

2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次	2
表一覧	4
図一覧	4
略号一覧	5
用語の定義一覧	6
臨床試験一覧表	7
1 製品開発の根拠	8
1.1 目標適応症及び開発の根拠	8
1.1.1 糖尿病黄斑浮腫の臨床的／病態生理学的特性	8
1.1.2 糖尿病黄斑浮腫に対し試験を実施したことを支持する科学的背景	9
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性	9
1.2 臨床開発計画	10
1.2.1 糖尿病黄斑浮腫に対する臨床開発計画の概略	10
1.2.2 治験デザイン, 実施, 及び解析方法の妥当性	13
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守	14
2 生物薬剤学に関する概括評価	14
3 臨床薬理に関する概括評価	14
3.1 薬物動態	14
3.2 薬力学	15
3.2.1 免疫原性	15
4 有効性の概括評価	18
4.1 有効性評価の計画	18
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	18
4.1.2 有効性の評価方法	18
4.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠	21
4.3 目標適応症に対する有効性	22
4.3.1 被験者の内訳	22
4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性	22
4.3.3 有効性の結果	23
4.4 特別な患者集団での有効性	33
4.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を因子とした部分集団での検討	33
4.4.2 COVID-19 流行に関する部分集団での検討	33
4.4.3 日本人での検討	33
4.4.4 特別な患者集団での検討	35

4.5	長期投与時の有効性及び耐薬性	35
4.5.1	効果の持続	35
4.5.2	耐薬性又は反跳現象	35
4.6	有効性の結論	35
5	安全性の概括評価	36
5.1	安全性評価の計画	36
5.1.1	安全性の評価対象となった臨床試験の概略	36
5.1.2	安全性の評価方法	36
5.2	曝露状況	37
5.3	人口統計学的特性及びその他の特性	37
5.4	有害事象	38
5.4.1	比較的良好にみられる有害事象	38
5.4.2	死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象	40
5.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	43
5.5.1	注目すべき被験眼の有害事象	43
5.5.2	その他の注目すべき有害事象	45
5.6	臨床検査	46
5.6.1	HbA1c	46
5.6.2	その他の臨床検査値	46
5.7	バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	46
5.7.1	バイタルサイン	46
5.7.2	眼科学的検査	46
5.8	特別な患者集団での安全性	47
5.8.1	部分集団での検討	47
5.8.2	COVID-19 流行の影響	47
5.8.3	日本人での検討	47
5.9	市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性	49
5.10	安全性に関するその他の事項	50
5.10.1	過量投与	50
5.10.2	乱用を誘発する可能性	50
5.10.3	離脱症状及び反跳現象	50
5.10.4	妊娠, 出産, 及び授乳	50
5.11	安全性の結論	50
6	ベネフィットとリスクに関する結論	51
6.1	治療の背景	51
6.1.1	疾患又は症状	51
6.1.2	現行の治療	51

6.2	ベネフィット	51
6.3	リスク	55
6.4	ベネフィット・リスク評価	57
7	参考文献	59

表 一 覧

Table 1-1	臨床データパッケージ	12
Table 4-1	本書で示す有効性評価項目	18
Table 4-2	Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量 (FAS, LOCF)	24
Table 4-3	日本人, 日本人以外の被験者での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果 (B2301 試験, FAS)	34
Table 5-1	安全性データを併合した試験	36
Table 5-2	被験眼の有害事象の概要 (Week 52 まで, SAF)	38
Table 5-3	眼以外の有害事象の概要 (Week 52 まで, SAF)	39
Table 5-4	被験眼の重篤な有害事象 (Week 52 まで, SAF)	41
Table 5-5	投与中止に至った被験眼の有害事象 (Week 52 まで, SAF)	43
Table 5-6	注目すべき被験眼の有害事象 (Week 52 まで, SAF)	44
Table 5-7	その他の注目すべき有害事象 (Week 52 まで, SAF)	46
Table 5-8	被験眼の有害事象の概要: 日本人 (Week 52 まで, SAF)	48
Table 5-9	眼以外の有害事象の概要: 日本人 (Week 52 まで, SAF)	49
Table 6-1	DME 患者に対する BRO 6 mg のベネフィットの要約 (FAS)	52

図 一 覧

Figure 1-1	投与スケジュール (B2301 試験, B2302 試験)	14
Figure 4-1	Week 52 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)	26
Figure 4-2	Week 52 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)	29
Figure 4-3	Week 52 までの評価時点別に, 中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合 (FAS, LOCF)	31
Figure 6-1	注目すべき有害事象の要約 (Week 52 まで, SAF)	55

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
AFL	aflibercept	アフリベルセプト
ANOVA	analysis of variance	分散分析
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BRO	brolucizumab	ブロールシズマブ
CI	confidence interval	信頼区間
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
DA	disease activity	疾患活動性
DAA	disease activity assessment	疾患活動性評価
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	糖尿病網膜症重症度
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IRF	intraretinal fluid	網膜内の滲出液
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	—
LOCF	last observation carried forward	—
LS mean	least squares mean	最小二乗平均
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合モデル
nAb	neutralizing antibody	中和抗体
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
NPDR	non-proliferative diabetic retinopathy	非増殖糖尿病網膜症
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影法
PDR	proliferative diabetic retinopathy	増殖糖尿病網膜症
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
q12w	once every 12 weeks	12 週ごと
q16w	once every 16 weeks	16 週ごと

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
scFv	single-chain Fv (antibody fragment)	一本鎖抗体フラグメント
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SRF	subretinal fluid	網膜下液
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子 A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

用語の定義一覧

用語	定義
ADA 陰性	以下の場合、被験者を ADA 陰性とした。 全時点（投与前及び投与後）の ADA 陰性。 投与前 ADA 陰性で、他のすべての時点において最小希釈の抗体価（40）を超える抗体価が認められない。 投与前 ADA 検体で最小希釈の抗体価（40）を示すが、それ以外のすべての時点では陰性である。
抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	抗体価上昇を伴わない ADA 陽性は、投与前 ADA 陽性で、投与後の抗体価は投与前からどの時点でも 1 段階の希釈（3 倍）を上回らなかった場合と定義した。
薬剤誘発性 ADA 陽性	薬剤誘発性 ADA は、投与前 ADA 陰性で、投与後の抗体価がいずれかの時点で 120 以上の場合と定義した。
抗体価上昇を伴う ADA 陽性	抗体価上昇を伴う ADA は、投与前 ADA 陽性で、投与後の抗体価がいずれかの時点において投与前値から少なくとも 2 段階希釈（9 倍）以上に上昇した場合と定義した。
nAb 陽性	ADA 陽性であり、 <i>in vitro</i> 競合的リガンド結合アッセイにおいて、中和抗 BRO 抗体として陽性であると判定された場合。
総合的な ADA の発現状況	規定された時点までに少なくとも 1 回、薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められた場合は、規定した期間において ADA の発現を有すると定義した。

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 (ランダム化)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験										
申請する適応症に関する比較対照試験	B2301 ^{a)}	国際共同	有効性 安全性 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 3 mg/ 5 × q6w + q12w/q8w/ 硝子体内注射 BRO 6 mg/ 5 × q6w + q12w/q8w/ 硝子体内注射 AFL 2 mg/ 5 × q4w + q8w/ 硝子体内注射	計 566 BRO 3 mg : 190 BRO 6 mg : 189 AFL 2 mg : 187	DME	96 週間	評価	5.3.5.1-1
	B2302 ^{a)}	外国	有効性 安全性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg/ 5 × q6w + q12w [*] /q8w [*] / 硝子体内注射 * 72 週に投与間隔 を 4 週間延長する オプションを設定 した AFL 2 mg/ 5 × q4w + q8w/ 硝子体内注射	計 360 BRO 6 mg : 179 AFL 2 mg : 181	DME	96 週間	評価	5.3.5.1-2

PK : 薬物動態, BRO : ブロルシズマブ, AFL : アフリバルセプト, DME : 糖尿病黄斑浮腫, q4w : 4 週ごと, q6w : 6 週ごと, q8w : 8 週ごと, q12w : 12 週ごと

a) 主要評価時点の Week 52 を完了し, 試験を進行中

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード RTH258, 以下, BRO）は、血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）に対する組換え一本鎖抗体フラグメント（scFv）であり、VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより、血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）への VEGF-A の結合を阻害する。BRO は中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（以下, nAMD）に対する治療薬として国内外で承認されている。

糖尿病黄斑浮腫（DME）でみられる網膜下の病的な血管新生及び網膜浮腫は VEGF 経路を介するシグナル伝達の亢進と関連していることから、VEGF 阻害薬である BRO は DME に対しても治療効果を示すと期待される。

本書では、BRO の DME に対する承認申請を目的に実施した臨床試験データを概括評価する。

1.1.1 糖尿病黄斑浮腫の臨床的／病態生理学的特性

糖尿病及びその細小血管障害の 1 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、網膜の中心部である黄斑部組織に浮腫を生じ、視力障害が生じる疾患が DME である（Lee et al. 2015, ETDRS Research Group 1985）。糖尿病網膜症は、国内における視覚障害の原因の第 2 位である（若生 他 2014）。糖尿病網膜症の分類には、国際重症度分類が国内外ともに用いられており、糖尿病網膜症は、より早期の非増殖糖尿病網膜症（NPDR）から、眼内出血や網膜剥離を引き起こす血管新生が認められる増殖糖尿病網膜症（PDR）に進行する（日本糖尿病眼学会 2020, 日本眼科医会 2005）。DME は、糖尿病網膜症の病期にかかわらず発現するが（Ciulla et al. 2003）、糖尿病網膜症が進行すると視力を脅かす合併症の発現リスクが高まる（Klein et al. 2001）。NPDR から PDR への進行は、臨床的に重要な黄斑浮腫の発現率の増加と相関する。糖尿病網膜症重症度（DRSS）の 2 段階以上の悪化は、PDR への進行と相関するため、臨床的に重要な変動と考えられており、ベースライン時の DRSS、罹病期間、糖尿病の型には依存しない（Klein et al. 2001）。DME に対する VEGF 阻害薬による治療後に DRSS が 2 段階以上改善した患者では、より良好な視力改善及び解剖学的な改善効果が得られたことが報告されている（Ip et al. 2017）。DME では、高血糖の持続により、終末糖化産物の産生、ポリオール経路の活性化、及びプロテインキナーゼ C の活性化が生じ、酸化ストレス、網膜微小循環における虚血及び炎症、並びに血管透過性の亢進作用を有する VEGF の発現が誘導される。これらにより、網膜血管内皮細胞障害及び機能障害が引き起こされ、血液-網膜関門が破綻し（安藤, 野田 2015）、網膜下の病的な血管新生及び網膜浮腫が生じると考えられている。

2019 年 IDF 糖尿病アトラス第 9 版では、世界の糖尿病患者数（20～79 歳）は 4 億 6300 万人と推計され（IDF 2019）、2008 年から 2015 年に報告された外国の複数の横断研究（cross-sectional

study) の結果では、DME の有病率は、2 型糖尿病患者で 1.4%~12.8%、1 型糖尿病患者で 4.2%~7.9%と推定されている (Lee et al. 2015)。国内では、2019 年国民健康・栄養調査によると、成人で「糖尿病が強く疑われる者」の割合は、男性 19.7%、女性 10.8%と推計されている (厚生労働省 2020)。また、国内の糖尿病網膜症患者数は約 300 万人、DME 患者数は約 65 万人と推計されている (岩瀬 2020)。国内外ともに、糖尿病患者の増加に伴い、DME 患者も増加することが懸念されている。

DME でよくみられる症状は、かすみ目、視力低下、変視症、コントラスト感度低下等である。無治療の場合、2 年以内に約 50%の患者で Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力検査表による 10 文字以上の最高矯正視力 (BCVA) スコアの低下が認められる (Ferris and Patz 1984, Ciulla et al. 2003)。国内外ともに、診断には、眼底検査、蛍光眼底造影検査、光干渉断層撮影法 (OCT) 等が用いられている (日本眼科医会 2005, 藤川, 大路 2013)。

1.1.2 糖尿病黄斑浮腫に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

視力をおびやかす DME には、可及的速やかに治療介入することで視力低下の回避を図ることが推奨されている。DME に対する治療には、国内外ともに、VEGF 阻害薬及びステロイド薬等による薬物治療、レーザー光凝固、並びに硝子体手術がある。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 (日本糖尿病眼学会 2020)。

現在、高頻度で選択されている VEGF 阻害薬は、国内外ともに、ラニビズマブ及びアフリベルセプト (以下、AFL) であり、いずれも硝子体内に直接投与することで、低下した視力の改善、その改善した視力の長期的な維持が確認されている (Nguyen et al. 2012, Mitchell et al. 2011, Lang et al. 2013, Korobelnik et al. 2014, Brown et al. 2015)。しかしながら、ラニビズマブは「1 ヶ月に 1 回視力等を測定し投与の要否を判断、視力が安定するまでは 1 ヶ月ごとに投与することが望ましい」、AFL は「1 ヶ月ごとに 1 回、連続 5 回投与後、2 ヶ月に 1 回投与」と添付文書で規定されており、個々の患者ごとに 1~2 ヶ月に 1 回の頻度での来院及び必要に応じた硝子体内投与が必要となる。DME の治療は長期にわたるため、頻回の来院及び硝子体内投与は、患者、介護者、医療関係者にとって大きな負担であり、また、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 (Smiddy 2011, Virgili et al. 2014, Agarwal et al. 2015)。

以上より、既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で視力を改善し、また、その視力改善効果を確実に長期的に維持することができる薬剤の開発が求められている。また、個別化治療にあたり、個々の患者に適した投与間隔を早期に特定することで、治療アドヒアランスも向上し、長期的な視力維持、視力維持に伴う自立性及び生活の質 (QOL) の改善が期待できる。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

BRO は、scFv であり、VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより、血管内皮細胞表面に発現する受容体 (VEGFR1 及び VEGFR2) への VEGF-A の結合を阻害する。DME では、眼内の

VEGF 伝達経路のシグナルレベル上昇が病的血管新生及び網膜浮腫に関与することから、BRO を硝子体内投与することで VEGF シグナル伝達経路を阻害し、網膜浮腫を消失させることが期待される。実際、ヒト又はウシ網膜血管内皮細胞、及びヒト臍帯血管の内皮細胞を用いた *in vitro* 試験で、BRO は用量依存的に VEGF 誘発性細胞増殖及び細胞遊走を抑制し、その程度は既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブと同程度であった。また、ラットの硝子体内に VEGF と BRO を単回投与した結果、VEGF 誘発性の網膜血管透過性亢進が用量依存的に抑制され、黄斑浮腫モデルに対する BRO の薬効がみられた。さらに、ラットの新生児酸素誘発網膜症モデル及びマウスのレーザー誘発 CNV モデルを用いた試験では、BRO の病的血管新生及び VEGF 誘発性の血液-網膜関門破綻に対する、効果的かつ用量依存的な血管新生抑制作用がみられた (1.13.1-1-2.4-2.1 項)。

BRO は、既承認の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく、既承認薬より 10~20 倍高いモル濃度での投与が可能である。BRO は、既承認薬と同程度の血中半減期であることが確認されており、高濃度投与による作用時間を延長できることが期待される。また、硝子体と網膜との間に高い濃度勾配があることから作用する標的部位への薬物分布が増加し、解剖学的な疾患活動 (網膜内滲出液、網膜下液等) を速やかにコントロールし、作用発現することが期待される。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 糖尿病黄斑浮腫に対する臨床開発計画の概略

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

BRO は既存の VEGF 阻害薬と比較して分子量が小さいという新規性を有し、より高いモル濃度の投与と効果的な組織分布が可能となるため、既存薬より投与間隔を延長しても効果の持続が期待できる (1.13.1-1-2.4-2 項) ことから、既存薬より少ない投与頻度と観察頻度で有効性が得られる薬剤となり得ると考え、BRO の開発を計画した。

BRO 6 mg は、nAMD 患者を対象とした外国第 I 相試験 (C-10-083 試験) 及び外国第 II 相試験 (C-12-006 試験) で、効果持続期間が既承認の VEGF 阻害薬と比べて長く、かつ期待される有効性及び安全性が示されたことから、nAMD 患者を対象とした第 III 相試験 (C001 試験及び C002 試験) で検討する BRO の用量を 6 mg とし、用量反応関係を評価するために 3 mg も検討することとした (1.13.1-1-2.5-4.2 項)。

国内外で既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及び AFL は、ともに nAMD 及び DME に対し類似した用法・用量で有効性及び安全性が確認されている。BRO でも既承認の VEGF 阻害薬と同様に、DME に対しても nAMD と同じ用量で有効性及び安全性が期待できると考え、DME 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (B2301 試験) 及び外国第 III 相試験 (B2302 試験) を検証試験として実施する計画とした。

B2301 試験と B2302 試験では参加国が異なり、参加国の規制当局（[REDACTED]）との協議に諮りながら計画した。そのため、検討した用量（B2301 試験は BRO 3 mg, 6 mg, B2302 試験は BRO 6 mg）等に相違点があるものの、試験デザインは主要評価時点までほぼ同一であり、いずれの試験も Week 52 の最高矯正視力（BCVA）のベースラインからの変化量を主要評価項目として、AFL 2 mg に対する BRO の非劣性を検証する計画とした。用法の設定根拠は 4.2 項に示す。なお、nAMD 患者を対象とした第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）の主要評価時点の結果も B2301 試験及び B2302 試験の被験者登録開始前に得られ、BRO の nAMD に対する有効性及び安全性が確認され、国内外で nAMD に対する承認を取得している。

DME 患者を対象とした B2301 試験及び B2302 試験の結果、両試験ともに AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の非劣性が検証され、BRO 6 mg 投与時の忍容性は良好で、新たに特定された安全性上の問題はみられなかった。

以上の結果を踏まえ、米国及び欧州では 2021 年 7 月に承認申請し、米国では 2022 年 4 月時点で審査進行中、欧州では EU 承認を 2022 年 3 月に取得している。

