2.7.2 臨床薬理試験の目次

2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 臨床薬理学的検討を実施した試験の概観 4
2.7.2.1.2 薬物動態データと解析の概観 4
2.7.2.1.2.1 定量方法 4
2.7.2.1.2.2 データの収集と解析 4
2.7.2.1.2.3 併合解析 4
2.7.2.1.3 免疫原性と分析の概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 NVG 患者を対象とした第Ⅲ相試験〔VEGA 試験（試験 17584）〕 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1 異なる疾患患者集団を通しての PK の比較 7
2.7.2.3.1.1 吸収及び分布 7
2.7.2.3.1.2 消失 8
2.7.2.3.1.3 併合解析 8
2.7.2.3.1.3.1 方法 8
2.7.2.3.1.3.2 結果 9
2.7.2.3.1.4 薬物動態に影響する内因性要因と外因性要因 14
2.7.2.3.1.5 薬物動態に関する結論 19
2.7.2.4 特別な試験 19
2.7.2.4.1 免疫原性 19
2.7.2.5 概要及び結論 19
2.7.2.6 付録 20
参考文献一覧 20

略語一覧

略　語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
BMI	body mass index	体格指数
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
mCNV	myopic choroidal neovascularization	病的近視における脈絡膜新生血管
NAb	neutralizing anti-drug antibody	中和抗薬物抗体
NVG	neovascular glaucoma	血管新生緑内障
PD	pharmacodynamic	薬力学的
Q4	every 4 weeks	4 週ごと
Q8	every 8 weeks	8 週ごと
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

アフリベルセプト〔一般名 aflibercept（INN）／アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）〕は、米国 Regeneron Pharmaceuticals Inc.が開発した血管内皮増殖因子（VEGF）を阻害する抗 VEGF 薬である。アフリベルセプト製剤（以下、本剤）は、硝子体内（IVT）投与するために、特別に精製したアフリベルセプトを等張の液剤として製剤化したものである。

本項では、血管新生緑内障（NVG）患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 17584（以下、VEGA 試験）により得られた結果に基づき、本剤の臨床薬理評価について述べる。なお、NVG 患者に対する本剤の有効性を説明するために追加で実施された第Ⅲ相試験（試験 19652、VENERA 試験）では臨床薬理学的検討は行わなかった。

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、治療効果が得にくく失明のリスクが高い難治性の疾患である。NVG の原因疾患は、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）、増殖糖尿病網膜症及び眼虚血症候群などの網膜虚血をきたす眼疾患が多くを占める[1)]。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[2),3)]。抗 VEGF 薬の IVT 投与は、眼内新生血管の主因となっている VEGF を直接抑制することで新生血管を退縮させる治療法であり、NVG においても速やかな前眼部新生血管の退縮が期待できる。

アフリベルセプトは、VEGF 受容体 1 の第 2 免疫グロブリン（Ig）ドメインと VEGF 受容体 2 の第 3 Ig ドメインをヒト IgG1 の定常領域に融合させた組換え融合タンパク質である。アフリベルセプトは二量体糖タンパク質〔総分子量約 115 キロダルトン（kDa）；滲出型加齢黄斑変性（AMD）の承認申請書添付資料（以下、AMD CTD）2.3.S.1.2.1 参照〕で、VEGF-A 及び胎盤増殖因子-2 と高親和性で結合する（AMD CTD 2.6.2.2.1.1 参照）。生物学的活性を有する遊離型アフリベルセプトは VEGF と 1：1 で結合し、安定で不活性の VEGF-アフリベルセプト複合体（アフリベルセプト複合体）を形成する。アフリベルセプト複合体は更に別の VEGF と結合することはなく、生物学的には不活性である。

NVG 患者を対象とした臨床薬理学的評価として、本剤を IVT 投与時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を検討し、滲出型 AMD 患者、CRVO 及び網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者（以下、それぞれ CRVO 患者及び BRVO 患者）、糖尿病黄斑浮腫（DME）患者並びに病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）患者を対象とした第Ⅲ相試験より得られた体循環血中薬物濃度結果を併合し、比較した。更に、抗アフリベルセプト抗体の産生についても評価した。

滲出型 AMD 患者におけるアフリベルセプトの薬物動態及び薬力学的（PD）作用については、AMD CTD にその考察を記載した（AMD CTD 2.7.2 参照）。滲出型 AMD 患者では本剤を IVT 投与後、アフリベルセプトは緩やかに体循環血中へ移行した。体循環血中の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（AMD CTD 2.7.2.3.3.3 参照）。また、VEGA 試験でも血圧への作用は観察されなかった

（2.7.4.4.1 参照）。このため、本項では NVG 患者を対象とした VEGA 試験で評価した全身性 PD 作用と薬物動態の関係については考察していない。

2.7.2.1.1 臨床薬理学的検討を実施した試験の概観

VEGA 試験で使用された製剤は、IVT 投与用に開発された等浸透圧製剤であり、日本で市販中の「アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL」（ITV-2）と同一処方製剤である。腫瘍領域及び滲出型 AMD の臨床試験中に開発された各種アフリベルセプト製剤〔静脈内（IV）及び IVT 投与用液体製剤、皮下（SC）投与用凍結乾燥製剤〕については、AMD CTD 2.7.1.1.3 に記述した。

日本人 NVG 患者を対象として本剤 2mg（「本剤 2mg」の表記は、原薬としてのアフリベルセプト 2mg を含有することを表す。以下、省略）の IVT 投与による第Ⅲ相試験（VEGA 試験、5.3.5.1.1 PH-39021）を実施した（表 2.7.2.2-1）。この試験は、NVG 患者における本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する無作為化、二重遮蔽、偽注射対照、並行群間比較試験であった。全被験者を対象として 13 週間の試験期間にわたり少数点採血を行うことにより、体循環血中薬物濃度に関する知見を得たので、その結果を本項で考察した。また、13 週目までの抗薬物抗体（ADA）産生を評価し、本項で考察した。なお、本試験において測定された PD 作用（血圧）については、その結果を 2.7.4.4.1 に記述した。

滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME、mCNV 及び NVG の病態はそれぞれ異なり、硝子体内 VEGF 濃度は各疾患で異なると考えられるものの、眼内の VEGF 濃度の増加が重要な役割を果たしているという点では共通している。今回の NVG を効能・効果とする追加申請の裏付けとなる薬物動態に関する情報がこれまでに得られており、2.7.2.1.2.3 に示した 6 つの臨床試験より得られた体循環血中薬物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。

2.7.2.1.2 薬物動態データと解析の概観

2.7.2.1.2.1 定量方法

遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の血漿中濃度をバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。アフリベルセプト複合体は、複合体の標準品を用いて定量し、アフリベルセプト複合体濃度として報告された。本項では、アフリベルセプト複合体濃度に 0.717 を乗じた値を、アフリベルセプト複合体中の結合型アフリベルセプト濃度（adjusted bound aflibercept concentration）とした。遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度測定の定量下限（LLOQ）は、それぞれ 15.6ng/mL 及び 31.5ng/mL であった。薬物濃度測定法は AMD CTD 2.7.1.1.5 に記述した。

2.7.2.1.2.2 データの収集と解析

NVG 患者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評価するため、全 54 例の被験者より少数点採血を行い、そのデータを収集した。薬物動態併合解析に含めた 6 試験（2.7.2.1.2.3 参照）においても少数点採血が行われた。少数点採血より得られた NVG 患者における血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を他の疾患患者集団の濃度と比較するとともに、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度に対する各種要因の影響を検討した。

2.7.2.1.2.3 併合解析

NVG 患者とそれ以外の患者集団（滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV 患者）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、以下に示した 6 つの臨床試験より得られた 4 週ごとに投与したときの 1 週目、4 週目及び 12 又は 24 週目における体循環血中

濃度結果を併合し、VEGA 試験より得られた結果と比較した（5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis）。また、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度について部分集団解析を実施し、年齢、性別、体格指数（BMI）、腎機能〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）として評価〕、肝機能障害の有無（治療歴に基づく）、地域（日本と日本以外の地域）の影響を検討した。

- 滲出型 AMD 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、実薬対照第Ⅲ相試験
〔VIEW2 試験（試験 311523）、AMD CTD 5.3.5.1-3 A36355 参照〕

- 中国人滲出型 AMD 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、光線力学療法対照第Ⅲ相試験
〔SIGHT 試験（試験 13406）〕

- CRVO 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、偽投与対照第Ⅲ相試験
〔GALILEO 試験（試験 14130）、CRVO を追加効能・効果とする承認事項一部変更申請書添付資料（以下、CRVO CTD）5.3.5.1.3 A52377 及び 5.3.5.1.4 A59664 参照〕

- BRVO 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、実薬対照第Ⅲ相試験
〔VIBRANT 試験（試験 15432）、網膜静脈閉塞症（RVO）を追加効能・効果とする承認事項一部変更申請書添付資料（以下、RVO CTD）5.3.5.1.1 R-9300 参照〕

- DME 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、実薬対照第Ⅲ相試験
〔VIVID-DME 試験（試験 91745）、DME を追加効能・効果とする承認事項一部変更申請書添付資料（以下、DME CTD）5.3.5.1.5 PH-37284 参照〕

- mCNV 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、偽投与対照第Ⅲ相試験
〔MYRROR 試験（試験 15170）、mCNV を追加効能・効果とする承認事項一部変更申請書添付資料（以下、mCNV CTD）5.3.5.1.1 PH-37295 参照〕

2.7.2.1.3 免疫原性と分析の概観

すべての治療用タンパク質と同様に、患者に投与されたアフリベルセプトは ADA 反応を誘発する可能性がある。したがって、VENERA 試験を除くすべての第Ⅲ相試験において ADA 測定用に血清試料を採取し、ブリッジングイムノアッセイ法による分析が行われた。ブリッジングイムノアッセイ法の感度は約 5.4ng/mL であった。ADA 測定法については AMD CTD 2.7.1.1.5.4 に記述した。

中和抗薬物抗体（NAb）測定により、ブリッジングイムノアッセイ法で同定した ADA 陽性試料における中和活性を調べた（AMD CTD 2.7.1.1.5.5 参照）。このリガンド結合競合アッセイ法はバリデートされた間接的 VEGF ELISA 法であり、VEGF のアフリベルセプトへの結合を阻害する中和抗体の有無を調べることが可能である。測定結果は陽性又は陰性として報告された。この NAb 測定法を用いて第Ⅲ相試験の試料を分析した。ただし、VEGA 試験では ADA 陽性を示した試料はなかったため、NAb 測定は実施しなかった。

VEGA 試験の免疫原性測定の結果は 2.7.2.4.1 に記述した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

NVG 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討するために実施された第Ⅲ相試験（VEGA 試験）において本剤 IVT 投与後の体循環血中薬物濃度及び免疫原性を検討した。試験概要を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 NVG 患者を対象とした本剤 IVT 投与後の薬物動態及び免疫原性を検討した試験の概要

試験名 記載場所	試験 デザイン	臨床薬理 評価項目	群 用法・用量	対象患者数
VEGA 試験 （試験 17584） 2.7.2.2.1 5.3.5.1.1 PH-39021	第Ⅲ相、 多施設共同、 無作為化、 二重遮蔽、 偽注射対照、 並行群間比較	少数点採血による血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度（13 週間）、 抗薬物抗体（13 週間）	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、以降各来院時に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	薬物動態評価対象例：54 例（薬物動態解析対象集団） うち 本剤群：27 例 偽注射群：27 例 抗薬物抗体評価対象例：54 例（安全性解析対象集団）

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

2.7.2.2.1 NVG 患者を対象とした第Ⅲ相試験〔VEGA 試験（試験 17584）〕

参照項目： 5.3.5.1.1 PH-39021

VEGA 試験は、日本人 NVG 患者を対象として本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、偽注射対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験であり、NVG 患者を本剤群又は偽注射群のいずれかに 1：1 で無作為割付けした。本試験の試験期間は 13 週間であった。試験開始後 13 週目までの体循環血中薬物濃度及び免疫原性の評価を本項に示す。本剤群に割付けられた被験者には本剤 2mg を 1 日目に IVT 投与した。その後は再投与基準に従い 1 週目に偽注射、5 週目及び 9 週目に本剤投与を行うことが可能であった。偽注射群に割付けられた被験者には偽注射を 1 日目に行った。その後は再投与基準に従い 1 週目、5 週目及び 9 週目に本剤投与を行うことが可能であった。結果的に、13 週目までに各被験者に 0～3 回の本剤投与が行われた。

1 日目、1 週目及び 5 週目の投与前、並びに 2 週目及び 13 週目（又は早期終了時）に全被験者から血漿試料を採取し（少数点採血）、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を検討した。ADA 測定用の血清試料を 1 日目の投与前及び 13 週目（又は早期終了時）に採取し、ADA 測定を実施した。

本剤 2mg を IVT 投与後における遊離型及び結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度は低いと考えられる。本剤投与 1 週後（本剤群では 1 週目、偽注射群では 2 週目に相当）の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、少数例の被験者（本剤群で 27 例中 8 例、偽注射群で 22 例中 7 例）でのみ LLOQ（15.6ng/mL）を上回った。その他の採血時点での血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、本剤群の 2 週目における 27 例中 2 例を除くすべての被験者で LLOQ 未満であった。

平均血漿中結合型アフリベルセプト濃度は、本剤群及び偽注射群でそれぞれ本剤投与 14 日後（2 週目：112ng/mL）及び 28 日後（5 週目：71.2ng/mL）まで増加し、その後減少した。偽注射群で 1 週目に本剤投与を受けなかった 5 例の被験者では、すべての採血時点での平均血漿中結合型アフリベルセプト濃度は LLOQ（31.5ng/mL）未満であった。

以上より、本剤 2mg の IVT 投与後、遊離型及び結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度は低かった。本剤投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、少数被験者の数時点でのみ LLOQ を上回った。血漿中結合型アフリベルセプト濃度は、本剤群及び偽注射群でそれぞれ本剤投与 14 日後及び 28 日後まで増加した。遊離型及び結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度は低い

ことから、アフリベルセプトに結合する体循環血中 VEGF の割合はごくわずかであり、本剤 IVT 投与により全身作用が生じる可能性は低いことが示唆された。ADA 測定結果は 2.7.2.4.1 に記載した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 異なる疾患患者集団を通しての PK の比較

滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV 患者集団における体循環血中遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態については、それぞれ AMD CTD 2.7.2.3.1、CRVO CTD 2.7.2.3.1、RVO CTD 2.7.2.3.1、DME CTD 2.7.2.3.1 及び mCNV CTD 2.7.2.3.1 に詳述した。各患者集団の人口統計学的特性を表 2.7.2.3-1 に示す。NVG 患者集団の人口統計学的特性は、それぞれ、性別：男性 83.3%及び女性 16.7%、年齢：25～90 歳（平均値 67.1 歳）、BMI：24.3±4.64kg/m^2 であった。

NVG 患者集団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を VEGA 試験において検討した。滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV 患者集団より得られた体循環血中薬物濃度の結果を併合し、NVG 患者集団における遊離型及び結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度をその他の疾患患者集団の併合結果と比較した。

表 2.7.2.3-1 各患者集団の人口統計学的特性

	NVG N=54	AMD N=2412	CRVO N=358	BRVO N=181	DME N=862	mCNV N=121
性別；n（%）						
女性	9 (16.7)	1378 (57.1)	156 (43.6)	83 (45.9)	363 (42.1)	92 (76.0)
男性	45 (83.3)	1034 (42.9)	202 (56.4)	98 (54.1)	499 (57.9)	29 (24.0)
年齢（歳）						
平均値（SD）	67.1 (13.1)	76.0 (8.6)	64.0 (13.6)	65.5 (11.0)	62.9 (9.2)	58.2 (13.3)
最小 – 最大	25 – 90	49 – 99	22 – 89	42 – 94	23 – 87	27 – 83
BMI(kg/m^2)						
平均値（SD）	24.3 (4.64)	26.9 (5.43)	27.6 (5.36)	30.5 (7.50)	30.5 (6.68)	23.0 (3.55)
最小 – 最大	16.4 – 40.6	12.2 – 73.2	15.8 – 48.5	17 – 66	18.8 – 66.4	17.1 – 36.2

SD: standard deviation
Source：2.7.3/表 2.7.3.3-3, AMD CTD 5.3.5.3-3/Table 1.1.2/2, CRVO CTD 5.3.5.3.4/Table 14.1.2/5, RVO CTD 2.7.3/表 2.7.3.2-2, DME CTD 5.3.5.3.1/Table 14.1.2/2, mCNV CTD 2.7.3/表 2.7.3.2-3

2.7.2.3.1.1 吸収及び分布

これまでに実施した滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV 患者を対象とした試験において、以下の知見が得られている。

本剤を IVT 投与したときの血漿中（体循環血中）へのアフリベルセプトの移行は緩やかで、血漿中では主として VEGF と安定複合体を形成し、不活性化される。一方、内因性 VEGF と結合可能であるのは「遊離型アフリベルセプト」のみである。

滲出型 AMD 患者を対象とした頻回採血による薬物動態サブスタディ（AMD CTD 5.3.3.2-1 702.PK 試験参照）では、本剤 2mg を IVT 投与 1～3 日後の遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は約 20ng/mL（範囲 0～54ng/mL）と低く、投与 2 週間後には、ほぼすべての被験者において遊離型アフリベルセプトは体循環血中に検出されなかった。アフリベルセプトは、4 週間の投与間隔では血漿中に蓄積しない。

遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は、動物モデルにおいて得られた血漿中 VEGF の生物学的活性を 50%阻害するために必要な濃度の約 1/50～1/500 であった。この動物モデルでは、遊離型アフリベルセプトの体循環血中濃度が約 10μg/mL に達した後に、血圧の変動が認められ、体循環血中濃度が約 1μg/mL を下回った時点で、ベースラインの値に回復した。患者に本剤 2mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は、血漿中 VEGF の 50%と結合するために要する濃度（2.91μg/mL）[4),5)]の 1/100 以下と推定される。したがって、アフリベルセプトを IVT 投与した場合、本剤の VEGF 阻害作用に関連する全身性 PD 作用（血圧の変動など）を惹起する可能性はないと考えられる。

CRVO、BRVO、DME 又は mCNV 患者を対象とした薬物動態サブスタディの試験結果は、上記の滲出型 AMD 患者を対象とした薬物動態サブスタディの結果と一致していた。本剤 2mg を IVT 投与したときの遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は 30～50ng/mL であり、個別値についても 140ng/mL を上回らなかった。ほぼ 1 週間以内に血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は LLOQ 未満又は LLOQ に近い値まで低下し、4 週間後の次回投与前には全被験者において検出できなかった。

NVG 患者でみられた血漿中濃度は上記の結果と同様であり、本剤投与 1 週後に測定された平均遊離型アフリベルセプト濃度は約 8ng/mL であり、個別値についても 40ng/mL 未満であった。また、投与 4～5 週後には全被験者において検出できなかった。

2.7.2.3.1.2 消失

アフリベルセプトはタンパク製剤であるため、代謝試験は実施していない。遊離型アフリベルセプトは VEGF に結合して、不活性な安定複合体を形成する。他の高分子タンパク質の場合と同様に、遊離型及び結合型のアフリベルセプトはタンパク分解による異化作用により消失すると予測される。

2.7.2.3.1.3 併合解析

参照項目： 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis

2.7.2.3.1.3.1 方法

VEGA 試験に加え、2.7.2.1.2.3 に示した 6 つの臨床試験を併合解析に含めた。薬物動態評価用採血時点が欠如している試験では、データの一部を用いた。VIEW2 試験及び SIGHT 試験では薬物動態解析対象集団を、その他の試験では安全性解析対象集団を対象とした。

滲出型 AMD 患者を対象とした VIEW2 試験では本剤 2mg を 4 週ごとに投与（2Q4）及び本剤 2mg を 8 週ごとに投与（2Q8）の投与方法が検討された。また、SIGHT 試験では 2Q8 の投与方法のみが検討された。しかし、いずれの投与方法も 8 週目までは 4 週ごとの投与が行われたため、1 週目、4 週目及び 12 週目（VIEW2 試験のみ）の評価に用いた。

CRVO 患者を対象とした GALILEO 試験及び BRVO 患者を対象とした VIBRANT 試験では、それぞれ 20 及び 24 週目までは 2Q4、その後は 2Q8 の投与方法が検討された。薬物動態評価用採血を実施した 1 週目（VIBRNT 試験のみ）及び 12 週目の評価、更に 12 週目と 24 週目の血漿中濃度の比較に用いた。

DME 患者を対象とした VIVID-DME 試験では、2Q4 の投与方法が検討された。採血時点が一致した 24 週目の血漿中濃度のみを評価に用いた。

mCNV 患者を対象とした MYRROR 試験では、本剤 2mg を 1 回投与した後、再投与基準に従い 4 週ごとに本剤 2mg 投与を行うことが可能であった。2Q4 の投与方法で投与された被験者の 4 週目及び 12 週目の血漿中濃度の評価、更に 12 週目と 24 週目の血漿中濃度の比較に用いた。

NVG 患者を対象とした VEGA 試験では、1 日目（本剤群）又は 1 週目（偽注射群）に本剤 2mg を 1 回投与した後、再投与基準に従い 5 週目又は 9 週目に投与を行うことが可能であった。2Q4 の投与方法で投与された被験者の 5 週目及び 13 週目の血漿中濃度を 4 週目及び 12 週目の血漿中濃度として評価に用いた。

したがって、1 週目、4 週目及び 12 週目又は 24 週目の血漿中濃度として、以下の被験者を含めた。

1 週目
VIEW2 試験（2Q4 群及び 2Q8 群）、SIGHT 試験（2Q8 群）、VIBRANT 試験（2Q4 群）及び VEGA 試験（本剤群の 1 週目及び偽注射群の 2 週目）

4（5）週目
VIEW2 試験（2Q4 群及び 2Q8 群）、SIGHT 試験（2Q8 群）、MYRROR 試験及び VEGA 試験（5 週目）

12（13）週目又は 24 週目（定常状態）
VIEW2 試験（2Q4 群及び 2Q8 群の 12 週目）、GALILEO 試験（2Q4 群の 12 週目）、VIBRANT 試験（2Q4 群の 12 週目）、MYRROR 試験（12 週目、8 週目まで 4 週ごとの投与）、VIVID-DME 試験（2Q4 群の 24 週目）及び VEGA 試験（13 週目、9 週まで 4 又は 5 週ごとの投与）

なお、これまでの知見により、血漿中結合型アフリベルセプト濃度は 12 週目に定常状態に達すると予測されることから、12 週目と 24 週目の血漿中濃度に大きな差はないと考えられる。GALILEO 試験では 20 週目まで、VIBRANT 試験及び MYRROR 試験では 24 週目まで 4 週ごとに投与され、12 週目と 24 週目の血漿中濃度が得られた被験者のデータを用いて、12 週目と 24 週目の血漿中濃度が同程度であることを確認した。

2.7.2.3.1.3.2 結果

異なる疾患患者集団（滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME、mCNV 及び NVG）の間で体循環血中濃度を比較するため、本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与したときの 1 週目、4（5）週目及び 12（13）週目における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度を表 2.7.2.3-2 に、及び血漿中遊離型アフリベルセプト濃度 - 時間推移を図 2.7.2.3-1 に示す。いずれの患者集団でも 1 週目の平均血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が最も高かったが、その濃度は一貫して低く（7.03～14.7ng/mL）、LLOQ（15.6ng/mL）付近の値であった。ほとんどの患者集団で約 30%の被験者が LLOQ を上回る血漿中濃度を示し、4 例の滲出型 AMD 患者が示した値（102、108、114 及び 473ng/mL）以外は 100ng/mL を下回っていた。患者集団によらず、4 週目及び 12 週目における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、ほぼすべての被験者で LLOQ 未満であった。

したがって、体循環血中遊離型アフリベルセプト濃度は、異なる疾患患者集団間で違いはないと考えられた。平均血漿中濃度 - 時間推移に若干の差はみられるが、個体間変動が大きいこと、LLOQ を上回る血漿中濃度を示す被験者が少ないこと、LLOQ 付近の低値であることを反映したものと考えられた。

表 2.7.2.3-2 異なる疾患患者集団に本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与したときの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度

患者集団（試験名）	1 週目 N obs./N obs. >LLOQ arith. mean[a]±SD (ng/mL) (range)	4 週目 N obs./N obs. >LLOQ arith. mean[a]±SD (ng/mL) (range)	12 週目 N obs./N obs. >LLOQ arith. mean[a]±SD (ng/mL) (range)
NVG[b] (VEGA) (Aflibercept group)	27/8 7.92 ± 12.9 (0-34.7)	27/0 0.00 ± 0.00 (Week 5)	-
NVG[b] (VEGA) (Sham group)	22/7 7.03 ± 11.1 (0-32.5) Week 2 ≡ Week 1	22/0 0.00 ± 0.00 Week 5 ≡ Week 4	1/0 0 Week 13 ≡ Week 12
AMD (VIEW2)	336/92 7.59 ± 28.2 (0-473)	337/3 0.32 ± 3.99 (0-67.4)	320/2 0.14 ± 1.80 (0-27.8)
AMD (SIGHT)	199/71 10.9 ± 18.1 (0-114)	204/4 0.71 ± 5.70 (0-62.8)	-
AMD (VIEW2 & SIGHT)	535/163 8.83 ± 25.0 (0-473)	541/7 0.47 ± 4.71 (0-67.4)	320/2 0.14 ± 1.80 (0-27.8)
CRVO (GALILEO)	-	-	90/0 0.00 ± 0.00
BRVO (VIBRANT)	11/7 14.7 ± 14.8 (0-49.4)	-	11/0 0.00 ± 0.00
RVO (GALILEO & VIBRANT)	11/7 14.7 ± 14.8 (0-49.4)	-	101/0 0.00 ± 0.00
DME[c] (VIVID-DME)	-	-	119/0 0.00 ± 0.00
mCNV (MYRROR)	-	79/0 0.00 ± 0.00	29/0 0.00 ± 0.00
Integrated analysis non-NVG	546/170 8.95 ± 24.8 (0-473)	620/7 0.41 ± 4.40 (0-67.4)	569/2 0.08 ± 1.35 (0-27.8)

SD: standard deviation

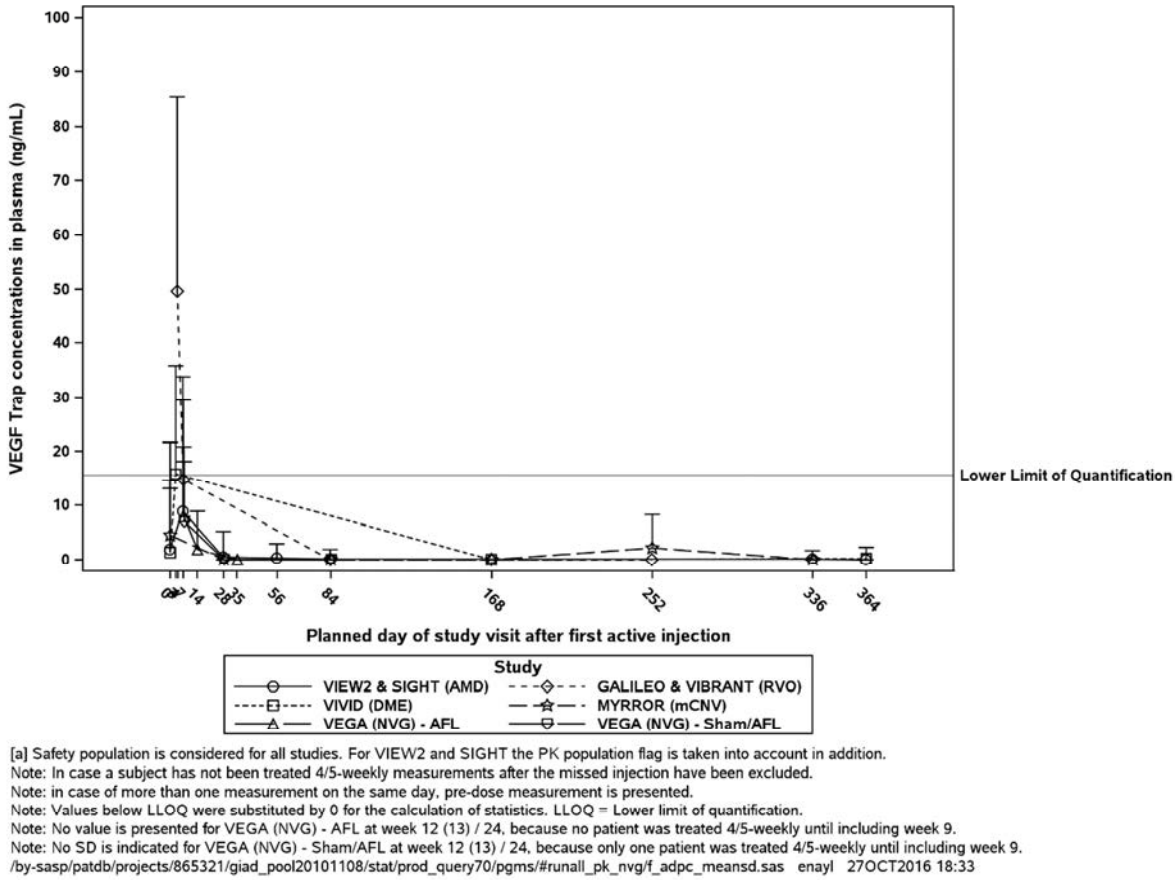
-：データなし、N obs.：被験者数、N obs. >LLOQ：濃度が LLOQ を上回った被験者数

a: 算術平均値は、LLOQ 未満の値を 0 として算出した。

b: For NVG Week 4: This time point refers to Week 5. However, this time point is 4 weeks after the last administration in sham patients, and therefore comparable to Week 4 data. For NVG Week 12: This time point refers to Week 13 and only applies to patients receiving an aflibercept injection up to Week 9. Based on this assumption this time point is 4 weeks after the last administration and comparable to Week 12 data. For NVG (sham group) Week 1: This time point refers to Week 2. However, this time point is one week after the last administration in sham patients and therefore comparable to Week 1 data.

c: For DME Week 12: This is a Week 24 value of the 2Q4 treatment group. However, this time point is 4 weeks after the last administration at steady state and therefore comparable to Week 12 data.

Source： 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis/Table 14.1.2/8, 14.1.4/8



[a] Safety population is considered for all studies. For VIEW2 and SIGHT the PK population flag is taken into account in addition.
Note: In case a subject has not been treated 4/5-weekly measurements after the missed injection have been excluded.
Note: in case of more than one measurement on the same day, pre-dose measurement is presented.
Note: Values below LLOQ were substituted by 0 for the calculation of statistics. LLOQ = Lower limit of quantification.
Note: No value is presented for VEGA (NVG) - AFL at week 12 (13) / 24, because no patient was treated 4/5-weekly until including week 9.
Note: No SD is indicated for VEGA (NVG) - Sham/AFL at week 12 (13) / 24, because only one patient was treated 4/5-weekly until including week 9.
/by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query70/pgms/#runall_pk_nvg/f_adpc_meansd.sas enayl 27OCT2016 18:33

Source: 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis/Table 14.2/6

図 2.7.2.3-1 異なる疾患患者集団における平均血漿中遊離型アフリベルセプト濃度（SD）-時間推移（線形目盛）

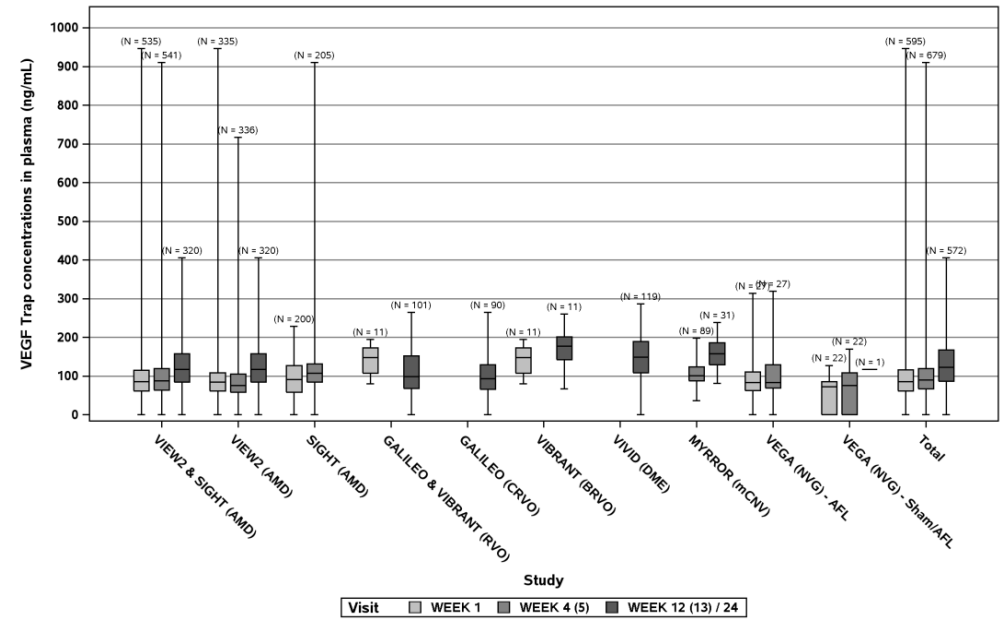
血漿中遊離型アフリベルセプト濃度と同じ採血時点で、VEGF との不活性な安定複合体である血漿中結合型アフリベルセプト濃度測定も行った（表 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3）。NVG 患者と非 NVG（滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV）患者の結合型アフリベルセプト濃度は同様な推移を示した。また、これら患者集団間の結合型アフリベルセプト濃度の個別値の範囲も重なり合っていることから、本剤 2mg を IVT 投与後の NVG 患者における結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度は、非 NVG 患者の体循環血中濃度と同様であると考えられた。つまり、本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与した場合、平均血漿中結合型アフリベルセプト濃度は、12 週目あたりまで増加し、その後はほぼ一定の濃度となる。この傾向は非 NVG 患者を対象とした各第Ⅲ相試験だけではなく、今回実施した非 NVG 患者の併合解析結果でも確認された。また、NVG 患者では、平均血漿中結合型アフリベルセプト濃度は 1 週目に比べ 5 週目で高かった。ほとんどの NVG 患者は再投与基準に従って再投与を受けなかったため、13 週目まで 4 週ごとに IVT 投与を受けた被験者は 1 例のみであった。

表 2.7.2.3-3 異なる疾患患者集団に本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与したときの血漿中結合型アフリベルセプト濃度

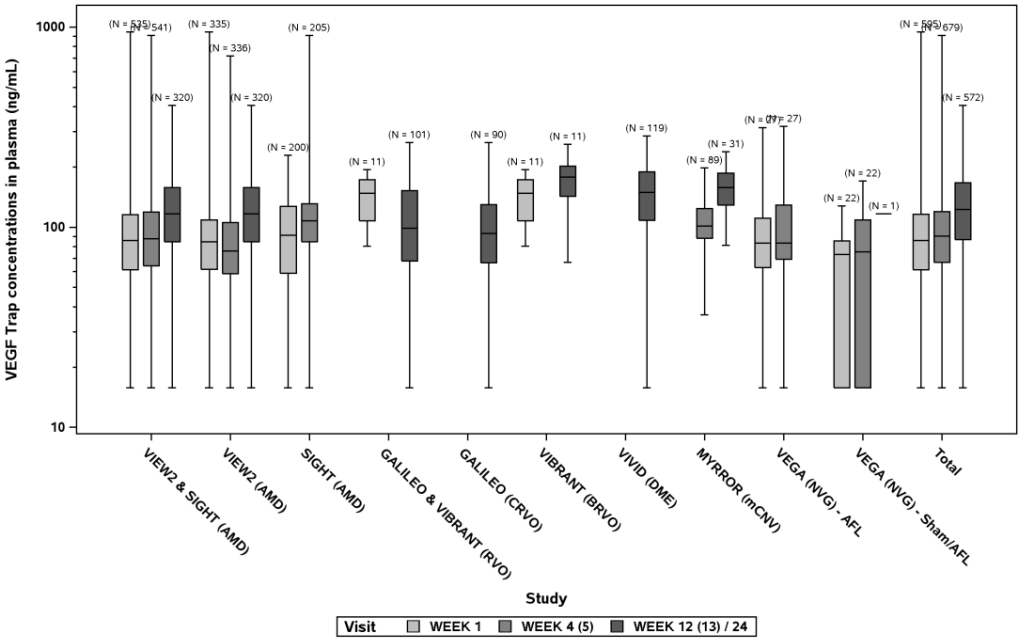
患者集団（試験名）	1 週目 N obs./N obs. >LLOQ arith. mean[a]±SD (ng/mL) (range)	4 週目 N obs./N obs. >LLOQ arith. mean[a]±SD (ng/mL) (range)	12 週目 N obs./N obs. >LLOQ arith. mean[a]±SD (ng/mL) (range)
NVG[b] (VEGA) (Aflibercept group)	27/24 91.0 ± 62.0 (0-314)	27/25 101 ± 62.8 (0-319) (Week 5)	-
NVG[b] (VEGA) (Sham group)	22/16 60.9 ± 42.5 (0-128) Week 2 ≡ Week 1	22/16 71.2 ± 57.9 (0-170) Week 5 ≡ Week 4	1/1 117 Week 13 ≡ Week 12
AMD (VIEW2)	335/314 92.8 ± 72.0 (0-946)	336/316 85.4 ± 62.2 (0-717)	320/314 125 ± 58.3 (0-406)
AMD (SIGHT)	200/184 93.9 ± 48.7 (0-229)	205/199 111 ± 67.8 (0-911)	-
AMD (VIEW2 & SIGHT)	535/498 93.2 ± 64.2 (0-946)	541/515 95.1 ± 65.5 (0-911)	320/314 125 ± 58.3 (0-406)
CRVO (GALILEO)	-	-	90/87 102 ± 51.5 (0-265)
BRVO (VIBRANT)	11/11 142 ± 38.9 (80.3-194)	-	11/11 167 ± 51.5 (66.7-260)
RVO (GALILEO & VIBRANT)	11/11 142 ± 38.9 (80.3-194)	-	101/98 109 ± 55.2 (0-265)
DME[c] (VIVID-DME)	-	-	119/118 151 ± 55.2 (0-286)
mCNV (MYRROR)	-	89/89 104 ± 29.8 (36.4-198)	31/31 159 ± 39.7 (81.0-238)
Integrated analysis non-NVG	546/509 94.2 ± 64.1 (0-946)	630/604 96.3 ± 61.8 (0-911)	571/561 129 ± 58.1 (0-406)

SD: standard deviation
-：データなし、N obs.：被験者数、N obs. >LLOQ：濃度が LLOQ を上回った被験者数

a: 算術平均値は、LLOQ 未満の値を 0 として算出した。
b: For NVG Week 4: This time point refers to Week 5. However, this time point is 4 weeks after the last administration in sham patients, and therefore comparable to Week 4 data. For NVG Week 12: This time point refers to Week 13 and only applies to patients receiving an aflibercept injection up to Week 9. Based on this assumption this time point is 4 weeks after the last administration and comparable to Week 12 data. For NVG (sham group) Week 1: This time point refers to Week 2. However, this time point is one week after the last administration in sham patients and therefore comparable to Week 1 data.
c: For DME Week 12: This is a Week 24 value of the 2Q4 treatment group. However, this time point is 4 weeks after the last administration at steady state and therefore comparable to Week 12 data.
Source： 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis/Table 14.1.2/1, 14.1.4/1



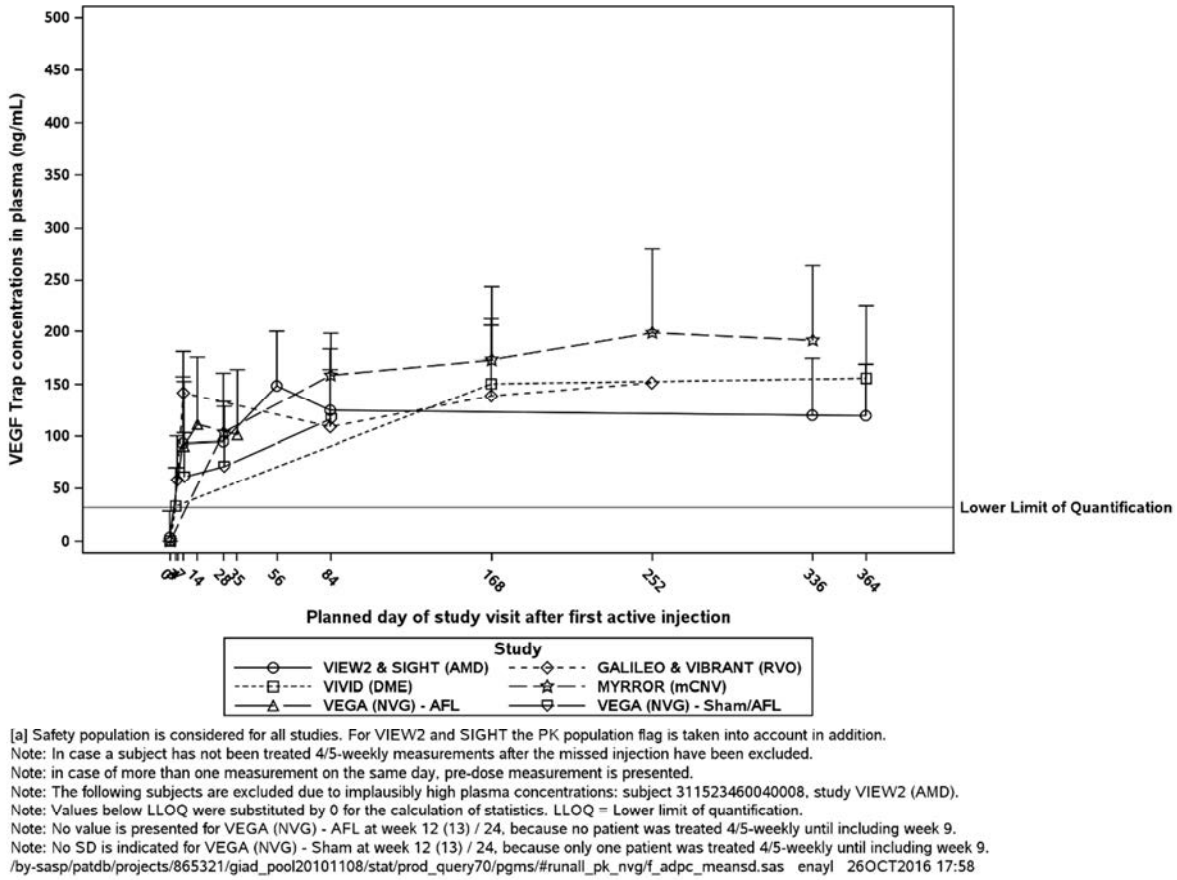
Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; vertical lines extend from the box as far as the data extends, including outliers.
[a] Safety population is considered for all studies. For VIEW2 and SIGHT the PK population flag is taken into account in addition.
Note: In case a subject has not been treated 4/5-weekly measurements after the missed injection have been excluded.
Note: The following subjects are excluded due to implausibly high plasma concentrations: subject 311523460040008, study VIEW2 (AMD).
Note: Values below LLOQ were substituted by 0 for the calculation of statistics. LLOQ = Lower limit of quantification.
Note: No value is presented for VEGA (NVG) - AFL at week 12 (13) / 24, because no patient was treated 4/5-weekly until including week 9.
/by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query70/pgms/#runall_pk_nvg/f_adpc_box_bridge.sas enayl 26OCT2016 17:52



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; vertical lines extend from the box as far as the data extends, including outliers.
[a] Safety population is considered for all studies. For VIEW2 and SIGHT the PK population flag is taken into account in addition.
Note: In case a subject has not been treated 4/5-weekly measurements after the missed injection have been excluded.
Note: The following subjects are excluded due to implausibly high plasma concentrations: subject 311523460040008, study VIEW2 (AMD).
Note: Values below LLOQ were substituted by LLOQ/2 for the calculation of statistics. LLOQ = Lower limit of quantification.
Note: No value is presented for VEGA (NVG) - AFL at week 12 (13) / 24, because no patient was treated 4/5-weekly until including week 9.
/by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query70/pgms/#runall_pk_nvg/f_adpc_box_bridge.sas enayl 26OCT2016 17:52

Source: 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis/Figure 14.2/4

図 2.7.2.3-2 異なる疾患患者集団における採血時点ごとの血漿中結合型アフリベルセプト濃度（上図：線形目盛、下図：片対数目盛）



[a] Safety population is considered for all studies. For VIEW2 and SIGHT the PK population flag is taken into account in addition.
Note: In case a subject has not been treated 4/5-weekly measurements after the missed injection have been excluded.
Note: in case of more than one measurement on the same day, pre-dose measurement is presented.
Note: The following subjects are excluded due to implausibly high plasma concentrations: subject 311523460040008, study VIEW2 (AMD).
Note: Values below LLOQ were substituted by 0 for the calculation of statistics. LLOQ = Lower limit of quantification.
Note: No value is presented for VEGA (NVG) - AFL at week 12 (13) / 24, because no patient was treated 4/5-weekly until including week 9.
Note: No SD is indicated for VEGA (NVG) - Sham at week 12 (13) / 24, because only one patient was treated 4/5-weekly until including week 9.
/by-sasp/patdb/projects/865321/giad_pool20101108/stat/prod_query70/pgms/#runall_pk_nvg/f_adpc_meansd.sas enayl 26OCT2016 17:58

Source: 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis/Figure 14.2/5

図 2.7.2.3-3 異なる疾患患者集団における平均血漿中結合型アフリベルセプト濃度（SD）-時間推移（線形目盛）

2.7.2.3.1.4 薬物動態に影響する内因性要因と外因性要因

NVG 患者集団及び非 NVG（滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV）患者集団において、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を年齢、性別、BMI、腎機能（投与前 CL_{CR} を指標）、肝機能障害の有無（治療歴に基づく）、及び地域（日本、日本以外の地域）により部分集団に層別化し、各血漿中濃度に及ぼす各要因の影響を探索的に検討した。NVG 患者集団は、更に本剤群（1 日目に本剤 2mg を 1 回投与）と偽注射群（1 日目に偽注射、1 週目に本剤 2mg を 1 回投与）に分けた。血漿中遊離型アフリベルセプト濃度では、比較的高濃度がみられる 1 週目の値を用いて検討した。血漿中結合型アフリベルセプト濃度では、3 時点〔1 週目、4（5）週目及び 12（13）週目〕での値を用いて検討した。

NVG 患者集団及び非 NVG 患者集団で評価したいずれの部分集団についても、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は低く、同様な値を示した（表 2.7.2.3-4）。また、多くの部分集団では被験者数が少なかったものの、LLOQ を超えた被験者の割合に偏りはみられなかったことから、検討した共変量に遊離型アフリベルセプトの体循環血中濃度に臨床的に重要な変化をもたらすものはないと考えられた。

NVG 患者集団及び非 NVG 患者集団で評価したいずれの部分集団についても、血漿中結合型アフリベルセプト濃度は同様な値を示した（表 2.7.2.3-5）。NVG 患者集団と非 NVG 患者集団における血漿中結合型アフリベルセプト濃度にも明らかな差はみられなかったことから、検討した共変量に結合型アフリベルセプトの体循環血中濃度に臨床的に重要な変化をもたらすものはないと考えられた。

表 2.7.2.3-4　NVG 患者集団及び非 NVG 患者集団に本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与したときの部分集団における 1 週目の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度（ng/mL）

	1 週目 [b,c]		
	非 NVG（併合）	NVG	NVG-Sham
	N obs./N obs. >LLOQ arith. mean±SD[a]	N obs./N obs. >LLOQ arith. mean±SD[a]	N obs./N obs. >LLOQ arith. mean±SD[a]
全解析集団	546/170 8.95 ± 24.8	27/8 7.92 ± 12.9	22/7 7.03 ± 11.1
年齢（歳）			
<65	141/55 12.3 ± 19.6	8/1 3.99 ± 11.3	7/2 5.36 ± 9.33
≥65-<75	186/58 7.26 ± 13.2	10/1 2.67 ± 8.44	11/5 10.7 ± 13.1
≥75	219/57 8.23 ± 33.6	9/6 17.2 ± 14.1	4/0 0.0 ± 0.0 (<LLOQ)
性別			
男性	272/62 7.49 ± 30.7	22/7 8.52 ± 13.3	19/7 8.14 ± 11.6
女性	274/108 10.4 ± 16.9	5/1 5.28 ± 11.8	3/0 0.0 ± 0.0 (<LLOQ)
BMI (kg/m^2)			
<20	31/14 11.0 ± 14.2	4/3 19.4 ± 14.6	3/2 11.6 ± 10.2
≥20-≤30	446/140 9.35 ± 26.8	21/5 6.48 ± 12.2	17/5 7.05 ± 11.8
>30	69/16 5.46 ± 11.6	2/0 0.0 ± 0.0 (<LLOQ)	2/0 0.0 ± 0.0 (<LLOQ)
投与前 CL_{CR}（mL/min）			
>80	281/84 7.27 ± 13.2	12/2 4.88 ± 11.5	9/2 3.49 ± 6.92
>50-80	185/63 12.3 ± 38.3	9/3 6.77 ± 10.3	10/4 10.3 ± 13.8
>30-50	66/19 6.83 ± 12.2	5/2 11.9 ± 16.5	3/1 6.73 ± 11.7
≤30	4/1 5.30 ± 10.6	1/1 34.7	-
Missing	10/3 9.37 ± 16.7	-	-
肝機能障害（治療歴）			
Yes	16/5 8.41 ± 13.9	2/0 0.0 ± 0.0 (<LLOQ)	1/0 0
No	530/165 8.97 ± 25.1	25/8 8.55 ± 13.2	21/7 7.37 ± 11.3

表 2.7.2.3-4 NVG 患者集団及び非 NVG 患者集団に本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与したときの部分集団における 1 週目の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度（ng/mL）（続き）

	1 週目 [b,c]		
	非 NVG（併合）	NVG	NVG-Sham
	N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]	N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]	N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]
地域			
日本以外	484/153 8.41 ± 15.3	-	-
日本	62/17 13.2 ± 60.2	27/8 7.92 ± 12.9	22/7 7.03 ± 11.1

-：データなし、N obs.：被験者数、N obs. >LLOQ：濃度が LLOQ を上回った被験者数

a: 算術平均値は、LLOQ 未満の値を 0 として算出した。

b: In wAMD patients an exploratory sub-group analysis was possible using free aflibercept concentrations at Week 1 (time point of maximum observed plasma concentration). It was shown that the potential covariates investigated (ie, age, sex, BMI, creatinine clearance, and geographic region [Europe/Japan]) did not appear to influence free aflibercept concentrations in plasma.

c: For NVG-Sham (NVG Sham group) Week 1: This time point refers to Week 2. However, this time point is one week after the last administration in sham patients, and therefore comparable to Week 4 data.

Source: 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis /Table 14.1.4/8～14

表 2.7.2.3-5 NVG 患者集団及び非 NVG 患者集団に本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与したときの部分集団における 1 週目、4 週目及び 12 週目の血漿中結合型アフリベルセプト濃度（ng/mL）

	1 週目			4 週目			12 週目		
	非 NVG(併合)	NVG	NVG-Sham[c]	非 NVG(併合)	NVG[b]	NVG-Sham	非 NVG(併合)	NVG[b]	NVG-Sham
	N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]			N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]			N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]		
全解析集団	546/509 94.2 ± 64.1	27/24 91.0 ± 62.0	22/16 60.9 ± 42.5	630/604 96.3 ± 61.8	27/25 101 ± 62.8	22/16 71.2 ± 57.9	571/561 129 ± 58.1	–	1/1 117
年齢（歳）									
<65	141/137 110 ± 86.2	8/8 131 ± 85.3	7/7 85.9 ± 28.8	197/191 104 ± 70.4	8/8 103 ± 88.4	7/7 89.7 ± 57.5	181/177 119 ± 52.5	–	1/1 117
≥65-<75	186/169 87.6 ± 48.7	10/8 62.6 ± 37.8	11/7 54.3 ± 45.0	206/199 90.1 ± 40.0	10/9 92.5 ± 51.0	11/7 63.9 ± 54.6	202/197 126 ± 58.3	–	–
≥75	219/203 89.4 ± 57.2	9/8 87.0 ± 43.6	4/2 35.4 ± 42.1	227/214 95.5 ± 69.1	9/8 110 ± 53.5	4/2 59.0 ± 75.7	188/187 142 ± 60.9	–	–
性別									
男性	272/250 88.7 ± 71.3	22/20 83.3 ± 43.5	19/13 58.7 ± 45.3	295/278 83.7 ± 50.1	22/21 98.2 ± 45.1	19/13 68.2 ± 58.4	278/271 113 ± 53.4	–	1/1 117
女性	274/259 99.6 ± 55.7	5/4 124 ± 116	3/3 74.7 ± 14.0	335/326 108 ± 68.6	5/4 116 ± 121	3/3 90.6 ± 62.4	293/290 145 ± 58.4	–	–
BMI (kg/m^2)									
<20	31/30 111 ± 47.4	4/4 98.3 ± 40.9	3/3 97.9 ± 28.3	46/44 110 ± 44.4	4/4 119 ± 28.2	3/3 111 ± 37.0	26/26 149 ± 52.5	–	–
≥20-≤30	447/418 95.3 ± 67.1	21/19 83.3 ± 42.1	17/12 57.2 ± 42.0	512/491 97.7 ± 65.4	21/20 92.7 ± 44.5	17/12 69.4 ± 60.0	435/427 132 ± 59.8	–	–
>30	68/61 79.4 ± 46.3	2/1 157 ± 222	2/1 37.3 ± 52.7	72/69 78.3 ± 35.8	2/1 160 ± 226	2/1 27.3 ± 38.5	110/108 112 ± 48.7	–	1/1 117
投与前 CL_{CR} (mL/min)									
>80	282/264 88.7 ± 43.9	12/11 108 ± 80.1	9/7 60.6 ± 40.7	318/305 91.3 ± 60.0	12/11 97.1 ± 80.9	9/7 65.8 ± 51.7	307/303 121 ± 52.5	–	1/1 117
>50-80	184/166 102 ± 92.3	9/8 71.1 ± 33.2	10/6 56.8 ± 51.1	225/215 105 ± 70.4	9/8 96.8 ± 52.0	10/6 64.5 ± 66.8	182/180 140 ± 63.0	–	–
>30-50	66/65 95.5 ± 40.3	5/4 73.8 ± 46.3	3/3 75.7 ± 14.9	73/71 93.4 ± 37.3	5/5 117 ± 41.0	3/3 110 ± 43.0	68/64 131 ± 63.5	–	–
≤30	4/4 91.2 ± 48.4	1/1 151	–	4/4 92.2 ± 29.0	1/1 118	–	5/5 183 ± 41.7	–	–
Missing	10/10 93.8 ± 31.3	–	–	10/9 84.0 ± 44.2	–	–	9/9 147 ± 61.9	–	–

表 2.7.2.3-5 NVG 患者集団及び非 NVG 患者集団に本剤 2mg を 4 週ごとに IVT 投与したときの部分集団における 1 週目、4 週目及び 12 週目の血漿中結合型アフリベルセプト濃度（ng/mL）（続き）

	1 週目			4 週目			12 週目		
	非 NVG(併合)	NVG	NVG-Sham[c]	非 NVG(併合)	NVG[b]	NVG-Sham	非 NVG(併合)	NVG[b]	NVG-Sham
	N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]			N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]			N obs./N obs. >LLOQ arith.mean±SD[a]		
肝機能障害（治療歴）									
Yes	16/13 104 ± 113	2/2 71.2 ± 7.81	1/1 121	23/21 116 ± 139	2/2 70.0 ± 4.46	1/1 32.9	26/26 132 ± 65.7	-	-
No	530/496 93.9 ± 62.2	25/22 92.5 ± 57.0	21/15 58.0 ± 41.4	607/583 95.6 ± 57.0	25/23 104 ± 64.6	21/15 73.1 ± 58.7	545/535 129 ± 57.8	-	1/1 117
地域									
日本以外	484/453 94.3 ± 62.6	-	-	512/493 97.6 ± 60.5	-	-	448/440 130 ± 58.4	-	-
日本	62/56 93.5 ± 75.4	27/24 91.0 ± 62.0	22/16 60.9 ± 42.5	118/111 90.9 ± 67.1	27/25 101 ± 62.8	22/16 71.2 ± 57.9	123/121 128 ± 57.3	-	1/1 117

-：データなし、N obs.：被験者数、N obs. >LLOQ：濃度が LLOQ を上回った被験者数

a: 算術平均値は、LLOQ 未満の値を 0 として算出した。

b: For NVG (NVG Aflibercept group) Week 4: This time point refers to Week 5. However, this time point is 4 weeks after the last administration in sham patients, and therefore comparable to Week 4 data. For NVG Week 12: This time point refers to Week 13 and only applies to patients receiving an active injection up to Week 9. Based on this assumption this time point is 4 weeks after the last administration and comparable to Week 12 data.

c: For NVG-Sham (NVG Sham group) Week 1: This time point refers to Week 2. However, this time point is one week after the last administration in sham patients, and therefore comparable to Week 4 data.

Source: 5.3.5.3.1 PK Integrated Analysis/Table 14.1.4/1～7

2.7.2.3.1.5 薬物動態に関する結論

NVG 患者集団、並びに今回併合して検討した非 NVG（滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び mCNV）患者集団における少数点採血による体循環血中濃度の結果及び部分集団の共変量解析結果から、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全身曝露量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。更に、本剤を IVT 投与したとき、臨床的に意味のある VEGF 濃度の低下を惹起するほど十分な遊離型アフリベルセプト濃度が、しかも長期間にわたって体循環血中に存在することはないと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

抗アフリベルセプト抗体の測定方法については、2.7.2.1.3 及び AMD CTD 2.7.1.1.5 に記述した。

VEGA 試験において、SAF に含まれる全被験者から少なくとも 1 時点の評価可能な ADA 試料が得られ、免疫原性について評価した。ADA 測定用の血清試料を 1 日目の投与前及び 13 週目（又は早期終了時）に採取した。54 例の被験者から得られた、評価可能な全試料は ADA 陰性であった。このうち 1 例は 13 週目又は早期終了時の来院をすることなく試験から脱落した。したがって、本剤 2mg の IVT 投与により、NVG 患者に臨床的に意味のある特異的な免疫反応が生じる可能性は低いことが示唆された。

滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、滲出型 AMD 患者における本剤投与前の免疫反応率は各投与群とも約 1%～3%であった（AMD CTD 2.7.2.3.4 参照）。本剤投与後の ADA 陽性反応も投与前の割合と同様であった。また、ADA 陽性と陰性の被験者の間に有効性又は安全性の差は認められなかった（AMD CTD 2.7.4.4.2.3 参照）。

CRVO、BRVO、DME 及び mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相試験についても、本剤の免疫原性は極めて低いことが示されている（RVO CTD 2.7.2.4.1 参照）。NVG 患者集団より今回得られたデータも、これらの結果と一致している。以上より、これまでに検討した患者集団と同様に、NVG 患者集団を対象として本剤を IVT 投与しても臨床的に問題とな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。

2.7.2.5 概要及び結論

NVG 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VEGA 試験）において、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結果を併合し、VEGA 試験より得られた結果と比較した。

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、本剤投与 1 週後に測定された平均遊離型アフリベルセプト濃度は約 8ng/mL であり、個別値についても 40ng/mL 未満であった。また、投与 4 週後（偽注射群）又は 5 週後（本剤群）には全被験者において LLOQ 未満となった。

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。

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 参照）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り、体循環血中の内因性 VEGF 量が臨床的に問題となるほど減少することはないと考えられた（AMD CTD 2.7.2.3.1.1 参照）[4),5)]。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 PD 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 13 週目まで ADA 陽性反応を発現した NVG 患者はおらず、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。

2.7.2.6　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Brown GC et al., Ophthalmology 1984:91:315-320

2) Tripathi RC et al., Ophthalmology 1998:105:232-237

3) 田原昭彦、臨眼 2009:63:351-355

4) Rudge JS et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2007:104:18363-18370

5) Thai HT et al., Br J Clin Pharmacol 2011:72:402-414

2.7.3 臨床的有効性の目次

2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概観 4
2.7.3.1.2 有効性の評価 9
2.7.3.1.2.1 解析対象集団 9
2.7.3.1.2.2 有効性の評価項目の一覧 10
2.7.3.1.2.3 有効性主要評価項目 11
2.7.3.1.2.4 有効性副次評価項目 11
2.7.3.1.2.5 探索的評価項目 12
2.7.3.1.2.6 部分集団解析 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 試験の記述的説明 13
2.7.3.2.1.1 VEGA 試験（報告書番号 PH-39021） 13
2.7.3.2.1.2 VENERA 試験（報告書番号 PH-40459） 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 15
2.7.3.3.1.2 解析対象集団 16
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性 17
2.7.3.3.1.4 病歴及び手術歴 21
2.7.3.3.1.5 前治療及び併用療法 21
2.7.3.3.1.6 治験薬の投与状況 22
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.3.2.1 眼圧 24
2.7.3.3.2.1.1 1 週目の眼圧のベースラインからの変化（主要評価項目） 24
2.7.3.3.2.1.2 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） 27
2.7.3.3.2.1.3 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） 29
2.7.3.3.2.2 NVI 及び NVA グレード 31
2.7.3.3.2.2.1 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） 31
2.7.3.3.2.2.2 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） 32

2.7.3.3.2.2.3　各来院時点のNVI及びNVAグレード、並びにそのベースラインからの変化（探索的評価項目）..... 36
2.7.3.3.2.3　眼痛..... 38
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較..... 39
2.7.3.3.3.1　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（VEGA試験及びVENERA試験）..... 39
2.7.3.3.3.2　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関する部分集団解析（VEGA試験）..... 43
2.7.3.3.3.2.1　PRPの実施に関する部分集団解析..... 43
2.7.3.3.3.2.2　全身性の眼圧下降薬の使用に関する部分集団解析..... 44
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 46
2.7.3.4.1　VEGA試験及びVENERA試験の用量の設定根拠..... 46
2.7.3.4.2　VEGA試験及びVENERA試験の用法の設定根拠..... 46
2.7.3.4.3　NVGにおける推奨用法・用量..... 46
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性..... 49
2.7.3.6　付録..... 49
参考文献一覧..... 50

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AMD	Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANCOVA	Analysis of co-variance	共分散分析
BMI	Body mass index	体格指数
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 occulusion	網膜中心静脈閉塞症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IVT	Intravitreal	硝子体内
LOCF	Last observation carried forward	最終評価スコアの外挿法
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
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
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
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

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 IVT 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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本申請における BAY 86-5321／アフリベルセプト（以下、本剤）の目標適応症は、血管新生緑内障（NVG）である。本剤の日本人 NVG 患者に対する有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、国内第Ⅲ相試験（17584 試験、以下、VEGA 試験）を実施した。VEGA 試験では、本剤の有効性を示唆する結果が得られたものの、有効性の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」について、対照群である偽注射に対する本剤群の優越性は検証できなかった。その主な要因として、併用可能とした全身性の眼圧下降薬が有効性評価に影響したためと考えられた。このことから、全身性の眼圧下降薬などの有効性評価に影響を及ぼす可能性がある併用療法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を再確認できれば、VEGA 試験の有効性評価の補完が可能と考え、追加で国内第Ⅲ相試験（19652 試験、以下、VENERA 試験）を実施した。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概観

本剤の有効性は、VEGA 試験及び VENERA 試験の結果に基づき評価した。試験の概略を表 2.7.3.1- 1 に示す。

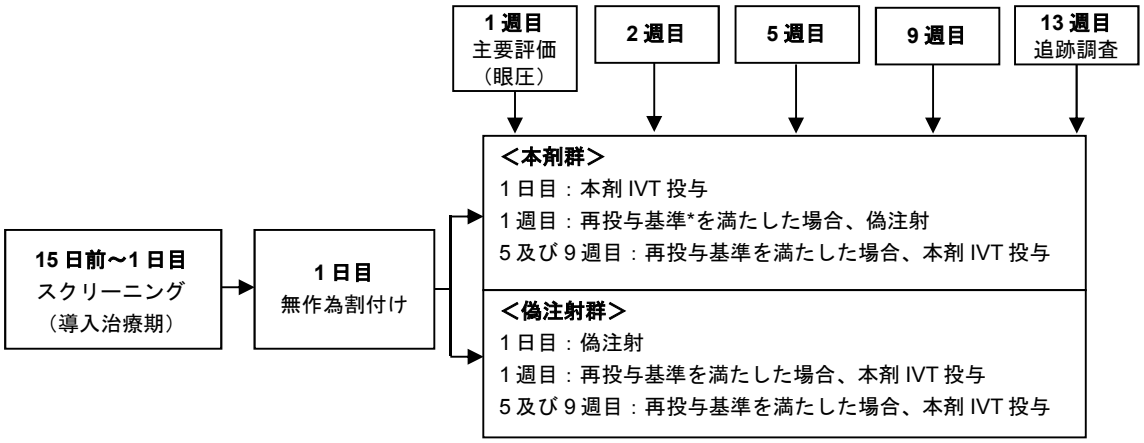
表 2.7.3.1- 1 有効性評価に用いた臨床試験

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

17584 試験（VEGA 試験、国内第Ⅲ相試験）

VEGA 試験は、日本人 NVG 患者を対象として、本剤の硝子体内（IVT）投与による 1 週目の眼圧の変化を有効性の主要評価とし、偽注射に対する本剤の優越性を検証することを目的とした多施設共同、無作為化、二重遮蔽、偽注射対照、並行群間比較試験であり、併せて、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。試験の構成は、スクリーニング（治験薬投与開始 15 日前～1 日目）、無作為割付け（1 日目）、治験薬投与期間（1 日目～9 週目）及び追跡調査（13 週目）とした。本剤の NVG 患者に対する有効性を比較検討すべき適切な対照薬又は対照治療がないことから、偽注射を比較対照群として設定した（図 2.7.3.1- 1）。



*：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
- 虹彩新生血管（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 2.7.3.1- 1　試験デザイン（VEGA 試験）

スクリーニング時に適格と判断され、導入治療（眼圧下降点眼薬の投与）後の 1 日目に適格性が再確認された被験者を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、本剤の投与又は偽注射を行った。

VEGA 試験では、本剤の 1 回投与量を 2mg とした。前眼部新生血管の退縮が不十分で高眼圧が持続している被験者（偽注射群を含む）に対して、治験責任（分担）医師の判断により本剤の追加投与を可能とするため、再投与基準（以下に示す）を設定した。本剤群では 1 日目に本剤を 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 IVT 投与した。偽注射群では 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 投与した。

再投与基準：

被験者は、以下のすべての再投与基準を満たした場合に、本剤の投与を受けることができる。

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

VEGA 試験では、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（プロスタグランジン関連薬、交感神経遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経刺激薬又は Rho キナーゼ阻害薬のうち、少なくとも 3 剤）を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（短時間作用型炭酸脱水酵素阻害薬の内服又は高張浸透圧薬の点滴）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。なお、汎網膜光凝固術（PRP）の施行には特に要件を規定せず、併用を可能とした。

VEGA 試験は、二重遮蔽試験であり、治験実施医療機関の担当者を盲検担当者と非盲検担当者に分け、被験者、非盲検担当者以外のすべての治験関係者、治験依頼者及び開発業務受託機関の担当者に対して割付け内容の盲検性を維持した。

19652 試験（VENERA 試験、国内第Ⅲ相試験）

VENERA 試験は、日本人 NVG 患者を対象として、本剤の IVT 投与による 1 週目の眼圧の変化を有効性の主要評価とし、併せて安全性及び忍容性を検討することを目的とした、多施設共同、非無作為化、非遮蔽、単群試験である。試験の構成は、スクリーニング（治験薬投与開始 15 日前～1 日目）、治験薬投与（1 日目）、観察期間（1 週目～2 週目）及び追跡調査（5 週目）とした（図 2.7.3.1- 2）。

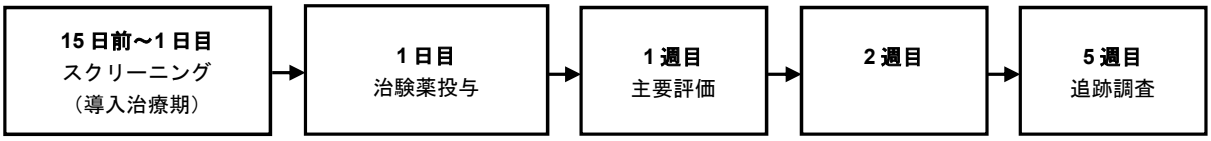


図 2.7.3.1- 2　試験デザイン（VENERA 試験）

スクリーニング時に適格と判断され、導入治療（眼圧下降点眼薬の投与）後に適格性が再確認された被験者に治験薬（本剤）を割り当てた。本剤の 1 回投与量を 2mg とし、1 日目に本剤を IVT 投与した。

VENERA 試験では、VEGA 試験と同様に、本剤の投与前に導入治療として眼圧下降点眼薬（プロスタグランジン関連薬、交感神経遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経刺激薬又は Rho キナーゼ阻害薬のうち、少なくとも 3 剤）を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。

VEGA 試験及び VENERA 試験の主な選択基準及び除外基準

VEGA 試験及び VENERA 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.1- 2 に示す。

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、スクリーニング及び 1 日目の治験薬投与前（ベースライン）の両方で選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも抵触しないものを適格とした。

VENERA 試験の選択基準及び除外基準は VEGA 試験を元に設定した。また、有効性評価の観点から、以下の基準を改訂した。

- 除外基準 2：永続的な周辺虹彩前癒着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することとした。

- 除外基準 11：全身性の眼圧下降薬の有効性評価への影響を完全に排除する目的で、VENERA 試験では全身性の眼圧下降薬の投与禁止期間を 1 日目の前 3 日以内に改訂した。

- 除外基準 13：PRP の有効性評価への影響を完全に排除する目的で、VENERA 試験では禁止する眼内手術及び外科的治療に PRP を含め、禁止期間を 1 日目の前 30 日以内及び 1 日目の後 8 日以内に改訂した。

表 2.7.3.1- 2　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	1. 日本人で 20 歳以上の男女 2. 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 3. 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	1. 日本人で 20 歳以上の男女 2. 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 3. 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	1. 片眼が失明しているもの。片眼のみが試験に適格な場合は、僚眼の視力予後を更に悪化させるような疾患があるもの 2. NVG 以外の原因で隅角が閉塞しているもの 3. 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 4. 治験対象眼の眼内に重度の炎症のあるもの 5. 治験対象眼に、抗 VEGF 薬の投与が禁忌となりうる又は試験結果の解釈に影響すると治験責任（分担）医師が判断する眼科的障害が認められるもの 6. 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 7. 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） 8. 治験対象眼に、1 日目の前 120 日以内に副腎皮質ステロイド剤（デポー製剤）の投与を受けたもの 9. 1 日目の前 180 日以内に全身性の血管新生阻害剤の投与を受けたもの 10. 治験対象眼に、1 日目の前 30 日以内にアトロピン硫酸塩水和物点眼薬の投与を受けたもの 11. 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 12. 治験対象眼に、ろ過手術又は後部硝子体切除術を含む外科的治療を受けたもの、若しくは無水晶体眼である、あるいは後嚢の破裂（偽水晶体眼又はイットリウム・アルミニウム・ガーネットレーザー後嚢切開術の場合を除く）があるもの 13. 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	1. 片眼が失明しているもの。片眼のみが試験に適格な場合は、僚眼の視力予後を更に悪化させるような疾患があるもの 2. 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 3. 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 4. 治験対象眼の眼内に重度の炎症のあるもの 5. 治験対象眼に、抗 VEGF 薬の投与が禁忌となりうる又は試験結果の解釈に影響すると治験責任（分担）医師が判断する眼科的障害が認められるもの 6. 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 7. 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） 8. 治験対象眼に、1 日目の前 120 日以内に副腎皮質ステロイド剤（デポー製剤）の投与を受けたもの 9. 1 日目の前 180 日以内に全身性の血管新生阻害剤の投与を受けたもの 10. 治験対象眼に、1 日目の前 30 日以内にアトロピン硫酸塩水和物点眼薬の投与を受けたもの 11. 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 12. 治験対象眼に、ろ過手術又は後部硝子体切除術を含む外科的治療を受けたもの、若しくは無水晶体眼である、あるいは後嚢の破裂（偽水晶体眼又はイットリウム・アルミニウム・ガーネットレーザー後嚢切開術の場合を除く）があるもの 13. 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

VEGF：血管内皮細胞増殖因子

下線部は VEGA 試験と VENERA 試験で異なる基準を示す。

2.7.3.1.2 有効性の評価

2.7.3.1.2.1 解析対象集団

VEGA 試験では、有効性の主たる解析対象集団として最大の解析対象集団（FAS）を用いた。主要評価項目及び副次評価項目については治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした解析も行った。

VENERA 試験では、有効性の主たる解析対象集団として、PPS を用いた。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。したがって、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除いた集団を、主たる解析対象集団（PPS）とした。有効性の補足的解析のために、FAS を対象とした解析も行った。

VEGA 試験及び VENERA 試験の FAS 及び PPS の定義を表 2.7.3.1- 3 に示す。

表 2.7.3.1- 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

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、以下の値を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）

VEGA 試験では、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。

VENERA 試験でも同様に、1 週目の評価項目が欠測の場合、1 週目までの LOCF によりデータを補完した。ただし、禁止療法〔全身性の抗血管内皮細胞増殖因子（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。

VEGA 試験では、最終被験者の 1 週目の来院時データが得られた時点でデータカットオフを行った。主要及び副次評価項目を含む 1 週目の治験薬投与前までの評価は、このデータに基づいて行った。これら以外の評価は、全例が試験を完了した最終データに基づいて行った。

VENERA 試験では、全例が試験を完了した最終データに基づいてすべての評価を行った。

2.7.3.1.2.2 有効性の評価項目の一覧

VEGA 試験及び VENERA 試験のすべての有効性の評価項目とその位置付け及び解析対象集団の一覧を、表 2.7.3.1- 4 に示す。

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、主たる解析対象集団（VEGA 試験は FAS、VENERA 試験は PPS）の結果を記載する。なお、VENERA 試験では、有効性評価のための主要な解析対象集団は PPS であったが、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。そのため、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）。

なお、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（偽注射を含む）投与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。

表 2.7.3.1- 4 有効性の評価項目の一覧：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	-

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。

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、NVI 及び隅角新生血管（NVA）の評価は、有効性を評価するうえで有用とされている[1, 2]、以下に示す NVI 及び NVA スコア表（表 2.7.3.1- 5）を使用してスコア化した。なお、眼痛スコアは 2.7.6.1.1 を参照のこと。

表 2.7.3.1- 5 NVI 及び NVA スコア表

グレード	虹彩新生血管（NVI）	隅角新生血管（NVA）
0	NVI なし	NVA なし
1	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限以下	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限以下
2	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限超	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限超
3	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が 1～3 象限	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 1～3 象限
4	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が 3 象限超	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 3 象限超

2.7.3.1.2.3 有効性主要評価項目

VEGA 試験及び VENERA 試験の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」とした。眼圧は、Goldmann を標準とした圧平眼圧計を用いて測定した。

VEGA 試験の有効性の主要評価項目の解析では、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。また、主要評価項目の補足的解析として、LOCF の代わりに観察値（OC）を用いた解析、FAS の代わりに PPS を用いた解析を実施した。更に、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。これらの詳細は、2.7.6.1.2.2.2.2 を参照のこと。

VENERA 試験の有効性の主要評価項目の解析では、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すると共に、平均値とその両側 95%CI を 1 標本の t 統計量を用いて算出した。PPS での両側 95%CI の上限が 0 を下回っていた場合に、試験を成功とみなした。また、主要評価項目の補足的解析として、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。補足的解析の詳細は、2.7.6.2.2.2.2.2 を参照のこと。

2.7.3.1.2.4 有効性副次評価項目

VEGA 試験及び VENERA 試験の有効性の副次評価項目は、「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。NVI の発現の有無は細隙灯顕微鏡と隅角鏡検査により評価し、治験対象眼の NVI の程度は NVI スコア表（表 2.7.3.1- 5）によりスコア化した。

VEGA 試験の有効性の副次評価項目の解析では、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。また、副次評価項目の補足的解析及び感度分析を行った。これらの詳細は、2.7.6.1.2.2.3.2 を参照のこと。

VENERA 試験の有効性の副次評価項目の解析では、被験者の割合を記述的に要約すると共に、割合の両側 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。また、副次評価項目の補足的解析を行った。補足的解析の詳細は、2.7.6.2.2.2.3.2 を参照のこと。

2.7.3.1.2.5 探索的評価項目

VEGA 試験及び VENERA 試験の探索的な評価項目は、「各来院時点の眼圧のベースラインからの変化」、「各来院時点の NVI 及び NVA グレード、並びにそのベースラインからの変化」及び「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」とした。NVA の発現の有無は細隙灯顕微鏡と隅角鏡検査により評価し、治験対象眼の NVA の程度は NVA スコア表（表 2.7.3.1- 5）によりスコア化した。また、VEGA 試験では、上述の評価項目に加え、「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が非常に小さく、更にベースライン以降のすべての値も中央値が 0 であったことから、眼痛に対する本剤の評価が困難であった（2.7.6.1.2.2.4.4）。この結果を踏まえ、VENERA 試験では、評価項目に設定しなかった。

VEGA 試験及び VENERA 試験では、有効性の探索的評価項目は、すべて記述的に要約した。割合に関しては、VEGA 試験では、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、VENERA 試験では、本剤群の割合の両側 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。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）、「不変」（ベースラインと比較して変化なし）及び「悪化」（ベースラインと比較して少なくとも 1 段階悪化）に分類し、頻度表を用いて要約した。

2.7.3.1.2.6 部分集団解析

VEGA 試験では、眼圧、NVI グレード及び NVA グレードについて、以下に示す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での解析を行った。

- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- NVG の原因疾患〔網膜中心静脈閉塞症（CRVO）、増殖糖尿病網膜症（PDR）、眼虚血症候群（OIS）、その他〕
- 抗 VEGF 薬の前治療の有無
- 実際にベースラインで評価された NVG のステージ（開放隅角期、閉塞隅角期）
- 無作為割付けに用いられたベースラインにおける NVG のステージ（開放隅角期、閉塞隅角期）
- NVG の発症からの期間（中央値以下、中央値超）
- ベースラインにおける眼圧（中央値以下、中央値超）
- ベースラインにおける NVI グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）
- ベースラインにおける NVA グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）

なお、VEGA 試験では事後解析として、1 週目の眼圧の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解析を行った。

VENERA 試験では、眼圧及び NVI グレードについて、以下に示す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での解析を行った。

- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- NVG の原因疾患（CRVO、PDR、OIS、その他）
- ベースラインにおける眼圧（中央値以下、中央値超）
- ベースラインにおける NVI グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）
- ベースラインにおける NVA グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）

VENERA 試験では、被験者数が少ないことから、「抗 VEGF 薬の前治療の有無」、「ベースラインで評価された NVG のステージ（開放隅角期、閉塞隅角期）」及び「NVG の発症からの期間（中央値以下、中央値超）」の部分集団での解析は計画しなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 試験の記述的説明

2.7.3.2.1.1 VEGA 試験（報告書番号 PH-39021）

参照項目： 2.7.6.1
5.3.5.1.1 PH-39021

VEGA 試験は、日本人 NVG 患者（目標被験者数 54 例：本剤群 27 例、偽注射群 27 例）を対象として、本剤の IVT 投与における有効性を主要評価とし、偽注射に対する本剤の優越性を検証することを目的とし、併せて、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、偽注射対照、並行群間比較試験である。なお、NVG の開放隅角期及び閉塞隅角期の割合を考慮し、目標被験者数をそれぞれ 46 例（各群 23 例）及び 8 例（各群 4 例）に分け、病期（開放又は閉塞隅角期）による層別割付けをした。

適格性が確認された 54 例を本剤群（27 例）及び偽注射群（27 例）に無作為割付けした。全例に治験薬が投与され、42 例が試験を完了し、12 例が試験を中止した。主な中止理由は「NVG 若しくはその原疾患の悪化」であった。

無作為化された 54 例全例を FAS とし、有効性の主たる解析対象集団とした。

有効性の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」について、その変化量〔平均値±標準偏差（SD）〕は本剤群で－8.5±8.7mmHg 及び偽注射群で－4.9±10.8mmHg であり、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。しかし、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）（両側 95％CI）は－4.9mmHg（－10.2～0.3mmHg）で、投与群間の変化量の差の 95％CI の上限値は 0 をわずかに超え、本剤の偽注射に対する優越性は検証されなかった。

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果の概要は、以下のとおりであった。

眼圧は、1 週目で偽注射群に比べて本剤群で大きく下降した。また、眼圧はいずれの群でも、9 週目まで更に下降し、下降した眼圧は 13 週目まで維持された。眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合は、本剤群では、1 週目で 44.4％、13 週目では 73.1％であった。これに対して、偽注射群では、1 週目の治験薬投与前の評価時点で 7.4％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 63.0%、また 13 週目では 84.6%まで改善した。

NVI 及び NVA グレードは、1 週目で偽注射群に比べて本剤群で大きく改善した。いずれの群でも 5 週目には更に改善し、改善したグレードは 13 週目まで維持された。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、1 週目では本剤群での割合が偽注射群を大きく上回っており、いずれの群でも、本剤投与後増加し、13 週目では 80%以上であった。

ベースラインの眼痛の程度が低く、本剤投与後の大きな変化もなかったため、眼痛の十分な評価はできなかった。

2.7.3.2.1.2　VENERA 試験（報告書番号 PH-40459）

参照項目： 2.7.6.2
5.3.5.2.1　PH-40459

VENERA 試験は、日本人 NVG 患者（目標被験者数：PPS として 16 例）を対象として、本剤の IVT 投与における有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、多施設共同、非無作為化、非遮蔽、単群試験である。なお、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は設定しなかった。

適格性が確認された 16 例に治験薬（本剤）を割り当てた。全例に治験薬が投与され、15 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した。1 例の中止理由は「同意撤回」であった。

治験薬が割り当てられた 16 例全例を FAS とし、その全例を PPS とした。PPS を有効性の主たる解析対象集団とした。

有効性の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」について、変化量（平均値±SD）（両側 95%CI）は、－8.3±7.3mmHg（－12.2～－4.4mmHg）であった。95%CI の上限値は 0（疾患の特性から事前に設定した閾値）を下回り、試験を成功とする基準を満たした。

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果の概要は、以下のとおりであった。

眼圧は、1 週目に下降し、5 週目まで更に下降した。眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合は、1 週目で 43.8%、5 週目では 86.7%であった。

NVI 及び NVA グレードは、1 週目で大きく改善し、5 週目まで維持された。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、1 週目ではそれぞれ 81.3%及び 50.0%であり、5 週目ではそれぞれ 86.7%及び 66.7%と更なる改善がみられた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

VEGA 試験及び VENERA 試験において、試験を中止した被験者の中止理由とその被験者数を表 2.7.3.3- 1 に示す。また、被験者の内訳の詳細については、VEGA 試験は 2.7.6.1.2.1.1、VENERA 試験は 2.7.6.2.2.1.1 を参照のこと。

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。

表 2.7.3.3- 1 中止した被験者：VEGA 試験（無作為化された被験者）及び VENERA 試験（治験薬を割り当てられた被験者）

	VEGA試験		VENERA試験
	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	VTE 2 mg N=16 (100%)
Completed Treatment	20 (74.1%)	22 (81.5%)	16 (100.0%)
Not completed	7 (25.9%)	5 (18.5%)	-
Primary reason (a)			
- of these: Physician decision	1 (14.3%)	0	-
Progressive disease	6 (85.7%)	3 (60.0%)	-
Protocol violation	0	1 (20.0%)	-
Treatment unblinded	0	1 (20.0%)	-
Completed Follow-up	27 (100.0%)	26 (96.3%)	15 (93.8%)
Not completed	0	1 (3.7%)	1 (6.3%)
Primary reason (b)			
- of these: Withdrawal by subject	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) Percentages of subjects who did not complete Treatment.

