

審議結果報告書

令和4年3月2日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] バビースモ硝子体内注射液120mg/mL
[一般名] ファリシマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年6月10日

[審議結果]

令和4年2月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和4年2月1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] バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL
[一般名] ファリシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年6月10日
[剤形・含量] 1バイアル（0.24 mL）中にファリシマブ（遺伝子組換え）28.8 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本質] ファリシマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子A (VEGF-A) 抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン2 (Ang2) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる。抗 VEGF-A-H 鎖の 240、241、259、316、335、360、372 及び 441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Trp 及び Ala に置換されている。抗 Ang2-H 鎖の 250、251、269、326、345、365、382、384、423 及び 451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Ser、Ala、Val 及び Ala に置換されている。ファリシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは、453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖 (γ 1 鎖) 1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖 (κ 鎖) 1 本、463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖 (γ 1- κ 鎖) 1 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖 (λ - γ 鎖) 1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である。

Faricimab is a recombinant bispecific humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) antibody and human anti-human angiopoietin 2 (Ang2), framework regions and human IgG1 constant regions in which the anti-Ang2, CL domain in L-chain and CH1 domain in H-chain are exchanged each other. In the anti-VEGF-A-H-chain, the amino acid residues at position 240, 241, 259, 316, 335, 360, 372 and 441 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Trp and Ala, respectively. In the anti-Ang2-H-chain, the amino acid residues at position 250, 251, 269, 326, 345, 365, 382, 384, 423 and 451 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Ser, Ala, Val and Ala, respectively. Faricimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Faricimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-

VEGF-A-H-chain (γ 1-chain) consisting of 453 amino acid residues, an anti-VEGF-A-L-chain (κ -chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-Ang2-H-chain (γ 1- κ -chain) consisting of 463 amino acid residues and an anti-Ang2-L-chain (λ - γ -chain) consisting of 213 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

抗 VEGF-A-L 鎖

DIQLTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCSASQDIS	NYLNWYQQKP	GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISLQP	EDFATYYCQQ	YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

抗 Ang2-L 鎖

SYVLTQPPSV	SVAPGQTARI	TCGGNNIGSK	SVHWYQQKPG	QAPVLVVYDD
SDRPSGIPER	FSGSNSGNTA	TLTISRVEAG	DEADYYCQVW	DSSSDHWVFG
GGTKLTVLSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	DYFPEPVTVS
WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	YICNVNHNKPS
NTKVDKKVEP	KSC			

抗 VEGF-A-H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGYDFT	HYGMNWVRQA	PGKGLEWVGV
INTYTGEPTY	AADFRRFTF	SLDTSKSTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKYP
YYYGTSHWYF	DVWGQGLVT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKK	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEA	AGGPSVFLFP
PKPKDTLMAS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS	VLTVLAQDWL	NGKEYKCKVS	NKALGAPIEK	TISKAKGQPR
EPQVYTLPPC	RDELTKNQVS	LWCLVKGFP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	AYTQKSLSL
PGK				

抗 Ang2-H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	GYMHWRQA	PGQGLEWMGW
INPNSGGTNY	AQKFQGRVTM	TRDTSISTAY	MELSRLSDD	TAVYYCARSP
NPYYVDSSGY	YYPGAFDIWG	QGTMTVSSA	SVAAPSVFIF	PPSDEQLKSG
TASVCLLNN	FYPREAKVQW	KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYLSST
LTLISKADYEK	HKVYACEVTH	QGLSSPVTKS	FNRGECDKTH	TCPPCPAPEA
AGGPSVFLFP	PKPKDTLMAS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV
HNAKTKPREE	QYNSTYRVVS	VLTVLAQDWL	NGKEYKCKVS	NKALGAPIEK
TISKAKGQPR	EPQVCTLPPS	RDELTKNQVS	LSCAVKGFYP	SDIAVEWESN
GQPENNYKTT	PPVLDSGGSF	FLVSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN
AYTOKSLSL	PGK			

部分的ピログルタミン酸：抗 Ang2-H 鎖 Q1

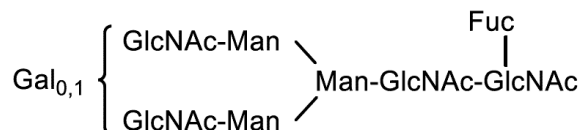
糖鎖結合：抗 VEGF-A-H 鎖 N303、抗 Ang2-H 鎖 N313

部分的プロセシング：抗 VEGF-A-H 鎖 K453、抗 Ang2-H 鎖 K463

鎖内ジスルフィド結合：実線

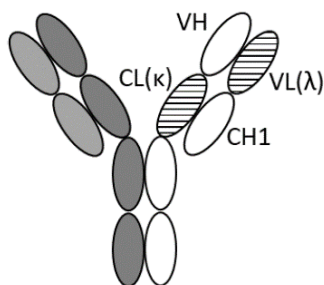
鎖間ジスルフィド結合：抗 VEGF-A-L 鎖 C214－抗 VEGF-A-H 鎖 C226、抗 Ang2-L 鎖 C213－抗 Ang2-H 鎖 C236、抗 VEGF-A-H 鎖 C232－抗 Ang2-H 鎖 C242、抗 VEGF-A-H 鎖 C235－抗 Ang2-H 鎖 C245、抗 VEGF-A-H 鎖 C360－抗 Ang2-H 鎖 C365

主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

模式図：



分子式：C₆₅₀₆H₉₉₆₂N₁₇₂₄O₂₀₄₁S₄₅（タンパク質部分、4本鎖）

抗 VEGF-A-H 鎖：C₂₂₃₀H₃₃₉₃N₅₈₁O₆₇₇S₁₆

抗 Ang2-H 鎖：C₂₂₆₂H₃₄₆₈N₆₀₆O₇₀₇S₁₉

抗 VEGF-A-L 鎖：C₁₀₃₅H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₈S₅

抗 Ang2-L 鎖：C₉₇₉H₁₅₁₈N₂₆₄O₃₁₉S₅

分子量：約 149,000

[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、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

[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〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、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、4 週以上あけること。

[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3年12月10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] バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL

[一般名] ファリシマブ(遺伝子組換え)

[申請者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 令和3年6月10日

[剤形・含量] 1バイアル(0.24 mL)中にファリシマブ(遺伝子組換え) 28.8 mgを含有する注射剤

[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

[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〉

ファリシマブ(遺伝子組換え)として6.0 mg(0.05 mL)を4週毎に1回、連続4回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、16週毎に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、4週以上あけること。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

ファリシマブ(遺伝子組換え)として6.0 mg(0.05 mL)を4週毎に1回、連続4回硝子体内投与する。その後は、最長16週毎に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、4週以上あけること。

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	7
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	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
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	22
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	34
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	77
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	77

[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

nAMD は、加齢に伴い生じる CNV が網膜下に伸長することにより、網膜外層に浸出液、血液等が漏出し、網膜浮腫や網膜下の浸出液貯留が起こることで、視力障害又は失明に至る疾患である。DME は、糖尿病網膜症の合併症であり、網膜における血管透過性の亢進に伴い血漿成分が漏出し、黄斑部に浮腫が起こることで、視力障害又は失明に至る疾患である。

本薬は、スイスの F. Hoffmann-La Roche 社で創製された遺伝子組換えヒト化二重特異性 IgG1 モノクローナル抗体であり、VEGF-A 及び Ang-2 を阻害することで、nAMD 及び DME に対して治療効果を示すと考えられている。VEGF-A は nAMD 及び DME の病態形成に重要な役割を担っており、いずれの疾患でも VEGF-A を標的とする薬剤が標準治療となっている（日眼会誌 2012; 116: 1150-5、Jpn J Ophthalmol 2018; 62: 1-23）。また、Ang-2 は、血管内皮細胞表面上の Tie-2 受容体との相互作用を介して、血管の恒常性、血管新生及び血管透過性に関与する増殖因子であり、VEGF-A と共に nAMD 及び DME の病態形成に関与することが報告されている（Expert Opin Investig Drugs 2019; 28: 861-9）。

本邦では、2017 年 8 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 nAMD 及び DME 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申請を行った。

海外では、米国及び欧州において 2021 年 5 月に nAMD 及び DME に関する本剤の承認申請が行われ、現在、審査中である。なお、2021 年 10 月時点において、本剤が承認されている国又は地域はない。

本邦では、nAMD に対する治療薬として、ベルテポルフィン、ラニズマブ、アフリベルセプト及びブロルシズマブが承認されており、DME に対する治療薬として、トリアムシノロンアセトニド、ラニズマブ及びアフリベルセプトが承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬は、抗原であるヒト VEGF-A 及びヒト Ang-2 に対する二つの CDR を有する二重特異性のヒト化 IgG1 抗体である。抗ヒト VEGF-A モノクローナル抗体を産生するマウスハイブリドーマ細胞から調製された重鎖及び軽鎖の可変領域を、XXXXXXXXXX等の目的で改変を行なったヒト IgG1 重鎖及びヒト κ 型軽鎖の定常領域と融合することで作製された遺伝子断片、並びにファージの合成ライブラリーに由来する抗ヒト Ang-2 重鎖及び軽鎖の可変領域を、XXXXXXXXXX等の目的で改変を行なったヒト IgG1 重鎖及びヒト κ 型軽鎖の定常領域と融合することで作製された遺伝子断片のそれぞれを発現ベクターに挿入することにより本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。XXXXXXXXXXが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解、種培養、接種培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXろ過 1、XXXX ウイルス不活化、XXXX フィルターろ過、XXXXろ過 1、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去XXXX、XXXXろ過 2/XXXXろ過 2、XXXXろ過 3、調整・ろ過及び充填、並びに試験及び保管工程からなる。

重要工程は、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、並びにXXXX及びXXXX工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケール及びスケールダウンモデルでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオーバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察及びXXXXXXXXXX試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除く、未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	シミアンウイルス 40
XXXX ウイルス不活化	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXX	XXXX	XXXX
ウイルス除去 XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
総ウイルスクリアランス指数	≥14.02	≥8.30	≥7.00

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである (それぞれの製法を v0.1 (毒性試験用) 製法、v0.1 製法、v0.2 製法、v0.3 製法、申請製法とする)。なお、第 I 相試験 (BP28936 試験) では v0.1 製法の原薬を用いて製造された製剤が、第 I 相試験 (JP39844 試験) 及び第 II 相試験では v0.2 製法の原薬を用いて製造された製剤が、第 III 相試験では v0.3 製法及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。

- v0.1 (毒性試験用) 製法から v0.1 製法：XXXX、XXXX、XXXX、原薬の処方の変更
- v0.1 製法から v0.2 製法：XXXX、XXXX、XXXX、原薬の処方等の変更
- v0.2 製法から v0.3 製法：XXXX、XXXX、XXXX 及びXXXXの変更
- v0.3 製法から申請製法：XXXX 及びXXXX、XXXXの変更

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（IE-HPLC、CE-SDS（非還元）、SEC）、エンドトキシン、微生物限度、XXXXXXXXXX、力価（抗 VEGF-A 活性（XXXXXXXXXX試験）、抗 Ang-2 活性（XXXXXXXXXX試験））及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	XXXXXX 製法	3	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月 ^{a)}	XXXXXX 製バッグ
	申請製法	3	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月 ^{a)}	
	XXXXXX 製法	3	XXXXXX °C～ XXXXXX °C	XXXXXX カ月	
加速試験	XXXXXX 製法	2	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月	
	申請製法	1	XXXXXX ± XXXXXX °C	XXXXXX カ月	

a) XXXXXXカ月まで試験継続中

長期保存試験では、XXXXXX°Cの保存条件でXXXXXXにおけるXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXの増加傾向が認められた。加速試験では、XXXXXXにおけるXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXの増加、XXXXXXにおけるXXXXXXの減少傾向及びXXXXXXの増加、並びにXXXXXXの増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXX製バッグを用いて、XXXXXX°Cで保存するときXXXXXXカ月とされ、また保存温度変化の影響評価に基づき、その期間内にXXXXXX°CでXXXXXXカ月まで保存することも可能とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2 mL）に、内容液量 0.24 mL あたり本薬 28.8 mg を含有する水性注射剤である。充填量は、本薬 1 回あたりの投与量 6.0 mg（0.05 mL）が採取可能となるように設定されている。製剤には、L-ヒスチジン、氷酢酸、L-メチオニン、塩化ナトリウム、精製白糖、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓、巻き締め、検査、包装・表示及び保管・試験工程からなる。重要工程は、XXXXXX及びXXXXXX工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

原薬の製造方法変更と併行して製剤の製造方法変更も実施された。製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、v0.1（毒性試験用）製法、v0.1 製法、v0.2 製法、v0.3 製法及び申請製法とする）。なお、第 I 相試験（BP28936 試験）では v0.1 製法で製造された製剤が、第 I 相試験（JP39844 試験）及び第 II 相試験では v0.2 製法で製造された製剤が、第 III 相試験では v0.3 製法及び申請製法で製造された製剤がそれぞれ使用された。

- v0.1（毒性試験用）製法から v0.1 製法：製剤の処方、XXXXXXの変更
- v0.1 製法から v0.2 製法：製剤の処方の変更
- v0.2 製法から v0.3 製法：製剤の処方、XXXXXXの変更
- v0.3 製法から申請製法：XXXXXXの変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（IE-HPLC、CE-SDS（非還元）、SEC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、
 ■■■■■■■■、力価（抗 VEGF-A 活性（■■■■■試験）、抗 Ang-2 活性（■■■■■
 ■■■■■■■■試験））及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態 ^{d)}
長期保存試験	■■■製法 ^{a)}	3	5±3℃	30 カ月 ^{c)}	ガラスバイアル 及びブチルゴム栓
	申請製法 ^{b)}	3	5±3℃	■ カ月 ^{c)}	
加速試験	申請製法 ^{b)}	3	■～■℃/■%相対湿度	■ カ月	
苛酷試験(光)	申請製法 ^{b)}	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) ■■■製法で製造された原薬を使用、b) 申請製法で製造された原薬を使用、c) ■■ カ月まで試験継続中
 d) 苛酷試験(光)は、■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■、並びにアルミ箔被覆の 3 条件で実施

長期保存試験では、■■■■■における■■■■■の減少傾向及び■■■■■の増加傾向、■■■■■における■■■■■の減少傾向、■■■■■の増加傾向及び■■■■■の増加傾向、■■■■■における■■■■■の減少傾向及び■■■■■の増加傾向、■■■■■の低下傾向、並びに■■■■■の増加傾向が認められた。加速試験では、■■■■■の■■■■■の減少傾向及び■■■■■の増加傾向、■■■■■の■■■■■の減少、■■■■■の増加及び■■■■■の増加傾向、■■■■■の■■■■■の減少傾向及び■■■■■の増加傾向、並びに■■■■■の減少傾向が認められた。苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、30 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

• CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA : ■■■■■■■■、性状（色、澄明性）、■■■■■、
 エンドトキシン、バイオバーデン、■■■■■、緩衝剤含量、ポリソルベート 20 含量、
 ■■■■■■■■、添加剤含量、■■■■■、■■■■■
 ■■■■■■■■、宿主細胞由来 DNA、HCP、確認試験、工程関連溶出物、■■■■■、■■■■■
 ■■■■■■■■、マイコプラズマ、浸透圧、pH、力価、タンパク質含量、純度試験、■■■■■、
 ウイルス

製剤の CQA : ■■■■■■■■、性状（色、澄明性）、■■■■■、
 エンドトキシン、バイオバーデン、■■■■■、緩衝剤含量、ポリソルベート 20 含量、

、添加剤含量、
、宿主細胞由来 DNA、HCP、確認試験、工程関連溶出物、
、マイコプラズマ、浸透圧、pH、力価、タンパク質含量、純度試験、
ウイルス、不溶性異物、
、採取容量、性状（外観）、
、無菌、不溶性微粒子

- 工程の特性解析
各工程が CQA に及ぼす影響に関する解析に基づき、各工程パラメータの許容管理幅が検討された。
- 管理方法の策定
上記の工程の特性解析を含む工程知識、品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、硝子体内投与における使用前例のない新添加剤である氷酢酸及び L-メチオニン、並びに硝子体内投与における一日最大使用量の前例を超える新添加剤である L-ヒスチジン及びポリソルベート 20 が含有されている。

機構は、氷酢酸、L-メチオニン及び L-ヒスチジンは日本薬局方、ポリソルベート 20 は医薬品添加物規格にそれぞれ適合しており、いずれも規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないと判断した。また、提出された資料から、いずれの新添加剤についても今回の使用量において安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験の成績が提出された。独立した安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 2 及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 VEGF-A に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

VEGF-A に対する本薬の結合親和性が ITC 法により検討された結果、ヒト VEGF-A のアイソフォームである VEGF-121 及び VEGF-165 に対する K_D 値はいずれも 3 nmol/L であった。

各動物種の VEGF に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討された結果、ヒト/カニクイザル VEGF-121 及びラット VEGF-164 に対する K_D 値はそれぞれ 1 及び 14 nmol/L であり、マウス VEGF-120 に対して本薬 (50 nmol/L) は結合親和性を示さなかった。

1) ヒトとカニクイザルの VEGF-121 のアミノ酸配列は同一である。

3.1.1.2 Ang-2 に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

Ang-2 に対する本薬の結合親和性が ITC 法により検討された結果、ヒト Ang-2-RBD-Fc (Fc ドメインに Ang-2 の RBD を融合させたタンパク) に対する K_D 値は 22 nmol/L であった。

各動物種の Ang-2 に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討された結果、ヒト Ang-2、カニクイザル Ang-2、マウス Ang-2 及びウサギ Ang-2 に対する K_D 値は、それぞれ 20、13、13 及び 11 nmol/L であり、またヒト Ang-2-RBD-Fc、マウス Ang-2-RBD-Fc 及びラット Ang-2-RBD-Fc に対する K_D 値は、それぞれ 21、5 及び 8 nmol/L であった。

なお、Ang-1 に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討された結果、本薬 (10 又は 100 nmol/L) はヒト Ang-1 に対して結合親和性を示さなかった。

3.1.1.3 VEGF-A 誘発性細胞増殖に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-4)

HUVEC を用いて rhVEGF-165 誘発性の細胞増殖に対する本薬の作用が検討された結果、本薬は濃度依存的に HUVEC の増殖を抑制し、その IC_{50} 値は 116 ± 12 ng/mL であった。

3.1.1.4 Ang-2 誘発性 Tie-2 受容体リン酸化に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト Tie-2 受容体を安定発現させた XXXXXXXXXX 細胞を用いて、Ang-2 誘発性の Tie-2 受容体のリン酸化に対する本薬の作用が検討された結果、本薬は濃度依存的に Tie-2 受容体のリン酸化を抑制し、その IC_{50} 値は 10.8 ± 1.7 μ g/mL であった。

3.1.1.5 Fc 受容体に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

本薬の Fc 領域は、Fc γ R 及び FcRn に結合しないようアミノ酸の点変異導入により改変されている (EMBO Mol Med 2016; 8: 1265-88)。Fc γ R 及び FcRn に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討された結果、本薬 (100 nmol/L) はヒト Fc γ R I、Fc γ R IIa 及び Fc γ R IIIa (V158) に対して結合親和性を示さず、また本薬 (31.25~4000 nmol/L) はヒト FcRn、カニクイザル FcRn 及びマウス FcRn に対しても結合親和性を示さなかった。

3.1.2 in vivo 試験

3.1.2.1 レーザー誘発 CNV モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルを用いて、FFA による血管新生及び血管漏出の重症度²⁾を指標に本薬の効果が検討された。レーザー照射後 15 日目に本薬 30 又は 90 μ g、抗 Ang-2 抗体 90 μ g、ラニビズマブ 30 μ g あるいは対照抗体 90 μ g を単回硝子体内投与したとき、レーザー照射後 28 日目における血管新生及び血管漏出の重症度のベースライン (レーザー照射後 14 日目) からの変化量 (平均値 \pm 標準誤差) は、本薬 30、90 μ g、抗 Ang-2 抗体 90 μ g、ラニビズマブ 30 μ g 及び対照抗体 90 μ g で、それぞれ -0.68 ± 0.089 、 -0.99 ± 0.093 、 -0.46 ± 0.071 、 -0.64 ± 0.075 及び -0.074 ± 0.13 であり、本薬は抗 Ang-2 抗体及びラニビズマブ単独投与と比べて血管新生及び血管漏出の重症度をより低減させた。

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 2 及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、安全性薬理に関する評価項目 (中枢神経系、心血管系及び呼吸系) が検討され、その概略は表 5 のとおりであった。

2) 重症度は以下の蛍光強度によるグレード分類に従って評価された。

グレード 1: 過傾向がみられない

グレード 2: 漏出を伴わない過蛍光がみられる

グレード 3: 漏出を伴う過蛍光がみられる

グレード 4: レーザースポットの辺縁以上に広がる漏出を伴う明るい過蛍光がみられる

一ザ一誘発 CNV モデルを用いた *in vivo* の評価において、本薬は抗 Ang-2 抗体及びビラニビズマブ単独投与と比べて血管新生及び血管漏出の重症度をより低減させた (3.1.2.1 参照)。

nAMD 又は DME 患者を対象とした本薬の第Ⅲ相試験 (GR40306 試験、GR40844 試験、GR40349 試験及び GR40398 試験) において、本薬 6.0 mg 群はアフリベルセプト 2.0 mg 群と同程度の視力改善効果を示した (7.3 及び 7.4 参照)。当該臨床試験における 1 回あたりの投与量をモルベースで比較すると、本薬 (40.3 nmol) はアフリベルセプト (17.4 nmol) よりも高いものの、*in vitro* における VEGF-121 及び VEGF-165 に対する結合親和性については、本薬 (いずれも K_D 値は 3 nmol/L、3.1.1.1 参照) はアフリベルセプト (K_D 値は 0.490 及び 0.360 pmol/L³⁾) よりも低いこと等から、本薬の治療効果における VEGF-A 阻害作用の寄与はアフリベルセプトよりも低い可能性がある。一方、上述した臨床試験において、本薬群の多くはアフリベルセプトよりも長い投与間隔で、アフリベルセプトと同程度の視力改善効果が示され、アフリベルセプトよりも効果の持続性が高いことが示唆された (7.R.2 参照)。また、本薬投与後、房水中の遊離 Ang-2 濃度が低下したこと (6.2.6 及び 6.2.7 参照) 等も踏まえると、効果の持続性を含め本薬の治療効果には、VEGF-A 阻害だけではなく Ang-2 阻害も寄与していると推察される。

以上より、本薬は眼疾患における病的血管新生や血管漏出に重要な役割を果たす VEGF-A 及び Ang-2 を同時に阻害することで、nAMD 及び DME に対して治療効果を発揮すると考えられる。

機構は、VEGF-A に加えて Ang-2 を同時に阻害することによる安全性への影響について、Ang-2 阻害に起因して発現することが想定される毒性や既存の VEGF 阻害薬で知られている毒性を増強する可能性を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Ang-2 ノックアウトマウスでは、未成熟なリンパ管と脈管構造により出生後 2 週間以内に死亡することが報告されている (Dev Cell 2002; 3: 411-23、Dev Biol 2008; 319: 309-20)。加えて、マウスにおいて Ang-2 は、妊娠中期以降の胎児の脈管構造形成過程における内皮周囲の平滑筋細胞、並びに成体の子宮、胎盤及び卵巣で発現していることが報告されていることから (Science 1997; 277: 55-60、Matrix Biol 2001; 20: 319-257)、VEGF 阻害時と同様に Ang-2 阻害に起因して胚・胎児発生及び雌性生殖器に影響を及ぼす可能性がある。また、Ang-2 は VEGF と同様に創傷治癒過程の新生血管で作用することから (Matrix Biol 2001; 20: 319-25)、VEGF 阻害時と同様に Ang-2 阻害に起因して創傷治癒遅延が生じる可能性がある。さらに、Ang-2 ノックアウトマウスでは、腎皮質の尿細管周囲腔における毛細血管及び隣接細胞の異形成が報告されている一方 (Am J Pathol 2004; 165: 1895-906)、Ang-2 過剰発現マウスにおいても、アルブミン尿及び糸球体濾過バリアの形成不全との関連が報告されており (J Am Soc Nephrol 2009; 20: 239-44)、現時点で Ang-2 の腎臓への作用機序は明らかではないが、糸球体内皮及び有足細胞への直接的又は間接的な作用を有することが示唆される。以上から、本薬は、Ang-2 を阻害することにより、血管の脈管構造、リンパ管内皮、雌性生殖器、胚・胎児発生、創傷治癒及び腎臓に対して潜在的に毒性作用を有することは否定できないが、本薬の毒性試験において薬理作用に起因する全身性の所見は認められておらず (5.R.2 参照)、臨床試験においても全身性の有害事象の発現状況はアフリベルセプトと比較して大きな差異は認められていない (7.R.3 参照)。また、上述した Ang-2 の生理機能を踏まえると、Ang-2 阻害により、VEGF 阻害薬で報告されている出血及び血栓塞栓イベント、高血圧等を増強する可能性も否定できないが、本薬の臨床投与経路は硝子体内投与であり、臨床用量投与時の全身曝露量は全身作用

3) 「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 他」医薬品インタビューフォーム 第 15 版, 2021 年 5 月改訂

を期待して静脈内投与する VEGF 阻害薬に比べて低く、本薬の臨床試験においてもアフリベルセプトと比較して出血及び血栓塞栓イベント、高血圧等の有害事象の発現割合の上昇は認められていないことから (7.R.3.8 参照)、本薬の臨床使用において既存の VEGF 阻害薬で知られている毒性が増強される可能性は低いと考えられる。

以上より、本薬投与により Ang-2 阻害に起因して発現することが想定される毒性や既存の VEGF 阻害薬で知られている毒性の増強が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の治療効果において VEGF-A 及び Ang-2 をそれぞれ阻害することの寄与の程度は明確ではないものの、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬は VEGF-A 及び Ang-2 を阻害することにより nAMD 及び DME に対して治療効果を示すと考えられる。また、VEGF-A に加えて Ang-2 を阻害することによる安全性への影響について、現時点では特定のリスクは示されていないと考えるが、本薬の安全性については、毒性試験及び臨床試験成績を踏まえ 5.R 項及び 7.R.3 項で引き続き検討する。

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

本薬の非臨床薬物動態試験として、ウサギ及びサルに本薬を単回硝子体内又は静脈内投与したときの薬物動態に関する試験成績が提出された。また、サルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復硝子体内又は静脈内投与したときの薬物動態に関する試験成績が提出された。本薬はヒト化 IgG1 抗体であり、分布パターンは内因性 IgG と同様と考えられること、内因性 IgG と同様に生体内ではペプチド及びアミノ酸へと分解されると考えられることから、分布、代謝及び排泄に関する試験成績は提出されていない。生体試料中の本薬及び RO6867488 (FcRn への結合能を有する本薬の類縁 IgG 抗体) 濃度は、ELISA⁴⁾を用いて測定された。血清中の ADA は ELISA を用いて測定された。以下に主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬又は RO6867488 を単回硝子体内又は静脈内投与したときの硝子体内液中、房水中及び血清中の本薬及び RO6867488 の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。本薬 0.321 又は 0.364 mg/kg を単回硝子体内投与したとき⁵⁾、それぞれ 2/2 例 (2 例中 2 例、以下同様) 及び 2/3 例で ADA 陽性であった (CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4)。

4) 定量下限は以下のとおり

硝子体内液中濃度：7.81 又は 1 ng/mL、房水中濃度：1 ng/mL、血清中濃度：2 又は 1 ng/mL

5) 単回静脈内投与したときの ADA は測定されていない。

表 6 雄性サルに本薬又は RO6867488 を単回硝子体内又は静脈内投与したときの硝子体内液中、房水中及び血清中の本薬及び RO6867488 の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	測定対象	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	CTD
硝子体内 ^{a)}	本薬 (0.321 mg/kg)	房水	2	30.3, 167	72, 72	68.1, 68.6	5610, 30700 ^{e)}	4.2.2.2-3
		血清	2	3.31, 4.27	24, 24	82.9, 95.7	288, 302 ^{e)}	
	RO6867488 (0.320 mg/kg)	房水	2	49.4, 87.5	72, 72	60.6, 71.7	9610, 16700 ^{e)}	
		血清	2	3.74, 5.45	24, 24	114, 171	486, 759 ^{e)}	
静脈内	本薬 (0.300 mg/kg)	血清	2	13.9, 14.6	0.083, 0.083	31.8, 32.2	441, 498 ^{d)}	
		RO6867488 (0.302 mg/kg)	血清	2	14.0, 14.5	0.083, 0.5	107, 108	
硝子体内 ^{a)}	本薬 (0.364 mg/kg)	硝子体内液	1/時点 ^{b)}	107	168	72.5	23200 ^{e)}	4.2.2.2-4
		房水	3	32.5 [28.9, 60.9]	72.0 [72.0, 72.0]	82.5 [81.8, 116]	3210, 6290 ^{f) g)}	
		血清	3	2.10 [1.57, 2.81]	12.0 [12.0, 72.0]	72.2 [59.7, 74.6]	244 [195, 274] ^{g)}	

2 例：個別値、3 例：中央値 [範囲]、RO6867488：FcRn への結合能を有する本薬の類縁 IgG 抗体

a) 右眼の硝子体内に本薬又は RO6867488 1.5 mg (約 0.3 mg/kg) が投与された。

b) パラメータは各測定時点(投与後 168、336 及び 504 時間時点)の硝子体内液中濃度に基づき算出、c) AUC_{0-672h}、d) AUC_{0-336h}

e) AUC_{0-504h}、f) 2 例、g) AUC_{0-168h}

4.1.2 反復投与

雌雄サルを用いた反復硝子体内又は静脈内投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、各試験における血清中の薬物動態パラメータと硝子体内液中濃度は表 7 のとおりであった。2 カ月間反復投与毒性試験の 1.5、3 及び 6 mg 硝子体内投与群ではそれぞれ 3/6 例、4/6 例及び 7/10 例、5 mg/kg 静脈内投与群では 8/10 例、6 カ月間反復投与毒性試験の 0.5、1.5 及び 1.5/3 mg 硝子体内投与群ではそれぞれ 4/6 例、5/9 例及び 10/16 例で ADA 陽性であった。いずれの投与経路においても一部の個体では ADA 産生により全身曝露量の低下が認められた (CTD 4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)。

表7 雌雄サルに本薬を反復硝子体内又は静脈内投与したときの本薬の血清中の薬物動態パラメータ及び硝子体内液中濃度

投与方法 (投与期間)	投与量	評価時点	性別	例数	血清中の薬物動態パラメータ			硝子体内液中濃度 (µg/mL)	CTD
					C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ^{a)} (µg·h/mL)		
Q4W、計3回 硝子体内投与 ^{b)} (2カ月間)	1.5 mg	1日目 (初回投与)	雄	3	2.57 (10)	38.7 (75)	427 (17)	—	4.2.3.2-3
			雌	3	2.29 (16)	38.7 (75)	384 (5)	—	
		57日目 (3回目投与)	雄	3	0.966 (35)	72.0 (0)	145 (49)	—	
			雌	2 ^{c)}	1.77、1.96 ^{d)}	72、72 ^{d)}	337、351 ^{d)}	—	
		71日目	雄	3	—	—	—	16.1 (42)	
			雌	3	—	—	—	30.4 (52)	
	3 mg	1日目 (初回投与)	雄	3	5.86 (25)	22.0 (0)	878 (21)	—	
			雌	3	5.41 (26)	38.7 (75)	841 (14)	—	
		57日目 (3回目投与)	雄	2 ^{c)}	2.68、3.46 ^{d)}	22、72 ^{d)}	522、600 ^{d)}	—	
			雌	2 ^{c)}	2.63、4.46 ^{d)}	22、72 ^{d)}	222、729 ^{d)}	—	
		71日目	雄	3	—	—	—	42.9 (24)	
			雌	2 ^{e)}	—	—	—	24.5、61.5 ^{d)}	
	6 mg	1日目 (初回投与)	雄	5	11.0 (15)	22.0 (0)	1690 (10)	—	
			雌	5	12.4 (17)	32.0 (70)	1670 (7)	—	
		57日目 (3回目投与)	雄	2 ^{e)}	8.04、12.2 ^{d)}	22、72 ^{d)}	1640、1790 ^{d)}	—	
			雌	4 ^{e)}	7.06 (29)	34.5 (72)	914 (72)	—	
		71日目	雄	— ^{e)}	—	—	—	NA	
			雌	2 ^{e)}	—	—	—	127、201 ^{d)}	
Q4W、計3回 静脈内投与 (2カ月間)	5 mg/kg	1日目 (初回投与)	雄	5	142 (11)	0.45 (112)	6140 (7)	—	
			雌	5	155 (9)	0.08 (0)	5780 (7)	—	
		57日目 (3回目投与)	雄	3 ^{c)}	163 (14)	0.39 (137)	6370 (6)	—	
			雌	5	159 (7)	0.63 (79)	5580 (38)	—	
Q4W、計7回 硝子体内投与 ^{b)} (6カ月間)	0.5 mg	1日目 (初回投与)	雄	3	0.374 (18)	56.0 (49)	20.0 (22)	—	
			雌	3	0.668 (20)	40.0 (69)	39.5 (19)	—	
		141日目 (6回目投与)	雄	3	0.204 (68)	40.0 (69)	15.2、19.4 ^{d)}	—	
			雌	3	0.236 (73)	56.0 (49)	26.0 ^{d) f)}	—	
		184日目	雄	3	—	—	—	4.00 (53)	
			雌	3	—	—	—	5.72 (37)	
	1.5 mg	1日目 ^{g)} (初回投与)	雄	13	1.36 (23)	42.5 (57)	76.5 (28)	—	
			雌	13	2.37 (24)	48.5 (55)	138 (20)	—	
		141日目 (6回目投与)	雄	2 ^{h)}	1.16、1.75 ^{d)}	24、72 ^{d)}	68.4、98.8 ^{d)}	—	
			雌	4 ^{h)}	1.68 (29)	60.0 (40)	95.3 (31)	—	
		184日目	雄	3	—	—	—	17.2 (97)	
			雌	3	—	—	—	14.4 (55)	
	1.5/3 mg ^{g)}	29日目 (2回目投与)	雄	8	1.85 (45)	55.8 (54)	105 (48)	—	
			雌	8	3.82 (21)	39.5 (88)	225 (22)	—	
		141日目 (6回目投与)	雄	5 ^{h)}	1.83 (34)	52.8 (50)	116 (36)	—	
			雌	7 ^{h)}	2.47 (75)	72.0 (0)	163 (62) ⁱ⁾	—	
		184日目	雄	5	—	—	—	44.9 (42)	
			雌	5	—	—	—	4.13 (137)	

平均値(変動係数%)、—:該当せず、NA:評価せず

a) CTD 4.2.3.2-3: AUC_{0-336h}、CTD 4.2.3.2-4: AUC_{0-72h}、b) 右眼の硝子体内に本薬が投与された。

c) ADAの発現により全身曝露量の低下が認められた個体のデータは除外された。

d) 個別値、e) 眼炎症により3回目の投与ができなかった個体のデータは除外された。f) 1例

g) 1.5/3 mg群では初回投与のみ1.5 mgを投与し以降は3 mgが投与されたため、初回投与時の薬物動態パラメータは1.5 mg群の初回投与時とあわせて算出された。

h) 測定値がBLQの個体及び眼炎症により6回目の投与ができなかった個体のデータは除外された。i) 6例

妊娠サル(18例/群)に本薬1又は3 mg/kgを妊娠20日目から週1回、計5回反復静脈内投与したとき、初回投与(妊娠20日目)1時間後及び5回目投与(妊娠48日目)1時間後における母動物の血清中本薬濃度(平均値(変動係数%))は、1 mg/kg群ではそれぞれ36.4 µg/mL(16.7%)及び23.4 µg/mL(67.4%)、3 mg/kg群ではそれぞれ108.7 µg/mL(16.8%)及び47.7 µg/mL(107.9%)であり、妊娠100日目における母動物及び胎児の血清中本薬濃度はいずれもBLQ⁶⁾であった。妊娠20、48、100日目の母

6) 本薬3 mg/kgが投与された妊娠サル(15例)のうち、妊娠100日目における母動物の血清中本薬濃度は14例がBLQであり、1例が0.00275 µg/mLであった。

動物、及び妊娠 100 日目の胎児において、1 mg/kg 群ではそれぞれ 0/18 例、10/13 例、10/13 例及び 7/13 例、3 mg/kg 群ではそれぞれ 1/18 例、15/15 例、14/15 例及び 14/15 例で ADA 陽性であった (CTD 4.2.3.5.2-1)。

4.2 分布及び排泄

4.2.1 胎盤通過性及び乳汁移行性

本薬は FcRn に結合しないよう Fc 領域を改変しており、*in vitro* において FcRn に対する結合性を示さなかったこと (3.1.1.5 参照) から、臨床使用時に本薬が胎盤を通過する可能性は低いと考えられるが、妊娠サルを用いた反復静脈内投与試験 (CTD 4.2.3.5.2-1) においては、ADA 産生による全身曝露量の低下 (4.1.2 参照) により本薬の胎盤通過性を評価できなかったと申請者は説明している。

また、一般的に IgG はヒト乳汁中に移行することが知られていることから、IgG を基本骨格とする本薬においても臨床使用時に乳汁中に移行する可能性があるとして申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められないと判断した。なお、本薬の胎盤通過及び乳汁移行の可能性を踏まえた妊婦及び授乳婦に対する注意喚起については、5.R.3 項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験の成績が提出された。なお、本薬はカニクイザルにおいて本薬の標的に対する交差結合性がヒトと同等であることから (3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照)、本薬の主な毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。また、本薬はウサギの Ang-2 に対する結合親和性を有することから (3.1.1.2 参照)、ウサギを用いた 2 週間の反復投与毒性試験が実施されたが、本薬の硝子体内及び静脈内投与により ADA 産生に伴う重度の異常所見が認められたことから (5.2 参照)、ウサギを用いた長期の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、本薬の急性毒性及び概略の致死量は、ウサギを用いた反復硝子体内又は静脈内投与毒性試験 (2 週間)、カニクイザルを用いた反復硝子体内又は静脈内投与毒性試験 (2 週間) において評価された。その結果、いずれの投与経路においても死亡例及び急性症状は認められなかったことから (表 8)、本薬の概略の致死量は、ウサギ及びカニクイザルともに、硝子体内投与時は 6 mg/眼超、静脈内投与時は 10 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ウサギを用いた反復硝子体内又は静脈内投与毒性試験 (2 週間)、カニクイザルを用いた反復硝子体内又は静脈内投与毒性試験 (2 週間及び 2 カ月間)、及びカニクイザルを用いた反復硝子体内投与毒性試験 (6 カ月間) が実施された (表 8)。

