

審議結果報告書

令和5年12月11日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アイリーア 8mg硝子体内注射液114.3mg/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5年2月28日

[審議結果]

令和5年12月8日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は4年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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5年11月17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 8 mg 硝子体内注射液 114.3 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5年2月28日
[剤形・含量] 1バイアル（0.263 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え）30.1 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（5）新剤形医薬品
[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、本品目の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
糖尿病黄斑浮腫

[用法及び用量]

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8 mg（0.07 mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

[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5年9月1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 8 mg 硝子体内注射液 114.3 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5年2月28日
[剤形・含量] 1バイアル (0.263 mL) 中にアフリベルセプト (遺伝子組換え) 30.1 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
糖尿病黄斑浮腫

[申請時の用法・用量]

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 8 mg (0.07 mL) を 4 週ごとに 1 回、連続 3 回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、16 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	5
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	9
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	13
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	43
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	43

[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

本薬（アフリベルセプト（遺伝子組換え））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遺伝子組換えタンパク質である。本邦において、本薬の硝子体内注射剤である「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」（既承認製剤）が、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⁾、2020 年 3 月に「血管新生緑内障」、2022 年 9 月に「未熟児網膜症」²⁾を効能・効果として承認されている。

nAMD は新生血管の増殖及び網膜浮腫を特徴とする網膜黄斑部の疾患であり、高齢者における中心視力喪失の主な原因とされている（N Engl J Med 2008; 358: 2606-17）。DME は糖尿病網膜症の合併症であり、網膜毛細血管の透過性亢進及び網膜浮腫を特徴とし、若年及び中年成人における失明の主な原因とされている（Lancet 2010; 376: 124-36）。いずれの疾患においても本薬を含む VEGF 阻害薬の硝子体内投与が標準的治療法となっている。

nAMD 及び DME に対する VEGF 阻害薬の硝子体内投与の有効性は確立されているが、既承認製剤も含め、多くの患者で黄斑浮腫及び CNV の再発を抑制するために長期間の治療が必要であり、定期的な硝子体内投与は患者等の負担となっている。そのため、既承認製剤の維持期における投与間隔を延長することを目的に、本薬濃度を既承認製剤の 40 mg/mL から 114.3 mg/mL に変更し、1 回当たりの本薬の投与量を 2 mg から 8 mg に増加させることを可能とする新製剤として本剤が開発された。本邦では、20 年 月 から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内外の臨床試験成績により nAMD 及び DME に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤は 2023 年 8 月に米国で nAMD 及び DME を含む適応症で承認され、2023 年 8 月現在、欧州では審査中（2023 年 2 月に承認申請）である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の原薬の中間体までの製造方法は、製造所が追加されたこと以外は既承認製剤と同様である。本項では、主に原薬の中間体以降と製剤について記載する。

2.1 原薬

2.1.1 製造方法

原薬の製造工程は、接種準備、拡大培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、クロマトグラフィー、濃縮・透析ろ過、分注、凍結、解凍・プール、クロマトグラフィー、濃縮・透析ろ過、処方化、分注及び保管・試験工程からなる。これらのうち、重要工程は、生産培養、クロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過工程とされている。

クロマトグラフィー後の濃縮・透析ろ過、分注及び凍結工程を経て得られた工程液が中間体とされており、中間体の管理は既承認製剤の原薬の中間体と同様の方法で行われる。

1) 網膜中心静脈閉塞症と網膜静脈の分枝に生じる網膜静脈分枝閉塞症を合わせて、「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。

2) アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL のみ

原薬の中間体以降の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.2 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における中間体以降の製造方法の主な変更は、次のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C 及び申請製法とする。）。なお、海外第Ⅱ相試験（21086 試験）には製法 ■ の原薬を用いて製造された製剤が使用され、国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）には製法 ■ の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：処方の変更
- 製法 B から製法 C：■ 工程及び■ 工程の変更
- 製法 C から申請製法：■ 工程の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（■）、キャピラリー等電点電気泳動、浸透圧、pH、純度試験（SEC 及びキャピラリーゲル電気泳動（■及び■））、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（■）及びタンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬での主な安定性試験は表 1 のとおりである。

表 1 原薬での主な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 ■	1	■ ± ■ °C	■ カ月	
	製法 ■	4		■ カ月	
加速試験	製法 ■	1	■ ± ■ °C	■ カ月	■ 製容器及び ■ ■ 製スクリーキャップ
	製法 ■	4			
苛酷試験（光）	製法 ■	1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■ における ■ の増加、■ における ■（■）における ■ の増加、■ の減少傾向、及び ■ の増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上から、原薬の有効期間は、■ 製容器及び ■ 製スクリーキャップを用いて、遮光して ■ ± ■ °C で保存するとき、■ カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラス製バイアル（2 mL）に、内容液量 0.263 mL 当たり本薬 30.1 mg³⁾ を含有する水性注射剤である。製剤には、L-アルギニン塩酸塩、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

3) 内容液の本薬濃度（114.3 mg/mL）と目標充填容量（0.263 mL/バイアル）から算出した。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、処方化原薬解凍・攪拌、ろ過、無菌ろ過・充填、保管、包装・表示及び保管・試験工程からなる。これらのうち、重要工程は、工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、次のとおりである（それぞれの製法を、製法 1、製法 2 及び申請製法とする。）。なお、海外第Ⅱ相試験（21086 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）には製法による製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：処方の変更
- 製法 2 から申請製法：及びの変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（）、キャピラリー等電点電気泳動、pH、純度試験（SEC、キャピラリーゲル電気泳動（）及び（）及び（液体クロマトグラフィー））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（）及びタンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤での主な安定性試験は表 2 のとおりである。

表 2 製剤での主な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法 ^{a)}	3	5±3℃	18 カ月 ^{c)}	ガラス製バイアル 及びゴム栓
加速試験	製法 ^{b)}	2	25±2℃	6 カ月	
	申請製法 ^{a)}	3			
苛酷試験（温度）	製法 ^{b)}	2	±℃	カ月	
苛酷試験（光）	申請製法 ^{a)}	1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		

a) 原薬の製法は製法である、b) 原薬の製法は製法又は製法である、c) カ月まで試験継続中

長期保存試験では、におけるの増加傾向及びの増加傾向が認められた。

加速試験では、におけるの増加、（）におけるの増加傾向、（）におけるの減少傾向、及びの増加が認められた。

苛酷試験（温度）では、加速試験で認められた変化が大きくなるとともに、の低下傾向が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上から、製剤の有効期間は、一次容器としてガラス製バイアル及びゴム栓を用い、紙箱で遮光して 2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、L-アルギニン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖及びポリソルベート 20 が新添加剤として含有されている。

機構は、提出された資料から、新添加剤の規格及び試験方法、並びに安定性及び安全性について特段の問題はないものと判断した。

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

本申請は新剤形医薬品に係るものであり、本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。独立した安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 6 カ月間反復硝子体内投与毒性試験 (5.1 参照) において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 網膜新生血管モデルにおける血管漏出抑制作用 (参考 CTD 4.2.1.1.1)

DL- α -アミノアジピン酸を両眼に硝子体内投与し網膜新生血管を誘発させたウサギに対して、溶媒⁴⁾又は本薬 0.5 mg/眼 (本薬 10 mg/mL、50 μ L/眼) 若しくは 2 mg/眼 (本薬 40 mg/mL、50 μ L/眼)⁵⁾を単回硝子体内投与したときの血管漏出に対する作用がフルオレセイン蛍光眼底造影画像に基づく血管漏出面積を指標に検討された。その結果、本薬 0.5 mg/眼投与群で投与 2 週目まで血管漏出の完全な抑制が認められた一方、本薬 2 mg/眼投与群では投与 4 週目まで血管漏出の完全な抑制が認められたことから、本薬の用量を増加させることで網膜血管漏出の抑制期間を延長させることが明らかになったと申請者は説明している。

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 6 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において、安全性薬理に関する評価項目 (中枢神経系、心血管系及び呼吸系) が検討され、その概略は表 3 のとおりであった。

表 3 安全性薬理に関する評価項目の成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与期間 (用法)	投与経路	投与量	所見	CTD
中枢神経系 心血管系 呼吸系	カニクイザル (各群雌雄各 5 例)	一般状態観察、神経学的検査、脈拍数、呼吸数、体温、酸素飽和度、血圧及び心電図	9 週間又は 6 カ月間 ^{a)} (Q4W、計 3 回又は 7 回)	硝子体内	0、4、7 mg/眼 ^{a)}	影響なし	4.2.3.2.1

a) 溶媒として次の 3 種類が用いられ、各処方について、0 mg/眼群では溶媒、4 mg/眼群では本薬 80 mg/mL、7 mg/眼群では本薬 140 mg/mL がそれぞれ 50 μ L/眼投与された (合計 9 群)。これらのうち処方 2 の投与群では 6 カ月間 (計 7 回) 投与され、処方 1 及び処方 3 の投与群では 9 週間 (計 3 回) 投与された。

処方 1 : ■ mmol/L L-ヒスチジン、■ %スクロース、■ %ポリソルベート 20 (pH ■)

処方 2 : 20 mmol/L L-ヒスチジン、50 mmol/L L-アルギニン、5%スクロース、0.03%ポリソルベート 20 (pH ■)

処方 3 : ■ mmol/L L-ヒスチジン、■ mmol/L ■、■ %スクロース、■ %ポリソルベート 20 (pH ■)

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の用量を増加させることで網膜血管漏出の抑制期間を延長できることが示唆されていると判断するが、本薬を既承認用量 (本薬 2 mg) よりも高用量で投与することの臨床的意義については、臨床試験成績を踏まえ、7.R.4 項で引き続き検討する。

4) ■ mmol/L L-ヒスチジン、■ %スクロース、■ %ポリソルベート 20 (pH ■)

5) ウサギに対する 0.5 mg/眼及び 2 mg/眼は、硝子体容積比を考慮すると、ヒトでは約 2 mg/眼及び約 8 mg/眼に相当する。

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

本申請は新剤形医薬品に係るものであり、本薬の非臨床薬物動態試験として、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復硝子体内投与したときの薬物動態に関する試験成績が提出された。

血漿中の遊離型本薬（VEGF 非結合型）及び結合型本薬（本薬-VEGF 複合体）濃度は ELISA 法（定量下限：遊離型 0.157 µg/mL、結合型 0.0391 µg/mL）を用いて測定された。また、ヒト血清中の ADA はブリッジングイムノアッセイ法を用いて測定された。以下に主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

雌雄カニクイザルを用いた 9 週間及び 6 カ月間反復硝子体内投与毒性試験（5.1 参照）において、トキシコキネティクスが検討された。雌雄カニクイザルの両眼に、4 mg/眼群では本薬 4 mg（本薬 80 mg/mL、50 µL/眼）、7 mg/眼群では本薬 7 mg（本薬 140 mg/mL、50 µL/眼）をそれぞれ Q4W で計 7 回反復硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬（VEGF 非結合型）及び結合型本薬（本薬-VEGF 複合体）の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

なお、ADA は 4 mg/眼群で 1/10 例、7 mg/眼群で 2/10 例に認められた（CTD 4.2.3.2.1）。

表 4 本薬を反復硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態パラメータ

測定時点	投与量 (mg/眼)	性別 (例数)	遊離型本薬			結合型本薬		
			C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	AUC _{tau} (µg·day/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	AUC _{tau} (µg·day/mL)
投与 1 日目	4	雄 (5)	17.1 ± 3.96	1.0 (1.0, 2.0)	157 ± 43.0	6.40 ± 1.01	21.0 (14.0, 28.0)	131 ± 15.0
		雌 (5)	14.6 ± 1.23	3.0 (2.0, 7.0)	171 ± 15.9	7.37 ± 0.129	21.0 (21.0, 28.0)	148 ± 6.32
	7	雄 (5)	29.0 ± 8.32	2.0 (0.3, 3.0)	317 ± 113	9.29 ± 2.03	21.0 (14.0, 28.0)	162 ± 12.6
		雌 (5)	23.7 ± 2.80	2.0 (0.3, 2.0)	247 ± 30.7	7.30 ± 0.515	21.0 (21.0, 28.0)	143 ± 14.3
投与 29 日目	4	雄 (5)	10.4 ± 2.67	2.0 (1.0, 3.0)	107 ± 30.7	9.36 ± 1.69	14.0 (14.0, 21.0)	224 ± 41.3
		雌 (5)	14.2 ± 1.84	3.0 (3.0, 3.0)	165 ± 14.8	11.0 ± 1.45	14.0 (14.0, 21.0)	271 ± 37.7
	7	雄 (5)	20.3 ± 7.41	1.0 (1.0, 3.0)	243 ± 113	11.6 ± 2.62	14.0 (14.0, 28.0)	293 ± 74.3
		雌 (5)	21.0 ± 3.24	3.0 (3.0, 3.0)	232 ± 63.6	10.1 ± 3.21	14.0 (10.0, 21.0)	285 ± 27.9
投与 57 日目	4	雄 (5)	12.1 ± 2.04	2.0 (0.9, 3.0)	—	9.87 ± 1.58	14.0 (10.0, 14.0)	—
		雌 (5)	13.5 ± 1.46	3.0 (2.0, 7.0)	—	12.0 ± 2.30	10.0 (10.0, 14.0)	—
	7	雄 (5)	21.2 ± 4.04	2.0 (0.9, 3.0)	—	12.7 ± 2.43	14.0 (10.0, 14.0)	—
		雌 (5)	23.0 ± 8.04	3.0 (0.9, 3.0)	—	10.7 ± 0.917	14.0 (10.0, 21.0) ^{c)}	—
投与 169 日目	4	雄 (5)	9.40 ± 2.39	3.0 (3.0, 7.0)	113, 140 ^{b)}	10.5 ± 2.75	7.0 (0, 21.0)	286, 291 ^{b)}
		雌 (5)	13.5 ± 3.23	3.0 (3.0, 7.0)	145, 173 ^{b)}	12.1 ± 2.42	7.0 (0, 21.0)	280, 342 ^{b)}
	7	雄 (5)	20.2 ± 4.63	3.0 (2.0, 7.0)	318, 344 ^{b)}	12.6 ± 2.24	7.0 (3.0, 21.0)	369, 413 ^{b)}
		雌 (5)	18.8 ± 6.53	3.0 (3.0, 3.0)	195, 288 ^{b)}	9.32 ± 0.212	21.0 (0, 21.0) ^{c)}	231, 234 ^{b)}

溶媒として処方 2（20 mmol/L L-ヒスチジン、50 mmol/L L-アルギニン、5%スクロース、0.03%ポリソルベート 20 (pH 7.0)）が用いられた群の結果を示す。

平均値 ± 標準偏差、—：算出せず

a) 中央値（範囲）、b) 2 例（個別値）、c) 3 例

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の臨床使用に当たって、非臨床薬物動態の観点から特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形医薬品に係るものであるが、本剤は既承認製剤よりも有効成分を高濃度で含有し、かつ新添加剤を含有することから（2.R.1 参照）、本剤投与時の安全性を担保するための反復投与毒性試験及び不純物に関する試験の成績が新たに提出された。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた9週間及び6カ月間の反復硝子体内投与毒性試験(Q4W、計3回又は7回)が実施された(表5)。本試験では添加剤の異なる3群(処方1、処方2及び処方3)が設定され、処方2の添加剤は、臨床使用製剤と同じ組成である。

本剤の硝子体内投与時の所見として前眼部での炎症関連反応(前房の前房内細胞スコア増加、房水フレア)が認められたが、本剤と同じ添加剤を用いた本薬群(処方2)での所見は軽微であり、前眼部の炎症関連反応(前房の前房内細胞スコア増加、房水フレア)は溶媒群においても認められた。また、過去に実施された既承認製剤を用いた毒性試験⁶⁾で認められた回復性のある鼻甲介呼吸上皮のびらん・潰瘍、扁平上皮化生、出血がすべての用量で認められた。鼻甲介の所見は既承認製剤と比較して高頻度で発現する傾向が示唆され、既承認製剤と比較した高濃度溶液の鼻腔への漏出及び血中曝露量の増加の両方に関連した可能性があるかと判断された。

なお、本薬の硝子体内投与時の無毒性量は、既承認製剤の承認申請時に提出されたカニクイザルを用いた8カ月間(Q4W、計9回)反復硝子体内投与毒性試験において、全身に対して0.5 mg/眼(1 mg/個体)、眼(投与局所)に対して4 mg/眼と判断されており(平成24年8月6日付け「アイリニア硝子体内注射液40 mg/mL、同硝子体内注射用キット40 mg/mL」審査報告書)、全身に対する無毒性量(0.5 mg/眼)を両眼投与したときの血漿中の遊離型本薬の曝露量⁷⁾(C_{max} : 0.802 μ g/mL、 $AUC_{0-28day}$: 160 μ g·h/mL)は、本剤をヒト臨床用量で両眼投与したときの血漿中の遊離型本薬の曝露量⁸⁾(C_{max} : 0.345 μ g/mL、 $AUC_{0-28day}$: 112.32 μ g·h/mL)と比較して、 C_{max} で約2.3倍、AUCで約1.4倍であった。

6) 「アイリニア硝子体内注射液40 mg/mL、同硝子体内注射用キット40 mg/mL」申請資料

7) 平成24年8月6日付け「アイリニア硝子体内注射液40 mg/mL、同硝子体内注射用キット40 mg/mL」審査報告書、全身に対する無毒性量(0.5 mg/眼)

8) nAMD患者又はDME患者に本剤8 mgを両眼にQ4Wで計3回硝子体内投与したときの投与8~12週目の血漿中の遊離型本薬濃度の C_{max} 及びAUCの平均値がPPKモデル(6.2.4参照)に基づき推定された。

表5 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/眼) (投与容量)	主な所見	無毒性量 (mg/眼)	CTD
雌雄 カニクイ ザル	硝子体内 (両眼)	9週間 (Q4W、計3回) + 休薬 12週間	処方1 0、4、7 (50 µL/眼)	≥4: 赤血球数・ヘモグロビン濃度増加 (雌) ^{b)} 、鼻甲 介呼吸上皮のびらん・潰瘍 (雌雄)、鼻甲介呼吸上 皮の扁平上皮化生・出血 (雄)、前房の前房内細胞 スコア増加 (雌雄) 7: ヘマトクリット増加 (雌) ^{b)} 、前房の房水フレア (雌雄)、硝子体細胞出現 (雌雄) 回復性: あり	<4	4.2.3.2.1
		36週間 (Q4W、計7回) + 休薬 12週間	処方2 0、4、7 (50 µL/眼)	≥4: 脾臓重量低値 (雌) ^{c)} 、鼻甲介呼吸上皮のびら ん・潰瘍・扁平上皮化生・出血 (雌雄) ^{d)} 、前房の 前房内細胞スコア増加・房水フレア (雌雄) 7: ヘマトクリット値増加 (雄) ^{b)} 、硝子体細胞出現 (雌雄) 回復性: あり (硝子体細胞除く。)	<4	
		9週間 (Q4W、計3回) + 休薬 12週間	処方3 0、4、7 (50 µL/眼)	≥4: 鼻甲介呼吸上皮のびらん・潰瘍・扁平上皮化生 (雌雄) ^{d)} 、子宮重量低値 (雌) ^{e)} 、前房の前房内細 胞スコア増加 (雌雄)、 7: 前房の房水フレア (雌雄)、鼻甲介呼吸上皮の出 血 (雌) 回復性: あり	<4	

a) 溶媒として次の3種類が用いられ、各処方について、0 mg/眼群では溶媒、4 mg/眼群では本薬 80 mg/mL、7 mg/眼群では本薬 140 mg/mL がそれぞれ投与された (合計9群)

処方1: ■ mmol/L L-ヒスチジン、■%スクロース、■%ポリソルベート 20 (pH ■)

処方2: 20 mmol/L L-ヒスチジン、50 mmol/L L-アルギニン、5%スクロース、0.03%ポリソルベート 20 (pH ■)

処方3: ■ mmol/L L-ヒスチジン、■ mmol/L ■、■%スクロース、■%ポリソルベート 20 (pH ■)

b) 既承認製剤の承認申請時に提出された静脈内投与毒性試験又は皮下投与毒性試験でも認められており、本薬の薬理作用に伴うエリスロポエチン産生増加に起因した赤血球産生亢進所見と考えられたが、骨髄における病理組織学的変化を伴わず、軽度な変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

c) 病理組織学的変化を伴わず、毒性学的意義は低いと判断された。

d) 鼻甲介呼吸上皮に関する各所見のうち潰瘍は雄では7 mg/眼群でのみ認められた。

e) 休薬期に認められた。卵巣を含む雌性生殖器への影響は認められず、薬理作用とは関連しない個体差を反映した所見と考えられたことから、毒性学的意義は低いと判断された。

