目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 背景 4
2.5.1.1.1 AS の病態，臨床症状及び疫学 4
2.5.1.1.2 AS の診断及び治療 5
2.5.1.1.3 AS の病態及び本剤による AS 治療の科学的根拠 5
2.5.1.2 臨床開発計画 5
2.5.1.3 本申請における臨床データパッケージ 6
2.5.1.4 GCP 遵守 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 6
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 6
2.5.4 有効性の概括評価 6
2.5.4.1 試験デザイン 6
2.5.4.2 患者背景 8
2.5.4.3 有効性の結果 8
2.5.4.4 部分集団における主要評価項目の結果の比較 9
2.5.4.5 効果の持続性，耐薬性 10
2.5.4.6 有効性の成績のまとめ 10
2.5.5 安全性の概括評価 10
2.5.5.1 全般的な曝露状況 10
2.5.5.2 安全性の結果 10
2.5.5.2.1 試験眼に発現した有害事象 10
2.5.5.2.2 試験眼に発現した重篤な有害事象 10
2.5.5.2.3 試験眼に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 10
2.5.5.2.4 試験眼に発現した特に注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象 11
2.5.5.2.5 死亡に至った有害事象 11
2.5.5.2.6 眼以外に発現した有害事象 11
2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性 11
2.5.5.4 日本部分集団における安全性 11
2.5.5.5 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響 11
2.5.5.6 薬物相互作用 11
2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用 11
2.5.5.8 過量投与 12
2.5.5.9 薬物乱用 12

2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象 12
2.5.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 12
2.5.5.12 市販後データ 12
2.5.5.12.1 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第 4 回，調査単位期間：2023 年 7 月 28 日から 2024 年 1 月 27 日）からの安全性情報 12
2.5.5.12.2 PBRER（第 3 回定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）／第 3 回定期的安全性最新報告（PSUR），報告対象期間：2023 年 7 月 28 日から 2024 年 1 月 27 日）からの安全性情報 12
2.5.5.13 安全性成績のまとめ及び結論 13
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 13
2.5.6.1 治療の背景 13
2.5.6.1.1 疾患又は症状 13
2.5.6.1.2 現行の治療 13
2.5.6.2 ベネフィット 13
2.5.6.3 リスク 13
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 14
2.5.7 参考文献 16

表一覧

表 2.5.1.3-1 本申請における臨床データパッケージ 6
表 2.5.4.1-1 JR44390試験の主な特徴 7
表 2.5.6.4-1 AS 治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価 15

図一覧

図 2.5.4.1-1 JR44390試験の試験デザイン 7
図 2.5.4.3-1 BCVA のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，EP） 9

略語一覧

略号	英名	和名
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
AS	angioid streaks	網膜色素線条
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
CMD	cystoid macular degeneration	—
CME	cystoid macular edema	嚢胞様黄斑浮腫
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
EP	efficacy-evaluable participants	有効性解析集団
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
FA	fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
IVT	intravitreal	硝子体内
MMRM	mixed-effect model for repeated measures	混合モデル反復測定
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25	—
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層計
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SP	safety-evaluable participants	安全性解析集団
Tie-2	tyrosine kinase with Ig and epidermal growth factor homology domain-2	—
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子-A

2.5 臨床に関する概括評価

ファリシマブ（遺伝子組換え）（ファリシマブ又は別名 RO6867461）は，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（Roche 社）で創製された，血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A，VEGF-A）及びアンジオポエチン-2（angiopoietin-2，Ang-2）に選択的に結合するヒト化二重特異性免疫グロブリン G（IgG）1抗体である。VEGF-A に対する抗原結合フラグメント（Fab）は高い親和性で VEGF-A に結合し，Ang-2に対する Fab は高い親和性と高い選択性で Ang-2に結合する。Fc 領域はエフェクター細胞上の Fcγ 受容体及び胎児性 Fc 受容体（FcRn）へ結合しないよう改変されている。ファリシマブ製剤（本剤）は，海外では Roche 社により，日本においては中外製薬株式会社により，開発が進められている。

本剤は VEGF-A 及び Ang-2の生物活性を阻害することにより，新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD），糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema，DME）及び網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して有効であることが示されてきた。国内では，本剤は硝子体内投与製剤として2022年3月に効能又は効果「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」で，2024年3月に効能又は効果「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」で，製造販売承認を取得した。欧州連合及び米国では，本剤は新生血管を伴う加齢黄斑変性，糖尿病黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して承認を取得している。

新生血管を伴う網膜色素線条（angioid streaks，AS）患者を対象とした第 III 相多施設共同非遮蔽非対照試験（JR44390試験［NIHONBASHI 試験］）において，本剤の有効性及び安全性が確認された。本剤は2023年3月27日に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：（R5薬）第564号）に指定されている。

今般，JR44390試験の12週時の主要解析時点で視力の改善効果及び安全性が確認されたことから，「脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条」の効能又は効果及び用法及び用量を追加するため，製造販売承認事項一部変更承認申請（本申請）を行うこととした。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 AS の病態，臨床症状及び疫学

