2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 4
1 生物薬剤学試験 5
2 臨床薬物動態（PK）試験 6
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 6
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 6
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 7
2.3.1 E003 試験（評価資料） 7
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 30
3 臨床薬力学（PD）試験 31
4 有効性及び安全性試験 32
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 32
4.1.1 C001 試験（評価資料） 32
4.1.2 C002 試験（評価資料） 143
4.1.3 C-12-006 試験（評価資料） 216
4.1.4 C-10-083 試験（評価資料） 267
4.2 非対照試験 293
4.2.1 A2301E1 試験（評価資料） 293
4.3 その他の臨床試験 321
4.3.1 C-13-001 試験（参考資料） 321
4.3.2 A2309 試験（参考資料） 354

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the serum 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
AUClast	area under the serum concentration-time curve from time zero to last measurable time point	薬物投与から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
C24h	maximum analyte serum concentration	RTH258 投与後 24 時間の血清中濃度
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	intention-to-treat	—
IVT	intravitreal	硝子体内の
LOCF	last observation carried forward	—
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
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
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
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	half-life	半減期
Tmax	time to reach the maximum drug serum concentration following drug administration	最高血清中薬物濃度到達時間
VFQ	visual function questionnaire	視覚機能についてのアンケート

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 • 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）
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 → RTH258 3 mg 群 • RTH258 6 mg/50 µL 群 → RTH258 6 mg 群 • アフリベルセプト 2 mg/50 µL 群 → アフリベルセプト群

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 E003 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1-E003 試験

試験の標題

A randomized, double masked, three dose safety and pharmacokinetic study of RTH258 following intravitreal (IVT) injection in subjects with neovascular age-related macular degeneration

治験実施医療機関

計 7 医療機関（日本，米国）

試験期間

2015 年 8 月 24 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 9 月 6 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）を伴う滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）を有する日本人及び非日本人患者を対象に，Brolucizumab 3 mg/50 µL（以下，RTH258 3 mg）及び Brolucizumab 6 mg/50 µL（以下，RTH258 6 mg）を被験眼に単回硝子体内投与及び 4 週間ごとに 3 回硝子体内投与したときの RTH258 の全身薬物動態（pharmacokinetics，PK）を評価する。

副次目的

CNV を伴う nAMD を有する日本人及び非日本人患者を対象に，RTH258 3 mg 及び RTH258 6 mg を被験眼に単回硝子体内投与及び 4 週間ごとに 3 回硝子体内投与したときの RTH258 の眼局所及び全身性の安全性及び免疫原性を評価する。

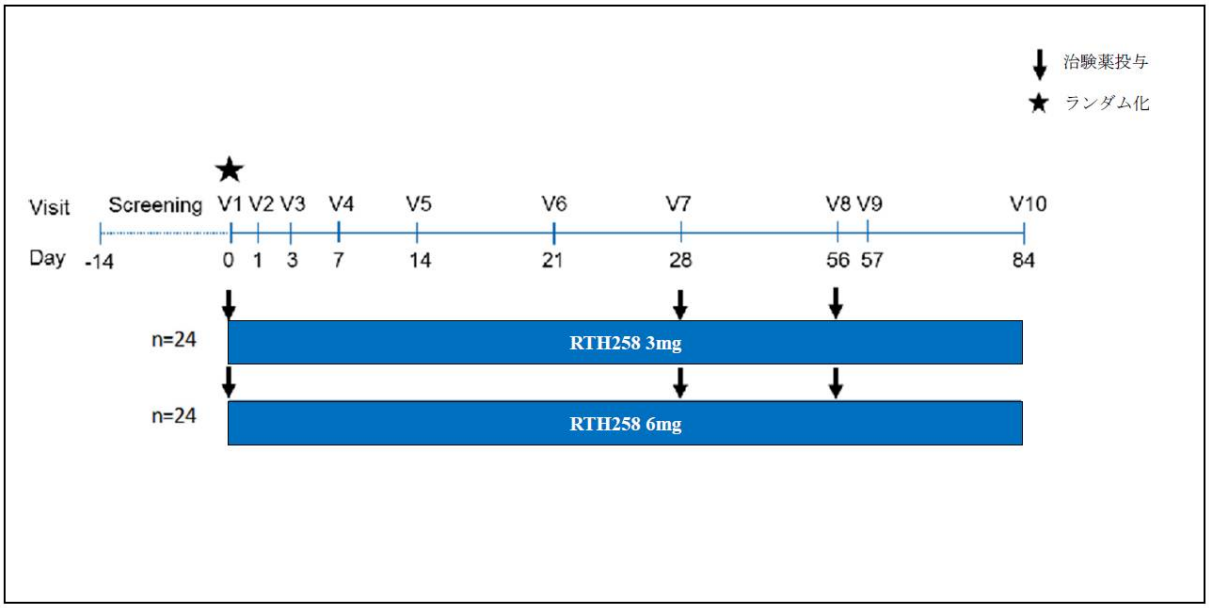
試験方法

本試験は，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，RTH258 の PK，安全性，及び免疫原性を評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，二重遮蔽，2 用量比較試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 2 週間），治療期（8 週間），及び追跡調査期（4 週間）の 3 期で構成された。被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施し，適格性を確認した。適格と判断された被験者は，ベースライン時（Day 0）に RTH258 3 mg 群又

は RTH258 6 mg 群に 1：1 の比で日本人及び非日本人の層別にランダム化された。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

本試験では，被験眼に RTH258 3 mg 又は RTH258 6 mg を Day 0，Day 28，及び Day 56 に硝子体内投与した。

Figure 2-1　　試験デザイン（E003 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：48 名（各群 24 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング検査時に 50 歳以上の男女
- 被験眼が以下の条件を満たす
  - スクリーニング検査時に，AMD に起因した中心サブフィールドに影響を及ぼす活動性の CNV（CNV 成分を有する網膜血管腫状増殖を含む）を有する
  - ベースライン検査時に，最高矯正視力（best-corrected visual acuity，BCVA）が early treatment diabetic retinopathy study（ETDRS）可読文字数 23 文字以上

用量及び投与方法

RTH258 3 mg 又は RTH258 6 mg を 4 週間ごとに 3 回（Day 0，Day 28 及び Day 56）硝子体内投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 2 週間（Day −14～0）

治療期：8 週間（Day 0～56，4 週間ごとに 3 回投与）

追跡調査期：4 週間（Day 57～84）

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

該当なし

安全性

治験薬の曝露状況，有害事象（被験眼及び眼以外），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），バイタルサイン，眼科学的検査

PK

血清中 RTH258 濃度及び PK パラメータ（AUCinf，AUClast，C24h，Cmax，T1/2，Tmax）

PD

該当なし

免疫原性

Day 0（投与前），Day 28，Day 84 の抗薬物抗体（anti-drug antibody，ADA）の抗体価

統計手法

（1）解析対象集団

- 登録解析対象集団：同意書に署名し被験者識別番号を割り当てられたすべての被験者
- ランダム化解析対象集団：ランダム化されたすべての被験者
- 安全性解析対象集団（safety analysis set，SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者
- PK 解析対象集団：SAF のうち，評価可能な PK データを有し，かつ PK データに影響する重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者
- 免疫原性解析対象集団：SAF のうち，評価可能な免疫原性データを有するすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 17.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。本書では，治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。有害事象は発現被験者数とその割合を，投与群別，発現部位別（被験眼，眼以外），重症度別，及び因果関係（治験薬，治験薬投与手技）別に集計した。特に記載のない限り，有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）及び基本語（preferred term，PT）で示し，同一被験者が同一有害事象を複数回発現した場合，各 PT 又は SOC で 1 名と集計した。

治験薬の曝露状況は，評価時点別に治験薬投与被験者数とその割合を集計した。

眼科学的検査，臨床検査，及びバイタルサインは，測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を用いて投与群別及び来院別に要約した。

（4）PK

PK 評価は PK 解析対象集団を対象に実施した。サブグループ解析として日本人対非日本人の PK の要約を示した。

採取時間ごとの血清中 RTH258 濃度から，記述統計量（算術平均値，中央値，幾何平均値，標準偏差，標準誤差，被験者数，最小値，及び最大値）を算出した。欠測値は補完しなかった。

Day 1（初回投与後 24 ± 4 時間）と Day 57（3 回目の投与後 24 ± 4 時間）の血清中 RTH258 濃度について幾何平均値の比及びその 95%信頼区間を示すフォレストプロットを作成した。被験者ごとの血清中 RTH258 濃度は，投与群別及び評価時点別に一覧を作成した。

RTH258 の PK パラメータを算出し記述統計量を用いて投与群別に要約した。さらに T1/2 は調和平均値を示し，標準偏差はジャックナイフ法を用いて算出した。すべての PK パラメータは投与群別に一覧を作成した。また，幾何平均値の比及びその 95%信頼区間を示すフォレストプロットを作成した。

（5）PD

該当なし

（6）免疫原性

免疫原性評価は，免疫原性解析対象集団を対象に実施した。

第 1 段階のスクリーニング分析，第 2 段階の確認分析の両方で陽性であったサンプルに対して第 3 段階の滴定分析で中和抗体応答とともに ADA の抗体価を決定した。

投与群別に，ADA について陰性，陽性の被験者数及び割合を示し，抗体価の上昇の有無又は誘発作用の有無についても示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-1 に示す。

本試験には，51 名が登録され，血圧がコントロール不良のため不適格と判断された 1 名を除く 50 名（各群 25 名）がランダム化の対象となった（Table 14-16）。ランダム化されたすべての被験者に割り付けられた治験薬が投与され，すべての被験者が本試験を完了した。RTH258 3 mg 群で投与を中止した 1 名（4.0%）は日本人被験者で，治験薬初回投与後に発現した重篤な有害事象（被験眼の眼内炎）のため以後の治験薬投与を中止したが，その後予定通り来院し，試験を完了した。

Table 2-1　被験者の内訳（E003 試験，登録解析対象集団）

	RTH258 3 mg 群 n (%)	RTH258 6 mg 群 n (%)	合計 n (%)
登録された被験者			51
スクリーニング不適合			1
ランダム化された被験者	25	25	50
ランダム化され治験薬を投与された被験者	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
試験完了	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
試験中止	0	0	0
投与中止	1 (4.0)	0	1 (2.0)
投与中止理由			
有害事象	1 (4.0)	0	1 (2.0)

Source：Table 14-1
括弧内の数字は各群におけるランダム化された被験者に対する割合を示す。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 2-2 に示す。

いずれの解析対象集団も除外された被験者はなく，ランダム化された 50 名全員が対象となった。

Table 2-2　解析対象集団（E003 試験，ランダム化解析対象集団）

解析対象集団	RTH258 3 mg 群 (N = 25) n (%)	RTH258 6 mg 群 (N = 25) n (%)	合計 (N = 50) n (%)
ランダム化解析対象集団	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
SAF	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
PK 解析対象集団	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
免疫原性解析対象集団	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)

Source：Table 14-17

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ランダム化された 50 名（各群 25 名）の被験者のうち，すべての被験者での年齢の平均値（標準偏差）は，72.4（7.87）歳であった。75 歳以上の被験者の割合は RTH258 3 mg 群で 32.0%，RTH258 6 mg 群で 52.0%であり，男性の割合は RTH258 3 mg 群で 64.0%，RTH258 6 mg 群で 56.0%であった。また被験眼の BCVA が 56～70 文字の被験者の割合は，RTH258 3 mg 群で 20.0%，RTH258 6 mg 群で 48.0%であり，71 文字以上の被験者の割合は RTH258 3 mg 群で 56.0%，RTH258 6 mg 群で 24.0%であった。その他の項目は投与群間で同程度であった（Table 14-4，Table 14-6）。投与群間でみられた人口統計学的特性及び疾患特性の違いについては，PK，ADA，及び安全性の評価の解釈に意味のある影響を与えるものではないと考えた。

ランダム化された 50 名（各群 25 名）の被験者のうち，26 名（各群 13 名）が日本人であった。日本人と非日本人における 75 歳以上の割合は，日本人で 30.8%，非日本人で 54.2%であり，男性の割合は，日本人で 76.9%，非日本人で 41.7%であった。また被験眼の BCVA 平均値（標準偏差）は，非日本人［67.4（12.24）文字］より日本人［60.0（16.83）文字］で低く，特に，BVCA が 71 文字以上の被験者の割合が，日本人で 34.6%，非日本人で 45.8%であったことに起因するように考えられた（Table 14-5，Table 14-8）。このように，日本人と非日本人の間でいくつかの項目に違いがみられたが，PK，ADA，及び安全性の評価の解釈に意味のある影響を与えるものはないと考えた。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF のうち，重篤な有害事象（被験眼の眼内炎）を発現し投与を中止した日本人被験者 1 名を除く 49 名は，いずれも治験実施計画書の規定どおり，治験薬を 3 回投与された。なお，投与を中止した日本人被験者 1 名は，1 回目の治験薬投与後に中止し，2 回目，3 回目の投与は行わなかった（Table 14-54，Table 14-55）。

（2）有害事象

投与群別の被験眼の有害事象の概要を Table 2-3 に，眼以外の有害事象の概要を Table 2-4 に示す。

Table 2-3 有害事象の概要：被験眼（E003 試験，SAF）

	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	13	(52.0)	33	14	(56.0)	26
治験薬との関連あり	1	(4.0)	2	0		0
治験薬投与手技との関連あり	10	(40.0)	19	11	(44.0)	15
重篤な有害事象	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	1	(4.0)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0
死亡	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0

Source：Table 14-22

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

Table 2-4 有害事象の概要：眼以外（E003 試験，SAF）

	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	10	(40.0)	24	7	(28.0)	9
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
重篤な有害事象	1	(4.0)	1	1	(4.0)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0
死亡	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0

Source：Table 14-24

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

1）有害事象

- 被験眼

SAF での投与群別の被験眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-5 に示す。

被験眼の有害事象発現率は，RTH258 3 mg 群で 52.0%（13/25 名），RTH258 6 mg 群で 56.0%（14/25 名）であり，投与群間で同程度であった。

PT 別で，各群 2 名以上に発現した被験眼の有害事象は，RTH258 3 mg 群で結膜出血 32.0%（8 名），硝子体浮遊物，眼痛，及び眼の異物感各 8.0%（2 名）であり，RTH258 6 mg 群で結膜出血 32.0%（8 名），硝子体浮遊物 16.0%（4 名），及び硝子体細胞 8.0%（2 名）であった。

Table 2-5 有害事象発現被験者数・発現率：被験眼（E003 試験，SAF）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	13	(52.0)	33	14	(56.0)	26
眼障害	12	(48.0)	31	13	(52.0)	25
結膜出血	8	(32.0)	10	8	(32.0)	8
硝子体浮遊物	2	(8.0)	2	4	(16.0)	4
眼痛	2	(8.0)	3	1	(4.0)	1
眼の異物感	2	(8.0)	2	1	(4.0)	1
網膜出血	1	(4.0)	2	1	(4.0)	3
角膜障害	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
眼乾燥	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
視力低下	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
硝子体細胞	0		0	2	(8.0)	2
前房のフレア	1	(4.0)	2	0		0
網膜裂孔	1	(4.0)	2	0		0
前房内細胞	0		0	1	(4.0)	1
白内障	1	(4.0)	1	0		0
結膜充血	1	(4.0)	1	0		0
アレルギー性結膜炎	0		0	1	(4.0)	1
眼内炎	1	(4.0)	1	0		0
眼刺激	0		0	1	(4.0)	1
網膜下線維症	1	(4.0)	1	0		0
硝子体剥離	1	(4.0)	1	0		0
感染症および寄生虫症	1	(4.0)	1	0		0
眼部単純ヘルペス	1	(4.0)	1	0		0
傷害，中毒および処置合併症	0		0	1	(4.0)	1
角膜擦過傷	0		0	1	(4.0)	1
臨床検査	1	(4.0)	1	0		0
眼圧上昇	1	(4.0)	1	0		0

Source：Table 14-25

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

- 眼以外

SAF での投与群別の眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-6 に示す。

眼以外の有害事象発現率は，RTH258 3 mg 群で 40.0%（10/25 名），RTH258 6 mg 群で 28.0%（7/25 名）であり，RTH258 6 mg 群と比べて RTH258 3 mg 群で高かった。

PT 別で，各群 2 名以上に発現した眼以外の有害事象は，RTH258 3 mg 群で鼻咽頭炎 12.0%（3 名）及び関節痛 8.0%（2 名）であり，RTH258 6 mg 群で上気道感染 8.0%（2 名）であった。

Table 2-6　有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（E003 試験，SAF）

SOC PT	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	10	(40.0)	24	7	(28.0)	9
感染症および寄生虫症	5	(20.0)	5	6	(24.0)	6
鼻咽頭炎	3	(12.0)	3	1	(4.0)	1
上気道感染	0		0	2	(8.0)	2
気管支炎	1	(4.0)	1	0		0
ヘルペス性皮膚炎	1	(4.0)	1	0		0
喉頭炎	0		0	1	(4.0)	1
口腔ヘルペス	0		0	1	(4.0)	1
肺炎	0		0	1	(4.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	4	(16.0)	7	0		0
関節痛	2	(8.0)	3	0		0
背部痛	1	(4.0)	1	0		0
筋骨格系胸痛	1	(4.0)	1	0		0
骨炎	1	(4.0)	1	0		0
四肢痛	1	(4.0)	1	0		0
傷害，中毒および処置合併症	3	(12.0)	5	0		0
挫傷	1	(4.0)	1	0		0
肋骨骨折	1	(4.0)	1	0		0
脊椎圧迫骨折	1	(4.0)	1	0		0
腱断裂	1	(4.0)	1	0		0
歯牙破折	1	(4.0)	1	0		0
心臓障害	0		0	2	(8.0)	2
不整脈	0		0	1	(4.0)	1
うっ血性心不全	0		0	1	(4.0)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
湿疹	1	(4.0)	1	0		0
そう痒症	0		0	1	(4.0)	1
胃腸障害	1	(4.0)	1	0		0
便秘	1	(4.0)	1	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.0)	1	0		0
非心臓性胸痛	1	(4.0)	1	0		0

SOC PT	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
肝胆道系障害	1	(4.0)	1	0		0
アルコール性肝疾患	1	(4.0)	1	0		0
臨床検査	1	(4.0)	1	0		0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.0)	1	0		0
精神障害	1	(4.0)	1	0		0
不眠症	1	(4.0)	1	0		0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(4.0)	1	0		0
口腔咽頭痛	1	(4.0)	1	0		0

Source：Table 14-27

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

2）副作用（治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象）

- 被験眼

因果関係別の被験眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-7 に示す。

被験眼の治験薬との関連ありと判断された有害事象は，RTH258 3 mg 群で 1 名に発現した眼内炎及び視力低下であり，RTH258 6 mg 群ではなかった。

被験眼の治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率は，RTH258 3 mg 群で 40.0%（10/25 名），RTH258 6 mg 群で 44.0%（11/25 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別で，各群 2 名以上に発現した事象は，RTH258 3 mg 群で結膜出血 32.0%（8 名），眼痛及び眼の異物感が各 8.0%（2 名），RTH258 6 mg 群で結膜出血 32.0%（8 名），硝子体浮遊物 8.0%（2 名）であった。

- 眼以外

因果関係別の眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 2-8 に示す。

いずれの投与群でも治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象はなかった。

Table 2-7　因果関係別の有害事象発現被験者数・発現率：被験眼（E003 試験，SAF）

SOC PT	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	13	(52.0)	33	14	(56.0)	26
治験薬との関連あり	1	(4.0)	2	0		0
治験薬投与手技との関連あり	10	(40.0)	19	11	(44.0)	15
関連なし	8	(32.0)	12	6	(24.0)	11
眼障害	12	(48.0)	31	13	(52.0)	25
治験薬との関連あり	1	(4.0)	2	0		0

SOC PT	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
治験薬投与手技との関連あり	9	(36.0)	18	10	(40.0)	14
関連なし	8	(32.0)	11	6	(24.0)	11
結膜出血	8	(32.0)	10	8	(32.0)	8
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	8	(32.0)	10	8	(32.0)	8
関連なし	0		0	0		0
硝子体浮遊物	2	(8.0)	2	4	(16.0)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(4.0)	1	2	(8.0)	2
関連なし	1	(4.0)	1	2	(8.0)	2
眼痛	2	(8.0)	3	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	2	(8.0)	3	1	(4.0)	1
関連なし	0		0	0		0
眼の異物感	2	(8.0)	2	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	2	(8.0)	2	1	(4.0)	1
関連なし	0		0	0		0
網膜出血	1	(4.0)	2	1	(4.0)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	2	1	(4.0)	3
角膜障害	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	1	(4.0)	1
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
眼乾燥	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
視力低下	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	1	(4.0)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
硝子体細胞	0		0	2	(8.0)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(8.0)	2
前房のフレア	1	(4.0)	2	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(4.0)	1	0		0

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
網膜裂孔	1	(4.0)	2	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	2	0		0
前房内細胞	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
白内障	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
結膜充血	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(4.0)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0
アレルギー性結膜炎	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
眼内炎	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	1	(4.0)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	0		0
眼刺激	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	1	(4.0)	1
関連なし	0		0	0		0
網膜下線維症	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
硝子体剥離	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
感染症および寄生虫症	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0

SOC PT	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
眼部単純ヘルペス	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
傷害，中毒および処置合併症	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	1	(4.0)	1
関連なし	0		0	0		0
角膜擦過傷	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	1	(4.0)	1
関連なし	0		0	0		0
臨床検査	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(4.0)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0
眼圧上昇	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(4.0)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0

Source：Table 14-31

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。

「関連なし」は，治験薬との関連なし，かつ治験薬投与手技との関連なしの場合。

Table 2-8　因果関係別の有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（E003 試験，SAF）

SOC PT	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	10	(40.0)	24	7	(28.0)	9
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	10	(40.0)	24	7	(28.0)	9
感染症および寄生虫症	5	(20.0)	5	6	(24.0)	6
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	5	(20.0)	5	6	(24.0)	6

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
鼻咽頭炎	3	(12.0)	3	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(12.0)	3	1	(4.0)	1
上気道感染	0		0	2	(8.0)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(8.0)	2
気管支炎	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
ヘルペス性皮膚炎	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
喉頭炎	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
口腔ヘルペス	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
肺炎	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	4	(16.0)	7	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	4	(16.0)	7	0		0
関節痛	2	(8.0)	3	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(8.0)	3	0		0
背部痛	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
筋骨格系胸痛	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
骨炎	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
四肢痛	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
傷害，中毒および処置合併症	3	(12.0)	5	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(12.0)	5	0		0
挫傷	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
肋骨骨折	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
脊椎圧迫骨折	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
腱断裂	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
歯牙破折	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
心臓障害	0		0	2	(8.0)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(8.0)	2

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
不整脈	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
うっ血性心不全	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	1	(4.0)	1
湿疹	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
そう痒症	0		0	1	(4.0)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(4.0)	1
胃腸障害	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
便秘	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
非心臓性胸痛	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
肝胆道系障害	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 25)			RTH258 6 mg 群 (N = 25)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
アルコール性肝疾患	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
臨床検査	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
精神障害	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
不眠症	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0
口腔咽頭痛	1	(4.0)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(4.0)	1	0		0

Source：Table 14-33

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。

「関連なし」は，治験薬との関連なし，かつ治験薬投与手技との関連なしの場合。

3）重症度別の有害事象

- 被験眼

被験眼の重度な有害事象はいずれの投与群でもみられなかった。被験眼の中等度の有害事象の発現率は，RTH258 3 mg 群で 4.0%（1/25 名），RTH258 6 mg 群で 0%（0/25 名），被験眼の軽度

の有害事象の発現率は，RTH258 3 mg 群で 18.0%（12/25 名），RTH258 6 mg 群で 56.0%（14/25 名）であった（Table 14-28）。

- 眼以外

眼以外の重度な有害事象はいずれの投与群でもみられなかった。眼以外の中等度の有害事象の発現率は，RTH258 3 mg 群で 8.0%（2/25 名），RTH258 6 mg 群で 4.0%（1/25 名），眼以外の軽度の有害事象の発現率は，RTH258 3 mg 群で 32.0%（8/25 名），RTH258 6 mg 群で 24.0%（6/25 名）であった（Table 14-30）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡した被験者はいなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は RTH258 3 mg 群で 2 名，RTH258 6 mg 群で 1 名に発現した（Table 14-46）。

- 被験眼

被験眼の重篤な有害事象は，RTH258 3 mg 群の 1 名に発現した眼内炎で治験薬との関連ありと判断された。眼内炎は，中等度で治験薬投与中止に至り，被験者が試験を完了した時点で未回復であった。

- 眼以外

眼以外の重篤な有害事象は，RTH258 3 mg 群の 1 名に発現した肋骨骨折並びに RTH258 6 mg 群の 1 名に発現したうっ血性心不全及び肺炎であった。いずれも治験薬及び治験薬投与手技との関連なしと判断された。肋骨骨折は中等度で，治験薬の用量の変更は行わず，被験者が試験を完了した時点で未回復であった。うっ血性心不全及び肺炎は中等度で，併用薬の投与を受け治験薬投与中止には至らなかった。被験者が試験を完了した時点でうっ血性心不全は未回復，肺炎は回復であった（Table 16.2.7-2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

RTH258 3 mg 群の 1 名が治験薬初回投与後に発現した眼内炎により治験薬投与を中止したが，その後予定通り来院し，試験を完了した（Table 14-47）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

血液学的検査値の変動は，いずれのパラメータも試験期間を通じて投与群間で同様であり，臨床的に意味のある差はみられなかった（Table 14-65）。

2）血液生化学的検査

血液生化学的検査値の変動は，いずれのパラメータも試験期間を通じて投与群間で同様であり，臨床的に意味のある差はみられなかった（Table 14-66）。

3）尿検査

尿検査値の変動は，いずれのパラメータも試験期間を通じてわずかであり，投与群間で同様であった（Table 14-67）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）はいずれの投与群でも変動が認められたが，ベースラインからの変動は試験期間を通じてわずかであった（Table 14-61）。

2）眼科学的検査

BCVA と眼圧検査の結果から，いずれの投与群でも安全性を懸念する徴候又は傾向は認められなかった（Table 14-72，Table 14-77）。

PK/PD の結果

（1）PK

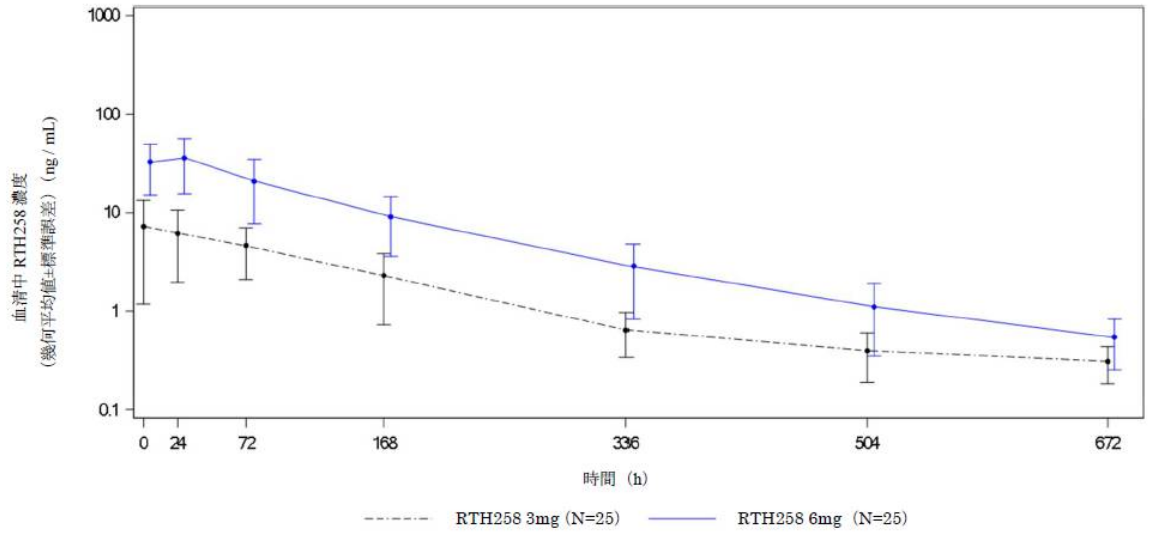
1）初回投与後の RTH258 の PK

初回投与後の血清中 RTH258 濃度の幾何平均値（± 標準誤差）の経時的推移を Figure 2-2 に，RTH258 の PK パラメータを Table 2-9 に示す。

血清中 RTH258 濃度は，初回投与後 6～22 時間で Cmax に到達し，その後一相性に低下し，T1/2 の調和平均値（標準偏差）は RTH258 3 mg 群で 108（40.7）時間，RTH258 6 mg 群で 103（52.5）時間であった。

投与量の増加に伴い，平均血清中 RTH258 濃度は上昇し，全身曝露量（Cmax，AUClast，及び AUCinf）も増加した。

Figure 2-2　初回投与後の血清中 RTH258 濃度の幾何平均値（+/- 標準誤差）の経時的推移（E003 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14-10

初回投与後の定量下限値未満の血清中濃度は，定量下限値の 1/2（0.25 ng/mL）とした。

Table 2-9　初回投与後の血清中 RTH258 の PK パラメータ（E003 試験，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	n	算術平均値	標準偏差	幾何平均値	最小値	中央値	最大値	調和平均値（標準偏差）
RTH258 3 mg 群								
Day 1, C24h (ng/mL)	24	13.5	20.0	7.14	1.31	6.50	77.0	
Day 57, C24h (ng/mL)	22	12.4	21.8	5.81	0.584	6.12	102	
Cmax (ng/mL)	25	20.7	29.4	9.76	0.514	8.33	105	
AUClast (h*ng/mL)	25	2480	5470	977	18.5	961	27600	
AUCinf (h*ng/mL)	17	3380	6860	1710	634	1330	29400	
Tmax (h)	25	20.3	24.6	11.4	5.02	5.70	74.9	
T1/2(h)	18	122	43.0	115	57.6	117	223	108 (40.7)
RTH258 6 mg 群								
Day 1, C24h (ng/mL)	25	65.7	107	35.9	8.02	31.3	548	
Day 57, C24h (ng/mL)	25	45.0	59.9	27.9	4.87	25.1	299	
Cmax (ng/mL)	25	77.6	105	49.0	8.97	59.2	548	
AUClast (h*ng/mL)	25	9160	12300	5320	910	4450	59400	
AUCinf (h*ng/mL)	24	9770	12600	6000	1420	5580	60400	
Tmax (h)	25	17.4	14.7	12.7	5.05	21.7	73.0	
T1/2(h)	24	123	50.8	113	38.0	122	245	103 (52.5)

Source：Table 11-5

n = 評価可能な PK データを有する被験者数

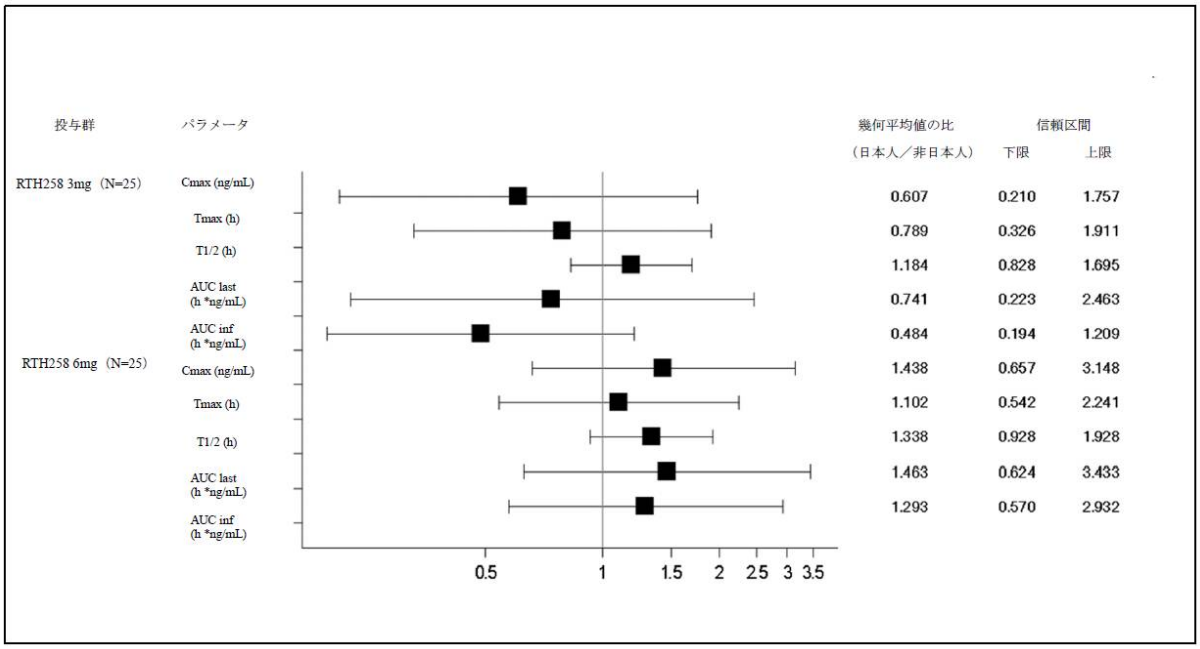
T1/2 は調和平均値も算出し，ジャックナイフ法により求めた標準偏差も示した。

2）初回投与後の RTH258 の PK（日本人と非日本人）

初回投与後の RTH258 の PK パラメータの比較（日本人と非日本人）を Figure 2-3 に示す。

血清中 RTH258 濃度推移では，日本人と非日本人との間に顕著な又は一貫した違いは認められなかった（Figure 11-3）。同様に，PK パラメータ（Table 14-81）及び幾何平均値の比にも一貫した又は意味のある違いは認められなかった。

Figure 2-3　初回投与後の RTH258 の PK パラメータの比較（日本人と非日本人の幾何平均値の比及び 95%信頼区間）（E003 試験，PK 解析対象集団）



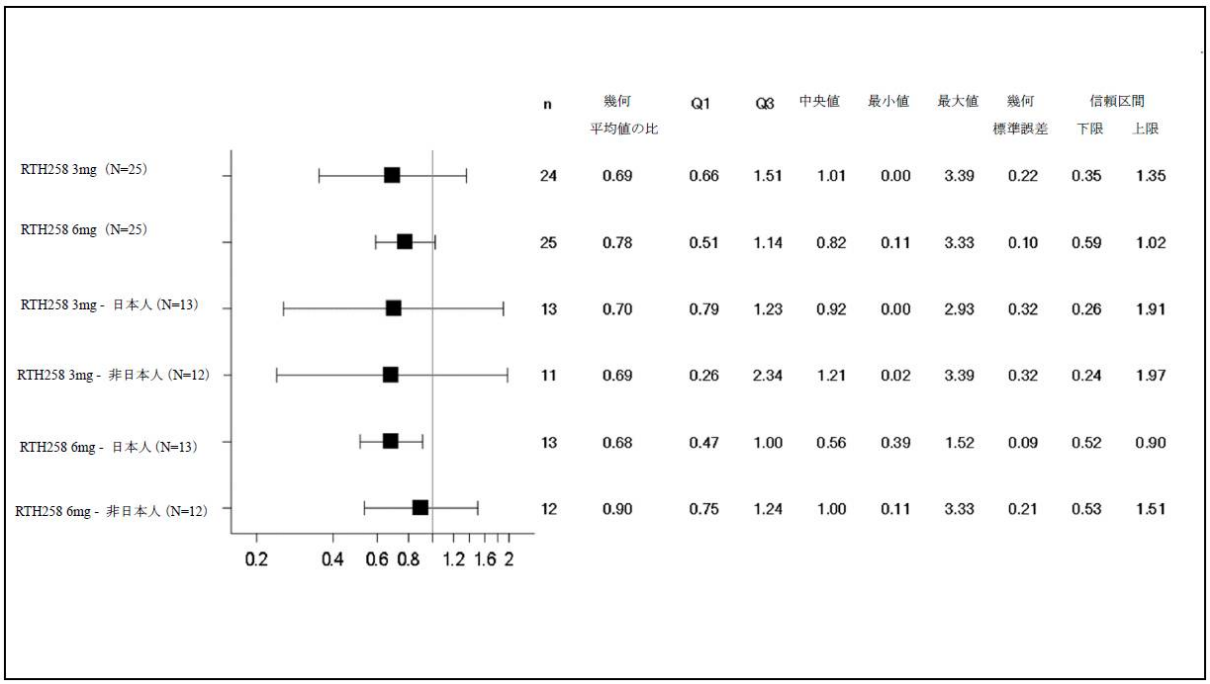
Source：Figure 14-13

3）反復投与時の血清中 RTH258 濃度（累積性）

反復投与時の血清中 RTH258 濃度の比較（Day 57/Day 1）を Figure 2-4 に示す。

反復投与時の累積性を評価するために，3 回目投与後の C24h（Day 57）を初回投与後の C24h（Day 1）と比較した。幾何平均値の比（Day 57/Day 1）は，すべてのサブグループで 1 未満であった。3 回目投与後の C24h と初回投与後の C24h の散布図は，いずれの用量又は民族でも $y = x$ の直線上に分布していた。このことから RTH258 は，用量（3 mg，6 mg）及び民族（日本人，非日本人）にかかわらず意味のある全身曝露の累積性がないことが示唆された（Figure 14-19）。

Figure 2-4　反復投与時の血清中 RTH258 濃度の比較（Day 57 と Day 1 の C24h の幾何平均値の比及び 95%信頼区間）（E003 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14-12
n = 評価可能な PK データを有する被験者数
Q1 = 第一四分位，Q3 = 第三四分位
幾何平均値の比は（Day 57 の C24h）／（Day 1 の C24h）を表す。
幾何平均値の比の 95%信頼区間は，対数変換したデータの対応する上限及び下限の指数変換を基に算出した。
初回投与後の定量下限値未満の血清中濃度は，定量下限値の 1/2（0.25 ng/mL）とした。

（2）PD

該当なし

免疫原性の結果

（1）ADA の発現状況

治験薬投与前の ADA の発現状況を Table 2-10 に，治験薬投与後の ADA の発現状況を Table 2-11 に示す。

免疫原性解析対象集団は SAF と同一であるため，本項での解析対象集団は SAF を用いた。

治験薬投与前に ADA が陽性であった被験者は，RTH258 3 mg 群で 56.0%，RTH258 6 mg 群で 72.0%であり，全体で 64.0%であった。

治験薬投与後，大部分の被験者が ADA 陰性又は抗体価の上昇を伴わない ADA 陽性であった。治験薬投与による ADA の誘発又は抗体価の上昇を示した被験者は，RTH258 3 mg 群で 16.0%（4/25 名），RTH258 6 mg 群で 4.0%（1/25 名）であった。

また，投与前の ADA の発現状況が血清中 RTH258 濃度の T1/2 に影響を与えることはなかった（Figure 14-21）。

Table 2-10 治験薬投与前の ADA の発現状況（E003 試験，SAF）

項目	RTH258 3 mg 群 (N = 25) n/M (%)	RTH258 6 mg 群 (N = 25) n/M (%)
陰性	11/25 (44.0)	7/25 (28.0)
陽性	14/25 (56.0)	18/25 (72.0)

Source：Table 14-89

ADA = 抗薬物抗体，n = 該当被験者数，M = 評価可能な免疫原性データを有する被験者数

Table 2-11 治験薬投与後の ADA の発現状況（E003 試験，SAF）

項目	RTH258 3 mg 群 (N = 25) n/M (%)	RTH258 6 mg 群 (N = 25) n/M (%)
ADA 陰性又は抗体価の上昇を伴わない ADA 陽性	21/25 (84.0)	24/25 (96.0)
誘発又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性	4/25 (16.0)	1/25 (4.0)

Source：Table 14-83

ADA = 抗薬物抗体，n = 該当被験者数，M = 評価可能な免疫原性データを有する被験者数

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 C001 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-C001 試験

試験の標題

A two-year, randomized, double-masked, multicenter, three-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration

治験実施医療機関

計 212 医療機関（アルゼンチン，オーストラリア，カナダ，コロンビア，イスラエル，日本，メキシコ，ニュージーランド，パナマ，プエルトリコ，米国）

試験期間

2014 年 12 月 8 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 3 月 28 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

Week 48 の最高矯正視力（best-corrected visual acuity，BCVA）のベースラインからの変化量に関して，Brolucizumab（以下，RTH258）のアフリベルセプトに対する非劣性を検証する。

主要な副次目的

- Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量に関して，RTH258 のアフリベルセプトに対する非劣性を検証する。
- RTH258 群において，Week 48 まで 12 週間ごとの投与間隔（12 週間ごとに 1 回投与）が可能であった被験者の割合を評価する。
- RTH258 群において，最初の 12 週サイクルで 8 週間隔投与への切替えが不要であった被験者で，Week 48 まで 12 週間ごとの投与間隔が可能であった被験者の割合を評価する。

その他の副次目的

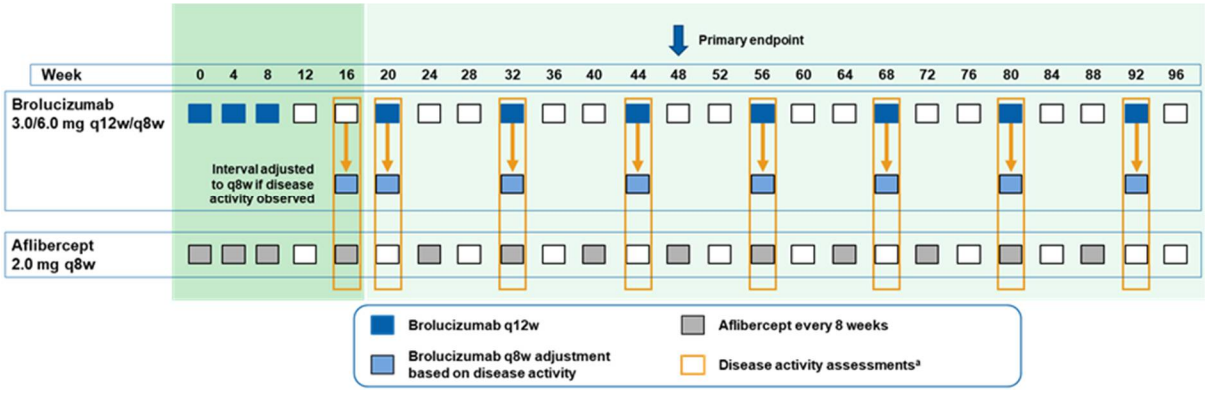
- 下記項目の Week 96 までの経時的変化を評価し，RTH258 の有効性をアフリベルセプトと比較する。
  - BCVA
  - 中心サブフィールド厚（central subfield thickness，CSFT），脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）領域，並びに網膜下，網膜内，及び網膜色素上皮（retinal pigment epithelium，RPE）下の滲出液の有無を含む疾患活動性の解剖学的パラメータ
  - RTH258 群（3 mg 及び 6 mg）における 12 週間隔投与での治療状況の評価を含めた 8 週間隔投与（8 週間ごとに 1 回投与）への切替えの必要性の有無
  - RTH258 投与後の視覚機能についてのアンケート（visual function questionnaire，VFQ-25）の結果をアフリベルセプトと比較する。
- RTH258 の安全性及び忍容性をアフリベルセプトと比較する。

試験方法

本試験は，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象に，RTH258 3 mg 及び 6 mg の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2 mg と比較した，前向き，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較，第 III 相試験である。本試験は，スクリーニング期（Day −14～−2）及び治療期［96 週間，ベースライン時（Day 0），以降 4 週ごとに来院］の 2 期で構成された。

被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施し，適格性を確認した。ベースライン時（Day 0）に再度適格と判断された被験者は，RTH258 3 mg 群，RTH258 6 mg 群，又はアフリベルセプト群に 1：1：1 の比でランダム化された。投与スケジュールを Figure 4-1 に示す。

Figure 4-1　　投与スケジュール（C001 試験）



Source：Figure 9-1（改編）

RTH258 群で 8 週間ごとの投与が必要な被験者を特定するため，Week 16，20，32，44，56，68，80，92 の計 8 回疾患活動性を評価した。遮蔽性を維持するため，アフリベルセプト 2 mg 群を含

む全被験者を対象に，遮蔽医師が評価した。試験中に 8 週間ごとの投与が必要と判断され投与間隔を変更した場合にも，各被験者は試験期間を通じて，予定されたすべての評価時点で疾患活動性を評価した。なお，ひとたび 8 週間ごとの投与を行った被験者では，その後再度 12 週間ごとの投与に戻すことは不可とされた。

また，本試験の遮蔽化の要件を満たすため，各実施医療機関で以下の治験担当医師を指名した。

- 遮蔽医師：評価担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されており，すべての有効性評価，全般的な安全性評価を行う。
- 非遮蔽医師：注射担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されておらず，治験薬の硝子体内投与を行う。すべての有効性評価を実施してはならない。安全性評価については，硝子体内投与中，投与直後の有害事象とその因果関係評価を除き実施してはならない。

なお，非遮蔽下で治験薬の交付，管理等を行うため，非遮蔽協力者も指名した。非遮蔽医師及び非遮蔽協力者は，各被験者の割付けに関する情報を他者に一切漏洩しないこととした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：990 名（各群 330 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- nAMD と診断された 50 歳以上の男女
- 被験眼が以下の条件を満たす
  - 未治療で活動性の CNV を有する
  - CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
  - 網膜内又は網膜下の滲出液が中心サブフィールドに及んでいる
  - BCVA が early treatment diabetic retinopathy study（ETDRS）可読文字数 78～23 文字

用量及び投与方法

RTH258 3 mg 群，RTH258 6 mg 群：RTH258 3 mg 又は 6 mg を 4 週間ごとに 3 回導入投与（Day 0，Week 4，Week 8）した後，維持投与として 12 週間ごとに硝子体内投与した。規定来院日に遮蔽医師による疾患活動性評価を行い，疾患活動性が認められた場合，当該被験者のその後の投与間隔は試験終了時まで 8 週間隔とした。

アフリベルセプト群：アフリベルセプト 2 mg を 4 週間ごとに 3 回導入投与（Day 0，Week 4，Week 8）した後，維持投与として 8 週間ごとに硝子体内投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 13 日間（Day −14～−2）

治療期：96 週間

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量

（2）最も主要な副次評価項目

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量

安全性

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象（眼及び眼以外）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）
- バイタルサイン
- 眼科学的検査

PK

Day 0（投与前），Week 4，12，24，36，48，68，及び 88 の血清中 RTH258 濃度

PD

該当なし

免疫原性

Day 0（投与前），Week 4，12，24，36，48，68，及び 88 の抗薬物抗体（anti-drug antibody, ADA）の抗体価

統計手法

（1）解析対象集団

- 登録解析対象集団：同意書に署名し被験者識別番号を割り当てられたすべての被験者。
- ランダム化解析対象集団：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者。Intention-to-treat（ITT）の原則に従い，ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。

- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，Week 48 の有効性評価に影響するような治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者。万が一，被験者が 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。

（2）有効性

主要評価項目

有効性の主要評価項目は FAS を解析対象集団とし，投与群，ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）を固定効果とした分散分析（analysis of variance，ANOVA）を行い，投与群間差（RTH258 群－アフリベルセプト群）の両側 95%信頼区間（confidence interval，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，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性が示されるものとした。

BCVA の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。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ることとし，治験薬投与中止後も試験を継続した被験者では，治験薬以外の血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）阻害薬を使用した時点で被験眼での有効性評価打切りとして，打切り直前のデータを用いた。

最も重要な副次評価項目

有効性の最も重要な副次評価項目は，FAS を解析対象集団とし，主要評価項目と同じ解析方法により解析し，欠測値等の取扱いも同様の方法を用いた。

- 多重性の調整

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目について，事前に規定した階層的手順に従って，以下に示す 1～4 の順で非劣性を検証し，多重性を調整した。

1. Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量について，アフリベルセプト群に対する RTH258 6 mg 群の非劣性
2. Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，アフリベルセプト群に対する RTH258 6 mg 群の非劣性
3. Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量について，アフリベルセプト群に対する RTH258 3 mg 群の非劣性
4. Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，アフリベルセプト群に対する RTH258 3 mg 群の非劣性

- 補助的解析

有効性の主要解析の結果の頑健性を検討するため，PPS を対象に主要解析と同様の解析を行った。また，FAS と PPS を対象に，観測値（observed data）を用いて反復測定混合モデル（mixed model repeated measures，MMRM）解析を行った。

（3）安全性

安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。本書では，治験薬投与後から評価時点（Week 48，96）までに発現した有害事象を要約した。有害事象は発現被験者数とその割合を，投与群別，発現部位別（被験眼，対側眼，眼以外），重症度別，因果関係別（治験薬，治験薬投与手技）に集計した。特に記載のない限り，有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）及び基本語（preferred term，PT）で示した。

治験薬の曝露状況は，評価時点（Week 48，96）までの治験薬投与回数の記述統計量を投与群別に集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査は，測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。

バイタルサインは，測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。眼科学的検査は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK

PK 評価は SAF を対象に実施した。

各評価時点での血清中 RTH258 濃度から，記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，標準誤差，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値）を算出した。

（5）PD

該当なし

（6）免疫原性

免疫原性評価は SAF を対象に実施した。

投与群別に，ADA について陰性，陽性の被験者数及び割合を示し，抗体価の上昇の有無又は誘発作用の有無についても示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1（Week 48）及び Table 4-2（Week 96）に示す。

本試験では，1082 名が RTH258 3 mg 群，RTH258 6 mg 群，又はアフリベルセプト群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化された（RTH258 3 mg 群：360 名，RTH258 6 mg 群：361 名，アフリベルセプト群：361 名，以下同順）。1082 名中 1078 名（99.6%）が治験薬を投与され，RTH258 3 mg 群の 2 名（同意撤回 1 名，選択基準不適合及びランダム化時のエラー1 名），RTH258 6 mg 群の 1 名（選択基準不適合及びランダム化時のエラー），アフリベルセプト群の 1 名（同意撤回）はランダム化されたが治験薬を投与されなかった。

994 名（91.9%）が Week 48 を完了し（334 名，333 名，327 名），114 名（10.5%）が治験薬の投与を中止した（31 名，37 名，46 名）。主な投与中止理由は，同意撤回［10 名（2.8%），19 名（5.3%），11 名（3.0%）］，有害事象［8 名（2.2%），11 名（3.0%），8 名（2.2%）］であった。効果不十分による中止は，アフリベルセプト群 3 名（0.8%）に認められ，疾患進行による中止は，RTH258 3 mg 群 3 名（0.8%），アフリベルセプト群 7 名（1.9%）に認められた。効果不十分又は疾患進行による中止は，RTH258 6 mg 群では認められなかった。治験薬の投与を中止した 114 名のうち，88 名（8.1%）が Week 48 までに試験を中止した。

Week 96 までに 911 名（84.2%）が試験を完了し（310 名，304 名，297 名），211 名（19.5%）が治験薬の投与を中止した（63 名，68 名，80 名）。主な投与中止理由は，同意撤回［25 名（6.9%），36 名（10.0%），23 名（6.4%）］，有害事象［14 名（3.9%），13 名（3.6%），14 名（3.9%）］であった。効果不十分による中止は，RTH258 3 mg 群 4 名（1.1%），RTH258 6 mg 群 1 名（0.3%），アフリベルセプト群 4 名（1.1%）に，疾患進行による中止は，RTH258 3 mg 群 4 名（1.1%），RTH258 6 mg 群 3 名（0.8%），アフリベルセプト群 8 名（2.2%）に認められた。治験薬の投与を中止した 211 名のうち，171 名（15.8%）が Week 96 までに試験を中止した。

Table 4-1 被験者の内訳（C001 試験，登録解析対象集団，Week 48）

内訳／理由	RTH258 3 mg 群 n (%)	RTH258 6 mg 群 n (%)	アフリベルセプト群 n (%)	合計 n (%)
登録された被験者				1775
スクリーニング不適合／ランダム化されなかった被験者				693
ランダム化された被験者	360 (100)	361 (100)	361 (100)	1082 (100)
ランダム化され治験薬を投与された被験者	358 (99.4)	360 (99.7)	360 (99.7)	1078 (99.6)
Week 48 まで完了	334 (92.8)	333 (92.2)	327 (90.6)	994 (91.9)
Week 48 より前に試験中止	26 (7.2)	28 (7.8)	34 (9.4)	88 (8.1)
有害事象	6 (1.7)	7 (1.9)	8 (2.2)	21 (1.9)
効果不十分	0	0	0	0
服薬不遵守	0	0	0	0
医師による判断	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.1)	7 (0.6)
妊娠	0	0	0	0
疾患進行	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)
技術上の問題	0	0	0	0
同意撤回	10 (2.8)	15 (4.2)	11 (3.0)	36 (3.3)
死亡	4 (1.1)	3 (0.8)	6 (1.7)	13 (1.2)
追跡不能	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)	6 (0.6)
その他	2 (0.6)	0	0	2 (0.2)
Week 48 までに投与中止	31 (8.6)	37 (10.2)	46 (12.7)	114 (10.5)
有害事象	8 (2.2)	11 (3.0)	8 (2.2)	27 (2.5)
効果不十分	0	0	3 (0.8)	3 (0.3)
服薬不遵守	0	0	0	0
医師による判断	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.4)	8 (0.7)
妊娠	0	0	0	0
疾患進行	3 (0.8)	0	7 (1.9)	10 (0.9)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
技術上の問題	0	0	0	0
同意撤回	10 (2.8)	19 (5.3)	11 (3.0)	40 (3.7)
死亡	4 (1.1)	3 (0.8)	6 (1.7)	13 (1.2)
追跡不能	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)	6 (0.6)
その他	2 (0.6)	0	1 (0.3)	3 (0.3)

Source: Table 14.1-1.1

括弧内の数字は各群におけるランダム化された被験者に対する割合を示す。

Week 48 まで完了 = Week 48 の来院をした被験者

RTH258 6 mg 群の 1 名が試験中止前に重篤な有害事象（治験薬との関連なし）を発現し，同意撤回により試験を中止した。試験中止後，当該被験者は重篤な事象により死亡した。

Table 4-2 被験者の内訳（C001 試験，登録解析対象集団，Week 96）

内訳／理由	RTH258 3 mg 群 n (%)	RTH258 6 mg 群 n (%)	アフリベルセプト群 n (%)	合計 n (%)
登録された被験者				1775
スクリーニング不適合／ランダム化されなかった被験者				693
ランダム化された被験者	360 (100)	361 (100)	361 (100)	1082 (100)
ランダム化され治験薬を投与された被験者	358 (99.4)	360 (99.7)	360 (99.7)	1078 (99.6)
Week 96 まで完了	310 (86.1)	304 (84.2)	297 (82.3)	911 (84.2)
Week 96 より前に試験中止	50 (13.9)	57 (15.8)	64 (17.7)	171 (15.8)
有害事象	9 (2.5)	8 (2.2)	12 (3.3)	29 (2.7)
効果不十分	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
服薬不遵守	0	0	0	0
医師による判断	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (2.2)	12 (1.1)
妊娠	0	0	0	0
疾患進行	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	2 (0.6)	2 (0.2)
技術上の問題	0	0	0	0
同意撤回	26 (7.2)	34 (9.4)	23 (6.4)	83 (7.7)
死亡	9 (2.5)	7 (1.9)	12 (3.3)	28 (2.6)
追跡不能	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (1.7)	12 (1.1)
その他	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
Week 96 までに投与中止	63 (17.5)	68 (18.8)	80 (22.2)	211 (19.5)
有害事象	14 (3.9)	13 (3.6)	14 (3.9)	41 (3.8)
効果不十分	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.1)	9 (0.8)
服薬不遵守	0	0	0	0
医師による判断	3 (0.8)	2 (0.6)	10 (2.8)	15 (1.4)
妊娠	0	0	0	0
疾患進行	4 (1.1)	3 (0.8)	8 (2.2)	15 (1.4)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
技術上の問題	0	0	0	0
同意撤回	25 (6.9)	36 (10.0)	23 (6.4)	84 (7.8)
死亡	9 (2.5)	6 (1.7)	12 (3.3)	27 (2.5)
追跡不能	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (1.7)	12 (1.1)
その他	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.4)

Source: Table 14.1-1.2_y2

括弧内の数字は各群におけるランダム化された被験者に対する割合を示す。

Week 96 まで完了 = Week 96 の来院をした被験者

RTH258 6 mg 群の 1 名が重篤な有害事象（治験薬との関連なし）を試験中止前に発現し，同意撤回により試験を中止した。試験中止後，当該被験者は重篤な事象により死亡した。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

ランダム化された 1082 名（RTH258 3 mg 群：360 名，RTH258 6 mg 群：361 名，アフリベルセプト群：361 名，以下同順）のうち，治験薬を投与されなかった 4 名を除く 1078 名（358 名，360 名，360 名）を FAS 及び SAF に含めた。PPS には，PPS の定義に合致した 965 名（325 名，328 名，312 名）を含めた。

Table 4-3　　解析対象集団（C001 試験，登録解析対象集団）

解析対象集団	RTH258 3 mg 群 n (%)	RTH258 6 mg 群 n (%)	アフリベルセプト群 n (%)	合計 n (%)
登録解析対象集団	360	361	361	1775
ランダム化解析対象集団	360 (100)	361 (100)	361 (100)	1082 (100)
FAS	358 (99.4)	360 (99.7)	360 (99.7)	1078 (99.6)
SAF	358 (99.4)	360 (99.7)	360 (99.7)	1078 (99.6)
PPS	325 (90.3)	328 (90.9)	312 (86.4)	965 (89.2)

Source：Table 14.1-2.2，Table 14.1-2.2_y2
括弧内の数字は各群におけるランダム化された被験者に対する割合を示す。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の主な人口統計学的特性，及び被験眼の眼の症状に関する疾患特性は，投与群間で不均衡はなかった。

年齢の平均値（標準偏差）は 76.5（8.68）歳で，性別は女性（56.5%）の割合が男性（43.5%）に比べて高かった。人種は White が全体の 81.1%を占め，民族は not Hispanic or Latino が全体の 90.1%を占めた。FAS のうち 154 名（14.3%）が日本人であった（Table 14.1-3.2）。

被験眼の眼の症状に関する疾患特性は，片眼性 nAMD が 75.0%で，nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が 95.1%であった。BCVA の平均値（標準偏差）は全投与群で 60.6（13.71）文字で，BCVA が 71 文字以上であった被験者の割合は 28.2%であった。CSFT の平均値（標準偏差）は 462.5（160.31） µm で，400 µm 以上の被験者の割合は 57.3%であった。CNV 病変を有する被験者では半数以上（57.7%）が occult で，CNV 病変サイズの平均値（標準偏差）は 4.5（4.18） mm^2 であった。網膜下，網膜内，又は RPE 下滲出液が認められた被験者の割合は，それぞれ 68.6%，54.2%，及び 43.9%であった（Table 14.1-4.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量を Table 4-4 に示す。

有効性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について，RTH258 6 mg，3 mg ともに，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。

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（RTH258 群－アフリベルセプト群）は，RTH258 3 mg 群で−0.6（95%CI：−2.5，1.3）文字，RTH258 6 mg 群で−0.2（95%CI：−2.1，1.8）文字で，95%CI の下限値は RTH258 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（RTH258 3 mg 群 $p = 0.0003$，RTH258 6 mg 群 $p < 0.0001$，ANOVA）。

PPS を対象に，FAS による非劣性評価の頑健性を検証した。その結果，RTH258 3 mg 群，6 mg 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンの−4 文字を上回り，FAS 対象の主要解析と同様，RTH258 3 mg と 6 mg の，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-1.2）。

さらに，FAS 及び PPS を対象に実施した MMRM 解析の結果でも，RTH258 3 mg 群，6 mg 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンの−4 文字を上回り，RTH258 3 mg と 6 mg の，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-1.3）。

Table 4-4 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（C001 試験，FAS，LOCF）

	RTH258 3 mg 群 (N = 358)	RTH258 6 mg 群 (N = 360)	アフリベルセプト群 (N = 360)
Mean (SD)	5.9 (13.49)	6.4 (14.40)	7.0 (13.16)
SE	0.71	0.76	0.69
Median	7.0	7.5	8.0
Min, Max	−57, 51	−69, 52	−57, 54
95% CI for mean [a)]	(4.5, 7.3)	(4.9, 7.9)	(5.6, 8.3)
Pairwise ANOVA [b)]			
LS mean estimate （RTH258 3 mg 群 vs アフリベルセプト群）			
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 （RTH258 6 mg 群 vs アフリベルセプト群）			
LS mean (SE)		6.6 (0.71)	6.8 (0.71)
95% CI for LS mean		(5.2, 8.0)	(5.4, 8.2)
投与群間差 （RTH258 群 − アフリベルセプト群）			
LS mean (SE)	−0.6 (0.98)	−0.2 (1.00)	
95% CI	(−2.5, 1.3)	(−2.1, 1.8)	
p-value (2-sided)	0.5237	0.8695	
p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided)	0.0003	< 0.0001	

Source：Table 14.2-1.1
CI = 信頼区間，LS mean = 最小二乗平均，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差
a) 平均値の 95% CI は t 分布に基づく。
b) ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），年齢区分（75 歳未満，75 歳以上），及び投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
被験眼に対して治験薬以外の VEGF 阻害薬の治療を開始した後は，BCVA の評価を打ち切り，治験薬以外の治療開始前の最終観測値でデータを補完した。

（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を Table 4-5 に示す。

有効性の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について，RTH258 6 mg，3 mg ともに，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。

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（RTH258 群 − アフリベルセプト群）は，RTH258 3 mg 群で−0.5（95%CI：−2.4，1.3）文字，RTH258 6 mg 群で 0.0（95%CI：−1.9，1.9）文字で，95%CI の下限値は RTH258 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（RTH258 3 mg 群 $p = 0.0001$，RTH258 6 mg 群 $p < 0.0001$，ANOVA）。

PPS を対象に，FAS による非劣性評価の頑健性を検証した。その結果，RTH258 3 mg 群，6 mg 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンの−4 文字を上回り，FAS 対象の主要解析と同様，RTH258 3 mg と 6 mg の，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-2.2）。

さらに，FAS 及び PPS を対象に実施した MMRM 解析の結果でも，RTH258 3 mg 群，6 mg 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンの−4 文字を上回り，RTH258 3 mg と 6 mg の，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-2.3）。

Table 4-5 Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（C001 試験，FAS，LOCF）

	RTH258 3 mg 群 (N = 358)	RTH258 6 mg 群 (N = 360)	アフリベルセプト群 (N = 360)
Mean (SD)	6.0 (13.37)	6.5 (13.85)	6.9 (12.61)
SE	0.71	0.73	0.66
Median	7.0	7.3	7.6
Min, Max	−64, 54	−67, 50	−53, 52
95% CI for mean [a)]	(4.6, 7.4)	(5.1, 8.0)	(5.6, 8.2)
Pairwise ANOVA [b)]			
LS mean estimate （RTH258 3 mg 群 vs アフリベルセプト群）			
LS mean (SE)	6.2 (0.67)		6.7 (0.67)
95% CI for LS mean	(4.9, 7.5)		(5.4, 8.0)
LS mean estimate （RTH258 6 mg 群 vs アフリベルセプト群）			
LS mean (SE)		6.7 (0.68)	6.7 (0.68)
95% CI for LS mean		(5.4, 8.0)	(5.4, 8.1)
投与群間差 （RTH258 群 − アフリベルセプト群）			
LS mean (SE)	−0.5 (0.95)	0.0 (0.96)	
95% CI	(−2.4, 1.3)	(−1.9, 1.9)	
p-value (2-sided)	0.5829	0.9791	
p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided)	0.0001	< 0.0001	

Source：Table 14.2-2.1

CI = 信頼区間，LS mean = 最小二乗平均， SD = 標準偏差，SE = 標準誤差

a) 平均値の 95% CI は t 分布に基づく。

b) ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），年齢区分（75 歳未満，75 歳以上），及び投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

被験眼に対して治験薬以外の VEGF 阻害薬の治療を開始した後は，BCVA の評価を打ち切り，治験薬以外の治療開始前の最終観測値でデータを補完した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

Week 48 及び 96 までの治験薬の投与回数を Table 4-6 に示す。

RTH258 3 mg 群，6 mg 群，アフリベルセプト群の治験薬の投与回数の中央値は，Week 48 まではそれぞれ 6.0 回，6.0 回，7.0 回，Week 96 まではそれぞれ 11.0 回，10.0 回，13.0 回であった。

Table 4-6　　治験薬の投与回数（C001 試験，FAS）

	RTH258 3 mg 群 (N = 358)	RTH258 6 mg 群 (N = 360)	アフリベルセプト群 (N = 360)
Week 48			
Mean (SD)	6.3 (4.78)	6.2 (4.58)	6.8 (4.51)
Median	6.0	6.0	7.0
Min, Max	2, 7	1, 7	1, 7
Week 96			
Mean (SD)	11.1 (17.62)	10.8 (17.74)	12.3 (16.32)
Median	11.0	10.0	13.0
Min, Max	2, 13	1, 13	1, 13

Source：Table 14.1-1.1.9_y2
SD = 標準偏差

（2）有害事象

投与群別の眼（被験眼及び対側眼）の有害事象の概要を Table 4-7（Week 48）及び Table 4-8（Week 96）に，眼以外の有害事象の概要を Table 4-9（Week 48）及び Table 4-10（Week 96）に示す。

Table 4-7 有害事象の概要：眼（C001 試験，SAF，Week 48）

	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象：被験眼						
有害事象	175	(48.9)	179	(49.7)	170	(47.2)
治験薬との関連あり	16	(4.5)	23	(6.4)	11	(3.1)
治験薬投与手技との関連あり	69	(19.3)	64	(17.8)	56	(15.6)
重篤な有害事象	5	(1.4)	11	(3.1)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	3	(0.8)	5	(1.4)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
試験中止に至った有害事象	6	(1.7)	4	(1.1)	3	(0.8)
有害事象：対側眼						
有害事象	86	(24.0)	104	(28.9)	111	(30.8)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
重篤な有害事象	0		2	(0.6)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
試験中止に至った有害事象	0		0		0	

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-3.1，Table 14.3.1-3.2，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-6.1，Table 14.3.1-6.2
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-8 有害事象の概要：眼（C001 試験，SAF，Week 96）

	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象：被験眼						
有害事象	218	(60.9)	220	(61.1)	201	(55.8)
治験薬との関連あり	23	(6.4)	28	(7.8)	11	(3.1)
治験薬投与手技との関連あり	81	(22.6)	80	(22.2)	69	(19.2)
重篤な有害事象	7	(2.0)	12	(3.3)	5	(1.4)
治験薬との関連あり	3	(0.8)	5	(1.4)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
試験中止に至った有害事象	8	(2.2)	4	(1.1)	3	(0.8)
有害事象：対側眼						
有害事象	135	(37.7)	145	(40.3)	154	(42.8)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
重篤な有害事象	0		4	(1.1)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
試験中止に至った有害事象	0		0		0	

Source：Table 14.3.1-1.1_y2，Table 14.3.1-1.2_y2，Table 14.3.1-2.1_y2，Table 14.3.1-2.2_y2，Table 14.3.1-3.1_y2，Table 14.3.1-3.2_y2，Table 14.3.1-4.1_y2，Table 14.3.1-6.1_y2，Table 14.3.1-6.2_y2
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-9 有害事象の概要：眼以外（C001 試験，SAF，Week 48）

	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	242	(67.6)	232	(64.4)	258	(71.7)
治験薬との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
重篤な有害事象	47	(13.1)	47	(13.1)	68	(18.9)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		2	(0.6)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
試験中止に至った有害事象	5	(1.4)	6	(1.7)	12	(3.3)

Source：Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-2.3，Table 14.3.1-3.3，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-6.3
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-10　有害事象の概要：眼以外（C001 試験，SAF，Week 96）

