2.2 緒言

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

アフリベルセプトは、2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能効果として、販売名『アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL』（バイアル製剤）及び『アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL』（プレフィルドシリンジ製剤）（用量 2mg：以下、アフリベルセプト 2mg）にて承認された。以降、現在までに追加効能効果として「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」、「糖尿病黄斑浮腫」、「血管新生緑内障」が承認されている。さらに、『アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL』のみを対象とした追加効能効果として「未熟児網膜症」が承認された。

本申請品目は、既承認のアフリベルセプト 2mg と比べ、より高濃度（114.3mg/mL）のアフリベルセプトを含むバイアル製剤（用量 8mg：以下、本剤）である。また、本申請の申請効能効果は、「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」である。

加齢黄斑変性（AMD）は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なっている。AMD は萎縮型と滲出型の 2 つの型に大別される。滲出型 AMD（nAMD）は、AMD 全体に占める割合が 10%～15%と少ないが、AMD に関連する失明症例のほとんどが nAMD 患者である。nAMD は、生活の質へ深刻な影響を与え、転倒、うつ、日常活動における介助の必要性のリスクを増加させる。

糖尿病網膜症（DR）の一般的な症状である DME は、網膜毛細血管の透過性亢進を特徴とする多因子疾患である。DME が進行すると、中心視野の霧視や歪みが生じる。DME は、糖尿病患者における失明の主な原因疾患であり、若年及び中年成人における失明の最も多い原因疾患である。

アフリベルセプト 2mg を含む抗 VEGF 薬は、nAMD 及び DME に対する標準治療であるが、現在の抗 VEGF 療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルを維持しながら投与間隔を延長する新しい治療法に対して大きなアンメットニーズがある。投与間隔を延長することにより投与回数が少なくなれば、注射手技に関連する有害事象のリスクの軽減が期待できる。また、医師、介護者及び医療従事者の負担の軽減も期待できる。このことから、既承認のアフリベルセプト 2mg に比べ治療効果の持続が長く、投与間隔を延長することが可能な製剤として、より高濃度の有効成分を含む本剤の開発を計画した。

本剤の臨床試験を開始するにあたり新たに３つの非臨床試験（網膜血管新生ウサギモデルを用いた薬効薬理試験 1 試験及びサルの反復硝子体内投与毒性試験 2 試験）を実施し、一連の非臨床試験成績から nAMD 患者及び DME 患者における本剤の使用が支持された。

また、臨床試験として、nAMD 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 21086、CANDELA 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 20968、PULSAR 試験）、並びに DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 21091、PHOTON 試験）を実施した。これらのうち検証試験として実施した PULSAR 試験及び PHOTON 試験は、それぞれ nAMD 患者及び DME 患者を対象として、本剤を 12 週以上の間隔で IVT 投与した際の有効性及び安全性について、アフリベルセプト 2 mgを対照に検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照国際共同第Ⅲ相及び第Ⅱ/Ⅲ相試験である（20[redacted]年[redacted]月時点において継続中）。主要評価項目はいずれの試験においても試験治療開始から 48 週目における糖尿病網膜症早期治療研究（ETDRS）視力表で測定した最高矯正視力（BCVA）文字数

のベースラインからの変化量とした。PULSAR 試験及び PHOTON 試験における臨床試験成績から、nAMD 患者及び DME 患者における本剤の有用性が示された。

上述のように、nAMD 患者及び DME 患者を対象に本剤を IVT 投与した際の有効性及び安全性が示された。本剤の IVT 投与は、現在の標準治療であるアフリベルセプト 2mg の確立された有効性及び安全性プロファイルを維持しつつ、投与頻度を減らすことにより nAMD 患者及び DME 患者における重要なアンメットニーズに対応する。

以上より、nAMD 及び DME 治療における治療選択肢として本剤の有用性が期待できるものと考え、以下に示す製造販売承認申請を行う。

表 2.2 -1：申請効能効果及び用法用量

申請区分	医療用医薬品、（5）新剤形医薬品
申請効能効果	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
申請用法用量	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8mg（0.07mL）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。