ウサギにおける本薬硝子体内投与時の主な所見として、重度の眼炎症が認められたが、ADA 産生に伴う免疫反応に関連した所見と判断された。静脈内投与時の主な所見として、肝臓の凝固壊死、心筋の変

性／壊死、血中好酸球数の増加、血清 AST 及び ALT の上昇等が認められたが、病理組織学的変化を生じた個体では ADA 産生が認められており、ヒト抗体に対する免疫反応に関連した所見と判断された。

カニクイザルにおける本薬硝子体内投与時の眼局所の主な所見として、眼炎症が認められたが、ADA 産生に伴う免疫反応及びその後の補体活性化に関連した所見と判断された。硝子体内投与時の全身の主な所見として、2 カ月間投与試験において、心臓の大動脈起始部に軽微な混合性炎症細胞浸潤が認められたが、ADA 産生に伴う免疫反応及びその後の補体活性化に関連した所見と判断された。心臓の大動脈起始部の混合性炎症細胞浸潤は、静脈内投与時にも認められた。また、2 カ月間投与試験において、胸腺及び副腎皮質への影響が認められたが、眼炎症に関連したストレスによる二次的な影響と判断された。

カニクイザルを用いた 6 カ月間 (Q4W、計 7 回) 反復硝子体内投与毒性試験の最高用量 (初回投与は 1.5 mg/眼、2 回目以降は 3 mg/眼) を片眼投与した際の本薬の全身曝露量 (C_{max} : 2.15 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-72h} : 139.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、ヒト臨床用量で両眼投与時の全身曝露量⁷⁾ (C_{max} : 0.39 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-28day}$: 151.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較してそれぞれ約 5.5 倍及び約 0.9 倍であった。

また、カニクイザルを用いた 6 カ月間 (Q4W、計 7 回) 反復硝子体内投与毒性試験の無毒性量 (0.5 mg/眼) を片眼投与した際の本薬の全身曝露量 (C_{max} : 0.22 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-72h} : 20.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、ヒト臨床用量を両眼投与時の全身曝露量⁷⁾ (C_{max} : 0.39 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-28day}$: 151.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較してそれぞれ約 0.6 倍及び約 0.1 倍であった。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/眼 ^{a)} 、mg/kg ^{b)} (投与容量) ^{a)}	主な所見	無毒性量 (mg/眼 ^{a)} 、mg/kg ^{b)}	CTD
雌雄ウサギ (Dutch-Belted)	硝子体内 (片眼) 静脈内	2 週間 (Q2W、計 2 回)	硝子体内 ^{c)} : 0、1.5、3、6 (50 μL) 静脈内 ^{c)} : 3、10	硝子体内投与 ≥ 1.5 : 眼炎症、眼球混濁、眼球突出、結膜発赤、眼圧高値、下部(角膜輪部)/前部ぶどう膜の急性炎症、亜急性視神経炎、上部網膜の変性/壊死/瘢痕、ADA 陽性 ≥ 3 : 髄翼の変性 6: 網状赤血球数・血漿フィブリノゲン・血清 AST/ALT 高値 静脈内投与 ≥ 3 : 網状赤血球・赤血球分布容積幅・白血球数・好酸球数・血清 AST/ALT・血漿 γ -グルタミルトランスフェラーゼ・血漿フィブリノゲン高値、肝臓凝固壊死、心筋変性・壊死、ADA 陽性	硝子体内 <1.5 静脈内 <3	参考 4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	硝子体内 (片眼) 静脈内	2 週間 (Q2W、計 2 回)	硝子体内 ^{c)} : 0、1.5、3、6 (50 μL) 静脈内: 0 ^{e)} 、3 ^{e)} 、10 ^{e)}	所見なし	硝子体内 6 静脈内 10	参考 4.2.3.2-2

7) 日本人 nAMD 患者及び DME 患者を対象とした第 I 相試験 (JP39844 試験) において本剤 6.0 mg/眼を片眼に Q4W で計 3 回反復硝子体内投与したときの最終投与時における全身曝露量から推定した、本剤 6.0 mg/眼を両眼に投与した際の推定全身曝露量

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であることから、「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成 24 年 3 月 23 日付け 薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬のげっ歯類を用いた標準的ながん原性試験は実施されていない。「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成 24 年 3 月 23 日付け 薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、以下の点から本薬の潜在的な発がん性リスクは低いと申請者は説明している。

- VEGF-A 及び Ang-2 は血管新生刺激因子であり、本薬の薬理作用である VEGF-A 及び Ang-2 阻害による細胞増殖活性作用及び免疫抑制作用は想定されないこと。
- ヒト臨床曝露量と同程度の曝露が得られた本薬のカニクイザルを用いた反復硝子体内投与毒性試験（5.2 参照）及び生殖発生毒性試験（5.5 参照）において、過形成及び前がん病変は認められておらず、また、免疫系への抑制作用を示唆する変化、及び造血系又は内分泌系組織における毒性所見は認められていないこと。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され（表 9）、母動物及び胚・胎児への影響は認められなかったと判断された。溶媒群と比較した流産頻度の増加が認められたが、用量相関性がないこと、並びに試験実施施設の背景値及び公表文献におけるカニクイザルの流産の自然発生頻度に関する情報（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2010; 89: 175-87）から、カニクイザルにおける自然発生の範囲内と判断された。母動物及び胚・胎児に対する本薬静脈内投与時の無毒性量（3 mg/kg）における母動物での全身曝露量（ C_{max} : 114.2 $\mu\text{g/mL}$ ）は、ヒト臨床用量を両眼投与時の全身曝露量⁷⁾（ C_{max} : 0.39 $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して約 293 倍であった。

本薬の受胎能への影響については反復投与毒性試験（5.2 参照）で評価され、ヒト臨床用量を両眼投与時の全身曝露量（ $AUC_{0-28\text{day}}$: 151.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）の約 39 倍の全身曝露量が得られたカニクイザルを用いた 2 カ月間反復投与毒性試験での静脈内投与群（5 mg/kg）、及びヒト臨床曝露量と同程度の全身曝露量が得られたカニクイザルを用いた 6 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において、精子検査及び月経周期の評価は実施されていないものの、雄雌生殖器への影響は認められなかった。当該試験成績に加え、以下の点を踏まえると、本薬の臨床使用にあたり、本薬はヒトの雌性受胎能に影響する潜在的リスクを有するが、雄性受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと申請者は説明している。

- 血管新生は胚の着床、器官形成、胎盤形成、卵巣及び子宮内膜の機能に関与すること、血管新生阻害により性周期への影響がみられること、並びに VEGF 阻害により動物で胎盤形成や胚の着床等への影響がみられることが知られており（Nat Med 1997; 3: 443-6、Cancer Treat Rev 2015; 41: 301-9）、また他の抗 VEGF 抗体薬であるベバシズマブ（遺伝子組換え）においてヒトで卵巣機能不全が報告されていること（「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 他」添付文書 第 3 版, 2020 年 9 月改訂）。
- ヒトで雄性生殖器における VEGF 及び VEGF 受容体の発現が報告されているものの、雄性受胎能における役割は明確ではなく（J Urol 1995; 154: 576-9、Fertil Steril 1999; 72: 269-75）、またベバシズマブ（遺伝子組換え）の毒性試験においても雄性生殖器に対する影響は認められていないこと（平成

19年2月14日付け「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 他」審査報告書)。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響について、カニクイザルを用いた反復硝子体内投与毒性試験(2及び6カ月間)においてADA産生に関連した全身曝露量の低下が認められていることから(4.1.2参照)、母動物における試験期間を通じた十分な曝露が得られないと判断され、試験は実施されていない。

表9 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg)	主な所見	無毒性量(mg/kg)	CTD
胚・胎児発生試験	雌カニクイザル	静脈内	妊娠20日～48日(7日毎、計5回) 妊娠100日目に剖検	0 ⁹⁾ 、1、3	親動物： ≥1：流産頻度増加、ADA陽性 胎児： ≥1：ADA陽性	親動物 3 胚・胎児発生 3	4.2.3.5.2-1

a) 溶媒：■ mmol/L L-ヒスチジン/酢酸緩衝液、■ mmol/L 塩化ナトリウム、■ mmol/L スクロース、■ mmol/L L-メチオニン、■ % ポリソルベート20、pH5.5

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された(表10)。本薬は、VEGF-A及びAng-2の発現が知られている血管、血球、胎盤等(J pathol 1998; 186: 313-8、Am J Physiol Cell Physiol 2006; 290: C325-61)の組織又は細胞のみに結合し、未知の交差反応性は認められなかった。

表10 組織交差反応性試験の概略

試験の種類	結果	CTD
<i>in vitro</i> ヒト正常組織の凍結切片を用いて、 <i>in vitro</i> 組織交差反応性を評価	血管内皮、細網細胞、造血細胞、単核球、骨髄・腎臓・肺・リンパ節・唾液腺・皮膚・子宮内膜の細胞外物質、結腸の間質細胞、胎盤栄養芽層、血管平滑筋細胞が染色された。	参考 4.2.3.7.7-1 4.2.3.7.7-2

5.7.2 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験

ヒト健康成人血液を用いたサイトカイン放出に関する *in vitro* 試験が実施され(表11)、本薬によるサイトカイン放出を示唆する所見は認められなかった。

表11 サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験の概略

試験の種類	結果	CTD
<i>in vitro</i> ヒト健康成人血液に本薬(0.1、1、10、100 µg/mL)を添加し、培養後のサイトカイン量を評価	陰性対照物質と比較してIL-6、IL-8、TNF-α及びIFN-γの誘導は同程度であった。	参考 4.2.3.7.7-3

IL：Interleukin、TNF：Tumor Necrosis Factor、IFN：Interferon

5.7.3 補体活性化に関する *in vitro* 試験

ヒト健康成人血液を用いた補体活性化に関する *in vitro* 試験が実施され(表12)、本薬による補体系カスケード反応への影響は認められなかった。

表12 補体活性化に関する *in vitro* 試験の概略

試験の種類	結果	CTD
<i>in vitro</i> ヒト健康成人血液に本薬(0.1、1、10、100 µg/mL)を添加し、培養後の補体量を評価	補体系カスケード反応(C3a及びC5a誘導)への影響は認められなかった。	参考 4.2.3.7.7-4

C3：補体第3成分、C5：補体第5成分

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 眼への影響について

機構は、ウサギ及びカニクイザルにおける本薬の硝子体内投与時に眼で認められた影響は免疫反応に関連した所見であると説明されていること（5.2 参照）に関して、当該影響が本薬のオンターゲット毒性である可能性及びヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると、ウサギ及びカニクイザルで認められた眼に対する影響については、本薬のオンターゲット毒性である可能性は低く、異種タンパクに対する免疫反応及びその後の補体活性化に関連した変化と考えられることから、ヒトへの外挿性は低いと考える旨を説明した。

- 本薬のウサギを用いた反復投与毒性試験ではすべての個体で ADA の産生が認められたこと。また、ウサギにおける眼炎症はラニビズマブの毒性試験でも認められており、ラニビズマブにおいても抗ラニビズマブ抗体産生を伴っていたこと（平成 20 年 11 月 12 日付け「ルセンティス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL」審査報告書）。
- カニクイザルを用いた 2 カ月間及び 6 カ月間反復投与毒性試験の硝子体内投与群における眼の炎症性所見を認めた個体において、眼内組織（外網膜層、前部ぶどう膜、毛様筋、視神経乳頭）に本薬、IgG、IgM 及び補体第 3 成分（C3）を含む顆粒の沈着が認められたこと。
- カニクイザルを用いた 2 カ月間反復投与毒性試験の硝子体内投与群における一部の個体で網膜への影響を示唆する網膜電図の変化（暗順応 B 波振幅抑制）が認められたが、当該個体では眼科学的検査及び病理組織学検査で房水中及び硝子体液中細胞、角膜のフィブリン塊、並びに網膜血管周囲鞘形成等の炎症に関連した変化が認められたこと、病理組織学検査で網膜内層への混合性炎症細胞浸潤、変性及び色素沈着マクロファージ等の炎症を示唆する変化が認められたことを踏まえると、本薬による直接的な影響ではなく、網膜内層における炎症性変化及び変性による影響、又は炎症に関連して生じる房水及び硝子体内の浮遊物、沈殿物及び混濁による光投射への影響により、網膜電図の変化が生じた可能性が考えられたこと。
- VEGF-A 及び Ang-2 は血管内皮細胞の炎症メディエーターへの感受性及び血管透過性を亢進し、炎症に対し促進的に作用するとの報告があることから（Eye 2021; 35: 1305-16）、本薬の VEGF-A 及び Ang-2 の阻害作用に起因して眼内に炎症が惹起される可能性は低いと考えられること。

機構は、ウサギ及びカニクイザルで認められた眼に対する影響について、本薬のオンターゲット毒性である可能性は低く、異種タンパクに対する免疫反応及びその後の補体活性化に関連した変化と考えられることから、ヒトへの外挿性は低いとの申請者の説明を了承するが、ヒトにおける眼の安全性については、臨床試験成績を踏まえ 7.R.3 項で引き続き検討したいと考える。

5.R.2 全身への影響について

機構は、カニクイザルを用いた 6 カ月間反復硝子体内投与毒性試験において、最高用量でも臨床曝露量と同程度の全身曝露量しか得られていないこと（5.2 参照）から、当該試験の用量設定根拠及び本薬の長期投与時の全身への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

カニクイザルを用いた 2 カ月間反復投与毒性試験の硝子体内投与群の一部の個体で重度の眼炎症が認められ（表 8）、本薬の硝子体内投与時の最大耐量は 3 mg/眼と判断されたことから、カニクイザルを用

いた6カ月間硝子体内投与毒性試験では最高用量を1.5/3 mg/眼と設定した。なお、カニクイザルを用いた2カ月間反復投与毒性試験の静脈内投与群において、ADA産生により全身曝露量が低下した個体が認められたことから(4.1.2参照)、静脈内投与での長期反復投与時の全身に対する影響を評価することは困難と考えた。

本薬の標的分子であるVEGF-A及びAng-2は血管新生に関わることが知られており、Ang-2を阻害することにより、血管の脈管構造、リンパ管内皮、雌性生殖器、胚・胎児発生、創傷治癒及び腎臓に対する影響が想定され、またAng-2とVEGF-Aを同時に阻害することで、他のVEGF阻害薬で報告されている出血及び血栓塞栓イベント、高血圧等が増強される可能性がある(3.R.1参照)。

以上より、本薬の毒性試験においては、硝子体内投与時の最大耐量及びADA産生による全身曝露量への影響から、全身における高曝露条件下での長期毒性を評価できておらず、また本薬の標的を考慮すると、潜在的に全身への毒性作用を有することは否定できない。しかしながら、以下の点を踏まえると、本薬をヒトに長期投与した際の全身毒性が臨床性上問題となる可能性は低いと考える。

- カニクイザルを用いた2カ月間反復投与試験の静脈内投与群における全身曝露量(AUC_{0-336h}: 5975 µg·h/mL)は、ヒト臨床用量を両眼投与時の全身曝露量⁷⁾(AUC_{0-28day}: 151.2 µg·h/mL)の約39.5倍であり、当該曝露量まで異種タンパクに対する免疫反応に関連する所見を除き毒性所見は認められなかったこと(表8)。
- カニクイザルを用いた6カ月間反復硝子体内投与試験の1.5/3 mg/眼群における全身曝露量はヒト臨床用量を両眼投与時の全身曝露量とほぼ同等の0.9倍(5.2参照)ではあるものの、全身曝露に関連した毒性所見は認められなかったこと(表8)。
- 本薬の臨床投与経路は硝子体内投与であり、臨床用量投与時の全身曝露量は全身作用を期待して静脈内投与するVEGF阻害薬と比較すると極めて低いと考えられること。
- 本薬の臨床試験において約1年間反復硝子体内投与したときに、アフリベルセプトと比較して出血及び血栓塞栓イベント、高血圧等の有害事象の発現割合の上昇は認められていないこと(7.R.3.8参照)

機構は、カニクイザルを用いた2カ月間反復投与毒性試験で認められた心臓の大動脈起始部の混合性炎症細胞浸潤(表8)について、当該影響が本薬のオンターゲット毒性である可能性及びヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると、カニクイザルで認められた心臓の大動脈起始部の混合性炎症細胞浸潤については、本薬のオンターゲット毒性である可能性は低く、異種タンパクに対する免疫反応及びその後の補体活性化に関連した変化と考えられることから、ヒトへの外挿性は低いと考える旨を説明した。

- 心臓の大動脈起始部で混合性炎症細胞浸潤を認めた個体の心臓組織の免疫組織学的検査において、IgG、IgM及び補体第3成分(C3)の沈着が確認されたことから、本薬とADAの免疫複合体が沈着していると考えられ、免疫複合体は心臓の大動脈起始部等の血管乱流の起こりやすい部位に沈着し炎症を引き起こすことが知られていること(Rheumatol Int 1984; 4: 95-109)。
- VEGF-A及びAng-2は血管内皮細胞の炎症メディエーターへの感受性及び血管透過性を亢進し、炎症に対し促進的に作用するとの報告があることから(Eye 2021; 35: 1305-16)、本薬のVEGF-A及びAng-2の阻害作用に起因して炎症が惹起される可能性は低いと考えられること。

機構は、本薬の反復投与毒性試験において全身曝露量の観点から本薬を長期投与したときの全身性の影響が十分評価されているとはいえないこと、並びに本薬の薬理作用及び他の VEGF 阻害薬の情報を踏まえると、本薬投与時に血管新生阻害作用に関連した全身性の影響が発現する潜在的なリスクがあると考えことから、全身性の影響を含めたヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえ 7.R.3 項で引き続き検討したいと考える。

5.R.3 生殖発生毒性について

機構は、本薬の非臨床試験成績、薬理作用、薬物動態等を踏まえ、妊娠可能な女性、妊婦及び妊娠している可能性のある女性、並びに授乳婦に本薬を投与した場合の生殖発生に関する影響及びこれらの患者に対する注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の受胎能への影響については、本薬の臨床使用にあたり、雄性受胎能に影響を及ぼす可能性は低いものの、雌性受胎能に対しては潜在的リスクを有すると考える（5.5 参照）。

また、本薬は血管新生に関わる VEGF-A 及び Ang-2 の阻害による血管新生阻害作用を有しており、以下の点を踏まえると、本薬は当該作用に基づき、胚・胎児発生並びに出生後の出生児の成長及び発達に対する潜在的なリスクを有すると考える。

- 血管新生は、胚の着床、器官形成及び胎盤形成、並びに卵巣及び子宮内膜の機能に関与することから（Nat Med 1997; 3: 443-6、Cancer Treat Rev 2015; 41: 301-9）、血管新生を阻害することにより、胚・胎児発生（催奇形性を含む）等に対する潜在的リスクが想定される。
- VEGF 阻害薬であるベバシズマブ（遺伝子組換え）及びアフリベルセプトでは、ウサギにおいて胎児の骨格、内臓及び外表の異常等の催奇形性が認められており、またカニクイザル及びウサギにおいて高用量投与時に卵巣重量、子宮重量及び黄体数の減少等の卵巣機能への影響が認められている⁸⁾。
- Ang-2 は胚及び胎盤並びに成体の子宮及び卵巣において発現していること（Placenta 2008; 29: 809-15、Matrix Biol 2001; 20: 319-25）、Ang-2 ノックアウトマウスは未成熟なリンパ管と脈管構造により出生後 2 週間以内に死亡すること（Dev Biol 2008; 319: 309-20）等が報告されている。

ただし、本薬を硝子体内投与した際の全身曝露量は静脈内投与する VEGF 阻害薬と比較すると極めて低いと考えられることに加え、以下の点を踏まえると、本薬の臨床使用（硝子体内投与）にあたり、雌性受胎能、胚・胎児発生並びに出生後の成長及び発達に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の形態に対する影響は認められていない（5.5 参照）。
- 本薬の胎盤通過性は評価できていないものの（4.2.1 参照）、本薬は FcRn に対する結合親和性を有しないことから、FcRn を介して本薬が胎盤を通過し胎児に移行する量は少ないと考えられる。
- 一般的に IgG はヒト乳汁中に移行することが知られており、またヒト乳児では腸管上皮で発現する FcRn を介して乳汁中に含まれる IgG を吸収することが報告されている（Immunology 1997; 92: 69-74）。本薬は IgG を基本骨格とするため乳汁中への移行が想定されるが（4.2.1 参照）、FcRn に対する結合親和性を有しないことから、哺乳児における FcRn を介した腸管吸収性は低いと考えられる。

以上より、本薬の非臨床試験成績、硝子体内投与時の全身曝露量、胎盤通過性及び哺乳児における腸管

8) 平成 19 年 2 月 14 日付け「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 他」審査報告書、平成 24 年 9 月 7 日付け「アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL 他」審査報告書

吸収性を考慮すると、本薬の臨床使用にあたり生殖発生毒性の懸念は小さいと考えられるものの、本薬は雌性受胎能、催奇形性を含む胚・胎児発生並びに哺乳を介した出生児の成長及び発達に関して血管新生阻害作用に基づく潜在的なリスクを有すると考えることから、妊娠可能な女性、妊婦及び妊娠している可能性のある女性、並びに授乳婦に対する本剤の投与に関しては、添付文書において、本薬の潜在的な催奇形性及び胚・胎児毒性リスクを情報提供した上で、以下のように注意喚起することが適切と考える。

- 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与中止後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

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。

ヒト生体試料中の本薬濃度は ELISA を用いて測定され、房水中及び血漿中の本薬濃度の定量下限はそれぞれ 7.81 及び 0.800 ng/mL であった。血漿中の ADA は ELISA を用いて測定された。

本剤の臨床試験では、第 I 相試験製剤 ■ mg/mL (CTD 5.3.3.2-1 : BP28936 試験)、第 II 試験製剤 ■ mg/mL (CTD 5.3.3.2-2 : JP39844 試験、CTD 5.3.5.1-nAMD-1 : BP29647 試験、CTD 5.3.5.1-nAMD-2 : CR39521 試験、CTD 5.3.5.1-DME-1 : BP30099 試験)、及び申請製剤 120 mg/mL (CTD 5.3.5.1-nAMD-3 : GR40306 試験、CTD 5.3.5.1-nAMD-4 : GR40844 試験、CTD 5.3.5.1-DME-2 : GR40349 試験、CTD 5.3.5.1-DME-3 : GR40398 試験) が使用された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、nAMD 患者及び DME 患者を対象とした国内第 I 相試験 (JP39844 試験)、nAMD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (BP28936 試験)、海外第 II 相試験 (BP29647 試験、CR39521 試験)、国際共同第 III 相試験 (GR40306 試験) 及び海外第 III 相試験 (GR40844 試験)、DME 患者を対象とした海外第 II 相試験 (BP30099 試験)、国際共同第 III 相試験 (GR40349 試験) 及び海外第 III 相試験 (GR40398 試験)、並びに母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1、CTD 5.3.3.5-2) の成績が提出された。以下では、主な薬物動態試験成績を記載する。

6.2.1 nAMD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : BP28936 試験)

外国人 nAMD 患者を対象に、本剤 0.5、1.5、3.0 又は 6.0 mg を単回硝子体内投与、若しくは本剤 3.0 又は 6.0 mg を Q4W で 8 週時まで反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の薬物動態パラメータは、表 13 及び表 14 のとおりであった。なお、ADA 陽性⁹⁾となった被験者は認められなかった (試験デザイン等については 7.1.1 参照)。

9) ADA の発現状況は以下の 4 つに分類し、特に言及のない限り、Treatment induced ADA 及び Treatment boosted ADA が ADA 陽性例と定義された。なお、ADA の中和活性は評価されていない。

• ADA negative : ベースライン時に ADA 陰性であり、本剤投与後のすべての検体が陰性を示した場合

表 13 本剤を単回又は反復硝子体内投与したときの房水中の薬物動態パラメータ

	投与量/評価時点	評価例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)
単回投与	0.5 mg	1 例	5.14	102	6.87	13.40
	6.0 mg	1 例	129	1690	7.06	7.61
反復投与	6.0 mg	初回投与	102、104	1150、1380	4.96、6.95	6.05、9.28
		最終投与	44.1、133	633、1520	5.95、6.90	6.08、8.38

個別値

a) 単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC_{0-28day}

表 14 本剤を単回又は反復硝子体内投与したときの血漿中の薬物動態パラメータ

	投与量/評価時点	評価例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)
単回投与	0.5 mg	3 例	0.0215 ± 0.0173	0.366、0.438 ^{b) c)}	1.85 [1.83, 1.87]	7.29、15.39 ^{b) c)}
	1.5 mg	3 例	0.0539 ± 0.0200	0.788 ± 0.129	1.80 [1.74, 6.90]	7.886 ± 4.100
	3.0 mg	3 例	0.135 ± 0.0540	2.20 ± 0.471	6.90 [1.95, 6.93]	8.458 ± 2.962
	6.0 mg	2 例	0.126、0.248 ^{c)}	1.82、2.70 ^{c)}	1.79、6.97 ^{c)}	6.76、7.71 ^{c)}
反復投与	3.0 mg	初回投与	0.113 ± 0.0270	1.29 ± 0.313	6.96 [6.89, 7.94]	7.256 ± 4.006
		最終投与	0.152 ± 0.0515 ^{d)}	1.52 ± 0.354 ^{d)}	6.91 [5.75, 7.02] ^{d)}	5.909 ± 2.983 ^{d)}
	6.0 mg	初回投与	0.136 ± 0.0282	1.67 ± 0.356	6.47 [4.91, 6.95]	7.737 ± 2.574
		最終投与	0.116 ± 0.0432	1.47 ± 0.459	6.39 [0.0867, 7.84]	7.339 ± 1.019

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]a) 単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC_{0-28day}、b) 2 例、c) 個別値、d) 5 例

6.2.2 nAMD 患者及び DME 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : JP39844 試験)

日本人 nAMD 患者及び DME 患者を対象に、本剤 1.5 又は 6.0 mg を Q4W で 8 週時まで反復硝子体内投与したときの初回投与時及び最終投与時における血漿中の薬物動態パラメータは、表 15 のとおりであった。なお、ADA 陽性となった被験者は認められなかった (試験デザイン等については 7.1.2 参照)。

表 15 本剤を反復硝子体内投与したときの血漿中の薬物動態パラメータ

投与量	評価時点	評価例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-28day} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL/F (L/day)	Vd/F (L)
1.5 mg	初回投与	6 例	0.196 ± 0.138	1.94 ± 0.823	1.90 [1.82, 7.89]	6.40 ± 2.48 ^{a)}	0.744 ± 0.233 ^{a)}	6.55 ± 3.03 ^{a)}
	最終投与		0.083 ± 0.034	1.03 ± 0.341	6.87 [4.87, 7.85]	9.92 ± 2.42 ^{b)}	1.12 ± 0.232 ^{b)}	15.7 ± 2.04 ^{b)}
6.0 mg	初回投与	6 例	0.225 ± 0.075	3.10 ± 1.07	1.97 [1.88, 8.11]	8.03 ± 3.75 ^{c)}	1.78 ± 0.400 ^{c)}	20.6 ± 11.1 ^{c)}
	最終投与		0.195 ± 0.046	3.15 ± 0.936	7.05 [4.90, 8.89]	9.96 ± 3.25 ^{c)}	1.34 ± 0.313 ^{c)}	18.8 ± 6.66 ^{c)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、CL/F：見かけの全身クリアランス、Vd/F：見かけの分布容積

a) 5 例、b) 3 例、c) 4 例

6.2.3 nAMD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-nAMD-1 : BP29647 試験)

外国人 nAMD 患者を対象に、本剤 1.5 又は 6.0 mg を Q4W で (本剤 1.5 mg Q4W、本剤 6.0 mg Q4W)、本剤 6.0 mg を 12 週時まで Q4W、以降は Q8W で (本剤 6.0 mg Q4W→Q8W)、又はラニビズマブ 0.5 mg を 8 週時まで Q4W、以降は本剤 6.0 mg を Q4W で (ラニビズマブ Q4W→本剤 6.0 mg Q4W)、それぞれ反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度は、表 16 のとおりであった (試験デザイン等については 7.2.1 参照)。

- Treatment unaffected ADA：ベースライン時から ADA 陽性であったが、本剤投与後に採取されたいずれの検体もベースライン時と比較して ADA 抗体価が 4 倍以上とならなかった場合
- Treatment induced ADA：ベースライン時に ADA 陰性であったが、本剤投与後に ADA 反応が確認された場合
- Treatment boosted ADA：ベースライン時から ADA 陽性であったが、本剤投与後に採取された 1 つ以上の検体中の ADA 抗体価がベースライン抗体価の 4 倍以上となった場合

表 16 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度

	房水中本薬濃度				血漿中本薬濃度			
	16 週時	20 週時	24 週時	32 週時	12 週時	16 週時	24 週時	36 週時
本剤 1.5 mg Q4W	6.33 ± 6.23	6.10 ± 4.86	3.07 ^{a)}	6.81 ± 8.70	0.019 ± 0.024	0.010 ± 0.007	0.009 ± 0.007	0.011 ± 0.008
	8 (0)	8 (0)	1 (0)	8 (0)	31 (1)	43 (4)	39 (4)	40 (2)
本剤 6.0 mg Q4W	24.5 ± 21.4	30.8 ± 33.7	—	24.3 ± 33.8	0.058 ± 0.058	0.047 ± 0.035	0.035 ± 0.022	0.036 ± 0.031
	4 (0)	5 (0)	—	5 (0)	30 (0)	40 (0)	38 (1)	36 (3)
本剤 6.0 mg Q4W→Q8W	24.4 ± 15.6	3.36 ± 2.52	—	29.2 ± 26.0	0.058 ± 0.074	0.044 ± 0.039	0.031 ± 0.024	0.005 ± 0.007
	6 (0)	8 (0)	—	7 (0)	38 (1)	45 (1)	45 (2)	42 (14)
RBZ Q4W→本剤 6.0 mg Q4W	22.0 ± 14.1	28.9 ± 14.5	15.3 ± 11.9	28.0 ± 18.0	0.045 ± 0.106	0.045 ± 0.051	0.038 ± 0.028	0.036 ± 0.027
	13 (1)	11 (0)	4 (0)	17 (0)	56 (45)	58 (2)	58 (1)	58 (5)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数 (BLQ の例数)、—：データなし、RBZ：ラニビズマブ、BLQ のデータは定量下限値 (房水中本薬濃度：0.00781 µg/mL、血漿中本薬濃度：0.0008 µg/mL) /2 の値で補完された

a) 個別値

また、ラニビズマブ 0.5 mg を Q4W で投与した群 (ラニビズマブ Q4W) を含めた各投与群における房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、表 17 のとおりであった。

表 17 本剤又はラニビズマブを反復硝子体内投与したときの房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度

	遊離 Ang-2 濃度				遊離 VEGF-A 濃度			
	ベースライン	16 週時	20 週時	32 週時	ベースライン	16 週時	20 週時	32 週時
本剤 1.5 mg Q4W	9.09 ± 9.99	2.97 ± 3.81	2.60 ± 4.18	2.98 ± 5.26	72.47 ± 19.81	5.43 ± 3.43	7.03 ± 5.57	9.49 ± 7.35
	10 (2)	8 (6)	8 (7)	8 (7)	9 (0)	8 (0)	7 (0)	8 (0)
本剤 6.0 mg Q4W	7.46 ± 6.39	1.42 ± 0.60	1.12 ± 0	1.12 ± 0	85.30 ± 59.04	5.26 ± 2.20	3.35 ± 0.84	2.89 ± 1.42
	6 (1)	4 (3)	5 (5)	5 (5)	8 (0)	3 (0)	5 (0)	5 (0)
本剤 6.0 mg Q4W→Q8W	4.04 ± 3.81	1.12 ± 0	1.67 ± 0.96	1.12 ± 0	84.44 ± 23.68	2.73 ± 1.62	7.32 ± 6.64	4.05 ± 2.99
	6 (3)	5 (5)	7 (5)	7 (7)	7 (0)	4 (1)	8 (0)	7 (0)
RBZ Q4W→本剤 6.0 mg Q4W	9.99 ± 6.96	2.16 ± 3.45	1.55 ± 1.43	1.65 ± 1.65	83.98 ± 36.01	12.20 ± 30.46	2.30 ± 1.09	11.13 ± 25.32
	16 (2)	11 (10)	11 (10)	14 (12)	15 (0)	9 (2)	10 (2)	11 (0)
RBZ Q4W	113.6 ± 432.8 ^{a)}	9.28 ± 6.79	10.02 ± 6.64	7.74 ± 6.00	86.89 ± 46.29	19.09 ± 15.30	14.48 ± 11.99	15.18 ± 17.88
	17 (4)	15 (3)	15 (2)	14 (1)	17 (0)	14 (0)	15 (0)	14 (0)

単位：pg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数 (BLQ の例数)、RBZ：ラニビズマブ、BLQ のデータは定量下限値 (遊離 Ang-2 濃度：2.24 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度：1.46 pg/mL) /2 の値で補完された

a) 中央値 [範囲]：7.75 [1.1, 1792.9]

本剤投与例のうち、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 2.6% (5/195 例) であり、Treatment induced ADA⁹⁾又は Treatment boosted ADA⁹⁾と判定された被験者は 11.3% (22/195 例) であった。

6.2.4 nAMD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-nAMD-2 : CR39521 試験)

外国人 nAMD 患者を対象に、本剤 6.0 mg を 12 週時まで Q4W、以降は Q12W 又は Q16W で反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度は、表 18 のとおりであった (試験デザイン等については 7.2.2 参照)。

表 18 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度

	房水中本薬濃度				血漿中本薬濃度			
	24 週時	28 週時	32 週時	36 週時	16 週時	24 週時	44 週時	52 週時
本剤 6.0 mg Q12W	1.053 ± 1.430 ^{a)}	19.0 ± 14.9 ^{b)}	4.73 ± 4.52 ^{d)}	1.14 ± 1.24 ^{a)}	0.032 ± 0.018 ^{b)}	0.001 ± 0.002 ^{a)}	0.005 ± 0.005 ^{d)}	0.028 ± 0.019 ^{b)}
	11 (2)	8 (0)	11 (0)	11 (2)	35 (0)	34 (23)	30 (7)	24 (0)
本剤 6.0 mg Q16W	0.0204 ± 0.029 ^{a)}	0.004 ± 0 ^{c)}	2.99 ± 1.14 ^{b)}	0.093 ± 0.131 ^{d)}	0.031 ± 0.021 ^{b)}	0.001 ± 0.001 ^{a)}	0.0005 ± 0.0002 ^{c)}	0.004 ± 0.004 ^{d)}
	3 (2)	3 (3)	3 (0)	3 (0)	18 (0)	18 (12)	18 (17)	15 (5)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数 (BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値 (房水中本薬濃度：0.00781 µg/mL、血漿中本薬濃度：0.0008 µg/mL) /2 の値で補完された

a) 直近投与 12 週後の濃度、b) 直近投与 4 週後の濃度、c) 直近投与 16 週後の濃度、d) 直近投与 8 週後の濃度

また、ラニビズマブ 0.5 mg を Q4W で投与した群 (ラニビズマブ Q4W) を含めた各投与群における房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、表 19 のとおりであった。

表 19 本剤又はランビズマブを反復硝子体内投与したときの房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度

		ベースライン	24 週時	28 週時	32 週時	36 週時	52 週時
遊離 Ang-2 濃度	本剤 6.0 mg Q12W	1.446 ± 0.729 5 (4)	1.411 ± 0.631 ^{a)} 10 (8)	1.120 ± 0 ^{b)} 6 (6)	1.596 ± 0.785 ^{d)} 10 (7)	3.437 ± 1.581 ^{a)} 11 (2)	1.120 ± 0 ^{b)} 9 (9)
	本剤 6.0 mg Q16W	1.120 ± 0 3 (3)	3.033 ± 2.150 ^{b)} 3 (1)	5.460 ± 5.540 ^{c)} 3 (1)	1.807 ± 1.189 ^{b)} 3 (2)	5.083 ± 1.193 ^{d)} 3 (0)	8.150 ± 3.823 ^{d)} 3 (0)
	RBZ Q4W	2.098 ± 1.955 4 (3)	3.695 ± 2.637 6 (2)	6.190 ± 5.304 3 (1)	4.650 ± 3.019 4 (1)	2.450 ± 2.304 3 (2)	8.834 ± 4.364 5 (0)
遊離 VEGF-A 濃度	本剤 6.0 mg Q12W	84.90 ± 15.25 4 (0)	26.71 ± 16.57 ^{b)} 8 (0)	1.753 ± 0.233 ^{b)} 4 (0)	16.23 ± 17.83 ^{d)} 9 (0)	29.64 ± 28.88 ^{a)} 10 (0)	3.896 ± 4.233 ^{b)} 10 (3)
	本剤 6.0 mg Q16W	83.47 ± 27.94 3 (0)	63.03 ± 17.82 ^{b)} 3 (0)	84.03 ± 29.43 ^{c)} 3 (0)	5.587 ± 3.545 ^{b)} 3 (0)	33.00、86.30 ^{d)} 2 (0)	57.27 ± 29.77 ^{d)} 3 (0)
	RBZ Q4W	89.77 ± 29.97 3 (0)	31.79 ± 34.86 6 (0)	60.32 ± 54.89 3 (0)	58.42 ± 89.83 4 (0)	45.34 ± 50.63 3 (0)	34.48 ± 33.63 5 (0)

