

再審査報告書

令和4年7月1日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	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
有効成分名	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
申請者名	バイエル薬品株式会社
承認の 効能・効果	1. <u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u> 2. <u>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u> 3. <u>病的近視における脈絡膜新生血管</u> 4. <u>糖尿病黄斑浮腫</u> 5. <u>血管新生緑内障</u>
承認の 用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性：</u> アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1カ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2カ月ごとに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、1カ月以上あけること。 ・ <u>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管：</u> アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（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。 ・ <u>糖尿病黄斑浮腫：</u> アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1カ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2カ月ごとに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、1カ月以上あけること。 ・ <u>血管新生緑内障：</u> アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。
承認年月日	1. <u>平成24年9月28日</u> 2-1. <u>平成25年11月22日（効能追加）※1</u> 3. <u>平成26年9月19日（効能追加）</u> 4. <u>平成26年11月18日（効能追加）</u> 2-2. <u>平成27年6月26日（効能追加）※2</u> 5. <u>令和2年3月25日（効能追加）</u>
再審査期間	1. <u>8年（平成24年9月28日～令和2年9月27日）</u> 2-1. <u>1.の残余（平成25年11月22日～令和2年9月27日）</u> 3. <u>1.の残余（平成26年9月19日～令和2年9月27日）</u> 4. <u>1.の残余（平成26年11月18日～令和2年9月27日）</u> 2-2. <u>1.の残余（平成27年6月26日～令和2年9月27日）</u> 5. <u>10年（令和2年3月25日～令和12年3月24日）</u>
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。※3</u>
備 考	※1「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」の効能追加 ※2既承認効能である「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」をあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として承認された。 ※3平成26年11月18日効能追加時に承認条件とされた。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに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は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 及び同硝子体内注射用キット 40 mg/mL (以下、「本剤」)の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、網膜裂孔及び網膜剥離が新たに重要な特定されたリスクに追加され、眼内炎は眼内炎症反応に変更、外傷性白内障は重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された (平成 27 年 7 月)。

また、表 2 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が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項¹⁾

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 眼内炎症反応 眼圧上昇 ▲ 網膜裂孔及び網膜剥離 ▲ 外傷性白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 動脈血栓塞栓事象 胚・胎児毒性 	<ul style="list-style-type: none"> CRVO 治療におけるPRPとの併用 DME 患者におけるPRPとの併用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> AMD の使用実態下における有効性 CRVO の使用実態下における有効性 PM におけるCNV の使用実態下における有効性 DME の使用実態下における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要¹⁾

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (AMD) 特定使用成績調査 (CRVO) 特定使用成績調査 (PMにおけるCNV) 特定使用成績調査 (DME) 製造販売後臨床試験 (PCV) 製造販売後臨床試験 (wAMD) 一般使用成績調査 (NVG) 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (AMD) 特定使用成績調査 (AMD QOL) 特定使用成績調査 (CRVO) 特定使用成績調査 (PMにおけるCNV) 特定使用成績調査 (DME) 製造販売後臨床試験 (PCV) 製造販売後臨床試験 (wAMD) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材の作成と提供 (PMにおけるCNV)

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 から表 7 に示す特定使用成績調査が実施され、表 8 及び表 9 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

¹⁾ 略語については下記のとおり。

AMD：加齢黄斑変性、BRVO：網膜静脈分枝閉塞症、BCVA：最高矯正視力、CRVO：網膜中心静脈閉塞症、CNV：脈絡膜新生血管、DME：糖尿病黄斑浮腫、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、FA：フルオレセイン蛍光眼底造影、ICGA：インドシアニングリーン蛍光眼底造影、NVG：血管新生緑内障、OCT：光干渉層撮影、PCV：ポリリーブ状脈絡膜血管症、PDT：光線力学療法、PM：病的近視、PRP：汎網膜光凝固術、QOL：クオリティ・オブ・ライフ、VEGF：血管内皮増殖因子、wAMD：滲出型加齢黄斑変性、mCNV：近視性脈絡膜新生血管

表3 特定使用成績調査Ⅰ（AMD）の概要

中心窩下脈絡膜新生血管を伴うAMDの特定使用成績調査	
目的	AMDの使用実態下における副作用発現状況の把握、3年間の長期観察下での安全性及び有効性について調査、初回投与後6カ月間の有害事象の調査、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	AMDの使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	平成24年12月～平成30年12月
目標症例数	4,000症例
観察期間	最長36カ月間
実施施設数	177施設
収集症例数	3,876症例
安全性解析対象症例数	3,872症例
有効性解析対象症例数	3,684症例
備考	

表4 特定使用成績調査Ⅱ（AMD-QOL）の概要

中心窩下脈絡膜新生血管を伴うAMDのQOLに関する調査	
目的	QOLに対する本剤の有効性を評価する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	QOLはNEI VFQ-25※によって評価し、ベースラインと本剤投与開始6カ月目及び12カ月目を比較する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「アイリニア特定使用成績調査Ⅰ（AMD）」に登録されている、本剤を含めた抗VEGF薬の治療経験のない中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の患者のうち、インフォームドコンセントが取得された患者
実施期間	平成24年12月～平成28年12月
目標症例数	705症例
観察期間	1年間
実施施設数	61施設
収集症例数	697症例
安全性解析対象症例数	該当なし
有効性解析対象症例数	637症例
備考	※NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25項目版の日本語版（v.1.4-面接用）

表5 特定使用成績調査Ⅲ（CRVO）の概要

CRVOに伴う黄斑浮腫の特定使用成績調査	
目的	CRVOに伴う黄斑浮腫の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価、副作用等（投与手技に起因する有害事象を含む）の情報収集、視力及び中心窩網膜厚に対する有効性の情報収集、安全性・有効性に影響を与えと考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象、PRPとの併用
有効性に関する検討事項	CRVOの使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	CRVOに伴う黄斑浮腫の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	平成25年11月～平成30年5月
目標症例数	300症例
観察期間	最長24カ月間
実施施設数	66施設
収集症例数	378症例
安全性解析対象症例数	377症例

