

## 審議結果報告書

令和4年6月8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120mg/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] 令和3年8月11日

### [審議結果]

令和4年6月2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残余期間（令和10年3月24日まで）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4年5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] 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] 令和3年8月11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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第三部  
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の糖尿病黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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  
○糖尿病黄斑浮腫

（下線部追加）

#### [用法及び用量]

##### <中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

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。

##### <糖尿病黄斑浮腫>

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6 mg（0.05 mL）を6週ごとに1回、通常、連続5回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。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。

(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4年3月17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] 令和3年8月11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  
糖尿病黄斑浮腫

(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>  
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。  
<糖尿病黄斑浮腫>  
ブロルシズマブ(遺伝子組換え)として6 mg(0.05 mL)を6週ごとに1回、連続5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。

(下線部追加)

## [目次]

- |   |    |
|---|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....                | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....                       | 3  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                  | 3  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                | 3  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                     | 3  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 3  |
| 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.....          | 6  |
| 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.....         | 31 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....                          | 32 |

[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

DME は、糖尿病及びその細小血管障害の一つである糖尿病網膜症を基礎疾患として、網膜の毛細血管瘤や毛細血管の透過性亢進により血漿成分が網膜内に貯留し、黄斑部組織に浮腫を生じる結果、視力障害を来す疾患である (Eye Vis (Lond) 2015; 2: 17、Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-806)。

本薬は、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で結合させた遺伝子組換え一本鎖抗体である。本邦において、本薬の硝子体内注射剤である本剤は、2020 年 3 月に「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ている。nAMD における病態と同様に、DME における網膜下の病的血管新生及び網膜浮腫の発現機序においても VEGF が中心的な役割を担っていると考えられていることから (あたらしい眼科 2015; 32: 327-30)、VEGF 阻害薬である本剤は DME に対しても治療効果を示すことが期待される。

DME に係る効能・効果については、2018 年 7 月より臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内外の臨床試験成績に基づき DME に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。海外では、DME に係る効能・効果について、2022 年 1 月現在、バングラディッシュで承認されており、米国及び欧州においては 2021 年 7 月に承認申請され現在審査中である。

なお、本邦では、DME に対する治療薬として、ステロイド剤であるトリアムシノロンアセトニド、VEGF 阻害薬であるラニズマブ及びアフリベルセプトが承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、DME の病態において VEGF は中心的な役割を担っていると考えられており (あたらしい眼科 2015; 32: 327-30)、本薬の VEGF 阻害作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、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。

ヒト血清中の本薬 (VEGF 非結合形) 濃度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、血清中 ADA 及び中和抗体は、電気化学発光法により測定された。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：B2302 試験）の成績が提出された。

### 6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：B2302 試験）

DME 患者を対象に、導入投与として本剤 3 又は 6 mg を被験眼に q6w で計 5 回硝子体内投与した後、維持投与として同量を q8w 又は q12w で硝子体内投与したときの血清中本薬濃度は表 1 のとおりであった（試験デザインについては 7.1.1 及び 7.1.2 参照）。

表 1 本剤を反復硝子体内投与したときの血清中本薬濃度（B2301 試験及び B2302 試験）

評価時点 <sup>a)</sup>		2 日	4 週	12 週	24 週	24 週+1 日	36 週		52 週	
		投与 1 日後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 6 週後	投与 1 日後	投与 4 週後	投与 12 週後	投与 4 週後	投与 8 週後
B2301 試験	本剤	—	0.532±0.841	BLQ	BLQ	—	BLQ	BLQ	0.532±0.794	BLQ
	3 mg 群	—	175 (142)	170 (167)	158 (152)	—	28 (26)	112 (112)	104 (75)	31 (31)
	本剤	—	0.836±1.80	BLQ	BLQ	—	1.02±1.57	BLQ	1.14±2.19	BLQ
	6 mg 群	—	163 (116)	168 (156)	165 (147)	—	27 (17)	117 (117)	108 (66)	21 (21)
B2302 試験	本剤	56.2±104	0.759±1.99	BLQ	BLQ	41.5±80.5	1.20±2.35	BLQ	0.918±1.69	BLQ
	6 mg 群	28 (1)	160 (119)	165 (154)	162 (147)	21 (1)	34 (23)	119 (118)	105 (63)	29 (28)

単位：ng/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数（BLQ の例数）、—：データなし、平均値が 0.5 ng/mL 未満の場合は BLQ と記載、要約統計量の算出にあたり個々の被験者における BLQ のデータは定量下限値（0.500 ng/mL）/2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与からの時点

治験薬投与前における ADA 陽性被験者の割合は、B2301 試験の本剤 3 mg 群及び 6 mg 群並びに B2302 試験の本剤 6 mg 群でそれぞれ 65.4%（117/179 例）及び 62.5%（110/176 例）並びに 62.9%（107/170 例）

（以下同順）、中和抗体陽性被験者の割合はそれぞれ 7.3%（13/179 例）及び 6.8%（12/176 例）並びに 3.5%（6/170 例）であった。投与 52 週時点における薬剤誘発性<sup>1)</sup>又は抗体価上昇を伴う<sup>2)</sup>ADA 陽性被験者の割合はそれぞれ 16.9%（30/178 例）及び 18.3%（32/175 例）並びに 11.8%（20/169 例）、中和抗体陽性被験者の割合はそれぞれ 28.8%（53/184）及び 32.2%（58/180 例）並びに 28.8%（49/170 例）であった。なお、B2301 試験の日本人集団における投与 52 週時までの薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者の割合は本剤 3 mg 群 26.3%（5/19 例）、本剤 6 mg 群 22.2%（4/18 例）であった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態における国内外差について

機構は、本剤の薬物動態における国内外差について、DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）において、本剤を硝子体内投与したときの血清中本薬濃度は多くの被験者で定量下限を下回ったこと（表 1）から、厳密な比較は困難であるものの、血清中本薬濃度が測定可能であった被験者における血清中本薬濃度（表 2）に基づき、日本人及び日本人以外の薬物動態に大きな違いは認められないことを確認した。なお、B2301 試験の結果を踏まえた日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性については、それぞれ 7.R.2 項及び 7.R.3 項で引き続き検討する。

1) 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かの時点で 120 以上の場合と定義された。

2) 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かの時点で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。

表2 日本人及び日本人以外に本剤を反復硝子体内投与したときの血清中本薬濃度 (B2301 試験)

評価時点 <sup>a)</sup>		4週	12週	24週	36週	52週
		投与4週後	投与6週後	投与6週後	投与4週後	投与4週後
本剤 3mg群	日本人	1.74 ± 0.920 [1.13, 3.10] 4	—	1.13 <sup>b)</sup> 1	0.587 <sup>b)</sup> 1	1.58 [0.666, 1.96] <sup>c)</sup> 3
	日本人 以外	1.75 ± 1.47 [0.50, 5.90] 29	0.742 [0.540, 0.890] <sup>c)</sup> 3	0.917 ± 0.258 [0.559, 1.22] 5	0.711 <sup>b)</sup> 1	1.24 ± 1.31 [0.510, 6.24] 26
本剤 6mg群	日本人	3.46 ± 6.35 [0.521, 16.4] 6	10.4 <sup>b)</sup> 1	1.40, 7.03 <sup>b)</sup> 2	0.763, 6.44 <sup>b)</sup> 2	2.01 ± 2.03 [0.510, 5.26] 5
	日本人 以外	2.11 ± 2.11 [0.524, 8.56] 41	1.69 ± 1.75 [0.518, 6.29] 11	1.70 ± 2.42 [0.513, 10.3] 16	2.02 ± 1.53 [0.563, 5.25] 8	2.62 ± 3.17 [0.503, 15.3] 37

単位：ng/mL、上段：平均値±標準偏差〔範囲〕、下段：血清中本薬濃度測定可能例数、—：データなし

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与からの時点、b) 個別値、c) 中央値〔範囲〕

## 6.R.2 ADAによる影響について

機構は、本剤のnAMD患者を対象とした臨床試験においてADA陰性被験者に比べADA陽性被験者で眼内炎症の発現割合が高値を示したこと（令和2年1月14日付け「ベオビュ硝子体内注射用キット120mg/mL」審査報告書参照）から、DME患者におけるADAの発現と本剤の安全性との関連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。

nAMD患者に対する使用経験から特定された被験眼における注目すべき事象（眼内炎<sup>3)</sup>、眼内炎症（網膜血管炎を含む）<sup>4)</sup>及び網膜血管閉塞事象<sup>5)</sup>）について、DME患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302試験）における各本剤群の薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴うADA及び中和抗体の有無別の発現状況は表3のとおりであった。

3) 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」

4) 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」、「毛様体炎」、「毛様体炎」、「眼の炎症」、「前房蓄膿」、「特発性眼窩炎症」、「虹彩毛様体炎」、「虹彩炎」、「角膜後面沈着物」、「角膜ぶどう膜炎」、「壊死性網膜炎」、「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」、「皮膚粘膜炎候群」、「眼呼吸器症候群」、「視神経炎」、「乳頭炎」、「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候群」、「ぶどう膜炎」、「ぶどう膜炎—緑内障—前房出血症候群」、「硝子体ヘイズ」、「硝子体炎」

5) MedDRA PT 「脈絡膜梗塞」、「眼動脈梗塞」、「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」、「網膜静脈閉塞」、「網膜静脈血栓症」

表3 本剤群における薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 及び中和抗体の有無別の  
眼内炎、眼内炎症及び網膜血管閉塞事象の発現状況  
(B2301 試験及び B2302 試験、安全性解析対象集団)

	B2301 試験				併合 (B2301 及び B2302 試験)			
	本剤 3 mg 群				本剤 6 mg 群			
	ADA		中和抗体		ADA		中和抗体	
	陽性 <sup>a)</sup>	陰性 <sup>b)</sup>	陽性 <sup>c)</sup>	陰性	陽性 <sup>a)</sup>	陰性 <sup>b)</sup>	陽性 <sup>c)</sup>	陰性
評価例数	30	148	40	131	52	292	89	243
眼内炎								
すべての有害事象	1 (3.3)	1 (0.7)	1 (2.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (3.3)	1 (0.7)	1 (2.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
重度の有害事象	1 (3.3)	1 (0.7)	1 (2.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
眼内炎症								
すべての有害事象	6 (20.0)	3 (2.0)	7 (17.5)	1 (0.8)	8 (15.4)	1 (0.3)	8 (9.0)	1 (0.4)
重篤な有害事象	3 (10.0)	0	3 (7.5)	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0
重度の有害事象	2 (6.7)	1 (0.7)	2 (5.0)	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0
網膜血管閉塞事象								
すべての有害事象	1 (3.3)	1 (0.7)	2 (5.0)	0	1 (1.9)	1 (0.3)	2 (2.2)	0
重篤な有害事象	0	1 (0.7)	1 (2.5)	0	0	1 (0.3)	1 (1.1)	0
重度の有害事象	1 (3.3)	1 (0.7)	2 (5.0)	0	0	1 (0.3)	1 (1.1)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- a) 薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性例、b) ADA 陰性例又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性例  
c) 投与前に中和抗体陰性であり投与後に少なくとも1回中和抗体陽性となった症例

眼内炎及び網膜血管閉塞事象を発現した被験者は少なく、B2301 試験及び B2302 試験の結果からは薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 及び中和抗体と有害事象発現との関連性について評価することは困難であった。一方、網膜血管炎を含む眼内炎症の発現状況については、nAMD 患者の場合と同様に、DME 患者でも ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性被験者に比べて薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者で発現割合が高い傾向が認められ、中和抗体の有無別でも同様であった。しかしながら、ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性被験者や中和抗体陰性被験者でも眼内炎症が認められていること (0.3~2.0%)、薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者及び中和抗体陽性被験者でも大半は眼内炎症を発現していないこと (80.0~91.0%) を踏まえると、薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 及び中和抗体と眼内炎症との直接的な関連性は確認できていないと考える。

以上より、nAMD 患者に対する使用時と同様に、DME 患者に対して使用する場合においても本剤投与中に ADA を測定する臨床的意義は低いと考える。なお、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現機序には本剤に特異的な免疫応答が関与していることが示唆されており、当該特徴を踏まえたリスク管理の方策を講じることでリスク低減を図る予定である (7.R.3.4 参照)。

機構は、以下のように考える。

nAMD 患者を対象とした臨床試験と同様に、DME 患者を対象とした臨床試験においても ADA 陽性被験者では ADA 陰性被験者と比較して眼内炎症の発現割合が高い傾向が認められており、ADA の発現と安全性 (眼内炎症) との関連性が示唆されているが、頻度は低いものの ADA 陰性でも眼内炎症を発現した被験者が存在し、また ADA 陽性でも多くの被験者では眼内炎症を発現していないこと等を踏まえると、現時点で本剤投与中に ADA を測定する臨床的意義は低いとの申請者の説明は了承可能である。なお、本剤投与時の眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現リスク等については、7.R.3 項で引き続き検討する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す臨床試験の成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 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	国際共同	B2301 試験 5.3.5.1-1	III	DME患者	566	本剤 3 mg 群：本剤 3 mg を q6w で 24 週時まで計 5 回硝子体内投与 →本剤 3 mg を q8w 又は q12w で 96 週時まで硝子体内投与 本剤 6 mg 群：本剤 6 mg を q6w で 24 週時まで計 5 回硝子体内投与 →本剤 6 mg を q8w 又は q12w で 96 週時まで硝子体内投与 AFL 群：AFL 2 mg を q4w で 16 週時まで計 5 回硝子体内投与 →AFL 2 mg を q8w で 96 週時まで硝子体内投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	B2302 試験 5.3.5.1-2 5.3.5.1-3	III		360	本剤 6 mg 群：本剤 6 mg を q6w で 24 週時まで計 5 回硝子体内投与 →本剤 6 mg を q8w 又は q12w で 72 週時まで硝子体内投与 →本剤 6 mg を q8w、q12w 又は q16w で 96 週時まで硝子体内投与 AFL 群：AFL 2 mg を q4w で 16 週時まで計 5 回硝子体内投与 →AFL 2 mg を q8w で 96 週時まで硝子体内投与	有効性 安全性 薬物動態

AFL：アフリベルセプト

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：B2301 試験＜2018年7月～継続中（主要解析2020年11月データカットオフ）＞）

日本人及び外国人 DME 患者<sup>6)</sup>（目標症例数 534 例<sup>7)</sup>、各群 178 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、アフリベルセプト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 13 の国及び地域<sup>8)</sup>で実施された（薬物動態の試験成績については 6.2.1 参照）。すべての被験者が投与 52 週時又は中止時の評価を完了した時点で主要解析が実施された。

用法・用量について、被験者を本剤 3 mg 群、本剤 6 mg 群及びアフリベルセプト群に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた<sup>9)</sup>後に、二重遮蔽下<sup>10)</sup>で、本剤群では導入投与として本剤 3 又は 6 mg を被験眼に q6w で計 5 回硝子体内投与した後、維持投与として同量を被験眼に q12w で投与 96 週時まで硝子体内投与するとされた。ただし、投与 32、36、48、60、72 及び 84 週時の疾患活動性評価<sup>11)</sup>に基づき q8w での投与が必要と判断された場合は、以降は q8w で投与 96 週時まで硝子体内投与するとされた。アフリベルセプト群ではアフリベルセプト 2 mg を被験眼に q4w で計 5 回硝子体内投与した後、同量を q8w で 96 週時まで硝子体内投与するとされた。最終評価時点は投与 100 週時とされた。

無作為化された 566 例（本剤 3 mg 群：190 例、本剤 6 mg 群：189 例、アフリベルセプト群：187 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与 52 週時までの試験中止例は 52 例（19 例、18 例、15 例）であり、主な中止

6) 1 型又は 2 型糖尿病に罹患し、かつスクリーニング時の HbA1c が 10%以下であり、また、DME による視力障害を有し、かつ被験眼が以下の両方に該当する 18 歳以上の患者が対象とされた。

①スクリーニング時及びベースラインの BCVA が 23～78 文字

②DME が黄斑中心部を含み、スペクトラルドメイン-光干渉断層撮影によるスクリーニング時の CSFT（網膜色素上皮層から内境界膜までの厚さ）が 320 μm 以上

7) 主要評価項目とされた投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、本剤群とアフリベルセプト群の群間差を 0 文字、共通の標準偏差を 11 文字、脱落率を 10%と仮定し、非劣性マージンを -4 文字、有意水準を片側 2.5%とする場合に、アフリベルセプト群に対する本剤 3 mg 又は 6 mg 群の非劣性を 90%の検出力で示すことが可能な目標症例数が設定された。

8) アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、カナダ、コロンビア、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポルトガル、スペイン、イギリス、米国

9) 民族（日本人又は日本人以外）を因子とする層別割付が実施された。

10) 遮蔽性を維持するために、治験担当医師等を遮蔽担当者として非遮蔽担当者に分けた上で、BCVA の測定を含む有効性の評価及び安全性の評価（注射中及び直後の安全性評価を除く）は遮蔽下で、治験薬の注射並びに注射中及び直後の安全性評価は非遮蔽下で実施された。また、治験薬を注射しない来院時にはシャム注射（注射針を装着していない空の注射器を麻酔した眼球に押し付ける）が実施された。

11) 投与 28 週時における疾患の状態を参考に、各時点の被験眼における DME の疾患活動性を評価し、治験薬をより頻回に投与する必要があると遮蔽化医師が判断した場合（例えば、投与 28 週時と比較して BCVA の 5 文字以上の低下が認められ、かつ当該変化が解剖学的評価項目に基づき DME の疾患活動性に起因すると考えられる場合等）は「q8w-need」と評価され、これ以外は「no q8w-need」と評価された。「q8w-need」と評価された場合は、以降、q8w で硝子体内投与するとされた。

理由は同意撤回（8例、9例、4例）、有害事象（5例、2例、5例）、死亡（1例、5例、2例）、追跡不能（3例、1例、3例）であった。

主要評価項目とされた投与 52 週時の BCVA<sup>12)</sup>のベースラインからの変化量は表 5 のとおりであり、その最小二乗平均の群間差 [95%CI] は、本剤 6 mg 群とアフリバルセプト群の対比較では -1.3 [-2.9, 0.3] 文字であり、95%CI の下限値が非劣性マージンである -4 文字を上回ったことから、本剤 6 mg 群のアフリバルセプト群に対する非劣性が検証された。一方、本剤 3 mg 群とアフリバルセプト群の対比較では -3.3 [-5.1, -1.4] 文字であり、95%CI の下限値が -4 文字を下回ったことから、本剤 3 mg 群のアフリバルセプト群に対する非劣性は検証されなかった。また、投与 52 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであった。

表 5 投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量（文字）（B2301 試験、FAS、LOCF）

	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	アフリバルセプト群
評価例数	190	189	187
ベースラインの BCVA <sup>a)</sup>	65.7 ± 11.09	66.6 ± 9.67	65.2 ± 12.38
本剤 3 mg 群とアフリバルセプト群の対比較 <sup>b)</sup>			
投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	7.3 ± 0.66	—	10.6 ± 0.67
群間差 <sup>d)</sup>	-3.3 [-5.1, -1.4]	—	—
片側 p 値 <sup>e)</sup>	0.227	—	—
本剤 6 mg 群とアフリバルセプト群の対比較 <sup>b)</sup>			
投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	—	9.2 ± 0.57	10.5 ± 0.57
群間差 <sup>d)</sup>	—	-1.3 [-2.9, 0.3]	—
片側 p 値 <sup>e)</sup>	—	<0.001	—

- a) 平均値 ± 標準偏差  
b) ベースラインの BCVA（65 文字以下、65 文字超）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び投与群を固定効果とした分散分析。当該解析において、欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。なお、治験薬の投与中止後のデータも解析の対象としたが、他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、LOCF 法により他治療への切替え直前の実測値で補完された。  
c) 最小二乗平均 ± 標準誤差、d) 最小二乗平均 [95%CI]、各本剤群 - アフリバルセプト群  
e) 非劣性検定（非劣性マージン -4 文字、有意水準片側 2.5%）。試験全体の第一種の過誤確率を制御するため、階層的手順に基づき、アフリバルセプト群と本剤 6 mg 群の対比較で非劣性が示された場合に、アフリバルセプト群と本剤 3 mg 群の対比較における非劣性の検定が実施された。

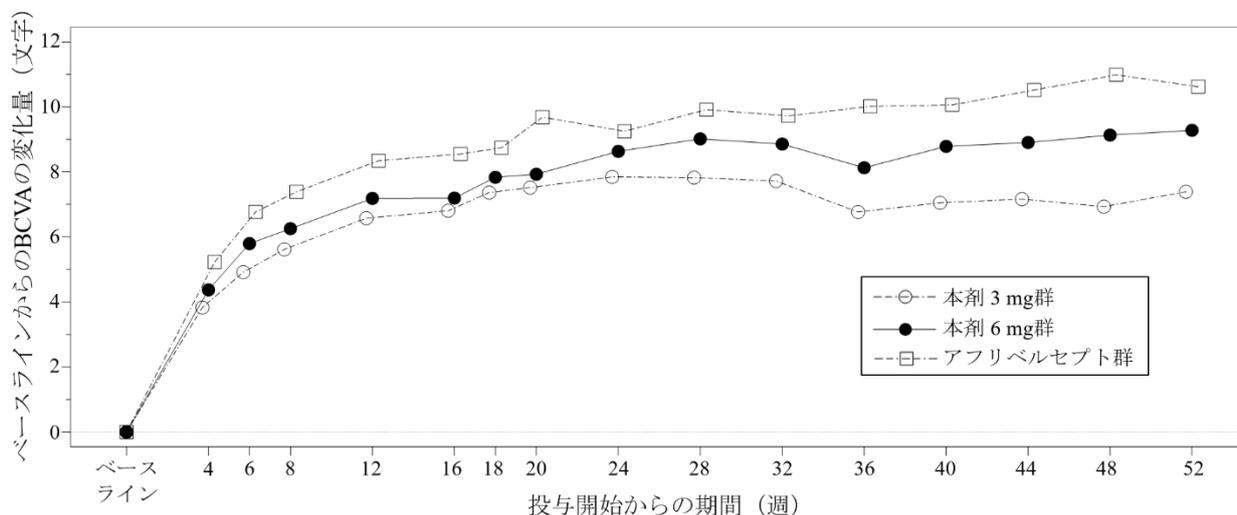


図 1 投与 52 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験、最小二乗平均、FAS、LOCF）

投与 52 週時までの有害事象は、被験眼では本剤 3 mg 群 42.6% (81/190 例)、本剤 6 mg 群 40.2% (76/189 例)、アフリバルセプト群 39.0% (73/187 例) に認められ（以下同順）、眼以外では 64.2% (122/190 例)、67.7% (128/189 例)、65.2% (122/187 例) に認められた。死亡は本剤 3 mg 群 1 例（真菌性肺炎）、本剤

12) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表を用いて評価された。

6 mg 群 5 例（腭癌、脳新生物、死亡（原因不明）、敗血症、心停止各 1 例）、アフリベルセプト群 2 例（呼吸不全、脳出血各 1 例）に認められ、いずれも治験薬と関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（B2301 試験、投与 52 週時まで、安全性解析対象集団）

投与群	発現状況		内訳
本剤 3 mg 群	被験眼	3.7% (7/190 例)	眼内炎・網膜剥離（1 例・0 例）、緑内障・網膜静脈血栓症（1 例・1 例）、黄斑浮腫・視神経障害・網膜血管炎・ぶどう膜炎（1 例・1 例・1 例・1 例）、網膜血管炎 <sup>a)</sup> （1 例）、網膜血管炎・硝子体炎（1 例・1 例）、眼内炎、黄斑線維症各 1 例
	眼以外	12.1% (23/190 例)	狭心症・心筋梗塞 <sup>a)</sup> （1 例・1 例）、急性腎障害 <sup>a)</sup> 、不整脈・房室ブロック、良性前立腺肥大症、心停止、うっ血性心不全、うっ血性心不全・胸痛、蜂巣炎・糖尿病性足感染・ガス壊疽・発熱・敗血症・皮弁壊死、脳出血 <sup>a)</sup> 、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患・国際標準比増加、結腸癌、脱水、糖尿病性腎症 <sup>a)</sup> 、吐血、高血圧、低血糖、尿管ヘルニア <sup>a)</sup> 、急性骨髄炎、末梢動脈閉塞性疾患、真菌性肺炎、肺敗血症、尺骨骨折各 1 例
本剤 6 mg 群	被験眼	1.1% (2/189 例)	結膜嚢胞・翼状片、糖尿病性網膜浮腫・硝子体浮遊物各 1 例
	眼以外	18.5% (35/189 例)	糖尿病 3 例 <sup>b)</sup> 、腭癌 2 例、急性心筋梗塞、急性呼吸不全・脳症・起立性低血圧、貧血・心不全・十二指腸潰瘍・高血圧クリーゼ・血液量減少症・心筋梗塞・腎症・潰瘍性胃炎・上部消化管出血、足関節部骨折、虫垂炎 <sup>a)</sup> 、心房細動・うっ血性心不全・胸水、胆管結石・胆嚢障害・心筋梗塞・呼吸不全、膀胱痛、脳新生物・四肢壊死、心停止、慢性心不全・冠動脈狭窄 <sup>a)</sup> 、心血管障害、蜂巣炎、脳血管発作、慢性腎臓病・高血圧クリーゼ、慢性閉塞性肺疾患・呼吸不全、冠動脈疾患、硬膜下血腫、糖尿病性足病変、静脈血栓症・ケトアシドーシス、真菌性敗血症、血腫・血胸・肝細胞癌・腸間膜静脈血栓症・敗血症、急性肝炎、裂孔ヘルニア、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪・気道感染、乳管内増殖性病変、心筋梗塞、起立性低血圧・ウイルス性上気道感染、肺炎、腎不全各 1 例
アフリベルセプト 群	被験眼	2.1% (4/187 例)	白内障 3 例、眼内炎・網膜剥離 1 例
	眼以外	19.8% (37/187 例)	骨髄炎 2 例、ラクナ脳卒中（1 例）、進行性高血圧・心腎症候群・深部静脈血栓症、急性心筋梗塞・冠動脈疾患・糖尿病性ケトアシドーシス、急性心筋梗塞・高血圧クリーゼ・腎不全、狭心症・喘息・遠隔転移を伴う乳癌・てんかん、動脈閉塞性疾患、心房細動・小球性貧血・各種物質毒性、徐脈、うっ血性心不全・尿閉、頸動脈閉塞・虚血性脳卒中、蜂巣炎・失神、大脳萎縮、脳出血、脳血管発作、脳血管発作・全身性浮腫、胆石症、錯乱状態、冠動脈疾患、褥瘡性潰瘍、糖尿病性腎症 <sup>a)</sup> 、外骨腫、顔面骨骨折・骨盤骨折、大腿骨骨折、甲状腺腫、手骨折、高血圧切迫症、筋力低下、歯周炎 <sup>a)</sup> 、胸水 <sup>a)</sup> 、肺炎・腎不全、潰瘍性直腸炎、前立腺癌・膀胱破裂、腎不全、呼吸不全、肩回旋筋腱板症候群各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数/評価例数）、内訳：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 3 例のうち 2 例が日本人

治験薬と関連ありとされた有害事象は、被験眼では 5.3%（10/190 例）、3.2%（6/189 例）、1.1%（2/187 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は網膜血管炎（3 例、1 例、0 例）、ぶどう膜炎（2 例、1 例、0 例）、虹彩毛様体炎（2 例、0 例、0 例）、硝子体炎（2 例、0 例、0 例）であった。眼以外では 1.1%（2/190 例：狭心症・心筋梗塞、血圧上昇各 1 例）、0.5%（1/189 例：血圧上昇）、0.5%（1/187 例：ラクナ脳卒中）に認められた。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に重要な変化は認められず、投与群間で大きな違いはなかった。

### 7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2～3：B2302 試験＜2018 年 7 月～2021 年 6 月＞）

外国人 DME 患者<sup>6)</sup>（目標症例数 356 例<sup>7)</sup>、各群 178 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、アフリベルセプトを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が海外の 23 の国及び地域<sup>13)</sup>で実施された（薬物動態の試験成績については 6.2.1 参照）。すべての被験者が投与 52 週

13) ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、韓国、ラトビア、レバノン、リトアニア、マレーシア、ノルウェー、ポーランド、ロシア、シンガポール、スロバキア、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ

時又は中止時の評価を完了した時点で主要解析が実施され、すべての被験者が投与 100 週時又は中止時の評価を完了した時点で最終解析が実施された。

用法・用量は、被験者を本剤 6 mg 群又はアフリベルセプト群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた<sup>14)</sup>後に、二重遮蔽下<sup>10)</sup>で、本剤 6 mg 群では導入投与として本剤 6 mg を被験眼に q6w で計 5 回硝子体内投与した後、維持投与として同量を被験眼に q12w で投与 96 週時まで硝子体内投与するとされた。ただし、投与 32、36、48、60 及び 72 週時の疾患活動性評価<sup>11)</sup>に基づき q8w での投与が必要と判断された場合は、以降は q8w で硝子体内投与するとされ、また投与 72 週時に疾患安定性<sup>15)</sup>が認められた場合は、その時点から投与間隔を 4 週間延長(当該時点の投与法が q8w の場合は q12w に延長、q12w の場合は q16w に延長)するとされた。さらに投与 72 週時以降、投与 96 週時まで 4 週ごとに疾患活動性評価<sup>11)</sup>が実施され、q8w での投与が必要と判断された場合は、以降は変更前の投与間隔にかかわらず q8w で投与 96 週時まで硝子体内投与するとされた。アフリベルセプト群ではアフリベルセプト 2 mg を被験眼に q4w で計 5 回硝子体内投与した後、同量を q8w で投与 96 週時まで硝子体内投与するとされた。最終評価時点は投与 100 週時とされた。

無作為化された 360 例(本剤 6 mg 群 : 179 例、アフリベルセプト群 : 181 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与 52 週時までの試験中止例は 29 例(17 例、12 例)であり、主な中止理由は同意撤回(8 例、4 例)、有害事象(4 例、3 例)及び死亡(3 例、2 例)であった。投与 100 週時までの試験中止例は、61 例(36 例、25 例)であり、主な中止理由は同意撤回(14 例、7 例)、死亡(13 例、9 例)及び有害事象(5 例、4 例)であった。

主要評価項目とされた投与 52 週時の BCVA<sup>12)</sup>のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、その最小二乗平均の群間差 [95%CI] は 1.2 [-0.6, 3.1] 文字であり、95%CI の下限値が非劣性マージンである -4 文字を上回ったことから、本剤 6 mg 群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証された。また、投与 100 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表 7 投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量(文字) (B2302 試験、FAS、LOCF)

	本剤 6 mg 群	アフリベルセプト群
評価例数	179	181
ベースラインの BCVA <sup>a)</sup>	66.0 ± 10.77	63.7 ± 11.70
投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)c)</sup>	10.6 ± 0.66	9.4 ± 0.66
群間差 <sup>b)d)</sup>	1.2 [-0.6, 3.1]	—
片側 p 値 <sup>e)</sup>	<0.001	—

a) 平均値 ± 標準偏差

b) ベースラインの BCVA (65 文字以下、65 文字超)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) 及び投与群を固定効果とした分散分析。当該解析において、欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。なお、治験薬の投与中止後のデータも解析の対象としたが、他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、LOCF 法により他治療への切替え直前の実測値で補完された。

c) 最小二乗平均 ± 標準誤差、d) 最小二乗平均 [95%CI]、本剤 6 mg 群 - アフリベルセプト群

e) 非劣性検定 (非劣性マージン -4 文字、有意水準片側 2.5%)

14) 全身曝露の評価のためのサンプル採取の有無を因子とする層別割付が実施された。

15) 疾患安定性の有無は疾患の状態に基づき遮蔽化医師により判断された。

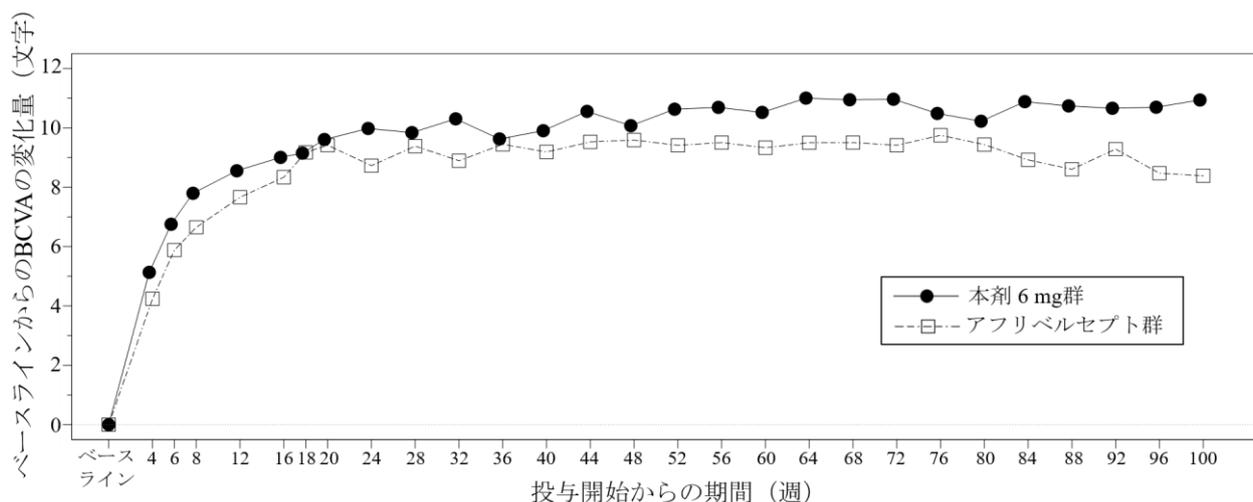


図2 投与100週時までのBCVAのベースラインからの変化量の推移 (B2302試験、最小二乗平均、FAS、LOCF)

