

審議結果報告書

令和4年8月29日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アイリーア硝子体内注射液40mg/mL
[一般名] アフリベルセプト（遺伝子組換え）
[申請者名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年10月20日

[審議結果]

令和4年8月25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4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年8月4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] アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL
[一般名] アフリベルセプト（遺伝子組換え）
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年10月20日
[剤形・含量] 1バイアル（0.278 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12 mgを含有する注射液
[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、本品目の未熟児網膜症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫
血管新生緑内障
未熟児網膜症

（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
アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2 mg（0.05 mL）を1カ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。

・網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1カ月以上あけること。

・糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2 mg（0.05 mL）を1カ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。

・血管新生緑内障

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。

・未熟児網膜症

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4 mg（0.01 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年7月5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] アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL
[一般名] アフリベルセプト(遺伝子組換え)
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年10月20日
[剤形・含量] 1バイアル(0.278 mL)中にアフリベルセプト(遺伝子組換え) 11.12 mgを含有する注射液
[申請時の効能・効果] 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫
血管新生緑内障
未熟児網膜症

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] ・中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2 mg(0.05 mL)を1カ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。
・網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管
アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2 mg(0.05 mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1カ月以上あけること。
・糖尿病黄斑浮腫
アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2 mg(0.05 mL)を1カ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。
・血管新生緑内障
アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回、2 mg(0.05 mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。
・未熟児網膜症

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4 mg（0.01 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 カ月以上の間隔をあけること。

（下線部追加）

[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	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
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	33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34

[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

ROP は、早産児において出生後に網膜血管の発育が停止することにより網膜に生じた無血管領域から VEGF 等の増殖因子が分泌されることで、病的な新生血管が形成され、その新生血管が産生する結合組織の収縮や牽引により網膜剥離や網膜の変性が生じる疾患であり、重篤な視力障害又は視力喪失に至る場合がある (Lancet 2013; 382: 1445-57、日眼会誌 2012; 116: 683-702)。

ROP の標準治療である網膜光凝固術は、特に網膜周辺部の病変に対して有効であるものの、強度近視や周辺視野の欠損等の長期的な眼合併症が懸念され、また、全身麻酔等を要することが多く、未熟性に起因する全身性の合併症を有する患者への施行が難しい場合もある (N Eng J Med 2011; 364: 603-15、日眼会誌 2020; 124: 1013-9)。近年、ROP に対して、VEGF 阻害薬の硝子体内投与による抗 VEGF 療法が行われるようになり、本邦では ROP を適応として VEGF 阻害薬であるラニビズマブが承認されている。

本薬は、ヒト免疫グロブリン G1 の Fc ドメインにヒト VEGF 受容体の細胞外ドメインの一部を結合した組換え糖タンパク質である。本邦において、本薬の硝子体内注射液である本剤は、2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、2013 年 11 月に「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、2014 年 9 月に「病的近視における脈絡膜新生血管」、2014 年 11 月に「糖尿病黄斑浮腫」、2015 年 6 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」¹⁾及び 2020 年 3 月に「血管新生緑内障」を効能・効果として承認されている。

本剤の ROP に係る開発について、本剤は VEGF を阻害することで ROP に対して治療効果を示すことが期待されたことから、2019 年 9 月より臨床試験が開始され、今般、申請者は、ROP に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本邦にて、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、欧州において 2021 年 11 月に ROP に関する本剤の承認申請が行われ、現在、審査中である。なお、2022 年 5 月現在、ROP に係る効能・効果について、本剤が承認されている国又は地域はない。

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、VEGF は ROP の病態生理においても重要な役割を果たすことが明らかになっており (Br J Ophthalmol 2008; 92: 689-93、Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 290-9、JAAPOS 1997; 1: 105-10)、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、「毒性試験に関する資料」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。

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

5.R 本剤の薬力学的作用から想定される ROP 患者でのリスクについて

機構は、本申請にあたり申請者において器官系の発達が未熟な幼若動物を用いた本剤の毒性試験を実施しなかった理由及び本剤を ROP 患者に投与したときに薬力学的作用から想定されるリスク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。

- 本剤の毒性試験として、初回承認時に若年カニクイザルを用いた3カ月間反復静脈内投与試験（初回承認申請時添付資料 CTD 4.2.3.5.4-1）が実施されているものの、当該毒性試験では投与開始時齢2～2.5歳のサルが供されていたことから、ROP患者の未熟な器官系に対する本剤の影響は十分に評価されていないと考える。
- 器官系の発達が未熟な幼若動物を用いた毒性試験について、眼瞼開裂前の幼若マウス、ラット又はウサギへの硝子体内投与は技術的に困難であるものの、当該幼若マウス、ラット及びウサギを用いた全身投与による毒性試験の実施可能性はあると考えられた。
- 一方で、既存情報より、早産児に対する投与において本剤の薬力学的作用（VEGF 阻害作用）から理論上想定されるリスクとして、神経系（Cell Mol Life Sci 2013; 70: 1763-78）、呼吸器系（Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 283: L555-62 等）、泌尿器系（J Clin Invest 1997; 99: 2351-7）、筋骨格系（Nat Med 2003; 9: 669-76）及び心血管系（Nat Med 2003; 9: 669-76、Hypertension 2018; 71: e1-8）への影響が懸念されることは把握可能であった。加えて、本剤の ROP 患者に対する適応外使用での臨床使用実績から臨床使用時の初期段階の安全性情報が得られていたこと等を踏まえ、器官系の発達が未熟な幼若動物を用いた本剤の新たな毒性試験の実施は不要と判断した。なお、上記の若年サルを用いた3カ月間反復静脈内投与試験を含む、本剤の全身毒性を評価した既存の毒性試験成績では、ROP患者での臨床曝露量（C_{max}）の17.9～19.4倍に相当する全身曝露量において、上述の VEGF 阻害作用に基づくリスクが懸念される器官系で特段の影響は認められていない。
- 現時点までに得られている本剤の ROP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: 20090 試験、CTD 5.3.5.1.2: 20275 試験）の成績において、上述の VEGF 阻害作用に基づくリスクが懸念される器官系に対する明らかな影響は認められておらず、本剤の薬力学的作用から想定されるリスクが ROP 患者に対する本剤投与において临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本申請にあたり、器官系の発達が未熟な幼若動物を用いた本剤の毒性試験を実施しなかったことは受入れ可能と考えるが、本剤の ROP 患者における安全性については、臨床試験成績を踏まえて 7.R.3 項で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿中の本薬遊離型（VEGF 非結合型）及び結合型（本薬-VEGF 複合体）の濃度は、ELISA（定量下限：遊離型 15.6 ng/mL、結合型 31.3 ng/mL）を用いて測定された。また、ヒト血清中の抗アフリベルセプト抗体はブリッジングイムノアッセイ法を、中和抗体は ELISA を用いてそれぞれ測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ROP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：20090 試験）の成績が提出された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：20090 試験）

日本人及び外国人 ROP 患者（薬物動態評価例数：75 例）を対象に、本剤 0.4 mg/眼を両眼又は片眼に硝子体内投与²⁾したときの血漿中本薬遊離型及び結合型濃度は表 1 のとおりであった（試験デザインについては 7.1.1 参照）。また、抗アフリバルセプト抗体は 1 例で陽性であったが、中和抗体は陰性であった。

表 1 日本人及び外国人 ROP 患者に本剤 0.4 mg/眼を両眼又は片眼^{a)}に硝子体内投与^{b)}したときの血漿中本薬遊離型及び結合型濃度

測定対象	対象集団	本剤初回投与からの経過時間					
		1 日目 ^{c)}	2 週目	4 週目	8 週目	12 週目	24 週目
遊離型	全体集団	481 ± 885 (66/75) 0 - 4570	219 ± 359 (60/66) 0 - 2750	133 ± 205 (54/68) 0 - 923	16.1 ^{d)} (1/3) 0 - 16.1	194 ^{d)} (1/7) 0 - 194	— (0/14) 0
	日本人集団	800 ± 805 (10/10) 42.0 - 2450	230 ± 216 (10/10) 35.3 - 706	85.5 ± 127 (7/10) 0 - 426	16.1 ^{d)} (1/1) 16.1	— (0/1) 0	— (0/2) 0
	外国人集団	432 ± 892 (56/65) 0 - 4570	217 ± 380 (50/56) 0 - 2750	141 ± 215 (47/58) 0 - 923	— (0/2) 0	194 ^{d)} (1/6) 0 - 194	— (0/12) 0
結合型	全体集団	149 ± 166 (66/75) 0 - 968	1154 ± 677 (60/65) 0 - 2646	1336 ± 990 (61/67) 0 - 5887	1090 ^{d)} (1/3) 0 - 1090	281 ± 297 (5/7) 0 - 803	131.3 ± 152.2 (9/14) 0 - 457
	日本人集団	297 ± 314 (10/10) 45.6 - 968	1466 ± 578 (10/10) 633 - 2380	1622 ± 768 (10/10) 647 - 2868	1090 ^{d)} (1/1) 1090	558 ^{d)} (1/1) 558	265, 341 ^{d)} (2/2) 265 - 341
	外国人集団	126 ± 119 (56/65) 0 - 576	1098 ± 683 (50/55) 0 - 2646	1286 ± 1021 (51/57) 0 - 5887	— (0/2) 0	235 ± 296 (4/6) 0 - 803	102.7 ± 144.4 (7/12) 0 - 457

単位：ng/mL、上段：平均値±標準偏差（定量下限以上の測定値を示した例数/評価例数）、下段：最小値-最大値、—：データなし
定量下限未満の測定値は 0 として算出

- a) 両眼投与例及び片眼投与例はそれぞれ 71 例及び 4 例であった。片眼投与例 4 例（いずれも外国人）の 1 日目、2 週目及び 4 週目における血漿中本薬遊離型濃度（単位：ng/mL、平均値±標準偏差 [範囲]（定量下限以上の測定値を示した例数/評価例数）、以下同様）はそれぞれ 113±102 [0-246]（3/4）、60.5±27.9 [28.3-76.6]（3/3）及び 22.3±20.0 [0-38.4]（2/3）、血漿中本薬結合型濃度はそれぞれ 112±67.8 [26.5-172]（4/4）、635±287 [398-954]（3/3）及び 643±185 [505-853]（3/3）であり、以降の測定時点ではいずれの濃度も定量下限未満であった。
- b) 24 週目までの被験者あたりの本剤の投与回数は、1 回：4 例、2 回：55 例、3 回：6 例、4 回：10 例であった。投与回数 1 回の被験者には片眼に初回投与 1 回、投与回数 2 回の被験者には両眼に初回投与 1 回ずつ、投与回数 3 回の被験者には片眼に初回投与 1 回並びに反対眼に初回投与 1 回及び再投与 1 回、投与回数 4 回の被験者には両眼に初回投与 1 回及び再投与 1 回ずつ、本剤が投与された。
- c) 投与約 24 時間後
- d) 個別値

6.R 本剤の ROP 患者における薬物動態プロファイルについて

申請者は、ROP 患者における本剤の薬物動態の国内外差について、以下のように説明している。

ROP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：20090 試験）において本剤 0.4 mg/眼を両眼又は片眼に硝子体内投与したときの日本人集団及び外国人集団における血漿中本薬遊離型及び結合型濃度について、血漿中本薬結合型濃度は外国人集団と比較して日本人集団でやや高い傾向が認められたものの（表 1）、血漿中本薬遊離型及び結合型濃度の個別値の分布は図 1 のとおりであり、日本人 ROP 患者の血漿中本薬遊離型及び結合型濃度は概ね外国人 ROP 患者の範囲内であった。

2) 治療を要する ROP が存在し、かつ前回の本剤投与から 28 日以上経過している場合、本剤 0.4 mg/眼を各眼につき最大 2 回まで再投与可能とされた。

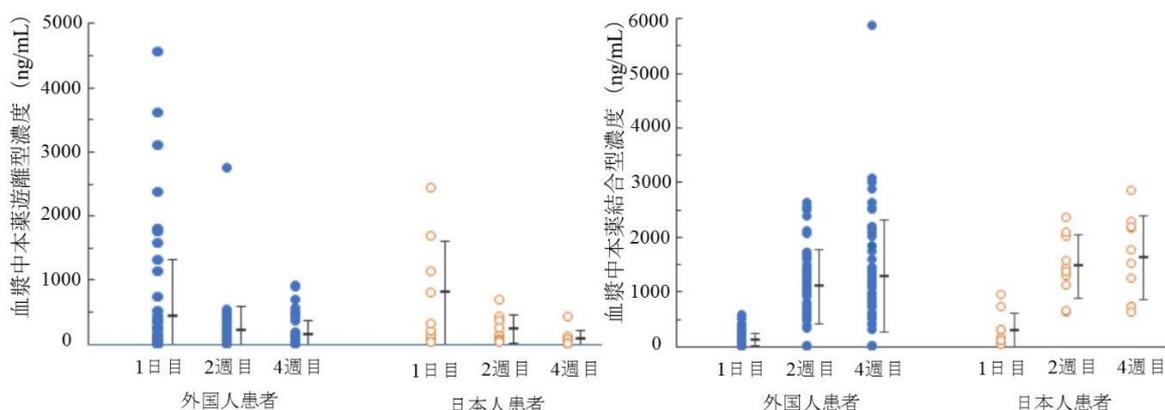


図1 日本人及び外国人 ROP 患者に本剤を硝子体内投与したときの血漿中本薬遊離型（左図）及び結合型濃度（右図）の個別値の分布（個別値の分布及び平均値±標準偏差、20090 試験）

加えて、有効性について、20090 試験の本邦における有効性主要解析の結果では全体集団と日本人集団で大きな違いは認められておらず（7.R.2 参照）、安全性についても、20090 試験及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：20275 試験）において日本人 ROP 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。以上より、外国人 ROP 患者と比較して日本人 ROP 患者で本薬の曝露量がやや高い傾向が認められたものの、臨床的に意味のある差ではないと考える。

また申請者は、ROP 患者と既承認の成人疾患である滲出型 AMD 患者における本剤の薬物動態の差異について、以下のように説明している。

外国人滲出型 AMD 患者を対象に、本剤 2 mg/眼を片眼に単回硝子体内投与したときの血漿中本薬遊離型濃度（薬物動態評価例数 3 例）及び結合型濃度（同 6 例）の C_{max} （平均値±標準偏差）はそれぞれ $19.3 \pm 22.8 \text{ ng/mL}$ 及び $186 \pm 74.8 \text{ ng/mL}$ であり³⁾、体重あたりの投与量の差異等に起因して、ROP 患者における血漿中本薬遊離型濃度及び結合型濃度（表 1）は滲出型 AMD 患者よりも高値を示した。しかしながら、20090 試験及び 20275 試験における ROP 患者での本剤の安全性プロファイルについて、成人患者との大きな差異は認められておらず（7.R.3 参照）、ROP 患者において本薬の曝露量の増加に伴う安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

ROP 患者における本剤の薬物動態の国内外差について、本薬の曝露量を平均値で比較すると外国人 ROP 患者より日本人 ROP 患者においてやや高い傾向にあるが、個別値で比較するとその差は顕著なものではない。また、本剤は眼内における薬理作用を期待して硝子体内に局所投与される抗体製剤であり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）も考慮すると、日本人と外国人の ROP 患者の間で臨床的に問題となるような本剤の薬物動態の差異は認められていないと判断する。

