審議結果報告書

令 和 2 年 2 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ベオビュ硝子体内注射用キット120 mg/mL
［一　般　名］　ブロルシズマブ（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４月 24 日

［審 議 結 果］
令和２年１月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。
本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［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 1 月 14 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］　ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
［一　般　名］　ブロルシズマブ（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 4 月 24 日
［剤形・含量］　1 シリンジ（0.165 mL）中にブロルシズマブ（遺伝子組換え）19.8 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　ブロルシズマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv）であり、2～111 番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域、133～252 番目はヒト化抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域からなる。ブロルシズマブは、252 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
Brolucizumab is a recombinant single-chain antibody (scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from humanized anti-human vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody at positions 2-111, and an H-chain derived from humanized anti-human VEGF monoclonal antibody at positions 133-252. Brolucizumab is a protein consisting of 252 amino acid residues.

［構　　造］
アミノ酸配列：

```
MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY
LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA
NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL
RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF
TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGTLVTV
SS
```

ジスルフィド結合：実線

分子式：$C_{1164}H_{1768}N_{310}O_{372}S_{8}$
分子量：約 26,313

［特 記 事 項］なし
［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、本品目の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性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、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

［用法及び用量］
ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 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、12 週ごとに 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、8 週以上あけること。

［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。

別　紙

審査報告（1）

令和元年 12 月 4 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］　ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
［一　般　名］　ブロルシズマブ（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 4 月 24 日
［剤形・含量］　1 シリンジ（0.165 mL）中にブロルシズマブ（遺伝子組換え）19.8 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
［申請時の用法・用量］　ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週（1 カ月）ごとに、最初に 3 回、硝子体内投与する。その後は、12 週（3 カ月）ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、医師は視力や解剖学的所見に基づく疾患活動性により、投与間隔を適宜調節するが、8 週（2 カ月）以上あけること。

［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 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
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 6
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 8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 11
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 14
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 19
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 45
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 45

［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

AMD は、黄斑部に網膜色素上皮の萎縮病巣が形成される萎縮型 AMD と、CNV を伴う滲出型 AMD に大別される。滲出型 AMD では、VEGF の分泌過剰により CNV 形成が誘発され、網膜浮腫や出血により急速な視力低下を来たし、社会的失明に至る場合もある。

本薬は、スイスの ESBA Tech 社で創製された VEGF-A 阻害薬であり、ヒト化抗ヒト VEGF-A モノクローナル抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換え一本鎖抗体である。本薬は、VEGF-A に結合し、VEGF-A と血管内皮細胞表面上に発現する受容体である VEGFR との結合を阻害することで、滲出型 AMD に対して血管新生病変の進行抑制作用及び網膜浮腫の改善作用を示すと考えられている。

本剤の中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD に係る開発について、海外では 20[redacted]年[redacted]月から臨床試験が開始され、2019 年 11 月現在、米国において承認されている。本邦においては、[redacted]により 20[redacted]年[redacted]月から臨床試験が開始され、その後、本剤の開発権は[redacted]から申請者に移譲された。今般、申請者は、中心窩下 CNV を伴う AMD 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申請を行った。

本邦では、現在、中心窩下 CNV を伴う AMD の効能・効果を有する医薬品として、ペガプタニブナトリウム、RBZ 及び AFL が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト VEGF-A のアイソフォームである遺伝子組換え $VEGF_{165}$ で免疫したウサギより得られた細胞からハイブリドーマが作製され、最適なクローンが選択された。当該クローンから得られた相補性決定領域の配列、ヒトフレームワーク領域の配列並びに重鎖及び軽鎖の可変領域のリンカーとして[redacted]配列をプラスミドにそれぞれ導入し、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体で形質転換した大腸菌から MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 又は CAL について、特性解析[redacted]が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、MCB 及び WCB について、純度試験[redacted]が実施され、異種微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保存される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の解凍、予備培養、種培養、生産培養、冷却、ハーベスト・再懸濁、菌体破砕、封入体単離、封入体洗浄、封入体回収、封入体可溶化、リフォールディング、ろ過、[redacted]クロマトグラフィー[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー[redacted]、[redacted]及び充填・保管・試験工程からなる。

重要工程は、生産培養、[redacted]クロマトグラフィー及び[redacted]クロマトグラフィー[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.4　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 1 のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B、C 及び申請製法とする）。

表 1　原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	[redacted]の変更等
製法 B から製法 C	[redacted]、[redacted]の変更等
製法 C から申請製法	[redacted]、[redacted]の変更等

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2　特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
物理的化学的性質	分子量、[redacted]、[redacted]、[redacted]
生物学的性質	VEGF 結合活性、[redacted]

2.1.5.2　目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、[redacted]が目的物質関連物質とされた。また、[redacted]（不純物A*、[redacted]及び[redacted]）及び[redacted]が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、培養培地成分及び緩衝液成分が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

[redacted]、エンドトキシン、生物活性（[redacted]）、微生物限度及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3　原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 a)	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	−60℃未満	[redacted]カ月 b)	[redacted]キャップ付き ポリエチレンテレフタレート共重合体製ボトル
加速試験	3	5±3℃	6カ月	
苛酷試験	3	25±2℃/60±5%RH	6カ月	

a) 申請製法で製造した原薬、b) [redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験の結果、[redacted]クロマトグラフィーにおける[redacted]の減少傾向及び[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験の結果、[redacted]の増加、[redacted]クロマトグラフィーにおける[redacted]の減少及び不純物A* [redacted]の増加、[redacted]クロマトグラフィーにおける[redacted]の減少並びに[redacted]及び[redacted]の増加、[redacted]（[redacted]）における[redacted]の減少及び[redacted]の増加、[redacted]（[redacted]）における[redacted]の減少傾向及び[redacted]の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]キャップ付きポリエチレンテレフタレート共重合体製ボトルを用い、[redacted]で保存するとき、[redacted]カ月と設定された。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1ガラスシリンジ（0.05 mL）あたり本薬6 mgを含有する[1)]水性注射剤である。製剤には、精製白糖、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ポリソルベート80、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、混合、pH調整、混合、無菌ろ過、充填、シリンジ組立て・表示、[redacted]、[redacted]及び包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、表4のとおりである（それぞれの製法を製法A、B、C、D及び申請製法とする）。なお、臨床試験には、製法Aの製剤が使用された。

1) 1回あたりの実際の使用量として示す。なお、製剤は1ガラスシリンジ（0.165 mL）あたり本薬19.8 mgを含有する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

表4　製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法Aから製法B	[redacted]、[redacted]、[redacted]の変更等
製法Bから製法C	[redacted]の変更等
製法Cから製法D	[redacted]、[redacted]の変更等
製法Dから申請製法	[redacted]の変更、[redacted]の変更等

品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、浸透圧、pH、純度試験（[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表5のとおりである。

表5　製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数 a)	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	18カ月 b)	ブロモブチルゴム製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジ
加速試験	3	25±2℃/60±5% RH	6カ月	
光安定性試験	1	総照度120万 lux･h及び 総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2		

a) 申請製法で製造した原薬を用いて製法Dで製造した製剤、b)[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験の結果、[redacted]クロマトグラフィーにおける[redacted]の減少傾向並びに[redacted]及び[redacted]の増加傾向、[redacted]クロマトグラフィーにおける[redacted]の減少傾向が認められた。

加速試験の結果、[redacted]クロマトグラフィーにおける[redacted]の減少、[redacted]の増加及び[redacted]の増加傾向、[redacted]クロマトグラフィーにおける[redacted]の減少及び不純物A* [redacted]の増加、[redacted]（[redacted]、[redacted]）における[redacted]の減少及び[redacted]の増加が認められた。

光安定性試験の結果、光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてブロモブチルゴム製プランジャーストッパー付きガラス製シリンジを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、18カ月と設定された。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.R.1　新添加剤について

製剤に含有される精製白糖、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物及びポリソルベート80は硝子体内投与における使用前例量を超えるため、新添加剤に該当する。

2.R.1.1　規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、いずれの新添加剤についても日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2　安全性について

機構は、精製白糖、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物及びポリソルベート80のいずれも、カニクイザルを用いた12週間反復硝子体内投与毒性試験（CTD4.2.3.2-5）等の提出された資料から、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

以上、機構は本製剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載し、また特に記載のない限り、数値は平均値で示す。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　VEGFに対する結合親和性

VEGF-Aに対する本薬及び類薬の結合親和性が表面プラズモン共鳴法により検討された。

ヒトVEGF-Aのアイソフォームである$VEGF_{165}$に対して本薬は結合親和性を示し、非グリコシル化$rhVEGF_{165}$及びグリコシル化$rhVEGF_{165}$に対する本薬のK_Dは、それぞれ28.4及び21.6 pmol/Lであった（CTD4.2.1.1-2）。

$rhVEGF_{165}$に対する本薬、AFL及びRBZのK_Dは、それぞれ101、457及び＜171 pmol/Lであった（CTD4.2.1.1-3）。

$VEGF_{165}$以外のヒトVEGF-Aのアイソフォームである$VEGF_{110}$及び$VEGF_{121}$に対しても本薬は結合親和性を示し、$rhVEGF_{165}$、$rhVEGF_{110}$及び$rhVEGF_{121}$に対する本薬のK_Dは、それぞれ28.4、25.2及び34.1 pmol/Lであった（CTD4.2.1.1-4）。一方、VEGF-A以外のヒトVEGFファミリータンパク質のうち、VEGF-B～D 及びヒト胎盤増殖因子に対して本薬は結合親和性を示さなかった（CTD4.2.1.1-7）。

本薬は、ヒト／サル以外の VEGF-A に対しても結合親和性を示し、マウス $VEGF_{164}$、ラット$VEGF_{164}$、イヌ $VEGF_{163}$、ネコ $VEGF_{110}$及びブタ $VEGF_{110}$に対する K_Dは、それぞれ45.3、36.5、34.6、30.8 及び 58.1 pmol/L であったが、ウサギ $VEGF_{110}$に対しては結合親和性を示さなかった（CTD4.2.1.1-5）。

3.1.2　VEGF の VEGFR への結合に対する阻害作用

VEGF の VEGFR への結合に対する本薬の阻害作用が ELISA により検討された。その結果、本薬はヒト VEGFR1 及び VEGFR2 に対するビオチン化 $rhVEGF_{165}$ 結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} はそれぞれ 4.03 及び 0.86 nmol/L であった（CTD4.2.1.1-2）。また、ヒト VEGFR2 へのビオチン化 $rhVEGF_{165}$ 結合に対する本薬、AFL 及び RBZ の IC_{50} は、それぞれ 6.8、5.5 及び 47 pmol/L であった（CTD4.2.1.1-3）。

3.1.3　VEGF 誘発血管内皮細胞増殖及び遊走に対する抑制作用

非グリコシル化 $rhVEGF_{165}$ 及びグリコシル化 $rhVEGF_{165}$ により誘発された HUVEC 増殖を本薬は濃度依存的に抑制した（CTD4.2.1.1-2）。

$rhVEGF_{165}$ により誘発された HUVEC 及びウシ網膜血管内皮細胞の増殖、並びにヒト網膜血管内皮細胞の遊走を本薬は濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は、それぞれ 0.19 及び 0.77 nmol/L 並びに 0.09 nmol/L であった（CTD4.2.1.1-2 及び CTD4.2.1.1-6）。

$rhVEGF_{165}$ により誘発されたヒト網膜血管内皮細胞の増殖に対する本薬、AFL 及び RBZ の IC_{50} は、それぞれ 54、18 及び 45 pmol/L であった（CTD4.2.1.1-3）。

3.1.4　ラット VEGF 誘発網膜毛細血管透過性亢進モデルに対する作用（CTD4.2.1.1-6）

ラットの両眼に溶媒（0.1%BSA/PBS）又は本薬（0.35～10.3 µg）を単回硝子体内投与した 24 時間後に $rhVEGF_{165}$ を両眼に単回硝子体内投与し、その 24 時間後にエバンスブルーを静脈内投与することで、VEGF 誘発網膜毛細血管透過性亢進に対する本薬の作用が検討された結果、本薬は VEGF 誘発血管透過性亢進を用量依存的に抑制し、その ED_{50} は 0.85 µg であった。また、ラットの両眼に溶媒（0.1%BSA/PBS）又は本薬（3.45 µg）を単回硝子体内投与した 1、3、7 又は 14 日後に、$rhVEGF_{165}$ を両眼に単回硝子体内投与することで、本薬の作用持続時間が検討された結果、本薬投与後の時間経過に伴い本薬の作用が減弱し、14 日後ではほぼ消失した。

3.1.5　ラット酸素誘発網膜症モデルに対する作用（CTD4.2.1.1-6）

生後 0 から 14 日まで高濃度酸素環境下で飼育後、通常濃度酸素環境下に移し生後 20 日まで飼育することで酸素誘発性の網膜症を発症させたラットモデルを用いて、本薬の血管新生抑制作用が検討された。溶媒（0.01%BSA/PBS）又は本薬（15 又は 46 µg）をそれぞれ片眼に単回（生後 14 日）又は 2 回（生後 14 及び 17 日）硝子体内投与したとき、本薬単回投与ではいずれの用量でも網膜前血管新生に対する作用は認められなかったが、本薬 2 回投与ではいずれの用量でも網膜前血管新生を抑制した。

3.1.6　マウスレーザー誘発 CNV モデルに対する作用（CTD4.2.1.1-6）

レーザー照射によりブルッフ膜を光凝固することで網膜下又は脈絡膜に病的血管新生を誘発させたマウス CNV モデルを用いて、本薬の血管新生抑制作用が検討された。レーザー照射直後及び 7 日後に溶媒（0.01%BSA/PBS）又は本薬（15、45 又は 130 µg）を片眼に硝子体内投与したとき、本薬は用量依存的にレーザー照射により誘発される CNV 形成を抑制した。

3.2　副次的薬理試験（参考 CTD4.2.1.2-1、参考 CTD4.2.1.2-2）

CD8 陽性細胞が少ない主要組織適合遺伝子複合体クラスⅡアロタイプが優勢な健康成人における末梢単核細胞を用いて、本薬に T 細胞依存性抗原反応を刺激する T 細胞エピトープが存在する可能性について検討された結果、ヒトにおいて本薬が免疫原性を示す可能性は低いことが示唆された。なお、申請者は、本試験成績のヒトへの外挿性は明確ではないため、ヒト免疫原性に関しては臨床試験成績から判断する必要があると説明している。

3.3　安全性薬理試験

本薬の薬理学的特性は VEGF 阻害薬としての広汎な臨床使用経験から明らかにされていると考えられること、本薬の毒性試験において中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響を示唆する毒性所見は認められていないこと（5.1 及び 5.2 参照）等から、独立した安全性薬理試験は実施されていない。

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　薬理作用について

申請者は、今般提出された試験成績から、本薬は類薬と同様に、VEGF-A に結合し、VEGF-A と血管内皮細胞表面上に発現する受容体である VEGFR の結合を阻害することで、滲出型 AMD に対して血管新生病変の進行抑制作用及び網膜浮腫の改善作用を示すと考えられると説明している。

機構は、今般提出された試験成績及び申請者の説明に大きな問題はないものと考える。

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

本薬の非臨床薬物動態試験として、カニクイザル及びウサギにおける吸収、分布及び排泄に関する試験成績が提出された。本薬は、抗体医薬品であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解されると考えられることから、代謝に関する検討は実施されていない。

カニクイザルにおける生体試料中の本薬（VEGF 非結合形）濃度は ELISA（定量下限：血清 2.0～5 ng/mL、硝子体液 20.0 ng/mL、房水 20.0 ng/mL、網膜 200 pg/mL（153 ng/g）、脈絡膜 200 pg/mL（153.3 ng/g）、乳汁 10 ng/mL）により、ウサギにおける生体試料中の本薬（VEGF 非結合形）濃度は ELISA（定量下限：血清、硝子体液及び房水 0.2～0.4 ng/mL、網膜 1.2～2.4 ng/g、脈絡膜 1.2～4.8 ng/g）によりそれぞれ測定され、薬物動態パラメータは VEGF 非結合形本薬濃度に基づき算出された。血清中及び硝子体中 ADA は、ELISA（定量下限：250 ng/mL）により測定された。なお、以下では主な試験成績のみを記載する。

4.1　吸収

4.1.1　単回投与試験（CTD4.2.2.2-1）

雌雄カニクイザル（5～6 例/群）に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。本薬投与後に雄 1 例で血清中 ADA 陽性であった。

表 6　雌雄カニクイザルに本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

性別	例数	C_0 (μg/mL)	初期相 $t_{1/2}$ (h)	終末相 $t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)
雄	5	52.2 ± 9.86	0.51 ± 0.073	6.7 ± 0.61	35.7 ± 6.87
雌	6	64.8 ±14.9	0.46 ± 0.017	5.1 ± 1.4	39.3 ± 27.9

平均値±標準偏差

4.1.2　反復投与試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、各試験における血清中本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。また、雌雄カニクイザルに本薬 0.5、1、3 及び 6 mg を 3 週間隔で 3 回反復硝子体内投与したとき、投与 64～65 日目の硝子体中本薬濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ 99.6±101、394±446、682±442 及び 3160±1670 ng/mL であった（CTD4.2.3.2-3）。

また、血清中 ADA について、9、24 及び 12 週間の反復投与毒性試験の本薬投与後において、それぞれ 10、7 及び 1 例で ADA 陽性であったものの、ほとんどの ADA 陽性例において血清中本薬濃度が顕著に低下する傾向は認められなかった（CTD4.2.3.2-3～5）。また、9 週間の反復投与毒性試験では硝子体中 ADA が測定され、本薬 0.5 mg 群の 2 例で硝子体中 ADA 陽性（いずれも血清中 ADA 陽性例）であり、そのうち 1 例では 3 回目の本薬投与後における血清中本薬濃度の低下が速い傾向にあった（CTD4.2.3.2-3）。

表 7　雌雄カニクイザルに本薬を反復硝子体内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータ

投与期間（用法）	測定時点	用量 (mg)	性別（例数）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-168h} (ng･h/mL)	CTD
9 週間（3 週間隔で 3 回）	投与 1 日目	0.5	雌雄（各 3 例）	28.3 ± 26.9	1530 ± 1580	4.2.3.2-3
		1	雌雄（各 3 例）	125 ± 120	7830 ± 9490	
		3	雌雄（各 3 例）	107 ± 50.5	7010 ± 2060	
		6	雌雄（各 3 例）	312 ± 170	20700 ± 7870	
	投与 43 日目	0.5	雌雄（各 3 例）	40.5 ± 33.9	1340 ± 1100	
		1	雌雄（各 3 例）	75.8 ± 47.4	5160 ± 2670	
		3	雌雄（各 3 例）	177 ± 156	13900 ± 11100	
		6	雌雄（各 3 例）	286 ± 91.8	21300 ± 4180	
24 週間（4 週間隔で 6 回）	投与 1 日目	1	雄（3 例）	42.2 ± 16.3	1200 ± 667	4.2.3.2-4
			雌（3 例）	74.7 ± 7.97	3240 ± 440	
		3	雄（3 例）	108 ± 30.3	6500 ± 358	
			雌（3 例）	215 ± 94.4	13700 ± 6080	
		6	雄（3 例）	228 ± 137	12000 ± 4590	
			雌（3 例）	455 ± 70.6	19100 ± 2990	
		6 [a)]	雄（3 例）	220 ± 28.0	7880 ± 3510	
			雌（3 例）	407 ± 222	18900 ± 5580	
	投与 141 日目	1	雄（3 例）	142 ± 184	11400 ± 16600	
			雌（3 例）	202 ± 159	8150 ± 6410	
		3	雄（3 例）	175 ± 106	14900 ± 15400	
			雌（3 例）	419 ± 174	19400 [b)]	
		6	雄（3 例）	627 ± 574	30600 ± 10200	
			雌（3 例）	502 ± 65.1	29700 ± 12600	
		6 [a)]	雄（3 例）	288 ± 164	12500 ± 1310	
			雌（3 例）	416 ± 42.3	19700 ± 919	
12 週間（4 週間隔で 3 回）	投与 1 日目	6 [a]	雄（3 例）	406 ± 290	14400 ±1870	4.2.3.2-5
			雌（3 例）	308 ± 82.0	20000 ± 321	
	投与 56 日目	6 [a)]	雄（3 例）	250 ± 52.2	15500 ± 751	
			雌（3 例）	406 ± 39.2	20600 ± 862	