投与100週時までの有害事象は、被験眼では本剤6mg群40.8% (73/179例)、アフリベルセプト群40.9% (74/181例)に認められ(以下同順)、眼以外では76.0% (136/179例)、77.9% (141/181例)に認められた。死亡は本剤6mg群13例(COVID-192例、突然死(原因不明)、肺水腫、肺炎、出血性卒中、死亡(原因不明)、脳血管発作、心原性ショック、卵巣癌、心肺不全、転移、急性心不全各1例)、アフリベルセプト群9例(死亡(原因不明)、心停止各2例、低血糖昏睡、気管支癌、胆管細胞癌、胃癌、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎各1例)に認められ、いずれも治験薬と関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象は、表8のとおりであった。

表8 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (B2302試験、投与100週時まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
本剤6mg群	被験眼	2.8% (5/179例) 眼内炎2例(1例)、緑内障・ぶどう膜炎(1例・1例)、眼帯状疱疹、網膜動脈閉塞各1例
	眼以外	26.8% (48/179例) 壊疽2例、急性腎障害・狭心症・肺炎、貧血・胃癌、アナフィラキシー反応、狭心症・食道の良性新生物・COVID-19・COVID-19肺炎・冠動脈狭窄、大動脈狭窄、動脈狭窄・冠動脈狭窄、関節痛、心房粗動・ウイルス性肺炎、ピルカースタッフ型脳炎、胆道新生物・肝癌・低換気・末梢性浮腫、睡眠時無呼吸症候群、COVID-19、COVID-19・心原性ショック、COVID-19・腎症・1型糖尿病、心不全、急性心不全、うっ血性心不全・水分過負荷・肺炎、心不全・心肺不全・壊疽、頸動脈狭窄・帯状疱疹、小脳卒中・コントロール不良の糖尿病、脳血管発作、脳血管発作・糖尿病性腎症・低血糖、慢性胆嚢炎、結腸癌第1期、冠動脈疾患、丹毒、ヘモグロビン減少、出血性卒中・肺炎、不全片麻痺、高血圧、単径ヘルニア・精巣炎、椎間板突出、腫瘍、転移、心筋虚血、ネフローゼ症候群、卵巣癌、末梢性虚血・直腸出血、肺炎・肺扁平上皮癌、肺水腫、直腸出血、レンサ球菌感染、硬膜下血腫、突然死、失神、尿路性敗血症各1例
アフリベルセプト群	被験眼	1.7% (3/181例) 眼内炎、網膜剥離・網膜裂孔、ぶどう膜炎各1例
	眼以外	32.0% (58/181例) 心停止、慢性腎臓病、四肢壊死、心筋梗塞各2例、脳血管発作・心筋梗塞・骨髄炎(1例・1例・0例)、一過性脳虚血発作(1例)、上腹部痛・消化不良・体液貯留、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞・冠動脈疾患、急性心筋梗塞・下痢・壊疽・虚血性脳卒中、貧血・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎・肺の悪性新生物・末梢動脈閉塞性疾患、大動脈弁狭窄・胆管細胞癌・鉄欠乏性貧血・小球性貧血・閉経後出血・尿路感染、くも膜炎、動静脈瘤・慢性腎臓病、関節痛・COVID-19・胆石症・糖尿病性腎症・大腿骨頸部骨折・急性肺炎、喘息、心房細動、骨髄癌・COVID-19・単径ヘルニア、乳房発育不全・うつ病、気管支癌、COVID-19・冠動脈疾患、心不全、急性心不全・鉄欠乏性貧血・原発巣不明の悪性新生物・肺塞栓症・腎不全、心不全・小脳出血、心不全・体液貯留、心不全・下痢・呼吸困難・排尿困難・肺炎・腎盂腎炎・腎不全・敗血症・尿閉・尿路感染、心肺不全、蜂巣炎・骨折・胃腸炎、脳血管発作、胆嚢炎、大腸腺腫、冠動脈狭窄、糖尿病性足病変、糖尿病性腎症・肺炎、十二指腸潰瘍・痛風、丹毒、大腿骨頸部骨折、真菌性食道炎・胃腸炎・低血糖・一過性脳虚血発作、壊疽、胃癌、甲状腺腫、頭痛、低血糖昏睡、関節脱臼、限局性感染、悪性新生物、骨壊死、多形性腺腫、肺炎、失神、頭位性回転性めまい、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、手首関節骨折各1例

発現状況：発現割合(発現例数/評価例数)、内訳：発現例数(うち治験薬と関連ありとされた例数)

治験薬と関連ありとされた有害事象は、被験眼では2.8% (5/179例)、3.3% (6/181例)に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた事象はぶどう膜炎 (2例、1例)、虹彩毛様体炎 (2例、0例)、硝子体浮遊物 (1例、2例)、糖尿病性網膜浮腫 (0例、2例)であった。眼以外では0%、1.1% (2/181例：一過性脳虚血発作、心筋梗塞・脳血管発作各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、臨床的に重要な変化は認められず、投与群間で大きな違いはなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 内因性及び外因性の民族的要因について

申請者は、本邦で本剤の DME 治療薬としての開発を実施するにあたり、以下の点を踏まえ、本剤の治療効果は内因性及び外因性の民族的要因の影響を受けにくいと判断したことから、日本から国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験) に参加し、得られる成績から日本人 DME 患者での有効性及び安全性を評価する計画としたと説明している。

- DME の疾患概念、診断基準及び治療指針は国内外で大きな差異はないこと。
- 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、また網膜周辺に作用させることを意図して局所投与 (硝子体内注射) する薬剤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影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。
- 眼及び全身の VEGF の発現に関する民族差は報告されておらず、本邦で承認されている VEGF 阻害薬 (ラニビズマブ及びアフリベルセプト) においても DME に対する有効性及び安全性に民族差は報告されていないこと。
- 先行した nAMD に対する開発で実施した薬物動態試験 (RTH258-E003 試験) において、血清中本薬濃度の推移に日本人と白人との間で明らかな差異はなく、また日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験) において、全被験者と日本人との間で本剤の有効性に大きな差異は認められなかったこと (「ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL」申請資料概要 (nAMD) 参照)。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本剤の治療効果は内因性及び外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられることから、本邦で本剤の DME 治療薬としての開発を実施するにあたり、日本から国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験) に参加したことに大きな問題はない。なお、B2301 試験の結果を踏まえた日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性については、それぞれ 7.R.2 項及び 7.R.3 項で引き続き検討する。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (B2302 試験) 成績を踏まえ、DME 患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

B2301 試験及び B2302 試験においては、国内外における DME の標準的な治療薬であるアフリベルセプトに対する本剤の非劣性を検証する計画とし、主要評価項目としては、DME 患者を対象にアフリベルセプトのレーザー光凝固に対する優越性を検証した第Ⅲ相試験 (Ophthalmology 2014; 121: 2247-54) と同様に、投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量とした。その上で、臨床現場では、BCVA と

して 5 文字以上の変動は基礎疾患にかかわらず臨床的に重要な変動と考えられており、4 文字以内であれば臨床的に重要ではない変動と考えられることから、非劣性マージンは-4 文字と設定した。また、B2301 試験及び B2302 試験における本剤群では、q6w で計 5 回投与した以降は、疾患活動性に応じて q8w 又は q12w で投与することとしており、投与 52 週時における投与間隔が被験者ごとに異なることを考慮し、一定期間の視力変化量を総合的に評価するため投与 40~52 週時の BCVA のベースラインからの平均変化量を最も重要な副次評価項目として設定した。

上記の主要評価項目及び非劣性マージンを設定した B2301 試験及び B2302 試験のいずれにおいても、主要解析においてアフリベルセプト群に対する本剤 6 mg 群の非劣性が示された（表 5 及び表 7）。また、最も重要な副次評価項目を含む BCVA に関する副次評価項目の主な結果は表 9 のとおりであり、本剤 6 mg 群ではいずれの評価項目においてもアフリベルセプト群と比較して劣る傾向は認められず、主要評価項目の結果を支持するものであった。

表 9 BCVA に関する副次評価項目の結果 (B2301 試験及び B2302 試験、FAS、LOCF)

評価例数	試験	本剤群		アフリベルセプト群	群間差 [95%CI] <sup>o</sup>
		3 mg 群	6 mg 群		
	B2301 試験	3 mg 群	190	187	
		6 mg 群	189		
	B2302 試験	6 mg 群	179	181	
最も重要な副次評価項目					
投与 40~52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) <sup>a)</sup>	B2301 試験	3 mg 群	7.0 ± 0.63	10.5 ± 0.64	-3.5 [-5.2, -1.7]
		6 mg 群	9.0 ± 0.53	10.5 ± 0.53	-1.5 [-3.0, -0.0]
	B2302 試験	6 mg 群	10.3 ± 0.62	9.4 ± 0.62	0.9 [-0.9, 2.6]
その他の副次評価項目					
投与 52 週時の 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 (%) <sup>b)</sup>	B2301 試験	3 mg 群	33.5	39.8	-6.2 [-16.0, 3.6]
		6 mg 群	36.0	40.1	-4.1 [-13.3, 5.9]
	B2302 試験	6 mg 群	46.8	37.2	9.6 [-0.4, 20.2]
投与 52 週時の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合 (%) <sup>b)</sup>	B2301 試験	3 mg 群	1.6	0.5	1.1 [-1.0, 3.3]
		6 mg 群	0.0	0.7	-0.7 [-2.7, -0.6]
	B2302 試験	6 mg 群	1.1	1.8	-0.7 [-3.2, 1.6]

欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。なお、治験薬の投与中止後のデータも解析の対象としたが、他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、LOCF 法により他治療への切替え直前の実測値で補完された。

a) 各群のデータは最小二乗平均±標準誤差、群間差は最小二乗平均の差 [95%CI] で記載。ベースラインの BCVA (65 文字以下、65 文字超)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) 及び投与群を固定効果とした分散分析で解析された。

b) ベースラインの BCVA (65 文字以下、65 文字超)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) 及び投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルで解析され、群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出された。

c) 各本剤群-アフリベルセプト群

重要な副次評価項目とされた、投与 52 週時まで q12w 投与で継続可能な被験者の割合<sup>16)</sup> [95%CI] は、B2301 試験の本剤 3 mg 群で 47.4 [39.3, 55.1] %、本剤 6 mg 群で 55.1 [46.9, 62.5] %、B2302 試験の本剤 6 mg 群で 50.3 [42.5, 57.7] % と推定された。

日本人及び日本人以外における主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の結果は表 10 のとおりであり、いずれの評価項目の結果においても日本人と日本人以外で一貫していた。

16) 疾患活動性の評価 (脚注 11) により「q8w-need」と評価され q8w 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、本剤の有効性又は安全性の欠如に起因して、治療若しくは試験の早期中止又は疾患活動性評価の欠測が生じた場合は、q8w 投与に切り替えたものとして解析された。また、本剤の有効性又は安全性の欠如以外の理由により、治療若しくは試験の早期中止、疾患活動性評価の欠測、併用禁止薬/療法の使用又は疾患活動性評価に基づく投与方針と異なる投与がなされた場合は、打ち切りとされた。

表 10 日本人及び日本人以外における主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の結果 (B2301 試験、FAS、LOCF)

	日本人				日本人以外			
	本剤群		アフリバルセプト群	群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>	本剤群		アフリバルセプト群	群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>
評価例数	3 mg 群	20	22	/	3 mg 群	170	165	/
	6 mg 群	19			6 mg 群	170		
ベースラインの BCVA (文字) <sup>a)</sup>	3 mg 群	66.6 ± 7.37	68.0 ± 7.55	/	3 mg 群	65.6 ± 11.46	64.8 ± 12.86	/
	6 mg 群	67.6 ± 13.18			6 mg 群	66.5 ± 9.24		
主要評価項目								
投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) <sup>b)</sup>	3 mg 群	7.0 ± 1.31	9.2 ± 1.24	-2.2 [-5.9, 1.5]	3 mg 群	7.3 ± 0.73	10.8 ± 0.74	-3.5 [-5.5, -1.4]
	6 mg 群	7.5 ± 1.47	8.4 ± 1.37	-0.9 [-5.0, 3.2]	6 mg 群	9.5 ± 0.61	10.8 ± 0.62	-1.3 [-3.1, 0.4]
最も重要な副次評価項目								
投与 40 ~ 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) <sup>b)</sup>	3 mg 群	6.7 ± 1.42	9.5 ± 1.36	-2.8 [-6.9, 1.2]	3 mg 群	7.1 ± 0.69	10.6 ± 0.70	-3.6 [-5.5, -1.6]
	6 mg 群	6.8 ± 1.32	8.7 ± 1.22	-1.9 [-5.5, 1.8]	6 mg 群	9.2 ± 0.57	10.7 ± 0.58	-1.4 [-3.0, 0.2]

欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。なお、治験薬の投与中止後のデータも解析の対象としたが、他の DME 治療への切替え後のデータは打切りとみなし、LOCF 法により他治療への切替え直前の実測値で補完された。

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 各群のデータは最小二乗平均 ± 標準誤差、群間差は最小二乗平均の差 [95%CI] で記載。ベースラインの BCVA (65 文字以下、65 文字超)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) 及び投与群を固定効果とした分散分析で解析された。

c) 各本剤群 - アフリバルセプト群

B2301 試験及び B2302 試験における背景因子別の主要評価項目の部分集団解析結果は表 11 のとおりであり、一部の部分集団では被験者数が少なく評価困難であるものの、両試験ともにほとんどの部分集団では全体集団の結果と大きな差異はなく、B2301 試験における一部の部分集団において本剤 6 mg 群とアフリバルセプト群の群間差の 95%CI の上限が 0 文字を下回ったが、B2302 試験では同様の傾向は認められず、両試験で一貫した特定の傾向は認められなかった。

表 11 背景因子別の投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量（文字）の部分集団解析結果  
 (B2301 試験及び B2302 試験、FAS、LOCF)