(b) Percentages of subjects who did not complete Follow-up.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.1/6, 14.1.1/7, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.1/7, 14.1.1/8

2.7.3.3.1.2 解析対象集団

VEGA 試験及び VENERA 試験の解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3- 2 に示す。両試験の解析対象集団の定義の詳細は 2.7.3.1.2.1 を参照のこと。

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。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、54 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、安全性解析対象集団（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（5.3.5.1.1 PH-39021/8.2 Protocol deviations and premature unblinding at the study site）。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

VENERA 試験では、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。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、16 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 16 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。

表 2.7.3.3- 2 解析対象集団：VEGA 試験（無作為化された被験者）及び VENERA 試験（治験薬を割り当てられた被験者）

	VEGA試験		VENERA試験
	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	VTE 2 mg N=16 (100%)
Subjects valid for safety analysis	27 (100.0%)	27 (100.0%)	16 (100.0%)
Subjects valid for full analysis	27 (100.0%)	27 (100.0%)	16 (100.0%)
Subjects valid for per protocol analysis	26 (96.3%)	26 (96.3%)	16 (100.0%)
Subjects valid for pharmacokinetic analysis	27 (100.0%)	27 (100.0%)	-
Excluded from safety analysis	0	0	0
Excluded from full analysis	0	0	0
Excluded from per protocol analysis	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0
INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA VIOLATION	0	1 (3.7%)	-
MASKED STUDY TEAM BECAME ACCIDENTALLY UNMASKED	1 (3.7%)	0	-
Excluded from pharmacokinetic analysis	0	0	-

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.1/4, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.1/4

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.3.3- 3 に示す。

VEGA 試験

本剤群及び偽注射群で、男性被験者はそれぞれ 81.5%及び 85.2%、女性被験者はそれぞれ 18.5%及び 14.8%、年齢（平均値±SD、以下同様）は、それぞれ 68.1±12.7 歳及び 66.2±13.7 歳、体重はそれぞれ 64.98±13.13kg 及び 63.91±10.85kg、体格指数（BMI）はそれぞれ 24.66±4.80kg/m^2 及び 23.85±4.52kg/m^2 であった。PPS における人口統計学的及びその他の特性は、FAS と同様であった（5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.2/1）。

VENERA 試験

男性被験者は 75.0%、女性被験者は 25.0%、年齢（平均値±SD、以下同様）は 65.6±12.9 歳、体重は 66.30±12.16kg、BMI は 24.85±3.96kg/m^2 であった。

人口統計学的及びその他の特性は、VEGA 試験と VENERA 試験で概して同様であった。

表 2.7.3.3- 3 人口統計学的及びその他の特性：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

	VEGA試験		VENERA試験
	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	VTE 2 mg N=16 (100%)
Sex			
MALE	22 (81.5%)	23 (85.2%)	12 (75.0%)
FEMALE	5 (18.5%)	4 (14.8%)	4 (25.0%)
Age (years)			
n	27	27	16
Mean	68.1	66.2	65.6
SD	12.7	13.7	12.9
Min	38	25	43
Median	68.0	68.0	68.5
Max	88	90	82
Age group (years)			
<65	8 (29.6%)	7 (25.9%)	7 (43.8%)
>=65	19 (70.4%)	20 (74.1%)	9 (56.3%)
Baseline Weight (kg)			
n	27	27	16
Mean	64.98	63.91	66.30
SD	13.13	10.85	12.16
Min	46.0	45.0	41.5
Median	64.00	63.80	66.75
Max	106.9	89.2	90.7
Baseline Height (cm)			
n	27	27	16
Mean	162.51	164.08	163.27
SD	9.52	8.78	9.71
Min	140.4	141.8	148.6
Median	162.50	166.60	163.55
Max	176.9	177.4	180.0
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)			
n	27	27	16
Mean	24.66	23.85	24.85
SD	4.80	4.52	3.96
Min	16.7	16.4	17.0
Median	24.00	23.00	25.55
Max	40.6	37.8	31.9

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.1.2/1, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.2/1

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）のベースラインでの治験対象眼の疾患特性を表 2.7.3.3- 4 に示す。

VEGA 試験

本剤群及び偽注射群で、NVG の原因疾患は、CRVO がそれぞれ 40.7%及び 18.5%、PDR がそれぞれ 37.0%及び 48.1%、OIS がそれぞれ 14.8%及び 18.5%、その他がそれぞれ 7.4%及び 14.8%であった。ベースラインで評価された NVG のステージは、開放隅角期がそれぞれ 85.2%及び 85.2%、閉塞隅角期がそれぞれ 14.8%及び 14.8%であった。NVG 発症からの期間〔中央値（最小値、最大値）〕はそれぞれ 4.0 日（0 日、372 日）及び 7.0 日（0 日、265 日）であった。ベースラインにおける眼圧（平均値±SD）はそれぞれ 33.0±9.9mmHg 及び 36.7±9.1mmHg、NVI グレードが 3 又は 4 の被験者はそれぞれ 48.1%及び 25.9%、NVA グレードが 3 又は 4 の被験者はそれぞれ 70.4%及び 55.6%であった。

なお、本剤群の閉塞隅角期の 1 例が、誤って開放隅角期として割付けされた。以降の図表中の NVG ステージについては、実際の NVG ステージ及び無作為化時の NVG ステージをそれぞれ示した。

PPS における治験対象眼の疾患特性は、FAS と同様であった（5.3.5.1.1　PH-39021/Final-Table 14.1.2/3）。

VENERA 試験

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。ベースラインで評価された NVG のステージは、開放隅角期が 100.0%であった。NVG 発症からの期間〔中央値（最小値、最大値）〕は 4.0 日（0 日、428 日）であった。ベースラインにおける眼圧（平均値±SD）は 34.1±6.7mmHg、NVI グレードが 3 又は 4 の被験者は 31.3%、NVA グレードが 3 又は 4 の被験者は 56.3%であった。

ベースラインの疾患特性は、VEGA 試験と VENERA 試験で概して同様であった。

表 2.7.3.3- 4 ベースラインでの治験対象眼の疾患特性：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

	VEGA試験		VENERA試験
	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	VTE 2 mg N=16 (100%)
Primary Diagnosis			
CRVO	11 (40.7%)	5 (18.5%)	3 (18.8%)
PDR	10 (37.0%)	13 (48.1%)	10 (62.5%)
OIS	4 (14.8%)	5 (18.5%)	1 (6.3%)
Other	2 (7.4%)	4 (14.8%)	2 (12.5%)
Prior Admin. of Anti-VEGF Drug			
No	20 (74.1%)	21 (77.8%)	-
Yes	7 (25.9%)	6 (22.2%)	-
Stage of NVG			
OPEN-ANGLE	23 (85.2%)	23 (85.2%)	16 (100.0%)
CLOSED-ANGLE	4 (14.8%)	4 (14.8%)	0
Duration of Disease (days)			
n	27	26	16
Mean	45.7	38.4	60.8
SD	94.3	65.1	133.7
Min	0	0	0
Median	4.0	7.0	4.0
Max	372	265	428
Duration of Disease group			
missing	0	1 (3.7%)	-
<=6.0 days (median)	17 (63.0%)	10 (37.0%)	-
>6.0 days (median)	10 (37.0%)	16 (59.3%)	-
IOP at Baseline (mmHg)			
n	27	27	16
Mean	33.0	36.7	34.1
SD	9.9	9.1	6.7
Min	26	26	26
Median	28.0	35.0	34.0
Max	64	56	48
IOP at Baseline group			
<=Median (a)	18 (66.7%)	11 (40.7%)	9 (56.3%)
>Median (a)	9 (33.3%)	16 (59.3%)	7 (43.8%)
NVI Grade at Baseline group			
Grade 0	0	1 (3.7%)	0
Grade 1 or 2	14 (51.9%)	19 (70.4%)	11 (68.8%)
Grade 3 or 4	13 (48.1%)	7 (25.9%)	5 (31.3%)
NVA Grade at Baseline group			
Grade 0	0	0	0
Grade 1 or 2	8 (29.6%)	12 (44.4%)	7 (43.8%)
Grade 3 or 4	19 (70.4%)	15 (55.6%)	9 (56.3%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP: Intraocular pressure

Duration of disease: (randomization date) - (NVG diagnosis start date)

(a) Median IOP at baseline: VEGA 試験＝32.0mmHg、VENERA 試験＝34.0mmHg

VENERA 試験では、「抗 VEGF 薬の前治療の有無」及び「NVG 発症からの期間（中央値以下、中央値超）」の集計は計画していなかった。

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.1.2/2, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.2/2

2.7.3.3.1.4　病歴及び手術歴

すべての病歴及び治験対象眼における病歴について、VEGA 試験は 2.7.6.1.2.1.4、VENERA 試験は 2.7.6.2.2.1.4 に示す。

VEGA 試験

すべての被験者（54 例）に病歴又は手術歴があった。全体で 30%以上の被験者に認められた病歴又は手術歴は高血圧（全体で 63.0%：本剤群 77.8%、偽注射群 48.1%、以下同様）、糖尿病（51.9%：59.3%、44.4%）、白内障（46.3%：25.9%、66.7%）、脂質異常症（33.3%：33.3%、33.3%）及び白内障手術（33.3%：51.9%、14.8%）であった。このうち、高血圧及び白内障手術は本剤群に多く、白内障は偽注射群に多く認められた。治験対象眼に病歴又は手術歴がある被験者は全体で 90.7%（49/54 例）であり、全体で 30%以上の被験者に認められた治験対象眼における病歴又は手術歴は白内障（46.3%）及び白内障手術（31.5%）であった。

VENERA 試験

VENERA 試験では、すべての被験者（16 例）に病歴又は手術歴があった。全体で 40%以上の被験者に認められた病歴又は手術歴は高血圧（81.3%）、白内障手術（62.5%）並びに、白内障、糖尿病、2 型糖尿病及び網膜レーザー凝固（各 43.8%）であった。治験対象眼に病歴又は手術歴がある被験者は 16 例全例であり、全体で 40%以上の被験者に認められた治験対象眼における病歴又は手術歴は白内障手術（56.3%）、並びに白内障及び網膜レーザー凝固（各 43.8%）であった。

被験者に認められた病歴及び手術歴は、VEGA 試験と VENERA 試験で類似していた。

2.7.3.3.1.5　前治療及び併用療法

前治療薬及び併用療法（手術を含む）について、VEGA 試験は 2.7.6.1.2.1.5 に、VENERA 試験は 2.7.6.2.2.1.5 に示す。

VEGA 試験

83.3%（本剤群 77.8%、偽注射群 88.9%）の被験者が前治療薬を使用していた。また、すべての被験者が併用薬を使用していた。

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 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。ベースラインから 1 週目の眼圧評価の前日までに 50.0%（本剤群 40.7%、偽注射群 59.3%、以下同様）の被験者が全身性の眼圧下降薬を使用した。そのうち、短時間作用型炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミドの内服が最も多く、50.0%（40.7%、59.3%）と全身性の眼圧下降薬を使用した被験者すべてが使用していた。また、高張浸透圧薬の点滴は 5.6%（7.4%、3.7%）の被験者が使用した。

VENERA 試験

81.3%の被験者が前治療薬を使用していた。また、すべての被験者が併用薬を使用していた。

1 日目の前 3 日以内から本剤投与後 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。1 日目の前 3 日以内から 1 週目の眼圧評価を行うまでに全身性の眼圧下降薬を使用した被験者はいなかった（5.3.5.2.1　PH-40459/Listing 16.2.4/10 及び 16.2.6/1）。

2.7.3.3.1.6　　治験薬の投与状況

VEGA 試験の注射回数を表 2.7.3.3- 5 に示す。また、VEGA 試験の来院ごとの注射被験者数を表 2.7.3.3- 6 に示す。

VEGA 試験

本剤群では 1 日目に本剤を投与、以降各来院時に再投与基準を満たした場合のみ、1 週目に偽注射、5 週目及び 9 週目に本剤を投与することとし、偽注射群では 1 日目に偽注射、以降各来院時に再投与基準を満たした場合のみ、1 週目、5 週目及び 9 週目に本剤を投与するという試験デザインであった。

偽注射を含む治験薬投与回数（平均値±SD）は、全体で 1.8±0.7 回（本剤群 1.6±0.8 回、偽注射群 2.0±0.6 回）、このうち本剤の投与回数（平均値±SD）は、全体で 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（5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/2）。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（5.3.5.1.1　PH-39021/Listing 16.2.5/1）。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。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。

表 2.7.3.3- 5 治験薬の投与回数：VEGA 試験（FAS）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)
Total number of active injections		
0	0	4 (14.8%)
1	21 (77.8%)	20 (74.1%)
2	6 (22.2%)	2 (7.4%)
3	0	1 (3.7%)
Time interval between 1st and 2nd active injections (days) (a)		
n	6	3
Nmiss	21	24
Mean	43.7	24.0
SD	17.7	3.6
Min	28	21
Median	35.0	23.0
Max	70	28

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) Time interval (days): date of the second active injection - the date of the first active injection. In case there is no second active injection performed for a given subject, the interval will be set to missing.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/2

表 2.7.3.3- 6 来院ごとの治験薬投与状況：VEGA 試験（FAS）

		VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)
BASELINE (DAY 1)	n	27 (100.0%)	27 (100.0%)
	Active injection	27 (100.0%)	0
	Sham injection	0	27 (100.0%)
WEEK 1	n	10 (100.0%)	22 (100.0%)
	Active injection	0	22 (100.0%)
	Sham injection	10 (100.0%)	0
WEEK 5	n	4 (100.0%)	4 (100.0%)
	Active injection	4 (100.0%)	4 (100.0%)
	Sham injection	0	0
WEEK 9	n	2 (100.0%)	1 (100.0%)
	Active injection	2 (100.0%)	1 (100.0%)
	Sham injection	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/3

VENERA 試験

治験薬として本剤を単回投与する試験デザインであった。そのため、すべての被験者で治験薬（本剤）の投与回数は 1 回であった（2.7.6.2.2.3.1）。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

VEGA 試験及び VENERA 試験の有効性の結果を示す。

VEGA 試験では、FAS を有効性評価の主要な解析対象集団とし、PPS は FAS に対する補足的解析として用いた。また、評価したすべての被験者で 1 週目の治験薬投与前における有効性評価のデータを取得できたため、LOCF と OC の値は同一となった。

VENERA 試験では、PPS を有効性評価の主要な解析対象集団とし、FAS を補足的解析に用いることとしたが、FAS に採用された被験者はすべて PPS にも採用され、データの取り扱いについても両集団で差異がなかったため、FAS と PPS の結果は同一であった。また、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 の値は同一となった。

2.7.3.3.2.1　眼圧

2.7.3.3.2.1.1　1 週目の眼圧のベースラインからの変化（主要評価項目）

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 2.7.3.3- 7 に示し、VEGA 試験の 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 2.7.3.3- 8 に示す。

VEGA 試験

本剤群及び偽注射群における眼圧（平均値±SD）は、ベースラインでそれぞれ 33.0±9.9mmHg 及び 36.7±9.1mmHg、1 週目の治験薬投与前でそれぞれ 24.5±12.0mmHg 及び 31.8±10.3mmHg、変化量はそれぞれ－8.5±8.7mmHg 及び－4.9±10.8mmHg であり、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。しかし、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、両側 95%CI の上限値は 0 をわずかに超え、本剤の偽注射に対する優越性は検証されなかった（P＝0.0644）。

VENERA 試験

被験者全体の眼圧（平均値±SD）は、ベースラインで 34.1±6.7mmHg、1 週目で 25.8±8.0mmHg、変化量は－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（P＝0.0004）。

表 2.7.3.3- 7 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 2.7.3.3- 8 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 試験の PPS を対象とした補足的解析では、本剤群及び偽注射群における眼圧（平均値±SD）は、ベースラインでそれぞれ 33.3±10.0mmHg 及び 36.2±8.9mmHg、1 週目の治験薬投与前でそれぞれ 24.4±12.2mmHg 及び 31.9±10.5mmHg であり、変化量はそれぞれ－8.9±8.6mmHg 及び－4.3±10.5mmHg であった（表 2.7.3.3- 9）。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、補足的解析のうち PPS を対象とした解析でのみ 95%CI の上限値が 0 未満であった（P＝0.0423）（表 2.7.3.3- 10）。PPS から除外された 2 例（2.7.3.3.1.2）のベースライン及び 1 週目の治験薬投与前の眼圧は、本剤群の 1 例でそれぞれ ■mmHg 及び ■mmHg、偽注射群の 1 例でそれぞれ ■mmHg 及び ■mmHg であった（2.7.6.1.2.2.2.2）。

なお、VENERA 試験では、FAS と PPS に採用された被験者は同一であったため、ベースライン及び 1 週目の眼圧、並びに 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量は FAS と PPS で同じ値であった（2.7.6.2.2.2.2.2）。

表 2.7.3.3- 9 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 (N=26)	BASELINE	26	33.3	10.0	26	28.0	64						
	WEEK 1	26	24.4	12.2	4	23.0	55	26	-8.9	8.6	-24	-10.0	7
Sham (N=26)	BASELINE	26	36.2	8.9	26	35.0	56						
	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 2.7.3.3- 10 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

2.7.3.3.2.1.2　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）

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の各来院時点の眼圧（平均値）を図 2.7.3.3-1 に示す。また、VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の、各来院時点の眼圧及びベースラインからの変化をそれぞれ付表 2.7.6.1.a.1- 14 及び付表 2.7.6.2.a.1- 2 に、各来院時点の眼圧のベースラインからの変化量（平均値）をそれぞれ付図 2.7.6.1.a.1- 1 及び付図 2.7.6.2.a.1- 1 に示す。

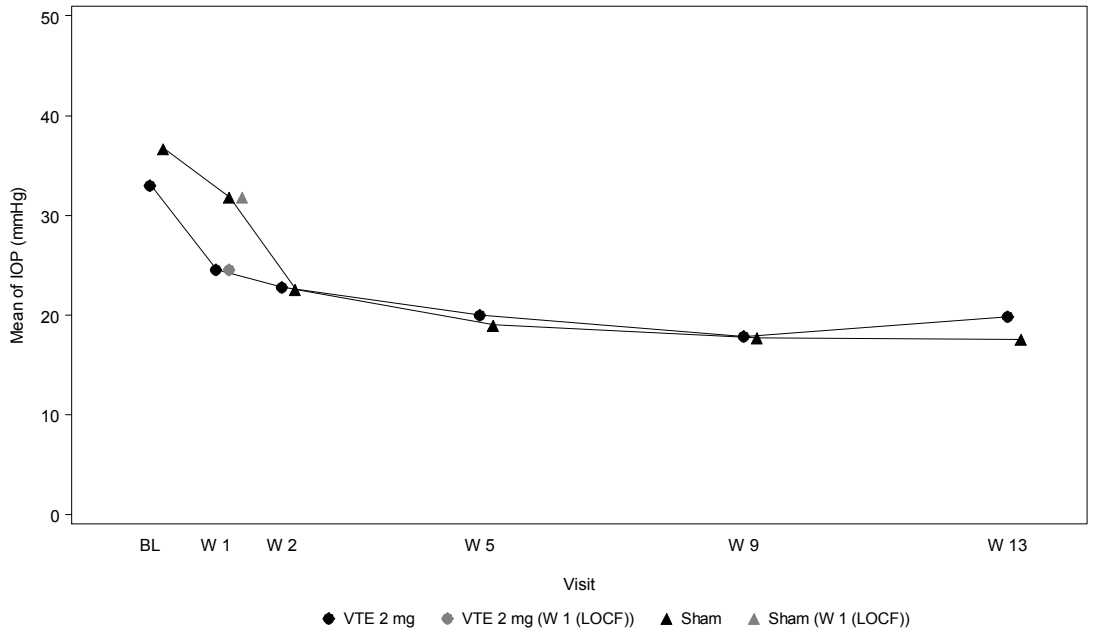
VEGA 試験

本剤群の眼圧（平均値±SD）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（33.0±9.9mmHg から 24.5±12.0mmHg）、5 週目（20.0±9.5mmHg）に正常値の上限（21mmHg）を下回り、その後も 9 週目（17.8±9.0mmHg）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（19.8±10.2mmHg）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（36.7±9.1mmHg から 31.8±10.3mmHg）。しかし、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（22.6±9.6mmHg）に本剤群と同程度まで下降し、その後も 9 週目（17.7±7.2mmHg）まで下降が続き、下降した眼圧は 13 週目（17.6±7.1mmHg）まで維持された。

VENERA 試験

眼圧（平均値±SD）は、1 週目の評価時点でベースラインから大きく下降し（34.1±6.7mmHg から 25.8±8.0mmHg）、その後 5 週目（18.6±7.8mmHg）まで更に下降した。

＜VEGA 試験＞



＜VENERA 試験＞

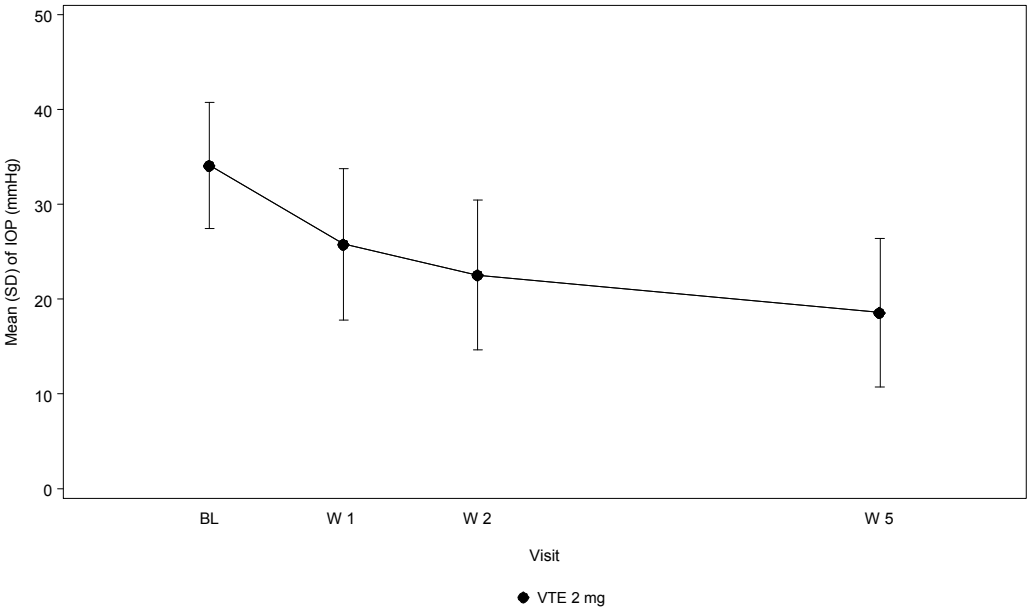


図 2.7.3.3- 1　各来院時点の眼圧（平均値）：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure、BL：Baseline、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.1/1, 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.1/1

2.7.3.3.2.1.3 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）

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の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の推移を図 2.7.3.3- 2 に示す。1 週目で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（LOCF）、並びに VEGA 試験については 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）及びその両側 95%CI（LOCF）を表 2.7.3.3- 11 に示す。また、VEGA 試験及び VENERA 試験の、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を、それぞれ付表 2.7.6.1.a.1- 16 及び付表 2.7.6.2.a.1- 3 に示す。

VEGA 試験

本剤群で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（FAS）は、1 週目の治験薬投与前で本剤群では 44.4%（12/27 例）、偽注射群では 7.4%（2/27 例）（ベースラインでは両投与群とも 0%）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 36.7%（16.4%～57.0%）であった（5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.5/2）。本剤群では、その割合は 9 週目で 76.9%（20/26 例）まで増加し、13 週目（73.1%、19/26 例）まで維持された。偽注射群では、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 63.0%（17/27 例）の被験者で改善し、その割合は 9 週目で 85.2%（23/27 例）まで増加し、13 週目（84.6%、22/26 例）まで維持された。

VENERA 試験

眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（両側 95%CI）は、1 週目の評価時点で 43.8%（19.8%～70.1%）（7/16 例）であった。その後、当該被験者の割合は 5 週目（86.7%、13/15 例）まで増加した。

表 2.7.3.3- 11 1 週目で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（LOCF）：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

	VEGA試験			VENERA試験
Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	VTE 2 mg - Sham	VTE 2 mg N=16 (100%) n (%)
Subjects who could control IOP (<= 21 mmHg) at Week 1 (LOCF)	12/27 (44.4%)	2/27 (7.4%)		7 (43.8%)
Subjects who could control IOP (<= 21 mmHg) at Week 1 (LOCF) 95 % C.I. (%) (a)				19.8, 70.1
MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (b)			36.7 (16.4, 57.0)	

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure

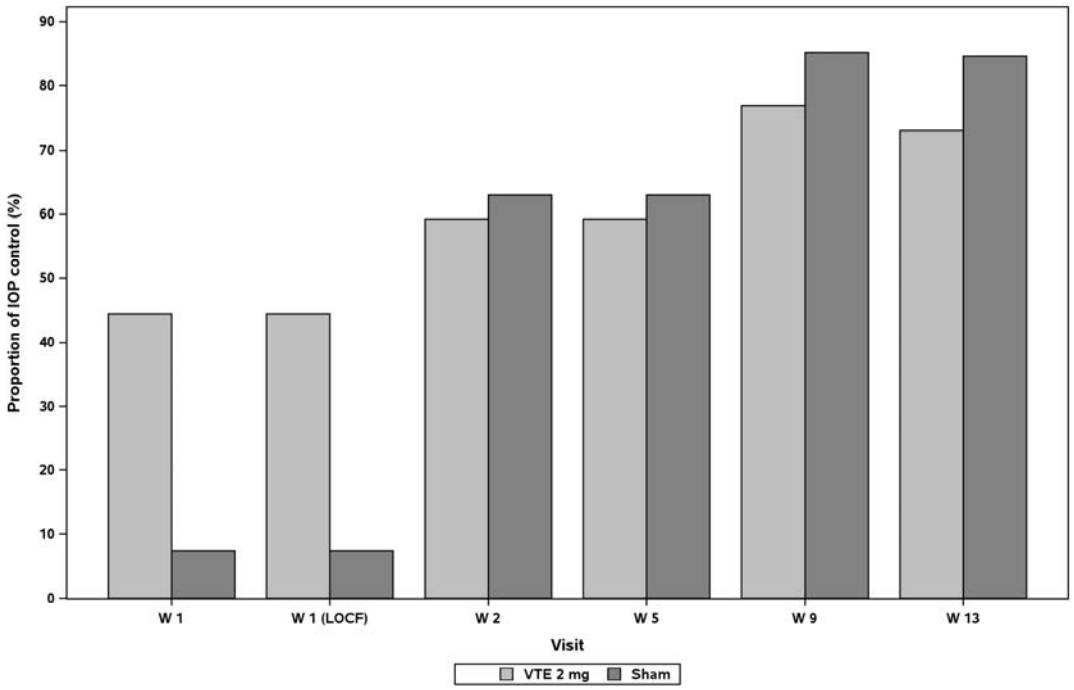
(a) The two-sided 95% confidence interval was estimated using Clopper-Pearson method.

(b) Point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.5/2, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.4/1

＜VEGA 試験＞



＜VENERA 試験＞

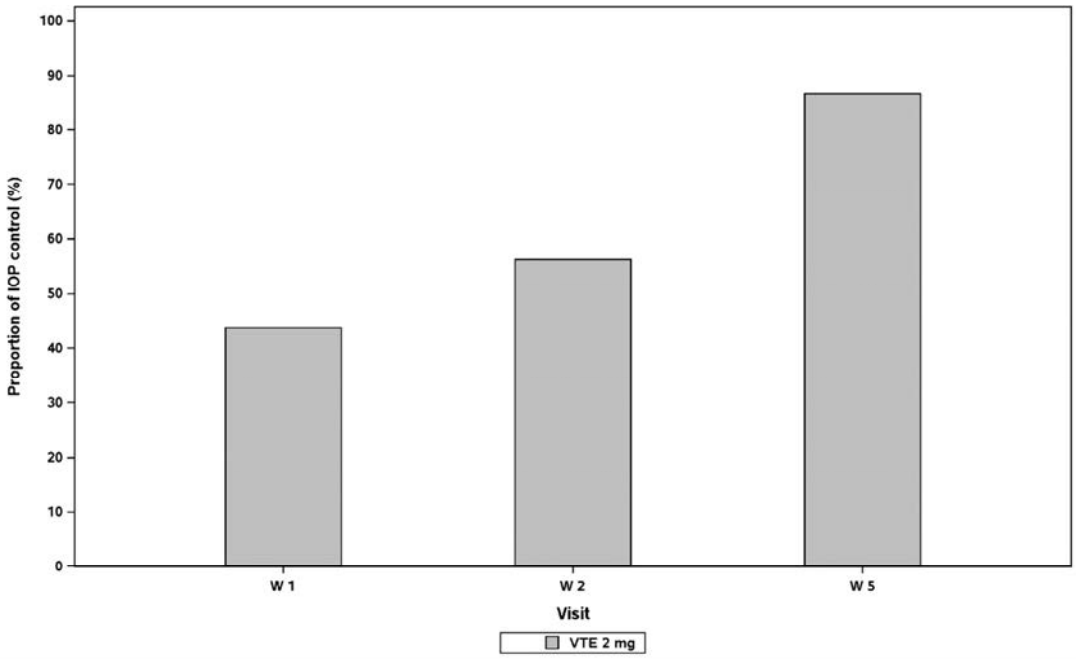


図 2.7.3.3- 2　各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.5/3, 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.4/1

2.7.3.3.2.2 NVI 及び NVA グレード

2.7.3.3.2.2.1 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）

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の副次評価項目である 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（LOCF）、並びに VEGA 試験については 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）及びその両側 95%CI（LOCF）を表 2.7.3.3- 12 に示す。なお、VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の、ベースライン及び 1 週目の NVI グレード並びに 1 週目の NVI グレードのベースラインからの変化量（LOCF）は、それぞれ 2.7.6.1.2.2.3.1 及び 2.7.6.2.2.2.3.1 を参照のこと。

VEGA 試験

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%（19/27 例）、偽注射群で 11.5%（3/26 例）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%）であった。なお、1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して変化しなかった被験者の割合及び悪化した被験者の割合は、本剤群でそれぞれ 29.6%及び 0%、偽注射群でそれぞれ 80.8%及び 7.7%であった。

また、いずれの補足的解析でも FAS（LOCF）と同様の結果が得られた（2.7.6.1.2.2.3.2）。

VENERA 試験

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%（13/16 例）（54.4%～96.0%）であった。なお、1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して変化しなかった被験者の割合は 18.8%であり、悪化した被験者はいなかった（付表 2.7.6.2.a.1- 5）。

表 2.7.3.3- 12 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（LOCF）：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

	VEGA試験			VENERA試験
Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	VTE 2 mg - Sham	VTE 2 mg N=16 (100%) n (%)
Subjects who improved NVI grade from baseline to Week 1 (LOCF)	19/27 (70.4%)	3/26 (11.5%)		13 (81.3%)
Subjects who improved NVI grade from baseline to Week 1 (LOCF) 95% C.I. (a)				54.4, 96.0
MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (b)			59.1 (37.0, 81.2)	-

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) The two-sided 95% confidence interval was estimated using Clopper-Pearson method.

(b) Point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.3/2, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.3/1

2.7.3.3.2.2.2　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）

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の各来院時点の 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をそれぞれ図 2.7.3.3- 3 及び図 2.7.3.3- 4 に示す。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（LOCF）、並びに VEGA 試験については 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）及びその両側 95%CI（LOCF）を表 2.7.3.3- 13 に示す。また、各来院時点の NVI グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合を、VEGA 試験（FAS）は付表 2.7.6.1.a.1- 17、VENERA 試験（FAS／PPS）は付表 2.7.6.2.a.1- 4 及び付表 2.7.6.2.a.1-5 に、各来院時点の NVA グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合を、VEGA 試験（FAS）は付表 2.7.6.1.a.1- 18、VENERA 試験（FAS／PPS）は付表 2.7.6.2.a.1- 6 及び付表 2.7.6.2.a.1- 7 に示す。

VEGA 試験

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、1 週目の治験薬投与前で本剤群では 70.4%（19/27 例）、偽注射群では 11.5%（3/26 例）であった。本剤群では、その割合は 9 週目で 88.5%（23/26 例）まで増加し、13 週目では評価できた全例（100.0%、26/26 例）で改善した。一方、偽注射群では、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 69.2%（18/26 例）の被験者で改善し、その割合は 9 週目には 88.9%（24/27 例）まで増加し、13 週目（92.3%、24/26 例）まで維持された。

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、1 週目の治験薬投与前で本剤群では 59.3%（16/27 例）、偽注射群では 11.5%（3/26 例）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%）であった。本剤群では、その割合は 9 週目には 80.8%（21/26 例）まで増加し、13 週目（80.8%、21/26 例）まで維持された。偽注射群では、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 53.8%（14/26 例）に改善し、その割合は 9 週目には 81.5%（22/27 例）まで増加し、13 週目（80.8%、21/26 例）まで維持された。

VENERA 試験

NVI グレードは、ベースラインと比較して 1 週目で 81.3%（13/16 例）の被験者で改善し、5 週目（86.7%、13/15 例）まで維持された。

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、1 週目で 50.0%（8/16 例）であり、その両側 95%CI は 24.7%～75.3%であった。その割合は、5 週目（66.7%、10/15 例）まで更に改善した。

表 2.7.3.3- 13 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（LOCF）：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

	VEGA試験			VENERA試験
Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	VTE 2 mg - Sham	VTE 2 mg N=16 (100%) n (%)
Subjects who improved NVA grade from baseline to Week 1 (LOCF)	16/27 (59.3%)	3/26 (11.5%)		8 (50.0%)
Subjects who improved NVA grade from baseline to Week 1 (LOCF) 95% C.I. (a)				24.7, 75.3
MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (b)			48.3 (26.4, 70.1)	-

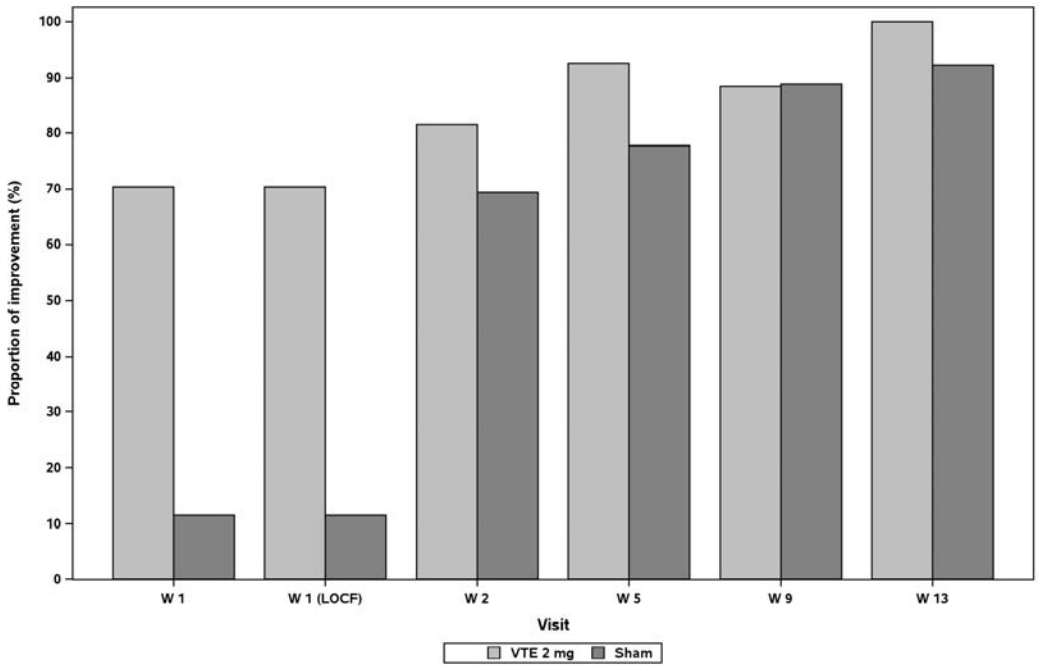
VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) The two-sided 95% confidence interval was estimated using Clopper-Pearson method.

(b) Point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.5.3/2, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.3/2

＜VEGA 試験＞



＜VENERA 試験＞

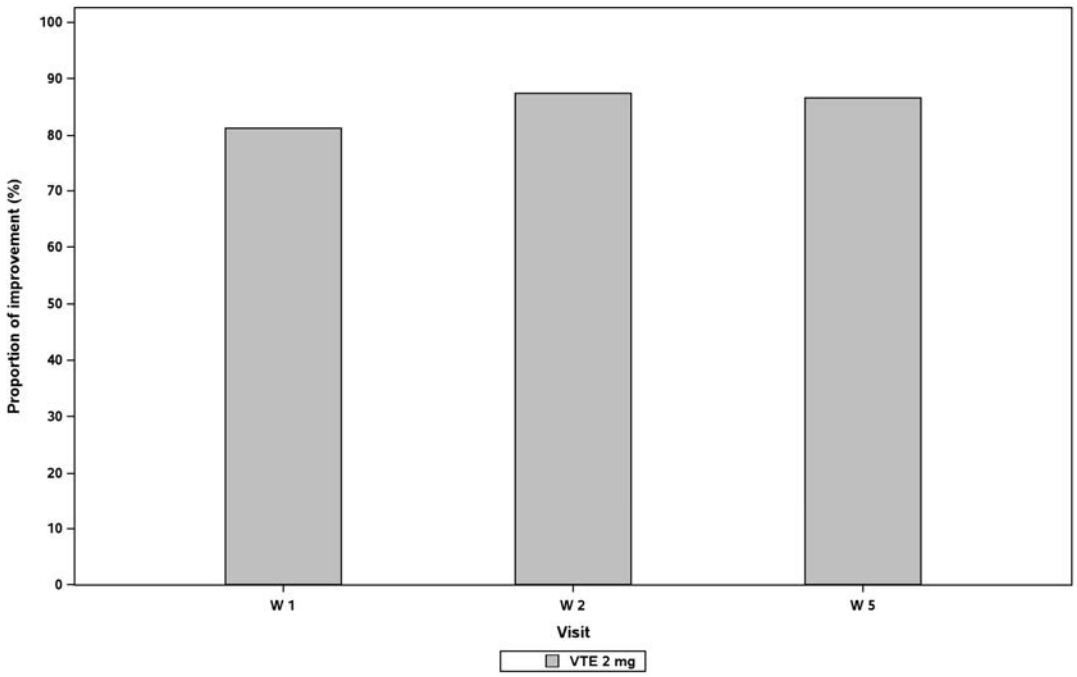


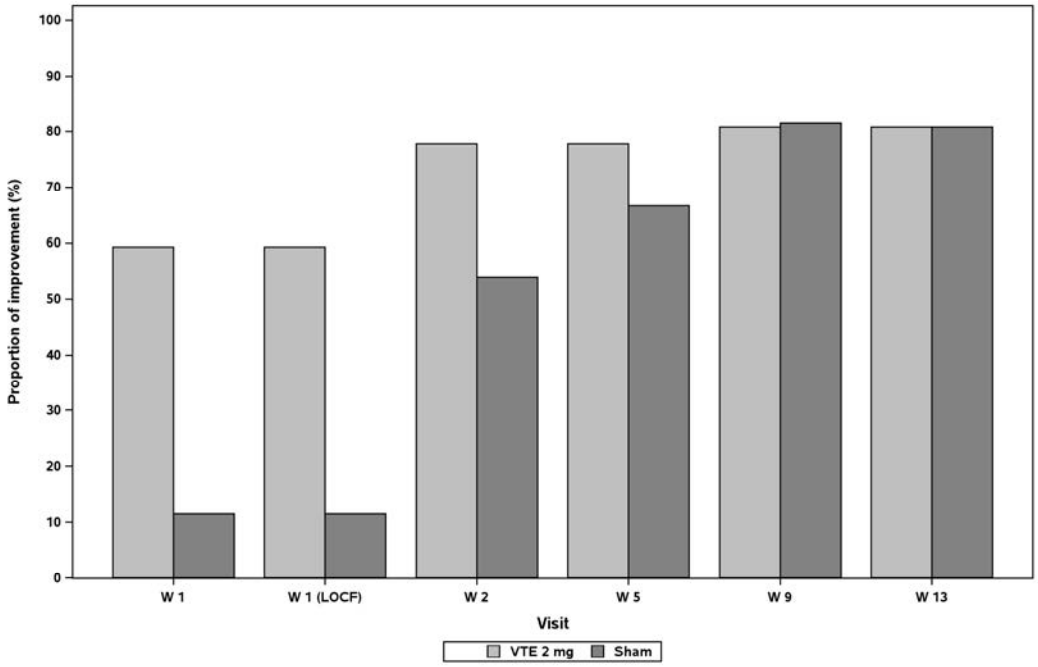
図 2.7.3.3- 3　各来院時点の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.2/1, 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.2/2

＜VEGA 試験＞



＜VENERA 試験＞

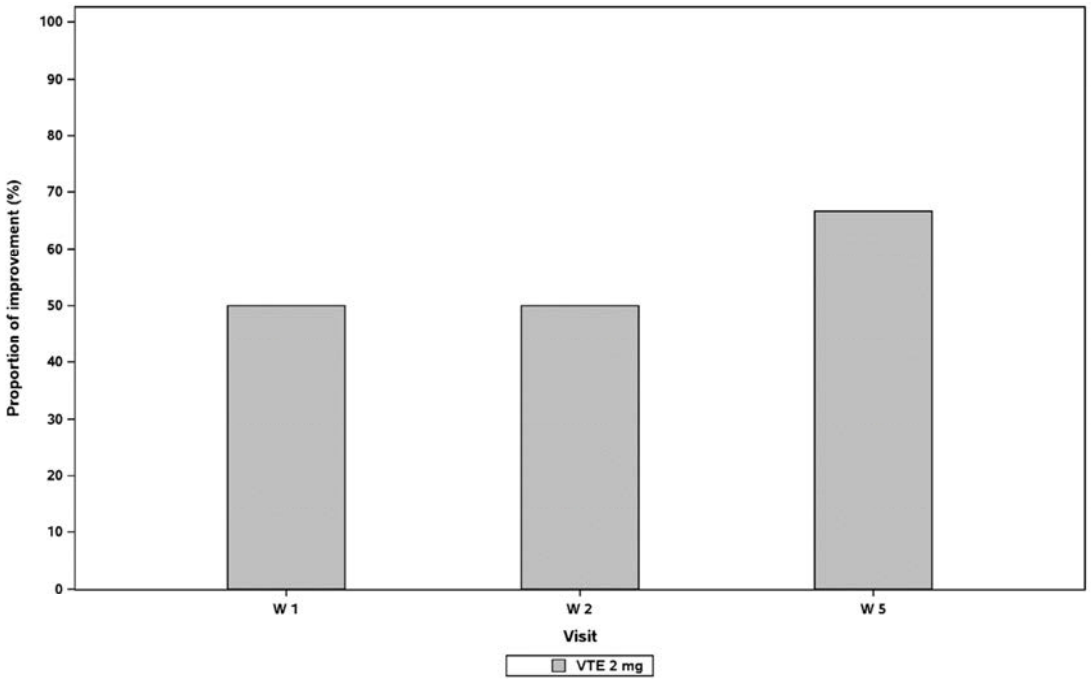


図 2.7.3.3- 4　各来院時点の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.3/1, 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.3/2

2.7.3.3.2.2.3 各来院時点の NVI 及び NVA グレード、並びにそのベースラインからの変化（探索的評価項目）

VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）の各来院時点の NVI グレード及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3- 14 に、各来院時点の NVA グレード及びベースラインからの変化量を表 2.7.3.3- 15 に示す。

VEGA 試験

NVI グレード、NVA グレード共に、本剤群では、1 週目の治験薬投与前の評価時点で多くの被験者で改善がみられた。5 週目にはグレードが更に改善した。また、グレードの改善は 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グレードの変化のない被験者が大多数を占め、更にグレードの増加が 2 例で認められた。しかし、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 週目以降は本剤群と同様に推移し、5 週目には更にグレードが改善した。また、グレードの改善は 13 週目まで維持された。

VENERA 試験

NVI グレード、NVA グレード共に、1 週目の評価時点で改善がみられ、グレードの改善は 5 週目まで維持された。

表 2.7.3.3- 14 各来院時点の NVI グレード及びベースラインからの変化：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

Study		Visit					
Treatment group		Baseline	Week 1	Week 2	Week 5	Week 9	Week 13
VEGA試験							
VTE 2 mg	n	27 (100.0%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)
(N=27)	NVI Grade						
	0	0	10 (37.0%)	17 (63.0%)	21 (77.8%)	21 (80.8%)	24 (92.3%)
	1	8 (29.6%)	10 (37.0%)	6 (22.2%)	4 (14.8%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)
	2	6 (22.2%)	1 (3.7%)	0	0	0	0
	3	9 (33.3%)	4 (14.8%)	3 (11.1%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	0
	4	4 (14.8%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	0	0	0
	NVI Grade: change from baseline						
	-4		1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (11.1%)	3 (11.5%)	3 (11.5%)
	-3		3 (11.1%)	5 (18.5%)	7 (25.9%)	8 (30.8%)	10 (38.5%)
	-2		3 (11.1%)	6 (22.2%)	5 (18.5%)	7 (26.9%)	5 (19.2%)
	-1		12 (44.4%)	9 (33.3%)	10 (37.0%)	5 (19.2%)	8 (30.8%)
	0		8 (29.6%)	5 (18.5%)	2 (7.4%)	3 (11.5%)	0
	+1		0	0	0	0	0
Sham (N=27)	n	27 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)
	NVI Grade						
	0	1 (3.7%)	3 (11.5%)	14 (53.8%)	17 (63.0%)	20 (74.1%)	20 (76.9%)
	1	7 (25.9%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)	4 (15.4%)
	2	12 (44.4%)	11 (42.3%)	4 (15.4%)	3 (11.1%)	0	0
	3	4 (14.8%)	4 (15.4%)	1 (3.8%)	0	0	0
	4	3 (11.1%)	3 (11.5%)	2 (7.7%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)
	NVI Grade: change from baseline						
	-4		0	1 (3.8%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)
	-3		0	1 (3.8%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)
	-2		1 (3.8%)	6 (23.1%)	8 (29.6%)	13 (48.1%)	12 (46.2%)
	-1		2 (7.7%)	10 (38.5%)	10 (37.0%)	9 (33.3%)	9 (34.6%)
	0		21 (80.8%)	8 (30.8%)	6 (22.2%)	3 (11.1%)	2 (7.7%)
	+1		2 (7.7%)	0	0	0	0
VENERA試験							
VTE 2 mg	n	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	15 (100.0%)	-	-
(N=16)	NVI Grade						
	0	0	13 (81.3%)	13 (81.3%)	12 (80.0%)	-	-
	1	6 (37.5%)	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)	-	-
	2	5 (31.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)	-	-
	3	4 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)	-	-
	4	1 (6.3%)	0	0	0	-	-
	NVI Grade: change from baseline						
	-4		1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)	-	-
	-3		2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	-	-
	-2		4 (25.0%)	5 (31.3%)	5 (33.3%)	-	-
	-1		6 (37.5%)	6 (37.5%)	5 (33.3%)	-	-
	0		3 (18.8%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	-	-
	+1		0	0	0	-	-

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.2/1, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.2/1

表 2.7.3.3- 15 各来院時点の NVA グレード及びベースラインからの変化：VEGA 試験（FAS）及び VENERA 試験（FAS／PPS）

Study		Visit					
Treatment group		Baseline	Week 1	Week 2	Week 5	Week 9	Week 13
VEGA試験							
VTE 2 mg	n	27 (100.0%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)
(N=27)	NVA Grade						
	0	0	14 (51.9%)	18 (66.7%)	20 (74.1%)	20 (76.9%)	18 (69.2%)
	1	3 (11.1%)	2 (7.4%)	3 (11.1%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)	3 (11.5%)
	2	5 (18.5%)	1 (3.7%)	0	0	0	0
	3	12 (44.4%)	8 (29.6%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)	3 (11.5%)	4 (15.4%)
	4	7 (25.9%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
	NVA Grade: change from baseline						
	-4		5 (18.5%)	6 (22.2%)	6 (22.2%)	6 (23.1%)	6 (23.1%)
	-3		4 (14.8%)	6 (22.2%)	6 (22.2%)	8 (30.8%)	6 (23.1%)
	-2		2 (7.4%)	4 (14.8%)	6 (22.2%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)
	-1		5 (18.5%)	5 (18.5%)	3 (11.1%)	3 (11.5%)	5 (19.2%)
	0		11 (40.7%)	6 (22.2%)	6 (22.2%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)
	+1		0	0	0	0	0
Sham (N=27)	n	27 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)
	NVA Grade						
	0	0	1 (3.8%)	12 (46.2%)	15 (55.6%)	22 (81.5%)	19 (73.1%)
	1	2 (7.4%)	3 (11.5%)	3 (11.5%)	4 (14.8%)	0	2 (7.7%)
	2	10 (37.0%)	8 (30.8%)	2 (7.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)
	3	10 (37.0%)	8 (30.8%)	5 (19.2%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)
	4	5 (18.5%)	6 (23.1%)	4 (15.4%)	3 (11.1%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)
	NVA Grade: change from baseline						
	-4		0	1 (3.8%)	2 (7.4%)	3 (11.1%)	3 (11.5%)
	-3		1 (3.8%)	5 (19.2%)	7 (25.9%)	8 (29.6%)	8 (30.8%)
	-2		0	5 (19.2%)	6 (22.2%)	9 (33.3%)	6 (23.1%)
	-1		2 (7.7%)	3 (11.5%)	3 (11.1%)	2 (7.4%)	4 (15.4%)
	0		20 (76.9%)	11 (42.3%)	7 (25.9%)	5 (18.5%)	5 (19.2%)
	+1		3 (11.5%)	1 (3.8%)	2 (7.4%)	0	0
VENERA試験							
VTE 2 mg	n	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	15 (100.0%)	-	-
(N=16)	NVA Grade						
	0	0	8 (50.0%)	8 (50.0%)	9 (60.0%)	-	-
	1	3 (18.8%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)	-	-
	2	4 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	0	-	-
	3	9 (56.3%)	5 (31.3%)	4 (25.0%)	3 (20.0%)	-	-
	4	0	0	1 (6.3%)	2 (13.3%)	-	-
	NVA Grade: change from baseline						
	-4		0	0	0	-	-
	-3		4 (25.0%)	4 (25.0%)	4 (26.7%)	-	-
	-2		2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	-	-
	-1		2 (12.5%)	2 (12.5%)	4 (26.7%)	-	-
	0		8 (50.0%)	7 (43.8%)	3 (20.0%)	-	-
	+1		0	1 (6.3%)	2 (13.3%)	-	-

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.3/1, 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.3/1

2.7.3.3.2.3 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（2.7.6.1.2.2.4.4）。

VENERA 試験では、眼痛は評価していない（2.7.3.1.2.5）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 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（VEGA 試験及び VENERA 試験）

VEGA 試験

「1 週目の眼圧のベースラインからの変化量」（FAS、LOCF）、「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」（FAS、LOCF）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」（FAS、LOCF）についての部分集団解析の Forest plot をそれぞれ図 2.7.3.3- 5、図 2.7.3.3- 6 及び図 2.7.3.3- 7 に示す。また、それらの部分集団解析の結果をそれぞれ付表 2.7.6.1.a.1- 23、付表 2.7.6.1.a.1- 24 及び付表 2.7.6.1.a.1- 25に示す。「各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化量」（FAS）及び「各来院時点の NVI グレードのベースラインからの変化量」（FAS）についての部分集団解析を、5.3.5.1.1（それぞれ 5.3.5.1.1 PH-39021 Final-Table 14.2.5.1/2～11 及び 14.2.5.2/2～11）に示す。

部分集団解析の結果、本剤群ではすべての部分集団で、ベースラインと比較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）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、偽注射群に比べて本剤群で眼圧の下降が大きく、点推定値が 0 を下回った。

「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」の部分集団（本剤群 3 例、偽注射群 4 例）では、1 週目の眼圧の変化量の群間差〔調整済み平均値（両側 95%CI）、以下同様〕は 3.8mmHg（－15.5～23.0mmHg）で、1 週目の眼圧の変化量（平均値±SD、以下同様）は本剤群で－9.3±12.3mmHg、偽注射群で－8.8±7.4mmHg であった。この部分集団には誤って開放隅角期に割付られた本剤群の 1 例が含まれておらず、実際の「NVG ステージが閉塞隅角期」の部分集団（本剤群 4 例、偽注射群 4 例）での 1 週目の眼圧の変化量の群間差は－0.4mmHg（－17.9～17.0mmHg）であり、1 週目の眼圧の変化量は本剤群で－11.8±11.2mmHg、偽注射群で－8.8±7.4mmHg であった。また、「抗 VEGF 薬の前治療有」の部分集団（本剤群 7 例、偽注射群 6 例）では、1 週目の眼圧の変化量の群間差は 1.3mmHg（－6.2～8.7mmHg）であり、1 週目の眼圧の変化量は本剤群で－6.9±6.3mmHg、偽注射群で－8.2±5.2mmHg であった。

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。偽注射群でも眼圧下降が認められた要因として、「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」の部分集団の偽注射群において、それぞれ 4 例中 3 例及び 6 例中 2 例に全身性の眼圧下降薬が使用されていたことが考えられるが（5.3.5.1.4 17584_add3/Table 1/2）、被験者数が少ないことから結論を得ることは困難である。

一方、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、「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」の部分集団も含め、すべての部分集団で本剤群が偽注射群を上回っていた。NVA グレードの部分集団解析についても NVI グレードと同様の結果であった。NVI 及び NVA グレードに関する部分集団解析の結果からは、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。

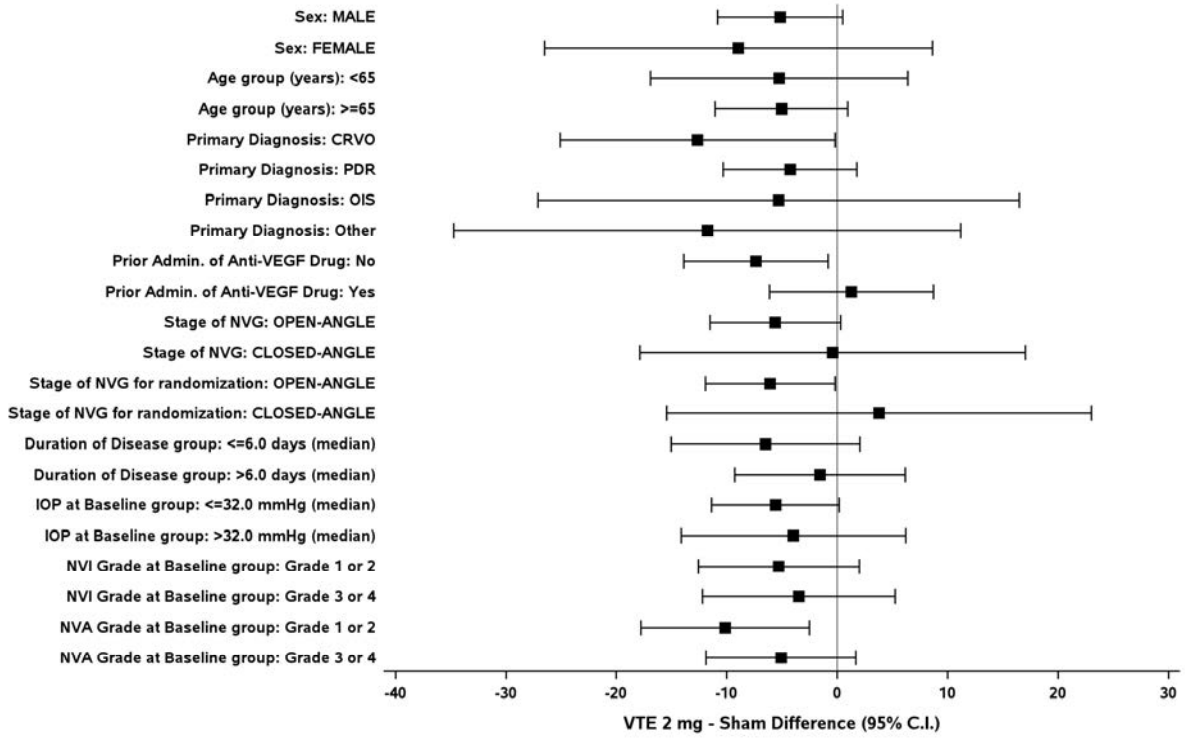


図 2.7.3.3- 5　部分集団における「1 週目の眼圧（mmHg）のベースラインからの変化量」の群間差の Forest plot（LOCF）：VEGA 試験（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are based on treatment difference of the LS mean changes using an ANCOVA model with treatment group as fixed effects, baseline value as covariate.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Figure 14.2.5.1/1

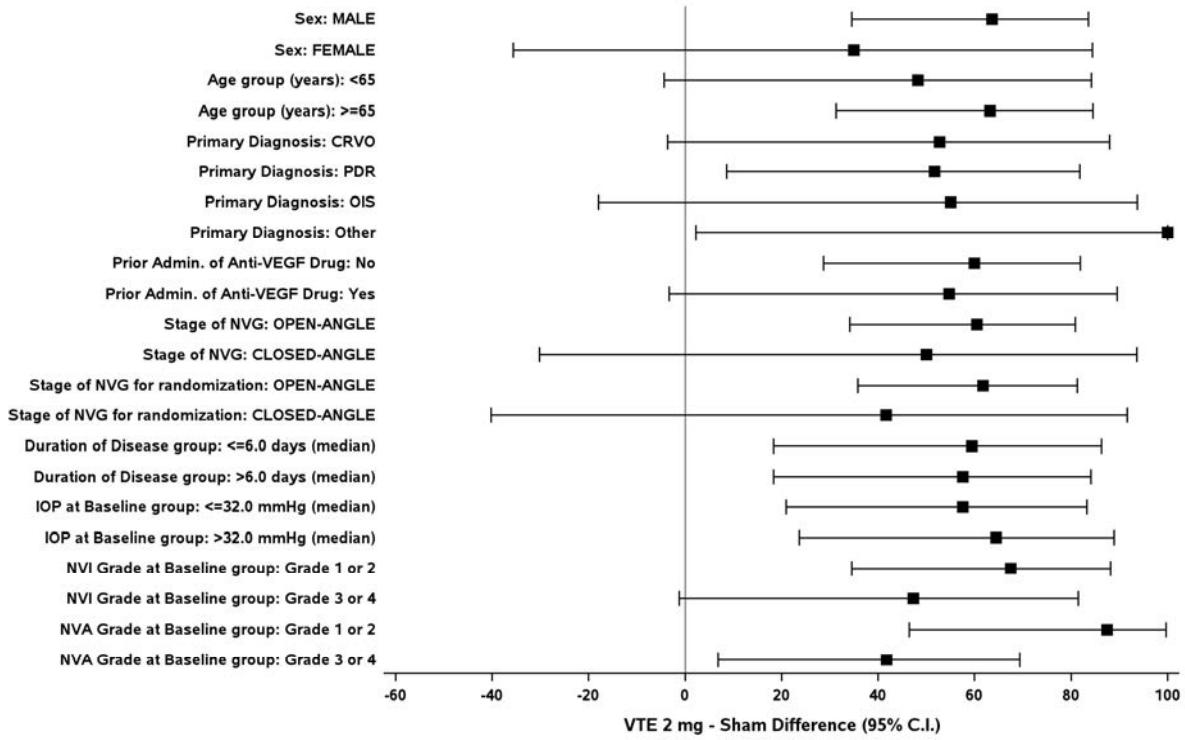


図 2.7.3.3- 6　部分集団における「1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」の群間差の Forest plot（LOCF）：VEGA 試験（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are calculated using exact method.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Figure 14.2.5.2/1

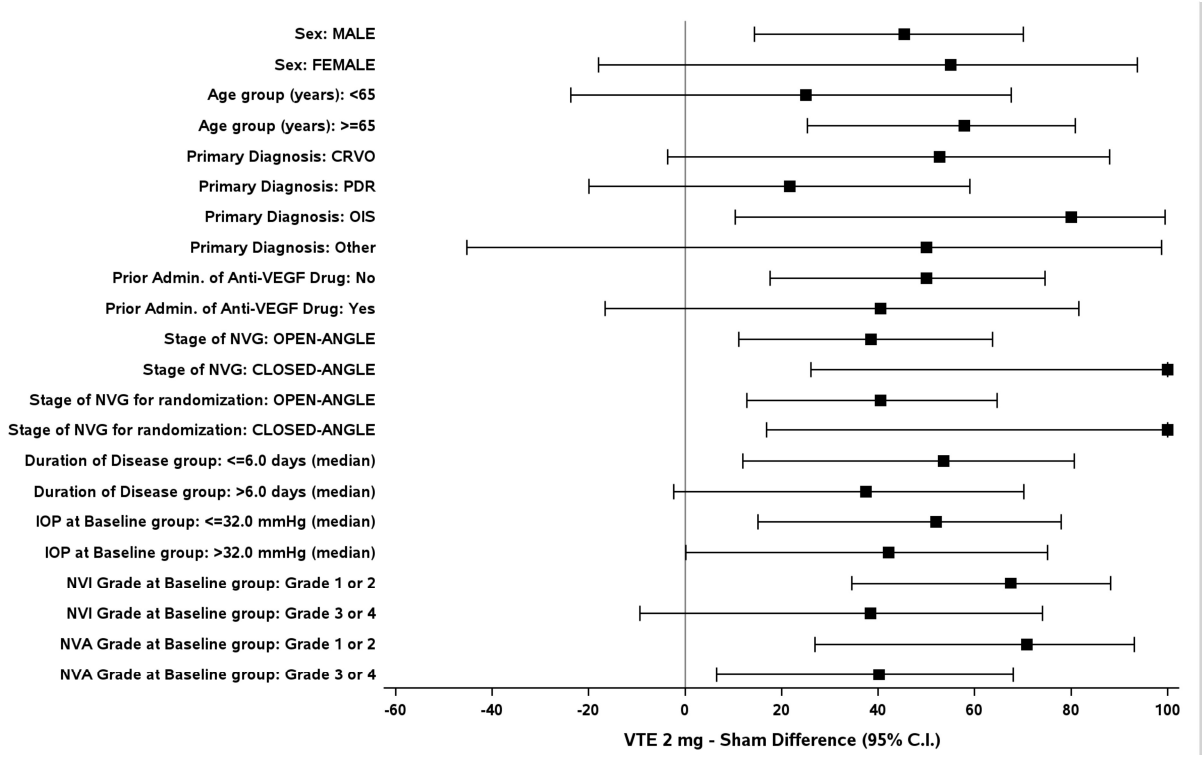


図 2.7.3.3- 7　部分集団における「1 週目の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」の群間差の Forest plot（LOCF）：VEGA 試験（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are calculated using exact method.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Figure 14.2.5.3/1

VENERA 試験

「1 週目の眼圧のベースラインからの変化量」（FAS／PPS、LOCF）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」（FAS／PPS、LOCF）についての部分集団解析の Forest plot を図 2.7.6.2- 8 及び図 2.7.6.2- 9 に示す。また、部分集団解析の結果をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 8 及び付表 2.7.6.2.a.1- 9 に示す。

VEGA 試験と同様、VENERA 試験も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が、検討した範囲において、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。

2.7.3.3.3.2 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関する部分集団解析（VEGA試験）

VEGA 試験の対照群では、ベースラインで偽注射を実施することから、被験者の安全性を配慮して、スクリーニング期間中に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、治験薬投与期間中も継続して使用することとした。導入治療として使用した眼圧下降点眼薬が眼圧の評価に影響がないことを確認した上で被験者を登録したため、これらの薬剤による眼圧評価の影響は極めて少ないと考えた。また、PRP の眼圧に対する効果が発揮されるまでには時間を要することから、ベースライン以降に実施した PRP による 1 週目の眼圧評価への影響も極めて少ないと考えた。しかし、ベースライン以前に実施した PRP が眼圧評価に影響した可能性は否定できない。よって、事後的に「ベースラインの 21 日前からベースライン前日」までの間で、PRP の実施の有無に関する部分集団について検討した。

更に、VEGA 試験では、倫理的な配慮から、導入治療で眼圧コントロールが不十分であると治験責任（分担）医師が判断した場合、ベースラインの眼圧評価後から 1 週目の眼圧評価の 24 時間前までの間、全身性の眼圧下降薬の使用を可能とした。これらの薬剤のウォッシュアウト期間は、24 時間で十分であると考えたため、眼圧評価への影響は限定的であるとしていた。しかし、この間に使用された全身性の眼圧下降薬が眼圧評価に影響を与えた可能性は否定できない。よって、事後的に「ベースラインの眼圧評価後から 1 週目の眼圧評価の 24 時間前」までの間で、全身性の眼圧下降薬（短時間作用型炭酸脱水酵素阻害薬の内服又は高張浸透圧薬の点滴）の使用の有無に関する部分集団についても検討した。

2.7.3.3.3.2.1 PRPの実施に関する部分集団解析

PRP 実施の有無別の眼圧及び 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（LOCF、FAS）について、ベースライン前（ベースラインの 21 日前から前日）の PRP 実施の有無別に表 2.7.3.3- 16 に示す。

ベースラインの眼圧は、PRP を実施した被験者で低い傾向があり、PRP を実施した被験者及び実施しなかった被験者のいずれでも、偽注射群に比べて本剤群で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は他の部分集団に比べて低かったが、1 週目に眼圧下降（－4.2mmHg）を示した。一方、偽注射群では 1 週目に眼圧上昇（3.1mmHg）を認めた。

表 2.7.3.3- 16 ベースライン前の PRP 実施の有無別、ベースライン、1 週目の眼圧及び変化量（mmHg）（LOCF）：VEGA 試験（FAS）

PRP *	Treatment group	Visit	Value at Visit						Change from Baseline					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
No	VTE 2 mg	BASELINE	22	34.4	10.5	26	30.0	64						
	(N=22)	WEEK 1	22	24.9	12.1	10	23.0	55	22	-9.5	7.5	-24	-10.0	1
	Sham	BASELINE	18	37.9	9.8	26	36.0	56						
	(N=18)	WEEK 1	18	29.0	7.9	14	28.0	43	18	-8.9	8.9	-28	-7.5	6
Yes	VTE 2 mg	BASELINE	5	27.0	1.7	26	26.0	30						
	(N=5)	WEEK 1	5	22.8	12.4	4	27.0	34	5	-4.2	12.8	-22	1.0	7
	Sham	BASELINE	9	34.3	7.7	26	32.0	46						
	(N=9)	WEEK 1	9	37.4	12.5	26	32.0	58	9	3.1	9.9	-16	3.0	17

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

*: PRP between 21 days and one day before baseline

Source: 5.3.5.1.5 17584_add4/Table 16.1.9.5.1/2

2.7.3.3.3.2.2　全身性の眼圧下降薬の使用に関する部分集団解析

1 週目の治験薬投与前における眼圧、NVI 及び NVA グレードのベースラインからの変化について、ベースラインから 1 週目の眼圧評価の前日までの全身性の眼圧下降薬使用の有無別に解析した結果を表 2.7.3.3- 17 及び表 2.7.3.3- 18 に示す。

ベースラインの眼圧は、全身性の眼圧下降薬を使用した被験者では使用していなかった被験者に比べて高い傾向がみられた。また、偽注射群でベースラインの眼圧が高い傾向がみられ、全身性の眼圧下降薬を使用した被験者も本剤群よりも多かった。全身性の眼圧下降薬を使用しなかった被験者において、1 週目の眼圧の変化量（平均値）は、本剤群（－8.8mmHg）が偽注射群（－0.4mmHg）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、眼圧の変化量に本剤群（－8.2mmHg）と偽注射群（－8.0mmHg）で大きな違いはなく、いずれも、全身性の眼圧下降薬を使用しなかった偽注射群の被験者に比べて大きな眼圧の変化を示した。

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。

表 2.7.3.3- 17　全身性の眼圧下降薬使用の有無別、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（mmHg）（LOCF）：VEGA 試験（FAS）

全身性の眼圧下降薬の投与	来院	本剤群（N=27） n, 平均値（SD）	偽注射群（N=27） n, 平均値（SD）	群間差の95%CI*
無	ベースライン	16, 29.3 (4.8)	11, 30.2 (4.2)	
	1週目	16, 20.5 (9.8)	11, 29.8 (8.9)	
	変化量	16, -8.8 (8.4)	11, -0.4 (7.7)	-8.3 (-15.1, -1.6)
有	ベースライン	11, 38.5 (12.7)	16, 41.2 (8.9)	
	1週目	11, 30.4 (12.8)	16, 33.2 (11.2)	
	変化量	11, -8.2 (9.5)	16, -8.0 (11.6)	-1.2 (-9.5, 7.1)

*：点推定値及び 95%CI は、投与群を固定効果とし、ベースライン時の眼圧を共変量とした 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）に基づく

Source: 5.3.5.1.2 17584_add1/Table 16.1.9.4.1/1, 16.1.9.4.1/2

表 2.7.3.3- 18 全身性の眼圧下降薬使用の有無別、1 週目の NVI 及び NVA グレードのベースラインからの変化（LOCF）：VEGA 試験（FAS）

全身性の眼圧下降薬の投与		NVIグレード		NVAグレード	
		本剤群 (N=27) n/N (%)	偽注射群 (N=27) n/N (%)	本剤群 (N=27) n/N (%)	偽注射群 (N=27) n/N (%)
無	ベースライン				
	0	0/16	0/11	0/16	0/11
	1	6/16 (37.5)	3/11 (27.3)	2/16 (12.5)	1/11 (9.1)
	2	5/16 (31.3)	5/11 (45.5)	5/16 (31.3)	6/11 (54.5)
	3	4/16 (25.0)	3/11 (27.3)	7/16 (43.8)	3/11 (27.3)
	4	1/16 (6.3)	0/11	2/16 (12.5)	1/11 (9.1)
	1週目のベースラインからの変化				
	改善	13/16 (81.3)	1/11 (9.1)	12/16 (75.0)	2/11 (18.2)
	不変	3/16 (18.8)	10/11 (90.9)	4/16 (25.0)	9/11 (81.8)
	悪化	0/16	0/11	0/16	0/11
有	ベースライン				
	0	0/11	1/16 (6.3)	0/11	0/16
	1	2/11 (18.2)	4/16 (25.0)	1/11 (9.1)	1/16 (6.3)
	2	1/11 (9.1)	7/16 (43.8)	0/11	4/16 (25.0)
	3	5/11 (45.5)	1/16 (6.3)	5/11 (45.5)	7/16 (43.8)
	4	3/11 (27.3)	3/16 (18.8)	5/11 (45.5)	4/16 (25.0)
	1週目のベースラインからの変化				
	改善	6/11 (54.5)	2/15 (13.3)	4/11 (36.4)	1/15 (6.7)
	不変	5/11 (45.5)	11/15 (73.3)	7/11 (63.6)	11/15 (73.3)
	悪化	0/11	2/15 (13.3)	0/11	3/15 (20.0)

Source: 5.3.5.1.7 17584_add6/Table 1/1, 1/4

なお、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の全身性の眼圧下降薬の投与を禁じた VENERA 試験において、被験者全体の眼圧（平均値±SD）は、ベースラインで 34.1±6.7mmHg、1 週目で 25.8±8.0mmHg、変化量は－8.3±7.3mmHg であった（2.7.3.3.2.1.1）。変化量の両側 95%CI は－12.2～－4.4mmHg であり、両側 95%CI の上限値は 0 を下回ったことから、本剤単独の眼圧下降効果が示唆された。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 VEGA 試験及び VENERA 試験の用量の設定根拠

本剤以外の抗 VEGF 薬の臨床研究[3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]において、滲出型加齢黄斑変性（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 患者に対して、前眼部新生血管の退縮及び眼圧下降などの有効性が報告されている。したがって、本剤においても滲出型 AMD や CRVO に伴う黄斑浮腫と同じ用量で 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 における第Ⅲ相試験での検討用量とすることは妥当であると考えた。

2.7.3.4.2 VEGA 試験及び VENERA 試験の用法の設定根拠

過去の臨床研究から、抗 VEGF 薬の単回投与により NVG 患者における高眼圧が速やかに下降し、標準的な治療方法と比べて疾患の症状を早期にコントロールできることが示唆された。一方で、長期間の経過観察が行われた抗 VEGF 薬の臨床研究[7, 10, 11]において、再投与の要否が毎月評価され、一部の症例で複数回投与されていた。以上のことから、VEGA 試験では、本剤を単回投与し、患者の症状により追加投与する用法・用量が妥当であると考え、1 週目の主要評価後は 4 週ごとに 13 週まで観察することとし、再投与基準を設定した。なお、VENERA 試験は、本剤の 1 週目の眼圧下降効果を再確認することが目的であり、試験期間を投与後 5 週目までとした。

2.7.3.4.3 NVG における推奨用法・用量

上述の根拠に基づき設定した用法・用量（2.7.3.1.1）を用いた VEGA 試験及び VENERA 試験の結果及び NVG 患者に推奨される用法・用量について以下に示す。

VEGA 試験では、有効性の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」は、本剤群の偽注射群に対する統計学的優越性は示されなかったものの、本剤群の変化量は偽注射群の変化量に比べて数値的に大きく（2.7.3.3.2.1.1）、探索的評価項目の一つである、1 週目で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合も、本剤群は偽注射群を大きく上回っていた（2.7.3.3.2.1.3）。また、本剤投与による前眼部新生血管の退縮を評価した副次評価項目である「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」及び探索的評価項目の一つである、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、いずれも本剤群が偽注射群を大きく上回っていた（2.7.3.3.2.2.1 及び 2.7.3.3.2.2.2）。これらの本剤の前眼部新生血管の退縮効果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。また、ベースラインから観察終了時点（13 週目）までの忍容性は良好であり、NVG 患者に対する本剤の優れた安全性プロファイルが示された（2.7.4）。

VENERA 試験では、全身性の眼圧下降薬及び PRP による有効性評価への影響を排除し、NVG 患者への本剤投与を行った。VENERA 試験の有効性の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」において、変化量の両側 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（2.7.3.3.2.1.1）。副次評価項目及び探索的評価項目である「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、いずれも高い値であった（2.7.3.3.2.2.1 及び 2.7.3.3.2.2.2）。このように、VENERA 試験で得られた眼圧下降効果及び前眼部新生血管の退縮効果は、VEGA 試験の結果を補完可能なものであった。また、ベースラインから 5 週目までの忍容性は良好であり、NVG 患者に対する本剤の優れた安全性プロファイルが示された（2.7.4）。

VEGA 試験では、54 例中 41 例（75.9%）の被験者で本剤の 1 回投与により 1 週目で認められた眼圧下降効果及び前眼部新生血管の退縮効果が 13 週目まで更なる改善をし維持された（付表 2.7.6.1.a.1- 14、表 2.7.3.3- 14 及び表 2.7.3.3- 15）。一方、8 例（14.8%：本剤群 6 例、偽注射群 2 例）が 2 回、1 例（1.9%：偽注射群）が 3 回、本剤の投与を受けた。本剤を 2 回投与した 8 例のうち、6 例（本剤群 4 例、偽注射群 2 例）が初回投与 4 週後（偽注射群）又は 5 週後（本剤群）の来院で 2 回目の投与を受けた。

本剤を 2 回投与した 8 例のうち、本剤群の 3 例が 2 回目の投与後の次の来院までに眼圧に影響する手術（毛様体光凝固術、線維柱帯切除術及び硝子体手術）を実施していた（5.3.5.1.1　PH-39021/Listing 16.2.4/14 及び 16.2.5/1）。これらの 3 例を除く 5 例（本剤群 3 例、偽注射群 2 例）における眼圧の再投与前後の変化量を表 2.7.3.4- 1 に示す。また、本剤を 2 回投与した 8 例における NVI 及び NVA グレードの再投与前後の変化を表 2.7.3.4- 2 に示す。

本剤を 2 回投与した被験者のうち、2 回目投与後の次の来院までに眼圧に影響する手術を受けなかった被験者 5 例の眼圧の変化量（平均値）は、本剤群では 2 回目投与直前でベースラインから－4.3mmHg の下降がみられたが、偽注射群では 5.5mmHg の上昇がみられた。いずれの群でも、治験責任（分担）医師の判断により 2 回目の投与が行われ、その 4 週後の眼圧の評価では、本剤群で－6.7mmHg、偽注射群で－6.5mmHg の下降がみられた。

また、本剤を 2 回投与した被験者 8 例の NVI 及び NVA グレードは、2 回目投与直前でベースラインと比べて全体の半数の被験者で改善がみられており、悪化はみられなかった。2 回目投与 4 週後の評価では、NVI 及び NVA グレードの更なる改善が認められ、悪化はみられなかった。本剤を 3 回投与した偽注射群の 1 例では、ベースラインの眼圧（[redacted]mmHg）が、2 回目投与直前で下降（[redacted]mmHg）したが、その後上昇（[redacted]mmHg）したため、3 回目の投与が行われた（5.3.5.1.7 17584_add6/Table 1/7 及び 1/8）。3 回目投与 4 週後の評価では、眼圧が下降（[redacted]mmHg）していた。当該被験者では、2 回目及び 3 回目投与による NVI 及び NVA のグレードの変化はなかった（5.3.5.1.7 17584_add6/Table 1/2、1/3、1/5 及び 1/6）。なお、本剤を複数回投与した 9 例のうち 4 例で 2 回目投与以降に有害事象が認められたが、治験薬又は注射手技と関連のある重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.8）。

表 2.7.3.4- 1　本剤を 2 回投与した被験者における眼圧の再投与前後の変化量（mmHg）：VEGA 試験（FAS）

	来院	眼圧			変化量*		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD
本剤群 (N=3)	ベースライン	3	33.0	9.5			
	2回目投与直前	3	28.7	5.1	3	-4.3	10.0
	2回目投与4週後	3	22.0	5.3	3	-6.7	2.5
偽注射群 (N=2)	ベースライン	2	27.0	1.4			
	2回目投与直前	2	32.5	6.4	2	5.5	4.9
	2回目投与4週後	2	26.0	11.3	2	-6.5	17.7
合計 (N=5)	ベースライン	5	30.6	7.5			
	2回目投与直前	5	30.2	5.3	5	-0.4	9.2
	2回目投与4週後	5	23.6	7.1	5	-6.6	9.0

*：変化量は、2 回目投与直前のベースラインからの変化量及び 2 回目投与 4 週後の 2 回目投与直前からの変化量を示す。

Subjects who had surgeries influenced to IOP during from 2nd injection to next visit are removed.