1) AS の病態及び臨床症状

AS は乳頭辺縁から網膜周辺部に向かって不規則な色素線条が認められる疾患であり，肥厚，石灰化したブルッフ膜の断裂により発症する[1),2)]。眼球のみならず，全身性の弾性線維の遺伝的形成不全が病因とされている[3)]。様々な全身疾患が AS の発生と関連しており，特にABCC6遺伝子変異の弾性線維性仮性黄色腫（pseudoxanthoma elasticum）との合併が最も多い[3)-5)]。網膜に障害が及ばない限り視機能に明らかな障害はなく，眼科受診等で偶発的に発見される。病変が進むと脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）が伸長し，網膜の出血，浮腫及び線維性瘢痕が認められるようになり，更には網膜色素上皮の断裂又は変性，視細胞の欠損に至り，変視，暗点及び視機能障害が生じる[1),3),6),7)]。CNV に対して無治療の場合は予後不良となる。視機能の悪化因子は，発症時の年齢，中心窩に対する CNV の局在，及び眼疾患の併発である[2),8)]。

2) 疫学

国内の AS の発現率は，2024年の A Nationwide Population-based Cohort Study の報告によると，100,000人年当たり0.52（95%CI：0.48～0.56）で，有病率は100,000人当たり6.5（95% CI：6.38～6.66）であった[9)]。

海外の AS の発現率に関する報告，有病率を明確に示した報告はなかった[9)]。

AS の発現時期は，全身性の基礎疾患にもよるが，60～74歳が多い[9)]。新生児又は乳児での

発現の報告はなく，10歳未満の患者では稀である[1),2)]。

2.5.1.1.2 AS の診断及び治療

AS の診断は通常，カラー眼底写真，フルオレセイン蛍光眼底造影（fluorescein angiography，FA）検査，インドシアニングリーン血管造影，光干渉断層計（optical coherence tomography，OCT）検査にて，視神経乳頭周囲の萎縮と放射状に延びる色素線条及び CNV により診断を確定する[2),3),10),11)]。AS が認められる患者では，全身性の他の疾患の関連性についても評価し，関連する画像検査及び臨床検査を実施する[11)]。

カラー眼底写真で判別しにくい微小な AS は赤外画像で検出されることがある[2),12)]。また，眼底自発蛍光は網膜色素上皮からのリポフスチンを検出する検査であり，低自発蛍光領域は AS における網膜色素上皮の活性低下又は欠損と判定しうる[2)]。FA は網膜及び網膜色素上皮の病変の検査に用いられ，CNV を検出するために必須である[2),13)]。インドシアニングリーン血管造影は梨子地眼底及び CNV を確認する[2),10)]。OCT は AS における網膜/網膜下/網膜色素上皮の CNV や石灰化及び AS 領域を確認する[2),14)]。

CNV が確認された場合は，レーザー光凝固，光線力学療法，経瞳孔的温熱療法，黄斑移動手術，抗 VEGF 薬等を適用する[3),10),15)]。レーザー光凝固，光線力学療法，経瞳孔的温熱療法，黄斑移動術は，短期的には CNV を伴う AS 患者の視力に関して有効だが，再発抑制には不十分であった[2),3)]。国内では AS に対する既承認の医薬品はないものの，抗 VEGF 薬であるラニビズマブ，アフリベルセプト及びベバシズマブの使用により視力を改善又は安定させ，黄斑及び傍乳頭の CNV に有効で，瘢痕を形成することなく網膜構造を速やかに改善する可能性がある[2),11)]。AS に伴う CNV に対する抗 VEGF 療法に関して，ベバシズマブ，アフリベルセプト又はラニビズマブを投与した症例報告では，最高矯正視力（best corrected visual acuity，BCVA）の改善及び疾患活動性の低下が認められている[1),16)]が，有効性及び安全性の明確なエビデンスは得られていない。CNV が確認された患者を対象にした MINERVA 試験の AS 患者部分集団において，ベースライン時から2カ月時点の BCVA の変化量は，ラニビズマブ群では+11文字，sham 群では–3.5文字であった[17)]。

2.5.1.1.3 AS の病態及び本剤による AS 治療の科学的根拠

AS の病変の周囲には，断裂しやすく透過性が高い CNV の伸長が認められ[2)]，血漿成分の漏出や出血に伴う網膜内液や網膜下液の貯留を継続的に起こし，黄斑部の損傷及び変性，瘢痕が形成される[18),19)]。CNV の伸長には，血管透過性亢進及び血管新生を誘導する VEGF-A や，内皮細胞表面上の Tie-2 tyrosine kinase receptor との相互作用を介した血管の恒常性，血管新生，及び血管透過性に影響を及ぼす成長因子であるアンジオポエチン-1（angiopoietin-1，Ang-1），Ang-2の関与が示唆されている[20)-22)]。