単位：pg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、RBZ：ランビズマブ、BLQ のデータは定量下限値(遊離 Ang-2 濃度：2.24 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度：1.46 pg/mL)/2 の値で補完された

a) 本剤投与 12 週後の濃度、b) 本剤投与 4 週後の濃度、c) 本剤投与 16 週後の濃度、d) 本剤投与 8 週後の濃度、e) 個別値

本剤投与例のうち、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者はおらず、Treatment induced ADA と判定された被験者は 10.9% (6/55 例) であった。

6.2.5 DME 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-DME-1：BP30099 試験)

外国人 DME 患者を対象に、本剤 1.5 mg 又は 6.0 mg を 20 週時まで Q4W で反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度は、表 20 のとおりであった (試験デザインについては 7.2.3 参照)。

表 20 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度

		1 週時	4 週時	12 週時	16 週時	20 週時	24 週時	28 週時	32 週時	36 週時
房水中 本薬濃度	本剤 1.5 mg Q4W	33.1 ± 17.1 8 (0)	2.68 ^{a)} 1 (0)	5.26 ± 3.15 14 (0)	6.84 ^{a)} 1 (0)	4.88 ± 3.28 14 (0)	6.15 ± 3.18 12 (0)	0.707 ± 0.796 10 (1)	0.118 ± 0.135 10 (4)	0.017 ^{a)} 1 (0)
	本剤 6.0 mg Q4W	100 ± 43.1 20 (0)	2.43、10.0 ^{a)} 2 (0)	16.5 ± 16.7 27 (0)	5.68 ± 4.29 3 (0)	17.5 ± 32.6 24 (0)	15.1 ± 14.3 21 (0)	2.21 ± 2.80 24 (2)	0.522 ± 0.970 22 (7)	— —
血漿中 本薬濃度	本剤 1.5 mg Q4W	0.048 ± 0.023 52 (2)	0.007 ± 0.005 53 (3)	0.009 ± 0.006 51 (0)	0.003 ^{a)} 1 (0)	0.007 ± 0.005 52 (3)	0.009 ± 0.005 49 (1)	0.001 ± 0.002 13 (8)	0.0005 ± 0.0002 15 (14)	0.0004 ± 0 37 (37)
	本剤 6.0 mg Q4W	0.172 ± 0.081 68 (0)	0.021 ± 0.014 76 (0)	0.022 ± 0.014 71 (1)	0.017 ^{a)} 1 (0)	0.023 ± 0.018 70 (2)	0.020 ± 0.016 64 (2)	0.003 ± 0.003 29 (12)	0.0008 ± 0.001 22 (17)	0.0004 ± 0 53 (53)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、—：データなし、BLQ のデータは定量下限値(房水中本薬濃度：0.00781 µg/mL、血漿中本薬濃度：0.0008 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 個別値

また、ランビズマブ 0.3 mg を 20 週時まで Q4W で投与した群 (ランビズマブ Q4W) を含めた各投与群における房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、表 21 のとおりであった。

表 21 本剤又はランビズマブを反復硝子体内投与したときの房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度

		ベースライン	1 週時	4 週時	12 週時	20 週時	24 週時	28 週時	32 週時
遊離 Ang-2 濃度	本剤 1.5 mg Q4W	10.82 ± 11.60 14 (4)	1.12 ± 0 8 (8)	1.12 ^{a)} 1 (1)	1.55 ± 1.11 14 (12)	1.24 ± 0.44 13 (12)	1.75 ± 0.97 12 (8)	2.75 ± 2.20 10 (5)	2.33 ± 1.74 8 (5)
	本剤 6.0 mg Q4W	10.08 ± 9.92 26 (5)	1.12 ± 0 19 (19)	1.12、1.12 ^{a)} 2 (2)	1.23 ± 0.37 24 (22)	1.60 ± 1.56 23 (20)	1.33 ± 0.65 20 (18)	1.82 ± 1.77 22 (18)	3.33 ± 3.37 21 (12)
	RBZ Q4W	9.10 ± 9.26 32 (9)	9.26 ± 7.63 25 (2)	4.17 ± 5.04 5 (3)	4.29 ± 4.81 27 (10)	4.32 ± 7.33 24 (12)	3.53 ± 3.88 28 (14)	4.68 ± 4.97 27 (12)	3.86 ± 4.57 20 (11)
遊離 VEGF-A 濃度	本剤 1.5 mg Q4W	144.6 ± 113.1 13 (0)	1.29 ± 0.77 7 (4)	18.80 ^{b)} 1 (0)	13.03 ± 12.43 14 (0)	16.75 ± 19.74 14 (1)	8.64 ± 6.88 12 (0)	58.58 ± 44.00 9 (0)	241.6 ± 257.8 8 (0)
	本剤 6.0 mg Q4W	159.7 ± 114.5 25 (0)	1.54 ± 1.17 19 (11)	4.0、24.9 ^{a)} 2 (0)	9.67 ± 17.44 25 (1)	9.03 ± 16.13 22 (1)	17.39 ± 24.43 16 (1)	67.30 ± 107.7 20 (0)	185.5 ± 224.5 15 (0)
	RBZ Q4W	243.0 ± 278.5 31 (0)	10.75 ± 20.49 25 (2)	100.4 ± 93.8 5 (0)	115.7 ± 99.75 26 (0)	97.77 ± 81.97 22 (0)	118.1 ± 165.0 27 (0)	285.0 ± 276.7 27 (0)	189.8 ± 137.5 21 (0)

単位：pg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、RBZ：ランビズマブ、BLQ のデータは定量下限値(遊離 Ang-2 濃度：2.24 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度：1.46 pg/mL)/2 の値で補完された

a) 個別値

本剤投与例のうち、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 2.2% (3/135 例) であり、Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA と判定された被験者は 7.4% (10/135 例) であった。

6.2.6 nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-nAMD-3 : GR40306 試験及び CTD 5.3.5.1-nAMD-4 : GR40844 試験)

nAMD 患者を対象に、本剤 6.0 mg を 12 週時まで Q4W、以降は 20 週時又は 24 週時から Q8W、Q12W 又は Q16W で反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度は、表 22 及び表 23 のとおりであった (試験デザイン等については 7.3.1 及び 7.3.2 参照)。

表 22 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中本薬濃度

評価時点 ^{a)}	1 週時	16 週時	20 週時	24 週時		28 週時		
	投与 1 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 12 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 16 週後
GR40306 試験	92.5 ± 37.0	23.0 ± 16.9	2.04 ± 2.30	8.05 ± 8.73	1.14 ± 4.49	1.68 ^{b)}	0.871 ± 0.955	0.046 ± 0.050
	34 (0)	31 (0)	33 (3)	6 (0)	29 (4)	1 (0)	5 (0)	18 (5)
GR40844 試験	101 ± 52.0	19.3 ± 21.6	1.84 ± 4.21	12.5 ± 7.98	1.28 ± 3.14	17.2 ± 15.2	1.63 ± 1.44	0.359 ± 0.790
	27 (0)	29 (0)	25 (1)	9 (0)	15 (3)	3 (0)	7 (0)	12 (7)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値(0.00781 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与からの時点

a) 個別値

表 23 本剤を反復硝子体内投与したときの血漿中本薬濃度

評価時点 ^{a)}	1 週時	4 週時	16 週時	20 週時	48 週時			
	投与 1 週後	投与 4 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後
GR40306 試験	0.207 ± 0.091	0.029 ± 0.019	0.034 ± 0.027	0.004 ± 0.006	0.022 ± 0.018	0.003 ± 0.003	0.0007 ± 0.0011	0.0004 ± 0
	44 (0)	318 (1)	301 (8)	286 (82)	140 (8)	31 (10)	59 (50)	7 (7)
GR40844 試験	0.180 ± 0.087	0.029 ± 0.021	0.034 ± 0.025	0.005 ± 0.005	0.025 ± 0.019	0.005 ± 0.006	0.0008 ± 0.0013	0.0007 ± 0.0006
	31 (0)	319 (1)	295 (7)	292 (76)	154 (3)	22 (6)	75 (62)	6 (5)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値(0.0008 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与からの時点

また、本剤群における房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、表 24 のとおりであった。

表 24 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度

評価時点 ^{a)}	ベース ライン	1 週時	16 週時	20 週時	24 週時		28 週時			
		投与 1 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 12 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 16 週後	
GR40306 試験	遊離 Ang-2 濃度	7.17 ± 9.62	3.71 ± 4.92	2.36 ± 1.26	3.39 ± 3.68	2.37 ± 0.86	5.01 ± 6.22	2.02 ± 0	3.67 ± 2.35	6.73 ± 6.26
		43 (17)	36 (29)	36 (33)	32 (26)	6 (5)	27 (16)	6 (6)	5 (3)	17 (8)
GR40306 試験	遊離 VEGF-A 濃度	47.87 ± 25.50	2.83 ± 7.65	6.37 ± 3.95	12.07 ± 8.63	5.95 ± 3.07	21.91 ± 13.56	4.98 ± 2.56	16.55 ± 9.69	30.54 ± 14.38
		43 (1)	36 (18)	37 (1)	33 (0)	5 (0)	28 (0)	6 (0)	5 (0)	18 (0)
GR40844 試験	遊離 Ang-2 濃度	5.90 ± 4.13	2.51 ± 1.66	3.92 ± 7.78	2.45 ± 1.32	2.69 ± 1.78	3.74 ± 4.31	2.02 ^{b)}	2.33 ± 0.81	5.00 ± 4.85
		26 (11)	19 (17)	19 (17)	17 (15)	7 (6)	12 (10)	1 (1)	7 (6)	14 (9)
GR40844 試験	遊離 VEGF-A 濃度	49.04 ± 20.46	1.71 ± 0.93	6.69 ± 4.44	14.82 ± 11.71	4.21 ± 2.13	30.40 ± 22.01	3.61、7.51 ^{b)}	8.59 ± 6.83	32.84 ± 12.75
		32 (0)	25 (13)	27 (2)	26 (0)	9 (0)	16 (0)	2 (0)	7 (0)	14 (0)

単位：pg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、-：データなし、BLQ のデータは定量下限値(遊離 Ang-2 濃度：4.04 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度：1.46 pg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与からの時点、b) 個別値

GR40306 試験及び GR40844 試験において、本剤投与例のうち、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 1.9% (12/640 例) であり、Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA と判定された被験者は 10.4% (68/657 例) であった。

6.2.7 DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-DME-2 : GR40349 試験及び CTD 5.3.5.1-DME-3 : GR40398 試験)

DME 患者を対象に、本剤 6.0 mg を 20 週時まで Q4W、以降は Q8W で (本剤 Q8W 群)、若しくは本剤 6.0 mg を 12 週時まで Q4W、以降は Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W で (本剤 PTI 群)、それぞれ反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度は、表 25 及び表 26 のとおりであった (試験デザインについては 7.4.1 及び 7.4.2 参照)。

表 25 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中本薬濃度

評価時点 ^{a)}		1 週時	16 週時	20 週時		32 週時		
		投与 1 週後	投与 4 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後
GR40349 試験	本剤 Q8W 群	74.0 ± 43.3 26 (2)	12.2 ± 10.4 26 (0)	18.8 ± 16.1 22 (0)	— —	8.07 ± 7.91 24 (0)	2.75 ^{b)} 1 (0)	— —
	本剤 PTI 群	122 ± 71.4 37 (0)	15.7 ± 12.4 29 (0)	15.7 ± 12.9 11 (0)	2.12 ± 2.49 15 (1)	16.0 ± 19.5 8 (0)	1.53 ± 2.65 4 (0)	0.134 ± 0.237 12 (4)
GR40398 試験	本剤 Q8W 群	101 ± 70.3 17 (0)	14.8 ± 12.8 16 (0)	13.7 ± 12.7 12 (0)	0.104、2.60 ^{b)} 2 (0)	9.42 ± 8.33 16 (0)	— —	— —
	本剤 PTI 群	69.8 ± 45.1 18 (1)	11.5 ± 10.9 15 (0)	16.3 ± 15.9 5 (0)	0.444 ± 0.564 11 (0)	11.2 ± 12.9 7 (0)	1.93 ± 3.15 3 (0)	0.030 ± 0.052 7 (3)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、—：データなし、BLQ のデータは定量下限値(0.00781 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

表 26 本剤を反復硝子体内投与したときの血漿中本薬濃度

評価時点 ^{a)}		1 週時	4 週時	28 週時		52 週時			
		投与 1 週後	投与 4 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後
GR40349 試験	本剤 Q8W 群	0.154 ± 0.070 35 (1)	0.019 ± 0.016 292 (4)	0.017 ± 0.016 7 (1)	0.003 ± 0.004 250 (105)	0.0199 ± 0.0189 39 (3)	0.0025 ± 0.0038 201 (98)	0.0004、0.0012 ^{b)} 2 (1)	0.0004、0.0004 ^{b)} 2 (2)
	本剤 PTI 群	0.173 ± 0.071 43 (0)	0.018 ± 0.014 290 (7)	0.020 ± 0.019 92 (6)	0.003 ± 0.004 166 (55)	0.0176 ± 0.0142 134 (5)	0.0024 ± 0.0035 56 (23)	0.0005 ± 0.0003 40 (38)	0.0004 ± 0 15 (15)
GR40398 試験	本剤 Q8W 群	0.147 ± 0.077 22 (0)	0.019 ± 0.016 281 (7)	0.021 ± 0.022 5 (0)	0.003 ± 0.004 254 (95)	0.0164 ± 0.0140 35 (3)	0.0023 ± 0.0032 196 (82)	0.0005 ± 0.0003 5 (4)	0.0004 ± 0 6 (6)
	本剤 PTI 群	0.131 ± 0.078 24 (1)	0.020 ± 0.015 286 (7)	0.025 ± 0.025 110 (2)	0.003 ± 0.004 166 (63)	0.0191 ± 0.0144 150 (6)	0.0021 ± 0.0028 52 (20)	0.0015 ± 0.0058 45 (37)	0.0004 ± 0 13 (13)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値(0.0008 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

また、本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群における房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、表 27 のとおりであった。

表 27 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度

評価時点 ^{a)}		ベースライン	1 週時	16 週時	20 週時		32 週時			
			投与 1 週後	投与 4 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	
GR40349 試験	遊離 Ang-2 濃度	本剤	12.6 ± 11.2	2.8 ± 2.5	2.4 ± 1.2	2.5 ± 1.6	—	2.7 ± 1.9	2.0, 7.4 ^{b)}	—
		Q8W 群	34 (7)	24 (21)	26 (23)	26 (23)	—	22 (19)	2 (1)	—
		本剤	13.3 ± 12.8	3.2 ± 3.2	2.4 ± 1.4	3.1 ± 2.1	2.8 ± 2.6	2.3 ± 0.8	3.5 ± 2.6	5.5 ± 4.4
		PTI 群	32 (6)	32 (26)	29 (27)	14 (10)	16 (14)	8 (7)	3 (2)	14 (6)
	遊離 VEGF-A 濃度	本剤	148.6 ± 184.7	4.7 ± 10.4	13.1 ± 11.2	11.8 ± 9.3	—	18.3 ± 30.9	10.3, 37.5 ^{b)}	—
		Q8W 群	43 (0)	30 (7)	29 (1)	28 (2)	—	26 (1)	2 (0)	—
	本剤	102.1 ± 72.7	3.7 ± 2.7	11.1 ± 7.2	13.1 ± 9.4	42.2 ± 39.6	16.8 ± 12.0	23.5 ± 15.4	69.1 ± 34.3	
	PTI 群	39 (0)	38 (5)	33 (0)	14 (0)	16 (0)	9 (0)	4 (0)	13 (0)	
GR40398 試験	遊離 Ang-2 濃度	本剤	12.5 ± 8.9	3.2 ± 1.9	3.3 ± 2.8	2.8 ± 1.9	2.0, 2.0 ^{b)}	2.9 ± 2.5	—	—
		Q8W 群	20 (3)	16 (11)	16 (12)	13 (11)	2 (2)	18 (15)	—	—
		本剤	9.1 ± 7.4	2.9 ± 1.7	2.0 ± 0	2.7 ± 1.7	4.1 ± 3.5	2.0 ± 0	3.3 ± 2.5	5.4 ± 4.1
		PTI 群	23 (7)	19 (14)	18 (18)	6 (5)	12 (7)	7 (7)	4 (3)	7 (3)
	遊離 VEGF-A 濃度	本剤	175.6 ± 159.7	4.9 ± 3.3	15.3 ± 12.8	30.8 ± 59.2	5.6 ^{b)}	21.9 ± 28.5	—	—
		Q8W 群	20 (0)	15 (0)	16 (0)	14 (0)	1 (0)	18 (0)	—	—
	本剤	96.3 ± 60.9	7.1 ± 18.3	10.8 ± 7.6	12.8 ± 6.6	123.4 ± 244.0	13.4 ± 9.2	68.2 ± 73.7	99.2 ± 40.9	
	PTI 群	23 (0)	20 (6)	17 (0)	5 (0)	12 (0)	7 (0)	4 (0)	7 (0)	

単位：pg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、—：データなし、BLQ のデータは定量下限値(遊離 Ang-2 濃度：4.04 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度：1.46 pg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

GR40349 試験及び GR40398 試験において、本剤投与例のうち、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 0.8% (10/1207 例) であり、Treatment induced ADA 又は Treatment boosted ADA と判定された被験者は 8.4% (105/1243 例) であった。

6.2.8 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

海外第 I 相試験 (BP28936 試験)、国内第 I 相試験 (JP39844 試験)、海外第 II 相試験 (BP29647 試験、CR39521 試験、BP30099 試験)、国際共同第 III 相試験 (GR40306 試験、GR40349 試験)、海外第 III 相試験 (GR40844 試験、GR40398 試験) から得られた房水中本薬濃度データ (284 例、計 1095 測定点) 及び血漿中本薬濃度データ (2246 例、計 8372 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。本薬の薬物動態は、硝子体、房水及び血漿コンパートメントからなる 3-コンパートメントモデルで記述された。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索¹⁰⁾を行った結果、硝子体からの消失速度定数 (k_{VH}) に対する年齢及び ADA の影響、房水からの消失速度定数 (k_{AH}) に対する製剤の影響、血漿コンパートメントにおける分布容積 (Vc) に対する体重の影響、並びにクリアランス (CL) に対する体重、性別及び製剤の影響が共変量として組み込まれた。

最終モデルを用いた共変量に関する検討の結果、年齢及び ADA が硝子体からの消失速度に影響を及ぼす変動要因と考えられ、硝子体内液中の AUC は、年齢が 65 歳の患者に対し、44 歳の患者では 18.8% 低く、89 歳の患者では 18.1% 高くなると推定され、また、ADA 陰性の患者に対し、ADA 陽性の患者では 23.3% 低くなると推定された。加えて、体重が血漿コンパートメントにおけるクリアランスに影響を及ぼす変動要因の一つと考えられ、血漿中の AUC は、体重が 80 kg の患者に対し、51 kg の患者では 41.6% 高く、129 kg の患者では 30.9% 低くなると推定された。

10) 検討された共変量：体重、性別、年齢、人種、クレアチンクリアランス、ALT、AST、総ビリルビン、総蛋白、製剤 (第 I 相及び第 II 相試験製剤、申請製剤)、ADA、疾患 (nAMD、DME)、nAMD の臨床所見 (CNV の種類、色素上皮剥離の厚さ、嚢胞様腔、病変の厚さ、眼圧、白内障手術の有無)、DME の臨床所見 (非増殖糖尿病網膜症/増殖糖尿病網膜症、レーザーによる治療歴、ステロイドの使用歴、VEGF 阻害薬による治療歴の有無、眼圧、白内障手術の有無、PRP の有無)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態における国内外差について

申請者は、本剤の薬物動態における国内外差について、以下のように説明している。

日本人 nAMD 患者及び DME 患者を対象とした国内第 I 相試験 (JP39844 試験) と外国人 nAMD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (BP28936 試験) において本剤 6.0 mg を硝子体内投与したときの血漿中の薬物動態パラメータを比較検討した結果は表 28 のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-28day}$ は外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められた。この要因として、JP39844 試験及び BP28936 試験では採血ポイントが異なり (表 28 脚注)、特に BP28936 試験の反復投与では、投与 3 日目の採血がなかったことから、曝露量が低下している時点で評価されていた可能性が考えられた。また、母集団薬物動態解析において体重が本剤の薬物動態に影響を及ぼす変動要因の一つと考えられ (6.2.8 参照)、JP39844 試験の対象患者の体重は BP28936 試験の対象患者と比べて低い傾向にあったことから (表 28)、日本人と外国人の曝露量の差異は体重が要因である可能性も考えられた。

表 28 日本人及び外国人患者に本剤 6.0 mg を硝子体内投与したときの血漿中の薬物動態パラメータ (JP39844 試験、BP28936 試験)

	投与量/評価時点		評価例数	体重 (kg) ^{a)}	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		$AUC_{0-28day}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	
国内第 I 相試験 (JP39844 試験)	6.0 mg ^{b)} (反復投与)	初回投与	6 例	70.6 \pm 11.1	0.225 \pm 0.075		3.53 \pm 0.944 ^{d)}	
		最終投与			0.195 \pm 0.046		3.15 \pm 0.936	
海外第 I 相試験 (BP28936 試験)	6.0 mg (単回投与) ^{e)}		2 例	82.6, 89.8 ^{e)}	0.126, 0.248 ^{e)}		1.82, 2.70 ^{e)}	
	6.0 mg ^{d)} (反復投与)	初回投与	6 例	101 \pm 27.5	0.136 \pm 0.0282		1.67 \pm 0.356	
最終投与		0.116 \pm 0.0432			1.47 \pm 0.459			

平均値 \pm 標準偏差

a) ベースライン時

b) 採血ポイント: 1(投与前)、3、8、15、29(投与前)、36、57(投与前)、64、71、85、113、141 日目

c) 採血ポイント(単回投与): 1(投与前)、3、7、14、28、56、84 日目

d) 採血ポイント(反復投与): 1(投与前)、7、28(投与前)、35、56(投与前)、63、70、84、112、140 日目

e) 個別値、f) 4 例

nAMD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GR40306 試験) 及び DME 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GR40349 試験) において本剤を反復硝子体内投与したときの日本人及び外国人の血漿中本剤濃度は表 29 のとおりであり、血漿中本剤濃度は外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められたが、日本人の体重は全体集団よりも低い傾向¹¹⁾にあったことから、上述のように、体重が要因である可能性が考えられた。なお、日本人患者における房水中の本剤濃度並びに遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、GR40349 試験の各投与群で 1 例のみデータが得られたが、いずれの結果も全体集団の結果と概ね同様であった。

11) GR40306 試験における日本人集団及び全体集団のベースラインの体重 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は、本剤群で 65.6 \pm 13.1 及び 75.8 \pm 16.7 kg、GR40349 試験における日本人集団及び全体集団のベースラインの体重 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は、本剤 Q8W 群で 63.2 \pm 10.6 及び 88.0 \pm 22.2 kg、本剤 PTI 群で 67.0 \pm 11.4 及び 87.8 \pm 20.2 kg であった。

表 29 日本人及び外国人患者に本剤を反復硝子体内投与したときの血漿中本薬濃度 (GR40306 試験、GR40349 試験)

評価時点 ^{a)}		4 週時	16 週時	20 週時	48 週時		
		投与 4 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 12 週後	
GR40306 試験	日本人	0.035 ± 0.026	0.046 ± 0.411	0.009 ± 0.013	0.032 ± 0.018	0.001 ± 0.002	
		25 (0)	25 (0)	25 (7)	9 (0)	5 (4)	
	外国人	0.028 ± 0.019	0.033 ± 0.025	0.004 ± 0.005	0.022 ± 0.018	0.0007 ± 0.0009	
		293 (1)	276 (8)	261 (75)	131 (8)	54 (46)	
評価時点 ^{a)}		4 週時	28 週時		52 週時		
		投与 4 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	
GR40349 試験	本剤 Q8W 群	日本人	0.030 ± 0.024	—	0.006 ± 0.006	—	0.004 ± 0.004
			21 (0)	—	20 (3)	—	20 (5)
		外国人	0.019 ± 0.015	0.017 ± 0.016	0.003 ± 0.004	0.020 ± 0.019	0.002 ± 0.004
			271 (4)	7 (1)	230 (102)	39 (3)	181 (93)
	本剤 PTI 群	日本人	0.026 ± 0.017	0.021 ± 0.011	0.004 ± 0.002	0.031 ± 0.027	0.001 ± 0.001
			19 (0)	9 (0)	10 (0)	9 (0)	7 (3)
		外国人	0.018 ± 0.014	0.020 ± 0.020	0.003 ± 0.004	0.017 ± 0.013	0.003 ± 0.004
			271 (7)	83 (6)	156 (55)	125 (5)	49 (20)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、下段：評価例数(BLQ の例数)、—：データなし、BLQ のデータは定量下限値(0.0008 µg/mL)2 の値で補完された

a) 上段：試験期間、下段：直前の本剤投与後からの時点

国際共同試験である GR40306 試験及び GR40349 試験において、日本人集団での有効性については全体集団と同様の結果が認められており (7.R.2 参照)、また安全性についても日本人患者特有の安全性上の懸念は認められなかった (7.R.3 参照)。

以上より、外国人と比較して日本人で本薬の全身曝露量がやや高い傾向にあったものの、その影響は小さいと考える。

機構は、外国人と比較して日本人で本薬の全身曝露量がやや高い傾向にあるが、その差は顕著なものではなく、本剤は眼内における薬理作用を期待して硝子体内に局所投与される抗体製剤であり民族的要因の影響を受けにくいと考えられることも考慮すると、本剤の薬物動態における国内外差が臨床的に問題となる可能性は低いと考え、以上の申請者の説明を了承した。

6.R.2 ADA による影響について

機構は、本剤投与時の ADA による本薬の薬物動態、有効性及び安全性への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

薬物動態について、本剤投与後の ADA の有無別の房水中及び血漿中の本薬濃度は、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40306 試験、GR40844 試験) では表 30 及び表 31、DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40349 試験、GR40398 試験) では表 32 及び表 33 のとおりであった。ADA 陽性患者の例数は限られているものの、いずれの試験においても ADA の有無別で房水中及び血漿中の本薬濃度に一定の傾向は認められなかった。なお、薬力学について、ADA の有無によらず房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は本剤投与後に低下する傾向が認められた。

表 30 本剤を反復硝子体内投与したときの ADA の有無別の房水中本薬濃度 (GR40306 試験、GR40844 試験)

評価時点 ^{a)}		1 週時	16 週時	20 週時	24 週時		28 週目		
		投与 1 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 12 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 16 週後
GR40306 試験	ADA 陽性	103 ± 31.0 7 (0)	10.6 ± 7.60 4 (0)	1.10 ± 1.09 7 (1)	3.94 ^{b)} 1 (0)	0.147 ± 0.123 5 (0)	— —	0.107 ^{b)} 1 (0)	0.024 ± 0.028 3 (1)
	ADA 陰性	89.8 ± 38.5 27 (0)	24.8 ± 17.1 27 (0)	2.29 ± 2.49 26 (2)	8.87 ± 9.50 5 (0)	1.34 ± 4.92 24 (4)	1.68 ^{b)} 1 (0)	1.06 ± 0.99 4 (0)	0.05 ± 0.05 15 (4)
GR40844 試験	ADA 陽性	133, 221 ^{b)} 2 (0)	2.68, 4.63 ^{b)} 2 (0)	0.028, 0.041 ^{b)} 2 (0)	— —	0.004 ^{b)} 1 (1)	— —	— —	0.004 ^{b)} 1 (1)
	ADA 陰性	95.1 ± 47.4 25 (0)	20.4 ± 21.9 27 (0)	2.00 ± 4.36 23 (1)	12.5 ± 7.98 9 (0)	1.37 ± 3.23 14 (2)	17.2 ± 15.2 3 (0)	1.63 ± 1.44 7 (0)	0.39 ± 0.82 11 (6)

単位: µg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数(BLQ の例数)、—: データなし、BLQ のデータは定量下限値(0.00781 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段: 試験期間、下段: 直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

表 31 本剤を反復硝子体内投与したときの ADA の有無別の血漿中本薬濃度 (GR40306 試験、GR40844 試験)

評価時点 ^{a)}		1 週目	16 週目	20 週目	48 週目			
		投与 1 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後
GR40306 試験	ADA 陽性	0.214 ± 0.037 7 (0)	0.027 ± 0.022 31 (4)	0.002 ± 0.003 33 (19)	0.001 ± 0.014 16 (5)	0.0004, 0.0004 ^{b)} 2 (2)	0.001 ± 0.002 7 (6)	0.0004 ^{b)} 1 (1)
	ADA 陰性	0.206 ± 0.099 36 (0)	0.035 ± 0.027 267 (3)	0.005 ± 0.007 253 (63)	0.024 ± 0.018 124 (3)	0.003 ± 0.003 29 (8)	0.0007 ± 0.001 52 (44)	0.0004 ± 0.0000 6 (6)
GR40844 試験	ADA 陽性	0.224, 0.446 ^{b)} 2 (0)	0.026 ± 0.024 38 (3)	0.002 ± 0.003 38 (21)	0.016 ± 0.017 18 (1)	0.0004, 0.0004 ^{b)} 2 (2)	0.0004 ± 0.0000 12 (12)	0.0004 ^{b)} 1 (1)
	ADA 陰性	0.169 ± 0.074 29 (0)	0.035 ± 0.025 256 (4)	0.005 ± 0.005 254 (55)	0.026 ± 0.019 136 (2)	0.005 ± 0.006 20 (4)	0.0009 ± 0.0014 63 (50)	0.0007 ± 0.0007 5 (4)

単位: µg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数(BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値(0.0008 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段: 試験期間、下段: 直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

表 32 本剤を反復硝子体内投与したときの ADA の有無別の房水中本薬濃度 (GR40349 試験、GR40398 試験)

評価時点 ^{a)}			1 週目	16 週目	20 週目		32 週目		
			投与 1 週後	投与 4 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後
GR40349 試験	本剤 Q8W 群	ADA 陽性	63.7 ^{b)} 1 (0)	1.35, 16.8 ^{b)} 2 (0)	15.1 ^{b)} 1 (0)	— —	1.78, 16.7 ^{b)} 2 (0)	— —	— —
		ADA 陰性	74.5 ± 44.2 25 (2)	12.4 ± 10.6 24 (0)	18.9 ± 16.4 21 (0)	— —	7.96 ± 7.95 22 (0)	2.75 ^{b)} 1 (0)	— —
	本剤 PTI 群	ADA 陽性	70.6, 14 ^{b)} 2 (0)	7.13 ^{b)} 1 (0)	13.0 ^{b)} 1 (0)	— —	1.01 ^{b)} 1 (0)	— —	— —
		ADA 陰性	122.5 ± 75.9 35 (0)	16.0 ± 12.5 28 (0)	16.0 ± 13.5 10 (0)	2.12 ± 2.49 15 (1)	18.1 ± 20.1 7 (0)	1.53 ± 2.65 4 (0)	0.13 ± 0.24 12 (4)
GR40398 試験	本剤 Q8W 群	ADA 陽性	153.0 ^{b)} 1 (0)	5.29 ^{b)} 1 (0)	27.4 ^{b)} 1 (0)	— —	— —	— —	— —
		ADA 陰性	98.3 ± 71.3 16 (0)	15.4 ± 12.9 15 (0)	12.4 ± 12.5 11 (0)	0.10, 2.60 ^{b)} 2 (0)	9.42 ± 8.33 16 (0)	— —	— —
	本剤 PTI 群	ADA 陽性	126.0 ^{b)} 1 (0)	— —	— —	0.61 ^{b)} 1 (0)	— —	— —	0.02 ^{b)} 1 (0)
		ADA 陰性	66.5 ± 44.2 17 (1)	11.5 ± 10.9 15 (0)	16.3 ± 15.9 5 (0)	0.43 ± 0.59 10 (0)	11.2 ± 12.9 7 (0)	1.93 ± 3.15 3 (0)	0.03 ± 0.06 6 (3)

単位: µg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数(BLQ の例数)、—: データなし、BLQ のデータは定量下限値(0.00781 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段: 試験期間、下段: 直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

表 33 本剤を反復硝子体内投与したときの ADA の有無別の血漿中本薬濃度 (GR40349 試験、GR40398 試験)

評価時点 ^{a)}			1 週目	28 週目			52 週目		
			投与 1 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後
GR40349 試験	Q8W 群	ADA 陽性	—	0.0004 ^{b)}	0.003 ± 0.005	0.022 ± 0.043	0.002 ± 0.004	—	—
		ADA 陰性	0.154 ± 0.070 35 (1)	0.020 ± 0.016 6 (0)	0.003 ± 0.004 222 (85)	0.020 ± 0.015 35 (1)	0.003 ± 0.004 177 (79)	0.0004, 0.0012 ^{b)} 2 (1)	0.0004, 0.0004 ^{b)} 2 (2)
	PTI 群	ADA 陽性	0.168 ± 0.036 3 (0)	0.011 ± 0.015 10 (4)	0.003 ± 0.004 18 (9)	0.011 ± 0.013 14 (3)	0.0004 ± 0.0000 5 (5)	0.0004 ± 0.0000 3 (3)	0.0004 ± 0.0000 3 (3)
		ADA 陰性	0.174 ± 0.074 40 (0)	0.021 ± 0.019 82 (2)	0.003 ± 0.004 148 (46)	0.018 ± 0.014 120 (2)	0.003 ± 0.004 51 (18)	0.0005 ± 0.0004 37 (35)	0.0004 ± 0.0000 12 (12)
GR40398 試験	Q8W 群	ADA 陽性	0.030, 0.240 ^{b)} 2 (0)	—	0.002 ± 0.002 20 (13)	0.008 ± 0.008 4 (1)	0.001 ± 0.001 11 (7)	0.0004 ^{b)} 1 (1)	0.0004 ^{b)} 1 (1)
		ADA 陰性	0.148 ± 0.073 20 (0)	0.021 ± 0.022 5 (0)	0.003 ± 0.004 234 (82)	0.018 ± 0.014 31 (2)	0.002 ± 0.003 185 (75)	0.0006 ± 0.0003 4 (3)	0.0004 ± 0.0000 5 (5)
	PTI 群	ADA 陽性	0.172 ^{b)} 1 (0)	0.009 ± 0.010 5 (0)	0.002 ± 0.002 14 (8)	0.009 ± 0.009 7 (2)	0.001 ± 0.001 4 (3)	0.0004 ± 0.0000 6 (6)	0.0004, 0.0004 ^{b)} 2 (2)
		ADA 陰性	0.130 ± 0.079 23 (1)	0.025 ± 0.025 105 (2)	0.003 ± 0.004 152 (55)	0.020 ± 0.014 143 (4)	0.002 ± 0.003 48 (17)	0.002 ± 0.006 39 (31)	0.0004 ± 0.0000 11 (11)

単位: µg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数(BLQ の例数)、—: データなし、BLQ のデータは定量下限値(0.0008 µg/mL)/2 の値で補完された

a) 上段: 試験期間、下段: 直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

有効性について、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40306 試験及び GR40844 試験併合) 並びに DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40349 試験及び GR40398 試験併合) における本剤群の ADA の有無別の BCVA のベースラインからの変化量の推移はそれぞれ図 1 及び図 2 のとおりであり、ADA 陽性患者数が少ないため、有効性に対する ADA の影響を明確に結論付けることは困難であるものの、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

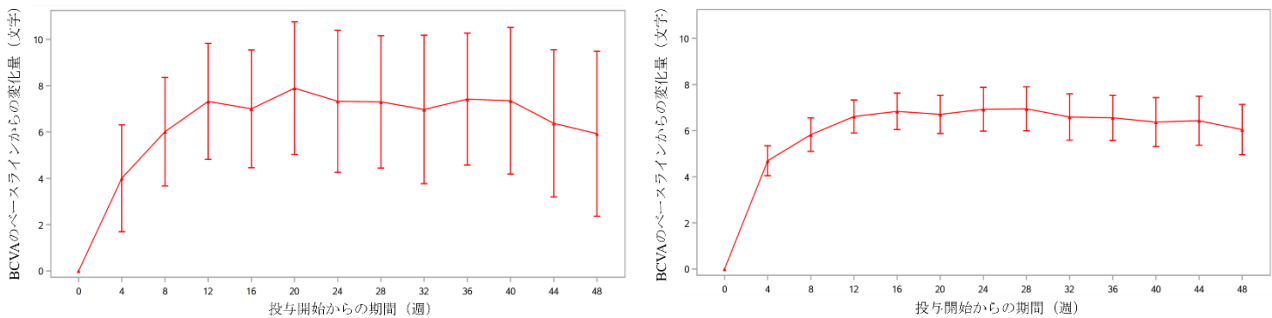


図 1 本剤群における ADA の有無別の BCVA のベースラインからの変化量の推移

(GR40306 試験及び GR40844 試験併合、ITT 集団、平均値±95%CI) (左図: ADA 陽性例 (75 例)、右図: ADA 陰性例 (582 例))

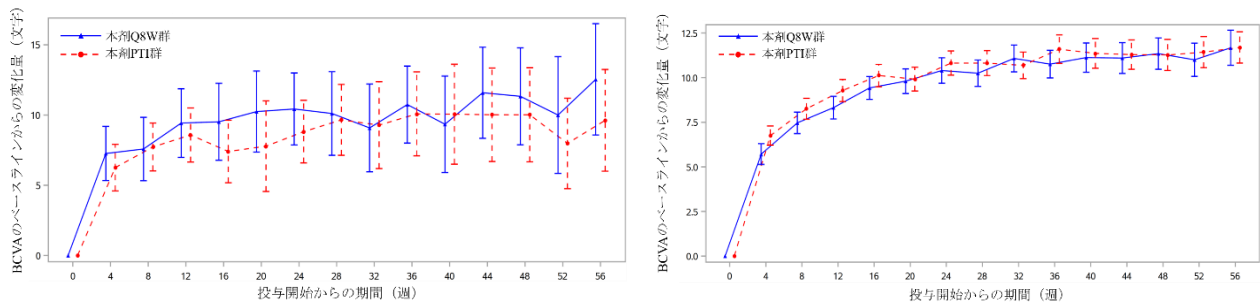


図 2 本剤群における ADA の有無別の BCVA のベースラインからの変化量の推移

(GR40349 試験及び GR40398 試験併合、ITT 集団、平均値±95%CI)

