

目次

2.5 臨床に関する概括評価	9
2.5.1 製品開発の根拠	9
2.5.1.1 背景	9
2.5.1.1.1 nAMD	9
2.5.1.1.1.1 AMDの臨床症状, 疾患分類及び疫学	9
2.5.1.1.1.2 AMDの診断及び治療	10
2.5.1.1.1.3 nAMDの病態	12
2.5.1.1.2 DME	13
2.5.1.1.2.1 DMEの臨床症状及び疫学	13
2.5.1.1.2.2 DMEの診断及び治療	14
2.5.1.1.2.3 DMEの病態	20
2.5.1.1.3 本剤によるnAMD及びDME治療の科学的根拠	21
2.5.1.2 臨床開発計画	22
2.5.1.2.1 海外における臨床開発	22
2.5.1.2.2 国内における臨床開発	23
2.5.1.3 本承認申請における臨床データパッケージ	23
2.5.1.4 GCP遵守	25
2.5.1.4.1 nAMD試験	25
2.5.1.4.2 DME試験	26
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	26
2.5.2.1 製剤開発過程	26
2.5.2.2 分析法	26
2.5.2.2.1 血漿中ファリシマブ濃度分析法	26
2.5.2.2.2 房水中ファリシマブ濃度分析法	26
2.5.2.2.3 血漿中抗ファリシマブ抗体の検出法	27
2.5.2.2.4 血漿中総Ang-2の分析法	27
2.5.2.2.5 血漿中遊離Ang-2の分析法	27
2.5.2.2.6 房水中遊離Ang-2の分析法	27
2.5.2.2.7 血漿中遊離VEGFの分析法	27
2.5.2.2.8 房水中遊離VEGFの分析法	27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	27
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた試験	27
2.5.3.2 健康成人での薬物動態	27
2.5.3.3 患者での薬物動態	27
2.5.3.3.1 BP28936試験 (海外第I相臨床試験)	27

2.5.3.3.2 JP39844試験（国内第I相臨床試験）	28
2.5.3.3.3 BP29647試験（海外第II相試験）	30
2.5.3.3.4 CR39521試験（海外第II相試験）	30
2.5.3.3.5 GR40306試験（国際共同第III相試験）	30
2.5.3.3.6 GR40844試験（海外第III相試験）	30
2.5.3.3.7 BP30099試験（海外第II相試験）	30
2.5.3.3.8 GR40349試験（国際共同第III相試験）	31
2.5.3.3.9 GR40398試験（海外第III相試験）	31
2.5.3.4 吸収・分布・代謝・排泄	31
2.5.3.5 試験間及び疾患間での薬物動態の比較	32
2.5.3.6 蓄積性	32
2.5.3.7 日本人と外国人の薬物動態の比較	32
2.5.3.8 曝露量 - 反応性解析	32
2.5.3.9 内因性要因の検討	33
2.5.3.9.1 年齢	33
2.5.3.9.2 ADA	33
2.5.3.9.3 肝障害, 腎障害	33
2.5.3.9.4 民族差の検討	33
2.5.3.10 外因性要因の検討	33
2.5.3.11 ファリシマブの薬力学特性	34
2.5.3.12 免疫原性	34
2.5.3.13 薬物相互作用	34
2.5.3.14 QT/QTc間隔に対する影響	34
2.5.4 有効性の概括評価	34
2.5.4.1 nAMD試験の概略	34
2.5.4.1.1 nAMD試験のデザイン	34
2.5.4.1.2 患者背景	37
2.5.4.1.3 有効性の結果	37
2.5.4.1.4 部分集団における主要評価項目の結果の比較	42
2.5.4.1.5 効果の持続性	43
2.5.4.1.6 日本部分集団における有効性	43
2.5.4.2 DME試験の概略	44
2.5.4.2.1 DME試験のデザイン	44
2.5.4.2.2 患者背景	46
2.5.4.2.3 有効性の結果	47
2.5.4.2.4 部分集団における結果の比較	55
2.5.4.2.4.1 主要評価項目	55

2.5.4.2.4.2 重要な副次的評価項目	57
2.5.4.2.5 効果の持続性.....	59
2.5.4.2.6 日本部分集団における有効性.....	59
2.5.4.3 推奨用法・用量の設定根拠.....	60
2.5.4.3.1 nAMD	60
2.5.4.3.2 DME.....	61
2.5.4.4 有効性の成績のまとめ	61
2.5.4.4.1 nAMD	61
2.5.4.4.2 DME.....	62
2.5.5 安全性の概括評価	63
2.5.5.1 nAMDにおける安全性の概括評価.....	63
2.5.5.1.1 全般的な曝露状況.....	63
2.5.5.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性.....	63
2.5.5.1.3 安全性の結果.....	63
2.5.5.1.4 眼に発現したAESI.....	65
2.5.5.1.4.1 視力を脅かす有害事象.....	65
2.5.5.1.5 眼に発現した注目すべき有害事象.....	65
2.5.5.1.5.1 眼内炎症.....	65
2.5.5.1.5.2 網膜血管閉塞事象.....	66
2.5.5.1.6 眼以外に発現したAESI.....	66
2.5.5.1.7 外部判定によるAPTCで定義された動脈血栓塞栓事象	67
2.5.5.1.8 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	67
2.5.5.1.9 日本部分集団における安全性.....	67
2.5.5.1.10 GR40306試験及びGR40844試験の52週時までの有害事象	68
2.5.5.1.11 GR40306試験の日本部分集団及び日本延長コホート	68
2.5.5.2 DMEにおける安全性の概括評価	69
2.5.5.2.1 全般的な曝露状況.....	69
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性.....	69
2.5.5.2.3 安全性の結果.....	70
2.5.5.2.4 眼に発現したAESI.....	71
2.5.5.2.4.1 視力を脅かす有害事象.....	71
2.5.5.2.5 眼に発現した注目すべき有害事象.....	72
2.5.5.2.5.1 眼内炎症.....	72
2.5.5.2.5.2 網膜血管閉塞事象.....	73
2.5.5.2.6 眼以外に発現したAESI.....	73
2.5.5.2.7 外部判定によるAPTCで定義された動脈血栓塞栓事象	73
2.5.5.2.8 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	74

2.5.5.2.9 日本部分集団における安全性.....	74
2.5.5.3 nAMD及びDME共通の項目.....	75
2.5.5.3.1 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響.....	75
2.5.5.3.2 薬物相互作用.....	75
2.5.5.3.3 妊娠及び授乳時の使用.....	75
2.5.5.3.4 過量投与.....	75
2.5.5.3.5 薬物乱用.....	76
2.5.5.3.6 離脱症状及び反跳現象.....	76
2.5.5.3.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	76
2.5.5.4 市販後データ.....	76
2.5.5.5 安全性成績のまとめ及び結論.....	76
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	76
2.5.6.1 治療の背景.....	76
2.5.6.1.1 疾患又は症状.....	76
2.5.6.1.2 現行の治療.....	76
2.5.6.2 ベネフィット.....	77
2.5.6.3 リスク.....	77
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価.....	77
2.5.7 参考文献.....	82

図一覧

図 2.5.1.1.1.2-1 AMDの治療指針.....	11
図 2.5.1.1.1.3-1 正常及びAMDの眼の概略.....	13
図 2.5.1.1.2.2-1 日本におけるDMEの治療指針.....	14
図 2.5.1.1.2.2-2 海外におけるDMEの治療指針.....	19
図 2.5.1.1.2.2-3 抗VEGF薬による治療指針.....	20
図 2.5.1.1.2.3-1 糖尿病患者の眼内におけるVEGF-A及びAng/Tie-2シグナル伝達の概要.....	21
図 2.5.3.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差） （JP39844試験）.....	29
図 2.5.4.1.1-1 試験デザイン（GR40306試験及びGR40844試験）.....	36
図 2.5.4.1.3-1 BCVAのベースラインからの平均変化量の推移（GR40306試験, ITT）.....	41
図 2.5.4.1.3-2 BCVAのベースラインからの平均変化量の推移（GR40844試験, ITT）.....	42
図 2.5.4.1.4-1 主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（nAMD統合解析, ITT）.....	43
図 2.5.4.2.1-1 試験デザイン（GR40349試験及びGR40398試験）.....	45
図 2.5.4.2.1-2 主要評価項目におけるGraph-Based Testing Procedure.....	46
図 2.5.4.2.3-1 BCVAのベースラインからの平均変化量の推移（GR40349試験, ITT）.....	54
図 2.5.4.2.3-2 BCVAのベースラインからの平均変化量の推移（GR40398試験, ITT）.....	55
図 2.5.4.2.4.1-1 主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（DME統合解析, ITT）.....	56
図 2.5.4.2.4.2-1 重要な副次的評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（DME統合	

解析, ITT) 58

表一覧

表 2.5.1.1.1.2-1 AMDの診断基準22) 10

表 2.5.1.1.2.2-1 DR及びDMEの国際分類58) 16

表 2.5.1.1.2.2-2 高所得国におけるDR*及びDMEの国際分類に基づくスクリーニング及び眼科
専門医への紹介の推奨58) 17

表 2.5.1.1.2.2-3 中・低所得国におけるDR*及びDMEの国際分類に基づくスクリーニング及び
眼科専門医への紹介の推奨58) 17

表 2.5.1.1.2.2-4 高所得国及び中・低所得国におけるDMEの重症度に基づくフォローアップの
スケジュールと管理58) 18

表 2.5.1.3-1 本承認申請における臨床データパッケージ (nAMD) 24

表 2.5.1.3-2 本承認申請における臨床データパッケージ (DME) 25

表 2.5.3.3.1-1 本剤単回及び反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ
(BP28936試験) 28

表 2.5.3.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ
(JP39844試験) 29

表 2.5.4.1.1-1 第III相臨床試験の主な特徴 (nAMD) 35

表 2.5.4.1.3-1 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40306試験, ITT) 39

表 2.5.4.1.3-2 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40844試験, ITT) 40

表 2.5.4.2.1-1 第III相臨床試験の主な特徴 (DME) 44

表 2.5.4.2.3-1 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40349試験, ITT) 50

表 2.5.4.2.3-2 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40398試験, ITT) 52

表 2.5.6.4-1 nAMD治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価 78

表 2.5.6.4-2 DME治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価 80

略語一覧

略号	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AGE	advanced glycation end products	最終糖化産物
AH	aqueous humor	房水
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
Ang-1	angiopoietin-1	アンジオポエチン-1
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
APTC	anti-platelet Trialists' Collaboration	—
AREDS	age-related eye disease study	—
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-28d}	area under concentration-time curve from Time 0 to 28d	投与後0日から28日までの AUC
AUC _{inf}	area under concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後0時間から無限時間までの AUC
ATE	arterial thromboembolic events	動脈血栓塞栓事象
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CST	central subfield thickness	中心領域網膜厚
dBCVA	change of BCVA from baseline	BCVA の絶対変化量
dCST	change of CST from baselin	CST の絶対変化量
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DR	diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	—
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
EURETIN A	The European Society of Retina Specialists	—
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体