Source: 5.3.5.1.7 17584_add6/Table 1/7, 1/8

表 2.7.3.4- 2 本剤を 2 回投与した被験者における NVI 及び NVA グレードの再投与前後の変化：VEGA 試験（FAS）

		NVIグレード			NVAグレード		
		本剤群 (N=6)	偽注射群 (N=2)	合計 (N=8)	本剤群 (N=6)	偽注射群 (N=2)	合計 (N=8)
ベースライン	0	0	0	0	0	0	0
	1	2 (33.3%)	1 (50.0%)	3 (37.5%)	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)
	2	1 (16.7%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)	0	1 (50.0%)	1 (12.5%)
	3	2 (33.3%)	0	2 (25.0%)	4 (66.7%)	0	4 (50.0%)
	4	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)
2回目投与直前	0	0	1 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)
	1	5 (83.3%)	0	5 (62.5%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)
	2	0	1 (50.0%)	1 (12.5%)	0	0	0
	3	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	3 (50.0%)	0	3 (37.5%)
	4	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)
2回目投与直前のベースラインからの変化	改善	3 (50.0%)	1 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (100.0%)	3 (37.5%)
	不変	3 (50.0%)	1 (50.0%)	4 (50.0%)	5 (83.3%)	0	5 (62.5%)
	悪化	0	0	0	0	0	0
2回目投与4週後	0	4 (66.7%)	1 (50.0%)	5 (62.5%)	3 (50.0%)	2 (100.0%)	5 (62.5%)
	1	2 (33.3%)	1 (50.0%)	3 (37.5%)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (25.0%)
	4	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)
2回目投与4週後の2回目投与直前からの変化	改善	5 (83.3%)	1 (50.0%)	6 (75.0%)	2 (33.3%)	1 (50.0%)	3 (37.5%)
	不変	1 (16.7%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)	4 (66.7%)	1 (50.0%)	5 (62.5%)
	悪化	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1.7 17584_add6/Table 1/2, 1/3, 1/5, 1/6

VEGA 試験及び VENERA 試験において、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と考えられる速やかな眼圧下降が認められた。NVG に対する抗 VEGF 薬の役割は、急性期にみられる高眼圧に対する速やかな眼圧下降である。VEGA 試験における偽注射群を含む本剤の投与回数は、1 回が 75.9%（41/54 例：本剤群 21/27 例、偽注射群 20/27 例）、2 回が 14.8%（8/54 例：本剤群 6/27 例及び偽注射群 2/27 例）、3 回が 1.9%（1/54 例：偽注射群 1/27 例）と、そのほとんどが 1 回のみであった（2.7.3.3.1.6）。VEGA 試験では、眼圧、NVI 及び NVA などの被験者の症状により治験責任（分担）医師の判断で、1 ヵ月以上あけた投与間隔で追加投与が行われており、更なる眼圧下降並びに NVI 及び NVA グレードの改善が認められ、再投与の有用性が示唆された。

これらの試験成績から、NVG における本剤の申請用法・用量を、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回あたり 2mg（0.05mL）を IVT 投与する。投与間隔は、1 ヵ月以上あけること」とすることは妥当であると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

NVG 患者を対象とした VEGA 試験の 13 週目までの成績において、本剤群では 13 週間にわたり眼圧下降及び前眼部新生血管の退縮効果の持続が認められた（2.7.3.3.2.1.2 及び 2.7.3.3.2.2.3）。

また、VEGA 試験において免疫原性を評価した結果、治験薬投与下で抗アフリベルセプト抗体を発現した被験者は認められなかった（2.7.2.4.1）。これまでに実施した滲出型 AMD、CRVO に伴う黄斑浮腫、網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫及び病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験についても、本剤の免疫原性は極めて低いことが示されており〔「網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫」承認時（2015 年 6 月）申請資料 CTD2.7.2.4.1 参照〕、NVG 患者より今回得られた結果と一致している。以上より、これまでに検討した患者集団と同様に、NVG 患者を対象として本剤を IVT 投与した場合においても、耐薬性が出現する可能性は低いと考えられる。

2.7.3.6 付録

なし

参考文献一覧

1) Weiss DI et al., Ann Ophthalmol 1978:10:488-491

2) Teich SA et al., Ophthalmology 1981:88:1102-1106

3) Ehlers JP et al., Retina 2008:28:696-702

4) Iliev ME et al., Am J Ophthalmol 2006:142:1054-1056

5) Avery RL, Retina 2006:26:352-354

6) Lüke J et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013:251:2403-2413

7) Kotecha A et al., Arch Ophthalmol 2011:129:145-150

8) Costagliola C et al., Br J Clin Pharmacol 2008:66:667-673

9) 山本篤志ら、眼科　2010:52:1853-1860

10) Wakabayashi T et al., Ophthalmology 2008:115:1571-1580.e1-3

11) Beutel J et al., Acta Ophthalmol 2010:88:103-109

2.7.4　臨床的安全性の目次

2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 6
2.7.4.1.1.2　試験の記述的説明 6
2.7.4.1.1.3　安全性評価計画 7
2.7.4.1.1.3.1　安全性の評価項目 7
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.2.1　VEGA 試験 11
2.7.4.1.2.2　VENERA 試験 14
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性 14
2.7.4.1.3.1.1　VEGA 試験 14
2.7.4.1.3.1.2　VENERA 試験 17
2.7.4.1.3.2　病歴及び手術歴 20
2.7.4.1.3.2.1　VEGA 試験 20
2.7.4.1.3.2.2　VENERA 試験 20
2.7.4.1.3.3　前治療及び併用療法 21
2.7.4.1.3.3.1　VEGA 試験 21
2.7.4.1.3.3.2　VENERA 試験 22
2.7.4.2　有害事象 22
2.7.4.2.1　有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 25
2.7.4.2.1.1.1　TEAE 25
2.7.4.2.1.1.2　治験薬と関連のある TEAE 31
2.7.4.2.1.1.3　注射手技と関連のある TEAE 32
2.7.4.2.1.1.4　副作用（治験薬又は注射手技と関連のある TEAE） 34
2.7.4.2.1.1.5　治験手順と関連のある TEAE 37
2.7.4.2.1.1.6　TEAE の重症度 37
2.7.4.2.1.1.7　本剤未投与の被験者（偽注射群）に認められた TEAE（VEGA 試験） 38
2.7.4.2.1.1.8　複数回投与による安全性（VEGA 試験） 38
2.7.4.2.1.1.9　治験薬投与 30 日後より後に発現した有害事象（VENERA 試験） 38
2.7.4.2.1.2　死亡 39

2.7.4.2.1.3　重篤な TEAE..... 39
2.7.4.2.1.3.1　VEGA 試験..... 39
2.7.4.2.1.3.2　VENERA 試験..... 40
2.7.4.2.1.4　その他の重要な TEAE..... 40
2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った TEAE..... 40
2.7.4.2.1.4.2　動脈血栓塞栓事象..... 40
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析..... 41
2.7.4.2.1.5.1　VEGA 試験..... 41
2.7.4.2.1.5.2　VENERA 試験..... 41
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明..... 42
2.7.4.3　臨床検査値の評価..... 42
2.7.4.3.1　血液学的検査..... 42
2.7.4.3.1.1　VEGA 試験..... 42
2.7.4.3.1.2　VENERA 試験..... 44
2.7.4.3.2　血液生化学検査..... 46
2.7.4.3.2.1　VEGA 試験..... 46
2.7.4.3.2.2　VENERA 試験..... 48
2.7.4.3.3　尿検査..... 50
2.7.4.3.3.1　VEGA 試験..... 50
2.7.4.3.3.2　VENERA 試験..... 50
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目..... 51
2.7.4.4.1　バイタルサイン..... 51
2.7.4.4.1.1　VEGA 試験..... 51
2.7.4.4.1.2　VENERA 試験..... 51
2.7.4.4.2　心電図..... 51
2.7.4.4.3　眼科検査..... 51
2.7.4.4.3.1　視力検査..... 51
2.7.4.4.3.1.1　VEGA 試験..... 51
2.7.4.4.3.1.2　VENERA 試験..... 51
2.7.4.4.3.2　細隙灯顕微鏡検査..... 52
2.7.4.4.3.2.1　VEGA 試験..... 52
2.7.4.4.3.2.2　VENERA 試験..... 52
2.7.4.4.3.3　隅角鏡検査..... 52
2.7.4.4.3.3.1　VEGA 試験..... 52
2.7.4.4.3.3.2　VENERA 試験..... 52
2.7.4.4.3.4　倒像検眼鏡検査..... 53

2.7.4.4.3.4.1　VEGA 試験 53
2.7.4.4.3.4.2　VENERA 試験 53
2.7.4.4.3.5　眼圧検査 53
2.7.4.4.3.5.1　VEGA 試験 53
2.7.4.4.3.5.2　VENERA 試験 53
2.7.4.4.4　免疫原性 53
2.7.4.4.4.1　VEGA 試験 53
2.7.4.4.4.2　VENERA 試験 54
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 54
2.7.4.5.1　内因性要因 54
2.7.4.5.2　外因性要因 54
2.7.4.5.3　薬物相互作用 54
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 54
2.7.4.5.5　過量投与 55
2.7.4.5.6　薬物乱用 55
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 55
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 55
2.7.4.6　市販後データ 56
2.7.4.6.1　国内外における市販後の使用経験 56
2.7.4.6.1.1　自発報告及び非自発報告 56
2.7.4.6.2　国内における市販後の使用経験 60
2.7.4.6.2.1　特定使用成績調査 60
2.7.4.6.2.2　医療機器総合機構に報告した副作用・感染症報告 61
2.7.4.6.3　市販後データに関する結論 61
2.7.4.7　付録 62
参考文献一覧 64

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration	―
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
BRVO	Branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRVO	Central retinal vein occulusion	網膜中心静脈閉塞症
DME	Diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
IOP	Intraocular pressure	眼圧
IVT	Intravitreal	硝子体内
LDH	Lactic dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
mCNV	Myopic choroidal neovascularization	病的近視における脈絡膜新生血管
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
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
OIS	Ocular ischemic syndrome	眼虚血症候群
PDR	Proliferative diabetic retinopathy	増殖糖尿病網膜症
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PRP	Panretinal photocoagulation	汎網膜光凝固術
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
UPCR	Urine protein/creatinine ratio	尿たん白／クレアチニン比
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

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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

日本人の血管新生緑内障（NVG）患者における BAY 86-5321／アフリベルセプト（以下、本剤）の安全性は、国内第Ⅲ相試験である 17584 試験（以下、VEGA 試験）及び 19652 試験（以下、VENERA 試験）の結果に基づき評価した。これらの試験の概略を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験

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、以降各来院時に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
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

2.7.4.1.1.2 試験の記述的説明

VEGA 試験は、NVG 患者に対する本剤の IVT 投与における有効性について、眼圧の変化を偽注射と比較検討すること、及び NVG 患者に対する本剤の IVT 投与における安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重遮蔽、偽注射対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験であった。試験の構成は、スクリーニング（治験薬投与開始 15 日前～1 日目）、治験薬投与期間（1 日目～9 週目）及び追跡調査（13 週目）とした。ただし、途中で治験薬投与を中止した場合は、追跡調査期を最終投与から治験終了来院までとした。本剤の NVG 患者に対する

有効性を比較検討すべき適切な対照薬又は対照治療がないことから、偽注射を比較対照群として設定した。本剤群では、1 日目に本剤を 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〔8 日目（＋3 日）〕に偽注射を行い、5 週目〔36 日目（±7 日）〕及び 9 週目〔64 日目（±7 日）〕に本剤を IVT 投与した。偽注射群では、1 日目に偽注射を行い、以降は 1 週目、5 週目及び 9 週目の来院時に、再投与基準を満たした場合に本剤を IVT 投与した。

VENERA 試験は、NVG 患者に対する本剤の IVT 投与における有効性及び安全性並びに忍容性を検討することを目的とした、多施設共同、非無作為化、非遮蔽、単群、第Ⅲ相試験であった。VENERA 試験は VEGA 試験の有効性評価を補完することを目的に、全身性の眼圧下降薬の影響を排除した試験デザインとした。試験の構成は、スクリーニング（治験薬投与開始 15 日前～1 日目）、治験薬投与（1 日目）、観察期間（1 週目及び 2 週目の来院）、及び追跡調査（5 週目）とした。本剤を 1 日目に IVT 投与した。

いずれの試験でも、被験者の適格性を確認した後に眼圧下降点眼薬の投与を行い、導入治療（スクリーニング）を開始した（2.7.6.1.1 及び 2.7.6.2.1）。眼圧が 25mmHg を超え、すべての選択・除外基準を満たした場合に無作為割付け（VEGA 試験）又は治験薬を割り当て（VENERA 試験）、本剤の投与（又は偽注射）を行った。眼圧下降点眼薬は、1 週目まで変更することなく継続することとした。試験期間中は、全身性の抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）薬又はアトロピン硫酸塩水和物点眼薬の投与は行わないこととした。VEGA 試験では、全身性の眼圧下降薬の投与は、1 週目の眼圧評価前 24 時間以内は不可とした。汎網膜光凝固術（PRP）については特に規定は設けなかった。VENERA 試験では、全身性の眼圧下降薬の投与及び眼圧を下降させる目的での PRP を含む外科的治療は、これらの治療が避けられないと治験責任（分担）医師が判断する場合を除き、1 週目の眼圧評価まで実施しないこととした。

2.7.4.1.1.3 安全性評価計画

VEGA 試験では、本剤投与又は偽注射が行われた被験者を安全性解析対象集団（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。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て行った。2.7.4 項では、特に断りのない限り、13 週目までのデータを示した。また、本剤投与と偽注射の比較を目的として、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）について 1 週目（各被験者の 1 週目の治験薬投与前の眼圧評価まで）のデータに基づいた解析を行った（表 2.7.4.1-2）。なお、試験をとおして本剤が一度も投与されなかった偽注射群の 4 例にみられた TEAE を 2.7.4.2.1.1.7 に要約する。

VENERA 試験では、本剤投与が行われた被験者を SAF に含めた。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て行った。なお、TEAE の期間（治験薬投与後 30 日まで）を超えて、試験終了（5 週目）までに発現した有害事象を 2.7.4.2.1.1.9 に要約する。

VEGA 試験、VENERA 試験共に、1 日目の治験薬投与（偽注射を含む）前をベースラインとし、各評価項目のベースライン値は 1 日目の治験薬投与（偽注射を含む）前に測定された最新の有効な値と定義した。

2.7.4.1.1.3.1 安全性の評価項目

VEGA 試験及び VENERA 試験について、2.7.4 で示す安全性解析（試験での安全性解析及び事後解析）を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 2.7.4 で示す安全性解析

	VEGA 試験		VENERA 試験
	1 週目（1 週目の治験薬投与前の眼圧評価まで）	13 週目（最終評価時）まで	5 週目（最終評価時）まで
有害事象[a]			
TEAE[b]（すべて、治験対象眼、僚眼、眼以外に区分）			
TEAE の要約	○[c]	○	○
TEAE	○[d]	○	○
治験薬と関連のある TEAE	-	○	○
注射手技と関連のある TEAE	-	○	○
治験薬又は注射手技と関連のある TEAE：副作用	-	○	○
治験手順と関連のある TEAE	-	○	○
TEAE の重症度	-	○	○
死亡	-	○	○
重篤な TEAE	-	○	○
その他の重要な TEAE	-	○	○
TEAE の器官別大分類	-	○	○
臨床検査[e]	-	○	○
バイタルサイン[f]	-	○	○
眼科検査[f]（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）	-	○	○
免疫原性[g]（血清中のアフリベルセプトに対する抗体）	-	○	-

TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象

a：理学的検査の異常所見は、病歴又は有害事象として記録した

b：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（2.7.4.1.1.3.1.1 参照）。ただし、VEGA 試験の 1 週目では、治験薬の初回投与から各被験者の 1 週目（1 週目の治験薬投与前の眼圧評価）までに発現若しくは悪化した有害事象

c：最終被験者の 1 週目の来院時データが得られた時点でのカットオフデータに基づく

d：最終データに基づく事後解析

e：スクリーニング及び試験終了時（VEGA 試験：13 週目、VENERA 試験：5 週目）又は早期中止来院時に実施

f：各来院時に実施

g：ベースライン及び試験終了時（13 週目）又は早期中止来院時に実施

2.7.4.1.1.3.1.1 有害事象

有害事象とは、同意書に署名した後に被験者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事、すなわち、好ましくなく意図しない徴候（臨床検査値の異常所見を含む）、症状あるいは疾病とした。すべての有害事象について、治験薬との因果関係、注射手技との因果関係、注射手技を除

く治験実施計画書に規定する検査・観察等（以下、治験手順）との因果関係、重症度、重篤度を評価した。有害事象の収集期間は、同意書に署名した時点から追跡調査終了までとした。有害事象のうち、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 と定義した。

有害事象名は、国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0（VEGA 試験）及び version 21.1（VENERA 試験）を用いてコード化し、器官別大分類別及び基本語別に集計した。

TEAE は、すべての TEAE、並びに治験対象眼、僚眼及び眼以外の TEAE に分けて集計した。

治験薬との因果関係は、以下の「関連なし」及び「関連あり」の 2 分類で、治験責任（分担）医師が評価した。

「関連なし」：以下のような場合が該当する。

- 他に可能性が高い原因がある（例えば、手術部位における機械的な出血）。
- 妥当性がない（例えば、被験者が車にひかれたが、治験薬はその誘因であるかもしれない見当識障害を起こさないと考えられる場合、あるいは治験薬初回投与の数日後にがんが発現した場合など）。

「関連あり」：治験薬投与と有害事象発現との間に合理的な関連性があるもの。

有害事象と注射手技又は治験手順との関連性についても同様に、治験責任（分担）医師が、合理的な因果関係の有無に基づいて、「関連あり」又は「関連なし」に分類した。

なお、本試験では、治験薬又は注射手技と関連のある TEAE を副作用とした。

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階に分類した。重症度は各被験者の最大の重症度で要約した。

重篤な有害事象とは、治験薬の投与にかかわらず試験実施中に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院、又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- そのほか、治験責任（分担）医師により、医学的に重大なため重篤と判断されたもの

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った TEAE を評価した。また、外部の評価判定委員会により Antiplatelet Trialists' Collaboration（APTC）による定義を用いた動脈血栓塞栓事象に対する検討も行った。

なお、治験責任（分担）医師は、治験薬投与又は偽注射を実施後（3±1 日後）に被験者に電話連絡をし、網膜剥離及び眼内炎の症状又は徴候がないか、あるいは他の有害事象がないかを確認した。

TEAE の概要、TEAE、治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合について部分集団解析を行った。有害事象の部分集団解析に用いた部分集団を表 2.7.4.1-3 に示す。なお、VENERA 試験では被験者数が少ないため、VEGA 試験で行った一部の部分集団解析は実施しないこととした。

表 2.7.4.1-3 有害事象の部分集団解析

部分集団	VEGA 試験	VENERA 試験
性別	○	○
年齢（65 歳未満、65 歳以上）	○	○
NVG の原因疾患（CRVO、PDR、OIS、そのほか）	○	○
抗 VEGF 薬の前治療の有無	○	-
実際にベースラインで評価された NVG のステージ（開放隅角期、閉塞隅角期）	○	-
無作為割付けに用いられたベースラインにおける NVG のステージ（開放隅角期、閉塞隅角期）	○	-
NVG の発症からの期間（中央値以下、中央値超）	○	-
ベースラインにおける眼圧（中央値以下、中央値超）	○	○
ベースラインにおける NVI グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）	○	○
ベースラインにおける NVA グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）	○	○
腎障害の有無（有：CrCL が 80mL/分以下、無：CrCL が 80mL/分超）	○	○
肝障害の病歴の有無	○	○
高血圧の病歴の有無	○	○
脳血管障害の病歴の有無	○	○
心筋梗塞の病歴の有無	○	○

CRVO：網膜中心静脈閉塞症、PDR：増殖糖尿病網膜症、OIS：眼虚血症候群、NVI：虹彩新生血管、NVA：隅角新生血管、CrCL：クレアチニンクリアランス

2.7.4.1.1.3.1.2 臨床検査

臨床検査の以下の検査項目について、スクリーニング来院、及び試験終了時（VEGA 試験では 13 週目、VENERA 試験では 5 週目）又は早期中止来院時に測定した。

定量値については、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、基準値から逸脱した異常高値又は異常低値の発現割合を集計した。

(1) 血液学的検査

ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、赤血球数、赤血球指数〔平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）〕、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球）、血小板数

(2) 血液生化学検査

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、総コレステロール、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、二酸化炭素、カルシウム、アミラーゼ、グルコース、アルブミン、血清総たん白、クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチンキナーゼ MB、ヘモグロビン A1c（HbA1c）

(3) 尿検査

グルコース、潜血、硝子円柱及びその他の円柱、結晶体、クレアチニン、たん白、ケトン、細菌、酵母菌、尿たん白／クレアチニン比（UPCR）、比重、赤血球数、上皮細胞、白血球数、細胞数

2.7.4.1.1.3.1.3 バイタルサイン及び心電図

体温、血圧及び脈拍数を各来院時に測定した。心電図の測定は実施しなかった。

2.7.4.1.1.3.1.4 その他の安全性の評価項目

2.7.4.1.1.3.1.4.1 理学的検査

理学的検査をスクリーニング来院、及び試験終了時（VEGA 試験では 13 週目、VENERA 試験では 5 週目）又は早期中止来院時に実施し、異常所見は病歴又は有害事象として記録した。

2.7.4.1.1.3.1.4.2 眼科検査

以下の眼科検査を各来院時に実施し、治験対象眼の結果のみ集計した。

検査項目：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

2.7.4.1.1.3.1.4.3 免疫原性

VEGA 試験では、本剤の免疫原性を評価するために、アフリベルセプトに対する血清中の抗体を、1 日目の治験薬投与前、13 週目の試験終了又は早期中止来院時に測定した。

VENERA 試験では、免疫原性の評価は実施しなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 VEGA 試験

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。

本試験における本剤投与及び偽注射は、規定どおり治験対象眼に対してのみ行われたため、以下の曝露及び治験薬投与に関するデータはすべて治験対象眼における結果を示す。

治験薬の曝露量、投与回数及び来院ごとの治験薬投与状況をそれぞれ表 2.7.4.1-4、表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.1-6 に示す。被験者あたりの本剤の総投与量〔平均値±標準偏差

（SD）〕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（1.2±0.4 回、1.0±0.6 回）であった。

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（5.3.5.1.1　PH-39021/Listing 16.2.5/1）。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（範囲）〕は、本剤群 35.0 日（28～70 日）及び偽注射群 23.0 日（21～28 日）であった。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。

本剤群では、本剤が 1 日目で 27 例全例に、5 週目で 4 例、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。

表 2.7.4.1-4　治験薬の曝露量（VEGA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=27	Sham N=27	Total N=54
Total amount of drug administered (mg)			
n	27	27	54
Nmiss	0	0	0
Mean	2.4	2.0	2.2
SD	0.8	1.2	1.1
Min	2	0	0
Median	2.0	2.0	2.0
Max	4	6	6
Total injection volume of drug administered (uL)			
n	27	27	54
Nmiss	0	0	0
Mean	61.11	50.00	55.56
SD	21.18	31.01	26.89
Min	50.0	0.0	0.0
Median	50.00	50.00	50.00
Max	100.0	150.0	150.0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/1

表 2.7.4.1-5 治験薬の投与回数（VEGA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Total number of active injections			
0	0	4 (14.8%)	4 (7.4%)
1	21 (77.8%)	20 (74.1%)	41 (75.9%)
2	6 (22.2%)	2 (7.4%)	8 (14.8%)
3	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
n	27	27	54
Nmiss	0	0	0
Mean	1.2	1.0	1.1
SD	0.4	0.6	0.5
Min	1	0	0
Median	1.0	1.0	1.0
Max	2	3	3
Time interval between 1st and 2nd active injections (days) (a)			
n	6	3	9
Nmiss	21	24	45
Mean	43.7	24.0	37.1
SD	17.7	3.6	17.2
Min	28	21	21
Median	35.0	23.0	32.0
Max	70	28	70

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) Time interval (days): date of the second active injection - the date of the first active injection. In case there is no second active injection performed for a given subject, the interval will be set to missing.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/2

表 2.7.4.1-6 来院ごとの治験薬投与状況（VEGA 試験、SAF）

			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		Active injection	27 (100.0%)	0	27 (50.0%)
		Sham injection	0	27 (100.0%)	27 (50.0%)
WEEK 1	n		10 (100.0%)	22 (100.0%)	32 (100.0%)
		Active injection	0	22 (100.0%)	22 (68.8%)
		Sham injection	10 (100.0%)	0	10 (31.3%)
WEEK 5	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
		Active injection	4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
		Sham injection	0	0	0
WEEK 9	n		2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
		Active injection	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
		Sham injection	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/3

2.7.4.1.2.2 VENERA 試験

SAF の被験者数は、16 例であった。

治験薬の投与回数を表 2.7.4.1-7 に示す。

SAF の 16 例全例で、治験対象眼に本剤が 1 回投与された。

表 2.7.4.1-7 治験薬の投与回数（VENERA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Total number of injections	
1	16 (100.0%)
n	16
Nmiss	0
Mean	1.0
SD	0.0
Min	1
Median	1.0
Max	1

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.5/1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性

2.7.4.1.3.1.1 VEGA 試験

SAF における人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4.1-8 に示す。

男性被験者は全体で 83.3%（本剤群：81.5%、偽注射群：85.2%、以下同様）、女性被験者は 16.7%（18.5%、14.8%）、年齢（平均値±SD、以下同様）は 67.1±13.1 歳（68.1±12.7 歳、66.2±13.7 歳）、体重は 64.44±11.94kg（64.98±13.13kg、63.91±10.85kg）、体格指数（BMI）は 24.25±4.64kg/m^2（24.66±4.80kg/m^2、23.85±4.52kg/m^2）であった。

表 2.7.4.1-8 人口統計学的及びその他の特性（VEGA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Sex			
MALE	22 (81.5%)	23 (85.2%)	45 (83.3%)
FEMALE	5 (18.5%)	4 (14.8%)	9 (16.7%)
Age (years)			
n	27	27	54
Mean	68.1	66.2	67.1
SD	12.7	13.7	13.1
Min	38	25	25
Median	68.0	68.0	68.0
Max	88	90	90
Age group (years)			
<65	8 (29.6%)	7 (25.9%)	15 (27.8%)
>=65	19 (70.4%)	20 (74.1%)	39 (72.2%)
Baseline Weight (kg)			
n	27	27	54
Mean	64.98	63.91	64.44
SD	13.13	10.85	11.94
Min	46.0	45.0	45.0
Median	64.00	63.80	64.00
Max	106.9	89.2	106.9
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
n	27	27	54
Mean	24.66	23.85	24.25
SD	4.80	4.52	4.64
Min	16.7	16.4	16.4
Median	24.00	23.00	23.55
Max	40.6	37.8	40.6

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.1.2/1

SAF におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-9 に示す。

NVG の原因疾患は、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）が全体で 29.6%（本剤群：40.7%、偽注射群：18.5%、以下同様）、増殖糖尿病網膜症（PDR）が 42.6%（37.0%、48.1%）、眼虚血症候群（OIS）が 16.7%（14.8%、18.5%）、その他が 11.1%（7.4%、14.8%）であった。ベースラインで評価された NVG のステージは、開放隅角期が 85.2%（85.2%、85.2%）、閉塞隅角期が 14.8%（14.8%、14.8%）であった。NVG 発症からの期間〔中央値（範囲）〕は、6.0 日（0～372 日）〔4.0 日（0～372 日）、7.0 日（0～265 日）〕であった。ベースラインにおける眼圧（平均値±SD）は 34.9±9.6mmHg（33.0±9.9mmHg、36.7±9.1mmHg）、NVI グレードが 3 又は 4 の被験者は 37.0%（48.1%、25.9%）、隅角新生血管（NVA）グレードが 3 又は 4 の被験者は 63.0%（70.4%、55.6%）、眼痛の視覚的アナログ尺度（VAS）値（平均値±SD）は 4.4±8.5mm（4.8±9.6mm、3.9±7.4mm）であった。

なお、本剤群の閉塞隅角期の 1 例が、誤って開放隅角期として割付けされた。表 2.7.4.1-9 中の NVG ステージについては、実際の NVG ステージを示す。

表 2.7.4.1-9 ベースラインの疾患特性（VEGA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Primary Diagnosis			
CRVO	11 (40.7%)	5 (18.5%)	16 (29.6%)
PDR	10 (37.0%)	13 (48.1%)	23 (42.6%)
OIS	4 (14.8%)	5 (18.5%)	9 (16.7%)
Other	2 (7.4%)	4 (14.8%)	6 (11.1%)
Prior Admin. of Anti-VEGF Drug			
No	20 (74.1%)	21 (77.8%)	41 (75.9%)
Yes	7 (25.9%)	6 (22.2%)	13 (24.1%)
Stage of NVG			
OPEN-ANGLE	23 (85.2%)	23 (85.2%)	46 (85.2%)
CLOSED-ANGLE	4 (14.8%)	4 (14.8%)	8 (14.8%)
Duration of Disease (days)			
n	27	26	53
Mean	45.7	38.4	42.1
SD	94.3	65.1	80.6
Min	0	0	0
Median	4.0	7.0	6.0
Max	372	265	372
Duration of Disease group			
missing	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
<=6.0 days (median)	17 (63.0%)	10 (37.0%)	27 (50.0%)
>6.0 days (median)	10 (37.0%)	16 (59.3%)	26 (48.1%)
IOP at Baseline (mmHg)			
n	27	27	54
Mean	33.0	36.7	34.9
SD	9.9	9.1	9.6
Min	26	26	26
Median	28.0	35.0	32.0
Max	64	56	64
IOP at Baseline group			
<=32.0 mmHg (median)	18 (66.7%)	11 (40.7%)	29 (53.7%)
>32.0 mmHg (median)	9 (33.3%)	16 (59.3%)	25 (46.3%)
NVI Grade at Baseline group			
Grade 0	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Grade 1 or 2	14 (51.9%)	19 (70.4%)	33 (61.1%)
Grade 3 or 4	13 (48.1%)	7 (25.9%)	20 (37.0%)
NVA Grade at Baseline group			
Grade 0	0	0	0
Grade 1 or 2	8 (29.6%)	12 (44.4%)	20 (37.0%)
Grade 3 or 4	19 (70.4%)	15 (55.6%)	34 (63.0%)
Creatinine clearance at baseline (mL/min)			
n	27	27	54
Mean	77.84	77.51	77.67
SD	38.46	26.84	32.85
Min	24.1	35.4	24.1
Median	69.43	78.02	75.21
Max	189.1	137.3	189.1

表 2.7.4.1-9 ベースラインの疾患特性（VEGA 試験、SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Renal impairment			
Yes (CrCl <= 80 mL/min)	15 (55.6%)	17 (63.0%)	32 (59.3%)
No (CrCl > 80 mL/min)	12 (44.4%)	10 (37.0%)	22 (40.7%)
Medical history of hepatic impairment			
No	25 (92.6%)	26 (96.3%)	51 (94.4%)
Yes	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Medical history of hypertension			
No	6 (22.2%)	14 (51.9%)	20 (37.0%)
Yes	21 (77.8%)	13 (48.1%)	34 (63.0%)
Medical history of cerebrovascular accident (CVA) / stroke			
No	24 (88.9%)	20 (74.1%)	44 (81.5%)
Yes	3 (11.1%)	7 (25.9%)	10 (18.5%)
Medical history of myocardial infarction			
No	22 (81.5%)	25 (92.6%)	47 (87.0%)
Yes	5 (18.5%)	2 (7.4%)	7 (13.0%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP: Intraocular pressure

Duration of disease: (randomization date) - (NVG diagnosis start date)

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.1.2/2

2.7.4.1.3.1.2 VENERA 試験

SAF における人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4.1-10 に示す。

男性被験者は 75.0%及び女性被験者は 25.0%、年齢（平均値±SD、以下同様）は 65.6±12.9 歳、体重は 66.30±12.16kg、BMI は 24.85±3.96kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的及びその他の特性（VENERA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Sex	
MALE	12 (75.0%)
FEMALE	4 (25.0%)
Age (years)	
n	16
Mean	65.6
SD	12.9
Min	43
Median	68.5
Max	82
Age group (years)	
<65	7 (43.8%)
>=65	9 (56.3%)
Baseline Weight (kg)	
n	16
Mean	66.30
SD	12.16
Min	41.5
Median	66.75
Max	90.7
Baseline Body Mass Index (kg/m2)	
n	16
Mean	24.85
SD	3.96
Min	17.0
Median	25.55
Max	31.9

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.2/1

SAF におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

NVG の原因疾患は、PDR が 62.5%で最も多く、次いで、CRVO が 18.8%であった。ベースラインの NVG のステージは、全例が開放隅角期であった。NVG 発症からの期間〔中央値（範囲）〕は 4.0（0～428）日であった。ベースラインにおける眼圧（平均値±SD）は 34.1±6.7mmHg、NVI グレードが 3 又は 4 の被験者の割合は 31.3%、NVA グレードが 3 又は 4 の被験者の割合は 56.3%であった。

表 2.7.4.1-11 ベースラインの疾患特性（VENERA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Primary underlying disease leading to development of NVG	
CRVO	3 (18.8%)
PDR	10 (62.5%)
OIS	1 (6.3%)
Other	2 (12.5%)
Stage of NVG	
OPEN-ANGLE	16 (100.0%)
CLOSED-ANGLE	0
Duration of Disease (days)	
n	16
Mean	60.8
SD	133.7
Min	0
Median	4.0
Max	428
IOP at Baseline (mmHg)	
n	16
Mean	34.1
SD	6.7
Min	26
Median	34.0
Max	48
IOP at Baseline group	
<=34.0 mmHg (median)	9 (56.3%)
>34.0 mmHg (median)	7 (43.8%)
NVI Grade at Baseline group	
Grade 0	0
Grade 1 or 2	11 (68.8%)
Grade 3 or 4	5 (31.3%)
NVA Grade at Baseline group	
Grade 0	0
Grade 1 or 2	7 (43.8%)
Grade 3 or 4	9 (56.3%)
Creatinine clearance at baseline (mL/min)	
n	16
Mean	85.12
SD	30.77
Min	37.6
Median	74.80
Max	144.2
Renal impairment	
Yes (CrCl <= 80 mL/min)	9 (56.3%)
No (CrCl > 80 mL/min)	7 (43.8%)
MH of hepatic impairment	
No	16 (100.0%)
Yes	0

表 2.7.4.1-11 ベースラインの疾患特性（VENERA 試験、SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
MH of hypertension	
No	3 (18.8%)
Yes	13 (81.3%)
MH of cerebrovasc. disease (ie CVA)	
No	12 (75.0%)
Yes	4 (25.0%)
MH of myocardial infarction (MI)	
No	15 (93.8%)
Yes	1 (6.3%)

IOP: intraocular pressure, OIS: Ocular ischemic syndrome, MH: Medical history
Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.2/2

2.7.4.1.3.2 病歴及び手術歴

2.7.4.1.3.2.1 VEGA 試験

参照項目：2.7.6.1.2.1.4

すべての被験者（54 例）に病歴又は手術歴があり、全体で 30%以上の被験者に認められた病歴又は手術歴は高血圧が全体で 63.0%（本剤群：77.8%、偽注射群：48.1%、以下同様）、糖尿病 51.9%（59.3%、44.4%）、白内障 46.3%（25.9%、66.7%）、脂質異常症 33.3%（33.3%、33.3%）及び白内障手術 33.3%（51.9%、14.8%）であった。

治験対象眼に病歴又は手術歴がある被験者は全体で 49/54 例（90.7%）（本剤群：88.9%、偽注射群：92.6%、以下同様）であり、全体で 30%以上の被験者に認められた治験対象眼における病歴又は手術歴は白内障 46.3%（25.9%、66.7%）及び白内障手術 31.5%（48.1%、14.8%）であった。

2.7.4.1.3.2.2 VENERA 試験

参照項目：2.7.6.2.2.1.4

すべての被験者（16 例）が病歴又は手術歴を有していた。30%以上の被験者が有していた病歴又は手術歴は、高血圧（81.3%）、白内障手術（62.5%）、白内障、網膜レーザー凝固、糖尿病及び２型糖尿病（各 43.8%）、脂質異常症（37.5%）並びに糖尿病網膜症及び緑内障（各 31.3%）であった。

すべての被験者が治験対象眼に病歴又は手術歴を有していた。30%以上の被験者が有していた治験対象眼における病歴又は手術歴は、白内障手術（56.3%）並びに白内障及び網膜レーザー凝固（各 43.8%）であった。

2.7.4.1.3.3 前治療及び併用療法

2.7.4.1.3.3.1 VEGA 試験

参照項目：2.7.6.1.2.1.5

全体で 83.3%（本剤群：77.8%、偽注射群：88.9%、以下同様）の被験者が前治療薬を使用していた。全体で 30%以上の被験者が使用していた前治療薬は、「眼科用薬」に分類される薬剤 77.8%（74.1%、81.5%）、「利尿薬」61.1%（55.6%、66.7%）及び「抗てんかん薬」61.1%（55.6%、66.7%）であった。

すべての被験者が併用薬を使用していた。全体で 50%以上の被験者が使用していた併用薬は、すべての被験者が使用していた「眼科用薬」に分類される薬剤のほか、「全身性抗菌薬」が全体で 92.6%（本剤群：92.6%、偽注射群：92.6%、以下同様）、「糖尿病薬」75.9%（81.5%、70.4%）、「抗てんかん薬」66.7%（55.6%、77.8%）、「利尿薬」64.8%（55.6%、74.1%）、「胃酸関連疾患用薬」53.7%（55.6%、51.9%）、「鎮痒薬（抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む）」51.9%（66.7%、37.0%）、「一般栄養剤」51.9%（33.3%、70.4%）及び「レニン・アンジオテンシン系作用薬」50.0%（59.3%、40.7%）であった。

すべての被験者が、治験実施計画書に従い 3 剤以上の眼圧下降点眼薬を使用していた。全体で 50%以上の被験者が使用していた眼圧下降点眼薬は、交感神経遮断薬が全体で 94.4%（本剤群：92.6%、偽注射群：96.3%、以下同様）、炭酸脱水酵素阻害薬 94.4%（88.9%、100%）及びプロスタグランジン関連薬 81.5%（81.5%、81.5%）であった。

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 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、ベースライン後に全身性の眼圧下降薬の使用を可能とした。全体で 50.0%（本剤群：40.7%、偽注射群：59.3%、以下同様）の被験者が全身性の眼圧下降薬を使用した。短時間作用型炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミドの内服が最も多く、全体で 50.0%（40.7%、59.3%）の被験者が使用し、高張浸透圧薬の点滴は全体で 5.6%（7.4%、3.7%）の被験者が使用した。

治験薬初回投与前には全体で 3 例（5.6%）〔本剤群：1 例（3.7%）、偽注射群：2 例（7.4%）、以下同様〕の被験者が治験対象眼に対する手術を受けており、すべて「網膜レーザー凝固」であった。

治験薬の初回投与後には全体で 26 例（48.1%）〔本剤群：14 例（51.9%）、偽注射群：12 例（44.4%）、以下同様〕の被験者が治験対象眼に対する手術を受けた。「網膜レーザー凝固」が最も多く実施された手術であり全体で 24 例（14 例、10 例）が受け、そのうち全体で 21 例（11 例、10 例）では NVG の治療を目的とし、全体で 3 例（いずれも本剤群）では合併症の治療を目的とした手術であった。NVG の治療を目的としたその他の手術として、「緑内障手術」が 4 例（2 例、2 例）、「線維柱帯切除術」が 3 例（2 例、1 例）、「硝子体切除術」が 1 例（偽注射群 1 例）で実施された。このうちの偽注射群の 1 例は、「緑内障手術」及び「硝子体切除術」を受けた。

2.7.4.1.3.3.2 VENERA 試験

参照項目：2.7.6.2.2.1.5

前治療薬を使用していた被験者の割合は 81.3%であった。30%以上の被験者が使用していた前治療薬は、「眼科用薬」（75.0%）、「抗悪性腫瘍薬」（37.5%）及び「利尿薬」及び「抗てんかん薬」（各 31.3%）であった。

すべての被験者が併用薬を使用していた。50%以上の被験者が使用していた併用薬は、「眼科用薬」（100.0%）、「鎮痒薬（抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む）」（81.3%）、「糖尿病薬」及び「全身用抗菌薬」（各 75.0%）、「胃酸関連疾患用薬」及び「レニン・アンジオテンシン系作用薬」（各 62.5%）、「カルシウムチャネル遮断薬」及び「耳科用薬」（各 56.3%）、「口腔科用製剤」及び「その他の皮膚科用製剤」（各 50.0%）であった。

治験薬投与後に全身性の眼圧下降薬を使用した被験者の割合は 18.8%（3/16 例）であり、使用されていた薬剤は 3 例とも「利尿薬」、「抗てんかん薬」及び「眼科用薬」であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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 の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

TEAE は、全体で 24.1%〔本剤群：25.9%（7/27 例）、偽注射群：22.2%（6/27 例）、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 及び副作用はいずれも 9.3%〔18.5%（5/27 例）、0%（0/27 例）〕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。

治験対象眼の TEAE、僚眼の TEAE 及び眼以外の TEAE の概要については、2.7.6.1.2.4.2 に示す。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（すべての TEAE）（VEGA 試験、1 週目、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	7 (25.9%)	6 (22.2%)	13 (24.1%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Any study drug-related AE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
SEVERE	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

For the subjects who do not have Week 1 visit, AEs up to the last date of Baseline Visit +7 days are included.
For the subjects who have Week 1 visit, but who do not have pre-dose IOP measurement, AEs up to the last date of Week 1 Visit are included.
If the onset time is missing for AEs occurred or worsened at Week 1, the AEs will be included in AEs before pre-dose Week 1 assessment of IOP except for the AEs which were assessed as having "Reasonable causal relationship to intravitreal injection procedure".

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

13 週目

13 週目（最終評価時）までにおける「すべての TEAE」の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

TEAE は、全体で 61.1%〔本剤群：48.1%（13/27 例）、偽注射群：74.1%（20/27 例）、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%（1/27 例）、7.4%（2/27 例）〕、注射手技と関連のある TEAE は 18.5%〔22.2%（6/27 例）、14.8%（4/27 例）〕、副作用は 22.2%〔25.9%（7/27 例）、18.5%（5/27 例）〕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。

治験対象眼の TEAE、僚眼の TEAE 及び眼以外の TEAE の概要については、2.7.6.1.2.4.2 に示す。

表 2.7.4.2-2 TEAE の要約（すべての TEAE）（VEGA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	13 (48.1%)	20 (74.1%)	33 (61.1%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
Any study drug-related AE	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Any intravitreal injection procedure-related AE	6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	8 (29.6%)	13 (48.1%)	21 (38.9%)
MODERATE	3 (11.1%)	6 (22.2%)	9 (16.7%)
SEVERE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
MODERATE	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
SEVERE	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any study drug-related SAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

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

VENERA 試験

すべての TEAE の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

TEAE は、37.5%（6/16 例）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%（1/16 例）、注射手技と関連のある TEAE は 12.5%（2/16 例）、副作用は 18.8%（3/16 例）の被験者に認められた。治験手順と関連のある TEAE は認められなかった。TEAE は軽度（25.0%）又は中等度（12.5%）で、高度の TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 6.3%（1/16 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。

治験対象眼の TEAE、僚眼の TEAE 及び眼以外の TEAE の概要については、2.7.6.2.2.3.2 に示す。

表 2.7.4.2-3 TEAE の要約（すべての TEAE）（VENERA 試験、SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events	
Any AE	6 (37.5%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	3 (18.8%)
Any study drug-related AE	1 (6.3%)
Any intravitreal injection procedure-related AE	2 (12.5%)
Any protocol required procedure-related AE	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	4 (25.0%)
MODERATE	2 (12.5%)
SEVERE	0
Maximum intensity for study drug-related AE	
MILD	1 (6.3%)
MODERATE	0
SEVERE	0
AE with outcome death	0
Any SAE	1 (6.3%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any protocol required procedure-related SAE	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/5

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 TEAE

参照項目：2.7.6.1.2.4.3.1（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.3.1（VENERA 試験）

2.7.4.2.1.1.1.1 すべての TEAE

2.7.4.2.1.1.1.1.1 VEGA 試験

<u>1 週目</u>

1 週目におけるすべての TEAE を表 2.7.4.2-4 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、点状角膜炎が全体で 5.6%（3/54 例）〔本剤群：7.4%（2/27 例）、偽注射群：3.7%（1/27 例）、以下同様〕、結膜出血及び注射部位疼痛が各 3.7%（2/54 例）〔7.4%（2/27 例）、0%（0/27 例）〕であった。

表 2.7.4.2-4 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 週目におけるすべての TEAE を表 2.7.4.2-5 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、点状角膜炎が全体で 9.3%（5/54 例）〔本剤群：7.4%（2/27 例）、偽注射群：11.1%（3/27 例）、以下同様〕、眼痛 7.4%（4/54 例）〔0%（0/27 例）、14.8%（4/27 例）〕、処置による疼痛 5.6%（3/54 例）〔11.1%（3/27 例）、0%（0/27 例）〕、結膜出血及び注射部位疼痛が各 5.6%（3/54 例）〔7.4%（2/27 例）、3.7%（1/27 例）〕、便秘及び頭痛が各 5.6%（3/54 例）〔3.7%（1/27 例）、7.4%（2/27

例）〕、下痢 3.7%（2/54 例）〔7.4%（2/27 例）、0%（0/27 例）〕、前房出血及び眼圧上昇が各 3.7%（2/54 例）〔0%（0/27 例）、7.4%（2/27 例）〕であった。

表 2.7.4.2-5　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%)

表 2.7.4.2-5 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%)
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%)
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

2.7.4.2.1.1.1.2 VENERA 試験

すべての TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

2 例以上に認められた TEAE は、眼痛〔25.0%（4/16 例）〕のみで、他の事象はいずれも 1 例にのみ認められた。

表 2.7.4.2-6 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%)

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: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/61

2.7.4.2.1.1.1.2 治験対象眼の TEAE

2.7.4.2.1.1.1.2.1 VEGA 試験

<u>1 週目</u>

1 週目における治験対象眼の TEAE を表 2.7.4.7-1 に示す。

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。

偽注射群では NVG 及び原因疾患である網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）の悪化と考えられる前房出血及び硝子体出血が 1 例に認められたが、本剤群では眼内出血に関連した TEAE は認められなかった（5.3.5.1.1 PH-39021/Listing 16.2.7/1）。

<u>13 週目</u>

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、点状角膜炎が全体で 9.3%（5/54 例）〔本剤群：7.4%（2/27 例）、偽注射群：11.1%（3/27 例）、以下同様〕、処置による疼痛 5.6%（3/54 例）〔11.1%（3/27 例）、0%（0/27 例）〕、結膜出血及び注射部位疼痛が各 5.6%（3/54 例）〔7.4%（2/27 例）、3.7%（1/27 例）〕、眼痛 5.6%（3/54 例）

〔0%（0/27 例）、11.1%（3/27 例）〕、前房出血 3.7%（2/54 例）〔0%（0/27 例）、7.4%（2/27 例）〕であった。

1 週目までに偽注射群では NVG 及び原因疾患である BRVO の悪化と考えられる前房出血及び硝子体出血が 1 例に認められたほか、偽注射群の 1 例で 1 週目の本剤の初回投与日に前房出血が認められた。本剤群では眼内出血に関連した TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.1.2.2 VENERA 試験

2 例以上の被験者に認められた治験対象眼の TEAE は眼痛〔25.0%（4/16 例）〕のみで、他の事象はいずれも 1 例にのみ認められた。

2.7.4.2.1.1.1.3 僚眼の TEAE

2.7.4.2.1.1.1.3.1 VEGA 試験

<u>1 週目</u>

1 週目における僚眼の TEAE を表 2.7.4.7-2 に示す。

僚眼の TEAE として、本剤群で緑内障が 1 例のみに認められた。

<u>13 週目</u>

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（付表 2.7.6.1.a.1-33）。

2.7.4.2.1.1.1.3.2 VENERA 試験

僚眼の TEAE は、認められなかった。

2.7.4.2.1.1.1.4 眼以外の TEAE

2.7.4.2.1.1.1.4.1 VEGA 試験

<u>1 週目</u>

1 週目における眼以外の TEAE を表 2.7.4.7-3 に示す。

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。

<u>13 週目</u>

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、便秘及び頭痛がそれぞれ全体で 5.6%（3/54 例）〔本剤群：3.7%（1/27 例）、偽注射群：7.4%（2/27 例）、以下同様〕、下痢 3.7%（2/54 例）〔7.4%（2/27 例）、0%（0/27 例）〕であった。

2.7.4.2.1.1.1.4.2 VENERA 試験

眼以外の TEAE として、上咽頭炎、肺炎及び頭痛が各 1 例に認められた。

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連のある TEAE

参照項目：2.7.6.1.2.4.3.2（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.3.2（VENERA 試験）

2.7.4.2.1.1.2.1 治験薬と関連のあるすべての TEAE

2.7.4.2.1.1.2.1.1 VEGA 試験

治験薬と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

治験薬と関連のある TEAE として、本剤群で視力障害（1 例）、偽注射群で心筋虚血及び網膜出血（各 1 例）が認められた。

表 2.7.4.2-7 治験薬と関連のあるすべての 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		1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
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	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
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%)

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 14.3.1/21

2.7.4.2.1.1.2.1.2 VENERA 試験

治験薬と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.4.2-8 に示す。

治験薬と関連のある TEAE として、頭痛（1 例）が認められた。

表 2.7.4.2-8 治験薬と関連のあるすべての 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		1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.3%)
Headache	頭痛	1 (6.3%)

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

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/113

2.7.4.2.1.1.2.2 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE

2.7.4.2.1.1.2.2.1 VEGA 試験

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE として、本剤群で視力障害（1 例）、偽注射群で網膜出血（1 例）が認められた。

2.7.4.2.1.1.2.2.2 VENERA 試験

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2.3 治験薬と関連のある僚眼の TEAE

2.7.4.2.1.1.2.3.1 VEGA 試験

治験薬と関連のある僚眼の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2.3.2 VENERA 試験

治験薬と関連のある僚眼の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2.4 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

2.7.4.2.1.1.2.4.1 VEGA 試験

治験薬と関連のある眼以外の TEAE として、偽注射群で心筋虚血（1 例）が認められた。

2.7.4.2.1.1.2.4.2 VENERA 試験

治験薬と関連のある眼以外の TEAE として、頭痛（1 例）が認められた。

2.7.4.2.1.1.3 注射手技と関連のある TEAE

参照項目：2.7.6.1.2.4.3.3（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.3.3（VENERA 試験）

2.7.4.2.1.1.3.1 注射手技と関連のあるすべての TEAE

2.7.4.2.1.1.3.1.1 VEGA 試験

注射手技と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.4.2-9 に示す。

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。

表 2.7.4.2-9 注射手技と関連のあるすべての 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		6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Eye disorders	眼障害	3 (11.1%)	2 (7.4%)	5 (9.3%)
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%)
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 14.3.1/29

2.7.4.2.1.1.3.1.2 VENERA 試験

注射手技と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.4.2-10 に示す。

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。

表 2.7.4.2-10 注射手技と関連のあるすべての 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		2 (12.5%)
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%)

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: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/161

2.7.4.2.1.1.3.2 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

2.7.4.2.1.1.3.2.1 VEGA 試験

注射手技と関連のある治験対象眼の 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）並びに前房出血及び眼圧上昇（偽注射群で各 1 例）が認められた。

2.7.4.2.1.1.3.2.2 VENERA 試験

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

2.7.4.2.1.1.3.3 注射手技と関連のある僚眼の TEAE

2.7.4.2.1.1.3.3.1 VEGA 試験

注射手技と関連のある僚眼の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.3.3.2 VENERA 試験

注射手技と関連のある僚眼の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.3.4 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

2.7.4.2.1.1.3.4.1 VEGA 試験

注射手技と関連のある眼以外の TEAE として、偽注射群で頭痛（1 例）が認められた。

2.7.4.2.1.1.3.4.2 VENERA 試験

注射手技と関連のある眼以外の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4 副作用（治験薬又は注射手技と関連のある TEAE）

2.7.4.2.1.1.4.1 すべての副作用

参照項目：2.7.6.1.2.4.3.4（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.3.4（VENERA 試験）

2.7.4.2.1.1.4.1.1 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 2.7.4.2-11 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。

表 2.7.4.2-11 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

2.7.4.2.1.1.4.1.2 VENERA 試験

すべての副作用を表 2.7.4.2-12 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。

表 2.7.4.2-12 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%)

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: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/109

2.7.4.2.1.1.4.2 治験対象眼の副作用

2.7.4.2.1.1.4.2.1 VEGA 試験

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。

2.7.4.2.1.1.4.2.2 VENERA 試験

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。

2.7.4.2.1.1.4.3 僚眼の副作用

2.7.4.2.1.1.4.3.1 VEGA 試験

僚眼の副作用は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4.3.2 VENERA 試験

僚眼の副作用は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4.4 眼以外の副作用

2.7.4.2.1.1.4.4.1 VEGA 試験

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

2.7.4.2.1.1.4.4.2 VENERA 試験

眼以外の副作用として、頭痛（1 例）が認められた。

2.7.4.2.1.1.5 治験手順と関連のある TEAE

2.7.4.2.1.1.5.1 VEGA 試験

治験手順と関連のある TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2-2）。

2.7.4.2.1.1.5.2 VENERA 試験

治験手順と関連のある TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2-3）。

2.7.4.2.1.1.6 TEAE の重症度

参照項目：2.7.6.1.2.4.3.6（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.3.6（VENERA 試験）

2.7.4.2.1.1.6.1 すべての TEAE の重症度

2.7.4.2.1.1.6.1.1 VEGA 試験

TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は全体で 38.9%（21/54 例）〔本剤群：29.6%（8/27 例）、偽注射群：48.1%（13/27 例）、以下同様〕の被験者に認められた。中等度の TEAE は 16.7%（9/54 例）〔11.1%（3/27 例）、22.2%（6/27 例）〕、高度の TEAE は、5.6%（3/54 例）〔7.4%（2/27 例）、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。

2.7.4.2.1.1.6.1.2 VENERA 試験

TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は 25.0%（4/16 例）の被験者に認められた。中等度の TEAE は、12.5%（2/16 例）の被験者に認められ、高度の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.6.2 治験対象眼の TEAE の重症度

2.7.4.2.1.1.6.2.1 VEGA 試験

治験対象眼の TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は全体で 35.2%（19/54 例）〔本剤群：29.6%（8/27 例）、偽注射群：40.7%（11/27 例）、以下同様〕の被験者に認められた。中等度の治験対象眼の TEAE は 7.4%（4/54 例）〔3.7%（1/27 例）、11.1%（3/27 例）〕、高度の治験対象眼の TEAE は 5.6%（3/54 例）〔7.4%（2/27 例）、3.7%（1/27 例）〕の被験者に認められた。

高度の治験対象眼の 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。これらの治験対象眼の TEAE は、治験薬、注射手技及び治験手順との関連はないと判断され、処置により転帰はいずれも軽快であった。

2.7.4.2.1.1.6.2.2 VENERA 試験

治療対象眼の TEAE として、軽度の TEAE が 18.8%（3/16 例）の被験者に認められた。中等度の TEAE は 6.3%（1/16 例）の被験者に認められ、高度の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.6.3 僚眼の TEAE の重症度

2.7.4.2.1.1.6.3.1 VEGA 試験

僚眼の TEAE はいずれも軽度であった。

2.7.4.2.1.1.6.3.2 VENERA 試験

僚眼の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.6.4 眼以外の TEAE の重症度

2.7.4.2.1.1.6.4.1 VEGA 試験

眼以外の TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は全体で 24.1%（13/54 例）〔本剤群：18.5%（5/27 例）、偽注射群：29.6%（8/27 例）、以下同様〕の被験者に認められた。中等度の眼以外の TEAE は 11.1%（6/54 例）〔11.1%（3/27 例）、11.1%（3/27 例）〕の被験者に認められ、高度の眼以外の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.6.4.2 VENERA 試験

眼以外の TEAE は、軽度の TEAE が 12.5%（2/16 例）に認められた。中等度の TEAE は 6.3%（1/16 例）に認められた。

2.7.4.2.1.1.7 本剤未投与の被験者（偽注射群）に認められた TEAE（VEGA 試験）

VEGA 試験の偽注射群のうち 4 例は、試験をとおして本剤が一度も投与されなかった。これら 4 例のうち、TEAE は 1 例（25.0%）の被験者に認められた。認められた事象はアデノウイルス結膜炎であり、治験対象眼、僚眼共に認められた。この TEAE は軽度で、治験薬、注射手技及び治験手順のいずれとも関連はないと判断された（5.3.5.1.6 17584_add5/Table 1.4/1～3、Table 1.4/13～15）。

2.7.4.2.1.1.8 複数回投与による安全性（VEGA 試験）

VEGA 試験において、本剤を複数回投与した 9 例のうち 4 例（44.4%）で追加投与後に TEAE が認められた。このうち、重篤な TEAE として、摂食障害及び網膜静脈閉塞が各 1 例に認められた。これらの事象は治験薬、注射手技、治験手順との関連はいずれも認められなかった。また、注射手技と関連ある TEAE として角膜擦過傷が 1 例に認められた。いずれの事象も回復又は軽快した（5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Listing 16.2.5/1、16.2.7/1-2）。

2.7.4.2.1.1.9 治験薬投与 30 日後より後に発現した有害事象（VENERA 試験）

治験薬投与 30 日後より後に有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40459/Listing 16.2.7/1～3）。

2.7.4.2.1.2 死亡

参照項目：2.7.6.1.2.4.4（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.4（VENERA 試験）

いずれの試験でも、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 重篤な TEAE

2.7.4.2.1.3.1 VEGA 試験

重篤な TEAE が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-13 に示す。重篤な TEAE の一覧は 2.7.6.1.2.4.5 参照。

重篤な TEAE 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）〕の被験者に認められた。

重篤な TEAE として、本剤群で網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞及び膵癌（各 1 例）、偽注射群で心筋虚血、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。当該被験者の心筋虚血は 1 週目に本剤を投与された 3 日後に非重篤な TEAE として報告され、その後本剤を投与された 28 日後及び 58 日後に入院のため重篤な TEAE と判断された。注射手技又は治験手順と関連があると判断された重篤な TEAE は認められなかった。転帰は、膵癌が未回復であったほかは消失又は軽快であった。

表 2.7.4.2-13 重篤な 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		3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
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	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (3.7%)	0	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%)
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%)

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 14.3.1/45

2.7.4.2.1.3.2 VENERA 試験

重篤な TEAE が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-14 に示す。重篤な TEAE の一覧は 2.7.6.2.2.3.5 参照。

重篤な TEAE は、6.3%（1/16 例）の被験者に認められた。

認められた重篤な TEAE は中等度の肺炎であり、治験薬、注射手技又は治験手順との関連はないと判断された。肺炎の転帰は、回復であった。

表 2.7.4.2-14 重篤な 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		1 (6.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (6.3%)
Pneumonia	肺炎	1 (6.3%)

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

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/169

2.7.4.2.1.4 その他の重要な TEAE

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

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（表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-3）。

2.7.4.2.1.4.2 動脈血栓塞栓事象

参照項目：2.7.6.1.2.4.6.2（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.6.2（VENERA 試験）

VEGA 試験及び VENERA 試験共に、評価判定委員会による動脈血栓事象の評価を APTC 基準に準じて実施した。なお、VEGA 試験での評価は遮蔽下で行った。

2.7.4.2.1.4.2.1 VEGA 試験

動脈血栓塞栓事象は、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。入院を要したため重篤な TEAE とされ、治験薬と関連があり、注射手技及び治験手順との関連はないと判断された。転帰は消失であった。

2.7.4.2.1.4.2.2 VENERA 試験

動脈血栓塞栓事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 VEGA 試験

器官別大分類別の TEAE を表 2.7.4.2-15 に示す。

いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた器官別大分類別の TEAE は、「眼障害」が全体で 44.4%（24/54 例）〔本剤群：33.3%（9/27 例）、偽注射群：55.6%（15/27 例）、以下同様〕、「胃腸障害」13.0%（7/54 例）〔14.8%（4/27 例）、11.1%（3/27 例）〕、「傷害、中毒および処置合併症」7.4%（4/54 例）〔14.8%（4/27 例）、0%（0/27 例）〕、「神経系障害」7.4%（4/54 例）〔3.7%（1/27 例）、11.1%（3/27 例）〕、「皮膚および皮下組織障害」5.6%（3/54 例）〔11.1%（3/27 例）、0%（0/27 例）〕、「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」が各 5.6%（3/54 例）〔0%（0/27 例）、11.1%（3/27 例）〕であった。

表 2.7.4.2-15 器官別大分類別の TEAE（VEGA 試験、SAF）

Primary system organ class 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%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Eye disorders	眼障害	9 (33.3%)	15 (55.6%)	24 (44.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (14.8%)	0	4 (7.4%)
Investigations	臨床検査	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
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%)
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%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	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%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	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%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC.
A subject is counted only once within any primary SOC.

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

2.7.4.2.1.5.2 VENERA 試験

器官別大分類別の TEAE を表 2.7.4.2-16 に示す。

10%以上の被験者に認められた器官別大分類別の TEAE は、「眼障害」25.0%（4/16 例）及び「感染症および寄生虫症」12.5%（2/16 例）であった。

表 2.7.4.2-16 器官別大分類別の TEAE（VENERA 試験、SAF）

Primary system organ class 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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (12.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC.

A subject is counted only once within any primary SOC.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/61

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な TEAE（動脈血栓塞栓事象と判断された重篤な TEAE も含む）が認められた被験者について、叙述を付録 2.7.6.1.a.2（VEGA 試験）及び付録 2.7.6.2.a.2（VENERA 試験）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 VEGA 試験

参照項目：2.7.6.1.2.4.7.1

血液学的検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-1 に、ベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-2 に示す。

いずれかの群で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、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、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。

表 2.7.4.3-1 血液学的検査値が異常高値を示した被験者の割合（VEGA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	Total (N=54) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/26	0/25	0/51
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/25	0/24	0/49
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/26	0/25	0/51
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	0/26	1/25 (4.0%)	1/51 (2.0%)
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	2/26 (7.7%)	1/25 (4.0%)	3/51 (5.9%)
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/23	2/23 (8.7%)	2/46 (4.3%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/26 (3.8%)	4/22 (18.2%)	5/48 (10.4%)
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/25 (4.0%)	3/24 (12.5%)	4/49 (8.2%)
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/25	0/51
Platelets (GIGA/L) in Blood	0/24	0/26	0/50

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群
The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3-2 血液学的検査値が異常低値を示した被験者の割合（VEGA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	Total (N=54) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	5/20 (25.0%)	3/20 (15.0%)	8/40 (20.0%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	5/19 (26.3%)	4/20 (20.0%)	9/39 (23.1%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	3/21 (14.3%)	1/19 (5.3%)	4/40 (10.0%)
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	1/25 (4.0%)	0/25	1/50 (2.0%)
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	0/26	0/25	0/51
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	0/25	0/26	0/51
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/23 (4.3%)	1/22 (4.5%)	2/45 (4.4%)
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/26 (3.8%)	0/25	1/51 (2.0%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群
The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/2

2.7.4.3.1.2 VENERA 試験

参照項目：2.7.6.2.2.3.7.1

血液学的検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-3 に、ベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-4 に示す。

血液学的検査項目のうち、治験薬投与後に各項目で異常高値又は異常低値となった被験者数は、0 又は 1 例であり、10%以上の被験者に異常高値あるいは異常低値が認められた検査項目はなかった。

表 2.7.4.3-3 血液学的検査値が異常高値を示した被験者の割合（VENERA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
HEMATOLOGY	
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/14
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/15
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/14
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/16
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	0/16
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	0/16
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	0/15
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/14 (7.1%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/11 (9.1%)
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Platelets (GIGA/L) in Blood	0/16

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.

Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3-4 血液学的検査値が異常低値を示した被験者の割合（VENERA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
HEMATOLOGY	
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/ 9
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/10
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/10
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/16
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	1/15 (6.7%)
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	1/16 (6.3%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	0/16
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/14 (7.1%)
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Platelets (GIGA/L) in Blood	0/16

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.

Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/2

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 VEGA 試験

参照項目：2.7.6.1.2.4.7.2

血液生化学検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-5 に、ベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-6 に示す。

いずれかの群で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）〕、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 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。

表 2.7.4.3-5 血液生化学検査値が異常高値を示した被験者の割合（VEGA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	Total (N=54) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Glucose (mg/dL) in Serum	3/ 6 (50.0%)	2/ 5 (40.0%)	5/11 (45.5%)
Hemoglobin A1C (%) in Serum - Calculated	3/ 6 (50.0%)	1/ 8 (12.5%)	4/14 (28.6%)
Urate (mg/dL) in Serum	2/23 (8.7%)	1/20 (5.0%)	3/43 (7.0%)
Calcium (mg/dL) in Serum	0/26	1/26 (3.8%)	1/52 (1.9%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Potassium (mmol/L) in Serum	1/26 (3.8%)	1/25 (4.0%)	2/51 (3.9%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/25	1/26 (3.8%)	1/51 (2.0%)
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/18 (5.6%)	1/21 (4.8%)	2/39 (5.1%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	1/20 (5.0%)	0/17	1/37 (2.7%)
Protein (g/dL) in Serum	0/25	0/26	0/51
Albumin (g/dL) in Serum	0/26	0/26	0/52
Amylase (U/L) in Serum	0/20	1/25 (4.0%)	1/45 (2.2%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/23	0/26	0/49
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	2/25 (8.0%)	1/24 (4.2%)	3/49 (6.1%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	2/23 (8.7%)	1/25 (4.0%)	3/48 (6.3%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	2/26 (7.7%)	0/21	2/47 (4.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/26	0/26	0/52
Creatine Kinase (U/L) in Serum	2/24 (8.3%)	1/26 (3.8%)	3/50 (6.0%)
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/25	0/26	0/51
Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/21 (4.8%)	1/18 (5.6%)	2/39 (5.1%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群
The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3-6 血液生化学検査値が異常低値を示した被験者の割合（VEGA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	Total (N=54) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Glucose (mg/dL) in Serum	0/25	0/26	0/51
Hemoglobin A1C (%) in Serum - Calculated	0/26	0/26	0/52
Urate (mg/dL) in Serum	2/26 (7.7%)	0/24	2/50 (4.0%)
Calcium (mg/dL) in Serum	1/26 (3.8%)	1/23 (4.3%)	2/49 (4.1%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/24	1/25 (4.0%)	1/49 (2.0%)
Potassium (mmol/L) in Serum	0/24	1/23 (4.3%)	1/47 (2.1%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/23	2/21 (9.5%)	2/44 (4.5%)
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	3/10 (30.0%)	3/12 (25.0%)	6/22 (27.3%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/23	1/24 (4.2%)	1/47 (2.1%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/25	1/24 (4.2%)	1/49 (2.0%)
Protein (g/dL) in Serum	1/22 (4.5%)	1/22 (4.5%)	2/44 (4.5%)
Albumin (g/dL) in Serum	1/22 (4.5%)	4/20 (20.0%)	5/42 (11.9%)
Amylase (U/L) in Serum	0/24	1/26 (3.8%)	1/50 (2.0%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	1/26 (3.8%)	0/26	1/52 (1.9%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	1/24 (4.2%)	0/26	1/50 (2.0%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/26	1/26 (3.8%)	1/52 (1.9%)
Creatine Kinase (U/L) in Serum	1/23 (4.3%)	3/17 (17.6%)	4/40 (10.0%)
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/19 (5.3%)	2/23 (8.7%)	3/42 (7.1%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群
The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/2

2.7.4.3.2.2 VENERA 試験

参照項目：2.7.6.2.2.3.7.2

血液生化学検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-7 に、ベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-8 に示す。

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）、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。

表 2.7.4.3-7 血液生化学検査値が異常高値を示した被験者の割合（VENERA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY	
Glucose (mg/dL) in Plasma	1/ 2 (50.0%)
Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated	1/ 2 (50.0%)
Urate (mg/dL) in Serum	1/15 (6.7%)
Calcium (mg/dL) in Serum	0/14
Sodium (mmol/L) in Serum	0/16
Potassium (mmol/L) in Serum	2/15 (13.3%)
Chloride (mmol/L) in Serum	1/16 (6.3%)
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	0/16
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/12 (8.3%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/15 (20.0%)
Protein (g/dL) in Serum	1/15 (6.7%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/16
Amylase (U/L) in Serum	0/14
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/14
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/15 (6.7%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/15
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	1/13 (7.7%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/16
Creatine Kinase (U/L) in Serum	0/15
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/16
Cholesterol (mg/dL) in Serum	2/15 (13.3%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.

Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/1

表 2.7.4.3-8 血液生化学検査値が異常低値を示した被験者の割合（VENERA 試験、SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY	
Glucose (mg/dL) in Plasma	0/16
Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated	0/16
Urate (mg/dL) in Serum	0/12
Calcium (mg/dL) in Serum	0/16
Sodium (mmol/L) in Serum	0/16
Potassium (mmol/L) in Serum	0/16
Chloride (mmol/L) in Serum	0/16
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	4/14 (28.6%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/15
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/16
Protein (g/dL) in Serum	0/12
Albumin (g/dL) in Serum	0/15
Amylase (U/L) in Serum	0/16
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/16
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/16
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/16
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/16
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/15
Creatine Kinase (U/L) in Serum	2/11 (18.2%)
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/16
Cholesterol (mg/dL) in Serum	2/16 (12.5%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.

Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/2

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 VEGA 試験

参照項目：2.7.6.1.2.4.7.3

尿検査の計量値のうち、いずれかの群で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。また、カテゴリカルデータのうち、ベースラインで「陰性」又は「微量」から治験薬投与後「1＋」以上に悪化した被験者がいずれかの群で 5%以上であった検査項目は認められなかった。

2.7.4.3.3.2 VENERA 試験

参照項目：2.7.6.2.2.3.7.3

尿検査項目の計量値のうち、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。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 VEGA 試験

参照項目：2.7.6.1.2.4.8.1

ベースラインから試験終了時（13 週目）までバイタルサインに、臨床上問題となるような変化はみられなかった。

2.7.4.4.1.2 VENERA 試験

参照項目：2.7.6.2.2.3.8.1

ベースラインから試験終了時（5 週目）までバイタルサインに、臨床上問題となるような変化はみられなかった。

2.7.4.4.2 心電図

いずれの試験でも、心電図検査を実施しなかった。

2.7.4.4.3 眼科検査

参照項目：2.7.6.1.2.4.8.2.1（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.8.2.1（VENERA 試験）

以下の眼科検査により臨床的に問題とされた医学的事象は有害事象として報告された（2.7.4.2.1.1.1）。

2.7.4.4.3.1 視力検査

2.7.4.4.3.1.1 VEGA 試験

ベースライン時に「小数視力が 0.01 以上の被験者の割合」は、全体で 79.2%（42/53 例）〔本剤群：77.8%（21/27 例）、偽注射群：80.8%（21/26 例）、以下同様〕で、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の割合」は、7.8%（4/51 例）〔0%（0/26 例）、16.0%（4/25 例）〕であった。

ベースライン時に「小数視力が 0.1 超の被験者の割合」は、35.8%（19/53 例）〔37.0%（10/27 例）、34.6%（9/26 例）〕で、試験終了時（13 週目）に「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の割合」は、2.0%（1/51 例）〔0%（0/26 例）、4.0%（1/25 例）〕であった。

試験終了時（13 週目）に「小数視力がベースライン値から半分以下に悪化した被験者の割合」は、19.6%（10/51 例）〔19.2%（5/26 例）、20.0%（5/25 例）〕であった。

2.7.4.4.3.1.2 VENERA 試験

ベースライン時に「小数視力が 0.01 以上の被験者の割合」は、93.8%（15/16 例）で、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」はいなかった。

ベースライン時に「小数視力が 0.1 超の被験者の割合」は、56.3%（9/16 例）で、試験終了時（5 週目）に「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」はいなかった。

試験終了時（5 週目）に「小数視力がベースライン値から半分以下に悪化した被験者」もいなかった。

2.7.4.4.3.2 細隙灯顕微鏡検査

前房のフレア及び前房内細胞共に、0、微量、1＋～4＋のカテゴリでグレーディングを行い、解析を行った。

2.7.4.4.3.2.1 VEGA 試験

前房フレアは、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が全体で 20.4%（11/54 例）であったが、試験終了時（13 週目）には 5.8%（3/52 例）に減少した。

前房内細胞は、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が全体で 11.1%（6/54 例）であったが、試験終了時（13 週目）には 3.8%（2/52 例）に減少した。

2.7.4.4.3.2.2 VENERA 試験

前房フレアは、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が 12.5%（2/16 例）であり、試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔13.3%（2/15 例）〕。

前房内細胞は、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が 18.8%（3/16 例）であり、試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔20.0%（3/15 例）〕。

2.7.4.4.3.3 隅角鏡検査

2.7.4.4.3.3.1 VEGA 試験

ベースラインではすべての被験者に隅角新生血管が異常所見として認められ、次いで虹彩前癒着が 64.8%（35/54 例）の被験者に認められた。試験終了時（13 週目）では隅角新生血管が認められた被験者の割合は 28.8%（15/52 例）と大きな減少がみられ、虹彩前癒着は 73.1%（38/52 例）とやや増加した。

2.7.4.4.3.3.2 VENERA 試験

ベースラインではすべての被験者に隅角新生血管が異常所見として認められ、次いで虹彩前癒着が 56.3%（9/16 例）の被験者に認められた。試験終了時（5 週目）では隅角新生血管が認められた被験者の割合は 40.0%（6/15 例）とベースラインから大きく減少し、虹彩前癒着が認められた被験者の割合は 60.0%（9/15 例）とベースラインと同様であった。

2.7.4.4.3.4 倒像検眼鏡検査

倒像検眼鏡検査の来院ごとの結果は、緑内障性の視神経乳頭所見では、認められた被験者の割合を集計し、視神経乳頭陥凹の垂直比では、0.1 から 1.0 までの 10 段階のカテゴリでグレーディングを行い、解析を行った。

2.7.4.4.3.4.1 VEGA 試験

緑内障性の視神経乳頭所見が認められた被験者の割合は、ベースラインでは全体で 46.3%（25/54 例）であった。試験終了時（13 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔48.1%（25/52 例）〕。

視神経乳頭陥凹の垂直比が 0.7 以上の被験者の割合は、ベースラインでは全体で 43.1%（22/51 例）であったが、試験終了時（13 週目）には、52.9%（27/51 例）とやや増加傾向がみられた。

2.7.4.4.3.4.2 VENERA 試験

緑内障性の視神経乳頭所見が認められた被験者の割合は、ベースラインでは 37.5%（6/16 例）であった。試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔33.3%（5/15 例）〕。

視神経乳頭陥凹の垂直比が 0.7 以上の被験者の割合は、ベースラインでは 50.0%（8/16 例）であった。試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔46.7%（7/15 例）〕。

2.7.4.4.3.5 眼圧検査

2.7.4.4.3.5.1 VEGA 試験

各来院時に圧平眼圧計を用いて治験対象眼の眼圧を測定した。なお、治験薬投与（本剤投与又は偽注射）を実施した場合は、投与 15 から 60 分後にも測定した。

投与前後の眼圧の変化量（平均値±SD）は、1 日目の本剤群（本剤投与）及び偽注射群（偽注射）において、それぞれ 3.3±8.5mmHg 及び－4.0±8.0mmHg、1 週目の本剤群（偽注射）及び偽注射群（本剤投与）においてそれぞれ 2.3±5.7mmHg 及び－1.1±8.4mmHg、5 週目の全体（本剤投与）において 1.0±21.2mmHg、9 週目の全体（本剤投与）において－1.7±6.4mmHg であった。

2.7.4.4.3.5.2 VENERA 試験

1 日目の眼圧（平均値±SD）は、治験薬投与前で 34.1±6.7mmHg、投与後で 32.8±11.2mmHg であり、その変化量は－1.3±13.2mmHg であった。

2.7.4.4.4 免疫原性

2.7.4.4.4.1 VEGA 試験

参照項目：2.7.6.1.2.4.8.2.2

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。

2.7.4.4.4.2 VENERA 試験

アフリベルセプトに対する抗体の測定は行わなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

参照項目：2.7.6.1.2.4.3.7（VEGA 試験）
2.7.6.2.2.3.3.8（VENERA 試験）

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、性別、年齢などの内因性要因に関し 2.7.4.1.1.3.1.1 に示した部分集団解析を実施した。

被験者数が少なく、いくつかの要因について部分集団ごと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。

2.7.4.5.2 外因性要因

いずれの試験においても外因性要因に関する解析は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する正式な試験は行わなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

VEGA 試験及び VENERA 試験では、「妊婦、妊娠している可能性のある女性又は授乳中の女性」を除外基準として設定し、これらの患者を組入れなかった。

国外で実施された本剤のすべての適応症における臨床試験及び市販後調査において、2018 年 11 月 30 日時点で、妊娠症例が臨床試験から 8 例及び市販後報告から 23 例報告されている（直接曝露又は男性パートナーを介した曝露）。全体として、これらの臨床試験と市販後調査の両方から得た限定的な妊娠の報告からは、アフリベルセプトの IVT 投与の胚・胎児毒性作用との関連は示唆されていない。なお、国内で実施された臨床試験及び市販後調査において、妊婦への投与は報告されていない。

本剤は市販されているアイリーア硝子体内注射液と同一製剤であり、既に承認されている他の適応症と用量は同じであることから、現在の添付文書（旧記載要領）に記載されている以下の内容について特に変更する必要はないと考えられる。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後 3 ヵ月以上）、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない*。〔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。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。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〕

＊：ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は 259ng/mL であり、安全域は明確になっていない。

- 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること（ヒト母乳中への移行は不明である。）

2.7.4.5.5 過量投与

VEGA 試験及び VENERA 試験では過量投与は認められなかった。

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。現在の添付文書に記載されている以下の内容について特に変更する必要はないと考えられる。

- 臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。
- 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、異常が認められた又は治験責任（分担）医師が必要と判断した場合には適切な処置を行うこと。

2.7.4.5.6 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。

本剤には向精神作用は確認されていない。眼内投与後、アフリベルセプトは VEGF-A に結合し複合体を形成する。遊離型アフリベルセプトは IVT 投与後、眼内から消失する。IVT 投与後の遊離型アフリベルセプトの全身循環への移行は緩徐であり、濃度は非常に低い。また、タンパク質分子であるアフリベルセプト及びその複合体はサイズが大きく血液脳関門を通過できないことから、薬物乱用に伴う中枢神経を介した作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

NVG に対する本剤の治療目的は、眼圧を短期的に下降させることであり、長期的に反復投与されることはないと考えられる。VEGA 試験の本剤の平均投与回数は 1.1 回であり、これまでに承認を取得した適応と同じく離脱症状及び反跳現象はみられていない。VENERA 試験では、本剤を単回投与したが、同様に離脱症状及び反跳現象はみられなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

IVT 投与後又は眼科検査後に一時的に視力障害を起こすことがあるため、視覚機能が十分回復するまでは自動車の運転や機械の操作を行わないようにする。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 国内外における市販後の使用経験

アイリーアは米国では 2011 年 11 月から、EU では 2012 年 11 月から、その他の各国でも 2012 年から市販されている。市販後にて、アイリーア投与に伴う有害事象が治験依頼者に報告されている。これらの自発的な報告は、規制当局への報告を目的とした副作用（ADR）とする。本用語を市販後の使用経験に関する本要約で使用する。自発 ADR の情報源は臨床試験及び臨床診療であり、臨床試験では治験責任（分担）医師から、臨床診療では医師又は患者から安全性情報が報告される。また、学術的文献に掲載された症例報告及び保健当局の通知からも自発 ADR を収集している。国内では本剤は 2012 年 9 月に新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）の効能・効果で承認され、2012 年 11 月から販売を開始した。

2.7.4.6.1.1 自発報告及び非自発報告

本剤の販売開始以降、2018 年 11 月 30 日（最新の定期安全性最新報告のデータロック日）までに、臨床試験、臨床診療、文献において医療関係者から報告された ADR 症例、患者又は規制当局から報告された ADR 症例は、合計 8,474 例であった。これらの ADR 報告例で発現した ADR の件数は、17,930 件で、このうち 8,514 件は重篤な ADR であった。

一方、企業が積極的に安全性情報を収集した患者支援プログラム、市場調査、医療費償還プログラムでは、2018 年 11 月 30 日の時点で重篤な有害事象が、12,769 件報告されている。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。

8,474 件の症例報告において計 17,930 件の個別 ADR（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）。表 2.7.4.6-1 及び表 2.7.4.6-2 を参照のこと。

本剤が市販されている国における市販後の全自発報告（重篤及び非重篤）、並びに重篤な非自発報告を表 2.7.4.6-1 にまとめる。非自発報告については、有害事象情報の提供を促されたものであることから、重篤な報告のみを記載する。

自発 ADR で発現数が多かった MedDRA 器官別大分類は、「眼障害」（8,277 件、全自発 ADR の 46%）、「傷害、中毒および処置合併症」（1,965 件、全自発 ADR の 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 9%）、「感染症および寄生虫症」（1,587 件、全自発 ADR の 9%）、並びに「神経系障害」（1,377 件、全自発 ADR の 8%）であった。

重篤な自発 ADR のみに関してみると、器官別大分類の「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 AE のみでは、最も事象数が多かった器官別大分類は「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。

表 2.7.4.6-1　2018 年 11 月 30 日までに報告された、市販後の全自発報告（重篤及び非重篤）並びに重篤な非自発報告における器官別大分類別の ADR 件数

	自発報告			非自発報告	合計
MedDRA 器官別大分類	非重篤	重篤	合計	重篤	
眼障害	3,882	4,395	8,277	2,984	11,261
傷害、中毒および処置合併症	1,787	178	1,965	574	2,539
一般・全身障害および投与部位の状態	1,302	342	1,644	4,703	6,347
感染症および寄生虫症	219	1368	1587	674	2,261
神経系障害	531	846	1377	518	1,895
臨床検査	333	196	529	194	723
皮膚および皮下組織障害	295	57	352	44	396
心臓障害	40	298	338	464	802
外科および内科処置	35	254	289	872	1161
胃腸障害	205	81	286	184	470
呼吸器、胸郭および縦隔障害	154	96	250	195	445
精神障害	145	45	190	59	249
血管障害	66	111	177	201	378
筋骨格系および結合組織障害	137	33	170	171	341
製品の問題	97	8	105	12	117
免疫系障害	73	31	104	21	125
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）	3	61	64	448	512
腎および尿路障害	14	40	54	168	222
耳および迷路障害	31	14	45	34	79
代謝および栄養障害	17	17	34	142	176
社会環境	25	2	27	5	32
血液およびリンパ系障害	10	13	23	21	44
妊娠、産褥および周産期の状態	5	8	13	1	14
先天性、家族性および遺伝性障害	1	10	11	7	18
肝胆道系障害	4	5	9	39	48
生殖系および乳房障害	3	4	7	20	27
内分泌障害	2	1	3	14	17
合計	9,416	8,514	17,930	12,769	30,699

アイリーアが市販されている各国から自発報告により報告された ADR のうち、報告された全自発 ADR の 1%以上を占める事象（現時点で 179 回以上報告されている事象）を MedDRA 器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.6-2 に示す。

表 2.7.4.6-2 には重篤な非自発 AE も含めた。これらの器官別大分類の中では、「眼障害」が最も多く、その中では眼内炎症反応（IOI）の報告が多かった。更に、失明（失明、片側失明、一過性失明）事象の大半は、IOI、原疾患の進行、又は IVT 投与に関連した眼部有害事象の併発と関連していた。眼痛などの事象は IVT 投与手技に関連している可能性も考えられる。

IOI はアイリーアの既知の ADR であり、眼内炎などの感染性反応が IVT 投与後に発現する可能性がある。文献によるとこれらの発現割合は 0.02%～0.3%の間とされている[1,2,3]。各国における市販開始から 2018 年 11 月 30 日までに販売されたバイアル数に基づくと、市販後自発報告による IOI 事象の報告頻度は、米国では 0.016%及び米国以外では 0.008%と算出される。

米国での 2017 年 8 月から 2018 年 2 月までの IOI 事象の報告頻度は、文献で報告されている発現割合の範囲内であったが、アフリベルセプトの IVT 投与後の報告件数が相対的に増加した（1 ヵ月のバイアル販売数 10,000 本あたり 2.0～8.3 件）（Reed 2018 年）。アイリーアのバイアル及びフィルター付採液針のみが包装されている米国以外のアイリーアのキットとは異なり、米国のキットには投与に用いる注射針及びシリンジが含まれている。市販後の使用において、IOI の報告率と BD（Becton, Dickinson and Company）の一部の特定されたロットの注射シリンジとの関連性が認められている。Regeneron Pharmaceuticals 社（米国におけるアイリーアの製造販売業者）は、米国でのアイリーアの製造・販売過程の広範かつ系統的な調査を実施した。この分析により、米国で販売されているアイリーアのキットの最終製品に同梱されている特定ロットのシリンジの使用後における IOI 事象の報告率が、他のロットのシリンジ（米国以外のアイリーアのキットでは、シリンジは同梱されていない）に比べて高かった。この調査結果の一般向け通知を公表し、2018 年 3 月に問題のシリンジのロットの使用を中止した結果、2018 年 4 月には IOI 事象の報告率が過去のレベルまで減少し（Reed 2018 年）、2018 年 11 月 30 日現在まで一定に推移している。米国以外の国々における IOI 事象の報告率は一定に推移している。

視力低下及び失明に関する事象も、高頻度で報告されている重篤な ADR である。他の報告事象名に加え、報告事象名でない場合でも、スネレン視力表で 20/200 未満への視力低下は「失明」として集積した。視力低下の原因の評価に必要な十分な情報を有する失明の報告には幅広い病因が含まれ、原疾患である黄斑変性と一致する病因も含まれていた。20/200 未満への視力低下は報告された IOI 事象の多くでも認められた。網膜色素上皮裂孔、及び網膜出血にも視力低下を伴うものがあり、原疾患に起因して生じた可能性も考えられる。

本剤の発売日以降に報告された死亡（基本語）の自発報告件数（150 件）は治療を受けた患者の年齢及び合併症に一致すると考えられる。死亡（基本語）の非自発報告も 4,396 件あった。これらの報告の大半は、患者向け医療費償還プログラム／患者支援プログラムにおいて受領したものであり、これらプログラムに関する照会を医療機関へ行った際に病院より患者が死亡したとの情報が得られた。非自発報告に記載されている症例の多くについては、情報収集の方法のため、患者背景、併存症及び事象の発現に関する詳細な情報が不足している。非自発報告に記載されている致死的症例（4,865 例中 4,396 例）の大半で、それ以上の有害事象は報告されなかった。詳細が追加されている症例では、死亡報告の多くで、脳血管発作、心筋梗塞、悪性腫瘍、心停止、及び肺炎など、致死的転帰に寄与したことが推測される有害事象が記載されていた。

表 2.7.4.6-2 2018 年 11 月 30 日までに報告された、市販後の全自発報告並びに重篤な非自発報告における MedDRA 器官別大分類及び基本語別の ADR 件数(報告された全自発 ADR の 1%以上を占める事象のみ)

MedDRA 器官別大分類	自発報告			非自発報告	合計[b]
基本語	非重篤	重篤	合計	重篤	
眼障害					
失明	26	287	313	175	488
一過性失明	11	369	380	118	498
片側失明	16	355	371	176	547
白内障	36	67	103	616	719
眼出血	0	98	98	254	352
眼の炎症	284	306	590	21	611
眼痛	419	41	460	16	476
非感染性眼内炎	16	435	451	36	487
ぶどう膜炎	3	259	262	17	279
霧視	374	45	419	25	444
視力低下	401	75	476	28	504
視力障害	507	113	620	189	809
硝子体浮遊物	291	30	321	10	331
硝子体炎	27	239	266	8	274
一般・全身障害および投与部位の状態					
死亡	0	150	150	4,396	4,546
薬効欠如	275	9	284	12	296
感染症および寄生虫症					
眼内炎	3	1,099	1,102	56	1158
傷害、中毒および処置合併症					
適用外使用	551	5	556	8	564
未承認の適応に対する製品使用	221	1	222	1	223
神経系障害					
脳血管発作	2	198	200	152	352
外科および内科処置					
白内障手術	4	29	33	244	277

[a] アイリーアが市販されている各国から報告された ADR 又は AE のうち、全自発 ADR の 1%以上を占める事象（現時点で 179 回以上報告されている事象）を MedDRA 器官別大分類（SOC）及び基本語別に示した
[b] 合計は全自発 ADR（重篤及び非重篤）並びに重篤な非自発報告の和として集計した

以上より、各国での発売日から 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。

2.7.4.6.2　国内における市販後の使用経験

本剤の承認後、これまで計 10 回の安全性定期報告を提出しており、直近に提出した第 10 回の安全性定期報告書〔調査単位期間：2017 年 12 月 1 日～2018 年 11 月 30 日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）提出日：2019 年 2 月 22 日〕の結果を以下に要約した（5.3.6.2　安全性定期報告書）。

2.7.4.6.2.1　特定使用成績調査

各適応疾患に対する特定使用成績調査を実施した。なお、AMD 及び糖尿病黄斑浮腫（DME）については、当該調査単位期間の満了日（2018 年 11 月 30 日）時点において、調査継続中である。

AMD の特定使用成績調査では当該調査単位期間の満了日（2018 年 11 月 30 日）時点の登録症例数は 4,428 例で、調査票を収集・固定した安全性解析対象症例 3,858 例における ADR 発現症例は 79 例（2.05%）85 件であった。発現した ADR は眼圧上昇が 10 件、脳梗塞及び網膜出血が各 8 件、網膜色素上皮裂孔が 7 件、高眼圧症が 5 件、黄斑円孔が 4 件、眼痛、硝子体出血及び心筋梗塞が各 3 件、白内障、網膜剥離及び血圧上昇が各 2 件、結膜炎、小脳梗塞、浮動性めまい、感覚鈍麻、ラクナ梗塞、末梢神経麻痺、網脈絡膜萎縮、結膜出血、角膜びらん、緑内障、虹彩炎、黄斑浮腫、網膜裂孔、網膜静脈閉塞、視力低下、硝子体剥離、眼そう痒症、黄斑線維症、聴力低下、徐脈、心障害、虚血性大腸炎、肝機能異常、関節可動域低下、死亡、心臓死、入院及び白内障手術が各 1 件であった。このうち「使用上の注意」から予測できない ADR は、浮動性めまい、感覚鈍麻、末梢神経麻痺、網脈絡膜萎縮、緑内障、網膜静脈閉塞、聴力低下、徐脈、心筋梗塞、心障害、虚血性大腸炎、肝機能異常、関節可動域低下、死亡、心臓死、入院及び白内障手術であった。また、重篤であった ADR は、脳梗塞が 8 件、網膜出血及び網膜色素上皮裂孔が各 5 件、硝子体出血、黄斑円孔及び心筋梗塞が各 3 件、網膜剥離が 2 件、小脳梗塞、ラクナ梗塞、末梢神経麻痺、白内障、網膜静脈閉塞、心障害、関節可動域低下、死亡、心臓死及び入院が各 1 件であった。

CRVO の特定使用成績調査では当該調査単位期間の満了日（2018 年 11 月 30 日）時点の登録症例数は 396 例で、調査票を収集・固定した安全性解析対象症例 377 例における ADR 発現症例は 5 例（1.33%）5 件であった。発現した ADR は眼圧上昇が 3 件、網膜静脈閉塞及び悪性緑内障が各 1 件であった。このうち「使用上の注意」から予測できない ADR は、網膜静脈閉塞、悪性緑内障であり重篤であった。

PM における脈絡膜新生血管の特定使用成績調査では当該調査単位期間の満了日（2018 年 11 月 30 日）時点の登録症例数は 369 例で、調査票を収集・固定した安全性解析対象症例 348 例における ADR 発現症例は 7 例（2.01%）8 件であった。発現した ADR は虹彩炎が 3 件、網膜分離症が 2 件、頭痛、高眼圧症及び無力症が各 1 件で、いずれも非重篤であった。このうち「使用上の注意」から予測できない ADR は、無力症であった。

DME の特定使用成績調査では当該調査単位期間の満了日（2018 年 11 月 30 日）時点の登録症例数は 713 例で、調査票を収集・固定した安全性解析対象症例 594 例における ADR 発現症例は 6 例

（1.01%）6 件であった。発現した ADR は脳梗塞が 2 件、網膜動脈閉塞、牽引性網膜剥離、眼圧上昇及び水晶体損傷が各 1 件であった。このうち「使用上の注意」から予測できない ADR は、網膜動脈閉塞及び水晶体損傷であった。また重篤であった ADR は、脳梗塞が 2 件、網膜動脈閉塞、牽引性網膜剥離及び水晶体損傷が各 1 件であった。

2.7.4.6.2.2　医療機器総合機構に報告した副作用・感染症報告

当該調査単位期間の満了日（2018 年 11 月 30 日）までに重篤な ADR 発現症例 662 例 801 件を医薬品医療機器総合機構に報告した。感染症症例はなかった。

重篤な ADR 発現症例のうち、これまでに最も多く報告した事象は、脳梗塞の 143 例で、次に、網膜色素上皮裂孔 61 例、眼内炎 59 例、網膜出血 28 例、黄斑円孔 32 例、硝子体出血 23 例、死亡 20 例、網膜滲出物 21 例、心筋梗塞が 20 例の順であった（市販後集積 20 例以上を抽出）。

対象期間において、安全確保措置を検討すべきと考えられる ADR はないと判断し、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好に保たれていると結論づけた。なお、当該対象期間までの集積状況及び薬物動態の結果から、新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と判断した。

2.7.4.6.3　市販後データに関する結論

以上より、各国での発売日から 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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 治験対象眼の 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		6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Eye disorders	眼障害	4 (14.8%)	4 (14.8%)	8 (14.8%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Eye pain	眼痛	0	1 (3.7%)	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%)
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%)

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: 5.3.5.1.2 17584_add1/Table 16.1.9.4.3/2

表 2.7.4.7-2 僚眼の 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		1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Eye disorders	眼障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Glaucoma	緑内障	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: 5.3.5.1.2 17584_add1/Table 16.1.9.4.3/3

表 2.7.4.7-3 眼以外の 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		2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Diarrhoea	下痢	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
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 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 16.1.9.4.3/4

参考文献一覧

1) Day S et al., Am J Ophthalmol 2011:152:266-272

2) Moshfeghi AA et al., Retina 2011:31:662-668

3) Chong DY et al., Retina 2010:30:1432-1440

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

2.7.6.1 【国内試験】血管新生緑内障患者を対象とした第Ⅲ相試験：17584 試験（VEGA 試験）（報告書番号PH-39021）

2.7.6.1 付録

2.7.6.2 【国内試験】血管新生緑内障患者を対象とした第Ⅲ相試験：19652 試験（VENERA 試験）（報告書番号PH-40459）

2.7.6.2 付録

2.7.6.1 【国内試験】血管新生緑内障患者を対象とした第Ⅲ相試験：17584 試験（VEGA 試験）（報告書番号 PH-39021）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-39021

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

血管新生緑内障を有する日本人患者を対象とした BAY 86-5321／アフリベルセプトの硝子体内投与による有効性、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

実施医療機関：

19 施設（日本）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2015 年 4 月 2 日 最後の被験者の完了日： 2016 年 9 月 6 日	第Ⅲ相

目的：

本試験の主要目的は、血管新生緑内障（NVG）患者に対する BAY 86-5321／アフリベルセプト（以下、本剤）の硝子体内（IVT）投与における有効性について、眼圧の変化を偽注射と比較検討することである。

また、副次目的は、NVG 患者に対する本剤の IVT 投与における安全性、忍容性及び薬物動態を検討することである。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、二重遮蔽、偽注射対照、並行群間比較試験であり、スクリーニング、治験薬投与期間（1 日目～9 週目）及び追跡調査から成る（図 2.7.6.1-1）。

試験参加に文書にて同意し、スクリーニング及びベースライン（1 日目の治験薬投与前）の両方で選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも抵触しない NVG 患者を、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。

各来院時に有効性及び安全性の検査を行った。ただし、臨床検査はスクリーニング及び追跡調査のみで行うこととした。薬物動態の評価は、ベースラインから 5 週目（来院 5）までの間の来院時に行った。詳細は付表 2.7.6.1.a.1- 1 参照。

スクリーニング（治験薬投与開始 15 日前～1 日目：来院 1）

治験対象眼の眼圧が 25mmHg 超であることを確認した後、導入治療（最短 1～2 時間）として眼圧下降点眼薬（プロスタグランジン関連薬、交感神経遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経刺激薬又は Rho キナーゼ阻害薬のうち、少なくとも 3 剤）を用いた多剤併用療法を行い、導入治療開始から 1 時間後に眼圧を再評価した。スクリーニング時（眼圧下降点眼薬の投与前）と比較して眼圧が下降しなかった場合はこの測定値をベースライン値とし、本剤を投与又は偽注射を行った。スクリーニング時と比較して眼圧が下降した場合は導入治療開始から 2 時間後に再評価し、眼圧が 25mmHg を超えている場合はこの測定値をベースライン値とし、本剤を投与又は偽注射を行った。スクリーニングと同日に本剤の投与又は偽注射ができない場合、ベースライン評価と無作為割付けは本試験における NVG 診断後の 15 日以内に行うこととした。眼圧下降点眼薬は、1 週目まで変更することなく継続することとした。眼圧下降点眼薬で眼圧コントロールが不十分と判断される場合には、ベースライン後に全身性の眼圧下降薬の使用を可能とした。ただし、1 週目の治験薬投与（偽注射を含む）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。PRP の施行については特に規定を設けなかった。

治験薬投与期間（1 日目～9 週目：来院 2～来院 6）

スクリーニングでの適格性確認後に時間に余裕がある場合、スクリーニングと 1 日目を 1 回の来院にまとめ、1 日目の手順をスクリーニング時に実施できることとした。

1 日目に被験者を本剤群又は偽注射群に無作為割付けした。

1 日目に本剤群では本剤を単回 IVT 投与し、偽注射群では偽注射を行った。各来院時に再投与基準を満たした場合のみ、1 週目〔来院 3：8 日目（＋3 日）〕には本剤群に偽注射、偽注射群に本剤投与を行い、5 週目（来院 5：36 日目±7 日）及び 9 週目（来院 6：64 日目±7 日）にはいずれの投与群でも本剤投与を行った。

追跡調査（13 週目：来院 7）

被験者は 13 週目（92 日目±7 日）に来院し、試験終了時の検査を受けた。

盲検化

本試験では、治験実施医療機関の担当者を、盲検担当者と非盲検担当者に分け、被験者、非盲検担当者以外のすべての治験関係者、治験依頼者及び開発業務受託機関の担当者に対して割付け内容の盲検性を維持した。

治験責任医師は盲検下で職務を実施した。盲検担当医師は、有害事象の評価、盲検下での有効性の評価、再投与基準の評価を行った。盲検担当者は、各自の担当職務に従い、有害事象の評価、盲検下での眼圧、虹彩新生血管（NVI）、隅角新生血管（NVA）、眼痛及び再投与基準の評価、視力検査、並びに非眼科的評価（バイタルサイン、病歴など）を実施した。

非盲検担当医師は、本剤投与及び偽注射を行うと共に、治験薬の受領、追跡、調製、廃棄、投与及び投与後の観察時期における安全性評価を行った。非盲検治験薬管理者が治験薬の受領、保管及び調製を行ってもよいこととした。

被験薬：

BAY 86-5321／アフリベルセプト（本剤）

用法・用量

本剤 2mg（0.05mL）を、IVT 投与した。
本剤群では、1 日目に本剤を IVT 投与し、以降各来院時に再投与基準（以下に示す）を満たした場合、1 週目に偽注射を行い、5 週目及び 9 週目に本剤を投与した。
偽注射群では、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 投与した。

再投与基準

被験者は、以下のすべての再投与基準を満たした場合に、本剤の投与を受けることができる。
- 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）
- 本剤の投与が必要であると治験責任（分担）医師が判断した場合

投与期間

最大 9 週間

対照薬：

該当せず

選択・除外基準：

主な選択基準

以下の基準を満たす患者を本試験の対象とした。

（1） 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

（2） 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

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

(1) 片眼が失明しているもの。片眼のみが試験に適格な場合は、僚眼の視力予後を更に悪化させるような疾患があるもの

(2) NVG 以外の原因で隅角が閉塞しているもの

(3) 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

(4) 治験対象眼の眼内に重度の炎症のあるもの

(5) 治験対象眼に、抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）薬の投与が禁忌となり得る又は試験結果の解釈に影響すると治験責任（分担）医師が判断する眼科的障害が認められるもの

(6) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）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

(7) 治験対象眼又はその周囲に、1 日目（来院 2）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）

(8) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）の前 120 日以内に副腎皮質ステロイド剤（デポー製剤）の投与を受けたもの

(9) 1 日目（来院 2）の前 180 日以内に全身性の血管新生阻害剤の投与を受けたもの

(10) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）の前 30 日以内にアトロピン硫酸塩水和物点眼薬の投与を受けたもの

(11) 1 日目（来院 2）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

(12) 治験対象眼に、ろ過手術又は後部硝子体切除術を含む外科的治療を受けたもの、若しくは無水晶体眼である、あるいは後嚢の破裂（偽水晶体眼又はイットリウム・アルミニウム・ガーネットレーザー後嚢切開術の場合を除く）があるもの

(13) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）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（来院 2）の後 15 日以内に外科的治療〔汎網膜光凝固術（PRP）を除く〕が予定されているもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

・ 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

・ 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

探索的評価項目

・ 各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化

・ 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

・ 各来院時点の眼痛評価のベースラインからの変化

・ 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

各評価項目の測定方法

・ 眼圧は、Goldmann を標準とした圧平眼圧計を用いて測定した。治験薬投与前は両眼、治験薬投与又は偽注射を実施した場合は治験薬投与後 15～60 分に治験対象眼の眼圧を評価した。

・ NVI 及び NVA の発現の有無について、細隙灯顕微鏡と隅角鏡検査により評価した。治験対象眼における NVI 及び NVA の程度は、以下に示すスコア表に従ってスコア化した。

グレード	NVI	NVA
0	NVI なし	NVA なし
1	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限以下	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限以下
2	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限超	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限超
3	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が 1～3 象限	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 1～3 象限
4	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が 3 象限超	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 3 象限超

・ 眼痛は、視覚的アナログ尺度（VAS）及び眼痛スコアの 2 種類の方法を用いて治験対象眼について評価した。
VAS は水平に引いた 100mm の線の左端を「痛みなし」、右端を「想像できる最悪の痛み」とし、被験者が評価時点で感じた痛みの程度を線上に記入した点の左端からの距離とした。
眼痛スコアは、以下に示すスコアで評価した。

スコア	説明
0	痛みなし
1	圧痛が時々ある（週 1 回未満）
2	刺すような痛みが時々ある（週 1 回未満）
3	圧痛が頻繁にある（1 日 1 回未満）
4	刺すような痛みが頻繁にある（1 日 1 回未満）
5	痛みにより時々集中できない（1 日 1 回超）
6	痛みにより集中できないことが多いが、仕事やリラックスはできる
7	常に痛みがあり、時々眠れない
8	痛みで眠れないことが多い
9	痛みで仕事などに集中するのが難しい

薬物動態の評価項目：

遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度を測定するために、1 日目、1 週目、2 週目、5 週目及び 13 週目に採血した。

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、理学的検査、バイタルサイン、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）及び免疫原性（血清中のアフリベルセプトに対する抗体）

被験者数：

計画時：最大の解析対象集団（FAS）として 54 例（本剤群：27 例、偽注射群：27 例）

国内での開放又は閉塞隅角期の NVG 患者の割合を考慮して、開放隅角期の被験者 46 例（各群 23 例）、閉塞隅角期の被験者 8 例（各群 4 例）を含めることとした。

被験者数の設定根拠：

ベースラインから 1 週目の投与前までの眼圧の変化量〔平均±標準偏差（SD）〕を、本剤群で－10±12mmHg、偽注射群で 0±10mmHg と想定し、この想定の下で、有意水準両側 5%で平均値の差について t-検定により 90%の検出力を得るために必要な被験者数として、各投与群 27 例（計 54 例）を設定した。

解析方法：

解析対象集団の定義

・ FAS：
無作為化された被験者のうち、治験薬（偽注射を含む）が投与され、ベースラインに 1 回、及び

ベースライン後の1週目又はその前に少なくとも1回、治験薬投与前における眼圧が測定され、測定値が得られている被験者

- PPS：
  FASのうち、ベースライン及び1週目の治験薬投与前における眼圧が測定された被験者であり、有効性に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者
- SAF：
  本剤投与又は偽注射が行われた被験者
- PKS：
  本剤投与又は偽注射が行われた被験者のうち、アフリベルセプト濃度が少なくとも1回測定された被験者

中間解析

最終被験者の1週目の来院時データが得られた時点でデータカットオフを行った（Early evaluation）。主要及び副次評価項目を含む1週目の治験薬投与前までの評価は、このデータに基づいて行った。このデータに基づいて、有害事象の発現割合（TEAEの要約）の評価も行った。これら以外の評価は、全例が試験を完了した最終データに基づいて行った（Final evaluation）。このため、総括報告書の集計図表はEarly evaluationとFinal evaluationの2種類となる。これらを区別するために、本項で14章の図表を引用する際は、図表番号の前にそれぞれ「Early」及び「Final」を付した。

有効性の解析

FASにおける解析を主とし、PPSにおける解析を補助的に行った。有効性の解析における欠測値の補完には、最終評価スコアの外挿法（LOCF）を用いた。ベースライン値は、補完には使用しなかった。

有効性の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」では、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。

有効性の副次評価項目である「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」では、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。

有効性の探索的評価項目では、すべての有効性の評価項目について、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。

安全性の解析

安全性の解析にはSAFを用いた。

有害事象の収集期間は、同意書に署名した時点から追跡調査終了までとした。有害事象のうち、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、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。報告された有害事象名は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0を用いてコード化し、器官別大分類別及び基本語別に集計した。TEAEは、すべてのTEAE、並びに治験対象眼、僚眼及び眼以外のTEAEに分けて投与群ごとに要約した。有害事象は、治験薬との因果関係、注射手技との因果関係、注射手技を除く治験実施計画書に規定する検査・観察等（以下、治験手順）との因果関係、重症度、重篤度についても記述的に要約した。重症度は各被験者の最大の重症度について示した。その他の安全性評価の変数は、ベースラインからの変化も含め記述的に要約した。
薬物動態は、「本剤群の被験者」、「偽注射群において1週目でアフリベルセプトを投与された被験

者」及び「偽注射群において1週目でアフリベルセプトを投与されなかった被験者」の集団ごとに濃度－時間の推移を記述的に要約した。

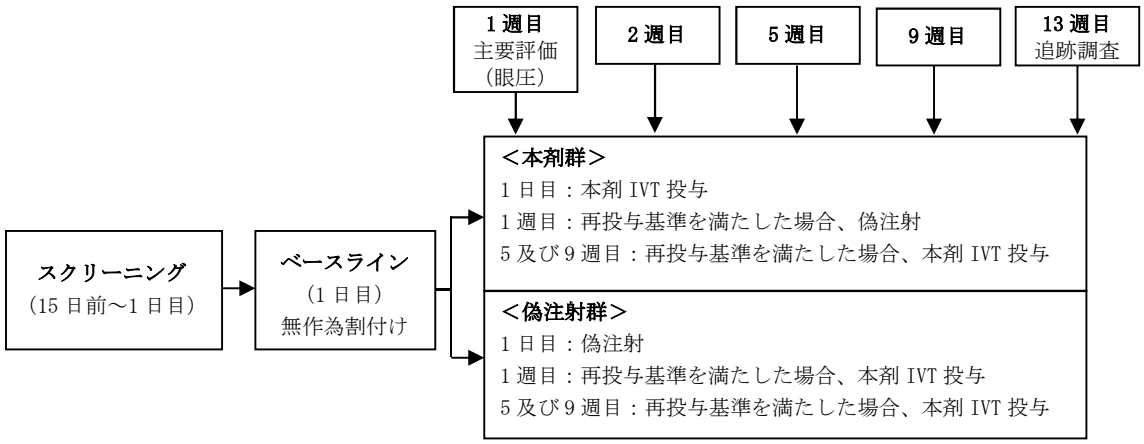


図 2.7.6.1-1 試験デザイン

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に、試験を中止した被験者の中止理由とその被験者数を表 2.7.6.1-1 に示す。

63 例が試験に組入れられ、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 例及び偽注射群 22 例）が治験薬投与期間を完了し、12 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 例及び偽注射群 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 例及び偽注射群 22 例）であった。

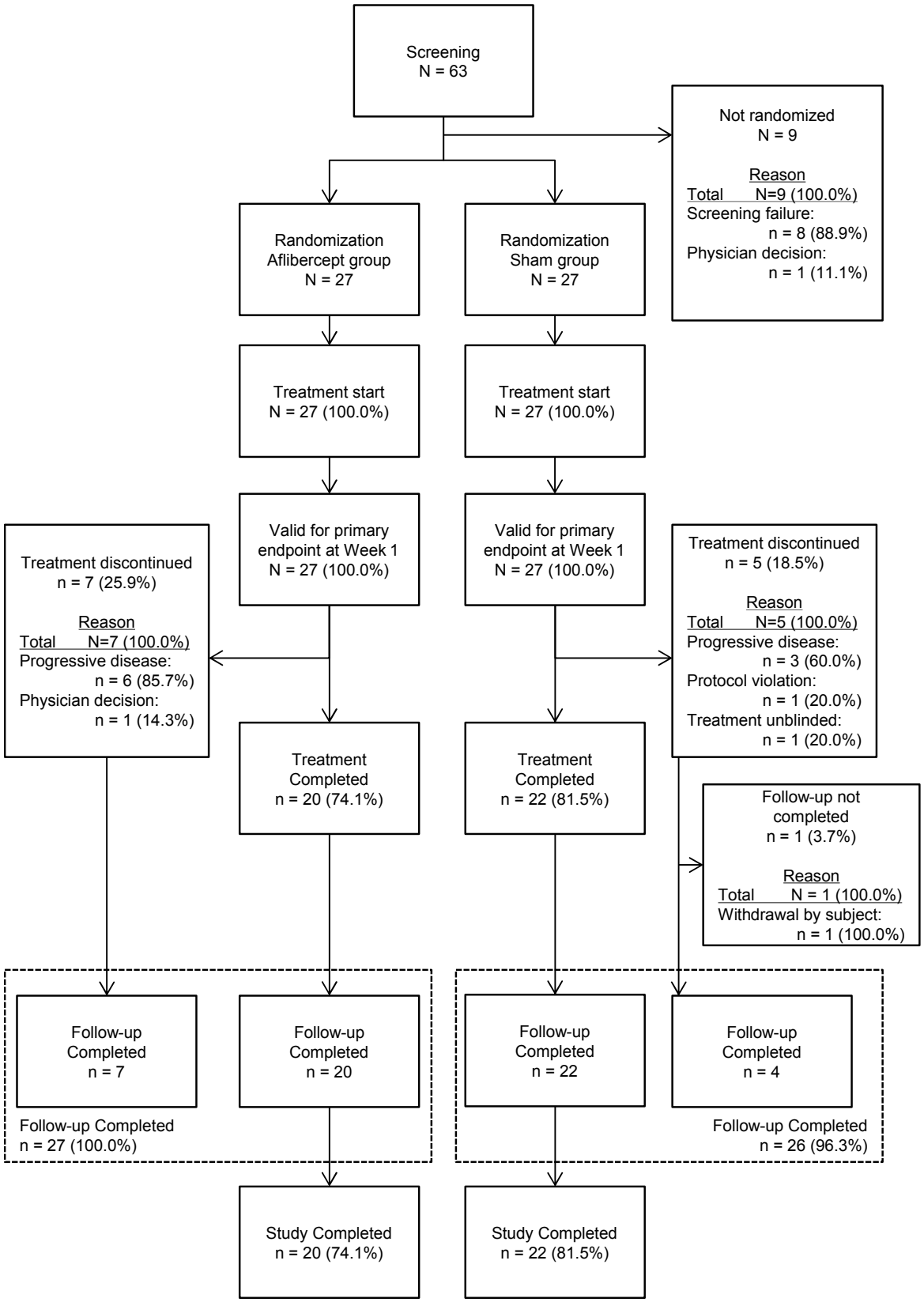


図 2.7.6.1-2 被験者の内訳

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.1/5, 14.1.1/6, 14.1.1/7, 14.1.1/8, Early-Table 14.2.1/3

表 2.7.6.1-1 中止した被験者（無作為化された被験者）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Completed Treatment	20 (74.1%)	22 (81.5%)	42 (77.8%)
Not completed	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
Primary reason (a)			
- of these: Physician decision	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)
Progressive disease	6 (85.7%)	3 (60.0%)	9 (75.0%)
Protocol violation	0	1 (20.0%)	1 (8.3%)
Treatment unblinded	0	1 (20.0%)	1 (8.3%)
Completed Follow-up	27 (100.0%)	26 (96.3%)	53 (98.1%)
Not completed	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Primary reason (b)			
- of these: Withdrawal by subject	0	1 (100.0%)	1 (100.0%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) Percentages of subjects who did not complete Treatment.

(b) Percentages of subjects who did not complete Follow-up.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.1/6, 14.1.1/7

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

無作為化された 54 例全例に治験薬（偽注射を含む）が投与され、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、盲検担当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、治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された（5.3.5.1.1 PH-39021/8.2 Protocol deviations and premature unblinding at the study site）。この 2 例を除く 52 例（本剤群 26 例及び偽注射群 26 例）を PPS とした。また、SAF の全例でアフリベルセプト濃度が少なくとも 1 回測定され、測定値が得られたため、全例を PKS とした。

表 2.7.6.1-2 解析対象集団（無作為化された被験者）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Subjects valid for safety analysis	27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
Subjects valid for full analysis	27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
Subjects valid for per protocol analysis	26 (96.3%)	26 (96.3%)	52 (96.3%)
Subjects valid for pharmacokinetic analysis	27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
Excluded from safety analysis	0	0	0
Excluded from full analysis	0	0	0
Excluded from per protocol analysis	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA VIOLATION	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
MASKED STUDY TEAM BECAME ACCIDENTALLY UNMASKED	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Excluded from pharmacokinetic analysis	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.1/4

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF（FAS、PKS）における人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

男性被験者は全体で 83.3%（本剤群及び偽注射群でそれぞれ 81.5%及び 85.2%、以下同様）、女性被験者は 16.7%（18.5%及び 14.8%）、年齢（平均値±SD、以下同様）は 67.1±13.1 歳（68.1±12.7 歳及び 66.2±13.7 歳）、体重は 64.44±11.94kg（64.98±13.13kg 及び 63.91±10.85kg）、体格指数（BMI）は 24.25±4.64kg/m^2（24.66±4.80kg/m^2及び 23.85±4.52kg/m^2）、喫煙者（現在も喫煙中）は 18.5%（14.8%及び 22.2%）であった。

PPS における人口統計学的及びその他の特性は、SAF（FAS、PKS）と同様であった（5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.2/1）。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的及びその他の特性（SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Sex			
MALE	22 (81.5%)	23 (85.2%)	45 (83.3%)
FEMALE	5 (18.5%)	4 (14.8%)	9 (16.7%)
Race			
ASIAN	27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
Age (years)			
n	27	27	54
Mean	68.1	66.2	67.1
SD	12.7	13.7	13.1
Min	38	25	25
Median	68.0	68.0	68.0
Max	88	90	90
Age group (years)			
<65	8 (29.6%)	7 (25.9%)	15 (27.8%)
>=65	19 (70.4%)	20 (74.1%)	39 (72.2%)
Baseline Weight (kg)			
n	27	27	54
Mean	64.98	63.91	64.44
SD	13.13	10.85	11.94
Min	46.0	45.0	45.0
Median	64.00	63.80	64.00
Max	106.9	89.2	106.9
Baseline Height (cm)			
n	27	27	54
Mean	162.51	164.08	163.30
SD	9.52	8.78	9.10
Min	140.4	141.8	140.4
Median	162.50	166.60	165.45
Max	176.9	177.4	177.4
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
n	27	27	54
Mean	24.66	23.85	24.25
SD	4.80	4.52	4.64
Min	16.7	16.4	16.4
Median	24.00	23.00	23.55
Max	40.6	37.8	40.6
Baseline Temperature (C)			
n	27	27	54
Mean	36.46	36.37	36.41
SD	0.40	0.50	0.45
Min	35.0	35.4	35.0
Median	36.50	36.50	36.50
Max	36.9	37.4	37.4

表 2.7.6.1-3 人口統計学的及びその他の特性（SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)			
n	27	27	54
Mean	136.7	136.8	136.8
SD	16.4	17.5	16.8
Min	96	100	96
Median	136.0	137.0	136.5
Max	164	163	164
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)			
n	27	27	54
Mean	75.7	74.9	75.3
SD	10.5	12.4	11.4
Min	51	51	51
Median	76.0	78.0	77.5
Max	94	98	98
Baseline heart rate (beats/min)			
n	27	27	54
Mean	72.0	74.5	73.3
SD	12.1	12.9	12.4
Min	56	52	52
Median	70.0	74.0	72.0
Max	112	102	112
Smoking History			
NEVER	9 (33.3%)	9 (33.3%)	18 (33.3%)
FORMER	14 (51.9%)	12 (44.4%)	26 (48.1%)
CURRENT	4 (14.8%)	6 (22.2%)	10 (18.5%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.1.2/1

SAF（FAS、PKS）におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.6.1-4 に示す。

NVG の原因疾患は、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）が全体で 29.6%（本剤群及び偽注射群でそれぞれ 40.7%及び 18.5%、以下同様）、増殖糖尿病網膜症（PDR）が 42.6%（37.0%及び 48.1%）、眼虚血症候群（OIS）が 16.7%（14.8%及び 18.5%）、その他が 11.1%（7.4%及び 14.8%）であった。ベースラインで評価された NVG のステージは、開放隅角期が 85.2%（85.2%及び 85.2%）、閉塞隅角期が 14.8%（14.8%及び 14.8%）であった。NVG 発症からの期間（平均値±SD）は 42.1±80.6 日（45.7±94.3 日及び 38.4±65.1 日）であった。ベースラインにおける眼圧（平均値±SD）は 34.9±9.6mmHg（33.0±9.9mmHg 及び 36.7±9.1mmHg）、NVI グレードが 3 又は 4 の被験者は 37.0%（48.1%及び 25.9%）、NVA グレードが 3 又は 4 の被験者は 63.0%（70.4%及び 55.6%）、眼痛の VAS 値（平均値±SD）は 4.4±8.5mm（4.8±9.6mm 及び 3.9±7.4mm）であった。

なお、本剤群の閉塞隅角期の 1 例（被験者番号 [redacted]）が、誤って開放隅角期として割付けられた。以降の図表中の NVG ステージについては、実際の NVG ステージ及び無作為化時の NVG ステージをそれぞれ示す。

PPS におけるベースラインの疾患特性は、SAF（FAS、PKS）と同様であった（5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.2/3）。

表 2.7.6.1-4 ベースラインの疾患特性（SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Primary Diagnosis			
CRVO	11 (40.7%)	5 (18.5%)	16 (29.6%)
PDR	10 (37.0%)	13 (48.1%)	23 (42.6%)
OIS	4 (14.8%)	5 (18.5%)	9 (16.7%)
Other	2 (7.4%)	4 (14.8%)	6 (11.1%)
Prior Admin. of Anti-VEGF Drug			
No	20 (74.1%)	21 (77.8%)	41 (75.9%)
Yes	7 (25.9%)	6 (22.2%)	13 (24.1%)
Stage of NVG			
OPEN-ANGLE	23 (85.2%)	23 (85.2%)	46 (85.2%)
CLOSED-ANGLE	4 (14.8%)	4 (14.8%)	8 (14.8%)
Stage of NVG for randomization			
OPEN-ANGLE	24 (88.9%)	23 (85.2%)	47 (87.0%)
CLOSED-ANGLE	3 (11.1%)	4 (14.8%)	7 (13.0%)
Duration of Disease (days)			
n	27	26	53
Mean	45.7	38.4	42.1
SD	94.3	65.1	80.6
Min	0	0	0
Median	4.0	7.0	6.0
Max	372	265	372
Duration of Disease group			
missing	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
<=6.0 days (median)	17 (63.0%)	10 (37.0%)	27 (50.0%)
>6.0 days (median)	10 (37.0%)	16 (59.3%)	26 (48.1%)
IOP at Baseline (mmHg)			
n	27	27	54
Mean	33.0	36.7	34.9
SD	9.9	9.1	9.6
Min	26	26	26
Median	28.0	35.0	32.0
Max	64	56	64
IOP at Baseline group			
<=32.0 mmHg (median)	18 (66.7%)	11 (40.7%)	29 (53.7%)
>32.0 mmHg (median)	9 (33.3%)	16 (59.3%)	25 (46.3%)
NVI Grade at Baseline			
Grade 0	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Grade 1	8 (29.6%)	7 (25.9%)	15 (27.8%)
Grade 2	6 (22.2%)	12 (44.4%)	18 (33.3%)
Grade 3	9 (33.3%)	4 (14.8%)	13 (24.1%)
Grade 4	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
NVI Grade at Baseline group			
Grade 0	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Grade 1 or 2	14 (51.9%)	19 (70.4%)	33 (61.1%)
Grade 3 or 4	13 (48.1%)	7 (25.9%)	20 (37.0%)

表 2.7.6.1-4 ベースラインの疾患特性（SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
NVA Grade at Baseline			
Grade 0	0	0	0
Grade 1	3 (11.1%)	2 (7.4%)	5 (9.3%)
Grade 2	5 (18.5%)	10 (37.0%)	15 (27.8%)
Grade 3	12 (44.4%)	10 (37.0%)	22 (40.7%)
Grade 4	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
NVA Grade at Baseline group			
Grade 0	0	0	0
Grade 1 or 2	8 (29.6%)	12 (44.4%)	20 (37.0%)
Grade 3 or 4	19 (70.4%)	15 (55.6%)	34 (63.0%)
Eye Pain Score (Visual Analog Scale) (mm)			
n	27	27	54
Mean	4.8	3.9	4.4
SD	9.6	7.4	8.5
Min	0	0	0
Median	0.0	0.0	0.0
Max	34	28	34
Eye Pain Score			
0: No pain	18 (66.7%)	17 (63.0%)	35 (64.8%)
1: Occasional tenderness (less than once weekly)	6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
2: Occasional stab of pain (less than once weekly)	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
3: Frequent tenderness (less than once a day)	0	0	0
4: Frequent stabs of pain (less than once a day)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
5: Pain occasionally distracting (more than once a day)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
6: Pain frequently distracting, but work and relaxation are possible	0	0	0
7: Always in pain, occasionally disturbs sleep	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
8: Pain frequently disturbs sleep	0	0	0
9: Pain makes concentrating on any task difficult	0	0	0
Creatinine clearance at baseline (mL/min)			
n	27	27	54
Mean	77.84	77.51	77.67
SD	38.46	26.84	32.85
Min	24.1	35.4	24.1
Median	69.43	78.02	75.21
Max	189.1	137.3	189.1
Renal impairment			
Yes (CrCl <= 80 mL/min)	15 (55.6%)	17 (63.0%)	32 (59.3%)
No (CrCl > 80 mL/min)	12 (44.4%)	10 (37.0%)	22 (40.7%)
Medical history of hepatic impairment			
No	25 (92.6%)	26 (96.3%)	51 (94.4%)
Yes	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Medical history of hypertension			
No	6 (22.2%)	14 (51.9%)	20 (37.0%)
Yes	21 (77.8%)	13 (48.1%)	34 (63.0%)
Medical history of cerebrovascular accident (CVA) / stroke			
No	24 (88.9%)	20 (74.1%)	44 (81.5%)
Yes	3 (11.1%)	7 (25.9%)	10 (18.5%)

表 2.7.6.1-4 ベースラインの疾患特性（SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Medical history of myocardial infarction			
No	22 (81.5%)	25 (92.6%)	47 (87.0%)
Yes	5 (18.5%)	2 (7.4%)	7 (13.0%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure

Duration of disease: (randomization date) - (NVG diagnosis start date)

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.1.2/2

2.7.6.1.2.1.4 病歴及び手術歴

SAF におけるすべての病歴及び手術歴、並びに治験対象眼における病歴及び手術歴をそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.3.1/1 及び 14.1.3.1/2 に示す。

すべての被験者（54 例）に病歴又は手術歴があり、全体で 30%以上の被験者に認められた病歴又は手術歴は高血圧（63.0%、本剤群及び偽注射群でそれぞれ 77.8%及び 48.1%、以下同様）、糖尿病（51.9%、それぞれ 59.3%及び 44.4%）、白内障（46.3%、それぞれ 25.9%及び 66.7%）、脂質異常症（33.3%、それぞれ 33.3%及び 33.3%）及び白内障手術（33.3%、それぞれ 51.9%及び 14.8%）であった。

治験対象眼に病歴又は手術歴がある被験者は全体で 49/54 例（90.7%、本剤群及び偽注射群でそれぞれ 88.9%及び 92.6%、以下同様）であり、全体で 30%以上の被験者に認められた治験対象眼における病歴又は手術歴は白内障（46.3%、それぞれ 25.9%及び 66.7%）及び白内障手術（31.5%、それぞれ 48.1%及び 14.8%）であった。

2.7.6.1.2.1.5 前治療及び併用療法

SAF における前治療薬及び併用薬をそれぞれ 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.3.2/1 及び 14.1.3.2/2 に示す。

全体で 83.3%（本剤群及び偽注射群でそれぞれ 77.8%及び 88.9%、以下同様）の被験者が前治療薬を使用していた。全体で 30%以上の被験者が使用していた前治療薬は、「眼科用薬」に分類される薬剤（77.8%、それぞれ 74.1%及び 81.5%）、「利尿薬」（61.1%、それぞれ 55.6%及び 66.7%）及び「抗てんかん薬」（61.1%、それぞれ 55.6%及び 66.7%）であった。

すべての被験者が併用薬を使用していた。全体で 50%以上の被験者が使用していた併用薬は、すべての被験者が使用していた「眼科用薬」に分類される薬剤のほか、「全身性抗菌薬」（92.6%、本剤群及び偽注射群でそれぞれ 92.6%及び 92.6%、以下同様）、「糖尿病薬」（75.9%、それぞれ 81.5%及び 70.4%）、「抗てんかん薬」（66.7%、それぞれ 55.6%及び 77.8%）、「利尿薬」（64.8%、それぞれ 55.6%及び 74.1%）、「胃酸関連疾患用薬」（53.7%、それぞれ 55.6%及び 51.9%）、「鎮痒薬（抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む）」（51.9%、それぞれ 66.7%及び 37.0%）、「一般栄養剤」（51.9%、それぞれ 33.3%及び 70.4%）及び「レニン・アンジオテンシン系作用薬」（50.0%、それぞれ 59.3%及び 40.7%）であった。

ベースラインから 1 週目の眼圧測定の前日までに眼圧下降薬を使用した被験者数を 5.3.5.1.1 PH-39021/Table 16.1.9.1.2/1 に示す。

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、ベースライン後に全身性の眼圧下降薬の使用を可能とした。全体で 50.0%（本剤群及び偽注射群でそれぞれ 40.7%及び 59.3%、以下同様）の被験者が全身性の眼圧下降薬を使用した。短時間作用型炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミドの内服が最も多く、全体で 50.0%（それぞれ 40.7%及び 59.3%）の被験者が使用し、高張浸透圧薬の点滴は全体で 5.6%（それぞれ 7.4%及び 3.7%）の被験者が使用した。

治験薬初回投与前に治験対象眼に対して実施された手術を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.3.2/10 に、治験薬の初回投与後に治験対象眼に対して実施された手術を表 2.7.6.1-5 に示す。なお、本項では、レーザー治療も「手術」として集計した。

治験薬初回投与前には全体で 3 例（5.6%）〔本剤群及び偽注射群でそれぞれ 1 例（3.7%）及び 2 例（7.4%）、以下同様〕の被験者が治験対象眼に対する手術を受けており、すべて「網膜レーザー凝固」であった。

治験薬の初回投与後には全体で 26 例（48.1%）〔それぞれ 14 例（51.9%）及び 12 例（44.4%）〕の被験者が治験対象眼に対する手術を受けた。「網膜レーザー凝固」が最も多く実施された手術であり（全体で 24 例、本剤群及び偽注射群でそれぞれ 14 例及び 10 例）、そのうち全体で 21 例（本剤群及び偽注射群でそれぞれ 11 例及び 10 例、以下同様）では NVG の治療を目的とし、全体で 3 例（いずれも本剤群）では合併症の治療を目的とした手術であった。NVG の治療を目的としたその他の手術として、「緑内障手術」が 4 例（それぞれ 2 例及び 2 例）、「線維柱帯切除術」が 3 例（それぞれ 2 例及び 1 例）、「硝子体切除術」が 1 例（偽注射群 1 例）で実施された。このうちの偽注射群の 1 例は、「緑内障手術」及び「硝子体切除術」を受けた。

表 2.7.6.1-5 治験薬の初回投与後に治験対象眼の手術を受けた被験者の割合（FAS）

Reason for surgical procedure Preferred term MedDRA version 19.0	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Any surgeries	14 (51.9%)	12 (44.4%)	26 (48.1%)
Treatment of NVG	12 (44.4%)	11 (40.7%)	23 (42.6%)
Glaucoma surgery	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Retinal laser coagulation	11 (40.7%)	10 (37.0%)	21 (38.9%)
Trabeculectomy	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Vitrectomy	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Treatment of Concomitant Disease	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
Intraocular lens implant	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Lens extraction	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
Retinal laser coagulation	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Vitrectomy	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Other	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Eye laser surgery	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Intraocular lens implant	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Lens extraction	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.3.2/6

2.7.6.1.2.2 有効性の結果

2.7.6.1.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF における治験薬の投与状況を 2.7.6.1.2.4.1 に示す。

2.7.6.1.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.1.2.2.2.1 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

ベースライン及び 1 週目の治験薬投与前における眼圧並びに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量（FAS、LOCF）を表 2.7.6.1-6 に示し、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（FAS、LOCF）を表 2.7.6.1-7 に示す。

本剤群及び偽注射群における眼圧（平均値±SD）は、ベースラインでそれぞれ 33.0±9.9mmHg 及び 36.7±9.1mmHg、1 週目の治験薬投与前でそれぞれ 24.5±12.0mmHg 及び 31.8±10.3mmHg、変化量はそれぞれ－8.5±8.7mmHg 及び－4.9±10.8mmHg であり、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。しかし、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、95%CI の上限値は 0 をわずかに超え、本剤の偽注射に対する優越性は検証されなかった。

表 2.7.6.1-6 ベースライン及び 1 週目の治験薬投与前における眼圧（mmHg）（LOCF）（FAS）

Treatment group	Visit	Value at visit						Change from baseline					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
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
Total (N=54)	BASELINE	54	34.9	9.6	26	32.0	64						
	WEEK 1 (LOCF)	54	28.2	11.6	4	26.5	58	54	-6.7	9.9	-28	-6.5	17

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.1/1

表 2.7.6.1-7 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（mmHg）（LOCF）（共分散分析）（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

2.7.6.1.2.2.2.2 主要評価項目の補足的解析及び感度分析

主要評価項目の補足的解析及び感度分析として、以下の解析を行った。

補足的解析

- LOCF の代わりに観察値（OC）を用いた解析
  ベースライン及び 1 週目の治験薬投与前における眼圧並びに 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（FAS、OC）を付表 2.7.6.1.a.1- 2 に示し、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（FAS、OC）を付表 2.7.6.1.a.1- 3 に示す。

- FAS の代わりに PPS を用いた解析
  ベースライン及び 1 週目の治験薬投与前における眼圧並びに 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（PPS、OC）を付表 2.7.6.1.a.1- 4 に示し、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（PPS、OC）を付表 2.7.6.1.a.1- 5 に示す。

感度分析

- 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
  投与群と実際にベースラインで評価された 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 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（FAS、LOCF）を付表 2.7.6.1.a.1- 6 に示す。

- 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
  投与群、割付け時又は実際の NVG のステージ、及び投与群と NVG のステージとの交互作用項を固定効果、ベースラインの眼圧を共変量とした 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（FAS、LOCF）をそれぞれ付表 2.7.6.1.a.1- 7（割付け時の NVG のステージ）及び付表 2.7.6.1.a.1- 8（実際の NVG のステージ）に示す。

ベースライン及び 1 週目の治験薬投与前においていずれの被験者でも眼圧のデータが得られたため、OC を用いた解析結果は主要解析の結果と同じであった。

PPS を対象とした補足的解析では、本剤群及び偽注射群における眼圧（平均値±SD）は、ベースラインでそれぞれ 33.3±10.0mmHg 及び 36.2±8.9mmHg、1 週目の治験薬投与前でそれぞれ 24.4±12.2mmHg 及び 31.9±10.5mmHg であり、変化量はそれぞれ－8.9±8.6mmHg 及び－4.3±10.5mmHg であった。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－5.5mmHg（－10.8～－0.2mmHg）であり、補足的解析のうち PPS を対象とした補足的解析でのみ 95%CI の上限値が 0 未満であった。PPS から除外された 2 例（2.7.6.1.2.1.2）のベースライン及び 1 週目の治験薬投与前の眼圧は、被験者番号 [redacted]（本剤群）でそれぞれ [redacted]mmHg 及び [redacted]mmHg、被験者番号 [redacted]（偽注射群）でそれぞれ [redacted]mmHg 及び [redacted]mmHg であった（5.3.5.1.1 PH-39021/Listing 16.2.6/1）。

投与群と割付け時の 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では、NVG のステージにより投与群間の差が影響を受けることが示唆された（交互作用の p 値：0.2631、割付け時の NVG のステージに関する部分集団解析については 2.7.6.1.2.2.5 参照）（5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.2/4）。

2.7.6.1.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.1.2.2.3.1 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

ベースライン及び 1 週目の NVI グレード並びに 1 週目の治験薬投与前における NVI グレードのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）を表 2.7.6.1-8 に示し、副次評価項目である 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、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）及びその両側 95%CI（FAS、LOCF）を表 2.7.6.1-9 に示す。

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%（19/27 例）、偽注射群で 11.5%（3/26 例）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%）であった。

なお、1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して変化しなかった被験者の割合及び悪化した被験者の割合は、本剤群でそれぞれ 29.6%及び 0%、偽注射群でそれぞれ 80.8%及び 7.7%であった。

表 2.7.6.1-8 ベースライン及び 1 週目の NVI グレード（LOCF）（FAS）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		0	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		1	8 (29.6%)	7 (25.9%)	15 (27.8%)
		2	6 (22.2%)	12 (44.4%)	18 (33.3%)
		3	9 (33.3%)	4 (14.8%)	13 (24.1%)
		4	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
WEEK 1 (LOCF)	n		27 (100.0%)	26 (100.0%) (a)	53 (100.0%)
		0	10 (37.0%)	3 (11.5%)	13 (24.5%)
		1	10 (37.0%)	5 (19.2%)	15 (28.3%)
		2	1 (3.7%)	11 (42.3%)	12 (22.6%)
		3	4 (14.8%)	4 (15.4%)	8 (15.1%)
		4	2 (7.4%)	3 (11.5%)	5 (9.4%)
WEEK 1 (LOCF) Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%) (a)	53 (100.0%)
		-4	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		-3	3 (11.1%)	0	3 (5.7%)
		-2	3 (11.1%)	1 (3.8%)	4 (7.5%)
		-1	12 (44.4%)	2 (7.7%)	14 (26.4%)
		0	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		+1	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	19 (70.4%)	3 (11.5%)	22 (41.5%)
		Stable	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		Worsened	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline

(a)：被験者の 1 名（被験者番号 [redacted] で、1 週目の NVI が評価できなかった

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.3/1

表 2.7.6.1-9 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（LOCF）（Mantel-Haenszel 型重み）（FAS）

Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (a)
Subjects who improved NVI grade from baseline to Week 1 (LOCF)	19/27 (70.4%)	3/26 (11.5%)	59.1 (37.0, 81.2)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.3/2

2.7.6.1.2.2.3.2 副次評価項目の補足的解析及び感度分析

副次評価項目の補足的解析及び感度分析として、以下の解析を行った。

補足的解析

- LOCF の代わりに OC を用いた解析
  ベースライン及び 1 週目の NVI グレード並びに 1 週目の治験薬投与前における NVI グレードのベースラインからの変化量（FAS、OC）を付表 2.7.6.1.a.1- 9 に示し、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、Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した投与群間の割合の差及びその両側 95%CI（FAS、OC）を付表 2.7.6.1.a.1- 10 に示す。

- FAS の代わりに PPS を用いた解析
  ベースライン及び 1 週目の NVI グレード並びに 1 週目の治験薬投与前における NVI グレードのベースラインからの変化量（PPS、LOCF）を付表 2.7.6.1.a.1- 11 に示し、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、Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した投与群間の割合の差及びその両側 95%CI（PPS、LOCF）を付表 2.7.6.1.a.1- 12 に示す。

感度分析

- 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
  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、実際にベースラインで評価された NVG のステージにより調整し Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定した投与群間の割合の差及びその両側 95%CI（FAS、LOCF）を付表 2.7.6.1.a.1- 13 に示す。

いずれの補足的解析及び感度解析分析でも FAS（LOCF）と同様の結果が得られた。

2.7.6.1.2.2.4 探索的評価項目

2.7.6.1.2.2.4.1 眼圧

2.7.6.1.2.2.4.1.1 各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化

各来院時点の投与前の眼圧及びベースラインからの変化（FAS）を付表 2.7.6.1.a.1- 14 に示し、各来院時点の投与前の眼圧（FAS）を図 2.7.6.1-3 に、各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化量（平均値）（FAS）を付図 2.7.6.1.a.1- 1 に示す。

本剤群の眼圧（平均値±SD）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（33.0±9.9mmHg から 24.5±12.0mmHg）、5 週目（20.0±9.5mmHg）に正常値の上限（21mmHg）を下回り、その後も 9 週目（17.8±9.0mmHg）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（19.8±10.2mmHg）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（36.7±9.1mmHg から 31.8±10.3mmHg）。しかし、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（22.6±9.6mmHg）に本剤群と同程度まで下降し、その後も 9 週目（17.7±7.2mmHg）まで下降が続き、下降した眼圧はその後 13 週目（17.6±7.1mmHg）まで維持された。

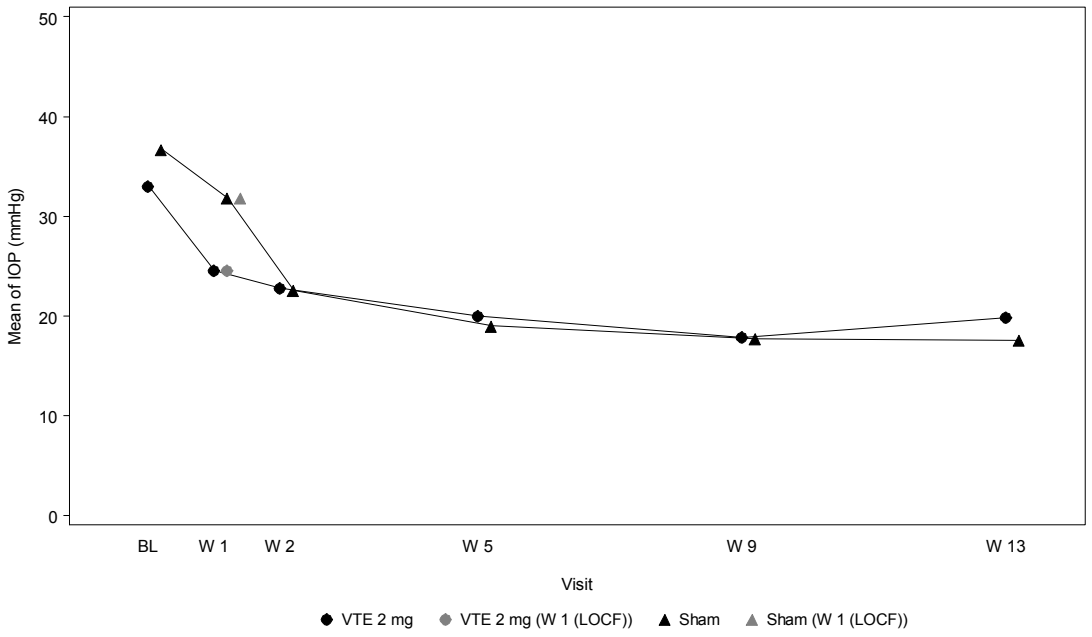


図 2.7.6.1-3 各来院時点の投与前の眼圧（平均値）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure、BL：Baseline、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.1/1

2.7.6.1.2.2.4.1.2 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

1 週目の治験薬投与前において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（FAS、LOCF）を、全集団、並びにベースラインでの NVG ステージ別及び手術（硝子体手術、ろ過手術又は毛様体破壊術）の有無別に付表 2.7.6.1.a.1- 15 に示し、全集団での 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）（FAS、LOCF）を表 2.7.6.1-10 に示す。

全集団で 1 週目の治験薬投与前において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（FAS、LOCF）は、本剤群 44.4%（12/27 例）及び偽注射群 7.4%（2/27 例）（ベースラインでは両投与群とも 0%）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 36.7%（16.4%～57.0%）であった。

表 2.7.6.1-10 1週目の治験薬投与前において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（LOCF）（Mantel-Haenszel 型重み）（FAS）

Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (a)
Subjects who could control pre-dose IOP (<= 21 mmHg) at Week 1 (LOCF)	12/27 (44.4%)	2/27 (7.4%)	36.7 (16.4, 57.0)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure

(a) point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.5/2

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（FAS）を、全集団、並びにベースラインでの NVG ステージ別及び手術（硝子体手術、ろ過手術又は毛様体破壊術）の有無別に付表 2.7.6.1.a.1- 16 に示す。また、全集団での、その推移（FAS）を図 2.7.6.1-4 に示し、手術の有無別に付図 2.7.6.1.a.1- 2 及び付図 2.7.6.1.a.1- 3 に示す。

本剤群で眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（FAS、OC）は、1 週目の治験薬投与前の評価時点で 44.4%であった。その後、当該被験者の割合は 9 週目（76.9%）まで上昇し、13 週目（73.1%）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での割合は 7.4%のみであったが、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 63.0%に上昇した。当該被験者の割合はその後も 9 週目（85.2%）まで上昇し、13 週目（84.6%）まで維持された。

この割合の推移は、手術（硝子体手術、ろ過手術又は毛様体破壊術）を受けた被験者及び手術を受けなかった被験者別に集計した場合でも全被験者における推移と同様であった。

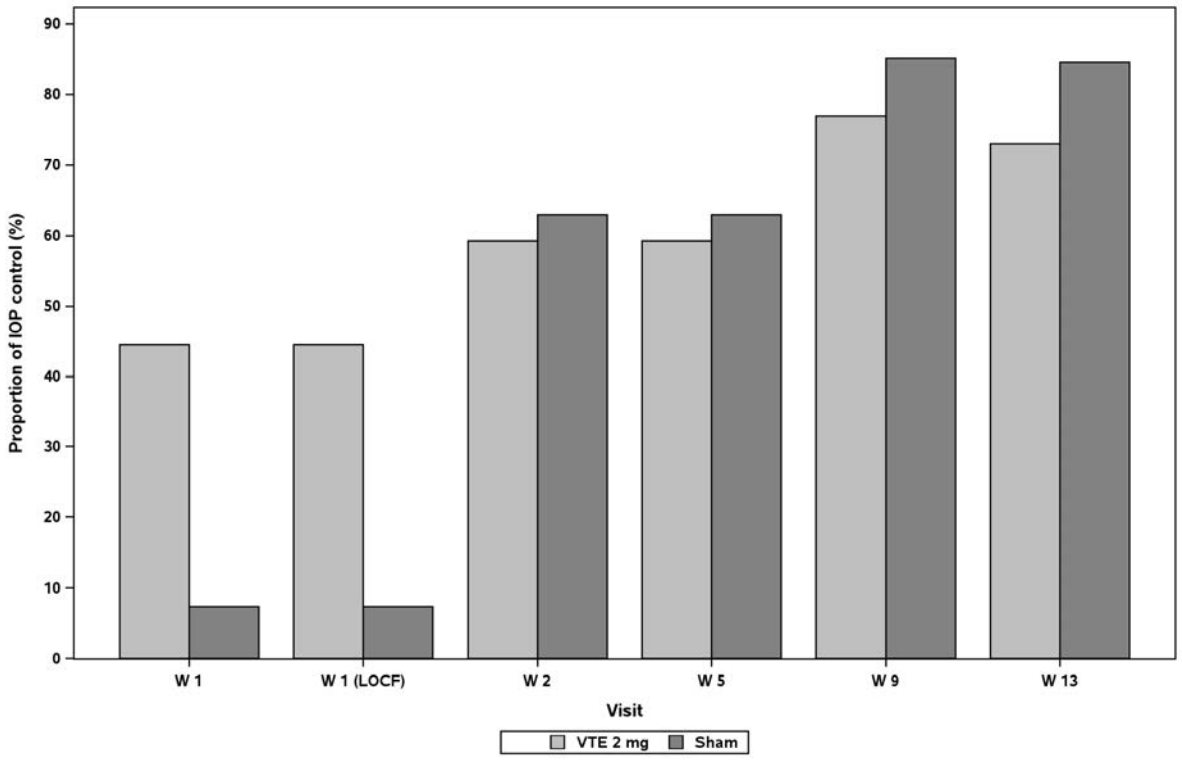


図 2.7.6.1-4 各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.5/3

2.7.6.1.2.2.4.2 NVI

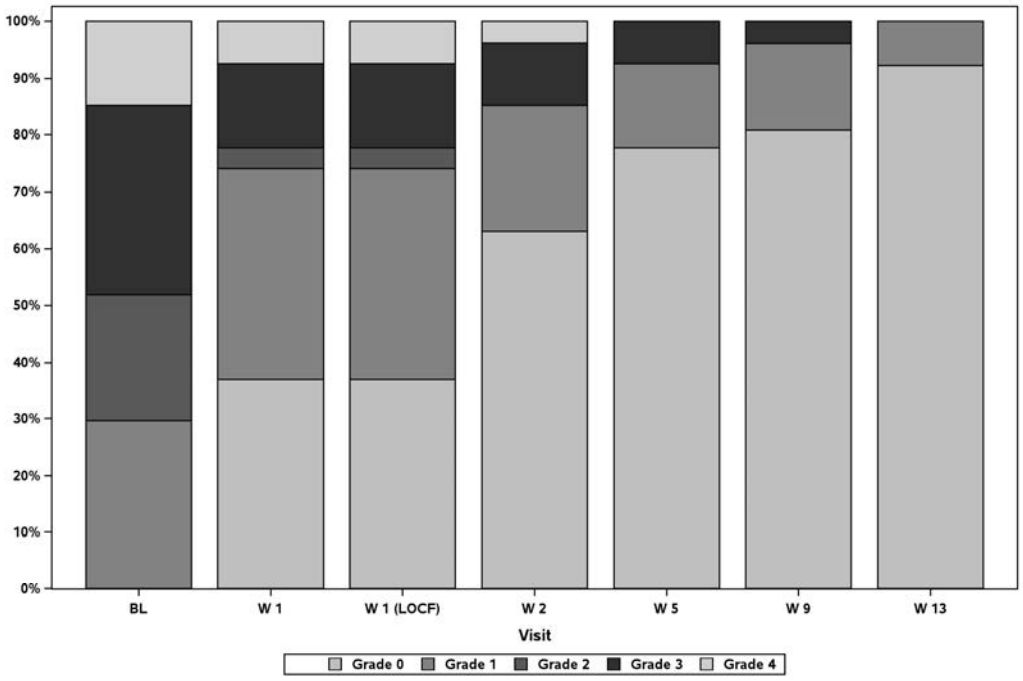
2.7.6.1.2.2.4.2.1 各来院時点の NVI グレードのベースラインからの変化

各来院時点の NVI グレード及びベースラインからの変化量（FAS）を付表 2.7.6.1.a.1- 17 に示す。また、各来院時点における NVI グレードの割合（FAS）を図 2.7.6.1-5 に示す。

NVI グレードは、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、27 例中 12 例（44.4%）で 1 減少し、7 例で 2 以上減少した結果、NVI グレードの高い被験者の割合が減少した（グレード 3 が 33.3%から 14.8%、グレード 4 が 14.8%から 7.4%）。試験の進行に伴い NVI グレードが改善した被験者が増加し、グレードの改善の程度も大きくなる傾向が見られた。13 週目では、26 例中 18 例でグレードが 2 以上減少、8 例（30.8%）でグレードが 1 減少し、グレード 0 の被験者の割合は 92.3%であり、グレード 2 以上の被験者はいなかった。偽注射群では、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、26 例のうち 21 例（80.8%）で変化が認められず、2 例（7.7%）ではグレードが 1 増加した。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 週目では、グレードが増加した被験者は認められず、26 例中 10 例（38.5%）でグレードが 1 減少し、8 例でグレードが 2 以上減少した。その後は本剤投与群と同様に、試験の進行に伴い NVI グレードが改善する被験者が増加し、グレードの改善

の程度も大きくなる傾向が見られた。13 週目では、26 例中 15 例でグレードが 2 以上減少、9 例（34.6%）でグレードが 1 減少し、グレード 0 の被験者の割合は 76.9%であった。

＜本剤群＞



＜偽注射群＞

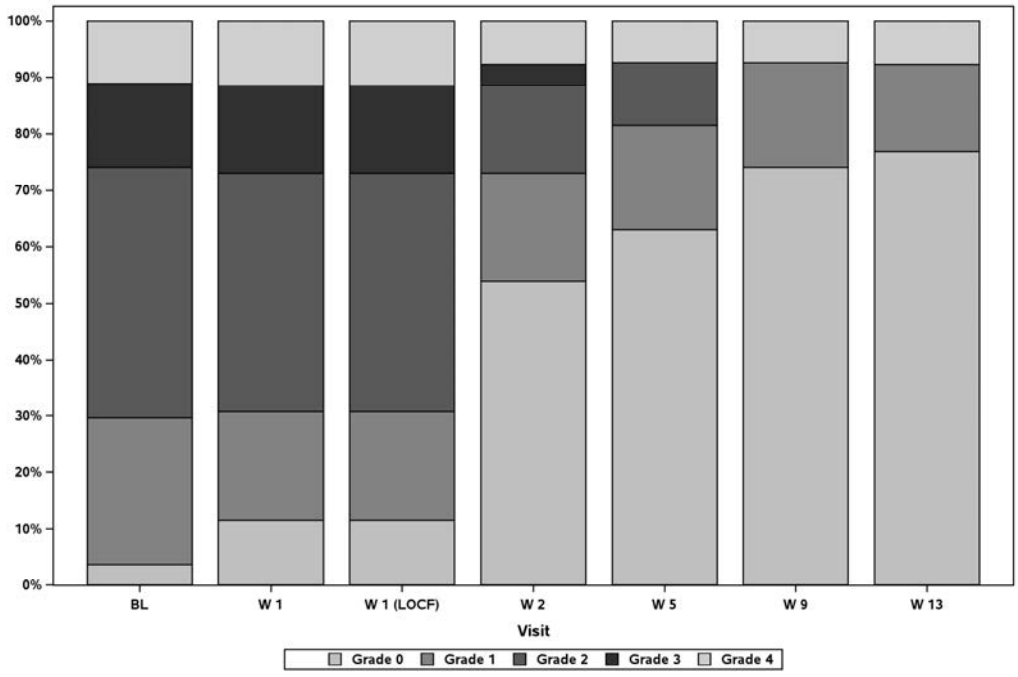


図 2.7.6.1-5 各来院時点の NVI グレードの割合（FAS）

BL：Baseline、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.2/2, 14.2.5.2/3

2.7.6.1.2.2.4.2.2 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

各来院時点の NVI グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（FAS）を付表 2.7.6.1.a.1- 17 に示す。また、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（FAS）を図 2.7.6.1-6 に示す。

NVI グレードは、ベースラインと比較して 1 週目の治験薬投与前で本剤群では 70.4%（19/27 例）の被験者で改善し、一方偽注射群では 80.8%の被験者で変化しなかった。本剤群では NVI グレードが 13 週目まで更に改善し、13 週目では、NVI グレードは評価できた全例（26 例）で改善した。偽注射群では、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 週目で 69.2%（18/26 例）の被験者で改善し、それ以降は 13 週目まで本剤群と同様の改善を示した。

