

## 審査報告書

令和8年2月12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] ①アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL  
②アイリーア 8 mg 硝子体内注射用キット 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7年5月9日
- [剤形・含量] ①1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  
②1シリンジ（0.184 mL）中にアフリベルセプト（遺伝子組換え）21.03 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、本品目の網膜静脈閉塞症に伴う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、以下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  
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

（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、糖尿病黄斑浮腫  
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。

・網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり8mg（0.07mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、4週以上あけること。

（下線部追加）

[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8年1月9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] ①アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL  
②アイリーア 8 mg 硝子体内注射用キット 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7年5月9日
- [剤形・含量] ①1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  
②1シリンジ(0.184 mL)中にアフリベルセプト(遺伝子組換え) 21.03 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  
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

・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  
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。

・網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫  
アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり8 mg(0.07 mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、4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 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
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
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 .....	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	28

[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。本剤は、本薬 114.3 mg/mL を含有する硝子体内注射剤であり、本邦では、2024 年 1 月にバイアル製剤である「アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL」及び 2025 年 2 月にプレフィルドシリンジ製剤である「アイリーア 8 mg 硝子体内注射用キット 114.3 mg/mL」が、いずれも「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」を効能・効果として、承認されている。なお、より低濃度の本薬 40 mg/mL を含有する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」については、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・効果として承認されて以降、「網膜中心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」、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」<sup>1)</sup>、「血管新生緑内障」、「未熟児網膜症」<sup>2)</sup>の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認がなされている。

網膜静脈閉塞症（RVO）は血栓形成により網膜静脈系が閉塞することで、網膜出血、網膜浮腫、網膜虚血等を呈する疾患であり、閉塞部位により網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）と網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に大別される。BRVO 及び CRVO は、それぞれ網膜内の静脈分枝又は視神経内の網膜中心静脈の閉塞により、いずれも閉塞部位の上流（末梢側）の静脈圧が上昇し、静脈又は毛細血管から血漿及び血球成分が血管外に漏出した結果、網膜出血、網膜浮腫、網膜虚血等が生じる疾患である。CRVO の病型の一つとされる半側網膜静脈閉塞症（HRVO）は分岐した網膜中心静脈の片方閉塞により、CRVO と同様の所見が網膜の上下いずれかの象限に限局して認められる。いずれの疾患も網膜浮腫が黄斑にまで及ぶ黄斑浮腫を生じると視力低下が認められ、高度な網膜虚血を伴う場合は、新生血管の伸長により視力予後がさらに悪化する可能性がある（Eye (Lond) 2022; 36: 909-12）。

RVO に伴う黄斑浮腫に対して、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が、視力の改善効果を維持するために定期的な硝子体内投与が必要な患者が存在し、頻回な硝子体内投与は患者等の負担となっている。そのため、本薬低濃度製剤の用法に対して投与間隔の延長が期待される本剤の RVO に伴う黄斑浮腫に対する開発が行われた。本邦では、2023 年 5 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 RVO に伴う黄斑浮腫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事項一部変更申請を行った。

海外では、2025 年 12 月現在、RVO に伴う黄斑浮腫に係る効能・効果について、本剤は 2025 年 11 月に米国で承認され、欧州では審査中（2025 年 4 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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」は本薬低濃度製剤に対する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。

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あわせて、「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 のみ承認された。

#### 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」は本剤の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り、新たな試験成績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。

開発過程において製剤の製造方法が変更されており、国際共同第Ⅲ相試験（22153 試験）の初期に使用された本薬 8 mg バイアル製剤の製造方法は既承認製法と異なるものの、変更前後の製剤の品質特性の同等性／同質性が確認されている（令和 5 年 11 月 17 日付け「アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL」審査報告書）。

##### 6.2 臨床薬理試験

##### 6.2.1 RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.9：22153 試験＜2023 年 5 月～2025 年 5 月＞）

日本人及び外国人の RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者（薬物動態評価例数：883 例）を対象に、8q8/3 群及び 8q8/5 群では本薬 8 mg を Q4W で連続 3 回又は 5 回硝子体内投与した後に Q8W で硝子体内投与したとき、並びに 2q4 群では本薬 2 mg を Q4W で硝子体内投与したときの、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 1 のとおりであった（試験計画等については 7.1.1 参照）。

表1 RVO患者に本薬を硝子体内投与したときの血漿中の遊離型及び結合型本薬の濃度

測定対象	投与群	4週目	12週目	16週目	24週目	36週目	64週目	
遊離型本薬	8q8/5群	全体	13.0 ± 14.9 142/282	24.8 ± 22.1 77/276	180.0 ± 155.4 7/269	1.3 ± 5.3 253/268	12.8 ± 14.5 136/264	1.7 ± 6.9 233/250
		日本人	14.0 ± 13.9 14/31	29.2 ± 20.2 5/30	270.6 ± 254.3 0/30	2.7 ± 7.0 26/30	19.2 ± 16.7 10/29	0.7 ± 3.5 25/26
		外国人	12.9 ± 15.1 128/251	24.2 ± 22.2 72/246	168.7 ± 134.7 7/239	1.1 ± 5.0 227/238	12.0 ± 14.0 126/235	1.8 ± 7.2 208/224
		全体	13.3 ± 14.9 139/279	24.1 ± 20.4 78/279	147.0 ± 135.3 33/271	1.3 ± 5.6 252/267	12.4 ± 14.8 145/270	5.9 ± 10.3 196/265
		日本人	18.6 ± 13.5 9/32	32.7 ± 18.5 3/32	169.4 ± 107.5 0/32	0.8 ± 4.3 30/31	20.7 ± 17.5 10/32	9.9 ± 13.9 19/30
		外国人	12.6 ± 14.9 130/247	23.0 ± 20.4 75/247	144.0 ± 138.5 33/239	1.3 ± 5.7 222/236	11.2 ± 14.1 135/238	5.4 ± 9.7 177/235
	2q4群	全体	0.6 ± 3.8 282/290	2.4 ± 14.8 272/291	35.9 ± 34.7 60/273	1.1 ± 4.8 266/280	0.6 ± 3.3 270/279	0.0 ± 0.0 265/265
		日本人	0 ± 0 34/34	0.6 ± 3.4 33/34	49.6 ± 36.0 2/34	1.1 ± 4.6 32/34	1.6 ± 5.1 31/34	0 ± 0 34/34
		外国人	0.7 ± 4.1 248/256	2.6 ± 15.7 239/257	33.9 ± 34.2 58/239	1.0 ± 4.8 234/246	0.5 ± 3.0 239/245	0 ± 0 231/231
		全体	291.2 ± 114.3 4/282	475.6 ± 179.4 2/276	609.9 ± 223.9 0/269	245.4 ± 143.3 5/268	396.8 ± 169.5 3/264	144.5 ± 156.2 23/250
		日本人	309.0 ± 106.7 0/31	479.4 ± 119.0 0/30	647.5 ± 144.1 0/30	238.4 ± 119.6 0/30	449.7 ± 158.4 0/29	110.4 ± 107.7 2/26
		外国人	289.0 ± 115.2 4/251	475.1 ± 185.6 2/246	605.2 ± 231.8 0/239	246.3 ± 146.2 5/238	390.3 ± 170.0 3/235	148.5 ± 160.6 21/224
結合型本薬	8q8/5群	全体	297.0 ± 110.7 1/279	476.5 ± 180.8 3/279	383.0 ± 166.0 0/271	214.4 ± 131.6 3/268	408.9 ± 170.1 1/270	264.5 ± 164.0 10/265
		日本人	316.7 ± 102.5 0/32	498.4 ± 149.7 0/32	421.9 ± 175.2 0/32	209.3 ± 95.8 0/31	454.3 ± 173.2 0/32	267.9 ± 143.6 2/30
		外国人	294.5 ± 111.6 1/247	473.7 ± 184.5 3/247	377.8 ± 164.4 0/239	215.1 ± 135.7 3/237	402.8 ± 169.1 1/238	264.0 ± 166.7 8/235
	8q8/3群	全体	103.2 ± 56.8 5/290	169.1 ± 83.2 3/291	232.6 ± 111.7 0/274	186.9 ± 94.7 3/280	202.7 ± 104.1 3/279	59.8 ± 75.9 93/265
		日本人	107.9 ± 43.9 1/34	167.6 ± 68.6 0/34	233.3 ± 77.3 0/34	200.1 ± 85.2 0/34	231.1 ± 100.6 0/34	34.2 ± 41.2 14/34
		外国人	102.6 ± 58.3 4/256	169.4 ± 85.1 3/257	232.5 ± 115.9 0/240	185.1 ± 95.9 3/246	198.7 ± 104.2 3/245	63.5 ± 79.2 79/231

上段：平均値 ± 標準偏差（単位：ng/mL）、下段：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。

## 6.2.2 PPK解析（参考CTD 5.3.3.5.2）

構築済みのPPKモデル<sup>3)</sup>（令和5年11月17日付け「アイリーア8mg硝子体内注射液114.3mg/mL」審査報告書）に、RVO患者を対象に本剤を硝子体内投与した国際共同第Ⅲ相試験（22153試験）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（883例、遊離型本薬：計3,581測定点、結合型本薬：計3,627測定点）を組み込み（合計3,627例、遊離型本薬：計19,238測定点、結合型本薬：計19,296測定点）、PPKモデルが更新された（NONMEM version 7.5.0）。本薬の薬物動態は、既存のPPKモデルと同様に、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、最終モデルには、共変量として、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）又は本薬低濃度製剤（本薬4mg以下））がそれぞれ組み込まれた。加えて、V<sub>max</sub>に対して、疾患（健康成人/nAMD患者/DME患者/がん患者/RVO患者）が統計学的に有意な共変

3) 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：別名TED6113試験）、nAMD患者を対象とした臨床試験8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、311523試験、21086試験及び20968試験）、DME患者を対象とした臨床試験5試験（VGFT-OD-0307試験、VGFT-OD-0512試験、VGFT-OD-0706.PK試験、91745試験及び21091試験）から得られた薬物動態データを用いて構築された。

量として選択され、健康成人及び RVO 患者では、その他（nAMD 患者／DME 患者／がん患者）と比較して、 $V_{max}$  がそれぞれ 36.9%及び 31.8%低値と推定された。

上記の PPK モデルに基づき、22153 試験（RVO）、21086 試験（nAMD）、20968 試験（nAMD）、21091 試験（DME）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 Q8W で硝子体内投与したときの薬物動態パラメータの推定値は表 2 のとおりであり、疾患間で薬物動態に臨床的意義のある差は認められていない、と申請者は説明している。

表 2 PPK モデルに基づく薬物動態パラメータの推定値

測定対象	RVO 患者 (883 例)		nAMD 患者 (1038 例)		DME 患者 (649 例)	
	$C_{max}$	$AUC_{tau}$	$C_{max}$	$AUC_{tau}$	$C_{max}$	$AUC_{tau}$
遊離型本薬	0.166 [0.0869, 0.377]	2.2 [1.21, 4.57]	0.125 [0.065, 0.241]	1.77 [0.955, 3.27]	0.119 [0.0674, 0.215]	1.46 [0.818, 2.73]
結合型本薬	0.657 [0.4, 1.07]	18.9 [10.8, 33.4]	0.79 [0.471, 1.29]	23.2 [13.2, 40.7]	0.633 [0.378, 1.04]	17.7 [9.79, 31.9]

幾何平均値 [90%CI]

$C_{max}$  : 投与 8~12 週目における  $C_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、 $AUC_{tau}$  : 投与 56~64 週目における  $AUC$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ )。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤を RVO 患者に硝子体内投与したときの本薬の薬物動態について、特段の問題は認められないと判断した。

## 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 3 に示す国際共同試験 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 3 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 jRCT 番号	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	22153 試験 5.3.5.1.1 5.3.5.1.9 jRCT2031230147	III	RVO 患者	892	8q8/3 群：本薬 8 mg を Q4W で計 3 回硝子体内投与 →本薬 8 mg を Q8W で硝子体内投与（投与間隔は変更可） 8q8/5 群：本薬 8 mg を Q4W で計 5 回硝子体内投与 →本薬 8 mg を Q8W で硝子体内投与（投与間隔は変更可） 2q4 群：本薬 2 mg を Q4W で計 9 回硝子体内投与 →以降は投与間隔変更可	有効性 安全性 薬物動態

