2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 7
臨床試験一覧表 8
1 製品開発の根拠 9
1.1 目標適応症及び開発の根拠 9
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 9
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 10
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 10
1.2 臨床開発計画 11
1.2.1 臨床開発計画の概略 11
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 14
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 15
2 生物薬剤学に関する概括評価 16
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 16
2.2 食事の影響 16
3 臨床薬理に関する概括評価 16
3.1 PK 16
3.1.1 特殊な患者集団における PK 18
3.2 薬力学 18
3.3 免疫原性 19
3.4 臨床薬理の結論 20
4 有効性の概括評価 21
4.1 有効性評価の計画 21
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 21
4.1.2 有効性の評価方法 21
4.1.3 部分集団の検討 24
4.2 用法・用量設定の根拠 25
4.3 目標適応症に対する有効性 26
4.3.1 被験者の内訳 26
4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 26
4.3.3 有効性の結果 27
4.4 有効性に関するその他の情報 42

4.5 特別な患者集団での有効性 42
4.5.1 部分集団での検討 42
4.5.2 特別な患者集団での検討 43
4.6 免疫原性 44
4.7 市販用製剤の有効性 44
4.8 長期投与時の有効性及び耐薬性 44
4.8.1 効果の持続 44
4.8.2 耐薬性又は反跳現象 44
4.9 有効性と用量の関係 44
5 安全性の概括評価 44
5.1 安全性評価の計画 44
5.1.1 安全性の評価対象となった臨床試験の概略 44
5.1.2 安全性の評価方法 45
5.2 曝露状況 46
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 46
5.4 有害事象 46
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 46
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 51
5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 54
5.5.1 VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される有害事象 54
5.6 臨床検査 57
5.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 57
5.7.1 バイタルサイン 57
5.7.2 眼科学的検査 57
5.8 特別な患者集団での安全性 58
5.8.1 部分集団での検討 58
5.8.2 日本人での検討 58
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 61
5.10 安全性に関するその他の事項 61
5.10.1 過量投与 61
5.10.2 乱用を誘発する可能性 61
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 61
5.10.4 妊娠，出産，及び授乳 61
6 ベネフィットとリスクに関する結論 62
6.1 治療の背景 62
6.1.1 疾患又は症状 62
6.1.2 現行の治療 62

6.2 ベネフィット 62
6.3 リスク 66
6.4 ベネフィット・リスク評価 68
7 参考文献 70

表 一 覧

Table 1-1 主な臨床データパッケージ（評価資料） 13
Table 1-2 DA の評価基準（C001 試験，C002 試験） 14
Table 2-1 臨床開発で用いた BRO 製剤の比較 16
Table 4-1 有効性の測定項目 21
Table 4-2 本書で示した有効性評価項目 22
Table 4-3 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF） 28
Table 4-4 その他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF） 31
Table 4-5 DA 判断への影響が考えられる 5 項目 33
Table 4-6 DA 評価の概要（FAS，observed） 34
Table 4-7 初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者 （FAS，observed） 35
Table 4-8 Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（FAS，observed） 36
Table 4-9 Week 20 より後の評価時点で DA ありと判断された回数 （FAS，observed） 36
Table 4-10 評価間隔別（q8w，q12w）の Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（C002 試験，FAS，observed） 37
Table 4-11 その他の CSFT の副次評価項目（FAS，LOCF） 38
Table 4-12 Week 16，48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF） 40
Table 4-13 Week 36～48 に SRF 又は IRF がみられた回数（FAS，LOCF） 40
Table 4-14 Week 16，48 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合（FAS，LOCF） 41
Table 4-15 日本人，日本人以外の被験者での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（C001 試験，FAS，LOCF） 43
Table 5-1 安全性データを併合した試験 45
Table 5-2 被験眼の有害事象の概要（導入期：RTHP1，SAF） 47
Table 5-3 被験眼の有害事象の概要（長期投与：RTHP2，SAF） 48
Table 5-4 眼以外の有害事象の概要（導入期：RTHP1，SAF） 49
Table 5-5 眼以外の有害事象の概要（長期投与：RTHP2，SAF） 50
Table 5-6 被験眼の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 52
Table 5-7 眼以外の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 53

Table 5-8 VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 55
Table 5-9 VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 57
Table 5-10 被験眼の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF） 58
Table 5-11 被験眼の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF） 59
Table 5-12 眼以外の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF） 60
Table 5-13 眼以外の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF） 61
Table 6-1 BRO 6 mg の機能学的項目（視力）に対するベネフィット（FAS，LOCF） 64
Table 6-2 BRO 6 mg の解剖学的項目（CSFT，網膜滲出液，CNV）に対するベネフィット（FAS，LOCF） 66
Table 6-3 有害事象及びその他の安全性評価項目の概要（長期投与：RTHP2，SAF） 68

図 一 覧

Figure 1-1 投与スケジュール（C001 試験，C002 試験） 15
Figure 4-1 Week 96 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS，LOCF） 30

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	AUC0-inf (area under the concentration-time curve from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DA	disease activity	疾患活動性
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRC	intraretinal cysts	網膜内嚢胞
IRF	intraretinal fluid	網膜内の滲出液
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward	—
LS Mean	least squares mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合モデル
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PD	pharmacodynamics	薬力学
PED	pigment epithelial detachment	網膜色素上皮剥離

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
q12w	once every 12 weeks	12 週ごと
q4w	once every 4 weeks	4 週ごと
q8w	once every 8 weeks	8 週ごと
QOL	quality of life	生活の質
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
scFv	single-chain Fv (antibody fragment)	一本鎖抗体フラグメント
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SRF	subretinal fluid	網膜下液
UCL	upper confidence limit	上限信頼限界
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子 A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
VFQ	Visual Function Questionnaire	視覚機能についてのアンケート
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名	• 各薬剤名は，本書では以下のとおり表記した。 • 国際一般的名称：Aflibercept，日本の医薬品一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液→AFL • 国際一般的名称：Brolucizumab，日本の医薬品一般的名称：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液，開発コード：RTH258（アルコン社で使用した開発コード：ESBA1008，AL-86810）→ BRO
試験名	• 各試験名は，本書では以下のとおり表記した。 • RTH258-C001 試験 → C001 試験 • RTH258-C002 試験 → C002 試験 • RTH258-E003 試験 → E003 試験 • CRTH258A2301E1 試験 → A2301E1 試験
群名	• C001 試験，C002 試験の各群は，本書では以下のとおり表記した。 • RTH258 3 mg/50 µL 群 → BRO 3 mg 群 • RTH258 6 mg/50 µL 群 → BRO 6 mg 群 • アフリベルセプト 2 mg/50 µL 群 → AFL 2 mg 群

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 (FAS [a])	対象	投与期間	資料区分
臨床 PK 試験									
内因性要因を検討した PK 試験報告書	E003	国際共同	PK 安全性 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較	BRO 3 mg/3 × q4w /硝子体内 BRO 6 mg/3 × q4w /硝子体内	BRO 3 mg: 25 BRO 6 mg: 25	nAMD	12 週	評価
有効性及び安全性試験									
比較対照試験	C001	国際共同	有効性 安全性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 3 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 BRO 6 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + q8w /硝子体内	BRO 3 mg: 358 BRO 6 mg: 360 AFL 2 mg: 360	nAMD	96 週	評価
	C002	外国	有効性 安全性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 370 AFL 2 mg: 369	nAMD	96 週	評価
	C-12-006	外国	有効性 安全性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /3 × q4w + 3 × q8w + 1 × q12w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + 5 × q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 44 AFL 2 mg: 45	nAMD	56 週	評価
	C-10-083	外国	安全性 有効性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 単回漸増投与 並行群間比較 /ラニビズマブ対照	BRO 0.5, 3, 4.5, 6 mg /単回/硝子体内 ラニビズマブ 0.5 mg /単回/硝子体内	BRO 0.5 mg: 10 BRO 3 mg: 35 BRO 4.5 mg: 48 BRO 6 mg: 40 ラニビズマブ: 61	nAMD	単回	評価
非対照試験	A2301E1	外国	有効性 安全性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /2 × q8w + 1 × q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 107 AFL 2 mg: 43	nAMD	24 週	評価
その他の試験	C-13-001	外国	有効性 安全性	多施設共同 単遮蔽 ランダム化 2 stage, 4 cohorts /ラニビズマブ対照	BRO:1 回目 Cohort 1: 1.2 mg/10 µL/INJ Cohort 2: 1 mg/8.3 µL/INF Cohort 3: 0.6 mg/10 µL/INJ Cohort 4: 0.5 mg/8.3 µL/INF 2 回目/ 全 Cohort 6 mg/50 µL/INJ ラニビズマブ /2 × 0.5 mg/50 µL /硝子体内	Cohort 1: BRO: 10 ラニビズマブ: 3 Cohort 2: BRO: 10 ラニビズマブ: 3 Cohort 3: BRO: 10 ラニビズマブ:3 Cohort 4: BRO: 10 ラニビズマブ:3	nAMD	56 日	参考

FAS = 最大の解析対象集団，PK = 薬物動態，BRO = Brolucizumab，AFL = アフリベルセプト，q4w = 4 週ごと，q8w = 8 週ごと，q12w = 12 週ごと，INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入
a) C-12-006 試験，C-13-001 試験は FAS as Treated，A2301E1 試験は Extension safey set

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

Brolucizumab（開発コード RTH258，以下，BRO）は，ESBA Tech 社が創製した血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）に対する組換え一本鎖抗体フラグメント（scFv）であり，VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより，血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）への VEGF-A の結合を阻害する。アルコン社が BRO の開発権を ESBA Tech 社から取得し，その後ノバルティス社とアルコン社の事業統合により，ノバルティス社が開発することとなった。

本書では，BRO の「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」への承認申請を目的に実施した臨床試験データを概括評価する。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

加齢黄斑変性（AMD）は，加齢に伴って発症する網膜黄斑部の変性疾患であり，重度の視力低下を来す難治性眼科疾患である。AMD は萎縮型と滲出型の 2 つに大別される。萎縮型 AMD はドルーゼン，網膜色素上皮（RPE）等の萎縮性変化を特徴とし，進行は比較的緩徐で，中心窩に影響を及ぼさない限りは視力予後も比較的良好である。一方，滲出型 AMD（nAMD）は，脈絡膜新生血管（CNV）を特徴とし，進行が早く，無治療では急速に重度の視力喪失に至る（Ferris et al.1984）。nAMD での CNV には，RPE 下に留まる Type I と，貫通して網膜下腔にまで進展する Type II がある。いずれの Type の CNV も，正常血管とは異なり脆弱で透過性が亢進しているため，漿液及び血液が漏出しやすく，網膜浮腫，炎症及び瘢痕形成を引き起こし網膜が損傷する。この網膜損傷が最終的に不可逆な進行性の重度視力喪失，暗点及び変視症を来す（Shah and Del Priore 2007，Shah and Del Priore 2009）。

AMD は，外国では The international ARM epidemiological study group による「International classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration」に基づき診断される（Bird et al. 1995）。日本でも，このガイドラインを参考に厚生労働省のワーキンググループが作成した「加齢黄斑変性の分類と診断基準（2008 年）」に基づき診断されており，AMD の診断基準は国内外で大きな違いはない（髙橋 他 2008）。

AMD は，欧米をはじめとした先進国で成人の失明や視力低下の主因となっており，日本でも，法的盲を含む視力障害の原因の第 4 位を占める（Morizane et al. 2019）。39 件の population-based 研究のメタアナリシスの結果，全人種の有病率は，early AMD が 8.01%，滲出型や萎縮型を含めた late AMD が 0.37%であり，白人（early AMD 11.2%，late AMD 0.5%，以下同順）の方がアジア人（6.8%，0.37%）よりわずかに有病率が高いと報告されている（Wong et al. 2014）。なお，日本では，population-based 研究として，久山町研究と舟形町研究が報告されており，久山町研究では early AMD が 12.7%，late AMD が 0.87%（Oshima et al. 2001），舟形町研究は右眼のみの評価であるため単純な比較は困難であるがそれぞれ 3.5%，0.5%と報告されている（Kawasaki et al.

2008）。AMD の危険因子は国内外ともに加齢が挙げられており，高齢化に伴い今後も有病率の増加が予想される。その他の危険因子としては，喫煙，高血圧等が報告されている。また，白人では男性より女性の有病率が高いが，日本人では逆である。これは，危険因子である喫煙率が女性より男性の方が高いことに起因すると示唆されている（尾花 2016）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

現在，nAMD に対する根治療法はなく，nAMD の治療目標は「低下した視力を日常生活に支障を来さないレベルまで改善し，その視力を長期的に維持させること」である。

nAMD の病因，CNV を誘発する原因もいまだ解明されていない。しかしながら，近年， VEGF 等の形成因子が関与していることが示唆されており（Spilsbury et al. 2000），VEGF 阻害薬の導入によって失明や重度の視力喪失の割合は劇的に低下した（Freund et al. 2013，Holz et al. 2014）。

nAMD は，表現型の差異により典型 nAMD，ポリープ状脈絡膜血管症（PCV），網膜血管腫状増殖（RAP）の 3 つに分類され，いずれの病型も VEGF 阻害薬を基本とし，病型に応じて光線力学療法が選択される（高橋 他 2012）。

現在，高頻度に使用されている VEGF 阻害薬は，国内外ともに，ラニビズマブ及びアフリベルセプト（以下，AFL）であり，いずれの薬剤も硝子体内に直接投与することで，低下した視力の改善，その改善した視力の長期的な維持が確認されている（Rosenfeld et al. 2006，Brown et al. 2006，Heier et al. 2012）。しかしながら，ラニビズマブは「1 ヵ月ごとに連続 3 ヵ月間投与後，1 ヵ月に 1 回視力等を測定し投与の要否を検討」，AFL は「1 ヵ月ごとに連続 3 ヵ月間投与後，2 ヵ月に 1 回投与」と添付文書で規定されており，1～2 ヵ月に 1 回の頻度での来院及び必要に応じた硝子体内投与が必要となる。nAMD の治療は長期にわたるため，頻回の来院は，患者，介護者，医療関係者の観点からも大きな負担であり，また，治療アドヒアランスの低下，それに伴う視力予後の悪化につながる。事実，ラニビズマブでは，42 件の real-world 観察研究のメタアナリシスの結果，第 III 相試験と比べて投与頻度が低く，視力転帰が悪いことが示されている（Kim et al. 2016）。

以上より，既存の VEGF 阻害薬よりも長い投与間隔や観察頻度で，視力を改善し，また，その視力改善効果を確実に長期維持可能な薬剤の開発が求められている。また，個別化治療にあたり，投与間隔を早期に特定可能とすることで，治療アドヒアランスも向上し，長期視力維持，視力維持に伴う自立性及び生活の質（QOL）の維持に良好な影響を与える可能性が期待される。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

BRO は，scFv であり，VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより，血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）への VEGF-A の結合を阻害する。nAMD では，眼内の VEGF 伝達経路のシグナルレベル上昇が病的血管新生及び網膜浮腫に関与することから，BRO を硝子体内投与することで VEGF シグナル伝達経路を阻害し，CNV の伸長を阻害，網膜浮腫を消失させることが期待される。実際，ヒト又はウシ網膜血管内皮細胞，及びヒト臍帯血管の内皮細

胞を用いた *in vitro* 試験で，BRO は用量依存的に VEGF 誘発性細胞増殖及び細胞遊走を抑制し，その程度は既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブと同程度であった。また，ラットの硝子体内に VEGF と BRO を単回投与した結果，VEGF 誘発性の網膜血管透過性亢進が用量依存的に抑制され，黄斑浮腫モデルに対する BRO の薬効がみられた。さらに，ラットの新生児酸素誘発網膜症モデル及びマウスのレーザー誘発 CNV モデルを用いた試験では，BRO の病的血管新生及び VEGF 誘発性の血液-網膜関門破綻に対する，効果的かつ用量依存的な作用がみられた[2.4-2.1 項]。一方，カニクイザルを用いた硝子体内反復投与毒性試験で，中枢神経系，呼吸器系，心血管系に対する影響が検討され，BRO に起因する影響はみられなかった[2.4-4.2 項]。

BRO は，既承認の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく，既承認薬より 10～20 倍高いモル濃度での投与が可能である。非臨床試験の結果，既承認薬と同程度の半減期であることが確認されており，高濃度投与による作用時間を延長できることが期待される。また，硝子体と網膜との間に高い濃度勾配があることから作用する標的部位への薬物分布が増加し，CNV を退縮させることによって，解剖学的な疾患活動（網膜内滲出液，網膜下液等）を速やかにコントロールし，作用発現することが期待される。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

BRO は，中心窩下 CNV を伴う AMD，糖尿病黄斑浮腫，網膜静脈閉塞症，糖尿病性網膜症に対する治療薬として開発を進めている。以下に，中心窩下 CNV を伴う AMD 患者の臨床開発計画の概略を示す。

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

nAMD 患者に対する BRO の開発計画では，まず，外国第 I 相試験（C-10-083 試験）で，nAMD 患者を対象に，BRO 0.5 mg，3 mg，4.5 mg，6 mg 単回投与時の安全性と忍容性をラニビズマブと比較した。その結果，BRO 6 mg までの安全性及び忍容性が確認され，Month 1 の中心サブフィールド厚（CSFT）のベースラインからの変化量でラニビズマブ 0.5 mg に対する BRO 6 mg の非劣性が示された。また，効果持続期間は BRO 3 mg 以上の用量でラニビズマブ 0.5 mg と比べて長かった。

次に，外国第 II 相試験（C-12-006 試験）で，nAMD 患者を対象に BRO 6 mg［4 週ごと（q4w）で 3 回投与後，8 週ごと（q8w）で 3 回，12 週ごとで（q12w）1 回］を投与したときの AFL 2 mg［q4w で 3 回投与後，q8w で 5 回］に対する非劣性及び安全性を検討した。その結果，主要評価項目である Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量で BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が示され，かつ q8w から q12w に投与間隔を延長しても，半数の被験者では追加治療なく改善した視力を維持可能であった。

上記の試験結果に基づき，AFL 2 mg（q4w で 3 回投与後 q8w）に対する BRO［q4w で 3 回投与後 q12w，ただし疾患活動性（DA）がみられた場合は q8w］の非劣性及び安全性を評価することを目的とした国際共同第 III 相試験（C001 試験）と外国第 III 相試験（C002 試験）を計画した。2 試験は参加国が異なり，参加国の規制当局（FDA，PMDA，EMA）との協議に諮りながら計画した。そのため，検討した用量（C001 試験は BRO 3 mg，6 mg，C002 試験は BRO 6 mg），DA 評価時期等，相違点があるものの，ほぼ同一試験デザインであり，いずれの試験も Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量を主要評価項目として，AFL 2 mg に対する BRO の非劣性を検証する計画とした。その結果，C001 試験，C002 試験ともに AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の非劣性が検証され，BRO 6 mg 投与時の忍容性は良好で，考慮すべき安全性上の問題はみられなかった。

また，C001 試験及び C002 試験と並行して実施した臨床薬物動態（PK）試験で，全身循環での明らかな累積性はないことを確認した。さらに，外国第 III 相試験（A2301E1 試験）で，C001 試験を完了した米国の被験者を対象に，BRO 6 mg の市販用製剤と C001 試験の使用製剤との有効性及び安全性を比較し，いずれも大きな違いはなかった。

以上の結果を踏まえ，「nAMD」の効能・効果（案）で，米国では 2019 年 2 月 7 日及び欧州では 2019 年 2 月 6 日に承認申請した。

1.2.1.2 国内での臨床開発計画

国内での BRO の nAMD 治療薬としての開発に着手するにあたり，以下の根拠に基づき，外因性及び内因性民族的要因の影響を受けにくいと判断し，国内で第 I/II 相試験を実施せずに国際共同第 III 相試験に参加し，それと並行して臨床 PK 試験を実施する計画とした。

- 国内外で nAMD の病態，診断基準，治療方針に大きな違いはない。
- 国内外で nAMD の有病率に大きな違いはなく，危険因子も加齢，喫煙等一致している。
- 本薬の代謝に薬物代謝酵素は関与しない。また，本剤は硝子体内注射され，網膜周辺に作用する局所用薬であり，全身曝露量は低く，PK 学的要因による民族差が有効性及び安全性に及ぼす可能性は低い。
- 他の nAMD 治療薬（ラニビズマブ，AFL 等）の有効性及び安全性に民族差はなく，国内外の用法・用量は同じである。

[redacted]相談を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し，[redacted]を相談した。その結果，PMDA から，[redacted]するよう助言を得た（[redacted]相談記録）。

PMDA の助言に基づき，[redacted]等を再考の上，臨床 PK 試験（E003 試験），第 III 相試験（C001 試験）に参加した。E003 試験で BRO 3 mg 及び 6 mg を q4w で 3 回投与時の PK を評価した結果，いずれの用量も全身循環での明らかな累積性はなく，血清中の本薬の濃度推移に関して日本人と白人との間に明らかな違いはなかった（3.1.1 項）。また，C001 試験の結果，全被験者と日本人で BRO の有効性及び安全性に大きな違いはみられず（4.5.1 項，5.8.2 項），日本人でも有効性及び安全性が確認されたと判断したことから，臨床試験一覧表に示す臨床データパッケージで，「中心窩下 CNV を伴う AMD」の効能・効果（案）とする BRO の承認申請をすることとした。

1.2.1.3 臨床データパッケージの概観

本承認申請の主な臨床データパッケージ（評価資料）を Table 1-1 に，すべての臨床データパッケージを臨床試験一覧表に示す。

臨床データパッケージに含めた試験はいずれも nAMD 患者を対象とし，本承認申請の推奨用法・用量で実施した国際共同第 III 相試験（C001 試験）と外国第 III 相試験（C002 試験，A2301E1 試験），推奨用法・用量の検討に用いた外国第 I 相試験（C-10-083 試験）と外国第 II 相試験（C-12-006 試験），及び PK を検討した国際共同第 II 相試験（E003 試験）を評価資料とした。また，マイクロボリューム注射又は注入を用いて投与した際の有効性，安全性を検討した外国第 II 相試験（C-13-001 試験）を参考資料とした。

Table 1-1　　主な臨床データパッケージ（評価資料）

実施地域	試験名	申請資料での試験の位置づけ	用法・用量	試験期間	資料区分
国際共同	C001	AFL に対する非劣性の検証，安全性	BRO 3 mg，BRO 6 mg：3 × q4w + q12w / q8w AFL 2 mg：3 × q4w + q8w	96 週間	評価
外国	C002	AFL に対する非劣性の検証，安全性	BRO 6 mg：3 × q4w + q12w / q8w AFL 2 mg：3 × q4w + q8w	96 週間	評価
外国	A2301E1	市販用製剤での有効性，安全性	BRO 6 mg：2 × q8w + 1 × q12w / q8w AFL 2 mg：3 × q8w	24 週間	評価
外国	C-12-006	有効性，安全性	BRO 6 mg：3 × q4w + 3 × q8w + 1 × q12w AFL 2 mg：3 × q4w + 5 × q8w	56 週間	評価
外国	C-10-083	単回投与時の有効性，安全性	BRO 0.5 mg，3 mg，4.5 mg，6 mg ラニビズマブ 0.5 mg：単回投与（Day 0）	6 ヵ月間	評価
国際共同	E003	PK，安全性	BRO 3 mg，BRO 6 mg：3 × q4w	12 週間	評価