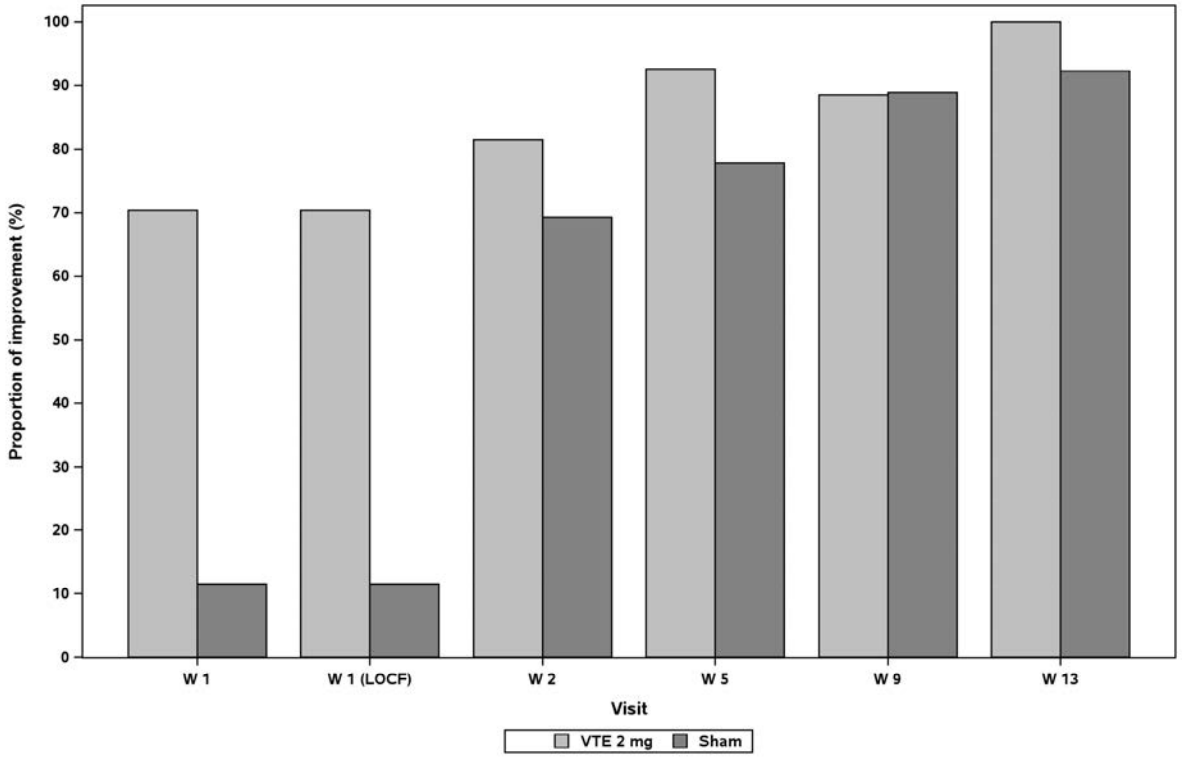


図 2.7.6.1-6 各来院時点の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.2/1

2.7.6.1.2.2.4.3 NVA

2.7.6.1.2.2.4.3.1 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

ベースライン及び 1 週目の NVA グレード並びに 1 週目の治験薬投与前における NVA グレードのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）を表 2.7.6.1-11 に示し、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、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）及びその両側 95%CI（FAS、LOCF）を表 2.7.6.1-12 に示す。

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%（16/27 例）及び偽注射群で 11.5%（3/26 例）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%）であった。

なお、1 週目の NVA グレードがベースラインと比較して変化しなかった被験者の割合及び悪化した被験者の割合は、本剤群でそれぞれ 40.7%及び 0%、偽注射群でそれぞれ 76.9%及び 11.5%であった。

表 2.7.6.1-11 ベースライン及び 1 週目の NVA グレード（LOCF）（FAS）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		0	0	0	0
		1	3 (11.1%)	2 (7.4%)	5 (9.3%)
		2	5 (18.5%)	10 (37.0%)	15 (27.8%)
		3	12 (44.4%)	10 (37.0%)	22 (40.7%)
		4	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
WEEK 1 (LOCF)	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	14 (51.9%)	1 (3.8%)	15 (28.3%)
		1	2 (7.4%)	3 (11.5%)	5 (9.4%)
		2	1 (3.7%)	8 (30.8%)	9 (17.0%)
		3	8 (29.6%)	8 (30.8%)	16 (30.2%)
		4	2 (7.4%)	6 (23.1%)	8 (15.1%)
WEEK 1 (LOCF) Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	5 (18.5%)	0	5 (9.4%)
		-3	4 (14.8%)	1 (3.8%)	5 (9.4%)
		-2	2 (7.4%)	0	2 (3.8%)
		-1	5 (18.5%)	2 (7.7%)	7 (13.2%)
		0	11 (40.7%)	20 (76.9%)	31 (58.5%)
		+1	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	16 (59.3%)	3 (11.5%)	19 (35.8%)
		Stable	11 (40.7%)	20 (76.9%)	31 (58.5%)
		Worsened	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.5.3/1

表 2.7.6.1-12 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（LOCF）（Mantel-Haenszel 型重み）（FAS）

Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (a)
Subjects who improved NVA grade from baseline to Week 1 (LOCF)	16/27 (59.3%)	3/26 (11.5%)	48.3 (26.4, 70.1)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) Point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

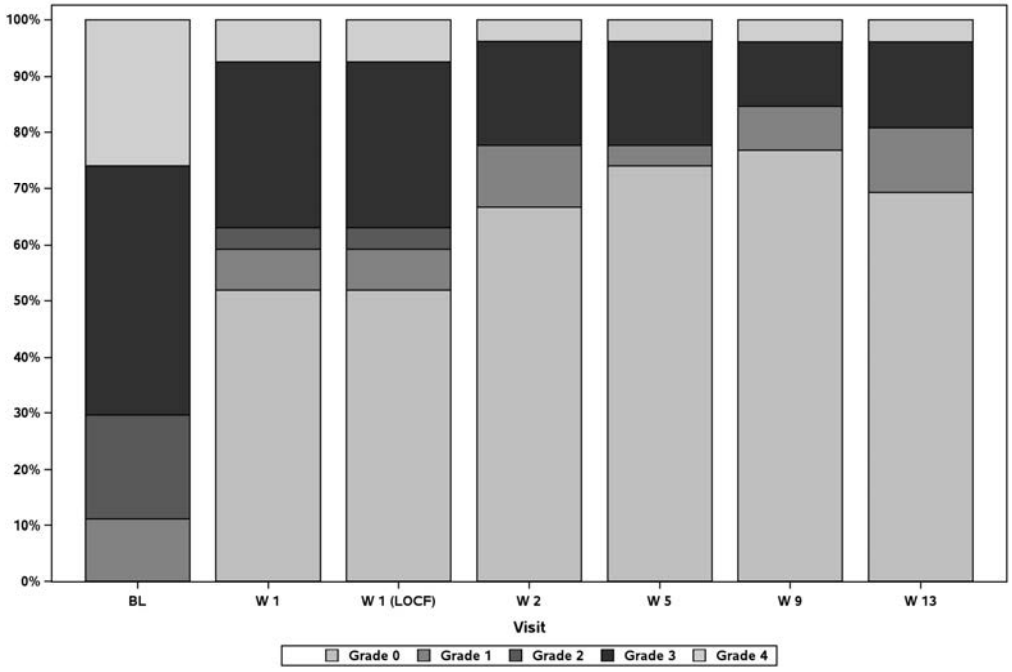
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.5.3/2

2.7.6.1.2.2.4.3.2 各来院時点の NVA グレードのベースラインからの変化

各来院時点の NVA グレード及びベースラインからの変化量（FAS）を付表 2.7.6.1.a.1- 18 に示す。また、各来院時点における NVA グレードの割合（FAS）を図 2.7.6.1-7 に示す。

NVA グレードは、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、27 例中 5 例（18.5%）で 1 減少し、11 例で 2 以上減少した結果、NVA グレードの高い被験者の割合が減少した（グレード 3 が 44.4%から 29.6%、グレード 4 が 25.9%から 7.4%）。その後 NVA グレードが改善する被験者が増加し、グレードの改善の程度も大きくなる傾向が見られた。13 週目では、26 例中 16 例でグレードが 2 以上減少、5 例（19.2%）でグレードが 1 減少し、グレード 0 の被験者の割合は 69.2%であった。偽注射群では、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、26 例のうち 20 例（76.9%）で変化が見られず、3 例（11.5%）ではグレードが 1 増加した。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 週目では、グレードが増加した被験者は 26 例中 1 例（3.8%）であり、26 例中 3 例（11.5%）でグレードが 1 減少し、11 例でグレードが 2 以上減少した。その後は本剤投与群と同様に NVA グレードが改善する被験者が増加し、グレードの改善の程度も大きくなる傾向が見られた。13 週目では、26 例中 17 例でグレードが 2 以上減少、4 例（15.4%）でグレードが 1 減少し、グレード 0 の被験者の割合は 73.1%であった。

＜本剤群＞



＜偽注射群＞

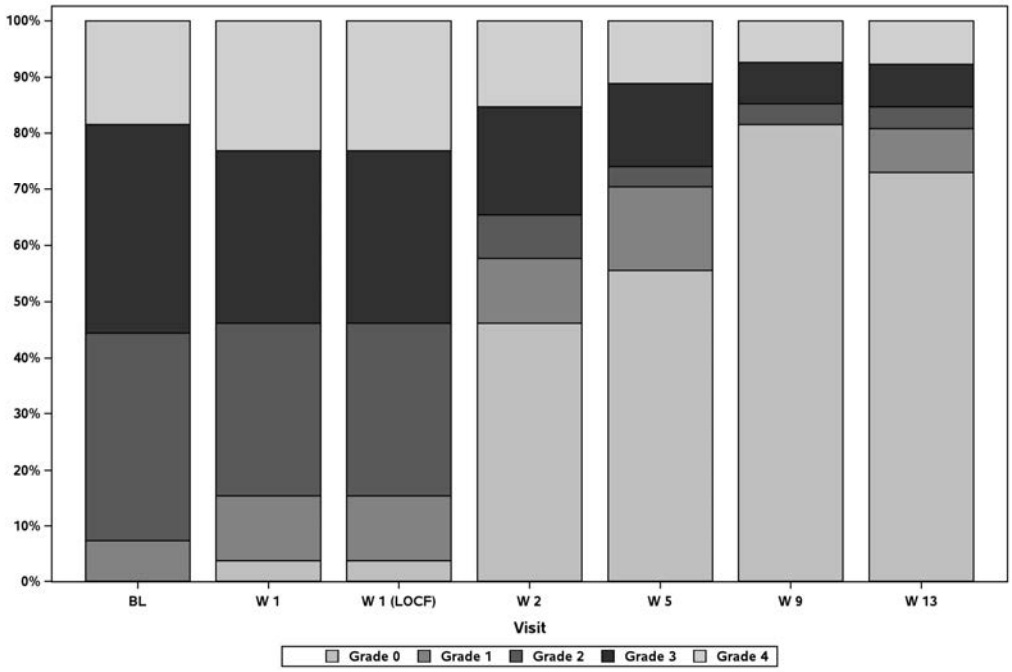


図 2.7.6.1-7 各来院時点の NVA グレードの割合（FAS）

BL：Baseline、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.3/2, 14.2.5.3/3

2.7.6.1.2.2.4.3.3 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

各来院時点の NVA グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（FAS）を付表 2.7.6.1.a.1- 18 に示す。また、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（FAS）を図 2.7.6.1-8 に示す。

NVA グレードは、ベースラインと比較して 1 週目の治験薬投与前の本剤群では 59.3%（16/27 例）の被験者で改善し、一方偽注射群では 76.9%の被験者で変化しなかった。本剤群では 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が 9 週目では 80.8%（21/26 例）まで増加し、その割合は 13 週目まで維持された。偽注射群では、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 週目で 53.8%（14/26 例）の被験者で改善し、その割合は 9 週目の 81.5%（22/27 例）まで増加し、13 週目まで維持された。

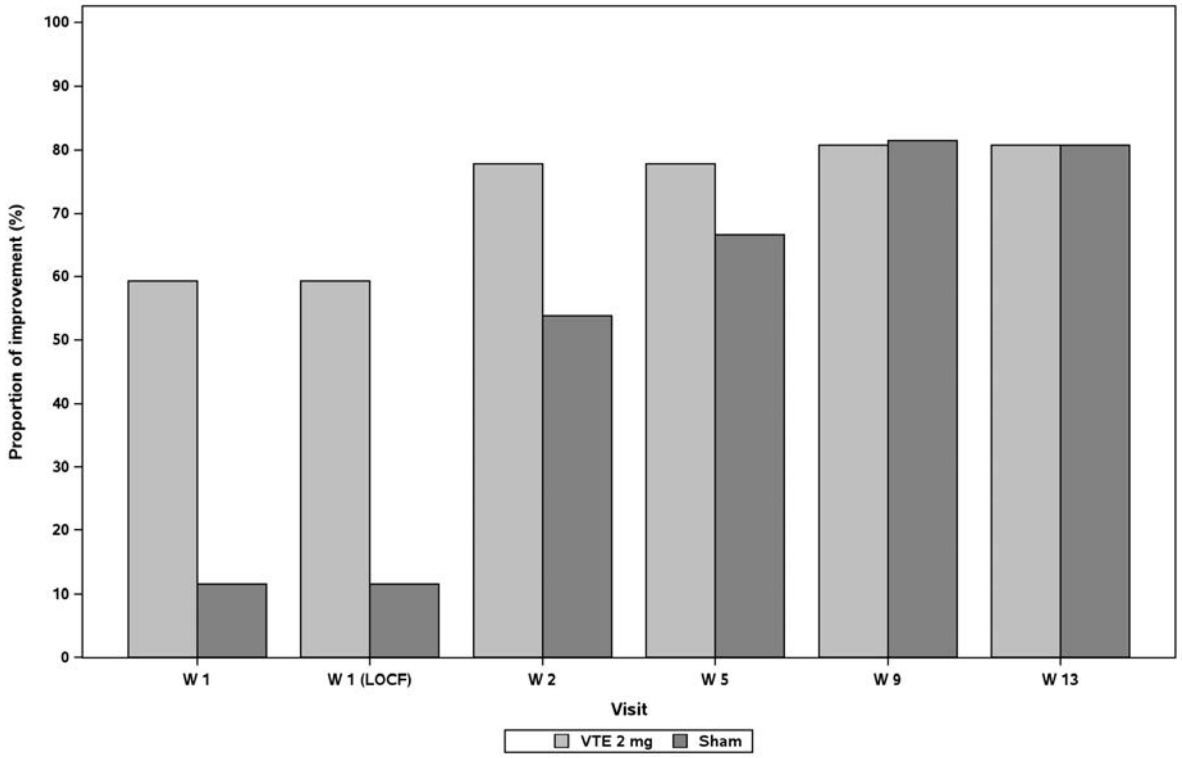


図 2.7.6.1-8 各来院時点の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.3/1

2.7.6.1.2.2.4.4 眼痛

2.7.6.1.2.2.4.4.1 各来院時点の眼痛評価のベースラインからの変化

(1) VAS での眼痛評価

各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値及びベースラインからの変化量（FAS）を付表 2.7.6.1.a.1- 19 に、各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値（平均値）（FAS）を図 2.7.6.1-9 に示す。また、各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値についてベースラインからの変化量（平均値）（FAS）を付図 2.7.6.1.a.1- 4 に示す。

本剤群及び偽注射群の眼痛の VAS 値（平均値±SD）は、ベースラインでそれぞれ 4.8±9.6mm 及び 3.9±7.4mm、13 週目でそれぞれ 0.2±0.8mm 及び 0.5±1.4mm であった。両群共に、ベースラインでの値が非常に小さく、中央値はすべての来院において 0.0mm であった。

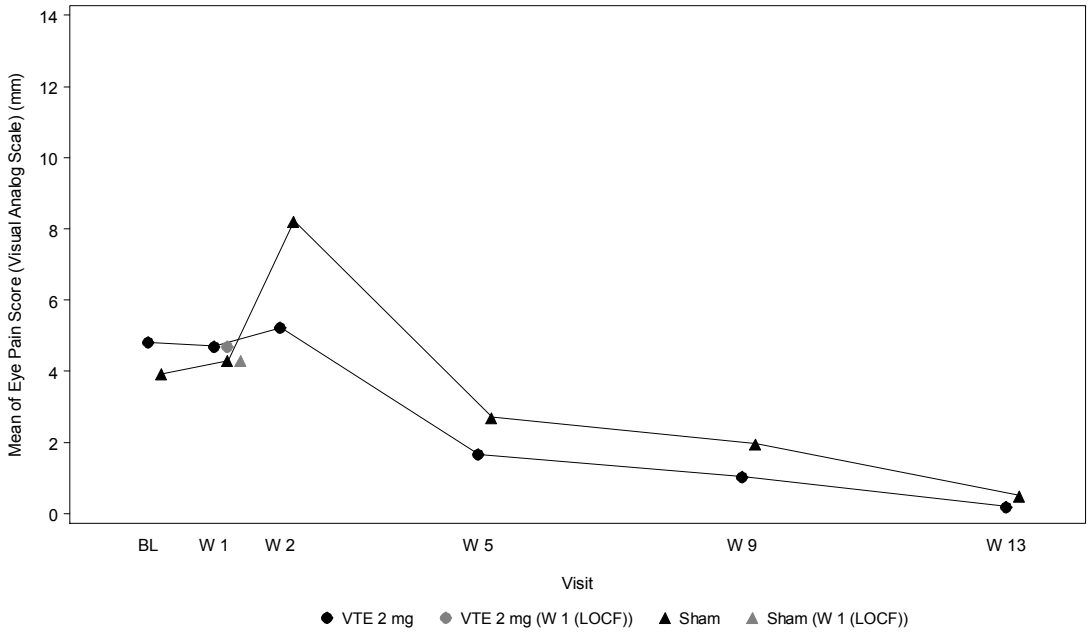


図 2.7.6.1-9 各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値（平均値）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

BL：Baseline、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/1

(2) 眼痛スコアでの眼痛評価

各来院時点の投与前における眼痛スコア及びベースラインからの変化量（FAS）を付表 2.7.6.1.a.1- 20 に、各来院時点の投与前における眼痛スコア（平均値）（FAS）を図 2.7.6.1-10 に示す。また、各来院時点の投与前における眼痛スコアのベースラインからの変化量（平均値）（FAS）を付図 2.7.6.1.a.1- 5 に示す。

本剤群及び偽注射群の眼痛スコア（平均値±SD）は、ベースラインでそれぞれ 0.6±1.2 及び 1.0±1.8、13 週目でそれぞれ 0.0±0.2 及び 0.1±0.4 であった。両群共に、ベースラインの値が非常に小さく、中央値はすべての来院において 0.0 であった。

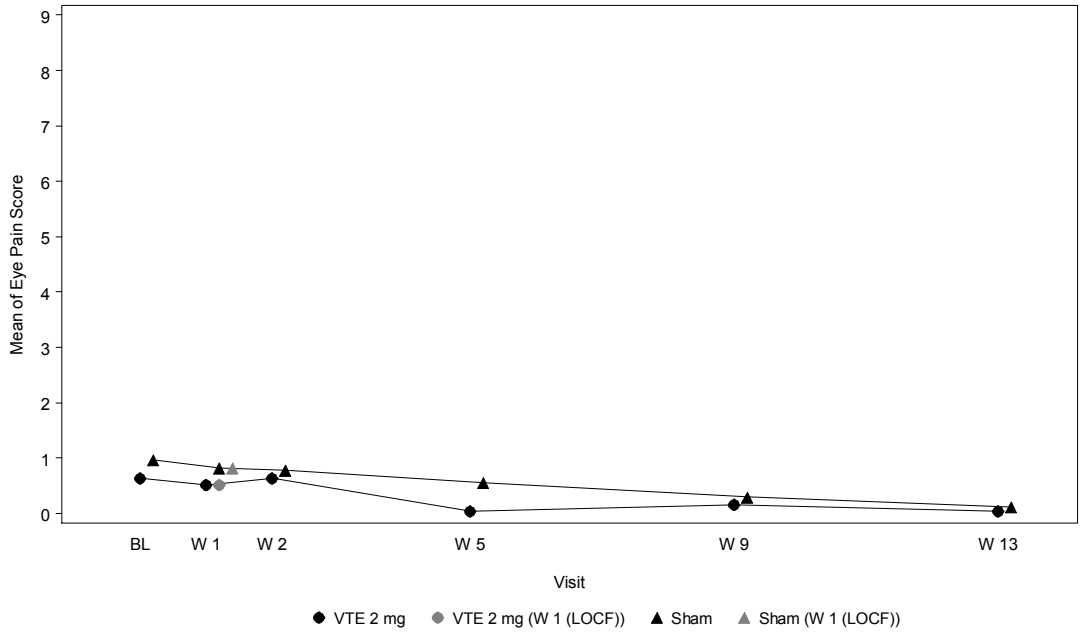


図 2.7.6.1-10 各来院時点の投与前における眼痛スコア（平均値）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

BL：Baseline、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/3

2.7.6.1.2.2.4.4.2 眼痛スコアと眼痛の VAS 値との相関関係

各来院時点における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図を付図 2.7.6.1.a.1- 6～12 に、Pearson の相関係数を付表 2.7.6.1.a.1- 21 に示し、各来院時点における眼痛スコアと眼痛の VAS 値のベースラインからの変化についての Pearson の相関係数を付表 2.7.6.1.a.1- 22 に示す。

眼痛スコアと眼痛の VAS 値のベースラインからの変化について投与群ごとの各来院時点の相関係数は最小で 0.417、最大で 0.837 であった。

2.7.6.1.2.2.5 部分集団解析における結果の比較

眼圧、NVI スコア及び NVA スコアを変数とし、以下に示す部分集団での解析を行った。

- 性別
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- NVG の原因疾患（CRVO、PDR、OIS、その他）
- 抗 VEGF 薬の前治療の有無
- 実際にベースラインで評価された NVG のステージ（開放隅角期、閉塞隅角期）

- 無作為割付けに用いられたベースラインにおける NVG のステージ（開放隅角期、閉塞隅角期）
- NVG の発症からの期間（中央値以下、中央値超）
- ベースラインにおける眼圧（中央値以下、中央値超）
- ベースラインにおける NVI グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）
- ベースラインにおける NVA グレード（グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4）

「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」（FAS、LOCF）、「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」（FAS、LOCF）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」（FAS、LOCF）についての部分集団解析の結果をそれぞれ付表 2.7.6.1.a.1- 23、付表 2.7.6.1.a.1- 24 及び付表 2.7.6.1.a.1-25 に示し、その Forest plot をそれぞれ図 2.7.6.1-11、図 2.7.6.1-12 及び図 2.7.6.1-13 に示す。「各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化量」（FAS）及び「各来院時点の NVI グレードのベースラインからの変化量」（FAS）についての部分集団解析を、それぞれ 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.1/2～11 及び Final-Table 14.2.5.2/2～11 に示す。

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、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）の点推定値では、「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、偽注射群に比べて本剤群で眼圧の下降量が大きかった。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を示す結果であった。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が、検討した範囲において、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。

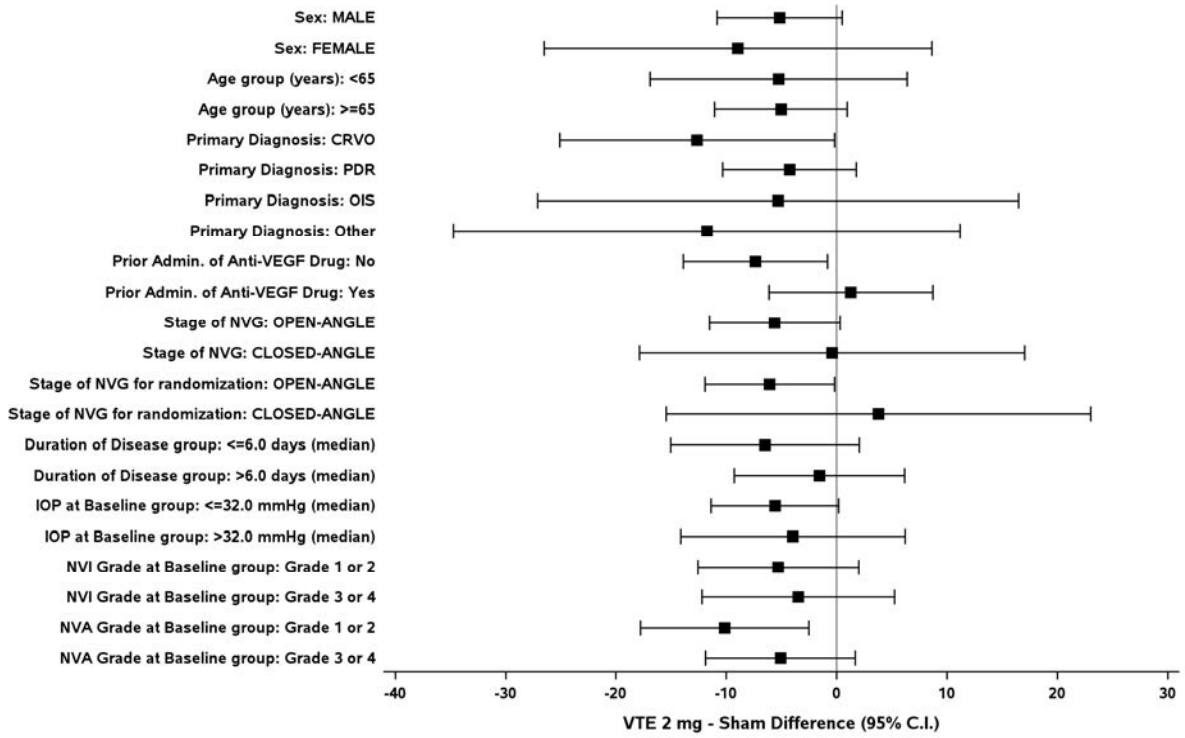


図 2.7.6.1-11 部分集団における「1 週目の治験薬投与前における眼圧（mmHg）のベースラインからの変化量」の群間差の Forest plot（LOCF）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are based on treatment difference of the LS mean changes using an ANCOVA model with treatment group as fixed effects, baseline value as covariate.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Figure 14.2.5.1/1

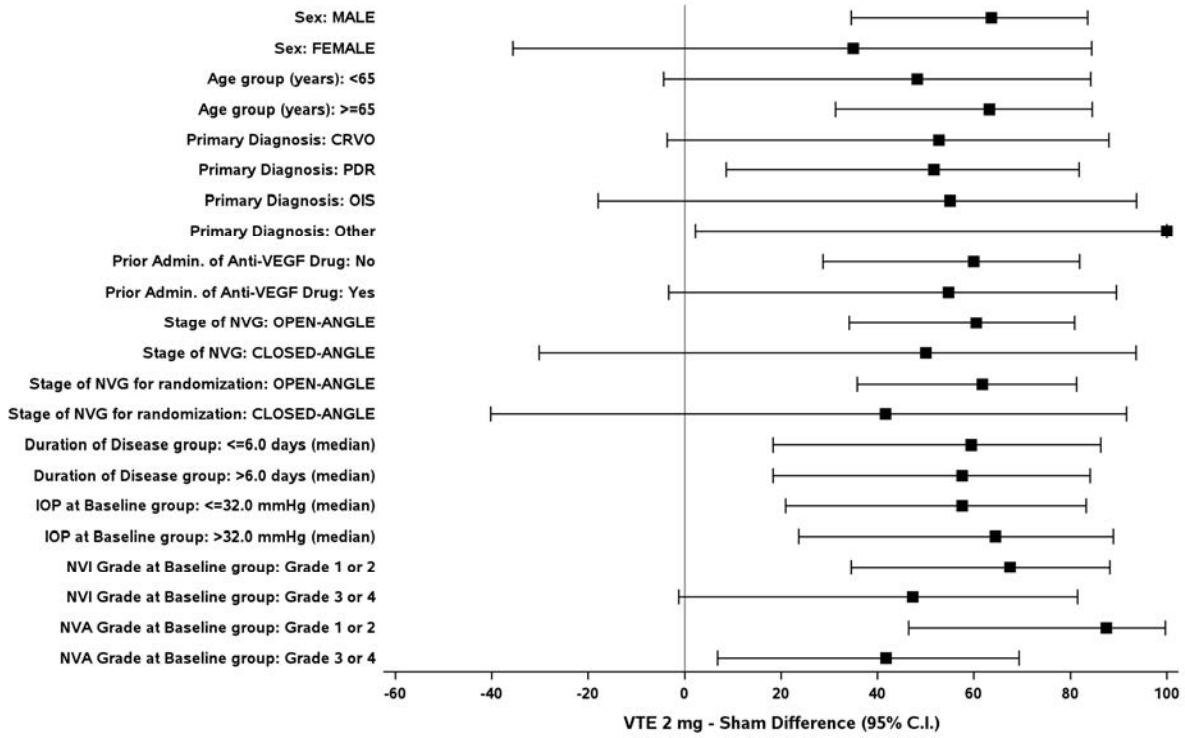


図 2.7.6.1-12 部分集団における「1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（%）」の群間差の Forest plot（LOCF）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are calculated using exact method.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Figure 14.2.5.2/1

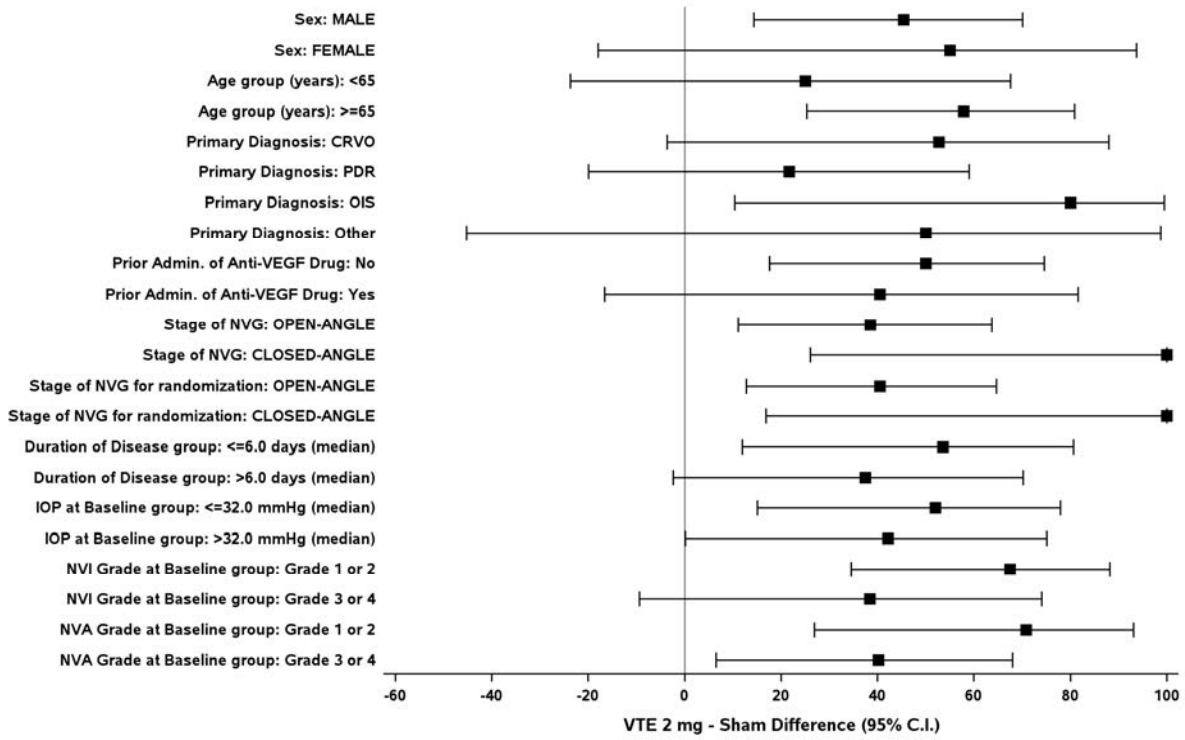


図 2.7.6.1-13 部分集団における「1 週目の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（%）」の群間差の Forest plot（LOCF）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are calculated using exact method.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Figure 14.2.5.3/1

2.7.6.1.2.3 薬物動態の結果

薬物動態の解析は、PKS の 54 例を対象とした。

本剤投与後の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度について、「本剤群の被験者」（27 例）、「偽注射群において 1 週目でアフリベルセプトを投与された被験者」（22 例）及び「偽注射群において 1 週目でアフリベルセプトを投与されなかった被験者」（5 例）の集団ごとに記述的に要約した。解析結果を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.4.1/1 に示す。

(1) 血漿中遊離型アフリベルセプト濃度

本剤の初回投与 7 日後（本剤群では 1 週目、偽注射群では 2 週目に相当）の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、いずれの投与群でも約 30%の被験者（本剤群：8/27 例、偽注射群：7/22 例）で定量下限以上の値を示した。5 週目及び 13 週目ではいずれの被験者でも血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は定量下限未満であった。偽注射群において 1 週目でアフリベルセプトを投与されなかった被験者（5 例中 1 例で 5 週目のみにアフリベルセプトを投与）では、いずれの測定時点でも定量下限未満であった。

(2) 血漿中結合型アフリベルセプト濃度

血漿中結合型アフリベルセプト濃度は、本剤群の被験者では、2 週目（本剤の初回投与 14 日後）まで増加し（平均値：112ng/mL、定量下限を超えていた被験者：25/27 例）、その後 13 週目まで減少した（平均値：36.4ng/mL、定量下限を超えていた被験者：6/26 例）。偽注射群において 1 週目でアフリベルセプトを投与された被験者では、5 週目まで増加し（平均値：71.2ng/mL、定量下限を超えていた被験者：16/22 例）、13 週目には減少した（平均値：14.6ng/mL、定量下限を超えていた被験者：5/22 例）。血漿中結合型アフリベルセプト濃度及び定量下限を超えていた被験者の割合は、偽注射群において 1 週目でアフリベルセプトを投与された被験者より本剤群の被験者で高かったが、血漿中濃度にばらつきが大きく、被験者数が少なかったことを考慮すると、差はほとんどないと考えられた。

偽注射群において 1 週目でアフリベルセプトを投与されなかった被験者（5 例中 1 例で 5 週目のみにアフリベルセプトを投与）では、いずれの測定時点でも定量下限未満であった。

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

2.7.6.1.2.4.1 治験薬の曝露状況

本試験における本剤投与及び偽注射は、規定どおり治験対象眼に対してのみ行われたため、以下の曝露及び治験薬投与に関するデータはすべて治験対象眼における結果を示す。

SAF（FAS）における治験薬の曝露量、投与回数及び来院ごとの治験薬投与状況をそれぞれ表 2.7.6.1-13、表 2.7.6.1-14 及び表 2.7.6.1-15 に示す。

本剤の総投与量（平均値±SD）は、全体で 2.2±1.1mg（本剤群：2.4±0.8mg、偽注射群：2.0±1.2mg）であった。

偽注射を含む治験薬投与回数は、全体で 1.8±0.7 回（本剤群：1.6±0.8 回、偽注射群：2.0±0.6 回）、このうち本剤の投与回数は、全体で 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。

13 週目までの偽注射を含む治験薬投与回数が 1 回であった被験者の割合は 37.0%（本剤群：59.3%、偽注射群：14.8%）、2 回であった被験者の割合は 48.1%（本剤群：22.2%、偽注射群：74.1%）、3 回であった被験者の割合は 13.0%（本剤群：18.5%、偽注射群：7.4%）であり、4 回であった被験者の割合は 1.9%（本剤群：0%、偽注射群：3.7%）であった。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。

本剤群では、本剤が 1 日目で 27 例全例に、5 週目で 4 例、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。

表 2.7.6.1-13 治験薬の曝露量（SAF）

	VTE 2 mg N=27	Sham N=27	Total N=54
Total amount of drug administered (mg)			
n	27	27	54
Nmiss	0	0	0
Mean	2.4	2.0	2.2
SD	0.8	1.2	1.1
Min	2	0	0
Median	2.0	2.0	2.0
Max	4	6	6
Total injection volume of drug administered (uL)			
n	27	27	54
Nmiss	0	0	0
Mean	61.11	50.00	55.56
SD	21.18	31.01	26.89
Min	50.0	0.0	0.0
Median	50.00	50.00	50.00
Max	100.0	150.0	150.0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/1

表 2.7.6.1-14 治験薬の投与回数（SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Total number of injections*			
1	16 (59.3%)	4 (14.8%)	20 (37.0%)
2	6 (22.2%)	20 (74.1%)	26 (48.1%)
3	5 (18.5%)	2 (7.4%)	7 (13.0%)
4	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
n	27	27	54
Nmiss	0	0	0
Mean	1.6	2.0	1.8
SD	0.8	0.6	0.7
Min	1	1	1
Median	1.0	2.0	2.0
Max	3	4	4
Total number of active injections			
0	0	4 (14.8%)	4 (7.4%)
1	21 (77.8%)	20 (74.1%)	41 (75.9%)
2	6 (22.2%)	2 (7.4%)	8 (14.8%)
3	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
n	27	27	54
Nmiss	0	0	0
Mean	1.2	1.0	1.1
SD	0.4	0.6	0.5
Min	1	0	0
Median	1.0	1.0	1.0
Max	2	3	3
Time interval between 1st and 2nd active injections (days) (a)			
n	6	3	9
Nmiss	21	24	45
Mean	43.7	24.0	37.1
SD	17.7	3.6	17.2
Min	28	21	21
Median	35.0	23.0	32.0
Max	70	28	70

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

*：偽注射を含む治験薬の投与回数

(a) Time interval (days): date of the second active injection - the date of the first active injection. In case there is no second active injection performed for a given subject, the interval will be set to missing.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/2

表 2.7.6.1-15 来院ごとの治験薬投与状況（SAF）

			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		Active injection	27 (100.0%)	0	27 (50.0%)
		Sham injection	0	27 (100.0%)	27 (50.0%)
WEEK 1	n		10 (100.0%)	22 (100.0%)	32 (100.0%)
		Active injection	0	22 (100.0%)	22 (68.8%)
		Sham injection	10 (100.0%)	0	10 (31.3%)
WEEK 5	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
		Active injection	4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
		Sham injection	0	0	0
WEEK 9	n		2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
		Active injection	2 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)
		Sham injection	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.1.4/3

2.7.6.1.2.4.2 有害事象の要約

有害事象の概要について、1 週目の治験薬投与前の眼圧評価まで及び 13 週目（最終評価時）における解析結果を以下に示す。

<u>1 週目</u>

1 週目における「すべての TEAE」、「治験対象眼の TEAE」、「僚眼の TEAE」及び「眼以外の TEAE」の要約を、それぞれ表 2.7.6.1-16、付表 2.7.6.1.a.1- 26、付表 2.7.6.1.a.1- 27 及び付表 2.7.6.1.a.1- 28 に示す。

TEAE は、全体で 24.1%〔本剤群：25.9%（7/27 例）及び偽注射群：22.2%（6/27 例）、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（以下、副作用）はいずれも 9.3%〔18.5%（5/27 例）及び 0%（0/27 例）〕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。

治験対象眼の TEAE は、全体で 18.5%〔本剤群：22.2%（6/27 例）及び偽注射群：14.8%（4/27 例）、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 及び副作用はいずれも 9.3%〔18.5%（5/27 例）及び 0%（0/27 例）〕の被験者に認められた。

僚眼の TEAE は全体で 1.9%〔本剤群：3.7%（1/27 例）及び偽注射群：0%（0/27 例）、以下同様〕、眼以外の TEAE は 7.4%〔7.4%（2/27 例）及び 7.4%（2/27 例）〕の被験者に認められた。僚眼の TEAE 及び眼以外の TEAE は、いずれも治験薬、注射手技及び治験手順との関連が否定された。

1 週目までに偽注射群では NVG 及び原因疾患である網膜静脈分枝閉塞症の悪化と考えられる前房出血及び硝子体出血が 1 例に認められたが、本剤群では眼内出血に関連した TEAE は認められなかった（5.3.5.1.2 17584_add1/Table 16.1.9.4.3/2 及び 5.3.5.1.1 PH-39021/Listing 16.2.7/1）。

表 2.7.6.1-16 TEAE の要約（すべての TEAE）（1 週目、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	7 (25.9%)	6 (22.2%)	13 (24.1%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Any study drug-related AE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
SEVERE	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

For the subjects who do not have Week 1 visit, AEs up to the last date of Baseline Visit +7 days are included.
For the subjects who have Week 1 visit, but who do not have pre-dose IOP measurement, AEs up to the last date of Week 1 Visit are included.
If the onset time is missing for AEs occurred or worsened at Week 1, the AEs will be included in AEs before pre-dose Week 1 assessment of IOP except for the AEs which were assessed as having "Reasonable causal relationship to intravitreal injection procedure".

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

13 週目

13 週目（最終評価時）における「すべての TEAE」、「治験対象眼の TEAE」、「僚眼の TEAE」及び「眼以外の TEAE」の要約を、それぞれ表 2.7.6.1-17、付表 2.7.6.1.a.1- 29、付表 2.7.6.1.a.1- 30 及び付表 2.7.6.1.a.1- 31 に示す。

TEAE は、全体で 61.1%〔本剤群：48.1%（13/27 例）及び偽注射群：74.1%（20/27 例）、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%（1/27 例）及び 7.4%（2/27 例）〕、注射手技と関連のある TEAE は 18.5%〔22.2%（6/27 例）及び 14.8%（4/27 例）〕、副作用は 22.2%〔25.9%（7/27 例）及び 18.5%（5/27 例）〕の被験者に認められた。高度の TEAE は 3 例（2 例及び 1 例）、重篤な TEAE は 6 例（3 例及び 3 例）の被験者に認められた。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。

治験対象眼の TEAE は、全体で 48.1%〔本剤群：40.7%（11/27 例）及び偽注射群：55.6%（15/27 例）、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 3.7%〔3.7%（1/27 例）及び 3.7%（1/27 例）〕、注射手技と関連のある TEAE は 16.7%〔22.2%（6/27 例）及び 11.1%（3/27 例）〕、副作用は 18.5%〔25.9%（7/27 例）及び 11.1%（3/27 例）〕の被験者に認められた。高度の TEAE は 3 例（2 例及び 1 例）、重篤な TEAE は 3 例（2 例及び 1 例）の被験者に認められた。

僚眼の TEAE は、全体で 14.8%〔本剤群：11.1%（3/27 例）及び偽注射群：18.5%（5/27 例）、以下同様〕の被験者に認められた。僚眼の TEAE は、いずれも治験薬、注射手技及び治験手順との関連が否定され、高度の TEAE 及び重篤な TEAE は認められなかった。

眼以外の TEAE は、全体で 35.2%〔本剤群：29.6%（8/27 例）及び偽注射群：40.7%（11/27 例）、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 1.9%〔0%（0/27 例）及び 3.7%（1/27 例）〕、注射手技と関連のある TEAE は 1.9%〔0%（0/27 例）及び 3.7%（1/27 例）〕、副作用は 3.7%〔0%（0/27 例）及び 7.4%（2/27 例）〕の被験者に認められた。重篤な TEAE は 3 例（1 例及び 2 例）に認められた。高度の TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.1-17 TEAE の要約（すべての TEAE）（SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	13 (48.1%)	20 (74.1%)	33 (61.1%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
Any study drug-related AE	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Any intravitreal injection procedure-related AE	6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	8 (29.6%)	13 (48.1%)	21 (38.9%)
MODERATE	3 (11.1%)	6 (22.2%)	9 (16.7%)
SEVERE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
MODERATE	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
SEVERE	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any study drug-related SAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

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

2.7.6.1.2.4.3 TEAE

2.7.6.1.2.4.3.1 TEAE

(1) すべての TEAE

すべての TEAE を表 2.7.6.1-18 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%（5/54 例）、本剤群：7.4%（2/27 例）、偽注射群：11.1%（3/27 例）、以下同様〕、眼痛〔7.4%（4/54 例）、0%（0/27 例）、14.8%（4/27 例）〕、処置による疼痛〔5.6%（3/54 例）、11.1%（3/27 例）、0%（0/27 例）〕、結膜出血及び注射部位疼痛〔それぞれ 5.6%（3/54 例）、7.4%（2/27 例）、3.7%（1/27 例）〕、便秘及び頭痛〔それぞれ 5.6%（3/54 例）、3.7%（1/27 例）、7.4%（2/27 例）〕、下痢〔3.7%（2/54 例）、7.4%（2/27 例）、0%（0/27 例）〕、前房出血及び眼圧上昇〔それぞれ 3.7%（2/54 例）、0%（0/27 例）、7.4%（2/27 例）〕であった。

表 2.7.6.1-18 すべての TEAE (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 2.7.6.1-18 すべての TEAE（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

(2) 治験対象眼の TEAE

治験対象眼の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1- 32 に示す。

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%（5/54 例）、本剤群：7.4%（2/27 例）、偽注射群：11.1%（3/27 例）、以下同様〕、処置による疼痛〔5.6%（3/54 例）、11.1%（3/27 例）、0%（0/27 例）〕、結膜出血及び注射部位疼痛〔それぞれ 5.6%（3/54 例）、7.4%（2/27 例）、3.7%（1/27 例）〕、眼痛〔5.6%

（3/54 例）、0%（0/27 例）、11.1%（3/27 例）〕、前房出血〔3.7%（2/54 例）、0%（0/27 例）、7.4%（2/27 例）〕であった。

1 週目までに偽注射群では NVG 及び原因疾患である網膜静脈分枝閉塞症の悪化と考えられる前房出血及び硝子体出血が 1 例に認められたほか、偽注射群の 1 例で、1 週目の本剤の初回投与日に前房出血が認められた（5.3.5.1.1 PH-39021/Listing 16.2.7/1）。本剤群では眼内出血に関連した TEAE は認められなかった。

(3) 僚眼の TEAE

僚眼の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1- 33 に示す。

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。

(4) 眼以外の TEAE

眼以外の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1- 34 に示す。

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%（3/54 例）、本剤群：3.7%（1/27 例）、偽注射群：7.4%（2/27 例）、以下同様〕、下痢〔3.7%（2/54 例）、7.4%（2/27 例）、0%（0/27 例）〕であった。

2.7.6.1.2.4.3.2 治験薬と関連のある TEAE

(1) 治験薬と関連のあるすべての TEAE

治験薬と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.6.1-19 に示す。

治験薬と関連のある TEAE として、本剤群で視力障害（1 例）、偽注射群で心筋虚血及び網膜出血（各 1 例）が認められた。

表 2.7.6.1-19 治験薬と関連のあるすべての TEAE（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		1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
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	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
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%)

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 14.3.1/21

(2) 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1- 35 に示す。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE として、本剤群で視力障害（1 例）、偽注射群で網膜出血（1 例）が認められた。

(3) 治験薬と関連のある僚眼の TEAE

治験薬と関連のある僚眼の TEAE は認められなかった（付表 2.7.6.1.a.1- 30）。

(4) 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

治験薬と関連のある眼以外の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1- 36 に示す。

治験薬と関連のある眼以外の TEAE として、偽注射群で心筋虚血（1 例）が認められた。

2.7.6.1.2.4.3.3 注射手技と関連のある TEAE

(1) 注射手技と関連のあるすべての TEAE

注射手技と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.6.1-20 に示す。

注射手技と関連のあるすべての 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。

表 2.7.6.1-20 注射手技と関連のあるすべての TEAE（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		6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Eye disorders	眼障害	3 (11.1%)	2 (7.4%)	5 (9.3%)
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%)
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 14.3.1/29

(2) 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1- 37 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の 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）並びに前房出血及び眼圧上昇（偽注射群で各 1 例）が認められた。

(3) 注射手技と関連のある僚眼の TEAE

注射手技と関連のある僚眼の TEAE は認められなかった（付表 2.7.6.1.a.1- 30）。

(4) 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

注射手技と関連のある眼以外の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1- 38 に示す。

注射手技と関連のある眼以外の TEAE として、偽注射群で頭痛（1 例）が認められた。

2.7.6.1.2.4.3.4 副作用（治験薬又は注射手技と関連のある TEAE）

(1) すべての副作用

すべての副作用を表 2.7.6.1-21 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。

表 2.7.6.1-21 すべての副作用（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

(2) 治験対象眼の副作用

治験対象眼の副作用を付表 2.7.6.1.a.1- 39 に示す。

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。

(3) 僚眼の副作用

僚眼の副作用は認められなかった（付表 2.7.6.1.a.1- 30）。

(4) 眼以外の副作用

眼以外の副作用を付表 2.7.6.1.a.1- 40 に示す。

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

2.7.6.1.2.4.3.5 治験手順と関連のある TEAE

治験手順と関連のある TEAE は認められなかった（表 2.7.6.1-17）。

2.7.6.1.2.4.3.6 TEAE の重症度

(1) すべての TEAE の重症度

すべての TEAE を重症度別に付表 2.7.6.1.a.1- 41 に示す。

TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は全体で 38.9%（21/54 例）〔本剤群：29.6%（8/27 例）、偽注射群：48.1%（13/27 例）、以下同様〕の被験者に認められた。中等度の TEAE は、全体で 16.7%（9/54 例）〔11.1%（3/27 例）、22.2%（6/27 例）〕の被験者に認められ、高度の TEAE は、全体で 5.6%（3/54 例）〔7.4%（2/27 例）、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。

(2) 治験対象眼の TEAE の重症度

治験対象眼の TEAE を重症度別に付表 2.7.6.1.a.1- 42 に示す。

治験対象眼の TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は全体で 35.2%（19/54 例）〔本剤群：29.6%（8/27 例）、偽注射群：40.7%（11/27 例）、以下同様〕の被験者に認められた。中等度の治験対象眼の TEAE は、全体で 7.4%（4/54 例）〔3.7%（1/27 例）、11.1%（3/27 例）〕の被験者に認められ、高度の治験対象眼の TEAE は、全体で 5.6%（3/54 例）〔7.4%（2/27 例）、3.7%（1/27 例）〕の被験者に認められた。

高度の治験対象眼の 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。これらの治験対象眼の TEAE は、治験薬、注射手技及び治験手順との関連はないと判断され、処置により転帰はいずれも軽快であった。

(3) 僚眼の TEAE の重症度

僚眼の TEAE を重症度別に付表 2.7.6.1.a.1- 43 に示す。

僚眼の TEAE はいずれも軽度であった。

(4) 眼以外の TEAE の重症度

眼以外の TEAE を重症度別に付表 2.7.6.1.a.1- 44 に示す。

眼以外の TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は全体で 24.1%（13/54 例）〔本剤群：18.5%（5/27 例）、偽注射群：29.6%（8/27 例）、以下同様〕の被験者に認められた。中等度の眼以外の TEAE は、全体で 11.1%（6/54 例）〔11.1%（3/27 例）、11.1%（3/27 例）〕の被験者に認められ、高度の眼以外の TEAE は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.3.7 部分集団解析

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、有効性の解析で評価した性別、年齢などの部分集団（2.7.6.1.2.2.5）及び以下に示す部分集団での解析を実施した。これらの部分集団解析は、それぞれ、「すべての TEAE」、「治験対象眼の TEAE」、「僚眼の TEAE」及び「眼以外の TEAE」ごとに行った。解析結果を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/77～316 に示す。

- 腎障害の有無〔有：クレアチニンクリアランス（CrCL）が 80mL/分以下、無：CrCL が 80mL/分超〕
- 肝障害の病歴の有無
- 高血圧の病歴の有無
- 脳血管障害の病歴の有無
- 心筋梗塞の病歴の有無

被験者数が少なく、いくつかの要因について部分集団ごと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。

2.7.6.1.2.4.4 死亡

死亡例は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.5 重篤な TEAE

重篤な TEAE が認められた被験者の割合を表 2.7.6.1-22 に、重篤な TEAE の一覧を表 2.7.6.1-23（本剤群）及び表 2.7.6.1-24（偽注射群）に示す。また、重篤な TEAE の症例叙述を 2.7.6.1.a.2 に示す。

重篤な TEAE 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）〕の被験者に認められた。

認められた重篤な TEAE は、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）であった。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。当該被験者の心筋虚血は 1 週目に本剤を投与された 3 日後に非重篤な TEAE として報告され、その後本剤を投与された 28 日後及び 58 日後に入院のため重篤な TEAE と判断された。注射手技又は治験手順と関連があると判断された重篤な TEAE は認められなかった。転帰は、膵癌が未回復であったほかは消失又は軽快であった。

表 2.7.6.1-22 重篤な TEAE（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		3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
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	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (3.7%)	0	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%)
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%)

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 14.3.1/45

表 2.7.6.1-23 重篤な TEAE の一覧（本剤群、SAF）

Unique Subject Identifier/ Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to intravitreal injection procedure	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset /stop date (study day /time)	Duration (days)	Action taken	Remedial drug therapy	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Ocular study eye	Ocular fellow eye	Non-ocular
17584[redacted] 7[redacted]/ M/A	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/Pancreatic carcinoma (膵癌) /Pancreatic carcinoma	Y	MODERATE	N	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] +10/., --------- /./.		DOSE NOT CHANGED	N	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED			Y
17584[redacted] 7[redacted] M/A	Eye disorders/Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) /Central retinal artery occlusion	Y	SEVERE	N	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] +13/. [redacted] /+15/.	3	NOT APPLICABLE	N	OTHER	RECOVERING/RESOLVING	Y		
17584[redacted] 4[redacted]F /A	Eye disorders/Retinal vein occlusion (網膜静脈閉塞) /Central retinal vein occlusion	Y	SEVERE	N	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] +23/. [redacted] /+25/.	3	NOT APPLICABLE	N	OTHER	RECOVERING/RESOLVING	Y		

Race: A = Asian

SOC = System Organ Class.

F = female, M = male.

If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.

If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication)

If the day relative to end of treatment is above or equal to 1, it will be displayed followed by a '+' sign.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.2/2

表 2.7.6.1-24 重篤な TEAE の一覧（偽注射群、SAF）

Unique Subject Identifier/ Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Intensity	Related to study drug	Related to intravitreal injection procedure	Related to protocol-required procedure	Reason for seriousness	Onset /stop date (study day /time)	Duration (days)	Action taken	Remedial drug therapy	Other specific treatment of adverse event	Outcome/ specify	Ocular study eye	Ocular fellow eye	Non-ocular
17584[redacted] 6/ M/A	Psychiatric disorders/Eating disorder (摂食障害)/Eating disorders and disturbances	Y	MODERATE	N	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] +30/., [redacted] +43/.	14	NOT APPLICABLE	Y	NONE	RECOVERING/RESOLVING			Y
17584[redacted] 6/ M/A	Cardiac disorders/Myocardial ischaemia (心筋虚血)/Silent myocardial ischemia	Y	MODERATE	Y	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] +29/., [redacted] +31/.	3	NOT APPLICABLE	Y	OTHER	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED			Y
	Cardiac disorders/Myocardial ischaemia (心筋虚血)/Silent myocardial ischemia	Y	MODERATE	Y	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] +59/., [redacted] +61/ 10:00	3	NOT APPLICABLE	Y	OTHER	RECOVERED/RESOLVED			Y
17584[redacted] 6/ M/A	Eye disorders/Diabetic retinopathy (糖尿病網膜症) /Proliferative diabetic retinopathy	Y	SEVERE	N	N	N	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] +4/., [redacted] +6/.	3	NOT APPLICABLE	N	OTHER	RECOVERING/RESOLVING	Y		

Race: A = Asian
SOC = System Organ Class.
M = male.
If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.
If AE started after end of drug administration, the study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication)
If the day relative to end of treatment is above or equal to 1, it will be displayed followed by a '+' sign.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.2/2

2.7.6.1.2.4.6 その他の重要な TEAE

2.7.6.1.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 2.7.6.1-17）。

2.7.6.1.2.4.6.2 動脈血栓塞栓事象

評価判定委員会は、APTC 基準に準じて遮蔽下での評価を実施した。

動脈血栓塞栓事象は、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（2.7.6.1.a.2.5 参照）。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。本事象はその後入院を要したため重篤な TEAE とされ、APTC の定義により動脈血栓塞栓事象と判断された。また、治験薬と関連がありと判断され、副作用とされた。注射手技及び治験手順との関連はないと判断された。転帰は消失であった。

2.7.6.1.2.4.7 臨床検査

2.7.6.1.2.4.7.1 血液学的検査

血液学的検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.6.1-25 に示す。血液学的検査値がベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.6.1-26 に示す。試験終了時（13 週目）における血液学的検査値のベースラインからの変化量を、5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/3～15 に示す。

血液学的検査項目のうち、いずれかの群で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、単球（白血球分画）〔全体：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、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。これらの検査項目の試験終了時（13 週目）におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、本剤群及び偽注射群でそれぞれ、単球が 0.55±1.41%及び 0.25±1.98%、好酸球が 0.45±1.27%及び 0.24±2.05%、ヘモグロビンが－0.28±0.83g/dL 及び－0.37±0.96g/dL、ヘマトクリットが－0.82±2.18%及び－0.60±2.70%、赤血球数が－0.087±0.261T/L 及び－0.092±0.318T/L 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。

表 2.7.6.1-25 血液学的検査値が異常高値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	TOTAL (N=54) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/26	0/25	0/51
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/25	0/24	0/49
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/26	0/25	0/51
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	0/26	1/25 (4.0%)	1/51 (2.0%)
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	2/26 (7.7%)	1/25 (4.0%)	3/51 (5.9%)
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/23	2/23 (8.7%)	2/46 (4.3%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/26 (3.8%)	4/22 (18.2%)	5/48 (10.4%)
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/25 (4.0%)	3/24 (12.5%)	4/49 (8.2%)
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/25	0/51
Platelets (GIGA/L) in Blood	0/24	0/26	0/50

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/1

表 2.7.6.1-26 血液学的検査値が異常低値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	TOTAL (N=54) Num/Den(%)
HEMATOLOGY			
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	5/20 (25.0%)	3/20 (15.0%)	8/40 (20.0%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	5/19 (26.3%)	4/20 (20.0%)	9/39 (23.1%)
Erythrocytes (T/L) in Blood	3/21 (14.3%)	1/19 (5.3%)	4/40 (10.0%)
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	1/25 (4.0%)	0/25	1/50 (2.0%)
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	0/26	0/25	0/51
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	0/25	0/26	0/51
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/23 (4.3%)	1/22 (4.5%)	2/45 (4.4%)
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/26	0/26	0/52
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/26 (3.8%)	0/25	1/51 (2.0%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/2

2.7.6.1.2.4.7.2 血液生化学検査

血液生化学検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.6.1-27 に示す。血液生化学検査値がベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.6.1-28 に示す。試験終了時（13 週目）における血液生化学検査値のベースラインからの変化量を、5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/16～36 に示す。

血液生化学検査項目のうち、いずれかの群で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〔全体：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〕、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〔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。これらの検査項目の試験終了時（13 週目）におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、本剤群及び偽注射群でそれぞれ、グルコースが－14.62±54.39mg/dL 及び－23.00±71.42mg/dL、HbA1c が－0.41±1.43%及び－0.41±1.40%、二酸化炭素が 1.58±3.58mmol/L 及び 0.73±3.85mmol/L、アルブミンが－0.03±0.23g/dL 及び－0.06±0.25g/dL、クレアチンキナーゼが 32.7±69.2U/L 及び 15.0±95.7U/L 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。

表 2.7.6.1-27 血液生化学検査値が異常高値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	TOTAL (N=54) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Glucose (mg/dL) in Serum	3/ 6 (50.0%)	2/ 5 (40.0%)	5/11 (45.5%)
Hemoglobin A1C (%) in Serum - Calculated	3/ 6 (50.0%)	1/ 8 (12.5%)	4/14 (28.6%)
Urate (mg/dL) in Serum	2/23 (8.7%)	1/20 (5.0%)	3/43 (7.0%)
Calcium (mg/dL) in Serum	0/26	1/26 (3.8%)	1/52 (1.9%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Potassium (mmol/L) in Serum	1/26 (3.8%)	1/25 (4.0%)	2/51 (3.9%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/25	1/26 (3.8%)	1/51 (2.0%)
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/18 (5.6%)	1/21 (4.8%)	2/39 (5.1%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	1/20 (5.0%)	0/17	1/37 (2.7%)
Protein (g/dL) in Serum	0/25	0/26	0/51
Albumin (g/dL) in Serum	0/26	0/26	0/52
Amylase (U/L) in Serum	0/20	1/25 (4.0%)	1/45 (2.2%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/23	0/26	0/49
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	2/25 (8.0%)	1/24 (4.2%)	3/49 (6.1%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	2/23 (8.7%)	1/25 (4.0%)	3/48 (6.3%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	2/26 (7.7%)	0/21	2/47 (4.3%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/26	0/26	0/52
Creatine Kinase (U/L) in Serum	2/24 (8.3%)	1/26 (3.8%)	3/50 (6.0%)
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/25	0/26	0/51
Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/21 (4.8%)	1/18 (5.6%)	2/39 (5.1%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/1

表 2.7.6.1-28 血液生化学検査値が異常低値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=27) Num/Den(%)	Sham (N=27) Num/Den(%)	TOTAL (N=54) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY			
Glucose (mg/dL) in Serum	0/25	0/26	0/51
Hemoglobin A1C (%) in Serum - Calculated	0/26	0/26	0/52
Urate (mg/dL) in Serum	2/26 (7.7%)	0/24	2/50 (4.0%)
Calcium (mg/dL) in Serum	1/26 (3.8%)	1/23 (4.3%)	2/49 (4.1%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/24	1/25 (4.0%)	1/49 (2.0%)
Potassium (mmol/L) in Serum	0/24	1/23 (4.3%)	1/47 (2.1%)
Chloride (mmol/L) in Serum	0/23	2/21 (9.5%)	2/44 (4.5%)
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	3/10 (30.0%)	3/12 (25.0%)	6/22 (27.3%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/23	1/24 (4.2%)	1/47 (2.1%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/25	1/24 (4.2%)	1/49 (2.0%)
Protein (g/dL) in Serum	1/22 (4.5%)	1/22 (4.5%)	2/44 (4.5%)
Albumin (g/dL) in Serum	1/22 (4.5%)	4/20 (20.0%)	5/42 (11.9%)
Amylase (U/L) in Serum	0/24	1/26 (3.8%)	1/50 (2.0%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	1/26 (3.8%)	0/26	1/52 (1.9%)
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	1/24 (4.2%)	0/26	1/50 (2.0%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/26	1/26 (3.8%)	1/52 (1.9%)
Creatine Kinase (U/L) in Serum	1/23 (4.3%)	3/17 (17.6%)	4/40 (10.0%)
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/26	0/26	0/52
Cholesterol (mg/dL) in Serum	1/19 (5.3%)	2/23 (8.7%)	3/42 (7.1%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/2

2.7.6.1.2.4.7.3 尿検査

尿検査の計量値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、13 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合、ベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち 13 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合、並びに試験終了時（13 週目）における尿検査の計量値のベースラインからの変化量を、5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.4/1、14.3.4/2、14.3.4/37～40 にそれぞれ示す。尿検査のカテゴリカルデータのベースラインからの推移を、5.3.5.1.1 PH-39021/Table 16.1.9.1.1/1 に示す。

尿検査項目の計量値のうち、いずれかの群で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。また、カテゴリカルデータのうち、ベースラインで「陰性」又は「微量」から治験薬投与後「1+」以上に悪化した被験者がいずれかの群で 5%以上であった検査項目は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.1.2.4.8.1 バイタルサイン

試験終了時（13 週目）におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）のベースラインからの変化量を、5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.5.1/1～4 に示す。

ベースラインから試験終了時（13 週目）までバイタルサインに特筆すべき変化はみられなかった。

2.7.6.1.2.4.8.2 その他の安全性評価

2.7.6.1.2.4.8.2.1 眼科検査

以下の眼科検査により臨床的に問題とされた医学的事象は有害事象として報告された（2.7.6.1.2.4.3.1）。

(1) 視力検査

「小数視力がベースラインの 0.01 以上から、来院ごとに 0.01 未満に悪化した被験者の割合」及び「小数視力がベースラインの 0.1 超から、来院ごとに 0.1 以下に悪化した被験者の割合」を表 2.7.6.1-29 に示す。「ベースライン値から、来院ごとに小数視力が半分以下に悪化した被験者の割合」を表 2.7.6.1-30 に示す。

ベースライン時に「小数視力が 0.01 以上の被験者の割合」は、全体で 79.2%（42/53 例）〔本剤群：77.8%（21/27 例）、偽注射群：80.8%（21/26 例）、以下同様〕で、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の割合」は、7.8%（4/51 例）〔0%（0/26 例）、16.0%（4/25 例）〕であった。

ベースライン時に「小数視力が 0.1 超の被験者の割合」は、35.8%（19/53 例）〔37.0%（10/27 例）、34.6%（9/26 例）〕で、試験終了時（13 週目）に「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の割合」は、2.0%（1/51 例）〔0%（0/26 例）、4.0%（1/25 例）〕であった。

試験終了時（13 週目）に「小数視力がベースライン値から半分以下に悪化した被験者の割合」は、19.6%（10/51 例）〔19.2%（5/26 例）、20.0%（5/25 例）〕であった。

表 2.7.6.1-29 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の割合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の割合（SAF）

Visit	Visual Acuity	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	N	27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline	21 (77.8%)	21 (80.8%)	42 (79.2%)
	> 0.1 at baseline	10 (37.0%)	9 (34.6%)	19 (35.8%)
WEEK 1	N	27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but < 0.01 at post-baseline visit	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
WEEK 2	N	27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but < 0.01 at post-baseline visit	0	4 (15.4%)	4 (7.5%)
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)
WEEK 5	N	27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but < 0.01 at post-baseline visit	2 (7.4%)	4 (15.4%)	6 (11.3%)
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)
WEEK 9	N	26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but < 0.01 at post-baseline visit	1 (3.8%)	3 (11.5%)	4 (7.7%)
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
WEEK 13	N	26 (100.0%)	25 (100.0%)	51 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but < 0.01 at post-baseline visit	0	4 (16.0%)	4 (7.8%)
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	0	1 (4.0%)	1 (2.0%)
OVERALL	N	27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but < 0.01 at one or more post-baseline visit	2 (7.4%)	8 (30.8%)	10 (18.9%)
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at one or more post-baseline visit	0	4 (15.4%)	4 (7.5%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Visual acuity (decimal score) was assessed by Landolt ring. If the assessment of Landolt ring was < 0.01, the corresponding decimal score was as follows;
Count Fingers=0.005, Hand Motion=0.0025, Light Perception=0.00125, No Light Perception=0.0001

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.5.2/2

表 2.7.6.1-30 小数視力がベースライン値から半分以下に悪化した被験者の割合（SAF）

Visit	Visual Acuity	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 1	N	27 (100.0%)	25 (100.0%)	52 (100.0%)
	lost half or more of visual acuity	6 (22.2%)	4 (16.0%)	10 (19.2%)
WEEK 2	N	27 (100.0%)	25 (100.0%)	52 (100.0%)
	lost half or more of visual acuity	5 (18.5%)	8 (32.0%)	13 (25.0%)
WEEK 5	N	27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
	lost half or more of visual acuity	7 (25.9%)	8 (30.8%)	15 (28.3%)
WEEK 9	N	26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
	lost half or more of visual acuity	5 (19.2%)	5 (19.2%)	10 (19.2%)
WEEK 13	N	26 (100.0%)	25 (100.0%)	51 (100.0%)
	lost half or more of visual acuity	5 (19.2%)	5 (20.0%)	10 (19.6%)
OVERALL	N	27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
	lost half or more of visual acuity at one or more post-baseline visit	9 (33.3%)	11 (42.3%)	20 (37.7%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Visual acuity (decimal score) was assessed by Landolt ring. If the assessment of Landolt ring was < 0.01, the corresponding decimal score was as follows;
Count Fingers=0.005, Hand Motion=0.0025, Light Perception=0.00125, No Light Perception=0.0001
The subjects whose visual acuity (decimal score) is greater than or equal 0.02 at baseline and less than 0.01 at post-baseline are regarded as lost half or more of visual acuity.
The subjects whose visual acuity (decimal score) is less than 0.02 at baseline and "<0.01"(as final assessment) at post-baseline are excluded from this analysis.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.5.2/3

(2) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査の来院ごとの結果を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.5.4/1、Final-Table 14.3.5.4/2 に示す。

前房のフレア及び前房内細胞共に、0、微量、1＋～4＋のカテゴリでグレーディングを行い、解析を行った。

前房フレアは、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が全体で 20.4%（11/54 例）であったが、試験終了時（13 週目）には 5.8%（3/52 例）に減少した。

前房内細胞は、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が全体で 11.1%（6/54 例）であったが、試験終了時（13 週目）には 3.8%（2/52 例）に減少した。

(3) 隅角鏡検査

隅角鏡検査の来院ごとの結果を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.5.5/1 に示す。

ベースラインではすべての被験者に隅角新生血管が異常所見として認められ、次いで虹彩前癒着が 64.8%（35/54 例）の被験者に認められた。試験終了時（13 週目）では隅角新生血管が認

められた被験者の割合は 28.8%（15/52 例）と大きな減少がみられ、虹彩前癒着は 73.1%（38/52 例）とやや増加した。

(4) 倒像検眼鏡検査

倒像検眼鏡検査の来院ごとの結果を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.5.6/1、Final-Table 14.3.5.6/2、Final-Table 14.3.5.6/3 に示す。

緑内障性の視神経乳頭所見が認められた被験者の割合は、ベースラインでは全体で 46.3%（25/54 例）であった。試験終了時（13 週目）においてもその割合に変化は見られなかった〔48.1%（25/52 例）〕。

視神経乳頭陥凹の垂直比を 0.1 から 1.0 までの 10 段階のカテゴリでグレーディングを行い、解析を行った。垂直比が 0.7 以上の被験者の割合は、ベースラインでは全体で 43.1%（22/51 例）であったが、試験終了時（13 週目）には、52.9%（27/51 例）とやや増加傾向がみられた。

(5) 眼圧検査

来院ごとの投与前後の眼圧を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.5.3/1 に示す。

投与前後の眼圧の変化量（平均値±SD）は、1 日目の本剤群（本剤投与）及び偽注射群（偽注射）において、それぞれ 3.3±8.5mmHg 及び－4.0±8.0mmHg、1 週目の本剤群（偽注射）及び偽注射群（本剤投与）においてそれぞれ 2.3±5.7mmHg 及び－1.1±8.4mmHg、5 週目の全体（本剤投与）において 1.0±21.2mmHg、9 週目の全体（本剤投与）において－1.7±6.4mmHg であった

2.7.6.1.2.4.8.2.2 免疫原性

アフリベルセプトに対する抗体の測定結果を 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.4.2/1 及び 14.4.2/2 に示す。

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。

2.7.6.1.a 付録

2.7.6.1.a.1 付表..... 4

付表 2.7.6.1.a.1-1 試験スケジュール..... 4

付表 2.7.6.1.a.1-2 ベースライン及び1週目の治験薬投与前における眼圧（mmHg）（OC）（FAS）..... 6

付表 2.7.6.1.a.1-3 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（mmHg）（OC）（ANCOVA）（FAS）..... 6

付表 2.7.6.1.a.1-4 ベースライン及び1週目の治験薬投与前における眼圧（mmHg）（OC）（PPS）..... 6

付表 2.7.6.1.a.1-5 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（mmHg）（OC）（ANCOVA）（PPS）..... 7

付表 2.7.6.1.a.1-6 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（mmHg）（LOCF）（実際のNVGステージを用いたANCOVA）（FAS）..... 7

付表 2.7.6.1.a.1-7 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（mmHg）（LOCF）（投与群と実際のNVGステージとの交互作用項を固定効果として追加したANCOVA）（割付け時のNVGを固定効果とした場合）（FAS）..... 7

付表 2.7.6.1.a.1-8 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（mmHg）（LOCF）（投与群と実際のNVGステージとの交互作用項を固定効果として追加したANCOVA）（実際のNVGを固定効果とした場合）（FAS）..... 8

付表 2.7.6.1.a.1-9 ベースライン及び1週目のNVIグレード（OC）（FAS）..... 9

付表 2.7.6.1.a.1-10 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（OC）（Mantel-Haenszel型重み）（FAS）..... 9

付表 2.7.6.1.a.1-11 ベースライン及び1週目のNVIグレード（LOCF）（PPS）..... 10

付表 2.7.6.1.a.1-12 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（LOCF）（Mantel-Haenszel型重み）（PPS）..... 10

付表 2.7.6.1.a.1-13 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（LOCF）（実際のNVGステージを用いたMantel-Haenszel型重み）（FAS）..... 11

付表 2.7.6.1.a.1-14 各来院時点の投与前の眼圧及びベースラインからの変化（mmHg）（OC）（FAS）..... 11

付図 2.7.6.1.a.1-1 各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化量（平均値）（OC）（FAS）..... 12

付表 2.7.6.1.a.1-15 1週目の治験薬投与前において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（LOCF）（FAS）..... 13

付表 2.7.6.1.a.1-16 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（OC）（FAS） 14

付図 2.7.6.1.a.1-2 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（手術を受けた被験者）（OC）（FAS） 17

付図 2.7.6.1.a.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（手術を受けなかった被験者）（OC）（FAS） 18

付表 2.7.6.1.a.1-17 各来院時点の NVI グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS） 19

付表 2.7.6.1.a.1-18 各来院時点の NVA グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS） 22

付表 2.7.6.1.a.1-19 各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値及びベースラインからの変化量（OC）（FAS） 25

付図 2.7.6.1.a.1-4 各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値のベースラインからの変化量（平均値）（OC）（FAS） 26

付表 2.7.6.1.a.1-20 各来院時点の投与前における眼痛スコア及びベースラインからの変化量（OC）（FAS） 27

付図 2.7.6.1.a.1-5 各来院時点の投与前における眼痛スコアのベースラインからの変化量（平均値）（OC）（FAS） 28

付図 2.7.6.1.a.1-6 ベースラインにおける眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS） 29

付図 2.7.6.1.a.1-7 1 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS） 30

付図 2.7.6.1.a.1-8 1 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（LOCF）（FAS） 31

付図 2.7.6.1.a.1-9 2 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS） 32

付図 2.7.6.1.a.1-10 5 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS） 33

付図 2.7.6.1.a.1-11 9 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS） 34

付図 2.7.6.1.a.1-12 13 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS） 35

付表 2.7.6.1.a.1-21 各来院時点における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の Pearson の相関係数（OC）（FAS） 36

付表 2.7.6.1.a.1-22 各来院時点における眼痛スコアと眼痛の VAS 値のベースラインからの変化についての Pearson の相関係数（OC）（FAS） 36

付表 2.7.6.1.a.1-23 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についての部分集団解析（mmHg）（LOCF）（FAS） 37

付表 2.7.6.1.a.1-24 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についての部分集団解析（LOCF）（FAS） 38

付表 2.7.6.1.a.1-25 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ついての部分集団解析（LOCF）（FAS） 39

付表 2.7.6.1.a.1-26 TEAE の要約（治験対象眼の TEAE）（1 週目、SAF） 40

付表 2.7.6.1.a.1-27 TEAEの要約（僚眼のTEAE）（1週目、SAF） 41

付表 2.7.6.1.a.1-28 TEAEの要約（眼以外のTEAE）（1週目、SAF） 42

付表 2.7.6.1.a.1-29 TEAEの要約（治験対象眼のTEAE）（SAF） 43

付表 2.7.6.1.a.1-30 TEAEの要約（僚眼のTEAE）（SAF） 44

付表 2.7.6.1.a.1-31 TEAEの要約（眼以外のTEAE）（SAF） 45

付表 2.7.6.1.a.1-32 治験対象眼のTEAE（SAF） 46

付表 2.7.6.1.a.1-33 僚眼のTEAE（SAF） 47

付表 2.7.6.1.a.1-34 眼以外のTEAE（SAF） 48

付表 2.7.6.1.a.1-35 治験薬と関連のある治験対象眼のTEAE（SAF） 49

付表 2.7.6.1.a.1-36 治験薬と関連のある眼以外のTEAE（SAF） 49

付表 2.7.6.1.a.1-37 注射手技と関連のある治験対象眼のTEAE（SAF） 50

付表 2.7.6.1.a.1-38 注射手技と関連のある眼以外のTEAE（SAF） 50

付表 2.7.6.1.a.1-39 治験対象眼の副作用（SAF） 51

付表 2.7.6.1.a.1-40 眼以外の副作用（SAF） 51

付表 2.7.6.1.a.1-41 重症度別のすべてのTEAE（SAF） 52

付表 2.7.6.1.a.1-42 重症度別の治験対象眼のTEAE（SAF） 58

付表 2.7.6.1.a.1-43 重症度別の僚眼のTEAE（SAF） 61

付表 2.7.6.1.a.1-44 重症度別の眼以外のTEAE（SAF） 63

2.7.6.1.a.2 重篤な有害事象を発現した被験者の詳細 67

2.7.6.1.a.2.1 被験者 [redacted] 67

2.7.6.1.a.2.2 被験者 [redacted] 71

2.7.6.1.a.2.3 被験者 [redacted] 76

2.7.6.1.a.2.4 被験者 [redacted] 81

2.7.6.1.a.2.5 被験者 [redacted] 86

2.7.6.1.a.2.6 被験者 [redacted] 91

2.7.6.1.a.1 付表

付表 2.7.6.1.a.1-1 試験スケジュール

治験手順	スクリーニング期	治験薬投与期					治験終了/早期中止
週	スクリーニング[a]	ベースライン（1日目）	1週目	2週目	5週目	9週目	13週目
来院	1	2	3	4	5	6	7
来院日（日）	−15～1	1	8+3	15±3	36±7	64±7	92±7
同意取得	○						
選択除外基準	○						
人口統計学的データ	○						
病歴／眼科的既往歴	○						
有害事象	○	○	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○	○	○	○	○
理学的検査	○						○
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）	○	○	○	○	○	○	○
眼科的評価							
視力検査	○	○	○	○	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査	○	○	○	○	○	○	○
隅角鏡検査	○	○	○	○	○	○	○
NVI 及び NVA グレード評価	○	○	○	○	○	○	○
眼圧（治験薬投与前後の評価）[b]	○	○	○	○	○	○	○
倒像検眼鏡検査（治験薬投与前後の評価）[c]	○	○	○	○	○	○	○
眼痛評価[d]	○	○	○	○	○	○	○
点眼による眼圧下降薬療法[e]	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査（中央検査）							
血液学的検査	○						○
血液生化学検査	○						○
血清妊娠検査[f]	○						
尿検査（UPCR 含む）	○						○
薬物動態（PK）用採血[g]		○	○	○	○		○
抗体検査		○					○
無作為割付け（適格性確認）[h]		○					
再投与基準評価			○		○	○	
治験薬投与／偽注射[i]		○	○		○	○	
電話による安全性確認[j]		○	○		○	○	

a：スクリーニングでの適格性の確認後に時間の余裕がある場合、スクリーニングと 1 日目を 1 回の来院にまとめ、ベースラインの手順をスクリーニング時に実施できる。

b：治験薬投与前は両眼（治験対象眼及び僚眼）を評価、治験薬投与又は偽注射を実施した場合は治験薬投与後 15 から 60 分に治験対象眼を評価する。

c：治験薬投与前は両眼（治験対象眼及び僚眼）を評価、治験薬投与又は偽注射を実施した場合は治験薬投与後に治験対象眼を評価する。

d：眼痛は最初に視覚的アナログ尺度（VAS）で評価し、次に眼痛スコアを評価し記録する。

e：最初の治験薬投与又は偽注射前の導入治療期として、少なくとも 3 剤の眼圧下降点眼薬を用いた多剤併用療法を行い、1 週目の投与前の眼圧評価まで変更してはならない。その後は、治験担当医師の判断により眼圧下降点眼薬の減量を行ってもよい。

f：妊娠する可能性のある女性で、中央検査機関の結果を待てない場合は、治験実施医療機関における尿検査による妊娠検査を実施してもよい。

g：ベースライン、1 週目及び 5 週目では治験薬投与前に採血する。他の来院時の採血はいつでもよい。

h：適格性の確認を再度行う。

i：再投与基準を満たした場合、1週目では、（偽注射群に）治験薬投与又は（アフリベルセプト群に）偽注射を実施し、5週目又は9週目では、両群とも治験薬投与を実施する。再投与基準を満たさない場合は、偽注射の必要はない。治験薬投与又は偽注射を実施した場合、その直後に治験対象眼の視力の確認（指数弁、手動弁又は光覚弁）を行う。視力の低下がみられた場合、倒像検眼鏡検査を実施すること。また、治験薬投与又は偽注射後、著しい眼圧上昇がみられた場合、前房穿刺を実施すること。

j：治験薬投与又は偽注射を実施後（3±1日後）に被験者に電話連絡をし、網膜剥離及び眼内炎の症状又は徴候がないか、又は他の有害事象がないかを確認する。

付表 2.7.6.1.a.1-2 ベースライン及び1週目の治験薬投与前における眼圧（mmHg）（OC）（FAS）

		Value at visit						Change from baseline					
Treatment group	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
VTE 2 mg (N=27)	BASELINE	27	33.0	9.9	26	28.0	64						
	WEEK 1	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	27	31.8	10.3	14	29.0	58	27	-4.9	10.8	-28	-4.0	17
Total (N=54)	BASELINE	54	34.9	9.6	26	32.0	64						
	WEEK 1	54	28.2	11.6	4	26.5	58	54	-6.7	9.9	-28	-6.5	17

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

付表 2.7.6.1.a.1-3 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（mmHg）（OC）（ANCOVA）（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 14.2.2/3

付表 2.7.6.1.a.1-4 ベースライン及び1週目の治験薬投与前における眼圧（mmHg）（OC）（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 (N=26)	BASELINE	26	33.3	10.0	26	28.0	64						
	WEEK 1	26	24.4	12.2	4	23.0	55	26	-8.9	8.6	-24	-10.0	7
Sham (N=26)	BASELINE	26	36.2	8.9	26	35.0	56						
	WEEK 1	26	31.9	10.5	14	28.5	58	26	-4.3	10.5	-28	-4.0	17
Total (N=52)	BASELINE	52	34.8	9.5	26	32.0	64						
	WEEK 1	52	28.2	11.9	4	26.0	58	52	-6.6	9.8	-28	-6.5	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

付表 2.7.6.1.a.1-5 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（mmHg）（OC）（ANCOVA）（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

付表 2.7.6.1.a.1-6 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（mmHg）（LOCF）（実際の NVG ステージを用いた ANCOVA）（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	-10.3		
Sham (N=27)	27	36.7	31.8	-4.9	-5.4		
VTE 2 mg - Sham						-4.8 (-10.0, 0.4)	0.0679

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 as fixed effects, baseline value as covariate.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.2/7

付表 2.7.6.1.a.1-7 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（mmHg）（LOCF）（投与群と実際の NVG ステージとの交互作用項を固定効果として追加した ANCOVA）（割付け時の NVG を固定効果とした場合）（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	-8.0		
Sham (N=27)	27	36.7	31.8	-4.9	-6.3		
VTE 2 mg - Sham						-1.7 (-9.4, 6.0)	0.6534

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, and interaction of treatment and stage of NVG.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.2/5

付表 2.7.6.1.a.1-8 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（mmHg）（LOCF）（投与群と実際の NVG ステージとの交互作用項を固定効果として追加した ANCOVA）（実際の NVG を固定効果とした場合）（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	-9.4		
Sham (N=27)	27	36.7	31.8	-4.9	-6.3		
VTE 2 mg - Sham						-3.1 (-10.4, 4.1)	0.3854

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 as fixed effects, baseline value as covariate, and interaction of treatment and stage of NVG.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.2/9

付表 2.7.6.1.a.1-9 ベースライン及び1週目のNVIグレード（OC）（FAS）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		0	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		1	8 (29.6%)	7 (25.9%)	15 (27.8%)
		2	6 (22.2%)	12 (44.4%)	18 (33.3%)
		3	9 (33.3%)	4 (14.8%)	13 (24.1%)
		4	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
WEEK 1	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	10 (37.0%)	3 (11.5%)	13 (24.5%)
		1	10 (37.0%)	5 (19.2%)	15 (28.3%)
		2	1 (3.7%)	11 (42.3%)	12 (22.6%)
		3	4 (14.8%)	4 (15.4%)	8 (15.1%)
		4	2 (7.4%)	3 (11.5%)	5 (9.4%)
WEEK 1 Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		-3	3 (11.1%)	0	3 (5.7%)
		-2	3 (11.1%)	1 (3.8%)	4 (7.5%)
		-1	12 (44.4%)	2 (7.7%)	14 (26.4%)
		0	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		+1	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	19 (70.4%)	3 (11.5%)	22 (41.5%)
		Stable	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		Worsened	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.4/1

付表 2.7.6.1.a.1-10 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（OC）（Mantel-Haenszel型重み）（FAS）

Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (a)
Subjects who improved NVI grade from baseline to Week 1	19/27 (70.4%)	3/26 (11.5%)	59.1 (37.0, 81.2)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.4/2

付表 2.7.6.1.a.1-11 ベースライン及び1週目のNVIグレード（LOCF）（PPS）

Visit			VTE 2 mg (N=26)	Sham (N=26)	Total (N=52)
BASELINE	n		26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
		0	0	0	0
		1	8 (30.8%)	7 (26.9%)	15 (28.8%)
		2	6 (23.1%)	12 (46.2%)	18 (34.6%)
		3	8 (30.8%)	4 (15.4%)	12 (23.1%)
		4	4 (15.4%)	3 (11.5%)	7 (13.5%)
WEEK 1 (LOCF)	n		26 (100.0%)	25 (100.0%)	51 (100.0%)
		0	10 (38.5%)	2 (8.0%)	12 (23.5%)
		1	10 (38.5%)	5 (20.0%)	15 (29.4%)
		2	1 (3.8%)	11 (44.0%)	12 (23.5%)
		3	3 (11.5%)	4 (16.0%)	7 (13.7%)
		4	2 (7.7%)	3 (12.0%)	5 (9.8%)
WEEK 1 (LOCF) Change from baseline	n		26 (100.0%)	25 (100.0%)	51 (100.0%)
		-4	1 (3.8%)	0	1 (2.0%)
		-3	3 (11.5%)	0	3 (5.9%)
		-2	3 (11.5%)	1 (4.0%)	4 (7.8%)
		-1	12 (46.2%)	2 (8.0%)	14 (27.5%)
		0	7 (26.9%)	20 (80.0%)	27 (52.9%)
		+1	0	2 (8.0%)	2 (3.9%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	19 (73.1%)	3 (12.0%)	22 (43.1%)
		Stable	7 (26.9%)	20 (80.0%)	27 (52.9%)
		Worsened	0	2 (8.0%)	2 (3.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.4/1

付表 2.7.6.1.a.1-12 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（LOCF）（Mantel-Haenszel 型重み）（PPS）

Evaluation	VTE 2 mg N=26 n (%)	Sham N=26 n (%)	MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (a)
Subjects who improved NVI grade from baseline to Week 1 (LOCF)	19/26 (73.1%)	3/25 (12.0%)	61.3 (39.0, 83.6)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG for randomization.