有効性解析対象症例数	360 症例
備考	

表 6 特定使用成績調査Ⅳ（PM における CNV）の概要

PM における CNV の特定使用成績調査	
目的	PM における CNV の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集・評価、副作用等（投与手技に起因する有害事象を含む）の情報収集、視力及び中心窩網膜厚に対する有効性の情報収集、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	PM における CNV の使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	mCNV の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	平成 26 年 9 月～平成 30 年 3 月
目標症例数	300 症例
観察期間	最長 12 カ月間
実施施設数	72 施設
収集症例数	348 症例
安全性解析対象症例数	348 症例
有効性解析対象症例数	342 症例
備考	

表 7 特定使用成績調査Ⅴ（DME）の概要

DME の特定使用成績調査	
目的	DME の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集・評価、副作用等（投与手技に起因する有害事象を含む）の情報収集、視力及び中心窩網膜厚に対する有効性の情報収集、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象、PRP との併用
有効性に関する検討事項	DME の使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	DME の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	平成 26 年 11 月～平成 31 年 4 月
目標症例数	600 症例
観察期間	最長 24 カ月間
実施施設数	75 施設
収集症例数	647 症例
安全性解析対象症例数	646 症例
有効性解析対象症例数	622 症例
備考	

表 8 製造販売後臨床試験Ⅰ（PCV：PLANET 試験）の概要

PCV 患者を対象に、アフリベルセプト硝子体内投与単独療法と、アフリベルセプト＋光線力学療法（PDT）（適応を有する場合にのみ実施）の有効性、安全性及び忍容性を比較検討する二重遮蔽無作為化第Ⅲb/Ⅳ相試験（試験 16995、PLANET 試験、国際共同試験）	
目的	AMD の一病態である PCV と診断された患者を対象として、アフリベルセプト単独療法とアフリベルセプト＋PDT の有効性及び安全性を検討する。
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	アフリベルセプト単独療法とアフリベルセプト＋光線力学療法（PDT）の有効性
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、無作為化対照試験
対象患者	試験対象眼の症候性黄斑部 PCV の診断がインドシアニンググリーン蛍光眼底造影（ICGA）により確認された患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 7 月
用法・用量	導入期 8 週間は、アフリベルセプト（本剤）2mg（0.05mL）を 1 カ月に 1 回、計 3 回硝子体内投与し、12 週目に救済治療の実施基準を満たした患者を対象に、本

	<p>剤+PDT 偽治療群又は本剤+PDT 治療群に 1 : 1 の割合で無作為化し、遮蔽にて投与。</p> <p>① 本剤+PDT 偽治療（本剤単独療法）群： 本剤 2mg (0.05mL) を 1 カ月に 1 回硝子体内投与し、加えて PDT 偽治療を実施する。</p> <p>② 本剤+PDT 治療群： 本剤 2mg (0.05mL) を 1 カ月に 1 回硝子体内投与し、加えて PDT 治療（ベルテボルフィン）を実施する。</p> <p>52 週目まで 8 週間に 1 回投与し、52 週目以降は 96 週目まで試験担当医師の判断により投与間隔の延長可とする。</p>
観察期間	スクリーニング期、導入期（0～8 週目）、無作為割付（12 週目）、治療継続期〔12～52 週目及び 52～96 週目（Treat and Extend 法による治療期間）〕、治療の終了（96 週目）、安全性評価のための来院（必要な場合、最終治療日から 4 週間後）
予定症例数	310 症例（このうち、日本人 200 例）
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目： ベースラインから 52 週目までの最高矯正視力の平均変化量 副次的評価項目： 52 週目のベースラインからの視力低下 15 文字未満</p> <p><安全性> 有害事象、眼圧、バイタルサイン、臨床検査等</p>
投与症例数	333 症例
安全性解析対象症例数	333 症例（本剤単独療法群 157 例、本剤+PDT 群 161 例）
有効性解析対象症例数	318 症例：日本人 152 例（本剤単独療法群 75 例、本剤+PDT 群 77 例）を含む
備考	

表 9 製造販売後臨床試験 II（wAMD：ALTAIR 試験）の概要

日本人 wAMD 患者に対するアフリベルセプト硝子体内投与の可変投与間隔による反復投与の有効性と安全性を評価する無作為化、オープンラベル、第 IV 相試験（試験 17668、ALTAIR 試験）	
目的	2 つの異なる Treat and Extend 法*にて硝子体内投与したアフリベルセプトの、wAMD を有する日本人患者に対する有効性を評価する。 wAMD を有する日本人患者における、2 年間にわたるアフリベルセプト硝子体内投与の安全性を評価する。
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	wAMD を有する日本人患者に対する有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、オープンラベル試験
対象患者	試験対象眼に wAMD による中心窩下脈絡膜新生血管（FA において中心窩下への影響が明確な傍中心窩脈絡膜新生血管を含む）を有し、試験対象眼の最高矯正視力が ETDRS による文字スコアで 73～25 文字（スネレン指標にて約 20/40～20/320）の患者
実施期間	平成 26 年 12 月～平成 30 年 1 月（平成 29 年 11 月 8 日終了）
用法・用量	<p>導入期 8 週間は、アフリベルセプト（本剤）2mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、計 3 回硝子体内投与し、16 週目に 2 群（2 週幅調節群及び 4 週幅調節群）のいずれかに無作為に 1 : 1 の割合で割付け、非遮蔽にて投与する。</p> <p>16 週目の硝子体内投与後、Treat and Extend 法に従い、試験担当医師が各来院時に次の来院日を決定する可変投与間隔で 96 週まで継続する。</p> <p>① 2 週幅調節群： 前回の投与間隔に対して 2 週間の延長又は短縮を行う。</p> <p>② 4 週幅調節群 投与間隔の短縮基準を満たす患者は、前回の投与間隔に対して 2 週間の短縮を行う。ただし、前回の投与間隔がその前の投与間隔から 4 週間延長した患者は、4 週間の投与間隔の短縮とする。投与間隔の延長基準を満たす患者は、前回の投与間隔に対して 4 週間の延長を行う。ただし、試験期間を通して 4 週間の短縮を行った患者は、2 週間の延長とする。</p> <p>16 週から 96 週の投与間隔は、8 週以上かつ 16 週以下とする。</p>