		B2301 試験						B2302 試験		
		本剤 3 mg 群と AFL 群の比較			本剤 6 mg 群と AFL 群の比較			本剤 6 mg 群	AFL 群	群間差 <sup>a)</sup>
		本剤 3 mg 群	AFL 群	群間差 <sup>a)</sup>	本剤 6 mg 群	AFL 群	群間差 <sup>a)</sup>			
全体集団		7.3 (190)	10.6 (187)	-3.3 [-5.1, -1.4]	9.2 (189)	10.5 (187)	-1.3 [-2.9, 0.3]	10.6 (179)	9.4 (181)	1.2 [-0.6, 3.1]
性別	男性	8.3 (119)	11.1 (126)	-2.9 [-4.8, -0.9]	9.9 (110)	11.1 (126)	-1.2 [-3.1, 0.8]	10.7 (120)	9.0 (115)	1.7 [-0.3, 3.6]
	女性	5.7 (71)	9.4 (61)	-3.7 [-7.6, 0.1]	8.3 (79)	9.4 (61)	-1.1 [-3.9, 1.6]	10.7 (59)	9.9 (66)	0.9 [-3.1, 4.8]
年齢	65 歳未満	9.1 (97)	11.0 (93)	-2.0 [-4.5, 0.6]	11.9 (104)	11.2 (93)	0.7 [-1.6, 3.1]	11.9 (100)	10.4 (102)	1.5 [-0.7, 3.8]
	65 歳以上	5.4 (93)	10.0 (94)	-4.6 [-7.3, -1.9]	6.3 (85)	9.6 (94)	-3.3 [-5.5, -1.2]	9.0 (79)	8.3 (79)	0.7 [-2.4, 3.7]
ベースラインの HbA1c	7.5%未満	7.8 (100)	10.6 (107)	-2.8 [-5.1, -0.5]	9.0 (76)	10.6 (107)	-1.7 [-3.8, 0.5]	11.0 (82)	8.9 (96)	2.1 [-0.9, 5.1]
	7.5%以上	6.6 (90)	10.8 (80)	-4.2 [-7.3, -1.1]	9.5 (112)	10.4 (80)	-1.0 [-3.4, 1.5]	10.3 (97)	10.0 (85)	0.3 [-1.9, 2.5]
ベースラインの BCVA	65 文字以下	10.7 (78)	15.0 (64)	-4.3 [-7.6, -0.9]	11.5 (74)	15.3 (64)	-3.8 [-7.2, -0.3]	14.3 (65)	12.0 (91)	2.3 [-0.5, 5.1]
	65 文字超	5.2 (112)	7.9 (123)	-2.7 [-4.9, -0.5]	8.0 (115)	7.8 (123)	0.2 [-1.4, 1.7]	7.9 (114)	7.6 (90)	0.3 [-2.2, 2.7]
DME の 罹病期間	3 ヶ月以下	7.9 (114)	11.6 (110)	-3.7 [-6.2, -1.3]	10.3 (120)	11.8 (110)	-1.5 [-3.5, 0.5]	10.9 (85)	7.9 (92)	2.9 [0.5, 5.4]
	3 ヶ月超 12 ヶ月未満	6.3 (34)	10.2 (39)	-3.9 [-8.7, 1.0]	9.6 (30)	9.9 (39)	-0.3 [-4.7, 4.1]	12.0 (51)	11.7 (49)	0.2 [-2.3, 2.8]
	12 ヶ月以上	6.5 (42)	7.8 (38)	-1.3 [-4.7, 2.1]	5.7 (39)	7.6 (38)	-1.9 [-4.8, 1.1]	8.6 (43)	9.9 (40)	-1.3 [-6.6, 4.0]
ベースラインの CSFT	450 µm 未満	5.5 (111)	9.1 (96)	-3.6 [-6.3, -0.8]	9.1 (107)	9.2 (96)	-0.0 [-2.2, 2.1]	8.1 (85)	8.2 (82)	-0.2 [-3.3, 2.9]
	450 µm 以上 650 µm 未満	9.3 (64)	10.9 (71)	-1.6 [-4.2, 0.9]	8.9 (70)	10.8 (71)	-1.9 [-4.3, 0.5]	12.8 (74)	10.1 (79)	2.7 [0.3, 5.2]
	650 µm 以上	11.0 (15)	16.7 (20)	-5.7 [-12.8, 1.4]	10.6 (12)	17.2 (20)	-6.6 [-14.4, 1.2]	12.1 (20)	13.2 (19)	-1.0 [-6.1, 4.1]
	あり	9.8 (60)	13.4 (61)	-3.6 [-6.5, -0.7]	11.9 (62)	13.4 (61)	-1.6 [-4.3, 1.1]	12.6 (56)	11.4 (67)	1.3 [-2.8, 5.4]
ベースラインの 網膜下液の有無	なし	6.1 (130)	9.2 (126)	-3.1 [-5.5, -0.7]	7.9 (127)	9.2 (126)	-1.2 [-3.2, 0.7]	9.6 (123)	8.4 (114)	1.3 [-0.6, 3.1]
ベースラインの DRSS	1~4	7.0 (111)	9.9 (114)	-3.0 [-5.6, -0.4]	8.9 (112)	10.2 (114)	-1.4 [-0.34, 0.7]	9.8 (107)	9.1 (108)	0.7 [-1.7, 3.2]
	5~6	7.9 (64)	12.7 (56)	-4.7 [-7.1, -2.3]	9.6 (60)	12.1 (56)	-2.6 [-5.1, -0.1]	11.9 (56)	10.1 (54)	1.7 [-1.7, 5.2]
	7~12	5.7 (10)	8.3 (14)	-2.6 [-14.5, 9.3]	11.1 (14)	7.8 (14)	3.3 [-6.4, 13.1]	13.1 (13)	9.6 (15)	3.5 [-3.1, 10.1]
汎網膜光凝固 の既往	あり	3.5 (22)	10.8 (24)	-7.3 [-15.8, 1.2]	8.5 (23)	10.6 (24)	-2.1 [-9.0, 4.8]	12.3 (51)	9.0 (40)	3.2 [0.5, 6.0]
	なし	7.8 (168)	10.5 (163)	-2.8 [-4.6, -1.0]	9.3 (166)	10.5 (163)	-1.2 [-2.8, 0.3]	10.0 (128)	9.5 (141)	0.5 [-1.8, 2.8]
レーザー光凝固 の既往	あり	5.2 (10)	7.4 (10)	-2.3 [-9.2, 4.7]	6.4 (7)	7.6 (10)	-1.2 [-8.6, 6.1]	11.5 (33)	11.2 (33)	0.3 [-2.5, 3.0]
	なし	7.4 (180)	10.8 (177)	-3.4 [-5.3, -1.5]	9.4 (182)	10.7 (177)	-1.3 [-2.9, 0.3]	10.4 (146)	9.0 (148)	1.4 [-0.7, 3.6]
内眼手術 の既往	あり	5.8 (27)	12.5 (28 <sup>b)</sup> )	-6.7 [-14.0, 0.5]	5.6 (19 <sup>b)</sup> )	12.8 (28 <sup>b)</sup> )	-7.3 [-13.4, -1.2]	9.7 (37)	10.7 (31)	-1.0 [-4.3, 2.3]
	なし	7.6 (163)	10.2 (159)	-2.6 [-4.4, -0.8]	9.7 (170)	10.1 (159)	-0.4 [-2.0, 1.2]	10.9 (142)	9.1 (150)	1.7 [-0.4, 3.9]
高血圧の合併	あり	7.2 (144)	10.7 (137)	-3.4 [-5.6, -1.3]	8.8 (140)	10.6 (137)	-1.8 [-3.7, 0.2]	10.5 (145)	8.6 (139)	1.9 [-0.2, 4.1]
	なし	7.1 (46)	10.5 (50)	-3.4 [-7.2, 0.4]	9.9 (49)	10.9 (50)	-1.0 [-3.9, 1.9]	11.1 (34)	12.1 (42)	-1.0 [-4.5, 2.5]

AFL：アフリベルセプト、DRSS：糖尿病網膜症重症度

各群のデータは最小二乗平均（評価例数）、群間差は最小二乗平均の差 [95%CI] で記載。ベースラインの BCVA（65 文字以下、65 文字超）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び投与群を固定効果とした分散分析で解析されたが、年齢及びベースラインの BCVA 別の解析では、分散分析モデルの固定効果から、それぞれ年齢及びベースラインの BCVA が除かれた。当該解析において、欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。なお、治験薬の投与中止後のデータも解析の対象としたが、他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、LOCF 法により他治療への切替え直前の実測値で補完された。

a) 各本剤群-AFL 群

b) 内眼手術の既往がある集団のうち眼内レンズ挿入眼の被験者は、B2301 試験において本剤 6 mg 群で 18 例、AFL 群で 26 例であった。その他の群では内眼手術の既往がある集団のすべてが眼内レンズ挿入眼の被験者であった。

以上より、B2301 試験及び B2302 試験における主要評価項目において本剤 6 mg のアフリベルセプトに対する非劣性が示されたこと、最も重要な副次評価項目の結果等も主要評価項目の結果を支持していたこと、本剤 6 mg の有効性は背景因子によらず一貫してアフリベルセプトと大きな差異がないことが示唆されたことから、本剤 6 mg の有効性は示されたと考える。また、B2301 試験において日本人と日本人以外で一貫した有効性が認められたことから、日本人 DME 患者においても本剤 6 mg の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

B2301 試験及び B2302 試験における対照薬、主要評価項目及び非劣性マージンの設定について特段の問題はなく、両試験ともに主要評価項目において本剤 6 mg 群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されるとともに、BCVA に関する副次評価項目の結果からも本剤 6 mg の有効性が支持されていることから、DME 患者に対する本剤 6 mg の有効性は示されている。また、本剤の治療効果は民族的要因

の影響を受けにくいと考えられること（7.R.1 参照）、B2301 試験における主要評価項目及び最も重要な副次評価項目において日本人と日本人以外のいずれの集団においても本剤 6 mg 群はアフリベルセプト群と比較して明らかに劣る傾向は認められず、集団間で同様の結果であったことから、日本人 DME 患者に対しても本剤 6 mg の有効性は期待できる。一方、B2301 試験において本剤 3 mg 群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されていないことから、本剤 3 mg の有効性は示されていない。なお、本剤の用法・用量については、7.R.5 項で引き続き検討する。

### 7.R.3 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績及び以下の 7.R.3.1 項～7.R.3.7 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、既承認効能である nAMD 患者に対する使用時と同様に、特に眼内炎、眼内炎症、網膜血管炎・網膜血管閉塞、眼圧上昇、網膜剥離及び網膜裂孔、並びに動脈血栓塞栓事象について注意する必要があるものの、各事象に対する適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、本剤の有効性（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤の DME 患者に対する安全性は許容可能と考える。

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

なお、本項における安全性評価は、現時点までに提出されている、DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）の投与 52 週時までのデータを用いた併合解析結果並びに B2302 試験の投与 100 週時までのデータの解析結果を基に行った。

#### 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（B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）における有害事象の発現状況を踏まえ、DME 患者に対する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。

眼における有害事象について、B2301 試験及び B2302 試験の被験眼における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、治験薬と関連ありとされた有害事象以外では本剤群とアフリベルセプト群で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。両試験の投与 52 週時までに於いて、治験薬と関連ありとされた有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあり、本剤群で 1%以上に認められた事象は、ぶどう膜炎（本剤 3 mg 群 1.1%、併合本剤 6 mg 群 0.8%、併合アフリベルセプト群 0.3%、以下同順）、虹彩毛様体炎（1.1%、0.5%、0%）、網膜血管炎（1.6%、0.3%、0%）、硝子体炎（1.1%、0%、0%）であったが、これらの事象は本剤を nAMD 患者に投与するときに知られている事象であった。また、B2301 試験及び B2302 試験の眼における有害事象の発現状況について、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002 試験）における発現状況と比較して、本剤群でのみ発現割合が明らかに高い事象は認められなかった。

表 12 被験眼における有害事象の発現状況 (B2301 試験及び B2302 試験、安全性解析対象集団)

	投与 52 週時まで			投与 100 週時まで	
	B2301 試験	併合 (B2301 及び B2302 試験)		B2302 試験	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	アフリベル セプト群	本剤 6 mg 群	アフリベル セプト群
評価例数	190	368	368	179	181
すべての有害事象	81 (42.6)	129 (35.1)	125 (34.0)	73 (40.8)	74 (40.9)
死亡以外の重篤な有害事象	7 (3.7)	6 (1.6)	7 (1.9)	5 (2.8)	3 (1.7)
投与中止に至った有害事象	5 (2.6)	6 (1.6)	6 (1.6)	5 (2.8)	4 (2.2)
治験薬と関連ありとされた有害事象	10 (5.3)	10 (2.7)	5 (1.4)	5 (2.8)	6 (3.3)
主な有害事象 (いずれかの本剤群で 3%以上に認められた事象)					
結膜出血	17 (8.9)	21 (5.7)	24 (6.5)	8 (4.5)	6 (3.3)
白内障	6 (3.2)	13 (3.5)	14 (3.8)	12 (6.7)	19 (10.5)
ドライアイ	9 (4.7)	12 (3.3)	10 (2.7)	9 (5.0)	9 (5.0)
硝子体浮遊物	6 (3.2)	12 (3.3)	7 (1.9)	4 (2.2)	4 (2.2)
眼痛	4 (2.1)	9 (2.4)	6 (1.6)	6 (3.4)	4 (2.2)
硝子体剥離	8 (4.2)	8 (2.2)	2 (0.5)	0	1 (0.6)
結膜炎	3 (1.6)	8 (2.2)	1 (0.3)	6 (3.4)	1 (0.6)
糖尿病性網膜浮腫	9 (4.7)	7 (1.9)	5 (1.4)	2 (1.1)	3 (1.7)
眼圧上昇	5 (2.6)	7 (1.9)	3 (0.8)	6 (3.4)	4 (2.2)
視力低下	6 (3.2)	5 (1.4)	9 (2.4)	6 (3.4)	6 (3.3)

発現例数 (発現割合 (%))

眼以外における有害事象について、B2301 試験及び B2302 試験の発現状況は表 13 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。死亡例について、両試験の投与 52 週時までと比較して、B2302 試験の投与 100 週時までにおいて各群とも発現割合が増加していたが、いずれの死亡例も治験薬と関連なしと判断されており (7.1.2 参照)、DME 患者の基礎疾患である糖尿病の合併や心血管疾患の存在、B2302 試験実施中に流行した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19)、偶発的な悪性新生物の発現が影響したと考えられる。死亡以外の重篤な有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は、本剤 3 mg 群 1 例 (狭心症・心筋梗塞)、併合本剤 6 mg 群では発現なく、併合アフリベルセプト群 3 例 (ラクナ脳卒中、一過性脳虚血発作、脳血管発作・心筋梗塞各 1 例) であった。また、B2301 試験及び B2302 試験の眼以外における有害事象の発現状況について、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (C002 試験) における発現状況と比較して、本剤群でのみ発現割合が明らかに高い事象は認められなかった。

表 13 眼以外における有害事象の発現状況 (B2301 試験及び B2302 試験、安全性解析対象集団)

	投与 52 週時まで			投与 100 週時まで	
	B2301 試験	併合 (B2301 及び B2302 試験)		B2302 試験	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	アフリベル セプト群	本剤 6 mg 群	アフリベル セプト群
評価例数	190	368	368	179	181
すべての有害事象	122 (64.2)	236 (64.1)	249 (67.7)	136 (76.0)	141 (77.9)
死亡	1 (0.5)	8 (2.2)	4 (1.1)	13 (7.3)	9 (5.0)
死亡以外の重篤な有害事象	22 (11.6)	60 (16.3)	70 (19.0)	41 (22.9)	52 (28.7)
投与中止に至った有害事象	3 (1.6)	8 (2.2)	9 (2.4)	10 (5.6)	4 (2.2)
治験薬と関連ありとされた有害事象	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (1.1)
主な有害事象 (いずれかの本剤群で 3%以上認められた事象)					
高血圧	15 (7.9)	30 (8.2)	26 (7.1)	15 (8.4)	17 (9.4)
上咽頭炎	17 (8.9)	27 (7.3)	25 (6.8)	16 (8.9)	17 (9.4)
尿路感染	11 (5.8)	15 (4.1)	10 (2.7)	5 (2.8)	6 (3.3)
頭痛	2 (1.1)	13 (3.5)	7 (1.9)	8 (4.5)	5 (2.8)
発熱	1 (0.5)	12 (3.3)	5 (1.4)	8 (4.5)	5 (2.8)
咳嗽	5 (2.6)	11 (3.0)	13 (3.5)	5 (2.8)	10 (5.5)
気管支炎	4 (2.1)	11 (3.0)	7 (1.9)	7 (3.9)	5 (2.8)
貧血	3 (1.6)	11 (3.0)	14 (3.8)	9 (5.0)	9 (5.0)
インフルエンザ	6 (3.2)	10 (2.7)	7 (1.9)	7 (3.9)	4 (2.2)
背部痛	1 (0.5)	9 (2.4)	4 (1.1)	7 (3.9)	2 (1.1)
関節痛	6 (3.2)	6 (1.6)	10 (2.7)	5 (2.8)	7 (3.9)
高脂血症	0	6 (1.6)	2 (0.5)	8 (4.5)	2 (1.1)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	5 (1.4)	3 (0.8)	8 (4.5)	2 (1.1)
肺炎	0	5 (1.4)	8 (2.2)	6 (3.4)	5 (2.8)
グリコヘモグロビン増加	3 (1.6)	4 (1.1)	7 (1.9)	7 (3.9)	5 (2.8)
糖尿病性腎症	2 (1.1)	4 (1.1)	9 (2.4)	6 (3.4)	9 (5.0)
蛋白尿	2 (1.1)	2 (0.5)	7 (1.9)	6 (3.4)	13 (7.2)
COVID-19	2 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (3.9)	6 (3.3)

発現例数 (発現割合 (%))