平均値±標準偏差

a)　溶媒：0.59%クエン酸ナトリウム水和物、0.73%塩化ナトリウム、0.001%ポリソルベート 20

b)　n=1

4.2　分布

雄性白色ウサギ（4～9 例/時点）の右眼に本薬 0.5 mg を単回硝子体内投与したとき、眼組織中本薬濃度は硝子体、網膜及び脈絡膜では初回測定時点である投与 1 時間後に、房水では投与 24 時間後にそれぞれ最高値を示した。いずれの組織においても経時的に本薬濃度が低下し、硝子体中における本薬の $t_{1/2}$（平均値）は 70.6 時間であった（CTD4.2.2.3-1）。

雄雌カニクイザル（2 例/時点）の右眼に本薬 1 mg を単回硝子体内投与したときの眼組織中本薬濃度は硝子体では初回測定時点である投与 1 時間後に、房水、周辺部網膜及び周辺部脈絡膜では投与 6 時間後に、中心部網膜では投与 12 時間後に、中心部脈絡膜では投与 24 時間後にそれぞれ最高値を示した。いずれの組織においても経時的に本薬濃度が低下し、硝子体中の本薬の $t_{1/2}$（平均値）は 50.1 時間であった（CTD4.2.2.3-2）。

雌雄カニクイザル（9 例）の両眼に第 I 相用処方製剤[2)]6 mg 又は処方 A 製剤[3)]6 mg を単回硝子体内投与[4)]したときの血清中及び眼組織中本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、製剤間の比較において、C_{max} 又は t_{max} は一部の眼組織でやや異なる傾向が認められたものの、$AUC_{0\text{-}t}$ に明らかな差異は認められなかった（CTD4.2.2.3-3）。

表 8　雌雄カニクイザルに本薬 6 mg を単回硝子体内投与したときの血清中及び眼組織中本薬の薬物動態パラメータ

眼組織	製剤	C_{max} (μg/mL 又は μg/g)[a)]	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL 又は μg·h/g)[b)]
中心部脈絡膜	第 I 相用処方製剤	164	6	52.7	20200
	処方 A 製剤	284	24	73.6	30100
周辺部脈絡膜	第 I 相用処方製剤	857	6	51.8	80500
	処方 A 製剤	1120	6	55.4	99000
中心部網膜	第 I 相用処方製剤	538	1	50.5	64400
	処方 A 製剤	635	6	52.6	74300
周辺部網膜	第 I 相用処方製剤	873	24	47.4	107000
	処方 A 製剤	1750	6	55.1	121000
硝子体	第 I 相用処方製剤	2000	1	40.5	187000
	処方 A 製剤	1960	1	50.5	173000
房水	第 I 相用処方製剤	1490	6	42.9	88600
	処方 A 製剤	1240	6	52.8	77100
血清	第 I 相用処方製剤	1.06	4	48.0	27.5
	処方 A 製剤	0.564	6	51.0	31.3

平均値、3 眼/評価時点
a) 房水、硝子体及び血清では μg/mL、それ以外の組織では μg/g
b) 房水、硝子体及び血清では μg·h/mL、それ以外の組織では μg·h/g

4.3　排泄

妊娠 20 日目の雌性カニクイザルの右眼に本薬 3 又は 6 mg を 4 週間に 1 回、分娩まで反復硝子体内投与したとき、母体の乳汁中の血清中本薬濃度は定量下限未満であった（CTD4.2.3.5.3-1）。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績に特段の問題はないと考える。

2) 海外第 I 相試験（C-10-083 試験）で使用された製剤
3) 海外第Ⅱ相試験（C-12-006 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（E003 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）で使用された製剤
4) 眼ごとに異なる時点で本薬が投与された。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

5.1 単回投与毒性試験

ウサギ及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 9）。カニクイザルにおいて眼の炎症性変化が用量依存的に認められており、使用した被験薬に含まれるエンドトキシンに起因した変化であると判断されている。

表 9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/眼)（投与容量）	主な所見	概略の致死量 (mg/眼)	CTD
雌雄ウサギ（ニュージーランドホワイト）	硝子体内（右眼）	6[a)]（50 µL）	特記所見なし[b)]	＞6	参考 4.2.3.1-1
雄雌カニクイザル	硝子体内（右眼）	本薬/エンドトキシン（EU/眼）として 0[a)]/0、0.5/0.021、1/0.042、2/0.084、3/0.126（50 µL）	≧0.5/0.021：眼の炎症性変化（房水フレア、前房へのフィブリン漏出、前部硝子体で白血球浸潤）[c) d)]	＞3	参考 4.2.3.1-2

a) 溶媒：0.59%クエン酸ナトリウム水和物、0.73%塩化ナトリウム、0.001%ポリソルベート 20
b) 眼科学的検査として、細隙灯顕微鏡検査及び倒像検眼鏡検査が実施された。
c) 眼科学的検査として、細隙灯顕微鏡検査、倒像検眼鏡検査、眼圧測定及び網膜電図測定が実施された。
d) 炎症性変化は、本薬 1 mg/眼以上の群で重度であったが、投与後 7 日までに回復した。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（9、12 及び 24 週間）が実施された（表 10）。本薬投与による眼毒性及び全身毒性の所見は認められなかった。24 週間（4 週間隔で 6 回）投与時の無毒性量における本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：30300 ng･h/mL）は、国際共同第Ⅱ相試験（E003 試験）の臨床用量（6 mg/眼）投与時における曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$：5320 ng･h/mL）と比較して約 6 倍であった。

なお、初期検討用バッチ（エンドトキシン含量：0.316 EU/mL）を 5 週間隔で 2 回硝子体内反復投与したとき、炎症性変化、網膜変性、網膜電図異常等が認められたことから（参考 CTD4.2.3.2-1: 0011462 試験）、初期検討用バッチと GMP 適合バッチ（エンドトキシン含量：＜0.05 EU/mL）を 6 週間隔で 2 回硝子体内反復投与したときの網膜変性発症の有無が検討された（参考 CTD4.2.3.2-2）。その結果、GMP 適合バッチで眼異常は認められなかったことから、0011462 試験において認められた炎症性変化、網膜変性及び網膜電図異常は、初期検討用バッチの製造工程に由来するエンドトキシンに起因すると判断されている。

表 10　反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間（用法）	用量 (mg/眼)（投与容量）	主な所見	無毒性量 (mg/眼/日)	CTD
雌雄カニクイザル	硝子体内（右眼）	9 週（3 週間隔で 3 回）	0[a)]（100 μL）、0.5（50 μL）、1（50 μL）、3（50 μL）、6（100 μL）	≧0：眼の炎症性変化（房水フレア、前房細胞漏出、硝子体混濁及び細胞浸潤）、毛様体・脈絡膜・強膜の外傷性所見[c) e) g)] ≧0.5：硝子体内又は血清中 ADA 陽性	6	参考 4.2.3.2-3
	硝子体内（右眼）	24 週（4 週間隔で 6 回）	0[a)]（100 μL） 0[b)]（50 μL） 1[b)]（50 μL） 3[b)]（50 μL） 6[b)]（50 μL） 6[a)]（100 μL）	≧0：強膜でリンパ球浸潤、硝子体内で細胞の出現、角膜血管新生[c) d) g)] ≧1：血清中 ADA 陽性例数の増加	6	4.2.3.2-4
	硝子体内（右眼）	12 週（4 週間隔で 3 回）	0[b)]（50 μL）、6[b)]（50 μL）	特記所見なし[f)]	6	4.2.3.2-5
	硝子体内（右眼）	12 週（6 週間隔で 2 回）	初期検討用バッチ 3[a)]（50 μL）、GMP 適合バッチ 3[a)]（50 μL）	初期検討用バッチ：眼の炎症性変化（前房中細胞漏出及び硝子体混濁）、網膜電図異常、網膜変性、硝子体色素細胞浸潤[c)] GMP 適合バッチ：特記所見なし	-	参考 4.2.3.2-2

a)　溶媒：0.59%クエン酸ナトリウム水和物、0.73%塩化ナトリウム、0.001%ポリソルベート 20
b)　溶媒：0.428%クエン酸ナトリウム水和物、5.8%精製白糖、0.05%ポリソルベート 80
c)　眼科学的検査として、細隙灯顕微鏡検査、倒像検眼鏡検査、眼圧測定及び網膜電図測定が実施された。
d)　心電図検査が実施された。
e)　全身における病理組織学的検査は実施されず。
f)　眼・全身における病理組織学的検査は実施されず。
g)　溶媒対照群でも認められたこれらの変化（眼の炎症性変化及び外傷性所見）は用量反応性がなく投与手技に関連した外傷による影響と判断されている。

5.3　遺伝毒性試験

本薬は天然に存在するアミノ酸から構成される化学修飾を受けないバイオテクノロジー応用医薬品であることから、『「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について』（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4　がん原性試験

本薬は天然に存在するアミノ酸から構成される化学修飾を受けないバイオテクノロジー応用医薬品であること、毒性試験において本薬のがん原性を疑わせる所見は認められていないこと、VEGF 阻害薬の硝子体内投与については広範な臨床使用経験があり、これまでの臨床使用において明らかな発がんリスクを示す報告は認められないこと、抗 VEGF 療法における発がん性又は腫瘍形成の可能性を示唆する報告は確認されていないこと等から、本薬の発がん性の懸念は低いと判断され、がん原性試験は実施されていない。

5.5　生殖発生毒性試験

サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 11）。全身並びに出生前及び出生後の発生に毒性所見は認められなかった。なお、無毒性量（本薬 6 mg/眼）における母動物での本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$：5120 ng・h/mL）は、国際共同第Ⅱ相試験（E003 試験）の臨床用量（6 mg/眼）投与時における曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$：5320 ng･h/mL）と同程度であった。

申請者は、サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠、胚・胎児及び出生時への影響が認められなかったことに加え、本薬の分子量は胎盤からの受動輸送が認められる 600 Da よりも大きい約 26 kDa であり、また一本鎖抗体である本薬は結晶性フラグメント（Fc）ドメインを含まないことから能動輸送による胎盤通過も想定されないこと、非臨床試験及び臨床試験において本薬投与による生殖器を含む全身への顕著な影響は認められていないこと等から、胚・胎児へのリスクは低いと判断している。以上より、添付文書における妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する注意喚起として、「治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること」と規定されている。

表 11　生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間（用法）	用量(mg/眼)（投与容量）	主な所見	無毒性量 (mg/眼/日)	CTD
拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	カニクイザル	硝子体内	妊娠 20 日～分娩（1 回/4 週）	0[a)]、3、6（50 μL）	親動物：特記所見なし 出生児：特記所見なし[b)]	親動物（一般毒性）：6 出生児：6	4.2.3.5.3-1

a)　溶媒：0.00945%クエン酸一水和物、0.0429%クエン酸三ナトリウム二水和物、6.75%スクロース、0.020%ポリソルベート 80
b)　出生児における血清中本薬濃度は定量下限未満であった。

5.6　局所刺激性試験

局所刺激性は、反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-3～5）において評価され、眼刺激性は認められなかった。

5.R　機構における審査の概略

5.R.1　眼における所見について

機構は、カニクイザル単回硝子体内投与毒性試験（5.1 参照）等において、エンドトキシンに起因する所見として眼の炎症性変化が認められていることから、本剤の臨床試験で認められた眼内炎症との関連性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。

カニクイザル単回硝子体内投与毒性試験の本薬 1 mg/眼以上の群において重度の眼の炎症性変化が認められ、投与後 24 時間を発現のピークとして、投与後 7 日以内に回復した。当該所見の発現時期及び発現期間は、ウサギやカニクイザルにエンドトキシンを硝子体内投与したときに炎症性変化（眼房水フレアや房水中炎症細胞数増加）の発現のピークが投与後 24～48 時間以内にあり投与後 1～2 週間以内に回復するとの報告（Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 1545-52、J Ocul Pharmacol Ther 2019; 35: 245-53）と類似していた。また、ヒトにエンドトキシンの含有量が高い薬剤を硝子体内投与したときに眼内炎症発現までの期間の中央値（範囲）が投与後 12 時間（投与後 2～24 時間）、症状持続期間の中央値（範囲）が 6 日間（3～22 日間）であったとの報告（Ophthalmology 2013; 120: 355-61）とも類似していると考えられた。一方、本剤の国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）において、本剤群で認められた 70 件の眼内炎症のうち、直前の本剤投与から 24 時間以内に発現したのは 14 件、また 28 日以内に症状が消失したのは 27 件であり、多くの症例の臨床経過は、動物やヒトで報告されているエンドトキシンによる眼内炎症の典型的な臨床経過とは異なるものと推察された。以上から、本剤の臨床試験で認められた眼内炎症については、製剤中に含まれるエンドトキシンとの関連性は低いと考える。

機構は、申請者の説明について一定の理解は可能であるが、眼の炎症性変化に係る安全性については、臨床試験における炎症所見の発現状況（本剤群の眼内炎症の発現割合が類薬であるAFL 群よりも高い傾向であったことを含む）を踏まえ、「7.R.3.3　眼内炎症について」の項にて引き続き議論する。

また、機構は、提出されたその他の試験成績に特段の問題はないと考える。

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。

ヒト血清中の本薬（VEGF 非結合形）濃度は ELISA（定量下限：0.500 ng/mL）又は免疫親和性液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（定量下限：0.500 ng/mL）により測定され、薬物動態パラメータは VEGF 非結合形本薬濃度に基づき算出された。血清中 ADA は、ELISA 又は電気化学発光法により測定された。

本剤の臨床試験では、第Ⅰ相用処方製剤 4、10 及び 60 mg/mL、処方 A 製剤 120 mg/mL 並びに申請製剤 120 mg/mL が使用された[5)]。

6.2　臨床薬理試験

評価資料として、中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CTD5.3.5.1-4: C-10-083 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.3-1: E003 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1: C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2: C002 試験、CTD5.3.5.2-1: A2301E1 試験）の成績が提出された[6)]。

6.2.1　国際共同第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.3-1: E003 試験）

中心窩下 CNV を伴う日本人及び外国人滲出型 AMD 患者（薬物動態評価例数 50 例）を対象に、処方 A 製剤 3 又は 6 mg を治療対象眼に 4 週間隔で 3 回硝子体内投与したとき、初回投与後の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{24h} は 3 mg 群と比較して 6 mg 群では用量比を上回って増加した。一方、3 回目投与後の C_{24h}（平均値±標準偏差）は、3 mg 群で 12.4±21.8 ng/mL、6 mg 群で 45.0±59.9 ng/mL であり、初回投与後の C_{24h} と比べて同程度又は低値であったことから、本薬の全身曝露に累積性がないことが示唆されたと申請者は説明している。3 mg 群及び 6 mg 群の治験薬投与前における ADA 陽性患者の割合はそれぞれ 56%（14/25 例）及び 72%（18/25 例）であり、そのうち中和抗体陽性患者はそれぞれ 3 例及び 9 例であった。治験薬

5) 各製剤の主な処方内容（第Ⅰ相用処方製剤、処方 A 製剤、申請製剤、以下同順）：pH（6.25、6.75、7.2）、精製白糖（非添加、58、58 mg/mL）、クエン酸ナトリウム（5.16、2.58、2.58 mg/mL）、塩化ナトリウム（7.31 mg/mL、非添加、非添加）、ポリソルベート 20（0.01 mg/mL、非添加、非添加）、ポリソルベート 80（非添加、0.5、0.2 mg/mL）

6) 海外第Ⅰ相試験（C-10-083 試験）において血清中本薬（VEGF 非結合形）濃度が測定されたが、使用された測定方法（ELISA）に問題があることが判明したことから、当該試験の薬物動態データは、本剤の薬物動態評価に含められていない。

投与後における薬剤誘発性[7]又は抗体価上昇を伴う[8]ADA 陽性患者の割合はそれぞれ 16%（4/25 例）及び 4%（1/25 例）であり、そのうち中和抗体陽性患者はそれぞれ 3 例及び 1 例であった。

表 12　日本人及び外国人滲出型 AMD 患者に処方 A 製剤を硝子体内投与したときの初回投与時における血清中本薬の薬物動態パラメータ

用量（mg）	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{24h} (ng/mL)
3	25	20.7 ± 29.4	5.70	122 ± 43.0[b]	3380 ± 6860[c]	13.5 ± 20.0[d]
6	25	77.6 ± 105	21.7	123 ± 50.8[d]	9770 ± 12600[d]	65.7 ± 107

平均値±標準偏差
a) 中央値、b) n＝18、c) n＝17、d) n＝24

6.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1: C001 試験）

中心窩下 CNV を伴う日本人及び外国人滲出型 AMD 患者（薬物動態評価例数 1078 例）を対象に、導入投与として処方 A 製剤 3 又は 6 mg を治療対象眼に 4 週間ごとに 3 回硝子体内投与した後、維持投与として 12 週間ごとに投与したとき、各測定時点[9]の血清中本薬濃度は半数以上の患者で定量下限未満であった。各測定時点で認められた血清中本薬濃度の最大値は 3 mg 群で 2.70～11.2 ng/mL、6 mg 群で 3.31～117 ng/mL の範囲であった。3 mg 群及び 6 mg 群の治験薬投与前における ADA 陽性患者の割合はそれぞれ 39.0%（139/356 例）及び 35.3%（126/357 例）、中和抗体陽性患者の割合はそれぞれ 11.8%（42/356 例）及び 4.2%（15/357 例）であり、治験薬投与後 88 週までにおける薬剤誘発性[7]又は抗体価上昇を伴う[8]ADA 陽性患者の割合はそれぞれ 30.3%（108/356 例）及び 24.6%（87/354 例）、そのうち中和抗体陽性患者の割合はそれぞれ 73.1%（79/108 例）及び 79.1%（68/86 例[10]）であった。

6.2.3　海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2: C002 試験）

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者（薬物動態評価例数 739 例）を対象に、導入投与として処方 A 製剤 6 mg を治療対象眼に 4 週間ごとに 3 回硝子体内投与した後、維持投与として 8 又は 12 週間ごとに硝子体内投与したとき、各測定時点[11]の血清中本薬濃度は半数以上の患者で定量下限未満であった。各測定時点で認められた血清中本薬濃度の最大値は 3.18～44.3 ng/mL であった。治験薬投与前における ADA 陽性患者の割合は 52.3%（185/354 例）、中和抗体陽性患者の割合は 29.7%（105/354 例）であり、治験薬投与後投与 88 週までにおける薬剤誘発性[7]又は抗体価上昇を伴う[8]ADA 陽性患者の割合は 23.1%（81/351 例）、そのうち中和抗体陽性患者の割合は 77.8%（63/81 例）であった。

6.2.4　海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1: A2301E1 試験）

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者（薬物動態評価例数 107 例）を対象に、申請製剤 6 mg を治療対象眼に 8 週間ごとに 2 回硝子体内投与した後、その 8 又は 12 週後に 1 回硝子体内投与したとき、各測定時点[12]の血清中本薬濃度は半数以上の患者で定量下限未満であった。各測

7) 治験薬投与前の ADA 陰性、かつ治験薬投与後の抗体価がいずれの時点においても 30 以上の場合と定義された。
8) 治験薬投与前の ADA 陽性、かつ治験薬投与後の抗体価がいずれの時点においても治験薬投与前から少なくとも 9 倍以上に上昇した場合と定義された。
9) 治験薬投与開始前、治験薬投与開始 4、12、24、36、48、68 及び 88 週後における治験薬投与前
10) ADA 陽性患者 87 例のうち、治験薬投与後に中和抗体が測定されていない 1 例を除く
11) 治験薬投与開始前、治験薬投与開始 12、24、36、48、68 及び 88 週後における治験薬投与前
12) 治験薬投与開始前、治験薬投与開始 8、16 及び 24 週後における治験薬投与前

定時点で認められた血清中本薬濃度の最大値は 0.755～35.6 ng/mL であった。治験薬投与前における ADA 陽性患者の割合は 50.9%（54/106 例）、中和抗体陽性患者の割合は 19.8%（21/106 例）であり、治験薬投与後 24 週にまでおける薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性患者の割合は 3.8%（4/105 例）、そのうち中和抗体陽性患者は 3 例で認められた。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　申請製剤について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）で使用された処方 A 製剤と申請製剤は界面活性剤であるポリソルベート 80 の含量（それぞれ 0.05%及び 0.02%）と pH（それぞれ約 6.8 及び約 7.2）が異なること [5]から、当該処方変更が本薬の有効性、安全性及び薬物動態に影響を及ぼす可能性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。