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.9: 22153 試験<2023 年 5 月~2025 年 5 月>)

未治療の日本人及び外国人の RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者<sup>4)</sup>（目標症例数 822 例<sup>5)</sup>、各群 274 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、本薬低濃度製剤を対照とした無作

4) 主に以下を満たす 18 歳以上の未治療の RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者が対象とされた。

①治療対象眼においてスクリーニング来院前 16 週以内に RVO (BRVO、CRVO 又は HRVO) に伴う中心窩に及ぶ黄斑浮腫の診断を有する。

②治療対象眼におけるスクリーニング時及びベースライン時の BCVA (ETDRS 文字スコア) が 24~73 文字である。

③治療対象眼におけるスクリーニング時（読影施設）及びベースライン時（治験実施施設）の OCT で測定した CST の平均値がブルッフ膜を含む場合は 320  $\mu\text{m}$  以上、又はブルッフ膜を除く場合は 300  $\mu\text{m}$  以上である。

5) 主要評価項目とされた 36 週目の BCVA のベースラインからの変化量について、8q8/5 群と 2q4 群、8q8/3 群と 2q4 群における真の差を 0 文字、標準偏差を 12.5、と仮定し、非劣性マージン -4 文字、有意水準片側 2.5%の下、t 検定において主要評価項目に関する 2q4 群に対する 8q8/3 群及び 2q4 群に対する 8q8/5 群の両比較で共に検出できる検出力が 90%以上となる被験者は各群 246 例と算出された。さらに、投与 36 週時の脱落割合を 10%と想定し、目標被験者数は 822 例（各群 274 例）と設定された。

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<sup>6)</sup>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）。主要解析及び最終解析は、それぞれすべての登録被験者が 36 週目及び 64 週目の評価を完了した時点で実施された。

用法・用量について、被験者を 8q8/3 群、8q8/5 群、2q4 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた<sup>7)</sup>後、二重遮蔽下<sup>8)</sup>で、8q8/3 群及び 8q8/5 群では本薬 8 mg を治験対象眼に Q4W で計 3 回又は 5 回硝子体内投与した後に Q8W で 60 週目まで硝子体内投与するとされ、2q4 群<sup>9)</sup>では本薬 2 mg を治験対象眼に Q4W で 60 週目まで硝子体内投与するとされた。また、8q8/3 群では 16 週目以降、8q8/5 群では 24 週目以降、2q4 群では 40 週目以降、4 週ごとに用法・用量変更基準（表 4）への該当性評価を行い、該当した場合は該当時期に応じて表 5 に従い投与間隔が調節された（最短の投与間隔は 4 週間）。

表 4 用法・用量変更基準

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 が基準来院日 <sup>a)</sup> から 5 文字超の減少。 ② CST が基準来院日 <sup>a)</sup> から 50 $\mu\text{m}$ 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 の基準来院日 <sup>a)</sup> からの減少が 5 文字未満。 ② OCT で測定した CST がブルッフ膜を含む場合は 320 $\mu\text{m}$ 未満、又はブルッフ膜を除く場合は 300 $\mu\text{m}$ 未満。

a) 8q8/3 群は 12 週目、8q8/5 群及び 2q4 群は 20 週目。

表 5 用法・用量変更基準への該当性の評価時期及び投与間隔の変更内容

評価時期	8q8/3 群		8q8/5 群		2q4 群	
	短縮基準	延長基準	短縮基準	延長基準	短縮基準	延長基準
16 週目又は 20 週目	Q4W に短縮	—	—	—	—	—
24 週目又は 28 週目		—	Q4W に短縮	—	—	—
32 週目又は 36 週目	4 週間短縮	4 週間延長	—	—	—	4 週間延長
40～60 週目			4 週間短縮	4 週間延長	4 週間短縮	

—：該当した場合でも投与間隔の短縮又は延長は許可されなかった。

最短の投与間隔は 4 週間とされた。

無作為化された 894 例（8q8/3 群 294 例、8q8/5 群 298 例、2q4 群 302 例、以下同順）のうち 2 例（1 例、0 例、1 例）を除く 892 例（293 例、298 例、301 例）に治験薬が投与され、当該 892 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、36 週目までの試験中止例は 50 例<sup>10)</sup>（13 例、23 例、14 例）であり、主な中止理由は同意撤回 32 例（8 例、16 例、8 例）、死亡 7 例（2 例、3 例、2 例）、有害事象 3 例（0 例、1 例、2 例）であった。64 週目までの試験中止例は、98 例（25 例、42 例、31 例）であり、主な中止理由は同意撤回 59 例（13 例、28 例、18 例）、追跡不能 14 例（4 例、5 例、5 例）、死亡 10 例（2 例、5 例、3 例）、有害事象 8 例（2 例、3 例、3 例）であった。

- 6) オーストラリア、中国、日本、韓国、マレーシア、タイ、オーストリア、ブルガリア、スイス、チェコ、ドイツ、スペイン、エストニア、フランス、英国、ジョージア、ハンガリー、イスラエル、イタリア、リトアニア、ラトビア、ポーランド、ポルトガル、セルビア、スロバキア、トルコ、米国。
- 7) RVO の分類（BRVO/CRVO・HRVO）、地域（日本/日本以外のアジア太平洋/米国/欧州）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。
- 8) 遮蔽性を維持するために、治験担当医師等を遮蔽担当者而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、60 週目までの各来院時に実薬又は偽注射（注射針を装着していないシリンジを麻酔した結膜表面に押し付ける。）が実施された。
- 9) 本薬低濃度製剤の RVO に伴う黄斑浮腫に対する承認用法・用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回あたり 2 mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。」である。22153 試験の主な目的は、本剤において、本薬低濃度製剤よりも投与回数を減らした上で同程度の有効性が示されるかを評価することであり、2q4 群の用法・用量は、本薬低濃度製剤の承認用法・用量の範囲内で、主要評価時点までの投与回数が最大となるように、Q4W で 9 回投与し、その後は治療反応性に応じて投与間隔を調節（最短の投与間隔は 4 週間）しながら投与することとされた。
- 10) 試験完了又は中止状況が不明であった 6 例を含む。

主要評価項目とされた ETDRS 視力表を用いて測定された 36 週目の BCVA のベースラインからの変化量<sup>11)</sup>の結果は表 6 のとおりであり、その最小二乗平均値の群間差 [95%CI] は、2q4 群に対する 8q8/3 群の比較では -0.1 [-2.0, 1.9] 文字、2q4 群に対する 8q8/5 群の比較では 0.8 [-1.1, 2.7] 文字であり、いずれも 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、8q8/3 群及び 8q8/5 群の 2q4 群に対する非劣性がそれぞれ示された。また、64 週目の BCVA のベースラインからの変化量の結果は表 6 のとおりであり、64 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 6 36 週目及び 64 週目の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (22153 試験、FAS)

	8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群
評価例数	293	298	301
ベースライン <sup>a)</sup>	55.2 ± 13.6 (293)	55.4 ± 13.4 (298)	54.1 ± 14.3 (301)
36 週目の BCVA のベースラインからの変化量 (主要評価項目)			
36 週目の BCVA <sup>a)</sup>	72.8 ± 14.4 (260)	74.6 ± 12.8 (248)	72.0 ± 15.7 (264)
36 週目の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)c)</sup>	17.4 ± 0.7	18.3 ± 0.6	17.5 ± 0.7
2q4 群に対する群間差 [95%CI] <sup>c)d)</sup>	-0.1 [-2.0, 1.9]	0.8 [-1.1, 2.7]	—
p 値 <sup>e)</sup>	< 0.0001	< 0.0001	—
64 週目の BCVA のベースラインからの変化量 (副次評価項目)			
64 週目の BCVA <sup>a)</sup>	73.0 ± 15.5 (253)	74.9 ± 13.7 (240)	71.7 ± 17.1 (255)
64 週目の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)c)</sup>	17.8 ± 0.7	18.1 ± 0.8	17.3 ± 0.8
2q4 群に対する群間差 [95%CI] <sup>c)d)</sup>	0.5 [-1.6, 2.7]	0.7 [-1.5, 2.9]	—

—: 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) 投与群、来院時点 (36 週目: 36 週時点まで、64 週目: 64 週時点まで)、地域 (日本/日本以外のアジア太平洋/米国/欧州)、ベースライン時の BCVA (60 文字未満/60 文字以上)、RVO の分類 (BRVO/CRVO・HRVO)、ベースライン時の BCVA (連続値)、ベースライン時の BCVA (連続値) と来院時点の交互作用及び投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定し、自由度の推定に Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出。

d) 8q8/3 群-2q4 群又は 8q8/5 群-2q4 群。

e) 有意水準片側 2.5%、非劣性マージンを -4 文字とした片側検定。仮説検定の多重性の調整方法として、階層的検定手順 (2q4 群に対する 8q8/5 群の非劣性の帰無仮説が棄却された場合に、2q4 群に対する 8q8/3 群の非劣性の仮説の検定を可能とする) が用いられた。

11) 主要評価項目及び副次評価項目 (64 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。

- ・ 36 週目より前の治験薬の早期中止 (試験中止) : 当該中間事象発現より後の値は解析に含めない。
- ・ 36 週目より前の治験薬の早期中止 (試験継続) : 当該中間事象発現より前の最後の投与+現在の治療間隔+5 日間を超える日付の値は解析に含めない。
- ・ 36 週目より前の禁止薬剤の使用: 当該中間事象発現より後の値は解析に含めない。
- ・ 投与ミスにより実際の投与間隔が計画よりも延長 (最大 4 週間) : 観測された全ての値を解析に含める。
- ・ 投与ミスにより実際の投与間隔が計画よりも延長 (4 週間超) : 当該中間事象より前の最後の投与+現在の治療間隔+5 日間を超える日付の値は解析に含めない。

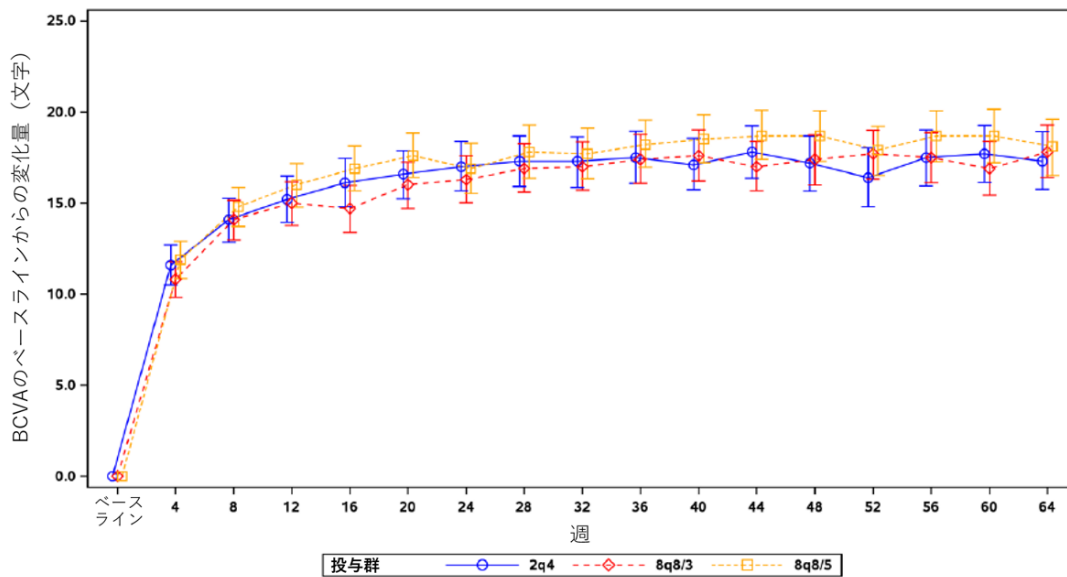


図1 64週目までのベースラインからのBCVAの変化量の推移  
(22153試験、主要解析と同様のMMRMに基づく最小二乗平均値 [95%CI]、FAS)

