) 本剤群の閉塞隅角期の 1 例が誤って開放隅角期として割り付けられたため、当該割付時の情報に基づいた部分集団解析結果を開放隅角期 (割付時) / 閉塞隅角期 (割付時) に示すとともに、正しい病期の情報に基づいた部分集団解析結果を開放隅角期 / 閉塞隅角期に示した。

b) 1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) (mmHg)

c) 投与群を固定効果とし、ベースラインの眼圧値を共変量とした ANCOVA、d) 本剤群 - 偽注射群

e) 1 週目の治験薬投与前における各グレードがベースラインと比較して 1 以上改善した被験者の割合 (該当被験者数/評価例数)

f) 正確法による算出

以上に加え、類薬であるベバシズマブ (遺伝子組換え) を用いた臨床研究において、極めて少数 (2 例) であるが、閉塞隅角期の患者での眼圧下降効果が認められていること (眼科 2010; 52: 1853-60) も考慮すると、閉塞隅角期に対しても本剤の眼圧下降効果は期待できると考える。

その上で、NVG は失明に至るおそれのある難治性の疾患であり、特に閉塞隅角期においては、従来の治療法では治療効果が得られにくく、新たな治療法に対する高いニーズがある。また、NVG の治療方針として、閉塞隅角期に対して VEGF 阻害薬の使用が推奨されていること (月刊糖尿病 2015; 7: 86-93、専門医のための眼科診療クオリファイ 3. 中山書店; 2011. p184-90) から、閉塞隅角期の NVG に対して本剤の投与は推奨されると考える。ただし、広範囲に隅角が癒着し不可逆的な閉塞をきたしている場合は、VEGF 阻害薬の眼圧下降効果は期待できず、通常は緑内障手術が施行される。しかしながら、隅角の閉塞範囲が不明瞭である場合もあり、閉塞の程度にも幅があるため、VEGF 阻害薬による効果が期待できないことを投与前に判断することは困難である。し

15) 19652 試験では閉塞隅角期の NVG 患者は登録されなかった。

16) 周辺虹彩前癒着があり隅角が 270° を超えて閉塞しており、NVA グレードが 4 に該当する患者と定義された。

たがって、隅角が完全に閉塞している場合等、VEGF 阻害薬の効果が期待できない患者を医師が適宜判断することが重要と考え、本剤の添付文書においては、定期的に眼圧等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断する旨を注意喚起することとした。

機構は、上記 7.R.4.1 項及び 7.R.4.2 項における申請者の説明を踏まえ、本剤の効能・効果について以下のように考える。

前緑内障期について、今般提出された 17584 試験及び 19652 試験の対象患者を踏まえると、前緑内障期の患者に対する本剤の投与は推奨されない。また、当該患者は NVG の疾患概念に含まれないとの申請者の説明については、一定の理解はできるものの、成書によっては NVG の病期に前緑内障期を含めている場合もあるため、医療現場におけるコンセンサスが得られているとは必ずしも言い切れない。したがって、前緑内障期の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書において注意喚起するとともに、医療従事者向けの資材等においても本剤の適切な投与対象について情報提供することが適切である。

また、閉塞隅角期に対する本剤の有効性については、今般提出された 17584 試験からは限られた情報しか得られていないものの、本剤の薬理作用から期待される前眼部の新生血管の退縮作用が示唆されていることに加え、疾患の重篤性及び希少性や、治療選択肢が限られていること等を考慮すると、閉塞隅角期の患者を本剤の投与対象として含めることは許容可能である。ただし、隅角の閉塞範囲や閉塞の程度によっては眼圧下降効果が得られない場合があることを踏まえ、定期的に眼圧や前眼部の新生血管の状態等を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないことを注意喚起する必要がある。

以上から、上述の注意喚起を適切に行うことを前提とすれば、本剤の効能・効果を「血管新生緑内障」とすることに大きな問題はないと判断する。

以上の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.5 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