ROP 患者では滲出型 AMD 患者と比較し本薬の曝露量が高値を示しているが、ROP 患者における本剤の安全性については、臨床試験成績を踏まえて 7.R.3 項で検討する。

3) 海外第Ⅱ相継続投与試験（702.PK 試験）において、海外第Ⅰ相試験（502 試験及び 603 試験）又は海外第Ⅱ相試験（508 試験）を完了した中心窩下 CNV を伴う外国人滲出型 AMD 患者（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本剤 2 mg/眼を片眼に単回硝子体内投与したときの血漿中本薬遊離型濃度及び結合型濃度が検討された（平成 24 年 8 月 6 日付け「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、同硝子体内注射用キット 40 mg/mL」審査報告書参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数 ^{a)}	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	20090 試験	III	ROP 患者	113	本剤群：本剤 0.4 mg/眼を両眼又は片眼に単回硝子体内投与し、再投与基準を満たす場合は各眼につき最大 2 回まで再投与が可能とされた。 網膜光凝固術群：網膜光凝固術を両眼又は片眼に施行し、再治療基準を満たす場合は網膜光凝固術による再治療が可能とされた。	有効性 安全性 薬物動態
		20275 試験 ^{b)}			89	試験治療（本剤投与及び網膜光凝固術）は行わず、20090 試験で試験治療を受けた被験者が暦年齢 5 歳になるまで追跡調査を行うとされた。	安全性 有効性

a) 20090 試験では試験治療を受けた被験者の例数、20275 試験では 20275 試験に組み入れられた被験者の例数

b) 20090 試験からの継続試験

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1.1 : 20090 試験<2019年9月~2021年2月>)

ROP 患者⁴⁾（目標症例数 102 例⁵⁾、本剤群 68 例及び網膜光凝固術群 34 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、無作為化非遮蔽並行群間比較試験が日本を含む 27 の国及び地域⁶⁾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）。

用法・用量は、本剤群では、本剤 0.4 mg/眼を両眼又は片眼⁷⁾に単回硝子体内投与するとされ、再投与基準⁸⁾を満たす場合は、本剤 0.4 mg/眼を各眼につき最大 2 回まで再投与することが可能とされた。また、本剤群における網膜光凝固術によるレスキュー治療の基準⁹⁾に該当した場合は、網膜光凝固術の施行が可能とされた。網膜光凝固術群では、網膜光凝固術¹⁰⁾を両眼又は片眼⁷⁾に施行するとされ、再治療基準¹¹⁾を満たす場合は、網膜光凝固術による再治療が可能とされた。また、網膜光凝固術群における本剤投与

4) 在胎週数が 32 週以下又は出生時体重が 1500 g 以下、かつベースライン（試験治療開始日）の体重が 800 g 以上で、ROP 国際分類（Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-9）による以下のいずれかの網膜所見を少なくとも片眼に有する未治療の ROP 患者が対象とされた。なお、組入れ時における ROP の病期分類は中央リーディングセンターにて判定することとされた。

- ・ ROP 病変の位置が Zone I であり、かつ病期が Stage 1 plus、2 plus、3 又は 3 plus であること（plus : plus disease*の所見がある）
- ・ ROP 病変の位置が Zone II であり、かつ病期が Stage 2 plus 又は 3 plus であること（plus : plus disease*の所見がある）
- ・ AP-ROP を有すること

* 2 象限以上の網膜後極部の静脈拡張と細動脈蛇行を特徴とし、いずれの Stage でも進行性の経過を示す。

5) 本剤の奏効割合は、ROP 患者を対象にラニビズマブと網膜光凝固術の有効性及び安全性を比較検討した国際共同第Ⅲ相試験（RAINBOW 試験）（Lancet 2019; 394: 1551-9）におけるラニビズマブ高用量（0.2 mg/眼）群の奏効割合である 80%を上回ると考え、20090 試験の本剤群における期待奏効割合を 85%と想定し、その場合に帰無仮説である「本剤群の奏効割合は 66%以下である」を有意水準両側 5%の正確な二項検定を用いて棄却する検出力が 92.3%となる 68 例が本剤群の被験者数とされた。その上で、目標症例数としては、少なくとも 102 例を登録し、2 : 1 で本剤群（68 例）及び網膜光凝固術群（34 例）に割り付けることとされた。また、日本人被験者の目標症例数は 18 例（本剤群 12 例及び網膜光凝固術群 6 例）とされた。

6) 日本、アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、ブラジル、チェコ共和国、スペイン、英国、ギリシャ、香港、ハンガリー、イスラエル、イタリア、韓国、マレーシア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、スロバキア、スウェーデン、トルコ、台湾、ウクライナ

7) 治験担当医師により適格性基準に適合すると判定された両眼又は片眼が試験眼とされ、各被験者の割付け内容に基づき、試験眼（両眼又は片眼）に対して試験治療が実施された。

8) 治療を要する ROP（4）に挙げた網膜所見への該当の有無は問わない）が存在し、かつ前回の本剤投与から 28 日以上経過している場合

- 9) 以下のいずれかに該当する場合
- ・ 前回の本剤投与から 27 日以内に、前回の投与前に実施された検査時と比較して ROP 所見が悪化している場合
 - ・ 本剤投与が計 3 回実施され、最後の本剤投与から 28 日以上経過した時点で治療を要する ROP（4）に挙げた網膜所見への該当の有無は問わない）が存在している場合

10) ベースライン（治験治療開始日）から 1 週間以内に複数回の治療が必要となった場合は、1 回の治療として取り扱われた。

11) 治療を要する ROP（4）に挙げた網膜所見への該当の有無は問わない）が存在し、かつ治験担当医師による眼底検査で網膜光凝固術が不十分であると判定された場合

によるレスキュー治療の基準¹²⁾に該当した場合は、本剤 0.4 mg/眼の硝子体内投与が可能とされた。観察期間は、試験治療開始から 24 週目まで¹³⁾とされた。

無作為化された 118 例（本剤群 75 例、網膜光凝固術群 43 例、以下同順）のうち、網膜光凝固術群に割り付けられたものの網膜光凝固術を施行しなかった 5 例を除く 113 例（75 例、38 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 9 例（7 例、2 例）であり、主な中止理由は死亡（3 例、0 例）、有害事象（1 例、1 例）、同意撤回（1 例、1 例）、治験担当医師の判断（1 例、0 例）であった。

主要評価項目とされた本剤群における「試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない¹⁴⁾被験者の割合（奏効割合）¹⁵⁾」は表 3 のとおりであり、その両側 95%CI の下限値は事前に規定した閾値（66%）¹⁶⁾を超えており（ $p=0.0021$ 、二項検定）、試験の成功基準を満たした。なお、網膜光凝固術群における奏効割合 [95%CI] は 84.2 [68.7, 94.0] %（32/38 例）であった¹⁷⁾。

表 3 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効割合）
(2009 試験、FAS)

治療群	本剤群
奏効例数/評価例数	62/75
奏効割合 [95%CI] ^{a)} (%)	82.7 [72.2, 90.4]
p 値 ^{b)}	0.0021

a) Clopper-Pearson の正確な CI

b) 事前に規定した閾値（66%）に対する奏効割合の正確な両側二項検定

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の 93.3%（70/75 例）、網膜光凝固術群の 86.8%（33/38 例）に認められた。死亡は、本剤群 3 例（気管支肺異形成症・気胸¹⁸⁾、気管支肺異形成症、細気管炎各 1 例）に認められ、いずれも試験治療（レスキュー治療を含む、以下同様）との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 4 のとおりであった。

12) 以下のいずれかに該当する場合

- ・網膜光凝固術の前に実施された検査時と比較して ROP 所見が悪化している場合
- ・網膜光凝固術から 28 日以上経過した後も治療を要する ROP (4)に挙げた網膜所見への該当の有無は問わない) が持続している場合

13) 21 週目以降に試験治療を受けた被験者では最長 27 週目までとされた。

14) 「活動性の ROP」は、治療を要する ROP であり、4)に挙げた網膜所見のいずれかに該当することと定義され、また、「不良な形態学的転帰」は、網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織と定義された。いずれも治験担当医師による判定結果が有効性の主要な結果とされた。

15) 両眼が試験眼の場合、両眼とも奏効である場合に奏効例と判定された。また、死亡の場合及びレスキュー治療を実施した場合は、無効例として取り扱われた。

主要評価項目に関する欠測データがある被験者（ただし、試験中止前に、試験眼に不良な形態学的転帰が認められなかった又はレスキュー治療が行われなかった被験者に限る）については、以下のとおりに判定又は欠測値の補完を行った。

- ・試験中止前の最終来院時に活動性の ROP が認められず、Zone II に完全な血管形成が認められた場合（本剤群）又は網膜光凝固術が完了していた場合（網膜光凝固術群）は、その眼について奏効と判定した。
- ・16 週目以降に中止となった場合は、中止前最後に認められた ROP の病期分類を用いて補完し、その眼に対する効果を判定した。
- ・16 週目より前に中止した場合、有効性の欠如が原因で中止となったことが明確に記録されている場合はその眼について無効と判定し、それ以外の場合は試験治療群及び最初の ROP の病期分類（Zone I、Zone II 又は AP-ROP）に基づき、多重補完法を用いて欠測データを補完した。

16) ROP 患者を対象にランビズマブと網膜光凝固術の有効性及び安全性を比較検討した国際共同第 III 相試験（RAINBOW 試験）における網膜光凝固術群の奏効割合の点推定値（66.2%：45/68 例）を参考に、閾値として「66%」が設定された。

17) 日本と日本以外の国又は地域で異なる有効性主要解析が計画され、日本では、事前に規定した閾値との比較により本剤の有効性を評価することとされ、日本以外の国又は地域では、対照群である網膜光凝固術との比較により本剤の有効性を評価することとされた（7.R.2.1 参照）。

18) 日本人被験者

表4 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (20090 試験、安全性解析対象集団)

治療群	発現状況	内訳
本剤群	32.0% (24/75 例)	細気管支炎 3 例、網膜剥離・気管支肺異形成症 2 例、気管支肺異形成症・気胸 ^{a)} 、チアノーゼ、鼠径部ヘルニア修復、網膜剥離・無呼吸 (1 例 ^{b)} ・0 例)、胃食道逆流性疾患、サルモネラ菌性胃腸炎、術後癒着・嘔吐、誤嚥性肺炎・網膜出血・細気管支炎、網膜剥離・網膜出血・硝子体出血、黄斑変性、細気管支炎・気道感染、COVID-19・肺炎、未熟児網膜症、脳振盪、機械的イレウス、眼圧上昇・角膜浮腫・過量投与 (1 例 ^{c)} ・1 例 ^{c)} ・0 例)、上気道感染、網膜芽細胞腫、網膜剥離各 1 例
網膜光凝固術群	42.1% (16/38 例)	網膜剥離 2 例 (1 ^{b)} 例)、細気管支炎 2 例、肺高血圧症・閉塞性気道障害 ^{a)} 、腸管脱 ^{a)} 、C-反応性蛋白増加・鼻炎、咽頭炎・呼吸窮迫、乳児無呼吸、無呼吸・肺動脈弁狭窄、呼吸停止、鼠径ヘルニア・腹部癒着、上気道感染・結膜炎、乳児無呼吸、脊髄脂肪腫、壊死性大腸炎各 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、試験治療との因果関係が否定されていない例数)

a) 日本人被験者

b) 本剤と関連あり

c) 注射手技と関連あり

本剤と関連のある有害事象は、試験眼では本剤群 4.0% (3/75 例) (網膜動脈閉塞、網膜血管障害、硝子体混濁各 1 例)、網膜光凝固術群 2.6% (1/38 例) (網膜剥離) (以下同順) に認められ、眼以外ではいずれの治療群でも認められなかった。注射手技と関連のある有害事象 (合理的な関連性があると判断された場合、以下同様) は、試験眼では 18.7% (14/75 例)、0% に認められ、いずれかの治療群で 2 例以上に認められた事象は結膜出血 (4 例、0 例)、網膜出血 (3 例、0 例)、注射部位出血 (3 例、0 例)、眼圧上昇 (3 例、0 例) であり、眼以外では 1.3% (1/75 例)、0% に認められた。網膜光凝固術と関連のある有害事象は、試験眼では 1.3% (1/75 例)、18.4% (7/38 例) に認められ、いずれかの治療群で 2 例以上に認められた事象は網膜出血 (0 例、4 例) であり、眼以外では 0%、5.3% (2/38 例) に認められた。

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

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験② (CTD5.3.5.1.2 : 20275 試験<2020 年 3 月~継続中 (2020 年 12 月データカットオフ¹⁹⁾) >)

国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 20090 試験) を完了した ROP 患者²⁰⁾を対象に、試験治療後の長期間の安全性及び有効性を検討するための長期継続試験が日本を含む 24 の国及び地域²¹⁾で実施された。

本試験では試験治療を行わないこととされ、観察期間は被験者が 5 歳になるまでとされた。

本試験に登録された被験者 89 例 (本剤群 60 例、網膜光凝固術群 29 例、以下同順) 全例が、データカットオフ時点での安全性解析対象集団とされた。暦年齢 1 歳時の来院を完了した被験者は 60 例 (39 例、21 例) であった。

データカットオフ時点において、主要評価項目とされた「5 歳時の両眼視での最高矯正視力」の結果は得られていない。また、副次評価項目の一つとされた「1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない¹⁴⁾被験者の割合」についても最終結果は得られていないが、データカットオフ時点における集計結果は表 5 のとおりであった。

19) 20275 試験に組み入れられた被験者の 50%以上で暦年齢 1 歳時の来院が実施された時点で、データカットオフが行われた。

20) 20090 試験で試験治療を受け、かつ暦年齢が 13 カ月未満の患者

21) 日本、アルゼンチン、ベルギー、ブルガリア、ブラジル、チェコ共和国、スペイン、英国、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、韓国、マレーシア、オランダ、ポルトガル、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、スロバキア、スウェーデン、トルコ、台湾、ウクライナ

表 5 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者数に係る集計結果 (20275 試験、データカットオフ時点)

治療群	本剤群	網膜光凝固術群
両眼が試験眼の被験者	36	19
両眼とも活動性の ROP がなく不良な形態学的転帰もない被験者	35	17
片眼のみ活動性の ROP がなく不良な形態学的転帰もない被験者	1	0
片眼が試験眼の被験者	3	2
活動性の ROP がなく不良な形態学的転帰もない被験者	3	2

例数

有害事象 (臨床検査値異常を含む)²²⁾は、本剤群の 48.3% (29/60 例)、網膜光凝固術群の 48.3% (14/29 例) (以下同順) に認められた。死亡は認められず、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 (20275 試験、安全性解析対象集団)