観察期間	スクリーニング期 (-21 日～0 週)、導入期 (0～8 週目)、無作為割付 (16 週目)、治療期 (2つの異なる Treat and Extend 法による治療期間)、治療の終了 (96 週目)、安全性評価のための来院 (必要な場合、最終治療日から 4 週間後)
予定症例数	割付例として 240 症例 (1:1 の割合で 2 群に無作為割付される)
評価項目	<有効性> 主要評価項目： 52 週目の最高矯正視力のベースラインからの平均変化量。 副次的評価項目： 52 週目のベースラインからの視力低下 15 文字未満の患者の割合、52 週目のベースラインからの視力改善 15 文字以上の患者の割合、52 週目の中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量、52 週目の OCT で滲出液を認めない患者の割合 <安全性> 有害事象、妊娠、理学的検査、バイタルサイン等
投与症例数	254 症例
安全性解析対象症例数	254 症例 (2 週幅調節群 124 例、4 週幅調節群 123 例、無作為割付前の中止 7 例)
有効性解析対象症例数	246 症例 (2 週幅調節群 123 例、4 週幅調節群 123 例)
備考	*Treat and Extend 法：網膜の機能的及び形態学的安定が得られている限りにおいて投与間隔を徐々に延長し、医師が患者の状態が悪化したと判断した場合に投与間隔を短縮する投与方法。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 10 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 10 医療関係者向け資料の作成と提供 (PM における CNV) の概要

医療関係者向け資料の作成と提供 (PM における CNV)	
目的	現時点で PM における CNV に関する統一された診断基準等はなく、疾患活動性の所見についても統一された基準はない。しかしながら、本剤の不必要な投与は可能な限り避けることが重要であるため、適正使用推進の観点より、PM における CNV の診断方法や本剤投与の必要性を判断するための疾患活動性の評価方法及び視力の測定時期等の参考として、臨床試験で用いられた対象の選択基準、投与方法及び疾患活動性に基づく再投与基準について周知するために、情報提供を行う。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	PM における CNV の適応追加承認後に医薬情報担当者が資料の提供及び説明を行う。
実施期間	平成 26 年 9 月から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

4.1.1 特定使用成績調査 I (AMD)

本調査における主な副作用²⁾の発現状況は表 11 のとおりであった。本調査の副作用発現割合 2.8% (107/3,872 例) は、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 40.8% (31/76 例) を上回らなかった。

重篤な副作用の転帰は、硝子体出血 1 例が悪化、網膜色素上皮裂孔 3 例及び脳梗塞、脈絡膜出血及び硝子体出血各 1 例が未回復、網膜出血 5 例、脳梗塞 2 例並びに高眼圧症、硝子体出血及び心筋梗塞各 1 例が回復したが後遺症あり、脳梗塞 4 例並びに網膜色素上皮裂孔、心筋梗塞及び入

²⁾ 総計 2 例以上、あるいは重篤症例 1 例以上の副作用の発現がみられた事象について表にまとめた。

院各 1 例が不明、死亡 3 例並びに心障害及び心臓死各 1 例が死亡であった。その他の重篤な副作用の転帰は、回復あるいは軽快であった。死亡、心障害及び心臓死と本剤との関連性については、情報不足、あるいは本剤以外の要因として合併症との関連性が疑われるなど、本剤との因果関係は明白ではなかった。

副作用発現までの期間は、副作用発現症例 107 例中 66 例が直近の本剤投与直後から 1 カ月以内に発現しており、眼障害は 71 例中 45 例が 1 カ月以内に発現していた。眼障害で 6 カ月後以降に発現した事象は、白内障が 1 年及び 2 年以内に各 2 例、高眼圧症及び網膜出血が 1 年以内に各 1 例、網膜剥離が 2 年以内に 1 例、後囊部混濁が 3 年以内に 1 例であった。

安全性検討事項の結果は、表 12 のとおりであった。

動脈血栓塞栓事象 15 例はいずれも重篤であり、内訳は脳梗塞 9 例、心筋梗塞 3 例、小脳梗塞、ラクナ梗塞及び一過性黒内障各 1 例であった。転帰は、脳梗塞 9 例は、回復・軽快 2 例、未回復 1 例、回復したが後遺症あり 2 例、不明 4 例であった。心筋梗塞 3 例は、軽快、回復したが後遺症あり及び不明が各 1 例、小脳梗塞及びラクナ梗塞各 1 例はいずれも軽快、一過性黒内障は回復であった。なお、動脈血栓塞栓事象が発現した症例はいずれも 65 歳以上の高齢者であり、15 例中 5 例は本剤以外の要因として高血圧、糖尿病、高脂血症等の合併症が疑われる症例であった。

表 11 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況^{※1}

項目	特定使用成績調査 I (AMD) ^{※2}		特定使用成績調査 III (CRVO)		特定使用成績調査 IV (PMにおける CNV)		特定使用成績調査 V (DME)	
	発現症例数 (%)	重篤発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	重篤発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	重篤発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	重篤発現症例数 (%)
安全性解析対象症例数	3,872		377		348		646	
副作用発現症例数	107	44	5	2	7	0	12	7
副作用発現割合 (%)	2.8	1.1	1.3	0.5	2.0	0	1.9	1.1
副作用名	総計	重篤	総計	重篤	総計	重篤	総計	重篤
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
神経系障害	14 (0.4)	12 (0.3)	—	—	1 (0.3)	—	3 (0.5)	2 (0.3)
小脳梗塞	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
脳梗塞	9 (0.2)	9 (0.2)	—	—	—	—	2 (0.3)	2 (0.3)
ラクナ梗塞	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
末梢神経麻痺	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
頭痛	—	—	—	—	1 (0.3)	—	—	—
顔面麻痺	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
眼障害	71 (1.8)	23 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (1.4)	—	6 (0.9)	3 (0.5)
一過性黒内障	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
白内障	16 (0.4)	3 (0.1)	—	—	—	—	3 (0.5)	1 (0.2)
結膜出血	3 (0.1)	—	—	—	—	—	—	—
脈絡膜出血	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
ドライアイ	2 (0.1)	—	—	—	—	—	—	—
眼痛	3 (0.1)	—	—	—	—	—	1 (0.2)	—
緑内障	2 (0.1)	—	—	—	—	—	—	—
高眼圧症	7 (0.2)	1 (0.0)	—	—	1 (0.3)	—	—	—
網膜剥離	3 (0.1)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
網膜出血	7 (0.2)	5 (0.1)	—	—	—	—	—	—
網膜裂孔	2 (0.1)	—	—	—	—	—	—	—
硝子体出血	4 (0.1)	3 (0.1)	—	—	—	—	—	—
黄斑円孔	3 (0.1)	2 (0.1)	—	—	—	—	—	—
網膜色素上皮裂孔	7 (0.2)	6 (0.2)	—	—	—	—	—	—
網膜静脈閉塞	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—	—	—
網膜動脈閉塞	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)
悪性緑内障	—	—	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—	—	—
虹彩炎	1 (0.0)	—	—	—	3 (0.9)	—	—	—
網膜分離症	—	—	—	—	2 (0.6)	—	—	—
牽引性網膜剥離	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)