17584 試験では、以下の点を踏まえ、本剤 2 mg を単回硝子体内投与した後に、眼圧及び NVI グレード等の患者の症状に応じて 4 週ごとに再投与できる用法・用量（本剤投与は計 3 回まで）を設定し、観察期間は 3 カ月とした。また、19652 試験では、本剤投与後 1 週目の眼圧下降効果を再確認することが目的であったため、本剤の投与量は 17584 試験と同様とし、投与回数は 1 回のみと設定し、観察期間は本剤投与 5 週目までとした。

- 類薬である VEGF 阻害薬の臨床研究において、滲出型 AMD 等に対する用量と同じ用量を NVG 患者に硝子体内投与することで、前眼部の新生血管の退縮、眼圧下降等の有効性を示すことが報告されていることから（Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013; 251: 2403-13 等）、本剤においても滲出型 AMD 等と同じ用量（2 mg）で NVG に対する有効性が得られると考えた。
- 類薬である VEGF 阻害薬の臨床研究において、NVG 患者に対し VEGF 阻害薬を単回硝子体内投与することにより速やかな眼圧下降が得られることが報告されるとともに、一部の臨床研究では複数回投与されていた（Arch Ophthalmol 2011; 129: 145-50、Ophthalmology 2008; 115: 1571-80

等)。一方、NVG に対する VEGF 阻害薬の治療目的は、眼圧を短期的に下降させることであることに加え、計 3 回の投与を行っても前眼部の新生血管の退縮による眼圧下降が得られない場合は、それ以上本剤を投与しても効果が期待できないと考えた。

上記の用法・用量を設定して実施した 17584 試験及び 19562 試験において、本剤 2 mg 投与による速やかな眼圧下降効果を示すことが示唆されるとともに、前眼部の新生血管の退縮効果が確認され、両試験における安全性プロファイルは本剤の既承認効能と比べ明らかな差異は認められず、新たな安全性上のリスクは認められなかった。また、17584 試験において、偽注射群及び本剤群の 75.9% (41/54 例) では本剤の初回投与による眼圧下降効果が、本剤の再投与なしに維持され、14.8% (8/54 例) で再投与が 1 回 (計 2 回投与)、1.9% (1/54 例) で再投与が 2 回 (計 3 回投与) 実施された。本剤の再投与を 1 回受けた 8 例のうち、再投与後の次の評価までに眼圧に影響する手術を実施した 3 例を除く 5 例において、眼圧の再投与前後の変化量 (平均値±標準偏差) は -6.6 ± 9.0 mmHg であり、再投与により追加の眼圧下降が認められた。また、本剤の再投与を 1 回受けた 8 例において、再投与前後で NVI 及び NVA グレードがベースラインから 1 以上改善した被験者の割合は、それぞれ 75.0% (6/8 例) 及び 37.5% (3/8 例) であり、再投与により追加の改善が認められた。なお、本剤を再投与した 9 例のうち 4 例で 2 回目投与以降に有害事象が認められたが、治験薬又は注射手技と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

以上から、NVG における本剤の用法・用量を、「アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。」と設定することは妥当と考える。なお、17584 試験及び 19652 試験成績、本剤の臨床的位置付け等を踏まえ、本剤の添付文書において以下の対応を行うこととした。

- 緑内障治療の原則は、原因治療を実施することであり、NVG では原因治療である PRP が標準治療として実施されているが、本剤の NVG に対する治療目的は、前眼部の新生血管による眼圧上昇に対する治療であるため、標準治療との併用を考慮する旨を注意喚起する。
- 再投与の必要性を判断する基準として、17584 試験における再投与基準を踏まえ、疾患の活動性を示唆する所見 (前眼部新生血管による眼圧上昇等) が認められた場合に再投与することが望ましい旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤の NVG 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ものの、NVG は希少疾病であること、17584 試験及び 19562 試験において本剤 2 mg の有効性及び安全性が確認されたこと (7.R.1 及び 7.R.2 参照) 等を踏まえると、本剤の NVG に対する臨床推奨用量を 2 mg とすることは許容可能である。また、本剤による治療目的は、前眼部の新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意し、長期的な眼圧管理にあたっては原因治療である PRP との併用を考慮することを注意喚起する必要がある。さらに、被験者数は限定的であるものの、本剤再投与後に眼圧下降及び前眼部の新生血管の退縮作用が得られることが示唆されていること等から、本剤初回投与後に眼圧や前眼部の新生血管の状態等を定期的に評価した上で、疾患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。ただし、再投与を行っても有効性が認められない場合に