(左図: ADA 陽性例 (本剤 Q8W 群 57 例、本剤 PTI 群 56 例)、右図: ADA 陰性例 (本剤 Q8W 群 562 例、本剤 PTI 群 568 例))

安全性について、nAMD 患者又は DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40306 試験及び GR40844 試験併合、GR40349 試験及び GR40398 試験併合) における本剤群の ADA の有無別の眼内炎症及び過敏症

の発現状況は表 34 のとおりであった。nAMD 及び DME とともに、眼内炎症³⁸⁾ (試験眼) に関するすべての有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象について、いずれも ADA 陰性患者に比べ ADA 陽性患者で発現割合が高い傾向にあり、過敏症¹²⁾ (眼以外) については ADA 陽性患者で発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 34 本剤群における ADA の有無別の眼内炎症及び過敏症の発現状況
(GR40306 試験及び GR40844 試験併合並びに GR40349 試験及び GR40398 試験併合、安全性解析対象集団)

ADA 発現状況	nAMD (GR40306 試験及び GR40844 試験 ^{a)})		DME (GR40349 試験及び GR40398 試験 ^{b)})	
	ADA 陽性 ^{c)}	ADA 陰性 ^{d)}	ADA 陽性 ^{c)}	ADA 陰性 ^{d)}
評価例数	84	613	113	1130
眼内炎症(試験眼)				
すべての有害事象	9 (10.7)	8 (1.3)	12 (10.6)	6 (0.5)
重篤な有害事象	3 (3.6)	3 (0.5)	5 (4.4)	0
重度の有害事象	2 (2.4)	2 (0.3)	3 (2.7)	0
過敏症(眼以外)				
すべての有害事象	9 (10.7)	49 (8.0)	10 (8.8)	104 (9.2)
重篤な有害事象	0	1 (0.2)	1 (0.9)	15 (1.3)
重度の有害事象	0	1 (0.2)	2 (1.8)	10 (0.9)

発現例数(発現割合(%))

- a) 52 週時までのデータ(GR40306 試験の日本延長コホートを含む)、b) 56 週時までのデータ
c) 投与前を含め測定した検体のうち少なくとも 1 時点で ADA 反応が認められた被験者
d) 投与前を含め測定した検体のいずれも ADA 反応が認められなかった被験者

ADA 陽性患者において眼内炎症の発現割合が高い傾向にあったが、ADA 陰性でも眼内炎症を発現した患者が存在すること (nAMD : 1.3%、DME : 0.5%)、また ADA 陽性でも眼内炎症を発現しなかった患者の割合は nAMD で 89.3% (75/84 例)、DME で 89.4% (101/113 例) であったこと (表 34) から、ADA と眼内炎症との直接的な関連性は確認できていないと考える。ADA の発現割合は低く、nAMD 及び DME の ADA 陽性患者で眼内炎症を発現した 21 例のうち、16 例は重症度が軽度又は中等度であり、また重度であった 5 例を含め 18 例は治療により回復又は軽快していることから、ADA の発現が安全性上問題となる可能性は低いと考える。

以上より、本剤投与時の ADA の発現が本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性は低く、安全性についても直接的な関連性は確認できていないことから、現時点では、本剤投与中に ADA を測定する臨床的意義は低いと考える。なお、製造販売後においては、製造販売後臨床試験 (第Ⅲ相試験を完了した患者を対象とした本剤の長期安全性を評価する非遮蔽継続投与試験等) における本剤の長期投与データを踏まえて、ADA の安全性に対する影響を引き続き確認する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤投与後の ADA 陽性患者数は限られているものの、提示された臨床試験成績を踏まえると、本剤投与時の ADA の発現が本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明は了承可能である。また、ADA 陽性患者では ADA 陰性患者と比較して眼内炎症の発現割合が高い傾向が認められており、ADA の発現と安全性 (眼内炎症) との関連性が示唆されているが、頻度は低いものの ADA 陰性でも眼内炎症を発現した患者が存在し、また ADA 陽性でも多くの症例では眼内炎症を発現していないこと等を踏まえると、現時点で本剤投与中に ADA を測定する臨床的意義は低いとの申請者の説明は了承可能である。ただし、ADA の安全性に対する影響については製造販売後も引き続き検討するとともに、添付文書において臨床試験における本剤投与後の ADA の発現状況及び ADA 陽性患者で眼内

12) MedDRA SMQ 「過敏症 (広義)」、「アナフィラキシー反応 (広義)」

炎症の発現割合が高値を示した旨を注意喚起する必要がある。なお、本剤投与時の眼内炎症の発現リスク等については、7.R.3.3 項で引き続き検討する。

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 35 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 35 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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	BP28936 試験 5.3.3.2-1	I	nAMD 患者	24	パート A：本剤 0.5、1.5、3.0 又は 6.0 mg を単回 IVT パート B：本剤 3.0 又は 6.0 mg を Q4W で IVT (8 週時まで)	安全性 PK/PD
	国内	JP39844 試験 5.3.3.2-2	I	nAMD 患者 及び DME 患者	12	1.5 mg 群：本剤 1.5 mg を Q4W で IVT (8 週時まで) 6.0 mg 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (8 週時まで)	安全性 PK/PD
	海外	BP29647 試験 5.3.5.1-nAMD-1	II	nAMD 患者	273	A 群：RBZ 0.5 mg を Q4W で IVT (32 週時まで) B 群：本剤 1.5 mg を Q4W で IVT (32 週時まで) C 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (32 週時まで) D 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (12 週時まで) →本剤 6.0 mg を Q8W で IVT (28 週時まで) E 群：RBZ 0.5 mg を Q4W で IVT (8 週時まで) →本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (32 週時まで)	有効性 安全性 PK/PD
	海外	CR39521 試験 5.3.5.1-nAMD-2	II	nAMD 患者	76	A 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (12 週時まで) →本剤 6.0 mg を Q12W で IVT (48 週時まで) B 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (12 週時まで) →本剤 6.0 mg を Q12W 又は Q16W で IVT (48 週時まで) C 群：RBZ 0.5 mg を Q4W で IVT (48 週時まで)	有効性 安全性 PK/PD
	海外	BP30099 試験 5.3.5.1-DME-1	II	DME 患者	229	A 群：RBZ 0.3 mg を Q4W で IVT (20 週時まで) B 群：本剤 1.5 mg を Q4W で IVT (20 週時まで) C 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (20 週時まで)	有効性 安全性 PK/PD
	国際共同	GR40306 試験 5.3.5.1-nAMD-3 5.3.5.1-nAMD-5	III	nAMD 患者	752	本剤群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (12 週時まで) →本剤 6.0 mg を Q8W～Q16W で IVT (108 週時まで) AFL 群：AFL 2.0 mg を Q4W で IVT (8 週時まで) →AFL 2.0 mg を Q8W で IVT (108 週時まで)	有効性 安全性 PK/PD
	海外	GR40844 試験 5.3.5.1-nAMD-4			658		
	国際共同	GR40349 試験 5.3.5.1-DME-2	III	DME 患者	940	本剤 Q8W 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (20 週時まで) →本剤 6.0 mg を Q8W で IVT (96 週時まで) 本剤 PTI 群：本剤 6.0 mg を Q4W で IVT (12 週時まで) →本剤 6.0 mg を Q4W～Q16W で IVT (96 週時まで)	有効性 安全性 PK/PD
	海外	GR40398 試験 5.3.5.1-DME-3			951	AFL 群：AFL 2.0 mg を Q4W で IVT (16 週時まで) →AFL 2.0 mg を Q8W で IVT (96 週時まで)	

IVT：硝子体内投与、PK/PD：薬物動態/薬力学、RBZ：ラニビズマブ、AFL：アフリバルセプト

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : BP28936 試験<2013 年 12 月～2015 年 2 月>)

外国人 nAMD 患者 (目標症例数最大 48 例、パート A 最大 30 例、パート B 最大 18 例) を対象に、本剤を単回及び反復硝子体内投与したときの安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、多施設共同非遮蔽非対照用量漸増試験が米国及び英国で実施された (薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.1 参照)。

用法・用量について、パート A では本剤 0.5、1.5、3.0 又は 6.0 mg を試験眼に単回硝子体内投与するとされ、パート B では本剤 3.0 又は 6.0 mg を試験眼に Q4W で計 3 回硝子体内投与するとされた。最終評価時点はパート A では 12 週時点、パート B では 20 週時点とされた。

登録され治験薬が投与された 24 例 (パート A 12 例：各群 3 例、パート B 12 例：各群 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。パート A 3.0 mg 群 1 例が治験薬投与後に有害事象のため試験を中止した。

有害事象は、パート A では 1.5 mg 群 66.7% (2/3 例)、3.0 mg 群 100% (3/3 例) 及び 6.0 mg 群 66.7% (2/3 例) に認められ、パート B では 3.0 mg 群 83.3% (5/6 例) 及び 6.0 mg 群 33.3% (2/6 例) に認められた。死亡

例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はパートA 1.5 mg群1例（消化管出血）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、パートA 3.0 mg群1例（虹彩毛様体炎）及びパートB 6.0 mg群1例（眼圧上昇）に認められた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、治験薬投与に起因した臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

7.1.2 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：JP39844 試験＜2017 年 8 月～2018 年 6 月＞）

日本人 nAMD 患者及び DME 患者（目標症例数 12 例、各ステップ 6 例（各疾患少なくとも 2 例以上））を対象に、本剤を反復硝子体内投与したときの安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、多施設共同非遮蔽非対照用量漸増試験が国内で実施された（薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.2 参照）。

用法・用量について、ステップ 1 では本剤 1.5 mg を試験眼に Q4W で計 3 回、ステップ 2 では本剤 6.0 mg を試験眼に Q4W で計 3 回硝子体内投与するとされ、最終評価時点は 20 週時点とされた。

登録され治験薬が投与された 12 例（各ステップ 6 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

有害事象は、1.5 mg群の16.7%（1/6例）及び6.0 mg群の50.0%（3/6例）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-nAMD-1：BP29647 試験＜2015 年 8 月～2017 年 9 月＞）

未治療の外国人 nAMD 患者¹³⁾（目標症例数 271 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が米国で実施された（薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.3 参照）。

用法・用量について、被験者を表 36 に示す 5 群に無作為に割り付けた¹⁴⁾後に、二重遮蔽下¹⁵⁾で、本剤又はランビズマブをそれぞれ表 36 に示す用法・用量で試験眼に硝子体内投与するとされ、最終評価時点は 36 週時点とされた。

13) 試験眼が以下を満たす 50 歳以上の未治療の nAMD 患者が対象とされた。

①FFA 又は OCT を用いた評価で、中心窩下 CNV 又は傍中心窩 CNV に CNV の活動に関連する中心窩下成分を認める。

②以下をすべて満たすいずれかのタイプの CNV 病変を有する。

- ・ FFA による病変全体の大きさが乳頭面積の 6 倍以下
- ・ FFA による CNV 病巣の面積が病変全体の大きさの 50%以上
- ・ FFA で確認された活動性 CNV
- ・ OCT で確認された CNV からの滲出

③ベースラインの BCVA が 24～73 文字

14) RAP 又は PCV の有無、ベースラインの BCVA（68 文字以下、68 文字超）を因子とした層別割付が実施された。

15) 遮蔽性を維持するために、治験担当医師等を遮蔽スタッフと非遮蔽スタッフに分けた上で、視力検査を含む有効性の評価及び有害事象の因果関係評価は遮蔽下で、治験薬の注射及び有害事象に対する治療等は非遮蔽下で実施されるとともに、治験薬を注射しない来院時にはシャム注射（注射針を装着していない空の注射器を麻酔した眼球に押し付ける）が実施された。

表 36 投与群及び用法・用量 (BP29647 試験)

群	割付比	用法・用量
A 群(RBZ Q4W)	3	RBZ 0.5 mg を 32 週時まで Q4W で(計 9 回)硝子体内投与
B 群(本剤 1.5 mg Q4W)	2	本剤 1.5 mg を 32 週時まで Q4W で(計 9 回)硝子体内投与
C 群(本剤 6.0 mg Q4W)	2	本剤 6.0 mg を 32 週時まで Q4W で(計 9 回)硝子体内投与
D 群(本剤 6.0 mg Q4W→Q8W)	2	本剤 6.0 mg を 12 週時まで Q4W で(計 4 回)硝子体内投与後、本剤 6.0 mg を 28 週時まで Q8W で硝子体内投与(計 2 回)
E 群(RBZ Q4W→本剤 6.0 mg Q4W)	3	RBZ 0.5 mg を 8 週時まで Q4W で(計 3 回)硝子体内投与後、本剤 6.0 mg を 32 週時まで Q4W で硝子体内投与(計 6 回)

RBZ：ラニビズマブ

無作為化された 273 例のうち、GCP 違反が認められた施設¹⁶⁾の 10 例を除外した 263 例 (A 群 68 例、B 群 46 例、C 群 39 例、D 群 46 例、E 群 64 例、以下同順) が ITT 集団とされ、このうち治験薬が投与されなかった 1 例を除外した 262 例 (67 例、46 例、39 例、46 例、64 例) が安全性解析対象集団とされた。有効性の解析は、主に未治療集団 (ITT 集団から E 群を除いた集団) 及び効果不十分集団 (ITT 集団のうち 12 週時に BCVA が 68 文字以下であった A 群及び E 群の集団) を対象に実施された。中止例は 21 例 (4 例、6 例、3 例、2 例、6 例) であり、中止理由は有害事象 (1 例、3 例、0 例、0 例、5 例)、同意撤回 (1 例、3 例、1 例、2 例、0 例)、医師による判断 (2 例、0 例、1 例、0 例、0 例)、追跡不能 (0 例、0 例、1 例、0 例、0 例)、死亡 (0 例、0 例、0 例、0 例、1 例) であった。

未治療集団に対する解析において、主要評価項目とされた 36 週時における BCVA¹⁷⁾のベースラインからの変化量は表 37 のとおりであり、A 群 (ラニビズマブ群) と比較して、いずれの本剤群 (B~D 群) でも明らかな差異は認められなかった。

表 37 36 週時における BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (BP29647 試験、未治療集団)

投与群	BCVA		変化量の調整済み平均値 [80%CI] ^{b)}	群間差[80%CI] ^{b)c)}
	ベースライン ^{a)}	36 週時 ^{a)}		
A 群(RBZ Q4W)	55.2 ± 12.7 (67)	63.9 ± 14.7 (64)	7.6 [5.4, 9.8]	—
B 群(本剤 1.5 mg Q4W)	56.7 ± 11.1 (46)	66.8 ± 15.1 (40)	9.2 [6.5, 11.8]	1.6 [-1.6, 4.7]
C 群(本剤 6.0 mg Q4W)	56.2 ± 12.2 (39)	62.3 ± 17.6 (37)	6.0 [3.2, 8.8]	-1.6 [-4.9, 1.7]
D 群(本剤 6.0 mg Q4W→Q8W)	56.3 ± 11.5 (46)	63.0 ± 15.4 (44)	6.1 [3.6, 8.6]	-1.5 [-4.6, 1.6]

RBZ：ラニビズマブ

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 投与群、来院、来院と投与群の交互作用、層別割付因子(RAP 又は PCV の有無、ベースラインの BCVA(68 文字以下、68 文字超))、ベースラインの BCVA(連続量)を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM

c) 本剤群(B 群~D 群)-A 群

効果不十分集団に対する解析において、主要評価項目とされた 36 週時における BCVA の 12 週時からの変化量の調整済み平均値 [80%CI] については、A 群及び E 群でそれぞれ 1.7 [-0.7, 4.1] 文字及び 0.04 [-2.3, 2.4] 文字であり、その群間差 [80%CI] は -1.7 [-3.8, 0.4] 文字であり、ラニビズマブから本剤に切り替えた際のさらなる有効性は認められなかった。

有害事象は、試験眼では A 群 41.8% (28/67 例)、B 群 45.7% (21/46 例)、C 群 53.8% (21/39 例)、D 群 58.7% (27/46 例)、E 群 43.8% (28/64 例) に認められ (以下同順)、眼以外では 55.2% (37/67 例)、80.4% (37/46 例)、59.0% (23/39 例)、65.2% (30/46 例)、67.2% (43/64 例) であった。死亡例は E 群に 1 例 (心肺停止) 認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 38 のとおりであった。

16) 1 施設において原資料の改ざん等が行われていたことを踏まえ、ICHE6 (R1) 及び E6 (R2) ガイドライン (ICH-GCP) に違反していると治験依頼者により判断された結果、当該施設が参加した本剤の 3 つの臨床試験 (BP29647 試験、CR39521 試験、BP30099 試験) のすべての解析から当該施設のデータは除外された。

17) ETDRS 視力表を用いて評価された。

表 38 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (BP29647 試験、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
A 群 (RBZ Q4W)	13.4% (9/67 例)	血中カリウム増加、交通事故、心障害、心停止・誤嚥性肺炎、新生血管加齢黄斑変性・心嚢液貯留、胆石症・脱水・一過性脳虚血発作、肺腺癌・肺切除、紡錘細胞肉腫、扁平上皮癌各 1 例
B 群 (本剤 1.5 mg Q4W)	23.9% (11/46 例)	一過性脳虚血発作、黄斑円孔、角膜後面沈着物、感染性大腸炎、眼内炎、上肢骨折、肺炎・腎不全、便秘、網膜出血・視力低下 (1 例・0 例)、膀胱炎、痔瘻各 1 例
C 群 (本剤 6.0 mg Q4W)	17.9% (7/39 例)	ショック、急性心筋梗塞・冠血管造影、胸痛、高血圧、心房細動、腎結石症、閉経後出血各 1 例
D 群 (本剤 6.0 mg Q4W→Q8W)	10.9% (5/46 例)	下肢骨折、心房細動・心房粗動、新生血管加齢黄斑変性、浸潤性乳管癌、帯状疱疹各 1 例
E 群 (RBZ Q4W→本剤 6.0 mg Q4W)	10.9% (7/64 例)	冠動脈疾患、眼内炎、再発膀胱癌、乳腺浸潤性小葉癌、脳血管発作・大腸菌性尿路感染、変性僧帽弁疾患、緑内障各 1 例

発現状況：発現割合(発現例数/評価例数)、内訳：発現例数(うち治験薬との因果関係が否定されていない例数)、RBZ：ラニビズマブ

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、試験眼では 4.5% (3/67 例)、8.7% (4/46 例)、7.7% (3/39 例)、6.5% (3/46 例)、0% 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前房のフレア (3 例、0 例、0 例、0 例、0 例)、網膜色素上皮裂孔 (0 例、0 例、1 例、2 例、0 例)、前房内細胞 (2 例、0 例、0 例、0 例、0 例) であり、眼以外では認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図の平均パラメータについて、投与群間で臨床的に重要な変化は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-nAMD-2 : CR39521 試験<2017 年 1 月~2018 年 3 月>)

未治療の外国人 nAMD 患者¹³⁾ (目標症例数 76 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、多施設共同無作為化二重遮蔽実薬対照並行群間比較試験が米国で実施された (薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.4 参照)。

用法・用量について、被験者を A 群、B 群及び C 群に 2 : 2 : 1 の比で無作為に割り付けた¹⁸⁾後に、二重遮蔽下¹⁵⁾で、A 群及び B 群では本剤 6.0 mg を試験眼に Q4W で計 4 回硝子体内投与し、以降、A 群では本剤 6.0 mg を試験眼に Q12W で計 3 回硝子体内投与、B 群では本剤 6.0 mg を試験眼に Q16W で計 2 回硝子体内投与、C 群ではラニビズマブ 0.5 mg を Q4W で計 13 回硝子体内投与するとされた。なお、B 群においては、Q4W で計 4 回投与した以降、24 週時に疾患活動性¹⁹⁾が認められた場合、本剤 6.0 mg を Q12W で計 3 回硝子体内投与に変更するとされた。最終評価時点は 52 週時点とされた。

無作為化され治験薬が投与された 76 例のうち、GCP 違反が認められた施設¹⁶⁾の 5 例を除外した 71 例 (A 群 24 例、B 群 31 例、C 群 16 例、以下同順) が ITT 集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 6 例 (3 例、3 例、0 例) であり、中止理由は医師による判断 (2 例、1 例、0 例)、死亡 (1 例、2 例、0 例) であった。

主要評価項目とされた 40 週時における BCVA¹⁷⁾のベースラインから変化量は表 39 のとおりであり、本剤群 (B 群及び C 群) で C 群 (ラニビズマブ Q4W) と同程度の視力改善効果が認められた。

18) ベースラインの BCVA (54 文字以下、55 文字以上) を層別因子とする層別割付が実施された。

19) 以下のいずれかに該当する場合、投与間隔を変更すると設定された。

- ・ CST が 16 週及び 20 週時の平均値と比較して 50 μm 超の増加
- ・ CST が 16 週又は 20 週時の最低値と比較して 75 μm 超の増加
- ・ BCVA が nAMD の疾患活動性に起因し 16 週及び 20 週時の平均値と比較して 5 文字以上の低下
- ・ BCVA が nAMD の疾患活動性に起因し 16 週又は 20 週時の最高値と比較して 10 文字以上の低下
- ・ nAMD の疾患活動性に起因した新たな黄斑出血

表 39 40 週時における BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (CR39521 試験、ITT 集団)

投与群	BCVA		変化量の調整済み平均値 [80%CI] ^{b)}	群間差[80%CI] ^{b)c)}
	ベースライン ^{a)}	40 週時 ^{a)}		
A 群 (本剤 6.0 mg Q12W)	57.8 ± 10.46 (24)	68.9 ± 10.64 (21)	9.3 [6.4, 12.3]	-2.1 [-6.8, 2.6]
B 群 (本剤 6.0 mg Q16W)	60.4 ± 10.80 (31)	72.9 ± 13.16 (28)	12.5 [9.9, 15.1]	1.1 [-3.4, 5.5]
C 群 (RBZ Q4W)	55.3 ± 12.08 (16)	67.7 ± 9.93 (15)	11.4 [7.8, 15.0]	—

RBZ：ラニビズマブ

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 投与群、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインの BCVA (連続量) を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM

c) 本剤群 (A 群及び B 群) - C 群

有害事象は、試験眼では A 群 37.5% (9/24 例)、B 群 35.5% (11/31 例)、C 群 50.0% (8/16 例) に認められ (以下同順)、眼以外では 58.3% (14/24 例)、64.5% (20/31 例)、56.3% (9/16 例) に認められた。死亡例は A 群 1 例 (虚血性脳卒中)、B 群 2 例 (敗血症、遠隔転移を伴う新生物各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は A 群 4 例 (回転性めまい、急性左室不全、転倒・頭痛・精神状態変化、冠動脈疾患各 1 例)、B 群 1 例 (心房細動) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、試験眼で B 群 1 例 (虹彩炎) のみに認められ、眼以外では認められなかった。

7.2.3 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-DME-1 : BP30099 試験 <2016 年 4 月～2017 年 12 月>)

未治療及び既治療の外国人 DME 患者²⁰⁾ (目標症例数 210 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、多施設共同無作為化二重遮蔽実薬対照並行群間比較試験が米国で実施された (薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.5 参照)。

用法・用量について、未治療患者を A 群、B 群及び C 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付ける²¹⁾とともに、VEGF 阻害薬による治療歴のある患者を A 群及び C 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた²¹⁾後に、二重遮蔽下¹⁵⁾で、A 群、B 群及び C 群でそれぞれラニビズマブ 0.3 mg、本剤 1.5 又は 6.0 mg を試験眼に Q4W で計 6 回硝子体内投与するとされ、最終評価時点は 36 週時点とされた。

無作為化され治験薬が投与された 229 例のうち、GCP 違反¹⁶⁾が認められた施設の 2 例を除外した 227 例 (A 群 90 例、B 群 55 例、C 群 82 例、以下同順) が ITT 集団とされ、このうち割り付けられた治験薬が投与されなかった 3 例を除外した 224 例 (89 例、55 例、80 例) が安全性解析対象集団とされた。有効性の解析は、主に ITT 集団のうちの未治療集団 (59 例、54 例、53 例) を対象に実施された。中止例は 34 例 (15 例、5 例、14 例) であり、中止理由はその他 13 例 (4 例、3 例、6 例)、追跡不能 7 例 (3 例、0 例、4 例)、同意撤回 6 例 (3 例、1 例、2 例)、死亡 5 例 (2 例、1 例、2 例)、医師による判断 2 例 (2 例、0 例、0 例)、有害事象 1 例 (1 例、0 例、0 例) であった。

主要評価項目とされた未治療集団における 24 週時のベースラインからの BCVA¹⁷⁾ の変化量は表 40 のとおりであり、本剤 6.0 mg を投与した C 群において、ラニビズマブ 0.3 mg を投与した A 群と比較して、高い視力改善効果を示す傾向が認められた。

20) 試験眼が以下を満たす 18 歳以上の未治療及び既治療の DME 患者が対象とされた。

① 中心窩を含む黄斑の肥厚を認め、スクリーニングの CST が Spectralis SD-OCT で 325 μm 以上、又は Cirrus SD-OCT 若しくは Topcon SD-OCT で 315 μm 以上

② ベースラインの BCVA が 24～73 文字

21) ベースラインの BCVA (63 文字以下、64 文字以上)、過去の黄斑レーザー治療の有無、過去の試験眼における VEGF 阻害薬の治療の有無を因子とする層別割付が実施された。

表 40 24 週時のベースラインからの BCVA の変化量 (文字) (BP30099 試験、未治療集団)

投与群	BCVA		変化量の調整済み平均値 [80% CI] ^{b)}	A 群との群間差 [80% CI] ^{b)}
	ベースライン ^{a)}	24 週時 ^{a)}		
A 群 (RBZ Q4W)	61.24 ± 9.87 (58)	71.33 ± 10.12 (49)	10.3 [8.8, 11.9]	—
B 群 (本剤 1.5 mg Q4W)	60.94 ± 11.11 (54)	73.27 ± 8.38 (49)	11.7 [10.1, 13.3]	1.41 [-0.59, 3.41]
C 群 (本剤 6.0 mg Q4W)	60.00 ± 10.95 (51)	74.95 ± 7.70 (44)	13.9 [12.2, 15.6]	3.57 [1.53, 5.61]

RBZ：ラニビズマブ

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 投与群、来院、来院と投与群の交互作用、層別割付因子 (ベースラインの BCVA (63 文字以下、64 文字以上)、過去の黄斑レーザー治療の有無、過去の試験眼における VEGF 阻害薬の治療の有無)、ベースラインの BCVA (連続量) を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM

有害事象は、試験眼ではA群24.7% (22/89例)、B群29.1% (16/55例)、C群27.5% (22/80例) に認められ (以下同順)、眼以外では57.3% (51/89例)、54.5% (30/55)、57.5% (46/80例) に認められた。死亡例はA群2例 (心停止、慢性腎臓病各1例)、B群1例 (壊疽)、C群2例 (冠動脈疾患、死亡各1例) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 41のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

表 41 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (BP30099 試験、24 週時まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
A 群 (RBZ Q8W 群)	7.9% (7/89 例)	蜂巣炎 2 例、壊疽、急性呼吸不全・うっ血性心不全・呼吸困難、急性左室不全・精神状態変化、腎症、糖尿病網膜症各 1 例
B 群 (本剤 1.5 mg Q4W)	10.9% (6/55 例)	うっ血性心不全・転位骨折・神経障害性関節症、肝細胞癌・肺転移、気管支炎、視力低下、中枢神経系病変、肺炎各 1 例
C 群 (本剤 6.0 mg Q4W)	7.5% (6/80 例)	胸水、限局性感染・骨髄炎・網膜静脈閉塞、硝子体出血、腹水・胃腸出血・肝硬変、変形性関節症・処置合併症、無力症・低血糖・嘔吐各 1 例

発現状況：発現割合 (発現例数/評価例数)、内訳：発現例数、RBZ：ラニビズマブ

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、試験眼では1.1% (1/89例)、0%、2.5% (2/80例) に認められ、事象は硝子体剥離 (1例、0例、0例)、水晶体障害 (0例、0例、1例)、白内障 (0例、0例、1例)、硝子体浮遊物 (0例、0例、1例) であった。眼以外ではC群2例 (血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血沈亢進各1例) に認められた。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

7.3 nAMD 患者対象第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-nAMD-3、CTD 5.3.5.1-nAMD-5：GR40306 試験<2019年2月～継続中 (主要解析 2020年10月データカットオフ、日本延長コホートを含み追加解析 2021年5月データカットオフ)>)

未治療の日本人及び外国人 nAMD 患者²²⁾ (目標症例数 640 例²³⁾、各群 320 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、アフリベルセプトを対照とした無作為化二重遮蔽並行

22) 試験眼が以下を満たす 50 歳以上の未治療の nAMD 患者が対象とされた。

① FFA 又は OCT を用いた評価で、中心窩下 CNV 又は傍中心窩 CNV に CNV の活動に関連する中心窩下成分を認める。

② 以下をすべて満たすいずれかのタイプの CNV 病変を有する。

- ・ FFA による病変全体の大きさが乳頭面積の 9 倍以下
- ・ FFA による CNV 病巣の面積が病変全体の大きさの 50% 以上
- ・ FFA で確認された活動性 CNV
- ・ OCT で確認された CNV からの滲出

③ ベースラインの BCVA が 24～78 文字

23) 主要評価項目とされたベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値について、群間差を 0 文字、共通の標準偏差を 14 文字、脱落率を 10% と仮定して、非劣性マージンを -4 文字、有意水準を片側 2.5% とするとき、検出力が 90% 超となる目標症例数が設定された。

群間比較試験が日本を含む 15 の国及び地域²⁴⁾で実施された（薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.6 参照）。グローバル登録期間中のすべての登録被験者が 48 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た。また、日本における安全性評価例数確保のため、日本延長コホートとして日本人患者が追加登録され、当該コホートの被験者が 48 週時又は中止時の評価を完了した時点で、日本延長コホートを含む 52 週時までのデータを用いた解析が実施された。

用法・用量について、被験者を本剤群及びアフリベルセプト群に 1:1 の比で無作為に割り付けた²⁵⁾後、二重遮蔽下¹⁵⁾で、本剤群では導入投与として本剤 6.0 mg を試験眼に Q4W で計 4 回硝子体内投与した後、維持投与として 20 週時及び 24 週時の疾患活動性²⁶⁾に応じて Q8W、Q12W 又は Q16W で固定して 60 週時まで硝子体内投与し、以降は 108 週時まで CST 及び BCVA の変化等²⁷⁾に基づき Q8W、Q12W 又は Q16W の範囲で適宜調節しながら硝子体内投与するとされた。アフリベルセプト群では導入投与としてアフリベルセプト 2.0 mg を試験眼に Q4W で計 3 回硝子体内投与した後、維持投与として試験眼に Q8W で 108 週時まで硝子体内投与するとされた。最終評価時点は 112 週時点とされた。

主要解析について、無作為化された 671 例（本剤群 334 例、アフリベルセプト群 337 例、以下同順）全例が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち治験薬を投与されなかった 2 例を除く 669 例（333 例、336 例）が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 29 例（15 例、14 例）であり、主な中止理由は同意撤回 13 例（7 例、6 例）、死亡 5 例（4 例、1 例）、追跡不能 5 例（2 例、3 例）、有害事象 3 例（0 例、3 例）、医師による判断 3 例（2 例、1 例）であった。日本延長コホートについて、無作為化された 81 例（40 例、41 例）全例に治験薬が投与され、日本延長コホートのデータを含む解析時の安全性解析対象集団に含まれた。

主要評価項目とされたベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA¹⁷⁾の変化量の平均値は表 42 のとおりであり、その群間差の 95%CI の下限（-1.1 文字）が非劣性マージンである -4 文字²⁸⁾を上回っ

24) 米国、カナダ、英国、ポーランド、スペイン、イスラエル、ハンガリー、ロシア、イタリア、トルコ、ドイツ、オランダ、メキシコ、スイス、日本

25) ベースラインの BCVA（54 文字以下、55~73 文字、74 文字以上）、LLD（33 文字未満、33 文字以上）、地域（米国・カナダ、アジア、その他の地域）を因子とする層別割付が実施された。

26) 20 週時に疾患活動性が認められた患者では、その時点で本剤を投与後、以降の投与間隔を Q8W に変更し、24 週時に疾患活動性が認められた患者では、その時点で本剤を投与後、以降の投与間隔を Q12W に変更するとされた。疾患活動性の評価は、以下のいずれかに該当する場合、疾患活動性が認められると判定された。

- ①CST が直近 2 回の予定来院時の平均値と比較して 50 μ m 超の増加
- ②CST が直近 2 回の予定来院時の最低値と比較して 75 μ m 以上の増加
- ③BCVA が nAMD の疾患活動性に起因し直近 2 回の予定来院時の平均値と比較して 5 文字以上の低下
- ④BCVA が nAMD の疾患活動性に起因し直近 2 回の予定来院時の最高値と比較して 10 文字以上の低下
- ⑤nAMD の疾患活動性に起因した新たな黄斑出血

27) 以下の基準に従い投与間隔が最短 Q8W から最長 Q16W の範囲で調節され、「投与間隔延長」及び「投与間隔短縮」のいずれの基準にも該当しない場合、投与間隔は維持すると設定された。

- ・投与間隔延長基準：以下のすべてに該当する場合、投与間隔を 4 週間延長すると設定された。
 - ①CST が直近 2 回の治験薬注射来院時の平均値と比較して安定（変化が 30 μ m 未満）しており、かつこれまでの治験薬注射来院時の最低値と比較して 50 μ m 以上増加していない。
 - ②BCVA が nAMD の疾患活動性に起因し直近 2 回の治験薬注射来院時の平均値と比較して 5 文字以上低下しておらず、かつこれまでの治験薬注射来院時の最高値と比較して 10 文字以上減少していない。
 - ③nAMD の疾患活動性に起因した新たな黄斑出血がない。
- ・投与間隔短縮：以下の基準のうち①又は②のみを満たす場合、投与間隔を 4 週間短縮し、①及び②を満たす又は③に該当する場合、投与間隔を 8 週間に短縮すると設定された。
 - ①CST が直近 2 回の治験薬注射来院時の平均値と比較して 50 μ m 以上増加、又はこれまでの治験薬注射来院時の最低値と比較して 75 μ m 以上増加した。
 - ②BCVA が nAMD の疾患活動性に起因し直近 2 回の治験薬注射来院時の平均値と比較して 5 文字以上低下、又はこれまでの治験薬注射来院時の最高値と比較して 10 文字以上低下した。
 - ③nAMD の疾患活動性に起因した新たな黄斑出血がある。

28) ラニビズマブの nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（MARINA 試験）における投与 12 カ月後の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）は、シヤム群 -10.4 文字、ラニビズマブ 0.5 mg 群 7.2 文字であったこと（N Engl J Med 2006; 355: 1419-31）、アフリベ

たことから、本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。また、48 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 3 のとおりであった。

表 42 ベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値 (文字) (GR40306 試験、ITT 集団)

投与群	ベースラインの BCVA ^{a)}	ベースラインから 40、44 及び 48 週までの BCVA の変化量の調整済み平均値[95%CI] ^{b)}	群間差 [95%CI] ^{b)c)}
本剤群	61.3 ± 12.5 (334)	5.8 [4.6, 7.1]	0.7 [-1.1, 2.5]
アフリベルセプト群	61.5 ± 12.9 (337)	5.1 [3.9, 6.4]	

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 解析手法: 投与群、来院、来院と投与群の交互作用、ベースライン時の BCVA (連続量)、層別割付因子 (ベースラインの BCVA(54 文字以下、55~73 文字、74 文字以上)、ベースラインの LLD (33 文字未満、33 文字以上)、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域))を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM 中間事象(試験治療の中止、併用禁止薬の使用、併用禁止療法の実施、有効性の評価に潜在的な影響がある投与機会の逸失等、以下同様)の取扱い: COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

c) 本剤群-アフリベルセプト群

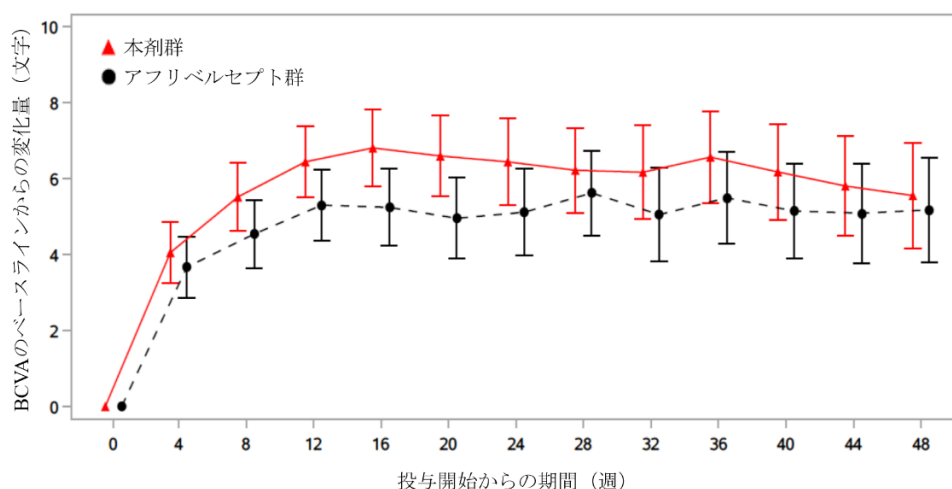


図 3 48 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (GR40306 試験、ITT 集団、調整済み平均値±95%CI、MMRM)