5.2 その他の試験

5.2.1 不純物の毒性試験

高分子量分子種 (純度試験で高分子量領域に溶出する凝集体) は既承認製剤にも含有される目的物質由来不純物であり、本剤ではより高濃度で含有されることから、カニクイザルに約 ■%又は約 ■%高分子量分子種を含む製剤⁹⁾を投与した3カ月間硝子体内反復投与試験が実施された。その結果、軽度で可逆的な眼の炎症関連反応 (前房の前房内細胞出現、房水フレア、硝子体細胞出現) が認められたものの、当該所見は溶媒群でも認められた所見と同程度であり、高分子量分子種特有の安全性上の懸念は小さいと判断された (表6)。

表6 不純物の毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (投与容量)	主な所見	CTD
雄 カニクイ ザル	硝子体内 (両眼)	12週間 (Q4W、計4回) + 休薬 12週間	0 ^{a)} 、本薬 5.6 mg/眼+約 ■%高分子量分子種、本薬 5.6 mg/眼+約 ■%高分子量分子種 (50 µL/眼)	前房の前房内細胞出現・房水フレア、硝子体細胞出現	4.2.3.2.2

a) 溶媒: ■ mmol/L L-ヒスチジン、■ mmol/L L-アルギニン、■%スクロース、■%ポリソルベート 20 (pH ■)

9) 高分子量分子種に関する規格値は既承認製剤及び本剤でそれぞれ ■%以下及び ■%以下である。本剤における高分子量分子種の規格値の上限である ■%の高分子量分子種を含む本剤 8 mg をヒトに硝子体内投与 (片眼) するときの高分子量分子種のヒト最大投与量は ■ mg/眼、カニクイザルに約 ■%又は約 ■%の高分子量分子種を含む製剤 5.6 mg を硝子体内投与 (片眼) したときの高分子量分子種の投与量は約 ■ mg/眼又は約 ■ mg/眼であり、硝子体容積比 (ヒト2:サル1) を考慮すると、約 ■%の高分子量分子種を含む製剤 5.6 mg の投与量はヒト最大投与量と比較して高いと考えられる。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の臨床使用に当たって、既承認製剤と比較して毒性学的観点から新たな懸念は認められないと判断するが、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえ、7.R.2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。

血漿中の遊離型本薬（VEGF 非結合型）及び結合型本薬（本薬-VEGF 複合体）の濃度は、ELISA 法（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、血清中の ADA はブリッジングイムノアッセイ法を、中和抗体は ELISA 法を用いてそれぞれ測定された。

開発過程において原薬及び製剤の製造方法が変更されており、国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）で使用された原薬及び製剤の製造方法は申請製法と異なるものの、製法変更に伴って品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬及び製剤の同等性/同質性が確認されている（2.1.2 及び 2.2.3 参照）。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 nAMD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.1 : 21086 試験）

外国人 nAMD 患者（薬物動態評価例数：105 例¹⁰⁾）を対象に、本薬 2 mg 又は 8 mg を硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった（試験計画については 7.2.1 参照）。

表 7 nAMD 患者に本薬を硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	AUC _{0-28day} (ng·day/mL)	t _{1/2} (day)
遊離型本薬	2 mg	15	29.8 ± 25.6	1.92 (0, 4.01)	187 ± 257 ^{b)}	8.22、11.3 ^{c)}
	8 mg	15	286 ± 269	1.05 (0.147, 4.02)	1700 ± 782 ^{d)}	8.44 ± 4.95 ^{e)}
結合型本薬	2 mg	15	177 ± 131	14.1 (1.92, 21.1)	2240 ± 612 ^{f)}	—
	8 mg	15	456 ± 173	21.0 (6.96, 28.1)	9810 ± 3330 ^{g)}	28.5、31.5 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差、—：算出せず

a) 中央値（範囲）、b) 8 例、c) 2 例（個別値）、d) 14 例、e) 13 例、f) 6 例、g) 8 例

6.2.2 nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.4 : 20968 試験）

日本人及び外国人 nAMD 患者（薬物動態評価例数：934 例¹¹⁾）を対象に、HDq12 群及び HDq16 群では本薬 8 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与した後に Q12W 又は Q16W で硝子体内投与したときの、2q8 群では本薬 2 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与した後に Q8W で硝子体内投与したときの、それぞれの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。また、各測定時点における血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の濃度は表 9 のとおりであった（試験計画については 7.1.1 参照）。

本薬投与 48 週目までに ADA 陽性¹²⁾と判定された被験者は、HDq12 群で 3.9%（11/283 例）、HDq16 群で 3.2%（9/277 例）、2q8 群で 1.5%（4/273 例）であり、中和抗体はいずれの群においても認められな

10) 薬物動態評価例のうち、30 例に対して頻回採血が行われ、薬物動態パラメータが算出された。

11) 薬物動態評価例のうち、23 例に対して頻回採血が行われ、薬物動態パラメータが算出された。

12) ベースラインで ADA 陰性かつ治験薬投与後に ADA 陽性が認められた被験者、又はベースラインで ADA 陽性かつ治験薬投与後に力価が 4 倍以上に上昇した被験者

かった。

表 8 nAMD 患者に本薬を硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	日本人			外国人		
		評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-28day} (ng·day/mL)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-28day} (ng·day/mL)
遊離型本薬	HDq12 群 及び HDq16 群	1	393 ^{a)}	3510 ^{a)}	11	137 ± 75.5	1500 ± 318 ^{b)}
	2q8 群	0	—	—	6	75.8 ± 103	706 ± 660 ^{c)}
結合型本薬	HDq12 群 及び HDq16 群	1	567 ^{a)}	—	11	441 ± 138	9990 ± 1800 ^{d)}
	2q8 群	0	—	—	6	179 ± 95.0	2540、3820 ^{e)}

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 個別値、b) 9 例、c) 3 例、d) 5 例、e) 2 例 (個別値)

表 9 nAMD 患者に本薬を硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の濃度

測定対象	投与群	4 週目	9 週目	12 週目	28 週目	48 週目	
遊離型本薬	HDq12 群	日本人	25.5 ± 16.6 (5/25)	195 ± 106 (0/24)	38.9 ± 29.6 (2/23)	0 (23/23)	14.5 ± 17.9 (11/22)
		外国人	15.9 ± 15.3 (67/169)	151 ± 98.9 (3/154)	26.8 ± 21.2 (35/170)	0.988 ± 5.57 (160/166)	13.4 ± 17.9 (83/160)
	HDq16 群	日本人	18.5 ± 14.4 (8/27)	161 ± 70.2 (0/27)	33.9 ± 20.9 (5/27)	19.4 ± 13.4 (7/26)	0 (27/27)
		外国人	16.9 ± 16.6 (57/156)	152 ± 85.6 (4/140)	28.6 ± 22.7 (34/163)	14.9 ± 16.7 (71/155)	0.665 ± 4.07 (136/140)
	2q8 群	日本人	0.662 ± 3.37 (25/26)	27.9 ± 10.9 (1/26)	2.47 ± 7.14 (23/26)	0 (26/26)	0 (26/26)
		外国人	0.198 ± 1.79 (163/165)	25.5 ± 17.2 (29/150)	1.02 ± 5.22 (158/165)	0.914 ± 6.99 (146/150)	1.17 ± 11.6 (148/150)
結合型本薬	HDq12 群	日本人	399 ± 118 (0/25)	768 ± 284 (0/24)	668 ± 292 (0/23)	240 ± 127 (0/23)	368 ± 139 (0/22)
		外国人	371 ± 134 (1/169)	699 ± 242 (2/154)	606 ± 203 (0/170)	219 ± 118 (2/166)	375 ± 182 (9/160)
	HDq16 群	日本人	325 ± 96.6 (0/27)	646 ± 137 (0/27)	566 ± 162 (0/27)	380 ± 105 (0/26)	166 ± 62.1 (0/27)
		外国人	368 ± 147 (1/156)	703 ± 241 (1/140)	618 ± 229 (1/163)	375 ± 154 (5/155)	214 ± 114 (4/140)
	2q8 群	日本人	144 ± 182 (1/26)	247 ± 75.7 (0/26)	221 ± 226 (0/26)	169 ± 163 (0/26)	86.8 ± 147 (1/26)
		外国人	127 ± 54.9 (3/165)	254 ± 90.7 (2/150)	205 ± 90.4 (1/165)	169 ± 100 (1/150)	77.2 ± 52.6 (15/150)

単位：ng/mL、平均値±標準偏差 (定量下限未満の測定値を示した例数/評価例数)、定量下限未満は 0 として算出
60 週目までに僚眼 (治験対象眼ではないもう一方の眼) に本薬 2 mg が投与されず、かつ維持期における投与間隔が変更されなかった被験者を対象とした解析結果

6.2.3 DME 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.1.5 : 21091 試験)

日本人及び外国人 DME 患者 (薬物動態評価例数 : 648 例¹³⁾) を対象に、HDq12 群及び HDq16 群では本薬 8 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与した後に Q12W 又は Q16W で硝子体内投与したときの、2q8 群では本薬 2 mg を Q4W で計 5 回硝子体内投与した後に Q8W で硝子体内投与したときの、それぞれの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。また、各測定時点における血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の濃度は表 11 のとおりであった (試験計画については 7.1.2 参照)。

本薬投与 48 週目までに ADA 陽性¹²⁾と判定された被験者は、2q8 群では ADA 陽性例は認められず、HDq12 群で 1.1% (3/263 例)、HDq16 群で 1.4% (2/141 例) であった。中和抗体はいずれの群においても認められなかった。

13) 薬物動態評価例のうち、35 例に対して頻回採血が行われ、薬物動態パラメータが算出された。

表 10 DME 患者に本薬を硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	日本人			外国人		
		評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-28day} (ng·day/mL)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-28day} (ng·day/mL)
遊離型本薬	HDq12 群 及び HDq16 群	6	376 ± 140	2310 ± 477	17	287 ± 294	1650 ± 902
	2q8 群	3	9.03 ± 15.6	109 ^{a)}	9	32.5 ± 36.2	182 ± 135 ^{b)}
結合型本薬	HDq12 群 及び HDq16 群	6	425 ± 66.9	9790 ± 1610	17	373 ± 151	8110 ± 4390
	2q8 群	3	64.5 ± 56.0	2140 ^{a)}	9	132 ± 25.0	2660 ± 301 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差

a) 1 例 (個別値)、b) 5 例、c) 3 例

表 11 DME 患者に本薬を硝子体内投与したときの血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の濃度

測定対象	投与群	4 週目	9 週目	12 週目	28 週目	48 週目	
遊離型本薬	HDq12 群	日本人	13.0 ± 13.8 (7/15)	135 ± 127 (1/7)	29.0 ± 19.2 (3/14)	0 (14/14)	9.45 ± 11.7 (8/14)
		外国人	6.23 ± 12.7 (73/94)	91.1 ± 51.8 (0/12)	14.8 ± 19.0 (49/95)	1.18 ± 6.26 (81/84)	7.09 ± 12.4 (55/77)
	HDq16 群	日本人	17.0 ± 13.5 (3/10)	107 ± 35.3 (0/4)	27.5 ± 18.0 (2/10)	17.0 ± 16.0 (4/10)	0 (10/10)
		外国人	6.86 ± 11.9 (30/42)	103 ± 73.9 (0/5)	11.9 ± 15.9 (27/45)	5.79 ± 13.0 (31/39)	0.979 ± 4.45 (40/42)
	2q8 群	日本人	0 (11/11)	28.4 ± 17.4 (1/5)	0 (11/11)	0 (11/11)	0 (11/11)
		外国人	0 (47/47)	17.1 ± 14.3 (4/11)	0 (45/45)	0 (40/40)	0.444 ± 2.91 (42/43)
結合型本薬	HDq12 群	日本人	291 ± 176 (1/15)	595 ± 255 (0/7)	584 ± 277 (0/14)	194 ± 114 (1/14)	318 ± 145 (0/14)
		外国人	311 ± 221 (2/94)	539 ± 123 (0/12)	469 ± 230 (1/95)	157 ± 99.2 (2/84)	312 ± 132 (2/77)
	HDq16 群	日本人	355 ± 87.9 (0/10)	635 ± 101 (0/4)	552 ± 181 (0/10)	351 ± 140 (0/10)	175 ± 61.8 (0/10)
		外国人	272 ± 145 (1/42)	794 ± 189 (0/5)	432 ± 172 (1/45)	266 ± 93.0 (0/39)	131 ± 82.3 (2/42)
	2q8 群	日本人	104 ± 25.2 (0/11)	256 ± 52.4 (0/5)	195 ± 63.6 (0/11)	171 ± 41.4 (0/11)	72.4 ± 33.0 (1/11)
		外国人	106 ± 59.3 (1/47)	216 ± 46.6 (0/11)	166 ± 70.1 (0/45)	136 ± 72.1 (2/40)	66.9 ± 46.1 (5/43)

単位：ng/mL、平均値 ± 標準偏差 (定量下限未満の測定値を示した例数/評価例数)、定量下限未満は 0 として算出
60 週目までに僚眼 (治験対象眼ではないもう一方の眼) に本薬 2mg が投与されず、かつ維持期における投与間隔が変更されなかった被験者を対象とした解析結果

6.2.4 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1、参考 CTD 5.3.3.5.2)

nAMD 患者又は DME 患者を対象に本剤を硝子体内投与した臨床試験 3 試験 (21086 試験、20968 試験及び 21091 試験) に加え、本薬の臨床試験 13 試験¹⁴⁾ から得られた血漿中の遊離型本薬及び結合型本薬の薬物動態データ (2743 例、遊離型本薬：計 15571 測定点、結合型本薬：計 15583 測定点) を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.5)。本薬の薬物動態は、Michaelis-Menten 式に基づき遊離型本薬が VEGF に結合し、非線形の消失経路を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述された。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索¹⁵⁾ を行った結果、消失速度定数に対しては体重及びアルブミンが、分布容積に対しては体重が、眼内からのクリアランスに対しては年齢及び投与量 (本剤 (本薬 8mg) 又は既承認製剤 (本薬 4mg 以下)) がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択された。眼内からのクリアランスは 86 歳の患者で 71 歳の患者と比較して約 25% 低値と推定され、本剤 (本薬 8mg) 投与では既承認製剤 (本薬 4mg 以下) の投与と比較して 34% 低値と推定された。

14) 健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験 (PDY6655 試験及び PDY6656 試験)、がん患者を対象とした臨床試験 (VGFT-ST-0103 試験)、nAMD 患者を対象とした臨床試験 6 試験 (VGFT-OD-0305 試験、VGFT-OD-0306 試験、VGFT-OD-0502 試験、VGFT-OD-0603 試験、VGFT-OD-0702.PK 試験及び 311523 試験)、DME 患者を対象とした臨床試験 4 試験 (VGFT-OD-0307 試験、VGFT-OD-0512 試験、VGFT-OD-0706.PK 試験及び 91745 試験)

15) 検討された共変量：体重、年齢、アルブミン、疾患 (nAMD 又は DME)、投与量 (本剤 (本薬 8mg) 又は既承認製剤 (本薬 4mg 以下))

上記の PPK モデルに基づき、20968 試験及び 21091 試験における各被験者の本薬の薬物動態データを用いて、本剤（本薬 8 mg）を Q4W で計 3 回硝子体内投与した後に Q12W 又は Q16W で硝子体内投与したときの薬物動態をシミュレーションし、得られた曝露量の推定値を各被験者の体重当たりの投与量で補正した結果は表 12 のとおりであり、体重当たりの投与量で補正した薬物動態パラメータは、日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった。

表 12 PPK モデルに基づく日本人と外国人に本剤を硝子体内投与したときの体重当たりの投与量で補正した薬物動態パラメータの推定値

測定対象	維持期の投与間隔	日本人 (171 例)		外国人 (1410 例)	
		C _{max} ^{a)}	AUC _{tau}	C _{max} ^{a)}	AUC _{tau}
遊離型本薬	Q12W	1.31 (0.305, 5.51)	18.2 (8.53, 45)	1.42 (0.133, 15.4)	18.2 (1.37, 168)
	Q16W	1.31 (0.305, 5.51)	18.2 (8.49, 45)	1.42 (0.133, 15.4)	18.2 (1.37, 161)
結合型本薬	Q12W	6.02 (2.26, 39.3)	169 (53.9, 1410)	7.16 (2.12, 29.4)	204 (52, 1280)
	Q16W	6.02 (2.26, 39.3)	168 (53.7, 1410)	7.16 (2.12, 29.4)	204 (51.9, 1280)

中央値 (範囲)

a) 投与 8~12 週目における C_{max}

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点からの用法・用量の設定について

機構は、本剤の申請用法・用量のうち、維持期における投与間隔を 16 週間とすることの適切性について、臨床薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）を計画するに当たり、本薬硝子体内投与時の眼内における薬物動態を 1-コンパートメントモデルと仮定し、硝子体内の遊離型本薬濃度を推定した¹⁶⁾。その結果、本薬 2 mg 又は 8 mg を硝子体内投与したときの硝子体内の遊離型本薬濃度が 20 nmol/L（定量下限値に相当）を下回るのは、それぞれ投与 71 日後又は 89 日後と推定されたことから、本薬 8 mg を硝子体内投与した場合に、本薬 2 mg を硝子体内投与したときと比較して作用持続期間が約 20 日延長することが期待できると考えられた。したがって、20968 試験及び 21091 試験における本剤（本薬 8 mg）の維持期における投与間隔として、既承認製剤（本薬 2 mg）よりも 4 週間長い 12 週間とする群を設定するとともに（HDq12 群）、投与間隔をさらに延長できる可能性を検討するため 16 週間とする群も設定した（HDq16 群）。

20968 試験及び 21091 試験データを含めた PPK モデル（6.2.4 参照）に基づき、nAMD 患者及び DME 患者に対して既承認製剤（本薬 2 mg）又は本剤（本薬 8 mg）を単回硝子体内投与したときの眼内における遊離型本薬濃度をシミュレーションした結果、眼内における遊離型本薬濃度が定量下限値未満となるまでの期間の推定値（中央値）は、既承認製剤投与時で 8.7 週間、本剤投与時で 15.0 週間であった。したがって、眼内の遊離型本薬の曝露期間は、既承認製剤投与時と比較して本剤投与時には約 6 週間延長すると推定されるとともに、本剤投与 16 週間においてもほぼ半数の患者では眼内に定量下限値を上回る濃度で遊離型本薬が存在していると推定された。また、同様のシミュレーションの結果、既承認製剤投与 8 週間並びに本剤投与 12 週間及び 16 週間における眼内の本薬（遊離型及び結合型）濃度の推定値（平均値 [中央値 [90% 予測区間]]）は、それぞれ 17700 (288 [0.18, 99300]) 並びに 74200 (1310 [0.23, 417000]) 及び 27600 (62.1 [0.03, 134000]) pmol/L であり、本剤投与 12 週間及び 16 週後の眼内の本薬濃度の平均値は、既承認製剤投与 8 週後の眼内の本薬（遊離型及び結合型）濃度の平均値を上回ると推定された。

16) 硝子体からの消失半減期については、硝子体中と房水中の消失半減期は同一と仮定し、房水中濃度の消失半減期（Retina 2020; 40: 643-7）に基づき 9.1 日、硝子体の分布容積は 4 mL、本薬の眼内における薬物動態は線形性を示すと仮定した。

以上から、用法・用量について、nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の維持期における通常の投与間隔を既承認製剤の投与間隔（8 週間）よりも長い 16 週間とすることは臨床薬理学的観点から適切であると考えます。

機構は、以下のように考える。

20968 試験及び 21091 試験データを含む PPK モデルに基づくシミュレーションの結果、既承認製剤（本薬 2 mg）を硝子体内投与するときと比較して、本剤（本薬 8 mg）を硝子体内投与したときの眼内における本薬の曝露期間が一定程度延長することが推定されたことを踏まえると、nAMD 患者及び DME 患者に対する本薬の用量として 8 mg を設定し、維持期の投与間隔として既承認製剤の通常の投与間隔（8 週間）よりも長い期間を設定することは臨床薬理学的観点から一定の理解は可能である。しかしながら、本薬が眼内で有効性を示す閾値濃度は明らかではないこと、及び上記 PPK モデルに基づくシミュレーションにおいて、本剤投与 16 週後における眼内の本薬濃度の中央値は既承認製剤投与 8 週後における眼内の本薬濃度の中央値を一定程度下回ることが推定されていることを踏まえると、nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の維持期における通常の投与間隔を既承認製剤（8 週間）よりも 8 週間長い 16 週間とすることについて、臨床薬理学的観点からの考察には限界がある。したがって、維持期における投与間隔を含め、本剤の申請用法・用量の適切性については、有効性及び安全性の結果も踏まえて、7.R.4 項で引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 13 に示す国際共同試験 2 試験の成績が提出された。また、参考資料として、表 13 に示す海外臨床試験 1 試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