	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	301	(84.1)	289	(80.3)	303	(84.2)
治験薬との関連あり	6	(1.7)	2	(0.6)	3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	6	(1.7)
重篤な有害事象	88	(24.6)	85	(23.6)	110	(30.6)
治験薬との関連あり	4	(1.1)	0		3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
試験中止に至った有害事象	11	(3.1)	11	(3.1)	21	(5.8)

Source：Table 14.3.1-1.3_y2，Table 14.3.1-2.3_y2，Table 14.3.1-3.3_y2，Table 14.3.1-4.2_y2，Table 14.3.1-6.3_y2
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

1）有害事象

投与群別の眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-11（Week 48）及び Table 4-12（Week 96），眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-13（Week 48）及び Table 4-14（Week 96）に示す。

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼の有害事象発現率は，RTH258 3 mg 群で 48.9%（175/358 名），RTH258 6 mg 群で 49.7%（179/360 名），アフリベルセプト群で 47.2%（170/360 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別で発現率が最も高かった被験眼の有害事象は，RTH258 群で結膜出血（RTH258 3 mg 群：8.4%，RTH258 6 mg 群：6.4%，アフリベルセプト群：5.6%，以下同順），アフリベルセプト群で視力低下（6.4%，5.3%，6.7%）であった。

なお，対側眼の有害事象発現率はそれぞれ 24.0%，28.9%，30.8%であった。

Week 96 まで：

被験眼の有害事象発現率はそれぞれ 60.9%，61.1%，55.8%であり，投与群間で同程度であった。PT 別で発現率が最も高かった被験眼の有害事象は，いずれの投与群も結膜出血（10.9%，8.1%，8.9%）であった。

なお，対側眼の有害事象発現率はそれぞれ 37.7%，40.3%，42.8%であった。

Table 4-11 有害事象発現被験者数・発現率：眼（C001 試験，SAF，Week 48）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計						
被験眼	175	(48.9)	179	(49.7)	170	(47.2)
対側眼	86	(24.0)	104	(28.9)	111	(30.8)
先天性，家族性および遺伝性障害						
被験眼	0		2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		2	(0.6)	1	(0.3)
角膜ジストロフィー						
被験眼	0		2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		2	(0.6)	1	(0.3)
眼障害						
被験眼	162	(45.3)	173	(48.1)	160	(44.4)
対側眼	81	(22.6)	98	(27.2)	103	(28.6)
結膜出血						
被験眼	30	(8.4)	23	(6.4)	20	(5.6)
対側眼	3	(0.8)	4	(1.1)	2	(0.6)
視力低下						
被験眼	23	(6.4)	19	(5.3)	24	(6.7)
対側眼	2	(0.6)	6	(1.7)	7	(1.9)
硝子体浮遊物						
被験眼	24	(6.7)	18	(5.0)	11	(3.1)
対側眼	5	(1.4)	4	(1.1)	2	(0.6)
眼痛						
被験眼	21	(5.9)	16	(4.4)	15	(4.2)
対側眼	4	(1.1)	0		5	(1.4)
眼乾燥						
被験眼	11	(3.1)	14	(3.9)	15	(4.2)
対側眼	10	(2.8)	11	(3.1)	15	(4.2)
網膜出血						
被験眼	10	(2.8)	13	(3.6)	16	(4.4)
対側眼	4	(1.1)	7	(1.9)	6	(1.7)
網膜色素上皮裂孔						
被験眼	5	(1.4)	12	(3.3)	4	(1.1)
対側眼	0		2	(0.6)	0	
硝子体剥離						
被験眼	16	(4.5)	10	(2.8)	13	(3.6)
対側眼	5	(1.4)	2	(0.6)	2	(0.6)
眼刺激						
被験眼	8	(2.2)	10	(2.8)	8	(2.2)
対側眼	1	(0.3)	5	(1.4)	2	(0.6)
後嚢部混濁						
被験眼	5	(1.4)	9	(2.5)	7	(1.9)
対側眼	4	(1.1)	7	(1.9)	4	(1.1)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
ぶどう膜炎						
被験眼	5	(1.4)	8	(2.2)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
眼瞼炎						
被験眼	4	(1.1)	8	(2.2)	7	(1.9)
対側眼	4	(1.1)	7	(1.9)	7	(1.9)
虹彩炎						
被験眼	1	(0.3)	8	(2.2)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
白内障						
被験眼	10	(2.8)	7	(1.9)	8	(2.2)
対側眼	8	(2.2)	6	(1.7)	3	(0.8)
霧視						
被験眼	11	(3.1)	6	(1.7)	5	(1.4)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(1.4)
視力障害						
被験眼	10	(2.8)	6	(1.7)	10	(2.8)
対側眼	3	(0.8)	1	(0.3)	8	(2.2)
点状角膜炎						
被験眼	5	(1.4)	6	(1.7)	8	(2.2)
対側眼	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(1.1)
網膜裂孔						
被験眼	1	(0.3)	6	(1.7)	2	(0.6)
対側眼	0		1	(0.3)	0	
黄斑円孔						
被験眼	1	(0.3)	5	(1.4)	3	(0.8)
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼の異物感						
被験眼	5	(1.4)	4	(1.1)	6	(1.7)
対側眼	0		0		3	(0.8)
眼部不快感						
被験眼	5	(1.4)	4	(1.1)	3	(0.8)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼のアレルギー						
被験眼	1	(0.3)	4	(1.1)	0	
対側眼	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
流涙増加						
被験眼	6	(1.7)	3	(0.8)	4	(1.1)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
黄斑線維症						
被験眼	6	(1.7)	3	(0.8)	4	(1.1)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
光視症						
被験眼	5	(1.4)	3	(0.8)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
結膜充血						
被験眼	4	(1.1)	3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	0		0		3	(0.8)
眼充血						
被験眼	3	(0.8)	3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
網膜下線維症						
被験眼	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	0		0		0	
網膜下液						
被験眼	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
乾性加齢黄斑変性						
被験眼	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.1)
マイボーム腺機能不全						
被験眼	0		3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	0		3	(0.8)	1	(0.3)
嚢下白内障						
被験眼	0		3	(0.8)	1	(0.3)
対側眼	0		0		2	(0.6)
アレルギー性結膜炎						
被験眼	4	(1.1)	2	(0.6)	3	(0.8)
対側眼	4	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.3)
眼そう痒症						
被験眼	3	(0.8)	2	(0.6)	4	(1.1)
対側眼	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(1.1)
網膜動脈閉塞						
被験眼	3	(0.8)	2	(0.6)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
硝子体混濁						
被験眼	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
変視症						
被験眼	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
対側眼	0		0		2	(0.6)
網膜剥離						
被験眼	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
網膜色素上皮剥離						
被験眼	0		2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼瞼皮膚弛緩症						
被験眼	0		2	(0.6)	0	
対側眼	0		2	(0.6)	0	
強膜炎						
被験眼	0		2	(0.6)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜色素上皮症						
被験眼	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	2	(0.6)	0		0	
硝子体癒着						
被験眼	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
硝子体炎						
被験眼	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
複視						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
対側眼	0		2	(0.6)	3	(0.8)
核性白内障						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
眼瞼浮腫						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
緑内障						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
網膜変性						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
網脈絡膜萎縮						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜色素脱失						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
硝子体細胞						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
眼精疲労						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	0		0		2	(0.6)
前房狭隅角						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
眼瞼下垂						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
羞明						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)
加齢黄斑変性						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		2	(0.6)	0	
前房の炎症						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
失明						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
落屑緑内障						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼瞼嚢胞						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
角膜浮腫						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
異常 3 色覚						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼瞼刺激						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
涙液分泌低下						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
黄斑浮腫						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
高眼圧症						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜滲出物						
被験眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
角膜上皮欠損						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
嚢胞様黄斑浮腫						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
黄斑剥離						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
網膜症						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
睫毛乱生						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		2	(0.6)	0	
潰瘍性角膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
眼の異常感						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
前房内細胞						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
動脈硬化性網膜症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
角膜代償不全						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
角膜内皮炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
糖尿病網膜症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
視測障害						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
眼瞼外反						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
黄斑嚢胞						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
眼窩脂肪ヘルニア						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
電気性結膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜動脈塞栓症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
網膜動脈血栓症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜血管周囲鞘形成						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜末梢血管拡張						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜血管障害						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
増殖性網膜症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
硝子体出血						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
水晶体混濁						
被験眼	6	(1.7)	0		3	(0.8)
対側眼	2	(0.6)	0		2	(0.6)
眼瞼痙攣						
被験眼	3	(0.8)	0		0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
新生血管加齢黄斑変性						
被験眼	2	(0.6)	0		3	(0.8)
対側眼	19	(5.3)	24	(6.7)	17	(4.7)
霰粒腫						
被験眼	2	(0.6)	0		2	(0.6)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
眼瞼縁痂皮						
被験眼	2	(0.6)	0		2	(0.6)
対側眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)
結膜浮腫						
被験眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
角膜障害						
被験眼	2	(0.6)	0		0	
対側眼	0		0		0	
角膜後面沈着物						
被験眼	2	(0.6)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜静脈閉塞						
被験眼	2	(0.6)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		2	(0.6)
黄斑変性						
被験眼	1	(0.3)	0		3	(0.8)
対側眼	0		0		1	(0.3)
脈絡膜血管新生						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	4	(1.1)	2	(0.6)	4	(1.1)
眼脂						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
前房色素沈着						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
角膜リポイド環						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
結膜濾過胞						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
角膜混濁						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
上強膜炎						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
虹彩癒着						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼の炎症						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
光輪視						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
虹彩毛様体炎						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
虹彩萎縮						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	2	(0.6)	0		0	
非感染性結膜炎						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
視神経乳頭障害						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
視神経鞘出血						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜血管炎						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
高血圧性網膜症						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜ドルーゼン						
被験眼	0		0		3	(0.8)
対側眼	0		0		1	(0.3)
星状硝子体症						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		0		0	
瞼裂斑						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		0		2	(0.6)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
瞼裂狭小						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
一過性失明						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
結膜刺激						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
角膜びらん						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
角膜血管新生						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
角膜色素沈着						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
角膜瘢痕						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
眼部腫脹						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
眼瞼出血						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
正常眼圧緑内障						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
視神経乳頭出血						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
翼状片						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
網膜血管瘤						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
網膜嚢胞						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
網膜沈着物						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
網膜血管新生						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	0		0		1	(0.3)
不快感						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
顔面痛						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
分泌物分泌						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
肝胆道系障害						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
黄疸						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
感染症および寄生虫症						
被験眼	8	(2.2)	10	(2.8)	3	(0.8)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	7	(1.9)
結膜炎						
被験眼	2	(0.6)	7	(1.9)	3	(0.8)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	6	(1.7)
眼内炎						
被験眼	4	(1.1)	2	(0.6)	0	
対側眼	0		0		0	
脈絡網膜炎						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
ウイルス性結膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
細菌性角膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
麦粒腫						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
傷害，中毒および処置合併症						
被験眼	10	(2.8)	8	(2.2)	12	(3.3)
対側眼	5	(1.4)	3	(0.8)	2	(0.6)
角膜擦過傷						
被験眼	5	(1.4)	5	(1.4)	8	(2.2)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼挫傷						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
白内障手術合併症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
外傷性白内障						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼部化学的損傷						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
結膜擦過傷						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
前房出血						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
処置による疼痛						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
結膜裂傷						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
挫傷						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
眼内異物						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼窩周囲出血						
被験眼	0		0		0	
対側眼	2	(0.6)	0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
顔面骨骨折						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
臨床検査						
被験眼	13	(3.6)	9	(2.5)	9	(2.5)
対側眼	4	(1.1)	2	(0.6)	2	(0.6)
眼圧上昇						
被験眼	11	(3.1)	9	(2.5)	8	(2.2)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
網膜機能検査異常						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	2	(0.6)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
ミオキミア						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
眼の母斑						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
神経系障害						
被験眼	7	(2.0)	9	(2.5)	4	(1.1)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
視野欠損						
被験眼	7	(2.0)	7	(1.9)	3	(0.8)
対側眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
前兆を伴う片頭痛						
被験眼	0		2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
知覚過敏						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
錯感覚						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
精神障害						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
不安						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
シャルル・ボネ症候群						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害						
被験眼	4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
光線過敏性反応						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
水疱						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
紅斑						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
そう痒症						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
黄色板腫						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2

MedDRA version 20.1

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-12 有害事象発現被験者数・発現率：眼（C001 試験，SAF，Week 96）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計						
被験眼	218	(60.9)	220	(61.1)	201	(55.8)
対側眼	135	(37.7)	145	(40.3)	154	(42.8)
先天性，家族性および遺伝性障害						
被験眼	0		3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	0		3	(0.8)	2	(0.6)
角膜ジストロフィー						
被験眼	0		3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	0		3	(0.8)	2	(0.6)
眼障害						
被験眼	206	(57.5)	214	(59.4)	192	(53.3)
対側眼	128	(35.8)	137	(38.1)	145	(40.3)
結膜出血						
被験眼	39	(10.9)	29	(8.1)	32	(8.9)
対側眼	6	(1.7)	6	(1.7)	6	(1.7)
視力低下						
被験眼	34	(9.5)	22	(6.1)	29	(8.1)
対側眼	4	(1.1)	7	(1.9)	11	(3.1)
硝子体浮遊物						
被験眼	26	(7.3)	22	(6.1)	16	(4.4)
対側眼	8	(2.2)	6	(1.7)	5	(1.4)
網膜出血						
被験眼	14	(3.9)	21	(5.8)	20	(5.6)
対側眼	5	(1.4)	13	(3.6)	9	(2.5)
白内障						
被験眼	18	(5.0)	20	(5.6)	13	(3.6)
対側眼	11	(3.1)	15	(4.2)	5	(1.4)
硝子体剥離						
被験眼	24	(6.7)	19	(5.3)	19	(5.3)
対側眼	8	(2.2)	4	(1.1)	3	(0.8)
眼乾燥						
被験眼	20	(5.6)	19	(5.3)	26	(7.2)
対側眼	16	(4.5)	15	(4.2)	24	(6.7)
眼痛						
被験眼	28	(7.8)	18	(5.0)	21	(5.8)
対側眼	5	(1.4)	0		6	(1.7)
後嚢部混濁						
被験眼	16	(4.5)	14	(3.9)	11	(3.1)
対側眼	10	(2.8)	15	(4.2)	8	(2.2)
眼瞼炎						
被験眼	8	(2.2)	13	(3.6)	12	(3.3)
対側眼	9	(2.5)	13	(3.6)	11	(3.1)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
網膜色素上皮裂孔						
被験眼	5	(1.4)	12	(3.3)	4	(1.1)
対側眼	0		2	(0.6)	0	
霧視						
被験眼	16	(4.5)	11	(3.1)	10	(2.8)
対側眼	4	(1.1)	1	(0.3)	7	(1.9)
視力障害						
被験眼	15	(4.2)	10	(2.8)	14	(3.9)
対側眼	5	(1.4)	3	(0.8)	10	(2.8)
眼刺激						
被験眼	10	(2.8)	10	(2.8)	11	(3.1)
対側眼	3	(0.8)	5	(1.4)	3	(0.8)
点状角膜炎						
被験眼	11	(3.1)	9	(2.5)	10	(2.8)
対側眼	6	(1.7)	5	(1.4)	4	(1.1)
虹彩炎						
被験眼	3	(0.8)	9	(2.5)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	0	
ぶどう膜炎						
被験眼	6	(1.7)	8	(2.2)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼部不快感						
被験眼	6	(1.7)	6	(1.7)	4	(1.1)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
開放隅角緑内障						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
網膜裂孔						
被験眼	1	(0.3)	6	(1.7)	3	(0.8)
対側眼	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
眼のアレルギー						
被験眼	1	(0.3)	6	(1.7)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	4	(1.1)	1	(0.3)
黄斑線維症						
被験眼	10	(2.8)	5	(1.4)	4	(1.1)
対側眼	1	(0.3)	3	(0.8)	1	(0.3)
乾性加齢黄斑変性						
被験眼	7	(2.0)	5	(1.4)	3	(0.8)
対側眼	4	(1.1)	2	(0.6)	4	(1.1)
黄斑円孔						
被験眼	1	(0.3)	5	(1.4)	3	(0.8)
対側眼	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
マイボーム腺機能不全						
被験眼	0		5	(1.4)	3	(0.8)
対側眼	0		5	(1.4)	1	(0.3)
眼の異物感						
被験眼	8	(2.2)	4	(1.1)	9	(2.5)
対側眼	3	(0.8)	0		5	(1.4)
流涙増加						
被験眼	7	(2.0)	4	(1.1)	5	(1.4)
対側眼	3	(0.8)	3	(0.8)	2	(0.6)
結膜充血						
被験眼	6	(1.7)	4	(1.1)	2	(0.6)
対側眼	1	(0.3)	0		3	(0.8)
光視症						
被験眼	5	(1.4)	4	(1.1)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
網膜下液						
被験眼	4	(1.1)	4	(1.1)	5	(1.4)
対側眼	5	(1.4)	2	(0.6)	4	(1.1)
眼そう痒症						
被験眼	4	(1.1)	3	(0.8)	5	(1.4)
対側眼	2	(0.6)	4	(1.1)	5	(1.4)
眼充血						
被験眼	4	(1.1)	3	(0.8)	4	(1.1)
対側眼	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
網膜下線維症						
被験眼	2	(0.6)	3	(0.8)	3	(0.8)
対側眼	0		0		0	
加齢黄斑変性						
被験眼	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	0		2	(0.6)	2	(0.6)
網膜色素上皮剥離						
被験眼	1	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
硝子体混濁						
被験眼	1	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.6)
対側眼	0		0		0	
変視症						
被験眼	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
対側眼	3	(0.8)	2	(0.6)	3	(0.8)
嚢下白内障						
被験眼	0		3	(0.8)	5	(1.4)
対側眼	0		0		2	(0.6)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
角膜色素沈着						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		2	(0.6)
失明						
被験眼	0		3	(0.8)	0	
対側眼	0		0		0	
核性白内障						
被験眼	5	(1.4)	2	(0.6)	4	(1.1)
対側眼	0		1	(0.3)	3	(0.8)
アレルギー性結膜炎						
被験眼	4	(1.1)	2	(0.6)	6	(1.7)
対側眼	4	(1.1)	2	(0.6)	4	(1.1)
網膜動脈閉塞						
被験眼	4	(1.1)	2	(0.6)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
硝子体癒着						
被験眼	4	(1.1)	2	(0.6)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
複視						
被験眼	3	(0.8)	2	(0.6)	4	(1.1)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.8)
網脈絡膜萎縮						
被験眼	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
対側眼	0		0		0	
網膜色素脱失						
被験眼	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
硝子体炎						
被験眼	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
霰粒腫						
被験眼	2	(0.6)	2	(0.6)	5	(1.4)
対側眼	2	(0.6)	4	(1.1)	2	(0.6)
睫毛乱生						
被験眼	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
角膜浮腫						
被験眼	2	(0.6)	2	(0.6)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
網膜剥離						
被験眼	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
硝子体出血						
被験眼	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
眼瞼皮膚弛緩症						
被験眼	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
網膜症						
被験眼	0		2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
網膜動脈塞栓症						
被験眼	0		2	(0.6)	0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
強膜炎						
被験眼	0		2	(0.6)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
水晶体混濁						
被験眼	7	(2.0)	1	(0.3)	4	(1.1)
対側眼	3	(0.8)	0		2	(0.6)
高眼圧症						
被験眼	4	(1.1)	1	(0.3)	0	
対側眼	4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)
眼瞼下垂						
被験眼	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
網膜色素上皮症						
被験眼	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	2	(0.6)	0		0	
眼精疲労						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
対側眼	1	(0.3)	0		3	(0.8)
網膜変性						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
対側眼	0		0		2	(0.6)
一過性黒内障						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
新生血管加齢黄斑変性						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	33	(9.2)	33	(9.2)	31	(8.6)
角膜障害						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼瞼浮腫						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
前房の炎症						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
虹彩毛様体炎						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
黄斑浮腫						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
硝子体細胞						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
角膜びらん						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	0		0		0	
羞明						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)
眼瞼外反						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
異常 3 色覚						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼瞼刺激						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
涙液分泌低下						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜浮腫						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	2	(0.6)	0		0	
網膜血管障害						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
網膜滲出物						
被験眼	0		1	(0.3)	3	(0.8)
対側眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
角膜上皮欠損						
被験眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	0		0		0	
視神経乳頭出血						
被験眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)
境界域緑内障						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
嚢胞様黄斑浮腫						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
糖尿病網膜症						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		2	(0.6)
黄斑剥離						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
潰瘍性角膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
眼の異常感						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
前房内細胞						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
動脈硬化性網膜症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
シャルル・ボネ症候群						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
角膜代償不全						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
角膜内皮炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
角膜縁凹窩						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
視測障害						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
落屑症候群						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼瞼嚢胞						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼瞼障害						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼瞼痛						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼球斜位						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
黄斑嚢胞						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
黄斑部瘢痕						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
瞼板腺炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼窩脂肪ヘルニア						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
電気性結膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜動脈血栓症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜血管周囲鞘形成						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜末梢血管拡張						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
増殖性網膜症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
ぶどう膜炎性緑内障						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
硝子体変性						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
緑内障						
被験眼	4	(1.1)	0		1	(0.3)
対側眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
眼瞼痙攣						
被験眼	3	(0.8)	0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
網膜静脈閉塞						
被験眼	3	(0.8)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
眼瞼縁痂皮						
被験眼	2	(0.6)	0		3	(0.8)
対側眼	3	(0.8)	0		2	(0.6)
黄斑変性						
被験眼	2	(0.6)	0		3	(0.8)
対側眼	0		0		1	(0.3)
結膜浮腫						
被験眼	2	(0.6)	0		2	(0.6)
対側眼	0		0		1	(0.3)
結膜色素沈着						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
角膜炎						
被験眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		2	(0.6)
上強膜炎						
被験眼	2	(0.6)	0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
虹彩癒着						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
眼の炎症						
被験眼	2	(0.6)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼球浮腫						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
角膜後面沈着物						
被験眼	2	(0.6)	0		0	
対側眼	0		0		0	
脈絡膜血管新生						
被験眼	1	(0.3)	0		3	(0.8)
対側眼	4	(1.1)	4	(1.1)	8	(2.2)
前房狭隅角						
被験眼	1	(0.3)	0		2	(0.6)
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
眼脂						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
眼瞼出血						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
前房色素沈着						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
角膜リポイド環						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
結膜濾過胞						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
角膜混濁						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
眼瞼皮膚乾燥						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
グレア						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
光輪視						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
虹彩萎縮						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	2	(0.6)	0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
角膜症						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
夜盲						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
非感染性結膜炎						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
視神経乳頭障害						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
視神経鞘出血						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜瘢痕						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜血管炎						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
高血圧性網膜症						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
網膜ドルーゼン						
被験眼	0		0		3	(0.8)
対側眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
星状硝子体症						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		0		0	
正常眼圧緑内障						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		0		2	(0.6)
瞼裂斑						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		0		2	(0.6)
網膜嚢胞						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		0		1	(0.3)
網膜沈着物						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
瞼裂狭小						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
一過性失明						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
脈絡網膜障害						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
結膜嚢胞						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
結膜刺激						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
角膜血管新生						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
角膜瘢痕						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
落屑緑内障						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼部腫脹						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
黄斑色素沈着						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
黄斑偽円孔						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
翼状片						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
網膜血管瘤						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
網膜血管新生						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
一般・全身障害および投与部位の状態						
被験眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
対側眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
注射部位疼痛						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
萎縮						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
顔面痛						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
分泌物分泌						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
肝胆道系障害						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
黄疸						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
感染症および寄生虫症						
被験眼	10	(2.8)	17	(4.7)	3	(0.8)
対側眼	4	(1.1)	7	(1.9)	9	(2.5)
結膜炎						
被験眼	3	(0.8)	9	(2.5)	3	(0.8)
対側眼	2	(0.6)	2	(0.6)	8	(2.2)
眼内炎						
被験眼	4	(1.1)	4	(1.1)	0	
対側眼	0		0		0	
ウイルス性結膜炎						
被験眼	0		3	(0.8)	0	
対側眼	0		2	(0.6)	0	
脈絡網膜炎						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
細菌性結膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		2	(0.6)	0	
細菌性角膜炎						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
麦粒腫						
被験眼	2	(0.6)	0		0	
対側眼	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
傷害，中毒および処置合併症						
被験眼	13	(3.6)	11	(3.1)	18	(5.0)
対側眼	6	(1.7)	3	(0.8)	6	(1.7)
角膜擦過傷						
被験眼	6	(1.7)	7	(1.9)	10	(2.8)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
眼挫傷						
被験眼	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
眼部化学的損傷						
被験眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	0		0		1	(0.3)
白内障手術合併症						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
裂傷						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
結膜擦過傷						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
眼外傷						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
前房出血						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
眼窩周囲出血						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	3	(0.8)	0		0	
処置による疼痛						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	0		0		0	
挫傷						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		0		1	(0.3)
顔面骨骨折						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
眼内異物						
被験眼	0		0		2	(0.6)
対側眼	0		1	(0.3)	2	(0.6)
外傷性白内障						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
結膜裂傷						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
処置合併症						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
臨床検査						
被験眼	18	(5.0)	13	(3.6)	17	(4.7)
対側眼	4	(1.1)	2	(0.6)	5	(1.4)
眼圧上昇						
被験眼	16	(4.5)	13	(3.6)	15	(4.2)
対側眼	1	(0.3)	2	(0.6)	5	(1.4)
網膜機能検査異常						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
視神経乳頭陥凹／乳頭比増加						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	2	(0.6)	0		0	
眼圧低下						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
ミオキミア						
被験眼	0		0		1	(0.3)
対側眼	0		0		0	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
被験眼	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
眼瞼乳頭腫						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		2	(0.6)	0	
眼の母斑						
被験眼	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
基底細胞癌						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
神経系障害						
被験眼	11	(3.1)	9	(2.5)	6	(1.7)
対側眼	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
視野欠損						
被験眼	9	(2.5)	7	(1.9)	5	(1.4)
対側眼	2	(0.6)	0		1	(0.3)
前兆を伴う片頭痛						
被験眼	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
対側眼	0		1	(0.3)	1	(0.3)
第 6 脳神経麻痺						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
知覚過敏						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
錯感覚						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
精神障害						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
シャルル・ボネ症候群						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		0		1	(0.3)
不安						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害						
被験眼	4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)
対側眼	4	(1.1)	1	(0.3)	0	
光線過敏性反応						
被験眼	0		1	(0.3)	0	
対側眼	0		1	(0.3)	0	
水疱						
被験眼	1	(0.3)	0		1	(0.3)
対側眼	1	(0.3)	0		0	
紅斑						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	
黄色板腫						
被験眼	1	(0.3)	0		0	
対側眼	1	(0.3)	0		0	

Source：Table 14.3.1-1.1_y2，Table 14.3.1-1.2_y2
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外の有害事象発現率は，RTH258 3 mg 群で 67.6%（242/358 名），RTH258 6 mg 群で 64.4%（232/360 名），アフリベルセプト群で 71.7%（258/360 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった眼以外の有害事象は，いずれの投与群も上咽頭炎（RTH258 3 mg 群：8.4%，RTH258 6 mg 群：6.9%，アフリベルセプト群：9.2%，以下同順）であった。

Week 96 まで：

眼以外の有害事象発現率はそれぞれ 84.1%，80.3%，84.2%であった。PT 別で発現率が最も高かった眼以外の有害事象は，いずれの投与群も上咽頭炎（12.3%，10.6%，12.2%）であった。

Table 4-13　有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C001 試験，SAF，Week 48）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	242	(67.6)	232	(64.4)	258	(71.7)
血液およびリンパ系障害	10	(2.8)	11	(3.1)	12	(3.3)
貧血	7	(2.0)	5	(1.4)	8	(2.2)
リンパ節症	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
白血球増加症	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.1)
血小板減少症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
巨赤芽球性貧血	0		1	(0.3)	0	
凝血異常	0		1	(0.3)	0	
白血球障害	0		1	(0.3)	0	
白血球減少症	1	(0.3)	0		0	
出血性貧血	0		0		1	(0.3)
赤血球増加症	0		0		1	(0.3)
心臓障害	21	(5.9)	21	(5.8)	24	(6.7)
心房細動	7	(2.0)	6	(1.7)	10	(2.8)
うっ血性心不全	3	(0.8)	4	(1.1)	3	(0.8)
冠動脈疾患	5	(1.4)	2	(0.6)	2	(0.6)
徐脈	2	(0.6)	2	(0.6)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
頻脈	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
不整脈	0		2	(0.6)	1	(0.3)
急性心筋梗塞	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
狭心症	0		1	(0.3)	3	(0.8)
心停止	0		1	(0.3)	1	(0.3)
心拡大	0		1	(0.3)	1	(0.3)
房室ブロック	0		1	(0.3)	0	
第二度房室ブロック	0		1	(0.3)	0	
心血管障害	0		1	(0.3)	0	
左室肥大	0		1	(0.3)	0	
動悸	0		1	(0.3)	0	
洞性頻脈	0		1	(0.3)	0	
大動脈弁閉鎖不全症	2	(0.6)	0		0	
心嚢液貯留	2	(0.6)	0		0	
心筋梗塞	1	(0.3)	0		2	(0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
心室性期外収縮	1	(0.3)	0		1	(0.3)
冠動脈硬化症	1	(0.3)	0		0	
心房粗動	1	(0.3)	0		0	
三尖弁閉鎖不全症	1	(0.3)	0		0	
心室性頻脈	1	(0.3)	0		0	
心障害	0		0		3	(0.8)
心不全	0		0		2	(0.6)
不安定狭心症	0		0		1	(0.3)
心臓弁閉鎖不全	0		0		1	(0.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	1	(0.3)	0		0	
5 型高脂血症	1	(0.3)	0		0	
耳および迷路障害	12	(3.4)	4	(1.1)	7	(1.9)
回転性めまい	4	(1.1)	2	(0.6)	3	(0.8)
聴力低下	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
耳痛	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
耳管狭窄	0		1	(0.3)	0	
耳鳴	1	(0.3)	0		1	(0.3)
難聴	1	(0.3)	0		0	
中耳滲出液	1	(0.3)	0		0	
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	0		0	
外耳の炎症	0		0		1	(0.3)
内分泌障害	6	(1.7)	4	(1.1)	3	(0.8)
甲状腺腫瘤	0		1	(0.3)	1	(0.3)
甲状腺腫	0		1	(0.3)	0	
副甲状腺機能亢進症	0		1	(0.3)	0	
甲状腺障害	0		1	(0.3)	0	
甲状腺機能低下症	5	(1.4)	0		2	(0.6)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.3)	0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	50	(14.0)	42	(11.7)	51	(14.2)
悪心	7	(2.0)	9	(2.5)	9	(2.5)
下痢	5	(1.4)	9	(2.5)	8	(2.2)
便秘	4	(1.1)	7	(1.9)	8	(2.2)
齲歯	2	(0.6)	6	(1.7)	5	(1.4)
胃食道逆流性疾患	7	(2.0)	4	(1.1)	1	(0.3)
腹痛	2	(0.6)	4	(1.1)	5	(1.4)
大腸ポリープ	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
口内乾燥	0		2	(0.6)	1	(0.3)
嘔吐	4	(1.1)	1	(0.3)	4	(1.1)
上腹部痛	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
裂孔ヘルニア	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
腹部不快感	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
腸憩室	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
歯肉退縮	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
憩室	0		1	(0.3)	2	(0.6)
大腸炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
鼓腸	0		1	(0.3)	1	(0.3)
腹水	0		1	(0.3)	0	
胃潰瘍	0		1	(0.3)	0	
胃炎	0		1	(0.3)	0	
歯肉痛	0		1	(0.3)	0	
膵炎	0		1	(0.3)	0	
肛門周囲痛	0		1	(0.3)	0	
後腹膜出血	0		1	(0.3)	0	
消化不良	3	(0.8)	0		1	(0.3)
歯痛	3	(0.8)	0		1	(0.3)
痔核	2	(0.6)	0		2	(0.6)
単径ヘルニア	2	(0.6)	0		0	
嚥下障害	1	(0.3)	0		2	(0.6)
腹部膨満	1	(0.3)	0		1	(0.3)
虚血性大腸炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
食中毒	1	(0.3)	0		1	(0.3)
直腸出血	1	(0.3)	0		1	(0.3)
下腹部痛	1	(0.3)	0		0	
後天性食道ウエッブ	1	(0.3)	0		0	
口唇炎	1	(0.3)	0		0	
顕微鏡的大腸炎	1	(0.3)	0		0	
出血性十二指腸潰瘍	1	(0.3)	0		0	
胃腸障害	1	(0.3)	0		0	
痔出血	1	(0.3)	0		0	
食道狭窄	1	(0.3)	0		0	
直腸攣縮	1	(0.3)	0		0	
腹部ヘルニア	0		0		2	(0.6)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
異常便	0		0		1	(0.3)
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.3)
血性下痢	0		0		1	(0.3)
出血性腸憩室	0		0		1	(0.3)
小腸炎	0		0		1	(0.3)
軟便	0		0		1	(0.3)
腸閉塞	0		0		1	(0.3)
腸管穿孔	0		0		1	(0.3)
非感染性歯肉炎	0		0		1	(0.3)
小腸閉塞	0		0		1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(4.2)	22	(6.1)	26	(7.2)
末梢性浮腫	2	(0.6)	4	(1.1)	4	(1.1)
非心臓性胸痛	1	(0.3)	4	(1.1)	5	(1.4)
疲労	3	(0.8)	3	(0.8)	4	(1.1)
無力症	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
末梢腫脹	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
悪寒	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
疼痛	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
発熱	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
胸部不快感	0		1	(0.3)	1	(0.3)
インフルエンザ様疾患	0		1	(0.3)	1	(0.3)
医薬品副作用	0		1	(0.3)	0	
歩行障害	0		1	(0.3)	0	
心疾患による浮腫	0		1	(0.3)	0	
異物感	0		1	(0.3)	0	
腫脹	0		1	(0.3)	0	
倦怠感	1	(0.3)	0		2	(0.6)
死亡	1	(0.3)	0		0	
浮腫	0		0		2	(0.6)
線維症	0		0		1	(0.3)
ヘルニア	0		0		1	(0.3)
肝胆道系障害	8	(2.2)	6	(1.7)	5	(1.4)
胆石症	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
胆管閉塞	0		1	(0.3)	0	
胆管拡張	0		1	(0.3)	0	
アルコール性脂肪肝	0		1	(0.3)	0	
肝不全	0		1	(0.3)	0	
肝機能異常	0		1	(0.3)	0	
脂肪肝	2	(0.6)	0		1	(0.3)
胆管結石	1	(0.3)	0		0	
胆汁性肝硬変	1	(0.3)	0		0	
胆嚢炎	1	(0.3)	0		0	
胆嚢ポリープ	0		0		1	(0.3)
急性肝炎	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
免疫系障害	8	(2.2)	13	(3.6)	11	(3.1)
季節性アレルギー	2	(0.6)	6	(1.7)	7	(1.9)
過敏症	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)
薬物過敏症	4	(1.1)	2	(0.6)	3	(0.8)
ワクチンアレルギー	0		1	(0.3)	0	
造影剤アレルギー	0		1	(0.3)	0	
感染症および寄生虫症	119	(33.2)	101	(28.1)	120	(33.3)
上咽頭炎	30	(8.4)	25	(6.9)	33	(9.2)
尿路感染	26	(7.3)	19	(5.3)	25	(6.9)
肺炎	5	(1.4)	14	(3.9)	13	(3.6)
インフルエンザ	8	(2.2)	13	(3.6)	8	(2.2)
気管支炎	9	(2.5)	9	(2.5)	8	(2.2)
上気道感染	8	(2.2)	9	(2.5)	7	(1.9)
副鼻腔炎	10	(2.8)	8	(2.2)	7	(1.9)
帯状疱疹	3	(0.8)	4	(1.1)	3	(0.8)
蜂巣炎	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
敗血症	0		3	(0.8)	0	
歯感染	3	(0.8)	2	(0.6)	4	(1.1)
憩室炎	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
胃腸炎	1	(0.3)	2	(0.6)	4	(1.1)
耳感染	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.8)
歯膿瘍	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
カンジダ感染	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
歯周炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
敗血症性ショック	0		2	(0.6)	0	
膀胱炎	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
下気道感染	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
腎感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
限局性感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
喉頭炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
腎盂腎炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
気道感染	0		1	(0.3)	3	(0.8)
歯瘻	0		1	(0.3)	0	
大腸菌性尿路感染	0		1	(0.3)	0	
膿痂疹	0		1	(0.3)	0	
クレブシエラ感染	0		1	(0.3)	0	
肺感染	0		1	(0.3)	0	
爪感染	0		1	(0.3)	0	
会陰蜂巣炎	0		1	(0.3)	0	
前立腺感染	0		1	(0.3)	0	
急性腎盂腎炎	0		1	(0.3)	0	
白癬感染	0		1	(0.3)	0	
足部白癬	0		1	(0.3)	0	
尿路性敗血症	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
創傷感染	0		1	(0.3)	0	
爪真菌症	4	(1.1)	0		1	(0.3)
慢性副鼻腔炎	2	(0.6)	0		1	(0.3)
真菌感染	2	(0.6)	0		0	
咽頭炎	1	(0.3)	0		2	(0.6)
四肢膿瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)
皮膚真菌感染	1	(0.3)	0		1	(0.3)
急性副鼻腔炎	1	(0.3)	0		0	
虫垂炎	1	(0.3)	0		0	
医療機器関連感染	1	(0.3)	0		0	
せつ	1	(0.3)	0		0	
歯肉膿瘍	1	(0.3)	0		0	
歯肉炎	1	(0.3)	0		0	
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.3)	0		0	
耳帯状疱疹	1	(0.3)	0		0	
ライム病	1	(0.3)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.3)	0		0	
歯髄炎	1	(0.3)	0		0	
膿疱性皮疹	1	(0.3)	0		0	
真菌重複感染	1	(0.3)	0		0	
腟感染	1	(0.3)	0		0	
外陰部腟カンジダ症	1	(0.3)	0		0	
消化管感染	0		0		2	(0.6)
ブドウ球菌感染	0		0		2	(0.6)
軟部組織膿瘍	0		0		1	(0.3)
感染性滑液包炎	0		0		1	(0.3)
胃感染	0		0		1	(0.3)
ウイルス性胃腸炎	0		0		1	(0.3)
H1N1 インフルエンザ	0		0		1	(0.3)
感染性皮膚嚢腫	0		0		1	(0.3)
感染	0		0		1	(0.3)
食道カンジダ症	0		0		1	(0.3)
急性中耳炎	0		0		1	(0.3)
細菌性肺炎	0		0		1	(0.3)
細菌性気道感染	0		0		1	(0.3)
鼻炎	0		0		1	(0.3)
真菌性上気道感染	0		0		1	(0.3)
細菌性尿路感染	0		0		1	(0.3)
ウイルス感染	0		0		1	(0.3)
外陰腟真菌感染	0		0		1	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症	42	(11.7)	33	(9.2)	44	(12.2)
挫傷	6	(1.7)	5	(1.4)	7	(1.9)
肋骨骨折	0		5	(1.4)	2	(0.6)
転倒	8	(2.2)	3	(0.8)	4	(1.1)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
裂傷	6	(1.7)	3	(0.8)	3	(0.8)
靭帯捻挫	3	(0.8)	3	(0.8)	1	(0.3)
脊椎圧迫骨折	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
処置による疼痛	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
肩甲骨骨折	0		2	(0.6)	0	
四肢損傷	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
手首関節骨折	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
歯牙破折	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
術後貧血	0		1	(0.3)	1	(0.3)
靭帯断裂	0		1	(0.3)	1	(0.3)
吻合部狭窄	0		1	(0.3)	0	
鎖骨骨折	0		1	(0.3)	0	
顔面損傷	0		1	(0.3)	0	
処置による嘔吐	0		1	(0.3)	0	
放射線皮膚損傷	0		1	(0.3)	0	
皮膚創傷	0		1	(0.3)	0	
熱傷	0		1	(0.3)	0	
尺骨神経損傷	0		1	(0.3)	0	
肉離れ	2	(0.6)	0		5	(1.4)
脳振盪	2	(0.6)	0		0	
引っかき傷	2	(0.6)	0		0	
頚椎骨折	1	(0.3)	0		2	(0.6)
足骨折	1	(0.3)	0		2	(0.6)
股関節部骨折	1	(0.3)	0		2	(0.6)
大腿骨頚部骨折	1	(0.3)	0		1	(0.3)
関節損傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
交通事故	1	(0.3)	0		1	(0.3)
皮膚擦過傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
外傷性血腫	1	(0.3)	0		1	(0.3)
節足動物咬傷	1	(0.3)	0		0	
節足動物刺傷	1	(0.3)	0		0	
胸部損傷	1	(0.3)	0		0	
顔面骨骨折	1	(0.3)	0		0	
腓骨骨折	1	(0.3)	0		0	
手骨折	1	(0.3)	0		0	
膝蓋骨骨折	1	(0.3)	0		0	
骨盤骨折	1	(0.3)	0		0	
処置後合併症	1	(0.3)	0		0	
皮膚損傷	1	(0.3)	0		0	
各種物質毒性	1	(0.3)	0		0	
硬膜下血腫	0		0		3	(0.8)
大腿骨骨折	0		0		2	(0.6)
関節脱臼	0		0		2	(0.6)
半月板損傷	0		0		2	(0.6)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
前腕骨折	0		0		1	(0.3)
頭部損傷	0		0		1	(0.3)
瘢痕ヘルニア	0		0		1	(0.3)
閉塞性瘢痕ヘルニア	0		0		1	(0.3)
つち指	0		0		1	(0.3)
頚部損傷	0		0		1	(0.3)
橈骨骨折	0		0		1	(0.3)
軟部組織損傷	0		0		1	(0.3)
脊柱損傷	0		0		1	(0.3)
脊椎骨折	0		0		1	(0.3)
胸骨骨折	0		0		1	(0.3)
腱断裂	0		0		1	(0.3)
尺骨骨折	0		0		1	(0.3)
臨床検査	34	(9.5)	37	(10.3)	42	(11.7)
血圧上昇	2	(0.6)	7	(1.9)	5	(1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(1.7)	6	(1.7)	4	(1.1)
血中コレステロール増加	2	(0.6)	3	(0.8)	5	(1.4)
血中尿酸増加	5	(1.4)	2	(0.6)	3	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
血中トリグリセリド増加	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
血中尿素増加	7	(2.0)	1	(0.3)	4	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
血中ブドウ糖増加	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
白血球数増加	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.1)
血中カリウム増加	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
血中鉄減少	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
心雑音	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
ヘモグロビン増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
好中球数減少	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
肝酵素上昇	0		1	(0.3)	2	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肝機能検査値上昇	0		1	(0.3)	1	(0.3)
血小板数減少	0		1	(0.3)	1	(0.3)
耳生検	0		1	(0.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ異常	0		1	(0.3)	0	
血中マグネシウム減少	0		1	(0.3)	0	
血中トリグリセリド異常	0		1	(0.3)	0	
凝固時間短縮	0		1	(0.3)	0	
ヘマトクリット増加	0		1	(0.3)	0	
肝酵素異常	0		1	(0.3)	0	
国際標準比増加	0		1	(0.3)	0	
単球数増加	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
便寄生虫検査陽性	0		1	(0.3)	0	
前立腺特異性抗原増加	0		1	(0.3)	0	
尿沈渣陽性	0		1	(0.3)	0	
血中クレアチニン増加	3	(0.8)	0		1	(0.3)
好中球数増加	2	(0.6)	0		1	(0.3)
臨床検査異常	2	(0.6)	0		0	
ヘマトクリット減少	1	(0.3)	0		2	(0.6)
グロブリン減少	1	(0.3)	0		1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.3)	0		1	(0.3)
体重減少	1	(0.3)	0		1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1	(0.3)	0		0	
アニオンギャップ増加	1	(0.3)	0		0	
血中重炭酸塩減少	1	(0.3)	0		0	
血中クロール減少	1	(0.3)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	0		0	
血中鉄増加	1	(0.3)	0		0	
血中トリグリセリド減少	1	(0.3)	0		0	
頚動脈雑音	1	(0.3)	0		0	
血小板数増加	1	(0.3)	0		0	
血中カリウム減少	0		0		2	(0.6)
フィブリン D ダイマー増加	0		0		2	(0.6)
ヘモグロビン減少	0		0		2	(0.6)
赤血球数減少	0		0		2	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		0		1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0		0		1	(0.3)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(0.3)
血中カルシウム増加	0		0		1	(0.3)
血中コレステロール減少	0		0		1	(0.3)
血中クレアチン増加	0		0		1	(0.3)
血中クレアチニン異常	0		0		1	(0.3)
血中クレアチニン減少	0		0		1	(0.3)
血中ブドウ糖異常	0		0		1	(0.3)
血中乳酸脱水素酵素減少	0		0		1	(0.3)
血中副甲状腺ホルモン増加	0		0		1	(0.3)
血中リン減少	0		0		1	(0.3)
血中ナトリウム増加	0		0		1	(0.3)
血中尿素異常	0		0		1	(0.3)
好酸球数増加	0		0		1	(0.3)
ヘマトクリット異常	0		0		1	(0.3)
ヘモグロビン異常	0		0		1	(0.3)
単球数異常	0		0		1	(0.3)
赤血球数増加	0		0		1	(0.3)
尿検査異常	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
代謝および栄養障害	22	(6.1)	22	(6.1)	26	(7.2)
ビタミン D 欠乏	1	(0.3)	4	(1.1)	3	(0.8)
高コレステロール血症	3	(0.8)	3	(0.8)	2	(0.6)
糖尿病	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
脱水	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(1.1)
低ナトリウム血症	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
痛風	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
低カリウム血症	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
高脂血症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
高カルシウム血症	0		1	(0.3)	0	
高尿酸血症	0		1	(0.3)	0	
代謝性アシドーシス	0		1	(0.3)	0	
代謝障害	0		1	(0.3)	0	
ビタミン B12 欠乏	0		1	(0.3)	0	
食欲減退	2	(0.6)	0		2	(0.6)
体液貯留	2	(0.6)	0		1	(0.3)
高血糖	2	(0.6)	0		0	
脂質異常症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
高カリウム血症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
栄養障害	1	(0.3)	0		1	(0.3)
高トリグリセリド血症	1	(0.3)	0		0	
低マグネシウム血症	1	(0.3)	0		0	
鉄欠乏	1	(0.3)	0		0	
2 型糖尿病	0		0		4	(1.1)
高ナトリウム血症	0		0		1	(0.3)
高リン酸塩血症	0		0		1	(0.3)
低アルブミン血症	0		0		1	(0.3)
低血糖	0		0		1	(0.3)
過小食	0		0		1	(0.3)
ビタミン B 群欠乏	0		0		1	(0.3)
体重変動	0		0		1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	51	(14.2)	56	(15.6)	60	(16.7)
関節痛	7	(2.0)	9	(2.5)	10	(2.8)
四肢痛	7	(2.0)	8	(2.2)	6	(1.7)
関節炎	2	(0.6)	8	(2.2)	10	(2.8)
背部痛	14	(3.9)	7	(1.9)	10	(2.8)
筋骨格痛	3	(0.8)	6	(1.7)	2	(0.6)
頚部痛	2	(0.6)	6	(1.7)	2	(0.6)
変形性関節症	7	(2.0)	4	(1.1)	5	(1.4)
変形性脊椎症	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
筋痙縮	1	(0.3)	2	(0.6)	6	(1.7)
筋骨格系胸痛	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
筋肉痛	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
椎間板変性症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
骨粗鬆症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
滑液包炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
滑液嚢腫	0		1	(0.3)	1	(0.3)
骨病変	0		1	(0.3)	0	
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0		1	(0.3)	0	
肋軟骨炎	0		1	(0.3)	0	
関節可動域低下	0		1	(0.3)	0	
関節腫脹	0		1	(0.3)	0	
筋緊張	0		1	(0.3)	0	
関節周囲炎	0		1	(0.3)	0	
脊椎痛	0		1	(0.3)	0	
脊椎すべり症	0		1	(0.3)	0	
関節リウマチ	2	(0.6)	0		0	
脊柱管狭窄症	2	(0.6)	0		0	
腱鞘炎	2	(0.6)	0		0	
筋骨格硬直	1	(0.3)	0		2	(0.6)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.3)	0		1	(0.3)
腱炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
痛風性関節炎	1	(0.3)	0		0	
シェーグレン症候群	1	(0.3)	0		0	
椎間板突出	0		0		3	(0.8)
筋力低下	0		0		3	(0.8)
足底筋膜炎	0		0		2	(0.6)
骨喪失	0		0		1	(0.3)
側腹部痛	0		0		1	(0.3)
足変形	0		0		1	(0.3)
関節硬直	0		0		1	(0.3)
骨減少症	0		0		1	(0.3)
側弯症	0		0		1	(0.3)
軟部組織腫瘤	0		0		1	(0.3)
顎関節症候群	0		0		1	(0.3)
狭窄性腱鞘炎	0		0		1	(0.3)
弾発指	0		0		1	(0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16	(4.5)	24	(6.7)	15	(4.2)
基底細胞癌	3	(0.8)	6	(1.7)	2	(0.6)
扁平上皮癌	2	(0.6)	2	(0.6)	0	
浸潤性乳管癌	0		2	(0.6)	0	
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
膀胱癌	0		1	(0.3)	1	(0.3)
良性副甲状腺腫瘍	0		1	(0.3)	1	(0.3)
膀胱新生物	0		1	(0.3)	0	
ボーエン病	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0		1	(0.3)	0	
胃癌	0		1	(0.3)	0	
肝癌	0		1	(0.3)	0	
肺腺癌	0		1	(0.3)	0	
肺癌第 4 期，細胞タイプ不明	0		1	(0.3)	0	
再発マントル細胞リンパ腫	0		1	(0.3)	0	
非小細胞肺癌	0		1	(0.3)	0	
膵癌	0		1	(0.3)	0	
前立腺癌	0		1	(0.3)	0	
結腸癌	1	(0.3)	0		1	(0.3)
肺の悪性新生物	1	(0.3)	0		1	(0.3)
メラノサイト性母斑	1	(0.3)	0		1	(0.3)
腺癌	1	(0.3)	0		0	
副腎癌	1	(0.3)	0		0	
大腸腺腫	1	(0.3)	0		0	
骨髄異形成症候群	1	(0.3)	0		0	
悪性新生物	1	(0.3)	0		0	
下垂体の良性腫瘍	1	(0.3)	0		0	
直腸腺癌	1	(0.3)	0		0	
腎細胞癌	1	(0.3)	0		0	
脂漏性角化症	1	(0.3)	0		0	
皮膚有棘細胞癌	1	(0.3)	0		0	
皮膚癌	0		0		2	(0.6)
急性骨髄性白血病	0		0		1	(0.3)
副腎腺腫	0		0		1	(0.3)
脳新生物	0		0		1	(0.3)
乳癌	0		0		1	(0.3)
胃腺腫	0		0		1	(0.3)
リンパ腫	0		0		1	(0.3)
皮膚神経内分泌癌	0		0		1	(0.3)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(0.3)
神経系障害	37	(10.3)	32	(8.9)	44	(12.2)
頭痛	7	(2.0)	7	(1.9)	11	(3.1)
失神	4	(1.1)	6	(1.7)	2	(0.6)
脳血管発作	2	(0.6)	4	(1.1)	2	(0.6)
浮動性めまい	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
手根管症候群	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
健忘	4	(1.1)	1	(0.3)	0	
振戦	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
片頭痛	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.1)
嗜眠	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
神経圧迫	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
坐骨神経痛	0		1	(0.3)	2	(0.6)
重症筋無力症	0		1	(0.3)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0		1	(0.3)	0	
記憶障害	0		1	(0.3)	0	
神経学的代償不全	0		1	(0.3)	0	
錯感覚	0		1	(0.3)	0	
パーキンソン病	0		1	(0.3)	0	
失神寸前の状態	0		1	(0.3)	0	
神経根障害	0		1	(0.3)	0	
認知症	3	(0.8)	0		3	(0.8)
一過性脳虚血発作	3	(0.8)	0		2	(0.6)
頭部不快感	2	(0.6)	0		2	(0.6)
末梢性ニューロパチー	2	(0.6)	0		2	(0.6)
代謝性脳症	1	(0.3)	0		2	(0.6)
痙攣発作	1	(0.3)	0		2	(0.6)
頚動脈閉塞	1	(0.3)	0		1	(0.3)
認知障害	1	(0.3)	0		1	(0.3)
感覚鈍麻	1	(0.3)	0		1	(0.3)
くも膜嚢胞	1	(0.3)	0		0	
平衡障害	1	(0.3)	0		0	
大脳萎縮	1	(0.3)	0		0	
ジスキネジア	1	(0.3)	0		0	
顔面麻痺	1	(0.3)	0		0	
意識消失	1	(0.3)	0		0	
モートン神経痛	1	(0.3)	0		0	
神経痛	0		0		2	(0.6)
運動失調	0		0		1	(0.3)
頚動脈狭窄	0		0		1	(0.3)
アルツハイマー型認知症	0		0		1	(0.3)
構語障害	0		0		1	(0.3)
脳症	0		0		1	(0.3)
てんかん	0		0		1	(0.3)
本態性振戦	0		0		1	(0.3)
水頭症	0		0		1	(0.3)
頭蓋内腫瘤	0		0		1	(0.3)
虚血性脳卒中	0		0		1	(0.3)
ラクナ梗塞	0		0		1	(0.3)
ミオクローヌス	0		0		1	(0.3)
嗅神経障害	0		0		1	(0.3)
緊張性頭痛	0		0		1	(0.3)
製品の問題	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
医療機器破損	0		1	(0.3)	0	
医療機器位置異常	1	(0.3)	0		0	
精神障害	23	(6.4)	15	(4.2)	20	(5.6)
不安	9	(2.5)	4	(1.1)	6	(1.7)
不眠症	6	(1.7)	4	(1.1)	7	(1.9)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
うつ病	3	(0.8)	4	(1.1)	6	(1.7)
激越	0		1	(0.3)	0	
アルコール乱用	0		1	(0.3)	0	
希死念慮を有するうつ病	0		1	(0.3)	0	
精神病性障害	0		1	(0.3)	0	
睡眠障害	0		1	(0.3)	0	
譫妄	3	(0.8)	0		2	(0.6)
精神状態変化	1	(0.3)	0		1	(0.3)
錯乱状態	1	(0.3)	0		0	
失見当識	1	(0.3)	0		0	
心的外傷後ストレス障害	1	(0.3)	0		0	
統合失調症	1	(0.3)	0		0	
適応障害	0		0		1	(0.3)
依存性パーソナリティ障害	0		0		1	(0.3)
頭を激しくぶっつける	0		0		1	(0.3)
腎および尿路障害	13	(3.6)	12	(3.3)	17	(4.7)
腎結石症	1	(0.3)	3	(0.8)	3	(0.8)
血尿	0		3	(0.8)	1	(0.3)
急性腎障害	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
緊張性膀胱	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
腎不全	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
水腎症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
糸球体腎炎	0		1	(0.3)	0	
頻尿	0		1	(0.3)	0	
腎尿細管壊死	0		1	(0.3)	0	
尿失禁	0		1	(0.3)	0	
尿流量減少	0		1	(0.3)	0	
腎嚢胞	4	(1.1)	0		4	(1.1)
慢性腎臓病	2	(0.6)	0		3	(0.8)
排尿困難	1	(0.3)	0		2	(0.6)
失禁	1	(0.3)	0		1	(0.3)
膀胱痛	1	(0.3)	0		0	
尿異常	1	(0.3)	0		0	
尿管結石症	0		0		2	(0.6)
糖尿	0		0		1	(0.3)
ループス腎炎	0		0		1	(0.3)
尿閉	0		0		1	(0.3)
生殖系および乳房障害	9	(2.5)	9	(2.5)	6	(1.7)
良性前立腺肥大症	5	(1.4)	3	(0.8)	4	(1.1)
乳房腫瘤	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
外陰腟乾燥	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
前立腺腫大	0		1	(0.3)	1	(0.3)
乳房嚢胞	0		1	(0.3)	0	
乳房痛	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
腟脱	0		1	(0.3)	0	
閉経後出血	1	(0.3)	0		0	
子宮ポリープ	1	(0.3)	0		0	
外陰腟そう痒症	1	(0.3)	0		0	
生殖器病変	0		0		1	(0.3)
前立腺炎	0		0		1	(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	38	(10.6)	37	(10.3)	41	(11.4)
咳嗽	10	(2.8)	9	(2.5)	6	(1.7)
慢性閉塞性肺疾患	2	(0.6)	8	(2.2)	8	(2.2)
呼吸困難	4	(1.1)	3	(0.8)	5	(1.4)
口腔咽頭痛	2	(0.6)	3	(0.8)	3	(0.8)
肺腫瘤	2	(0.6)	3	(0.8)	0	
鼻出血	1	(0.3)	3	(0.8)	4	(1.1)
気道うっ血	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
副鼻腔うっ血	0		2	(0.6)	3	(0.8)
呼吸不全	0		2	(0.6)	2	(0.6)
睡眠時無呼吸症候群	0		2	(0.6)	2	(0.6)
気胸	0		2	(0.6)	0	
湿性咳嗽	0		2	(0.6)	0	
上気道咳症候群	0		2	(0.6)	0	
喘息	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
肺水腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
アレルギー性鼻炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
慢性気管支炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
肺高血圧症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
急性呼吸窮迫症候群	0		1	(0.3)	0	
間質性肺疾患	0		1	(0.3)	0	
肺浸潤	0		1	(0.3)	0	
鼻潰瘍	0		1	(0.3)	0	
起坐呼吸	0		1	(0.3)	0	
鼻閉	3	(0.8)	0		3	(0.8)
胸水	2	(0.6)	0		0	
無気肺	1	(0.3)	0		1	(0.3)
副鼻腔不快感	1	(0.3)	0		1	(0.3)
気管支拡張症	1	(0.3)	0		0	
発声障害	1	(0.3)	0		0	
肺気腫	1	(0.3)	0		0	
縦隔血腫	1	(0.3)	0		0	
肺塞栓症	1	(0.3)	0		0	
鼻漏	1	(0.3)	0		0	
咽喉刺激感	1	(0.3)	0		0	
急性呼吸不全	0		0		2	(0.6)
アレルギー性副鼻腔炎	0		0		1	(0.3)
発作性夜間呼吸困難	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
喀血	0		0		1	(0.3)
低酸素症	0		0		1	(0.3)
咽頭出血	0		0		1	(0.3)
胸膜肥厚	0		0		1	(0.3)
副鼻腔障害	0		0		1	(0.3)
喘鳴	0		0		1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	24	(6.7)	23	(6.4)	24	(6.7)
湿疹	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
そう痒症	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
接触皮膚炎	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
皮膚潰瘍	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
光線角化症	0		2	(0.6)	3	(0.8)
皮膚病変	4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)
蕁麻疹	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
紅斑	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
過角化	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
酒さ	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
発疹	0		1	(0.3)	3	(0.8)
脱毛症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
寝汗	0		1	(0.3)	1	(0.3)
皮膚筋炎	0		1	(0.3)	0	
皮膚乾燥	0		1	(0.3)	0	
さじ状爪	0		1	(0.3)	0	
皮下気腫	0		1	(0.3)	0	
乾癬	2	(0.6)	0		0	
冷汗	1	(0.3)	0		0	
斑状出血	1	(0.3)	0		0	
汗疹	1	(0.3)	0		0	
全身性そう痒症	1	(0.3)	0		0	
皮膚びらん	1	(0.3)	0		0	
皮膚刺激	1	(0.3)	0		0	
皮膚炎	0		0		3	(0.8)
水疱	0		0		1	(0.3)
睫毛眉毛脱落症	0		0		1	(0.3)
爪ジストロフィー	0		0		1	(0.3)
爪甲脱落症	0		0		1	(0.3)
皮膚灼熱感	0		0		1	(0.3)
うっ滞性皮膚炎	0		0		1	(0.3)
外科および内科処置	0		1	(0.3)	1	(0.3)
腫瘤切除	0		1	(0.3)	0	
膝手術	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
血管障害	39	(10.9)	23	(6.4)	28	(7.8)
高血圧	24	(6.7)	12	(3.3)	14	(3.9)
低血圧	2	(0.6)	4	(1.1)	3	(0.8)
静脈瘤	0		2	(0.6)	0	
血腫	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
動脈硬化症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
深部静脈血栓症	0		1	(0.3)	3	(0.8)
大動脈狭窄	0		1	(0.3)	1	(0.3)
末梢静脈疾患	0		1	(0.3)	1	(0.3)
ほてり	0		1	(0.3)	0	
末梢冷感	0		1	(0.3)	0	
末梢性虚血	0		1	(0.3)	0	
コントロール不良の血圧	2	(0.6)	0		1	(0.3)
末梢動脈狭窄	2	(0.6)	0		1	(0.3)
末梢血管障害	2	(0.6)	0		0	
高血圧クリーゼ	1	(0.3)	0		2	(0.6)
大動脈瘤	1	(0.3)	0		0	
動脈閉塞性疾患	1	(0.3)	0		0	
起立性低血圧	1	(0.3)	0		0	
静脈炎	1	(0.3)	0		0	
大腿動脈瘤	0		0		1	(0.3)
間欠性跛行	0		0		1	(0.3)
蒼白	0		0		1	(0.3)
鎖骨下動脈スチール症候群	0		0		1	(0.3)