項目	特定使用成績調査 I (AMD) ※2		特定使用成績調査 III (CRVO)		特定使用成績調査 IV (PMにおける CNV)		特定使用成績調査 V (DME)	
心臓障害	5 (0.1)	4 (0.1)	—	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋梗塞	3 (0.1)	3 (0.1)	—	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)
心障害	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
関節稼働域低下	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.1)	4 (0.1)	—	—	1 (0.3)	—	—	—
死亡	3 (0.1)	3 (0.1)	—	—	—	—	—	—
心臓死	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
体調不良	—	—	—	—	1 (0.3)	—	—	—
臨床検査	13 (0.3)	—	3 (0.8)	—	—	—	1 (0.2)	—
血圧上昇	2 (0.1)	—	—	—	—	—	—	—
眼圧上昇	11 (0.3)	—	3 (0.8)	—	—	—	1 (0.2)	—
傷害、中毒および処置合併症	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.1)
水晶体損傷	—	—	—	—	—	—	1 (0.2)	1 (0.2)
外科および内科処置	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—
入院	1 (0.0)	1 (0.0)	—	—	—	—	—	—

※1：各調査において使用した MedDRA/J version：特定使用成績調査 I (AMD) 23.0、特定使用成績調査 III (CRVO) 22.0、特定使用成績調査 IV (PM における CNV) 22.0、特定使用成績調査 V (DME) 22.0

※2：特定使用成績調査 I (AMD) においては、総計 2 例以上、あるいは重篤症例 1 例以上の副作用の発現がみられた事象についてまとめた。

表 12 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

項目	特定使用成績調査 I (AMD)		特定使用成績調査 III (CRVO)		特定使用成績調査 IV (PM における CNV)		特定使用成績調査 V (DME)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
安全性解析対象症例数	3,872		377		348		646	
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク								
眼内炎症反応※1	0	1 (0.0)	0	0	0	3 (0.9)	0	0
眼圧上昇※2	1 (0.0)	15 (0.4)	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
網膜裂孔及び網膜剥離※3	1 (0.0)	5 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	0
外傷性白内障※4	1 (0.0)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重要な潜在的なリスク								
動脈血栓塞栓事象※5	15 (0.4)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0
胚・胎児毒性	0	0	0	0	0	0	0	0
汎網膜光凝固術との併用時の事象※6	—	—	1 (1.4)	2 (2.7)	—	—	1 (1.2)	0

各調査において使用した MedDRA/J version：特定使用成績調査 I (AMD) 23.0、特定使用成績調査 III (CRVO) 22.0、特定使用成績調査 IV (PM における CNV) 22.0、特定使用成績調査 V (DME) 22.0

下記リスクの定義において、MedDRA/Jの基本語をPT、標準検索式をSMQとする。

※1 眼内炎症反応 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、脈絡膜炎、脈絡網膜炎、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、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、壊死性網膜炎

※2 眼圧上昇 PT：眼圧上昇、高眼圧症

※3 網膜裂孔及び網膜剥離 PT：黄斑剥離、網膜裂孔、網膜剥離、裂孔原性網膜剥離、漿液性網膜剥離、牽引性網膜剥離

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

※5 動脈血栓塞栓事象 SMQ：虚血性心疾患（広義）、虚血性中枢神経系血管障害（狭義）

※6 汎網膜光凝固術（PRP）との併用時の事象：PRP との併用は、CRVO では 73 例、DME では 81 例であった。

4.2 特定使用成績調査 II (AMD-QOL)

本調査の対象患者は、すべて特定使用成績調査 I [長期使用の調査 (AMD)] の対象患者であり、安全性については評価していない。

4.3 特定使用成績調査Ⅲ (CRVO)

本調査における副作用発現状況は表 11 のとおりであった。

本調査の副作用発現割合は、1.3% (5/377 例) であり、重篤な副作用は 2 例 (0.53%) に認められ、網膜静脈閉塞 (転帰：不明) 及び悪性緑内障 (転帰：回復) であった。承認時までには得られた臨床試験での副作用発現割合 6.3% (1/16 例) を上回ることはなかった。すべて眼局所に発現した副作用で感染症症例はなかった。

副作用発現までの期間は、副作用発現症例 5 例中 3 例が直近の本剤投与直後から 1 カ月以内に、1 例が 2 カ月以内に、1 例が 3 カ月以内に発現していた。

安全性検討事項の結果は、表 12 のとおりであった。

発現した副作用は重要な特定されたりスクである「眼圧上昇」3 例及び重要な不足情報である「汎網膜光凝固術 (PRP) との併用」での悪性緑内障 1 例及び眼圧上昇 2 例 (重要な特定されたりスクにも該当) で、特に問題となる点はみられなかった。

重要な不足情報について、安全性解析対象 377 例のうち PRP と併用された症例は 73 例あり、副作用は眼圧上昇が 2 例、悪性緑内障が 1 例にみられ、悪性緑内障の 1 例は重篤であった。当該重篤症例は、両眼に緑内障の既往歴があり、初回投与された同日に重篤な悪性緑内障を発症し、転帰は投与開始 2 日後に回復した。

