2.5 臨床に関する概括評価の目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.2 申請効能・効果 6
2.5.1.2.1 本剤の開発及び申請状況 6
2.5.1.2.2 申請効能・効果 7
2.5.1.3 科学的根拠 7
2.5.1.3.1 NVG の疾患背景 7
2.5.1.3.2 NVG の疫学 8
2.5.1.3.3 NVG の治療の現状 9
2.5.1.3.4 NVG の新たな治療選択肢：抗 VEGF 薬 9
2.5.1.3.5 開発の根拠 10
2.5.1.4 臨床開発計画 10
2.5.1.4.1 NVG に対する臨床開発計画 10
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 11
2.5.1.5 規制当局との協議の概要 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 有効性評価に関連する試験 14
2.5.4.2 試験デザイン 14
2.5.4.2.1 試験デザイン全般及びその設定の根拠 14
2.5.4.2.2 対象患者及びその設定根拠 16
2.5.4.2.3 用法・用量及びその設定根拠 17
2.5.4.2.4 有効性評価項目及びその設定根拠 17
2.5.4.3 解析手法 20
2.5.4.3.1 解析対象集団 20
2.5.4.3.2 解析方法 20
2.5.4.4 試験対象集団 22
2.5.4.4.1 被験者の内訳 22
2.5.4.4.2 解析対象集団 22
2.5.4.4.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 23
2.5.4.4.4 併用療法 23
2.5.4.5 解析結果 24
2.5.4.5.1 眼圧 24

2.5.4.5.1.1 1週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化（主要評価項目） 24
2.5.4.5.1.2 各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化（探索的評価項目） 26
2.5.4.5.1.3 各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（探索的評価項目） 27
2.5.4.5.2 NVI及びNVAグレード 27
2.5.4.5.2.1 1週目のNVIグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（副次評価項目） 27
2.5.4.5.2.2 各来院時点のNVI及びNVAグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（探索的評価項目） 28
2.5.4.5.2.3 各来院時点のNVI及びNVAグレードのベースラインからの変化（探索的評価項目） 28
2.5.4.5.3 眼痛 29
2.5.4.5.4 部分集団における有効性評価 29
2.5.4.5.4.1 ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性並びに疾患特性における部分集団解析 29
2.5.4.5.4.2 1週目の眼圧評価に対する影響が否定できない前治療及び併用療法における部分集団解析 30
2.5.4.6 有効性のまとめ 30
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 安全性の評価計画 32
2.5.5.2 患者集団及び曝露状況 32
2.5.5.2.1 患者集団 32
2.5.5.2.2 曝露状況 32
2.5.5.3 有害事象 33
2.5.5.3.1 有害事象の概要 33
2.5.5.3.2 比較的よく見られるTEAE 36
2.5.5.3.2.1 TEAE 36
2.5.5.3.2.2 治験薬と関連のあるTEAE 41
2.5.5.3.2.3 注射手技と関連のあるTEAE 41
2.5.5.3.2.4 副作用（治験薬又は注射手技と関連のあるTEAE） 42
2.5.5.3.2.5 治験手順と関連のあるTEAE 43
2.5.5.3.2.6 TEAEの重症度 43
2.5.5.3.3 死亡、重篤なTEAE及びその他の重要なTEAE 44
2.5.5.3.3.1 死亡 44
2.5.5.3.3.2 重篤なTEAE 44
2.5.5.3.3.3 その他の重要なTEAE 44
2.5.5.3.4 部分集団における有害事象 45

2.5.5.4 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目 45
2.5.5.4.1 臨床検査値 45
2.5.5.4.2 バイタルサイン及び心電図 46
2.5.5.4.3 その他の安全性評価項目 46
2.5.5.4.3.1 眼科検査 46
2.5.5.4.3.2 免疫原性 46
2.5.5.5 長期投与時の安全性 47
2.5.5.6 薬物乱用及び過量投与 47
2.5.5.7 市販後の使用経験 47
2.5.5.8 安全性のまとめ 48
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.1.1 疾患又は症状 48
2.5.6.1.2 現行の治療法 48
2.5.6.2 ベネフィット 49
2.5.6.3 リスク 51
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 53
2.5.7 参考文献 55

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADR	Adverse drug reaction	－
AMD	Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANCOVA	Analysis of co-variance	共分散分析
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration	－
ATE	Arterial thromboembolic events	動脈血栓塞栓事象
BRVO	Branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CI	Confidence interval	信頼区間
CRVO	Central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
DME	Diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DR	Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystal	定常
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
Ig	Immunogloblin	免疫グロブリン
IVT	Intravitreal	硝子体内
Kd	Dissociation constant	解離定数
LOCF	Last observation carried forward	最終評価スコアの外挿法
mCNV	Myopic choroidal neovascularization	病的近視における脈絡膜新生血管
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NVA	Neovascularization of the angle	隅角新生血管
NVG	Neovascular glaucoma	血管新生緑内障
NVI	Neovascularization of the iris	虹彩新生血管
OC	Observed case	観察値
OIS	Ocular ischemic syndrome	眼虚血症候群
PAS	Peripheral anterior synechiae	周辺虹彩前癒着
PDR	Proliferative diabetic retinopathy	増殖糖尿病網膜症
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRP	Panretinal photocoagulation	汎網膜光凝固術
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
RVO	Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体

用語の定義

用語	定義
本剤	BAY 86-5321／アフリベルセプト
VEGA 試験	血管新生緑内障（NVG）を対象とした、本剤の二重遮蔽比較対照国内第Ⅲ相試験（17584 試験）
VENERA 試験	NVG を対象とした、本剤の非遮蔽単群国内第Ⅲ相試験（19652 試験）
本剤群	VEGA 試験では、1 日目に本剤を硝子体内（IVT）投与し、以降各来院時に再投与基準を満たした場合、1 週目に偽注射を行い、5 週目及び 9 週目に本剤を投与する群 VENERA 試験では、1 日目に本剤を IVT 投与する群（単回投与）
偽注射群	VEGA 試験では、1 日目に偽注射を行い、以降各来院時に再投与基準を満たした場合、1 週目、5 週目及び 9 週目に本剤を IVT 投与する群 VENERA 試験では設定せず

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

BAY 86-5321／アフリベルセプト（以下、本剤）は、ヒト血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR）細胞外ドメインの一部をヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の定常領域（Fc 領域）に結合した組換え融合糖タンパク質である。アフリベルセプトは、2 種類の異なる VEGFR の細胞外ドメインの一部を含んでいる（図 2.5.1-1）。VEGFR1 は強力な親和性〔解離定数（Kd）は pM オーダー〕で VEGF と結合するが、VEGFR2 の VEGF に対する親和性は VEGFR1 と比べて極めて低い。この組換えタンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣 K1 細胞により分泌、産生され、ろ過及びクロマトグラフ法を組み合わせた方法で回収し、精製された後、硝子体内（IVT）投与用に調整されている。

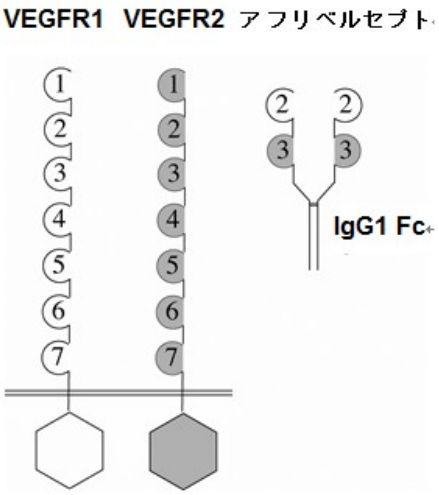


図 2.5.1-1　本剤の構造

本剤は、ヒト VEGF に極めて強力な結合活性を有し、Kd は約 0.5pM である。この結合活性は、抗 VEGF 薬のラニビズマブ（Kd は 100pM オーダーである）と比較してより強力である[1)]。アフリベルセプトは眼内投与用製剤として開発されている。眼科疾患の動物モデルを用いた研究から、アフリベルセプトは、網膜の新生血管、脈絡膜の新生血管及び網膜浮腫の形成を十分に阻害することが実証されている。

2.5.1.2　申請効能・効果

2.5.1.2.1　本剤の開発及び申請状況

本剤は「新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性（AMD）」を効能・効果として 2011 年 11 月に米国で最初に承認された。その後、EU では 2012 年 11 月に承認され、国内では 2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD」を効能・効果として承認された。また、「網膜中心静脈閉塞

症（CRVO）に伴う黄斑浮腫」の適応で、米国では 2012 年 9 月、EU では 2013 年 8 月に承認され、国内では 2013 年 11 月に承認された。

本剤は、その他の適応として、「病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）」の適応で、国内及び EU で、それぞれ 2014 年 9 月及び 2015 年 10 月に、「糖尿病黄斑浮腫（DME）」の適応で、米国、EU 及び国内で、それぞれ 2014 年 7 月、同年 8 月及び 2014 年 11 月に承認された。米国では、DME と同じ用法用量で「DME を有する患者における糖尿病網膜症（DR）」が 2015 年 3 月に追加された後、「DR」が 2019 年 5 月に承認された。「網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫」の適応は、既承認の「CRVO に伴う黄斑浮腫」と合わせて「網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫」の適応で、米国、EU 及び国内で、それぞれ 2014 年 10 月、2015 年 2 月及び 2015 年 6 月に承認された。

2.5.1.2.2 申請効能・効果

血管新生緑内障（NVG）を有する患者を対象とした臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を評価した。これらの成績に基づき、本剤の追加効能・効果を「血管新生緑内障」とする承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.1.3 科学的根拠

2.5.1.3.1 NVG の疾患背景

NVG は、前眼部の虹彩及び隅角の新生血管形成により房水の排出が阻害されて眼圧が上昇する続発緑内障であり、特に進行期においては治療効果が得られにくく、失明に至るおそれのある難治性の疾患である。NVG の原因疾患は、主に増殖糖尿病網膜症（PDR）、CRVO 及び眼虚血症候群（OIS）などの網膜虚血をきたす眼疾患が多くを占める[2)]。前眼部新生血管は、主に虚血状態の網膜から産生される種々の血管新生増殖因子に反応して生じる。網膜が虚血状態になると、網膜グリア細胞や網膜色素上皮細胞などから、VEGF、インスリン様増殖因子及び塩基性線維芽細胞増殖因子などの血管新生増殖因子が分泌され、虹彩や隅角に新生血管が生じる。これらの血管新生増殖因子の中で、VEGF が最も重要な役割を果たしている[3, 4)]。

一般的に NVG は、無散瞳下での細隙灯顕微鏡検査や隅角鏡検査で、虹彩や隅角の新生血管の存在を確認することによって診断が行われる。これらの検査で観察が困難な場合は、蛍光造影検査が用いられることもある。また、前眼部に新生血管が認められる場合は、病期の診断に眼圧測定が行われる。NVG の早期発見には、PDR や CRVO など網膜虚血を有する患者において、前眼部の新生血管の観察及び眼圧測定を行うことが重要とされている[5)]。

日本緑内障学会が発行している緑内障診療ガイドライン[6)]では、「続発緑内障は、他の眼疾患、全身疾患、あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる病態である」と定義している。更に、NVG を続発緑内障の一病型として「線維柱帯と前房の間に房水流出抵抗の主座がある続発開放隅角緑内障」と「前房深度に無関係に生じる周辺虹彩前癒着（PAS）による続発閉塞隅角緑内障」、すなわち開放隅角期と閉塞隅角期に分類している。開放隅角期では、新生血管が虹彩表面に広がり、隅角は線維血管膜で覆われ眼圧が上昇し始める。閉塞隅角期になると線維血管膜の収縮で PAS に進展し、不可逆的な房水流出障害をきたし、眼圧上昇は更に高度となる。眼圧上昇は、視野狭窄、霧視、眼痛及び視力低下などの視神経障害を伴い、頭痛や吐き気などの激しい症状をきたすようになる。また、急激かつ高度な眼圧上昇により失明に至る場合も少なくない。この一連の経過は原因疾患により異なるが、重度の網膜虚血を有する場合は虚血を生じてから約 3 ヵ月で NVG が発症すると言われている[2, 7)]。

成書においては、治療の観点から病態を説明することがあり、虹彩や隅角に新生血管が出現するが PAS もなく、眼圧上昇も認められない、開放隅角期に至る前段階を前緑内障期として病期に含め、NVG の病期を 3 期に分けることがある[8, 9]。前緑内障期では、眼圧の上昇が認められないため眼に異常を感じることがなく、基礎疾患の症状を除くと自覚症状はほとんどない。一方、緑内障診療ガイドラインでは、「緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善、若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と定義している。更に、NVG を含む続発緑内障については、「原因疾患などの影響によって，緑内障性視神経症の有無を判断することが困難である場合が多い」ことから、一律に眼圧上昇を有するものとしている。また、NVG 患者に対する抗 VEGF 薬を用いた臨床研究報告[10, 11]では、開放隅角期及び閉塞隅角期を NVG として分類している。

2.5.1.3.2　NVG の疫学

NVG は、網膜虚血をきたす後眼部疾患に合併して発症する続発緑内障の一つである。患者数が少ない疾患と言われており、疾患そのものに関する疫学調査の報告はない。国内医療機関からの公表論文[11, 12, 13, 14]に示されている NVG 患者の原因疾患の内訳は、PDR の割合が 69%～86%と最も多かった。

PDR の原疾患である糖尿病の総患者数は、1999 年[15]が約 212 万人で 2014 年[16]には約 317 万人と、この 15 年間で約 50%増加していた。一方、ほぼ同時期に行われた 40 歳以上の住民を対象とした久山町研究[17,18]によると、糖尿病患者における PDR の割合は、1998 年の調査では 1.0%であったのに対して、2012 年の調査では 0.5%と 14 年間で 50%減少していた。また、単一眼科医院において 1987 年から 20 年以上継続して受診している総外来患者に対する糖尿病患者の状況について、網膜症の病期別割合を調査した結果[19]、この 20 年以上で総患者数に対する糖尿病患者数の割合は 5%から 15.5%に増加している一方で、初診時の網膜症患者数は減少していた。病期分類別でみると、無網膜症の割合は 61%から 73%に増加しているのに対して、PDR の割合は 11%から 3%と有意に減少していた。PDR 患者数の減少については、網膜光凝固術による PDR への進行防止が関係していると考えられている。このように、糖尿病総患者数が増加している一方で、PDR の割合が減少している傾向がみられる。

船津ら[20]の 1993 年の報告によると、病院を受診したインスリン非依存型糖尿病（2 型糖尿病）患者 2,300 例を対象に糖尿病眼合併症を調査した結果、PDR の有病率は 9.6%であり、NVG の有病率は 1.0%であった。この調査結果から、すべての NVG の原因疾患が PDR であったとした場合、当時の PDR に対する NVG の有病率は、約 10%であったと推定される。なお、船津らは、本調査において PDR が 10%近くにみられた一方で、PDR に対して網膜光凝固術が既に行われていた症例が 43.2%のみであったことが NVG の有病率の高さに影響していると考察している。

久山町研究の結果から、船津らの報告時期と比較して、現在の糖尿病患者における PDR の有病率は 5%に半減している推定される。船津らの報告時期から現在も変わりがないと仮定した場合、PDR に対する NVG の有病率は 10%と考えられる。病院及び診療所を利用する患者を対象に患者数を推測した厚生労働省の患者調査によると、最新の 2017 年の結果[21]では本邦における糖尿病患者数は 329 万人であった。これらのことから、PDR を原因疾患とする NVG の患者数は 16,450 人（329 万人×5%×10%）と想定される。PDR は NVG の原因疾患の 69%～86%を占めることから、国内における NVG 患者総数は 19,128～23,841 人（16,450 人÷86%～69%）であると推定できる。

以上、国内のデータに基づき、本邦における糖尿病眼合併症の有病率に関する報告から、NVG 患者数は、2 万人前後と考えられる。一方で、糖尿病患者数が年々増加している傾向がみられるが、糖尿病患者に対する汎網膜光凝固術（PRP）による治療の普及、及び DME や CRVO に伴う黄斑

浮腫に対する抗 VEGF 薬を用いた治療が可能となった現在の治療環境下では、NVG にまで進行する患者の割合は減少傾向にあると考えられる。

2.5.1.3.3 NVG の治療の現状

NVG の臨床所見は、高眼圧と前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管からなる。このことから、眼圧下降と新生血管の退縮促進の両方が可能となる併用療法が用いられている。