64週目までの有害事象<sup>12)</sup>は、治験対象眼では8q8/3群45.7% (134/293例)、8q8/5群39.6% (118/298例)、2q4群42.2% (127/301例)に認められ、眼以外では8q8/3群61.8% (181/293例)、8q8/5群62.8% (187/298例)、2q4群62.8% (189/301例)に認められた。死亡は8q8/3群2例(敗血症、食道癌各1例)、8q8/5群3例<sup>13)</sup>(心筋虚血、脳ヘルニア、遠隔転移を伴う前立腺癌各1例)、2q4群3例(肺炎、頭蓋内出血、自殺既遂各1例)に認められ、8q8/5群の心筋虚血1例は治験薬との関連ありとされた。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表7のとおりであった。

12) 本審査報告(1)では、特に言及しない限り、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記載した。

13) 治験薬最終投与30日以降に8q8/5群で死亡が2例(心原性ショック及び気管支炎)認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

表7 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (22153 試験、64 週目まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況		内訳
	治験対象眼		
8q8/3 群	治験対象眼	1.7% (5/293 例)	浮腫、緑内障、眼内炎、皮膚裂傷、硝子体炎各 1 例
	眼以外	10.9% (32/293 例)	憩室炎 2 例、腹部膨満、アナフィラキシー反応・裂孔ヘルニア・小細胞肺癌、不安・心房細動、膀胱癌・膀胱新生物、徐脈・胃腸炎、徐脈・冠動脈疾患・下部消化管出血、COVID-19、急性心不全、急性胆嚢炎・敗血症、十二指腸狭窄、てんかん、嵌頓大腿ヘルニア、肝嚢胞、股関節形成、感染性胸水、多発性外傷、心筋梗塞 <sup>a)</sup> (1)、変形性関節症、肺炎、肺炎・失神、術後胸部処置合併症、プリンツメタル狭心症 <sup>a)</sup> 、前立腺癌第 2 期、肋骨骨折、坐骨神経痛、蛇咬傷 <sup>a)</sup> 、脊髄性跛行症、尿管結石症 <sup>a)</sup> 、椎間孔狭窄、回転性めまい各 1 例
8q8/5 群	治験対象眼	1.7% (5/298 例)	白内障、後囊破裂、網膜血管炎 (1)、網膜静脈閉塞、視力低下各 1 例
	眼以外	10.7% (32/298 例)	上腹部痛・肺の悪性新生物・薬物による昏睡導入・シュードモナス性肺炎、急性冠動脈症候群、虫垂炎・子宮出血、心房細動、良性前立腺肥大症 <sup>a)</sup> 、尿中血陽性、気管支炎、膀胱結石、心不全、軟骨損傷・出血性関節症・心筋梗塞 <sup>a)</sup> ・腱断裂、脳梗塞 <sup>a)</sup> 、胸痛・労作性呼吸困難、慢性胆嚢炎・肺炎、慢性閉塞性肺疾患・呼吸不全・歯感染、結腸癌 <sup>a)</sup> 、冠動脈疾患、糖尿病性腎症・2 型糖尿病、憩室炎、憩室、出血性卒中、帯状疱疹、感染性皮膚嚢腫、末梢動脈閉塞、パラインフルエンザウイルス性肺炎 <sup>a)</sup> 、原発性アルドステロン症、処置による疼痛・肋骨骨折、直腸癌、痙攣発作、敗血症、硬膜下血腫、尿管結石症・尿路不快感、尿路感染各 1 例
2q4 群	治験対象眼	2.7% (8/301 例)	眼内炎 3 例 (1)、黄斑円孔 2 例、網膜動脈閉塞、網膜剥離、視力低下 (1) 各 1 例
	眼以外	11.3% (34/301 例)	急性心筋梗塞、不安定狭心症、喘息、非定型片頭痛、COVID-19・脳卒中・高血圧緊急症・ラクナ梗塞・精神状態変化、小脳梗塞、小脳卒中・一過性脳虚血発作、循環虚脱、糖尿病性腎症、出血性腸憩室、てんかん・過量投与・誤嚥性肺炎、鼻出血、転倒・全身健康状態悪化、巨細胞性動脈炎、帯状疱疹、上腕骨骨折、高血圧切迫症・腎疾患による浮腫、低血糖、嵌頓ヘルニア・小腸閉塞、椎間板圧迫、鉄欠乏性貧血、遠隔転移を伴う新生物、多発性外傷、腎結石症、正常圧水頭症、変形性関節症、骨髄炎、汎血球減少症・T 細胞性リンパ腫、骨盤骨折、骨盤内臓器脱、肺炎、痙攣発作 <sup>a)</sup> 、肺扁平上皮癌、2 型糖尿病各 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。

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 8q8/3 群 4.8% (14/293 例)、8q8/5 群 2.7% (8/298 例)、2q4 群 2.0% (6/301 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 (8q8/3 群 6 例、8q8/5 群 4 例、2q4 群 2 例、以下同順)、視力低下 (2 例、0 例、2 例) であった。眼以外では 8q8/3 群 1.0% (3/293 例、第一度房室ブロック、心筋梗塞、頭痛各 1 例)、8q8/5 群 0.7% (2/298 例、心筋虚血、発疹各 1 例)、2q4 群 0.7% (2/301 例、慢性腎臓病 2 例) 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

申請者は、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (22153 試験) の試験計画について、以下のように説明している。

22153 試験を立案するに当たり、RVO の診断及び治療方針に国内外差はないこと (実践黄斑疾患 第 1 版. 日本医事新報社; 2016. p215-37)、並びに本薬低濃度製剤の CRVO 又は BRVO・HRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (GALILEO 試験及び VIBRANT 試験) において、本薬の有効性、安全性及び薬物動態に国内外差は認められていないこと (平成 25 年 10 月 8 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」審査報告書及び平成 27 年 5 月 15 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計画とした。

対象患者について、RVO の分類によって閉塞する静脈が異なり、予後が異なることが報告されているものの (実践黄斑疾患 第 1 版. 日本医事新報社; 2016. p215-37)、以下の点を踏まえると、本薬低濃度製剤に対する本剤の非劣性の検証を目的とした 22153 試験において、RVO の分類が有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたことから、すべての分類の RVO に伴う黄斑浮腫を有する

患者を対象とした。

- 有効性について、本薬低濃度製剤の CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験）の併合解析、及び BRVO・HRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VIBRANT 試験）において、本薬投与 24 週目の BCVA のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 17.7±12.5 文字及び 17.0±11.9 文字であり、CRVO と BRVO・HRVO で大きな差異は認められなかったこと。
- 安全性について、本薬低濃度製剤において、有害事象の発現割合及び発現した事象に CRVO と BRVO・HRVO で大きな差は認められていないこと（平成 25 年 10 月 8 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」及び平成 27 年 5 月 15 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）。

22153 試験においては、2q4 群（本薬低濃度製剤を Q4W で 9 回投与し、その後は治療反応性に応じて投与間隔を調節しながら投与する群）に対する、8q8/3 群及び 8q8/5 群（本剤を Q4W で 3 又は 5 回投与した後、Q8W で投与し、治療反応性に応じて投与間隔を調節しながら投与する群）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。

主要評価時点については、本剤において、本薬低濃度製剤よりも投与回数を減らした上で同程度の有効性が示されるかを評価可能となる時点を設定することとした。具体的には、8q8/3 群及び 8q8/5 群において、投与開始初期の Q4W での連続 3 回又は 5 回の投与（設定根拠は 7.R.4 参照）終了後 Q8W 投与期に移行しており、かつ 2q4 群の固定投与（Q4W で 9 回投与）完了後の来院日である 36 週目と設定した。なお、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験）及び BRVO・HRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VIBRANT 試験）において本薬低濃度製剤の有効性が検証された主要評価時点は 24 週目であるものの、24 週以降も Q4W 以上の間隔での投与継続により視力の改善は概ね一定に維持されたことを踏まえると、24 週以降も Q4W で投与を継続することにより、24 週時の BCVA の変化量を 36 週時も維持していると推察されることから、当該設定は妥当と考えた。

また、2q4 群に対する非劣性の検討に当たり、以下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 視力表では各段に同じ大きさの 5 文字が配置された 14 段で構成され、臨床現場では、1 段以上の変更に相当する可読文字数 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 段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。
- 本薬低濃度製剤の CRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験）の併合解析において、24 週目における BCVA のベースラインからの変化量から推定した Sham 群に対する本薬低濃度製剤群での治療効果（平均値 [95%CI]）は 18.26 [15.30, 21.23] 文字であった。治療効果が RVO の分類で同程度であり、2q4 群の 24 週目と 36 週目で同様と仮定した上で、95%CI の下限値から保守的に 15.30 文字と設定した 2q4 群における 36 週目の治療効果について、-4 文字の非劣性マージンは、8q8/3 群及び 8q8/5 群で少なくとも 74%を保持する。

その上で、申請者は、22153 試験の結果を踏まえ、RVO に伴う黄斑浮腫に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

22153 試験の主要評価項目である 36 週目の BCVA のベースラインからの変化量について、2q4 群に対する 8q8/5 群及び 8q8/3 群の非劣性が示され、64 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 6）。

また、審査中に主要評価時点である 36 週時のデータベース固定後に、36 週目までのデータに関し、一部の被験者において BCVA の値、ベースライン時の被験者背景情報等の誤りが明らかとなったことから、これらを修正したデータベースを用いて 36 週目の有効性評価項目に関する再解析が行われた。修正後のデータベースに基づく主要評価項目の再解析の結果は表 8 のとおりであり、修正前のデータベースを用いた結果（表 6）と比較して大きな差異は認められなかった。

表 8 36 週目の BCVA のベースラインからの変化量（22153 試験、FAS、修正後のデータベースに基づく解析）

	8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群
評価例数	293	298	301
ベースライン <sup>a)</sup>	55.2 ± 13.6 (293)	55.4 ± 13.4 (298)	54.1 ± 14.3 (301)
36 週目の BCVA <sup>a)</sup>	72.8 ± 14.4 (260)	74.6 ± 12.8 (248)	72.0 ± 15.7 (264)
36 週目の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	17.4 ± 0.7	18.3 ± 0.6	17.5 ± 0.7
2q4 群に対する群間差 [95%CI] <sup>d)</sup>	-0.1 [-2.0, 1.9]	0.8 [-1.1, 2.7]	—

中間事象の取扱い方法は主要評価項目の主要解析と同一。

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、来院時点（36 週時点まで）、地域（日本/日本以外のアジア太平洋/米国/欧州）、ベースライン時の BCVA（60 文字未満/60 文字以上）、RVO の分類（BRVO/CRVO・HRVO）、ベースライン時の BCVA（連続値）、ベースライン時の BCVA（連続値）と来院時点の交互作用及び投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定し、自由度の推定に Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出。

d) 8q8/3 群-2q4 群又は 8q8/5 群-2q4 群。

また、修正後のデータベースに基づく副次評価項目の結果は表 9 のとおりであり、36 週目及び 64 週目のいずれにおいても、実薬投与回数は 2q4 群と比較して 8q8/3 群及び 8q8/5 群で少なく、その他の副次評価項目においても、2q4 群と比較して 8q8/3 群及び 8q8/5 群で明らかに劣る傾向は認められなかった。

表9 副次評価項目 (22153 試験、FAS、修正後のデータベースに基づく解析)

評価項目	8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群
<b>36 週目</b>			
実薬投与回数 <sup>a)</sup>	6.1 ± 0 (293)	7.0 ± 0 (298) <sup>d)</sup>	8.8 ± 0 (301)
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 <sup>b)</sup>	58.8 (153/260)	64.9 (161/248)	59.8 (158/264)
中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合 <sup>b)</sup>	81.2 (211/260)	81.8 (202/247)	83.7 (221/264)
中心網膜厚 (μm) のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	-370.9 ± 3.1 (293)	-369.5 ± 2.3 (298)	-370.8 ± 3.9 (301)
<b>64 週目</b>			
実薬投与回数 <sup>a)</sup>	8.5 ± 0.1 (293)	9.5 ± 0.1 (298)	11.7 ± 0.1 (301)
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 <sup>b)</sup>	61.7 (156/253)	67.1 (161/240)	60.4 (154/255)
中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合 <sup>b)</sup>	76.3 (193/253)	71.3 (171/240)	66.0 (167/253)
中心網膜厚 (μm) のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>	-361.1 ± 4.3 (293)	-353.3 ± 4.1 (298)	-353.7 ± 5.2 (301)

