2.2 緒言

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

本剤は「新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性（AMD）」を効能・効果として 2011 年 11 月に米国で最初に承認された。その後、欧州では 2012 年 11 月に承認され、国内では 2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD」を効能・効果として承認された。また、「網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫」の適応で、米国では 2012 年 9 月、EU では 2013 年 8 月に承認され、国内では 2013 年 11 月に承認された。

本剤は、その他の適応として、「病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）」の適応で、国内及び EU で、それぞれ 2014 年 9 月及び 2015 年 10 月に、「糖尿病黄斑浮腫（DME）」の適応で、米国、EU 及び国内で、それぞれ 2014 年 7 月、同年 8 月及び 2014 年 11 月に承認された。米国では、DME と同じ用法用量で「DME を有する患者における糖尿病網膜症（DR）」が 2015 年 3 月に追加された後、「DR」が 2019 年 5 月に承認された。「網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫」の適応は、既承認の「CRVO に伴う黄斑浮腫」と合わせて「網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫」の適応で、米国、EU 及び国内で、それぞれ 2014 年 10 月、2015 年 2 月及び 2015 年 6 月に承認された。更に「血管新生緑内障（NVG）」の適応で、国内で 2020 年 3 月に承認された。NVG は 2021 年 9 月時点では国外で承認されていない。

ROP は、その患者数が世界で年間約 18 万人と推測される希少疾病で、低出生体重の早産児に発症する網膜血管の増殖性疾患である。ROP は小児の主要な失明原因であり、日本における小児の視力障害原因の約 19%が ROP とされている。ROP の既存の治療法には、網膜光凝固術、抗 VEGF 療法、網膜硝子体手術がある。これらは状況に応じて使い分けられているものの、いずれの治療法においてもアンメットニーズが存在している。近年、周産期医療の進歩により、極端に低い出生体重児の生存が可能となったことから、失明のリスクが高い重症の ROP 患者が増加傾向にあることが示唆されている。これらのことから、ROP に対する適切な治療の実施は非常に重要であり、そのニーズはさらに高まるものと考え、ROP に対する本剤の開発に着手し、第Ⅲ相試験（試験 20090、FIREFLEYE 試験）及びその継続試験（試験 20275、FIREFLEYE NEXT 試験）を実施した。

試験 20090 は、ROP 患者を対象として、本剤の IVT 投与による有効性、安全性及び忍容性について、膜光凝固術を対照に検討する多施設共同、無作為化、並行群間、非遮蔽、国際共同第Ⅲ相試験である。主要評価項目は、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）とした。試験 20275 は、試験 20090 で試験治療を受けた ROP 患者を対象とした、長期経過の評価を目的とした継続試験である。試験 20090 及び試験 20275 における以下の臨床試験成績から、ROP 患者における本剤の有用性が示された。

- 試験 20090 におけるアフリベルセプト群の奏効割合の 95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値 66%を上回り、本剤の ROP に対する有効性が検証された。
- 網膜光凝固術と比べて、本剤による治療に要した所要時間は短く、全身麻酔の使用割合も低かった。

- 試験 20090 及び試験 20275 で得られた成績から、本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象について本剤の他の適応症でみられるものと比べ明らかな違いは認められず、ROP 特有の新たな安全性のリスクは認められなかった。

以上、本剤が、抗 VEGF 薬として ROP の原因となる VEGF に直接作用することで効果を発揮し、ROP に対する確立した標準療法である網膜光凝固術と比べて遜色ない有効性を有することが臨床試験成績より認められた。また、網膜光凝固術と比べて手技に要する時間や全身麻酔の使用割合が低いことも示されたことから、患者・医療従事者の負担を軽減し、患者の状態や医療現場の状況に応じた治療選択肢の１つとして有用であると考えられる。

以上より、ROP 治療における新たな治療選択肢として本剤の有用性が期待できるものと考え、以下に示す製造販売承認事項の一部変更承認申請を行う。

表 2.2 -1：申請効能・効果及び用法用量

申請区分	医療用医薬品、（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
申請効能・効果	未熟児網膜症
申請用法・用量	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回、0.4mg（0.01mL）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 ヵ月以上の間隔をあけること。