緑内障診療ガイドライン[6)]では、緑内障治療の原則として、「治療できる原因があれば原因治療」を実施することが記載されており、NVG においては前眼部新生血管及びそれに伴う眼圧上昇の遠因となっている網膜虚血の治療が原因治療とされている。網膜虚血を治療し、前眼部の新生血管の退縮を促して眼圧を下降させるための治療として、PRP が広く行われている。しかし、PRP は即効性がないため[22, 23)]、速やかな眼圧下降は得られず、効果がでるまでに更に新生血管が形成され、隅角の閉塞が進んで予後が悪化してしまうことがある。また、高眼圧による角膜浮腫、白内障又は硝子体出血などにより中間透光体が混濁していれば、NVG を有する眼に対して PRP の実施が困難となることが多い。更に、PRP を施行しても新生血管に効果（退縮）がない場合や、効果があっても眼圧が目標値まで下降しないこともある。このことから、日常診療では PRP と並行して既存の眼圧下降薬による治療が行われているものの、眼圧下降薬による眼圧コントロールには限界があるため[7, 24)]、NVG に対しては補助的な位置付けとなっている。

PRP 及び薬物治療で眼圧下降を試みても高眼圧が持続する場合や、新生血管膜が退縮せずに隅角が癒着して閉塞した場合、永続的に房水流出が制限されることにより NVG が不可逆的になり、房水流出路を再建し、眼圧を正常化させるための観血的な治療が必要となる。主な手術法として、強膜弁下に瘻孔を作成し房水を結膜下に導くろ過手術である線維柱帯切除術（トラベクレクトミー）及び眼内に挿入した人工物を経由して眼外への房水流出を増加させるチューブシャント手術などの緑内障手術がある。しかし、新生血管が残存した状態では、術中・術後に出血を起こすことがあり、眼圧コントロールが困難な症例が多い。

このように、これまでの治療法では、前眼部の新生血管及び高眼圧状態が遷延し視神経障害が進行することにより失明に至る症例はまれではなく、NVG の視機能予後は不良である。

2.5.1.3.4 NVG の新たな治療選択肢：抗 VEGF 薬

NVG に対する抗 VEGF 薬の適応外使用の可能性が 2006 年に初めて報告されて以来[25, 26, 27)]、従来の治療に加えて、NVG に抗 VEGF 薬を使用した報告が複数発表されている。血管新生は、前述したように様々な抑制因子及び促進因子の相互作用を含む複雑なプロセスを経て、新しい血管が形成される過程である。血管新生を促進する経路が VEGF により活性化されると、血管内皮細胞が増殖・遊走し、脆弱で透過性の亢進した異所性の新生血管が形成される。この VEGF を介して血管新生が異常に亢進するという機序が、NVG の病態の主な要因である。

抗 VEGF 薬の IVT 投与は、直接 VEGF を抑制することで血管が形成される過程を止め、新生血管を退縮させる治療法であり、NVG の前眼部新生血管の退縮にも効果的である。抗 VEGF 薬を開放隅角期の NVG 患者に用いた場合、迅速に新生血管が退縮すると共に、眼圧が下降し、新生血管膜形成及び PAS 進展の予防効果もある。また、網膜虚血に対する PRP の治療効果が発揮されるまでの眼圧下降治療、及び硝子体出血などで PRP 施行不能な場合に出血消退を図る前治療としても有用である。一方、閉塞隅角期においても抗 VEGF 薬による新生血管退縮に伴う眼圧下降効果は期待できるが、NVG が進行し永続的な PAS などにより広範囲に隅角が癒着し完全に閉塞している場合は、隅角の癒着を解除して眼圧を下降させる効果はあまり期待できない。隅角が癒着して閉塞した場合は、緑内障手術が施行される。緑内障手術の前に抗 VEGF 薬を用いると、新生血管を退

縮させることで術中・術後の出血に関連した合併症が減少し、より安全に手術を行うことができるので、術後成績の向上も期待されている[12, 28]。このように、近年では抗 VEGF 薬の IVT 投与が、NVG の効果的な治療法であると示唆されている[10, 29, 30]。しかしながら、現在 NVG の適応で承認された抗 VEGF 薬はない。日本緑内障学会が発行している緑内障診療ガイドラインでは、第3版（平成 24 年 5 月発行）[31]で「保険適用外ではあるが、血管新生緑内障に対して抗 VEGF 薬の眼内投与の有効性が報告されており、短期的な症状緩和や手術成績の向上に有効である」との記載が追加された。更に、第 4 版（平成 30 年 1 月発行）[6]では、NVG に対して「抗 VEGF 薬の眼内投与の有効性が報告されている」及び「手術前に抗 VEGF 薬の眼内投与を併用することで術中・術後合併症を抑制できることが報告されている」と改訂されている。

2.5.1.3.5 開発の根拠

既存の治療による効果が得られにくく、失明に至ることも多い NVG は、難治性疾患である。NVG の病態には VEGF を介した血管新生の異常な亢進が深く関わっていることが知られており、抗 VEGF 薬は失明のリスクを低下させる有効な治療薬として期待されている。しかし、前眼部新生血管の主因である VEGF に対して直接作用して新生血管を退縮させ、眼圧を下降させる既承認の薬剤は存在しない。これらのことからも、新規の効果的な治療選択肢に対するいまだ満たされていない医療ニーズがあり、アフリベルセプトはそれを満たしうる治療薬である。このため、本剤の NVG に対する有効性と安全性を検討する国内での開発計画を立案した。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 NVG に対する臨床開発計画

NVG は失明のリスクを有する深刻な疾患であり、抗 VEGF 薬はこのリスクを低下させる有効な治療薬として期待されていることから、NVG 患者を対象とした本剤の国内での臨床開発計画を立案した。

NVG に対する抗 VEGF 薬の作用は、房水中の VEGF 濃度及び眼圧の関係を評価することで確認されており[32, 33]、類薬の文献データ[10, 11, 22, 25, 26, 29, 30, 34, 35]からも、より強い抗 VEGF 作用を有する本剤の NVG に対する効果が期待される。また、ベバシズマブ及び同じく抗 VEGF 薬であるラニビズマブの臨床研究報告[10, 22, 25, 26, 29, 30, 35]では、主に滲出型 AMD や CRVO に伴う黄斑浮腫と同じ用量を用いて NVG に対する有効性が示唆されている。これらの報告には、日本人患者での評価結果も含まれており、アフリベルセプトの NVG 患者を対象とした国内臨床試験を計画するに際し、既に国内で承認を取得している滲出型 AMD や CRVO に伴う黄斑浮腫と同じ用量を用いることが可能と考えた。

このように、NVG に対する抗 VEGF 薬の有効性及びその用量に関する報告がされていること、並びに本剤の安全性プロファイルは他の適応症で確立されていることから、用量設定のための第Ⅱ相試験を実施することなく、NVG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（17584 試験、以下、VEGA 試験）を行い、VEGA 試験の結果に基づいて製造販売承認申請を行うことを計画した。

VEGA 試験の結果、主要評価項目である「1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化」を含め、いずれの評価項目でも本剤の有効性を示唆する結果が得られた。しかし、主要評価項目について、対照とした偽注射に対する本剤の優越性は検証されなかった。これは、ベースラインから 1 週目までの間に併用可能とした全身性の眼圧下降薬の使用が有効性評価に影響したことが主な要因であると考えられた（2.5.4.5.4.2）。このことから、有効性評価に影響する可能性のある全身性の眼圧下降薬及び PRP を除外した試験デザインで、本剤の NVG 患者に対する眼圧下降効果を再確認することで、VEGA 試験の有効性評価を補完することが可能と考え、

NVG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（19625 試験、以下、VENERA 試験）を実施した（2.5.4.2）。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本項に記載する臨床試験を表 2.5.1-1 に示す。

本剤の NVG 患者に対する有効性及び安全性は、国内第Ⅲ相試験である VEGA 試験及び VENERA 試験の結果に基づき評価した。VEGA 試験では、遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（2.7.2.2.1）及び抗アフリベルセプト抗体（2.7.2.4.1）の評価も行った。

なお、用量の設定の根拠及び安全性評価の参考となる滲出型 AMD、CRVO に伴う黄斑浮腫、mCNV、DME 及び BRVO に伴う黄斑浮腫の試験成績は、それぞれの適応症に対して申請時に提出した CTD に含まれていることから、本申請では参考資料として提出しない。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

試験番号／試験の相／参照項目／資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量
17584 試験（VEGA 試験）／国内第Ⅲ相／5.3.5.1.1 PH-39021、2.7.6.1／評価資料	有効性、安全性、薬物動態	無作為化、二重遮蔽、偽注射対照、並行群間比較	NVG 患者	本剤群：27 例 偽注射群：27 例	本剤の 1 回投与量：2mg（0.05mL） • 本剤群：1 日目に本剤を 1 回 IVT 投与、以降、再投与基準を満たした場合、1 週目に偽注射、5 週目及び 9 週目に本剤を IVT 投与 • 偽注射群：1 日目に偽注射、以降、再投与基準を満たした場合、1 週目、5 週目及び 9 週目に本剤を IVT 投与
19652 試験（VENERA 試験）／国内第Ⅲ相／5.3.5.2.1 PH-40459、2.7.6.2／評価資料	有効性、安全性	非無作為化、非遮蔽、単群	NVG 患者	本剤群：16 例	本剤の 1 回投与量：2mg（0.05mL） 1 日目に本剤を 1 回 IVT 投与

IVT：硝子体内
偽注射：結膜表面に針のついていないシリンジを押し当てる

2.5.1.5 規制当局との協議の概要

[redacted]相談[redacted]

VEGA 試験を実施するにあたり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において[redacted]相談[redacted]を行い、[redacted]、以下のように試験デザインを設定した。

対象患者として、開放隅角期及び閉塞隅角期の NVG 患者それぞれに対する本剤の有効性及び安全性の評価を可能とするよう、目標割付け例数各群 27 例（合計 54 例）中、閉塞隅角期の最低割付け例数を各群 4 例（合計 8 例）とした。虹彩新生血管（NVI）スコアに関する評価は、主要評価項目に加えて改善が認められるか検討するために探索的評価項目ではなく、有効性の副次評価項目とした。

[redacted]については、本剤[redacted]であり、[redacted]必要があることが指摘された。

また、[redacted]・[redacted]に関連して、機構より、[redacted]と助言があった。申請者は、[redacted]、[redacted]こと、また、[redacted]ことを説明した。更に、[redacted]ことを述べた。これに対し機構より、[redacted]こと、また、[redacted]について、[redacted]との助言があった。

[redacted]相談[redacted]

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、機構において[redacted]相談を行い、[redacted]について相談した。その結果、[redacted]において、[redacted]ことから、[redacted]との回答を得た。更に、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]において、機構より、[redacted]された。

[redacted]相談[redacted]

本剤の有効性を[redacted]にあたり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、機構において[redacted]相談を行い、[redacted]について助言を得た。機構の助言に基づき、[redacted]において、[redacted]日[redacted]確認し、[redacted]とした。

希少疾病用医薬品指定相談

本剤の NVG を対象とした開発計画に基づき、希少疾病指定相談を実施し、指定申し込みを行った。2019 年 5 月の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、本剤が希少疾病用医薬品の指定基準を満たすことから、希少疾病用医薬品への指定が了承された（2019 年 6 月 27 日指定）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

NVG 患者を対象とした VEGA 試験及び VENERA 試験で使用したアフリベルセプト製剤は、国内で市販中の「アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL」と同一処方のバイアル製剤である。また、滲出型 AMD の承認申請時の根拠資料とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で使用した製剤、並びに CRVO に伴

う黄斑浮腫、mCNV、DME 及び RVO に伴う黄斑浮腫を追加効能・効果とする申請時に根拠資料とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で使用した製剤とも同一処方であった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

アフリベルセプトの薬物動態及び薬力学については、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」承認時（2012 年 9 月）申請資料（以下 AMD CTD）にその考察を記載した（AMD CTD 2.7.2 参照）。滲出型 AMD 患者では、アフリベルセプトは IVT 投与後に緩やかに体循環血中へ移行した。体循環血中の遊離型アフリベルセプト濃度は、VEGF 阻害による全身作用（血圧上昇など）の発現が危惧される濃度をはるかに下回った。滲出型 AMD 患者に最大 4mg の用量まで本剤を IVT 投与した後にも、血圧への作用は観察されなかった。遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体は、一般的な高分子タンパク質の場合と同様に、タンパク分解による異化作用により消失すると考えられる。滲出型 AMD の臨床開発において収集されたデータからは、NVG 患者における本剤の臨床薬理を理解する上での関連データが得られている。本申請においては、追加効能・効果として承認事項一部変更承認申請を行った CRVO 及び BRVO に伴う黄斑浮腫、DME 並びに mCNV を有する患者における薬物動態データについても利用した。

NVG 患者を対象とした VEGA 試験において少数点採血を実施し、本剤 2mg を IVT 投与した後の遊離型及び結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度及び免疫原性を検討した。NVG 患者と非 NVG 患者（滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV 患者）集団における血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態を比較するため、異なる疾患患者集団を対象に以前に実施した臨床試験より得られた体循環血中濃度の結果を併合し、VEGA 試験より得られた結果と比較した。なお、VENERA 試験では臨床薬理学的検討は行わなかった。

結果及び結論

NVG 患者でみられた血漿中濃度 - 時間推移は非 NVG 患者と同様であった。NVG 患者集団、並びに今回併合して検討した非 NVG 患者集団において、人口統計学的特性や疾患に関連した病態の違いは、遊離型及び結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3）。

非 NVG 患者に本剤を IVT 投与した場合と同様に VEGA 試験においても本剤投与による血圧上昇は観察されなかった（2.7.4.4.1）ことから、NVG 患者においても体循環血中遊離型アフリベルセプトが VEGF と結合することによる体循環血中の内因性 VEGF 量の減少は臨床的に問題とはならないと考えられた[36,37]。以上より、これまでに本剤を IVT 投与した VEGA 試験を含むいずれの第Ⅲ相試験においても全身的な薬力学的作用を発現することなく、眼内での局所的作用を示すことが確認された。

VEGA 試験では抗アフリベルセプト抗体陽性反応を発現した NVG 患者は認められず（2.7.4.4.4）、これまでの知見と同様に、本剤の IVT 投与により臨床的に意味のある特異的な免疫反応を生じさせる可能性は低いことが示唆された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に関連する試験

本剤の NVG 患者に対する有効性は、VEGA 試験及び VENERA 試験の結果に基づき評価した。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 試験デザイン全般及びその設定の根拠

VEGA 試験

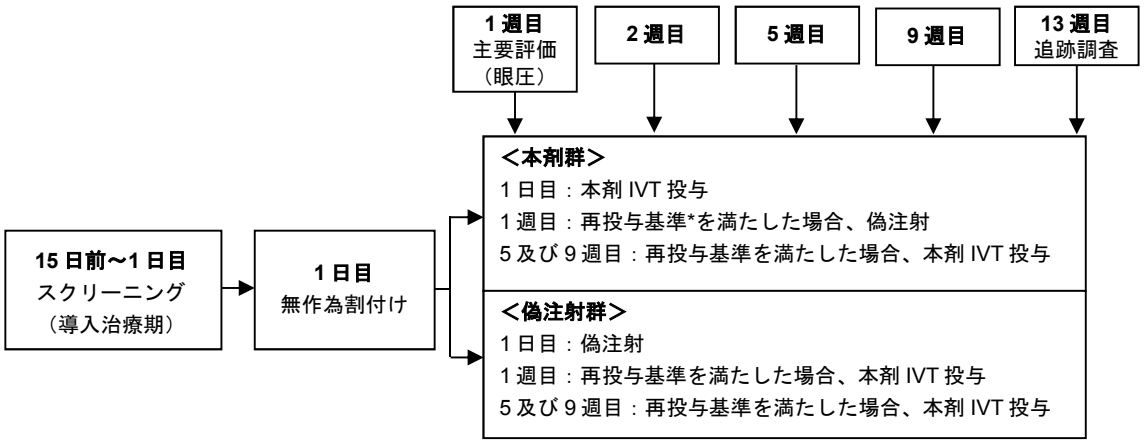
参照項目：2.7.6.1.1

VEGA 試験は、日本人 NVG 患者に対する本剤の IVT 投与での有効性、安全性及び忍容性を検討する無作為化二重遮蔽比較対照試験である。有効性の主要評価項目は「1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化」、副次評価項目は「1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」とした。また、各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化、眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合、細隙灯顕微鏡検査と隅角鏡検査による NVI 及び隅角新生血管（NVA）のグレード評価の変化、並びに眼痛評価の変化について、探索的に評価した。なお、IVT 投与後に本剤による全身曝露の可能性があることから、観察期間中は遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度を規定の時点で測定した。