硝子体内注射薬による硝子体内の pH への影響を検討することを目的とした *in vitro* 試験において、ヒトの眼から採取した硝子体液（pH 7.29）に、VEGF 阻害薬である RBZ（pH 5.32）又は AFL（pH 6.05）を臨床で想定される液量[13]で注入したとき、ヒト硝子体液の pH にほとんど影響を及ぼさなかった（Int F Retina Vitreous 2017; 26: 1-6）。このことから、本剤の投与液量（50 µL）は、RBZ 及び AFL と同様にヒトの硝子体液量（約 4 mL）と比較して少量であることを踏まえると、処方 A 製剤（pH 約 6.8）及び申請製剤（pH 約 7.2）の投与が硝子体内の pH に影響を及ぼす可能性は低く、本薬の硝子体内からの消失について両製剤間で差異が生じる可能性は低いと考える。また、処方 A 製剤と申請製剤の薬物動態を直接比較した試験成績はなく、類薬を含めポリソルベート 80 の含有量の差異による薬物動態への影響を検討した試験成績等は認められないものの、pH やポリソルベートの種類を含む処方の差異が処方 A 製剤と申請製剤の差異よりも大きい第 I 相用処方製剤と処方 A 製剤の分布を比較した非臨床試験において、カニクイザルの眼組織中の薬物動態パラメータが両製剤で大きく異なる傾向は認められなかったことから（4.2 参照）、pH 及びポリソルベート 80 の含量の差異が本薬の薬物動態に与える可能性は低いと推察される。

さらに、処方 A 製剤を用いた C001 試験を完了した一部の患者を対象に申請製剤を投与した A2301E1 試験において、評価例数は限られるものの、C001 試験完了時の投与間隔が維持された被験者[14]（15 例）における C001 試験のベースラインからの BCVA の変化量（平均値±標準偏差）は、C001 試験の投与 96 週時で 8.8±16.5 文字、A2301E1 試験の投与 24 週時で 8.3±15.6 文字と同程度であり、処方 A 製剤から申請製剤に切替え後も有効性が維持されていた。また、安全性について、A2301E1 試験（全被験者）における安全性プロファイルに、C001 試験と比較して特段の懸念は認められなかった（7.3.1 及び 7.3.3 参照）。

以上を踏まえると、C001 試験及び C002 試験で使用された処方 A 製剤と申請製剤の処方の差異が、本薬の有効性、安全性及び薬物動態に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

---

13) ヒトの硝子体体積を 4.4～5.5 mL と想定し、1/100 のスケールで試験が実施された。
14) C001 試験の最終投与から A2301E1 試験の初回投与までの期間と、C001 試験完了時の投与間隔との差が±2 週間以内である被験者と定義された。

6.R.2　ADA の影響について

機構は、滲出型 AMD 患者において ADA の発現が本薬の有効性、安全性及び薬物動態に影響を及ぼす可能性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。

薬物動態について、国際共同第Ⅱ相試験（E003 試験）において、薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性患者と ADA 陰性患者との間で血清中本薬濃度が明らかに異なる傾向は認められなかった。

安全性について、国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）の処方 A 製剤 6 mg 群における ADA 及び中和抗体の有無別の有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、眼内炎症以外では大きな差異は認められなかった。

表 13　C001 試験における処方 A 製剤 6 mg の ADA 及び中和抗体の発現有無別の有害事象の発現状況

	薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性			ADA 陰性 [b]
	全体	中和抗体陽性	中和抗体陰性	
評価例数	87	68	19	266
すべての有害事象	84 (96.6)	66 (97.1)	18 (94.7)	241 (90.6)
死亡	1 (1.1)	1 (1.5)	0	7 (2.6)
死亡以外の重篤な有害事象	24 (27.6)	19 (27.9)	5 (26.3)	67 (25.2)
投与中止に至った有害事象	7 (8.0)	6 (8.8)	1 (5.3)	7 (2.6)
治療対象眼の有害事象	56 (64.4)	44 (64.7)	12 (63.2)	159 (59.8)
眼以外の有害事象	70 (80.5)	55 (80.9)	15 (78.9)	211 (79.3)
眼内炎症	15 (17.2)	14 (20.6)	1 (5.3)	5 (1.9)
全身性過敏症 [a]	4 (4.6)	3 (4.4)	1 (5.3)	19 (7.1)

発現例数（発現割合（%））

a) 過敏症のうち、治験担当医師によって眼以外に発生したと判断された有害事象

b) 以下のいずれかを満たす被験者

- 治験薬投与前後のいずれの時点においても ADA 陰性である場合
- 治験薬投与前に ADA 陰性、かつ治験薬投与後のいずれの時点においても 10 以上の抗体価上昇が認められない場合
- 治験薬投与前の抗体価が 10、かつ治験薬投与後のいずれの時点においても ADA 陰性である場合

C001 試験において、眼内炎症を発現した時点における ADA 発現状況を個々の症例で確認したところ、ADA 陰性例も存在したこと、ADA 陽性患者の 82.8%（72/87 例）では眼内炎症を発現していないことから、ADA 及び中和抗体と眼内炎症発現との直接的な関連性は確認できなかった。なお、C001 試験における ADA 及び中和抗体の発現状況に日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

有効性について、眼内炎症の発現は視機能に影響を及ぼすと考えられることから、眼内炎症の有無別に解析を実施した。眼内炎症が認められた被験者については、被験者数は限定的ではあるが、C001 試験の本剤 6 mg 群における投与 48 週時の BCVA の変化量は、薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性例（15 例）で-4.5±21.1 文字、ADA 陰性例（5 例）で 10.2±4.55 文字であり、薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性かつ中和抗体陽性例（14 例）で-0.4±14.4 文字、ADA 陰性例（5 例）で 10.2±4.55 文字であった。なお、眼内炎症が認められた被験者において薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性かつ中和抗体陰性例は認められなかった。一方、眼内炎症が認められなかった被験者については、C001 試験の本剤 6 mg 群における投与 48 週時の BCVA の変化量は、薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性例（72 例）で 6.5±13.8 文字、ADA 陰性例（261 例）で 7.1±14.1 文字であり、薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性かつ中和抗体陽性例（54 例）で 6.4±12.9 文字、薬剤誘発性 [7]又は抗体価上昇を伴う [8]ADA 陽性かつ中和抗体陰性例（18 例）で 6.7±16.4 文字、ADA 陰性例（261 例）で 7.1±14.1 文字であった。

眼内炎症が認められなかった被験者では、ADA 又は中和抗体陽性例と ADA 陰性例との間で投与 48 週時の BCVA の変化量に明確な差異は認められず、また、BCVA の変化量の推移においても明らかな差異は認められなかった。

以上から、ADA 及び中和抗体による本薬の有効性、安全性及び薬物動態への臨床上問題となる影響は認められておらず、ADA 及び中和抗体と眼内炎症との直接的な関連性及びその臨床的意義は明らかでないものの、ADA 陰性患者と比較して ADA 陽性患者で眼内炎症の発現割合が高値を示した旨を添付文書にて注意喚起する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤投与時の眼内炎症の発現リスク等については、「7.R.3.3　眼内炎症について」の項にて引き続き議論する。

6.R.3　薬物動態の民族差について

機構は、滲出型 AMD 患者における本薬の薬物動態の民族差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。

国際共同第Ⅱ相試験（E003 試験）において、日本人及び外国人滲出型 AMD 患者に処方 A 製剤を単回硝子体内投与したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは図 1 のとおりであり、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の個別値の分布は概ね重なっていた。

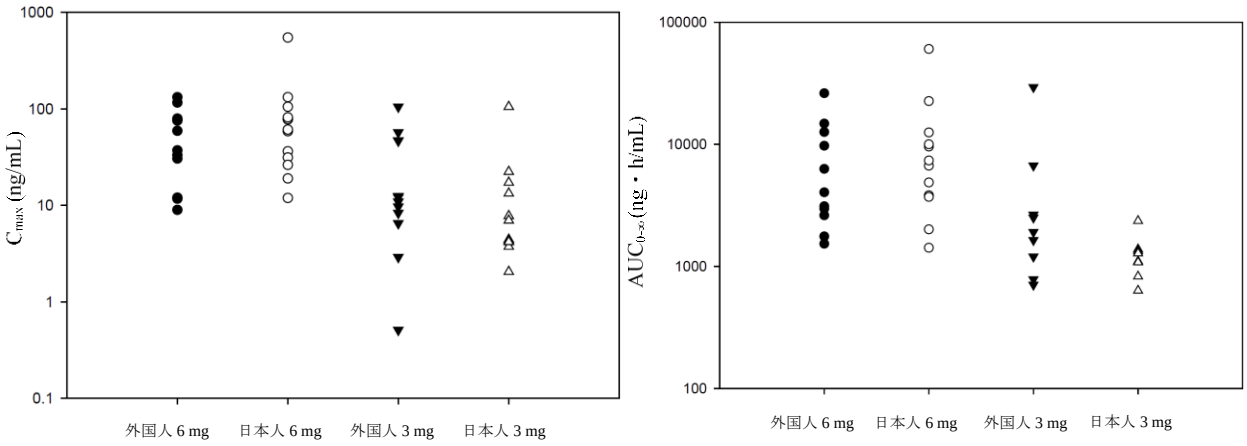

図 1　日本人及び外国人滲出型 AMD 患者に処方 A 製剤を単回硝子体内投与したときの
血清中本薬の薬物動態パラメータの個別値の分布
左図：C_{max}（ng/mL）、右図：$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）

また、E003 試験において、日本人及び外国人滲出型 AMD 患者に処方 A 製剤を 3 回反復硝子体内投与したときの C_{24h} は図 2 のとおりであり、血清中本薬濃度の個別値の分布は概ね重なっていた。

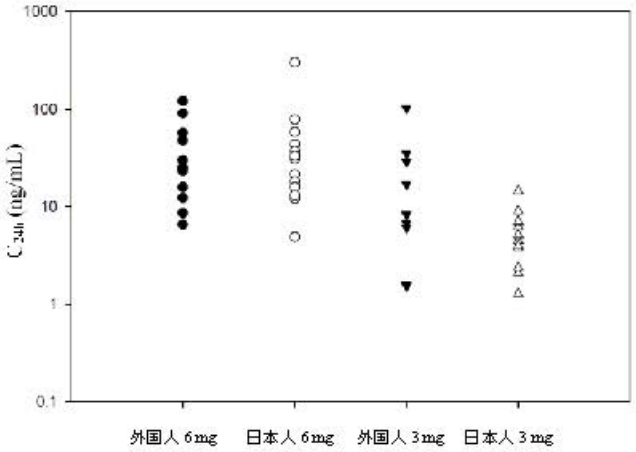

図 2　処方 A 製剤を 3 回反復硝子体内投与したときの日本人及び外国人の最終投与 24 時間後における血清中本薬濃度の比較

以上を踏まえると、日本人及び外国人滲出型 AMD 患者における本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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 14 に示す 6 試験が提出された。その他、参考資料として、海外臨床試験 1 試験の成績が提出された。

表 14　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 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	C-10-083 試験 5.3.5.1-4	Ⅰ	滲出型 AMD 患者	194	本剤群: 本剤 a)0.5、3 、4.5 又は 6 mg を単回硝子体内投与 RBZ 群: RBZ 0.5 mg を単回硝子体内投与	安全性 有効性
	海外	C-12-006 試験 5.3.5.1-3	Ⅱ		89	本剤群: 本剤 b)6 mgを4週間ごとに3回投与後、8週間ごとに3回投与し、さらにその12週後に1回硝子体内投与 AFL群: AFL 2 mgを4週間ごとに3回投与後、8週間ごとに5回硝子体内投与	有効性 安全性
	国際共同	E003 試験 5.3.3.3-1	Ⅱ		50	本剤 b)3 又は 6 mg を 4 週間ごとに 3 回硝子体内投与	薬物動態 安全性
	国際共同	C001 試験 5.3.5.1-1	Ⅲ		1078	本剤群: 本剤 b)3 mg 又は 6 mg を 4 週間ごとに 3 回投与後、12 週間ごと（疾患活動性が認められた場合は 8 週ごと）に硝子体内投与 AFL 群: AFL 2 mg を 4 週間ごとに 3 回投与後、8 週間ごとに硝子体内投与	有効性 安全性
	海外	C002 試験 5.3.5.1-2	Ⅲ		739	本剤群: 本剤 b)6 mg を 4 週間ごとに 3 回投与後、12 週間ごと（疾患活動性が認められた場合は 8 週間ごと）に硝子体内投与 AFL群: AFL 2 mgを4週間ごとに3回投与後、8週間ごとに硝子体内投与	有効性 安全性
	海外	A2301E1 試験 5.3.5.2-1	Ⅲ		150	本剤群: 本剤 c)6 mg を 8 週間ごとに 2 回投与後、12 週後（疾患活動性が認められた場合は 8 週後）に 1 回硝子体内投与 AFL群: AFL 2 mgを8週間ごとに3回硝子体内投与	有効性 安全性

a) 第Ⅰ相用処方製剤、b) 処方 A 製剤、c) 申請製剤

7.1　第Ⅰ相試験

7.1.1　海外第Ⅰ相試験（CTD5.3.5.1-4: C-10-083 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者[15]（目標症例数 174 例、用量漸増期 28 例、拡大期 146 例（本剤群 105 例、RBZ 群 41 例））を対象に、本剤を単回硝子体内投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討するため、実薬対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、用量漸増期では本剤 0.5、3 若しくは 4.5 mg 又は RBZ 0.5 mg、拡大期[16] では本剤 0.5、3、4.5 若しくは 6 mg 又は RBZ 0.5 mg を治療対象眼に単回硝子体投与すると設定され、追跡期間は 6 カ月間と設定された。

無作為化され、かつ治験薬の投与を受けた 194 例（本剤 0.5 mg 群 10 例、3 mg 群 35 例、4.5 mg 群 48 例、6 mg 群 40 例、RBZ 群 61 例、以下同順）が ITT 集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。また、194 例全例（11 例、31 例、47 例、44 例、61 例）[17]が安全性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（0 例、0 例、1 例、1 例、1 例）であり、中止理由は、RBZ 群 1 例が有害事象、本剤 4.5 mg 群及び 6 mg 群各 1 例が有害事象以外の理由であった。

主要評価項目である投与 1 カ月時の CSFT のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 4.5 mg 群で-175.6±138.9 μm、本剤 6.0 g 群で-174.9±101.3 μm 及び RBZ 群で-159.4±110.1 μm であった。群間差（本剤群－RBZ 群）（最小二乗平均値）［90%CI］は、本剤 4.5 mg 群で 22.9［-9.28, 55.0］μm、本剤 6 mg 群で 19.4［-9.00, 47.8］μm であり、90%CI の下限はいずれも非劣性マージンである-40 μm を上回った（投与群及びベースラインの CSFT 区分（400 μm 未満、400～600 μm、600 μm 超）を因子とする分散分析）。

有害事象[18]は、本剤 0.5 mg 群の 63.6%（7/11 例）、3 mg 群の 64.5%（20/31 例）、4.5 mg 群の 68.1%（32/47 例）、6 mg 群の 68.2%（30/44 例）、RBZ 群の 60.7%（37/61 例）に認められた（以下同順）。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、0 例、4 例（脳血管発作・肺水腫、失神、一過性脳虚血発作、視力低下各 1 例）、3 例（水疱・慢性閉塞性肺疾患、肝炎、椎骨脳底動脈不全各 1 例）、3 例（視力低下、急性心筋梗塞・急性呼吸不全・多臓器不全・急性膵炎、処置後血腫各 1 例）、7 例（肺炎 2 例、大動脈バイパス、蜂巣炎、脳血管発作、呼吸困難、眼内炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬と関連なし（「明らかに関連なし」又は「関連性は低い」と判断された場合、以下同様）とされている。

治験薬と関連あり（「明らかに関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された場合、以下同様）とされた有害事象は、0 例、0 例、1 例（虹彩炎・硝子体炎）、1 例（虹彩炎）、2 例（虹彩毛様体炎、黄斑症各 1 例）に認められた。投与手技と関連ありとされた有害事象は、0%（0/11

---

15) 対象疾患及び主な組入れ基準は以下のとおりであった。
- 滲出型 AMD と診断された 50 歳以上の男女
- 治療対象眼が以下の条件をいずれも満たす場合
  ① 未治療で活動性の CNV を有する
  ② 病変サブタイプ（predominantly classic 型、minimally classic 型、occult 型）の病変面積が 30 mm^2 を下回る
  ③ CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
  ④ CNV が minimally classic 型又は occult 型の場合、未治療又は活動性である
  ⑤ CSFT が 340 μm を上回り、かつ網膜下液の確認、又は網膜嚢胞変化が認められる
  ⑥ BCVA が可読文字数 34 文字以上 73 文字以下

16) 拡大期は、当初、本剤 4.5 mg 群のみ設定されていたが、非臨床試験で本剤 6.0 mg の安全性及び忍容性が確認されたため、データベースロック前に治験実施計画書が改訂され、本剤 6.0 mg 群が追加された。併せて、有効性や用量反応関係の正確な評価のため、低用量群（本剤 0.5 及び 3 mg 群）が追加された。

17) 無作為割付された用量と異なる用量が投与された本剤群 6 例では、実際に投与された用量に基づき、安全性の解析を行うこととされた。

18) MedDRA/J version 13.0

例）、16.1%（5/31 例）、12.8%（6/47 例）、15.9%（7/44 例）、6.6%（4/61 例）に認められ、主な事象は、結膜出血（0 例、3 例、2 例、6 例、1 例）、眼痛（0 例、0 例、2 例、1 例、0 例）であった。

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

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-3: C-12-006 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者[19]（目標症例数 84 例、各群 42 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 6 mg 又は AFL 2 mg を治療対象眼に 4 週間ごとに 1 回（計 3 回）、次いで 8 週間ごとに 1 回（計 3 回）硝子体内投与すると設定された。その後、本剤群では本剤 6 mg を 12 週後に 1 回、対照群では AFL 2 mg を 8 週間ごとに 1 回（計 2 回）硝子体内投与すると設定され[20]、治療期間は 56 週間と設定された。

無作為化された 90 例（各群 45 例）のうち、治験薬を投与されなかった 1 例を除く 89 例（本剤群 44 例、AFL 群 45 例[21]、以下同順）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。無作為化された 90 例のうち、中止例は 7 例（3 例、4 例）であり、中止理由は有害事象（1 例、1 例）、被験者による判断（1 例、1 例）、治験実施計画書からの逸脱（0 例、2 例）、死亡（1 例、0 例）であった。

主要評価項目である投与 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で 5.75±1.68 文字、AFL 群で 6.89±1.67 文字であった。群間差（本剤群－AFL 群）（最小二乗平均値）［80%CI］は-1.13［-4.19, 1.93］文字であり、80%CI の下限は非劣性マージンである-5 文字を上回った（投与群及びベースラインの BCVA 区分（55 文字未満、55 文字以上）を因子とする分散分析）。

有害事象[22]は、治療対象眼では本剤群の 47.7%（21/44 例）、AFL 群の 51.1%（23/45 例）に認められ（以下同順）、眼以外では 68.2%（30/44 例）、80.0%（36/45 例）に認められた。死亡例は、本剤群 1 例（死因：心筋虚血）で認められ、治験薬と関連ありとされた。死亡以外の重篤な有害事象は 10 例（慢性閉塞性肺疾患、節足動物咬傷、大腸炎、下肢骨折、肺炎、大動脈瘤、呼吸困難、膵癌、網膜裂孔、眼圧上昇・心内膜炎各 1 例）、9 例（心拍数不整・呼吸困難、心房細動、心房細動・胸痛、脳血管発作、大腸菌性肺炎・一過性脳虚血発作・蜂巣炎、硬膜下血腫・くも膜下出血・上腕骨骨折、瘢痕ヘルニア、甲状腺癌、網膜剥離各 1 例）に認められ、そのうち一過性脳虚血発