治療群	発現状況	内訳
本剤群	11.7% (7/60 例)	網膜剥離 2 例 (1 例 ^{a)})、硬膜下血腫 ^{b)} 、気管支肺炎患・胃腸炎・點頭てんかん、未熟児網膜症、網膜血管新生・硝子体混濁、小脳萎縮・網膜芽細胞腫各 1 例
網膜光凝固術群	6.9% (2/29 例)	脳性麻痺、知的能力障害・脳性麻痺・感音性難聴・ジストニア各 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、試験治療との因果関係が否定されていない例数)

a) 本剤と関連あり

b) 日本人被験者

本剤と関連のある有害事象は、試験眼では 1.7% (1/60 例) (網膜剥離)、0% に認められ、眼以外ではいずれの治療群でも認められなかった。注射手技と関連のある有害事象は、試験眼及び眼以外ともいずれの治療群でも認められなかった。網膜光凝固術と関連のある有害事象は、試験眼では 3.3% (2/60 例)、10.3% (3/29 例) に認められ、いずれかの治療群で 2 例以上に認められた事象は近視 (1 例、2 例) であり、眼以外ではいずれの治療群でも認められなかった。

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

機構は、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因の国内外差について説明した上で、ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20090 試験、CTD 5.3.5.1.2 : 20275 試験) を、日本を含む国際共同試験として実施したことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の検討を行った結果、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について国内外で大きな違いはないと考えられたことから、20090 試験及び 20275 試験を、日本を含む国際共同試験として実施したことに特段の問題はないと考える旨を説明した。

- 本剤は硝子体内注射により局所投与されること、タンパク製剤であるため薬物代謝酵素による代謝を受けないこと、血漿中本薬遊離型及び結合型の分布及び排泄過程において重要な役割を果たすとされる胎児性 Fc 受容体 (FcRn) の早産児での発現に関する民族差は報告されていないこと、並びに既承認の成人疾患 (滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV) 患者において、血漿中本薬遊離型及び結合型濃度に日本人と外国人で大きな差はないと判断されていること (CTD 1.13.1.03 : 初回申請時資料、CTD 1.13.1.06、CTD 1.13.1.08、CTD 1.13.1.10 及び CTD 1.13.1.12 : 一部変更承認申請時資料) を踏まえると、ROP 患者における本剤の薬物動態に明らかな民族差はないと考えられた。
- 新生児医療の水準及び ROP のスクリーニング対象とする新生児の基準について、20090 試験の主な治験実施国又は地域間で明らかな差異はないと考えられた (網膜硝子体. 財団法人日本眼科学会;

22) 20275 試験に組み入れられた被験者において、20090 試験中に発現し 20275 試験の開始時に継続中であった有害事象、又は 20275 試験の開始以降に発現した有害事象のみを集計した。

2008.p52-5、Klin Monbl Augenheilkd 2008; 225: 123-30、UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics and Child Health; 2008)。

- ROP の診断について、ROP の病期分類である国際分類 (Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-9) は本邦における厚生省分類とほぼ同じ内容であること (日眼会誌 2012; 116: 683-702) に加え、近年では本邦でも国際分類の使用が一般的とされている (日本の眼科 2014; 85: 1698-703)。
- ROP の有病率について、在胎週数 22 週以上 35 週未満の 560 人の未熟児を対象とした本邦の報告における ROP の発症割合及び治療を要する ROP の割合はそれぞれ 29.7% 及び 7.7% であった (眼臨紀 2017; 10: 482-5)。一方、在胎週数 22 週以上 32 週未満の 1784 人の未熟児を対象としたスウェーデンの報告における ROP の発症割合及び治療を要する ROP の割合はそれぞれ 24.1% 及び 4.4% (Arch Ophthalmol 2012; 130: 1418-24)、在胎週数 22 週以上 40 週以下の 1222 人を対象としたドイツの報告における ROP の発症割合及び治療を要する ROP の割合はそれぞれ 27.6% 及び 3.5% であり (Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009; 247: 1251-62)、治療を要する ROP の割合は海外と比較して本邦でやや高い傾向にあったが、大きな違いではないと考えられた。
- ROP に対する治療について、標準治療の一つである網膜光凝固術の適応対象や治療成績に国内外で大きな違いはなく、また、本邦及び欧州のいずれにおいても、2019 年に VEGF 阻害薬であるラニビズマブが承認され、新たな選択肢の一つとされている (日眼会誌 2020; 124: 1013-19)。なお、ROP に対する治療基準について、Zone II の Stage 2 plus disease は、20090 試験に参加した 27 の国又は地域のうち、ドイツ及び英国以外の国又は地域 (本邦を含む) では治療が推奨されている (日眼会誌 2012; 116: 683-702 等) 一方で、ドイツ及び英国のガイドラインにおいては厳重な経過観察を行い、病状が悪化した時点での治療を慎重に検討することが推奨されていること (Ophthalmologe 2020; 117: 873-85、UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics and Child Health; 2008) から、20090 試験では、治験実施国又は地域間で、Zone II の Stage 2 plus disease を含めた ROP に対する治療要否について一貫した判断がなされるように、治験担当医師に対して事前のトレーニングを実施した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について国内外で明らかな差異は認められていないことから、20090 試験及び 20275 試験を、日本を含む国際共同試験として実施したことに大きな問題はない。

なお、両試験の結果を踏まえた日本人 ROP 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

7.R.2.1 20090 試験の試験デザインについて

機構は、ROP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20090 試験) の試験デザインの設定根拠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。

- 20090 試験については、ROP は希少な疾患であり患者数が限られていること等を考慮し、計画立案当初は単群試験として実施し、 な を行わず、 により された 及び の における に基づき、

の[]を[]に[]するよう計画されていたが、以下の経緯から、ROP 患者を対象に、網膜光凝固術を対照群とした無作為化非遮蔽並行群間比較試験として実施されることとなった。また、試験計画の検討過程で、日本と日本以外の国又は地域で異なる有効性主要解析が計画され、後述する主要評価項目について、日本では本剤群の結果が事前に設定した閾値を超えることを示すことにより本剤の有効性を評価することとされ、日本以外の国又は地域では対照群である網膜光凝固術との比較により本剤の有効性を評価することとされた。

- 20090 試験計画の立案時において、当該試験で対象とする Type 1 ROP²³⁾及び AP-ROP に対する標準治療は網膜光凝固術とされていた（日眼会誌 2012; 116: 683-702）。一方で、重症度の高い Zone I の ROP 及び AP-ROP について、VEGF 阻害薬であるベバシズマブの BEAT-ROP 試験において網膜光凝固術と比較してベバシズマブの硝子体内投与で治療効果が高い傾向がみられたこと（N Engl J Med 2011; 364: 603-15）から、以降、国内外において当該 ROP 患者に対するベバシズマブの硝子体内投与の適応外使用が報告されていた（日眼会誌 2012; 116: 683-702）。また、網膜光凝固術の手技及び予後は確立されているものの、強度近視や周辺視野の欠損等の長期的な眼合併症のリスクが懸念されること（日眼会誌 2020; 124: 1013-19）も踏まえると、20090 試験の対照群として網膜光凝固術群を設定することにより、[]の[]や[]の[]の[]の[]を[]が[]ことが想定された。以上の点に加え、ROP は希少な疾患であり患者数が限られていること等を考慮し、20090 試験は単群試験として実施することを計画した。その上で、本邦における有効性主要解析では、試験の成功基準を設定することとし、頻度論的手法により、事前に設定した閾値との比較に基づき本剤の有効性評価を行うこととした。
- 一方、海外では、[]に対する[]のための[]について、20090 試験及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : 20275 試験）の[]の[]に加え、[]な[]として[]に[]の[]の[]を[]した[]ことで[]と[]に[]が、その過程において、[]の[]が[]とならないように、20090 試験において[]の[]を[]こと及び[]に[]を[]ことが[]された。以上の点等を踏まえ、20090 試験において、対照群として網膜光凝固術群（割付比は本剤群：網膜光凝固術群＝2：1）を設定するとともに、主要評価項目であるベイズ統計モデルにより推定した奏効確率について本剤群と網膜光凝固術群の比較に関する成功基準²⁵⁾を設定し、本剤の有効性評価を行うこととした。なお、網膜光凝固術との比較試験とするにあたり、網膜光凝固術によって生じる熱傷や癍痕は容易に検出できることから、完全に遮蔽化した状態で試験を実施することは技術的に困難であると考え、非遮蔽試験として実施することとした。
- 以上のように、試験計画の検討が国内外で並行して進められた結果、20090 試験は、最終的に日本を含めて対照群として網膜光凝固術群を設定した試験として実施されることになった。し

23) Zone I の Stage 1 plus disease、Stage 2 plus disease、Stage 3、Stage 3 plus disease、Zone II の Stage 2 plus disease、Stage 3 plus disease の ROP

24) 20090 試験の[]に、[]を[]に[]と[]の[]を[]である []試験（[]20[][][]）、[]試験の[]の[]の[]の[]を[]。なお、本邦の臨床データパッケージには当該解析結果は含まれていない。

25) 1 眼の奏効確率に無情報事前確率分布を用いたベイズ統計モデルによる解析を行い、本剤群の奏効確率が、網膜光凝固術群の奏効確率から 5%引いた数値よりも 95%以上の確率で大きい場合に、20090 試験を成功と判定することとされ、具体的には、奏効確率の群間差（本剤群－網膜光凝固術群）の両側 90%信用区間の下限値が－5%を上回った場合を成功とみなすこととされた。

かしながら、ROP の患者数は限られており、に基づき、なをした上で、ととのを行うためになをすることは実施可能性の観点から困難と考えられたこと等を考慮し、本邦における有効性主要解析については、単群試験として実施することを前提に検討した上述の計画から変更することなく、事前に設定した閾値との比較に基づく成功基準により本剤の有効性を評価することとした。

- 20090 試験の主要評価項目について、以下の点から、ROP 患者を対象としたラニビズマブと網膜光凝固術の無作為化比較試験である RAINBOW 試験 (Lancet 2019; 394: 1551-9) と同様に、「試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない¹⁴⁾被験者の割合」と設定した。
 - ROP の治療目的は、活動期の重症化を防ぎ、重篤な視力障害を回避することである (日眼会誌 2012; 116: 683-702、日眼会誌 2020; 124: 1013-19)。「活動性の ROP がない」状態は、治療を要する ROP がない状態であり、病態が良好にコントロールされていることを示唆していると考ええる。また、ROP 患者を対象に網膜光凝固術の早期治療と従来治療の有効性を検討した ETROP 試験 (Trans Am Ophthalmol Soc 2004; 102: 233-48; discussion 248-50) の結果より、不良な形態学的転帰と長期的な視力予後との関連性がみられていることから、「不良な形態学的転帰がない」状態は、良好な視力が保たれていることを示唆していると考ええる。以上を踏まえ、「活動性の ROP がない」状態及び「不良な形態学的転帰がない」状態の両方を満たすことは臨床的に意義があると考えられたことから、主要評価項目として、これらの所見がいずれも認められない被験者の割合を評価することとした。
 - ラニビズマブを ROP 患者に投与したとき、初回投与 4 週間以内に多くの症例で疾患の活動性が消退する一方で、再発の多くは初回投与 14 週間以内にみられることが報告されていること (JAMA Pediatr 2018; 172: 278-86)、及び初回投与 14 週間以降の病態の安定化の期間を考慮し、主要評価項目の評価時期として、試験治療開始 24 週間後を設定することとした。
- 20090 試験の本邦における有効性主要解析の成功基準については、ラニビズマブと網膜光凝固術との比較試験である RAINBOW 試験成績を参考に設定した。20090 試験における本剤群の奏効割合が RAINBOW 試験における網膜光凝固術群の治療成功割合 (66.2% : 45/68 例) を上回ることが示されれば、本剤の有効性は網膜光凝固術と同等以上であり、臨床的意義があると考えられたことから、20090 試験では対象患者 (ROP 病変の位置及び病期等)、主要評価項目等の試験デザインを RAINBOW 試験と概ね同様に設定した上で、本剤群の奏効割合の両側 95%CI の下限値が、RAINBOW 試験における網膜光凝固術群の成績を参考とした閾値 (66%) を上回ることを確認する計画とした。

機構は、以下のように考える。

- 20090 試験の試験デザインについて、網膜光凝固術では強度近視や周辺視野の欠損等の長期的な眼合併症のリスクが懸念されることは理解可能であるものの、試験開始当時、20090 試験で対象とされた ROP 患者における標準治療は網膜光凝固術とされており、先行するラニビズマブの RAINBOW 試験でも対照群として網膜光凝固術群が設定されていたこと等を踏まえると、日本を含めて対照群として網膜光凝固術群を設定した試験として実施したことに大きな問題はない。
- その上で、20090 試験の本邦における有効性主要解析について、比較可能性を考慮すると、対照群として設定された網膜光凝固術との比較に基づく評価とすることがより適切であった可能性はあるものの、ROP の患者数は限られており有効性評価にあたり選択し得る試験デザインにも制約があった旨の申請

者の説明等を踏まえると、RAINBOW 試験の網膜光凝固術群の成績を参考とした閾値との比較に基づく本剤の有効性評価を計画したことは理解可能である。

- 20090 試験の主要評価項目を「試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない¹⁴⁾被験者の割合」と設定したことについて、特段の問題はない。また、本邦における有効性主要解析の成功基準については、試験計画立案時に得られている情報に基づく設定としては理解可能であるが、20090 試験成績を踏まえた本剤の ROP に対する有効性については、7.R.2.2 項において引き続き検討する。

7.R.2.2 20090 試験成績を踏まえた有効性について

20090 試験において、本剤群における主要評価項目の両側 95%CI の下限値は事前に規定された閾値である 66%を超えており、本邦における有効性主要解析の成功基準は満たしたものの、20090 試験の網膜光凝固術群における奏効割合は 84.2%であり、閾値設定に際して参考とした RAINBOW 試験の網膜光凝固術群における治療成功割合である 66.2%より高値を示した (7.1.1 参照)。

機構は、上記の点も踏まえた上で、20090 試験成績に基づき、本剤の ROP に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、20090 試験の網膜光凝固術群における奏効割合が RAINBOW 試験の網膜光凝固術群における治療成功割合より高値を示した要因及びその点も踏まえた本邦における有効性主要解析の結果解釈について、以下のように説明した。

- 20090 試験の網膜光凝固術群における奏効割合が RAINBOW 試験の網膜光凝固術群における治療成功割合より高値を示した要因について、以下の点を踏まえると、試験間での試験デザイン (網膜光凝固術の再治療基準)、網膜光凝固術群における死亡例の発現状況や患者背景 (在胎週数及び出生時体重) の差異、20090 試験の実施時期等に起因する可能性が考えられた。
 - 20090 試験の試験デザインは RAINBOW 試験と概ね類似しているものの、いくつかの相違がある。そのうち網膜光凝固術の再治療基準について、20090 試験では再治療の実施時期に関する規定を設けていなかった¹⁴⁾ 一方で、RAINBOW 試験では治療実施後 11 日目を超えた場合は再治療が許容されず、ラニビズマブによるレスキュー治療に移行し無効例と判定された。20090 試験の網膜光凝固術群では、再治療を実施した 4 例において奏効例及び無効例は各 2 例であったが、RAINBOW 試験と同一の基準で判定した場合、当該奏効例 2 例はいずれも無効例となる。なお、医療現場においては初回治療後の期間を問わず網膜光凝固術による再治療が行われるため、20090 試験における網膜光凝固術の再治療基準は医療現場での治療実態を反映したものであったと考える。
 - ROP 患者は早産に起因し重篤な全身の併存症に罹患しやすい脆弱性を有しているため、試験治療とは無関係に試験期間中に死亡に至ることも想定される。20090 試験及び RAINBOW 試験の主要評価項目においては、死亡例は無効例として判定することとされたが、RAINBOW 試験の網膜光凝固術群では 74 例中 4 例 (5.4%) で死亡が報告された一方で、20090 試験の網膜光凝固術群では死亡例は認められなかった。
 - 一般的に短い在胎週数又は低出生体重の ROP 患者は血管の発育が不良である Zone I等の重症例の割合が高く (Br J Ophthalmol 2002; 86: 1122-6、日眼会誌 2004; 108: 600-5)、それら重症例に対する網膜光凝固術の奏効割合は低い傾向にあるとされている (Trans Am Ophthalmol Soc