略号	英名	和名
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HIF	hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1	—
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	—
IOI	intraocular inflammation	眼内炎症
ITT	intent-to-treat	—
IVT	intravitreal	硝子体内
k	plasma elimination rate constant	消失速度定数
k _{VH}	VH elimination rate constant	硝子体からの消失速度定数
LDL	low-density lipoprotein	—
LLD	low luminance deficit	—
MAD	multiple ascending dose	反復投与用量漸増
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	—
MMRM	mixed-effect models for repeated measures	経時測定データに対する混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25	—
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層計
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
pdBCVA	percent change of BCVA from baseline	BCVA の%変化量
pdCST	percent change of CST from baseline	CST の%変化量
PDR	proliferative diabetic retinopathy	増殖糖尿病網膜症
PDT	photodynamic therapy	光線力学的療法
PRN	pro re nata	—
PTI	personalized treatment interval	—
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
Q8W	every 8 weeks	8週間隔
Q12W	every 12 weeks	12週間隔
Q16W	every 16 weeks	16週間隔
QOL	quality of life	—
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖

略号	英名	和名
SAD	single ascending dose	単回投与用量漸増
SD	standard deviation	標準偏差
SIMOA	single molecule array	—
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
Tie-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2	—
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
V_c	distribution volume of the plasma compartment	血漿コンパートメントの分布容積
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A	血管内皮増殖因子 A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
VH	vitreous humor	硝子体
wAMD	wet age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性

2.5 臨床に関する概括評価

ファリシマブ（遺伝子組換え）（以降、ファリシマブ又は別名 RO6867461）は、F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以降、Roche 社）で創製された、血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A）及びアンジオポエチン-2（angiopoietin-2, Ang-2）に選択的に結合する新規ヒト化二重特異性免疫グロブリン G（IgG）1抗体である。VEGF-A に結合する Fab ドメインは高い親和性で VEGF-A に結合し、Ang-2 に結合する Fab ドメインは高い親和性と高い選択性で Ang-2 に結合する。Fc ドメインはエフェクター細胞上の Fc γ 受容体及び胎児性 Fc 受容体（FcRn）へ結合しないよう改変されている。ファリシマブ製剤（以降、本剤）は、海外では Roche 社により、日本においては中外製薬株式会社により、開発が進められている。

新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration, nAMD, 別名滲出型加齢黄斑変性, wAMD）患者を対象とし、アフリバルセプトを対照とした2つの第 III 相二重遮蔽ランダム化試験（GR40306試験 [TENAYA 試験] 及び GR40844試験 [LUCERNE 試験]）において、本剤の有効性及び安全性が確認された。また、糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema, DME）患者を対象とし、アフリバルセプトを対照とした2つの第 III 相二重遮蔽ランダム化試験（GR40349試験 [YOSEMITE 試験] 及び GR40398試験 [RHINE 試験]）において、本剤の有効性及び安全性が確認された。

更に、GR40306試験及び GR40349試験の日本部分集団において、本剤の有効性及び安全性が確認された。日本人の nAMD 患者及び DME 患者を対象とした第 I 相非遮蔽用量漸増反復投与試験（JP39844試験）において、日本人における本剤の安全性が評価された。

これらの結果を基に、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 nAMD

2.5.1.1.1.1 AMD の臨床症状、疾患分類及び疫学

1) AMD の臨床症状及び疾患分類

加齢黄斑変性（age-related macular degeneration, AMD）は、加齢に伴う網膜色素上皮細胞の変性により、黄斑異常を発現する疾患である^{1)・2)}。AMD は、変視症（視界の中心部の歪み）、視力低下・中心暗点（中央部の視力喪失）、又は色覚異常の症状が現れ、これらが進行すると運転や読書等の日常生活に支障が生じるようになり、最終的には失明に至る可能性がある疾患である³⁾。

AMD には、nAMD 及び萎縮型 AMD の2種類がある（表 2.5.1.1.1.2-1）。nAMD は、脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization, CNV）が認められる AMD であり⁴⁾、患者割合は低いものの⁵⁾、視力低下の主型となっている⁶⁾。萎縮型 AMD は地図状萎縮が形成される AMD であり^{4)・6)}、網膜色素上皮が萎縮することで網膜・脈絡膜が障害され、視力が徐々に低下する³⁾。

2) 疫学

世界の AMD 患者数は、約1億9600万人と推定され、世界人口の高齢化に伴い AMD 患者数も増加すると推測されている⁷⁾。AMD は、視力障害の主な原因疾患の一つで^{7)・8)}、失明原因の第3位であり⁹⁾、米国では2004年に約1.5%、約175万人が罹患しており、2020年に約295万人に増加すると推定されている¹⁰⁾。イギリスでは、50歳以上の患者における後期 AMD（中心窩から2乳頭径以内に nAMD 又は何らかの地図状萎縮が認められる AMD¹¹⁾）の有病率は2012年に約2.4%、約51万人で、2020年に約68万人に増加すると推定されている¹²⁾。AMD のアジア人の有病率は早期 AMD（前駆病変が認められる）患者が6.8%、後期 AMD 患者が0.56%で、白人

では早期 AMD が8.8%，後期 AMD が0.59%と報告されており，アジア人ではやや少ない傾向が報告されている^{7) ,13)}。EU における萎縮型 AMD 及び nAMD の有病率はそれぞれ1.0%及び1.4%¹⁴⁾，米国ではそれぞれ0.5%及び0.3%¹⁵⁾と報告されている。

日本の AMD 患者数は，後期 AMD と診断された患者が1.4%との2007年の久山町研究¹⁶⁾ から，日本全体の人口に換算すると約69万人と推計されている¹⁷⁾。1998年の久山町研究では，後期 AMD と診断された患者は0.87%で¹⁸⁾，日本全体の人口に換算すると AMD 患者数は約37万人と推計されていた¹⁷⁾ ことから，日本においても AMD の患者数の増加が推計されている。また，萎縮型 AMD 有病率は1998年から2012年まで0.1%のままであったが，nAMD 有病率は0.7%から1.5%に増加している¹⁹⁾。AMD は視力障害の原因疾患の一つであり²⁰⁾，発症の危険因子は喫煙と考えられている^{16) ,21)}。

2.5.1.1.1.2 AMD の診断及び治療

日本における AMD の診断基準を表 2.5.1.1.1.2-1に示した。

AMD は，50歳以上で，中心窩を中心とした直径6,000 μm 以内の領域において，主要所見である CNV，漿液性網膜色素上皮剥離，出血性網膜色素上皮剥離，線維性瘢痕のいずれかの病変により診断される。随伴所見として滲出性変化（網膜下灰白色斑，硬性白斑，網膜浮腫，漿液性網膜剥離）及び網膜又は網膜下出血が挙げられている^{1) ,4) ,22)}。

表 2.5.1.1.1.2-1 AMD の診断基準²²⁾

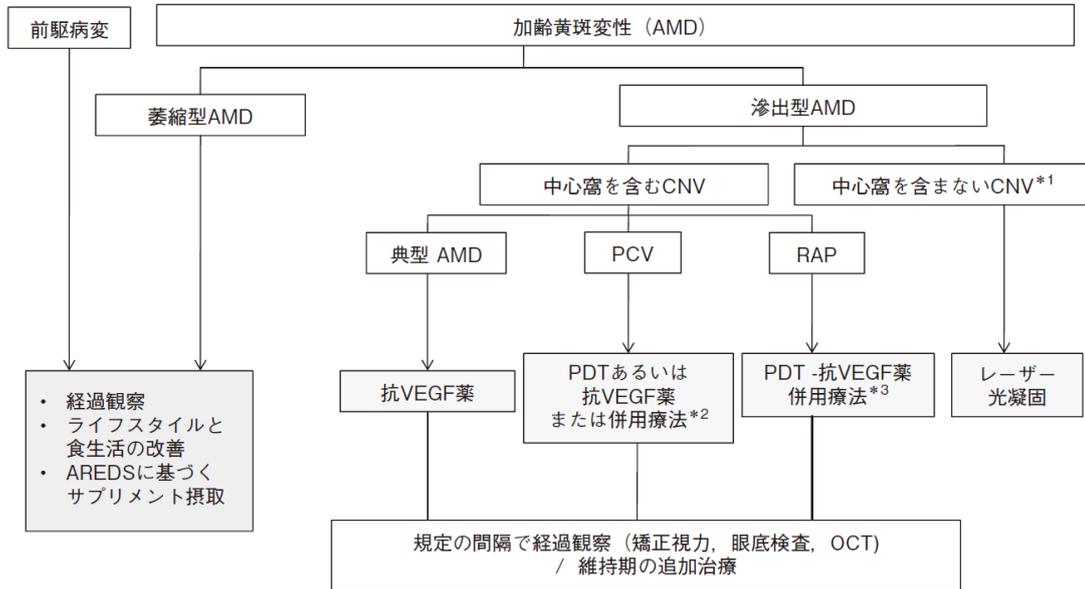
<p>年齢50歳以上の症例において，中心窩を中心とする直径6,000 μm 以内の領域に以下の病変が認められる。</p> <p>i. 前駆病変</p> <p>軟性ドルーゼン，網膜色素上皮異常が前駆病変として重要である。</p> <p>ii. 滲出型加齢黄斑変性</p> <p>主要所見：以下の主要所見の少なくとも1つを満たすものを確診例とする。</p> <p>①脈絡膜新生血管</p> <p>②漿液性網膜色素上皮剥離</p> <p>③出血性網膜色素上皮剥離</p> <p>④線維性瘢痕</p> <p>随伴所見：以下の所見を伴うことが多い。</p> <p>①滲出性変化：網膜下灰白色斑（網膜下フィブリン），硬性白斑，網膜浮腫，漿液性網膜剥離</p> <p>②網膜又は網膜下出血</p> <p>iii. 萎縮型加齢黄斑変性</p> <p>脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な地図状萎縮を伴う。</p> <p>iv. 除外規定</p> <p>近視，炎症性疾患，変性疾患，外傷などによる病変を除外する。</p>
--

日本における AMD の治療指針²¹⁾ を図 2.5.1.1.1.2-1に示した。

nAMD の治療の目的は，CNV の伸長抑制又は退縮による視力の維持又は改善である³⁾。まず CNV の位置をフルオレセイン蛍光眼底造影検査又はインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査により特定し，中心窩を含まない CNV にはレーザー光凝固術，中心窩を含む CNV には抗 VEGF 薬，ポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal vasculopathy, PCV）には光線力学的療法（photodynamic therapy, PDT），抗 VEGF 薬，又はこれらの併用，網膜血管腫状増殖（retinal angiomatous proliferation, RAP）には PDT 及び抗 VEGF 薬の併用が推奨されている。

これらによる初回治療後は、規定の間隔で矯正視力，眼底検査，光干渉断層計（optical coherence tomography, OCT）検査所見をもとに経過観察を継続し，適切な治療を追加する²¹⁾。

図 2.5.1.1.1.2-1 AMD の治療指針²¹⁾



AREDS = Age-Related Eye Disease Study; CNV = choroidal neovascularization; OCT = optical coherence tomography; PDT = photodynamic therapy; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; VEGF = vascular endothelial growth factor.