1.2.1.4 実施中及び計画中の臨床試験

nAMD 患者を対象とした臨床試験は，臨床試験一覧表に示す試験に加え，本承認申請時点で心電図評価を目的とした A2309 試験を計画しており，当該試験成績は，本承認申請の審査期間中に提出した。また，本承認申請と並行し，糖尿病黄斑浮腫を対象とした第 III 相試験として，B2301 試験（日本参加），B2302 試験，網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を対象とした第 III 相試験として，C2301 試験（日本参加），C2302 試験（日本参加）を実施中である。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，検証試験である C001 試験及び C002 試験の試験デザインの主な論点を，以下に示す。なお，C001 試験及び C002 試験で検討した用法・用量の設定根拠，及び有効性評価項目の設定根拠については 4 項に示す。

1.2.2.1 試験デザイン

C001 試験，C002 試験ともに，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う nAMD 患者を対象に，BRO の AFL に対する非劣性を検討することを目的とした，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験である。有効性主要評価項目は Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量とした。試験期間は，スクリーニング期（13 日間），治療期（96 週間）の 2 期で構成された。投与スケジュールを Figure 1-1 に示す。

本試験は，BRO と AFL で投与間隔及び治験薬の外観が異なることから，治療担当医師及び協力者等に対し完全な遮蔽化は不可能であった。そこで評価者に対する遮蔽性の維持のため遮蔽医師及び協力者，非遮蔽医師及び協力者を指名し，非遮蔽医師及び協力者は知りえた内容を開示しないよう治験実施計画書で規定した。

BRO の用量は，C001 試験では FDA の助言に基づき 3 mg 又は 6 mg，C002 試験では 6 mg とし，治験薬投与方法は，BRO を q4w で 3 回投与後 q12w で投与とし，DA がみられた場合は q8w で投与とした。AFL の用量はいずれの試験も 2 mg とし，治験薬投与方法は AFL を q4w で 3 回投与後 q8w で投与とした。DA 評価は，遮蔽医師が Table 1-2 の基準に基づき，C001 試験では Week 16, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92 の計 8 回，C002 試験は Week 16, 20, 28, 32, 40, 44, 52, 56, 64, 68, 76, 80, 88, 92 の計 14 回実施した。

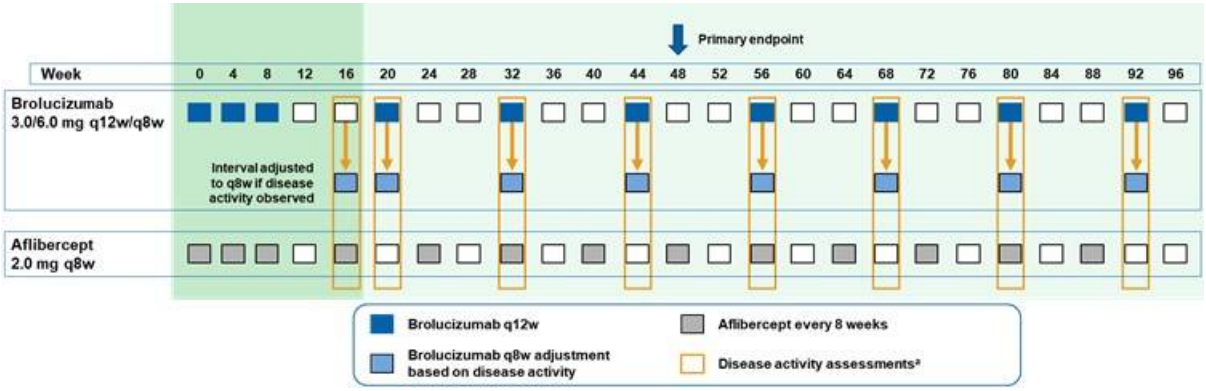
Table 1-2 DA の評価基準（C001 試験，C002 試験）

評価時点	評価基準
Week 16	• BCVA の低下（ベースラインと比較して 5 文字以上の低下）が認められる。 • Week 12 と比較して，BCVA の低下（3 文字以上の低下）及び 75 μm 以上の CSFT の増加が認められる。 • nAMD の活動に起因した BCVA の低下（Week 12 と比較して 5 文字以上の低下）が認められる。 • Week 12 と比較して，網膜内嚢胞（IRC）／網膜内の滲出液（IRF）の発現又は悪化が認められる。
Week 20,(28), 32,(40), 44	• nAMD の活動に起因した BCVA の低下（Week 12 [a)] と比較して 5 文字以上の低下）が認められる。
Week(52), 56,(64), 68,(76), 80, (88), 92	• nAMD の活動に起因した BCVA の低下（Week 48 [b)] と比較して 5 文字以上の低下）が認められる。

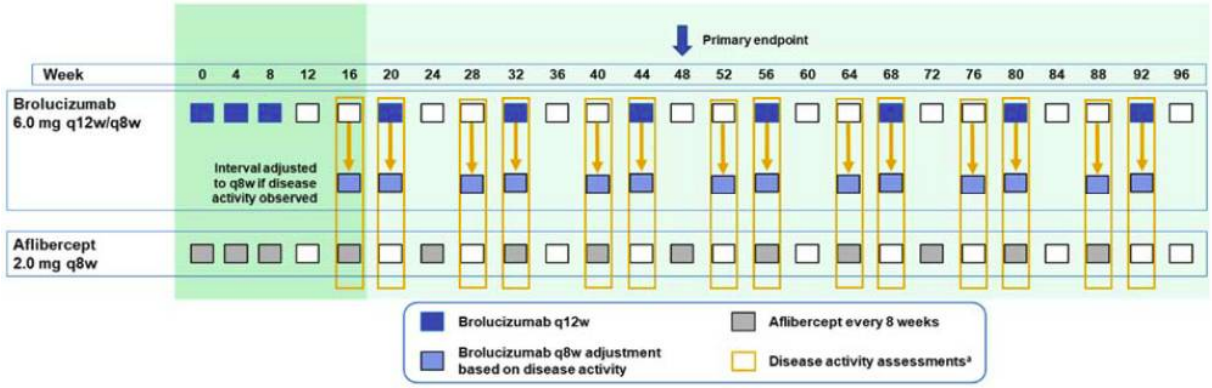
評価時点() 内の時点は C002 試験のみ
a) 被験者が Week 12 に来院しなかった場合，Week 44 を含む来院日まで Week 8 の値を DA 評価の基準値として適用
b) 被験者が Week 48 に来院しなかった場合，Week 44 の値を 2 年目の DA 評価の基準値として適用

Figure 1-1　　投与スケジュール（C001 試験，C002 試験）

- C001 試験



- C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 9-1（改編），5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 9-1

1.2.3　　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社及びアルコン社（又は両社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

BRO は，分子量約 26 kDa の scFv であり，硝子体内注射により溶液で投与される。BRO の作用機序は，VEGF 経路阻害による血管新生病変の進行抑制及び網膜浮腫の改善である。BRO が硝子体内に投与され，局所的に作用することから，バイオアベイラビリティ（BA），比較 BA，生物学的同等性及び低分子薬剤に対して一般的に行われる *in vitro* 溶出試験等の生物薬剤学的評価は実施していない。

BRO の製造プロセスは，本製品の臨床開発を通じて開発された。3 種類の製剤処方（第 I 相処方，処方 A，処方 B）を用いて開発し（Table 2-1），投与経路は硝子体内投与とした。製造工程開発の詳細は，3.2.S.2 を参照のこと。第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）を含む nAMD 患者での臨床試験において，第 I 相処方及び処方 A の PK，薬力学（PD），有効性及び安全性を評価した。各原薬製造プロセスと市販用原薬製造プロセス G で得られた原薬の同等性・同質性については 2.3.S.2.6 項に，また市販用処方 B と処方 A の製剤の同等性・同質性については 2.3.P.2.3 項に示しており，6 ヵ月間治療を受けた nAMD 患者 107 名の臨床データ（C001 試験の継続試験 A2301E1 試験）により処方 B の有効性及び安全性が確認された。

Table 2-1 臨床開発で用いた BRO 製剤の比較

成分	第 I 相処方 (C-10-083 試験)	処方 A (C001 試験, C002 試験 [a])	処方 B (A2301E1 試験)
Brolucizumab	10 又は 60 mg/mL	60 又は 120 mg/mL[b]	120 mg/mL
クエン酸ナトリウム	20 mM	10 mM	10 mM
塩化ナトリウム	125 mM	—	—
精製白糖	—	5.8%	5.8%
ポリソルベート 80	0.001% [c]	0.05%	0.02%
pH	6.5	6.8	7.2

a) 本製剤処方は C-12-006 試験，C-13-001 試験及び E003 試験においても使用された。
b) 処方 A については，2 種類の製剤間（濃度）で添加剤濃度は同等であるとみなした。60 mg/mL の濃度では，クエン酸ナトリウムが 12 mM 及び精製白糖は 6.5%である。
c) 0.001%ポリソルベート 20

2.2 食事の影響

BRO は硝子体内注射により投与されることから，該当しない。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 PK

BRO は硝子体内注射により投与され，その作用部位は眼内である。ヒトでは眼内組織の採取は困難であることから，BRO の眼内分布及び眼内の PK はウサギ及びサルで評価した。その結果，

BRO は硝子体から網膜及び RPE-脈絡膜の眼内組織に速やかに分布し，眼内から全身循環へ移行後に消失した[2.6.4-4 項]。

白人及び日本人 nAMD 患者を対象に BRO を硝子体内投与後の全身 PK を E003 試験において評価した。血清中 BRO 濃度は概して低かったが（BRO 3 mg 及び BRO 6 mg を硝子体内投与後，血清中 Cmax の幾何平均値はそれぞれ 9.76 及び 49.0 ng/mL），ほとんどの被験者において単回硝子体内投与後に定量可能であった。曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加し，その増加は用量比例性を上回った。6 mg の用量では 3 mg に比べて Cmax の中央値は 7 倍に増加したが，AUCinf の中央値は 4 倍に増加した。ヒトにおける単回硝子体内投与後，血清中 BRO 濃度は，4.4 日の消失半減期（調和平均）で消失した。BRO を 3 mg 又は 6 mg で反復硝子体内投与（4 週間ごとに 3 回）後， BRO の全身曝露に累積は認められなかった。

分布とタンパク結合

ヒトにおける眼内及び全身分布試験は実施していない。血漿蛋白結合の評価は，硝子体内注射により投与される生物学的製剤では該当しないことから，実施していない[2.7.2-3.1.5 項]。

代謝

生物学的製剤・抗体製剤の予想される代謝経路は，ペプチド及びアミノ酸への分解であることから，代謝試験は実施していない[2.7.2-3.1.6 項]。

排泄

ヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab，分子量～45 kDa）である Idarucizumab は，ヒト及び動物モデルの両方において，高分子蛋白である IgG とは対照的に，主に腎臓を介して排泄されることが報告されている（Glund et al. 2018）。さらに分子量の小さい scFv（～26 kDa）も同様に腎濾過による排泄を受けることが予想される。scFv 及び Fab 等の抗体フラグメントの消失半減期は，典型的な IgG の約 2～4 週間と比較して短く，数時間程度である。サルにおける静脈内投与後の BRO の初期相半減期は 0.483 時間，終末相半減期は 5.64 時間であった。ヒトにおいて，硝子体内投与後の血清中 BRO の消失半減期の調和平均は 4.4 日であった[2.7.2-3.1.7 項]。

薬物相互作用

モノクローナル抗体の体内動態は，CYP を介した代謝やトランスポーターのような非異化経路を介さず，他の低分子化合物の代謝や排泄と直接競合しない。したがって，他の併用薬投与中に対して相互作用薬として影響を及ぼす可能性は低く，抗体製剤が肝臓，腎臓，又は胆汁への低分子化合物の排泄に直接的に影響を及ぼすことはないと予測される。

一部の抗体製剤は，薬理学的特性により他剤の肝クリアランスに間接的な影響を及ぼす可能性がある。たとえば，一部のサイトカインは CYP や薬物トランスポーターの発現に影響する場合がある。しかしながら，BRO 及び VEGF は，CYP 又は薬物トランスポーターの発現調節に関するサイトカインに影響しないため，間接的な薬物相互作用を起こす可能性は低い。

3.1.1 特殊な患者集団における PK

BRO の PK は硝子体内投与後，眼内から全身循環への移行に依存していることから，性別が BRO の PK に影響を及ぼす可能性は低い。さらに，体重の違いを考慮に入れた場合にも，性別による BRO の PK への影響は小さいと考えられた。投与量ごとの Cmax 及び AUCinf ともに性別による明らかな違いは認められなかった[2.7.2-3.2.2 項]。BRO は高齢者の nAMD 治療を目的としている。小児被験者を対象とした試験は実施していない。また，BRO は硝子体内注射により投与されるため，BRO の PK 試験はすべて患者で実施し，健康被験者では評価していない。

人種

BRO の PK に対する人種の影響を，E003 試験において日本人及び白人 nAMD 患者で評価した。人種ごとの平均血清中 BRO 濃度-時間推移に明らかな違いは見られなかった。平均血清中 BRO 濃度は，BRO 3 mg では白人被験者で高く，一方，BRO 6 mg では日本人被験者で高かった。同様に，PK パラメータの人種ごとの幾何平均の比並びに AUCinf の個別パラメータの分布においても，人種による大きな違いは見られなかった。曝露量（Cmax 及び AUC）の違いが日本人と白人被験者間で認められたが，これらの違いは一貫しておらず， BRO の PK に対する人種の影響は示唆されなかった[2.7.2-3.2.4 項]。

腎機能障害

E003 試験において，血清中 BRO 濃度及びクレアチニンクリアランスデータが入手できた被験者を対象に，BRO の全身クリアランスを評価した。軽度の腎障害を有する被験者［50～79 mL/分（n = 13）］は，BRO の平均全身クリアランスが正常な腎機能の被験者［≥ 80 mL/分（n = 25）］と 15%以内の違いであった。中等度の腎障害を有する被験者［30～49 mL/分（n = 3）］は，BRO の平均全身クリアランスが正常な腎機能の被験者よりも低かったが，被験者数が少なかったことから結論付けられなかった。重度（30 mL/分未満）の腎障害を有する被験者は評価しなかった。全身の安全性及び有効性データを考慮すると，腎障害を有する被験者での全身曝露量は臨床的に意味のある違いを示さず，BRO の用量調整は必要ないと考えられた[2.7.2-3.2.7 項]。

肝機能障害

低分子化合物は通常，肝代謝，腎排泄，胆汁排泄等の経路によって排泄されるが，分子量約 26 kDa の BRO は，サイトカイン，増殖因子及び分子量 69 kDa 未満の他の低分子蛋白と同様に，標的を介した体内動態及び腎排泄を介して排泄されると予想される（Yang et al. 2013）。したがって，肝障害を有する被験者を対象とした BRO の特別な PK 評価試験は不要であると考えられた。

3.2 薬力学

BRO が DA の薬力学的側面に及ぼす影響は，主に 2 つの第 III 相臨床試験（C001 試験，C002 試験）で評価した。C001 試験及び C002 試験において，BRO 6 mg は，BCVA の改善（視力の改善）では AFL 2 mg に対する非劣性，解剖学的項目（CSFT，網膜滲出液，CNV）では AFL 2 mg

を上回る有効性が示され，これらの効果は試験期間を通じて維持された。また，BRO を投与した被験者で，Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合は，C001 試験で 55.6%，C002 試験で 51.0%と推定された。眼内及び全身循環血中における BRO と VEGF 間での直接的な標的結合は評価していない。

3.3 免疫原性

薬剤投与前に，抗 BRO 抗体（抗薬物抗体：ADA）が，すべての試験（C-10-083 試験，E003 試験，C001 試験及び C002 試験）及び群で検出され，治療歴のない被験者の半数弱（43.7%）で認められた。薬剤投与前に ADA が陽性であった被験者の平均 15.6%で中和抗体（nAb）が陽性であった。

薬剤投与前の ADA が臨床的有効性に影響を与える可能性について評価した結果，投与前 ADA 及び nAb 陽性であっても，投与初期の BCVA 反応に影響を及ぼさなかった。さらに，これらの薬剤投与前の ADA は， C001 試験又は C002 試験のいずれにおいても，全身性過敏症及び眼内炎症に関連した安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

ex vivo CD4 T 細胞アッセイ結果から，BRO を投与した被験者において治療下で免疫原性を発現する可能性は低いことが示唆された。しかしながら，主要な第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）で BRO を投与した被験者の平均 21.6%で，Week 48 に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められ，Week 88 においては平均 26.0%であった。薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA の発現は，全身性過敏症に関連した眼以外の有害事象の発現率に影響を及ぼさなかった。

免疫原性と安全性

眼内炎症の有害事象の発現率は，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者において高かった。C001 試験では，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者のうち BRO 3 mg 群の被験者 108 名中 14 名（13.0%），BRO 6 mg 群の被験者 87 名中 15 名（17.2%）において，被験眼に少なくとも 1 件の眼内炎症の有害事象が認められた。ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない BRO 3 mg 群の 248 名中 3 名（1.2%）及び BRO 6 mg 群の 266 名中 5 名（1.9%）において被験眼に少なくとも 1 件の眼内炎症の有害事象が認められた。同様に，C002 試験では，BRO 6 mg 群で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者 81 名中 5 名（6.2%）で被験眼に少なくとも 1 件の眼内炎症の有害事象が認められた。BRO 6 mg 群の ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者 270 名中 5 名（1.9%）で被験眼に 1 件以上の眼内炎症の有害事象が認められた。しかしながら，2 つの主要第 III 相臨床試験において，BRO 投与被験者におけるすべての眼内炎症の有害事象の約 90%は軽度又は中等度であり，標準的な治療で消失した。

免疫原性と有効性

眼内炎症の有害事象により視力低下を示した被験者，又は眼内炎症の有害事象を示し，他の有害事象により視力低下を示した一部の被験者を除外した後，ADA 発現状況による BCVA のベー

スラインからの平均変化量の経時的推移は，ADA や nAb が BCVA に対して影響を及ぼさないことを示した。C001 試験で BRO 6 mg を投与した被験者のサブグループにおいて，ベースラインからの BCVA の非定型的な経時変化が観察され，一部の被験者では薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 発現が持続した[2.7.2-4.1.4.7 項]。この事象は，C001 試験の BRO 3 mg 群及び C002 試験の BRO 6 mg 群では認められなかった。さらに，q12w 投与を維持する割合に対して薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 又は nAb の発現状況の影響は認められなかった。

3.4 臨床薬理の結論

硝子体内注射後の BRO の全身循環での PK 評価は，E003 試験において nAMD 患者を対象に実施した。曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加した。BRO の血清中濃度は，一相性の消失を示し，消失半減期の調和平均は 4.4 日であった。BRO 3 mg 又は 6 mg を 4 週間ごとに反復硝子体内投与後，BRO の全身曝露に累積性は認められなかった。

白人と日本人の nAMD 被験者間又は性別間で血清中 BRO 濃度推移に違いが一部認められたが，人種及び性別での背景因子による違いを示唆するものではなかった。腎障害による全身曝露への影響は臨床的に意味のある違いを示さず，腎障害を有する被験者での BRO の用量調節は必要ないと考えられた。BRO の PK は主に眼から全身循環への分布と腎排泄によって決定されるため，肝機能障害が BRO の PK に影響を及ぼすことはないと考えられた。したがって，肝障害を有する被験者での投与量の調節も不要であると考えられた。BRO と併用薬との直接的または間接的な薬物間相互作用は予想されない。

ナノボディやシングルドメイン抗体等の類似構造の他の抗体断片と同様に，薬剤投与前の抗 BRO 抗体が全試験で被験者の半数弱（43.7%）で認められた。主要な第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）で BRO を投与した被験者の 21.6%が，Week 48 に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性を示し，Week 88 では 26.0%であった。薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性は，全身性過敏症を含む眼以外の有害事象の発現率に影響を及ぼさなかった。ADA 陽性被験者では陰性被験者に比べて，眼内炎症が高い頻度で発現する傾向がみられたが，眼内炎症の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり，標準的な治療で消失した。ADA の BCVA の平均変化量に対する影響を検討した結果，投与前及び薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が BCVA に対して影響を及ぼさないことが示された。C001 試験で BRO 6 mg を投与した被験者のサブグループにおいて，ベースラインからの非定型的な BCVA の経時変化が観察されたが，BRO 3 mg 群や C002 試験の 6 mg 群では認められなかった。さらに，被験者が q12w 投与を維持する割合に対して ADA 又は nAb の影響は認められなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に対する BRO の有効性は，主に，第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 C001 試験，外国試験 C002 試験）の結果に基づき評価した。また，C001 試験を完了した米国の被験者を対象に市販用製剤を用いて実施された第 III 相試験（A2301E1 試験），第 II 相試験（C-12-006 試験），及び第 I 相試験（C-10-083 試験）の合計 5 試験を評価資料とした。その他，外国で中心窩下 CNV を伴う nAMD 患者を対象に実施した第 II 相試験 1 試験（C-13-001 試験）を有効性の参考資料とした。

本書では，評価資料のうち，申請用法・用量（案）で試験を実施した第 III 相試験の C001 試験，及び C002 試験の結果を要約する。また，評価及び参考資料とした試験の詳細は，「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，C001 試験及び C002 試験での有効性評価項目，解析対象集団，データの取扱い，解析方法を要約し，これらの詳細は[2.7.3-1.2 項]に示す。なお，特に記載がない場合，いずれの試験も同一の方法を用いた。

4.1.2.1 有効性評価項目

本書で示す有効性の測定項目を Table 4-1 に，有効性評価項目を Table 4-2 に示す。

BCVA 及びアメリカ国立眼研究所の 25 項目からなる視覚機能についてのアンケート（VFQ-25）は，遮蔽医師又は遮蔽協力者が評価し，CSFT 及び病変の形態学的評価項目は，実施医療機関で測定した画像を中央リーディングセンターに送付し，中央リーディングセンターの評価者が読影した。