試験デザインの概要を図 2.5.4-1 に示す。試験への参加が適格と判断された被験者を、NVG のステージ（開放又は閉塞隅角期）を層として、本剤群又は偽注射群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした。開放又は閉塞隅角期の割合を考慮し、目標被験者数としてそれぞれ 46 例（各群 23 例）及び 8 例（各群 4 例）を組入れることとした。治験薬の初回投与（偽注射を含む）前に、導入治療として眼圧下降点眼薬を少なくとも 3 剤用いた多剤併用療法を行った。また、眼圧下降点眼薬で眼圧コントロールが不十分な場合には、1 日目の治験薬投与前に行う眼圧評価より後に全身性の眼圧下降薬の使用を可能としたが、1 週目の治験薬投与前に行う眼圧評価前の 24 時間以内は投与しないこととした。

1 日目に、本剤群では本剤を IVT 投与し、偽注射群では偽注射を行った。偽注射群に割付けた被験者には、1 週目以降再投与基準を満たす場合に本剤を投与できることとした。再投与基準を満たす場合、1 週目には本剤の投与（偽注射群）又は偽注射（本剤群）を、5 週目及び 9 週目には本剤の投与（本剤群及び偽注射群）を行った。

[redacted]ことから、偽注射を比較対照群として設定し、[redacted]二重遮蔽とした。試験期間は、[redacted]、3 ヵ月間とした。



*：再投与基準（以下のすべてを満たした場合に、本剤の投与を行うことができる）

- 眼圧が21mmHg超の場合
- NVIの退縮が不十分の場合（NVIスコアのグレードが0以外）
- 被験薬のIVT投与が必要であると治験責任（分担）医師が判断した場合

図 2.5.4-1　試験デザイン（VEGA試験）

VENERA試験

参照項目：2.7.6.2.1

VENERA試験は、日本人NVG患者に対する本剤のIVT投与での有効性、安全性及び忍容性を検討する非無作為化非遮蔽単群試験である。VEGA試験の有効性評価を補完するために実施した。そのため、VEGA試験の有効性評価に影響を与えたと考えられる全身性の眼圧下降薬及びPRPの使用を制限する試験デザインとした。なお、VENERA試験の計画にあたり、VEGA試験と同様に偽注射を比較対照群とすることを検討したが、上述のとおり併用療法に制限を加えることから比較対照群で視機能障害を生じるリスクを否定できず、倫理的に問題があると判断し、単群試験とした。

有効性の主要評価項目は「1週目の眼圧のベースラインからの変化」、副次評価項目は「1週目のNVIグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」とした。また、各来院時点の眼圧のベースラインからの変化、眼圧が21mmHg以下に下降した被験者の割合、並びにNVI及びNVAのグレード評価の変化について、探索的に評価した。

試験デザインの概要を図2.5.4-2に示す。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）として16例を組入れることとし、試験への参加が適格と判断された被験者に治験薬（本剤）を割り当てた。なお、NVGのステージ（開放又は閉塞隅角期）ごとの目標被験者数の設定は行わなかった。本剤の投与前に、導入治療として眼圧下降点眼薬を少なくとも3剤用いた多剤併用療法を行った。ただし、全身性の眼圧下降薬による有効性評価への影響を排除するため、1日目の前3日以内から本剤投与後1週目の眼圧評価までは全身性の眼圧下降薬を投与しないこととした。また、PRPによる影響も同様に排除するため、1日目の前30日以内から本剤投与後1週目の眼圧評価まではPRPを含む外科的治療を実施しないこととした。

1日目に、本剤を投与した。VENERA試験では本剤の単回投与での短期的な有効性について疾患の特性を基に事前に設定した閾値との比較により評価することとし、試験期間を5週間とした。

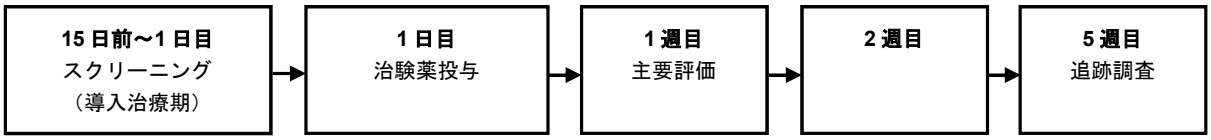


図 2.5.4-2　試験デザイン（VENERA 試験）

2.5.4.2.2　　対象患者及びその設定根拠

VEGA 試験及び VENERA 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.5.4-1 に示す。

いずれの試験も、前眼部（虹彩及び隅角）に新生血管が認められ、高眼圧を伴う開放隅角期以降の成人 NVG 患者を対象とした。[redacted]。したがって、[redacted]で、患者の組入れ時の眼圧の基準を 25mmHg 超に設定した。また、NVG 患者は、眼圧コントロールが適切に行われない場合には失明に至る可能性が非常に高い。このため、被験者のベネフィットを考慮し、スクリーニング時から他の眼圧下降点眼薬の併用を必須とし、既存の治療薬で 1 日目までに眼圧コントロールが得られない患者のみ、無作為割付け（VEGA 試験）又は治験薬を割り当てた（VENERA 試験）。

VEGA 試験の結果を受けて実施した VENERA 試験では、VEGA 試験を基に選択基準及び除外基準を設定した。ただし、VEGA 試験で主要評価項目である眼圧の評価に影響を与えたと考えられる全身性の眼圧下降薬又は PRP による前治療及び併用療法を除外するため、VENERA 試験ではこれらに関する除外基準を表 2.5.4-1 の下線部のとおり VEGA 試験から変更した。また、永続的な PAS などにより隅角が完全に閉塞している場合、眼圧下降効果が期待できないため、VENERA 試験ではこれらの患者も除外した。なお、VENERA 試験では、目標被験者数が少ないことから、開放隅角期及び閉塞隅角期の割合を設定していない。

表 2.5.4-1 主な選択基準及び除外基準：VEGA 試験及び VENERA 試験

	VEGA 試験	VENERA 試験
選択基準	• 前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管が認められ NVG と診断されたもの • 前眼部（虹彩及び隅角）の血管新生により治験対象眼の眼圧が 25mmHg 超のもの	• 前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管が認められ NVG と診断されたもの • 前眼部（虹彩及び隅角）の血管新生により治験対象眼の眼圧が 25mmHg 超のもの
除外基準	• NVG 以外の原因で隅角が閉塞しているもの • いずれかの眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのあるもの • 治験対象眼の眼内に重度の炎症のあるもの • 治験対象眼に、1 日目の前 60 日以内に抗 VEGF 薬（ペガプタニブ・ナトリウム、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプトなど）の投与を受けたもの • 治験対象眼又はその周囲に、1 日目の前 60 日以内に副腎皮質ステロイド剤〔溶液（非懸濁液）又は懸濁液〕の投与を受けたもの（副腎皮質ステロイド点眼薬は可） • 1 日目の治験薬投与前に行う眼圧評価の前 24 時間以内に、全身性の眼圧下降薬の投与を受けたもの • 治験対象眼に、1 日目の前 30 日以内にその他の眼内手術を受けたもの、又は 1 日目の後 15 日以内に外科的治療（PRP を除く）が予定されているもの	• NVG 以外の原因で隅角が閉塞しているもの、若しくは NVG で隅角が完全に閉塞しているもの • いずれかの眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのあるもの • 治験対象眼の眼内に重度の炎症のあるもの • 治験対象眼に、1 日目の前 60 日以内に抗 VEGF 薬（ペガプタニブ・ナトリウム、ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリベルセプトなど）の投与を受けたもの • 治験対象眼又はその周囲に、1 日目の前 60 日以内に副腎皮質ステロイド剤〔溶液（非懸濁液）又は懸濁液〕の投与を受けたもの（副腎皮質ステロイド点眼薬は可） • 1 日目の前 3 日以内に、全身性の眼圧下降薬の投与を受けたもの • 治験対象眼に、1 日目の前 30 日以内に PRP を含むその他の眼内手術を受けたもの、又は 1 日目の後 8 日以内に PRP を含む外科的治療が予定されているもの

下線部は VEGA 試験と VENERA 試験で異なる基準を示す。

2.5.4.2.3 用法・用量及びその設定根拠

他の抗 VEGF 薬の臨床研究[10, 22, 25, 26, 29, 30, 35]において、滲出型 AMD 及び CRVO に伴う黄斑浮腫と同じ用量（ベバシズマブ：1.25mg、ラニビズマブ：0.5mg）で、日本人を含む NVG 患者に対する良好な有効性及び安全性が示唆されていることから、アフリベルセプトにおいても、滲出型 AMD や CRVO に伴う黄斑浮腫と同じ用量（2mg）で NVG に対する有効性が得られると考え、滲出型 AMD や CRVO に伴う黄斑浮腫の承認用量である 2mg を NVG 患者を対象とした VEGA 試験及び VENERA 試験での検討用量とすることは妥当であると判断した。

また、他の抗 VEGF 薬の臨床研究[11, 29, 34]では、再投与の要否の評価が毎月行われ、必要に応じて再投与が行われている。試験期間が 3 ヵ月にわたる VEGA 試験では、これらの臨床研究と同様に、初回投与 1 週目以降は、4 週ごとに観察し、再投与基準を満たした場合は、本剤を投与できることとした。また、VEGA 試験では、対照群に対しても本剤の使用により期待されるメリットを受ける機会が与えられるべきという倫理的配慮から、1 週目の主要評価の後に再投与基準を満たした場合は、本剤を投与できることとした。

2.5.4.2.4 有効性評価項目及びその設定根拠

VEGA 試験及び VENERA 試験の有効性の評価項目を表 2.5.4-2 に示す。

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、1 日目の治験薬投与前の時点をベースライン、1 日目の治験薬投与（偽注射を含む）より前の最後に測定された有効な値をベースライン値と定義した。

有効性の主要評価項目は、いずれの試験も「1 週目の眼圧のベースラインからの変化」とした。NVG 治療の目的は、網膜虚血により引き起こされる症状（血管新生及びそれに続発する眼圧上昇）をコントロールすることである。眼圧が非常に高い患者には、急性期の眼圧下降治療が必要となるが、NVG の眼圧上昇は新生血管に依存することから、眼圧下降薬の効果は限定的である。また、PRP による新生血管退縮効果はすぐには得られず、PRP を行っても急性期の眼圧下降は期待できない。一方、抗 VEGF 薬は、前眼部の新生血管を速やかに退縮させ、隅角の閉塞を解除することにより眼圧を下降させることが報告されており、[redacted]され、[redacted]。以上より、[redacted]と考え、両試験の主要評価項目を「1 週目の眼圧のベースラインからの変化」とした。

有効性の副次評価項目は、いずれの試験も「1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」とした。上述のとおり、前眼部の新生血管は眼圧上昇の要因である。前眼部の新生血管の評価に有用とされているスコア表[38, 39]（表 2.7.3.1- 4）を用いて、本剤による新生血管退縮効果を評価した。

探索的な有効性評価項目は、いずれの試験も各来院時点の「眼圧のベースラインからの変化」、「眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合」及び「NVI 及び NVA グレード、並びにそのベースラインからの変化」とした。また、VEGA 試験では、各来院時点の「眼痛評価のベースラインからの変化」も探索的評価項目としたが、本剤群、偽注射群共に眼痛のベースライン値及びベースライン以降のすべての値が非常に小さく、眼痛に対する本剤の評価が困難であった。この結果を踏まえ、VENERA 試験では、眼痛を評価項目に設定しなかった。

表 2.5.4-2　有効性の評価項目：VEGA 試験及び VENERA 試験

項目	評価項目	位置付け及び解析対象集団	
		VEGA 試験	VENERA 試験
眼圧	1 週目の眼圧のベースラインからの変化	主要評価項目 主要解析：FAS 補足的解析：PPS	主要評価項目 主要解析：PPS 補足的解析：FAS
	各来院時点の眼圧のベースラインからの変化	探索的評価項目 FAS	探索的評価項目 FAS／PPS
	各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合	探索的評価項目 FAS	探索的評価項目 FAS／PPS
虹彩新生血管	1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合	副次評価項目 主要解析：FAS 補足的解析：PPS	副次評価項目 主要解析：PPS 補足的解析：FAS
	各来院時点の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合	探索的評価項目 FAS	探索的評価項目 FAS／PPS
	各来院時点の NVI グレード及びそのベースラインからの変化	探索的評価項目 FAS	探索的評価項目 FAS／PPS
隅角新生血管	各来院時点の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合	探索的評価項目 FAS	探索的評価項目 FAS／PPS
	各来院時点の NVA グレード及びそのベースラインからの変化	探索的評価項目 FAS	探索的評価項目 FAS／PPS
眼痛	各来院時点の眼痛評価〔視覚的アナログ尺度（VAS）及び眼痛スコア〕のベースラインからの変化	探索的評価項目 FAS	－

FAS：最大の解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

VEGA 試験では、いずれの評価項目も 1 週目又は各来院時点の治験薬投与（偽注射を含む）前の値を評価した。

VENERA 試験の探索的評価項目では、PPS での解析を行うこととし、PPS と FAS が異なる場合には FAS での解析も行うこととしていた。

2.5.4.3 解析手法

2.5.4.3.1 解析対象集団

VEGA 試験及び VENERA 試験の解析対象集団の定義を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3 解析対象集団の定義：VEGA 試験及び VENERA 試験

	VEGA 試験	VENERA 試験
FAS	以下をすべて満たす被験者が含まれる。 ・ 無作為化されたもの ・ 治験薬が投与されたもの ・ ベースラインで眼圧測定値が得られているもの ・ 1 週目まで又は 1 週目にベースライン後の眼圧測定値が得られているもの	以下をすべて満たす被験者が含まれる。 ・ 治験薬を割り当てられたもの ・ 治験薬が投与されたもの ・ ベースラインで眼圧測定値が得られているもの ・ 1 週目まで又は 1 週目にベースライン後の眼圧測定値が得られているもの
PPS	以下をすべて満たす被験者が含まれる。 ・ 無作為化されたもの ・ 治験薬が投与されたもの ・ ベースラインで有効な眼圧測定値が得られているもの ・ 1 週目に有効な眼圧測定値が得られているもの ・ 有効性に影響を及ぼしうる所見が認められないもの	以下をすべて満たす被験者が含まれる。 ・ 治験薬が割り当てられたもの ・ 治験薬が投与されたもの ・ ベースラインで有効な眼圧測定値が得られているもの ・ 1 週目まで又は 1 週目に少なくとも 1 回、ベースライン後の有効な（有効とする時間帯に測定されたもの、禁止療法施行前等）眼圧測定値が得られているもの ・ 有効性に影響を及ぼしうる所見が認められないもの
SAF	治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者	治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

FAS：最大の解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、SAF：安全性解析対象集団

下線部は VEGA 試験と VENERA 試験で定義の異なるものを示す。

VEGA 試験では値の採否に関する規定はしなかった。

VENERA 試験の PPS の解析では、以下の値は除外することとした。

- 治験薬投与から 4 日以内（投与日を含む）に測定した有効性の変数（アフリベルセプトの作用機序を考慮すると効果が得られるまでに投与から数日を要すると見込まれるため）
- ベースライン後の眼圧測定値のうち、ベースラインで測定した時刻の±2 時間以内に測定されなかったもの（眼圧の日内変動の影響を除外するため）

2.5.4.3.2 解析方法

VEGA 試験

有効性の主たる解析対象集団を最大の解析対象集団（FAS）とした。眼圧及び NVI グレードについては、補足的解析として PPS を対象とした解析も行った。安全性は安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。

FAS では、割付けた投与群に基づいて解析を行った。PPS では、実際に 1 日目に受けた治療（本剤投与又は偽注射）に基づいて解析を行った。

1 週目の評価項目が欠測の場合、1 週目までの最終評価スコアの外挿法（LOCF）によりデータを補完した。

なお、多重比較のためのαの調整は考慮していない。

有効性の主要解析

有効性の主要解析では、1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化を投与群間、すなわち本剤群と偽注射群とで比較した。投与群間の変化量の差（本剤群－偽注射群）とその両側 95%信頼区間（CI）を、投与群と割付け時の NVG のステージを固定効果、ベースラインの眼圧を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて推定した。その投与群間差（本剤群－偽注射群）の両側 95%CI の上限が 0 を下回っていた場合に、偽注射に対する本剤の優越性が示されたと判断することとした。

有効性の副次解析

NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の例数及びその割合を記述的に要約すると共に、1 週目における投与群間の割合の差（本剤群－偽注射群）及びその両側 95%CI を、NVG のステージを層とした Mantel-Haenszel 型の重みを用いて記述的な目的で推定した。ベースラインと比較して少なくとも 1 段階改善した場合に「改善」と分類した。

有効性の探索的解析

探索的評価項目は、すべて記述的に要約した。加えて、割合に関しては、1 週目における投与群間の割合の差（本剤群－偽注射群）及びその両側 95%CI を、NVG のステージを層とした Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した。NVI 及び NVA グレードの変化は、「改善」（ベースラインと比較して少なくとも 1 段階改善）、「悪化」（ベースラインと比較して少なくとも 1 段階悪化）及び「不変」（ベースラインと比較して変化なし）に分類し、頻度表を用いて要約した。1 週目の眼痛評価は、有効性の主要解析と同様の方法で解析した。