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

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.4/2

付表 2.7.6.1.a.1-13 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（LOCF）（実際の NVG ステージを用いた Mantel-Haenszel 型重み）（FAS）

Evaluation	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	MH adjusted Difference(%) 95% C.I. (a)
Subjects who improved NVI grade from baseline to Week 1 (LOCF)	19/27 (70.4%)	3/26 (11.5%)	58.9 (36.9, 80.9)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

(a) point estimate and C.I. are calculated using Mantel-Haenszel (MH) weights, adjusted for stage of NVG.

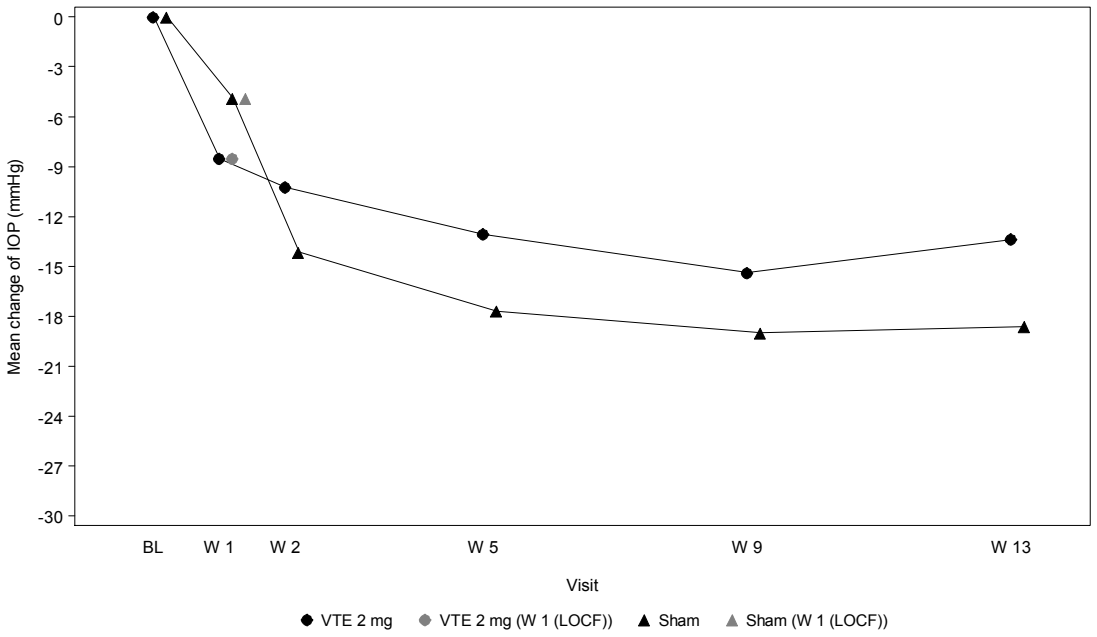
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.4/3

付表 2.7.6.1.a.1-14 各来院時点の投与前の眼圧及びベースラインからの変化（mmHg）（OC）（FAS）

Treatment group	Visit	Value at visit						Change from baseline					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
VTE 2 mg (N=27)	BASELINE	27	33.0	9.9	26	28.0	64						
	WEEK 1	27	24.5	12.0	4	24.0	55	27	-8.5	8.7	-24	-9.0	7
	WEEK 1 (LOCF)	27	24.5	12.0	4	24.0	55	27	-8.5	8.7	-24	-9.0	7
	WEEK 2	27	22.8	11.4	8	17.0	48	27	-10.3	10.4	-32	-12.0	20
	WEEK 5	27	20.0	9.5	7	17.0	46	27	-13.1	11.5	-36	-14.0	20
	WEEK 9	26	17.8	9.0	4	17.0	46	26	-15.4	12.1	-60	-13.0	6
	WEEK 13	26	19.8	10.2	11	17.5	52	26	-13.4	11.9	-44	-13.0	20
Sham (N=27)	BASELINE	27	36.7	9.1	26	35.0	56						
	WEEK 1	27	31.8	10.3	14	29.0	58	27	-4.9	10.8	-28	-4.0	17
	WEEK 1 (LOCF)	27	31.8	10.3	14	29.0	58	27	-4.9	10.8	-28	-4.0	17
	WEEK 2	27	22.6	9.6	10	20.0	44	27	-14.1	11.4	-39	-14.0	5
	WEEK 5	27	19.0	7.4	9	17.0	37	27	-17.7	10.9	-40	-16.0	9
	WEEK 9	27	17.7	7.2	8	16.0	44	27	-19.0	12.1	-42	-17.0	8
	WEEK 13	26	17.6	7.1	10	15.5	48	26	-18.6	11.6	-42	-17.5	16
Total (N=54)	BASELINE	54	34.9	9.6	26	32.0	64						
	WEEK 1	54	28.2	11.6	4	26.5	58	54	-6.7	9.9	-28	-6.5	17
	WEEK 1 (LOCF)	54	28.2	11.6	4	26.5	58	54	-6.7	9.9	-28	-6.5	17
	WEEK 2	54	22.7	10.5	8	20.0	48	54	-12.2	11.0	-39	-13.0	20
	WEEK 5	54	19.5	8.4	7	17.0	46	54	-15.4	11.3	-40	-15.0	20
	WEEK 9	53	17.8	8.1	4	16.0	46	53	-17.2	12.2	-60	-16.0	8
	WEEK 13	52	18.7	8.8	10	16.0	52	52	-16.0	11.9	-44	-14.0	20

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.1/1



付図 2.7.6.1.a.1-1 各来院時点の投与前の眼圧のベースラインからの変化量（平均値）（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

IOP：Intraocular pressure、BL：Baseline、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.1/2

付表 2.7.6.1.a.1-15 1週目の治験薬投与前において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（LOCF）（FAS）

Visit	Stage of NVG		IOP Category	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 1 (LOCF)	OPEN-ANGLE	n		23 (100.0%)	23 (100.0%)	46 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	11 (47.8%)	1 (4.3%)	12 (26.1%)
			<= 21 mmHg, total	11 (47.8%)	1 (4.3%)	12 (26.1%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	3 (13.0%)	3 (13.0%)	6 (13.0%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	9 (39.1%)	19 (82.6%)	28 (60.9%)
			> 21 mmHg, total	12 (52.2%)	22 (95.7%)	34 (73.9%)
	CLOSED-ANGLE	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)
			<= 21 mmHg, total	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	2 (50.0%)	3 (75.0%)	5 (62.5%)
			> 21 mmHg, total	3 (75.0%)	3 (75.0%)	6 (75.0%)
	TOTAL	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	12 (44.4%)	2 (7.4%)	14 (25.9%)
			<= 21 mmHg, total	12 (44.4%)	2 (7.4%)	14 (25.9%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	11 (40.7%)	22 (81.5%)	33 (61.1%)
			> 21 mmHg, total	15 (55.6%)	25 (92.6%)	40 (74.1%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

"with surgical procedures" means the subject who has at least one surgery except for "Retinal laser coagulation" in study eye for treatment of NVG after the start of study drug.

"without surgical procedures" means the subject who has no surgery except for "Retinal laser coagulation" in study eye for treatment of NVG after the start of study drug.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.5/1

付表 2.7.6.1.a.1-16 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（OC）（FAS）

Visit	Stage of NVG		IOP Category	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 1	OPEN-ANGLE	n		23 (100.0%)	23 (100.0%)	46 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	11 (47.8%)	1 (4.3%)	12 (26.1%)
			<= 21 mmHg, total	11 (47.8%)	1 (4.3%)	12 (26.1%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	3 (13.0%)	3 (13.0%)	6 (13.0%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	9 (39.1%)	19 (82.6%)	28 (60.9%)
			> 21 mmHg, total	12 (52.2%)	22 (95.7%)	34 (73.9%)
	CLOSED-ANGLE	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)
			<= 21 mmHg, total	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	2 (50.0%)	3 (75.0%)	5 (62.5%)
			> 21 mmHg, total	3 (75.0%)	3 (75.0%)	6 (75.0%)
	TOTAL	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	12 (44.4%)	2 (7.4%)	14 (25.9%)
			<= 21 mmHg, total	12 (44.4%)	2 (7.4%)	14 (25.9%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	11 (40.7%)	22 (81.5%)	33 (61.1%)
			> 21 mmHg, total	15 (55.6%)	25 (92.6%)	40 (74.1%)
WEEK 1 (LOCF)	OPEN-ANGLE	n		23 (100.0%)	23 (100.0%)	46 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	11 (47.8%)	1 (4.3%)	12 (26.1%)
			<= 21 mmHg, total	11 (47.8%)	1 (4.3%)	12 (26.1%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	3 (13.0%)	3 (13.0%)	6 (13.0%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	9 (39.1%)	19 (82.6%)	28 (60.9%)
			> 21 mmHg, total	12 (52.2%)	22 (95.7%)	34 (73.9%)
	CLOSED-ANGLE	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)
			<= 21 mmHg, total	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	2 (50.0%)	3 (75.0%)	5 (62.5%)
			> 21 mmHg, total	3 (75.0%)	3 (75.0%)	6 (75.0%)
	TOTAL	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	12 (44.4%)	2 (7.4%)	14 (25.9%)
			<= 21 mmHg, total	12 (44.4%)	2 (7.4%)	14 (25.9%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	11 (40.7%)	22 (81.5%)	33 (61.1%)
			> 21 mmHg, total	15 (55.6%)	25 (92.6%)	40 (74.1%)

付表 2.7.6.1.a.1-16 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（OC）（FAS）（続き）

Visit	Stage of NVG		IOP Category	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 2	OPEN-ANGLE	n		23 (100.0%)	23 (100.0%)	46 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	1 (4.3%)	1 (2.2%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	15 (65.2%)	12 (52.2%)	27 (58.7%)
			<= 21 mmHg, total	15 (65.2%)	13 (56.5%)	28 (60.9%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	3 (13.0%)	2 (8.7%)	5 (10.9%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	5 (21.7%)	8 (34.8%)	13 (28.3%)
			> 21 mmHg, total	8 (34.8%)	10 (43.5%)	18 (39.1%)
	CLOSED-ANGLE	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	1 (25.0%)	4 (100.0%)	5 (62.5%)
			<= 21 mmHg, total	1 (25.0%)	4 (100.0%)	5 (62.5%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	2 (50.0%)	0	2 (25.0%)
			> 21 mmHg, total	3 (75.0%)	0	3 (37.5%)
	TOTAL	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	16 (59.3%)	16 (59.3%)	32 (59.3%)
			<= 21 mmHg, total	16 (59.3%)	17 (63.0%)	33 (61.1%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	4 (14.8%)	2 (7.4%)	6 (11.1%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	7 (25.9%)	8 (29.6%)	15 (27.8%)
			> 21 mmHg, total	11 (40.7%)	10 (37.0%)	21 (38.9%)
WEEK 5	OPEN-ANGLE	n		23 (100.0%)	23 (100.0%)	46 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	1 (4.3%)	1 (4.3%)	2 (4.3%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	13 (56.5%)	13 (56.5%)	26 (56.5%)
			<= 21 mmHg, total	14 (60.9%)	14 (60.9%)	28 (60.9%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	2 (8.7%)	2 (8.7%)	4 (8.7%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	7 (30.4%)	7 (30.4%)	14 (30.4%)
			> 21 mmHg, total	9 (39.1%)	9 (39.1%)	18 (39.1%)
	CLOSED-ANGLE	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (50.0%)
			<= 21 mmHg, total	2 (50.0%)	3 (75.0%)	5 (62.5%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			> 21 mmHg, without surgical procedures	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)
			> 21 mmHg, total	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)
	TOTAL	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	14 (51.9%)	16 (59.3%)	30 (55.6%)
			<= 21 mmHg, total	16 (59.3%)	17 (63.0%)	33 (61.1%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	9 (33.3%)	8 (29.6%)	17 (31.5%)
			> 21 mmHg, total	11 (40.7%)	10 (37.0%)	21 (38.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-16 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（OC）（FAS）（続き）

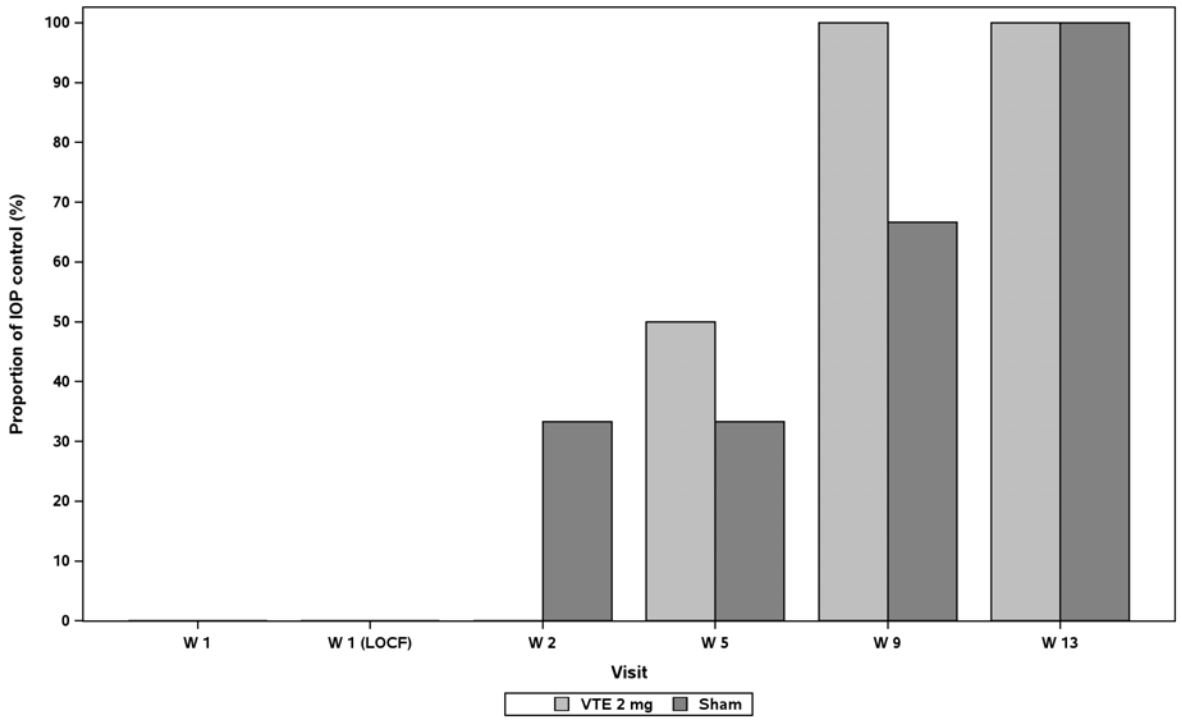
Visit	Stage of NVG		IOP Category	VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 9	OPEN-ANGLE	n		22 (100.0%)	23 (100.0%)	45 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	3 (13.6%)	2 (8.7%)	5 (11.1%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	15 (68.2%)	17 (73.9%)	32 (71.1%)
			<= 21 mmHg, total	18 (81.8%)	19 (82.6%)	37 (82.2%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	0	1 (4.3%)	1 (2.2%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	4 (18.2%)	3 (13.0%)	7 (15.6%)
			> 21 mmHg, total	4 (18.2%)	4 (17.4%)	8 (17.8%)
	CLOSED-ANGLE	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	1 (25.0%)	4 (100.0%)	5 (62.5%)
			<= 21 mmHg, total	2 (50.0%)	4 (100.0%)	6 (75.0%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			> 21 mmHg, without surgical procedures	2 (50.0%)	0	2 (25.0%)
			> 21 mmHg, total	2 (50.0%)	0	2 (25.0%)
	TOTAL	n		26 (100.0%)	27 (100.0%)	53 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	4 (15.4%)	2 (7.4%)	6 (11.3%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	16 (61.5%)	21 (77.8%)	37 (69.8%)
			<= 21 mmHg, total	20 (76.9%)	23 (85.2%)	43 (81.1%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
			> 21 mmHg, without surgical procedures	6 (23.1%)	3 (11.1%)	9 (17.0%)
			> 21 mmHg, total	6 (23.1%)	4 (14.8%)	10 (18.9%)
WEEK 13	OPEN-ANGLE	n		22 (100.0%)	22 (100.0%)	44 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	3 (13.6%)	3 (13.6%)	6 (13.6%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	14 (63.6%)	15 (68.2%)	29 (65.9%)
			<= 21 mmHg, total	17 (77.3%)	18 (81.8%)	35 (79.5%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			> 21 mmHg, without surgical procedures	5 (22.7%)	4 (18.2%)	9 (20.5%)
			> 21 mmHg, total	5 (22.7%)	4 (18.2%)	9 (20.5%)
	CLOSED-ANGLE	n		4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	1 (25.0%)	0	1 (12.5%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	1 (25.0%)	4 (100.0%)	5 (62.5%)
			<= 21 mmHg, total	2 (50.0%)	4 (100.0%)	6 (75.0%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			> 21 mmHg, without surgical procedures	2 (50.0%)	0	2 (25.0%)
			> 21 mmHg, total	2 (50.0%)	0	2 (25.0%)
	TOTAL	n		26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
			<= 21 mmHg, with surgical procedures	4 (15.4%)	3 (11.5%)	7 (13.5%)
			<= 21 mmHg, without surgical procedures	15 (57.7%)	19 (73.1%)	34 (65.4%)
			<= 21 mmHg, total	19 (73.1%)	22 (84.6%)	41 (78.8%)
			> 21 mmHg, with surgical procedures	0	0	0
			> 21 mmHg, without surgical procedures	7 (26.9%)	4 (15.4%)	11 (21.2%)
			> 21 mmHg, total	7 (26.9%)	4 (15.4%)	11 (21.2%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

"with surgical procedures" means the subject who has at least one surgery except for "Retinal laser coagulation" in study eye for treatment of NVG after the start of study drug.

"without surgical procedures" means the subject who has no surgery except for "Retinal laser coagulation" in study eye for treatment of NVG after the start of study drug.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.5/3



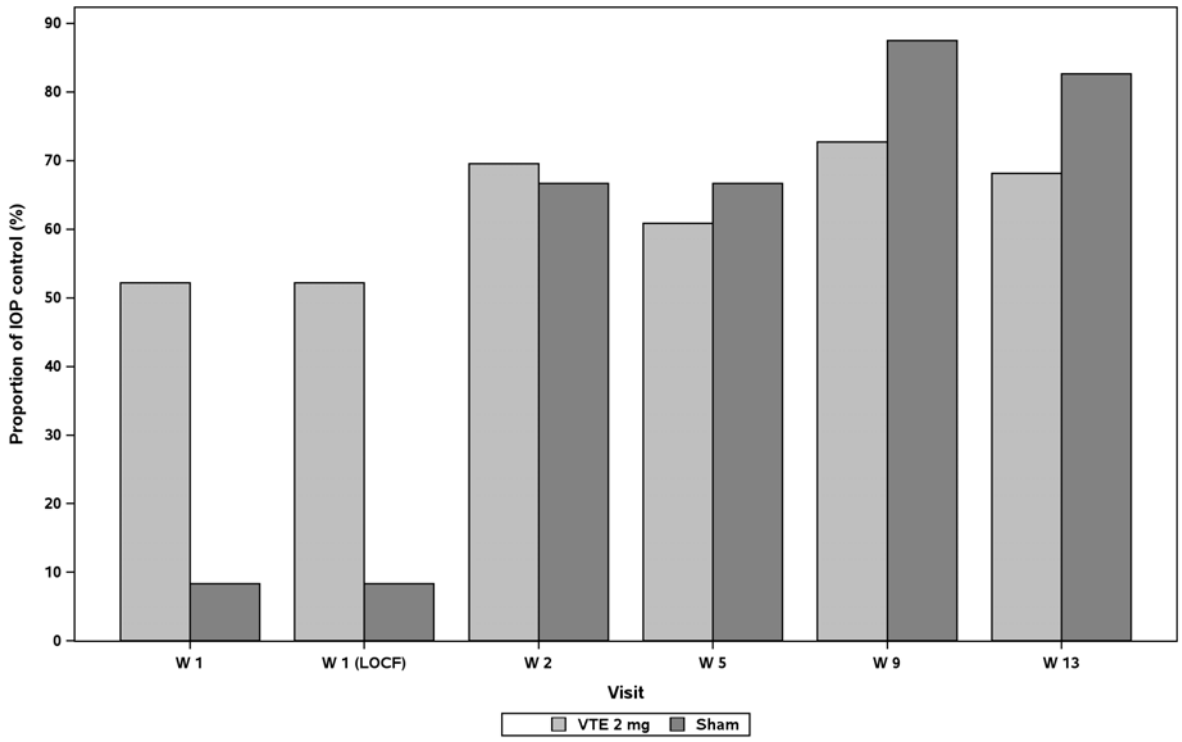
付図 2.7.6.1.a.1-2 各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（手術を受けた被験者）（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

手術を受けた被験者：治験薬投与開始後に NVG の治療を目的として治験対象眼に対して 1 回以上手術（網膜レーザー凝固を除く）が実施された被験者

IOP：Intraocular pressure、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.5/1



付図 2.7.6.1.a.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（手術を受けなかった被験者）（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

手術を受けなかった被験者：治験薬投与開始後に NVG の治療を目的として治験対象眼に対して手術（網膜レーザー凝固を除く）が実施されなかった被験者

IOP：Intraocular pressure、W：Week

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.5/2

付表 2.7.6.1.a.1-17 各来院時点の NVI グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		0	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		1	8 (29.6%)	7 (25.9%)	15 (27.8%)
		2	6 (22.2%)	12 (44.4%)	18 (33.3%)
		3	9 (33.3%)	4 (14.8%)	13 (24.1%)
		4	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
WEEK 1	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	10 (37.0%)	3 (11.5%)	13 (24.5%)
		1	10 (37.0%)	5 (19.2%)	15 (28.3%)
		2	1 (3.7%)	11 (42.3%)	12 (22.6%)
		3	4 (14.8%)	4 (15.4%)	8 (15.1%)
		4	2 (7.4%)	3 (11.5%)	5 (9.4%)
WEEK 1 Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		-3	3 (11.1%)	0	3 (5.7%)
		-2	3 (11.1%)	1 (3.8%)	4 (7.5%)
		-1	12 (44.4%)	2 (7.7%)	14 (26.4%)
		0	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		+1	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	19 (70.4%)	3 (11.5%)	22 (41.5%)
		Stable	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		Worsened	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
WEEK 1 (LOCF)	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	10 (37.0%)	3 (11.5%)	13 (24.5%)
		1	10 (37.0%)	5 (19.2%)	15 (28.3%)
		2	1 (3.7%)	11 (42.3%)	12 (22.6%)
		3	4 (14.8%)	4 (15.4%)	8 (15.1%)
		4	2 (7.4%)	3 (11.5%)	5 (9.4%)
WEEK 1 (LOCF) Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		-3	3 (11.1%)	0	3 (5.7%)
		-2	3 (11.1%)	1 (3.8%)	4 (7.5%)
		-1	12 (44.4%)	2 (7.7%)	14 (26.4%)
		0	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		+1	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	19 (70.4%)	3 (11.5%)	22 (41.5%)
		Stable	8 (29.6%)	21 (80.8%)	29 (54.7%)
		Worsened	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)

付表 2.7.6.1.a.1-17 各来院時点の NVI グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 2	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	17 (63.0%)	14 (53.8%)	31 (58.5%)
		1	6 (22.2%)	5 (19.2%)	11 (20.8%)
		2	0	4 (15.4%)	4 (7.5%)
		3	3 (11.1%)	1 (3.8%)	4 (7.5%)
		4	1 (3.7%)	2 (7.7%)	3 (5.7%)
WEEK 2 Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	2 (7.4%)	1 (3.8%)	3 (5.7%)
		-3	5 (18.5%)	1 (3.8%)	6 (11.3%)
		-2	6 (22.2%)	6 (23.1%)	12 (22.6%)
		-1	9 (33.3%)	10 (38.5%)	19 (35.8%)
		0	5 (18.5%)	8 (30.8%)	13 (24.5%)
		+1	0	0	0
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	22 (81.5%)	18 (69.2%)	40 (75.5%)
		Stable	5 (18.5%)	8 (30.8%)	13 (24.5%)
		Worsened	0	0	0
WEEK 5	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		0	21 (77.8%)	17 (63.0%)	38 (70.4%)
		1	4 (14.8%)	5 (18.5%)	9 (16.7%)
		2	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
		3	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
		4	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
WEEK 5 Change from baseline	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		-4	3 (11.1%)	1 (3.7%)	4 (7.4%)
		-3	7 (25.9%)	2 (7.4%)	9 (16.7%)
		-2	5 (18.5%)	8 (29.6%)	13 (24.1%)
		-1	10 (37.0%)	10 (37.0%)	20 (37.0%)
		0	2 (7.4%)	6 (22.2%)	8 (14.8%)
		+1	0	0	0
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	25 (92.6%)	21 (77.8%)	46 (85.2%)
		Stable	2 (7.4%)	6 (22.2%)	8 (14.8%)
		Worsened	0	0	0
WEEK 9	n		26 (100.0%)	27 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	21 (80.8%)	20 (74.1%)	41 (77.4%)
		1	4 (15.4%)	5 (18.5%)	9 (17.0%)
		2	0	0	0
		3	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
		4	0	2 (7.4%)	2 (3.8%)
WEEK 9 Change from baseline	n		26 (100.0%)	27 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	3 (11.5%)	1 (3.7%)	4 (7.5%)
		-3	8 (30.8%)	1 (3.7%)	9 (17.0%)
		-2	7 (26.9%)	13 (48.1%)	20 (37.7%)
		-1	5 (19.2%)	9 (33.3%)	14 (26.4%)
		0	3 (11.5%)	3 (11.1%)	6 (11.3%)
		+1	0	0	0
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	23 (88.5%)	24 (88.9%)	47 (88.7%)
		Stable	3 (11.5%)	3 (11.1%)	6 (11.3%)
		Worsened	0	0	0

付表 2.7.6.1.a.1-17 各来院時点の NVI グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 13	n		26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
		0	24 (92.3%)	20 (76.9%)	44 (84.6%)
		1	2 (7.7%)	4 (15.4%)	6 (11.5%)
		2	0	0	0
		3	0	0	0
		4	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
WEEK 13 Change from baseline	n		26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
		-4	3 (11.5%)	1 (3.8%)	4 (7.7%)
		-3	10 (38.5%)	2 (7.7%)	12 (23.1%)
		-2	5 (19.2%)	12 (46.2%)	17 (32.7%)
		-1	8 (30.8%)	9 (34.6%)	17 (32.7%)
		0	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
		+1	0	0	0
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	26 (100.0%)	24 (92.3%)	50 (96.2%)
		Stable	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
		Worsened	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.2/1

付表 2.7.6.1.a.1-18 各来院時点の NVA グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
BASELINE	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		0	0	0	0
		1	3 (11.1%)	2 (7.4%)	5 (9.3%)
		2	5 (18.5%)	10 (37.0%)	15 (27.8%)
		3	12 (44.4%)	10 (37.0%)	22 (40.7%)
		4	7 (25.9%)	5 (18.5%)	12 (22.2%)
WEEK 1	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	14 (51.9%)	1 (3.8%)	15 (28.3%)
		1	2 (7.4%)	3 (11.5%)	5 (9.4%)
		2	1 (3.7%)	8 (30.8%)	9 (17.0%)
		3	8 (29.6%)	8 (30.8%)	16 (30.2%)
		4	2 (7.4%)	6 (23.1%)	8 (15.1%)
WEEK 1 Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	5 (18.5%)	0	5 (9.4%)
		-3	4 (14.8%)	1 (3.8%)	5 (9.4%)
		-2	2 (7.4%)	0	2 (3.8%)
		-1	5 (18.5%)	2 (7.7%)	7 (13.2%)
		0	11 (40.7%)	20 (76.9%)	31 (58.5%)
		+1	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	16 (59.3%)	3 (11.5%)	19 (35.8%)
		Stable	11 (40.7%)	20 (76.9%)	31 (58.5%)
		Worsened	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)
WEEK 1 (LOCF)	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	14 (51.9%)	1 (3.8%)	15 (28.3%)
		1	2 (7.4%)	3 (11.5%)	5 (9.4%)
		2	1 (3.7%)	8 (30.8%)	9 (17.0%)
		3	8 (29.6%)	8 (30.8%)	16 (30.2%)
		4	2 (7.4%)	6 (23.1%)	8 (15.1%)
WEEK 1 (LOCF) Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	5 (18.5%)	0	5 (9.4%)
		-3	4 (14.8%)	1 (3.8%)	5 (9.4%)
		-2	2 (7.4%)	0	2 (3.8%)
		-1	5 (18.5%)	2 (7.7%)	7 (13.2%)
		0	11 (40.7%)	20 (76.9%)	31 (58.5%)
		+1	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	16 (59.3%)	3 (11.5%)	19 (35.8%)
		Stable	11 (40.7%)	20 (76.9%)	31 (58.5%)
		Worsened	0	3 (11.5%)	3 (5.7%)

付表 2.7.6.1.a.1-18 各来院時点の NVA グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 2	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	18 (66.7%)	12 (46.2%)	30 (56.6%)
		1	3 (11.1%)	3 (11.5%)	6 (11.3%)
		2	0	2 (7.7%)	2 (3.8%)
		3	5 (18.5%)	5 (19.2%)	10 (18.9%)
		4	1 (3.7%)	4 (15.4%)	5 (9.4%)
WEEK 2 Change from baseline	n		27 (100.0%)	26 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	6 (22.2%)	1 (3.8%)	7 (13.2%)
		-3	6 (22.2%)	5 (19.2%)	11 (20.8%)
		-2	4 (14.8%)	5 (19.2%)	9 (17.0%)
		-1	5 (18.5%)	3 (11.5%)	8 (15.1%)
		0	6 (22.2%)	11 (42.3%)	17 (32.1%)
		+1	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	21 (77.8%)	14 (53.8%)	35 (66.0%)
		Stable	6 (22.2%)	11 (42.3%)	17 (32.1%)
		Worsened	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
WEEK 5	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		0	20 (74.1%)	15 (55.6%)	35 (64.8%)
		1	1 (3.7%)	4 (14.8%)	5 (9.3%)
		2	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		3	5 (18.5%)	4 (14.8%)	9 (16.7%)
		4	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
WEEK 5 Change from baseline	n		27 (100.0%)	27 (100.0%)	54 (100.0%)
		-4	6 (22.2%)	2 (7.4%)	8 (14.8%)
		-3	6 (22.2%)	7 (25.9%)	13 (24.1%)
		-2	6 (22.2%)	6 (22.2%)	12 (22.2%)
		-1	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
		0	6 (22.2%)	7 (25.9%)	13 (24.1%)
		+1	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	21 (77.8%)	18 (66.7%)	39 (72.2%)
		Stable	6 (22.2%)	7 (25.9%)	13 (24.1%)
		Worsened	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
WEEK 9	n		26 (100.0%)	27 (100.0%)	53 (100.0%)
		0	20 (76.9%)	22 (81.5%)	42 (79.2%)
		1	2 (7.7%)	0	2 (3.8%)
		2	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		3	3 (11.5%)	2 (7.4%)	5 (9.4%)
		4	1 (3.8%)	2 (7.4%)	3 (5.7%)
WEEK 9 Change from baseline	n		26 (100.0%)	27 (100.0%)	53 (100.0%)
		-4	6 (23.1%)	3 (11.1%)	9 (17.0%)
		-3	8 (30.8%)	8 (29.6%)	16 (30.2%)
		-2	4 (15.4%)	9 (33.3%)	13 (24.5%)
		-1	3 (11.5%)	2 (7.4%)	5 (9.4%)
		0	5 (19.2%)	5 (18.5%)	10 (18.9%)
		+1	0	0	0
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	21 (80.8%)	22 (81.5%)	43 (81.1%)
		Stable	5 (19.2%)	5 (18.5%)	10 (18.9%)
		Worsened	0	0	0

付表 2.7.6.1.a.1-18 各来院時点の NVA グレード、ベースラインからの変化量及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（OC）（FAS）（続き）

Visit			VTE 2 mg (N=27)	Sham (N=27)	Total (N=54)
WEEK 13	n		26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
		0	18 (69.2%)	19 (73.1%)	37 (71.2%)
		1	3 (11.5%)	2 (7.7%)	5 (9.6%)
		2	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
		3	4 (15.4%)	2 (7.7%)	6 (11.5%)
		4	1 (3.8%)	2 (7.7%)	3 (5.8%)
WEEK 13 Change from baseline	n		26 (100.0%)	26 (100.0%)	52 (100.0%)
		-4	6 (23.1%)	3 (11.5%)	9 (17.3%)
		-3	6 (23.1%)	8 (30.8%)	14 (26.9%)
		-2	4 (15.4%)	6 (23.1%)	10 (19.2%)
		-1	5 (19.2%)	4 (15.4%)	9 (17.3%)
		0	5 (19.2%)	5 (19.2%)	10 (19.2%)
		+1	0	0	0
		+2	0	0	0
		+3	0	0	0
		+4	0	0	0
		Improved	21 (80.8%)	21 (80.8%)	42 (80.8%)
		Stable	5 (19.2%)	5 (19.2%)	10 (19.2%)
		Worsened	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline

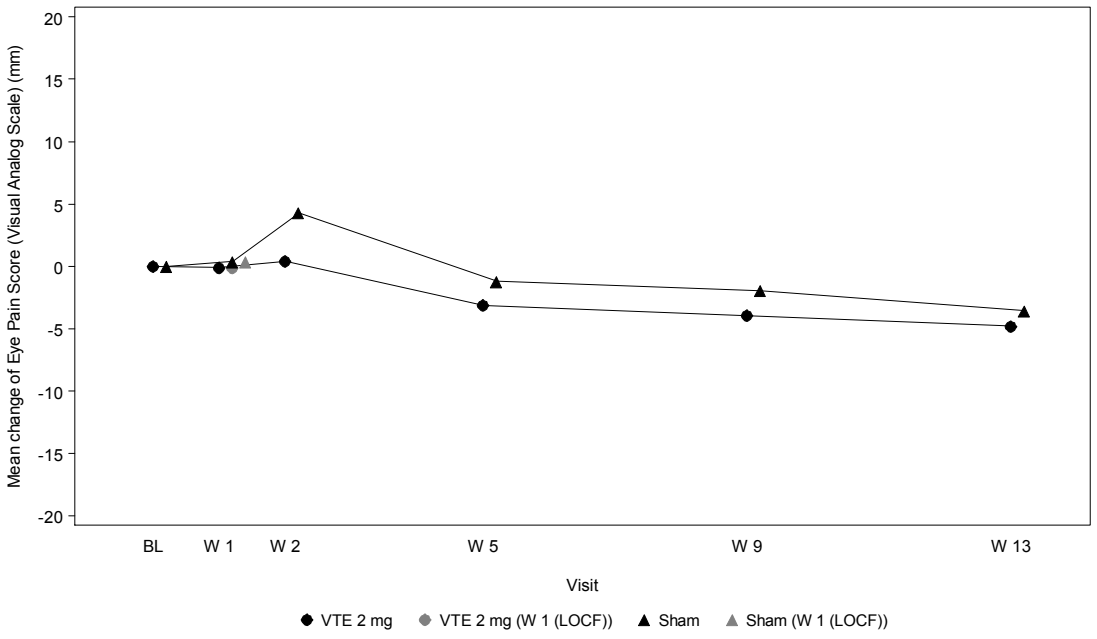
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.3/1

付表 2.7.6.1.a.1-19 各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値及びベースラインからの変化量（OC）（FAS）

		Value at visit						Change from baseline					
Treatment group	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
VTE 2 mg (N=27)	BASELINE	27	4.8	9.6	0	0.0	34						
	WEEK 1	27	4.7	9.7	0	0.0	38	27	-0.1	7.6	-18	0.0	30
	WEEK 1 (LOCF)	27	4.7	9.7	0	0.0	38	27	-0.1	7.6	-18	0.0	30
	WEEK 2	27	5.2	15.8	0	0.0	80	27	0.4	13.7	-21	0.0	60
	WEEK 5	27	1.7	4.2	0	0.0	20	27	-3.1	8.5	-34	0.0	3
	WEEK 9	26	1.0	3.1	0	0.0	14	26	-4.0	9.8	-34	0.0	14
	WEEK 13	26	0.2	0.8	0	0.0	4	26	-4.8	9.8	-34	0.0	1
Sham (N=27)	BASELINE	27	3.9	7.4	0	0.0	28						
	WEEK 1	27	4.3	8.9	0	0.0	38	27	0.4	5.7	-20	0.0	13
	WEEK 1 (LOCF)	27	4.3	8.9	0	0.0	38	27	0.4	5.7	-20	0.0	13
	WEEK 2	27	8.2	15.4	0	0.0	53	27	4.3	10.9	-7	0.0	36
	WEEK 5	27	2.7	5.8	0	0.0	20	27	-1.2	9.1	-21	0.0	20
	WEEK 9	27	2.0	4.8	0	0.0	17	27	-2.0	8.4	-20	0.0	17
	WEEK 13	26	0.5	1.4	0	0.0	7	26	-3.6	6.8	-21	0.0	1
Total (N=54)	BASELINE	54	4.4	8.5	0	0.0	34						
	WEEK 1	54	4.5	9.2	0	0.0	38	54	0.1	6.7	-20	0.0	30
	WEEK 1 (LOCF)	54	4.5	9.2	0	0.0	38	54	0.1	6.7	-20	0.0	30
	WEEK 2	54	6.7	15.5	0	0.0	80	54	2.4	12.4	-21	0.0	60
	WEEK 5	54	2.2	5.0	0	0.0	20	54	-2.2	8.8	-34	0.0	20
	WEEK 9	53	1.5	4.0	0	0.0	17	53	-2.9	9.1	-34	0.0	17
	WEEK 13	52	0.3	1.2	0	0.0	7	52	-4.2	8.4	-34	0.0	1

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.4/1



付図 2.7.6.1.a.1-4 各来院時点の投与前における眼痛の VAS 値のベースラインからの変化量（平均値）（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

BL：Baseline、W：Week

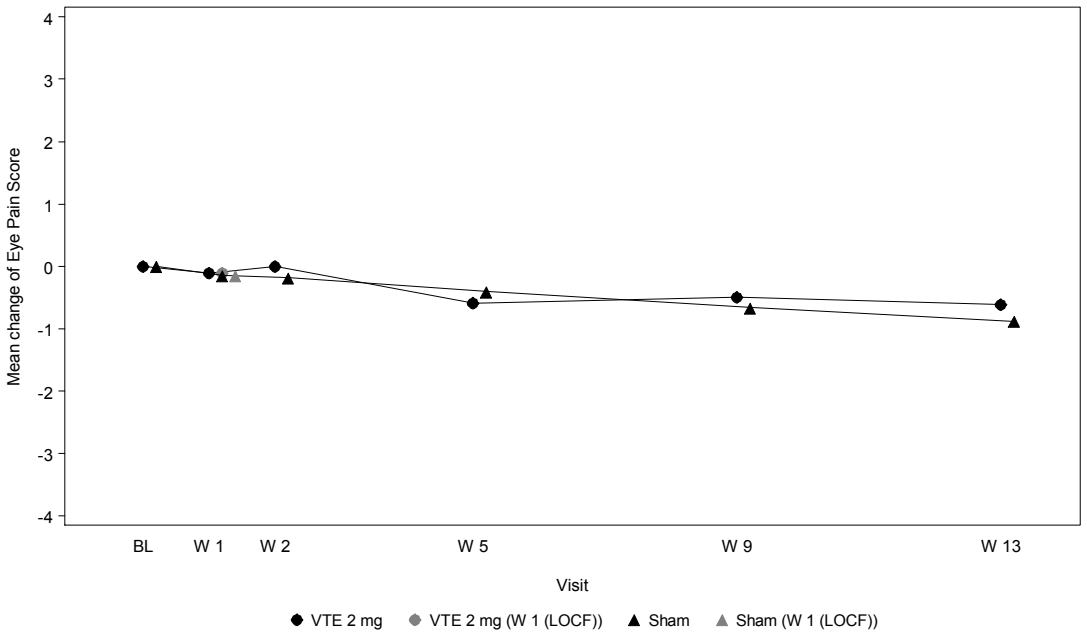
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/2

付表 2.7.6.1.a.1-20 各来院時点の投与前における眼痛スコア及びベースラインからの変化量 (OC) (FAS)

		Value at visit						Change from baseline					
Treatment group	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
VTE 2 mg (N=27)	BASELINE	27	0.6	1.2	0	0.0	5						
	WEEK 1	27	0.5	1.0	0	0.0	3	27	-0.1	0.6	-2	0.0	1
	WEEK 1 (LOCF)	27	0.5	1.0	0	0.0	3	27	-0.1	0.6	-2	0.0	1
	WEEK 2	27	0.6	1.7	0	0.0	8	27	0.0	1.5	-4	0.0	6
	WEEK 5	27	0.0	0.2	0	0.0	1	27	-0.6	1.2	-5	0.0	0
	WEEK 9	26	0.2	0.4	0	0.0	1	26	-0.5	1.2	-5	0.0	1
	WEEK 13	26	0.0	0.2	0	0.0	1	26	-0.6	1.1	-4	0.0	0
Sham (N=27)	BASELINE	27	1.0	1.8	0	0.0	7						
	WEEK 1	27	0.8	1.5	0	0.0	5	27	-0.1	1.1	-4	0.0	2
	WEEK 1 (LOCF)	27	0.8	1.5	0	0.0	5	27	-0.1	1.1	-4	0.0	2
	WEEK 2	27	0.8	1.4	0	0.0	5	27	-0.2	1.9	-6	0.0	5
	WEEK 5	27	0.6	1.3	0	0.0	5	27	-0.4	1.7	-4	0.0	3
	WEEK 9	27	0.3	1.0	0	0.0	4	27	-0.7	2.0	-7	0.0	3
	WEEK 13	26	0.1	0.4	0	0.0	2	26	-0.9	1.8	-7	0.0	0
Total (N=54)	BASELINE	54	0.8	1.5	0	0.0	7						
	WEEK 1	54	0.7	1.3	0	0.0	5	54	-0.1	0.9	-4	0.0	2
	WEEK 1 (LOCF)	54	0.7	1.3	0	0.0	5	54	-0.1	0.9	-4	0.0	2
	WEEK 2	54	0.7	1.5	0	0.0	8	54	-0.1	1.7	-6	0.0	6
	WEEK 5	54	0.3	0.9	0	0.0	5	54	-0.5	1.5	-5	0.0	3
	WEEK 9	53	0.2	0.7	0	0.0	4	53	-0.6	1.6	-7	0.0	3
	WEEK 13	52	0.1	0.3	0	0.0	2	52	-0.8	1.5	-7	0.0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.4/2

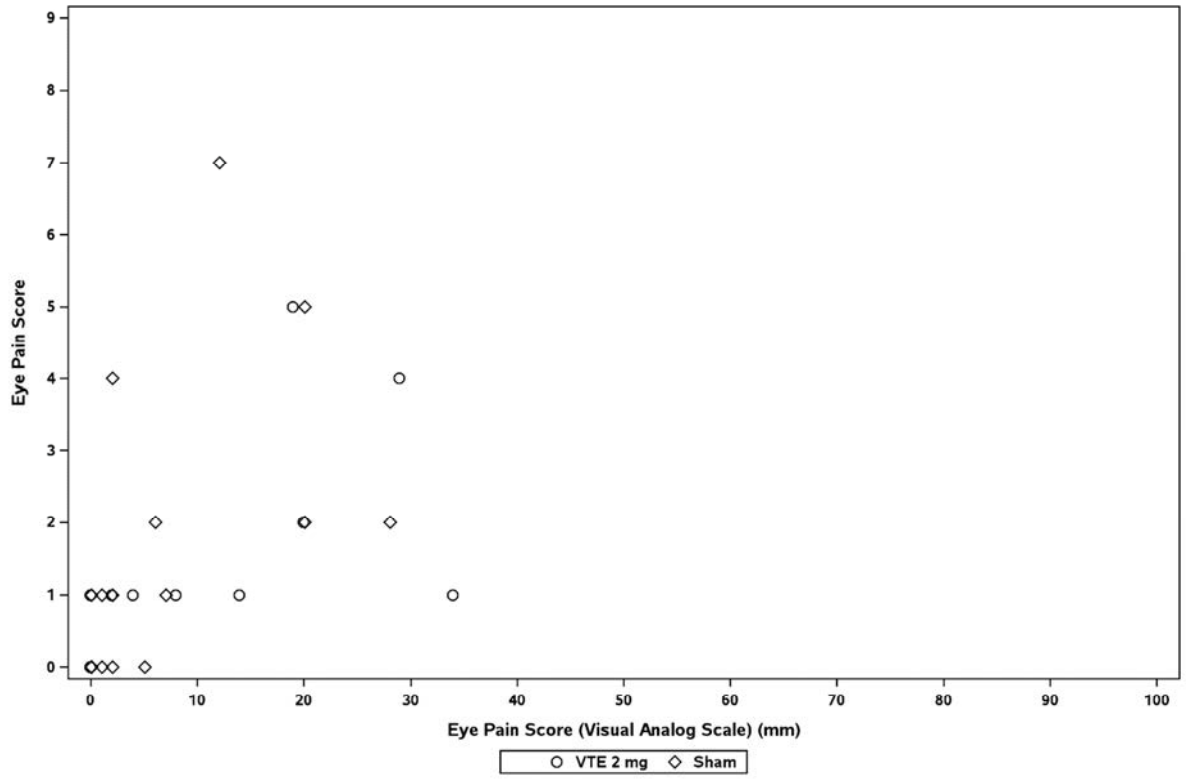


付図 2.7.6.1.a.1-5 各来院時点の投与前における眼痛スコアのベースラインからの変化量（平均値）（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

BL：Baseline、W：Week

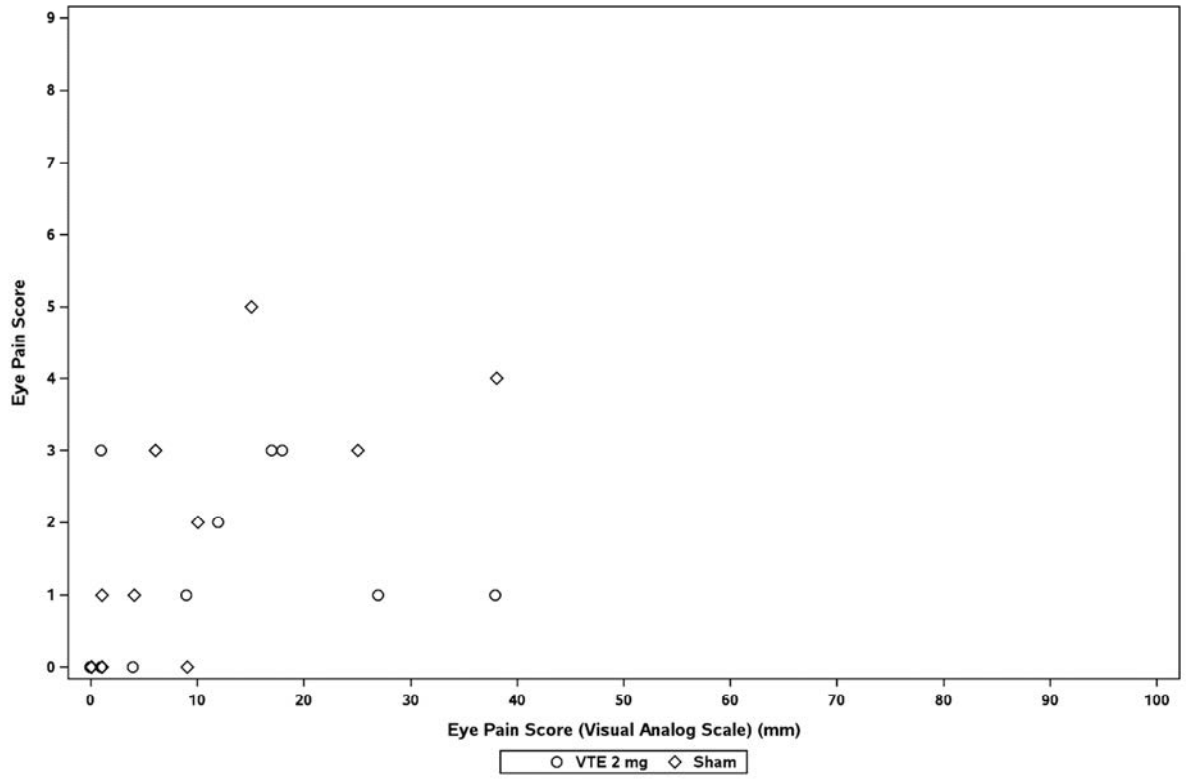
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/4



付図 2.7.6.1.a.1-6 ベースラインにおける眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

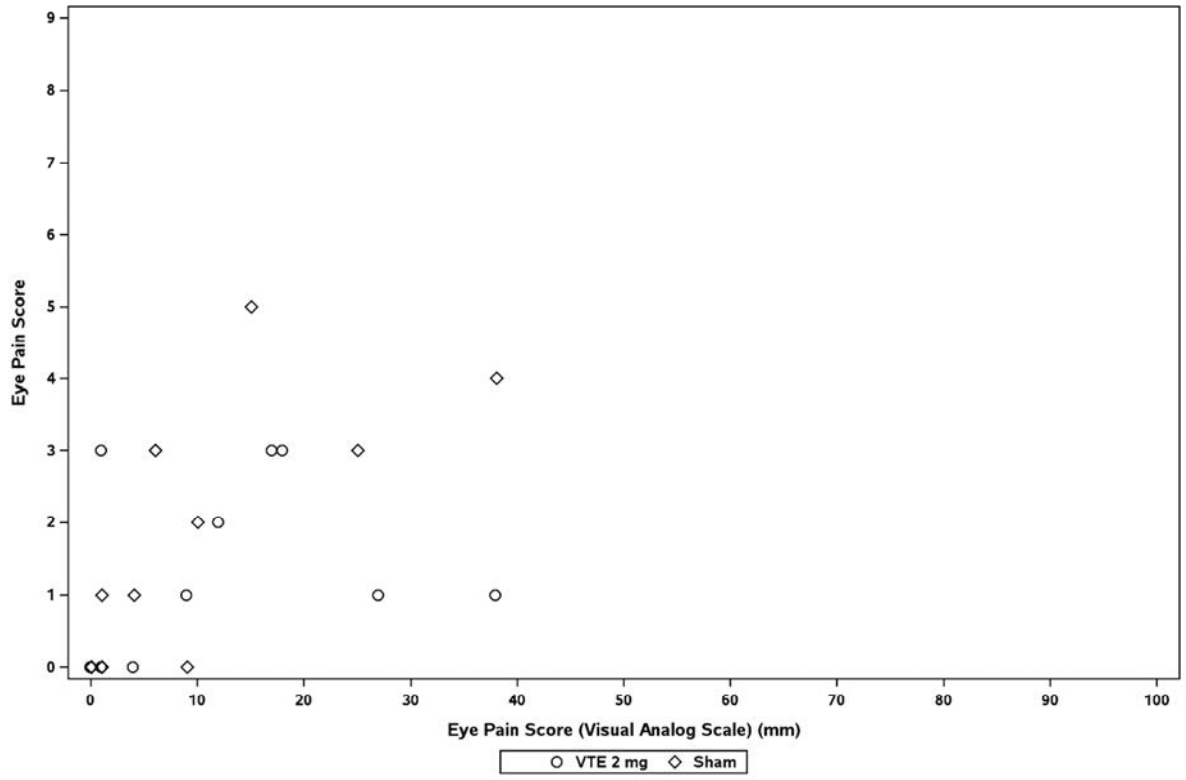
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/5



付図 2.7.6.1.a.1-7 1 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

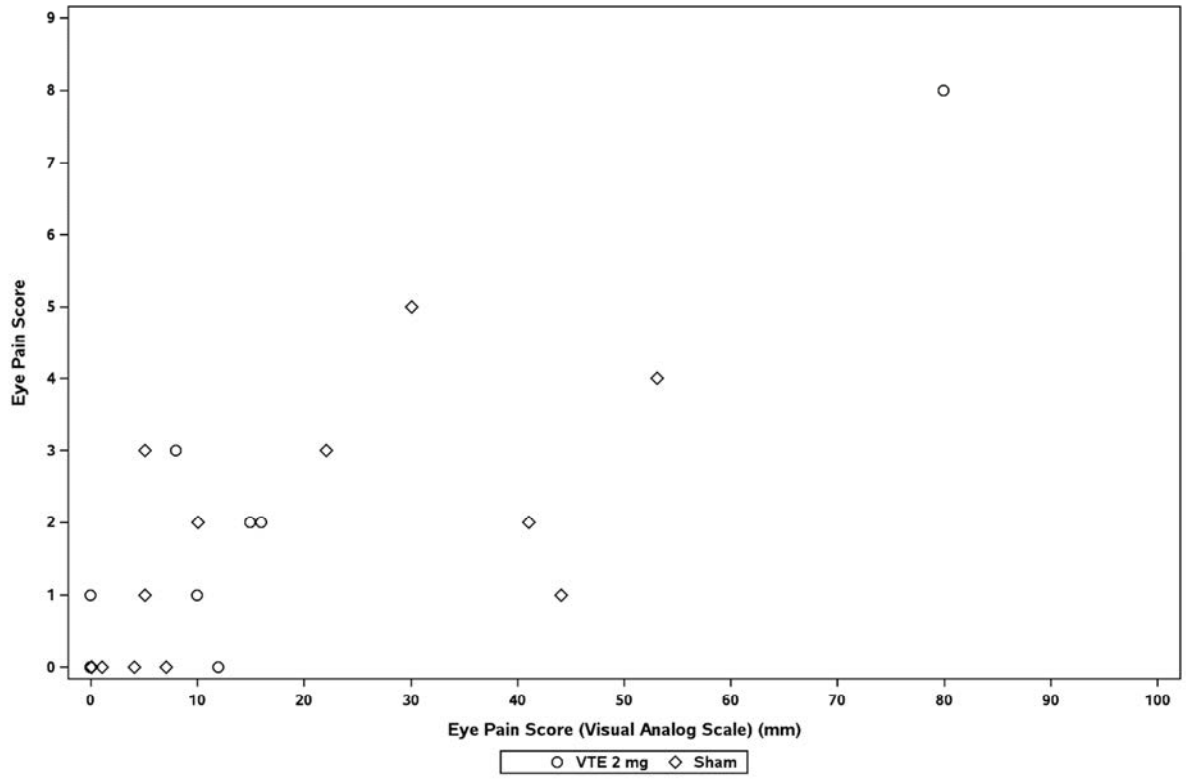
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/6



付図 2.7.6.1.a.1-8 1 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（LOCF）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

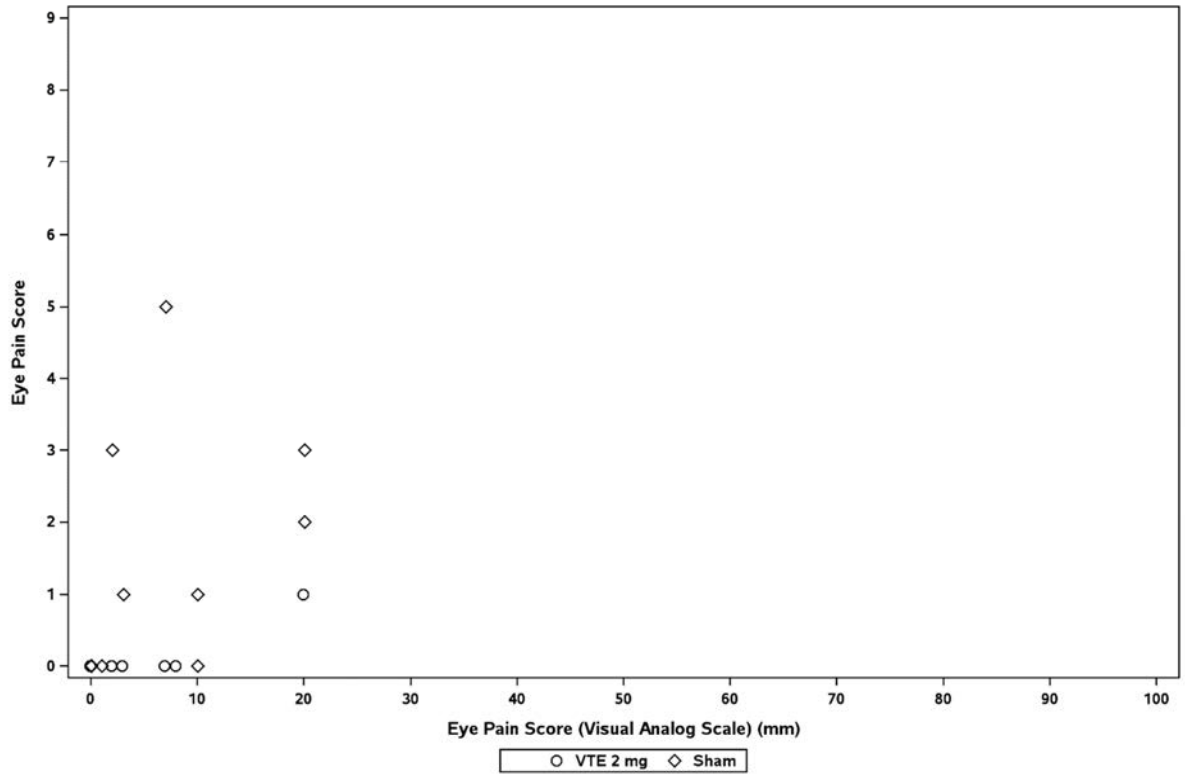
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/7



付図 2.7.6.1.a.1-9 2週目における眼痛スコアと眼痛のVAS値の散布図（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

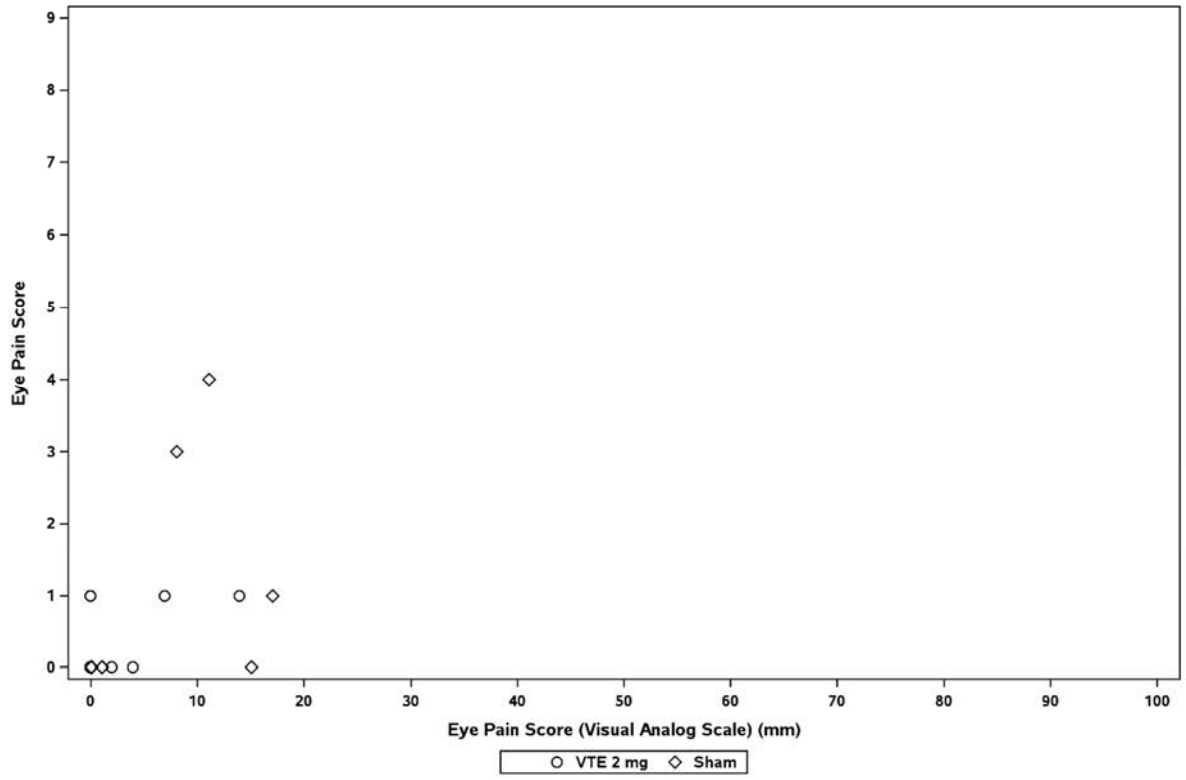
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/8



付図 2.7.6.1.a.1-10 5週目における眼痛スコアと眼痛のVAS値の散布図（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

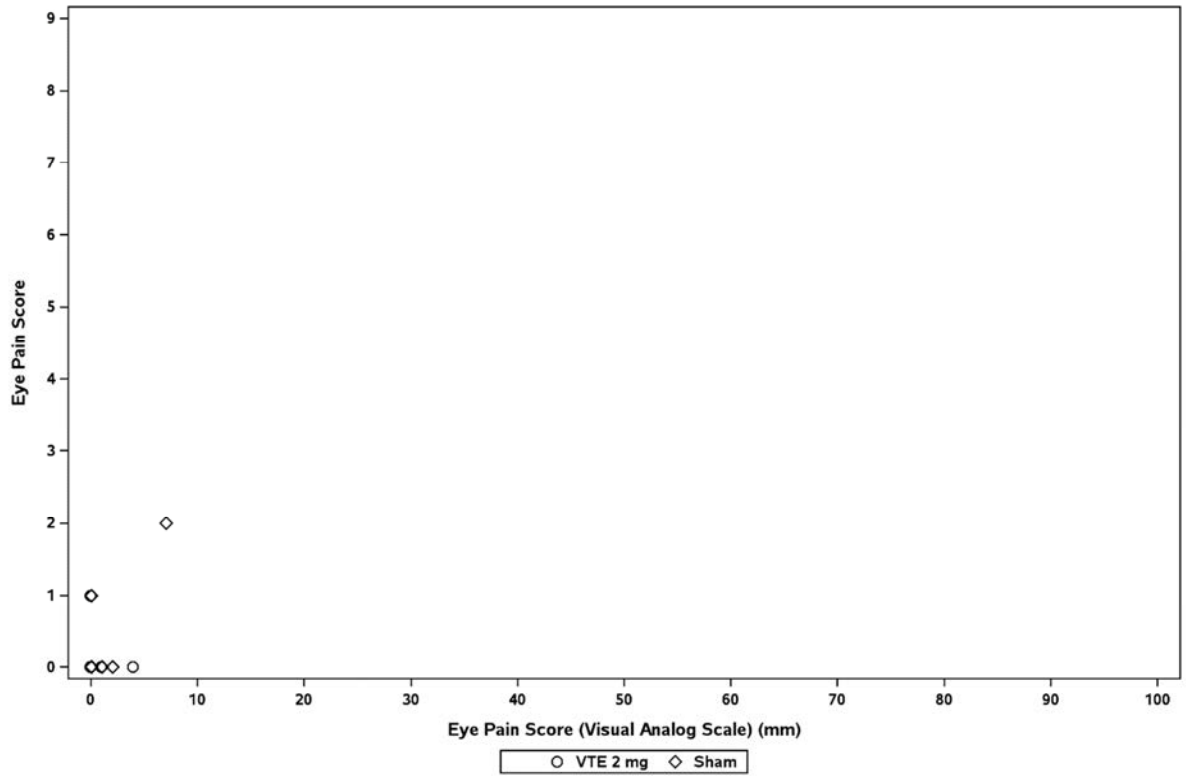
Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/9



付図 2.7.6.1.a.1-11 9 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/10



付図 2.7.6.1.a.1-12 13 週目における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の散布図（OC）（FAS）

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Figure 14.2.5.4/11

付表 2.7.6.1.a.1-21 各来院時点における眼痛スコアと眼痛の VAS 値の Pearson の相関係数（OC）（FAS）

Treatment group	Visit	n	Pearson's correlation coefficient between eye pain score and VAS
VTE 2 mg (N=27)	BASELINE	27	0.741
	WEEK 1	27	0.550
	WEEK 1 (LOCF)	27	0.550
	WEEK 2	27	0.948
	WEEK 5	27	0.867
	WEEK 9	26	0.595
	WEEK 13	26	-0.049
Sham (N=27)	BASELINE	27	0.610
	WEEK 1	27	0.788
	WEEK 1 (LOCF)	27	0.788
	WEEK 2	27	0.737
	WEEK 5	27	0.605
	WEEK 9	27	0.583
	WEEK 13	26	0.800
Total (N=54)	BASELINE	54	0.632
	WEEK 1	54	0.662
	WEEK 1 (LOCF)	54	0.662
	WEEK 2	54	0.849
	WEEK 5	54	0.564
	WEEK 9	53	0.579
	WEEK 13	52	0.633

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.4/3

付表 2.7.6.1.a.1-22 各来院時点における眼痛スコアと眼痛の VAS 値のベースラインからの変化についての Pearson の相関係数（OC）（FAS）

Treatment group	Visit	n	Pearson's correlation coefficient between change from baseline of eye pain score and VAS
VTE 2 mg (N=27)	WEEK 1	27	0.417
	WEEK 1 (LOCF)	27	0.417
	WEEK 2	27	0.837
	WEEK 5	27	0.676
	WEEK 9	26	0.673
	WEEK 13	26	0.769
Sham (N=27)	WEEK 1	27	0.595
	WEEK 1 (LOCF)	27	0.595
	WEEK 2	27	0.602
	WEEK 5	27	0.461
	WEEK 9	27	0.515
	WEEK 13	26	0.553
Total (N=54)	WEEK 1	54	0.475
	WEEK 1 (LOCF)	54	0.475
	WEEK 2	54	0.682
	WEEK 5	54	0.545
	WEEK 9	53	0.540
	WEEK 13	52	0.593

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.2.5.4/4

付表 2.7.6.1.a.1-23 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についての部分集団解析（mmHg）（LOCF）（FAS）

Subgroup	Category	VTE 2 mg (N=27) n	Mean (SD)	Sham (N=27) n	Mean (SD)	VTE 2 mg - Sham Difference (95% C.I.)
Sex	MALE	22	-8.8 (9.2)	23	-6.0 (10.3)	-5.2 (-10.8, 0.5)
	FEMALE	5	-7.2 (6.8)	4	1.8 (12.6)	-9.0 (-26.5, 8.6)
Age group (years)	<65	8	-5.5 (10.8)	7	-0.4 (9.7)	-5.3 (-16.9, 6.4)
	>=65	19	-9.8 (7.6)	20	-6.5 (10.9)	-5.1 (-11.1, 1.0)
Primary Diagnosis	CRVO	11	-9.4 (9.5)	5	3.2 (12.0)	-12.7 (-25.1, -0.2)
	PDR	10	-7.3 (9.0)	13	-8.9 (9.0)	-4.3 (-10.3, 1.8)
	OIS	4	-8.0 (8.9)	5	-6.2 (13.2)	-5.3 (-27.1, 16.5)
	Other	2	-11.0 (7.1)	4	-0.3 (6.8)	-11.8 (-34.7, 11.2)
Prior Admin. of Anti-VEGF Drug	No	20	-9.1 (9.4)	21	-4.0 (11.8)	-7.4 (-13.9, -0.8)
	Yes	7	-6.9 (6.3)	6	-8.2 (5.2)	1.3 (-6.2, 8.7)
Stage of NVG	OPEN-ANGLE	23	-8.0 (8.4)	23	-4.2 (11.2)	-5.6 (-11.5, 0.3)
	CLOSED-ANGLE	4	-11.8 (11.2)	4	-8.8 (7.4)	-0.4 (-17.9, 17.0)
Stage of NVG for randomization	OPEN-ANGLE	24	-8.4 (8.5)	23	-4.2 (11.2)	-6.1 (-11.9, -0.2)
	CLOSED-ANGLE	3	-9.3 (12.3)	4	-8.8 (7.4)	3.8 (-15.5, 23.0)
Duration of Disease group	<=6.0 days (median)	17	-10.8 (9.0)	10	-6.4 (11.9)	-6.5 (-15.0, 2.0)
	>6.0 days (median)	10	-4.7 (6.9)	16	-4.1 (10.6)	-1.6 (-9.3, 6.1)
IOP at Baseline group	<=32.0 mmHg (median)	18	-7.1 (8.4)	11	-2.1 (5.0)	-5.6 (-11.4, 0.2)
	>32.0 mmHg (median)	9	-11.4 (9.0)	16	-6.8 (13.2)	-4.0 (-14.1, 6.2)
NVI Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	14	-7.9 (7.9)	19	-3.5 (10.9)	-5.3 (-12.6, 2.0)
	Grade 3 or 4	13	-9.2 (9.7)	7	-6.4 (9.9)	-3.5 (-12.2, 5.3)
NVA Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	8	-11.4 (8.5)	12	-7.6 (10.4)	-10.1 (-17.8, -2.5)
	Grade 3 or 4	19	-7.3 (8.7)	15	-2.7 (10.9)	-5.1 (-11.9, 1.7)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are based on treatment difference of the LS mean changes using an ANCOVA model with treatment group as fixed effects, baseline value as covariate.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.5.1/1

付表 2.7.6.1.a.1-24 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についての部分集団解析（LOCF）（FAS）

Subgroup	Category	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	VTE 2 mg - Sham Difference (95% C.I.)
Sex	MALE	16/22 (72.7%)	2/22 (9.1%)	63.6 (34.6, 83.6)
	FEMALE	3/ 5 (60.0%)	1/ 4 (25.0%)	35.0 (-35.6, 84.4)
Age group (years)	<65	5/ 8 (62.5%)	1/ 7 (14.3%)	48.2 (-4.3, 84.2)
	>=65	14/19 (73.7%)	2/19 (10.5%)	63.2 (31.3, 84.5)
Primary Diagnosis	CRVO	8/11 (72.7%)	1/ 5 (20.0%)	52.7 (-3.6, 88.0)
	PDR	6/10 (60.0%)	1/12 (8.3%)	51.7 (8.7, 81.8)
	OIS	3/ 4 (75.0%)	1/ 5 (20.0%)	55.0 (-18.0, 93.7)
	Other	2/ 2 (100.0%)	0/ 4 (0.0%)	100.0 (2.2, 100.0)
Prior Admin. of Anti-VEGF Drug	No	14/20 (70.0%)	2/20 (10.0%)	60.0 (28.7, 81.9)
	Yes	5/ 7 (71.4%)	1/ 6 (16.7%)	54.8 (-3.3, 89.5)
Stage of NVG	OPEN-ANGLE	16/23 (69.6%)	2/22 (9.1%)	60.5 (34.1, 80.8)
	CLOSED-ANGLE	3/ 4 (75.0%)	1/ 4 (25.0%)	50.0 (-30.2, 93.6)
Stage of NVG for randomization	OPEN-ANGLE	17/24 (70.8%)	2/22 (9.1%)	61.7 (35.9, 81.3)
	CLOSED-ANGLE	2/ 3 (66.7%)	1/ 4 (25.0%)	41.7 (-40.2, 91.6)
Duration of Disease group	<=6.0 days (median)	12/17 (70.6%)	1/ 9 (11.1%)	59.5 (18.4, 86.3)
	>6.0 days (median)	7/10 (70.0%)	2/16 (12.5%)	57.5 (18.3, 84.2)
IOP at Baseline group	<=32.0 mmHg (median)	12/18 (66.7%)	1/11 (9.1%)	57.6 (21.0, 83.2)
	>32.0 mmHg (median)	7/ 9 (77.8%)	2/15 (13.3%)	64.4 (23.7, 88.9)
NVI Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	11/14 (78.6%)	2/18 (11.1%)	67.5 (34.5, 88.2)
	Grade 3 or 4	8/13 (61.5%)	1/ 7 (14.3%)	47.3 (-1.2, 81.5)
NVA Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	7/ 8 (87.5%)	0/12 (0.0%)	87.5 (46.5, 99.7)
	Grade 3 or 4	12/19 (63.2%)	3/14 (21.4%)	41.7 (6.9, 69.4)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are calculated using exact method.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.5.2/1

付表 2.7.6.1.a.1-25 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ついての部分集団解析（LOCF）（FAS）

Subgroup	Category	VTE 2 mg N=27 n (%)	Sham N=27 n (%)	VTE 2 mg - Sham Difference (95% C.I.)
Sex	MALE	12/22 (54.5%)	2/22 (9.1%)	45.5 (14.4, 70.1)
	FEMALE	4/ 5 (80.0%)	1/ 4 (25.0%)	55.0 (-18.0, 93.7)
Age group (years)	<65	2/ 8 (25.0%)	0/ 7 (0.0%)	25.0 (-23.7, 67.6)
	>=65	14/19 (73.7%)	3/19 (15.8%)	57.9 (25.4, 80.9)
Primary Diagnosis	CRVO	8/11 (72.7%)	1/ 5 (20.0%)	52.7 (-3.6, 88.0)
	PDR	3/10 (30.0%)	1/12 (8.3%)	21.7 (-19.9, 59.0)
	OIS	4/ 4 (100.0%)	1/ 5 (20.0%)	80.0 (10.4, 99.5)
	Other	1/ 2 (50.0%)	0/ 4 (0.0%)	50.0 (-45.2, 98.7)
Prior Admin. of Anti-VEGF Drug	No	12/20 (60.0%)	2/20 (10.0%)	50.0 (17.6, 74.6)
	Yes	4/ 7 (57.1%)	1/ 6 (16.7%)	40.5 (-16.5, 81.6)
Stage of NVG	OPEN-ANGLE	12/23 (52.2%)	3/22 (13.6%)	38.5 (11.2, 63.7)
	CLOSED-ANGLE	4/ 4 (100.0%)	0/ 4 (0.0%)	100.0 (26.1, 100.0)
Stage of NVG for randomization	OPEN-ANGLE	13/24 (54.2%)	3/22 (13.6%)	40.5 (12.8, 64.7)
	CLOSED-ANGLE	3/ 3 (100.0%)	0/ 4 (0.0%)	100.0 (16.9, 100.0)
Duration of Disease group	<=6.0 days (median)	11/17 (64.7%)	1/ 9 (11.1%)	53.6 (11.9, 80.6)
	>6.0 days (median)	5/10 (50.0%)	2/16 (12.5%)	37.5 (-2.3, 70.2)
IOP at Baseline group	<=32.0 mmHg (median)	11/18 (61.1%)	1/11 (9.1%)	52.0 (15.1, 78.0)
	>32.0 mmHg (median)	5/ 9 (55.6%)	2/15 (13.3%)	42.2 (0.1, 75.1)
NVI Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	11/14 (78.6%)	2/18 (11.1%)	67.5 (34.5, 88.2)
	Grade 3 or 4	5/13 (38.5%)	0/ 7 (0.0%)	38.5 (-9.4, 74.1)
NVA Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	7/ 8 (87.5%)	2/12 (16.7%)	70.8 (26.9, 93.1)
	Grade 3 or 4	9/19 (47.4%)	1/14 (7.1%)	40.2 (6.6, 68.0)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

95% C.I. are calculated using exact method.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.2.5.3/3

付表 2.7.6.1.a.1-26 TEAE の要約（治験対象眼の TEAE）（1 週目、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	6 (22.2%)	4 (14.8%)	10 (18.5%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Any study drug-related AE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	5 (18.5%)	0	5 (9.3%)
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	6 (22.2%)	3 (11.1%)	9 (16.7%)
MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
SEVERE	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

For the subjects who do not have Week 1 visit, AEs up to the last date of Baseline Visit +7 days are included.