---

19) 対象疾患及び主な組入れ基準は以下のとおりであった。
- 滲出型 AMD と診断された 50 歳以上の男女
- 治療対象眼が以下の条件をいずれも満たす場合
  ① 未治療で活動性の CNV を有する
  ② 蛍光眼底検査で漏出が確認でき、光干渉断層計で網膜下液、網膜内滲出液又は網膜色素上皮下液が確認できる
  ③ 中心窩下又は傍中心窩下に病変を有する
  ④ CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
  ⑤ BCVA が可読文字数 23 文字以上 73 文字以下

20) 遮蔽性維持のため、本剤群ではシャム注射を投与 40 及び 48 週に、対照群ではシャム注射を投与 44 週に実施した。

21) 本剤群に割り付けられた 1 例に対し AFL が投与されたが、当該被験者は試験期間を通して AFL の投与が継続されたことから、AFL 群として安全性解析対象集団及び FAS に含められた。

22) MedDRA/J version 15.0

作は治験薬と関連ありとされた。有害事象による中止は、4.5%（2/44 例：心筋虚血、膵癌）、2.2%（1/45 例：網膜剥離）に認められ、そのうち心筋虚血は治験薬と関連ありとされている。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では 4 例（眼の炎症・視力低下・角膜炎・霧視、硝子体細胞、硝子体浮遊物、虹彩毛様体炎各 1 例）、1 例（前房内細胞・硝子体細胞）に認められ、眼以外では 1 例（心筋虚血）、1 例（一過性脳虚血発作）に認められた。投与手技と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では 25.0%（11/44 例）、24.4%（11/45 例）に認められ、主な事象は結膜出血（5 例、7 例）であり、眼以外では認められなかった。

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

7.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.3-1: E003 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

中心窩下 CNV を伴う日本人及び外国人滲出型 AMD 患者[23]（目標症例数 48 例、各群 24 例）を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本及び米国で実施された（薬物動態については 6.2.1 参照）。

用法・用量は、本剤 3 又は 6 mg を治療対象眼に 4 週間ごとに 3 回硝子体内投与すると設定され、治療期間は 8 週間と設定された。

無作為化された 50 例全例（本剤 3 mg 群 25 例、6 mg 群 25 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。なお、本剤 3 mg 群 1 例で初回投与後に発現した眼内炎のため治験薬の投与が中止されたが、その後の来院は規定に従って行われ、試験を完了した。

有害事象[24]は、治療対象眼では本剤 3 mg 群の 52.0%（13/25 例）、6 mg 群の 56.0%（14/25 例）に認められ（以下同順）、眼以外では 40.0%（10/25 例）、28.0%（7/25 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 2 例（眼内炎、肋骨骨折各 1 例）、1 例（うっ血性心不全・肺炎）に認められ、そのうち眼内炎については治験薬と関連ありとされた。有害事象による中止は、本剤 3 mg 群のみ 4.0%（1/25 例、眼内炎）に認められ、治験薬との関連ありとされている。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では本剤 3 mg 群のみ 4.0%（1/25 例；眼内炎・視力低下）に認められ、眼以外では認められなかった。投与手技と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では 40.0%（10/25 例）、44.0%（11/25 例）に認められ、主な事象は結膜出血（8 例、8 例）、眼痛（2 例、1 例）、眼の異物感（2 例、1 例）、硝子体浮遊物（1 例、2 例）であり、眼以外では認められなかった。

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

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1: C001 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

---

23) 対象疾患及び主な組入れ基準は以下のとおりであった。
- 滲出型 AMD と診断された 50 歳以上の男女
- 治療対象眼が以下の条件をいずれも満たす場合
  ① AMD に起因した中心サブフィールドに影響を及ぼす活動性の CNV（CNV 成分を有する PCV を含む）を有する
  ② BCVA が可読文字数 23 文字以上

24) MedDRA/J version 17.0

中心窩下 CNV を伴う日本人及び外国人滲出型 AMD 患者[25]（目標症例数 990 例、各群 330 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、AFL を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本を含む 11 の国及び地域[26]で実施された。

用法・用量は、導入投与として本剤 3 若しくは 6 mg、又は AFL 2 mg を治療対象眼に 4 週間に 1 回（計 3 回）硝子体内投与した後、維持投与として本剤群では本剤 3 又は 6 mg を治療対象眼に 12 週間ごとに 1 回（計 7 回）、対照群では AFL 2 mg を治療対象眼に 8 週間ごとに 1 回（計 10 回）硝子体内投与すると設定され、治療期間は 96 週間と設定された。なお、本剤群において、規定来院日（投与 16、20、32、44、56、68、80 及び 92 週）に疾患活動性[27]が認められた患者では、以降の投与間隔を 8 週間ごとに 1 回に変更することとされた。

無作為化された 1082 例（本剤 3 mg 群：360 例、本剤 6 mg 群：361 例、AFL 群：361 例、以下同順）のうち、治験薬を投与されなかった 4 例（2 例、1 例、1 例）を除く 1078 例（358 例、360 例、360 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は 171 例（50 例、57 例、64 例）であり、主な中止理由は同意撤回 83 例（26 例、34 例、23 例）、有害事象 29 例（9 例、8 例、12 例）、死亡 28 例（9 例、7 例、12 例）であった。

主要評価項目である FAS における投与 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量は表 15 のとおりであり、その群間差（本剤群−AFL 群）［95%CI］は、本剤 3 mg 群で-0.6［-2.5, 1.3］文字、本剤 6 mg 群で-0.2［-2.1, 1.8］文字であり、いずれの本剤群も 95%CI の下限が非劣性マージンである-4 文字[28]を上回り、AFL 群に対する非劣性が示された。

---

25) 対象疾患及び主な組入れ基準は以下のとおりであった。
- 滲出型 AMD と診断された 50 歳以上の男女
- 治療対象眼が以下の条件をいずれも満たす場合
  ① 未治療で活動性の CNV を有する
  ② CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
  ③ 網膜内又は網膜下の滲出液が中心サブフィールドに及んでいる
  ④ BCVA が可読文字数 23 文字以上 78 文字以下

26) アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、コロンビア、イスラエル、日本、メキシコ、ニュージーランド、パナマ、プエルトリコ、米国

27) 各評価時点における疾患活動性の判断基準は以下のとおりであった。
- 投与 16 週時の評価時点：以下のいずれかを満たす場合
  ① BCVA 低下（ベースラインと比較して 5 文字以上の低下）が認められる
  ② 投与 12 週と比較して、BCVA 低下（3 文字以上の低下）及び 75 μm 以上の CSFT の増加が認められる
  ③ 滲出性 AMD の活動に起因した BCVA の低下（12 週と比較して 5 文字以上の低下）が認められる
  ④ 投与 12 週と比較して、網膜内嚢胞／網膜内の滲出液の発現又は悪化が認められる
- 投与 20、32 及び 44 週の評価時点：滲出性 AMD の活動に起因した BCVA 低下（投与 12 週（投与 12 週の来院がない場合は投与 8 週）と比較して 5 文字以上の低下）が認められる場合
- 投与 56、68、80 及び 92 週の評価時点：滲出性 AMD の活動に起因した BCVA 低下（投与 48 週（投与 48 週の来院がない場合は投与 44 週）と比較して 5 文字以上の低下）が認められる場合

28) RBZ はシャム又は光線力学療法に対して投与 12 カ月後の BCVA 変化量（点推定値［95%CI］）を 17.5［14.8, 20.2］又は 21.1［17.5, 24.6］文字改善することが報告されていること（N Engl J Med; 355: 1419-31、Ophthalmology; 116: 57-65）、RBZ と AFL の効果は同程度であることが報告されていること（Ophthalmology; 119: 2537-48）から、非劣性マージン−4 文字で本剤が AFL に対して非劣性を示す場合には、本剤はシャム又は光線力学療法に比べ 10 文字以上の臨床的意義のある改善効果を示すと考え設定された。

表 15　投与 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量（文字）（C001 試験、FAS、LOCF）

投与群	評価例数	測定値		変化量	AFL 群との比較 a)	
		ベースライン	投与 48 週時		群間差 b)	片側 p 値 c)
本剤 3 mg 群	358	61.0 ± 13.57	66.9 ± 16.88	5.9 ± 13.49	-0.6［-2.5, 1.3］	0.0003
本剤 6 mg 群	360	60.8 ± 13.66	67.3 ± 17.53	6.4 ± 14.40	-0.2［-2.1, 1.8］	< 0.0001
AFL 群	360	60.0 ± 13.92	66.9 ± 16.41	7.0 ± 13.16		

平均値±標準偏差
a) ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下、56～70 文字、71 文字以上）、年齢区分（75 歳未満、75 歳以上）及び投与群を固定効果とした分散分析
b) 各本剤群－AFL 群
c) 非劣性の仮説検定に対する p 値（非劣性マージン-4 文字、有意水準片側 0.025、階層的手順により多重性を調整）

BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移は図 3 のとおりであり、いずれの群も 4 週で最も大きく増加（改善）し、その後 12 週まで緩徐に増加した後、96 週までほぼ一定で推移し、改善を維持した。

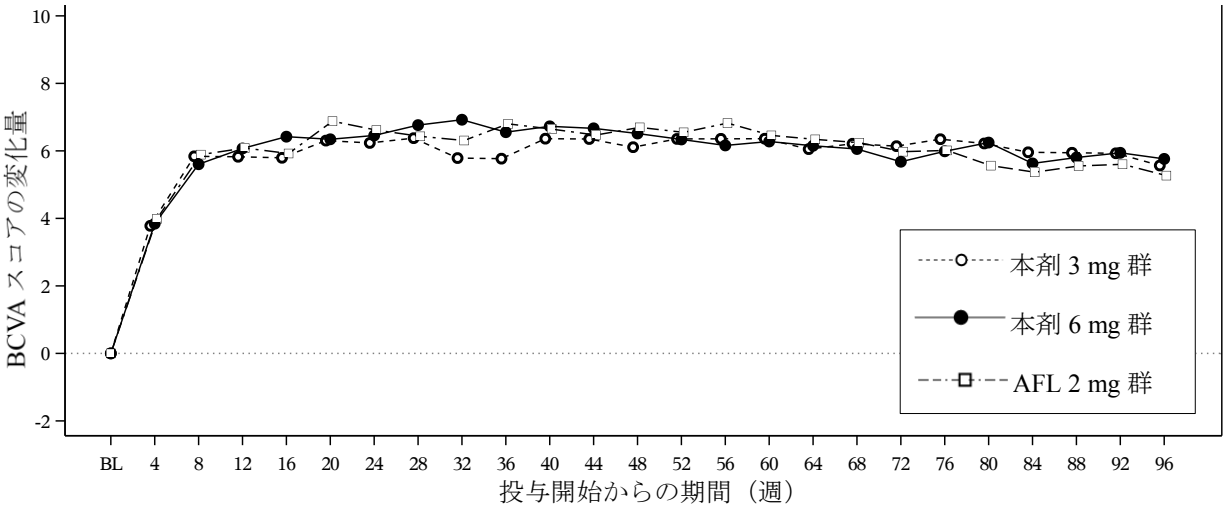

図 3　投与 96 週までの BCVA スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移（C001 試験、FAS、LOCF）

有害事象[29]は、治療対象眼では本剤 3 mg 群の 60.9%（218/358 例）、6 mg 群の 61.1%（220/360 例）、AFL 群の 55.8%（201/360 例）に認められ（以下同順）、眼以外では 84.1%（301/358 例）、80.3%（289/360 例）、84.2%（303/360 例）に認められた。死亡例は表 16 のとおりであり、このうち本剤 3 mg 群 1 例（脳血管発作）は、治験薬と関連ありとされた。

表 16　死亡例 a)（C001 試験、安全性解析対象集団）

本剤 3 mg 群（9 例）	インフルエンザ・肺炎、肺の悪性新生物、心停止、死亡（詳細不明）、敗血症、脳血管発作、一過性脳虚血発作、栄養障害、各種物質毒性各 1 例
本剤 6 mg 群（8 例）	脳血管発作 2 例、肺癌第 4 期（細胞タイプ不明）、非小細胞肺癌、肺気腫、動脈硬化症、敗血症、心停止各 1 例
AFL 群（12 例）	死亡（詳細不明）、心停止各 2 例、慢性閉塞性肺疾患・肺炎・呼吸不全、、H1N1 インフルエンザ、大動脈狭窄、心筋梗塞、急性呼吸不全、遠隔転移を伴う膵癌、悪性新生物、心肺停止各 1 例

a) 日本人の死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、表 17 のとおりであった。有害事象による中止は、4.7%（17/358 例）、4.4%（16/360 例）、6.1%（22/360 例）に認められ、主な事象は眼内炎（3 例、0 例、0 例）、ぶどう膜炎（1 例、3 例、0 例）、新生血管加齢黄斑変性（1 例、0 例、2 例）、網膜色素上皮裂孔

29) MedDRA/J version 20.1

（0 例、0 例、2 例）、視力障害（0 例、1 例、2 例）であり、そのうち治験薬と関連ありとされた事象は、眼内炎（1 例、0 例、0 例）、ぶどう膜炎（1 例、3 例、0 例）、網膜色素上皮裂孔（0 例、0 例、1 例）であった。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では 6.4%（23/358 例）、7.8%（28/360 例）、3.1%（11/360 例）に認められ、主な事象はぶどう膜炎（5 例、6 例、0 例）、網膜色素上皮裂孔（3 例、5 例、3 例）、虹彩炎（3 例、4 例、0 例）、網膜出血（0 例、2 例、3 例）、硝子体細胞（2 例、1 例、0 例）、硝子体炎（2 例、1 例、0 例）、硝子体浮遊物（0 例、2 例、1 例）、緑内障（3 例、0 例、0 例）、眼圧上昇（1 例、2 例、0 例）であった。眼以外では 1.7%（6/358 例：心室性期外収縮、虚血性大腸炎、冠動脈疾患、脳梗塞、脳血管発作、血中尿素増加、血中尿素窒素／クレアチニン比増加各 1 例）、0.6%（2/360 例：高血圧 2 例）、0.8%（3/360 例：虚血性脳卒中、心筋梗塞、心室血栓症、不安定狭心症各 1 例）に認められた。投与手技と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼ではそれぞれ 22.6%（81/358 例）、22.2%（80/360 例）、19.2%（69/360 例）に認められ、主な事象は結膜出血（36 例、26 例、24 例）、眼痛（18 例、15 例、14 例）、硝子体浮遊物（9 例、12 例、7 例）、眼圧上昇（8 例、3 例、10 例）、眼刺激（7 例、8 例、6 例）、霧視（8 例、4 例、3 例）、角膜擦過傷（4 例、3 例、8 例）、硝子体剥離（6 例、5 例、3 例）、視野欠損（7 例、5 例、0 例）、眼部不快感（5 例、5 例、2 例）であった。眼以外では 0%、0.3%（1/360 例；蕁麻疹 1 例）、1.7%（6/360 例；頭痛 2 例、悪心、アナフィラキシー反応、心拍数不整、錯乱状態各 1 例）に認められた。

表 17　死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（C001 試験、安全性解析対象集団）

投与群	発現状況	内訳
本剤 3 mg 群	24.9%（89/358 例）	心房細動 4 例、眼内炎 [a]2 例（2 例）、冠動脈疾患 2 例（1 例）、認知症、恥骨骨折、肺炎、変形性関節症、胆石症 [b]、脳血管発作各 2 例、虚血性大腸炎・心不全・気管支炎・下部消化管出血 [a]1 例（1 例・0 例・0 例・0 例）、脳梗塞・頭蓋内動脈瘤 [a]1 例（1 例・0 例）、網膜動脈閉塞・ぶどう膜炎 1 例（1 例・1 例）、胃癌 [a]、眼内炎・網膜剥離、失神、硬膜下血腫、低ナトリウム血症、無力症、結腸癌、慢性腎臓病 [a]、痔核 [a]、口腔膿瘍 [a]、低ナトリウム血症・心筋梗塞・うっ血性心不全、下大静脈閉塞、胃腸出血・慢性閉塞性肺疾患・うっ血性心不全、一過性脳虚血発作・腫瘤、胆管結石・胆石症、低ナトリウム血症・自殺企図・大うつ病、顕微鏡的大腸炎、冠動脈疾患・胸痛、左室不全、精神状態変化・脱水・胸水、関節痛、腎細胞癌・腎結石症・末梢性虚血・腰髄神経根障害・腰仙部神経根障害、肺癌第 4 期、細胞タイプ不明、肺炎・縦隔血腫・心嚢液貯留、腸閉塞、失神・出血性脳梗塞、脊柱管狭窄症・肺塞栓症・低ナトリウム血症、出血性十二指腸潰瘍、尿路感染・偶発的過量投与、冠動脈疾患・心室性頻脈、網膜動脈閉塞・心内膜線維弾性症・急性胆嚢炎、統合失調症、大腿骨頚部骨折・くも膜下出血、股関節部骨折、下咽頭扁平上皮癌、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、医療機器不具合、うっ血性心不全・急性心筋梗塞・肺水腫、網膜動脈閉塞、心原性ショック、冠動脈疾患・肺炎、大腸出血・肺塞栓症、譫妄、裂孔ヘルニア・食道狭窄・医療機器位置異常、非心臓性胸痛・脳出血、腎感染、虫垂炎、末梢動脈閉塞性疾患、悪性新生物、大動脈弁閉鎖不全症・失神、頭部損傷・高血圧クリーゼ・悪心・嘔吐、腸骨骨折、胆管炎・敗血症、慢性腎臓病・胆嚢炎・胆石症・頚椎骨折、敗血症・尿路感染・腎盂腎炎、脳振盪・うっ血性心不全・労作性呼吸困難・肺炎、譫妄、痙攣発作・静脈塞栓症、胆管結石、頚動脈閉塞、直腸腺癌、入院、不安・尿路感染、尿路感染・腎盂腎炎・インフルエンザ・冠動脈疾患、インフルエンザ・肺炎各 1 例
本剤 6 mg 群	25.3%（91/360 例）	うっ血性心不全 3 例、ぶどう膜炎 2 例（2 例）、眼内炎、不整脈、大腸ポリープ [a]、肺炎、大腿骨骨折、転倒、浸潤性乳管癌、慢性閉塞性肺疾患、尿路感染各 2 例、網膜動脈血栓症、硝子体炎、増殖性網膜症各 1 例（1 例）、脳血管発作、大腸菌性尿路感染、房室ブロック、第 6 脳神経麻痺（対側眼）・顔面損傷・B 細胞性小リンパ球性リンパ腫、一過性脳虚血発作、冠動脈閉塞、硬膜下血腫、健忘、胆管閉塞、心筋梗塞、肋骨骨折、黄斑円孔・肺炎、新生血管加齢黄斑変性（対側眼）・脳出血 [a]、下肢骨折 [a]、再発マントル細胞リンパ腫 [a]、巨赤芽球性貧血・良性前立腺肥大症 [a]、胃癌 [a]、白内障 [a]、白内障（対側眼）、良性前立腺肥大症 [a]、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 [a]、第二度房室ブロック [a]、狭心症、遠隔転移を伴う新生物、精神病性障害、膵炎、前立腺癌、気胸、腎結石症・低ナトリウム血症・呼吸不全・敗血症性ショック・大腸菌感染、肺水腫、無力症・低ナトリウム血症・便秘、肺炎・敗血症性ショック・

