2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
用語の定義一覧 6
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.2　申請効能・効果 7
2.5.1.2.1　アフリベルセプトの開発及び申請状況 7
2.5.1.2.2　申請効能・効果 8
2.5.1.3　科学的根拠 8
2.5.1.3.1　ROP の疾患背景 8
2.5.1.3.2　ROP の疫学 9
2.5.1.3.3　ROP の診断と分類 9
2.5.1.3.4　ROP の治療 9
2.5.1.3.4.1　網膜光凝固術 10
2.5.1.3.4.2　抗 VEGF 療法 10
2.5.1.3.4.3　網膜硝子体手術 10
2.5.1.3.5　開発の根拠 10
2.5.1.4　臨床開発計画 11
2.5.1.4.1　ROP に対する臨床開発計画 11
2.5.1.4.2　臨床データパッケージ 12
2.5.1.5　民族的要因の考察 12
2.5.1.5.1　内因性要因 12
2.5.1.5.2　外因性要因 13
2.5.1.6　規制当局との協議の概要 13
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1　背景 15
2.5.3.2　薬物動態 16
2.5.3.3　血圧への影響 16
2.5.3.4　免疫原性 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　有効性評価に関連する試験 18
2.5.4.2　試験デザイン 19
2.5.4.2.1　試験 20090 19
2.5.4.2.2　試験 20275 21
2.5.4.3　解析手法 22

2.5.4.3.1　試験 20090 22
2.5.4.3.2　試験 20275 25
2.5.4.4　有効性の結果 25
2.5.4.4.1　試験 20090 25
2.5.4.4.1.1　被験者の内訳 25
2.5.4.4.1.2　解析対象集団 25
2.5.4.4.1.3　人口統計学的及びベースライン特性 25
2.5.4.4.1.4　有効性主要評価項目 25
2.5.4.4.1.5　有効性副次評価項目 27
2.5.4.4.1.6　日本人集団の結果 28
2.5.4.4.1.7　部分集団における有効性評価 34
2.5.4.4.2　試験 20275 36
2.5.4.4.2.1　被験者の内訳 36
2.5.4.4.2.2　人口統計学的及びベースライン特性 36
2.5.4.4.2.3　有効性評価項目 37
2.5.4.4.2.4　日本人集団の結果 38
2.5.4.5　推奨用法・用量 39
2.5.4.6　効果の持続、耐薬性 39
2.5.4.7　有効性のまとめ 39
2.5.5　安全性の概括評価 41
2.5.5.1　安全性評価 41
2.5.5.2　試験 20090 41
2.5.5.2.1　治験薬の曝露状況 41
2.5.5.2.2　有害事象 41
2.5.5.2.2.1　有害事象の要約 41
2.5.5.2.2.2　眼の有害事象 43
2.5.5.2.2.3　全身の有害事象 45
2.5.5.2.3　臨床検査値及びその他の安全性評価項目 45
2.5.5.2.4　日本人集団の結果 45
2.5.5.3　試験 20275 47
2.5.5.3.1　有害事象 48
2.5.5.3.2　日本人集団の結果 48
2.5.5.4　特別な状況下における安全性 49
2.5.5.5　市販後データ 49
2.5.5.5.1　アイリーア販売数量（20■ 年■月 ■ 日時点） 49
2.5.5.5.2　市販後におけるアイリーア使用により成人患者において報告された重篤な有害事象（20■ 年■月 ■ 日時点） 50

2.5.5.5.3　市販後に ROP に対して適応外使用された症例情報（20■年■月 ■日時点）..... 51
2.5.5.5.4　市販後データのまとめ..... 53
2.5.5.6　安全性のまとめ..... 53
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論..... 54
2.5.6.1　治療の背景..... 54
2.5.6.1.1　疾患又は症状..... 54
2.5.6.1.2　治療対象集団..... 54
2.5.6.1.3　現状の治療におけるベネフィットとリスク..... 54
2.5.6.2　ベネフィット..... 55
2.5.6.3　リスク..... 56
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価..... 57
2.5.7　参考文献..... 59

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
CI	confidence interval	信頼区間
CRVO	central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
CTAD	citrate, theophylline, adenosine, dipyridamole anticoagulant	クエン酸/テオフィリン/アデノシン/ジピリダモール抗凝固剤
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DR	diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	定常
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGF-1	insulin-like growth factor-1	インシュリン様成長因子－1
IVT	intravitreal	硝子体内
Kd	dissociation constant	解離定数
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
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	ICH 国際医薬用語集
mFAS	modified FAS	-
NAb	neutralizing anti-drug antibody	中和抗薬物抗体
NVG	neovascular glaucoma	血管新生緑内障
PDCO	Paediatric Committee	小児用医薬品委員会
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団

略語	英語名称	日本語名称
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解析対象集団
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体

用語の定義一覧

用語	定義
活動性の ROP	治療を要する ROP
不良な形態学的転帰	網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織
二次治療	治験実施計画書で規定した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（例：併用療法として記録された、抗 VEGF 薬の IVT 投与、網膜光凝固術、冷凍凝固術又は硝子体手術）
再投与又は再治療	初回試験治療と同一の追加治療（アフリベルセプト群ではアフリベルセプトの再投与、網膜光凝固術群では網膜光凝固術による再治療）
レスキュー治療	アフリベルセプト群への網膜光凝固術の追加施行、網膜光凝固術群へのアフリベルセプトの追加投与
ROP の再発	「治療を要する活動性の ROP なし」と治験責任（分担）医師により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
奏効	「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」状態
奏効割合	日本の有効性主要解析における有効性主要評価項目
奏効確率	ベイズ統計モデルにより推定した有効性主要評価項目
奏効を認めた被験者（又は眼）の割合	頻度論解析を用いた有効性主要評価項目

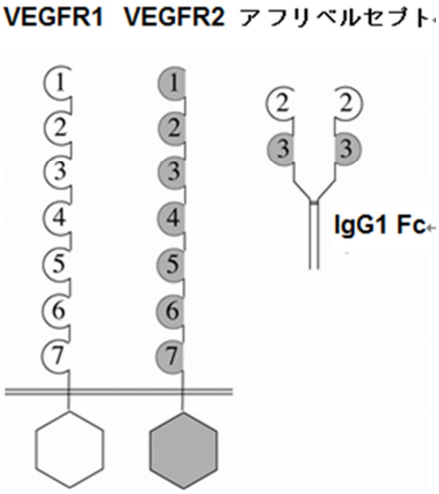
2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

BAY 86-5321/アフリベルセプトは、ヒト血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR）細胞外ドメインの一部をヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の定常領域（Fc 領域）に結合した組換え融合糖タンパク質である。アフリベルセプトは、2 種類の異なる VEGFR の細胞外ドメインの一部を含んでいる（図 2.5.1-1）。VEGFR1 は強力な親和性〔解離定数（Kd）は pM オーダー〕で VEGF と結合するが、VEGFR2 の VEGF に対する親和性は VEGFR1 と比べて極めて低い。この組換えタンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣 K1 細胞により分泌、産生され、ろ過及びクロマトグラフ法を組み合わせた方法で回収し、精製された後、硝子体内（IVT）投与用に調整されている。

図 2.5.1-1　アフリベルセプトの構造



アフリベルセプトは、ヒト VEGF に極めて強力な結合活性を有し、Kd は約 0.5pM である。この結合活性は、抗 VEGF 薬のラニビズマブ（Kd は 100pM オーダーである）と比較してより強力である[1)]。アフリベルセプトは眼内投与用製剤として開発されている。眼科疾患の動物モデルを用いた研究から、アフリベルセプトは、網膜の新生血管、脈絡膜の新生血管及び網膜浮腫の形成を十分に阻害することが実証されている。

2.5.1.2　申請効能・効果

2.5.1.2.1　アフリベルセプトの開発及び申請状況

アフリベルセプトは「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。

アフリベルセプトは、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。

2.5.1.2.2 申請効能・効果

未熟児網膜症（ROP）を有する患者を対象とした臨床試験を実施し、アフリベルセプトの有効性及び安全性を評価した。これらの成績に基づき、アフリベルセプトの追加効能・効果を「未熟児網膜症」とする承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1.3 科学的根拠

2.5.1.3.1 ROPの疾患背景

ROPは、早産児（在胎週数37週未満で出生）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無血管領域が生じる疾患で、無血管領域に病的な新生血管が形成され、線維血管増殖組織の収縮により網膜剥離に至る血管増殖性疾患である。また、ROPは、世界的にみても小児における失明の主な原因疾患である[2, 3]。

ROPでは、正常な網膜血管の発育が停止し、続いて修正在胎約31～34週に異常血管が発達する[4, 5]。また、網膜の虚血部位から多量に分泌されるVEGF及びインシュリン様成長因子－1（IGF-1）などの増殖因子、並びに内皮細胞の酸化的損傷が生じることで、無秩序な血管成長が起こる。ROP発症の初期段階では、網膜の有血管領域と無血管領域の間に生じる境界線又は組織隆起（ROPのStage 1、2）が形成され、進行すると硝子体腔への血管増殖がみられる（ROPのStage 3）。最終的には、上記の増殖因子により血管退縮と網膜組織の瘢痕収縮が起こり、牽引性網膜剥離に至る場合がある（ROPのStage 4及びStage 5）。したがって、ROPの治療は、適切な時期に行う必要がある。

全出生児におけるROPの発現割合は、1%～2%である[2, 3]。ROPは短い在胎週数（32週以下）で極低出生体重（1500g以下）の乳児に多くみられる。新生児集中治療室で治療が行われる未熟性が高い早産児（在胎週数32週以下）では、その発現割合は高く、ROPのスクリーニングを受けた全乳児の約36%である[6]。一般的に、在胎週数が短い〔極早産児（在胎週数32週以下）より超早産児（在胎週数28週以下）〕又は出生体重が低い〔極低出生体重児（≦1500g）より超低出生体重児（≦1000g）〕ほどROPの発症リスクが高くなる。

通常は、ほとんどの患者でROPは自然に消失する。ROPと診断された乳児のうち、重度のROP又は治療を必要とするROPの発現割合は10%未満で、治療の時期が遅れると病態は更に進行する。長期的な合併症には、重度の視機能障害、視力喪失を伴う網膜剥離などの不良な形態学的転帰がある。本邦では周産期医療の更なる進歩により、在胎22～24週の極端に低い出生体重児（500g前後）の生存が可能となり、重症度が高いROP患者が増加傾向にあると考えられる[7]。このことより、ROPに対する治療の重要性は更に高まると考えられる。

2.5.1.3.2　ROP の疫学

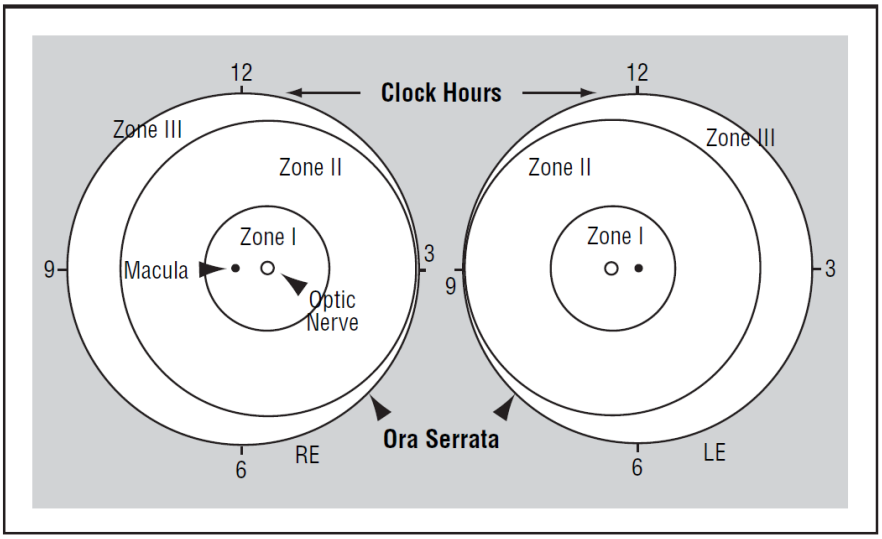
ROP は、患者数が世界で年間約 18 万人（国内約 5,000 人[8]）と推測される希少疾病である。そのうち約 5 万人（国内 1,000～2,000 人[9]）が治療を要し、約 2 万人が ROP により失明、若しくは重篤な視力障害[6]に至ると報告されている。失明原因のうち ROP が占める割合は、先進諸国では約 6%～18%、発展途上国では 20%以上である[10, 11]。また、本邦では小児の視力障害原因の約 19%が ROP とされている[12]。

2.5.1.3.3　ROP の診断と分類

ROP の病期分類には、厚生省分類と国際分類[13]がある。国際分類は、厚生省分類を基に網膜光凝固術の治療時期の判断に適するように作成されたもので、本邦においても国際分類の使用が一般的となっている[14]。

国際分類の特徴は、網膜病変の部位（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）、病変の円周方向の拡がり（図 2.5.1-2 に示すように時計の時刻）、重症度の Stage（形態学的所見に応じた 1～5 段階の Stage）及び plus disease の有無（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）で分類されている。aggressive posterior ROP（AP-ROP）は、急速に進行する重症型の ROP であり、より後極に位置する。また、AP-ROP は plus disease が顕著で血管の活動性は極めて高く、未治療であれば数日間で網膜剥離に進行する。AP-ROP の部位は通常は Zone Ⅰであるが、Zone Ⅰに病変部位が近い Posterior Zone Ⅱに生じることもある。

図 2.5.1-2　ROP の病変部位（Zone 及び時計の時刻で示される円周方向の拡がり）



2.5.1.3.4　ROP の治療

ROP の治療において重要なことは、適切な時期に ROP の診断を行い、治療が必要な患者に対して遅滞なく治療することである。ROP の急性期に適切に治療を行うことにより、長期的な合併症である視力障害、視力喪失を伴う網膜剥離などの不良な形態学的転帰を予防することが可能となる。

2.5.1.3.4.1 網膜光凝固術

網膜光凝固術は ROP の標準治療とされており、特に網膜周辺部の病変に対して有効である。網膜光凝固術は、正常な血管の発育がまだみられていない末梢の虚血網膜を焼灼し、網膜代謝の需要及び VEGF などの血管新生促進因子の産生や分泌を低下させ、ROP 病変の進行を防ぐことを目的としている。しかし、網膜光凝固術は、侵襲性が高く、角膜混濁、虹彩血管新生又は縮瞳がある場合は実施が困難であり、網膜焼灼に伴う網膜組織の破壊及び瘢痕化により、強度近視、不可逆的な周辺視野の欠損などの長期的な合併症を伴うことがある。また、実施する際に全身麻酔や鎮静が必要なことが多く、未熟性に関連する全身性の合併症を有する場合は施術に耐えられないことがある。Zone Ⅰ ROP では、約 1/4 の患者が術後に正常な網膜構造を維持できない可能性がある[15)]。

2.5.1.3.4.2 抗 VEGF 療法

近年、ROP に対してベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプトなどの抗 VEGF 薬の IVT 投与による薬物治療（抗 VEGF 療法）が適応外で使用されるようになり、ラニビズマブが 2019 年に欧州及び本邦で ROP の適応を取得した。

適切な時期に診断され、抗 VEGF 療法が行われれば、単回又は数回の投与で ROP が治癒する可能性がある。通常、ROP の抗 VEGF 療法は、網膜光凝固術と比較して治療に要する時間が短く、侵襲性が低く、多くの患者で局所麻酔で治療が行える。また、網膜組織やその機能をより保持することができる。

本邦では、2019 年 11 月に抗 VEGF 薬であるラニビズマブが ROP の適応を取得してから、抗 VEGF 療法が ROP の新しい選択肢として加わるようになり、2020 年 12 月に未熟児網膜症眼科管理対策委員会より「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き」[16)]が公表されている。本手引きでは、活動性が高く充血した線維増殖が広範に存在する場合、初回投与後 1 ヵ月未満の追加投与、及び眼局所の感染症がある例を抗 VEGF 薬の適応外としており、抗 VEGF 療法後 1 ヵ月未満に網膜症が再燃した場合には、網膜光凝固術を行うことが推奨されている。また、網膜光凝固術後の再燃例で、活動性の高い重症例には抗 VEGF 療法を補助的に用いることがあるとしている。なお、同手引きでは、ラニビズマブの欠点として、再燃率が高く投与後に長期にわたる頻回の眼底検査を要することをあげている。また、Zone Ⅱ Stage 2 plus に対しては、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）[17)]の対象ではなかったため、今後の検討が必要とされている。

2.5.1.3.4.3 網膜硝子体手術

現在の治療基準である前限界域網膜症の段階で網膜光凝固術を行った場合でも、重症化して牽引性網膜剥離、すなわち Stage 4 以降に進行した場合は網膜硝子体手術が行われる。

網膜硝子体手術は、網膜への線維血管増殖による牽引を解除し網膜を復位させる。しかし、網膜全剥離に至った場合、網膜が既に高度に変性しているため、手術を行っても良好な視力が得られないことが多い[7)]。

2.5.1.3.5 開発の根拠

上述のように、網膜光凝固術による ROP の治療には限界があることから、近年 ROP の代替治療として、網膜組織及び機能を温存できる侵襲性が低い治療法に対する関心が高まっている。VEGF が 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から[18), 19), 20)]、ROP の治療に抗 VEGF 薬が使用されるようになった。

網膜光凝固術を対照に、ベバシズマブ及びラニビズマブの大規模前向き無作為化比較試験が実施されている。BEAT-ROP 試験[15]は、米国の ROP 患者 150 例を対象に、網膜光凝固術を対照として抗 VEGF 薬（ベバシズマブ）の IVT 投与を評価した初めての無作為化比較試験である。また、RAINBOW 試験[17]は、ラニビズマブ 2 用量（0.1mg、0.2mg）と網膜光凝固術を比較した前向き無作為化比較試験で、ROP 患者 225 例を対象に行われた。これらの試験では、網膜光凝固術に対する優越性について事前に規定した成功基準を満たさなかったが、抗 VEGF 治療の奏効割合は高く、良好な結果が示された。RAINBOW 試験の結果を基に、ラニビズマブが欧州及び本邦で ROP の適応を 2019 年に取得している。

また、観察期間が最長で約 1 年の比較的小規模な後ろ向き症例集積研究において、ROP に対するアフリベルセプト（1 眼あたり 0.4mg～1mg：成人承認用量の 1/5～1/2）の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されている[21, 22, 23, 24]。

このような抗 VEGF 薬の ROP に対する治療状況を踏まえ、ROP 治療におけるアフリベルセプトの頑健なエビデンスを確立するために国際共同第Ⅲ相試験である試験 20090 を計画した。本試験は、治療を必要とする ROP 患者を対象に、アフリベルセプト（0.4mg）の有効性、安全性及び忍容性を網膜光凝固術と比較検討した前向き無作為化比較試験である。また、試験 20090 に組入れられた患者の長期経過の評価を目的とした継続試験である試験 20275 も合わせて計画した。