2004; 102: 233-48、N Engl J Med 2011: 364: 603-15)。20090 試験における奏効割合及び RAINBOW 試験における治療成功割合の部分集団解析の結果は表 7 のとおりであり、在胎週数 24 週以下の患者集団及び出生時体重 750 g 以下の患者集団の割合は RAINBOW 試験と比較して 20090 試験で低い傾向にあり、また、当該患者集団における網膜光凝固術群の奏効割合及び治療成功割合は RAINBOW 試験より 20090 試験で良好である傾向が認められた。ただし、在胎週数 24 週以下の患者集団及び出生時体重 750 g 以下の患者集団における網膜光凝固術の有効性が試験間で異なった明確な要因を特定することはできなかった。

表 7 20090 試験及び RAINBOW 試験における主要評価項目の部分集団解析結果
(20090 試験 (FAS) 及び RAINBOW 試験 (FAS))

		20090 試験				RAINBOW 試験			
		本剤群		網膜光凝固術群		ラニビズマブ 0.2 mg 群		網膜光凝固術群	
		評価例数 ^{a)}	奏効割合 ^{b)}	評価例数 ^{a)}	奏効割合 ^{b)}	評価例数 ^{a)c)}	治療成功割合 ^{d)}	評価例数 ^{a)c)}	治療成功割合 ^{d)}
全体集団		75	82.7 (62)	38	84.2 (32)	70	80.0 (56)	68	66.2 (45)
性別	男性	41 (54.7)	85.4 (35)	19 (50.0)	89.5 (17)	33 (47.1)	84.8 (28)	35 (51.5)	54.3 (19)
	女性	34 (45.3)	79.4 (27)	19 (50.0)	78.9 (15)	37 (52.9)	75.7 (28)	33 (48.5)	78.8 (26)
在胎週数	24 週以下	6 (8.0)	66.7 (4)	4 (10.5)	100 (4)	29 (41.4)	75.9 (22)	27 (39.7)	44.4 (12)
	24 週超 27 週未満	43 (57.3)	83.7 (36)	24 (63.2)	79.2 (19)	18 (25.7)	88.9 (16)	15 (22.1)	60.0 (9)
	27 週以上	26 (34.7)	84.6 (22)	10 (26.3)	90.0 (9)	23 (32.9)	78.3 (18)	26 (38.2)	92.3 (24)
出生時体重	750 g 以下	32 (42.7)	81.3 (26)	17 (44.7)	76.5 (13)	36 (51.4)	80.6 (29)	35 (51.5)	51.4 (18)
	750 g 超 1000 g 未満	22 (29.3)	86.4 (19)	14 (36.8)	92.9 (13)	15 (21.4)	73.3 (11)	11 (16.2)	72.7 (8)
	1000 g 以上	21 (28.0)	81.0 (17)	7 (18.4)	85.7 (6)	16 (22.9)	81.3 (13)	15 (22.1)	86.7 (13)
ROP の Zone ^{e)}	Zone I (AP-ROP を含む)	42 (56.0)	76.2 (32)	18 (47.4)	66.7 (12)	28 (40.0)	67.9 (19)	23 (33.8)	60.9 (14)
	Zone II (AP-ROP を含む)	30 (40.0)	93.3 (28)	19 (50.0)	100.0 (19)	42 (60.0)	88.1 (37)	45 (66.2)	68.9 (31)
AP-ROP ^{e)}	あり	21 (28.0)	71.4 (15)	11 (28.9)	54.5 (6)	10 (14.3)	40.0 (4)	8 (11.8)	62.5 (5)
	なし	51 (68.0)	88.2 (45)	26 (68.4)	96.2 (25)	60 (85.7)	86.7 (52)	60 (88.2)	66.7 (40)

a) 評価例数 (各治療群の全体集団における当該部分集団の割合 (%))

b) 奏効割合 (%) (奏効例数)

c) 主要評価項目が欠測ではない (補充した値を含む) 評価例数

d) 治療成功割合 (%) (治療成功例数)

e) 20090 試験の本剤群の 2 例は MISSING、1 例は NO GRADING、網膜光凝固術群の 1 例は NO GRADING

➤ ラニビズマブの ROP に対する適応は欧州では 2019 年 9 月、本邦では同年 11 月に承認されており、20090 試験は当該承認と同時期の 2019 年 9 月より開始されたことから、20090 試験においては、Zone I 等の重症度の高い ROP 患者や全身麻酔の実施が難しい可能性がある ROP 患者が網膜光凝固術群に割り付けられた場合であっても、網膜光凝固術による治療に抵抗のない、網膜光凝固術の治療技術が高い医師が参加した可能性が考えられる。

- 一方、20090 試験の本剤群における奏効割合は 82.7% (62/75 例)、RAINBOW 試験のラニビズマブ 0.2 mg 群における治療成功割合は 80.0% (56/70 例) であり、薬剤群の奏効割合及び治療成功割合は両試験で同程度であった。本剤又はラニビズマブの再投与基準は 20090 試験と RAINBOW 試験で同様であり、死亡例は 20090 試験の本剤群及び RAINBOW 試験のラニビズマブ 0.2 mg 群でそれぞれ 75 例中 3 例 (4.0%) 及び 74 例中 4 例 (5.4%) と大きく異ならず、また、20090 試験の本剤群における奏効割合と RAINBOW 試験のラニビズマブ 0.2 mg 群における治療成功割合の在胎週数別及び

出生時体重別の部分集団解析結果（表 7）において、20090 試験では在胎週数 24 週以下の患者集団で奏効割合がやや低い傾向がみられたものの、それ以外に顕著な違いは認められなかった。

- 20090 試験の試験デザインは RAINBOW 試験と概ね類似しており、本邦における有効性主要解析では RAINBOW 試験の網膜光凝固術群における治療成功割合を参考とした閾値を設定している。上述のとおり、20090 試験の網膜光凝固術群では RAINBOW 試験との試験デザインや患者背景の差異等が有効性評価に影響した可能性はあるものの、20090 試験の本剤群ではそのような影響はなかったものと考えられる。したがって、20090 試験の網膜光凝固術群における奏効割合が RAINBOW 試験の網膜光凝固術群における治療成功割合より高値を示したことは、20090 試験の本剤群における有効性評価には直接影響せず、本邦における有効性主要解析の成功基準を満たしたことを以て、本剤の有効性は網膜光凝固術と同等以上であると判断することは可能と考える。
- なお、20090 試験の副次評価項目である「試験治療開始から 24 週目までの二次治療²⁶⁾の必要性」について、当該二次治療が必要であった被験者の割合は、本剤群で 10.7% (8/75 例)、網膜光凝固術群で 13.2% (5/38 例) であった。網膜光凝固術群と比較して本剤群では、ROP 所見の悪化や治療を要する ROP の存在により二次治療を要する患者の割合が低い傾向がみられており、主要評価項目の結果を支持していると考ええる。

その上で申請者は、日本人 ROP 患者における本剤の有効性及び本剤の有効性に影響を及ぼす因子について、以下のように説明した。

- 日本人 ROP 患者に対する本剤の有効性について、20090 試験の主要評価項目に関する日本人集団の結果は表 8 のとおりであり、全体集団と日本人集団で大きな違いは認められず、全体集団と一貫した結果が示されたと考える。

表 8 全体集団、日本人集団及び外国人集団別での試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効割合）（20090 試験、FAS）

	本剤群		網膜光凝固術群	
	奏効例数/ 評価例数	奏効割合[95%CI] ^{a)} (%)	奏効例数/ 評価例数	奏効割合[95%CI] ^{a)} (%)
全体集団	62/75	82.7 [72.2, 90.4]	32/38	84.2 [68.7, 94.0]
日本人集団	9/10	90.0 [55.5, 99.7]	5/6	83.3 [35.9, 99.6]
外国人集団	53/65	81.5 [70.0, 90.1]	27/32	84.4 [67.2, 94.7]

a) Clopper-Pearson の正確な CI

- 本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある因子について、20090 試験の主要評価項目に関する背景因子別での部分集団解析の結果は上記の表 7 のとおりであった。本剤群では重症度の高い Zone I（AP-ROP を含む）の集団及び AP-ROP ありの集団で奏効割合が低い傾向がみられたが、網膜光凝固術群でも同様の傾向が認められており、ラニビズマブの RAINBOW 試験においても同様の傾向が報告されている（Lancet 2019; 394: 1551-9）。また、本剤群では在胎週数 24 週以下の集団においても奏効割合が低い傾向が認められており、当該集団に対する本剤の有効性が相対的に小さい可能性は否定できないものの、限られた被験者数での結果であることから解釈に限界があると考ええる。以上より、背景因子別での本剤の有効性について、大きな問題は認められていないと考える。

26) レスキュー治療及び他の ROP に対する外科的又は非外科的治療（併用療法として記録された VEGF 阻害薬の硝子体内投与、網膜光凝固術、冷凍凝固術又は硝子体手術等）

以上を踏まえ申請者は、20090 試験成績を踏まえた本剤の ROP に対する有効性について、以下のよう
に説明した。

- 20090 試験の本邦における有効性主要解析の結果より、日本人を含めた ROP 患者に対する本剤の有効性は網膜光凝固術と同等以上であることが示されたと考える。
- その上で、本剤では、網膜光凝固術で懸念される強度近視や周辺視野の欠損等の長期的な眼合併症のリスクは低いと考えられ、また、治療時間が短く患児への負担が少ない等の利点があること (7.R.4 参照) を踏まえると、ROP に対する本剤の臨床的意義は認められると考える。
- なお、本剤の ROP に対する長期的な有効性について、20275 試験における 1 歳時 (20090 試験での試験治療開始から約 10 カ月後に相当)¹⁹⁾までの有効性 (7.1.2 参照) に関して特段の問題は認められていないものの、現在実施中の 20275 試験を製造販売後臨床試験として継続し、被験者が 5 歳になるまでの視機能 (最高矯正視力、等価球面屈折度数等) を評価する予定である。

次に機構は、20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析の成功基準²⁵⁾ の設定根拠及び当該解析の結果について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析の成功基準の設定根拠について、以下のよう説明した。

- 抗 VEGF 療法では網膜光凝固術で懸念される強度近視や周辺視野の欠損等の長期的な眼合併症のリスクが低いと考えられること等を考慮すると、20090 試験の主要評価項目において本剤と網膜光凝固術の効果が同等であったとしても、本剤を ROP に対する治療選択肢の一つと位置付けることは可能と考え、日本以外の国又は地域における有効性主要解析の成功基準は、本剤群の奏効確率が、網膜光凝固術群の奏効確率から 5%引いた数値よりも 95%以上の確率で大きい場合とし、本剤群の網膜光凝固術群に対する非劣性を検証することとした。
- なお、20090 試験の網膜光凝固術群における奏効確率がヒストリカルデータと類似しており、また 20090 試験の本剤群における奏効確率が網膜光凝固術群より 15%高く、95%以下であると仮定すると、目標症例数である 102 例 (本剤群 68 例及び網膜光凝固術群 34 例) では、上記の成功基準に基づく非劣性の検証における検出力として 81%を確保することが可能であった。

次に申請者は、20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析の結果について、以下のよう説明した。

- 20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析の結果について、ベイズ統計モデルにより推定した、主要評価項目である「試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合 (奏効確率)」は表 9 のとおりであり、奏効確率の群間差 (本剤群－網膜光凝固術群) が -5%以上となる確率は 88.4%であり、事前に規定した成功基準 (同確率が 95%以上) を満たさず、本剤群の網膜光凝固術群に対する非劣性は示されなかった。

表 9 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合 (奏効確率)
(20090 試験、FAS)

	本剤群	網膜光凝固術群	群間差 ^{a)}
評価例数	75	38	—
奏効確率 ^{b)} [90%信用区間] (%)	85.5 [78.0, 91.3]	82.1 [70.5, 90.8]	3.4 [-8.0, 16.2]
群間差が-5%以上となる確率 (%)	—	—	88.4

1 眼の奏効確率に無情報事前確率分布を用いたベイズ統計モデルによる解析

a) 本剤群－網膜光凝固術群

b) 事後分布の中央値

- 事前に規定した成功基準を満たさなかった要因として、試験計画立案時に本剤群の奏効確率は網膜光凝固術群よりも 15% 高いと見積もったが、この見積もりが過大であり、検出力が不十分であった可能性が考えられた。20090 試験における奏効確率 (事後分布の中央値) は網膜光凝固術群 (82.1%) と比較して本剤群 (85.5%) で高かったが、網膜光凝固術群の奏効確率が試験計画立案時の想定よりも高く、結果として期待された群間差は認められなかった。
- 以上のように、20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析では事前に規定した成功基準を満たさなかったものの、奏効確率 (事後分布の中央値) は網膜光凝固術群と比べて本剤群で高い傾向にあった点を考慮すると、本剤の有効性が網膜光凝固術よりも劣っていることを示す結果ではないと考える。なお、20090 試験成績にヒストリカルデータの網膜光凝固術群の成績を統合した解析では、BEAT-ROP 試験及び RAINBOW 試験の結果を考慮に入れることにより解析における検出力を補うことができると考えられるが、当該解析においては、事前に規定した 20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析と同一の成功基準を満たす結果であった。

機構は、以下のように考える。

- 20090 試験において、本邦における有効性主要解析では、本剤群における主要評価項目の両側 95%CI の下限値は事前に設定した閾値である 66% を上回り成功基準を満たした。一方で、20090 試験の網膜光凝固術群における奏効割合は閾値設定に際して参考とした RAINBOW 試験の網膜光凝固術群における治療成功割合よりも高値を示したが、このことによる 20090 試験の本剤群における有効性評価への直接的な影響はなく、当該主要解析の結果より、本剤の有効性が網膜光凝固術と同等以上であると判断することは可能である旨が申請者より説明されている。しかしながら、以下の点等を踏まえると、当該主要解析の結果に基づく有効性評価には限界があり、本邦における成功基準を満たしたとの結果のみを以て、本剤の ROP に対する有効性が示されたと判断することは困難である。
 - 20090 試験では本剤群及び網膜光凝固術群ともに、特に在胎週数 24 週以下の患者集団の割合が RAINBOW 試験よりも低く (表 7 参照)、両試験で組み入れられた患者の被験者背景に差異が認められており、そのことが 20090 試験の本剤群における閾値との比較に基づく有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないこと。
 - 20090 試験の網膜光凝固術群では、RAINBOW 試験の網膜光凝固術群と比較して、在胎週数 24 週以下の患者集団及び出生時体重 750 g 以下の患者集団において有効性が高い傾向が認められたものの、その要因は明らかにされておらず、本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないこと。
 - ラニビズマブの ROP に対する適応拡大に伴い、20090 試験では網膜光凝固術の治療技術が高い医師が参加した可能性がある旨が申請者より説明されているが、治験担当医師の網膜光凝固術の治療技術等、試験実施の背景が 20090 試験と RAINBOW 試験の間で異なるのであれば、