*1 特に中心窩外 CNV のことを指す。傍中心窩 CNV に対しては，治療者自身の判断で中心窩を含む CNV に準じて治療を適宜選択する。

*2 視力0.5以下の症例では，PDT を含む治療法（PDT 単独又は PDT-抗 VEGF 薬併用療法）が推奨される。視力0.6以上の症例では抗 VEGF 薬単独療法を考慮する。

*3 治療回数の少ない PDT-抗 VEGF 薬併用療法が主として推奨される。視力良好眼では抗 VEGF 薬単独療法も考慮してよい。

VEGF-A は nAMD における重要な疾患進展因子と考えられており，VEGF-A の眼内濃度低下又は VEGF-A の活性抑制が最も効率的な治療法の1つである¹⁾。抗 VEGF 薬は現在，視力に関わらずラニビズマブ，アフリベルセプト又はブロルシズマブの硝子体内投与が主に使用されている。ラニビズマブの第 III 相臨床試験である MARINA 試験²³⁾ /ANCHOR 試験²⁴⁾ において，4 週ごと0.5 mg のラニビズマブの硝子体内投与が24カ月時点のベースラインからの最高矯正視力（best corrected visual acuity, BCVA）の平均変化量を改善することが示されている。また，HARBOR 試験²⁵⁾ においては導入療法（1カ月ごと3回，0.5 mg のラニビズマブの硝子体内投与）の後，1カ月ごとの視力検査，眼底検査，OCT 検査による経過観察で再治療が必要と判断された場合に0.5 mg のラニビズマブの硝子体内投与を再度行う方法（pro re nata 投与，PRN 投与）により，CATT 試験²⁶⁾ においては導入療法（1カ月ごと1年間，0.5 mg のラニビズマブの硝子体内投与）の後，1カ月ごとの来院を基本とした PRN 投与により，2年後でも毎月1回のラニビズマブの硝子体内投与と同様の視力改善効果及び視力の維持が示されている。アフリベルセプトの第 III 相臨床試験である VIEW1, 2試験²⁷⁾ において，導入療法（4週ごと3回，2 mg のアフリベルセプトの硝子体内投与）の後，16週時以降は2カ月ごとの硝子体内投与により，1年後にラニビズマブ0.5 mg の毎月投与と同様の視力改善効果が示されている。ブロルシズマブの第 III 相臨床試験である HAWK 試験及び HARRIER 試験²⁸⁾ において，導入療法（4週ごと3回，3 mg 又は6 mg のブロルシズマブの硝子体内投与）の後，最長12週ごと3 mg 又は6 mg のブロルシズマブの硝子体内投与により，48週後にアフリベルセプト2 mg の導入療法後，8週ごとの硝子体内投与と同様の視力改善効果が示されている。

PDT は，ベルテポルフィンの静脈内投与とともに眼科用 PDT 用レーザー光を照射すること

で、網膜下の CNV を選択的に閉塞させ、CNV に伴う滲出、出血及び血管伸長を停止させる療法である¹⁾。ベルテポルフィン²⁾は血中では LDL に選択的に移行し、LDL は CNV における増殖性内皮細胞で取り込みが増加していることから、ベルテポルフィン²⁾は CNV の内皮細胞に選択的に分布する。

海外における AMD の診断基準及び治療指針は、The European Society of Retina Specialists (EURETINA) のガイドライン²⁹⁾ 及び American Academy of Ophthalmology の preferred practice pattern guideline³⁰⁾ に示されている。

海外における AMD の診断においては先ず、視力低下又は変視症の患者に対して AMD の家族歴及び喫煙習慣等の社会歴を確認するとともに、少なくとも6カ月ごとに、両眼の BCVA、眼底及び眼圧を検査する。眼底検査で網膜浮腫、網膜色素上皮細胞の剥離、又は出血の臨床症状により nAMD が疑われる患者に対しては、フルオレセイン蛍光眼底造影検査、インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査又は OCT 検査等で nAMD の診断を確定するとともに、病変部位の特定及び血管新生の活動性評価を行う。治療中の患者においては疾患活動性評価及び抗 VEGF 薬投与の判断のために、定期的な BCVA 検査及び OCT 検査を実施する。突然の臨床的な病態の悪化や出血等が発生した場合は、フルオレセイン蛍光眼底造影検査及びインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査を繰り返し実施する。

海外における nAMD の治療指針は、日本の治療指針とほぼ同様であり、抗 VEGF 薬（ラニビズマブ、アフリベルセプト、プロルシズマブ）の硝子体内投与が主である。抗 VEGF 薬の治療反応性が乏しい患者における治療オプションとして PDT 及びレーザー光凝固術が推奨されている。

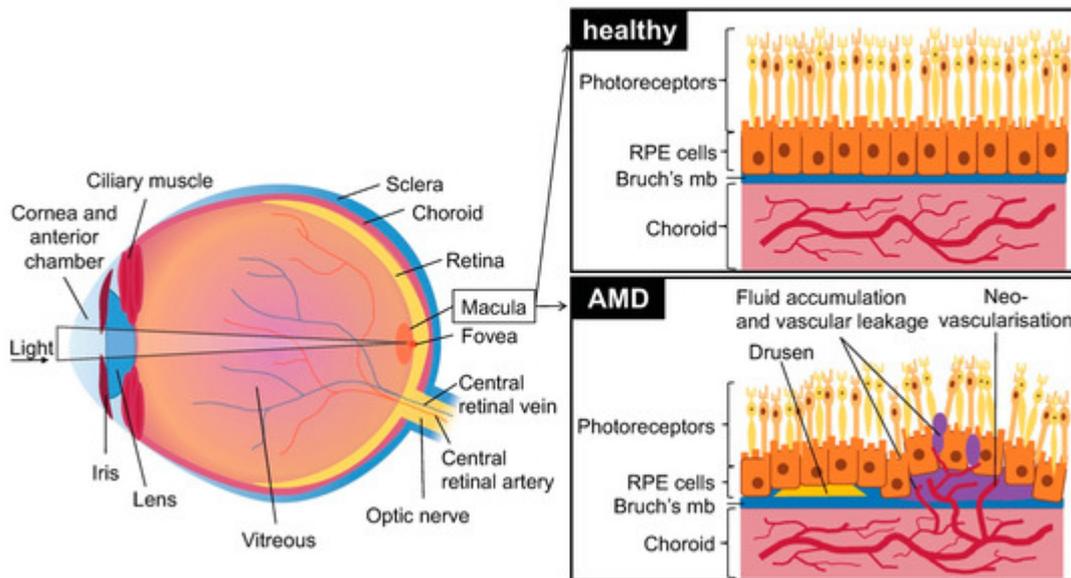
現行治療の問題点は2.5.1.1.3に示した。

2.5.1.1.1.3 nAMD の病態

網膜色素上皮細胞層はブルッフ膜と脈絡膜毛細血管の上に単層を形成し、通常は視細胞への酸素と栄養素の輸送に関与するとともに、視細胞の食事に重要な役割を担っている²⁾。網膜色素上皮細胞とブルッフ膜は脈絡膜と網膜の間のバリアとして機能している（図 2.5.1.1.1.3-1）。nAMD ではドルーゼン及び血管新生、ブルッフ膜と網膜色素上皮細胞の破壊、及びブルッフ膜や網膜色素上皮を貫通した血管の滲出が認められる²⁾。ドルーゼンは、加齢に伴う網膜色素上皮細胞のリソソーム機能障害³¹⁾ 及び網膜色素上皮細胞からのエキソサイトーシスの亢進³²⁾、³³⁾ により、網膜色素上皮細胞が処理しきれなかった網膜の断片、脂質、アミロイド、補体、及び細胞成分等が網膜色素上皮とブルッフ膜の間に蓄積したものである³⁴⁾ -³⁶⁾。

ドルーゼンの蓄積は脈絡膜毛細血管から網膜色素上皮細胞の低酸素状態を誘導し、低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) の産生を介して³⁷⁾、³⁸⁾、又はドルーゼン自体や加齢に伴う最終糖化産物 (advanced glycation end products, AGE) の増加及びその受容体の活性化による炎症を介して³⁹⁾、⁴⁰⁾、VEGF-A の発現を亢進させる。VEGF-A の発現上昇により⁴¹⁾、CNV がブルッフ膜を貫通し網膜色素上皮まで、又は網膜と網膜色素上皮の間に、伸長する³⁶⁾、⁴²⁾。CNV は断裂しやすく透過性が高い血管であり、血漿成分の漏出や出血に伴う網膜内液や網膜下液の貯留を継続的に起こし、黄斑部の損傷及び変性が進行し、萎縮性黄斑癬痕が形成される⁶⁾、⁴³⁾、⁴⁴⁾。更に病態が進行すると、網膜色素上皮細胞のオートファジー及び網膜の断片の除去能力が更に低下し⁴⁵⁾、萎縮性病変の進行とともに視覚機能が低下する⁵⁾、⁴⁶⁾。

図 2.5.1.1.1.3-1 正常及び AMD の眼の概略²⁾



2.5.1.1.2 DME

2.5.1.1.2.1 DME の臨床症状及び疫学

1) DME の臨床症状

DME は、糖尿病網膜症 (diabetic retinopathy, DR) が基になり、黄斑部に血漿成分が漏出し、浮腫が発現する疾患である⁴⁷⁾。DME は、多くの先進国の労働年齢人口における失明の主要原因であり、DR で最も多く認められる視力を脅かす合併症である^{9) .48) .49)}。発症初期には変視のみで視力低下が伴わない場合があるが、長期の罹病により黄斑浮腫が遷延化し、黄斑虚血や黄斑部網膜色素上皮細胞の萎縮、増殖性変化による黄斑部への牽引性網膜剥離を合併することにより、高度の視力低下に至る⁴⁷⁾。DR の病態メカニズムが DME の発症に関与しており、DR の重症化に伴い DME の発症頻度も増加する⁵⁰⁾。

2) 疫学

米国、オーストラリア、欧州、アジアにおける1980～2008年の調査では、糖尿病患者の35.4%にDR、7.5%にDMEが認められ、これらの有病率を2010年の世界の糖尿病人口に外挿すると、約9260万人が何らかのDRに、約2060万人がDMEに罹患していると推計されている⁵¹⁾。米国における1980～1992年の調査では、DRを有する糖尿病患者の10年後において、1型糖尿病の20%、2型糖尿病の14～25%にDMEの発症が報告されている⁵²⁾。米国において、DRは労働年齢における失明の重要な原因である⁵³⁾。DME発症の危険因子は、男性、DRの重症度、HbA1c高値、タンパク尿、高血圧、喫煙である⁵⁴⁾。