Source：Table 14.3.1-1.3

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-14 有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C001 試験，SAF，Week 96）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
合計	301	(84.1)	289	(80.3)	303	(84.2)
血液およびリンパ系障害	17	(4.7)	13	(3.6)	22	(6.1)
貧血	12	(3.4)	7	(1.9)	15	(4.2)
白血球増加症	2	(0.6)	1	(0.3)	5	(1.4)
リンパ節症	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
好中球減少症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
凝血異常	0		1	(0.3)	1	(0.3)
血小板減少症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
巨赤芽球性貧血	0		1	(0.3)	0	
白血球障害	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
白血球減少症	1	(0.3)	0		0	
正色素性正球性貧血	1	(0.3)	0		0	
鉄欠乏性貧血	0		0		2	(0.6)
出血性貧血	0		0		1	(0.3)
リンパ球減少症	0		0		1	(0.3)
汎血球減少症	0		0		1	(0.3)
赤血球増加症	0		0		1	(0.3)
心臓障害	40	(11.2)	38	(10.6)	41	(11.4)
うっ血性心不全	6	(1.7)	9	(2.5)	6	(1.7)
心房細動	13	(3.6)	8	(2.2)	15	(4.2)
頻脈	1	(0.3)	4	(1.1)	2	(0.6)
冠動脈疾患	9	(2.5)	3	(0.8)	3	(0.8)
徐脈	2	(0.6)	3	(0.8)	0	
狭心症	0		3	(0.8)	4	(1.1)
心筋梗塞	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(0.8)
不整脈	0		2	(0.6)	2	(0.6)
急性心筋梗塞	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
心停止	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
心拡大	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
動悸	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
心房粗動	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
三尖弁閉鎖不全症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
心障害	0		1	(0.3)	3	(0.8)
左室肥大	0		1	(0.3)	2	(0.6)
心血管障害	0		1	(0.3)	1	(0.3)
大動脈弁狭窄	0		1	(0.3)	0	
房室ブロック	0		1	(0.3)	0	
第二度房室ブロック	0		1	(0.3)	0	
左脚ブロック	0		1	(0.3)	0	
冠動脈閉塞	0		1	(0.3)	0	
冠動脈狭窄	0		1	(0.3)	0	
心筋虚血	0		1	(0.3)	0	
洞性頻脈	0		1	(0.3)	0	
心室性期外収縮	2	(0.6)	0		1	(0.3)
大動脈弁閉鎖不全症	2	(0.6)	0		0	
心嚢液貯留	2	(0.6)	0		0	
心不全	1	(0.3)	0		2	(0.6)
左室不全	1	(0.3)	0		2	(0.6)
冠動脈硬化症	1	(0.3)	0		0	
心原性ショック	1	(0.3)	0		0	
僧帽弁逸脱	1	(0.3)	0		0	
上室性期外収縮	1	(0.3)	0		0	
頻脈性不整脈	1	(0.3)	0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
心室性頻脈	1	(0.3)	0		0	
急性左室不全	0		0		2	(0.6)
不安定狭心症	0		0		1	(0.3)
慢性心不全	0		0		1	(0.3)
心室血栓症	0		0		1	(0.3)
心肺停止	0		0		1	(0.3)
心筋症	0		0		1	(0.3)
心臓弁閉鎖不全	0		0		1	(0.3)
虚血性心筋症	0		0		1	(0.3)
洞性徐脈	0		0		1	(0.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	2	(0.6)	0		0	
心内膜線維弾性症	1	(0.3)	0		0	
5 型高脂血症	1	(0.3)	0		0	
耳および迷路障害	18	(5.0)	10	(2.8)	13	(3.6)
回転性めまい	5	(1.4)	2	(0.6)	5	(1.4)
耳痛	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
耳そう痒症	0		2	(0.6)	1	(0.3)
聴力低下	5	(1.4)	1	(0.3)	1	(0.3)
耳鳴	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
耳部腫脹	0		1	(0.3)	0	
耳管機能障害	0		1	(0.3)	0	
耳管狭窄	0		1	(0.3)	0	
耳垢分泌過多	0		1	(0.3)	0	
耳垢栓塞	2	(0.6)	0		0	
難聴	1	(0.3)	0		0	
中耳滲出液	1	(0.3)	0		0	
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	0		0	
感音性難聴	0		0		1	(0.3)
耳管閉塞	0		0		1	(0.3)
外耳の炎症	0		0		1	(0.3)
乳突洞滲出液	0		0		1	(0.3)
内分泌障害	9	(2.5)	5	(1.4)	6	(1.7)
甲状腺機能低下症	6	(1.7)	1	(0.3)	4	(1.1)
甲状腺腫瘤	0		1	(0.3)	1	(0.3)
甲状腺腫	0		1	(0.3)	0	
副甲状腺機能亢進症	0		1	(0.3)	0	
甲状腺障害	0		1	(0.3)	0	
甲状腺機能亢進症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
男性性腺機能低下	1	(0.3)	0		0	
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.3)	0		0	
胃腸障害	86	(24.0)	68	(18.9)	79	(21.9)
下痢	11	(3.1)	14	(3.9)	13	(3.6)
便秘	11	(3.1)	13	(3.6)	13	(3.6)
悪心	17	(4.7)	12	(3.3)	12	(3.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
齲歯	6	(1.7)	8	(2.2)	7	(1.9)
胃食道逆流性疾患	11	(3.1)	7	(1.9)	3	(0.8)
嘔吐	7	(2.0)	6	(1.7)	5	(1.4)
大腸ポリープ	2	(0.6)	6	(1.7)	1	(0.3)
腹痛	5	(1.4)	5	(1.4)	7	(1.9)
歯痛	4	(1.1)	2	(0.6)	4	(1.1)
裂孔ヘルニア	4	(1.1)	2	(0.6)	3	(0.8)
上腹部痛	3	(0.8)	2	(0.6)	3	(0.8)
痔核	3	(0.8)	2	(0.6)	3	(0.8)
憩室	0		2	(0.6)	2	(0.6)
口内乾燥	0		2	(0.6)	1	(0.3)
腹部不快感	5	(1.4)	1	(0.3)	3	(0.8)
消化不良	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
腸憩室	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
胃炎	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
単径ヘルニア	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
腸閉塞	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
大腸炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
胃潰瘍	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
胃腸出血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
歯肉退縮	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
歯の脱落	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
小腸炎	0		1	(0.3)	2	(0.6)
鼓腸	0		1	(0.3)	1	(0.3)
直腸ポリープ	0		1	(0.3)	1	(0.3)
小腸閉塞	0		1	(0.3)	1	(0.3)
腹水	0		1	(0.3)	0	
びらん性食道炎	0		1	(0.3)	0	
歯肉出血	0		1	(0.3)	0	
歯肉痛	0		1	(0.3)	0	
口の感覚鈍麻	0		1	(0.3)	0	
イレウス	0		1	(0.3)	0	
膵炎	0		1	(0.3)	0	
肛門周囲痛	0		1	(0.3)	0	
後腹膜出血	0		1	(0.3)	0	
小腸穿孔	0		1	(0.3)	0	
口内炎	0		1	(0.3)	0	
臍ヘルニア	0		1	(0.3)	0	
腹部膨満	2	(0.6)	0		2	(0.6)
食中毒	2	(0.6)	0		1	(0.3)
直腸出血	2	(0.6)	0		1	(0.3)
嚥下障害	1	(0.3)	0		3	(0.8)
歯周病	1	(0.3)	0		2	(0.6)
アフタ性潰瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
虚血性大腸炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
下腹部痛	1	(0.3)	0		0	
後天性食道ウエッブ	1	(0.3)	0		0	
裂肛	1	(0.3)	0		0	
口唇炎	1	(0.3)	0		0	
顕微鏡的大腸炎	1	(0.3)	0		0	
出血性十二指腸潰瘍	1	(0.3)	0		0	
胃ポリープ	1	(0.3)	0		0	
胃腸管血管異形成	1	(0.3)	0		0	
胃腸障害	1	(0.3)	0		0	
血便排泄	1	(0.3)	0		0	
痔出血	1	(0.3)	0		0	
大腸出血	1	(0.3)	0		0	
下部消化管出血	1	(0.3)	0		0	
口腔内潰瘍形成	1	(0.3)	0		0	
食道運動低下	1	(0.3)	0		0	
食道狭窄	1	(0.3)	0		0	
口腔障害	1	(0.3)	0		0	
口腔内痛	1	(0.3)	0		0	
直腸攣縮	1	(0.3)	0		0	
逆流性胃炎	1	(0.3)	0		0	
腹部ヘルニア	0		0		3	(0.8)
異常便	0		0		1	(0.3)
急性腹症	0		0		1	(0.3)
バレット食道	0		0		1	(0.3)
慢性胃炎	0		0		1	(0.3)
血性下痢	0		0		1	(0.3)
出血性腸憩室	0		0		1	(0.3)
十二指腸ポリープ	0		0		1	(0.3)
十二指腸潰瘍	0		0		1	(0.3)
十二指腸炎	0		0		1	(0.3)
軟便	0		0		1	(0.3)
胃障害	0		0		1	(0.3)
好酸球性胃腸炎	0		0		1	(0.3)
腸管穿孔	0		0		1	(0.3)
非感染性歯肉炎	0		0		1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	34	(9.5)	31	(8.6)	42	(11.7)
末梢性浮腫	4	(1.1)	7	(1.9)	8	(2.2)
疲労	5	(1.4)	5	(1.4)	4	(1.1)
非心臓性胸痛	3	(0.8)	4	(1.1)	6	(1.7)
無力症	7	(2.0)	3	(0.8)	2	(0.6)
末梢腫脹	4	(1.1)	2	(0.6)	3	(0.8)
発熱	4	(1.1)	2	(0.6)	2	(0.6)
歩行障害	0		2	(0.6)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
胸痛	3	(0.8)	1	(0.3)	3	(0.8)
疼痛	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
インフルエンザ様疾患	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
胸部不快感	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
倦怠感	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
悪寒	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
医薬品副作用	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
小結節	0		1	(0.3)	0	
心疾患による浮腫	0		1	(0.3)	0	
異物感	0		1	(0.3)	0	
腫脹	0		1	(0.3)	0	
死亡	1	(0.3)	0		2	(0.6)
腫瘤	1	(0.3)	0		0	
狭窄	1	(0.3)	0		0	
浮腫	0		0		2	(0.6)
顔面痛	0		0		1	(0.3)
冷感	0		0		1	(0.3)
ヘルニア	0		0		1	(0.3)
埋込み部位内出血	0		0		1	(0.3)
肝胆道系障害	11	(3.1)	10	(2.8)	10	(2.8)
胆石症	5	(1.4)	2	(0.6)	5	(1.4)
肝機能異常	0		2	(0.6)	1	(0.3)
胆嚢炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
胆管閉塞	0		1	(0.3)	0	
胆管拡張	0		1	(0.3)	0	
アルコール性脂肪肝	0		1	(0.3)	0	
肝不全	0		1	(0.3)	0	
肝病変	0		1	(0.3)	0	
脂肪肝	2	(0.6)	0		3	(0.8)
胆管結石	2	(0.6)	0		0	
急性胆嚢炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
胆汁性肝硬変	1	(0.3)	0		0	
胆管炎	1	(0.3)	0		0	
胆嚢ポリープ	0		0		1	(0.3)
急性肝炎	0		0		1	(0.3)
免疫系障害	13	(3.6)	19	(5.3)	16	(4.4)
季節性アレルギー	3	(0.8)	10	(2.8)	9	(2.5)
過敏症	2	(0.6)	4	(1.1)	1	(0.3)
薬物過敏症	6	(1.7)	3	(0.8)	5	(1.4)
ワクチンアレルギー	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
造影剤アレルギー	0		1	(0.3)	0	
節足動物刺傷アレルギー	1	(0.3)	0		0	
化学物質アレルギー	1	(0.3)	0		0	
アナフィラキシー反応	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
感染症および寄生虫症	178	(49.7)	149	(41.4)	175	(48.6)
上咽頭炎	44	(12.3)	38	(10.6)	44	(12.2)
肺炎	17	(4.7)	32	(8.9)	20	(5.6)
尿路感染	41	(11.5)	27	(7.5)	41	(11.4)
上気道感染	17	(4.7)	18	(5.0)	16	(4.4)
インフルエンザ	17	(4.7)	17	(4.7)	20	(5.6)
気管支炎	13	(3.6)	13	(3.6)	22	(6.1)
副鼻腔炎	17	(4.7)	11	(3.1)	14	(3.9)
帯状疱疹	6	(1.7)	8	(2.2)	8	(2.2)
膀胱炎	9	(2.5)	5	(1.4)	4	(1.1)
蜂巣炎	4	(1.1)	5	(1.4)	3	(0.8)
敗血症	3	(0.8)	5	(1.4)	1	(0.3)
ウイルス性胃腸炎	5	(1.4)	4	(1.1)	2	(0.6)
憩室炎	3	(0.8)	4	(1.1)	4	(1.1)
歯膿瘍	3	(0.8)	3	(0.8)	5	(1.4)
大腸菌性尿路感染	0		3	(0.8)	0	
敗血症性ショック	0		3	(0.8)	0	
歯感染	6	(1.7)	2	(0.6)	5	(1.4)
耳感染	3	(0.8)	2	(0.6)	5	(1.4)
胃腸炎	3	(0.8)	2	(0.6)	5	(1.4)
歯周炎	3	(0.8)	2	(0.6)	0	
カンジダ感染	2	(0.6)	2	(0.6)	0	
腎感染	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.8)
尿路性敗血症	0		2	(0.6)	0	
下気道感染	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
喉頭炎	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
口腔ヘルペス	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
咽頭炎	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
腎盂腎炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
限局性感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
急性副鼻腔炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
前立腺感染	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
歯髄炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
気道感染	0		1	(0.3)	4	(1.1)
ブドウ球菌感染	0		1	(0.3)	2	(0.6)
胃感染	0		1	(0.3)	1	(0.3)
創傷感染	0		1	(0.3)	1	(0.3)
膿瘍	0		1	(0.3)	0	
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0		1	(0.3)	0	
歯瘻	0		1	(0.3)	0	
エプスタイン・バーウイルス血症	0		1	(0.3)	0	
大腸菌感染	0		1	(0.3)	0	
ウイルス性消化管感染	0		1	(0.3)	0	
膿痂疹	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
椎間板炎	0		1	(0.3)	0	
クレブシエラ感染	0		1	(0.3)	0	
肺感染	0		1	(0.3)	0	
爪感染	0		1	(0.3)	0	
会陰蜂巣炎	0		1	(0.3)	0	
シュードモナス感染	0		1	(0.3)	0	
急性腎盂腎炎	0		1	(0.3)	0	
白癬感染	0		1	(0.3)	0	
足部白癬	0		1	(0.3)	0	
気管気管支炎	0		1	(0.3)	0	
爪真菌症	4	(1.1)	0		3	(0.8)
慢性副鼻腔炎	3	(0.8)	0		2	(0.6)
真菌感染	2	(0.6)	0		1	(0.3)
皮膚真菌感染	2	(0.6)	0		1	(0.3)
四肢膿瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)
急性中耳炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
頚部膿瘍	1	(0.3)	0		0	
口腔膿瘍	1	(0.3)	0		0	
ダニ皮膚炎	1	(0.3)	0		0	
虫垂炎	1	(0.3)	0		0	
医療機器関連感染	1	(0.3)	0		0	
せつ	1	(0.3)	0		0	
細菌性消化管感染	1	(0.3)	0		0	
歯肉膿瘍	1	(0.3)	0		0	
歯肉炎	1	(0.3)	0		0	
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.3)	0		0	
耳帯状疱疹	1	(0.3)	0		0	
咬傷感染	1	(0.3)	0		0	
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1	(0.3)	0		0	
ライム病	1	(0.3)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.3)	0		0	
乳頭腫ウイルス感染	1	(0.3)	0		0	
膿疱性皮疹	1	(0.3)	0		0	
真菌重複感染	1	(0.3)	0		0	
扁桃炎	1	(0.3)	0		0	
腟感染	1	(0.3)	0		0	
ウイルス性上気道感染	1	(0.3)	0		0	
外陰部腟カンジダ症	1	(0.3)	0		0	
消化管感染	0		0		2	(0.6)
感染性皮膚嚢腫	0		0		2	(0.6)
骨髄炎	0		0		2	(0.6)
ウイルス感染	0		0		2	(0.6)
軟部組織膿瘍	0		0		1	(0.3)
細菌感染	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
細気管支炎	0		0		1	(0.3)
ウイルス性気管支炎	0		0		1	(0.3)
感染性滑液包炎	0		0		1	(0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0		0		1	(0.3)
精巣上体炎	0		0		1	(0.3)
H1N1 インフルエンザ	0		0		1	(0.3)
壊死性筋膜炎	0		0		1	(0.3)
食道カンジダ症	0		0		1	(0.3)
外耳炎	0		0		1	(0.3)
細菌性肺炎	0		0		1	(0.3)
細菌性気道感染	0		0		1	(0.3)
鼻炎	0		0		1	(0.3)
唾液腺炎	0		0		1	(0.3)
皮膚感染	0		0		1	(0.3)
真菌性上気道感染	0		0		1	(0.3)
細菌性尿路感染	0		0		1	(0.3)
ウイルス性咽頭炎	0		0		1	(0.3)
外陰膣真菌感染	0		0		1	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症	72	(20.1)	63	(17.5)	77	(21.4)
挫傷	7	(2.0)	12	(3.3)	12	(3.3)
転倒	18	(5.0)	10	(2.8)	7	(1.9)
肋骨骨折	1	(0.3)	6	(1.7)	5	(1.4)
裂傷	9	(2.5)	5	(1.4)	6	(1.7)
処置による疼痛	2	(0.6)	4	(1.1)	2	(0.6)
靭帯捻挫	4	(1.1)	3	(0.8)	3	(0.8)
皮膚擦過傷	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
歯牙破折	3	(0.8)	2	(0.6)	2	(0.6)
四肢損傷	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
脊椎圧迫骨折	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
手首関節骨折	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(0.8)
大腿骨骨折	0		2	(0.6)	4	(1.1)
鎖骨骨折	0		2	(0.6)	0	
肩甲骨骨折	0		2	(0.6)	0	
肉離れ	4	(1.1)	1	(0.3)	10	(2.8)
手骨折	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
頭部損傷	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
硬膜下血腫	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
靭帯断裂	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
半月板損傷	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
外傷性血腫	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
術後貧血	0		1	(0.3)	1	(0.3)
橈骨骨折	0		1	(0.3)	1	(0.3)
皮膚創傷	0		1	(0.3)	1	(0.3)
胸骨骨折	0		1	(0.3)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
創傷	0		1	(0.3)	1	(0.3)
吻合部狭窄	0		1	(0.3)	0	
剥離骨折	0		1	(0.3)	0	
圧迫骨折	0		1	(0.3)	0	
眼挫傷	0		1	(0.3)	0	
顔面損傷	0		1	(0.3)	0	
下肢骨折	0		1	(0.3)	0	
過量投与	0		1	(0.3)	0	
処置による嘔吐	0		1	(0.3)	0	
放射線皮膚損傷	0		1	(0.3)	0	
熱傷	0		1	(0.3)	0	
歯牙損傷	0		1	(0.3)	0	
尺骨神経損傷	0		1	(0.3)	0	
足骨折	4	(1.1)	0		2	(0.6)
顔面骨骨折	3	(0.8)	0		2	(0.6)
関節損傷	2	(0.6)	0		2	(0.6)
脳振盪	2	(0.6)	0		1	(0.3)
恥骨骨折	2	(0.6)	0		1	(0.3)
引っかき傷	2	(0.6)	0		0	
頚椎骨折	1	(0.3)	0		2	(0.6)
股関節部骨折	1	(0.3)	0		2	(0.6)
節足動物咬傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
節足動物刺傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
大腿骨頚部骨折	1	(0.3)	0		1	(0.3)
損傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
交通事故	1	(0.3)	0		1	(0.3)
皮膚損傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
脊椎骨折	1	(0.3)	0		1	(0.3)
偶発的過量投与	1	(0.3)	0		0	
胸部損傷	1	(0.3)	0		0	
硬膜裂傷	1	(0.3)	0		0	
腓骨骨折	1	(0.3)	0		0	
体内異物	1	(0.3)	0		0	
上腕骨骨折	1	(0.3)	0		0	
腸骨骨折	1	(0.3)	0		0	
靭帯損傷	1	(0.3)	0		0	
膝蓋骨骨折	1	(0.3)	0		0	
骨盤骨折	1	(0.3)	0		0	
処置後合併症	1	(0.3)	0		0	
外傷後頚部症候群	1	(0.3)	0		0	
くも膜下出血	1	(0.3)	0		0	
各種物質毒性	1	(0.3)	0		0	
上肢骨折	1	(0.3)	0		0	
関節脱臼	0		0		2	(0.6)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
腱断裂	0		0		2	(0.6)
第 3 度熱傷	0		0		1	(0.3)
椎骨脱臼	0		0		1	(0.3)
前腕骨折	0		0		1	(0.3)
瘢痕ヘルニア	0		0		1	(0.3)
つち指	0		0		1	(0.3)
頚部損傷	0		0		1	(0.3)
軟部組織損傷	0		0		1	(0.3)
脊柱損傷	0		0		1	(0.3)
尺骨骨折	0		0		1	(0.3)
臨床検査	54	(15.1)	54	(15.0)	59	(16.4)
血圧上昇	9	(2.5)	9	(2.5)	9	(2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(2.2)	8	(2.2)	7	(1.9)
血中尿酸増加	7	(2.0)	4	(1.1)	4	(1.1)
血中コレステロール増加	4	(1.1)	4	(1.1)	5	(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.1)	3	(0.8)	3	(0.8)
尿中白血球	0		3	(0.8)	0	
血中尿素増加	10	(2.8)	2	(0.6)	5	(1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.4)	2	(0.6)	3	(0.8)
血中ブドウ糖増加	5	(1.4)	2	(0.6)	3	(0.8)
血中クレアチニン増加	4	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.3)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	3	(0.8)	2	(0.6)	3	(0.8)
血中トリグリセリド増加	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
血中カリウム増加	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
心雑音	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
尿沈渣陽性	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(1.1)	1	(0.3)	6	(1.7)
白血球数増加	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
血中鉄減少	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
血中カリウム減少	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
血小板数減少	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
ヘモグロビン増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
単球数増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
好中球数減少	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
肝酵素上昇	0		1	(0.3)	3	(0.8)
心拍数不整	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肝機能検査値上昇	0		1	(0.3)	1	(0.3)
赤血球数増加	0		1	(0.3)	1	(0.3)
耳生検	0		1	(0.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ異常	0		1	(0.3)	0	
血中マグネシウム減少	0		1	(0.3)	0	
血圧低下	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中ナトリウム減少	0		1	(0.3)	0	
血中トリグリセリド異常	0		1	(0.3)	0	
凝固時間短縮	0		1	(0.3)	0	
ヘマトクリット増加	0		1	(0.3)	0	
心拍数減少	0		1	(0.3)	0	
肝酵素異常	0		1	(0.3)	0	
国際標準比増加	0		1	(0.3)	0	
便寄生虫検査陽性	0		1	(0.3)	0	
ブドウ球菌検査陽性	0		1	(0.3)	0	
トロポニン増加	0		1	(0.3)	0	
好中球数増加	2	(0.6)	0		1	(0.3)
尿検査異常	2	(0.6)	0		1	(0.3)
臨床検査異常	2	(0.6)	0		0	
ヘマトクリット減少	1	(0.3)	0		2	(0.6)
体重減少	1	(0.3)	0		2	(0.6)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	0		1	(0.3)
グロブリン減少	1	(0.3)	0		1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.3)	0		1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1	(0.3)	0		0	
アニオンギャップ増加	1	(0.3)	0		0	
細菌検査陽性	1	(0.3)	0		0	
抱合ビリルビン増加	1	(0.3)	0		0	
血中重炭酸塩減少	1	(0.3)	0		0	
血中クロール減少	1	(0.3)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	0		0	
血中鉄増加	1	(0.3)	0		0	
血液検査異常	1	(0.3)	0		0	
血中トリグリセリド減少	1	(0.3)	0		0	
血中尿酸減少	1	(0.3)	0		0	
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.3)	0		0	
頚動脈雑音	1	(0.3)	0		0	
尿中ブドウ糖	1	(0.3)	0		0	
血液学的検査異常	1	(0.3)	0		0	
リンパ球数減少	1	(0.3)	0		0	
血小板数増加	1	(0.3)	0		0	
ヘモグロビン減少	0		0		3	(0.8)
赤血球数減少	0		0		3	(0.8)
血中コレステロール減少	0		0		2	(0.6)
フィブリン D ダイマー増加	0		0		2	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0		0		1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0		0		1	(0.3)
血中アルブミン減少	0		0		1	(0.3)
血中カルシウム増加	0		0		1	(0.3)
血球数異常	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
血中クレアチン増加	0		0		1	(0.3)
血中クレアチニン異常	0		0		1	(0.3)
血中クレアチニン減少	0		0		1	(0.3)
血中ブドウ糖異常	0		0		1	(0.3)
血中乳酸脱水素酵素減少	0		0		1	(0.3)
血中副甲状腺ホルモン増加	0		0		1	(0.3)
血中リン減少	0		0		1	(0.3)
血中ナトリウム増加	0		0		1	(0.3)
血中尿素異常	0		0		1	(0.3)
尿中血陽性	0		0		1	(0.3)
心電図異常	0		0		1	(0.3)
好酸球数増加	0		0		1	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0		0		1	(0.3)
ヘマトクリット異常	0		0		1	(0.3)
ヘモグロビン異常	0		0		1	(0.3)
乳房撮影異常	0		0		1	(0.3)
単球数異常	0		0		1	(0.3)
便潜血陽性	0		0		1	(0.3)
代謝および栄養障害	49	(13.7)	43	(11.9)	42	(11.7)
ビタミン D 欠乏	3	(0.8)	6	(1.7)	4	(1.1)
糖尿病	2	(0.6)	6	(1.7)	3	(0.8)
低ナトリウム血症	6	(1.7)	5	(1.4)	3	(0.8)
高コレステロール血症	5	(1.4)	5	(1.4)	4	(1.1)
低カリウム血症	3	(0.8)	5	(1.4)	3	(0.8)
脱水	4	(1.1)	4	(1.1)	8	(2.2)
高脂血症	3	(0.8)	4	(1.1)	2	(0.6)
ビタミン B12 欠乏	3	(0.8)	3	(0.8)	0	
高カリウム血症	1	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.6)
痛風	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
2 型糖尿病	1	(0.3)	2	(0.6)	5	(1.4)
食欲減退	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
脂質異常症	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
栄養障害	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
高尿酸血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
葉酸欠乏	0		1	(0.3)	0	
高カルシウム血症	0		1	(0.3)	0	
代謝性アシドーシス	0		1	(0.3)	0	
代謝性アルカローシス	0		1	(0.3)	0	
代謝障害	0		1	(0.3)	0	
鉄欠乏	4	(1.1)	0		0	
高血糖	3	(0.8)	0		0	
体液貯留	2	(0.6)	0		2	(0.6)
耐糖能障害	2	(0.6)	0		0	
高トリグリセリド血症	1	(0.3)	0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
血液量減少症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
悪液質	1	(0.3)	0		0	
低カルシウム血症	1	(0.3)	0		0	
低マグネシウム血症	1	(0.3)	0		0	
マグネシウム欠乏	1	(0.3)	0		0	
肥満	1	(0.3)	0		0	
高ナトリウム血症	0		0		1	(0.3)
高リン酸塩血症	0		0		1	(0.3)
血液量増加症	0		0		1	(0.3)
低アルブミン血症	0		0		1	(0.3)
低血糖	0		0		1	(0.3)
過小食	0		0		1	(0.3)
ビタミン B 群欠乏	0		0		1	(0.3)
体重変動	0		0		1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	88	(24.6)	89	(24.7)	95	(26.4)
関節痛	19	(5.3)	15	(4.2)	21	(5.8)
四肢痛	14	(3.9)	15	(4.2)	10	(2.8)
背部痛	26	(7.3)	14	(3.9)	17	(4.7)
関節炎	4	(1.1)	12	(3.3)	13	(3.6)
筋骨格痛	4	(1.1)	10	(2.8)	4	(1.1)
変形性関節症	14	(3.9)	9	(2.5)	11	(3.1)
頚部痛	2	(0.6)	8	(2.2)	3	(0.8)
筋痙縮	1	(0.3)	4	(1.1)	7	(1.9)
変形性脊椎症	3	(0.8)	3	(0.8)	3	(0.8)
脊椎すべり症	1	(0.3)	3	(0.8)	3	(0.8)
筋骨格系胸痛	1	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.6)
滑液包炎	3	(0.8)	2	(0.6)	3	(0.8)
筋肉痛	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
肩回旋筋腱板症候群	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
関節周囲炎	2	(0.6)	2	(0.6)	0	
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
椎間板突出	4	(1.1)	1	(0.3)	4	(1.1)
脊柱管狭窄症	4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)
椎間板変性症	3	(0.8)	1	(0.3)	3	(0.8)
腱炎	3	(0.8)	1	(0.3)	3	(0.8)
骨粗鬆症	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
筋力低下	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
関節リウマチ	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
腱鞘炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
骨減少症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肋軟骨炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
足変形	0		1	(0.3)	1	(0.3)
側弯症	0		1	(0.3)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
滑液嚢腫	0		1	(0.3)	1	(0.3)
狭窄性腱鞘炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
骨病変	0		1	(0.3)	0	
骨腫脹	0		1	(0.3)	0	
関節ロック	0		1	(0.3)	0	
関節可動域低下	0		1	(0.3)	0	
関節腫脹	0		1	(0.3)	0	
脊柱前弯症	0		1	(0.3)	0	
筋緊張	0		1	(0.3)	0	
膝蓋大腿関節痛症候群	0		1	(0.3)	0	
脊椎痛	0		1	(0.3)	0	
滑膜炎	0		1	(0.3)	0	
腱障害	0		1	(0.3)	0	
筋骨格硬直	3	(0.8)	0		2	(0.6)
多発性関節炎	2	(0.6)	0		0	
足底筋膜炎	1	(0.3)	0		2	(0.6)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.3)	0		1	(0.3)
外骨腫	1	(0.3)	0		0	
骨折痛	1	(0.3)	0		0	
痛風性関節炎	1	(0.3)	0		0	
関節過伸展	1	(0.3)	0		0	
脊柱後弯症	1	(0.3)	0		0	
顎痛	1	(0.3)	0		0	
恥骨痛	1	(0.3)	0		0	
シェーグレン症候群	1	(0.3)	0		0	
頚部脊柱管狭窄症	0		0		2	(0.6)
関節滲出液	0		0		2	(0.6)
弾発指	0		0		2	(0.6)
関節障害	0		0		1	(0.3)
骨喪失	0		0		1	(0.3)
尾骨痛	0		0		1	(0.3)
側腹部痛	0		0		1	(0.3)
関節硬直	0		0		1	(0.3)
軟部組織腫瘤	0		0		1	(0.3)
脊椎炎	0		0		1	(0.3)
顎関節症候群	0		0		1	(0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	31	(8.7)	36	(10.0)	36	(10.0)
基底細胞癌	5	(1.4)	8	(2.2)	6	(1.7)
扁平上皮癌	3	(0.8)	3	(0.8)	2	(0.6)
皮膚有棘細胞癌	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
悪性黒色腫	0		2	(0.6)	1	(0.3)
前立腺癌	0		2	(0.6)	1	(0.3)
浸潤性乳管癌	0		2	(0.6)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
非小細胞肺癌	0		2	(0.6)	0	
胃癌	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
大腸腺腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
悪性新生物	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
肺癌第 4 期，細胞タイプ不明	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
遠隔転移を伴う新生物	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
乳癌	0		1	(0.3)	2	(0.6)
膀胱癌	0		1	(0.3)	1	(0.3)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肺腺癌	0		1	(0.3)	1	(0.3)
良性副甲状腺腫瘍	0		1	(0.3)	1	(0.3)
膀胱新生物	0		1	(0.3)	0	
ボーエン病	0		1	(0.3)	0	
肝癌	0		1	(0.3)	0	
白血病	0		1	(0.3)	0	
再発マントル細胞リンパ腫	0		1	(0.3)	0	
膵癌	0		1	(0.3)	0	
形質細胞性骨髄腫	0		1	(0.3)	0	
口腔内扁平上皮癌	0		1	(0.3)	0	
皮膚癌	3	(0.8)	0		4	(1.1)
脂漏性角化症	3	(0.8)	0		1	(0.3)
皮膚乳頭腫	2	(0.6)	0		2	(0.6)
肺の悪性新生物	2	(0.6)	0		1	(0.3)
結腸癌	1	(0.3)	0		1	(0.3)
メラノサイト性母斑	1	(0.3)	0		1	(0.3)
アクロコルドン	1	(0.3)	0		0	
腺癌	1	(0.3)	0		0	
副腎癌	1	(0.3)	0		0	
骨巨細胞腫瘍	1	(0.3)	0		0	
癌疼痛	1	(0.3)	0		0	
異形成母斑	1	(0.3)	0		0	
耳新生物	1	(0.3)	0		0	
口唇の悪性新生物，病期不明	1	(0.3)	0		0	
骨髄異形成症候群	1	(0.3)	0		0	
下垂体の良性腫瘍	1	(0.3)	0		0	
直腸腺癌	1	(0.3)	0		0	
腎細胞癌	1	(0.3)	0		0	
下咽頭扁平上皮癌	1	(0.3)	0		0	
胃腺腫	0		0		2	(0.6)
副腎腺腫	0		0		1	(0.3)
脳新生物	0		0		1	(0.3)
脂肪腫	0		0		1	(0.3)
遠隔転移を伴う肺癌	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
リンパ腫	0		0		1	(0.3)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0		0		1	(0.3)
皮膚神経内分泌癌	0		0		1	(0.3)
遠隔転移を伴う膵癌	0		0		1	(0.3)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0		0		1	(0.3)
多血球系異形成を伴う不応性血球減少症	0		0		1	(0.3)
神経系障害	62	(17.3)	54	(15.0)	64	(17.8)
頭痛	10	(2.8)	12	(3.3)	13	(3.6)
浮動性めまい	9	(2.5)	8	(2.2)	6	(1.7)
失神	6	(1.7)	7	(1.9)	6	(1.7)
坐骨神経痛	5	(1.4)	4	(1.1)	5	(1.4)
脳血管発作	3	(0.8)	4	(1.1)	3	(0.8)
認知症	4	(1.1)	3	(0.8)	3	(0.8)
手根管症候群	2	(0.6)	3	(0.8)	0	
神経圧迫	3	(0.8)	2	(0.6)	0	
末梢性ニューロパチー	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
健忘	5	(1.4)	1	(0.3)	0	
一過性脳虚血発作	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
振戦	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
片頭痛	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.1)
嗜眠	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
代謝性脳症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
錯感覚	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
アルツハイマー型認知症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
脳出血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
腰髄神経根障害	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
運動失調	0		1	(0.3)	1	(0.3)
重症筋無力症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0		1	(0.3)	0	
記憶障害	0		1	(0.3)	0	
脊髄症	0		1	(0.3)	0	
神経学的代償不全	0		1	(0.3)	0	
パーキンソン病	0		1	(0.3)	0	
失神寸前の状態	0		1	(0.3)	0	
神経根痛	0		1	(0.3)	0	
神経根障害	0		1	(0.3)	0	
感覚鈍麻	4	(1.1)	0		2	(0.6)
頭部不快感	3	(0.8)	0		2	(0.6)
認知障害	2	(0.6)	0		1	(0.3)
神経痛	1	(0.3)	0		4	(1.1)
頚動脈閉塞	1	(0.3)	0		3	(0.8)
痙攣発作	1	(0.3)	0		3	(0.8)
くも膜嚢胞	1	(0.3)	0		0	
平衡障害	1	(0.3)	0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
大脳萎縮	1	(0.3)	0		0	
脳梗塞	1	(0.3)	0		0	
ジスキネジア	1	(0.3)	0		0	
顔面麻痺	1	(0.3)	0		0	
出血性脳梗塞	1	(0.3)	0		0	
ICU 関連筋力低下	1	(0.3)	0		0	
頭蓋内動脈瘤	1	(0.3)	0		0	
意識消失	1	(0.3)	0		0	
腰仙部神経根障害	1	(0.3)	0		0	
モートン神経痛	1	(0.3)	0		0	
後頭神経痛	1	(0.3)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(0.3)	0		0	
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.3)	0		0	
頚動脈狭窄	0		0		2	(0.6)
頚髄神経根障害	0		0		2	(0.6)
失声症	0		0		1	(0.3)
頚動脈疾患	0		0		1	(0.3)
構語障害	0		0		1	(0.3)
脳症	0		0		1	(0.3)
てんかん	0		0		1	(0.3)
本態性振戦	0		0		1	(0.3)
水頭症	0		0		1	(0.3)
味覚減退	0		0		1	(0.3)
嗅覚減退	0		0		1	(0.3)
頭蓋内腫瘤	0		0		1	(0.3)
虚血性脳卒中	0		0		1	(0.3)
ラクナ梗塞	0		0		1	(0.3)
ミオクローヌス	0		0		1	(0.3)
嗅神経障害	0		0		1	(0.3)
多発ニューロパチー	0		0		1	(0.3)
緊張性頭痛	0		0		1	(0.3)
製品の問題	3	(0.8)	3	(0.8)	0	
医療機器破損	0		2	(0.6)	0	
医療機器不具合	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
医療機器位置異常	1	(0.3)	0		0	
医療機器機能不良	1	(0.3)	0		0	
精神障害	40	(11.2)	18	(5.0)	28	(7.8)
不安	13	(3.6)	5	(1.4)	10	(2.8)
不眠症	11	(3.1)	5	(1.4)	10	(2.8)
うつ病	7	(2.0)	5	(1.4)	7	(1.9)
睡眠障害	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
激越	0		1	(0.3)	0	
アルコール乱用	0		1	(0.3)	0	
希死念慮を有するうつ病	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
精神病性障害	0		1	(0.3)	0	
譫妄	5	(1.4)	0		2	(0.6)
錯乱状態	3	(0.8)	0		2	(0.6)
精神状態変化	1	(0.3)	0		1	(0.3)
失見当識	1	(0.3)	0		0	
大うつ病	1	(0.3)	0		0	
心的外傷後ストレス障害	1	(0.3)	0		0	
統合失調症	1	(0.3)	0		0	
自殺企図	1	(0.3)	0		0	
適応障害	0		0		1	(0.3)
依存性パーソナリティ障害	0		0		1	(0.3)
頭を激しくぶっつける	0		0		1	(0.3)
ストレス	0		0		1	(0.3)
腎および尿路障害	24	(6.7)	28	(7.8)	34	(9.4)
血尿	2	(0.6)	7	(1.9)	2	(0.6)
腎結石症	1	(0.3)	7	(1.9)	4	(1.1)
緊張性膀胱	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)
急性腎障害	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
腎嚢胞	4	(1.1)	1	(0.3)	5	(1.4)
腎不全	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
排尿困難	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
尿閉	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
尿失禁	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
腎機能障害	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
水腎症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
急性腎前性腎不全	0		1	(0.3)	0	
糸球体腎炎	0		1	(0.3)	0	
ケトン尿	0		1	(0.3)	0	
腎症	0		1	(0.3)	0	
頻尿	0		1	(0.3)	0	
腎障害	0		1	(0.3)	0	
腎尿細管壊死	0		1	(0.3)	0	
尿流量減少	0		1	(0.3)	0	
慢性腎臓病	2	(0.6)	0		5	(1.4)
失禁	1	(0.3)	0		3	(0.8)
膀胱障害	1	(0.3)	0		0	
膀胱痛	1	(0.3)	0		0	
高血圧性腎症	1	(0.3)	0		0	
尿異常	1	(0.3)	0		0	
尿管結石症	0		0		2	(0.6)
腺性膀胱炎	0		0		1	(0.3)
末期腎疾患	0		0		1	(0.3)
糖尿	0		0		1	(0.3)
ループス腎炎	0		0		1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
尿意切迫	0		0		1	(0.3)
尿管狭窄	0		0		1	(0.3)
生殖系および乳房障害	15	(4.2)	12	(3.3)	12	(3.3)
良性前立腺肥大症	8	(2.2)	5	(1.4)	5	(1.4)
前立腺腫大	0		2	(0.6)	2	(0.6)
乳房腫瘤	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
外陰腟乾燥	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
乳房嚢胞	0		1	(0.3)	0	
乳房痛	0		1	(0.3)	0	
腟脱	0		1	(0.3)	0	
萎縮性外陰腟炎	1	(0.3)	0		2	(0.6)
線維嚢胞性乳腺疾患	1	(0.3)	0		0	
卵巣嚢胞	1	(0.3)	0		0	
閉経後出血	1	(0.3)	0		0	
子宮ポリープ	1	(0.3)	0		0	
外陰腟そう痒症	1	(0.3)	0		0	
生殖器病変	0		0		1	(0.3)
前立腺炎	0		0		1	(0.3)
腟出血	0		0		1	(0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	65	(18.2)	55	(15.3)	68	(18.9)
咳嗽	20	(5.6)	13	(3.6)	17	(4.7)
慢性閉塞性肺疾患	6	(1.7)	12	(3.3)	12	(3.3)
呼吸困難	9	(2.5)	6	(1.7)	8	(2.2)
肺腫瘤	2	(0.6)	4	(1.1)	2	(0.6)
副鼻腔うっ血	1	(0.3)	4	(1.1)	5	(1.4)
呼吸不全	0		4	(1.1)	2	(0.6)
口腔咽頭痛	4	(1.1)	3	(0.8)	6	(1.7)
鼻出血	2	(0.6)	3	(0.8)	4	(1.1)
睡眠時無呼吸症候群	0		3	(0.8)	2	(0.6)
上気道咳症候群	0		3	(0.8)	0	
喘息	5	(1.4)	2	(0.6)	2	(0.6)
気道うっ血	4	(1.1)	2	(0.6)	3	(0.8)
アレルギー性鼻炎	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(0.8)
肺気腫	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
湿性咳嗽	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
気胸	0		2	(0.6)	2	(0.6)
肺塞栓症	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
肺水腫	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
肺高血圧症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
慢性気管支炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
急性呼吸不全	0		1	(0.3)	2	(0.6)
低酸素症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
急性呼吸窮迫症候群	0		1	(0.3)	0	
慢性呼吸不全	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
間質性肺疾患	0		1	(0.3)	0	
肺浸潤	0		1	(0.3)	0	
鼻中隔弯曲	0		1	(0.3)	0	
鼻潰瘍	0		1	(0.3)	0	
起坐呼吸	0		1	(0.3)	0	
無気肺	4	(1.1)	0		1	(0.3)
鼻閉	3	(0.8)	0		5	(1.4)
胸水	3	(0.8)	0		2	(0.6)
喘鳴	2	(0.6)	0		4	(1.1)
鼻漏	2	(0.6)	0		0	
副鼻腔不快感	1	(0.3)	0		1	(0.3)
気管支拡張症	1	(0.3)	0		0	
発声障害	1	(0.3)	0		0	
労作性呼吸困難	1	(0.3)	0		0	
肺障害	1	(0.3)	0		0	
縦隔血腫	1	(0.3)	0		0	
鼻茸	1	(0.3)	0		0	
肺線維症	1	(0.3)	0		0	
拘束性肺疾患	1	(0.3)	0		0	
咽喉刺激感	1	(0.3)	0		0	
喀血	0		0		2	(0.6)
アレルギー性副鼻腔炎	0		0		1	(0.3)
誤嚥	0		0		1	(0.3)
気管支反応性亢進	0		0		1	(0.3)
発作性夜間呼吸困難	0		0		1	(0.3)
咽頭出血	0		0		1	(0.3)
胸膜肥厚	0		0		1	(0.3)
副鼻腔障害	0		0		1	(0.3)
上気道うっ血	0		0		1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	35	(9.8)	34	(9.4)	38	(10.6)
湿疹	4	(1.1)	3	(0.8)	2	(0.6)
光線角化症	2	(0.6)	3	(0.8)	3	(0.8)
蕁麻疹	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)
皮膚炎	0		3	(0.8)	3	(0.8)
そう痒症	4	(1.1)	2	(0.6)	3	(0.8)
接触皮膚炎	3	(0.8)	2	(0.6)	3	(0.8)
皮膚潰瘍	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.8)
過角化	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
酒さ	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
発疹	0		2	(0.6)	3	(0.8)
皮膚病変	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
皮膚乾燥	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)
脱毛症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
紅斑	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
寝汗	0		1	(0.3)	2	(0.6)
アレルギー性皮膚炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
うっ滞性皮膚炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
皮脂欠乏症	0		1	(0.3)	0	
皮膚筋炎	0		1	(0.3)	0	
皮膚肉芽腫	0		1	(0.3)	0	
さじ状爪	0		1	(0.3)	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0		1	(0.3)	0	
皮下気腫	0		1	(0.3)	0	
乾癬	3	(0.8)	0		1	(0.3)
皮膚刺激	2	(0.6)	0		0	
嵌入爪	1	(0.3)	0		1	(0.3)
脂漏性皮膚炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
冷汗	1	(0.3)	0		0	
薬疹	1	(0.3)	0		0	
斑状出血	1	(0.3)	0		0	
多汗症	1	(0.3)	0		0	
硬化性苔癬	1	(0.3)	0		0	
稗粒腫	1	(0.3)	0		0	
汗疹	1	(0.3)	0		0	
多形皮膚萎縮症	1	(0.3)	0		0	
全身性そう痒症	1	(0.3)	0		0	
皮膚色素脱失	1	(0.3)	0		0	
皮膚びらん	1	(0.3)	0		0	
日光黒子	1	(0.3)	0		0	
水疱	0		0		1	(0.3)
糖尿病性足病変	0		0		1	(0.3)
貨幣状湿疹	0		0		1	(0.3)
環状紅斑	0		0		1	(0.3)
睫毛眉毛脱落症	0		0		1	(0.3)
爪ジストロフィー	0		0		1	(0.3)
爪甲脱落症	0		0		1	(0.3)
類天疱瘡	0		0		1	(0.3)
皮膚灼熱感	0		0		1	(0.3)
皮膚変色	0		0		1	(0.3)
皮膚亀裂	0		0		1	(0.3)
外科および内科処置	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
腫瘤切除	0		1	(0.3)	0	
入院	1	(0.3)	0		0	
副鼻腔手術	1	(0.3)	0		0	
血管障害	59	(16.5)	44	(12.2)	43	(11.9)
高血圧	33	(9.2)	25	(6.9)	24	(6.7)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低血圧	5	(1.4)	6	(1.7)	5	(1.4)
静脈瘤	0		3	(0.8)	0	
血腫	7	(2.0)	2	(0.6)	4	(1.1)
動脈硬化症	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
高血圧クリーゼ	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
末梢静脈疾患	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
リンパ浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
末梢性虚血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
静脈炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
深部静脈血栓症	0		1	(0.3)	4	(1.1)
大動脈狭窄	0		1	(0.3)	1	(0.3)
ほてり	0		1	(0.3)	0	
末梢冷感	0		1	(0.3)	0	
側頭動脈炎	0		1	(0.3)	0	
静脈血栓症	0		1	(0.3)	0	
末梢血管障害	3	(0.8)	0		0	
コントロール不良の血圧	2	(0.6)	0		1	(0.3)
末梢動脈狭窄	2	(0.6)	0		1	(0.3)
起立性低血圧	2	(0.6)	0		0	
大動脈瘤	1	(0.3)	0		0	
動脈閉塞性疾患	1	(0.3)	0		0	
血圧変動	1	(0.3)	0		0	
静脈塞栓症	1	(0.3)	0		0	
下大静脈閉塞	1	(0.3)	0		0	
動脈障害	0		0		1	(0.3)
大腿動脈瘤	0		0		1	(0.3)
間欠性跛行	0		0		1	(0.3)
蒼白	0		0		1	(0.3)
鎖骨下動脈スチール症候群	0		0		1	(0.3)

Source：Table 14.3.1-1.3_y2

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

2）副作用（治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象）

被験眼の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-15（Week 48）及び Table 4-16（Week 96）に，眼以外の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-17（Week 48）及び Table 4-18（Week 96）に示す。

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼で治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，RTH258 3 mg 群で 4.5%（16/358 名），RTH258 6 mg 群で 6.4%（23/360 名），アフリベルセプト群で 3.1%（11/360 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，RTH258 群ではぶどう膜炎（RTH258 3 mg 群：1.1%，RTH258 6 mg 群：1.7%，アフリベルセプト群：0%，以下同順），アフリベルセプト群では網膜色素上皮裂孔（0.8%，1.4%，0.8%）であった。

被験眼で治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 19.3%，17.8%，15.6%であり，PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの投与群も結膜出血（7.5%，5.6%，4.4%）であった。

なお，対側眼で治験薬又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-3.2）。

Week 96 まで：

被験眼で治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 6.4%，7.8%，3.1%でああった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，RTH258 群ではぶどう膜炎（1.4%，1.7%，0%），アフリベルセプト群では網膜色素上皮裂孔（0.8%，1.4%，0.8%）及び網膜出血（0%，0.6%，0.8%）であった。

被験眼で治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 22.6%，22.2%，19.2%であり，PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの投与群も結膜出血（10.1%，7.2%，6.7%）であった。

なお，対側眼で治験薬又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-3.2_y2）。

Table 4-15 副作用発現被験者数・発現率：被験眼（C001 試験，SAF，Week 48）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	80	(22.3)	80	(22.2)	64	(17.8)
治験薬との関連あり	16	(4.5)	23	(6.4)	11	(3.1)
治験薬投与手技との関連あり	69	(19.3)	64	(17.8)	56	(15.6)
眼障害	69	(19.3)	75	(20.8)	55	(15.3)
治験薬との関連あり	16	(4.5)	23	(6.4)	11	(3.1)
治験薬投与手技との関連あり	58	(16.2)	59	(16.4)	47	(13.1)
結膜出血	27	(7.5)	20	(5.6)	16	(4.4)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	27	(7.5)	20	(5.6)	16	(4.4)
眼痛	13	(3.6)	14	(3.9)	10	(2.8)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	13	(3.6)	14	(3.9)	10	(2.8)
硝子体浮遊物	9	(2.5)	13	(3.6)	5	(1.4)
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	9	(2.5)	11	(3.1)	4	(1.1)
眼刺激	6	(1.7)	8	(2.2)	6	(1.7)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	6	(1.7)	8	(2.2)	6	(1.7)
ぶどう膜炎	4	(1.1)	6	(1.7)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	4	(1.1)	6	(1.7)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	1	(0.3)
網膜色素上皮裂孔	3	(0.8)	5	(1.4)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	3	(0.8)	5	(1.4)	3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
眼部不快感	4	(1.1)	4	(1.1)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	4	(1.1)	2	(0.6)
霧視	7	(2.0)	3	(0.8)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	7	(2.0)	3	(0.8)	2	(0.6)
硝子体剥離	5	(1.4)	3	(0.8)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	5	(1.4)	3	(0.8)	2	(0.6)
眼の異物感	4	(1.1)	3	(0.8)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	3	(0.8)	3	(0.8)
網膜裂孔	1	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		3	(0.8)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
虹彩炎	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	3	(0.8)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
網膜出血	0		3	(0.8)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	2	(0.6)
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
流涙増加	5	(1.4)	2	(0.6)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	5	(1.4)	2	(0.6)	0	
眼充血	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)
点状角膜炎	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.1)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.1)
眼乾燥	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
視力障害	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
結膜充血	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
硝子体細胞	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
硝子体炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
前房の炎症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
眼精疲労	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
眼の異常感	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
前房内細胞	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
角膜浮腫	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
眼そう痒症	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
眼瞼刺激	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
羞明	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
網膜動脈血栓症	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
網膜血管周囲鞘形成	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
増殖性網膜症	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
強膜炎	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
潰瘍性角膜炎	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
硝子体出血	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
視力低下	3	(0.8)	0		0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
眼瞼浮腫	2	(0.6)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	0		0	
眼瞼痙攣	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
核性白内障	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
結膜浮腫	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
角膜障害	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
上強膜炎	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
眼の炎症	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
虹彩毛様体炎	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
角膜後面沈着物	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
高眼圧症	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
光視症	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
網膜動脈閉塞	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
網膜剥離	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
網膜血管炎	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
網膜下液	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
硝子体癒着	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
黄斑円孔	0		0		2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		2	(0.6)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		2	(0.6)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
角膜上皮欠損	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
角膜びらん	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
水晶体混濁	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
黄斑線維症	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
網膜下線維症	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
不快感	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
顔面痛	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
感染症および寄生虫症	5	(1.4)	3	(0.8)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	2	(0.6)	1	(0.3)
眼内炎	4	(1.1)	2	(0.6)	0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	2	(0.6)	0	
脈絡網膜炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
結膜炎	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
傷害，中毒および処置合併症	5	(1.4)	3	(0.8)	8	(2.2)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	5	(1.4)	3	(0.8)	8	(2.2)
角膜擦過傷	3	(0.8)	2	(0.6)	7	(1.9)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	2	(0.6)	7	(1.9)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
眼部化学的損傷	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
前房出血	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
処置による疼痛	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
結膜裂傷	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
臨床検査	6	(1.7)	4	(1.1)	4	(1.1)
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	0	
治験薬投与手技との関連あり	6	(1.7)	2	(0.6)	4	(1.1)
眼圧上昇	6	(1.7)	4	(1.1)	4	(1.1)
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	0	
治験薬投与手技との関連あり	6	(1.7)	2	(0.6)	4	(1.1)
神経系障害	6	(1.7)	5	(1.4)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	6	(1.7)	5	(1.4)	0	
視野欠損	6	(1.7)	5	(1.4)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	6	(1.7)	5	(1.4)	0	
錯感覚	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
紅斑	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	

Source：Table 14.3.1-3.1

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-16 副作用発現被験者数・発現率：被験眼（C001 試験，SAF，Week 96）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	97	(27.1)	97	(26.9)	77	(21.4)
治験薬との関連あり	23	(6.4)	28	(7.8)	11	(3.1)
治験薬投与手技との関連あり	81	(22.6)	80	(22.2)	69	(19.2)
眼障害	84	(23.5)	88	(24.4)	65	(18.1)
治験薬との関連あり	22	(6.1)	28	(7.8)	11	(3.1)
治験薬投与手技との関連あり	68	(19.0)	71	(19.7)	57	(15.8)
結膜出血	36	(10.1)	26	(7.2)	24	(6.7)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	36	(10.1)	26	(7.2)	24	(6.7)
眼痛	18	(5.0)	15	(4.2)	14	(3.9)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	18	(5.0)	15	(4.2)	14	(3.9)
硝子体浮遊物	9	(2.5)	14	(3.9)	8	(2.2)
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	9	(2.5)	12	(3.3)	7	(1.9)
眼刺激	7	(2.0)	8	(2.2)	6	(1.7)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	7	(2.0)	8	(2.2)	6	(1.7)
ぶどう膜炎	5	(1.4)	6	(1.7)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	5	(1.4)	6	(1.7)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	1	(0.3)
霧視	9	(2.5)	5	(1.4)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	8	(2.2)	4	(1.1)	3	(0.8)
硝子体剥離	6	(1.7)	5	(1.4)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	6	(1.7)	5	(1.4)	3	(0.8)
眼部不快感	5	(1.4)	5	(1.4)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	5	(1.4)	5	(1.4)	2	(0.6)
網膜色素上皮裂孔	3	(0.8)	5	(1.4)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	3	(0.8)	5	(1.4)	3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
虹彩炎	3	(0.8)	4	(1.1)	0	
治験薬との関連あり	3	(0.8)	4	(1.1)	0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
眼の異物感	4	(1.1)	3	(0.8)	4	(1.1)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	3	(0.8)	4	(1.1)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
網膜裂孔	1	(0.3)	3	(0.8)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		3	(0.8)	2	(0.6)
網膜出血	0		3	(0.8)	3	(0.8)
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
流涙増加	5	(1.4)	2	(0.6)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	5	(1.4)	2	(0.6)	0	
点状角膜炎	3	(0.8)	2	(0.6)	4	(1.1)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	2	(0.6)	4	(1.1)
結膜充血	3	(0.8)	2	(0.6)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	2	(0.6)	0	
眼充血	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)
眼乾燥	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
視力障害	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
硝子体細胞	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
硝子体炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
白内障	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
前房の炎症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
眼精疲労	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
虹彩毛様体炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
硝子体出血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
眼の異常感	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
前房内細胞	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
失明	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
角膜浮腫	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
眼そう痒症	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
眼瞼刺激	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
羞明	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
網膜動脈血栓症	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
網膜血管周囲鞘形成	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
網膜症	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
増殖性網膜症	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
強膜炎	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
潰瘍性角膜炎	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
硝子体変性	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
緑内障	3	(0.8)	0		0	
治験薬との関連あり	3	(0.8)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
視力低下	3	(0.8)	0		0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
眼瞼浮腫	2	(0.6)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.6)	0		0	
高眼圧症	2	(0.6)	0		0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
角膜びらん	1	(0.3)	0		2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		2	(0.6)
網膜剥離	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		1	(0.3)
眼瞼痙攣	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
結膜浮腫	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
角膜障害	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
乾性加齢黄斑変性	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
上強膜炎	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
眼の炎症	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
角膜後面沈着物	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
光視症	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
網膜動脈閉塞	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
網膜血管炎	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
網膜下液	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
硝子体癒着	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
黄斑円孔	0		0		2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		2	(0.6)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		2	(0.6)
角膜上皮欠損	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
水晶体混濁	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
黄斑線維症	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
網膜下線維症	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
硝子体混濁	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
顔面痛	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
感染症および寄生虫症	6	(1.7)	6	(1.7)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	3	(0.8)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	5	(1.4)	1	(0.3)

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
眼内炎	4	(1.1)	4	(1.1)	0	
治験薬との関連あり	2	(0.6)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	4	(1.1)	0	
結膜炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
脈絡網膜炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
傷害，中毒および処置合併症	6	(1.7)	5	(1.4)	8	(2.2)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	6	(1.7)	5	(1.4)	8	(2.2)
角膜擦過傷	4	(1.1)	3	(0.8)	8	(2.2)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	3	(0.8)	8	(2.2)
眼部化学的損傷	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
裂傷	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
前房出血	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
処置による疼痛	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0		0	
臨床検査	9	(2.5)	5	(1.4)	11	(3.1)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
治験薬投与手技との関連あり	8	(2.2)	3	(0.8)	11	(3.1)
眼圧上昇	9	(2.5)	5	(1.4)	10	(2.8)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
治験薬投与手技との関連あり	8	(2.2)	3	(0.8)	10	(2.8)
眼圧低下	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
神経系障害	7	(2.0)	5	(1.4)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	7	(2.0)	5	(1.4)	0	
視野欠損	7	(2.0)	5	(1.4)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	7	(2.0)	5	(1.4)	0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
錯感覚	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	

Source：Table 14.3.1-3.1_y2

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

- 眼以外

Week 48 まで：

治験薬との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率は，RTH258 3 mg 群で 0.6%（2/358 名），RTH258 6 mg 群で 0.3%（1/360 名），アフリベルセプト群で 0.8%（3/360 名）であった。PT 別では，RTH258 3 mg 群で心室性期外収縮及び虚血性大腸炎（各 1 名），RTH258 6 mg 群で高血圧（1 名），アフリベルセプト群で不安定狭心症，高血圧，及び虚血性脳卒中（各 1 名）であった。なお，アフリベルセプト群の高血圧は，Week 48 のデータベースロック後に治験薬との関連なしと判断された。

治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象は，アフリベルセプト群の頭痛（1 名）のみであり，RTH258 群ではみられなかった。

Week 96 まで：

治験薬との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率はそれぞれ 1.7%，0.6%，0.8%であった。PT 別では，RTH258 3 mg 群で心室性期外収縮，虚血性大腸炎，冠動脈疾患，脳梗塞，脳血管発作，血中尿素増加，及び血中尿素窒素／クレアチニン比増加（各 1 名），RTH258 6 mg 群で高血圧（2 名），アフリベルセプト群で虚血性脳卒中，心筋梗塞，心室血栓症，及び不安定狭心症（各 1 名）であった。

治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率はそれぞれ 0%，0.3%，1.7%であり，PT 別では，RTH258 6 mg 群で蕁麻疹（1 名），アフリベルセプト群で頭痛（2 名），悪心，アナフィラキシー反応，心拍数不整，錯乱状態（各 1 名）であった。

Table 4-17 副作用発現被験者数・発現率：眼以外（C001 試験，SAF，Week 48）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.1)
治験薬との関連あり	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
心臓障害	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
心室性期外収縮	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
不安定狭心症	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
胃腸障害	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
虚血性大腸炎	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
神経系障害	0		0		2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
頭痛	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
虚血性脳卒中	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
血管障害	0		1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
高血圧	0		1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	

Source：Table 14.3.1-3.3

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-18 副作用発現被験者数・発現率：眼以外（C001 試験，SAF，Week 96）

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	6	(1.7)	3	(0.8)	9	(2.5)
治験薬との関連あり	6	(1.7)	2	(0.6)	3	(0.8)
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	6	(1.7)
心臓障害	2	(0.6)	0		2	(0.6)
治験薬との関連あり	2	(0.6)	0		2	(0.6)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
冠動脈疾患	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
心室性期外収縮	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
不安定狭心症	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
心室血栓症	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
心筋梗塞	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
胃腸障害	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
虚血性大腸炎	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
悪心	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
免疫系障害	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
アナフィラキシー反応	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
臨床検査	1	(0.3)	0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
血中尿素増加	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	

SOC	RTH258 3 mg 群 (N = 358)		RTH258 6 mg 群 (N = 360)		アフリベルセプト群 (N = 360)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
心拍数不整	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
神経系障害	2	(0.6)	0		3	(0.8)
治験薬との関連あり	2	(0.6)	0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		2	(0.6)
脳梗塞	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
脳血管発作	1	(0.3)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
頭痛	0		0		2	(0.6)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		2	(0.6)
虚血性脳卒中	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
精神障害	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
錯乱状態	0		0		1	(0.3)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
蕁麻疹	0		1	(0.3)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.3)	0	
血管障害	0		2	(0.6)	0	
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
高血圧	0		2	(0.6)	0	
治験薬との関連あり	0		2	(0.6)	0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	

Source：Table 14.3.1-3.3_y2

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

3）重症度別の有害事象

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼の重度な有害事象の発現率は，RTH258 3 mg 群で 2.0%（7/358 名），RTH258 6 mg 群で 2.2%（8/360 名），アフリベルセプト群で 0.6%（2/360 名）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 2 名以上に発現した重度な有害事象は，RTH258 3 mg 群では網膜動脈閉塞（RTH258 3 mg 群：2 名，RTH258 6 mg 群：0 名，アフリベルセプト群：0 名，以下同順），RTH258 6 mg 群では網膜剥離（1 名，2 名，0 名）であった（Table 14.3.2-7.1）。

Week 96 まで：

被験眼の重度な有害事象の発現率はそれぞれ 3.4%，2.2%，1.4%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 2 名以上に発現した重度な有害事象は，RTH258 3 mg 群では網膜動脈閉塞（3 名，0 名，0 名），視力低下（2 名，0 名，1 名），RTH258 6 mg 群では網膜出血（0 名，2 名，0 名），失明（0 名，2 名，0 名），網膜剥離（1 名，2 名，0 名），眼内炎（1 名，2 名，0 名）であった（Table 14.3.2-7.1_y2）。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外の重度な有害事象の発現率はそれぞれ 9.8%，7.8%，11.1%であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別で発現率が最も高かった重度な有害事象は，RTH258 3 mg 群では失神（3 名，1 名，0 名），RTH258 6 mg 群で肺炎（0 名，3 名，3 名），脳血管発作（0 名，3 名，1 名），アフリベルセプト群で慢性閉塞性肺疾患（0 名，2 名，4 名）であった（Table 14.3.2-7.3）。

Week 96 まで：

眼以外の重度な有害事象の発現率はそれぞれ 16.8%，13.3%，20.0%であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別で発現率が最も高かった重度な有害事象は，RTH258 3 mg 群では尿路感染（4 名，3 名，0 名），低ナトリウム血症（4 名，0 名，1 名），RTH258 6 mg 群では肺炎（2 名，6 名，4 名），アフリベルセプト群では慢性閉塞性肺疾患（0 名，5 名，5 名）及びうっ血性心不全（2 名，1 名，5 名）であった（Table 14.3.2-7.3_y2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

Week 48 まで：

RTH258 3 mg 群では 4 名［栄養障害，各種物質毒性，一過性脳虚血発作，死亡（詳細不明）（各 1 名）］，RTH258 6 mg 群では 4 名［脳血管発作（2 名），肺癌第 4 期（細胞タイプ不明），心停止（各 1 名）］，アフリベルセプト群では 6 名［急性呼吸不全・うっ血性心不全・急性心筋梗塞・心房細動・肺水腫（同一被験者に発現），腸管穿孔・腸閉塞・心停止（同一被験者に発

現），慢性閉塞性肺疾患・肺炎・肺水腫・呼吸不全（同一被験者に発現），H1N1 インフルエンザ，大動脈狭窄，心筋梗塞（各 1 名）］が死亡した。治験薬との関連ありと判断された死亡はなかった（Listing 14.3.2-1.1）。なお，アフリベルセプト群で複数の死因が挙げられた 3 名は，Week 48 のデータベースロック後に主な死因が再確認されたため，Week 96 での集計と異なる。

Week 96 まで：

RTH258 3 mg 群では 9 名［インフルエンザ・肺炎（同一被験者に発現），肺の悪性新生物，心停止，死亡（詳細不明），敗血症，脳血管発作，一過性脳虚血発作，栄養障害，各種物質毒性（各 1 名）］，RTH258 6 mg 群の 8 名［脳血管発作（2 名），肺癌第 4 期（細胞タイプ不明），非小細胞肺癌，肺気腫，動脈硬化症，敗血症，心停止（各 1 名）］，アフリベルセプト群の 12 名［慢性閉塞性肺疾患・肺炎・呼吸不全（同一被験者に発現），死亡（詳細不明）（2 名），心停止（2 名），H1N1 インフルエンザ，大動脈狭窄，心筋梗塞，急性呼吸不全，遠隔転移を伴う膵癌，悪性新生物，心肺停止（各 1 名）］が死亡した。RTH258 3 mg 群の脳血管発作（1 名）は，治験薬との関連ありと判断された（Listing 14.3.2-1.1_y2）。

2）重篤な有害事象

Week 48 までの重篤な有害事象の発現率は，RTH258 3 mg 群で 14.5%（52/358 名），RTH258 6 mg 群で 16.4%（59/360 名），アフリベルセプト群で 20.0%（72/360 名），Week 96 の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 26.3%，26.4%，31.7%であった（Table 14.3.3-9.1，Table 14.3.3-9.1_y2）。

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.4%，3.1%，0.8%であった。PT 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は，RTH258 3 mg 群で眼内炎（RTH258 3 mg 群：3 名，RTH258 6 mg 群：2 名，アフリベルセプト群：0 名，以下同順），RTH258 6 mg 群で眼内炎及びぶどう膜炎（1 名，2 名，0 名），アフリベルセプト群で視力低下（0 名，1 名，2 名）であった（Table 14.3.1-2.1）。治験薬との関連ありと判断された被験眼の重篤な有害事象は，ぶどう膜炎（1 名，2 名，0 名），網膜動脈血栓症（0 名，1 名，0 名），増殖性網膜症（0 名，1 名，0 名），硝子体炎（0 名，1 名，0 名），網膜動脈閉塞（1 名，0 名，0 名），黄斑円孔（0 名，0 名，1 名），眼内炎（2 名，0 名，0 名）であり，治験薬投与手技との関連ありと判断された被験眼の重篤な有害事象は，網膜剥離（1 名，0 名，0 名），黄斑円孔（0 名，0 名，1 名），眼内炎（2 名，2 名，0 名）であった（Table 14.3.1-4.1）。

なお，対側眼の重篤な有害事象は，RTH258 6 mg 群 2 名，アフリベルセプト群で 1 名に認められ，いずれの事象も治験薬及び治験薬投与手技との関連なしと判断された（Table 14.3.1-2.2，Listing 14.3.2-1.5）。

Week 96 まで：

被験眼の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.0%，3.3%，1.4%であった。PT 別で発現率が最も高かった重篤な有害事象は，いずれの RTH258 群も眼内炎（3 名，3 名，0 名），アフリベルセプト群で視力低下（0 名，1 名，2 名）であった（Table 14.3.1-2.1_y2）。治験薬との関連ありと判断された被験眼の重篤な有害事象は，ぶどう膜炎（1 名，2 名，0 名），網膜動脈血栓症（0 名，1 名，0 名），増殖性網膜症（0 名，1 名，0 名），硝子体炎（0 名，1 名，0 名），網膜動脈閉塞（1 名，0 名，0 名），黄斑円孔（0 名，0 名，1 名），眼内炎（2 名，0 名，0 名）であり，治験薬投与手技との関連ありと判断された被験眼の重篤な有害事象は，網膜剥離（1 名，0 名，1 名），黄斑円孔（0 名，0 名，1 名），眼内炎（2 名，3 名，0 名）であった（Table 14.3.1-4.1_y2）。

なお，対側眼の重篤な有害事象は，RTH258 6 mg 群 4 名，アフリベルセプト群で 1 名に認められ，いずれの事象も治験薬及び治験薬投与手技との関連なしと判断された（Table 14.3.1-2.2_y2, Listing 14.3.2-1.5_y2）。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 13.1%，13.1%，18.9%であった。PT 別で発現率が最も高かった眼以外の重篤な有害事象は，いずれの投与群も肺炎（3 名，4 名，5 名）であり，RTH258 3 mg 群では冠動脈疾患（3 名，1 名，2 名），RTH258 6 mg 群では脳血管発作（2 名，4 名，2 名）も肺炎と同程度であった（Table 14.3.1-2.3）。治験薬との関連ありと判断された眼以外の重篤な有害事象は，RTH258 3 mg 群で虚血性大腸炎（1 名），アフリベルセプト群で不安定狭心症及び虚血性脳卒中（各 1 名）が認められ，いずれの投与群でも，治験薬投与手技との関連ありと判断された事象はなかった（Table 14.3.1-4.2）。

Week 96 まで：

眼以外の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 24.6%，23.6%，30.6%であった。PT 別で発現率が最も高かった眼以外の重篤な有害事象は，いずれの投与群も肺炎（7 名，10 名，9 名）であった（Table 14.3.1-2.3_y2）。治験薬との関連ありと判断された眼以外の重篤な有害事象は，RTH258 3 mg 群で冠動脈疾患，虚血性大腸炎，脳梗塞，及び脳血管発作（各 1 名），アフリベルセプト群で不安定狭心症，心室血栓症，虚血性脳卒中，及び心筋梗塞（各 1 名）が認められ，治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の重篤な有害事象は，アフリベルセプト群でアナフィラキシー反応（1 名）が認められた（Table 14.3.1-4.2_y2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

Week 48 までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，RTH258 3 mg 群で 3.1%（11/358 名），RTH258 6 mg 群で 3.3%（12/360 名），アフリベルセプト群で 4.7%（17/360 名）であり，Week 96 までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 4.7%，4.4%，6.1%であった（Table 14.3.3-9.1，Table 14.3.3-9.1_y2）

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 2.8%，2.5%，2.8%であった。PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，RTH258 3 mg 群では眼内炎（RTH258 3 mg 群：3 名，RTH258 6 mg 群：0 名，アフリベルセプト群：0 名，以下同順），RTH258 6 mg 群ではぶどう膜炎（0 名，3 名，0 名），アフリベルセプト群では新生血管加齢黄斑変性（1 名，0 名，2 名）及び網膜色素上皮裂孔（0 名，0 名，2 名）であった（Table 14.3.1-5.1）。

なお，対側眼の治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（Table 14.3.1-5.2）。

Week 96 まで：

被験眼の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 3.9%，3.1%，3.3%であった。PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，RTH258 3 mg 群では眼内炎（3 名，0 名，0 名），RTH258 6 mg 群ではぶどう膜炎（1 名，3 名，0 名），アフリベルセプト群では新生血管加齢黄斑変性（1 名，0 名，2 名），網膜色素上皮裂孔（0 名，0 名，2 名），及び視力障害（0 名，1 名，2 名）であった（Table 14.3.1-5.1_y2）。

なお，対側眼の治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（Table 14.3.1-5.2_y2）。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.3%，0.8%，1.9%であり，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象はなかった（Table 14.3.1-5.3）。

Week 96 まで：

眼以外の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はぞれぞれ 0.8%，1.4%，2.8%であり，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象はなかった（Table 14.3.1-5.3_y2）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの血液学的検査項目も，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投与群も小さく，また，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-6.1，Table 14.3-6.1_y2）。

2）血液生化学的検査

いずれの血液生化学的検査項目も，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投与群も小さく，また，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-6.2，Table 14.3-6.2_y2）。

3）尿検査

いずれの尿検査項目も，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-6.3，Table 14.3-6.3_y2）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

Week 96 までの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投与群も小さく，また，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-5.1，Table 14.3-5.1_y2，Table 14.3-5.2，Table 14.3-5.2_y2，Table 14.3-5.3，Table 14.3-5.3_y2）。

2）眼科学的検査

眼科学的検査の結果，治験薬投与後に新たに地図状萎縮又は線維症が発現した被験者の割合は投与群間で同程度であり，また，Week 96 までの BCVA の最悪値がベースラインと比べて 30 文字以上低下した被験者の割合も投与群間に大きな違いはなかった。治験薬投与後の眼圧の推移も，投与群間で同様であった（Table 14.3-7.2，Table 14.3-7.2_y2，Table 14.3-8.3，Table 14.3-8.3_y2，Table 14.3-9.1，Table 14.3-9.1_y2，Table 14.3-9.5，Table 14.3-9.5_y2)。

