

審査報告書

令和 7 年 10 月 7 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] ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
[一般名] ブロルシズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 12 月 12 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (0.165 mL) 中にブロルシズマブ (遺伝子組換え) 19.8 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[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、本品目の増殖糖尿病網膜症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。加えて、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対して導入期に 6 週ごとに 2 又は 3 回投与する用法を追加することは可能と判断する。

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
- 増殖糖尿病網膜症

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

ブロルシズマブ (遺伝子組換え) として 6 mg (0.05 mL) を導入期においては 4 週ごとに 1 回、連続 3 回—(導入期)—硝子体内投与する。または、6 週ごとに 1 回、連続 2 回硝子体内投与するが、症状によ

り 1 回追加投与できる。その後の維持期においては、通常、12 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。

＜糖尿病黄斑浮腫＞

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg (0.05 mL) を 6 週ごとに 1 回、通常、連続 5 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、12 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。

＜増殖糖尿病網膜症＞

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg (0.05 mL) を 6 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増減する。その後の維持期においては、通常、12 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。

（下線部追加、取消線部削除）

[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。

別 紙
審査報告 (1)

令和 7 年 8 月 25 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] ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
[一 般 名] ブロルシズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 12 月 12 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (0.165 mL) 中にブロルシズマブ (遺伝子組換え) 19.8 mg を含有する水性注射剤
[申請時の効能・効果] 中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
 糖尿病黄斑浮腫
 増殖糖尿病網膜症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] <中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>
ブロルシズマブ (遺伝子組換え) として 6 mg (0.05 mL) を 4 週ごとに 1 回、連続 3 回 (導入期) 硝子体内投与する。または、6 週ごとに 1 回、連続 2 回 (導入期)、症状により連続 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、12 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。

<糖尿病黄斑浮腫>

ブロルシズマブ (遺伝子組換え) として 6 mg (0.05 mL) を 6 週ごとに 1 回、通常、連続 5 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、12 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。

<増殖糖尿病網膜症>

ブロルシズマブ (遺伝子組換え) として 6 mg (0.05 mL) を 6 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増減する。その後の維持期においては、通常、12 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。

(下線部追加)

[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 3

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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.4	4
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	6
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	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	23

[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

本薬は、ヒト化抗ヒト VEGF-A モノクローナル抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域をリンカーで結合させた遺伝子組換え一本鎖抗体である。本邦において、本薬の硝子体内注射剤である本剤は、2020 年 3 月に「中心窓下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、2022 年 6 月に「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果として承認されている。

糖尿病の合併症の 1 つである糖尿病網膜症 (DR) は、網膜における細小血管障害に起因する疾患であり、網膜における新生血管の有無等により非増殖糖尿病網膜症 (NPDR) 及び増殖糖尿病網膜症 (PDR) に大別される。DR の最も進行した段階である PDR では、網膜に新生血管が認められ、網膜新生血管は脆弱で出血しやすく、硝子体出血、網膜前出血、網膜剥離等を引き起こし、重大な視力障害の原因となる (糖尿病網膜症診療ガイドライン、Saudi J Ophthalmol 2018; 32: 318-23)。PDR における網膜新生血管は、網膜毛細血管の閉塞により虚血状態となったことで産生が亢進した VEGF によって形成されることが報告されていることから (Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16012)、本剤は PDR に対して治療効果を示すことが期待される。本剤の PDR に係る開発について、本邦では 2020 年 11 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基づき PDR に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。海外では、PDR に係る効能・効果について、2025 年 7 月現在、中国及び ■ において審査中である。

また、本剤は、新生血管を伴う加齢黄斑変性 (nAMD) に対して、導入期には 6 mg を Q4W で連続 3 回硝子体内投与し、その後の維持期には 6 mg を通常、Q12W (症状により、投与間隔を 8 週以上で適宜調節) で硝子体内投与する用法・用量で承認されている。本申請では、PPK/PD 解析の結果に基づき、nAMD における導入期の用法として、Q6W で連続 2 又は 3 回硝子体内投与する用法を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請も併せて行われた。海外では、nAMD に対して導入期に 6 mg を Q6W で連続 2 又は 3 回投与する用法・用量について、PPK/PD 解析の結果に基づき、欧州において 2023 年 6 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

「生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料」は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する主な資料として、nAMD 患者を対象とした臨床試験から得られたデータを用いた PPK 解析及び PPK/PD 解析が提出された。なお、本申請では、PDR の効能追加に係る申請も行われているが、本剤は硝子体内に対する局所投与製剤であり、既承認の効能（nAMD 及び DME）において、本剤の薬物動態に疾患間で特段の差異は認められていないことから、PDR 患者を対象とした臨床薬理試験成績は提出されていない。

6.2.1 母集団解析

6.2.1.1 PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5-1）

nAMD 患者を対象とした海外第 I 相試験（C-10-083 試験）及び国際共同第 II 相試験（E003 試験）から得られた血清中本薬の薬物動態データ（183 例、947 測定点）を用いて PPK 解析が実施された（NONMEM version 7.4.3）。本薬の薬物動態は 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。共変量として、全身クリアランス及び硝子体からの消失速度定数に対して、それぞれ年齢、性別及び人種が検討されたが、いずれも最終モデルには組み込まれなかった。最終モデルにおいて、本薬の硝子体からの消失半減期は 4.4 日と推定された。

6.2.1.2 PPK/PD 解析（参考 CTD 5.3.4.2-2、CTD 5.3.4.2-3）

nAMD 患者を対象とした海外第 I 相試験（C-10-083 試験）、海外第 II 相試験（C-12-006 試験）、国際共同第 III 相試験（C001 試験）及び海外第 III 相試験（C002 試験）から得られた CSFT 及び BCVA のデータ（2100 例）を用いて、PPK/PD 解析が実施された（NONMEM version 7.4.3）。

本薬を硝子体内投与したときの眼内における薬物動態は、硝子体内からの消失半減期を 4.4 日（6.2.1.1 参照）、硝子体容積を 4.0 mL（Handbook of Biomaterial Properties Second Edition. Springer; 2016. p127）に固定した 1-コンパートメントモデルと仮定し、当該モデルにより推定される硝子体内本薬濃度と CSFT¹⁾ の経時推移の関係はロジスティックモデルを組み合わせた間接反応モデルで記述された。また、CSFT 減少と BCVA の変化との関係については、本薬投与による CSFT の減少から遅れて BCVA が変化することを考慮するため、効果コンパートメントを組み込み、ロジット変換された BCVA の変化量は、パワーモデルで記述された。CSFT 及び BCVA の最終モデルには、共変量として、疾患進行又は治療により変動する CSFT に対してベースライン時の CSFT、BCVA における最大改善効果²⁾に対してベースライン時の BCVA 及び年齢、BCVA の付加残差誤差に対してベースライン時の BCVA の影響が組み込まれた。

当該 PPK/PD モデルに基づき、C001 試験及び C002 試験の患者集団に、導入期として、本剤 6 mg を Q4W で連続 3 回、又は Q6W で連続 2 回（疾患活動性が認められた場合³⁾ には連続 3 回）硝子体内投与

1) CSFT は、疾患進行や治療により変動しない網膜厚（正常の網膜厚）と疾患進行又は治療により変動する網膜厚（疾患誘発性の網膜厚）の合計としてモデル化された。

2) BCVA 変化量を表すパワーモデルの係数（対数変換したときの切片）

3) 12 週時の CSFT が 340 μm 超の場合は疾患活動性が認められたものと規定し、12 週時に本剤 6 mg を投与し、以降は Q8W で投与するとした。

した後、維持投与として本剤 6 mg を Q12W (疾患活動性が認められた場合⁴⁾ には Q8W) で投与した際の BCVA のベースラインからの変化量をシミュレーションした。その結果、BCVA のベースラインからの変化量は、仮定した導入期の用法にかかわらず同様の推移を示すことが予測された (図 1)。

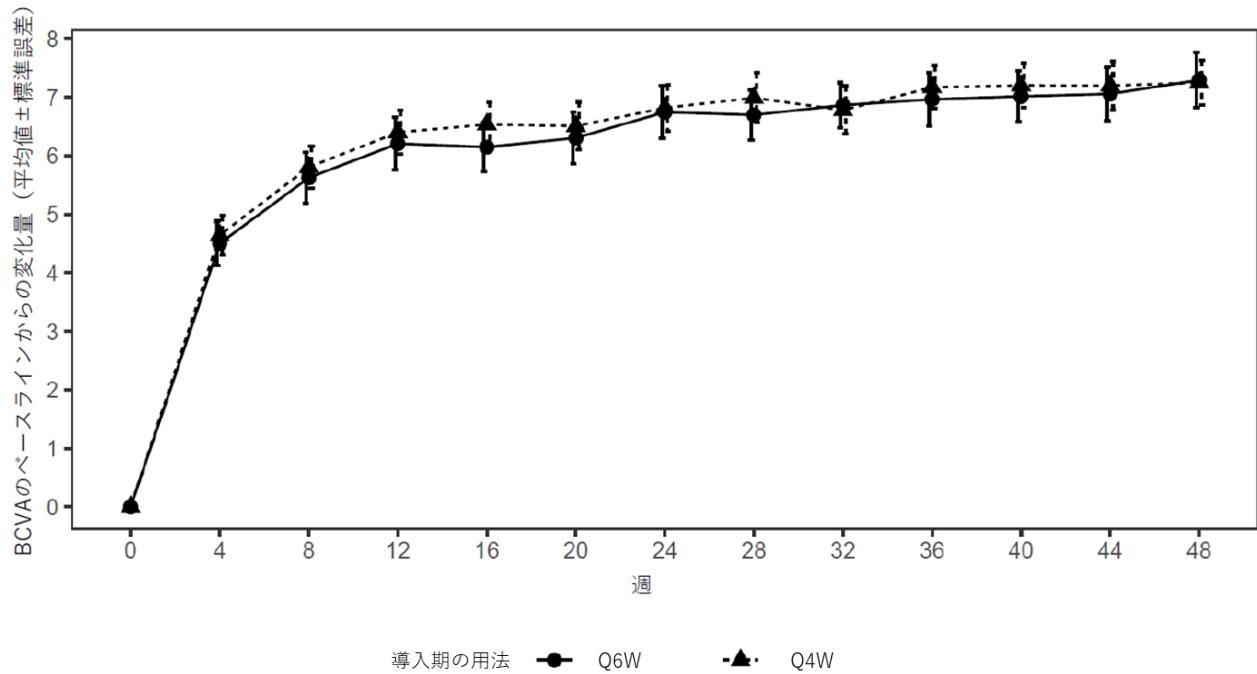


図 1 C001 試験及び C002 試験の患者集団における導入期の用法別の投与 48 週までの BCVA スコアのベースラインからの変化量の予測値 (平均値±標準誤差)