4.4 特定使用成績調査Ⅳ (PM における CNV)

本調査における副作用発現状況は表 11 のとおりで、いずれも非重篤であった。

本調査の副作用発現割合 2.0% (7/348 例) は、承認時までの副作用発現割合 21.2% (18/85 例) を上回ることはなく、承認時の安全性プロファイルと同様であった。

副作用発現までの期間は、副作用発現症例 7 例中 5 例が直近の本剤投与直後から 1 カ月以内、2 例が 2 カ月以内、1 例が 6 カ月以内に発現していた。

安全性検討事項の結果は、表 12 のとおりで、重篤な症例はなかった。

4.5 特定使用成績調査Ⅴ (DME)

本調査における副作用の発現状況は表 11 のとおりであった。

本剤の安全性については、本調査における副作用発現割合 1.9% (12/646 例) は、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 27.3% (35/128 例) を上回ることはなく、問題となる点はみられなかった。

12 例中 7 例が直近の本剤投与直後から 1 カ月以内に発現しており、眼障害でも 6 例中 4 例が 1 カ月以内に発現しており、眼障害はすべて 2 カ月以内の発現であった。最も遅い発現は、5 カ月までの心筋梗塞であった。

安全性検討事項の結果は、表 12 のとおりであった。

副作用として動脈血栓塞栓事象は 3 例発現し、脳梗塞 2 例、心筋梗塞 1 例でいずれも重篤であり、転帰は脳梗塞 2 例が回復で、心筋梗塞が軽快であった。なお、脳梗塞 2 例はいずれも 70 歳代の高齢者であり、このうち 1 例は本剤以外の要因として 2 型糖尿病及び高血圧症を合併する症例

であった。心筋梗塞 1 例は 60 歳代で、本剤以外の要因として合併症との関連も疑われる症例であった。

重要な不足情報について、安全性解析対象 646 例のうち PRP と併用された症例は 81 例あり、副作用は重篤な水晶体損傷 1 例が本剤の投与当日に認められた。本症例は本剤以外の要因として硝子体内投与手技との関連や併用薬剤の関連が疑われ、白内障手術の処置により、発現後 114 日目に軽快した。

4.6 製造販売後臨床試験 I (PCV : PLANET 試験)

日本人の安全性解析対象症例 159 例において、副作用発現割合は 10.7% (17/159 例) であり、2 例以上 (1.3% 以上) 発現した副作用は、不眠症、高眼圧症、網膜変性、網膜色素上皮裂孔及び下痢だった。各群の副作用発現割合は、本剤単独療法群 16.0% (12/75 例)、本剤 + PDT 群 3.9% (3/77 例)、本剤導入治療期 (無作為化せず) 28.6% (2/7 例) であった。

安全性検討事項においては、発現がみられたリスクはすべて本剤単独群にみられた。その内訳は、重要な特定されたリスクでは、眼内炎症反応 0.6% (1/159 例、非重篤)、眼圧上昇 1.3% (2/159 例、いずれも非重篤) 及び外傷性白内障 1.3% (2/159 例、1 例は重篤、1 例は非重篤) であり、重要な潜在的リスクでは、動脈血栓塞栓事象 0.6% (1/159 例、重篤) であった。重篤なリスクの外傷性白内障及び動脈血栓塞栓事象の転帰はいずれも回復であった。

4.7 製造販売後臨床試験 II (wAMD : ALTAIR 試験)

本試験の副作用発現割合は 6.7% (17/254 例) であり、2 例以上 (0.8% 以上) 発現した副作用は、白内障 1.6% (4/254 例)、囊下白内障 1.2% (3/254 例) 及び網膜色素上皮裂孔 1.2% (3/254 例) だった。各群の副作用発現割合は、2 週幅調節群 4.8% (6/124 例)、4 週幅調節群 8.9% (11/123 例) であった。

安全性検討事項において、発現がみられたリスクは 4 週幅調節群でみられ、重要な特定されたリスクである眼圧上昇 0.8% (2/254 例、いずれも非重篤) のみであった。

4.8 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告された副作用は、未知³⁾・重篤 404 例 490 件、既知⁴⁾・重篤 541 例 600 件、未知・非重篤 180 例 253 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書において未知の副作用⁵⁾のうち主なものは表 13 のとおりであった。既往歴・合併症などの患者素因による可能性、生じた副作用の続発性の可能性や本剤の硝子体内投与手技に起因した可能性も考えられた。その他、死亡の症例などは、情報不足により、本剤投与との因果関係の評価することが困難な症例であったことから、現時点では添付文書の追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

³⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁵⁾ 総計 7 例以上あるいは重篤 5 例以上の発現があった副作用をまとめた

表 13 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（PT 別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	559	743	404	490	180	253
神経系障害	79	99	48	59	36	40
頸動脈狭窄	5	5	5	5	0	0
浮動性めまい	15	15	1	1	14	14
片麻痺	5	5	5	5	0	0
感覚鈍麻	7	8	0	0	7	8
意識消失	7	7	7	7	0	0
眼障害	225	264	197	231	33	33
閉塞隅角緑内障	5	5	5	5	0	0
失明	6	6	6	6	0	0
網膜動脈閉塞	15	16	15	16	0	0
網膜動脈狭窄	5	5	5	5	0	0
網膜滲出物	22	22	21	21	1	1
網膜静脈閉塞	12	12	12	12	0	0
ぶどう膜炎	8	12	8	12	0	0
視力低下	5	5	5	5	0	0
黄斑円孔	39	39	39	39	0	0
加齢黄斑変性	7	7	7	7	0	0
耳および迷路障害	14	16	6	6	8	10
突発性難聴	5	5	5	5	0	0
心臓障害	68	77	62	70	7	7
急性心筋梗塞	11	11	11	11	0	0
狭心症	5	5	5	5	0	0
心不全	7	7	7	7	0	0
心筋梗塞	27	27	27	27	0	0
皮膚および皮下組織障害	32	41	4	4	28	37
発疹	12	15	1	1	11	14
一般・全身障害および投与部位の状態	74	82	35	37	40	45
死亡	24	24	24	24	0	0
発熱	9	10	1	1	8	9