PK/PD の結果

（1）PK

各評価時点での血清中 RTH258 濃度の記述統計量を Table 4-19 に示す。

血清中遊離 RTH258 濃度は低く，最小値，中央値，及び幾何平均値はいずれも定量下限（0.500 ng/mL）未満であった。各評価時点での血清中 RTH258 濃度の最大値は 2.70～117 ng/mL であり，明らかな違いはみられなかった。

Table 4-19 各評価時点での血清中 RTH258 濃度（C001 試験，SAF）

	n	幾何平均値	標準誤差	中央値	最小値	最大値
RTH258 3 mg 群						
Week 4	239	BLQ	-	BLQ	BLQ	11.2
Week 12	350	BLQ	-	BLQ	BLQ	7.18
Week 24	334	BLQ	-	BLQ	BLQ	9.13
Week 36	327	BLQ	-	BLQ	BLQ	3.82
Week 48	317	BLQ	-	BLQ	BLQ	7.57
Week 68	300	BLQ	-	BLQ	BLQ	5.11
Week 88	293	BLQ	-	BLQ	BLQ	2.70
RTH258 6 mg 群						
Week 4	251	BLQ	-	BLQ	BLQ	27.2
Week 12	343	BLQ	-	BLQ	BLQ	12.3
Week 24	336	BLQ	-	BLQ	BLQ	41.0
Week 36	327	BLQ	-	BLQ	BLQ	117
Week 48	319	BLQ	-	BLQ	BLQ	56.8
Week 68	294	BLQ	-	BLQ	BLQ	3.31
Week 88	288	BLQ	-	BLQ	BLQ	8.88

Source：Table 14.4-1.1_y2

n = 評価可能な PK データを有する被験者数

BLQ = 定量下限未満（< 0.5 ng/mL）

BLQ の血清中濃度は，定量下限の 1/2（0.25 ng/mL）とし，記述統計量が 0.5 ng/mL 未満の場合は「BLQ」と表示した。

来院許容期間外に採取した血清検体は解析から除外した。

（2）PD

該当なし

免疫原性の結果

治験薬投与前の ADA の発現状況を Table 4-20 に，治験薬投与後の ADA の発現状況を Table 4-21 に，薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性が認められるまでの時間の Kaplan-Meier プロットを Figure 4-2 に示す。

治験薬投与前に ADA（抗 RTH258 抗体）が陽性であった被験者は，RTH258 3 mg 群で 39.0%，RTH258 6 mg 群で 35.3%，アフリベルセプト群 37.0%であり，全体で 37.1%であった。

治験薬投与後，Week 48 までに薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した被験者は，RTH258 3 mg 群で 25.6%（91/356 名），RTH258 6 mg 群で 20.4%（72/353 名）であり，Week 88 までに薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した被験者は，RTH258 3 mg 群で 30.3%（108/356 名），RTH258 6 mg 群で 24.6%（87/354 名）であった。薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性の初回発現は，大部分が治験薬投与後 24 週から 36 週に認められた。

治験薬投与前に ADA 陰性であり，治験薬投与後 ADA 陽性を示した被験者（薬剤誘発性 ADA 発現）の割合は，治験薬投与前に ADA 陽性で治験薬投与後に抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した被験者の割合に比べて高かった。

Table 4-20　治験薬投与前の ADA 及び中和抗体の発現状況（C001 試験，SAF）

項目	RTH258 3 mg 群 (N = 358) n/M (%)	RTH258 6 mg 群 (N = 360) n/M (%)	アフリベルセプト群 (N = 360) n/M (%)	全体 (N = 1078) n/M (%)
ADA				
陰性	217/356 (61.0)	231/357 (64.7)	223/354 (63.0)	671/1067 (62.9)
陽性	139/356 (39.0)	126/357 (35.3)	131/354 (37.0)	396/1067 (37.1)
中和抗体				
陰性	314/356 (88.2)	342/357 (95.8)		
陽性	42/356 (11.8)	15/357 (4.2)		

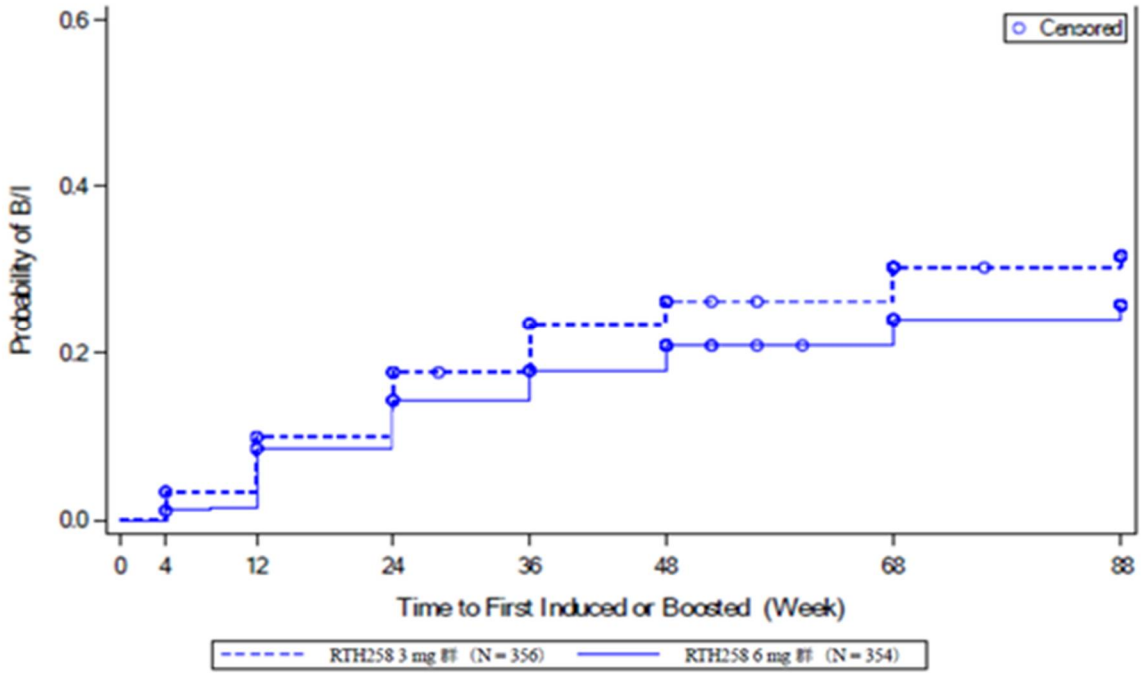
Source：Table 14.3-10.1_y2
ADA = 抗 RTH258 抗体，n = 該当被験者数，M = 評価可能な免疫原性データを有する被験者数
中和抗体は RTH258 群でのみ評価した。

Table 4-21　治験薬投与後の ADA の発現状況（C001 試験，SAF）

項目	RTH258 3 mg 群 (N = 358) n/M (%)	RTH258 6 mg 群 (N = 360) n/M (%)
Week 48 までの発現状況		
ADA 陰性又は抗体価の上昇を伴わない ADA 陽性	265/356 (74.4)	281/353 (79.6)
薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性	91/356 (25.6)	72/353 (20.4)
薬剤誘発性 ADA 陽性（治験薬投与前 ADA 陰性）	66/217 (30.4)	61/231 (26.4)
抗体価の上昇を伴う ADA 陽性（治験薬投与前 ADA 陽性）	25/139 (18.0)	11/126 (8.7)
治験薬投与前 ADA データなし	2	3
治験薬投与後 ADA データなし（治験薬投与前 ADA データ有）	0	4
Week 88 までの発現状況		
ADA 陰性又は抗体価の上昇を伴わない ADA 陽性	248/356 (69.7)	266/354 (75.1)
薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性	108/356 (30.3)	87/354 (24.6)
薬剤誘発性 ADA 陽性（治験薬投与前 ADA 陰性）	77/217 (35.5)	71/231 (30.7)
一過性	28/217 (12.9)	36/231 (15.6)
持続性	49/217 (22.6)	35/231 (15.2)
抗体価の上昇を伴う ADA 陽性（治験薬投与前 ADA 陽性）	31/139 (22.3)	16/126 (12.7)
一過性	11/139 (7.9)	6/126 (4.8)
持続性	20/139 (14.4)	10/126 (7.9)
治験薬投与前 ADA データなし	2	3
治験薬投与後 ADA データなし（治験薬投与前 ADA データ有）	0	3

Source：Table 14.3-10.3.2_y2，Table 14.3-10.4.2_y2，Table 14.3-10.3.1_y2，Table 14.3-10.4.1_y2
ADA = 抗薬物抗体，n = 該当被験者数，M = 評価可能な免疫原性データを有する被験者数

Figure 4-2　治験薬投与後の ADA の発現状況：薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性が認められるまでの時間：Kaplan-Meier プロット（C001 試験, SAF）



Source：Figure 14.3-10.3_y2

B/I = 薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性

4.1.2 C002 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-C002 試験

試験の標題

A two-year, randomized, double-masked, multicenter, two-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 6 mg versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration

治験実施医療機関

計 147 医療機関（オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，韓国，ラトビア，リトアニア，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，シンガポール，スロバキア，スペイン，スイス，台湾，トルコ，イギリス，ベトナム）

試験期間

2015 年 7 月 28 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 3 月 7 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

Week 48 の最高矯正視力（best-corrected visual acuity，BCVA）のベースラインからの変化量に関して，Brolucizumab（以下，RTH258） 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性を検証する。

主要な副次目的

- Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量に関して，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性を検証する。
- RTH258 6 mg 群（以下，RTH258 群）において，Week 48 まで 12 週間ごとの投与間隔（12 週間ごとに 1 回投与）が可能であった被験者の割合を評価する。
- RTH258 群において，最初の 12 週サイクルで 8 週間隔投与への切替えが不要であった被験者で，Week 48 まで 12 週間ごとの投与間隔が可能であった被験者の割合を評価する。

その他の副次目的

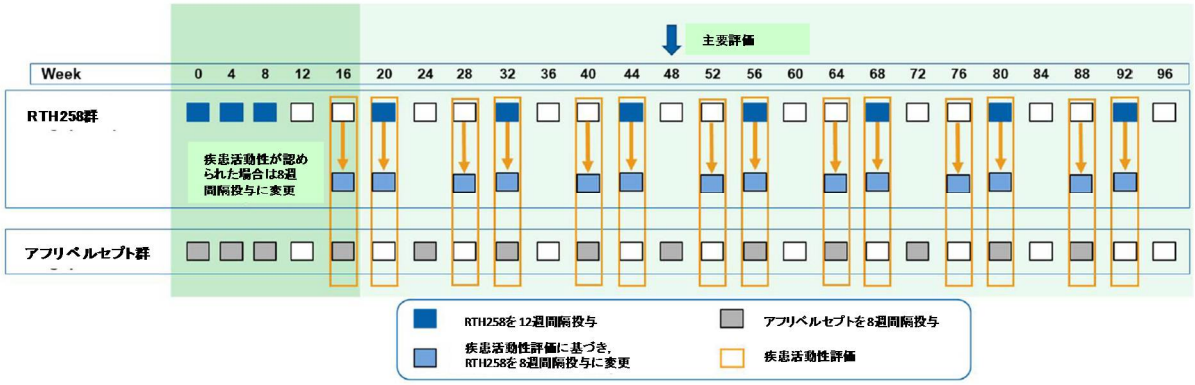
- 下記項目の Week 96 までの経時的変化を評価し，RTH258 6 mg の有効性をアフリベルセプト 2 mg と比較する。
  - BCVA
  - 中心サブフィールド厚（central subfield thickness，CSFT），脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）領域，並びに網膜下，網膜内，及び網膜色素上皮（retinal pigment epithelium，RPE）下の滲出液の有無を含む疾患活動性の解剖学的パラメータ
  - RTH258 群における 12 週間隔投与での治療状況の評価を含めた 8 週間隔投与（8 週間ごとに 1 回投与）への切替えの必要性の有無
- RTH258 6 mg 投与後の視覚機能についてのアンケートの結果をアフリベルセプト 2 mg と比較する。
- RTH258 6 mg の安全性及び忍容性をアフリベルセプト 2 mg と比較する。

試験方法

本試験は，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象に，RTH258 6 mg の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2 mg と比較した，前向き，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較，第 III 相試験である。本試験は，スクリーニング期（Day −14～−2）及び治療期［96 週間，ベースライン時（Day 0），以降 4 週ごとに来院］の 2 期で構成された。

被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施し，適格性を確認した。ベースライン時（Day 0）に再度適格と判断された被験者は，RTH258 群又はアフリベルセプト群に 1:1 の比でランダム化された。投与スケジュールを Figure 4-1 に示す。

Figure 4-1　投与スケジュール（C002 試験）



Source：Figure 9-1

RTH258 群で 8 週間ごとの投与が必要な被験者を特定するため，Week 16，20，28，32，40，44，52，56，64，68，76，80，88，92 の計 14 回疾患活動性を評価した。遮蔽性を維持するため，ア

フリベルセプト 2 mg 群を含む全被験者を対象に，遮蔽医師が評価した。試験中に 8 週間ごとの投与が必要と判断され投与間隔を変更した場合にも，各被験者は試験期間を通じて，予定されたすべての評価時点で疾患活動性を評価した。なお，ひとたび 8 週間ごとの投与を行った被験者では，その後再度 12 週間ごとの投与に戻すことは不可とされた。

また，本試験の遮蔽化の要件を満たすため，各実施医療機関で以下の治験担当医師を指名した。

- 遮蔽医師：評価担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されており，すべての有効性評価，全般的な安全性評価を行う。
- 非遮蔽医師：注射担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されておらず，治験薬の硝子体内投与を行う。すべての有効性評価を実施してはならない。安全性評価については，硝子体内投与中，投与直後の有害事象とその因果関係評価を除き実施してはならない。

なお，非遮蔽下で治験薬の交付，管理等を行うため，非遮蔽協力者も指名した。非遮蔽医師及び非遮蔽協力者は，各被験者の割付けに関する情報を他者に一切漏洩しないこととした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：660 名（各群 330 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- nAMD と診断された 50 歳以上の男女
- 被験眼が以下の条件を満たす
  - 未治療で活動性の CNV を有する
  - CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
  - 網膜内又は網膜下の滲出液が中心サブフィールドに及んでいる
  - BCVA が early treatment diabetic retinopathy study（ETDRS）可読文字数 78～23 文字

用量及び投与方法

RTH258 群：RTH258 6 mg を 4 週間ごとに 3 回導入投与（Day 0，Week 4，Week 8）した後，維持投与として 12 週間ごとに硝子体内投与した。規定来院日に遮蔽医師による疾患活動性評価を行い，疾患活動性が認められた場合，当該被験者のその後の投与間隔は試験終了時まで 8 週間隔とした。

アフリベルセプト群：アフリベルセプト 2 mg を 4 週間ごとに 3 回導入投与（Day 0，Week 4，Week 8）した後，維持投与として 8 週間ごとに硝子体内投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 13 日間（Day −14～−2）

治療期：96 週間

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量

（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

安全性

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象（眼及び眼以外）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）
- バイタルサイン
- 眼科学的検査

PK

Day 0（投与前），Week 12，24，36，48，68，及び 88 の血清中 RTH258 濃度

PD

該当なし

免疫原性

Day 0（投与前），Week 12，24，36，48，68，及び 88 の抗薬物抗体（anti-drug antibody，ADA）の抗体価

統計手法

（1）解析対象集団

- 登録解析対象集団：同意書に署名し被験者識別番号を割り当てられたすべての被験者。
- ランダム化解析対象集団：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者。Intention-to-treat（ITT）の原則に従い，ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。

- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，Week 48 の有効性評価に影響するような治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者。万が一，被験者に 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。

（2）有効性

主要評価項目

有効性の主要評価項目は FAS を解析対象集団とし，投与群，ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）を固定効果とした分散分析（analysis of variance，ANOVA）を行い，投与群間差（RTH258 群－アフリベルセプト群）の両側 95%信頼区間（confidence interval，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，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性が示されるものとした。

BCVA の欠測値は last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。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ることとし，治験薬投与中止後も試験を継続した被験者では，治験薬以外の血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）阻害薬を使用した時点で被験眼での有効性評価打切りとして，打切り直前のデータを用いた。

最も重要な副次評価項目

有効性の最も重要な副次評価項目は，FAS を解析対象集団とし，主要評価項目と同じ解析方法により解析し，欠測値等の取扱いも同様の方法を用いた。

- 多重性の調整

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目について，事前に規定した階層的手順に従って，以下に示す 1～2 の順で非劣性を検証し，多重性を調整した。

1. Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量について，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性
2. Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性

- 補助的解析

有効性の主要解析の結果の頑健性を検討するため，PPS を対象に主要解析と同様の解析を行った。また，FAS と PPS を対象に，観測値（observed data）を用いて反復測定混合モデル（mixed model repeated measures，MMRM）解析を行った。

（3）安全性

安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。本書では，治験薬投与後から評価時点（Week 48，Week 96）までに発現した有害事象を要約した。有害事象は発現被験者数とその割合を，投与群別，発現部位別（被験眼，対側眼，眼以外），重症度別，因果関係別（治験薬，治験薬投与手技）に集計した。特に記載のない限り，有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）及び基本語（preferred term，PT）で示した。

治験薬の曝露状況は，評価時点（Week 48，Week 96）までの治験薬投与回数の記述統計量を投与群別に示した。

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査は，測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。

バイタルサインは，測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。眼科学的検査は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK

PK 評価は SAF を対象に実施した。

採取時点ごとに血清中 RTH258 濃度について一覧表を作成した。採取時点ごとの血清中 RTH258 濃度から平均値を算出し，濃度が検出された被験者の割合を求めた。Week 12 以降の評価については，それぞれ直前の投与から評価時点までを対象とした。Week 48 までの PK データは Week 48 の主要解析に用いた。最終解析には Week 88 までのすべてのデータを含めた。

（5）PD

該当なし

（6）免疫原性

免疫原性評価は SAF を対象に実施した。

ADA の発現状況（ADA 陰性，抗体価の上昇を伴わない ADA 陽性，薬剤誘発性の ADA 陽性，抗体価の上昇を伴う ADA 陽性）について，被験者数及びその割合を示した。さらに，投与群ごとに集計し，ADA 抗体価の分布を示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1（Week 48）及び Table 4-2（Week 96）に示す。

本試験では，743 名が RTH258 群又はアフリベルセプト群のいずれかに 1：1 の比でランダム化された（RTH258 群：372 名，アフリベルセプト群：371 名，以下同順）。743 名中 739 名（99.5%）が治験薬を投与され，各群 2 名（両群とも，1 名は初回投与前に有害事象が発現し，1 名は除外基準に抵触していたが誤ってランダム化された）はランダム化されたが，投与されなかった。

706 名（95.0%）が Week 48 を完了し（354 名，352 名），49 名（6.6%）が治験薬の投与を中止した（25 名，24 名）。主な投与中止理由は，有害事象［12 名（3.2%），4 名（1.1%）］及び同意撤回［各 7 名（1.9%）］であった。有効性に関連する投与中止は少なく，効果不十分が 3 名（0.4%）［1 名（0.3%），2 名（0.5%）］で，疾患進行による中止は認められなかった。

Week 96 までに 671 名（90.3%）が試験を完了し（342 名，329 名），95 名（12.8%）が Week 96 までに治験薬の投与を中止した（43 名，52 名）。主な投与中止理由は同意撤回［10 名（2.7%），20 名（5.4%）］及び有害事象［20 名（5.4%），9 名（2.4%）］であった。有効性に関連する投与中止は少なく，効果不十分が 7 名（0.9%）［2 名（0.5%），5 名（1.3%）］で，疾患進行による中止は認められなかった。

Table 4-1 被験者の内訳（C002 試験，登録解析対象集団，Week 48）

内訳／理由	RTH258 群 n (%)	アフリベルセプト群 n (%)	合計 n (%)
登録された被験者			1048
スクリーニング不適合／ランダム化されなかった被験者			305
ランダム化された被験者	372 (100)	371 (100)	743 (100)
ランダム化され治験薬を投与された被験者	370 (99.5)	369 (99.5)	739 (99.5)
Week 48 まで完了	354 (95.2)	352 (94.9)	706 (95.0)
Week 48 より前に試験中止	18 (4.8)	19 (5.1)	37 (5.0)
有害事象	5 (1.3)	1 (0.3)	6 (0.8)
効果不十分	0	2 (0.5)	2 (0.3)
服薬不遵守	0	0	0
医師による判断	0	0	0
妊娠	0	0	0
疾患進行	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
技術上の問題	0	0	0
同意撤回	9 (2.4)	7 (1.9)	16 (2.2)
死亡	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (0.9)
追跡不能	0	4 (1.1)	4 (0.5)
その他の理由	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Week 48 までに投与中止	25 (6.7)	24 (6.5)	49 (6.6)
有害事象	12 (3.2)	4 (1.1)	16 (2.2)
効果不十分	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
服薬不遵守	0	0	0
医師による判断	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
妊娠	0	0	0
疾患進行	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.3)	1 (0.1)
技術上の問題	0	0	0
同意撤回	7 (1.9)	7 (1.9)	14 (1.9)
死亡	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (0.9)
追跡不能	0	4 (1.1)	4 (0.5)
その他の理由	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Source: Table 14.1-1.1

括弧内の数字は各群における登録解析対象集団に対する割合を示す。

Week 48 まで完了 = Week 48 の来院をした被験者

Table 4-2 被験者の内訳（C002 試験，登録解析対象集団，Week 96）

内訳／理由	RTH258 群 n (%)	アフリベルセプト群 n (%)	合計 n (%)
登録された被験者			1048
スクリーニング不適合／ランダム化されなかった被験者			305
ランダム化された被験者	372 (100)	371 (100)	743 (100)
ランダム化され治験薬を投与された被験者	370 (99.5)	369 (99.5)	739 (99.5)
Week 96 まで完了	342 (91.9)	329 (88.7)	671 (90.3)
Week 96 より前に試験中止	30 (8.1)	42 (11.3)	72 (9.7)
有害事象	9 (2.4)	4 (1.1)	13 (1.7)
効果不十分	0	2 (0.5)	2 (0.3)
服薬不遵守	0	0	0
医師による判断	0	1 (0.3)	1 (0.1)
妊娠	0	0	0
疾患進行	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
技術上の問題	0	0	0
同意撤回	12 (3.2)	21 (5.7)	33 (4.4)
死亡	4 (1.1)	7 (1.9)	11 (1.5)
追跡不能	1 (0.3)	6 (1.6)	7 (0.9)
その他の理由	4 (1.1)	1 (0.3)	5 (0.7)
Week 96 までに投与中止	43 (11.6)	52 (14.0)	95 (12.8)
有害事象	20 (5.4)	9 (2.4)	29 (3.9)
効果不十分	2 (0.5)	5 (1.3)	7 (0.9)
服薬不遵守	0	0	0
医師による判断	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.5)
妊娠	0	0	0
疾患進行	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.3)	1 (0.1)
技術上の問題	0	0	0
同意撤回	10 (2.7)	20 (5.4)	30 (4.0)
死亡	4 (1.1)	7 (1.9)	11 (1.5)
追跡不能	1 (0.3)	6 (1.6)	7 (0.9)
その他の理由	5 (1.3)	1 (0.3)	6 (0.8)

Source: Table 14.1-1.2_y2

括弧内の数字は各群における登録解析対象集団に対する割合を示す。

Week 96 まで完了 = Week 96 の来院をした被験者

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

ランダム化された 743 名（RTH258 群：372 名，アフリベルセプト群：371 名，以下同順）のうち，治験薬が投与されなかった 4 名（各群 2 名）を除く 739 名（370 名，369 名）を FAS 及び SAF に含めた。

PPS には，PPS の定義に合致した 692 名（351 名，341 名）を含めた。なお，PPS から除外された 51 名（21 名，30 名）のうち，23 名（8 名，15 名）は治験実施計画書からの逸脱，32 名（15 名，17 名）は解析上の制約による除外であり，一部の被験者は治験実施計画書からの逸脱と解析上の制約の両方に含まれた。治験薬投与に関連した治験実施計画書からの逸脱は，RTH258 群と比べてアフリベルセプト群で多かった［4 名（1.1%），8 名（2.2%）］（Table 14.1-2.3）。

Table 4-3　　解析対象集団（C002 試験，登録解析対象集団）

解析対象集団	スクリーニング不適合／ランダム化されなかった被験者 n	RTH258 群 n (%)	アフリベルセプト群 n (%)	合計 n (%)
登録解析対象集団	305	372	371	1048
ランダム化解析対象集団		372 (100)	371 (100)	743 (100)
FAS		370 (99.5)	369 (99.5)	739 (99.5)
SAF		370 (99.5)	369 (99.5)	739 (99.5)
PPS		351 (94.4)	341 (91.9)	692 (93.1)

Source：Table 14.1-2.2，Table 14.1-2.2_y2

括弧内の数字は各群における登録解析対象集団に対する割合を示す。

スクリーニング不適合はスクリーニングを実施し，すべての選択基準を満たさず，1 つ以上の除外基準に抵触した被験者。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の主な人口統計学的特性，及び被験眼の眼の症状に関する疾患特性は，投与群間で不均衡はなかった。

年齢の平均値（標準偏差）は 75.1（8.24）歳で，75 歳以上が 56.4%を占めた。性別は女性（57.1%）の割合が男性（42.9%）と比べて高かった。人種は White が 92.2%，民族は not Hispanic or Latino が 87.0%を占めた（Table 14.1-3.2）。

被験眼の眼の症状に関する疾患特性は，片眼性 nAMD が 70.8%で，nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が 89.8%であった。BCVA の平均値（標準偏差）は 61.2（12.76）文字，BCVA が 71 文字以上の被験者の割合は 25.6%であった。CSFT の平均値（標準偏差）は 469.5（161.57） μm で，400 μm 以上の被験者の割合は 62.4%であった。CNV 病変を有する被験者では半数以上（50.3%）が occult で，CNV 病変サイズの平均値（標準偏差）は 2.8（3.41） mm^2 であった。網膜下，網膜内，又は RPE 下滲出液が認められた被験者の割合は，それぞれ 70.2%，39.0%，34.1%であった（Table 14.1-4.3）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量を Table 4-4 に示す。

有効性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について，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。

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（RTH258 群－アフリベルセプト群）は−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，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（$p < 0.0001$，ANOVA）。

PPS を対象に，FAS による非劣性評価の頑健性を検証した。その結果，RTH258 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値は非劣性マージンの−4 文字を上回り，FAS 対象の主要解析と同様，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-1.2）。

さらに，FAS 及び PPS を対象に実施した MMRM 解析の結果でも，RTH258 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値は非劣性マージンの−4 文字を上回り，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4）。

Table 4-4 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（C002 試験，FAS，LOCF）

	RTH258 群 (N = 370)	アフリベルセプト群 (N = 369)
Mean (SD)	6.9 (11.47)	7.6 (12.47)
SE	0.60	0.65
Median	8.0	8.0
Min, Max	−57, 38	−37, 50
95% CI for mean [a)]	(5.8, 8.1)	(6.3, 8.9)
Pairwise ANOVA [b)]		
LS mean estimate		
LS mean (SE)	6.9 (0.61)	7.6 (0.61)
95% CI for LS mean	(5.7, 8.1)	(6.4, 8.8)
LS mean difference (RTH258 群－アフリベルセプト群)		
Difference (SE)	−0.7 (0.86)	
95% CI for treatment difference	(−2.4, 1.0)	
p-value for treatment difference (2-sided)	0.4199	
p-value for noninferiority (4 letter margin)(1-sided)	< 0.0001	

Source：Table 14.2-1.1

CI = 信頼区間，LS mean = 最小二乗平均，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差

a) t 分布に基づく平均値の 95% CI。

b) ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）及び投与群を固定効果とする ANOVA モデルで解析した。

被験眼に対して治験薬以外の VEGF 阻害薬の治療を開始した後は，BCVA の評価を打ち切り，治験薬以外の治療開始前の最終観測値でデータを補完した。

（2）最も重要な副次評価項目

1）Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量を Table 4-5 に示す。

有効性の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について，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。

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（RTH258 群－アフリベルセプト群）は，−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，アフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が検証された（p = 0.0003，ANOVA）。

PPS を対象に，FAS による非劣性評価の頑健性を検証した。その結果，RTH258 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値は非劣性マージンの−4 文字を上回り，FAS 対象の主要解析と同様，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-2.1）。

さらに，FAS 及び PPS を対象に実施した MMRM 解析の結果でも，RTH258 群とアフリベルセプト群の群間差の 95%CI の下限値は非劣性マージンの−4 文字を上回り，RTH258 6 mg のアフリベルセプト 2 mg に対する非劣性が確認された（Table 14.2-2.3，Table 14.2-2.4）。

Table 4-5　Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（C002 試験，FAS，LOCF）

	RTH258 群 (N = 370)	アフリベルセプト群 (N = 369)
Mean (SD)	6.6 (11.10)	7.7 (11.81)
SE	0.58	0.61
Median	7.5	8.3
Min, Max	−58, 37	−38, 47
95% CI for mean [a)]	(5.4, 7.7)	(6.5, 8.9)
Pairwise ANOVA [b)]		
LS mean estimate		
LS mean (SE)	6.5 (0.58)	7.7 (0.58)
95% CI for LS mean	(5.4, 7.7)	(6.6, 8.9)
LS mean difference (RTH258 群－アフリベルセプト群)		
Difference (SE)	−1.2 (0.82)	
95% CI for treatment difference	(−2.8, 0.5)	
p-value for treatment difference (2-sided)	0.1582	
p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided)	0.0003	

Source：Table 14.2-2.1
CI = 信頼区間，LS mean = 最小二乗平均，SD = 標準偏差，SE = 標準誤差
a) t 分布に基づく平均値の 95% CI。
b) ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）及び投与群を固定効果とする ANOVA モデルで解析した。
被験眼に対して治験薬以外の VEGF 阻害薬の治療を開始した後は，BCVA の評価を打ち切り，治験薬以外の治療開始前の最終観測値でデータを補完した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬の投与回数を Table 4-6 に示す。

RTH258 群，アフリベルセプト群の治験薬の投与回数の中央値は，Week 48 まではそれぞれ 6.0 回，7.0 回，Week 96 まではそれぞれ 11.0 回，13.0 回であった。

Table 4-6　　治験薬の投与回数（C002 試験，FAS）

	RTH258 群 (N = 370)	アフリベルセプト群 (N = 369)
Week 48		
Mean (SD)	6.4 (4.40)	6.9 (3.18)
Median	6.0	7.0
Min, Max	1, 7	1, 8
Week 96		
Mean (SD)	11.3 (16.13)	12.6 (11.96)
Median	11.0	13.0
Min, Max	1, 13	1, 14

Source：Table 14.1-1.1.9_y2
SD = 標準偏差

（2）有害事象

投与群別の被験眼の有害事象の概要を Table 4-7 に，眼以外の有害事象の概要を Table 4-8 に示す。

Table 4-7　有害事象の概要：被験眼（C002 試験，SAF）

	RTH258 群 (N = 370)		アフリベルセプト群 (N = 369)	
	n	(%)	n	(%)
有害事象：Week 48 まで	122	(33.0)	119	(32.2)
治験薬との関連あり	23	(6.2)	21	(5.7)
治験薬投与手技との関連あり	36	(9.7)	44	(11.9)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	6	(1.6)	5	(1.4)
重篤な有害事象	9	(2.4)	4	(1.1)
治験薬との関連あり	7	(1.9)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	2	(0.5)	0	
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0		0	
試験中止に至った有害事象	2	(0.5)	0	
有害事象：Week 96 まで	174	(47.0)	176	(47.7)
治験薬との関連あり	26	(7.0)	24	(6.5)
治験薬投与手技との関連あり	58	(15.7)	68	(18.4)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	9	(2.4)	5	(1.4)
重篤な有害事象	13	(3.5)	6	(1.6)
治験薬との関連あり	8	(2.2)	2	(0.5)
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	1	(0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0	
試験中止に至った有害事象	3	(0.8)	0	

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-3.1，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-4.1，Table 14.3.1-6.1，Table 14.3.1-1.1_y2，Table 14.3.1-3.1_y2，Table 14.3.1-2.1_y2，Table 14.3.1-4.1_y2，Table 14.3.1-6.1_y2
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-8　有害事象の概要：眼以外（C002 試験，SAF）

	RTH258 群 (N = 370)		アフリベルセプト群 (N = 369)	
	n	(%)	n	(%)
有害事象：Week 48 まで	219	(59.2)	211	(57.2)
治験薬との関連あり	3	(0.8)	0	
治験薬投与手技との関連あり	4	(1.1)	0	
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0	
重篤な有害事象	35	(9.5)	43	(11.7)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0	
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0		0	
試験中止に至った有害事象	6	(1.6)	4	(1.1)
有害事象：Week 96 まで	282	(76.2)	272	(73.7)
治験薬との関連あり	4	(1.1)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	3	(0.8)	1	(0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1	(0.3)	0	
重篤な有害事象	69	(18.6)	85	(23.0)
治験薬との関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0		0	
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0		0	
試験中止に至った有害事象	10	(2.7)	10	(2.7)

Source：Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-3.3，Table 14.3.1-2.3，Table 14.3.1-4.2，Table 14.3.1-6.3，Table 14.3.1-1.3_y2，Table 14.3.1-3.3_y2，Table 14.3.1-2.3_y2，Table 14.3.1-4.2_y2，Table 14.3.1-6.3_y2

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，1 回のみカウントした。

1）有害事象

投与群別の被験眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-9（Week 48）及び Table 4-10（Week 96），眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-11（Week 48）及び Table 4-12（Week 96）に示す。

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼の有害事象発現率は，RTH258 群で 33.0%（122/370 名）及びアフリベルセプト群で 32.2%（119/369 名）であり，投与群間で同程度であった。PT 別で発現率が最も高かった被験眼の有害事象は，いずれの投与群も視力低下（RTH258 群：5.4%，アフリベルセプト群：5.4%，以下同順）であった。

なお，対側眼の有害事象発現率はそれぞれ 19.5%，22.0%であった（Table 14.3.1-1.2）。

Week 96 まで：

被験眼の有害事象発現率はそれぞれ 47.0%，47.7%であり，投与群間で同程度であった。PT 別で発現率が最も高かった被験眼の有害事象は，RTH258 群では視力低下（8.6%，7.0%），アフリベルセプト群では白内障（3.0%，11.7%）であった。

なお，対側眼の有害事象発現率はそれぞれ 32.4%，33.9%であった（Table 14.3.1-1.2_y2）。

Table 4-9 有害事象発現被験者数・発現率：被験眼（C002 試験，SAF，Week 48）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
合計	122 (33.0)	119 (32.2)
眼障害	110 (29.7)	111 (30.1)
視力低下	20 (5.4)	20 (5.4)
硝子体浮遊物	11 (3.0)	3 (0.8)
眼痛	10 (2.7)	12 (3.3)
水晶体混濁	8 (2.2)	7 (1.9)
眼乾燥	8 (2.2)	6 (1.6)
眼瞼炎	8 (2.2)	3 (0.8)
結膜出血	7 (1.9)	12 (3.3)
硝子体剥離	7 (1.9)	5 (1.4)
網膜色素上皮裂孔	6 (1.6)	4 (1.1)
新生血管加齢黄斑変性	5 (1.4)	3 (0.8)
硝子体混濁	5 (1.4)	3 (0.8)
網膜出血	5 (1.4)	2 (0.5)
後嚢部混濁	5 (1.4)	1 (0.3)
白内障	4 (1.1)	12 (3.3)
アレルギー性結膜炎	4 (1.1)	3 (0.8)
網膜下液	4 (1.1)	3 (0.8)
乾性加齢黄斑変性	3 (0.8)	2 (0.5)
眼刺激	3 (0.8)	1 (0.3)
黄斑変性	3 (0.8)	1 (0.3)
ぶどう膜炎	3 (0.8)	0
虹彩毛様体炎	2 (0.5)	1 (0.3)
網膜裂孔	2 (0.5)	1 (0.3)
硝子体細胞	2 (0.5)	1 (0.3)
前房の炎症	2 (0.5)	0
点状角膜炎	1 (0.3)	3 (0.8)
眼のアレルギー	1 (0.3)	2 (0.5)
眼そう痒症	1 (0.3)	2 (0.5)
浅前眼房	1 (0.3)	2 (0.5)
角膜炎	1 (0.3)	2 (0.5)
流涙増加	1 (0.3)	2 (0.5)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼部不快感	1 (0.3)	2 (0.5)
霧視	1 (0.3)	2 (0.5)
結膜嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
眼の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)
黄斑線維症	1 (0.3)	1 (0.3)
網膜色素脱失	1 (0.3)	1 (0.3)
一過性視力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
硝子体炎	1 (0.3)	1 (0.3)
加齢黄斑変性	1 (0.3)	0
黒内障	1 (0.3)	0
前房内細胞	1 (0.3)	0
前房のフレア	1 (0.3)	0
霰粒腫	1 (0.3)	0
結膜浮腫	1 (0.3)	0
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.3)	0
眼瞼外反	1 (0.3)	0
上強膜炎	1 (0.3)	0
眼脂	1 (0.3)	0
眼部腫脹	1 (0.3)	0
眼瞼刺激	1 (0.3)	0
黄斑嚢胞	1 (0.3)	0
瞼板腺炎	1 (0.3)	0
視神経乳頭出血	1 (0.3)	0
瞼裂斑炎	1 (0.3)	0
瞳孔反射障害	1 (0.3)	0
網膜動脈塞栓症	1 (0.3)	0
網膜動脈血栓症	1 (0.3)	0
網膜変性	1 (0.3)	0
睫毛乱生	1 (0.3)	0
眼の異物感	0	4 (1.1)
眼充血	0	2 (0.5)
網膜線維症	0	2 (0.5)
視力障害	0	2 (0.5)
前嚢収縮	0	1 (0.3)
結膜びらん	0	1 (0.3)
角膜びらん	0	1 (0.3)
角膜刺激	0	1 (0.3)
網膜色素上皮剥離	0	1 (0.3)
眼瞼紅斑	0	1 (0.3)
眼球突出症	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼瞼浮腫	0	1 (0.3)
緑内障	0	1 (0.3)
虹彩炎	0	1 (0.3)
黄斑部瘢痕	0	1 (0.3)
黄斑症	0	1 (0.3)
変視症	0	1 (0.3)
非感染性結膜炎	0	1 (0.3)
高眼圧症	0	1 (0.3)
視神経乳頭陥凹	0	1 (0.3)
光視症	0	1 (0.3)
網膜動脈閉塞	0	1 (0.3)
網膜剥離	0	1 (0.3)
網膜滲出物	0	1 (0.3)
網膜血管新生	0	1 (0.3)
網膜症	0	1 (0.3)
硝子体変性	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	1 (0.3)
注射部位疼痛	1 (0.3)	0
注射部位熱感	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	12 (3.2)	6 (1.6)
結膜炎	10 (2.7)	3 (0.8)
脈絡網膜炎	1 (0.3)	0
眼内炎	1 (0.3)	0
アデノウイルス結膜炎	0	2 (0.5)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.5)	1 (0.3)
外傷性白内障	1 (0.3)	0
結膜裂傷	1 (0.3)	0
角膜擦過傷	0	1 (0.3)
臨床検査	12 (3.2)	9 (2.4)
眼圧上昇	12 (3.2)	9 (2.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3)
眼瞼腫瘍	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)	1 (0.3)
視野欠損	1 (0.3)	0
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0
紅斑	1 (0.3)	0

Source：Table 14.3.1-1.1

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-10 有害事象発現被験者数・発現率：被験眼（C002 試験，SAF，Week 96）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
合計	174 (47.0)	176 (47.7)
眼障害	159 (43.0)	164 (44.4)
視力低下	32 (8.6)	26 (7.0)
結膜出血	17 (4.6)	19 (5.1)
硝子体浮遊物	15 (4.1)	5 (1.4)
眼痛	13 (3.5)	19 (5.1)
水晶体混濁	13 (3.5)	12 (3.3)
眼瞼炎	13 (3.5)	5 (1.4)
網膜出血	12 (3.2)	4 (1.1)
白内障	11 (3.0)	43 (11.7)
眼乾燥	10 (2.7)	11 (3.0)
硝子体剥離	10 (2.7)	8 (2.2)
網膜色素上皮裂孔	8 (2.2)	5 (1.4)
後嚢部混濁	7 (1.9)	5 (1.4)
網膜下液	7 (1.9)	5 (1.4)
乾性加齢黄斑変性	7 (1.9)	4 (1.1)
硝子体混濁	6 (1.6)	4 (1.1)
新生血管加齢黄斑変性	5 (1.4)	4 (1.1)
黄斑変性	5 (1.4)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	4 (1.1)	4 (1.1)
流涙増加	4 (1.1)	3 (0.8)
眼刺激	4 (1.1)	1 (0.3)
霧視	3 (0.8)	3 (0.8)
網膜裂孔	3 (0.8)	2 (0.5)
黄斑線維症	3 (0.8)	1 (0.3)
霰粒腫	3 (0.8)	0
嚢胞様黄斑浮腫	3 (0.8)	0
ぶどう膜炎	3 (0.8)	0
視神経乳頭出血	2 (0.5)	2 (0.5)
光視症	2 (0.5)	2 (0.5)
虹彩毛様体炎	2 (0.5)	1 (0.3)
瞼板腺炎	2 (0.5)	1 (0.3)
網膜色素脱失	2 (0.5)	1 (0.3)
網膜剥離	2 (0.5)	1 (0.3)
硝子体細胞	2 (0.5)	1 (0.3)
加齢黄斑変性	2 (0.5)	0
黒内障	2 (0.5)	0
前房内細胞	2 (0.5)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
前房のフレア	2 (0.5)	0
前房の炎症	2 (0.5)	0
点状角膜炎	1 (0.3)	7 (1.9)
眼そう痒症	1 (0.3)	4 (1.1)
眼の異物感	1 (0.3)	4 (1.1)
高眼圧症	1 (0.3)	3 (0.8)
視力障害	1 (0.3)	3 (0.8)
角膜びらん	1 (0.3)	2 (0.5)
眼のアレルギー	1 (0.3)	2 (0.5)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	2 (0.5)
浅前眼房	1 (0.3)	2 (0.5)
角膜炎	1 (0.3)	2 (0.5)
眼部不快感	1 (0.3)	2 (0.5)
開放隅角緑内障	1 (0.3)	2 (0.5)
硝子体炎	1 (0.3)	2 (0.5)
閉塞隅角緑内障	1 (0.3)	1 (0.3)
失明	1 (0.3)	1 (0.3)
嚢下白内障	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
網膜色素上皮剥離	1 (0.3)	1 (0.3)
眼の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)
眼部腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
一過性視力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
一過性黒内障	1 (0.3)	0
網脈絡膜萎縮	1 (0.3)	0
脈絡膜血管新生	1 (0.3)	0
結膜刺激	1 (0.3)	0
結膜浮腫	1 (0.3)	0
角膜浸潤	1 (0.3)	0
角膜混濁	1 (0.3)	0
糖尿病網膜症	1 (0.3)	0
眼瞼外反	1 (0.3)	0
上強膜炎	1 (0.3)	0
眼脂	1 (0.3)	0
眼瞼刺激	1 (0.3)	0
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0
水晶体障害	1 (0.3)	0
黄斑嚢胞	1 (0.3)	0
黄斑部混濁	1 (0.3)	0
瞼裂斑炎	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
瞳孔反射障害	1 (0.3)	0
網膜動脈塞栓症	1 (0.3)	0
網膜動脈血栓症	1 (0.3)	0
網膜嚢胞	1 (0.3)	0
網膜変性	1 (0.3)	0
網膜色素上皮症	1 (0.3)	0
睫毛乱生	1 (0.3)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.3)	0
眼出血	0	2 (0.5)
眼充血	0	2 (0.5)
網膜線維症	0	2 (0.5)
硝子体出血	0	2 (0.5)
前嚢収縮	0	1 (0.3)
結膜びらん	0	1 (0.3)
角膜刺激	0	1 (0.3)
複視	0	1 (0.3)
眼瞼湿疹	0	1 (0.3)
眼瞼紅斑	0	1 (0.3)
眼球突出症	0	1 (0.3)
緑内障	0	1 (0.3)
虹彩炎	0	1 (0.3)
黄斑部瘢痕	0	1 (0.3)
黄斑症	0	1 (0.3)
変視症	0	1 (0.3)
非感染性結膜炎	0	1 (0.3)
視神経乳頭陥凹	0	1 (0.3)
網膜動脈閉塞	0	1 (0.3)
網膜滲出物	0	1 (0.3)
網膜血管新生	0	1 (0.3)
網膜浮腫	0	1 (0.3)
網膜症	0	1 (0.3)
強膜障害	0	1 (0.3)
硝子体変性	0	1 (0.3)
硝子体ヘイズ	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3)
注射部位熱感	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	23 (6.2)	11 (3.0)
結膜炎	15 (4.1)	8 (2.2)
アデノウイルス結膜炎	2 (0.5)	2 (0.5)
眼内炎	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
脈絡網膜炎	1 (0.3)	0
細菌性結膜炎	1 (0.3)	0
涙小管炎	1 (0.3)	0
涙嚢炎	1 (0.3)	0
麦粒腫	1 (0.3)	0
ウイルス性角膜炎	1 (0.3)	0
眼部単純ヘルペス	1 (0.3)	0
化膿性分泌物	1 (0.3)	0
ワイル病	1 (0.3)	0
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	4 (1.1)	1 (0.3)
角膜擦過傷	1 (0.3)	1 (0.3)
外傷性白内障	1 (0.3)	0
結膜裂傷	1 (0.3)	0
眼外傷	1 (0.3)	0
臨床検査	14 (3.8)	15 (4.1)
眼圧上昇	14 (3.8)	15 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.5)
シェーグレン症候群	0	2 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3)
眼瞼腫瘍	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)	2 (0.5)
視野欠損	1 (0.3)	0
前兆を伴う片頭痛	0	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0
紅斑	1 (0.3)	0

Source：Table 14.3.1-1.1_y2
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外の有害事象発現率は，RTH258 群で 59.2%（219/370 名），アフリベルセプト群で 57.2%（211/369 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった眼以外の有害事象は，いずれの投与群も上咽頭炎（RTH258 群：6.8%，アフリベルセプト群：4.3%，以下同順）であった。

Week 96 まで：

眼以外の有害事象発現率はそれぞれ 76.2%，73.7%であった。PT 別で発現率が最も高かった眼以外の有害事象は，いずれの投与群も上咽頭炎（11.6%，8.4%）であった。

Table 4-11 有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C002 試験，SAF，Week 48）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
合計	219 (59.2)	211 (57.2)
血液およびリンパ系障害	7 (1.9)	6 (1.6)
貧血	4 (1.1)	3 (0.8)
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)	1 (0.3)
脾腫	1 (0.3)	1 (0.3)
悪性疾患下の貧血	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	0	1 (0.3)
心臓障害	16 (4.3)	16 (4.3)
心房細動	3 (0.8)	4 (1.1)
動悸	3 (0.8)	1 (0.3)
狭心症	2 (0.5)	4 (1.1)
心房粗動	2 (0.5)	0
心不全	1 (0.3)	2 (0.5)
不整脈	1 (0.3)	1 (0.3)
左脚ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)
心拡大	1 (0.3)	1 (0.3)
心肺不全	1 (0.3)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0
徐脈性不整脈	1 (0.3)	0
心筋症	1 (0.3)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0
副収縮	1 (0.3)	0
上室性期外収縮	1 (0.3)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0
心筋虚血	0	2 (0.5)
第一度房室ブロック	0	1 (0.3)
心停止	0	1 (0.3)
うっ血性心不全	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	5 (1.4)	13 (3.5)
回転性めまい	4 (1.1)	5 (1.4)
聴力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
耳鳴	0	3 (0.8)
耳垢栓塞	0	1 (0.3)
耳痛	0	1 (0.3)
耳垢分泌過多	0	1 (0.3)
中耳の炎症	0	1 (0.3)
前庭障害	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
内分泌障害	2 (0.5)	2 (0.5)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0
中毒性結節性甲状腺腫	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	0	2 (0.5)
胃腸障害	40 (10.8)	37 (10.0)
下痢	8 (2.2)	3 (0.8)
嘔吐	3 (0.8)	3 (0.8)
便秘	3 (0.8)	2 (0.5)
鼠径ヘルニア	3 (0.8)	0
腹痛	2 (0.5)	3 (0.8)
歯痛	2 (0.5)	3 (0.8)
直腸出血	2 (0.5)	1 (0.3)
腹部膨満	2 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	2 (0.5)	0
小腸炎	2 (0.5)	0
大腸ポリープ	2 (0.5)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	3 (0.8)
上腹部痛	1 (0.3)	2 (0.5)
胃炎	1 (0.3)	2 (0.5)
悪心	1 (0.3)	2 (0.5)
慢性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
非感染性歯肉炎	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)
齲歯	1 (0.3)	0
歯不快感	1 (0.3)	0
血性下痢	1 (0.3)	0
腸憩室	1 (0.3)	0
鼓腸	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0
血便排泄	1 (0.3)	0
口腔障害	1 (0.3)	0
膵炎	1 (0.3)	0
歯周病	1 (0.3)	0
消化不良	0	3 (0.8)
痔核	0	3 (0.8)
嚥下障害	0	1 (0.3)
胃ポリープ	0	1 (0.3)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.3)
胃腸出血	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.3)
大腸穿孔	0	1 (0.3)
腰ヘルニア	0	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.3)
食道ポリープ	0	1 (0.3)
消化性潰瘍	0	1 (0.3)
直腸脱	0	1 (0.3)
歯の磨耗	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.5)	9 (2.4)
発熱	2 (0.5)	2 (0.5)
インフルエンザ様疾患	2 (0.5)	1 (0.3)
末梢性浮腫	2 (0.5)	1 (0.3)
末梢腫脹	2 (0.5)	1 (0.3)
倦怠感	2 (0.5)	0
嚢胞	1 (0.3)	0
全身健康状態低下	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0
無力症	0	2 (0.5)
死亡	0	1 (0.3)
疲労	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (1.4)	4 (1.1)
胆石症	3 (0.8)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	2 (0.5)	0
脂肪肝	1 (0.3)	2 (0.5)
胆道仙痛	1 (0.3)	1 (0.3)
肝嚢胞	1 (0.3)	0
免疫系障害	1 (0.3)	3 (0.8)
過敏症	1 (0.3)	0
造影剤アレルギー	0	3 (0.8)
感染症および寄生虫症	95 (25.7)	93 (25.2)
上咽頭炎	25 (6.8)	16 (4.3)
気管支炎	19 (5.1)	15 (4.1)
膀胱炎	12 (3.2)	4 (1.1)
インフルエンザ	10 (2.7)	15 (4.1)
尿路感染	10 (2.7)	9 (2.4)
気道感染	4 (1.1)	4 (1.1)
上気道感染	3 (0.8)	11 (3.0)
胃腸炎	3 (0.8)	5 (1.4)
下気道感染	3 (0.8)	2 (0.5)
扁桃炎	3 (0.8)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
咽頭炎	2 (0.5)	6 (1.6)
憩室炎	2 (0.5)	1 (0.3)
鼻炎	2 (0.5)	1 (0.3)
歯周炎	2 (0.5)	0
肺炎	1 (0.3)	5 (1.4)
副鼻腔炎	1 (0.3)	2 (0.5)
気管炎	1 (0.3)	2 (0.5)
丹毒	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)
限局性感染	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
歯感染	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
細菌感染	1 (0.3)	0
毛包炎	1 (0.3)	0
消化管感染	1 (0.3)	0
歯肉炎	1 (0.3)	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.3)	0
ライム病	1 (0.3)	0
爪真菌症	1 (0.3)	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0
口腔感染	1 (0.3)	0
爪囲炎	1 (0.3)	0
歯髄炎	1 (0.3)	0
皮膚感染	1 (0.3)	0
細菌性尿路感染	1 (0.3)	0
耳感染	0	1 (0.3)
精巣上体炎	0	1 (0.3)
真菌感染	0	1 (0.3)
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.3)
蠕虫感染	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	0	1 (0.3)
感染性嚢腫	0	1 (0.3)
中耳炎	0	1 (0.3)
耳管炎	0	1 (0.3)
寄生虫性胃腸炎	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3)
尿路性敗血症	0	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	21 (5.7)	22 (6.0)
胸部損傷	3 (0.8)	1 (0.3)
関節脱臼	2 (0.5)	0
下肢骨折	2 (0.5)	0
四肢損傷	1 (0.3)	4 (1.1)
頭部損傷	1 (0.3)	3 (0.8)
挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
手骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
足関節部骨折	1 (0.3)	0
節足動物咬傷	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
骨折	1 (0.3)	0
損傷	1 (0.3)	0
関節包断裂	1 (0.3)	0
靭帯捻挫	1 (0.3)	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0
皮膚損傷	1 (0.3)	0
脛骨骨折	1 (0.3)	0
歯科修復不成功	0	1 (0.3)
顔面損傷	0	1 (0.3)
転倒	0	1 (0.3)
足骨折	0	1 (0.3)
上腕骨骨折	0	1 (0.3)
四肢外傷性切断	0	1 (0.3)
処置による出血	0	1 (0.3)
処置による嘔吐	0	1 (0.3)
恥骨骨折	0	1 (0.3)
橈骨骨折	0	1 (0.3)
熱傷	0	1 (0.3)
臨床検査	29 (7.8)	31 (8.4)
血中コレステロール増加	5 (1.4)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)
血圧上昇	2 (0.5)	6 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.5)	0
収縮期血圧低下	2 (0.5)	0
血中トリグリセリド異常	2 (0.5)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
前立腺特異性抗原増加	2 (0.5)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	5 (1.4)
尿沈渣陽性	1 (0.3)	4 (1.1)
細菌検査陽性	1 (0.3)	3 (0.8)
白血球数増加	1 (0.3)	3 (0.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	2 (0.5)
血中カリウム増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中赤血球	1 (0.3)	1 (0.3)
尿検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)
血中コレステロール異常	1 (0.3)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0
グロブリン増加	1 (0.3)	0
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0
尿中赤血球陽性	1 (0.3)	0
白血球数減少	1 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	0	2 (0.5)
尿中血陽性	0	2 (0.5)
尿中結晶陽性	0	2 (0.5)
好酸球数増加	0	2 (0.5)
尿中ブドウ糖	0	2 (0.5)
尿円柱	0	2 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.3)
収縮期血圧上昇	0	1 (0.3)
体温上昇	0	1 (0.3)
尿中結晶	0	1 (0.3)
心拍数増加	0	1 (0.3)
国際標準比減少	0	1 (0.3)
好中球数増加	0	1 (0.3)
前立腺特異性抗原	0	1 (0.3)
尿中白血球陽性	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	17 (4.6)	15 (4.1)
高コレステロール血症	8 (2.2)	3 (0.8)
高カリウム血症	2 (0.5)	2 (0.5)
糖尿病	2 (0.5)	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
高脂血症	2 (0.5)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	2 (0.5)	1 (0.3)
痛風	1 (0.3)	1 (0.3)
2 型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.3)	0
栄養障害	1 (0.3)	0
脂質異常症	0	4 (1.1)
体液貯留	0	1 (0.3)
鉄欠乏	0	1 (0.3)
肥満	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	48 (13.0)	42 (11.4)
関節痛	10 (2.7)	8 (2.2)
背部痛	8 (2.2)	13 (3.5)
四肢痛	7 (1.9)	3 (0.8)
変形性関節症	7 (1.9)	1 (0.3)
関節炎	2 (0.5)	3 (0.8)
筋痙縮	2 (0.5)	1 (0.3)
頚部痛	1 (0.3)	3 (0.8)
筋拘縮	1 (0.3)	2 (0.5)
変形性脊椎症	1 (0.3)	2 (0.5)
椎間板障害	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)	1 (0.3)
多発性関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)
腱炎	1 (0.3)	1 (0.3)
弾発指	1 (0.3)	1 (0.3)
滑液包炎	1 (0.3)	0
外骨腫	1 (0.3)	0
側腹部痛	1 (0.3)	0
椎間板変性症	1 (0.3)	0
関節滲出液	1 (0.3)	0
関節ロック	1 (0.3)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0
関節周囲炎	1 (0.3)	0
足底筋膜炎	1 (0.3)	0
脊椎痛	1 (0.3)	0
脊椎関節障害	1 (0.3)	0
滑膜炎	1 (0.3)	0
腱鞘炎	1 (0.3)	0
斜頚	1 (0.3)	0
関節障害	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
軟骨疾患	0	1 (0.3)
尿径部痛	0	1 (0.3)
椎間板圧迫	0	1 (0.3)
椎間板偏位	0	1 (0.3)
椎間板突出	0	1 (0.3)
骨炎	0	1 (0.3)
骨粗鬆症	0	1 (0.3)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.3)
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.3)
脊椎障害	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (3.0)	15 (4.1)
基底細胞癌	2 (0.5)	0
乳房新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
脂漏性角化症	1 (0.3)	1 (0.3)
肺の良性新生物	1 (0.3)	0
食道の良性新生物	1 (0.3)	0
結腸癌	1 (0.3)	0
肺新生物	1 (0.3)	0
皮膚の新生物	1 (0.3)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	0
前立腺癌	0	3 (0.8)
乳癌	0	1 (0.3)
結腸新生物	0	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	1 (0.3)
髄膜腫	0	1 (0.3)
骨髄異形成症候群	0	1 (0.3)
真性多血症	0	1 (0.3)
再発前立腺癌	0	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3)
精巣癌	0	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)
神経系障害	26 (7.0)	34 (9.2)
頭痛	7 (1.9)	4 (1.1)
浮動性めまい	5 (1.4)	6 (1.6)
坐骨神経痛	4 (1.1)	6 (1.6)
失神	3 (0.8)	5 (1.4)
一過性脳虚血発作	3 (0.8)	1 (0.3)
頚動脈狭窄	1 (0.3)	2 (0.5)
脳動脈硬化症	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
脳出血	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0
記憶障害	1 (0.3)	0
後頭神経痛	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0
脳血管発作	0	3 (0.8)
頚動脈硬化症	0	1 (0.3)
手根管症候群	0	1 (0.3)
脳血管障害	0	1 (0.3)
脳血管不全	0	1 (0.3)
認知症	0	1 (0.3)
白質脳症	0	1 (0.3)
片頭痛	0	1 (0.3)
錯感覚	0	1 (0.3)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.3)
多発ニューロパチー	0	1 (0.3)
神経根障害	0	1 (0.3)
椎骨脳底動脈不全	0	1 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.3)	0
妊娠嘔吐	1 (0.3)	0
精神障害	6 (1.6)	10 (2.7)
不眠症	2 (0.5)	1 (0.3)
うつ病	1 (0.3)	4 (1.1)
不安	1 (0.3)	2 (0.5)
譫妄	1 (0.3)	0
気分変化	1 (0.3)	0
シャルル・ボネ症候群	0	1 (0.3)
精神疲労	0	1 (0.3)
ストレス	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	5 (1.4)	8 (2.2)
腎結石症	2 (0.5)	1 (0.3)
糖尿	1 (0.3)	0
緊張性膀胱	1 (0.3)	0
膀胱破裂	1 (0.3)	0
急性腎障害	0	1 (0.3)
急性腎前性腎不全	0	1 (0.3)
排尿困難	0	1 (0.3)
ケトン尿	0	1 (0.3)
乏尿	0	1 (0.3)
腎不全	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
尿失禁	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.5)	1 (0.3)
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	24 (6.5)	16 (4.3)
咳嗽	6 (1.6)	3 (0.8)
喘息	3 (0.8)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	2 (0.5)	2 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.5)	1 (0.3)
肺水腫	2 (0.5)	0
呼吸不全	2 (0.5)	0
肺気腫	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0
鼻出血	1 (0.3)	0
喀血	1 (0.3)	0
気管支分泌増加	1 (0.3)	0
閉塞性気道障害	1 (0.3)	0
上気道の炎症	1 (0.3)	0
アレルギー性気管支炎	0	1 (0.3)
発声障害	0	1 (0.3)
鼻部不快感	0	1 (0.3)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.3)
胸膜炎	0	1 (0.3)
呼吸停止	0	1 (0.3)
くしゃみ	0	1 (0.3)
上気道咳症候群	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	17 (4.6)	11 (3.0)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.8)	2 (0.5)
発疹	3 (0.8)	1 (0.3)
光線角化症	2 (0.5)	0
皮膚炎	2 (0.5)	0
接触皮膚炎	2 (0.5)	0
酒さ	2 (0.5)	0
湿疹	1 (0.3)	2 (0.5)
薬疹	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	1 (0.3)	0
そう痒症	1 (0.3)	0
皮膚壊死	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
丘疹	0	1 (0.3)
皮膚萎縮	0	1 (0.3)
皮膚病変	0	1 (0.3)
皮膚腫瘤	0	1 (0.3)
皮膚潰瘍	0	1 (0.3)
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3)
外科および内科処置	2 (0.5)	1 (0.3)
股関節手術	1 (0.3)	0
術後ケア	1 (0.3)	0
植込み型除細動器置換	0	1 (0.3)
血管障害	24 (6.5)	22 (6.0)
高血圧	17 (4.6)	13 (3.5)
低血圧	3 (0.8)	0
高血圧クリーゼ	2 (0.5)	0
静脈瘤	1 (0.3)	4 (1.1)
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0
深部静脈血栓症	0	2 (0.5)
静脈炎	0	2 (0.5)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3)
末梢動脈閉塞	0	1 (0.3)