Table 4-1 有効性の測定項目

評価項目	定義	変化の意味
BCVA	視力検査は，ETDRS 視力チャートを用いて測定開始距離 4 m で行い，屈折検査に基づいて完全に矯正された被験者が被験眼で正確に読み取った文字（又は数字）の数とした。	増加：改善 減少：悪化
CSFT	CSFT は，スペクトラルドメイン光干渉断層撮影法で測定した被験眼の中心サブフィールドの平均網膜厚（単位は μm）を評価した。	増加：悪化 減少：改善
病変の形態学的評価項目	病変の形態学的評価項目は，フルオレセイン蛍光眼底造影で測定した CNV（単位は mm^2），及び中心サブフィールド内外の漏出性変化を網膜下液（SRF），網膜内の滲出液（IRF），網膜色素上皮（RPE）下滲出液を評価した。	増加：悪化 減少：改善
VFQ-25	VFQ-25 は被験者の視機能関連 QOL を評価するための自己記入式調査票であり，12 種類の視機能関連の下位尺度に関する 25 種類の質問で構成される。いずれもスコアの範囲は 0 から 100 点で，スコアが高いほど良好な視機能を示す。	増加：改善 減少：悪化

Table 4-2　本書で示した有効性評価項目

評価項目	評価変数	C001 試験	C002 試験
BCVA	BCVA のベースラインからの変化量		
	・Week 48	◎	◎
	・Week 96，各評価時点	△	△
	BCVA のベースラインからの平均変化量		
	・Week 36～48	○	○
	・Week 4～48，Week 12～48，Week 4～96，Week 12～96	△	△
	BCVA がベースラインから 15 文字以上増加，又は 84 文字以上の被験者の割合		
	・Week 48，Week 96	△	△
	BCVA が 73 文字以上の被験者の割合		
	・Week 48，Week 96	△	△
	BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合		
	・Week 48，Week 96	△	△
q12w 投与継続状況 (BRO 群のみ)	q12w で投与継続可能な被験者の割合		
	・Week 48 まで，Week 96 まで	○[a)]	○[a)]
	初回 q12w 投与期間に q8w へ切替えが不要であった被験者での q12w で投与継続可能な被験者の割合		
	・Week 48 まで	○	○
	Week 48 までに q8w へ切替えが不要であった被験者での q12w で投与継続可能な被験者の割合		
	・Week 96 まで	△	△
DA 発現状況	Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合	△	△
	DA 発現状況に対する探索的評価	▲	▲
CSFT	CSFT のベースラインからの変化量		
	・Week 16，Week 48，Week 96，各評価時点	△	△
	CSFT のベースラインからの平均変化量		
	・Week 36～48，Week 84～96	△	△
病変の形態学的評価項目	SRF 又は IRF を有する被験者の割合		
	・Week 16，Week 48，各評価時点	△	△
	Week 36～48 に SRF 又は IRF がみられた回数	△[b)]	△[b)]
	RPE 下滲出液を有する被験者の割合		
	・Week 16，Week 48，各評価時点	△	△
	CNV 病変サイズのベースラインからの変化量		
	・Week 12，Week 48，Week 96	△	△
	CNV を有する被験者の割合		
	・Week 12，Week 48，Week 96	△	△
	網膜下又は網膜内出血を有する被験者の割合		
	・Week 12，Week 48，Week 96	△	△
VFQ-25	VFQ-25 の合計スコア変化量		
	・Week 24，Week 48，Week 72，Week 96	△	△

◎：主要評価項目，○：重要な副次評価項目，△：その他の副次評価項目，▲：探索的評価（事後解析）
a) Week 96 は△
b) 事後解析

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の設定根拠

- **主要評価項目：Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量**

C001 試験及び C002 試験は，国内外で nAMD に対し高頻度に使用されている VEGF 阻害薬である AFL に対する BRO の非劣性を検証することを目的とした。そのため，主要評価項目は，

AFL の第 III 相試験と同様（Heier et al. 2012）に，1 年後の BCVA を評価するため，Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量とした。

- **最も重要な副次評価項目：Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量**

C001 試験及び C002 試験の BRO 群では，q4w で 3 回投与後 q12w で投与とし，DA がみられた場合は q8w へ変更とした。AFL 群では q4w で 3 回投与後 q8w で投与とした。したがって，ある単一時点のみでの評価では，被験者ごとに直前の治験薬投与から評価時点までの期間が異なるため，測定時点によってその結果が異なる可能性がある。Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量は，Week 48 の単一時点の BCVA のみを評価変数とする場合に比べて，期間で平均した視力変化量を総合的に評価可能な変数と考え設定した。

4.1.2.2 解析対象

有効性の主要解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし，ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上硝子体内投与された被験者と定義した。解析は，intention-to-treat の原則に基づき，被験者が割り付けられた群に従って実施した。

4.1.2.3 データの取扱い

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の主要解析では，last observation carried forward（LOCF）法を適用し欠測値を欠測直前の実測値で補填した。ベースライン後の測定値がない被験者では，ベースライン値を用い，治験薬投与中止後も試験を継続した被験者は，治験薬以外の VEGF 阻害薬を用いる直前の実測値を用いた。

4.1.2.4 解析方法

以下に，主要評価項目，重要な副次評価項目の解析手法を示す。その他の副次評価項目の解析方法は，[2.7.3-1.2.5.8 項]に示す。

4.1.2.4.1 主要評価項目，最も重要な副次評価項目

主要評価項目は Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量，最も重要な副次評価項目は Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量とし，BRO（3 mg，6 mg）の AFL（2 mg）に対する非劣性を，以下の帰無仮説（H_{0n}，n = 1～4）及び対立仮説（H_{An}，n = 1～4）に対して検証した（C001 試験は 1～4，C002 試験は 1，2）。

1.	H_{01}: $\mu_{48R6} - \mu_{48A} \leq -4$ letters	vs	H_{A1}: $\mu_{48R6} - \mu_{48A} > -4$ letters
2.	H_{02}: $\mu_{36-48R6} - \mu_{36-48A} \leq -4$ letters	vs	H_{A2}: $\mu_{36-48R6} - \mu_{36-48A} > -4$ letters
3.	H_{03}: $\mu_{48R3} - \mu_{48A} \leq -4$ letters	vs	H_{A3}: $\mu_{48R3} - \mu_{48A} > -4$ letters
4.	H_{04}: $\mu_{36-48R3} - \mu_{36-48A} \leq -4$ letters	vs	H_{A4}: $\mu_{36-48R3} - \mu_{36-48A} > -4$ letters

μ = 真の平均値（未知），48 = Week 48，36-48 = Week 36 から 48，R6 = BRO 6 mg，R3 = BRO 3 mg，A = AFL 2 mg

解析方法は，主要評価項目，最も重要な副次評価項目ともに，群，ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），及び年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）を固定効果とした分散分析（ANOVA）とし，群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）の 95%両側信頼区間（CI）の下限値が非劣性マージンの−4 文字より大きい場合に，AFL 2 mg 群に対する BRO 群の非劣性が検証されることとした（有意水準は片側 0.025）。非劣性マージンの設定根拠は[2.7.3-1.2.5.3 項]に示す。

なお，検定の多重性を調整するため，階層的手法を用い，C001 試験では 1～4 の順，C002 試験では 1，2 の順とし，先行する帰無仮説が棄却された場合に，次の仮説を検定できることとした。この階層的手法の適用により，試験全体の第 1 種の過誤率は片側 0.025 に保たれた。

なお，主解析結果の頑健性を検討するための補助的解析の詳細は，[2.7.3-1.2.5.6 項]に示す。

4.1.2.4.2 その他の重要な副次評価項目

FAS，及び FAS のうち初回 q12w 投与期間に q8w 投与へ切替えが不要であった BRO 群の被験者を対象に，Week 48 に q12w で投与継続可能な被験者の割合を，DA の評価基準（Table 1-2）に該当し q8w 投与に移行するまでの期間を指標として，Kaplan Meier 法で推定した。なお，この評価項目では，以下のイベントが交絡する可能性が否定できないことが示唆されたため，Confounding effect を考慮した解析として，以下のイベントに該当した被験者は，該当した時点で q8w 投与へ切り替えたものとして解析した。本書では，Confounding effect を考慮した解析結果を示す。

- 治療又は試験の早期中止
- 来院しなかった評価日
- 併用禁止薬の使用
- DA 評価と実際の投与の不一致（q8w 投与不要の被験者に q8w 投与実施等の逸脱）
- 治験薬の誤投与（BRO 群の被験者に AFL 投与）

4.1.3 部分集団の検討

主要評価項目及び重要な副次評価項目について，以下の部分集団ごとに評価した。また，C001 試験の日本人／日本人以外は，副次評価項目のうち CSFT のベースラインからの変化量も評価した。

- 日本人（日本人，日本人以外）：C001 試験のみ
  - PCV の有無（PCV あり，PCV なし）
- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- ベースラインの BCVA（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上）
- ベースラインの CSFT（400 μm 未満，400 μm 以上）
- ベースラインの病変の種類（predominantly classic，minimally classic，occult）

- ベースラインの CNV 病変サイズ（三分位数）
- ベースラインの滲出液の有無（IRF，SRF，RPE 下滲出液）

4.2 用法・用量設定の根拠

本項では，第 III 相試験 C001 試験，C002 試験で検討した用法・用量の設定根拠を示す。この 2 試験の用法・用量は，第 I 相試験の C-10-083 試験，及び第 II 相試験の C-12-006 試験の結果に基づき設定した。

第 I 相試験 C-10-083 試験で，nAMD 患者を対象に，BRO 0.5 mg，3 mg，4.5 mg，6 mg 単回投与時の有効性及び安全性をラニビズマブと比較した。主要評価項目である Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − ラニビズマブ 0.5 mg 群）は，BRO 6 mg 群で 19.40（90%CI：−9.00，47.80） μm，BRO 4.5 mg 群では 22.86（90%CI：−9.28，54.99） μm であり，いずれの 90%CI の下限値も非劣性マージンの−40 μm を上回り，BRO 6 mg 群，4.5 mg 群のラニビズマブ 0.5 mg に対する非劣性が示された。非劣性は検討していないものの，BRO 3 mg 群では 23.82（90%CI：−6.59，54.23） μm と BRO 6 mg 群及び 4.5 mg 群と同程度であったが，BRO 0.5 mg 群では−17.06（90%CI：−77.67，43.55） μm であった。また，副次評価項目である効果持続期間（ランダム化後の単回投与から標準治療開始までの期間の中央値）は，ラニビズマブ群及び BRO 0.5 mg 群（各 45 日）と比べて BRO 3 mg 群（75 日），4.5 mg 群（67.5 日），6 mg 群（75 日）で長かった。なお，補助的評価項目である Month 1.5 の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）は BRO 6 mg 群で 10.4 文字，他の BRO 群で 6.0〜7.2 文字であり，その他の評価時点でも BRO 6 mg 群の変化量は他の BRO 群と比べて大きかった。さらに，いずれの BRO 用量でも安全性の懸念はみられなかったことから，以降の臨床試験では BRO 6 mg を検討することとした。

続く第 II 相試験 C-12-006 試験で，nAMD 患者を対象に BRO 6 mg（投与方法は q4w で 3 回投与後，q8w で 3 回，q12w で 1 回投与）の AFL 2 mg（投与方法は q4w で 3 回投与後，q8w で 5 回投与）に対する非劣性及び安全性を検討した。その結果，主要評価項目である Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は−1.13（80%CI：−4.19，1.93）文字であり，80%CI の下限値は非劣性マージンの−5 文字を上回り，BRO 6 mg 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性が示された。また，BRO 6 mg 群では q8w から q12w に変更後も約半数の被験者が追加治療を要することなく，改善した視力を維持した。

以上より，第 III 相試験で検討する BRO の用量を 6 mg とした。なお，FDA から[redacted]するよう助言されたのを受け，C001 試験では，C-10-083 試験で有効性が確認されている最低用量である BRO 3 mg も併せて検討することとした。また，C-12-006 試験の結果を踏まえ，BRO を q4w に 3 回導入投与した後，q12w 投与を基本とした上で DA 発現状況に応じて q8w 投与も可能な q12w/q8w 投与レジメンを採用することとした。

1.2.1.2 項に示すとおり，日本人では第 III 相試験前に PK 試験を実施せず，第 III 相試験と並行して実施した。並行して実施した PK 試験である E003 試験の結果，血清中 BRO 濃度推移は日本人と白人で大きな違いはみられておらず，日本人に対して全被験者と同様の BRO 用法・用量を検討することは妥当と考えた。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳の概要を以下に，その詳細を[2.7.3-3.1.2 項]に示す。

- **C001 試験**

1082 名（BRO 3 mg 群 360 名，BRO 6 mg 群 361 名，AFL 2 mg 群 361 名，以下同順）がランダム化の対象となり，うち 1078 名（358 名，360 名，360 名）に治験薬が投与された。Week 48 までに試験を中止した被験者の割合（7.2%，7.8%，9.4%），Week 48 までに投与中止した被験者の割合（8.6%，10.2%，12.7%）ともに群間に大きな違いはなかった。投与中止理由は，いずれの群も「同意撤回」の割合が最も高く，次いで「有害事象」の順であったが，その割合に群間で大きな違いはなかった。ランダム化され，治験薬を 1 回以上硝子体内投与された 1078 名全員が FAS の対象となった。ランダム化された 1082 名中 911 名（86.1%，84.2%，82.3%）が Week 96 を完了した。

- **C002 試験**

743 名（BRO 6 mg 群 372 名，AFL 2 mg 群 371 名，以下同順）がランダム化の対象となり，うち 739 名が治験薬を投与された（370 名，369 名）。Week 48 までに試験を中止した被験者の割合（4.8%，5.1%），Week 48 までに投与中止した被験者の割合（6.7%，6.5%）ともに群間に大きな違いはなかった。投与中止理由は，BRO 6 mg 群では「有害事象」，AFL 2 mg では「同意撤回」の割合が最も高かった。ランダム化され，治験薬を 1 回以上硝子体内投与された 739 名全員が FAS の対象となった。ランダム化された 743 名中 671 名（91.9%，88.7%）が Week 96 を完了した。

4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性を以下に，その詳細を[2.7.3-3.1.3 項]に示す。

- **C001 試験**

FAS 全体（N = 1078）では，75 歳以上が半数以上を占め，年齢の中央値は 77.0 歳であった。性別は女性が 56.5%を占め，人種は白人（81.1%）の割合が最も高く，次いでアジア人の順であった。nAMD の罹病期間は 3 ヵ月以内が 9 割以上，片側性が 75.0%を占めた。ベースラインの BCVA の平均値は 60.6 文字，71 文字以上の被験者の割合が 28.2%を占めた。なお，選択基準では BCVA が 23～78 文字と規定したが，23 文字未満又は 78 文字超の被験者が 11 名組み入れられた。CSFT の平均値は 462.5 µm で，400 µm 以上の被験者の割合は 57.3%であった。CNV 病変は occult が最も多く（57.7%），CNV 病変サイズの平均値は 4.5 mm^2 であった。SRF 又は IRF を有する被

験者の割合は約 9 割，RPE 下滲出液を有する被験者の割合は 43.9%であった。主な人口統計学的特性，及び被験眼の疾患特性に，群間で不均衡はなかった。

- **C002 試験**

FAS 全体（N = 739）では，75 歳以上が半数以上を占め，年齢の中央値は 75.0 歳であった。性別は女性が 57.1%を占め，人種は白人（92.2%）の割合が最も高かった。nAMD の罹病期間は 3 ヵ月以内が 9 割，片側性が 70.8%を占めた。ベースラインの BCVA の平均値は 61.2 文字，71 文字以上の被験者の割合が 25.6%を占めた。なお，選択基準では BCVA が 23～78 文字と規定したが，23 文字未満又は 78 文字超の被験者が 2 名組み入れられた。CSFT の平均値は 469.5 µm で，400 µm 以上の被験者の割合は 62.4%であった。CNV 病変は occult が最も多く（50.3%），CNV 病変サイズの平均値は 2.8 mm^2 であった。SRF 又は IRF を有する被験者の割合は約 9 割，RPE 下滲出液を有する被験者の割合は 34.1%であった。主な人口統計学的特性，及び被験眼の疾患特性に，群間で不均衡はなかった。

アジア人の割合，CNV 病変のサイズ，RPE 下滲出液を有する被験者の割合は C001 試験で C002 試験と比べて高かったが，その他の項目に試験間で大きな違いはなかった。

C001 試験，C002 試験の対象は，いずれも中心窩下に CNV を伴う AMD 患者とした。nAMD 患者は，全世界的には女性が多く，加齢がリスク因子として同定されている。C001 試験，C002 試験ともに女性の割合が高く，75 歳以上の割合が半数以上を占めた。また，BCVA，CSFT，病変の形態学的項目（CNV，滲出液等）は疾患の進行に伴い悪化するため，疾患特性は広範囲である。したがって，C001 試験，C002 試験に組み入れられた患者集団は，いずれも市販後に BRO の投与が予想される患者集団と大きな相違はないと考える。

4.3.3 有効性の結果

4.3.3.1 BCVA

4.3.3.1.1 主要評価項目：Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量

C001 試験，C002 試験ともに，主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量で，BRO 3 mg，6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（Table 4-3）。

- C001 試験

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.6（95%CI：−2.5，1.3）文字，BRO 6 mg 群で−0.2（95%CI：−2.1，1.8）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された［BRO 3 mg 群 $p = 0.0003$（片側，以下同様），BRO 6 mg 群 $p < 0.0001$，ANOVA］。

- C002 試験

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−0.7（95%CI：−2.4，1.0）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（p＜0.0001，ANOVA）。

主要解析の頑健性を確認するため，PPS 等を対象に補助的解析を実施した結果，C001 試験，C002 試験ともに FAS 対象の主要解析と同様に，BRO 3 mg と 6 mg の，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された[2.7.3-3.2.1.1 項]。

Table 4-3　　Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）

	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
記述統計量					
n	358	360	360	370	369
Mean(SD)	5.9(13.49)	6.4(14.40)	7.0(13.16)	6.9(11.47)	7.6(12.47)
SE	0.71	0.76	0.69	0.60	0.65
Median	7.0	7.5	8.0	8.0	8.0
Min, Max	−57, 51	−69, 52	−57, 54	−57 , 38	−37 , 50
95% CI for mean[a)]	(4.5, 7.3)	(4.9, 7.9)	(5.6, 8.3)	(5.8, 8.1)	(6.3, 8.9)
Pairwise ANOVA[b)]					
LS mean estimate (BRO 3 mg vs AFL 2 mg)					
LS mean(SE)	6.1(0.69)	—	6.8(0.69)	—	—
95% CI for LS mean	(4.8, 7.5)	—	(5.4, 8.1)	—	—
LS mean estimate (BRO 6 mg vs AFL 2 mg)					
LS mean(SE)	—	6.6(0.71)	6.8(0.71)	6.9(0.61)	7.6(0.61)
95% CI for LS mean	—	(5.2, 8.0)	(5.4, 8.2)	(5.7 , 8.1)	(6.4 , 8.8)
LS mean difference (BRO − AFL)					
Difference(SE)	−0.6(0.98)	−0.2(1.00)	—	−0.7(0.86)	—
95% CI for treatment difference	(−2.5,1.3)	(−2.1,1.8)	—	(−2.4 , 1.0)	—
p-value for treatment difference (2-sided)	0.5237	0.8695	—	0.4199	—
p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided)	0.0003	＜0.0001	—	＜0.0001	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-1.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-1.1
n = ANOVA model に用いた被験者数，— = 該当なし
a) 95% CI は t-分布に基づき算出した。
b) ベースラインの BCVA（≤55，56-70，≥71 文字），年齢（＜75，≥75 歳），群を固定効果とする ANOVA モデルで算出した。片側有意水準 = 0.025

- **非劣性の分析感度の評価**[2.7.3-3.2.1.1 項]

C001 試験，C002 試験の実対照薬である AFL は，nAMD 治療薬であるラニビズマブに対する非劣性が検証されており（Heier et al. 2012），ラニビズマブではシャム投与（無治療）に対する優越性が検証されている（Rosenfeld at al. 2006）。また，ベースラインで BCVA が 73 文字以下であった被験者での AFL 2 mg 群の Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）は，C001 試験で 8.1 文字，C002 試験で 8.4 文字であり（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-3.1.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-3.1.1），AFL のラニビズマブに対する非劣性を検証した試験での AFL

2 mg 群の Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）（VIEW 1 試験 7.9 文字，VIEW 2 試験 8.9 文字）（Heier et al. 2012）と違いはなかった。また，治験実施計画書からの重大な逸脱及び中止等 PPS から除外された被験者の割合が，C001 試験，C002 試験ともに少なかったことから，いずれの試験も十分管理された条件下で適切に実施されたと考える。

以上より，C001 試験，C002 試験ともに「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」，「試験の適切な実施」の両方が満たされ，分析感度が存在するものと考える。

4.3.3.1.2 最も重要な副次評価項目：Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量

C001 試験，C002 試験ともに，最も重要な副次評価項目である Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量で，BRO 3 mg，6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された[2.7.3-3.2.1.2 項]。

- **C001 試験**

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.5（95%CI：−2.4，1.3）文字，BRO 6 mg 群で 0.0（95%CI：−1.9，1.9）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された［BRO 3 mg 群 $p = 0.0001$（片側，以下同様），BRO 6 mg 群 $p < 0.0001$，ANOVA］。

- **C002 試験**

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.2（95%CI：−2.8，0.5）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（$p = 0.0003$，ANOVA）。

主要解析の頑健性を確認するため，PPS 等を対象に補助的解析を実施した結果，C001 試験，C002 試験ともに FAS 対象の主要解析と同様に，BRO 3 mg と 6 mg の，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された。