52 週時までの有害事象 (日本延長コホートを含む) は、試験眼では本剤群 35.9% (134/373 例)、アフリベルセプト群 38.5% (145/377 例) に認められ (以下同順)、眼以外では 56.3% (210/373 例)、53.1% (200/377 例) に認められた。死亡は本剤群 5 例 (うっ血性心不全、脳血管発作、多臓器機能不全症候群、肺炎、細菌性肺炎各 1 例)、アフリベルセプト群 1 例 (急性腎障害) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 43 のとおりであった。

ルセプトの nAMD 患者を対象とした第 III 相試験 (VIEW1 試験及び VIEW2 試験) における投与 12 カ月後の BCVA のベースラインからの変化量は、ラニズマブ 0.5 mg 群 8.1 及び 9.4 文字、アフリベルセプト 2 mg Q8W 群 7.9 及び 8.9 文字であったこと (Ophthalmology 2012; 119: 2537-48)、治療間の 5 文字 (ETDRS 視力表の 1 ライン) の減少は臨床的に重要とみなされることを踏まえ、非劣性マージンとして -4 文字が設定された。

表 43 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (GR40306 試験 (日本延長コホートを含む)、52 週時まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
本剤群	11.3% (42/373 例)	網膜色素上皮裂孔 2 例 (2 例)、COVID-19、ぶどう膜炎 (1 例)、アナフィラキシーショック ^{a)} 、胃癌 ^{a)} 、一過性脳虚血発作、気管支炎・慢性腎臓病、急性左室不全・心房細動、急性心筋梗塞、急性腎障害・心筋梗塞、虚血性小腸炎 ^{a)} (1 例)、胸水、誤嚥性肺炎、高血圧、腰部脊柱管狭窄症 ^{a)} 、細菌性関節炎・敗血症性ショック ^{a)} 、視力低下、失神、上部消化管出血、心不全 ^{a)} 、心不全・収縮性心膜炎、心房細動、心房細動・裂孔原性網膜剥離、新生血管加齢黄斑変性・ウイルス性ぶどう膜炎、脊椎圧迫骨折、節足動物咬傷 ^{a)} 、胆道性敗血症・胆石症、胆嚢炎、直腸癌・敗血症性ショック、脳血管発作、脳症、肺の悪性新生物、肺膿瘍 ^{a)} 、白内障 ^{a)} 、腹痛・狭心症、変形性関節症、便秘、慢性腎臓病・尿路感染、裂孔ヘルニア、裂孔原性網膜剥離 ^{a)} 、腓骨骨折・脛骨骨折 ^{a)} 各 1 例
アフリベルセプト群	14.1% (53/377 例)	新生血管加齢黄斑変性 ^{b)} 5 例、裂孔原性網膜剥離 ^{b)} 、肺炎、白内障 ^{b)} 各 2 例、COVID-19・靭帯捻挫、COVID-19 肺炎、うっ血性心不全、アレルギー性皮膚炎・薬物過敏症・処置後蜂巣炎、イレウス、胃腸出血・嵌頓単径ヘルニア、遠隔転移を伴う神経内分泌癌、下痢、加齢黄斑変性、角膜擦傷、急性心筋梗塞、急性腎障害・血尿、呼吸困難、高血圧、自律神経失調 ^{a)} 、術後貧血・転倒、上部消化管出血、心房細動・深部静脈血栓症・肺塞栓症・敗血症・尿閉、心房細動・僧帽弁逸脱、心房細動・低カリウム血症・誤嚥性肺炎・傾眠、新生血管加齢黄斑変性・肺炎、髄膜腫、脊椎圧迫骨折 ^{a)} 、舌の悪性新生物、病期不明、全身性細菌感染 ^{a)} 、大腿骨骨折、大腿骨骨折・胃腸出血、大腸ポリープ ^{a)} 、脱水・失神・尿路感染、胆管癌、腸閉塞、嚢下白内障 ^{a)} (1 例)、脳血管発作・大うつ病 (1 例・0 例)、肺の悪性新生物、白内障・網膜変性、貧血、浮動性めまい・頭痛、副鼻腔炎、腹部不快感・無力症・浮動性めまい・各種物質毒性、歩行障害、網膜下線維症、良性毛包腫瘍各 1 例

発現状況：発現割合(発現例数/評価例数)、内訳：発現例数(うち治験薬との因果関係が否定されていない例数)

a) 日本人、b) 発現した患者のうち、1 例が日本人

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、試験眼では 2.7% (10/373 例)、2.7% (10/377 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網膜色素上皮裂孔 (5 例、1 例)、ぶどう膜炎 (2 例、1 例)、虹彩炎 (2 例、0 例)、眼圧上昇 (0 例、3 例)、高眼圧症 (0 例、2 例) であった。眼以外では本剤群 1 例 (虚血性小腸炎)、アフリベルセプト群 2 例 (高血圧、脳血管発作各 1 例) に認められた。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) について、投与群間で臨床的に重要な不均衡は認められなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-nAMD-4 : GR40844 試験<2019 年 3 月～継続中 (主要解析 2020 年 10 月データカットオフ)>)

未治療の外国人 nAMD 患者²²⁾ (目標症例数 640 例²³⁾、各群 320 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、アフリベルセプトを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が海外の 20 の国及び地域²⁹⁾ で実施された (薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.6 参照)。グローバル登録期間中のすべての登録被験者が 48 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た。

用法・用量は、GR40306 試験と同様とされた (7.3.1 参照)

無作為化された 658 例 (本剤群 331 例、アフリベルセプト群 327 例、以下同順) 全例が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち、治験薬を投与されなかった 1 例を除く 657 例 (331 例、326 例) が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 28 例 (10 例、18 例) であり、主な中止理由は同意撤回 13 例 (5 例、8 例)、死亡 7 例 (2 例、5 例)、医師による判断 2 例 (0 例、2 例)、有害事象 2 例 (2 例、0 例) であった。

主要評価項目とされたベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA¹⁷⁾ の変化量の平均値は表 44 のとおりであり、その群間差の 95%CI の下限 (-1.7 文字) が非劣性マージンである -4 文字²⁸⁾ を上回

29) アルゼンチン、ポーランド、オーストラリア、ハンガリー、フランス、スペイン、ロシア、オーストリア、イタリア、トルコ、ポルトガル、ブラジル、ブルガリア、デンマーク、ドイツ、米国、韓国、台湾、香港、シンガポール

ったことから、本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。また、48 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 4 のとおりであった。

表 44 ベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値 (文字) (GR40844 試験、ITT 集団)

投与群	ベースラインの BCVA ^{a)}	ベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の調整済み平均値[95%CI] ^{b)}	群間差 [95%CI] ^{b)c)}
本剤群	58.7 ± 14.0 (331)	6.6 [5.3, 7.8]	0.0 [-1.7, 1.8]
アフリベルセプト群	58.9 ± 13.3 (327)	6.6 [5.3, 7.8]	

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 解析手法：投与群、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインの BCVA (連続量)、層別割付因子 (ベースラインの BCVA (54 文字以下、55~73 文字、74 文字以上)、ベースラインの LLD (33 文字未満、33 文字以上)、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域)) を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM
中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

c) 本剤群-アフリベルセプト群

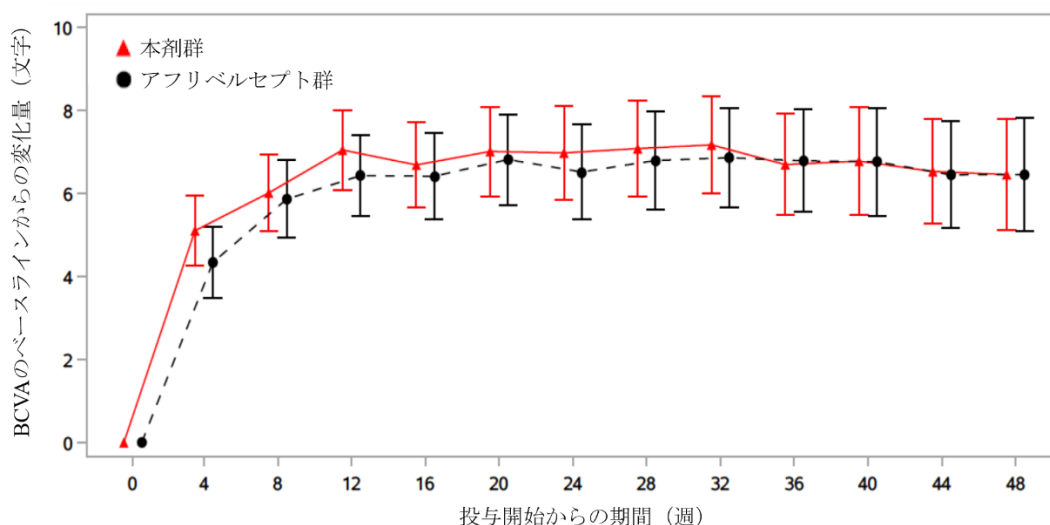


図 4 48 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (GR40844 試験、ITT 集団、調整済み平均値±95%CI、MMRM)

52 週時までの有害事象は、試験眼では本剤群 41.7% (138/331 例)、アフリベルセプト群 36.8% (120/326 例) に認められ (以下同順)、眼以外では 53.5% (177/331 例)、62.3% (203/326 例) に認められた。死亡は本剤群 4 例 (転倒、脳浮腫、不明確な障害、膵癌各 1 例)、アフリベルセプト群 7 例 (心不全 2 例、転倒、心肺不全、死亡、多形性神経膠芽細胞腫、肝転移各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は、表 45 のとおりであった。

表 45 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（GR40844 試験、52 週時まで、安全性解析対象集団）

投与群	発現状況	内訳
本剤群	14.5% (48/331 例)	新生血管加齢黄斑変性 4 例、COVID-19、変形性関節症、網膜色素上皮裂孔 (2 例)、硝子体炎 (2 例)、狭心症、うっ血性心不全各 2 例、COVID-19 肺炎、一過性脳虚血発作、遠隔転移を伴う卵巣癌、黄斑変性、冠動脈疾患、関節炎、急性心筋梗塞・医薬品副作用・ドレスラー症候群・起立性低血圧・心嚢液貯留・心膜炎、結腸腺癌、血栓性脳梗塞 (1 例)、股関節部骨折、腰部脊柱管狭窄症・変形性関節症、骨折による偽関節・股関節部骨折、混合性不安抑うつ障害、失神、上肢骨折、心筋虚血、心不全・硝子体出血 (1 例・0 例)、心房細動、新生血管加齢黄斑変性・ぶどう膜炎 (0 例・1 例)、体重減少、乳癌・白内障、認知症・失神寸前の状態、脳血管発作、脳血管発作・発作後麻痺・痙攣発作・心室性期外収縮・心室細動、背部痛、肺の悪性新生物、肺炎、貧血、閉塞隅角緑内障・転倒・骨髄炎、慢性閉塞性肺疾患、脈絡網膜炎・眼圧上昇・ウイルス性ぶどう膜炎、網膜静脈閉塞各 1 例
アフリベルセプト群	17.5% (57/326 例)	脳血管発作 3 例、心房細動、眼内炎各 2 例、COVID-19・うっ血性心不全・肺炎、うっ血性心不全・低カリウム血症、ぶどう膜炎 (1 例)、胃腸出血、医療機器機能不良・低酸素症・感染性胸水・発作性房室ブロック・肺臓炎、回転性めまい、壊死性筋膜炎・敗血症、角膜浮腫、間質性肺疾患、関節脱臼、眼のアレルギー、顔面骨骨折、急性腎盂腎炎、急性胆嚢炎・非感染性眼内炎 (0 例・1 例)、虚血性脳卒中、筋骨格硬直、筋力低下、憩室炎、呼吸困難、高カリウム血症、腰椎骨折・横紋筋融解症・肋骨骨折、失神、出血性膀胱炎、硝子体出血、上部消化管出血、心筋梗塞、心不全、心不全・うっ血性心筋症・高血圧、石綿肺症・冠動脈疾患、大腸腺腫・下痢・遠隔転移を伴う肺癌、胆道閉塞、胆嚢炎・胃炎、肺炎、肺動脈血栓症、皮質白内障・白内障手術合併症、貧血・節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)・肉腫様癌・肺癌腫様癌・痙攣発作・失神、腹痛・狭心症・腹水・気管支拡張症・気管支炎・うっ血性心不全・便秘・腸憩室・水分過負荷・鉄欠乏性貧血・起立性低血圧・汎血球減少症・前立腺腫大・ビタミン B12 欠乏、変形性関節症、変形性関節症・敗血症、便秘・感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、便秘・呼吸困難、蜂巣炎・骨髄炎、慢性閉塞性肺疾患・インフルエンザ、無力症、網膜出血、肋骨骨折、喘息・うっ血性心不全・蜂巣炎・脳出血・脳血管発作・慢性閉塞性肺疾患・虚血性脳卒中、疼痛、膀胱新生物、痔瘻

発現状況：発現割合(発現例数/評価例数)、内訳：発現例数 (うち治験薬との因果関係が否定されていない例数)

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、試験眼では 3.0% (10/331 例)、2.5% (8/326 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網膜色素上皮裂孔 (3 例、1 例)、ぶどう膜炎 (2 例、1 例)、眼圧上昇 (2 例、1 例)、虹彩毛様体炎 (2 例、1 例)、硝子体炎 (2 例、1 例) であった。眼以外では本剤群 2 例 (心不全、血栓性脳梗塞各 1 例) に認められた。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) について、投与群間で臨床的に重要な不均衡は認められなかった。

7.4 DME 患者対象第Ⅲ相試験

7.4.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-DME-2 : GR40349 試験<2018 年 9 月～継続中 (主要解析 2020 年 10 月データカットオフ)>)

未治療及び既治療の日本人及び外国人 DME 患者³⁰⁾ (目標症例数 900 例³¹⁾、各群 300 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、アフリベルセプトを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本を含む 16 の国及び地域³²⁾ で実施された (薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.7 参照)。グローバル登録期間中のすべての登録被験者が 56 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た。

30) 糖尿病に対する治療薬を常用しており、ベースライン前 2 カ月以内の HbA1c が 10% 以下であり、試験眼が以下を満たす 18 歳以上の未治療及び既治療の DME 患者が対象とされた。

① 中心窩を含む黄斑の肥厚を認め、スクリーニングの CST が Spectralis SD-OCT で 325 μm 以上、又は Cirrus SD-OCT 若しくは Topcon SD-OCT で 315 μm 以上

② ベースラインの BCVA が 25~73 文字

31) 主要評価項目とされたベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値について、群間差を 0 文字、共通の標準偏差を 11 文字、脱落率を 10% と仮定して、非劣性マージンを -4 文字、有意水準を片側 1.25% とするとき、各本剤群とアフリベルセプト群との対比較において検出力が 90% 超となる目標症例数が設定された。

32) 米国、ポーランド、ハンガリー、イスラエル、スペイン、ブルガリア、スロバキア、メキシコ、イタリア、ペルー、ロシア、オーストリア、フランス、ドイツ、トルコ、日本

用法・用量について、被験者を本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた³³⁾後、二重遮蔽下¹⁵⁾で、本剤 Q8W 群では導入投与として本剤 6.0 mg を試験眼に Q4W で計 6 回硝子体内投与、本剤 PTI 群では導入投与として本剤 6.0 mg を試験眼に Q4W で計 4 回硝子体内投与した後、維持投与として 96 週時まで、本剤 Q8W 群では本剤 6.0 mg を試験眼に Q8W (固定) で硝子体内投与し、本剤 PTI 群では CST が閾値 (CST が Spectralis SD-OCT で 325 μm 未満、又は Cirrus SD-OCT 若しくは Topcon SD-OCT で 315 μm 未満) を達成するまで本剤 6.0 mg を試験眼に Q4W で、閾値達成後は Q8W で硝子体内投与して以降、治験薬投与来院時の CST 及び BCVA の結果により表 46 に示す調節方法に従い Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W の範囲で適宜調節しながら硝子体内投与するとされた。アフリベルセプト群ではアフリベルセプト 2.0 mg を試験眼に Q4W で計 5 回硝子体内投与した後、Q8W で 96 週時まで硝子体内投与するとされた。最終評価時点は 100 週時点とされた。

表 46 本剤 PTI 群における投与間隔の調節方法 (GR40349 試験)

		Reference CST ^{a)} に対する CST の変化率			
		-10%未満	-10%以上 10%以下	10%超 20%以下	20%超
Reference BCVA ^{a)} に対する BCVA の変化	-5 文字未満	維持	4 週間延長	維持	8 週間短縮
	-5 文字以上-10 文字未満			4 週間短縮	
	-10 文字以上				

a) 過去の治験薬投与来院日に得られた BCVA の 3 つの最高値の平均値

b) CST の閾値の基準を最初に達成したときの CST の値とされた。ただし、2 回連続した治験薬投与来院日の CST が過去の reference CST から 10%を超えて減少し、かつその減少幅が 30 μm 以内の場合、後者の来院日で得られた CST の値が新たな reference CST とされた。

無作為化された 940 例 (本剤 Q8W 群 315 例、本剤 PTI 群 313 例、アフリベルセプト群 312 例、以下同順) 全例が ITT 集団とされ、このうち無作為化前に試験眼に VEGF 阻害薬の治療歴がない集団 725 例 (238 例、245 例、242 例) が未治療集団とされ、ITT 集団及び未治療集団が主たる有効性解析対象集団とされた。ITT 集団のうち治験薬を投与されなかった 3 例を除く 937 例 (313 例、313 例、311 例) が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 68 例 (24 例、24 例、20 例) であり、主な中止理由は死亡 20 例 (7 例、9 例、4 例)、同意撤回 17 例 (5 例、3 例、9 例)、有害事象 13 例 (5 例、6 例、2 例)、追跡不能 13 例 (5 例、6 例、2 例) であった。

主要評価項目とされたベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA¹⁷⁾の変化量の平均値は表 47 のとおりであり、ITT 集団における群間差の 97.5%CI の下限は、本剤 Q8W 群とアフリベルセプト群との比較では-2.0 文字、本剤 PTI 群とアフリベルセプト群との比較では-1.1 文字であり、いずれの対比較においても非劣性マージンである-4 文字³⁴⁾を上回ったことから、本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。未治療集団を対象とした解析においても同様の結果であった。また、ITT 集団における 56 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 5 のとおりであった。

33) ベースラインの BCVA (64 文字未満、64 文字以上)、VEGF 阻害薬の硝子体内治療歴の有無、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域) を因子とする層別割付が実施された。

34) アフリベルセプトの DME 患者を対象とした第 III 相試験 (VISTA 試験、VIVID 試験) における 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (平均値) は、PDT 群 0.2 及び 1.2 文字、アフリベルセプト 2 mg Q8W 群 10.7 及び 10.7 文字であったこと (Ophthalmology 2014; 121: 2247-54)、治療間の 5 文字 (ETDRS 視力表の 1 ライン) の減少は臨床的に重要とみなされることを踏まえ、非劣性マージンとして-4 文字が設定された。

表 47 ベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値 (文字) (GR40349 試験、ITT 集団及び未治療集団)

	投与群	ベースラインの BCVA ^{a)}	ベースラインから 48、52 及び 56 週時まで BCVA の変化量の調整済み平均値[97.5%CI] ^{b)}	アフリベルセプト群との群間差 [97.5%CI] ^{b) c) d)}
ITT 集団	本剤 Q8W 群	62.0 ± 9.9 (315)	10.7 [9.4, 12.0]	-0.2 [-2.0, 1.6]
	本剤 PTI 群	61.9 ± 10.2 (313)	11.6 [10.3, 12.9]	0.7 [-1.1, 2.5]
	アフリベルセプト群	62.2 ± 9.5 (312)	10.9 [9.6, 12.2]	—
未治療集団	本剤 Q8W 群	62.3 ± 9.9 (238)	10.6 [9.1, 12.1]	-0.7 [-2.8, 1.4]
	本剤 PTI 群	61.8 ± 10.7 (245)	11.4 [9.9, 12.8]	0.0 [-2.1, 2.2]
	アフリベルセプト群	62.6 ± 9.2 (242)	11.3 [9.8, 12.8]	—

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 解析手法：投与群、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインの BCVA(連続量)、層別割付因子 (ベースラインの BCVA (64 文字未満、64 文字以上)、VEGF 阻害薬の硝子体内治療歴の有無、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域))を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定した MMRM

中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

c) 各本剤群－アフリベルセプト群

d) 試験全体の第一種の過誤確率を制御するためにアフリベルセプト群と本剤 2 群の対比較は graph-based testing procedure に基づき行うこととされ、それぞれの対比較において最初に実施する ITT 集団における非劣性の検定の有意水準は両側 2.5%とされた。なお、ITT 集団で非劣性が示された場合のみ未治療集団における非劣性の検定が実施された。

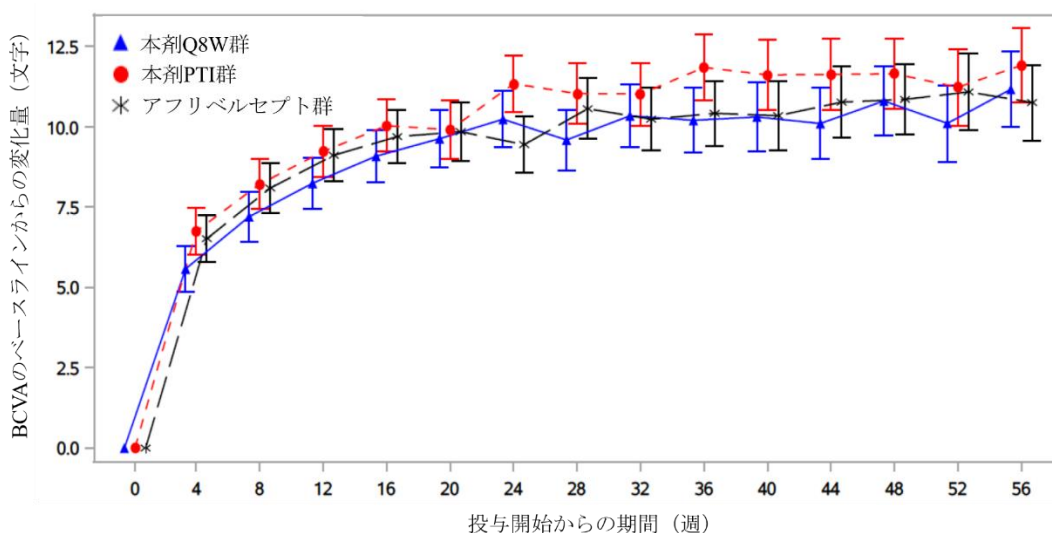


図 5 56 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (GR40349 試験、ITT 集団、調整済み平均値±95%CI、MMRM)

56 週時までの有害事象は、試験眼では本剤 Q8W 群 31.3% (98/313 例)、本剤 PTI 群 33.9% (106/313 例)、アフリベルセプト群 32.8% (102/311 例) に認められ (以下同順)、眼以外では 65.2% (204/313 例)、67.1% (210/313 例)、65.3% (203/311 例) に認められた。死亡は本剤 Q8W 群 8 例 (死亡、急性心筋梗塞、膀胱癌、糖尿病合併症、塞栓症、全身健康状態悪化、左房拡張、敗血症各 1 例)、本剤 PTI 群 9 例 (死亡 3 例、心不全 2 例、心筋梗塞、COVID-19、白血病、誤嚥性肺炎各 1 例)、アフリベルセプト群 4 例 (急性心筋梗塞、心筋梗塞、結腸腺癌、自殺既遂各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 48 のとおりであった。

表 48 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (GR40349 試験、56 週時まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
本剤 Q8W 群	24.3% (76/313 例)	うっ血性心不全、骨髄炎各 3 例、蜂巣炎、糖尿病網膜症、胸痛、硝子体出血、冠動脈疾患、虚血性脳卒中 ^{b)} 各 2 例、ノロウイルス性胃腸炎、胃食道逆流性疾患・腎不全、胃腸出血、医療機器位置異常・失神寸前の状態、一過性脳虚血発作、外傷性白内障・大腸炎、角膜擦過傷・前房狭隅角、関節痛・筋肉痛、気管支炎・急性心不全・A 型インフルエンザウイルス検査陽性・肺炎、急性呼吸不全・うっ血性心不全・脳血管発作・糖尿病性ケトアシドーシス・高血糖・乳酸アシドーシス、急性呼吸不全・慢性左室不全・末期腎疾患・肺炎・腎機能障害・敗血症候群、急性心筋梗塞、急性腎障害・菌血症・胆道ジスキネジア・胆嚢切除・慢性胆嚢炎・便秘・脱水・真菌感染・低ナトリウム血症・咬傷感染・筋痙攣・悪心・非アルコール性脂肪性肝炎・腎盂腎炎・発熱・敗血症・血小板減少症・尿路感染・嘔吐、急性腎障害・硝子体出血、急性腎障害・低カリウム血症・肺塞栓症・呼吸不全、急性腎障害・蜂巣炎・水腎症、虚血性脳卒中・心筋炎・心膜炎、狭心症・転倒、胸水、血中クレアチニン増加、高血圧・精神状態変化 (1 例・0 例)、高血糖、失見当識、失神、上肢骨折、心筋虚血、心筋梗塞、心停止、心房細動、心房粗動・心室性頻脈性不整脈、神経障害性関節症、腎感染、大腿骨骨折、大動脈狭窄・冠動脈狭窄・心筋虚血・尿路性敗血症、胆管癌・胆石症・膝癌、椎間板突出、糖尿病 ^{a)} 、糖尿病・ブドウ球菌感染・創離開、糖尿病性壊疽・全身性浮腫・尿閉、糖尿病網膜症・緑内障、動脈瘤、乳癌、脳血管発作・てんかん、脳梗塞・肝硬変、脳出血・糖尿病性網膜浮腫・ウイルス性角膜ぶどう膜炎、敗血症、肺炎、肺塞栓症・脛骨骨折 ^{a)} 、疲労・膝炎、不明確な障害・肺炎・尿路感染、副鼻腔炎・視力低下、腹部ヘルニア・急性胆嚢炎・失神、変形性脊椎症、末期腎疾患、末梢動脈血栓症、慢性腎臓病・妄想性障害、詳細不明・敗血症、無呼吸・心停止・昏睡・低酸素性虚血性脳症・腎不全、裂孔原性網膜剥離各 1 例
本剤 PTI 群	23.3% (73/313 例)	眼内炎 3 例 (1 例)、脳血管発作、貧血、蜂巣炎、ぶどう膜炎 ^{b)} 各 2 例 (2 例)、一過性脳虚血発作、黄斑浮腫、外傷性白内障・ぶどう膜炎、角膜ぶどう膜炎 (1 例)、滑液包炎、冠動脈疾患、完全房室ブロック、感染性胆嚢炎、急性心筋梗塞、急性腎障害・急性左室不全・急性心筋梗塞・蜂巣炎・冠動脈疾患、急性胆嚢炎・転倒・頭部損傷、形質細胞性骨髄腫、結腸腺癌、血中カリウム増加・限局性感染・胸水・肺炎、股関節部骨折、高眼圧症・ぶどう膜炎性緑内障、高血圧・卵巣嚢胞、高血圧性脳症、骨端症、四肢損傷、失神、出血性卒中、食道炎、心筋梗塞、心筋梗塞・硝子体出血、心血管障害、新生物、腎新生物、腎不全、静脈瘤、脊椎圧迫骨折・腫瘍浸潤、前庭障害、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折 ^{a)} 、大腸ポリープ、大動脈狭窄、丹毒、中枢神経系に起因する回転性めまい、腸骨骨折、低血糖、低血糖・肺炎、糖尿病性胃不全麻痺、糖尿病性壊疽、糖尿病性足感染・高カリウム血症、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病性網膜症・骨髄炎、動脈硬化症・冠動脈疾患、突発性難聴 ^{a)} (1 例)、熱傷 ^{a)} 、脳血管発作・肋骨骨折、背部痛・腰髄神経根障害、肺炎、白内障 ^{a)} 、発熱、不整脈・COVID-19、不整脈・血中テストステロン増加・末梢性浮腫、蜂巣炎・糖尿病性足病変、慢性閉塞性肺疾患・冠動脈疾患、脈絡網膜炎・ぶどう膜炎 (1 例・1 例)、網膜出血、網膜裂孔、労作性呼吸困難各 1 例
アフリベルセプト群	16.7% (52/311 例)	敗血症 4 例、うっ血性心不全・胸痛・慢性肝炎・慢性腎臓病・末期腎疾患・高血圧、うっ血性心不全・心筋梗塞 ^{a)} 、うっ血性心不全・網膜血管新生、うっ病、コントロール不良の血圧、シュードモナス性敗血症、悪心、黄斑線維症 ^{a)} 、壊疽性蜂巣炎、冠動脈疾患、急性左室不全、急性左室不全・肺炎・細菌性肺炎、急性心筋梗塞・冠動脈疾患、急性心筋梗塞・急性呼吸不全・低酸素症・肺炎・敗血症、急性心筋梗塞・腰髄神経根障害、急性腎障害・肝硬変、急性腎障害・急性呼吸不全・肺炎、急性腎障害・高血糖、虚血性脳卒中、狭心症・うっ血性心不全、胸痛・心筋梗塞、胸痛・慢性腎臓病・変形性関節症、頸部痛、結腸腺癌・合併症を伴う虫垂炎、高血圧・腎機能障害、高血圧・肺炎、骨髄炎、骨髄炎・敗血症、四肢腫瘍、硝子体出血、心筋梗塞、心不全・糖尿病性足病変・肺炎、深部静脈血栓症・筋力低下・大腸菌性肺炎・肺塞栓症、腎不全、糖尿病性足病変、糖尿病性代謝代償不全、糖尿病網膜症、尿路感染、脳血管発作、白内障 ^{a)} 、浮動性めまい・橈骨骨折、閉塞隅角緑内障、蜂巣炎・クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蜂巣炎・糖尿病性足病変・骨髄炎、末期腎疾患、慢性腎臓病、網膜動脈閉塞、肛門膿瘍各 1 例

発現状況：発現割合(発現例数/評価例数)、内訳：発現例数 (うち治験薬との因果関係が否定されていない例数)

a) 日本人、b) 発現した 2 例のうち、1 例が日本人

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、試験眼では 3.5% (11/313 例)、2.6% (8/313 例)、1.6% (5/311 例) に認められ、主な事象は眼圧上昇 (5 例、1 例、1 例)、ぶどう膜炎 (1 例、3 例、0 例)、硝子体浮遊物 (2 例、0 例、1 例)、虹彩炎 (0 例、2 例、1 例) であった。眼以外では本剤 Q8W 群 3 例 (高血圧、虚血性脳卒中、幻視各 1 例)、本剤 PTI 群 1 例 (突発性難聴) に認められた。

7.4.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-DME-3 : GR40398 試験<2018 年 10 月～継続中 (主要解析 2020 年 10 月データカットオフ)>)

未治療及び既治療の外国人 DME 患者³⁰⁾ (目標症例数 900 例³¹⁾、各群 300 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、アフリベルセプトを対照とした無作為化二重遮蔽並行

群間比較試験が海外の24の国及び地域³⁵⁾で実施された(薬物動態/薬力学の試験成績については6.2.7参照)。グローバル登録期間中のすべての登録被験者が56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た。

用法・用量は、GR40349試験と同様とされた(7.4.1参照)。

無作為化された951例(本剤Q8W群317例、本剤PTI群319例、アフリベルセプト群315例、以下同順)全例がITT集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。ITT集団のうち治験薬を投与されなかった1例を除く950例(317例、319例、314例)が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は42例(19例、7例、16例)であり、主な中止理由は被験者による判断12例(5例、4例、3例)、死亡10例(5例、0例、5例)、追跡不能10例(5例、2例、3例)、有害事象6例(2例、1例、3例)であった。

主要評価項目とされたベースラインから48、52及び56週時までのBCVA¹⁷⁾の変化量の平均値は表49のとおりであり、群間差の97.5%CIの下限は、本剤Q8W群とアフリベルセプト群との比較では-0.1文字、本剤PTI群とアフリベルセプト群との比較では-1.1文字であり、いずれの対比較においても非劣性マージンである-4文字³⁴⁾を上回ったことから、本剤Q8W群及び本剤PTI群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。また、ITT集団における56週時までのBCVAのベースラインからの変化量の推移は図6のとおりであった。

表49 ベースラインから48、52及び56週時までのBCVAの変化量の平均値(文字)(GR40398試験、ITT集団)

投与群	ベースラインのBCVA ^{a)}	ベースラインから48、52及び56週時までのBCVAの変化量の調整済み平均値[97.5%CI] ^{b)}	アフリベルセプト群との群間差[97.5%CI] ^{b)ⓓ)}
本剤Q8W群	61.9 ± 10.1 (316)	11.8 [10.6, 13.0]	1.5 [-0.1, 3.2]
本剤PTI群	62.5 ± 9.3 (317)	10.8 [9.6, 11.9]	0.5 [-1.1, 2.1]
アフリベルセプト群	62.1 ± 9.4 (315)	10.3 [9.1, 11.4]	—

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 解析手法: 投与群、来院、来院と投与群の交互作用、ベースラインのBCVA(連続量)、層別割付因子(ベースラインのBCVA(64文字未満、64文字以上)、VEGF阻害薬の硝子体内治療歴の有無、地域(米国・カナダ、アジア、その他の地域))を共変量とし、被験者内で無構造の共分散構造を仮定したMMRM

中間事象の取扱い: COVID-19に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

c) 各本剤群-アフリベルセプト群

d) 試験全体の第一種の過誤確率を制御するためにアフリベルセプト群と本剤2群の対比較はgraph-based testing procedureに基づき行うこととされ、それぞれの対比較において最初に実施するITT集団における非劣性の検定の有意水準は両側2.5%とされた。

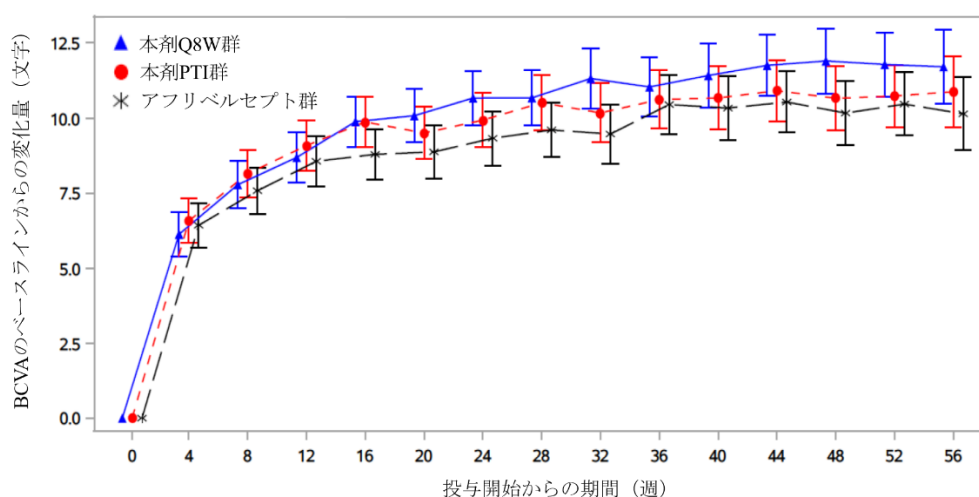


図6 56週時までのBCVAのベースラインからの変化量の推移(GR40398試験、ITT集団、調整済み平均値±95%CI、MMRM)

35) アルゼンチン、ポーランド、チェコ、英国、ブラジル、スペイン、ハンガリー、オーストラリア、ロシア、ポルトガル、イタリア、トルコ、ドイツ、フランス、デンマーク、スイス、米国、カナダ、韓国、台湾、タイ、香港、シンガポール、中国

56週時までの有害事象は、試験眼では本剤 Q8W 群 43.2% (137/317 例)、本剤 PTI 群 37.3% (119/319 例)、アフリベルセプト群 36.0% (113/314 例) に認められ (以下同順)、眼以外では 59.6% (189/317 例)、54.9% (175/319 例)、59.6% (187/314 例) に認められた。死亡は本剤 Q8W 群 5 例 (心停止 2 例、心筋梗塞、膀胱癌、脳出血各 1 例)、アフリベルセプト群 5 例 (急性心筋梗塞、冠動脈疾患、糖尿病性壊疽、低血圧、1 型糖尿病各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 50 のとおりであった。