MedDRA/J version 23.0

以上より、本剤の安全性について新たに検出された懸念はなく、現時点では特段の対策を講じる必要はないと判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性の評価は、視力維持割合、視力（logMAR 値）の変化量及び中心網膜厚の変化量を用いた。各評価基準の取り扱いは以下のとおりである⁶⁾。

①視力維持割合

初回治療対象眼を対象に最高矯正視力を logMAR 値（-1 を乗じた小数視力の対数値）にて算出し、算出された logMAR 値の変化量（投与後の値－治療開始前の値）について、「改善：logMAR 値変化量 ≤ -0.3」、「維持：-0.3 < logMAR 値変化量 < 0.3」、「悪化：0.3 ≤ logMAR 値変化量」の 3 段階で判定した。視力維持割合は「改善」又は「維持」と評価された例数の割合として算出した。なお、ETDRS スコアでの 15 文字の変化量は、logMAR 値変化量 0.3 に相当する。

②視力（logMAR 値）

初回治療対象眼を対象に最高矯正視力を logMAR 値（-1 を乗じた小数視力の対数値）にて算出し、投与前及び投与後の視力の経時的推移を検討した。

⁶⁾ 初回に本剤を投与した治療対象眼（初回治療対象眼）を集計対象とし、両眼が治療対象眼で、かつ両眼とも同日に本剤の投与を開始している場合は、投与前視力の悪い方の眼を初回治療対象眼として採用し、両眼の投与前視力が等しい場合は右眼を初回治療対象眼として採用している。眼数の集計結果と症例数の集計結果とは一致する。

③中心網膜厚

初回治療対象眼を対象に測定された中心網膜厚の経時的な推移を検討した。

5.1 特定使用成績調査 I (AMD)

対象眼における視力維持割合の経時的推移 (表 14)、視力 (logMAR 値) 及び中心網膜厚の経時的推移 (表 15) は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少し改善が認められた。

承認時の臨床試験 (VIEW1 試験及び VIEW2 試験) の視力維持割合は、VIEW1 試験 : 4 週ごとに投与 95.1% (271/285 例)、8 週ごとに投与 95.1% (252/265 例) 及び VIEW2 試験 : 4 週ごとに投与 95.6% (262/274 例)、8 週ごとに投与 95.6% (258/270 例) であり、本調査の結果と比較すると視力維持割合は 12 カ月時点で同程度であった。

表 14 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期 (初回投与からの経過)	症例数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (構成割合%)			維持割合 (%)
		改善 logMAR ≤ -0.3	維持 -0.3 < logMAR < 0.3	悪化 0.3 ≤ logMAR	
1 カ月	3,209	284 (8.9)	2,805 (87.4)	120 (3.7)	96.3
2 カ月	2,585	339 (13.1)	2,134 (82.6)	112 (4.3)	95.7
3 カ月	1,964	279 (14.2)	1,605 (81.7)	80 (4.1)	95.9
6 カ月	1,485	251 (16.9)	1,158 (78.0)	76 (5.1)	94.9
12 カ月	1,598	291 (18.2)	1,188 (74.3)	119 (7.4)	92.6
24 カ月	1,425	260 (18.2)	972 (68.2)	193 (13.5)	86.5
36 カ月	1,081	193 (17.9)	695 (64.3)	193 (17.9)	82.1
LOCF	3,670	649 (17.7)	2,530 (68.9)	491 (13.4)	86.6

LOCF:last observation carried forward

表 15 視力 (logMAR 値) 及び中心網膜厚の経時的推移

初回投与からの経過	視力 (logMAR 値)		中心網膜厚 (µm)	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	3,678	0.452±0.434	2,233	359.7±164.0
1 カ月	3,212	0.409±0.425	1,942	265.6±107.6
2 カ月	2,588	0.375±0.419	1,561	250.1±94.1
3 カ月	1,966	0.363±0.425	1,188	245.5±94.5
6 カ月	1,485	0.333±0.412	1,013	255.1±87.2
12 カ月	1,600	0.351±0.422	951	257.3±88.6
24 カ月	1,427	0.378±0.440	861	259.9±99.9
36 カ月	1,082	0.403±0.448	648	256.3±106.2
LOCF	3,674	0.423±0.476	2,427	255.2±106.4

LOCF:last observation carried forward

5.2 特定使用成績調査 II (AMD-QOL)

本調査は解析対象症例 637 例のうち、本剤投与後 6 カ月目及び 12 カ月目の QOL 調査票が回収された 447 例について解析を行った。

平均 NEI-VFQ-25 合計スコア⁷⁾ (平均値±標準偏差) は、本剤投与開始前のベースライン : 76.94±14.22、6 カ月目 : 80.11±13.92、12 カ月目 : 80.01±14.55 であった。NEI-VFQ-25 合計スコア

⁷⁾ 「全体的見え方」や「目の痛み」などの 12 項目の患者状態について点数化したもので、合計点数が大きいほど状態がよいことを示す

のベースラインからの平均変化量は、6カ月目：3.10±11.13、12カ月目：2.71±12.34であり、合計スコアが増加し、QOLの改善が認められた。

全体で、logMAR視力のベースラインからの平均変化量は、6カ月目：-0.119±0.252、12カ月目：-0.123±0.276で減少し、視力の改善（logMAR値の低下）が認められた。

5.3 特定使用成績調査Ⅲ（CRVO）

対象眼における視力維持割合の経時的推移（表16）、視力（logMAR値）及び中心網膜厚の経時的推移（表17）は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少し改善が認められた。

承認時までの臨床試験⁸⁾ GALILEO試験及びCOPERNICUS試験での視力の改善割合は、GALILEO試験では、本剤投与群6カ月目：60.2%（62/103例）、13カ月目：60.2%（62/103例）、19カ月目：57.3%（59/103例）、COPERNICUS試験では、本剤投与群6カ月目：56.1%（64/114例）、13カ月目：55.3%（63/114例）、25カ月目：49.1%（56/114例）であった。承認時までの臨床試験における有効性評価結果とは投与状況等が異なることから直接比較することは困難なものの、本調査における視力の維持割合は概ね90%以上であり、経時的には大きな変化はみられなかったことを踏まえると、本剤の有効性に関して特段の問題はないと考えた。