投与群	発現状況	内訳
		急性腎障害、眼内炎・網膜剥離[a)]、坐骨神経痛・腎感染、小腸穿孔・臍ヘルニア・嘔吐、肩回旋筋腱板症候群、膀胱癌・脳血管発作、網膜色素脱失、後腹膜出血、医療機器不具合、腎結石症、心房細動・うっ血性心不全・慢性閉塞性肺疾患・肺炎、失神・肺炎・非小細胞肺癌、肺腺癌・代謝障害・神経学的代償不全・腎不全・呼吸不全・敗血症性ショック・末梢性虚血・深部静脈血栓症・凝血異常・肝不全、心障害、貧血・心房細動・うっ血性心不全・外傷性血腫・背部痛、網膜出血（対側眼）・頭痛、慢性閉塞性肺疾患・心房粗動・肺炎・帯状疱疹、冠動脈疾患・血腫、胆石症・敗血症・肺炎・肝癌、変形性関節症・背部痛、視力低下・咽頭炎、口腔内扁平上皮癌、肺炎・挫傷、腫瘤切除・過量投与・肺炎、敗血症・急性心筋梗塞・心房細動、認知症、非心臓性胸痛・心筋梗塞、失神、会陰蜂巣炎、急性腎盂腎炎・敗血症・慢性閉塞性肺疾患、急性腎障害・糸球体腎炎、失神寸前の状態、慢性閉塞性肺疾患・便秘、うっ血性心不全・心房細動各 1 例
AFL 群	29.4%（106/360 例）	脳血管発作 3 例、肺炎、冠動脈疾患、非心臓性胸痛、失神、胆石症、大腿骨骨折[b)]、硬膜下血腫[b)]各 2 例、心筋梗塞、虚血性脳卒中、黄斑円孔[a)]各 1 例（1 例）、不安定狭心症・心室血栓症[a)]1 例（1 例・1 例）、アナフィラキシー反応、網膜剥離、腎結石症、呼吸困難・心不全・狭心症・腹痛・非心臓性胸痛、膀胱癌、顔面骨骨折（対側眼）・血小板数減少、視力低下・慢性閉塞性肺疾患、認知症、腹部ヘルニア・腎結石症、動悸、軟部組織膿瘍、頭痛、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、血尿、軟部組織腫瘤、大腿骨頸部骨折、嚢下白内障[a)]、鼡径ヘルニア・急性腹症[a)]、急性肝炎[a)]、急性胆嚢炎・肺炎[a)]、尿管結石症[a)]、脱水・低血糖[a)]、慢性腎臓病・腎嚢胞・大腸ポリープ[a)]、悪性新生物・硬膜下血腫・胃腺腫[a)]、細菌性肺炎[a)]、大腿骨骨折・直腸ポリープ[a)]、前立腺炎[a)]、頚部損傷[a)]、胃腺腫[a)]、腸閉塞、ラクナ梗塞・尿路感染、胸水、良性前立腺肥大症、血圧上昇、恥骨骨折・低ナトリウム血症、間欠性跛行、肺炎・貧血、椎間板突出、蜂巣炎、虚血性大腸炎、頚動脈狭窄、脳新生物・リンパ腫・肺の悪性新生物、肺炎・気胸・遠隔転移を伴う肺癌、関節炎・肺塞栓症・深部静脈血栓症、出血性腸憩室、感覚鈍麻・変形性関節症、遠隔転移を伴う前立腺癌、血中副甲状腺ホルモン増加、悪性黒色腫、肺高血圧症・気道感染・うっ血性心不全、一過性脳虚血発作、股関節部骨折・手首関節骨折、冠動脈疾患・体液貯留、血腫・心筋梗塞、一過性脳虚血発作・インフルエンザ、肋骨骨折、うっ血性心不全、腹部ヘルニア、前腕骨折・脊椎骨折、脊椎すべり症、股関節部骨折・うっ血性心不全・急性心筋梗塞・心房細動・肺水腫、心房細動・慢性閉塞性肺疾患・呼吸不全・肺炎・胸痛・うっ血性心不全・不整脈、背部痛、心不全、結腸癌、骨髄炎、尿路感染、腸管穿孔・腸閉塞、視力低下、直腸出血、尺骨骨折、気管支炎、肋骨骨折・外傷性血腫・胸骨骨折、腸閉塞・肺炎・大腿骨骨折、僧帽弁閉鎖不全症・高カリウム血症、発熱、肺腺癌、血液量増加症、深部静脈血栓症、急性左室不全、脳症・敗血症・壊死性筋膜炎・骨髄炎、肺水腫、頚椎骨折、肺炎・慢性閉塞性肺疾患・高血圧、失神・左室不全各 1 例

発現例数（うち治験薬と関連ありとされた例数）
a) 日本人、b) 発現した 2 例のうち、1 例が日本人

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

7.3.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2: C002 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者[25)]（目標症例数 660 例、各群 330 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、AFL 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。

用法・用量は、導入投与として、本剤 6 mg 又は AFL2 mg を治療対象眼に 4 週間に 1 回（計 3 回）硝子体内投与すると設定され、維持投与として本剤群では本剤 6 mg を治療対象眼に 12 週間に 1 回（計 7 回）、対照群では AFL 2mg を治療対象眼に 8 週間に 1 回（計 10 回）硝子体内投与すると設定され、治療期間は 96 週間と設定された。なお、本剤群において、規定来院日（投与 16、20、28、32、40、44、52、56、64、68、76、80、88 及び 92 週）に疾患活動性[30)]が認められた患者では、以降の投与間隔を 8 週間に 1 回に変更することとされた。

30) 各評価時点における疾患活動性の判断基準は以下のとおりであった。
- 投与 16 週の評価時点：以下のいずれかを満たす場合
  ① BCVA 低下（ベースラインと比較して 5 文字以上の低下）が認められる。
  ② 投与 12 週と比較して、BCVA 低下（3 文字以上の低下）及び 75 μm 以上の CSFT の増加が認められる

無作為化された 743 例（本剤群 372 例、AFL 群 371 例、以下同順）のうち、治験薬を投与されなかった 4 例（2 例、2 例）を除く 739 例（370 例、369 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は 72 例（30 例、42 例）であり、主な中止理由は同意撤回 33 例（12 例、21 例）、有害事象 13 例（9 例、4 例）、死亡 11 例（4 例、7 例）であった。

主要評価項目である FAS における投与 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、その群間差（本剤群−AFL 群）［95%CI］は、-0.7［-2.4、1.0］文字であり、95%CI の下限値は非劣性マージンである-4 文字 [28]を上回り、AFL 群に対する非劣性が示された。

表 18　投与 48 週の BCVA のベースラインからの変化量（文字）（C002 試験、FAS、LOCF）

投与群	評価例数	測定値		変化量	AFL 群との比較 a)	
		ベースライン	投与 48 週時		群間差 b)	片側 p 値 c)
本剤 6 mg 群	360	61.5 ± 12.59	68.5 ±15.88	6.9 ± 11.47	-0.7［-2.4, 1.0］	< 0.0001
AFL 群	360	60.8 ± 12.93	68.4 ± 15.23	7.6 ± 12.47		

平均値±標準偏差
a) ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下、56～70 文字、71 文字以上）、年齢区分（75 歳未満、75 歳以上）及び投与群を固定効果とした分散分析
b) 本剤群－AFL 群
c) 非劣性の仮説検定に対する p 値（非劣性マージン-4 文字、有意水準片側 0.025、階層的手順により多重性を調整）

BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移は図 4 のとおりであり、いずれの群も 4 週で最も大きく増加（改善）し、その後 12 週まで緩徐に増加した後、96 週までほぼ一定で推移し、改善を維持した。

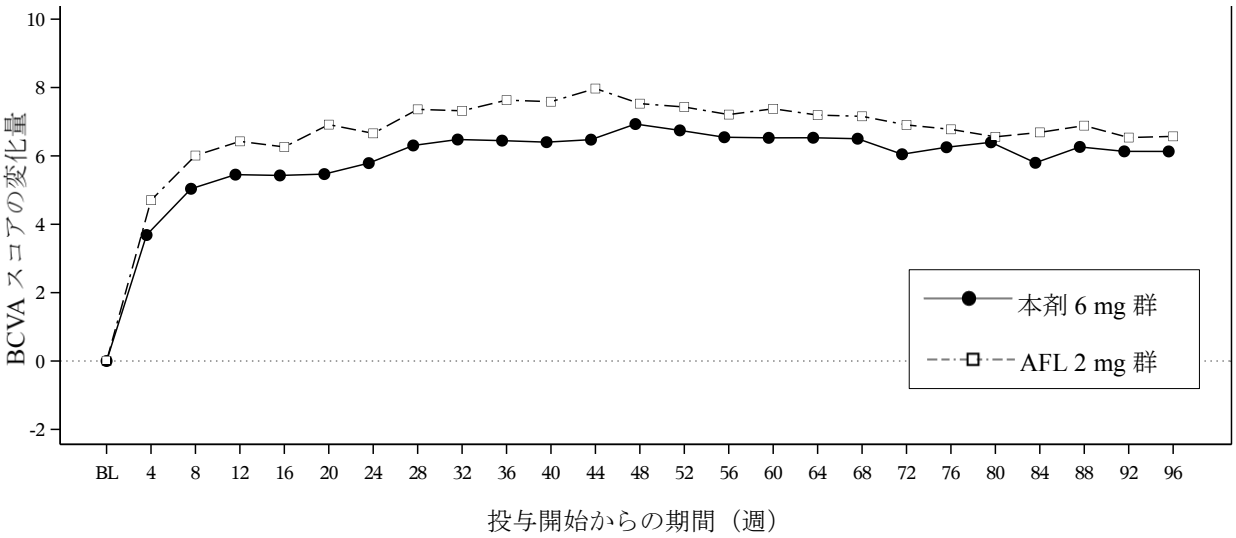

図 4　投与 96 週までの BCVA スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移（FAS、LOCF）

有害事象 [29]は、治療対象眼では本剤群の 47.0%（174/370 例）、AFL 群の 47.7%（176/369 例）に認められ（以下同順）、眼以外では 76.2%（282/370 例）、73.7%（272/369 例）に認められた。死亡例は、本剤群で 4 例（死因：肺水腫、心筋梗塞、心肺不全、出血各 1 例）、AFL 群で 7 例（死

③ 滲出性 AMD の活動に起因した BCVA の低下（12 週と比較して 5 文字以上の低下）が認められる
④ 投与 12 週と比較して、網膜内嚢胞／網膜内の滲出液の発現又は悪化が認められる
- 投与 20、28、32、40 及び 44 週の評価時点（計 5 回）：滲出性 AMD の活動に起因した BCVA 低下（投与 12 週（投与 12 週の来院がない場合は投与 8 週）と比較して 5 文字以上の低下）が認められる
- 投与 52、56、64、68、76、80、88 及び 92 週の評価時点：滲出性 AMD の活動に起因した BCVA 低下（投与 48 週（投与 48 週の来院がない場合は投与 44 週）と比較して 5 文字以上の低下）が認められる

因：死亡 3 例、胸部損傷、心肺不全、腎不全、心停止各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19　死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（C002 試験、安全性解析対象集団）

	発現状況	内訳
本剤群	21.1%（78/370 例）	ぶどう膜炎、網膜色素上皮裂孔各 2 例（2 例）、下肢骨折、虚血性脳卒中、鼡径ヘルニア各 2 例、網膜裂孔・網膜剥離、網膜動脈血栓症・視力低下、網膜動脈塞栓症・前房の炎症各 1 例（1 例・1 例）、ぶどう膜炎・関節脱臼 1 例（1 例・0 例）、一過性脳虚血発作 1 例（1 例）、心筋梗塞、眼内炎、網膜裂孔、外傷性白内障、顔面骨骨折・脳出血・下肢骨折・膵炎、閉経後出血・子宮内膜癌、過敏症・皮膚感染、股関節手術・関節痛、肋骨骨折・気胸、大腿骨頚部骨折、憩室炎、各種物質毒性、椎間板炎・肺塞栓症、大腿骨骨折・片頭痛、胸骨骨折、尿路感染、高血圧クリーゼ、静脈瘤、妄想性パーソナリティ障害、乳房新生物、薬物性肝障害・前立腺癌、胃腸炎、虫垂炎、心不全・直腸出血・肺炎、心不全、胆道仙痛、失神・変形性関節症、失神、処置後血腫、呼吸不全、脳虚血、急性胆嚢炎、膀胱破裂・腱断裂、心房粗動、前立腺癌、皮膚壊死、静脈瘤手術、失明・脳梗塞、肺扁平上皮癌、食道癌、急性胆嚢炎・敗血症・瘢痕ヘルニア、急性心筋梗塞・肺水腫・狭心症・高カリウム血症、損傷・大腿骨骨折、良性前立腺肥大症・胃腺癌、細菌感染・遠隔転移を伴う新生物、腹膜転移、直腸出血、涙嚢炎・心房細動・肺炎、身体疾患による気分障害、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪・慢性閉塞性肺疾患、足骨折、肺新生物、第一度房室ブロック・左脚ブロック・骨粗鬆症・右脚ブロック・ビタミン D 欠乏・失神、胆石症・副収縮・胃腸炎・栄養障害・髄膜腫、腹痛、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鉄欠乏性貧血・結腸癌、膀胱ポリープ、腎結石症、胆石症、良性前立腺肥大症、関節脱臼各 1 例
AFL 群	23.0%（85/369 例）	脳血管発作 4 例、肺炎 3 例、転倒、一過性脳虚血発作、上腕骨骨折各 2 例、乾性加齢黄斑変性、虚血性脳卒中、視力低下各 1 例（1 例）、眼内炎・肺塞栓症、前立腺癌、大腿骨頚部骨折、末梢性虚血、低血圧、尿路性敗血症、腸管ポリープ・痔核、変形性関節症、網膜動脈閉塞、髄膜腫、椎間板突出、大腸穿孔、気道感染、失神・直腸出血・貧血、血尿、心筋虚血、非小細胞肺癌・中枢神経系転移・高血糖、失神、心不全・急性腎前性腎不全・肺炎、肺感染、急性肺水腫、消化器癌、血小板減少症、心不全、下気道感染、網膜裂孔、関節痛、シャルル・ボネ症候群・脳血管障害、脊椎骨折、サイトメガロウイルス感染、嚥下障害、多発性関節炎・脳血管障害・検査、不整脈、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫・肺炎、精神疲労、腰ヘルニア、新生物、慢性閉塞性肺疾患・うっ血性心不全、嘔吐、乳癌・胆管結石・肺炎、回転性めまい・植込み型除細動器置換、直腸脱、四肢外傷性切断、脊柱管狭窄症、神経根障害・橈骨骨折、神経障害性潰瘍、処置による出血、発熱・尿路感染、肺塞栓症、出血性十二指腸炎・出血性胃炎、敗血症・胃腸の炎症、頻脈、胃腸出血、網膜剥離、肺炎・嚢胞、咽頭炎、頭部損傷・大腿骨頚部骨折、消化不良・うつ病、熱傷、節足動物刺傷アレルギー、結腸新生物・重症筋無力症、頚動脈狭窄、乳房新生物・甲状腺腺腫、椎骨脳底動脈不全・変形性関節症、肺炎・呼吸停止、頚部痛、気管支炎、狭心症・気管支炎・不整脈・高血圧クリーゼ、脛骨骨折各 1 例

発現例数（うち治験薬と関連ありとされた例数）

有害事象による中止は、5.4%（20/370 例）、2.4%（9/369 例）に認められ、主な事象はぶどう膜炎（3 例、0 例）、視力低下（1 例、2 例）、虚血性脳卒中（2 例、0 例）であり、そのうち治験薬と関連ありとされた事象は、ぶどう膜炎（3 例、0 例）、視力低下（0 例、1 例）であった。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼ではそれぞれ 7.0%（26/370 例）、6.5%（24/369 例）に認められ、主な事象は網膜色素上皮裂孔（3 例、4 例）、硝子体混濁（3 例、3 例）、硝子体浮遊物（3 例、2 例）、眼圧上昇（3 例、2 例）、ぶどう膜炎（3 例、0 例）であった。眼以外では 1.1%（4/370 例：頭痛 2 例、浮動性めまい・一過性脳虚血発作、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例）、0.3%（1/369 例：虚血性脳卒中 1 例）に認められた。投与手技と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では 15.7%（58/370 例）、18.4%（68/369 例）に認められ、主な事象は結膜出血（13 例、18 例）、眼圧上昇（10 例、11 例）、眼痛（9 例、12 例）、硝子体剥離（7 例、3 例）、硝子体浮遊物（6 例、4 例）、硝子体混濁（3 例、2 例）、網膜裂孔（3 例、1 例）、水晶体混濁（3 例、1 例）、眼刺激（3 例、1 例）、眼乾燥（3 例、1 例）であった。眼以外では 0.8%

（3/370 例）（頭痛、浮動性めまい、不安・発疹各 1 例）、0.3%（1/369 例）（悪心 1 例）に認められた。

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

7.3.3 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1:A2301E1 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）を完了した、中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者[31]を対象に、申請製剤 6 mg の安全性及び有効性を検討するため、二重遮蔽試験が米国で実施された。

用法・用量は、C001 試験において本剤 3 及び 6 mg 群に割り付けられた被験者は本剤 6 mg を、AFL 群に割り付けられた被験者は AFL 2 mg を、C001 試験と同じ治療対象眼に 8 週間ごとに 1 回（計 2 回）投与し、本剤群ではその 12 週後に 1 回（疾患活動性[32]が認められた場合はその 8 週後に 1 回）、AFL 群ではその 8 週後に硝子体内投与すると設定され、治療期間は 24 週間と設定された。なお、C001 試験の完了から 12 週間以内の移行期間が設定された。

治験薬を投与された 150 例（本剤群：107 例[33]、AFL 群：43 例）のうち、AFL 群を除いた本剤群全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた[34]。中止例は、本剤群 1 例（死亡）であった。

有効性について、投与 24 週時の BCVA のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、C001 試験で本剤 3 mg 群に割り付けられた被験者で-2.0±8.17 文字、C001 試験で本剤 6 mg 群に割り付けられた被験者で 0.3±6.79 文字であった。

有害事象[29) 35)]は、治療対象眼では 18.7%（20/107 例）、眼以外では 47.7%（51/107 例）に認められた。死亡例は、1 例（多臓器機能不全症候群）に認められたが、治験薬と関連なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象は、7 例（急性胆嚢炎・胆管結石、大腿骨骨折、うっ血性心不全・呼吸不全、頭蓋内出血、肺炎、網膜動脈閉塞・網膜静脈閉塞、高血圧各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしとされている。

治験薬と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では 1.9%（2/107 例）（眼の炎症・眼刺激・霧視・眼圧上昇、網膜障害・硝子体炎各 1 例）に認められ、眼以外においては認められなかった。投与手技と関連ありとされた有害事象は、治療対象眼では 1 例（結膜出血）で認められ、眼以外においては、1 例（頭痛）に認められた。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）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 国際共同試験成績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、中心窩下 CNV を伴う日本人及び外国人滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 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影響を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。

---

31) 米国において C001 試験を完了した患者が組み入れられた。
32) 投与 12 週時と比較して 5 文字以上の低下が認められた場合に、疾患活動性ありと判断された。
33) C001 試験における本剤 3 mg 群 62 例、6 mg 群 45 例が A2301E1 試験の本剤群に移行した。
34) A2301E1 試験の目的は申請製剤 6 mg の安全性及び有効性を検討することであるため、AFL 群は安全性及び有効性解析対象集団とされなかった。
35) 安全性について、C001 試験で割り付けられた群別の解析は実施されなかった。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同試験を実施するにあたり、内因性及び外因性の民族的要因について以下のような検討を行った結果、滲出型 AMD のサブタイプのうち PCV の割合に国内外差が認められたものの、本剤の有効性及び安全性評価において大きな影響を与えるものではなく、本剤の有効性及び安全性は内因性及び外因性民族的要因の影響を受けにくいと判断した。なお、C001 試験と並行して実施した国際共同第Ⅱ相試験（E003 試験）においても、日本人及び外国人における本薬の薬物動態に明らかな差異は認められなかった（6.R.3 参照）。

- 本薬はタンパク製剤であり薬物代謝酵素による代謝を受けないこと、また硝子体内注射後に網膜周辺に作用する局所作用薬であり全身曝露量も限定的と考えられることから、本剤の薬物動態学的要因による民族差が有効性及び安全性に及ぼす可能性は低いと考えられること。
- 国内外の AMD に関するガイドラインにおける診断基準に大きな違いはなく（Surv Ophthalmol 1995; 39: 367-74、日眼会誌 2008; 112:1076-84）、診断機器についても同様であること。また VEGF 阻害薬を基本とする標準的な治療方法についても国内外で同様であることから（日眼会誌 2012; 116:1150-5）、AMD に対する診断及び治療方法に大きな国内外差はないと考えられること。
- 滲出型 AMD は典型滲出型 AMD、PCV 及び RAP の 3 つのサブタイプに分類され、PCV の割合については白人では滲出型 AMD 患者の 5～10%、日本人を含むアジア人では 25～50%と推定され、日本人を含むアジア人で高いことが報告されているが（J Ophthalmic Vis Res 2013; 8: 359-71）、類薬（RBZ 及び AFL）の PCV に対する有効性及び安全性が報告されており（Am J Ophthalmol 2010; 150: 674-82 等）、滲出型 AMD のサブタイプ別で有効性及び安全性に明確な差異があることは確認されていないこと。