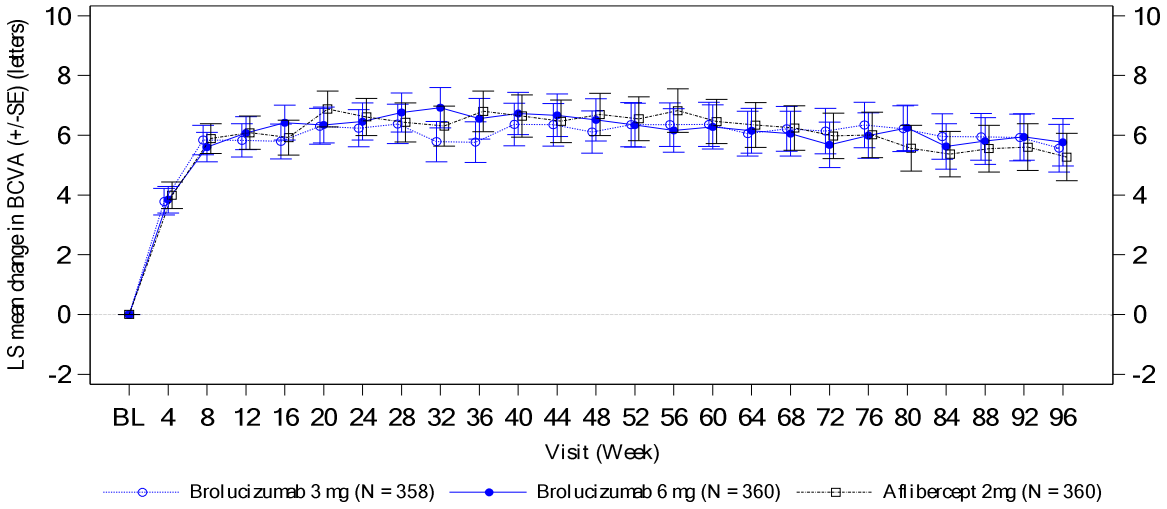
4.3.3.1.3 その他の BCVA の副次評価項目

Week 96 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移を Figure 4-1 に示す。

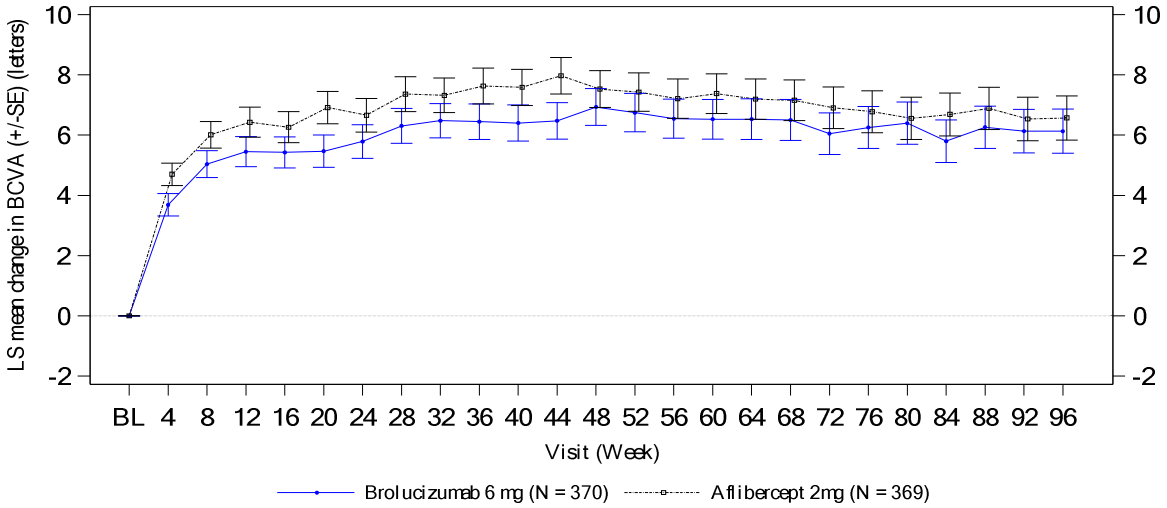
C001 試験，C002 試験ともに，BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，いずれの群も Week 4 で最も大きく増加（改善）しており，その後 Week 12 まで緩徐に増加した後，Week 96 までほぼ一定で推移し，改善を維持した。

Figure 4-1　Week 96 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF）

- **C001 試験**



- **C002 試験**



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-9.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-9.1_y2
LS Mean 及び SE は，ベースラインの BCVA（≤ 55，56-70，≥ 71 文字），年齢（< 75，≥ 75 歳），群を固定効果とする ANOVA モデルで算出した。

その他の BCVA の副次評価項目の結果を Table 4-4 に示す。BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，C001 試験では Week 48，Week 96 ともに AFL 2 mg 群より BRO 6 mg 群で高かったが，C002 試験ではいずれの時点も同程度であり，一貫した結果ではなかった。その他の BCVA の副次評価項目では，群間に違いはなかった。

Table 4-4　　その他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF）

副次評価項目	BRO Dose	C001 試験 BRO LS Mean	C001 試験 AFL 2 mg LS Mean	C001 試験 LS mean difference (95% CI)	C002 試験 BRO LS Mean	C002 試験 AFL 2 mg LS Mean	C002 試験 LS mean difference (95% CI)
Week 48 まで							
Week 4～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（単位：文字）	3 mg	5.9	6.3	−0.4(−1.9, 1.1)	—	—	—
	6 mg	6.3	6.3	0.0(−1.5, 1.6)	5.8	6.9	−1.1(−2.4,0.3)
Week 12～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（単位：文字）	3 mg	6.1	6.5	−0.4(−2.0, 1.2)	—	—	—
	6 mg	6.6	6.6	0.1(−1.6, 1.8)	6.1	7.2	−1.1(−2.5, 0.4)
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	25.2	25.5	−0.2(−6.8, 6.1)	—	—	—
	6 mg	33.6	25.4	8.2(2.2,15.0)	29.3	29.9	−0.6(−7.1, 5.8)
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	3 mg	5.9	5.6	0.3(−3.2,3.9)	—	—	—
	6 mg	6.4	5.5	0.9(−2.7,4.3)	3.8	4.8	−1.0(−3.9, 2.2)
Week 48 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	48.5	52.0	−3.5(−9.5, 2.3)	—	—	—
	6 mg	49.5	51.9	−2.4(−8.6, 3.6)	50.7	50.3	0.4(−5.4, 6.1)
Week 96 まで							
Week 4～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（単位：文字）	3 mg	6.0	6.2	−0.1(−1.8, 1.6)	—	—	—
	6 mg	6.2	6.2	0.0(−1.7, 1.8)	6.1	6.9	−0.8(−2.4, 0.7)
Week 12～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（単位：文字）	3 mg	6.2	6.3	−0.1(−1.9, 1.7)	—	—	—
	6 mg	6.3	6.3	0.1(−1.7, 1.9)	6.2	7.0	−0.8(−2.4, 0.8)
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	32.6	27.1	5.5(−1.2, 12.3)	—	—	—
	6 mg	34.2	27.0	7.2(1.4, 13.8)	29.1	31.5	−2.4(−8.8, 4.1)
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	3 mg	8.6	7.5	1.1(−2.9, 4.9)	—	—	—
	6 mg	8.1	7.4	0.7(−3.6, 4.6)	7.1	7.5	−0.4(−3.8, 3.3)
Week 96 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	48.1	46.4	1.7(−4.7, 7.8)	—	—	—
	6 mg	48.6	46.3	2.3(−3.8, 9.0)	47.6	49.6	−2.0(−8.1, 4.1)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-11.1，Table 14.2-13.3，Table 14.2-25.1.1，Table 14.2-26.1，Table 14.2-27.1.1，Table 14.2-12.1_y2，Table 14.2-14.1_y2，Table 14.2-25.1.1_y2，Table 14.2-26.1_y2，Table 14.2-27.1.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-11.1，Table 14.2-13.3，Table 14.2-25.1.1，Table 14.2-26.1，Table 14.2-27.1.1，Table 14.2-12.1_y2，Table 14.2-14.1_y2，Table 14.2-25.1.1_y2，Table 14.2-26.1_y2，Table 14.2-27.1.1_y2
連続変数は ANOVA モデル，カテゴリカル変数はロジスティック回帰モデルを用いた。いずれのモデルも，固定効果はベースラインの BCVA（≤55，56-70，≥71 文字），年齢（<75，≥75 歳），群とした。
群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて推定した。
— = 該当なし

4.3.3.2　q12w 投与継続状況

q12w 投与継続状況は BRO 群のみを対象とした。また，本項では，Confounding effect を考慮し実施した解析結果を示し，q12w 投与継続状況の詳細は[2.7.3-3.2.2 項]に示す。

- **C001 試験**

Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合は，BRO 3 mg 群で 49.4%，BRO 6 mg 群で 55.6%と推定された。Week 44 までに q8w へ切り替えた被験者のうち，その切替え時期が初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）であった被験者の割合は，それぞれ 78.6%（136/173 名），79.5%（120/151 名）であった。また，初回 q12w 投与期間に q8w へ切替えが不要であった被験者での，Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合はそれぞれ 80.9%，85.4%と推定された。

Week 96 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合はそれぞれ 39.7%，45.4%と推定された。また，Week 48 まで q12w で投与継続した被験者での，Week 96 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合はそれぞれ 80.5%，81.5%と推定された。

- **C002 試験**

Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 51.0%と推定された。Week 44 までに q8w へ切り替えた被験者のうち，その切替え時期が初回 q12w 投与期間であった被験者の割合は 77.6%（135/174 名）であった。また，初回 q12w 投与期間に q8w へ切替えが不要であった被験者での，Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合は 81.7%と推定された。

Week 96 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合は 38.6%と推定された。また，Week 48 まで q12w で投与継続した被験者での，Week 96 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合は 75.4%と推定された。

以上より，BRO 3 mg 群，6 mg 群ともに，q8w への切替えが必要となる被験者の多くは，初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）の DA 評価でその必要性が判断されること，治療開始早期に DA がみられない場合には，長期にわたり q12w で投与継続可能であることが示唆された。また，q12w で投与継続可能な被験者の割合は BRO 6 mg の方が 3 mg より高かった。

4.3.3.3 DA 発現状況

4.3.3.3.1 Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合

Week 16 は，q4w で 3 回の導入投与から一律 8 週間経過した時点であり，同一条件下で DA の発現状況を比較できる唯一の時点である。そこで，Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合を群間で比較した。なお，C001 試験では，4.1.2.4.1 項に示す 4 つの非劣性がすべて検証された場合に，本項目に対し BRO 6 mg，BRO 3 mg の順に AFL 2 mg に対する優越性を検定することとした（片側有意水準 = 0.01）[2.7.3-1.2.5.8 項]。C002 試験では優越性の検定は実施しなかった。Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合の詳細は [2.7.3-3.2.3.1 項]に示す。

- **C001 試験**

Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合の推定値は，いずれの BRO 群も AFL 2 mg 群と比べて低かった（BRO 3 mg 群 28.1%，BRO 6 mg 群 24.0%，AFL 2 mg 群 34.5%）。群間比較の結果，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の間に有意な差がみられた（片側 p = 0.0013，ロジスティック回帰）が，BRO 3 mg 群では有意な差はなかった。

- **C002 試験**

Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合の推定値は，BRO 6 mg 群で 22.7%，AFL 2 mg 群の 32.2%と比べて低かった（片側 p = 0.0021，ロジスティック回帰）。

以上より，Week 16 に DA を発現する患者は，AFL 2 mg と比べて BRO，特に BRO 6 mg で少ないことが示唆された。

4.3.3.3.2 探索的評価：DA の評価基準，DA 発現状況の群間比較

C001 試験，C002 試験では，Table 1-2 に示す評価基準に従い DA 評価を実施したが，実際に該当した DA 基準が何かを記録していない。そこで，主要な有効性評価項目のうち DA 判断への影響が考えられる 5 項目を Table 4-5 のとおり設定し，C001 試験，C002 試験の被験者のデータに基づき，各項目に該当する回数及び割合を算出した。

Table 4-5　　DA 判断への影響が考えられる 5 項目

項目	基準
機能学的基準	• Week 12 又は 48 と比べて，BCVA が 5 文字以上減少
解剖学的基準	• IRF あり • SRF あり • RPE 下滲出液あり • Week 12 又は 48 と比べて，CSFT が 40 μm 以上増加

BCVA は Week 48 までは Week 12 と比べて，Week 48 超では Week 48 と比べて減少を判断
CSFT は Week 48 までは Week 12 と比べて，Week 48 超では Week 48 と比べて増加を判断

DA 評価基準の探索

試験期間（Week 96 まで）の全群の DA 評価時点の合計回数は，C001 試験で 7018 回，C002 試験で 9005 回であり，そのうち，遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数はそれぞれ 1084 回，1421 回であった。これら遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数のうち，Table 4-5 に示す基準に該当した回数及び割合を Table 4-6 に示す。

- **C001 試験**

遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数の 91.1%は，Table 4-5 に示す DA 判断基準の 1 項目以上に該当した。項目別では，「BCVA が 5 文字以上減少」が最も多く，次いで「SRF あり」，「IRF あり」の順であった。また，71.4%が解剖学的基準（解剖学的基準のみ，又は機能学的+解剖学的基準）に該当した。

- **C002 試験**

遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数の 82.6%は，Table 4-5 に示す DA 判断基準の 1 項目以上に該当した。項目別では，「SRF あり」が最も多く，次いで「BCVA が 5 文字以上減少」，「CSFT 増加」の順であった。また，67.7%が解剖学的基準（解剖学的基準のみ，又は機能学的＋解剖学的基準）に該当した。

以上より，C001 試験及び C002 試験では，遮蔽医師が DA ありと判断した内容は記録していないものの，DA ありと判断する際に「解剖学的基準」が重要な判断基準となることが示唆された。この結果は，一般的に，nAMD ではまず解剖学的変化が現れた後，視覚機能変化が現れること，

また，網膜疾患の専門家が nAMD の治療に「解剖学的基準」（網膜の厚さや網膜滲出液の有無）を重要視している一般診療の状況とも合致すると考える。

Table 4-6 DA 評価の概要（FAS，observed）

	C001 試験	C002 試験
全群の DA 評価時点の合計回数	7018	9005
遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数（M）	1084	1421
以下の基準の 1 項目以上に該当した割合- n/M(%)	988/1084(91.1)	1174/1421(82.6)
機能学的基準		
• BCVA が 5 文字以上減少に該当した割合- n/M(%)	599/1084(55.3)	576/1421(40.5)
解剖学的基準		
• IRF ありに該当した割合- n/M(%)	386/1084(35.6)	261/1421(18.4)
• SRF ありに該当した割合- n/M(%)	430/1084(39.7)	607/1421(42.7)
• RPE 下滲出液ありに該当した割合- n/M(%)	310/1084(28.6)	392/1421(27.6)
• CSFT 増加に該当した割合 - n/M(%)	380/1084(35.1)	407/1421(28.6)
機能学的基準のみに該当した割合- n/M(%)	213/1084(19.6)	209/1421(14.7)
解剖学的基準のみに該当した割合 [a]- n/M(%)	388/1084(35.8)	595/1421(41.9)
機能学的及び解剖学的基準に該当した割合 [b]- n/M(%)	386/1084(35.6)	367/1421(25.8)
いずれも該当なしの割合- n/M(%)	96/1084(8.9)	247/1421(17.4)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-8.10_y2，Table 14.2-8.12_y2，Table 14.2-29.7_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-8.10_y2，Table 14.2-8.12_y2，Table 14.2-29.7_y2
M = 遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数
n = 各基準に該当した回数
a) 解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当

BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の DA 発現状況の比較

本項では，主に BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の DA 発現状況を比較し，C001 試験の BRO 3 mg の結果の詳細は第 5 部に添付した治験総括報告書に示す。なお，C001 試験の BRO 6 mg の結果は BRO 3 mg より数値的に良好であった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 11-43）。

- **初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）の評価**

Week 16 又は 20 に初めて DA ありと判断された被験者数は，BRO 6 mg 群（C001 試験 116 名，C002 試験 130 名，以下同順）と AFL 2 mg 群（122 名，116 名）で同程度であった。

AFL 2 mg 群では全被験者が q8w 投与であったのに対し，BRO 6 mg 群では多くの被験者が q12w 投与であったが，投与間隔の長さが DA 発現リスクを増加させる傾向はなかった（Table 4-7）。

Table 4-7　初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者（FAS，observed）

	BRO 6 mg (overall)	AFL 2 mg (overall)
C001 試験		
初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者-n	116	122
(Week 16，Week 20 内訳)	(81，35)	(115，7)
Kaplan-Meier 法で推定した割合	34.9%	36.7%
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 a)-n(Week 16，Week 20 内訳)	33(13，20)	32(31，1)
C002 試験		
初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者-n	130	116
(Week 16，Week 20 内訳)	(79，51)	(111，5)
Kaplan-Meier 法で推定した割合	37.6%	33.5%
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 a)-n(Week 16，Week 20 内訳)	35(12，23)	37(35，2)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.1，Table 14.2-6.1a，Table 14.2-8.14_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.1，Table 14.2-6.1a，Table 14.2-8.14_y2
a) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当

- **初回 q12w 投与期間後（Week 20 より後）の評価**

本評価では，BRO 6 mg 群では Week 20 より後のすべての評価時点を対象としたが，AFL 2 mg では直前投与からの期間が 4 週と短い評価時点を除いて比較した。

Week 20 より後に初めて DA ありと判断された被験者数，及び DA 評価 1 回あたりの平均被験者数を比較した。その結果，Week 20 より後に初めて DA ありと判断された被験者数は，いずれの試験でも AFL 2 mg 群（C001 試験 39 名，C002 試験 45 名，以下同順）より BRO 6 mg 群（54 名，75 名）で多かった。しかし，DA 評価 1 回あたりの平均被験者数は，AFL 2 mg 群（13 名，7.5 名）より BRO 6 mg 群（9 名，6.3 名）で少なかった（Table 4-8）。

Table 4-8　Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（FAS，observed）

		BRO 6 mg (overall)	AFL 2 mg (overall)
C001 試験			
本評価の対象とした DA 評価時点数		6	3 [b)]
Week 20 より後で初めて DA ありと判断された被験者数	DA 評価 1 回あたり	9	13
	全評価時点の合計	54	39
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 [a)]	DA 評価 1 回あたり	4.5	5.7
	全評価時点の合計	27	17
C002 試験			
本評価の対象とした DA 評価時点数		12	6 [b)]
Week 20 より後で初めて DA ありと判断された被験者数	DA 評価 1 回あたり	6.3	7.5
	全評価時点の合計	75	45
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 [a)]	DA 評価 1 回あたり	2.4	3.5
	全評価時点の合計	29	21

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-8.15_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-8.15_y2
a) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) AFL 2 mg の評価時点は，直前の投与からの期間が 4 週と短期間である時点を除く。C001 試験では Week 32, 56, 80，C002 試験では Week 32, 40, 56, 64, 80, 88 を本評価の対象とした。

次に，本評価の対象とした DA 評価時点の合計回数に対する Week 20 より後に DA ありと判断された合計回数の割合を比較した結果，BRO 6 mg 群（C001 試験 10.9%，C002 試験 14.6%，以下同順）の割合は，AFL 2 mg 群（17.4%，17.4%）と比べて低かった（Table 4-9）。

以上より，全被験者が q8w 投与の AFL 2 mg 群より，患者の状況に応じて投与間隔を q12w 又は q8w に調整する BRO 6 mg 群の方が，より疾患をコントロール可能であることが示唆された。

Table 4-9　Week 20 より後の評価時点で DA ありと判断された回数（FAS，observed）

	BRO 6 mg (overall)	AFL 2 mg (overall)
C001 試験		
本評価の対象とした DA 評価時点数	6	3 [b)]
Week 20 より後で DA ありと判断された合計回数／DA 評価時点の合計回数（%）	183/1685(10.9)	146/837(17.4)
機能学的及び解剖学的基準に該当した合計回数 [a)]／DA 評価時点の合計回数（%）	81/1685(4.8)	70/837(8.4)
C002 試験		
本評価の対象とした DA 評価時点数	12	6 [b)]
Week 20 より後で DA ありと判断された合計回数／DA 評価時点の合計回数（%）	552/3788(14.6)	333/1912(17.4)
機能学的及び解剖学的基準に該当した合計回数 [a)]／DA 評価時点の合計回数（%）	116/3788(3.1)	109/1912(5.7)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-29.6_y2，Table 14.2-29.9.2_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-29.6_y2，Table 14.2-29.9.2_y2
a) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) AFL 2 mg の評価時点は，直前の投与からの期間が 4 週と短期間である時点を除く。C001 試験では Week 32, 56, 80，C002 試験では Week 32，40，56，64，80，88 を本評価の対象とした。

C001 試験では，Week 20 より後の q12w の評価時点で DA を評価したが，C002 試験では q8w（Week 28，40，52，64，76，88），q12w（Week 32，44，56，68，80，92）の評価時点で DA

を評価した。そこで，C002 試験の BRO 6 mg 群を対象に，Week 20 より後の q8w，q12w の評価時点別で初めて DA ありと判断された被験者数を評価した。その結果，Week 20 より後に初めて DA ありと判断された被験者数は，q8w 評価で 36 名，q12w 評価では 39 名と同程度であった。また，DA 評価 1 回あたりの平均被験者数でみても，q8w 評価で 6 名，q12w 評価では 6.5 名と同程度あった（Table 4-10）。

Table 4-10　評価間隔別（q8w，q12w）の Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（C002 試験，FAS，observed）

		BRO 6 mg (q8w)	BRO 6 mg (q12w)
本評価の対象とした DA 評価時点数		6	6
Week 20 より後に初めて DA ありと判断された被験者数	DA 評価 1 回あたり	6	6.5
	全評価時点の合計	36	39
解剖学的基準のみに該当した被験者数 [a)]	DA 評価 1 回あたり	0.7	2.2
	全評価時点の合計	4	13
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 [b)]	DA 評価 1 回あたり	1.7	3.2
	全評価時点の合計	10	19
機能学的基準のみに該当した被験者数	DA 評価 1 回あたり	3.3	0.5
	全評価時点の合計	20	3

Source: 5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-8.15_y2
q8w 評価時点：Week 28，40，52，64，76，88
q12w 評価時点：Week 32，44，56，68，80，92
a) 解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当

4.3.3.4　CSFT

4.3.3.4.1 CSFT のベースラインからの変化量の推移

C001 試験，C002 試験の CSFT のベースライン値に違いはなかった（4.3.2 項）。C001 試験，C002 試験ともに，いずれの群も CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，Week 4 で最も大きく減少（改善）しており，その後 Week 12 まで緩徐に減少し，その効果は Week 96 まで維持された。また，いずれの試験も，ほとんどの評価時点で BRO 群の CSFT のベースラインからの変化量は AFL 2 mg 群と比べて大きかった [2.7.3-3.2.4.1 項]。

4.3.3.4.2 その他の CSFT の副次評価項目

その他の CSFT の副次評価項目の結果を Table 4-11 に示す。

C001 試験では，4.1.2.4.1 項に示す 4 つの非劣性がすべて検証された場合に，Table 4-11 に示す Week 48 までの CSFT 項目 1～3 を，BRO 6 mg，BRO 3 mg の順に AFL 2 mg に対する優越性を検定することとした（片側有意水準＝0.005）[2.7.3-1.2.5.8 項]。C002 試験では優越性の検定は実施しなかった。

- **C001 試験**

Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量は，いずれの群も減少し，いずれの項目

も BRO 3 mg 群及び 6 mg 群の変化量は AFL 2 mg 群と比べて大きかった。BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の群間比較の結果，Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量では有意な差がみられたが，Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量は有意差はなかった（Table 4-11）。

Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 84～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量は，いずれの群も減少し，いずれの項目も BRO 3 mg 群及び 6 mg 群の変化量は AFL 2 mg 群と比べて大きかった。

- **C002 試験**

Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量は，いずれの群も減少し，その変化量はいずれの項目も BRO 6 mg 群で AFL 2 mg 群と比べて大きかった。

Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 84～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量は，いずれの群も減少し，いずれの項目も BRO 6 mg 群の変化量は AFL 2 mg 群と比べて大きかった。