なお、構築した PPK/PD モデルを用いて、C001 試験及び C002 試験の対象集団に各試験の用法・用量⁵⁾で本剤を硝子体内投与したときの BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移を経験バイズ推定により算出した結果、C001 試験及び C002 試験での本剤群における BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移 (実測値) と概ね一致した (表 1)。

表 1 導入期に Q4W で投与したときの BCVA のベースラインからの変化量 (実測値及び推定値)

	C001 試験				C002 試験	
	本剤 3 mg 群		本剤 6 mg 群		本剤 6 mg 群	
評価時点	実測値	推定値	実測値	推定値	実測値	推定値
4 週時	3.7 ± 0.44 3.0 (-36.0, 37.0)	4.7 ± 0.42 3.5 (-23.9, 41.7)	3.7 ± 0.51 3.0 (-57.0, 46.0)	4.6 ± 0.46 3.5 (-26.5, 38.2)	3.7 ± 0.37 3.0 (-28.0, 36.0)	4.9 ± 0.42 3.7 (-24.5, 38.5)
8 週時	5.7 ± 0.47 5.0 (-30.0, 53.0)	5.8 ± 0.48 4.8 (-23.9, 41.7)	5.5 ± 0.56 5.0 (-62.0, 42.0)	5.9 ± 0.50 4.8 (-26.6, 43.5)	5.1 ± 0.43 5.0 (-33.0, 41.0)	6.0 ± 0.45 5.0 (-27.2, 41.7)
12 週時	5.9 ± 0.52 5.0 (-32.0, 53.0)	6.4 ± 0.59 5.6 (-26.7, 45.7)	6.3 ± 0.59 7.0 (-38.0, 44.0)	6.4 ± 0.58 5.4 (-28.1, 43.2)	5.7 ± 0.44 5.0 (-32.0, 39.0)	6.7 ± 0.41 5.8 (-27.4, 43.2)
16 週時	5.8 ± 0.59 6.0 (-55.0, 55.0)	6.4 ± 0.61 5.3 (-25.6, 43.6)	6.7 ± 0.57 6.0 (-44.0, 41.0)	6.5 ± 0.60 5.5 (-29.2, 46.2)	5.7 ± 0.46 6.0 (-32.0, 35.0)	6.8 ± 0.46 6.0 (-28.6, 44.8)
20 週時	6.7 ± 0.57 6.0 (-51.0, 55.0)	6.5 ± 0.55 5.5 (-27.2, 44.3)	6.7 ± 0.62 7.0 (-38.0, 44.0)	6.5 ± 0.60 5.5 (-28.2, 46.3)	5.8 ± 0.51 6.0 (-29.0, 38.0)	6.8 ± 0.53 6.0 (-27.8, 43.1)
48 週時	7.0 ± 0.66 8.0 (-47.0, 51.0)	7.2 ± 0.60 6.4 (-26.2, 47.7)	7.5 ± 0.77 8.0 (-50.0, 52.0)	7.2 ± 0.56 6.6 (-28.9, 46.4)	7.8 ± 0.54 8.0 (-21.0, 40.0)	7.6 ± 0.50 7.0 (-29.5, 45.0)

上段：平均値±標準誤差、下段：中央値 (最小値、最大値)

4) 12 週ごとに CSFT が推定され、CSFT が 340 μm 超、又は 12 週時からの CSFT の変化量が 75 μm 超の場合は疾患活動性が認められたものと規定し、以降は Q8W で投与するとされた。

5) 導入投与として、本剤 3 又は 6 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与した後、維持投与として本剤 3 又は 6 mg を Q12W で硝子体内投与するとされた。なお、12 週ごとに CSFT が推定され、CSFT が 340 μm 超、又は CSFT の 12 週時からの変化量が 75 μm 超の場合は疾患活動性が認められたものと規定し、以降は Q8W で投与するとされた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 nAMDに対する用法・用量について

申請者は、以下の検討内容を踏まえ、nAMDに対する本剤の導入期の用法・用量として、本剤 6 mg を Q6W で連続 2 又は 3 回硝子体内投与する用法・用量を追加することは可能である旨を説明している。

nAMDに対する本剤の導入期の既承認用法・用量は、本剤 6 mg を Q4W で連続 3 回硝子体内投与であり、硝子体内注射は患者の負担が大きく、また、頻回の来院は医療機関や患者にとって大きな負担となることから、当該負担を軽減しつつ、既承認用法・用量で投与した場合と同様の有効性が期待できる導入期の投与間隔及び投与回数を PPK/PD モデルを用いて検討した。

構築した PPK/PD モデルを用いたシミュレーション結果（6.2.1.2 参照）を踏まえると、導入期に本剤 6 mg を Q6W で連続 2 回（疾患活動性が認められた場合は連続 3 回）投与したときに、既承認用法・用量である本剤 6 mg を Q4W で連続 3 回投与したときと同様の有効性が得られることが期待できると考える（図 1）。また、導入期に本剤 6 mg を Q6W で連続 2 又は 3 回投与する用法・用量は、既承認の用法・用量と比較して、導入期の投与間隔は長く、投与回数は同一又は少ないことから、新たな安全性上の問題は生じないと考えられる。

以上より、本剤の導入期の用法・用量として Q6W で連続 2 又は 3 回投与する選択肢を追加することは意義があると考える。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明及び硝子体内注射による患者等の身体的・精神的負担を踏まえると、導入期における本剤の投与間隔を延長し、かつ投与回数を減らすという選択肢を検討することには意義があると考える。その上で、PPK/PD モデルに基づく BCVA のベースラインからの変化量のシミュレーション結果（図 1）を踏まえると、導入期に本剤 6 mg を Q6W で連続 2 回、又は疾患活動性が認められた場合は連続 3 回硝子体内投与する用法・用量は、既承認の用法・用量と比較して有効性が劣る可能性は低いと考えられ、また、新たな安全性上の問題が生じる可能性は低い。したがって、nAMDに対する本剤の導入期の用法・用量として、6 mg を Q6W で連続 2 回、又は疾患活動性が認められた場合は連続 3 回硝子体内投与を追加することは可能である。

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 2 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 2 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	割付 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際共同	D2301 試験 5.3.5.1-1	III	PDR 患者	689	本剤群：本剤 6 mg を Q6W で計 3 回硝子体内投与 →48 週時までは本剤 6 mg を Q12W で硝子体内投与、48～90 週時までは本剤 6 mg を Q12W～Q24W で硝子体内投与 (追加投与が可能) PRP 群：12 週時までに初回治療を実施、その後は疾患活動性に応じて実施	有効性 安全性

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 : D2301 試験<2020年11月～2024年8月>）

PDR 患者⁶⁾（目標症例数 706 例⁷⁾、各群 353 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、PRP を対照とした無作為化単遮蔽並行群間比較試験が日本を含む 15 の国又は地域⁸⁾で実施された。すべての被験者が 54 週時又は中止時の評価を完了した時点で主要解析が実施され、すべての被験者が 96 週時又は中止時の評価を完了した時点で最終解析が実施された。

用法・用量について、被験者を本剤群又は PRP 群に 1:1 の比で無作為に割り付けた⁹⁾後に、単遮蔽下¹⁰⁾で、本剤群では本剤 6 mg を試験眼に Q6W で計 3 回硝子体内投与した後、Q12W で 48 週時まで硝子体内投与することとされた。48 週時以降は、疾患活動性評価¹¹⁾に基づき、Q12W、Q18W 又は Q24W の範囲で投与間隔が調節された。ただし、18 週時以降は、6 週ごとの規定来院時において、疾患活動性評価に基づき、必要に応じて本剤 6 mg の追加投与が可能とされた。PRP 群では 1 日目に初回治療を開始し、2～4 回に分けてレーザーを照射することとされ、初回治療は 12 週時までに完了することとされた。18 週時以降は、疾患活動性評価に基づき、必要に応じて追加で PRP を施行するとされた。

無作為化された 689 例（本剤群：347 例、PRP 群：342 例、以下同順）全例が治験治療を受け、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団¹²⁾とされた。有効性の主要評価時点である 54 週時までの試験中止例は 59 例（30 例、29 例）であり、主な中止理由は被験者の申し出（13 例、12 例）、追跡不能（7 例、8 例）、死亡（6 例、3 例）、有害事象（2 例、4 例）であった。また、96 週時までの試験中止例は 101 例（46 例、55 例）であり、主な中止理由は被験者の申し出（20 例、20 例）、追跡不能（11 例、13 例）、死亡（8 例、9 例）、治験担当医師の判断（4 例、6 例）、有害事象（3 例、5 例）であった。

主要評価項目とされた 54 週時の BCVA のベースラインからの変化量は表 3 のとおりであり、その最小二乗平均値の群間差 [95%CI] は 4.4 [2.4, 6.4] 文字であり、95%CI の下限値が非劣性マージンである -4 文字を上回ったことから、本剤の PRP に対する非劣性が検証された。また、96 週時までの BCVA のベースラインからの変化量は図 2 のとおりであった。

6) 1 型又は 2 型糖尿病に罹患し、かつスクリーニング時の HbA1c が 12% 以下であり、試験眼が以下を満たす 18 歳以上の患者が対象とされた。

- ・治験担当医師により、カラー眼底撮影及びフルオレセイン蛍光眼底造影を用いて PDR が確認されている
- ・スクリーニング時及びベースライン時の BCVA が ETDRS 視力検査表で 34 文字以上
- ・PRP による治療歴がない

7) 主要評価項目である 54 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、本剤群と PRP 群の群間差を 0 文字、標準偏差を 10 文字、脱落率 15% と仮定し、非劣性マージンを -4 文字、有意水準を片側 2.5% とした上で、検出力が 99% 超となる目標症例数（各群 353 例）が設定された。なお、症例数の設定に当たっては副次評価項目等の評価も考慮された。

8) アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、中国、インド、日本、韓国、メキシコ、フィリピン、ロシア、台湾、トルコ、米国

9) 地域（米国及びカナダ、東アジア、その他）を因子とする層別割付けが実施された。

10) BCVA 及び周辺視野の評価担当者に対して治験治療の割付け内容が遮蔽された。また、カラー眼底画像の中央評価者に対しては、治験治療の割付け内容、来院時点及び治験担当医師による疾患活動性の判断が遮蔽された。