表 13 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	20968 試験 5.3.5.1.2 5.3.5.1.4	III	nAMD 患者	1009	HDq12 群：本薬 8 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与 →本薬 8 mg を Q12W で硝子体内投与（投与間隔は変更可） HDq16 群：本薬 8 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与 →本薬 8 mg を Q16W で硝子体内投与（投与間隔は変更可）	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	21091 試験 5.3.5.1.3 5.3.5.1.5	II/III	DME 患者	658	2q8 群：本薬 2 mg を Q4W で計 3 回（20968 試験）又は計 5 回（21091 試験）硝子体内投与 →本薬 2 mg を Q8W で硝子体内投与	有効性 安全性 薬物動態
参考	海外	21086 試験 5.3.5.1.1	II	nAMD 患者	106	既承認製剤群：本薬 2 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与 →本薬 2 mg を Q12W で計 2 回硝子体内投与（追加投与が可能） 本剤群：本薬 8 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与 →本薬 8 mg を Q12W で計 2 回硝子体内投与（追加投与が可能）	安全性 忍容性 有効性 薬物動態

7.1 評価資料

7.1.1 nAMD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.4 : 20968 試験 <2020 年 8 月～継続中（主要解析 2022 年 7 月データカットオフ、追加解析 2022 年 12 月データカットオフ）>）

未治療の日本人及び外国人 nAMD 患者¹⁷⁾ (目標症例数 960 例¹⁸⁾、各群 320 例) を対象に、本剤 (本薬 8 mg) の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、既承認製剤 (本薬 2 mg) を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本を含む 27 の国又は地域¹⁹⁾ で実施された (薬物動態の試験成績については 6.2.2 参照)。すべての登録被験者が 48 週目の評価を完了した時点で主要解析が実施され、すべての登録被験者が 60 週目の評価を完了した時点で追加解析が実施された²⁰⁾。

用法・用量について、被験者を HDq12 群、HDq16 群、2q8 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた²¹⁾ 後、二重遮蔽下²²⁾ で、HDq12 群及び HDq16 群では本薬 8 mg を治験対象眼に Q4W で計 3 回硝子体内投与した後に Q12W 又は Q16W で 92 週目まで硝子体内投与するとされ、2q8 群では本薬 2 mg を治験対象眼に Q4W で計 3 回硝子体内投与した後に Q8W で 92 週目まで硝子体内投与するとされた。HDq12 群及び HDq16 群では、16 週目以降、4 週ごとに用法・用量変更基準 (表 14) への該当性評価を行い、該当した場合は該当期に応じた表 15 に従い投与間隔が調節された (最短の投与間隔は 8 週間)。

なお、96 週目の最終来院を完了した被験者は、156 週目までの任意の継続期間に参加することが可能とされた。

表 14 用法・用量変更基準 (20968 試験)

投与間隔の短縮基準	投与間隔の延長基準
以下の①及び②をいずれも満たした場合に、投与間隔を短縮するとされた。 ① BCVA が 12 週目から 5 文字超の減少 ② CRT が 12 週目から 25 μm を超えて増加、新たな中心窩出血が発現、又は新たな中心窩新生血管が発現	以下の①～③をいずれも満たした場合に、投与間隔を延長するとされた。 ① BCVA の 12 週目からの減少が 5 文字未満 ② OCT で中心窩領域に滲出液が認められない ③ 新たな中心窩出血及び中心窩新生血管の発現がない

表 15 用法・用量変更基準への該当時期及び投与間隔の変更内容 (20968 試験及び 21091 試験)

評価時期	HDq12 群		HDq16 群	
	投与間隔の短縮基準	投与間隔の延長基準	投与間隔の短縮基準	投与間隔の延長基準
16 週目又は 20 週目	Q8W に短縮	—	Q8W に短縮	—
24 週目		—	4 週間短縮	—
28～48 週目		—		—
52～92 週目	4 週間短縮	4 週間延長	—	4 週間延長

—: 該当した場合でも投与間隔の延長は許可されなかった。

無作為化された 1011 例 (HDq12 群 336 例、HDq16 群 338 例、2q8 群 337 例、以下同順) のうち 2 例 (1 例、0 例、1 例) を除く 1009 例 (335 例、338 例、336 例) に治験薬が投与され、当該 1009 例が FAS

- 17) 主に以下を満たす 50 歳以上の未治療の nAMD 患者が対象とされた。
① 治験対象眼において nAMD に続発する中心窩下 CNV の活動性病変 (中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む。) を有する。
② 治験対象眼の総 CNV 病変面積 (クラシック及びオカルトの両 CNV 病変を含む。) が病変全体の 50% を超える。
③ 治験対象眼の BCVA (ETDRS 文字スコア) が 24～78 文字である。
④ 治験対象眼において nAMD が主な原因であると判断される BCVA の減少があるもの。
⑤ 治験対象眼において OCT で中心窩領域 (中心窩を中心とする直径 1 mm の円) に影響を及ぼす IRF 又は SRF が認められるもの。
- 18) 主要評価項目とされた 48 週目の BCVA のベースラインからの変化量について、HDq12 群と 2q8 群、HDq16 群と 2q8 群における真の差を 0 文字、標準偏差を 13.6、脱落率を 10% と仮定して、非劣性マージンを -4 文字、各対比較の有意水準を片側 0.0125 (2q8 群と本剤各群の比較における検定の多重性は Bonferroni 補正により考慮) とし、片側 t 検定を用いるとき、主要評価項目に関する各帰無仮説 (HDq12 群対 2q8 群及び HDq16 群対 2q8 群) を棄却する検出力が 90% 以上となる目標症例数 (各群 320 例) が設定された。なお、治験実施計画書の改訂 (治験実施計画書改訂第 3 版 (20 年 月 日付け)) により、有意水準を片側 0.025、2q8 群と本剤各群の比較における検定の多重性を階層的検定手順により調整することに変更され、この場合、目標症例数を各群 320 例とすることで、主要評価項目に関する帰無仮説 (HDq12 群対 2q8 群及び HDq16 群対 2q8 群) を棄却する検出力は 88% となる。
- 19) オーストラリア、中国、日本、韓国、シンガポール、台湾、オーストラリア、ブルガリア、チェコ、エストニア、フランス、ジョージア、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ラトビア、リトアニア、ポルトガル、ロシア、セルビア、スロバキア、スペイン、スイス、ウクライナ、アルゼンチン、カナダ、米国
- 20) 主要解析のための鍵は、60 週時点の追加解析のためのデータロック前に実施されたが、48 週時点の主要解析のためのデータロック以降、主要評価項目及び副次評価項目の主要解析に変更はなく、また鍵後に 60 週目の評価を行った被験者においても 48 週目と同様に遮蔽が維持されていた。
- 21) 地域 (日本/その他の地域) 及びベースライン時の BCVA (60 文字未満/60 文字以上) を因子とする層別割付が実施された。
- 22) 遮蔽性を維持するために、治験担当医師等を遮蔽担当者と非遮蔽担当者に分けた上で、視力検査を含む有効性の評価及び有害事象の評価並びに用法・用量変更の基準への該当性評価は遮蔽下で、治験薬の注射並びに投与後の倒像検眼鏡検査及び眼圧測定等は非遮蔽下で実施されるとともに、治験薬を注射しない来院時には偽注射 (注射針を装着していないシリンジを麻酔した眼球に押し付ける。) が実施された。

及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。無作為化された被験者のうち、48 週目までの試験中止例は 74 例²³⁾ (20 例、26 例、28 例) であり、主な中止理由は同意撤回 22 例 (5 例、12 例、5 例)、有害事象 11 例 (1 例、5 例、5 例)、死亡 9 例 (3 例、1 例、5 例) であった。60 週目までの試験中止例は 88 例²⁴⁾ (26 例、30 例、32 例) であり、主な中止理由は同意撤回 28 例 (8 例、14 例、6 例)、有害事象 13 例 (2 例、5 例、6 例)、死亡 10 例 (3 例、2 例、5 例) であった。

主要評価項目とされた ETDRS 視力表を用いて測定された 48 週目の BCVA のベースラインからの変化量²⁵⁾の結果は表 16 のとおりであり、その最小二乗平均値の群間差 [95%CI] は、HDq12 群と 2q8 群の比較では -0.97 [-2.87, 0.92] 文字、HDq16 群と 2q8 群の比較では -1.14 [-2.97, 0.69] 文字であり、いずれの 95%CI の下限値も非劣性マージンである -4 文字を上回ったことから、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性がそれぞれ検証された²⁶⁾。また、主な副次評価項目とされた 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量²⁵⁾の結果は表 16 のとおりであり、主要評価項目と同様に、各対比較における最小二乗平均値の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンである -4 文字を上回った²⁶⁾。60 週目までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであった。

表 16 48 週目及び 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (20968 試験、FAS)

	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	335	338	336
ベースライン ^{a)}	59.9 ± 13.4 (335)	60.0 ± 12.4 (338)	58.9 ± 14.0 (336)
48 週目の BCVA のベースラインからの変化量 (主要評価項目)			
48 週目の BCVA ^{a)}	66.9 ± 15.5 (299)	66.3 ± 15.4 (289)	66.5 ± 16.6 (285)
48 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b)} ^{c)}	6.06 ± 0.77	5.89 ± 0.72	7.03 ± 0.74
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c)} ^{d)}	-0.97 [-2.87, 0.92]	-1.14 [-2.97, 0.69]	—
片側 p 値 ^{e)}	0.0009	0.0011	—
60 週目の BCVA のベースラインからの変化量 (主な副次評価項目)			
60 週目の BCVA ^{a)}	66.9 ± 15.9 (283)	66.7 ± 15.6 (282)	66.8 ± 16.7 (268)
60 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b)} ^{c)}	6.37 ± 0.74	6.31 ± 0.66	7.23 ± 0.68
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c)} ^{d)}	-0.86 [-2.57, 0.84]	-0.92 [-2.51, 0.66]	—
片側 p 値 ^{e)}	0.0002	<0.0001	—

— : 非該当

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) ベースラインの BCVA を共変量、投与群、来院及び層別因子 (地域 (日本/その他の地域)、ベースラインの BCVA (60 文字未満/60 文字以上)) を固定効果とし、ベースラインの BCVA と来院の交互作用項、及び投与群と来院の交互作用項を含む MMRM (被験者内共分散構造は 48 週目: unstructured、60 週目: Toeplitz with heterogeneity) による解析。

d) HDq12 群又は HDq16 群 - 2q8 群

e) 非劣性マージンを -4 文字とした片側検定 (片側有意水準 0.025)。検定の多重性を調整するため、階層的手順に基づき検定が実施された²⁶⁾。

23) 試験完了又は中止状況が不明であった 6 例を含む。

24) 試験完了又は中止状況が不明であった 7 例を含む。

25) 主要評価項目及び主な副次評価項目 (60 週目の BCVA のベースラインからの変化量) の主要解析における試験期間中の中間事象の取扱いについては次のとおりとされた。

- ・ 試験治療の早期中止、実薬の投与忘れ (次回来院時にも補完投与が実施されなかった場合)、実薬投与の代わりに偽注射が実施された場合、及び併用禁止薬の使用については、それらの事象の発現がなかった場合に得られていたであろう結果の評価をすることとし、これらの中間事象発現以降のデータは打ち切りとして解析に採用せず欠測値とする。
- ・ 用法・用量変更基準に基づく治験薬投与間隔の変更については、中間事象ではなく、無作為割付けされた用法・用量の一環とみなし、用法・用量変更以降のデータも解析に採用。

26) 検定の多重性を調整するため階層的検定手順 (上位の階層の仮説が棄却された場合にのみ下位の階層の仮説の検定を可能とする) が用いられ、欧州及び日本以外の国又は地域で用いられるグローバル向けの検定戦略と欧州及び日本向けの検定戦略がそれぞれ下表のとおり規定された。

グローバル向けの検定戦略	欧州及び日本向けの検定戦略
1 : HDq12 群と 2q8 群の比較 (48 週目の BCVA 変化量、非劣性)	1 : HDq12 群と 2q8 群の比較 (48 週目の BCVA 変化量、非劣性)
	2 : HDq12 群と 2q8 群の比較 (60 週目の BCVA 変化量、非劣性)
2 : HDq16 群と 2q8 群の比較 (48 週目の BCVA 変化量、非劣性)	3 : HDq16 群と 2q8 群の比較 (48 週目の BCVA 変化量、非劣性)
	4 : HDq16 群と 2q8 群の比較 (60 週目の BCVA 変化量、非劣性)

BCVA 変化量 : ベースラインからの BCVA の変化量

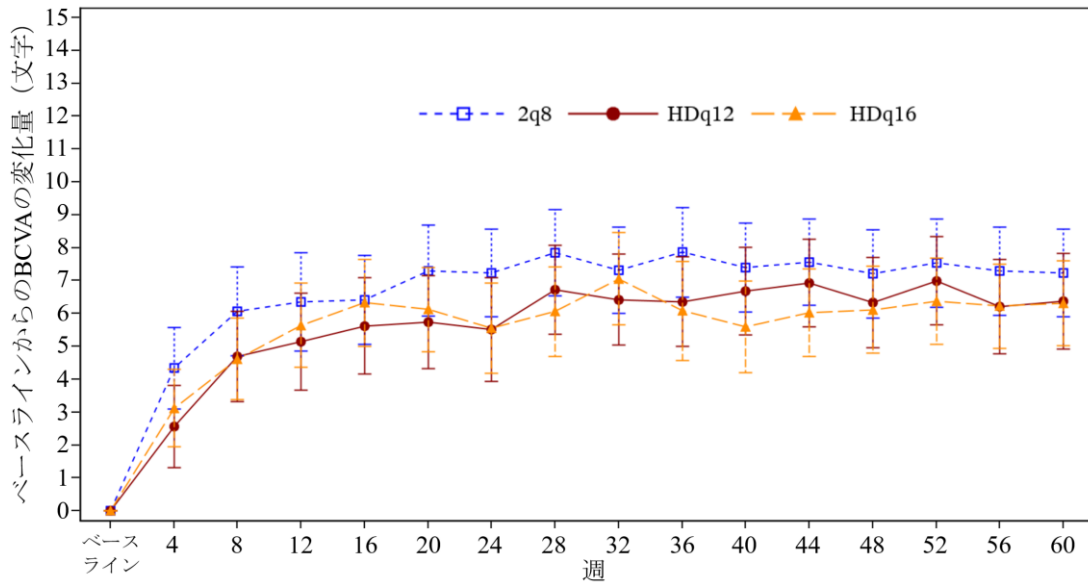


図1 60週目までのベースラインからのBCVAの変化量の推移
(20968試験、主要解析と同様のMMRM(被験者内共分散構造: Toeplitz with heterogeneity)に基づく最小二乗平均値±95%CI、FAS)

60週目までの有害事象²⁷⁾は、治験対象眼ではHDq12群42.4%(142/335例)、HDq16群42.3%(143/338例)、2q8群45.2%(152/336例)に認められ、眼以外ではHDq12群59.4%(199/335例)、HDq16群61.2%(207/338例)、2q8群59.8%(201/336例)に認められた。死亡はHDq12群3例(COVID-19肺炎、遠隔転移を伴う新生物、非小細胞肺癌各1例)、HDq16群2例(敗血症、死亡各1例)、2q8群5例(誤嚥性肺炎、心停止、腹部絞扼性ヘルニア、頭蓋骨骨折、脳梗塞各1例)に認められたが、いずれも治験薬との関連なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表17のとおりであった。

27) 有害事象の収集期間は同意取得時から最終追跡調査来院までとされた。治験における初回投与から最終投与(実薬又は偽注射)後30日目までの期間に発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象とされた。本審査報告(1)においては、特に言及しない限り有害事象としては治験薬投与下で発現した有害事象を記載する。また、有害事象は、治験薬との因果関係(関連あり/なし)、注射手技との因果関係(関連あり/なし)、治験実施計画書で規定されたその他の手順(注射手技を除く。)との因果関係(関連あり/なし)がそれぞれ評価された。

表 17 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (20968 試験、60 週目まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況		内訳
HDq12 群	治験対象眼	2.1% (7/335 例)	眼圧上昇、網膜剥離、網膜出血各 2 例、乾性加齢黄斑変性 1 例
	眼以外	11.9% (40/335 例)	肺炎 2 例、急性腎障害・うっ血性心不全・肺炎・失神、急性肺水腫、結腸腺癌、不安定狭心症・心房細動・慢性心不全・高血圧、不整脈・咳嗽、喘息、背部痛、乳癌、COVID-19 肺炎、うっ血性心不全・胸痛・低血圧、心不全・高血圧、頸動脈硬化症、蜂巣炎、蜂巣炎・大腸炎・新生物進行 ^{a)} 、脳血管発作・進行性脳卒中、胸痛・下痢、胆管炎・胆石症、慢性閉塞性肺疾患、憩室炎・肺炎、子宮内膜癌、丹毒、胃癌 ^{a)} 、頭頸部癌・非ホジキンリンパ腫、高血糖、大腸ポリープ、靱帯捻挫、腰部脊柱管狭窄症 ^{a)} 、肺癌第 4 期 (細胞タイプ不明)、機械的イレウス ^{a)} 、鼻嚢胞、食道狭窄 ^{a)} 、変形性関節症、疼痛管理、前立腺癌、坐骨神経痛、一過性脳虚血発作、尿路感染、四肢静脈血栓症各 1 例
HDq16 群	治験対象眼	2.1% (7/338 例)	網膜出血 2 例、閉塞隅角緑内障 (1) ^{a)} 、白内障 ^{a)} 、網膜剥離、皮膚裂傷、硝子体出血各 1 例
	眼以外	12.1% (41/338 例)	狭心症 ^{b)} 、変形性関節症 ^{b)} 各 3 例、上腹部痛・急性左室不全、遠隔転移を伴う腺癌・肺血栓症、不安定狭心症、虫垂炎、背部痛、基底細胞癌、骨新生物 ^{a)} 、COVID-19・低ナトリウム血症・悪心・肺塞栓症 (1)・失神、胸痛、慢性閉塞性肺疾患、結腸癌、冠動脈疾患、障害者、嚥下障害・肺炎、鼻出血、外骨腫・末梢腫脹、胃癌 ^{a)} 、股関節部骨折、低ナトリウム血症、鼠径部ヘルニア修復、意識消失、心筋梗塞 (1)、心筋虚血、陰茎扁平上皮癌、肺炎、急性腎盂腎炎、腎盂腎炎・急性腎盂腎炎 ^{a)} 、Q 熱、直腸腺癌、小腸穿孔、脊椎圧迫骨折、全身性感染、膈ヘルニア、椎間孔狭窄、椎骨脳底動脈不全各 1 例
2q8 群	治験対象眼	1.2% (4/336 例)	閉塞隅角緑内障、眼内炎、網膜剥離、網膜出血 ^{a)} 各 1 例
	眼以外	14.6% (49/336 例)	脳血管発作 2 例 (2)、急性冠動脈症候群・小腸炎・肋骨骨折、急性腎障害・尿路感染、急性左室不全、急性心筋梗塞 (1)、関節痛、人工尿道括約筋埋込み、心房細動・徐脈・胸水、背部痛、胆管結石、膀胱癌・尿路感染・尿路性敗血症、膀胱新生物、膀胱新生物・前立腺癌・尿路感染、膀胱新生物・尿路感染、膀胱狭窄・前立腺炎、失血性貧血・上部消化管出血、脳梗塞、虚血性大腸炎・骨盤骨折、出血性膀胱炎・低カリウム血症・低ナトリウム血症、呼吸困難・心筋梗塞 ^{a)} 、子宮内膜腺癌、大腿骨頸部骨折・肋骨骨折、大腿骨骨折、胃癌、股関節部骨折、高血圧 (1) ^{a)} 、低ナトリウム血症、下咽頭癌 ^{a)} 、椎間板突出、大腸ポリープ、腰髄神経根障害、腹膜の悪性新生物、栄養障害・運動性低下・脊椎圧迫骨折、頸部痛、食道炎、骨炎、変形性関節症、骨髄炎、膝蓋骨骨折、骨盤骨折・上肢骨折、胸膜炎・変形性脊椎症、肺炎、肺塞栓症、腎嚢胞、腎腫瘍、肩回旋筋腱板症候群 ^{a)} 、胸椎骨折、上肢骨折各 1 例