以上より，BRO 3 mg，6 mg ともに，CSFT に対する効果は AFL 2 mg より高く，長期にわたり CSFT に対する効果を維持することが示唆された。また，CSFT に対する効果は BRO 6 mg の方が 3 mg より高かった。

Table 4-11　その他の CSFT の副次評価項目（FAS，LOCF）

副次評価項目	BRO dose	BRO LS Mean	AFL 2 mg LS Mean	LS mean difference	95% CI for difference	p-value (2-sided)	p-value (1-sided)
Week 48 まで							
C001 試験							
1. Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量	3 mg	−153.3	−133.4	−19.9	−38.0, −1.7	0.0318	0.0159
	6 mg	−161.4	−133.6	−27.8	−45.1, −10.5	0.0016	0.0008
2. Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量	3 mg	−167.4	−143.6	−23.9	−43.1, −4.6	0.0150	0.0075
	6 mg	−172.8	−143.7	−29.0	−47.6, −10.4	0.0023	0.0012
3. Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量	3 mg	−169.1	−149.6	−19.5	−37.7, −1.2	0.0365	0.0183
	6 mg	−172.2	−149.8	−22.4	−40.4, −4.4	0.0150	0.0075
C002 試験							
Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量	6 mg	−174.4	−134.2	−40.2	−58.9, −21.6	< 0.0001	< 0.0001
Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量	6 mg	−193.8	−143.9	−49.9	−68.9, −30.9	< 0.0001	< 0.0001
Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量	6 mg	−191.4	−155.3	−36.1	−54.0, −18.1	< 0.0001	< 0.0001
Week 96 まで							
C001 試験							
Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量	3 mg	−179.7	−148.8	−30.9	−50.6, −11.3	0.0021	—
	6 mg	−174.8	−148.7	−26.0	−46.2, −5.9	0.0115	—
Week 84～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量	3 mg	−179.7	−156.4	−23.2	−42.4, −4.1	0.0176	—
	6 mg	−175.0	−156.4	−18.6	−38.3, 1.0	0.0629	—
C002 試験							
Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量	6 mg	−197.7	−155.1	−42.6	−62.0, −23.3	< 0.0001	—

副次評価項目	BRO dose	BRO LS Mean	AFL 2 mg LS Mean	LS mean difference	95% CI for difference	p-value (2-sided)	p-value (1-sided)
Week 84～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量	6 mg	−198.5	−162.1	−36.3	−55.1, −17.6	0.0002	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-15.1，Table 14.2-18.1，Table 14.2-15.1_y2，Table 14.2-22.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-15.1，Table 14.2-18.1，Table 14.2-15.1_y2，Table 14.2-22.1_y2
片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
ベースラインの CSFT（< 400，≥ 400 µm），年齢（< 75，≥ 75 歳），群を固定効果とする ANOVA モデルで算出した。
C001 試験 Week 48 までの評価では，1～3 を BRO 6 mg，3 mg の順に優越性検定を実施（片側有意水準 = 0.005）[2.7.3-1.2.5.8 項]
— = 該当なし

4.3.3.5　病変の形態学的評価項目

4.3.3.5.1 中心サブフィールドの網膜滲出液

C001 試験，C002 試験ともに，被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，いずれの群も，Week 4 で最も大きく低下した後 Week 12 まで緩徐に低下し，その低下は Week 96 まで維持された。また，いずれの試験も，ほとんどの評価時点で AFL 2 mg 群と比べ BRO 群で中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は低かった [2.7.3-Figure 3-8]。

C001 試験では，4.1.2.4.1 項に示す 4 つの非劣性がすべて検証された場合に，Table 4-12 に示す Week 48 までの SRF 又は IRF 項目 1，2，及び Table 4-13 に示す SRF 又は IRF がみられた回数を，BRO 6 mg，BRO 3 mg の順に AFL 2 mg に対する優越性を検定することとした（片側有意水準 = 0.01）[2.7.3-1.2.5.8 項]。C002 試験では優越性の検定は実施しなかった。

- **C001 試験**

SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，Week 16，48 ともに，いずれの群も低下し，BRO 3 mg 群及び 6 mg 群の割合は AFL 2 mg 群と比べて低かった。AFL 2 mg 群との群間比較の結果，BRO 6 mg 群，3 mg 群ともに，いずれの評価時点も有意な差がみられた。BRO 群間では，いずれの評価時点も，BRO 6 mg 群の SRF 又は IRF を有する被験者の割合は BRO 3 mg 群より低かった（Table 4-12）。

Week 36～48 の 4 回の来院時に SRF 又は IRF がみられた回数は，BRO 3 mg 群，6 mg 群ともに，0 又は 1 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より高く，逆に 3 又は 4 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より低かった。AFL 2 mg 群との群間比較の結果，BRO 6 mg 群では有意な差がみられたが，BRO 3 mg 群では有意な差はなかった（Table 4-13）。

- **C002 試験**

SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，Week 16，48 ともに，BRO 6 mg 群で AFL 2 mg 群と比べて低かった（Table 4-12）。

Week 36～48 の 4 回の来院時に SRF 又は IRF がみられた回数は，BRO 6 mg 群では，0 又は 1 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より高く，逆に 3 又は 4 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より低かった（Table 4-13）。

以上より，BRO 3 mg，6 mg ともに，中心サブフィールドの SRF 又は IRF に対する効果は AFL 2 mg より高く，長期にわたりその効果を維持することが示唆された。また，SRF 又は IRF に対する効果は BRO 6 mg の方が 3 mg より高かった。

Table 4-12　　Week 16，48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF）

副次評価項目	BRO dose	BRO (%)	AFL (%)	Difference (%)	95% CI for difference	p-value (2-sided / 1-sided)
Week 48 まで						
C001 試験						
1. Week 16 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合	3 mg	41.8	52.0	−10.2	(−17.3, −2.8)	0.0059/0.0030
	6 mg	33.9	52.2	−18.2	(−25.3,−10.9)	< 0.0001 / < 0.0001
2. Week 48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合	3 mg	34.1	44.7	−10.5	(−17.4, −3.3)	0.0039/0.0020
	6 mg	31.2	44.6	−13.5	(−20.7, −6.1)	0.0002/0.0001
C002 試験						
Week 16 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合	6 mg	29.4	45.1	−15.7	(−22.9, −9.0)	< 0.0001 / < 0.0001
Week 48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合	6 mg	25.8	43.9	−18.1	(−24.9,−11.8)	< 0.0001 / < 0.0001

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-34.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-34.1

片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
ベースラインの SRF 又は IRF の状態（有，無），年齢（< 75，≥ 75 歳），群を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いた。
C001 試験 Week 48 までの評価では，Table 4-12 の 1，2，Table 4-13 の項目順に BRO 6 mg，3 mg の順に優越性検定を実施（片側有意水準 = 0.01）[2.7.3-1.2.5.8 項]

Table 4-13　　Week 36～48 に SRF 又は IRF がみられた回数（FAS，LOCF）

Treatment	Week 36～48 に SRF 又は IRF がみられた回数 0 n(%)	1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)	4 n(%)	p-value (2-sided / 1-sided)
C001 試験						
BRO 3 mg (N = 358)	154(43.0)	67(18.7)	47(13.1)	26(7.3)	64(17.9)	0.1148 / 0.0574
BRO 6 mg (N = 360)	171(47.5)	73(20.3)	39(10.8)	22(6.1)	55(15.3)	0.0023/0.0012
AFL 2 mg (N = 360)	153(42.5)	48(13.3)	39(10.8)	40(11.1)	80(22.2)	—
C002 試験						
BRO 6 mg (N = 370)	196(53.0)	63(17.0)	44(11.9)	24(6.5)	43(11.6)	0.0002 / 0.0001
AFL 2 mg (N = 369)	168(45.5)	42(11.4)	50(13.6)	40(10.8)	69(18.7)	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-38.2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-38.2
片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
p 値は，ベースラインの SRF 又は IRF の状態（有，無），年齢（< 75，≥ 75 歳）で調整した CMH 検定を用いた。
C001 試験 Week 48 までの評価では，Table 4-12 の 1，2，Table 4-13 の項目順に BRO 6 mg，3 mg の順に優越性検定を実施（片側有意水準 = 0.01）[2.7.3-1.2.5.8 項]
— = 該当なし

4.3.3.5.2 中心サブフィールドの RPE 下滲出液

C001 試験，C002 試験ともに，被験眼の中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合は，いずれの群も，Week 4 で最も大きく低下した後 Week 12 まで緩徐に低下し，その低下は Week 96 まで維持された。また，いずれの試験も，ほとんどの評価時点で AFL 2 mg 群と比べ

BRO 群で中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合は低かった[2.7.3-Figure 3-10]。

- **C001 試験**

RPE 下滲出液を有する被験者の割合は，Week 16，48 ともに，いずれの群も低下し，BRO 3 mg 群及び 6 mg 群の割合は AFL 2 mg 群と比べて低かった。BRO 群間では，いずれの評価時点も，BRO 6 mg 群の RPE 下滲出液を有する被験者の割合は BRO 3 mg 群より低かった（Table 4-14）。

- **C002 試験**

RPE 下滲出液を有する被験者の割合は，Week 16，48 ともに，いずれの群も低下し，BRO 6 mg 群の割合は AFL 2 mg 群と比べて低かった（Table 4-14）。

以上より，BRO 3 mg，6 mg ともに，中心サブフィールドの RPE 下滲出液に対する効果は AFL 2 mg より高く，長期にわたりその効果を維持することが示唆された。また，RPE 下滲出液に対する効果は BRO 6 mg の方が 3 mg より高かった。

Table 4-14　　Week 16，48 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合（FAS，LOCF）

副次評価項目	BRO dose	BRO(%)	AFL(%)	Difference (%)	95% CI for difference	p-value (2-sided)
C001 試験						
Week 16 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合	3 mg	19.8	26.3	−6.5	(−11.8, −1.1)	0.0271
	6 mg	18.7	27.3	−8.6	(−14.4, −2.9)	0.0030
Week 48 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合	3 mg	16.9	20.9	−4.0	(−9.4, 1.4)	0.1538
	6 mg	13.5	21.6	−8.1	(−13.6, −2.7)	0.0035
C002 試験						
Week 16 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合	6 mg	16.0	23.8	−7.8	(−13.0, −2.7)	0.0041
Week 48 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合	6 mg	12.9	22.0	−9.1	(−13.8, −3.9)	0.0007

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-32.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-32.1

片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
ベースラインの RPE 下滲出液の状態（有，無），年齢（< 75，≥ 75 歳），群を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いた。

4.3.3.5.3 CNV

C001 試験，C002 試験ともに，CNV 病変サイズは，いずれの評価時点（Week 12，48，96）でも全群でベースラインと比べて減少した。いずれの評価時点も，CNV 病変サイズのベースラインからの変化量は C002 試験と比べて C001 試験で大きかった。これは，C001 試験のベースラインの CNV 病変サイズ（4.5 mm^2）が，C002 試験（2.8 mm^2）と比べて大きかったことによるものと考える（4.3.2 項）。なお，C001 試験，C002 試験ともに，いずれの評価時点も，CNV 病変サイズのベースラインからの変化量に群間で大きな違いはなかった[2.7.3-Table 3-21]。

C001 試験，C002 試験ともに，CNV を有する（病変サイズ > 0 mm^2）被験者の割合は，いずれの評価時点も AFL 2 mg 群と比べ BRO 群で低かった。また，BRO 群間では，いずれの評価時点も BRO 3 mg 群と比べ BRO 6 mg 群で低かった[2.7.3-Table 3-22]。

4.3.3.5.4 中心サブフィールドの網膜下又は網膜内出血

ベースラインに，C001 試験で中心サブフィールドに網膜内出血を有する被験者数，C002 試験で中心サブフィールドに網膜下出血を有する被験者数は少なく，群間比較は困難であったものの，いずれの群でも各出血を有する被験者の割合はベースラインと比べ Week 12 で大きく低下し，その後 Week 48，96 でも低下した[2.7.3-3.2.5.4 項]。

4.3.3.6 VFQ-25

C001 試験，C002 試験ともに，VFQ-25 合計スコアは，いずれの評価時点も，すべての群でベースラインと比べて増加（改善）した。C001 試験，C002 試験ともに，いずれの評価時点も，VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量に群間で大きな違いはなかった[2.7.3-3.2.6 項]。

4.4 有効性に関するその他の情報

有効性に関するその他の情報はない。

4.5 特別な患者集団での有効性

4.5.1 部分集団での検討

主要評価項目及び重要な副次評価項目を対象に，4.1.3 項に示す人口学的特性（年齢，性別），及び疾患特性（ベースラインの BCVA，CSFT，病変の種類，CNV 病変サイズ，滲出液の有無）別の有効性を試験別（C001 試験，C002 試験）に評価した。その結果，一部の部分集団［病変の種類（minimally classic）等］は他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量及び最も重要な副次評価項目である Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量の群間差（BRO 群－AFL 群）の点推定値（最小二乗平均）は，BRO 3 mg 群，BRO 6 mg 群ともに，いずれの部分集団も 4 文字以内であった[2.7.3-Figure 3-16，Figure 3-17]。

以上より，主要な被験者の背景因子によらず一貫して BRO 投与による有効性は AFL 群と大きな違いがないことが示唆されたことから，BRO 3 mg，6 mg は中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に対して，患者背景を問わず，有効な治療法となり得ると考える。また，推奨用法・用量の調節を必要とする特定の集団はないと考える。

4.5.1.1 日本人での検討

本項では，C001 試験に組み入れられた日本人集団の結果を示す。

人口統計学的特性及びその他の特性

日本人 FAS（N＝154）の年齢の中央値は 71.6 歳であり，男性が 77.3%であった。nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が 9 割，片側性が 88.3%を占めた。BCVA の平均値は 61.5 文字で，71 文字以上を示した被験者の割合は 29.9%であった。CSFT の平均値は 436.0 µm，CSFT が 400 µm 以上の被験者の割合は 50.0%であった。群別では，BRO 6 mg 群の CSFT の平均値は他の 2 群と比べて薄く，

AFL 2 mg 群の CNV 病変タイプは，BRO 群と比べて Predominantly classic の割合が低く，Occult の割合が高かったが，その他の人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はなかった[2.7.3-3.3.1.2 項]。

全被験者と比べて，男性の割合が高かったが，日本の有病率は女性より男性のほうが高いと報告されていることから（1.1.1 項），組み入れられた患者集団は，本邦で市販後に BRO の投与が予想される患者集団と大きな相違はないと考える。

有効性の結果

日本人での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を Table 4-15 に示す。

主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量及び最も重要な副次評価項目である Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量の群間差（BRO 群－AFL 群）の点推定値（最小二乗平均）は，日本人，日本人以外ともに，BRO 3 mg 群，BRO 6 mg 群いずれも−4 文字を上回り，全被験者と日本人の有効性の一貫性が確認された。また，その他の重要な副次評価項目の結果も，日本人と日本人以外で一貫しており，全被験者と日本人被験者を比べても，いずれの項目も大きな違いはなかった。

日本人被験者で PCV 有無別の有効性を検討した結果，被験者数が少なく単純な比較は困難であるものの，主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量はいずれの BRO 群も PCV なしと比べてありで大きかった。同様の傾向が AFL 2 mg 群でもみられた。PCV 有無別の有効性を検討した結果の詳細は[2.7.3-3.3.1.3.5 項]に示す。

Table 4-15　日本人，日本人以外の被験者での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（C001 試験，FAS，LOCF）

	BRO Dose	日本人			日本人以外		
		BRO	AFL 2 mg	群間差	BRO	AFL 2 mg	群間差
Week 48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（単位：文字）[a]	3 mg	7.2(1.72)	10.1(1.51)	−2.9(−7.5 , 1.6)	6.0(0.75)	6.2(0.76)	−0.2(−2.3, 1.9)
	6 mg	7.7(1.51)	10.5(1.61)	−2.8(2.23)	6.4(0.79)	6.1(0.78)	0.3(−1.9 , 2.5)
Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（単位：文字）[a]	3 mg	7.4(1.65)	9.8(1.45)	−2.4(−6.8 , 2.0)	6.0(0.73)	6.2(0.74)	−0.1(1.04)
	6 mg	7.5(1.47)	10.1(1.56)	−2.6(−6.9 , 1.6)	6.6(0.76)	6.1(0.75)	0.4(1.07)
Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合（%）[b]	3 mg	56.1	—	—	48.5	—	—
	6 mg	66.1	—	—	53.4	—	—
初回 q12w 投与期間に q8w へ切替えが不要であった被験者での，Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合（%）[b]	3 mg	82.1	—	—	80.6	—	—
	6 mg	86.7	—	—	85.0	—	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-3.23，Table 14.2-4.23，Table 14.2-6.9.1，Table 14.2-6.9.2
a) 各群のデータは LS Mean(SE)，群間差は LS Mean の差（差の 95%CI）
b) BRO 群のみを対象とし，Kalpan-Meier 法の推定値
— = 該当なし

4.5.2　特別な患者集団での検討

特別な患者集団に対して有効性を評価する臨床試験は実施していない。

4.6 免疫原性

免疫原性と有効性の評価は 3.3 項に示す。

4.7 市販用製剤の有効性

C001 試験，C002 試験でみられた視力や解剖学的項目（CSFT）の改善は，BRO 6 mg の市販用製剤を用い，C001 試験に続いて実施された A2301E1 試験（C001 試験の継続試験）でもみられた（5.3.5.2-1-A2301E1 試験-11.1 項）。

4.8 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.8.1 効果の持続

4.3.3 項に示すとおり，申請時の用法・用量で実施した 2 つの第 III 相試験の結果から，BRO を Week 96 まで投与した場合の耐薬性，及び効果の減弱を示す兆候はみられず，効果が持続した。

4.8.2 耐薬性又は反跳現象

離脱症状や反跳現象を評価する試験は実施されていない。

4.9 有効性と用量の関係

C001 試験の結果に基づき BRO 3 mg と 6 mg の有効性を比較した結果，機能学的評価項目（BCVA），q12w 投与が継続可能な被験者の割合，解剖学的評価項目（CSFT，網膜滲出液）で，BRO 6 mg 群の効果は 3 mg 群と比べて高かった（4.3 項，[2.7.3-4.1 項]）。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性の評価対象となった臨床試験の概略

中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に対する RTH258 の安全性は，主に，第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 C001 試験，外国試験 C002 試験）の結果に基づき評価した。また，国際共同試験として実施した第 II 相試験（E003 試験），外国で実施した 3 試験（A2301E1 試験，C-12-006 試験，C-10-083 試験）の合計 6 試験を評価資料とした。

本書では，BRO の安全性を評価する上で，BRO の安全性プロファイルをより精度の高い条件下で検討することを目的として，治験デザインが類似した試験ごとに安全性データを併合し，導入期，長期投与の 2 グループについて，記述的な手法で要約した。本書では，主に，データベースの規模が大きい全集団での安全性の成績を示し，日本人集団の結果は 5.8.2 項に，各試験成績の詳細は，「2.7.4 臨床的安全性」，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

その他，外国で中心窩下 CNV を伴う nAMD 患者を対象に実施した第 II 相試験 1 試験（C-13-001 試験）を安全性の「参考資料」とし，試験成績の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，併合解析及び第 III 相試験（C001 試験，C002 試験）の安全性の評価方法の概要を示し，その詳細は[2.7.4-1.1.2 項]に示す。

安全性評価項目

本書での安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，眼科学的検査とした。

安全性データの併合

安全性を併合した試験を Table 5-1 に示す。

- 導入期：RTHP1
  導入期併合は，BRO（3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL）を毎月 1 回 3 回投与（Day 0，Week 4，Week 8）後の 1 ヵ月までの合計 3 ヵ月間の安全性を評価することを目的として，C001 試験，C002 試験，E003 試験，C-12-006 試験の Week 12 までの期間の安全性データを併合した。
- 長期投与：RTHP2
  長期投与併合は，申請用法で BRO（3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL）を毎月 1 回 3 回投与（Day 0，Week 4，Week 8）後に，疾患活動性の有無に応じて 3 又は 2 ヵ月ごとに長期投与（治療期間 24 ヵ月，Week 96 まで）したときの安全性を評価することを目的として，C001 試験，C002 試験のすべての安全性データを併合した。

Table 5-1 安全性データを併合した試験

併合	目的	試験	群
導入期：RTHP1	導入期（3 ヵ月，月 1 回硝子体内投与）の BRO の安全性評価	E003 C-12-006 C001 C002	BRO：3 mg/50 µL, 3 × q4w BRO：6 mg/50 µL, 3 × q4w AFL：2 mg/50 µL, 3 × q4w
長期投与：RTHP2	長期投与時（24 ヵ月，申請用法・用量）の BRO の安全性評価	C001 C002	BRO：3 mg/50 µL, 3 × q4w + q12w/q8w BRO：6 mg/50 µL, 3 × q4w + q12w/q8w AFL：2 mg/50 µL, 3 × q4w + q8w

q4w = 4 週ごと，q8w = 8 週ごと，q12w = 12 週ごと

解析・集計方法

- **安全性解析対象集団**

併合解析，第 III 相試験（C001 試験，C002 試験）ともに，「治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者。被験者は実際に投与された治験薬群で評価された。2 種類以上の治験薬が投与された場合には，Week 44 までに最も多く投与された治験薬群で評価することとした」。

- **集計方法**

有害事象は，被験眼，対側眼，及び眼以外の有害事象に分けて，群別，重症度別，治験薬との関連別に要約し，有害事象発現被験者数及び発現率を示した。有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別の頻度分布表で示す。各有害事象の発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とした。同一の被験者が，同一の SOC の

中で複数の PT を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。また，同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

BRO 投与に関連する安全性上のリスクを見極めるために，[2.7.4-Table 1-5]に示す事象を臨床的に注目すべき有害事象と定義し，有害事象の発現被験者数及び発現率に加え，発現率の 95%CI，及びリスク差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）とその 95%CI も算出した。95%CI は 1 群の発現被験者数が 5 名以上の場合は bootstrap approach，5 名未満の場合は exact Clopper-Pearson 法を用いて推定した。

臨床検査，バイタルサイン，眼圧の結果は，ベースライン，最終評価時，及び各評価時点の実測値，並びにベースラインからの変化量の記述統計量を群別に算出した。また，BCVA は各評価時点の BCVA，期間中の BCVA 最低値がベースラインと比べて 15 文字以上，30 文字以上低下した被験者の割合を算出，眼底検査は，地図状萎縮，線維化を 3 段階（Present，Absent，Cannot Grade）で評価した。

5.2 曝露状況

曝露状況の詳細は[2.7.4-1.2.2 項]に示す。

- 導入期：RTHP1

いずれの群も，治験実施計画書で規定されたとおり，治験薬が 3 回投与された被験者が 95%以上であった。C001 試験及び C002 試験でも，導入期併合 SAF と同様の結果であった。