1.2.1.2 国内での臨床開発計画

国内で既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及び AFL は、いずれも DME に加え、nAMD、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管に対しても承認されており、これらの適応症に対する投与 1 回あたりの国内承認用量は同一である。両剤ともに上述のいずれの適応症に対しても、外因性及び内因性の民族的要因に明らかな差異はなく外国臨床データも参照する開発計画で、臨床試験の結果からも有効性及び安全性に明らかな人種差や民族差は認められていない。国内で BRO の DME 治療薬としての開発に着手するにあたり、ICH E5 (R1) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」を参考に検討した結果、以下の根拠に基づき、外因性及び内因性の民族的要因の影響を受けにくいと判断し、日本人 DME 患者を対象とした治験を実施せずに国際共同第 III 相試験（B2301 試験）に参加し、得られた成績から日本人 DME 患者での有効性及び安全性を評価する計画とした。

- DME の病態、治療法の差異：国内外で DME の病態、診断、治療方針に大きな違いはない。他の DME 治療薬（ラニビズマブ及び AFL）の有効性及び安全性に民族差は認められていない。
- BRO の薬物動態の民族差、眼及び全身の VEGF 発現の民族差：BRO は、タンパク質分解酵素によって非特異的に分解されることから、その代謝に薬物代謝酵素は関与しない。また、本剤は硝子体内注射され、網膜周辺に作用する局所用薬であり、全身曝露量は低く、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。眼及び全身の VEGF 発現の民族差は報告されていない。

国際共同第 III 相試験の参加に先立ち、[REDACTED] 相談を 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に実施した。[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]との見解を示した（[REDACTED]
 [REDACTED]相談記録）。[REDACTED]及び[REDACTED]からの助言を踏まえて策定した国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の実実施計画の概要は 1.2.2 項に、用法・用量の設定根拠は 4.2 項に示す。

B2301 試験の被験者登録開始前に、nAMD 患者を対象とした薬物動態試験（E003 試験）及び第 III 相試験（C001 試験）の結果が得られ、血清中の BRO の濃度推移に日本人と白人との間に明らかな違いはなく、全被験者と日本人で BRO の有効性及び安全性に大きな違いはみられない（1.13.1-1-2.5-1.2.1.2 項）ことが確認された。また、B2301 試験及び B2302 試験の結果、いずれも期待された有効性及び安全性が確認され（1.2.1.1 項）、B2301 試験では、日本人と日本人以外でも BRO の一貫した有効性が示されたことから、日本人でも全集団と同様の有効性が期待でき、全集団と日本人で BRO の安全性に大きな違いはみられなかったことから（4.4.3 項、5.8.3 項）、日本人患者に対しても新たな治療選択肢となり得ると考え、DME を効能・効果（案）とする承認申請をすることとした。

臨床データパッケージ（Table 1-1）には、DME 患者を対象とし、本承認申請の用法・用量で実施した検証試験である国際共同第 III 相試験（B2301 試験）及び外国第 III 相試験（B2302 試験）を含め、いずれも評価資料とした。

Table 1-1 臨床データパッケージ

実施地域	試験番号	申請資料での試験の位置づけ	用法・用量	投与期間	資料区分
国際共同	B2301	AFL に対する非劣性の検証, 安全性	BRO 3 mg, BRO 6 mg : 5 × q6w + q12w / q8w AFL 2 mg : 5 × q4w + q8w	96 週間	評価
外国	B2302	AFL に対する非劣性の検証, 安全性	BRO 6 mg : 5 × q6w + q12w / q8w (Week 72 に投与間隔を 4 週間延長するオプションを設定した) AFL 2 mg : 5 × q4w + q8w	96 週間	評価

B2301 試験及び B2302 試験は、本承認申請時点で進行中である。本申請資料では、主要評価時点である Week 52 までのデータを提示した（データカットオフ日：B2301 試験は 2020 年 11 月 11 日、B2302 試験は 2020 年 6 月 29 日）。
 BRO：ブロールシズマブ、AFL：アフリベルセプト、q4w：4 週ごと、q6w：6 週ごと、q8w：8 週ごと、q12w：12 週ごと

1.2.2 治験デザイン、実施、及び解析方法の妥当性

検証試験である B2301 試験及び B2302 試験の試験デザインの主な点を本項に示す。その他の試験デザインの特徴及び設定根拠並びに解析方法は、4.1 項及び「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

B2301 試験、B2302 試験ともに、18 歳以上で被験眼が DME による視力障害を有し、VEGF 阻害薬未治療の DME 患者を対象に、BRO の AFL に対する非劣性を検証することを目的とした、多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較試験である。試験期間は、スクリーニング期（最長 2 週間）、治療期（導入期及び維持期、計 96 週間）、追跡調査期（4 週間）の 3 期で構成された。

有効性主要評価項目は、Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量とした。BCVA は、既承認の DME 治療薬（ラニビズマブ及び AFL）の第 III 相検証試験でも主要評価項目として用いられている。

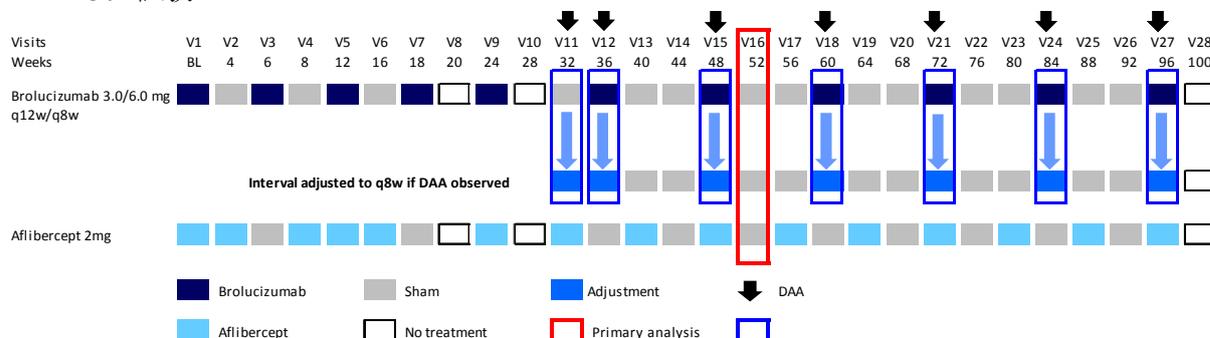
BRO の用量は、B2301 試験では 3 mg 又は 6 mg、B2302 試験では 6 mg とし、用法は BRO を q6w に 5 回投与後、q12w 投与とし、遮蔽医師判断による疾患活動性（DA）がみられた場合は q8w 投与とした。DA 評価は遮蔽医師が Week 28 の疾患の状態を参考とし、「q8w-need（投与頻度を q8w にする必要あり）」又は「no q8w-need（投与頻度を q8w にする必要なし）」のいずれに該当するかを判断した。B2301 試験では Week 32 及び 36、すなわち、BRO 群では導入期の最後の投与から 8 週間後及び 12 週間後に、以降、Week 96 まで 12 週間隔で実施した。B2302 試験では B2301 試験の評価時点に加えて Week 76、80、88、92 でも実施した。なお、B2302 試験では、Week 72 に遮蔽医師判断による疾患安定性（disease stability）が認められた場合には、以降の投与間隔を 4 週間延長し、q16w 投与を可とした（Figure 1-1）。用法・用量の設定根拠は 4.2 項に示す。

対照群は、DME 治療薬として欧米を含む世界各国で承認され、広く使用されている AFL とし、DA 評価の結果に関係なく国内外の承認用法・用量である 2 mg を q4w に 5 回投与後 q8w 投与とした。

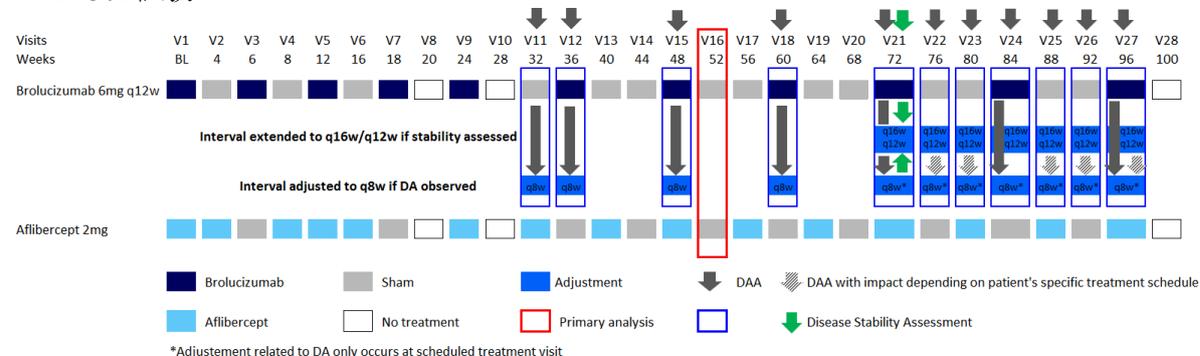
BRO と AFL で投与間隔及び治療薬の外観が異なることから、治療担当医師及び協力者等に対し完全な遮蔽化は不可能であった。そこで評価者に対する遮蔽性の維持のため遮蔽医師及び協力者、非遮蔽医師及び協力者を指名し、非遮蔽医師及び協力者は知りえた内容を開示しないよう治験実施計画書で規定した。

Figure 1-1 投与スケジュール (B2301 試験, B2302 試験)

● B2301 試験



● B2302 試験



Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 9-2, 5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 9-2
DAA : disease activity assessment

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び GCP を遵守し実施した。また、ノバルティス社のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書、標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に際して、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

本申請に際して、新たな薬物動態試験は実施していない。

B2301 試験及び B2302 試験において、免疫原性評価時点（投与前、Week 4, 12, 24, 36, 52, 76 及び 100）で血清中 BRO のトラフ濃度を測定した。試験期間を通して血清中 BRO 濃度は低く、各時点での最小値及び中央値はすべて定量限界（0.500 ng/mL）を下回った（2.7.2-Table 2-2, Table 2-3）。各時点の最大血清中濃度は B2301 試験では 0.711~16.4 ng/mL, B2302 試験では 5.10~21.9 ng/mL であった。

DME 患者を対象とした B2302 試験において、BRO 6 mg 群の一部の被験者（n=28）で初回及び最終負荷投与後の全身曝露を評価した。DME 患者で初回及び Week 24（6 週間隔で投与 5 回目）の投与後 24 時間における血清中 BRO 濃度（見かけの C_{max}）は、nAMD 患者対象試験（E003 試験）での初回投与及び Week 8（4 週間隔で投与 3 回目）の投与後 24 時間の値と同程度であった。したがって、血清中 BRO 濃度は nAMD 及び DME 患者間で同程度であり、反復投与による累積も認められなかった。

3.2 薬力学

3.2.1 免疫原性

本剤の免疫原性に関する情報は、nAMD の承認申請時に示しているが、nAMD 及び DME 患者対象試験における総合的な考察は 5.3.5.3-Integrated Summary of Immunogenicity (ISI) に示す。

本剤の初回投与前に抗 BRO 抗体（抗薬物抗体：ADA）が陽性であった被験者の割合は、他の抗 VEGF 療法で認められている割合よりも高かった。薬物治療歴のない患者でも類似構造を有するさまざまな抗体フラグメント（Xue et al. 2013, Gorovits et al. 2016, Bivi et al. 2019）において既存の生物学的製剤に対する抗体が検出されている。既存の投与前 ADA は、潜在的なエピトープに対する全身性の免疫応答により生じると考えられている（Brezski and Jordan 2010, Rispens et al. 2012, Holland et al. 2013, Papadopoulos et al. 2015, Kim et al. 2016）。

DME 患者における抗 BRO 抗体の発現率

nAMD 患者対象試験で認められた結果と同様に、DME 患者を対象とした B2301 及び B2302 試験の 63.6%の被験者で投与前 ADA が陽性であり、5.9%が投与前 nAb 陽性であった（ISI-2.2 項）。DME 患者を対象とした主要な試験で BRO の投与を受けた被験者（ADA データを有する 522 名）のうち、投与 52 週時点で 15.7%が薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性を示した（ISI-5.2.2 項）。さらに、52 週時点では被験者の 30.0%が nAb 陽性（5.8%は投与前 nAb 陽性、24.2%は投与後 52 週までに少なくとも 1 回 nAb 陽性）であった（ISI-Table 5-5）。

免疫原性及び有効性

DME 患者を対象とした B2301 試験及び B2302 試験において、nAMD の承認申請時と同様に、注目すべき有害事象（AESI）を被検眼で発現した被験者を除外して解析した結果、ADA の発現は BCVA に影響しないことが確認された（ISI-5.4.2 項）。

DME 患者対象試験において投与前 ADA 及び投与前 nAb の発現状況ごとに BCVA の経時的変化を評価した。投与前 ADA 又は nAb 発現による BCVA の投与前 12 週間のベースラインからの変化量に影響は認められなかった (ISI-Figure 5-1, Figure 5-2)。しかしながら、両試験で投与前 nAb 陽性の被験者は少なかった (5.9%) ことから直接的な影響を結論付けることは困難であった (ISI-Table 2-3)。

投与後 52 週までの ADA 発現状況による BCVA のベースラインからの変化量に対する影響も評価した。すべての ADA 陽性被験者の BCVA のベースラインからの平均変化量の経時的推移 (ISI-Figure 5-5), 薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の影響 (ISI-Figure 5-3), あるいは nAb 陽性の影響 (ISI-Figure 5-4) の評価からは, ADA の BCVA に対する影響はみられなかった。概して, BCVA のベースラインからの変化量は, ADA 陰性又は ADA 陽性被験者と投与期間中に発現した薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性又は nAb 陽性の被験者間で同程度であったことから, ADA が BCVA の経時的な変化に直接影響しないことが示唆された (ISI-5.4.2 項)。

免疫原性及び安全性

免疫原性が安全性に及ぼす影響を AESI の発現率で評価した。B2301 試験及び B2302 試験では, 被験者の投与前 ADA 及び nAb の発現状況は, 薬剤投与後の AESI の発現率に影響を及ぼさなかった (ISI-Table 5-7, Table 5-8)。ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者と比較して, 薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の DME 患者では AESI の発現率が高かった (ISI-5.5.2 項)。

B2301 試験において, 被験眼に少なくとも 1 件の AESI が認められた被験者は, BRO 3 mg 群及び 6 mg 群で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者のそれぞれ 7/30 名 (23.3%) 及び 6/32 名 (18.8%), ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者では 3/148 名 (2.0%) 及び 1/143 名 (0.7%) であった (ISI-Table 5-9)。B2302 試験において, 被験眼に少なくとも 1 件の AESI が認められた被験者は, BRO 6 mg 群で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者の 2/20 (10.0%) に対して, ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性被験者では 1/149 名 (0.7%) であった。AESI の発現率は, B2301 試験及び B2302 試験で薬剤投与後に ADA が発現した被験者の方が高かったが, 薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者の大部分 (67/82 名 : 81.7%) は AESI を発現しなかったことから, 投与後の ADA が AESI 発現の直接的な原因ではないことが示唆された。

また, 投与前及び投与後を併せた ADA の全体的な発現状況についても, AESI 発現との関連を検討した。B2301 試験において, 被検眼に少なくとも 1 件の AESI が認められた被験者は, BRO 3 mg 群及び 6 mg 群の ADA 陽性被験者のそれぞれ 9/145 名 (6.2%) 及び 6/138 名 (4.3%) に対して, ADA 陰性被験者ではそれぞれ 1/40 名 (2.5%) 及び 1/43 名 (2.3%) であった (ISI-Table 5-10)。B2302 試験の BRO 6 mg 群では, ADA 陽性被験者の 3/129 名 (2.3%) が被検眼に少なくと

も 1 件の AESI を発現し、ADA 陰性被験者 (42 名) では AESI は認められなかった。しかしながら、全体的な ADA 陽性と AESI 発現率との関連は、主に薬剤誘発性及び抗体価上昇を伴う ADA 陽性と AESI の発現率との関連によるものであった (ISI-Table 5-9, Table 5-10)。さらに、薬剤投与後に発現した ADA と同様に、AESI の発現率は ADA 陰性被験者と比較して ADA 陽性被験者で高かったが、ADA 陽性被験者の大部分 (394/412 名 : 95.6%) では AESI は認められなかった。

投与前 nAb 陽性又は陰性被験者において AESI 発現との相関は認められなかったが、薬剤投与後に発現した nAb と AESI 発現の間には関連が認められた (ISI-Table 5-11)。B2301 試験において、投与後 nAb 陽性が認められた BRO 3 mg 群及び 6 mg 群のそれぞれ 8/40 名 (20.0%) 及び 6/46 名 (13%) で被験眼で少なくとも 1 件の AESI が発現した。一方、投与前 nAb 陽性が認められた BRO 3 mg 群の 13 名、BRO 6 mg 群の 12 名では、BRO 3 mg 群の 1 名 (7.7%) でのみ被験眼に少なくとも 1 件の AESI が発現した。さらに、nAb 陰性であった BRO 3 mg 群の 131 名及び BRO 6 mg 群の 122 名 (nAb 陰性とみなされる ADA 陰性を含む) では、それぞれ 1/131 名 (0.8%) 及び 1/122 名 (0.8%) で被験眼に少なくとも 1 件の AESI が発現した。同様に、B2302 試験では、BRO 6 mg 群で投与後 nAb 陽性被験者の 3/43 名 (7.0%) が被験眼で少なくとも 1 件の AESI を発現したが、投与前 nAb 陽性の 6 名及び nAb 陰性被験者の 121 名 (定義により nAb 陰性とみなされる ADA 陰性患者を含む) では被験眼で AESI は報告されなかった。薬剤投与後に発現した ADA と同様に、AESI の発現率は投与後 nAb 陽性被験者で高かったが、B2301 試験及び B2302 試験で投与後 nAb 陽性被験者の大部分 (112/129 名 : 86.8%) で AESI が発現しなかったことから、nAb が AESI 発現の直接的な原因ではないことが示唆された。

免疫原性の結論

DME 患者を対象とした第 III 相試験 (B2301 及び B2302 試験) で認められた主な免疫原性の結果は以下のとおりである。

- 投与前 ADA 及び nAb の発現状況は、投与初期 12 週間の BCVA のベースラインからの変化に影響を及ぼさなかった。これらの結果は、既提出の nAMD 患者を対象とした第 III 相試験の結果と一致していた。
- 投与前 ADA 及び nAb の発現状況は安全性に影響を及ぼさなかった。
- 薬剤誘発性及び抗体価上昇を伴う ADA 及び nAb の発現状況と BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移から、ADA による BCVA への影響は示されなかった。
- 本剤投与後の ADA 及び nAb 陽性被験者では、ADA 陰性被験者よりも AESI の発現率は高かった。しかしながら、ADA 又は nAb 陽性被験者の大部分では AESI が認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