11) 疾患活動性の有無は、網膜画像や視機能評価に基づき、治験担当医師によって判断された。

12) FAS が有効性の主要な解析対象集団と設定されたものの、10 例（本剤群 5 例、PRP 群 5 例）において主要解析のモデルの共変量の 1 つであるベースラインの DR 重症度分類が欠測であったため、主要評価項目の主要解析及び同様の解析モデルを用いた各種解析における評価対象は、これらを除外した 679 例（本剤群 342 例、PRP 群 337 例）とされた。

表3 54週時のBCVAのベースラインからの変化量(文字)(D2301試験、FAS、LOCF)

	本剤群	PRP群
ベースラインのBCVA ^{a)}	77.2 ± 10.2 (347)	77.0 ± 10.9 (342)
54週時のBCVA ^{a)}	79.3 ± 11.7 (277)	76.3 ± 12.2 (246)
54週時のBCVAのベースラインからの変化量 ^{b),c)}	0.2 ± 0.72 (342)	-4.2 ± 0.73 (337)
群間差[95%CI] ^{c)}	4.4 [2.4, 6.4]	-

- : 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(評価例数)

c) 投与群、ベースラインにおける中央評価によるDRSSに基づくDR重症度分類(NPDR、中等度以下のPDR、高リスク以上のPDR、分類不能)、年齢(55歳未満、55歳以上)、地域(米国及びカナダ、東アジア、その他)及びベースラインのBCVAを共変量とした共分散分析。欠測値はLOCF法により欠測直前の実測値で補完された。当該解析モデルの共変量の1つであるベースラインのDR重症度分類が欠測であった本剤群5例及びPRP群5例をFASから除外して解析した。なお、治験治療中止後のデータも解析の対象としたが、試験眼においてDRに対する治験治療以外の代替治療又はDMEに対する関連治療(治験治療以外のVEGF阻害薬及びPRP、眼周囲又は眼内投与のコルチコステロイド、格子状及び局所レーザー光凝固、並びに硝子体手術)が行われた場合は打切りとみなし、当該治療を受ける直前の実測値で補完された。54週時までに試験眼においてDRに対する治験治療以外の代替治療又はDMEに対する関連治療が行われた被験者数は本剤群で13例(3.7%)、PRP群で51例(14.9%)であった。

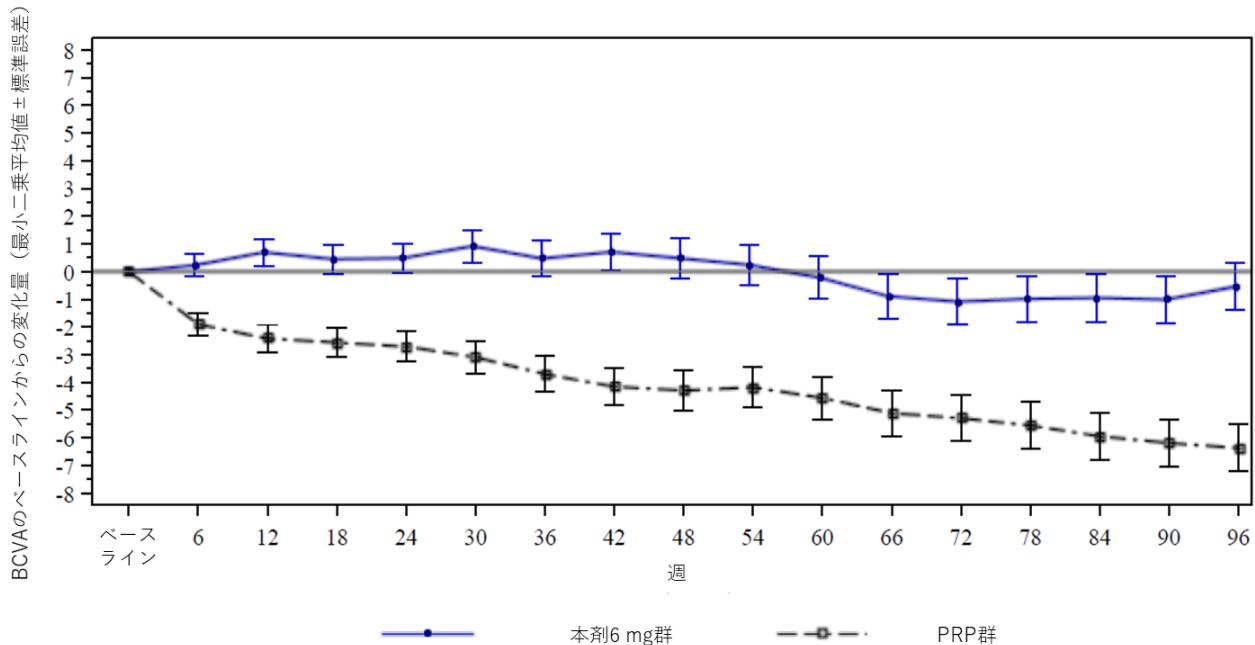


図2 96週時までのBCVAのベースラインからの変化量の推移(D2301試験、最小二乗平均値±標準誤差、FAS、LOCF)

96週時までの有害事象は、試験眼では本剤群43.8%(152/347例)、PRP群58.2%(199/342例)に認められ、眼以外では本剤群65.1%(226/347例)、PRP群63.5%(217/342例)に認められた。死亡は本剤群8例(心停止、COVID-19各2例、急性心イベント、急性心不全、肺炎、胃癌各1例)、PRP群9例(急性心筋梗塞2例、心拡大、冠動脈疾患、心室性不整脈、死亡、脳新生物、脳卒中、頭蓋内動脈瘤各1例)に認められ、いずれも治験治療と関連なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表4のとおりであった。

表4 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（D2301 試験、安全性解析対象集団）

投与群	発現状況		内訳
	試験眼	3.7% (13/347 例)	
本剤群	眼以外	17.9% (62/347 例)	硝子体出血 3 例 (2) 、ぶどう膜炎 (2) 、閉塞性網膜血管炎 (2) 各 2 例、ぶどう膜炎・網膜血管炎 (1) 、網膜動脈閉塞、眼内炎 (1) 、網膜剥離、眼圧上昇、白内障各 1 例
			脳梗塞 5 例 (3) 、肺炎 3 例、高血圧、COVID-19 各 2 例、高血糖、うつ血性心不全、急性心不全、高血糖・乳腺炎、虚血性脳卒中・腎不全、高血圧・麻疹・胃炎・末梢血管障害、血中トリグリセリド増加、心停止、蜂巣炎、脳虚血、恶心・嘔吐、卵巣腺腫、損傷、胃ポリープ、背部痛、脇内分泌障害、胃癌第 3 期、胃癌・狭窄性腱鞘炎、糖尿病性ケトアシドーシス、胃穿孔・腎不全、結腸直腸癌、低血糖・脳卒中、全身性浮腫、糖尿病・高血圧、慢性腎臓病、胃狭窄・胃潰瘍・胃癌・貧血・不安定狭心症・尿路感染・末期腎疾患、急性心不全・肺炎・高血圧、急性呼吸不全・胸痛・便秘・中毒性腎症・急性肺水腫・頭部損傷・高カリウム血症・血液量増加症・上腕骨骨折・意識消失・ヘルニア痛・周術期心筋梗塞・蛋白尿・尿路感染・冠動脈疾患、血圧異常、血中ブドウ糖増加・単径ヘルニア・胆石症・腎結石症・髄膜腫・肺腺癌第 4 期・大腸癌感染・胸水・骨髄炎・限局性感染・骨髄炎・冠動脈疾患・心不全・冠動脈疾患・心房細動・脳卒中・出血性卒中・神経障害性関節症・血中カリウム増加・腎不全・心膜炎・食道癌・腎結石症・虚血性脳卒中・心筋梗塞・失神・心房細動・菌血症・蜂巣炎・心原性ショック・壊疽・低酸素症・代謝性脳症・急性心イベント・浮腫・心停止・ピックウイック症候群・全身性炎症反応症候群・低血糖・脊髄損傷・子宮出血各 1 例
PRP 群	眼以外	8.8% (30/342 例)	硝子体出血 19 例、白内障 3 例、牽引性網膜剥離 (1) 、糖尿病網膜症・黄斑浮腫 (1) 各 2 例、網膜出血・皮質白内障各 1 例
			末期腎疾患・糖尿病性足病変各 3 例、小脳梗塞・急性心筋梗塞・糖尿病性ケトアシドーシス・脳卒中・虚血性脳卒中・肺炎・冠動脈疾患・術後創感染・尺骨骨折・腎結石症・単径ヘルニア・洞結節機能不全・心筋梗塞・冠動脈疾患・肺水腫・創傷感染・卵巣嚢胞捻転・骨盤癒着症・子宮内膜症・冠動脈硬化症・心室性不整脈・細菌性肺炎・椎間板突出・頭位性回転性めまい・慢性中耳炎・脳梗塞・糖尿病性腎症・上腕骨骨折・コントロール不良の糖尿病・糖尿病性ニューロパチー・上腕骨骨折・慢性腎臓病・急性心筋梗塞・細菌性肺炎・腹水・発熱・結腸直腸癌・コントロール不良の糖尿病・高血圧・心拡大・丹毒・糖尿病性ニューロパチー・心筋梗塞・胆石症・子宮脱・動悸・椎間板変性症・変形性脊椎症・脊椎すべり症・筋肉痛・高血圧クリーゼ・血中ブドウ糖増加・一過性脳虚血発作・胸痛・頭痛・敗血症・うつ血性心不全・ブドウ球菌性蜂巣炎・胆嚢炎・壊疽・四肢膿瘍・蜂巣炎・糖尿病性足病変・腎不全・全身性浮腫・慢性腎臓病・膀胱・処置による出血・細菌性関節炎・点状角質融解症・嘔吐・骨髄炎・冠動脈閉塞・椎間板骨折・皮膚潰瘍・急性心筋梗塞・脳新生物・脳卒中・貧血・遠隔転移を伴う子宮内膜癌・卵巣良性腫瘍・頭蓋内動脈瘤・ジストニア・昏睡・女性乳癌・心筋炎・足関節部骨折各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数／評価例数）、内訳：発現例数（うち治験治療と関連ありとされた例数）

治験治療と関連ありとされた有害事象は、試験眼では本剤群 8.1% (28/347 例) 、PRP 群 9.6% (33/342 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硝子体出血 (7 例、8 例) 、ぶどう膜炎 (6 例、0 例) 、虹彩毛様体炎 (4 例、0 例) 、視力低下 (3 例、0 例) 、眼の炎症 (2 例、0 例) 、閉塞性網膜血管炎 (2 例、0 例) 、網膜血管炎 (2 例、0 例) 、黄斑浮腫 (1 例、11 例) 、結膜出血 (0 例、2 例) 、糖尿病性網膜浮腫 (0 例、4 例) 、眼痛 (0 例、6 例) であった。眼以外では本剤群 0.9% (3/347 例) 、PRP 群 0.6% (2/342 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、脳梗塞 (3 例、0 例) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、PDR 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D2301 試験）の試験計画について、以下のように説明している。