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　ROP に対する臨床開発計画

上述のとおり、ROP は現在の標準治療である網膜光凝固術を適切に行っても、失明のリスクを有する疾患であり、抗 VEGF 薬はこのリスクを低下させる有効な治療薬として期待されている。これらのことから、アフリベルセプトの ROP に対する国際共同の臨床開発計画を立案した。

臨床開発計画は、欧州医薬品庁（EMA）の小児用医薬品委員会（PDCO）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と合意されている（2.5.1.6）。本邦の臨床データパッケージは、試験 20090 及び試験 20275 の 2 試験で構成されている。なお、欧州では、これら 2 試験に[redacted]を[redacted]を含めている。

試験 20090（FIREFLEYE 試験）

試験 20090：ROP を対象としたアフリベルセプトの IVT 投与による有効性、安全性及び忍容性について、網膜光凝固術を対照に検討する多施設共同、非遮蔽、無作為化、2 群比較の国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1 PH-41617）。

試験 20275（FIREFLEYE NEXT 試験）

試験 20275：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（5.3.5.1.2 PH-41618）。5 歳時までの眼に対する影響、臨床的及び神経発達上の治療成績を検討する。

[redacted]

[redacted]：試験 20090 で[redacted]に[redacted]試験[redacted]試験[redacted][redacted]し、試験 20090 と[redacted]するために[redacted]。なお、本邦では、臨床データパッケージに本解析評価は含めていない[redacted]。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本邦での製造販売承認申請に使用する臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

アフリベルセプトの ROP 患者に対する有効性及び安全性は、国際共同第Ⅲ相試験である試験 20090 及び試験 20275 の結果に基づき評価した。試験 20090 では、アフリベルセプト群の被験者に対して遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（2.7.2.2.1.1）及び抗アフリベルセプト抗体（2.7.2.2.1.3）の評価も行った。試験 20275 では、試験 20090 を終了した後に組入れられた被験者の 50%以上で暦年齢 1 歳時の来院（以下、1 歳時来院）が実施された時点でのカットオフデータ（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）に基づき、長期安全性及び視機能の評価を行った。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	例数*	用法、用量**
国際共同第Ⅲ相	20090 PH-41617/ 5.3.5.1.1 2.7.6.1	評価資料	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化、非遮蔽、網膜光凝固術対照、並行群間比較	ROP 患者	計 113 例 ・ アフリベルセプト群：75 例 ・ 網膜光凝固術群：38 例 うち、日本人 16 例 ・ アフリベルセプト群：10 例 ・ 網膜光凝固術群：6 例	アフリベルセプト群： 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg/0.01mL 単回 IVT 投与 網膜光凝固術群： 網膜光凝固術
国際共同第Ⅲ相	20275 PH-41618/ 5.3.5.1.2 2.7.6.2	評価資料	有効性、安全性	非無作為化、非遮蔽、網膜光凝固術対照、並行群間比較	試験 20090 で試験治療を受けた ROP 患者	計 89 例 ・ アフリベルセプト群：60 例 ・ 網膜光凝固術群：29 例 うち、日本人 11 例 ・ アフリベルセプト群：8 例 ・ 網膜光凝固術群：3 例	なし

*：試験 20090 では試験治療を受けた被験者の例数、試験 20275 では試験 20275 に組入れられた被験者の例数を示す。

**：試験 20090 では、いずれの群においても試験治療期間中に規定された基準を満たした場合、無作為割付けされた治療法による再投与、再治療又はレスキュー治療（アフリベルセプト群では網膜光凝固術、網膜光凝固術群ではアフリベルセプト投与）を行うことができた。試験 20275 では、試験治療は実施しなかった。

2.5.1.5 民族的要因の考察

2.5.1.5.1 内因性要因

アフリベルセプトは IVT に局所投与されるタンパク製剤であり、薬物代謝酵素の影響を受けないことからも民族の違いによる影響を受けにくいと考えられる。

これまでに承認申請された滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV の患者集団において、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度に年齢、性別、BMI、腎機能（クレアチニンクリアランスを指標）及び地域（日本、ヨーロッパ又は日本以外の地域）などの違いによる影響は認めら

れなかった。ROP 患者においても探索的な部分集団解析により、ベースライン時の体重、出生時の在胎期間、性別、地域（日本、日本以外の地域）、人種、ベースライン時の酸素補給、並びに敗血症、壊死性腸炎及び脳室内出血の病歴が遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度に及ぼす影響について検討した。その結果、いずれの共変量にも臨床的に意味のある影響はみられなかった。ROP の日本人被験者にアフリベルセプト 0.4mg/眼を IVT 投与したときの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度は、外国人被験者での血漿中濃度の範囲内に分布しており、両被験者の血漿中濃度に明らかな差異はみられなかった（2.7.2.2.1.1）。

2.5.1.5.2 外因性要因

ROP の診断基準である厚生省分類と国際分類は類似している [7]。近年では本邦においても網膜光凝固術の治療時期の判断に適した国際分類の使用が一般的になっており（2.5.1.3.3）、網膜光凝固術の適応や治療成績も国内外で大きな違いはない。また、ラニビズマブが薬事承認されて以降、ROP に対して抗 VEGF 療法が治療選択肢となっている医療環境及び治療反応性も国内外で同様である（2.5.1.3.4.2）。このように、診断方法、治療方針及び治療成績が国内外で類似していることから、国内外で明らかな外因性要因の違いはないと考えられる。

2.5.1.6 規制当局との協議の概要

ROP を対象としたアフリベルセプトの臨床開発計画を策定するため、2018 年から 2019 年にかけて、PMDA 及び EMA の PDCO と協議を実施した。

これらの協議を開始した当初、試験 20090 を非遮蔽単群試験として計画していた。また、[redacted]

以下に、PMDA との協議の概要を示す。

[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月実施、受付番号：[redacted]）

本相談では、[redacted]

その後の [redacted]

[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月実施、受付番号：[redacted]）

本相談では、[redacted]

[redacted]の[redacted]、及び[redacted]について、PMDA より[redacted]が[redacted]。なお、[redacted]の[redacted]の[redacted]について、[redacted]は、[redacted] を[redacted]の[redacted]の[redacted]の[redacted]からも[redacted]が[redacted]が示された。その他、[redacted]、50%以上の被験者の [redacted]が得られた時点をカットオフ日として申請データパッケージに含めることについて同意が得られた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

試験 20090 で使用したアフリベルセプト製剤は、国内で市販中の「アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL」と同一処方のバイアル製剤である。したがって、今回の申請のために新たな生物薬剤学試験は実施しなかった（2.7.1.1.1）。

試験 20090 では、遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の血漿中濃度を測定した。これらの血漿中濃度測定には、成人患者を対象とした臨床試験と同じく蛍光酵素免疫測定法（ELISA）を用いたが、検量線用試料などの調製方法、繰り返し分析の回数並びにデータ解析方法に変更を加えた。遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体のいずれにおいてもクエン酸/テオフィリン/アデノシン/ジピリダモール抗凝固剤（CTAD）加血漿を用いた測定法がバリデーションされ、その後、ヘパリンリチウム加血漿を用いた測定法がバリデーションされた。検量線の範囲、感度、並びにバリデーションで得られた真度及び精度を含む測定法の詳細は 2.7.1.1.2.1 及び 2.7.1.1.2.2 に示す。また、結合型アフリベルセプト（アフリベルセプト複合体中のアフリベルセプト当量）の血漿中濃度の算出方法は 2.7.1.1.2.3 に示す。

アフリベルセプトの免疫原性の可能性を検討するため、試験 20090 においても抗薬物抗体（ADA）を測定した。ADA 測定には成人患者を対象とした臨床試験と同じくブリッジングイムノアッセイ法を用いたが、カットオフ値には現在のガイダンス[25, 26]及び業界標準に準拠するための変更を加えた。ADA 測定で陽性であった試料に対しては中和抗薬物抗体（NAb）を測定した。試験 20090 で用いられた NAb 測定法は成人患者を対象とした臨床試験で用いられたのと同一の非定量的リガンド結合 ELISA である。ADA 及び NAb 測定法の詳細は 2.7.1.1.2.4 及び 2.7.1.1.2.5 に示す。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 背景

参照項目：2.7.2.1
2.7.2.2.1

アフリベルセプトの薬物動態、薬力学、並びに内因性及び外因性要因に関する特性は広範囲に検討されており、滲出型 AMD を適応とした医薬品製造販売承認申請書添付資料及び CRVO、BRVO、DME、mCNV 及び NVG を適応とした承認事項一部変更承認申請書添付資料で報告した。

試験 20090 は ROP 患者にアフリベルセプトを IVT 投与したときの有効性、安全性及び忍容性を網膜光凝固術と比較評価するためにデザインされた試験である。試験 20090 では、薬物動態解析対象集団（PKS）（アフリベルセプト群の 75 例全例）を対象に以下についても検討した。

- ROP を有する早産児において 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を IVT 投与したときのアフリベルセプトの薬物動態の特徴
- アフリベルセプト投与前及び投与 12 週間後の ADA の有無
- ROP 患者でのアフリベルセプトの薬物動態と全身性の薬力学作用の関係
- ROP 患者に IVT 投与したときの全身曝露量と成人で全身性の薬力学作用がみられる曝露量の関係

ROP 患者にアフリベルセプトを IVT 投与したときの薬物動態、薬力学及び免疫原性の成績を 2.5.3 に示す。なお、ROP 患者と成人患者との間の全身曝露量及び全身性の薬力学作用（血圧）

の差異を探索的に検討するため、成人 AMD 患者を対象とした過去のアフリベルセプトの臨床試験データを用いた。

2.5.3.2 薬物動態

血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度測定用に 0 週目の 1 日目（投与約 24 時間後）、2 週目、4 週目に血漿検体を採取した。また、4 週目以降にも薬物動態用検体を採取する治験実施計画書の改訂を行い、追加で同意が得られた被験者に対しては 8 週目、12 週目及び 24 週目にも血漿検体を採取した（2.7.2.1.3.1）。

ROP 患者に 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を片眼又は両眼に IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は 1 日目にピーク濃度（481ng/mL）に達し、その後低下した。4 週目の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度（平均値）は 133ng/mL であり、8 週間以内にすべての被験者で定量下限（LLOQ）未満又は LLOQ 付近まで低下した。遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度の低下に伴って、結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は 4 週目まで上昇し、その後低下した（2.7.2.2.1.1）。

探索的な部分集団解析の結果、ベースライン時の体重、在胎期間、性別、地域（日本、日本以外の地域）、人種、ベースライン時の酸素補給、敗血症、壊死性腸炎及び脳室内出血の病歴に関して、遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に臨床的に意味のある差異は認められなかった。

ROP 患者に 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を片眼又は両眼に投与したときの遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は、成人 AMD 患者にアフリベルセプト 2mg を IVT 投与したときと比較して高かったが、1 日目の遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度（平均値）は、成人 AMD 患者に最大耐用量（1mg/kg）を静脈内投与したときより約 1 桁低く、その後も概ね 4 週目まで成人患者における血漿中濃度を下回った。結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は、成人患者に 1mg/kg を静脈内投与したときと同程度であった（2.7.2.3.1.1）。

遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度が高かった被験者で認められた有害事象は早産児で典型的なものであり、アフリベルセプトの全身作用の関与が疑われるような有害事象は認められなかった（2.7.2.3.3.2）。

2.5.3.3 血圧への影響

参照項目：2.7.2.2.1.2

血圧はスクリーニングから 24 週目（来院 14 又は試験終了時）まで、採血前、可能であればその他の治療介入前に乳児用の完全自動測定装置を用いて測定した。初回投与後 4 週目までのアフリベルセプトの血漿中濃度を用いて、血漿中濃度と血圧との関連を評価した。

収縮期血圧（SBP）の平均値にはベースライン時及び 24 週目のいずれにおいても群間で大きな差はみられなかった〔ベースライン時（アフリベルセプト群：76.4mmHg、網膜光凝固術群：75.4mmHg）及び 24 週目（アフリベルセプト群：86.7mmHg、網膜光凝固術群：88.8mmHg）〕。24 週目にはベースライン時と比較してアフリベルセプト群で約 10mmHg、網膜光凝固術群で約 14mmHg の SBP 増加がみられたが、これは試験対象集団における体重の増加及び臓器系の発達を反映したものと考えられた。

拡張期血圧（DBP）の平均値にも群間で大きな差はみられなかった〔ベースライン時（アフリベルセプト群：44.1mmHg、網膜光凝固術群：44.9mmHg）及び 24 週目（アフリベルセプト群：51.6mmHg、網膜光凝固術群：52.5mmHg）〕。24 週目にはベースライン時と比較して両群で約

8mmHg の増加がみられたが、SBP の場合と同様に、これも試験対象集団における体重の増加及び臓器系の発達を反映したものと考えられた。

出生時の在胎期間と SBP 及び DBP のベースラインからの変化量との関係を探索的に解析した結果、アフリベルセプト群と網膜光凝固術群との間に差異は認められなかった。同様に、ベースライン時の体重と SBP 及び DBP のベースラインからの変化量との関係にも群間で差異は認められなかった。また、探索的な解析の結果、アフリベルセプトの血漿中濃度と SBP 及び DBP の変化量の間に関連性はみられなかった。

以上、新生児特定集中治療室の設備の中では標準化した条件での測定が困難であるため、血圧の測定値にはいずれの群においても大きなばらつきが認められた。血圧の経時的な変化は、早産児集団において予測される体重の増加及び臓器系の発達を反映したものであり、群間で差異は認められなかった。

2.5.3.4　免疫原性

参照項目：2.7.2.2.1.3

試験 20090 では、アフリベルセプト投与前及び 12 週目に ADA の有無を検討した。ブリッジングイムノアッセイ法による分析の結果、免疫原性は非常に低かった。12 週目に低力価の陽性が 1 例に認められたのみで、NAb 反応は認められなかったことから、アフリベルセプトの有効性及び安全性の観点から問題とならないものと考えられた。

以上、試験 20090 の結果、ROP 患者に対して 1 眼につきアフリベルセプト 0.4mg を IVT 投与したとき、臨床的に意味のある特異的な免疫反応が生じる可能性は低いことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に関連する試験

アフリベルセプトの ROP 患者に対する有効性は、試験 20090 の 6 ヵ月間のデータで評価した。試験 20090 では、113 例がアフリベルセプト 0.4mg 又は網膜光凝固術のいずれかの試験治療を受けた（2：1 の比率で無作為化、アフリベルセプト群 75 例及び網膜光凝固術群 38 例）。

また、試験 20275 では、試験 20090 で試験治療を受けた被験者の追跡調査を行った。試験 20275 に組入れられた被験者の 50%以上で 1 歳時来院が実施された時点でデータカットオフを行い、眼に対する有効性の持続について評価した。試験 20275 のデータカットオフ時点の解析は、試験に組入れられた 89 例（アフリベルセプト群 60 例、網膜光凝固術群 29 例）を対象とした。そのうち、1 歳時来院を完了した被験者は 60 例（39 例、21 例）であった。

2.5.4 では、試験 20090 の有効性評価項目のうち、臨床的に重要と考えられる以下の主要評価項目及び副次評価項目の結果を示す。

主要評価項目：

- 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

主な副次評価項目：

- ベースラインから 24 週目までの二次治療の必要性
- 24 週目までの ROP の再発
- ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数
- ベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数

また、副次評価項目には「国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケール」（表 2.7.6.1-1）も含めた。当該スケールは未だ探索的なものであり、国際新生児コンソーシアムが推奨するように、当該スケールの初版では、後ろ向き試験のデータ（長期的な転帰も含む）に基づくあらゆる予後評価の検証が必要である。そのため、2.5.4 では当該スケールの結果を示していない。当該スケールの結果及びその他のすべての有効性評価項目の解析計画及び結果は 2.7.6.1 を参照。

試験 20275 では、眼に対する有効性（眼の構造的異常、すなわち不良な形態学的転帰）について追跡調査を行い、副次評価項目として評価した。試験 20275 のデータカットオフ時点では、1 歳時の視機能及び屈折、血管の発達の完了、並びに眼及び全身の安全性など、臨床的に重要と考えられるその他の点についても評価した。試験 20275 のデータカットオフ時点の解析はすべて記述的なものであった。2.5.4 では試験 20275 のデータカットオフ時点の主な有効性評価項目の結果を示す。その他のすべての有効性評価項目の解析計画及び結果は 2.7.6.2 を参照。

有効性評価項目に関連する用語の定義

活動性の ROP を治療を要する ROP と定義した。

不良な形態学的転帰を網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織と定義した。

二次治療には、治験実施計画書で規定した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（例：併用療法として記録された、抗 VEGF 薬の IVT 投与、網膜光凝固術、冷凍凝固術又は硝子体手術）を含めた。

再投与又は再治療を、初回試験治療と同一の追加治療（アフリベルセプト群ではアフリベルセプトの再投与、網膜光凝固術群では網膜光凝固術による再治療）と定義した。

レスキュー治療を、アフリベルセプト群への網膜光凝固術の追加施行、網膜光凝固術群へのアフリベルセプトの追加投与と定義した。

ROP の再発は、「治療を要する活動性の ROP なし」と治験責任（分担）医師により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した。

2.5.4.2　試験デザイン

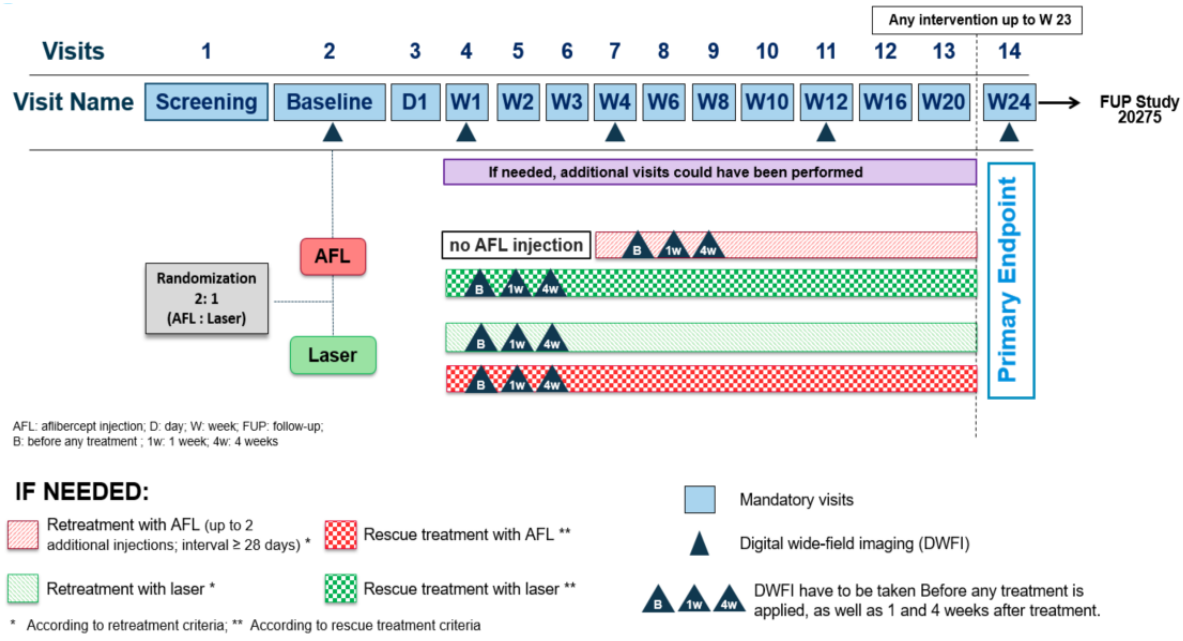
2.5.4.2.1　試験 20090

参照項目：2.7.6.1.1

試験 20090 は、ROP 患者を対象としたアフリベルセプトの IVT 投与による有効性、安全性及び忍容性について、網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。本試験は、スクリーニング、ベースライン（初回試験治療）、治療期（23 週間）及び最終来院（24 週目、21 週目以降に試験治療を受けた被験者では最長では 27 週目まで）で構成される。ベースラインで適格性が確認された被験者をアフリベルセプト群又は網膜光凝固術群に 2：1 の比で無作為に割付けた。