- a) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)。投与群、ベースライン時の BCVA (連続値)、ベースライン時の CST、RVO の分類 (BRVO / CRVO・HRVO)、地域 (日本+日本以外のアジア太平洋/米国/欧州) 及びベースライン時の BCVA (60 文字未満/60 文字以上) を共変量とした線形回帰モデルにより算出。中間事象の取扱い方法は、以下のとおり。
- 有効性の欠如による治験薬の早期中止：当該中間事象発現より後は、各来院時に毎回投与間隔の短縮基準を満たし、可能な限り頻りに投与を受けたと仮定した場合の回数とした。
  - 治療に関連する有害事象による治験薬の早期中止：当該中間事象を発現した被験者は治療失敗とみなして、可能性のある最大の投与回数 (36 週目：9 回、64 週目：16 回) に設定。
  - 治療に関連しない有害事象及び他の理由による治験薬の早期中止：当該有害事象発現より後の値は多重代入法により補完。
  - 投与ミス：観測された投与回数を使用。
- b) % (該当例数/評価例数)。主要評価項目の主要解析と同一の中間事象の発現より後の値及び欠測値については、割合の計算の際に分母に含めない。なお、当該中間事象のうち、36 週目より前の治験薬の早期中止 (試験継続) の場合及び投与ミスにより実際の投与間隔が計画よりも 4 週間超延長した場合については、当該中間事象の発現より前の最後の投与+現在の治療間隔+5 日間を超える日付の値は割合の計算の際に分母に含めない。また、投与ミスにより実際の投与間隔が計画よりも最大 4 週間延長した場合については、割合の計算の際に分母に含める。
- c) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)。投与群、来院時点 (36 週目：36 週時点まで、64 週目：64 週時点まで)、RVO の分類 (BRVO / CRVO・HRVO)、地域 (日本/日本以外のアジア太平洋/米国/欧州)、ベースライン時の BCVA (60 文字未満/60 文字以上)、ベースライン時の CST、ベースライン時の CST と来院時点の交互作用及び投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM により算出。中間事象の取扱いは主要評価項目の主要解析と同一。
- d) 修正前のデータベースに基づく解析では、6.9 ± 0 (298)。

64 週完了例における最終投与間隔 (投与完了した投与間隔) が 4 週、8 週又は 12 週以上であった被験者の割合、並びに 64 週目まで 8 週又は 12 週以上の投与間隔を維持した被験者の割合は表 10 のとおりであり、2q4 群と比較して、8q8/3 群及び 8q8/5 群では投与間隔が長い被験者の割合が多い傾向が認められ、8q8/3 群及び 8q8/5 群の多くの被験者で、投与間隔を一度も短縮することなく 8 週又は 12 週以上の投与間隔で投与された。

表 10 64 週完了例における最終投与間隔及び 8 週又は 12 週以上の投与間隔を維持した被験者<sup>a)b)</sup>の割合 (22153 試験、安全性解析対象集団)

		8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群
最終投与間隔	4 週	4.8 (13/269)	3.5 (9/256)	13.0 (35/270)
	8 週	13.8 (37/269)	18.0 (46/256)	19.3 (52/270)
	12 週以上	81.4 (219/269)	78.5 (201/256)	67.8 (183/270)
8 週以上の投与間隔を維持した被験者 <sup>a)</sup>		88.1 (237/269)	91.0 (233/256)	70.0 (189/270)
12 週以上の投与間隔を維持した被験者 <sup>b)</sup>		79.6 (214/269)	77.7 (199/256)	68.1 (184/270)

% (該当被験者/64 週目完了被験者数)。

- a) Q8W となった時点以降に一度も Q4W に短縮されなかった被験者の割合。  
b) Q12W に延長した後、一度も Q8W 以下に短縮されなかった被験者の割合。

日本人集団における、36 週目及び 64 週目の BCVA のベースラインからの変化量の結果は表 11 のとおりであり、全体集団の結果 (表 6) と比較して大きな差異は認められなかった。

表 11 日本人集団における 36 週目及び 64 週目の BCVA のベースラインからの変化量  
(22153 試験、FAS、MMRM、修正後のデータベースに基づく解析)

	8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群
評価例数	32	31	34
ベースライン <sup>a)</sup>	56.0 ± 11.0 (32)	57.4 ± 11.6 (31)	53.5 ± 14.3 (34)
36 週目			
36 週目の BCVA <sup>a)</sup>	71.4 ± 10.5 (32)	72.9 ± 9.6 (28)	73.1 ± 12.1 (34)
36 週目の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	16.1 ± 1.6 (32)	17.1 ± 1.5 (31)	18.1 ± 1.8 (34)
2q4 群との群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>	-2.0 [-6.8, 2.8]	-1.0 [-5.6, 3.7]	—
64 週目			
64 週目の BCVA <sup>a)</sup>	70.8 ± 11.2 (29)	72.3 ± 8.9 (26)	72.4 ± 11.7 (33)
64 週目の BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	16.0 ± 1.4 (32)	16.0 ± 1.5 (31)	17.1 ± 1.5 (34)
2q4 群との群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>	-1.1 [-5.3, 3.1]	-1.0 [-5.4, 3.3]	—

—：非該当。

中間事象の取扱い方法は主要評価項目の主要解析と同一。

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、来院時点（36 週目：36 週時点まで、64 週目：64 週時点まで）、RVO の分類（BRVO/CRVO・HRVO）、地域（日本/日本以外のアジア太平洋/米国/欧州）、ベースライン時の BCVA（60 文字未満/60 文字以上）、ベースライン時の BCVA（連続値）、ベースライン時の BCVA（連続値）と来院時点の交互作用及び投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として Toeplitz with heterogeneity を仮定し、自由度の推定に Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出。

d) 8q8/3 群又は 8q8/5 群-2q4 群。

修正前のデータベースに基づく解析結果と同様であった。

また、RVO の分類別での 36 週目及び 64 週目の BCVA のベースラインからの変化量の結果は表 12 のとおりであり、RVO の分類によって本剤の有効性が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 12 RVO の分類別（中央評価）での BCVA のベースラインからの変化量  
(22153 試験、FAS、修正後のデータベースに基づく解析)

	BRVO			CRVO			HRVO		
	8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群	8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群	8q8/3 群	8q8/5 群	2q4 群
評価例数	159	159	149	99	102	117	35	37	35
ベースライン	58.6 ± 11.5	58.5 ± 11.5	57.3 ± 13.2	50.6 ± 15.3	50.3 ± 15.3	49.2 ± 14.9	53.1 ± 13.5	56.0 ± 11.4	56.7 ± 12.5
36 週目									
BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	18.3 ± 0.8 (159)	19.2 ± 0.7 (159)	19.0 ± 0.8 (149)	15.9 ± 1.4 (99)	16.9 ± 1.5 (102)	15.5 ± 1.5 (117)	17.5 ± 1.6 (35)	18.5 ± 1.3 (37)	17.5 ± 1.6 (35)
2q4 群との群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>	-0.8 [-2.9, 1.4]	0.2 [-1.9, 2.2]	—	0.4 [-3.7, 4.4]	1.3 [-2.8, 5.4]	—	0.0 [-4.5, 4.6]	1.0 [-3.2, 5.2]	—
64 週目									
BCVA のベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	18.4 ± 0.9 (159)	18.8 ± 0.9 (159)	19.6 ± 0.8 (149)	16.7 ± 1.5 (99)	17.2 ± 1.6 (102)	14.6 ± 1.6 (117)	17.7 ± 1.6 (35)	17.7 ± 2.1 (37)	17.8 ± 2.1 (35)
2q4 群との群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>	-1.1 [-3.5, 1.2]	-0.8 [-3.1, 1.5]	—	2.1 [-2.3, 6.5]	2.7 [-1.9, 7.2]	—	-0.1 [-5.5, 5.3]	0 [-6.1, 6.0]	—

中間事象の取扱い方法は主要評価項目の主要解析と同一。

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、来院時点（36 週目：36 週時点まで、64 週目：64 週時点まで）、地域（日本/日本以外のアジア太平洋/米国/欧州）、ベースライン時の BCVA（60 文字未満/60 文字以上）、ベースライン時の BCVA（連続値）、ベースライン時の BCVA（連続値）と来院時点の交互作用及び投与群と来院時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定し、自由度の推定に Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出。

d) 8q8/3 群又は 8q8/5 群-2q4 群。

修正前のデータベースに基づく解析結果と同様であった。

以上より、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対して、36 週目における BCVA のベースラインからの変化量について、8q8/3 群及び 8q8/5 群の 2q4 群に対する非劣性がそれぞれ示され、当該結果は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、2q4 群よりも少ない投与回数により示されたことから、本剤は、本薬低濃度製剤での有効性を維持しつつ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。

22153 試験の計画について、申請者の説明を踏まえると、既承認の本薬低濃度製剤に対する非劣性を検証することを目的とし、すべての分類の RVO に伴う黄斑浮腫患者を対象としたことを含め、特段の問題はない。

22153 試験の有効性の評価について、主解析に用いる 36 週目までのデータに含まれる一部の被験者において、主要評価に関わる項目である BCVA の値等の誤りがあったことが、36 週時のデータベース固定後に判明したものの、修正されたデータベースに基づく再解析の結果は、修正前のデータベースに基づく解析（主解析）の結果と臨床的意義のある差異は認められなかったことから、主要評価項目とされた 36 週目における BCVA のベースラインからの変化量について、当初の試験計画のとおり修正前のデータベースに基づく主解析の結果に基づき、有効性を評価することは可能と判断した。その上で、以下の点を踏まえると、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対して、本剤を Q4W で連続 3 回又は 5 回投与後 Q8W で投与し、治療反応性に応じて投与間隔を調節しながら投与するときの有効性は示されたと判断する。

- 主要評価項目とされた 36 週目における BCVA のベースラインからの変化量について、8q8/3 群及び 8q8/5 群の 2q4 群に対する非劣性がそれぞれ検証された。
- 修正後のデータベースに基づく副次評価項目の再解析においても、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。
- 主要評価項目等の結果について、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。

なお、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対する本剤の用法・用量については、7.R.4 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 項から 7.R.2.3 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、既承認効能である nAMD 及び DME 患者に対する使用時と同様に、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、外傷性白内障並びに動脈血栓塞栓事象について注意することに加え、網膜血管炎にも注意する必要があるものの、既承認効能に対する本剤使用時や RVO 患者に対する本薬低濃度製剤使用時と同様に、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等が行われることを前提とすれば、本剤の RVO 患者に対する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、RVO 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ている。

国際共同第Ⅲ相試験（22153 試験）における、治験対象眼での有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、各群で有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった。また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は低く、投与群間で差は認められなかった。8q8/3 群又は 8q8/5 群で認められた重篤な有害事象のうち、8q8/5 群で認められた網膜血管炎 1 例は治験薬との関連ありと判断され、投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。

また、8q8/3 群及び 8q8/5 群における眼圧上昇の発現割合は 2q4 群と比較して高く、本剤の nAMD 及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験成績との比較においても高くなる傾向が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度、非重篤の事象であり、一部の症例で転帰は未回復であったものの、投与中止に至っ