For the subjects who have Week 1 visit, but who do not have pre-dose IOP measurement, AEs up to the last date of Week 1 Visit are included.

If the onset time is missing for AEs occurred or worsened at Week 1, the AEs will be included in AEs before pre-dose Week 1 assessment of IOP except for the AEs which were assessed as having "Reasonable causal relationship to intravitreal injection procedure".

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.3.1/2

付表 2.7.6.1.a.1-27 TEAE の要約（僚眼の TEAE）（1 週目、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	0	0	0
Any study drug-related AE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	0	0	0
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

For the subjects who do not have Week 1 visit, AEs up to the last date of Baseline Visit +7 days are included.

For the subjects who have Week 1 visit, but who do not have pre-dose IOP measurement, AEs up to the last date of Week 1 Visit are included.

If the onset time is missing for AEs occurred or worsened at Week 1, the AEs will be included in AEs before pre-dose Week 1 assessment of IOP except for the AEs which were assessed as having "Reasonable causal relationship to intravitreal injection procedure".

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Early-Table 14.3.1/3

付表 2.7.6.1.a.1-28 TEAE の要約（眼以外の TEAE）（1 週目、SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	0	0	0
Any study drug-related AE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	0	0	0
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

For the subjects who do not have Week 1 visit, AEs up to the last date of Baseline Visit +7 days are included.

For the subjects who have Week 1 visit, but who do not have pre-dose IOP measurement, AEs up to the last date of Week 1 Visit are included.

If the onset time is missing for AEs occurred or worsened at Week 1, the AEs will be included in AEs before pre-dose Week 1 assessment of IOP except for the AEs which were assessed as having "Reasonable causal relationship to intravitreal injection procedure".

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

付表 2.7.6.1.a.1-29 TEAEの要約（治験対象眼のTEAE）（SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	11 (40.7%)	15 (55.6%)	26 (48.1%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	7 (25.9%)	3 (11.1%)	10 (18.5%)
Any study drug-related AE	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Any intravitreal injection procedure-related AE	6 (22.2%)	3 (11.1%)	9 (16.7%)
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	8 (29.6%)	11 (40.7%)	19 (35.2%)
MODERATE	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
SEVERE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
SEVERE	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.1.a.1-30 TEAEの要約（僚眼のTEAE）（SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	3 (11.1%)	5 (18.5%)	8 (14.8%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	0	0	0
Any study drug-related AE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	0	0	0
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	3 (11.1%)	5 (18.5%)	8 (14.8%)
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/7

付表 2.7.6.1.a.1-31 TEAE の要約（眼以外の TEAE）（SAF）

	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	8 (29.6%)	11 (40.7%)	19 (35.2%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Any study drug-related AE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any intravitreal injection procedure-related AE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any protocol required procedure-related AE	0	0	0
Maximum intensity for any AE			
MILD	5 (18.5%)	8 (29.6%)	13 (24.1%)
MODERATE	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
SEVERE	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
SEVERE	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0
Any SAE	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any study drug-related SAE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0	0	0
Any protocol required procedure-related SAE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

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

付表 2.7.6.1.a.1-32 治験対象眼の TEAE (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		11 (40.7%)	15 (55.6%)	26 (48.1%)
Eye disorders	眼障害	8 (29.6%)	14 (51.9%)	22 (40.7%)
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	3 (11.1%)	3 (5.6%)
Eye pruritus	眼そう痒症	0	1 (3.7%)	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%)
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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
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%)
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%)

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 14.3.1/10

付表 2.7.6.1.a.1-33 僚眼の TEAE (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		3 (11.1%)	5 (18.5%)	8 (14.8%)
Eye disorders	眼障害	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Eye pain	眼痛	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Glaucoma	緑内障	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Procedural pain	処置による疼痛	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%)

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 14.3.1/11

付表 2.7.6.1.a.1-34 眼以外の TEAE（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		8 (29.6%)	11 (40.7%)	19 (35.2%)
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%)
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	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	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	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%)
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%)

付表 2.7.6.1.a.1-34 眼以外の TEAE（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%)
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 14.3.1/12

付表 2.7.6.1.a.1-35 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（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		1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Eye disorders	眼障害	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
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%)

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 14.3.1/22

付表 2.7.6.1.a.1-36 治験薬と関連のある眼以外の TEAE（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		0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
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%)

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 14.3.1/24

付表 2.7.6.1.a.1-37 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（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		6 (22.2%)	3 (11.1%)	9 (16.7%)
Eye disorders	眼障害	3 (11.1%)	2 (7.4%)	5 (9.3%)
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%)
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%)

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 14.3.1/30

付表 2.7.6.1.a.1-38 注射手技と関連のある眼以外の TEAE（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		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 14.3.1/32

付表 2.7.6.1.a.1-39 治験対象眼の副作用（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%)	3 (11.1%)	10 (18.5%)
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%)

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 14.3.1/18

付表 2.7.6.1.a.1-40 眼以外の副作用（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		0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
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%)
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 14.3.1/20

付表 2.7.6.1.a.1-41 重症度別のすべての TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	8 (29.6%)	13 (48.1%)	21 (38.9%)
		MODERATE	3 (11.1%)	6 (22.2%)	9 (16.7%)
		SEVERE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		Total	13 (48.1%)	20 (74.1%)	33 (61.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Arrhythmia	不整脈	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Basedow's disease	バセドウ病	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Eye disorders	眼障害	MILD	6 (22.2%)	11 (40.7%)	17 (31.5%)
		MODERATE	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
		SEVERE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		Total	9 (33.3%)	15 (55.6%)	24 (44.4%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Chalazion	霰粒腫	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	MILD	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Corneal disorder	角膜障害	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-41 重症度別のすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Corneal erosion	角膜びらん	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Eye pain	眼痛	MILD	0	4 (14.8%)	4 (7.4%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	4 (14.8%)	4 (7.4%)
Eye pruritus	眼そう痒症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Glaucoma	緑内障	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Hyphaema	前房出血	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Iris disorder	虹彩障害	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	MILD	2 (7.4%)	3 (11.1%)	5 (9.3%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	3 (11.1%)	5 (9.3%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		Total	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-41 重症度別のすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Visual impairment	視力障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Constipation	便秘	MILD	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Diarrhoea	下痢	MILD	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Nausea	悪心	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	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	MILD	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Feeling abnormal	異常感	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Injection site pain	注射部位疼痛	MILD	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)

付表 2.7.6.1.a.1-41 重症度別のすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Hordeolum	麦粒腫	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	4 (14.8%)	0	4 (7.4%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	4 (14.8%)	0	4 (7.4%)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Procedural pain	処置による疼痛	MILD	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Investigations	臨床検査	MILD	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	MILD	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)

付表 2.7.6.1.a.1-41 重症度別のすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Decreased appetite	食欲減退	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	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	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	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）	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Pancreatic carcinoma	膵癌	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
Headache	頭痛	MILD	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-41 重症度別のすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Eating disorder	摂食障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Pulmonary sarcoidosis	肺サルコイドーシス	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Hyperhidrosis	多汗症	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Lichen planus	扁平苔癬	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Urticaria	蕁麻疹	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/69

付表 2.7.6.1.a.1-42 重症度別の治験対象眼の TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	8 (29.6%)	11 (40.7%)	19 (35.2%)
		MODERATE	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
		SEVERE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		Total	11 (40.7%)	15 (55.6%)	26 (48.1%)
Eye disorders	眼障害	MILD	5 (18.5%)	10 (37.0%)	15 (27.8%)
		MODERATE	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
		SEVERE	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		Total	8 (29.6%)	14 (51.9%)	22 (40.7%)
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Chalazion	霰粒腫	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	MILD	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Corneal disorder	角膜障害	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Corneal erosion	角膜びらん	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Eye pain	眼痛	MILD	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
Eye pruritus	眼そう痒症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Hyphaema	前房出血	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)

付表 2.7.6.1.a.1-42 重症度別の治験対象眼の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Iris disorder	虹彩障害	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	MILD	2 (7.4%)	3 (11.1%)	5 (9.3%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	3 (11.1%)	5 (9.3%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		Total	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Visual impairment	視力障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	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	MILD	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Injection site pain	注射部位疼痛	MILD	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3 (5.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-42 重症度別の治験対象眼の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Procedural pain	処置による疼痛	MILD	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Investigations	臨床検査	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/70

付表 2.7.6.1.a.1-43 重症度別の僚眼の TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	3 (11.1%)	5 (18.5%)	8 (14.8%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	3 (11.1%)	5 (18.5%)	8 (14.8%)
Eye disorders	眼障害	MILD	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	2 (7.4%)	4 (7.4%)
Eye pain	眼痛	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Glaucoma	緑内障	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	MILD	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (3.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Hordeolum	麦粒腫	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Procedural pain	処置による疼痛	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Investigations	臨床検査	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-43 重症度別の僚眼の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/71

付表 2.7.6.1.a.1-44 重症度別の眼以外の TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	5 (18.5%)	8 (29.6%)	13 (24.1%)
		MODERATE	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (11.1%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	8 (29.6%)	11 (40.7%)	19 (35.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	2 (7.4%)	2 (3.7%)
Arrhythmia	不整脈	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Basedow's disease	バセドウ病	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	4 (14.8%)	3 (11.1%)	7 (13.0%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Constipation	便秘	MILD	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Diarrhoea	下痢	MILD	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
Nausea	悪心	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-44 重症度別の眼以外の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Feeling abnormal	異常感	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Investigations	臨床検査	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Blood pressure increased	血圧上昇	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	3 (11.1%)	3 (5.6%)
Decreased appetite	食欲減退	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-44 重症度別の眼以外の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	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	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	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）	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Pancreatic carcinoma	膵癌	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (7.4%)
Headache	頭痛	MILD	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	2 (7.4%)	3 (5.6%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	MILD	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Eating disorder	摂食障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	0	1 (3.7%)	1 (1.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

付表 2.7.6.1.a.1-44 重症度別の眼以外の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Maximum intensity	VTE 2 mg N=27 (100%)	Sham N=27 (100%)	Total N=54 (100%)
Ureterolithiasis	尿管結石症	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Pulmonary sarcoidosis	肺サルコイドーシス	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	2 (7.4%)	0	2 (3.7%)
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	3 (11.1%)	0	3 (5.6%)
Hyperhidrosis	多汗症	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Lichen planus	扁平苔癬	MILD	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		MODERATE	0	0	0
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
Urticaria	蕁麻疹	MILD	0	0	0
		MODERATE	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)
		SEVERE	0	0	0
		Total	1 (3.7%)	0	1 (1.9%)

VTE 2 mg：本剤群、Sham：偽注射群

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.1.1 PH-39021/Final-Table 14.3.1/72

2.7.6.1.a.2 重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

2.7.6.1.a.2.1 被験者 [redacted]

Subject identifier	17584-[redacted]
Year of birth	[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	[redacted]
Baseline weight (kg)	[redacted]
Race	Asian
Study drug	1. Aflibercept 2 mg IVT injection 2. Sham injection
Start / stop dates of study drug	1. Day 1* / not applicable 2. Day 8* / not applicable
Event	Pancreatic carcinoma (MedDRA PT: Pancreatic carcinoma／膵癌)
Intensity	Moderate
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	Day 17* / ongoing
Date of last dose of study drug before event	Day 8*
Action taken with study drug	Dose not changed
Other specific action	None
Outcome of event	Not recovered/not resolved
Relationship to study drug	Investigator's assessment: No Sponsor's assessment: No

7[redacted]歳の男性が本試験に組入れられ、本剤群に割付けされた。

第1日* 、左眼に初回投与として本剤 2mg を IVT 投与した。

第8日* 、左眼に偽注射を行った。

第17日* 、膵癌が認められ、入院を要したため重篤と判断された。本事象は治験責任医師により重症度は中等度と評価され、治験手順、注射手技、レーザー手技、及び治験薬と関連がないと判断された。治験薬の投与量は変更しなかった。転帰は未回復であった。

病歴

MedDRA PT	Reported Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medical History	Laterality
Cataract operation	Cataract surgery	-	-	Y	RIGHT
Cataract operation	Cataract surgery	2004	2004	Y	LEFT
Hypertension	Hypertension	2008-[redacted]	ONGOING	N	-
Type 2 diabetes mellitus	Type2 diabetes	2008-[redacted]	ONGOING	N	-
Hyperlipidaemia	Hyperlipidemia	2009	ONGOING	N	-
Carotid artery stent insertion	Carotid artery stenting	2009-[redacted]	2009-[redacted]	N	-
Glaucoma surgery	Glaucoma surgery	2015-[redacted]	2015-[redacted]	Y	RIGHT

＊新薬承認情報提供時に置換

病歴：NVG の原因疾患

MedDRA PT	Reported Term	Medical History Occurrence	Laterality	Primary Underlying Disease	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Retinal vein occlusion	Central retinal vein occlusion	N	-	-	-	-
Diabetic retinopathy	Proliferative diabetic retinopathy	Y	LEFT	Y	2009[redacted]	ONGOING
Ocular ischaemic syndrome	Ocular ischemic syndrome	N	-	-	-	-

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg QID	ORAL	2015-11	2016-02[redacted]	Y	BILATERAL
COSOPT / Cosopt	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE / TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s. BID	OPHTHALMIC	2016-02[redacted]	ONGOING	Y	BILATERAL
TRAVOPROST / Travatanz	TRAVOPROST	Other:Treatment of NVG	q.s. SID	OPHTHALMIC	2016-02[redacted]	ONGOING	Y	BILATERAL
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-02[redacted]	2016-02[redacted]	Y	BILATERAL
ASPARTATE POTASSIUM / Aspara potassium	ASPARTATE POTASSIUM	Other:prevention of hypokalemia	300mg BID	ORAL	2016-02[redacted]	2016-02[redacted]	N	-
COLINACOL / Colinacol	CHLORAMPHENICOL / COLISTIMETHATE SODIUM (A COMPONENT)	Other:Part of measurement of IOP procedure	q.s. once per measurement of IOP	OPHTHALMIC	2016-02[redacted]	2016-03[redacted]	Y	BILATERAL
FLUORESCEIN SODIUM / Fluores ocular Examination Test paper	FLUORESCEIN SODIUM	Other:Part of measurement of IOP procedure	q.s. once per measurement of IOP	OTHER	2016-02[redacted]	2016-03[redacted]	Y	BILATERAL
LEVOFLOXACIN / Cravit	LEVOFLOXACIN	Other:Prevention of infection with the intravitreal administration	q.s. QID	OPHTHALMIC	2016-02[redacted]	2016-02[redacted]	Y	LEFT
MYDRIN P / Mydrin-P	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Part of Indirect Ophthalmoscopy procedure	q.s. once per Indirect Ophthalmoscopy	OPHTHALMIC	2016-02[redacted]	2016-02[redacted]	Y	BILATERAL
OPETEAR / Scopisol	BORIC ACID / HYETELLOSE / PHOSPHORIC ACID SODIUM / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CARBONATE ANHYDROUS	Other:Panretinal photocoagulation procedure	q.s. once per Panretinal photocoagulation	OPHTHALMIC	2016-02[redacted]	2016-02[redacted]	Y	LEFT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
OPETEAR / Scopisol	BORIC ACID / HYETELLOSE / PHOSPHORIC ACID SODIUM / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CARBONATE ANHYDROUS	Other:Part of Gonioscopy procedure	q.s. once per Gonioscopy	OPHTHALMIC	2016-02	2016-03	Y	BILATERAL
OXYBUPROCAINE / Benoxil	OXYBUPROCAINE	Other:Part of measurement of IOP procedure	q.s. once per measurement of IOP	OPHTHALMIC	2016-02	2016-03	Y	BILATERAL
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-02	2016-02	Y	BILATERAL
ASPARTATE POTASSIUM / Aspara potassium	ASPARTATE POTASSIUM	Other:prevention of hypokalemia	300mg BID	ORAL	2016-02	2016-02	N	-
ATORVASTATIN / Atorvastatin	ATORVASTATIN	Treatment of Concomitant Disease:Hyperlipidemia	10mg SID	ORAL	2016-02	ONGOING	N	-
METFORMIN HYDROCHLORIDE / Metgluco	METFORMIN HYDROCHLORIDE	Treatment of Concomitant Disease:Type2 diabetes	250mg BID	ORAL	2016-02	2016-03	N	-
SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRAE / Glactiv	SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE	Treatment of Concomitant Disease:Type2 diabetes	50mg SID	ORAL	2016-02	ONGOING	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-03	2016-03	Y	BILATERAL
ASPARTATE POTASSIUM / Aspara potassium	ASPARTATE POTASSIUM	Other:prevention of hypokalemia	300mg BID	ORAL	2016-03	2016-03	N	-
INSULIN LISPRO / Humalog	INSULIN LISPRO	Treatment of Concomitant Disease:Type2 diabetes	4unit TID	SUBCUTANEOUS	2016-03	ONGOING	N	-

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA PT/Rep. Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	TEAE?	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Causality to Injection Procedure	Rel. to PP?	Causality to Laser Procedure	Intensity	Action taken	Other Spec. Action	Outcome	Category for Adverse Event	Location of Event
Visual impairment（視力障害）/ deterioration of vision	Day 17*	Y	-	Y	N	N	Y	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OCULAR EVENT	EYE (LEFT)

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.a.2.2 被験者 [redacted]

Subject identifier	17584-[redacted]
Year of birth	[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	[redacted]
Baseline weight (kg)	[redacted]
Race	Asian
Study drug	Aflibercept 2 mg IVT injection
Start / stop dates of study drug	Day 1* / not applicable
Event	Central retinal artery occlusion (MedDRA PT: Retinal artery occlusion／網膜動脈閉塞)
Intensity	Severe
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	Day 13* / Day 15*
Date of last dose of study drug before event	Day 1*
Action taken with study drug	Not applicable
Other specific action	Vitrectomy
Outcome of event	Recovering/resolving
Relationship to study drug	Investigator's assessment: No / Sponsor's assessment: No

7[redacted]歳の男性が本試験に組入れられ、本剤群に割付けされた。

第1日* 、右眼に本剤 2mg を IVT 投与した。

第13日* 、右眼に網膜動脈閉塞（報告語：網膜中心動脈閉塞）が発現し、入院を要したため重篤と判断された。本事象は治験責任医師により重症度は高度と評価され、治験手順、注射手技、レーザー手技、及び治験薬と関連がないと判断された。治験薬投与に対する処置は「該当しない」であった。第13日* 右眼に硝子体切除術を行った。

第15日* 、転帰は軽快であった。

本事象は原疾患（NVG）に起因し、IVT 投与との関連はないと判断された。

病歴

MedDRA PT	Reported Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medical History	Laterality
Cataract operation	Surgery for cataract	2005	2005	Y	RIGHT
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	2013	ONGOING	N	-
Hyperlipidaemia	Hyperlipidaemia	2013	ONGOING	N	-
Hypertension	Hypertension	2013	ONGOING	N	-
Hypothyroidism	Thyroid hypofunction disorders	2013	ONGOING	N	-
Cataract operation	Surgery for cataract	2013-[redacted]	2013-[redacted]	Y	LEFT
Ptosis repair	Surgery for ptosis	2013-[redacted]	2013-[redacted]	Y	LEFT
Carotid artery stent insertion	Carotid Artery Stenting	2015-[redacted]	2015-[redacted]	N	-

＊新薬承認情報提供時に置換

病歴：NVG の原因疾患

MedDRA PT	Reported Term	Medical History Occurrence	Laterality	Primary Underlying Disease	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Retinal vein occlusion	Central retinal vein occlusion	N	-	-	-	-
Diabetic retinopathy	Proliferative diabetic retinopathy	N	-	-	-	-
Ocular ischaemic syndrome	Ocular ischemic syndrome	N	-	-	-	-
Retinal artery occlusion	Central retinal artery occlusion	-	RIGHT	Y	2015[redacted]	ONGOING

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
ALOGLIPTIN BENZOATE / Nesina	ALOGLIPTIN BENZOATE	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	25mg SID	ORAL	2013	ONGOING	N	-
AMLODIPINE BESILATE W/AZILSARTAN / Zacras HD	AMLODIPINE BESILATE / AZILSARTAN	Treatment of Concomitant Disease:Hypertension	20mg/2.5mg SID	ORAL	2013	ONGOING	N	-
CLOPIDOGREL / PLAVIX	CLOPIDOGREL	Other:thrombosis prevention	75mg SID	ORAL	2013	ONGOING	N	-
GLIMEPIRIDE / AMARYL	GLIMEPIRIDE	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	0.5mg SID	ORAL	2013	ONGOING	N	-
LEVOTHYROXINE SODIUM / THYRADIN-S	LEVOTHYROXINE SODIUM	Treatment of Concomitant Disease:Thyroid hypofunction disorders	125ug SID	ORAL	2013	ONGOING	N	-
ROSUVASTATIN / CRESTOR	ROSUVASTATIN	Treatment of Concomitant Disease:Hyperlipidaemia	2.5mg SID	ORAL	2013	ONGOING	N	-
VALISONE-G / RINDERON-VG	BETAMETHASONE VALERATE / GENTAMICIN SULFATE	Other:Prevention of inflammation	q.s PRN	TRANSDERMAL	2013	ONGOING	N	-
COSOPT / COSOPT	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE / TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s BID	OPHTHALMIC	2015-08[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT
TRAVOPROST / TRAVATAN	TRAVOPROST	Other:Treatment of NVG	q.s SID	OPHTHALMIC	2015-08[redacted]	2015-10[redacted]	Y	RIGHT
ACETYLSALICYLIC ACID / BAYASPIRIN	ACETYLSALICYLIC ACID	Other:thrombosis prevention	100mg SID	ORAL	2015-09	ONGOING	N	-
LANSOPRAZOLE / TAKEPRON	LANSOPRAZOLE	Other:Prevention of gastroduodenal ulcer	15mg SID	ORAL	2015-09	ONGOING	N	-
LEVOFLOXACIN / CRAVIT	LEVOFLOXACIN	Other:Prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-10[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT
MYDRIN P / MYDRIN P	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Part of Indirect ophthalmoscopy procedure	q.s once per indirect ophthalmoscopy	OPHTHALMIC	2015-10[redacted]	2016-01[redacted]	Y	BILATERAL
LATANOPROST / XALATAN	LATANOPROST	Other:Treatment of NVG	q.s SID	OPHTHALMIC	2015-10[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:treatment of NVG	250mg SID	ORAL	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
GLYCEOL / GLYCEREB	FRUCTOSE / GLYCEROL	Other:Treatment of NVG	200ml SID	INTRAVENOUS	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / ASPARA K	ASPARTIC ACID	Other:preservation of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2015-10	2015-10	N	-
GATIFLOXACIN / GATIFLO	GATIFLOXACIN	Other:Prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
ANTIINFECTIVES, OPHTHALMIC / PA-Iodo		Other:for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / RINDERON	BETAMETHASONE	Other:prevention of postoperative inflammation	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-10	2015-11	Y	RIGHT
BSS PLUS [CACL DIHYDR,GLUCOSE,GLUTATH, MGCL ANHYDR,KCL, NA BICARB,NACL, NA+ PHOS] / BSS PLUS	CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE / GLUCOSE / GLUTATHIONE / MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM BICARBONATE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM PHOSPHATE	Other:for surgery	q.s once	INTRAVITREAL	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
CEFDINIR / CEFDINIR	CEFDINIR	Other:Prevention of postoperative inflammation	100mg TID	ORAL	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
CEFOTIAM / CEFOTIAM	CEFOTIAM	Other:for surgery	1g once	INTRAVENOUS	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
EPINEPHRINE / BOSMIN	EPINEPHRINE	Other:for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
GENTAMICIN SULFATE [GENTAMICIN SULFATE] / GENTACIN	GENTAMICIN SULFATE	Other:for surgery	10mg once	INTRAVENOUS	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
HYALURONATE SODIUM / ARTZ Dispo	HYALURONATE SODIUM	Other:for surgery	25mg once	INTRAVITREAL	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
LIDOCAINE / Xylocaine Injection polyamp 2%	LIDOCAINE	Other:Anesthesia for surgery	10ml once	SUBTENON	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
MYDRIN P / MYDRIN P	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Mydriasis for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	RIGHT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
NEPAFENAC / NEVANAC	NEPAFENAC	Other:prevention of postoperative inflammation	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-10	ONGOING	Y	RIGHT
OFLOXACIN / Tarivid Ophthalmic Ointment	OFLOXACIN	Other:Prevention of postoperative inflammation	q.s once	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / NEOSYNESIN	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	Other:Mydriasis for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
TRIAMCINOLONE ACETONIDE / MaQaid intravitreal injection 40mg	TRIAMCINOLONE ACETONIDE	Other:for surgery	40mg once	INTRAVITREAL	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
XYLOCAINE OPHTHALMIC 4% / Xylocaine 4%	BENZALKONIUM CHLORIDE / LIDOCAINE HYDROCHLORIDE / METHYLCELLULOSE	Other:Anesthesia for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	RIGHT
FLUOROMETHOLONE / FLUMETHOLON	FLUOROMETHOLONE	Other:prevention of postoperative inflammation	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-11	ONGOING	Y	RIGHT
BRIMONIDINE TARTRATE / Aiphagan	BRIMONIDINE TARTRATE	Other:Treatment of NVG	q.s BID	OPHTHALMIC	2015-12	ONGOING	Y	RIGHT

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA PT/Rep. Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	TEAE?	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Causality to Injection Procedure	Rel. to PP?	Causality to Laser Procedure	Intensity	Action taken	Other Spec. Action	Outcome	Category for Adverse Event	Location of Event
Conjunctival haemorrhage（結膜出血）/ Subconjunctival hemorrhage	Day 4*	Y	Day 8*	N	Y	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	NONE	RECOVERED/RESOLVED	OCULAR EVENT	EYE (RIGHT)

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.a.2.3 被験者 [redacted]

Subject identifier	17584-[redacted]
Year of birth	[redacted]
Sex	Female
Height (cm)	[redacted]
Baseline weight (kg)	[redacted]
Race	Asian
Study drug	1. Aflibercept 2 mg IVT injection 2. Sham injection 3. Aflibercept 2 mg IVT injection
Start / stop dates of study drug	1. Day 1* / not applicable 2. Day 8* / not applicable 3. Day 33* / not applicable
Event	Central retinal vein occlusion (MedDRA PT: Retinal vein occlusion／網膜静脈閉塞)
Intensity	Severe
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	Day 55* / Day 57*
Date of last dose of study drug before event	Day 33*
Action taken with study drug	Not applicable
Other specific action	Vitrectomy
Outcome of event	Recovering/resolving
Relationship to study drug	Investigator's assessment: No Sponsor's assessment: No

4[redacted]歳の女性が本試験に組入れられ、本剤群に割付けされた。

第1日* 、左眼に初回投与として本剤 2mg を IVT 投与した。

第8日* 、左眼に偽注射を行った。

第33日* 、左眼に本剤 2mg を IVT 投与した。

第55日* 、左眼に網膜静脈閉塞（報告語：網膜中心静脈閉塞）が発現し、入院を要したため重篤と判断された。本事象は治験責任医師により重症度は高度と評価され、治験手順、注射手技、レーザー手技、及び治験薬と関連がないと判断された。治験薬投与に対する処置は「該当しない」であった。第55日* 、左眼に硝子体切除術を行った。

第57日* 、転帰は軽快であった。

病歴

MedDRA PT	Reported Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medical History	Laterality
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	2014[redacted]	ONGOING	N	-
Diabetic retinopathy	Diabetic retinopathy	2014[redacted]	ONGOING	Y	BILATERAL

病歴：NVG の原因疾患

MedDRA PT	Reported Term	Medical History Occurrence	Laterality	Primary Underlying Disease	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Retinal vein occlusion	Central retinal vein occlusion	Y	LEFT	Y	2014-[redacted]	ONGOING
Diabetic retinopathy	Proliferative diabetic retinopathy	N	-	-	-	-
Ocular ischaemic syndrome	Ocular ischemic syndrome	N	-	-	-	-

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
RANIBIZUMAB / LUCENTIS	RANIBIZUMAB	Treatment of Concomitant Disease:Central retinal vein occlusion	0.5mg QM to Q2M PRN	INTRAVITREAL	2014-03-[redacted]	2015-01-[redacted]	Y	LEFT
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-12-[redacted]	2015-12-[redacted]	Y	LEFT
ASPARTIC ACID / ASPARA K	ASPARTIC ACID	Other:preservation of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2015-12-[redacted]	2015-12-[redacted]	N	-
COSOPT / COSOPT	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE / TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s BID	OPHTHALMIC	2015-12-[redacted]	ONGOING	Y	LEFT
LATANOPROST / XALATAN	LATANOPROST	Other:Treatment of NVG	q.s. SID	OPHTHALMIC	2015-12-[redacted]	ONGOING	Y	LEFT
LEVOFLOXACIN / CRAVIT	LEVOFLOXACIN	Other:Prevention of infection	q.s.QID	OPHTHALMIC	2015-12-[redacted]	2015-12[redacted]	Y	LEFT
MYDRIN P / MYDRIN P	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Part of Indirect ophthalmoscopy procedure	q.s.once per indirect ophthalmoscopy	OPHTHALMIC	2015-12-[redacted]	2016-02[redacted]	Y	BILATERAL
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-12-[redacted]	2015-12[redacted]	Y	LEFT
ASPARTIC ACID / ASPARA K	ASPARTIC ACID	Other:preservation of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2015-12-[redacted]	2015-12[redacted]	N	-
LUSEOGLIFLOZIN / Lusefi	LUSEOGLIFLOZIN	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	2.5mg SID	ORAL	2015-12-[redacted]	2015-12[redacted]	N	-
METFORMIN HYDROCHLORIDE / Metgluco	METFORMIN HYDROCHLORIDE	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	500mg SID	ORAL	2015-12-[redacted]	ONGOING	N	-
INSULIN LISPRO / HUMALOG	INSULIN LISPRO	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	6IU/day	SUBCUTANEOUS	2015-12-[redacted]	ONGOING	N	-
INSULINS AND ANALOGUES, LONG-ACTING / Tresiba Flextouch		Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	5IU/day	SUBCUTANEOUS	2015-12-[redacted]	ONGOING	N	-

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
FLUOROMETHOLONE / FLUMETHOLON	FLUOROMETHOLONE	Other:Prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-12	2016-01	Y	LEFT
LEVOFLOXACIN / CRAVIT	LEVOFLOXACIN	Other:Prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-12	2015-12	Y	RIGHT
LOXOPROFEN / LOXOPROFEN	LOXOPROFEN	Other:Relief of pain caused by NVG	60mg PRN	ORAL	2015-12	2015-12	Y	LEFT
THIAMAZOLE / MERCAZOLE	THIAMAZOLE	Treatment of Adverse Event:Basedow's disease	5mg SID	ORAL	2015-12	ONGOING	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-12	2016-01	Y	LEFT
ASPARTIC ACID / ASPARA K	ASPARTIC ACID	Other:preservation of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2015-12	2016-01	N	-
LEVOFLOXACIN / CRAVIT	LEVOFLOXACIN	Other:Prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2016-01	ONGOING	Y	LEFT
BRIMONIDINE TARTRATE / Aiphagan	BRIMONIDINE TARTRATE	Other:Treatment of NVG	q.s BID	OPHTHALMIC	2016-01	ONGOING	Y	LEFT
GATIFLOXACIN / GATIFLO	GATIFLOXACIN	Other:Prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT
ANTIINFECTIVES, OPHTHALMIC / PA Iodo		Other:for surgery #1,2,3	q.s once	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT
BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE / HICORT	BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	Other:for surgery #1,2,3	q.s once	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / RINDERON	BETAMETHASONE	Other:prevention of postoperative inflammation	q.s QID	OPHTHALMIC	2016-01	2016-02	Y	LEFT
BSS PLUS [CACL DIHYDR,GLUCOSE,GLUTATH, MGCL ANHYDR,KCL, NA BICARB,NACL, NA+ PHOS] / BSS PLUS	CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE / GLUCOSE / GLUTATHIONE / MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM BICARBONATE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM PHOSPHATE	Other:for surgery #1,2,3	q.s once	INTRAVITREAL	2016-01	2016-01	Y	LEFT
CEFDINIR / CEFDINIR	CEFDINIR	Other:Prevention of postoperative inflammation	100mg TID	ORAL	2016-01	2016-01	Y	LEFT
CEFOTIAM / CEFOTIAM	CEFOTIAM	Other:For surgery # 1, 2, 3	1g once	INTRAVENOUS	2016-01	2016-01	Y	LEFT
EPINEPHRINE / BOSMIN	EPINEPHRINE	Other:for surgery #1,2,3	q.s once	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
GENTAMICIN SULFATE [GENTAMICIN SULFATE] / GENTACIN	GENTAMICIN SULFATE	Other:for surgery #1,2,3	10mg once	INTRA VENOUS	2016-01	2016-01	Y	LEFT
HYALURONATE SODIUM / ARTZ Dispo	HYALURONATE SODIUM	Other:for surgery #1,2	25mg once	INTRA VITREAL	2016-01	2016-01	Y	LEFT
HYALURONATE SODIUM / HEALON V	HYALURONATE SODIUM	Other:for surgery #2,3	q.s once	INTRA VITREAL	2016-01	2016-01	Y	LEFT
HYALURONATE SODIUM / PROVISC	HYALURONATE SODIUM	Other:for surgery #2,3	q.s once	INTRA VITREAL	2016-01	2016-01	Y	LEFT
LIDOCAINE / XYLOCAINE	LIDOCAINE	Other:Anesthesia for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT
LIDOCAINE / Xylocaine injection polyamp 2%	LIDOCAINE	Other:Anesthesia for surgery	10ml once	SUBTENON	2016-01	2016-01	Y	LEFT
MYDRIN P / MYDRIN P	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Mydriasis for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT
NEPAFENAC / NEVANAC	NEPAFENAC	Other:prevention of postoperative inflammation	q.s QID	OPHTHALMIC	2016-01	2016-02	Y	LEFT
OFLOXACIN / Tarivid Ophthalmic Ointment	OFLOXACIN	Other:Prevention of postoperative inflammation	q.s once	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / NEOSYNESIN	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	Other:Mydriasis for surgery	q.s once	OPHTHALMIC	2016-01	2016-01	Y	LEFT
TRIAMCINOLONE ACETONIDE / Maqaid	TRIAMCINOLONE ACETONIDE	Other:for surgery #1	40mg once	INTRA VITREAL	2016-01	2016-01	Y	LEFT
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-02	2016-02	Y	LEFT
ASPARTIC ACID / ASPARAK	ASPARTIC ACID	Other:preservation of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2016-02	2016-02	N	-

2.7.6.1.a 付録

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA PT/Rep. Term	Start Date (YYYY-MM-DD)/Time	TEAE?	End Date (YYYY-MM-DD)/Time	Rel. to SD?	Causality to Injection Procedure	Rel. to PP?	Causality to Laser Procedure	Intensity	Action taken	Other Spec. Action	Outcome	Category for Adverse Event	Location of Event
Nausea（悪心）/ Queasy	Day 15* T13:05	Y	Day 15* T13:20	N	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	NONE	RECOVERED/RESOLVED	OTHER	-
Hyperhidrosis（多汗症）/ Sweating	Day 15* T13:05	Y	Day 15* T13:20	N	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	NONE	RECOVERED/RESOLVED	OTHER	-
Basedow's disease（バセドウ病）/ Basedow's disease	Day 19*	Y		N	N	N	N	MILD	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.a.2.4 被験者 [redacted]

Subject identifier	17584-[redacted]
Year of birth	[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	[redacted]
Baseline weight (kg)	[redacted]
Race	Asian
Study drug	1. Sham injection 2. Aflibercept 2 mg IVT injection
Start / stop dates of study drug	1. Day 1* / not applicable 2. Day 8* / not applicable Day 29* / not applicable
Event	Eating disorders and disturbances (MedDRA PT: Eating disorder／摂食障害)
Intensity	Moderate
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	Day 58* / Day 71*
Date of last dose of study drug before event	Day 29*
Action taken with study drug	Not applicable
Other specific action	Remedial drug therapy
Outcome of event	Recovering/resolving
Relationship to study drug	Investigator's assessment: No Sponsor's assessment: No

6[redacted]歳の男性が本試験に組入れられ、偽注射群に割付けされた。

第1日* 、右眼に初回投与として偽注射を行った。

第8日* 、右眼に本剤 2mg を IVT 投与した。

第29日* 、右眼に本剤 2mg を IVT 投与した。

第58日* 、摂食障害（報告語：摂食障害）が発現し、入院を要したため重篤と判断された。本事象は治験責任医師により重症度は中等度と評価され、治験手順、注射手技、レーザー手技、及び治験薬と関連がないと判断された。治験薬投与に対する処置は「該当しない」であった。第58日* から第66日*、ソルデム 3A 輸液 500mL、ソルデム 1 輸液 500mL、ビーフリード輸液 1000mL を静脈内投与し、第64日* から第71日*、スルピリド 50mg を 3 回／日、経口投与した。第71日* 、治療薬投与により本事象は軽快した。

病歴

MedDRA PT	Reported Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medical History	Laterality
Cerebral infarction	cerebral infarction	1976	1976	N	-
Diabetes mellitus	Diabetes Mellitus	2015[redacted]	ONGOING	N	-
Cataract operation	Surgery for cataract	2015[redacted]	2015[redacted]	Y	RIGHT
Cataract operation	Surgery for cataract	2015[redacted]	2015[redacted]	Y	LEFT
Diabetic nephropathy	Diabetic nephropathy	2016[redacted]	ONGOING	N	-
Carotid artery stenosis	carotid artery stenosis	2016[redacted]	ONGOING	N	-

＊新薬承認情報提供時に置換

病歴：NVG の原因疾患

MedDRA PT	Reported Term	Medical History Occurrence	Laterality	Primary Underlying Disease	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Retinal vein occlusion	Central retinal vein occlusion	N	-	-	-	-
Diabetic retinopathy	Proliferative diabetic retinopathy	Y	BILATERAL	Y	2016[redacted]	ONGOING
Ocular ischaemic syndrome	Ocular ischemic syndrome	N	-	-	-	-

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
SAXAGLIPTIN HYDROCHLORIDE / ONGLYZA	SAXAGLIPTIN HYDROCHLORIDE	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes Mellitus	5mg SID	ORAL	2016-04[redacted]	ONGOING	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-05[redacted]	2016-05[redacted]	Y	RIGHT
BRINZOLAMIDE / Azopt	BRINZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	q.s.BID	OPHTHALMIC	2016-05[redacted]	2016-06[redacted]	Y	RIGHT
DUOTRAV / DUOTRAV	TIMOLOL MALEATE / TRAVOPROST	Other:Treatment of NVG	q.s.SID	OPHTHALMIC	2016-05[redacted]	2016-05[redacted]	Y	RIGHT
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-05[redacted]	2016-05[redacted]	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / Aspara K	ASPARTIC ACID	Other:Prevention of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2016-05[redacted]	2016-05[redacted]	N	-
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE / Vegamox	MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	Other:Prevention of infection	q.s.TID	OPHTHALMIC	2016-05[redacted]	2016-06[redacted]	Y	RIGHT
MYDRIN P / Mydrin-p	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Part of indirect Ophthalmoscopy	q.s.once per indirect ophthalmoscopy	OPHTHALMIC	2016-05[redacted]	2016-08[redacted]	Y	BILATERAL
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-05[redacted]	2016-06[redacted]	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / Aspara K	ASPARTIC ACID	Other:Prevention of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2016-05[redacted]	2016-06[redacted]	N	-
TIMOLOL MALEATE / Timoptol	TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s.BID	OPHTHALMIC	2016-05[redacted]	2016-06[redacted]	Y	RIGHT
TRAVOPROST / Travatanz	TRAVOPROST	Other:Treatment of NVG	q.s.SID	OPHTHALMIC	2016-05[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT
ANTIGLAUCOMA PREPARATIONS AND MIOTICS / Glanatec		Other:Treatment of NVG	q.s.BID	OPHTHALMIC	2016-06[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT
AZARGA / AZORGA	BRINZOLAMIDE / TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s.BID	OPHTHALMIC	2016-06[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT
BRIMONIDINE TARTRATE / Aiphagan	BRIMONIDINE TARTRATE	Other:Treatment of NVG	q.s.BID	OPHTHALMIC	2016-06[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
FLUORESCEIN SODIUM / Fluorescite	FLUORESCEIN SODIUM	Other:For fluorescein fundus angiography	500mg SID	INTRA VENOUS DRIP	2016-06	2016-06	Y	BILATERAL
SOLDEM 3A / SOLDEM 3A	CARBOHYDRATES NOS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	Other:For fluorescein fundus angiography	500ml SID	INTRA VENOUS DRIP	2016-06	2016-06	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-06	2016-06	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / Aspara K	ASPARTIC ACID	Other:Prevention of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2016-06	2016-06	N	-
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE / Vegamox	MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	Other:Prevention of infection	q.s TID	OPHTHALMIC	2016-06	2016-06	Y	RIGHT
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-06	2016-06	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / Aspara K	ASPARTIC ACID	Other:Prevention of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2016-06	2016-06	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-06	2016-08	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / Aspara K	ASPARTIC ACID	Other:Prevention of Hypokalemia	600mg BID	ORAL	2016-06	2016-08	N	-
FEBUXOSTAT / Feburic	FEBUXOSTAT	Treatment of Adverse Event:Hyperuricaemia	10mg SID	ORAL	2016-07	ONGOING	N	-
BFLUID / BFLUID	AMINO ACIDS NOS / ELECTROLYTES NOS / GLUCOSE / THIAMINE HYDROCHLORIDE	Treatment of Adverse Event:Eating disorders and disturbances	1000ml SID	INTRA VENOUS DRIP	2016-07	2016-07	N	-
SOLDEM 3A / SOLDEM 3A	CARBOHYDRATES NOS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	Treatment of Adverse Event:Eating disorders and disturbances	500ml SID	INTRA VENOUS DRIP	2016-07	2016-07	N	-
SOLITA-T1 / SOLDEM1	GLUCOSE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM LACTATE	Treatment of Adverse Event:Eating disorders and disturbances	500ml SID	INTRA VENOUS DRIP	2016-07	2016-07	N	-
IOPAMIDOL / OYPALOMIN	IOPAMIDOL	Other:for Computed tomography	100ml SID	INTRA VENOUS DRIP	2016-07	2016-07	N	-
SULPIRIDE / SULPIRIDE	SULPIRIDE	Treatment of Adverse Event:Eating disorders and disturbances	50mg TID	ORAL	2016-07	2016-07	N	-

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM / MIYA-BM	CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	Other:Prevention of constipation	1 tablet TID	ORAL	2016-07-[redacted]	ONGOING	N	-
SULPIRIDE / SULPIRIDE	SULPIRIDE	Treatment of Adverse Event:Eating disorders and disturbances	50mg TID	ORAL	2016-07-[redacted]	ONGOING	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / Diamox	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2016-08-[redacted]	2016-08-[redacted]	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / Aspara K	ASPARTIC ACID	Other:Prevention of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2016-08-[redacted]	2016-08-[redacted]	N	-

2.7.6.1.a 付録

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA PT/Rep. Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	TEAE?	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Causality to Injection Procedure	Rel. to PP?	Causality to Laser Procedure	Intensity	Action taken	Other Spec. Action	Outcome	Category for Adverse Event	Location of Event
Hyphaema（前房出血）/ Hyphema	Day 8*	Y	Day 29*	N	Y	N	N	MILD	DOSE NOT CHANGED	NONE	RECOVERED/RESOLVED	OCULAR EVENT	EYE (RIGHT)
Hyperuricaemia（高尿酸血症）/ Hyperuricaemia	Day 51*	Y	-	N	N	N	N	MILD	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
Eating disorder（摂食障害）/ Eating disorders and disturbances	Day 57*	Y	Day 57*	N	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
Chronic gastritis（慢性胃炎）/ Atrophic gastritis	Day 58*	Y	-	N	N	N	N	MILD	DOSE NOT CHANGED	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
Optic atrophy（視神経萎縮）/ atrophy of optic nerve head	Day 71*	N	-	N	N	N	N	MILD	DOSE NOT CHANGED	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OCULAR EVENT	EYE (RIGHT)
Eating disorder（摂食障害）/ Eating disorders and disturbances	Day 72*	N	-	N	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.a.2.5 被験者 [redacted]

Subject identifier	17584-[redacted]
Year of birth	[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	[redacted]
Baseline weight (kg)	[redacted]
Race	Asian
Study drug	1. Sham injection 2. Aflibercept 2 mg IVT injection
Start / stop dates of study drug	1. Day 1* / not applicable 2. Day 8* / not applicable
Event	1. Silent myocardial ischemia (MedDRA PT: Myocardial ischaemia／心筋虚血) 2. Silent myocardial ischemia (MedDRA PT: Myocardial ischaemia／心筋虚血)
Intensity	1. Moderate 2. Moderate
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes
Start / stop date of event	1. Day 36* / Day 38* 2. Day 66* / Day 68*
Date of last dose of study drug before event	1. Day 8* 2. Day 8*
Action taken with study drug	1. Not applicable 2. Not applicable
Other specific action	1. Remedial drug therapy, percutaneous coronary intervention 2. Remedial drug therapy, percutaneous coronary intervention
Outcome of event	1. Not recovered/not resolved 2. Recovered/resolved
Relationship to study drug	Investigator's assessment / Sponsor's assessment 1. Yes / Yes 2. Yes / No

6[redacted]歳の男性が本試験に組入れられ、偽注射群に割付けされた。

第1日* 、左眼に初回投与として偽注射を行った。

第8日* 、左眼に本剤 2mg を IVT 投与した。

第11日* 、心筋虚血（報告語：無症候性心筋虚血）が発現し、非重篤と判断された。
第12日* 、クロピドグレル 75mg による治療を開始した。本事象は持続し、第35日* 時点で未回復であった。

第36日* 、被験者は持続していた心筋虚血（報告語：無症候性心筋虚血）が悪化したため入院し、重篤と判断された。本事象は治験責任医師により重症度は中等度と評価され、治験手順、注射手技、及びレーザー手技と関連がないと判断されたが、治験薬とは関連があると判断された。治験薬投与に対する処置は「該当しない」であった。第36日* 、ニコランジル 5mg、3 回／日による治療を追加した。

＊新薬承認情報提供時に置換

第37日* 、経皮的冠動脈形成術（PCI）を行った。本事象の転帰は未回復であった。

第39日* 、本事象の重症度が軽度に改善し、被験者は退院した。

第66日* 、被験者は持続していた心筋虚血（報告語：無症候性心筋虚血）が悪化したため再入院し、重篤と判断された。本事象は治験責任医師により重症度は中等度と評価され、治験手順、注射手技、及びレーザー手技と関連がないと判断されたが、治験薬とは関連があると判断された。治験薬投与に対する処置は「該当しない」であった。第66日* 、エパデール 900mg、2 回／日による治療を追加した。

第67日* 、PCI を行った。第68日* 、本事象は消失した。

合併症である 2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、及び頚動脈狭窄も本事象発現の原因であると考えられた。

心筋虚血は、予測できない重篤な有害事象（疑いのあるものを含む）（SUSAR）と判断され、盲検解除を行った。

病歴

MedDRA PT	Reported Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medical History	Laterality
Type 2 diabetes mellitus	Type2 diabetes mellitus	1985	ONGOING	N	-
Dyslipidaemia	Dyslipidaemia	2012[redacted]	ONGOING	N	-
Hypertension	Hypertension	2015	ONGOING	N	-
Hyperuricaemia	Hyperuricaemia	2015	ONGOING	N	-
Carotid artery stenosis	Internal carotid artery constriction	2015[redacted]	ONGOING	N	-
Retinal artery occlusion	Central retinal artery occlusion	2015[redacted]	ONGOING	Y	LEFT

病歴：NVG の原因疾患

MedDRA PT	Reported Term	Medical History Occurrence	Laterality	Primary Underlying Disease	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Retinal vein occlusion	Central retinal vein occlusion	N	-	-	-	-
Diabetic retinopathy	Proliferative diabetic retinopathy	Y	BILATERAL	N	2011	ONGOING
Ocular ischaemic syndrome	Ocular ischemic syndrome	Y	LEFT	Y	2015[redacted]	ONGOING

＊新薬承認情報提供時に置換

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
SITAGLIPTIN PHOSPHATE / JANUVIA	SITAGLIPTIN PHOSPHATE	Treatment of Concomitant Disease:Type2 diabetes mellitus	50mg SID	ORAL	2012-01	ONGOING	N	-
INSULIN GLARGINE / LANTUS	INSULIN GLARGINE	Treatment of Concomitant Disease:Type2 diabetes mellitus	8IU SID	SUBCUTANEOUS	2012-01	ONGOING	N	-
EZETIMIBE / ZETIA	EZETIMIBE	Treatment of Concomitant Disease:Dyslipidaemia	10mg SID	ORAL	2012-09	ONGOING	N	-
METFORMIN / METFORMIN	METFORMIN	Treatment of Concomitant Disease:Type2 diabetes mellitus	500mg BID	ORAL	2015-07	ONGOING	N	-
ACETYLSALICYLIC ACID / BAYASPIRIN	ACETYLSALICYLIC ACID	Treatment of Concomitant Disease:Internal carotid artery constriction	100mg SID	ORAL	2015-09	ONGOING	N	-
BRIMONIDINE TARTRATE / AIPHAGAN	BRIMONIDINE TARTRATE	Other:Treatment of NVG	q.s BID	OPHTHALMIC	2015-10	ONGOING	Y	LEFT
COSOPT / COSOPT	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE / TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s BID	OPHTHALMIC	2015-10	ONGOING	Y	LEFT
FLUORESCEIN SODIUM / FLUORESCITE	FLUORESCEIN SODIUM	Other:part of FA	500mg once per FA procedure	INTRAVENOUS	2015-10	2016-01	Y	BILATERAL
FLUORESCEIN SODIUM / FLUORESCITE	FLUORESCEIN SODIUM	Other:Part of tonometry	q.s.once per tonometry	OPHTHALMIC	2015-10	2016-01	Y	BILATERAL
METOCLOPRAMIDE / PRIMPERAN	METOCLOPRAMIDE	Other:prevention of nausea	10mg SID	ORAL	2015-10	2015-10	N	-
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE / VEGAMOX	MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	Other:Prevention of infection associated with study drug administration	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-10	2015-10	Y	LEFT
MYDRIN P / OPHMIC	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:part of indirect ophthalmoscopy/ procedure of Fundus Photography/Fluorescein Angiography	q.s once per indirect ophthalmoscopy /FP/FA	OPHTHALMIC	2015-10	2016-01	Y	BILATERAL
OXYBUPROCAINE / BENOXIL	OXYBUPROCAINE	Other:Part of tonometry/gonioscopy /laser	q.s.once per tonometry/gonioscopy/laser	OPHTHALMIC	2015-10	2016-01	Y	BILATERAL
REBAMIPIDE / REBAMIPIDE	REBAMIPIDE	Other:Prevention of gastritis	100mg TID	ORAL	2015-10	2015-11	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-10	2015-10	Y	LEFT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-10-[redacted]	2015-11[redacted]	Y	LEFT
ASPARTIC ACID / ASPARAK	ASPARTIC ACID	Other:prevention of hypokalemia	300mg BID	ORAL	2015-10-[redacted]	2015-11[redacted]	N	-
CLOPIDOGREL / CLOPIDOGREL	CLOPIDOGREL	Other:Treatment of Concomitant Disease#6,Treatment of Adverse Event#1,#2,#3,#4	75mg SID	ORAL	2015-10-[redacted]	ONGOING	N	-
LANSOPRAZOLE / LANSOPRAZOLE	LANSOPRAZOLE	Other:gastric mucosa protection	15mg SID	ORAL	2015-10-[redacted]	ONGOING	N	-
HYALURONATE SODIUM / HYALEIN	HYALURONATE SODIUM	Other:cornea protection	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-11-[redacted]	ONGOING	Y	LEFT
NICORANDIL / NICORANDIL	NICORANDIL	Other:AE#2,#3,#4	5mg TID	ORAL	2015-11-[redacted]	ONGOING	N	-
ETHYL ICOSAPENTATE / EPADEL	ETHYL ICOSAPENTATE	Treatment of Adverse Event:Silent myocardial ischemia	900mg BID	ORAL	2015-12-[redacted]	ONGOING	N	-
METOCLOPRAMIDE / PRIMPERAN	METOCLOPRAMIDE	Other:prevention of nausea	10mg SID	ORAL	2016-01-[redacted]	2016-01[redacted]	N	-

2.7.6.1.a 付録

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA PT/Rep. Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	TEAE?	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Causality to Injection Procedure	Rel. to PP?	Causality to Laser Procedure	Intensity	Action taken	Other Spec. Action	Outcome	Category for Adverse Event	Location of Event
Myocardial ischaemia（心筋虚血）/ Silent myocardial ischemia	Day 11*	Y	Day 35*	Y	N	N	N	MILD	DOSE NOT CHANGED	Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
Myocardial ischaemia（心筋虚血）/ Silent myocardial ischemia	Day 39*	N	Day 65*	Y	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.a.2.6 被験者 [redacted]

Subject identifier	17584-[redacted]
Year of birth	[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	[redacted]
Baseline weight (kg)	[redacted]
Race	Asian
Study drug	1. Sham injection 2. Aflibercept 2 mg IVT injection
Start / stop dates of study drug	1. Day 1* / not applicable 2. Day 8* / not applicable
Event	Proliferative diabetic retinopathy (MedDRA PT: Diabetic retinopathy／糖尿病網膜症)
Intensity	Severe
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	Day 11* / Day 13*
Date of last dose of study drug before event	Day 8*
Action taken with study drug	Not applicable
Other specific action	Vitrectomy
Outcome of event	Recovering/resolving
Relationship to study drug	Investigator's assessment: No Sponsor's assessment: No

6[redacted]歳の男性が本試験に組入れられ、偽注射群に割付けされた。

第1日* 、右眼に初回投与として偽注射を行った。

第8日* 、右眼に本剤 2mg を IVT 投与した。

第11日* 、右眼に糖尿病網膜症（報告語：増殖性糖尿病網膜症）が発現し、入院を要したため重篤と判断された。本事象は治験責任医師により重症度は高度と評価され、治験手順、注射手技、レーザー手技、及び治験薬と関連がないと判断された。治験薬投与に対する処置は「該当しない」であった。第13日* 、硝子体切除術を行い、本事象は軽快した。

本事象は原疾患（NVG）に起因し、IVT 投与との関連はないと判断された。

病歴

MedDRA PT	Reported Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medical History	Laterality
Cataract	Cataract	2015[redacted]	2015[redacted]	Y	RIGHT
Cataract	Cataract	2015[redacted]	ONGOING	Y	LEFT
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	2015[redacted]	ONGOING	N	-

＊新薬承認情報提供時に置換

病歴：NVG の原因疾患

MedDRA PT	Reported Term	Medical History Occurrence	Laterality	Primary Underlying Disease	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Retinal vein occlusion	Central retinal vein occlusion	N	-	-	-	-
Diabetic retinopathy	Proliferative diabetic retinopathy	Y	BILATERAL	Y	2015-[redacted]	ONGOING
Ocular ischaemic syndrome	Ocular ischemic syndrome	N	-	-	-	-

前治療薬及び併用薬

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-09[redacted]	2015-09[redacted]	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / ASPARA K	ASPARTIC ACID	Other:preservation of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2015-09[redacted]	2015-09[redacted]	N	-
COSOPT / COSOPT	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE / TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s. BID	OPHTHALMIC	2015-09[redacted]	2015-10[redacted]	Y	RIGHT
LATANOPROST / XALATAN	LATANOPROST	Other:Treatment of NVG	q.s. SID	OPHTHALMIC	2015-09[redacted]	ONGOING	Y	RIGHT
LEVOFLOXACIN / LEVOFLOXACIN	LEVOFLOXACIN	Other:Prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-09[redacted]	2015-12[redacted]	Y	RIGHT
MYDRIN P / MYDRIN P	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Part of Indirect ophthalmoscopy procedure	q.s.once per indirect ophthalmoscopy	OPHTHALMIC	2015-09[redacted]	2015-12[redacted]	Y	BILATERAL
SITAGLIPTIN PHOSPHATE / JANUVIA	SITAGLIPTIN PHOSPHATE	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	50mg SID	ORAL	2015-09[redacted]	ONGOING	N	-
ACETAZOLAMIDE [ACETAZOLAMIDE] / DIAMOX	ACETAZOLAMIDE	Other:Treatment of NVG	250mg BID	ORAL	2015-10[redacted]	2015-10[redacted]	Y	RIGHT
ASPARTIC ACID / ASPARA K	ASPARTIC ACID	Other:preservation of hypokalemia	600mg BID	ORAL	2015-10[redacted]	2015-10[redacted]	N	-
ANTIINFECTIVES, OPHTHALMIC / PA Iodo		Other:for surgery #1,2,3	q.s. once	OPHTHALMIC	2015-10[redacted]	2015-10[redacted]	Y	RIGHT
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / RINDERON	BETAMETHASONE	Other:Prevention of postoperative inflammation	q.s. QID	OPHTHALMIC	2015-10[redacted]	2015-10[redacted]	Y	RIGHT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
BSS PLUS [CACL DIHYDR,GLUCOSE,GLUTATH, MGCL ANHYDR,KCL, NA BICARB,NACL, NA+ PHOS] / BSS PLUS	CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE / GLUCOSE / GLUTATHIONE / MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS / POTASSIUM CHLORIDE / SODIUM BICARBONATE / SODIUM CHLORIDE / SODIUM PHOSPHATE	Other:for surgery #1,2,3	q.s. once	INTRAVITREAL	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
CEFDINIR / CEFDINIR	CEFDINIR	Other:Prevention of postoperative inflammation	100mg TID	ORAL	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
CEFOTIAM / CEFOTIAM	CEFOTIAM	Other:for surgery #1,2,3	1g once	INTRAVENOUS	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
DIAGNOSTIC AGENTS FOR OPHTHALMOLOGIC USE / ILM BLUE	-	Other:for surgery #1	0.5ml once	INTRAVITREAL	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
EPINEPHRINE / BOSMIN	EPINEPHRINE	Other:for surgery #1,2,3	q.s. once	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
GENTAMICIN SULFATE [GENTAMICIN SULFATE] / GENTACIN	GENTAMICIN SULFATE	Other:for surgery #1,2,3	10mg Once	INTRAVENOUS	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
HYALURONATE SODIUM / ARTZ Dispo	HYALURONATE SODIUM	Other:for surgery #1,2	25mg once	INTRAVITREAL	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
HYALURONATE SODIUM / Healon V	HYALURONATE SODIUM	Other:for surgery #2,3	q.s. once	INTRAVITREAL	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
HYALURONATE SODIUM / OPEGAN HI	HYALURONATE SODIUM	Other:for surgery #2,3	q.s. once	INTRAVITREAL	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
LIDOCAINE / Xylocaine Injection polyamp 2%	LIDOCAINE	Other:Anesthesia for surgery	10ml once	SUBTENON	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
MYDRIN P / MYDRIN P	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / TROPICAMIDE	Other:Mydriasis for surgery	q.s.once	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
NEPAFENAC / NEVANAC	NEPAFENAC	Other:prevention of postoperative inflammation	q.s. QID	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-12	Y	RIGHT
OFLOXACIN / Tarivid Ophtalalmic Ointment	OFLOXACIN	Other:Prevention of postoperative inflammation	q.s. once	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE / NEOSYNESIN	PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	Other:Mydriasis for surgery	q.s.once	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT
SURGICAL AIDS / Vision Blue		Other:for surgery #1	q.s. once	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-10	Y	RIGHT

WHO Drug Name/Rep. Term	Ingredients	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
TRIAMCINOLONE ACETONIDE / MaQaid intravitreal injection 40mg	TRIAMCINOLONE ACETONIDE	Other:for surgery #1	40mg once	INTRAVITREAL	2015-10-	2015-10-	Y	RIGHT
XYLOCAINE OPHTHALMIC 4% / Xylocaine 4%	BENZALKONIUM CHLORIDE / LIDOCAINE HYDROCHLORIDE / METHYLCELLULOSE	Other:Anesthesia for surgery	q.s. once	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-10-	Y	RIGHT
BETAMETHASONE [BETAMETHASONE] / RINDERON	BETAMETHASONE	Other:Prevention of postoperative inflammation	q.s. 6times a day	OPHTHALMIC	2015-10-	2015-12-	Y	RIGHT
MAGNESIUM OXIDE / MAGMITT	MAGNESIUM OXIDE	Treatment of Adverse Event:Constipation	990mg TID	ORAL	2015-10-	ONGOING	N	-
ROSUVASTATIN / CRESTOR	ROSUVASTATIN	Treatment of Adverse Event:Dyslipidemia	2.5mg SID	ORAL	2015-10-	ONGOING	N	-
COSOPT / COSOPT	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE / TIMOLOL MALEATE	Other:Treatment of NVG	q.s. BID	OPHTHALMIC	2015-10-	ONGOING	Y	RIGHT
GLICLAZIDE / GLICLAZIDE	GLICLAZIDE	Treatment of Concomitant Disease:Diabetes mellitus	20mg SID	ORAL	2015-12-	ONGOING	N	-
GATIFLOXACIN / GATIFLO	GATIFLOXACIN	Other:prevention of infection	q.s QID	OPHTHALMIC	2015-12-	ONGOING	Y	LEFT

2.7.6.1.a 付録

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA PT/Rep. Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	TEAE?	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Causality to Injection Procedure	Rel. to PP?	Causality to Laser Procedure	Intensity	Action taken	Other Spec. Action	Outcome	Category for Adverse Event	Location of Event
Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）/ Diabetic nephropathy	Day 1*	N	-	N	N	N	N	MILD	DOSE NOT CHANGED	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
Constipation（便秘）/ Constipation	Day 34*	Y	-	N	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
Dyslipidaemia（脂質異常症）/ Dyslipidemia	Day 34*	Y	-	N	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	Remedial Drug Therapy	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
C-reactive protein increased（C-反応性蛋白増加）/ CRP increased	Day 76*	N	-	N	N	N	N	MILD	NOT APPLICABLE	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OTHER	-
Vitreous haemorrhage（硝子体出血）/ vitreous hemorrhage	Day 85*	N	-	N	N	N	N	MODERATE	NOT APPLICABLE	NONE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	OCULAR EVENT	EYE (LEFT)

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.2 【国内試験】血管新生緑内障患者を対象とした第Ⅲ相試験：19652 試験（VENERA 試験）（報告書番号 PH-40459）

参照項目：5.3.5.2.1 PH-40459

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

血管新生緑内障を有する日本人患者を対象としたアフリベルセプトの硝子体内投与による有効性、安全性及び忍容性を検討する単群、非無作為化、非遮蔽、第Ⅲ相試験

実施医療機関：7 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018 年 10 月 3 日

最後の被験者の完了日： 2019 年 3 月 14 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

本試験の主要目的は、血管新生緑内障（NVG）患者に対する BAY 86-5321／アフリベルセプト（以下、本剤）の硝子体内（IVT）投与における有効性を眼圧の変化を用いて検討することである。

また、副次目的は、NVG 患者に対する本剤の IVT 投与における安全性及び忍容性を検討することである。

試験方法：

本試験は、多施設共同、単群、非無作為化、非遮蔽試験であり、スクリーニング（治験薬投与開始 15 日前～1 日目）、1 日目、観察期間（1 週目及び 2 週目の来院）、及び追跡調査（5 週目）から成る（図 2.7.6.2-1）。

試験参加に文書にて同意し、スクリーニング及びベースライン時（1 日目の治験薬投与前）の両方で選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも抵触しない NVG 患者を適格例と判断し、治験薬を割り当てた。

各来院時に有効性及び安全性の検査を行った。ただし、臨床検査はスクリーニング及び追跡調査のみで行うこととした。詳細は付表 2.7.6.2.a.1- 1 参照。

<u>スクリーニング（治験薬投与 15 日前～1 日目：来院 1）</u>

治験対象眼の眼圧が 25mmHg 超であることを確認した後、導入治療（最短 1～2 時間）として眼圧下降点眼薬（プロスタグランジン関連薬、交感神経遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経刺激薬、Rho キナーゼ阻害薬のうち少なくとも 3 剤）を用いた多剤併用療法を行い、導入治療開始から 1 時間（±10 分）後に眼圧を評価した。スクリーニング時（眼圧下降点眼薬の投与前）と比較して眼圧が下降しなかった場合はこの測定値をベースライン値とし、本剤を投与した。スクリーニング時と比較して眼圧が下降した場合は導入治療期開始から 2 時間（±10 分）後に再評価し、眼圧が 25mmHg を超えている場合はこの測定値をベースライン値とし、本剤を投与した。

スクリーニングと同日に本剤を投与できない場合、ベースライン評価と治験薬割り当ては本試験における NVG 診断後の 15 日以内に行うこととした。

眼圧下降点眼薬は、1 週目まで変更することなく継続することとした。全身性の眼圧下降薬及び眼圧を下降させる目的での汎網膜光凝固術（PRP）を含む外科的治療は、1 週目の眼圧評価までは行わないこととした。

<u>1 日目：来院 2</u>

スクリーニングでの適格性確認後に時間の余裕がある場合、スクリーニングと 1 日目を 1 回の来院にまとめ、1 日目の手順をスクリーニング時に実施できることとした。

1 日目に本剤を単回 IVT 投与した。

観察期間（1 週目：来院 3～2 週目：来院 4）

1 週目〔来院 3：8 日目（＋3 日）〕及び 2 週目〔来院 4：15 日目（±3 日）〕に、検査を行った。

追跡調査（5 週目：来院 5）

被験者は 5 週目〔36 日目（±7 日）〕に来院し、試験終了時の検査を行った。

被験薬：

BAY 86-5321／アフリベルセプト（本剤）

用法・用量

本剤 2mg（0.05mL）を、1 回 IVT 投与した。

投与期間

1 日（単回投与）

対照薬：

該当せず

選択・除外基準：

主な選択基準

以下の基準を満たす患者を本試験の対象とした。

(1) 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

(2) 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

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

(1) 片眼が失明しているもの。片眼のみが試験に適格な場合は、僚眼の視力予後を更に悪化させるような疾患があるもの

(2) 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

(3) 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

(4) 治験対象眼の眼内に重度の炎症のあるもの

(5) 治験対象眼に、抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）薬の投与が禁忌となり得る又は試験結果の解釈に影響すると治験責任（分担）医師が判断する眼科的障害が認められるもの

(6) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）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、本剤など）の投与を受けたもの

(7) 治験対象眼又はその周囲に、1 日目（来院 2）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）

(8) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）の前 120 日以内に副腎皮質ステロイド剤（デポー製剤）の投与を受けたもの

(9) 1 日目（来院 2）の前 180 日以内に全身性の血管新生阻害剤の投与を受けたもの

(10) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）の前 30 日以内にアトロピン硫酸塩水和物点眼薬の投与を受けたもの

(11) 1 日目（来院 2）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

(12) 治験対象眼に、ろ過手術又は後部硝子体切除術を含む外科的治療を受けたもの、若しくは無水晶体眼である、あるいは後嚢の破裂（偽水晶体眼又はイットリウム・アルミニウム・ガーネットレーザー後嚢切開術の場合を除く）があるもの

(13) 治験対象眼に、1 日目（来院 2）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（来院 2）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

有効性の評価項目：

主要評価項目

・ 1 週目の眼圧のベースラインからの変化

副次評価項目

・ 1 週目の虹彩新生血管（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

・ 各来院時点の眼圧及びそのベースラインからの変化

・ 各来院時点の NVI 及び隅角新生血管（NVA）グレード及びそのベースラインからの変化

・ 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

各評価項目の測定方法

・ 眼圧は Goldmann を標準とした圧平眼圧計を用いて測定した。治験薬投与前は両眼、治験薬投与後は 15～60 分後に治験対象眼の眼圧を評価した。ベースライン後の来院では、ベースラインで測定した時刻の±2 時間以内に眼圧を測定した。

・ 各来院時に、NVI 及び NVA の発現の有無について、細隙灯顕微鏡と隅角鏡検査により評価した。治験対象眼における NVI 及び NVA の程度については、下記に示すスコア表に従ってスコア化した。

グレード	NVI	NVA
0	NVI なし	NVA なし
1	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限以下	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限以下
2	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限超	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限超
3	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生／ブドウ膜外反が 1～3 象限	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 1～3 象限
4	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生／ブドウ膜外反が 3 象限超	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 3 象限超

薬物動態の評価項目：

該当せず

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、理学的検査、バイタルサイン及び眼科検査（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）

被験者数：

目標被験者数：

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）として 16 例

PPS からの除外が生じた場合には、約 20 例に治験薬を割り当てることとした。

設定根拠：

眼圧に対する PRP の影響を可能な限り排除した試験デザイン下で、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 患者における、1 週目の眼圧のベースラインからの真の変化量は 0mmHg 未満ではない（すなわち、眼圧が変化しない、又は上昇する）と想定し、有効な眼圧下降効果の閾値を 0mmHg と設定した。

後ろ向き研究において、NVG 患者を対象にベバシズマブ IVT 投与と既存の治療（眼圧下降薬、PRP など）の併用（併用療法群）と既存の治療のみ（単独療法群）でのベースラインからの眼圧の平均変化が比較され、併用療法群での眼圧の平均変化量は－11.1mmHg（治療開始から平均 9.2 日目）、単独療法群では 0mmHg（治療開始から平均 18.8 日目）であった。

VEGA 試験（2.7.6.1 参照）では、1 週目の投与前まで全身性の眼圧下降薬の投与を受けていない被験者集団における、偽注射群での 1 週目の投与前の眼圧のベースラインからの変化量〔平均値±標準偏差（SD）〕は－0.4±7.7mmHg であった〔両側 95%信頼区間（CI）－5.6～4.8mmHg〕。一方、VEGA 試験において、1 週目の投与前まで全身性の眼圧下降薬の投与を受けていない被験者集団における、本剤群での 1 週目の投与前の眼圧のベースラインからの変化量（平均値±SD）は－8.8±8.4mmHg であった。これらのことから、1 週目の投与前まで全身性の眼圧下降薬の投与を禁じた本試験での、1 週目の投与前の眼圧のベースラインからの変化量を－8.0±9.0mmHg と想定した。

これらの想定から、1 週目の眼圧のベースラインからの変化量（平均値）の両側 95%CI（1 標本 t 統計量を用いる）の上限が事前に設定した閾値（0mmHg、無治療下で想定される眼圧の変化）を下回ることを示す検出力が 90%を超えるには 16 例が必要である。

解析方法：

解析対象集団の定義

- 最大の解析対象集団（FAS）：
  治験薬が割り当てられた被験者のうち、1 日目に治験薬が少なくとも 1 回 IVT 投与され、ベースラインで有効な眼圧測定値が得られており、かつ、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眼圧測定値が得られている被験者
- PPS：
  治験薬が割り当てられた被験者のうち、1 日目に治験薬が少なくとも 1 回 IVT 投与され、ベースラインで有効な眼圧測定値が得られており、かつ、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眼圧測定値（例：定められた期間内の測定、禁止療法施行前の測定）が得られており、有効性に影響を及ぼし得る所見が認められない被験者
  治験薬投与後 4 日以内（投与日を含む）に測定した有効性の値は PPS の解析から除外した。また、治験薬投与後の眼圧測定値のうち、ベースラインでの測定時刻の前後 2 時間以内に測定されていない値は PPS の解析から除外した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：
  治験薬が割り当てられ、少なくとも 1 回 IVT 投与されたすべての被験者

有効性の解析

有効性の評価では、PPS における解析を主とし、FAS における解析を補足的に行った。1 週目に有効な測定値（眼圧、NVI 及び NVA）が得られていない場合、1 週目までのベースライン後の値によりデータを補完した（LOCF）。禁止療法が用いられた場合、用いられた後の眼圧測定値は PPS での解析の補完には使用しないが、FAS での補完には使用可能とした。

有効性の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」では、1 週目の眼圧のベースラインからの変化量の平均値の点推定値及びその両側 95%CI（1 標本 t 統計量に基づく）を算出し、両側 95%CI の上限が閾値（0mmHg）を下回っていた場合に、本試験は成功したとみなすこととした。

有効性の副次評価項目である「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」では、1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して少なくとも 1 段階改善した場合を「改善」とし、改善した被験者の割合を記述的に要約した。また、改善した被験者の割合の点推定値及びその両側 95%CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。

有効性の探索的評価項目では、「各来院時点の眼圧及びそのベースラインからの変化」は記述的に要約した。「各来院時点の NVI 及び NVA グレード及びそのベースラインからの変化」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すると共に、1 週目の NVA グレードが改善した被験者の割合の点推定値及びその両側 95%CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。「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」は、眼圧をコントロールできた被験者の割合を、頻度表を用いて要約すると共に、1 週目の眼圧をコントロールできた被験者の割合の点推定値及びその両側 95%CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。

安全性の解析

安全性の解析には SAF を用いた。

有害事象の収集期間は、同意書に署名した時点から追跡調査の終了までとした。有害事象のうち、治験薬投与から治験薬投与 30 日後までに発現又は悪化した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。報告された有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計した。TEAE は、すべての TEAE、並びに治験対象眼、僚眼及び眼以外の TEAE に分けて要約した。有害事象は、治験薬との因果関係、注射手技との因果関係、注射手技を除く治験実施計画書に規定する検査・観察等（以下、治験手順）との因果関係、重症度、重篤度についても記述的に要約した。重症度は各被験者の最大の重症度について示した。その他の安全性評価の変数は、ベースラインからの変化も含め記述的に要約した。

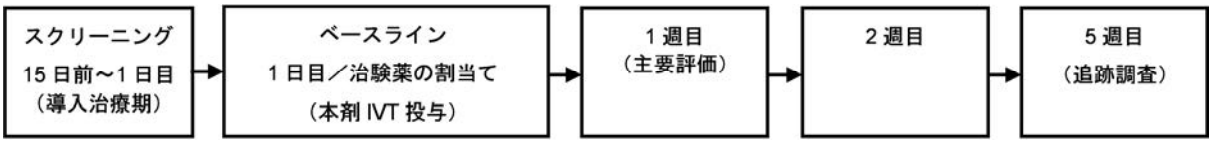


図 2.7.6.2-1 試験デザイン

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。17 例を試験に組入れた。このうち、適格性基準を満たさなかった 1 例を除く 16 例に治験薬を割り当て、治験薬を投与した。16 例全例が 1 週目まで試験を継続した。同意撤回により試験を中止した 1 例を除く 15 例が 5 週目の追跡調査を完了した。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳

Disposition	Total
Number of subjects	
Enrolled	17
Screening failures	1
Treated	16 (100.0%)
Did not complete Treatment	0
Completed Treatment	16 (100.0%)
Did not complete Follow-up	1 (6.3%)
Primary reason (a)	
- of these: Withdrawal by subject	1 (100.0%)
Completed Follow-up	15 (93.8%)
Did not complete study	1 (6.3%)
Completed study	15 (93.8%)

Completed treatment means the number of subjects who continued the study until Week 1.

Completed study means the number of subjects who completed both of Treatment and follow-up.