DME 患者に対する BRO の有効性は、DME による視力障害を有する患者を対象に BRO の AFL に対する非劣性を検証した第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 B2301 試験，外国試験 B2302 試験）の結果に基づき評価した。本申請資料では、これらの 2 試験を有効性の評価資料とし、両試験の主要評価時点である Week 52 までのデータを提示した。なお、申請後に得られた最新のデータの概要を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。両試験の試験デザインの概要を 1.2.2 項に、詳細を「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

4.1.2 有効性の評価方法

B2301 試験及び B2302 試験の有効性の評価方法は同一であった。本項では、両試験の評価項目、解析対象、解析方法の概要を示し、詳細は 2.7.3-1.2 項に示す。

4.1.2.1 評価項目

本書で示す有効性評価項目を Table 4-1 に、主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の設定根拠を以下に示す。

Table 4-1 本書で示す有効性評価項目

評価項目	評価変数	主要／最も重要な副次 ／重要な副次 ／その他の副次
BCVA	BCVA のベースラインからの変化量 ・ Week 52 ・ Week 52 までの推移	主要 その他の副次
	BCVA のベースラインからの平均変化量 ・ Week 40～52	最も重要な副次
	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 ・ Week 52	その他の副次
	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 ・ Week 52	その他の副次
q12w 投与継続状況 (BRO 群のみ)	q12w 投与を継続可能な被験者の割合 ・ Week 52 まで	重要な副次
	初回 q12w 投与期間 (Week 36 まで) に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での q12w 投与を継続可能な被験者の割合 ・ Week 52 まで	重要な副次
DA 発現状況	DA ありと評価され q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合 ・ Week 32 (DA 初回評価時)	その他の副次

評価項目	評価変数	主要/最も重要な副次 /重要な副次 /その他の副次
解剖学的所見 ^{a)}	CSFT のベースラインからの変化量 ・ Week 52 までの推移	その他の副次
	CSFT のベースラインからの平均変化量 ・ Week 40~52	その他の副次
	SRF 又は IRF を有する被験者の割合 ・ Week 52, Week 52 までの推移	その他の副次
	血管漏出を有する被験者の割合 ・ Week 52	その他の副次
DRSS ^{a)}	DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 ・ Week 52	その他の副次
	DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合 ・ Week 52	その他の副次
	DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合 ・ Week 52	その他の副次
	DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者の割合 ・ Week 52	その他の副次

a) 中央リーディングセンターによる検査担当者の認定及びデータ評価を行った。

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の設定根拠

- **主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量**

BRO の第 III 相試験は、国内外で DME に対し高頻度に使用されている VEGF 阻害薬である AFL に対する BRO の非劣性を検証することを目的とした。主要評価項目は、AFL の第 III 相試験と同様に投与 1 年後の BCVA を評価するため、Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量とした。

- **最も重要な副次評価項目：Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量**

BRO 群では、q6w に 5 回投与後 q12w に投与し、DA がみられた場合には q8w に変更とした。AFL 群では q4w に 5 回投与後 q8w に投与した。したがって、被験者ごとに直前の治験薬投与から評価時点までの期間が異なるため、測定時点によってその結果が異なる可能性がある。Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量は、Week 52 の単一時点の BCVA のみを評価変数とする場合に比べて、12 週間の視力変化量を総合的に評価可能な変数と考え設定した。

4.1.2.2 解析対象

有効性の主要解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は、ランダム化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上硝子体内投与されたすべての被験者と定義し、ランダム化時に割り付けられた群に基づき解析した。

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、FAS のうち、Week 52 の有効性評価の妥当性に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱及び解析上の制限となる事項がないすべての被験者と定義し、感度分析に用いた。

4.1.2.3 解析方法

本項では、主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の解析方法の概要を示す。その他の重要な副次評価項目、その他の副次評価項目、部分集団の解析方法は 2.7.3-1.2 項に示す。

4.1.2.3.1 主要評価項目

主要評価項目について、BRO (3 mg, 6 mg) の AFL (2 mg) に対する非劣性を検証した。主要な Estimand は、他の DME 治療の影響を除外した Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差とした。以下に、主要な Estimand の構成要素を示す。

- 対象集団：治験実施計画書の選択・除外基準に合致した DME による視力障害を有する患者
- 主要変数：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量
- 中間事象の取扱い：
 - 試験の早期中止：Last observation carried forward (LOCF) 法により、試験中止直前の実測値で補完
 - 治験薬の投与中止：すべての実測値を利用
 - 他の DME 治療の使用：治験薬投与中止後も試験を継続した被験者では、他の DME 治療へ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
- 要約指標：主要変数における BRO 群と AFL 群の投与群間差

FAS を解析対象集団とし、解析方法は、投与群、ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下, 65 文字超), 及び年齢区分 (65 歳未満, 65 歳以上) を固定効果とした分散分析 (ANOVA) を行い、群間差 (BRO 群 - AFL 2 mg 群) の 95% 両側信頼区間 (CI) の下限値が非劣性マージンの -4 文字より大きい場合に、AFL 2 mg 群に対する BRO 群の非劣性が示されるものとした。非劣性マージンの設定根拠は 2.7.3-1.2.4.2 項に、感度分析・補助的解析は 2.7.3-1.2.4.1 項に示す。

欠測値の取扱い

主要解析では、欠測値は LOCF 法を適用し、欠測直前の実測値で補完した。ベースライン後の測定値がない被験者ではベースライン値を用いた。

4.1.2.3.2 最も重要な副次評価項目

最も重要な副次評価項目は Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量で、BRO (3 mg, 6 mg) の AFL (2 mg) に対する非劣性を検証した。FAS を解析対象集団とし、主要評価項目と同じ解析方法により解析した。主要解析でのデータの取扱い及び感度分析・補助的解析も、主要評価項目と同じとした。

4.1.2.3.3 検定の多重性の調整

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目について、事前に規定した階層的手順に従い、以下のとおり B2301 試験では 1~4 の順、B2302 試験では 1~2 の順で非劣性を検証し、多重性を調整

した。先行する評価項目について非劣性が検証された場合に、次の評価項目の非劣性を検証できることとした。各々の非劣性検定の有意水準は片側 0.025 とし、試験全体の第 1 種の過誤率は片側 0.025 に保たれた。

1. Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について、AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
2. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について、AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
3. Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について、AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性
4. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について、AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性

4.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠

用量の設定根拠

国内外で既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及び AFL は、ともに nAMD 及び DME に対し類似した用法・用量で有効性と安全性が確認され、承認されている。BRO の DME 患者を対象とした第 III 相試験 (B2301 試験及び B2302 試験) で検討した用量は、nAMD 患者を対象とした第 III 相試験 (C001 試験及び C002 試験) と同じ 6 mg とし、かつ DME に対する BRO の用量反応関係の評価するために 3 mg も検討する計画とした。なお、C001 試験及び C002 試験の主要評価時点の結果が B2301 試験及び B2302 試験の被験者登録開始前に得られ、BRO の nAMD に対する有効性及び安全性が確認された。

用法の設定根拠

導入期の期間は、DME 患者を対象とした VEGF 阻害薬の大規模臨床試験で、BCVA の最大の改善を達成するためには、導入期を nAMD よりも長期とする必要があることが示唆されている (Mitchell et al. 2011, Nguyen et al. 2012, Korobelnik et al. 2014)。nAMD 患者を対象とした第 III 相試験の結果から、BRO の作用が持続的であることが臨床的に示され、導入期の有効性も q4w で良好であったことから、硝子体内投与の回数を減らして患者、介護者、及び医療関係者の負担軽減を図るべく、DME 患者を対象とした第 III 相試験では導入期の投与間隔を q6w に延長することとした。以上より、BRO の DME 患者を対象とした第 III 相試験では、導入期として Week 24 まで 5 回投与とし、nAMD での Week 8 まで 3 回投与に比べ長期に設定した。

維持期は、nAMD 患者を対象とした C001 試験及び C002 試験で q12w 投与を基本とした上で DA 評価結果に応じて q8w 投与も可能とする用法で良好な有効性及び安全性が認められたことから、DME でも同様の用法に設定した。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳

- B2301 試験

566名 (BRO 6 mg 群 189名, BRO 3 mg 群 190名, AFL 2 mg 群 187名, 以下同順) がランダム化され, すべての被験者に治験薬を投与された。Week 52 までに試験を中止した被験者の割合は 9.2% (9.5%, 10.0%, 8.0%) , Week 52 までに投与を中止した被験者の割合は 11.7% (13.2%, 12.1%, 9.6%) で, いずれも群間に大きな違いはなかった。試験中止, 投与中止の主な理由は, いずれも同意撤回及び有害事象であり, いずれの割合も群間に大きな違いはなかった。ランダム化され, 治験薬を1回以上硝子体内投与された566名全員がFASに含まれた(2.7.3-3.1.2項)。

- B2302 試験

360名 (BRO 6 mg 群 179名, AFL 2 mg 群 181名, 以下同順) がランダム化され, すべての被験者に治験薬を投与された。Week 52 までに試験を中止した被験者の割合は 8.1% (9.5%, 6.6%) , Week 52 までに投与を中止した被験者の割合は 9.4% (10.6%, 8.3%) で, いずれも群間に大きな違いはなかった。試験中止, 投与中止の主な理由は, いずれも同意撤回及び有害事象であり, いずれの割合も群間に大きな違いはなかった。ランダム化され, 治験薬を1回以上硝子体内投与された360名全員がFASに含まれた(2.7.3-3.1.2項)。

4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

B2301 試験及び B2302 試験の選択・除外基準は同一であった。両試験の対象集団は, 被験眼が DME による視力障害を有し, 被験眼の BCVA が ETDRS 可読文字数 78~23 文字かつ CSFT が 320 µm 以上で, HbA1c 値が 10%以下の 1 型又は 2 型の糖尿病を合併する DME 患者とした。両試験に組み入れられた患者集団は, いずれも市販後に BRO の投与が予想される患者集団と大きな相違はないと考える。

- B2301 試験

FAS (N = 566) の平均年齢は 63.6 歳, 65 歳以上の割合は 48.1%であった。性別は男性の割合が 62.7%と高く, 人種は白人が 81.6%, アジア人が 13.6%で, 日本人は 11.0%であった。HbA1c の平均値は 7.55%で, ほとんど (95.1%) の被験者が 2 型糖尿病であった。1 型糖尿病の割合は, BRO 6 mg 群 6.3%, BRO 3 mg 群 5.3%, AFL 2 mg 群 3.2%で, AFL 2 mg 群に比べ BRO 群でわずかに高かった。DME の罹病期間は 12 ヶ月未満が約 8 割であった。BCVA の平均値は 65.8 文字で, 群間で同程度であった (65.2~66.6 文字)。CSFT の平均値は 461.5 µm で, AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で薄かった (BRO 6 mg 群 453.1 µm, BRO 3 mg 群 456.0 µm, AFL 2 mg 群 475.6 µm)。ほとんど (99.5%) の被験者が IRF を有し, SRF を有する被験者の割合は 32.3%であった。PDR の被験者の割合は 1 割未満で, いずれも非活動性であった。1 型糖尿病の割合及び CSFT 以外の人口統計学的特性及び疾患特性に, 群間で不均衡はみられなかった (2.7.3-3.1.3 項)。

- B2302 試験

FAS (N = 360) の平均年齢は 62.2 歳、65 歳以上の割合は 43.9%であった。性別は男性の割合が 65.3%と高く、人種は白人が 73.6%、アジア人が 25.3%であった。HbA1c の平均値は 7.50%で、ほとんど (92.8%) の被験者が 2 型糖尿病であった。1 型糖尿病の割合は、BRO 6 mg 群 10.6%、AFL 2 mg 群 3.9%で、AFL 2 mg 群に比べ BRO 群で高かった。DME の罹病期間は 12 ヶ月未満が約 8 割であった。BCVA の平均値は BRO 6 mg 群 66.0 文字、AFL 2 mg 群 63.7 文字で、AFL 2 mg 群に比べ BRO 6 mg 群で 2.3 文字多く、65 文字以下の被験者の割合は、BRO 6 mg 群 36.3%、AFL 2 mg 群 50.3%で、AFL 2 mg 群に比べ BRO 6 mg 群で低かった。CSFT の平均値は 482.7 μm で、群間で同程度であった (481.1~484.4 μm)。ほとんど (98.6%) の被験者が IRF を有し、SRF を有する被験者の割合は 34.2%であった。PDR の被験者の割合は 1 割未満で、いずれも非活動性であった。人口統計学的特性、1 型糖尿病の割合及び BCVA 以外の人口統計学的特性及び疾患特性に、群間で不均衡はみられなかった (2.7.3-3.1.3 項)。

2 試験を比較すると、日本が参加した B2301 試験と比べ、中国人、インド人、韓国人が多く含まれた B2302 試験でアジア人が多かった。CSFT の平均値は全群で一貫して B2301 試験より B2302 試験で厚かった。その他の項目に試験間で大きな違いはなかった。

4.3.3 有効性の結果

4.3.3.1 BCVA

4.3.3.1.1 主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

B2301 試験、B2302 試験ともに、主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について、BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された (片側有意水準 0.025)。B2301 試験で検討した BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性は、検証されなかった (片側有意水準 0.025) (Table 4-2)。

- B2301 試験

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) の群間差 (BRO 群 - AFL 2 mg 群) は、BRO 6 mg 群で -1.3 (95%CI : -2.9, 0.3) 文字、BRO 3 mg 群で -3.3 (95%CI : -5.1, -1.4) 文字で、95%CI の下限値は BRO 6 mg で -4 文字を上回り、AFL 2 mg に対する非劣性が検証された (BRO 6 mg 群 $p < 0.001$, ANOVA)。BRO 3 mg では、95%CI の下限値は -4 文字を下回り、AFL 2 mg に対する非劣性は検証されなかった (BRO 3 mg 群 $p = 0.227$, ANOVA)。

- B2302 試験

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) の群間差 (BRO 群 - AFL 2 mg 群) は、BRO 6 mg 群で 1.2 (95%CI : -0.6, 3.1) 文字で、95%CI の下限値は -4 文字を上回り、AFL 2 mg に対する非劣性が検証された ($p < 0.001$, ANOVA)。

Table 4-2 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量 (FAS, LOCF)

	B2301 試験			B2302 試験	
	BRO 3 mg N = 190	BRO 6 mg N = 189	AFL 2 mg N = 187	BRO 6 mg N = 179	AFL 2 mg N = 181
Pairwise ANOVA ^{a)}					
n	190	189	187	179	181
LS mean estimate (BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群)					
LS mean (SE)	7.3 (0.66)	—	10.6 (0.67)	—	—
95% CI for LS mean	(6.0, 8.6)	—	(9.2, 11.9)	—	—
LS mean estimate (BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群)					
LS mean (SE)	—	9.2 (0.57)	10.5 (0.57)	10.6 (0.66)	9.4 (0.66)
95% CI for LS mean	—	(8.1, 10.3)	(9.4, 11.7)	(9.3, 11.9)	(8.1, 10.7)
LS mean difference (BRO 群 – AFL 2 mg 群)					
Difference (SE)	-3.3 (0.94)	-1.3 (0.81)	—	1.2 (0.94)	—
95% CI for treatment difference	(-5.1, -1.4)	(-2.9, 0.3)	—	(-0.6, 3.1)	—
p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided)	0.227	< 0.001	—	< 0.001	—

Source: 2.7.3-Table 3-5

n : 解析に用いた被験者数, — : 該当なし

a) ベースラインの BCVA 区分 (≤ 65 文字, > 65 文字), 年齢区分 (< 65 歳, ≥ 65 歳), 投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

他の DME 治療へ切替え後のデータは打ち切りとみなし, 他治療への切替え直前の実測値で補完した。

主要評価項目の感度分析・補助的解析

両試験ともに, FAS を対象に実施した MMRM 解析及び PPS を対象に実施した補助的解析の結果は, FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり, 主要解析の頑健性が確認された。

なお, B2301 試験の Week 52 までの試験総括報告書 1.0 版 (2021 年 3 月 31 日) を作成後に, 日本人被験者 1 名 (被験者番号 6019-004, AFL 2 mg 群) に治験実施計画書からの重大な逸脱があったことが新たに確認され, 当該被験者を PPS から除外していないことが判明した。該当被験者は 1 名であり, B2301 試験で得られた有効性データの解釈への影響はないと考えている。該当逸脱は, 試験終了時の試験総括報告書に記載する予定である (2.7.3-3.2.1.1 項)。

非劣性の分析感度の評価

両試験の対照薬である AFL は, DME 患者での視力改善効果について, レーザー光凝固に対する優越性が VIVID 試験及び VISTA 試験で検証されている (Korobelnik et al. 2014, アイリア審査報告書 2014)。VIVID 試験及び VISTA 試験の主要評価項目は, いずれも Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量であり, AFL とレーザー群との群間差 (最小二乗平均) は VIVID 試験で 9.1 (97.5%CI : 6.3, 11.8) 文字, VISTA 試験で 10.45 (97.5%CI : 7.73, 13.17) 文字であった。AFL の VIVID 試験及び VISTA 試験の主要評価項目及び主要評価時点, 用法・用量等の試験デザイン上の重要な点は, BRO の B2301 試験及び B2302 試験で踏襲している。B2301 試験及び B2302 試験で認められた BRO 及び AFL の BCVA を指標とした有効性は, AFL の VIVID 試験及び VISTA 試験と同程度であった。また, 治験実施計画書からの逸脱の多くは COVID-19 流行に

関連するものであり、その他の重大な逸脱は、B2301 試験、B2302 試験ともに少なかったことから、いずれの試験も十分管理された条件下で適切に実施されたと考える。

以上より、両試験での「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」及び「試験の適切な実施」はいずれも満たされ、分析感度が存在するものと考えた (2.7.3-3.2.1.1 項)。

4.3.3.1.2 最も重要な副次評価項目：Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

B2301 試験、B2302 試験ともに、最も重要な副次評価項目である Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について、BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された (片側有意水準 0.025) (2.7.3-3.2.1.2 項, Table 6-1)。