た事象は認められなかった。

表 13 治験対象眼における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	22153 試験				nAMD 併合 <sup>b)</sup>	DME 併合 <sup>c)</sup>
	2q4 群	8q8/3 群	8q8/5 群	本剤 併合 <sup>a)</sup>		
評価例数	301	293	298	591	673	491
総曝露期間（人・年）	354.7	347.9	340.5	688.4	1163.9	833.4
すべての有害事象	127 (42.2) 61.46	134 (45.7) 78.47	118 (39.6) 63.44	252 (42.6) 71.03	345 (51.3) 69.16	218 (44.4) 49.56
重篤な有害事象	8 (2.7) 2.26	5 (1.7) 1.44	5 (1.7) 1.47	10 (1.7) 1.45	20 (3.0) 1.80	6 (1.2) 1.20
投与中止に至った有害事象	1 (0.3) 0.28	0 0	2 (0.7) 0.59	2 (0.3) 0.29	8 (1.2) 0.69	3 (0.6) 0.36
治験薬との関連ありとされた有害事象	6 (2.0) 2.26	14 (4.8) 5.46	8 (2.7) 4.11	22 (3.7) 4.79	40 (5.9) 4.30	9 (1.8) 1.44
治験薬との関連ありとされた重篤な有害事象	2 (0.7) 0.56	0 0	1 (0.3) 0.29	1 (0.2) 0.15	1 (0.1) 0.09	0 0
主な有害事象 <sup>d)</sup>						
眼圧上昇	8 (2.7) 6.48	19 (6.5) 8.34	16 (5.4) 8.22	35 (5.9) 8.28	23 (3.4) 3.61	11 (2.2) 2.04
白内障	17 (5.6) 4.79	11 (3.8) 3.16	18 (6.0) 5.29	29 (4.9) 4.21	63 (9.4) 5.67	37 (7.5) 4.56
結膜出血	8 (2.7) 2.82	14 (4.8) 4.31	12 (4.0) 3.82	26 (4.4) 4.07	18 (2.7) 1.72	25 (5.1) 3.12
視力低下	12 (4.0) 3.95	16 (5.5) 4.89	9 (3.0) 3.23	25 (4.2) 4.07	44 (6.5) 4.98	8 (1.6) 1.20
硝子体剥離	4 (1.3) 1.13	9 (3.1) 2.59	10 (3.4) 3.52	19 (3.2) 3.05	20 (3.0) 1.72	21 (4.3) 2.52
網膜上膜	6 (2.0) 1.69	6 (2.0) 1.72	10 (3.4) 2.94	16 (2.7) 2.32	9 (1.3) 0.86	3 (0.6) 0.36
黄斑浮腫	6 (2.0) 1.97	10 (3.4) 3.45	5 (1.7) 1.47	15 (2.5) 2.47	14 (2.1) 1.89	6 (1.2) 1.08
ドライアイ	9 (3.0) 2.54	4 (1.4) 1.15	9 (3.0) 2.64	13 (2.2) 1.89	16 (2.4) 1.46	11 (2.2) 1.32
黄斑肥厚	8 (2.7) 3.10	12 (4.1) 3.74	1 (0.3) 0.29	13 (2.2) 2.03	19 (2.8) 2.41	0 0
硝子体浮遊物	4 (1.3) 1.41	6 (2.0) 1.72	3 (1.0) 0.88	9 (1.5) 1.31	22 (3.3) 2.15	26 (5.3) 3.36
点状角膜炎	7 (2.3) 1.97	4 (1.4) 1.44	2 (0.7) 0.88	6 (1.0) 1.16	8 (1.2) 0.86	12 (2.4) 1.44

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) 8q8/3 群及び 8q8/5 群の併合解析結果。

b) 20968 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

c) 21091 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

d) 8q8/3 群、8q8/5 群及び 2q4 群のいずれかで 2%以上に認められた事象。

22153 試験における眼以外の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、各群で有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった。死亡に至った有害事象のうち、8q8/5 群の心筋虚血 1 例は治験薬との関連ありと判断された。死亡以外の重篤な有害事象のうち、8q8/3 群の心筋梗塞 1 例は治験薬との関連ありと判断され、投与を中断し、転帰は未回復であった。心筋虚血及び心筋梗塞を含む動脈血栓塞栓事象は、RMP における重要な潜在的リスクとして設定されている事象である。8q8/3 群及び 8q8/5 群における高血圧及び上咽頭炎の発現割合は、2q4 群と比較して高くなる傾向が認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。また、22153 試験の本剤投与群における高血圧の発現割合は、本剤の nAMD を対象とした第Ⅲ相試験成績と比較して高くなる傾向が認められたが、高血圧は RVO の危険因子として挙げられていること（JGlob Health 2019; 9: 010427）を踏まえると、患者背景に起因する差であると考えられる。

表 14 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）

	22153 試験				nAMD 併合 <sup>b)</sup>	DME 併合 <sup>c)</sup>
	2q4 群	8q8/3 群	8q8/5 群	本剤 併合 <sup>a)</sup>		
評価例数	301	293	298	591	673	491
総曝露期間（人・年）	354.7	347.9	340.5	688.4	1165.2	833.4
すべての有害事象	189 (62.8) 161.54	181 (61.8) 148.89	187 (62.8) 155.65	368 (62.3) 152.24	500 (74.3) 145.47	356 (72.5) 176.39
死亡	3 (1.0) 0.85	2 (0.7) 0.57	3 (1.0) 0.88	5 (0.8) 0.73	14 (2.1) 1.20	19 (3.9) 2.28
死亡以外の重篤な有害事象	34 (11.3) 13.25	32 (10.9) 12.93	32 (10.7) 14.39	64 (10.8) 13.65	132 (19.6) 15.71	100 (20.4) 23.88
投与中止に至った有害事象	4 (1.3) 1.13	3 (1.0) 0.86	4 (1.3) 1.76	7 (1.2) 1.31	4 (0.6) 0.34	13 (2.6) 1.68
治験薬との関連ありとされた有害事象	2 (0.7) 0.56	3 (1.0) 0.86	2 (0.7) 0.59	5 (0.8) 0.73	6 (0.9) 0.69	2 (0.4) 0.24
治験薬との関連ありとされた重篤な有害事象	0 0	1 (0.3) 0.29	1 (0.3) 0.29	2 (0.3) 0.29	3 (0.4) 0.26	1 (0.2) 0.12
主な有害事象 <sup>d)</sup>						
高血圧	15 (5.0) 4.79	31 (10.6) 10.06	25 (8.4) 8.22	56 (9.5) 9.15	46 (6.8) 4.38	67 (13.6) 9.00
上咽頭炎	20 (6.6) 6.20	25 (8.5) 8.91	27 (9.1) 9.69	52 (8.8) 9.30	45 (6.7) 4.81	30 (6.1) 4.20
COVID-19	9 (3.0) 2.54	17 (5.8) 4.89	12 (4.0) 3.52	29 (4.9) 4.21	130 (19.3) 11.50	71 (14.5) 8.76
尿路感染	13 (4.3) 3.67	8 (2.7) 2.59	15 (5.0) 5.58	23 (3.9) 4.07	29 (4.3) 2.92	14 (2.9) 2.28
頭痛	8 (2.7) 5.07	10 (3.4) 2.87	7 (2.3) 2.64	17 (2.9) 2.76	16 (2.4) 1.89	17 (3.5) 2.40
インフルエンザ	13 (4.3) 3.67	11 (3.8) 3.45	6 (2.0) 1.76	17 (2.9) 2.61	11 (1.6) 0.94	8 (1.6) 0.96
高コレステロール血症	5 (1.7%) 1.41	5 (1.7%) 1.44	8 (2.7%) 2.35	13 (2.2%) 1.89	3 (0.4%) 0.26	17 (3.5%) 2.04
気管支炎	4 (1.3) 1.13	6 (2.0) 2.01	7 (2.3) 2.35	13 (2.2) 2.18	13 (1.9) 1.12	6 (1.2) 0.84
関節痛	7 (2.3) 1.97	6 (2.0) 1.72	6 (2.0) 1.76	12 (2.0) 1.74	23 (3.4) 2.15	17 (3.5) 2.28
回転性めまい	2 (0.7) 0.56	5 (1.7) 1.44	6 (2.0) 2.06	11 (1.9) 1.74	8 (1.2) 0.77	9 (1.8) 1.08
肺炎	4 (1.3) 1.13	6 (2.0) 1.72	5 (1.7) 1.47	11 (1.9) 1.60	17 (2.5) 1.46	12 (2.4) 1.68
上気道感染	8 (2.7) 2.26	8 (2.7) 2.59	3 (1.0) 2.06	11 (1.9) 2.32	19 (2.8) 1.80	11 (2.2) 1.32
血圧上昇	3 (1.0) 0.85	6 (2.0) 2.01	4 (1.3) 1.17	10 (1.7) 1.60	9 (1.3) 0.77	18 (3.7) 3.84
咳嗽	7 (2.3) 2.26	6 (2.0) 1.72	3 (1.0) 0.88	9 (1.5) 1.31	22 (3.3) 1.97	12 (2.4) 1.44
背部痛	7 (2.3) 1.97	3 (1.0) 0.86	5 (1.7) 1.47	8 (1.4) 1.16	33 (4.9) 3.86	16 (3.3) 2.04
帯状疱疹	7 (2.3) 1.97	2 (0.7) 0.57	4 (1.3) 1.47	6 (1.0) 1.02	6 (0.9) 0.51	4 (0.8) 0.48
高脂血症	9 (3.0) 2.54	3 (1.0) 0.86	3 (1.0) 0.88	6 (1.0) 0.87	9 (1.3) 0.77	13 (2.6) 1.56

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) 8q8/3 群及び8q8/5 群の併合解析結果。

b) 20968 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

c) 21091 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

d) 8q8/3 群、8q8/5 群及び2q4 群のいずれかで2%以上に認められた事象。

日本人における安全性について、22153 試験における、日本人集団及び外国人集団別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、有害事象について、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明らかに高くなる傾向は認められなかった。

表 15 日本人及び外国人集団別の有害事象の発現状況 (22153 試験、安全性解析対象集団)

	2q4 群		8q8/3 群		8q8/5 群		本剤併合 <sup>a)</sup>	
	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	34	267	32	261	31	267	63	528
治験対象眼								
すべての有害事象	13 (38.2)	114 (42.7)	14 (43.8)	120 (46.0)	8 (25.8)	110 (41.2)	22 (34.9)	230 (43.6)
重篤な有害事象	0	8 (3.0)	0	5 (1.9)	0	5 (1.9)	0	10 (1.9)
治験薬との関連ありとされた有害事象	0	6 (2.2)	1 (3.1)	13 (5.0)	0	8 (3.0)	1 (1.6)	21 (4.0)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
眼以外								
すべての有害事象	24 (70.6)	165 (61.8)	23 (71.9)	158 (60.5)	20 (64.5)	167 (62.5)	43 (68.3)	325 (61.6)
死亡に至った有害事象	0	3 (1.1)	0	2 (0.8)	1 (3.2)	2 (0.7)	1 (1.6)	4 (0.8)
死亡以外の重篤な有害事象	1 (2.9)	33 (12.4)	4 (12.5)	28 (10.7)	4 (12.9)	28 (10.5)	8 (12.7)	56 (10.6)
治験薬との関連ありとされた有害事象	2 (5.9)	0	1 (3.1)	2 (0.8)	1 (3.2)	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.6)
投与中止に至った有害事象	0	4 (1.5)	0	3 (1.1)	1 (3.2)	3 (1.1)	1 (1.6)	6 (1.1)

発現例数 (発現割合 (%))。

a) 8q8/3 群及び 8q8/5 群の併合解析結果。

また、治験対象眼及び眼以外の有害事象の発現状況について、本薬低濃度製剤と同様に、RVO の分類 (CRVO、HRVO 又は BRVO) による明らかな差は認められなかった。

以上より、RVO に伴う黄斑浮腫を有する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治験薬との関連ありとされた事象のうち網膜血管炎については、RVO 患者を対象とした本薬低濃度製剤の臨床試験、並びに nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の臨床試験では認められていないものの、その他の事象については、RVO 患者に対する本薬低濃度製剤投与時又は nAMD 患者及び 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。また、RVO 分類による安全性プロファイルの差も認められなかったことから、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、本剤の黄斑浮腫を伴う RVO 患者における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。

22153 試験における 8q8/3 群及び 8q8/5 群の有害事象の発現状況について、2q4 群と比較して大きな差異は認められておらず、また、日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、日本人 RVO 患者特有の安全性上の懸念は示唆されていないと判断する。一方で、RVO 患者を対象とした本薬低濃度製剤の臨床試験、並びに nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の臨床試験とは異なり、本剤との関連ありと判断された網膜血管炎が 22153 試験の本剤群で発現していること、及び本剤との関連ありとされた死亡に至った有害事象として心筋虚血が発現していることも踏まえ、眼障害及び VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況の詳細、並びに RVO 患者に本剤を投与するにあたっての追加の注意喚起の必要性等について、7.R.2.2 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

申請者は、RVO 患者における本剤投与時の眼障害の発現リスクについて、以下のように説明している。本薬の 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、22153 試験の治験対象眼

