2.2 緒言

BAY 86-5321/アフリベルセプト〔一般名 aflibercept（INN）/アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）、以下、本剤〕は、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬（以下、抗 VEGF 薬）であり、ヒト血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR）細胞外ドメインの一部をヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の定常領域（Fc 領域）に結合させた組換え融合糖タンパク質である。本剤は、VEGF の過剰発現と、その結果生じる網膜における新生血管からの漏出性変化を特徴とする眼内血管疾患に対する治療薬として Regeneron 社で製造・開発され、Bayer 社と共同開発された、硝子体内（IVT）投与用の注射剤である。

本剤は、「新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性」を効能・効果として米国で 2011 年 11 月に承認を取得した。2012 年 11 月には EU で本効能・効果の承認を取得し、その後世界各国で承認を取得している。以降、追加効能・効果として 2019 年 6 月現在、「網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫」（「CRVO に伴う黄斑浮腫」 及び「網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫」を含む）、「病的近視における脈絡膜新生血管*（PM における CNV）」及び「糖尿病黄斑浮腫（DME）」が米国、EU を含む世界各国で承認されている。さらに米国では、2015 年 3 月に「DME を有する患者における糖尿病網膜症（DR）」の効能・効果が追加された後、2019 年 5 月に「DR」が承認された。

国内では、2011 年 6 月 24 日に「アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL」及び「アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL」の製造販売承認申請を行い（初回申請）、2012 年 9 月 28 日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として承認された（初回承認）。その後、追加効能・効果として「網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫」が、2013 年 11 月 22 日に承認され、「病的近視における脈絡膜新生血管（PM における CNV）」は 2014 年 9 月 19 日に、「糖尿病黄斑浮腫（DME）」は、2014 年 11 月 18 日に承認された。さらに、「BRVO に伴う黄斑浮腫」の追加効能・効果を申請し、既承認の「CRVO に伴う黄斑浮腫」とあわせた効能・効果の「網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫」として、2015 年 6 月 26 日に承認された。

NVG（血管新生緑内障）は主に網膜虚血をきたす眼疾患を原因疾患とし、前眼部の虹彩及び隅角の新生血管形成により房水の排出が阻害されて眼圧が上昇する続発緑内障である。特に進行期においては治療効果が得にくく、失明に至るおそれのある難治性の疾患である（2.5.1.3.1）。国内の総 NVG 患者数は 19,128～23,841 人であると推定される（2.5.1.3.2）。

NVG の既存治療のうち、網膜虚血を治療し、新生血管の退縮を促して眼圧を下降させる治療として、汎網膜光凝固術（PRP）が広く行われている。しかし、PRP は即効性がないため、速やかな眼圧下降が得られず、効果が出るまでに病態が進行し予後が悪化する場合がある。また、高眼圧による角膜浮腫、白内障又は硝子体出血などにより中間透光体が混濁すると、PRP の実施自体が困難となることが多い。更に、PRP を施行しても新生血管が退縮しない場合や、眼圧が目標値まで下降しないこともある。このことから、日常診療では PRP と並行して既存の眼圧下降薬による治療が行われているものの、眼圧下降薬による眼圧コントロールには限界があるため、NVG に対しては補助的な位置付けとなっている。（2.5.1.3.3）。

NVG の病態には VEGF を介した血管新生の異常な亢進が深くかかわっていることが知られており、抗 VEGF 薬は失明のリスクを低下させる有効な治療薬として期待されている。しかし、NVG

---

* PM における CNV は米国では承認されていない。

を適応症として承認された既存薬は存在しない。このような現行の医療環境及び疾患の重篤性も考慮し、Regeneron 社と Bayer 社は、本邦における開発に着手した。なお、本剤は、NVG を対象とした開発に際し、疾患の希少性、医療上の必要性、及び開発可能性に基づき 2019 年 6 月 27 日に希少疾病用医薬品に指定された。

NVG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験として 17584 試験（以下、VEGA 試験）及び 19652 試験（以下、VENERA 試験）を実施した。

VEGA 試験は、NVG を有する日本人患者を対象とした無作為化二重遮蔽比較対照試験である。本剤（アフリベルセプトとして 2 mg。以下省略）投与 1 週目におけるベースラインからの眼圧の変化を有効性の主要評価項目とし、偽注射に対するアフリベルセプトの優越性を検証することを目的とした（2.5.4.2）。

VEGA 試験の結果、有効性の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、偽注射に対する本剤の優越性は検証されなかった。しかし、本剤群では当初の想定（－10mmHg）と一致するような眼圧下降効果がみられ、本剤群での眼圧の下降量は偽注射群に比べて大きかった（変化量の最小二乗平均、本剤群：－9.9mmHg、偽注射群：－5.0mmHg）。また、副次評価項目及び探索的評価項目である「1 週目の NVI（虹彩新生血管形成）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」及び「1 週目の NVA（隅角新生血管形成）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」のいずれにおいても、本剤群が偽注射群を大きく上回った（2.5.4.5）。本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象について、本剤の他の適応症でみられるものと比べ明らかな違いは認められず、新たな安全性のリスクは認められなかった（2.5.5.8）。

VEGA 試験で優越性が検証されなかった主な要因と考えられた全身性の眼圧下降薬の影響を除外した条件下で、本剤の眼圧下降効果を確認するために VENERA 試験を実施した（2.5.4.5.4.2）。

VENERA 試験は、NVG を有する日本人患者を対象とした非無作為化非遮蔽単群試験である。全身性の眼圧下降薬及び PRP の使用を制限する試験デザインとし、日本人 NVG 患者に対する本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした。本剤の単回投与の短期的な有効性を、事前に設定した基準に基づいて評価することとした（2.5.4.2）。

VENERA 試験の結果、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平均変化量（－8.3mmHg）は、VEGA 試験の本剤群の平均変化量（－8.5mmHg）と同程度で、両側 95%信頼区間の上限が事前に設定した閾値（0）を下回り、本剤の有効性が検証された。また、1 週目の NVI 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は、VEGA 試験の本剤群と同様の結果であった（2.5.4.5）。本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象について本剤の他の適応症でみられるものと比べ明らかな違いは認められず、新たな安全性のリスクは認められなかった（2.5.5.8）。

上述のように、VEGA 試験及び VENERA 試験において、本剤の NVG に対する有効性及び安全性を示す結果が得られた。

本剤は、前眼部新生血管の主因である VEGF に直接作用し、新生血管を退縮させ、房水の排出障害を改善することにより眼圧下降効果をもたらす治療薬である。本剤のベネフィットとして、PRP よりも速やかな眼圧下降効果が期待される。また、既存の眼圧下降薬と異なる作用機序により、NVG の病態進行の抑制が期待されるほか、PRP や濾過手術との併用時の出血消退効果、並びに緑内障手術における術中・術後合併症の減少及び術後成績の向上への寄与も期待される。従って、本剤は NVG 治療における新たな治療選択肢になると考えられる。

以上のことから、以下に示す製造販売承認事項の一部変更申請を行うことは妥当であると判断した。

申請区分	医療用医薬品、(4) 新効能医薬品
販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL（バイアル製剤） アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL（プレフィルドシリンジ製剤）
一般名	aflibercept（INN）/アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）
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
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 2mg（0.05mL）を 1 ヵ月ごとに 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 ヵ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヵ月以上あけること。 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 2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヵ月以上あけること。 糖尿病黄斑浮腫 アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg（0.05mL）を 1 ヵ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 ヵ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヵ月以上あけること。

下線：承認事項一部変更承認申請における変更予定箇所を示す