- B2301 試験

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均) の群間差 (BRO 群 - AFL 2 mg 群) は、BRO 6 mg 群で -1.5 (95%CI : -3.0, -0.0) 文字、BRO 3 mg 群で -3.5 (95%CI : -5.2, -1.7) 文字で、95%CI の下限値は BRO 6 mg で -4 文字を上回り、AFL 2 mg に対する非劣性が検証された (BRO 6 mg 群 $p < 0.001$, ANOVA)。主要評価項目で BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証されなかったため、事前の規定に従い、BRO 3 mg では最も重要な副次評価項目の仮説検定を実施しなかった。

- B2302 試験

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均) の群間差 (BRO 群 - AFL 2 mg 群) は、BRO 6 mg 群で 0.9 (95%CI : -0.9, 2.6) 文字で、95%CI の下限値は -4 文字を上回り、AFL 2 mg に対する非劣性が検証された ($p < 0.001$, ANOVA)。

最も重要な副次評価項目の感度分析・補助的解析

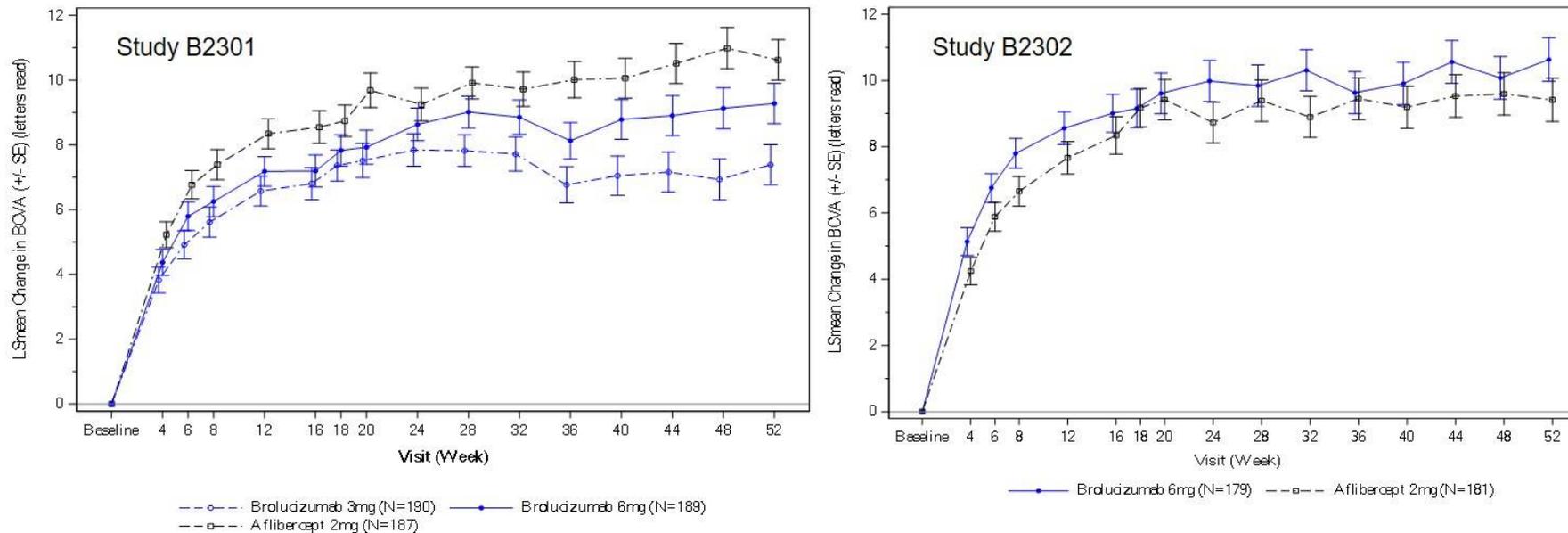
両試験ともに、FAS を対象に実施した MMRM 解析及び PPS を対象に実施した補助的解析の結果は、FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり、主要解析の頑健性が確認された (2.7.3-3.2.1.2 項)。

4.3.3.1.3 その他の BCVA の副次評価項目

BCVA のベースラインからの変化量の推移

B2301 試験、B2302 試験ともに、治験薬投与開始後にいずれの群も、BCVA は早期から Week 24 まで増加 (改善) し、Week 52 まで改善を維持した (Figure 4-1)。BRO の導入期の投与間隔は q6w と、AFL 2 mg 群の q4w に比べて延長されたにもかかわらず、BCVA の増加は両試験で一貫して認められた。

Figure 4-1 Week 52 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)



Source: 2.7.3-Figure 3-1

最小二乗平均, 標準誤差は, ベースラインの BCVA 区分 (≤ 65 文字, > 65 文字), 年齢区分 (< 65 歳, ≥ 65 歳), 投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。

他の DME 治療へ切替え後のデータは打ち切りとみなし, 他治療への切替え直前の実測値で補完した。

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

Week 52 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は、B2301 試験では、BRO 3 mg 群 (33.5%) では AFL 2 mg 群 (39.8%) に比べて低く、BRO 6 mg 群 (36.0%) と AFL 2 mg 群 (40.1%) で大きな違いはなく、B2302 試験では、BRO 6 mg 群 (46.8%) で AFL 2 mg 群 (37.2%) に比べて高かった (2.7.3-3.2.1.3.2 項)。

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

B2301 試験、B2302 試験ともに、いずれの群も、Week 52 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は 2.0%未満と低く、群間で大きな違いはなかった (2.7.3-3.2.1.3.2 項)。

4.3.3.2 q12w 投与継続状況

q12w 投与継続状況は BRO 群のみを対象に評価した。

Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合

B2301 試験、B2302 試験の BRO 群で、Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は、B2301 試験の BRO 6 mg 群で 55.1%、BRO 3 mg 群で 47.4%、B2302 試験の BRO 6 mg 群で 50.3% と推定され (2.7.3-3.2.2.1 項)、BRO 6 mg 群の過半数の被験者が Week 52 まで q12w 投与を継続可能であった。

初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合

B2301 試験、B2302 試験の BRO 群で、初回 q12w 投与期間 (Week 36 まで) に q8w 投与への切替えが不要であった被験者は、B2301 試験の BRO 6 mg 群で 98 名、BRO 3 mg 群で 82 名、B2302 試験の BRO 6 mg 群で 87 名であった。このうち Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は、B2301 試験の BRO 6 mg 群で 87.6%、BRO 3 mg 群で 87.0%、B2302 試験の BRO 6 mg 群で 95.1%と推定された (2.7.3-3.2.2.2 項)。

以上より、BRO 3 mg 群、6 mg 群ともに、q8w への切替えが必要となる被験者の多くは、初回 q12w 投与期間 (Week 36 まで) に特定されることが示唆された。

4.3.3.3 DA 発現状況

Week 32 に DA ありと評価され、q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合

Week 32 は、全群で直近の投与から評価までの期間が 8 週間の評価時点であった。Week 32 に DA ありと評価され、q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合は、B2301 試験の BRO 6 mg 群で 20.1%、BRO 3 mg 群で 22.6%、AFL 2 mg 群で 27.8%、B2302 試験の BRO 6 mg 群で 24.2%、AFL

2 mg 群で 39.8%であり、いずれの試験も、AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で低かった (2.7.3-3.2.3.1 項)。

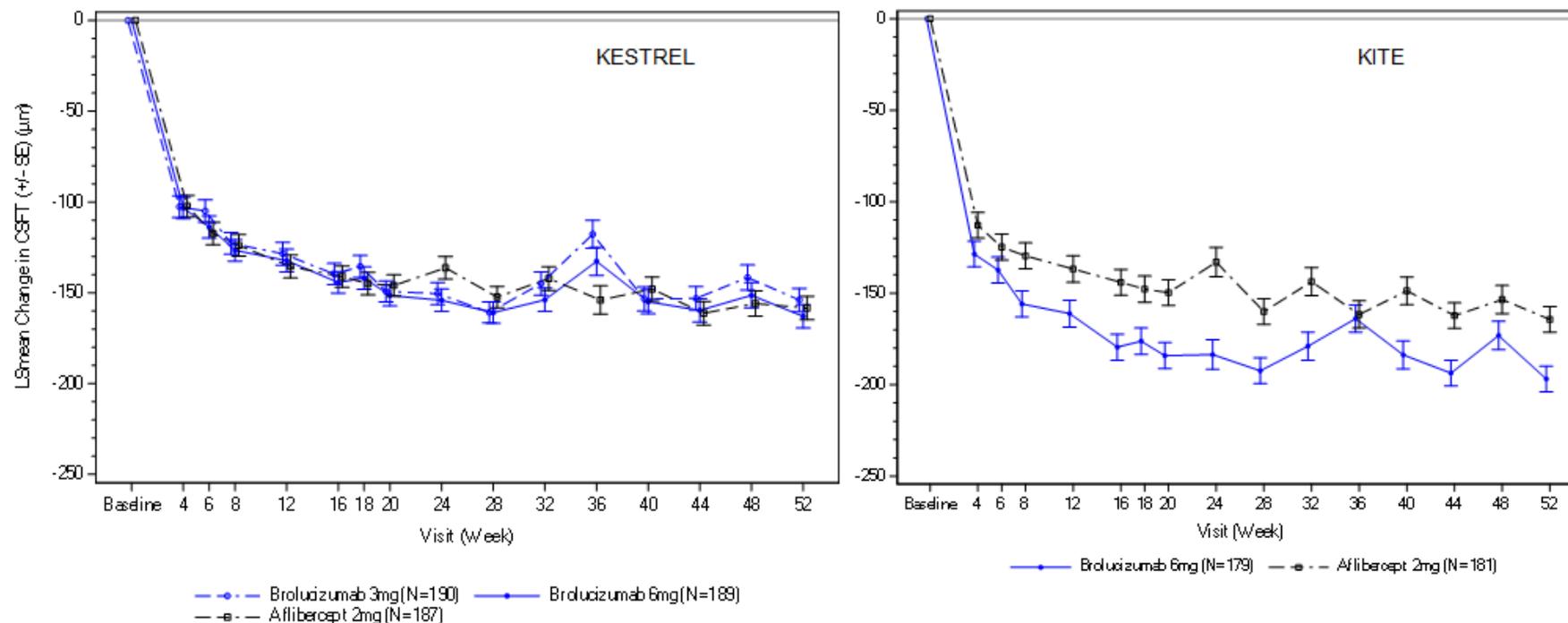
4.3.3.4 解剖学的所見

4.3.3.4.1 CSFT のベースラインからの変化量の推移

B2301 試験, B2302 試験ともに, 治験薬投与開始後にいずれの群も, CSFT は早期から減少 (改善) し, Week 52 まで改善がみられた (Figure 4-2)。ベースラインから Week 52 までの CSFT の変化量 (最小二乗平均) は, B2301 試験では群間で同程度であり, B2302 試験では Week 36 以外のすべての評価時点で AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で大きかった。なお, Week 36 は, 治験薬の直前の投与が BRO 群の多くの被験者で Week 24, AFL 群のほとんどの被験者で Week 32 であったことが影響している可能性が考えられる。

一般的に, CSFT 280 μ m 未満の場合は, 黄斑浮腫が黄斑中心部にまで及んでいないと考えられる。B2301 試験, B2302 試験ともに, CSFT 280 μ m 未満の被験者の割合は, 治験薬投与開始後にいずれの群も増加し, Week 52 では AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で高かった (B2301 試験: BRO 6 mg 群 54.0%, BRO 3 mg 群 48.4%, AFL 2 mg 群 40.1%, B2302 試験: BRO 6 mg 群 57.5%, AFL 2 mg 群 41.4%) (2.7.3-3.2.4.1 項)。

Figure 4-2 Week 52 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)



Source: 2.7.3-Figure 3-3

KESTREL : B2301 試験, KITE : B2302 試験

最小二乗平均, 標準誤差は, ベースラインの CSFT 区分 (<450 µm, ≥450~<650 µm, ≥650 µm), 年齢区分 (<65 歳, ≥65 歳), 投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。

他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし, 他治療への切替え直前の実測値で補完した。

4.3.3.4.2 Week 40~52 の CSFT のベースラインからの平均変化量

B2301 試験では、Week 40~52 の CSFT のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 - AFL 2 mg 群）は BRO 6 mg 群で -1.4 (95%CI : -17.9, 15.0) μm , BRO 3 mg 群で 4.9 (95%CI : -12.3, 22.1) μm であり、群間で大きな違いはなかった。B2301 試験では、主要評価項目で BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証されなかったため、事前の規定に従い、優越性検定を実施しなかった。

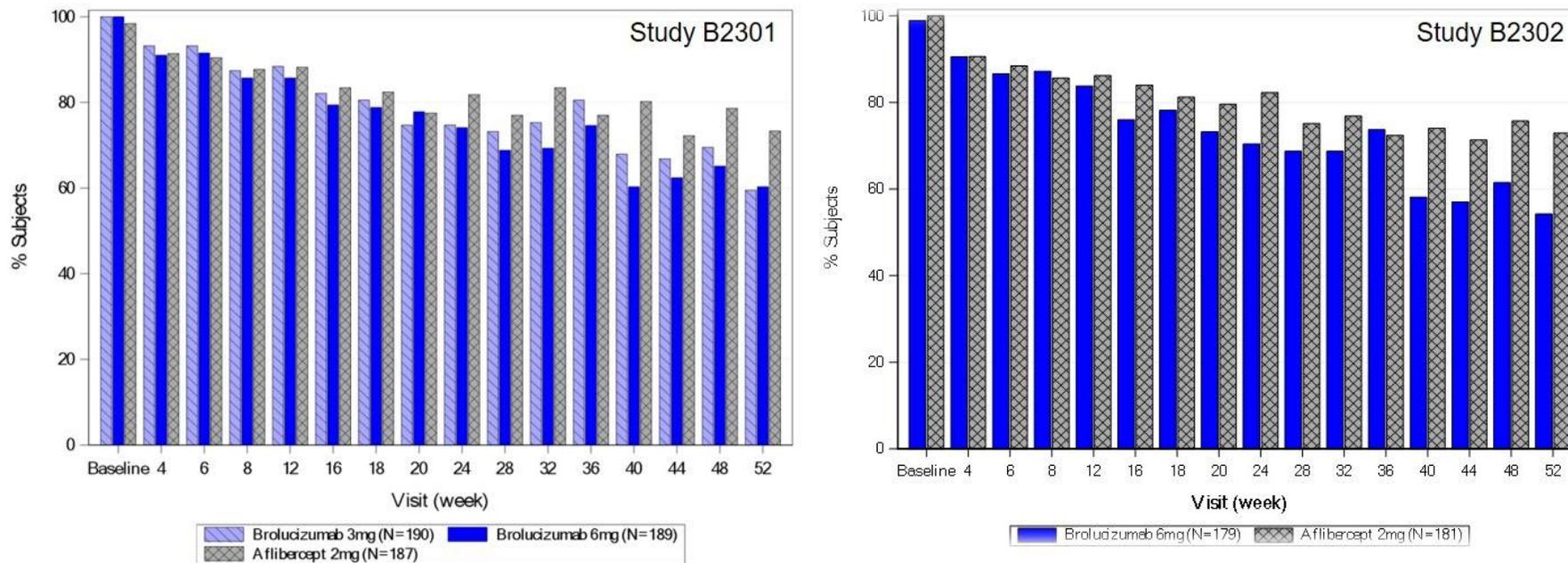
B2302 試験では、事前の規定に従い、優越性検定を実施した（片側有意水準 0.025）。Week 40~52 の CSFT のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 - AFL 2 mg 群）は -29.4 (95%CI : -48.6, -10.2) μm であり、AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の優越性が確認された（ $p=0.001$, ANOVA）（2.7.3-3.2.4.2 項）。

4.3.3.4.3 SRF 又は IRF を有する被験者の割合

B2301 試験、B2302 試験ともに、被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は、いずれの群も投与開始後に経時的に低下（改善）し、Week 40 以降は AFL 2 mg 群に比べて BRO 群でより低下した（Figure 4-3）。

Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は、B2301 試験の BRO 6 mg 群で 60.3%, BRO 3 mg 群で 59.5%, AFL 2 mg 群で 73.3%, B2302 試験の BRO 6 mg 群で 54.2%, AFL 2 mg 群で 72.9% であり、いずれの試験も、AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で低かった。群間差（BRO 群 - AFL 2 mg 群）の推定値は、B2301 試験の BRO 6 mg 群で -13.2% (95%CI : -23.2, -3.8), BRO 3 mg 群で -14.1% (95%CI : -23.3, -4.6), B2302 試験の BRO 6 mg 群で -18.4% (95%CI : -28.5, -8.3) であった（2.7.3-3.2.4.3 項）。

Figure 4-3 Week 52 までの評価時点別に、中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合 (FAS, LOCF)



Source: 2.7.3-Figure 3-4
他の DME 治療へ切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した。

4.3.3.5 血管漏出を有する被験者の割合

B2301 試験, B2302 試験ともに, 血管漏出を有する被験者の割合はベースラインの 100%から, いずれの群も Week 52 に低下 (改善) し, いずれの試験も, AFL 2 mg 群に比べて BRO 群でより低下した。

Week 52 に血管漏出を有する被験者の割合は, B2301 試験の BRO 6 mg 群で 57.4%, BRO 3 mg 群で 60.3%, AFL 2 mg 群で 75.3%, B2302 試験の BRO 6 mg 群で 54.7%, AFL 2 mg 群で 79.4% であり, いずれの試験も, AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で低かった。群間差 (BRO 群 - AFL 2 mg 群) の推定値は, B2301 試験の BRO 6 mg 群で -18.2% (95%CI : -27.0, -8.1) , BRO 3 mg 群で -15.2% (95%CI : -24.0, -5.6) , B2302 試験の BRO 6 mg 群で -25.4% (95%CI : -34.4, -16.3) であった (2.7.3-3.2.4.4 項)。

4.3.3.6 DRSS

4.3.3.6.1 DRSS の改善

DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合

Week 52 の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合は, B2301 試験では BRO 6 mg 群 29.6%, BRO 3 mg 群 28.6%, AFL 2 mg 群 21.7% で, AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で高く, B2302 試験では BRO 6 mg 群 29.0%, AFL 2 mg 群 27.7% で, 群間で同程度であった (2.7.3-3.2.5.1 項)。

DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合

Week 52 の DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合は, B2301 試験では BRO 6 mg 群 21.0%, BRO 3 mg 群 13.0%, AFL 2 mg 群 16.3% で, BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群は同程度で, AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で高く, B2302 試験では BRO 6 mg 群 14.8%, AFL 2 mg 群 15.3% で, 群間で同程度であった (2.7.3-3.2.5.1 項)。