DR及びDRに伴う視覚障害の発生率は先進国では糖尿病ケアの進歩に伴って減少している⁵⁵⁾が、糖尿病患者数は世界中で増え続けている⁵⁶⁾。糖尿病患者の多くが、視覚障害や失明に対する予防的治療を受けておらず、今後のDME患者数及び増殖糖尿病網膜症 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者数の増加が推定されており^{57) .58)}、視覚障害による生活の質の低下と社会経済への負荷が懸念されている^{59) .62)}。

日本の糖尿病患者におけるDRの有病率は、2004年報告の久山町研究や2008年報告の舟形町研究によると、15～23%と推計されている^{63) .64)}。2007年から2010年の調査においても、視覚

障害の原因のうち、DR は15.6%と推計されている²⁰⁾。DR による視覚障害が認められる患者の割合は30歳以降上昇し、50歳代～70歳代で高くなり、労働年齢における大きな問題となっている^{20) .59)}。この久山町研究や舟形町研究の結果及び厚生労働省資料を基に、日本におけるDR 患者数は約500万人、PDR 又はDME を有する患者は約110万人と推計されている⁶⁵⁾。

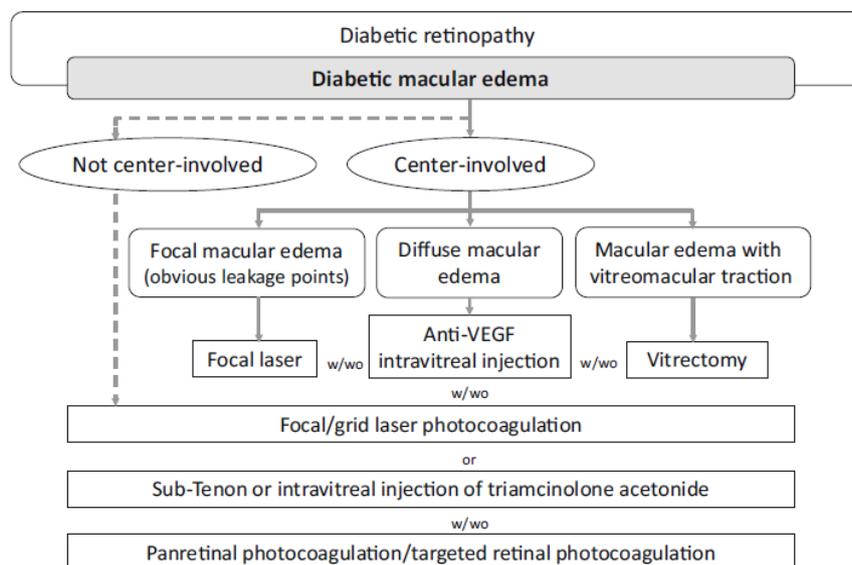
2.5.1.1.2.2 DME の診断及び治療

DME は、眼底検査、OCT 検査、及びフルオレセイン蛍光眼底造影検査による黄斑部の血漿成分の血管外漏出及び浮腫の評価により診断される。眼底検査は、主に網膜の肥厚、硬性白斑の検出及び影響範囲の特定に使用される。OCT 検査は、黄斑部肥厚の定量的評価と浮腫の定性的評価、及び中心窩を含む黄斑浮腫か否かの判定に使用される。フルオレセイン蛍光眼底造影検査は、血管漏出部位の特定に用いられる^{47) .59)}。網膜全域の超広視野フルオレセイン蛍光眼底造影検査により局所性又はびまん性に分類され、DR 及び虚血の重症度の評価、及び治療戦略の決定に用いられる⁵⁹⁾。主な治療法である抗 VEGF 療法における疾患活動性の評価にも、OCT 検査所見が重視されている^{59) .66)}。

日本におけるDME の治療指針を図 2.5.1.1.2.2-1に示した。

DME の全身性管理としては、まずは糖尿病の治療目標に従った血糖、血圧、血中脂質及び腎機能の管理が重要である⁵⁹⁾。DME の治療の目的は、視力の維持又は改善である^{59) .66)}。中心窩を含む黄斑浮腫に対する治療の第一選択肢は、漏出点が明らかな局所性黄斑浮腫に対しては局所レーザー光凝固術、びまん性黄斑浮腫に対しては抗 VEGF 薬の硝子体内投与、明らかな硝子体網膜牽引を伴う黄斑浮腫に対しては硝子体手術である⁶⁶⁾。

図 2.5.1.1.2.2-1 日本におけるDME の治療指針⁵⁹⁾



レーザー光凝固術は、毛細血管瘤からの漏出が主な病態において使用される。毛細血管瘤に対する直接凝固と、びまん性浮腫に対する格子状光凝固の単独もしくは併用による光凝固の治療は、無治療と比較すると、3年後の時点で視力低下のリスクを軽減させることが、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) により報告されている^{47) .67)}。但し、光凝固術は術後のDME の悪化や疼痛を伴う場合があるため、無灌流域に限定した治療が必要である⁶⁸⁾。マイクロパルス閾値下光凝固は、網膜色素上皮にのみ組織反応を起こさせ、瘢痕を生じさせない光凝固術として注目されている^{47) .69)}。

抗 VEGF 薬は、DME に対する治療薬として承認されているラニズマブ及びアフリベルセプトが主に使用されている⁴⁷⁾。ラニズマブの第 III 相臨床試験である RISE 試験及び RIDE 試験では、ラニズマブ0.3 mg を毎月硝子体内投与した群、及び0.5 mg を毎月硝子体内投与した群のベースラインからの BCVA の変化量は、2年時点でそれぞれ12.0文字、11.7文字、3年時点でそれぞれ12.4文字、11.2文字の改善が認められたのに対し、2年間のシヤム投与の後に1年間のラニズマブ0.5 mg を毎月硝子体内投与した群では、2年時点で2.5文字、3年時点で4.5文字の改善であった⁷⁰⁾。アフリベルセプトの第 III 相臨床試験である VIVID 試験（日本、欧州、オーストラリア）及び VISTA 試験（米国）において、アフリベルセプト2.0 mg の毎月硝子体内投与した群のベースラインからの BCVA の変化量は、52週時点で10.5文字（VIVID 試験）、12.5文字（VISTA 試験）の改善が、アフリベルセプト2.0 mg の4週ごと5回投与、以降8週ごとの硝子体内投与した群では10.7文字（VIVID 試験、VISTA 試験とも）の改善が認められたが、レーザー治療群では、1.2文字（VIVID 試験）、0.2文字（VISTA 試験）の改善であった。また、15文字以上の改善が認められた患者割合は、アフリベルセプトを硝子体内投与した群では31～42%であったが、レーザー治療群では7～10%であった⁷¹⁾。

ステロイド薬は、日本ではトリアムシノロンアセトニドが承認されている⁵⁹⁾。トリアムシノロンアセトニドの第 II/III 相臨床試験では、トリアムシノロンアセトニド4 mg 及び8 mg の単回硝子体内投与後、12週時点で非投与群と比べそれぞれ4.7文字、4.0文字の改善が認められた⁷²⁾。一方で、長期投与に関する Diabetic Retinopathy Clinical Research Network による米国の報告では、トリアムシノロンアセトニド（+レーザー治療）群（16週ごと4 mg の硝子体内投与）では24週時点まで視力は改善したが、その後低下し、1年時点及び2年時点の視力は、Sham（+レーザー治療）群と差は認められなかった⁷³⁾。

硝子体手術は、海外においては Lewis ら⁷⁴⁾、日本においては Tachi ら⁷⁵⁾ による報告以降、DME に対する有効性が報告されている。硝子体手術は、後部硝子体と黄斑部の癒着の解除、又は硝子体腔内のケミカルメディエーターの除去及び硝子体腔の浅前房化が、DME の奏効機序と考えられている⁴⁷⁾、⁵⁹⁾。

海外における DME の診断基準及び治療指針は、The International Council of Ophthalmology Guidelines for Diabetic Eye Care 2017に示されている⁵⁸⁾。

DR 及び DME の国際分類を表 2.5.1.1.2.2-1に示した。DR は糖尿病における最も一般的な微小血管合併症であり、糖尿病の罹患期間が長くなるほど発症し、穏やかな進行の非増殖性 DR から、より高度な視力を脅かす DME 及び PDR に進行し、適切な治療を行わないと視覚障害や失明に至る⁵⁸⁾。このため、海外においては、DR の発生と進行の抑制のための血糖管理と血圧管理が DME の管理とともに重要視されており、DR の重症度レベルにより DR の進展と視覚障害のリスクを予測し、適切な眼科専門医への紹介時期、フォローアップ間隔、推奨治療を決定する⁵⁸⁾。DME は、DR とは別に、OCT 検査結果により3段階の重症度に定義、分類され、治療の必要性和推奨されるフォローアップが決定される。視覚異常がない患者においても DR 及び DME の進行が認められる場合がある⁵⁸⁾。

表 2.5.1.1.2.2-1 DR 及び DME の国際分類⁵⁸⁾

Disease	Findings Observable on Dilated Ophthalmoscopy*
Diabetic retinopathy	
No apparent DR	No abnormalities
Mild nonproliferative DR	Microaneurysms only
Moderate nonproliferative DR	Microaneurysms and other signs (e.g., dot and blot hemorrhages, hard exudates, cotton wool spots), but less than severe nonproliferative DR
Severe nonproliferative DR	Moderate nonproliferative DR with any of the following: intraretinal hemorrhages (≥ 20 in each quadrant); definite venous beading (in 2 quadrants); intraretinal microvascular abnormalities (in 1 quadrant); and no signs of proliferative retinopathy
Proliferative DR	Severe nonproliferative DR and 1 or more of the following: neovascularization, vitreous/preretinal hemorrhage
Diabetic macular edema	
No DME	No retinal thickening or hard exudates** in the macula
Non-center-involving DME	Retinal thickening in the macula that does not involve the central subfield zone that is 1 mm in diameter
Center-involving DME	Retinal thickening in the macula that does involve the central subfield zone that is 1 mm in diameter

DME = diabetic macular edema; DR = diabetic retinopathy.

* Clinical findings as reported and observed from dilated ophthalmoscopy performed for DR and dilated binocular, stereoscopic ophthalmoscopy for DME.

** Hard exudates are a sign of current or previous macular edema. Diabetic macular edema is defined as retinal thickening, and this requires a 3-dimensional assessment that is best performed by a dilated examination using slit-lamp biomicroscopy, stereo fundus photography, or both.