D2301 試験計画を立案するに当たり、以下の点等を踏まえ、本剤の PDR に対する治療効果は内因性・外因性民族的要因の影響を受けにくいと判断したことから、D2301 試験を、日本を含む国際共同試験として実施することとした。

- PDR の疾患概念及び診断基準に国内外で大きな差異はないこと（糖尿病網膜症診療ガイドライン、Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology; 2024）。
- D2301 試験計画時において、一部の参加国又は地域で、PDR 又は DR に対する治療薬としてラニビ

ズマブ又はアフリベルセプトが承認されていたものの、当時の PDR に対する標準治療は、いずれの参加国又は地域においても PRP とされていたこと (Ophthalmol Sci 2021; 1:100037、Cochrane Database Syst Rev 2018; 3: CD012314)。

- 本剤は眼局所での効果を期待して硝子体内投与する抗体製剤であり、nAMD 患者及び DME 患者を対象とした本剤の臨床試験成績において、有効性、安全性及び薬物動態に民族差は認められていないこと。

D2301 試験においては、国内外で PDR の標準治療とされていた PRP に対する本剤の非劣性を検証する計画とした。

D2301 試験の主要評価項目について、PDR は視力低下のリスクが高い疾患であることから、視力予後を評価することが重要と考え、PDR 患者を対象に VEGF 阻害薬と PRP を比較した臨床試験 (JAMA Ophthalmol 2018; 136: 1138-48、Lancet 2017; 389: 2193-203) 等を参考に、主要評価項目を 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 54 週目と設定した。

また、非劣性の検討に当たり、視力評価に用いる ETDRS 視力検査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、臨床現場では、基礎疾患にかかわらず可読文字数 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ことから、他の網膜疾患を対象とした本剤の臨床試験 (令和 2 年 1 月 14 日付け及び令和 4 年 5 月 12 日付け「ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL」審査報告書) 等も参考に、非劣性マージンは-4 文字とした。

その上で、申請者は、D2301 試験の結果を踏まえ、本剤の PDR 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

D2301 試験の主要評価項目である 54 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、PRP 群に対する本剤群の非劣性が検証された (7.1 参照)。主な副次評価項目の結果は表 5 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤の主要評価項目の結果を支持するものであった。

表5 主な副次評価項目の結果 (D2301 試験、FAS)

	本剤群	PRP 群	群間差 [95%CI] ^{a)}
54 週時に PDR が認められない被験者の割合 ^{b)c)d)e)}	63.6 (187/294)	22.4 (65/290)	39.4 [32.0, 46.8]
54 週までに中心窩を含む DME が認められた被験者の割合 ^{c)f)g)}	31.1 (108/347)	72.7 (248/341)	-41.1 [-48.0, -34.2]
54 週時の 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 ^{c)d)h)}	45.4 (128/282)	20.4 (57/279)	26.4 [19.5, 33.3]
54 週時の DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合 ^{c)d)h)}	20.6 (58/282)	10.8 (30/279)	10.2 [5.2, 15.2]

% (該当例数/評価例数)

a) 本剤群-PRP 群

b) DRSS が 61 以上の場合、PDR に分類された。

c) 群間差はベースラインにおける中央評価による DRSS に基づく DR 重症度分類 (NPDR、軽度又は中等度の PDR、高リスク以上の PDR、分類不能)、年齢 (55 歳未満、55 歳以上) 及び地域 (米国及びカナダ、東アジア、その他) を層とした Mantel-Haenszel の方法、群間差の 95%CI は二項分布の正規近似に基づいて算出された。欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。

d) 試験眼において DR に対する治験治療以外の代替治療又は DME に対する関連治療 (治験治療以外の VEGF 阻害薬及び PRP、眼周囲又は眼内投与のコルチコステロイド、並びに硝子体手術) が行われた場合、打切りとみなし、当該治療を受ける直前の実測値で補完された。

e) ベースラインより後の 54 週時までのすべての時点で DRSS が欠測又は重症度分類不能であった本剤群 53 例及び PRP 群 52 例を FAS から除外して解析した。

f) 試験眼において DR に対する治験治療以外の代替療法又は DME に対する関連治療 (治験治療以外の VEGF 阻害薬、眼周囲又は眼内投与のコルチコステロイド、並びに格子状及び局所レーザー光凝固) が行われた場合、中心窩を含む DME が認められた被験者とされた。

g) ベースラインより後の 54 週時までのすべての時点で CSFT が欠測であった PRP 群 1 例を FAS から除外して解析した。

h) ベースライン時の DRSS が欠測若しくは重症度分類不能、又はベースラインより後の 54 週時までのすべての時点で DRSS が欠測若しくは重症度分類不能であった本剤群 65 例及び PRP 群 63 例を FAS から除外して解析した。

また、96 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移は図 2 のとおりであり、PRP 群では経時的に減少している一方で、本剤群では、54 週時以降もベースラインからの BCVA の変化量は概ね維持されていた。96 週時における主な有効性評価項目の結果は表 6 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤の有効性は 96 週時まで維持された。

表6 96 週時の有効性評価項目の結果 (D2301 試験、FAS)

	本剤群	PRP 群	群間差 [95%CI] ^{a)}
96 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) ^{b)}	-0.5 ± 0.85 (342)	-6.4 ± 0.85 (337)	5.8 [3.5, 8.2]
96 週時に PDR が認められない被験者の割合 ^{c)d)e)f)}	60.6 (188/310)	28.4 (86/303)	31.9 [24.6, 39.1]
96 週までに中心窩を含む DME が認められた被験者の割合 ^{d)g)h)}	36.3 (126/347)	76.8 (262/341)	-40.2 [-47.0, -33.3]
96 週時の 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 ^{d)e)j)}	41.7 (123/295)	22.5 (65/289)	21.0 [14.3, 27.8]
96 週時の DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合 ^{d)e)j)}	16.6 (49/295)	11.4 (33/289)	5.6 [1.2, 10.0]

a) 本剤群-PRP 群

b) 各群のデータは最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、主要解析と同様の解析方法。主要解析のモデルの共変量の 1 つであるベースラインの DR 重症度分類が欠測であった本剤群 5 例及び PRP 群 5 例を FAS から除外して解析した。

c) DRSS が 61 以上の場合、PDR に分類された。

d) 各群のデータは% (該当例数/評価例数) で記載。群間差はベースラインにおける中央評価による DRSS に基づく DR 重症度 (NPDR、軽度又は中等度の PDR、高リスク以上の PDR、分類不能)、年齢 (55 歳未満、55 歳以上) 及び地域 (米国及びカナダ、東アジア、その他) を層とした Mantel-Haenszel の方法、群間差の 95%CI は二項分布の正規近似に基づいて算出された。欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。

e) 試験眼において DR に対する治験治療以外の代替治療又は DME に対する関連治療 (治験治療以外の VEGF 阻害薬及び PRP、眼周囲又は眼内投与のコルチコステロイド、並びに硝子体手術) が行われた場合、打切りとみなし、当該治療を受ける直前の実測値で補完された。

f) ベースラインより後の 96 週時までのすべての時点で DRSS が欠測又は重症度分類不能であった本剤群 37 例及び PRP 群 39 例を FAS から除外して解析した。

g) 試験眼において DR に対する治験治療以外の代替治療又は DME に対する関連治療 (治験治療以外の VEGF 阻害薬、眼周囲又は眼内投与のコルチコステロイド、並びに格子状及び局所レーザー光凝固) が行われた場合、中心窩を含む DME が認められた被験者とされた。

h) ベースラインより後の 96 週時までのすべての時点で CSFT が欠測であった PRP 群 1 例を FAS から除外して解析した。

i) ベースライン時の DRSS が欠測若しくは重症度分類不能、又はベースラインより後の 96 週時までのすべての時点で DRSS が欠測若しくは重症度分類不能であった本剤群 52 例及び PRP 群 53 例を FAS から除外して解析した。

さらに、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の結果は表 7 のとおりであり、日本人集団の結果は全体集団と同様の傾向であった。

表7 日本人及び全体集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (D2301 試験、FAS)

	日本人集団			全体集団		
	本剤群	PRP 群	群間差 [95%CI] ^{a)}	本剤群	PRP 群	群間差 [95%CI] ^{a)}
主要評価項目						
54 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) ^{b)}	1.3 ± 3.5 (21)	-9.7 ± 2.9 (29)	11.0 [1.7, 20.4]	0.2 ± 0.72 (342)	-4.2 ± 0.73 (337)	4.4 [2.4, 6.4]
主な副次評価項目						
54 週時に PDR が認められない被験者の割合 ^{c)d)e)}	81.0 (17/21)	25.9 (7/27)	56.8 [33.8, 79.9]	63.8 (187/293)	22.4 (65/290)	39.4 [32.0, 46.8]
54 週までに中心窩を含む DME が認められた被験者の割合 ^{d)f)}	47.6 (10/21)	89.7 (26/29)	-43.6 [-68.2, -19.1]	31.1 (108/347)	72.7 (248/341)	-41.1 [-48.0, -34.2]

a) 本剤群-PRP 群

b) 各群のデータは最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、主要解析と同様の解析方法。

c) DRSS が 61 以上の場合、PDR に分類された。

d) 各群のデータは% (該当例数/評価例数)、群間差はベースラインにおける中央評価による DRSS に基づく DR 重症度 (NPDR、中等度以下の PDR、高リスク以上の PDR、分類不能)、年齢 (55 歳未満、55 歳以上) 及び地域 (米国及びカナダ、東アジア、その他) を層とした Mantel-Haenszel の方法、群間差の 95%CI は二項分布の正規近似に基づいて算出された。欠測値は LOCF 法により欠測直前の実測値で補完された。

e) 試験眼において DR に対する治験治療以外の代替治療又は DME に対する関連治療 (治験治療以外の VEGF 阻害薬及び PRP、眼周囲又は眼内投与のコルチコステロイド、並びに硝子体手術) が行われた場合、打切りとみなし、当該治療を受ける直前の実測値で補完された。

f) 試験眼において DR に対する治験治療以外の代替治療又は DME に対する関連治療 (治験治療以外の VEGF 阻害薬、眼周囲又は眼内投与のコルチコステロイド、並びに格子状及び局所レーザー光凝固) が行われた場合、中心窩を含む DME が認められた被験者とされた。