試験デザインを図 2.5.4-1 に示す。

図 2.5.4-1　試験デザイン（試験 20090）



主な選択基準

在胎週数が 32 週以下又は出生体重が 1,500g 以下、ベースラインの体重が 800g 以上、ROP 国際分類[13]による Zone Ⅰ Stage 1 plus、2 plus、3 又は 3 plus、若しくは Zone Ⅱ Stage 2 plus 又は 3 plus、若しくは AP-ROP のいずれかの所見を少なくとも片眼に有する未治療の男児又は女児を試験に組入れた。選択及び除外基準の詳細は 2.7.6.1.1 を参照。

試験治療

試験治療は、治験責任（分担）医師が本試験の適格性基準に適合すると判定した片眼又は両眼（以下、適格眼）に行った。

アフリベルセプト群：初回試験治療として、適格眼にアフリベルセプト 0.4mg/0.01mL（1 眼あたり）を単回 IVT 投与した。両眼への投与が必要な場合は、同日に行った。再投与基準に適合した場合は、アフリベルセプト 0.4mg/0.01mL の IVT 追加投与を 28 日以上の間隔をあけて各眼につき 2 回まで実施できた。

網膜光凝固術群：初回試験治療として、適格眼に網膜光凝固術を行った。治験責任（分担）医師の判断に基づき、可能な限り治療を完遂した。ベースラインから 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った。周辺網膜の無血管領域全体を治療対象とし、中心窩から十分に距離を置いて実施した。

再投与、再治療、レスキュー治療

被験者が治験実施計画書で事前規定した基準に適合した場合、再投与、再治療又はレスキュー治療（アフリベルセプト群に対する網膜光凝固術によるレスキュー治療、網膜光凝固術群に対するアフリベルセプトによるレスキュー治療）を実施できた。アフリベルセプトによるレスキュー治療が開始された場合、その後の被験者の管理はアフリベルセプト群の投与計画に準じて行った。再投与又は再治療基準を含む再投与、再治療及びレスキュー治療の詳細は 2.7.6.1.1 を参照。

レスキュー治療を受けた被験者を有効性主要評価項目の評価では無効例として取り扱った。一方、再投与又は再治療を受けた被験者は無効例として取り扱わなかった。

用法・用量及びその設定根拠

試験 20090 で用いたアフリベルセプトの用量である、1 眼あたり 0.4mg（0.01mL に該当）は、成人患者での承認用量の 1/5 に相当する。この用量は、ROP に対しアフリベルセプトを用いた臨床研究で有効性、安全性及び忍容性が報告されている最少の用量であり、毒性データ及びアロメトリックスケーリングに基づく薬物動態モデルでも支持されている。ROP は急性期に適切に治療を行う必要があり、治療介入可能な時期も限られている。アフリベルセプトの薬理学的な作用機序は、成人と小児で同一と考えられているが、その効果を成人（慢性的な疾患進行及び治療レジメン）から ROP を有する早産児に外挿することはできなかった。試験 20090 で使用するアフリベルセプトの用量選択の検討にあたって、成人から早産児への硝子体及び全身への曝露を尺度化するため、眼球形状と体重に基づく異なるモデルが検討された[27]。アフリベルセプトを用いた臨床研究では、0.4mg 以上の用量で有効性が認められ、1mg（成人での承認用量の半量）までの用量で安全性に関して懸念するような報告はなかった[21, 22, 23, 24]。試験 20090 では、アフリベルセプトの曝露を抑えるために、良好な有効性が報告されている最小用量を選択した。また、抗 VEGF 療法後に疾患の活動性が再燃することがあるとの報告[28]に基づき、アフリベルセプト投与後に治療を要する ROP が認められた場合には、アフリベルセプトの再投与を行ってよいこととした。

目標被験者数及びその設定根拠

試験 20090 の目標被験者数を 102 例（アフリベルセプト群 68 例、網膜光凝固術群 34 例）とし、そのうちの日本人被験者数を 18 例（アフリベルセプト群 12 例、網膜光凝固術群 6 例）とした。

全体集団の目標被験者数の設定根拠

2.7.6.1.1 を参照。

日本人の目標被験者数の設定根拠

日本人被験者数は、日本人を含む全体集団の奏効割合を 85%と想定し、次の 2 点を参考にして決定した。

- 日本人集団におけるアフリベルセプト群の奏効割合の点推定値が 66%（閾値）を超える確率
- 日本人集団におけるアフリベルセプト群の奏効割合と閾値との差が全体集団におけるアフリベルセプト群の奏効割合と閾値との差の 1/2 以上となる確率

日本人集団におけるアフリベルセプト群の奏効割合と閾値との差が全体集団におけるアフリベルセプト群の奏効割合と閾値との差の 1/2 以上となる確率は、閾値である 66%とアフリベルセプト群の奏効割合の差を以下のように定義して算出した。

全体集団におけるアフリベルセプト群の奏効割合と閾値との差
＝本試験におけるアフリベルセプト群の全体集団での奏効割合（%）－66（%）

日本人集団におけるアフリベルセプト群の奏効割合と閾値との差
＝本試験におけるアフリベルセプト群の日本人集団での奏効割合（%）－66（%）

上記想定に基づくシミュレーション（100 万回）を行った結果、アフリベルセプト群の日本人被験者数を 12 例以上とした場合、日本人部分集団のアフリベルセプト群の奏効割合において、点推定値が 66%を超える確率は 95%以上であった。また、閾値との差について日本人部分集団での差が全体集団での差の 1/2 以上となる確率は約 85%であった。このことから、アフリベルセプト群の日本人被験者数が 12 例であった場合、日本人に対するアフリベルセプト群の治療効果を評価することは可能であると考えた。

2.5.4.2.2　試験 20275

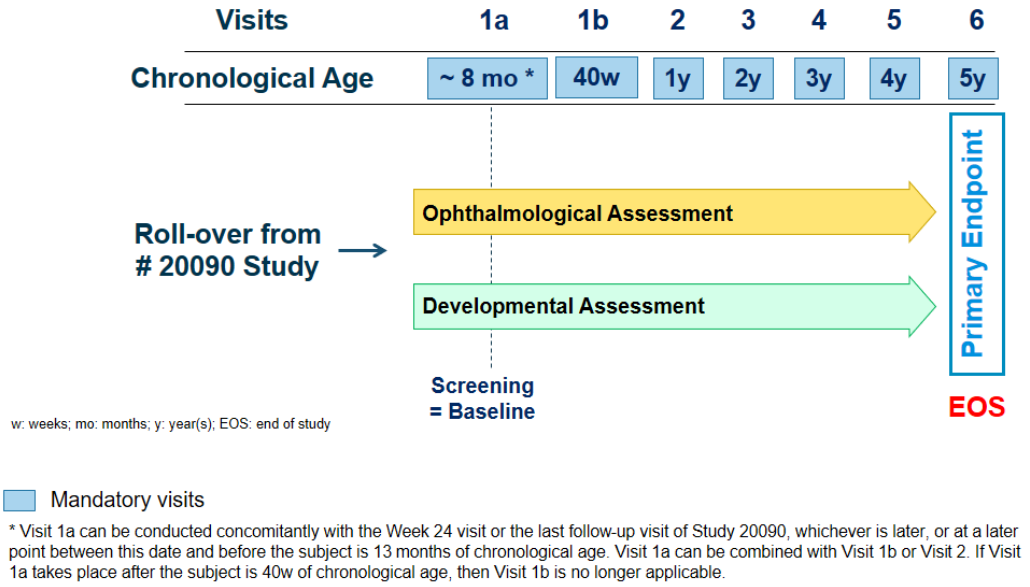
参照項目：2.7.6.2.1

試験 20275 は、試験 20090 で試験治療を受けた被験者が 5 歳（視機能及び発達全般についての詳細な評価が実施可能で、その結果が安定する時期）になるまで眼、神経発達及び臨床的な治療成績の追跡調査を行う進行中の第Ⅲb 相試験である。試験 20275 では試験治療は行わなかった。ROP に対する治療が必要となった場合、治験責任（分担）医師の判断により、各国の標準治療に従って試験治療以外の治療を実施できることとした。試験 20090 で試験治療を受けたすべての被験者に試験 20275 への参加の機会を提供した。

試験デザインを図 2.5.4-2 に示す。スクリーニング/ベースライン来院（来院 1a）は、試験 20090 の 24 週目の来院日又は最終追跡調査来院日のうちいずれか遅い方の日と同日、若しくはこの日から被験者の暦年齢が 13 ヵ月になるまでの期間のいずれかの時点とし、本試験への参加に同意した被験者の適格性を確認した。来院日は、被験者の暦年齢 40 週（来院 1b）、その後は毎年の誕生日に設定し、5 回目の誕生日を最終来院日とした。来院 1a は、被験者の暦年齢によ

り、来院 1b（暦年齢 40 週）又は来院 2（暦年齢 1 歳）と同日に実施可能とした。来院 1a 時点で暦年齢が 40 週を超えている場合は、来院 1b は不要とした。

図 2.5.4-2　試験デザイン（試験 20275）



[redacted]、本試験に組入れられた被験者の 50%以上で 1 歳時来院が実施された時点でデータカットオフを行った（2.5.1.6）。データカットオフ時点で、試験に組入れられた 89 例（アフリベルセプト群 60 例、網膜光凝固術群 29 例）を対象とした。そのうち、60 例（アフリベルセプト群 39 例、網膜光凝固術群 21 例）が 1 歳時来院を完了した。

選択及び除外基準を含む試験デザインの詳細は 2.7.6.2.1 を参照。

2.5.4.3　解析手法

2.5.4.3.1　試験 20090

参照項目：2.7.6.1.1

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：いずれかの試験治療を受け、ベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回、有効性が評価されたすべての被験者
- modified FAS（mFAS）：選択基準を満たす疾患病期を中央リーディングセンターが確認し、ベースラインの試験治療を完了し、ベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回、中央リーディングセンターによって有効性が評価されたすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：mFAS のうち、有効性の主要変数に影響を与える可能性がある採否に関する所見又は治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者（各被験者における治験実施計画書からの逸脱の有無は、データベース固定前に治験依頼者が判定し、記録する）

- 安全性解析対象集団（SAF）：いずれかの試験治療を受けたすべての被験者
- PKS：ベースラインでアフリベルセプトの投与を受け、投与後の薬物動態が少なくとも 1 回評価されている被験者

有効性主要評価項目

有効性主要評価項目を「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」とした。レスキュー治療を実施した場合は、無効例と判定した。

以下、「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」状態を「奏効」とする。また、日本の有効性主要解析における有効性主要評価項目を「奏効割合」と記述し、日本以外の有効性主要解析における有効性主要評価項目のうち、ベイズ統計モデルにより推定したものを「奏効確率」、頻度論解析を用いたものを「奏効を認めた被験者（又は眼）の割合」と記述する。

日本の有効性主要解析

日本の有効性主要解析は、[redacted]、以下のとおり計画した。

有効性の主要変数は FAS、mFAS 及び PPS を対象とし、医師判定及び中央リーディングセンター判定に基づきそれぞれ解析を行った。FAS での医師判定に基づく解析結果を主要な結果とした。

有効性の主要変数に対して、アフリベルセプト群及び網膜光凝固術群について、奏効割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間（CI）を算出した。アフリベルセプト群における両側 95%CI の下限値が閾値である 66%を超えた場合、本試験が成功したと判定することとした。

成功基準：アフリベルセプト群における奏効割合の両側 95%CI の下限値＞66%

また、探索的な解析として、アフリベルセプト群及び網膜光凝固術群と奏効割合の差について点推定値及び漸近的な両側 95%CI を算出した。

なお、奏効割合を計算する際、死亡例については、無効例として扱い奏効割合の分母に含めた。死亡以外の理由による欠測データが発生した場合は、日本以外の有効性主要解析における欠測データと同様の取扱いとした。また、両眼に試験治療を受けた被験者では、その両眼が治癒した場合に、その被験者は有効例と定義し、そうでない場合、その被験者は無効例と定義した。片眼だけに試験治療を受け、治癒した場合は、その被験者は有効例と定義した。

日本の成功基準

試験 20090 の日本の有効性主要解析の成功基準を「アフリベルセプト群の奏効割合における閾値 66%に対する優越性の検証」と設定し、有意水準は両側 5%を用いることとした。

ROP の治療では、病態が良好にコントロールされ再治療の懸念がないことが示唆される「活動性の ROP がない」状態及び良好な視力が保たれていることが示唆される「不良な形態学的転帰がない」状態の両方を満たすことが、臨床的に意義がある。ROP に対して抗 VEGF 療法を行った場合、多くは 4 週以内に疾患の活動性が消褪し、再治療を必要としない程度にまで改善する。また、再発は投与後 14 週以内にみられることが多い[28]。これらのことから、24 週間の観察期間で疾患の活動性の消褪や ROP の再発を十分評価できると判断し、試験 20090 の有効性主要評価項目を「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。

試験 20090 の計画時、臨床的意義がある上記の両状態を主要評価項目として評価した大規模無作為化比較試験は、RAINBOW 試験[17]のみであった。このことから、試験 20090 では、対象患者の病変領域及び病期、並びに主要評価項目及びその評価時期などの試験デザインを RAINBOW 試験を基に設定した。ROP の患者数は少ないため、頻度論的手法を用い十分な検出力を確保し、試験 20090 の網膜光凝固術群に対するアフリベルセプトの優越性や非劣性を検証するのに十分な症例を確保することは困難である。したがって、アフリベルセプト群の奏効割合について、RAINBOW 試験の網膜光凝固術群の奏効割合（66.2%：45/68 例）を参考に設定した閾値である 66%に対して優越性を検証できれば、アフリベルセプトの投与は十分に臨床的意義があると考えた。[redacted]については、[redacted]。

なお、RAINBOW 試験を実施する前に行われた、ROP に対する有効性及び安全性を前向きに評価した大規模な無作為化比較試験として、網膜光凝固術の早期治療の有効性を検討した ETROP 試験[29]及びベバシズマブと網膜光凝固術を比較した BEAT-ROP 試験[15]がある。[redacted]

日本以外の有効性主要解析

有効性主要評価項目をベイズ統計モデルにより解析した。

有効性の解析は、FAS を対象とした解析を主要解析、mFAS 及び PPS を対象とした解析を補助解析として行った。有効性主要評価項目の主要解析は、医師判定に基づいて行った。中央リーディングセンターデータ判定に基づく結果は、感度分析に用いた。

アフリベルセプト及び網膜光凝固術の有効性は、結果として得られる奏効確率の事後分布を用いて評価した。両群の奏効確率の事後分布及び奏効確率の群間差の事後分布について、平均値、中央値及び最頻値を両側 90%信用区間と共に算出した。

アフリベルセプト群の奏効確率が、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、本試験を成功と判定することとした。

成功基準：P〔アフリベルセプト群の奏効確率＞（網膜光凝固術群の奏効確率－5%）〕≧95%
※P〔A〕は事象 A の起こる確率を表す。

具体的には、群間差（アフリベルセプト群－網膜光凝固術群）に関する片側 95%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した。解析には無情報事前分布を用いることから、この成功基準は、非劣性マージンを 5%、有意水準を片側 5%とした頻度論での非劣性検定に相当する。

欠測データの取扱いを含む日本以外の有効性主要解析の詳細は 2.7.6.1.1 を参照。

有効性副次評価項目及び事前に規定したその他の有効性評価項目

有効性副次評価項目のうち、ベースラインから 24 週目までの二次治療の必要性及び ROP の再発については、主要評価項目（日本以外の有効性主要解析）と同様にベイズ統計モデルを用いて解析した。

その他の各有効性変数の解析手法の詳細は、2.7.6.1.1 を参照。

2.5.4.3.2 試験 20275

解析対象集団及び各有効性変数の解析手法の詳細は、2.7.6.2.1 を参照。

なお、データカットオフ時点の有効性の評価では、1 歳時来院を完了した被験者、試験 20090 の FAS 及び試験 20275 に組入れられた被験者を対象とした解析を必要に応じて行った。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 試験 20090

参照項目：2.7.6.1.2.1
2.7.6.1.2.2

2.5.4.4.1.1 被験者の内訳

118 例がアフリベルセプト群（75 例）又は網膜光凝固術群（43 例）に 2：1 の割合で無作為割付けされた。そのうち、網膜光凝固術群の 5 例が施術前に試験を中止した〔同意撤回 4 例、治験責任（分担）医師の判断 1 例〕。試験治療を受けた 113 例中、アフリベルセプト群では 75 例、網膜光凝固術群では 38 例がそれぞれの試験治療を受けた。そのうち、104 例（アフリベルセプト群 68 例、網膜光凝固術群 36 例）が試験治療及び試験を完了した。

2.5.4.4.1.2 解析対象集団

113 例（アフリベルセプト群 75 例、網膜光凝固術群 38 例）を SAF 及び FAS とした。また、アフリベルセプト群の 75 例全例を PKS とした。mFAS 及び PPS については 2.7.6.1.2.1.2 を参照。

2.5.4.4.1.3 人口統計学的及びベースライン特性

アフリベルセプト群では、男性が 54.7%、女性が 45.3%であり、白人が 73.3%、アジア人が 22.7%であった。在胎期間は 23～31 週（中央値：26 週）、週齢は 4～19 週（10.3 週）であった。出生時の体重は 410～1,780g（820.0g）であった。ベースラインの体重は 800.0～3,800g（1,862.0g）であった。網膜光凝固術群では、男性及び女性が各 50.0%であり、白人が 73.7%、アジア人が 23.7%であった。在胎期間は 24～31 週（中央値：26 週）、週齢は 6～16 週（10.0 週）であった。出生時の体重は 467～1,500g（790.0g）であった。ベースラインの体重は 898.0～3,608g（1,735.5g）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、ベースラインの体重を除き、群間で大きな差はなかった。ベースラインの体重〔平均値±標準偏差（SD）〕は、アフリベルセプト群で 2,027.8±675.69g、網膜光凝固術群で 1,842.1±554.18g であったが、臨床的に意味のある違いではなかった。