視力検査、瞳孔拡張、及び広視野網膜写真や OCT 等を用いた網膜画像による検査により DR 及び DME の発症が特定されうるが、実際にはこれらの検査は高所得国でも定期的に行われていない。現在のガイドラインでは、適切な眼科医への紹介に必要な最低限の視力検査と網膜検査の結果、(1) 分数視力で6/12 (20/40) 又は臨床症状のある視力報告よりも悪い視力、又は(2) DR の国際分類(表 2.5.1.1.2.2-1)により分類可能な場合は、DR 及び DME の管理に関する推奨事項(表 2.5.1.1.2.2-2及び表 2.5.1.1.2.2-3)に基づいて眼科医への紹介を行う。

眼科医が実施する検査には、視覚症状の評価、視力、眼圧の測定、必要に応じて隅角鏡検査、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査が含まれ、併せて血糖状態(HbA1c)、全身状態及び医学的状态(妊娠、血圧、血清脂質レベル、腎状態等)の評価を行う。更に、高所得国では OCT 検査により網膜の肥厚領域、網膜内嚢胞、網膜下液又は剥離、硝子体網膜牽引等の評価が可能である⁵⁸⁾。眼底検査は、疾患活動性や重症度の評価が可能で、中・低所得国でも実施可能な検査である⁵⁸⁾。フルオレセイン蛍光眼底造影検査は、DR や DME の診断に必須ではないものの、網膜の非灌流領域、網膜血管新生の存在、DME における毛細血管瘤又は黄斑毛細血管の非灌流領域の評価が可能で、局所性又はびまん性に分類され、DR 及び虚血の重症度の評価に用いられる^{76), 77)}。フォローアップ検査時は、初回と同じ検査を実施する(表 2.5.1.1.2.2-4)⁵⁸⁾。

表 2.5.1.1.2.2-2 高所得国における DR*及び DME の国際分類に基づくスクリーニング及び眼科専門医への紹介の推奨⁵⁸⁾

Classification	Re-examination or Next Screening Schedule	Referral to Ophthalmologist
DR		
No apparent DR, mild nonproliferative DR, and no DME	Re-examination in 1–2 yrs	Referral not required
Mild nonproliferative DR	6–12 mos	Referral not required
Moderate nonproliferative DR	3–6 mos	Referral required
Severe nonproliferative DR	<3 mos	Referral required
Proliferative DR	<1 mo	Referral required
DME		
Non–center-involving DME	3 mos	Referral required
Center-involving DME	1 mo	Referral required

DME = diabetic macular edema; DR = diabetic retinopathy.

* In cases where diabetes is controlled.

表 2.5.1.1.2.2-3 中・低所得国における DR*及び DME の国際分類に基づくスクリーニング及び眼科専門医への紹介の推奨⁵⁸⁾

Classification	Re-examination or Next Screening Schedule	Referral to Ophthalmologist
DR		
No apparent DR, mild nonproliferative DR, and no DME	Re-examination in 1–2 yrs	Referral not required
Mild nonproliferative DR	1–2 yrs	Referral not required
Moderate nonproliferative DR	6–12 mos	Referral required
Severe nonproliferative DR	<3 mos	Referral required
Proliferative DR	<1 mo	Referral required
DME		
Non–center-involving DME	3 mos	Referral not required (referral recommended if laser sources available)
Center-involving DME	1 mo	Referral required

DME = diabetic macular edema; DR = diabetic retinopathy.

* In cases where diabetes is controlled.

表 2.5.1.1.2.2-4 高所得国及び中・低所得国における DME の重症度に基づくフォローアップのスケジュールと管理⁵⁸⁾

Disease	Follow-up Schedule for Management by Ophthalmologists
DME severity	
Non-center-involving DME	3–6 mos; in high-resource settings, consider focal laser photocoagulation
Center-involving DME	1–3 mos; consider focal laser photocoagulation or anti-VEGF therapy
Stable DME	3–6 mos

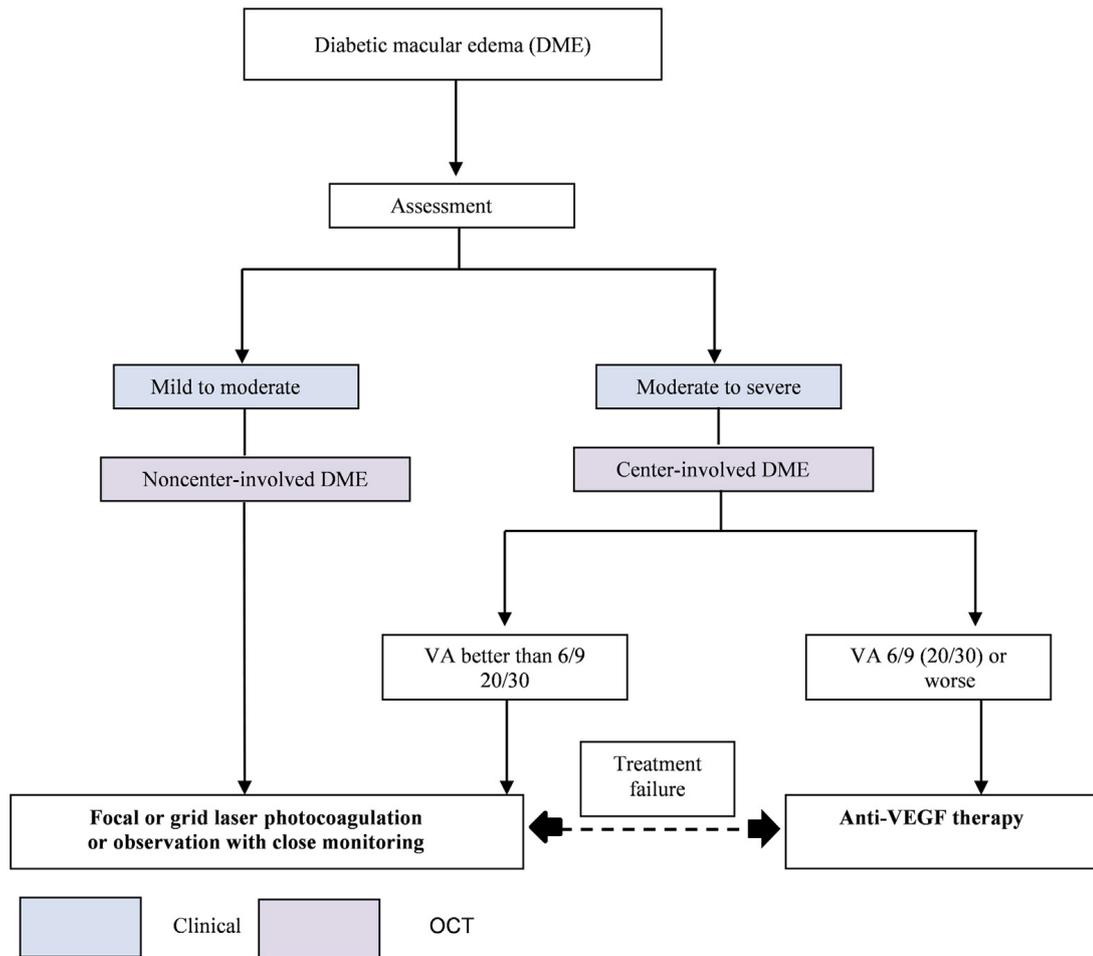
DME = diabetic macular edema; VEGF = vascular endothelial growth factor.

海外における DME の治療指針を図 2.5.1.1.2.2-2 に示した。レーザー光凝固術は、ETDRS により DME の治療に有効であるとされており^{67)・78)}、実施が推奨されている⁷⁹⁾。OCT 検査により、中心窩を含まない DME は中心窩を含むまで経過観察し、中心窩を含む DME はレーザー光凝固術による毛細血管瘤の治療が行われる。但し、レーザー光凝固術は黄斑中心から 300～500 μm の病変には適用できない⁵⁸⁾。

抗 VEGF 薬による治療指針を図 2.5.1.1.2.2-3 に示した。抗 VEGF 薬の硝子体内投与は、網膜中心部の肥厚の軽減、視力及び網膜症の改善が報告されており^{80)・82)}、高所得国において使用が推奨されている。中心窩を含む DME 患者で 6/9 超又は 20/30 超の視力の場合、抗 VEGF 薬による治療又はレーザー光凝固術との併用が可能である。中心窩を含む DME 患者で 6/9 又は 20/30 以下の視力の場合、ラニビズマブ 0.3 mg 又は 0.5 mg、アフリベルセプト 2 mg、又はベバシズマブ 1.25 mg を硝子体内投与し、月 1 回の視力検査及び OCT 検査所見に基づいた投与間隔調整を伴う投与レジメンが推奨されている。実際には 1 年目は 6～8 回、2 年目は 2～3 回、3 年目以降は 0～2 回硝子体内投与されている。中・低所得国においては、ラニビズマブやアフリベルセプトからベバシズマブへの適用外使用を検討する⁵⁸⁾。

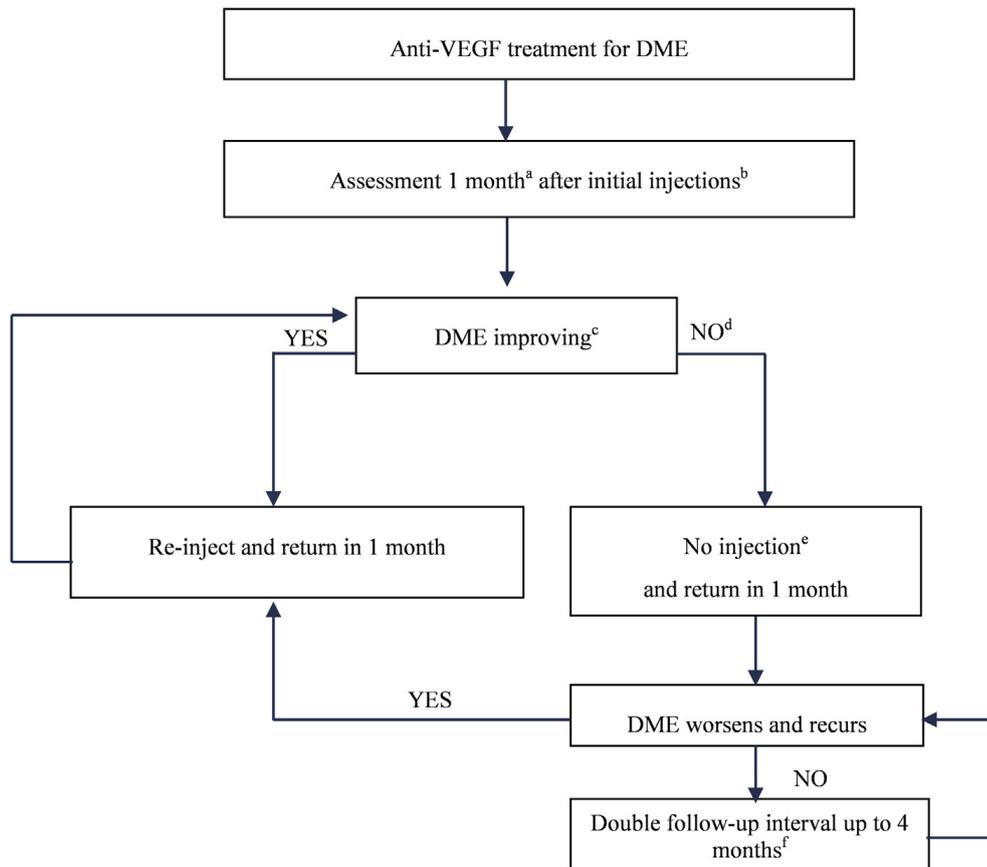
抗 VEGF 療法にもかかわらず網膜肥厚が持続する場合、24 週間後にレーザー治療を検討する。緑内障又は高眼圧症を併発している患者、又はステロイド応答患者には、硝子体内トリアムシノロン (2 mg/0.05 ml, 4 mg/0.1 ml) 投与が選択可能である。硝子体網膜牽引が認められる場合は硝子体手術を行う。硝子体手術は、術後の硝子体腔の酸素分圧が上昇するため、硝子体網膜牽引が認められない場合でも DME が改善する可能性がある^{58)・83)}。

図 2.5.1.1.2.2-2 海外における DME の治療指針⁵⁸⁾



VA = visual acuity; VEGF = vascular endothelial growth factor.