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

a) 日本人、b) 3 例中 1 例が日本人

治験薬との関連ありとされた有害事象は、治験対象眼では HDq12 群 5.4% (18/335 例)、HDq16 群 3.8% (13/338 例)、2q8 群 3.6% (12/336 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、加齢黄斑変性 (HDq12 群 2 例、HDq16 群 0 例、2q8 群 1 例、以下同順)、網膜色素上皮裂孔 (3 例、1 例、1 例)、視力低下 (3 例、1 例、0 例)、硝子体浮遊物 (1 例、0 例、2 例)、眼圧上昇 (1 例、2 例、3 例) であった。眼以外では HDq12 群 0.9% (3/335 例)、HDq16 群 0.6% (2/338 例)、2q8 群 1.5% (5/336 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、脳血管発作 (0 例、0 例、2 例) であった。

7.1.2 DME 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.1.5 : 21091 試験 < 2020 年 6 月 ~ 継続中 (主要解析 2022 年 5 月データカットオフ、追加解析 20 年 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人 DME 患者²⁸⁾ (目標症例数 640 例²⁹⁾、HDq12 群 320 例、HDq16 群及び 2q8 群各 160

28) 主に以下を満たす 18 歳 (又は各国の法定成人年齢) 以上の糖尿病患者が対象とされた。

① 治験対象眼において、スクリーニング時に CRT が 300 μm (又は Spectralis SD-OCT で 320 μm 以上) でかつ中心窩に及ぶ DME を有する。

② 治験対象眼の BCVA (ETDRS 文字スコア) が 24~78 文字であり、視力低下の主な原因が DME である。

29) 主要評価項目とされた 48 週目の BCVA のベースラインからの変化量について、HDq12 群と 2q8 群、HDq16 群と 2q8 群における真の差は 0 文字、標準偏差は 9.07、脱落率を 19% と仮定して、非劣性マージンを -4 文字、各対比較の有意水準を片側 0.0125 (2q8 群と本剤各群の比較における検定の多重性は Bonferroni 補正により考慮) とし、片側 t 検定を用いるとき、主要評価項目に関する各帰無仮説 (HDq12 群対 2q8 群及び HDq16 群対 2q8 群) を棄却する検出力が 90% 以上となる目標症例数 (各群 160 例) が設定された。また、海外規制当局からの意見を踏まえ、本剤群のうち、より投与頻度が高い HDq12 群の被験者数を 2 倍にした。なお、治験実施計画書の改訂 (治験実施計画書改訂第 4 版 (20 年 月 日付け)) により、有意水準を片側 0.025、2q8 群と本剤各群の比較における検定の多重性を階層的検定手順により調整することに変更され、この場合、目標症例数を合計 640 例とすることで、主要評価項目に関する帰無仮説 (HDq12 群対 2q8 群及び HDq16 群対 2q8 群) を棄却する検出力は 92% となる。

例)を対象に、本剤(本薬 8 mg)の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、既承認製剤(本薬 2 mg)を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本を含む7の国又は地域³⁰⁾で実施された(薬物動態の試験成績については6.2.3参照)。すべての登録被験者が48週目の評価を完了した時点で主要解析が実施され、すべての登録被験者が60週目の評価を完了した時点で追加解析が実施された²⁰⁾。

用法・用量について、被験者をHDq12群、HDq16群、2q8群に2:1:1の比で無作為に割り付けた³¹⁾後、二重遮蔽下²²⁾で、HDq12群及びHDq16群では本薬 8 mgを治験対象眼にQ4Wで計3回硝子体内投与した後、Q12W又はQ16Wで92週目まで硝子体内投与するとされ、2q8群では本薬 2 mgを治験対象眼にQ4Wで計5回硝子体内投与した後、Q8Wで92週目まで硝子体内投与するとされた。HDq12群及びHDq16群では、16週目以降、4週ごとに用法・用量変更基準(表18)への該当性評価を行い、該当した場合は該当期に応じた表15に従い投与間隔が調節された(最短の投与間隔は8週間)。

なお、96週目の最終来院を完了した被験者は、156週目までの任意の継続期間に参加することが可能とされた。

表18 用法・用量変更基準(21091試験)

投与間隔の短縮基準	投与間隔の延長基準
以下の①及び②をいずれも満たした場合に、投与間隔を短縮するとされた。 ① DMEの持続又は悪化による、BCVAが12週目から10文字超の減少 ② CRTが12週目から50µmを超えて増加	以下の①及び②をいずれも満たした場合に、投与間隔を延長するとされた。 ① BCVAの12週目からの減少が5文字未満 ② CRTがSD-OCTで300µm未満(又はSpectralis SD-OCTで320µm未満)

無作為化された660例(HDq12群329例、HDq16群164例、2q8群167例、以下同順)のうち2例(1例、1例、0例)を除く658例(328例、163例、167例)に治験薬が投与され、当該658例がFAS及び安全性解析対象集団とされた。FASが有効性の主たる解析対象集団とされた。無作為化された被験者のうち、48週目までの試験中止例は47例(29例、8例、10例)であり、主な中止理由は死亡16例(9例、3例、4例)、同意撤回13例(7例、2例、4例)、追跡不能7例(5例、1例、1例)であった。60週目までの試験中止例は64例(40例、12例、12例)であり、主な中止理由は死亡18例(9例、4例、5例)、同意撤回18例(12例、2例、4例)、追跡不能12例(8例、2例、2例)であった。

主要評価項目とされたETDRS視力表を用いて測定された48週目のBCVAのベースラインからの変化量²⁵⁾の結果は表19のとおりであり、その最小二乗平均値の群間差[95%CI]は、HDq12群と2q8群の比較では-0.57[-2.26, 1.13]文字、HDq16群と2q8群の比較では-1.44[-3.27, 0.39]文字であり、いずれの95%CIの下限值も非劣性マージンである-4文字を上回ったことから、HDq12群及びHDq16群の2q8群に対する非劣性がそれぞれ検証された³²⁾。また、主な副次評価項目とされた60週目のBCVAのベースラインからの変化量²⁵⁾の結果は表19のとおりであり、主要評価項目と同様に、各対比較にお

30) カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、日本、英国、米国

31) ベースライン時のCRT(400µm未満/400µm以上)、過去のDME治療歴(あり/なし)及び地域(日本/その他の地域)を因子とする層別割付が実施された。

32) 検定の多重性を調整するため階層的検定手順(上位の階層の仮説が棄却された場合にのみ下位の階層の仮説の検定を可能とする)が用いられ、欧州及び日本以外の国又は地域で用いられるグローバル向けの検定戦略と欧州及び日本向けの検定戦略がそれぞれ下表のとおり規定された。

グローバル向けの検定戦略	欧州及び日本向けの検定戦略
1: HDq12群と2q8群の比較(48週目のBCVA変化量、非劣性)	1: HDq12群と2q8群の比較(48週目のBCVA変化量、非劣性)
	2: HDq12群と2q8群の比較(60週目のBCVA変化量、非劣性)
2: HDq16群と2q8群の比較(48週目のBCVA変化量、非劣性)	3: HDq16群と2q8群の比較(48週目のBCVA変化量、非劣性)
	4: HDq16群と2q8群の比較(60週目のBCVA変化量、非劣性)

BCVA変化量: ベースラインからのBCVAの変化量

ける最小二乗平均値の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンである -4 文字を上回った³²⁾。60 週目までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表 19 48 週目及び 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (21091 試験、FAS)

	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	328	163	167
ベースライン ^{a)}	63.6 ± 10.1 (328)	61.4 ± 11.8 (163)	61.5 ± 11.2 (167)
48 週目の BVCA のベースラインからの変化量 (主要評価項目)			
48 週目の BCVA ^{a)}	72.6 ± 11.0 (277)	69.8 ± 13.2 (149)	71.0 ± 12.1 (150)
48 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b) c)}	8.10 ± 0.61	7.23 ± 0.71	8.67 ± 0.73
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c) d)}	-0.57 [-2.26, 1.13]	-1.44 [-3.27, 0.39]	—
片側 p 値 ^{e)}	<0.0001	0.0031	—
60 週目の BVCA のベースラインからの変化量 (主な副次評価項目)			
60 週目の BCVA ^{a)}	73.0 ± 11.4 (252)	69.5 ± 12.9 (138)	71.5 ± 12.2 (133)
60 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b) c)}	8.52 ± 0.63	7.64 ± 0.75	9.40 ± 0.77
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c) d)}	-0.88 [-2.67, 0.91]	-1.76 [-3.71, 0.19]	—
片側 p 値 ^{e)}	0.0003	0.0122	—

—: 非該当

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) ベースラインの BCVA を共変量、投与群、来院及び層別因子 (地域 (日本/その他の地域)、ベースラインの CRT (400 μm 未満/400 μm 以上)、過去の DME 治療の有無 (あり/なし)) を固定効果とし、ベースラインの BCVA と来院の交互作用項、及び投与群と来院の交互作用項を含む MMRM (被験者内共分散構造: unstructured) による解析

d) HDq12 群又は HDq16 群 - 2q8 群

e) 非劣性マージンを -4 文字とした片側検定 (片側有意水準 0.025)。検定の多重性を調整するため、階層的手順に基づき検定が実施された³²⁾。

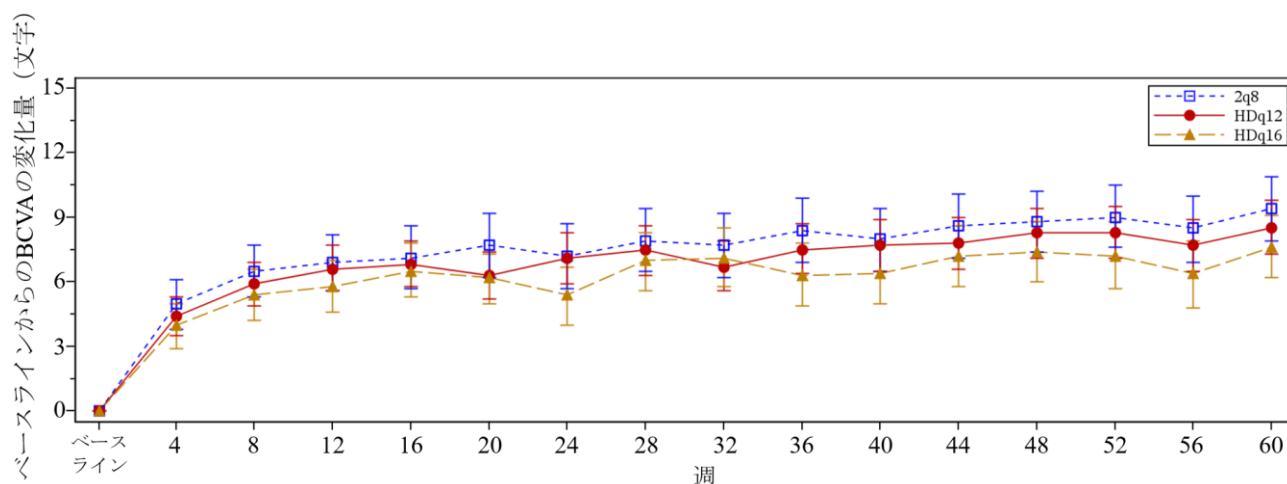


図 2 60 週目までのベースラインからの BCVA の変化量の推移 (21091 試験、主要解析と同様の MMRM に基づく最小二乗平均値 ± 95%CI、FAS)

60 週目までの有害事象^{27) 33)}は、治験対象眼では HDq12 群 36.0% (118/328 例)、HDq16 群 34.4% (56/163 例)、2q8 群 29.3% (49/167 例) に認められ、眼以外では HDq12 群 59.5% (195/328 例)、HDq16 群 63.8% (104/163 例)、2q8 群 57.5% (96/167 例) に認められた。死亡は HDq12 群 9 例 (心停止 2 例、死亡 2 例、心筋梗塞、COVID-19、肺炎、子宮内膜癌、急性腎障害各 1 例)、HDq16 群 4 例 (心肺停止、左室不全、心筋梗塞、突然死各 1 例)、2q8 群 5 例 (心停止 2 例、心筋梗塞、糖尿病性代謝代償不全、急性腎障害各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、いずれも治験薬との関連なしとされている。

33) 60 週時点のデータ固定後に 2 例 6 件の有害事象が判明したが、安全性評価には影響しないと判断され、当該固定時の解析結果が提示された。なお、データ固定後に判明した有害事象は、HDq12 群の 1 例 5 件 (白内障 2 件、硝子体剥離 2 件、副鼻腔炎 1 件) 及び HDq12 群の 1 例 1 件 (鼻閉) であり、いずれの事象も非重篤、治験薬又は注射手技との関連なしとされている。

表 20 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (21091 試験、60 週目まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況		内訳
HDq12 群	治験対象眼	0.6% (2/328 例)	嚢下白内障、眼圧上昇各 1 例
	眼以外	16.2% (53/328 例)	急性心筋梗塞、COVID-19、心筋梗塞各 2 例、急性腎障害、急性腎障害・COVID-19 肺炎・心停止・低酸素症・肺水腫・呼吸窮迫、急性腎障害・心不全、急性腎障害・胸痛、急性左室不全、急性左室不全・急性心筋梗塞・ストレス、急性心筋梗塞・大動脈狭窄・腎不全、急性心筋梗塞・冠動脈疾患、急性呼吸不全・気管支炎・COVID-19 肺炎・冠動脈疾患・呼吸困難、貧血・肺炎、不安定狭心症、足関節部骨折・低血糖、動脈硬化症、関節炎、誤嚥、房室ブロック、高窒素血症、血中ブドウ糖増加・高血圧緊急症、乳癌・心不全・切開部位出血、COVID-19 肺炎、脳血管発作、脳血管発作・低血糖、慢性腎臓病、シトロバクター性敗血症、冠動脈閉塞・冠動脈狭窄、冠動脈狭窄、糖尿病性足感染・末梢血管障害・肺炎、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性潰瘍・骨髄炎、外骨腫、転倒・頭部損傷・意識消失・くも膜下出血・失神・血栓症予防、足部手術、血腫、腸閉塞 ^{a)} 、限局性感染、心筋梗塞・肺塞栓症、神経障害性関節症 ^{a)} 、急性骨髄炎・肺塞栓症、形質細胞性骨髄腫、肺炎、直腸腺癌、直腸出血、肋骨骨折、一過性脳虚血発作、移行上皮癌、2 型糖尿病 ^{a)} 各 1 例
HDq16 群	治験対象眼	0.6% (1/163 例)	網膜剥離・硝子体出血 1 例
	眼以外	16.0% (26/163 例)	脳血管発作 3 例、急性腎障害・心房粗動・冠動脈疾患・低血圧・消化性潰瘍、急性心筋梗塞・COVID-19・急性胆嚢炎・胃排出不全・嘔吐、急性心筋梗塞・冠動脈疾患・心筋梗塞、急性呼吸不全、急性呼吸不全・肺線維症、アルコール中毒・冠動脈閉塞、貧血・消化器新生物・イレウス、手根管症候群 ^{a)} 、蜂巣炎・神経障害性関節症、胸痛、胆石症・胃癌・遠隔転移を伴う肝癌 ^{a)} 、末期腎疾患・高血圧切迫症、大腿骨頸部骨折、肝性脳症・高カリウム血症、高カリウム血症、高血圧・陰嚢浮腫、低血糖、兎径ヘルニア、ケトアシドーシス・肩回旋筋腱板症候群・1 型糖尿病、心筋梗塞、変形性関節症・脊椎すべり症、血栓症、一過性脳虚血発作各 1 例
2q8 群	治験対象眼	0.6% (1/167 例)	潰瘍性角膜炎 1 例
	眼以外	17.4% (29/167 例)	蜂巣炎 2 例 ^{b)} 、急性腎障害・胆管結石、急性左室不全・急性心筋梗塞・急性呼吸不全・うっ血性心不全・低血圧・起立性低血圧・肺炎、急性左室不全・急性心筋梗塞・胸痛、急性左室不全・低ナトリウム血症・心筋梗塞・呼吸不全、急性呼吸不全・不安定狭心症・冠動脈硬化症・冠動脈疾患・呼吸困難・高血圧緊急症、貧血、第二度房室ブロック、COVID-19 肺炎、COVID-19 肺炎・低ナトリウム血症、心不全 ^{a)} 、胆嚢炎・胆石症・腹腔内液貯留・気腹、糖尿病、糖尿病性壊疽・敗血症、糖尿病性ケトアシドーシス、壊疽、壊疽・敗血症、肝癌、股関節部骨折、高血圧、椎間板突出・前立腺新生物・くも膜下出血、腸閉塞・上室性頻脈・失神、多臓器機能不全症候群・処置後感染、末梢性浮腫、急性骨髄炎、形質細胞性骨髄腫、皮膚新生物切除、上肢骨折・尿路性敗血症各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数/評価例数）、内訳：発現例数

a) 日本人、b) 2 例中 1 例が日本人

治験薬との関連ありとされた有害事象は、治験対象眼では HDq12 群 1.8% (6/328 例)、2q8 群 1.8% (3/167 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、眼圧上昇 (HDq12 群 3 例) であった。眼以外では HDq16 群 0.6% (1/163 例：ラクナ梗塞) に認められた。

7.2 参考資料

7.2.1 nAMD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.1 : 21086 試験 <2019 年 11 月~2021 年 11 月>)

未治療の外国人 nAMD 患者³⁴⁾ (目標症例数 100 例³⁵⁾、各群 50 例) を対象に、本剤 (本薬 8 mg) の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を検討するため、既承認製剤 (本薬 2 mg) を対照とした無作為化単遮蔽並行群間比較試験が米国で実施された (薬物動態の試験成績については 6.2.1 参照)。

用法・用量について、被験者を既承認製剤 (本薬 2 mg) 群と本剤 (本薬 8 mg) 群に 1 : 1 の比で無作

34) 主に以下を満たす 50 歳以上の未治療の nAMD 患者が対象とされた。

① 治験対象眼において nAMD に続発する中心窩下 CNV の活動性病変 (中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む。) を有する。

② 治験対象眼の BCVA (ETDRS 文字スコア) が 78~24 文字である。

35) 本剤 (本薬 8 mg) 投与時の安全性に関する情報を得るために十分な被験者数として各群 50 例を目標症例数とされた。なお、既承認製剤 (本薬 2 mg) 群での中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合を 50%、脱落率を 8% と想定したとき、合計 100 例とすることで、観察された本剤 (本薬 8 mg) 群と既承認製剤 (本薬 2 mg) 群の群間差が 25% であった場合に、その 95% CI は 6.7% ~ 43.3% (正規近似して算出) と推定される。

為に割り付けた後、単遮蔽下³⁶⁾で、既承認製剤群では本薬 2 mg を、本剤群では本薬 8 mg をそれぞれ治験対象眼に 0 週、4 週、8 週、20 週及び 32 週目に硝子体内投与するとされ、24 週、28 週、36 週及び 40 週目に再投与基準³⁷⁾を満たした場合には、既承認製剤群では本薬 2 mg を、本剤群では本薬 8 mg をそれぞれ硝子体内投与するとされた。また、16 週目に、治験責任（分担）医師により、疾患の持続又は悪化のために臨時の投与が必要であると判断された場合、治験依頼者との協議後に既承認製剤群では本薬 2 mg を、本剤群では本薬 8 mg を追加投与することが可能とされた。

無作為化された 106 例（既承認製剤群 53 例、本剤群 53 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、当該 106 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。試験中止例は 6 例（4 例、2 例）であり、主な中止理由は同意撤回 5 例（4 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目とされた 16 週目の中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合は表 21 のとおりであり、群間に統計学的有意差は認められなかったが、本剤群では既承認製剤群と比べて数値的に高かった。

表 21 16 週目の中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合（21086 試験、FAS）

	既承認製剤群	本剤群
評価例数	53	53
16 週目の中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者数	18	27
16 週目の中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合	34.0%	50.9%
群間差 [95%CI]	17.0 [-1.6, 35.5]%	
両側 p 値 ^{a)}	0.0770	

欠測値は LOCF 法により補完された。

a) カイ二乗検定、有意水準両側 5%

有害事象³⁸⁾は、治験対象眼では既承認製剤群 37.7%（20/53 例）、本剤群 37.7%（20/53 例）に認められ、眼以外では既承認製剤群 45.3%（24/53 例）、本剤群 52.8%（28/53 例）に認められた。死亡は本剤群 1 例（神経膠芽細胞腫）³⁹⁾に認められたが、治験薬との関連なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象は、治験対象眼では既承認製剤群 1 例（視力低下）、本剤群 2 例（網膜裂孔、視力障害各 1 例）に認められ、眼以外では既承認製剤群 4 例（大腸炎、小腸閉塞、COVID-19、大腿骨骨折各 1 例）、本剤群 5 例（急性左室不全・胸痛、非心臓性胸痛、腰部脊柱管狭窄症、肝性脳症・急性呼吸不全、一過性脳虚血発作各 1 例）に認められたが、本剤群に認められた一過性脳虚血発作以外は治験薬との関連なしとされている。