7.R.1.2　全集団と日本人集団での結果の一貫性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）における全体集団と日本人集団における結果の一貫性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。

有効性について、主要評価項目である投与 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量及び重要な副次評価項目とされた投与 36～48 週の BCVA のベースラインからの平均変化量は表 20 のとおりであり、日本人集団の AFL 群で高値を示す傾向が認められたものの、臨床的に意味のある差ではなく、全体的な傾向は全体集団と日本人集団で同様であった。

表 20　集団別の投与 48 週時及び投与 36～48 週時における BCVA のベースラインからの変化量（C001 試験、FAS、LOCF）

		本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	全集団	358	360	360
	日本人集団	41	60	53
	外国人集団	317	300	307
投与 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量（文字）	全集団	5.9 ± 13.49	6.4 ± 14.40	7.0 ± 13.16
	日本人集団	6.9 ± 12.79	7.7 ± 13.46	10.4 ± 9.16
	外国人集団	5.8 ± 13.60	6.2 ± 14.59	6.4 ± 13.66
投与 36～48 週時の BCVA のベースラインからの変化量（文字）	全集団	6.0 ± 13.37	6.5 ± 13.85	6.9 ± 12.61
	日本人集団	7.0 ± 12.60	7.5 ± 13.23	10.1 ± 8.70
	外国人集団	5.9 ± 13.48	6.3 ± 13.99	6.4 ± 13.10

平均値±標準偏差

副次評価項目とされた投与 48 週時の CNV 病変面積及び CSFT のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであった。外国人集団と比べて日本人集団で本剤 6 mg 群の CSFT 変化量が低値を示したが、ベースライン値が外国人集団と比べて低値であったことがその原因であると考えられ、CNV 病変面積の変化量を含めて全体集団と日本人集団で明確な差異は認められなかった。

表 21　集団別の投与 48 週時における CNV 病変面積及び CSFT のベースラインからの変化量（C001 試験、FAS、LOCF）

			本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数		全集団	358	360	360
		日本人集団	41	60	53
		外国人集団	317	300	307
CNV 病変面積（mm^2）[a]	ベースライン	全集団	4.5 ± 4.70	4.6 ± 4.08	4.4 ± 3.72
		日本人集団	4.9 ± 3.87	4.3 ± 3.79	5.2 ± 4.59
		外国人集団	4.5 ± 4.80	4.6 ± 4.14	4.3 ± 3.54
	投与 48 週時	全集団	0.7 ± 1.99	0.6 ± 1.84	0.9 ± 2.32
		日本人集団	0.5 ± 1.21	0.3 ± 0.76	0.8 ± 1.97
		外国人集団	0.7 ± 2.07	0.7 ± 1.98	0.9 ± 2.38
	投与 48 週時における ベ-スラインからの変化量	全集団	-3.9 ± 4.59	-4.0 ±3.89	-3.5 ± 4.03
		日本人集団	-4.4 ± 3.83	-4.0 ± 3.96	-4.4 ± 4.83
		外国人集団	-3.8 ± 4.68	-3.9 ± 3.88	-3.4 ± 3.86
CSFT（μm）	ベースライン	全集団	466.6 ± 167.4	463.1 ± 166.6	457.9 ± 146.3
		日本人集団	463.2 ± 171.2	408.7 ± 129.1	445.0 ± 158.0
		外国人集団	467.0 ± 167.2	474.0 ± 171.3	460.0 ± 144.4
	投与 48 週時	全集団	301.2 ± 101.3	292.2 ± 102.0	312.3 ± 118.4
		日本人集団	250.8 ± 61.7	260.8 ± 100.6	284.7 ± 112.0
		外国人集団	307.7 ± 103.7	298.5 ± 101.3	317.1 ± 119.1
	投与 48 週時における ベースラインからの変化量	全集団	-165.3 ± 152.8	-170.9 ± 142.4	-145.6 ± 145.5
		日本人集団	-212.4 ± 166.3	-148.0 ± 98.8	-161.2 ± 117.0
		外国人集団	-159.3 ± 150.2	-175.5 ± 149.4	-142.9 ± 149.9

平均値±標準偏差
a) AFL 群については、全集団 359 例、日本人集団 53 例、外国人集団 306 例

安全性について、C001 試験における有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、すべての有害事象、治療対象眼における有害事象、眼以外の有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合及び VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される全身性の有害事象[36]について、日本人集団と外国人集団で大きな差異は認められなかった。VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される治療対象眼の有害事象[37]の発現割合、治験薬と関連ありとされたすべての有害事象の発現割合及び治験薬と関連ありとされた治療対象眼の有害事象の発現割合は外国人集団と比べて日本人集団において高かったが、ぶどう膜炎を含む眼内炎症の発現割合が日本人集団で高かったことが原因と考えられ、眼内炎症以外の有害事象の発現割合に日本人集団と外国人集団で大きな差異は認められなかった。日本人集団で発現した眼内炎症はいずれも軽度又は中等度であり、本剤 6 mg 群の 3 例が治験薬投与中止に至ったが、その他の被験者（9 例）は治験薬の休薬又は処置により治験薬の投与継続が可能であった。

36) 過敏症、眼以外の出血、高血圧、動脈血栓塞栓イベント、静脈血栓塞栓イベント
37) 以下の有害事象のうち、治験担当医師によって眼に発生したと判断された事象
- 硝子体出血、緑内障、眼圧上昇、外傷性白内障、網膜動脈閉塞イベント、網膜剥離及び網膜裂孔、網膜色素上皮裂孔、眼内炎症、眼内炎、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、動脈血栓塞栓イベント、静脈血栓塞栓イベント、高血圧、過敏症、眼以外の出血

表 22　集団別の有害事象の発現状況（C001 試験、安全性解析対象集団）

		本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	全集団	358	360	360
	日本人集団	41	60	53
	外国人集団	317	300	307
すべての有害事象	全集団	328 (91.6)	331 (91.9)	332 (92.2)
	日本人集団	39 (95.1)	59 (98.3)	46 (86.8)
	外国人集団	289 (91.2)	272 (90.7)	286 (93.2)
治療対象眼における有害事象	全集団	217 (60.6)	219 (60.8)	197 (54.7)
	日本人集団	21 (51.2)	35 (58.3)	21 (39.6)
	外国人集団	196 (61.8)	184 (61.3)	176 (57.3)
眼以外における有害事象	全集団	300 (83.8)	285 (79.2)	299 (83.1)
	日本人集団	37 (90.2)	50 (83.3)	42 (79.2)
	外国人集団	263 (83.0)	235 (78.3)	257 (83.7)
死亡	全集団	9 (2.5)	8 (2.2)	12 (3.3)
	日本人集団	0	1 (1.7)	0
	外国人集団	9 (2.8)	7 (2.3)	12 (3.9)
死亡以外の重篤な有害事象	全集団	89 (24.9)	91 (25.3)	106 (29.4)
	日本人集団	9 (22.0)	13 (21.7)	17 (32.1)
	外国人集団	80 (25.2)	78 (26.0)	89 (29.0)
投与中止に至った有害事象	全集団	14 (3.9)	15 (4.2)	20 (5.6)
	日本人集団	4 (9.8)	5 (8.3)	4 (7.5)
	外国人集団	10 (3.2)	10 (3.3)	16 (5.2)
VEGF 阻害薬の投与で懸念される治療対象眼の有害事象	全集団	59 (16.5)	60 (16.7)	40 (11.1)
	日本人集団	10 (24.4)	14 (23.3)	10 (18.9)
	外国人集団	49 (15.5)	46 (15.3)	30 (9.8)
VEGF 阻害薬の投与で懸念される全身性の有害事象	全集団	96 (26.8)	82 (22.8)	96 (26.7)
	日本人集団	8 (19.5)	12 (20.0)	14(26.4)
	外国人集団	88(27.8)	70 (23.3)	82 (26.7)
治験薬と関連ありとされたすべての有害事象	全集団	29 (8.1)	30 (8.3)	14 (3.9)
	日本人集団	9 (22.0)	11 (18.3)	3 (5.7)
	外国人集団	20 (6.3)	19 (6.3)	11 (3.6)
治験薬と関連ありとされた治療対象眼の有害事象	全集団	23 (6.4)	28 (7.8)	11 (3.1)
	日本人集団	6 (14.6)	10 (16.7)	2 (3.8)
	外国人集団	17 (5.4)	18 (6.0)	9 (2.9)

発現例数（発現割合（%））

以上より、有効性について全体集団と日本人集団の間で大きな差異は認められず、両集団間の一貫性が確認できたこと、安全性については日本人集団で眼内炎症の発現割合が高い傾向が認められたものの、ステロイド（点眼剤又は経口剤）又は抗菌薬（点眼剤）による対症療法等により管理可能であり、その他の安全性プロファイルにおいて日本人集団と外国人集団で著しく異なる傾向は認められなかったことから、国際共同試験として実施した C001 試験に基づき、日本人滲出型 AMD 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。

機構は、以上について了承するものの、日本人集団で眼内炎症の発現割合が高かった点については、「7.R.3.3　眼内炎症について」項にて引き続き議論する。

7.R.2　有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）のいずれにおいても、主要評価項目である投与 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、AFL 群に対する本剤群の非劣性が示されており（表 15 及び表 18）、また本剤群の BCVA のベースラインからの変化量は、投与 12 週まで増加（改善）した後、投与 96 週までほぼ一定で推移したこと（図 3 及び

図 4）等から、中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 患者に対する本剤 3 mg 及び 6 mg の視力改善効果は示され、またその効果は長期に維持可能であることが示されたと考える。

次に、C001 試験及び C002 試験における被験者背景別の投与 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであった。滲出型 AMD のサブタイプが PCV なしの部分集団において BCVA 変化量が AFL 群と比べて小さかったが、本剤群の一部の被験者で BCVA がベースラインと比べて 20 文字以上低下していたこと、及び PCV なしの部分集団の例数が少ないことが影響していると考えられる。また、PCV なしの部分集団における投与 96 週時の BCVA のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 3 mg 群で 1.3±15.9 文字、6 mg 群で 4.0±17.4 文字、AFL 群で 5.7±10.9 文字であり、臨床推奨用量である本剤 6 mg と AFL 群との間で顕著な差異が認められなかったことも踏まえると、滲出型 AMD のサブタイプを含めた背景因子によらず、本剤の有効性は期待できると考える。

表 23　被験者背景別の投与 48 週時における BCVA のベースラインからの変化量
（C001 試験及び C002 試験、FAS、Observed case）

		C001 試験			C002 試験	
		本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
性別	男性	6.1 ± 11.70 (139)	8.1 ± 13.47 (143)	7.9 ± 12.14 (153)	9.6 ± 9.65 (152)	8.3 ± 12.67 (150)
	女性	7.2 ± 12.80 (188)	6.6 ± 14.65 (183)	6.8 ± 14.92 (167)	5.7 ± 11.14 (200)	7.6 ± 12.55 (199)
年齢	65 歳未満	11.7 ± 8.77 (30)	10.4 ± 10.93 (32)	11.5 ± 14.07 (37)	11.2 ± 9.20 (43)	11.9 ± 7.15 (27)
	65～74 歳	6.2 ± 11.20 (97)	8.7 ± 14.74 (97)	7.0 ± 12.56 (101)	7.3 ± 10.02 (121)	8.1 ± 12.88 (124)
	75 歳以上	6.2 ± 13.18 (200)	6.0 ± 14.22 (197)	6.6 ± 14.06 (182)	6.6 ± 11.26 (188)	7.2 ± 12.92 (198)
ベースラインの BCVA スコア	55 文字以下	9.3 ± 16.89 (101)	10.7 ± 17.57 (89)	10.4 ± 15.15 (106)	9.9 ± 13.49 (94)	11.4 ± 15.76 (100)
	56～70 文字	7.4 ± 10.63 (122)	7.8 ± 13.53 (144)	7.8 ± 11.57 (135)	7.7 ± 10.49 (163)	7.8 ± 10.79 (165)
	71 文字以上	3.5 ± 7.37 (104)	3.1 ± 9.86 (93)	2.4 ± 13.61 (79)	4.5 ± 6.49 (95)	3.8 ± 10.32 (84)
ベースラインの CNV 病変面積	＜1.3 mm^2	7.9 ± 9.66 (83)	7.6 ± 16.00 (78)	10.6 ± 12.26 (69)	9.4 ± 8.95 (153)	9.0 ± 14.21 (156)
	1.3～3.9 mm^2	7.0 ± 12.35 (111)	7.4 ± 13.31 (104)	8.0 ± 14.03 (104)	6.3 ± 11.88 (123)	7.7 ± 10.61 (113)
	＞3.9 mm^2	5.8 ± 13.75 (133)	7.0 ± 13.75 (144)	5.3 ± 13.77 (146)	5.3 ± 11.29 (76)	5.9 ± 11.65 (80)
ベースラインの CSFT	400 µm 未満	6.0 ± 8.44 (144)	6.8 ± 14.76 (147)	8.1 ± 9.24 (130)	7.5 ± 10.17 (139)	7.0 ± 10.38 (125)
	400 µm 以上	7.3 ± 14.69 (183)	7.6 ± 13.65 (179)	6.7 ± 15.98 (190)	7.4 ± 11.03 (213)	8.3 ± 13.67 (224)
CNV 病変のサブタイプ	Occult 型 a)	5.5 ± 11.68 (187)	6.2 ± 11.68 (184)	6.1 ± 13.17 (185)	5.7 ± 8.70 (173)	7.8 ± 10.95 (179)
	Minimally classic 型 b)	9.0 ± 16.57 (29)	9.4 ± 14.55 (33)	11.5 ± 11.16 (28)	8.0 ± 11.10 (31)	9.3 ± 10.38 (32)
	Predominantly classic 型 c)	8.3 ± 12.01 (111)	8.4 ± 17.42 (109)	8.3 ± 14.88 (106)	9.3 ± 12.32 (148)	7.6 ± 14.98 (135)
滲出型 AMD のサブタイプ d)	PCV あり	11.4 ± 11.72 (20)	11.1 ± 7.87 (37)	11.6 ± 7.47 (30)	－	－
	PCV なし	2.6 ± 13.02 (19)	3.1 ± 18.92 (19)	10.5 ± 9.22 (21)	－	－
内眼手術の既往	あり	6.1 ± 12.77 (151)	6.4 ± 14.57 (156)	5.6 ± 15.72 (140)	5.9 ± 12.05 (109)	6.9 ± 14.04 (90)
	なし	7.3 ± 11.97 (176)	8.0 ± 13.74 (170)	8.6 ± 11.67 (180)	8.1 ± 9.96 (243)	8.2 ± 12.05 (259)
有水晶体眼/眼内レンズ挿入眼	有水晶体眼	6.7 ± 12.48 (171)	7.9 ± 13.46 (151)	8.9 ± 10.92 (165)	8.1 ± 9.67 (223)	8.0 ± 11.88 (229)
	眼内レンズ挿入眼	6.7 ± 12.22 (156)	6.7 ± 14.72 (175)	5.6 ± 15.92 (155)	6.2 ± 12.19 (129)	7.6 ± 13.89 (120)
糖尿病	あり	−0.5 ± 16.70 (11)	11.4 ± 9.55 (22)	5.8 ± 4.44 (5)	12.0 ± 9.53 (12)	4.5 ± 11.16 (8)
	なし	7.0 ± 12.12 (316)	7.0 ± 14.38 (304)	7.3 ± 13.75 (315)	7.2 ± 10.70 (340)	8.0 ± 12.62 (341)
高血圧	あり	6.6 ± 12.43 (224)	6.3 ± 15.01 (228)	6.4 ± 14.75 (230)	7.2 ± 9.81 (228)	7.4 ± 13.14 (249)
	なし	7.0 ± 12.19 (103)	9.4 ± 11.67 (98)	9.6 ± 10.02 (90)	7.7 ± 12.15 (124)	9.1 ± 11.06 (100)

平均値±標準偏差（評価例数）
a) 蛍光眼底造影検査の初期に境界が明瞭な CNV が認められない
b) 蛍光眼底造影検査の初期に境界が明瞭な CNV が認められ、当該 CNV の面積が総病変面積の 50%未満
c) 蛍光眼底造影検査の初期に境界が明瞭な CNV が認められ、当該 CNV の面積が総病変面積の 50%以上
d) 外国人被験者では PCV の有無に関する情報は収集されなかったため、日本人被験者のみの検討結果

機構は、本剤の有効性に顕著な影響を与える背景因子は特定されておらず、C001 試験及び C002 試験において、本邦で滲出型 AMD に対する標準的な治療薬の一つとして承認されている AFL に対する本剤 3 mg 及び 6 mg の非劣性が検証されたことから、本剤 3 mg 及び 6 mg の中心窩下 CNV を伴う AMD に対する有効性は示されたと考える。

7.R.3　安全性について

7.R.3.1　本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における有害事象の発現状況を踏まえ、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

眼の有害事象について、治療対象眼における有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、群間の各有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に発現し、かつ治験薬又は投与手技と関連ありとされた事象は、本剤 3 mg 群で眼内炎（3 例）、本剤 6 mg 群でぶどう膜炎（5 例）、眼内炎（4 例）、網膜裂孔、網膜動脈血栓症、網膜色素上皮裂孔（各 2 例）、AFL 群では認められなかった。また、重篤な有害事象により投与中止した被験者は、本剤 3 mg 群で 4 例、本剤 6 mg 群で 14 例、AFL 群で 4 例であった。

表 24　治療対象眼における有害事象の発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

	C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	358	730	729
すべての有害事象	217 (60.6)	390 (53.4)	372 (51.0)
治験薬と関連ありとされた有害事象	23 (6.4)	54 (7.4)	35 (4.8)
投与手技と関連ありとされた有害事象	81 (22.6)	138 (18.9)	136 (18.7)
死亡以外の重篤な有害事象	6 (1.7)	25 (3.4)	11 (1.5)
投与中止に至った有害事象	11 (3.1)	21 (2.9)	16 (2.2)
主な有害事象（本剤 6 mg 群で 3%以上に認められた事象）			
視力低下	32 (8.9)	53 (7.3)	54 (7.4)
結膜出血	39 (10.9)	46 (6.3)	51 (7.0)
硝子体浮遊物	26 (7.3)	37 (5.1)	21 (2.9)
白内障	18 (5.0)	31 (4.2)	56 (7.7)
眼痛	28 (7.8)	30 (4.1)	40 (5.5)
網膜出血	14 (3.9)	30 (4.1)	23 (3.2)
硝子体剥離	24 (6.7)	29 (4.0)	24 (3.3)
眼乾燥	20 (5.6)	28 (3.8)	37 (5.1)
眼圧上昇	15 (4.2)	26 (3.6)	30 (4.1)
眼瞼炎	8 (2.2)	25 (3.4)	17 (2.3)
結膜炎	3 (0.8)	24 (3.3)	11 (1.5)

発現例数（発現割合（%））

眼以外の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、群間の各有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬又は投与手技と関連ありとされた事象は、本剤 3 mg 群で冠動脈疾患、虚血性大腸炎、脳梗塞、脳血管発作（各 1 例）、本剤 6 mg 群で一過性脳虚血発作（1 例）、AFL 群で不安定狭心症、心室血栓症、心筋梗塞、アナフィラキシー反応、虚血性脳卒中（各 1 例）であった。また、重篤な有害事象により投与中止した被験者は、本剤 3 mg 群で 2 例、本剤 6 mg 群で 11 例、AFL 群で 12 例であった。