4.3.3.6.2 DRSS の悪化

DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合

Week 52 の DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合は, B2301 試験の BRO 6 mg 群で 2.7%, BRO 3 mg 群で 3.8%, AFL 2 mg 群で 0.5%, B2302 試験の BRO 6 mg 群で 1.7%, AFL 2 mg 群で 1.1% であり, いずれの群も 5% 未満と低かった (2.7.3-3.2.5.2 項)。

DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者の割合

Week 52 の DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者は, B2301 試験の BRO 6 mg 群の 1 名 (0.5%) , B2302 試験の BRO 6 mg 群の 1 名 (0.6%) のみであった (2.7.3-3.2.5.2 項)。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を因子とした部分集団での検討

主要評価項目及び重要な副次評価項目を対象に、人口統計学的特性別（年齢、性別）及びベースラインの疾患特性別（糖尿病の型、HbA1c、BCVA、DME の罹病期間、DME の種類、CSFT、滲出液）の有効性を試験ごと（B2301 試験、B2302 試験）に評価した。その結果、一部の部分集団（1 型糖尿病、CSFT 650 μ m 以上等）では被験者数が少なく評価が困難であるものの、B2301 試験、B2302 試験ともに、ほとんどの部分集団で、主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量及び最も重要な副次評価項目である Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量の群間差（BRO 6 mg 群 - AFL 2 mg 群）の点推定値（最小二乗平均）は、全集団と大きな違いはなく、BRO 6 mg 群の有効性が示された。主要評価項目では、B2301 試験の年齢 65 歳以上、BCVA 65 文字以下の部分集団では 95%CI の上限値が 0 文字を下回り、一部の部分集団で AFL 2 mg 群の高い有効性がみられた一方で、B2302 試験の DME の罹病期間 3 ヶ月以下、CSFT 450 μ m 以上 650 μ m 未満の部分集団では 95%CI の下限値が 0 文字を上回り、一部の部分集団で BRO 6 mg 群の高い有効性がみられ、いずれの因子についても両試験で特定の一貫した傾向はみられなかった。最も重要な副次評価項目でも、いずれの因子についても両試験で特定の一貫した傾向はみられなかった。B2301 試験の BRO 3 mg 群でも同様に、ほとんどの部分集団で全集団と大きな違いはなかった（2.7.3-3.3.2 項）。

以上より、BCVA に関する主要評価項目及び最も重要な副次評価項目を部分集団で検討した結果、被験者の主要な背景因子によらず一貫して BRO 6 mg 投与による有効性は AFL 2 mg 群と大きな違いがないことが示唆されたことから、BRO 6 mg は DME 患者に対して、患者背景を問わず、有効な治療法となり得ると考える。また、推奨用法・用量の調節が必要となるような特定の集団は認められなかった。

4.4.2 COVID-19 流行に関する部分集団での検討

主要評価項目、最も重要な副次評価項目、q12w 投与継続状況を対象に、B2301 試験及び B2302 試験の COVID-19 流行の影響の有無、B2301 試験の COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無の部分集団別の有効性を試験ごとに評価した。その結果、いずれの評価項目も、各部分集団で得られた結果は全集団と大きな違いはなかった（2.7.3-3.3.3 項）。

4.4.3 日本人での検討

B2301 試験では日本人 61 名がランダム化され（BRO 6 mg 群に 19 名、BRO 3 mg 群に 20 名、AFL 2 mg 群に 22 名）、すべての被験者に治験薬を投与され FAS に含まれた（2.7.3-3.3.1 項）。

人口統計学的特性及びその他の特性

日本人 FAS (N = 61) の平均年齢は 65.6 歳で、男性の割合は 63.9%であった。HbA1c の平均値は 7.27%で、DME の罹病期間の平均値は 20.8 カ月であった。BCVA の平均値は 67.4 文字で、65 文字超の被験者の割合は 67.2%であった。CSFT の平均値は 470.9 μm で、BRO 6 mg 群では他の 2 群と比べて薄かった (BRO 6 mg 群 437.1 μm, BRO 3 mg 群 477.1 μm, AFL 2 mg 群 494.4 μm, 以下同順)。全員が IRF を有し、SRF を有する被験者の割合は 27.9%であった。PDR の被験者の割合は約 1 割であった。CSFT を除き、人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はみられなかった (2.7.3-3.3.1 項)。

有効性の結果

主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量及び最も重要な副次評価項目である Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量の群間差 (BRO 群 - AFL 2 mg 群) の点推定値 (最小二乗平均) は、日本人、日本人以外ともに、BRO 3 mg 群、BRO 6 mg 群いずれも -4 文字を上回り、日本人と日本人以外の有効性の一貫性が確認された。また、その他の重要な副次評価項目の結果も、日本人と日本人以外で一貫していた (Table 4-3, 2.7.3-3.3.1 項)。

Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合、及び初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は、日本人と日本人以外で大きな違いはなかった (Table 4-3, 2.7.3-3.3.1.4 項)。

Table 4-3 日本人、日本人以外の被験者での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果 (B2301 試験, FAS)

	BRO Dose	日本人			日本人以外		
		BRO	AFL 2 mg	群間差	BRO	AFL 2 mg	群間差
Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) ^{a)}	3 mg	7.0 (1.31)	9.2 (1.24)	-2.2 (-5.9, 1.5)	7.3 (0.73)	10.8 (0.74)	-3.5 (-5.5, -1.4)
	6 mg	7.5 (1.47)	8.4 (1.37)	-0.9 (-5.0, 3.2)	9.5 (0.61)	10.8 (0.62)	-1.3 (-3.1, 0.4)
Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量 (文字) ^{a)}	3 mg	6.7 (1.42)	9.5 (1.36)	-2.8 (-6.9, 1.2)	7.1 (0.69)	10.6 (0.70)	-3.6 (-5.5, -1.6)
	6 mg	6.8 (1.32)	8.7 (1.22)	-1.9 (-5.5, 1.8)	9.2 (0.57)	10.7 (0.58)	-1.4 (-3.0, 0.2)
Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合 (%) ^{b)}	3 mg	30.0	—	—	49.9	—	—
	6 mg	54.3	—	—	55.1	—	—
初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合 (%) ^{b)}	3 mg	100.0	—	—	85.9	—	—
	6 mg	88.9	—	—	87.5	—	—

Source: 2.7.3-Table 3-15, Table 3-16, Table 3-17, Table 3-18

—: 該当なし

a) 各群のデータは LS Mean (SE), 群間差は LS Mean の差 (差の 95%CI)。ベースラインの BCVA 区分 (≤65 文字, >65 文字), 年齢区分 (<65 歳, ≥65 歳), 投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

b) BRO 群のみ対象。Kalpan Meier 法の推定値。

CSFT は、日本人、日本人以外ともに、BRO 3 mg 群、BRO 6 mg 群いずれも投与開始後に早期から減少（改善）し、Week 52 まで改善がみられた。CSFT のベースラインからの変化量は、日本人では各群の被験者数が少なく、評価時点別の変動幅がやや大きかったものの、日本人の BRO 6 mg 群と日本人以外の BRO 6 mg 群で大きな違いは認められなかった（2.7.3-3.3.1.5 項）。

被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は、日本人、日本人以外ともに、BRO 3 mg 群、BRO 6 mg 群いずれも投与開始後に低下（改善）し、Week 40 以降は AFL 2 mg 群に比べて BRO 群でより低下した。Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は、日本人と日本人以外で大きな違いはなかった（2.7.3-3.3.1.6 項）。

4.4.4 特別な患者集団での検討

特別な患者集団に対して有効性を評価する臨床試験は実施していない。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

申請時の用法・用量で実施した B2301 試験及び B2302 試験の結果から、BRO を Week 52 まで投与した場合の耐薬性、及び効果の減弱はみられず、長期的な効果の持続が確認された（2.7.3-5.1 項）。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

離脱症状や反跳現象を評価する試験は実施されていない。

4.6 有効性の結論

DME による視力障害を有する患者を対象とした第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 B2301 試験、外国試験 B2302 試験）で、BRO 6 mg を、q6w に 5 回導入投与後、維持投与として q12w 投与を基本とし DA に応じて q8w 投与も可能とする用法で投与した結果、主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量、最も重要な副次評価項目である Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量ともに、いずれの試験でも、AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の非劣性が検証された（4.3.3.1 項）。BRO 6 mg 投与による BCVA の改善効果は、被験者の人口統計学的特性（年齢、性別）、ベースラインの疾患特性（糖尿病の型、HbA1c、BCVA、DME の罹病期間、DME の種類、CSFT、滲出液）によらず一貫して AFL 2 mg 群と大きな違いがないことが示唆され（4.4.1 項）、日本人と日本人以外でも一貫した有効性が示された（4.4.2 項）。いずれの試験も、BRO 6 mg 群の過半数の被験者が Week 52 まで q12w 投与を継続可能で、初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者のほとんどが Week 52 まで q12w 投与を継続可能であったことから、q8w 投与への切替えが必要となる患者の多くは、q12w 投与開始後早期に特定可能であることが示唆された（4.3.3.2 項）。また、解剖学的所見では、CSFT を BRO 6 mg の投与開始後早期から減少し、中心サブフィールドの SRF 又は IRF を消

失する効果が示された (4.3.3.4 項)。DME の基礎疾患である糖尿病網膜症に対しても、BRO 6 mg 投与による DRSS の改善効果が示された (4.3.3.6 項)。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性の評価対象となった臨床試験の概略

DME 患者に対する BRO の安全性は、DME による視力障害を有する患者を対象に BRO の AFL に対する非劣性を検証した第 III 相試験 2 試験 (日本参加の国際共同試験 B2301 試験, 外国試験 B2302 試験) の結果に基づき評価した。本申請資料では、BRO の安全性を包括的に検討するために、主要評価時点である Week 52 までのデザインが類似した B2301 試験と B2302 試験の安全性データを併合し、評価した。本書では、主に Week 52 までの全集団での成績を示す。また、日本人集団の結果は 5.8.3 項に、詳細な成績 (導入期 Week 28 までの結果を含む) 及び解析方法は「2.7.4 臨床的安全性」に、試験別の成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」にそれぞれ示す。なお、申請後に得られた最新のデータの概要を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

その他の安全性の情報源として、定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report, PSUR) を用いた。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では、併合解析及び第 III 相試験 (B2301 試験, B2302 試験) の安全性の評価方法の概要を示し、その詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示す。

安全性評価項目

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、眼科学的検査とした。

安全性データの併合

BRO (3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL) を長期投与したときの安全性を AFL (2 mg/50 µL) と比較することを目的として、Week 52 までの期間の安全性データを含めた (Table 5-1)。

Table 5-1 安全性データを併合した試験

目的	併合した試験	投与期間	群
Week 52 までの BRO の長期安全性を AFL と比較する	B2301	いずれの群も 52 週	BRO: 3 mg/50 µL, 5 × q6w + q12w/q8w
	B2302		BRO: 6 mg/50 µL, 5 × q6w + q12w/q8w AFL: 2 mg/50 µL, 5 × q4w + q8w

q4w = 4 週ごと, q6w = 6 週ごと, q8w = 8 週ごと, q12w = 12 週ごと

BRO 3 mg 群は B2301 試験のみに含まれた

解析・集計方法

- 安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者。被験者は実際に投与された治験薬群で評価された。2 種類以上の治験薬が投与された場合は、Week 48 までに最も多く投与された治験薬群で評価することとした。

- 集計方法

有害事象は、被験眼及び眼以外の有害事象に分けて、群別、重症度別、治験薬又は投与手技との関連別に要約し、有害事象発現被験者数及び発現率を示した。有害事象は特に記載のない限り、器官別大分類 (SOC) 別、基本語 (PT) 別に集計した。各有害事象の発現率 (%) は、SAF (N) に対する有害事象発現被験者数 (n) の割合とした。同一の被験者が、同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、SOC の合計では 1 名として集計した。また、同一の被験者が、同一の PT を複数回発現した場合、該当する PT で 1 名として集計した。

副作用は、治験薬又は投与手技、あるいはその両方との関連ありと判断された有害事象と定義した。

解析時点で最新の EU 医薬品リスク管理計画 (EU-RMP Version 3.1) で、nAMD の適応症で重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクと規定された事象に基づき、注目すべき被験眼の有害事象 (2.7.4-Table 1-3)、その他の注目すべき有害事象 (2.7.4-Table 1-4) を定義し、有害事象の発現被験者数及び発現率に加え、発現件数も示した。また、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群について、リスク差とその 95%CI を算出した。95%CI の算出には bootstrap 法を用いた。ただし、発現被験者数が少ない場合は Clopper-Pearson 正確法を用いた。

臨床検査値は、いずれかの評価時点で臨床的に注目すべき検査値の基準に該当した被験者の数及び発現割合を、また、ベースラインからの変化量の記述統計量を群別及び評価時点別に算出した。バイタルサインは、ベースラインからの変化量の記述統計量を、群別及び評価時点別に算出した。

5.2 曝露状況

Week 52 までの SAF は全体で 926 名 (BRO 3 mg 群 190 名、併合 BRO 6 mg 群 368 名、併合 AFL 2 mg 群 368 名) であり、いずれの群も 81%以上の被験者が Week 52 を完了した。治験薬投与回数中央値は、BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群ではいずれも 7 回、併合 AFL 2 mg 群では 9 回であった。BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群での治験薬投与回数は、過半数の被験者が 7 回、約 3 割の被験者が 8 回であった。これら BRO 群と AFL 群の差は、各群の導入期及び維持期の投与スケジュールの違いによるものであった (2.7.4-Table 1-12)。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性は 2.7.4-1.3 項に示す。

5.4 有害事象

Week 52 までの被験眼の有害事象の発現率は、B2301 試験で BRO 3 mg 群 42.6%、BRO 6 mg 群 40.2%、AFL 2 mg 群 39.0%と、B2302 試験での発現率（BRO 6 mg 群 29.6%、AFL 2 mg 群 28.7%）よりも高かった。しかし、各試験の群間では発現率に大きな違いはなかった。BRO 3 mg 群は B2301 試験のみに含まれる群であるため、併合群である BRO 6 mg 群及び AFL 2 mg 群との発現率の比較には注意が必要である。本承認申請では BRO 6 mg を申請用量としているため、BRO 6 mg の安全性の結果を中心に述べる。

なお、被験眼に治験薬以外の標準治療が実施された後に発現した有害事象、及び評価されたその他の結果は集計に含めていない。

5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

5.4.1.1 被験眼

Week 52 までの被験眼の有害事象発現率は、BRO 3 mg 群で 42.6%（81/190 名）、併合 BRO 6 mg 群で 35.1%（129/368 名）、併合 AFL 2 mg 群で 34.0%（125/368 名）であり、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。PT 別では、いずれの群も結膜出血の発現率が最も高かったが、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。被験眼の重度の有害事象の発現率はそれぞれ 3.2%、1.9%、1.9%であり、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった（Table 5-2）。また、被験眼の有害事象の初発時期は Week 12 までが最も高く、投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はなかった（2.7.4-2.1.1.4.1 項）。

Table 5-2 被験眼の有害事象の概要（Week 52 まで、SAF）

PT	B2301	併合	
	BRO 3 mg N = 190 n (%)	BRO 6 mg N = 368 n (%)	AFL 2 mg N = 368 n (%)
有害事象	81 (42.6)	129 (35.1)	125 (34.0)
副作用	38 (20.0)	48 (13.0)	48 (13.0)
治験薬との関連あり	10 (5.3)	10 (2.7)	5 (1.4)
投与手技との関連あり	33 (17.4)	44 (12.0)	46 (12.5)
治験薬及び投与手技との関連あり	3 (1.6)	5 (1.4)	2 (0.5)
重症度			
軽度	59 (31.1)	92 (25.0)	86 (23.4)
中等度	16 (8.4)	30 (8.2)	32 (8.7)
重度	6 (3.2)	7 (1.9)	7 (1.9)
比較的良好にみられた有害事象			
結膜出血	17 (8.9)	21 (5.7)	24 (6.5)
白内障	6 (3.2)	13 (3.5)	14 (3.8)
ドライアイ	9 (4.7)	12 (3.3)	10 (2.7)
硝子体浮遊物	6 (3.2)	12 (3.3)	7 (1.9)

PT	B2301	併合	
	BRO 3 mg N = 190 n (%)	BRO 6 mg N = 368 n (%)	AFL 2 mg N = 368 n (%)
眼痛	4 (2.1)	9 (2.4)	6 (1.6)
硝子体剥離	8 (4.2)	8 (2.2)	2 (0.5)
結膜炎	3 (1.6)	8 (2.2)	1 (0.3)
糖尿病性網膜浮腫	9 (4.7)	7 (1.9)	5 (1.4)
眼圧上昇	5 (2.6)	7 (1.9)	3 (0.8)
視力低下	6 (3.2)	5 (1.4)	9 (2.4)
網膜滲出物	5 (2.6)	4 (1.1)	3 (0.8)
点状角膜炎	5 (2.6)	3 (0.8)	0
虹彩毛様体炎	4 (2.1)	3 (0.8)	0
霧視	5 (2.6)	2 (0.5)	4 (1.1)
結膜充血	4 (2.1)	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1P3s, Table 2.1.1-1P3p, Table 2.1.1-7P3s, Table 2.1.1-7P3p, 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-3jP3s, Table 2.1.1-3jP3p

1名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合、最重症でのみカウント
いずれかの群で発現率2%以上の有害事象を表示事象は併合 BRO 6 mg 群, BRO 3 mg 群, 併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

5.4.1.2 眼以外

Week 52 までの眼以外の有害事象発現率は、BRO 3 mg 群で 64.2% (122/190 名)、併合 BRO 6 mg 群で 64.1% (236/368 名)、併合 AFL 2 mg 群で 67.7% (249/368 名) であり、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。いずれの群も、SOC 別では感染症および寄生虫症の発現率が最も高かった (2.7.4-Table 2-7)。PT 別では、高血圧及び上咽頭炎の発現率が高かったが、いずれの事象も群間で発現率に大きな違いはなかった。眼以外の重度の有害事象の発現率はそれぞれ 6.8%、10.1%、9.5%であり、多くの事象は軽度又は中等度であった (Table 5-3)。

Table 5-3 眼以外の有害事象の概要 (Week 52 まで, SAF)