RAINBOW 試験の網膜光凝固術群の成績を参考に設定した閾値との比較に基づき本剤の有効性を評価することは適切ではないと考えられること。

- 一方で、20090 試験の本邦における有効性解析では本剤と網膜光凝固術との比較は主たる評価とはされておらず、網膜光凝固術群の症例数は本剤群と比較して限られていることにも注意が必要であるものの、20090 試験の本剤群及び網膜光凝固群における奏効割合 [95%CI] はそれぞれ 82.7 [72.2, 90.4] %及び 84.2 [68.7, 94.0] %であり、本剤群の有効性が網膜光凝固術群と比較して明らかに劣る傾向は認められておらず、また本剤群における奏効割合は ROP 治療において臨床的意義が期待できるものであると考えられる。加えて、20090 試験の副次評価項目である「試験治療開始から 24 週目までの二次治療の必要性」や、20275 試験の「1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない¹⁴⁾被験者の割合」に係るデータカットオフ時点での暫定的な集計結果においても、本剤群と網膜光凝固術群で同様の傾向が認められている。以上より、20090 試験成績等を総合的に勘案すると、本剤の ROP に対する有効性は期待できると判断する。
- 20090 試験の主要評価項目の結果において全体集団と日本人集団との間で大きな違いは認められておらず、日本人 ROP 患者に対しても本剤の有効性は期待できる。また、20090 試験の主要評価項目に関する背景因子別での部分集団解析の結果 (表 7) について、特に在胎週数 24 週以下の集団における被験者数は限られているものの、背景因子別での本剤の有効性に大きな問題は認められていないとの申請者の説明は了承可能である。
- なお、20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析において、本剤群の網膜光凝固術群に対する非劣性は示されていないが、網膜光凝固術群で想定以上の奏効例が認められた結果、検出力が不十分となったことに起因するとの申請者の説明について一定の理解は可能である。
- 本剤の ROP に対する長期的な有効性について、現在実施中の 20275 試験を製造販売後臨床試験として継続し、被験者が 5 歳になるまでの視機能を評価するとの申請者の説明は適切である。

7.R.2.3 ROP の再発割合について

申請者は、ROP の再発割合について以下のように説明している。

20090 試験の副次評価項目の一つである「試験治療開始から 24 週目までに ROP を再発²⁷⁾した被験者の割合」は表 10 のとおりであった。全体集団では、ROP の再発割合は網膜光凝固術群と比較して本剤群で高値を示したが、一般的に ROP 治療後の再発割合は網膜光凝固術よりも抗 VEGF 療法の方が高いことが知られている (Acta Ophthalmol 2016; 94: e744-52)。以上を踏まえ、ROP の再発後には適切な治療を速やかに実施する必要があると考えることから、医療従事者向け資材等において、20090 試験における ROP の再発割合を情報提供した上で、ROP 患者に対する本剤投与後の定期的な眼底検査等の実施の必要性を注意喚起することとする。

また、本剤群における ROP の再発割合は、外国人集団と比較して日本人集団で高い傾向にあった (表 10)。日本人集団の被験者が少ないため解釈に限界はあるが、その要因の一つとして、日本人集団では外国人集団よりも出生時体重が低かったこと²⁸⁾が考えられる。なお、本剤群の日本人集団における再発

27) 治療を要する活動性の ROP (4)に挙げた網膜所見への該当の有無は問わない) が存在しないと判定された後に、再投与、再治療又はレスキュー治療が必要となった場合と定義された。

28) 出生時体重 (平均値±標準偏差) は、日本人集団では 694.7±169.8 g (本剤群 672.2±170.4 g、網膜光凝固術群 732.2±177.5 g、以下同順)、外国人集団では 889.7±288.8 g (913.3±309.9 g、841.9±237.8 g) であった。

例 7 例²⁹⁾については、いずれの症例も再発した試験眼あたり 1 回の再投与が行われ、試験治療開始から 24 週目の主要評価項目の評価では 7 例中 6 例が奏効例として判定されている。

表 10 全体集団、日本人集団及び外国人集団別での試験治療開始から 24 週目までに ROP を再発した被験者の割合 (20090 試験、FAS)

	本剤群	網膜光凝固術群
全体集団	26.7(20/75)	10.5 (4/38)
日本人集団	70.0 (7/10)	16.7 (1/6)
外国人集団	20.0 (13/65)	9.4 (3/32)

割合 (%) (該当被験者数/評価例数)

機構は、以下のように考える。

医療従事者向け資材等において、20090 試験における ROP の再発割合を情報提供した上で、ROP 患者に対する本剤投与後の定期的な眼底検査等の実施の必要性を注意喚起する旨の申請者の説明は了承可能である。ただし、日本人集団の被験者数は限られているものの、本剤群では外国人集団と比較して日本人集団で ROP の再発割合が高い傾向が認められていることから、日本人集団での ROP の再発割合についても資材等で情報提供する必要がある。

以上の 7.R.2 項における機構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.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.3.5 項の検討結果から、ROP 患者に対する本剤投与にあたっては、既承認の成人疾患患者に対する使用時と同様に、特に眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、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 ROP 患者に対する安全性は許容可能と考える。ただし、神経発達及び成長への影響等を含む ROP 患者における本剤の安全性については、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。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、本剤の ROP 患者における安全性プロファイルについて、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20090 試験、CTD 5.3.5.1.2 : 20275 試験) における有害事象の発現状況を踏まえ、成人疾患患者における安全性プロファイルとの差異を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ROP 患者を対象とした 20090 試験及び 20275 試験、並びに本剤の成人疾患患者を対象とした臨床試験³⁰⁾における試験眼の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。20090 試験及び 20275 試験において、すべての有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合は本剤群と網膜光凝固術群で

29) 20090 試験の本剤群における日本人集団 10 例はいずれも両眼が試験眼であり、ROP を再発した 7 例のうち、両眼で再発した被験者は 4 例、片眼で再発した被験者は 3 例であった。

30) 滲出型 AMD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (VIEW1 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (VIEW2 試験)、DME 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (VIVID-DME 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (VIVID-Japan 試験)、CRVO 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (COPERNICUS 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (GALILEO 試験)、BRVO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (VIBRANT 試験)、mCNV 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (MYRROR 試験) 並びに血管新生緑内障患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (VEGA 試験、VENERA 試験)

同程度であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は網膜光凝固術群と比較して本剤群で高い傾向にあったが、本剤群で2例以上に認められた事象は20090試験では網膜剥離5例、網膜出血2例、20275試験では網膜剥離2例であり、網膜剥離2例（20090試験及び20275試験各1例）を除き、試験治療との因果関係は否定されている。また、ROP患者では、本剤投与時の個別の有害事象として近視、網膜剥離等の発現割合が成人疾患患者と比較して高かったが、それらの事象は20090試験及び20275試験の網膜光凝固術群でも認められていること、網膜剥離はROPの進行によって発現し得ることから、原疾患であるROPに起因する可能性が考えられた。ROP患者で認められた網膜出血を含むその他の事象については、概ね成人疾患患者での発現割合の範囲内であった。

表 11 ROP患者及び成人疾患患者を対象とした臨床試験における試験眼の有害事象^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

	20090 試験		20275 試験		成人疾患 本剤集団 ^{b)}
	本剤群	網膜光凝固術群	本剤群	網膜光凝固術群	
評価例数	75	38	60	29	2917
すべての有害事象	42 (56.0)	20 (52.6)	14 (23.3)	6 (20.7)	2050 (70.3)
死亡以外の重篤な有害事象	10 (13.3)	3 (7.9)	5 (8.3)	0	100 (3.4)
試験中止に至った有害事象	3 (4.0)	1 (2.6)	0	0	34 (1.2)
主な有害事象（20090試験で発現した事象のうち、いずれかの群又は集団で5%以上に認められた事象）					
近視	8 (10.7)	3 (7.9)	2 (3.3)	2 (6.9)	1 (<0.1)
網膜出血	6 (8.0)	6 (15.8)	1 (1.7)	0	323 (11.1)
網膜剥離	5 (6.7)	2 (5.3)	2 (3.3)	0	8 (0.3)
乱視	5 (6.7)	3 (7.9)	2 (3.3)	4 (13.8)	3 (0.1)
結膜出血	4 (5.3)	0	0	0	729 (25.0)
眼圧上昇	3 (4.0)	0	0	0	199 (6.8)
結膜炎	3 (4.0)	4 (10.5)	0	1 (3.4)	44 (1.5)
眼瞼浮腫	2 (2.7)	3 (7.9)	0	0	13 (0.4)
斜視	0	3 (7.9)	2 (3.3)	2 (6.9)	1 (<0.1)
眼振	0	2 (5.3)	0	0	0
白内障	0	1 (2.6)	0	0	188 (6.4)

発現例数（発現割合（%））

a) 20090試験では試験期間中に発現した有害事象、20275試験では20090試験中に発現し20275試験の開始時に継続中であった有害事象又は20275試験の開始以降に発現した有害事象、成人疾患患者では試験治療下（初回の試験治療から最後の試験治療後30日まで）に発現した有害事象を集計

b) 成人疾患患者の対象試験（脚注30）における本剤群の併合集団

- ROP患者を対象とした20090試験及び20275試験、並びに成人疾患患者を対象とした本剤の臨床試験³⁰⁾における眼以外の有害事象の発現状況は表12のとおりであった。20090試験及び20275試験において、すべての有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合は本剤群と網膜光凝固術群で同程度であり、死亡以外の重篤な有害事象は網膜光凝固術群と比較して本剤群で低い傾向にあった。死亡は20090試験の本剤群のみで3例に認められたものの、いずれも試験治療との因果関係は否定されている。また、ROP患者では成人疾患患者と異なり、本剤投与時の個別の有害事象として気管支肺異形成症等が認められたものの、当該事象はROP患者又は早産児において予測されるものであった。

表 12 ROP 患者及び成人疾患患者を対象とした臨床試験における眼以外の有害事象^{a)}の発現状況 (安全性解析対象集団)

	20090 試験		20275 試験		成人疾患
	本剤群	網膜光凝固術群	本剤群	網膜光凝固術群	本剤集団 ^{b)}
評価例数	75	38	60	29	2917
すべての有害事象	59 (78.7)	30 (78.9)	21 (35.0)	10 (34.5)	2311 (79.2)
死亡	3 (4.0)	0	0	0	48 (1.6)
死亡以外の重篤な有害事象	15 (20.0)	14 (36.8)	3 (5.0)	2 (6.9)	604 (20.7)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	89 (3.1)
主な有害事象 (20090 試験で発現した事象のうち、いずれかの群又は集団で 5%以上に認められた事象)					
発熱	9 (12.0)	2 (5.3)	4 (6.7)	2 (6.9)	67 (2.3)
細気管支炎	7 (9.3)	2 (5.3)	1 (1.7)	0	0
気管支肺異形成症	4 (5.3)	0	0	0	0
上咽頭炎	4 (5.3)	0	5 (8.3)	0	337 (11.6)
無呼吸	3 (4.0)	3 (7.9)	0	0	0
気管支炎	3 (4.0)	0	0	0	153 (5.2)
鼠径ヘルニア	3 (4.0)	2 (5.3)	0	0	11 (0.4)
臍ヘルニア	1 (1.3)	4 (10.5)	0	0	3 (0.1)
貧血	1 (1.3)	2 (5.3)	0	0	100 (3.4)
皮下出血	0	3 (7.9)	0	0	0
新生児貧血	0	2 (5.3)	0	0	0
細菌性疾患キャリアー	0	2 (5.3)	0	0	0
乳児無呼吸	0	2 (5.3)	0	0	0
尿路感染	0	1 (2.6)	0	0	147 (5.0)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 20090 試験では治験期間中に発現した有害事象、20275 試験では 20090 試験中に発現し 20275 試験の開始時に継続中であった有害事象又は 20275 試験の開始以降に発現した有害事象、成人疾患患者では試験治療下 (初回の試験治療から最後の試験治療後 30 日まで) に発現した有害事象を集計

b) 成人疾患患者の対象試験 (脚注 30)) における本剤群の併合集団

- 20090 試験及び 20275 試験における日本人集団及び外国人集団での有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。日本人集団の被験者数が少ないため解釈に限界はあるが、本剤群におけるすべての有害事象、死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合について、日本人集団と外国人集団で大きな差異は認められなかった。

表 13 全体集団、日本人集団及び外国人集団別での有害事象の発現状況（20090 試験及び 20275 試験、安全性解析対象集団）

		20090 試験		20275 試験 ^{a)}	
		本剤群	網膜光凝固術群	本剤群	網膜光凝固術群
評価例数	全体集団	75	38	60	29
	日本人集団	10	6	8	3
	外国人集団	65	32	52	26
試験眼					
すべての有害事象	全体集団	42 (56.0)	20 (52.6)	14 (23.3)	6 (20.7)
	日本人集団	2 (20.0)	5 (83.3)	2 (25.0)	0
	外国人集団	40 (61.5)	15 (46.9)	12 (23.1)	6 (23.1)
死亡以外の重篤な有害事象	全体集団	10 (13.3)	3 (7.9)	5 (8.3)	0
	日本人集団	0	0	0	0
	外国人集団	10 (15.4)	3 (9.4)	5 (9.6)	0
試験中止に至った有害事象	全体集団	3 (4.0)	1 (2.6)	0	0
	日本人集団	0	0	0	0
	外国人集団	3 (4.6)	1 (3.1)	0	0
眼以外					
すべての有害事象	全体集団	59 (78.7)	30 (78.9)	21 (35.0)	10 (34.5)
	日本人集団	10 (100.0)	6 (100.0)	5 (62.5)	2 (66.7)
	外国人集団	49 (75.4)	24 (75.0)	16 (30.8)	8 (30.8)
死亡	全体集団	3 (4.0)	0	0	0
	日本人集団	1 (10.0)	0	0	0
	外国人集団	2 (3.1)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	全体集団	15 (20.0)	14 (36.8)	3 (5.0)	2 (6.9)
	日本人集団	0	2 (33.3)	1 (12.5)	0
	外国人集団	15 (23.1)	12 (37.5)	2 (3.8)	2 (7.7)
試験中止に至った有害事象	全体集団	0	0	0	0
	日本人集団	0	0	0	0
	外国人集団	0	0	0	0

発現例数（発現割合(%)）

a) 20090 試験中に発現し 20275 試験の開始時に継続中であった有害事象又は 20275 試験の開始以降に発現した有害事象を集計

- 以上より、20090 試験及び 20275 試験の本剤群において安全性上の大きな問題は認められておらず、ROP 患者の試験眼及び眼以外における本剤の安全性プロファイルは、患者背景の違いも考慮すると成人疾患患者と同様であり、ROP 患者に特有の新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。また、外国人 ROP 患者と比較して、日本人 ROP 患者に特有の安全性上の懸念も認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