患者背景因子別の主要評価項目に関する部分集団解析の結果は表8のとおりであり、特定の背景因子を有する集団において有効性が異なる傾向は認められなかった。

表8 背景因子別の 54 週時における BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (D2301 試験、FAS、LOCF)

背景因子		本剤群	PRP 群	群間差 [95%CI] ^{a)}
年齢	55 歳未満	1.2 ± 1.03 (174)	-4.4 ± 1.10 (153)	5.7 [2.7, 8.6]
	55 歳以上	-0.7 ± 1.01 (168)	-4.1 ± 0.96 (184)	3.4 [0.6, 6.1]
性別	男性	0.8 ± 0.99 (200)	-4.9 ± 0.97 (206)	5.7 [3.0, 8.4]
	女性	-0.5 ± 1.06 (142)	-3.0 ± 1.10 (131)	2.5 [-0.5, 5.5]
ベースラインの BCVA	75 文字以下	1.9 ± 1.43 (129)	-2.4 ± 1.58 (106)	4.3 [0.1, 8.5]
	75 文字超	-0.6 ± 0.81 (213)	-5.2 ± 0.78 (231)	4.6 [2.4, 6.9]
糖尿病型	1 型	-0.9 ± 1.88 (38)	-1.8 ± 1.96 (35)	0.9 [-4.7, 6.5]
	2 型	0.3 ± 0.78 (304)	-4.4 ± 0.79 (302)	4.8 [2.6, 6.9]
HbA1c ^{b)}	7.5%未満	-0.2 ± 1.05 (124)	-2.4 ± 1.11 (111)	2.2 [-0.8, 5.2]
	7.5%以上	0.5 ± 0.96 (218)	-5.1 ± 0.95 (225)	5.6 [2.9, 8.2]
ベースラインの DR 重症度 ^{c)}	NPDR ^{d)}	1.6 ± 1.57 (56)	-0.4 ± 1.76 (45)	2.0 [-2.8, 6.7]
	中等度以下の PDR	-0.2 ± 0.98 (179)	-4.2 ± 0.95 (187)	4.0 [1.3, 6.7]
	高リスク以上の PDR	0.8 ± 1.59 (84)	-6.2 ± 1.53 (91)	7.0 [2.6, 11.3]
	分類不能	0.4 ± 3.16 (23)	-5.7 ± 4.09 (14)	6.2 [-4.6, 16.9]
ベースラインの CSFT ^{e)}	280 μm 未満	0.0 ± 0.88 (207)	-3.2 ± 0.92 (190)	3.3 [0.8, 5.8]
	280 μm 以上	0.6 ± 1.25 (135)	-5.5 ± 1.20 (146)	6.1 [2.6, 9.5]

各群のデータは最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、主要解析と同様の解析方法。ただし、解析モデルの共変量として用いられている背景因子による部分集団解析では当該因子は共変量から除外された。

a) 本剤群-PRP 群

b) ベースラインの HbA1c が欠測であった PRP 群 1 例を除外して解析した。

c) ベースラインの DR 重症度は、中央評価による DRSS に基づき以下のように分類された。NPDR : DRSS 53 以下、中等度以下の PDR : DRSS 61 及び 65、高リスク以上の PDR : DRSS 71 以上

d) 中央評価で NPDR と判断された被験者は、いずれも治験担当医師により試験眼が PDR と確認されており、選択基準からの逸脱には該当しない。

e) ベースラインの CSFT が欠測であった PRP 群 1 例を除外して解析した。

以上より、PDR 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

D2301 試験計画について、特段の問題はない。その上で、D2301 試験の以下の結果から、PDR 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- 主要評価項目について、PRP 群に対する本剤群の非劣性が検証されたことに加え、副次評価項目の結果も本剤の主要評価項目の結果を支持するものであった。また、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、日本人集団と全体集団との間で明らかな差異は認められなかった。
- 本剤の長期投与時の有効性について、本剤群におけるベースラインからの BCVA の変化量は 96 週時まで概ね維持され、その他の有効性評価項目においても本剤の有効性は 96 週時まで維持されていた。

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 項の検討結果から、PDR 患者に対する本剤投与に当たっては、既承認効能である nAMD 及び DME 患者に対する投与時と同様に、特に眼内炎症、眼内炎、網膜血管炎及び網膜血管閉塞、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ことに加え、硝子体出血にも注意する必要があるものの、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使用し、各事象に対する適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、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、本剤の PDR 患者に対する安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (D2301 試験) における試験眼での有害事象の発現状況は表 9 のとおりであった。治験治療と関連ありとされた重篤な有害事象の発現割合は PRP 群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、本剤群で認められた治験治療と関連ありとされた重篤な有害事象は、ぶどう膜炎、閉塞性網膜血管炎及び硝子体出血 (各 2 例) 、ぶどう膜炎・網膜血管炎、眼内炎 (各 1 例) であり、いずれも既承認効能である nAMD 及び DME 患者に対する本剤投与時における既知の事象であった。また、D2301 試験での PDR 患者における本剤投与時の試験眼での有害事象の発現状況について、本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C001 試験及び C002 試験) における本剤群併合¹³⁾、及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (B2301 試験及び B2302 試験) における本剤群併合¹³⁾での発現状況と比較した。その結果、PDR 患者では硝子体出血の発現割合が高い傾向が認められたが、硝子体出血は原疾患の症状に関連すると考えられ、D2301 試験の PRP 群と比較して発現割合は低かった。また、D2301 試験の本剤群で認められた硝子体出血のほとんどは軽度又は中等度であり、治験治療と関連ありと判断された 7 例のうち、2 例が重篤な事象であったものの、当該事象の転帰はいずれも硝子体手術により回復であった。その他、他の試験眼における有害事象の発現割合については、疾患間で明らかな差は認められなかった。

13) 本剤 6 mg 群併合

表9 試験眼における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D2301 試験		nAMD 本剤群併合 ^{a)}	DME 本剤群併合 ^{b)}
	PRP 群	本剤群		
評価例数	342	347	730	368
総曝露期間（人・年）	—	586.30	1272.66	645.18
すべての有害事象	199 (58.2)	152 (43.8) 46.73	394 (54.0) 81.09	165 (44.8) 55.33
重篤な有害事象	30 (8.8)	13 (3.7) 2.56	25 (3.4) 2.28	12 (3.3) 2.79
治験治療中止に至った有害事象	40 (11.7)	16 (4.6) 2.73	24 (3.3) 1.96	8 (2.2) 1.24
治験治療と関連ありとされた有害事象	33 (9.6)	28 (8.1) 6.65	54 (7.4) 6.60	13 (3.5) 5.27
治験治療と関連ありとされた重篤な有害事象	2 (0.6)	8 (2.3) 1.54	13 (2.8) 1.26	3 (0.8) 0.62
治験治療と関連ありとされた治験治療中止に至った有害事象	3 (0.9)	12 (3.5) 2.05	16 (2.2) 1.34	5 (1.4) 0.77
主な有害事象 (D2301 試験の本剤群で 3% 以上に認められた事象)				
硝子体出血	83 (24.3)	38 (11.0) 7.68	2 (0.3) 0.24	6 (1.6) 0.93
白内障	27 (7.9)	26 (7.5) 4.61	31 (4.2) 2.44	28 (7.6) 4.65
ドライアイ	8 (2.3)	15 (4.3) 2.56	29 (4.0) 2.67	15 (4.1) 2.32
眼圧上昇	3 (0.9)	12 (3.5) 2.22	27 (3.7) 3.06	17 (4.6) 3.87

PRP 群は発現例数（発現割合 (%)）、—：算出せず

本剤群は上段：発現例数（発現割合 (%)）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) C001 試験及び C002 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

b) B2301 試験及び B2302 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

本剤の RMP における重要な特定されたリスクに関連する有害事象について、D2301 試験の本剤群における眼内炎症¹⁴⁾、眼内炎¹⁵⁾、網膜血管閉塞¹⁶⁾、眼圧上昇¹⁷⁾、網膜剥離及び網膜裂孔¹⁸⁾、網膜色素上皮裂孔¹⁹⁾の発現状況は表 10 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、ぶどう膜炎 3 例、閉塞性網膜血管炎 2 例、網膜血管炎 1 例、眼内炎 1 例は治験治療と関連ありと判断され、ぶどう膜炎及び閉塞性網膜血管炎各 2 例では本剤投与中止に至ったが、いずれも転帰は回復であった。また、D2301 試験における眼内炎症、眼内炎、網膜血管閉塞、網膜剥離及び網膜裂孔に関連する有害事象の発現割合について、本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）における本剤群併合、及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）における本剤群併合での各事象の発現割合と明らかな差異は認められなかった。なお、網膜色素上皮裂孔については、nAMD の進行及び nAMD 患者に対する VEGF 阻害薬の投与により発現することが知られており（Surv Ophthalmol 2017; 62: 493-505）、本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験では認められていたものの、DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験及び PDR 患者を対象とした D2301 試験では認められなかった。

14) MedDRA PT 「前房内細胞」、「前房のフレア」、「前房の炎症」、「脈絡網膜炎」、「脈絡膜炎」、「毛様体炎」、「眼の炎症」、「前房蓄膿」、「虹彩毛様体炎」、「虹彩炎」、「角膜後面沈着物」、「角膜ぶどう膜炎」、「壞死性網膜炎」、「非感染性脈絡網膜炎」、「非感染性網膜炎」、「眼血管炎」、「視神経障害」、「視神経炎」、「乳頭炎」、「閉塞性網膜血管炎」、「網膜血管炎」、「網膜炎」、「中毒性前眼部症候群」、「ぶどう膜炎」、「ぶどう膜炎-緑内障-前房出血症候群」、「硝子体混濁」、「硝子体炎」

15) MedDRA PT 「カンジダ性眼内炎」、「眼内炎」、「真菌性眼内炎」、「非感染性眼内炎」、「全眼球炎」、「偽眼内炎」

16) MedDRA PT 「脈絡膜梗塞」、「眼動脈梗塞」、「黄斑虚血」、「眼虚血症候群」、「眼血管血栓症」、「網膜動脈塞栓症」、「網膜動脈閉塞」、「網膜動脈狭窄」、「網膜動脈血栓症」、「網膜梗塞」、「網膜虚血」、「網膜血管閉塞」、「網膜血管血栓症」、「網膜靜脈閉塞」、「網膜靜脈血栓症」