2.5.4.4.1.4 有効性主要評価項目

日本の有効性主要解析

日本の有効性主要解析として実施した、FAS 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被験者の割合（奏効割合）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI を表 2.5.4-1 に示す。

奏効割合（両側 95%CI）は、アフリベルセプト群で 82.7%（72.2%～90.4%）、網膜光凝固術群で 84.2%（68.7%～94.0%）であった。アフリベルセプト群における奏効割合の両側 95% CI の下限値は、事前に規定した閾値である 66%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。

表 2.5.4-1　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）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI －医師判定（FAS）

Variable	Aflibercept	Laser
Number of subjects	75	38
Number of responders	62	32
Percentage of responders	82.7	84.2
95% CI [a]	(72.2, 90.4)	(68.7, 94.0)
p-value [b]	0.0021	
Treatment difference	-1.5	
95% CI [c]	(-16.0, 12.9)	

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
In calculating the response proportion, patients who die will be treated as treatment failures (non-responders).
a: Exact Clopper Pearson confidence intervals.
b: exact two-sided binomial test of responder proportion against fixed threshold of 0.66.
c: Asymptotic two-sided confidence intervals.
CI = confidence interval, ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.2.1.3/1

ベースラインでの Zone 別の部分集団解析

ベースラインでの Zone 別の奏効割合（両側 95%CI）（医師判定）は、AP-ROP ではアフリベルセプト群で 71.4%（41.9%～91.6%）（10/14 例）、網膜光凝固術群で 80.0%（28.4%～99.5%）（4/5 例）、Zone Ⅰではそれぞれ 66.7%（38.4%～88.2%）（10/15 例）及び 71.4%（29.0%～96.3%）（5/7 例）、Zone Ⅱではそれぞれ 91.3%（79.2%～97.6%）（42/46 例）及び 88.5%（69.8%～97.6%）（23/26 例）であった。アフリベルセプト群での奏効割合は、AP-ROP、Zone Ⅰに比べて Zone Ⅱで高い傾向であった。

日本以外の有効性主要解析

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 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）を表 2.5.4-2 に示す。

奏効を認めた眼及びその割合（医師判定）は、アフリベルセプト群で 146 眼中 126 眼（86.3%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 61 眼（84.7%）であった。

ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 85.5%、網膜光凝固術群で 82.1%であった。奏効確率の群間差（アフリベルセプト群－網膜光凝固術群）の両側 90%信用区間は－8.0%～16.2%であり、下限値は－5%を上回らなかった。奏効確率の群間差が－5%以上となる確率は 88.4%であり、事前に規定した試験の成功基準（95%以上）を満たさなかった。

表 2.5.4-2 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 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）－医師判定（FAS）

Treatment	n	Mean	SD	90% Credible interval [a]	Median	Mode [b]	Probability for difference >= -0.05
Aflibercept	75	0.852	0.041	(0.780 , 0.913)	0.855	0.864	
Laser	38	0.816	0.062	(0.705 , 0.908)	0.821	0.827	
Difference		0.036	0.073	(-0.080 , 0.162)	0.034	0.029	0.884

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.
For details on handling of missing data for primary endpoint, refer to study SAP.
a: 90% Equal Tail credible intervals for posterior proportion are presented.
b: Half-sample mode.
SD = standard deviation, SAP = statistical analysis plan
Source: PH-41617/Table 14.2.1.1/13

ベースラインでの Zone 別の部分集団解析

ベイズ統計モデルにより推定したベースラインでの Zone 別の奏効確率（医師判定）は、両群共に Zone Ⅱで最も高かった（PH-41617/Table 14.2.1.1/14～14.2.1.1/16）。また、すべての部分集団（AP-ROP、Zone Ⅰ及び Zone Ⅱ）でアフリベルセプト群で高い奏効確率が認められた。

2.5.4.4.1.5 有効性副次評価項目

ベースラインから 24 週目までの二次治療の必要性

FAS において、ベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 7.2%、網膜光凝固術群で 9.6%であった。

また、ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった眼の割合は、アフリベルセプト群で 8.2%、網膜光凝固術群で 12.5%であった。

24 週目までの ROP の再発

FAS において、ベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに ROP を再発した確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 16.1%、網膜光凝固術群で 6.3%であった。また、ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した眼の割合は、アフリベルセプト群で 21.9%、網膜光凝固術群で 8.3%であった。

試験 20090 では、ROP の再発の定義は、「治療を要する活動性の ROP なし」と治験責任（分担）医師により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（2.5.4.1）であり、ROP が過去に治療を必要としない Stage に回復したが再度悪化し、ROP の追加治療が必要となった場合である。そのため、アフリベルセプト群で ROP を再発した割合が高いこと自体は、網膜光凝固術群と比較して予後が不良であることを意味するわけではない。

ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与又は網膜光凝固術を施行した回数

アフリベルセプト群の 146 眼では、82.2%に 1 回、17.8%に 2 回アフリベルセプトが投与された。網膜光凝固術群の 72 眼では、90.3%で 1 回、6.9%で 2 回、2.8%で 3 回、網膜光凝固術が施行された。

網膜光凝固術群でアフリベルセプトのレスキュー治療を受けた眼の割合（11.1%）は、アフリベルセプト群で網膜光凝固術のレスキュー治療を受けた眼の割合（4.8%）よりも高かった。

なお、アフリベルセプトの投与に要した被験者あたりの総時間〔平均値±SD（範囲）〕は、アフリベルセプト群で 3.7±5.5 分（0～28 分）、網膜光凝固術群で 8.3±3.5 分（3～10 分）であった。網膜光凝固術の被験者あたりの総施行時間〔平均値±SD（範囲）〕は、アフリベルセプト群で 76.4±30.1 分（33～110 分）、網膜光凝固術群で 121.5±85.4 分（15～406 分）であった。試験治療の状況の詳細は 2.7.6.1.2.2.1 を参照。

2.5.4.4.1.6　日本人集団の結果

試験 20090 の試験対象集団及び有効性評価項目について、日本人集団及び外国人集団における解析を行った（5.3.5.1.6 JP_SAP）。日本人集団における主な結果を以下及び 2.7.6.1.a.2 に示す。日本人集団及び外国人集団のその他の解析結果は 5.3.5.1.3 20090_JP 参照。

被験者の内訳

試験 20090 において、日本人被験者は 17 例が組入れられ、全例がアフリベルセプト群（10 例）又は網膜光凝固術群（7 例）に無作為割付けされた（付表 2.7.6.1.a.2-1）。アフリベルセプト群では 10 例がアフリベルセプトの投与を受け、網膜光凝固術群では 1 例が施術前に試験を中止し、6 例が網膜光凝固術を受けた。網膜光凝固術群の 1 例の試験中止の理由は同意撤回であった。

試験治療を受けた日本人被験者 16 例のうち、15 例（アフリベルセプト群 9 例、網膜光凝固術群 6 例）が試験治療及び試験を完了した。アフリベルセプト群の 1 例の試験中止の理由は死亡であった（付表 2.7.6.1.a.2-3）。

解析対象集団

無作為割付けされた 17 例のうち、網膜光凝固術を受けなかった 1 例を除く 16 例（アフリベルセプト群 10 例、網膜光凝固術群 6 例）を SAF 及び FAS とした（付表 2.7.6.1.a.2-4）。また、アフリベルセプト群の 10 例全例を PKS とした。

人口統計学的及びベースラインの特性

SAF の日本人集団及び外国人集団における人口統計学的特性を表 2.5.4-3 に示す。

日本人集団では、出生時及びベースラインの体重が、網膜光凝固術群と比較してアフリベルセプト群で軽い傾向にあった。それ以外の人口統計学的特性には群間で大きな差はなかった。

外国人集団と比べて、日本人集団では、アフリベルセプト群の出生時及びベースラインの体重（平均値）、並びに網膜光凝固術群の出生時の体重（平均値）が軽い傾向にあった。それ以外の人口統計学的特性には日本人集団と外国人集団で大きな差はなかった。

表 2.5.4-3 人口統計学的特性（試験 20090、日本人集団/外国人集団、SAF）

	Japanese		Non-Japanese	
	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)
Sex				
Male	4 (40.0%)	3 (50.0%)	37 (56.9%)	16 (50.0%)
Female	6 (60.0%)	3 (50.0%)	28 (43.1%)	16 (50.0%)
Race				
WHITE	0	0	55 (84.6%)	28 (87.5%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	2 (3.1%)	0
ASIAN	10 (100.0%)	6 (100.0%)	7 (10.8%)	3 (9.4%)
ASIAN INDIAN	0	0	0	2 (6.3%)
ASIAN: OTHER	0	0	1 (1.5%)	0
CHINESE	0	0	4 (6.2%)	0
JAPANESE	10 (100.0%)	6 (100.0%)	0	0
KOREAN	0	0	2 (3.1%)	1 (3.1%)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	1 (3.1%)
MULTIPLE	0	0	1 (1.5%)	0
Region				
Japan	10 (100.0%)	6 (100.0%)	0	0
Non Japan	0	0	65 (100.0%)	32 (100.0%)
Gestational age at birth (weeks)				
n	10	6	65	32
Mean (SD)	25w 0d (1.3)	25w 3d (1.4)	26w 5d (2.1)	26w 0d (1.7)
Median	24w 6d	25w 3d	26w 2d	26w 0d
Min, Max	23, 27	24, 27	24, 31	24, 31
Chronological age at baseline (weeks)				
n	10	6	65	32
Mean (SD)	9.7 (1.7)	11.5 (2.7)	10.5 (2.9)	9.9 (2.2)
Median	9.5	10.7	10.7	9.7
Min, Max	7, 12	9, 16	4, 19	6, 16
Gestational age group (2-level)				
< 28 weeks	10 (100.0%)	6 (100.0%)	50 (76.9%)	28 (87.5%)
>= 28 to < 32 weeks	0	0	15 (23.1%)	4 (12.5%)
Gestational age group (3-level)				
<24 weeks	2 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (3.1%)	2 (6.3%)
>=24 to <27 weeks	7 (70.0%)	4 (66.7%)	38 (58.5%)	21 (65.6%)
>=27 weeks	1 (10.0%)	1 (16.7%)	25 (38.5%)	9 (28.1%)
Birth Weight (g)				
n	10	6	65	32
Mean (SD)	672.2 (170.4)	732.2 (177.5)	913.3 (309.9)	841.9 (237.8)
Median	661.0	738.5	859.0	790.0
Min, Max	445, 1020	467, 949	410, 1780	470, 1500
Birth weight group				
<500 g	2 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (4.6%)	2 (6.3%)
500 g - < 1000 g	7 (70.0%)	5 (83.3%)	42 (64.6%)	23 (71.9%)
1000 g - < 1500 g	1 (10.0%)	0	17 (26.2%)	6 (18.8%)
1500 g - < 2000 g	0	0	3 (4.6%)	1 (3.1%)

	Japanese		Non-Japanese	
	Aflibercept N=10 (100%)	**Laser N=6 (100%)**	**Aflibercept N=65 (100%)**	**Laser N=32 (100%)**
Baseline weight (g)				
n	10	6	65	32
Mean (SD)	1452.3 (491.87)	1877.5 (828.08)	2116.3 (658.92)	1835.4 (505.64)
Median	1342.0	1671.0	1940.0	1742.5
Min, Max	930.0, 2534	1142, 3422	800.0, 3800	898.0, 3608
Baseline weight group				
500 g - < 1000 g	2 (20.0%)	0	1 (1.5%)	1 (3.1%)
1000 g - < 1500 g	5 (50.0%)	2 (33.3%)	6 (9.2%)	7 (21.9%)
1500 g - < 2000 g	2 (20.0%)	2 (33.3%)	28 (43.1%)	12 (37.5%)
2000 g - < 2500 g	0	1 (16.7%)	12 (18.5%)	11 (34.4%)
>= 2500 g	1 (10.0%)	1 (16.7%)	18 (27.7%)	1 (3.1%)

Post-menstrual age at baseline = Gestational age at birth + Chronological age at baseline.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: 20090_JP/Table 14.1.4/4

SAF の日本人集団及び外国人集団におけるベースライン特性を、表 2.5.4-4（被験者別）及び表 2.5.4-5（眼別）に示す。なお、被験者別の結果は、ROP の病期（Zone 及び Stage）が最も悪い眼に基づき示した。

日本人集団では、中央リーディングセンター判定で Zone Ⅱと判定された眼の割合が網膜光凝固術群と比較してアフリベルセプト群でやや低かった。それ以外のベースライン特性には群間で大きな差はなかった。

外国人集団と比べて、日本人集団では、いずれの群も医師判定で Zone Ⅰであった被験者の割合が高かった。また、中央リーディングセンター判定の Zone も同様の傾向であった。それ以外のベースライン特性には日本人集団と外国人集団で大きな差はなかった。

表 2.5.4-4 ベースライン特性（被験者別）（試験 20090、日本人集団/外国人集団、SAF）

	Japanese		Non-Japanese	
	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)
ROP classification by investigator				
Zone I	5 (50.0%)	3 (50.0%)	10 (15.4%)	4 (12.5%)
Zone II	4 (40.0%)	3 (50.0%)	42 (64.6%)	23 (71.9%)
AP-ROP	1 (10.0%)	0	13 (20.0%)	5 (15.6%)
Zone I	1 (10.0%)	0	11 (16.9%)	4 (12.5%)
Zone II	0	0	2 (3.1%)	1 (3.1%)
Detailed ROP classification by investigator				
Zone I	5 (50.0%)	3 (50.0%)	10 (15.4%)	4 (12.5%)
Stage 1 plus	0	0	1 (1.5%)	0
Stage 2 plus	1 (10.0%)	1 (16.7%)	1 (1.5%)	1 (3.1%)
Stage 3	2 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (1.5%)	0
Stage 3 plus	2 (20.0%)	1 (16.7%)	7 (10.8%)	3 (9.4%)
Zone II	4 (40.0%)	3 (50.0%)	42 (64.6%)	23 (71.9%)
Stage 2	0	0	0	1 (3.1%)
Stage 2 plus	0	1 (16.7%)	7 (10.8%)	4 (12.5%)
Stage 3 plus	4 (40.0%)	2 (33.3%)	35 (53.8%)	18 (56.3%)
AP-ROP	1 (10.0%)	0	13 (20.0%)	5 (15.6%)
Zone I	1 (10.0%)	0	11 (16.9%)	4 (12.5%)
Zone II	0	0	2 (3.1%)	1 (3.1%)
ROP classification by reading center				
Zone I	4 (40.0%)	2 (33.3%)	19 (29.2%)	8 (25.0%)
Zone II	3 (30.0%)	3 (50.0%)	25 (38.5%)	13 (40.6%)
AP-ROP	2 (20.0%)	1 (16.7%)	19 (29.2%)	10 (31.3%)
Zone I	2 (20.0%)	0	17 (26.2%)	8 (25.0%)
Zone II	0	1 (16.7%)	2 (3.1%)	2 (6.3%)
NO GRADING	1 (10.0%)	0	0	1 (3.1%)
MISSING	0	0	2 (3.1%)	0
Detailed ROP classification by reading center				
Zone I	4 (40.0%)	2 (33.3%)	19 (29.2%)	8 (25.0%)
Stage 2 plus	0	0	1 (1.5%)	0
Stage 3	1 (10.0%)	0	1 (1.5%)	2 (6.3%)
Stage 3 plus	3 (30.0%)	2 (33.3%)	17 (26.2%)	6 (18.8%)
Zone II	3 (30.0%)	3 (50.0%)	25 (38.5%)	13 (40.6%)
Stage 2	0	0	1 (1.5%)	0
Stage 2 plus	0	0	2 (3.1%)	2 (6.3%)
Stage 3	0	1 (16.7%)	1 (1.5%)	1 (3.1%)
Stage 3 plus	3 (30.0%)	2 (33.3%)	21 (32.3%)	10 (31.3%)
AP-ROP	2 (20.0%)	1 (16.7%)	19 (29.2%)	10 (31.3%)
Zone I	2 (20.0%)	0	17 (26.2%)	8 (25.0%)
Zone II	0	1 (16.7%)	2 (3.1%)	2 (6.3%)
MISSING	0	0	2 (3.1%)	0

For each subject the worse eye with regards to ROP classification is presented.
Worst eye that meets inclusion criterion: Eye with AP-ROP or lower Zone. If the same, consider the eye with the higher stage.
Considered only the eyes which are eligible for the primary analysis.
Zone I and Zone II excludes AP-ROP subjects.
'NO GRADING' includes Reading Center outcomes 'Cannot grade' and 'Not applicable'.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.1.4/8

表 2.5.4-5 ベースライン特性（眼別）（試験 20090、日本人集団/外国人集団、SAF）

	Japanese		Non-Japanese	
	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)
Number of eyes	20 (100.0%)	11 (100.0%)	126 (100.0%)	61 (100.0%)
ROP classification by investigator				
ZONE I	9 (45.0%)	5 (45.5%)	19 (15.1%)	8 (13.1%)
ZONE II	9 (45.0%)	6 (54.5%)	81 (64.3%)	43 (70.5%)
AP-ROP	2 (10.0%)	0	26 (20.6%)	10 (16.4%)
Detailed ROP classification by investigator				
ZONE I	9 (45.0%)	5 (45.5%)	19 (15.1%)	8 (13.1%)
Stage 1 plus	0	0	1 (0.8%)	0
Stage 2 plus	2 (10.0%)	2 (18.2%)	2 (1.6%)	3 (4.9%)
Stage 3	4 (20.0%)	1 (9.1%)	2 (1.6%)	0
Stage 3 plus	3 (15.0%)	2 (18.2%)	14 (11.1%)	5 (8.2%)
ZONE II	9 (45.0%)	6 (54.5%)	81 (64.3%)	43 (70.5%)
Stage 2	0	0	0	1 (1.6%)
Stage 2 plus	1 (5.0%)	2 (18.2%)	16 (12.7%)	9 (14.8%)
Stage 3 plus	8 (40.0%)	4 (36.4%)	65 (51.6%)	33 (54.1%)
AP-ROP	2 (10.0%)	0	26 (20.6%)	10 (16.4%)
Zone I	2 (10.0%)	0	21 (16.7%)	8 (13.1%)
Zone II	0	0	5 (4.0%)	2 (3.3%)
ROP classification by reading center				
ZONE I	8 (40.0%)	3 (27.3%)	36 (28.6%)	19 (31.1%)
ZONE II	6 (30.0%)	7 (63.6%)	52 (41.3%)	24 (39.3%)
AP-ROP	4 (20.0%)	1 (9.1%)	32 (25.4%)	16 (26.2%)
NO GRADING	2 (10.0%)	0	2 (1.6%)	2 (3.3%)
Missing	0	0	4 (3.2%)	0
Detailed ROP classification by reading center				
ZONE I	8 (40.0%)	3 (27.3%)	36 (28.6%)	19 (31.1%)
Stage 2	1 (5.0%)	0	2 (1.6%)	1 (1.6%)
Stage 3	1 (5.0%)	1 (9.1%)	4 (3.2%)	6 (9.8%)
Stage 3 plus	6 (30.0%)	2 (18.2%)	30 (23.8%)	11 (18.0%)
Stage 4 A	0	0	0	1 (1.6%)
ZONE II	6 (30.0%)	7 (63.6%)	52 (41.3%)	24 (39.3%)
Stage 2	0	0	2 (1.6%)	1 (1.6%)
Stage 2 plus	0	1 (9.1%)	5 (4.0%)	4 (6.6%)
Stage 3	0	1 (9.1%)	4 (3.2%)	2 (3.3%)
Stage 3 plus	6 (30.0%)	5 (45.5%)	41 (32.5%)	17 (27.9%)
AP-ROP	4 (20.0%)	1 (9.1%)	32 (25.4%)	16 (26.2%)
Zone I	3 (15.0%)	0	25 (19.8%)	13 (21.3%)
Zone II	1 (5.0%)	1 (9.1%)	7 (5.6%)	3 (4.9%)