ROP 患者を対象とした 20090 試験及び 20275 試験における試験眼及び眼以外の有害事象の発現状況について、網膜光凝固術群との比較において本剤群で臨床上大きな問題となるような安全性上の懸念は認められていない。また、ROP 患者では、網膜剥離や気管支肺異形成症等の発現割合が成人疾患患者と比較して高かったものの、それらの事象は原疾患である ROP 又は早産に起因する可能性があるとの申請者の説明は理解可能であり、ROP 患者において成人疾患患者と明らかに異なる本剤の安全性上の懸念は示唆されていない。さらに、20090 試験及び 20275 試験の日本人 ROP 患者において重大な安全性上の懸念は認められていない。以上より、現時点で得られている 20090 試験及び 20275 試験の成績を踏まえると、既承認の成人疾患患者で知られている事象について適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば、本剤の ROP 患者に対する安全性上のリスクは許容可能である。ただし、ROP と既承認の成人疾患では患者層が明らかに異なること、20090 試験及び 20275 試験における日本人への投与経験は限られていることを踏まえると、日本人 ROP 患者における本剤の安全性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と考える。

なお、以下の 7.R.3.2 項～7.R.3.5 項において、網膜光凝固療法の施行が本剤の安全性に及ぼす影響、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象、神経発達遅延のリスク及び成長への影響について引き続き検討する。

7.R.3.2 網膜光凝固療法の施行が本剤の安全性に及ぼす影響について

機構は、網膜光凝固療法の施行が本剤の安全性に影響を与える可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：20090 試験）におけるレスキュー治療の実施の有無別での有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり³¹⁾、レスキュー治療を実施した集団の各治療群で 2 例以上に認められた事象は本剤群の試験眼の有害事象である結膜浮腫 2 例であった。レスキュー治療を実施した集団の被験者数が少ないため解釈に限界はあるが、レスキュー治療を実施した集団で有害事象の発現割合は高い傾向にあったものの、特定の有害事象が多く発現する傾向や、死亡以外の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合が明らかに高まる傾向は認められなかった。
- 以上より、レスキュー治療を実施した集団において、臨床使用上問題となるような安全性上の懸念は認められていないことから、本剤投与後の網膜光凝固術の施行及び網膜光凝固術施行後の本剤投与に関して添付文書における注意喚起は不要と考える。

表 14 レスキュー治療の実施の有無別の試験眼及び眼以外における有害事象の発現状況（20090 試験、安全性解析対象集団）

	レスキュー治療を実施した集団		レスキュー治療を実施しなかった集団	
	本剤群	網膜光凝固術群	本剤群	網膜光凝固術群
評価例数	5	4	70	34
試験眼				
すべての有害事象	4 (80.0)	2 (50.0)	38 (54.3)	18 (52.9)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (20.0)	1 (25.0)	9 (12.9)	2 (5.9)
試験中止に至った有害事象	1 (20.0)	0	2 (2.9)	1 (2.9)
眼以外				
すべての有害事象	4 (80.0)	4 (100.0)	55 (78.6)	26 (76.5)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (20.0)	0	14 (20.0)	14 (41.2)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、現時点では、添付文書での注意喚起は不要との申請者の説明は了承可能と考えるものの、レスキュー治療を実施した集団の被験者数は限られていたことから、網膜光凝固術の施行が本剤の安全性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：20090 試験、CTD 5.3.5.1.2：20075 試験）における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況について、本剤の成人疾患患者を対象とした臨床試験における発現状況と比較して異なる傾向が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

31) レスキュー治療実施例での有効性について、本剤群では網膜光凝固術によるレスキュー治療が 5 例で実施され、レスキュー治療を実施した場合を無効例として取り扱わずに算出した奏効割合は 80.0% (4/5 例) であり、網膜光凝固術群では 4 例で本剤によるレスキュー治療が実施され、その奏効割合は 100% (4/4 例) であった。

- VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象³²⁾について、20090 試験の本剤群及び網膜光凝固術群における発現割合はそれぞれ 26.7% (20/75 例) 及び 28.9% (11/38 例)、20275 試験の本剤群及び網膜光凝固術群における発現割合はそれぞれ 1.7% (1/60 例) 及び 3.4% (1/29 例) であった。20090 試験の本剤群で認められた事象は、網膜出血 7 例 (9.3%)、結膜出血 4 例 (5.3%)、注射部位出血 3 例 (4.0%)、硝子体出血 2 例 (2.7%)、心不全、網膜動脈閉塞、胃出血、挫傷、新生児脳室内出血、脳室内出血、視床出血及び蛋白尿各 1 例 (1.3%) であり、20275 試験の本剤群で認められた事象は網膜出血及び硬膜下血種各 1 例 (1.7%) であった。また、死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、20090 試験の本剤群及び網膜光凝固術群ではそれぞれ 2.7% (2/75 例) 及び 0%、20275 試験の本剤群及び網膜光凝固術群ではそれぞれ 1.7% (1/60 例) 及び 0% であった。本剤群で認められた死亡以外の重篤な有害事象は、20090 試験では網膜出血・硝子体出血及び網膜出血各 1 例、20275 試験では硬膜下血腫 1 例であり、いずれの事象も試験治療との因果関係は否定されている。
- 一方、成人疾患患者を対象とした臨床試験³⁰⁾の本剤集団における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象³³⁾の発現割合は 56.3% (1642/2917 例) であり、死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は 7.4% (216/2917 例) であった。
- 20090 試験及び 20275 試験と成人疾患患者を対象とした臨床試験では本剤の投与回数等が異なることから解釈に注意が必要であるが、ROP 患者において VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現割合が成人疾患患者より高くなる傾向は認められておらず、また ROP 患者に対する本剤の長期的な継続投与は想定されないことを踏まえると、ROP 患者での当該事象のリスクが成人疾患患者を上回る可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象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と考える。

7.R.3.4 神経発達遅延のリスクについて

機構は、ROP 患者に対する本剤投与による神経発達への影響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。

- 早産児は、脳損傷や運動、認知、言語及び行動領域における発達遅延を含む長期的な神経発達障害のリスクが高いことが報告されている (Clin Perinatol 2018; 45: 377-92)。また、ROP に対して冷凍凝固療法を施行した乳児の 8 歳時の転帰において、約 3 分の 1 が特別な教育を必要とし、約半数が学年の平均以下の成績であったこと (Pediatrics 2004; 113: 790-9) 等が報告されており、ROP の要因

32) MedDRA 標準検索式「心筋症」、「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓及び血栓」、「消化管の穿孔」、「出血」、「高血圧」及び「蛋白尿」、並びに MedDRA 基本語「進行性高血圧」、「高血圧クリーゼ」、「高血圧緊急症」、「高血圧性脳症」、「高血圧性終末器官損傷」、「高血圧切迫症」、「白質脳症」、「悪性高血圧」、「悪性高血圧性心疾患」、「悪性腎性高血圧」、「可逆性後白質脳症症候群」、「中毒性白質脳症」、「チラミン反応」、「腹壁損傷」、「腹部創離開」、「吻合合併症」、「吻合部瘻孔」、「吻合部漏出」、「デブリードマン」、「ドレーン留置」、「ドレーン留置部位合併症」、「ドレナージ」、「電気凝固」、「焼痂」、「吻合不全」、「胃腸吻合合併症」、「胃腸吻合部漏出」、「治癒不良」、「埋込み部位離開」、「瘻痕ヘルニア嵌頓」、「切開部位合併症」、「切開部位分泌物」、「切開部位びらん」、「切開部位線維症」、「切開部位治癒不良」、「切開部位炎症」、「切開部位浮腫」、「切開部位潰瘍」、「瘻痕ヘルニア」、「壊疽性瘻痕ヘルニア」、「瘻痕ヘルニア修復」、「閉塞性瘻痕ヘルニア」、「創部炎症」、「腸管吻合合併症」、「咽頭吻合部漏出」、「処置後瘻孔」、「処置後ドレーン排液持続」、「処置後尿漏出」、「術後創合併症」、「処置による出血」、「創傷治癒の促進」、「生殖器吻合部漏出」、「ストーマ部ヘルニア」、「絞扼性瘻痕ヘルニア」、「縫合関連合併症」、「縫合部離開」、「創傷」、「創傷閉鎖」、「創合併症」、「創傷汚染」、「創腐敗」、「創離開」、「創部ドレナージ」、「創部内臓脱出」、「創傷血腫」、「創傷出血」、「創壊死」、「創部分泌」及び「創傷治療」

33) 試験治療下 (初回試験治療から最後の試験治療後 30 日まで) で発現した事象

でもある早産は、出生児の神経学的発達に影響を与える可能性が高いことが示唆されていると考える。

- VEGF は、発生の過程及び成体において、神経細胞の分化、生存、移動、軸索伸長等に寄与することで、網膜神経節細胞や中枢神経等の神経回路の構築に関与することが報告されている (Cell Mol Life Sci 2013; 70: 1763-78)。VEGF 阻害薬の硝子体内投与が ROP を有する早産児の神経発達転帰に影響を及ぼす可能性について検討された公表文献 14 報のうち 4 報³⁴⁾では、ROP 患者に対する抗 VEGF 療法の実施と神経発達転帰との関連が観察されており、ROP 患者にベバシズマブを硝子体内投与したとき、網膜光凝固術と比べて神経発達障害の発現リスクが高かったこと (Pediatrics 2016; 137: e20153218) や言語、対人関係及び社会的スキルの発達に影響を及ぼす可能性があること (PLoS One 2020; 15: e0230678) 等が報告されている。一方で、14 報のうち 10 報³⁵⁾では、ROP 患者に対する抗 VEGF 療法の実施と神経発達転帰との関連は認められていない。また、ラニビズマブと網膜光凝固術の無作為化比較試験である RAINBOW 試験の継続試験において、ラニビズマブ投与後の 2 年間の転帰として、神経発達スコア等はラニビズマブ群と網膜光凝固術群で同程度であり、ラニビズマブの硝子体内投与は眼以外の乳児の発達に影響を及ぼさないようであったと報告されている (Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: 698-707)。以上より、ROP 患者に対する VEGF 阻害薬の硝子体内投与による神経発達への影響については、現時点で明確ではないと考える。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20090 試験、CTD 5.3.5.1.2 : 20275 試験) における神経発達遅延に関連する有害事象³⁶⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、いずれの事象も試験治療との因果関係は否定されている。また、超早産児及び極低出生体重児における認知及び運動機能に関する発達遅延の有病率はそれぞれ 16.9% 及び 20.6% であること (Dev Med Child Neurol 2018; 60: 342-55) 等が報告されているが、20090 試験及び 20275 試験での神経発達遅延に関連する有害事象の発現割合はそれらの報告を上回るものではなかった。

34) PLoS One 2019; 4: e0223972、Pediatrics 2019; 144: e20183537、Pediatrics 2016; 137: e20153218、PLoS One 2020; 15: e0230678

35) Am J Perinatol 2021; 38: 1158-66、PLoS One 2016; 11: e0148019、J AAPOS 2018; 22: 61-5、Ophthalmology 2019; 126: 1567-77、J Matern Fetal Neonatal Med 2022; 35: 415-22、Cir Cir 2017; 85: 478-84、Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2020; 51: 220-4、Curr Eye Res 2015; 40: 585-91、Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2019; 50: 337-43、J Perinatol 2019; 39: 1300-8

36) MedDRA 高位グループ用語で以下に該当する事象 ; 聴覚障害、精神的機能障害、神経学的障害 NEC、運動障害 (パーキンソニズムを含む)、認知及び注意障害、コミュニケーション障害、発達障害 NEC

表 15 神経発達遅延に関連する有害事象の発現状況（20090 試験及び 20275 試験、安全性解析対象集団）

	20090 試験		20275 試験	
	本剤群	網膜光凝固術群	本剤群	網膜光凝固術群
評価例数	75	38	60	29
すべての有害事象	2 (2.7)	3 (7.9)	5 (8.3)	4 (13.8)
聴覚障害	0	1 (2.6)	0	0
片耳難聴	0	1 (2.6)	1 (1.7)	0
眼振	0	2 (5.3)	0	0
協調運動発達障害	1 (1.3)	0	0	0
振戦	1 (1.3)	0	0	0
感音性難聴	0	0	1 (1.7)	1 (3.4)
聴力低下	0	0	0	1 (3.4)
発達性会話障害	0	0	0	2 (6.9)
ジストニア	0	0	0	1 (3.4)
知的能力障害	0	0	0	1 (3.4)
運動発達遅滞	0	0	1 (1.7)	0
運動障害	0	0	0	1 (3.4)
神経発達障害	0	0	2 (3.3)	0

発現例数（発現割合（%））

- 以上より、現時点で得られている臨床データに基づくと、ROP 患者に対する本剤投与による神経発達遅延のリスクについて明確なエビデンスは得られておらず、本剤の臨床使用時に当該リスクが問題となる可能性は低いと考える。ただし、本剤の VEGF 阻害作用による神経発達障害のリスクは完全には否定できず、神経発達に及ぼす潜在的な長期的影響に関する情報は重要と考えることから、現在実施中の 20275 試験を製造販売後臨床試験として継続し、被験者が 5 歳になるまでの神経発達（聴覚機能、認知機能、運動機能等）に関する情報を収集することで、神経発達への影響をより詳細に評価する予定である。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえると、20090 試験及び 20275 試験の成績を含めた現時点で得られている情報からは、本剤による明確な神経発達遅延のリスクは示されていないと考えるが、20275 試験の成績は被験者が概ね 1 歳になるまで¹⁹⁾の限定的なものであることから、申請者が実施予定としている被験者が 5 歳になるまで追跡調査を行う製造販売後臨床試験を含め、神経発達への影響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と考える。

7.R.3.5 成長への影響について

機構は、ROP 患者に対する本剤投与による成長への影響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（CTD 5.3.5.1.1：20090 試験、CTD 5.3.5.1.2：20275 試験）における身長、体重及び頭囲のベースラインからの推移は表 16 のとおりであった。それらの推移は、いずれの試験においても本剤群と網膜光凝固術群で同様であり、また、極低出生体重児及び早産児において報告されている身長、体重及び頭囲（平成 4 年度厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」：96-106³⁷⁾、BMC Pediatrics 2013; 13:59³⁸⁾）と大きな乖離は認められなかった。

37) 当該報告の結果より、日本での極低出生体重児（1500 g 未満）における出生約 72 日後（20090 試験のベースライン時の月齢の近似）の身長、体重及び頭囲は、それぞれ約 37～47 cm、約 1100～2700 g 及び約 27～35 cm、出生 240 日後（20090 試験の試験治療開始から 24 週時の月齢の近似）では、それぞれ約 58～66 cm、約 5.0～7.0 kg 及び約 40～44 cm、出生 1 年後では、それぞれ約 65～71 cm、約 6.5～8.5 kg 及び約 42～46 cm と予測されたと申請者は説明している。

38) 当該報告の結果より、ドイツ、米国、イタリア、オーストラリア、スコットランド及びカナダでの早産児における在胎週数 36 週（20090 試験のベースライン時の月齢の近似）の身長、体重及び頭囲は、それぞれ約 43～52 cm、約 1.8～3.5 kg 及び約 29～36 cm、在胎週数 50 週（20090 試験の 24 週時の月齢の近似）では、それぞれ約 55～65 cm、約 4.2～7.2 kg 及び 36～42 cm と予測されたと申請者は説明している。