治験薬との関連ありとされた有害事象は、治験対象眼では本剤群 1 例（虹彩炎）、眼以外では本剤群 1 例（一過性脳虚血発作）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 nAMD に対する有効性について

36) 被験者、視力評価者及び読影者に対して治験薬の割付け内容が遮蔽された。

37) 以下のいずれかを満たす場合

① 病勢進行により BCVA が 20 週目から 5 文字以上減少

② 網膜滲出液の悪化若しくは持続、新規の網膜色素上皮剥離若しくは悪化、又は新規若しくは持続性の出血等の視力を脅かすと考えられる形態学的所見

38) 有害事象の収集期間は同意取得時から最終追跡調査来院までとされた。治験における初回投与から最終投与の 30 日後又は最終来院（44 週目）までの期間に発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象とされた。本審査報告（1）においては、特に言及しない限り有害事象としては治験薬投与下で発現した有害事象を記載する。また有害事象は、治験薬との因果関係（関連あり／なし）、注射手技との因果関係（関連あり／なし）、治験実施計画書で規定されたその他の手順（注射手技を除く。）との因果関係（関連あり／なし）がそれぞれ評価された。

39) 治験薬投与下の期間外（最終投与の 42 日後）に発現した。

申請者は、nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）計画について以下のように説明した。

20968 試験計画を立案するに当たり、nAMD の診断基準及び治療体系は国内外で共通していること（日眼会誌 2008; 112: 1076-84、日眼会誌 2012; 116: 1150-5、Br J Ophthalmol 2014; 98: 1144-67）、既承認製剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VIEW2 試験）において、本薬の有効性及び安全性に民族差は認められていないこと（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）等を踏まえ、日本を含む国際共同試験として実施することとした。

20968 試験では、維持期において既承認製剤（本薬 2 mg）を Q8W で固定投与する群（2q8 群）に対する本剤（本薬 8 mg）を患者の状態に応じて投与間隔を短縮することを可能とした上で Q12W 又は Q16W で維持投与する群（HDq12 群及び HDq16 群）の非劣性を検証する計画とし、主要評価指標を BCVA のベースラインからの変化量とした上で、主要評価時点を 48 週目と設定した。また、欧州及び本邦への承認申請のために、主な評価時点として 60 週目を追加で設定し、試験全体での第一種の過誤確率を片側 0.025 に制御した上で、当該時点の評価でも非劣性を検討することとした²⁶⁾。非劣性の検討に当たり、次の点を踏まえ非劣性マージンとして -4 文字を設定した。

- 視力評価に用いる ETDRS 視力表では各列に同じ大きさの 5 文字が配置された 14 列で構成され、可読文字数 5 文字以上の増減が臨床的意義のある視力変化の指標とされており、1 列の変更に相当しない可読文字数 4 文字以下の変化は臨床的意義のない変化と考えられる。
- nAMD 患者を対象とした既承認製剤の第Ⅲ相試験（VIEW1 試験及び VIEW2 試験）の併合解析において、2q8 群での 52 週目における BCVA のベースラインからの変化量（平均値 [95%CI]）は、9.33 [8.13, 10.53] 文字であった。プラセボ投与時の BCVA の変化量を保守的に 0 文字と想定し、2q8 群の治療効果が 48 週目及び 60 週目でも 52 週目同様と仮定すると、-4 文字の非劣性マージンは、95%CI の下限値（8.13 文字）から推定される 2q8 群における推定最小治療効果の 50%超を保持している。

その上で申請者は、20968 試験の結果を踏まえ、nAMD に対する本剤の有効性について以下のように説明した。

主要評価項目において 2q8 群に対する HDq12 群及び HDq16 群の非劣性がそれぞれ示され、主な副次評価項目とした 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量においても同様の結果であった（表 16）。

主な副次評価項目の一つとした 16 週目の中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合及びその他の副次評価項目等の結果は表 22 のとおりであり、16 週目の中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合について、HDq12 群及び HDq16 群の併合において 2q8 群を上回る傾向が認められた。その他の副次評価項目等において、2q8 群に対して HDq12 群及び HDq16 群で劣る傾向は認められなかった。

表 22 副次評価項目等の結果（一部抜粋）（20968 試験、FAS）

評価項目	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
主な副次評価項目			
16 週目の中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合 ^{a) b)}	63.3 (422/667)		51.6 (173/335)
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c)}	11.7 [5.3, 18.2]		
その他の副次評価項目等			
48 週目			
BCVA がベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合 ^{a)}	20.7 (69/334)	21.7 (73/337)	22.1 (74/335)
BCVA が 69 文字以上である被験者の割合 ^{a)}	56.9 (190/334)	54.3 (183/337)	57.9 (194/335)
中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合 ^{a)}	71.1 (236/332)	66.8 (223/334)	59.4 (199/335)
中心網膜厚 (µm) のベースラインからの変化量 ^{d)}	-147.37 ± 4.01 (335)	-146.76 ± 3.76 (338)	-136.25 ± 4.24 (336)
60 週目			
BCVA がベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合 ^{a)}	23.7 (79/334)	23.1 (78/337)	23.3 (78/335)
BCVA が 69 文字以上である被験者の割合 ^{a)}	56.3 (188/334)	54.6 (184/337)	58.2 (195/335)
中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合 ^{a)}	74.6 (247/331)	72.2 (242/335)	74.6 (249/334)
中心網膜厚 (µm) のベースラインからの変化量 ^{d)}	-153.67 ± 3.53 (335)	-150.69 ± 3.55 (338)	-154.83 ± 3.07 (336)

中間事象の取扱いは主要評価項目の主要解析と同様²⁵⁾

a) % (該当例数/評価例数)。欠測値は LOCF 法により補完された。

b) 16 週目は HDq12 群及び HDq16 群で同一の投与回数で本剤投与を受けた 8 週後の評価時点であるため、HDq12 群及び HDq16 群のデータを併合し、2q8 群との比較が行われた。

c) HDq12 群及び HDq16 群の併合-2q8 群。層別因子（地域（日本/その他の地域）、ベースラインの BCVA（60 文字未満/60 文字以上））で調整した Mantel-Haenszel 型の重みを用いた推定。

d) 最小二乗平均値±標準誤差。ベースライン値を共変量、投与群、来院及び層別因子（地域（日本/その他の地域）、ベースラインの BCVA（60 文字未満/60 文字以上））を固定効果とし、ベースライン値と来院の交互作用項、及び投与群と来院の交互作用項を含む MMRM（被験者内共分散構造は 48 週目：unstructured、60 週目：Toeplitz with heterogeneity）による解析。

20968 試験における 48 週目及び 60 週目までの実薬投与回数及び 12 週間以上又は 16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合は表 23 のとおりであり、60 週投与完了例において、HDq12 群及び HDq16 群の実薬投与回数は 2q8 群と比較して少なく、また HDq12 群及び HDq16 群の多くが維持期にて 12 週間以上又は 16 週間の投与間隔を維持していた。

表 23 実薬投与回数及び 12 週間以上又は 16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合（20968 試験、安全性解析対象集団）

評価例数	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
48 週目まで			
実薬投与回数 ^{a)}	5.9 ± 0.8 6.0	5.1 ± 0.8 5.0	6.7 ± 0.8 7.0
12 週間以上の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	79.4 (251/316)	87.2 (272/312)	—
16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	—	76.6 (239/312)	—
60 週目まで			
実薬投与回数 ^{a)}	6.9 ± 1.1 7.0	6.0 ± 1.1 6.0	8.5 ± 1.3 9.0
12 週間以上の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	77.8 (242/311)	85.4 (264/309)	—
16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	—	74.1 (229/309)	—

—：非該当

a) 上段：平均値±標準偏差、下段：中央値、b) %（該当被験者/48 週目又は 60 週目完了被験者数）

日本人集団における有効性について、20968 試験の日本人集団における主要評価項目及び主な副次評価項目（60 週目の BCVA のベースラインからの変化量）の結果は表 24 のとおりであり、全体集団の結果（表 16）と比較して大きな差異は認められなかった。患者背景に関して、日本人集団におけるベースラインで PCV を有する被験者の割合は全群合計で 44.3%（43/97 例）であり、全体集団（14.0%（141/1009 例））と比べて高い傾向にあったが、PCV を有する被験者の割合は欧米と比較して日本で高いことが報告されていること（Surv Ophthalmol 2004; 49: 25-37、Am J Ophthalmol 2007; 144: 15-22、Br J Ophthalmol 2007; 91: 1173-6）を反映していると考えられる。全体集団を対象とした主要評価項目の解析における HDq12 群と 2q8 群及び HDq16 群と 2q8 群の群間差 [95%CI] は、PCV を有する被験者でそれぞれ 0.2 [-4.5, 5.0] 文字及び -0.5 [-4.3, 3.4] 文字、PCV を有さない被験者でそれぞれ -4.0 [-9.6, 1.7] 文字及び 0.5 [-3.8, 4.9] 文字であり、PCV の有無による一貫した差異は認められなかったことから、日本

人集団において PCV を有する被験者の割合が高かったことが、日本人集団の有効性評価に影響を与えた可能性は低いと考える。

表 24 日本人集団における 48 週目及び 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量（文字）（20968 試験、FAS）

	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	31	33	33
ベースライン ^{a)}	61.5 ± 12.8 (31)	59.5 ± 12.7 (33)	60.6 ± 14.6 (33)
48 週目の BCVA のベースラインからの変化量（主要評価項目）			
48 週目の BCVA ^{a)}	69.9 ± 10.5 (28)	67.7 ± 13.7 (32)	66.3 ± 19.5 (31)
48 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b)c)}	6.14 ± 2.63	7.49 ± 1.40	4.30 ± 2.58
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c)d)}	1.83 [-5.62, 9.29]	3.19 [-2.63, 9.00]	—
60 週目の BCVA のベースラインからの変化量（主な副次評価項目）			
60 週目の BCVA ^{a)}	69.2 ± 12.8 (27)	68.3 ± 12.3 (31)	67.6 ± 18.9 (31)
60 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b)c)}	5.86 ± 2.49	7.17 ± 1.18	5.58 ± 2.09
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c)d)}	0.28 [-6.20, 6.76]	1.59 [-3.09, 6.27]	—

—：非該当

a) 平均値±標準偏差（評価例数）、b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) ベースラインの BCVA を共変量、投与群、来院及び層別因子（地域（日本/その他の地域）、ベースラインの BCVA（60 文字未満/60 文字以上））を固定効果とし、ベースラインの BCVA と来院の交互作用項、及び投与群と来院の交互作用項を含む MMRM（被験者内共分散構造は 48 週目：unstructured、60 週目：Toeplitz with heterogeneity）による解析。

d) HDq12 群又は HDq16 群-2q8 群

以上から、48 週目及び 60 週目における BCVA のベースラインからの変化量において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性がそれぞれ示され、当該結果はその他の副次評価項目等の結果からも支持された。また、これらの結果は、多くの被験者で 12 週間又は 16 週間の投与間隔を維持した状態で示されたことから、本剤は、既承認製剤の有効性を維持しつつ維持期における投与頻度を減らすことが期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

20968 試験の計画（対照薬、主要評価項目、副次評価項目及び非劣性マージン）について、日本を含む国際共同試験として実施したことを含めて、特段の問題はない。

主要評価項目及び主な副次評価項目とされた 48 週目及び 60 週目における BCVA のベースラインからの変化量において HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性がそれぞれ検証されるとともに、その他の副次評価項目等においても HDq12 群及び HDq16 群が 2q8 群に明らかに劣るような傾向は認められず主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。20968 試験における主要評価項目及び主な副次評価項目（60 週目の BCVA のベースラインからの変化量）の日本人集団の結果は全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

以上から、nAMD 患者に対して、本剤を Q4W で連続 3 回投与した後に、患者の状態に応じて投与間隔を短縮することを可能とした上で Q12W 又は Q16W で維持投与するときの有効性は示されたと判断する。なお、nAMD 患者に対する本剤の用法・用量については、7.R.4 項で引き続き検討する。

7.R.1.2 DME に対する有効性について

申請者は、DME 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（21091 試験）計画について以下のように説明した。

21091 試験計画を立案するに当たり、DME の診断基準及び治療体系は国内外で共通していること（日眼会誌 2017; 121: 565-75、Diabetec Care 2017; 40: 412-8、Ophthalmologica 2017; 237: 185-222）、既承認製剤の DME 患者を対象とした第 III 相試験（VIVID 試験）において、本薬の有効性及び安全性に民族差は

認められていないこと（平成 26 年 10 月 7 日付け「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、同硝子体内注射液用キット 40 mg/mL」審査報告書）等を踏まえ、日本を含む国際共同試験として実施することとした。

21091 試験では、nAMD を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）と同様に、維持期において既承認製剤（本薬 2 mg）を Q8W で投与する群に対する本剤（本薬 8 mg）を Q12W 又は Q16W で投与する群の非劣性を検証する計画とし、主要評価指標を BCVA のベースラインからの変化量とした上で、主要評価時点を 48 週目と設定した。また、主な評価時点として 60 週目を追加で設定し、試験全体での第一種の過誤確率を片側 0.025 に制御した上で、当該時点の評価でも非劣性を検討することとした。非劣性の検討に当たり、非劣性マージンとしては、可読文字数 4 文字以下の変化は臨床的意義のない変化と考えられること（7.R.1.1 参照）に加え、次の点を踏まえ -4 文字を設定した。

- DME を対象とした既承認製剤の第Ⅲ相試験（VIVID 試験及び VISTA 試験）の併合解析において、本薬 2q8 群での 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値 [95%CI]）は、10.4 [9.41, 11.4] 文字であった。プラセボ投与時の BCVA 文字数の変化量を保守的に 0 文字と想定し、2q8 群の治療効果が 60 週目でも 48 週目と同様と仮定すると、-4 文字の非劣性マージンは、95%CI の下限値（9.41 文字）から推定される 2q8 群における推定最小治療効果の 50%超を保持している。

その上で申請者は、21091 試験の結果を踏まえ、DME に対する本剤の有効性について以下のように説明した。

主要評価項目において 2q8 群に対する HDq12 群及び HDq16 群の非劣性がそれぞれ示され、主な副次評価項目である 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量においても同様の結果であった（表 19）。

主な副次評価項目の一つとした 48 週目の DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合及びその他の副次評価項目等の結果は表 25 のとおりであり、48 週目の DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合について、HDq12 群では 2q8 群と同様の結果であった一方、HDq16 群では 2q8 群と比較して劣る傾向が認められた。その他の副次評価項目等において、2q8 群に対して HDq12 群及び HDq16 群で明らかに劣る傾向は認められなかった。

表 25 副次評価項目等の結果（一部抜粋）（21091 試験、FAS）

評価項目	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
主な副次評価項目			
48 週目の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 ^{a)}	29.0 (90/310)	19.6 (30/153)	26.6 (42/158)
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{b)}	1.98 [-6.61, 10.57]	-7.52 [-16.88, 1.84]	—
その他の副次評価項目等			
48 週目			
BCVA がベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合 ^{a)}	18.7 (61/326)	16.6 (27/163)	23.0 (38/165)
BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合 ^{a)}	65.3 (213/326)	62.6 (102/163)	63.0 (104/165)
中心窩に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合 ^{a)}	58.5 (190/325)	43.8 (71/162)	54.5 (90/165)
中心網膜厚 (μm) のベースラインからの変化量 ^{c)}	-176.77 ± 5.73 (328)	-148.84 ± 9.45 (163)	-164.85 ± 8.79 (167)
60 週目			
DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 ^{a)}	31.3 (97/310)	22.2 (34/153)	29.1 (46/158)
BCVA がベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合 ^{a)}	21.5 (70/326)	16.0 (26/163)	26.1 (43/165)
BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合 ^{a)}	64.7 (211/326)	62.0 (101/163)	60.6 (100/165)
中心窩に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合 ^{a)}	61.8 (201/325)	58.0 (94/162)	68.5 (113/165)
中心網膜厚 (μm) のベースラインからの変化量 ^{c)}	-181.95 ± 6.09 (328)	-166.26 ± 8.56 (163)	-194.16 ± 7.15 (167)

非該当：—、中間事象の取扱いは主要評価項目の主要解析と同様²⁵⁾

a) % (該当例数/評価例数)。欠測値は LOCF 法により補完された。

b) HDq12 群又は HDq16 群—2q8 群。層別因子（地域（日本/その他の地域）、ベースラインの CRT（400 μm 未満/400 μm 以上）、過去の DME 治療の有無（あり/なし））で調整した Mantel-Haenszel 型の重みを用いた推定

c) 最小二乗平均値±標準誤差。ベースライン値を共変量、投与群、来院及び層別因子（地域（日本/その他の地域）、ベースラインの CRT（400 μm 未満/400 μm 以上）、過去の DME 治療の有無（あり/なし））を固定効果とし、ベースライン値と来院の交互作用項、及び投与群と来院の交互作用項を含む MMRM（被験者内共分散構造：unstructured）による解析

21091 試験における 48 週目及び 60 週目までの実薬投与回数及び 12 週間以上又は 16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合は表 26 のとおりであり、60 週投与完了例において、HDq12 群及び HDq16 群の実薬投与回数は 2q8 群と比較して少なく、また HDq12 群及び HDq16 群の多くが維持期にて 12 週間以上又は 16 週間の投与間隔を維持していた。

表 26 実薬投与回数及び 12 週間以上又は 16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合（21091 試験、安全性解析対象集団）

評価例数	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
48 週目まで	328	163	167
実薬投与回数 ^{a)}	5.7 ± 0.96 6.0	4.9 ± 0.61 5.0	7.7 ± 0.98 8.0
12 週間以上の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	91.0 (273/300)	96.2 (150/156)	—
16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	—	89.1 (139/156)	—
60 週目まで			
実薬投与回数 ^{a)}	6.6 ± 1.26 7.0	5.9 ± 0.82 6.0	9.5 ± 1.42 10.0
12 週間以上の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	90.3 (261/289)	93.4 (142/152)	—
16 週間の投与間隔を維持した被験者の割合 ^{b)}	—	85.5 (130/152)	—

—：非該当

a) 上段：平均値±標準偏差、下段：中央値、b) %（該当被験者/48 週目又は 60 週目完了被験者数）

日本人集団における有効性について、21091 試験の日本人集団における主要評価項目及び主な副次評価項目（60 週目の BCVA のベースラインからの変化量）の結果は表 27 のとおりであり、全体集団の結果（表 19）と比較して大きな差異は認められなかった。

表 27 日本人集団における 48 週目及び 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量（文字）（21091 試験、FAS）

	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	37	17	20
ベースライン ^{a)}	63.2 ± 9.64 (37)	62.0 ± 12.2 (17)	58.2 ± 12.4 (20)
48 週目の BCVA のベースラインからの変化量（主要評価項目）			
48 週目の BCVA ^{a)}	70.3 ± 10.5 (36)	70.0 ± 11.2 (16)	66.2 ± 13.2 (20)
48 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b)c)}	7.07 ± 1.07	7.54 ± 1.47	7.37 ± 1.72
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c)d)}	-0.30 [-4.45, 3.86]	0.17 [-4.44, 4.78]	—
60 週目の BCVA のベースラインからの変化量（主な副次評価項目）			
60 週目の BCVA ^{a)}	72.1 ± 9.6 (36)	69.0 ± 10.7 (16)	66.1 ± 14.2 (19)
60 週目の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b)c)}	8.66 ± 0.89	6.69 ± 1.71	7.85 ± 1.88
2q8 群との群間差 [95%CI] ^{c)d)}	0.81 [-3.48, 5.10]	-1.16 [-6.31, 3.99]	—

—：非該当

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）、b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c) ベースラインの BCVA を共変量、投与群、来院及び層別因子（地域（日本/その他の地域）、ベースラインの CRT（400 μm 未満/400 μm 以上）、過去の DME 治療の有無（あり/なし））を固定効果とし、ベースラインの BCVA と来院の交互作用項、及び投与群と来院の交互作用項を含む MMRM（被験者内共分散構造：48 週目：unstructured、60 週目：Toeplitz with heterogeneity）による解析

d) HDq12 群又は HDq16 群 - 2q8 群

以上から、48 週目及び 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性がそれぞれ示され、当該結果はその他の副次評価項目等の結果からも支持された。また、これらの結果は、多くの被験者で 12 週間又は 16 週間の投与間隔を短縮することなく維持した状態で示されたことから、本剤は、既承認製剤の有効性を維持しつつ維持期における投与頻度を減らすことが期待できると考える。

機構は、21091 試験における 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量を含め、一部の副次評価項目等（表 19 及び表 25）において、HDq16 群で 2q8 群と比較して劣る傾向が認められた理由及び当該傾向の臨床的意義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。