- 長期投与：RTHP2

治験薬投与回数の中央値は，C001 試験 BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群ではいずれも 10 回，併合 AFL 2 mg 群では 13 回であった。いずれの群も，最頻投与回数は中央値と同じであった。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性は，C001 試験及び C002 試験の概要を 4.3.2 項に，併合解析の詳細を[2.7.4-1.3 項]に示す。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 被験眼

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF の被験眼の有害事象の概要を Table 5-2 に示す。

被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 30.0%（115/383 名），BRO 6 mg 群で 25.3%（202/799 名），AFL 2 mg 群で 20.8%（161/774 名）であった。PT 別では，BRO 3 mg 群及び 6 mg 群で結膜出血及び硝子体浮遊物，AFL 2 mg 群で結膜出血及び視力低下の発現率が特に高かったが，いずれの事象も群間で大きな違いはなかった。被験眼の重度の有害事象の発現率はそれ

ぞれ 0.5%，1.0%，0.4%のみであり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群で 2 名以上で発現した重度の有害事象は BRO 6 mg 群の網膜動脈血栓症（2 名）のみであり，その他の事象は 1 名のみでの発現であった。

Table 5-2　　被験眼の有害事象の概要（導入期：RTHP1，SAF）

		C001						C002				併合					
		BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		102	(28.5)	115	(31.9)	84	(23.3)	56	(15.1)	62	(16.8)	115	(30.0)	202	(25.3)	161	(20.8)
関連あり	治験薬又は投与手技	50	(14.0)	53	(14.7)	35	(9.7)	28	(7.6)	31	(8.4)	61	(15.9)	93	(11.6)	66	(8.5)
	治験薬	11	(3.1)	13	(3.6)	8	(2.2)	13	(3.5)	10	(2.7)	12	(3.1)	27	(3.4)	18	(2.3)
	投与手技	42	(11.7)	43	(11.9)	30	(8.3)	19	(5.1)	22	(6.0)	52	(13.6)	73	(9.1)	52	(6.7)
重症度	軽度	79	(22.1)	92	(25.6)	71	(19.7)	39	(10.5)	43	(11.7)	91	(23.8)	159	(19.9)	127	(16.4)
	中等度	21	(5.9)	20	(5.6)	12	(3.3)	13	(3.5)	17	(4.6)	22	(5.7)	35	(4.4)	31	(4.0)
	重度	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(1.1)	2	(0.5)	2	(0.5)	8	(1.0)	3	(0.4)
比較的よくみられた有害事象																	
	結膜出血	14	(3.9)	16	(4.4)	8	(2.2)	4	(1.1)	9	(2.4)	22	(5.7)	32	(4.0)	24	(3.1)
	硝子体浮遊物	13	(3.6)	12	(3.3)	7	(1.9)	8	(2.2)	1	(0.3)	15	(3.9)	26	(3.3)	10	(1.3)
	視力低下	11	(3.1)	10	(2.8)	12	(3.3)	4	(1.1)	7	(1.9)	12	(3.1)	16	(2.0)	20	(2.6)
	眼痛	10	(2.8)	7	(1.9)	8	(2.2)	2	(0.5)	5	(1.4)	12	(3.1)	10	(1.3)	15	(1.9)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1RTHP1，Table 2.1-1.5RTHP1，Table 2.1-1.9RTHP1
比較的よくみられた有害事象はいずれかの併合群で発現率 3%以上と定義
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF の被験眼の有害事象の概要を Table 5-3 に示す。

被験眼の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 60.6%（217/358 名），併合 BRO 6 mg 群で 53.4%（390/730 名），併合 AFL 2 mg 群で 51.0%（372/729 名）であった。PT 別では，C001 試験 BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群で視力低下及び結膜出血，併合 AFL 2 mg 群で白内障及び視力低下の発現率が特に高かったが，いずれの事象も群間で大きな違いはなかった。被験眼の重度の有害事象の発現率はそれぞれ 3.1%，2.6%，1.5%であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群で 2 名以上で発現した重度の有害事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群では，網膜動脈閉塞（3 名），視力低下及び失明（各 2 名），併合 BRO 6 mg 群では，眼内炎，失明（各 3 名），視力低下，網膜出血，ぶどう膜炎，網膜剥離，網膜動脈血栓症（各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみでの発現であった。

Table 5-3　　被験眼の有害事象の概要（長期投与：RTHP2，SAF）

		C001						C002				併合			
		BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		217	(60.6)	219	(60.8)	197	(54.7)	171	(46.2)	175	(47.4)	390	(53.4)	372	(51.0)
関連あり	治験薬又は投与手技	97	(27.1)	97	(26.9)	77	(21.4)	72	(19.5)	84	(22.8)	169	(23.2)	161	(22.1)
	治験薬	23	(6.4)	28	(7.8)	11	(3.1)	26	(7.0)	24	(6.5)	54	(7.4)	35	(4.8)
	投与手技	81	(22.6)	80	(22.2)	69	(19.2)	58	(15.7)	67	(18.2)	138	(18.9)	136	(18.7)
重症度	軽度	143	(39.9)	151	(41.9)	138	(38.3)	102	(27.6)	114	(30.9)	253	(34.7)	252	(34.6)
	中等度	63	(17.6)	60	(16.7)	55	(15.3)	58	(15.7)	54	(14.6)	118	(16.2)	109	(15.0)
	重度	11	(3.1)	8	(2.2)	4	(1.1)	11	(3.0)	7	(1.9)	19	(2.6)	11	(1.5)
比較的よくみられた有害事象															
	視力低下	32	(8.9)	22	(6.1)	28	(7.8)	31	(8.4)	26	(7.0)	53	(7.3)	54	(7.4)
	結膜出血	39	(10.9)	29	(8.1)	32	(8.9)	17	(4.6)	19	(5.1)	46	(6.3)	51	(7.0)
	硝子体浮遊物	26	(7.3)	22	(6.1)	16	(4.4)	15	(4.1)	5	(1.4)	37	(5.1)	21	(2.9)
	白内障	18	(5.0)	20	(5.6)	13	(3.6)	11	(3.0)	43	(11.7)	31	(4.2)	56	(7.7)
	眼痛	28	(7.8)	17	(4.7)	21	(5.8)	13	(3.5)	19	(5.1)	30	(4.1)	40	(5.5)
	網膜出血	14	(3.9)	19	(5.3)	19	(5.3)	11	(3.0)	4	(1.1)	30	(4.1)	23	(3.2)
	硝子体剥離	24	(6.7)	19	(5.3)	16	(4.4)	10	(2.7)	8	(2.2)	29	(4.0)	24	(3.3)
	眼乾燥	20	(5.6)	19	(5.3)	26	(7.2)	9	(2.4)	11	(3.0)	28	(3.8)	37	(5.1)
	眼圧上昇	15	(4.2)	12	(3.3)	15	(4.2)	14	(3.8)	15	(4.1)	26	(3.6)	30	(4.1)
	眼瞼炎	8	(2.2)	12	(3.3)	12	(3.3)	13	(3.5)	5	(1.4)	25	(3.4)	17	(2.3)
	結膜炎	3	(0.8)	9	(2.5)	3	(0.8)	15	(4.1)	8	(2.2)	24	(3.3)	11	(1.5)
	後嚢部混濁	16	(4.5)	14	(3.9)	11	(3.1)	7	(1.9)	5	(1.4)	21	(2.9)	16	(2.2)
	霧視	16	(4.5)	11	(3.1)	9	(2.5)	3	(0.8)	3	(0.8)	14	(1.9)	12	(1.6)
	点状角膜炎	11	(3.1)	9	(2.5)	10	(2.8)	1	(0.3)	7	(1.9)	10	(1.4)	17	(2.3)
	視力障害	15	(4.2)	9	(2.5)	14	(3.9)	1	(0.3)	3	(0.8)	10	(1.4)	17	(2.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1RTHP2，Table 2.1-1.5RTHP2，Table 2.1-1.9RTHP2
比較的よくみられた有害事象は C001BRO 3 mg 群又はいずれかの併合群で発現率 3%以上と定義
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

被験眼の有害事象の初発時期は，Week 12 までが最も高く，PT 別でみても，いずれの事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はなかった（[2.7.4-Table 2-19]，5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2jRTHP2）。

5.4.1.2　眼以外

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF の眼以外の有害事象の概要を Table 5-4 に示す。

眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 35.0%，BRO 6 mg 群で 28.7%，AFL 2 mg 群で 30.9%であった。いずれの群も，PT 別では上咽頭炎の発現率が特に高かったが，群間で大きな違いはなかった。眼以外の重度の有害事象の発現率はそれぞれ 2.3%，2.3%，1.7%であり，ほとん

どの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群では 2 名以上で発現した重度の有害事象はなく，いずれの事象も 1 名のみでの発現であった。

Table 5-4 眼以外の有害事象の概要（導入期：RTHP1，SAF）

		C001						C002				併合					
		BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		124	(34.6)	116	(32.2)	126	(35.0)	96	(25.9)	103	(27.9)	134	(35.0)	229	(28.7)	239	(30.9)
関連あり	治験薬又は投与手技	1	(0.3)	1	(0.3)	0		2	(0.5)	0		1	(0.3)	4	(0.5)	0	
	治験薬	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	3	(0.4)	0	
	投与手技	0		0		0		2	(0.5)	0		0		2	(0.3)	0	
重症度	軽度	73	(20.4)	65	(18.1)	81	(22.5)	61	(16.5)	69	(18.7)	81	(21.1)	138	(17.3)	157	(20.3)
	中等度	42	(11.7)	42	(11.7)	39	(10.8)	28	(7.6)	28	(7.6)	44	(11.5)	73	(9.1)	69	(8.9)
	重度	9	(2.5)	9	(2.5)	6	(1.7)	7	(1.9)	6	(1.6)	9	(2.3)	18	(2.3)	13	(1.7)
比較的よくみられた有害事象																	
	上咽頭炎	10	(2.8)	7	(1.9)	15	(4.2)	6	(1.6)	5	(1.4)	13	(3.4)	14	(1.8)	20	(2.6)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3RTHP1，Table 2.1-1.6RTHP1，Table 2.1-1.10RTHP1
比較的よくみられた有害事象はいずれかの併合群で発現率 3%以上と定義
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF の眼以外の有害事象の概要を Table 5-5 に示す。

長期投与併合 SAF での眼以外の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 83.8%，併合 BRO 6 mg 群で 77.4%，併合 AFL 2 mg 群で 78.1%であった。PT 別では C001 試験 BRO 3 mg 群及び併合 AFL 群では上咽頭炎及び尿路感染，併合 BRO 6 mg 群では上咽頭炎及び高血圧の発現率が特に高かったが，いずれの事象も群間で大きな違いはなかった。眼以外の重度の有害事象の発現率はそれぞれ 16.8%，11.6%，15.6%であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群で発現率が 1%以上の重度の有害事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群では尿路感染症及び低ナトリウム血症（各 1.1%），併合 6 mg 群では肺炎（1.1%）であり，その他の事象はいずれも 1%未満の発現であった。

Table 5-5　　眼以外の有害事象の概要（長期投与：RTHP2，SAF）

		C001						C002				併合			
		BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象		300	(83.8)	285	(79.2)	299	(83.1)	280	(75.7)	270	(73.2)	565	(77.4)	569	(78.1)
関連あり	治験薬又は投与手技	6	(1.7)	3	(0.8)	9	(2.5)	6	(1.6)	2	(0.5)	9	(1.2)	11	(1.5)
	治験薬	6	(1.7)	2	(0.6)	3	(0.8)	4	(1.1)	1	(0.3)	6	(0.8)	4	(0.5)
	投与手技	0		1	(0.3)	6	(1.7)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.5)	7	(1.0)
重症度	軽度	108	(30.2)	98	(27.2)	98	(27.2)	149	(40.3)	132	(35.8)	247	(33.8)	230	(31.6)
	中等度	132	(36.9)	139	(38.6)	130	(36.1)	94	(25.4)	95	(25.7)	233	(31.9)	225	(30.9)
	重度	60	(16.8)	48	(13.3)	71	(19.7)	37	(10.0)	43	(11.7)	85	(11.6)	114	(15.6)
比較的よくみられた有害事象															
	上咽頭炎	44	(12.3)	37	(10.3)	44	(12.2)	43	(11.6)	31	(8.4)	80	(11.0)	75	(10.3)
	高血圧	32	(8.9)	25	(6.9)	22	(6.1)	28	(7.6)	25	(6.8)	53	(7.3)	47	(6.4)
	尿路感染	41	(11.5)	26	(7.2)	39	(10.8)	16	(4.3)	18	(4.9)	42	(5.8)	57	(7.8)
	インフルエンザ	17	(4.7)	17	(4.7)	20	(5.6)	24	(6.5)	27	(7.3)	41	(5.6)	47	(6.4)
	肺炎	17	(4.7)	32	(8.9)	20	(5.6)	7	(1.9)	12	(3.3)	39	(5.3)	32	(4.4)
	気管支炎	12	(3.4)	13	(3.6)	22	(6.1)	23	(6.2)	21	(5.7)	36	(4.9)	43	(5.9)
	背部痛	25	(7.0)	14	(3.9)	15	(4.2)	16	(4.3)	28	(7.6)	30	(4.1)	43	(5.9)
	関節痛	19	(5.3)	14	(3.9)	20	(5.6)	14	(3.8)	13	(3.5)	28	(3.8)	33	(4.5)
	変形性関節症	14	(3.9)	9	(2.5)	10	(2.8)	19	(5.1)	6	(1.6)	28	(3.8)	16	(2.2)
	咳嗽	20	(5.6)	12	(3.3)	17	(4.7)	12	(3.2)	8	(2.2)	24	(3.3)	25	(3.4)
	上気道感染	17	(4.7)	18	(5.0)	15	(4.2)	6	(1.6)	14	(3.8)	24	(3.3)	29	(4.0)
	四肢痛	14	(3.9)	15	(4.2)	9	(2.5)	9	(2.4)	4	(1.1)	24	(3.3)	13	(1.8)
	下痢	11	(3.1)	14	(3.9)	13	(3.6)	10	(2.7)	6	(1.6)	24	(3.3)	19	(2.6)
	頭痛	10	(2.8)	12	(3.3)	13	(3.6)	12	(3.2)	8	(2.2)	24	(3.3)	21	(2.9)
	膀胱炎	9	(2.5)	5	(1.4)	4	(1.1)	17	(4.6)	4	(1.1)	22	(3.0)	8	(1.1)
	便秘	11	(3.1)	13	(3.6)	13	(3.6)	5	(1.4)	2	(0.5)	18	(2.5)	15	(2.1)
	転倒	18	(5.0)	10	(2.8)	7	(1.9)	3	(0.8)	7	(1.9)	13	(1.8)	14	(1.9)
	悪心	17	(4.7)	12	(3.3)	12	(3.3)	1	(0.3)	3	(0.8)	13	(1.8)	15	(2.1)
	心房細動	13	(3.6)	8	(2.2)	15	(4.2)	5	(1.4)	9	(2.4)	13	(1.8)	24	(3.3)
	副鼻腔炎	17	(4.7)	11	(3.1)	14	(3.9)	1	(0.3)	3	(0.8)	12	(1.6)	17	(2.3)
	貧血	12	(3.4)	7	(1.9)	14	(3.9)	5	(1.4)	8	(2.2)	12	(1.6)	22	(3.0)
	胃食道逆流性疾患	11	(3.1)	7	(1.9)	3	(0.8)	2	(0.5)	5	(1.4)	9	(1.2)	8	(1.1)
	不安	13	(3.6)	5	(1.4)	10	(2.8)	3	(0.8)	3	(0.8)	8	(1.1)	13	(1.8)
	不眠症	11	(3.1)	5	(1.4)	10	(2.8)	2	(0.5)	3	(0.8)	7	(1.0)	13	(1.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3RTHP2，Table 2.1-1.6RTHP2，Table 2.1-1.10RTHP2
比較的よくみられた有害事象は C001BRO 3 mg 群又はいずれかの併合群で発現率 3%以上と定義
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

眼以外の有害事象の初発時期も，Week 12 までが最も高く，PT 別でみても，いずれの事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はなかった（[2.7.4-Table 2-20]，5.3.5.3-2-Table 2.1-1.4jRTHP2）。

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

本項では，主に長期投与併合データを評価し，導入期併合データは[2.7.4-2.1.2 項～2.1.4 項]に示す。なお，被験眼，眼以外ともに重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象については，発現時期に一定の傾向はなかった[2.7.4-Table 2-19，Table 2-20]。

5.4.2.1 死亡

長期投与併合 SAF での死亡した被験者は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 9 名，併合 BRO 6 mg 群で 12 名，併合 AFL 2 mg 群で 19 名であった。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された被験者は，C001 試験 BRO 3 mg 群の 1 名（C001 試験-被験者 7146.00010）のみであり，BRO 3 mg 投与開始 591 日後に脳血管発作のため死亡した[2.7.4-Table 2-24]。

長期投与併合に含まれなかった試験で死亡した被験者は 3 名であり，その内訳は C-12-006 試験，C-13-001 試験，A2301E1 試験で各 1 名であった。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された被験者は，BRO 6 mg 群の 1 名（C-12-006 試験-被験者 5050.1098）のみであり，BRO 6 mg の 3 回目投与 19 日後に心筋虚血のため突然死亡した。

5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

5.4.2.2.1 被験眼

長期投与併合 SAF での，被験眼の重篤な有害事象を Table 5-6 に示す。

長期投与併合 SAF での被験眼の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 1.7%，併合 BRO 6 mg 群で 3.4%，併合 AFL 2 mg 群で 1.5%であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は Table 5-6 に示す事象であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。2 名以上に発現した治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群で眼内炎（3 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎（5 名），眼内炎（4 名），網膜裂孔，網膜動脈血栓症，網膜色素上皮裂孔（各 2 名）であった。また，重篤な有害事象により投与中止した被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群で 4 名，併合 BRO 6 mg 群で 14 名，併合 AFL 2 mg 群で 4 名であり，残る被験者は発現した被験眼の重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.1RTHP2）。

Table 5-6　　被験眼の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

		C001						C002				併合			
		BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象		6	(1.7)	12	(3.3)	5	(1.4)	13	(3.5)	6	(1.6)	25	(3.4)	11	(1.5)
関連あり	治験薬又は投与手技	4	(1.1)	8	(2.2)	2	(0.6)	11	(3.0)	3	(0.8)	19	(2.6)	5	(0.7)
	治験薬	3	(0.8)	5	(1.4)	1	(0.3)	8	(2.2)	2	(0.5)	13	(1.8)	3	(0.4)
	投与手技	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)	4	(1.1)	1	(0.3)	7	(1.0)	3	(0.4)
治験薬投与中止		4	(1.1)	5	(1.4)	0		9	(2.4)	4	(1.1)	14	(1.9)	4	(0.5)
転帰	回復	4	(1.1)	8	(2.2)	5	(1.4)	5	(1.4)	2	(0.5)	13	(1.8)	7	(1.0)
	回復（後遺症あり）	1	(0.3)	0		0		4	(1.1)	0		4	(0.5)	0	
	未回復	1	(0.3)	4	(1.1)	0		4	(1.1)	4	(1.1)	8	(1.1)	4	(0.5)
比較的よくみられた事象															
ぶどう膜炎		1	(0.3)	2	(0.6)	0		3	(0.8)	0		5	(0.7)	0	
眼内炎		3	(0.8)	3	(0.8)	0		1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.1)
網膜剥離		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
視力低下		0		1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	3	(0.4)
網膜裂孔		0		0		0		2	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.1)
網膜動脈血栓症		0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
網膜色素上皮裂孔		0		0		0		2	(0.5)	0		2	(0.3)	0	
網膜動脈閉塞		3	(0.8)	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.1RTHP2，Table 2.1-2.5RTHP2，Table 2.1-2.12RTHP2，Table 2.1-2.18RTHP2
比較的よくみられた事象は，BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で 2 名以上に発現
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

5.4.2.2.2 眼以外

長期投与併合 SAF での，眼以外の重篤な有害事象を Table 5-7 に示す。

長期投与併合 SAF での眼以外の重篤な有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 24.3%，併合 BRO 6 mg 群で 21.0%，併合 AFL 2 mg 群で 26.6%であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は Table 5-7 に示す事象であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群で冠動脈疾患，虚血性大腸炎，脳梗塞，脳血管発作（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群で一過性脳虚血発作（1 名），併合 AFL 2 mg 群で不安定狭心症，心室血栓症，心筋梗塞，アナフィラキシー反応，虚血性脳卒中（各 1 名）であった（5.3.5.3-1-Table 2.1-2.6RTHP2）。また，重篤な有害事象により投与中止した被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群で 2 名，併合 BRO 6 mg 群で 11 名，併合 AFL 2 mg 群で 12 名，死亡した被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群で 9 名，併合 BRO 6 mg 群で 12 名，併合 AFL 2 mg 群で 19 名であったが，残る被験者は発現した眼以外の重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.1RTHP2）。

Table 5-7　　眼以外の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

		C001						C002				併合			
		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
		N = 358		N = 360		N = 360		N = 370		N = 369		N = 730		N = 729	
PT		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象		87	(24.3)	84	(23.3)	110	(30.6)	69	(18.6)	84	(22.8)	153	(21.0)	194	(26.6)
関連あり	治験薬又は投与手技	4	(1.1)	0		4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	5	(0.7)
	治験薬	4	(1.1)	0		3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.5)
	投与手技	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
治験薬投与中止		2	(0.6)	4	(1.1)	9	(2.5)	7	(1.9)	3	(0.8)	11	(1.5)	12	(1.6)
転帰	回復	51	(14.2)	51	(14.2)	69	(19.2)	41	(11.1)	52	(14.1)	92	(12.6)	121	(16.6)
	回復（後遺症あり）	4	(1.1)	5	(1.4)	4	(1.1)	7	(1.9)	11	(3.0)	12	(1.6)	15	(2.1)
	未回復	20	(5.6)	19	(5.3)	23	(6.4)	14	(3.8)	13	(3.5)	33	(4.5)	36	(4.9)
	不明	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.5)	3	(0.4)
	死亡	9	(2.5)	8	(2.2)	12	(3.3)	4	(1.1)	7	(1.9)	12	(1.6)	19	(2.6)
比較的よくみられた事象															
肺炎		7	(2.0)	10	(2.8)	9	(2.5)	2	(0.5)	8	(2.2)	12	(1.6)	17	(2.3)
慢性閉塞性肺疾患		1	(0.3)	6	(1.7)	4	(1.1)	2	(0.5)	1	(0.3)	8	(1.1)	5	(0.7)
うっ血性心不全		4	(1.1)	6	(1.7)	4	(1.1)	0		1	(0.3)	6	(0.8)	5	(0.7)
心房細動		4	(1.1)	4	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.3)	0		5	(0.7)	2	(0.3)
脳血管発作		3	(0.8)	4	(1.1)	3	(0.8)	0		4	(1.1)	4	(0.5)	7	(1.0)
尿路感染		4	(1.1)	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.4)	3	(0.4)
胆石症		4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.5)	0		3	(0.4)	2	(0.3)
低ナトリウム血症		4	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.3)	0		0		2	(0.3)	1	(0.1)
冠動脈疾患		6	(1.7)	1	(0.3)	3	(0.8)	0		0		1	(0.1)	3	(0.4)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.3RTHP2，Table 2.1-2.6RTHP2，Table 2.1-2.12RTHP2，Table 2.1-2.19RTHP2
比較的よくみられた事象は，BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で 1%以上に発現
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