表 16 身長、体重及び頭囲のベースラインからの推移（20090 試験及び 20275 試験、安全性解析対象集団）

	20090 試験		20275 試験		
	本剤群	網膜光凝固術群	本剤群	網膜光凝固術群	
評価例数	75	38	60	29	
ベースライン時の暦年齢 ^{a)}	10.4 ± 2.8	10.2 ± 2.3	8.8 ± 1.4	8.8 ± 1.5	
身長 (cm)	ベースライン	41.84 ± 4.97 (68)	40.95 ± 4.63 (37)	64.52 ± 4.29 (59)	63.09 ± 4.53 (28)
	評価時点 ^{b)}	62.07 ± 3.50 (68)	60.24 ± 3.69 (36)	69.61 ± 3.42 (31)	70.44 ± 5.66 (16)
	変化量 ^{d)}	20.05 ± 3.13 (61)	19.61 ± 3.69 (35)	26.95 ± 3.52 (26)	28.00 ± 5.96 (15)
体重 ^{c)}	ベースライン	2022.4 ± 682.2 (73)	1850.9 ± 546.1 (38)	6.59 ± 1.13 (59)	6.45 ± 1.21 (28)
	評価時点 ^{b)}	6147.8 ± 926.1 (68)	5764.8 ± 1039.4 (36)	7.86 ± 1.20 (31)	7.62 ± 0.78 (16)
	変化量 ^{d)}	4117.2 ± 754.6 (66)	3940.8 ± 911.2 (36)	5.66 ± 1.12 (30)	5.57 ± 0.90 (16)
頭囲 (cm)	ベースライン	30.09 ± 3.28 (71)	29.73 ± 2.42 (36)	41.09 ± 2.34 (59)	41.85 ± 2.30 (27)
	評価時点 ^{b)}	40.34 ± 3.52 (68)	40.51 ± 2.17 (35)	43.30 ± 2.15 (31)	44.03 ± 2.37 (16)
	変化量 ^{d)}	10.05 ± 4.12 (64)	10.98 ± 2.49 (34)	12.65 ± 3.24 (28)	13.84 ± 2.85 (14)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 単位は 20090 試験では週、20275 試験では月

b) 20090 試験では試験治療開始 24 週後、20275 試験では暦年齢 1 歳時

c) 単位は 20090 試験では g、20275 試験では kg

d) 20090 試験のベースラインからの変化量

- 以上より、現時点で得られている 20090 試験及び 20275 試験成績に基づく、ROP 患者に対する本剤投与による成長への明らかな影響は認められておらず、本剤の臨床使用時に当該リスクが問題となる可能性は低いと考えるが、本剤が成長に及ぼす長期的な影響に関する情報は重要と考えることから、現在実施中の 20275 試験を製造販売後臨床試験として継続し、被験者が 5 歳になるまでのデータを収集することで、成長への影響をより詳細に評価する予定である。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえると、現時点で得られている 20090 試験及び 20275 試験の成績からは、本剤による成長への明らかな影響は認められていないと考えるが、20275 試験の成績は被験者が概ね 1 歳になるまで¹⁹⁾の限定的なものであることから、申請者が実施予定としている被験者が 5 歳になるまで追跡調査を行う製造販売後臨床試験を含め、成長への影響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と考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、ROP 治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ROP の病期分類は、ROP 国際分類に基づき、病変の位置（視神経乳頭を同心円の中心とし、内側から、Zone I：中心部、Zone II：中間部、Zone III：末梢部）、病期（形態学的所見に応じた 1～5 段階の Stage、Stage 1：境界線、Stage 2：隆起、Stage 3：網膜外線維血管増殖、Stage 4：網膜部分剥離、Stage 5：網膜全剥離）、plus disease（網膜血管における静脈の拡張と動脈の蛇行）の有無、AP-ROP（段階的に進行することなく急速に進行し重症化する ROP）等によって分類される（Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-9）。
- ROP に対する既存の治療法として、網膜光凝固術、抗 VEGF 療法、網膜硝子体手術等がある。ROP が軽度の場合は自然治癒することが多く、治療介入は行われず経過観察となる。Type 1 ROP²³⁾又は AP-ROP に進行した場合は、診断がつき次第、網膜光凝固術又は抗 VEGF 療法の適応となり（Pediatrics 2018; 142: e20183061、日眼会誌 2020; 124: 1013-9 等）、網膜剥離（Stage 4）以降まで進行した場合には、網膜硝子体手術が行われることが多い（日眼会誌 2012; 116: 683-702）。
- 網膜光凝固術は、ROP に対する標準治療の一つであり、その手技や予後は確立されている。網膜光凝固術の欠点として、網膜焼灼による網膜組織の破壊及び瘢痕化のため、強度近視や周辺視野の欠

損等の長期的な眼合併症を高率に伴うこと、網膜光凝固術を施行する際に全身麻酔や鎮静が必要なことが多く、未熟性に起因する全身性の合併症を有する患者では網膜光凝固術の施行に耐えられないこと、瞳孔の強直、角膜混濁、硝子体混濁等の眼局所所見がある場合は網膜光凝固術を施行できないこと等がある（日眼会誌 2020; 124: 1013-9）。

- 抗 VEGF 療法は、本邦ではラニビズマブが 2019 年 11 月に ROP の適応を取得し、ROP に対する新たな治療選択肢となった。抗 VEGF 療法の利点として、重症例に対する施行が容易であること、治療時間が短く患児への負担が少ないこと、網膜血管の伸展が得られる可能性があること等が挙げられる。一方で、活動性が高く充血した線維増殖が広範に存在する場合や眼局所の感染症がある場合には適用できず、また、抗 VEGF 療法の欠点として、まれに注射による眼内炎や水晶体損傷を生じる可能性があること、線維増殖膜の収縮を起こすこと、再燃率が高く投与後に長期にわたり頻回の眼底検査を要すること、長期的な安全性が確立していないこと等がある。なお、ラニビズマブの治療対象について、ラニビズマブの RAINBOW 試験では Type 1 ROP のうち Zone II の Stage 2 plus disease が対象とされなかったことから、当該患者に対するラニビズマブによる治療の要否については、現時点で評価が定まっていない（日眼会誌 2020; 124: 1013-9）。
- ROP の病期分類における治療対象は、網膜光凝固術と抗 VEGF 療法で概ね同じであるが、現時点において両治療法の使い分けは明確に示されておらず、それぞれの治療法の利点及び欠点を考慮し、治療法を選択することが望ましいとされている（日眼会誌 2020; 124: 1013-9）。上述した両治療法の利点及び欠点を踏まえると、網膜光凝固術の施行に耐えられない又は施行できない患者では抗 VEGF 療法が選択されると考えられ、また網膜光凝固術に伴う長期的な眼合併症や患者負担を懸念して抗 VEGF 療法が選択される可能性もあると考える。
- 本剤は、20090 試験及び 20275 試験において、ROP に対する有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性にも大きな問題は認められなかったこと（7.R.3 参照）から、ラニビズマブと同様に抗 VEGF 療法の一つとして、ROP 患者における新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、20090 試験では ROP 患者のうち Type 1 ROP²³⁾及び AP-ROP が対象とされていたことから、当該試験で対象とされなかった患者集団に対して本剤の投与が推奨されるのか説明した上で、本剤の効能・効果及び添付文書での注意喚起の適切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。

- 20090 試験では、海外のガイドライン（Pediatrics 2018; 142: e20183061、Paediatr Child Health 2016; 21: 101-4、Eye 2009; 23: 2137-9）において Type 1 ROP 及び AP-ROP が網膜光凝固術の治療対象とされていたこと、先行する他の VEGF 阻害薬の無作為化臨床試験であるベバシズマブの BEAT-ROP 試験（N Engl J Med 2011; 364: 603-15）及びラニビズマブの RAINBOW 試験（Lancet 2019; 394: 1551-9）において Zone I の Stage 1 plus disease、Stage 2 plus disease、Stage 3 及び Stage 3 plus disease、Zone II の Stage 3 plus disease、並びに AP-ROP の ROP 患者に対する抗 VEGF 療法の有効性が示唆されていたこと等から、Type 1 ROP 及び AP-ROP を対象とすることとした。なお、Zone II の Stage 2 plus disease について、RAINBOW 試験では対象とされておらず、また、一部の国又は地域のガイドラインにおいては厳重な経過観察を行い、病状が悪化した時点での治療を慎重に検討することが推奨されているものの、本邦を含む複数の国又は地域では治療が推奨されていること（Ophthalmologie 2020;

117: 873-85、日眼会誌 2012; 116: 683-702) 等を踏まえ、20090 試験では対象に含めることとした³⁹⁾。20090 試験の成績等を踏まえると、Zone II の Stage 2 plus disease を含めた Type 1 ROP 及び AP-ROP は本剤の治療対象になり得ると考える。

- 一方、20090 試験では、自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例 (Zone I の Stage 1、Stage 2 及び Stage 4、Zone II の Stage 1、Stage 1 plus disease、Stage 2、Stage 3 及び Stage 4、並びに Zone III の全 Stage (Stage 5 を除く) の ROP 患者) は対象としておらず、本剤の有効性及び安全性が検討されていないことから、当該患者に対する本剤の投与は原則として推奨されないと考える。
- 以上を踏まえ、効能・効果としては、既承認のラニビズマブと同様に「未熟児網膜症」と設定した上で、添付文書において、自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期等を考慮し、本剤投与の要否を判断するよう注意喚起するとともに、20090 試験で対象とされた患者の背景 (ROP 病変の位置、病期等) を情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の臨床的位置付けについて、申請者の説明、並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえると、本剤は、抗 VEGF 療法の一つとして Type 1 ROP 及び AP-ROP の患者における新たな治療選択肢になり得る。
- 本剤の投与対象について、効能・効果を既承認のラニビズマブと同様に「未熟児網膜症」と設定することに問題はなく、添付文書において、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期等を考慮し、本剤投与の要否を判断する旨を注意喚起するとともに、20090 試験で対象とされた患者の背景を情報提供することは適切である。なお、軽症例等に対する本剤の投与意義は明確ではなく投与は通常推奨されないものの、製造販売後において、このような患者に対して患者の状態等を考慮し本剤の投与が行われた場合は、その理由や安全性、有効性等に関する情報を収集することが適切である。

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

7.R.5 用法・用量について

機構は、ROP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20090 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえ、ROP に対する申請用法・用量及び添付文書での注意喚起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、20090 試験における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 本剤の用量について、本剤の ROP 患者を対象とした臨床研究⁴⁰⁾において、成人承認用量 (本剤 2.0 mg/眼) の 1/2~1/5 である本剤 0.4~1 mg/眼を投与したとき、網膜症の鎮静化の割合は 96.2%~100% でありいずれの用量でも有効性が認められたこと、約 1 年間の観察期間中に安全性に関して重大な懸念は認められなかったこと等が報告されていた。20090 試験では、VEGF 阻害薬である本剤を未熟

39) 20090 試験において、Zone II の Stage 2 plus disease の ROP 患者は本剤群と網膜光凝固術群にそれぞれ 2 例ずつ組み入れられ、全例が奏効例であった。

40) <https://www.ncchd.go.jp/center/information/kaihatsu/pdf/h28/26-23.pdf> (最終確認日: 2021 年 9 月 21 日)、Ophthalmic Res 2015; 53: 15-20、Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018; 256: 479-87、Eur J Ophthalmol 2017; 27: 751-5

児に投与することによる長期の安全性の懸念も考慮し、ROP に対する有効性及び安全性が示唆されている上記の用量のうち、最も低い用量である 0.4 mg/眼を本剤の用量として選択することとした。

- 本剤の用法について、ラニビズマブの ROP 患者を対象とした臨床試験において、投与間隔を 28 日以上とした再投与が規定され、再投与時の有効性が示唆されるとともに、その安全性にも特段の問題は認められなかったことが報告されていたこと (JAMA Pediatr 2018; 172: 278-86)、ROP に対する抗 VEGF 療法の実施後には疾患の活動性が再燃することがあることが報告されていたこと (JAMA Pediatr 2018; 172: 278-86)、本剤の既承認の成人疾患の用法・用量において最短の投与間隔は 1 カ月とされていること等を踏まえ、20090 試験では、本剤投与後に治療を要する ROP が認められた場合は、各試験眼につき本剤の 2 回までの再投与 (初回投与と併せて計 3 回までの投与) を可とし、その投与間隔を 28 日以上と設定することとした。

その上で申請者は、20090 試験の結果等を踏まえ、ROP に対する申請用法・用量及び添付文書での注意喚起の適切性について、以下のように説明した。

- 本剤の用量について、20090 試験及び 20275 試験において、本剤 0.4 mg/眼の ROP に対する有効性が示され (7.R.2 参照)、その安全性についても大きな問題は認められなかったこと (7.R.3 参照) から、ROP に対する臨床推奨用量は 0.4 mg/眼と設定することが適切であると考ええる。
- 本剤の用法について、以下の点を踏まえると、ROP に対する用法・用量において、必要な場合は 1 カ月以上の間隔をあけて本剤の再投与を行うことを可能とするとともに、添付文書において、本剤投与により治療反応が得られた後に疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討するよう注意喚起することが適切であると考ええる。
 - ROP は疾患活動期を過ぎると自然に鎮静化することから、長期的な継続投与は想定されない。一方、ROP に対する抗 VEGF 療法においては、多くの患者では plus disease や新生血管形成といった疾患の活動性が消退し、再治療を必要としない程度にまで改善するものの、一部の患者では再度 ROP が悪化し追加の治療が必要となる (JAMA Pediatr 2018; 172: 278-86)。実際に 20090 試験においても、本剤投与後に再度 ROP が悪化し、再投与基準⁸⁾に従って本剤の再投与が行われた症例が認められており、20090 試験の本剤群における試験眼あたりの投与回数は、1 回 (初回投与のみ) が 82.2% (120/146 眼)、2 回 (初回投与及び再投与各 1 回) が 17.8% (26/146 眼) であった。以上より、疾患活動性に応じた本剤の再投与は必要であると考えられる。
 - 再投与時の有効性について、20090 試験の本剤群において再投与を受けた試験眼 26 眼のうち、「活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない」眼の割合は、再投与前で 38.5% (10/26 眼)、再投与 1 週間後で 80.8% (21/26 眼)、再投与 4 週間後で 73.1% (19/26 眼) であり、また、再投与による改善が得られず、再投与 5 週間後にレスキュー治療を施行した試験眼は 7.7% (2/26 眼) と少数であったことから、本剤の再投与時の有効性は示唆されていると考ええる。
 - 再投与時の安全性について、20090 試験の本剤群における被験者あたりの投与回数別での試験眼及び眼以外における有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、投与回数 3 回以上の被験者で少なくとも片眼に本剤の再投与が行われた。本剤の再投与を実施した集団の被験者数が少ないため解釈に限界はあるが、投与回数 4 回の被験者では試験眼におけるすべての有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められものの、死亡以外の重篤な有害事象や試験中止に至った有害事象、本剤又は注射手技と関連ありとされた有害事象については投与回数に伴い発現割合が