図 2.5.1.1.2.2-3 抗 VEGF 薬による治療指針⁵⁸⁾



DME = diabetic macular edema; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

現行治療の問題点は2.5.1.1.3に示した。

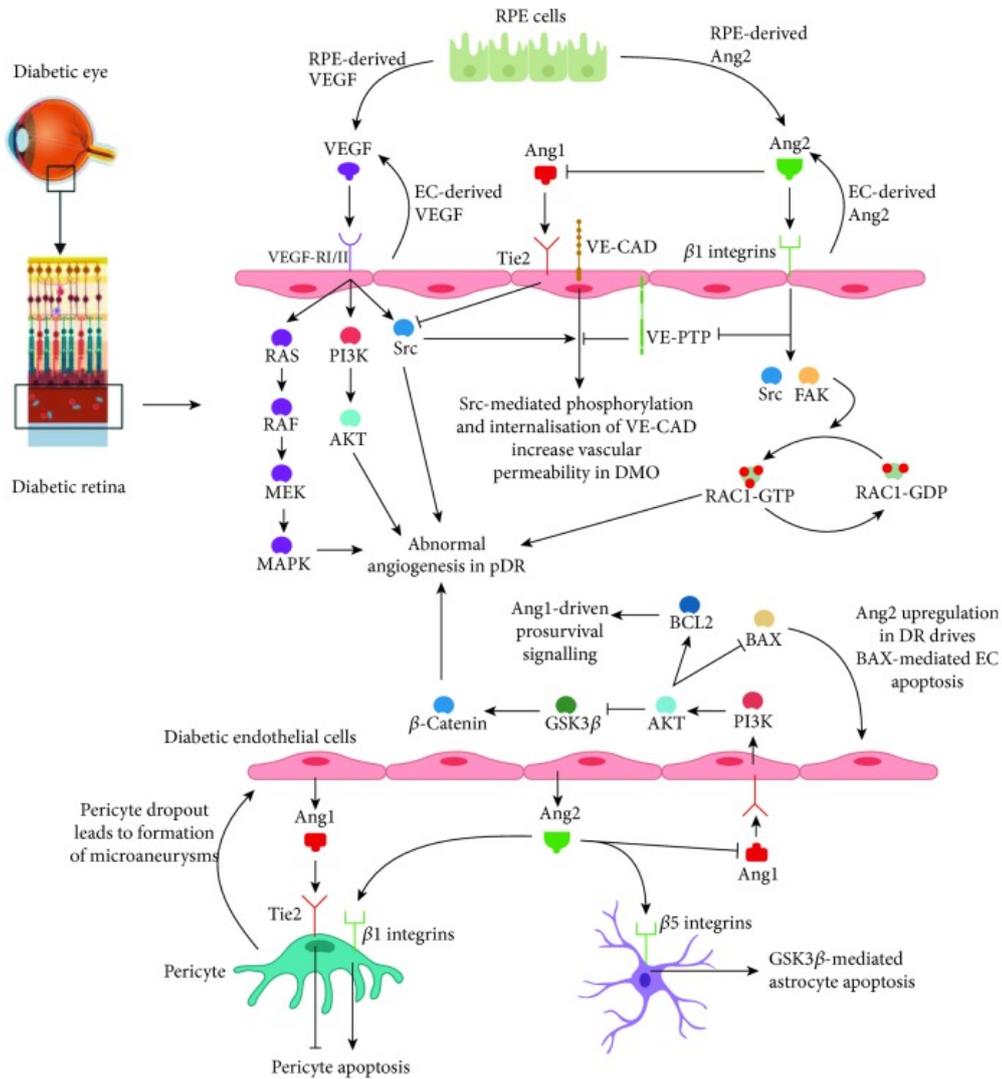
2.5.1.1.2.3 DME の病態

糖尿病患者の眼内における VEGF-A 及び Ang/tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2 (Tie-2) シグナル伝達の概要を図 2.5.1.1.2.3-1に示した。

高血糖刺激により、血管内皮細胞では IL-6, IL-8, MCP-1, ICAM-1等の炎症性サイトカイン及び接着分子の発現が亢進^{43)・47)・84)}、白血球の接着^{47)・84)}及び接着した白血球からの superoxide radical やタンパク分解酵素の分泌が上昇⁸⁵⁾、網膜の微小血管系が損傷される。内皮細胞及び微小血管系の損傷が持続すると血管内皮細胞及び周皮細胞の細胞死が起こり、毛細血管が閉塞し、毛細血管循環喪失及び網膜の虚血に至る^{59)・86)}。虚血により HIF が活性化し、VEGF-A の発現が誘導される^{87)・88)}。HIF を介した VEGF-A の発現誘導経路の他に、高血糖による AGE, プロテインキナーゼ C 経路の活性化、又は炎症性サイトカイン等による直接的な VEGF-A の発現誘導も報告されている⁸⁷⁾。DME 患者の硝子体においては、これらのサイトカイン^{47)・89)}、及び VEGF-A の上昇^{55)・90)}が報告されている。

網膜における過剰な VEGF-A の発現亢進は、血管透過性亢進及び血管新生を誘導^{43)・91)}、黄斑部の細胞外液が貯留し、黄斑部の浮腫が形成され^{59)・92)・94)}、神経網膜の変性⁹⁵⁾及び不可逆的な中心視力の喪失に至る⁴³⁾。VEGF-A はまた、VEGFR-1を介してマクロファージ等の遊走を誘導⁹⁶⁾、更なる炎症性サイトカインの産生、及び血管閉塞・虚血を亢進させる^{87)・97)・98)}。

図 2.5.1.1.2.3-1 糖尿病患者の眼内における VEGF-A 及び Ang/Tie-2シグナル伝達の概要⁴⁹⁾



2.5.1.1.3 本剤による nAMD 及び DME 治療の科学的根拠

nAMD では網膜下への異常血管の伸長に、DME では浮腫に対し、VEGF-A の upregulation が関与しており、抗 VEGF 薬の硝子体内投与療法により nAMD 患者及び DME 患者の転帰は著しく改善した。一方で、これらの抗 VEGF 薬の臨床試験において、抗 VEGF 薬の有効性は証明されたものの、年間7~12回という硝子体内投与回数の問題で、実臨床では改善した視力が維持できていない^{99) -102)}。nAMD 患者を対象としたラニビズマブの第 III 相臨床試験 (MARINA/ANCHOR 試験, 毎月投与) においては、2年後の ETDRS 視力はベースラインから 11.2文字の改善が認められていたが、実臨床における PRN 投与への移行2年後 (HORIZON 試験, ラニビズマブ硝子体内投与開始時から4年後) の ETDRS 視力はベースラインから1.7文字の改善に減弱し、更に移行5.3年後 (SEVEN-UP 試験, ラニビズマブ投与開始時から平均7.3年後) の視力はベースラインから8.6文字の視力低下となった¹⁰³⁾。

ランダム化比較試験で期待された視力改善効果及び視力の維持が実臨床では認められていない原因に、RCT 時と比べて実臨床では抗 VEGF 薬の投与回数が少なく治療不十分となっている可能性が指摘されている^{104) -106)}。nAMD 及び DME に対する抗 VEGF 薬の硝子体内投与療法の real world data の解析によると、nAMD の49,485眼に対しては、投与開始から1年時点まで

に平均7.3回投与され、ETDRS 視力は平均で0.95文字の改善¹⁰⁰⁾、DME の5,840眼に対しては、投与開始から1年時点までに平均7.8回投与され、ETDRS 視力は平均で5.16文字の改善¹⁰¹⁾又は、DME の121眼に対しては、投与開始から1年時点までに平均3.1回投与され、ETDRS 視力は平均で4.7文字の改善¹⁰²⁾に留まる。現在の抗 VEGF 薬の硝子体内投与療法では、回復した視力の維持のために長期にわたる頻回の硝子体内投与の継続が必要であり^{27)・107)}、これは患者、介護者、及び健康保険制度にとって負担となる^{107)・111)}。nAMD 患者においては、視力の維持が可能な治療法が存在するならば、より投与頻度の少ない治療法を嗜好する調査報告がある¹¹²⁾。

これらの実臨床における抗 VEGF 薬の硝子体内投与療法の限界から、他の血管新生抑制機序の薬剤^{43)・49)}、又は改善した視力をより長い投与間隔で維持可能な抗 VEGF 薬への関心が高まってきている。アンジオポエチン-1 (angiopoietin-1, Ang-1)、Ang-2は、内皮細胞表面上の Tie-2 tyrosine kinase receptor との相互作用を介して、血管の恒常性、血管新生、及び血管透過性に影響を及ぼす成長因子である^{113)・115)}。Ang-1は、周皮細胞及び平滑筋細胞に対して成熟血管の恒常性維持に関する因子として作用する^{116)・118)}。対照的に、Ang-2は Ang-1を介した Tie-2の活性化を阻害することで、血管不安定化因子として作用し^{119)・120)}、周皮細胞の血管からの解離、内皮バリアの崩壊、滲出液の漏出、及び血管新生を誘導する^{115)・121)}。nAMD 患者及び PDR 患者の硝子体においては、Ang-2の上昇^{122)・124)}が報告されている。

これらの知見及び非臨床動物モデルにおける報告(2.6.1)は、Ang-2/Tie-2経路も異常な血管伸長に重要であり、VEGF-A 経路及び Ang-2/Tie-2経路の両経路の阻害は、nAMD 患者や DME 患者の予後を改善する可能性がある⁴³⁾。本剤の第 II 相臨床試験では、既存の抗 VEGF 薬の硝子体内投与時と比較して、nAMD においては本剤の硝子体内投与時で同様の視力の改善及び投与間隔の延長が、DME においては更なる視力の改善及び投与間隔の延長が示されている。