VENERA 試験

有効性の主たる解析対象集団を PPS とした。VENERA 試験の目的は全身性の眼圧下降薬及び PRP の影響を除き、本剤単独の有効性を評価することである。本剤投与後 1 週目の眼圧評価までにこれらの影響があった被験者を解析から除外するために、主たる解析対象集団を PPS とした。PPS を用いた解析では、治験薬投与から 4 日以内（投与日を含む）に測定した有効性の変数の値は除外することとし、更にベースライン後の眼圧測定値のうちベースラインで測定した時刻の±2 時間以内に測定されなかったものも除外した。また、有効性の補足的解析のために、主要評価項目及び副次評価項目については、FAS を対象とした解析も行った。安全性は SAF を対象に評価した。

1 週目の評価項目が欠測の場合、LOCF によりデータを補完した。ただし、禁止療法（全身性の抗 VEGF 薬、アトロピン硫酸塩水和物点眼薬、全身性の眼圧下降薬及び眼圧下降を目的とする PRP を含む外科的治療）が施行されていた場合、禁止療法施行後の有効性評価のデータは、FAS での解析の補完には用いるが、PPS での解析の補完には使用しないこととした。

なお、多重比較のためのαの調整は考慮していない。

有効性の主要解析

1 週目の眼圧のベースラインからの変化を記述的に要約した。平均値及び 1 標本の t 統計量を用いた両側 95%CI を算出した。帰無仮説を「1 週目の眼圧のベースラインからの変化が 0mmHg 以上」、対立仮説を「1 週目の眼圧のベースラインからの変化が 0mmHg 未満」とし、両側 95%CI が事前に設定した閾値（0mmHg）を下回っていた場合に、帰無仮説を棄却し、試験を成功とみな

した。なお、閾値は、抗 VEGF 薬及び全身性の眼圧下降薬のいずれの投与も受けていない NVG 患者では眼圧が変化しない又は上昇すると想定し、0mmHg と設定した。

有効性の副次解析

NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の例数及びその割合を記述的に要約し、Clopper-Pearson 法を用いて割合の両側 95%CI を算出した。ベースラインと比較して少なくとも 1 段階改善した場合に「改善」と分類した。

有効性の探索的解析

探索的評価項目は、すべて記述的に要約した。加えて、1 週目の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合に関しては、Clopper-Pearson 法を用いた両側 95%CI を算出した。NVI 及び NVA グレードの変化は、「改善」（ベースラインと比較して少なくとも 1 段階改善）、「悪化」（ベースラインと比較して少なくとも 1 段階悪化）及び「不変」（ベースラインと比較して変化なし）に分類し、頻度表を用いて要約した。

2.5.4.4 試験対象集団

2.5.4.4.1 被験者の内訳

参照項目：2.7.3.3.1.1

VEGA 試験

63 例が組入れられ、スクリーニングで適格性が確認された 54 例を本剤群（27 例）又は偽注射群（27 例）に無作為割付けした。全例が本剤投与又は偽注射を受け、42 例（本剤群 20 例、偽注射群 22 例）が 1 日目～9 週目の治験薬投与期間を完了し、12 例（本剤群 7 例、偽注射群 5 例）が途中で中止した。治験薬投与期間を完了できなかった 12 例の中止理由の内訳は、「NVG 若しくはその原疾患の悪化」（本剤群 6 例、偽注射群 3 例）、「治験実施計画書からの逸脱」（偽注射群 1 例）、「非盲検下での試験実施」（偽注射群 1 例）及び「治験責任（分担）医師の判断」（本剤群 1 例）であった。53 例（本剤群 27 例、偽注射群 26 例）が追跡調査を完了（早期中止時来院を含む）し、1 例（偽注射群）が途中で中止した。追跡調査を完了できなかった 1 例の中止理由は、「同意撤回」であった。試験を完了した被験者（治験薬投与期間と追跡調査の両方を完了した被験者）は、42 例（本剤群 20 例、偽注射群 22 例）であった。

VENERA 試験

17 例が組入れられ、スクリーニングで適格性が確認された 16 例に本剤を割り当てた。そのうち、16 例全例が本剤投与を受け、1 週目まで試験を継続（治験薬投与を完了）した。15 例が試験を完了（5 週目の追跡調査を完了）し、1 例が途中で中止した。試験を完了できなかった 1 例の中止理由は、「同意撤回」であった。

2.5.4.4.2 解析対象集団

参照項目：2.7.3.3.1.2

VEGA 試験

無作為化された 54 例全例が治験薬（偽注射も含む）の投与を受けたため、全例を SAF とした。SAF の全例が FAS の定義で規定した眼圧の測定値を有していたため、全例を FAS とした。また、すべての被験者において割付けられた投与群と実際に 1 日目に受けた投与が一致していた。この結果、SAF と FAS は同一であった。FAS のうち、盲検医師が閲覧可能な電子カルテに 1 週目の投

与後の眼圧値が記録されていた 1 例（本剤群）及びベースライン時に虹彩新生血管が認められなかった 1 例（偽注射群）が、それぞれ盲検性維持の観点及び選択基準への抵触により、PPS への採否に関わる所見と判断された。これらの 2 例を除く 52 例（本剤群 26 例、偽注射群 26 例）を PPS とした。

VENERA 試験

治験薬を割り当てられた 16 例全例が本剤の投与を受けたため、全例を SAF とした。SAF の全例が FAS の定義で規定した眼圧の測定値を有していたため、全例を FAS とした。また、被験者の PPS への採否に関わる所見は認められなかったため、FAS の全例を PPS とした。なお、値の採否についても FAS と PPS で差異はなかった。

2.5.4.4.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

参照項目：2.7.3.3.1.3、2.7.6.1.2.1.3

VEGA 試験

FAS において、男性は 83.3%（本剤群 81.5%、偽注射群 85.2%）、年齢〔平均値±標準偏差（SD）〕は 67.1±13.1 歳（本剤群 68.1±12.7 歳、偽注射群 66.2±13.7 歳）であった。人口統計学的特性は、両群で均衡が取れていた。

NVG の原因疾患は、CRVO が 29.6%（本剤群 40.7%、偽注射群 18.5%）、PDR が 42.6%（本剤群 37.0%、偽注射群 48.1%）、OIS が 16.7%（本剤群 14.8%、偽注射群 18.5%）、その他が 11.1%（本剤群 7.4%、偽注射群 14.8%）であった。NVG のステージは、開放隅角期が 85.2%（本剤群 85.2%、偽注射群 85.2%）、閉塞隅角期が 14.8%（本剤群 14.8%、偽注射群 14.8%）であった。治験対象眼の疾患特性は、両群で多少の数値上の差異はみられたが、概して同傾向であった。

VENERA 試験

FAS／PPS において、男性は 75.0%、年齢（平均値±SD）は 65.6±12.9 歳であった。

NVG の原因疾患は、CRVO が 18.8%、PDR が 62.5%、OIS が 6.3%、その他が 12.5%であった。NVG のステージは、開放隅角期が 100.0%であった。

人口統計学的特性及び治験対象眼の疾患特性は、VEGA 試験で目標被験者数を設定した NVG のステージ（2.5.4.2.1）を除き、VEGA 試験と VENERA 試験で概して同様であった。

国内医療機関の公表論文 [11, 12, 13, 14] によると、NVG 患者の原因疾患の内訳は、PDR が最も多く 69%～86%、次いで CRVO が多く 7%～22%であった（2.5.1.3.2）。VEGA 試験、VENERA 試験いずれも、最もよくみられた NVG の原因疾患は PDR、次いで CRVO であり、既報と概ね同傾向であった。

2.5.4.4.4 併用療法

参照項目：2.7.3.3.1.5

VEGA 試験

眼圧下降点眼薬で眼圧コントロールが不十分な場合には、1 週目の治験薬投与前に行う眼圧評価前の 24 時間以内を除き、1 日目の治験薬投与前に行う眼圧評価より後に全身性の眼圧下降薬の使用を可能とした。また、PRP を含む NVG 治療のための手術に制限は設けなかった。

FAS において、1 週目の眼圧評価を行うまでに全身性の眼圧下降薬を併用した被験者の割合は 50.0%（本剤群 40.7%、偽注射群 59.3%）であった。治験薬投与開始後に治験対象眼に対して NVG 治療のために実施された PRP 及び外科的手術を受けた被験者の割合は 42.6%（本剤群 44.4%、偽注射群 40.7%）であった（2.7.6.1.2.1.5）。

VENERA 試験

1 週目の眼圧評価を行うまで、全身性の眼圧下降薬の投与を禁止した。また、同様に、1 週目の眼圧評価を行うまで、PRP を含む NVG 治療のための手術を禁止した。

FAS／PPS において、1 週目の眼圧評価を行うまでに全身性の眼圧下降薬を併用した被験者及び治験対象眼に対して外科的手術を受けた被験者はいなかった。

併用療法に関する規定が異なることから、VEGA 試験と VENERA 試験で全身性の眼圧下降薬を併用した被験者の割合は異なっていた。上述のとおり、VENERA 試験では、治験実施計画書で禁止した併用療法は行われなかった。

2.5.4.5 解析結果

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、有効性の結果は主たる解析対象集団（VEGA 試験は FAS、VENERA 試験は PPS）の結果を示す。なお、VENERA 試験では、FAS に採用された被験者はすべて PPS にも採用され、値の採否についても両集団で差異はなかったことから、FAS と PPS の結果は同一であった。以下、VENERA 試験の解析対象集団については FAS／PPS と記す。

2.5.4.5.1 眼圧

2.5.4.5.1.1 1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化（主要評価項目）

VEGA 試験及び VENERA 試験の主要評価項目は、「1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化」とした。

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）のベースライン及び 1 週目の眼圧、並びに主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.5.4-4 に示し、VEGA 試験については ANCOVA モデルを用いて推定した変化量の最小二乗平均の群間差（本剤群－偽注射群）及びその両側 95%CI（LOCF）を表 2.5.4-5 に示す。

VEGA 試験

眼圧の変化量（平均値±SD）は、本剤群で－8.5±8.7mmHg、偽注射群で－4.9±10.8mmHg であった。また、変化量の最小二乗平均の群間差（本剤群－偽注射群）（両側 95%CI）は－4.9mmHg（－10.2～0.3mmHg）であった。両側 95%CI の上限値は 0 をわずかに超え、本剤群の偽注射群に対する優越性は検証されなかった。しかし、変化量は偽注射群と比較して本剤群で数値的に大きかった。

VENERA 試験

眼圧の変化量（平均値±SD）は、－8.3±7.3mmHg であった。変化量の両側 95%CI は－12.2～－4.4mmHg で、両側 95%CI の上限値は 0 を下回り、試験を成功とする基準を満たした。

以上の両試験の結果から、本剤は NVG 患者の眼圧の迅速下降に有効であると考えられる。

表 2.5.4-4 ベースライン及び1週目の眼圧、並びにベースラインからの変化量（mmHg）（LOCF）：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

Treatment group	Visit	Value at visit						Change from baseline					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean (95% C.I.)	SD	Min	Median	Max
VEGA試験													
VTE 2 mg (N=27)	BASELINE	27	33.0	9.9	26	28.0	64						
	WEEK 1 (LOCF)	27	24.5	12.0	4	24.0	55	27	-8.5	8.7	-24	-9.0	7
Sham (N=27)	BASELINE	27	36.7	9.1	26	35.0	56						
	WEEK 1 (LOCF)	27	31.8	10.3	14	29.0	58	27	-4.9	10.8	-28	-4.0	17
VENERA試験													
VTE 2 mg (N=16)	BASELINE	16	34.1	6.7	26	34.0	48						
	WEEK 1 (LOCF)	16	25.8	8.0	18	23.5	43	16	-8.3 (-12.2, -4.4)	7.3	-23	-8.5	4

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

95%C.I.：VENERA 試験では、1週目の眼圧のベースラインからの平均変化量の両側 95%CI を算出した。

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.1/1, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.1/1

表 2.5.4-5 1週目の眼圧のベースラインからの変化量（mmHg）（LOCF）（ANCOVA）：VEGA 試験（FAS）

Treatment group	n	Baseline means	Week 1 means	Mean change	LS mean change	LS mean Difference (95% C.I.) (a)	P-value (a)
VTE 2 mg (N=27)	27	33.0	24.5	-8.5	-9.9		
Sham (N=27)	27	36.7	31.8	-4.9	-5.0		
VTE 2 mg - Sham						-4.9 (-10.2, 0.3)	0.0644

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

LS mean: Least square mean

(a): Point estimate, 95% C.I. and P-value are based on treatment difference of the LS mean changes using an ANCOVA model with treatment group and stage of NVG for randomization as fixed effects, baseline value as covariate

"Stage of NVG for randomization" is the stage which was input to IxRS.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.1/3

VEGA 試験では、補足的解析として LOCF の代わりに観察値（OC）を用いた解析及び FAS の代わりに PPS を用いた解析、感度分析として層別割付けに用いた NVG のステージの代わりに実際にベースラインで評価された NVG のステージを用いた解析及び投与群と NVG のステージとの交互作用項を固定効果として追加した解析を行った（PPS の除外例は 2.5.4.4.2 に記載した）。OC を用いた補足的解析及び感度分析ではいずれも、FAS における主要解析と同様に、変化量の最小二乗平均の群間差（本剤群－偽注射群）の両側 95%CI の上限値は 0 をわずかに超えていたものの、変化量は偽注射群と比較して本剤群で数値的に大きかった。PPS を対象とした補足的解析では、1 週目の治験薬投与前における眼圧の変化量の最小二乗平均の群間差（本剤群－偽注射群）（両側 95%CI）は－5.5mmHg（－10.8～－0.2mmHg）であり、両側 95%CI の上限値は 0 未満であった（表 2.5.4-6 及び表 2.5.4-7）。

VENERA 試験では、補足的解析として LOCF の代わりに OC を用いた解析及び PPS の代わりに FAS を用いた解析を行ったが、評価したすべての被験者で 1 週目の有効性評価のデータを取得できたため LOCF と OC の値は同一であり、更に上述のとおり PPS と FAS に採用された被験者は同一で

あった。そのため、いずれの補足的解析の結果も、主要解析の結果（表 2.5.4-4）と同一であった。

表 2.5.4-6 ベースライン及び 1 週目の眼圧、並びにベースラインからの変化量（mmHg）（OC）：VEGA 試験（PPS）

		Value at visit						Change from baseline					
Treatment group	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
VTE 2 mg	BASELINE	26	33.3	10.0	26	28.0	64						
(N=26)	WEEK 1	26	24.4	12.2	4	23.0	55	26	-8.9	8.6	-24	-10.0	7
Sham	BASELINE	26	36.2	8.9	26	35.0	56						
(N=26)	WEEK 1	26	31.9	10.5	14	28.5	58	26	-4.3	10.5	-28	-4.0	17

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.2/1

表 2.5.4-7 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量（mmHg）（OC）（ANCOVA）：VEGA 試験（PPS）

Treatment group	n	Baseline means	Week 1 means	Mean change	LS mean change	LS mean Difference (95% C.I.) (a)	P-value (a)
VTE 2 mg (N=26)	26	33.3	24.4	-8.9	-10.2		
Sham (N=26)	26	36.2	31.9	-4.3	-4.7		
VTE 2 mg - Sham						-5.5 (-10.8, -0.2)	0.0423

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

LS mean: Least square mean

(a): Point estimate, 95% C.I. and P-value are based on treatment difference of the LS mean changes using an ANCOVA model with treatment group and stage of NVG for randomization as fixed effects, baseline value as covariate

"Stage of NVG for randomization" is the stage which was input to IxRS.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.2/3

2.5.4.5.1.2 各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化（探索的評価項目）

参照項目：2.7.3.3.2.1.2
2.7.3.4.3

VEGA 試験

FAS での本剤群の眼圧は 1 週目の治験薬投与前の評価時点でベースラインから大きく下降し、5 週目に正常値の上限（21mmHg）を下回り、その後も 9 週目までわずかな下降が続いた。下降した眼圧はその後 13 週目まで維持された。一方、偽注射群では、1 週目の治験薬投与前の評価時点の眼圧はベースラインから軽度の下降を示す程度であったが、再投与基準を満たして本剤を投与された被験者が含まれる 2 週目に本剤群と同程度まで下降し、下降した眼圧はその後 13 週目まで維持された。

本剤を 2 回投与した被験者における 2 回目の投与直前の眼圧は、本剤群ではベースラインから下降したが、偽注射群では上昇がみられた。2 回目の投与 4 週後では、いずれの群も 2 回目の投与直前よりも眼圧が下降した。