本剤は，VEGF-A 及び Ang-2に選択的に結合する抗体であり，VEGF-A 経路及び Ang-2/Tie-2 経路の両経路を阻害することで，CNV の伸長を抑制し，AS 患者の予後を改善する可能性がある。AS と同様，CNV の伸長を伴う nAMD を対象とした第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）において，本剤投与により BCVA の改善が確認されている。更に，本剤群の安全性プロファイルは本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性のシグナルは確認されておらず，安全性プロファイルの国内外の差も認められていない。

2.5.1.2 臨床開発計画

海外では，AS 患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。

国内では，中外製薬が AS に対する治療薬として臨床開発を進めている。nAMD 患者及び

DME 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（JP39844試験）にて本剤の安全性及び忍容性が確認され，本剤の曝露は概ね海外試験において認められた範囲であることを確認した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]，及びその後[redacted]相談[redacted]を行い，[redacted]について相談した。20[redacted]年[redacted]月から本剤の AS 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（JR44390試験）を開始した。本剤を4週間隔で8週時まで硝子体内投与したときの有効性及び安全性を評価した。本申請時点で，JR44390試験にて本剤の投与を継続している。

2.5.1.3 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示した。

本申請では，新生血管を伴う AS 患者に対する本剤投与の有効性は JR44390試験の主要解析時（12週時）までの成績で，安全性は JR44390試験の安全性のデータカットオフ日（2024年2月6日）までの成績で評価した。本治験の患者は全例日本の医療機関で登録され，全例を日本部分集団と定義した。

表 2.5.1.3-1 本申請における臨床データパッケージ

地域	試験番号 資料区分 資料番号	相 (依頼者)	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	登録・解析例数
日本	JR44390 評価資料 5.3.5.2-1	III (中外)	多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群	AS 患者	有効性及び安全性	本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は投与基準に合致した場合のみ同用量での IVT 投与を継続。最終投与から4週間後に最終来院	計24例

AS = angioid streaks; IVT = intravitreal; Q4W = every 4 weeks

2.5.1.4 GCP 遵守

本申請に用いる臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の GCP 基準，国内の法律及び規制，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第14条第3項及び第80条の2に規定する基準を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

AS に対する本申請での本剤の有効性は，AS 患者を対象とした JR44390試験の12週時点の成績に基づいて評価した。

JR44390試験の試験デザインを2.5.4.1に，患者背景を2.5.4.2に，有効性の結果を2.5.4.3に，有効性の成績のまとめを2.5.4.6に示した。

JR44390試験の48週時までの有効性の成績は2.7.3.2.4.4に示した。

2.5.4.1 試験デザイン

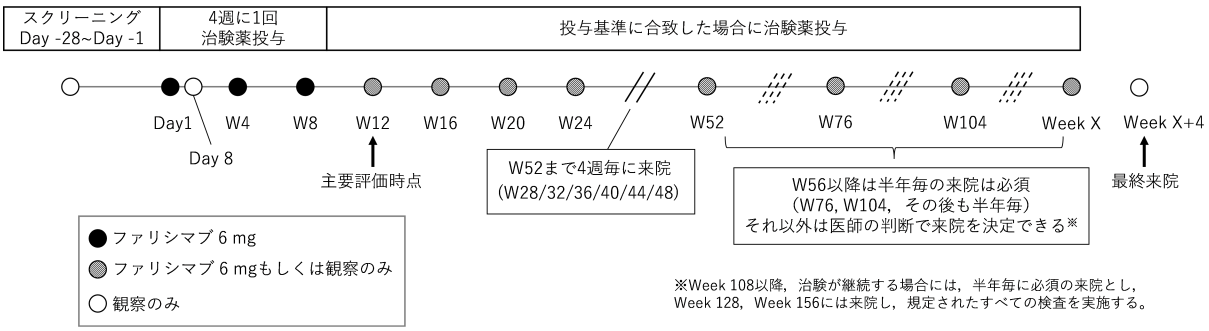
JR44390試験は，AS 患者における有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群試験であった。JR44390試験の試験デザインを図 2.5.4.1-1に，JR44390試験の試験デザインの主な特徴を表 2.5.4.1-1に示した。

試験に登録された AS 患者に本剤6.0 mg を，8週時まで3回，4週間隔で硝子体内投与した。12週以降は，AS の疾患活動に伴う以下の基準のいずれかに合致した場合，及び複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合に投与を継続した。

- BCVA の 5 文字以上の悪化（4 文字以下の場合は治験担当医師が必要と判断した場合）
- 新たな/持続的な網膜下液又は網膜内液の貯留（嚢胞様黄斑浮腫［cystoid macular edema，CME］及び cystoid macular degeneration［CMD］により視力の改善若しくは形態学的な改善のいずれも見込めないと治験担当医師が判断した場合には投与を継続しない）
- 新たな/持続的な黄斑出血