21091 試験において、60 週目における BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に係る HDq16 群と 2q8 群の群間差の点推定値は -1.76 文字であり、2q8 群と比較して HDq16 群で数値的に劣る傾向が認められているものの、非劣性マージンを -4 文字とした非劣性が検証されていること等を踏まえると、臨床的意義のある差ではないと考える。主な副次評価項目の一つである DRSS が 2 段階以上改善した被験者の割合において HDq16 群で HDq12 群及び 2q8 群と比較して低値となった理由について、HDq16 群におけるベースラインの DRSS スコアが 43 以下の被験者の割合が他の群と比較して高く（HDq12 群 60.1%、HDq16 群 65.6%、2q8 群 62.9%）、当該被験者では天井効果により DRSS が 2 段階以上改善する割合が低くなったことが要因として考えられる。DRSS は糖尿病網膜症の重症度の指標であり、その重症度の改善は必ずしも DME の改善を反映するものではないことから、DME に対する臨床効果を評価する上で当該差異の臨床的意義は低いと考える。その他の副次評価項目等のうち視力に関する評価項目に関して、BCVA がベースラインから 15 文字以上改善した被験者の割合において HDq16 群で HDq12 群及び 2q8 群と比較して低値となった理由について、各群において同一投与間隔で同一回数投与した 12 週目（3 回目投与の 4 週後）の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合は、HDq12 群、HDq16 群及び 2q8 群でそれぞれ 13.8%、12.3% 及び 16.4% であり、HDq16 群の導入期における 15 文字以上増加した被験者の割合が他の群に比べて低かったことが、その後の 60 週目までの維持期にも影響したものと考えられる。一方、HDq16 群においても BCVA がベースラインから 15 文

字以上増加した被験者の割合は、12 週目以降 60 週目まで増加していることから（表 25）、当該差異の臨床的意義は低いと考える。

以上から、21091 試験における 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量を含め視力に関する一部の副次評価項目等において、HDq16 群では HDq12 群及び 2q8 群と比較して劣る傾向が認められたものの、その程度の臨床的意義は低いと考えることから、本剤を Q16W で維持投与することで、既承認製剤を Q8W で維持投与するときと同様の臨床効果を得ることが期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

21091 試験の計画（対照薬、主要評価項目、副次評価項目及び非劣性マージン）について、日本を含む国際共同試験として実施したことを含めて、特段の問題はない。

主要評価項目及び主な副次評価項目とされた 48 週目及び 60 週目における BCVA のベースラインからの変化量において 2q8 群に対する HDq12 群の非劣性が検証されており、その他の副次評価項目等において、HDq12 群が 2q8 群に明らかに劣るような傾向は認められず主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。一方、HDq16 群については、48 週目及び 60 週目における BCVA のベースラインからの変化量において 2q8 群と比較して数値的に劣る傾向にあり（表 19）、また副次評価項目等の一部（48 週目の DRSS が 2 段階以上改善した被験者の割合、BCVA のベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合等）においても 2q8 群と比較して劣る傾向が認められたことから（表 25）、HDq16 群の有効性は HDq12 群及び 2q8 群と比較して劣る可能性は否定できない。しかしながら、HDq16 群についても、60 週目の BCVA のベースラインからの変化量において 2q8 群に対する非劣性は検証されており、2q8 群との群間差の点推定値（1.76 文字）の臨床的意義は乏しいと考えられること、及びその他の副次評価項目等の結果においても HDq16 群の有効性は HDq12 群及び 2q8 群と比較して顕著に劣っているものではないことを踏まえると、HDq16 群で認められた有効性にも一定の臨床的意義があると判断できる。また、21091 試験における主要評価項目及び主な副次評価項目（60 週目の BCVA のベースラインからの変化量）の日本人集団の結果は全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。

以上から、DME 患者に対して、本剤を Q4W で連続 3 回投与した後に、患者の状態に応じて投与間隔を短縮することを可能とした上で Q12W 又は Q16W で維持投与するときの有効性は示されたと判断する。ただし、HDq16 群では HDq12 群及び 2q8 群と比較して有効性が劣る傾向が認められていることも踏まえて、DME 患者に対する本剤の用法・用量については、7.R.4 項で引き続き検討する。

7.R.2 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.2.1 項～7.R.2.3 項の検討結果から、本剤（本薬 8 mg）投与に当たっては、特に眼内炎症（眼内炎を含む。）、眼圧上昇、網膜剥離及び網膜裂孔、並びに動脈血栓塞栓事象について注意する必要があるものの、既承認製剤（本薬 2 mg）と同様に、網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与することに加え、各事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の有効性（7.R.1 参照）を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）における治験対象眼での有害事象の発現状況は表 28 のとおりであった。20968 試験において、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの群でも低く、これらのうち、HDq12 群又は HDq16 群において複数例で報告された事象は網膜剥離、網膜出血及び眼圧上昇であり、これらは原疾患の悪化又は既承認製剤投与時における既知の事象であった。また、治験薬との関連ありとされた有害事象の発現割合についても群間に大きな差異はなく、このうち、HDq12 群又は HDq16 群において複数例で報告された事象は視力低下、網膜色素上皮裂孔、加齢黄斑変性及び眼圧上昇であり、いずれも原疾患の悪化又は既承認製剤投与時における既知のリスクであった。21091 試験においても、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれの群でも低く、HDq12 群又は HDq16 群において複数例で報告されたこれら事象は認められなかった。また、治験薬との関連ありとされた有害事象の発現割合についても群間に大きな差異はなく、このうち、HDq12 群又は HDq16 群において複数例で報告された事象は眼圧上昇のみであり、当該事象は既承認製剤投与時における既知の事象であった。

表 28 治験対象眼における有害事象の発現状況（20968 試験及び 21091 試験、60 週目まで、安全性解析対象集団）

	nAMD (20968 試験)			DME (21091 試験)		
	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	335	338	336	328	163	167
すべての有害事象	142 (42.4)	143 (42.3)	152 (45.2)	118 (36.0)	56 (34.4)	49 (29.3)
重篤な有害事象	7 (2.1)	7 (2.1)	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
投与中止に至った有害事象	4 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
治験薬との関連ありとされた有害事象	18 (5.4)	13 (3.8)	12 (3.6)	6 (1.8)	0	3 (1.8)
治験薬との関連ありとされた重篤な有害事象	0	1 (0.3)	0	0	0	0
主な有害事象（いずれかの試験における HDq12 群又は HDq16 群で 2%以上に認められた事象）						
白内障	16 (4.8)	15 (4.4)	13 (3.9)	9 (2.7)	9 (5.5)	3 (1.8)
視力低下	13 (3.9)	20 (5.9)	21 (6.3)	3 (0.9)	2 (1.2)	3 (1.8)
網膜出血	12 (3.6)	13 (3.8)	15 (4.5)	0	6 (3.7)	1 (0.6)
眼圧上昇	11 (3.3)	10 (3.0)	9 (2.7)	7 (2.1)	1 (0.6)	6 (3.6)
網膜下液	11 (3.3)	8 (2.4)	12 (3.6)	0	0	0
黄斑肥厚	8 (2.4)	7 (2.1)	3 (0.9)	0	0	1 (0.6)
新生血管加齢黄斑変性	8 (2.4)	7 (2.1)	2 (0.6)	0	0	0
結膜出血	8 (2.4)	6 (1.8)	6 (1.8)	14 (4.3)	7 (4.3)	6 (3.6)
硝子体剥離	7 (2.1)	10 (3.0)	5 (1.5)	10 (3.0)	4 (2.5)	3 (1.8)
ドライアイ	7 (2.1)	6 (1.8)	8 (2.4)	4 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)
結膜炎	7 (2.1)	3 (0.9)	5 (1.5)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
眼痛	5 (1.5)	5 (1.5)	3 (0.9)	9 (2.7)	1 (0.6)	4 (2.4)
硝子体浮遊物	4 (1.2)	14 (4.1)	13 (3.9)	18 (5.5)	6 (3.7)	4 (2.4)
黄斑浮腫	2 (0.6)	8 (2.4)	8 (2.4)	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)
点状角膜炎	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (1.5)	5 (1.5)	6 (3.7)	1 (0.6)
糖尿病性網膜浮腫	0	0	0	9 (2.7)	3 (1.8)	3 (1.8)

発現例数（発現割合 (%)）

20968 試験及び 21091 試験における眼以外の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、20968 試験及び 21091 試験いずれにおいても各群の有害事象の発現割合に大きな差異はなかった。20968 試験及び 21091 試験における死亡例については、いずれも治験薬との関連なしとされている。20968 試験及び 21091 試験において、HDq12 群又は HDq16 群において複数例で認められた投与中止に至った有害事象及び治験薬との関連ありとされた有害事象は認められなかった。また、重篤な有害事象のうち、HDq12 群又は HDq16 群で 1%以上に認められた事象は、20968 試験では肺炎、21091 試験では急性心筋梗塞、冠動脈疾

患、心筋梗塞、肺炎、高カリウム血症、脳血管発作及び急性腎障害であったが、いずれも治験薬との関連なしとされている。

表 29 眼以外における有害事象の発現状況 (20968 試験及び 21091 試験、60 週目まで、安全性解析対象集団)

	nAMD (20968 試験)			DME (21091 試験)		
	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	335	338	336	328	163	167
すべての有害事象	199 (59.4)	207 (61.2)	201 (59.8)	195 (59.5)	104 (63.8)	96 (57.5)
死亡	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.5)	9 (2.7)	4 (2.5)	5 (3.0)
重篤な有害事象	41 (12.2)	41 (12.1)	53 (15.8)	61 (18.6)	27 (16.6)	32 (19.2)
投与中止に至った有害事象	1 (0.3)	2 (0.6)	6 (1.8)	7 (2.1)	2 (1.2)	3 (1.8)
治験薬との関連ありとされた有害事象	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.5)	0	1 (0.6)	0
治験薬との関連ありとされた重篤な有害事象	0	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0
主な有害事象 (いずれかの試験における HDq12 群又は HDq16 群で 3%以上に認められた事象)						
COVID-19	19 (5.7)	31 (9.2)	16 (4.8)	24 (7.3)	18 (11.0)	7 (4.2)
高血圧	19 (5.7)	18 (5.3)	12 (3.6)	30 (9.1)	25 (15.3)	18 (10.8)
背部痛	15 (4.5)	14 (4.1)	18 (5.4)	7 (2.1)	4 (2.5)	1 (0.6)
上咽頭炎	14 (4.2)	21 (6.2)	16 (4.8)	13 (4.0)	7 (4.3)	7 (4.2)
関節痛	10 (3.0)	7 (2.1)	5 (1.5)	5 (1.5)	5 (3.1)	3 (1.8)
無症候性 COVID-19	8 (2.4)	11 (3.3)	6 (1.8)	0	0	0
尿路感染	7 (2.1)	13 (3.8)	12 (3.6)	4 (1.2)	5 (3.1)	5 (3.0)
頭痛	7 (2.1)	7 (2.1)	7 (2.1)	10 (3.0)	4 (2.5)	5 (3.0)
下痢	7 (2.1)	1 (0.3)	5 (1.5)	5 (1.5)	6 (3.7)	3 (1.8)
糖尿病	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	6 (1.8)	7 (4.3)	6 (3.6)
貧血	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.5)	10 (3.0)	8 (4.9)	4 (2.4)
高カリウム血症	0	0	0	2 (0.6)	5 (3.1)	0

発現例数 (発現割合 (%))

日本人集団における安全性について、20968 試験及び 21091 試験における日本人集団及び外国人集団別の治験対象眼及び眼以外の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、20968 試験及び 21091 試験のいずれにおいても集団間で各有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

表 30 日本人及び外国人集団別の有害事象の発現状況 (20968 試験及び 21091 試験、60 週目まで、安全性解析対象集団)

		nAMD (20968 試験)			DME (21091 試験)		
		HDq12 群	HDq16 群	2q8 群	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	日本人集団	31	33	33	37	17	20
	外国人集団	304	305	303	291	146	147
治験対象眼							
有害事象	日本人集団	11 (35.5)	13 (39.4)	15 (45.5)	13 (35.1)	6 (35.3)	7 (35.0)
	外国人集団	131 (43.1)	130 (42.6)	137 (45.2)	105 (36.1)	50 (34.2)	42 (28.6)
重篤な有害事象	日本人集団	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0	0	0
	外国人集団	7 (2.3)	5 (1.6)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	日本人集団	1 (3.2)	0	1 (3.0)	0	0	0
	外国人集団	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0
眼以外							
有害事象	日本人集団	23 (74.2)	21 (63.6)	20 (60.6)	22 (59.5)	13 (76.5)	14 (70.0)
	外国人集団	176 (57.9)	186 (61.0)	181 (59.7)	173 (59.5)	91 (62.3)	82 (55.8)
重篤な有害事象	日本人集団	5 (16.1)	5 (15.2)	4 (12.1)	3 (8.1)	2 (11.8)	2 (10.0)
	外国人集団	36 (11.8)	36 (11.8)	49 (16.2)	58 (19.9)	25 (17.1)	30 (20.4)
投与中止に至った有害事象	日本人集団	0	0	0	0	0	0
	外国人集団	1 (0.3)	2 (0.7)	6 (2.0)	7 (2.4)	2 (1.4)	3 (2.0)

発現例数 (発現割合 (%))

以上から、治験対象眼及び眼以外の有害事象の発現状況について HDq12 群又は HDq16 群と 2q8 群で大きな差異は認められず、HDq12 群又は HDq16 群で認められた主な有害事象は、原疾患の悪化又は既承認製剤投与時における既知の事象であったことから、本剤特有の新たな懸念は認められなかった。また、日本人被験者に特有の安全性上の懸念も認められなかった。

機構は、以下のように考える。

20968 試験及び 21091 試験における HDq12 群又は HDq16 群の治験対象眼及び眼以外の有害事象の発現状況について、2q8 群と比較して大きな差異は認められていないことから、本剤投与時において既承認製剤投与時に報告されていない有害事象の発現等の新たな懸念は認められていないと判断する。また、日本人症例数は少なく安全性プロファイルの違いについて結論付けることは困難であるものの、日本人集団と外国人集団の安全性プロファイルに顕著な差異はなく、日本人被験者に特有の安全性上の懸念も認められていないと判断する。なお、本剤投与時に既承認製剤投与時における既知のリスクが増大する可能性について、7.R.2.2 項及び 7.R.2.3 項で引き続き検討する。

7.R.2.2 眼障害について

機構は、既承認製剤の RMP において重要な特定されたリスクとされている、眼内炎症（眼内炎を含む。）、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離並びに白内障について、既承認製剤投与時と比較して本剤投与時のこれら事象の発現リスクが高まる可能性は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。

nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）における治験対象眼での眼内炎症⁴⁰⁾、眼圧上昇⁴¹⁾、網膜裂孔及び網膜剥離⁴²⁾並びに白内障⁴³⁾に関連する有害事象の発現状況は表 31 のとおりであった。眼内炎症の発現割合に群間で大きな差異はなく、重篤な事象は 20968 試験の 2q8 群で認められた眼内炎のみであり、いずれの群においても網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を併発する事象も認められなかった。本剤の 1 回投与容量 (70 µL) は既承認製剤 (50 µL) よりも多いものの、眼圧上昇事象の発現割合に群間で大きな差異はなく、HDq12 群でのみ重篤な事象（いずれも眼圧上昇）が認められたが、その発現割合は低く、いずれの事象も経過観察又は処置（穿刺）により回復し、治験薬の投与は継続された。網膜裂孔及び網膜剥離事象の発現割合は低く、群間で大きな差異はなかった。白内障事象の発現割合に群間で大きな差異はなく、HDq12 群又は HDq16 群でのみ重篤な事象（白内障、嚢下白内障各 1 例）が認められたが、その発現割合は低く、いずれの症例も治験薬投与前から白内障を合併しており、処置（白内障手術）により回復し治験薬の投与は継続された。

40) MedDRA PT 「前房内細胞」、「前房のフィブリン」、「前房のフレア」、「前房の炎症」、「房水のフィブリン」、「自己免疫性ぶどう膜炎」、「カンジダ性眼内炎」、「脈絡網膜炎」、「脈絡膜炎」、「毛様体炎」、「眼内炎」、「眼感染」、「細菌性眼感染」、「クラミジア性眼感染」、「真菌性眼感染」、「眼内感染」、「ブドウ球菌性眼感染」、「眼の炎症」、「前房蓄膿」、「感染性虹彩毛様体炎」、「感染性虹彩炎」、「感染性ぶどう膜炎」、「虹彩毛様体炎」、「虹彩炎」、「真菌性眼内炎」、「壊死性網膜炎」、「非感染性眼内炎」、「非感染性脈絡網膜炎」、「偽眼内炎」、「ぶどう膜炎」、「硝子体細胞」、「硝子体のフィブリン」、「硝子体炎」

41) MedDRA PT 「眼圧上昇」、「高眼圧症」、「眼圧検査異常」

42) MedDRA PT 「黄斑剥離」、「網膜剥離」、「網膜裂孔」、「裂孔原性網膜剥離」

43) MedDRA PT 「アトピー性白内障」、「白内障」、「皮質白内障」、「糖尿病性白内障」、「核性白内障」、「白内障手術」、「嚢下白内障」、「外傷性白内障」、「眼内レンズ挿入」、「水晶体嚢切開」、「水晶体変色」、「水晶体摘出」、「水晶体損傷」、「水晶体混濁」、「水晶体手術」、「後嚢部混濁」、「水晶体後嚢切開」、「放射線性白内障」、「中毒性白内障」

表 31 治験対象眼における眼内炎症、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離並びに白内障に関連する有害事象の発現状況
(20968 試験及び 21091 試験、60 週目まで、安全性解析対象集団)

	nAMD (20968 試験)			DME (21091 試験)		
	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	335	338	336	328	163	167
眼内炎症事象	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (1.2)	4 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
重篤な事象	0	0	1 (0.3)	0	0	0
眼圧上昇事象	13 (3.9)	14 (4.1)	10 (3.0)	11 (3.4)	1 (0.6)	7 (4.2)
重篤な事象	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	0
網膜裂孔及び網膜剥離事象	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.6)	0
重篤な事象	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0
白内障事象	19 (5.7)	21 (6.2)	20 (6.0)	19 (5.8)	13 (8.0)	8 (4.8)
重篤な事象	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上から、本剤投与時の眼内炎症、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離並びに白内障の発現状況について、既承認製剤投与時と比較して大きな差異は認められなかったことから、既承認製剤投与時と比較して本剤投与時にこれら事象の発現リスクが高まる可能性は低い。また、これら事象は既承認製剤のみならず、VEGF 阻害薬の硝子体内注射時のリスクとして一般的に知られているものであり、その管理方法も確立されていることから、本剤においても、添付文書における注意喚起も含め既承認製剤と同様の安全対策を講じることで、製造販売後におけるリスク管理が可能と考える。

機構は、眼内炎症（眼内炎を含む。）、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離並びに白内障については既承認製剤投与時と同様に本剤投与時も十分な注意が必要であるが、本剤投与時のこれら事象の発現リスクが既承認製剤を上回することは示唆されていないことから、添付文書における注意喚起を含め既承認製剤と同様の安全対策を講じることで、製造販売後におけるリスク管理が可能との申請者の説明は受け入れ可能であるとする。

7.R.2.3 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、既承認製剤の RMP において重要な潜在的リスクとされている動脈血栓塞栓事象を含め、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について、既承認製剤投与時と比較して本剤投与時の当該事象の発現リスクが高まる可能性は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。

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象としては、高血圧、眼以外の出血、動脈血栓塞栓事象及び静脈血栓塞栓事象が想定され、nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）における高血圧事象⁴⁴⁾、眼以外の出血事象⁴⁵⁾、動脈

44) MedDRA PT 「進行性高血圧」、「外来血圧上昇」、「拡張期血圧上昇」、「コントロール不良の血圧」、「血圧上昇」、「収縮期血圧上昇」、「拡張期高血圧」、「内分泌性高血圧」、「本態性高血圧症」、「高血圧」、「新生児高血圧」、「高血圧性血管障害」、「高血圧性心拡大」、「高血圧性心筋症」、「高血圧性脳血管疾患」、「高血圧クレーゼ」、「高血圧緊急症」、「高血圧性脳症」、「高血圧性終末器官損傷」、「高血圧性心疾患」、「高血圧性腎症」、「高血圧切迫症」、「不安定高血圧」、「悪性高血圧」、「悪性高血圧性心疾患」、「悪性腎性高血圧」、「胎児に影響する母体の高血圧症」、「平均動脈圧上昇」、「神経性高血圧」、「起立性高血圧」、「ページ腎」、「高血圧前症」、「腎性高血圧」、「腎血管性高血圧」、「高血圧性網膜症」、「仰臥位高血圧」、「収縮期高血圧」、「白衣性高血圧」

45) MedDRA SMQ 「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（眼出血を除く）」に含まれる事象