Source：Table 14.3.1-1.3

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-12 有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C002 試験，SAF，Week 96）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
合計	282 (76.2)	272 (73.7)
血液およびリンパ系障害	10 (2.7)	15 (4.1)
貧血	5 (1.4)	8 (2.2)
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)	1 (0.3)
脾腫	1 (0.3)	1 (0.3)
巨赤芽球性貧血	1 (0.3)	0
悪性疾患下の貧血	1 (0.3)	0
リンパ球増加症	1 (0.3)	0
好中球減少症	0	2 (0.5)
血小板減少症	0	2 (0.5)
出血性貧血	0	1 (0.3)
白血球増加症	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	1 (0.3)
脾嚢胞	0	1 (0.3)
心臓障害	31 (8.4)	33 (8.9)
心房細動	5 (1.4)	10 (2.7)
動悸	3 (0.8)	2 (0.5)
頻脈	3 (0.8)	2 (0.5)
狭心症	2 (0.5)	4 (1.1)
心不全	2 (0.5)	2 (0.5)
左脚ブロック	2 (0.5)	1 (0.3)
心房粗動	2 (0.5)	0
心筋梗塞	2 (0.5)	0
心室性期外収縮	2 (0.5)	0
不整脈	1 (0.3)	3 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.3)	3 (0.8)
心拡大	1 (0.3)	2 (0.5)
第一度房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)
徐脈	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋症	1 (0.3)	1 (0.3)
心肺不全	1 (0.3)	1 (0.3)
冠動脈疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	0
大動脈弁石灰化	1 (0.3)	0
大動脈弁狭窄	1 (0.3)	0
心房頻脈	1 (0.3)	0
徐脈性不整脈	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
右脚ブロック	1 (0.3)	0
心血管障害	1 (0.3)	0
左房拡大	1 (0.3)	0
副収縮	1 (0.3)	0
上室性期外収縮	1 (0.3)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.3)	0
心筋虚血	0	4 (1.1)
房室ブロック	0	1 (0.3)
心停止	0	1 (0.3)
慢性心不全	0	1 (0.3)
高血圧性心疾患	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	10 (2.7)	20 (5.4)
回転性めまい	6 (1.6)	5 (1.4)
聴力低下	2 (0.5)	3 (0.8)
難聴	1 (0.3)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0
耳鳴	0	5 (1.4)
耳痛	0	2 (0.5)
耳垢分泌過多	0	2 (0.5)
前庭障害	0	2 (0.5)
耳垢栓塞	0	1 (0.3)
中耳の炎症	0	1 (0.3)
内分泌障害	4 (1.1)	5 (1.4)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	2 (0.5)
自己免疫性甲状腺障害	1 (0.3)	0
エンプティセラ症候群	1 (0.3)	0
中毒性結節性甲状腺腫	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	0	2 (0.5)
甲状腺腫	0	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)	0
複視	1 (0.3)	0
胃腸障害	61 (16.5)	56 (15.2)
下痢	10 (2.7)	6 (1.6)
便秘	5 (1.4)	2 (0.5)
鼠径ヘルニア	5 (1.4)	0
直腸出血	4 (1.1)	2 (0.5)
歯痛	3 (0.8)	5 (1.4)
嘔吐	3 (0.8)	5 (1.4)
胃炎	3 (0.8)	4 (1.1)
消化不良	3 (0.8)	3 (0.8)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
大腸ポリープ	3 (0.8)	0
腹痛	2 (0.5)	6 (1.6)
胃食道逆流性疾患	2 (0.5)	5 (1.4)
痔核	2 (0.5)	4 (1.1)
上腹部痛	2 (0.5)	2 (0.5)
腹部膨満	2 (0.5)	1 (0.3)
腸憩室	2 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	2 (0.5)	0
小腸炎	2 (0.5)	0
血便排泄	2 (0.5)	0
悪心	1 (0.3)	3 (0.8)
慢性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
齲歯	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	1 (0.3)
非感染性歯肉炎	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)
歯の磨耗	1 (0.3)	1 (0.3)
腹部不快感	1 (0.3)	0
腹水	1 (0.3)	0
顕微鏡的大腸炎	1 (0.3)	0
歯不快感	1 (0.3)	0
血性下痢	1 (0.3)	0
鼓腸	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0
食道狭窄	1 (0.3)	0
口腔障害	1 (0.3)	0
膵脂肪変性	1 (0.3)	0
膵炎	1 (0.3)	0
歯周病	1 (0.3)	0
裂孔ヘルニア	0	2 (0.5)
腰ヘルニア	0	2 (0.5)
憩室	0	1 (0.3)
口内乾燥	0	1 (0.3)
出血性十二指腸炎	0	1 (0.3)
嚥下障害	0	1 (0.3)
胃ポリープ	0	1 (0.3)
胃潰瘍	0	1 (0.3)
出血性胃炎	0	1 (0.3)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
胃腸出血	0	1 (0.3)
胃腸の炎症	0	1 (0.3)
消化管運動障害	0	1 (0.3)
腸管ポリープ	0	1 (0.3)
大腸穿孔	0	1 (0.3)
食道ポリープ	0	1 (0.3)
口腔内痛	0	1 (0.3)
消化性潰瘍	0	1 (0.3)
直腸脱	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (4.9)	24 (6.5)
発熱	4 (1.1)	5 (1.4)
倦怠感	4 (1.1)	1 (0.3)
末梢性浮腫	3 (0.8)	3 (0.8)
インフルエンザ様疾患	2 (0.5)	1 (0.3)
末梢腫脹	2 (0.5)	1 (0.3)
疲労	1 (0.3)	3 (0.8)
嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
胸部不快感	1 (0.3)	0
全身健康状態低下	1 (0.3)	0
炎症	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0
無力症	0	3 (0.8)
死亡	0	3 (0.8)
顔面痛	0	2 (0.5)
医薬品副作用	0	1 (0.3)
ヘルニア	0	1 (0.3)
小結節	0	1 (0.3)
疼痛	0	1 (0.3)
軟部組織の炎症	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	12 (3.2)	9 (2.4)
胆石症	5 (1.4)	1 (0.3)
脂肪肝	3 (0.8)	3 (0.8)
肝嚢胞	2 (0.5)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	2 (0.5)	0
胆道仙痛	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	1 (0.3)	0
胆嚢ポリープ	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	1 (0.3)	0
胆管結石	0	1 (0.3)
肝病変	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
肝障害	0	1 (0.3)
免疫系障害	4 (1.1)	4 (1.1)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3)	0
薬物過敏症	1 (0.3)	0
食物アレルギー	1 (0.3)	0
過敏症	1 (0.3)	0
造影剤アレルギー	0	4 (1.1)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	143 (38.6)	145 (39.3)
上咽頭炎	43 (11.6)	31 (8.4)
インフルエンザ	24 (6.5)	27 (7.3)
気管支炎	23 (6.2)	21 (5.7)
膀胱炎	17 (4.6)	5 (1.4)
尿路感染	16 (4.3)	19 (5.1)
肺炎	7 (1.9)	13 (3.5)
上気道感染	6 (1.6)	14 (3.8)
鼻炎	6 (1.6)	4 (1.1)
扁桃炎	6 (1.6)	0
胃腸炎	4 (1.1)	6 (1.6)
気道感染	4 (1.1)	6 (1.6)
下気道感染	4 (1.1)	4 (1.1)
歯感染	3 (0.8)	4 (1.1)
帯状疱疹	3 (0.8)	2 (0.5)
歯膿瘍	3 (0.8)	0
咽頭炎	2 (0.5)	12 (3.3)
憩室炎	2 (0.5)	2 (0.5)
歯髄炎	2 (0.5)	2 (0.5)
耳感染	2 (0.5)	1 (0.3)
毛包炎	2 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.5)	1 (0.3)
歯周炎	2 (0.5)	0
丹毒	1 (0.3)	3 (0.8)
副鼻腔炎	1 (0.3)	3 (0.8)
限局性感染	1 (0.3)	2 (0.5)
敗血症	1 (0.3)	2 (0.5)
気管炎	1 (0.3)	2 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	1 (0.3)
ライム病	1 (0.3)	1 (0.3)
耳管炎	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)
創傷感染	1 (0.3)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
虫垂炎	1 (0.3)	0
細菌感染	1 (0.3)	0
乳房膿瘍	1 (0.3)	0
消化管感染	1 (0.3)	0
歯肉炎	1 (0.3)	0
感染	1 (0.3)	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.3)	0
椎間板炎	1 (0.3)	0
爪真菌症	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0
口腔感染	1 (0.3)	0
爪囲炎	1 (0.3)	0
皮膚感染	1 (0.3)	0
尿道炎	1 (0.3)	0
細菌性尿路感染	1 (0.3)	0
ウイルス感染	1 (0.3)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0
皮膚真菌感染	0	2 (0.5)
細菌性気管支炎	0	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.3)
皮膚糸状菌症	0	1 (0.3)
精巣上体炎	0	1 (0.3)
真菌感染	0	1 (0.3)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3)
蠕虫感染	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	0	1 (0.3)
感染性嚢腫	0	1 (0.3)
シラミ寄生	0	1 (0.3)
肺感染	0	1 (0.3)
乳様突起炎	0	1 (0.3)
中耳炎	0	1 (0.3)
寄生虫性胃腸炎	0	1 (0.3)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.3)
膿尿	0	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3)
尿路性敗血症	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	46 (12.4)	48 (13.0)
挫傷	4 (1.1)	7 (1.9)
肋骨骨折	4 (1.1)	1 (0.3)
下肢骨折	4 (1.1)	0
転倒	3 (0.8)	7 (1.9)
頭部損傷	3 (0.8)	5 (1.4)
足骨折	3 (0.8)	1 (0.3)
骨挫傷	3 (0.8)	0
関節脱臼	3 (0.8)	0
大腿骨骨折	2 (0.5)	0
腰椎骨折	2 (0.5)	0
皮膚損傷	2 (0.5)	0
外傷性骨折	2 (0.5)	0
四肢損傷	1 (0.3)	5 (1.4)
大腿骨頚部骨折	1 (0.3)	2 (0.5)
節足動物咬傷	1 (0.3)	1 (0.3)
胸部損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
手骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
靭帯捻挫	1 (0.3)	1 (0.3)
腱断裂	1 (0.3)	1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
歯牙破折	1 (0.3)	1 (0.3)
骨折	1 (0.3)	0
坐骨骨折	1 (0.3)	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.3)	0
損傷	1 (0.3)	0
関節包断裂	1 (0.3)	0
裂傷	1 (0.3)	0
筋損傷	1 (0.3)	0
肉離れ	1 (0.3)	0
処置後血腫	1 (0.3)	0
胸骨骨折	1 (0.3)	0
各種物質毒性	1 (0.3)	0
外傷性血腫	1 (0.3)	0
上腕骨骨折	0	3 (0.8)
歯科修復不成功	0	2 (0.5)
熱傷	0	2 (0.5)
吻合部狭窄	0	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
顔面損傷	0	1 (0.3)
関節損傷	0	1 (0.3)
四肢外傷性切断	0	1 (0.3)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.3)
処置による出血	0	1 (0.3)
処置による嘔吐	0	1 (0.3)
恥骨骨折	0	1 (0.3)
橈骨骨折	0	1 (0.3)
脊椎骨折	0	1 (0.3)
腱損傷	0	1 (0.3)
上肢骨折	0	1 (0.3)
手首関節骨折	0	1 (0.3)
臨床検査	36 (9.7)	52 (14.1)
血中コレステロール増加	6 (1.6)	3 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	5 (1.4)
前立腺特異性抗原増加	3 (0.8)	0
血圧上昇	2 (0.5)	11 (3.0)
血中尿素増加	2 (0.5)	6 (1.6)
細菌検査陽性	2 (0.5)	3 (0.8)
ヘモグロビン減少	2 (0.5)	2 (0.5)
血中カリウム増加	2 (0.5)	1 (0.3)
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	2 (0.5)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.5)	0
収縮期血圧低下	2 (0.5)	0
血中トリグリセリド異常	2 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	4 (1.1)
尿沈渣陽性	1 (0.3)	4 (1.1)
白血球数増加	1 (0.3)	4 (1.1)
尿中血陽性	1 (0.3)	3 (0.8)
血中尿酸増加	1 (0.3)	2 (0.5)
尿中結晶陽性	1 (0.3)	2 (0.5)
尿中ブドウ糖	1 (0.3)	2 (0.5)
ヘマトクリット減少	1 (0.3)	2 (0.5)
赤血球数減少	1 (0.3)	2 (0.5)
収縮期血圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中赤血球	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
尿検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)
血中コレステロール異常	1 (0.3)	0
血中クレアチン異常	1 (0.3)	0
血中尿素異常	1 (0.3)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0
グロブリン増加	1 (0.3)	0
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0
尿中赤血球陽性	1 (0.3)	0
白血球数減少	1 (0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	2 (0.5)
血中クレアチニン減少	0	2 (0.5)
好酸球数増加	0	2 (0.5)
好中球数増加	0	2 (0.5)
尿円柱	0	2 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.3)
体温上昇	0	1 (0.3)
尿中結晶	0	1 (0.3)
心拍数増加	0	1 (0.3)
肝酵素異常	0	1 (0.3)
国際標準比減少	0	1 (0.3)
検査	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	1 (0.3)
血小板数増加	0	1 (0.3)
前立腺特異性抗原	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3)
トロポニン増加	0	1 (0.3)
体重減少	0	1 (0.3)
尿中白血球陽性	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	38 (10.3)	33 (8.9)
高コレステロール血症	13 (3.5)	8 (2.2)
高トリグリセリド血症	4 (1.1)	4 (1.1)
高脂血症	4 (1.1)	2 (0.5)
高カリウム血症	3 (0.8)	2 (0.5)
2 型糖尿病	3 (0.8)	1 (0.3)
糖尿病	2 (0.5)	3 (0.8)
痛風	2 (0.5)	2 (0.5)
鉄欠乏	2 (0.5)	1 (0.3)
高血糖	1 (0.3)	2 (0.5)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
体液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミン D 欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0
耐糖能障害	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0
栄養障害	1 (0.3)	0
ビタミン B12 欠乏	1 (0.3)	0
脂質異常症	0	6 (1.6)
肥満	0	2 (0.5)
低カルシウム血症	0	1 (0.3)
低リン酸血症	0	1 (0.3)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.3)
代謝症候群	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	88 (23.8)	81 (22.0)
変形性関節症	19 (5.1)	7 (1.9)
背部痛	16 (4.3)	28 (7.6)
関節痛	14 (3.8)	13 (3.5)
四肢痛	9 (2.4)	4 (1.1)
関節炎	4 (1.1)	3 (0.8)
筋痙縮	4 (1.1)	2 (0.5)
頚部痛	3 (0.8)	4 (1.1)
脊椎痛	3 (0.8)	2 (0.5)
変形性脊椎症	2 (0.5)	7 (1.9)
椎間板障害	2 (0.5)	4 (1.1)
骨粗鬆症	2 (0.5)	4 (1.1)
腱炎	2 (0.5)	2 (0.5)
筋骨格系胸痛	2 (0.5)	1 (0.3)
筋肉痛	2 (0.5)	1 (0.3)
外骨腫	2 (0.5)	0
出血性関節症	2 (0.5)	0
椎間板変性症	2 (0.5)	0
筋拘縮	1 (0.3)	2 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.3)	2 (0.5)
弾発指	1 (0.3)	2 (0.5)
骨炎	1 (0.3)	1 (0.3)
多発性関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)
滑液包炎	1 (0.3)	0
尾骨痛	1 (0.3)	0
側腹部痛	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
関節滲出液	1 (0.3)	0
関節ロック	1 (0.3)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	0
骨粗鬆症性骨折	1 (0.3)	0
関節周囲炎	1 (0.3)	0
足底筋膜炎	1 (0.3)	0
脊椎関節障害	1 (0.3)	0
滑膜炎	1 (0.3)	0
腱鞘炎	1 (0.3)	0
斜頚	1 (0.3)	0
椎間板突出	0	3 (0.8)
脊椎炎	0	2 (0.5)
関節障害	0	1 (0.3)
軟骨石灰化症	0	1 (0.3)
軟骨疾患	0	1 (0.3)
肛径部痛	0	1 (0.3)
椎間板圧迫	0	1 (0.3)
椎間板偏位	0	1 (0.3)
関節腫脹	0	1 (0.3)
筋緊張	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	1 (0.3)
膝蓋大腿関節痛症候群	0	1 (0.3)
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.3)
関節リウマチ	0	1 (0.3)
側弯症	0	1 (0.3)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)
脊椎障害	0	1 (0.3)
椎間孔狭窄	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	26 (7.0)	24 (6.5)
基底細胞癌	5 (1.4)	1 (0.3)
前立腺癌	3 (0.8)	3 (0.8)
脂漏性角化症	3 (0.8)	1 (0.3)
髄膜腫	2 (0.5)	1 (0.3)
大腸腺腫	2 (0.5)	0
乳房新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚の新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
アクロコルドン	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
胃腺癌	1 (0.3)	0
肺の良性新生物	1 (0.3)	0
結腸癌	1 (0.3)	0
子宮内膜癌	1 (0.3)	0
胃腸管腺腫	1 (0.3)	0
肺新生物	1 (0.3)	0
腹膜転移	1 (0.3)	0
食道癌	1 (0.3)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	0
肺扁平上皮癌	1 (0.3)	0
悪性黒色腫	0	2 (0.5)
基底扁平上皮癌	0	1 (0.3)
皮膚良性新生物	0	1 (0.3)
膀胱新生物	0	1 (0.3)
乳癌	0	1 (0.3)
慢性リンパ性白血病	0	1 (0.3)
結腸新生物	0	1 (0.3)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	0	1 (0.3)
消化器癌	0	1 (0.3)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.3)
中枢神経系転移	0	1 (0.3)
骨髄異形成症候群	0	1 (0.3)
非小細胞肺癌	0	1 (0.3)
真性多血症	0	1 (0.3)
再発前立腺癌	0	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3)
精巣癌	0	1 (0.3)
甲状腺腺腫	0	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)
神経系障害	51 (13.8)	55 (14.9)
頭痛	12 (3.2)	8 (2.2)
坐骨神経痛	9 (2.4)	8 (2.2)
失神	8 (2.2)	8 (2.2)
浮動性めまい	5 (1.4)	9 (2.4)
一過性脳虚血発作	4 (1.1)	3 (0.8)
虚血性脳卒中	2 (0.5)	1 (0.3)
頚動脈狭窄	1 (0.3)	2 (0.5)
脳血管障害	1 (0.3)	2 (0.5)
頚動脈硬化症	1 (0.3)	1 (0.3)
てんかん	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
記憶障害	1 (0.3)	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)	1 (0.3)
失語症	1 (0.3)	0
失声症	1 (0.3)	0
脳動脈硬化症	1 (0.3)	0
脳出血	1 (0.3)	0
脳梗塞	1 (0.3)	0
脳虚血	1 (0.3)	0
アルツハイマー型認知症	1 (0.3)	0
不全片麻痺	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0
後頭神経痛	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0
脳血管発作	0	5 (1.4)
椎骨脳底動脈不全	0	3 (0.8)
手根管症候群	0	2 (0.5)
パーキンソン病	0	2 (0.5)
多発ニューロパチー	0	2 (0.5)
神経根障害	0	2 (0.5)
脳血管不全	0	1 (0.3)
頚腕症候群	0	1 (0.3)
認知障害	0	1 (0.3)
認知症	0	1 (0.3)
筋緊張低下	0	1 (0.3)
白質脳症	0	1 (0.3)
重症筋無力症	0	1 (0.3)
神経痛	0	1 (0.3)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (0.3)	0
妊娠嘔吐	1 (0.3)	0
精神障害	15 (4.1)	15 (4.1)
不安	3 (0.8)	3 (0.8)
うつ病	2 (0.5)	4 (1.1)
不眠症	2 (0.5)	3 (0.8)
感情障害	2 (0.5)	0
ストレス	1 (0.3)	2 (0.5)
怒り	1 (0.3)	0
不安障害	1 (0.3)	0
譫妄	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
身体疾患による気分障害	1 (0.3)	0
パニック発作	1 (0.3)	0
妄想性パーソナリティ障害	1 (0.3)	0
脳卒中後うつ病	1 (0.3)	0
シャルル・ボネ症候群	0	1 (0.3)
失見当識	0	1 (0.3)
精神疲労	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	10 (2.7)	20 (5.4)
腎結石症	2 (0.5)	1 (0.3)
腎嚢胞	2 (0.5)	1 (0.3)
尿失禁	1 (0.3)	3 (0.8)
急性腎前性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
糖尿	1 (0.3)	1 (0.3)
糸球体腎炎	1 (0.3)	0
緊張性膀胱	1 (0.3)	0
膀胱ポリープ	1 (0.3)	0
膀胱破裂	1 (0.3)	0
尿流量減少	1 (0.3)	0
急性腎障害	0	3 (0.8)
腎不全	0	2 (0.5)
尿閉	0	2 (0.5)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.3)
排尿困難	0	1 (0.3)
血尿	0	1 (0.3)
ケトン尿	0	1 (0.3)
腎症	0	1 (0.3)
乏尿	0	1 (0.3)
腎機能障害	0	1 (0.3)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	8 (2.2)	6 (1.6)
良性前立腺肥大症	6 (1.6)	4 (1.1)
前立腺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
閉経後出血	1 (0.3)	0
性器白斑症	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	41 (11.1)	36 (9.8)
咳嗽	12 (3.2)	8 (2.2)
慢性閉塞性肺疾患	6 (1.6)	4 (1.1)
喘息	4 (1.1)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	3 (0.8)	4 (1.1)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
鼻出血	2 (0.5)	1 (0.3)
喀血	2 (0.5)	0
肺水腫	2 (0.5)	0
呼吸不全	2 (0.5)	0
上気道の炎症	2 (0.5)	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	5 (1.4)
肺気腫	1 (0.3)	4 (1.1)
肺塞栓症	1 (0.3)	2 (0.5)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0
気管支分泌増加	1 (0.3)	0
肺浸潤	1 (0.3)	0
閉塞性気道障害	1 (0.3)	0
気胸	1 (0.3)	0
鼻漏	1 (0.3)	0
急性肺水腫	0	1 (0.3)
アレルギー性気管支炎	0	1 (0.3)
アレルギー性咽頭炎	0	1 (0.3)
発声障害	0	1 (0.3)
呼吸困難	0	1 (0.3)
鼻部不快感	0	1 (0.3)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.3)
胸水	0	1 (0.3)
胸膜炎	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	1 (0.3)
肺うっ血	0	1 (0.3)
肺線維症	0	1 (0.3)
呼吸停止	0	1 (0.3)
気道うっ血	0	1 (0.3)
くしゃみ	0	1 (0.3)
上気道咳症候群	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	21 (5.7)	18 (4.9)
アレルギー性皮膚炎	5 (1.4)	2 (0.5)
皮膚炎	3 (0.8)	2 (0.5)
発疹	3 (0.8)	1 (0.3)
光線角化症	3 (0.8)	0
酒さ	2 (0.5)	0
皮膚潰瘍	1 (0.3)	4 (1.1)
湿疹	1 (0.3)	3 (0.8)
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
接触皮膚炎	1 (0.3)	0
薬疹	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	1 (0.3)	0
過角化	1 (0.3)	0
皮膚壊死	1 (0.3)	0
皮膚病変	0	2 (0.5)
神経障害性潰瘍	0	1 (0.3)
丘疹	0	1 (0.3)
脂腺障害	0	1 (0.3)
皮膚萎縮	0	1 (0.3)
皮膚腫瘤	0	1 (0.3)
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3)
外科および内科処置	3 (0.8)	1 (0.3)
股関節手術	1 (0.3)	0
術後ケア	1 (0.3)	0
静脈瘤手術	1 (0.3)	0
植込み型除細動器置換	0	1 (0.3)
血管障害	42 (11.4)	42 (11.4)
高血圧	28 (7.6)	25 (6.8)
静脈瘤	4 (1.1)	5 (1.4)
高血圧クリーゼ	3 (0.8)	1 (0.3)
低血圧	3 (0.8)	1 (0.3)
静脈炎	1 (0.3)	2 (0.5)
出血	1 (0.3)	0
ほてり	1 (0.3)	0
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0
深部静脈血栓症	0	4 (1.1)
血管障害	0	1 (0.3)
大動脈硬化症	0	1 (0.3)
血腫	0	1 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3)
末梢動脈閉塞	0	1 (0.3)
末梢性虚血	0	1 (0.3)

Source：Table 14.3.1-1.3_y2

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

2）副作用（治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象）

被験眼の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-13（Week 48）及び Table 4-14（Week 96），眼以外の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-15（Week 48）及び Table 4-16（Week 96）に示す。

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼で治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，RTH258 群で 6.2%（23/370 名），アフリベルセプト群で 5.7%（21/369 名）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，RTH258 群では網膜色素上皮裂孔（RTH258 群：0.8%，アフリベルセプト群：1.1%，以下同順），硝子体浮遊物及び眼圧上昇（各，0.8%，0.5%），ぶどう膜炎（0.8%，0%），アフリベルセプト群では網膜色素上皮裂孔（0.8%，1.1%）及び視力低下（0.5%，1.1%）であった。

被験眼で治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 9.7%，11.9%であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，RTH258 群では眼痛（2.2%，2.4%）及び眼圧上昇（2.2%，1.9%），アフリベルセプト群では結膜出血（1.4%，3.3%）であった。

なお，対側眼で治験薬又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-3.2）。

Week 96 まで：

被験眼で治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 7.0%，6.5%であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，RTH258 群では網膜色素上皮裂孔（0.8%，1.1%），硝子体混濁（0.8%，0.8%），硝子体浮遊物及び眼圧上昇（各，0.8%，0.5%），ぶどう膜炎（0.8%，0%），アフリベルセプト群では視力低下（0.5%，1.4%）であった。

被験眼で治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 15.7%，18.4%であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は，いずれの投与群も結膜出血（3.5%，4.9%）であった。

なお，対側眼で治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められず，治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 0%，0.5%であった（Table 14.3.1-3.2_y2）。

Table 4-13　副作用発現被験者数・発現率：被験眼（C002 試験，SAF，Week 48）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
合計	50 (13.5)	59 (16.0)
治験薬との関連あり	23 (6.2)	21 (5.7)
治験薬投与手技との関連あり	36 (9.7)	44 (11.9)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	6 (1.6)	5 (1.4)
眼障害	42 (11.4)	53 (14.4)
治験薬との関連あり	21 (5.7)	20 (5.4)
治験薬投与手技との関連あり	28 (7.6)	38 (10.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	5 (1.4)	4 (1.1)
眼痛	8 (2.2)	9 (2.4)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	8 (2.2)	9 (2.4)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体浮遊物	6 (1.6)	3 (0.8)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	5 (1.4)	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	1 (0.3)
結膜出血	5 (1.4)	12 (3.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	5 (1.4)	12 (3.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体剥離	4 (1.1)	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	4 (1.1)	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜色素上皮裂孔	3 (0.8)	4 (1.1)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	4 (1.1)
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
硝子体混濁	3 (0.8)	3 (0.8)
治験薬との関連あり	2 (0.5)	3 (0.8)
治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
眼乾燥	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼刺激	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
ぶどう膜炎	3 (0.8)	0
治験薬との関連あり	3 (0.8)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
視力低下	2 (0.5)	5 (1.4)
治験薬との関連あり	2 (0.5)	4 (1.1)
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
前房の炎症	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
乾性加齢黄斑変性	1 (0.3)	2 (0.5)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜色素脱失	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜裂孔	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体細胞	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体炎	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
前房内細胞	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
前房のフレア	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
結膜浮腫	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼の炎症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
流涙増加	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
水晶体混濁	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
黄斑線維症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜動脈塞栓症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜動脈血栓症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜変性	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
霧視	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
一過性視力低下	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼の異物感	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
角膜炎	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
点状角膜炎	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
視力障害	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
白内障	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
結膜びらん	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
角膜びらん	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
虹彩炎	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
黄斑部瘢痕	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
黄斑症	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼部不快感	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
高眼圧症	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜線維症	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜血管新生	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
注射部位疼痛	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
脈絡網膜炎	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼内炎	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.5)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
外傷性白内障	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
結膜裂傷	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
角膜擦過傷	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
臨床検査	10 (2.7)	8 (2.2)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	8 (2.2)	7 (1.9)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
眼圧上昇	10 (2.7)	8 (2.2)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	8 (2.2)	7 (1.9)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)

Source：Table 14.3.1-3.1

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-14 副作用発現被験者数・発現率：被験眼（C002 試験，SAF，Week 96）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
合計	72 (19.5)	85 (23.0)
治験薬との関連あり	26 (7.0)	24 (6.5)
治験薬投与手技との関連あり	58 (15.7)	68 (18.4)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	9 (2.4)	5 (1.4)
眼障害	64 (17.3)	73 (19.8)
治験薬との関連あり	24 (6.5)	23 (6.2)
治験薬投与手技との関連あり	50 (13.5)	56 (15.2)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	8 (2.2)	4 (1.1)
結膜出血	13 (3.5)	18 (4.9)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	13 (3.5)	18 (4.9)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼痛	9 (2.4)	12 (3.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	9 (2.4)	12 (3.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体浮遊物	7 (1.9)	4 (1.1)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	6 (1.6)	4 (1.1)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	1 (0.3)
硝子体剥離	7 (1.9)	3 (0.8)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	7 (1.9)	3 (0.8)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体混濁	4 (1.1)	4 (1.1)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	3 (0.8)
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	1 (0.3)
網膜色素上皮裂孔	3 (0.8)	4 (1.1)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	4 (1.1)
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
眼乾燥	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼刺激	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
水晶体混濁	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜裂孔	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
ぶどう膜炎	3 (0.8)	0
治験薬との関連あり	3 (0.8)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
視力低下	2 (0.5)	7 (1.9)
治験薬との関連あり	2 (0.5)	5 (1.4)
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	3 (0.8)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
乾性加齢黄斑変性	2 (0.5)	2 (0.5)
治験薬との関連あり	2 (0.5)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
霧視	2 (0.5)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
前房のフレア	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
前房の炎症	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
光視症	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
網膜剥離	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
角膜びらん	1 (0.3)	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜色素脱失	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体細胞	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体炎	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
黒内障	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
一過性黒内障	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
前房内細胞	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
結膜浮腫	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼の炎症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
流涙増加	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
黄斑線維症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜動脈塞栓症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜動脈血栓症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜変性	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
一過性視力低下	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
白内障	0	6 (1.6)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	6 (1.6)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
点状角膜炎	0	4 (1.1)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	4 (1.1)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼そう痒症	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼の異物感	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
角膜炎	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
開放隅角緑内障	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
視力障害	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
硝子体出血	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
嚢下白内障	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
結膜びらん	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼出血	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼部腫脹	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
虹彩炎	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
黄斑部瘢痕	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
黄斑症	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
新生血管加齢黄斑変性	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼部不快感	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
高眼圧症	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
後嚢部混濁	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜線維症	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜出血	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
網膜血管新生	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
感染症および寄生虫症	3 (0.8)	3 (0.8)
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	3 (0.8)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
眼内炎	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
脈絡網膜炎	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
ワイル病	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
結膜炎	0	2 (0.5)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	2 (0.5)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.5)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	2 (0.5)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
外傷性白内障	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
結膜裂傷	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
角膜擦過傷	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
臨床検査	12 (3.2)	12 (3.3)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	10 (2.7)	11 (3.0)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
眼圧上昇	12 (3.2)	12 (3.3)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	2 (0.5)
治験薬投与手技との関連あり	10 (2.7)	11 (3.0)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	1 (0.3)

Source：Table 14.3.1-3.1_y2
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

- 眼以外

Week 48 まで：

治験薬との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率は，RTH258 群で 0.8%（3/370 名），アフリベルセプト群で 0%（0/369 名）であった。PT 別では，RTH258 群で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，浮動性めまい，頭痛及び一過性脳虚血発作（各 1 名）であった。

治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率はそれぞれ 1.1%，0%であり，PT 別では，RTH258 群で嘔吐，過敏症，浮動性めまい，頭痛，不安及び発疹（各 1 名）であった。

Week 96 まで：

治験薬との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率はそれぞれ 1.1%，0.3%であった。PT 別では，RTH258 群で頭痛（2 名），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，浮動性めまい及び一過性脳虚血発作（各 1 名），アフリベルセプト群で虚血性脳卒中（1 名）であった。

治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率はそれぞれ 0.8%，0.3%であり，PT 別では，RTH258 群で頭痛，浮動性めまい，不安及び発疹（各 1 名），アフリベルセプト群で悪心（1 名）であった。

Table 4-15 副作用発現被験者数・発現率：眼以外（C002 試験，SAF，Week 48）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=36F9) n (%)
合計	6 (1.6)	0
治験薬との関連あり	3 (0.8)	0
治験薬投与手技との関連あり	4 (1.1)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
嘔吐	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
過敏症	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
臨床検査	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
神経系障害	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=36F9) n (%)
頭痛	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
精神障害	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
不安	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
発疹	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

Source：Table 14.3.1-3.3

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

Table 4-16 副作用発現被験者数・発現率：眼以外（C002 試験，SAF，Week 96）

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
合計	6 (1.6)	2 (0.5)
治験薬との関連あり	4 (1.1)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
胃腸障害	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
悪心	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
臨床検査	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
神経系障害	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬との関連あり	3 (0.8)	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
頭痛	2 (0.5)	0
治験薬との関連あり	2 (0.5)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

SOC PT	RTH258 群 (N=370) n (%)	アフリベルセプト群 (N=369) n (%)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)
治験薬との関連あり	0	1 (0.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
精神障害	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
不安	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0
発疹	1 (0.3)	0
治験薬との関連あり	0	0
治験薬投与手技との関連あり	1 (0.3)	0
治験薬及び治験薬投与手技との関連あり	0	0

Source：Table 14.3.1-3.3_y2

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

3）重症度別の有害事象

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼の重度な有害事象の発現率は，RTH258 群で 1.6%（6/370 名），アフリベルセプト群で 1.1%（4/369 名）であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。いずれの投与群でも，PT 別で 2 名以上に発現した重度な有害事象はなかった（Table 14.3.2-7.1）。

Week 96 まで：

被験眼の重度な有害事象の発現率はそれぞれ 3.0%，1.9%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 2 名以上に発現した重度な有害事象は視力低下（各群 2 名）であった（Table 14.3.2-7.1_y2）。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外の重度な有害事象の発現率はそれぞれ 4.3%，4.9%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 2 名以上に発現した重度な有害事象は，アフリベルセプト群の肺炎（RTH258 群：0 名，アフリベルセプト群：3 名，以下同順）であった（Table 14.3.2-7.3）。

Week 96 まで：

眼以外の重度な有害事象の発現率はそれぞれ 10.0%，11.9%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 2 名以上に発現した重度な有害事象は，RTH258 群では肺炎（2 名，5 名），虚血性脳卒中（2 名，1 名），心不全，心筋梗塞，下肢骨折，前立腺癌，及び失神（各，2 名，0 名），アフリベルセプト群では肺炎（2 名，5 名），死亡及び脳血管発作（各，0 名，3 名），大腿骨頚部骨折（1 名，2 名），不整脈，背部痛，及び変形性関節症（各，0 名，2 名）であった（Table 14.3.2-7.3_y2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

Week 48 まで：

7 名（RTH258 群：3 名，アフリベルセプト群：4 名）が死亡し，いずれも治験薬又は治験薬投与手技との関連なしと判断された。RTH258 群での死因は心肺不全，心筋梗塞，肺水腫（各 1 名），アフリベルセプト群での死因は心肺不全，心停止，死亡，胸部損傷（各 1 名）であった（Listing 14.3.2-1.1，Listing 14.3.2-1.2）。

Week 96 まで：

11 名（RTH258 群：4 名，アフリベルセプト群：7 名）が死亡し，いずれも治験薬又は治験薬投与手技との関連なしと判断された。RTH258 群での死因は肺水腫，心筋梗塞，心肺不全，出血（各 1 名），アフリベルセプト群での死因は死亡（3 名），胸部損傷，心肺不全，腎不全，心停止（各 1 名）であった（Listing 14.3.2-1.1_y2，Listing 14.3.2-1.2_y2）。

2）重篤な有害事象

Week 48 までの重篤な有害事象の発現率は，RTH258 群で 11.9%（44/370 名），アフリベルセプト群で 12.5%（46/369 名），Week 96 の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 21.4%，24.1%であった（Table 14.3.3-9.1，Table 14.3.3-9.1_y2）。

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.4%，1.1%であった。PT 別で 2 名以上に発現した被験眼の重篤な有害事象は，RTH258 群ではぶどう膜炎（RTH258 群：3 名，アフリベルセプト群：0 名，以下同順），網膜色素上皮裂孔（2 名，0 名）であり，アフリベルセプト群ではなかった（Table 14.3.1-2.1）。治験薬との関連ありと判断された事象は，ぶどう膜炎（3 名，0 名），網

膜色素上皮裂孔（2 名，0 名），網膜動脈血栓症，視力低下，網膜動脈塞栓症，及び前房の炎症（各，1 名，0 名），乾性加齢黄斑変性（0 名，1 名）であり，治験薬投与手技との関連ありと判断された事象は，眼内炎及び外傷性白内障（各，1 名，0 名）であった（Table 14.3.1-4.1）。

なお，いずれの投与群でも，対側眼の重篤な有害事象はなかった（Table 14.3.1-2.2）。

Week 96 まで：

被験眼の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 3.5%，1.6%であった。PT 別で 2 名以上に発現した被験眼の重篤な有害事象は，RTH258 群ではぶどう膜炎（3 名，0 名），網膜裂孔（2 名，1 名），及び網膜色素上皮裂孔（2 名，0 名）であり，アフリベルセプト群ではなかった（Table 14.3.1-2.1_y2）。治験薬との関連ありと判断された事象はぶどう膜炎（3 名，0 名），網膜色素上皮裂孔（2 名，0 名），視力低下（1 名，1 名），網膜裂孔，網膜剥離，網膜動脈血栓症，網膜動脈塞栓症，及び前房の炎症（各，1 名，0 名），乾性加齢黄斑変性（0 名，1 名）であり，治験薬投与手技との関連ありと判断された事象は網膜裂孔（2 名，0 名），眼内炎（1 名，1 名），及び外傷性白内障（1 名，0 名）であった（Table 14.3.1-4.1_y2）。

なお，いずれの投与群でも，対側眼の重篤な有害事象はなかった（Table 14.3.1-2.2_y2）。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 9.5%，11.7%であった。PT 別で 2 名以上に発現した眼以外の重篤な有害事象は，RTH258 群では直腸出血，急性胆嚢炎，胃腸炎，及び肺水腫（各，2 名，0 名），アフリベルセプト群では肺炎（0 名，3 名），心不全及び失神（各，1 名，2 名），及び脳血管発作（0 名，2 名）であった（Table 14.3.1-2.3）。治験薬との関連ありと判断された事象は一過性脳虚血発作（1 名，0 名）であり，治験薬投与手技との関連ありと判断された事象は過敏症（1 名，0 名）であった（Table 14.3.1-4.2）。

Week 96 まで：

眼以外の重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 18.6%，23.0%であった。PT 別で 2 名以上に発現した眼以外の重篤な有害事象は，RTH258 群では失神（3 名，2 名），下肢骨折（3 名，0 名），肺炎（2 名，8 名），心不全（2 名，2 名），慢性閉塞性肺疾患，虚血性脳卒中，前立腺癌，及び直腸出血（各，2 名，1 名），良性前立腺肥大症，急性胆嚢炎，胆石症，大腿骨骨折，胃腸炎，鼡径ヘルニア，関節脱臼，心筋梗塞，及び肺水腫（各，2 名，0 名），アフリベルセプト群では肺炎（2 名，8 名），脳血管発作（0 名，4 名），死亡（0 名，3 名），失神（3 名，2 名），心不全（2 名，2 名），気管支炎，大腿骨頚部骨折，変形性関節症，肺塞栓症，及び一過性脳虚血発作（各，1 名，2 名），不整脈，脳血管障害，転倒，及び上腕骨骨折（各，0 名，2 名）であった（Table 14.3.1-2.3_y2）。治験薬との関連ありと判断された事象は一過性脳虚血発作（1 名，0 名）及び虚血性脳卒中（0 名，1 名）であり，いずれの投与群でも，治験薬投与手技との関連ありと判断された事象はなかった（Table 14.3.1-4.2_y2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

Week 48 までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，RTH258 群で 3.2%（12/370 名），アフリベルセプト群で 1.1%（4/369 名）であり，Week 96 までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 5.4%，2.4%であった（Table 14.3.3-9.1，Table 14.3.3-9.1_y2）。

- 被験眼

Week 48 まで：

被験眼で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，RTH258 群で 2.2%（8/370 名）及びアフリベルセプト群で 1.1%（4/369 名）であった。PT 別で 2 名以上に発現した事象は RTH258 群のぶどう膜炎（RTH258 群：3 名，アフリベルセプト群：0 名，以下同順）のみであった（Table 14.3.1-5.1）。

なお，いずれの投与群でも，対側眼の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-6.2）。

Week 96 まで：

被験眼で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 3.5%，1.6%であった。PT 別で 2 名以上に発現した事象は RTH258 群ではぶどう膜炎（3 名，0 名），アフリベルセプト群では視力低下（1 名，2 名）であった（Table 14.3.1-5.1_y2）。

なお，いずれの投与群でも，対側眼の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-6.2_y2）。

- 眼以外

Week 48 まで：

眼以外で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 1.1%，0%であった。いずれの投与群でも，PT 別で 2 名以上に発現した事象はなかった（Table 14.3.1-5.3）。

Week 96 まで：

眼以外で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 2.2%，0.8%であった。PT 別で 2 名以上に発現した事象は，RTH258 群の虚血性脳卒中（2 名，0 名）のみであった（Table 14.3.1-5.3_y2）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの血液学的検査項目も，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投与群も小さく，また，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-6.1，Table 14.3-6.1_y2）。

2）血液生化学的検査

いずれの血液生化学的検査項目も，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投与群も小さく，また，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-6.2，Table 14.3-6.2_y2）。

3）尿検査

いずれの尿検査項目も，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-6.3，Table 14.3-6.3_y2）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

Week 96 までの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投与群も小さく，また，投与群間に大きな違いはなかった（Table 14.3-5.1，Table 14.3-5.1_y2，Table 14.3-5.2，Table 14.3-5.2_y2，Table 14.3-5.3，Table 14.3-5.3_y2）。

2）眼科学的検査

眼科学的検査の結果，治験薬投与後に新たに地図状萎縮又は線維症が発現した被験者の割合は投与群間で同程度であり，また，Week 96 までの BCVA の最悪値がベースラインと比べて 30 文字以上低下した被験者の割合も投与群間で大きな違いはなかった。治験薬投与後の眼圧の推移も，投与群間で同様であった（Table 14.3-7.2，Table 14.3-7.2_y2，Table 14.3-8.3，Table 14.3-8.3_y2，Table 14.3-9.1，Table 14.3-9.1_y2，Table 14.3-9.5，Table 14.3-9.5_y2）。

PK/PD の結果

（1）PK

血清中 RTH258 濃度は，いずれの評価時点においても低く，最小値及び中央値はすべての評価時点において定量下限値（0.500 ng/mL）未満であった。血清中 RTH258 濃度（幾何平均値 ± 標準誤差）は，Week 12 で 0.537 ± 0.0319 ng/mL であり，その他の時点では定量下限値未満であった。各評価時点での血清中 RTH258 濃度の最大値は 3.18～44.3 ng/mL であり，評価時点を通して血清中 RTH258 濃度の一定の変化はみられなかった（Table 14.4-1.1）。

（2）PD

該当なし

免疫原性の結果

治験薬投与前に ADA（抗 RTH258 抗体）が陽性であった被験者は，RTH258 群で 52.3%（185/354 名），アフリベルセプト群で 44.7%（160/358 名），全体で 48.5%（345/712 名）であった（Table 14.3-10.1_y2）。

治験薬投与前の ADA 抗体価の分布は広く，75%超の被験者が 30 以下である一方，1 名の被験者は 21900 であった（Table 14.3-10.7_y2）。

治験薬投与前に中和抗体が陽性であった被験者は，RTH258 群の 29.7%（105/354 名）であった（Table 14.3-10.1_y2）。

治験薬投与後，RTH258 群の 18.8%（66/351 名）が Week 48 までに，23.1%（81/351 名）が Week 88 までに薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した。Week 48 に薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した 66 名の被験者のうち，薬剤誘発性は 47 名，抗体価の上昇は 19 名であった。Week 88 に薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した 81 名の被験者のうち，薬剤誘発性は 57 名，抗体価の上昇は 24 名であった（Table 14.3-10.3.2_y2，Table 14.3-10.4.2_y2，Table 14.3-10.3.1_y2，Table 14.3-10.4.1_y2）。薬剤誘発性が多かったことから，治験薬投与前の ADA が陽性であっても RTH258 の投与により抗体価を上昇させる可能性は低いことが示唆された。

薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示すまでの期間は，大部分の被験者が初回投与から 24～36 週間後であり，1 年超の被験者は少なかった（Figure 14.3-10.3_y2）。

Week 88 に薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した 81 名の被験者のうち，33 名が持続性，48 名が一過性であった（Table 14.3-10.4.2_y2）。

Week 88 に薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した被験者のうち，77.8%（63/81 名）が治験薬投与後に中和抗体陽性を示した（Table 14.3-10.8_y2）。

4.1.3 C-12-006 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-3-C-12-006 試験

試験の標題

A prospective, randomized, double-masked, multicenter, two-arm study comparing the efficacy and safety of ESBA1008 versus EYLEA® in subjects with exudative age related macular degeneration

治験実施医療機関

計 46 医療機関（米国）

試験期間

2013 年 3 月 11 日（最初の被験者の初回来院日）～2014 年 8 月 18 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

Week 12［治験薬を 4 週間ごとに 1 回，連続 3 回投与（以下，導入投与）終了 4 週後］の Brolucizumab 6 mg/50 μL（以下，RTH258 6 mg）の有効性について，アフリベルセプト 2 mg/50 μL（以下，アフリベルセプト 2 mg）と比較する。

副次目的

- Week 16（導入投与終了 8 週後）の RTH258 6 mg の有効性について，アフリベルセプト 2 mg と比較する。
- Week 56 までの RTH258 6 mg の有効性について，アフリベルセプト 2 mg と比較する。

試験方法

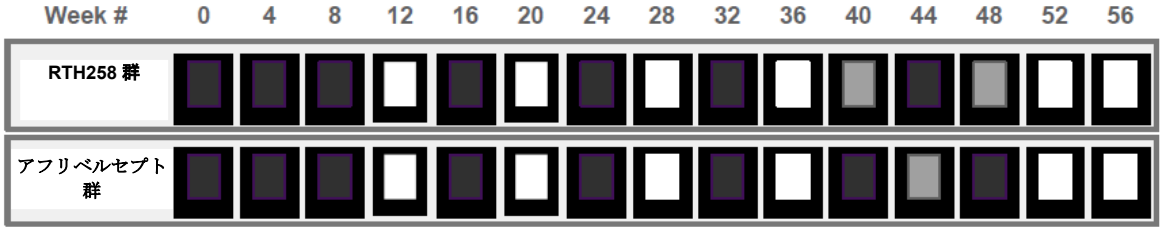
本試験は，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）を伴う滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象に，RTH258 6 mg の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2 mg を対照に検討することを目的とした，前向き，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，実薬対照，並行群間比較試験である。本試験は，スクリーニング期（Day −14～−2）及び治療期［56 週間，ベースライン時（Day 0），以降 4 週ごとに来院］の 2 期で構成された。

被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施し，適格性を確認した。ベースライン時（Day 0）に再度適格と判断された被験者は，RTH258 群又はアフリベルセプト群に 1：1 の比でランダム化された。

投与スケジュールを Figure 4-1 に示す。

なお，レスキュー治療として，疾患活動性がみられた場合に割り付けられた治験薬を投与可能とした。この方法により，遮蔽性は維持された。

Figure 4-1　　投与スケジュール（C-12-006 試験）



Source：Figure 9-1

黒色は実薬投与。灰色はシャム注射。白色は実薬投与及びシャム注射のいずれも実施せず，検査のみ実施。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：84 名（RTH258 群 42 名，アフリベルセプト群 42 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- nAMD と診断された 50 歳以上の男女
- 被験眼が以下の条件を満たす
  - 未治療で活動性の CNV を有する
  - 蛍光眼底検査で漏出が確認でき，光干渉断層計で網膜下液，網膜内滲出液又は網膜色素上皮下液が確認できる
  - 中心窩下又は傍中心窩下に病変を有する
  - CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
  - 最高矯正視力（best-corrected visual acuity，BCVA）が early treatment diabetic retinopathy study（ETDRS）可読文字数 73～23 文字

用量及び投与方法

RTH258 群：RTH258 6 mg を Day 0，Week 4，8，16，24，32，及び 44 に硝子体内投与（遮蔽性維持のためにシャム注射を Week 40 及び 48 に実施）

アフリベルセプト群：アフリベルセプト 2 mg を Day 0，Week 4，8，16，24，32，40，及び 48 に硝子体内投与（遮蔽性維持のためにシャム注射を Week 44 に実施）

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 13 日間（Day −14〜−2）

治療期：56 週間

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量

（2）主要な副次評価項目

Week 16 の BCVA のベースラインからの変化量

（3）副次評価項目

- Week 4，8，20，24，28，32，36，40，44，48，52，及び 56 の BCVA のベースラインからの変化量
- 各評価時点での中心サブフィールド厚（central subfield thickness，CSFT）及び CSFT のベースラインからの変化量

安全性

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象（眼及び眼以外）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）
- バイタルサイン
- 眼科学的検査

PK

該当なし

PD

該当なし

免疫原性

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者。最初に投与された治験薬に基づき解析した。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与され，主要評価項目である BCVA について，ベースライン値及び評価可能な投与後のデータを 1 つでも有する被験者
  - FAS as randomized：FAS のうち，ランダム化された治験薬に基づき解析する集団
  - FAS as treated：FAS のうち，実際に投与された治験薬に基づき解析する集団
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：FAS のうち，3 回の全導入投与を受け，有効性の主要評価項目である Week 12 の BCVA の評価に大きな影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目

有効性の主要評価項目は，治験薬の割付けに系統的な誤りの懸念がない限り，FAS as treated を解析対象集団として解析した。

有効性の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について，投与群及びベースラインの BCVA 区分（55 文字未満，55 文字以上）を因子とする分散分析（analysis of variance，ANOVA）により，投与群間差を算出した。片側有意水準を 0.1 とし，投与群間差の両側 80%信頼区間（confidence interval，CI）の下限が−5 文字より大きい場合に，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性が示されるものとした。また，非劣性の基準を満たした場合は優越性を検定することとした。片側有意水準を 0.1 とし，投与群間差の 80% CI の下限が 0 文字より大きい場合に，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の優越性が示されるものとした。欠測値は last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。

補助的解析として，FAS as randomized（LOCF 法による欠測値の補完あり），FAS as randomized，FAS as treated（欠測値の補完なし），及び PPS（欠測値の補完なし）を対象に同様の解析を行った。

主要な副次評価項目

主要な副次評価項目である Week 16 の BCVA のベースラインからの変化量について，主要評価項目と同様の解析を実施した。

副次評価項目

Week 4，8，20，24，28，32，36，40，44，48，52，及び 56 の BCVA のベースラインからの変化量について，主要評価項目と同様の解析を実施した。なお，ベースラインの年齢区分及び性別において投与群間に不均衡がみられたため（人口統計学的データ及び他の基準値の特性の項参照），事後解析として，年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）及び性別を因子に追加し，ANOVA により解析した。

各評価時点の CSFT のベースラインからの変化量について，投与群及びベースラインの CSFT 区分（400 μm 未満，400 μm 以上）を因子として，主要評価項目と同様の解析を実施した。

（3）安全性

安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 15.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。本書では，治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。有害事象は発現被験者数とその割合を，投与群別，発現部位別（被験眼，対側眼，眼以外），重症度別，因果関係別（治験薬，治験薬投与手技）に集計した。特に記載のない限り，有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）及び基本語（preferred term，PT）で示し，同一被験者が同一有害事象を複数回発現した場合，各 PT 又は SOC で 1 名と集計した。

治験薬の曝露状況は，評価時点別に治験薬投与被験者数とその割合を集計した。

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査は，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。各項目の測定値を低値，基準値範囲内，高値に分類し，ベースラインから各評価時点のシフトテーブルを作成し，これにより個々の被験者の測定値の変動を評価した。

バイタルサイン及び眼科学的検査は，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

本試験では，90 名が RTH258 群又はアフリベルセプト群のいずれかにランダム化された（RTH258 群：45 名，アフリベルセプト群：45 名，以下同順）。90 名中 89 名に治験薬が投与され，1 名はアフリベルセプト群にランダム化されたが，投与されなかった。別の 1 名は RTH258 群にランダム化されたが，誤ってアフリベルセプトが投与された。このランダム化と実際に投与

された治験薬の不一致は，系統的エラーに起因するものではないと考えられたため，当該被験者は試験期間を通してアフリベルセプトの投与を継続した。83 名が試験を完了し（42 名，41 名），7 名が試験を中止した（3 名，4 名）。試験の中止理由は有害事象（1 名，1 名），被験者による判断（1 名，1 名），治験実施計画書からの逸脱［0 名，2 名（治験薬が投与されなかった被験者 1 名を含む）］，及び死亡（1 名，0 名）であった。

Table 4-1　　被験者の内訳（C-12-006 試験，All Enrolled Subjects）

	RTH258 群 n (%)	アフリベルセプト群 n (%)	合計 n (%)
登録された被験者			173
スクリーニング不適合			83
ランダム化された被験者 a)	45	45	90
ランダム化された被験者：			
ランダム化され治験薬を投与された被験者	45 (100.0)	44 (97.8)	89 (98.9)
試験完了	42 (93.3)	41 (91.1)	83 (92.2)
試験中止	3 (6.7)	4 (8.9)	7 (7.8)
有害事象	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)
死亡	1 (2.2)	0	1 (1.1)
治験実施計画書からの逸脱	0	2 (4.4)	2 (2.2)
被験者による判断	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)
治験薬を投与された被験者 b)：			
ランダム化され治験薬を投与された被験者	44 (97.8)	45 (100.0)	89 (98.9)
試験完了	41 (91.1)	42 (93.3)	83 (92.2)
試験中止	3 (6.7)	3 (6.7)	6 (6.7)
有害事象*	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)
死亡	1 (2.2)	0	1 (1.1)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (2.2)	1 (1.1)
被験者による判断	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.2)

Source：Table 14-1

* 有害事象で試験中止となった被験者のうち，治験薬の投与中止となった被験者：RTH258 群 0 名，アフリベルセプト群 1 名

括弧内の数字は各群におけるランダム化された被験者に対する割合を示す。

a) 1 名がアフリベルセプト群にランダム化されたが，投与されなかった。

b) 1 名が RTH258 群にランダム化されたが，アフリベルセプトが投与された。

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された 90 名（各群 45 名）のうち，治験薬を投与されなかった 1 名を除く 89 名を FAS に含めた。ランダム化された治験薬に従って RTH258 群 45 名，アフリベルセプト群 44 名を FAS as randomized に含め，実際に投与された治験薬に従って RTH258 群 44 名，アフリベルセプト群 45 名を FAS as treated に含めた。PPS には，PPS の定義に合致した 84 名を含めた（RTH258 群：43/45 名，アフリベルセプト群：41/45 名）。

Table 4-2 解析対象集団（C-12-006 試験，All Randomized Subjects）

解析対象集団	RTH258 群 (N = 45) n	アフリベルセプト群 (N = 45) n	合計 (N = 90) n (%)
FAS as randomized [a)]	45	44	89 (98.9)
FAS as treated [b)]	44	45	89 (98.9)
PPS	43	41	84 (93.3)
SAF	44	45	89 (98.9)

Source：Table 14-2

a) 1 名がアフリベルセプト群にランダム化されたが，投与されなかった。

b) 1 名が RTH258 群にランダム化されたが，アフリベルセプトが投与された。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS as treated 全体の年齢［平均値（標準偏差）］は 78.0（9.4）歳で，75 歳以上が約 7 割を占めた。RTH258 群での 75 歳以上の割合は 72.7%で，アフリベルセプト群（64.4%）と比べて高かった。性別は女性（59.6%）の割合が男性（40.4%）と比べて高かった。RTH258 群での女性の割合は 63.6%で，アフリベルセプト群（55.6%）と比べて高かった。年齢区分及び性別において投与群間に不均衡がみられた。人種は White が全体の 96.6%を占め，Asian は 2.2%で，人種の分布は投与群間で同程度であった（Table 14-3）。

疾患特性は，いずれの項目も投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。多くみられた疾患特性は，FAS as treated 全体で片眼 nAMD（78.7%），眼内出血なし（64.0%），病変サブタイプ predominantly classic 型（49.4%），網膜下の滲出液あり（89.9%），網膜内の滲出液あり（嚢胞様浮腫）（85.4%），及び反射性物質あり（84.3%）で，すべての被験者が中心窩下 CNV を有していた。BCVA［平均値（標準偏差）］は 54.8（13.0）文字［RTH258 群 54.1（13.9）文字，アフリベルセプト群 55.6（12.3）文字，以下同順］，CSFT［平均値（標準偏差）］は 492.9（146.1） μm［490.1（149.2） μm，495.7（144.6） μm］であった。nAMD の発現眼（片側 nAMD：72.7%，84.4%）及び光干渉断層撮影法の種類（Spectralis を使用：70.5%，57.8%）では投与群間に差がみられたが，いずれも臨床的に意味のある差とは考えられなかった（Table 14-7）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量を Table 4-3 に示す。

Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量の最小二乗平均は RTH258 群で 5.75 文字，アフリベルセプト群で 6.89 文字であった。投与群間差（RTH258 群－アフリベルセプト群）は−1.13 文字，80% CI の下限は−4.19 文字であった。あらかじめ定めた非劣性の基準である−5 文字より大きかったことから，Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量において，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性が示された。

なお，投与群間差の 80% CI の下限が 0 文字より小さく，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の優越性は示されなかった。

FAS as randomized（LOCF 法による欠測値の補完あり），FAS as randomized，FAS as treated（欠測値の補完なし），及び PPS（欠測値の補完なし）を対象に行った補助的解析の結果は，主解析と同様であった。

Table 4-3 Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量（C-12-006 試験，FAS as treated，LOCF）

	RTH258 群 (N = 44)	アフリベルセプト群 (N = 45)	投与群間差 80% CI	p-value
LS mean (SE)	5.75 (1.68)	6.89 (1.67)	−1.13 (−4.19, 1.93)	0.6335

Source：Table 14-31

LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

投与群及びベースラインの BCVA 区分（55 文字未満，55 文字以上）を因子とする ANOVA で解析した。

p-value は投与群間差について算出した。

実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）主要な副次評価項目

Week 16 の BCVA のベースラインからの変化量を Table 4-4 に示す。

Week 16 の BCVA のベースラインからの変化量の最小二乗平均は RTH258 群で 6.04 文字，アフリベルセプト群で 6.62 文字であった。投与群間差（RTH258 群－アフリベルセプト群）は−0.58 文字，80% CI の下限は−3.72 文字であった。あらかじめ定めた非劣性の基準である−5 文字より大きかったことから，Week 16 の BCVA のベースラインからの変化量において，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性が示された。

なお，投与群間差の 80% CI の下限が 0 文字より小さく，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の優越性は示されなかった。

Table 4-4 Week 16 の BCVA のベースラインからの変化量（C-12-006 試験，FAS as treated，LOCF）

	RTH258 群 (N = 44)	アフリベルセプト群 (N = 45)	投与群間差 80% CI	p-value
LS mean (SE)	6.04 (1.73)	6.62 (1.71)	−0.58 (−3.72, 2.56)	0.8117

Source：Table 14-37

LS mean = 最小二乗平均，SE = 標準誤差，CI = 信頼区間

投与群及びベースラインの BCVA 区分（55 文字未満，55 文字以上）を因子とする ANOVA で解析した。

p-value は投与群間差について算出した。

実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（3）副次評価項目

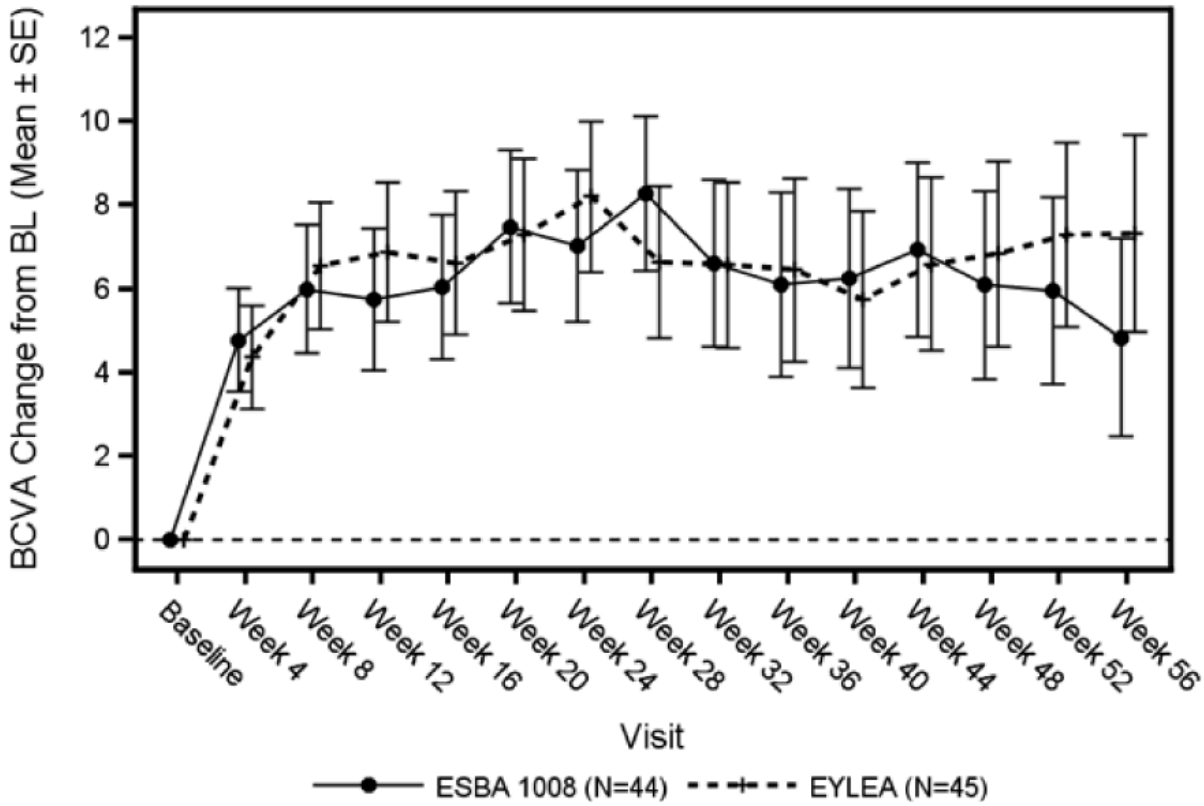
1）Week 4，8，20，24，28，32，36，40，44，48，52，及び 56 の BCVA のベースラインからの変化量

BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の最小二乗平均の推移を Figure 4-2（ベースラインの BCVA 区分を因子とする ANOVA）及び Figure 4-3（ベースラインの BCVA 区分，年齢区分，及び性別を因子とする ANOVA）に示す。

Week 4 から Week 56 の期間で，BCVA のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，RTH258 群では 4.78 文字（Week 4）から 8.27 文字（Week 28），アフリベルセプト群では 4.37 文字（Week 4）から 8.21 文字（Week 24）で推移した。ANOVA により投与群間に差はみられなかった（p-value > 0.5）（Table 14-43）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性の項で述べたとおり，ベースラインの年齢区分及び性別において投与群間に不均衡がみられたため，事後解析として，年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）及び性別を因子に追加し，ANOVA により解析した。その結果，BCVA のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，評価期間を通じて，全体的にアフリベルセプト群よりも RTH258 群で大きかった。この結果は，年齢区分及び性別で調整する前の結果と同様，アフリベルセプト群に対する RTH258 群の非劣性を支持する結果であった。投与群間に臨床的又は統計学的に意味のある差はないことが示唆された（Table 14-44）。

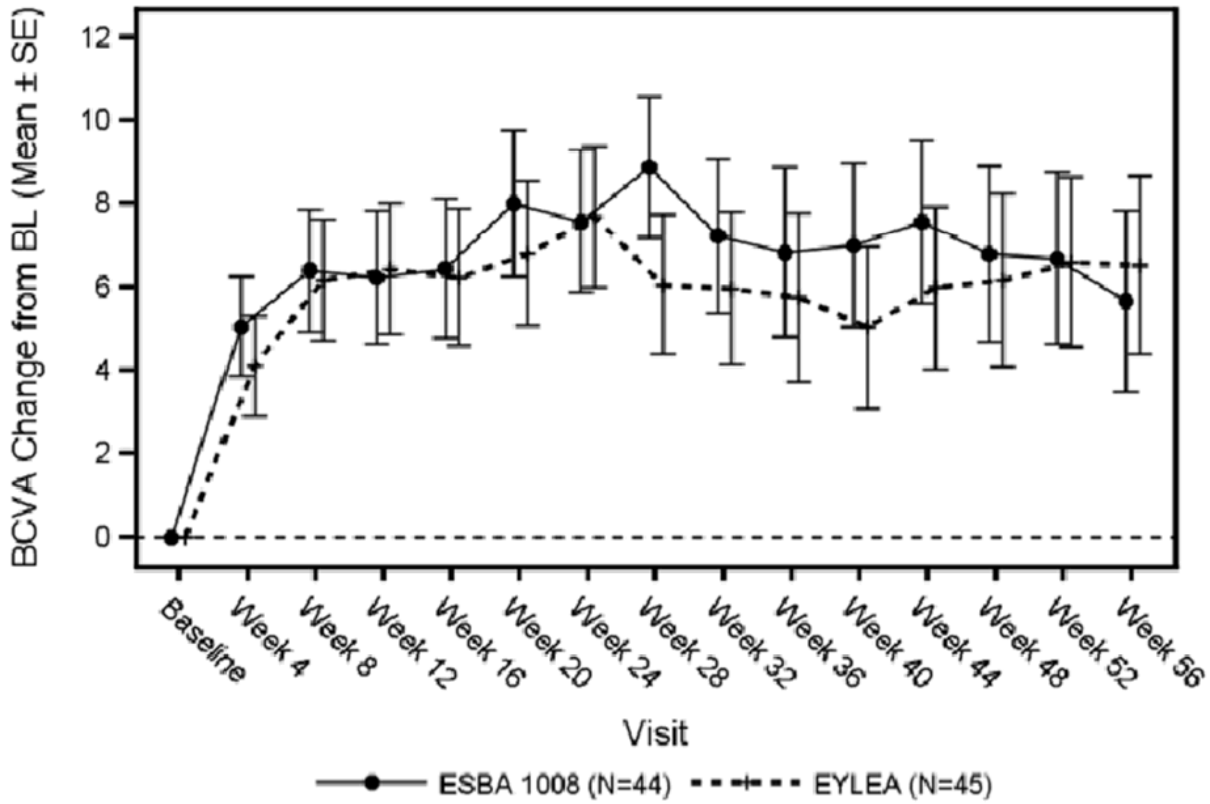
Figure 4-2 BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の最小二乗平均の推移（C-12-006 試験，FAS as treated，LOCF）



Source：Figure 11-3

投与群及びベースラインの BCVA 区分（55 文字未満，55 文字以上）を因子とする ANOVA で解析した。

Figure 4-3 BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の最小二乗平均の推移（C-12-006 試験，FAS as treated，LOCF）



Source：Figure 11-4

投与群，ベースラインの BCVA 区分（55 文字未満，55 文字以上），年齢区分（75 歳未満，75 歳以上），及び性別を因子とする ANOVA で解析した。

2）各評価時点での CSFT 及び CSFT のベースラインからの変化量

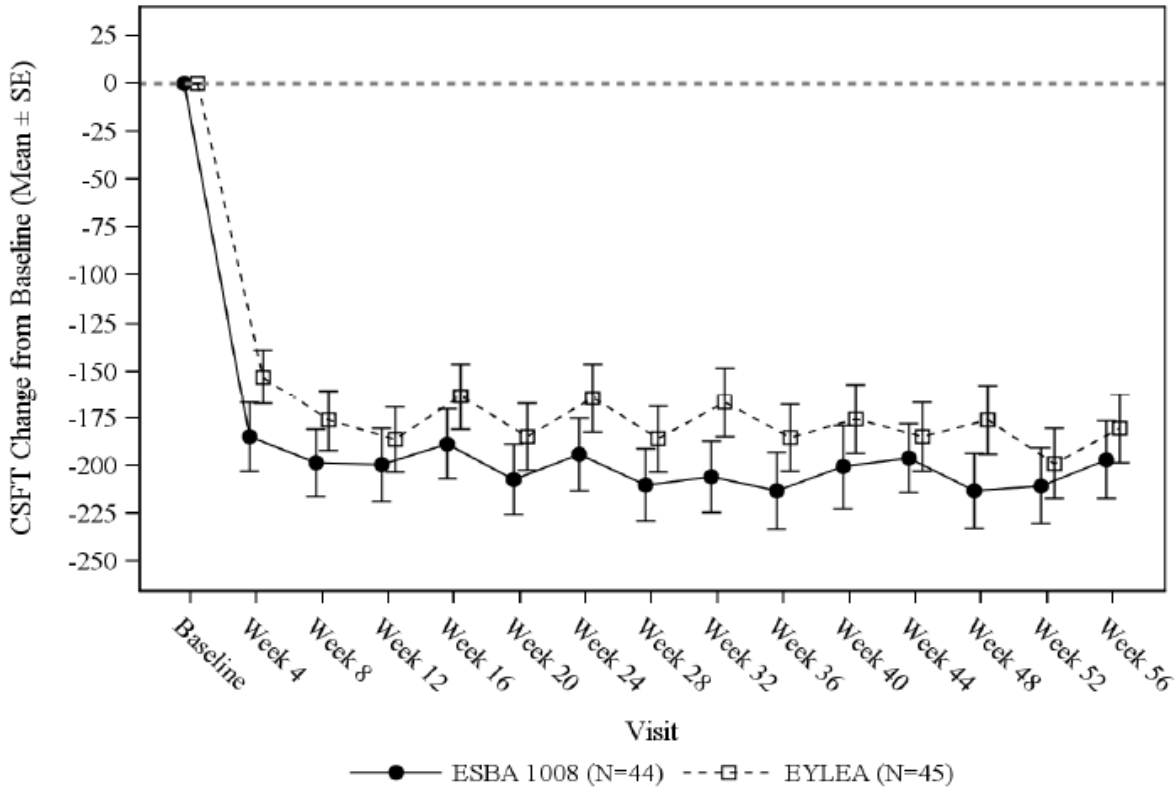
各評価時点での，CSFT のベースラインからの変化量の最小二乗平均の推移を Figure 4-4 に示す。

Week 4 から Week 56 の期間で，CSFT のベースラインからの変化量の最小二乗平均は，RTH258 群では−209.90 µm（Week 36）から−182.25 µm（Week 4），アフリベルセプト群では−201.95 µm（Week 52）から−155.34 µm（Week 4）で推移した（Table 14-137）。

8 週間隔投与期間（Week 16 から Week 40）の CSFT は，アフリベルセプト群と比べて RTH258 群で一貫して大きく減少し，最小二乗平均の投与群間差は−16.09 µm（Week 20）から−33.63 µm（Week 32）で推移した。8 週間隔投与最終時点での最小二乗平均の投与群間差は，Week 40 を除き，いずれの評価時点も 4 週間隔投与最終時点と比べて大きく，RTH258 群は，アフリベルセプト群と比べて 8 週間隔投与による CSFT 減少量の変動が小さいことが示された（Table 14-137）。

Week 40 までの期間において，投与群間差が最も大きかったのは Week 32，次いで Week 4 であり，いずれもアフリベルセプト群と比べて RTH258 群で，CSFT は有意に減少した（Table 14-137）。

Figure 4-4 CSFT のベースラインからの変化量（μm）の最小二乗平均の推移（C-12-006 試験，FAS as treated，LOCF）



Source：Figure 14-34

投与群及びベースラインの CSFT 区分（400 μm 未満，400 μm 以上）を因子とする ANOVA で解析した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

評価時点別の治験薬投与被験者数とその割合を Table 4-5 に，8 週間隔投与期間中の規定外来院での治験薬投与被験者数とその割合を Table 4-6 に示す。

RTH258 群，アフリベルセプト群ともに，いずれの評価時点も，治験実施計画書の規定どおり治験薬が投与された被験者の割合は 90%以上であった。なお，Week 12 から Week 36 の 8 週間隔投与期間中，規定外の時点で治験薬が投与された被験者は，アフリベルセプト群（10 名）と比べて RTH258 群（5 名）で少なかった。

Table 4-5 評価時点別の治験薬投与被験者数とその割合（C-12-006 試験，FAS as treated）

	RTH258 群 (N = 44) n (%)	アフリベルセプト群 (N = 45) n (%)
ベースライン	44 (100.0)	45 (100.0)
Week 4	44 (100.0)	44 (97.8)
Week 8	44 (100.0)	44 (97.8)
Week 12	3 (6.8)	5 (11.1)
Week 16	43 (97.7)	44 (97.8)
Week 20	1 (2.3)	4 (8.9)
Week 24	43 (97.7)	44 (97.8)
Week 28	0	3 (6.7)
Week 32	40 (90.9)	42 (93.3)
Week 36	2 (4.5)	3 (6.7)
Week 40	11 (25.0)	41 (91.1)
Week 44	42 (95.5)	8 (17.8)
Week 48	5 (11.4)	41 (91.1)
Week 52	2 (4.5)	4 (8.9)
Week 56	0	0