表16 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期 (初回投与 からの経過)	症例数 全症例	各評価時期における投与開始時からのlogMAR変化量 (構成割合%)			維持割合 (%)
		改善	維持	悪化	
		logMAR ≤ -0.3	-0.3 < logMAR < 0.3	0.3 ≤ logMAR	
1カ月	322	88 (27.3)	224 (69.6)	10 (3.1)	96.9
2カ月	194	59 (30.4)	124 (63.9)	11 (5.7)	94.3
3カ月	173	51 (29.5)	107 (61.8)	15 (8.7)	91.3
6カ月	144	49 (34.0)	81 (56.3)	14 (9.7)	90.3
12カ月	148	48 (32.4)	86 (58.1)	14 (9.5)	90.5
24カ月	97	31 (32.0)	56 (57.7)	10 (10.3)	89.7
LOCF	355	114 (32.1)	199 (56.1)	42 (11.8)	88.2

LOCF:last observation carried forward

表17 視力（logMAR値）及び中心網膜厚の経時的推移

初回投与からの経過	視力（logMAR値）		中心網膜厚（μm）	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	357	0.709±0.535	214	552.6±211.3
1カ月	323	0.581±0.531	204	283.1±90.0
2カ月	195	0.539±0.537	138	298.0±138.6
3カ月	174	0.589±0.546	116	319.1±137.1
6カ月	145	0.544±0.539	98	354.8±172.5
12カ月	149	0.594±0.527	94	381.0±198.7
24カ月	97	0.543±0.559	54	331.5±144.0
LOCF	357	0.592±0.577	240	330.2±169.1

LOCF:last observation carried forward

⁸⁾ 承認時までの臨床試験 GALILEO試験及びCOPERNICUS試験の有効性評価は、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象として、視力検査でベースラインから15文字以上改善した症例を視力改善とし改善度を算出している。一方、本調査では視力維持改善割合について「改善：logMAR変化量 ≤ -0.3」と判定された症例が承認時の視力検査で15文字以上改善できた症例に相当すると考え、承認時までの臨床試験における有効性評価結果を参照した。

5.4 特定使用成績調査Ⅳ (PM における CNV)

対象眼における視力維持割合の経時的推移 (表 18)、視力 (logMAR 値) 及び中心網膜厚の経時的推移 (表 19) は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少し改善が認められた。

承認時までの、日本人を含む PM における CNV を有する患者を対象に行った第Ⅲ相国際共同試験 (MYRROR 試験)⁹⁾ における視力改善割合は、投与後 24 週目時点では 38.9% (35/90 例)、48 週目時点では 50.0% (45/90 例) であった。本剤の有効性について承認時の本剤投与群とは投与状況等が異なることから直接比較することは困難なものの、視力改善割合は MYRROR 試験における本剤投与後 6 カ月時点と同程度である 30% を維持しており、また視力維持割合においては 90% 程度を維持していたことから、本剤の有効性について特段の問題はないと考えた。

表 18 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期 (初回投与からの経過)	症例数 全症例	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (構成割合%)			維持割合 (%)
		改善 logMAR ≤ -0.3	維持 -0.3 < logMAR < 0.3	悪化 0.3 ≤ logMAR	
1 カ月	285	65 (22.8)	211 (74.0)	9 (3.2)	96.8
2 カ月	183	65 (35.5)	111 (60.7)	7 (3.8)	96.2
3 カ月	146	60 (41.1)	83 (56.8)	3 (2.1)	97.9
6 カ月	114	35 (30.7)	74 (64.9)	5 (4.4)	95.6
12 カ月	117	38 (32.5)	67 (57.3)	12 (10.3)	89.7
LOCF	341	126 (37.0)	190 (55.7)	25 (7.3)	92.7

LOCF:last observation carried forward

表 19 視力 (logMAR 値) 及び中心網膜厚の経時的推移

初回投与からの経過	視力 (logMAR 値)		中心網膜厚 (μm)	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	342	0.596±0.458	202	331.7±114.0
1 カ月	285	0.464±0.450	181	269.5±74.6
2 カ月	183	0.420±0.421	123	262.3±74.4
3 カ月	146	0.396±0.412	96	269.2±71.7
6 カ月	114	0.375±0.371	69	276.3±92.6
12 カ月	117	0.457±0.434	81	265.0±86.3
LOCF	341	0.419±0.450	221	266.4±81.0

LOCF:last observation carried forward

5.5 特定使用成績調査Ⅴ (DME)

対象眼における視力維持割合の経時的推移 (表 20)、視力 (logMAR 値) 及び中心網膜厚の経時的推移 (表 21) は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少し改善がみられた。

⁹⁾ 承認時までの、日本人を含む PM における CNV を有する患者を対象に行った第Ⅲ相国際共同試験 (MYRROR 試験) では、主要評価項目として ETDRS 視力表による 24 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量、副次評価項目として 24 週目における BCVA スコアがベースラインから 15 文字以上改善した患者の割合で有効性が評価された。本調査では有効性評価項目の一つとして、最高矯正視力を logMAR 値にて算出し、そのベースラインからの変化量について「改善」、「維持」、「悪化」の三段階で判定し、視力維持改善割合の経時的推移を評価した。改善割合は最高矯正視力のベースラインからの変化量が logMAR 変化量 ≤ -0.3 に該当する症例の割合を求めたものであり、これは MYRROR 試験の副次評価項目の BCVA スコアにおける 15 文字以上の改善に相当するものであることから、承認時までの臨床試験における有効性評価結果と比較検討した。

承認時までの、日本人を含む DME を有する患者を対象に行った第Ⅲ相国際共同試験 (VIVID-DME 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME 試験)¹⁰⁾ における視力改善割合は、VIVID-DME 試験 : 32.4% (44/136 例)、VISTA-DME 試験 : 41.6% (64/154 例) であった。承認時の本剤投与群とは投与状況等が異なることから直接比較することは困難なものの、本調査結果での視力改善割合は VIVID-DME 試験及び VISTA-DME 試験より低かった。しかしながら、本調査における視力の維持割合は概ね 90% 以上であり、経時的には大きな変化はみられなかったことを踏まえると本剤の有効性について特段の問題はないと考えた。