'NO GRADING' includes Reading Center outcomes 'Cannot grade' and 'Not applicable'.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.1.4/12

有効性主要評価項目

日本の有効性主要解析

FAS の日本人集団及び外国人集団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被験者の割合（奏効割合）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI（日本の有効性主要解析の結果）を表 2.5.4-6 に示す。

日本人集団の奏効割合（両側 95%CI）は、アフリベルセプト群及び網膜光凝固術群でそれぞれ 90.0%（55.5%～99.7%）及び 83.3%（35.9%～99.6%）であった。なお、日本人集団のア

フリベルセプト群の 1 例は試験治療開始後 144 日目（試験治療日を含む）に死亡したため（2.5.5.2.4）、日本の有効性主要解析では無効例として取り扱った。

各群における奏効割合に日本人集団と外国人集団で大きな違いはなく、全体集団の結果と一貫性があると考えられた。

表 2.5.4-6 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の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI（試験 20090、日本人集団/外国人集団、FAS）

Region	Variable	Aflibercept	Laser
Japan	Number of subjects	10	6
	Number of responders	9	5
	Percentage of responders	90.0	83.3
	95% CI[a]	(55.5, 99.7)	(35.9, 99.6)
	Treatment difference	6.7	
	95% CI[b]	(-28.5, 41.8)	
non Japan	Number of subjects	65	32
	Number of responders	53	27
	Percentage of responders	81.5	84.4
	95% CI[a]	(70.0, 90.1)	(67.2, 94.7)
	Treatment difference	-2.8	
	95% CI[b]	(-18.6, 12.9)	

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
In calculating the response proportion, patients who die will be treated as treatment failures (non-responders).
a: Exact Clopper Pearson confidence intervals.
b: Asymptotic two-sided confidence intervals.
CI = confidence interval, ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.3/1

日本以外の有効性主要解析

日本人集団におけるベイズ統計モデルにより推定した奏効確率の事後分布の中央値（両側95％信用区間）は、アフリベルセプト群で 93.7％（75.0％～99.5％）、網膜光凝固術群で 74.6％（42.7％～94.1％）であった（付表 2.7.6.1.a.2-9、付図 2.7.6.1.a.2-1）。奏効確率の群間差（アフリベルセプト群－網膜光凝固術群）の両側 90％信用区間は－7.2％～50.5％であり、下限値は－5％を上回らなかった。

日本人集団において、奏効を認めた眼とその割合は、アフリベルセプト群で 20 眼中 20 眼（100.0％）、網膜光凝固術群で 11 眼中 9 眼（81.8％）であった（付表 2.7.6.1.a.2-10）。なお、日本以外の有効性主要解析では死亡例を無効例として取り扱わなかった。

試験治療開始から 24 週目までに不良な形態学的転帰となった被験者及び眼、並びにそれらの割合は、アフリベルセプト群ではみられず、網膜光凝固術群では 6 例中 1 例（16.7％）及び 11 眼中 2 眼（18.2％）であった。網膜光凝固術群の 1 例 2 眼で認められた不良な形態学的転帰はいずれも黄斑牽引であった（付表 2.7.6.1.a.2-11）。

有効性副次評価項目

有効性副次評価項目の結果に、日本人集団と外国人集団で大きな違いはみられなかった。以下、日本人集団の結果の概要を示す。

- ベースラインから 24 週目までの二次治療の必要性：日本人集団では、両群ともベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者はいなかった（付表 2.7.6.1.a.2-12）。

- ベースラインから 24 週目までの ROP の再発：日本人集団において、ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した眼及びその割合は、アフリベルセプト群で 20 眼中 11 眼（55.0%）、網膜光凝固術群で 11 眼中 2 眼（18.2%）であり、アフリベルセプト群での割合が高かった（付表 2.7.6.1.a.2-13）。

- ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与又は網膜光凝固術を施行した回数：日本人集団において、アフリベルセプト群の 20 眼では、9 眼（45.0%）に 1 回、11 眼（55.0%）に 2 回アフリベルセプトが投与された（付表 2.7.6.1.a.2-15）。網膜光凝固術群の 6 例 11 眼では、アフリベルセプトのレスキュー治療は行われなかった。
  日本人集団において、網膜光凝固術群の 11 眼では、9 眼（81.8%）で 1 回、2 眼（18.2%）で 2 回網膜光凝固術が施行された。アフリベルセプト群の 10 例 20 眼では網膜光凝固術のレスキュー治療は行われなかった（付表 2.7.6.1.a.2-16）。

2.5.4.4.1.7　部分集団における有効性評価

試験 20090 の日本の有効性主要解析について、人口統計学的特性及び疾患特性における部分集団解析を事後解析として行った（5.3.5.1.11 20090_posthoc_SAP）。

人口統計学的特性（性別、在胎週数、出生時体重）及び疾患特性（ベースライン時の ROP の位置分類、AP-ROP の有無）での部分集団における、FAS 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（医師判定）を表 2.5.4-7 に示す。

両群とも女性で奏効割合が低い傾向がみられ、アフリベルセプト群では Zone Ⅰ及び AP-ROP 有の集団で、網膜光凝固術群では出生体重が 750g 以下の集団で奏効割合が低い傾向がみられた。在胎週数が 24 週以下の集団では、両群とも被験者の割合が 8.0%（6/75 例）及び 10.5%（4/38 例）と低く、アフリベルセプト群の奏効割合は 66.7%（4/6 例）と低かったのに対して、網膜光凝固術群では 100%（4/4 例）と高かった。

表 2.5.4-7 部分集団別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（奏効を認めた）被験者の割合：医師判定（試験 20090、FAS）

	Variable	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)
Sex			
Male	Number of subjects	41	19
	Number of responders	35	17
	Percentage of responders	85.4	89.5
Female	Number of subjects	34	19
	Number of responders	27	15
	Percentage of responders	79.4	78.9
Gestational age			
<= 24 weeks	Number of subjects	6	4
	Number of responders	4	4
	Percentage of responders	66.7	100.0
> 24 weeks to < 27 weeks	Number of subjects	43	24
	Number of responders	36	19
	Percentage of responders	83.7	79.2
>=27 weeks	Number of subjects	26	10
	Number of responders	22	9
	Percentage of responders	84.6	90.0
Birth weight			
<= 750 g	Number of subjects	32	17
	Number of responders	26	13
	Percentage of responders	81.3	76.5
> 750 g to < 1000 g	Number of subjects	22	14
	Number of responders	19	13
	Percentage of responders	86.4	92.9
>= 1000 g	Number of subjects	21	7
	Number of responders	17	6
	Percentage of responders	81.0	85.7
Baseline ROP (Zone I including AP-ROP, Zone II including AP-ROP)			
Zone I ROP at baseline (including AP-ROP)	Number of subjects	27	11
	Number of responders	18	9
	Percentage of responders	66.7	81.8
Zone II ROP at baseline (including AP-ROP)	Number of subjects	48	27
	Number of responders	44	23
	Percentage of responders	91.7	85.2
Baseline ROP (AP-ROP, non AP-ROP)			
AP-ROP at baseline	Number of subjects	14	5
	Number of responders	10	4
	Percentage of responders	71.4	80.0
Non AP-ROP at baseline	Number of subjects	61	33
	Number of responders	52	28
	Percentage of responders	85.2	84.8

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
In calculating the response proportion, patients who die will be treated as treatment failures (non-responders).
Source: 20090_posthoc/Table 1/1, 1/12, 1/13, 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/8, 1/9, 1/10, 1/11

網膜光凝固術群の奏効割合に関する考察

試験 20090 の日本の有効性主要解析では、上述のように RAINBOW 試験の網膜光凝固術群の奏効割合を参考に閾値を 66%として設定した。RAINBOW 試験の網膜光凝固術群の結果を部分集団別にみると、在胎週数が 24 週以下及び出生体重が 750g 以下の集団の割合は、それぞれ 39.2%（29/74 例）及び 50.0%（37/74 例）と最も高く、それぞれの集団の奏効割合は 44.4%（12/27

例）及び51.4%（18/35例）と最も低かった[17, 30]。一般的に、短い在胎週数、低出生体重のROP患者は、相対的に血管の発育が不良であるZone Ⅰなど重症例の割合が高く[31, 32]、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（2.5.1.3.4.1、2.5.4.3.1）。これに対して、試験20090の網膜光凝固術群では、出生体重別の部分集団において750g以下の集団の割合は、RAINBOW試験と同様に44.7%（17/38例）と最も高く奏効割合も76.5%（13/38例）と最も低かったが、在胎週数別では24週以下の集団の割合は、10.5%（4/38例）と最も低く奏効割合は100%（4/4例）であった。

被験者数が少なく異なる試験間での比較であるため評価に限界はあるが、試験20090の網膜光凝固術群での在胎週数が24週以下の集団の割合が低いことに加え、同集団の奏効割合が高かったことが影響し、試験20090の網膜光凝固術群の奏効割合がRAINBOW試験の結果を参考に設定した閾値（66%）より高くなった可能性が考えられる。

なお、試験20090の網膜光凝固術群では、4例（10.5%）が網膜光凝固術の追加治療を受け、奏効例及び無効例は共に2例（5.3%）であった。RAINBOW試験の網膜光凝固術群では11日目を超えた場合は追加治療が許容されずラニビズマブのレスキュー治療に移行し無効例と判定されたが、本試験でも同様の基準にした場合は2例の奏効例も無効例となる。

2.5.4.4.2　試験20275

参照項目：2.7.6.2.2.1
2.7.6.2.2.2

2.5.4.4.2.1　被験者の内訳

データカットオフ時点で、試験20090で試験治療を受けた113例（試験20090のFAS：アフリベルセプト群75例、網膜光凝固術群38例）のうち、90例（61例、29例）で試験参加の同意を得た。アフリベルセプト群の1例は同意取得後、データカットオフ時点までの来院がなかったために解析対象から除外した。試験20275に組入れられた被験者89例（60例、29例）のうち、1歳時来院を完了した被験者は60例（39例、21例）であった。

2.5.4.4.2.2　人口統計学的及びベースライン特性

試験20275に組入れられた被験者89例では、男性が53.9%、女性が46.1%であり、男性がやや多かった。被験者の大多数が白人（76.4%）であり、日本以外の地域（87.6%）であった。在胎期間は23～31週（中央値：26週）で、多く（60.7%）が24週以上27週未満の範囲に含まれた。出生時の体重は410～1,780g（825.0g）で、多く（65.2%）が500g以上1,000g未満の範囲に含まれた。また、出生時の体重（平均値±SD）は網膜光凝固術群と比較してアフリベルセプト群で重い傾向にあり、アフリベルセプト群で907.0±309.9g、網膜光凝固術群で820.4±252.9gであった。試験20090のベースラインの体重（平均値±SD）はアフリベルセプト群で2,055.0±683.78g、網膜光凝固術群で1,882.4±579.96gとアフリベルセプト群でやや重かった。約半数の被験者で、生後1分及び5分のアプガースコアは4～7の範囲であった。

試験20275の試験対象集団は試験20090のベースラインで試験治療を受けており、試験20090のベースラインでの平均週齢は10.3週であり、概して同日に両眼（大半がZone Ⅱ Stage 3 plus）に対して試験治療を受けていた。試験20090のベースラインで試験治療が行われたアフリベルセプト群の眼の86.2%で、1回のみアフリベルセプトが投与された。試験20275に組入れられた時点で、平均月齢は両群とも8.8ヵ月であった。試験20275のベースラインの体重（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で6.59±1.13kg、網膜光凝固術群で6.45±1.21kgと同程度であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、群間で大きな差はなかった。試験 20275 に組入れられた被験者 89 例と試験 20090 の試験対象集団に違いはみられなかった。

2.5.4.4.2.3　有効性評価項目

不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた被験者の割合

試験 20090 の試験治療開始以降の不良な形態学的転帰を評価するため、解析には試験 20090 及びデータカットオフ時点の試験 20275 のデータを含めた。

アフリベルセプト群では 39 例（75 眼）が 1 歳時来院を完了し、いずれも不良な形態学的転帰は認められなかった。網膜光凝固術群では 21 例（40 眼）が 1 歳時来院を完了し、このうち 1 例（4.8%）で不良な形態学的転帰が認められた。当該被験者で認められた不良な形態学的転帰は網膜剥離であった。

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被験者の割合

1 歳時来院を完了した被験者では、アフリベルセプト群の 39 例のうち、36 例（92.3%）の被験者で両眼、3 例（7.7%）の被験者で片眼、計 75 眼が適格眼であった。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被験者及びその割合は、両眼が適格眼であった被験者が 35 例（89.7%）、片眼が適格眼であった被験者が 3 例（7.7%）であった。両眼が適格眼であった被験者 36 例のうち 1 例では片眼が無効例として取り扱われた。この 1 眼では、1 歳時に活動性の ROP も不良な形態学的転帰も認められなかったものの、試験 20090 で網膜光凝固術によるレスキュー治療を受けていた。網膜光凝固術群の 21 例のうち、19 例（90.5%）の被験者で両眼、2 例（9.5%）の被験者で片眼、計 40 眼が適格眼であった。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被験者及びその割合は、両眼が適格眼であった被験者が 17 例（81.0%）、片眼が適格眼であった被験者が 2 例（9.5%）であった。両眼が適格眼であった被験者 19 例のうち 2 例の 4 眼が試験 20090 で無効例として取り扱われていた。このうち、4 眼がアフリベルセプトのレスキュー治療を受けており、1 眼で 1 歳時に活動性の ROP がみられており、更に上述のとおり 1 眼で不良な形態学的転帰がみられた。

試験 20275 中に ROP の治療を要した被験者の割合

試験 20275 では治験薬の投与を行っていない。試験 20275 での「ROP の治療」は、各国の標準治療に従って治験責任（分担）医師が実施した試験治療以外の治療を指す。

1 歳時来院を完了した被験者 60 例において、1 歳時までに ROP の治療を要した被験者は、両群共にいなかった。

試験 20275 に組入れられた被験者 89 例において、1 歳時までに ROP の治療を要した被験者はアフリベルセプト群の 60 例中 3 例（5.0%）であり、網膜光凝固術群の 29 例ではいなかった。アフリベルセプト群の 3 例では、試験 20275 の期間中に治験責任（分担）医師により ROP の治療が実施された（PH-41618/Table 14.2.2/3）。これらの症例は、試験 20090 では無効例と取り扱われた。

視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価

1 歳時来院を完了した被験者における視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価では、網膜光凝固術よりもアフリベルセプトの投与でよりベネフィットが得られることが示唆された。

- いずれの群でもすべての適格眼に固視－対応反射が認められ、中心固視は網膜光凝固術群の 1 眼を除き、両群のすべての適格眼で認められた。網膜光凝固術群の 1 眼を除き、両眼のすべての適格眼で 5cm の玩具を凝視し動きについていくことができた。

- 白内障は、網膜光凝固術群では試験 20090 の 24 週目に 1 眼で認められたが、水晶体摘出により 1 歳時には認められなかった。アフリベルセプト群では試験 20090 の 24 週目及び 1 歳時のいずれの時期でも認められなかった。

- 1 歳時に顕性斜視はほとんどの眼で認められなかった〔アフリベルセプト群 75 眼中 72 眼（96.0%）、網膜光凝固術群 40 眼中 34 眼（85.0%）〕。

- 1 歳時の等価球面屈折度数（平均値±SD）はアフリベルセプト群で－0.22±2.93 ディオプター（範囲：－13.00～3.50 ディオプター）、網膜光凝固術群で－0.56±2.88 ディオプター（範囲：－10.25～4.50 ディオプター）であった。

- 1 歳時で、アフリベルセプト群では 75 眼すべて、網膜光凝固術群では 40 眼中 39 眼（97.5%）が周辺網膜まで剥離していない正常な網膜であった。視神経低形成及び視神経委縮はいずれの群でも認められなかった。

血管の発達の完了を認めた被験者の割合

より侵襲的かつ組織破壊的な網膜光凝固術に対して、アフリベルセプトの投与は 1 歳時の血管の発達の完了を認めた被験者の割合が高く、この割合はより良い視力予後の指標となる可能性がある。1 歳時来院を完了した被験者において、血管の発達の完了を認めた眼は、試験 20090 の 24 週目ではアフリベルセプト群で 75 眼中 35 眼（46.7%）、網膜光凝固術群で 40 眼中 17 眼（42.5%）、1 歳時ではそれぞれ 52 眼（69.3%）及び 19 眼（47.5%）であった。

2.5.4.4.2.4　日本人集団の結果

試験 20275 の試験対象集団及び有効性評価項目について、日本人集団及び外国人集団における解析を行った。日本人集団における主な結果を以下及び 2.7.6.2.a.2 に示す。日本人集団及び外国人集団のその他の解析結果は 5.3.5.1.5 20275_JP 参照。

被験者の内訳

試験 20090 で試験治療を受けた 16 例（アフリベルセプト群 10 例、網膜光凝固術群 6 例）のうち、11 例（8 例、3 例）で試験参加の同意を取得し、11 例全例を解析対象とした（付表 2.7.6.2.a.2-1）。1 歳時来院を完了した被験者は 8 例（6 例、2 例）であった。

人口統計学的及びベースラインの特性

日本人集団 11 例のうち、男性は 6 例（54.5%）であった（付表 2.7.6.2.a.2-2）。試験 20090 のベースラインでの週齢は 7～16 週（中央値：9.6 週）、在胎期間は 23～27 週（25 週 2 日）で、11 例中 7 例（63.6%）が 24 週以上 27 週未満の範囲に含まれた。出生時の体重は 467～1,020g（684.0g）であった。

人口統計学的及びベースライン特性に、日本人集団と外国人集団で大きな違いはみられなかった（付表 2.7.6.2.a.2-3 及び付表 2.7.6.2.a.2-4）。