日本人における安全性について、B2301 試験の日本人及び日本人以外での被験眼及び眼以外における有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、各本剤群の眼以外における有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が日本人以外と比べて日本人で高い傾向が認められたが、日本人で認められたそれらの事象のうち、治験薬と関連ありと判断されたのは本剤 3 mg 群の 1 例 (狭心症・心筋梗塞) であり、日本人のみで認められた個別事象のいずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 14 日本人及び日本人以外における有害事象の発現状況 (B2301 試験、投与 52 週時まで、安全性解析対象集団)

評価例数		本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	アフリベルセプト群
		日本人	20	19
	日本人以外	170	170	165
被験眼				
有害事象	日本人	8 (40.0)	8 (42.1)	7 (31.8)
	日本人以外	73 (42.9)	68 (40.0)	66 (40.0)
死亡以外の重篤な有害事象	日本人	1 (5.0)	0	0
	日本人以外	6 (3.5)	2 (1.2)	4 (2.4)
投与中止に至った有害事象	日本人	1 (5.0)	1 (5.3)	0
	日本人以外	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (1.2)
眼以外				
有害事象	日本人	15 (75.0)	15 (78.9)	9 (40.9)
	日本人以外	107 (62.9)	113 (66.5)	113 (68.5)
死亡	日本人	0	0	0
	日本人以外	1 (0.6)	5 (2.9)	2 (1.2)
死亡以外の重篤な有害事象	日本人	5 (25.0)	4 (21.1)	3 (13.6)
	日本人以外	17 (10.0)	29 (17.1)	32 (19.4)
投与中止に至った有害事象	日本人	3 (15.0)	0	0
	日本人以外	0	1 (0.6)	5 (3.0)

発現例数 (発現割合 (%))

以上より、DME 患者における本剤の安全性プロファイルについて、アフリベルセプトと比較して大きな差異は認められておらず、また nAMD 患者に対する本剤の使用経験から特定されたリスク以外の新たなリスクは特定されなかったと考える。また、被験眼及び眼以外での有害事象の発現状況に日本人と日本人以外で明らかな差異は認められなかったことから、日本人と日本人以外の安全性プロファイルに差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

B2301 試験及び B2302 試験の本剤群の眼以外における有害事象の発現状況について、アフリベルセプト群と比較して大きな差異は認められていない。また、被験眼における有害事象の発現状況について、治験薬と関連ありとされた有害事象の発現割合がアフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあったものの、個々の事象は nAMD 患者に対する本剤の使用経験から知られている事象であった。その他の被験眼における有害事象の発現状況からも、nAMD 患者に対する本剤の使用経験から特定されたリスク以外の新たなリスクは特定されなかった。また、B2301 試験において、日本人 DME 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。以下の 7.R.3.2~7.R.3.7 項において、nAMD 患者に対する本剤の使用経験から知られている有害事象の発現状況の詳細、及びそれらの有害事象に対するさらなる注意喚起の必要性等について引き続き検討する。

### 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 (B2301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (B2302 試験) の被験眼における眼内炎<sup>3)</sup>の発現割合は、両試験の投与 52 週時までにおいて本剤 3 mg 群 1.1% (2/190 例)、併合本剤 6 mg 群 0.3% (1/368 例)、併合アフリベルセプト群 0.5% (2/368 例)、B2302 試験の投与 100 週時までにおいて本剤 6 mg 群 1.1% (2/179 例)、アフリベルセプト群 0.6% (1/181 例) であり、本剤群とアフリベルセプト群の発現割合に大きな差異はなかった。本剤群の計 4 例のうち 2 例が治験薬と関連ありと判断され、4 例いずれも重篤及び重度の有害事象と判断され 1 例は投与中止に至り、転帰はいずれも回復/軽快であった。アフリベルセプト群の計 2 例は、いずれも治験薬と関連なしと判断されるとともに重篤な有害事象と判断され投与中止に至り、転帰は回復/軽快 1 例及び未回復 1 例であった。なお、日本人では眼内炎は認められなかった。

以上より、B2301 試験及び B2302 試験の本剤群でも眼内炎が発現しているが、本剤群とアフリベルセプト群の発現状況に大きな差異はないことから、nAMD に対する現行の眼内炎に関するリスク管理と同様の方策 (添付文書における注意喚起並びに医療従事者及び患者向け資材を用いた情報提供) を DME 患者にも実施することにより、DME 患者に対する本剤の眼内炎リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

B2301 試験及び B2302 試験の本剤群で認められた眼内炎はいずれも重篤な有害事象と判断されており、また一般的に眼内炎は重度の視力障害に繋がるおそれもあるため、本剤投与時において十分な注意が必要である。一方、B2301 試験及び B2302 試験成績から、本剤の眼内炎リスクがアフリベルセプトを上回することは示唆されていないことから、nAMD と同様のリスク管理の方策を講じることで、DME 患者に対する本剤の眼内炎リスクは管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。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（B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）における被験眼の眼内炎症<sup>4)</sup>の発現状況は表 15 のとおりであった。

表 15 被験眼における眼内炎症の発現状況（B2301 試験及び B2302 試験、安全性解析対象集団）

	B2301 試験		併合（B2301 及び B2302 試験）				B2302 試験			
	本剤 3 mg 群		本剤 6 mg 群		アフリベルセプト群		本剤 6 mg 群	アフリベルセプト群		
評価期間	28 週	52 週	28 週	52 週	28 週	52 週	100 週			
評価例数	190		368		368		179	181		
すべての有害事象	7 (3.7)	9 (4.7)	6 (1.6)	10 (2.7)	2 (0.5)	4 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.7)		
治験薬と関連ありとされた有害事象	4 (2.1)	6 (3.2)	4 (1.1)	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.6)		
投与手技と関連ありとされた有害事象	5 (2.6)	5 (2.6)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.7)	1 (0.6)		
重篤 (死亡以外)	有害事象	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	
	治験薬と関連あり	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	
重症度	軽度	有害事象	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (0.5)	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)
		治験薬と関連あり	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0	0
	中等度	有害事象	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (1.1)
		治験薬と関連あり	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
	重度	有害事象	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	2 (1.1)	0
		治験薬と関連あり	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	2 (1.1)	0
投与中止に至った有害事象	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.5)	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)		
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	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.7)	2 (1.1)		
虹彩毛様体炎	3 (1.6)	4 (2.1)	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	3 (1.7)	0		
虹彩炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0		
網膜血管炎	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0		
硝子体炎	0	3 (1.6)	0	0	0	0	0	0		

発現例数（発現割合 (%)）

すべての有害事象及び治験薬と関連ありとされた有害事象の発現割合について、B2301 試験及び B2302 試験の投与 52 週時までにおいては各本剤群でアフリベルセプト群と比較して高く、B2302 試験の投与 100 週時までにおいては本剤 6 mg 群とアフリベルセプト群と同様であった。その他の死亡以外の重篤な有害事象、重症度別の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの期間でも投与群間で明らかな差異は認められなかった。本剤群の眼内炎症の初回発現時期は、過半数の被験者で投与 28 週以前であったため、遅発性の事象とは考えにくかった。投与 52 週時までには本剤群で眼内炎症を認めた 19 例のうち 17 例で眼内炎症に対する治療が実施され、転帰は回復/軽快 13 例、回復/軽快したが後遺症あり 2 例、未回復 3 例、不明 1 例であり、多くの症例で治療等により回復/軽快した。眼内炎症を認めた患者のうち、投与 52 週時までのいずれかの時点で BCVA がベースラインから 15 文字以上悪化した被験者の割合は、本剤 3 mg 群、併合本剤 6 mg 群及び併合アフリベルセプト群でそれぞれ 33.3% (3/9 例)、40.0% (4/10 例)、25.0% (1/4 例)、30 文字以上悪化した被験者は本剤 3 mg 群のみであり、その割合は 33.3% (3/9 例) であった。

B2301 試験及び B2302 試験の投与 52 週時までにおいて、本剤群で眼内炎症を認めた 19 例のうち初回の眼内炎症発現以降に本剤が投与された 13 例中 5 例 (38.5%) で眼内炎症の再発が確認され、このうち 2 例が重篤、3 例が重度と判断され、2 例で投与中止に至った。なお、nAMD 患者を対象とした C001 試験及び C002 試験の投与 96 週時までにおいては、本剤群で初回の眼内炎症発現以降に本剤が投与された 35 例中 12 例 (34.3%) で眼内炎症の再発が確認され、このうち 2 例が重篤、1 例が重度と判断され、2 例で投与中止に至った。以上より、DME 患者及び nAMD 患者ともに、眼内炎症発現後に本剤投与を継

続した多くの被験者（84.6～94.3%）で、その後も投与中止に至らず投与継続可能であったため、本剤投与により眼内炎症が発現した場合でも、その後回復した場合には再投与は可能と考えるが、一度眼内炎症を発現した患者が初発時より重症化した眼内炎症を再発する可能性はあるため、本剤の再投与を行う場合は観察を十分に行う必要があると考える。

B2301 試験の投与 52 週時までにおいて、日本人と日本人以外での被験眼における眼内炎症の発現割合は、日本人で本剤 3 mg 群 5.0%（1/20 例）、本剤 6 mg 群 5.3%（1/19 例）、アフリベルセプト群は発現なし（0/22 例）（以下同順）、日本人以外で 4.7%（8/170 例）、3.5%（6/170 例）、0.6%（1/165 例）であり、日本人と日本人以外で明らかな差異は認められなかった。本剤群で眼内炎症を認めた日本人 2 例のうち 1 例（網膜血管炎・虹彩炎）の網膜血管炎は重篤と判断されるとともに投与が中止され転帰は未回復であったが、重症度は網膜血管炎及び虹彩炎ともに軽度と判断された。残り 1 例（ぶどう膜炎）は投与が中止され転帰は未回復であったが、重症度は軽度、非重篤と判断された。

本剤の nAMD 患者を対象とした C001 試験及び C002 試験では、眼内炎症の発現割合は男性で本剤 3 mg 群 2.0%、本剤 6 mg 群 3.2%（以下同順）、女性で 6.2%、5.3%であり、男性と比較して女性で発現割合が高かった。B2301 試験及び B2302 試験の投与 52 週時までにおいても眼内炎症の発現割合は、男性で 5.0%、1.7%、女性で 4.2%、4.3%であり、本剤 6 mg 群では男性と比較して女性で発現割合が高かった。これらに加え、2 種類の海外市販後のデータベースを用いた解析において、男性と比較して女性で本剤投与後の眼内炎症の発現割合が高い傾向が認められたことも考慮し、添付文書において男性と比較して女性で眼内炎症の発現割合が高かったことを注意喚起する。

なお、本剤の nAMD 患者を対象とした C001 試験及び C002 試験において、眼内炎症の発現割合が対照群であるアフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、かつ国際共同試験である C001 試験では眼内炎症は日本人で多く発現していた。定期的安全性最新報告の最新の調査期間（2021 年 4 月 7 日～2021 年 10 月 6 日）に収集された市販後及び治験の症例を含む安全性データベースにおける本剤投与後の眼内炎症の報告割合（/1000 PTY<sup>17)</sup>）は、日本人集団 50.1、非日本人集団 14.4 であり日本人集団で高い傾向が認められているが、日本人における眼内炎症のリスクについて追加の安全対策に繋がるような新たな知見は得られていない。

以上より、B2301 試験及び B2302 試験における眼内炎症の発現割合はアフリベルセプト群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められ、視力に影響を及ぼす可能性も否定できないものの、多くの事象は軽度又は中等度であり治療等で回復又は軽快し本剤の投与継続が可能であった。一方、nAMD に対する現行の添付文書では、類薬と同様に、眼内に重度の炎症のある患者を禁忌としていたが、nAMD 患者を対象とした臨床試験と同様に、B2301 試験及び B2302 試験においてもアフリベルセプト群と比較し本剤群で眼内炎症の発現割合がやや高いことが確認されたこと、これらの試験では活動性の眼内炎症が認められる患者は除外するとともに、治験期間中、投与前の検査等で活動性の眼内炎症が認められた場合は治験薬を投与しない規定としていたこと等を踏まえ、重症度にかかわらず活動性の眼内炎症のある患者は禁忌とすることとした。また、眼内炎症の重篤化を予防する上で、早期診断及び早期治療が重要であるため、添付文書の重要な基本的注意の項において、網膜剥離等に加えて、眼内炎症の事象を示唆する症状が認められた場合にも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。これらに加えて、nAMD に対する現行の眼内炎症に関するリスク管理と同様の方策（添付文書における注意喚起並

17) 本剤の販売数量を、VEGF 阻害薬（硝子体内注射）の処方者の投与行動に関する市場調査（Retina 2016; 36: 1418-31）における患者 1 人あたりの年間平均使用数（5.4）で除した値（PTY）が算出された。

びに医療従事者及び患者向け資材を用いた情報提供)をDME患者にも実施することにより、DME患者に対する本剤の眼内炎症リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

B2301 試験及び B2302 試験における眼内炎症の発現割合について、アフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、重篤又は重度の事象の発現割合もアフリベルセプト群よりも本剤群で高く、日本人においても重篤例が認められていることから、nAMD 患者の場合と同様に、DME 患者に本剤を投与する際にも眼内炎症の発現に引き続き十分な注意が必要である。B2301 試験及び B2302 試験では、活動性の眼内炎症を有する患者を除外するとともに、治験期間中、投与前の検査等で活動性の眼内炎症が認められた場合は治験薬を投与しない規定とした結果、本剤群で認められた眼内炎症の多くは軽度又は中等度の事象であり、対症療法等により回復又は軽快し本剤の投与継続が可能であったことを踏まえると、申請者が新たに追加することを提案している眼内炎症に対するリスク管理の方策により、本剤の眼内炎症リスクは管理可能と考えられる。ただし、眼内炎症を発現した後に本剤の投与が継続された患者数は限られているものの、本剤投与後に眼内炎症が生じた患者に対して再投与するときの眼内炎症の再発割合(34.3~38.5%)は高い傾向にあるため、眼内炎症が再発する可能性については添付文書で注意喚起するとともに、医療従事者向け資材での情報提供が必要である。また、眼内炎症から網膜血管炎及び網膜血管閉塞に移行する可能性があることについても注意が必要である(7.R.3.4 参照)。

なお、nAMD 患者を対象とした臨床試験と同様に、市販後においても日本における眼内炎症の報告割合が日本以外と比較して高い傾向にあり、B2301 試験においても日本人で重篤な事象が認められていることから、本邦における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した上で、追加の安全対策の必要性を慎重に検討する必要がある。

#### 7.R.3.4 網膜血管炎及び網膜血管閉塞について

機構は、nAMD に対する本剤の市販後において、本剤投与後に網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現が報告されていることから(Ophthalmology 2020; 127: 1345-59、Am J Ophthalmol Case Rep 2020; 18: 100687)、本剤投与時における網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現リスク等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(B2301 試験)及び海外第Ⅲ相試験(B2302 試験)の被験眼における網膜血管炎の発現割合は、両試験の投与 52 週時までに本剤 3 mg 群 1.6% (3/190 例)、併合本剤 6 mg 群 0.3% (1/368 例)であり、併合アフリベルセプト群では発現しなかった(表 15)。本剤群で認められた網膜血管炎 4 例はいずれも治験薬と関連ありと判断され、うち 3 例が重篤な事象と判断され、重症度は 2 例が軽度、残り 2 例が重度と判断された。4 例中 3 例は投与中止に至らず投与継続し転帰は回復/軽快であったが、残り 1 例は投与を中止し転帰は未回復であった。4 例中 3 例では網膜血管炎の発現より前に別の眼内炎症を発現又は併発し、2 例では網膜血管閉塞事象を併発していた。網膜血管炎の発現時期は、4 例中 3 例で投与 28 週以前であった。なお、日本人では本剤 3 mg 群で網膜血管炎 1 例が認められ、重症度は軽度であったが、投与を中止し転帰は未回復であった。

B2301 試験及び B2302 試験の被験眼における網膜血管閉塞事象<sup>9)</sup>の発現割合は、両試験の投与 52 週時までに本剤 3 mg 群 1.1% (2/190 例: 網膜静脈血栓症、網膜動脈閉塞各 1 例)、併合本剤 6 mg 群 0.5% (2/368 例: 網膜動脈閉塞 2 例)、併合アフリベルセプト群 0.3% (1/368 例: 網膜動脈閉塞)であり、投与群間で明らかな差異は認められなかった。なお、B2302 試験において投与 52 週以降 100 週時まで