血栓塞栓事象⁴⁶⁾及び静脈血栓塞栓事象⁴⁷⁾の発現状況は表 32 のとおりであり、群間で各有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。20968 試験で認められた VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象による死亡例は、HDq16 群で 1 例（死亡）、2q8 群で 2 例（心停止、脳梗塞）、21091 試験では、HDq12 群で 2 例（死亡、心筋梗塞）、HDq16 群で 2 例（突然死、心筋梗塞）、2q8 群で 3 例（心停止 2 例、心筋梗塞）であり、いずれの事象も治験薬との関連なしとされている。20968 試験における治験薬との関連ありとされた事象は、HDq12 群又は HDq16 群で心筋梗塞、脳虚血、高血圧、肺塞栓症各 1 例、2q8 群で脳血管発作 2 例、急性心筋梗塞、高血圧 1 例であり、このうち重篤な事象は HDq16 群の心筋梗塞、肺塞栓症各 1 例、並びに 2q8 群の脳血管発作 2 例、急性心筋梗塞、高血圧 1 例であった。21091 試験における治験薬との関連ありとされた事象は HDq16 群のラクナ梗塞 1 例のみであり、非重篤であった。

表 32 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況（20968 試験及び 21091 試験、60 週目まで、安全性解析対象集団）

	nAMD (20968 試験)			DME (21091 試験)		
	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群	HDq12 群	HDq16 群	2q8 群
評価例数	335	338	336	328	163	167
高血圧事象	23 (6.9)	22 (6.5)	16 (4.8)	42 (12.8)	28 (17.2)	23 (13.8)
死亡以外の重篤な事象	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.2)	2 (1.2)
眼以外の出血事象	7 (2.1)	5 (1.5)	12 (3.6)	8 (2.4)	2 (1.2)	6 (3.6)
死亡以外の重篤な事象	0	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.2)	0	1 (0.6)
動脈血栓塞栓事象	14 (4.2)	9 (2.7)	7 (2.1)	18 (5.5)	14 (8.6)	10 (6.0)
死亡以外の重篤な事象	4 (1.2)	8 (2.4)	6 (1.8)	15 (4.6)	9 (5.5)	4 (2.4)
主な事象 ^{a)}						
狭心症	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
頸動脈硬化症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	0
心筋虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
脳血管発作	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.8)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.5)	3 (1.8)	2 (1.2)
冠動脈疾患	0	1 (0.3)	0	4 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	5 (1.5)	2 (1.2)	2 (1.2)
冠動脈狭窄	0	0	0	2 (0.6)	0	0
APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象	1 (0.3)	2 (0.6)	8 (2.4)	13 (4.0)	9 (5.5)	6 (3.6)
脳血管発作	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.8)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	5 (1.5)	2 (1.2)	2 (1.2)
静脈血栓塞栓事象	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0
重篤な事象	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) HDq12 群又は HDq16 群で 2 例以上に認められた事象

以上から、HDq12 群又は HDq16 群における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現割合は 2q8 群と比較して大きな差異はなく、発現した事象のほとんどは本剤との関連なしとされている。したがって、添付文書における注意喚起を含めて、既承認製剤と同様の安全対策を講じることで、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

眼以外の出血事象について、2q8 群と比較して HDq12 群又は HDq16 群で発現割合が高い傾向は認められず、また高血圧事象及び静脈血栓塞栓事象について、2q8 群と比較して HDq12 群又は HDq16 群で

46) MedDRA SMQ 「虚血性心疾患」、「虚血性中枢神経系血管障害」に含まれる事象。なお、APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象は、APTC の定義に基づき、非致死性心筋梗塞（無症候性心筋梗塞を含む。無症候性心筋梗塞の場合は、既存ではなく新規の無症候性心筋梗塞であることを示す以前の心電図が必要。）、非致死性脳卒中（外傷等の他の事象に続発しない虚血性脳卒中及び頭蓋内出血）又は血管死（心筋梗塞、突然死・予期せぬ死、脳卒中、外傷に起因しない出血）に分類された事象が集計された。

47) MedDRA SMQ 「静脈の塞栓および血栓」に含まれる事象

発現割合が高い傾向にあったが、重篤な事象の発現割合は低く、高血圧及び肺塞栓症各 1 例を除き本剤との関連は否定されていることを踏まえると、本剤投与時に既承認製剤投与時と比較して、眼以外の出血事象、高血圧事象及び静脈血栓塞栓事象の発現リスクが高まる可能性は低い。動脈血栓塞栓事象について HDq12 群又は HDq16 群で認められた動脈血栓塞栓事象は重篤な事象も多く、一部は本剤との関連ありとされているものの、重篤な事象及び治験薬との関連ありとされた事象の発現状況を含め、動脈血栓塞栓事象の発現状況は 2q8 群と HDq12 群又は HDq16 群で明らかな差異は認められていないことから、本剤投与時に既承認製剤投与時と比較して当該事象の発現リスクが高まる可能性は低い。したがって、添付文書における注意喚起を含め既承認製剤と同様の安全対策を講じることで、製造販売後におけるリスク管理が可能との申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

nAMD は、CNV が中心窩を含まない場合はレーザー光凝固術の適応となり、CNV が中心窩を含む場合は、一部の病型では光線力学的療法との併用も考慮されるが、本薬を含む VEGF 阻害薬の硝子体内注射が行われることが一般的である。DME は、浮腫が中心窩を含まない場合は黄斑部レーザー治療を行い、中心窩を含む場合は本薬を含む VEGF 阻害薬の硝子体内注射を行うことが一般的であり、VEGF 阻害薬の無効例や不適例に対しては、副腎皮質ステロイドであるトリアムシノロンアセトニドの硝子体内注射又はテノン嚢下注射を行うことがあり、また薬物療法や黄斑部レーザー治療に抵抗性を示す場合は硝子体手術が考慮される。

本邦では、nAMD 患者及び DME 患者に対する VEGF 阻害薬として、本薬を含む複数の薬剤が承認されており、各疾患に対する VEGF 阻害薬の有用性は確立されているが、多くの患者で CNV や黄斑浮腫の再発を抑制するために長期間の治療が必要であり、定期的な硝子体内注射は患者等の負担となっている。

本剤は、既承認製剤の維持期における投与間隔を延長することを目的として、本薬濃度を既承認製剤の 40 mg/mL から 114.3 mg/mL に変更し、1 回当たりの本薬の投与量を 2 mg から 8 mg に増加させることを可能とした新製剤である。nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）において、本剤（本薬 8 mg）を患者の状態に応じて投与間隔を短縮することを可能とした上で Q12W 又は Q16W で維持投与した結果、多くの被験者で 12 週間以上の投与間隔を維持しながら、既承認製剤（本薬 2 mg）を Q8W で固定維持投与した場合と同程度の有効性を示すとともに（7.R.1 参照）、本剤特有の安全性上の懸念は示唆されなかった（7.R.2 参照）。したがって、本剤（本薬 8 mg）は、既承認製剤（本薬 2 mg）において承認されている通常の投与間隔である 8 週間よりも長い投与間隔で投与した場合でも、既承認製剤と同程度の有効性を維持できることが期待される。

以上から、本剤は既承認製剤と比較して維持期における投与間隔を延長できる製剤として、nAMD 患者及び DME 患者における新たな治療選択肢となり得ると考える。また、申請効能・効果については、既承認製剤と同様に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」と設定した。

機構は、今般提出された臨床試験成績から、nAMD 患者及び DME 患者に対して、本剤を Q4W で連続 3 回投与した後に、患者の状態に応じて投与間隔を短縮することを可能とした上で Q12W 又は Q16W で

維持投与するときの有効性が示されるとともに（7.R.1 参照）、適切な注意喚起の下であれば、本剤の安全性は許容可能と考えることから（7.R.2 参照）、本剤は nAMD 患者及び DME 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると判断し、効能・効果を承認申請どおり設定することに特に問題はないと判断する。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用量について

機構は、本剤の申請用量を 8 mg と設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

維持期における投与間隔の延長を目的とした製剤を開発するに当たり、維持期の投与間隔として、既承認製剤（通常、2 カ月間）よりも長く、かつ本剤の臨床試験の計画時点で開発中であった類薬の nAMD 患者及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験における用法（ブロールシズマブ（遺伝子組換え）：12 週間、ファリシマブ（遺伝子組換え）：8 週間、12 週間又は 16 週間）を参考に、12 週間又は 16 週間を開発目標とした。nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）を計画するに当たり、本薬を硝子体内投与したときの眼内薬物動態をシミュレーションした結果、本薬 8 mg を硝子体内投与する場合、本薬 2 mg を硝子体内投与するときと比較して作用持続期間が約 20 日延長することが期待できると考えられたことから（6.R.1 参照）、維持期における投与間隔を、既承認製剤の通常の投与間隔である 2 カ月間（8 週間）から 12 週間以上に延長するためには本薬の用量として 8 mg 以上が必要と考えた。一方、8 mg を超える用量とする場合、 の 又は による品質の の が懸念されたことから、本剤の臨床試験における本剤群の用量としては 8 mg のみを設定した。

上記の用量で実施した本剤の臨床試験に係る次の結果等を踏まえ、本剤（本薬 8 mg）を投与する際の維持期における投与間隔は、既承認製剤（本薬 2 mg）の通常の投与間隔よりも長い 12 週間以上と設定可能と考えることから、本剤の用量を 8 mg と設定することは適切と考える。

- 20968 試験及び 21091 試験における 60 週目までの評価において、HDq12 群及び HDq16 群では 2q8 群と同程度の有効性を示し、かつ HDq12 群及び HDq16 群（60 週投与完了例）の多くの被験者が 12 週間以上の投与間隔を維持していた（表 23 及び表 26）。
- nAMD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（21086 試験）において、本剤（本薬 8 mg）又は既承認製剤（本薬 2 mg）を 0 週、4 週、8 週、20 週及び 32 週目にそれぞれ投与した結果、症状悪化等により 16 週目に追加投与を受けた被験者の割合は、本剤群 18.9%（10/53 例）及び既承認製剤群 24.5%（13/53 例）であり、再投与基準³⁷⁾に該当し投与を受けた被験者の割合は、本剤群 35.8%（19/53 例）及び既承認製剤群 41.5%（22/53 例）であり、本剤群の方が数値的に低い値を示した。
- 20968 試験及び 21091 試験において、本剤特有の安全性上の懸念は示唆されなかった（7.R.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

20968 試験及び 21091 試験における 60 週目までの評価において、HDq12 群及び HDq16 群では既承認製剤における通常の投与間隔（8 週間）よりも長い 12 週間又は 16 週間の投与間隔で維持投与したときに、一部の被験者では投与間隔が 8 週間まで短縮されたものの、臨床的意義のある有効性を示した（7.R.1 参照）。加えて、21086 試験において既承認製剤投与時と比較して本剤投与時では効果の持続性が高い傾向にあったこと、並びに 20968 試験及び 21091 試験データを含む PPK モデルに基づくシミュレーショ

ンにおいて、既承認製剤を硝子体内投与するときと比較して、本剤を硝子体内投与したときの眼内における本薬の曝露期間が一定程度延長することが推定されたこと(6.R.1 参照)も踏まえ、本薬を nAMD 患者及び DME 患者に維持投与する際の投与間隔を延長させるための本剤の用量として 8 mg を設定することに一定の合理性はあると判断する。なお、用法については、7.R.4.2 項及び 7.R.4.3 項で引き続き検討する。

7.R.4.2 nAMD における用法について

機構は、nAMD に対する申請用法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、nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(20968 試験)における本剤群の導入期及び維持期の用法の設定根拠について、それぞれ以下のように説明した。

①導入期：

nAMD 患者を対象とした既承認製剤の第Ⅱ相試験(CLEAR-IT 試験)において、本薬(0.5 mg、2 mg 及び 4 mg)を Q4W 又は Q12W で投与した結果、本薬(0.5 mg 及び 2 mg)を Q4W で投与した群では、12 週目まで BCVA が経時的に改善した一方、本薬(0.5 mg、2 mg 及び 4 mg)を Q12W で投与した群では、用量にかかわらず、4 週又は 8 週目までに増加した BCVA が 12 週目(2 回目投与前)には低下する傾向が認められたことから(Ophthalmology 2011; 118: 1098-106)、nAMD 患者に対する本薬による治療においては、用量にかかわらず最初の毎月投与(導入期)が必要であると考えた。加えて、導入期において既承認製剤(本薬 2 mg)よりも高用量である本剤(本薬 8 mg)を毎月投与することで、網膜滲出液の消失が既承認製剤よりも早期に達成できることを期待し、20968 試験における本剤群の導入期の用法として、既承認製剤の用法・用量と同様に Q4W で連続 3 回投与と設定した。

②維持期：

本薬を硝子体内投与したときの眼内薬物動態シミュレーションの結果(6.R.1 参照)を踏まえ、維持期の投与間隔として既承認製剤(本薬 2 mg)の通常の投与間隔(8 週間)よりも 4 週間長い 12 週間で投与する群(HDq12 群)を設定した。一方、既承認製剤(本薬 2 mg)においても一部の患者では維持期において 8 週間よりも長い投与間隔で視力を維持できることが報告されていたこと(Ophthalmology 2015; 122: 2497-503)を踏まえ、維持期の投与間隔としてより長い 16 週間で投与する群も設定した(HDq16 群)。なお、本剤を投与した場合でも一部の被験者において 12 週間又は 16 週間よりも短期の投与間隔での投与が必要となる可能性を考慮し、投与間隔の短縮に関する用法・用量変更基準(表 14)を設定した。また、本剤(本薬 8mg)の場合、既承認製剤(本薬 2 mg)の維持期における最短の投与間隔(4 週間)よりも長い 8 週間を最短の投与間隔とすることでも病態をコントロールできると考え、維持期における最短の投与間隔として 8 週間を設定した。

その上で申請者は、上記の用法で実施した 20968 試験における結果等を踏まえ、本剤の nAMD に対する申請用法等について、以下のように説明した。

20968 試験における次の結果等を踏まえ、nAMD に対する本剤の申請用法・用量について、本薬 8 mg を導入期として Q4W で連続 3 回投与した後に、維持期として通常 Q16W で投与するが、患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節すると設定した。また、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合には維持期の投与を 16 週間より短い間隔で開始すること及び維持期の投与間隔を短縮することを添付文書で注意喚起を行うこととした。ただし、20968 試験の維持期に本剤を Q4W で投与した経験はなく、維持期において Q8W での投与で病態が悪化する患者に対して、Q4W 等の Q8W よりも短い投与間隔で本剤を

投与したときに臨床的意義のある有効性が期待できるのか不明であることを踏まえ、用法・用量において維持期では投与間隔を8週間以上あける旨を規定することとする。

- 20968 試験における 60 週目までの評価において、HDq12 群及び HDq16 群では 2q8 群と同程度の有効性を示し、かつ HDq12 群及び HDq16 群（60 週投与完了例）ではそれぞれ 77.8% 及び 74.1% の被験者が割り付けられた投与間隔を維持していた（表 23）。
- 20968 試験において、HDq12 群及び HDq16 群の併合（60 週投与完了例）における 60 週目の投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 3 のとおりであり、12 週目以降は本剤 Q16W 集団及び本剤 Q12W 集団では 60 週目まで視力の維持が認められた。本剤 Q8W 集団では、12 週目以降 24 週目まで視力が大きく低下しているが、本剤 Q8W 集団は用法・用量変更基準（表 14）を満たした被験者集団であるため、病態悪化による視力の低下を反映していると考えられる。一方、本剤 Q8W 集団においても 24 週目以降は 60 週目まで視力の維持が認められており、nAMD 患者では未治療の場合、経時的に視力が低下する可能性が高いことを踏まえると、本剤投与により視力が一定程度で維持されたことには臨床的意義がある。

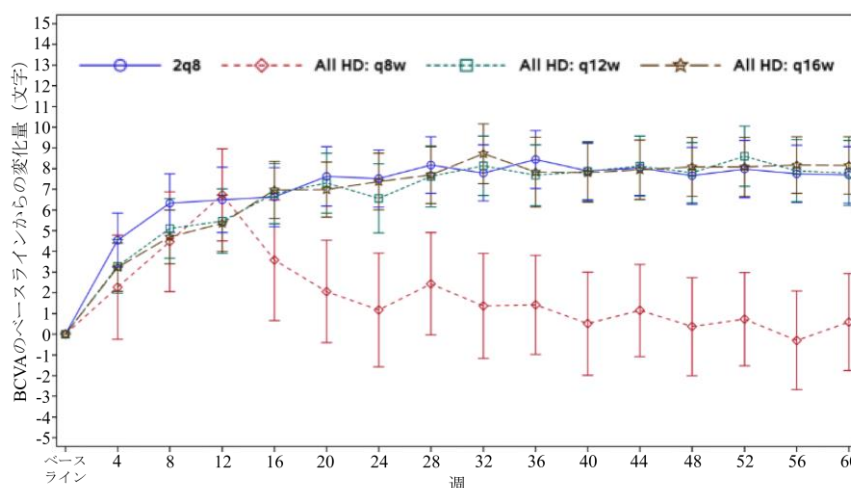


図 3 60 週目における投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移
(20968 試験、主要解析と同様の MMRM (被験者内共分散構造: Toeplitz with heterogeneity) に基づく最小二乗平均値±95%CI、FAS)

- 20968 試験において、HDq12 群及び HDq16 群の併合（60 週投与完了例）における 60 週目の投与間隔別の治験対象眼における有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、本剤 Q8W 集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。本剤 Q8W 集団は用法・用量変更基準（表 14）に合致した集団であり、病態悪化に伴う、視力低下、網膜下液、網膜出血、加齢黄斑変性等の有害事象が報告された結果、有害事象の発現割合が高い傾向となった可能性がある。以上から、本剤の投与間隔を 8 週に短縮した場合でも安全性の懸念は示唆されていないと考える。

表 33 投与間隔別の治験対象眼における有害事象の発現状況（20968 試験、安全性解析対象集団）

	HDq12 群及び HDq16 群の 60 週目における投与間隔		
	Q8W	Q12W	Q16W
評価例数	114	277	229
すべての有害事象	63 (55.3)	114 (41.2)	89 (38.9)
重篤な有害事象	3 (2.6)	5 (1.8)	3 (1.3)
治験薬との関連ありとされた有害事象	7 (6.1)	13 (4.7)	6 (2.6)
治験薬との関連ありとされた重篤な有害事象	0	0	1 (0.4)
主な有害事象（Q8W 集団で 3%以上認められた事象）			
視力低下	9 (7.9)	11 (4.0)	9 (3.9)
網膜下液	9 (7.9)	6 (2.2)	3 (1.3)
白内障	6 (5.3)	13 (4.7)	12 (5.2)
網膜出血	5 (4.4)	9 (3.2)	7 (3.1)
新生血管加齢黄斑変性	5 (4.4)	6 (2.2)	4 (1.7)
硝子体剥離	4 (3.5)	5 (1.8)	8 (3.5)
黄斑肥厚	4 (3.5)	5 (1.8)	5 (2.2)
硝子体浮遊物	4 (3.5)	4 (1.4)	10 (4.4)
網膜色素上皮裂孔	4 (3.5)	4 (1.4)	1 (0.4)
加齢黄斑変性	4 (3.5)	3 (1.1)	1 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

機構は、20968 試験における BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移、被験者ごとの視力改善が安定化した時期等を踏まえ、導入期の用法として、患者の状態にかかわらず Q4W で一律に連続 3 回投与することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

20968 試験において、導入期の最終投与から 4 週後の 12 週目まで BCVA が大きく改善した後は、比較的緩やかな BCVA の改善が認められ、28 週目以降 60 週目まで維持されていた（図 1）。

20968 試験における 60 週目に視力がベースラインから一定程度改善（5 文字以上又は 10 文字以上改善）した被験者について、視力改善が安定化（BCVA 変化量の最良値の 80%以上の改善が認められたと定義）した被験者の累積割合の経時的推移は表 34 のとおりであった。視力改善が安定化した被験者の累積割合について、12 週目（3 回目投与の 4 週後）までは 25.9～30.1%であった一方、4 週目（1 回目投与の 4 週後）まででは 2.6～6.3%であり、8 週目（2 回目投与の 4 週後）まででは 12.1～15.1%であったことから、導入期における連続投与回数が 3 回未満でも 60 週目において臨床的意義のある視力改善効果が得られる被験者が存在する可能性が示唆された。

表 34 60 週目に BCVA がベースラインから 5 又は 10 文字以上改善した被験者における視力改善が安定化した被験者の各時点の累積割合（20968 試験、FAS）