VENERA 試験

FAS／PPS での眼圧は、1 週目の評価時点でベースラインから大きく下降し、その後 5 週目まで更に下降した。

以上の両試験の結果より、本剤投与により下降した眼圧は多くの被験者で数週間は維持されること、また、症状に応じた追加投与により更なる眼圧の下降が得られることが示唆された。

2.5.4.5.1.3 各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（探索的評価項目）

参照項目：2.7.3.3.2.1.3

VEGA 試験

FAS の本剤群で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合は、1 週目の治験薬投与前の評価時点で大きく増加し（44.4%）、その後も更に増加した。一方、偽注射群では、1 週目の治験薬投与前の評価時点の割合はわずかであったが（7.4%）、再投与基準を満たして本剤を投与された被験者が含まれる 2 週目には本剤群の 1 週目の治験薬投与前と同程度まで増加し、それ以降は本剤群と同様の推移を示した。

VENERA 試験

FAS／PPS で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合は、1 週目の評価時点で増加し（43.8%）、その後も 5 週目まで増加した。

以上の両試験の結果より、本剤投与後に眼圧は速やかに下降し、その後も更なる眼圧下降を伴いながら下降した眼圧が維持されることが示された。

2.5.4.5.2 NVI 及び NVA グレード

2.5.4.5.2.1 1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（副次評価項目）

参照項目：2.7.3.3.2.2.1

VEGA 試験及び VENERA 試験の副次評価項目は、「1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」とした。

VEGA 試験

FAS（LOCF）で 1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、本剤群で 70.4%、偽注射群で 11.5%であった。Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した投与群間の割合の差（本剤群－偽注射群）（両側 95%CI）は 59.1%（37.0%～81.2%）であり、NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は偽注射群に比較して本剤群で大きかった。この結果は、本剤の、新生血管を退縮させることにより眼圧を速やかに下降させる効果を支持するものであった。

補足的解析として、LOCF 解析の代わりに OC を用いた解析及び FAS の代わりに PPS を用いた解析を行った。また、感度分析として層別割付けに用いた NVG のステージの代わりに実際にベースラインで評価された NVG のステージを用いた解析を実施した。いずれの補足的解析又は感度分析でも FAS（LOCF）と同様の結果が得られた。

VENERA 試験

FAS／PPS（LOCF）で 1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（両側 95%CI）は、81.3%（54.4%～96.0%）であった。

1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、VEGA 試験の本剤群と VENERA 試験で同様であった。

2.5.4.5.2.2 各来院時点の NVI 及び NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（探索的評価項目）

参照項目：2.7.3.3.2.2.2

VEGA 試験

FAS（LOCF）で 1 週目の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、本剤群で 59.3%、偽注射群で 11.5%であった。Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した投与群間の割合の差（本剤群－偽注射群）（両側 95%CI）は 48.3%（26.4%～70.1%）であり、NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は偽注射群に比較して本剤群で大きかった。

NVI 及び NVA グレード共に、FAS（LOCF）でのグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、本剤群では 1 週目の治験薬投与前でそれぞれ 70.4%及び 59.3%といずれも過半数を占め、13 週目まで更に増加した。偽注射群では、1 週目の治験薬投与前では、改善した被験者の割合は NVI 及び NVA グレード共に各 11.5%とわずかであったが、再投与基準を満たして本剤を投与された被験者が含まれる 2 週目には本剤群の 1 週目と同程度にまで増加し、それ以降は本剤群と同様の推移を示した。

VENERA 試験

NVI 及び NVA グレード共に、FAS／PPS（LOCF）でのグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、いずれも 1 週目でそれぞれ 81.3%及び 50.0%と過半数を占め、5 週目まで維持又は増加した。

NVI 及び NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、VEGA 試験の本剤群と VENERA 試験で同様に推移した。

2.5.4.5.2.3 各来院時点の NVI 及び NVA グレードのベースラインからの変化（探索的評価項目）

参照項目：2.7.3.3.2.2.3
2.7.3.4.3

VEGA 試験

NVI 及び NVA グレード共に、FAS の本剤群では 1 週目の治験薬投与前の評価時点でベースラインと比較して、グレードの高い被験者の割合が減少し、グレードの低い被験者の割合が増加した。グレードは 5 週目まで改善し、その後 13 週目まで維持された。偽注射群では、1 週目の治験薬投与前の評価時点ではベースラインと同程度であり、再投与基準を満たして本剤を投与された被験者が含まれる 2 週目以降は、本剤投与群と同程度のグレードの改善を示し、改善したグレードはその後 13 週目まで維持された。

本剤を2回投与した被験者における2回目の投与直前のNVI及びNVAグレードは、両群共に約半数の被験者で改善がみられた。2回目の投与4週後では、いずれの群も2回目の投与直前から更なるNVI及びNVAグレードの改善が認められた。

VENERA試験

NVI及びNVAグレード共に、FAS／PPSでは1週目の評価時点でベースラインと比較して、グレードの高い被験者の割合が減少し、グレードの低い被験者の割合が増加した。このグレードの改善は、その後5週目まで維持された。

NVI及びNVAグレードの改善は、VEGA試験の本剤群とVENERA試験で同様に推移した。

以上の両試験のNVI及びNVAグレードの結果より、本剤は前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管の退縮に有効であると考えられた。

2.5.4.5.3 眼痛

VEGA試験では、視覚的アナログ尺度（VAS）値及び眼痛スコア共に、FASでのベースライン値は非常に小さく、中央値はすべての来院において0.0であった。このため、眼痛に対する本剤の効果を評価することは困難であった（2.7.6.1.2.2.4.4）。

なお、VENERA試験では、眼痛を評価していない（2.5.4.2.4）。

2.5.4.5.4 部分集団における有効性評価

2.5.4.5.4.1 ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性並びに疾患特性における部分集団解析

参照項目：2.7.3.3.3.1

VEGA試験

「1週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化量」、「1週目のNVIグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」及び「1週目のNVAグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」を変数として部分集団解析を行った。

ベースライン時の人口統計学的及びその他の特性、並びに疾患特性における部分集団解析の結果、本剤群ではすべての部分集団で、一貫して眼圧の下降、並びにNVI及びNVAグレードの改善が認められた。ANCOVAモデルを用いて推定した眼圧の変化量の投与群間の差（本剤群－偽注射群）の点推定値は、「無作為割付けに用いられたベースラインのNVGステージが閉塞隅角期」及び「抗VEGF薬の前治療有」以外の部分集団では、本剤群での眼圧の下降量は偽注射群に比べて大きかった。これらの部分集団では、他の部分集団と同様に本剤群で眼圧下降が認められていたが、偽注射群でも同様に眼圧下降が認められたため、大きな群間差はみられなかった。偽注射群で眼圧下降が認められた要因として、全身性の眼圧下降薬の影響が考えられたが、被験者数が少ないことからも結論を得ることは困難であった。一方、NVI及びNVAグレードが改善した被験者の割合は、すべての部分集団において、本剤群が偽注射群に比べて高い値であり、本剤が一貫して前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管の退縮に有効であることが示唆された。

VENERA試験

「1週目の眼圧のベースラインからの変化量」及び「1週目のNVIグレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」を変数として部分集団解析を行った。

すべての部分集団でベースラインと比較して眼圧下降及び NVI グレードの改善が認められたが、VENERA 試験では更に被験者数が少ないため、部分集団解析の結果の解釈には注意が必要である。検討した範囲においては、本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる因子は認められなかった。

2.5.4.5.4.2　1 週目の眼圧評価に対する影響が否定できない前治療及び併用療法における部分集団解析

参照項目：2.7.3.3.3.2

VEGA 試験では、前治療及び併用療法に関して、PRP の規定はなく、ベースラインの眼圧評価の前から眼圧下降点眼薬の多剤併用療法を導入治療として行うこととした。また、治験期間中もこれらの薬剤の継続使用に加え、必要に応じて全身性の眼圧下降薬の使用並びに外科的手術の実施を可能としていた。導入治療として使用した眼圧下降点眼薬は、眼圧の評価に影響がないことを確認した上で被験者登録をしているため、これらの薬剤の影響は極めて少ないと考えられる。また、1 週目までの間に外科的手術が実施された被験者はいなかった。このことから、主要評価である 1 週目の眼圧評価に対する影響が否定できない、ベースライン前（ベースラインの 21 日前から前日）の PRP の実施及びベースラインから 1 週目までの全身性の眼圧下降薬の使用の有無に関する部分集団での事後解析を行った。

PRP 実施の有無別の部分集団解析において、PRP 実施の有無に関わらず、本剤群は偽注射群に比べてベースラインの眼圧が低い傾向がみられた。PRP を実施した被験者では、本剤群のベースラインの眼圧が他の部分集団に比べて低かったにもかかわらず、1 週目の眼圧の変化量（平均値±SD）は－4.2±12.8mmHg と下降した。一方、偽注射群は 3.1±9.9mmHg と上昇した。このように、PRP 実施の有無別の部分集団解析では、1 週目の眼圧下降に対する PRP の実施による影響は確認できなかったことから、他の要因が影響した可能性が考えられた。

全身性の眼圧下降薬使用の有無別の部分集団解析では、偽注射群においてベースラインの眼圧が高い被験者の割合が高く、いずれの群もベースラインの眼圧が高い被験者に対し、全身性の眼圧下降薬が使用される傾向がみられた。全身性の眼圧下降薬を使用しなかった被験者の眼圧の変化量は、本剤群で－8.8±8.4mmHg であり、偽注射群の－0.4±7.7mmHg を大きく上回っていた。一方、全身性の眼圧下降薬を使用した被験者では、本剤群で－8.2±9.5mmHg、偽注射群で－8.0±11.6mmHg と大きな違いはなかった。また、1 週目の NVI 及び NVA グレードの変化については、全身性の眼圧下降薬の使用の有無にかかわらず、本剤群が偽注射群に比べて改善した被験者の割合が高く、偽注射群で改善した被験者はわずかであった。また、偽注射群では、全身性の眼圧下降薬を使用した被験者で NVI 及び NVA グレードの悪化（それぞれ 13.3%及び 20.0%）がみられた。

以上より、偽注射群において、ベースラインの眼圧が高い被験者の割合が高く、それらの被験者に全身性の眼圧下降薬が使用されたことが、偽注射群でも眼圧下降が試験計画時の想定に比べて大きく認められた主な原因であると考える。また、本剤群ではベースラインの眼圧が低い被験者の割合が高く、このことによる床効果の影響も考えられた。これらのことが、主要評価項目において本剤群の偽注射群に対する統計学的優越性が示されなかった原因であると考える。

2.5.4.6　有効性のまとめ

VEGA 試験では、主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量について、FAS では本剤群の偽注射群に対する統計学的な優越性は示されなかった（本剤群と偽注射群の差：－4.9mmHg、両側 95%CI：－10.2～0.3mmHg）。一方、事前に計画していた PPS における OC を用いた補足的解析では、本剤群と偽注射群の差が－5.5mmHg（両側 95%CI：－10.8～－0.2mmHg）で、

両側 95%CI の上限値は 0 未満であった。更に、本剤群で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合は、偽注射群での割合を大きく上回っていた。

VEGA 試験の有効性評価に影響を与えた要因を検討するため、前治療及び併用療法の有無に関する部分集団での事後解析を行った。その結果、ベースラインの眼圧が高い被験者で全身性の眼圧下降薬が使用されたことが、偽注射群で試験計画時の想定より大きな眼圧下降が認められた主な原因と考えられた。

VENERA 試験では上述の VEGA 試験の結果を踏まえ、有効性評価に影響を与える可能性のある要因を排除可能な除外基準を設定した。また、PPS を主要な解析対象集団とし、VEGA 試験と同様の有効性の評価項目を設定した。その結果、主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量は、PPS で－8.3mmHg であり、その両側 95%CI は－12.2～－4.4mmHg と閾値の 0mmHg を下回っていたことから、試験成功の基準を満たした。なお、この眼圧の変化量は VEGA 試験の本剤群（－8.5mmHg）及びそのうち全身性の眼圧下降薬を使用しなかった部分集団（－8.8mmHg）と同程度であり、本剤による眼圧下降効果は一貫していた。以上のことから、VENERA 試験では、VEGA 試験の主要評価項目の結果を補完できたと言える。

副次及び探索的評価項目である NVI 及び NVA グレードは、VEGA 試験及び VENERA 試験で一貫して本剤投与により改善が得られており、本剤が前眼部（虹彩及び隅角）の新生血管の退縮に有効であることが示された。

以上のとおり、VEGA 試験及び VENERA 試験の主要、副次及び探索的評価項目の結果は、一貫して、本剤の NVG 患者に対する有効性を示唆するものであり、NVG 患者に対して本剤を IVT 投与することにより、前眼部新生血管の退縮による速やかな眼圧下降が得られると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価計画

参照項目：2.7.4.1.1.3

本剤の NVG 患者に対する安全性の評価は、VEGA 試験及び VENERA 試験の成績に基づいた。安全性の解析は SAF を対象として行った。VEGA 試験では、安全性の評価は 13 週目（最終評価時）までのデータに基づいた。また、本剤投与と偽注射の比較を目的として、1 週目（1 週目の治験薬投与前の眼圧評価まで）に発現した、有害事象の解析を行った〔1 週目の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約及び比較的よく見られる TEAE をそれぞれ 2.5.5.3.1 及び 2.5.5.3.2.1 に示す〕。VENERA 試験では、安全性の評価は 5 週目（最終評価時）までのデータに基づいた。

いずれの試験でも、安全性評価項目には、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、理学的検査、眼科検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査、隅角鏡検査、倒像検眼鏡検査及び眼圧検査）を含めた。また、重要な有害事象として、動脈血栓塞栓事象（ATE）の評価を行った。抗 VEGF 薬の全身投与は ATE の発現リスクを高める可能性があることが知られており、IVT 投与においても循環血中量はごくわずかであるが、潜在的リスクとして考えられる。このことから、外部の評価判定委員会による Antiplatelet Trialists' Collaboration（APTC）定義を用いた ATE に関する検討を行った。VEGA 試験では免疫原性（血清中のアフリベルセプトに対する抗体）の評価も行った。

いずれの試験でも、治験薬の初回投与から最終投与（本剤投与又は偽注射）の 30 日後までに発現若しくは悪化した有害事象を、TEAE とした。

2.5.5.2 患者集団及び曝露状況

2.5.5.2.1 患者集団

VEGA 試験では、本剤投与又は偽注射が行われた被験者を SAF に含め、実際に 1 日目に受けた投与（本剤投与又は偽注射）に基づいて解析を行った。SAF の被験者数は、全体で 54 例（本剤群 27 例、偽注射群 27 例）であった。

VENERA 試験では、本剤投与が行われた被験者を SAF に含めた。SAF の被験者数は、16 例であった。

いずれの試験でも SAF は FAS と同一であった。人口統計学的特性及び疾患特性は 2.5.4.4.3 参照。

2.5.5.2.2 曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

VEGA 試験

被験者あたりの本剤の総投与量（平均値±SD、以下同様）は全体で 2.2±1.1mg（本剤群：2.4±0.8mg、偽注射群：2.0±1.2mg、以下同様）であり、本剤の投与回数は 1.1±0.5 回（本剤群：1.2±0.4 回、偽注射群：1.0±0.6 回）であった。

本剤群では、本剤が 1 日目で 27 例全例に、5 週目で 4 例に、9 週目で 2 例に投与され、1 週目で 10 例に偽注射が行われた。偽注射群では、偽注射が 1 日目で 27 例全例に行われ、本剤が 1 週目で 22 例、5 週目で 4 例、9 週目で 1 例に投与された。

13 週目までに本剤を 1 回のみ投与された被験者の割合は本剤群 77.8%（21/27 例、すべて 1 日目での投与）及び偽注射群 74.1%（20/27 例、うち 19 例は 1 週目、1 例は 5 週目の投与）、2 回投与された被験者の割合はそれぞれ 22.2%（6/27 例、うち 4 例は 1 日目と 5 週目の投与、2 例は 1 日目と 9 週目の投与）及び 7.4%（2/27 例、いずれも 1 週目と 5 週目の投与）であり、3 回投与された被験者は偽注射群の 1 例（3.7%、1 週目、5 週目及び 9 週目の投与）のみであった。また、偽注射群の 4 例（14.8%）は本剤の投与が行われなかった。

本剤の 1 回目から 2 回目までの投与間隔〔中央値（最小値、最大値）〕は、本剤群 35.0 日（28 日、70 日）及び偽注射群 23.0 日（21 日、28 日）であり、偽注射群に比べて本剤群で長かったが、試験デザインから想定されるものであった。

VENERA 試験

すべての被験者が本剤を 1 回のみ投与され、被験者あたりの本剤の投与量は 2.0mg であった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の概要