における、眼内炎症事象<sup>14)</sup>、眼圧上昇事象<sup>15)</sup>、網膜裂孔及び網膜剥離事象<sup>16)</sup>、並びに白内障事象<sup>17)</sup>の発現状況は表 16 のとおりであった。眼内炎症の発現割合に群間及び疾患間で大きな差異はなく、重篤な有害事象については、nAMD 及び DME を対象とした本剤の第Ⅲ相試験では認められていなかった一方 22153 試験では認められたものの、2q4 群と大きな差異はなかった。眼圧上昇事象の発現割合は、2q4 群並びに nAMD 及び DME を対象とした本剤の第Ⅲ相試験と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は nAMD 及び DME を対象とした本剤の第Ⅲ相試験と同程度であり、22153 試験では重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。網膜裂孔及び網膜剥離事象並びに白内障事象については、nAMD 及び DME を対象とした本剤の第Ⅲ相試験と比較して、RVO 患者においてこれらの事象の発現リスクが上回る傾向は認められなかった。

表 16 治験対象眼における眼障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	22153 試験				nAMD 併合 <sup>b)</sup>	DME 併合 <sup>c)</sup>
	2q4 群	8q8/3 群	8q8/5 群	本剤併合 <sup>a)</sup>		
評価例数	301	293	298	591	673	491
総曝露期間（人・年）	354.7	347.9	340.5	688.4	1163.5	833.4
眼内炎症事象	5 (1.7) 1.41	4 (1.4) 1.15	2 (0.7) 0.59	6 (1.0) 0.87	9 (1.3) 1.03	6 (1.2) 0.84
重篤な有害事象	3 (1.0) 0.85	2 (0.7) 0.57	0 0	2 (0.3) 0.29	0 0	0 0
眼圧上昇事象	13 (4.3) 7.89	24 (8.2) 9.77	19 (6.4) 9.10	43 (7.3) 9.44	29 (4.3) 4.90	15 (3.1) 2.52
重篤な有害事象	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.3) 0.17	1 (0.2) 0.36
網膜裂孔及び網膜剥離事象	2 (0.7) 0.56	1 (0.3) 0.29	2 (0.7) 0.59	3 (0.5) 0.44	10 (1.5) 1.03	1 (0.2) 0.12
重篤な有害事象	1 (0.3) 0.28	0 0	0 0	0 0	6 (0.9) 0.60	1 (0.2) 0.12
白内障事象	19 (6.3) 5.64	14 (4.8) 4.31	21 (7.0) 6.75	35 (5.9) 5.52	75 (11.1) 7.13	57 (11.6) 7.44
重篤な有害事象	0 0	0 0	1 (0.3) 0.29	1 (0.2) 0.15	4 (0.6) 0.34	3 (0.6) 0.36

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) 8q8/3 群及び 8q8/5 群の併合解析結果。

b) 20968 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

c) 21091 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

また、機構は、本剤投与群において、本剤との関連ありと判断された網膜血管炎が認められていることについて、添付文書における追加の注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本剤との関連ありと判断された網膜血管炎が認められた被験者は、本剤 2 回目投与の約 1 カ月後に中等度の網膜血管炎が発現し、本剤の投与は中止された。当該事象は、発現 392 日後に回復した。なお、当該症例の BCVA はベースラインから最大で 31 文字低下したものの、治験終了時の BCVA のベースラインからの変化量は -10 文字であった。22153 試験において、当該被験者以外に網膜血管炎の発現例は

14) 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」。

15) MedDRA PT 「眼圧上昇」、「高眼圧症」。

16) MedDRA PT 「黄斑剥離」、「網膜剥離」、「網膜裂孔」。

17) 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」、「水晶体嚢切除」、「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」、「後囊部混濁」、「水晶体後嚢切開」、「眼内レンズ挿入眼」、「放射線性白内障」、「中毒性白内障」。

なく、また、本剤の nAMD 及び DME を対象とした臨床試験（20968 試験及び 21091 試験）においては網膜血管炎は認められていない。さらに、本剤の製造販売後において、本剤投与と網膜血管炎の関連を示唆するような情報は得られていない。

以上より、添付文書における注意喚起等、nAMD 及び DME に対する現行のリスク管理と同様の方策を RVO 患者にも実施することにより、RVO 患者における眼障害の発現リスクは管理可能であり、網膜血管炎も含め、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

22153 試験における眼内炎症（眼内炎を含む）、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、並びに外傷性白内障に関連する有害事象の発現状況を踏まえると、これらの事象は本剤の nAMD 及び DME 患者への投与時と同様に、RVO 患者に対しても十分な注意が必要であるが、RVO 患者への本剤投与時のこれらの事象の発現リスクが nAMD 及び DME 患者への本剤投与時を上回することは示唆されておらず、これらの事象に対しては、添付文書における注意喚起を含め、本薬低濃度製剤、及び本剤の nAMD 及び DME に対する投与時と同様の安全対策を講じることが適切と考える。一方、22153 試験の本剤群（8q8/5 群）において、本剤と関連ありと判断された網膜血管炎が認められたことについて、網膜血管炎は重大な視力低下を引き起こすおそれがある事象であることから、添付文書において、本剤投与時の網膜血管炎の発現リスクについて注意喚起を行うことが適切である。

### 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

申請者は、本剤の 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た、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について、以下のように説明している。

22153 試験における、高血圧事象<sup>18)</sup>、眼以外の出血事象<sup>19)</sup>、動脈血栓塞栓事象<sup>20)</sup>及び静脈血栓塞栓事象<sup>21)</sup>の発現状況は表 17 のとおりであった。転帰が死亡又は死亡以外の重篤な有害事象のうち、本剤との関連ありと判断された事象は、心筋梗塞 1 例及び心筋虚血 1 例であった。22153 試験における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現割合について、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（20968 試験）及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（21091 試験）における本剤併合の発現割合と比較した結果、明らかな差は認められなかった。

18) MedDRA PT 「進行性高血圧」、「血圧異常」、「外来血圧異常」、「外来血圧上昇」、「拡張期血圧異常」、「拡張期血圧上昇」、「コントロール不良の血圧」、「血圧上昇」、「収縮期血圧異常」、「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」、「夜間高血圧」、「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」。

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

20) 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、非致死性虚血性脳卒中、非致死性出血性脳卒中、血管死又は原因不明の死亡に分類された事象が集計された。

21) MedDRA SMQ 「静脈の塞栓および血栓」に含まれる事象。

表 17 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	22153 試験				nAMD 併合 <sup>b)</sup>	DME 併合 <sup>c)</sup>
	2q4 群	8q8/3 群	8q8/5 群	本剤併合 <sup>a)</sup>		
評価例数	301	293	298	591	673	491
総曝露期間（人・年）	354.7	347.9	340.5	688.4	1163.5	833.4
高血圧事象	21 (7.0) 7.89	38 (13.0) 12.93	29 (9.7) 10.28	67 (11.3) 11.62	55 (8.2) 5.67	85 (17.3) 13.92
死亡に至った有害事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (0.7) 0.56	0 0	0 0	0 0	2 (0.3) 0.17	4 (0.8) 0.60
眼以外の出血事象	7 (2.3) 2.54	14 (4.8) 4.02	14 (4.7) 4.99	28 (4.7) 4.50	22 (3.3) 2.06	14 (2.9) 2.40
死亡に至った有害事象	1 (0.3) 0.28	0 0	0 0	0 0	1 (0.1) 0.09	0 0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (0.7) 0.56	1 (0.3) 0.29	5 (1.7) 1.76	6 (1.0) 1.02	1 (0.1) 0.09	5 (1.0) 0.60
動脈血栓塞栓事象	15 (5.0) 5.07	12 (4.1) 3.74	16 (5.4) 5.87	28 (4.7) 4.79	39 (5.8) 4.29	50 (10.2) 8.52
死亡に至った有害事象	0 0	0 0	1 (0.3) 0.29	1 (0.2) 0.15	2 (0.3) 0.17	6 (1.2) 0.72
死亡以外の重篤な有害事象	5 (1.7) 1.97	3 (1.0) 1.15	4 (1.3) 1.17	7 (1.2) 1.16	22 (3.3) 1.97	30 (6.1) 4.44
APTC 基準で定義された動脈血 栓塞栓事象	6 (2.0) 1.69	2 (0.7) 0.57	7 (2.3) 2.06	9 (1.5) 1.31	12 (1.8) 1.12	33 (6.7) 5.40
静脈血栓塞栓事象	5 (1.7) 1.41	6 (2.0) 1.72	8 (2.7) 3.23	14 (2.4) 2.47	11 (1.6) 1.03	5 (1.0) 0.60
死亡に至った有害事象	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (0.2) 0.12
死亡以外の重篤な有害事象	0 0	0 0	1 (0.3) 0.29	1 (0.2) 0.15	5 (0.7) 0.43	2 (0.4) 0.24

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) 8q8/3 群及び 8q8/5 群の併合解析結果。

b) 20968 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

c) 21091 試験における HDq12 群及び HDq16 群の併合解析結果。

機構は、本剤との関連ありと判断された死亡例（心筋虚血）及び重篤な有害事象として心筋梗塞が認められていることに関し、当該症例の詳細と注意喚起の必要性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本剤との関連ありと判断された心筋虚血による死亡例及び重篤な有害事象を発現した症例の詳細は、以下のとおりであった。心筋虚血による死亡例について、8q8/5 群の日本人被験者（81 歳）であり、治験薬投与開始から約 10 カ月後、最後の治験薬投与から 3 週間以上経過した時点（投与開始から 305 日目）で心筋虚血を発現した。当該被験者は、高齢であり、高血圧、高尿酸血症及び脂質異常症の既往があったことから、心筋虚血のリスク因子を有していたと考える。治験薬との関連ありと判断されているものの、当該事象は本剤投与終了後 3 週間以上経過した後に発現していることから、当該事象が発現したときの血中本薬濃度は低値であったと考えられる。また、本剤との関連ありと判断された重篤な有害事象として心筋梗塞が認められた症例について、8q8/3 群の日本人被験者（51 歳）であり、治験薬投与開始 384 日目に心筋梗塞が発現し、転帰は未回復であった。当該被験者は、心筋梗塞及び糖尿病の既往があり、心筋梗塞のリスク因子を有していたと考える。22153 試験における本剤群の心筋虚血や心筋梗塞を含む動脈血栓塞栓事象の発現割合は、2q4 群と明らかな差はなく、本剤の nAMD 及び DME 患者を対象とした臨床試験との比較においても、RVO 患者においてこれらの事象の発現リスクが上回ることは示唆されていないと考える。

以上より、添付文書における注意喚起等、nAMD 及び DME に対する現行のリスク管理と同様の方策を RVO 患者にも実施することにより、RVO 患者における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

22153 試験における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況について、本剤群（8q8/3 群及び 8q8/5 群）と 2q4 群で明らかな差は認められず、また、nAMD 及び DME の臨床試験成績とも明らかな差は認められていないことを踏まえると、RVO 患者への本剤投与時のこれらの事象の発現リスクが本薬低濃度製剤投与時や nAMD 及び DME 患者への本剤投与時を上回ることは示唆されていないと考える。しかしながら、動脈血栓塞栓事象について、本剤群で治験薬との関連ありとされた心筋虚血による死亡例が認められていることを踏まえると、心筋虚血については、添付文書において、重大な副作用として注意喚起する必要がある。

### 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。

RVO に伴う黄斑浮腫に対する治療としては、本薬を含む VEGF 阻害薬の硝子体内注射、レーザー光凝固、ステロイドのテノン嚢下注射、硝子体手術等があり、これらのうち VEGF 阻害薬の硝子体内注射が第一選択とされている（実践黄斑疾患 第 1 版、日本医事新報社；2016. p215-37）。本邦では、RVO に伴う黄斑浮腫に対する VEGF 阻害薬として複数の薬剤が承認されているが、視力の改善効果を維持するために頻回な硝子体内注射が必要な患者が存在し（Ophthalmol Sci 2023; 3: 1-12）、患者及び介護者にとって大きな負担となっている。

本剤は、本薬低濃度製剤の用法と比較して投与間隔を延長し、投与頻度を減少させることを目的とした製剤であり、国際共同第Ⅲ相試験（22153 試験）において、本剤は、本薬低濃度製剤よりも投与間隔を延長し少ない投与回数で、本薬低濃度製剤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）。

以上より、本剤は本薬低濃度製剤と比較して投与間隔を延長し、投与頻度を減少させることを目的とした製剤として、RVO に伴う黄斑浮腫に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。また、申請効能・効果については、本薬低濃度製剤と同様に、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と設定した。