Day 1，Day 8，4週時から52週時までは4週ごと，以降は半年ごとの検査を必須とした。最終投与から4週間後に最終検査を実施した。

図 2.5.4.1-1 JR44390試験の試験デザイン



[図 2.7.3.2.1-1を再掲]

表 2.5.4.1-1 JR44390試験の主な特徴

	JR44390試験
相	III
試験デザイン	多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群試験
試験期間	AS 患者に対する承認を取得するまで
患者集団	AS 患者
目標登録例数	約23例
地域	日本
本剤の用法・用量	本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は投与基準に合致した場合のみ同用量での IVT 投与を継続。
主要評価項目	ベースライン時から12週時の BCVA の変化量
主な有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目	・ベースライン時から52週時の BCVA の変化量 ・BCVA の経時変化及び BCVA が改善・悪化した患者の割合 ・52週時までの投与回数 ・AS の再発 ・OCT 及び FA による解剖学的評価 ・NEI VFQ-25スコアの変化

AS = angioid streaks; BCVA = best corrected visual acuity; FA = fluorescein angiography; IVT = intravitreal; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OCT = optical coherence tomography; Q4W = every 4 weeks.

[表 2.7.3.2.1-1を再掲]

有効性に関する主要解析及び副次的解析は，特に規定しない限り，有効性解析集団（efficacy-evaluable participants，EP）に基づいて実施した。主要評価項目については感度分析

及び補足的解析も実施した。

主要評価項目は，ベースライン時から12週時の BCVA の変化量とした。BCVA は ETDRS チャートを用いて開始距離4 m で評価した。

Estimand を以下のように定義した。

- 対象集団：AS を呈し，選択基準及び除外基準に合致する患者
- 変数：ベースライン時から 12 週時の BCVA の変化量
- 治療：本剤 6.0 mg を 4 週間隔で硝子体内投与
- COVID-19 に起因しない有害事象又は有効性の欠如による試験治療の中止，使用禁止療法の使用の中間事象：治療方針ストラテジーを適用
- COVID-19 に起因する試験治療の中止，使用禁止療法の使用，有効性に重大な影響を及ぼす投薬欠落，又は死亡の中間事象：仮想ストラテジーを適用
- 集団レベルの要約： 本剤の投与を受けた患者の調整済み平均値及び 90%CI

主要評価項目は混合モデル反復測定（mixed-effect model for repeated measures，MMRM）を用いて解析した。本モデルには応答変数としてベースライン時から4～12週時の変化量を，固定効果として Visit，ベースライン時の BCVA のカテゴリ共変量を含めた。

本剤の有効性は，下記の Step 1及び Step 2の手順で評価し，Step 2が達成された場合に有効性が検証されたと定義した。

Step 1：90%CI の下限が最低限の閾値である−2文字を超えることを確認する。

Step 2：Step 1が達成された場合，90%CI の下限がより臨床的意義の高い閾値である0文字を超えることを確認する。

2.5.4.2 患者背景

ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性を2.7.3.2.4.2に示した。

本治験に24例が登録され，全例に治験薬が1回以上投与され，治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した。

年齢の中央値は67.5歳（範囲：50～84歳）であり，65歳以上が16例，女性が14例，AS 診断時からの期間の平均値（SD）は66.57カ月（96.56カ月）であった。

ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，56.0文字（範囲：24～75文字）で，このうち54文字以下は11例，55文字以上73文字以下は12例，74文字以上は1例であった。中心領域網膜厚の中央値は324.0 μm（範囲：167～704 μm）であった。