PT	B2301	併合	
	BRO 3 mg N = 190 n (%)	BRO 6 mg N = 368 n (%)	AFL 2 mg N = 368 n (%)
有害事象	122 (64.2)	236 (64.1)	249 (67.7)
副作用	5 (2.6)	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬との関連あり	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)
投与手技との関連あり	3 (1.6)	2 (0.5)	0
治験薬及び投与手技との関連あり	0	0	0
重症度			
軽度	69 (36.3)	120 (32.6)	129 (35.1)
中等度	40 (21.1)	79 (21.5)	85 (23.1)
重度	13 (6.8)	37 (10.1)	35 (9.5)

PT	B2301	併合	
	BRO 3 mg N = 190 n (%)	BRO 6 mg N = 368 n (%)	AFL 2 mg N = 368 n (%)
比較的良好にみられた有害事象			
高血圧	15 (7.9)	30 (8.2)	26 (7.1)
上咽頭炎	17 (8.9)	27 (7.3)	25 (6.8)
尿路感染	11 (5.8)	15 (4.1)	10 (2.7)
頭痛	2 (1.1)	13 (3.5)	7 (1.9)
発熱	1 (0.5)	12 (3.3)	5 (1.4)
咳嗽	5 (2.6)	11 (3.0)	13 (3.5)
気管支炎	4 (2.1)	11 (3.0)	7 (1.9)
貧血	3 (1.6)	11 (3.0)	14 (3.8)
インフルエンザ	6 (3.2)	10 (2.7)	7 (1.9)
上気道感染	4 (2.1)	10 (2.7)	4 (1.1)
下痢	3 (1.6)	9 (2.4)	10 (2.7)
背部痛	1 (0.5)	9 (2.4)	4 (1.1)
末梢性浮腫	2 (1.1)	8 (2.2)	5 (1.4)
関節痛	6 (3.2)	6 (1.6)	10 (2.7)
血圧上昇	5 (2.6)	6 (1.6)	6 (1.6)
慢性腎臓病	0	6 (1.6)	8 (2.2)
糖尿病	5 (2.6)	5 (1.4)	4 (1.1)
肺炎	0	5 (1.4)	8 (2.2)
糖尿病性腎症	2 (1.1)	4 (1.1)	9 (2.4)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-2P3s, Table 2.1.1-2P3p, Table 2.1.1-8P3s, Table 2.1.1-8P3p, 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-4jP3s, Table 2.1.1-4jP3p

1名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合、最重症でのみカウント

いずれかの群で発現率2%以上の有害事象を表示

事象は併合 BRO 6 mg 群, BRO 3 mg 群, 併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

5.4.2 死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

Week 52 までに死亡した被験者は, BRO 3 mg 群で 1 名, 併合 BRO 6 mg 群で 8 名, 併合 AFL 2 mg 群で 4 名であった。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。BRO 群で死亡に至った事象の PT 別の内訳は, BRO 3 mg 群で真菌性肺炎, 併合 BRO 6 mg 群で膀胱癌, 敗血症, 脳新生物, 死亡, 心停止, 突然死, 肺水腫, COVID-19 であり, いずれの事象も 1 名のみでの発現であった (2.7.4-Table 2-19)。

5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

5.4.2.2.1 被験眼

Week 52 までの被験眼の重篤な有害事象発現率は、BRO 3 mg 群で 3.7% (7 名) , 併合 BRO 6 mg 群で 1.6% (6 名) , 併合 AFL 2 mg 群で 1.9% (7 名) と低く、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。ほとんどの重篤な有害事象は 1 名のみで発現しており、BRO 群で合計 2 名以上に発現した被験眼の重篤な有害事象は、眼内炎 (BRO 3 mg 群 2 名, 併合 BRO 6 mg 群 1 名, 併合 AFL 2 mg 群 2 名, 以下同順) , ぶどう膜炎 (1 名, 1 名, 1 名) , 緑内障 (1 名, 1 名, 0 名) , 網膜血管炎 (3 名, 0 名, 0 名) であった (Table 5-4) 。重篤な有害事象により投与中止した被験者は BRO 3 mg 群で 3 名, 併合 BRO 6 mg 群で 2 名, 併合 AFL 2 mg 群で 2 名であり、このうち、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群の各 1 名は回復又は軽快したが、その他の 5 名の最終評価時の転帰は未回復であった (5.3.5.3-1-Listing 2.1.2-1P123) 。また、重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向はなかった (2.7.4-Table 2-17) 。

Table 5-4 被験眼の重篤な有害事象 (Week 52 まで, SAF)

SOC PT		B2301	併合	
		BRO 3 mg N = 190 n (%)	BRO 6 mg N = 368 n (%)	AFL 2 mg N = 368 n (%)
重篤な有害事象		7 (3.7)	6 (1.6)	7 (1.9)
関連あり	治験薬	5 (2.6)	1 (0.3)	0
	投与手技	2 (1.1)	0	3 (0.8)
	治験薬及び投与手技	1 (0.5)	0	0
眼障害		6 (3.2)	4 (1.1)	6 (1.6)
	ぶどう膜炎	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
	緑内障	1 (0.5)	1 (0.3)	0
	結膜嚢胞	0	1 (0.3)	0
	糖尿病性網膜浮腫	0	1 (0.3)	0
	翼状片	0	1 (0.3)	0
	網膜動脈閉塞	0	1 (0.3)	0
	硝子体浮遊物	0	1 (0.3)	0
	網膜血管炎	3 (1.6)	0	0
	網膜剥離	1 (0.5)	0	2 (0.5)
	黄斑線維症	1 (0.5)	0	0
	黄斑浮腫	1 (0.5)	0	0
	視神経障害	1 (0.5)	0	0
	網膜静脈血栓症	1 (0.5)	0	0
	硝子体炎	1 (0.5)	0	0
	白内障	0	0	3 (0.8)
	網膜裂孔	0	0	1 (0.3)

SOC PT	B2301	併合	
	BRO 3 mg N = 190 n (%)	BRO 6 mg N = 368 n (%)	AFL 2 mg N = 368 n (%)
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)
眼内炎	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)
眼帯状疱疹	0	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.2-1P3s, Table 2.1.2-1P3p, 5.3.5.3-2-Table 2.1.2-3jP3s, Table 2.1.2-3jP3p

事象は併合 BRO 6 mg 群, BRO 3 mg 群, 併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

5.4.2.2.2 眼以外

Week 52 までの眼以外の重篤な有害事象発現率は、BRO 3 mg 群で 12.1% (23 名)、併合 BRO 6 mg 群で 17.7% (65 名)、併合 AFL 2 mg 群 20.1% (74 名) であり、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった (2.7.4-Table 2-23)。いずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した眼以外の重篤な有害事象は、BRO 3 mg 群でうっ血性心不全 (2 名)、併合 BRO 6 mg 群で心筋梗塞、糖尿病 (各 3 名)、うっ血性心不全、肺炎、貧血、冠動脈狭窄、壊疽、高血圧クリーゼ、呼吸不全、起立性低血圧、臍癌、硬膜下血種 (各 2 名) であり、その他の事象はいずれも 1 名のみでの発現であった (2.7.4-Table 2-23)。治験薬との関連ありと判断された事象は、BRO 3 mg 群で狭心症及び心筋梗塞 (各 1 名、同一被験者に発現)、併合 BRO 6 mg 群では発現なく、併合 AFL 2 mg 群でラクナ脳卒中、一過性脳虚血発作 (各 1 名) であり、その他の事象は BRO 群で発現率の高かった心筋梗塞、糖尿病、うっ血性心不全を含め、いずれも治験薬との関連なしと判断された (5.3.5.3-2-Table 2.1.2-4jP3s, Table 2.1.2-4jP3p)。重篤な有害事象により投与中止した被験者は BRO 3 mg 群で 3 名、併合 BRO 6 mg 群で 7 名、併合 AFL 2 mg 群で 8 名であった (5.3.5.3-1-Listing 2.1.2-1P123)。

眼以外の重篤な有害事象は、糖尿病患者で一般的に懸念される事象と同様であった。

5.4.2.3 重要な有害事象

5.4.2.3.1 被験眼

Week 52 までに投与中止に至った被験眼の有害事象の発現率は、BRO 3 mg 群で 2.6%、併合 BRO 6 mg 群で 1.6%、併合 AFL 2 mg 群で 1.6%と低く、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で同様であった。投与中止に至った有害事象のうち、BRO 群で合計 2 名以上に発現した事象は、ぶどう膜炎 (BRO 3 mg 群 0 名、併合 BRO 6 mg 群 3 名、併合 AFL 2 mg 群 1 名、以下同順) 及び網膜動脈閉塞 (1 名、1 名、1 名) であり、その他の事象はいずれも 1 名のみでの発現であった (Table 5-5)。BRO 群では、BRO 3 mg 群の網膜動脈閉塞、眼圧上昇及び網膜血管炎、黄斑線維症、網膜剥離 (各 1 名)、併合 BRO 6 mg 群のぶどう膜炎 (2 名)、網膜動脈閉塞 (1 名) は最終評価時点で未回復、併合 BRO 6 mg 群の眼の炎症 (1 名) は転帰不明であったが、その他の事象はいずれ

も回復あるいは軽快した（5.3.5.3-1-Listing 2.1.1-1P123）。また、投与中止に至った有害事象の発現時期に一定の傾向はなかった（2.7.4-Table 2-17）。

Table 5-5 投与中止に至った被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF）

PT	B2301	併合	
	BRO 3 mg N = 190 n (%)	BRO 6 mg N = 368 n (%)	AFL 2 mg N = 368 n (%)
合計	5 (2.6)	6 (1.6)	6 (1.6)
ぶどう膜炎	0	3 (0.8)	1 (0.3)
網膜動脈閉塞	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
糖尿病性網膜浮腫	0	1 (0.3)	0
眼の炎症	0	1 (0.3)	0
眼圧上昇	1 (0.5)	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.5)	0	0
黄斑線維症	1 (0.5)	0	0
網膜剥離	1 (0.5)	0	0
網膜血管炎	1 (0.5)	0	0
眼内炎	0	0	2 (0.5)
虹彩炎	0	0	1 (0.3)
網膜血管瘤	0	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-5P3s, Table 2.1.1-5P3p

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

5.4.2.3.2 眼以外

Week 52 までに投与中止に至った眼以外の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 1.6%，併合 BRO 6 mg 群で 2.2%，併合 AFL 2 mg 群で 2.4%と低く，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなく，いずれの事象も 1 名のみの発現であった（2.7.4-Table 2-27）。また，BRO 3 mg 群で発現した狭心症及び心筋梗塞（各 1 名，同一被験者に発現）を除き，いずれの事象も治験薬又は投与手技との関連なしと判断された（5.3.5.3-1-Listing 2.1.1-1P123）。

5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，解析時点で最新の EU-RMP Version 3.1 で nAMD を適応症として，重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクと規定された事象に基づき，注目すべき有害事象について Week 52 までのデータを評価した（5.1.2 項）。このうち，特に安全性上の懸念となる，眼内炎症（網膜血管炎を含む），網膜血管閉塞，眼内炎は，注目すべき被験眼の有害事象とした。

5.5.1 注目すべき被験眼の有害事象

Week 52 までの，注目すべき被験眼の有害事象の発現率を Table 5-6 に示す。

Table 5-6 注目すべき被験眼の有害事象 (Week 52 まで, SAF)

注目すべき被験眼の有害事象	n (%) [E]	B2301		
		BRO 3 mg N = 190	併合	
		BRO 6 mg N = 368	AFL 2 mg N = 368	
眼内炎症	n (%) [E]	9 (4.7) [17]	10 (2.7) [13]	4 (1.1) [5]
網膜血管炎	n (%) [E]	3 (1.6) [3]	1 (0.3) [1]	0 (0.0) [0]
網膜血管閉塞	n (%) [E]	2 (1.1) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.3) [1]
眼内炎	n (%) [E]	2 (1.1) [2]	1 (0.3) [1]	2 (0.5) [2]

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.3-1P3s, Table 2.1.3-1P3p

n = 同一の被験者が同一の事象の中で複数の PT を発現した場合, 1 名とカウント

E = 発現件数

事象は併合 BRO 6 mg 群, BRO 3 mg 群, 併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

5.5.1.1 眼内炎症 (網膜血管炎を含む)

Week 52 までの眼内炎症の発現率は, BRO 3 mg 群で 4.7% (9 名), 併合 BRO 6 mg 群で 2.7% (10 名), 併合 AFL 2 mg 群で 1.1% (4 名) と, BRO 群で併合 AFL 2 mg 群と比較して高く, 併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は 1.6 (95%CI: -0.83, 4.76) であった (Figure 6-1)。PT 別で, いずれかの BRO 群で 1%以上に発現した事象は, 虹彩毛様体炎 (BRO 3 mg 群 2.1%, 併合 BRO 6 mg 群 0.8%, 併合 AFL 2 mg 群 0%, 以下同順), ぶどう膜炎 (1.1%, 1.1%, 0.5%), 網膜血管炎 (1.6%, 0.3%, 0%), 硝子体炎 (1.6%, 0%, 0%) で, 併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群では同程度であった (5.3.5.3-1-Table 2.1.3-1P3s, Table 2.1.3-1P3p)。重度と判断された事象は BRO 3 mg 群で網膜血管炎 (2 名), ぶどう膜炎, 前房蓄膿 (各 1 名), 併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎 (2 名), 虹彩毛様体炎 (1 名) であり, 多くの事象は軽度又は中等度であった。また, 眼内炎症の初回発現時期は, 過半数の被験者で Week 28 以前であった。BRO 群で重篤な眼内炎症を発現した被験者数は, BRO 3 mg 群で 3 名 (網膜血管炎 3 件, ぶどう膜炎, 硝子体炎各 1 件), 併合 BRO 6 mg 群で 1 名 (ぶどう膜炎) と少なかった。BRO 群で眼内炎症発現により治験薬投与を中止した被験者は, BRO 3 mg 群で 2 名 (網膜血管炎, 虹彩毛様体炎各 1 名), 併合 BRO 6 mg 群で 4 名 (ぶどう膜炎 3 名, 眼の炎症 1 名) であった。BRO 群の多くの被験者 (13 名) は最終評価時まで後遺症を伴うことなく眼内炎症が回復あるいは軽快した (2.7.4-Table 2-30)。

眼内炎症のうち, 網膜血管炎の発現率は, BRO 3 mg 群で 1.6% (3 名), 併合 BRO 6 mg 群で 0.3% (1 名) であり, 併合 AFL 2 mg 群での発現はなかった。重度と判断された被験者は BRO 3 mg 群の 2 名であり, 残る 2 名は軽度であった。重度と判断された 2 名の最終評価時の転帰は回復あるいは軽快であり, このうち 1 名は休薬したが, もう 1 名は BRO の投与継続が可能であった (2.7.4-Table 2-31)。

日本人被験者では, BRO 3 mg 群の 1 名 (網膜血管炎, 虹彩炎) と BRO 6 mg 群の 1 名 (ぶどう膜炎) が眼内炎症を発現したが, いずれの事象も軽度と判断された (2.7.4-Table 2-30)。

5.5.1.2 網膜血管閉塞

Week 52 までの網膜血管閉塞の発現率は、BRO 3 mg 群で 1.1% (2 名) , 併合 BRO 6 mg 群で 0.5% (2 名) , 併合 AFL 2 mg 群で 0.3% (1 名) と低く、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は 0.3 (95%CI : -7.08, 7.62) と、群間で大きな違いはなかった (Figure 6-1) 。PT 別の発現率は、網膜動脈閉塞 (BRO 3 mg 群 0.5%, 併合 BRO 6 mg 群 0.5%, 併合 AFL 2 mg 群 0.3%, 以下同順) , 網膜静脈血栓症 (0.5%, 0%, 0%) であった (5.3.5.3-1-Table 2.1.3-1P3s, Table 2.1.3-1P3p) 。BRO 群のうち、併合 BRO 6 mg 群の 1 名で発現した網膜動脈閉塞は中等度で、その他は重度であった。BRO 群で発現した事象のうち、併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈閉塞 (1 名) は治験薬との関連なしと判断されたが、その他の事象は治験薬との関連ありと判断された。網膜血管閉塞の初回発現時期は、BRO 群の 3 名で Week 28 以前であった。BRO 群で重篤と判断された被験者は、BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群で各 1 名であった。網膜血管閉塞発現により治験薬投与を中止した BRO 群の被験者は、BRO 3 mg 群で 1 名、併合 BRO 6 mg 群で 1 名であった。最終評価時の転帰は、併合 BRO 6 mg 群の 1 名 (網膜動脈閉塞) で BRO を投与継続したまま回復あるいは軽快したが、その他の被験者では未回復であった。また、日本人被験者で網膜血管閉塞の発現はなかった (2.7.4-Table 2-32) 。

5.5.1.3 眼内炎

Week 52 までの眼内炎の発現率は、BRO 3 mg 群で 1.1% (2 名) , 併合 BRO 6 mg 群で 0.3% (1 名) , 併合 AFL 2 mg 群で 0.5% (2 名) と低く、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は -0.3 (95%CI : -7.62, 7.08) と、群間で大きな違いはなかった (Figure 6-1) 。PT はすべて眼内炎であり、BRO 群ではいずれも重度で、重篤な有害事象と判断された。BRO 群で、治験薬との関連ありと判断された事象は、BRO 3 mg 群の 1 名であった。初回発現時期は BRO 群 3 名のうち 2 名で Week 28 以前であった。BRO 群で、眼内炎の発現による治験薬投与の中止はなく、いずれの被験者も最終評価時の転帰は回復あるいは軽快であった。また、日本人被験者で眼内炎の発現はなかった (2.7.4-Table 2-33) 。

5.5.2 その他の注目すべき有害事象

Week 52 までの、その他の注目すべき有害事象の発現率を Table 5-7 に示す。事象別の発現率は、いずれも併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった (Figure 6-1) 。また、その他の注目すべき有害事象の初回発現時期は、多くの被験者で Week 28 以前であった (5.3.5.3-1-Listing 2.1.4-1P123) 。これら事象のうち、眼以外の動脈血栓塞栓事象は、一般的に生命予後に影響を与えることが懸念されるが、眼以外の動脈血栓塞栓事象により死亡した被験者はいなかった。

Table 5-7 その他の注目すべき有害事象 (Week 52 まで, SAF)