表 50 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (GR40398 試験、56 週時まで、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
本剤 Q8W 群	20.5% (65/317 例)	糖尿病性網膜浮腫 4 例、肺炎、硝子体出血各 3 例、眼内炎、糖尿病性足感染、呼吸困難、骨髄炎各 2 例、COVID-19 肺炎・炎症、うっ血性心不全、うっ血性心不全・冠動脈疾患・心内膜下虚血、うっ血性心不全・膀胱炎・敗血症、うつ病、インフルエンザ、一過性視力低下、壊疽、眼圧上昇、気道感染、急性腎障害・うっ血性心不全、急性腎障害・蜂巣炎・壊死・敗血症、血中ブドウ糖変動、呼吸不全・右室不全、四肢損傷、耳鳴、心筋虚血、心筋梗塞、心筋梗塞・肺炎、心不全、心房細動、神経障害性関節症・軟部組織の炎症、腎嚢胞・脊椎炎、腎盂腎炎・一過性脳虚血発作、大腿骨頸部骨折、脱水、低血糖、転倒骨折、糖尿病性腎症、糖尿病性足感染・敗血症、糖尿病性網膜浮腫・硝子体出血、脳血管発作、脳梗塞、馬尾症候群・肺の悪性新生物、肺炎・敗血症、肺水腫、白内障、白内障・ドライアイ、貧血・高窒素血症、蜂巣炎、蜂巣炎・壊疽性蜂巣炎、末期腎疾患、末期腎疾患・胃排出不全・敗血症、末梢動脈閉塞性疾患・末梢血管障害、慢性心不全、慢性腎臓病、肛門膿瘍・不安定狭心症各 1 例
本剤 PTI 群	15.4% (49/319 例)	肺炎 2 例、ギラン・バレー症候群、ヘアリー細胞白血病、一過性視力低下、壊疽、冠動脈疾患・糖尿病性足病変、眼圧上昇、眼出血、急性冠動脈症候群・上気道感染、急性呼吸不全・うっ血性心不全、急性心筋梗塞、急性腎障害・壊疽・肺炎、狭心症・糖尿病性網膜浮腫、胸痛、結腸癌、高カリウム血症、高眼圧症 (1 例)、四肢壊死、四肢膿瘍・急性腎障害・アナフィラキシー反応・骨髄炎、視力障害、視力低下、硝子体出血、心停止・胃腸出血・低血糖・低血圧・心筋梗塞、心不全・糖尿病性網膜浮腫・呼吸困難・虚血性心筋症・胸水、心房細動、大腿骨頸部骨折、大動脈弁狭窄、胆石症・多臓器機能不全症候群、胆嚢炎、直腸出血、低血圧、低血糖・肺炎・網膜血管新生、転倒・四肢損傷・骨盤骨折、糖尿病性足病変、糖尿病網膜症・高血圧クリーゼ、動脈閉塞性疾患・うっ血性心不全、嚢下白内障、脳血管発作、脳梗塞、肺障害、肺線維症、貧血・上部消化管出血、不安定狭心症、蜂巣炎、末期腎疾患、網膜静脈閉塞、網膜裂孔、譫妄・低血糖・ラクナ脳卒中・代謝性脳症・失神 (0 例・0 例・1 例・0 例・0 例) 各 1 例
アフリベルセプト群	17.2% (54/314 例)	蜂巣炎 6 例、心筋梗塞、心不全、肺炎各 2 例、胃腸異形成・敗血症、一過性視力低下、角膜擦過傷、冠動脈硬化症、眼内炎、眼部化学熱傷、急性呼吸不全・肺炎、急性心筋梗塞 (1 例)、急性心不全・骨髄炎、急性腎障害・高血圧切迫症、狭心症・心不全・うっ血性心不全・起立性低血圧・硝子体出血、胸痛、憩室炎・発熱、頸髄神経根障害、倦怠感・発熱、高カリウム血症、骨髄炎、細菌性関節炎、視力低下、小球性貧血、心内膜炎、脊髄圧迫、腺癌、大腿骨頸部骨折・腎不全、大腿骨骨折・黄斑線維症、大腸炎・胃腸炎、脱水、胆管狭窄・痔瘻、爪裂離、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性壊疽、糖尿病性足病変、糖尿病性末端器官損傷、尿路の炎症、尿路結石・胆嚢炎・胆嚢蓄膿、脳血管発作 (1 例)、白内障、発熱、貧血、貧血・大腸菌性敗血症・転倒・大腿骨頸部骨折・痛風・過敏症・尿路感染、蜂巣炎・深部静脈血栓症・骨髄炎、慢性腎臓病・高血圧各 1 例

発現状況：発現割合(発現例数/評価例数)、内訳：発現例数 (うち治験薬との因果関係が否定されていない例数)

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、試験眼では 2.5% (8/317 例)、2.5% (8/319 例)、4.5% (14/314 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浮遊物 (4 例、1 例、3 例)、眼圧上昇 (2 例、2 例、3 例)、高眼圧症 (0 例、2 例、0 例) であった。眼以外では本剤 Q8W 群 1 例 (頭痛)、本剤 PTI 群 2 例 (ラクナ脳卒中、鼻漏各 1 例)、アフリベルセプト群 2 例 (脳血管発作、急性心筋梗塞) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40306 試験) 及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40349 試験) が日本を含む国際共同試験として実施されたことから、内因性及び外因性の民族的要因の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、GR40306 試験及び GR40349 試験を日本を含む国際共同試験として実施するにあたり、内因性及び外因性の民族的要因について以下のような検討を行った結果、本剤の治療効果は内因性及び外因

性民族的要因の影響を受けにくいと考えられたことから、両試験を日本を含む国際共同試験として実施することに特段の支障はないと考えた旨を説明した。

- 本剤は抗体製剤であるため薬物代謝酵素による代謝を受けず、また硝子体内に局所投与される製剤であり、眼球の大きさには民族差はないこと（J Cataract Refract Surg 2002; 28: 1886-9）も踏まえると、本剤が治療効果を発揮する眼内を含めた体内薬物動態における民族差の影響は小さいと考えられる。
- 既承認の VEGF 阻害薬であるアフリベルセプトでは nAMD 及び DME ともに国内外で同様の臨床推奨用量が設定されており、また本剤の標的分子の一つである Ang-2 の発現について、その民族差を示すデータや関連する一塩基多型の存在は報告されていない。
- GR40306 試験及び GR40349 試験に先立って実施した、国内第 I 相試験（JP39844 試験）と海外第 I 相試験（BP28936 試験）で本薬の血漿中薬物動態に明確な国内外差は認められなかった（6.R.1 参照）。
- nAMD の診断基準及び治療体系は国内外で共通している（日眼会誌 2008; 112: 1076-84、日眼会誌 2012; 116: 1150-5、Br J Ophthalmol 2014; 98: 1144-67）。なお、nAMD の病型のうち PCV が占める割合は欧州と比較して日本で高いことが報告されているが（Archives of Ophthalmology 2003; 121: 1392-6）、ICGA により病型診断が行われた海外第 II 相試験（BP29647 試験）において、試験眼において PCV を有する患者は 9.6%（25/261 例）と限られていたものの、PCV とそれ以外の病型で有効性（BCVA 変化量）に明確な差異は認められなかった。
- DME の診断基準及び治療体系は国内外で共通している（Jpn J Ophthalmol 2018; 62: 1-23、Ophthalmology 2018; 125: 1608-22）。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本剤の治療効果は内因性及び外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられることから、GR40306 試験及び GR40349 試験を日本を含む国際共同試験として実施したことに特に問題はない。なお、両試験の結果を踏まえた日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性については、7.R.2 項及び 7.R.3 項でそれぞれ引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 nAMD に対する有効性について

申請者は、nAMD 患者を対象とした第 III 相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）成績を踏まえ、nAMD 患者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。

GR40306 試験及び GR40844 試験では、nAMD において国内外で標準的な治療薬であるアフリベルセプトに対する本剤の非劣性を検証する計画とし、主要評価指標を nAMD の臨床的ベネフィットを評価する重要なアウトカムとして確立されている BCVA のベースラインからの変化量とした上で、以下の点を踏まえ、主要評価項目として、ベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値を設定した。

- 対照薬であるアフリベルセプトの nAMD 患者を対象とした第 III 相試験（VIEW1 試験、VIEW2 試験）において、52 週時が主要評価時点として設定されていたが、当該試験における視力改善効果（BCVA の変化量）は 40 週時でプラトーに達していたこと（Ophthalmology 2012; 119: 2537-48）。

- 本剤群の用法・用量（7.3.1 参照）においては、48 週時点で Q16W 投与を 2 回又は Q12W 投与を 3 回完了することから、48 週時まで評価を行うことで長期の投与間隔における本剤の視力維持効果を検討できること。
- 本剤群では 48 週時点における投与間隔が被験者毎に異なるため、有効性評価時点を単一の評価時点とする場合、群内及び群間で評価前最終投与からの経過期間が異なることから、複数時点の結果を平均化することで評価のばらつきを低減できると考えたこと。

また、nAMD 患者を対象としたラニビズマブ及びアフリベルセプトの臨床試験成績並びに治療間の BCVA の 5 文字の減少は臨床的に重要とみなされること²⁸⁾を踏まえ、非劣性マージンとして -4 文字を設定した。

上記の主要評価項目を設定した GR40306 試験及び GR40844 試験のいずれにおいても、主要解析においてアフリベルセプト群に対する本剤群の非劣性が示された（表 42 及び表 44）。また、BCVA に関する主な副次評価項目の結果は表 51 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群はアフリベルセプト群と同程度の結果であり、主要評価項目の結果を支持するものであった。

表 51 BCVA に関する主な副次評価項目（GR40306 試験及び GR40844 試験、ITT 集団）

	GR40306 試験		GR40844 試験	
	本剤群	アフリベルセプト群	本剤群	アフリベルセプト群
例数	334	337	331	327
ベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値が 15 文字以上改善した患者の割合	19.9 (58/292)	16.0 (48/300)	19.9 (60/302)	22.3 (65/291)
群間差 [95%CI] ^{a) b)}	4.3 [-1.6, 10.1]		-2.0 [-8.3, 4.3]	
ベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値が 15 文字以上悪化することを回避した患者の割合	95.2 (278/292)	94.3 (283/300)	95.7 (289/302)	97.3 (283/291)
群間差 [95%CI] ^{a) b)}	1.3 [-2.2, 4.8]		-1.5 [-4.4, 1.3]	

% (該当例数/評価例数)

a) 解析手法：ベースラインの BCVA (54 文字以下、55～73 文字、74 文字以上)、ベースラインの LLD (33 文字未満、33 文字以上)、地域 (米国・カナダ、それ以外) を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法

中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

b) 本剤群－アフリベルセプト群

GR40306 試験及び GR40844 試験の本剤群において、48 週時点に到達した患者割合はそれぞれ 94.3% (315/334 例) 及び 95.5% (316/331 例) であり、このうち 48 週時における投与間隔が Q16W であった患者割合はそれぞれ 45.7% (144/315 例) 及び 44.9% (142/316 例)、Q12W であった患者割合はそれぞれ 34.0% (107/315 例) 及び 32.9% (104/316 例)、Q8W であった患者割合はそれぞれ 20.3% (64/315 例) 及び 22.2% (70/316 例) であり、本剤群の多くが Q16W 又は Q12W でありながら、Q8W で固定投与したアフリベルセプト群と同様の有効性を示したことから、本剤の効果の持続性が示された。

日本人集団における有効性について、GR40306 試験における全体集団及び日本人集団別の主要評価項目の結果は表 52 のとおりであり、日本人集団の結果は全体集団と一貫していた。なお、当該試験における日本人目標症例数は 64 例 (各群 32 例)³⁶⁾としており、組み入れられた日本人症例数は結果として 52 例 (各群 26 例) に留まったが、当該症例数でも事前の仮定に基づく全体集団と日本人集団の一貫性が示される確率は 80% 以上であることから、一貫性を評価する上での影響はなかったと考える。

36) 日本人集団での主要評価項目の群間差 (本剤群－アフリベルセプト群) を D_{Japan} 、非日本人集団での主要評価項目の群間差を $D_{\text{non-Japan}}$ としたとき、 $D_{\text{Japan}} > -4$ かつ $D_{\text{non-Japan}} > -4$ を満たすことが示される確率が 80% を超え、かつ実現可能な被験者数として設定された。

表 52 全体集団及び日本人集団別のベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値 (文字)
(GR40306 試験、ITT 集団)

		ベースラインの BCVA ^{a)}	ベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の調整済み平均値 [95%CI] ^{b)}	群間差 [95%CI] ^{b,c)}
全体 集団	本剤群	61.3 ±12.5 (334)	5.8 [4.6, 7.1]	0.7
	アフリベルセプト群	61.5 ±12.9 (337)	5.1 [3.9, 6.4]	[-1.1, 2.5]
日本人 集団	本剤群	58.8 ±15.1 (26)	6.5 [2.0, 11.0]	-0.7
	アフリベルセプト群	59.4 ±13.4 (26)	7.2 [2.8, 11.6]	[-7.0, 5.6]

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 解析手法：全体集団を対象とした解析は主解析(表 42)と同一であり、日本人集団を対象とした解析は、主解析で使用された解析モデルから地域の変数を除いた MMRM が用いられた。
中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

c) 本剤群－アフリベルセプト群

GR40306 試験及び GR40844 試験の併合データを用いた、背景因子別の主要評価項目の部分集団解析結果は表 53 のとおりであり、本剤群とアフリベルセプト群の群間差に特定の傾向は認められず、全体集団における結果と一貫していたことから、本剤の有効性に影響を及ぼす特徴的な背景因子は見出されなかった。

表 53 背景因子別の 40、44 及び 48 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の平均値 (文字)
(GR40306 試験及び GR40844 試験併合解析、ITT 集団)

		本剤群	アフリベルセプト群	群間差[95%CI] ^{a)}
全体集団		6.2 (594)	5.9 (591)	0.4 [-0.9, 1.6]
性別	男性	6.4 (241)	6.2 (245)	0.2 [-1.9, 2.4]
	女性	6.1 (353)	5.7 (346)	0.4 [-1.1, 1.9]
年齢	75 歳未満	7.3 (267)	7.0 (232)	0.3 [-1.8, 2.4]
	75 歳以上	5.4 (327)	5.1 (359)	0.3 [-1.3, 1.9]
ベースラインの BCVA	54 文字以下	9.7 (166)	8.2 (172)	1.5 [-1.2, 4.3]
	55～73 文字	5.5 (341)	5.5 (334)	0.1 [-1.5, 1.7]
	74 文字以上	1.9 (87)	2.8 (85)	-0.9 [-3.2, 1.5]
ベースラインの LLD	33 文字未満	7.4 (423)	6.8 (422)	0.6 [-0.7, 1.9]
	33 文字以上	3.4 (165)	3.5 (165)	-0.2 [-3.2, 2.8]
病型 (典型、RAP)	Occult	4.8 (312)	5.1 (280)	-0.2 [-1.8, 1.3]
	Classic	9.1 (161)	7.4 (162)	1.7 [-1.1, 4.6]
	Minimally classic	6.0 (54)	5.3 (53)	0.7 [-3.3, 4.7]
	RAP	3.8 (27)	2.9 (35)	0.9 [-4.5, 6.4]
病型 (PCV) ^{b)}	PCV なし	5.6 (161)	6.3 (144)	-0.7 [-3.2, 1.9]
	PCV あり	7.6 (19)	5.6 (11)	2.0 [-5.1, 9.0]
ベースラインの CNV 病変面積	1 mm ² 未満	8.3 (138)	7.3 (130)	1.0 [-1.3, 3.4]
	1～3 mm ²	6.5 (197)	7.6 (203)	-1.1 [-3.2, 1.0]
	3 mm ² 超	4.8 (253)	3.7 (248)	1.1 [-1.0, 3.1]
ベースラインの CST ^{c)}	400 μm 未満	6.0 (235)	4.5 (235)	1.5 [-0.2, 3.3]
	400 μm 以上	6.4 (355)	6.9 (353)	-0.5 [-2.3, 1.3]
内眼手術の既往	あり	6.0 (249)	4.4 (274)	1.5 [-0.4, 3.5]
	なし	6.4 (345)	7.0 (317)	-0.6 [-2.2, 1.0]
有水晶体眼、眼内レンズ挿入眼	有水晶体眼	6.5 (346)	7.1 (325)	-0.6 [-2.3, 1.0]
	眼内レンズ挿入眼	5.9 (248)	4.2 (266)	1.7 [-0.3, 3.6]
糖尿病の合併	あり	5.4 (98)	6.9 (106)	-1.5 [-4.7, 1.6]
	なし	6.4 (496)	5.7 (485)	0.7 [-0.7, 2.1]
高血圧の合併	あり	5.5 (374)	5.5 (399)	0.1 [-1.5, 1.6]
	なし	7.5 (220)	6.6 (192)	0.9 [-1.2, 3.0]

調整済み平均値(評価例数)

解析手法：主解析(表 42 及び表 44)で用いられた解析モデルに試験(GR40306 試験、GR40844 試験)の変数を加えた MMRM
中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

a) 本剤群－アフリベルセプト群

b) 日本延長コホートデータを含み、任意の ICGA 検査により PCV の有無を確認できた患者のみが解析対象とされた。

c) 内境界膜からブルッフ膜までの厚み

以上より、GR40306 試験及び GR40844 試験の全体集団における主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本剤の nAMD に対する有効性は示されたと考える。また、日本人集団においても全体集団と同様の結果が認められたことから、日本人 nAMD 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

GR40306 試験及び GR40844 試験における対照薬、主要評価項目及び非劣性マージンの設定について特段の問題はなく、両試験とも主要評価項目において本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されるとともに、副次評価項目の結果からも本剤の有効性が支持されていることから、nAMD 患者に対する本剤の有効性は示されている。また、GR40306 試験における主要評価項目において、日本人集団と全体集団の結果の一貫性が示されていることから、日本人 nAMD 患者に対しても本剤の有効性は期待できる。

7.R.2.2 DME に対する有効性について

申請者は、DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）成績を踏まえ、DME 患者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。

GR40349 試験及び GR40398 試験において、nAMD と同様に DME でも国内外で標準的な治療薬であるアフリベルセプトに対する本剤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変化量とした上で、以下の点を踏まえ、主要評価項目として、ベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値を設定した。

- 対照薬であるアフリベルセプトの DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VISTA 試験、VIVID 試験）において、主要評価時点として 52 週時が設定されており、当該試験における視力改善効果（BCVA の変化量）は 1 年時点で安定化していたこと（Ophthalmology 2014; 121: 2247-54）。
- nAMD 患者対象試験（GR40306 試験、GR40844 試験）と同様に、長期の投与間隔における本剤の視力維持効果を検討する観点及び評価のばらつきを低減する観点も踏まえ、52 週時を軸に、その前後の評価時点である 48 週時と 56 週時を加えた 3 点の BCVA の平均値を使用することとした。

また、DME 患者を対象としたアフリベルセプトの臨床試験成績及び治療間で BCVA が 5 文字減少することは臨床的に重要とみなされること³⁴⁾を踏まえ、非劣性マージンとして -4 文字を設定した。

上記の主要評価項目を設定した GR40349 試験及び GR40398 試験のいずれにおいても、主要解析においてアフリベルセプト群に対する本剤群の非劣性が示された（表 47 及び表 49）。また、BCVA に関する主な副次評価項目の結果は表 54 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群はアフリベルセプト群と同程度の結果であり、主要評価項目の結果を支持するものであった。

表 54 BCVA に関する主な副次評価項目 (GR40349 試験及び GR40398 試験、ITT 集団)

	GR40349 試験			GR40398 試験		
	本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリベルセプト群	本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリベルセプト群
例数	315	313	312	317	319	315
ベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値が 15 文字以上改善した患者の割合	29.2 (79/271)	35.5 (98/276)	31.9 (88/276)	33.6 (90/268)	28.3 (83/293)	30.5 (85/279)
アフリベルセプト群との群間差 [95%CI] a) b)	-2.6 [-10.0, 4.9]	3.5 [-4.0, 11.1]	/	3.5 [-4.0, 11.1]	-2.0 [-9.1, 5.2]	/
ベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値が 15 文字以上悪化する事を回避した患者の割合	98.2 (266/271)	98.6 (272/276)	98.9 (273/276)	98.9 (265/268)	98.6 (289/293)	98.6 (275/279)
アフリベルセプト群との群間差 [95%CI] a) b)	-0.8 [-2.8, 1.3]	-0.3 [-2.2, 1.5]	/	0.3 [-1.6, 2.1]	0.0 [-1.8, 1.9]	/

% (該当例数/評価例数)

- a) 解析手法：ベースラインの BCVA (64 文字未満、64 文字以上)、VEGF 阻害薬の硝子体内治療歴の有無、地域 (米国・カナダ、それ以外) を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法
 中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。
- b) 本剤群－アフリベルセプト群

GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群において、52 週時点に到達した患者割合はそれぞれ 91.4% (286/313 例) 及び 96.6% (308/319 例) であり、このうち 52 週時における投与間隔が Q16W であった患者割合はそれぞれ 52.8% (151/286 例) 及び 51.0% (157/308 例)、Q12W であった患者割合はそれぞれ 21.0% (60/286 例) 及び 20.1% (62/308 例)、Q8W であった患者割合はそれぞれ 15.4% (44/286 例) 及び 15.6% (48/308 例)、Q4W であった患者割合はそれぞれ 10.8% (31/286 例) 及び 13.3% (41/308 例) であった。本剤群の多くが Q16W 又は Q12W でありながら、Q8W で固定投与したアフリベルセプト群と同様の有効性を示したことから、本剤の効果の持続性が示された。

日本人集団における有効性について、GR40349 試験における全体集団及び日本人集団別の主要評価項目に関する部分集団解析結果は表 55 のとおりであり、日本人集団の結果は全体集団と一貫していた。なお、当該試験における日本人目標症例数は 90 例 (各群 30 例) ³⁶⁾ としており、組み入れられた日本人症例数は結果として 60 例 (各群 19～21 例) に留まったが、当該症例数でも事前の仮定に基づく全体集団と日本人集団の一貫性が示される確率は 80% 以上であることから、一貫性を評価する上での影響はなかったと考える。

表 55 全体集団及び日本人集団別のベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値 (文字)
(GR40349 試験、ITT 集団)

		ベースラインの BCVA ^{a)}	ベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の調整済み平均値[97.5%CI] ^{b)}	アフリベルセプト群との群間差 [97.5%CI] ^{b) c)}
		全体集団	本剤 Q8W 群	62.0 ± 9.9 (315)
	本剤 PTI 群	61.9 ± 10.2 (313)	11.6 [10.3, 12.9]	0.7 [-1.1, 2.5]
	アフリベルセプト群	62.2 ± 9.5 (312)	10.9 [9.6, 12.2]	/
日本人集団	本剤 Q8W 群	59.3 ± 10.9 (21)	11.1 [7.6, 14.6]	4.2 [-0.8, 9.2]
	本剤 PTI 群	60.1 ± 8.2 (19)	8.1 [4.4, 11.7]	1.2 [-3.9, 6.3]
	アフリベルセプト群	59.6 ± 8.7 (20)	6.9 [3.3, 10.5]	/

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 解析手法：全体集団を対象とした解析は主解析(表 47)と同一であり、日本人集団を対象とした解析は、主解析で使用された解析モデルから地域の変数を除いた MMRM が用いられた。
 中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

c) 各本剤群－アフリベルセプト群

GR40349 試験及び GR40398 試験の併合データを用いた、背景因子別の主要評価項目の部分集団解析結果は表 56 のとおりであり、本剤群とアフリベルセプト群の群間差に特定の傾向は認められず、全体集

団における結果と一貫していたことから、本剤の有効性に影響を及ぼす特徴的な背景因子は見出されなかった。

表 56 背景因子別のベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値 (文字)
(GR40349 試験及び GR40398 試験併合解析、ITT 集団)

		本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリベルセプト群	群間差 ^{a)} [95%CI]	群間差 ^{b)} [95%CI]
全体集団		11.2 (539)	11.2 (569)	10.5 (555)	0.7 [-0.4, 1.7]	0.6 [-0.4, 1.7]
性別	男性	11.4 (320)	11.7 (356)	10.4 (320)	1.1 [-0.3, 2.4]	1.3 [-0.0, 2.7]
	女性	10.9 (219)	10.2 (213)	10.8 (235)	0.0 [-1.6, 1.7]	-0.6 [-2.3, 1.1]
年齢	65 歳未満	12.1 (314)	12.4 (317)	11.7 (330)	0.4 [-1.0, 1.8]	0.7 [-0.7, 2.1]
	65 歳以上	10.0 (225)	9.6 (252)	8.9 (225)	1.1 [-0.5, 2.7]	0.7 [-0.9, 2.3]
ベースラインの BCVA	63 文字以下	13.7 (244)	14.4 (251)	12.9 (257)	0.9 [-0.9, 2.6]	1.5 [-0.2, 3.3]
	64 文字以上	9.2 (295)	8.5 (318)	8.6 (298)	0.6 [-0.7, 1.8]	-0.1 [-1.3, 1.2]
ベースラインの CST ^{c)}	400 µm 未満	9.3 (171)	9.9 (188)	8.8 (170)	0.4 [-1.4, 2.3]	1.1 [-0.7, 2.9]
	400 µm 以上	12.2 (364)	11.8 (377)	11.4 (379)	0.8 [-0.5, 2.1]	0.4 [-0.9, 1.7]
ベースラインの DRSS	47 未満	10.5 (300)	10.2 (330)	10.1 (311)	0.4 [-1.0, 1.7]	0.0 [-1.3, 1.3]
	47~53	11.9 (195)	12.8 (177)	11.9 (190)	0.0 [-1.8, 1.8]	0.9 [-1.0, 2.8]
	53 超	13.5 (36)	13.3 (52)	8.4 (37)	5.1 [0.0, 10.2]	4.9 [0.1, 9.6]
ベースラインの HbA1c	8%以下	11.9 (357)	11.2 (358)	10.4 (357)	1.5 [0.3, 2.7]	0.7 [-0.5, 1.9]
	8%超	9.9 (181)	11.4 (203)	10.5 (194)	-0.7 [-2.7, 1.4]	0.8 [-1.2, 2.8]
VEGF 阻害薬の硝子体内治療歴	あり	11.5 (131)	10.8 (123)	9.3 (130)	2.2 [0.1, 4.3]	1.5 [-0.6, 3.6]
	なし	11.1 (408)	11.3 (446)	10.9 (425)	0.3 [-1.0, 1.5]	0.4 [-0.9, 1.6]
PRP の治療歴	あり	11.3 (81)	9.1 (82)	9.4 (95)	1.9 [-0.7, 4.5]	-0.3 [-2.9, 2.3]
	なし	11.2 (458)	11.5 (487)	10.8 (460)	0.4 [-0.7, 1.6]	0.7 [-0.4, 1.9]
黄斑部レーザーの治療歴	あり	10.9 (85)	11.0 (99)	11.0 (89)	-0.1 [-2.5, 2.2]	-0.0 [-2.3, 2.3]
	なし	11.3 (454)	11.2 (470)	10.5 (466)	0.8 [-0.3, 2.0]	0.7 [-0.5, 1.9]
内眼手術の既往	あり	11.4 (172)	10.6 (182)	10.2 (179)	1.2 [-0.8, 3.2]	0.4 [-1.6, 2.3]
	なし	11.2 (367)	11.5 (387)	10.7 (376)	0.5 [-0.8, 1.7]	0.7 [-0.5, 2.0]
高血圧の合併	あり	11.3 (431)	11.0 (443)	10.1 (430)	1.2 [-0.0, 2.4]	0.8 [-0.4, 2.1]
	なし	10.9 (108)	12.0 (126)	12.0 (125)	-1.1 [-3.2, 0.9]	-0.1 [-2.1, 2.0]

調整済み平均値(評価例数)

解析手法：主解析(表 47 及び表 49)で用いられた解析モデルに試験(GR40349 試験、GR40398 試験)の変数を加えた MMRM 中間事象の取扱い：COVID-19 に関連しない中間事象は観察された全データを使用し、COVID-19 に関連する中間事象は当該事象以降のデータは打ち切りとされた。

a) 本剤 Q8W 群-アフリベルセプト群、b) 本剤 PTI 群-アフリベルセプト群、c) 内境界膜からブルッフ膜までの厚み

以上より、GR40349 試験及び GR40398 試験の全体集団における主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本剤の DME に対する有効性は示されたと考える。また、日本人集団においても全体集団と同様の結果が認められたことから、日本人 DME 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

GR40349 試験及び GR40398 試験における対照薬、主要評価項目及び非劣性マージンの設定について特段の問題はなく、両試験とも主要評価項目において本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されるとともに、副次評価項目の結果からも本剤の有効性が支持されていることから、DME 患者に対する本剤の有効性は示されている。また、GR40349 試験における主要評価項目において、日本人集団と全体集団の結果の一貫性が示されていることから、日本人 DME 患者に対しても本剤の有効性は期待できる。

7.R.3 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.3.1 項~7.R.3.8 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、特に眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、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が行われることを前提とすれば、本剤の有効性（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と考える。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、本項における安全性評価は、nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GR40306 試験）（日本延長コホートの結果を含む）及び海外第Ⅲ相試験（GR40844 試験）の併合解析結果（52 週時までのデータ）、並びに DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GR40349 試験）及び海外第Ⅲ相試験（GR40398 試験）の併合解析結果（56 週時までのデータ）を基に行っている。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）併合解析及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）併合解析における有害事象の発現状況を踏まえ、nAMD 患者及び DME 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。

眼の有害事象について、試験眼における有害事象の発現状況は表 57 のとおりであり、nAMD 患者において、投与中止に至った有害事象以外の有害事象の発現割合は本剤群とアフリベルセプト群で同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあったが、その発現割合は低く、また、投与中止に至った有害事象のうち本剤群で 2 例以上報告された事象はぶどう膜炎（3 例）、新生血管加齢黄斑変性（2 例）及び認知障害（2 例）であり、新生血管加齢黄斑変性は原疾患の悪化と考えられ、ぶどう膜炎を含む眼内炎症は既承認の VEGF 阻害薬の硝子体内投与における重要な特定されたリスクであり、新たな安全性の懸念ではないことから、認められた群間差に臨床的意義はないと考える。

DME 患者においては、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び視力を脅かす有害事象の発現割合がアフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあった。しかしながら、これらの発現割合は低く、また、本剤群で高い傾向にあった理由としては、主に本剤群の眼内炎症の発現割合が高かったこと（表 60）が影響していると考えられたが、眼内炎症は既承認の VEGF 阻害薬の硝子体内投与における重要な特定されたリスクであり、新たな安全性の懸念ではないことから、認められた群間差に臨床的意義はないと考える。

表 57 試験眼における有害事象の発現状況
(GR40306 試験及び GR40844 試験並びに GR40349 試験及び GR40398 試験、安全性解析対象集団)

	nAMD (GR40306 試験及び GR40844 試験)		DME (GR40349 試験及び GR40398 試験)		
	本剤群	アフリバルセプト群	本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリバルセプト群
評価例数	704	703	630	632	625
すべての有害事象	272 (38.6)	265 (37.7)	235 (37.3)	225 (35.6)	215 (34.4)
重篤な有害事象	16 (2.3)	16 (2.3)	15 (2.4)	19 (3.0)	8 (1.3)
投与中止に至った有害事象	8 (1.1)	2 (0.3)	2 (0.3)	8 (1.3)	2 (0.3)
視力を脅かす有害事象 ^{a)}	12 (1.7)	15 (2.1)	15 (2.4)	17 (2.7)	6 (1.0)
治験薬との因果関係があり とされた有害事象	20 (2.8)	19 (2.7)	19 (3.0)	16 (2.5)	19 (3.0)
主な有害事象(いずれかの併合解析の本剤群で2%以上に認められた事象)					
結膜出血	48 (6.8)	52 (7.4)	46(7.3)	38 (6.0)	38 (6.1)
新生血管加齢黄斑変性	42 (6.0)	39 (5.5)	0	0	0
白内障	26 (3.7)	18 (2.6)	32(5.1)	26 (4.1)	30 (4.8)
硝子体剥離	24 (3.4)	22 (3.1)	23(3.7)	18 (2.8)	20 (3.2)
硝子体浮遊物	20 (2.8)	13 (1.8)	30(4.8)	13 (2.1)	10 (1.6)
網膜色素上皮裂孔	19 (2.7)	9 (1.3)	0	0	0
眼痛	17 (2.4)	21 (3.0)	12(1.9)	15 (2.4)	19 (3.0)
眼圧上昇	17 (2.4)	18 (2.6)	23(3.7)	14 (2.2)	13 (2.1)
ドライアイ	14 (2.0)	23 (3.3)	22(3.5)	14 (2.2)	11 (1.8)

発現例数(発現割合(%))

a) 以下の基準のいずれかに該当する有害事象

- ・直近の視力と比べて1時間超持続する30文字以上の視力低下に至った有害事象
- ・永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象
- ・高度の眼内炎症(眼内炎、4+の前房内細胞/フレア、又は4+の硝子体炎)を伴う有害事象

眼以外の有害事象の発現状況は表 58 のとおりであり、nAMD 患者及び DME 患者いずれにおいても本剤群の各有害事象の発現割合はアフリバルセプト群と同様であった。なお、死亡例についてはいずれも治験薬との因果関係が否定されている。

表 58 眼以外における有害事象の発現状況
(GR40306 試験及び GR40844 試験並びに GR40349 試験及び GR40398 試験、安全性解析対象集団)

	nAMD (GR40306 試験及び GR40844 試験)		DME (GR40349 試験及び GR40398 試験)		
	本剤群	アフリバルセプト群	本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリバルセプト群
評価例数	704	703	630	632	625
すべての有害事象	387 (55.0)	403 (57.3)	393 (62.4)	385 (60.9)	390 (62.4)
死亡	9 (1.3)	8 (1.1)	13 (2.1)	9 (1.4)	9 (1.4)
重篤な有害事象	75 (10.7)	91 (12.9)	127 (20.2)	103 (16.3)	102 (16.3)
投与中止に至った有害事象	7 (1.0)	3 (0.4)	8 (1.3)	4 (0.6)	5 (0.8)
治験薬との因果関係があり とされた有害事象	3 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.3)
主な有害事象(いずれかの併合解析の本剤群で3%以上に認められた事象)					
上咽頭炎	46 (6.5)	46 (6.5)	44 (7.0)	37 (5.9)	53 (8.5)
尿路感染	29 (4.1)	28 (4.0)	20 (3.2)	19 (3.0)	34 (5.4)
高血圧	27 (3.8)	20 (2.8)	32 (5.1)	37 (5.9)	37 (5.9)
関節痛	23 (3.3)	14 (2.0)	14 (2.2)	11 (1.7)	11 (1.8)
気管支炎	18 (2.6)	9 (1.3)	22 (3.5)	15 (2.4)	15 (2.4)
頭痛	17 (2.4)	15 (2.1)	24 (3.8)	17 (2.7)	12 (1.9)
転倒	14 (2.0)	22 (3.1)	24 (3.8)	18 (2.8)	17 (2.7)
咳嗽	14 (2.0)	7 (1.0)	19 (3.0)	21 (3.3)	10 (1.6)
貧血	5 (0.7)	4 (0.6)	20 (3.2)	14 (2.2)	20 (3.2)

発現例数(発現割合(%))

日本人集団における安全性について、GR40306 試験及び GR40349 試験における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 59 のとおりであり、日本人症例数は少なく安全性プロファイルの違いについて結論付けることは困難であるが、nAMD (GR40306 試験) 及び DME

(GR40349 試験) いずれにおいても集団間で各有害事象の発現状況に大きな差は認められず、個別の有害事象の発現状況についても臨床的意義のある差は認められなかった。

表 59 日本人及び外国人集団別の有害事象の発現状況 (GR40306 試験及び GR40349 試験、安全性解析対象集団)

		nAMD (GR40306 試験)		DME (GR40349 試験)		
		本剤群	アフリベルセプト群	本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリベルセプト群
評価例数	日本人集団	66	67	21	19	20
	外国人集団	307	310	292	294	291
試験眼						
有害事象	日本人集団	14 (21.2)	17 (25.4)	5 (23.8)	6 (31.6)	8 (40.0)
	外国人集団	120 (39.1)	128 (41.3)	93 (31.8)	100 (34.0)	94 (32.3)
重篤な有害事象	日本人集団	2 (3.0)	2 (3.0)	0	1 (5.3)	1 (5.0)
	外国人集団	6 (2.0)	6 (1.9)	6 (2.1)	8 (2.7)	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象	日本人集団	0	0	0	1 (5.3)	0
	外国人集団	2 (0.7)	0	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.3)
眼内炎症 ^{a)}	日本人集団	2 (3.0)	0	1 (4.8)	1 (5.3)	0
	外国人集団	6 (2.0)	3 (1.0)	5 (1.7)	6 (2.0)	3 (1.0)
眼以外						
有害事象	日本人集団	43 (65.2)	35 (52.2)	13 (61.9)	11 (57.9)	14 (70.0)
	外国人集団	167 (54.4)	165 (53.2)	191 (65.4)	199 (67.7)	189 (64.9)
死亡	日本人集団	0	0	0	0	0
	外国人集団	5 (1.6)	1 (0.3)	8 (2.7)	9 (3.1)	4 (1.4)
重篤な有害事象	日本人集団	9 (13.6)	4 (6.0)	2 (9.5)	3 (15.8)	1 (5.0)
	外国人集団	27 (8.8)	35 (11.3)	73 (25.0)	61 (20.7)	49 (16.8)
投与中止に至った有害事象	日本人集団	0	0	0	0	1 (5.0)
	外国人集団	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.3)

発現例数(発現割合(%))

a) 脚注 38 に記載の事象

以上から、眼以外の有害事象の発現状況については本剤群とアフリベルセプト群で大きな差異は認められず、眼の有害事象については一部の有害事象においてアフリベルセプト群と比べて本剤群で発現割合が高かったが、発現割合は概ね低く、個別事象は既存の VEGF 阻害薬で特定されているリスクであり、本剤特有のリスクは認められなかった。また、日本人集団の症例数が少ないことに留意する必要があるものの、日本人集団と外国人集団の安全性プロファイルは概ね一致していた。

機構は、以下のように考える。

本剤群の眼以外の有害事象の発現状況について、アフリベルセプト群と比較して大きな差異は認められていない。また、眼の有害事象の発現状況について、nAMD において投与中止に至った有害事象、DME において重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び視力を脅かす有害事象の発現割合がアフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあったものの、その傾向は顕著なものではなく、個々の事象は既承認の VEGF 阻害薬で知られている事象であり、後述する事象等について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性上のリスクは許容可能である。また、日本人症例数は限られているものの、日本人患者特有の安全性上の懸念は見出されていない。

以下の項において、VEGF 阻害薬の硝子体内注射時に特に懸念される事象を中心に、その発現状況や注意喚起の必要性等について引き続き検討する。

7.R.3.2 眼内炎について

申請者は、本剤投与時の眼内炎の発現リスクについて以下のように説明している。

nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40306 試験、GR40844 試験) 併合解析における試験眼の眼内

炎³⁷⁾について、本剤群では認められず、アフリベルセプト群でのみ 0.1% (1/703 例) に認められた。

DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40349 試験、GR40398 試験) 併合解析における試験眼の眼内炎の発現割合は、本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 0.3% (2/630 例)、0.3% (2/632 例) 及び 0.2% (1/625 例) であり、投与群間で同様であった。いずれも重篤な有害事象と判断され、本剤 PTI 群 2 例及びアフリベルセプト群 1 例では治験薬の投与が中止され、本剤 Q8W 群 2 例のうち 1 例は休薬を要し、残る 1 例は休薬することなく投与が継続された。本剤 Q8W 群 2 例及び本剤 PTI 群 2 例は治療により回復又は軽快し、アフリベルセプト群 1 例は回復したが後遺症ありとなった。