高まる傾向は認められなかった。以上より、本剤の再投与時の安全性に大きな問題は認められていないと考える。

表 17 本剤の投与回数別での試験眼及び眼以外における有害事象の発現状況（20090 試験の本剤群、安全性解析対象集団）

本剤の被験者あたりの投与回数 ^{a)}	1 回	2 回	3 回	4 回	全体
評価例数	4	55	6	10	75
試験眼					
すべての有害事象	0	32 (58.2)	3 (50.0)	7 (70.0)	42 (56.0)
死亡以外の重篤な有害事象	0	7 (12.7)	2 (33.3)	1 (10.0)	10 (13.3)
試験中止に至った有害事象	0	2 (3.6)	1 (16.7)	0	3 (4.0)
本剤又は注射手技と関連ありとされた有害事象	0	13 (23.6)	0	2 (20.0)	15 (20.0)
眼以外					
すべての有害事象	3 (75.0)	43 (78.2)	5 (83.3)	8 (80.0)	59 (78.7)
死亡	0	1 (1.8)	1 (16.7)	1 (10.0)	3 (4.0)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (25.0)	12 (21.8)	0	2 (20.0)	15 (20.0)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
本剤又は注射手技と関連ありとされた有害事象	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

a) 投与回数 1 回の被験者には片眼に初回投与 1 回、投与回数 2 回の被験者には両眼に初回投与 1 回ずつ、投与回数 3 回の被験者には片眼に初回投与 1 回並びに反対眼に初回投与 1 回及び再投与 1 回、投与回数 4 回の被験者には両眼に初回投与 1 回及び再投与 1 回ずつ、本剤が投与された。

- 再投与間隔について、20090 試験の本剤群における再投与までの期間の中央値〔範囲〕は 79.5〔29, 121〕日であったこと、また本剤の既承認の成人疾患の用法・用量で最短の投与間隔が 1 カ月とされていることを踏まえると、ROP に対する本剤の再投与間隔は 1 カ月以上と設定することが適切と考える。
- 再投与回数の上限について、20090 試験では、各試験眼につき本剤の 2 回までの再投与を可と規定していたが、結果的に試験眼あたり 2 回の再投与（初回投与と併せて計 3 回の投与）が行われた被験者はおらず、その有効性及び安全性は確認されていないことから、各眼につき 2 回以上の再投与を行うことは推奨されないと考える。しかしながら、医療現場では、病状の進行や治療への反応といった個々の患者の状況等に応じて、各眼につき 2 回以上の再投与（計 3 回以上の投与）が必要となる可能性も否定できないことから、用法・用量において再投与回数の上限を規定するのではなく、添付文書において、20090 試験における再投与の実施状況を情報提供することが適切と考える。

また申請者は、本剤から他の治療への切替えについて、以下の点を踏まえると、添付文書において、本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮するよう注意喚起することが適切であると考えたことを説明した。

- ROP は疾患進行が早く、また失明に至る可能性があることから、本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを検討する必要がある。
- 20090 試験では、本剤投与により効果が得られずレスキュー治療の基準⁹⁾に該当する場合は網膜光凝固術の施行を可能としており、結果的に本剤群 75 例中 5 例で網膜光凝固術によるレスキュー治療が実施され、臨床使用上問題となるような安全性上の懸念は認められなかった（7.R.3.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の用量について、ROP に対する臨床推奨用量に関して十分な検討がなされたとは言い難いものの、ROP は希少な疾患であること、20090 試験において本剤 0.4 mg/眼の有効性及び安全性が確認さ

れたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を踏まえると、本剤の ROP に対する臨床推奨用量を 0.4 mg/眼とすることは許容可能である。

- 本剤の用法について、20090 試験成績等を踏まえると、ROP に対する用法・用量において、必要な場合に 1 カ月以上の間隔をあけて本剤の再投与を行うことを可能とすることは受入れ可能であり、添付文書において、本剤投与により治療反応が得られた後、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合に、本剤の再投与を検討するよう注意喚起を行うことは適切である。また、添付文書において、20090 試験における再投与の実施状況を適切に情報提供することを前提とすれば、用法・用量において再投与回数の上限を規定しないことは許容可能である。
 - ROP は急速に進行する場合もあること等を踏まえると、添付文書において、本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮するよう注意喚起することは適切である。
- 以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された ROP 患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性に関する情報を収集・評価することを主な目的として、観察期間を 6 カ月間、予定症例数を 75 例とする使用成績調査を実施予定であることを説明している。また、申請者は、本剤の ROP 患者における長期的な安全性及び有効性を検討することを目的として、継続中の国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：20275 試験）を本剤の製造販売後に製造販売後臨床試験に切り替えて、被験者が 5 歳になるまで追跡調査を行い、神経発達（聴覚機能、認知機能、運動機能等）及び身体的成長、視機能等に関する情報を収集・評価する予定であることを説明している。

機構は、以下のように考える。

本剤の ROP 患者における安全性について、今般提出された 20090 試験及び 20275 試験成績からは、既承認の成人疾患患者と明らかに異なる安全性上の懸念は示唆されていないものの（7.R.3 参照）、ROP と既承認の成人疾患では患者層が明らかに異なること、20090 試験及び 20275 試験における日本人への投与経験は限られていることを踏まえると、眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜剥離及び網膜裂孔の発現状況の確認等を含め、日本人 ROP 患者における本剤の安全性等を検討する製造販売後調査を実施することは適切である。また、本剤投与後の長期的な神経発達及び身体的成長、視機能等への影響については、申請者が計画している製造販売後臨床試験（20275 試験からの切替え試験）において適切に情報収集する必要がある。

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。

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 ROP に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、ROP の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年8月4日

申請品目

[販売名] アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL
[一般名] アフリベルセプト (遺伝子組換え)
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和3年10月20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.2.1 20090試験の試験デザインについて」に関する検討を踏まえ、20090試験の本邦における有効性主要解析について、比較可能性を考慮すると、対照群として設定された網膜光凝固術との比較に基づく評価とすることがより適切であった可能性はあるものの、ROPの患者数は限られており有効性評価にあたり選択し得る試験デザインにも制約があったことを考慮すると、ラニビズマブのRAINBOW試験の網膜光凝固術群の成績を参考とした閾値との比較に基づく本剤の有効性評価を計画したことは理解可能であると判断した。また、20090試験の主要評価項目を「試験治療開始から24週目に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合」と設定したことについて、特段の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。

また機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2.2 20090試験成績を踏まえた有効性について」及び「7.R.2.3 ROPの再発割合について」に関する検討を踏まえ、本剤の有効性について以下のように判断した。

- 20090試験において、本邦における有効性主要解析では、本剤群における主要評価項目の両側95%CIの下限值は事前に規定された閾値である66%を上回り成功基準を満たした。しかしながら、20090試験の網膜光凝固術群における奏効割合は閾値設定に際して参考としたRAINBOW試験の網膜光凝固術群における治療成功割合より高値を示したことを考慮すると、当該主要解析の結果に基づく有効性評価には限界があり、本邦における成功基準を満たしたとの結果のみを以て、本剤のROPに対する有効性が示されたと判断することは困難である。
- 一方で、20090試験の本邦における有効性解析では本剤と網膜光凝固術との比較は主たる評価とはされていないものの、20090試験の本剤群における奏効割合が網膜光凝固術群と比較して明らかに

劣る傾向は認められておらず、また ROP 治療において臨床的意義が期待できるものであると考えられる。加えて、20090 試験の副次評価項目である「試験治療開始から 24 週目までの二次治療の必要性」の結果及び 20275 試験の副次評価項目である「1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合」に係るデータカットオフ時点での暫定的な集計結果も踏まえると、本剤の ROP に対する有効性は期待できる。

- 20090 試験の主要評価項目の結果において全体集団と日本人集団との間で大きな違いは認められておらず、日本人 ROP 患者に対しても本剤の有効性は期待できる。また、20090 試験の主要評価項目に関する背景因子別での部分集団解析の結果について、大きな問題は認められない。
- 20090 試験の副次評価項目である「試験治療開始から 24 週目までに ROP を再発した被験者の割合」は網膜光凝固術群と比較して本剤群で高値を示し、また本剤群では外国人集団と比較して日本人集団で高い傾向が認められたことから、医療従事者向け資材等において、20090 試験における ROP の再発割合を日本人集団での結果を含めて情報提供した上で、ROP 患者に対する本剤投与後の定期的な眼底検査等の実施の必要性を注意喚起することが適切である。
- 本剤の ROP に対する長期的な有効性について、現在実施中の 20275 試験を製造販売後臨床試験として継続し、被験者が 5 歳になるまでの視機能を評価することは適切である。

専門協議では、専門委員から以下の意見が示された。

- 20090 試験の本剤群における奏効割合は本邦における有効性主要解析の成功基準を満たした一方で、本剤群及び網膜光凝固群における奏効割合の点推定値はそれぞれ 82.7% 及び 84.2% と本剤群で低く、探索的な解析とされた奏効割合の群間差（本剤群－網膜光凝固術群）の漸近的な両側 95%CI の下限値は -16.0% である。また、20090 試験の日本以外の国又は地域における有効性主要解析において、本剤群の網膜光凝固術群に対する非劣性は示されていない。そのため、本邦における有効性主要解析の成功基準に基づく評価結果以外の 20090 試験成績等を踏まえた有効性評価にあたっては注意が必要であり、本剤の ROP に対する有効性が網膜光凝固術と比較して明らかに劣る傾向は認められていないとの判断に際しては、その論拠についてデータに基づき説明する必要があると考える。
- ROP に対する網膜光凝固術による治療は専門性の高い医師によって実施されていると考えられるが症例によっては治療に困難が伴う上に、術式の特性から強度近視や周辺視野の欠損等の長期的な眼合併症のリスク等が懸念される。20090 試験の本剤群における奏効割合について、網膜光凝固術群と比較して大きく劣る傾向は認められていないと考えられ、上述の点を加味すると、ROP に対する抗 VEGF 療法の一つとして本剤を医療現場に提供する意義は大きいと考える。

上記の意見を踏まえ、機構は、本邦における有効性主要解析の成功基準に基づく評価結果以外の 20090 試験成績等を踏まえた本剤の ROP に対する有効性について、改めて以下のように判断した。

- 20090 試験の本邦における有効性解析で探索的な解析とされた本剤群及び網膜光凝固群における奏効割合の群間差の結果等からは、本剤群の有効性について網膜光凝固術群に対する非劣性は示されていない。しかしながら、当該試験の本剤群及び網膜光凝固群における奏効割合 [95%CI]（奏効例数/評価例数）はそれぞれ 82.7 [72.2, 90.4] % (62/75 例) 及び 84.2 [68.7, 94.0] % (32/38 例)、その群間差（本剤群－網膜光凝固術群）の点推定値 [漸近的な両側 95%CI] は -1.5 [-16.0, 12.9] % であり、得られた群間差の点推定値及びその 95%CI の結果から、本剤群の奏効割合が網膜光凝固術群よりも大きく劣る傾向は認められていない。

- 20090 試験の副次評価項目である「試験治療開始から 24 週目までの二次治療²⁶⁾の必要性」において、当該二次治療が必要であった被験者の割合は本剤群及び網膜光凝固術群でそれぞれ 10.7% (8/75 例) 及び 13.2% (5/38 例) であり、また、20275 試験の「1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない¹⁴⁾被験者の割合」に係るデータカットオフ時点での暫定的な集計結果は表 5 のとおりであり、これらの評価項目の結果においても本剤群と網膜光凝固術群で有効性が大きく異なる傾向は認められていない。
- 網膜光凝固術では、強度近視や周辺視野の欠損等の長期的な眼合併症のリスクが懸念されること、全身麻酔等を要することが多く未熟性に起因する全身性の合併症を有する患者ではその施行が難しい場合もあること等を考慮すると、20090 試験の本剤群で認められた奏効割合は、ROP 治療において臨床的意義が期待できるものである。

以上より機構は、本剤の ROP に対する有効性は臨床的に期待でき、抗 VEGF 療法の一つとして本剤を医療現場に提供する意義はありと判断し、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、ROP 患者に対する本剤投与にあたっては、既承認の成人疾患患者に対する使用時と同様に、特に眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、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 ROP 患者に対する安全性は許容可能と判断した。ただし、ROP と既承認の成人疾患では患者層が明らかに異なること、20090 試験及び 20275 試験における日本人 ROP 患者への投与経験は限られていることを踏まえると、日本人 ROP 患者における本剤の安全性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り、また、現時点で得られている 20275 試験の成績は被験者が概ね 1 歳になるまでの限定的なものであることから、神経発達及び成長への影響を含めた ROP 患者における本剤の長期的な安全性についても製造販売後に引き続き情報収集する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 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、本剤は抗 VEGF 療法の一つとして ROP 患者における新たな治療選択肢になり得るものであり、効能・効果を既承認のラニビズマブと同様に「未熟児網膜症」と設定することに問題はないと判断した。また、添付文書において、自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期等を考慮し、本剤投与の可否を判断する旨を注意喚起するとともに、20090 試験で対象とされた患者の背景を情報提供することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.4 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、本剤のROPに対する臨床推奨用量を0.4 mg/眼とすることは許容可能であり、用法として必要な場合に1カ月以上の間隔をあけて本剤の再投与を行うことを可能とすることは受入れ可能であると判断した。また、添付文書において、本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討する旨、及び本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.5 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.2 有効性について」、「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及び有効性に関する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^{a)}

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 眼内炎症反応 眼圧上昇 網膜裂孔及び網膜剥離 外傷性白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 動脈血栓塞栓事象 ROP患者での神経発達遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ROP患者における長期の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ROP患者における長期の有効性 		

a) ROPに関連する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項のみ記載

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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験(20275試験)^{b)} 	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後臨床試験(20275試験)^{b)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

a) ROPに関連する追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動のみ記載

b) 本剤の承認後に20275試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

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等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	ROP患者
観察期間	6カ月間
目標症例数	75例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景(性別、在胎週数、出生時体重、本剤投与開始時の暦年齢(週数)、修正週数及び体重、ROPに対する治療歴、既往症、合併症等) 本剤の投与状況(投与日、投与眼、再投与判断理由等) 併用薬及び併用療法(網膜光凝固術を含む) 有害事象の発現状況 本剤投与開始前後の眼科的評価(ROPの病期分類、不良な形態学的転帰等)

機構は、以上について了承した。

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量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ことから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
病的近視における脈絡膜新生血管
糖尿病黄斑浮腫
血管新生緑内障
未熟児網膜症

(下線部追加)

[用法・用量]

- ・中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2 mg（0.05 mL）を1カ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。

- ・網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1カ月以上あけること。

- ・糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2 mg（0.05 mL）を1カ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2カ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上あけること。

- ・血管新生緑内障

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。

- ・未熟児網膜症

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4 mg（0.01 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMD	Age-related Macular Degeneration	加齢黄斑変性
AP-ROP	Aggressive Posterior - Retinopathy of Prematurity	—
BRVO	Branch Retinal Vein Occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
COVID-19	Coronavirus disease 2019	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
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion	網膜中心静脈閉塞症
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DME	Diabetic Macular Edema	糖尿病黄斑浮腫
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
mCNV	myopic Choroidal Neovascularization	病的近視における脈絡膜新生血管
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
ROP	Retinopathy of Prematurity	未熟児網膜症
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮増殖因子
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL
本薬	—	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
ベバシズマブ	—	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
ラニビズマブ	—	ラニビズマブ (遺伝子組換え)