2.5.4.3 有効性の結果

AS 患者に対する本剤投与の有効性は JR44390試験の EP で評価した。有効性の評価項目の連続変数は MMRM を用いて解析し，調整済みの値を示した。

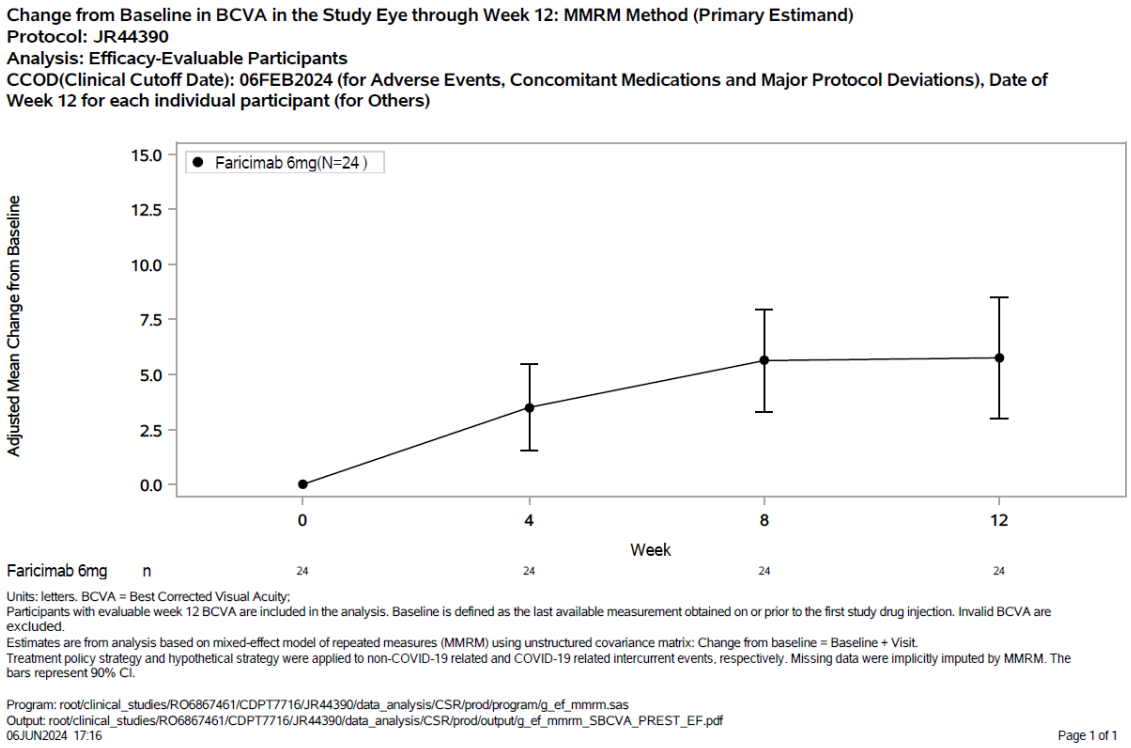
1) 主要評価項目：ベースライン時から 12 週時の BCVA の変化量

ベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が有効性の最低限の閾値である−2文字を超えた。更に，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された（2.7.3.3.3.1）。

2) ベースライン時からの BCVA の変化量の推移

BCVA のベースライン時からの変化量は，ベースライン時以降，12週時まで一貫した BCVA 値の改善が認められた（図 2.5.4.3-1）。

図 2.5.4.3-1 BCVA のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，EP）



[図 2.7.3.3.3.2-1を再掲]

3) ベースライン時から BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合

12週時点でベースライン時から BCVA が15文字以上改善した患者は24例中3例（12.5%）であった（2.7.3.3.3.2 2)）。

4) ベースライン時から BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合

12週時点でベースライン時から BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者は24例中24例（100.0%）であった（2.7.3.3.3.2 3)）。

5) 中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量

ベースライン時の中心領域網膜厚は334.6 μm（SE：22.78 μm）であり，ベースライン時から12週時の変化量は−106.4 μm（90%CI：−123.4～−89.4 μm）であった（2.7.3.3.3.3 1)）。

2.5.4.4 部分集団における主要評価項目の結果の比較

主要評価項目はベースライン時から12週時の BCVA の変化量であった。主要評価項目を，以下の部分集団別に解析した。

- ベースライン時 BCVA（55～73 文字，54 文字以下）
- 試験眼における CNV サブタイプ（Predominantly Classic Type，Occult Type）
- 試験眼における CNV 病変の総面積（1～3 mm^2，3 mm^2 超）
- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 治療歴（既治療，未治療）
- 弾性線維性仮性黄色腫（あり，なし）

JR44390試験の EP における主要評価項目の各部分集団解析の結果は，JR44390試験の全体集

団における結果と一貫していた（2.7.3.3.4.1）。

2.5.4.5 効果の持続性，耐薬性

JR44390試験の48週時までの結果は2.7.3.2.4.4に示した。

2.5.4.6 有効性の成績のまとめ

主要評価項目であるベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が有効性の最低限の閾値である−2文字を超えた。更に，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された。

主要評価項目の結果はその他の BCVA に関する評価項目及び解剖学的評価項目の結果と一貫していた。

2.5.5 安全性の概括評価

AS 患者に対する本剤投与の安全性は，JR44390試験の安全性解析集団（safety-evaluable participants，SP）の安全性のデータカットオフ日までの成績で評価した。

SP の定義及び安全性解析の対象期間をそれぞれ2.7.4.1.1.4に示した。JR44390試験の主な安全性の結果は2.7.4.1.1.5に示した。

また，JR44390試験の48週時までの有害事象を2.7.4.2.3に示した。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

本治験に24例が登録され，試験眼に対して，本剤6.0 mg を Day 1から4週間隔で3回連続硝子体内注射し，12週時以降は本剤6.0 mg を「Week 12以降の投与基準」に合致した場合に硝子体内注射した。全例に治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した（2.7.4.1.1.5 2)）。

2.5.5.2 安全性の結果

JR44390試験のデータカットオフ日までの24例のデータから，試験眼に発現した重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現が認められなかったことから，忍容性は良好であった。AS を対象とした本治験における本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた（2.7.4.2.1）。

データカットオフ日までの主要な安全性の結果を以下に示した。

2.5.5.2.1 試験眼に発現した有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，その内訳は結膜出血が2例（8.3%），眼瞼痙攣，ドライアイ及び流涙増加がそれぞれ1例（4.2%）であった（2.7.4.2.1.1.1）。