VEGA 試験

1 週目

1 週目（1 週目の治験薬投与前の眼圧評価まで）における TEAE の要約を表 2.5.5-1 に示す。

TEAE は、全体で 24.1%（本剤群：25.9%、偽注射群：22.2%、以下同様）の被験者に認められ、このうち、注射手技と関連のある TEAE 及び治験薬又は注射手技と関連のある TEAE（副作用）はいずれも 9.3%（18.5%、0%）の被験者に認められた。治験薬と関連のある TEAE、治験手順と関連のある TEAE、高度の TEAE 及び重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.5.5-1 TEAE の要約（VEGA 試験、1 週目、SAF）

	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
Any TEAE	7 (25.9%)	6 (22.2%)	13 (24.1%)
Ocular TEAE in the study eye	6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Ocular TEAE in the fellow eye	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Non-ocular TEAE	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Any study drug-related TEAE	0	0	0
Study drug-related ocular TEAE in the study eye	0	0	0
Study drug-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Study drug-related non-ocular TEAE	0	0	0
Any injection procedure-related TEAE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Injection procedure-related ocular TEAE in the study eye	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Injection procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Injection procedure-related non-ocular TEAE	0	0	0
Any study drug or injection procedure-related TEAE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Study drug or injection procedure-related ocular TEAE in the study eye	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Study drug or injection procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Study drug or injection procedure-related non-ocular TEAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related TEAE	0	0	0
Protocol required procedure-related ocular TEAE in the study eye	0	0	0
Protocol required procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Protocol required procedure-related non-ocular TEAE	0	0	0
Any TEAE resulting in death	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0
Any TEAE with severe in intensity	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.3.1/1-4

13 週目

13 週目（最終評価時）における TEAE の要約を表 2.5.5-2 に示す。

TEAE は、全体で 61.1%（本剤群：48.1%、偽注射群：74.1%、以下同様）の被験者に認められ、このうち、治験薬と関連のある TEAE は 5.6%（3.7%、7.4%）、注射手技と関連のある TEAE は 18.5%（22.2%、14.8%）、副作用は 22.2%（25.9%、18.5%）の被験者に認められた。高度の TEAE は 3 例（2 例、1 例）、重篤な TEAE は 6 例（3 例、3 例）に認められた。治験手順と関連のある TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.5.5-2 TEAE の要約（VEGA 試験、SAF）

	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
Any TEAE	13 (48.1%)	20 (74.1%)	33 (61.1%)
Ocular TEAE in the study eye	11 (40.7%)	15 (55.6%)	26 (48.1%)
Ocular TEAE in the fellow eye	3 (11.1%)	5 (18.5%)	8 (14.8%)
Non-ocular TEAE	8 (29.6%)	11 (40.7%)	19 (35.2%)
Any study drug-related TEAE	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Study drug-related ocular TEAE in the study eye	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Study drug-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Study drug-related non-ocular TEAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any injection procedure-related TEAE	6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Injection procedure-related ocular TEAE in the study eye	6 (22.2%)	3 (11.1%)	9 (16.7%)
Injection procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Injection procedure-related non-ocular TEAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any study drug or injection procedure-related TEAE	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
Study drug or injection procedure-related ocular TEAE in the study eye	7 (25.9%)	3 (11.1%)	10 (18.5%)
Study drug or injection procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Study drug or injection procedure-related non-ocular TEAE	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Any protocol required procedure-related TEAE	0	0	0
Protocol required procedure-related ocular TEAE in the study eye	0	0	0
Protocol required procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0	0	0
Protocol required procedure-related non-ocular TEAE	0	0	0
Any TEAE resulting in death	0	0	0
Any serious TEAE	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
Any TEAE resulting in discontinuation of study drug	0	0	0
Any TEAE with severe in intensity	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/5-8

VENERA 試験

すべての TEAE の要約を表 2.5.5-3 に示す。

TEAE は、37.5%の被験者に認められ、このうち、治験薬と関連のある TEAE は 6.3%、注射手技と関連のある TEAE は 12.5%、副作用は 18.8%、重篤な TEAE は 6.3%に認められた。治験手順と関連のある TEAE、高度の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.5.5-3 TEAE の要約（VENERA 試験、SAF）

	VTE 2 mg (N=16)
Any TEAE	6 (37.5%)
Ocular TEAE in the study eye	4 (25.0%)
Ocular TEAE in the fellow eye	0
Non-ocular TEAE	3 (18.8%)
Any study drug-related TEAE	1 (6.3%)
Study drug-related ocular TEAE in the study eye	0
Study drug-related ocular TEAE in the fellow eye	0
Study drug-related non-ocular TEAE	1 (6.3%)
Any injection procedure-related TEAE	2 (12.5%)
Injection procedure-related ocular TEAE in the study eye	0
Injection procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0
Injection procedure-related non-ocular TEAE	0
Any study drug or injection procedure-related TEAE	3 (18.8%)
Study drug or injection procedure-related ocular TEAE in the study eye	2 (12.5%)
Study drug or injection procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0
Study drug or injection procedure-related non-ocular TEAE	1 (6.3%)
Any protocol required procedure-related TEAE	0
Protocol required procedure-related ocular TEAE in the study eye	0
Protocol required procedure-related ocular TEAE in the fellow eye	0
Protocol required procedure-related non-ocular TEAE	0
Any TEAE resulting in death	0
Any serious TEAE	1 (6.3%)
Any TEAE resulting in discontinuation of study drug	0
Any TEAE with severe in intensity	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/5-8

2.5.5.3.2 比較的よく見られる TEAE

2.5.5.3.2.1 TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.1

VEGA 試験

1 週目

1 週目（1 週目の治験薬投与前の眼圧評価まで）におけるすべての TEAE を表 2.5.5-4 に示す。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた TEAE は、点状角膜炎〔全体：5.6%（本剤群：7.4%、偽注射群：3.7%）、以下同様〕、結膜出血及び注射部位疼痛〔各 3.7%（7.4%、0%）〕であった。

治験対象眼の TEAE として、本剤群で結膜出血、点状角膜炎及び注射部位疼痛（各 2 例）、偽注射群で眼痛、前房出血、虹彩障害、点状角膜炎及び硝子体出血（各 1 例）が認められた。

僚眼の TEAE として、本剤群で緑内障（1 例）が認められた。

眼以外の TEAE として、本剤群で下痢、皮膚擦過傷及び扁平苔癬（各 1 例）、偽注射群で血圧上昇及び頭痛（各 1 例）が認められた。

表 2.5.5-4 すべての TEAE（VEGA 試験、1 週目、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		7 (25.9%)	6 (22.2%)	13 (24.1%)
Eye disorders	眼障害	5 (18.5%)	4 (14.8%)	9 (16.7%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Eye pain	眼痛	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Glaucoma	緑内障	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Hyphaema	前房出血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Iris disorder	虹彩障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Diarrhoea	下痢	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Headache	頭痛	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Lichen planus	扁平苔癬	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class (SOC) and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source: 5.3.5.1.2 17584_add1/Table 16.1.9.4.3/1

13 週目

13 週目（最終評価時）におけるすべての TEAE を表 2.5.5-5 に示す。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた TEAE は、点状角膜炎〔全体：9.3%（本剤群：7.4%、偽注射群：11.1%）、以下同様〕、眼痛〔7.4%（0%、14.8%）〕、処置による疼痛〔5.6%（11.1%、0%）〕、結膜出血及び注射部位疼痛〔各 5.6%（7.4%、3.7%）〕、便秘及

び頭痛〔各 5.6%（3.7%、7.4%）〕、下痢〔3.7%（7.4%、0%）〕、前房出血及び眼圧上昇〔各 3.7%（0%、7.4%）〕であった。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた治験対象眼の TEAE は、点状角膜炎〔全体：9.3%（本剤群：7.4%、偽注射群：11.1%）、以下同様〕、処置による疼痛〔5.6%（11.1%、0%）〕、結膜出血及び注射部位疼痛〔各 5.6%（7.4%、3.7%）〕、眼痛〔5.6%（0%、11.1%）〕、前房出血〔3.7%（0%、7.4%）〕であった。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた僚眼の TEAE はなかった。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた眼以外の TEAE は、便秘及び頭痛〔それぞれ、全体：5.6%（本剤群：3.7%、偽注射群：7.4%）、以下同様〕、下痢〔3.7%（7.4%、0%）〕であった。

表 2.5.5-5 すべての TEAE（VEGA 試験、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (48.1%)	20 (74.1%)	33 (61.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Arrhythmia	不整脈	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Basedow's disease	バセドウ病	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Eye disorders	眼障害	9 (33.3%)	15 (55.6%)	24 (44.4%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Chalazion	霰粒腫	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Corneal erosion	角膜びらん	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Eye pain	眼痛	0	4 (14.8%)	4 (7.4%)
Eye pruritus	眼そう痒症	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Glaucoma	緑内障	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Hyphaema	前房出血	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Iris disorder	虹彩障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	2 (7.4%)	3 (11.1%)	5 (9.3%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Visual impairment	視力障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Constipation	便秘	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Diarrhoea	下痢	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Nausea	悪心	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (14.8%)	0	4 (7.4%)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Procedural pain	処置による疼痛	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

表 2.5.5-5 すべての TEAE（VEGA 試験、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Investigations	臨床検査	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Pancreatic carcinoma	膵癌	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
Headache	頭痛	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Eating disorder	摂食障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Pulmonary sarcoidosis	肺サルコイドーシス	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Lichen planus	扁平苔癬	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/9

VENERA 試験

すべての TEAE を表 2.5.5-6 に示す。

2 例以上の被験者に認められた TEAE は、眼痛（25.0%）のみで、他の事象はいずれも 1 例にのみ認められた。

治験対象眼の TEAE として、眼痛（25.0%）、角膜びらん及び眼そう痒症（各 6.3%）が認められた。

僚眼の TEAE は認められなかった。

眼以外の TEAE として、上咽頭炎、肺炎及び頭痛（各 6.3%）が認められた。

表 2.5.5-6 すべての TEAE（VENERA 試験、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1		VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (37.5%)
Eye disorders	眼障害	4 (25.0%)
Corneal erosion	角膜びらん	1 (6.3%)
Eye pain	眼痛	4 (25.0%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (6.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (12.5%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (6.3%)
Pneumonia	肺炎	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.3%)
Headache	頭痛	1 (6.3%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/61

2.5.5.3.2.2 治験薬と関連のある TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.2

VEGA 試験

治験薬と関連のある TEAE として、本剤群で視力障害が 1 例に、偽注射群で心筋虚血及び網膜出血が各 1 例に認められた。

VENERA 試験

治験薬と関連のある TEAE として、頭痛が 1 例に認められた。

2.5.5.3.2.3 注射手技と関連のある TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.3

VEGA 試験

注射手技と関連のある TEAE として、結膜出血及び注射部位疼痛（それぞれ、全体で 3 例、本剤群で 2 例、偽注射群で 1 例）、点状角膜炎及び角膜擦過傷（本剤群で各 1 例）並びに前房出血、眼圧上昇及び頭痛（偽注射群で各 1 例）が認められた。

VENERA 試験

注射手技と関連のある TEAE として、眼痛（2 例）及び眼そう痒症（1 例）が認められた。

2.5.5.3.2.4 副作用（治験薬又は注射手技と関連のある TEAE）

参照項目：2.7.4.2.1.1.4

VEGA 試験

すべての副作用（治験薬又は注射手技と関連のある TEAE）を表 2.5.5-7 に示す。

副作用として、結膜出血及び注射部位疼痛（それぞれ、全体で 3 例、本剤群で 2 例、偽注射群で 1 例）、点状角膜炎、視力障害及び角膜擦過傷（本剤群で各 1 例）並びに心筋虚血、前房出血、網膜出血、眼圧上昇及び頭痛（偽注射群で各 1 例）が認められた。

治験対象眼の副作用として、結膜出血及び注射部位疼痛（それぞれ、全体で 3 例、本剤群で 2 例、偽注射群で 1 例）、点状角膜炎、視力障害及び角膜擦過傷（本剤群で各 1 例）並びに前房出血、網膜出血及び眼圧上昇（偽注射群で各 1 例）が認められた。

僚眼の副作用は認められなかった（表 2.5.5-2）。

眼以外の副作用として、偽注射群の心筋虚血及び頭痛（各 1 例）が認められた。

表 2.5.5-7 すべての副作用（VEGA 試験、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Eye disorders	眼障害	4 (14.8%)	2 (7.4%)	6 (11.1%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Hyphaema	前房出血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Visual impairment	視力障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Headache	頭痛	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/17

VENERA 試験

すべての副作用（治験薬又は注射手技と関連のある TEAE）を表 2.5.5-8 に示す。

副作用として、眼痛（2 例）、眼そう痒症及び頭痛（各 1 例）が認められた。

治験対象眼の副作用として、眼痛（2 例）及び眼そう痒症（1 例）が認められた。

僚眼の副作用は認められなかった（表 2.5.5-3）。

眼以外の副作用として、頭痛（1 例）が認められた。

表 2.5.5-8　すべての副作用（VENERA 試験、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1		VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		3 (18.8%)
Eye disorders	眼障害	2 (12.5%)
Eye pain	眼痛	2 (12.5%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.3%)
Headache	頭痛	1 (6.3%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/109

2.5.5.3.2.5　治験手順と関連のある TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1.5

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、治験手順と関連のある TEAE は認められなかった。

2.5.5.3.2.6　TEAE の重症度

参照項目：2.7.4.2.1.1.6

VEGA 試験

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。

高度の TEAE は、全体で 5.6%（3/54 例）〔本剤群：7.4%（2/27 例）、偽注射群：3.7%（1/27 例）〕の被験者に認められた。

高度の TEAE として、網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞（本剤群で各 1 例）並びに糖尿病網膜症（偽注射群で 1 例）が認められた。これらの TEAE は、治験薬、注射手技及び治験手順との関連性はないと判断され、処置により転帰はいずれも軽快であった。

VENERA 試験

TEAE はいずれも軽度又は中等度で、高度の TEAE は認められなかった。

2.5.5.3.3 死亡、重篤な TEAE 及びその他の重要な TEAE

2.5.5.3.3.1 死亡

いずれの試験でも死亡例は認められなかった。

2.5.5.3.3.2 重篤な TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.3

VEGA 試験

重篤な TEAE の発現割合は、全体で 11.1%（6/54 例）〔本剤群：11.1%（3/27 例）、偽注射群：11.1%（3/27 例）〕であった。

重篤な TEAE として、本剤群の網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞及び膵癌（各 1 例）並びに偽注射群の心筋虚血、糖尿病網膜症及び摂食障害（各 1 例）が認められた。このうち偽注射群の 1 例で認められた心筋虚血は、治験薬と関連があり、副作用と判断された。いずれの重篤な TEAE も注射手技及び治験手順との関連性はないと判断された。転帰は、膵癌が未回復であった他は消失又は軽快であった。

VENERA 試験

重篤な TEAE の発現割合は 6.3%（1/16 例）であった。

重篤な TEAE として、肺炎が認められた。肺炎は、治験薬、注射手技及び治験手順と関連性はないと判断された。肺炎の転帰は、回復であった。

2.5.5.3.3.3 その他の重要な TEAE

2.5.5.3.3.3.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.4.1

いずれの試験でも、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.5.5.3.3.3.2 動脈血栓塞栓事象（ATE）

参照項目：2.7.4.2.1.4.2

VEGA 試験

ATE は、本剤群では認められず、偽注射群で 1 例に心筋虚血が認められた。本被験者は 1 週目に 1 回の本剤投与を受け、投与後 3 日目に本事象を発症した。本事象は入院を要したため重篤な TEAE とされ、APTC の定義により ATE と判断された。治験薬と関連があり、副作用と判断され、注射手技及び治験手順との関連性はないと判断された（2.5.5.3.3.2）。転帰は消失であった。

VENERA 試験

ATE は認められなかった。

2.5.5.3.4 部分集団における有害事象

参照項目：2.7.4.5.1

TEAE の概要、TEAE、治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE について、部分集団解析を実施した。用いた部分集団を 2.7.4.1.1.3.1.1 に示す。

いずれの試験においても、被験者数が少なく、部分集団別の被験者数にばらつきがあり、結果の解釈が難しいが、TEAE、治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合に部分集団間で特記すべき差は認められなかった。