		併合		
		B2301 BRO 3 mg N = 190	BRO 6 mg N = 368	AFL 2 mg N = 368
その他の注目すべき有害事象				
高血圧	n (%) [E]	19 (10.0) [24]	39 (10.6) [44]	34 (9.2) [47]
眼以外の動脈血栓塞栓事象	n (%) [E]	3 (1.6) [3]	12 (3.3) [13]	9 (2.4) [10]
眼以外の出血	n (%) [E]	8 (4.2) [10]	8 (2.2) [10]	9 (2.4) [12]
一過性の眼圧上昇	n (%) [E]	5 (2.6) [6]	7 (1.9) [10]	3 (0.8) [3]
眼の動脈血栓塞栓事象	n (%) [E]	1 (0.5) [1]	3 (0.8) [3]	1 (0.3) [1]
静脈血栓塞栓事象	n (%) [E]	2 (1.1) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.3) [1]
網膜剥離及び網膜裂孔	n (%) [E]	1 (0.5) [1]	1 (0.3) [1]	2 (0.5) [3]

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.4-1P3s, Table 2.1.4-1P3p

同一の被験者が同一の事象の中で複数の事象を発現した場合、1名とカウント

E = 発現件数

事象は併合 BRO 6 mg 群, BRO 3 mg 群, 併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

5.6 臨床検査

5.6.1 HbA1c

いずれの群も, Week 52 までの各評価時点の HbA1c のベースラインからの変化量に群間で大きな違いはなかった。

5.6.2 その他の臨床検査値

その他の臨床検査値は, 試験ごとに評価した。B2301 試験, B2302 試験ともに, Week 52 までに臨床的に注目すべき臨床検査値が認められた被験者の割合に, 群間で臨床的に意味のある違いはなかった。また, いずれの検査項目も, Week 52 までの各評価時点のベースラインからの平均変化量に群間で大きな違いはなかった。

5.7 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

5.7.1 バイタルサイン

いずれの群も Week 52 まで各評価時点の収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数に, ベースラインから臨床的に意味のある変化を認めず, また, 群間で大きな違いはなかった。

5.7.2 眼科学的検査

眼科学的検査の結果は 2.7.4.4.2 項に示す。

5.8 特別な患者集団での安全性

5.8.1 部分集団での検討

有害事象及び重篤な有害事象を対象に、年齢、性別、人種、民族、ベースラインの BCVA、ベースラインの HbA1c の要因別 (2.7.4-Table 1-7) の部分集団解析を行った結果、一部の部分集団 [(黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他) 等] は、他の部分集団と比べて被験者数が少なく、単純な比較は困難であるものの、Week 52 までの被験眼、眼以外の有害事象発現率及び重篤な有害事象の発現率に部分集団間で一定の傾向はみられなかった (2.7.4-Table 5-5~Table 5-8)。

5.8.2 COVID-19 流行の影響

各被験者の COVID-19 流行の影響の有無 (B2301 試験及び B2302 試験)、及び COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無 (B2301 試験) の部分集団を定義し (2.7.4-5.9 項)、各部分集団で、被験眼及び眼以外の有害事象、及び被験眼の重篤な有害事象の発現率について解析した。Week 52 までに、B2301 試験では BRO 3 mg 群の 2 名が、B2302 試験では BRO 6 mg 群及び AFL 2 mg 群の各 1 名が COVID-19 に感染し、B2302 試験の BRO 6 mg 群の 1 名の転帰は死亡であった (5.4.2.1 項)。しかし、両試験のいずれの部分集団でも、被験眼及び眼以外の有害事象、及び被験眼の重篤な有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

5.8.3 日本人での検討

本項では、Week 52 までの日本人集団での安全性の結果を示す。日本人集団での曝露状況及び人口統計学的特性及びその他の特性は 2.7.4-5.1.1 項に示す。

5.8.3.1 被験眼

Week 52 までの日本人の被験眼の有害事象発現率は、BRO 3 mg 群で 40.0% (8/20 名)、BRO 6 mg 群で 42.1% (8/19 名)、AFL 2 mg 群で 31.8% (7/22 名) であり、群間で大きな違いはなかった。BRO 群で、PT 別で合計 2 名以上に発現した事象は、結膜出血、糖尿病性網膜浮腫、ドライアイ、角膜びらんであり、いずれも全集団でも発現した事象であった (Table 5-8)。重篤な有害事象は、BRO 3 mg 群で網膜血管炎 (1 名) が発現した (2.7.4-Table 2-31, 5.3.5.3-2-Table 2.1.2-1jP3s)。また、BRO 3 mg 群で 1 名 (網膜血管炎及び眼圧上昇)、BRO 6 mg 群で 1 名 (ぶどう膜炎) が被験眼の有害事象により投与中止に至ったが、BRO 群のその他 14 名の被験者では、休薬を要することなく BRO の投与継続が可能であった (5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1)。

Table 5-8 被験眼の有害事象の概要：日本人（Week 52 まで，SAF）

PT	B2301		
	BRO 3 mg N = 20	BRO 6 mg N = 19	AFL 2 mg N = 22
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	8 (40.0)	8 (42.1)	7 (31.8)
重篤な有害事象	1 (5.0)	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	1 (5.3)	0
比較的良好にみられた事象 ^{a)}			
結膜出血	1 (5.0)	2 (10.5)	0
糖尿病性網膜浮腫	3 (15.0)	1 (5.3)	1 (4.5)
ドライアイ	2 (10.0)	1 (5.3)	0
角膜びらん	1 (5.0)	1 (5.3)	0
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)	0	2 (9.1)
網膜滲出物	1 (5.0)	0	1 (4.5)
硝子体出血	1 (5.0)	0	1 (4.5)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-1jP3s, Table 2.1.2-1jP3s, Table 2.1.1-5jP3s

事象は BRO 6 mg 群, BRO 3 mg 群, AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

a) 日本人集団で 2 名以上に発現した有害事象

5.8.3.2 眼以外

Week 52 までの日本人の眼以外の有害事象発現率は、BRO 3 mg 群で 75.0% (15/20 名)、BRO 6 mg 群で 78.9% (15/19 名)、AFL 2 mg 群で 40.9% (9/22 名) であり、BRO 群の発現率は AFL 2 mg 群と比べて高かった。PT 別では上咽頭炎の発現率が最も高く、全集団でも発現率の高い事象であった (Table 5-9)。いずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した有害事象は、いずれも治験薬との関連なしと判断された (5.3.5.3-2-Table 2.1.1-4jP3s)。BRO 群で発現した重篤な有害事象のうち、いずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した事象は BRO 6 mg 群の糖尿病 (2 名) で、その他の事象はいずれも 1 名での発現であった (5.3.5.3-2-Table 2.1.2-2jP3s)。また、BRO 3 mg 群の 3 名がそれぞれ、狭心症及び心筋梗塞、脳出血、糖尿病性腎症により投与中止に至り、BRO 6 mg 群の 1 名で投与中止後の事象発現があったが、その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった (5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1, Listing 16.2.7-1.3)。

Table 5-9 眼以外の有害事象の概要：日本人（Week 52 まで， SAF）

PT	B2301		
	BRO 3 mg N = 20	BRO 6 mg N = 19	AFL 2 mg N = 22
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	15 (75.0)	15 (78.9)	9 (40.9)
重篤な有害事象	5 (25.0)	4 (21.1)	3 (13.6)
投与中止に至った有害事象	3 (15.0)	0	0
比較的良好にみられた事象 ^{a)}			
上咽頭炎	1 (5.0)	6 (31.6)	2 (9.1)
糖尿病	0	2 (10.5)	0
悪心	0	2 (10.5)	0
糖尿病性腎症	2 (10.0)	1 (5.3)	1 (4.5)
高血圧	2 (10.0)	0	3 (13.6)
皮膚嚢腫	2 (10.0)	0	0
皮膚乾燥	2 (10.0)	0	0

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-2jP3s, Table 2.1.2-2jP3s, Table 2.1.1-6jP3s

事象は BRO 6 mg 群, BRO 3 mg 群, AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

a) いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象

日本人被験者数は全被験者数と比べて少なく、単純な比較は困難であるものの、日本人集団での安全性の結果は全集団と概ね同様であった。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

BRO は 2019 年 10 月 7 日（国際誕生日）に米国で初めて承認されて以来、2021 年 4 月 6 日現在、日本を含む世界 64 の国と地域で販売されており、nAMD の治療薬として使用されている。

市販後の使用経験として、国際誕生日である 2019 年 10 月 7 日から 2021 年 4 月 6 日までの期間中に収集された安全性情報について計 3 報の PSUR で評価されており、市販後の曝露量の推定値は、47518 患者治療・年であった。

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) の要請を踏まえ、市販後の nAMD 患者の累積データに基づき、網膜血管炎及び網膜血管閉塞について、その性質、転帰に関するデータ解析や可能性のある病理学的機序、性別、基礎疾患及び国別の影響の分析を行ったが、本剤の既存のベネフィット・リスクバランスの変更が必要となる新たな重要な情報は認められなかった。

最新の PSUR で、これまでに得られた安全性データを総合的に評価した結果、nAMD 患者における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好のまま維持されており、変更はなかった (2.7.4-6.2 項)。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

BRO の臨床試験で過量投与の報告はなかった。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

BRO の投与は医師が硝子体内注射で行うため、BRO の薬物乱用は予測されない。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

BRO では、離脱症状及び反跳現象を検討するための試験は実施しなかった。

5.10.4 妊娠、出産、及び授乳

BRO では、妊娠中又は授乳中の女性を対象とした試験は実施しなかった。B2301 試験では、Week 52 までに BRO 6 mg 群の 1 名で妊娠が報告され、治験薬投与を中止した。新生児に先天性の異常は認めなかった。カニクイザ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では、ヒトの約 6 倍の曝露量（血清中濃度）で BRO の胎児への移行は確認されず、出生前及び出生後の発生に影響は認められなかった。また、母動物の乳汁中に BRO は検出されなかった。

しかし、VEGF 阻害剤はその作用機序から、潜在的に催奇形性、及び胚・胎児毒性を有する可能性があり、妊娠可能な女性、特に妊娠中の女性に対して慎重に投与する必要がある。

5.11 安全性の結論

DME による視力障害を有する患者を対象とした第 III 相試験（B2301 試験及び B2302 試験）の被験者で、計 368 名に申請用量の BRO 6 mg が 1 回以上硝子体内投与され、このうち日本人被験者数は 19 名であった。BRO 6 mg を投与したときの安全性を AFL 2 mg と比較するために両試験の併合データを検討した結果、Week 52 までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及びその発現率に、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。また、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象の発現時期に一定の傾向はなかった。

注目すべき被験眼の有害事象のうち、網膜血管炎を含む眼内炎症の Week 52 までの発現率は、併合 BRO 6 mg 群が併合 AFL 2 mg 群と比較して高かったが、BRO 群で発現した多くの事象は軽度又は中等度であり、転帰も回復あるいは軽快している。網膜血管閉塞、眼内炎については、Week 52 までに併合 BRO 6 mg 群で事象を発現した被験者はそれぞれ 2 名、1 名と少なく、併合 AFL 2 mg 群と比較しても大きな違いはなかった。眼以外の動脈血栓塞栓事象は一般的に生命予後に影響を与えることが懸念されるが、Week 52 までの発現率はいずれの群でも低く、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。なお、これらの注目すべき有害事象の多くは、BRO 投与開始後 28 週（約 6 ヶ月）以内に発現しており、遅発性の事象とは考えにくかった。また、日本人集団での安全性の結果は全集団と概ね同様であった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

糖尿病及びその細小血管障害の 1 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、網膜の中心部である黄斑部組織に浮腫を生じ、視力障害が生じる疾患が DME である。国内外ともに、糖尿病患者の増加に伴い、DME 患者も増加することが懸念されている。

糖尿病網膜症は、国内における視覚障害の原因の第 2 位である。糖尿病網膜症は、より早期の NPDR から、眼内出血や網膜剥離を引き起こす血管新生が認められる PDR に進行する。DME は糖尿病網膜症の病期にかかわらず発現するが、糖尿病網膜症が進行すると視力を脅かす合併症の発現リスクが高まる。DME に対する VEGF 阻害薬による治療後に DRSS が 2 段階以上改善した患者では、より良好な視力改善及び解剖学的な改善効果が得られたことが報告されている。

DME でよくみられる症状は、かすみ目、視力低下、変視症、コントラスト感度低下等で、無治療の場合、2 年以内に約 50% の患者で BCVA スコア 10 文字以上の低下が認められる (1.1.1 項)。

6.1.2 現行の治療

視力をおびやかす DME には、可及的速やかに治療介入することで視力低下の回避を図ることが推奨されている。DME に対する治療には、国内外ともに、VEGF 阻害薬及びステロイド薬等による薬物治療、レーザー光凝固、並びに硝子体手術がある。現在、高頻度を選択されている VEGF 阻害薬は、国内外ともにラニビズマブ及び AFL であり、いずれも有効性とその長期的な維持が確認されているものの、1~2 ヶ月に 1 回の頻度での来院及び必要に応じた硝子体内投与が必要となる。DME の治療は長期にわたるため、頻回の来院及び硝子体内投与は、患者、介護者、医療関係者にとって大きな負担であり、また、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。

以上より、既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で視力を改善し、また、その視力改善効果を長期的に維持することができる薬剤の開発が求められている。また、個別化治療にあたり、個々の患者に適した投与間隔を早期に特定することで、治療アドヒアランスも向上し、長期的な視力維持、視力維持に伴う自立性及び QOL の改善が期待できる (1.1.2 項)。

6.2 ベネフィット

BRO は、既存の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく、既存薬より 10~20 倍高いモル濃度の投与が可能であるため、作用時間を延長できることが期待される。また、硝子体と網膜との間に

高い濃度勾配があることから、作用する標的部位への薬物分布が増加し、解剖学的な疾患活動を速やかかつ効果的にコントロールすることが期待される（1.1.3 項）。そこで、現在の治療上の問題点（6.1.2 項）を考慮し、DME 患者に対する BRO の重要なベネフィットを以下の項目として、B2301 試験、B2302 試験の成績に基づき評価した。

- BCVA の改善
- 導入期及び維持期での投与間隔の延長
- 解剖学的所見の改善（CSFT の減少、SRF 又は IRF の消失）
- DRSS の改善

なお、B2301 試験の結果、主要評価項目について、AFL 2 mg に対する非劣性が BRO 3 mg では検証されず、BRO 6 mg のみで検証されたことから（4.3.3.1.1 項）、本項では BRO 6 mg のベネフィットを記載する。

Table 6-1 DME 患者に対する BRO 6 mg のベネフィットの要約（FAS）

ベネフィット 主な評価項目	B2301 試験			B2302 試験		
	BRO 6 mg	AFL 2 mg	群間差 (95%CI)	BRO 6 mg	AFL 2 mg	群間差 (95%CI)
BCVA の改善						
Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量 (LS mean) (文字) ^{a)}	9.2	10.5	-1.3 (-2.9, 0.3)	10.6	9.4	1.2 (-0.6, 3.1)
Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量 (LS mean) (文字) ^{a)}	9.0	10.5	-1.5 (-3.0, -0.0)	10.3	9.4	0.9 (-0.9, 2.6)
導入期及び維持期での投与間隔の延長						
Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合 (%) ^{b)}	55.1	—	—	50.3	—	—
初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合 (%) ^{b)}	87.6	—	—	95.1	—	—
Week 32 に DA ありと評価され、q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合 (%)	20.1	27.8	—	24.2	39.8	—
治験薬投与回数の中央値 (最小値-最大値)	7.0 (1-8)	9.0 (1-10)	—	7.0 (1-8)	9.0 (2-10)	—
解剖学的所見の改善（CSFT の減少、SRF 又は IRF の消失）						
Week 40~52 の CSFT のベースラインからの平均変化量 (LS mean) (µm) ^{c)}	-159.5	-158.1	-1.4 (-17.9, 15.0)	-187.1	-157.7	-29.4 (-48.6, -10.2)
Week 52 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合 (%) ^{d)}	60.4	73.5	-13.2 (-23.2, -3.8)	54.5	72.9	-18.4 (-28.5, -8.3)
DRSS の改善						
Week 52 の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 (%)	29.6	21.7	—	29.0	27.7	—

Source: Table 4-2, 2.7.3-Table 3-6, Table 3-8, Table 3-9, Table 3-10, Table 3-11, Table 3-12, 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.3-1.1, 5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.3-1.1

—: 該当なし

a) ベースラインの BCVA 区分 (≤ 65 文字, > 65 文字), 年齢区分 (< 65 歳, ≥ 65 歳), 投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

b) Kalpan Meier 法の推定値。

- c) ベースラインの CSFT 区分 (<450 μm , $\geq 450 \sim < 650 \mu\text{m}$, $\geq 650 \mu\text{m}$), 年齢区分 (<65 歳, ≥ 65 歳), 投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
- d) ベースラインの SRF 又は IRF の有無, 年齢区分 (<65 歳, ≥ 65 歳), 投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。

BCVA の改善

BRO 6 mg は DME 患者の視力を早期から改善し、その視力改善効果を Week 52 まで長期的に維持できる。

B2301 試験, B2302 試験ともに, BRO 6 mg の投与開始後に, BCVA は早期から Week 24 まで増加 (改善) し, Week 52 まで改善を維持した (4.3.3.1.3 項)。

主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量, 及び最も重要な副次評価項目である Week 40~52 の BCVA のベースラインからの平均変化量は, いずれの試験も群間差 (BRO 6 mg 群 - AFL 2 mg 群) の 95%CI の下限値が非劣性マージンの -4 文字を上回り, AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の非劣性が検証された (Table 6-1)。さらに, 被験者の主要な背景因子によらず一貫して BRO 6 mg の BCVA に対する効果は AFL 2 mg 群と大きな違いがないことが示唆された (4.4.1 項)。

以上の結果から, DME 患者に BRO 6 mg を投与することにより, 早期に視力が改善し, また, その視力改善効果を長期的に維持できることが示された。

導入期及び維持期での投与間隔の延長

BRO 6 mg は 5 回の q6w 導入投与の後, DA に応じて q12w 又は q8w で投与可能であり, q8w への切替えが必要となる患者の多くは, q12w 投与開始後早期に特定可能である。

B2301 試験及び B2302 試験で, BRO 6 mg を, q6w に 5 回導入投与後, 維持投与として q12w 投与を基本とし DA に応じて q8w 投与も可能とする用法で投与した結果, Week 52 までの治験薬投与回数中央値は, AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で 2 回少なかった。初回 DA 評価時点である Week 32 に DA ありと評価され, q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合は, AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で低かった (Table 6-1)。