以上から、本剤群で眼内炎を発現した全例が重篤な有害事象と判断されたものの、その発現割合はアフリベルセプトと比較しても高くなく、いずれも治療により回復又は軽快したこと、及び眼内炎は VEGF 阻害薬の硝子体内投与に伴う既知のリスクであり、そのリスクや対処法について医療従事者の理解が進んでいることから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うとともに、患者向け資料にて自覚症状を情報提供し、症状発現時の早期受診を促すことで眼内炎のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤群で認められた眼内炎はいずれも重篤な有害事象と判断されており、また一般的に眼内炎は重度の視力障害に繋がるおそれもあるため、本剤投与時においても十分な注意が必要である。今般提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本剤の眼内炎リスクがアフリベルセプトを上回ることは示唆されていないことから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うとともに、患者向け資料を使用して早期発見及び早期治療を図ることで管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。なお、眼内炎の発現リスク等については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3 眼内炎症について

申請者は、本剤投与時の眼内炎症の発現リスクについて以下のように説明している。

nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40306 試験、GR40844 試験) 併合解析及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40349 試験、GR40398 試験) 併合解析における試験眼の眼内炎症³⁸⁾の発現状況は表 60 のとおりであった。

37) MedDRA PT 「眼内炎」、「カンジダ性眼内炎」、「真菌性眼内炎」、「偽眼内炎」

38) MedDRA PT 「前房の炎症」、「脈絡網膜炎」、「虹彩毛様体炎」、「虹彩炎」、「角膜後面沈着物」、「角膜ぶどう膜炎」、「処置後炎症」、「ぶどう膜炎」、「硝子体炎」、「非感染性眼内炎」、「前房のフレア」、「眼の炎症」、「眼血管炎」、「網膜血管炎」、「毛様体炎」、「脈絡膜炎」、「非感染性脈絡網膜炎」、「前房内細胞」、「前房のフィブリン」、「前房蓄膿」、「網膜炎」、「中毒性前眼部症候群」、「ウイルス性角膜ぶどう膜炎」、「ウイルス性ぶどう膜炎」、「硝子体内膿瘍」、「硝子体ヘイズ」、「硝子体炎」、「閉塞性網膜血管炎」

表 60 試験眼における眼内炎症の発現状況
(GR40306 試験及び GR40844 試験並びに GR40349 試験及び GR40398 試験、安全性解析対象集団)

		nAMD (GR40306 試験及び GR40844 試験)		DME (GR40349 試験及び GR40398 試験)			
		本剤群	アフリベルセプト群	本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリベルセプト群	
評価例数		704	703	630	632	625	
有害事象		17 (2.4)	11 (1.6)	9 (1.4)	9 (1.4)	4 (0.6)	
治験薬との因果関係が否定されていない有害事象		10 (1.4)	8 (1.1)	3 (0.5)	6 (0.9)	2 (0.3)	
重篤 (死亡以外)	有害事象	6 (0.9)	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.6)	0	
	治験薬との因果関係あり	4 (0.6)	2 (0.3)	0	4 (0.6)	0	
重症度	軽度	有害事象	9 (1.3)	6 (0.9)	5 (0.8)	5 (0.8)	3 (0.5)
		治験薬との因果関係あり	6 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)
	中等度	有害事象	7 (1.0)	5 (0.7)	3 (0.5)	6 (0.9)	1 (0.2)
		治験薬との因果関係あり	4 (0.6)	5 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.6)	0
	重度	有害事象	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0
		治験薬との因果関係あり	2 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	0
投与中止に至った有害事象		5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	
主な有害事象(いずれかの併合解析の本剤群で 2 例以上に認められた事象)							
ぶどう膜炎		4 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)	0	
虹彩炎		4 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.3)	
虹彩毛様体炎		3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	
硝子体炎		3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	
ウイルス性ぶどう膜炎		3 (0.4)	0	0	0	0	

発現例数(発現割合(%))

nAMD において、すべての有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合はアフリベルセプト群と比べて本剤群で高い傾向にあったが、その発現割合は低かった。本剤群で眼内炎症を認めた 17 例全例で眼内炎症に対する治療が実施され、転帰は回復 13 例、軽快 3 例、未回復 1 例であり、多くの症例で治療により回復又は軽快した。眼内炎症を認めた患者のうち、治験薬投与後のいずれかの時点で BCVA がベースラインから 15 文字以上悪化した患者の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 41.2% (7/17 例) 及び 18.2% (2/11 例)、30 文字以上悪化した患者の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 23.5% (4/17 例) 及び 9.1% (1/11 例) であり、アフリベルセプト群と比べて本剤群で高い傾向にあったものの、本剤群では交絡因子（ヘルペス性感染、原疾患の悪化等）に関係していると考えられた。

DME において、すべての有害事象の発現割合はアフリベルセプト群と比べて本剤群で高い傾向にあり、重篤な有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象はアフリベルセプト群では認められず、本剤群でのみ認められたが、その発現割合は低かった。本剤群で眼内炎症を認めた 18 例のうち 15 例で眼内炎症に対する治療が実施され、転帰は回復 10 例、軽快 5 例、回復（後遺症あり）1 例、未回復 2 例であり、多くの症例で治療により回復又は軽快した。眼内炎症を認めた患者のうち、治験薬投与後のいずれかの時点で BCVA がベースラインから 15 文字以上悪化した患者の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 50.0% (9/18 例) 及び 25.0% (1/4 例)、30 文字以上悪化した患者の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 22.4% (4/18 例) 及び 0% (0/4 例) であり、アフリベルセプト群と比べて本剤で高い傾向にあったものの、本剤群でベースラインから 15 文字以上悪化した患者の多くは非重篤と判断され、回復又は軽快している。

本剤投与による眼内炎症のリスク因子を検討するため、GR40306 試験及び GR40844 試験併合解析並びに GR40349 試験及び GR40398 試験併合解析による各背景因子³⁹⁾別の部分集団解析を実施したが、各

39) 性別（男性、女性）、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上、75 歳未満及び 75 歳以上）（DME のみ）、年齢（75 歳未満及び 75 歳以上、85 歳未満及び 85 歳以上）（nAMD のみ）、人種（白人、アジア人及びその他）、ベースラインの HbA1c (7.5%未満、7.5%以上) (DME

背景因子別の眼内炎症の発現割合に特定の傾向は認められず、本剤投与による眼内炎症のリスク因子は特定されなかった。

本剤群で眼内炎症を認めた 35 例のうち初回の眼内炎症発現時に投与を中止した 4 例を除く 31 例のうち 8 例 (25.8%) で眼内炎症の再発が確認されたが、大部分 (74.2%) の患者では再発しなかったことから、本剤投与後に眼内炎症を発現した患者に本剤を投与した場合に、再び眼内炎症を発現させるリスクは低いと考える。また、再発例 8 例のうち 6 例では初発時と比較して再発時の重症度が高くなり、3 例では初発時に非重篤で再発時には重篤と判断されたが、再発症例が少なく、眼内炎症を発現した患者に本剤を投与する場合に、眼内炎症を悪化させる傾向については確認できなかった。

以上から、アフリベルセプト群と比較して本剤群で眼内炎症の発現割合が高く、重篤又は重度の事象の発現割合も高かったものの、その発現割合自体は低く、本剤で発現した眼内炎症の大部分が軽度又は中等度で回復していた。またブrolシズマブで報告されているような網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症の発現 (Ophthalmology 2021; 128: 1050-9) は認められていない。眼内炎症は VEGF 阻害薬の硝子体内投与に伴う既知のリスクであり、そのリスクや対処法について医療従事者の理解が進んでいること、本剤特有のリスク因子も特定されていないことから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うとともに、患者向け資材にて自覚症状を情報提供し、症状発現時の早期受診を促すことで眼内炎症のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤群の眼内炎症の発現割合がアフリベルセプト群と比較して高かったことは注目すべきであり、重篤又は重度の事象の発現割合もアフリベルセプト群よりも高かったこと、視力への影響も認められていることから、本剤投与時において十分な注意が必要である。しかしながら、その発現割合 (1.4~2.4%) は高くなく、眼内炎症が発現した多くの症例で治療により回復又は軽快していること、ブrolシズマブで報告されている網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は認められていないことを踏まえると、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うとともに、患者向け資材を使用して早期発見及び早期治療を図ることで、本剤の眼内炎症リスクは管理可能と考えられることから、許容できないリスクではない。ただし、眼内炎症を発現した後に本剤の投与が継続された患者数は限られているものの、本剤投与後に眼内炎症が生じた患者に対して再投与するときの眼内炎症の再発割合 (25.8%) は高い傾向にあるため、眼内炎症の再発リスクについては医療従事者向け資材での情報提供が必要である。なお、眼内炎症の発現リスク等については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4 網膜血管閉塞事象について

申請者は、本剤投与時における網膜血管閉塞事象の発現リスクについて以下のように説明している。

nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GR40306 試験、GR40844 試験) 併合解析における試験眼の網膜血管閉塞事象⁴⁰⁾について、アフリベルセプト群では認められず、本剤群 0.1% (1/704 例：網膜動脈塞栓症) のみに認められ、重篤な有害事象とは判断されず、転帰は未回復であったが、治験薬との因果関係は否定されている。

のみ)、ベースラインの DRSS (53 以下、53 超) (DME のみ)、過去の試験眼に対する VEGF 阻害薬の硝子体内投与歴 (あり、なし) (DME のみ)

40) MedDRA PT 「網膜動脈塞栓症」、「網膜動脈閉塞」、「網膜静脈閉塞」、「黄斑虚血」、「眼虚血症候群」、「網膜動脈狭窄」、「網膜梗塞」、「網膜血管閉塞」

DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）併合解析における試験眼の網膜血管閉塞事象の発現割合は、本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 0.5%（3/630 例：黄斑虚血 2 例、網膜静脈閉塞 1 例）、0.5%（3/632 例：網膜静脈閉塞 2 例、黄斑虚血 1 例）及び 0.3%（2/625 例：網膜動脈閉塞、網膜動脈塞栓症各 1 例）で、投与群間で同様であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。このうち、本剤 PTI 群 1 例（網膜静脈閉塞）及びアフリベルセプト群 1 例（網膜動脈閉塞）が重篤な有害事象と判断され、本剤 PTI 群 1 例の転帰は回復、アフリベルセプト群 1 例の転帰は回復したが後遺症ありであり、アフリベルセプト群 1 例では投与中止に至った。本剤群で網膜血管閉塞事象が発現した 7 例のうち、6 例が未回復であった。

以上から、本剤群で報告された網膜血管閉塞事象はいずれも本剤との因果関係は否定されており、眼内炎症を併発していなかったことから、現時点で本剤の網膜血管閉塞事象に関する安全性シグナルは確認されておらず、添付文書等において特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、今般提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、現時点では本剤投与により網膜血管閉塞事象の発現リスクが増加する傾向は認められていないことから、申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 眼圧上昇について

申請者は、本剤投与時の眼圧上昇の発現リスクについて以下のように説明している。

nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）併合解析における試験眼の眼圧上昇関連事象⁴¹⁾の発現割合は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 3.0%（21/704 例）及び 2.8%（20/703 例）であり、投与群間で同様であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されていない有害事象はそれぞれ 0.3%（2/704 例）及び 0.9%（6/703 例）であった。重篤な有害事象は本剤群 1 例のみで認められ、本剤との因果関係は否定されており、休薬を要したものの転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）併合解析における試験眼の眼圧上昇関連事象の発現割合は、本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 3.7%（23/630 例）、3.3%（21/632 例）及び 2.2%（14/625 例）であり、投与群間で同様であった。このうち、治験薬との因果関係が否定されていない有害事象はそれぞれ 1.1%（7/630 例）、0.9%（6/632 例）及び 0.6%（4/625 例）であった。重篤な有害事象は本剤 PTI 群 3 例でのみ認められ、1 例を除き本剤との因果関係は否定され、3 例はいずれも転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は本剤 Q8W 群 1 例、本剤 PTI 群 1 例に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されておらず、転帰は回復であった。

以上から、本剤群で認められた眼圧上昇の大部分は非重篤であり、一部重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象が認められたものの、標準治療により回復したことから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うことで眼圧上昇のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤群で認められた眼圧上昇の多くは非重篤であったものの、一部本剤との因果関係が否定されていない重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象が認められていることから、本剤投与時においても十分な注意が必要である。今般提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本剤の眼圧上昇

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

リスクがアフリベルセプトを上回ることは示唆されていないことから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うことで管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。なお、眼圧上昇の発現リスク等については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.6 網膜色素上皮裂孔について

申請者は、本剤投与時の網膜色素上皮裂孔の発現リスクについて以下のように説明している。

nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）併合解析における試験眼の網膜色素上皮裂孔の発現割合は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 2.7%（19/704 例）及びアフリベルセプト群で 1.3%（9/703 例）であり、アフリベルセプト群と比較して本剤群で高かった。このうち、重篤な有害事象及び重度の有害事象はアフリベルセプト群では報告されず、本剤群でそれぞれ 0.6%（4/704 例）及び 0.3%（2/704 例）で報告され、重度の有害事象 1 例を除き本剤との因果関係は否定されていない。また、投与中止に至った有害事象についてもアフリベルセプト群では報告されず、本剤群 0.1%（1/704 例）でのみ報告され、本剤との因果関係は否定されていない。本剤群で網膜色素上皮裂孔が発現した 19 例のうち、16 例が未回復であった。また、DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）では、いずれの投与群でも網膜色素上皮裂孔は認められなかった。

以上から、本剤群で認められた網膜色素上皮裂孔の大部分（16/19 例）が未回復であるものの、大部分（17/19 例）が軽度又は中等度であること、発現割合は低いこと、網膜色素上皮裂孔は VEGF 阻害薬の硝子体内投与に伴う既知のリスクであり、そのリスクや対処法について医療従事者の理解が進んでいることから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うことで網膜色素上皮裂孔のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤群で認められた網膜色素上皮裂孔の多くは非重篤であったものの、アフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、その転帰のほとんどが未回復であった。また、重篤な有害事象は本剤群でのみ認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されていない。網膜色素上皮裂孔は、適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれもあることを踏まえると、本剤投与時においても十分な注意が必要である。しかしながら、その発現割合は高くなく、網膜色素上皮裂孔は既承認の VEGF 阻害薬における既知のリスクであることも踏まえると、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うことで管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。なお、網膜色素上皮裂孔の発現リスク等については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.7 網膜剥離及び網膜裂孔について

申請者は、本剤投与時の網膜剥離及び網膜裂孔の発現リスクについて以下のように説明している。

nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）併合解析における試験眼の網膜剥離及び網膜裂孔⁴²⁾の発現割合は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 0.3%（2/704 例：裂孔原性網膜剥離）及び 0.1%（1/703 例：網膜裂孔）であり、投与群間で同様であった。このうち重篤な有害事象は本剤群 0.3%（2/704 例）でのみ報告され、いずれも本剤との因果関係は否定されており、転帰は回復であった。また、投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でも確認されなかった。

42) MedDRA PT 「裂孔原性網膜剥離」、「網膜剥離」、「網膜裂孔」

DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）併合解析における試験眼の網膜剥離及び網膜裂孔について、アフリベルセプト群では認められず、本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群で 0.2%（1/630 例：裂孔原性網膜剥離）及び 0.3%（2/632 例：網膜裂孔）に認められた。いずれも重篤な有害事象と判断されたが、本剤との因果関係は否定されており、1 例が未回復であった。また、本剤 Q8W 群 1 例が投与中止に至った。なお、網膜剥離及び網膜裂孔は VEGF 阻害薬の硝子体内投与に伴う既知のリスクであり、有効成分による作用よりも硝子体内注射の投与手技に起因すると考えられていること、本剤群の発現割合は低いことから、本剤群でのみ網膜剥離及び網膜裂孔が発現しているのは偶発的であったと考える。

以上から、本剤群で認められた網膜剥離及び網膜裂孔を発現した全例が重篤な有害事象と判断されたものの、大部分（4/5 例）が回復していること、発現割合が低いこと、並びに網膜剥離及び網膜裂孔は VEGF 阻害薬の硝子体内投与に伴う既知のリスクであり、そのリスクや対処法について医療従事者の理解が進んでいることから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うとともに、患者向け資材にて自覚症状を情報提供し、症状発現時の早期受診を促すことで網膜剥離及び網膜裂孔のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

網膜剥離及び網膜裂孔の発現割合は本剤群とアフリベルセプト群で明らかな違いは認められなかったものの、本剤群で認められた網膜剥離及び網膜裂孔は全例が重篤な有害事象であり、重篤な有害事象は本剤群でのみ認められたこと、網膜剥離及び網膜裂孔は、適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれもあることを踏まえると、本剤投与時においても十分な注意が必要である。しかしながら、その発現割合は高くなく、網膜剥離及び網膜裂孔は既承認の VEGF 阻害薬における既知のリスクであることも踏まえると、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うとともに、患者向け資材を使用して早期発見及び早期治療を図ることで管理可能との申請者の説明は受入れ可能である。なお、網膜剥離及び網膜裂孔の発現リスク等については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.8 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、本剤投与時の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現リスクについて以下のよう

に説明している。
nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）併合解析及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）併合解析における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象⁴³⁾の発現状況は表 61 のとおりであり、群間で各有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。

GR40306 試験及び GR40844 試験で認められた死亡例は、本剤群 2 例（脳血管発作、くも膜下出血）であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されていない事象は、本剤群で 1 例（血栓性脳梗塞）、アフリベルセプト群で 1 例（脳血管発作）であり、いずれも転帰は回復であった。

43) MedDRA SMQ 「高血圧(狭義)」、「出血(狭義)」、「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態(狭義)」、「出血性中枢神経系血管障害(狭義)」、「動脈の塞栓および血栓(狭義)」、「心筋梗塞(狭義)」、「その他の虚血性心疾患(狭義)」、「虚血性中枢神経系血管障害(狭義)」、「静脈の塞栓および血栓(狭義)」

GR40349 試験及び GR40398 試験で認められた死亡例は、本剤 Q8W 群 3 例（心筋梗塞 2 例、急性心筋梗塞 1 例）、本剤 PTI 群 1 例（脳出血）、アフリベルセプト群 4 例（急性心筋梗塞 2 例、心筋梗塞、冠動脈疾患各 1 例）で認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されていない事象は、本剤 Q8W 群 2 例（高血圧、虚血性脳卒中）、本剤 PTI 群 1 例（ラクナ脳卒中）、アフリベルセプト群 1 例（脳血管発作）であり、本剤群の 1 例（虚血性脳卒中、回復したが後遺症あり）以外は回復しており、治験薬以外の要因として原疾患（糖尿病）又は合併症（高脂血症、高血圧等）による影響が考えられた。

表 61 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況
(GR40306 試験及び GR40844 試験並びに GR40349 試験及び GR40398 試験、安全性解析対象集団)

	nAMD (GR40306 試験及び GR40844 試験)		DME (GR40349 試験及び GR40398 試験)		
	本剤群	アフリベルセプト群	本剤 Q8W 群	本剤 PTI 群	アフリベルセプト群
評価例数	704	703	630	632	625
有害事象	67 (9.5)	81 (11.5)	75 (11.9)	81 (12.8)	80 (12.8)
治験薬と関連ありとされた有害事象	1 (0.1)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
死亡	2 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.6)
死亡以外の重篤な有害事象	16 (2.3)	21 (3.0)	30 (4.8)	28 (4.4)	24 (3.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧 ^{a)}	31 (4.4)	31 (4.4)	35 (5.6)	47 (7.4)	48 (7.7)
出血 ^{b)}	20 (2.8)	29 (4.1)	11 (1.7)	11 (1.7)	14 (2.2)
動脈血拴塞栓イベント ^{c,d)}	18 (2.6)	20 (2.8)	33 (5.2)	32 (5.1)	27 (4.3)
脳血管発作	5 (0.7)	5 (0.7)	3 (0.5)	4 (0.6)	2 (0.3)
冠動脈疾患	3 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.6)	9 (1.4)	4 (0.6)
一過性脳虚血発作	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.2)
狭心症	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.5)
急性心筋梗塞	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.5)	6 (1.0)
心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.6)	4 (0.6)	6 (1.0)
心筋虚血	1 (0.1)	0	4 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.3)
虚血性脳卒中	0	2 (0.3)	3 (0.5)	0	1 (0.2)
冠動脈硬化症	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.2)
脳梗塞	0	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)	0
頸動脈硬化症	0	0	2 (0.3)	3 (0.5)	0
虚血性心筋症	0	0	0	3 (0.5)	0
静脈血拴塞栓イベント ^{e)}	4 (0.6)	6 (0.9)	4 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.5)

発現例数(発現割合(%))

a) MedDRA SMQ 「高血圧(狭義)」

b) MedDRA SMQ 「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態(狭義)」、「出血性中枢神経系血管障害(狭義)」

c) MedDRA SMQ 「動脈の塞栓および血栓(狭義)」、「心筋梗塞(狭義)」、「その他の虚血性心疾患(狭義)」、「虚血性中枢神経系血管障害(狭義)」

d) いずれかの本剤群で 2 例以上認められた事象、e) MedDRA SMQ 「静脈の塞栓および血栓(狭義)」

以上から、本剤群における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現割合はアフリベルセプト群と同様であり、発現した事象の多くは本剤との因果関係が否定されており、治療により回復し本剤による治療が継続されたことから、添付文書で既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うことで VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は VEGF 阻害作用に加え、VEGF と同様に血管新生に関与する Ang-2 を阻害することから、既承認の VEGF 阻害薬で報告されている全身性の有害事象が増強される潜在的なリスクがあるものの (3.R.1 参照)、今般提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本剤の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象のリスクがアフリベルセプトを上回ることは示唆されていない。したがって、脳卒

中等の動脈血栓塞栓事象について、添付文書において既承認の VEGF 阻害薬と同様の注意喚起を行うとの申請者の説明は受入れ可能である。なお、脳血管発作等の動脈血栓塞栓事象の発現リスク等については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.4 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。

nAMD は CNV の伸長や血漿成分の漏出によって、黄斑部の損傷及び視力低下を生じる疾患であり（Ophthalmology 1993; 100: 1519-35）、DME は糖尿病網膜症を背景として黄斑部への血漿成分の漏出による浮腫や視力低下を生じる疾患である（Diabetes Care 2003; 26: 2653-64）。いずれの疾患においても VEGF-A の発現が病態形成に重要な役割を果たし、VEGF 阻害薬の硝子体内注射による治療が推奨されている（日眼会誌 2012; 116: 1150-5、Jpn J Ophthalmol 2018; 62: 1-23）。

本邦では、眼科用 VEGF 阻害薬として、nAMD に対してはラニビズマブ、アフリベルセプト及びブrolシズマブが承認されており、DME に対してはラニビズマブ及びアフリベルセプトが承認されている。VEGF 阻害薬の硝子体内注射により nAMD 及び DME の予後は著しく改善したものの、視力維持のために長期間にわたり頻回の硝子体内注射が必要となる場合があり、患者等の負担となっていることから、より持続性が高く、長い投与間隔でも有効性が維持できる治療法の開発が望まれている（Ophthalmology 2016; 123: 1751-61、Am J Ophthalmol 2015; 160: 725-31.e1）。

本剤は VEGF-A に加えて、nAMD 及び DME の病態形成に関与することが報告されている Ang-2 を同時に阻害する薬剤であり（3.R.1 参照）、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）において、アフリベルセプトに対する本剤の非劣性が検証され（7.R.2 参照）、かつ安全性は管理可能であった（7.R.3 参照）。加えて、GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群、並びに GR40349 試験及び GR40398 試験における本剤 PTI 群では、投与約 1 年時点において、約半数の患者の投与間隔が Q16W でありながら Q8W で固定投与したアフリベルセプト群と同程度の有効性が認められたことから、本剤の持続性が示された（7.R.2 参照）。

以上より、本剤は既承認の眼科用 VEGF 阻害薬より投与間隔を延長できることが示唆されており、本剤特有の安全性上の懸念も認められていないことから、nAMD 及び DME 患者における新たな治療選択肢となり得ると考える。効能・効果については、既承認の眼科用 VEGF 阻害薬と同様に「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」と設定するとともに、本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう、「本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断する」旨を添付文書で注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

今般提出された臨床試験成績から、アフリベルセプトに対する本剤の非劣性が検証されたことに加え、一部の患者では本剤を Q12W 又は Q16W で維持投与することでも、アフリベルセプトを Q8W で維持投与するときと同様の視力維持効果が得られることが示されている（7.R.2 参照）。また、本剤ではアフリベルセプトと比較して眼内炎症等の発現割合が高い傾向が認められたものの、本剤に期待されるベネフィットと比較して本剤の安全性上のリスクは許容可能である（7.R.3 参照）。

以上から、本剤を nAMD 及び DME 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る。また、効能・効果を既承認の眼科用 VEGF 阻害薬と同様に設定することに特に問題はなく、本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう添付文書で必要な注意喚起を行うことは適切である。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 nAMD における用法・用量について

機構は、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40306 試験、GR40844 試験）における本剤群の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえ、nAMD 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、GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

本剤の投与経路（硝子体内投与）及び最高濃度（120 mg/mL）を考慮すると、本剤の投与可能な最高用量は 6.0 mg（0.05 mL）であり、nAMD 患者を対象とした第Ⅱ相試験（BP29647 試験、CR39521 試験）における以下の結果を踏まえ、既承認のラニビズマブと同等の視力改善効果を示し、かつその持続性がより高いことが期待された 6.0 mg を GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群の用量として選択した。

- BP29647 試験において、nAMD 患者を対象とした第Ⅰ相試験（BP28936 試験）で良好な忍容性が確認された本剤 0.5～6.0 mg のうち、最高用量である 6.0 mg 及び対照薬であるラニビズマブ 0.5 mg と等モルに相当する 1.5 mg を本剤群の用量として設定した。その結果、主要評価項目である 36 週時における BCVA のベースラインからの変化量について、本剤 6.0 mg 群（C 群及び D 群）は本剤 1.5 mg 群（B 群）と比較すると小さい傾向が認められたが、ラニビズマブ群（A 群）とは同程度であり、安全性について群間で大きな差異は認められなかった（7.2.1 参照）。なお、本剤 6.0 mg 群で本剤 1.5 mg 群よりも効果が小さい傾向であった要因として、ベースラインの LLD が大きい患者は VEGF 阻害薬の反応性が乏しいことが報告されており（Br J Ophthalmol 2016; 100: 1052-7）、ベースラインの LLD が 35 文字以上であった被験者の割合は A 群 16.2%（11/68 例）、B 群 28.2%（13/46 例）、C 群 38.5%（15/39 例）及び D 群 43.5%（20/46 例）であり、本剤 6.0 mg 群（C 群及び D 群）で本剤 1.5 mg 群（B 群）よりも高かったことが影響していると考えられた。
- 本剤の用量比例的な房水中薬物動態と作用機序（眼内 VEGF-A 及び Ang-2 の阻害）に基づくと、投与可能な最高用量である 6.0 mg で最も効果の持続性が高いことが期待されたことから、本剤の投与間隔の延長可能性を検討する CR39521 試験における本剤群の用量としては 6.0 mg のみを設定した。その結果、主要評価項目である 40 週時における BCVA のベースラインからの変化量について、本剤 6.0 mg を Q12W 又は Q16W で投与した群（A 群及び B 群）はラニビズマブ 0.5 mg を Q4W で投与した群（C 群）と同程度であり、安全性について群間で大きな差異は認められなかった（7.2.2 参照）。

また、BP29647 試験及び CR39521 試験における以下の結果を踏まえ、GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群の用法は、導入期として Q4W で連続 4 回投与した後、維持期として 20 週時及び 24 週時の疾患活動性に応じて Q8W、Q12W 又は Q16W とした上で、60 週時まで固定投与することとした。

- BP29647 試験において、導入期として Q4W で連続 4 回投与した後、維持期として Q4W で固定投与する群（B 群及び C 群）と Q8W で固定投与する群（D 群）を設定した結果、主要評価項目である

36 週時における BCVA のベースラインからの変化量について、ラニビズマブ 0.5 mg を Q4W で固定投与する群 (A 群) と比較して各本剤群で明らかな差は認められなかった (7.2.1 参照)。

- CR39521 試験において、導入期として Q4W で連続 4 回投与した後、維持期として Q12W で固定投与する群 (A 群) と 24 週時の疾患活動性評価に基づき Q12W 又は Q16W で固定投与する群 (B 群) を設定した結果、主要評価項目である 40 週時における BCVA のベースラインから変化量について、A 群及び B 群ともにラニビズマブ 0.5 mg を Q4W で投与した群 (C 群) と同程度であった (7.2.2 参照)。

その上で申請者は、上記の用法・用量で実施した GR40306 試験及び GR40844 試験における以下の結果等を踏まえ、本剤の nAMD に対する申請用法・用量として、導入期として本剤 6.0 mg を Q4W で連続 4 回投与した後、維持期においては Q16W 投与を基準として、患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節すると設定した旨を説明するとともに、最短の投与間隔としては、BP29647 試験において本剤 6.0 mg を Q4W で 32 週時まで連続 9 回投与したときに安全性上の懸念は認められなかったこと (7.2.1 参照) を踏まえ、Q4W とした旨を説明した。

- GR40306 試験及び GR40844 試験において、主要評価項目であるベースラインから 40、44 及び 48 週時までの BCVA の変化量の平均値について、最長 Q16W で投与した本剤群の Q8W で固定投与したアフリベルセプト群に対する非劣性が検証され、また、安全性について群間で大きな差異は認められなかった (7.3.1 及び 7.3.2 参照)。
- GR40306 試験及び GR40844 試験において、48 週時で本剤の投与間隔が Q16W であった患者割合はそれぞれ 45.7%及び 44.9%、Q12W であった患者割合はそれぞれ 34.0%及び 32.9%、Q8W であった患者割合はそれぞれ 20.3%及び 22.2%であった (7.R.2.1 参照)。48 週時における投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 7 及び図 8 のとおりであり、Q16W ではいずれの試験でも視力の維持が認められており、Q12W では 24 週時以降、Q8W では 20 週時以降においていずれの試験でも時点毎のばらつきがあるものの視力の維持が認められた。

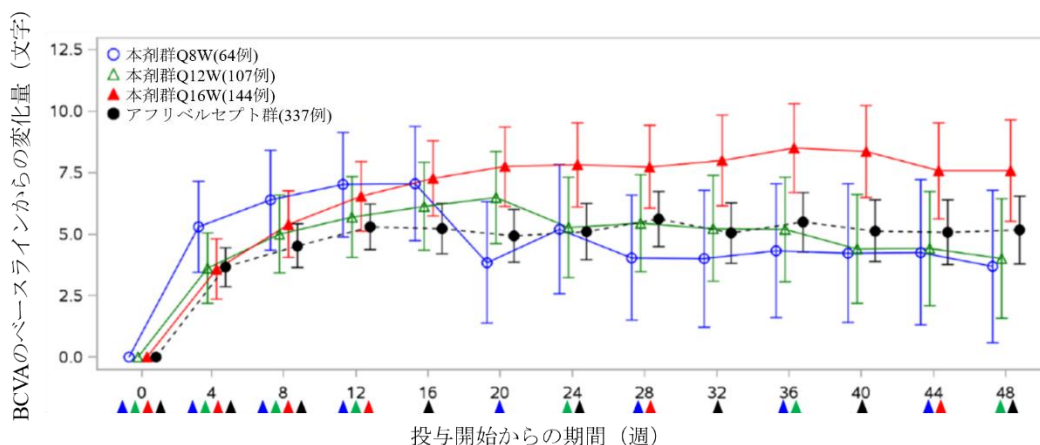


図 7 48 週時における投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移
(GR40306 試験、ITT 集団、調整済み平均値±95%CI、MMRM)
(横軸下の▲は各群における治験薬の投与時期、凡例の()内の数字は評価例数をそれぞれ意味している)

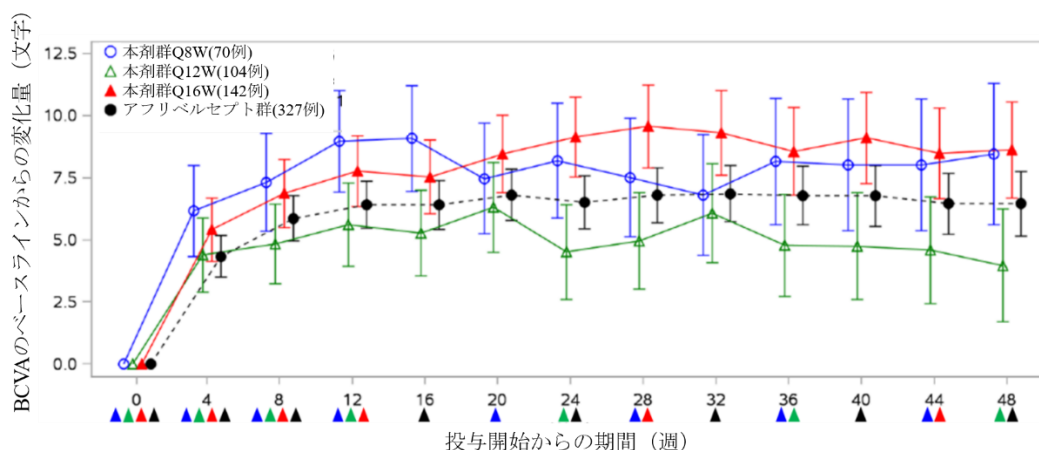


図 8 48 週時における投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移
 (GR40844 試験、ITT 集団、調整済み平均値±95%CI、MMRM)
 (横軸下の▲は各群における治験薬の投与時期、凡例の()内の数字は評価例数をそれぞれ意味している)

- GR40306 試験及び GR40844 試験の本剤群において、20 週及び 24 週時点の投与間隔別の試験眼における有害事象の発現状況は表 62 のとおりであり、Q8W 投与で有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。この理由としては、Q8W 投与で認められた主な事象には注射手技に関連する事象又は高い疾患活動性に関連すると考えられる事象もあり、試験デザイン上、Q12W 及び Q16W 投与と比較して Q8W 投与には頻回投与を必要とする疾患活動性の高い患者が多く含まれていたことが原因と考えられることから、Q8W 投与において薬剤に起因した安全性上の懸念は示されていないと考える。

表 62 投与間隔別の試験眼における有害事象の発現状況 (GR40306 試験及び GR40844 試験併合^{a)}、安全性解析対象集団)

	本剤群の 20 週及び 24 週時点における投与間隔		
	Q8W	Q12W	Q16W
評価例数	151	225	315
すべての有害事象	69 (45.7)	92 (40.9)	108 (34.3)
重篤な有害事象	8 (5.3)	4 (1.8)	3 (1.0)
投与中止に至った有害事象	3 (2.0)	3 (1.3)	1 (0.3)
主な有害事象(いずれかの投与間隔で 3%以上に認められた事象)			
新生血管加齢黄斑変性	15 (9.9)	18 (8.0)	9 (2.9)
結膜出血	15 (9.9)	14 (6.2)	19 (6.0)
網膜色素上皮裂孔	11 (7.3)	4 (1.8)	3 (1.0)
硝子体剥離	8 (5.3)	6 (2.7)	10 (3.2)
白内障	7 (4.6)	9 (4.0)	10 (3.2)
硝子体浮遊物	6 (4.0)	8 (3.6)	6 (1.9)
眼圧上昇	6 (4.0)	3 (1.3)	8 (2.5)
眼痛	4 (2.6)	9 (4.0)	4 (1.3)

発現例数(発現割合(%))

a) 52 週までのデータ(GR40306 試験の日本延長コホートを含む)

- 本邦の実臨床における nAMD に対する VEGF 阻害薬の維持期の投与方法について、54.2%が TAE レジメン (疾患活動性に依りて診察及び投与間隔の短縮と延長を行う)、25.3%が PRN レジメン (疾患活動性に依りて必要時に追加投与する)であったことが報告されている (眼科 2020; 62: 491-502)。また、本邦の実臨床下での VEGF 阻害薬の投与回数について、投与開始 12 カ月間の投与回数 (中央値 (標準偏差)) は 3.1 (1.9) 回であったと報告されている (Jpn J Ophthalmol 2021; 65: 215-26)。これらから、既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及びアフリベルセプトにおいては、PRN レジメンや TAE レジメンにより 16 週を超える投与間隔で使用されていると想定される。本剤の製造販売後においても維持期には固定レジメンに加えて、PRN レジメンや TAE レジメンで投与されることが想定される。GR40306 試験及び GR40844 試験の本剤群では Q16W を最長の投与間隔とした

ものの、各試験の 48 週時における投与間隔が Q16W であった患者の割合はそれぞれ 45.7%及び 44.9%であったことから、これらの患者の中にはさらに長期の投与間隔で有効性を維持できる患者も含まれていると考えられることから、投与間隔の上限を一律に規定しないこととした。

機構は、GR40306 試験及び GR40844 試験における BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移、導入期における有害事象の発現状況等を踏まえ、導入期の用法として、Q4W で連続 4 回投与すると規定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

GR40306 試験の導入期（初回投与から 16 週時まで）においては、導入期の最終投与から 4 週後の 16 週時まで BCVA が継続的に改善していた（図 3）。また、GR40306 試験及び GR40844 試験の併合解析において、導入期における試験眼の有害事象の発現割合は本剤群 23.0%（153/664 例）及びアフリベルセプト群 24.6%（163/662 例）（以下同順）、重篤な有害事象の発現割合は 0.6%（4/664 例）及び 1.1%（7/662 例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.2%（1/664 例）及び 0.2%（1/662 例）であり、Q4W で連続 4 回投与した本剤群と Q4W で連続 3 回投与したアフリベルセプト群で大きな差は認められなかった。これらの結果から、導入期における本剤の用法としては、Q4W で連続 4 回投与とすることが推奨される。