に新たに網膜血管閉塞事象を発現した被験者は認められなかった。本剤群で認められた網膜血管閉塞事象は4例中3例が治験薬と関連ありと判断され、2例が重篤な事象と判断され、重症度は3例が重度、1例が中等度と判断された。4例中2例で投与が中止され、転帰は1例が回復/軽快、3例が未回復であった。本剤群の4例中2例では網膜血管炎を併発し、2例では網膜血管閉塞事象の発現より前に眼内炎症が発現していた。網膜血管閉塞事象の発現時期は、本剤群の4例中3例で投与28週以前であった。なお、日本人では網膜血管閉塞事象は認められなかった。

nAMDに対する本剤の市販後に報告された網膜血管炎及び網膜血管閉塞は、通常、眼内炎症の存在下で発現していたこと、nAMD患者を対象としたC001試験及びC002試験において本剤投与に起因する免疫原性と眼内炎症の発現の関連性が示唆されていたことから、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現に対する免疫応答の寄与を検討するための非介入の臨床試験(BASICHR0049試験)を実施した結果<sup>18)</sup>、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現機序には本剤に特異的な免疫応答が関与していることが示唆された。そのため、本剤投与後に網膜血管炎及び網膜血管閉塞を発現した患者では、本剤に特異的な免疫応答が生じている可能性があり、本剤を再投与した場合に網膜血管炎及び網膜血管閉塞が再発する可能性が高いと考えられることから、網膜血管炎及び網膜血管閉塞を発現した患者に本剤を再投与すべきではないと考える。また、上述のとおり本剤投与後の網膜血管炎及び網膜血管閉塞は、通常、眼内炎症の存在下で発現しており、本剤投与後に眼内炎症を生じた患者では網膜血管炎及び網膜血管閉塞に移行する可能性もあることから、観察を十分に行う必要があると考える。

以上より、B2301試験及びB2302試験における網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象の発現状況並びにnAMDにおける市販後の報告及び機序検討試験(BASICHR0049試験)の結果を踏まえ、nAMDに対する現行の網膜血管炎及び網膜血管閉塞に関するリスク管理と同様の方策(添付文書における注意喚起並びに医療従事者及び患者向け資材を用いた情報提供)に加え、添付文書において網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた場合は投与を永続的に中止する旨、眼内炎症がみられた場合は観察を十分に行う旨を注意喚起することで、DME患者に対する本剤の網膜血管炎及び網膜血管閉塞のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

B2301試験及びB2302試験において、網膜血管炎は本剤群にのみ認められ、その半数以上は重篤又は重度と判断されており、網膜血管閉塞事象についても本剤群でのみ複数例認められ、その半数以上が重篤又は重度と判断されていることから、nAMD患者の場合と同様に、DME患者に本剤を投与する際にも網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現に引き続き十分な注意が必要である。機序検討試験(BASICHR0049試験)の結果並びに本剤投与による網膜血管炎及び網膜血管閉塞は視力低下を来すおそれがあること(Ophthalmology 2021; 128: 1050-9)を踏まえると、本剤投与により網膜血管炎及び網膜血管閉塞が認められた場合は、本剤を再投与しない旨を添付文書で注意喚起することは適切である。また、眼内炎症が発現した患者では、網膜血管炎及び網膜血管閉塞に移行する可能性もあることから、患者の状態を十分に観察する必要がある旨を注意喚起することも適切である。また、これらの内容については、医療従事者向けの資材も用いて医療従事者に周知する必要がある。

18) 市販後に本剤が投与され網膜血管炎及び網膜血管閉塞が認められた外国人nAMD患者(5例)(発現例)、並びに本剤投与が継続中であつ直近投与以降網膜血管炎及び網膜血管閉塞が認められていない外国人nAMD患者(6例)(非発現例)から、血液サンプルを採取し免疫応答の関連が評価された結果、発現例のサンプルでは高力価ADAの検出、T細胞の活性化、血小板の凝集反応等が認められた。

なお、網膜血管炎及び網膜血管閉塞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した上で、追加の安全対策の必要性を慎重に検討する必要がある。

### 7.R.3.5 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（B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）の被験眼における眼圧上昇関連事象<sup>19)</sup>の発現割合は、両試験の投与 52 週時までにおいて本剤 3 mg 群 3.2% (6/190 例)、併合本剤 6 mg 群 2.2% (8/368 例)、併合アフリベルセプト群 1.1% (4/368 例)、B2302 試験の投与後 100 週時までにおいて本剤 6 mg 群 3.9% (7/179 例)、アフリベルセプト群 2.2% (4/181 例) であり、アフリベルセプト群と比較して本剤群でわずかに高かった。重篤な有害事象はいずれの投与群でも発現せず、投与中止に至った有害事象は本剤 3 mg 群の 1 例のみであった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は各投与群で 0~2 例であり、投与群間で明らかな差異は認められなかった。本剤群で認められた眼圧上昇関連事象は、重症度がいずれも軽度又は中等度で、ほとんどの患者で投与継続したまま回復/軽快した。なお、B2301 試験及び B2302 試験では、被験眼にコントロール不良の緑内障（スクリーニング又はベースライン時に薬物治療下で眼圧が 25 mmHg を超える又は治験担当医師の判断による）のある患者を除外するとともに、被験者の安全性を考慮して治験薬投与前の眼圧が 25 mmHg 以上の場合は治験薬投与を推奨しない規定としていた。そのため、緑内障又は高眼圧症の既往歴がある又は合併している被験者数は本剤 3 mg 群 17 例、併合本剤 6 mg 群 23 例、併合アフリベルセプト群 29 例と少なかったが、これらの被験者において眼圧上昇関連事象は認められなかった。

以上より、B2301 試験及び B2302 試験における眼圧上昇関連事象の発現割合がアフリベルセプト群と比較して本剤群でわずかに高かったものの、本剤群で認められた眼圧上昇はいずれも非重篤であり、ほとんどの患者で投与継続したまま回復/軽快したことから、当該差異に臨床的な意味はないと考える。したがって、nAMD に対する現行の眼圧上昇に関するリスク管理と同様の方策（添付文書における注意喚起及び患者向け資料を用いた情報提供）を DME 患者にも実施することにより、DME 患者に対する本剤の眼圧上昇リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

B2301 試験及び B2302 試験成績から、本剤の眼圧上昇リスクがアフリベルセプトを上回ることは示唆されていないことから、nAMD と同様のリスク管理の方策を講じることで、DME 患者に対する本剤の眼圧上昇リスクは管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。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.3.6 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（B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）の被験眼における網膜剥離及び網膜裂孔の発現割合は、両試験の投与 52 週時までにおいて本剤 3 mg 群 0.5% (1/190 例)、併合本剤 6 mg 群 0.3% (1/368 例)、併合アフリベルセプト群 0.5% (2/368 例) であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。このうち本剤群の 1 例では重篤な有害事象と判断され投与中止に至っており転帰は未回

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

復であった。アフリベルセプト群の2例ではいずれも重篤な有害事象と判断されたが、投与中止には至らず転帰は回復／軽快であった。なお、B2302試験において投与52週以降100週時までに新たに網膜剥離及び網膜裂孔を発現した被験者は認められなかった。

以上より、B2301試験及びB2302試験の本剤群でも網膜剥離及び網膜裂孔が発現しているが、本剤群とアフリベルセプト群の発現割合に大きな差異はないことから、nAMDに対する現行の網膜剥離及び網膜裂孔に関するリスク管理と同様の方策（添付文書における注意喚起及び患者向け資材を用いた情報提供）をDME患者にも実施することにより、DME患者に対する本剤の網膜剥離及び網膜裂孔リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

B2301試験及びB2302試験成績から、本剤の網膜剥離及び網膜裂孔リスクがアフリベルセプトを上回ることは示唆されていないことから、nAMDと同様のリスク管理の方策を講じることで、DME患者に対する本剤の網膜剥離及び網膜裂孔リスクは管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。なお、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.3.7 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（B2301試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302試験）のVEGF阻害作用に関連する全身性の有害事象<sup>20)</sup>の発現状況は表16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。死亡例（本剤6mg群：出血性卒中、脳血管発作各1例、アフリベルセプト群：脳出血1例）についてはいずれも治験薬と関連なしと判断された。死亡以外の重篤な有害事象のうち、本剤3mg群1例（狭心症・心筋梗塞）、アフリベルセプト群2例（脳血管発作・心筋梗塞、一過性脳虚血発作各1例）では治験薬と関連ありと判断された。

20) 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 16 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況 (B2301 試験及び B2302 試験、安全性解析対象集団)

	投与 52 週時まで			投与 100 週時まで	
	B2301 試験	併合 (B2301 及び B2302 試験)		B2302 試験	
	本剤 3 mg 群	本剤 6 mg 群	アフリベルセプト群	本剤 6 mg 群	アフリベルセプト群
評価例数	190	368	368	179	181
すべての有害事象	39 (20.5)	61 (16.6)	57 (15.5)	35 (19.6)	42 (23.2)
死亡	0	0	1 (0.3)	2 (1.1)	0
死亡以外の重篤な有害事象	7 (3.7)	13 (3.5)	12 (3.3)	8 (4.5)	12 (6.6)
投与中止に至った有害事象	2 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.8)	3 (1.7)	1 (0.6)
治験薬と関連ありとされた有害事象	2 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (1.1)
主な有害事象 (いずれかの本剤群で 2 例以上に認められた事象)					
高血圧	15 (7.9)	30 (8.2)	26 (7.1)	15 (8.4)	17 (9.4)
血圧上昇	5 (2.6)	6 (1.6)	6 (1.6)	5 (2.8)	4 (2.2)
高血圧クリーゼ	1 (0.5)	5 (1.4)	2 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)
心筋梗塞	1 (0.5)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	3 (1.7)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (2.2)	3 (1.7)
皮膚炎	0	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)
硬膜下血腫	0	2 (0.5)	0	2 (1.1)	0
アトピー性皮膚炎	0	2 (0.5)	0	1 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (1.1)
接触皮膚炎	2 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
挫傷	2 (1.1)	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)
脳血管発作	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)
脳虚血	0	1 (0.3)	0	2 (1.1)	0
鼻出血	2 (1.1)	0	2 (0.5)	0	1 (0.6)
直腸出血	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)

発現例数 (発現割合 (%))

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、本剤群とアフリベルセプト群における発現状況に大きな差異は認められていないことから、nAMD に対する現行の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象に関するリスク管理と同様の方策 (添付文書における動脈血栓塞栓事象に関する注意喚起) を DME 患者にも実施することにより、DME 患者に対する本剤の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

B2301 試験及び B2302 試験成績から、本剤の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象のリスクがアフリベルセプトを上回ることは示唆されていないことから、nAMD と同様のリスク管理の方策を講じることで、DME 患者に対する本剤の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象のリスクは管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。なお、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。

#### 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。

本邦における診療ガイドラインにおいて、DME に対する治療法として VEGF 阻害薬、レーザー光凝固、トリアムシノロンアセトニド及び硝子体内手術が記載されており、中心窩を含む DME に対しては VEGF 阻害薬、中心窩を含まない DME に対してはレーザー光凝固を第一選択とすることが推奨されている (日眼誌 2020; 124: 955-81)。中心窩を含む DME に対して第一選択とされている VEGF 阻害薬の硝子体内注射は低下した視力の改善及びその長期的な維持に寄与することが確認されているが、視力維持のために長期間にわたり頻回な硝子体内注射が必要となる場合があり、患者等にとって負担が大きく

治療アドヒアランスの低下により視力予後の悪化に繋がる可能性があることから（Ophthalmology 2011; 118: 1827-33、Br J Ophthalmol 2014; 98: 421-2）、より少ない注射頻度で視力改善効果を維持できる薬剤の開発が望まれている。

今般実施した DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ試験（B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）において、既承認の VEGF 阻害薬であるアフリベルセプトに対する本剤 6 mg の非劣性が検証され（7.R.2 参照）、かつ安全性は適切な注意喚起の下であれば管理可能と考えられた（7.R.3 参照）。また、B2301 試験及び B2302 試験において本剤 6 mg を q6w で連続 5 回投与後、維持投与として q12w を基本とし疾患活動性に応じて q8w も可能とする用法で投与した結果、約半数（50.3～55.1%）の被験者において投与 52 週時まで q12w で継続可能と推定され（7.R.2 参照）、投与 52 週時までの投与回数（中央値）はアフリベルセプト群（9.0 回）より本剤群（7.0 回）で少なかった。したがって、本剤は既承認の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度で視力を改善し、またその視力改善効果を維持できる薬剤であると考えられる。

以上より、本剤は既承認の VEGF 阻害薬と同様に、特に中心窩を含む DME 患者に対する有用な治療選択肢になると考え、効能・効果を既承認の VEGF 阻害薬と同様に「糖尿病黄斑浮腫」とするとともに、本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう、「本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断する」旨を添付文書で注意喚起することとした。

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 6 mg のアフリベルセプトに対する非劣性が検証されたことに加え、疾患活動性に応じて投与間隔が調節された結果、半数程度の被験者で投与 52 週時まで q12w 投与により継続可能であった（7.R.2 参照）。本剤ではアフリベルセプトと比較して眼内炎症、網膜血管炎等の発現割合が高い傾向が認められた点については注意が必要であるものの、適切な注意喚起の下で投与されることを前提とすれば、本剤の有効性を踏まえると、本剤の安全性は許容可能である（7.R.3 参照）。

以上より、本剤を既承認の VEGF 阻害薬と同様に、DME に対す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「糖尿病黄斑浮腫」とすることに大きな問題はなく、本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう添付文書で必要な注意喚起を行うことは適切である。

#### 7.R.5 用法・用量について

機構は、DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）における本剤群の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果を踏まえ、DME に対する申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、B2301 試験及び B2302 試験における本剤群の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

用量について、ラニビズマブ及びアフリベルセプトは本邦ではいずれも nAMD 及び DME に対して同一の臨床推奨用量で承認されており、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第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 6 mg の有効性及び安全性が確認されたことから、B2301 試験及び B2302 試験における共通の本剤群の用量を 6 mg とし、かつ DME に対する用量反応関係を確認するため B2301 試験では 3 mg も設定した。

導入期の用法について、本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）の導入期の用法は q4w で連続 3 回投与としていたが、B2301 試験及び B2302 試験では、以下の点を踏まえ、q6w で連続 5 回投与とすることとした。

- 既承認の VEGF 阻害薬の DME 患者を対象とした臨床試験におけるベースラインからの BCVA の変化量の推移等から、DME 患者において維持期前に BCVA の最大の改善を達成するためには、nAMD 患者と比較し、より長期間の集中的な治療が必要であることが示唆されていること（Ophthalmology 2012; 119: 789-801、Ophthalmology 2014; 121: 2247-54、Int J Retina Vitreous 2016; 2: 16）。
- 本剤の投与経路である硝子体内投与は患者等の負担が大きいことから、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）において本剤の作用は持続的であることが示されたこと、nAMD 患者を対象とした第Ⅰ相試験（C-10-083 試験）において本剤 6 mg 単回投与後の BCVA の増加及び CSFT の減少のピークは投与 6 週後であったことを踏まえ、B2301 試験及び B2302 試験では導入期の用法を q6w とし、患者等の負担軽減を図ることとしたこと。

維持期の用法としては、本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）と同様に、B2301 試験及び B2302 試験でも q12w を基本とした維持投与を開始し、その後は疾患活動性に応じて q8w に変更することとし、加えて B2302 試験では、投与間隔のさらなる延長の可能性を検討するため、q12w を維持した被験者のうち、投与 72 週時で疾患安定性が認められた場合は q16w に変更することとした。

その上で申請者は、上記の用法・用量で実施した B2301 試験及び B2302 試験の成績に基づく以下の検討を踏まえ、本剤の DME に対する申請用法・用量は、導入期として本剤 6 mg を q6w で連続 5 回投与後、維持期は通常 q12w で投与し、症状により投与間隔を適宜調節すると設定した旨を説明し、また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旨を添付文書にて注意喚起することとしたと説明した。