試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.2）。

試験眼に発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった（2.7.4.2.1.3）。

2.5.5.2.2 試験眼に発現した重篤な有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.4）。

2.5.5.2.3 試験眼に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5）。

2.5.5.2.4 試験眼に発現した特に注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した特に注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.7，2.7.4.2.1.8）。

2.5.5.2.5 死亡に至った有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.9）。

2.5.5.2.6 眼以外に発現した有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象の発現頻度は50.0%（12/24例）であった。2例以上で眼以外に発現した有害事象は，上咽頭炎が3例（12.5%），ＣＯＶＩＤ－１９，帯状疱疹及び挫傷がそれぞれ2例（8.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.10.1）。

眼以外に発現した有害事象の重症度は1例を除き軽度又は中等度であり，重症度が高度の眼以外に発現した有害事象は急性胆嚢炎で，治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.10.1）。

重篤な有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であり，その内訳は急性胆嚢炎及び憩室炎がそれぞれ1例（4.2%）であった。急性胆嚢炎の1例の重症度は高度，憩室炎の1例の重症度は中等度であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.10.2）。

眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.10.3）。

眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は憩室炎が1例（4.2%）で，治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.10.4）。

眼以外に発現した特に注目すべき有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.10.5）。

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であった。その内訳は挫傷が2例（8.3%），血圧上昇が1例（4.2%）であり，いずれも重症度は軽度又は中等度で，治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.10.6）。

2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び状況下における安全性は評価しなかった。

2.5.5.4 日本部分集団における安全性

AS 患者に対する本剤投与の有効性は JR44390試験のみで評価した。

JR44390試験に登録された患者は全例日本の医療機関で登録され，全例を日本部分集団と定義した（2.5.4.2）。

2.5.5.5 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響は評価しなかった（2.7.4.5.1.2）。

2.5.5.6 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない（2.7.4.5.3）。

2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした試験は実施されていない。本剤が胎盤を通過するか，あるいは妊婦に投与されたときに胎児に害を及ぼすかは不明である。硝子体内に投与した後の全身的な曝露は低いものの，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与されるべきである。

本剤がヒトにおいて母乳中に分泌されるかは不明である。母乳の生成又は母乳中への分泌に対する本剤の影響を評価する試験は実施されていない。多くの薬は母乳中に分泌されるため，乳児において吸収され，乳児の成長と発達に対する影響が否定できないことから，授乳婦においては，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すべきである。本剤を授乳中に投与されることは推奨されない。

AS 患者を対象とした JR44390試験では，妊娠例は報告されなかった（2.7.4.5.4）。

2.5.5.8 過量投与

推奨される用法及び用量を超える投与量の評価は行われていない。

推奨される投与量を超える過量投与は眼圧を上昇させる可能性がある。過量投与が行われた際には，眼圧を測定し，担当医師が必要と判断した場合は，適切な治療を開始する。

AS 患者を対象とした JR44390試験では，偶発的な過量投与は認められなかった（2.7.4.5.5）。

2.5.5.9 薬物乱用

本剤が薬物乱用及び依存を起こす可能性を示すエビデンスはない（2.7.4.5.6）。

2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象

現時点では情報は得られていない。本剤による離脱症状及び反跳現象を起こす可能性を示すエビデンスはない（2.7.4.5.7）。

2.5.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

硝子体内投与及び関連する眼の検査により一時的な視機能障害が誘発され，運転や機械の使用能力に影響を及ぼす可能性がある。これらの症状を経験した患者には，視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること（2.7.4.5.8）。

2.5.5.12 市販後データ

2.5.5.12.1 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第4回，調査単位期間：2023年7月28日から2024年1月27日）からの安全性情報

新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第4回）で，通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動に基づき，国内で集積された副作用・感染症症例報告，本剤の医薬品リスク管理計画書に定める「重要な特定されたリスク」，「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」，研究報告及び外国での措置報告の情報について検討した。副作用・感染症は54例78件であった。その内訳は，網膜色素上皮裂孔8件，ぶどう膜炎及び眼の炎症各7件，眼内炎及び脳梗塞各5件，網膜血管炎4件等であった。2023年11月に改訂された本剤の Core Data Sheet version 5.0において，「2.6.2 Postmarketing Experience」に，網膜血管炎及び閉塞性網膜血管炎に関する注意喚起が追記されたことから，国内電子添文の改訂要否を検討した。現在，電子添文改訂方針の適切性について総合機構に相談中である。その他，当該調査単位期間終了時までの集積状況において，新たな問題は認められず，医薬品リスク管理計画書の改訂及び添付文書改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと判断した。なお，安全性定期報告書の概要については2.7.4.6.1に記載した。

2.5.5.12.2 PBRER（第3回定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）／第3回定期的安全性最新報告（PSUR），報告対象期間：2023年7月28日から2024年1月27日）からの安全性情報