一方、GR40306 試験及び GR40844 試験における 48 週時の投与間隔別の BCVA のベースラインからの変化量の推移（図 7 及び図 8）において一部の患者集団では 16 週時と 12 週時で BCVA のベースラインからの変化量が同程度であり、また両試験の本剤群における 48 週時までの BCVA の最良値に達するまでの期間の 25%マイル値はそれぞれ 12.1 及び 12.6 週であった。これらの結果に加え、硝子体内投与に伴う患者の身体的・精神的負担を軽減する観点から、一部の患者では連続 4 回ではなく連続 3 回投与後に維持期に移行することも検討の余地があると考ええる。なお、12 週時より前の時点では、いずれの試験及び投与間隔群においても BCVA の改善途中であり、また、48 週時までの BCVA の最良値に達するまでの期間の 25%マイル値（約 12 週）から、連続 2 回投与の 4 週間後である 8 週時点で BCVA が最良値となった患者は限られていると考えられることから、連続 2 回投与後に維持期に移行することは推奨されない。

以上から、nAMD に対する申請用法・用量における導入期の用法として Q4W で連続 4 回投与すると一律に規定していたが、患者の症状により Q4W で連続 3 回投与も考慮することが必要と考えることから、nAMD に対する導入期の用法・用量を「ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0 mg（0.05 mL）を 4 週毎に 1 回、通常連続 4 回（導入期）硝子体内投与する」（申請時から下線部追加）と変更する。加えて、添付文書の用法・用量に関連する注意において、「導入期においては、症状により 4 週毎に 1 回、連続 3 回硝子体内投与も考慮すること」を注意喚起する。

機構は、GR40306 試験及び GR40844 試験における維持期では Q4W による投与は検討されていなかったことから、nAMD において、維持期における最短の投与間隔を Q4W とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BP29647 試験において、導入期として Q4W で連続 4 回投与した後、維持期として Q4W で固定投与する群（B 群及び C 群）、Q8W で固定投与する群（D 群）及びラニビズマブ 0.5 mg を Q4W で固定投与す

る群（A群）の有効性及び安全性は同様であったことから（7.2.1参照）、GR40306試験及びGR40844試験の最短投与間隔としてはQ8Wを選択した。その結果、GR40306試験及びGR40844試験では大多数の患者でQ8W～Q16Wにより維持投与を継続できたことから、実臨床においてもQ8W～Q16Wの投与間隔で十分な有効性が得られると想定されるが、nAMDは病態が不均一な疾患であることから、導入期としてQ4Wで連続4回投与後においても滲出性変化が残存している患者等、やむを得ず頻回投与を必要とする患者も存在すると想定される。

GR40306試験及びGR40844試験における維持期ではQ4Wによる投与は検討していないが、以下の点を踏まえると、本剤をQ8W～Q16Wで維持投与するときに効果不十分又は効果が期待できない患者に対して、本剤をQ4Wで投与することによって臨床的意義のある有効性が得られる可能性があり、その安全性上の懸念は示唆されていないことから、当該患者に対して本剤をQ4Wで維持投与することによるベネフィットはリスクを上回ると考える。

- GR40306試験及びGR40844試験において、48週時の投与間隔がQ8Wであった患者集団における20週時のBCVAのベースラインからの変化量は、Q4Wで投与されていた12週及び16週時点よりも低下していること（図7及び図8）を踏まえると、一部の患者では維持期においても本剤をQ4Wで投与することでそれまで得られていた有効性を維持できる可能性がある。
- GR40306試験及びGR40844試験併合解析の試験眼における注射毎の有害事象の発現割合⁴⁴⁾は、すべての有害事象で本剤群10.2%及びアフリベルセプト群8.8%（以下同順）、重篤な有害事象で0.43%及び0.32%、投与中止に至った有害事象で0.17%及び0.04%、眼内炎症に関する有害事象³⁸⁾で0.47%及び0.22%であり、いずれも本剤群でアフリベルセプト群と比較して高い傾向にあったが、その差はわずかであったことから、本剤を頻回に投与することのリスクは示唆されていない。
- BP29647試験において、維持期としてQ4Wで固定投与する群（B群及びC群）とQ8Wで固定投与する群（D群）の安全性は同様であった（7.2.1参照）。

以上から、nAMDに対する維持期の最短の投与間隔をQ4Wとすることは適切である。

機構は、nAMDに対する用法・用量について、以下のように考える。

BP29647試験において本剤の視力改善効果に関する用量反応性は明らかではないものの、効果の持続性の観点から、本剤6.0mgをGR40306試験及びGR40844試験の検討用量として選択したことは許容可能であり、GR40306試験及びGR40844試験において本剤6.0mg群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されたことに加え、一部の患者では本剤をQ12W又はQ16Wで維持投与することでも、アフリベルセプトをQ8Wで維持投与するときと同様の視力維持効果が得られることが示されたことから、nAMDに対する本剤の臨床推奨用量を6.0mgとすることは受入れ可能である。

導入期の用法について、GR40306試験及びGR40844試験においてはQ4Wで連続4回投与することが規定されていたことから、用法・用量においてもQ4Wで連続4回とすることが推奨されるものの、当該試験におけるBCVAのベースラインからの変化量の推移、BCVAの最良値に達するまでの期間及び硝子体内注射による患者の身体的・精神的な負担を踏まえると、患者の症状により、より少ない連続投与回数とすることも許容する用法・用量とすることは受入れ可能である。この場合、投与後の疾患活動性（視力、形態学的所見等）の評価に基づき連続3回投与も考慮することを添付文書で注意喚起することが適切である。

44) 注射毎の有害事象の発現割合（per injection rate）は、「各群における有害事象の発現件数/総注射回数×100」の式により算出された。

維持期の用法について、GR40306 試験及び GR40844 試験では半数程度の被験者において Q16W で投与継続が可能であり視力も維持できていたこと、投与間隔をできるだけ長くすることへの医療ニーズが存在すること等を踏まえると、患者の症状等に基づき投与間隔の短縮を含め投与間隔を適宜調節することを適切に注意喚起することを前提とすれば、nAMD に対する本剤の維持期での基準の投与間隔を Q16W とすることは受入れ可能である。また、最長の投与間隔については、類薬の使用状況に基づき想定される本剤の使用方法や本剤の臨床試験成績を踏まえると、投与間隔の上限を一律に定める必要性は乏しい。一方、最短の投与間隔については、BP29647 試験において Q4W で維持投与した場合と Q8W で維持投与した場合の有効性に差異は認められておらず、Q4W による投与を検討していない GR40306 試験及び GR40844 試験成績に基づき、一部の患者では維持期においても本剤を Q4W で投与することでそれまで得られていた有効性を維持できる可能性があるとの申請者の考察は推測に留まるため、本剤を Q8W～Q16W で維持投与するときに効果不十分又は効果が期待できない患者に対して、本剤を Q4W で投与することによって臨床的意義のある有効性が期待できるとは判断できない。また、Q8W～Q16W により維持投与を継続した GR40306 試験及び GR40844 試験における注射毎の各有害事象の発現割合はアフリバルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあることも踏まえると、nAMD に対して本剤を Q4W で維持投与することを推奨することは困難である。したがって、維持期における最短の投与間隔としては、GR40306 試験及び GR40844 試験において有効性及び安全性が検討された最短の投与間隔である Q8W とすることが適切である。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 DME における用法・用量について

機構は、DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（GR40349 試験、GR40398 試験）における本剤群の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえ、DME 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、DME 患者を対象とした第Ⅱ相試験（BP30099 試験）における以下の結果等を踏まえ、GR40349 試験及び GR40398 試験における用法・用量として、潜在的な最大の有効性を評価することを目的に、本剤 6.0 mg を Q4W で計 6 回投与した後、Q8W で固定投与する群（本剤 Q8W 群）を設定した旨を説明した。また、有効性を保持しつつ注射負担の軽減可能性を評価することを目的に、DME 患者に対する VEGF 阻害薬の TAE レジメン（Am J Ophthalmol 2019; 202: 91-9）を参考に、本剤 6.0 mg を Q4W で 4 回投与した後、患者の疾患活動性に応じて Q4W～Q16W の範囲で投与間隔を適宜調節する群（本剤 PTI 群）を設定した旨を説明した。

- BP30099 試験の未治療集団を対象とした主要評価項目である 24 週時における BCVA のベースラインからの変化量について、本剤 6.0 mg を Q4W で固定投与した群（C 群）では、本剤 1.5 mg を Q4W で固定投与した群（B 群）と比較して良好な結果が認められるとともに、連続 6 回投与後の 24 週時まで継続して BCVA が改善し、また安全性について群間で大きな差異は認められなかった(7.2.3 参照)。
- BP30099 試験の未治療集団における最終投与時(20 週時)からの疾患活動性の再燃(20 週時から BCVA の 5 文字以上の低下かつ CST の 50 μ m 以上の増加)までの期間は図 9 のとおりであり、一部の患者では頻回な投与(Q4W)を必要とする一方で、Q16W まで投与間隔を延長できる患者も存在することが示唆された。

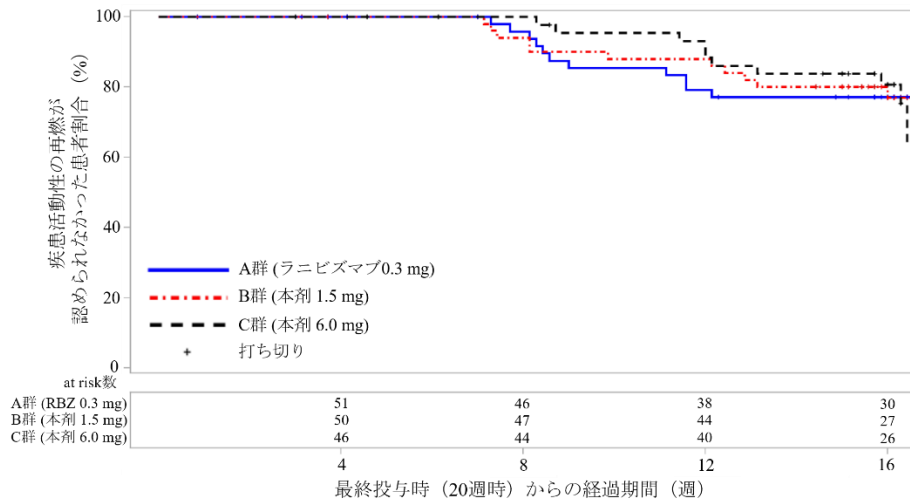


図9 最終投与時 (20 週時) 以降の疾患活動性の再燃をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (BP30099 試験、未治療集団)

その上で申請者は、上記の用法・用量で実施した GR40349 試験及び GR40398 試験における以下の結果を踏まえ、注射負担の軽減が可能な本剤 PTI 群の用法・用量を基に、DME に対する本剤の申請用法・用量は、本剤 6.0 mg を Q4W で連続 4 回投与した後、Q16W を最長として患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節すると設定し、最短の投与間隔は 4 週とすることが適切と考えた旨を説明した。

- GR40349 試験及び GR40398 試験において、主要評価項目であるベースラインから 48、52 及び 56 週時までの BCVA の変化量の平均値について、本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証され、また、安全性について群間で大きな差異は認められなかった (7.4.1 及び 7.4.2 参照)。
- GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群において、52 週時における投与間隔が Q16W であった患者割合はそれぞれ 52.8% 及び 51.0%、Q12W であった患者割合はそれぞれ 21.0% 及び 20.1%、Q8W であった患者割合はそれぞれ 15.4% 及び 15.6%、Q4W であった患者割合はそれぞれ 10.8% 及び 13.3% であった (7.R.2.2 参照)。

機構は、GR40349 試験及び GR40398 試験における BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移、初期治療時の有害事象の発現状況等を踏まえ、初期治療の用法として、Q4W で連続 4 回投与すると規定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

GR40349 試験及び GR40398 試験において、初期治療における用法として、本剤 Q8W 群では Q4W で連続 6 回、本剤 PTI 群では Q4W で連続 4 回投与したところ、いずれの試験及び投与群においても、連続投与にて緩やかな視力改善が認められた (図 5 及び図 6)。また、GR40349 試験及び GR40398 試験の併合解析において、24 週時までの試験眼の有害事象の発現割合は本剤群 26.2% (165/630 例)、本剤 PTI 群 23.1% (146/632 例) 及びアフリベルセプト群 23.2% (145/625 例) (以下同順)、重篤な有害事象の発現割合は 1.0% (6/630 例)、1.3% (8/632 例) 及び 0.6% (4/625 例)、投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.3% (2/630 例)、0.6% (4/632 例) 及び 0% (0/625 例) であり、群間で大きな差は認められなかった。これらの結果から、初期治療における用法としては、より少ない連続投与回数でアフリベルセプトとの非劣性が検証された本剤 PTI 群で設定した、Q4W で連続 4 回投与とすることが推奨される。

一方、本邦の実臨床において、DME に対する初期治療における Q4W での VEGF 阻害薬の投与回数は、単回投与が 53.4%、2 回連続投与が 8.0%、3 回連続投与が 26.1% であり、5 回連続投与は 2.8% のみであることが報告されており (J Diabetes Investig 2019; 10: 475-83)、患者の状態に応じて柔軟に投与されていると考えられる。また、硝子体内投与に伴う患者の身体的・精神的負担を軽減する観点からも、初期治療の連続投与は可能な限り少ない投与回数が望ましいと考えられた。

また、GR40349 試験及び GR40398 試験において、本剤 PTI 群で投与間隔の調節を開始する CST の閾値 (325 μm 未満) を達成した時点は、4 週時点がそれぞれ 40.6% (127/313 例) 及び 42.0% (134/319 例)、8 週時点がそれぞれ 13.4% (42/313 例) 及び 16.6% (53/319 例)、12 週時点がそれぞれ 14.4% (45/313 例) 及び 7.8% (25/319 例) であり、多くの患者で 12 週時点までに達成していた。さらに、本剤 PTI 群における CST の閾値を達成した時点別の BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 10 及び図 11 のとおりであり、4 週時以降は比較的緩やかな改善が認められており、16 週時より前にプラトーとなっている集団も存在した。これらの試験成績から、患者によっては初期治療が 4 回よりも少ない連続投与回数でも投与間隔を延長できる可能性があると考えられる。

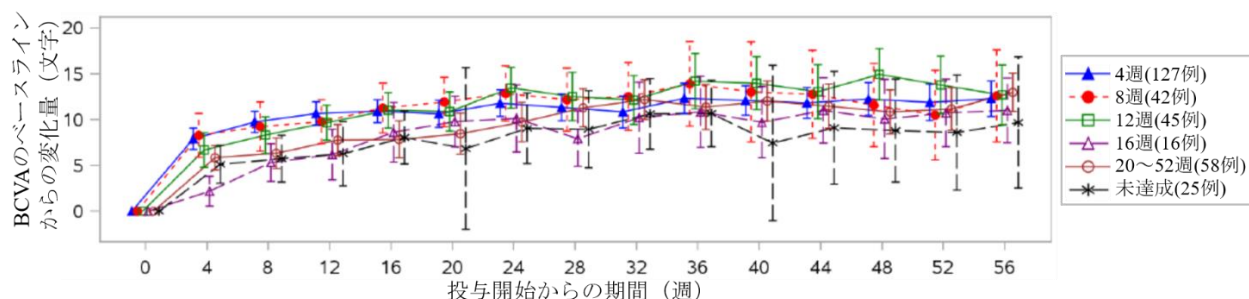


図 10 本剤 PTI 群における CST の閾値を達成した時期別の BCVA のベースラインからの変化量の推移 (GR40349 試験、ITT 集団、平均値 \pm 95%CI) (凡例の()内の数字は評価例数を意味している)

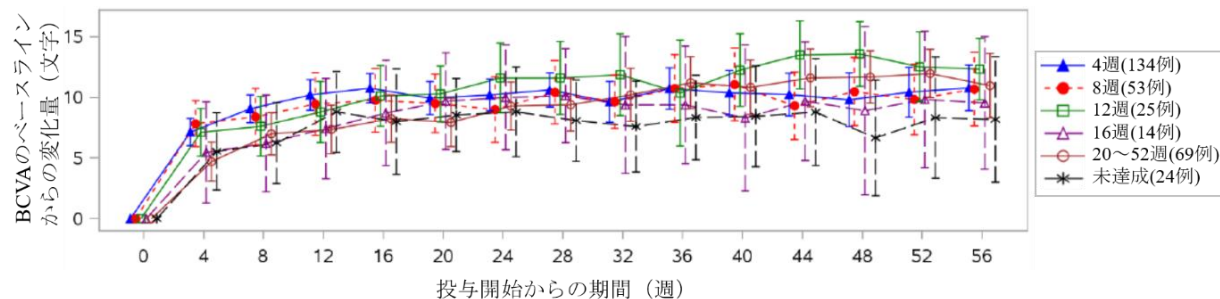


図 11 本剤 PTI 群における CST の閾値を達成した時期別の BCVA のベースラインからの変化量の推移 (GR40398 試験、ITT 集団、平均値 \pm 95%CI) (凡例の()内の数字は評価例数を意味している)

以上から、DME に対する申請用法・用量における初期治療の用法として Q4W で連続 4 回投与すると一律に規定していたが、患者の症状により Q4W での連続投与の回数を適宜調節することを可能とする必要があると考えることから、DME に対する初期治療の用法・用量を「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0 mg (0.05 mL) を 4 週毎に 1 回、通常連続 4 回 (導入期) 硝子体内投与する」(申請時から下線部追加) と変更する。加えて、添付文書の用法・用量に関連する注意において、「投与開始後、患者の状態を確認し、形態学的な変化が安定するまで、投与間隔を維持することが望ましい。疾患の活動性が安定した場合は、投与間隔を延長することを考慮すること」を注意喚起する。

機構は、GR40349 試験及び GR40398 試験成績を踏まえ、初期治療以降の最短の投与間隔を 4 週とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群において、疾患活動性に応じて Q4W～Q16W の範囲で投与間隔を調節したときの被験者毎の投与間隔の推移は図 12 のとおりであり、一部の患者では初期治療以降も Q4W での投与が必要とされ、7.6% (48/632 例) の患者では 52 週時まで Q4W での投与が継続されたことから、初期治療以降でも Q4W での投与が必要な患者が存在することが想定される。

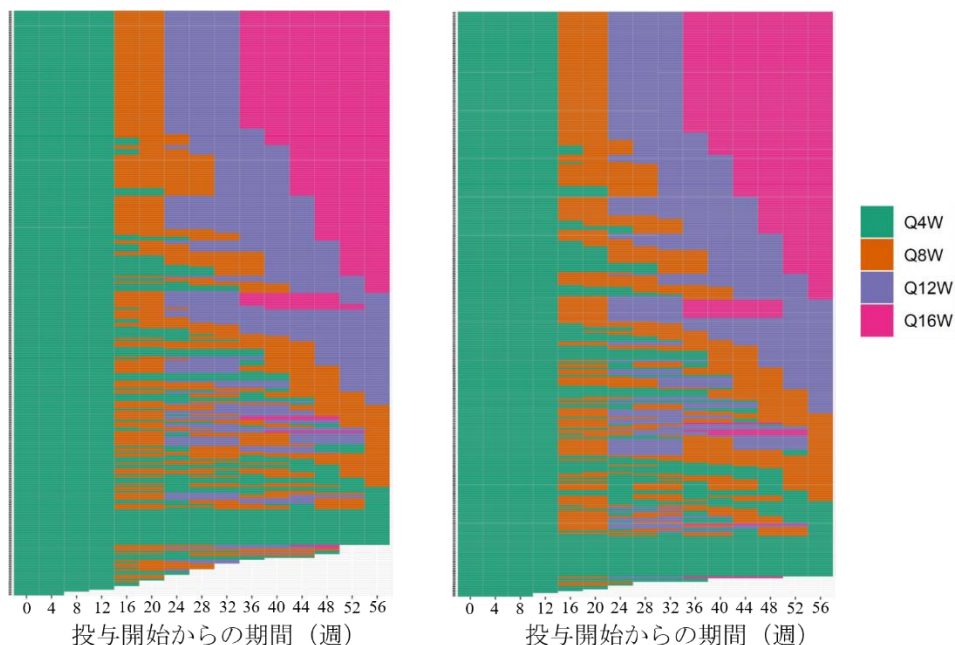


図 12 本剤 PTI 群における各被験者の投与間隔の推移 (左図: GR40349 試験、右図: GR40398 試験、ITT 集団)

また、GR40349 試験及び GR40398 試験における以下の結果を踏まえると、DME において、本剤を Q8W～Q16W で投与するときに効果不十分又は効果が期待できない患者に対して、初期治療以降、本剤を Q4W で投与することによって臨床的意義のある有効性が期待でき、またその安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

- GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群において、52 週時まで Q4W で投与が継続された 48 例における 48 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は 7.6 ± 9.7 文字であり、臨床的に意義のある有効性が示されている。
- GR40349 試験及び GR40398 試験併合解析の本剤 PTI 群において、52 週時の投与間隔別の試験眼における有害事象の発現割合は、Q4W で 36.0% (27/75 例)、Q8W で 33.7% (28/83 例)、Q12W で 39.9% (57/143 例)、Q16W で 34.5% (101/293 例) であり、投与間隔により大きな差は認められなかった。
- GR40349 試験及び GR40398 試験併合解析の試験眼における注射毎の有害事象の発現割合⁴⁴⁾は、すべての有害事象で本剤 Q8W 群 6.8%、本剤 PTI 群 6.9% 及びアフリベルセプト群 5.5% (以下同順)、重篤な有害事象で 0.32%、0.39% 及び 0.14%、投与中止に至った有害事象で 0.03%、0.15% 及び 0.03%、眼内炎症に関する有害事象³⁸⁾で 0.17%、0.26% 及び 0.10% であり、いずれも本剤群でアフリベルセプ

ト群と比較して高い傾向にあったが、その差はわずかであったことから、本剤を頻回に投与することのリスクは示唆されていない。

以上から、DME に対する用法・用量における最短の投与間隔を Q4W とすることは適切である。

機構は、DME に対する申請用法・用量において、投与間隔の上限として最長 16 週と設定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦の実臨床における DME に対する VEGF 阻害薬の初期治療後の投与方法について、75.0%が PRN レジメン、13.6%が TAE レジメンであることが報告されている (J Diabetes Investig 2019; 10: 475-83)。また、本邦の実臨床下での VEGF 阻害薬の投与回数について、2015 年に最初の治療を開始し 2017 年まで観察した集団における 2 年間の VEGF 阻害薬の投与回数 (平均値±標準偏差) は 5.5 ± 3.6 回であったと報告されている (Br J Ophthalmol 2020; 104: 1755-61)。これらから、既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及びアフリベルセプトにおいては、PRN レジメンや TAE レジメンにより 16 週を超える投与間隔で使用されていると想定される。

本剤の製造販売後においても初期治療後には固定レジメンに加えて、PRN レジメンや TAE レジメンで投与されることが想定される。GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群では Q16W を最長の投与間隔としたものの、各試験の 52 週時における投与間隔が Q16W であった患者の割合はそれぞれ 52.8% 及び 51.0% であったことから、これらの患者の中にはさらに長期の投与間隔で有効性を維持できる患者も含まれていると考えられる。

以上から、DME に対する申請用法・用量における初期治療以降の用法として最長の投与間隔を 16 週と設定していたが、患者の症状により Q16W を超える投与間隔とすることも可能と考えることから、nAMD と同様に投与間隔の上限を削除し、DME に対する初期治療以降の用法・用量を「その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常最長-16 週毎に 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、4 週以上あけること」(申請時から取消線部削除、下線部追加)と変更する。

機構は、DME に対する用法・用量について以下のように考える。

BP30099 試験において、本剤 1.5 mg 群と比較して本剤 6.0 mg 群で視力改善効果が高い傾向にあり、また効果の持続性の観点も踏まえ、本剤 6.0 mg を GR40349 試験及び GR40398 試験の検討用量として選択したことは許容可能であり、GR40349 試験及び GR40398 試験において本剤 6.0 mg を投与した本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されたことに加え、一部の患者では本剤を Q12W 又は Q16W で維持投与することでも、アフリベルセプトを Q8W で維持投与するときと同様の視力維持効果が得られることが示されたことから、DME に対する臨床推奨用量を 6.0 mg とすることは受入れ可能である。

初期治療の用法について、GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群において、Q4W で連続 4 回投与することが規定されていたことから、用法・用量においても Q4W で連続 4 回投与することが推奨されるものの、当該試験における CST に関する閾値の達成時期及び BCVA のベースラインからの変化量の推移、DME 患者における既承認 VEGF 阻害薬の臨床使用方法並びに硝子体内注射による患者負担を踏まえると、患者の症状により、より少ない連続投与回数とすることも許容する用法・用量とすることは受入れ可能である。この場合、GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群における投与間隔の

調節方法（表 46）を踏まえると、投与開始後、投与回数にかかわらず疾患活動性（視力、形態学的所見等）が安定した場合は投与間隔を延長することを考慮する旨を添付文書で注意喚起することが適切である。

初期治療以降の用法について、GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群では 52 週時に半数程度の被験者において投与間隔を Q16W まで延長できていたこと、投与間隔をできるだけ長くすることへの医療ニーズが存在すること等を踏まえると、患者の症状等に基づき投与間隔を短縮することを含め投与間隔を適宜調節することを適切に注意喚起することを前提とすれば、DME に対する本剤の維持期での基準の投与間隔を Q16W とすることは受入れ可能である。また、最長の投与間隔については、類薬の使用状況に基づき想定される本剤の使用法や本剤の臨床試験成績を踏まえると、投与間隔の上限を一律に定める必要性は乏しい。さらに、最短の投与間隔については、GR40349 試験及び GR40398 試験における注射毎の各有害事象の発現割合はアフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあるものの、GR40349 試験及び GR40398 試験では一部の患者において Q4W での投与が継続され、臨床的に意義のある有効性が得られていることを踏まえると、DME に対しては本剤の最短の投与間隔を Q4W とすることは許容可能である。ただし、定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しないことを添付文書で注意喚起する必要がある。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された nAMD 患者及び DME 患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性、特に眼内炎症の発現リスクが臨床試験よりも過度に高まる可能性について確認することを主な目的として、観察期間を 64 週間、予定症例数を 1660 例（nAMD：1000 例、DME：660 例）とする使用成績調査を実施予定であることを説明している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討を踏まえると、眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、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製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の中心窩下 CNV を伴う AMD 及び DME 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、中心窩下 CNV を伴う AMD 及び DME における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られる。また機構は、

安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

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4年1月31日

申請品目

[販売名] バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL
[一般名] ファリシマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年6月10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.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、nAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験(GR40306試験、GR40844試験)及びDME患者を対象とした第Ⅲ相試験(GR40349試験、GR40398試験)における対照薬、主要評価項目及び非劣性マージンの設定について特段の問題はなく、いずれの試験でも主要評価項目において本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されるとともに、副次評価項目の結果からも本剤の有効性が支持されていることから、nAMD患者及びDME患者それぞれに対する本剤の有効性は示されていると判断した。また、本剤の治療効果は内因性及び外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられること、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験であるGR40306試験及びGR40349試験の主要評価項目において、日本人集団と全体集団の結果の一貫性が示されていることから、日本人nAMD患者及び日本人DME患者それぞれに対して本剤の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 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、特に眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、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ものの、本剤は、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投与することとされており、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であると判断した。また機構は、眼内炎症については、申請者の提案するリスク管理の方策(添付文書における既承認のVEGF

阻害薬と同様の注意喚起、患者向け資材を用いた情報提供)に加え、ADAの有無別の眼内炎症の発現割合を添付文書において情報提供するとともに、本剤投与後に眼内炎症が生じた患者に対して再投与するときの眼内炎症の再発割合が、初発の眼内炎症の発現割合より高い傾向にあることについて医療従事者向け資材を用いて情報提供する必要があると判断した。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 本剤の第Ⅲ相試験において、本剤群でアフリベルセプト群と比較して眼内炎症の発現割合が高く、重度の事象の発現割合もアフリベルセプト群よりも高かったことは注目すべきであり、本剤投与後に眼内炎症が生じた患者に対して再投与するときの眼内炎症の再発割合(25.8%)も低いとはいえない。臨床試験の各群における眼内炎症の発現割合及び重症度の情報並びに特に重度の眼内炎症の発現時期、治療内容及び転帰等についても十分に情報提供する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、ADAの有無別の眼内炎症の発現割合を添付文書にて情報提供するとともに、医療従事者向け資材において、本剤投与後に眼内炎症が生じた患者に対して再投与するときの眼内炎症の再発割合に加え、臨床試験で認められた眼内炎症の発現割合、重症度、発現時期、治療内容、転帰等についても対照群の情報を含めて情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれらに適切に対応した。

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.4 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、本剤をnAMD患者及びDME患者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・効果を既承認の眼科用VEGF阻害薬と同様に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に支持された。

1.4 用法・用量について

1.4.1 nAMDにおける用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5.1 nAMDにおける用法・用量について」に関する検討を踏まえ、nAMD患者における本剤の用法・用量について以下のように判断した。

- nAMD患者を対象としたGR40306試験及びGR40844試験において、本剤6.0mg群のアフリベルセプト群に対する非劣性が検証されたことに加え、一部の患者では本剤をQ12W又はQ16Wで維持投与することでも、アフリベルセプトをQ8Wで維持投与するときと同様の視力維持効果が得られることが示されたことから、nAMD患者に対する本剤の臨床推奨用量を6.0mgとすることは受入れ可能である。
- 導入期の用法について、GR40306試験及びGR40844試験での規定と同様にQ4Wで連続4回とすることが推奨されるものの、当該試験におけるBCVAのベースラインからの変化量の推移、BCVAの最良値に達するまでの期間及び硝子体内注射による患者の身体的・精神的な負担を踏まえると、患者の症状により、より少ない連続投与回数とすることも許容する用法・用量とすることは受入れ可

能である。この場合、投与後の疾患活動性（視力、形態学的所見等）の評価に基づき連続3回投与も考慮することを添付文書で注意喚起することが適切である。

- 維持期の用法について、GR40306 試験及び GR40844 試験では半数程度の被験者において Q16W で投与継続が可能であり視力も維持できていたこと等を踏まえると、患者の症状等に基づき投与間隔の短縮を含め投与間隔を適宜調節することを適切に注意喚起することを前提とすれば、nAMD に対する本剤の維持期での基準の投与間隔を Q16W とすることは受入れ可能である。最長の投与間隔については、類薬の使用状況に基づき想定される本剤の使用法や本剤の臨床試験成績を踏まえると、投与間隔の上限を一律に定める必要性は乏しい。最短の投与間隔については、今般提出された nAMD 患者を対象とした臨床試験成績からは、本剤を Q8W～Q16W で維持投与するときに効果不十分又は効果が期待できない患者に対して、本剤を Q4W で投与することによって臨床的意義のある有効性が期待できるとは判断できず、GR40306 試験及び GR40844 試験における注射毎の各有害事象の発現割合はアフリバルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあることも踏まえると、nAMD に対して本剤を Q4W で維持投与することを推奨することは困難である。したがって、維持期における最短の投与間隔としては、GR40306 試験及び GR40844 試験において有効性及び安全性が検討された最短の投与間隔である 8 週とすることが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の nAMD に対する用法・用量及び添付文書における用法・用量に関する注意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】

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。

【用法・用量に関連する注意】

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き連続 3 回とすることも考慮すること。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 週又は 12 週とすること等を考慮すること。

1.4.2 DME における用法・用量について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.5.2 DME における用法・用量について」に関する検討を踏まえ、DME 患者における本剤の用法・用量について以下のように判断した。

- DME 患者を対象とした GR40349 試験及び GR40398 試験において、本剤 6.0 mg を投与した本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群のアフリバルセプト群に対する非劣性が検証されたことに加え、一部の患者では本剤を Q12W 又は Q16W で維持投与することでも、アフリバルセプトを Q8W で維持投与するときと同様の視力維持効果が得られることが示されたことから、DME に対する臨床推奨用量を 6.0 mg とすることは受入れ可能である。

- 初期治療の用法について、GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群での規定と同様に Q4W で連続 4 回とすることが推奨されるものの、当該試験における CST に関する閾値の達成時期及び BCVA のベースラインからの変化量の推移、DME 患者における既承認 VEGF 阻害薬の臨床使用方法並びに硝子体内注射による患者負担を踏まえると、患者の症状により、より少ない連続投与回数とすることも許容する用法・用量とすることは受入れ可能である。この場合、GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群における投与間隔の調節方法（表 46）を踏まえると、投与開始後、投与回数にかかわらず疾患活動性（視力、形態学的所見等）が安定した場合は投与間隔を延長することを考慮する旨を添付文書で注意喚起することが適切である。
- 初期治療以降の用法について、GR40349 試験及び GR40398 試験の本剤 PTI 群では 52 週時に半数程度の被験者において投与間隔を Q16W まで延長できていたこと等を踏まえると、患者の症状等に基づき投与間隔を短縮することを含め投与間隔を適宜調節することを適切に注意喚起することを前提とすれば、DME に対する本剤の維持期での基準の投与間隔を Q16W とすることは受入れ可能である。最長の投与間隔については、類薬の使用状況に基づき想定される本剤の使用法や本剤の臨床試験成績を踏まえると、投与間隔の上限を一律に定める必要性は乏しい。最短の投与間隔については、GR40349 試験及び GR40398 試験における注射毎の各有害事象の発現割合はアフリベルセプト群と比較して本剤群で高い傾向にあるものの、GR40349 試験及び GR40398 試験では一部の患者において Q4W での投与が継続され、臨床的に意義のある有効性が得られていることを踏まえると、DME に対しては本剤の最短の投与間隔を Q4W とすることは許容可能である。ただし、定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しないことを添付文書で注意喚起する必要がある。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- DME に対する既承認 VEGF 阻害薬の初期治療においては、硝子体内注射に伴う患者負担に加え、nAMD と異なり VEGF 阻害薬以外の治療選択肢（副腎皮質ステロイド剤のテノン嚢下注射及び硝子体内注射、黄斑部レーザー治療、PRP、及び硝子体手術）が複数存在すること等も考慮し、疾患活動性の安定化だけでなく治療に対する反応性を含めて総合的に評価した上で、投与間隔が延長されていることが多い。本剤も同様の使用方法となることが想定されることから、投与開始後は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旨を注意喚起することが、想定される使用方法により即していると考えられる。

以上を踏まえ、機構は、本剤の DME に対する用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する注意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】

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、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、4 週以上あけること。

【用法・用量に関連する注意】

投与開始後、投与回数にかかわらず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、投与間隔を4週、8週又は12週とすること等を考慮すること。

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.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、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 63 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 64 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 63 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

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"> • 感染性眼内炎 • 眼内炎症 • 裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔 • 網膜色素上皮裂孔（nAMD） • 眼圧上昇 	<ul style="list-style-type: none"> • 動脈血栓塞栓事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 64 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"> • 市販直後調査 • 使用成績調査 • 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資料の作成及び配布 • 患者向け資料の作成及び配布

a) 実施中の GR40306 試験を製造販売後に切り替えて実施する製造販売後臨床試験、第Ⅲ相試験を完了した nAMD 患者又は DME 患者を対象とする製造販売後臨床試験、PCV 患者を対象とする製造販売後臨床試験

以上を踏まえ、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、表 65 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 65 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における眼内炎症の発現割合を算出することを主な目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	登録期間中に本剤を初めて使用予定の nAMD 患者及び DME 患者
観察期間	64 週間
目標症例数	nAMD：1000 例 DME：660 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> • 患者背景（性別、年齢、罹病期間、既往歴、合併症、nAMD の病型（nAMD のみ）、糖尿病の種類、糖尿病の罹病期間、投与開始時の HbA1c 値、DME の種類、糖尿病網膜症の分類（以上、DME のみ）等） • 前治療歴 • 本剤の投与状況 • 併用薬及び併用療法 • 有害事象の発現状況 • 視力、CST

機構は、以上について了承した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
45	脚注 34)	PDT 群	黄斑部レーザー治療群

3. 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

3.1 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。

3.2 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-nAMD-3、CTD 5.3.5.1-nAMD-5、CTD 5.3.5.1-DME-2）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。

4. 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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[用法・用量]

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、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、4 週以上あけること。

[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
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗ファリシマブ抗体）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
Ang	angiopoietin	アンジオポエチン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CDR	complementarity-determining region	相補性決定領域
CE-SDS	capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
COVID-19	coronavirus disease 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症
C1q	complement component 1, q subcomponent	補体第1成分、q 亜成分
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CST	central subfield thickness	中心領域網膜厚
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
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	—
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
EVA	ethylene vinyl acetate	エチレン酢酸ビニル
Fc γ R	Fc gamma receptor	Fc γ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FFA	fundus fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
██████ 細胞	██████ cell	██████ 細胞
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICGA	indocyanine green angiography	インドシアニングリーン蛍光眼底造影
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」(平成12年2月22日付け 医薬審第329号)
ICH Q5B ガイドライン	—	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成10年1月6日付け 医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「『生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」(平成12年7月14日付け 医薬審第873号)
IE-HPLC	ion exchange-high performance liquid chromatography	イオン交換高速液体クロマトグラフィー
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ITC	isothermal microcalorimetry	等温マイクロカロリメトリー
ITT	intention-to-treat	—
K_D	dissociation constant	解離定数
LLD	low-luminance Deficit	低輝度条件下での視力低下
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed-effect models for repeated measures	経時測定データに対する混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PRN	pro re nata	—
PRP	pan-retinal laser photocoagulation	汎網膜光凝固
PT	preferred term	基本語
PTI	personalized treatment interval	—
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
Q12W	every 12 weeks	12 週間隔
Q16W	every 16 weeks	16 週間隔
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
RBD	receptor binding domain	受容体結合ドメイン
rhVEGF	recombinant human vascular endothelial growth factor	組換えヒト VEGF
SD-OCT	spectral-domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン-光干渉断層撮影
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	elimination half life	消失半減期
TAE	treat and extent	—
Tie-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2	—
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
アフリベルセプト	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
ブロルシズマブ	—	ブロルシズマブ（遺伝子組換え）
本剤	—	バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL
本薬	—	ファリシマブ（遺伝子組換え）
ラニビズマブ	—	ラニビズマブ（遺伝子組換え）