Source：Table 14-11
実際に投与された治験薬に基づき解析した。

Table 4-6 8 週間隔投与期間中の規定外来院での治験薬投与被験者数とその割合（C-12-006 試験，FAS as treated）

	RTH258 群 (N = 44) n (%)	アフリベルセプト群 (N = 45) n (%)
追加投与なし	39 (88.6)	35 (77.8)
追加投与 1 回	4 (9.1)	6 (13.3)
追加投与 2 回	1 (2.3)	3 (6.7)
追加投与 3 回	0	1 (2.2)

Source：Table 14-12
実際に投与された治験薬に基づき解析した。

（2）有害事象

投与群別の眼（被験眼及び対側眼）の有害事象の概要を Table 4-7 に，眼以外の有害事象の概要を Table 4-8 に示す。

Table 4-7 有害事象の概要：眼（C-12-006 試験，SAF）

	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象：眼						
有害事象	25	(56.8)	84	25	(55.6)	117
治験薬との関連あり	4	(9.1)	9	1	(2.2)	5
治験薬投与手技との関連あり	11	(25.0)	20	11	(24.4)	49
重篤な有害事象	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
試験中止に至った有害事象*	0		0	1	(2.2)	1
死亡に至った有害事象	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	1	(2.2)	1
有害事象：被験眼						
有害事象	21	(47.7)	68	23	(51.1)	107
治験薬との関連あり	4	(9.1)	9	1	(2.2)	5
治験薬投与手技との関連あり	11	(25.0)	20	11	(24.4)	49
重篤な有害事象	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
試験中止に至った有害事象*	0		0	1	(2.2)	1
死亡に至った有害事象	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	1	(2.2)	1
有害事象：対側眼						
有害事象	12	(27.3)	16	9	(20.0)	10
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0

Source：Table 14-274

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

* 有害事象で試験中止となった被験者のうち，治験薬の投与中止となった被験者：RTH258 群 0 名，アフリベルセプト群 1 名

Table 4-8　有害事象の概要：眼以外（C-12-006 試験，SAF）

	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	30	(68.2)	100	36	(80.0)	109
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
重篤な有害事象	10	(22.7)	11	8	(17.8)	14
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象*	2	(4.5)	2	0		0
死亡に至った有害事象	1	(2.3)	1	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	2	(4.5)	2	0		0

Source：Table 14-273

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

* 有害事象で試験中止となった被験者のうち，治験薬の投与中止となった被験者：各群 0 名

1）有害事象

投与群別の眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-9，眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-10 に示す。

- 被験眼

被験眼の有害事象発現率は，RTH258 群で 47.7%（21/44 名），アフリベルセプト群で 51.1%（23/45 名）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）は，結膜出血（11.4%，15.6%），視力低下（9.1%，8.9%），硝子体浮遊物（11.4%，8.9%），加齢黄斑変性（6.8%，2.2%），硝子体剥離（6.8%，6.7%），点状角膜炎（2.3%，6.7%），霧視（2.3%，6.7%），白内障（2.3%，6.7%），黄斑線維症（6.8%，2.2%），眼の異物感（0.0%，6.7%）であった。アフリベルセプト群と比べ，RTH258 群で発現率が 5%以上高い事象はなかった。

なお，対側眼の有害事象発現率は，RTH258 群で 27.3%（12/44 名），アフリベルセプト群で 20.0%（9/45 名）であった。

Table 4-9 有害事象発現被験者数・発現率：眼（C-12-006 試験，SAF）

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
合計						
被験眼	21	(47.7)	68	23	(51.1)	107
対側眼	12	(27.3)	16	9	(20.0)	10
眼障害						
小計	24	(54.5)	80	24	(53.3)	113
被験眼	20	(45.5)	64	22	(48.9)	103
対側眼	12	(27.3)	16	9	(20.0)	10
結膜出血	5	(11.4)	9	7	(15.6)	24
被験眼	5	(11.4)	7	7	(15.6)	24
対側眼	1	(2.3)	2	0		0
視力低下	5	(11.4)	9	4	(8.9)	5
被験眼	4	(9.1)	7	4	(8.9)	5
対側眼	2	(4.5)	2	0		0
硝子体浮遊物	5	(11.4)	5	4	(8.9)	5
被験眼	5	(11.4)	5	4	(8.9)	5
対側眼	0		0	0		0
加齢黄斑変性	5	(11.4)	5	2	(4.4)	2
被験眼	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1
対側眼	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
硝子体剥離	3	(6.8)	3	4	(8.9)	4
被験眼	3	(6.8)	3	3	(6.7)	3
対側眼	0		0	1	(2.2)	1
点状角膜炎	2	(4.5)	2	3	(6.7)	6
被験眼	1	(2.3)	1	3	(6.7)	4
対側眼	1	(2.3)	1	1	(2.2)	2
霧視	2	(4.5)	2	3	(6.7)	4
被験眼	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3
対側眼	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
網膜出血	2	(4.5)	2	3	(6.7)	3
被験眼	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
対側眼	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
白内障	1	(2.3)	1	3	(6.7)	5
被験眼	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3
対側眼	0		0	2	(4.4)	2
黄斑線維症	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1
被験眼	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
硝子体出血	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
被験眼	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
対側眼	0		0	0		0
眼の異物感	0		0	3	(6.7)	19
被験眼	0		0	3	(6.7)	19
対側眼	0		0	0		0
後嚢部混濁	1	(2.3)	1	2	(4.4)	3
被験眼	1	(2.3)	1	2	(4.4)	3
対側眼	0		0	0		0
眼瞼外反	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
被験眼	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
対側眼	0		0	0		0
眼乾燥	0		0	2	(4.4)	4
被験眼	0		0	2	(4.4)	2
対側眼	0		0	2	(4.4)	2
硝子体細胞	1	(2.3)	2	1	(2.2)	2
被験眼	1	(2.3)	2	1	(2.2)	2
対側眼	0		0	0		0
眼瞼炎	1	(2.3)	2	1	(2.2)	1
被験眼	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
対側眼	1	(2.3)	1	0		0
眼瞼出血	2	(4.5)	3	0		0
被験眼	2	(4.5)	3	0		0
対側眼	0		0	0		0
眼瞼縁痂皮	1	(2.3)	2	1	(2.2)	1
被験眼	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
対側眼	1	(2.3)	1	0		0
角膜炎	1	(2.3)	2	1	(2.2)	1
被験眼	1	(2.3)	2	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0
マイボーム腺機能不全	0		0	2	(4.4)	3
被験眼	0		0	2	(4.4)	3
対側眼	0		0	0		0
網膜色素上皮裂孔	1	(2.3)	1	1	(2.2)	2
被験眼	1	(2.3)	1	1	(2.2)	2
対側眼	0		0	0		0
網膜色素上皮症	2	(4.5)	3	0		0
被験眼	2	(4.5)	2	0		0
対側眼	1	(2.3)	1	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
網膜色素上皮剥離	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	1	(2.3)	1	0		0
眼痛	0		0	2	(4.4)	2
被験眼	0		0	2	(4.4)	2
対側眼	0		0	0		0
視神経萎縮	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	1	(2.3)	1	0		0
網膜下線維症	2	(4.5)	2	0		0
被験眼	2	(4.5)	2	0		0
対側眼	0		0	0		0
前房内細胞	0		0	1	(2.2)	3
被験眼	0		0	1	(2.2)	3
対側眼	0		0	0		0
結膜充血	1	(2.3)	2	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	1	(2.3)	1	0		0
眼刺激	1	(2.3)	2	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	1	(2.3)	1	0		0
角膜リポイド環	0		0	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0
嚢下白内障	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
霰粒腫	0		0	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0
結膜沈着物	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
結膜浮腫	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
嚢胞様黄斑浮腫	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
眼の炎症	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
眼瞼刺激	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
虹彩毛様体炎	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
黄斑浮腫	0		0	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0
変視症	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
視神経乳頭出血	0		0	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0
視神経梗塞	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
網膜動脈塞栓症	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
網膜剥離	0		0	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0
網膜障害	0		0	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0
網膜裂孔	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
硝子体癒着	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
硝子体変性	0		0	1	(2.2)	1
被験眼	0		0	1	(2.2)	1
対側眼	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
臨床検査						
小計	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
被験眼	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
対側眼	0		0	0		0
眼圧上昇	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
被験眼	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
対側眼	0		0	0		0
先天性，家族性および遺伝性障害						
小計	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
角膜ジストロフィー	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
傷害，中毒および処置合併症						
小計	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
角膜擦過傷	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
皮膚および皮下組織障害						
小計	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0
睫毛眉毛脱落症	1	(2.3)	1	0		0
被験眼	1	(2.3)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0

Source：Table 14-276

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

- 眼以外

眼以外の有害事象発現率は，RTH258 群で 68.2%（30/44 名），アフリベルセプト群で 80.0%（36/45 名）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）は，上気道感染（11.4%，6.7%），尿路感染（4.5%，8.9%），悪心（6.8%，2.2%），慢性閉塞性肺疾患（6.8%，

0.0%）であった。アフリベルセプト群と比べ，RTH258 群で発現率が 5%以上高い事象は慢性閉塞性肺疾患のみであった。

Table 4-10　有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C-12-006 試験，SAF）

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
合計	30	(68.2)	100	36	(80.0)	109
感染症および寄生虫症	13	(29.5)	21	15	(33.3)	18
上気道感染	5	(11.4)	5	3	(6.7)	3
尿路感染	2	(4.5)	3	4	(8.9)	4
歯膿瘍	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
気管支炎	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
インフルエンザ	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
鼻咽頭炎	0		0	2	(4.4)	2
副鼻腔炎	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
蜂巣炎	0		0	1	(2.2)	1
憩室炎	1	(2.3)	1	0		0
心内膜炎	1	(2.3)	1	0		0
ウイルス性胃腸炎	1	(2.3)	1	0		0
限局性感染	0		0	1	(2.2)	1
下気道感染	1	(2.3)	1	0		0
爪真菌症	1	(2.3)	1	0		0
口腔真菌感染	1	(2.3)	1	0		0
肺炎	1	(2.3)	1	0		0
大腸菌性肺炎	0		0	1	(2.2)	1
歯感染	0		0	1	(2.2)	1
胃腸障害	6	(13.6)	9	6	(13.3)	7
悪心	3	(6.8)	4	1	(2.2)	1
便秘	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
腹痛	0		0	2	(4.4)	2
大腸炎	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
腹部膨満	1	(2.3)	1	0		0
下痢	1	(2.3)	1	0		0
胃炎	1	(2.3)	1	0		0
臍ヘルニア	0		0	1	(2.2)	1
神経系障害	4	(9.1)	5	8	(17.8)	11
頭痛	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
錯感覚	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
健忘	1	(2.3)	1	0		0
灼熱感	1	(2.3)	1	0		0
頚動脈閉塞	0		0	1	(2.2)	1

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
頚動脈狭窄	0		0	1	(2.2)	1
脳血管発作	0		0	1	(2.2)	1
感覚鈍麻	0		0	1	(2.2)	1
反射減弱	0		0	1	(2.2)	1
坐骨神経痛	0		0	1	(2.2)	1
傾眠	0		0	1	(2.2)	1
くも膜下出血	0		0	1	(2.2)	1
一過性脳虚血発作	0		0	1	(2.2)	1
傷害，中毒および処置合併症	6	(13.6)	7	5	(11.1)	13
転倒	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
裂傷	0		0	2	(4.4)	5
節足動物咬傷	1	(2.3)	2	0		0
動物咬傷	1	(2.3)	1	0		0
擦過傷	1	(2.3)	1	0		0
上腕骨骨折	0		0	1	(2.2)	1
瘢痕ヘルニア	0		0	1	(2.2)	1
四肢損傷	0		0	1	(2.2)	1
下肢骨折	1	(2.3)	1	0		0
肋骨骨折	0		0	1	(2.2)	1
脊椎圧迫骨折	0		0	1	(2.2)	1
硬膜下血腫	0		0	1	(2.2)	1
腱断裂	1	(2.3)	1	0		0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(9.1)	5	7	(15.6)	11
皮膚有棘細胞癌	0		0	2	(4.4)	4
基底細胞癌	2	(4.5)	3	0		0
皮膚癌	0		0	2	(4.4)	3
皮膚良性新生物	1	(2.3)	1	0		0
ケラトアカントーマ	0		0	1	(2.2)	1
膵癌	1	(2.3)	1	0		0
甲状腺癌	0		0	1	(2.2)	1
甲状腺新生物	0		0	1	(2.2)	1
外陰部癌	0		0	1	(2.2)	1
代謝および栄養障害	5	(11.4)	6	6	(13.3)	7
脱水	0		0	2	(4.4)	2
痛風	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
高脂血症	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
ビタミン D 欠乏	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
食欲減退	1	(2.3)	1	0		0
高カルシウム血症	0		0	1	(2.2)	1

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
高尿酸血症	0		0	1	(2.2)	1
低カリウム血症	1	(2.3)	1	0		0
低マグネシウム血症	1	(2.3)	1	0		0
臨床検査	5	(11.4)	9	4	(8.9)	6
血圧上昇	2	(4.5)	3	0		0
心拍数不整	0		0	1	(2.2)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.3)	1	0		0
血中ブドウ糖増加	0		0	1	(2.2)	1
血中カリウム減少	1	(2.3)	1	0		0
心電図異常	1	(2.3)	1	0		0
尿中ブドウ糖陽性	0		0	1	(2.2)	1
免疫グロブリン減少	0		0	1	(2.2)	1
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.3)	1	0		0
腫瘍マーカー上昇	1	(2.3)	1	0		0
ビタミン B12 減少	1	(2.3)	1	0		0
ビタミン D 減少	0		0	1	(2.2)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6	(13.6)	8	3	(6.7)	5
慢性閉塞性肺疾患	3	(6.8)	4	0		0
呼吸困難	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
喘息	1	(2.3)	1	0		0
咳嗽	0		0	1	(2.2)	1
鼻出血	1	(2.3)	1	0		0
肺水腫	0		0	1	(2.2)	1
アレルギー性鼻炎	1	(2.3)	1	0		0
睡眠時無呼吸症候群	0		0	1	(2.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	6	(13.6)	6	3	(6.7)	3
背部痛	0		0	2	(4.4)	2
筋肉痛	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
滑液包炎	1	(2.3)	1	0		0
外骨腫	1	(2.3)	1	0		0
筋骨格痛	1	(2.3)	1	0		0
四肢痛	1	(2.3)	1	0		0
足底筋膜炎	1	(2.3)	1	0		0
皮膚および皮下組織障害	3	(6.8)	4	3	(6.7)	3
前癌性皮膚病変	1	(2.3)	2	0		0
水疱	0		0	1	(2.2)	1
皮膚炎	1	(2.3)	1	0		0
多汗症	0		0	1	(2.2)	1
発疹	0		0	1	(2.2)	1
皮膚潰瘍	1	(2.3)	1	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
心臓障害	4	(9.1)	4	2	(4.4)	2
心房細動	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
心筋梗塞	1	(2.3)	1	0		0
心筋虚血	1	(2.3)	1	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.5)	3	3	(6.7)	5
胸痛	0		0	2	(4.4)	2
発熱	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
無力症	0		0	1	(2.2)	1
悪寒	0		0	1	(2.2)	1
倦怠感	1	(2.3)	1	0		0
末梢性浮腫	1	(2.3)	1	0		0
血管障害	3	(6.8)	4	2	(4.4)	2
大動脈瘤	1	(2.3)	2	0		0
高血圧	1	(2.3)	1	0		0
低血圧	1	(2.3)	1	0		0
起立性高血圧	0		0	1	(2.2)	1
高血圧前症	0		0	1	(2.2)	1
外科および内科処置	2	(4.5)	2	3	(6.7)	3
アクロコルドン切除	1	(2.3)	1	0		0
膀胱頚部吊り上げ術	0		0	1	(2.2)	1
冠動脈ステント挿入	0		0	1	(2.2)	1
ステント装着	1	(2.3)	1	0		0
外科手術	0		0	1	(2.2)	1
血液およびリンパ系障害	4	(9.1)	5	0		0
貧血	1	(2.3)	1	0		0
鉄欠乏性貧血	1	(2.3)	1	0		0
白血球増加症	1	(2.3)	1	0		0
正色素性正球性貧血	1	(2.3)	1	0		0
血小板減少症	1	(2.3)	1	0		0
腎および尿路障害	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3
失禁	0		0	1	(2.2)	1
腎結石症	0		0	1	(2.2)	1
腎不全	0		0	1	(2.2)	1
尿失禁	1	(2.3)	1	0		0
耳および迷路障害	0		0	3	(6.7)	4
難聴	0		0	1	(2.2)	1
耳痛	0		0	1	(2.2)	1
回転性めまい	0		0	1	(2.2)	1
頭位性回転性めまい	0		0	1	(2.2)	1

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
精神障害	0		0	3	(6.7)	4
うつ病	0		0	2	(4.4)	2
激越	0		0	1	(2.2)	1
錯乱状態	0		0	1	(2.2)	1
内分泌障害	0		0	1	(2.2)	1
甲状腺機能低下症	0		0	1	(2.2)	1
免疫系障害	1	(2.3)	1	0		0
季節性アレルギー	1	(2.3)	1	0		0
生殖系および乳房障害	0		0	1	(2.2)	1
勃起不全	0		0	1	(2.2)	1

Source：Table 14-275

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

2）副作用（治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象）

因果関係別の被験眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-11 に，因果関係別の眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-12 に示す。

- 被験眼

治験薬との関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は，RTH258 群で 9.1%（4/44 名），アフリベルセプト群で 2.2%（1/45 名）であり，PT 別に，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象はなかった。

治験薬投与手技との関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は，RTH258 群で 25.0%（11/44 名），アフリベルセプト群で 24.4%（11/45 名）であり，PT 別に，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象は，結膜出血（RTH258 群：5 名，アフリベルセプト群：7 名，以下同順），硝子体出血（2 名，0 名），眼の異物感（0 名，2 名），眼痛（0 名，2 名），眼圧上昇（1 名，2 名）であった。

- 眼以外

治験薬との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率は，RTH258 群で 2.3%（1/44 名），アフリベルセプト群で 2.2%（1/45 名）であり，PT 別には，RTH258 群で心筋虚血，アフリベルセプト群で一過性脳虚血発作がみられた。

いずれの投与群でも，治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象はなかった。

Table 4-11 因果関係別の有害事象発現被験者数・発現率：被験眼（C-12-006 試験, SAF）

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
合計						
治験薬との関連あり	4	(9.1)	9	1	(2.2)	5
治験薬投与手技との関連あり	11	(25.0)	20	11	(24.4)	49
関連なし	17	(38.6)	44	20	(44.4)	53
眼障害						
小計	20	(45.5)	64	22	(48.9)	103
治験薬との関連あり	4	(9.1)	9	1	(2.2)	5
治験薬投与手技との関連あり	9	(20.5)	18	9	(20.0)	45
関連なし	17	(38.6)	42	20	(44.4)	53
結膜出血	5	(11.4)	7	7	(15.6)	24
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	5	(11.4)	7	7	(15.6)	23
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
硝子体浮遊物	5	(11.4)	5	4	(8.9)	5
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	3	(6.8)	3	4	(8.9)	5
視力低下	4	(9.1)	7	4	(8.9)	5
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	4	(9.1)	6	4	(8.9)	5
硝子体剥離	3	(6.8)	3	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	3	3	(6.7)	3
点状角膜炎	1	(2.3)	1	3	(6.7)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
関連なし	0		0	2	(4.4)	3
加齢黄斑変性	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1
白内障	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
黄斑線維症	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1
霧視	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	0		0	3	(6.7)	3
硝子体出血	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	2	(4.5)	2	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
眼の異物感	0		0	3	(6.7)	19
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	2	(4.4)	18
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
後嚢部混濁	1	(2.3)	1	2	(4.4)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	2	(4.4)	3
眼瞼外反	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
網膜出血	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
硝子体細胞	1	(2.3)	2	1	(2.2)	2
治験薬との関連あり	1	(2.3)	2	1	(2.2)	2
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	0		0
眼瞼出血	2	(4.5)	3	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	3	0		0
角膜炎	1	(2.3)	2	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	1	(2.3)	2	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	2	1	(2.2)	1
関連なし	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
マイボーム腺機能不全	0		0	2	(4.4)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	3
網膜色素上皮裂孔	1	(2.3)	1	1	(2.2)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	2
眼瞼炎	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
眼乾燥	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
眼痛	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	2	(4.4)	2
関連なし	0		0	0		0
眼瞼縁痂皮	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
網膜色素上皮症	2	(4.5)	2	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	2	0		0
網膜下線維症	2	(4.5)	2	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	2	0		0
前房内細胞	0		0	1	(2.2)	3
治験薬との関連あり	0		0	1	(2.2)	3
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	0		0
角膜リポイド環	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
嚢下白内障	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
霰粒腫	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
結膜沈着物	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
結膜充血	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
結膜浮腫	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0
嚢胞様黄斑浮腫	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
網膜色素上皮剥離	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
眼の炎症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0
眼刺激	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
眼瞼刺激	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
虹彩毛様体炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	0		0
黄斑浮腫	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
変視症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
視神経萎縮	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
視神経乳頭出血	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
視神経梗塞	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
網膜動脈塞栓症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
網膜剥離	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
網膜障害	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
網膜裂孔	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
硝子体癒着	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
硝子体変性	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
臨床検査						
小計	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
関連なし	0		0	0		0
眼圧上昇	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	2	(4.4)	4
関連なし	0		0	0		0
先天性，家族性および遺伝性障害						
小計	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
角膜ジストロフィー	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
傷害，中毒および処置合併症						
小計	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0
角膜擦過傷	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
関連なし	0		0	0		0
皮膚および皮下組織障害						
小計	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
睫毛眉毛脱落症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0

Source：Table 14-281

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。

「関連なし」は，治験薬との関連なし，かつ治験薬投与手技との関連なしの場合。

Table 4-12 因果関係別の有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C-12-006 試験，SAF）

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
合計						
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	29	(65.9)	99	36	(80.0)	108
感染症および寄生虫症						
小計	13	(29.5)	21	15	(33.3)	18
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	13	(29.5)	21	15	(33.3)	18
上気道感染	5	(11.4)	5	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	5	(11.4)	5	3	(6.7)	3
尿路感染	2	(4.5)	3	4	(8.9)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	3	4	(8.9)	4
歯膿瘍	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
気管支炎	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
インフルエンザ	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
鼻咽頭炎	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
副鼻腔炎	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
蜂巣炎	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
憩室炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
心内膜炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
ウイルス性胃腸炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
限局性感染	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
下気道感染	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
爪真菌症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
口腔真菌感染	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
肺炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
大腸菌性肺炎	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
歯感染	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
胃腸障害						
小計	6	(13.6)	9	6	(13.3)	7
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	6	(13.6)	9	6	(13.3)	7
悪心	3	(6.8)	4	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	4	1	(2.2)	1
便秘	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
腹痛	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
大腸炎	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
腹部膨満	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
下痢	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
胃炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
臍ヘルニア	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
神経系障害						
小計	4	(9.1)	5	8	(17.8)	11
治験薬との関連あり	0		0	1	(2.2)	1
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	4	(9.1)	5	7	(15.6)	10
頭痛	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1
錯感覚	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
健忘	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
灼熱感	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
頚動脈閉塞	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
頚動脈狭窄	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
脳血管発作	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
感覚鈍麻	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
反射減弱	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
坐骨神経痛	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
傾眠	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
くも膜下出血	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
一過性脳虚血発作	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	1	(2.2)	1
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	0		0
傷害，中毒および処置合併症						
小計	6	(13.6)	7	5	(11.1)	13
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	6	(13.6)	7	5	(11.1)	13
転倒	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
裂傷	0		0	2	(4.4)	5
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	5
節足動物咬傷	1	(2.3)	2	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	2	0		0
動物咬傷	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
擦過傷	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
上腕骨骨折	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
瘢痕ヘルニア	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
四肢損傷	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
下肢骨折	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
肋骨骨折	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
脊椎圧迫骨折	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
硬膜下血腫	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
腱断裂	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
小計	4	(9.1)	5	7	(15.6)	11
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	4	(9.1)	5	7	(15.6)	11
皮膚有棘細胞癌	0		0	2	(4.4)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	4
基底細胞癌	2	(4.5)	3	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	3	0		0
皮膚癌	0		0	2	(4.4)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	3
皮膚良性新生物	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
ケラトアカントーマ	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
膵癌	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
甲状腺癌	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
甲状腺新生物	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
外陰部癌	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
代謝および栄養障害						
小計	5	(11.4)	6	6	(13.3)	7
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	5	(11.4)	6	6	(13.3)	7
脱水	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
痛風	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
高脂血症	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
ビタミン D 欠乏	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
食欲減退	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
高カルシウム血症	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
高尿酸血症	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
低カリウム血症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
低マグネシウム血症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
臨床検査						
小計	5	(11.4)	9	4	(8.9)	6
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	5	(11.4)	9	4	(8.9)	6
血圧上昇	2	(4.5)	3	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	3	0		0
心拍数不整	0		0	1	(2.2)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
血中ブドウ糖増加	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
血中カリウム減少	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
心電図異常	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
尿中ブドウ糖陽性	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
免疫グロブリン減少	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
腫瘍マーカー上昇	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
ビタミン B12 減少	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
ビタミン D 減少	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
小計	6	(13.6)	8	3	(6.7)	5
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	6	(13.6)	8	3	(6.7)	5
慢性閉塞性肺疾患	3	(6.8)	4	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	4	0		0
呼吸困難	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
喘息	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
咳嗽	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
鼻出血	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
肺水腫	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
アレルギー性鼻炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
睡眠時無呼吸症候群	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
筋骨格系および結合組織障害						
小計	6	(13.6)	6	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	6	(13.6)	6	3	(6.7)	3
背部痛	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
筋肉痛	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
滑液包炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
外骨腫	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
筋骨格痛	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
四肢痛	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
足底筋膜炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
皮膚および皮下組織障害						
小計	3	(6.8)	4	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	4	3	(6.7)	3
前癌性皮膚病変	1	(2.3)	2	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	2	0		0
水疱	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
皮膚炎	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
多汗症	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
発疹	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
皮膚潰瘍	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
心臓障害						
小計	4	(9.1)	4	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	3	2	(4.4)	2
心房細動	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2
心筋梗塞	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
心筋虚血	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	1	(2.3)	1	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態						
小計	2	(4.5)	3	3	(6.7)	5
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	3	3	(6.7)	5
胸痛	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
発熱	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1
無力症	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
悪寒	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
倦怠感	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
末梢性浮腫	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
血管障害						
小計	3	(6.8)	4	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	3	(6.8)	4	2	(4.4)	2
大動脈瘤	1	(2.3)	2	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	2	0		0
高血圧	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
低血圧	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
起立性高血圧	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
高血圧前症	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
外科および内科処置						
小計	2	(4.5)	2	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	2	(4.5)	2	3	(6.7)	3
アクロコルドン切除	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
膀胱頚部吊り上げ術	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
冠動脈ステント挿入	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
ステント装着	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
外科手術	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
血液およびリンパ系障害						
小計	4	(9.1)	5	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	4	(9.1)	5	0		0
貧血	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
鉄欠乏性貧血	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
白血球増加症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
正色素性正球性貧血	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
血小板減少症	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
腎および尿路障害						
小計	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	3	(6.7)	3
失禁	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
腎結石症	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
腎不全	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
尿失禁	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
耳および迷路障害						
小計	0		0	3	(6.7)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	3	(6.7)	4
難聴	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
耳痛	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
回転性めまい	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
頭位性回転性めまい	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
精神障害						
小計	0		0	3	(6.7)	4
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	3	(6.7)	4
うつ病	0		0	2	(4.4)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	2	(4.4)	2
激越	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
錯乱状態	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
内分泌障害						
小計	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
甲状腺機能低下症	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
免疫系障害						
小計	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0

SOC	RTH258 群 (N = 44)			アフリベルセプト群 (N = 45)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
季節性アレルギー	1	(2.3)	1	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	1	(2.3)	1	0		0
生殖系および乳房障害						
小計	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1
勃起不全	0		0	1	(2.2)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0
関連なし	0		0	1	(2.2)	1

Source：Table 14-280
N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数
同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。
治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありの有害事象は，両方のカテゴリーにカウントした。
「関連なし」は，治験薬との関連なし，かつ治験薬投与手技との関連なしの場合。

3）重症度別の有害事象

- 被験眼

被験眼の重度の有害事象の発現率は，RTH258 群で 2.3%（1/44 名），アフリベルセプト群で 2.2%（1/45 名）であり，投与群間で同程度であった。被験眼の中等度の有害事象の発現率は，RTH258 群で 15.9%（7/44 名），アフリベルセプト群で 13.3%（6/45 名），被験眼の軽度の有害事象の発現率は，RTH258 群で 29.5%（13/44 名），アフリベルセプト群で 35.6%（16/45 名）であった。PT 別に，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した被験眼の重度な有害事象はなかった（Table 14-278）。

- 眼以外

眼以外の重度の有害事象の発現率は，RTH258 群で 18.2%（8/44 名），アフリベルセプト群で 13.3%（6/45 名）であり，投与群間で同程度であった。眼以外の中等度の有害事象の発現率は，RTH258 群で 27.3%（12/44 名），アフリベルセプト群で 31.1%（14/45 名），眼以外の軽度の有害事象の発現率は，RTH258 群で 22.7%（10/44 名），アフリベルセプト群で 35.6%（16/45 名）であった。PT 別に，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した眼以外の重度な有害事象はなかった（Table 14-277）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

試験期間中に RTH258 群の 1 名が死亡した。当該被験者は，RTH258 の 3 回目の投与から 19 日後に心筋虚血により突然死した。心筋虚血は重篤かつ重度であり，治験薬との関連ありと判断された（Table 16.2.7-1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，RTH258 群で 25.0%（11/44 名），アフリベルセプト群で 20.0%（9/45 名）であった（Table 14-272）。

- 被験眼

被験眼の重篤な有害事象の発現率は，RTH258 群で 4.5%（2/44 名），アフリベルセプト群で 2.2%（1/45 名）であった（Table 14-284）。PT 別に，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した被験眼の重篤な有害事象はなかった。

- 眼以外

眼以外の重篤な有害事象の発現率は，RTH258 群で 22.7%（10/44 名），アフリベルセプト群で 17.8%（8/45 名）であった（Table 14-283）。PT 別に，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した眼以外の重篤な有害事象は心房細動（アフリベルセプト群 2 名）であった。重篤な有害事象のうち重症度が重度であったものは RTH258 群の 4 名，アフリベルセプト群の 6 名であり，その他は中等度であった。重篤な有害事象のうち，投与中止に至ったのは，アフリベルセプト群の 1 名（網膜剥離，投与中止及び薬物治療により消失）であった（Table 16.2.7-1）。

重篤な有害事象のうち，RTH258 群で治験薬，又は治験薬投与手技との関連ありとされた事象は，治験薬投与手技との関連ありとされた眼圧上昇のみで，穿刺により消失した（Table 16.2.7-1）。

（4）投与中止に至った有害事象

- 被験眼

治験薬の投与中止に至った被験眼の有害事象は，RTH258 群での発現はなく，アフリベルセプト群で 1 名に発現した重度の網膜剥離（投与開始 276 日目に発現）のみであった。網膜剥離は，治験薬の投与中止及び薬物治療により消失し，治験薬との関連及び治験薬投与手技との関連なしと判断された。

- 眼以外

治験薬の投与中止に至った眼以外の有害事象は，いずれの投与群でも発現はなかった（Table 16.2.7-1，Table 16.2.7-3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの項目も，RTH258 群での Week 12 及び Week 56 のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14-299）。また，いずれの項目も，ほとんどの被験者がベースライン時点で基準値範囲内であり，ベースライン後新たに基準値範囲上限又は下限を超えた被験者はほとんどいなかった（Table 14-293，Table 14-296）。

2）血液生化学的検査

いずれの項目も，RTH258 群での Week 12 及び Week 56 のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14-298）。また，いずれの項目も，ほとんどの被験者がベースライン時点で基準値範囲内であり，ベースライン後新たに基準値範囲上限又は下限を超えた被験者はほとんどいなかった（Table 14-292，Table 14-295）。

3）尿検査

いずれの項目も，RTH258 群での Week 12 及び Week 56 のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14-300）。また，いずれの項目も，ほとんどの被験者がベースライン時点で基準値範囲内であり，ベースライン後新たに基準値範囲上限又は下限を超えた被験者はほとんどいなかった（Table 14-294，Table 14-297）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧）は，いずれの項目も，各評価時点のベースラインからの平均変化量は小さく，治療期を通じて増加又は減少といった一定の傾向はみられなかった（Table 14-301）。

2）眼科学的検査

眼底検査の結果，治験薬投与後に地図状萎縮，線維化を有する被験者がみられたが，いずれの評価時点でも RTH258 群の発現率はアフリベルセプト群の発現率より低かった。その他の評価項目については，新たな安全性上の懸念を示すような結果は得られなかった（Table 14-257，Table 14-258，Table 14-306～14-344）。

PK/PD の結果

該当なし

免疫原性の結果

該当なし

4.1.4 C-10-083 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-C-10-083 試験

試験の標題

Safety and efficacy study of ESBA1008 versus LUCENTIS® for the treatment of exudative age-related macular degeneration

治験実施医療機関

計 51 医療機関（米国，欧州，イスラエル，オーストラリア）

試験期間

2010 年 10 月 3 日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 3 月 13 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象に，Brolucizumab（以下，RTH258）の単回硝子体内投与後の安全性，忍容性，有効性をラニビズマブと比較する。

試験方法

本試験は，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）を伴う nAMD 患者を対象に，RTH258 の単回硝子体内投与の安全性，忍容性及び有効性をラニビズマブを対照に検討し，最大耐容量（maximum tolerable dose，MTD）を決定することを目的とした，前向き，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，単回漸増投与，並行群間比較試験である。本試験は，スクリーニング期（Day −14～−1），RTH258 単回投与の用量漸増期，又は用量漸増期で特定された MTD を投与する MTD 拡張期（Day 0），及び追跡調査期（Day 1～180 ± 7）の 4 期で構成された。

被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施した。適格と判断された被験者を用量漸増期へ移行し，Day 0 に RTH258 群（0.5，3.0，4.5 mg）それぞれの用量に対して，ラニビズマブ群（0.5 mg）が 5 : 2 の比になるようランダム化し，同日に割り付けられた治験薬を単回投与した。用量漸増期では，RTH258 の 3 用量の中で MTD を決定した。なお，MTD は，用量漸増中止基準（RTH258 と関連ありとされた同一の有害事象が 2 名以上にみられた被験者が報告された場合，又は RTH258 と関連ありとされた重篤な有害事象が 2 名以上にみられた場合）に合致した用量より低い用量，又は用量漸増中止基準に合致する被験者がいない場合には，評価された最も高い用

量とした。MTD 決定後，MTD 拡張期として，被験者を RTH258 群（MTD 用量）又はラニビズマブ群（0.5 mg）に 1：1 の比でランダム化し，評価した。

データベースロック前に治験実施計画書を改訂し，高用量群（RTH258 6.0 mg 群）の追加と，MTD 拡張期の低用量群（RTH258 0.5 mg 群と 3.0 mg 群）の被験者数を追加した。高用量群（RTH258 6.0 mg 群）追加の理由は，本試験実施中に非臨床試験で RTH258 6.0 mg の安全性及び忍容性が確認されたためであり，MTD 拡張期と並行して RTH258 6.0 mg 群を評価した。また，低用量群（RTH258 0.5 mg 群と 3.0 mg 群）の被験者数追加は，中心窩網膜厚（central subfield thickness，CSFT）のベースラインからの平均変化量の推定値，及び低用量群での効果持続期間の推定値のより正確な評価，用量–反応関係の確認，そして今後の臨床試験デザインの検討が目的であった。

本試験に登録された被験者は，安全性及び有効性評価のため，スクリーニング時（Visit 1），ランダム化時（Day 0，Visit 2），治験薬投与開始後［Day 1（Visit 3），Week 1（Visit 4），Week 2（Visit 5），Month 1，1.5，2，2.5，3，4，5，6（Visit 6～13/Exit）］に計 13 回来院した。

本試験では，最初に登録された被験者は RTH258 0.5 mg 群又はラニビズマブ群（0.5 mg）にランダム化され，治験薬を投与された。最初の 4 名の被験者登録は連続して行われ，これら 4 名への治験薬投与は，安全性評価のため，それぞれ前の被験者の治験薬投与から 24 時間以上の間隔をあけて行われた。その後は，同一投与群の被験者への治験薬投与は並行して行われた。同一投与群に登録された全被験者が治験薬を投与され，Week 1（Visit 4）を完了した後に，投与群全体の安全性が評価され，RTH258 の次の用量への被験者登録の可否が決定された。

目標被験者数

- 治験実施計画書第 1 版及び Amendment 1：90 名（用量漸増期 21 名，MTD 拡張期の RTH258 4.5 mg 群 35 名，ラニビズマブ群 34 名）
- 治験実施計画書 Amendment 2：139 名（用量漸増期 28 名，MTD 拡張期の RTH258 4.5 mg 群 35 名，RTH258 6.0 mg 群 35 名，ラニビズマブ群 41 名）
- 治験実施計画書 Amendment 3：174 名（用量漸増期 28 名，MTD 拡張期の RTH258 0.5 mg 群 5 名，RTH258 3.0 mg 群 30 名，RTH258 4.5 mg 群 35 名，RTH258 6.0 mg 群 35 名，ラニビズマブ群 41 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- nAMD と診断された 50 歳以上の男女
- 被験眼が以下の条件を満たす
  - 未治療で活動性の CNV を有する
  - 病変サブタイプ（predominantly classic 型，minimally classic 型，occult 型）の病変面積が 30 mm^2 を下回る

- CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
- CNV が minimally classic 型又は occult 型の場合，未治療又は活動性である
- CSFT が 340 μm を上回り，かつ網膜下液の確認，又は網膜嚢胞変化が認められる
- 最高矯正視力（best-corrected visual acuity，BCVA）が可読文字数 73～34 文字

用量及び投与方法

RTH258 群：RTH258 0.5 mg（10 mg/mL を 50 μL），3.0 mg（60 mg/mL を 50 μL），4.5 mg（60 mg/mL を 75 μL），又は 6.0 mg（60 mg/mL を 100 μL）を単回硝子体内投与した。

ラニビズマブ群：ラニビズマブ 0.5 mg（10 mg/mL を 50 μL）を単回硝子体内投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 14 日間（Day −14～−1）

用量漸増期及び MTD 拡張期：1 日間（Day 0，単回投与）

追跡調査期：6 ヵ月間（Day 1～180 ± 7）

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

RTH258 4.5 mg 群，RTH258 6.0 mg 群，及びラニビズマブ群での，スペクトラルドメイン光干渉断層計（spectral-domain optical coherence tomography，SD-OCT）による，Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量

（2）副次評価項目

効果持続期間［ランダム化から，治験実施計画書に基づき治験責任医師及び治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断により標準治療を開始するまでの期間］

安全性

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象
- バイタルサイン（心拍数及び血圧）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）
- 眼科学的検査

PK

血清中 RTH258 濃度及び PK パラメータ（Cmax，Tlast，AUClast，AUCinf，T1/2）

PD

該当なし

免疫原性

血清中の抗薬物抗体（anti-drug antibody，ADA）の抗体価

統計手法

（1）解析対象集団

- Intention-to-treat（ITT）集団：ランダム化された被験者のうち，治験薬が投与され，計画された投与後の来院を 1 回以上完了したすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が投与され，被験者の適格性基準を満たし，計画された投与後の来院を 1 回以上完了し，有効性の解釈に重大な影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者
- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，計画された投与後の来院を 1 回以上完了し，血清中 RTH258 濃度-時間データを有し，PK データに影響を及ぼす検体採取又は解析に関する逸脱がないすべての被験者

（2）有効性

主要評価項目

有効性の主要評価項目である SD-OCT による Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量について，ITT 集団（ランダム化された投与群に基づく）を対象に，ラニビズマブ群に対する RTH258 4.5 mg 群及び 6.0 mg 群の非劣性を検証した。過去のデータに基づき，非劣性マージンは −40 μm と設定し，投与群間差の 90%信頼区間（confidence interval，CI）の下限値が非劣性マージンより大きい場合に，ラニビズマブ群に対する RTH258 群の非劣性が示されるものとした。解析手法は投与群及びベースラインの CSFT 区分（400 μm 未満，400～600 μm，600 μm 超）を因子とする分散分析（analysis of variance，ANOVA）を用いた。なお，有効性データについて標準治療開始後は打ち切りとみなし，欠測値は last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。多重性の調整は行わなかった。

感度解析として，標準治療開始後のデータを打ち切りとせず収集された全データを用いた解析，及び標準治療開始後のデータを打ち切りとするが，欠測値を補完しない解析を実施し，主要

解析結果（標準治療開始後のデータを打ち切りとし，LOCF 法により欠測値を補完した解析）と比較した。また，PPS を対象に同様の解析を実施した。

副次評価項目

副次評価項目である効果持続期間（ランダム化から治験実施計画書に基づき治験担当医師の判断により標準治療を開始するまでの期間）は，ITT 集団（ランダム化された投与群に基づく）を対象に解析した。標準治療実施被験者数での投与群別の効果持続期間の分布を，Kaplan-Meier 法を用いて評価した。

また，追加解析として同様の解析を SAF［実際に投与された治験薬（用量）に基づく］を対象に実施した。

（3）安全性

安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 13.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。本書では，治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。有害事象は発現被験者数とその割合を，投与群別，重症度別，及び因果関係別（治験薬，治験薬投与手技）に集計した。特に記載のない限り，有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）及び基本語（preferred term，PT）で示した。

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査は，試験終了時の評価時点のベースラインからの変化量を記述統計量を用いて要約した。各項目の測定値を低値，基準値範囲内，高値に分類し，ベースラインから各評価時点のシフトテーブルを作成し，これにより個々の被験者の測定値の変動を評価した。

バイタルサインは，各評価時点のベースラインからの変化量を記述統計量を用いて要約した。各項目の測定値を低値，基準値範囲内，高値に分類し，ベースラインから各評価時点のシフトテーブルを作成し，これにより個々の被験者の測定値の変動を評価した。

眼科学的検査は，所見については発現被験者数とその割合を集計し，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量については記述統計量を用いて要約した上で，総合的に評価した。

（4）PK

PK 評価は PK 解析対象集団を対象に実施した。

検体採取時間ごとの血清中 RTH258 濃度は，バリデーション済みの酵素結合免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）を用いて測定し，各被験者の PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した。検体採取時間ごとの血清中 RTH258 濃度及び PK パラメータを，投与群別に記述統計量を用いて要約した。

（5）免疫原性

免疫原性評価は，SAF を対象に実施した。血清中 ADA は，第 1 段階のスクリーニング分析，第 2 段階の確認分析の両方で陽性であったサンプルに対して第 3 段階の滴定分析で ADA の抗体価を決定した。投与群別に，ADA 陰性，陽性の被験者数及び割合を示し，抗体価の上昇の有無も示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に，試験中止の理由を Table 4-2 に示す。

本試験では，計 194 名がランダム化された（RTH258 0.5 mg 群 10 名，RTH258 3.0 mg 群 35 名，RTH258 4.5 mg 群 48 名，RTH258 6.0 mg 群 40 名，ラニビズマブ群 61 名）。ランダム化された 194 名全員に治験薬が投与され，そのうち 191 名（98.5%）が試験を完了し，3 名（RTH258 4.5 mg 群，RTH258 6.0 mg 群，ラニビズマブ群の各 1 名）が試験を中止した。試験中止の理由はラニビズマブ群の 1 名が有害事象（眼内炎），RTH258 4.5 mg 群及び 6.0 mg 群の各 1 名が有害事象以外の理由であった。

Table 4-1　被験者の内訳（C-10-083 試験，All Randomized Subjects）

	RTH258 0.5 mg 群 (N = 10) n (%)	RTH258 3.0 mg 群 (N = 35) n (%)	RTH258 4.5 mg 群 (N = 48) n (%)	RTH258 6.0 mg 群 (N = 40) n (%)	ラニビズマブ群 (N = 61) n (%)	合計 (N = 194) n (%)
試験完了	10 (100.0)	35 (100.0)	47 (97.9)	39 (97.5)	60 (98.4)	191 (98.5)
試験中止	0	0	1 (2.1)	1 (2.5)	1 (1.6)	3 (1.5)

Source：Table 10.1-1

Table 4-2　試験中止の理由（C-10-083 試験，All Randomized Subjects）

	RTH258 0.5 mg 群 (N = 10) n (%)	RTH258 3.0 mg 群 (N = 35) n (%)	RTH258 4.5 mg 群 (N = 48) n (%)	RTH258 6.0 mg 群 (N = 40) n (%)	ラニビズマブ群 (N = 61) n (%)	合計 (N = 194) n (%)
試験中止被験者数	0	0	1	1	1	3
試験中止理由						
有害事象	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
有害事象以外	0	0	1 (2.1)	1 (2.5)	0	2 (1.0)

Source：Table 10.1-5

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-3 に示す。

ランダム化された 194 名全員を ITT 集団，SAF，及び PK 解析対象集団に含めた。なお，各投与群の被験者数は，ITT 集団ではランダム化された投与群に従い RTH258 0.5 mg 群 10 名，RTH258 3.0 mg 群 35 名，RTH258 4.5 mg 群 48 名，RTH258 6.0 mg 群 40 名，ラニビズマブ群 61 名とし，SAF 及び PK 解析対象集団では実際に投与された治験薬（用量）に従い RTH258 0.5 mg 群 11 名，RTH258 3.0 mg 群 31 名，RTH258 4.5 mg 群 47 名，RTH258 6.0 mg 群 44 名，ラニビズマブ群 61 名とした。

PPS の定義に合致した 178 名を PPS とし，ランダム化された投与群に従って，RTH258 0.5 mg 群 8 名，RTH258 3.0 mg 群 30 名，RTH258 4.5 mg 群 43 名，RTH258 6.0 mg 群 39 名，ラニビズマブ群 58 名とした。

Table 4-3　　解析対象集団（C-10-083 試験，All Randomized Subjects）

	RTH258 0.5 mg 群 (N = 10) n	RTH258 3.0 mg 群 (N = 35) n	RTH258 4.5 mg 群 (N = 48) n	RTH258 6.0 mg 群 (N = 40) n	ラニビズマブ群 (N = 61) n	合計 (N = 194) n
ITT 集団	10	35	48	40	61	194
PPS	8	30	43	39	58	178
SAF	11	31	47	44	61	194
PK 解析対象集団	11	31	47	44	61	194

Source：Table 10.1-1，Table 10.1-2，Table 10.1-3，Table 10.1-4，Table 10.1-9

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団の年齢［平均値（標準偏差）］は 76.5（8.4）歳であり，65 歳以上の被験者が多かった（177 名，91.2%）。性別は，女性［106 名（54.6%）］が男性［88 名（45.4%）］より多かった。人種はほとんどが White（193 名，99.5%）であった。なお，65 歳以上の被験者の割合は，RTH258 3.0 mg 群では 97.1%であったのに対し，RTH258 6.0 mg 群では 82.5%であり，投与群間で差がみられたものの，年齢の平均値は類似していた（RTH258 3.0 mg 群：78.5 歳，RTH258 6.0 mg 群：74.5 歳）。このように，人口統計学的特性に投与群間で差がみられた項目もあったが，臨床的に意味のある差ではないと考えられた（Table 14.1-6，Table 14.1-8）。また，RTH258 高用量群（3.0 mg 群＋4.5 mg 群＋6.0 mg 群）とラニビズマブ群の間でも，65 歳以上の被験者の割合（RTH258 高用量群：90.2%，ラニビズマブ群：93.4%）及び年齢の平均値（RTH258 高用量群：75.9 歳，ラニビズマブ群 77.8 歳）に意味のある差はみられなかった（Table 11.2.1-1，Table 11.2.1-2）。

被験眼の罹病期間［平均値（標準偏差）］は 22.8（22.1）日であり，投与群別では RTH258 3.0 mg 群の 19.3（15.1）日が最も短く，RTH258 0.5 mg 群の 31.7（20.5）日が最も長かった

（Table 14.1-7）。RTH258 高用量群とラニビズマブ群の被験眼の罹病期間（平均値，RTH258 高用量群：21.5 日，ラニビズマブ群：24.0 日）の差は，意味のある差ではなかった（Table 11.2.2-1）。ベースラインの BCVA［平均値（標準偏差）］は 56.9（11.2）文字であり，投与群別では，RTH258 6.0 mg 群の 54.9（10.8）文字が最も少なく，RTH258 0.5 mg 群の 63.6（8.6）文字が最も多かった（Table 14.1-9）。RTH258 高用量群では 56.5（11.2）文字，ラニビズマブ群では 56.6（11.3）文字と類似していた（Table 11.2.2-3）。ベースラインの CSFT［平均値（標準偏差）］は 517.3（140.9）μm であり，投与群別では，RTH258 6.0 mg 群の 496.4（117.0） μm が最も薄く，RTH258 4.5 mg 群の 535.5（164.5）μm が最も厚かった（Table 14.1-10）。ベースラインの CSFT［平均値（標準偏差）］は，RTH258 高用量群［520.2（152.2）μm］でラニビズマブ群［509.5（121.9）μm］より厚かったものの，ベースラインの CSFT が 400 μm 以上 600 μm 未満であった被験者の割合は，RTH258 高用量群（61.0%）とラニビズマブ群（57.4%）で類似していた（Table 11.2.2-5，Table 11.2.2-6）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

ITT 集団を対象とした Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量を Table 4-4 に示す。

Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量の最小二乗平均の差は，RTH258 4.5 mg 群とラニビズマブ群の間では 22.86 μm（90% CI：−9.28，54.99），RTH258 6.0 mg 群とラニビズマブ群の間では 19.40 μm（90% CI：−9.00，47.80）であった。90% CI の下限は，いずれも非劣性マージンである−40 μm より大きかったことから，Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量において，ラニビズマブ群に対する RTH258 4.5 mg 群及び 6.0 mg 群の非劣性が示された。

ITT 集団及び PPS を対象に行った感度解析の結果は，主解析と同様であった（Table 14.2-2，Table 14.2-41，Table 14.2-42，Table 14.2-46，Table 14.2-47）。

Table 4-4　Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量（C-10-083 試験，ITT 集団）

	最小二乗平均の差（標準誤差）	90% CI
ラニビズマブ群 vs. RTH258 4.5 mg 群	22.86 (19.36)	(−9.28, 54.99)
ラニビズマブ群 vs. RTH258 6.0 mg 群	19.40 (17.10)	(−9.00, 47.80)

Source：Table 11.4.1.1-2

（2）副次評価項目

ITT 集団を対象とした RTH258 の各投与群とラニビズマブ群との効果持続期間を比較した結果，RTH258 のいずれの投与群でもラニビズマブ群と比較して効果持続期間が長い傾向が認められた。Month 1 時点で標準治療を受けていた被験者数は，RTH258 3.0 mg 群で 35 名中 5 名，

RTH258 4.5 mg 群で 48 名中 9 名，RTH258 6.0 mg 群で 40 名中 8 名，ラニビズマブ群で 61 名中 13 名であった（Table 11.4.1.2-1）。Kaplan-Meier 法に基づく効果持続期間［中央値（90% CI）］は，RTH258 3.0 mg 群，RTH258 4.5 mg 群，RTH258 6.0 mg 群でそれぞれ 75.0（60.0，75.0）日，67.5（60.0，75.0）日，75.0（60.0，120.0）日であり，ラニビズマブ群で 45.0（45.0，60.0）日であった（Table 14.2-9，Table 14.2-12，Table 14.2-15）。RTH258 の各投与群とラニビズマブ群で効果持続期間を比較すると，RTH258 6.0 mg 群で最も大きい差がみられた（Wilcoxon 検定に基づく p 値は，RTH258 3.0 mg 群，RTH258 4.5 mg 群，RTH258 6.0 mg 群でそれぞれ 0.0678，0.1475，0.0315）（Table 14.2-11，Table 14.2-14，Table 14.2-17）。

（3）追加解析の結果

SAF を対象に実施した解析結果では，Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量は，RTH258 3.0 mg 群，RTH258 4.5 mg 群，及び RTH258 6.0 mg 群と比べてラニビズマブ群で数値的に大きく，ITT 集団を対象とした主要解析結果を支持するものであった（Table 11.4.1.4-2）。

SAF を対象に RTH258 の各投与群とラニビズマブ群の効果持続期間を比較した結果も，ITT 集団を対象とした解析結果を支持するものであった（Table 14.2-308，Table 14.2-310，Table 14.2-311，Table 14.2-313，Table 14.2-314，Table 14.2-316，Table 14.2-317，Table 14.2-319，Table 14.2-320，Table 14.2-322）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF での治験薬の投与期間［中央値（最小値，最大値）］は，RTH258 0.5 mg 群で 178（168，188）日，3.0 mg 群で 179（174，191）日，4.5 mg 群で 181（76，187）日，6.0 mg で 181（162，188）日，ラニビズマブ群で 181（151，192）日であった（Table 12.1-1）。

（2）有害事象

投与群別の有害事象の概要を Table 4-5 に示す。

Table 4-5 有害事象の概要（C-10-083 試験，SAF）

	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11) n (%)	RTH258 3.0 mg 群 (N = 31) n (%)	RTH258 4.5 mg 群 (N = 47) n (%)	RTH258 6.0 mg 群 (N = 44) n (%)	ラニビズマブ群 (N = 61) n (%)
死亡	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	0	4 (12.9)	3 (6.4)	3 (6.8)	7 (11.5)
治験薬との関連あり	0	0	0	0	0
治験薬投与手技との関連あり	0	0	0	1 (2.3)	0
治験薬との関連なし	0	4 (12.9)	3 (6.4)	2 (4.5)	7 (11.5)
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (1.6)
試験中止に至った死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (1.6)
試験中止に至った非重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験薬との関連あり	0	0	0	0	0
治験薬との関連なし	0	0	0	0	1 (1.6)
有害事象	7 (63.6)	20 (64.5)	32 (68.1)	30 (68.2)	37 (60.7)
治験薬との関連あり	0	0	1 (2.1)	1 (2.3)	2 (3.3)
治験薬投与手技との関連あり	0	5 (16.1)	6 (12.8)	7 (15.9)	4 (6.6)

Source：Table 12.2.2-1

1）有害事象

投与群別の有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-6 に示す。

有害事象発現率は，RTH258 0.5 mg で 63.6%（7/11 名），RTH258 3.0 mg 群で 64.5%（20/31 名），RTH258 4.5 mg 群で 68.1%（32/47 名），RTH258 6.0 mg 群で 68.2%（30/44 名），ラニビズマブ群で 60.7%（37/61 名）であった。

PT 別で比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率が 10%以上）は，結膜出血［RTH258 0.5 mg 群 0%，RTH258 3.0 mg 群 9.7%，RTH258 4.5 mg 群 6.4%，RTH258 6.0 mg 群 18.2%，ラニビズマブ群 3.3%，以下同順），尿路感染（0%，12.9%，2.1%，4.5%，0%），高血圧（0%，3.2%，10.6%，4.5%，0%）であった。いずれの事象も，ラニビズマブ群と比較して RTH258 の 3.0 mg 群，4.5 mg 群，及び 6.0 mg 群で発現率が高かったが，RTH258 の用量と発現率との間に関連は認められなかった。

Table 4-6 有害事象発現被験者数・発現率（C-10-083 試験，SAF）

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血液およびリンパ系障害										
貧血	0		0		1	2.1	1	2.3	2	3.3
鉄欠乏性貧血	0		0		0		0		1	1.6
リンパ管閉塞	0		1	3.2	0		0		0	
リンパ球減少症	0		0		0		0		1	1.6
正色素性正球性貧血	0		0		0		1	2.3	0	
血小板減少症	0		0		0		1	2.3	0	
心臓障害										
心房細動	0		1	3.2	0		2	4.5	0	
不整脈	0		0		0		0		2	3.3
徐脈	0		2	6.5	0		0		0	
急性心筋梗塞	0		0		0		1	2.3	0	
耳および迷路障害										
頭位性回転性めまい	0		0		0		0		1	1.6
眼障害										
結膜出血	0		3	9.7	3	6.4	8	18.2	2	3.3
網膜出血	0		1	3.2	2	4.3	1	2.3	4	6.6
視力低下	0		2	6.5	1	2.1	2	4.5	3	4.9
眼痛	0		0		4	8.5	1	2.3	1	1.6
眼乾燥	0		2	6.5	0		2	4.5	1	1.6
黄斑変性	1	9.1	1	3.2	0		1	2.3	2	3.3
硝子体浮遊物	0		0		1	2.1	2	4.5	2	3.3
白内障	0		1	3.2	1	2.1	1	2.3	1	1.6

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
硝子体剥離	1	9.1	0		0		1	2.3	2	3.3
眼瞼炎	0		0		1	2.1	1	2.3	1	1.6
点状角膜炎	0		0		2	4.3	0		1	1.6
網膜浮腫	0		0		1	2.1	2	4.5	0	
皮質白内障	0		0		1	2.1	0		1	1.6
結膜充血	0		1	3.2	0		0		1	1.6
眼そう痒症	0		0		2	4.3	0		0	
虹彩炎	0		0		1	2.1	1	2.3	0	
黄斑症	0		0		0		1	2.3	1	1.6
網膜動脈閉塞	0		0		1	2.1	1	2.3	0	
網膜色素上皮症	0		0		1	2.1	1	2.3	0	
視力障害	0		0		0		1	2.3	1	1.6
眼精疲労	0		0		1	2.1	0		0	
脈絡膜血管新生	0		1	3.2	0		0		0	
脈絡膜炎	0		0		1	2.1	0		0	
結膜炎	0		0		0		0		1	1.6
アレルギー性結膜炎	0		0		0		1	2.3	0	
角膜障害	0		0		0		0		1	1.6
網膜色素上皮剥離	0		0		0		1	2.3	0	
糖尿病性網膜浮腫	0		0		0		0		1	1.6
複視	0		0		0		1	2.3	0	
眼瞼外反	0		0		0		1	2.3	0	
眼の炎症	0		0		0		0		1	1.6
眼刺激	0		0		0		0		1	1.6
眼球浮腫	0		1	3.2	0		0		0	

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
眼の異物感	0		0		0		1	2.3	0	
虹彩毛様体炎	0		0		0		0		1	1.6
角膜炎	0		0		0		0		1	1.6
乾性角結膜炎	0		0		0		1	2.3	0	
黄斑浮腫	0		0		1	2.1	0		0	
光視症	0		0		0		1	2.3	0	
後嚢部混濁	0		1	3.2	0		0		0	
網膜動脈塞栓症	0		0		0		1	2.3	0	
網膜変性	0		0		1	2.1	0		0	
網膜裂孔	0		0		1	2.1	0		0	
硝子体炎	0		0		1	2.1	0		0	
胃腸障害										
悪心	0		1	3.2	0		2	4.5	1	1.6
下痢	0		0		0		1	2.3	1	1.6
胃食道逆流性疾患	0		0		0		0		2	3.3
嘔吐	0		1	3.2	0		0		1	1.6
上腹部痛	0		0		1	2.1	0		0	
憩室	0		0		0		1	2.3	0	
胃腸障害	0		0		0		0		1	1.6
急性膵炎	0		0		0		1	2.3	0	
全身障害および投与局所様態										
末梢性浮腫	0		2	6.5	0		0		1	1.6
炎症	0		0		0		1	2.3	1	1.6
インフルエンザ様疾患	0		1	3.2	1	2.1	0		0	
無力症	0		0		0		0		1	1.6

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
胸痛	0		0		1	2.1	0		0	
多臓器不全	0		0		0		1	2.3	0	
血管穿刺部位血腫	0		0		1	2.1	0		0	
肝胆道系障害										
肝腫瘤	0		0		0		1	2.3	0	
肝炎	0		0		1	2.1	0		0	
免疫系障害										
季節性アレルギー	0		1	3.2	0		0		1	1.6
感染症および寄生虫症										
鼻咽頭炎	1	9.1	0		3	6.4	3	6.8	2	3.3
尿路感染	0		4	12.9	1	2.1	2	4.5	0	
気管支炎	0		0		3	6.4	0		3	4.9
肺炎	0		1	3.2	0		0		3	4.9
上気道感染	0		0		0		1	2.3	2	3.3
歯感染	1	9.1	0		1	2.1	0		0	
菌血症	0		0		0		1	2.3	0	
蜂巣炎	0		0		0		0		1	1.6
膀胱炎	0		0		1	2.1	0		0	
耳感染	0		0		0		0		1	1.6
眼内炎	0		0		0		0		1	1.6
ウイルス性胃腸炎	0		0		0		0		1	1.6
帯状疱疹	0		0		0		0		1	1.6
インフルエンザ	0		0		1	2.1	0		0	
ヘルペス性角膜炎	0		0		1	2.1	0		0	

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
腎感染	0		0		0		1	2.3	0	
爪感染	0		1	3.2	0		0		0	
副鼻腔炎	0		1	3.2	0		0		0	
足部白癬	0		1	3.2	0		0		0	
歯膿瘍	0		0		1	2.1	0		0	
傷害，中毒および処置合併症										
転倒	0		0		2	4.3	0		0	
皮膚裂傷	0		1	3.2	0		1	2.3	0	
角膜擦過傷	0		1	3.2	0		0		0	
損傷	0		0		1	2.1	0		0	
四肢損傷	0		0		1	2.1	0		0	
筋挫傷	0		0		0		1	2.3	0	
処置後血腫	0		0		0		1	2.3	0	
手首関節骨折	0		0		0		0		1	1.6
臨床検査										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	9.1	1	3.2	2	4.3	0		0	
眼圧上昇	0		2	6.5	1	2.1	0		1	1.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	2.1	1	2.3	1	1.6
血中ブドウ糖増加	0		1	3.2	1	2.1	1	2.3	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	2.1	2	4.5	0	
血小板数増加	0		1	3.2	0		1	2.3	1	1.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	2.1	1	2.3	0	
血中尿酸増加	0		0		2	4.3	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		1	2.3	0	
収縮期血圧上昇	0		0		0		0		1	1.6

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血中尿素窒素／クレアチニン比増加	0		1	3.2	0		0		0	
血中尿酸減少	0		1	3.2	0		0		0	
心雑音	0		0		1	2.1	0		0	
好酸球数増加	0		0		1	2.1	0		0	
心拍数不整	0		1	3.2	0		0		0	
単球数増加	0		0		1	2.1	0		0	
好中球数減少	0		0		1	2.1	0		0	
好中球数増加	0		0		0		1	2.3	0	
血小板数減少	0		1	3.2	0		0		0	
尿中蛋白陽性	0		0		0		1	2.3	0	
赤血球数増加	0		0		0		1	2.3	0	
尿中尿素増加	0		0		0		1	2.3	0	
白血球数増加	0		0		0		1	2.3	0	
尿中白血球陽性	0		0		0		1	2.3	0	
代謝および栄養障害										
低カリウム血症	0		0		1	2.1	2	4.5	0	
糖尿病	0		0		0		1	2.3	1	1.6
脱水	0		0		1	2.1	0		0	
痛風	0		0		0		0		1	1.6
高コレステロール血症	0		0		1	2.1	0		0	
高脂血症	0		1	3.2	0		0		0	
高ナトリウム血症	0		0		0		1	2.3	0	
低血糖症	0		0		0		1	2.3	0	
栄養障害	0		0		0		1	2.3	0	
2 型糖尿病	1	9.1	0		0		0		0	

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ビタミン B12 欠乏	0		0		0		0		1	1.6
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	0		0		3	6.4	0		1	1.6
関節痛	0		0		0		0		2	3.3
筋肉痛	0		0		0		0		1	1.6
骨減少症	0		0		1	2.1	0		0	
四肢痛	0		0		0		0		1	1.6
腱炎	0		0		0		0		1	1.6
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
乳癌	0		0		1	2.1	0		0	
神経系障害										
頭痛	0		0		2	4.3	1	2.3	1	1.6
脳血管発作	0		1	3.2	0		0		1	1.6
平衡障害	0		0		0		0		1	1.6
頚動脈狭窄	0		0		1	2.1	0		0	
片頭痛	0		0		0		1	2.3	0	
前兆を伴う片頭痛	0		0		0		1	2.3	0	
坐骨神経痛	0		0		0		1	2.3	0	
失神	0		1	3.2	0		0		0	
一過性脳虚血発作	0		1	3.2	0		0		0	
血管性脳症	0		0		1	2.1	0		0	
椎骨脳底動脈不全	0		0		1	2.1	0		0	
精神障害										
不安	0		0		0		0		1	1.6
うつ病	0		0		0		0		1	1.6

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
腎および尿路障害										
血尿	0		0		0		1	2.3	0	
ケトン尿	0		0		0		1	2.3	0	
腎嚢胞	0		1	3.2	0		0		0	
腎障害	0		1	3.2	0		0		0	
生殖系および乳房障害										
良性前立腺肥大症	0		0		0		0		1	1.6
前立腺炎	0		0		0		0		1	1.6
外陰腟乾燥	0		0		0		0		1	1.6
呼吸器，胸郭および縦隔障害										
呼吸困難	0		0		0		0		2	3.3
急性呼吸不全	0		0		0		1	2.3	0	
慢性閉塞性肺疾患	0		0		1	2.1	0		0	
咳嗽	0		1	3.2	0		0		0	
低換気	1	9.1	0		0		0		0	
口腔咽頭痛	0		1	3.2	0		0		0	
肺水腫	0		1	3.2	0		0		0	
呼吸障害	0		0		1	2.1	0		0	
気道うっ血	1	9.1	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害										
水疱	0		0		1	2.1	0		0	
皮膚炎	0		0		0		1	2.3	0	
湿疹	0		0		0		0		1	1.6
雀卵斑	0		0		0		0		1	1.6
紅斑	0		1	3.2	0		0		0	

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
発疹	1	9.1	0		0		0		0	
皮膚潰瘍	0		0		0		0		1	1.6
外科および内科処置										
大動脈バイパス	0		0		0		0		1	1.6
デンタルケア	0		0		0		0		1	1.6
歯科手術	0		0		1	2.1	0		0	
皮膚美容手技	0		0		0		1	2.3	0	
抜歯	0		0		0		0		1	1.6
血管障害										
高血圧	0		1	3.2	5	10.6	2	4.5	0	
動脈硬化症	0		0		1	2.1	0		0	
低血圧	0		0		0		1	2.3	0	
間欠性跛行	0		0		0		0		1	1.6
静脈瘤性潰瘍	0		0		0		0		1	1.6

Source：Table 14.3.1.3.-1

2）副作用（治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象）

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-7 に，治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象の発現被験者数及び発現率を Table 4-8 に示す。

治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，RTH258 4.5 mg 群で 2.1%（1/47 名），RTH258 6.0 mg で 2.3%（1/44 名），ラニビズマブ群で 3.3%（2/61 名）であり，RTH258 0.5 mg 群及び RTH258 3.0 mg 群での発現はなかった（Table 4-5）。PT 別で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象はなかった。

治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率は，RTH258 3.0 mg 群で 16.1%（5/31 名），RTH258 4.5 mg 群で 12.8%（6/47 名），RTH258 6.0 mg 群で 15.9%（7/44 名），ラニビズマブ群で 6.6%（4/61 名）であり，RTH258 0.5 mg 群での発現はなかった。PT 別で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した事象は，結膜出血（RTH258 3.0 mg 群 3 名，RTH258 4.5 mg 群 2 名，RTH258 6.0 mg 群 6 名，ラニビズマブ群 1 名），眼痛（RTH258 4.5 mg 群 2 名，RTH258 6.0 mg 群 1 名）であった。

Table 4-7　治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現被験者数・発現率（C-10-083 試験，SAF）