表 25　眼以外の有害事象の発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

	C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	358	730	729
すべての有害事象	300 (83.8)	565 (77.4)	569 (78.1)
治験薬と関連ありとされた有害事象	6 (1.7)	6 (0.8)	4 (0.5)
死亡	9 (2.5)	12 (1.6)	19 (2.6)
死亡以外の重篤な有害事象	87 (24.3)	153 (21.0)	194 (26.6)
投与中止に至った有害事象	3 (0.8)	13 (1.8)	13 (1.8)
主な有害事象（本剤 6 mg 群で 3%以上に認められた事象）			
上咽頭炎	44 (12.3)	80 (11.0)	75 (10.3)
高血圧	32 (8.9)	53 (7.3)	47 (6.4)
尿路感染	41 (11.5)	42 (5.8)	57 (7.8)
インフルエンザ	17 (4.7)	41 (5.6)	47 (6.4)
肺炎	17 (4.7)	39 (5.3)	32 (4.4)
気管支炎	12 (3.4)	36 (4.9)	43 (5.9)
背部痛	25 (7.0)	30 (4.1)	43 (5.9)
関節痛	19 (5.3)	28 (3.8)	33 (4.5)
変形性関節症	14 (3.9)	28 (3.8)	16 (2.2)
咳嗽	20 (5.6)	24 (3.3)	25 (3.4)
上気道感染	17 (4.7)	24 (3.3)	29 (4.0)
四肢痛	14 (3.9)	24 (3.3)	13 (1.8)
下痢	11 (3.1)	24 (3.3)	19 (2.6)
頭痛	10 (2.8)	24 (3.3)	21 (2.9)
膀胱炎	9 (2.5)	22 (3.0)	8 (1.1)

発現例数（発現割合（%））

以上より、眼及び眼以外の有害事象の発現状況について、群間で大きな差異は認められなかったことから、本剤 3 mg 及び 6 mg 投与時の安全性プロファイルは AFL 投与時と大きな差異はなく、また本剤 3 mg 及び 6 mg 投与時に、既存の VEGF 阻害薬で特定されているリスク以外に新たなリスクは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤群の眼以外の有害事象の発現状況について、AFL 群と比較して大きな差異は認められていない。また、眼の有害事象の発現状況について、AFL 群と比較して本剤群では治験薬又は投与手技と関連ありとされた重篤な有害事象等の発現割合がやや高い傾向が認められたものの、個々の事象は既承認の VEGF 阻害薬で知られている事象であり、後述する事象等について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤 3 mg 及び 6 mg の安全性上のリスクは許容可能である。以下の項において、VEGF 阻害薬の硝子体内注射時に特に懸念される事象を中心に、その発現状況や注意喚起の必要性等についてさらに検討を行った。

7.R.3.2　眼内炎について

申請者は、本剤投与時の眼内炎の発現リスク等について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における治療対象眼の眼内炎[38)]の発現割合は、本剤 3 mg 群で 1.1%（4/358 例）、本剤 6 mg 群で 0.7%（5/730 例）、AFL 群で 0.1%（1/729 例）であり、このうち重篤な事象の発現割合は、それぞれ 0.8%（3/358 例）、0.5%（4/730 例）、0.1%（1/729 例）であった。本剤群では AFL 群と比較して眼内炎の発現割合がやや高い傾向であったものの、その差は 1.0%未満であった。本剤群で眼内炎が発現した 9 例のうち、2 例では

38)　MedDRA PT「カンジダ性眼内炎」、「眼内炎」、「真菌性眼内炎」、「非感染性眼内炎」、「全眼球炎」、「偽眼内炎」

治験薬と関連ありとされたが、8 例で投与手技と関連ありとされたこと、また本剤の最終投与から眼内炎の発現までの期間は 2 例を除き 8 日以内であったことから、多くは硝子体内注射手技に起因している可能性が示唆された。

以上より、類薬と同様に本剤でも硝子体内注射手技に起因すると考えられる眼内炎が発現していることから、当該事象の発現の可能性について医師が患者に説明し、患者からの報告により有害事象の早期発見及び治療が行われるよう、添付文書の重要な基本的注意において、眼内炎が発現すること、また当該事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導する旨を注意喚起することとした。なお、硝子体内注射は侵襲性が高い投与法であり、眼あるいは眼周囲に感染症のある患者、又は感染症が疑われる患者への本剤投与は、感染症の誘発及び悪化を来たす可能性があり、これを避けるため禁忌とすることとした。

機構は、以下のように考える。

類薬と同様に本剤群でも眼内炎が発現していること、また眼内炎は早期に治療を開始しなければ重度の視力障害に繋がるおそれもあることから、当該事象の発現の可能性及び当該事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導する旨を注意喚起することは適切である。また、眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者に対しては禁忌とすることも適切である。一方、本剤群では重篤な眼内炎が複数例で発現しており、治験薬と関連ありとされた事象も複数例で認められたこと、眼内炎は重度の視力障害に繋がるおそれもあること等を踏まえると、添付文書において重大な副作用として注意喚起する必要がある。なお、眼内炎の発現リスク等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.3.3　眼内炎症について

申請者は、本剤投与時の眼内炎症の発現リスク等について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における治療対象眼における眼内炎症関連事象[39)]の発現状況は表 26 のとおりであり、眼内炎症の発現割合は AFL 群と比較して本剤 3 mg 群及び 6 mg 群で高い傾向が認められたものの、重篤又は重度の事象の発現割合は低く、ほとんどの被験者が適切な処置により回復した。また、本剤 3 mg 群 2 例（眼の炎症、ぶどう膜炎各 1 例）、本剤 6 mg 群 10 例（ぶどう膜炎 6 例、虹彩炎 2 例、硝子体炎、前房の炎症各 1 例）、AFL 群 1 例（硝子体炎）が眼内炎症のため治験薬投与を中止した。いずれの群も有害事象の初回発現時期は、投与 12 週までに発現した被験者が最も多く、投与期間の延長に伴い発現割合が増加する傾向は認められなかった。

39) MedDRA PT「前房内細胞」、「前房のフィブリン」、「前房のフレア」、「前房の炎症」、「房水のフィブリン」、「脈絡網膜炎」、「脈絡膜炎」、「コーガン症候群」、「毛様体膜」、「毛様体炎」、「眼内感染」、「眼の炎症」、「前房蓄膿」、「特発性眼窩炎症」、「感染性ぶどう膜炎」、「虹彩毛様体炎」、「虹彩炎」、「角膜後面沈着物」、「非感染性脈絡網膜炎」、「非感染性網膜炎」、「眼類天疱瘡」、「眼血管炎」、「皮膚粘膜眼症候群」、「眼呼吸器症候群」、「新生児眼炎」、「視神経炎」、「網膜血管炎」、「網膜炎」、「中毒性前眼部症候群」、「尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群」、「ぶどう膜炎」、「ぶどう膜炎-緑内障-前房出血症候群」、「ウイルス性角膜ぶどう膜炎」、「ウイルス性ぶどう膜炎」、「硝子体膿瘍」、「硝子体ヘイズ」、「硝子体炎」、「フォークト・小柳・原田症候群」

表 26　治療対象眼における眼内炎症関連事象の発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

			C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）	
			本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数			358	730	729
有害事象			16 (4.5)	32 (4.4)	6 (0.8)
治験薬と関連ありとされた有害事象			13 (3.6)	23 (3.2)	2 (0.3)
投与手技と関連ありとされた有害事象			2 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.1)
重篤（死亡以外）		有害事象	1 (0.3)	7 (1.0)	0
		治験薬と関連あり	1 (0.3)	7 (1.0)	0
重症度	軽度	有害事象	8 (2.2)	16 (2.2)	1 (0.1)
		治験薬と関連あり	5 (1.4)	11 (1.5)	0
	中等度	有害事象	7 (2.0)	13 (1.8)	5 (0.7)
		治験薬と関連あり	8 (2.2)	9 (1.2)	2 (0.3)
	重度	有害事象	1 (0.3)	3 (0.4)	0
		治験薬と関連あり	0	3 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象			2 (0.6)	10 (1.4)	1 (0.1)
主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上に認められた事象）					
ぶどう膜炎			5 (1.4)	11 (1.5)	1 (0.1)
虹彩炎			3 (0.8)	9 (1.2)	2 (0.3)
硝子体炎			3 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.4)
前房の炎症			2 (0.6)	3 (0.4)	0
虹彩毛様体炎			2 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.1)
前房内細胞			0	3 (0.4)	0

発現例数（発現割合（%））

C001 試験での日本人と外国人の治療対象眼における眼内炎症の発現状況は表 27 のとおりであり、外国人と比較して日本人で発現割合がより高かったものの、日本人では重篤又は重度の事象を発現した被験者は認められず、ほとんどの被験者で治験薬の休薬、対症療法又は休薬を要することなく回復した。また、眼内炎症発現直前と比べて発現期間中に BCVA が 10 文字以上低下した日本人被験者は、本剤 3 mg 群及び 6 mg 群ともに 3 例であり、うち 1 例は事象の消失時点でも 10 文字以上低下していたが、最終評価時の BCVA がベースラインと比べて 30 文字以上減少した被験者はいなかった。

表 27　集団別の治療対象眼における眼内炎症関連事象の発現状況（C001 試験、安全性解析対象集団）

			本剤 3 mg 群		本剤 6 mg 群		AFL 群	
			日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団
評価例数			41	317	60	300	53	307
有害事象			5 (12.2)	11 (3.5)	7 (11.7)	14 (4.7)	0	2 (0.7)
治験薬と関連ありとされた有害事象			4 (9.8)	9 (2.8)	5 (8.3)	9 (3.0)	0	0
投与手技と関連ありとされた有害事象			1 (2.4)	1 (0.3)	1 (1.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
重篤（死亡以外）		有害事象	0	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0	0
		治験薬と関連あり	0	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0	0
重症度別	軽度	有害事象	2 (4.9)	6 (1.9)	4 (6.7)	5 (1.7)	0	0
		治験薬と関連あり	1 (2.4)	4 (1.3)	3 (5.0)	3 (1.0)	0	0
	中等度	有害事象	3 (7.3)	4 (1.3)	3 (5.0)	8 (2.7)	0	2 (0.7)
		治験薬と関連あり	3 (7.3)	5 (1.6)	2 (3.3)	5 (1.7)	0	0
	重度	有害事象	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
		治験薬と関連あり	0	0	0	1 (0.3)	0	0
投与中止に至った有害事象			0	2 (0.6)	3 (5.0)	3 (1.0)	0	1 (0.3)

発現例数（発現割合（%））

以上より、眼内炎症の発現割合は AFL 群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、特に日本人集団でその傾向が大きかったものの、ほとんどの事象は軽度から中等度であり、本剤の休薬又は対症療法により回復し本剤の投与継続が可能であったことから、治療対象眼の眼内炎症は臨床的

に重大な問題ではなく、日本人においても管理可能な事象であると考える。なお、眼内に重度の炎症のある患者では、本剤投与による硝子体内注射の侵襲によって炎症が悪化する可能性が考えられ、このリスクを避けるため本剤の投与を禁忌とすることとした。

機構は、以下のように考える。

本剤群で眼内炎症の発現割合が AFL 群と比較して高い傾向が認められ、かつ日本人でその傾向が大きかった点については注目すべきであるが、重篤又は高度な事象等の発現割合や発現症例の転帰等を踏まえると、眼内に重度の炎症のある患者を禁忌とした上で、適切な注意喚起の下であれば管理可能と考えられることから、許容できないリスクではない。日本人では重篤な事象は認められていないものの、外国人では重篤かつ治験薬と関連ありとされた事象が複数例（ぶどう膜炎 6 例、硝子体炎、前房の炎症各 1 例）に認められていることから、添付文書においてこれらの事象を重大な副作用として注意喚起する必要がある。また、AFL 群と比較して本剤群で眼内炎症の発現割合が高い傾向にあり、日本人でその傾向が顕著であったことに加えて、本剤による眼内炎症に対する適切な管理方法を周知する観点から、臨床試験で本剤群に認められた眼内炎症の重篤性、重症度、発現時期、処置内容、転帰等を医療従事者向け資材等で情報提供することが適切である。なお、眼内炎症の発現リスク等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.3.4　眼圧上昇について

申請者は、本剤投与時の眼圧上昇の発現リスク等について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における眼圧上昇関連事象[40]の発現状況は表 28 のとおりであり、群間で大きな違いはなく、いずれの群もほとんどの被験者で治験薬と関連なしとされ、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。また、緑内障又は高眼圧症の合併・既往の有無別の発現割合においては、合併・既往のある被験者が少数である点に留意が必要であるが、緑内障又は高眼圧症の合併・既往の有無による一貫した傾向は認められず、緑内障又は高眼圧症の合併・既往のある被験者で重症化、重篤化する傾向も認められなかった。

表 28　治療対象眼における眼圧上昇関連事象の発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

	全体			緑内障又は高眼圧症の合併又は既往					
				有			無		
	C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）		C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）		C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	358	730	729	46	71	80	312	659	649
有害事象	21 (5.9)	32 (4.4)	39 (5.3)	6 (13.0)	1 (1.4)	3 (3.8)	15 (4.8)	31 (4.7)	36 (5.5)
治験薬と関連ありとされた有害事象	3 (0.8)	5 (0.7)	2 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)	5 (0.8)	2 (0.3)
投与手技と関連ありとされた有害事象	8 (2.2)	13 (1.8)	22 (3.0)	3 (6.5)	0	2 (2.5)	5 (1.6)	13 (2.0)	20 (3.1)

発現例数（発現割合（%））

40) MedDRA PT「眼圧変動」、「眼圧上昇」、「眼圧検査異常」、「高眼圧症」

以上より、類薬と同様に本剤投与時においても眼圧上昇の発現が認められたことから、添付文書の重要な基本的注意において、本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭血流を適切に確認及び管理を行うよう注意喚起することとした。なお、類薬では緑内障又は高眼圧症の患者に対しては、眼圧上昇の懸念から特に注意が必要とされているが、本剤の臨床試験では緑内障又は高眼圧症の合併・既往のある被験者で重症化又は重篤化する傾向が認められなかったことから、同様の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤においても類薬と同様に眼圧上昇が認められていることから、投与後は眼圧及び視神経乳頭血流を適切に確認及び管理を行うよう注意喚起することは適切である。ただし、今般提出された臨床試験成績においては、緑内障又は高眼圧症の合併・既往のある被験者で重症化又は重篤化する傾向は認められなかったものの、これらの被験者数は限られていること、また両試験では眼圧 25 mmHg を上回る等のコントロール不良の緑内障患者は除外されていたこと、類薬と比較し本剤で眼圧上昇のリスクが低いことは示唆されていないことを踏まえると、本剤についても類薬と同様に緑内障又は高眼圧症を合併する患者に対する注意喚起を行う必要がある。なお、眼圧上昇の発現リスク等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.3.5　網膜色素上皮裂孔並びに網膜剥離及び網膜裂孔について

申請者は、本剤投与時の網膜色素上皮裂孔並びに網膜剥離及び網膜裂孔の発現リスク等について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における網膜色素上皮裂孔の発現状況は表 29 のとおりであり、本剤群で AFL 群と比較してやや高い傾向が認められ、また重篤な事象は本剤 6 mg の 2 例に認められており、いずれも治験薬と関連ありとされているものの、治験薬と関連ありとされた有害事象の発現割合は群間で大きな違いはなかったことから、AFL と比較して本剤で網膜色素上皮裂孔の発現リスクが高くなる傾向は認められていないと考える。

表 29　治療対象眼における網膜色素上皮裂孔の発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

	C001 試験	併合（C001 試験及び C002 試験）	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	358	730	729
有害事象	5 (1.4)	20 (2.7)	8 (1.1)
治験薬と関連ありとされた有害事象	3 (0.8)	8 (1.1)	7 (1.0)
投与手技と関連ありとされた有害事象	0	0	1 (0.1)
死亡以外の重篤な有害事象	0	2 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.1)	2 (0.3)

発現例数（発現割合（%））

C001 試験及び C002 試験における網膜剥離及び網膜裂孔の発現状況は表 30 のとおりであった。重篤と判断された網膜裂孔について、本剤 6 mg 群の 1 例は治験薬及び投与手技と関連あり、もう 1 例は投与手技と関連ありとされ、AFL 群の 1 例は投与手技と関連ありとされている。重篤と判断された網膜剥離については、本剤 3 mg 群の 1 例は投与手技と関連あり、本剤 6 mg 群の 1 例は治験薬と関連ありとされ、AFL 群の 1 例は投与手技と関連ありとされている。以上より、網膜剥離及び網膜裂孔の発現状況に群間で大きな違いはなく、AFL と比較して本剤で網膜色素上皮裂孔の発現リスクが高くなる傾向は認められていないと考える。

表 30　治療対象眼における網膜裂孔及び網膜剥離の発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

	網膜裂孔			網膜剥離		
	C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）		C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	358	730	729	358	730	729
有害事象	1 (0.3)	9 (1.2)	5 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.3)
治験薬と関連ありとされた有害事象	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0
投与手技と関連ありとされた有害事象	0	6 (0.9)	3 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
死亡以外の重篤な有害事象	0	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

発現例数（発現割合（%））

以上より、類薬と比較して本剤で網膜色素上皮裂孔並びに網膜剥離及び網膜裂孔の発現リスクが高まる傾向は認められていないものの、類薬と同様に発現が認められることから、当該事象の発現の可能性について医師が患者に説明し、患者からの報告により有害事象の早期発見及び治療が行われるよう、添付文書の重要な基本的注意において、これら事象が発現すること、また当該事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

網膜剥離及び網膜裂孔については本剤群と AFL 群で明らかな違いは認められず、網膜色素上皮裂孔については、AFL 群と比較して本剤群でわずかに高い傾向が認められ、かつ本剤 6 mg の 2 例で認められた重篤な事象は治験薬と関連ありとされているものの、発現割合は高くなく、適切な注意喚起の下であれば当該リスクは許容可能である。また、いずれの事象も本剤群で治験薬と関連ありとされた重篤な事象が発現していること、網膜色素上皮裂孔並びに網膜剥離及び網膜裂孔は、適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれもあること等を踏まえると、添付文書において重大な副作用として注意喚起する必要がある。なお、網膜色素上皮裂孔並びに網膜剥離及び網膜裂孔の発現リスク等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.3.6　網膜動脈塞栓事象について

申請者は、本剤投与時における網膜動脈塞栓事象の発現リスク等について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における治療対象眼の網膜動脈閉塞イベント[41)]の発現状況は表 31 のとおりであった。網膜動脈塞栓事象を発現した被験者の割合は、本剤群で AFL 群と比較してやや高い傾向が認められたが、いずれの群でも各事象の発現割合は低く、臨床的に意味のある差ではないと考える。また、重篤な有害事象は、本剤 3 mg 群 3 例（網膜動脈閉塞 3 例）、本剤 6 mg 群 3 例（網膜動脈塞栓症 1 例、網膜動脈血栓症 2 例）、AFL 群 1 例（網膜動脈閉塞）に認められ、このうち治験薬と関連ありとされた事象は、本剤 3 mg 群の 1 例（網膜動脈閉塞）及び本剤 6 mg 群の 3 例（網膜動脈塞栓症 1 例、網膜動脈血栓症 2 例）に認められた。いずれの被験者も眼内炎症を合併していたことから、炎症により動脈が直接圧迫され

41) MedDRA PT「黄斑虚血」、「眼虚血症候群」、「網膜動脈塞栓症」、「網膜動脈閉塞」、「網膜動脈狭窄」、「網膜動脈血栓症」、「網膜梗塞」、「網膜虚血」、「網膜血管閉塞」、「網膜血管血栓症」

たり、静脈周囲炎が発現して血流が遮断された結果、網膜動脈閉塞症に至った可能性が考えられ、また、いずれの被験者もベースライン時点で、網膜動脈閉塞症の潜在的リスク因子である不整脈や高血圧等の心血管リスク因子を有していた。

表 31　治療対象眼における網膜動脈閉塞イベントの発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

	C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	358	730	729
すべての有害事象	4 (1.1)	6 (0.8)	1 (0.2)
網膜動脈閉塞	4 (1.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
網膜動脈塞栓症	0	2 (0.3)	0
網膜動脈血栓症	0	2 (0.3)	0

発現例数（発現割合（%））

以上より、AFL 投与と比較して、本剤投与による網膜動脈閉塞事象の発現リスクが増加する傾向は認められなかったことから、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤群において重篤かつ治験薬と関連ありとされた網脈動脈閉塞症が複数例で認められていること、網脈動脈が閉塞した場合には、重度の視力障害に繋がるおそれもあることを踏まえると、添付文書において重大な副作用として注意喚起する必要がある。なお、網脈動脈閉塞症の発現リスク等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.3.7　VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について