有効性の結果

データカットオフ時点で、日本人集団では、アフリベルセプト群の 6 例、網膜光凝固術群の 2 例が 1 歳時来院を完了した。8 例全例で検査が実施され、いずれの被験者でも不良な形態学的転帰は認められなかった（20275_JP/Table 14.2.1/6）。また、1 歳時までに ROP の治療を要した被験者も、両群共にいなかった（20275_JP/Table 14.2.2/1）。

有効性の結果に、日本人集団と外国人集団で大きな違いはみられなかった。

2.5.4.5 推奨用法・用量

ROP を対象にアフリベルセプトを 1 眼あたり 0.4～1mg（成人患者での承認用量の 1/5～1/2）の用量を用いた臨床研究において、ROP に対するアフリベルセプトの有効性が報告されており、安全性に重大な懸念は認められなかった。試験 20090 におけるアフリベルセプトの用量は、ROP 患者への曝露を考慮して、臨床研究での最小用量である 0.4mg を使用することにした。また、アフリベルセプト投与後に治療を要する ROP が存在している場合は、28 日以上の間隔をあけて各眼につき 2 回まで追加投与を実施できることとした（2.5.4.2.1）。

試験 20090 の結果、ROP に対するアフリベルセプト 0.4mg IVT 投与の奏効割合は 82.7%（62/75 例）と良好な結果が得られた（2.5.4.4.1.4）。1 眼あたりの投与回数の多くは 1 回（82.2%、120/146 眼）であり、3 回以上の投与は必要なかった（2.5.5.2.1）。また、ROP 患者に特有の新たな眼及び全身の安全性所見は認められず、アフリベルセプトの安全性プロファイルは、成人での既知の安全性プロファイルと一致していた（2.5.5.6）。

以上より、「未熟児網膜症」の追加効能・効果を申請するにあたり、アフリベルセプトの用法・用量は、「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。」とした。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

試験 20090 において、アフリベルセプト群に割付けられた 75 例の 146 眼にアフリベルセプトが 1 回（82.2%）又は 2 回（17.8%）投与された（2.5.4.4.1.5、2.5.5.2.1）。また、12 眼（8.2%）で二次治療が必要で（2.7.6.1.2.2.3.1）、そのうち 7 眼（4.8%）に網膜光凝固術のレスキュー治療が行われた（2.7.6.1.2.2.3.5）。その結果、126 眼（86.3%）で 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰も認めなかった（2.5.4.4.1.4）。試験 20275 では、1 歳時来院を完了した被験者のうち、アフリベルセプト群 39 例の 75 眼中 74 眼（98.7%）（2.7.6.2.2.2.3.2）で初回試験治療から約 10 ヵ月後の評価で活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰も認めなかった。

2.5.4.7 有効性のまとめ

試験 20090 の結果より、アフリベルセプト群で認められた高い奏効割合（82.7%）及びベイズ統計モデルにより推定した奏効確率（85.5%）から、結果の頑健性が示された。更に、試験 20275 のデータカットオフ時点の結果から、1 歳時まで奏効が良好に維持されることが示唆された。

日本の有効性主要解析では、アフリベルセプト群の奏効割合（両側 95%CI）が 82.7%（72.2%～90.4%）で、両側 95%CI の下限値が事前に規定した閾値である 66%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。

日本以外の有効性主要解析では、ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率が網膜光凝固術群（82.1%）よりもアフリベルセプト群（85.5%）で高値であったが、奏効確率の群間差（アフリベルセプト群－網膜光凝固術群）の両側 90%信用区間が－8.0%～16.2%であり、下限値は－5%を上回らず、非劣性は示されなかった。

既報の ROP 患者における他の抗 VEGF 薬の無作為化比較試験[15, 17]の結果を考慮すると、試験 20090 での奏効割合及び奏効確率は、アフリベルセプト群では想定どおりであったが、網膜光凝固術群では想定よりも高かった（2.5.4.4.1.7）。

試験 20090 のアフリベルセプト群では、82.2%と大多数の眼が 1 回のみ、17.8%の眼が 2 回目のアフリベルセプト投与を受けた。1 眼に対して 3 回以上のアフリベルセプト投与を受けた被験者はいなかった。また、レスキュー治療や二次治療を必要とした被験者の割合は、以下のとおり、アフリベルセプト群の方が低かった。

- ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者及び眼の割合：アフリベルセプト群 10.7%及び 8.2%、網膜光凝固術群 13.2%及び 12.5%（2.7.6.1.2.2.3.1）
- レスキュー治療を受けた被験者及び眼の割合：アフリベルセプト群 6.7%及び 4.8%、網膜光凝固術群 10.5%及び 11.1%（2.7.6.1.2.2.3.5 及び 2.7.6.1.2.2.3.4）

試験 20090 の日本人集団では、外国人集団と比べて、アフリベルセプト群の出生時及びベースラインの体重（平均値）、並びに網膜光凝固術群の出生時の体重（平均値）が軽い傾向にあり、いずれの群も Zone Ⅰであった被験者の割合が高かったが、それ以外の人口統計学的及びベースライン特性には大きな差はなかった。日本人集団のアフリベルセプト群における奏効割合は 90.0%と高く、全体集団の結果と一貫性があると考えられた。

試験 20090 の 24 週目で認められた有効性は、1 歳時（初回試験治療から 10 ヵ月後に相当）まで良好に維持された。試験 20090 の終了後、試験 20275 での約 3 ヵ月の追加調査期間中、1 歳時来院を完了した被験者では不良な形態学的転帰は認められなかった。また、1 歳時来院を完了した被験者では、試験 20090 でアフリベルセプトのレスキュー治療を受けていた網膜光凝固術群の 1 例を除き、活動性の ROP は認められなかった。試験 20275 に組入れられた被験者のうち、試験 20275 の期間中に治験責任（分担）医師により ROP の治療が実施された 3 例は、試験 20090 で無効例として取り扱われていた。

以上、ROP に対するアフリベルセプトを用いた抗 VEGF 療法によって、高い奏効割合及び眼の有効性に関する臨床的に意味のある結果が示され、これらの有効性は 1 歳時まで維持されることが示唆された。また、視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価及び血管の発達の完了の評価より、より侵襲的かつ組織破壊的な網膜光凝固術に対して、アフリベルセプトの投与はより良い長期予後をもたらすことが示唆された。更に、日本人集団においても、全体集団及び外国人集団と同様の傾向が認められた。これらのことから、ROP に対するアフリベルセプトの有効性は期待できると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価

ROP 患者におけるアフリベルセプト（0.4mg/眼）投与時の眼及び全身の安全性について、主に、試験 20090（試験期間 6 ヵ月）の安全性データ（アフリベルセプト群 75 例、網膜光凝固術群 38 例）に基づき評価した。更に、試験 20275（アフリベルセプト群 61 例、網膜光凝固術群 29 例）で安全性の追跡調査を行い、そのうち 60 例（39 例、21 例）が 1 歳時来院を完了した。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、「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」と定義した。

安全性の主要な評価項目は、ベースラインから 24 週目までの、眼及び全身の TEAE、並びに重篤な有害事象を発現した被験者の割合であった。

2.5.5.2 試験 20090

参照項目：2.7.6.1

試験 20090 における安全性の解析は、いずれかの試験治療を受けたすべての被験者集団である SAF（113 例、アフリベルセプト群 75 例、網膜光凝固術群 38 例）を対象に行った。

2.5.5.2.1 治験薬の曝露状況

アフリベルセプト群 75 例では、試験治療が行われた 146 眼に対して、120 眼（82.2%）で 1 回、26 眼（17.8%）で 2 回アフリベルセプトが投与された。網膜光凝固術のレスキュー治療は 7 眼（5 例）に対して施行された。

網膜光凝固術群 38 例では、試験治療が行われた 72 眼に対して、65 眼（90.3%）で 1 回、5 眼（6.9%）で 2 回、2 眼（2.8%）で 3 回、網膜光凝固術が施行された。アフリベルセプトのレスキュー治療は 8 眼（4 例）に行われた。アフリベルセプトの投与回数は、7 眼（9.7%）で 1 回、1 眼（1.4%）で 2 回であった。

アフリベルセプトの投与回数は、アフリベルセプト群及び網膜光凝固群（レスキュー治療）のいずれにおいても各眼につき最大 2 回であり、治験実施計画書により許容された 3 回の投与は行われなかった。

2.5.5.2.2 有害事象

2.5.5.2.2.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

有害事象の発現割合はアフリベルセプト群で 93.3%、網膜光凝固術群で 86.8%であり、TEAE の発現割合はそれぞれ 74.7%及び 73.7%であった。重篤な有害事象の発現割合はアフリベルセプト群で 32.0%、網膜光凝固術群で 42.1%、重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 12.0%及び 26.3%と、アフリベルセプト群で低い傾向にあった。

表 2.5.5-1 有害事象の要約（試験 20090、SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Adverse events			
Any AE	70 (93.3%)	33 (86.8%)	103 (91.2%)
Any ocular AE in treated eye	42 (56.0%)	20 (52.6%)	62 (54.9%)
Any ocular AE in non-treated eye	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any systemic AE	59 (78.7%)	30 (78.9%)	89 (78.8%)
Any aflibercept-related AE	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Any photocoagulation-related AE	1 (1.3%)	9 (23.7%)	10 (8.8%)
Any AE related to injection procedure	15 (20.0%)	0	15 (13.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	8 (10.7%)	7 (18.4%)	15 (13.3%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Any SAE	24 (32.0%)	16 (42.1%)	40 (35.4%)
Any ocular SAE	10 (13.3%)	3 (7.9%)	13 (11.5%)
Any systemic SAE	18 (24.0%)	14 (36.8%)	32 (28.3%)
Any aflibercept-related SAE	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
AE with outcome death	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Treatment-emergent adverse events			
Any TEAE	56 (74.7%)	28 (73.7%)	84 (74.3%)
Any ocular TEAE in treated eye	29 (38.7%)	14 (36.8%)	43 (38.1%)
Any ocular TEAE in non-treated eye	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any systemic TEAE	39 (52.0%)	24 (63.2%)	63 (55.8%)
Any aflibercept-related TEAE	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Any photocoagulation-related TEAE	1 (1.3%)	8 (21.1%)	9 (8.0%)
Any TEAE related to injection procedure	15 (20.0%)	0	15 (13.3%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	8 (10.7%)	7 (18.4%)	15 (13.3%)
Any TEAE leading to discontinuation of study intervention	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Any TESAE	9 (12.0%)	10 (26.3%)	19 (16.8%)
Any ocular TESAE	6 (8.0%)	3 (7.9%)	9 (8.0%)
Any systemic TESAE	5 (6.7%)	7 (18.4%)	12 (10.6%)
Any aflibercept-related TESAE	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Any photocoagulation-related TESAE	0	0	0
Any TESAE related to injection procedure	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any TESAE leading to discontinuation of study intervention	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
TEAE with outcome death	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event; TESAE: treatment-emergent serious adverse event; N: number of subjects.
Source: PH-41617/Table 14.3.1/2 and Table 14.3.1/5

2.5.5.2.2.2 眼の有害事象

眼の TEAE

試験治療を受けた眼の TEAE の発現割合はアフリベルセプト群で 38.7%、網膜光凝固術群で 36.8%であった。

眼の TEAE の重症度は多くが軽度又は中等度で、高度の眼の TEAE はアフリベルセプト群で 2 例（2.7%）、網膜光凝固術群で 1 例（2.6%）に発現した（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2 試験治療を受けた眼の TEAE の重症度（試験 20090、SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Any ocular treatment emergent adverse event	**29 (38.7%)**	**14 (36.8%)**	**43 (38.1%)**
Maximum intensity for any adverse event			
MILD	18 (24.0%)	9 (23.7%)	27 (23.9%)
MODERATE	9 (12.0%)	4 (10.5%)	13 (11.5%)
SEVERE	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Any aflibercept-related adverse event	**3 (4.0%)**	**1 (2.6%)**	**4 (3.5%)**
Maximum intensity for aflibercept-related adverse event			
MILD	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
MODERATE	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Any photocoagulation-related adverse event	**1 (1.3%)**	**6 (15.8%)**	**7 (6.2%)**
Maximum intensity for photocoagulation-related adverse event			
MILD	1 (1.3%)	5 (13.2%)	6 (5.3%)
MODERATE	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)

SAF: safety analysis set; N: number of subjects.
Source: PH-41617/Table 14.3.1/5

試験治療を受けた眼の TEAE の要約を表 2.5.5-3 に示す。

いずれかの群で 5%以上の被験者にみられた試験治療を受けた眼の TEAE は、器官別大分類（SOC）の「眼障害」では網膜出血（アフリベルセプト群 6.7%、網膜光凝固術群 13.2%）、網膜剥離（5.3%、5.3%）、結膜出血（5.3%、0%）、眼瞼浮腫（2.7%、7.9%）、「感染症および寄生虫症」では結膜炎（4.0%、10.5%）であった。

アフリベルセプトと関連のある試験治療を受けた眼の TEAE は、アフリベルセプト群では 3 例（4.0%）に発現し、該当事象は網膜動脈閉塞、網膜血管障害及び硝子体混濁（各 1 例）であった。また、網膜光凝固術群では 1 例（2.6%）に発現した網膜剥離であった。

注射手技と関連のある試験治療を受けた眼の TEAE は、アフリベルセプト群で 14 例（18.7%）に認められ、よくみられた事象は結膜出血（4 例、5.3%）、網膜出血、注射部位出血及び眼圧上昇（各 3 例、4.0%）であった。いずれの事象も回復した（PH-41617/Listing 16.2.7/1）。

表 2.5.5-3 試験治療を受けた眼の TEAE（試験 20090、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1		Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		29 (38.7%)	14 (36.8%)	43 (38.1%)
Eye disorders	眼障害	20 (26.7%)	10 (26.3%)	30 (26.5%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	5 (6.7%)	5 (13.2%)	10 (8.8%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (2.7%)	3 (7.9%)	5 (4.4%)
Retinal detachment	網膜剥離	4 (5.3%)	2 (5.3%)	6 (5.3%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (5.3%)	0	4 (3.5%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Keratitis	角膜炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vitreoretinal traction syndrome	硝子体網膜牽引症候群	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Iris adhesions	虹彩癒着	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.7%)	0	5 (4.4%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Crying	泣き	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (4.0%)	4 (10.5%)	7 (6.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (4.0%)	4 (10.5%)	7 (6.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Multiple use of single-use product	使い捨て製品の複数回使用	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Overdose	過量投与	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)

SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: PH-41617/Table 14.3.1.1/13

眼の重篤な有害事象

試験治療を受けた眼の重篤な有害事象は、アフリベルセプト群で 10 例（13.3%）、網膜光凝固術群で 3 例（7.9%）に発現した。2 例以上に発現した事象は、網膜剥離〔アフリベルセプト群 5 例（6.7%）、網膜光凝固術群 2 例（5.3%）〕及び網膜出血〔2 例（5.3%）、0 例〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.1/17）。

2.5.5.2.2.3 全身の有害事象

全身の TEAE

全身の TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 52.0%、網膜光凝固術群で 63.2%と網膜光凝固術群でやや高かった。網膜光凝固術と関連のある全身の TEAE が網膜光凝固術群で 2 例（5.3%）に発現した。また、注射手技と関連のある全身の TEAE がアフリベルセプト群で 1 例（1.3%）に発現した。全身の TEAE の重症度は多くが軽度又は中等度で、高度の全身の TEAE はアフリベルセプト群で 5 例（6.7%）、網膜光凝固術群で 4 例（10.5%）に発現した。試験治療の中止に至った全身の TEAE は認められなかった。

死亡に至った全身の TEAE はアフリベルセプト群で 1 例（1.3%）に認められ、該当事象は気管支肺異形成症であった。

全身の重篤な有害事象

全身の重篤な有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 24.0%、網膜光凝固術群で 36.8%であった。全身の重篤な TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 6.7%（5 例）、網膜光凝固術群で 18.4%（7 例）であった。アフリベルセプト又は網膜光凝固術と関連のある全身の重篤な有害事象は認められなかった（PH-41617/Table 14.3.1.3/1）。

死亡に至った有害事象

試験期間中にアフリベルセプト群で 3 例が死亡した（最後の試験治療後 4～9 週に死亡）。いずれの死亡も未熟性に関連する全身性の合併症によると考えられ、治験薬に関連なしと判断された。

2.5.5.2.3 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査はスクリーニング時のみ必須とし、尿タンパク検査はスクリーニング以降も実施することとした。タンパク尿の発現にアフリベルセプトとの関連は認められなかった（2.7.6.1.2.4.8）。

バイタルサインの各パラメータのベースラインからの変化量に、群間で明らかな差は認められなかった（2.7.6.1.2.4.9.4）。血圧の経時的な変化は、早産児集団において予測される体重の増加及び臓器系の発達を反映したものであった（2.5.3.3）。

2.5.5.2.4 日本人集団の結果

安全性評価項目に関して、SAF での日本人集団及び外国人集団別の部分集団解析を行った。日本人集団（アフリベルセプト群 10 例、網膜光凝固術群 6 例）における結果を以下に示す。日本人集団及び外国人集団における治験薬の曝露状況、TEAE の要約及び個別の TEAE（試験治療を受けた眼の TEAE、全身の TEAE、重篤な TEAE）について付表 2.7.6.1.a.2-18～付表 2.7.6.1.a.2-26 に示す。日本人集団及び外国人集団のその他の解析結果は 5.3.5.1.3 20090_JP 参照。

治験薬の曝露状況

アフリベルセプト群 10 例の試験治療が行われた 20 眼に対して、9 眼（45.0%）で 1 回、11 眼（55.0%）で 2 回アフリベルセプトが投与された。網膜光凝固術のレスキュー治療は施行されなかった。

網膜光凝固術群 6 例では、試験治療が行われた 11 眼に対して、9 眼（81.8%）で 1 回、2 眼（18.2%）で 2 回、網膜光凝固術群が施行された。アフリベルセプトのレスキュー治療は行われなかった。

有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.5.5-4 に示す。

有害事象はいずれの群でも全例に発現し、TEAE の発現割合はフリベルセプト群で 70.0%、網膜光凝固術群で 83.3%であった。重篤な有害事象の発現割合はアフリベルセプト群で 10.0%、網膜光凝固術群で 33.3%で、重篤な TEAE はいずれの群でも認められなかった。