投与群	変化量 ^{a)}	評価例数 ^{b)}	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	36 週目	52 週目
HDq12 群	5 文字以上	166	5 (3)	25 (15.1)	50 (30.1)	65 (39.2)	81 (48.8)	134 (80.7)	159 (95.8)
	10 文字以上	116	3 (2.6)	14 (12.1)	34 (29.3)	45 (38.8)	55 (47.4)	90 (77.6)	111 (95.7)
HDq16 群	5 文字以上	178	11 (6.2)	25 (14.0)	49 (27.5)	76 (42.7)	90 (50.6)	145 (81.5)	168 (94.4)
	10 文字以上	112	7 (6.3)	15 (13.4)	29 (25.9)	45 (40.2)	53 (47.3)	87 (77.7)	104 (92.9)

該当累積例数（累積割合%）

a) 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量

b) 60 週目の BCVA がベースラインから 5 文字以上又は 10 文字以上改善した被験者数

以上から、導入期における連続投与回数が 3 回未満でも 60 週目において臨床的意義のある視力改善効果が得られる被験者が存在する可能性が示唆されているが、20968 試験で得られた結果は、導入期として本剤を一律に Q4W で連続 3 回投与した結果であること、導入期に 3 回未満の投与で一定の視力改善が認められた場合であっても、どの程度の視力改善が得られれば、導入期の投与回数を減じることができるか適切な指標がないこと等を踏まえると、視力の改善をより早期に達成するためには、個々の被験者の状態にかかわらず導入期には本剤を一律に Q4W で連続 3 回投与する必要があると考える。

機構は、nAMD に対する用法について以下のように考える。

導入期の用法について、20968 試験において、導入期として Q4W で本剤を連続 3 回投与した場合に、導入期として Q4W で既承認製剤を連続 3 回投与した場合と同程度の有効性が得られていること（表 16、表 22）、及び BCVA のベースラインからの変化量の推移から本剤 3 回目投与後まで視力の経時的な改善傾向が認められていること（図 1）を踏まえると、本剤の導入期の用法として Q4W で連続 3 回投与を推奨することは妥当である。ただし、本剤の連続投与回数が 3 回未満でも一定の視力改善が得られる被験者が一定の割合で存在すること、及び本剤の投与経路である硝子体内注射は患者の負担が大きいことを踏まえると、臨床現場において患者の状態に応じて導入期における連続投与回数を 3 回未満とする余地を残すことが適切である。

維持期の用法については、20968 試験において、基本の投与間隔を Q12W 又は Q16W で本剤を維持投与した結果、HDq12 群及び HDq16 群に割り付けられた被験者のうち、それぞれ 72.2%（242/335 例）及び 67.8%（229/338 例）の被験者で割り付けられた投与間隔（それぞれ Q12W 又は Q16W）で 60 週目まで投与が継続された条件の下、既承認製剤を Q8W で固定維持投与した場合と同程度の有効性を示した（表 16、表 22）。HDq12 群と HDq16 群の間で、有効性（表 16、表 22）及び割り付けられた投与間隔を維持した被験者割合（それぞれ 72.2% 及び 67.8%）に大きな差異は認められなかったこと、また、本剤の投与経路である硝子体内注射は患者の負担が大きいことを踏まえると、本剤の維持期における通常の投与間隔として 16 週間を推奨することは妥当である。また、一定の割合の被験者では Q12W 又は Q16W では病態をコントロールできないこと、及び Q12W 又は Q16W では病態をコントロールできない場合に Q8W まで投与間隔を短縮することで視力の経時的な低下を抑制でき、かつ安全性上の懸念は示唆されなかったことから、用法・用量において患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節すると設定した上で、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合には維持期の投与を 16 週間より短い間隔で開始すること及び維持期の投与間隔を短縮することを考慮する旨を添付文書において注意喚起することは適切である。なお、60 週目の本剤の投与間隔が Q8W であった被験者における BCVA のベースラインからの変化量の推移（図 3）から、本剤を Q8W で維持投与する場合でも導入投与により改善した視力を十分に維持できない被験者が存在することが示唆されているものの、1 回当たりの本薬の投与量が既承認製剤と比較して 4 倍となる本剤の臨床試験において、本剤を Q4W で維持投与した経験はなく、その有効性及び安全性は不明であることから、本剤の維持期における最短の投与間隔を 8 週間とすることは適切である。

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

7.R.4.3 DME における用法について

機構は、DME に対する申請用法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、DME 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（21091 試験）における本剤群の導入期及び維持期の用法の設定根拠について、以下のようにそれぞれ説明した。

① 導入期：

DME 患者を対象とした既承認製剤の第 II 相試験（DA VINCI 試験）において、本薬 2 mg を Q4W で投与した群では 20 週目まで BCVA が経時的に増加した一方、本薬 2 mg を Q4W で連続 3 回投与した後に Q8W で投与した群では 12 週目までに増加した BCVA が 16 週目に低下する傾向が認められたことから（Ophthalmology 2012; 119: 1658-65）、DME 患者に対する本薬による治療において、DME を早期にコントロールするためには初期段階の集中的治療が重要であることが示唆されている。また、同試験において、

本薬 0.5 mg を Q4W で投与した群で、本薬 2 mg を Q4W で投与した群における初回 5 回投与で得られた視力改善効果と同程度の効果を得るためには、10 回以上の連続投与が必要であったことから、高用量ではより早く効果が得られることが示唆された。以上から、高用量であればより少ない初期の連続投与回数で視力が十分改善できると考え、21091 試験の本剤群の導入期における Q4W での連続投与回数を既承認製剤（5 回）よりも少ない 3 回と設定した。

② 維持期：

nAMD 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）と同様の理由及び根拠（7.R.4.2 参照）に基づき、21091 試験における維持期の用法について、12 週間又は 16 週間で投与する群（HDq12 群及び HDq16 群）を設定するとともに、投与間隔の短縮に関する用法・用量変更基準（表 18）を設定した（最短の投与間隔は 8 週間）。

その上で申請者は、上記の用法で実施した 21091 試験における結果等を踏まえ、本剤の DME に対する申請用法等について、以下のように説明した。

21091 試験における次の結果等を踏まえ、DME に対する本剤の申請用法・用量について、nAMD の場合と同様に、本薬 8 mg を導入期として Q4W で連続 3 回投与した後に、維持期として通常 Q16W で投与するが、患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節すると設定した。また、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合には維持期の投与を 16 週間より短い間隔で開始すること及び維持期の投与間隔を短縮することを考慮する旨を添付文書で注意喚起を行うこととした。また、21091 試験の維持期においても、本剤を Q4W で投与した経験はないことから、用法・用量において、維持期では投与間隔を 8 週間以上あける旨を設定する。

- 21091 試験における 60 週目までの評価において、HDq12 群及び HDq16 群は 2q8 群と同程度の有効性を示し、かつ HDq12 群及び HDq16 群（60 週投与完了例）ではそれぞれ 90.3% 及び 85.5% の被験者が割り付けられた投与間隔を維持していた（表 26）
- 21091 試験において、HDq12 群及び HDq16 群の併合（60 週投与完了例）における 60 週目の投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 4 のとおりであり、12 週目以降は本剤 Q16W 集団及び本剤 Q12W 集団で 60 週目まで視力の維持が認められた。本剤 Q8W 集団では、12 週目以降 20 週目まで視力が大きく低下したものの、その後は他の投与間隔の集団と同程度の改善が認められ、60 週目まで維持されていた。

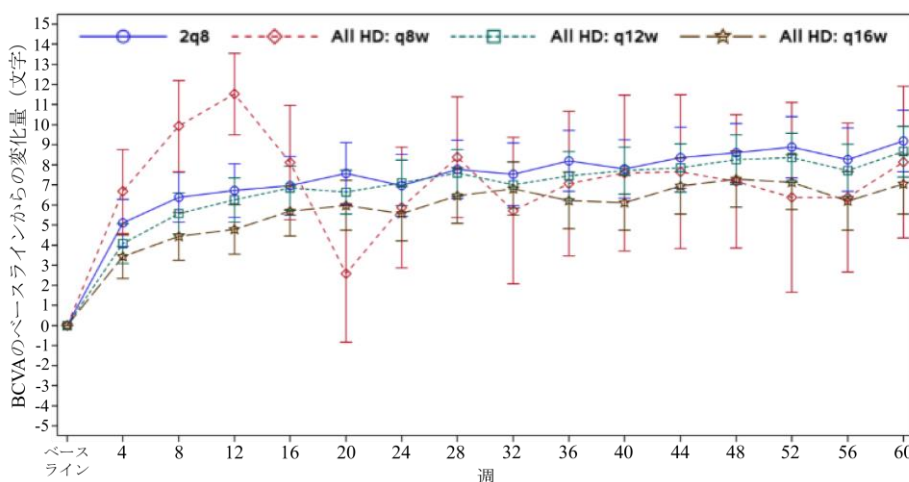


図 4 60 週目における投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移 (21091 試験、主要解析と同様の MMRM に基づく最小二乗平均値±95%CI、FAS)

- 21091 試験において、HDq12 群及び HDq16 群の併合（60 週投与完了例）における 60 週目の投与間隔別の治験対象眼における有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、本剤 Q8W 集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。本剤 Q8W 集団は用法・用量変更基準（表 18）に合致した集団であり、病態悪化に伴う糖尿病性網膜浮腫等が有害事象として報告された結果、有害事象の発現割合が高い傾向となった可能性がある。以上から、本剤の投与間隔を 8 週間に短縮した場合でも安全性の懸念は示唆されていないと考える。

表 35 投与間隔別の治験対象眼における有害事象の発現状況（21091 試験、安全性解析対象集団）

	HDq12 群及び HDq16 群の 60 週目における投与間隔		
	Q8W	Q12W	Q16W
評価例数	38	273	130
すべての有害事象	18 (47.4)	97 (35.5)	42 (32.3)
重篤な有害事象	1 (2.6)	1 (0.4)	0
治験薬と関連ありとされた有害事象	0	4 (1.5)	0
治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象	0	0	0
主な有害事象（Q8W 集団で複数例に認められた事象）			
糖尿病性網膜浮腫	5 (13.2)	6 (2.2)	0
結膜出血	4 (10.5)	10 (3.7)	4 (3.1)
硝子体浮遊物	2 (5.3)	15 (5.5)	5 (3.8)
白内障	2 (5.3)	8 (2.9)	7 (5.4)
点状角膜炎	2 (5.3)	5 (1.8)	4 (3.1)

発現例数（発現割合（%））

機構は、21091 試験における BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移、被験者ごとの視力改善が安定化した時期等を踏まえ、導入期の用法として、患者の状態にかかわらず Q4W で一律に連続 3 回投与と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

21091 において、導入期の最終投与から 4 週後の 12 週目まで BCVA が大きく改善した後は、60 週目まで BCVA の緩やかな改善が認められた（図 2）。

21091 試験における 60 週目に視力がベースラインから一定程度改善（5 文字以上又は 10 文字以上改善）した被験者について、視力改善が安定化（BCVA 変化量の最良値の 80%以上の改善が認められたと定義）した被験者の累積割合の経時的推移は表 36 のとおりであった。視力改善が安定化した被験者の累積割合について、12 週目（3 回目投与の 4 週後）までは 22.7~39.9%であった一方、4 週目（1 回目投与の 4 週後）まででは 3.7~8.0%であり、8 週目（2 回目投与の 4 週後）まででは 15.9~23.0%であったことから、導入期における連続投与回数が 3 回未満でも 60 週目において臨床的意義のある視力改善効果が得られる被験者が存在する可能性が示唆された。

表 36 60 週目に BCVA がベースラインから 5 又は 10 文字以上改善した被験者における視力改善が安定化した被験者の各時点の累積割合（21091 試験、FAS）

投与群	変化量 ^{a)}	評価例数 ^{b)}	4 週目	8 週目	12 週目	16 週目	20 週目	36 週目	52 週目
HDq12 群	5 文字以上	183	12 (6.6)	42 (23.0)	73 (39.9)	89 (48.6)	96 (52.5)	147 (80.3)	174 (95.1)
	10 文字以上	109	4 (3.7)	20 (18.3)	41 (37.6)	52 (47.7)	57 (52.3)	87 (79.8)	101 (92.7)
HDq16 群	5 文字以上	88	7 (8.0)	14 (15.9)	20 (22.7)	35 (39.8)	43 (48.9)	71 (80.7)	81 (92.0)
	10 文字以上	50	4 (8.0)	9 (18.0)	13 (26.0)	20 (40.0)	27 (54.0)	43 (86.0)	47 (94.0)

該当累積例数（累積割合%）

a) 60 週目の BCVA のベースラインからの変化量

b) 60 週目の BCVA がベースラインから 5 文字以上又は 10 文字以上改善した被験者数

以上から、導入期における連続投与回数が 3 回未満であっても 60 週目に臨床的意義のある視力改善効果が得られる被験者が存在する可能性が示唆されているが、21091 試験で得られた結果は、導入期として一律に Q4W で本剤を連続 3 回投与した結果であること、及び導入期に連続 3 回未満の投与で一定の視力

改善が認められた場合であっても、どの程度の視力改善が得られれば、導入期の連続投与回数を減じることができるか適切な指標がないこと等を踏まえると、視力の改善をより早期に達成するためには、個々の被験者の状態にかかわらず、導入期には一律に Q4W で本剤を連続 3 回投与する必要があると考える。

機構は、DME に対する用法について以下のように考える。

導入期の用法について、21091 試験において、導入期として Q4W で本剤を連続 3 回投与した場合に、導入期として Q4W で既承認製剤を連続 5 回投与した場合と比較して大きく劣らない有効性が得られていること（表 19 及び表 25）、及び BCVA のベースラインからの変化量の推移から本剤 3 回目投与後も視力の改善傾向が認められていること（図 2）を踏まえると、本剤の導入期の用法として Q4W で連続 3 回投与を推奨することは妥当である。ただし、本剤の連続投与回数が 3 回未満であっても一定の視力改善が得られる被験者が一定の割合で存在すること、及び本剤の投与経路である硝子体内注射は患者の負担が大きいことを踏まえると、臨床現場において患者の状態に応じて導入期における連続投与回数を 3 回未満とする余地を残すことが適切である。

維持期の用法については、21091 試験において、基本の投与間隔を Q12W で本剤を維持投与した結果、HDq12 群に割り付けられた被験者のうち 79.6% (261/328 例) の被験者で、割り付けられた投与間隔 (Q12W) で 60 週目まで投与が継続された条件の下、既承認製剤を Q8W で固定維持投与した場合と同程度の有効性を示した（表 19 及び表 25）。基本の投与間隔を Q16W で本剤を維持投与した場合は、既承認製剤を Q8W で固定維持投与した場合と比較して有効性が劣る傾向にあったが、HDq16 群で認められた有効性にも一定の臨床的な意義があり（7.R.1.2 参照）、また、HDq16 群に割り付けられた被験者のうち 79.8% (130/163 例) の被験者で、割り付けられた投与間隔 (Q16W) で 60 週目まで投与が継続され、60 週目までの実薬投与回数は 2q8 群と比較して一定程度少なかった（表 26）。加えて、本剤の投与経路である硝子体内注射は患者の負担が大きいことを踏まえると、本剤の維持期における通常の投与間隔として 16 週間を推奨することは受入れ可能である。また、一定の割合の被験者では Q12W 又は Q16W では病態をコントロールできないこと、及び Q12W 又は Q16W では病態をコントロールできない場合に Q8W まで投与間隔を短縮することで一定程度の視力を維持することが可能であり、かつ安全性上の懸念は示唆されなかったことから、用法・用量において患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節すると設定した上で、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合には維持期の投与を 16 週間より短い間隔で開始すること及び維持期の投与間隔を短縮することを考慮する旨を添付文書において注意喚起することは適切である。なお、1 回当たりの投与量が既承認製剤と比較して 4 倍となる本剤の臨床試験において、本剤を Q4W で維持投与した経験はなく、その有効性及び安全性は不明であることから、本剤の維持期における最短の投与間隔を 8 週間とすることは適切である。

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

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について以下のように説明した。

本邦において、既承認製剤（本薬 2mg）は nAMD 患者及び DME 患者に対する豊富な臨床使用実績がある。また、nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（21091 試験）において、本剤特有の安全性上の懸念は示唆されなかったことから（7.R.2 参照）、本剤の製造販売後に明らかにすべき事項はないと考える。したがって、通常の医薬品安全性監視活動に加え、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施するとともに 20968 試

験及び 21091 試験を製造販売後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施することで、本剤の製造販売後の十分な情報収集及び情報提供が可能であり、本申請に係る製造販売後調査等の実施は不要と考える。

機構は、既承認製剤の nAMD 患者及び DME 患者に対する安全性プロファイルは一定程度確立されていると考えられること、20968 試験及び 21091 試験において本剤特有の懸念は認められておらず、本剤投与時に既承認製剤投与時に知られているリスクの明らかな増大も示唆されていないこと（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤の製造販売後において、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施するとともに 20968 試験及び 21091 試験を製造販売後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施し、現時点では製造販売後調査等は実施する予定はないとの申請者の方針は妥当と判断するが、専門協議での議論も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 5.3.5.1.4、CTD 5.3.5.1.5）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、本品目の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項については、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 5 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL
[一 般 名] アフリバルセプト (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 5 年 2 月 28 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.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、nAMD 患者及び DME 患者それぞれに対して、本剤 (本薬 8 mg) を Q4W で連続 3 回投与した後に、患者の状態に応じて投与間隔を短縮することを可能とした上で Q12W 又は Q16W で維持投与するときの有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤 (本薬 8 mg) 投与に当たっては、特に眼内炎症 (眼内炎を含む。)、眼圧上昇、網膜剥離及び網膜裂孔、並びに動脈血栓塞栓事象について注意する必要があるものの、既承認製剤 (本薬 2 mg) と同様に、網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与することに加え、各事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の有効性を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

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.3 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 nAMD 患者及び DME 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると判断し、効能・効果を承認申請どおり設定することに問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

1.4.1 用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4.1 用量について」に関する検討を踏まえ、本薬を nAMD 患者及び DME 患者に維持投与する際の投与間隔を延長させるための本剤の用量として 8 mg を設定することに一定の合理性はあると判断した。

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。

1.4.2 用法について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4.2 nAMD における用法について」及び「7.R.4.3 DME における用法について」に関する検討を踏まえ、nAMD 及び DME に対する導入期及び維持期の用法について、それぞれ以下のように判断した。

① 導入期：

nAMD 及び DME のいずれにおいても、Q4W で連続 3 回投与を推奨することは妥当である。ただし、臨床現場において患者の状態に応じて連続投与回数を 3 回未満とする余地を残すことが適切である。

② 維持期：

nAMD 及び DME のいずれにおいても、通常の投与間隔として 16 週間を推奨することは妥当である。また、用法・用量に患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節すること及び最短の投与間隔を 8 週間とすることを設定した上で、添付文書において、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合には維持期の投与を 16 週間より短い間隔で開始すること及び維持期の投与間隔を短縮することを考慮する旨を注意喚起することは適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたことから、本剤の用法・用量を以下のように整備するとともに、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項において以下の内容を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法及び用量]

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8 mg（0.07 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8 週以上あけること。

[用法及び用量に関連する注意]（一部抜粋）

導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づいて 3 回未満とすることも考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、16 週より短い間隔での投与開始又は投与間隔の短縮を考慮すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討を踏まえ、本剤の製造販売後において、追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査を実施するとともに、20968 試験

及び 21091 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて実施し、現時点では製造販売後調査等は実施しないとの申請者の方針は妥当と判断した。

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ことから、機構は、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 37 に示す安全性検討事項を設定すること、表 38 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 37 医薬品リスク管理計画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 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本剤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 38 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 製造販売後臨床試験（20968 試験、21091 試験）^{b)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

a) 本剤に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

b) 本剤の製造販売後に 20968 試験及び 21091 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する

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、承認申請された用法及び用量を以下のように整備し、以下の効能又は効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新剤形医薬品であることから再審査期間は 4 年、生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
糖尿病黄斑浮腫

[用法及び用量]

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8 mg（0.07 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8 週以上あけること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体 (抗アフリベルセプト抗体)
APTC	anti-platelet trialists' collaboration	—
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-28day}	AUC from time zero to day 28	投与 0 時間から投与 28 日目までの AUC
AUC _{tau}	AUC during a dosage interval (τ)	投与間隔における AUC
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CRT	central retinal thickness	中心網膜厚
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	糖尿病網膜症重症度尺度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	糖尿病網膜症早期治療研究
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IRF	intraretinal fluid	網膜内液
LOCF	last observation carried forward	—
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MMRM	mixed model for repeated measurements	反復測定混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
Q _x W	once every x weeks	x 週間隔
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD-OCT	spectral domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層撮影
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SRF	subretinal fluid	網膜下液
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
既承認製剤	—	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
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 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL
本薬	—	アフリベルセプト (遺伝子組換え)