申請者は、本剤投与時の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現リスク等について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象[42)]の発現状況は表 32 のとおりであり、各有害事象の発現割合に群間で大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありとされた事象は、本剤 3 mg 群で 2 例（脳梗塞、脳血管発作各 1 例）、本剤 6 mg 群で 1 例（一過性脳虚血発作）、AFL 群で 4 例（虚血性脳卒中 2 例、心室血栓症、心筋梗塞各 1 例）であり、このうち本剤 3 mg 群で認められた脳血管発作では被験者が死亡した。以上より、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について、本剤群と AFL 群における発現状況に大きな差異は認められなかったことから、特段の注意喚起は不要と考える。

42) 過敏症（MedDRA SMQ「過敏症（狭義）」）、眼以外の出血（MedDRA SMQ「出血」から出血部位が眼の事象を除外）、高血圧（MedDRA SMQ「高血圧（狭義）」）、動脈血栓塞栓イベント（MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」）、静脈血栓塞栓イベント（MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓」）

表 32　VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況（C001 及び C002 試験、安全性解析対象集団）

	C001 試験	併合（C001 及び C002 試験）	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	AFL 群
評価例数	358	730	729
すべての有害事象	96 (26.8)	163 (22.3)	179 (24.6)
治験薬と関連ありとされた有害事象	2 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.5)
死亡	2 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.1)
死亡以外の重篤な有害事象	23 (6.4)	30 (4.1)	40 (5.5)
投与中止に至った有害事象	1 (0.3)	6 (0.8)	5 (0.7)
過敏症	21 (5.9)	41 (5.6)	44 (6.0)
眼以外の出血	33 (9.2)	52 (7.1)	57 (7.8)
高血圧	42 (11.7)	67 (9.2)	72 (9.9)
動脈血栓塞栓イベント a)	16 (4.5)	22 (3.0)	30 (4.1)
一過性脳虚血発作	4 (1.1)	5 (0.7)	5 (0.7)
脳血管発作	3 (0.8)	4 (0.5)	8 (1.1)
虚血性脳卒中	0	2 (0.3)	2 (0.3)
脳血管障害	0	1 (0.1)	2 (0.3)
頚動脈閉塞	1 (0.3)	0	3 (0.4)
心筋梗塞	2 (0.6)	4 (0.5)	3 (0.4)
急性心筋梗塞	2 (0.6)	2 (0.3)	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)
静脈血栓塞栓イベント	4 (1.1)	5 (0.7)	9 (1.2)

発現例数（発現割合（%））
a) いずれかの群で 2 例以上に認められた事象

機構は、以下のように考える。

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況について、本剤群と AFL 群との間で明らかな差異はなく、現時点で本剤において AFL を上回るリスクは認められていない。しかしながら、特に動脈血栓塞栓事象については、C001 試験及び C002 試験において本剤群で治験薬と関連ありとされた事象が複数例に認められており、このうち脳血管発作による死亡例も認められていること、C-12-006 試験においても治験薬と関連ありとされた心筋虚血による死亡例が認められていること等を踏まえると、脳血管発作等について添付文書において重大な副作用として注意喚起する必要がある。また、C001 試験及び C002 試験では過去 3 カ月以内に脳卒中又は心筋梗塞を発症した患者は除外されており、類薬（RBZ 及び AFL）と同様に、脳卒中の危険因子がある患者に投与した場合に脳卒中があらわれる可能性が完全に否定できないため、これら患者に対して投与する場合は特に注意するよう注意喚起する必要がある。なお、脳血管発作等の動脈血栓塞栓事象の発現リスク等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 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　臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

滲出型 AMD は透過性の高い異常血管である CNV から漿液や血液が滲出することで、網膜浮腫、炎症及び瘢痕形成が生じる結果、網膜が損傷される疾患であり、無治療では重度の視力障害を来す。VEGF 阻害薬は、CNV の伸長を阻害し、網膜浮腫を消失させる作用があり、滲出型 AMD の視力予後を改善させることから、国内外において滲出型 AMD 治療の第一選択とされている（日眼会誌 2012; 116: 1150-5、Ophthalmology 2003; 110: 1306-14）。しかし、既承認の VEGF 阻害薬で

ある RBZ 及び AFL は、1～2 カ月に 1 回の頻度での来院及び必要に応じた投与が必要であり、頻回の来院が患者及び医療関係者の負担、治療アドヒアランスの低下、それに伴う視力予後の悪化につながること（Retina 2016; 36: 1418-31）等から、より長い投与間隔で視力の改善及び維持が可能な治療薬が望まれている。本剤は既承認の VEGF 阻害薬（RBZ 及び AFL）と比べて分子量が小さく、より高いモル濃度での投与が可能であること等から、高濃度投与による作用時間の延長が期待される。今般実施した国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）において、本剤は既承認の AFL に対する非劣性が検証され、かつ安全性は管理可能であったことに加え、本剤は半数程度の被験者において 12 週間隔投与で約 1 年間効果を維持できたことから（7.R.5 参照）、AFL の維持期の投与間隔（2 カ月）よりも長い投与間隔で視力を維持できる可能性が示されたと考える。

以上から、本剤は滲出型 AMD における新たな治療選択肢の一つになると考える。また、臨床試験の投与対象及び類薬の効能・効果を参考に、本剤の効能・効果を「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」と設定することとした。

機構は、以下のように考える。

今般提出された臨床試験成績から、本剤は AFL に対する非劣性が検証され、一部の患者では AFL の維持期の投与間隔（2 カ月）よりも長い投与間隔で視力を維持できる可能性が示唆されたこと、本剤では AFL と比較して眼内炎症等の発現割合が高い傾向が認められたものの、本剤に期待されるベネフィットと比較して本剤の安全性上のリスクは許容可能であることから、滲出型 AMD の治療における新たな治療選択肢の一つとして位置付けることは可能である。また、効能・効果を類薬と同様に設定することに特に問題はない。

7.R.5　用法・用量について

機構は、申請用法・用量の適切性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。

国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）では、以下の点を踏まえ、導入投与として本剤 6 mg を 4 週間隔で計 3 回投与した後、12 週間隔投与を基本とした維持投与を開始し、その後は疾患活動性の発現状況に応じて 8 週間隔投与も可能な用法・用量とした。なお、C001 試験では、海外第 I 相試験（C-10-083 試験）で有効性が確認されている最低用量である本剤 3 mg も併せて検討することとした。

- C-10-083 試験の投与 1 カ月時の CSFT のベースラインからの変化量において、本剤 4.5 mg 群及び 6 mg 群は RBZ 0.5 mg 群と同程度の有効性を示した（7.1.1 参照）。また、投与 1.5 カ月時の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）では、本剤 6 mg 群では 10.4 文字、他の本剤群では 6.0～7.2 文字であり、本剤 6 mg 群で高い傾向にあったことに加えて、いずれの用量でも安全性の懸念は認められなかった。
- C-12-006 試験において、類薬では導入投与として 4 週間隔で計 3 回の硝子体内投与が推奨されていることを参考に、本剤でも同様の導入投与を行うこととした。その結果、投与 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量において、本剤 6 mg 群は AFL 2 mg 群と同程度の有効

性を示し（7.2.1 参照）、また本剤 6 mg 群では維持投与中に 8 週間隔投与から 12 週間隔投与に変更した後も約半数の被験者で改善した視力を維持できた。

上記の用法・用量で実施した C001 試験及び C002 試験における以下の成績を踏まえ、本剤の申請用法・用量は、導入期として本剤 6 mg を 4 週（1 カ月）ごとに 3 回投与後、維持期は 12 週（3 カ月）ごとの投与を基準として、医師の判断で投与間隔を変更できることとした。なお、維持期に 8 週未満の間隔での投与経験がないため、安全性を考慮し、投与間隔は 8 週（2 カ月）以上あけることが適切と考えた。

- C001 試験の主要評価項目である投与 48 週時における BCVA のベースラインからの変化量において、本剤 3 mg 群及び 6 mg 群はいずれも AFL 群に対する非劣性が検証されたが（7.3.1 参照）、その他の BCVA に関する主な評価項目の結果は表 33 のとおりであり、本剤 6 mg 群は本剤 3 mg 群と比べてより高い有効性を示す傾向が認められた。また、本剤用量群間の安全性に大きな差異は認められなかった（7.3.1 及び 7.R.3 参照）。

表 33　各評価項目における本剤各用量群の比較（C001 試験、FAS、LOCF）

	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群
評価例数	358	360
投与 16 週時の評価		
BCVA のベースラインからの変化量 a)（文字）	5.8 ± 0.58	6.5 ± 0.58
BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）[95%CI]	22.6 ［18.4, 27.3］	22.5 ［18.3, 27.2］
投与 48 週時の評価		
BCVA のベースラインからの変化量 a)（文字）	6.1 ± 0.69	6.6 ± 0.71
BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）[95%CI]	24.9 ［20.5, 29.7］	33.1 ［28.2, 38.2］

a) ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下、56～70 文字、71 文字以上）、年齢区分（75 歳未満、75 歳以上）及び投与群を固定効果とした分散分析に基づく最小二乗平均値±標準誤差

- C001 試験及び C002 試験において、本剤 6 mg 群で、投与 48 週時まで疾患活動性を発現せず 12 週間隔投与で継続可能な被験者の割合はそれぞれ 55.6%及び 51.0%と推定され、約半数の被験者で 12 週間隔投与により約 1 年間投与が継続できた。また、導入投与後の初回の 12 週間隔投与期間中に疾患活動性を発現せず 8 週間隔投与への切替えが不要であった被験者では、それぞれ 85.4%及び 81.7%の割合で投与 48 週時まで 12 週間隔投与で継続可能であったと推定されたこと[43]から、治療開始早期に疾患活動性が認められない場合には、長期にわたり 12 週間隔投与で継続可能であることが示唆された。

機構は、以下のように考える。

今般提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤の臨床推奨用量を 6 mg とし、導入期として本剤 6 mg を 4 週間隔で計 3 回投与すると設定することに大きな問題はない。維持期における基本の投与間隔については、本剤を異なる投与間隔で維持投与したときの有効性を直接比較した試験成績が得られていないことから、12 週間隔投与が最適と判断するための情報は必ずしも十分とは言えない。しかしながら、12 週間隔投与で維持投与を開始し、その後疾患活動性の発現状況から 8 週間隔に切り替える用法・用量で、AFL の 8 週間隔投与に対する非劣性が検証されており、一定

43) 疾患活動性の評価基準に該当し 8 週間隔投与に移行するまでの期間を指標とした Kaplan Meier 法で推定された。なお、治療又は試験の早期中止、来院しなかった評価日、併用禁止薬の使用、疾患活動性評価と実際の投与の不一致、治験薬の誤投与のいずれかに該当した被験者は該当した時点で 8 週間隔投与に移行したものとして解析された。

の割合の被験者において 12 週間隔投与で視力が維持できたこと、投与間隔をできるだけ長くすることへの医療ニーズが存在すること等を踏まえると、患者の症状等に基づき適切に投与間隔を調節することを前提とすれば、本剤の維持期における基本の投与間隔を 12 週とすることは受入れ可能である。ただし、12 週間間隔で投与が維持できたのは約半数の被験者であったことから、維持期においては、定期的に視力や解剖学的所見等に基づき疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は投与間隔を 8 週とすること等を考慮すべきである旨を添付文書にて注意喚起することが適切である。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与された CNV を伴う AMD 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ととも、眼内炎症が発現した場合の発現時期、重症度、転帰及び眼内炎症に対する治療を把握し、リスク因子及び本剤の治療に与える影響を検討することを目的とした製造販売後調査（目標症例数 300 例）を実施する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 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眼内炎症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。また、眼内炎症に加えて、眼内炎、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離及び網膜裂孔、並びに動脈血栓塞栓事象（網膜動脈閉塞症を含む）に対しても適切な医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する必要があるが、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での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、本品目の中心窩下 CNV を伴う AMD 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。本品目は、中心窩下 CNV を伴う AMD における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。なお、機構は、安全性、用法・用量、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が必要と考える。

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 1 月 10 日

申請品目

［販　売　名］　ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
［一　般　名］　ブロルシズマブ（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 4 月 24 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.1　国際共同試験成績に基づく評価について」、「7.R.2　有効性について」、「7.R.3　安全性について」、「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・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、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1　安全性について

1.1.1　眼内炎について

専門協議では、専門委員から以下の意見が示された。

- 臨床試験（C001 試験及び C002 試験）の本剤群では 9 例に眼内炎が認められており、これらの多くは硝子体内注射手技に起因している可能性が示唆された旨が申請者より説明されている（審査報告（1）7.R.3.2 参照）。しかしながら、網膜疾患に関する専門知識を有する眼科医であれば、硝子体内への注射手技に精通しており、注射手技に起因する眼内炎が生じる頻度は極めて低いと想定されることから、当該説明の妥当性を確認する必要がある。

以上を踏まえ機構は、C001 試験及び C002 試験の本剤群で認められた眼内炎について、その多くが硝子体内注射手技に起因している可能性が示唆されたと考察することの妥当性を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。

C001 試験及び C002 試験の本剤群で眼内炎が発現した 9 例のうち、8 例で治験担当医師により投与手技と関連ありと判断されたものの[44]、当該判断の根拠については、症例報告書で収集していないため詳細は不明である。しかしながら、以下の点を踏まえると、治験担当医師により投与手技のみに関連ありと判断された眼内炎では、既存の VEGF 阻害剤の硝子体内注射後に投与手技に起因して発現すると考えられている眼内炎に典型的な臨床的特性（発現時期、培養結果）を有していたこと等から、これらの眼内炎は硝子体内注射手技に起因している可能性が示唆されたと考察することは妥当であると考える。

- 眼内炎は、主に細菌又は真菌による眼内の感染症が原因とされており（Clin Microbiol Infect 2013; 19: 227-34）、既存の VEGF 阻害剤の硝子体内注射後に発現し得る眼内炎は投与手技に関連することが広く知られていること（Ophthalmology 2011; 118: 2028-34 等）。
- 本剤の臨床試験で投与手技のみに関連ありとされた眼内炎を発現した 7 例では、直近の本剤投与から約 1 週間以内に眼内炎を発現しており、これは既存の VEGF 阻害剤の硝子体内注射後に認められた眼内炎の発現時期と同様であったこと（Ophthalmology 2011; 118: 2028-34 等）。
- また投与手技のみに関連ありとされた眼内炎を発現した 7 例中 6 例で培養検査が実施された結果、50%（3/6 例）で結果が陰性であり[45]、これは既存の VEGF 阻害剤の硝子体内注射後に認められた眼内炎では培養検査が陰性となる割合が約 30%と報告されていること（Ophthalmology 2011; 118: 2028-34 等）と比較するとやや高い傾向にあったものの、C001 試験及び C002 試験の本剤群で眼内炎が発現した例数が少なかったことを考慮すると、当該文献報告とも大きな差異はないと考えること。

機構は、以下の点等を踏まえると、C001 試験及び C002 試験の本剤群で認められた眼内炎は、投与手技だけではなく、本剤に起因している可能性も否定できないことから、既存の VEGF 阻害剤と比較して本剤で眼内炎の発現割合が高まる可能性は否定できないと考える。したがって、審査報告（1）に記載した添付文書における注意喚起（審査報告（1）7.R.3.2 参照）に加えて、本剤による眼内炎に対する適切な管理方法を周知する観点から、臨床試験の本剤群で認められた眼内炎発現例における重篤性、重症度、発現時期、検査結果（培養結果を含む）、処置内容、転帰等を医療従事者向け資材等で情報提供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。

- 投与手技に関連する有害事象であれば、群間の発現割合に差が生じるとは考えにくいが、C001 試験及び C002 試験における眼内炎の発現割合は、本剤 3 mg 群、6 mg 群及び AFL 群でそれぞれ 1.1%（4/358 例）、0.7%（5/730 例）及び 0.1%（1/729 例）であり、AFL 群と比較して本剤群で眼内炎の発現割合が高い傾向が認められていること。
- C001 試験及び C002 試験の本剤群で投与手技にのみ関連ありとされた眼内炎は 7 例のみであり、これらの症例の情報を基に、既存の VEGF 阻害剤の硝子体内注射後に投与手技に起因して発現すると考えられている眼内炎の臨床的特性（発現時期、培養結果）との類似性を考察することには限界があると考えること。

44) 8 例中 1 例では治験薬とも関連ありとされた。
45) 6 例中 1 例では培養結果が判別不能であった。

1.1.2　網膜動脈塞栓事象について

専門協議では、専門委員から、C001 試験及び C002 試験で認められた網膜動脈塞栓事象について、AFL 群と比較して本剤群で発現割合がやや高い傾向が認められており、本剤による影響が否定できないことから、臨床試験で本剤群に認められた網膜動脈塞栓事象の重症度、発現時期、転帰等を医療従事者向け資材等で情報提供する必要があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、C001 試験及び C002 試験の本剤群で認められた網膜動脈塞栓事象発現例における患者背景（眼内炎症の合併、リスク因子の有無等）、重篤性、重症度、発現時期、転帰等を医療従事者向け資材等で情報提供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。

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ことを踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備すること、及び用法・用量に関連する注意にて以下の内容を注意喚起することを申請者に求めたところ、申請者はこれらに従う旨を回答した。

［用法・用量］

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 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、12 週ごとに 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、8 週以上あけること。

［用法・用量に関連する注意］

維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を 8 週とすること等を考慮すること。

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）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項におけ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 34 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 35 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 34　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
• 眼内炎症 • 眼内炎 • 眼圧上昇 • 網膜色素上皮裂孔 • 網膜剥離及び網膜裂孔	• 網膜動脈塞栓事象 • 眼以外の動脈血栓塞栓事象	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 35　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 • 特定使用成績調査	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

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、中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 患者を対象として、表 36 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 36　特定使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本剤の安全性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 患者
観察期間	52 週間
目標症例数	300 例
主な調査項目	• 患者背景（AMD の罹患状況（病歴、前治療等）、既往歴、合併症等） • 本剤の投与状況 • 併用薬及び併用療法 • 有害事象の発現状況 • BCVA

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。

1.4　その他

審査報告（1）の作成後に、本剤 6 mg を硝子体内投与したときの心電図への影響を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験である海外第Ⅲb 相試験（参考 CTD5.3.5.4-2: RTH258A2309 試験）の成績が新たに提出された。

申請者は、当該試験において、外国人滲出型 AMD 患者（薬力学評価例数 14 例）を対象に、本剤 6 mg を治療対象眼に単回硝子体内投与したとき、投与 20、22 及び 24 時間後における Fridericia 法により補正された QT 間隔（QTcF 間隔）はいずれの患者においても 450 ms を上回ることはなく、ベースラインからの変化量も 30 ms を上回らなかったことから、本剤 6 mg の硝子体内投与による心電図への影響は認められなかったと考えることを説明した。

機構は、提出された試験成績及び申請者の説明に特段の問題はないものと考える。

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、治験依頼者は、電子データ処理システムにより治験責任医師等が作成した症例報告書の一部を治験責任医師が確認できない状況で変更又は修正していたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

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（CTD5.3.3.3-1、CTD5.3.5.1-1）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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

［用法・用量］

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 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、12 週ごとに 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、8 週以上あけること。

［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

別記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗ブロルシズマブ抗体）
AFL	Aflibercept (Genetical Recombination)	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
AMD	Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCVA	Best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
C_0	Concentration at 0 hours postdose	投与 0 時間後の濃度
C_{24h}	Concentration at 24 hours postdose	投与 24 時間後の濃度
CAL	Cells at the limit of *in vitro* cell age used for production	*in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CSFT	Central subfield thickness	中心サブフィールド厚
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ED_{50}	Effective dose, 50%	50%効果濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GMP	Good manufacturing practice	医薬品の製造管理及び品質管理の基準
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intention-to-treat	
K_D	Dissociation constant	解離定数
LOCF	Last observation carried forward	
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCV	Polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PT	Preferred term	基本語
RAP	Retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
RBZ	Ranibizumab (Genetical Recombination)	ラニビズマブ（遺伝子組換え）
RH	Relative humidity	相対湿度
rhVEGF	Recombinant human vascular endothelial growth factor	組換えヒト VEGF
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Eimination half life	消失半減期
t_{max}	Time of reach maximum concentration	最高濃度到達時間

VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	VEGF 受容体
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
A2301E1 試験		CRTH258A2301E1 試験
C001 試験		RTH258-C001 試験
C002 試験		RTH258-C002 試験
E003 試験		RTH258-E003 試験
本剤		ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
本薬		ブロルシズマブ（遺伝子組換え）