本 PBRER のデータロックポイント時点（2024年1月27日）では，本剤は，nAMD/DME 及び RVO の適応に関して，世界の90を超える国で承認されており，国際誕生日（2022年1月28日）

以降，データロックポイント時点（2024年1月27日）までの市販後の本剤の累積使用患者数は推定[redacted]例であった。本 PBRER の報告対象期間中に新たに得られた関連データ，すなわち臨床試験，市販後の経験，公表文献及びその他の安全性リスク管理活動から得られたデータについて評価した。本 PBRER の報告対象期間中に網膜血管炎及び閉塞性網膜血管炎のシグナルが特定され，以下の措置が実施された：

Dear Investigator Letter（DIL）及び米国の Dear Healthcare Provider Letter（DHCPL）の配布，企業中核データシート（CDS）及び各国の添付文書の改訂，医薬品リスク管理計画の改訂。

全体的に，本 PBRER に記載した情報を考慮すると，承認された適応症及び継続中の臨床試験について，本剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好であると結論づけている。なお，PBRER の概要については，2.7.4.6.2に記載した。

2.5.5.13 安全性成績のまとめ及び結論

JR44390試験のデータカットオフ日までの24例のデータから，試験眼に発現した重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現が認められなかったことから，忍容性は良好であった。AS を対象とした本治験における本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた。発現した有害事象は管理可能であり，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

AS 患者における本剤のベネフィット及びリスクの概要を表 2.5.6.4-1に示した。

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

AS における疾患又は症状は2.5.1.1.1に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

AS における現行の治療は2.5.1.1.2に示した。

AS は病変が進むと視力機能障害に至る疾患であり，日常生活に著しく影響を及ぼすため，視力の回復及び維持が重要である。

国内では AS に対する既承認の医薬品はなく，アンメットメディカルニーズは高い。

2.5.6.2 ベネフィット

AS 治療に対する本剤使用による主要なベネフィットを表 2.5.6.4-1に示した。

ベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された。その他の BCVA に関する評価項目及び解剖学的評価項目の結果は，主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

2.5.6.3 リスク

AS 治療に対する本剤使用による主要なリスクを表 2.5.6.4-1に示した。

試験眼で発現した重篤な有害事象，試験眼で発現した特に注目すべき有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず，概して本剤は忍容性が良好であった。新たな安全性シグナルは確認されなかった。本剤の長期の安全性は JR44390試験の残りの期間において評価を継続する。安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致しており，リスクは適切に管理可能と考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

AS 治療に対する本剤使用による主要なベネフィット・リスク評価の総合的な結論を表2.5.6.4-1に示した。

これらの結果から，AS 患者に対する本剤の硝子体内投与のベネフィットは，リスクを上回ると考えられ，これらの結果を基に「脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条」の効能又は効果及び用法及び用量を追加するため，本申請を行うこととした。

表 2.5.6.4-1 AS 治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価

解析因子	根拠と不確実性	結論
状況分析	AS は乳頭辺縁から網膜周辺部に不規則な色素線条が認められる疾患であり，肥厚，石灰化したブルッフ膜の断裂により発症する。病変が進むと CNV が伸長し，網膜出血及び浮腫，網膜色素上皮の断裂又は変性に至り，変視，暗点及び視力機能障害が生じる。	AS で認められる CNV の伸長，網膜周辺部の障害は，変視や視力喪失に至る可能性があり，患者の QOL に負の影響を及ぼす。
現行の治療選択肢とアンメットメディカルニーズ	欧州では，抗 VEGF 薬であるラニビズマブ（Lucentis®）が CNV による視力障害の承認を取得しており，AS 患者に対しても使用されている。米国及び日本では，CNV を伴う AS に対して承認された抗 VEGF 薬はない。 海外では AS に伴う CNV に対する抗 VEGF 療法に関して，ベバシズマブ，アフリベルセプト又はラニビズマブを投与し BCVA が改善した症例報告はあるが，有効性及び安全性の明確なエビデンスは得られていない。 AS で認められる CNV の伸長には VEGF と Ang-2の両者が関与すると考えられており，新たな作用機序による有効性及び効果持続性を示す薬剤が求められている。	AS における CNV の伸長は慢性且つ進行性の病態促進因子であることから，CNV の伸長を抑制する新たな治療選択肢が必要である。
ベネフィット	第 III 相臨床試験である JR44390試験では，ベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された。 その他の BCVA に関する評価項目及び解剖学的評価項目の結果は，主要評価項目の結果を裏付けるものであった。 探索的評価項目である NEI VFQ-25スコアは，主要評価項目の結果と矛盾するものではなかった。	AS の第 III 相試験において，BCVA における臨床的意義の高い改善を確認した。副次的な視力に関する評価項目及び解剖学的評価項目の結果は，主要評価項目の結果を裏付けるものであった。
リスク及びリスク管理	AS 患者に対する本剤の安全性プロファイルは許容可能であった。第 III 相臨床試験のデータカットオフ日までのデータから，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は認められず，本剤の忍容性は概ね良好であった。新たな安全性シグナルは確認されなかった。第 III 相臨床試験において，試験眼に発現した有害事象は20.8%（5/24例）の患者に認められ，いずれも重症度は軽度であった。 以下の既存の重要なリスクに変更はない。重要な特定されたリスク：感染性眼内炎，眼内炎症，裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔，網膜色素上皮裂孔（nAMD），眼圧上昇 重要な潜在的なリスク：動脈血栓塞栓事象 リスク管理：リスクは，通常の医薬品安全性監視及び安全性シグナルの検出活動を継続し，申請する医薬品の添付文書の提供により管理する。 長期の安全性は AS の第 III 相臨床試験の残りの期間において評価を継続する。	概して本剤の忍容性は良好であった。 副作用は，添付文書により情報提供し，関連するリスクを適切に管理する。 新たな安全性シグナルは確認されなかった。AS を対象とした本治験における本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた。
総合的ベネフィット・リスク評価	本剤の AS 治療に対するベネフィット・リスクの総合的な評価は肯定的であり，本剤は VEGF と Ang-2の両作用機序を阻害することで，AS 患者に対する有効且つ忍容性の高い新たな硝子体内治療選択肢を提供する。	