機構は、今般提出された臨床試験成績から、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対して、本剤を Q4W で連続 3 回又は 5 回投与した後に、Q8W で投与し、治療反応性に応じて投与間隔を調節しながら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 RVO に伴う黄斑浮腫を有する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

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（22153 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠及び当該試験成績を踏まえた申請用法・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、22153 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。

本剤の用量について、nAMD 及び DME に対する維持期における投与間隔の延長を目的とした本剤の開発において、本薬を硝子体内投与したときの眼内薬物動態のシミュレーション等の結果や製剤の安定性の観点から、本剤の用量として 8 mg が選択され、実施された第Ⅲ相試験（20968 試験及び 21091 試験）

において、nAMD 及び DME に対して本剤は本薬低濃度製剤群に対して維持期の投与間隔を延長した上で有効性について非劣性が示され、安全性についても許容可能であった（令和 5 年 11 月 17 日付け「アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL」審査報告書）。本薬低濃度製剤の CRVO 及び BRVO・HRVO に伴う黄斑浮腫を対象とした臨床試験（GALILEO 試験、COPERNICUS 試験及び VIBRANT 試験）では、nAMD 患者を対象とした臨床試験と同一の用量（2 mg）でそれぞれ有効性及び安全性が示されていることから（平成 25 年 10 月 8 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」審査報告書及び平成 27 年 5 月 15 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）、nAMD と同様に本薬の用量を 8 mg とすることで、RVO においても投与間隔を延長した上で有効性が期待可能と考えた。したがって、22153 試験における本剤の用量として 8 mg のみを設定した。

22153 試験の本剤群の用法については、以下の点を踏まえ、Q4W で連続 3 回又は 5 回（8q8/3 群では 3 回、8q8/5 群では 5 回）投与した後 Q8W で投与し、BCVA や CST の結果に応じて投与間隔を 4 週間ずつ延長又は短縮可能（ただし、最短の投与間隔は Q4W）とすることとした（7.1.1 参照）。

- RVO に伴う黄斑浮腫では、発症後早期に眼内 VEGF 濃度が高いと考えられ（Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 1025-32）、視力及び網膜の形態学的改善を得るためには、速やかに眼内の VEGF 活性を抑制する必要があると考えられたことから、本薬低濃度製剤の CRVO 及び BRVO・HRVO に伴う黄斑浮腫を対象とした臨床試験（GALILEO 試験、COPERNICUS 試験及び VIBRANT 試験）では投与開始初期に Q4W で 6 回投与（24 週目以降は GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験では PRN 投与<sup>22)</sup>、VIBRANT 試験では Q8W で投与）することとされ、有効性が示された。
- 投与開始初期の Q4W での連続投与回数については、nAMD を対象とした本剤の第Ⅲ相試験を参考に 3 回とする群を設定した。一方で、本薬低濃度製剤の CRVO を対象とした第Ⅲ相試験では、類薬の VEGF 阻害薬の臨床試験において Q4W で 3 回連続投与後に PRN 投与とした場合、黄斑浮腫が高頻度で再発することが示唆されていた（Ophthalmology 2008; 115: e47-54、Mol Ther 2008; 16: 791-9）ことを踏まえ、本薬群の Q4W での連続投与回数が 6 回とされた（平成 25 年 10 月 8 日付け「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL」審査報告書）。これらを参考に、22153 試験では、投与開始初期の Q4W での連続投与回数として、3 回よりも多い回数とする群も設定することとし、本薬低濃度製剤の臨床試験での Q4W での投与回数（6 回）よりも早期に投与間隔の延長の可否が検討可能な群として、Q4W での投与回数を 5 回とする群を設定した。
- 本剤の nAMD に対する維持期の投与間隔として、本薬低濃度製剤と比較して、本剤では投与間隔の 4 週間以上の延長が期待できると考えられたこと（令和 5 年 11 月 17 日付け「アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL」審査報告書）を踏まえ、22153 試験では、2q4 群では本薬低濃度製剤を Q4W で 9 回投与するのに対して、本剤群では Q4W で連続 3 回又は 5 回投与した後に投与間隔を 8 週間に延長して投与することとした。なお、本剤を投与した場合でも一部の被験者において 8 週間よりも短い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 4 及び表 5）を設定し、最短の投与間隔は 4 週間とした。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、2q4 群及び 8q8/3 群では 32 週目から、8q8/5 群では 40 週目から、BCVA や CST の結果に応じて投与間隔を 4 週間ずつ延長することを可能とする基準（表 4 及

22) 定期的な疾患活動性の評価に基づき、悪化又は改善による再投与基準に該当した場合は本薬低濃度製剤を投与することとされた（平成 25 年 10 月 8 日付け「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL、アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL」審査報告書）。

び表 5) を設定した。

その上で申請者は、上記の用法・用量で実施した 22153 試験の結果等を踏まえ、本剤の RVO に伴う黄斑浮腫に対する申請用法・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。

22153 試験において、8q8/3 群及び 8q8/5 群のいずれにおいても 2q4 群に対する非劣性が示され、8q8/3 群及び 8q8/5 群 (64 週完了例) の多くの被験者が投与間隔を一度も短縮することなく 8 週又は 12 週以上の投与間隔で投与され (表 10)、かつ本剤特有の安全性上の懸念は示唆されなかったこと (7.R.2 参照) から、本剤の申請用量は 8 mg とした。

投与開始時の用法について、22153 試験では、投与初期に、本剤を Q4W で連続 3 回又は 5 回投与した条件で有効性が示された (7.R.1 参照) ことを踏まえると、本剤の投与開始時の投与間隔は 4 週間とすることが適切と考える。一方で、以下の点を考慮すると、投与初期の Q4W での連続投与回数を一律に規定せずに患者ごとに判断することが適切であると考えた。

- 22153 試験において、いずれの群においても本剤投与開始後 4 週目から BCVA が改善する傾向が認められた (図 1)。
- 類薬で示唆されていた投与初期における Q4W の連続投与回数による黄斑浮腫の発現頻度増加の懸念について、22153 試験における各群の黄斑浮腫の発現頻度に明らかな差異は認められなかった (7.R.2 参照)。
- 22153 試験の 8q8/3 群及び 8q8/5 群のうち、投与開始初期 (12 週目まで) に BCVA がベースラインから 10 文字以上改善した被験者は、8q8/3 群で 77.3% (215/278 例)、8q8/5 群で 82.0% (223/272 例)<sup>23)</sup>であった。投与開始初期 (12 週目まで) に BCVA がベースラインから 10 文字以上改善した被験者について、視力が維持された時点<sup>24)</sup>別の BCVA の結果は表 18 のとおりであり、視力が維持されたと判断された時期は被験者ごとにばらつきがあり、BCVA のベースラインからの変化量は、視力が維持されたと判断された時期と 36 週目で大きな差はなかったことから、本剤投与により改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は患者ごとに異なると考えられた。また、12 週時点において、視力が維持された<sup>24)</sup>と判断された被験者が一定数認められていることを踏まえると、連続投与回数が 3 回未満であっても十分な視力改善が得られる患者が存在すると考えられた。

23) 修正前のデータベースに基づく解析では 82.1% (224/273 例)。

24) BCVA のベースラインからの 10 文字以上の改善が 4 週ごとの評価で連続 3 回にわたって認められ、かつ連続 3 回のうちの 1 回目及び 3 回目の BCVA の変化量が 2 回目の BCVA の変化量の ±30%以内であった場合を視力が維持されたと定義し、連続 3 回のうちの 3 回目の時点を視力が維持された時点と定義した。

表 18 12 週目までに BCVA がベースラインから 10 文字以上改善した被験者における視力が維持されたと最初に判断された時期別の BCVA 及びベースラインからの変化量 (22153 試験、OC、FAS、修正後のデータベースに基づく解析)

BCVA スコアが 10 文字以上改善した後、一定に維持されたと判断された時期		12 週目	16 週目	20 週目	24 週目	28 週目	32 週目	36 週目	維持されたと判断されず
8q8/3 群									
割合 <sup>a)</sup>		40.5 (87/215)	22.8 (49/215)	10.2 (22/215)	4.7 (10/215)	7.4 (16/215)	2.8 (6/215)	3.7 (8/215)	7.9 (17/215)
BCVA <sup>b)</sup>	ベースライン	52.0 ± 14.0	56.5 ± 11.1	58.9 ± 11.1	59.1 ± 8.7	62.1 ± 9.7	54.8 ± 18.4	55.9 ± 9.2	62.9 ± 9.4
	判断された時点	74.4 ± 11.5	75.9 ± 10.1	74.9 ± 11.7	76.3 ± 11.6	79.5 ± 7.4	69.2 ± 17.1	75.4 ± 9.7	—
	36 週目	76.7 ± 10.8	77.3 ± 10.3	74.9 ± 11.3	76.3 ± 11.5	79.9 ± 7.0	70.2 ± 19.0	75.4 ± 9.7	72.6 ± 7.8
ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	判断された時点	22.4 ± 7.9	19.4 ± 7.8	16.0 ± 4.4	17.2 ± 5.1	17.4 ± 6.0	14.3 ± 5.1	19.5 ± 7.3	—
	36 週目	24.6 ± 10.5	20.3 ± 9.5	15.9 ± 4.8	20.0 ± 5.1	17.8 ± 9.3	15.3 ± 5.8	19.5 ± 7.3	9.1 ± 5.1
8q8/5 群									
割合 <sup>a)</sup>		40.4 (90/223) <sup>c)</sup>	29.6 (66/223) <sup>d)</sup>	12.6 (28/223) <sup>e)</sup>	5.4 (12/223) <sup>f)</sup>	3.6 (8/223) <sup>g)</sup>	1.8 (4/223) <sup>h)</sup>	0.4 (1/223) <sup>i)</sup>	6.3 (14/223) <sup>j)</sup>
BCVA <sup>b)</sup>	ベースライン	53.0 ± 12.6	54.0 ± 12.9	58.4 ± 12.3	44.8 ± 19.3	60.4 ± 11.2	61.8 ± 14.7	64.0	61.3 ± 9.8 <sup>k)</sup>
	判断された時点	75.1 ± 10.4	76.4 ± 11.0	77.9 ± 9.8	64.5 ± 16.3	74.3 ± 11.4	80.0 ± 10.2	76.0	—
	36 週目	76.6 ± 10.0	78.1 ± 10.7	79.0 ± 9.7	65.4 ± 16.3	78.3 ± 6.6	78.8 ± 9.7	76.0	66.9 ± 12.5 <sup>l)</sup>
ベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	判断された時点	22.1 ± 8.4	22.3 ± 8.3	19.5 ± 7.2	19.7 ± 8.0	13.9 ± 2.7	18.3 ± 5.9	12.0	—
	36 週目	23.9 ± 9.9	23.8 ± 9.9	20.6 ± 7.7	20.6 ± 8.5	16.1 ± 4.9	17.0 ± 6.3	12.0	5.6 ± 6.6 <sup>m)</sup>

—: 該当なし。

a) % (視力が維持されたと判断された例数 / 12 週目までに BCVA がベースラインから 10 文字以上改善した例数)。

b) 単位: 文字数、平均値 ± 標準偏差又は個別値。

BCVA のベースラインからの 10 文字以上の改善が 4 週ごとの評価で連続 3 回にわたって認められ、かつ連続 3 回のうちの 1 回目及び 3 回目の BCVA の変化量が 2 回目の BCVA の変化量の ±30% 以内であった場合を視力が維持されたと定義し、視力が維持されたと最初に判断された連続 3 回のうちの 3 回目の時点に視力が維持された時点と定義した。

修正前のデータベースに基づく解析では、以下のとおりであった。

c) 40.2 (90/224)、d) 29.5 (66/224)、e) 12.5 (28/224)、f) 5.4 (12/224)、g) 3.6 (8/224)、h) 1.8 (4/224)、i) 0.4 (1/224)、j) 6.7 (15/224)、k) 61.7 ± 9.6、l) 66.7 ± 12.0、m) 5.1 ± 6.7。

さらに、投与開始初期に Q4W で連続投与した後の本剤の投与について、22153 試験における以下の結果等を踏まえ、用法・用量において 1 回あたりの用量 (8 mg) 及び最短の投与間隔 (Q4W) のみを規定した上で、添付文書において治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮し、その後は、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、投与間隔の短縮を考慮すること等を注意喚起することとした。