2.5.5.4 臨床検査値、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目

2.5.5.4.1 臨床検査値

参照項目：2.7.4.3

VEGA 試験

血液学的検査項目のうち、治験薬投与後 13 週目の試験終了時までに、いずれかの群で異常高値が 10%以上の被験者に認められた検査項目は、単球（白血球分画）が全体で 10.4%（5/48 例）〔本剤群：3.8%（1/26 例）、偽注射群：18.2%（4/22 例）、以下同様〕、好酸球（白血球分画）8.2%（4/49 例）〔4.0%（1/25 例）、12.5%（3/24 例）〕であった。いずれかの群で異常低値が 10%以上の被験者に認められた検査項目は、ヘモグロビン 23.1%（9/39 例）〔26.3%（5/19 例）、20.0%（4/20 例）〕、ヘマトクリット 20.0%（8/40 例）〔25.0%（5/20 例）、15.0%（3/20 例）〕、赤血球数 10.0%（4/40 例）〔14.3%（3/21 例）、5.3%（1/19 例）〕であった。いずれの検査項目においても、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

血液生化学検査項目のうち、治験薬投与後 13 週目の試験終了時までに、いずれかの群で異常高値が 10%以上の被験者に認められた検査項目は、グルコースが全体で 45.5%（5/11 例）〔本剤群：50.0%（3/6 例）、偽注射群：40.0%（2/5 例）、以下同様〕、ヘモグロビン A1c（HbA1c）28.6%（4/14 例）〔50.0%（3/6 例）、12.5%（1/8 例）〕であった。いずれかの群で異常低値が 10%以上の被験者に認められた検査項目は、二酸化炭素 27.3%（6/22 例）〔30.0%（3/10 例）、25.0%（3/12 例）〕、アルブミン 11.9%（5/42 例）〔4.5%（1/22 例）、20.0%（4/20 例）〕、クレアチンキナーゼ 10.0%（4/40 例）〔4.3%（1/23 例）、17.6%（3/17 例）〕であった。いずれの検査項目においても、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

尿検査項目の計量値データのうち、治験薬投与後 13 週目の試験終了時までに、10%以上の被験者に異常高値又は異常低値が認められた検査項目はなかった。尿検査項目について、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

VENERA 試験

血液学的検査項目のうち、治験薬投与後に異常高値又は異常低値が 10%以上の被験者に認められた検査項目はなかった。

血液生化学検査項目のうち、治験薬投与後に異常高値が 10%以上の被験者に認められた検査項目は、グルコース及び HbA1c（各 50.0%、1/2 例）、血中尿素窒素（BUN）（20.0%、3/15 例）、カリウム及び総コレステロール（各 13.3%、2/15 例）であった。治験薬投与後に異常低値が 10%以上の被験者に認められた検査項目は、二酸化炭素（28.6%、4/14 例）、クレアチンキナーゼ（18.2%、2/11 例）及び総コレステロール（12.5%、2/16 例）であった。いずれの検査項目においても、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

尿検査の計量値のうち、治験薬投与後異常高値又は異常低値が 10%以上の被験者に認められた検査項目はなかった。尿検査項目について、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

2.5.5.4.2 バイタルサイン及び心電図

参照項目：2.7.4.4.1、2.7.4.4.2

いずれの試験においても、バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）に、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

心電図検査はいずれの試験でも実施しなかった。

2.5.5.4.3 その他の安全性評価項目

2.5.5.4.3.1 眼科検査

参照項目：2.7.4.4.3

いずれの試験でも眼科検査として、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、隅角鏡検査、倒像検眼鏡検査及び眼圧検査を行った。

VEGA 試験

試験期間中に一部の被験者で視力低下が認められたが、TEAE と判断された事象は本剤群の 1 例に認められた視力障害のみであった。また、試験終了時（13 週目）に「小数視力がベースラインの 0.01 以上から 0.01 未満に悪化した被験者」及び「小数視力がベースラインの 0.1 超から 0.1 以下に悪化した被験者」は偽注射群でのみに認められ、それぞれ 4 例及び 1 例であった。これらの視力の悪化は、本剤による治療開始の 1 週の遅延がその要因の一つとして考えられた。

倒像検眼鏡検査では、緑内障性視神経障害に関して一部の被験者で進行所見が認められた。

治験薬投与（本剤投与又は偽注射）を実施した各来院時の投与前後の眼圧の変化量（平均値）は、本剤投与（ベースライン時の本剤群、1 週時の偽注射群、5 週時の両群及び 9 週時の両群）の場合は－1.7～3.3mmHg、偽注射（ベースライン時の偽注射群及び 1 週時の本剤群）の場合は－4.0～2.3mmHg の範囲で、両者の間に大きな相違は認められなかった。

VENERA 試験

試験終了時（5 週目）に「小数視力がベースラインの 0.01 以上から 0.01 未満に悪化した被験者」及び「小数視力がベースラインの 0.1 超から 0.1 以下に悪化した被験者」はいずれもいなかった。

2.5.5.4.3.2 免疫原性

参照項目：2.7.4.4.4、2.7.2.4.1

VEGA 試験では 13 週目までに、アフリベルセプトに対する抗体が検出された被験者はいなかった。

VENERA 試験では、アフリベルセプトに対する抗体の測定は行わなかった。

なお、滲出型 AMD、CRVO、BRVO、mCNV 及び DME 患者を対象とした本剤の臨床試験において、本剤の免疫原性は極めて低いことが示されている。

NVG 患者においても、本剤による特異的免疫反応が生じる可能性はほとんどないことが示唆された。

2.5.5.5 長期投与時の安全性

NVG は急激に進行するため、眼圧が高い患者では早急な眼圧下降の治療が必要である。NVG の治療での抗 VEGF 薬の目的は、NVG の急性期での眼圧下降である。長期間での眼圧コントロールのために、前眼部の新生血管の原因である網膜虚血に対し PRP が実施され、必要に応じて手術が実施されることもある。3 ヵ月の経過観察期間中に新生血管の退縮により眼圧が適切にコントロールされなかった場合、本剤は NVG に対して効果がなく、追加投与を行っても患者には利益がないと考えられる。

滲出型 AMD、CRVO に伴う黄斑浮腫及び DME 患者を対象とした本剤の臨床試験において、2 年間の安全性の評価で、長期投与によるリスクの増加は認められなかった。NVG 患者でも長期投与によるリスクの増加はないと考えられる。よって、VEGA 試験の有効性及び安全性の評価における観察期間は 3 ヵ月間で十分と考えられる。以上のことから NVG 患者における本剤の長期の安全性については検討されなかった。

2.5.5.6 薬物乱用及び過量投与

薬物乱用

本剤は十分な知識と経験を有する専門眼科医により投与され、患者自身による投与を目的とした処方は行わない。また、本剤の投与方法である IVT 投与は、薬物乱用につながる可能性は低いと考えられる。

過量投与

本剤は IVT 投与経験を有する専門眼科医により投与される場合は、過量投与の可能性は低いと考えられる。

過量投与となった場合は、投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うべきである。

2.5.5.7 市販後の使用経験

参照項目：2.7.4.6

本剤は 2011 年 11 月に米国において最初に新生血管を伴う（滲出型）AMD の効能・効果で承認され、2012 年 9 月には日本で、2012 年 11 月には EU 諸国で承認された。また、適応追加として CRVO に伴う黄斑浮腫、DME、mCNV、BRVO に伴う黄斑浮腫の開発を実施し、現在世界各国で承認、使用されている（1.6.1）。

本剤の販売開始日から 2018 年 11 月 30 日までに、Adverse drug reaction（ADR）自発報告として 8,474 例が報告された。8,474 件の症例報告において計 17,930 件の個別の ADR〔国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 基本語〕が報告された（症例報告 1 件に2 件以上の ADR が含まれる場合がある）。自発報告として報告された ADR 17,930 件中 8,514 件は重篤と考えられた。

自発 ADR で発現数が多かった MedDRA Version 21.1 器官別大分類（SOC）は、「眼障害」（8,277 件、全自発 ADR の約 46%）であり、次に「傷害、中毒および処置合併症」（1,965 件、

全自発 ADR の約 11%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（1,644 件、全自発 ADR の約 9%）であった。

重篤な自発 ADR のみに関してみると、SOC の「眼障害」は報告された重篤な ADR の 52%（4,395 件）を占め、続いて「感染症および寄生虫症」〔16%（1,368 件）〕、「神経系障害」〔10%（846 件）〕であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」は報告されたすべての重篤な ADR の 4%（342 件）であった。重篤な非自発有害事象のみでは、最も事象数が多かった SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」〔37%（4,703 件）〕であり、続いて「眼障害」〔23%（2,984 件）〕であった。

非自発報告による有害事象の情報源は、安全性情報が積極的に収集及び報告されている患者支援、市場リサーチ、医療費償還プログラムなどである。このような情報はプログラムに関する照会に対する回答という形式で提供されるため、非自発報告とみなされる。2018 年 11 月 30 日の時点で非自発報告による重篤な有害事象が計 12,769 件報告されている。

2018 年 11 月 30 日までに報告された自発 ADR は、臨床試験でみられた安全性プロファイルと一致し、本剤の安全性情報について新たな ADR は認められていない。

治験依頼者は自発 ADR の他に、安全性情報が積極的に収集及び報告されている患者支援／医療費償還プログラムから有害事象報告を入手している。この情報は、臨床試験及び市販後自発報告データと一致しており、新たな安全上の懸念は認められていない。

2.5.5.8 安全性のまとめ

NVG 患者で報告された TEAE は、これまでに本剤の他の適応症の患者で本剤により発現が認められている主な副作用（結膜出血、眼痛、眼圧上昇、点状角膜炎、眼刺激、尿中血陽性及び尿中ブドウ糖陽性など）から想定できる事象であり、新たに懸念される事項はなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

NVG は、前眼部の虹彩及び隅角の新生血管形成により房水の排出が阻害されて眼圧が上昇する続発緑内障である。眼圧上昇は、視野狭窄、霧視、眼痛及び視力低下などの視神経障害を伴い、頭痛や吐き気などの激しい症状をきたすようになる。特に進行期においては治療効果が得られにくく、失明に至るおそれのある難治性の疾患である。

2.5.6.1.2 現行の治療法

NVG の主な治療は、眼圧上昇の遠因となっている網膜虚血に対して行われる PRP であるが、即効性がないため、眼圧下降薬による治療が並行して行われている。これらの薬剤の眼圧下降機序は、前眼部新生血管の退縮ではなく房水産生の抑制や房水流出の促進であるため、眼圧下降が得られても、前眼部新生血管の持続により閉塞隅角が進行し、やがては高眼圧となる。また、高眼圧による角膜浮腫、白内障又は硝子体出血により中間透光体が混濁すると、PRP の実施が困難となる。PRP 及び薬物治療で眼圧がコントロールできない場合は、侵襲性の高い緑内障手術が行われるが、術中・術後に出血を起こすことがあり、眼圧コントロールは困難なことが多い。

抗 VEGF 薬は、前眼部新生血管の主因である VEGF に直接作用して新生血管を退縮させ、速やかに眼圧を下降させる効果を有すると考えられる。また、新生血管膜形成及び PAS 進展の予防効果、硝子体出血などで PRP 施行不能の場合の出血消退効果、並びに緑内障手術における術中・術後合併症の減少及び術後成績の向上も期待されている。しかしながら、現時点において、前眼部新生血管を退縮させ、眼圧を下降させる既承認の薬剤は存在しないため、抗 VEGF 薬であるベバシズマブが適応外使用として用いられている。

2.5.6.2　ベネフィット

抗 VEGF 薬は、NVG における緊急性を伴う眼圧上昇に対して、前眼部新生血管の退縮という新規作用機序による速やかな眼圧下降効果が期待されている。また、病態進行を抑制し、PRP 治療成績や緑内障手術成績の向上など、十分とは言えない現行の治療成績を長期的に改善する併用療法としても期待できると考えられている。

NVG 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験として、VEGA 試験及び VENERA 試験を実施した。VEGA 試験では、ベースライン時に本剤群では本剤を投与し、偽注射群では偽注射を行い、1 週目に両群の有効性を比較した。偽注射群では 1 週目で再投与基準を満たした場合は、本剤を投与できることとした。その後は、両群共に 9 週目まで 4 週ごとに再投与基準に従って本剤投与を行うこととし、13 週目までの有効性を評価した。VENERA 試験は、本剤群のみで、ベースライン時に本剤投与を行い、5 週目までの有効性を評価した。

VEGA 試験では、有効性の主要評価において、1 週目の眼圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均）に関し、本剤の偽注射に対する統計学的優越性は検証されなかった（本剤群と偽注射群の差：－4.9mmHg、両側 95％CI：－10.2～0.3mmHg）。本剤群における眼圧の変化量（－9.9mmHg）は、被験者数決定の際に用いた想定（本剤群：－10±12mmHg、偽注射群：0±10mmHg）と一致していた。しかしながら、偽注射群では想定を超える眼圧下降（－5.0mmHg）が認められた。本疾患の特性から、無治療の状態で眼圧が下降することは考えにくいため、この想定を超える偽注射群での眼圧下降の原因として、前治療又は併用療法の影響の可能性が考えられた。全身性の眼圧下降薬使用の有無別の部分集団解析において、全身性の眼圧下降薬を使用しなかった被験者の眼圧の変化量は、本剤群が偽注射群より大きかった（それぞれ－8.8±8.4mmHg、－0.4±7.7mmHg）のに対して、全身性の眼圧下降薬を使用した被験者では大きな違いは認められなかった（それぞれ－8.2±9.5mmHg 及び－8.0±11.6mmHg）。このことから、偽注射群の想定を超える眼圧下降は、併用薬として使用した全身性の眼圧下降薬による影響と考えられた（2.5.4.5.4.2）。

VEGA 試験において、全身性の眼圧下降薬を使用したすべての被験者にアセタゾラミドが用いられていた。内服薬であるアセタゾラミドは、毛様体上皮により産生される炭酸脱水酵素を阻害することにより房水産生を抑制し、眼圧下降作用を示す薬剤である[40)]。しかし、高度の肝機能障害のある患者や急性腎不全の患者に対しての使用が禁忌であり、NVG の主な原因疾患の PDR の原疾患である糖尿病患者や重篤な腎障害患者などに対しては慎重投与が必要とされている。また、電解質異常、尿路結石や再生不良貧血などの全身性の副作用が報告されており[40,41)]、高眼圧時において視機能を保持するための一時的な使用を原則とし、忍容性の観点から長期の連用を回避することが望ましいと考えられている。VEGA 試験では、対照群が偽注射であったことから、特に眼圧の高い患者に対して、全身性の眼圧下降薬が用いられたものと考えられる。また、全身性の眼圧下降薬は、対症療法として、一過性の眼圧下降効果は期待できるが、NVG の原因である前眼部の新生血管に対する作用はないため、病状の悪化を阻止することはできない。したがって、眼圧上昇の原因である前眼部新生血管の退縮効果を持たない全身性の眼圧下降薬では、前眼部新生血管膜の広範な形成が進行し、いずれ不可逆的な房水流出障害により、繰り返し投与を行っても眼圧が下降しなくなる恐れがある。

VEGA 試験の結果を踏まえ、VENERA 試験では、有効性評価に影響を与える可能性のある全身性の眼圧下降薬を排除した試験デザインで VEGA 試験と同じ有効性評価を行った。その結果、1 週目の眼圧のベースラインからの変化量（両側 95%CI）は－8.3mmHg（－12.2～－4.4mmHg）で、両側 95%CI の上限が事前に設定した閾値である 0 を下回り、本剤の有効性が検証された。

上記の主要評価項目の試験結果に加え、VEGA 試験及び VENERA 試験において、以下のような有効性を示す結果が示されている。

第一に、VEGA 試験の本剤群における眼圧下降の程度は想定されたものと同程度であり、臨床的に意味のあるものであった。また、1 週目において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合は、本剤群が偽注射群を大きく上回っていた（それぞれ 44.4%及び 7.4%）。偽注射群では、1 週目で多くの被験者（81.5%）が本剤の投与を受けており、2 週目には良好な結果（63.0%）が得られた。更に、VENERA 試験でも同様の結果（43.8%）が示された。これらの結果から、視神経に対する障害及びそれによる視力の低下を防止する観点から、NVG 治療において最も重要な眼圧下降効果が本剤の投与により得られることが示唆された。

第二に、VEGA 試験における 1 週目の NVI 及び NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、本剤群が偽注射群を大きく上回っており（それぞれ、NVI グレード：70.4%及び 11.5%、NVA グレード：59.3%及び 11.5%）、偽注射群で NVI 及び NVA グレードの悪化（それぞれ 7.7%及び 11.5%）が認められたのに対し、本剤群では悪化は認められなかった。偽注射群での 2 週目においても本剤群の 1 週目と同様の NVI 及び NVA グレードの改善が認められた（それぞれ 69.2%及び 53.8%）。また、VENERA 試験でも同様の結果（NVI グレード：81.3%及び NVA グレード：50.0%）が示された。これらの結果は、本剤が、眼圧上昇の主たる原因である前眼部新生血管形成の改善又は防止効果を有することを示している。更に、新生血管の退縮によって、新生血管膜の形成及び PAS の進行の阻害、硝子体出血などによる中間透光体の混濁により PRP が妨げられる場合の出血防止、緑内障手術における術前／術後の合併症の減少、並びにその結果としての術後成績の向上が期待できる。これらの前眼部新生血管に対する効果は、既存の眼圧下降薬にない効果であり、本剤による新生血管の退縮によってもたらされる利点である。