5.4.2.3　その他の重要な有害事象

5.4.2.3.1 被験眼

長期投与併合 SAF での被験眼の投与中止に至った有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 3.1%，併合 BRO 6 mg 群で 2.9%，併合 AFL 2 mg 群で 2.2%であった。2 名以上が投与中止に至った有害事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群で眼内炎（3 名），網膜動脈閉塞（2 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎（6 名），虹彩炎，網膜動脈血栓症（各 2 名），併合 AFL 2 mg 群で視力低下（3 名），網膜色素上皮裂孔，視力障害，乾性加齢黄斑変性（各 2 名）であり，ほとんどの事象が 1 名での発現であった。BRO 群では，C001 試験 BRO 3 mg 群の網膜下液，視野欠損，網膜動脈閉塞，眼の炎症，ぶどう膜炎（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈血栓症（2 名），ぶどう膜炎，網膜動脈塞栓症，網膜色素上皮裂孔，視力障害，加齢黄斑変性，網膜血管周囲鞘形成（各 1 名）は最終評価時点で未回復であったが，その他の被験者は回復又は後遺症を伴うものの回復した[2.7.4-2.1.4.1.1 項]。

5.4.2.3.2 眼以外

長期投与併合 SAF での眼以外の投与中止に至った有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 0.8%，併合 BRO 6 mg 群で 1.8%，併合 AFL 2 mg 群で 1.8%であった。2 名以上が投与中止に至った有害事象は，併合 BRO 6 mg 群の虚血性脳卒中（2 名）のみであり，ほとんどの事象が 1 名での発現であった。BRO 群では，C001 試験 BRO 3 mg 群の脳梗塞，認知症（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群の健忘，膀胱癌，脳血管発作，認知症，遠隔転移を伴う新生物，結腸癌（各 1 名）は最終評価時点で未回復，併合 BRO 6 mg 群の妄想性パーソナリティ障害は転帰不明であったが，その他の被験者は回復又は後遺症を伴うものの回復した[2.7.4-2.1.4.1.2 項]。

5.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，BRO 投与に関連する安全性上のリスクを見極めるために，VEGF 阻害薬を硝子体内投与したときに懸念される[2.7.4-Table 1-5]に示す事象を臨床的に注目すべき有害事象とし，主に長期投与併合データを評価した。

5.5.1 VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される有害事象

5.5.1.1 被験眼

VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象を Table 5-8 に示す。

VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 16.5%，併合 BRO 6 mg 群で 14.4%，併合 AFL 2 mg 群で 11.8%，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.7%，2.5%，0.7%であった。

事象別では，被験眼の眼内炎症又は眼内炎の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 5.3%，併合では BRO 6 mg 群で 5.1%（95%CI：2.57，8.33），AFL 2 mg 群で 1.0%（95%CI：0.14，1.90）であり，併合群間のリスク差 4.1（95%CI：1.08，7.78）であり，併合 BRO 6 mg 群の発現率は併合 AFL 2 mg 群と比べて高かった（Table 5-8，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。また，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.1%，1.5%，0.1%であり，重篤に至る被験者は少ないものの，BRO 群の方が AFL 2 mg 群と比べて高かった（Table 5-8）。その他の事象は，群間で大きな違いはなかった。

眼内炎症（Intraocular Inflammation）又は眼内炎（Endophthalmitis）の詳細をそれぞれ 5.5.1.1.1 項，5.5.1.1.2 項に示す。

Table 5-8　VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	有害事象			重篤な有害事象		
	C001	併合		C001	併合	
事象	BRO 3 mg N = 358 n(%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n(%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n(%) [E]	BRO 3 mg N = 358 n(%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n(%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n(%) [E]
合計	59(16.5) [96]	105(14.4) [161]	86(11.8) [110]	6(1.7) [8]	18(2.5) [21]	5(0.7) [6]
眼内炎症又は眼内炎	19(5.3) [29]	37(5.1) [49]	7(1.0) [11]	4(1.1) [4]	11(1.5) [11]	1(0.1) [1]
眼内炎症	16(4.5) [25]	32(4.4) [44]	6(0.8) [10]	1(0.3) [1]	7(1.0) [7]	0
ぶどう膜炎	14(3.9) [23]	31(4.2) [43]	6(0.8) [10]	1(0.3) [1]	7(1.0) [7]	0
眼内炎	4(1.1) [4]	5(0.7) [5]	1(0.1) [1]	3(0.8) [3]	4(0.5) [4]	1(0.1) [1]
眼圧上昇	18(5.0) [33]	28(3.8) [41]	33(4.5) [44]	0	0	0
過敏症	11(3.1) [11]	18(2.5) [22]	19(2.6) [20]	0	0	0
網膜色素上皮裂孔	5(1.4) [6]	20(2.7) [20]	8(1.1) [9]	0	2(0.3) [2]	0
網膜剥離及び網膜裂孔	2(0.6) [2]	12(1.6) [14]	7(1.0) [9]	1(0.3) [1]	3(0.4) [4]	3(0.4) [4]
緑内障	5(1.4) [5]	4(0.5) [4]	9(1.2) [9]	0	0	0
動脈血栓塞栓イベント	4(1.1) [5]	9(1.2) [9]	3(0.4) [3]	3(0.8) [3]	3(0.4) [3]	1(0.1) [1]
網膜動脈閉塞イベント	4(1.1) [5]	6(0.8) [6]	1(0.1) [1]	3(0.8) [3]	3(0.4) [3]	1(0.1) [1]
静脈血栓塞栓イベント	3(0.8) [3]	0	0	0	0	0
硝子体出血	1(0.3) [1]	1(0.1) [1]	3(0.4) [3]	0	0	0
高血圧	1(0.3) [1]	0	0	0	0	0
眼以外の出血	0	0	2(0.3) [2]	0	0	0
外傷性白内障	0	1(0.1) [1]	0	0	1(0.1) [1]	0

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.11RTHP2，Table 2.1-1.17RTHP2，Table 2.1-2.7RTHP2，Table 2.1-2.13RTHP2
E = 発現件数

5.5.1.1.1 眼内炎症（Intraocular Inflammation）

被験眼の眼内炎症の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 4.5%，併合では BRO 6 mg 群で 4.4%（95%CI：2.30，7.08），AFL 2 mg 群で 0.8%（95%CI：0.14，1.63）であり，併合群間のリスク差 3.6（95%CI：1.08，6.53）であり，併合 BRO 6 mg 群の発現率は併合 AFL 2 mg 群と比べて高かった（Table 5-8，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。また，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.3%，1.0%，0%であり，重篤に至る被験者は少なかった（Table 5-8）。また，BRO 群で発現した眼内炎症の重症度はほとんどが軽度又は中等度（重度／眼内炎症発現被験者数：C001 試験 BRO 3 mg 群 1/16 名，併合 BRO 6 mg 群 3/32 名，以下同順）であり，ほとんどの被験者が後遺症を伴うことなく回復した（回復／眼内炎症発現被験者数：12/16 名，26/32 名）[2.7.4-Table 2-39]。

日本人被験者数は全被験者と比べて少なく，単純な比較は困難であるものの，C001 試験での，日本人の被験眼の眼内炎症の発現率は BRO 3 mg 群で 12.2%，BRO 6 mg 群で 11.7%，AFL 2 mg 群で 0%，全被験者の発現率はそれぞれ 4.5%，5.8%，0.6%であり，BRO 群の発現率は全被験者と比べて日本人で高かった。しかし，日本人で発現した眼内炎症の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，BRO 6 mg 群の 3 名（虹彩炎 2 名，ぶどう膜炎 1 名）が治験薬投与中止に至ったが，

その他の被験者は，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった。また，いずれの被験者も最終評価時までに回復しており，回復したものの後遺症を伴った被験者は 1 名のみであった[2.7.4-Table 2-42]。

5.5.1.1.2 眼内炎（Endophthalmitis）

被験眼の眼内炎の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 1.1%，併合では BRO 6 mg 群で 0.7%（95%CI：0.00，1.67），AFL 2 mg 群で 0.1%（95%CI：0.00，0.54）であり，併合群間のリスク差 0.5（95%CI：−0.27，1.67）であった（Table 5-8，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.8%，0.5%，0.1%であった（Table 5-8）。

治験薬との関連ありと判断された被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群 2 名のみであり，重度と判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群 1 名，併合 BRO 6 mg 群 3 名であり，半数の事象は軽度又は中等度であった。眼内炎の発現時期は，2 件を除き，直近の硝子体内投与から 8 日以内であった[2.7.4-2.1.5.2.2 項]。C001 試験 BRO 3 mg 群の 3 名，併合 BRO 6 mg 群の 1 名が治験薬投与中止に至ったが，その他の被験者は，休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった。また，BRO 6 mg 群 1 名の最終評価時の転帰は未回復であったが，その他の被験者は回復しており，後遺症を伴った被験者は 3 名のみであった[2.7.4-Table 2-43]。

5.5.1.2 眼以外

VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象を Table 5-9 に示す。

VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 26.8%，併合 BRO 6 mg 群で 22.3%，併合 AFL 2 mg 群で 24.6%，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 7.0%，4.7%，5.6%であった。事象別で，群間で大きな違いがみられたものはなかった。特に安全性上の懸念となる動脈血栓塞栓イベントも，群間で大きな違いはなかった[2.7.4-2.1.5.1 項]。

なお，過敏症は，生物製剤投与時に懸念される事象であるが，BRO 群で発現した事象は，いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との関連ありと判断された事象は BRO 3 mg 群の結膜浮腫のみ，重篤と判断された事象は，BRO 6 mg 群の過敏症，皮膚壊死のみであり，アナフィラキシー反応等の発現はなかった[2.7.4-2.1.5 項]。

Table 5-9　VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	有害事象			重篤な有害事象		
	C001	併合		C001	併合	
事象	BRO 3 mg N = 358 n(%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n(%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n(%) [E]	BRO 3 mg N = 358 n(%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n(%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n(%) [E]
合計	96(26.8) [139]	163(22.3) [224]	179(24.6) [259]	25(7.0) [26]	34(4.7) [35]	41(5.6) [47]
高血圧	42(11.7) [53]	67(9.2) [78]	72(9.9) [84]	1(0.3) [1]	1(0.1) [1]	3(0.4) [3]
眼以外の出血	33(9.2) [38]	52(7.1) [68]	57(7.8) [86]	9(2.5) [9]	13(1.8) [13]	13(1.8) [17]
過敏症	21(5.9) [26]	41(5.6) [50]	44(6.0) [47]	0	2(0.3) [2]	1(0.1) [1]
動脈血栓塞栓イベント	16(4.5) [19]	22(3.0) [23]	30(4.1) [31]	13(3.6) [13]	17(2.3) [17]	21(2.9) [21]
静脈血栓塞栓イベント	4(1.1) [4]	5(0.7) [5]	9(1.2) [11]	4(1.1) [4]	2(0.3) [2]	4(0.5) [5]

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.13RTHP2，Table 2.1-2.9RTHP2
E = 発現件数

5.6　臨床検査

臨床検査値は併合解析を実施せず，試験ごと（C001 試験， C002 試験）に評価した結果，C001 試験，C002 試験ともに，いずれの臨床検査項目も，Week 96 までの各評価時点のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，また，群間に臨床的に意味のある違いはなかった[2.7.4-3 項]。

5.7　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

5.7.1　バイタルサイン

導入期併合データ，長期投与併合データともに，各評価時点の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，また，群間で大きな違いはなかった[2.7.4-4.1 項]。

5.7.2　眼科学的検査

5.7.2.1　BCVA

導入期併合データ，長期投与併合データともに，BCVA の最低値，評価時点別でみても，ベースラインと比べて 15 文字以上低下した被験者の割合，30 文字以上低下した被験者の割合に群間で大きな違いはなかった[2.7.4-4.2.1 項]。

5.7.2.2　眼底検査

カラー眼底画像に基づく地図状萎縮，線維化の有無について，長期投与併合データに基づき評価した結果，最終評価時に中央サブフィールドに地図状萎縮，線維化がみられた被験者の割合に群間で違いはなかった。また，ベースラインなしから最終評価時に中央サブフィールド外に地図状萎縮，線維化がみられた被験者の割合も群間で違いはなかった[2.7.4-4.2.2 項]。

5.8 特別な患者集団での安全性

5.8.1 部分集団での検討

有害事象及び重篤な有害事象を対象に，[2.7.4-Table 1-10]の要因別（年齢，性，人種，民族）の部分集団解析の結果を，導入期併合データ，長期投与併合データで検討した。その結果，一部の部分集団［年齢（65 歳未満），人種（Black or African American，Other），民族（Hispanic/Latino）等］は，他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，被験眼，眼以外の有害事象発現率及び重篤な有害事象の発現率に一定の傾向はみられなかった[2.7.4-Table 5-5～Table 5-8]。

5.8.2 日本人での検討

本項では，導入期併合，長期投与併合を対象に，日本人集団での安全性の結果を示す。日本人集団での曝露状況及び人口統計学的特性及びその他の特性は[2.7.4-5.1.1 項]に示す。

5.8.2.1 被験眼

5.8.2.1.1 導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 31.5%（17/54 名），BRO 6 mg 群で 24.7%（18/73 名），AFL 2 mg 群で 7.5%（4/53 名）であり，BRO 群の発現率は AFL 2 mg 群と比べて高かったが，BRO 群間で大きな違いはなかった。PT 別で 3 名以上に発現した事象は，BRO 3 mg 群では結膜出血，網膜出血，視力低下，BRO 6 mg 群では結膜出血，虹彩炎であり，いずれも全集団でも発現した事象であった。重篤な有害事象は BRO 3 mg 群で眼内炎（2 名）が発現した。BRO 3 mg 群で 1 名（眼内炎），BRO 6 mg 群で 3 名（虹彩炎 2 名，ぶどう膜炎 1 名）が被験眼の有害事象により投与中止に至ったが，その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった（Table 5-10，[2.7.4-5.1.1 項]）

Table 5-10 被験眼の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						併合					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53		BRO 3 mg N = 54		BRO 6 mg N = 73		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	12	(29.3)	15	(25.0)	4	(7.5)	17	(31.5)	18	(24.7)	4	(7.5)
重篤な有害事象	1	(2.4)	0		1	(1.9)	2	(3.7)	0		1	(1.9)
投与中止に至った有害事象	0		3	(5.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	3	(4.1)	1	(1.9)
比較的よくみられた事象												
結膜出血	1	(2.4)	2	(3.3)	0		3	(5.6)	3	(4.1)	0	
虹彩炎	0		3	(5.0)	0		0		3	(4.1)	0	
網膜出血	2	(4.9)	1	(1.7)	0		3	(5.6)	1	(1.4)	0	
視力低下	2	(4.9)	0		0		3	(5.6)	0		0	

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1jRTHP1，Table 2.1-1.7jRTHP1，Table 2.1-2.1jRTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
いずれかの併合群で 3 名以上に発現した有害事象

5.8.2.1.2 長期投与：RTHP2

日本人 SAF での被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 51.2%（21/41 名），BRO 6 mg 群で 58.3%（35/60 名），AFL 2 mg 群で 39.6%（21/53 名）であり，BRO 群の発現率は AFL 2 mg 群と比べて高かったが，BRO 群間で大きな違いはなかった。PT 別では，BRO 3 mg 群では，眼乾燥の発現率が最も高く，次いで網膜出血及び視力低下の順，BRO 6 mg 群では，白内障の発現率が最も高く，次いで結膜炎の順であり，いずれも全集団でも発現した事象であった。重篤な有害事象は BRO 3 mg 群で眼内炎（2 名），BRO 6 mg 群で白内障，網膜剥離，眼内炎（各 1 名）が発現した。BRO 3 mg 群で 2 名（眼内炎 1 名，緑内障 1 名，網膜下液 1 名），BRO 6 mg 群で 4 名（虹彩炎 2 名，ぶどう膜炎 1 名，網膜血管周囲鞘形成 1 名）が被験眼の有害事象により投与中止に至ったが，その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった（Table 5-11，[2.7.4-5.1.1 項]）。

Table 5-11　被験眼の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	21	(51.2)	35	(58.3)	21	(39.6)
重篤な有害事象	2	(4.9)	2	(3.3)	2	(3.8)
投与中止に至った有害事象	2	(4.9)	4	(6.7)	1	(1.9)
比較的よくみられた事象 a)						
白内障	1	(2.4)	7	(11.7)	1	(1.9)
結膜炎	0		5	(8.3)	0	
眼乾燥	5	(12.2)	4	(6.7)	1	(1.9)
虹彩炎	1	(2.4)	4	(6.7)	0	
網膜出血	4	(9.8)	3	(5.0)	1	(1.9)
眼圧上昇	2	(4.9)	3	(5.0)	3	(5.7)
結膜出血	2	(4.9)	3	(5.0)	2	(3.8)
眼痛	1	(2.4)	3	(5.0)	1	(1.9)
網膜裂孔	0		3	(5.0)	1	(1.9)
視力低下	4	(9.8)	1	(1.7)	2	(3.8)
緑内障	3	(7.3)	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		0		3	(5.7)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1jRTHP2，Table 2.1-1.7jRTHP2，Table 2.1-2.1jRTHP2
事象は BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) いずれかの群で 3 名以上に発現した有害事象

5.8.2.2　眼以外

5.8.2.2.1 導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 33.3%，BRO 6 mg 群で 28.8%，AFL 2 mg 群で 34.0%であり，群間で大きな違いはなかった。PT 別でいずれかの群で 3 名以上に発現した事象は上咽頭炎であり，全集団でも発現率の高い事象であった。重篤な有害事象は BRO 6 mg 群で良性前立腺肥大症（1 名）が発現した。眼以外の有害事象により投与中止に至った

被験者はなく，いずれの被験者も，眼以外の有害事象に対しては BRO の投与継続が可能であった（Table 5-12，[2.7.4-5.1.1 項]）。

Table 5-12　眼以外の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						併合					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53		BRO 3 mg N = 54		BRO 6 mg N = 73		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	12	(29.3)	18	(30.0)	18	(34.0)	18	(33.3)	21	(28.8)	18	(34.0)
重篤な有害事象	0		1	(1.7)	2	(3.8)	0		1	(1.4)	2	(3.8)
投与中止に至った有害事象	0		0		0		0		0		0	
比較的よくみられた事象												
上咽頭炎	5	(12.2)	4	(6.7)	9	(17.0)	7	(13.0)	5	(6.8)	9	(17.0)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3jRTHP1，Table 2.1-1.8jRTHP1，Table 2.1-2.3jRTHP1
いずれかの併合群で 3 名以上で眼以外に発現した有害事象

5.8.2.2.2 長期投与：RTHP2

日本人 SAF での眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 90.2%，BRO 6 mg 群で 83.3%，AFL 2 mg 群で 79.2%であった。PT 別では，いずれの群も上咽頭炎の発現率が最も高く，上咽頭炎は全集団でも最も発現率の高い事象であった。重篤な有害事象のうち BRO 群で 2 名以上に発現した事象は BRO 6 mg 群の大腸ポリープ，良性前立腺肥大症（各 2 名）で，残る事象はいずれも 1 名での発現であった。BRO 3 mg 群で 2 名（脳梗塞，認知障害），BRO 6 mg 群で 1 名（脳出血）が眼以外の有害事象により投与中止に至ったが，その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった（Table 5-13，[2.7.4-5.1.1 項]）。

Table 5-13　眼以外の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	37	(90.2)	50	(83.3)	42	(79.2)
重篤な有害事象	7	(17.1)	12	(20.0)	15	(28.3)
投与中止に至った有害事象	2	(4.9)	1	(1.7)	3	(5.7)
比較的よくみられた事象						
上咽頭炎	17	(41.5)	16	(26.7)	21	(39.6)
高血圧	2	(4.9)	5	(8.3)	1	(1.9)
齲歯	3	(7.3)	4	(6.7)	3	(5.7)
悪心	1	(2.4)	4	(6.7)	2	(3.8)
インフルエンザ	1	(2.4)	4	(6.7)	2	(3.8)
良性前立腺肥大症	3	(7.3)	3	(5.0)	2	(3.8)
糖尿病	1	(2.4)	3	(5.0)	0	
肺炎	0		3	(5.0)	3	(5.7)
関節炎	0		3	(5.0)	1	(1.9)
便秘	1	(2.4)	1	(1.7)	3	(5.7)
脱水	1	(2.4)	1	(1.7)	3	(5.7)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3jRTHP2，Table 2.1-1.8jRTHP2，Table 2.1-2.3jRTHP2
事象は BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
いずれかの群で 3 名以上に眼以外に発現した有害事象

5.9　市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

承認申請時点，BRO はいずれの国でも上市されていない。

5.10　安全性に関するその他の事項

5.10.1　過量投与

BRO の臨床試験で，過量投与に関する報告はなかった。

5.10.2　乱用を誘発する可能性

BRO では，薬物乱用を検討するための試験は実施しなかった。

5.10.3　離脱症状及び反跳現象

BRO では，離脱症状及び反跳現象を検討するための試験は実施しなかった。また，投与中止後の有害事象も集計していない。

5.10.4　妊娠，出産，及び授乳

BRO では，妊娠中又は授乳中の女性を対象とした試験は実施していない。RTH258 硝子体内投与時の全身曝露量は低いが，その作用機序（VEGF 阻害作用）から潜在的に催奇形性，及び胚／

胎児毒性を有している可能性があることから，一般に妊娠可能な女性，特に妊娠中の女性に対して慎重に投与する必要がある。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

nAMD は，加齢に伴って発症する網膜黄斑部の変性疾患であり，重度の視力低下を来す難治性眼科疾患である。CNV を特徴とし，進行が早く，無治療では急速に重度の視力喪失に至る。本邦でも高齢化に伴う有病率の増加が危惧されている（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

現在，nAMD に対する根治療法はなく，nAMD の治療目標は「低下した視力を日常生活に支障を来さないレベルまで改善し，その視力を長期的に維持させること」である。現在，nAMD 治療薬として主に用いられている薬剤は，国内外ともに VEGF 阻害薬のラニビズマブと AFL の硝子体内投与である。いずれも臨床試験成績から有効性が確認されているものの，月 1 回～2 ヵ月に 1 回の頻度での来院及び必要に応じた硝子体内投与が必要となる。nAMD の治療は長期にわたるため，頻回の来院は，患者，介護者，医療関係者の観点からも大きな負担であり，また，治療アドヒアランスの低下，それに伴う視力予後の悪化につながる。