17) MedDRA PT 「眼圧変動」、「眼圧上昇」、「眼圧検査異常」、「高眼圧症」

18) MedDRA PT 「黄斑剥離」、「網膜剥離」、「網膜裂孔」、「網膜復位」、「裂孔原性網膜剥離」、「強膜内陥術」、「漿液性網膜剥離」、「牽引性網膜剥離」

19) MedDRA PT 「網膜色素上皮裂孔」

表 10 試験眼における RMP の重要な特定されたリスクに関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D2301 試験 本剤群	nAMD 本剤群併合 ^{a)}	DME 本剤群併合 ^{b)}
評価例数	347	730	368
総曝露期間（人・年）	586.30	1272.66	645.18
眼内炎症	19 (5.5) 3.92	41 (5.6) 4.32	12 (3.3) 2.48
重篤な有害事象	5 (1.4) 1.02	7 (1.0) 0.55	1 (0.3) 0.15
眼内炎	1 (0.3) 0.17	5 (0.7) 0.39	2 (0.5) 0.31
重篤な有害事象	1 (0.3) 0.17	4 (0.5) 0.31	2 (0.5) 0.31
網膜血管閉塞	3 (0.9) 0.68	7 (1.0) 0.55	4 (1.1) 0.77
重篤な有害事象	1 (0.3) 0.34	3 (0.4) 0.24	2 (0.5) 0.31
眼圧上昇	17 (4.9) 3.41	29 (4.0) 3.30	20 (5.4) 4.49
重篤な有害事象	1 (0.3) 0.17	0	1 (0.3) 0.15
網膜剥離及び網膜裂孔	6 (1.7) 1.02	12 (1.6) 1.10	1 (0.3) 0.15
重篤な有害事象	1 (0.3) 0.17	3 (0.4) 0.31	0
網膜色素上皮裂孔	0	20 (2.7) 1.57	0
重篤な有害事象	0	2 (0.3) 0.16	0

上段：発現例数（発現割合（%））、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) C001 試験及び C002 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

b) B2301 試験及び B2302 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

D2301 試験における眼以外の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、本剤群と PRP 群で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。D2301 試験における死亡例はいずれの事象も治験治療との関連なしとされた。また、D2301 試験の本剤群における有害事象の発現状況について、本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）における本剤群併合、及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）における本剤群併合での発現状況と比較した結果、D2301 試験の本剤群では、高血糖及び高カリウム血症の発現割合が高い傾向が認められたが、当該事象はいずれも治験治療と関連なしと判断され、いずれも合併症に起因する事象と考えられること、また、それぞれ 2 例及び 1 例を除き非重篤であったことから、本剤投与時の高血糖及び高カリウム血症の発現に関する注意喚起は不要と考える。

表 11 眼以外における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D2301 試験		nAMD 本剤群併合 ^{a)}	DME 本剤群併合 ^{b)}
	PRP 群	本剤群		
評価例数	342	347	730	368
総曝露期間（人・年）	—	586.30	1272.66	645.18
すべての有害事象	217 (63.5)	226 (65.1) 150.61	571 (78.2) 183.00	282 (76.6) 200.41
死亡に至った有害事象	9 (2.6)	8 (2.3) 1.36	12 (1.6) 0.94	21 (5.7) 3.25
重篤な有害事象	64 (18.7)	62 (17.9) 20.64	154 (21.1) 19.80	101 (27.4) 30.07
治験治療中止に至った有害事象	1 (0.3)	2 (0.6) 0.34	13 (1.8) 1.02	12 (3.3) 2.01
治験治療と関連ありとされた有害事象	2 (0.6)	3 (0.9) 0.51	6 (0.8) 0.79	2 (0.5) 0.31
治験治療と関連ありとされた重篤な有害事象	0	3 (0.9) 0.51	1 (0.1) 0.08	1 (0.3) 0.15
治験治療と関連ありとされた治験治療中止に至った有害事象	0	0	1 (0.1) 0.08	1 (0.3) 0.15
主な有害事象 (D2301 試験の本剤群で 3% 以上に認められた事象)				
COVID-19	47 (13.7)	44 (12.7) 7.68	0	17 (4.6) 2.63
高血圧	24 (7.0)	35 (10.1) 6.82	52 (7.1) 4.79	35 (9.5) 6.04
上気道感染	16 (4.7)	28 (8.1) 5.46	24 (3.3) 2.20	10 (2.7) 1.70
上咽頭炎	16 (4.7)	22 (6.3) 4.09	81 (11.1) 8.64	34 (9.2) 6.82
貧血	15 (4.4)	15 (4.3) 2.90	12 (1.6) 0.94	18 (4.9) 3.25
咳嗽	10 (2.9)	15 (4.3) 2.90	25 (3.4) 2.12	16 (4.3) 2.63
発熱	7 (2.0)	15 (4.3) 2.73	6 (0.8) 0.63	16 (4.3) 2.79
高血糖	10 (2.9)	13 (3.7) 2.56	1 (0.1) 0.08	6 (1.6) 1.24
高カリウム血症	2 (0.6)	12 (3.5) 2.39	6 (0.8) 0.47	3 (0.8) 0.62
尿路感染	13 (3.8)	12 (3.5) 2.73	43 (5.9) 4.79	26 (7.1) 5.58

PRP 群は発現例数（発現割合 (%)) 、—：算出せず

上段：発現例数（発現割合 (%)) 、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) C001 試験及び C002 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

b) B2301 試験及び B2302 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

本剤の RMP において重要な潜在的リスクとされている眼以外の動脈血栓塞栓事象²⁰⁾は、D2301 試験の本剤群で 4.6% (16/347 例) に認められた。このうち、治験治療と関連ありとされた有害事象は脳梗塞 3 例で、いずれも重篤であり、転帰は回復（うち 1 例は後遺症あり）2 例、未回復 1 例であった。脳梗塞については、既承認効能である nAMD 患者を対象とした臨床試験においても本剤と関連ありと判断された事象が 1 例発現しており、脳梗塞を含め動脈血栓塞栓事象について、既承認効能での発現割合 (nAMD : 3.0% (22/730 例)²¹⁾、DME : 5.7% (21/368 例)²²⁾) と比較して、PDR で発現割合が大きく増加する傾向は認められなかった。

日本人における安全性について、D2301 試験の日本人集団及び外国人集団別の試験眼及び眼以外の有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、本剤群について、日本人集団では外国人集団と比較して有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

20) MedDRA SMQ 「動脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」から眼の事象を除外

21) C001 試験及び C002 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

22) B2301 試験及び B2302 試験における本剤 6 mg 群の併合解析結果

表 12 本剤群における日本人及び外国人集団別の有害事象の発現状況 (D2301 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群		PRP 群	
	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	21	326	29	313
試験眼				
すべての有害事象	11 (52.4)	141 (43.3)	18 (62.1)	181 (57.8)
重篤な有害事象	0	13 (4.0)	6 (20.7)	24 (7.7)
治験治療と関連ありとされた有害事象	1 (4.8)	27 (8.3)	3 (10.3)	30 (9.6)
治療中止に至った有害事象	0	16 (4.9)	4 (13.8)	36 (11.5)
眼以外				
すべての有害事象	14 (66.7)	212 (65.0)	15 (51.7)	202 (64.5)
死亡	0	8 (2.5)	0	9 (2.9)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (4.8)	55 (16.9)	4 (13.8)	55 (17.6)
治験治療と関連ありとされた有害事象	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)
発現例数 (発現割合 (%))				

以上より、PDR 患者における有害事象の発現状況について、本剤群で認められた事象は、原疾患に関連する事象又は nAMD 患者及び DME 患者に対する投与時における既知の事象であり、PDR 患者特有のリスクは認められなかった。したがって、添付文書における注意喚起を含めて、既承認効能と同様の安全対策を講じることで、本剤の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

D2301 試験の有害事象の発現状況について、本剤群で認められた治験治療と関連ありとされた個々の事象は、nAMD 及び DME 患者に対する本剤投与時のリスクとして既知の事象であった。本剤投与時の硝子体出血の発現割合が nAMD 及び DME 患者と比較して、PDR 患者では増加する傾向が認められた理由について、原疾患である PDR の症状に関連するとの申請者の説明は理解可能である。しかしながら、D2301 試験において本剤と関連ありとされた重篤な事象が発現しており、いずれも転帰は回復であったものの硝子体手術を要していた。PDR は網膜新生血管を伴うため、nAMD 及び DME と比較して硝子体出血発現のリスクが高く、さらに、増殖膜を伴う等、疾患活動性の高い PDR においては、本剤投与に伴う硝子体出血を生じるリスクが増加することも懸念される。また、PDR 患者においては、硝子体出血の発現により眼底観察が困難となり、硝子体手術等の処置を要する合併症の確認が遅れた場合、重大な視力障害につながるおそれがあることから、硝子体出血の発現に注意する必要がある。

以上より、PDR 患者に本剤を投与するに当たっては、既承認効能である nAMD 及び DME 患者に対する投与時と同様に、特に眼内炎症、眼内炎、網膜血管炎及び網膜血管閉塞、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ことに加え、硝子体出血についても注意する必要があるものの、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使用し、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、本剤の安全性リスクは管理可能である。また、D2301 試験における日本人症例数は限られていることに留意する必要はあるものの、日本人 PDR 患者特有の安全性上の懸念は示唆されていないことから、日本人 PDR 患者においても本剤の安全性リスクは管理可能である。

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。

本邦において、PDR に対する標準治療として、PRP が用いられてきたが、PRP の施行により、視力低下、周辺視野消失、色覚異常、黄斑浮腫の発現又は悪化等を起こすことが報告されている (Arch Ophthalmol 2009; 127:132-40、JAMA Ophthalmol 2016; 134:666-72)。また、PRP 以外の PDR に対する治療法として硝子体手術があるが、これは PDR のうち、出血量の多い硝子体出血や著明な牽引性網膜剥離を有する場合等に適応となる (糖尿病網膜症診療ガイドライン)。PDR における新生血管は、網膜毛細血管の閉塞により虚血状態となったことで産生が亢進した VEGF によって形成されると考えられていることから (Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16012)、VEGF 阻害薬は PDR に対して治療効果を示すことが期待され、欧米等では、DR 又は PDR に対する治療薬として VEGF 阻害薬であるラニビズマブやアフリベルセプトが承認されているものの、本邦において PDR に対して承認されている薬剤はない。

本剤について、PDR 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (D2301 試験) において、PDR に対する本剤の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性も許容可能と考えられたことから (7.R.2 参照)、本剤は PDR に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

以上より、申請効能・効果を「増殖糖尿病網膜症」と設定することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