- B2301 試験及び B2302 試験の主要評価項目である投与 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、本剤 6 mg 群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証された（7.R.2 参照）。一方、B2301 試験において本剤 3 mg 群のアフリベルセプト群に対する非劣性は検証されず（7.1.1 参照）、他の BCVA に関する副次評価項目等においても、本剤 3 mg 群の有効性は本剤 6 mg 群を全般的に下回った（7.R.2 参照）。本剤 6 mg の安全性について、nAMD 患者に対する使用経験から特定されたリスク以外の新たなリスクは特定されず、本剤投与時に特に懸念される、眼内炎、眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞等についても、適切な注意喚起の下であれば、これらのリスクは管理可能と考えられた（7.R.3 参照）。以上より、DME に対する臨床用量としては 6 mg を推奨するとともに、導入期の用法は B2301 試験及び B2302 試験で設定した q6w で連続 5 回投与を推奨することとした。
- B2301 試験及び B2302 試験の本剤 6 mg 群では約半数（50.3～55.1%）の被験者で投与 52 週時まで q12w 投与で継続可能と推定され（7.R.2 参照）、投与 100 週時まで q12w 又は q16w 投与を継続可能な被験者の割合<sup>16)</sup> [95%CI] は、B2302 試験で 36.8 [29.1, 44.5] %と推定された。また、本剤 6 mg 群の初回 q12w 投与期間（投与 36 週時まで）に q8w への切替えが不要とされた被験者における投与 52 週時まで q12w 投与で継続可能な被験者の割合<sup>16)</sup> [95%CI] は、B2301 試験で 87.6 [78.8, 93.0] %、B2302 試験で 95.1 [87.4, 98.1] %と推定され、同被験者における投与 100 週時まで q12w 又は q16w 投与で継続可能な被験者の割合<sup>16)</sup> [95%CI] は、B2302 試験で 69.6 [57.4, 78.9] %と推定された。加えて、B2302 試験の本剤 6 mg 群で試験治療を完了した被験者における投与 100 週時での各投与間

隔の被験者の割合は、q8w が 52.5% (74/141 例)、q12w が 22.7% (32/141 例)、q16w が 24.8% (35/141 例) であった。なお、B2301 試験及び B2302 試験の本剤 6 mg 群の投与 52 週時における投与間隔 (q8w、q12w) 別の被験眼及び眼以外の有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。以上より、本剤 6 mg 投与により、投与 52 週時及び 100 週時まで一定の割合で q12w 以上の投与間隔で投与が継続可能であり、また投与 36 週時までに q8w 投与が不要と判断されれば、その後は高い割合で q12w 以上の投与間隔で疾患活動性をコントロールできたことから、維持期の用法については q12w を基本とし、必要に応じて投与間隔を調節することを推奨することとした。

機構は、B2301 試験及び B2302 試験における BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移、導入期の有害事象の発現状況等を踏まえ、導入期の用法として、q6w で連続 5 回投与と一律に規定すること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。

DME に対する導入期は、維持期より前に最大限の有効性を得ることを目的としている。B2301 試験及び B2302 試験の本剤 6 mg 群における BCVA スコアの最良値を達成するまでの期間 (平均値 (中央値 [25%タイル、75%タイル])) は、B2301 試験で 30.4 (29.3 [18.9, 44.0]) 週、B2302 試験で 30.6 (32.0 [19.0, 44.1]) 週であり、多くの被験者で q6w で連続 5 回投与することで BCVA スコアの最大の改善効果が得られることが示唆された。なお、導入期後に BCVA はさらに増加したが、その改善幅は小さかった (図 1 及び図 2)。また、B2301 試験と B2302 試験において投与 52 週時までに被験眼に発現した注目すべき有害事象 (眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象) については、大部分は導入期 (投与 28 週時まで) に発現したが (7.R.3.3~7.R.3.4 参照)、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C001 試験及び C002 試験) でも眼内炎症を発現した被験者の約半数が導入期 (投与 12 週時まで) に発現が認められており、DME 患者に導入期として q6w で連続 5 回投与する用法における新たな安全性上の懸念ではないと考えられた。これらの結果より、B2301 試験及び B2302 試験で用いられた導入期における q6w で連続 5 回投与は、DME 患者に対して有効性及び安全性が示されていることから、本剤の DME 患者に対する導入期の用法として推奨されると考える。

一方、本邦の実臨床における VEGF 阻害薬を用いた初期治療における毎月投与の回数は、1 回 53.4%、2 回 8%、3 回 26.1%、5 回 2.8%と報告されており (J Diabetes Investig 2019; 10: 475-83)、ほとんどの患者に対して医師の判断により 5 回未満で治療が行われていることから、本剤においても DME 患者に対してより柔軟な導入期の用法を設定できる可能性を検討するため、B2301 試験及び B2302 試験のデータを用いた事後解析を実施した。本邦の実臨床では、VEGF 阻害薬の初期治療における毎月投与の継続要否を判断する上で疾患活動性の安定が重要視されており、51.4%の医師が CSFT を、24.3%の医師が CSFT 及び視力を基に判断していることが報告されている (Jpn J Ophthalmol 2017; 61: 43-50)。B2301 試験及び B2302 試験における本剤 6 mg 群の投与 24 週時までの評価時点において、被験眼の BCVA 又は CSFT が投与 28 週時と比べて安定している被験者の割合は表 17 のとおりであり、投与 28 週時 (導入期における 5 回目の投与から 4 週後) を基準とすると、導入期における連続 5 回投与を完了する前に、一定の割合の被験者で BCVA スコア増加の安定及び CSFT 減少の安定が達成されていた。これらの結果より、個々の患者の治療反応性に対する医師の評価に基づき導入期で行う q6w での連続投与回数を 5 回未満に減らすことを可能とすることは合理的と考えられ、柔軟な用法選択を可能とすることにより患者等の負担軽減に繋がると考えられる。

表 17 本剤 6 mg 群における被験眼の BCVA 又は CSFT が投与 28 週時<sup>a)</sup>と比較して安定している被験者の割合  
(B2301 試験及び B2302 試験、FAS)

評価時点		4 週	6 週	8 週	12 週	16 週	18 週	20 週	24 週
投与 28 週時と比較して BCVA が安定している <sup>b)</sup> 被験者の割合 (%)	B2301 試験	35.3 (61/173)	42.0 (73/174)	47.1 (81/172)	55.2 (96/174)	60.6 (103/170)	60.8 (104/171)	56.2 (95/169)	70.5 (122/173)
	B2302 試験	34.9 (59/169)	47.1 (80/170)	53.8 (91/169)	54.7 (93/170)	63.1 (106/168)	67.6 (115/170)	72.2 (122/169)	78.2 (133/170)
投与 28 週時と比較して CSFT が安定している <sup>c)</sup> 被験者の割合 (%)	B2301 試験	14.5 (25/173)	27.2 (47/173)	36.6 (63/172)	46.6 (81/174)	53.8 (92/171)	55.6 (95/171)	58.0 (98/169)	64.3 (110/171)
	B2302 試験	16.4 (27/165)	16.2 (27/167)	26.3 (44/167)	35.3 (60/170)	53.0 (89/168)	55.3 (94/170)	62.5 (105/168)	65.1 (110/169)

割合 (該当例数/投与 28 週時の BCVA 又は CSFT が評価可能な被験者のうち各評価時点での評価可能な例数)、欠測値の補完は行われず他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとされた。

a) 投与 28 週時において BCVA 及び CSFT が評価可能であった例数は、B2301 試験で 175 例、B2302 試験で 170 例であった。

b) 各評価時点の BCVA が投与 28 週時と比べて±3 文字に到達している場合

c) 各評価時点の CSFT が投与 28 週時と比べて±30 µm に到達し、かつ 300 µm 未満の場合

以上より、B2301 試験及び B2302 試験において導入期として q6w で連続 5 回投与することで、多くの被験者で導入期後に BCVA スコアの最大の改善効果が得られ、その後の維持期を含めて有効性及び安全性が示されていることから、DME に対する導入期の用法としては q6w で連続 5 回投与することが推奨される。したがって、本剤の導入期の用法は、q6w で連続 5 回投与することを基本とするものの、一定の割合の被験者で q6w で連続 5 回投与を完了する前に効果が安定していたことも考慮し、導入期の連続投与回数は一律には規定せず、個々の患者の治療反応性に対する評価に基づき、医師が導入期に必要な投与回数を個別に設定 (5 回未満) できるように、DME に対する用法・用量を以下のように変更する。

#### [用法・用量]

プロルシズマブ (遺伝子組換え) として 6 mg (0.05 mL) を 6 週ごとに 1 回、連続 5 回 (導入期) 硝子体内投与する。ただし導入期の投与回数は、治療反応性に応じて 5 回未満に調節できる。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。

(申請時から下線部追加)

機構は、以下のように考える。

B2301 試験及び B2302 試験において、アフリベルセプト群に対する本剤 6 mg 群の非劣性が検証された一方、B2301 試験においてアフリベルセプト群に対する本剤 3 mg 群の非劣性が検証されず (7.R.2 参照)、また適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、本剤の有効性を踏まえ、本剤 6 mg の安全性は許容可能であること (7.R.3 参照) から、DME に対する本剤の臨床推奨用量を 6 mg とすることは受入れ可能である。

導入期の用法について、B2301 試験及び B2302 試験において q6w で連続 5 回投与すると設定した上で、その後の維持期を含めて本剤 6 mg の有効性及び安全性が検討されたことから、用法・用量においても導入期の用法として通常 q6w で連続 5 回投与することが推奨される。一方、当該試験における BCVA スコアの最良値を達成するまでの期間、BCVA 又は CSFT の効果が安定するまでの期間 (表 17) から、一部の患者では連続 5 回よりも少ない投与回数でも治療上のベネフィットは十分な場合があると考えられる。加えて、本邦における DME 患者に対する既承認 VEGF 阻害薬の初期治療時の投与方法及び硝子体内注射による患者の身体的・精神的な負担も考慮すると、患者の症状により、より少ない連続投与回数とすることも許容する用法・用量とすることは受入れ可能である。この場合、添付文書において、導

入期における投与回数は治療反応性に応じて5回未満とすることも考慮する旨を注意喚起することが適切である。

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無作為化した集団間で直接比較した試験成績は得られておらず、q12w 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、B2301 試験及び B2302 試験において、q12w で維持投与を開始し、その後の疾患活動性の評価に基づき投与間隔を調節する用法・用量で、アフリベルセプトに対する非劣性が検証されており、半数程度の被験者で投与 52 週時まで q12w 投与により継続可能であった。また、投与 100 週時においても投与間隔が q12w 以上であった被験者が一定割合存在している。患者の症状等に基づき投与間隔の短縮を含め投与間隔を適宜調節することを適切に注意喚起することを前提とすれば、DME に対する本剤の維持期での基本の投与間隔を、硝子体内注射による患者の身体的・精神的な負担も踏まえ q12w とすることは受入れ可能である。

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

#### **7.R.6 製造販売後の検討事項について**

申請者は、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）において日本人以外と比較し日本人で多く認められた眼内炎症は、本邦の市販後においても報告されており、DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）においても日本人で眼内炎症の発現が認められていること（7.R.3.3 参照）から、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された DME 患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的とし、特に眼内炎症（網膜血管炎を含む）に着目した使用成績調査（目標症例数：200 例、観察期間：初回投与後 52 週）を実施予定であることを説明している。

機構は、7.R.3 項における検討を踏まえると、製造販売後調査において特に眼内炎症（網膜血管炎を含む）に着目して日本人 DME 患者における当該事象の発現リスクについてさらなる検討を行うことは適切であり、また眼内炎症に加えて眼内炎、網膜血管閉塞、眼圧上昇、網膜剥離及び網膜裂孔、並びに動脈血栓塞栓事象についてもあわせて情報収集する必要があると考える。製造販売後の検討事項の適切性については、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**

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適合性書面調査を実施した。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。

#### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

## 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 DME 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 DME 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。また機構は、安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、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4年5月12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] 令和3年8月11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。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、DME患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B2301試験)及び海外第Ⅲ相試験(B2302試験)における対照薬、主要評価項目及び非劣性マージンの設定について特段の問題はなく、両試験ともに主要評価項目において本剤6mg群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されるとともに、BCVAに関する副次評価項目の結果からも本剤6mgの有効性が支持されていることから、DME患者に対する本剤6mgの有効性は示されていると判断した。また、本剤の治療効果は民族的要因の影響を受けにくいと考えられること、B2301試験における主要評価項目及び最も重要な副次評価項目において日本人と日本人以外のいずれの集団においても本剤6mg群はアフリベルセプト群と比較して明らかに劣る傾向は認められず、集団間で同様の結果であったことから、日本人DME患者に対しても本剤6mgの有効性は期待できると判断した。なお、B2301試験において本剤3mg群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されていないことから、本剤3mgの有効性は示されていないと判断した。

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 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤投与にあたっては、既承認効能であるnAMDに対する使用時と同様に、特に眼内炎、眼内炎症、網膜血管炎・網膜血管閉塞、眼圧上昇、網膜剥離及び網膜裂孔、並びに動脈血栓塞栓事象について注意する必要があるものの、各事象に対する適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、本剤のDME患者に対する安全性は許容可能と判断した。また、眼内炎症及び網膜血管炎・網膜血管閉塞について、nAMDに対する現行のこれら事象に関するリスク管理の方策に加えて、申請者が追加実施すると説明している方策(添

付文書において、重症度にかかわらず活動性の眼内炎症のある患者を禁忌とすること、網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた患者では本剤を再投与しない旨を注意喚起すること等は適切であるが、本剤投与による眼内炎症が再発する可能性についても添付文書で注意喚起するとともに、その具体的な再発割合等を医療従事者向け資材で情報提供することが適切と判断した。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 眼内炎症の既往がある患者に対して本剤を投与したときの安全性に関するデータを確認した上で、当該患者への投与に関する注意喚起の要否を検討すべきである。
- 申請者が提案している添付文書での眼内炎症の発現割合の男女差に関する注意喚起について、実臨床では患者の性別によって薬剤の選択を変えることはないように思われるため、添付文書において男女差に言及する必要性は乏しいのではないか。

以上を踏まえ、機構は、本剤投与による眼内炎症が再発する可能性についても添付文書で注意喚起するとともに、その具体的な再発割合等を医療従事者向け資材で情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。また、機構は、眼内炎症の既往がある患者への投与に関する注意喚起の要否及び添付文書において眼内炎症の発現割合に関する男女差に言及する必要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。

眼内炎症の既往がある患者に本剤を投与したときの安全性情報について、臨床試験成績からは利用可能な情報はないが、2種類の海外市販後のデータベースを用いたレトロスペクティブな解析において、本剤初回投与前の過去12カ月以内に眼内炎症（網膜血管炎を含む）又は網膜血管閉塞の既往歴のある患者では、既往歴のない患者と比較して、本剤投与後に眼内炎症（網膜血管炎を含む）又は網膜血管閉塞が発現しやすいこと（オッズ比 [95%CI] : 4.69 [3.24, 6.79] 及び 5.98 [3.99, 8.98]）が報告されている（JAMA Ophthalmol 2022; 140: 20-8）。当該結果を踏まえ、眼内炎症の既往歴のある患者には本剤を慎重に投与する必要があると考えることから、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、眼内炎症の既往歴のある患者を追記することとする。

眼内炎症の発現割合に関する男女差について、臨床試験において本剤投与時に網膜血管炎及び網膜血管閉塞を含む眼内炎症関連事象の発現割合が男性に比べ女性で高かったことは重要な情報とは考えるものの、当該男女差に基づき臨床使用上の具体的な注意喚起を行う必要はないと考えることから、添付文書では言及せずに、医療従事者向けの資材を用いて臨床試験における男女別の眼内炎症の発現割合を情報提供することとする。

機構は、以上について了承した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤をDME患者に対す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り、効能・効果を既承認の眼科用VEGF阻害薬と同様に設定することに特に問題はないと判断した。

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。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、DME 患者における本剤の用法・用量について以下のように判断した。

- DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (B2302 試験) において、アフリベルセプト群に対する本剤 6 mg 群の非劣性が検証されており、適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、本剤の有効性を踏まえると、本剤 6 mg の安全性は許容可能であることから、DME に対する本剤の臨床推奨用量を 6 mg とすることは受入れ可能である。
- 導入期の用法について、B2301 試験及び B2302 試験での規定と同様に通常 q6w で連続 5 回投与することが推奨されるものの、当該試験における BCVA スコアの最良値を達成するまでの期間及び BCVA 又は CSFT の効果が安定するまでの期間の結果、DME 患者に対する既承認 VEGF 阻害薬の臨床使用方法、並びに硝子体内注射による患者負担を踏まえると、患者の症状により、より少ない連続投与回数とすることも許容する用法・用量とすることは受入れ可能である。この場合、添付文書において、導入期における投与回数は治療反応性に応じて 5 回未満とすることも考慮する旨を注意喚起することが適切である。
- 維持期における用法について、本剤を異なる投与間隔で維持投与したときの有効性を無作為化した集団間で直接比較した試験成績は得られておらず、q12w が維持期における最適な投与間隔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、B2301 試験及び B2302 試験では半数程度の被験者で投与 52 週時まで q12w 投与により継続可能であったこと、B2302 試験の投与 100 週時においても投与間隔が q12w 以上であった被験者が一定割合存在していること、並びに硝子体内注射による患者負担も踏まえると、患者の症状等に基づき投与間隔を短縮することを含め投与間隔を適宜調節することを適切に注意喚起することを前提とすれば、DME に対する本剤の維持期での基本の投与間隔を q12w とすることは受入れ可能である。