2.5.1.2 臨床開発計画

国内では中外製薬が、海外では Roche 社が、nAMD 及び DME に対する治療薬として臨床開発を進めている。

2.5.1.2.1 海外における臨床開発

2013年12月から nAMD 患者を対象とした第 I 相臨床試験 (BP28936試験) を米国及び英国で実施し、本剤を単回硝子体内投与又は4週間隔で3回硝子体内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。また、2015年8月から nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (BP29647試験) を米国で実施し、本剤を最長8週間隔で32週時まで硝子体内投与したときの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を、ラニビズマブを4週間隔で32週間硝子体内投与した群と比較した。更に2017年1月から nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (CR39521試験) を米国で実施し、本剤を4週間隔で12週時まで硝子体内投与した後、12週間隔で48週時まで、又は16週間隔で44週時まで (疾患活動性評価により12週間隔に短縮した場合は48週時まで)、硝子体内投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を、ラニビズマブを4週間隔で48週間硝子体内投与した群と比較した。これらの第 II 相臨床試験において、ラニビズマブの硝子体内投与群と比べて、本剤の硝子体内投与群では、投与回数を減らしながら同様の視力維持効果及び安全性プロファイルを持つ可能性が示された。2019年2月に nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験 (GR40306試験及び GR40844試験) を開始した。いずれの試験においても、本剤を4週間隔で12週時まで硝子体内投与した後、疾患活動性を評価しながら本剤を最長16週間隔で硝子体内投与したときの有効性、安全性、作用持続性及び薬物動態を、アフリベルセプトを承認されている用法である4週間隔で8週時まで硝子体内投与した後、8週間隔で硝子体内投与した群と比較した。主要解析時点で、アフリベルセプトの硝子体内投与時と比べて、本剤の硝子体内投与時では、投与回数を減らしながら同様の視力維持効果及び安全性プロファイルが認められた。

表 2.5.1.3-1 本承認申請における臨床データパッケージ (nAMD)

地域	試験番号 資料区分 資料番号	相 (依頼者)	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量, 投与方法, 観察期間	割付・解析例数
海外	BP28936 評価資料 5.3.3.2-1	I (Roche)	多施設共同非ランダム化非遮蔽用量漸増単回及び反復投与並行群間比較	nAMD患者	安全性, 忍容性, 薬物動態及び薬力学	パート A: 本剤0.5, 1.5, 3.0, 又は6.0 mgを単回 IVT 投与。(12週時に最終来院) パート B: 本剤3.0又は6.0 mgを8週時まで Q4W で IVT 投与。(20週時に最終来院)	計24例 パート A: 12例 各コホート3例 パート B: 12例 各コホート6例
国内	JP39844 評価資料 5.3.3.2-2	I (中外)	多施設共同非ランダム化非遮蔽用量漸増反復投与非対照	nAMD患者及びDME患者	安全性, 忍容性, 薬物動態	1.5 mg 投与群: 本剤1.5 mgを8週時まで Q4W で IVT 投与。(20週時に最終来院) 6.0 mg 投与群: 本剤6.0 mgを8週時まで Q4W で IVT 投与。(20週時に最終来院)	計12例 1.5 mg 投与群: 6例 (うち, nAMD 患者は2例) 6.0 mg 投与群: 6例 (うち, nAMD 患者は2例)
海外	BP29647 評価資料 5.3.5.1- nAMD-1	II (Roche)	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD患者	有効性, 安全性, 忍容性及び薬物動態	A 群: ラニビズマブ0.5 mgを32週時まで Q4W で IVT 投与。(36週時に最終来院) B 群: 本剤1.5 mgを32週時まで Q4W で IVT 投与。(36週時に最終来院) C 群: 本剤6.0 mgを32週時まで Q4W で IVT 投与。(36週時に最終来院) D 群: 本剤6.0 mgを12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mgを28週時まで Q8W で IVT 投与。(36週時に最終来院) E 群: ラニビズマブ0.5 mgを8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mgを32週時まで Q4W で IVT 投与。(36週時に最終来院)	計273例 A 群: 68例 B 群: 46例 C 群: 39例 D 群: 46例 E 群: 64例 (10例 [1施設] は GCP 違反により解析から除外)
海外	CR39521 評価資料 5.3.5.1- nAMD-2	II (Roche)	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD患者	有効性, 安全性及び薬物動態	A 群: 本剤6.0 mgを12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mgを48週時まで Q12W で IVT 投与。(52週時に最終来院) B 群: 本剤6.0 mgを12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mgを48週時まで Q12W~Q16W で IVT 投与。(52週時に最終来院) C 群: ラニビズマブ0.5 mgを48週時まで Q4W で IVT 投与。(52週時に最終来院)	計76例 A 群: 29例 B 群: 31例 C 群: 16例 (5例 [1施設] は GCP 違反により解析から除外)
国際	GR40306 評価資料 5.3.5.1- nAMD-3	III (Roche 及び中外)	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD患者	有効性, 安全性, 作用持続性及び薬物動態	A 群: 本剤6.0 mgを12週時まで Q4W で IVT 投与。20週時, 24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mgを60週時まで Q8W~Q16W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mgを108週時まで PTI で IVT 投与。(112週時に最終来院)	計671例 A 群: 334例 B 群: 337例 日本延長コホートにて計81例を追加 A 群: 40例 B 群: 41例
海外	GR40844 評価資料 5.3.5.1- nAMD-4	III (Roche)				B 群: アフリベルセプト2.0 mgを8週時まで Q4W で IVT 投与。以降, アフリベルセプト2.0 mgを108週時まで Q8W で IVT 投与。(112週時に最終来院)	計658例 A 群: 331例 B 群: 327例

DME = diabetic macular edema; GCP = good clinical practice; IVT = intravitreal; nAMD = neovascular age-related macular degeneration;

PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks.

表 2.5.1.3-2 本承認申請における臨床データパッケージ (DME)

地域	試験番号 資料区分 資料番号	相 (依頼者)	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量, 投与方法, 観察期間	割付・解析例数
国内	JP39844 評価資料 5.3.3.2-2	I (中外)	多施設共同非ランダム化非遮蔽用量漸増反復投与非対照	nAMD患者及びDME患者	安全性, 忍容性, 薬物動態	1.5 mg 投与群: 本剤1.5 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。(20週時に最終来院) 6.0 mg 投与群: 本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。(20週時に最終来院)	計12例 1.5 mg 投与群: 6例 (うち, nAMD 患者は2例) 6.0 mg 投与群: 6例 (うち, nAMD 患者は2例)
海外	BP30099 評価資料 5.3.5.1- DME-1	II (Roche)	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	DME患者	有効性, 安全性, 忍容性及び薬物動態	A 群: ラニビズマブ0.3 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。(36週時に最終来院) B 群: 本剤1.5 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。(36週時に最終来院) C 群: 本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。(36週時に最終来院)	未治療患者 計168例 A 群: 59例 B 群: 54例 C 群: 55例 抗 VEGF 薬既治療患者 計61例 A 群: 31例 B 群: 1例 C 群: 29例 (2例 [1施設] は GCP 違反により解析から除外)
国際	GR40349 評価資料 5.3.5.1- DME-2	III (Roche 及び 中外)	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	DME患者	有効性, 安全性及び薬物動態	A 群: 本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。(100週時に最終来院) B 群: 本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで PTI で IVT 投与。(100週時に最終来院) C 群: アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W で IVT 投与。以降はアフリベルセプト2.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。(100週時に最終来院)	計940例 A 群: 315例 B 群: 313例 C 群: 312例
海外	GR40398 評価資料 5.3.5.1- DME-3	III (Roche)	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	DME患者	有効性, 安全性及び薬物動態	A 群: 本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。(100週時に最終来院) B 群: 本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで PTI で IVT 投与。(100週時に最終来院) C 群: アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W で IVT 投与。以降はアフリベルセプト2.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。(100週時に最終来院)	計951例 A 群: 317例 B 群: 319例 C 群: 315例

DME = diabetic macular edema; GCP = good clinical practice; IVT = intravitreal; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; VEGF = vascular endothelial growth factor.

2.5.1.4 GCP 遵守

本承認申請に用いる海外臨床試験は、すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の GCP 基準、並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施した。また、本承認申請に用いる国内臨床試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、並びに GCP を遵守して実施した。

2.5.1.4.1 nAMD 試験

1) GR40306 試験及び GR40844 試験

GR40306試験及び GR40844試験の両試験の主要解析に含まれた患者においては、GCP 関連の事象及び重要な監査結果は認められなかった。

GR40306試験の日本延長コホートの1例において、Roche 社による安全性データベースのソフ

トウェアの更新時、2021年1月27日に遮蔽が解除された。主要解析のためのデータカットオフ日以降の事象であるため、この事象に起因するデータは本承認申請には含まれていない。

2) BP29647 試験

1施設におけるデータの改ざんに関する GCP 不遵守の重要な監査結果が特定された。是正措置が講じられ、該当施設において収集したすべてのデータは解析から除外した (5.3.5.1-nAMD-1 3.4)。

2.5.1.4.2 DME 試験

1) GR40349 試験及び GR40398 試験

GR40349試験及び GR40398試験の両試験の主要解析に含まれた患者においては、重要な監査結果は認められなかった。

Roche 社による安全性データベースのソフトウェアの更新時に遮蔽が解除される可能性があった。GR40349試験の1例は2020年8月18日に遮蔽が解除されたものの、遮蔽が解除される前に試験を中止していた (詳細は5.3.5.1-DME-2 3.4)。GR40398試験の1例は2020年12月15日に遮蔽が解除されたものの、主要解析のためのデータカットオフ日以降の事象であるため、この事象に起因するデータは本承認申請には含まれていない。これらの遮蔽解除事象は、通常の報告経路に従い海外保健当局に報告済みである。

GR40349試験及び GR40398試験では、本事象以外の GCP 関連の事象は報告されていない。

2) BP30099 試験

1施設におけるデータの改ざんに関する GCP 不遵守の重要な監査結果が特定された。是正措置が講じられ、該当施設において収集したすべてのデータは解析から除外した (5.3.5.1-DME-1 3.4)。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発過程

臨床試験で用いた本剤及びそれぞれの製剤を用いた臨床試験を表 2.7.1.1.1-1に要約する。いずれの試験においてもバイアル製剤を用いた。

いずれの試験でも、ファリシマブ濃度が■ mg/mL あるいは120 mg/mL となる製剤を使用した。第 I/II 相臨床試験と第 III 相臨床試験間において、添加剤の組成を変更 (表2.3.P.2.2.1-1参照) しているため、これらの組成変更が曝露量に与える影響を、母集団薬物動態モデルを用いて評価した。解析の詳細は2.7.2.3.4.2に記載したとおりで、各製剤間で若干の影響はみられたが、その程度は大きくなかった。