(a) Percentages of subjects who did not complete Follow-up.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.1/5, Table 14.1.1/8

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-2 に示す。

治験薬が投与された 16 例全例を SAF とし、FAS 及び PPS にも 16 例全例が含まれた。したがって、いずれの解析対象集団も同一となった。

表 2.7.6.2-2 解析対象集団（治験薬を割当てられた被験者）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Subjects valid for safety analysis	16 (100.0%)
Subjects valid for full analysis	16 (100.0%)
Subjects valid for per protocol analysis	16 (100.0%)
Excluded from safety analysis	0
Excluded from full analysis	0
Excluded from per protocol analysis	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.1/4

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

男性被験者は 75.0%及び女性被験者は 25.0%、年齢（平均値±SD、以下同様）は 65.6±12.9 歳、体重は 66.30±12.16kg、体格指数（BMI）は 24.85±3.96kg/m^2、喫煙者（現在も喫煙中）は 31.3%であった。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的及びその他の特性（SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Sex	
MALE	12 (75.0%)
FEMALE	4 (25.0%)
Race	
ASIAN	16 (100.0%)
Ethnicity	
NOT HISPANIC OR LATINO	16 (100.0%)
Age (years)	
n	16
Mean	65.6
SD	12.9
Min	43
Median	68.5
Max	82
Age group (years)	
<65	7 (43.8%)
>=65	9 (56.3%)

表 2.7.6.2-3 人口統計学的及びその他の特性（SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Baseline Weight (kg)	
n	16
Mean	66.30
SD	12.16
Min	41.5
Median	66.75
Max	90.7
Baseline Height (cm)	
n	16
Mean	163.27
SD	9.71
Min	148.6
Median	163.55
Max	180.0
Baseline Body Mass Index (kg/m2)	
n	16
Mean	24.85
SD	3.96
Min	17.0
Median	25.55
Max	31.9
Baseline Temperature (C)	
n	16
Mean	36.46
SD	0.40
Min	36.0
Median	36.30
Max	37.1
Baseline systolic blood pressure (mmHg)	
n	16
Mean	137.8
SD	10.8
Min	117
Median	139.0
Max	157
Baseline diastolic blood pressure (mmHg)	
n	16
Mean	80.3
SD	12.4
Min	59
Median	84.5
Max	97
Baseline heart rate (beats/min)	
n	16
Mean	77.2
SD	11.2
Min	56
Median	77.5
Max	98

表 2.7.6.2-3 人口統計学的及びその他の特性（SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Smoking History	
NEVER	5 (31.3%)
FORMER	6 (37.5%)
CURRENT	5 (31.3%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.2/1

SAF におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.6.2-4 に示す。

NVG の原因疾患は、増殖糖尿病網膜症（PDR）が 62.5%で最も多く、次いで、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）が 18.8%であった。ベースラインの NVG のステージは、全例が開放隅角期であった。NVG 発症からの期間の中央値（範囲）は 4.0 日（0～428 日）であった。ベースラインにおける眼圧（平均値±SD）は 34.1±6.7mmHg、NVI グレードが 3 又は 4 の被験者の割合は 31.3%、NVA グレードが 3 又は 4 の被験者の割合は 56.3%であった。

表 2.7.6.2-4 ベースラインの疾患特性（SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Primary underlying disease leading to development of NVG	
CRVO	3 (18.8%)
PDR	10 (62.5%)
OIS	1 (6.3%)
Other	2 (12.5%)
Stage of NVG	
OPEN-ANGLE	16 (100.0%)
CLOSED-ANGLE	0
Duration of Disease (days)	
n	16
Mean	60.8
SD	133.7
Min	0
Median	4.0
Max	428
IOP at Baseline (mmHg)	
n	16
Mean	34.1
SD	6.7
Min	26
Median	34.0
Max	48
IOP at Baseline group	
<=34.0 mmHg (median)	9 (56.3%)
>34.0 mmHg (median)	7 (43.8%)
NVI Grade at Baseline	
Grade 0	0
Grade 1	6 (37.5%)
Grade 2	5 (31.3%)
Grade 3	4 (25.0%)
Grade 4	1 (6.3%)

表 2.7.6.2-4 ベースラインの疾患特性（SAF）（続き）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
NVI Grade at Baseline group	
Grade 0	0
Grade 1 or 2	11 (68.8%)
Grade 3 or 4	5 (31.3%)
NVA Grade at Baseline	
Grade 0	0
Grade 1	3 (18.8%)
Grade 2	4 (25.0%)
Grade 3	9 (56.3%)
Grade 4	0
NVA Grade at Baseline group	
Grade 0	0
Grade 1 or 2	7 (43.8%)
Grade 3 or 4	9 (56.3%)
Creatinine clearance at baseline (mL/min)	
n	16
Mean	85.12
SD	30.77
Min	37.6
Median	74.80
Max	144.2
Renal impairment	
Yes (CrCl <= 80 mL/min)	9 (56.3%)
No (CrCl > 80 mL/min)	7 (43.8%)
MH of hepatic impairment	
No	16 (100.0%)
Yes	0
MH of hypertension	
No	3 (18.8%)
Yes	13 (81.3%)
MH of cerebrovasc. disease (ie CVA)	
No	12 (75.0%)
Yes	4 (25.0%)
MH of myocardial infarction (MI)	
No	15 (93.8%)
Yes	1 (6.3%)

IOP: intraocular pressure, OIS: Ocular ischemic syndrome, MH: Medical history

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.2/2

2.7.6.2.2.1.4 病歴及び手術歴

SAF におけるすべての病歴及び手術歴、並びに治験対象眼における病歴及び手術歴をそれぞれ 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.3/1 及び Table 14.1.3/2 に示す。

すべての被験者が病歴又は手術歴を有していた。30%以上の被験者が有していた病歴又は手術歴は、高血圧（81.3%）、白内障手術（62.5%）、白内障、網膜レーザー凝固、糖尿病及び２型

糖尿病（各 43.8%）、脂質異常症（37.5%）並びに糖尿病網膜症及び緑内障（各 31.3%）であった。

すべての被験者が治験対象眼に病歴又は手術歴を有していた。30%以上の被験者が有していた治験対象眼の病歴又は手術歴は、白内障手術（56.3%）並びに白内障及び網膜レーザー凝固（各 43.8%）であった。

2.7.6.2.2.1.5 前治療薬及び併用療法

SAF における前治療薬を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.4/1 に示す。

前治療薬を使用していた被験者の割合は 81.3%であった。30%以上の被験者が使用していた前治療薬は、「眼科用薬」（75.0%）、「抗悪性腫瘍薬」（37.5%）、「利尿薬」及び「抗てんかん薬」（各 31.3%）であった。

SAF における併用薬を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.4/2 に示す。

すべての被験者が併用薬を使用していた。50%以上の被験者が使用していた併用薬は、「眼科用薬」（100.0%）、「鎮痒薬（抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む）」（81.3%）、「糖尿病薬」及び「全身用抗菌薬」（各 75.0%）、「胃酸関連疾患用薬」及び「レニン・アンジオテンシン系作用薬」（各 62.5%）、「カルシウムチャネル遮断薬」及び「耳科用薬」（各 56.3%）、「口腔科用製剤」及び「その他の皮膚科用製剤」（各 50.0%）であった。

SAF における併用薬のうち、治験薬投与前からの併用薬を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.4/3 に、治験薬投与後に開始した併用薬を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.4/4 に示す。治験薬投与後に開始した併用薬で最も多かったのは「眼科用薬」であった。

SAF において治験薬投与後に開始した全身性の眼圧下降薬を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.4/5 に示す。治験薬投与後に全身性の眼圧下降薬を使用した被験者の割合は 18.8%であり、使用されていた薬剤は 3 例とも「利尿薬」、「抗てんかん薬」及び「眼科用薬」であった。

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF における治験薬の投与状況を 2.7.6.2.2.3.1 に示す。

2.7.6.2.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.2.2.2.2.1 1 週目の眼圧のベースラインからの変化

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と 1 標本の t 統計量に基づき推定した両側 95%CI（PPS、LOCF）を表 2.7.6.2-5 に示す。

眼圧（平均値±SD、以下同様）は、ベースラインで 34.1±6.7mmHg、1 週目で 25.8±8.0mmHg であり、変化量の平均値±SD（両側 95%CI）は－8.3±7.3mmHg（－12.2～－4.4mmHg）であった（p＝0.0004）。両側 95%CI の上限値は－4.4mmHg であり、事前に設定した閾値の 0mmHg を下回ったことから、本試験の成功基準が満たされた。

表 2.7.6.2-5 ベースライン及び 1 週目の眼圧並びにその変化量（mmHg）（LOCF）（PPS）

Treatment group	Visit	Value at visit n	Mean	SD	Min	Median	Max	Change from baseline n	Mean (95% C.I.)	SD	Min	Median	Max	P-value
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	0.0004

The two-sided 95% confidence interval and P-value were estimated using one-sample t-statistics.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.1/1

2.7.6.2.2.2.2 補足的解析

主要評価項目の補足的解析として、以下の解析を行った。

- PPS の代わりに FAS を用いた解析
  ベースライン及び 1 週目の眼圧並びに 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）
- LOCF の代わりに OC を用いた解析
  ベースライン及び 1 週目の眼圧並びに 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量（PPS、OC）

FAS と PPS は同一であり、1 週目の眼圧に欠測及び無効なデータはなかったため、これらの補足的解析の結果は上記の結果（表 2.7.6.2-5）と同一であった。

2.7.6.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.2.2.3.1 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

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 Clopper-Pearson 法を用いて推定したその両側 95%CI（PPS、LOCF）を表 2.7.6.2-6 に示す。

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。

表 2.7.6.2-6 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（Clopper-Pearson 法）（LOCF）（PPS）

Evaluation	VTE 2 mg N=16 (100%) n (%)	95% C.I. (%)
Subjects who have improved NVI grade from baseline to Week 1 (LOCF)	13 (81.3%)	54.4, 96.0

The two-sided 95% confidence interval was estimated using Clopper-Pearson method.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.3/1

2.7.6.2.2.2.3.2 補足的解析

副次評価項目の補足的解析として、以下の解析を行った。

- PPS の代わりに FAS を用いた解析
  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（FAS、LOCF）

- LOCF の代わりに OC を用いた解析
  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（PPS、OC）

FAS と PPS は同一であり、1 週目のデータに欠測はなかったため、これらの補足的解析の結果は上記の結果（表 2.7.6.2-6）と同一であった。

2.7.6.2.2.2.4 探索的評価項目

2.7.6.2.2.2.4.1 眼圧

2.7.6.2.2.2.4.1.1 各来院時点の眼圧及びベースラインからの変化

各来院時点の眼圧及びベースラインからの変化（PPS）を付表 2.7.6.2.a.1- 2 に示す。また、各来院時点の眼圧（PPS）を図 2.7.6.2-2 に、各来院時点の眼圧のベースラインからの変化（平均値）（PPS）を付図 2.7.6.2.a.1- 1 に示す。

眼圧（平均値±SD）は、ベースライン（34.1±6.7mmHg）から 1 週目（25.8±8.0mmHg）に大きく下降し、2 週目（22.6±7.9mmHg）以降 5 週目（18.6±7.8mmHg）まで更に下降した。眼圧のベースラインからの変化量は、1 週目で－8.3±7.3mmHg、2 週目で－11.6±7.5mmHg、5 週目で－15.5±8.8mmHg であった。

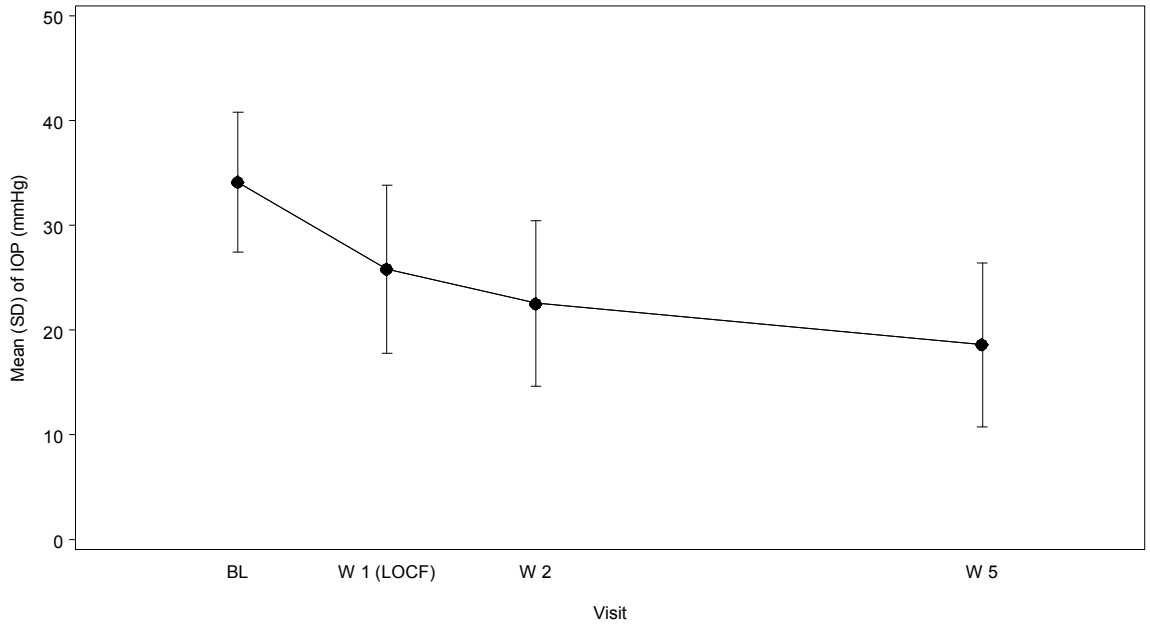


図 2.7.6.2-2 各来院時点の眼圧（平均値±SD）（PPS）

BL: Baseline, W: Week, IOP: intraocular pressure

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.1/1

2.7.6.2.2.2.4.1.2 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

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及び Clopper-Pearson 法を用いて推定したその両側 95%CI（PPS、LOCF）を表 2.7.6.2-7 に示す。また、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（PPS）を付表 2.7.6.2.a.1- 3 及び図 2.7.6.2-3（PPS）に示す。

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（両側 95%CI）は 43.8%（19.8%～70.1%）であった。眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合は、2 週目には 56.3%となり、5 週目には 86.7%まで上昇した。

表 2.7.6.2-7 1 週目の眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（Clopper-Pearson 法）（LOCF）（PPS）

Evaluation	VTE 2 mg N=16 (100%) n (%)	95% C.I. (%)
Subjects who could control IOP (<= 21 mmHg) at Week 1 (LOCF)	7 (43.8%)	19.8, 70.1

The two-sided 95% confidence interval was estimated using Clopper-Pearson method.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.4/1

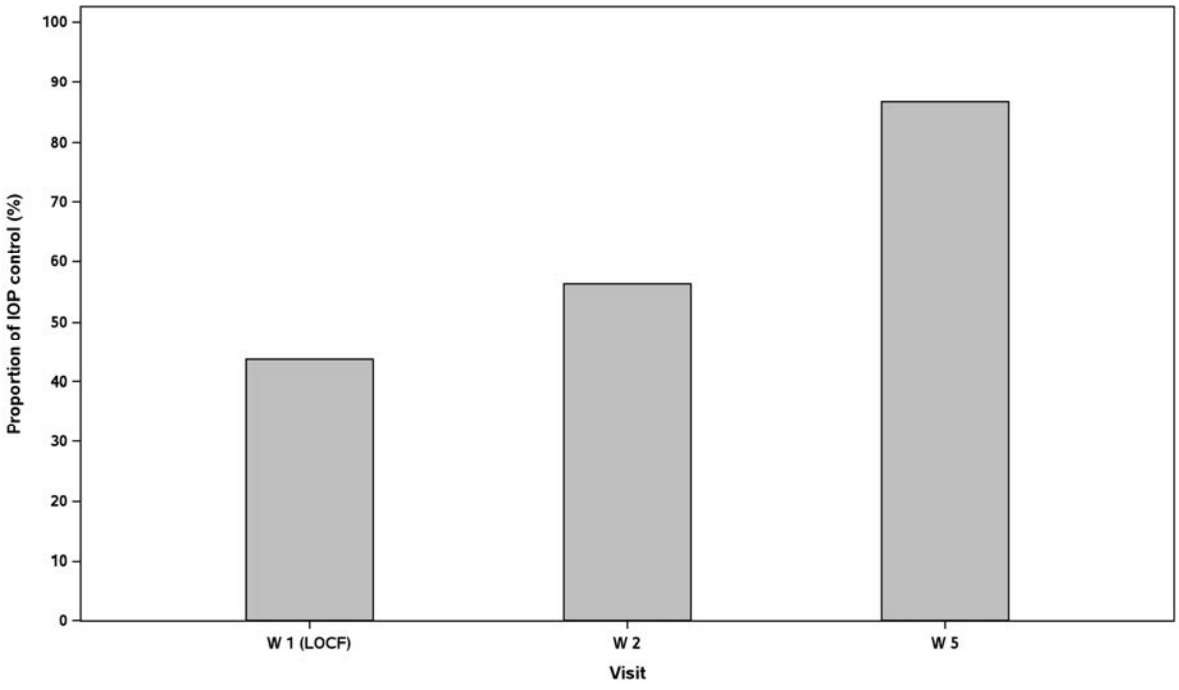


図 2.7.6.2-3 各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた被験者の割合（PPS）

W: Week, IOP: intraocular pressure

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.4/1

2.7.6.2.2.2.4.2 NVI

2.7.6.2.2.2.4.2.1 各来院時点の NVI グレード及びベースラインからの変化

各来院時点の NVI グレード及びベースラインからの変化（PPS）を付表 2.7.6.2.a.1- 4 に示す。また、各来院時点における NVI グレードの割合（PPS）を図 2.7.6.2-4 に示す。

NVI グレードは、1 週目でベースラインと比較して、16 例中 6 例（37.5%）で 1 減少し、7 例で 2 以上減少した結果、NVI グレード 0 の被験者の割合が増加し（0%から 81.3%）、グレードの高い被験者の割合が減少した（グレード 3 が 25.0%から 12.5%、グレード 4 が 6.3%から 0%）。5 週目では、15 例中 5 例（33.3%）でグレードが 1 減少、8 例でグレードが 2 以上減少し、グレード 0 の被験者の割合が 80.0%であり、グレード 1、2、3 の被験者が各 1 例、グレード 4 の被験者は 0 例であった。

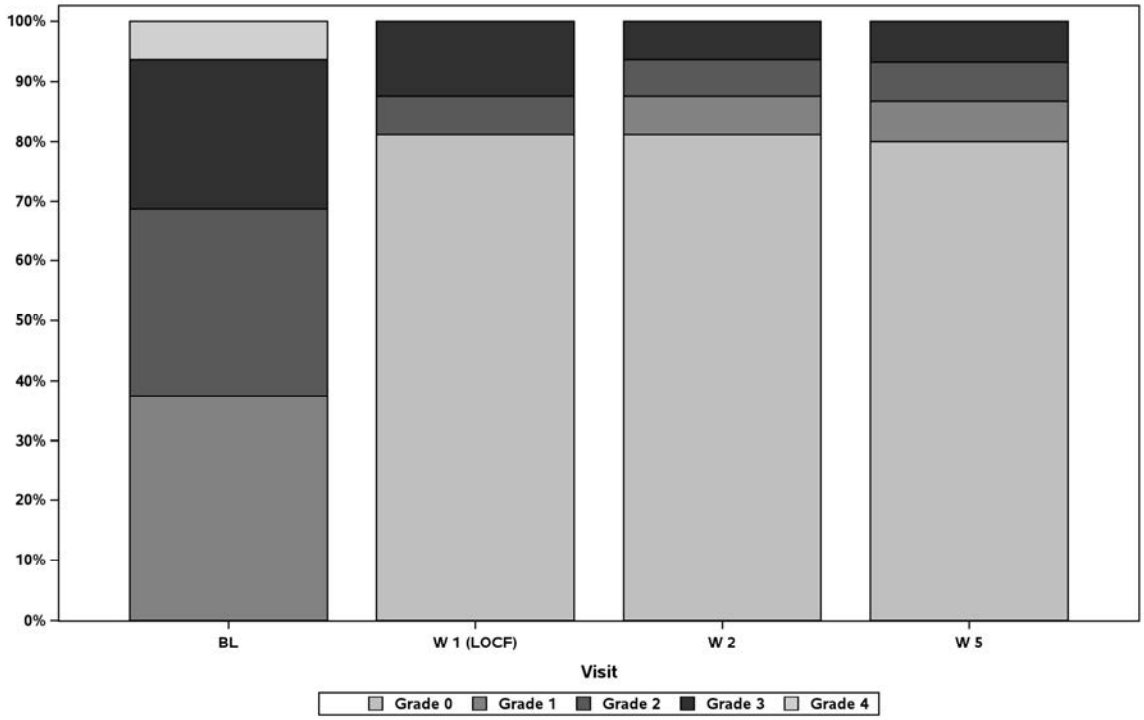


図 2.7.6.2-4 各来院時点の NVI グレードの割合（PPS）

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.2/1

2.7.6.2.2.2.4.2.2 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

各来院時点の NVI グレードについて、ベースラインと比較して改善した被験者の割合を付表 2.7.6.2.a.1- 5（PPS）及び図 2.7.6.2-5（PPS）に示す。

NVI グレードはベースラインと比較して、1 週目で 81.3%（13/16 例）の被験者で改善した。5 週目では 86.7%（13/15 例）の被験者で改善した。

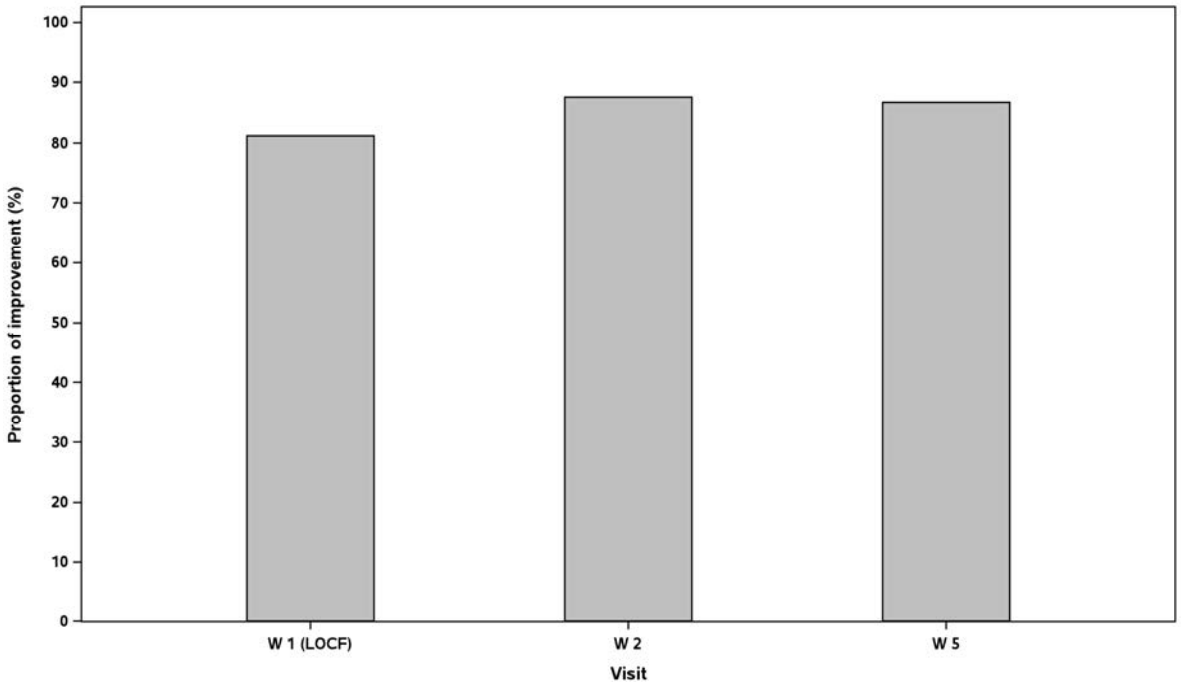


図 2.7.6.2-5 各来院時点の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（PPS）

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.2/2

2.7.6.2.2.2.4.3 NVA

2.7.6.2.2.2.4.3.1 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

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及び Clopper-Pearson 法を用いて推定したその両側 95%CI（PPS、LOCF）を表 2.7.6.2-8 に示す。

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（両側 95%CI）は、50.0%（24.7%～75.3%）であった。

表 2.7.6.2-8 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（LOCF）（PPS）

Evaluation	VTE 2 mg N=16 (100%) n (%)	95% C.I. (%)
Subjects who have improved NVA grade from baseline to Week 1 (LOCF)	8 (50.0%)	24.7, 75.3

The two-sided 95% confidence interval was estimated using Clopper-Pearson method.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.3/2

2.7.6.2.2.2.4.3.2 各来院時点の NVA グレード及びベースラインからの変化

各来院時点の NVA グレード及びベースラインからの変化（PPS）を付表 2.7.6.2.a.1- 6 に示す。また、各来院時点における NVA グレードの割合（PPS）を図 2.7.6.2-6 に示す。

NVA グレードは、1 週目でベースラインと比較して、16 例中 2 例（12.5%）で 1 減少し、6 例で 2 以上減少した結果、NVA グレード 0 の被験者の割合が増加し（0%から 50.0%）、NVA グレードの高い被験者の割合が減少した（グレード 3 以上が 56.3%から 31.3%）。5 週目では、15 例中 4 例（26.7%）でグレードが 1 減少、6 例でグレードが 2 以上減少し、グレード 0 の被験者の割合は 60.0%となった。グレード 2 以上の被験者の割合は 33.3%であった。2 例（13.3%）で NVA グレード 4 への悪化が認められた。1 例が 2 週目に、他の 1 例が 5 週目にグレード 3 から 4 となった（5.3.5.2.1 PH-40459/Listing 16.2.6/3）。

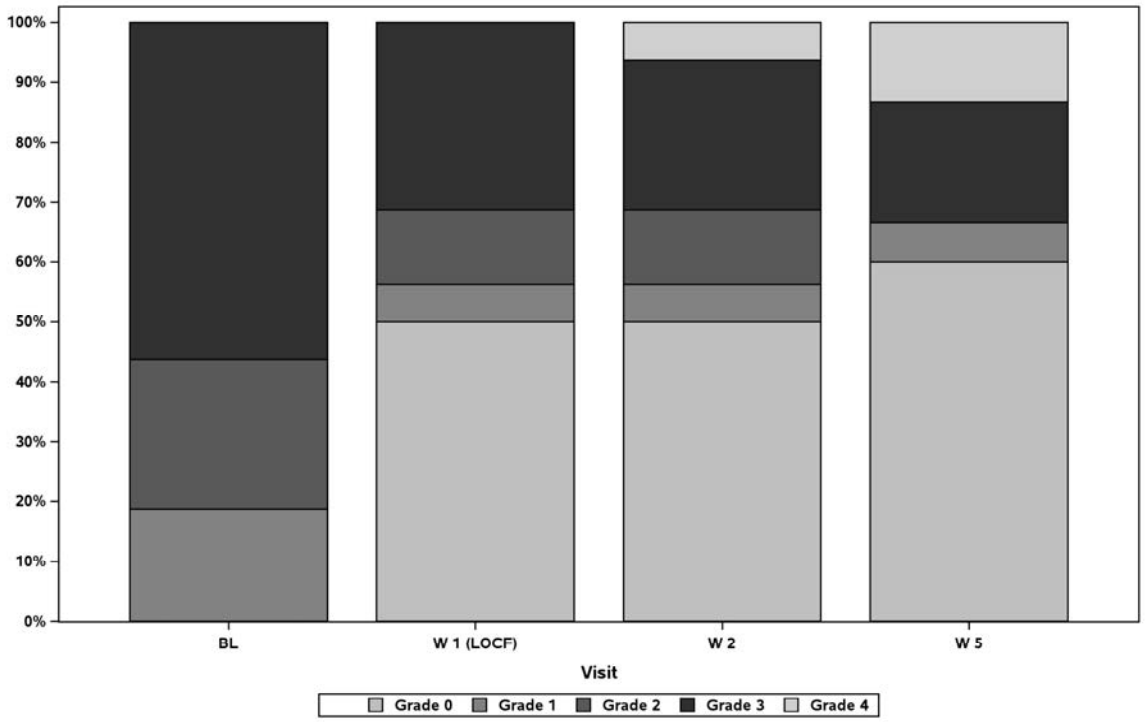


図 2.7.6.2-6 各来院時点の NVA グレードの割合（PPS）

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.3/1

2.7.6.2.2.2.4.3.3 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

各来院時点の NVA グレードについて、ベースラインと比較して改善した被験者の割合を付表 2.7.6.2.a.1- 7（PPS）及び図 2.7.6.2-7（PPS）に示す。

NVA グレードは、ベースラインと比較して 1 週目で 50.0%（8/16 例）の被験者で改善した。その後、NVA グレードは更に改善し、5 週目では、66.7%（10/16 例）の被験者で改善した。

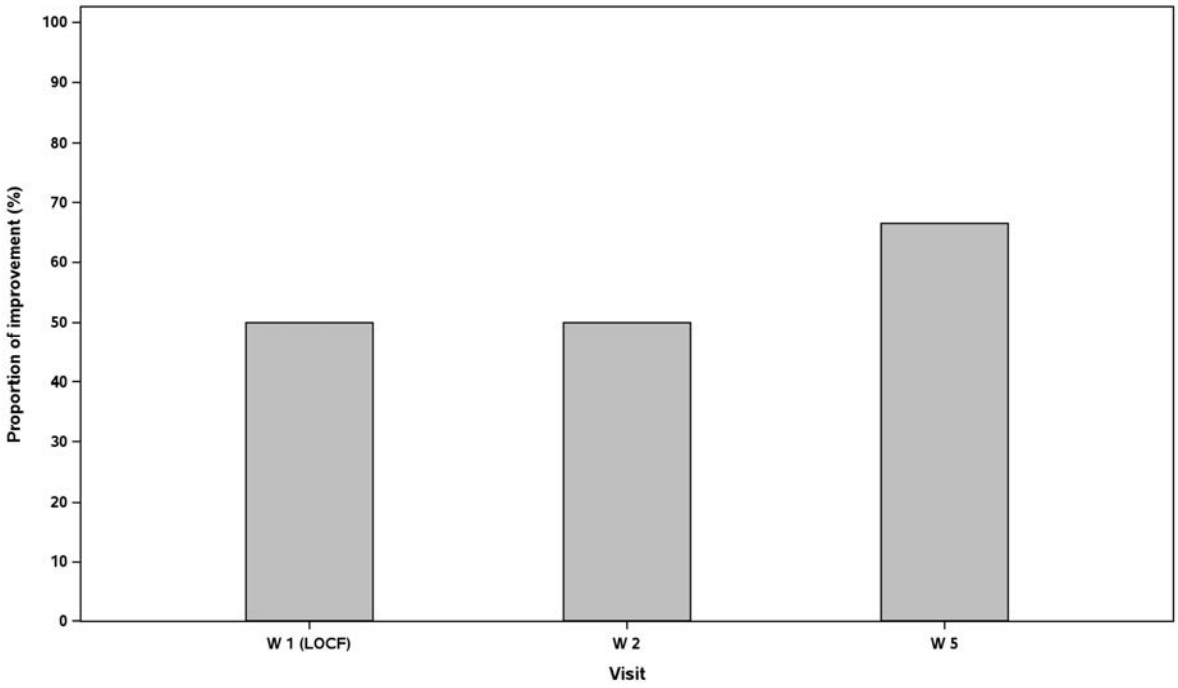


図 2.7.6.2-7 各来院時点の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（PPS）

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.3/2

2.7.6.2.2.2.5 部分集団解析による結果の比較

眼圧及び NVI スコアを変数とし、以下に示す部分集団での解析を行った。

- 年齢（歳）：65 歳未満、65 歳以上
- 性別：男性、女性
- 原因疾患：CRVO、PDR、OIS、その他
- ベースラインの眼圧（mmHg）：中央値以下、中央値超
- ベースラインの NVI グレード：グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4
- ベースラインの NVA グレード：グレード 1 又は 2、グレード 3 又は 4

「1 週目における眼圧のベースラインからの変化」（PPS、LOCF）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」（PPS、LOCF）についての部分集団解析の結果をそれぞれ付表 2.7.6.2.a.1- 8 及び付表 2.7.6.2.a.1-9 に示し、その Forest plot をそれぞれ図 2.7.6.2-8 及び図 2.7.6.2-9 に示す。

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、すべての部分集団で眼圧の下降及び NVI グレードの改善が認められた。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が、検討した範囲において、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。

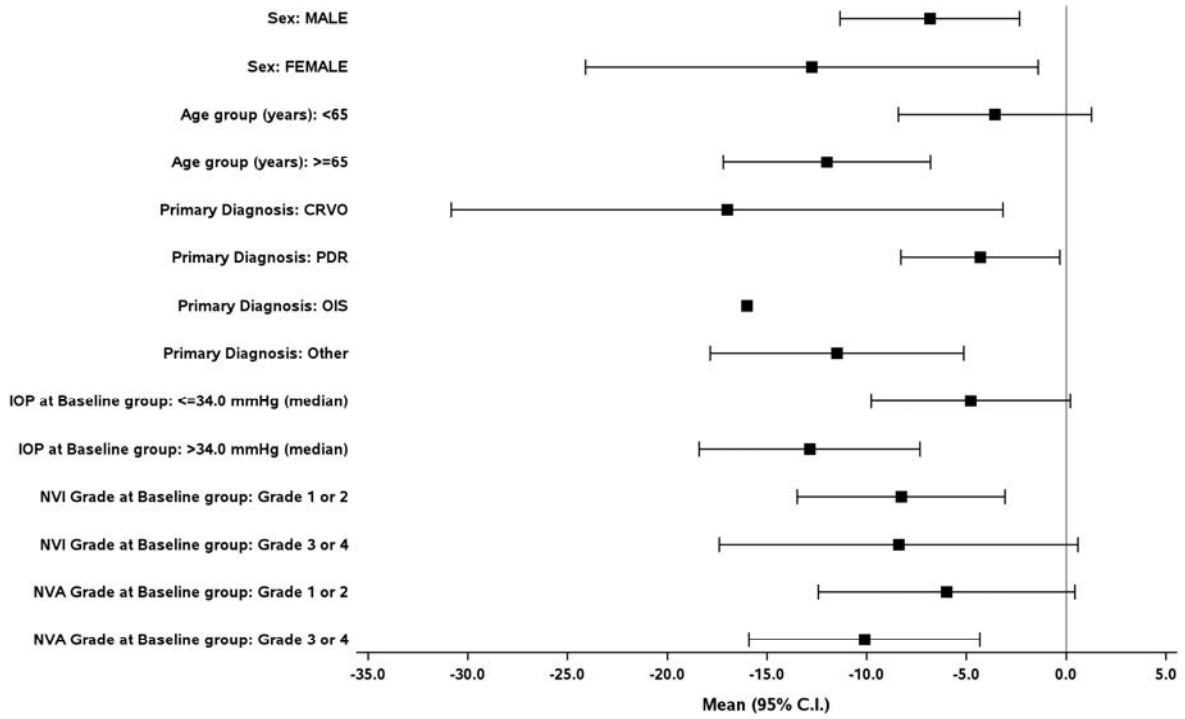


図 2.7.6.2-8 部分集団における「1 週目の眼圧（mmHg）のベースラインからの変化」の平均値及び 95%CI の Forest plot（LOCF）（PPS）

The two-sided 95% confidence interval were estimated using one-sample t-statistics.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.1/1

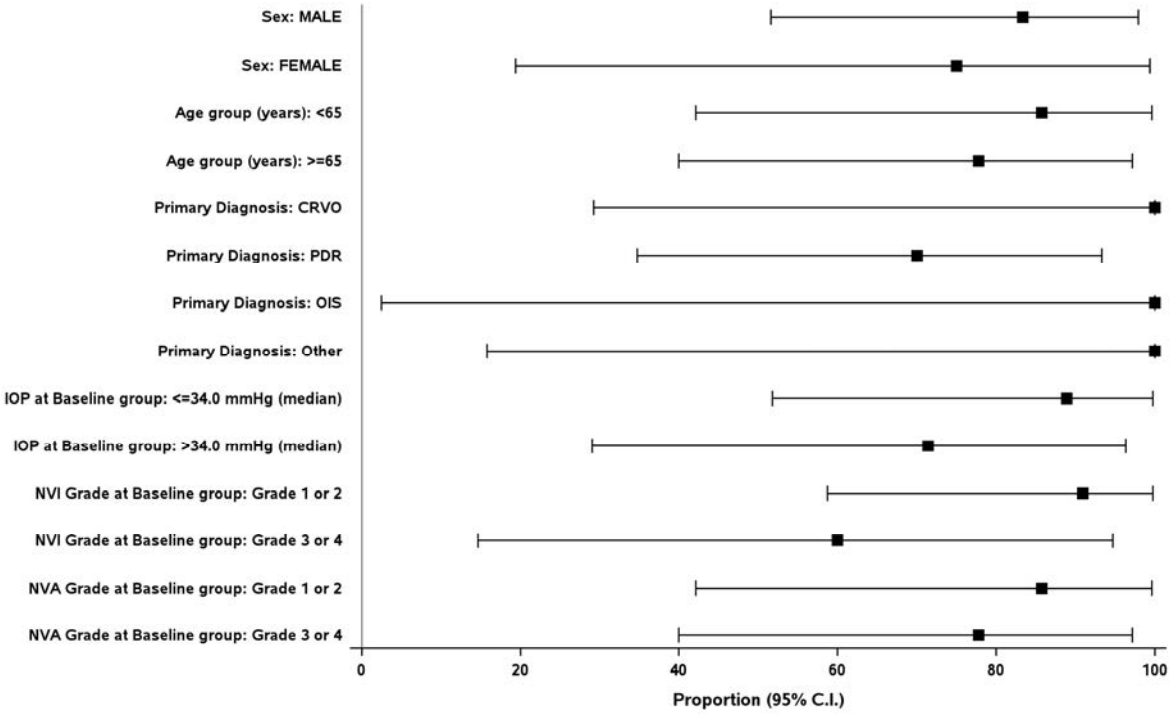


図 2.7.6.2-9 部分集団における「1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合（%）」及び 95%CI の Forest plot（LOCF）（PPS）

The two-sided 95% confidence interval were estimated using Clopper-Pearson method.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.3/1

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

SAF における治験薬の投与回数を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.1.5/1 に示す。

SAF の 16 例全例で、治験対象眼に治験薬が 2mg（0.05mL）1 回投与された。

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の概要について、「すべての TEAE」、「治験対象眼の TEAE」、「僚眼の TEAE」及び「眼以外の TEAE」の要約を、それぞれ、表 2.7.6.2-9、付表 2.7.6.2.a.1- 10、付表 2.7.6.2.a.1- 11 及び付表 2.7.6.2.a.1- 12 に示す。

TEAE は、37.5%（6/16 例）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%（1/16 例）、注射手技と関連のある TEAE は 12.5%（2/16 例）、治験薬又は注射手技と関連のある TEAE（以下、副作用）は 18.8%（3/16 例）の被験者に認められた。治験手順と関連のある TEAE は認められなかった。TEAE は軽度（25.0%）又は中等度（12.5%）で、高度の TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 6.3%（1/16 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE は認められなかった。

治験対象眼の TEAE は、25.0%（4/16 例）の被験者に認められた。このうち、治験薬と関連のある TEAE は認められず、注射手技と関連のある TEAE は 12.5%（2/16 例）、副作用は 12.5%（2/16 例）に認められた。

僚眼の TEAE は認められなかった。

眼以外の TEAE は 18.8%（3/16 例）の被験者に認められた。このうち、治験薬と関連のある TEAE は 6.3%（1/16 例）に認められ、注射手技と関連のある TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.2-9 TEAE の要約（すべての TEAE）（SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events	
Any AE	6 (37.5%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	3 (18.8%)
Any study drug-related AE	1 (6.3%)
Any intravitreal injection procedure-related AE	2 (12.5%)
Any protocol required procedure-related AE	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	4 (25.0%)
MODERATE	2 (12.5%)
SEVERE	0
Maximum intensity for study drug-related AE	
MILD	1 (6.3%)
MODERATE	0
SEVERE	0
AE with outcome death	0
Any SAE	1 (6.3%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any protocol required procedure-related SAE	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/5

2.7.6.2.2.3.3 TEAE

2.7.6.2.2.3.3.1 TEAE

(1) すべての TEAE

すべての TEAE を表 2.7.6.2-10 に示す。

2 例以上の被験者に認められた TEAE は、眼痛〔25.0%（4/16 例）〕のみで、他の事象はいずれも 1 例にのみ認められた。

表 2.7.6.2-10 すべての TEAE（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%)

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: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/61

(2) 治験対象眼の TEAE

治験対象眼の TEAE を表 2.7.6.2-11 に示す。

2 例以上の被験者に認められた治験対象眼の TEAE は眼痛〔25.0%（4/16 例）〕のみで、他の事象はいずれも 1 例にのみ認められた。

表 2.7.6.2-11 治験対象眼の TEAE（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		4 (25.0%)
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%)

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: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/62

(3) 僚眼の TEAE

僚眼の TEAE は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/63）。

(4) 眼以外の TEAE

眼以外の TEAE として、上咽頭炎、肺炎及び頭痛が各 1 例（6.3%）に認められた（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/64）。

2.7.6.2.2.3.3.2 治験薬と関連のある TEAE

(1) 治験薬と関連のあるすべての TEAE

治験薬と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.6.2-12 に示す。

治験薬と関連のある TEAE として、頭痛（1 例）が認められた。重症度は軽度であった（付表 2.7.6.2.a.1- 16）。

表 2.7.6.2-12 治験薬と関連のあるすべての TEAE（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		1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.3%)
Headache	頭痛	1 (6.3%)

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

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/113

(2) 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/128）。

(3) 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

治験薬と関連のある眼以外の TEAE として、頭痛（1 例）が認められた（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/150）。

2.7.6.2.2.3.3.3 注射手技と関連のある TEAE

(1) 注射手技と関連のあるすべての TEAE

注射手技と関連のあるすべての TEAE を表 2.7.6.2-13 に示す。

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。

表 2.7.6.2-13 注射手技と関連のあるすべての TEAE（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		2 (12.5%)
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%)

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: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/161

(2) 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE として、眼痛（2 例）及び眼そう痒症（1 例）が認められた（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/162）。

(3) 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

注射手技と関連のある眼以外の TEAE は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/164）。

2.7.6.2.2.3.3.4 副作用（治験薬又は注射手技と関連のある TEAE）

(1) すべての副作用

すべての副作用を表 2.7.6.2-14 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。

表 2.7.6.2-14 すべての副作用（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%)

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: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/109

(2) 治験対象眼の副作用

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（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/110）。

(3) 眼以外の副作用

眼以外の副作用として、頭痛（1 例）が認められた（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/112）。

2.7.6.2.2.3.3.5 治験手順と関連のある TEAE

治験手順と関連のある TEAE は認められなかった（表 2.7.6.2-9）。

2.7.6.2.2.3.3.6 TEAE の重症度

(1) すべての TEAE の重症度

すべての TEAE を重症度別に付表 2.7.6.2.a.1- 13 に示す。

TEAE の多くは軽度であり、軽度の TEAE は 25.0%（4/16 例）の被験者に認められた。中等度の TEAE は、12.5%（2/16 例）の被験者に認められ、高度の TEAE は認められなかった。

(2) 治験対象眼の TEAE の重症度

治験対象眼の TEAE を重症度別に付表 2.7.6.2.a.1- 14 に示す。

治験対象眼の TEAE のうち、軽度の TEAE は 18.8%（3/16 例）の被験者に認められた。中等度の TEAE は、6.3%（1/16 例）の被験者に認められ、高度の TEAE は、認められなかった。

(3) 眼以外の TEAE の重症度

眼以外の TEAE を重症度別に付表 2.7.6.2.a.1- 15 に示す。

眼以外の TEAE は、軽度の TEAE が 12.5%（2/16 例）に認められた。中等度の TEAE は 6.3%（1/16 例）に認められた。

2.7.6.2.2.3.3.7 治験薬投与 30 日後より後に発現した有害事象

治験薬投与 30 日後より後に有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40459/Listing 16.2.7/1～Listing 16.2.7/3）。

2.7.6.2.2.3.3.8 部分集団解析

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、有効性の解析で評価した性別、年齢などの部分集団（2.7.6.2.2.2.5）及び以下に示す部分集団での解析を実施した。これらの部分集団解析は、それぞれ、「すべての TEAE」、「治験対象眼の TEAE」、「僚眼の TEAE」及び「眼以外の TEAE」ごとに行った。解析結果を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/9～52 及び Table 14.3.1/65～108 に示す。

- 腎障害の有無〔有：クレアチニンクリアランス（CrCL）が 80mL/分以下、無：CrCL が 80mL/分超〕
- 肝障害の病歴の有無
- 高血圧の病歴の有無
- 脳血管障害の病歴の有無
- 心筋梗塞の病歴の有無

被験者数が少なく、いくつかの要因について部分集団ごと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。

2.7.6.2.2.3.4 死亡

死亡例は認められなかった（表 2.7.6.2-9）。

2.7.6.2.2.3.5 重篤な TEAE

重篤な TEAE は、6.3%（1/16 例）の被験者に認められた（表 2.7.6.2-9）。

認められた重篤な TEAE は中等度の肺炎であり、治験薬、注射手技又は治験手順との関連はないと判断された。肺炎の転帰は、回復であった。

重篤な TEAE の一覧を表 2.7.6.2-15 に、重篤な TEAE の症例叙述を付録 2.7.6.2.a.2 に示す。

表 2.7.6.2-15 重篤な TEAE の一覧（SAF）

Unique Subject Identifier /Age/Sex /Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treat ment-emer gent	Intensity	Related to study drug	Related to intravitreal injection procedure	Related to protocol-required procedur e	Reason for seriousness	Onset /stop date (study day /time)	Duration (days)	Action taken	Remedi al drug therapy	Other specifi c treatme nt of adverse event	Outcome / specify	Ocular study eye	Ocula r fellow eye	Non-ocular
19652[redacted] 7[redacted]M/A	Infections and infestations （感染症および寄生虫症） /Pneumonia （肺炎） /pneumonia	Y	MODER ATE	N	N	N	Requires or Prolongs Hospitaliza tion	[redacted] (+27/.), [redacted] (+38/.)	12	NOT APPLIC ABLE	Y	NONE	RECOV ERED/R ESOLV ED			Y

Sex： M = Male, Race： A = Asian

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.2/2

2.7.6.2.2.3.6 その他の重要な TEAE

2.7.6.2.2.3.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 2.7.6.2-9）。

2.7.6.2.2.3.6.2 動脈血栓塞栓事象

評価判定委員会は、APTC 基準に準じて評価を実施した。

動脈血栓塞栓事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/201）。

2.7.6.2.2.3.7 臨床検査

2.7.6.2.2.3.7.1 血液学的検査

血液学的検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.6.2-16 に示す。また、血液学的検査値がベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.6.2-17 に示す。試験終了時（5 週目）までの各来院時点における血液学的検査値のベースラインからの変化量を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/3～Table 14.3.4/15 に示す。

血液学的検査項目のうち、治験薬投与後に各項目で異常高値又は異常低値となった被験者数は 0 又は 1 例であり、10%以上の被験者に異常高値あるいは異常低値が認められた検査項目はなかった。

表 2.7.6.2-16 血液学的検査値が異常高値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
HEMATOLOGY	
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/14
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/15
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/14
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/16
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	0/16
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	0/16
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	0/15
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/14 (7.1%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/11 (9.1%)
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Platelets (GIGA/L) in Blood	0/16

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.

Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/1

表 2.7.6.2-17 血液学的検査値が異常低値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
HEMATOLOGY	
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/ 9
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/10
Erythrocytes (T/L) in Blood	0/10
Ery. Mean Corpuscular Volume (fL) in Blood - Calculated	0/16
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (pg) in Blood - Calculated	1/15 (6.7%)
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration (%) in Blood - Calculated	1/16 (6.3%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	0/16
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/14 (7.1%)
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/16
Platelets (GIGA/L) in Blood	0/16

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.
Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/2

2.7.6.2.2.3.7.2 血液生化学検査

血液生化学検査値がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合を表 2.7.6.2-18 に示す。血液生化学検査値がベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合を表 2.7.6.2-19 に示す。試験終了時（5 週目）までの各来院時点における血液生化学検査値のベースラインからの変化量を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/16～Table 14.3.4/36 に示す。

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、グルコース及びヘモグロビン A1c（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。

表 2.7.6.2-18 血液生化学検査値が異常高値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY	
Glucose (mg/dL) in Plasma	1/ 2 (50.0%)
Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated	1/ 2 (50.0%)
Urate (mg/dL) in Serum	1/15 (6.7%)
Calcium (mg/dL) in Serum	0/14
Sodium (mmol/L) in Serum	0/16
Potassium (mmol/L) in Serum	2/15 (13.3%)
Chloride (mmol/L) in Serum	1/16 (6.3%)
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	0/16
Creatinine (mg/dL) in Serum	1/12 (8.3%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	3/15 (20.0%)
Protein (g/dL) in Serum	1/15 (6.7%)
Albumin (g/dL) in Serum	0/16
Amylase (U/L) in Serum	0/14
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/14
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/15 (6.7%)
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/15
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	1/13 (7.7%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/16
Creatine Kinase (U/L) in Serum	0/15
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/16
Cholesterol (mg/dL) in Serum	2/15 (13.3%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.

Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/1

表 2.7.6.2-19 血液生化学検査値が異常低値を示した被験者の割合（SAF）

Laboratory variable	VTE 2 mg (N=16) Num/Den(%)
GENERAL CHEMISTRY	
Glucose (mg/dL) in Plasma	0/16
Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated	0/16
Urate (mg/dL) in Serum	0/12
Calcium (mg/dL) in Serum	0/16
Sodium (mmol/L) in Serum	0/16
Potassium (mmol/L) in Serum	0/16
Chloride (mmol/L) in Serum	0/16
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	4/14 (28.6%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/15
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/16
Protein (g/dL) in Serum	0/12
Albumin (g/dL) in Serum	0/15
Amylase (U/L) in Serum	0/16
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/16
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/16
Lactate Dehydrogenase (U/L) in Serum	0/16
Alkaline Phosphatase (U/L) in Serum	0/16
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/15
Creatine Kinase (U/L) in Serum	2/11 (18.2%)
Creatine Kinase MB (U/L) in Serum	0/16
Cholesterol (mg/dL) in Serum	2/16 (12.5%)

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment.
Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.
The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/2

2.7.6.2.2.3.7.3 尿検査

尿検査の計量値（尿比重）がベースラインで正常又は異常低値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常高値を示した被験者の割合、ベースラインで正常又は異常高値であった被験者のうち、5 週目の試験終了時までに異常低値を示した被験者の割合、並びに試験終了時（5 週目）までの各来院時点における尿検査の計量値のベースラインからの変化量を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.4/1、14.3.4/2、14.3.4/37～39 にそれぞれ示す。

尿検査項目の計量値（尿比重）で、治験薬投与後に異常高値又は異常低値が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.2.2.3.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.2.2.3.8.1 バイタルサイン

試験終了時（5 週目）までの各来院時のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）のベースラインからの変化量を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.5.1/1 ～ Table 14.3.5.1/4 に示す。

ベースラインから試験終了時（5 週目）までバイタルサインに特筆すべき変化はみられなかった。

2.7.6.2.2.3.8.2 その他の安全性評価

2.7.6.2.2.3.8.2.1 眼科検査

以下の眼科検査により臨床的に問題とされた医学的事象は有害事象として報告された（2.7.6.2.2.3.3.1）。

(1) 視力検査

「小数視力がベースラインの 0.01 以上から、来院ごとに 0.01 未満に悪化した被験者の割合」、「小数視力がベースラインの 0.1 超から、来院ごとに 0.1 以下に悪化した被験者の割合」及び「ベースライン値から、来院ごとに小数視力が半分以下に悪化した被験者の割合」を表 2.7.6.2-20 に示す。

ベースライン時に「小数視力が 0.01 以上の被験者の割合」は、93.8%（15/16 例）であった。試験終了時（5 週目）において「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」はいなかった。

ベースライン時に「小数視力が 0.1 超の被験者の割合」は、56.3%（9/16 例）であった。試験終了時（5 週目）において「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」はいなかった。

試験終了時（5 週目）に「小数視力がベースライン値から半分以下に悪化した被験者」もいなかった。

表 2.7.6.2-20 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の割合、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の割合及び小数視力がベースライン値から半分以下に悪化した被験者の割合（SAF）

Visit	Visual Acuity	VTE 2 mg (N=16)
BASELINE	n	16 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline	15 (93.8%)
	> 0.1 at baseline	9 (56.3%)
WEEK 1	n	16 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but not assessable or < 0.01 at post-baseline visit	0
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	1 (6.3%)
	lost half or more of visual acuity	1 (6.3%)
WEEK 2	n	16 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but not assessable or < 0.01 at post-baseline visit	0
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	0
	lost half or more of visual acuity	2 (12.5%)
WEEK 5	n	15 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but not assessable or < 0.01 at post-baseline visit	0
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at post-baseline visit	0
	lost half or more of visual acuity	0
OVERALL	n	16 (100.0%)
	>= 0.01 at baseline but not assessable or < 0.01 at one or more post-baseline visit	0
	> 0.1 at baseline but <= 0.1 at one or more post-baseline visit	1 (6.3%)
	lost half or more of visual acuity at one or more post-baseline visit	3 (18.8%)

Visual acuity (decimal score) was assessed by Landolt ring. If the assessment of Landolt ring was < 0.01, the corresponding decimal score was as follows; Count Fingers=0.005, Hand Motion=0.0025, Light Perception=0.00125, No Light Perception=0.0001

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.5.2/2

(2) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査の来院ごとの結果を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.5.4/1 及び Table 14.3.5.4/2 に示す。

前房のフレア及び前房内細胞共に、0、微量、1＋～4＋のカテゴリでグレーディングを行い、解析を行った。

前房フレアは、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が 12.5%（2/16 例）であり、試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔13.3%（2/15 例）〕。

前房内細胞は、ベースラインにおいてグレード 1＋以上の被験者の割合が 18.8%（3/16 例）であり、試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔20.0%（3/15 例）〕。

(3) 隅角鏡検査

隅角鏡検査の来院ごとの結果を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.5.5/1 に示す。

ベースラインではすべての被験者に隅角新生血管が異常所見として認められ、次いで虹彩前癒着が 56.3%（9/16 例）の被験者に認められた。試験終了時（5 週目）では、隅角新生血管が認められた被験者の割合は 40.0%（6/15 例）とベースラインから大きく減少し、虹彩前癒着が認められた被験者の割合は 60.0%（9/15 例）とベースラインと同様であった。

(4) 倒像検眼鏡検査

倒像検眼鏡検査の来院ごとの結果を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.5.6/1 ～ Table 14.3.5.6/3 に示す。

緑内障性の視神経乳頭所見が認められた被験者の割合は、ベースラインでは 37.5%（6/16 例）であった。試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔33.3%（5/15 例）〕。

視神経乳頭陥凹の垂直比を 0.1 から 1.0 までの 10 段階のカテゴリでグレーディングを行い、解析を行った。垂直比が 0.7 以上の被験者の割合は、ベースラインでは 50.0%（8/16 例）であった。試験終了時（5 週目）においてもその割合に変化はみられなかった〔46.7%（7/15 例）〕。

(5) 眼圧検査

1 日目の治験薬投与前後の眼圧を 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.5.3/1 に示す。

眼圧（平均値±SD）は、1 日目の治験薬投与前で 34.1±6.7mmHg、投与後で 32.8±11.2mmHg であり、その変化量は－1.3±13.2mmHg であった。

2.7.6.2.a 付録

2.7.6.2.a.1 付表 2

付表 2.7.6.2.a.1-1 試験スケジュール 2

付表 2.7.6.2.a.1-2 各来院時点の眼圧及びベースラインからの変化（OC）（PPS） 3

付図 2.7.6.2.a.1-1 各来院時点の眼圧のベースラインからの変化（平均値）（LOCF）（PPS） 3

付表 2.7.6.2.a.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（OC）（PPS） 4

付表 2.7.6.2.a.1-4 各来院時点の NVI グレード及びベースラインからの変化（LOCF）（PPS） 4

付表 2.7.6.2.a.1-5 各来院時点の NVI グレード及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（LOCF）（PPS） 5

付表 2.7.6.2.a.1-6 各来院時点の NVA グレード及びベースラインからの変化（LOCF）（PPS） 5

付表 2.7.6.2.a.1-7 各来院時点の NVA グレード及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（LOCF）（PPS） 5

付表 2.7.6.2.a.1-8 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量の部分集団解析（LOCF）（PPS） 6

付表 2.7.6.2.a.1-9 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の部分集団解析（LOCF）（PPS） 6

付表 2.7.6.2.a.1-10 治験対象眼の TEAE の要約（SAF） 7

付表 2.7.6.2.a.1-11 僚眼の TEAE の要約（SAF） 8

付表 2.7.6.2.a.1-12 眼以外の TEAE の要約（SAF） 9

付表 2.7.6.2.a.1-13 重症度別のすべての TEAE（SAF） 10

付表 2.7.6.2.a.1-14 重症度別の治験対象眼の TEAE（SAF） 11

付表 2.7.6.2.a.1-15 重症度別の眼以外の TEAE（SAF） 12

付表 2.7.6.2.a.1-16 重症度別の治験薬と関連のある TEAE（SAF） 13

2.7.6.2.a.2 重篤な有害事象を発現した被験者の詳細 14

2.7.6.2.a.2.1 被験者 [redacted] 14

2.7.6.2.a.1 付表

付表 2.7.6.2.a.1-1 試験スケジュール

治験手順	スクリーニング[a]	ベースライン	観察期間		治験終了/中止
来院	1	2	3	4	5
日/週	—	1日目	1週目	2週目	5週目
来院日（日）	−15～1	1	8±3	15±3	36±7
同意取得	○				
選択除外基準	○	○			
人口統計学的データ	○				
病歴／眼科的既往歴	○				
有害事象	○	○	○	○	○
併用薬	○	○	○	○	○
理学的検査	○				○
バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）	○	○	○	○	○
治験薬の割当て（適格性確認）		○			
治験薬投与[b]		○			
電話による安全性確認[c]		○			
眼科的評価					
視力検査	○	○	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査	○	○	○	○	○
隅角鏡検査	○	○	○	○	○
NVI及びNVAグレード評価	○	○	○	○	○
眼圧[d]	○	○	○	○	○
倒像検眼鏡検査	○	○[e]	○	○	○
点眼による眼圧下降薬療法[f]	○	○	○	○	○
臨床検査（中央検査）					
血液学的検査	○				○
血液生化学検査	○				○
血清妊娠検査[g]	○				
尿検査（UPCR含む）	○				○

NVI：虹彩新生血管、NVA：隅角新生血管、UPCR：尿たん白／クレアチニン比

a：スクリーニングでの適格性の確認後に時間の余裕がある場合、スクリーニングと1日目を1回の来院にまとめ、ベースラインの手順をスクリーニング時に実施できる。

b：治験薬投与直後に治験対象眼の視力の確認（指数弁、手動弁又は光覚弁）を行う。視力の低下がみられた場合、倒像検眼鏡検査により網膜灌流の低下の有無を確認すること。また、治験薬投与後、著しい眼圧上昇がみられた場合、前房穿刺を実施すること。

c：治験薬投与3±1日後に被験者に電話連絡をし、網膜剥離及び眼内炎の症状又は徴候、あるいは他の有害事象がないかを確認する。また、NVGの症状又は徴候の確認を行い、必要に応じて規定外来院を実施すること。

d：治験薬投与前に両眼（治験対象眼及び僚眼）を評価し、治験薬投与後15から60分に治験対象眼を評価する。ベースライン（来院2）後の来院では、ベースラインで測定した時刻の±2時間以内に眼圧の測定を行う。

e：治験薬投与前は両眼（治験対象眼及び僚眼）を評価し、治験薬投与後に治験対象眼を評価する。

f：治験薬投与前の導入治療期として、少なくとも3剤の眼圧下降点眼薬を用いた多剤併用療法を行い、1週目の眼圧評価まで変更してはならない。その後は、治験担当医師の判断により眼圧下降点眼薬の減量を行ってもよい。

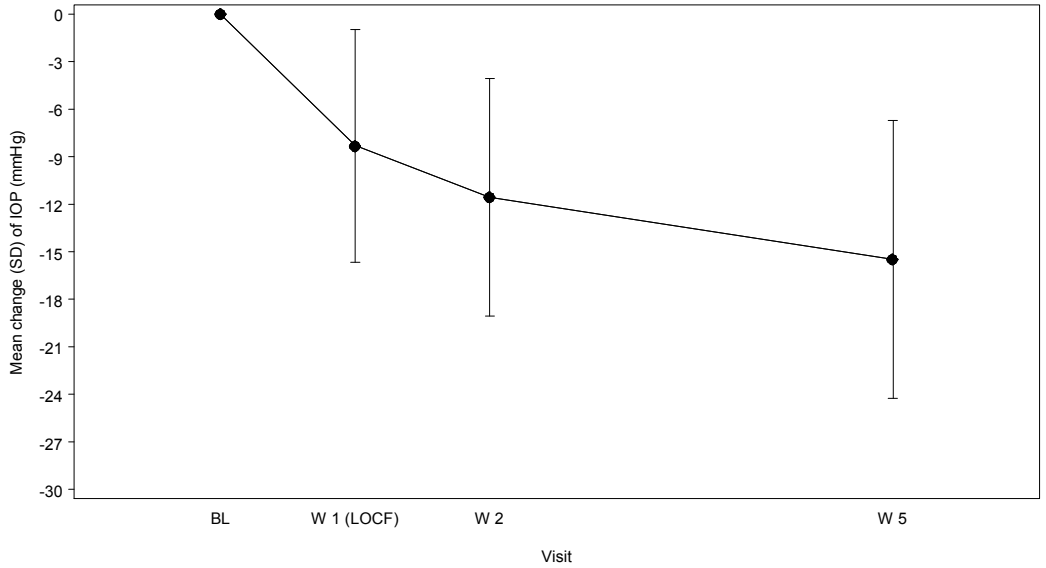
g：妊娠する可能性のある女性で、中央検査機関の結果を待てない場合は、治験実施医療機関における尿検査による妊娠検査を実施してもよい。

付表 2.7.6.2.a.1-2 各来院時点の眼圧及びベースラインからの変化（OC）（PPS）

Treatment group	Visit	Value at visit						Change from baseline					
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
VTE 2 mg (N=16)	BASELINE	16	34.1	6.7	26	34.0	48						
	WEEK 1	16	25.8	8.0	18	23.5	43	16	-8.3	7.3	-23	-8.5	4
	WEEK 1 (LOCF)	16	25.8	8.0	18	23.5	43	16	-8.3	7.3	-23	-8.5	4
	WEEK 2	16	22.6	7.9	11	21.0	43	16	-11.6	7.5	-25	-13.5	0
	WEEK 5	15	18.6	7.8	10	17.0	38	15	-15.5	8.8	-28	-17.0	8

LOCF: If no valid measurement is available at the Week 1, the last post baseline before Week 1 was utilized for imputation.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.1/1



付図 2.7.6.2.a.1-1 各来院時点の眼圧のベースラインからの変化（平均値）（LOCF）（PPS）

BL: Baseline, W: Week, IOP: intraocular pressure

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Figure 14.2.5.1/2

付表 2.7.6.2.a.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（OC）（PPS）

Visit	IOP Category	VTE 2 mg (N=16)
WEEK 1	n	16 (100.0%)
	<= 21 mmHg	7 (43.8%)
	> 21 mmHg	9 (56.3%)
WEEK 1 (LOCF)	n	16 (100.0%)
	<= 21 mmHg	7 (43.8%)
	> 21 mmHg	9 (56.3%)
WEEK 2	n	16 (100.0%)
	<= 21 mmHg	9 (56.3%)
	> 21 mmHg	7 (43.8%)
WEEK 5	n	15 (100.0%)
	<= 21 mmHg	13 (86.7%)
	> 21 mmHg	2 (13.3%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.4/2

付表 2.7.6.2.a.1-4 各来院時点の NVI グレード及びベースラインからの変化（LOCF）（PPS）

		BASELINE	WEEK 1(LOCF)	WEEK 2	WEEK 5
NVI grade	n	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	15 (100.0%)
	0	0	13 (81.3%)	13 (81.3%)	12 (80.0%)
	1	6 (37.5%)	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	2	5 (31.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	3	4 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	4	1 (6.3%)	0	0	0
Change from baseline					
	-4		1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	-3		2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)
	-2		4 (25.0%)	5 (31.3%)	5 (33.3%)
	-1		6 (37.5%)	6 (37.5%)	5 (33.3%)
	0		3 (18.8%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)
	+1		0	0	0
	+2		0	0	0
	+3		0	0	0
	+4		0	0	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.2/1

付表 2.7.6.2.a.1-5 各来院時点の NVI グレード及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（LOCF）（PPS）

		BASELINE	WEEK 1(LOCF)	WEEK 2	WEEK 5
NVI grade	n	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	15 (100.0%)
	0	0	13 (81.3%)	13 (81.3%)	12 (80.0%)
	1	6 (37.5%)	0	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	2	5 (31.3%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	3	4 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	4	1 (6.3%)	0	0	0
Improvement					
	Improved		13 (81.3%)	14 (87.5%)	13 (86.7%)
	Stable		3 (18.8%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)
	Worsened		0	0	0

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.2/1

付表 2.7.6.2.a.1-6 各来院時点の NVA グレード及びベースラインからの変化（LOCF）（PPS）

		BASELINE	WEEK 1(LOCF)	WEEK 2	WEEK 5
NVA grade	n	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	15 (100.0%)
	0	0	8 (50.0%)	8 (50.0%)	9 (60.0%)
	1	3 (18.8%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	2	4 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	0
	3	9 (56.3%)	5 (31.3%)	4 (25.0%)	3 (20.0%)
	4	0	0	1 (6.3%)	2 (13.3%)
Change from baseline					
	-4		0	0	0
	-3		4 (25.0%)	4 (25.0%)	4 (26.7%)
	-2		2 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)
	-1		2 (12.5%)	2 (12.5%)	4 (26.7%)
	0		8 (50.0%)	7 (43.8%)	3 (20.0%)
	+1		0	1 (6.3%)	2 (13.3%)
	+2		0	0	0
	+3		0	0	0
	+4		0	0	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.3/1

付表 2.7.6.2.a.1-7 各来院時点の NVA グレード及びベースラインと比較して改善した被験者の割合（LOCF）（PPS）

		BASELINE	WEEK 1(LOCF)	WEEK 2	WEEK 5
NVA grade	n	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	15 (100.0%)
	0	0	8 (50.0%)	8 (50.0%)	9 (60.0%)
	1	3 (18.8%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
	2	4 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	0
	3	9 (56.3%)	5 (31.3%)	4 (25.0%)	3 (20.0%)
	4	0	0	1 (6.3%)	2 (13.3%)
Improvement					
	Improved		8 (50.0%)	8 (50.0%)	10 (66.7%)
	Stable		8 (50.0%)	7 (43.8%)	3 (20.0%)
	Worsened		0	1 (6.3%)	2 (13.3%)

Improved = improvement by at least one grade from baseline, Stable = no change in grade from baseline, Worsened = worsened by at least one grade from baseline.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.5.3/1

付表 2.7.6.2.a.1-8 1週目における眼圧のベースラインからの変化量の部分集団解析（LOCF）（PPS）

Subgroup	Category	Total (N=16) n	Mean (SD)
Sex	Male	12	-6.8 (7.1)
	Female	4	-12.8 (7.1)
Age group (years)	<65	7	-3.6 (5.2)
	>=65	9	-12.0 (6.8)
Primary Diagnosis	CRVO	3	-17.0 (5.6)
	PDR	10	-4.3 (5.6)
	OIS	1	-16.0 (NC)
	Other	2	-11.5 (0.7)
IOP at Baseline group	<=34.0 mmHg (median)	9	-4.8 (6.5)
	>34.0 mmHg (median)	7	-12.9 (6.0)
NVI Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	11	-8.3 (7.7)
	Grade 3 or 4	5	-8.4 (7.2)
NVA Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	7	-6.0 (7.0)
	Grade 3 or 4	9	-10.1 (7.5)

CRVO: Central retinal vein occlusion, NC: Not calculated, PDR: Proliferative diabetic retinopathy, OIS: Ocular ischemic syndrome

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.1/2 - Table 14.2.1/7

付表 2.7.6.2.a.1-9 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の部分集団解析（LOCF）（PPS）

Subgroup	Category	Total (N=16) n (%)	
Sex	Male	10/12	(83.3%)
	Female	3/ 4	(75.0%)
Age group (years)	<65	6/ 7	(85.7%)
	>=65	7/ 9	(77.8%)
Primary Diagnosis	CRVO	3/ 3	(100.0%)
	PDR	7/10	(70.0%)
	OIS	1/ 1	(100.0%)
	Other	2/ 2	(100.0%)
IOP at Baseline group	<=34.0 mmHg (median)	8/ 9	(88.9%)
	>34.0 mmHg (median)	5/ 7	(71.4%)
NVI Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	10/11	(90.9%)
	Grade 3 or 4	3/ 5	(60.0%)
NVA Grade at Baseline group	Grade 1 or 2	6/ 7	(85.7%)
	Grade 3 or 4	7/ 9	(77.8%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.2.3/2 - Table 14.2.3/7

付表 2.7.6.2.a.1-10 治験対象眼の TEAE の要約（SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events	
Any AE	4 (25.0%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	2 (12.5%)
Any study drug-related AE	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	2 (12.5%)
Any protocol required procedure-related AE	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	3 (18.8%)
MODERATE	1 (6.3%)
SEVERE	0
Maximum intensity for study drug-related AE	
MILD	0
MODERATE	0
SEVERE	0
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any protocol required procedure-related SAE	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.2.a.1-11 僚眼の TEAE の要約（SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events	
Any AE	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	0
Any study drug-related AE	0
Any intravitreal injection procedure-related AE	0
Any protocol required procedure-related AE	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	0
MODERATE	0
SEVERE	0
Maximum intensity for study drug-related AE	
MILD	0
MODERATE	0
SEVERE	0
AE with outcome death	0
Any SAE	0
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any protocol required procedure-related SAE	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/ Table 14.3.1/7

付表 2.7.6.2.a.1-12 眼以外の TEAE の要約（SAF）

	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events	
Any AE	3 (18.8%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related AE	1 (6.3%)
Any study drug-related AE	1 (6.3%)
Any intravitreal injection procedure-related AE	0
Any protocol required procedure-related AE	0
Maximum intensity for any AE	
MILD	2 (12.5%)
MODERATE	1 (6.3%)
SEVERE	0
Maximum intensity for study drug-related AE	
MILD	1 (6.3%)
MODERATE	0
SEVERE	0
AE with outcome death	0
Any SAE	1 (6.3%)
Any study drug-related or intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any study drug-related SAE	0
Any intravitreal injection procedure-related SAE	0
Any protocol required procedure-related SAE	0
Discontinuation of study drug due to AE	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/8

付表 2.7.6.2.a.1-13 重症度別のすべての TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1		Maximum intensity	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	4 (25.0%)
		MODERATE	2 (12.5%)
		SEVERE	0
		Total	6 (37.5%)
Eye disorders	眼障害	MILD	3 (18.8%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	4 (25.0%)
Corneal erosion	角膜びらん	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Eye pain	眼痛	MILD	3 (18.8%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	4 (25.0%)
Eye pruritus	眼そう痒症	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	2 (12.5%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Pneumonia	肺炎	MILD	0
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Headache	頭痛	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/193

付表 2.7.6.2.a.1-14 重症度別の治験対象眼の TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1		Maximum intensity	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	3 (18.8%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	4 (25.0%)
Eye disorders	眼障害	MILD	3 (18.8%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	4 (25.0%)
Corneal erosion	角膜びらん	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Eye pain	眼痛	MILD	3 (18.8%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	4 (25.0%)
Eye pruritus	眼そう痒症	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/194

付表 2.7.6.2.a.1-15 重症度別の眼以外の TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1		Maximum intensity	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	2 (12.5%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	3 (18.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	2 (12.5%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Pneumonia	肺炎	MILD	0
		MODERATE	1 (6.3%)
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Headache	頭痛	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/196

付表 2.7.6.2.a.1-16 重症度別の治験薬と関連のある TEAE (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 21.1		Maximum intensity	VTE 2 mg N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one AE		MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)
Headache	頭痛	MILD	1 (6.3%)
		MODERATE	0
		SEVERE	0
		Total	1 (6.3%)

Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.

Source: 5.3.5.2.1 PH-40459/Table 14.3.1/197

2.7.6.2.a.2 重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

2.7.6.2.a.2.1 被験者 [redacted]

Subject identifier	19652-[redacted]
Year of birth	[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	[redacted]
Baseline weight (kg)	[redacted]
Race	Asian
Study drug	BAY 86-5321
Start / stop dates of study drug	Day 1* / Not applicable
Event	pneumonia (MedDRA PT : Pneumonia／肺炎)
Intensity	Moderate
Serious (yes/no)	Yes
Start / stop date of event	Day 27* / Day 38*
Date of last dose of study drug before event	Day 1*
Action taken with study drug	Not applicable
Other specific action	None / remedial drug therapy
Outcome of event	Recovered/Resolved
Relationship to study drug	Investigator's assessment: No / Sponsor's assessment: No

7[redacted]歳の男性が本試験に組み入れられた。

第1日* 、本剤 2mg を左眼に IVT 投与した。

第26日* (投与 25 日後)、被験者は肺炎を発症した。本事象は非重篤で軽度と判定された。本事象は消失しなかった。

第27日* 、肺炎が悪化し中等度と判定された。入院したことから、重篤な有害事象と判断された。本事象と、治験薬及び注射手技並びに治験手順との関連は否定された。第27日* から 第38日* までセフォン静注による治療を受けた。

第38日* 、本事象は消失し、転帰は回復であった。

病歴

MedDRA PT	Reported Term	Ocular medical history	Laterality	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Gastric cancer	Gastric cancer	N	-	2003	2003
Oesophageal carcinoma	Esophageal cancer	N	-	2004	2004
Type 2 diabetes mellitus	Type 2 diabetes mellitus	N	-	2004	ONGOING
Chronic obstructive pulmonary disease	Chronic obstructive pulmonary disease	N	-	2008	ONGOING

＊新薬承認情報提供時に置換

MedDRA PT	Reported Term	Ocular medical history	Laterality	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Subdural haematoma	Subdural hematoma	N	-	2010	2010
Hypertension	Hypertension	N	-	2013	ONGOING
Insomnia	Insomnia	N	-	2013	ONGOING
Glaucoma	Glaucoma	Y	BILATERAL	2016	ONGOING
Hyperuricaemia	Hyperuricemia	N	-	2016	ONGOING
Exfoliation syndrome	Exfoliation syndrome	Y	LEFT	2016[redacted]	ONGOING
Cataract	Cataract	Y	BILATERAL	2018[redacted]	ONGOING

病歴：NVG の原因疾患

MedDRA PT	Reported Term	Medical History Occurrence	Laterality	Primary Underlying Disease	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)
Retinal vein occlusion	Central retinal vein occlusion	Y	LEFT	Y	2018-[redacted]	ONGOING
Diabetic retinopathy	Proliferative diabetic retinopathy	N	-	-	-	-
Ocular ischaemic syndrome	Ocular ischemic syndrome	N	-	-	-	-

前治療薬及び併用薬

Reported Name of Drug, Medication	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
GLACTIV	Treatment of Concomitant Disease: Type 2 diabetes mellitus	50mg SID	ORAL	2012	ONGOING	N	.
Aiphagan	Treatment of Concomitant Disease: Glaucoma	q.s. BID	OPHTHALMIC	2016	2018-11[redacted]	Y	BILATERAL
Zacras	Treatment of Concomitant Disease: Hypertension	1tab SID	ORAL	2016-05-[redacted]	ONGOING	N	.
GLIMEPIRIDE	Treatment of Concomitant Disease: Type 2 diabetes mellitus	1mg SID	ORAL	2016-05-[redacted]	2018-12-[redacted]	N	.
Metgluco	Treatment of Concomitant Disease: Type 2 diabetes mellitus	500mg BID	ORAL	2016-05-[redacted]	2018-12-[redacted]	N	.

Reported Name of Drug, Medication	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
ETIZOLAM	Treatment of Concomitant Disease: Insomnia	1mg SID	ORAL	2016-07	ONGOING	N	.
FAMOTIDINE	Other: Prevent gastritis	20mg SID	ORAL	2016-07	ONGOING	N	.
Feburic	Treatment of Concomitant Disease: Hyperuricemia	10mg SID	ORAL	2016-07	ONGOING	N	.
Glanatec	Treatment of Concomitant Disease: Glaucoma	q.s. BID	OPHTHALMIC	2016-12	2018-11	Y	BILATERAL
AMLODIPINE	Treatment of Concomitant Disease: Hypertension	5mg SID	ORAL	2018-01	ONGOING	N	.
Xalacom	Treatment of Concomitant Disease: Glaucoma	q.s. SID	OPHTHALMIC	2018-03	2018-11	Y	BILATERAL
SANPILO	Treatment of Concomitant Disease: Glaucoma	q.s. QID	OPHTHALMIC	2018-10	2018-11	Y	LEFT
Aiphagan	Treatment of NVG	q.s. BID	OPHTHALMIC	2018-11	ONGOING	Y	LEFT
Aiphagan	Treatment of Concomitant Disease: Glaucoma	q.s. BID	OPHTHALMIC	2018-11	ONGOING	Y	RIGHT
XALACOM	Treatment of NVG	q.s. SID	OPHTHALMIC	2018-11	ONGOING	Y	LEFT
XALACOM	Treatment of Concomitant Disease: Glaucoma	q.s. SID	OPHTHALMIC	2018-11	ONGOING	Y	RIGHT
BENOXIL	Other: Part of tonometry and gonioscopy procedure	q.s. once per tonometry and gonioscopy	OPHTHALMIC	2018-11	2018-12	Y	BILATERAL
SANPILO	Treatment of NVG	q.s. QID	OPHTHALMIC	2018-11	ONGOING	Y	LEFT
Glanatec	Treatment of Concomitant Disease: Glaucoma	q.s. BID	OPHTHALMIC	2018-11	ONGOING	Y	RIGHT
Glanatec	Treatment of NVG	q.s. BID	OPHTHALMIC	2018-11	ONGOING	Y	LEFT
SOLULACT	Other: Supply of fluids and electrolytes	500mL SID	INTRAVENOUS DRIP	2018-12	2018-12	N	.
CEFON	Treatment of Adverse Event: pneumonia	1g BID	INTRAVENOUS DRIP	2018-12	2018-12	N	.
KN No.3	Other: Supply of fluids and electrolytes	500mL SID	INTRAVENOUS DRIP	2018-12	2018-12	N	.

2.7.6.2.a 付録

Reported Name of Drug, Medication	Indication	Dose	Route	Start Date (YYYY-MM-DD)	End Date (YYYY-MM-DD)	Ocular Medication	Laterality
KN No.3	Other: Supply of fluids and electrolytes	1000mL SID	INTRAVENOUS DRIP	2018-12-[redacted]	2018-12-[redacted]	N	.
CEFON	Treatment of Adverse Event: pneumonia	500mg SID	INTRAVENOUS DRIP	2018-12-[redacted]	2018-12-[redacted]	N	.

被験者に発現した他の有害事象

MedDRA PT/Rep. Term	Start Date (YYYY-MM-DD)	TEAE ?	End Date (YYYY-MM-DD)	Rel. to SD?	Causality to Injection Procedure	Rel. to PP?	Causality to Laser Procedure	Intensity	Action taken	Other Spec. Action	Outcome	Category for Adverse Event	Location of Event
Pneumonia / Pneumonia	Day 26*	Y	Day 26*	N	N	N	.	MILD	NOT APPLICABLE	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	OTHER	-

＊新薬承認情報提供時に置換