- 22153 試験における 64 週目までの各被験者の投与間隔の分布は図 2 及び図 3 のとおりであり、64 週完了例における 64 週時点で最後に割り当てられていた投与間隔は Q4W から Q20W の範囲で被験者によって異なり、最後の投与間隔 (投与完了した投与間隔) が 12 週以上の被験者の割合は、8q8/3 群及び 8q8/5 群でそれぞれ 81.4% 及び 78.5% であった。また、投与間隔を一度も短縮せず、8 週以上で維持された被験者の割合は、8q8/3 群及び 8q8/5 群でそれぞれ 88.1% (237/269 例) 及び 91.0% (233/256 例) であった (表 10)。
- 22153 試験では、8q8/3 群で 8 週目、8q8/5 群で 16 週目に一律 Q8W に投与間隔を延長する規定とされていた。当該規定に基づき、投与開始時から Q4W で 6 回以上連続で本剤が投与された被験者はいなかった一方で、投与間隔を延長したものの、その後、短縮基準に合致し Q4W に投与期間を短縮し、6 回以上連続で Q4W で投与された被験者は 15 例 (8q8/3 群 9 例、8q8/5 群 6 例) であり、当該被験者において、有害事象は 8q8/3 群及び 8q8/5 群 (以下、同順) でそれぞれ 66.7% (6/9 例) 及び 66.7% (4/6 例) に認められた。また、重篤な有害事象は 8q8/3 群で 2 例 (緑内障、プリンツメタル狭心症各 1 例)、8q8/5 群で 1 例 (尿中血陽性) に認められたものの、いずれも治験薬との関連は

なしとされ、転帰は回復又は軽快であった。以上を踏まえると、本剤を Q4W で 6 回以上連続で投与したときに、安全性上の大きな懸念は示唆されていないと考える。

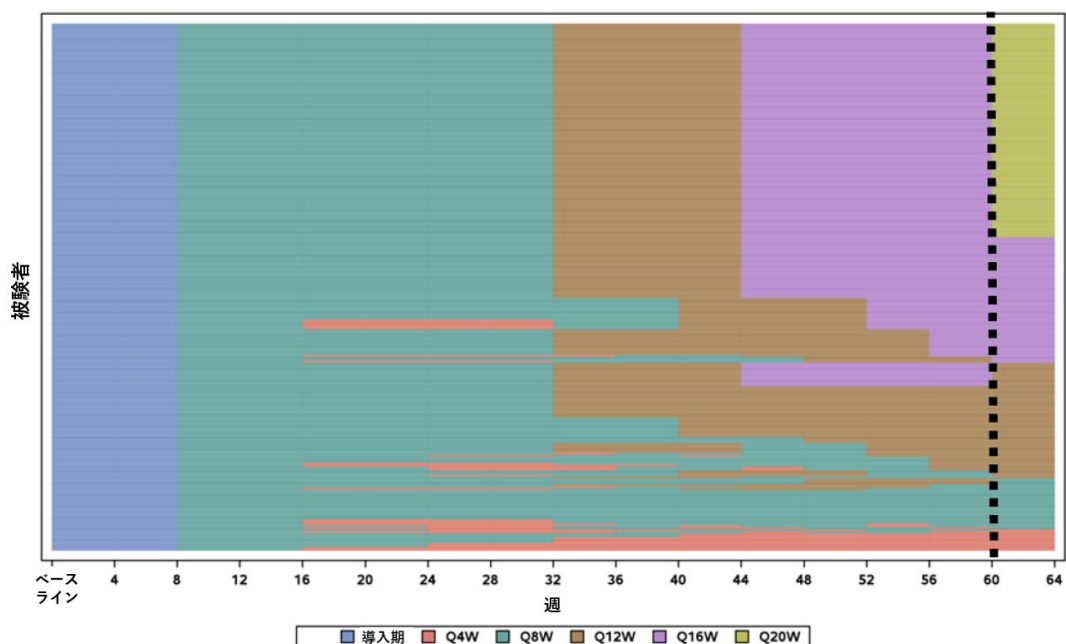


図2 8q8/3 群における 64 週までの各被験者の投与間隔の分布 (22153 試験、安全性解析集団、64 週完了例)

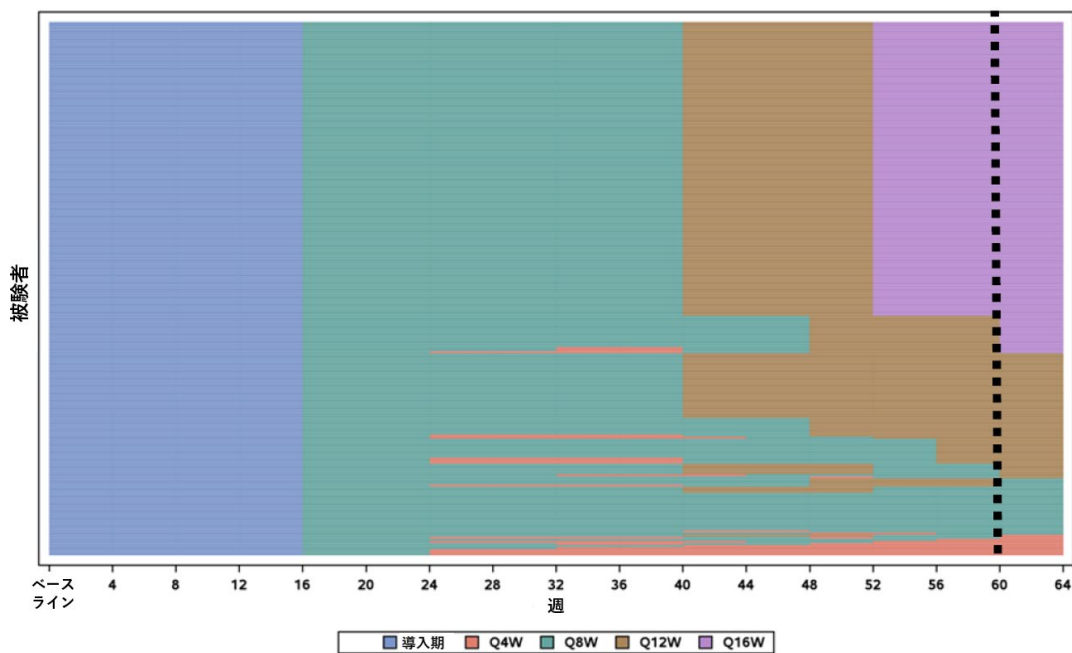


図3 8q8/5 群における 64 週までの各被験者の投与間隔の分布 (22153 試験、安全性解析集団、64 週完了例)

機構は、以下のように考える。

22153 試験において、8q8/3 群及び 8q8/5 群のいずれにおいても 2q4 群に対する非劣性が示され、8q8/3 群及び 8q8/5 群 (64 週完了例) の多くの被験者が投与間隔を一度も短縮することなく 8 週又は 12 週以上の投与間隔で投与され (7.R.1 参照)、かつ本剤特有の安全性上の懸念は示唆されなかったこと (7.R.2 参照) を踏まえると、本剤の用量を 8 mg としたことに問題はない。

投与開始初期の本剤の用法について、22153 試験において、Q4W で一律に連続 3 回又は 5 回連続投与した条件で本剤の有効性が示されているものの、以下の 22153 試験の結果等を踏まえると、投与開始初期の Q4W での連続投与回数は患者ごとに医師が適切に判断することを許容し、用法・用量では初期の Q4W での連続投与回数を一律に規定しないことは許容可能である。

- 22153 試験において、本剤投与開始後 4 週目から BCVA の改善傾向が認められていること (図 1)。
- 本剤投与により改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は患者ごとにばらつきがあり、連続投与回数が 3 回未満であっても十分な視力改善が得られる患者が存在すると考えられること (表 18)。
- 8q8/3 群で 8 週目、8q8/5 群で 16 週目に一律 Q8W に投与間隔を延長する規定とされていたものの、Q4W に短縮可能となった時点 (それぞれ 16 週目及び 24 週目) で Q4W に短縮された被験者がいたことを踏まえると (図 2 及び図 3)、Q8W への投与間隔の延長は行わず、本来であれば Q4W での投与の継続が必要であった患者も存在すると推察されること。
- 硝子体内注射は患者の身体的精神的な負担が大きいこと。

また、本剤投与中の投与間隔の調節について、22153 試験において Q4W で連続 3 回又は 5 回投与した以降は投与間隔を Q8W に延長し、必要に応じて投与間隔を最短 Q4W まで短縮することを可能とした上で、BCVA や CST の結果に応じて投与間隔を徐々に延長しながら投与することで本剤投与により改善した視力が概ね維持され、安全性上の懸念も示唆されなかったこと等を踏まえると、本剤を Q4W で投与開始後は、個々の患者の治療反応性に応じて投与間隔を延長することを考慮し、その後は、疾患活動性を定期的に評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を短縮すること等を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが適切であると判断した。

#### 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ている。

以下の点を踏まえると、本剤投与時に、製造販売後に明らかにすべき RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対する特有の懸念事項は見出されていないため、RVO に伴う黄斑浮腫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。

- 本邦において、本薬低濃度製剤は RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対する豊富な臨床使用実績があること。
- RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (22153 試験) において、本剤の安全性プロファイルは既承認の効能・効果である nAMD 及び DME と同様であり、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対して特有の安全性上の懸念は示唆されていないこと (7.R.2 参照)。
- nAMD 及び DME を対象に実施された本剤の市販直後調査及び製造販売後臨床試験において、本剤の安全性プロファイルに重大な影響を及ぼす新しい知見は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。

本薬低濃度製剤の RVO に伴う黄斑浮腫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に加え、22153 試験において本剤による RVO 患者に対して特有の安全性上の懸念は認

められていないこと等を踏まえると、現時点では、RVOに伴う黄斑浮腫を有する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。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、本品目の網膜静脈閉塞症に伴う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、網膜静脈閉塞症に伴う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。

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 8 年 2 月 10 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 アイリーア 8 mg 硝子体内注射用キット 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 7 年 5 月 9 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、RVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対して、本剤を Q4W で連続 3 回又は 5 回投与後 Q8W で投与し、治療反応性に応じて投与間隔を調節しながら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、本剤投与にあたっては、既承認効能である nAMD 及び DME 患者に対する使用時と同様に、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、外傷性白内障並びに動脈血栓塞栓事象について注意することに加え、網膜血管炎にも注意する必要があるものの、既承認効能に対する本剤使用時や RVO 患者に対する本薬低濃度製剤使用時と同様に、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等が行われることを前提とすれば、本剤の RVO 患者に対する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 RVO に伴う黄斑浮腫を有する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

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、RVO に伴う黄斑浮腫に対する本剤の用法・用量は承認申請どおり設定し、用法・用量に関連する注意において以下のように注意喚起することが適切と判断した。

[用法・用量に関連する注意]

- 4週ごとに1回投与で開始した後、治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、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、投与間隔の短縮を考慮すること。

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。

#### 1.5 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」の項における検討を踏まえ、現時点では、RVO に伴う黄斑浮腫を有する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19に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表19 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<sup>a)</sup>

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"> <li>眼内炎症反応</li> <li>眼圧上昇</li> <li>網膜裂孔及び網膜剥離</li> <li>外傷性白内障</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>動脈血栓塞栓事象</li> <li>胚・胎児毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
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

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で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1月17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

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(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、糖尿病黄斑浮腫

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。

- ・ 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回あたり 8 mg (0.07 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、4 週以上あけること。

(下線部追加)

[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
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 <sub>tau</sub>	AUC during a dosage interval ( $\tau$ )	投与間隔における AUC
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum plasma drug concentration	最高血漿中濃度
CRVO	central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
CST	central subfield 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
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
HDqx	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）8 mg を治験対象眼に 4 週間隔で計 3 回硝子体内投与した後に x 週間隔で硝子体内投与
HRVO	hemi-retinal vein occlusion	半側網膜静脈閉塞症
IRF	intraretinal fluid	網膜内液
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
OC	observed case	—
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRN	pro re nata	—
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
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SRF	subretinal fluid	網膜下液
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
V <sub>max</sub>	maximum reaction rate	最大反応速度
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、同 8 mg 硝子体内注射用キット 114.3 mg/mL
本薬	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
本薬低濃度製剤	—	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