Ang-2 = angiopoietin-2; AS = angioid streaks; BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CNV = choroidal neovascularization; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; QOL = quality of life; VEGF = vascular endothelial growth factor.

2.5.7 参考文献

1) Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. Retina 2013;33:1300-14.
2) Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatzirallis A, Stoungioti S, Theodossiadis G, et al. Angioid streaks: a comprehensive review from pathophysiology to treatment. Retina 2019;39:1-11.
3) 吉村長久，田村寛．網膜色素線条．大路正人，後藤浩，山田昌和，野田徹編．今日の眼疾患治療指針　第3版．東京：医学書院；2017年．529-32ページ.
4) Gliem M, Zaeytijd JD, Finger RP, Holz FG, Leroy BP, Charbel Issa P. An update on the ocular phenotype in patients with pseudoxanthoma elasticum. Front Genet 2013;4:14.
5) Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig MS, Götting C, Szliska C, Scholl HP, et al. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. Surv Ophthalmol 2009;54:272-85.
6) Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Yannuzzi LA, et al. Long-term outcomes of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. Retina 2010;30:748-55.
7) Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. Ther Clin Risk Manag 2009;5:81-9.
8) Martinez-Serrano MG, Rodriguez-Reyes A, Guerrero-Naranjo JL, Salcedo-Villanueva G, Fromow-Guerra J, García-Aguirre G, et al. Long-term follow-up of patients with choroidal neovascularization due to angioid streaks. Clin Ophthalmol 2016;11:23-30.
9) Wada S, Miyake M, Kido A, Kamei T, Hiragi S, Ikeda HO, et al. Epidemiology of angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum (2011-2020): a nationwide population-based cohort study. Ophthalmol Sci 2023;4:100370.
10) 春山美穂．加齢黄斑変性．湯澤美都子編．実践黄斑疾患　第1版．東京：日本医事新報社；2016年．134-43ページ.
11) Tripathy K, Quint JM. Angioid streaks. 2024 Mar 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538151/
12) Goel S, Gupta I, Mishra S, Garg B, Saurabh K, Roy R. Multimodal imaging of angioid streaks. GMS Ophthalmol Cases 2020;10:Doc38.
13) Ruia S, Tripathy K. Fluorescein angiography. 2023 Aug 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576378/#article-140269.s6
14) Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, Ogino K, Hangai M, Ooto S, et al. Macular choroidal thickness and volume in eyes with angioid streaks measured by swept source optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2012;153:1133-43.e1.
15) Ramakrishnan T, Chandra S, Sivaprasad S. Long-term follow-up of management of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. Eye (Lond) 2021;35:853-7.
16) Tsokolas G, Tossounis C, Tyradellis S, Motta L, Panos GD, Empeslidis T. Angioid streaks remain a challenge in diagnosis, management, and treatment. Vision (Basel) 2024;8:10.
17) Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, Holz FG, Melissa Liew SH, Desset-Brethes S, et al; MINERVA study group. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study. Retina 2018;38:1464-77.
18) Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V, Harris A, Ciulla TA. Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. Expert Opin Investig Drugs 2019;28:861-9.
19) Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E.

Zimmerman Lecture. Ophthalmology 1993;100:1519-35.

20) Puri MC, Rossant J, Alitalo K, Bernstein A, Partanen J. The receptor tyrosine kinase TIE is required for integrity and survival of vascular endothelial cells. EMBO J 1995;14:5884-91.

21) Asahara T, Chen D, Takahashi T, Fujikawa K, Kearney M, Magner M, et al. Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. Circ Res 1998;83:233-40.

22) Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:165-77.