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
眼障害										
虹彩炎	0		0		1	2.1	1	2.3	0	
虹彩毛様体炎	0		0		0		0		1	1.6
黄斑症	0		0		0		0		1	1.6
硝子体炎	0		0		1	2.1	0		0	

Source：Table 14.3.1.2.-4

Table 4-8 治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象の発現被験者数・発現率（C-10-083 試験，SAF）

SOC	RTH258 0.5 mg 群 (N = 11)		RTH258 3.0 mg 群 (N = 31)		RTH258 4.5 mg 群 (N = 47)		RTH258 6.0 mg 群 (N = 44)		ラニビズマブ群 (N = 61)	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
眼障害										
結膜出血	0		3	9.7	2	4.3	6	13.6	1	1.6
眼痛	0		0		2	4.3	1	2.3	0	
結膜充血	0		1	3.2	0		0		1	1.6
脈絡膜炎	0		0		1	2.1	0		0	
角膜障害	0		0		0		0		1	1.6
眼乾燥	0		1	3.2	0		0		0	
眼刺激	0		0		0		0		1	1.6
眼の異物感	0		0		0		1	2.3	0	
視力低下	0		0		0		1	2.3	0	
硝子体浮遊物	0		0		1	2.1	0		0	

Source：Table 14.3.1.2.-4

3）重症度別の有害事象

本試験で認められた重度な有害事象は，PT 別に，RTH258 3.0 mg 群で徐脈，脳血管発作，一過性脳虚血発作，肺水腫，RTH258 4.5 mg 群で網膜裂孔，歯膿瘍，RTH258 6.0 mg 群で憩室，ラニビズマブ群で視力低下，眼内炎，脳血管発作が各 1 名にみられた。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。なお，RTH258 0.5 mg 群では重度な有害事象はみられなかった（Table 14.3.1.4.-1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験では，死亡した被験者はいなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，RTH258 3.0 mg 群では 12.9%（4/31 名），RTH258 4.5 mg 群では 6.4%（3/47 名），RTH258 6.0 mg 群では 6.8%（3/44 名），ラニビズマブ群では 11.5%（7/61 名）であった（Table 14.3.1.2.-3）。PT 別で，いずれかの投与群で 2 名以上に発現した被験眼の重篤な有害事象はなかった。治験薬との関連ありと判断された事象はなく，治験薬投与手技との関連ありと判断された事象（視力低下）が RTH258 6.0 mg 群の 1 名に認められた。試験中止に至った事象（眼内炎）はラニビズマブ群の 1 名に認められた。すべての重篤な有害事象は試験期間中に無処置又は処置（薬物療法及び／又は非薬物療法）により回復し，いずれの被験者もさらなる重篤な有害事象の発現なしに試験を完了した（Table 14.3.2.-1）。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験は単回投与試験であり，投与中止に至った有害事象はなかった。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

いずれの項目も，ベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3.5.1.1.-1～Table 14.3.5.1.1.-5）。また，いずれの項目も，ほとんどの被験者がベースライン時点で基準値範囲内であり，ベースライン後新たに基準値範囲上限又は下限を超えた被験者はほとんどいなかった（Table 14.3.5.2.1-1～Table 14.3.5.2.1-10）。血液学的検査の結果から，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2）血液生化学的検査

いずれの項目も，ベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3.5.1.2-1～Table 14.3.5.1.2-5）。また，いずれの項目も，ほとんどの被験者がベースライン時点で基準値範囲内であり，試験終了時の評価で新たに基準値範囲上限又は下限を超えた被験者はほとんどいなかった（Table 14.3.5.2.2-1～Table 14.3.5.2.1-5）。血液生化学的検査の結果から，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

3）尿検査

いずれの項目も，ベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3.5.1.3-1～Table 14.3.5.1.3-5）。また，いずれの項目も，ほとんどの被験者がベースライン時点で基準値範囲内であり，試験終了時の評価で新たに基準値範囲上限又は下限を超えた被験者はほとんどいなかった（Table 14.3.5.2.3-1～Table 14.3.5.2.3-5）。尿検査の結果から，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

試験期間中，いずれの投与群でも脈拍数の平均値の変動に傾向は認められなかった。変化量はわずかであり（± 3 BPM 以内），臨床的に意味のある変化ではなかった（Table 14.3.7.10.5-1）。また，収縮期血圧及び拡張期血圧にも臨床的に意味のある変化はみられなかった（Table 14.3.7.10.8-1，Table 14.3.7.10.11-1）。バイタルサインの結果から，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2）眼科学的検査

眼科学的検査の結果から，新たな安全性上の懸念は特定されなかった（Table 14.3.7.1-1～Table 14.3.7.8-10）。

PK/PD の結果

（1）PK

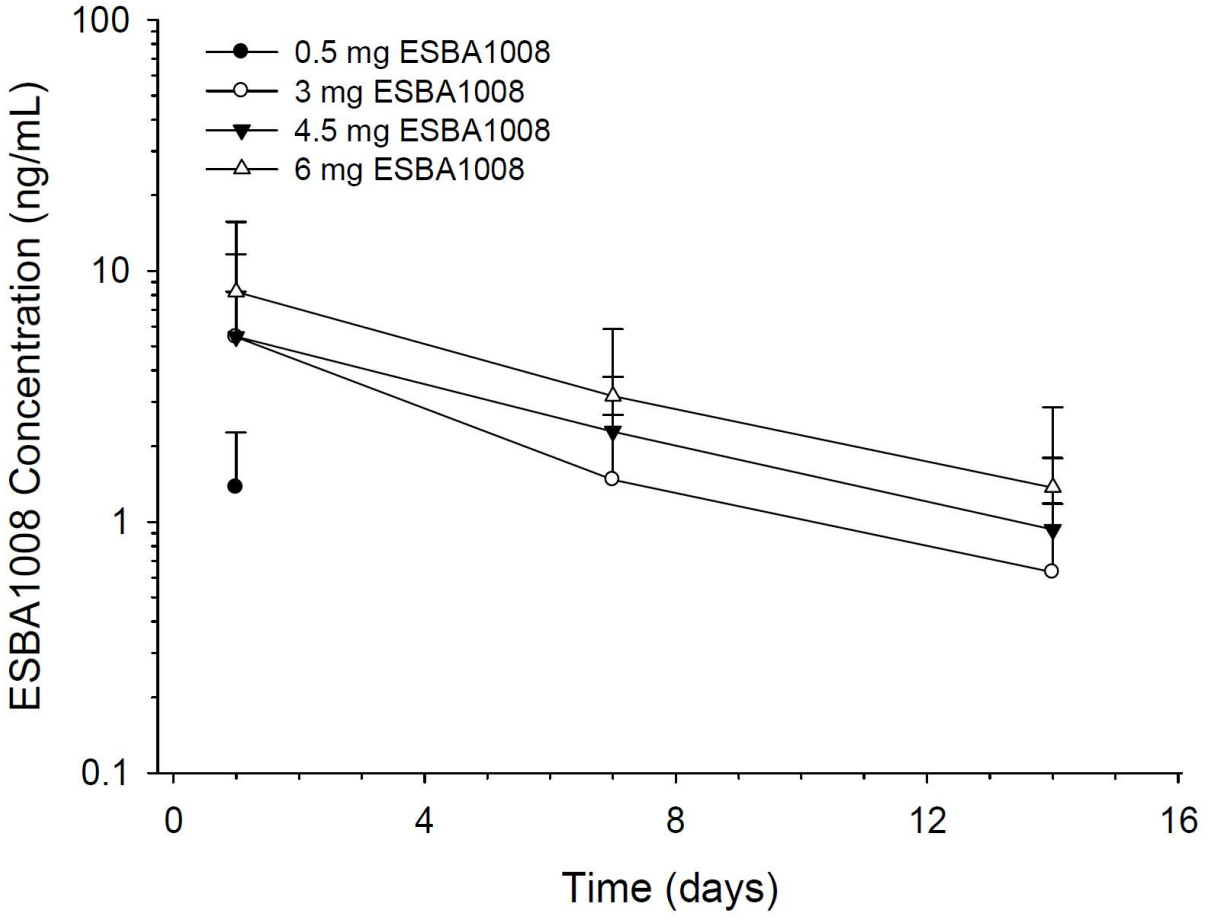
RTH258 単回硝子体内投与後の血清中 RTH258 濃度の平均値（± 標準偏差）の経時的推移を Figure 4-1 に，血清中 RTH258 の PK パラメータを Table 4-9 に示す。

単回投与後の血清中 RTH258 濃度は，多くの被験者で低かったものの定量可能であった。

投与量の増加に伴い，全身曝露量（Cmax 及び AUClast）も増加した。

血清中 RTH258 濃度は，一相性に低下し，T1/2 の調和平均値（標準偏差）は 5.01（2.97）日であった。

Figure 4-1 RTH258 を単回硝子体内投与後の血清中 RTH258 濃度の平均値（+/- 標準偏差）の経時的推移（C-10-083 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 11.4.8.1-1
ESBA1008 = RTH258

Table 4-9 RTH258 を単回硝子体内投与後の血清中 RTH258 の PK パラメータ（C-10-083 試験，PK 解析対象集団）

	PK パラメータ	N	平均値	中央値	標準偏差	最小値	最大値	調和平均値（標準偏差）
全体	Tlast（日）	110	12.7	14.0	5.36	6.0	31.0	
	T1/2（日）	68	6.2	5.2	3.74	2.3	26.0	5.01 (2.97)
RTH258 0.5 mg 群	Cmax (ng/mL)	9	1.50	1.45	0.85	0.55	3.45	
	Tlast（日）	4	9.3	8.0	3.20	7.0	14.0	
	AUClast (ng*d/mL)	4	12.19	12.27	4.86	6.82	17.40	
	AUCinf (ng*d/mL)	1	25.9	25.9	-	25.9	25.9	
	T1/2（日）	1	11.0	11.0	-	11.0	11.0	11.0 (-)
RTH258 3.0 mg 群	Cmax (ng/mL)	30	5.61	4.17	6.22	0.68	29.60	
	Tlast（日）	24	11.0	13.0	3.43	7.0	15.0	
	AUClast (ng*d/mL)	24	34.33	28.75	28.74	7.50	121.00	
	AUCinf (ng*d/mL)	13	63.4	47.7	33.6	26.5	124	
	T1/2（日）	13	7.1	5.3	6.24	2.3	26.0	4.86 (4.30)
RTH258 4.5 mg 群	Cmax (ng/mL)	45	5.71	5.68	2.59	1.06	11.70	
	Tlast（日）	41	12.6	14.0	4.76	7.0	29.0	
	AUClast (ng*d/mL)	41	41.46	40.10	20.29	8.41	104.00	
	AUCinf (ng*d/mL)	26	62.7	55.6	24.7	29.9	135	
	T1/2（日）	26	5.7	4.6	2.70	3.0	15.0	4.89 (2.28)
RTH258 6.0 mg 群	Cmax (ng/mL)	43	8.53	7.04	7.27	1.65	42.10	
	Tlast（日）	41	14.3	14.0	6.51	6.0	31.0	
	AUClast (ng*d/mL)	41	64.18	42.20	51.41	8.66	219.00	
	AUCinf (ng*d/mL)	28	83.2	65.0	52.6	29.1	209	
	T1/2（日）	28	6.2	5.3	3.01	2.3	15.0	5.10 (2.78)

Source：Table 11.4.8.1-1

T1/2 は調和平均値も算出し，ジャックナイフ法により求めた標準偏差も示した。

- = 算出せず。

Note：AUC は 2 つ以上の定量可能な血漿中濃度を有する被験者のみを対象に算出した。

（2）PD

該当なし

免疫原性の結果

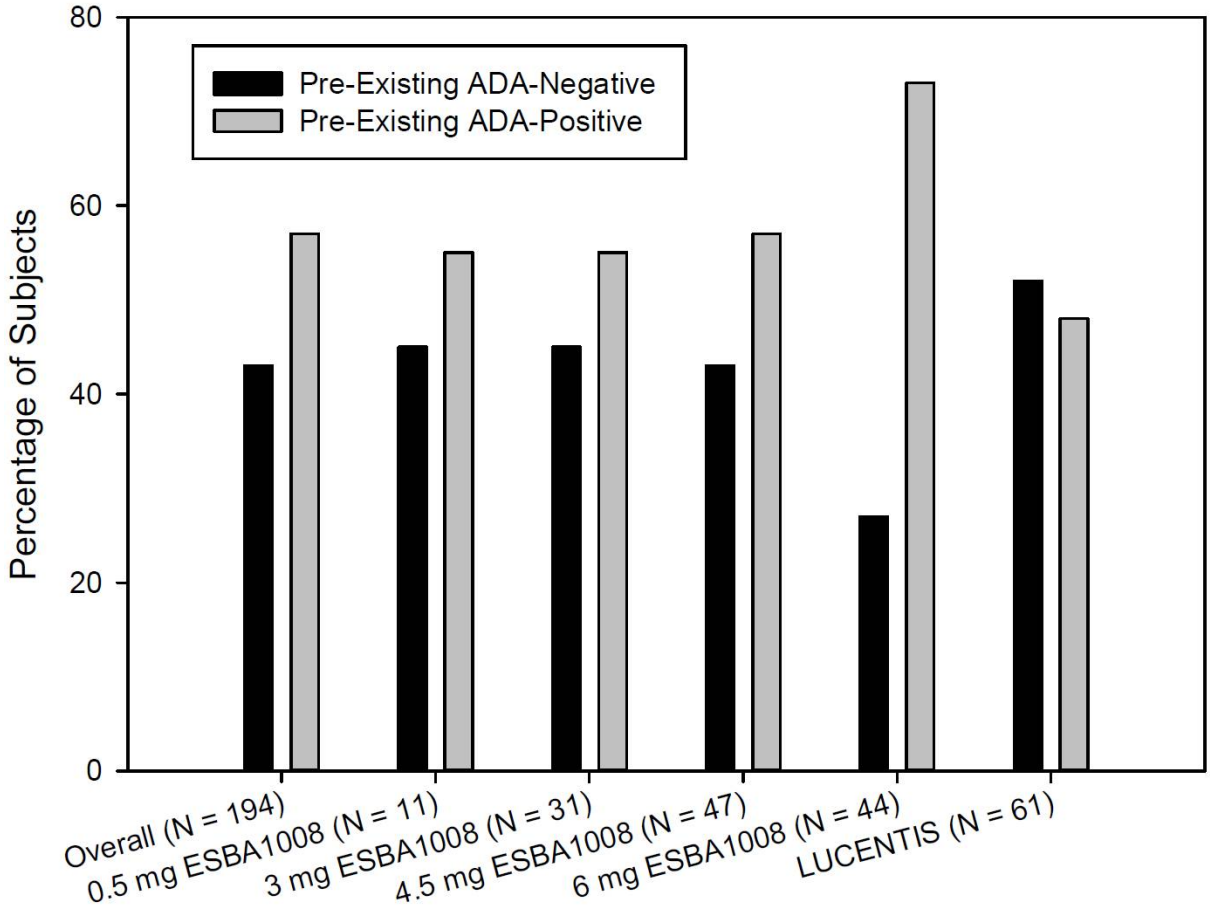
（1）ADA の発現状況

治験薬投与前の ADA の発現状況を Figure 4-2 に，治験薬投与後の ADA の発現状況を Figure 4-3 に示す。

SAF 全体で，治験薬投与前に ADA が陽性であった被験者は 57%，陰性であった被験者は 43%であった。治験薬投与後，試験期間を通じて ADA 陰性であった被験者は 37%，1 倍希釈以下の

臨床的に重要でない ADA 抗体価の変化がみられた被験者は 56%であり，2 倍希釈以上の変化がみられた被験者は 7%であった。治験薬投与前の ADA 陽性及び投与後 ADA 陽性の程度は投与群間で同程度であった。

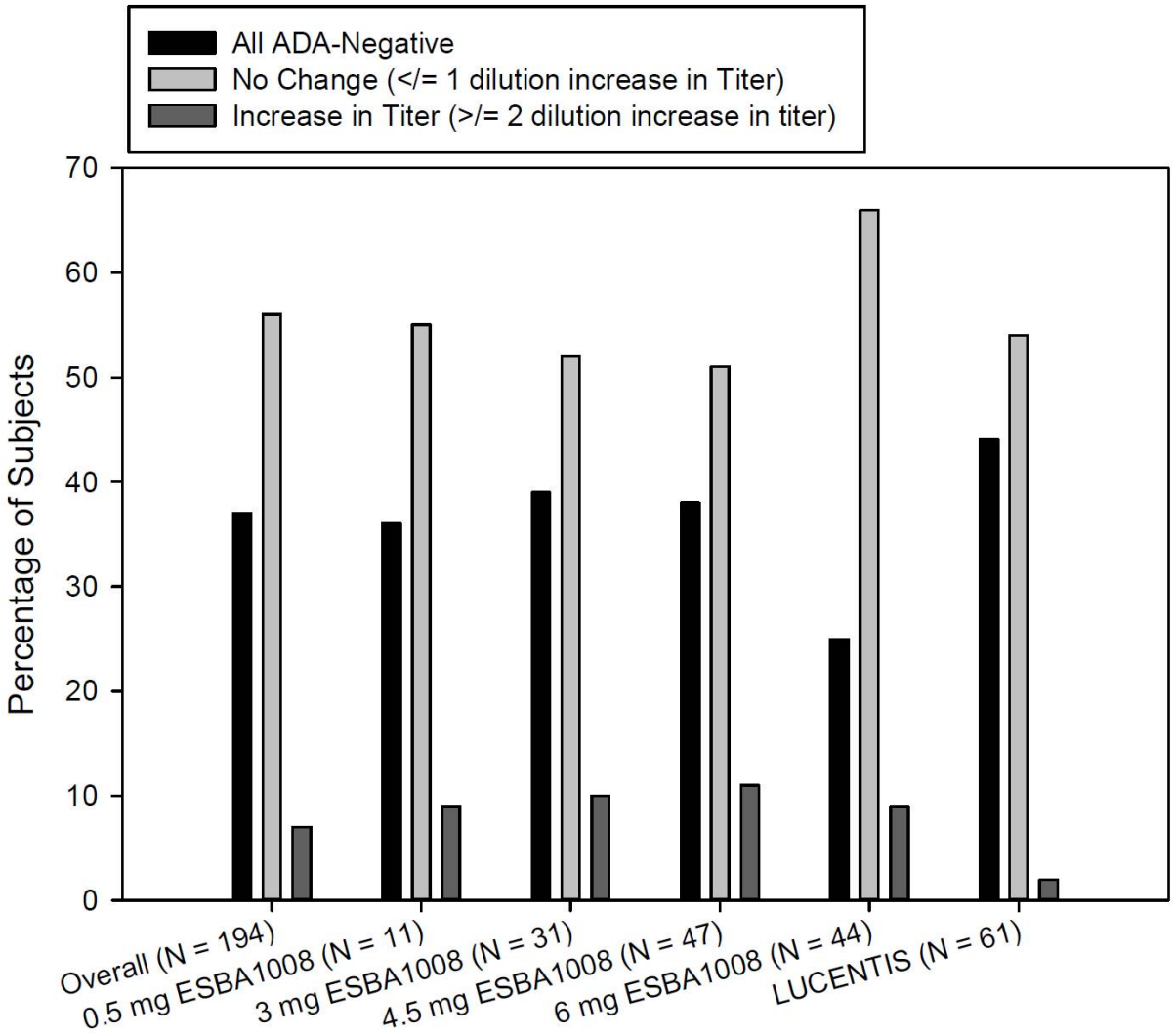
Figure 4-2　　治験薬投与前の ADA の発現状況（C-10-083 試験，SAF）



Source：Figure 12.5.11.3-1

ESBA1008 = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ

Figure 4-3　　治験薬投与後の ADA の発現状況（C-10-083 試験，SAF）



Source：Figure 12.5.11.3-2

ESBA1008 = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ

4.2 非対照試験

4.2.1 A2301E1 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-A2301E1 試験

試験の標題

A 24-week, double-masked, multicenter, two-arm extension study to collect safety and efficacy data on brolucizumab 6 mg drug product intended for commercialization in subjects with neovascular age-related macular degeneration who have completed the CRTH258A2301 study

治験実施医療機関

計 68 医療機関（米国）

試験期間

2018 年 1 月 15 日（最初の被験者の初回来院日）～2018 年 9 月 5 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 III 相

目的

C001 試験を完了した滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象に，Brolucizumab 6 mg 市販用製剤（以下，RTH258 6 mg）の有効性／安全性データを収集し，C001 試験で使用した RTH258 製剤と比較する。

試験方法

本試験は，C001 試験（以下，コア試験）からの継続試験である。96 週間のコア試験を完了した米国の nAMD 患者を対象に，RTH258 6 mg 又はアフリベルセプト 2 mg を投与し，コア試験で使用した薬剤との有効性及び安全性を比較する，多施設共同，二重遮蔽，第 III 相試験である。コア試験からの移行期間は 12 週間以内とし，本試験は，治療期（24 週間，ベースライン時，以降 4 週ごとに来院）の 1 期で構成された。

試験デザインを Figure 4-1 に，投与スケジュールを Figure 4-2 に示す。

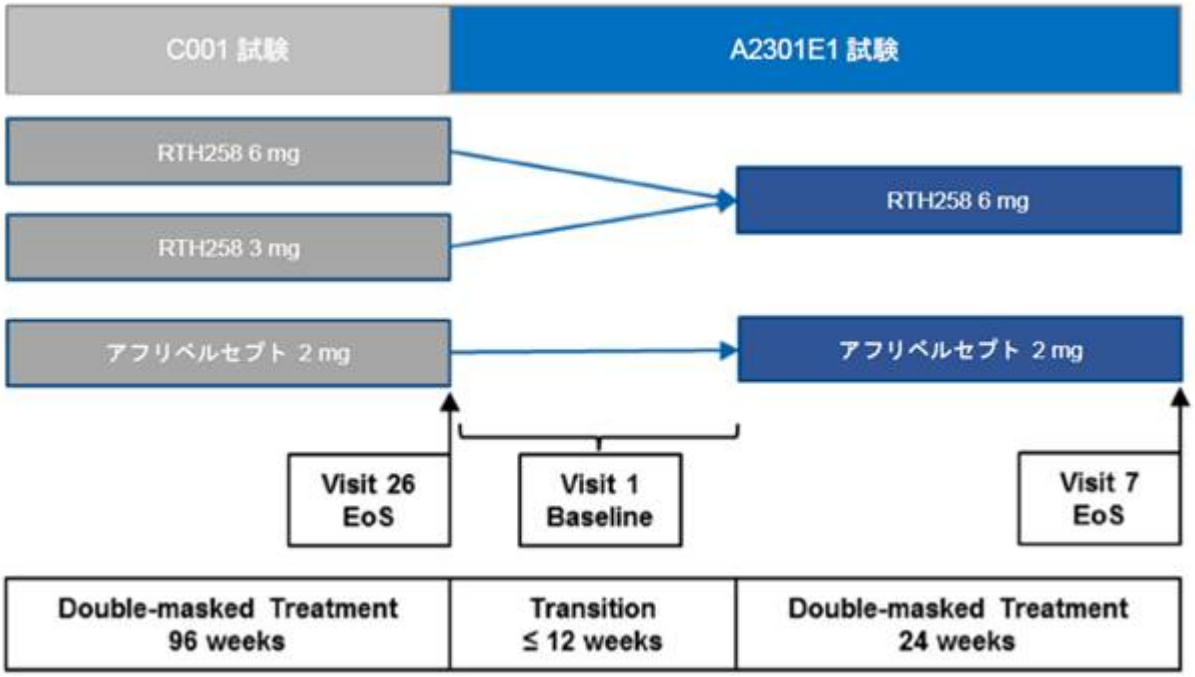
被験者の同意取得後，適格性を確認し，コア試験で RTH258（3 mg，6 mg）に割り付けられた被験者には RTH258 6 mg を，アフリベルセプトに割り付けられた被験者にはアフリベルセプト 2 mg を，コア試験と同じ被験眼に，Figure 4-2 に示す投与スケジュールで硝子体内投与した。RTH258 群で 8 週間ごとの投与が必要な被験者を特定するため，Week 16，20 に疾患活動性を評価した。

また，本試験の遮蔽化の要件を満たすため，各実施医療機関で以下の治験担当医師を指名した。

- 遮蔽医師：評価担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されており，すべての有効性評価，全般的な安全性評価を行う。
- 非遮蔽医師：注射担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されておらず，治験薬の硝子体内投与を行う。すべての有効性評価を実施してはならない。安全性評価については，硝子体内投与中，投与直後の有害事象とその因果関係評価を除き実施してはならない。

なお，非遮蔽下で治験薬の交付，管理等を行うため，非遮蔽協力者も指名した。非遮蔽医師及び非遮蔽協力者は，各被験者の割付けに関する情報を他者に一切漏洩しないこととした。

Figure 4-1　　試験デザイン（A2301E1 試験）



Source：Figure 9-1（改編）
EOS = End of Study

Figure 4-2　　投与スケジュール（A2301E1 試験）



Source：Figure 9-2（改編）

目標被験者数

想定被験者数：75～100 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 96 週間のコア試験を完了した nAMD 患者

用量及び投与方法

- RTH258 群：RTH258 6 mg をベースライン，Week 8 に硝子体内投与した後，Week 16 に疾患活動性が認められた被験者では Week 16 に，疾患活動性が認められなかった被験者では Week 20 に投与した。
- アフリベルセプト群：アフリベルセプト 2 mg をベースライン，Week 8，16 に硝子体内投与した。

投与（観察）期間

治療期：24 週間

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示した。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

- 各評価時点での最高矯正視力（best-corrected visual acuity，BCVA）の継続試験ベースラインからの変化量

- 継続試験ベースラインから BCVA が 15 文字以上低下した被験者
- 継続試験 Week 24 までの 12 週間隔投与継続状況
- 各評価時点での中心サブフィールド厚（central subfield thickness，CSFT）の継続試験ベースラインからの変化量

安全性

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象（眼及び眼以外）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）
- バイタルサイン
- 眼科学的検査

PK

継続試験ベースライン（投与前），Week 8，16，及び 24 の血清中 RTH258 濃度

PD

該当なし

免疫原性

継続試験ベースライン（投与前），Week 8，16，及び 24 の抗薬物抗体（anti-drug antibody，ADA）

統計手法

本試験の目的は，コア試験を完了した被験者を対象に RTH258 6 mg の有効性及び安全性について検討することであるため，解析は RTH258 群のみとし，アフリベルセプト群の被験者データについては一覧表を作成し，第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

（1）解析対象集団

- Extension safety set：継続試験で治験薬が 1 回以上投与された被験者。コア試験で割り付けられた治験薬に基づき解析した。

（2）有効性

有効性の評価項目は Extension safety set を解析対象集団とした。仮説検定は行わなかった。BCVA と CSFT の継続試験ベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。また，継続試験ベースラインから BCVA が 15 文字以上低下した被験者数とその割合を要約した。BCVA 及び CSFT の評価では，欠測値は last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。被験眼に治験薬以外の血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）阻害薬を使用した場合，使用時点で有効性評価打ち切りとし，打ち切り直前のデータを用いた。

継続試験 Week 24 までの 12 週間隔投与継続状況の評価では，継続試験 Week 24 まで 12 週間隔投与を継続できる被験者の割合を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。Week 16，20 で疾患活動性が認められなかった場合，継続試験 Week 24 でも 12 週間隔投与が継続されたものとした。継続試験 Week 24 の投与ができなかった被験者，及び有効性又は安全性の欠如により有効性評価に影響があると考えられた被験者では，実際は 8 週間隔投与未実施であっても，8 週間隔投与したものとして取り扱った。また，評価可能な疾患活動性の結果がない被験者では，ベースラインで有効性評価を打ち切られたものとした。

（3）安全性

安全性評価は Extension safety set を対象に実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 20.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。本書では，コア試験 Week 68 以降に発現した有害事象，継続試験の治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象，及びコア試験 Week 68 以降に発現し，かつ継続試験で新たに発現した同一基本語（preferred term，PT）の有害事象を要約した。有害事象は発現被験者数とその割合を，発現部位別（被験眼，対側眼，眼以外），重症度別，因果関係別（治験薬，治験薬投与手技）に集計した。特に記載のない限り，有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）及び PT で示した。

治験薬の曝露状況は，評価時点（継続試験 Week 24）までの治験薬投与回数の記述統計量を集計した。

臨床検査は，臨床的な異常が認められた場合に有害事象として記録した。

バイタルサインは，測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約し，眼科学的検査は，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

（4）PK

PK 評価は継続試験 Extension safety set を対象に実施した。

各評価時点での血清中 RTH258 濃度から，記述統計量（被験者数，平均値，標準偏差，標準誤差，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値）を算出した。

（5）PD

該当なし

（6）免疫原性

免疫原性評価は，Extension safety set を対象に実施した。

各評価時点での ADA の抗体価，並びに薬剤誘導性又は抗体価上昇を伴う ADA の発現状況について被験者数及び割合を示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

本継続試験には，コア試験を完了した 150 名［RTH258 群：コア試験 3 mg 群より移行した群（以下，コア 3 mg 群）62 名，コア試験 6 mg 群より移行した群（以下，コア 6 mg 群）45 名，アフリベルセプト群：43 名）］が登録され，すべての被験者に治験薬が投与された（Listing 16.2.4-1.1）。

全 RTH258 群（コア 6 mg 群 + コア 3 mg 群）の 107 名中 106 名が試験を完了し，死亡による試験中止が 1 名であった。治験薬の投与を中止した被験者は 2 名で，中止理由は，効果不十分と死亡が各 1 名であった。

Table 4-1　被験者の内訳（A2301E1 試験，All Enrolled Subjects）

投与群	コア 3 mg 群 (N = 62) n (%)	コア 6 mg 群 (N = 45) n (%)	全 RTH258 群 (N = 107) n (%)
登録された被験者	62	45	107
治験薬を投与された被験者	62	45	107
継続試験を完了	61 (98.4)	45 (100)	106 (99.1)
試験中止	1 (1.6)	0	1 (0.9)
死亡	1 (1.6)	0	1 (0.9)
投与中止	2 (3.2)	0	2 (1.9)
死亡	1 (1.6)	0	1 (0.9)
効果不十分	1 (1.6)	0	1 (0.9)

Source：Table 14.1-1.1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

解析対象集団から除外された被験者はなく，全 RTH258 群に登録された 107 名全員を Extension safety set に含めた。

Table 4-2 解析対象集団（A2301E1 試験，All Enrolled Subjects）

解析対象集団	コア 3 mg 群 (N = 62) n (%)	コア 6 mg 群 (N = 45) n (%)	全 RTH258 群 (N = 107) n (%)
All enrolled subjects	62 (100)	45 (100)	107 (100)
Extension safety set	62 (100)	45 (100)	107 (100)

Source：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

Extension safety set の人口統計学的特性，及び被験眼の眼の症状に関する疾患特性は，コア 3 mg 群，コア 6 mg 群間で不均衡はなかった。

全 RTH258 群の年齢の平均値（標準偏差）は 80.6（8.63）歳で，性別は女性（64.5%）の割合が男性（35.5%）に比べて高かった。人種は White が全体の 96.3%を占め，民族は not Hispanic or Latino が全体の 88.8%を占めた（Table 14.1-3.1）。

被験眼の眼の症状に関する疾患特性は，コア試験でのベースラインの疾患特性の結果から，継続試験に移行した被験者の結果のみを抽出した。全 RTH258 群で多く認められた疾患特性は，片眼性 nAMD が 78.5%で，nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が 99.1%であった。BCVA の平均値（標準偏差）は 65.2（17.91）文字で，コア試験ベースラインでの 60.7（14.92）文字に比べて 4.5 文字の増加が認められた。BCVA が 71 文字以上であった被験者は，コア試験ベースラインでは 32.7%であったのに対し，継続試験ベースラインでは 49.5%であった。CSFT の平均値（標準偏差）は，コア試験ベースラインで 467.1（174.67） μm，継続試験ベースラインで 283.9（80.48） μm であった（Table 14.1-4.1）。

有効性の結果

（1）BCVA のベースラインからの変化量

BCVA の継続試験ベースラインからの変化量を Figure 4-3 に示す。

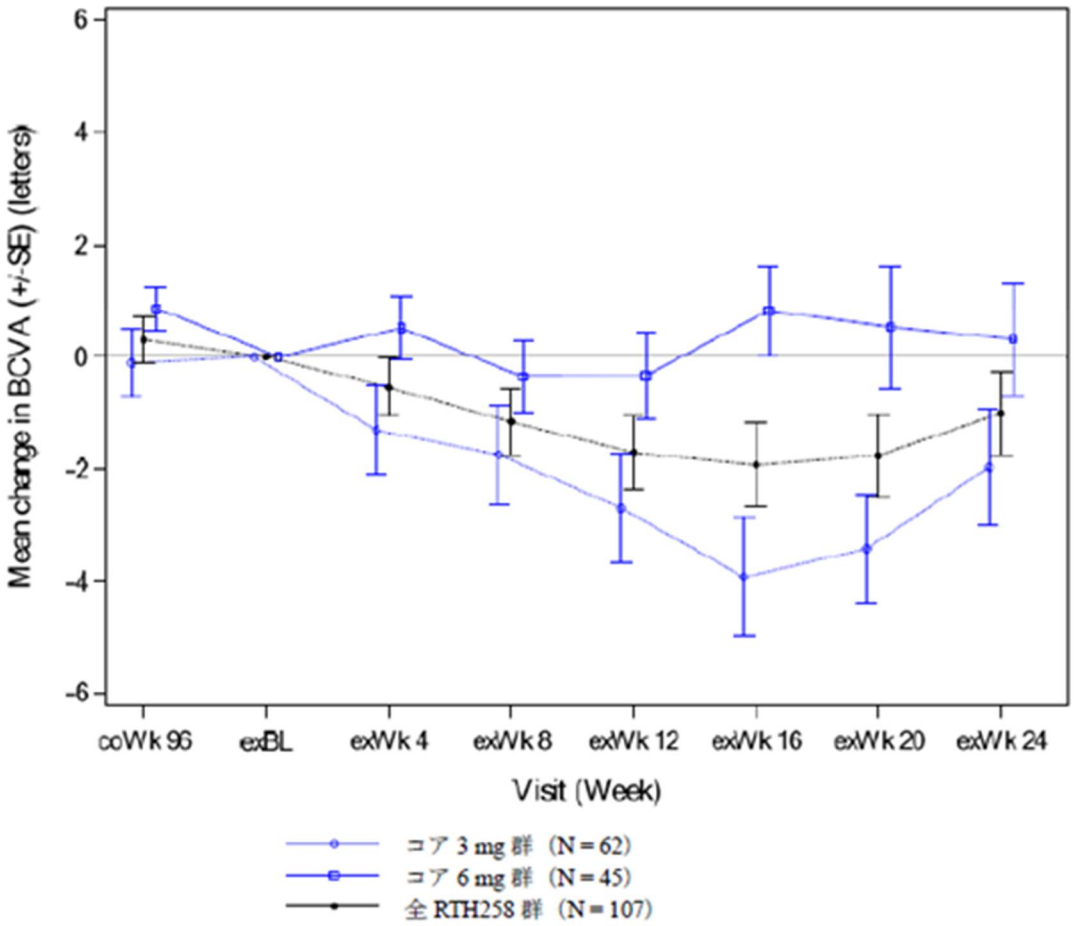
コア試験 Week 96 と継続試験ベースラインの BCVA の値に明らかな違いは認められなかった。継続試験 Week 24 の BCVA の継続試験ベースラインからの変化量の平均（標準誤差）は，全 RTH258 群では−1.0（0.7）文字で，コア 3 mg 群では−2.0（1.0）文字，コア 6 mg 群では 0.3（1.0）文字であった（Table 14.2-1.1）。

継続試験ベースラインからの BCVA の変化量の推移は，コア 3 mg 群とコア 6 mg 群間で大きな違いが認められた。コア 6 mg 群ではベースラインからの変化量に経時的な変化が認められなかったのに対し，コア 3 mg 群では継続試験 Week 16 で最も大きく減少し，ベースラインからの変化量は−3.9 文字であった。その理由は，継続試験 Week 16 での標準偏差がコア 6 mg 群では 5.4 文字であったのに対しコア 3 mg 群では 8.4 文字で，コア 3 mg 群での BCVA のばらつきが Week 16

の結果に影響した可能性が示唆された。実際，コア 3 mg 群の被験者で BCVA が−31 文字まで大きく低下した被験者が存在した（Table 14.2-1.1）。

継続試験 Week 24 の BCVA が継続試験ベースラインより 15 文字以上低下した被験者は，全 RTH258 群で 3 名（2.8%）で，すべてコア 3 mg 群の被験者であった（Table 14.2-2.1）。

Figure 4-3　BCVA の継続試験ベースラインからの変化量の推移（A2301E1 試験，Extension Safety Set，LOCF，RTH258 群）



Source：Figure 14.2-1.1

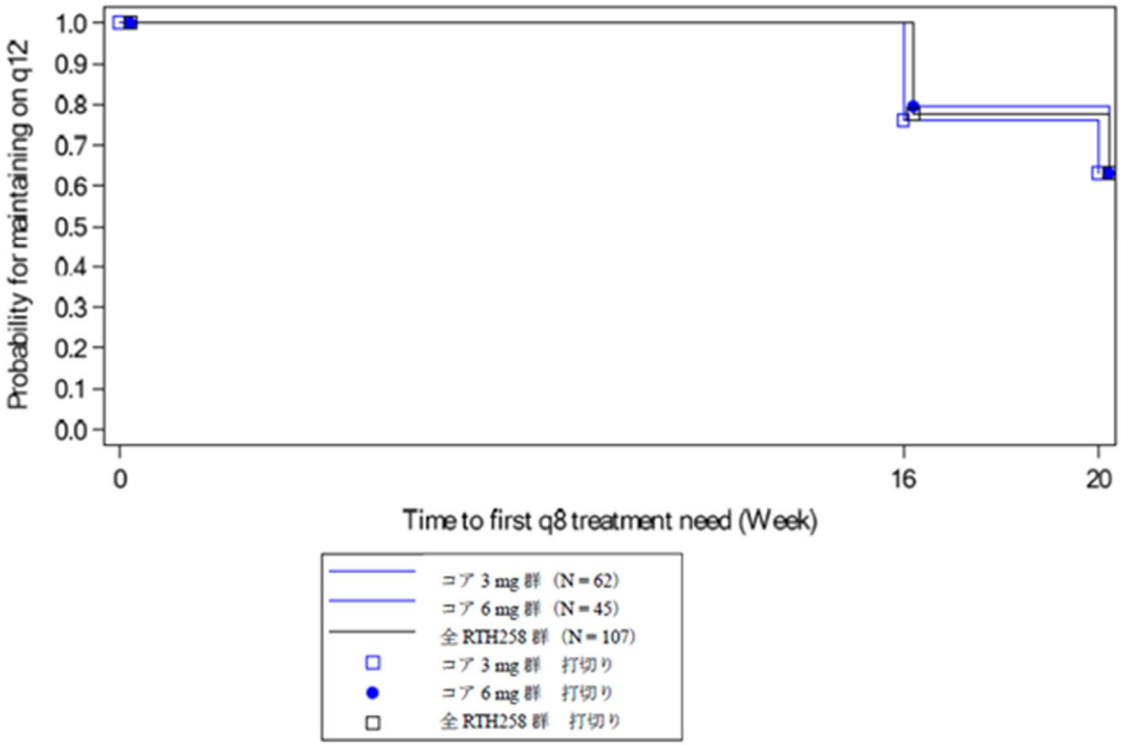
BL＝ベースライン，co＝コア試験，ex＝継続試験，SE＝標準誤差

（2）継続試験 Week 24 までの 12 週間隔投与継続状況

継続試験 Week 24 までの 12 週間隔投与継続状況を Figure 4-4 に示す。

継続試験 Week 20 まで 12 週間隔投与を継続可能な被験者の割合は，コア 3 mg 群で 63.3%，コア 6 mg 群で 63.1%と推定され，投与群間差は認められなかった（Table 14.2-3.2）。

Figure 4-4　継続試験 Week 24 までの 12 週間隔投与継続状況：Kaplan-Meier プロット（A2301E1 試験，Extension Safety Set，RTH258 群）



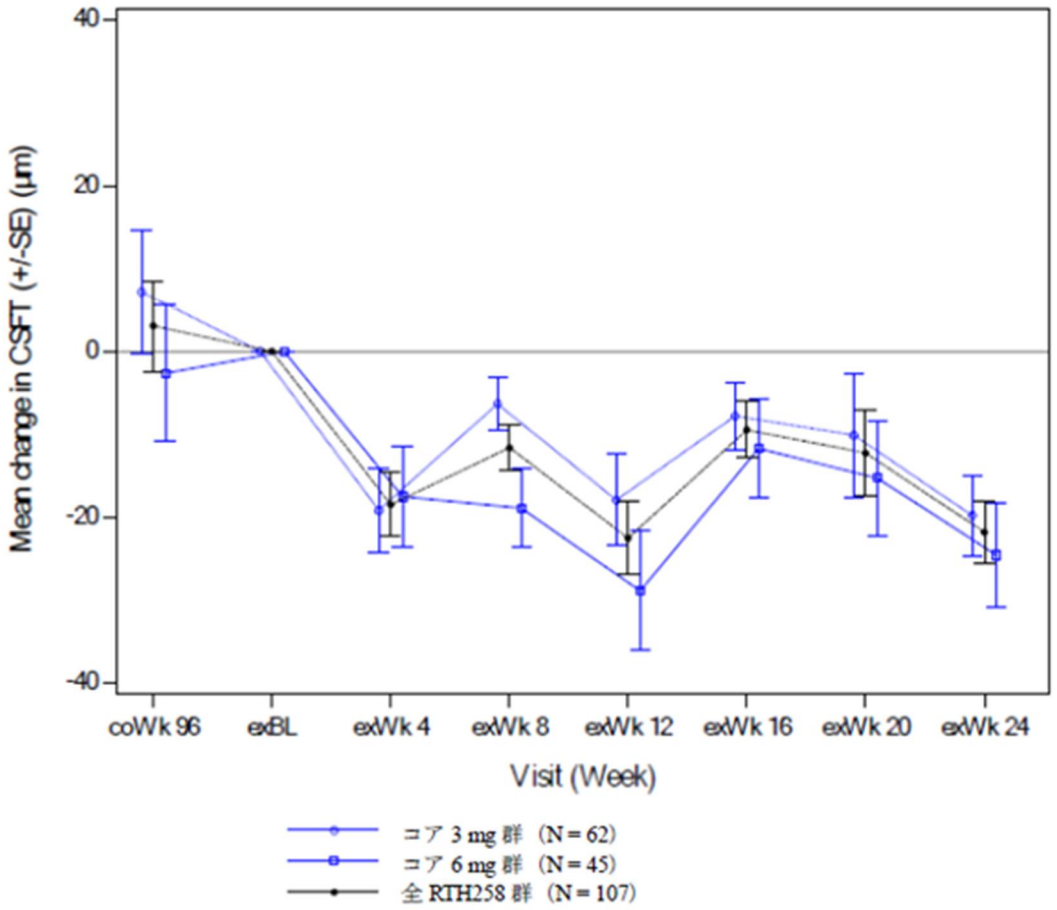
Source：Figure 14.2-3.1

（3）CSFT の継続試験ベースラインからの変化量

CSFT の継続試験ベースラインからの変化量を Figure 4-5 に示す。

コア試験終了時（Week 96）に認められた CSFT の減少に加え，継続試験を通してさらにわずかに減少した。継続試験 Week 24 の CSFT の継続試験ベースラインからの平均変化量は−21.8 µm であった。コア 3 mg 群とコア 6 mg 群との間に明らかな投与群間差は認められなかった（Table 14.2-4.1）。

Figure 4-5 CSFT の継続試験ベースラインからの変化量の推移（A2301E1 試験，Extension Safety Set，LOCF，RTH258 群）



Source：Figure 14.2-4.1

BL = ベースライン，co = コア試験，ex = 継続試験，SE = 標準誤差

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

継続試験 Week 24 までの治験薬の投与回数を Table 4-3 に示す。

継続試験 Week 24 までの治験薬の投与回数の中央値は，全 RTH258 群で 3.0 回であった。

Table 4-3　治験薬の投与回数（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

	コア 3 mg 群 (N = 62)	コア 6 mg 群 (N = 45)	全 RTH258 群 (N = 107)
Mean (SD)	2.9 (0.39)	2.9 (0.25)	2.9 (0.34)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1; 3	2; 3	1; 3

Source：Table 14.3-2.1SD = 標準偏差

（2）有害事象

投与群別の眼（被験眼及び対側眼）の有害事象の概要を Table 4-4 に，眼以外の有害事象の概要を Table 4-5 に示す。

Table 4-4　有害事象の概要：眼（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象：被験眼						
有害事象	20	(18.7)	25	(23.4)	0	
治験薬との関連あり	2	(1.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	3	(2.8)	0	
重篤な有害事象	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与又は試験中止に至った有害事象	0		0		0	
有害事象：対側眼						
有害事象	12	(11.2)	18	(16.8)	1	(0.9)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
重篤な有害事象	0		0		0	
治験薬投与又は試験中止に至った有害事象	0		0		0	

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5，Table 14.3.1-1.10，Table 14.3.1-1.11，Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-1.15

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

継続試験：継続試験の治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象をカウントした。

コア試験 Week 68～96：コア試験 Week 68 以降に発現した有害事象をカウントした。

両期間：コア試験 Week 68 以降に発現し，かつ継続試験で新たに発現した同一 PT の有害事象をカウントした。

Table 4-5 有害事象の概要：眼以外（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	51	(47.7)	50	(46.7)	4	(3.7)
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	0		0	
重篤な有害事象	6	(5.6)	7	(6.5)	0	
治験薬投与又は試験中止に至った有害事象	1	(0.9)	0		0	

Source：Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.12，Table 14.3.1-1.16

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

継続試験：継続試験の治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象をカウントした。

コア試験 Week 68～96：コア試験 Week 68 以降に発現した有害事象をカウントした。

両期間：コア試験 Week 68 以降に発現し，かつ継続試験で新たに発現した同一 PT の有害事象をカウントした。

1）有害事象

投与群別の眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-6，眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-7 に示す。

- 被験眼

被験眼の有害事象発現率は，継続試験で 18.7%（20/107 名），コア試験 Week 68～96 で 23.4%（25/107 名）であった。コア試験 Week 68～96 で認められ，継続試験で再発した有害事象はなかった。

継続試験で最も発現率が高かった PT 別の有害事象は，白内障，新生血管加齢黄斑変性，及び網膜出血（各 2.8%）であった。

なお，対側眼の有害事象発現率は，継続試験で 11.2%（12/107 名），コア試験 Week 68～96 で 16.8%（18/107 名）であった。

Table 4-6 有害事象発現被験者数・発現率：眼（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計						
被験眼	20	(18.7)	25	(23.4)	0	
対側眼	12	(11.2)	18	(16.8)	1	(0.9)
眼障害						
被験眼	19	(17.8)	25	(23.4)	0	
対側眼	11	(10.3)	16	(15.0)	1	(0.9)
白内障						
被験眼	3	(2.8)	4	(3.7)	0	
対側眼	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
新生血管加齢黄斑変性						
被験眼	3	(2.8)	0		0	
対側眼	2	(1.9)	2	(1.9)	0	
網膜下液						
被験眼	0		0		0	
対側眼	2	(1.9)	1	(0.9)	0	
網膜出血						
被験眼	3	(2.8)	1	(0.9)	0	
対側眼	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
結膜出血						
被験眼	2	(1.9)	1	(0.9)	0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
眼刺激						
被験眼	2	(1.9)	0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
失明						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
核性白内障						
被験眼	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
対側眼	0		0		0	
シャルル・ボネ症候群						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
眼乾燥						
被験眼	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
対側眼	0		2	(1.9)	0	
眼の炎症						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
眼痛						
被験眼	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
対側眼	0		0		0	
視神経鞘出血						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
点状角膜炎						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
眼球浮腫						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
虹彩毛様体炎						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
黄斑浮腫						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
光視症						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
翼状片						
被験眼	0		0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
網膜動脈塞栓症						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜動脈閉塞						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
網膜変性						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜障害						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜静脈閉塞						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
網膜分離症						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
霧視						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	0		0		0	
視力障害						
被験眼	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
硝子体剥離						
被験眼	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
対側眼	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
硝子体炎						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
視力低下						
被験眼	0		3	(2.8)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
眼瞼炎						
被験眼	0		2	(1.9)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
脈絡膜血管新生						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
後嚢部混濁						
被験眼	0		2	(1.9)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
網膜色素脱失						
被験眼	0		2	(1.9)	0	
対側眼	0		0		0	
複視						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		0		0	
乾性加齢黄斑変性						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
眼瞼障害						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
眼瞼嚢胞						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		0		0	
眼瞼縁痂皮						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
眼瞼下垂						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
眼球斜位						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		0		0	
流涙増加						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
黄斑線維症						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		0		0	
視神経乳頭出血						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		0		0	
網膜浮腫						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
硝子体浮遊物						
被験眼	0		1	(0.9)	0	
対側眼	0		2	(1.9)	0	
傷害，中毒および処置合併症						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
角膜擦過傷						
被験眼	1	(0.9)	0		0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
臨床検査						
被験眼	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
眼圧上昇						
被験眼	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
対側眼	1	(0.9)	0		0	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		2	(1.9)	0	
眼瞼乳頭腫						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	
眼の母斑						
被験眼	0		0		0	
対側眼	0		1	(0.9)	0	

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2

同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

継続試験：継続試験の治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象をカウントした。

コア試験 Week 68～96：コア試験 Week 68 以降に発現した有害事象をカウントした。

両期間：コア試験 Week 68 以降に発現し，かつ継続試験で新たに発現した同一 PT の有害事象をカウントした。

- 眼以外

眼以外の有害事象発現率は，継続試験で 47.7%（51/107 名），コア試験 Week 68～96 で 46.7%（50/107 名）であった。コア試験 Week 68～96 に発現し，継続試験で再発した有害事象は，3.7%（4/107 名）に認められた。

継続試験で最も発現率が高かった PT 別の有害事象は，上咽頭炎（4.7%）であった。

Table 4-7 有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
合計	51	(47.7)	50	(46.7)	4	(3.7)
血液およびリンパ系障害	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
貧血	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
白血球増加症	0		1	(0.9)	0	
心臓障害	3	(2.8)	1	(0.9)	0	
うっ血性心不全	2	(1.9)	1	(0.9)	0	
心房細動	1	(0.9)	0		0	
耳および迷路障害	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
回転性めまい	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
内分泌障害	0		1	(0.9)	0	
甲状腺機能低下症	0		1	(0.9)	0	
胃腸障害	5	(4.7)	8	(7.5)	0	
慢性胃炎	1	(0.9)	0		0	
下痢	1	(0.9)	0		0	
裂孔ヘルニア	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
口腔内潰瘍形成	1	(0.9)	0		0	
悪心	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
便秘	0		2	(1.9)	0	
腹部不快感	0		1	(0.9)	0	
腹痛	0		1	(0.9)	0	
歯肉出血	0		1	(0.9)	0	
腸閉塞	0		1	(0.9)	0	
口腔障害	0		1	(0.9)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(2.8)	3	(2.8)	0	
無力症	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
疲労	1	(0.9)	0		0	
多臓器機能不全症候群	1	(0.9)	0		0	
末梢性浮腫	1	(0.9)	0		0	
胸痛	0		1	(0.9)	0	
肝胆道系障害	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
胆管結石	1	(0.9)	0		0	
急性胆嚢炎	1	(0.9)	0		0	
胆石症	0		1	(0.9)	0	
免疫系障害	2	(1.9)	0		0	
薬物過敏症	1	(0.9)	0		0	
季節性アレルギー	1	(0.9)	0		0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
感染症および寄生虫症	25	(23.4)	22	(20.6)	2	(1.9)
上咽頭炎	5	(4.7)	4	(3.7)	0	
尿路感染	4	(3.7)	6	(5.6)	0	
気管支炎	3	(2.8)	1	(0.9)	1	(0.9)
肺炎	3	(2.8)	2	(1.9)	1	(0.9)
副鼻腔炎	3	(2.8)	1	(0.9)	0	
歯膿瘍	2	(1.9)	0		0	
歯感染	2	(1.9)	1	(0.9)	0	
上気道感染	2	(1.9)	1	(0.9)	0	
ウイルス性消化管感染	1	(0.9)	0		0	
ヘリコバクター感染	1	(0.9)	0		0	
帯状疱疹	1	(0.9)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.9)	0		0	
敗血症性ショック	1	(0.9)	0		0	
インフルエンザ	0		2	(1.9)	0	
カンジダ感染	0		1	(0.9)	0	
蜂巣炎	0		1	(0.9)	0	
膀胱炎	0		1	(0.9)	0	
ウイルス性胃腸炎	0		1	(0.9)	0	
下気道感染	0		1	(0.9)	0	
ウイルス性上気道感染	0		1	(0.9)	0	
傷害，中毒および処置合併症	6	(5.6)	10	(9.3)	0	
関節脱臼	2	(1.9)	0		0	
節足動物咬傷	1	(0.9)	0		0	
節足動物刺傷	1	(0.9)	0		0	
転倒	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
大腿骨骨折	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
股関節部骨折	1	(0.9)	0		0	
処置による疼痛	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
偶発的過量投与	0		1	(0.9)	0	
挫傷	0		1	(0.9)	0	
裂傷	0		1	(0.9)	0	
四肢損傷	0		1	(0.9)	0	
肉離れ	0		1	(0.9)	0	
恥骨骨折	0		1	(0.9)	0	
皮膚擦過傷	0		1	(0.9)	0	
歯牙損傷	0		1	(0.9)	0	
創傷	0		1	(0.9)	0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
臨床検査	4	(3.7)	6	(5.6)	0	
血中カルシウム増加	1	(0.9)	0		0	
血中コレステロール増加	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
ヘモグロビン減少	1	(0.9)	0		0	
単球数増加	1	(0.9)	0		0	
好中球数増加	1	(0.9)	0		0	
血小板数減少	1	(0.9)	0		0	
赤血球数減少	1	(0.9)	0		0	
白血球数減少	1	(0.9)	0		0	
白血球数増加	1	(0.9)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.9)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.9)	0	
血中ブドウ糖増加	0		1	(0.9)	0	
血圧上昇	0		1	(0.9)	0	
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0		1	(0.9)	0	
尿中ブドウ糖陽性	0		1	(0.9)	0	
心拍数減少	0		1	(0.9)	0	
代謝および栄養障害	5	(4.7)	7	(6.5)	0	
脱水	3	(2.8)	0		0	
高カリウム血症	1	(0.9)	0		0	
高脂血症	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
低ナトリウム血症	1	(0.9)	0		0	
乳酸アシドーシス	1	(0.9)	0		0	
食欲減退	0		1	(0.9)	0	
痛風	0		1	(0.9)	0	
高血糖	0		1	(0.9)	0	
2 型糖尿病	0		1	(0.9)	0	
ビタミン B12 欠乏	0		1	(0.9)	0	
ビタミン D 欠乏	0		1	(0.9)	0	
筋骨格系および結合組織障害	5	(4.7)	8	(7.5)	1	(0.9)
関節痛	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
関節障害	1	(0.9)	0		0	
背部痛	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
変形性関節症	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.9)	0		0	
骨腫脹	0		1	(0.9)	0	
滑液包炎	0		1	(0.9)	0	
筋骨格痛	0		1	(0.9)	0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
恥骨痛	0		1	(0.9)	0	
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.9)	3	(2.8)	0	
基底細胞癌	1	(0.9)	0		0	
膀胱癌	1	(0.9)	0		0	
扁平上皮癌	0		2	(1.9)	0	
前立腺癌	0		1	(0.9)	0	
神経系障害	6	(5.6)	6	(5.6)	0	
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.9)	0		0	
浮動性めまい	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
頭蓋内出血	1	(0.9)	0		0	
頭痛	1	(0.9)	0		0	
パーキンソン病	1	(0.9)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(0.9)	0		0	
失神	1	(0.9)	0		0	
健忘	0		1	(0.9)	0	
運動失調	0		1	(0.9)	0	
手根管症候群	0		1	(0.9)	0	
認知症	0		1	(0.9)	0	
神経圧迫	0		1	(0.9)	0	
坐骨神経痛	0		1	(0.9)	0	
精神障害	2	(1.9)	2	(1.9)	0	
うつ病	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
不眠症	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
腎および尿路障害	1	(0.9)	4	(3.7)	0	
末期腎疾患	1	(0.9)	0		0	
膀胱障害	0		1	(0.9)	0	
血尿	0		1	(0.9)	0	
ケトン尿	0		1	(0.9)	0	
腎結石症	0		1	(0.9)	0	
尿失禁	0		1	(0.9)	0	
生殖系および乳房障害	0		1	(0.9)	0	
良性前立腺肥大症	0		1	(0.9)	0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6	(5.6)	5	(4.7)	1	(0.9)
咳嗽	2	(1.9)	2	(1.9)	1	(0.9)
睡眠時無呼吸症候群	2	(1.9)	0		0	
喘息	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
しゃっくり	1	(0.9)	0		0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
呼吸不全	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.9)	0	
口腔咽頭痛	0		1	(0.9)	0	
喘鳴	0		1	(0.9)	0	
皮膚および皮下組織障害	0		1	(0.9)	0	
そう痒症	0		1	(0.9)	0	
血管障害	6	(5.6)	6	(5.6)	0	
高血圧	4	(3.7)	1	(0.9)	0	
高血圧クリーゼ	1	(0.9)	0		0	
起立性低血圧	1	(0.9)	0		0	
血腫	0		2	(1.9)	0	
低血圧	0		1	(0.9)	0	
末梢血管障害	0		1	(0.9)	0	
側頭動脈炎	0		1	(0.9)	0	

Source：Table 14.3.1-1.3

同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。

継続試験：継続試験の治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象をカウントした。

コア試験 Week 68～96：コア試験 Week 68 以降に発現した有害事象をカウントした。

両期間：コア試験 Week 68 以降に発現し，かつ継続試験で新たに発現した同一 PT の有害事象をカウントした。

2）副作用（治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象）

被験眼の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-8 に，眼以外の副作用発現被験者数及び発現率を Table 4-9 に示す。

- 被験眼

被験眼で治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は，継続試験で 1.9%（2/107 名）であり，PT 別には，眼の炎症，眼刺激，網膜障害，霧視，硝子体炎，及び眼圧上昇（各 1 名）が認められた。コア試験 Week 68～96 で被験眼で治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められなかった。

被験眼で治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率は，継続試験で 0.9%（1/107 名），コア試験 Week 68～96 で 2.8%（3/107 名）であった。PT 別には，継続試験で結膜出血（1 名），コア試験 Week 68～96 で結膜出血，眼痛，硝子体浮遊物，及び眼圧上昇（各 1 名）が認められた。

なお，対側眼で治験薬又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-1.15）。

Table 4-8 副作用発現被験者数・発現率：被験眼（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(2.8)	3	(2.8)	0	
治験薬との関連あり	2	(1.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	3	(2.8)	0	
眼障害	3	(2.8)	2	(1.9)	0	
治験薬との関連あり	2	(1.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	2	(1.9)	0	
結膜出血	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
眼の炎症	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
眼刺激	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
眼痛	0		1	(0.9)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.9)	0	
網膜障害	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
霧視	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
硝子体浮遊物	0		1	(0.9)	0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.9)	0	
硝子体炎	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		0		0	
臨床検査	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.9)	0	

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
眼圧上昇	1	(0.9)	1	(0.9)	0	
治験薬との関連あり	1	(0.9)	0		0	
治験薬投与手技との関連あり	0		1	(0.9)	0	

Source：Table 14.3.1-1.14
同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。
継続試験：継続試験の治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象をカウントした。
コア試験 Week 68～96：コア試験 Week 68 以降に発現した有害事象をカウントした。
両期間：コア試験 Week 68 以降に発現し，かつ継続試験で新たに発現した同一 PT の有害事象をカウントした。

- 眼以外

治験薬との関連ありと判断された眼以外の有害事象は，継続試験又はコア試験 Week 68～96 では認められなかった。

治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率は，継続試験で 0.9%（1/107 名）であり，PT 別には，頭痛（1 名）が認められた。コア試験 Week 68～96 で治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象は認められなかった。

Table 4-9 副作用発現被験者数・発現率：眼以外（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

SOC	RTH258 群：継続試験 (N = 107)		RTH258 群：コア試験 Week 68～96 (N = 107)		RTH258 群：両期間 (N = 107)	
PT	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
合計	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	0		0	
神経系障害	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	0		0	
頭痛	1	(0.9)	0		0	
治験薬との関連あり	0		0		0	
治験薬投与手技との関連あり	1	(0.9)	0		0	

Source：Table 14.3.1-1.16
同一被験者に同一有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄に「1」をカウントした。
継続試験：継続試験の治験薬の投与開始日以降に発現した有害事象をカウントした。
コア試験 Week 68～96：コア試験 Week 68 以降に発現した有害事象をカウントした。
両期間：コア試験 Week 68 以降に発現し，かつ継続試験で新たに発現した同一 PT の有害事象をカウントした。

3）重症度別の有害事象

- 被験眼

被験眼の重度な有害事象の発現率は，継続試験で 0.9%（1/107 名），コア試験 Week 68～96 では 0%であった。PT 別で継続試験に発現した被験眼の重度な有害事象は，網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞（同一被験者に発現）であった（Table 14.3.1-1.7，Listing 16.2.7-1.1）。

- 眼以外

眼以外の重度な有害事象の発現率は，継続試験で 4.7%（5/107 名），コア試験 Week 68～96 で 5.6%（6/107 名）であった。PT 別で継続試験に発現した眼以外の重度な有害事象は，うっ血性心不全・呼吸不全・多臓器機能不全症候群・敗血症性ショック・末期腎疾患・乳酸アシドーシス（同一被験者に発現），大腿骨骨折・関節脱臼（同一被験者に発現），頭蓋内出血・睡眠時無呼吸症候群（同一被験者に発現），股関節部骨折，高血圧（各 1 名）であった（Table 14.3.1-1.9，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

継続試験では 1 名が多臓器機能不全症候群を発現し死亡した。多臓器機能不全症候群は，治験薬又は治験薬投与手技との関連はなく，敗血症性ショックによる事象と判断された（Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，継続試験で 6.5%（7/107 名），コア試験 Week 68～96 で 6.5%（7/107 名）であった（Table 14.3.1-3.2，Table 14.3.1-1.4～Table 14.3.1-1.6）。

- 被験眼

被験眼の重篤な有害事象は，継続試験で網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞が 1 名（同一被験者）に発現し，これらの事象はいずれも治験薬又は治験薬投与手技との関連なしと判断された。治験薬の投与中止には至らず，被験者が試験を完了した時点で網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞は未回復であった（Listing 14.3.2-1.2）。また，当該被験者は，網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞を発現した際に非重篤な網膜動脈塞栓症を被験眼に合併していた（Listing 16.2.7-1.1）。コア試験 Week 68～96 で被験眼の重篤な有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-1.4）。

継続試験では対側眼の重篤な有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-1.5）。

- 眼以外

眼以外の重篤な有害事象の発現率は，継続試験で 5.6%（6/107 名），コア試験 Week 68～96 で 6.5%（7/107 名）であった。

継続試験では，PT 別で 2 名以上に発現した眼以外の重篤な有害事象はなかった（Table 14.3.1-1.6）。継続試験の眼以外の重篤な有害事象のうち，治験薬又は治験薬投与手技との関連ありと判

断された事象はなかった。死亡に至った多臓器機能不全症候群以外に，投与中止に至った事象，又は被験者が試験を完了した時点で未回復であった事象はなかった（Listing 14.3.2-1.2）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，継続試験で 1.9%（2/107 名）であり，コア試験 Week 68～96 で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-3.2，Listing 16.2.7-1.2）。

- 被験眼

継続試験では，治験薬の投与中止に至った被験眼の有害事象は，新生血管加齢黄斑変性の悪化が 1 名であった。新生血管加齢黄斑変性の悪化は治験薬又は治験薬投与手技との関連なしと判断され，当該被験者は効果不十分として治験薬の投与を中止し，アフリベルセプトの 4 週間隔投与に切り替えた（Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.1-1.3）。

- 眼以外

治験薬の投与中止に至った眼以外の有害事象は，多臓器機能不全症候群が 1 名であり，当該被験者は死亡した（Listing 14.3.2-1.4）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

継続試験で発現した血液学的検査値の異常に関連した有害事象は，ヘモグロビン減少，単球数増加，好中球数増加，血小板数減少，赤血球数減少，白血球数減少，及び白血球数増加（各 1 名）であり，2 名以上に発現した事象はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

2）血液生化学的検査

継続試験で発現した血液生化学的検査値の異常に関連した有害事象は，血中カルシウム増加及び血中コレステロール増加（各 1 名）であり，2 名以上に発現した事象はなかった（Table 14.3.1-1.3）。

3）尿検査

継続試験では尿検査の異常に関連した有害事象は認められなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

脈拍数，収縮期血圧，拡張期血圧は，継続試験のいずれの評価時点でも継続試験ベースラインからの平均変化量は小さく，安全性の懸念はなかった（Table 14.3-5.1～Table 14.3-5.3）。

2）眼科学的検査

継続試験期間中の BCVA の最悪値が継続試験ベースラインと比較して 30 文字以上低下した被験者は 2 名であった。1 名は乾性加齢黄斑変性の悪化による BCVA 低下と判断され，1 名は網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞の発現後の BCVA 低下であった（Table 14.2-2.1）。

継続試験期間中に治験薬投与後の眼圧が 30 mmHg よりも高かった被験者は 6 名（5.6%）であった（Table 14.3-3.4）。

PK/PD の結果

（1）PK

各評価時点での血清中 RTH258 濃度の記述統計量を Table 4-10 に示す。

血清中遊離 RTH258 濃度は低く，各評価時点での最小値及び中央値はいずれも定量下限（0.500 ng/mL）未満であった。同様に，幾何平均値も継続試験 Week 24 以外は定量下限未満であった。血清中 RTH258 濃度の最大値は 0.755～35.6 ng/mL であった。

Table 4-10　各評価時点での血清中 RTH258 濃度（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

	n	幾何平均値	標準誤差	中央値	最小値	最大値
RTH258 6 mg						
継続試験 Week 8	99	BLQ	-	BLQ	BLQ	2.08
継続試験 Week 16	103	BLQ	-	BLQ	BLQ	0.755
継続試験 Week 24，試験完了時	104	0.516	0.0559	BLQ	BLQ	35.6

Source：Table 14.3-4.14

n = 評価可能な PK データを有する被験者数
BLQ = 定量下限未満（< 0.5 ng/mL）
BLQ の血清中濃度は，定量下限の 1/2（0.25 ng/mL）とし，記述統計量が 0.5 ng/mL 未満であった場合は「BLQ」と表示した。

（2）PD

該当なし

免疫原性の結果

治験薬投与前の ADA の発現状況を Table 4-11 に，治験薬投与後の ADA の発現状況を Table 4-12 に示す。

継続試験の RTH258 群で治験薬投与前に ADA が陽性であった被験者は 50.9%（54/106 名），ADA 及び中和抗体のいずれも陽性であった被験者は 19.8%（21/106 名）であった。

治験薬投与後，薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性を示した被験者は 3.8%（4/105 名）であり，薬剤誘発性の ADA 陽性は 1 名に，抗体価の上昇を伴う ADA 陽性は 3 名に認められた（Table 14.3-4.6）。継続試験での ADA の抗体価の最大値は，コア試験での最大値の約 3 倍以下であった（Table 14.3-4.13）。

Table 4-11 治験薬投与前の ADA 及び中和抗体の発現状況（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