以上より，既存の VEGF 阻害薬よりも長い投与間隔や観察頻度で，視力を改善し，また，その視力改善効果を確実に長期維持可能な薬剤の開発が求められている。また，個別化治療にあたり，投与間隔を早期に特定可能とすることで，治療アドヒアランスも向上し，長期視力維持，視力維持に伴う自立性及び QOL の維持に良好な影響を与える可能性が期待される（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

BRO は scFv であり，VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより，血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）への VEGF-A の結合を阻害する。BRO は，既承認の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく，既承認薬より 10～20 倍高いモル濃度の投与が可能であるため，作用時間を延長できることが期待される。また，硝子体と網膜との間に高い濃度勾配があることから，作用する標的部位への薬物分布が増加し，CNV を退縮させることによって，最終的には解剖学的な疾患活動（網膜内滲出液，網膜下液等）を速やか，かつ効果的にコントロールすることが期待される（1.1.3 項）。そこで，現在の治療上の問題点（1.1.2 項，6.1.2 項）を考慮し，中心窩下 CNV を伴う nAMD 患者に対する BRO の重要なベネフィットを以下の項目として，C001 試験，C002 試験の成績に基づき評価した。

- q12w 投与継続状況
- BCVA の改善

- DA 発現状況
- 解剖学的項目［網膜厚（CSFT），網膜滲出液，CNV］の改善

なお，4 項，[2.7.3-4.1 項]に詳細を示すとおり，C001 試験で，BRO 3 mg 及び 6 mg の有効性を比較した結果，ほとんどの項目で，BRO 6 mg の有効性は BRO 3 mg 群と比べて高かったことから，本項では，BRO 6 mg のベネフィットを中心に記載する。

q12w 投与継続状況

BRO 6 mg は 3 回の q4w 導入投与の後，患者の DA 発現に応じて q12w 又は q8w で投与可能であり，また，q8w への切替えの必要性は多くの患者で早期に特定可能である。

BRO 6 mg 群での，Week 48 まで DA を発現せず q12w で投与継続可能な被験者の割合は，C001 試験で 55.6%，C002 試験で 51.0%と推定され，初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）に DA を発現せず q8w への切替えが不要であった被験者における Week 48 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合はそれぞれ 85.4%，81.7%と推定された。Week 96 まで q12w 投与を継続可能な BRO 6 mg 群の被験者の割合も，Week 48 に引き続き高かった。また，C001 試験，C002 試験ともに，BRO 6 mg 群で Week 44 までに q8w へ切り替えた被験者の約 8 割の切替時期が初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）であった（4.3.3.2 項）。

3 回の q4w の導入投与から一律 8 週間が経過した Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合は，C001 試験（BRO 6 mg 群 24.0%，AFL 2 mg 群 34.5%，以下同順），C002 試験（22.7%，32.2%）ともに，AFL 2 mg と比べて BRO 6 mg で低かった（4.3.3.3 項）。

以上より，1 年間 BRO 6 mg を q12w で投与継続可能な患者が約半数であり，q8w への切替えが必要となる被験者の多くは，初回 q12w 投与期間の DA 評価でその必要性が判断されること，治療開始早期に DA がみられない場合には，長期にわたり q12w で投与継続可能であることが示された。

BCVA の改善

BRO 6 mg は中心窩下 CNV を伴う AMD 患者の視力を速やかに改善し，その視力改善効果を長期維持可能である。

主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量，及び最も重要な副次評価項目である Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量は，いずれの試験も群間差（BRO 6 mg 群－AFL 2 mg 群）の 95%CI の下限値が非劣性マージンの−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の非劣性が検証された（Table 6-1）。また，補助的解析の結果はすべて主要解析の結果と一致しており，主要解析の頑健性が確認された（4.3.3.1.1 項，4.3.3.1.2 項）。さらに，主要な被験者の背景因子によらず一貫して BRO 6 mg の BCVA に対する効果は AFL 群と違いがないことが示された（4.5.1 項）。

いずれの試験も BRO 6 mg の BCVA のベースラインからの変化量は，Week 4 で最も大きく，その後 Week 12 まで緩徐に増加（改善）した後，Week 96 までほぼ一定で推移し，改善を維持した（4.3.3.1.3 項）。

以上の結果から，中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に BRO 6 mg を投与することにより，早期に視力が改善し，また，その視力改善効果を長期維持可能であることが示された。

Table 6-1　　BRO 6 mg の機能学的項目（視力）に対するベネフィット（FAS，LOCF）

		C001 試験			C002 試験		
		BRO 6 mg LS Mean	AFL 2 mg LS Mean	LS mean difference (95%CI)	BRO 6 mg LS Mean	AFL 2 mg LS Mean	LS mean difference (95%CI)
BCVA のベースラインからの平均変化量（単位：文字）	Week 48	6.6	6.8	−0.2(−2.1,1.8) p < 0.0001	6.9	7.6	−0.7(−2.4 , 1.0) p < 0.0001
	Week 36～48	6.7	6.7	0.0(−1.9,1.9) p < 0.0001	6.5	7.7	−1.2(−2.8 , 0.5) p = 0.0003
	Week 96	5.9	5.3	0.5(−1.6, 2.7)	6.1	6.6	−0.4(−2.5, 1.6)
	Week 84～96	5.9	5.5	0.4(−1.7, 2.5)	6.1	6.7	−0.6(−2.5, 1.4)

Source: Table 4-3，[2.7.3-Table 3-5，Table 3-7]
ベースラインの BCVA（≤ 55，56-70，≥ 71 文字），年齢（< 75，≥ 75 歳），群を固定効果とする ANOVA モデルで算出した。
p 値は非劣性（マージン 4 文字）に対する値

DA 発現状況

患者の DA 発現状況に応じて BRO の維持期投与間隔を q12w 又は q8w に調整することで，より適切に疾患をコントロール可能である。

C001 試験，C002 試験では，Table 1-2 に示す評価基準に従い DA 評価を実施したが，実際に該当した基準は何かを記録していない。主要な有効性評価項目のうち DA 判断への影響が考えられる 5 項目を Table 4-5 のとおり設定し，遮蔽医師が DA ありと判断した時点のデータを確認した結果，C001 試験，C002 試験ともに，約 7 割が解剖学的基準に該当した。この結果は，網膜疾患の専門家が nAMD の治療に「解剖学的基準」（網膜の厚さや網膜滲出液の有無）を重要視している，一般診療の状況とも合致する結果であった（4.3.3.3.2 項）。

BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の DA 発現状況を比較すると，初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者数は，C001 試験，C002 試験ともに両群で同程度であった。一方で，Week 20 より後に初めて DA ありと判断された被験者数は，DA 評価 1 回あたりの平均被験者数でみると，AFL 2 mg 群と比べ BRO 6 mg 群で少なく，また，Week 20 より後の DA 評価時点の合計回数に対する DA ありと判断された合計回数の割合を比較した結果でも，AFL 2 mg 群と比べ BRO 6 mg 群で低かった（4.3.3.3.2 項）。

以上より，治療期間を通した DA 発現状況は，AFL 2 mg 群と比べて BRO 6 mg 群で少なかったことから，維持期の投与間隔が一律 q8w の AFL 2 mg と比べて，患者の状況に応じて投与間隔を

q12w 又は q8w に調整する BRO 6 mg の方が，より疾患をコントロール可能であることが示唆される。

解剖学的項目［網膜厚（CSFT），網膜滲出液，CNV］の改善

BRO 6 mg は，既存の VEGF 阻害薬より中心窩下 CNV を伴う AMD 患者の解剖学的項目である網膜厚（CSFT），網膜滲出液，CNV を改善し，その改善効果を長期維持可能である。

C001 試験，C002 試験ともに，Table 6-2 に示すとおり，いずれの解剖学的項目（CSFT，網膜滲出液，CNV）でも，BRO 6 mg の有効性は AFL 2 mg より良好であった。なお，C001 試験では，4.1.2.4.1 項に示す 4 つの非劣性がすべて検証された場合に，Table 6-2 に示す CSFT 項目，SRF 又は IRF の項目に対し優越性を検討することとした。その結果，Week 36～48 の CSFT のベースラインからの変化量以外の項目はすべて，BRO 6 mg 群の AFL 2 mg 群に対する優越性が確認された（4.3.3.4.2 項）。

Week 96 までの推移でみても，BRO 6 mg 群の CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均），中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合，RPE 下滲出液を有する被験者の割合は，いずれも，Week 4 で大きく低下（改善）した後 Week 12 まで緩徐に低下し，以降 Week 96 までほぼ一定で推移した。また，いずれの項目も，ほとんどの評価時点で BRO 6 mg は AFL 2 mg と比べて低値で推移した[2.7.3-Figure 3-6，Figure 3-8，Figure 3-10]。

以上より，中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に BRO 6 mg を投与することにより，AFL 2 mg と比べて解剖学的項目である CSFT，網膜滲出液，CNV を改善し，その改善効果を長期維持可能である。nAMD 患者では，網膜浮腫や CNV による変視症や暗点が QOL 上大きな問題となっていることから，網膜浮腫や CNV に対する効果が高いことは臨床的に意義があると考える。また，この結果は，AFL よりも低分子である BRO が，硝子体と網膜との間の高い濃度勾配と相まって標的部位への薬物分布を増加させ，最終的には解剖学的な疾患活動（網膜内滲出液，網膜下液等）を速やか，かつ効果的にコントロールするという薬理学的な観点から想定されるベネフィットを支持するものである。

Table 6-2　BRO 6 mg の解剖学的項目（CSFT，網膜滲出液，CNV）に対するベネフィット（FAS，LOCF）

		C001 試験			C002 試験		
		BRO 6 mg	AFL 2 mg	群間差 (95%CI)	BRO 6 mg	AFL 2 mg	群間差 (95%CI)
CSFT のベースラインからの変化量 [a]（単位：μm）	Week 16	−161.4	−133.6	−27.8(−45.1, −10.5) p = 0.0008	−174.4	−134.2	−40.2(−58.9, −21.6) p < 0.0001
	Week 48	−172.8	−143.7	−29.0(−47.6, −10.4) p = 0.0012	−193.8	−143.9	−49.9(−68.9, −30.9) p < 0.0001
	Week 36～48	−172.2	−149.8	−22.4(−40.4, −4.4) p = 0.0075	−191.4	−155.3	−36.1(−54.0, −18.1) p < 0.0001
	Week 96	−174.8	−148.7	−26.0(−46.2, −5.9)	−197.7	−155.1	−42.6(−62.0, −23.3)
SRF 又は IRF を有する被験者の割合 [b]（%）	Week 16	33.9	52.2	−18.2(−17.3, −2.8) p < 0.0001	29.4	45.1	−15.7(−22.9, −9.0) p < 0.0001
	Week 48	31.2	44.6	−13.5(−20.7, −6.1) p = 0.0001	25.8	43.9	−18.1(−24.9,−11.8) p < 0.0001
	Week 36～48[c]	21.4	33.3	— p = 0.0012	18.1	29.5	— p = 0.0001
RPE 下滲出液を有する被験者の割合（%）	Week 16	18.7	27.3	−8.6(−14.4, −2.9)	16.0	23.8	−7.8(−13.0, −2.7)
	Week 48	13.5	21.6	−8.1(−13.6, −2.7)	12.9	22.0	−9.1(−13.8, −3.9)
CNV を有する被験者の割合 [d]［n/M（%）］	Week 12	133/360 (36.9)	162/360 (45.0)	—	75/370 (20.3)	86/369 (23.3)	—
	Week 48	77/360 (21.4)	104/360 (28.9)	—	45/370 (12.2)	67/369 (18.2)	—
	Week 96	64/360 (17.8)	97/360 (26.9)	—	22/370 (5.9)	32/369 (8.7)	—

Source: Table 4-11，Table 4-12，Table 4-13，Table 4-14，[2.7.3-Table 3-22]
p 値 = 片側 p 値。両側 p 値に基づき算出した。— = 該当なし
a) 各群のデータは LS Mean(SE)，群間差は LS Mean の差（差の 95%CI）。ベースラインの CSFT（< 400，≥ 400 μm），年齢（< 75，≥ 75 歳），群を固定効果とする ANOVA モデルで算出した。C001 試験の Week 48 までの評価は提示の順，BRO 6 mg，3 mg の順に片側有意水準 0.005 で優越性検定実施。
b) ベースラインの SRF 又は IRF の状態（有，無），年齢（< 75，≥ 75 歳），群を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いた。C001 試験の Week 48 までの評価は提示の順，BRO 6 mg，3 mg の順に片側有意水準 0.01 で優越性検定実施。
c) Week 36～48 に 3 回以上 SRF 又は IRF を有した被験者の割合。p 値は，ベースラインの SRF 又は IRF の状態（有，無），年齢（< 75，≥ 75 歳）で調整した CMH 検定を用いた。
d) 各群のデータは CNV を有する被験者数 n/評価被験者数 M（%）

6.3　リスク

活動性 CNV を伴う nAMD 患者を対象とした第 III 相試験（日本参加の国際共同試験 C001 試験，外国試験 C002 試験）で，推奨用法（案）と同じ用法で，BRO 3 mg 及び 6 mg（3 mg は C001 試験のみ）を Week 96 まで長期投与したときの安全性を AFL 2 mg と比較した。その結果，被験眼，眼以外の有害事象発現率，重症度別の有害事象発現率，重篤な有害事象発現率，投与中止に至った有害事象発現率に群間で大きな違いはみられず，BRO 3 mg 及び 6 mg 投与時の安全性プロファイルは AFL 2 mg と大きな違いはなかった。また，BRO 3 mg 及び 6 mg 投与時に，既存の VEGF 阻害薬で特定されているリスク以外に新たなリスクは特定されなかった（5 項，Table 6-3，Heier et al. 2012）。

なお，BRO では，妊娠中又は授乳中の女性を対象とした試験は実施していない。BRO 硝子体内投与時の全身曝露量は低いが，その作用機序（VEGF 阻害作用）から潜在的に催奇形性，及び胚／胎児毒性を有している可能性があることから，一般に妊娠可能な女性，特に妊娠中の女性に対して慎重に投与する必要がある[2.7.4-5.4 項]。

BRO の重要な特定されたリスクを眼内炎症，眼内炎，眼圧上昇，網膜色素上皮裂孔，網膜剥離及び網膜裂孔とし，その管理方法は医薬品リスク管理計画書（案）に示し（1.11.1-01），以下に BRO で AFL と比べて発現率が高かった眼内炎症の概要を示す。

重要な特定されたリスク：眼内炎症

被験眼の眼内炎症の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 4.5%，併合では BRO 6 mg 群で 4.4%（95%CI：2.30，7.08），AFL 2 mg 群で 0.8%（95%CI：0.14，1.63）であり，併合群間のリスク差 3.6%（95%CI：1.08，6.53）で，併合 BRO 6 mg 群の発現率は併合 AFL 2 mg 群と比べて高かった（Table 6-3，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。また，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.3%，1.0%，0%であった（Table 5-8）。BRO 群で発現した眼内炎症の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，ほとんどの被験者が後遺症を伴うことなく回復した。

日本人被験者数は全被験者と比べて少なく，単純な比較は困難であるものの，被験眼の眼内炎症の発現率は全被験者と比べて日本人で高かった。しかし，日本人で発現した眼内炎症の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，ほとんどの被験者は，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく回復し，治験薬の投与継続が可能であった（5.5.1.1.1 項）。

以上より，他の VEGF 阻害薬を硝子体内投与したときと同様に，本剤硝子体内投与時に眼内炎症が発現する可能性があることから，医薬品リスク管理計画書（案）で重要な特定されたリスクとし，眼内炎症が疑われた場合には適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

Table 6-3　有害事象及びその他の安全性評価項目の概要（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001 試験			併合					
	BRO 3 mg N = 358			BRO 6 mg N = 730			AFL 2 mg N = 729		
	n	(%)		n	(%)		n	(%)	
死亡	9	(2.5)		12	(1.6)		19	(2.6)	
有害事象	328	(91.6)		655	(89.7)		653	(89.6)	
被験眼	217	(60.6)		390	(53.4)		372	(51.0)	
眼以外	300	(83.8)		565	(77.4)		569	(78.1)	
治験薬との関連あり	29	(8.1)		59	(8.1)		39	(5.3)	
被験眼	23	(6.4)		54	(7.4)		35	(4.8)	
眼以外	6	(1.7)		6	(0.8)		4	(0.5)	
投与手技と関連あり	81	(22.6)		142	(19.5)		139	(19.1)	
被験眼	81	(22.6)		138	(18.9)		136	(18.7)	
眼以外	0			4	(0.5)		7	(1.0)	
重篤な有害事象	92	(25.7)		173	(23.7)		203	(27.8)	
被験眼	6	(1.7)		25	(3.4)		11	(1.5)	
眼以外	87	(24.3)		153	(21.0)		194	(26.6)	
治験薬投与中止	14	(3.9)		33	(4.5)		29	(4.0)	
被験眼	11	(3.1)		21	(2.9)		16	(2.2)	
眼以外	3	(0.8)		13	(1.8)		13	(1.8)	
VEGF 阻害薬の硝子体内投与で懸念される有害事象	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]
動脈血栓塞栓イベント	21	(5.9)	[25]	33	(4.5)	[34]	34	(4.7)	[36]
被験眼	4	(1.1)	[5]	9	(1.2)	[9]	3	(0.4)	[3]
眼以外	16	(4.5)	[19]	22	(3.0)	[23]	30	(4.1)	[31]
眼内炎症	16	(4.5)	[25]	32	(4.4)	[44]	6	(0.8)	[10]
眼内炎	4	(1.1)	[4]	5	(0.7)	[5]	1	(0.1)	[1]
その他の安全性項目	n/M(%)			n/M(%)			n/M(%)		
BCVA の低下 ≥ 15 letter loss	56/358(15.6)			107/728(14.7)			102/722(14.1)		
≥ 30 letter loss	28/358(7.8)			36/728(4.9)			39/722(5.4)		
地図状萎縮の発現	31/346(9.0)			81/713(11.4)			64/702(9.1)		
線維化の発現	65/346(18.8)			146/713(20.5)			121/703(17.2)		

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.12RTHP2，Table 2.1-1.11RTHP2，Table 2.1-1.13RTHP2，Table 2.1-1.15RTHP2，Table 2.1-3.2RTHP2，Table 2.1-3.4RTHP2，Table 2.1-4.2RTHP2
M = ベースライン後に BCVA が評価された被験者，n = 各カテゴリーに該当した被験者，E = 発現件数
BCVA の低下は，Week 96 までの最悪値とベースラインとの比較，地図状萎縮及び線維化はベースライン無から最終評価時に有と判断された被験者の割合。なお，各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の VEGF 阻害薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

6.4　ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の申請効能又は効果（案）は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」とし，推奨する用法・用量（案）は「ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回，連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに

1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。」とした。これらは，検証的試験である 2 つの第 III 相試験（C001 試験と C002 試験）の結果を主な根拠とした。これらの設定根拠の詳細は[1.8.2]に示す。

総合的なベネフィットとリスク

nAMD の治療目標は，nAMD により低下した視力を改善し，長期的に維持させることである。現在，有効性のみられた VEGF 阻害薬は存在するものの根治治療はなく，生涯にわたり投与を継続していくことを考えると，既存薬に劣らない有効性，安全性に加え，投与間隔がより長く観察頻度のより少ない簡便な薬剤の登場が望まれている。

nAMD 患者を対象とした第 III 相試験の結果から，BRO は，機能学的（BCVA の改善）には既存の VEGF 阻害薬に劣らず，解剖学的（滲出液や CSFT の減少）には既存の VEGF 阻害薬を上回る有効性が示された。さらに，維持期の BRO の基本投与間隔が AFL の q8w より長い q12w であったものの，これらの効果は長期にわたり持続した。加えて，BRO 投与中の DA はほとんどが維持期初期にみられており，早い段階で各患者の投与間隔，観察頻度を決定できる可能性が示唆された。

安全性に関して，nAMD 患者に対する BRO 3 mg 及び 6 mg 投与は忍容可能であり，安全性プロファイルも AFL 2 mg と大きな違いはなかった。また，既存の VEGF 阻害薬で特定されているリスク以外に新たなリスクは特定されなかったことから，添付文書（案）及び医薬品リスク管理計画書（案）に示すリスク管理を適用することで，本剤を安全に使用できると考える。

以上より，「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」患者に対して，BRO の期待されるベネフィットは予測されるリスクに比べ高いものと考えられた。

7 参考文献

[Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. (1995)] An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol; 39(5):367-74.

[Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. (2006)] Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1432-44.

[Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L (1984)] Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol; 102(11):1640-2.

[Freund KB, Mrejen S, Gallego-Pinazo R (2013)] An update on the pharmacotherapy of neovascular age-related macular degeneration. Expert Opin Pharmacother; 14(8):1017-28.

[Glund S, Gan G, Moschetti V, et al. (2018)] The Renal Elimination Pathways of the Dabigatran Reversal Agent Idarucizumab and its Impact on Dabigatran Elimination. Clin Appl Thromb Hemost; 24(5):724-33.

[Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. (2012)] Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology; 119(12):2537-48.

[Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M (2014)] Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. J Clin Invest; 124(4):1430-8.

[Kawasaki R, Wang JJ, Ji GJ, et al. (2008)] Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study. Ophthalmology; 115(8):1376-81.

[Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, et al. (2016)] METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina; 36(8):1418-31.

[Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, et al. (2019)] Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol; 63(1):26-33.

[Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, et al. (2001)] Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol; 85(10):1153-7.

[Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. (2006)] Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1419-31.

[Shah AR and Del Priore LV (2007)] Progressive visual loss in subfoveal exudation in age-related macular degeneration: a meta-analysis using Lineweaver-Burke plots. Am J Ophthalmol; 143(1):83-9.

[Shah AR and Del Priore LV (2009)] Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. Ophthalmology; 116(10):1901-7.

[Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, et al. (2000)] Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. Am J Pathol; 157(1):135-44.

[Wong WL, Su X, Li X, et al. (2014)] Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health; 2(2):e106-16.

[Yang J, Shord S, Zhao H, et al. (2013)] Are hepatic impairment studies necessary for therapeutic proteins? Clin Ther; 35(9):1444-51.

[尾花明 (2016)] 【加齢黄斑変性アップデート】 危険因子と前駆病変　食生活、喫煙. 眼科; 58(13):1531-6.

[髙橋寛二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 他 (2008)] 加齢黄斑変性の分類と診断基準. 日眼会誌; 112(12):1076-84.

[髙橋寛二, 小椋祐一郎, 石橋達朗, 他 (2012)] 加齢黄斑変性の治療指針. 日眼会誌; 116(12):1150-5.