第三に、本剤投与開始後 1 週目に認められた本剤の効果は、VENERA 試験では本剤の 1 回の投与で 5 週目まで更なる効果が認められた。また、VEGA 試験においても 75.9%（41/54 例）の被験者が本剤の 1 回の投与で、その他は必要に応じて再投与を行うことで、観察期間の最後（13 週目）まで更なる効果が認められた。このような迅速かつ持続的な本剤の効果が、眼圧下降を目的として行った本剤の 1 回ないし数回の投与によって認められたことは重要と考える。

これらの結果から、NVG における緊急性を伴う眼圧上昇に対して、本剤の 1 回投与によって、多くの患者で NVG に対する迅速な眼圧下降効果及び前眼部新生血管の退縮効果が示された。また、必要に応じて追加投与を行うことによって、さらなる眼圧下降効果及び前眼部新生血管の退縮効果、又はこれらの効果の維持が示され（2.7.3.4.3）、NVG に対して本剤投与による確実なベネフィットが示された。更に、これらの結果は、本剤が NVG の患者に対して頑健な臨床的効果をもたらすことができたことを一貫して示唆している。

ベネフィットに関する不確定要素の評価

この臨床開発プログラムのもとに実施された VEGA 試験及び VENERA 試験は、規制当局の助言に従い適切にデザインされ、ICH-GCP 基準を遵守して実施された。VEGA 試験の結果、有効性の主要評価で統計学的な優越性は示されなかったものの、副次的評価及び探索的評価において本剤投与のベネフィットが明確に示された。また、偽注射群においても、本剤投与後は本剤群と同様に良好な有効性を示した。更に、VENERA 試験において、全身性の眼圧下降薬の影響を排除した試験

デザインで、本剤の NVG 患者に対する眼圧下降効果が改めて確認することができ、VEGA 試験の有効性評価を補完する結果が得られた。以上のことから、本剤のベネフィットに関する不確定要素は少ないと考えられた。

2.5.6.3 リスク

アフリベルセプトは現在までに数多くの患者に投与されており、その安全性プロファイル及び忍容性が確立されている。一方、これまでは、緑内障及び高眼圧症の患者に対して慎重投与とされていたため、眼圧が高い患者に対しての本剤の使用経験は非常に限られていた。NVG 患者に本剤を投与する際に懸念される重大なリスクは、一過性の眼圧上昇による原疾患への影響である。他の適応症での本剤投与による一過性の眼圧上昇は、一般的に投与後 1 時間以内に正常化する。NVG 患者を対象とした VEGA 試験において、IVT 投与前後の眼圧の変化を評価した結果、本剤群と偽注射群で眼圧変化に大きな違いはなく、観察期間を通して両群で臨床的に問題となるような眼圧上昇は認められなかった。また、眼及び眼以外の TEAE の発現割合は本剤群と偽注射群で大きな違いはなかった。VENERA 試験でも同様に、臨床的に問題となるような眼圧上昇は認められず、眼及び眼以外の TEAE の発現割合も VEGA 試験の本剤群と大きな違いはなかった。

VEGA 試験において、両群合わせて 13 週目までに治験対象眼及び眼以外で最も発現割合の高かった TEAE は点状角膜炎（9.3%）であり、その他の比較的よく見られる TEAE は、処置による疼痛、結膜出血、注射部位疼痛、眼痛、便秘及び頭痛（それぞれ 5.6%）と、他の適応症で見られるものと同様であった。治験薬との関連性がある TEAE の発現割合はいずれの群でも低く、注射手技に関連する TEAE の発現割合は本剤群が偽注射群を上回っていた。VENERA 試験では、2 例以上に認められた TEAE は、眼痛（25.0%）のみであった。

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、本剤群及び偽注射群における大部分の TEAE の程度は、軽度又は中等度であり、重篤な TEAE の発現割合は低かった。また、治験薬投与中止に至った TEAE 及び死亡は認められなかった。

臨床試験中に報告された有害事象及び重篤な有害事象は、他の抗 VEGF 薬の IVT 投与でこれまでに報告されたものと類似している。また、これらの事象は、IVT 投与の注射手技又は原疾患に起因するものが多かった。なお、新たな ADR は認められなかった。

このように、VEGA 試験及び VENERA 試験において、本剤は NVG 患者に対して良好な忍容性を示すと共に、報告された TEAE はこれまでに本剤の他の適応症で認められている重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクと一致する事象で、新たに懸念されるリスクは認めなかった。また、NVG 患者に本剤を投与するにあたり、他の適応症に比べて特に注意が必要とされるリスクはなかった。したがって、NVG を効能・効果とする本申請において、本剤の医薬品リスク管理計画書（RMP）の安全性検討事項に追加及び修正は必要ないと考える。

各適応症での本剤の臨床試験及び市販後の安全性データに基づき、RMP で「重要な特定されたリスク」とした事象及びその理由を以下に示す。

(1) 眼内炎症反応：本剤の IVT 投与において、注射手技に起因する眼内炎症反応が発現する可能性が考えられる。眼内炎のような重篤な事象が発現した場合、早期に診断し適切な処置を行わなければ、永久的な視力喪失に至るリスクがある。眼障害の中でも特に注意が必要な事象であると考えられる。

(2) 眼圧上昇：本剤投与による IVT の容量増加に伴い、一過性に眼圧が上昇する可能性が考えられる。本剤の AMD 患者、CRVO 患者、BRVO 患者及び PM における CNV 患者を対象とした臨床試験では、コントロール不良（治療を行っても眼圧が 25mmHg 以上）の緑内障を有する

患者又はろ過手術の既往を有する患者を対象から除外していた。また、DME 患者を対象とした臨床試験においても、治験対象眼の眼圧が 25mmHg 以上の患者、治験対象眼に緑内障治療のためのろ過手術の既往を有する患者又は今後必要となることが予測できる患者を対象から除外していた。一方、NVG 患者を対象とした臨床試験では、眼圧が 25mmHg 超の患者を対象としたが、本剤投与後に持続的な眼圧上昇は認められていない。

(3) 網膜裂孔及び網膜剥離：硝子体のけん引により網膜の一部が破れて網膜裂孔を引き起こし、その裂孔部分から網膜と網膜色素上皮の間に眼内の液体が流入することにより、網膜が剥がれ、視力障害を伴う網膜剥離に至る。本剤の IVT 投与の際に、注射手技による硝子体のけん引力の増加や投与後の硝子体の収縮が契機となり、網膜裂孔及び網膜剥離をきたす可能性が考えられる。網膜裂孔及び網膜剥離は、治療に関わらず永久的な視力の喪失につながるおそれがあり、眼障害として特に注意が必要な事象であると考えられる。

(4) 外傷性白内障：外傷性白内障は、IVT 投与の注射手技により発現するおそれがあり、視力障害を引き起こし、その処置として白内障手術が必要となる可能性が考えられる。

この他に、本剤の RMP で「重要な潜在的リスク」及び「重要な潜在的リスク」とした事象及びその理由を以下に示す。

(1) 動脈血栓塞栓事象（ATE）：抗 VEGF 薬の全身投与（IVT 投与より高用量）は、VEGF 阻害に起因する一酸化窒素やプロスタサイクリンの低下、及びエリスロポエチン産生増加による ATE の発現リスクを高める可能性があることが報告されている。本剤を IVT 投与した場合の本剤の循環血中量は非常に少なく、本剤による全身性の ATE が発現する可能性は低いと考えられるが、重要な潜在的リスクと設定し、網羅的な情報収集に努めることとした。

(2) 胚・胎児毒性：本剤を用いたウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kg を器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。また、別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kg を妊娠 1 日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。更に、妊娠ウサギでは、羊水中に遊離型本剤が検出され、本剤の胎盤通過性が認められた。今までに得られている妊娠中の曝露に関する限定的な妊娠の報告からは、本剤の IVT 投与と胚・胎児毒性作用との関連性は示唆されていないが、IVT 投与により本剤は循環血中へ移行し、全身毒性が発現する可能性は否定できない。このことから、重要な潜在的リスクとした。

これらの重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクは、RMP 案において安全性検討事項として設定しており、国内における現行の添付文書において、リスクの軽減を図るため、次のような注意喚起を行っている。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は「禁忌」とした（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」にも併せて記載）。

- 「使用上の注意」

  - 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者を「慎重投与」の対象とした。

  - 脳卒中を「重大な副作用」として記載した。

- 眼内炎、外傷性白内障、眼圧上昇、網膜裂孔、及び網膜剥離を「重大な副作用」の「眼障害」の一部として記載した。

VEGA 試験及び VENERA 試験で NVG 患者に特有なリスクは認められなかったため、使用上の注意に新たな注意喚起の追加を行う必要はないと判断した。

リスクに関する不確定要素の評価

滲出型 AMD、CRVO、mCNV、DME 及び BRVO の臨床開発プログラムの主要な第Ⅲ相試験（AMD；VIEW1 試験及び VIEW2 試験、CRVO；COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験、BRVO；VIBRANT 試験、mCNV；MYRROR 試験、DME；VISTA-DME 試験、並びに VIVID-DME 試験及び VIVID-Japan 試験の計 9 試験）で収集された安全性情報はデータベース化され、本剤の IVT 投与を受けた被験者計約 3,145 例のデータで構成されており、薬剤の安全性プロファイル及び忍容性に関して網羅的で確実な評価データが集積されている。NVG 患者を対象とした VEGA 試験では、被験者 54 例（本剤群 27 例、偽注射群 27 例）に本剤が計 60 回（本剤群 33 回、偽注射群 27 回）投与され、VENERA 試験においては、被験者 16 例に本剤が計 16 回投与された。その安全性プロファイルは、他の適応症と同様であった。

本剤は新生血管を伴う（滲出型）AMD の効能・効果で 2011 年 11 月に米国において世界最初の承認を取得し、その販売が開始されて以来、最も直近（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）の販売情報に基づくと、これまで全世界で販売されたバイアル数は[redacted]本と推定される（2.7.4.6.1）。現在、市販後の安全性データベースで集積された安全性プロファイルは、臨床開発プログラムを通じて評価された安全性プロファイルと一致し、本剤の安全性情報について新たな ADR は認められていない。

このように十分な安全性データに基づき、本剤の安全性プロファイル及び忍容性が示されたこと、及び IVT 投与による全身曝露量が極めて低いことから、リスクに対する不確定要素は非常に少ないと考えられる。今後は、VEGA 試験及び VENERA 試験の情報、並びに本剤が今回申請する効能・効果で承認された後に医薬品安全性監視（ファーマコビジランス）を行うことにより、市販後における更なる情報を収集し、検討・評価を継続する予定である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

NVG は失明のリスクを有する深刻な疾患であることから、NVG に対する有効な治療法の開発及び提供が必要とされている。抗 VEGF 薬を用いた NVG 治療の主たる目的は、良好な忍容性及び安全性プロファイルを確保しながら速やかに眼圧を下げることである。VEGA 試験において、本剤を 1 回投与し、5 週目及び 9 週目に再投与基準に従って追加投与した結果、13 週目まで眼圧をコントロールすることができ、VENERA 試験では、本剤投与後 5 週目まで眼圧をコントロールすることができた。また、両試験において眼圧上昇の主因である前眼部新生血管の退縮効果も確認できた。

VEGA 試験において、本剤の投与を受けた被験者で APTC 評価項目に基づき ATE に分類された TEAE が 1 件認められ、治験責任（分担）医師により治験薬との関連性があると判断された。しかし、本 ATE の発現には 2 型糖尿病、高血圧症、脂質異常症及び内頚動脈狭窄の既往も患者背景として関わっていると考えられた。VENERA 試験では、ATE に分類される TEAE はなかった。なお、VEGA 試験及び VENERA 試験で妊娠した被験者は認めなかったことから、非臨床試験で認められた胚・胎児毒性に関するリスクは、これらの試験では評価できなかった。このように、NVG 患者における特有なリスクは認められず、発現した TEAE はこれまでの本剤の RMP に規定されたリスクと一致していることから、PRP の安全性検討事項の変更は必要ないと判断した。

以上より、NVG 患者における本剤による眼圧下降効果、並びにその優れた忍容性及び安全性プロファイルから、本剤による治療のベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

2.5.7 参考文献

1) Pharmacology/toxicology review and evaluation. BLA Application number 125156 (Drug name Lucentis TM, ranibizumab), 2.6.2.2 Primary pharmacodynamics:8-10 (5.4.1 に添付)
2) Brown GC et al., Ophthalmology 1984:91:315-320 (5.4.2 に添付)
3) Tripathi RC et al., Ophthalmology 1998:105:232-237 (5.4.3 に添付)
4) 田原昭彦、臨眼 2009:63:351-355 (5.4.4 に添付)
5) 広瀬真希ら、あたらしい眼科 2012:29:1217-1221 (5.4.5 に添付)
6) 谷原秀信ら、緑内障診療ガイドライン 第4版、日本緑内障学会 2018:5-53 (5.4.6 に添付)
7) 東出朋巳、あたらしい眼科 2009:26:323-329 (5.4.7 に添付)
8) 東出朋巳、眼科 2008:50:1729-1737 (5.4.8 に添付)
9) 若林卓、眼科ケア 2009:11:1167-1170 (5.4.9 に添付)
10) Lüke J et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013:251:2403-2413 (5.4.10 に添付)
11) Wakabayashi T et al., Ophthalmology 2008:115:1571-1580.e1-3 (5.4.11 に添付)
12) Takihara Y et al., J Glaucoma 2011:20:196-201 (5.4.12 に添付)
13) Saito Y et al., Am J Opthalmol 2010:149:964-972 (5.4.13 に添付)
14) Tatsumi T et al., Graefes Arch Clin Exp Opthalmol 2013:251:1355-1360 (5.4.14 に添付)
15) 厚生労働省、平成11年 (1999) 患者調査の概況 (5.4.15 に添付)
16) 厚生労働省、平成26年 (2014) 患者調査の概況:15 (5.4.16 に添付)
17) 安田美穂、あたらしい眼科 2011:28(1):25-29 (5.4.17 に添付)
18) 安田美穂、あたらしい眼科 2016:33(9):1247-1251 (5.4.18 に添付)
19) 山名泰生ら、あたらしい眼科 2013:30(10):1451-1455 (5.4.19 に添付)
20) 船津英陽ら、日眼会誌 1993:97:947-954 (5.4.20 に添付)
21) 厚生労働省、平成29年 (2017) 患者調査の概況:15 (5.4.21 に添付)
22) Ehlers JP et al., Retina 2008:28:696-702 (5.4.22 に添付)
23) 齋藤代志明、臨眼 2011:65:233-237 (5.4.23 に添付)
24) 森田啓文ら、あたらしい眼科 2007:24:947-951 (5.4.24 に添付)
25) Iliev ME et al., Am J Ophthalmol 2006:142:1054-1056 (5.4.25 に添付)
26) Avery RL, Retina 2006:26:352-354 (5.4.26 に添付)
27) Oshima Y et al., Am J Ophthalmol 2006:142:155-157 (5.4.27 に添付)
28) Saito Y et al., Acta Ophthalmol 2010:88:96-102 (5.4.28 に添付)
29) Kotecha A et al., Arch Ophthalmol 2011:129:145-150 (5.4.29 に添付)
30) Costagliola C et al., Br J Clin Pharmacol 2008:66:667-673 (5.4.30 に添付)

31) 相原一ら、緑内障診療ガイドライン 第 3 版、日本緑内障学会 2012:59-63 (5.4.31 に添付)
32) Zhou M et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2013:54:3874-3879 (5.4.32 に添付)
33) Sasamoto Y et al., J Ocul Pharmacol Ther 2012:28:41-48 (5.4.33 に添付)
34) Yazdani S et al., J Glaucoma 2009:18:632-637 (5.4.34 に添付)
35) 山本篤志ら、眼科　2010:52:1853-1860 (5.4.35 に添付)
36) Rudge JS et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2007:104:18363-18370 (5.4.36 に添付)
37) Thai HT et al., Br J Clin Pharmacol 2011:72:402-414 (5.4.37 に添付)
38) Weiss DI et al., Ann Ophthalmol 1978:10:488-491 (5.4.38 に添付)
39) Teich SA et al., Ophthalmology 1981:88:1102-1106 (5.4.39 に添付)
40) 根木昭、眼科プラクティス 23、文光堂 2008:519-520 (5.4.40 に添付)
41) 西野和明、あたらしい眼科 2015:32:985-986 (5.4.41 に添付)