項目	RTH258 群 (N = 107) n/M (%)
ADA	
陰性	52/106 (49.1)
陽性	54/106 (50.9)
中和抗体	
陰性	33/106 (31.1)
陽性	21/106 (19.8)
ADA 陰性	52/106 (49.1)

Source：Table 14.3-4.1

ADA = 抗薬物抗体，n = 該当被験者数，M = 評価可能な免疫原性データを有する被験者数

Table 4-12 治験薬投与後の ADA の発現状況（A2301E1 試験，Extension Safety Set）

項目	RTH258 群 (N = 107) n/M (%)
ADA 陰性又は抗体価の上昇を伴わない ADA 陽性	101/105 (96.2)
薬剤誘発性又は抗体価の上昇を伴う ADA 陽性	4/105 (3.8)
治験薬投与前 ADA データなし又は治験薬投与後 ADA データなし	1
治験薬投与後 ADA データなし（治験薬投与前 ADA データ有）	1

Source：Table 14.3-4.8

ADA = 抗薬物抗体，n = 該当被験者数，M = 評価可能な免疫原性データを有する被験者数

4.3 その他の臨床試験

4.3.1 C-13-001 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-1-C-13-001 試験

試験の標題

A prospective, two-staged, single-masked study to evaluate the effect of ESBA1008 applied by microvolume injection or infusion in subjects with exudative age-related macular degeneration

治験実施医療機関

計 12 医療機関（米国，オーストラリア及びドミニカ共和国）

試験期間

2014 年 7 月 20 日（最初の被験者の初回来院日）～2015 年 1 月 23 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

ステージ 1：滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象に，Brolucizumab（以下，RTH258）120 mg/mL をマイクロボリューム注射又は注入にて投与したときの網膜の機能及び形態に対する治療効果を検討する。

ステージ 2：nAMD 患者を対象に，RTH258 60 mg/mL をマイクロボリューム注射又は注入にて投与したときの網膜の機能及び形態に対する治療効果を検討する。

試験方法

本試験は，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）を伴う nAMD 患者を対象に，2 濃度（120 mg/mL 及び 60 mg/mL）の RTH258 をマイクロボリューム注射又は注入にて投与したときの網膜の機能及び形態に対する治療効果を検討することを目的とした，2 ステージ，4 コホート，前向き，多施設共同，単遮蔽，実薬対照，ランダム化試験である。本試験は，スクリーニング期（Day −14～−2）及び治療期［56 日間，ベースライン時（Day 0）より Day 14 まで 7 日間ごと，以後 14 日間ごとに来院］の 2 期で構成された。

被験者は，2 ステージともに 2 コホートずつの計 4 コホートに分けられた（ステージ 1 はコホート 1 及びコホート 2，ステージ 2 はコホート 3 及びコホート 4 から構成）。各コホートでは，被験者の同意取得後，スクリーニング検査（Day −14～−2）を実施し，被験者の適格性を確認し

た後，適格と判断された被験者は，ベースライン時（Day 0）に RTH258 群又はラニビズマブ（対照薬）群に 10：3 の比でランダム化された。

いずれのコホート及び投与群でも，Day 0 及び Day 28 に治験薬の投与，Day 7，Day 14 及び Day 28 に観察，Day 42 及び Day 56 に追跡調査が行われ，Day 56 に試験を終了した。RTH258 群での RTH258 の用法・用量は，1 回目の投与（Day 0）では，コホート 1 が 1.2 mg/10 µL 硝子体内単回注射，コホート 2 が 1 mg/8.3 µL 硝子体内単回注入，コホート 3 が 0.6 mg/10 µL 硝子体内単回注射，コホート 4 が 0.5 mg/8.3 µL 硝子体内単回注入であり，2 回目の投与（Day 28）では，すべてのコホートで 6 mg/50 µL 硝子体内単回注射であった。ラニビズマブ群でのラニビズマブの用法・用量は，いずれのコホートでも，1 回目の投与（Day 0）及び 2 回目の投与（Day 28）ともに，0.5 mg/50 µL 硝子体内単回注射であった。

ステージ 1 及びステージ 2 ともに，Day 0 に RTH258 を投与された後，Day 14 時点でベースラインより最高矯正視力（best-corrected visual acuity，BCVA）が 4 文字以上改善せず，かつ中心サブフィールド厚（central subfield thickness，CSFT）が 80 µm 以上減少しなかった被験者は，治験担当医師が臨床状態から必要と判断した場合，Day 28 で予定されていた RTH258 の硝子体内注射を Day 14 に行うことを可能とした（レスキュー治療）。レスキュー治療が実施された被験者では，4 週間の RTH258 硝子体内注射の投与間隔が維持されるよう，Day 42 に試験を終了することとした。レスキュー治療が行われた場合，治験薬の投与を行った治験担当医師，及び被験者が割付けを知ることになるが，医学的緊急性を要した場合を除き，眼科学的検査を行った治験担当医師を含む評価者は遮蔽性が維持された。Day 0 にラニビズマブが投与された被験者では，レスキュー治療は行わず，4 週間の投与間隔を維持することとした。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：各コホート 13 名（RTH258 群 10 名，ラニビズマブ群 3 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- nAMD と診断された 50 歳以上の男女
- 被験眼が以下の条件を満たす
  - 未治療で活動性の CNV を有する
  - 蛍光眼底検査で漏出が確認でき，光干渉断層計で網膜下液，網膜内滲出液又は網膜色素上皮下液が確認できる
  - 中心窩下又は傍中心窩下に病変を有する
  - CNV 領域が全病変面積の 50%を上回る
  - BCVA が early treatment diabetic retinopathy study（ETDRS）可読文字数 73～23 文字

用量及び投与方法

- ステージ 1

RTH258 群：コホート 1 では，RTH258 1.2 mg/10 µL（120 mg/mL）を Day 0 に 1 回硝子体内注射，コホート 2 では，RTH258 1 mg/8.3 µL（120 mg/mL）を Day 0 に 16 分間かけて 1 回硝子体内注入した。また，いずれのコホートでも，Day 28 に RTH258 6 mg/50 µL（120 mg/mL）を 1 回硝子体内注射した。

ラニビズマブ群：コホート 1，コホート 2 のいずれも，Day 0 及び Day 28 にラニビズマブ 0.5 mg/50 µL を各 1 回硝子体内注射した。

- ステージ 2

RTH258 群：コホート 3 では，RTH258 0.6 mg/10 µL（60 mg/mL）を Day 0 に 1 回硝子体内注射，コホート 4 では，RTH258 0.5 mg/8.3 µL（60 mg/mL）を Day 0 に 16 分間かけて 1 回硝子体内注入した。また，いずれのコホートでも，Day 28 に RTH258 6 mg/50 µL（120 mg/mL）を 1 回硝子体内注射した。

ラニビズマブ群：コホート 3，コホート 4 のいずれも，Day 0 及び Day 28 にラニビズマブ 0.5 mg/50 µL を各 1 回硝子体内注射した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 13 日間（Day −14～−2）

治療期：56 日間*

* Day 14 にレスキュー治療が行われた場合は 42 日間

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

（1）主要評価項目

- Day 14 及び Day 28 の BCVA 及び CSFT に基づく治療効果（responder の割合）

ベースラインと比較して，以下の 4 項目のうち 3 項目以上を満した被験者を responder と定義した：

- Day 14 に BCVA が 4 文字以上改善
- Day 28 に BCVA が 4 文字以上改善
- Day 14 に CSFT が 80 µm 以上減少
- Day 28 に CSFT が 80 µm 以上減少

（2）副次評価項目

- Day 7，14，28，42 及び 56 での BCVA のベースラインからの変化量
- Day 7，14，28，42 及び 56 での CSFT のベースラインからの変化量

安全性

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象（眼及び眼以外）
- バイタルサイン
- 眼科学的検査

PK

該当なし

PD

該当なし

免疫原性

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与（注射又は注入）された被験者。最初に投与された治験薬に基づき解析した。
- 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）：ランダム化された被験者のうち，Day 0 に治験薬を投与（注射又は注入）され，主要評価項目（BCVA 及び／又は CSFT）について，ベースライン値及び Day 28 までに評価可能な投与後のデータを 1 つでも有する被験者
  - FAS as randomized：FAS のうち，ランダム化された治験薬に基づき解析する集団
  - FAS as treated：FAS のうち，実際に投与された治験薬に基づき解析する集団

（2）有効性

主要評価項目

主要評価項目の解析は，FAS as treated を用いて実施した。

主要評価項目に対する帰無仮説は，RTH258 を投与された被験者での responder の割合が 15%以下とした。解析方法は，正確二項検定とし，コホートごとに RTH258 群について解析した。各コ

ホートの目標症例数である RTH258 群 10 名のうち，responder 数が 4 名以上であった場合に，帰無仮説は片側有意水準 0.05 で棄却された。Responder の割合とその両側 90%信頼区間をコホート及び投与群ごとに算出した。欠測値及び打ち切りは last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。

副次評価項目

副次評価項目の解析は，FAS as treated を用いて実施した。

BCVA 及び CSFT について，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，responder 解析を BCVA 及び CSFT それぞれについて実施した。BCVA responder は，Day 14 及び Day 28 両時点でベースラインと比較して BCVA が 4 文字以上改善した被験者，CSFT responder は，Day 14 及び Day 28 両時点でベースラインと比較して CSFT が 80 µm 以上減少した被験者と定義し，responder の割合とその両側 90%信頼区間をコホート及び投与群ごとに算出した。欠測値及び打ち切りは LOCF 法を用いて補完した。

（3）安全性

安全性評価は SAF を対象に実施した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 16.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。本書では，治験薬初回投与後に発現した有害事象を要約した。有害事象は発現被験者数とその割合を，投与群別，発現部位別（被験眼，対側眼，眼以外），重症度別，因果関係別（治験薬，治験薬投与手技）に集計した。特に記載のない限り，有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）及び基本語（preferred term，PT）で示し，同一被験者が同一有害事象を複数回発現した場合，各 PT 又は SOC で 1 名と集計した。

治験薬の曝露状況は，コホート及び投与群ごとに，治験薬投与被験者数を集計した。

バイタルサイン及び眼科学的検査は，コホート及び投与群ごとに，カテゴリ変数については頻度分布を作成し，連続変数については記述統計量を用いて要約した。

試験成績

試験成績の項では，硝子体内注射（intravitreal injection）は INJ，硝子体内注入（intravitreal infusion）は INF と略号を使用した。また，RTH258 投与群については，1 回目の投与の用法・用量にかかわらず，いずれのコホートでも RTH258 群とした。なお，各コホートの RTH258 の 1 回目の投与の用法・用量は，コホート 1 が 1.2 mg/10 µL INJ，コホート 2 が 1 mg/8.3 µL INF，コホート 3 が 0.6 mg/10 µL INJ，コホート 4 が 0.5 mg/8.3 µL INF であった。

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1（ステージ 1）及び Table 4-2（ステージ 2）に示す。

本試験では，合計 52 名に治験薬が投与された。ステージ 1 では，コホート 1 及びコホート 2 ともに，RTH258 群にランダム化された各 1 名に誤ってラニビズマブが投与された。この割付けと実際に投与された治験薬の不一致は自動応答技術上で調整され，最終的には予定されていた 10：3 の割付け比率に従い，コホート 1 及びコホート 2 ともに RTH258 群に 11 名，ラニビズマブ群に 2 名がランダム化された。そのうち RTH258 は各 10 名，ラニビズマブは各 3 名に投与された。ステージ 2 では，コホート 3 及びコホート 4 ともに RTH258 群に 10 名，ラニビズマブ群に 3 名がランダム化され，いずれの被験者にも割り付けられた治験薬が投与された。4 つのコホートで各 13 名，合計 52 名の全被験者が本試験を完了した。なお，コホート 2 の RTH258 群の 1 名及びコホート 4 の RTH258 群の 2 名では，レスキュー治療として 2 回目の投与が Day 14 に実施されたため，治験実施計画書に準じて Day 42 で最終評価を行い試験完了となった。

Table 4-1　　ステージ 1 の被験者の内訳（C-13-001 試験，All Enrolled Subjects）

	コホート 1／注射コホート			コホート 2／注入コホート		
	RTH258 1.2 mg/10 µL INJ	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ	合計	RTH258 1 mg/8.3 µL INF	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
登録された被験者 [a)]（2 コホート合計）：61 名						
スクリーニング不適合（2 コホート合計）：35 名						
ランダム化された被験者 [b)]：	11	2	13	11	2	13
Day 28 の評価を完了した被験者	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
試験完了	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)	11 (100.0)	2 (100.0)	13 (100.0)
試験中止	0	0	0	0	0	0
治験薬が投与された被験者 [b)]：	10	3	13	10	3	13
Day 28 の評価を完了した被験者	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
試験完了	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
試験中止	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14-1

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

括弧内の数字は各投与群におけるランダム化された被験者又は治験薬が投与された被験者に対する割合を示す。

a) 登録された被験者数 = 試験参加に同意した被験者数

b) コホート 1 及びコホート 2 の各 1 名が RTH258 群にランダム化されたが，ラニビズマブが投与された。

レスキュー治療として RTH258 の 2 回目の投与が Day 14 に実施された被験者は，治験実施計画書に準じて Day 28 の試験スケジュールを Day 14 に完了し，Day 42 に試験を完了とした。

Table 4-2　　ステージ 2 の被験者の内訳（C-13-001 試験，All Enrolled Subjects）

	コホート 3／注射コホート			コホート 4／注入コホート		
	RTH258 0.6 mg/10 µL INJ	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ	合計	RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
登録された被験者 [a)]（2 コホート合計）：46 名						
スクリーニング不適合（2 コホート合計）：20 名						
ランダム化された被験者：	10	3	13	10	3	13
Day 28 の評価を完了した被験者	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
試験完了	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
試験中止	0	0	0	0	0	0
治験薬が投与された被験者：	10	3	13	10	3	13
Day 28 の評価を完了した被験者	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
試験完了	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
試験中止	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14-2

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

括弧内の数字は各投与群におけるランダム化された被験者又は治験薬が投与された被験者に対する割合を示す。

a) 登録された被験者数 = 試験参加に同意した被験者数

レスキュー治療として RTH258 の 2 回目の投与が Day 14 に実施された被験者は，治験実施計画書に準じて Day 28 の試験スケジュールを Day 14 に完了し，Day 42 に試験を完了とした。

解析したデータセット

4 つのコホートでランダム化された 52 名（各コホート 13 名）全被験者を FAS に含めた。ランダム化された治験薬に従って，コホート 1 及びコホート 2 では RTH258 群の各 11 名，ラニビズマブ群の各 2 名を，コホート 3 及びコホート 4 では RTH258 群の各 10 名，ラニビズマブ群の各 3 名を FAS as randomized に含めた。また，実際に投与された治験薬に従って，全コホートで RTH258 群の各 10 名，ラニビズマブ群の各 3 名を FAS as treated に含めた。コホート 1 及びコホート 2 の各 1 名で割付けと実際に投与された治験薬の不一致があったため，これらのコホートでは FAS as randomized と FAS as treated の投与群別の被験者数が異なる。安全性の解析では，治験薬が投与された全被験者 52 名（各コホート 13 名）を SAF に含め，最初に投与された治験薬に基づき解析した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS as treated で解析した際の，各コホートでの年齢（平均値）は 75.5～80.5 歳であり，61.5%～84.6%が 75 歳以上であった。性別は，コホート 1（69.2%）及びコホート 4（61.5%）で

は男性が多く，コホート 2（61.5%）及びコホート 3（53.8%）では女性が多かった。いずれのコホートでも，92.3%～100%が White で，民族は 92.3%～100%が Hispanic 又は Latino 以外であった（Table 14-11，Table 14-15，Table 14-19，Table 14-23）。

各コホートの，ベースラインの BCVA（平均値）は 53.4～61.8 文字［平均値（標準偏差），コホート 1：61.5（7.8）文字，コホート 2：61.8（10.7）文字，コホート 3：60.0（12.9）文字，コホート 4：53.4（14.4）文字，以下同順］であった。ベースラインの CSFT（平均値）は 419.0～543.7 µm［平均値（標準偏差），522.9（175.5） µm，419.0（83.5） µm，461.6（91.9） µm，543.7（126.5） µm］であり，コホート間で数値的に差が認められたことから，治験薬投与による CSFT の減少の程度に影響が生じる可能性が考えられた（Table 14-39，Table 14-42，Table 14-45，Table 14-48）。

また，その他のベースライン時の疾患特性は，RTH258 群とラニビズマブ群で同様であった（Table 14-27，Table 14-30，Table 14-33，Table 14-36）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

各コホートにおける responder 解析の結果を Table 4-3（コホート 1），Table 4-4（コホート 2），Table 4-5（コホート 3）及び Table 4-6（コホート 4）に示す。

いずれのコホートでも，RTH258 を投与された被験者での responder の割合を 15%以下とした帰無仮説が棄却され，本試験の主要目的である RTH258 の治療効果が確認された。

各コホートの RTH258 群の responder の割合は，

- コホート 1［1.2 mg/10 µL（120 mg/mL）INJ］：70.0%（p = 0.0001）
- コホート 2［1 mg/8.3 µL（120 mg/mL）INF］：60.0%（p = 0.0014）
- コホート 3［0.6 mg/10 µL（60 mg/mL）INJ］：80.0%（p < 0.0001）
- コホート 4［0.5 mg/8.3 µL（60 mg/mL）INF］：60.0%（p = 0.0014）

であった。

コホート 2 の RTH258 群の 1 名及びコホート 4 の RTH258 群の 2 名は，Day 14 に RTH258 の投与が行われたことから，治験実施計画書の規定どおり Day 28 の判定で non-responder と判断された（Table 16.2.6-43，Table 16.2.6-45）。

なお，ラニビズマブ群の responder の割合は，コホート 1 及びコホート 2 で 100.0%，コホート 3 で 33.3%，コホート 4 で 66.7%であった。

Table 4-3 コホート 1（注射コホート）での Responder 解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
Responder	n	7	3
	%	70.0	100.0
	90% CI	(39.3, 91.3)	(36.8, 100.0)
	p-value	0.0001	0.0034

Source：Table 14-99

INJ = 硝子体内注射，CI = 両側信頼区間

p-value は，responder の割合が 15%以下とした帰無仮説について検討するため，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

Table 4-4 コホート 2（注入コホート）での Responder 解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
Responder	n	6	3
	%	60.0	100.0
	90% CI	(30.4, 85.0)	(36.8, 100.0)
	p-value	0.0014	0.0034

Source：Table 14-103

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入，CI = 両側信頼区間

p-value は，responder の割合が 15%以下とした帰無仮説について検討するため，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

レスキュー治療として Day 14 に RTH258 の 2 回目の投与が行われた RTH258 群 1 名は non-responder とした。

Table 4-5 コホート 3（注射コホート）での Responder 解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 0.6 mg/10 µL INJ (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
Responder	n	8	1
	%	80.0	33.3
	90% CI	(49.3, 96.3)	(1.7, 86.5)
	p-value	< 0.0001	0.3859

Source：Table 14-107

INJ = 硝子体内注射，CI = 両側信頼区間

p-value は，responder の割合が 15%以下とした帰無仮説について検討するため，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

Table 4-6 コホート 4（注入コホート）での Responder 解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
Responder	n	6	2
	%	60.0	66.7
	90% CI	(30.4, 85.0)	(13.5, 98.3)
	p-value	0.0014	0.0608

Source：Table 14-111

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入，CI = 両側信頼区間

p-value は，responder の割合が 15%以下とした帰無仮説について検討するため，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

レスキュー治療として Day 14 に RTH258 の 2 回目の投与が行われた RTH258 群 2 名は non-responder とした。

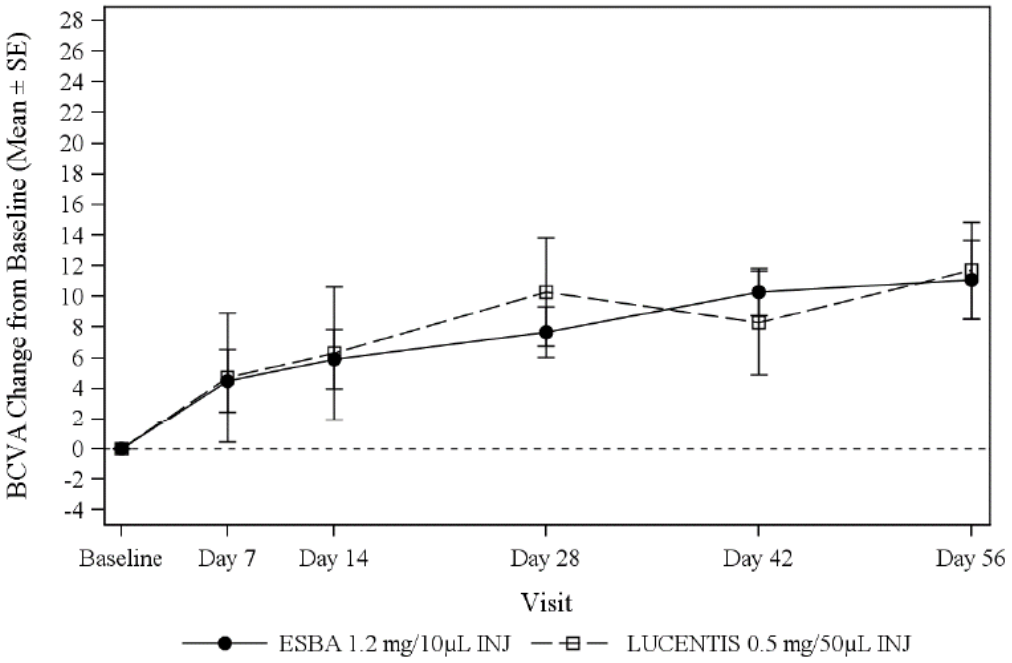
（2）副次評価項目

1）各評価時点での BCVA のベースラインからの変化量

各コホートにおける各評価時点での BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の推移を Figure 4-1（コホート 1），Figure 4-2（コホート 2），Figure 4-3（コホート 3）及び Figure 4-4（コホート 4）に示す。

いずれのコホートでも，RTH258 群では BCVA の改善が認められ，ベースラインからの変化量（増加）は，試験期間を通じて大きくなる傾向がみられた。

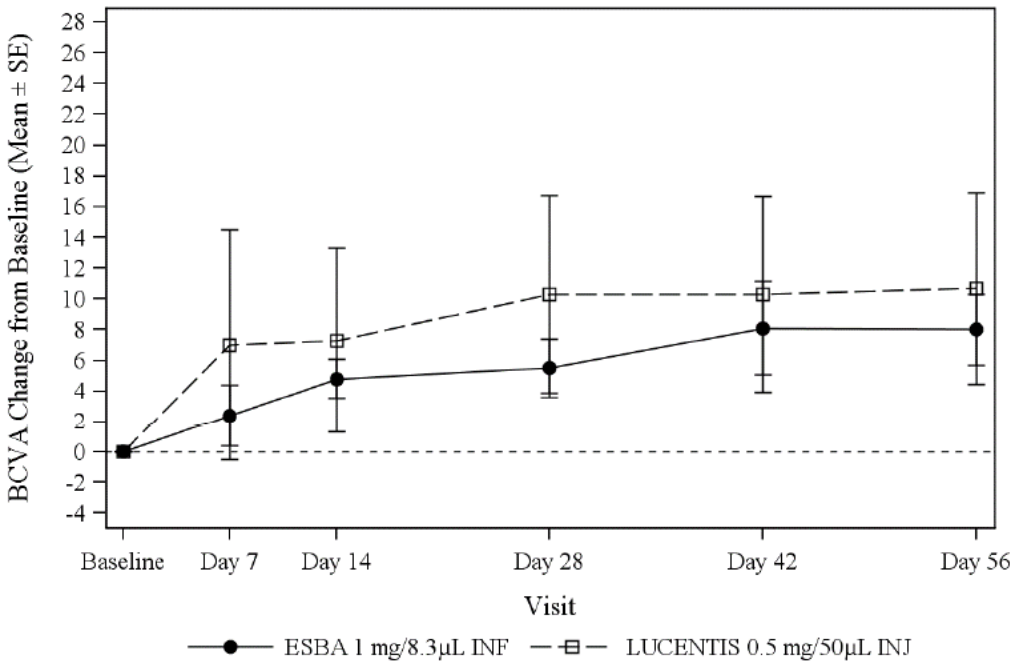
Figure 4-1　コホート 1（注射コホート）での BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）



Source：Figure 14-1

BCVA = 最高矯正視力，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射
いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-147）

Figure 4-2　コホート 2（注入コホート）での BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

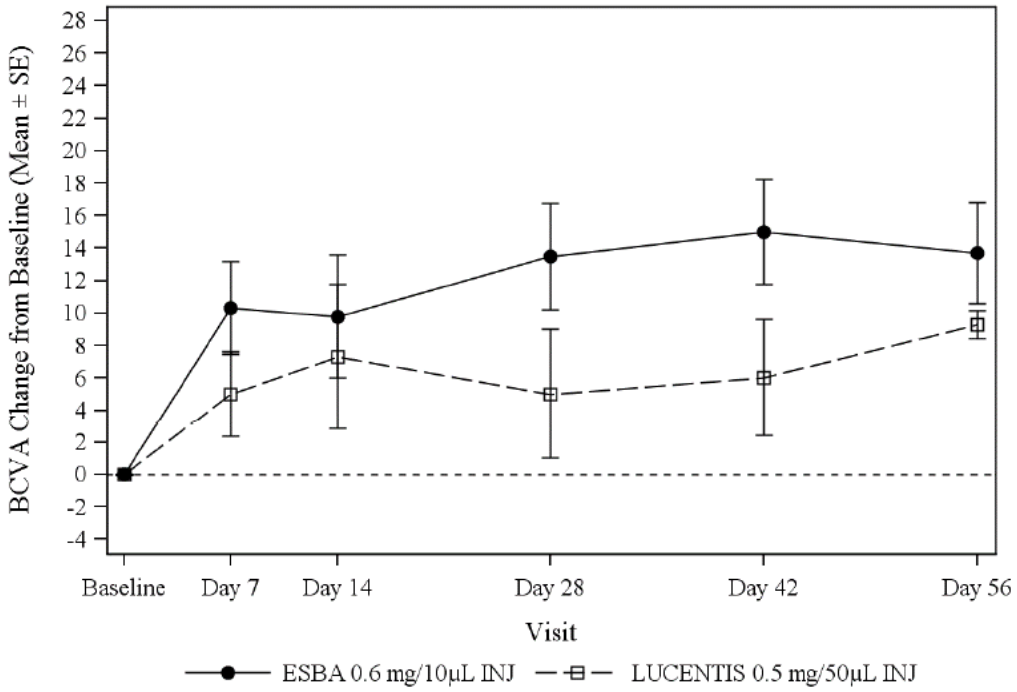


Source：Figure 14-5

BCVA = 最高矯正視力，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-151）

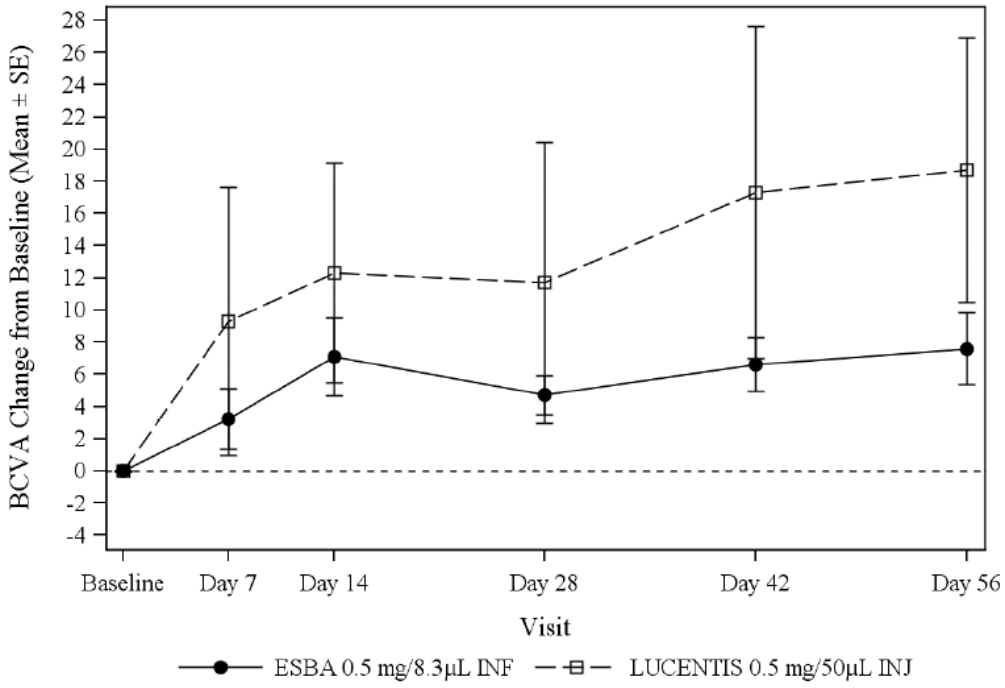
Figure 4-3　コホート 3（注射コホート）での BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）



Source：Figure 14-9

BCVA = 最高矯正視力，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射
いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-155）

Figure 4-4　コホート 4（注入コホート）での BCVA のベースラインからの変化量（文字数）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）



Source：Figure 14-13

BCVA = 最高矯正視力，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

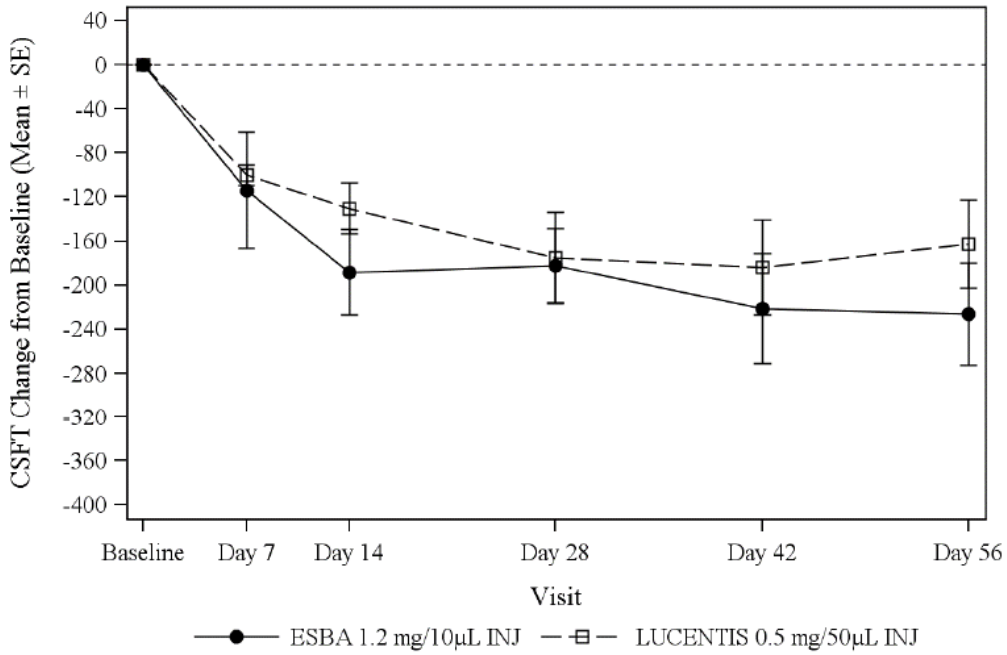
いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-159）

2）各評価時点での CSFT のベースラインからの変化量

各コホートにおける各評価時点での CSFT のベースラインからの変化量（µm）の推移を Figure 4-5（コホート 1），Figure 4-6（コホート 2），Figure 4-7（コホート 3）及び Figure 4-8（コホート 4）に示す。

いずれのコホートでも，RTH258 群では CSFT の改善が認められ，ベースラインからの変化量（減少）は，試験期間を通じて大きくなる傾向がみられた。

Figure 4-5　　コホート 1（注射コホート）での CSFT のベースラインからの変化量（μm）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

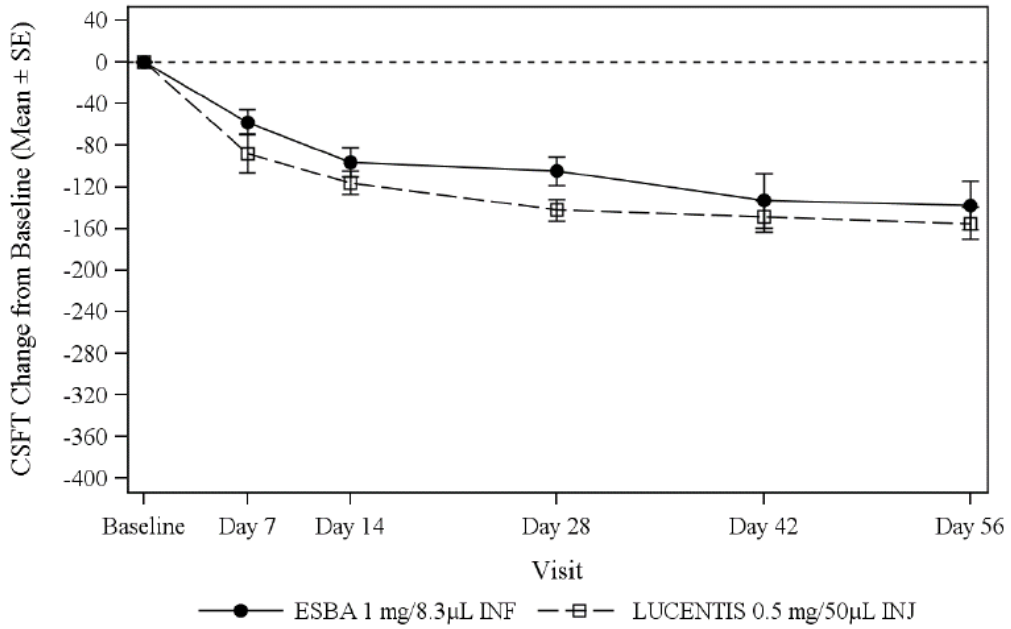


Source：Figure 14-33

CSFT = 中心サブフィールド厚，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射

いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-195）

Figure 4-6　コホート 2（注入コホート）での CSFT のベースラインからの変化量（μm）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）



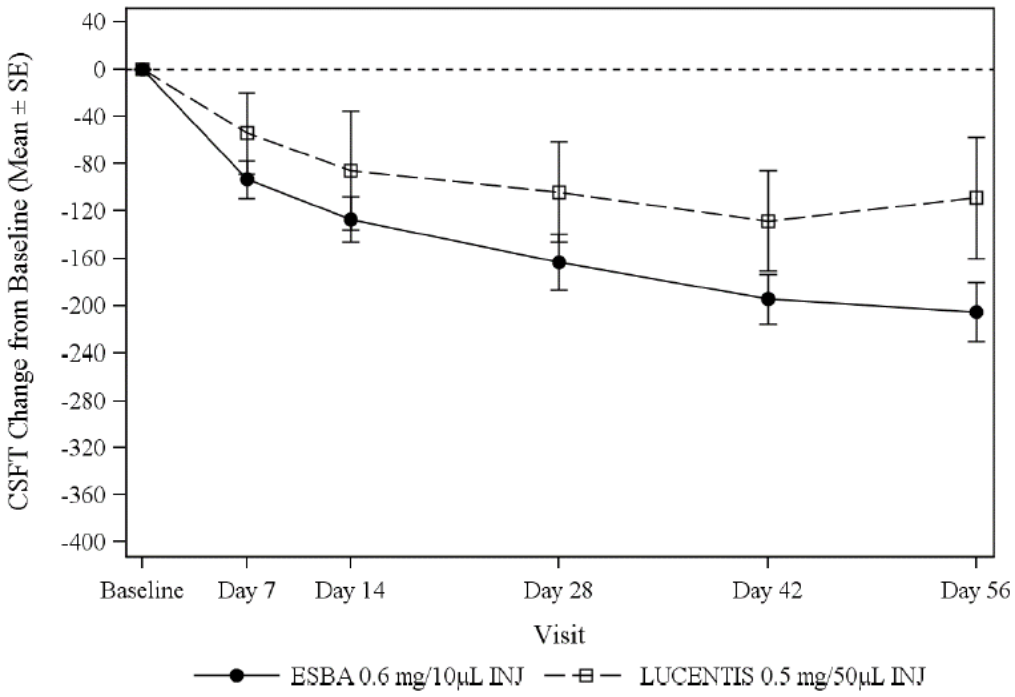
Source：Figure 14-37

CSFT = 中心サブフィールド厚，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

ラニビズマブ群の 1 名で Visit 2（Day 7）の CSFT の測定に別の光干渉断層撮影機器を用いた。

いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-199）

Figure 4-7　　コホート 3（注射コホート）での CSFT のベースラインからの変化量（μm）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

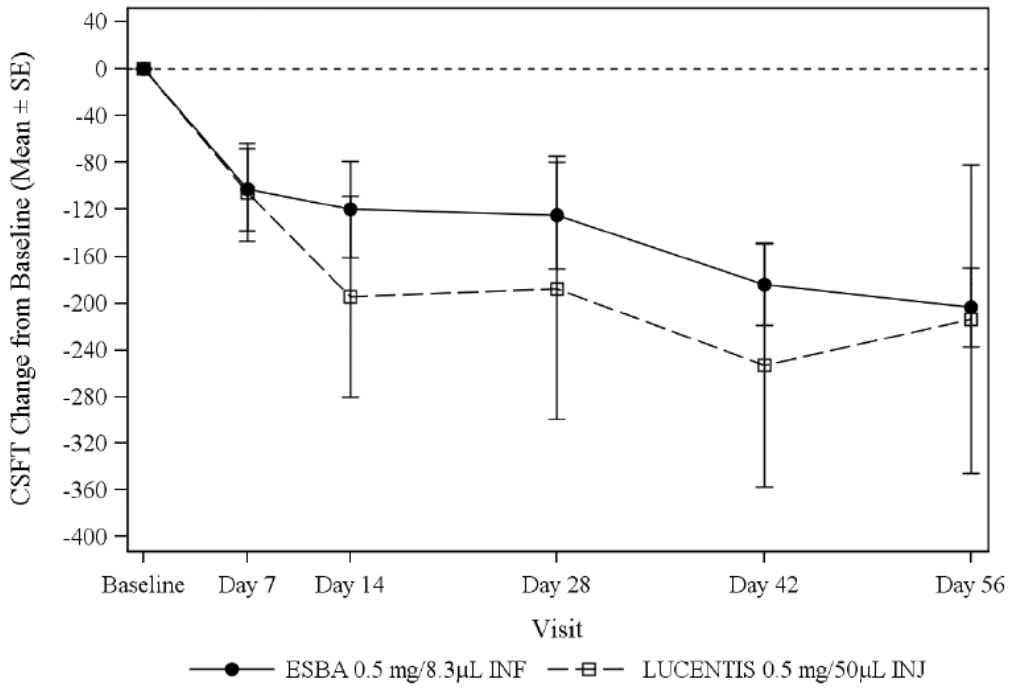


Source：Figure 14-41

CSFT = 中心サブフィールド厚，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射

いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-203）

Figure 4-8　コホート 4（注入コホート）での CSFT のベースラインからの変化量（μm）の推移（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）



Source：Figure 14-45

CSFT = 中心サブフィールド厚，SE = 標準誤差，ESBA = RTH258，LUCENTIS = ラニビズマブ，INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

いずれの時点も RTH258 群 n = 10，ラニビズマブ群 n = 3（Table 14-207）

3）BCVA 及び CSFT それぞれの Responder 解析

各コホートにおける BCVA 及び CSFT それぞれの responder 解析の結果を Table 4-7（コホート 1），Table 4-8（コホート 2），Table 4-9（コホート 3）及び Table 4-10（コホート 4）に示す。

Day 14 及び Day 28 両時点でベースラインと比較して BCVA が 4 文字以上改善（BCVA responder）した RTH258 群の被験者の割合は，コホート 1 が 60.0%，コホート 2 が 50.0%，コホート 3 が 70.0%，コホート 4 が 40.0%であった。

Day 14 及び Day 28 両時点でベースラインと比較して CSFT が 80 μm 以上減少（CSFT responder）した RTH258 群の被験者の割合は，コホート 1 及びコホート 3 で 90.0%，コホート 2 及びコホート 4 で 60.0%であった。

Table 4-7 コホート 1（注射コホート）での BCVA Responder 及び CSFT Responder の解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
BCVA Responder	n	6	1
	%	60.0	33.3
	90% CI	(30.4, 85.0)	(1.7, 86.5)
	p-value	0.0014	0.3859
CSFT Responder	n	9	3
	%	90.0	100.0
	90% CI	(60.6, 99.5)	(36.8, 100.0)
	p-value	< 0.0001	0.0034

Source：Table 14-211

INJ = 硝子体内注射，BCVA = 最高矯正視力，CSFT = 中心サブフィールド厚，CI = 両側信頼区間

%：欠測値がない被験者数に対する割合

p-value は，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

Table 4-8 コホート 2（注入コホート）での BCVA Responder 及び CSFT Responder の解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
BCVA Responder	n	5	1
	%	50.0	33.3
	90% CI	(22.2, 77.8)	(1.7, 86.5)
	p-value	0.0099	0.3859
CSFT Responder	n	6	3
	%	60.0	100.0
	90% CI	(30.4, 85.0)	(36.8, 100.0)
	p-value	0.0014	0.0034

Source：Table 14-215

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入，BCVA = 最高矯正視力，CSFT = 中心サブフィールド厚，CI = 両側信頼区間

%：欠測値がない被験者数に対する割合

p-value は，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

レスキュー治療として Day 14 に RTH258 の 2 回目の投与が行われた RTH258 群 1 名は non-responder とした。

Table 4-9 コホート 3（注射コホート）での BCVA Responder 及び CSFT Responder の解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 0.6 mg/10 µL INJ (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
BCVA Responder	n	7	1
	%	70.0	33.3
	90% CI	(39.3, 91.3)	(1.7, 86.5)
	p-value	0.0001	0.3859
CSFT Responder	n	9	1
	%	90.0	33.3
	90% CI	(60.6, 99.5)	(1.7, 86.5)
	p-value	< 0.0001	0.3859

Source：Table 14-219

INJ = 硝子体内注射，BCVA = 最高矯正視力，CSFT = 中心サブフィールド厚，CI = 両側信頼区間

%：欠測値がない被験者数に対する割合

p-value は，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

Table 4-10 コホート 4（注入コホート）での BCVA Responder 及び CSFT Responder の解析（C-13-001 試験，FAS as treated，LOCF）

		RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF (N = 10)	ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 3)
BCVA Responder	n	4	2
	%	40.0	66.7
	90% CI	(15.0, 69.6)	(13.5, 98.3)
	p-value	0.0500	0.0608
CSFT Responder	n	6	1
	%	60.0	33.3
	90% CI	(30.4, 85.0)	(1.7, 86.5)
	p-value	0.0014	0.3859

Source：Table 14-223

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入，BCVA = 最高矯正視力，CSFT = 中心サブフィールド厚，CI = 両側信頼区間

%：欠測値がない被験者数に対する割合

p-value は，正確二項検定（片側）に基づき算出した。

レスキュー治療として Day 14 に RTH258 の 2 回目の投与が行われた RTH258 群 2 名は non-responder とした。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF に含まれた合計 52 名の全被験者が，2 回の治験薬投与を完了した。投与群間及びコホート間で治験薬の曝露期間に臨床的に意味のある違いはみられなかった。なお，コホート 1 及びコホート 2 では，RTH258 群にランダム化された各 1 名に誤ってラニビズマブが投与された。

（2）有害事象

投与群別の眼（被験眼及び対側眼）の有害事象の概要を Table 4-11（ステージ 1）及び Table 4-12（ステージ 2）に，眼以外の有害事象の概要を Table 4-13（ステージ 1）及び Table 4-14（ステージ 2）に示す。なお，ラニビズマブ群は，ステージ 1 ではコホート 1 及びコホート 2，ステージ 2 ではコホート 3 及びコホート 4 の各 3 名を統合し，それぞれ 6 名での結果を示す。

Table 4-11　　ステージ 1 での有害事象の概要：眼（C-13-001 試験，SAF）

	コホート 1			コホート 2			コホート 1＋2		
	RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象：眼									
有害事象	5	(50.0)	10	3	(30.0)	4	2	(33.3)	14
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	5	(50.0)	5	3	(30.0)	4	1	(16.7)	4
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
有害事象：被験眼									
有害事象	5	(50.0)	8	3	(30.0)	4	2	(33.3)	9
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	5	(50.0)	5	3	(30.0)	4	1	(16.7)	4
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0

	コホート 1			コホート 2			コホート 1 + 2		
	RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象：対側眼									
有害事象	1	(10.0)	2	0		0	1	(16.7)	5
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0

Source：Table 14-271

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありと判定された有害事象は，両方のカテゴリーでカウントした。

同一被験者に有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

Table 4-12 ステージ 2 での有害事象の概要：眼（C-13-001 試験，SAF）

	コホート 3			コホート 4			コホート 3 + 4		
	RTH258 0.6 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象：眼									
有害事象	2	(20.0)	7	3	(30.0)	7	3	(50.0)	5
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	1	(10.0)	3	2	(20.0)	3	1	(16.7)	1
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
有害事象：被験眼									
有害事象	1	(10.0)	6	3	(30.0)	7	2	(33.3)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0

	コホート 3			コホート 4			コホート 3 + 4		
	RTH258 0.6 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
治験薬投与手技との関連あり	1	(10.0)	3	2	(20.0)	3	1	(16.7)	1
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
有害事象：対側眼									
有害事象	1	(10.0)	1	0		0	2	(33.3)	2
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0

Source：Table 14-274

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありと判定された有害事象は，両方のカテゴリーでカウントした。

同一被験者に有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

Table 4-13 ステージ 1 での有害事象の概要：眼以外（C-13-001 試験，SAF）

	コホート 1			コホート 2			コホート 1 + 2		
	RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	3	(30.0)	5	1	(10.0)	1	6	(100.0)	7
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
重篤な有害事象	0		0	0		0	1	(16.7)	1
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0

	コホート 1			コホート 2			コホート 1 + 2		
	RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0

Source：Table 14-265

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E =有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありと判定された有害事象は，両方のカテゴリーでカウントした。

同一被験者に有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

Table 4-14 ステージ 2 での有害事象の概要：眼以外（C-13-001 試験，SAF）

	コホート 3			コホート 4			コホート 3 + 4		
	RTH258 0.6 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	6	(60.0)	12	5	(50.0)	5	2	(33.3)	3
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
重篤な有害事象	1	(10.0)	3	0		0	0		0
治験薬との関連あり	0		0	0		0	0		0
治験薬投与手技との関連あり	0		0	0		0	0		0
試験中止に至った有害事象	0		0	0		0	0		0
死亡に至った有害事象	1	(10.0)	1	0		0	0		0
試験中止に至った重篤な有害事象	0		0	0		0	0		0

Source：Table 14-268

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

治験薬との関連あり，かつ治験薬投与手技との関連ありと判定された有害事象は，両方のカテゴリーでカウントした。

同一被験者に有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

1）有害事象

投与群別の眼の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-15（ステージ 1）及び Table 4-16（ステージ 2）に，眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率を Table 4-17（ステージ 1）及び Table 4-18（ステージ 2）に示す。

- 被験眼

ステージ 1 での被験眼の有害事象発現率は，コホート 1 の RTH258 群で 50.0%（5/10 名），コホート 2 の RTH258 群で 30.0%（3/10 名），ラニビズマブ群で 33.3%（2/6 名）であった。PT 別に，ステージ 1 の RTH258 群で 2 名以上に発現した事象は結膜出血であり，コホート 1 の RTH258 群で 1 名及びコホート 2 の RTH258 群で 2 名に認められた。

ステージ 2 での被験眼の有害事象発現率は，コホート 3 の RTH258 群で 10.0%（1/10 名），コホート 4 の RTH258 群で 30.0%（3/10 名），ラニビズマブ群で 33.3%（2/6 名）であった。PT 別に，ステージ 2 の RTH258 群で 2 名以上に発現した事象は眼痛であり，コホート 3 の RTH258 群で 1 名及びコホート 4 の RTH258 群で 2 名に認められた。

Table 4-15　ステージ 1 での有害事象発現被験者数・発現率：眼（C-13-001 試験，SAF）

	コホート 1			コホート 2			コホート 1 + 2		
	RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
SOC PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
合計									
被験眼	5	(50.0)	8	3	(30.0)	4	2	(33.3)	9
対側眼	1	(10.0)	2	0		0	1	(16.7)	5
眼障害									
小計	4	(40.0)	9	3	(30.0)	4	2	(33.3)	14
被験眼	4	(40.0)	7	3	(30.0)	4	2	(33.3)	9
対側眼	1	(10.0)	2	0		0	1	(16.7)	5
結膜出血	1	(10.0)	1	2	(20.0)	2	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	2	(20.0)	2	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
眼痛	0		0	1	(10.0)	1	1	(16.7)	2
被験眼	0		0	1	(10.0)	1	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
眼の異物感	0		0	0		0	1	(16.7)	5
被験眼	0		0	0		0	1	(16.7)	3
対側眼	0		0	0		0	1	(16.7)	2
眼の異常感	0		0	0		0	1	(16.7)	2
被験眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1

SOC	コホート 1 RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			コホート 2 RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			コホート 1 + 2 ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
PT	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
眼そう痒症	0		0	0		0	1	(16.7)	2
被験眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
眼部不快感	1	(10.0)	2	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
黄視症	1	(10.0)	2	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
霰粒腫	0		0	0		0	1	(16.7)	1
被験眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	0		0
角膜上皮欠損	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
眼刺激	0		0	1	(10.0)	1	0		0
被験眼	0		0	1	(10.0)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
眼瞼痛	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
眼瞼そう痒症	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
霧視	0		0	0		0	1	(16.7)	1
被験眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	0		0
視力障害	0		0	0		0	1	(16.7)	1
被験眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	0		0
硝子体浮遊物	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
感染症および寄生虫症									
小計	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0

SOC	コホート 1 RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			コホート 2 RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			コホート 1 + 2 ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
細菌性角膜炎	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0

Source：Table 14-283

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

Table 4-16 ステージ 2 での有害事象発現被験者数・発現率：眼（C-13-001 試験，SAF）

SOC	コホート 3 RTH258 0.6 mg/10 µL INJ (N = 10)			コホート 4 RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF (N = 10)			コホート 3 + 4 ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
合計									
被験眼	1	(10.0)	6	3	(30.0)	7	2	(33.3)	3
対側眼	1	(10.0)	1	0		0	2	(33.3)	2
眼障害									
小計	2	(20.0)	7	3	(30.0)	7	3	(50.0)	5
被験眼	1	(10.0)	6	3	(30.0)	7	2	(33.3)	3
対側眼	1	(10.0)	1	0		0	2	(33.3)	2
眼痛	1	(10.0)	1	2	(20.0)	2	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	2	(20.0)	2	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
結膜出血	1	(10.0)	1	0		0	1	(16.7)	1
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	0		0
硝子体浮遊物	0		0	1	(10.0)	1	1	(16.7)	1
被験眼	0		0	1	(10.0)	1	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	0		0
眼瞼炎	0		0	0		0	1	(16.7)	2
被験眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
対側眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
眼刺激	1	(10.0)	2	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	2	0		0	0		0

	コホート 3			コホート 4			コホート 3 + 4		
	RTH258 0.6 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
SOC PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
対側眼	0		0	0		0	0		0
眼の異常感	0		0	1	(10.0)	1	0		0
被験眼	0		0	1	(10.0)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
脈絡膜血管新生	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	0		0	0		0	0		0
対側眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
結膜充血	0		0	1	(10.0)	1	0		0
被験眼	0		0	1	(10.0)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
結膜浮腫	0		0	1	(10.0)	1	0		0
被験眼	0		0	1	(10.0)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
変視症	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
網膜出血	0		0	1	(10.0)	1	0		0
被験眼	0		0	1	(10.0)	1	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0
網膜色素上皮症	0		0	0		0	1	(16.7)	1
被験眼	0		0	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	1	(16.7)	1
視力障害	1	(10.0)	1	0		0	0		0
被験眼	1	(10.0)	1	0		0	0		0
対側眼	0		0	0		0	0		0

Source：Table 14-286

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

- 眼以外

ステージ 1 での眼以外の有害事象発現率は，コホート 1 の RTH258 群で 30.0%（3/10 名），コホート 2 の RTH258 群で 10.0%（1/10 名），ラニビズマブ群で 100.0%（6/6 名）であった。PT 別に，ステージ 1 の RTH258 群で 2 名以上に発現した事象は気管支炎であり，コホート 1 の

RTH258 群で 2 名に認められた。ラニビズマブ群で 2 名以上に発現した事象は基底細胞癌であり，2 名に認められた。

ステージ 2 での眼以外の有害事象発現率は，コホート 3 の RTH258 群で 60.0%（6/10 名），コホート 4 の RTH258 群で 50.0%（5/10 名），ラニビズマブ群で 33.3%（2/6 名）であった。PT 別に，ステージ 2 では，いずれの投与群でも 2 名以上に発現した事象はなかった。

Table 4-17　ステージ 1 での有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C-13-001 試験，SAF）

	コホート 1			コホート 2			コホート 1 + 2		
SOC	RTH258 1.2 mg/10 µL INJ (N = 10)			RTH258 1 mg/8.3 µL INF (N = 10)			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ (N = 6)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
合計	3	(30.0)	5	1	(10.0)	1	6	(100.0)	7
感染症および寄生虫症	2	(20.0)	2	1	(10.0)	1	1	(16.7)	1
気管支炎	2	(20.0)	2	0		0	0		0
鼻咽頭炎	0		0	1	(10.0)	1	0		0
歯膿瘍	0		0	0		0	1	(16.7)	1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0	0		0	2	(33.3)	3
基底細胞癌	0		0	0		0	2	(33.3)	3
傷害，中毒および処置合併症	0		0	0		0	2	(33.3)	2
転倒	0		0	0		0	1	(16.7)	1
恥骨骨折	0		0	0		0	1	(16.7)	1
胃腸障害	1	(10.0)	2	0		0	0		0
齲歯	1	(10.0)	1	0		0	0		0
下痢	1	(10.0)	1	0		0	0		0
臨床検査	0		0	0		0	1	(16.7)	1
耳生検	0		0	0		0	1	(16.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(10.0)	1	0		0	0		0
骨粗鬆症	1	(10.0)	1	0		0	0		0

Source：Table 14-277

INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

N = SAF の被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数

同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

Table 4-18　ステージ 2 での有害事象発現被験者数・発現率：眼以外（C-13-001 試験，SAF）

	コホート 3			コホート 4			コホート 3 + 4		
	RTH258 0.6 mg/10 µL INJ			RTH258 0.5 mg/8.3 µL INF			ラニビズマブ 0.5 mg/50 µL INJ		
SOC	(N = 10)			(N = 10)			(N = 6)		
PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
合計	6	(60.0)	12	5	(50.0)	5	2	(33.3)	3
胃腸障害	1	(10.0)	2	1	(10.0)	1	1	(16.7)	1
下痢	1	(10.0)	1	0		0	0		0
嚥下障害	1	(10.0)	1	0		0	0		0
悪心	0		0	0		0	1	(16.7)	1
歯痛	0		0	1	(10.0)	1	0		0
感染症および寄生虫症	2	(20.0)	2	1	(10.0)	1	0		0
鼻咽頭炎	1	(10.0)	1	0		0	0		0
肺炎	1	(10.0)	1	0		0	0		0
上気道感染	0		0	1	(10.0)	1	0		0
代謝および栄養障害	0		0	2	(20.0)	2	0		0
糖尿病	0		0	1	(10.0)	1	0		0
高コレステロール血症	0		0	1	(10.0)	1	0		0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(20.0)	2	0		0	0		0
基底細胞癌	1	(10.0)	1	0		0	0		0
脂漏性角化症	1	(10.0)	1	0		0	0		0
血管障害	1	(10.0)	1	0		0	1	(16.7)	1
高血圧	1	(10.0)	1	0		0	1	(16.7)	1
傷害，中毒および処置合併症	1	(10.0)	3	0		0	0		0
転倒	1	(10.0)	2	0		0	0		0
外傷性出血	1	(10.0)	1	0		0	0		0
内分泌障害	0		0	0		0	1	(16.7)	1
アンドロゲン欠乏症	0		0	0		0	1	(16.7)	1
免疫系障害	0		0	1	(10.0)	1	0		0
季節性アレルギー	0		0	1	(10.0)	1	0		0
臨床検査	1	(10.0)	1	0		0	0		0
血圧上昇	1	(10.0)	1	0		0	0		0
筋骨格系および結合組織障害	1	(10.0)	1	0		0	0		0
関節炎	1	(10.0)	1	0		0	0		0

Source：Table 14-280
INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入
N = SAF の総被験者数，n = 有害事象を発現した被験者数，E = 有害事象の件数
同一被験者に同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，「n」欄には「1」を，「E」欄には発現した有害事象の件数をカウントした。

2）副作用（治験薬との関連あり，又は治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象）

- 被験眼

治験薬との関連ありと判断された被験眼の有害事象は，ステージ 1，ステージ 2 ともになかった（Table 14-313，Table 14-316）。

ステージ 1 で治験薬投与手技との関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は，ステージ 1 ではコホート 1 の RTH258 群で 50.0%（5/10 名），コホート 2 の RTH258 群で 30.0%（3/10 名），ラニビズマブ群で 16.7%（1/6 名）であった（Table 14-313）。PT 別に，RTH258 群で発現した事象は，コホート 1 では結膜出血，角膜上皮欠損，眼瞼そう痒症，眼部不快感及び細菌性角膜炎が各 1 名，コホート 2 では結膜出血が 2 名，眼痛及び眼刺激が各 1 名であった。ラニビズマブ群の 1 名では眼痛，眼の異物感及び眼の異常感が認められた。

ステージ 2 で治験薬投与手技との関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は，ステージ 2 ではコホート 3 の RTH258 群で 10.0%（1/10 名），コホート 4 の RTH258 群で 20.0%（2/10 名），ラニビズマブ群で 16.7%（1/6 名）であった（Table 14-316）。PT 別に，RTH258 群で発現した事象は，コホート 3 の 1 名で結膜出血及び眼刺激，コホート 4 では眼痛が 2 名，結膜充血が 1 名であった。ラニビズマブ群では結膜出血が 1 名に認められた。

- 眼以外

治験薬，及び治験薬投与手技との関連ありと判断された眼以外の有害事象は，ステージ 1，ステージ 2 ともになかった（Table 14-307，Table 14-310）。

3）重症度別の有害事象

- 被験眼

被験眼の重度の有害事象は，ステージ 1 のコホート 2 の RTH258 群で 1 名のみに眼痛が認められた（Table 14-295，Table 14-298）。当該事象は，治験薬との関連なしと判断された。

- 眼以外

眼以外の重度の有害事象は，ステージ 1 では，ラニビズマブ群の 1 名に 1 件（恥骨骨折）が認められた。ステージ 1 の RTH258 群では重度の有害事象は認められなかった。ステージ 2 では，コホート 3 の RTH258 群 1 名に 3 件（転倒 2 件及び肺炎 1 件）認められた（Table 14-289，Table 14-379，Table 14-292，Table 14-382）。ステージ 2 のその他の投与群では重度の有害事象は認められなかった。認められた重度の有害事象は，いずれも治験薬との関連なしと判断された。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

コホート 3 の RTH258 群の 1 名が肺炎にて死亡した（Table 14-382）。肺炎は Day 60（2 回目の投与から 25 日後）に発現し，重症度は重度であった。被験者は，肺炎の発現から 91 日後に死亡した。当該事象は治験薬との関連なしと判断された（Table 14-382）。

2）重篤な有害事象

- 被験眼

被験眼の重篤な有害事象は，ステージ 1，ステージ 2 ともになかった（Table 4-11，Table 4-12）。

- 眼以外

眼以外の重篤な有害事象は，ステージ 1 では，ラニビズマブ群の 1 名に重度の恥骨骨折が認められた。当該事象は Day 35（2 回目の投与から 6 日後）に発現し，治療により 43 日後に消失した。治験薬との関連なしと判断された（Table 14-379）。ステージ 1 の RTH258 群では重篤な有害事象は認められなかった。ステージ 2 では，コホート 3 の RTH258 群で 1 名に 3 件（転倒 2 件及び肺炎 1 件），重篤な有害事象が認められた。肺炎にて死亡した被験者で，転倒 2 件はいずれも Day 60（2 回目の投与から 25 日後）に発現し，1 件は治療により同日に消失し，もう 1 件は発現日の翌日に消失した。これらの事象は，治験薬との関連なしと判断された（Table 14-382）。ステージ 2 のその他の投与群では，重篤な有害事象は認められなかった。

（4）投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14-379，Table 14-382）。

（5）臨床検査

本試験では，臨床検査による安全性の評価は実施しなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

概して，バイタルサイン（脈拍数及び血圧）のベースラインからの変化は軽微であり，試験期間を通じて増加又は減少の傾向は認められなかった（Figure 14-65，Figure 14-68，Figure 14-71，Figure 14-74，Figure 14-77，Figure 14-80，Table 14-493，Table 14-496，Table 14-499，Table 14-502，Table 14-505，Table 14-508）。

2）眼科学的検査

眼科学的検査の結果から，新たな安全性上の懸念は特定されなかった（Table 14-523，Table 14-526，Table 14-541，Table 14-544，Table 14-553，Table 14-556，Table 14-565，Table 14-568，Table 14-577，Table 14-580，Table 14-589，Table 14-592，Table 14-601，Table 14-604，Table 14-613，Table 14-616，Table 14-631，Table 14-634，Figure 14-101，Figure 14-104）。

PK/PD の結果

該当なし

免疫原性の結果

該当なし

4.3.2 A2309 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-2-2309 試験

試験の標題

A single-arm, open-label, multicenter, phase IIIb study to collect safety and electrocardiogram data on brolucizumab 6 mg intravitreal treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration

治験実施医療機関

計 3 医療機関（米国）

試験期間

2019 年 6 月 7 日（最初の被験者の初回来院日）～2019 年 7 月 9 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 IIIb 相

目的

主要目的

滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象に，Brolucizumab（以下，RTH258）6 mg の単回硝子体内投与後の心電図に関する情報を収集する。

副次目的

nAMD 患者を対象に，RTH258 の単回硝子体内投与後の安全性データを収集する。

試験方法

本試験は，nAMD 患者を対象に，RTH258 6 mg を単回硝子体内投与後の心電図データ収集を目的とした，多施設共同，非遮蔽，単群，第 IIIb 試験である。本試験は，スクリーニング期（最長 2 週間），治療期（3 日間），追跡調査期（4 週間）の 3 期で構成された。

被験者の同意取得後，スクリーニング検査を実施し，適格性を確認した。ベースライン時（Day 1）に再度適格と判断された被験者は，同日に RTH258 6 mg を硝子体内投与された。心電図測定は，スクリーニング時及び Day 1 の RTH258 投与約 2 時間前に標準 12 誘導心電図（各 3 回），RTH258 投与の約 1 時間前から投与 48 時間後（Day 3）までホルター心電図，Day 3 のホルター心電図後に，標準 12 誘導心電図（各 3 回）を測定した。その後，Day 8 に最終評価を，Day 31 に安全性追跡調査を実施した。

目標被験者数

約 10～15 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

nAMD と診断された男女

用量及び投与方法

RTH258 6 mg/0.05 mL を Day 1 に単回硝子体内投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 2 週間（Day −14～1）

治療期：3 日間（Day 1～3）

追跡調査期：4 週間（Day 3～31）

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

有効性

該当なし

安全性

- 心電図
- 有害事象（眼及び眼以外）

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

すべての解析は，安全性解析対象集団（Safety analysis set，SAF）を対象に実施した。

- SAF：RTH258 6 mg/0.05 mL が投与された全被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

安全性評価は SAF を対象に実施した。

心電図は，測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量の記述統計量，及び臨床的に注目すべき心電図異常がみられた被験者の一覧を作成した。なお，主要評価項目は，RTH258 6 mg の単回硝子体内投与 20～24 時間後の心電図パラメータ（HR，PR，QRS，QTcF）の変化とした。注目すべき心電図異常の定義は，第 5 部に添付した治験総括報告書（9.7.4.2 項）に示した。

有害事象は，有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA）version 22.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。本書では，同意取得後に発現した有害事象を要約した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 14 名が登録された。全被験者に RTH258 が投与され，本試験を完了した。

解析したデータセット

治験薬が投与された全被験者（14 名）を SAF に含めた。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性

SAF（N = 14）の年齢中央値は 77.0 歳で，8 名が女性であった。人種は全被験者が白人で，民族は Hispanic 又は Latino が 12 名であった。合併症に対し治療中の被験者も存在したが，いずれの被験者も QT 延長に影響する可能性のある薬剤は投与されていなかった。ベースライン時に多くみられた眼の合併症は，網膜ドルーゼン（14 名中 5 名），核性白内障（14 名中 3 名）であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF に含まれた全 14 名が，治験実施計画書の規定どおり，RTH258 6 mg を 1 回投与された。

（2）心電図

ホルター心電図の結果，RTH258 6 mg の単回硝子体内投与 20，22，24 時間後の心電図パラメータ（HR，PR，QRS，QTcF）の平均値はいずれの項目も正常範囲内であった（Table 4-1）。また，いずれの時点でも，QTcF が新たに 450 msec 超となった被験者，ベースラインから 30 msec 以上増加した被験者はいなかった。

標準 12 誘導心電図の結果，RTH258 6 mg の単回硝子体内投与 48 時間後の心電図パラメータ（HR，PR，QRS，QTcF）の平均値は，ベースライン時点と比較して臨床的に重要な変化は認められなかった（Table 14.3-4.1）。

また，ホルター心電図の結果，RTH258 の投与後 4 名に不整脈関連の心電図所見がみられたが，いずれも臨床的に問題となる事象ではなかった。

Table 4-1　　12 誘導ホルター心電図の心電図パラメータ

Visit/Time	Statistics	Brolucizumab 6 mg N = 14			
		PR interval (msec)	QRS duration (msec)	QTcF interval (msec)	Heart rate (beats/minute)
Baseline	Mean (SD)	175.4 (22.58)	89.0 (11.96)	419.0 (16.38)	72.2 (11.85)
	Median	169.0	88.0	418.0	71.2
	Range	129-223	75-125	388-444	55-96
20 h post-injection	Mean (SD)	165.7 (25.36)	88.4 (11.43)	412.2 (14.28)	82.8 (15.24)
	Median	167.8	86.5	411.0	80.3
	Range	126-204	76-123	393-441	51-104
22 h post-injection	Mean (SD)	170.2 (23.01)	88.7 (11.61)	417.4 (20.56)	78.9 (10.53)
	Median	167.5	87.0	420.2	78.3
	Range	132-208	73-123	371-444	62-94
24 h post-injection	Mean (SD)	175.3 (28.26)	89.5 (10.88)	419.0 (17.71)	75.9 (10.25)
	Median	175.0	88.8	422.2	78.5
	Range	134-232	76-123	383-442	61-93

Source：Table 14.3-5.1
N = 投与被験者数
12 誘導ホルター心電図は，ベースライン，RTH258 6 mg の硝子体内投与 20，22，24 時間後に測定した。
各測定時点とも，各被験者 3 回ずつホルター心電図を測定し，平均値を算出した。
12 誘導ホルター心電図パラメータのベースライン値は，Day 1 の RTH258 6 mg の硝子体内投与 1 時間前に測定した。

（3）有害事象（眼及び眼以外）

14 名中 1 名の被験眼に中等度の眼圧上昇がみられ，治験薬（投与手技含む）と関連ありとされたが，後遺症なく消失した。心血管系の事象を含む全身性の有害事象はみられなかった。

（4）死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。