D2301 試験成績から、本剤の PDR に対する有効性が示され (7.R.1 参照)、適切な注意喚起の下であれば、安全性も許容可能と考えることから (7.R.2 参照)、本剤は PDR に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、効能・効果を「増殖糖尿病網膜症」とすることに特段問題はない。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 PDR に対する用法・用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (D2301 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえ、PDR に対する申請用法・用量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、D2301 試験における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

D2301 試験における本剤の用量について、DR 患者に対してアフリベルセプト 2 mg の有効性が示されたことが報告されており (Lancet 2017; 389: 2193-203)、nAMD 患者を対象とした本剤の臨床試験においてアフリベルセプト 2 mg に対して非劣性を示した用量である 6 mg を D2301 試験における本剤の用量として設定した。

また、D2301 試験の本剤の用法について、以下の点を踏まえ、導入期は Q6W で連続 3 回硝子体内投与し、その後の維持期は 48 週時まで Q12W で硝子体内投与とした。さらに、本剤の投与頻度を減らし投与間隔を延長することを目的として、48 週時以降は疾患が安定している場合、6 週ずつ、最大 Q24W まで投与間隔を延長する一方、疾患の悪化が認められた場合は、投与間隔を Q12W に戻すことも可能とした。なお、18 週時以降は、6 週ごとの規定来院時における疾患活動性評価¹¹⁾に基づき、必要に応じて本剤の追加投与を可能とした。

- PDR 患者を対象とした VEGF 阻害薬の臨床試験 (JAMA 2015; 314: 2137-46、Lancet 2017; 389: 2193-203) を踏まえ、治療開始早期に眼内の VEGF 濃度を低下させて疾患活動性をコントロールすることで、その後は少ない投与回数で視力を良好に維持することができ、かつ患者の負担を軽減できると考えられたため、D2301 試験の用法は、導入期及び維持期から成る用法を設定した。

- D2301 試験の導入期の用法について、PDR は DME と病態生理学的に類似していると考えられるため、DME 患者を対象とした B2301 試験の導入期の用法を参考とした。一方、PDR の主体は網膜新生血管であり、DME で認められる慢性的な網膜下液又は網膜内液ではないことから、PDR に対する導入期の投与回数は DME より少ない投与回数で疾患活動性をコントロールできると考えられた。したがって、D2301 試験の導入期の本剤の投与間隔は、DME 患者を対象とした B2301 試験と同一の Q6W とした上で、投与回数は、B2301 試験の導入期の投与回数（Q6W で連続 5 回投与）よりも少ない連続 3 回とした。
- 維持期の用法について、PDR 患者を対象とした VEGF 阻害薬の臨床試験（JAMA 2015; 314: 2137-46、Lancet 2017; 389: 2193-203）において治療 1 年目の投与回数は 6 回程度、治療 2 年目の投与回数は 2 ～3 回程度であったことから、D2301 試験の維持期の投与間隔は Q12W とした上で、48 週時以降は、疾患が安定している場合投与間隔を延長することも可能とした。また、D2301 試験では、本邦及び米国における PDR 患者に対して推奨される眼科受診間隔（糖尿病網膜症診療ガイドライン、Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology; 2024）を踏まえ、来院を 6 週ごとと規定し、当該来院時に行う評価¹¹⁾の結果、疾患活動性を有していると治験担当医師が判断した場合は、本剤 6 mg を追加で投与することも可能とした。

その上で申請者は、上記の用法・用量で実施した D2301 試験の結果等を踏まえ、本剤の PDR に対する申請用法・用量の設定根拠及び適切性について、以下のように説明した。

D2301 試験において、本剤 6 mg の PRP に対する非劣性が検証され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であったことから（7.R.2 参照）、PDR に対する本剤の申請用量は導入期及び維持期のいずれも 6 mg とした。

導入期の用法について、D2301 試験における以下の結果等を踏まえ、通常、Q6W で連続 3 回投与とするが、導入期の本剤の投与回数は、患者の症状に応じて適宜増減することが適切と考えた。

- Q6W での導入期に本剤を連続 3 回投与した後、18 週時に疾患活動性が認められ、本剤の追加投与が必要と判断された被験者は 9.8%（34/347 例）であり、多くの被験者では 3 回連続投与後に維持期への移行が可能であった。したがって、導入期における投与回数は通常連続 3 回とすることが適切と考えた。
- D2301 試験では、18 週時に本剤の追加投与がされた場合でも 24 週時に本剤を投与することが規定されていたことから、18 週時に本剤が追加投与された被験者では、本剤の投与が中止となった症例を除き、24 週時にも本剤が投与され、24 週時以降の維持期においては、多くの被験者で Q12W 以上の投与間隔で本剤が投与された。導入期において、Q6W の投与を連続で 4 回以上必要とした被験者集団における 54 週及び 96 週時の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均値士標準誤差）（評価例数）は、それぞれ 0.5 ± 1.29 （34 例）及び 0.1 ± 1.48 （34 例）であり、本剤群全体集団における結果（表 3 及び表 6）と同様であった。また、試験眼及び眼以外の有害事象の発現状況について、本剤群全体集団と差異は認められなかったことから、3 回を超える導入投与も許容することは可能と考えた。
- D2301 試験において、6 週及び 12 週時（投与 2 及び 3 回目）に眼底検査に基づく有効性評価は行われていないものの、18 週時（3 回目投与から 6 週後）において、本剤群で 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は、41.0%（103/251 例）であった。また、BCVA のベースラインからの変化量の推移（図 2）において、本剤群での 6、12 及び 18 週時における BCVA は概ね維持

されていた。視力の維持又は改善と DRSS の改善との間には一定の相関があると考えることから、D2301 試験において、12 週時に視力が安定又は改善していた患者においては 12 週時における本剤投与の前に、PDR の疾患活動性が安定又は改善していたと推測可能であり、PDR の疾患活動性をコントロールするに当たり、導入期に 3 回の投与を必要としない被験者が一定数存在したと推察された。実臨床においては、視力だけでなく、疾患活動性を眼底所見等も含めて評価されると考えられることから、個々の患者における疾患活動性に応じて、導入期の投与回数を適宜減じることも可能と考える。また、導入期の投与回数を患者の症状に応じて減じることを可能とすることは、医療現場や患者の負担を軽減する観点からも有用と考えた。

維持期の用法について、D2301 試験における以下の結果等を踏まえ、通常、Q12W で投与することとするが、疾患活動性に応じて投与間隔を適宜調節するとし、最短の投与間隔は 8 週間とすることが適切と考えた。

- D2301 試験の維持期において、主要評価時点である 54 週時まで、75.1% (238/317 例²³⁾) の被験者が Q12W の投与間隔を維持し、本剤群の PRP 群に対する非劣性が検証された。したがって、維持期における投与間隔は通常 Q12W とすることが適切と考えた。
- D2301 試験において 48 週時以降は疾患活動性の評価に基づき、投与間隔の延長を可能とした。維持期に本剤を 1 回以上投与された被験者のうち、96 週時までの最終投与間隔が Q12W より長く、最終投与間隔での投与時から投与間隔完了時まで疾患活動性が認められなかった被験者は、47.2% (150/318 例 (Q18W : 70 例、Q24W 以上 : 80 例)) であり、被験者の約半数は Q12W より長い投与間隔で疾患活動性をコントロールできたと考えられる。なお、最終投与間隔が Q18W であった集団及び Q24W 以上であった集団における 96 週時における BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）（評価例数）はそれぞれ 2.0 ± 0.90 (88 例) 及び 1.9 ± 0.69 (104 例) であった。
- D2301 試験の維持期における投与間隔は、通常、Q12W であったが、6 週間ごとの来院時における疾患活動性評価に基づき、追加投与も可能とされた。D2301 試験の維持期において、試験完了まで継続的に追加投与が必要とされた被験者は存在しなかったものの、21.6% (75/347 例) の被験者が少なくとも 1 回の追加投与を経験した。そのため、患者の症状に応じて維持期の投与間隔を 12 週間よりも短縮することを可能とすることが適切と考えた。本剤の既承認効能である nAMD 及び DME に対する承認用法では、維持期の最短の投与間隔は Q8W とされ、本剤を Q4W で繰り返し投与した際には眼内炎症や網膜血管閉塞等の有害事象の発現頻度が上昇することが示唆されている (Ophthalmology 2022; 129: 974-85) 。D2301 試験において、継続的な追加投与は行われなかつたため、投与間隔を Q8W より短縮した場合に有害事象の発現頻度が上昇する懸念は否定できないことに加え、PDR 患者では DME を合併することが想定されることから、DME に対する投与間隔と異なる設定とした場合に医療現場の混乱も想定されることも考慮し、維持期の最短の投与間隔は Q8W とすることが適切と考えた。

なお、糖尿病網膜症ガイドラインにおいて、黄斑部をおびやかす牽引性網膜剥離、裂孔併発型牽引性網膜剥離、出血量の多い硝子体出血、遷延する硝子体出血等が見られた場合には、硝子体手術の適応と

23) 分母は D2301 試験の本剤群のうち 54 週時まで試験を継続した症例数

なる旨が記載されていることを踏まえると、本剤による治療を継続したにもかかわらず、視力低下、網膜新生血管の新たな出現や拡大、再発性硝子体出血、牽引性網膜剥離等の病態悪化の徵候が認められた場合には、本剤による治療の中止を検討し、硝子体手術等の代替治療を実施することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

D2301 試験において、PDR 患者に対する本剤 6 mg の有効性が示されるとともに（7.R.1 参照）、安全性も許容可能であったことから（7.R.2 参照）、PDR に対する本剤の用量として、導入期及び維持期のいずれも 6 mg を設定することに問題はない。

導入期の用法について、D2301 試験では、Q6W で連続 3 回投与すると設定されたが、疾患活動性評価に基づき追加投与が可能とされたため、初回投与から連続して 4 回以上 Q6W 投与が可能であった。しかしながら、初回投与から連続して 4 回以上 Q6W で投与された被験者の割合は 9.8%（34/347 例）にとどまり、大部分の被験者では連続 3 回の Q6W 投与後に維持期に移行し、本剤 6 mg の有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、導入期の用法は「通常、Q6W で連続 3 回投与」と設定することが適切である。その上で、D2301 試験において初回投与から連続 4 回以上 Q6W 投与された被験者について、有効性及び安全性に関する特段の懸念は認められなかったことから、患者の症状により導入期の投与回数を増やすことも可能な設定とすることが適切であると判断する。