表 20 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期 (初回投与 からの経過)	症例数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (構成割合%)			維持割合 (%)
		改善 logMAR ≤ -0.3	維持 -0.3 < logMAR < 0.3	悪化 0.3 ≤ logMAR	
1 カ月	533	59 (11.1)	453 (85.0)	21 (3.9)	96.1
2 カ月	347	44 (12.7)	289 (83.3)	14 (4.0)	96.0
3 カ月	314	49 (15.6)	257 (81.8)	8 (2.5)	97.5
6 カ月	245	47 (19.2)	188 (76.7)	10 (4.1)	95.9
12 カ月	228	36 (15.8)	172 (75.4)	20 (8.8)	91.2
24 カ月	177	33 (18.6)	123 (69.5)	21 (11.9)	88.1
LOCF	617	102 (16.5)	465 (75.4)	50 (8.1)	91.9

LOCF:last observation carried forward

表 21 視力 (logMAR 値) 及び中心網膜厚の経時的推移

初回投与からの経過	視力 (logMAR 値)		中心網膜厚 (µm)	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	622	0.437±0.362	444	440.8±134.2
1 カ月	533	0.383±0.344	389	351.7±111.5
2 カ月	347	0.379±0.351	276	349.5±118.9
3 カ月	314	0.351±0.334	253	348.0±122.3
6 カ月	245	0.313±0.332	187	364.2±129.0
12 カ月	228	0.352±0.335	178	349.5±120.0
24 カ月	177	0.321±0.348	140	355.5±126.4
LOCF	617	0.368±0.370	459	345.9±117.8

LOCF:last observation carried forward

5.6 製造販売後臨床試験 I (PCV : PLANET 試験)

本調査における ETDRS 最高矯正視力の平均値及びその平均変化量は、表 22 のとおりであった。日本人症例群と日本人症例以外の群を比較したサブグループ解析の結果は全症例の結果と概ね一致していた。

¹⁰⁾ 承認時までの、日本人を含む DME を有する患者を対象に行った第Ⅲ相国際共同試験 (VIVID-DME 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME 試験) では、主要評価項目として ETDRS 視力表による 52 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量 (FAS 解析)、副次評価項目として 52 週目における最高矯正視力スコアがベースラインから 15 文字以上改善した患者の割合が評価された。本調査では有効性評価項目の 1 つとして、最高矯正視力を logMAR 値にて算出し、そのベースラインからの変化量に基づき視力の改善度を「改善」、「維持」、「悪化」の三段階で判定し、視力維持改善割合の経時的推移を評価した。改善割合は最高矯正視力のベースラインからの変化量が logMAR 値変化量 ≤ -0.3 に該当する症例の割合を求めたものであり、これは VIVID-DME 試験及び VISTA-DME 試験の副次評価項目の最高矯正視力スコアにおける 15 文字以上の改善に相当するものであることから、承認時までの臨床試験における有効性評価結果を比較検討した。

表 22 ETDRS 最高矯正視力の平均値及び平均変化量 (LOCF)

	本剤単独療法群			本剤+PDT 療法群		
	投与前	52 週目	96 週目	投与前	52 週目	96 週目
<全体>						
症例数	157	157	157	161	161	161
平均値±SD	57.7±11.3	68.4±12.8	68.4±13.7	59.0±11.5	69.9±13.1	68.1±15.0
平均変化量±SD	—	10.7±11.3	10.7±12.2	—	10.8±10.7	9.1±13.2
<日本人>						
症例数	75	75	75	77	77	77
平均値±SD	58.3±10.1	67.4±11.5	68.0±12.1	59.8±10.7	70.4±12.3	69.3±12.8
平均変化量±SD	—	9.1±10.3	9.7±10.9	—	10.6±10.5	9.5±11.8
<日本人以外>						
症例数	82	82	82	84	84	84
平均値±SD	57.1±12.4	69.3±13.9	68.7±15.0	58.3±12.1	69.4±13.8	67.1±16.9
平均変化量±SD	—	12.2±11.9	11.6±13.2	—	11.0±11.0	8.8±14.3

LOCF:last observation carried forward、SD:標準偏差

5.7 製造販売後臨床試験Ⅱ (wAMD : ALTAIR 試験)

2 週幅調節群及び 4 週幅調節群における ETDRS 文字スコアによる最高矯正視力及び変化量は、表 23 のとおりであった。両投与群とも 52 週目において改善を認め、52 週以降では 2 週幅調節群に比べて 4 週幅調節群で文字数の増加がより少ない傾向であったが、大きな違いはなく、96 週目まで維持された。両投与群間でほぼ同様な結果が得られた。

表 23 最高矯正視力及び変化量 (LOCF)

初回投与前からの経過日	2 週幅調節群			4 週幅調節群		
	症例数	平均値±SD (文字数)	平均変化量±SD (文字数)	症例数	平均値±SD (文字数)	平均変化量±SD (文字数)
投与前	123	54.8±13.1	—	123	55.3±12.0	—
52 週目	123	63.7±16.6	9.0±14.6	123	63.7±15.1	8.4±13.4
96 週目	123	62.4±17.8	7.6±14.7	123	61.4±18.0	6.1±16.6

LOCF:last observation carried forward、SD:標準偏差

以上より、本剤の有効性について新たに検出された懸念はなく、現時点では特段の対策を講じる必要はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中において、表 24 に示す外国の措置報告 5 件があり、研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 24 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州連合の製品概要（SPC）に失明及び視力低下の追記に関する措置報告（平成 26 年 10 月） ② 独国及び仏国において、投与経路が異なる他社製品の顎骨壊死のリスクに関する注意喚起の措置報告（平成 28 年 3 月） ③ 米国において、本剤キット製剤の一部ロットにおける眼内炎症反応の報告頻度上昇に関する措置報告及びその続報（2 件） ④ スイスにおいて、本剤のプレフィルドシリンジの不適正使用に関する措置報告（令和 2 年 10 月）
研究報告	該当なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された、今回の再審査対象に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上