表 2.5.5-4 有害事象の要約（試験 20090、SAF、日本人集団）

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Adverse events			
Any AE	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)
Any ocular AE in treated eye	2 (20.0%)	5 (83.3%)	7 (43.8%)
Any ocular AE in non-treated eye	0	0	0
Any systemic AE	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
Any AE related to injection procedure	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	1 (10.0%)	2 (33.3%)	3 (18.8%)
Any ocular SAE	0	0	0
Any systemic SAE	1 (10.0%)	2 (33.3%)	3 (18.8%)
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Treatment-emergent adverse events			
Any TEAE	7 (70.0%)	5 (83.3%)	12 (75.0%)
Any ocular TEAE in treated eye	0	5 (83.3%)	5 (31.3%)
Any ocular TEAE in non treated eye	0	0	0
Any systemic TEAE	7 (70.0%)	3 (50.0%)	10 (62.5%)
Any aflibercept-related TEAE	0	0	0
Any photocoagulation-related TEAE	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
Any TEAE related to injection procedure	0	0	0
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Any TEAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any TESAE	0	0	0
TEAE with outcome death	0	0	0

SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event; TESAE: treatment-emergent serious adverse event; N: number of subjects.
Source: 20090_JP/Table 14.3.1/2, Table 14.3.1/5

眼の有害事象

試験治療を受けた眼の TEAE はアフリベルセプト群では発現せず、網膜光凝固術群では 5 例（83.3%）に発現した。

網膜光凝固術群でみられた試験治療を受けた眼の TEAE は、眼瞼浮腫（3 例、50.0%）、網膜出血（2 例、33.3%）、虹彩癒着（1 例、16.7%）であった。重症度はいずれも軽度であった。

アフリベルセプトと関連のある眼の TEAE はいずれの群でも認められなかった。また、注射手技と関連のある眼の TEAE もいずれの群でも認められなかった。網膜光凝固術と関連のある眼の TEAE は、網膜光凝固術群で 2 例（33.3%）に認められた。

いずれの群でも眼の重篤な有害事象は認められなかった（20090_JP/Table 14.3.1.1/1）。

全身の有害事象

全身の TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 70.0%（7/10 例）、網膜光凝固術群で 50.0%（3/6 例）であった。いずれかの群で 2 例以上にみられた全身の TEAE は、おむつ皮膚炎〔アフリベルセプト群 2 例（20.0%）、網膜光凝固術群 0 例〕及び皮下出血〔0 例、3 例（50.0%）〕であった。

アフリベルセプト又は網膜光凝固術と関連のある全身の TEAE はいずれの群でも認められなかった。また、注射手技と関連のある全身の TEAE もいずれの群でも認められなかった。全身の TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

死亡に至った全身の TEAE はいずれの群でも認められなかった。

全身の重篤な有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 10.0%（1/10 例）、網膜光凝固術群で 33.3%（2/6 例）であった。該当事象は、アフリベルセプト群の 1 例では気管支肺異形成症及び気胸、網膜光凝固術群の 1 例では肺高血圧症及び閉塞性気道障害、その他の 1 例では腸管脱であった。アフリベルセプト又は網膜光凝固術と関連のある全身の TEAE はいずれの群でも認められなかった。また、注射手技と関連のある全身の TEAE もいずれの群でも認められなかった（20090_JP/Table 14.3.1.3/1）。

全身の重篤な TEAE はいずれの群でも認められなかった。

死亡に至った有害事象がアフリベルセプト群で 1 例（10.0%）に認められ、試験治療開始後 144 日目（試験治療日を含む、以下同様）、最後の試験治療後 59 日目の死亡であった。該当事象は日齢 7[redacted] 日の女児にみられた気管支肺異形成症及び気胸で、試験治療下での発現ではなく、アフリベルセプト、注射手技及び網膜光凝固術との関連性はなしと判断された（20090_JP/Table 14.3.2/1）。

2.5.5.3 試験 20275

参照項目：2.7.6.2

試験 20275 で得られた 1 歳までの追跡調査のデータにより、眼及び全身の安全性評価を行った。

計 89 例（アフリベルセプト群 60 例、網膜光凝固術群 29 例）で安全性データが得られ、そのうち 60 例（39 例、21 例）が 1 歳時来院を完了していた。

2.5.5.3.1 有害事象

試験 20275 では試験治療を行っていないため、「TEAE」の用語は用いない。安全性データには、各被験者の 1 歳までの安全性の結果（試験 20090 での有害事象も含む）を示す。

試験 20275 に組入れられた被験者（アフリベルセプト群 60 例、網膜光凝固術群 29 例）

有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 93.3%、網膜光凝固術群で 89.7%であった。有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 15.0%、網膜光凝固術群で 24.1%と網膜光凝固術群でやや高かった。

試験治療を受けた眼の有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 56.7%、網膜光凝固術群で 55.2%と両群で同様であった。全身の有害事象の発現割合は、それぞれ 80.0%及び 82.2%と両群で同様であった。

重篤な有害事象の発現割合はアフリベルセプト群で 25.0%、網膜光凝固術群で 48.3%であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

1 歳時来院を完了した被験者（アフリベルセプト群 39 例、網膜光凝固術群 21 例）

1 歳時来院を完了した被験者の有害事象の結果は、試験 20275 に組入れられた被験者の結果（上記）と同様であった。アフリベルセプト群で 37 例（94.9%）、網膜光凝固術群で 20 例（95.2%）の被験者に有害事象が認められた（PH-41618/Table 14.3.1/4）。

概して、1 歳までの眼及び全身の安全性データは、アフリベルセプトの既知の安全性プロファイルとよく一致しており、約 3 ヵ月の追跡調査期間中に ROP を有する早産児での新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.3.2 日本人集団の結果

安全性評価項目に関して、試験に組入れられた被験者での日本人集団及び外国人集団別の部分集団解析を行った。日本人集団では計 11 例（アフリベルセプト群 8 例、網膜光凝固術群 3 例）で安全性評価が行われ、そのうち 8 例（アフリベルセプト群 6 例、網膜光凝固術群 2 例）が 1 歳時来院を完了していた（付表 2.7.6.2.a.2-1）。

試験 20275 に組入れられた被験者の日本人集団及び外国人集団における、1 歳までの有害事象の要約及び個別の有害事象（試験治療を受けた眼の有害事象、全身の有害事象）について付表 2.7.6.2.a.2-5～付表 2.7.6.2.a.2-9 に示す。日本人集団及び外国人集団のその他の解析結果は 5.3.5.1.5 20275_JP 参照。

試験 20275 に組入れられた被験者（計 11 例）の有害事象の要約

いずれの群でも全例に有害事象が発現した（アフリベルセプト群 8 例、網膜光凝固術群 3 例）。有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

試験治療を受けた眼の有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 12.5%（1/8 例）、網膜光凝固術群で 66.7%（2/3 例）であった。

全身の有害事象は全例に発現した。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は網膜光凝固術群の 1 例（33.3%）に認められ、該当事象は腸管脱であった（20275_JP/Table 14.3.1.3/19）。

1 歳時来院を完了した被験者（計 8 例）の有害事象の要約

1 歳時来院を完了した被験者（アフリベルセプト群 6 例、網膜光凝固術群 2 例）の有害事象の結果は、試験 20275 に組入れられた被験者の結果（上記）と同様であった。いずれの群でも全例に有害事象が認められた（20275_JP/Table 14.3.1/4）。

日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.4　特別な状況下における安全性

内因性要因

ベースラインの体重、性別、地域（日本、日本以外の地域）、人種、在胎週数、ベースラインでの酸素補給、敗血症、壊死性腸炎及び脳室内出血の病歴に関する探索的な部分集団解析において、血漿中アフリベルセプト濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.2.1.1）。

肝機能障害又は腎機能障害を有する ROP 患者を対象としたアフリベルセプトの試験は実施していない。成人で得られているデータからは、アフリベルセプトの用量調節の必要性は示唆されていない。

外因性要因

外因性要因の評価は行っていない。

妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用に関するデータはない。試験 20090 では、妊娠中又は授乳中の母親での曝露を含め、IVT 投与される抗 VEGF 剤の曝露歴を有する早産児は試験対象から除外した。

過量投与

成人を対象とした臨床試験では、1 ヵ月ごとに最大 4.0mg の単回投与を行った場合、及び 8.0mg の過量投与を受けた被験者の忍容性は概して良好であった。過量投与（投与容量の増加）により、眼圧が上昇する可能性がある。したがって、過量投与された場合は、眼圧をモニターし、必要に応じて適切な治療を開始する必要がある。試験 20090 において同日に両側の眼にアフリベルセプトが投与された被験者では、4.0mg のアフリベルセプトが誤って過量投与され、数分後に別の眼に計画された 0.4mg の用量が投与された。過量投与に関連して眼圧上昇と角膜浮腫がみられたが、一過性で自然に消失した。投与後 24 週目に両側性の近視が認められた。アフリベルセプトに関連するの全身性の有害事象は認められなかった（PH-41617/Section 15 参照）。

離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の評価は行っていない。

2.5.5.5　市販後データ

2.5.5.5.1　アイリーア販売数量（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

アフリベルセプト（販売名：アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL）は、米国で 2011 年 11 月、欧州及び日本では 2012 年 11 月から販売が開始されており、それ以降も多くの国又は地域で販売されている。

販売開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点におけるアイリーアの全世界での累積販売数量は 37,450,850 バイアル及び 6,457,284 プレフィルドシリンジ（PFS）であり、アフリベルセプトの累積曝露は 6,327,734 患者・年に相当する（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5　適応症別のアイリーアバイアル及び PFS の累積販売数量

Cumulative until 31 MAY 2021						
Number of Vials/PFS	Patient Years/Indication					Total Patient Years
	AMD	CRVO	BRVO	DME	mCNV	
Vials 37.450.850	2.826.479	326.132	706.620	1.413.240	163.066	5.435.537
PFS 6.457.284	487.358	56.234	121.836	243.671	28.116	937.215
Vials/PFS 43.908.134	3.313.821	382.364	828.455	1.656.911	191.182	6.372.734

AMD = age-related macular degeneration; CRVO = central retinal vein occlusion; BRVO = branch retinal vein occlusion; DME = diabetic macular edema; mCNV = myopic choroidal neovascularization; PFS = pre-filled syringe;

2.5.5.5.2　市販後におけるアイリーア使用により成人患者において報告された重篤な有害事象（20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日時点）

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日時点において、市販後に報告された重篤な有害事象を表 2.5.5-6 に示す。これらの報告には、患者サポートプログラム、市場調査又は保険償還プログラムからの報告及び自発的報告が含まれる。累積で合計 58,680 件の重篤な有害事象が報告され、最も頻繁に報告された事象は MedDRA SOC「眼障害」に含まれ、MedDRA SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、SOC「傷害、中毒および処置合併症」が続いており、成人患者におけるアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルを反映していた。市販後に確認されたアフリベルセプトの安全性プロファイルは、既承認の適応症を有する成人患者が含まれる臨床試験で確認された安全性プロファイルに一致していた。

表 2.5.5-6　市販後における一般的なアイリーア使用により成人患者において報告された重篤な有害事象（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

MedDRA System Organ Class (SOC)	MedDRA 器官別大分類	No of SAEs
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	98
Cardiac disorders	心臓障害	1380
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	24
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	200
Endocrine disorders	内分泌障害	34
Eye disorders	眼障害	19789
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	753
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14230
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	85
Immune system disorders	免疫系障害	153
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3928
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5326
Investigations	臨床検査	1457
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	420
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	817
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	902
Nervous system disorders	神経系障害	3173
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	14
Product issues	製品の問題	150
Psychiatric disorders	精神障害	708
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	461
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	55
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	863
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	324
Social circumstances	社会環境	58
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2573
Vascular disorders	血管障害	705
Total	**合計**	**58680**

SAE = serious adverse event; SOC = system organ class

2.5.5.5.3　市販後に ROP に対して適応外使用された症例情報（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

46 例（194 件）の市販後の副作用報告において、ROP 患者に 0.4mg から 2mg の用量でアフリベルセプトが投与（適応外使用）された症例情報を収集している。これらの症例のうち、31 例は自発報告であり、13 例は観察研究から、2 例は文献から得られたものであった。情報源は、ロシア（16 例）、台湾（9 例）、トルコ（7 例）、アラブ首長国連邦（4 例）、メキシコ（4 例）、イラン（2 例）、オーストリア、カナダ、エクアドル、ポルトガル（各 1 例）であった。多くの症例は男児（14 例）であり、続いて女児 9 例、性別不明の患者が 23 例であった。年齢の情報が得られているのは 9 例のみであり、生後 1 ヵ月から 33 週の範囲であった。全 46 例うち、35 例に非重篤、11 例に重篤な有害事象が報告された。ほとんどの症例で転帰に関する情報は得られていないが、6 例が死亡と報告された。報告者によりアフリベルセプト投与との因果関係は否定されており、早産の合併症に起因すると考えられた。報告された有害事象の件数を表 2.5.5-7 に示す。これらの市販後における報告からは、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

表 2.5.5-7　市販後に報告された ROP 患者 46 例における有害事象（20■ 年 ■月 ■日時点）

MedDRA PT	MedDRA 基本語	Events Total
Off label use	適応外使用	49
Product use in unapproved indication	未承認の適応に対する製品使用	31
Product administered to patient of inappropriate age	不適切な年齢の患者への製品適用	18
Product use issue	製品使用の問題	15
Drug effective for unapproved indication	未承認適応に対する薬剤の効果	7
Therapeutic response unexpected	予想外の治療反応	5
Iris vascular disorder	虹彩血管障害	4
Pupil fixed	固定瞳孔	4
Retinal neovascularisation	網膜血管新生	4
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	4
Patent ductus arteriosus	動脈管開存症	3
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	2
Pre-existing condition improved	先行疾患の改善	2
Neonatal candida infection	新生児カンジダ感染	2
Pneumonia	肺炎	2
Brain injury	脳損傷	2
Central nervous system haemorrhage	中枢神経系出血	2
Intraventricular haemorrhage	脳室内出血	2
Posthaemorrhagic hydrocephalus	出血後水頭症	2
Anaemia neonatal	新生児貧血	1
Thrombocytopenia	血小板減少症	1
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	1
Congenital pneumonia	先天性肺炎	1
Trisomy 21	21 トリソミー	1
Ventricular septal defect	心室中隔欠損症	1
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1
Corneal oedema	角膜浮腫	1
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1
Retinal haemorrhage	網膜出血	1
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	1
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1
Ascites	腹水	1
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1
Hepatitis	肝炎	1
CNS ventriculitis	中枢神経系脳室炎	1
Encephalitis	脳炎	1
Endophthalmitis	眼内炎	1
Meningitis	髄膜炎	1
Sepsis neonatal	新生児敗血症	1
Wrong technique in product usage process	製品使用過程における誤った技法	1
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1
Foot deformity	足変形	1
Cerebral ischaemia	脳虚血	1
Hydrocephalus	水頭症	1
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1
Neonatal disorder	新生児障害	1
Somatic symptom disorder	身体症状症	1

MedDRA PT	MedDRA 基本語	Events Total
Pulmonary artery stenosis	肺動脈狭窄	1
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1
Total	**合計**	**192**

MedDRA = medical dictionary of regulatory activities; PT = preferred term; ROP = retinopathy of prematurity; CNS = central nervous system

2.5.5.5.4 市販後データのまとめ

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点において、成人患者で報告された重篤な有害事象は、既承認の成人における適応症の製品情報の中で要約されているアフリベルセプトの安全性プロファイルに一致していた。また、市販後において、ROP 患者に適応外使用された症例から報告された重篤な有害事象からは、新たな又は予期しない安全性上の所見は特定されなかった。市販後安全性データは主に早産児の典型的な併存疾患による有害事象を反映していた。

2.5.5.6 安全性のまとめ

アフリベルセプトの安全性成績を、ROP を有する早産児を対象とした試験 20090 において評価した。アフリベルセプト群の被験者は 75 例で、大部分の被験者でアフリベルセプト 0.4mg を両側の眼に同日、単回投与した。試験 20090 では試験治療開始から 6 ヵ月後まで追跡調査を行った。試験 20090 の 89 例（アフリベルセプト 60 例）の被験者で、1 歳まで（約 3 ヵ月）の更なる追跡調査を行った（試験 20275）。なお、89 例中 60 例（アフリベルセプト群 39 例）が 1 歳時の来院を完了していた。

試験 20090 では、ROP 患者に特有の新たな眼及び全身の安全性所見は認められず、アフリベルセプトの安全性プロファイルは、成人での既知の安全性プロファイルと一致していた。また、1 歳までの観察期間中に、アフリベルセプトに関連する、新たな眼又は全身の安全性上の懸念は認められなかった。

眼の有害事象は、主に成人でのアフリベルセプト投与時に知られている注射手技と関連のある有害事象であり、ROP の基礎疾患とも合致していた。眼内炎又はその他の眼内炎症事象は報告されなかった。全身の有害事象は、ROP を有する早産児及び併存疾患（気管支肺異形成症、壊死性腸炎、敗血症など）を有する患者集団で予測されるものであった。試験 20090 では、アフリベルセプトの最後の試験治療後 4～9 週に 3 例（4.0%）の死亡が認められ、いずれも早産の肺合併症による死亡で、試験治療に関連なしと判断された。試験 20275 では死亡例はみられなかった。試験 20090 でのアフリベルセプト群の死亡割合は、RAINBOW 試験で ROP 患者にラニビズマブ 0.1mg 及び 0.2mg を IVT 投与した際の死亡割合（それぞれ 5.2%及び 5.4%）と大きな違いはなかった[17]。

試験 20090 において、血漿中薬物濃度と関連した、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

日本人集団におけるアフリベルセプトの安全性成績は、全体集団及び外国人集団におけるものと大きな違いはなく、日本人の ROP を有する早産児患者に特有の安全性上のリスクは認められなかった。

以上、ROP を有する早産児患者におけるアフリベルセプト 0.4mg 投与時の 1 歳（投与開始から約 10 ヵ月後に相当）までの安全性プロファイルは、成人患者でアフリベルセプト 2mg を投与時の既知の安全性プロファイルと同様であった。1 歳までの観察期間中に、ROP 患者に特有の新たな眼又は全身の安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

ROP は、早産児のみに発症する失明の恐れがある疾患で、世界的にも最もよく知られている小児失明の原因疾患である。ほとんどの ROP は自然に回復するが、重度の ROP は、網膜の無血管領域での病的な新生血管の形成とそれに引き続く線維血管増殖組織の収縮により網膜剥離に至るため、放置すると不良な形態学的転帰や視機能障害に至る。これらを予防するためには、適切な時期に ROP の診断を行い、重度の ROP 患者に対して遅滞なく治療することが重要である。ROP の主な危険因子は、短い在胎週数及び低出生時体重である。早産児の新生児集中治療の進歩により生存率は上昇したが、結果として ROP の発現率が増加している。ROP の眼内で増加した VEGF を標的とする単回又は数回の抗 VEGF 療法は、これらの脆弱な患者に対して、標準治療である網膜組織の破壊を伴う網膜光凝固術の代替治療になるものと考えられている。

2.5.6.1.2 治療対象集団

試験 20090 の対象集団は、治療が必要な ROP 患者であり、他の無作為化臨床試験の結果（CRYO-ROP[33]、ETROP[29]及び BEAT-ROP[15]など）及び海外のガイドライン[34, 35, 36]に基づき以下に定義する Type 1 ROP 又は AP-ROP とした。