導入期の投与回数を減じることについて、D2301 試験では、12 週時まで眼底検査に基づく有効性評価は行われておらず、6 週時から 18 週時までの BCVA の結果及び 18 週時の DRSS の結果を根拠に、12 週時に視力が安定又は改善していた患者では PDR の疾患活動性も安定又は改善していたと推測可能と申請者は説明しているが、PDR では黄斑浮腫や他の重篤な合併症が発症していない限り短期的に視力が大きく変動する可能性は低いことから、当該説明には限界がある。しかしながら、維持期に移行可能と判断されるまでに必要な投与回数は患者ごとに異なることが想定されるとの申請者の説明は一定の理解は可能であり、硝子体内投与による患者の負担等も踏まえると、実臨床においては、視力のみではなく、眼底所見等も含めて疾患活動性が評価されることを前提とすれば、導入期の投与回数を患者の症状により適宜減じることは許容可能と判断する。

維持期の用法について、D2301 試験において 48 週時までは Q12W で投与すると設定され、6 週ごとの来院時の疾患活動性評価に基づき追加投与も可能とされたが、54 週時までに、75.1%（238/317 例）の被験者では追加投与は必要とされず、本剤群の PRP 群に対する非劣性が検証され、安全性は許容可能であったことから、本剤の維持期における用法は「通常、Q12W」と設定することが適切である。D2301 試験では、48 週時以降は投与間隔を延長することが可能とされ、96 週時において、投与間隔が Q18W 及び Q24W 以上であった被験者の割合は、それぞれ 22.0%（70/318 例）及び 25.2%（80/318 例）であった。D2301 試験において、一部の被験者では 6 週ごとの来院時に追加投与が行われたものの、90 週時まで継続して Q6W での投与が行われた被験者は存在せず、本剤の既承認効能（nAMD 及び DME）における承認用法では安全性等の観点も踏まえて最短の投与間隔は 8 週間と規定されていることを踏まえると、PDR に対しても、本剤の維持期の最短の投与間隔は 8 週間とする申請者の説明は理解可能である。以上より、本剤の維持期の用法・用量において、患者の症状により投与間隔を調節することとし、最短の投与間隔を 8 週間と設定することは可能と判断する。

また、糖尿病網膜症ガイドラインにおいて、黄斑部を脅かす牽引性網膜剥離、裂孔併発型牽引性網膜剥離、出血量の多い硝子体出血、遷延する硝子体出血等が見られた場合には、硝子体手術の適応となる

旨が記載されており、増殖膜のある患者に VEGF 阻害薬を投与した場合、増殖膜が収縮し、牽引性網膜剥離を引き起こすことがあることが報告されている（Surv Ophthalmol 2021; 66: 926-32）。硝子体手術等の施行が遅れることにより疾患のさらなる悪化や重大な視力障害、失明につながるおそれがあることを踏まえると、本剤投与後は定期的に眼底検査等を行い、硝子体出血、牽引性網膜剥離、増殖膜等の PDR の病態悪化の徵候が認められた場合には、本剤投与継続の可否を検討するとともに、硝子体手術等の代替治療の実施を考慮するよう注意喚起を行うことが適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の点を踏まえると、製造販売後に明らかにすべき PDR 患者特有の懸念事項は見出されていないため、PDR 患者を対象とした製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により得られた情報に基づき必要に応じて適切なリスク最小化策を速やかに検討・実施し、医療現場に情報提供することが適切と考える旨を説明した。

- PDR 患者を対象とした D2301 試験において、本剤の安全性プロファイルは既承認効能である nAMD 及び DME 患者と比較して、硝子体出血の発現割合が高い傾向が認められたものの、nAMD 及び DME でも認められた既知の事象であり、その他の事象も含め、PDR 患者特有の臨床上大きな問題となる安全性上のリスクは示されなかった（7.R.2 参照）。
- 最新の定期的安全性最新報告（収集期間：2024 年 10 月 6 日まで、推定使用患者数：約 ■■■ 人・年）並びに国内で実施された nAMD 患者を対象とした特定使用成績調査（CRTH258A1401 試験、登録確定症例数：329 名、安全性解析対象症例数：328 名）及び国内で実施された DME 患者を対象とした特定使用成績調査（CRTH258B1401 試験、登録確定症例数及び安全性解析対象症例数：222 名）においても、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

また、申請者は、nAMD の用法追加について、新たな安全性上の問題は生じないと考えられることから（6.R.1 参照）、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動は実施しない旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

D2301 試験の結果、PDR 患者では既承認効能と比較して硝子体出血の発現割合が高い傾向が認められたものの、その発現状況については D2301 試験から一定程度明らかとなっており、その他 PDR 患者特有の新たな安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.2 参照）に加え、最新の定期的安全性最新報告及び国内の特定使用成績調査等において、現時点では新たな安全性上の懸念は認められていない。これらを踏まえると、PDR 患者に対する本剤の使用に当たり、製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、通常の安全性監視活動において、本剤投与時に特に注意を要する有害事象に関する医療現場への情報提供、本剤の安全性情報の取集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、PDR 患者を対象とした製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低いと判断する。

また、nAMD の用法追加について、申請者の説明を踏まえると、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低いと判断する。

ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合は、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要がある。

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 5.3.5.1-1) 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 PDR 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 PDR 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る。加えて、nAMD に対して導入期に Q6W で 2 又は 3 回投与する用法を追加することは可能と考える。

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7年10月7日

申請品目

[販売名] ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
[一般名] ブロルシズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和6年12月12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 PDRに対する有効性について

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、本剤のPDRに対する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 PDRに対する安全性について

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、PDR患者に対する本剤投与に当たっては、既承認効能であるnAMD及びDME患者に対する投与時と同様に、特に眼内炎症、眼内炎、網膜血管炎及び網膜血管閉塞、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ことに加え、硝子体出血にも注意する必要があるものの、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使用し、各事象に対する適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、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 PDRに対する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PDRに対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断し、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 nAMDに対する用法・用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「6.R.1 nAMDに対する用法・用量について」に関する検討を踏まえ、nAMDに対する本剤の導入期の用法・用量として、6 mg を Q6W で連続2回、又は疾患活動性が認められた場合は連続3回硝子体内投与を追加することは可能と判断した。

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ことから、本剤のnAMDに対する用法・用量及び添付文書の用法・用量に関する注意の項を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として6 mg（0.05 mL）を導入期においては4週ごとに1回、連続3回硝子体内投与する。または、6週ごとに1回、連続2回硝子体内投与するが、症状により1回追加投与できる。その後の維持期においては、通常、12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・用量に関する注意]

導入期において投与間隔を6週とする場合は、連続2回投与後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、3回目の投与を考慮すること。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、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。

1.4.2 PDRに対する用法・用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、PDRに対する用法・用量について、導入期においては、本剤6 mgを6週ごとに通常、連続3回硝子体内投与とし、疾患活動性の評価に基づいて投与回数を適宜増減とすること、及び維持期においては、本剤6 mgを通常、12週ごとに硝子体内投与とし、疾患活動性の評価に基づいて投与間隔を8週間以上で適宜調節とすることは可能と判断した。また、本剤投与後は定期的に眼底検査等を行い、硝子体出血、牽引性網膜剥離、増殖膜等のPDRの病態悪化の徴候が認められた場合には、本剤投与継続の可否を検討とともに、硝子体手術等の代替治療の実施を考慮するよう注意喚起を行うことが適切と判断した。

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ことから、機構は、PDRに対する用法・用量は承認申請どおりとし、添付文書の用法・用量に関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・用量に関する注意]

- 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回未満とすることや、追加投与も考慮すること。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、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。

- 本剤投与後は定期的に眼底検査等を行い、硝子体出血、牽引性網膜剥離、増殖膜等の増殖糖尿病網膜症の病態悪化の徵候が認められた場合には、本剤投与継続の可否を検討するとともに、汎網膜光凝固、硝子体手術等の代替治療の実施を考慮すること。

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、PDR 患者を対象とした製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低く、また、nAMD の用法追加について、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低いと判断した。

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 13 に示す安全性検討事項を設定すること、表 14 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 13 医薬品リスク管理計画（案）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">眼内炎症眼内炎眼圧上昇網膜色素上皮裂孔網膜剥離及び網膜裂孔網膜血管炎及び網膜血管閉塞網膜動脈塞栓事象	<ul style="list-style-type: none">眼以外の動脈血栓塞栓事象	<ul style="list-style-type: none">該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">該当なし		

a) 本申請に当たり、追加された検討事項はない。なお、既承認時に重要な特定されたリスクとして設定されていた「網膜動脈塞栓事象」は、「網膜血管炎及び網膜血管閉塞」に含まれる事象であることから、「網膜血管炎及び網膜血管閉塞」に統合することとされた。

(取消線部削除)

表 14 医薬品リスク管理計画（案）におけ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">該当なし	<ul style="list-style-type: none">医療従事者向け資材の作成・配布患者向け資材の作成・配布

a) 本申請に関連した内容のみ記載した。

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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 3 月 24 日まで）と設定する。

[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
- 増殖糖尿病網膜症

(下線部追加)

[用法・用量]

＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性＞

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg (0.05 mL) を導入期においては4 週ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。または、6 週ごとに 1 回、連続 2 回硝子体内投与するが、症状により1 回追加投与できる。その後の維持期においては、通常、12 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。

＜糖尿病黄斑浮腫＞

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg (0.05 mL) を 6 週ごとに 1 回、通常、連続 5 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、12 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。

＜増殖糖尿病網膜症＞

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg (0.05 mL) を 6 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増減する。その後の維持期においては、通常、12 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。

（下線部追加、取消線部削除）

[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
BCVA	Best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS コロナウイルスによる感染症
CSFT	Central subfield thickness	中心サブフィールド厚
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
DR	Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
DRSS	Diabetic retinopathy severity scale	糖尿病網膜症重症度
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
nAMD	Neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NPDR	Non-proliferative diabetic retinopathy	非増殖糖尿病網膜症
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDR	Proliferative diabetic retinopathy	増殖糖尿病網膜症
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRP	Panretinal photocoagulation	汎網膜光凝固
PT	Preferred term	基本語
QxW	Once every x weeks	x 週間隔
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
C001 試験	—	RTH258-C001 試験
C002 試験	—	RTH258-C002 試験
B2301 試験	—	CRTH258B2301 試験
B2302 試験	—	CRTH258B2302 試験
D2301 試験	—	CRTH258D2301 試験
E003 試験	—	RTH258-E003 試験
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
糖尿病網膜症診療ガイドライン	—	糖尿病網膜症診療ガイドライン (第1版)、日眼会誌 2020; 124: 955-81
本剤	—	ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
本薬	—	ブルルシズマブ (遺伝子組換え)
アフリベルセプト	—	アフリベルセプト (遺伝子組換え)
ラニビズマブ	—	ラニビズマブ (遺伝子組換え)