いずれの試験も, BRO 6 mg 群の過半数の被験者が Week 52 まで q12w 投与を継続可能であった。初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者のほとんど (B2301 試験で 87.6%, B2302 試験で 95.1%) が Week 52 まで q12w 投与を継続可能であったことから (Table 6-1), q8w 投与への切替えが必要となる患者の多くは, q12w 投与開始後早期に特定可能であることが示唆された。

以上より, BRO は, 既存の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく, 既存薬より 10~20 倍高いモル濃度の投与が可能であるため, 作用時間を延長できることが期待される (1.1.3 項) との仮説が支持される結果が得られた。BRO 6 mg の導入期及び維持期での投与間隔の延長は, 患者, 介護者, 医療関係者の負担を軽減できる。また, BRO 6 mg は, 対照薬より少ない投与頻度でも,

前述のベネフィット「BCVA の早期からの改善と長期的な維持」が示されたことから、既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で視力を改善し、また、その視力改善効果を長期的に維持できる薬剤であると考えられる。

解剖学的所見の改善（CSFT の減少、SRF 又は IRF の消失）

BRO 6 mg は、CSFT を減少し、SRF 又は IRF を消失する効果が認められ、その改善効果を Week 52 まで長期的に維持できる。

B2301 試験、B2302 試験ともに、BRO 6 mg の投与開始後に、CSFT は早期から減少（改善）し、Week 52 まで改善がみられた（4.3.3.4.1 項）。Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 - AFL 2 mg 群）は、B2301 試験では -1.4（95%CI：-17.9, 15.0） μm で、群間で大きな違いはなく、B2302 試験では -29.4（95%CI：-48.6, -10.2） μm で、AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の優越性が確認された（ $p=0.001$, ANOVA）（Table 6-1, 4.3.3.4.2 項）。

B2301 試験、B2302 試験ともに、被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は、BRO 6 mg の投与開始後に経時的に低下（改善）し、Week 40 以降は AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群でより低下した（4.3.3.4.3 項）。Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は、いずれの試験も、AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で低かった（Table 6-1）。

以上より、BRO 6 mg は、DME 患者の CSFT を減少し、中心サブフィールドの SRF 又は IRF を消失する効果が認められた。また、これらの解剖学的所見の改善効果は、長期的に維持できることが示された。解剖学的所見は、追加投与の要否を判断する基準でもあり、解剖学的所見の改善効果が高いことは投与間隔の延長に繋がり、臨床的に意義があると考えられる。また、この改善効果は、解剖学的な疾患活動（網膜内滲出液、網膜下液等）を速やか、かつ効果的にコントロールするという薬理学的な観点から想定されるベネフィットを支持するものである。

DRSS の改善

BRO 6 mg は DRSS を改善し、Week 52 に約 3 割の患者で DRSS 2 段階以上の改善効果が認められる。

BRO 6 mg が投与された約 3 割の被験者で Week 52 の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善し（B2301 試験 29.6%、B2302 試験 29.0%）、その割合は、B2301 試験では AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で高く、B2302 試験では群間で同程度であった（Table 6-1）。

以上より、BRO 6 mg は、DRSS の改善効果が認められた。

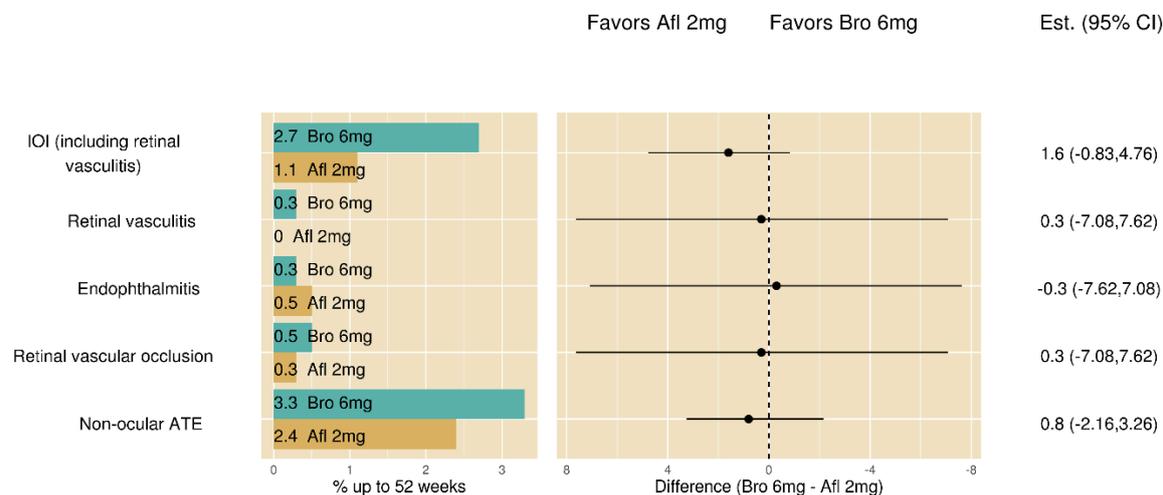
日本人でも日本人以外と同様に、B2301 試験で BRO 6 mg 投与による BCVA の早期からの改善と長期的な維持、導入期及び維持期での投与間隔の延長、解剖学的所見の改善（CSFT の減少、SRF 又は IRF の消失）（4.4.3 項）が一貫して示されたことから、日本人患者でも全集団と同様のベネフィットが期待できる。

6.3 リスク

DME による視力障害を有する患者を対象とした第 III 相試験（B2301 試験，B2302 試験）で、BRO 6 mg を Week 52 まで投与したときの安全性を AFL 2 mg と比較した。その結果、被験眼及び眼以外の有害事象の内容及び発現率、重症度別の分布、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。また、日本人集団での安全性の結果は全集団と概ね同様であった。BRO 6 mg 投与時の注目すべき有害事象は、nAMD 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なかった。BRO 投与時に特に安全性上の懸念となる、眼内炎症（網膜血管炎を含む）、網膜血管閉塞、眼内炎に加え、一般的に生命予後に影響を与えることが懸念される眼以外の動脈血栓塞栓事象の概要を以下に示す。なお、これらのリスクを含む注目すべき有害事象の多くは、BRO 投与開始後 6 ヶ月以内に発現しており、遅発性の事象は考えにくかった（5.5.1 項）。

以上、全集団及び日本人集団での BRO 6 mg 群の安全性プロファイルは、AFL 2 mg 群と大きな違いはないと考えられた。

Figure 6-1 注目すべき有害事象の要約（Week 52 まで，SAF）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 2.1.3-1P3p, Figure 2.1.4-1P3p

Est.: Risk difference = Bro 6 mg - Afl 2 mg at 52 wks

眼内炎症（網膜血管炎を含む）

Week 52 までの眼内炎症の発現率は、BRO 3 mg 群で 4.7%、併合 BRO 6 mg 群で 2.7%、併合 AFL 2 mg 群で 1.1%であり、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は 1.6 (95%CI :

-0.83, 4.76) であった (Table 5-6, Figure 6-1)。BRO 群で重篤な眼内炎症を発現した被験者数は、BRO 3 mg 群で 3 名 (網膜血管炎 3 件, ぶどう膜炎, 硝子体炎各 1 件), 併合 BRO 6 mg 群で 1 名 (ぶどう膜炎) と少なかった。BRO 群で眼内炎症発現により治験薬投与を中止した被験者は、BRO 3 mg 群で 2 名 (網膜血管炎, 虹彩毛様体炎各 1 名), 併合 BRO 6 mg 群で 4 名 (ぶどう膜炎 3 名, 眼の炎症 1 名) であった。BRO 群で発現した眼内炎症の重症度は多くが軽度又は中等度であり, 多くの被験者は最終評価時までには後遺症を伴うことなく回復あるいは軽快した (5.5.1.1 項)。

網膜血管炎の発現率は、BRO 3 mg 群で 1.6%, 併合 BRO 6 mg 群で 0.3%であり, 併合 AFL 2 mg 群での発現はなかった (Table 5-6, Figure 6-1)。

以上より, BRO の硝子体内投与時に網膜血管炎を含む眼内炎症が発現する可能性があるため, 医薬品リスク管理計画書 (案) で眼内炎症及び網膜血管炎を重要な特定されたリスクとし, これら事象が疑われた場合には適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

網膜血管閉塞

Week 52 までの網膜血管閉塞の発現率は、BRO 3 mg 群で 1.1%, 併合 BRO 6 mg 群で 0.5%, 併合 AFL 2 mg 群で 0.3%と低く, 併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は 0.3 (95%CI: -7.08, 7.62) と, 群間で大きな違いはなかった (Table 5-6, Figure 6-1)。BRO 群で発現した網膜血管閉塞 4 件のうち, 併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈閉塞 1 件は中等度で, その他 3 件は重度であった。重篤な有害事象は、BRO 3 mg 群の網膜静脈血栓症, 併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈閉塞の各 1 件であった。網膜血管閉塞発現により治験薬投与を中止した BRO 群の被験者は BRO 3 mg 群, 併合 BRO 6 mg 群の各 1 名であり, 治験薬投与を中止した併合 BRO 6 mg 群の 1 名以外の被験者 3 名の転帰は未回復であった (5.5.1.2 項)。

以上より, BRO の硝子体内投与時に網膜血管閉塞が発現する可能性があるため, 医薬品リスク管理計画書 (案) で網膜血管閉塞を重要な特定されたリスクとし, 本事象が疑われた場合には適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

眼内炎

被験眼の眼内炎の発現率は、BRO 3 mg 群で 1.1%, 併合 BRO 6 mg 群で 0.3%, 併合 AFL 2 mg 群で 0.5%と低く, 併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は-0.3 (95%CI: -7.62, 7.08) と, 群間で大きな違いはなかった (Table 5-6, Figure 6-1)。いずれの事象も重度で, 重篤な有害事象と判断された。BRO 群で眼内炎の発現による治験薬投与の中止はなく, いずれの被験者も転帰は回復あるいは軽快であった (5.5.1.3 項)。

一般に, 硝子体内投与の合併症として感染性の眼内炎が報告されており, 重症化すると視力障害につながるおそれがあるため, 医薬品リスク管理計画書 (案) で眼内炎を重要な特定されたリスクとし, 本剤の正しい投与と眼内炎が疑われた場合の適切な処置を注意喚起する必要がある。

眼以外の動脈血栓塞栓事象

眼以外の動脈血栓塞栓事象の発現率は、BRO 3 mg 群で 1.6%、併合 BRO 6 mg 群で 3.3%、併合 AFL 2 mg 群で 2.4%と低く、併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は 0.8 (95%CI : -2.16, 3.26) と、群間で大きな違いはなかった (Table 5-7, Figure 6-1)。また、眼以外の動脈血栓塞栓事象により死亡した被験者はいなかった (5.5.2 項)。

一般に、眼以外の動脈血栓塞栓事象は生命予後に影響を与えることがあるため、医薬品リスク管理計画書 (案) で眼以外の動脈血栓塞栓事象を重要な潜在的リスクとし、本事象が疑われた場合は適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の申請効能又は効果 (案) は「糖尿病黄斑浮腫」とし、推奨する用法・用量 (案) は「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。」とした。これらは、検証的試験である 2 つの第 III 相試験 (B2301 試験と B2302 試験) の結果を主な根拠とした。これらの設定根拠は CTD1.8 に示す。

総合的なベネフィットとリスク

視力をおびやかす DME には、可及的速やかに治療介入することで視力低下の回避を図ることが推奨されている。DME の治療は長期にわたるため、既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で視力を改善し、その視力改善効果を長期的に維持することができる薬剤の開発が求められている (6.1 項)。

DME 患者を対象とした第 III 相試験で、BRO 6 mg を、q6w に 5 回導入投与後、維持投与として q12w 投与を基本とし DA に応じて q8w 投与も可能とする用法で投与した結果、対照薬とした既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度でも、BCVA に対する効果は対照薬に劣らず、BRO 6 mg 投与による BCVA の早期からの改善と長期的な維持が示された。また、q8w 投与への切替えが必要となる患者の多くは、q12w 投与開始後早期に特定可能であることが示唆された。さらに、BRO 6 mg は、CSFT の減少、中心サブフィールドの SRF 又は IRF の消失、DRSS の改善効果も示された (6.2 項)。

安全性に関して、DME 患者に対する BRO 6 mg 投与は忍容可能であり、安全性プロファイルも AFL 2 mg と大きな違いはなかった。また、nAMD 患者を対象とした BRO 投与時に特定されているリスク以外に新たなリスクは特定されなかったことから、添付文書 (案) 及び医薬品リスク管理計画書 (案) に示すリスク管理を適用することで、本剤を安全に使用できると考える (6.3 項)。

以上より、DME 患者に対する BRO 6 mg の投与のベネフィットはリスクを上回ると考えた。

BRO 6 mg は、既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で視力を改善し、解剖学的所見である CSFT を減少し、SRF 又は IRF を消失する効果も認め、それらの改善効果を長期的に維持できる薬剤である。また、個々の患者に適した投与間隔を早期に特定することで、治療アドヒアランスの向上、視力維持に伴う自立性及び QOL の改善も期待できる。したがって、BRO 6 mg は DME 患者に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

7 参考文献

- [Agarwal A, Sarwar S, Sepah YJ, et al. (2015)] What have we learnt about the management of diabetic macular edema in the antivascular endothelial growth factor and corticosteroid era?. *Curr Opin Ophthalmol*; 26(3):177-83.
- [Bivi N, Moore T, Rodgers G, et al. (2019)] Investigation of pre-existing reactivity to biotherapeutics can uncover potential immunogenic epitopes and predict immunogenicity risk. *MAbs*; 11(5):861-9.
- [Brezski RJ and Jordan RE (2010)] Cleavage of IgGs by proteases associated with invasive diseases: an evasion tactic against host immunity?. *MAbs*; 2(3):212-20.
- [Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. (2015)] Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*; 122(10):2044-52.
- [Ciulla TA, Amador AG, Zinman B (2003)] Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*; 26(9):2653-64.
- [ETDRS Research Group (1985)] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*; 103(12):1796-806.
- [Ferris 3rd FL and Patz A (1984)] Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*; 28 Suppl:452-61.
- [Gorovits B, Clements-Egan A, Birchler M, et al. (2016)] Pre-existing Antibody: Biotherapeutic Modality-Based Review. *AAPS J*; 18(2):311-20.
- [Holland MC, Wurthner JU, Morley PJ, et al. (2013)] Autoantibodies to variable heavy (V_H) chain Ig sequences in humans impact the safety and clinical pharmacology of a V_H domain antibody antagonist of TNF- α receptor 1. *J Clin Immunol*; 33(7):1192-203.
- IDF (2019) IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. (Internet) Available from: <<https://diabetesatlas.org/en/>> (Accessed 18 Jun 2021) (available upon request)
- [Ip MS, Zhang J, Ehrlich JS (2017)] The Clinical Importance of Changes in Diabetic Retinopathy Severity Score. *Ophthalmology*; 124(5):596-603.
- [Kim HS, Kim I, Zheng L, et al. (2016)] Evading pre-existing anti-hinge antibody binding by hinge engineering. *MAbs*; 8(8):1536-47.
- [Klein R, Klein BE, Moss SE (2001)] How many steps of progression of diabetic retinopathy are meaningful? The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*; 119(4):547-53.
- [Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. (2014)] Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*; 121(11):2247-54.
- [Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. (2013)] Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*; 120(10):2004-12.
- [Lee R, Wong TY, Sabanayagam C (2015)] Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*; 2:17.
- [Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. (2011)] The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*; 118(4):615-25.

[Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. (2012)] Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*; 119(4):789-801.

[Papadopoulos KP, Isaacs R, Bilic S, et al. (2015)] Unexpected hepatotoxicity in a phase I study of TAS266, a novel tetravalent agonistic Nanobody® targeting the DR5 receptor. *Cancer Chemother Pharmacol*; 75(5):887-95.

[Rispiens T, de Vrieze H, de Groot E, et al. (2012)] Antibodies to constant domains of therapeutic monoclonal antibodies: anti-hinge antibodies in immunogenicity testing. *J Immunol Methods*; 375(1-2):93-9.

[Smiddy WE (2011)] Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology*; 118(9):1827-33.

[Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. (2014)] Cost-effectiveness of treatments for diabetic macular oedema: should we pay more attention to the appraisal and reporting of economic evaluations?. *Br J Ophthalmol*; 98(4):421-2.

[Xue L, Fiscella M, Rajadhyaksha M, et al. (2013)] Pre-existing biotherapeutic-reactive antibodies: survey results within the American Association of Pharmaceutical Scientists. *AAPS J*; 15(3):852-5.

アイリニア審査報告書 (2014) アイリニア硝子体内注射液 40 mg/mL, アイリニア硝子体内注射用キット 40 mg/mL. (Internet) Available from:
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400150/630004000_22400AMX01389_A100_2.pdf> (Accessed 27 Apr 2021) (available upon request)

安藤亮, 野田航介 (2015) 【糖尿病網膜症 2015 年】糖尿病網膜症・黄斑浮腫の分子病態. *あたらしい眼科*; 32(3):327-30. (available upon request)

[岩瀬 剛 (2020)] 糖尿病網膜症の病態と治療. *秋田医学*; 47(1):1-10.

厚生労働省 (2020) 令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要. (Internet) Available from:
<<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>> (Accessed 18 Jun 2021) (available upon request)

[日本眼科医会 (2005)] 糖尿病網膜症: 働き盛りの約 300 万人が発症 毎年約 3,000 人が失明 ~眼科治療技術の進歩により視力回復が可能に~. 社団法人 日本眼科医会 2005 年 9 月 15 日付報道用資料.

日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会 (2020) 糖尿病網膜症診療ガイドライン (第 1 版). *日本眼科学会雑誌*; 124(12):955-81. (Internet) Available from:
<https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/diabetic_retinopathy.pdf> (Accessed 18 Jun 2021) (available upon request)

[藤川 正人, 大路 正人 (2013)] 【黄斑疾患診療トピックス】糖尿病黄斑浮腫の治療選択. *あたらしい眼科*; 30(2):147-54.

[若生 里奈, 安川 力, 加藤 亜紀, 他 (2014)] 日本における視覚障害の原因と現状. *日本眼科学会雑誌*; 118(6):495-501.