- Type 1 ROP：plus disease を伴う Zone Ⅰの全 Stage の ROP、plus disease を伴わない Zone Ⅰの Stage 3 の ROP、又は plus disease を伴う Zone Ⅱの Stage 2、若しくは 3 の ROP
- AP-ROP：急速に進行する重症型の ROP であり、Zone Ⅰで最もよく観察される（しかし、Zone Ⅰに病変部位が近い Posterior Zone Ⅱでも発生することがある）。AP-ROP の特性は、眼底の後方に位置し、plus disease が目立つことである。AP-ROP は網膜剥離に急速に進展する危険性がある。

ドイツ[37]や英国[38]など一部の国のガイドラインでは、Type 1 ROP のうちの Zone Ⅱ Stage 2 plus disease は治療の要否を慎重に検討すべきとしているが、その他の国と同様に、残りの Type 1 ROP である、plus disease を伴う Zone Ⅰの全 Stage の ROP、plus disease を伴わない Zone Ⅰの Stage 3 の ROP、又は plus disease を伴う Zone Ⅱの Stage 3 に対しては、治療が推奨されている。臨床現場では、日本を含め各国において上記のすべての Type 1 ROP 又は AP-ROP に対して治療が推奨されている。このことから、試験 20090 では、治療を必要とするこれらの ROP のすべての病期を対象とした。

2.5.6.1.3 現状の治療におけるベネフィットとリスク

ROP の標準治療である網膜光凝固術は、角膜混濁、虹彩血管新生又は縮瞳などがあれば適切に実施できないことがあり、網膜光凝固による網膜組織の破壊及び瘢痕化は、視機能喪失や視力障害のほか、高度近視、周辺視野の欠損などの長期的な合併症を伴うことがある。また、実施に際し、全身麻酔又は鎮静を必要とすることが多く、未熟性に関連する全身性の合併症を有する場合は施術に耐えられないことがある。Zone Ⅰ ROP の患者では、約 1/4 が正常な網膜構造を保持できないことがある。また、後述する ROP の治療選択枝として侵襲性の小さい抗 VEGF 薬が使用できる治療環境下において、網膜光凝固術は患者の保護者からの同意が得られない場合もある。

ラニビズマブは、ROP 患者の治療薬として承認されている唯一の抗 VEGF 薬である。しかし、ラニビズマブは、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が欠点としてあげられており、一般的に ROP の治療適応とされている Type 1 ROP のうち、Zone Ⅱ Stage 2 plus に対しては RAINBOW 試験 [17]の対象ではなかったため、治療の要否は今後の検討が必要とされている。また、RAINBOW 試験では、ベースライン時に片眼のみが治療の対象となる ROP 患者について検討されていない。

2.5.6.2 ベネフィット

試験 20090 において、アフリベルセプト群の奏効割合は 82.7%と高く、RAINBOW 試験のラニビズマブ 0.2mg の奏効割合（80.0%）と同程度であった。アフリベルセプト群の 1 眼あたりの投与回数の多くは 1 回（82.2%）であり、3 回以上の投与は必要なかった。また、アフリベルセプト群で網膜光凝固術によるレスキュー治療や二次治療への切替えを必要とした被験者の割合は、網膜光凝固術群でアフリベルセプト投与によるレスキュー治療や二次治療への切替えを必要とした被験者の割合より低かった。更に、試験治療において全身麻酔を必要とした被験者の割合は、網膜光凝固術群よりもアフリベルセプト群で低く、網膜光凝固術の総施行時間よりもアフリベルセプトの投与に要した総時間も短かった。

- 外科的処置を含む二次治療の割合（アフリベルセプト群：10.7%、網膜光凝固術群：13.2%）
- レスキュー治療の実施割合（アフリベルセプト群：6.7%、網膜光凝固術群：10.5%）
- 全身麻酔の実施割合（アフリベルセプト群：44.0%、網膜光凝固術群：65.8%）（2.7.6.1.2.2.4.3）
- 治療の平均所要時間（アフリベルセプト群でのアフリベルセプトの投与：3.7 分、網膜光凝固術群での網膜光凝固術：121.5 分）

試験 20090 において、網膜光凝固術群に割付けられた 4 例の両親は、アフリベルセプトの投与を望んだため、同意を撤回した。このように、網膜光凝固術よりも抗 VEGF 療法が好まれることがあった。別の網膜光凝固術群に割付けられた 1 例では、患者状態が不安定であることから全身麻酔下での施術は困難と担当医が判断し、試験の実施を断念した。脆弱な早産児にとって、全身麻酔や治療の所要時間が長いことは、潜在的リスクが増加する可能性がある。これに対して、アフリベルセプトの IVT 投与は、覚醒又は鎮静下の乳児に対して新生児集中治療室で投与を行うことができることが多く、これらの潜在的リスクを防止するというベネフィットがある。

網膜光凝固術は網膜の焼灼に伴う網膜組織の破壊及び瘢痕化を引き起こすことから、長期の経過観察において高度近視や不可逆的な周辺視野の欠損を伴うことがある。これに対して、アフリベルセプトの IVT 投与ではそのような懸念はない。特に Zone Ⅰ ROP では、病変が黄斑部に近接していることから網膜光凝固術の焼灼部位は広範囲にわたるため、高度近視や不可逆的な周辺視野欠損の影響が大きいことを考えると、アフリベルセプトで治療することのベネフィットはより大きいと考えられる。

このように、網膜光凝固術の代替療法となり得るアフリベルセプトの IVT 投与は、網膜光凝固術に比べ、治療の負担や長期的な眼の合併症を軽減することができるという点で、患者にとってベネフィットのある治療法である。

なお、試験 20275 のデータカットオフ時点の解析の結果、アフリベルセプト群では 1 歳時（投与開始から約 10 ヵか月後に相当）まで眼の転帰が良好に維持され、活動性の ROP 又は新たに生じた不良な形態学的転帰に対して試験 20090 後の観察期間の約 3 ヵ月間に再治療を必要とした患者はいなかった。治療後の網膜血管の発達は、病態の活動性退縮の継続、長期の良好な視機能予後に関わっている可能性があると考えられている。試験 20275 の結果、1 歳時来院を完了した被

験者において血管の発達の完了を認めた眼の割合は、網膜光凝固術群よりもアフリベルセプト群が高かった。

- 血管の発達の完了を認めた眼の割合〔アフリベルセプト群：46.7%及び 69.3%（24 週目及び 1 歳時）、網膜光凝固術群：42.5%及び 47.5%（24 週目及び 1 歳時）〕。

また、アフリベルセプト群では白内障の発現はなく、近視の程度は 1 歳時の屈折度数（平均値）がアフリベルセプト群で－0.22 ディオプター、網膜光凝固術群で－0.56 ディオプターとアフリベルセプト群が軽度である傾向がみられた。

以上、試験 20090 及び試験 20275 の結果、ROP に対するアフリベルセプトのベネフィットとして、1 回投与により多くの ROP 患者で臨床効果が期待でき、その効果が 1 歳時まで持続されたこと、標準治療である網膜光凝固術より治療負担の軽減が期待できること、及び網膜光凝固術の施術に伴う高度近視及び不可逆的な周辺視野の欠損などの長期的な合併症の懸念がないことなどが示された。

2.5.6.3　リスク

ROP を有する早産児を対象とした試験 20090 において、アフリベルセプト 0.4mg の安全性と忍容性が治療開始から 6 ヵ月後の最終データに基づき評価された（アフリベルセプト群 75 例、網膜光凝固術群 38 例）。また、進行中の試験 20275 において、約 3 ヵ月間の追加観察を 1 歳になるまで行い、事前に計画されていた中間解析から、1 歳時までの補足的な安全性データが得られている。試験 20090 の 89 例（アフリベルセプト群 60 例、網膜光凝固術群 29 例）のうち 60 例（アフリベルセプト群 39 例、網膜光凝固術群 21 例）が 1 歳時の来院を完了していた。

これらのデータは、ROP 患者におけるアフリベルセプト 0.4mg の使用を支持するものであり、成人患者におけるアフリベルセプト 2mg の既知の安全性プロファイルと一致していた。ROP を有する早産児に対する新たな安全上の懸念は認められなかった。

試験 20090 では、アフリベルセプト 0.4mg の忍容性は良好であり、ほとんどの有害事象は IVT 投与、早産児又は ROP の基礎疾患に起因すると考えられた。アフリベルセプト群で観察された眼の TEAE は、主に非重篤であり、重症度は軽度から中等度であった。眼以外の TEAE もまた、主に非重篤であり、重症度は軽度から中等度であり、早産児の典型的な併存疾患による事象と全体的に一致していた。

ROP 患者における安全性リスクについて、現行のアフリベルセプト医薬品リスク管理計画にて設定されている安全性検討事項を考慮して検討した。使用される医薬品及び投与経路は、成人患者と ROP 患者で同じである。したがって、成人患者にアフリベルセプトを使用する際に設定された重要な特定されたリスクは、すべての事象が試験 20090 において報告されたわけではないが、ROP 患者にとっても重要なリスクであると考えられた。したがって、ROP 患者における重要な特定されたリスクとして、眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障を設定した。

眼内炎症反応：試験 20090 では眼内炎又は眼内炎症に関連する事象の発現は認められなかった。眼内炎のような重篤な眼内炎症反応は、注射手技に関連する事象であり、発現した場合、適切な診断及び処置が行われないと失明のリスクが高く、注意が必要な事象であると考えられる。

眼圧上昇：試験 20090 における一過性の眼圧上昇の発現割合は、アフリベルセプト群で 4.0%及び網膜光凝固術群で 0%であった。IVT 投与による一過性の眼圧上昇は、注射手技に伴う随伴症状として知られている。

網膜裂孔及び網膜剥離：試験 20090 における網膜剥離の発現割合は、アフリベルセプト群で 6.7%及び網膜光凝固術群で 5.3%であった。ROP の Stage 4 及び Stage 5 で発現する網膜剥離は、ROP の進行が原因である可能性があり、治療による有害事象との区別を明確にすることは困難である。

外傷性白内障：外傷性白内障は、注射手技に伴う随伴症状として知られている。試験 20090 では、注射手技に起因すると判断された白内障は認められなかった。

これらの重要な特定されたリスクは、すべて現行添付文書の「11.副作用」に記載している。また、眼内炎及び眼圧上昇に対する臨床管理に関する注意についても「8.重要な基本的注意」に記載しており、医療従事者に対して引き続き注意喚起を行う。

試験 20090 及び試験 20275 の結果、ROP を有する早産児に対する新たな眼又は全身の安全性上の懸念は認められなかった。このことから、新たな適応症である ROP に対するアフリベルセプトの好ましくない作用に関する不確定要素は、これまでに知られている安全性プロファイルを参考にすることによりかなり減少すると考えている。しかしながら、現時点においては、ROP 患者に対するアフリベルセプトの長期安全性データが存在しないことから、医薬品リスク管理計画での重要な不足情報として ROP 患者における長期の安全性を、また、重要な潜在的リスクとして ROP 患者での神経発達遅延を追加し、追加の安全性監視活動として、現在実施中の継続試験である試験 20275 において、試験 20090 で ROP の治療を受けた患者の 5 歳までのデータを収集し、アフリベルセプトの長期的な視機能及び発達全般への影響について追跡調査する。

以上、これまでに得られている 1 歳までの年代別の安全性データは、ROP 患者に対するアフリベルセプト 0.4mg の使用を支持するものである。アフリベルセプトは、眼科診療下で患者のモニタリングを適切に行い、添付文書（案）の注意事項及び推奨事項を遵守し、規定の用法用量で投与することにより、ROP に対して管理可能かつ許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられる。日本においては、試験 20275 の継続、製造販売後調査、市販直後調査、通常の安全性監視活動及びリスク最小化活動により、ROP 患者における市販後の安全性を担保できると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

試験 20090 の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」において、アフリベルセプト群の奏効割合は 82.7%であり、RAINBOW 試験のラニビズマブ 0.2 mgの奏効割合（80.0%）と同様の結果が得られた。アフリベルセプト群の 1 眼あたりの投与回数の多くは 1 回（82.2%）で、3 回以上投与が必要な被験者はいなかった。また、網膜光凝固術に比べアフリベルセプト群のレスキュー治療や二次治療への切替えを必要とした割合は低い傾向にあり、試験治療において全身麻酔を必要とした割合も低く、治療の平均所要時間も短かった。このように、試験 20090 の結果から、アフリベルセプトの IVT 投与による治療は、その有効性の高さのみならず、患者の治療負担が軽減されるというベネフィットが示された。また、網膜光凝固術による高度近視及び不可逆的な周辺視野の欠損などの長期的な眼の合併症を回避できることもベネフィットの一つであると考える。

試験 20275 における 1 歳時まで（投与開始から約 10 ヵ月後に相当）の結果では、アフリベルセプトの有効性は良好に維持され、不良な形態学的転帰を示した被験者は認められず、すべての被験者で 1 歳時に活動性の ROP は認められなかった。また、網膜血管の発達、視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価においても、網膜光凝固術よりもアフリベルセプトの投与でベネフィットが得られることが示唆された。

安全性に関して、観察された眼の事象は、成人で知られている眼の安全性プロファイルと一致しており、眼内炎及びその他の眼内炎症性事象は認められなかった。IVT 投与後の眼圧上昇は一

過性で、ほとんどが軽度であり、臨床上問題となるものではなく、新たな ROP 特有の安全性の懸念は確認されなかった。また、1 歳時までの評価において、ROP 特異的な新たな眼又は全身性の所見を示唆するものはなかった。このように、アフリベルセプトの ROP に対する安全性は、局所的にも全身的にも忍容性が高く、1 歳時までの約 10 ヵ月間にわたり良好な安全性プロファイルを示した。一方で、ROP に対するアフリベルセプトの長期の安全性については、重要な不足情報であることから、試験 20275 が継続して実施されており、アフリベルセプトの医薬品リスク管理計画にて、追加の医薬品安全性監視活動として設定している。なお、長期の安全性については、現在までに明らかな安全性上の懸念は報告されていない。

今回の追加効能・効果は「未熟児網膜症」であるが、試験 20090 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を対象外とした。このことから、治療を開始する際に、患者の状態や重症度などを考慮した上でアフリベルセプト投与の要否を判断する旨を添付文書（案）で注意喚起することとする。また、アフリベルセプトの ROP における推奨用法・用量は、「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。」であり、成人患者での承認用量の 1/5 である。ROP は活動期を過ぎると自然に鎮静化することから、長期継続的な投与は想定されていない。しかし、アフリベルセプト投与後に ROP の疾患活動性が再燃した場合、アフリベルセプトの再投与又は他の治療への切替えを検討する必要がある。また、眼内炎を疑う症状の観察は医療従事者及び保護者が行う必要がある。したがって、添付文書（案）には、過量投与の防止を含めこれらについて注意喚起をすることとする。

以上のことから、アフリベルセプト 0.4mg の有効性、並びにその優れた忍容性及び安全性プロファイルから、アフリベルセプトによる ROP 治療のベネフィットはリスクを上回ると考えられ、ROP に対するアフリベルセプトを用いた抗 VEGF 療法は、網膜光凝固術の代替治療となり得ると考える。

2.5.7 参考文献

1) Pharmacology/toxicology review and evaluation. BLA Application number 125156 (Drug name Lucentis TM, ranibizumab), 2.6.2.2 Primary pharmacodynamics:8-10 (5.4.1)

2) Chiang MF et al., Ophthalmology 2004:111:1317-1325 (5.4.2)

3) Hellström A et al., Lancet 2013:382:1445-1457 (5.4.3)

4) Hellström A et al., Frowth Horm IGF Res 2016:30-31:75-80 (5.4.4)

5) Smith LE et al., Clin Perinatol 2013:40:201-214 (5.4.5)

6) Blencowe H et al., Pediatr Res 2013:74 Suppl 1:35-49 (5.4.6)

7) 東範行、日眼会誌 2012:116:683-702 (5.4.7)

8) 未熟児網膜症研究班、未熟児網膜症（平成 21 年度 <https://www.nanbyou.or.jp/entry/621> (Accessed 2021 Sep 21) (5.4.8)

9) 政府統計の総合窓口、患者調査 <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167&survey=%E6%82%A3%E8%80%85%E8%AA%BF%E6%9F%BB> (Accessed 2021 Sep 21) (5.4.9)

10) Hartnett ME., Invest Ophthalmol Vis Sci 2014:55:6194-6203 (5.4.10)

11) Gilbert C et al., Lancet 1997:350:12-14 (5.4.11)

12) 柿澤敏文、科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書「特別支援学校及び特別支援学級在籍児童生徒の視覚障害原因等に関する調査研究」2013 (5.4.12)

13) An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, Arch Ophthalmol 2005:123:991-999 (5.4.13)

14) 野村耕治、日本の眼科 2014:85:1698-1703 (5.4.14)

15) Mintz-Hittner HA et al., N Engl J Med 2011:364:603-615 (5.4.15)

16) 未熟児網膜症眼科管理対策委員会、日眼会誌 2020:124:1013-1019 (5.4.16)

17) Stahl A et al., Lancet 2019:394:1551-1559 (5.4.17)

18) Pieh C et al., Br J Ophthalmol 2008:92:689-693 (5.4.18)

19) Stone J et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 1996:37:290-299 (5.4.19)

20) Young TL et al., J AAPOS 1997:1:105-110 (5.4.20)

21) Sukgen EA et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019:257:49-55 (5.4.21)

22) Salman AG et al., Ophthalmic Res 2015:53:15-20 (5.4.22)

23) 東範行、総括研究報告書 <https://www.ncchd.go.jp/center/information/kaihatsu/pdf/h28/26-23.pdf> (Accessed 2021 Sep 21) (5.4.23)

24) Sukgen EA et al., Eur J Ophthalmol 2017:27:751-755 (5.4.24)

25) EMA, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2, 2011 (5.4.25)

26) FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 2019 (5.4.26)

27) Eissing T, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2018:7:703-705 (5.4.27)

28) Stahl A et al., JAMA Pediatr 2018:172:278-286 (5.4.28)

29) Good WV et al., Trans Am Ophthalmol Soc 2004:102:233-248: discussion 248-250 (5.4.29)

30) ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL 審議結果報告書 (2019 年 11 月 7 日) (5.4.30)

31) Larsson E et al., Br J Ophthalmol 2002:86:1122-1126 (5.4.31)

32) 平岡美依奈ら、日眼会誌 2004:108:600-605 (5.4.32)

33) Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group , Arch Ophthalmol 1990:108:195-204 (5.4.33)

34) Fierson WM et al., Pediatrics 2018:142:e20183061 (5.4.34)

35) Jefferies AL, Paediatr Child Health 2016 :21:101-104 (5.4.35)

36) Wilkinson AR et al., Eye 2009 :23:2137-2139 (5.4.36)

37) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) et al., Ophthalmologe 2020:117:873–885 (5.4.37)

38) ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS et al, UK Retinopathy of Prematurity Guideline, 2008 (5.4.38)