は漫然と投与しないことを注意喚起する必要がある。

以上の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.6 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、以下のように説明している。

17584 試験及び 19652 試験成績から、NVG と既承認効能との間で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていない (7.R.2 参照)。しかしながら、NVG は希少疾病であり臨床試験における検討例数は限られていること、NVG の原疾患は複数あり原疾患毎の検討例数はさらに限られていること等から、医薬品リスク管理計画書で規定している重要な特定されたリスク (眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障) 及び重要な潜在的リスク (動脈血栓塞栓事象) に挙げられた事象を含め、使用実態下における安全性情報を幅広く収集することには意義がある。以上より、本剤が投与された NVG 患者を対象に、使用実態下における本剤投与後の安全性を確認することを目的とした製造販売後調査 (目標症例数 480 例) を実施する。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえると、申請者が実施を予定している製造販売後調査において動脈血栓塞栓事象の発現リスク等について更なる検討を行うことは適切であると考えるが、製造販売後調査の内容を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容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 NVG 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、NVG 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。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2年2月10日

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] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 令和元年7月26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「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する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

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、17584試験の主要評価項目において本剤群の偽注射群に対する優越性は検証されなかったものの、当該試験成績を踏まえて実施された19652試験において本剤の有効性を示唆する試験成績が得られたこと、また17584試験及び19652試験の副次評価項目等の結果も主要評価項目の結果を支持するものであったことを考慮し、17584試験及び19652試験成績を総合的に解釈した結果、本剤のNVGに対する有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。その上で機構は、NVGに対する本剤の使用方法は、本剤の既承認効能のように長期間に亘り定期的な投与を継続するものではないことを踏まえ、本剤のNVGに係る用法・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]

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2 mg（0.05 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。

1.3 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.6 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9に示す安全性検討事項を設定すること、及び表10に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表9 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^{a)}

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"> 眼内炎症反応 眼圧上昇 網膜裂孔及び網膜剥離 外傷性白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 動脈血栓塞栓事象 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) NVG の効能・効果に係る検討事項

表10 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^{a)}

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"> 一般使用成績調査 	該当なし

a) NVG の効能・効果に係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

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、NVG 患者を対象として、表11に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表11 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	NVG 患者を対象として、使用実態下における安全性等に関する情報を収集・評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	NVG 患者
観察期間	6 カ月間
目標症例数	480 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（原疾患、眼科所見、既往歴・合併症、前治療等） 本剤の投与状況（投与眼、投与回数、再投与判断理由等） 併用薬、併用療法（PRP の実施の有無を含む） 有害事象の発現状況 眼圧、視力、視野、前眼部新生血管の状態等

機構は、以上について了承するが、本調査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 (CTD5.3.5.1.1、CTD5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
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
血管新生緑内障

(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
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。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管
アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。

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 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。

血管新生緑内障

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2 mg（0.05 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
AMD	Age-related Macular Degeneration	加齢黄斑変性
ANCOVA	Analysis of Co-variance	共分散分析
BRVO	Branch Retinal Vein Occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CI	Confidence Interval	信頼区間
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion	網膜中心静脈閉塞症
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LOCF	Last Observation Carried Forward	
mCNV	myopic Choroidal Neovascularization	病的近視における脈絡膜新生血管
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Japanese version)	ICH 国際医薬用語集日本語版
NVA	Neovascularization of the Angle	隅角新生血管
NVG	Neovascular Glaucoma	血管新生緑内障
NVI	Neovascularization of the Iris	虹彩新生血管
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRP	Pan Retinal Photocoagulation	汎網膜光凝固術
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
本剤		アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、同硝子体内注射用キット 40 mg/mL
本薬		アフリベルセプト（遺伝子組換え）
緑内障診療ガイドライン		緑内障診療ガイドライン 第4版（日眼会誌 2018; 122: 5-53）