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。

以上を踏まえ、機構は、本剤の DME に対する用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する注意を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

##### 【用法・用量】

ブロールシズマブ (遺伝子組換え) として 6 mg (0.05 mL) を 6 週ごとに 1 回、通常、連続 5 回 (導入期) 硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。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】

導入期における投与回数については、治療反応性に応じて 5 回未満とすることも考慮すること。また、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。

## 1.5 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.3 安全性について」及び「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、並びに専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、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 18 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 19 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 18 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<sup>a)</sup>

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"> <li>眼内炎症</li> <li>眼内炎</li> <li>眼圧上昇</li> <li>網膜色素上皮裂孔</li> <li>網膜剥離及び網膜裂孔</li> <li>網膜血管炎及び網膜血管閉塞</li> <li>網膜動脈血栓事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>眼以外の動脈血栓塞栓事象</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本申請にあたり、追加された検討事項はない

表 19 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<sup>a)</sup>

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"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び配布</li> <li>患者向け資材の作成及び配布</li> </ul>

a) 本申請に関連す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み記載

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、表 20 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 20 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安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する DME 患者
観察期間	52 週間
目標症例数	200 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（性別、年齢、既往歴（眼内炎、眼内炎症、網膜血管炎、網膜血管閉塞等）、合併症（緑内障、高眼圧症等）、糖尿病網膜症の分類、DME 罹病状況（診断日、DME に対する前治療）、HbA1c 値等）</li> <li>本剤の投与状況</li> <li>併用薬及び併用療法</li> <li>有害事象の発現状況</li> <li>BCVA</li> </ul>

機構は、以上について了承した。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
9	表6	本剤3mg群、眼以外、発現状況： 12.1% (23/190例)	本剤3mg群、眼以外、発現状況： 11.6% (22/190例)
9	表6	本剤3mg群、眼以外、内訳： 狭心症・心筋梗塞 <sup>a)</sup> (1例・1例)、急性腎障害 <sup>a)</sup> 、不整脈・房室ブロック、良性前立腺肥大症、心停止、うっ血性心不全、うっ血性心不全・胸痛、蜂巣炎・糖尿病性足感染・ガス壊疽・発熱・敗血症・皮弁壊死、脳出血 <sup>a)</sup> 、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患・国際標準比増加、結腸癌、脱水、糖尿病性腎症 <sup>a)</sup> 、吐血、高血圧、低血糖、単径ヘルニア <sup>a)</sup> 、急性骨髄炎、末梢動脈閉塞性疾患、 <u>真菌性肺炎</u> 、肺敗血症、尺骨骨折各1例	本剤3mg群、眼以外、内訳： 狭心症・心筋梗塞 <sup>a)</sup> (1例・1例)、急性腎障害 <sup>a)</sup> 、不整脈・房室ブロック、良性前立腺肥大症、心停止、うっ血性心不全、うっ血性心不全・胸痛、蜂巣炎・糖尿病性足感染・ガス壊疽・発熱・敗血症・皮弁壊死、脳出血 <sup>a)</sup> 、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患・国際標準比増加、結腸癌、脱水、糖尿病性腎症 <sup>a)</sup> 、吐血、高血圧、低血糖、単径ヘルニア <sup>a)</sup> 、急性骨髄炎、末梢動脈閉塞性疾患、肺敗血症、尺骨骨折各1例
9	表6	本剤6mg群、眼以外、発現状況： 18.5% (35/189例)	本剤6mg群、眼以外、発現状況： 17.5% (33/189例)
9	表6	本剤6mg群、眼以外、内訳： 糖尿病3例 <sup>b)</sup> 、膵癌2例、急性心筋梗塞、急性呼吸不全・脳症・起立性低血圧、貧血・心不全・十二指腸潰瘍・高血圧クリーゼ・血液量減少症・心筋梗塞・腎症・潰瘍性胃炎・上部消化管出血、足関節部骨折、虫垂炎 <sup>a)</sup> 、心房細動・うっ血性心不全・胸水、胆管結石・胆嚢障害・心筋梗塞・呼吸不全、膀胱痛、 <u>脳新生物</u> ・四肢壊死、心停止、慢性心不全・冠動脈狭窄 <sup>a)</sup> 、心血管障害、蜂巣炎、脳血管発作、慢性腎臓病・高血圧クリーゼ、慢性閉塞性肺疾患・呼吸不全、冠動脈疾患、硬膜下血腫、糖尿病性足病変、静脈塞栓症・ケトアシドーシス、真菌性敗血症、血腫・血胸・肝細胞癌・腸間膜静脈血拴症・敗血症、急性肝炎、裂孔ヘルニア、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪・気道感染、乳管内増殖性病変、心筋梗塞、起立性低血圧・ウイルス性上気道感染、肺炎、腎不全各1例	本剤6mg群、眼以外、内訳： 糖尿病3例 <sup>b)</sup> 、膵癌、急性心筋梗塞、急性呼吸不全・脳症・起立性低血圧、貧血・心不全・十二指腸潰瘍・高血圧クリーゼ・血液量減少症・心筋梗塞・腎症・潰瘍性胃炎・上部消化管出血、足関節部骨折、虫垂炎 <sup>a)</sup> 、心房細動・うっ血性心不全・胸水、胆管結石・胆嚢障害・心筋梗塞・呼吸不全、膀胱痛、四肢壊死、慢性心不全・冠動脈狭窄 <sup>a)</sup> 、心血管障害、蜂巣炎、脳血管発作、慢性腎臓病・高血圧クリーゼ、慢性閉塞性肺疾患・呼吸不全、冠動脈疾患、硬膜下血腫、糖尿病性足病変、静脈塞栓症・ケトアシドーシス、真菌性敗血症、血腫・血胸・肝細胞癌・腸間膜静脈血拴症、急性肝炎、裂孔ヘルニア、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪・気道感染、乳管内増殖性病変、心筋梗塞、起立性低血圧・ウイルス性上気道感染、肺炎、腎不全各1例
9	表6	アフリバルセプト群、眼以外、発現状況： 19.8% (37/187例)	アフリバルセプト群、眼以外、発現状況： 18.7% (35/187例)
9	表6	アフリバルセプト群、眼以外、内訳： 骨髄炎2例、ラクナ脳卒中(1例)、進行性高血圧・心腎症候群・深部静脈血拴症、急性心筋梗塞・冠動脈疾患・糖尿病性ケトアシドーシス、急性心筋梗塞・高血圧クリーゼ・腎不全、狭心症・喘息・遠隔転移を伴う乳癌・てんかん、動脈閉塞性疾患、心房細動・小球性貧血・各種物質毒性、徐脈、うっ血性心不全・尿閉、頸動脈閉塞・虚血性脳卒中、蜂巣炎・失神、大脳萎縮、 <u>脳出血</u> 、脳血管発作、脳血管発作・全身性浮腫、胆石症、錯乱状態、冠動脈疾患、褥瘡性潰瘍、糖尿病性腎症 <sup>a)</sup> 、外骨腫、顔面骨骨折・骨盤骨折、大腿骨骨折、甲状腺腫、手骨折、高血圧切迫症、筋力低下、歯周炎 <sup>a)</sup> 、胸水 <sup>a)</sup> 、肺炎・腎不全、潰瘍性直腸炎、前立腺癌・膀胱破裂、腎不全、呼吸不全、肩回旋筋腱板症候群各1例	アフリバルセプト群、眼以外、内訳： 骨髄炎2例、ラクナ脳卒中(1例)、進行性高血圧・心腎症候群・深部静脈血拴症、急性心筋梗塞・冠動脈疾患・糖尿病性ケトアシドーシス、急性心筋梗塞・高血圧クリーゼ・腎不全、狭心症・喘息・遠隔転移を伴う乳癌・てんかん、動脈閉塞性疾患、心房細動・小球性貧血・各種物質毒性、徐脈、うっ血性心不全・尿閉、頸動脈閉塞・虚血性脳卒中、蜂巣炎・失神、大脳萎縮、脳血管発作、脳血管発作・全身性浮腫、胆石症、錯乱状態、冠動脈疾患、褥瘡性潰瘍、糖尿病性腎症 <sup>a)</sup> 、外骨腫、顔面骨骨折・骨盤骨折、大腿骨骨折、甲状腺腫、手骨折、高血圧切迫症、筋力低下、歯周炎 <sup>a)</sup> 、胸水 <sup>a)</sup> 、肺炎・腎不全、潰瘍性直腸炎、前立腺癌・膀胱破裂、腎不全、肩回旋筋腱板症候群各1例
11	表8	本剤6mg群、眼以外、発現状況： 26.8% (48/179例)	本剤6mg群、眼以外、発現状況： 22.9% (41/179例)
11	表8	本剤6mg群、眼以外、内訳： 壊疽2例、急性腎障害・狭心症・肺炎、貧血・胃癌、アナフィラキシー反応、狭心症・食道の良性新生物・COVID-19・COVID-19肺炎・冠動脈狭窄、大動脈狭窄、動脈狭窄・冠動脈狭窄、関節痛、心房粗動・ウイルス性肺炎、ピッカースタッフ型脳炎、胆道新生物・肝癌・低換気・末梢性浮腫、睡眠時無呼吸症候群、COVID-19、COVID-19・心原性ショック、COVID-19・腎症・1型糖尿病、心不全、急性心不全、うっ血性心不全・水分過負荷・肺炎、心不全・心肺不全・壊疽、頸動脈狭窄・帯状疱疹、小脳卒中・コントロール不良の糖尿病、脳血管発作、脳血管発作・糖尿病性腎症・低血糖、慢性胆嚢炎、結腸癌第1期、冠動脈疾患、丹毒、ヘモグロビン減少、 <u>出血性卒中</u> ・肺炎、不全片麻痺、高血圧、単径ヘルニア・精巣炎、椎間板突出、腫瘤、転移、心筋虚血、ネフローゼ症候群、卵巣癌、末梢性虚血・直腸出血、肺炎・肺扁平上皮癌、肺水腫、直腸出血、レンサ球菌感染、硬膜下血腫、突然死、失神、尿路性敗血症各1例	本剤6mg群、眼以外、内訳： 壊疽2例、急性腎障害・狭心症・肺炎、貧血・胃癌、アナフィラキシー反応、狭心症・食道の良性新生物・COVID-19・COVID-19肺炎・冠動脈狭窄、大動脈狭窄、動脈狭窄・冠動脈狭窄、関節痛、心房粗動・ウイルス性肺炎、ピッカースタッフ型脳炎、胆道新生物・肝癌・低換気・末梢性浮腫、睡眠時無呼吸症候群、COVID-19、腎症・1型糖尿病、心不全、うっ血性心不全・水分過負荷・肺炎、心不全・壊疽、頸動脈狭窄・帯状疱疹、小脳卒中・コントロール不良の糖尿病、脳血管発作、糖尿病性腎症・低血糖、慢性胆嚢炎、結腸癌第1期、冠動脈疾患、丹毒、ヘモグロビン減少、 <u>出血性卒中</u> ・肺炎、不全片麻痺、高血圧、単径ヘルニア・精巣炎、椎間板突出、腫瘤、転移、心筋虚血、ネフローゼ症候群、卵巣癌、末梢性虚血・直腸出血、肺炎・肺扁平上皮癌、直腸出血、レンサ球菌感染、硬膜下血腫、失神、尿路性敗血症各1例
11	表8	アフリバルセプト群、眼以外、発現状況： 32.0% (58/181例)	アフリバルセプト群、眼以外、発現状況： 28.7% (52/181例)

11	表 8	<p>アフリバルセプト群、眼以外、内訳：  <u>心停止</u>、慢性腎臓病、四肢壊死、心筋梗塞各 2 例、脳血管発作・心筋梗塞・骨髄炎（1 例・1 例・0 例）、一過性脳虚血発作（1 例）、上腹部痛・消化不良・体液貯留、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞・冠動脈疾患、急性心筋梗塞・下痢・壊疽・虚血性脳卒中、貧血・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎・肺の悪性新生物・末梢動脈閉塞性疾患、大動脈弁狭窄・胆管細胞癌・鉄欠乏性貧血・小球性貧血・閉経後出血・尿路感染、くも膜炎、動静脈瘻・慢性腎臓病、関節痛・COVID-19・胆石症・糖尿病性腎症・大腿骨頸部骨折・急性肺炎、喘息、心房細動、骨膿瘍・COVID-19・鼠径ヘルニア、乳房発育不全・うつ病、<u>気管支癌</u>、COVID-19・冠動脈疾患、心不全、急性心不全・鉄欠乏性貧血・原発巣不明の悪性新生物・肺塞栓症・腎不全、心不全・小脳出血、心不全・体液貯留、心不全・下痢・呼吸困難・排尿困難・肺炎・腎盂腎炎・腎不全・敗血症・尿閉・尿路感染、心肺不全、蜂巣炎・骨折・胃腸炎、脳血管発作、胆嚢炎、大腸腺腫、冠動脈狭窄、糖尿病性足病変、糖尿病性腎症・肺炎、十二指腸潰瘍・痛風、丹毒、大腿骨頸部骨折、真菌性食道炎・胃腸炎・低血糖・一過性脳虚血発作、壊疽、<u>胃癌</u>、甲状腺腫、頭痛、<u>低血糖昏睡</u>、<u>関節脱臼</u>、限局性感染、悪性新生物、骨壊死、多形性腺腫、肺炎、失神、頭位性回転性めまい、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、手首関節骨折各 1 例</p>	<p>アフリバルセプト群、眼以外、内訳：  慢性腎臓病、四肢壊死、心筋梗塞各 2 例、脳血管発作・心筋梗塞・骨髄炎（1 例・1 例・0 例）、一過性脳虚血発作（1 例）、上腹部痛・消化不良・体液貯留、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞・冠動脈疾患、急性心筋梗塞・下痢・壊疽・虚血性脳卒中、貧血・肺の悪性新生物・末梢動脈閉塞性疾患、大動脈弁狭窄・鉄欠乏性貧血・小球性貧血・閉経後出血・尿路感染、くも膜炎、動静脈瘻・慢性腎臓病、関節痛・COVID-19・胆石症・糖尿病性腎症・大腿骨頸部骨折・急性肺炎、喘息、心房細動、骨膿瘍・COVID-19・鼠径ヘルニア、乳房発育不全・うつ病、COVID-19・冠動脈疾患、心不全、急性心不全・鉄欠乏性貧血・原発巣不明の悪性新生物・肺塞栓症・腎不全、心不全・小脳出血、心不全・体液貯留、心不全・下痢・呼吸困難・排尿困難・肺炎・腎盂腎炎・腎不全・敗血症・尿閉・尿路感染、心肺不全、蜂巣炎・骨折・胃腸炎、脳血管発作、胆嚢炎、大腸腺腫、冠動脈狭窄、糖尿病性足病変、糖尿病性腎症・肺炎、十二指腸潰瘍・痛風、丹毒、大腿骨頸部骨折、真菌性食道炎・胃腸炎・低血糖・一過性脳虚血発作、壊疽、甲状腺腫、頭痛、<u>関節脱臼</u>、限局性感染、悪性新生物、骨壊死、多形性腺腫、肺炎、失神、頭位性回転性めまい、ワルデンストローム・マクログロブリン血症、手首関節骨折各 1 例</p>
----	-----	--	---

### 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、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 10 年 3 月 24 日まで）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
- 糖尿病黄斑浮腫

(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>

ブロールシズマブ（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。

<糖尿病黄斑浮腫>

ブロールシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 6 週ごとに 1 回、通常、連続 5 回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。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。

(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
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗ブロルシズマブ抗体）
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
CI	confidence interval	信頼区間
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
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
LOCF	last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性
PT	Preferred Term	基本語
PTY	patient-treatment years	患者治療・年
q4w	once every 4 weeks	4週ごと
q6w	once every 6 weeks	6週ごと
q8w	once every 8 weeks	8週ごと
q12w	once every 12 weeks	12週ごと
q16w	once every 16 weeks	16週ごと
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
アフリベルセプト	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
C001 試験	—	RTH258-C001 試験
C002 試験	—	RTH258-C002 試験
B2301 試験	—	RTH258B2301 試験
B2302 試験	—	RTH258B2302 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）
ラニビズマブ	—	ラニビズマブ（遺伝子組換え）