2.5.2.2 分析法

本承認申請に使用した臨床試験の生体試料分析及び分析施設の一覧を表2.7.1.5-1及び表2.7.1.5-2に示した。

2.5.2.2.1 血漿中ファリシマブ濃度分析法

ヒト血漿試料中のファリシマブの濃度は、すべての臨床試験でバリデートされた比色 ELISA 法によって測定した。

2.5.2.2.2 房水中ファリシマブ濃度分析法

ヒト房水試料中ファリシマブ濃度は、開発初期は品質確認したサンドウィッチ ELISA 法を用いて、開発後期はバリデートされたサンドウィッチ ELISA 法を用いて実施した。

2.5.2.2.3 血漿中抗ファリシマブ抗体の検出法

ヒト血漿試料中の抗ファリシマブ抗体は、すべての臨床試験でバリデートされた3種類の半定量 ELISA 法を段階的に用いて検出した。まず、第1段階スクリーニング測定及び確認測定の両方の分析で陽性と判定された試料を抗薬物抗体陽性として報告した。更に、第2段階として抗薬物抗体陽性の試料について抗体価を算出した。

2.5.2.2.4 血漿中総 Ang-2の分析法

第 III 相臨床試験以降、ヒト血漿試料中の総 Ang-2の濃度は、前処理を施さない血漿試料を用いて、バリデートされたサンドウィッチ ECL 法により測定した。

2.5.2.2.5 血漿中遊離 Ang-2の分析法

第 III 相臨床試験以降、ヒト血漿試料中の遊離 Ang-2の濃度は、前処理によりファリシマブ-Ang-2結合体を除去した血漿試料を用いて、バリデートされたサンドウィッチ ECL 法により測定した。

2.5.2.2.6 房水中遊離 Ang-2の分析法

第 III 相臨床試験以降、ヒト房水試料中の遊離 Ang-2の濃度は、前処理によりファリシマブ-Ang-2結合体を除去した房水試料を用いて、バリデートされた single molecule array (SIMOA) 法により測定した。

2.5.2.2.7 血漿中遊離 VEGF の分析法

ヒト血漿試料中の遊離 VEGF 濃度は、第 I 相臨床試験及び第 II 相臨床試験ではバリデートされた比色 ELISA 法を用いて、第 III 相臨床試験ではバリデートされた SIMOA 法を用いて測定した。

2.5.2.2.8 房水中遊離 VEGF の分析法

第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の房水試料中遊離 VEGF 濃度は、VEGF に対するモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体をそれぞれ捕捉抗体及び検出抗体とするバリデートされた SIMOA 法を用いて測定した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.2 健康成人での薬物動態

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.5.3.3 患者での薬物動態

2.5.3.3.1 BP28936試験（海外第 I 相臨床試験）

海外の nAMD 患者に本剤0.5, 1.5, 3.0及び6.0 mg を単回硝子体内投与又は本剤3.0及び6.0 mg を4週間隔で3回反復硝子体内投与した際の、血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.3.3.1-1 に示した。本剤0.5~6.0 mg 単回硝子体内投与群において、ファリシマブの曝露量は3.0 mg 投与群まで用量比例的に増加した。本剤3.0及び6.0 mg 反復硝子体内投与群において、定常状態における曝露量に用量間で明確な違いはみられなかった。

房水サンプルを評価した4例の患者における薬物動態を検討した。本剤6.0 mg を投与した3例の患者の房水中ファリシマブ濃度は、0.5 mg を投与した患者より高かった。

表 2.5.3.3.1-1 本剤単回及び反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ (BP28936試験)

Dose/part	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
0.5 mg SAD (n=3)	0.0162	0.366, 0.438	7.29, 15.4
	0.0215 (81) [0.00746-0.0409]	0.401(12) (n=2) [0.366-0.438]	11.3 (51) (n=2) [7.29-15.4]
1.5 mg SAD (n=3)	0.0600	0.746	6.02
	0.0539 (37) [0.0316-0.0701]	0.788 (16) [0.683-0.929]	7.89 (52) [5.06-12.6]
3.0 mg SAD (n=3)	0.160	2.13	7.41
	0.135 (40) [0.0725-0.171]	2.20 (21) [1.78-2.71]	8.46 (35) [6.16-11.8]
6.0 mg SAD (n=2)	0.126*, 0.248	1.82, 2.70	6.76, 7.71
	0.187 (46) [0.126-0.248]	2.26 (28) [1.82-2.70]	7.24 (9.3) [6.76-7.71]
3.0 mg MAD (n=5)	0.150	1.64	5.16
	0.152 (34) [0.0725-0.210]	1.52 (23) [1.03-1.93]	5.91 (51) [3.14-10.6]
6.0 mg MAD (n=6)	0.108	1.39	7.08
	0.116 (37) [0.0734-0.176]	1.47 (31) [0.979-2.10]	7.34 (14) [6.50-9.29]

上段：中央値

下段：平均値（変動係数，%），[範囲]で表示

*Day 7のデータを表示

AUC：SADではAUC_{inf}，MADではAUC_{0-28d}で表示

SAD（単回投与用量漸増）：中央値と平均値（変動係数，%）[範囲]

MAD（反復投与用量漸増）：3回目投与時の中央値と平均値（変動係数，%）[範囲]

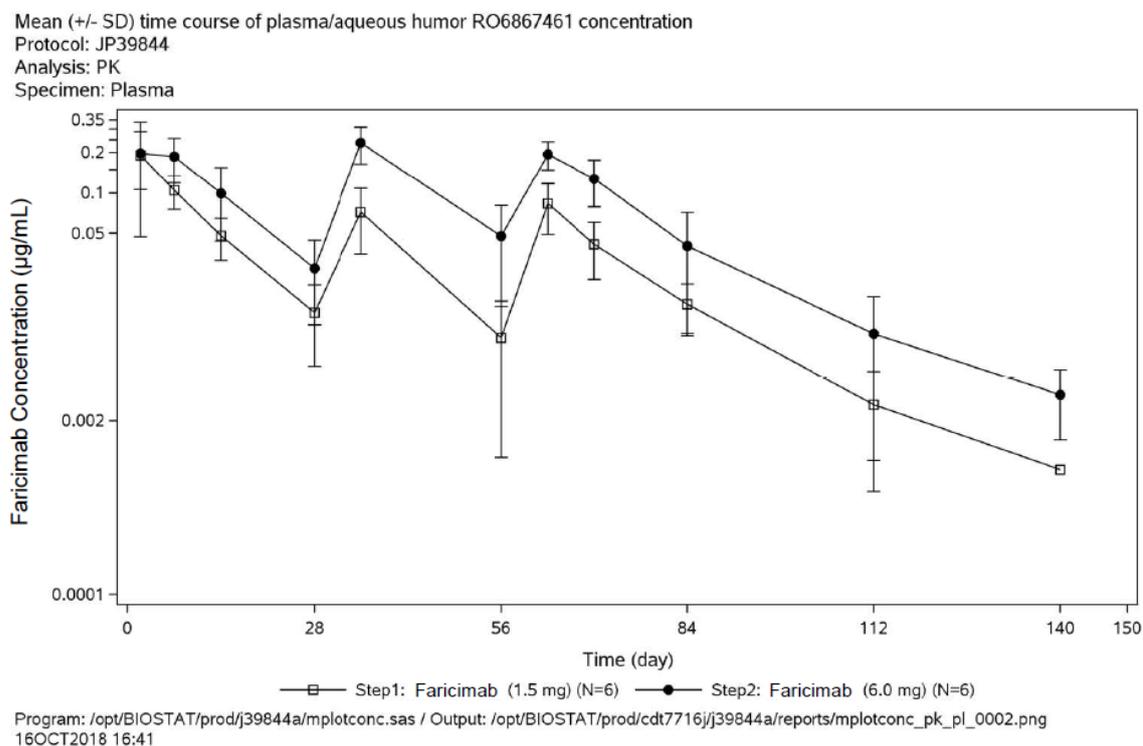
個別データが記載されている場合はn=2である

[5.3.3.2-1 Table 7を改変]

2.5.3.3.2 JP39844試験（国内第Ⅰ相臨床試験）

国内のnAMD患者及びDME患者に本剤1.5 mg又は本剤6.0 mgを4週間隔で3回反復硝子体内投与した際の血漿中ファリシマブ濃度を図 2.5.3.3.2-1に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.3.3.2-1に示した。血漿中ファリシマブ濃度は投与2日後に最高値を示し、その後一相性の消失を示した。また、血漿中ファリシマブの濃度及び曝露量は用量依存的に増加した。血漿中ファリシマブの消失半減期の平均値は6.40～9.96日であった。また、本試験では房水サンプルは得られなかった。

図 2.5.3.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）
（JP39844試験）



片対数グラフで表示

[5.3.3.2-2 図11.4.1-1を改変]

表 2.5.3.3.2-1 本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ
（JP39844試験）

Period	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (day)	AUC _{0-28d} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
Single Dose (1回目投与後)					
1.5 mg	n=6 0.196 (0.138)	n=6 1.90 [1.82-7.89]	n=6 1.94 (0.823)	n=5 2.23 (0.883)	n=5 6.40 (2.48)
6.0 mg	n=6 0.225 (0.0745)	n=6 1.97 [1.88-8.11]	n=6 3.10 (1.07)	n=4 3.53 (0.944)	n=4 8.03 (3.75)
Steady state (3回目投与後)					
1.5 mg	n=6 0.0830 (0.0341)	n=6 6.87 [4.87-7.85]	n=6 1.03 (0.341)	n=3 1.37 (0.253)	n=3 9.92 (2.42)
6.0 mg	n=6 0.195 (0.0462)	n=6 7.05 [4.90-8.89]	n=6 3.15 (0.936)	n=4 4.68 (1.17)	n=4 9.96 (3.25)

T_{max}（中央値及び範囲）を除き、平均値及び標準偏差（SD）で表示

[5.3.3.2-2 表11.4.1-1を改変]

2.5.3.3.3 BP29647試験（海外第II相試験）

日本人を含まない未治療の nAMD 患者に①本剤1.5 mg を32週時まで4週間隔（本剤1.5 mg Q4W 群）で、②本剤6.0 mg を32週時まで4週間隔で（本剤6.0 mg Q4W 群）、③本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で、その後本剤6.0 mg を28週時まで8週間隔で（本剤6.0 mg Q8W 群）、④ラニビズマブ0.5 mg を8週時まで4週間隔で、その後本剤6.0 mg を32週時まで4週間隔で、硝子体内投与した。

本剤初回投与12週後の平均血漿中ファリシマブ濃度において、本剤6.0 mg Q4W 群は本剤1.5 mg Q4W 群の約3倍高かった（表 2.7.2.2.4.1.2-1）。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した40例の患者の房水サンプルを採取した。直近の本剤投与から4週後における平均房水中ファリシマブ濃度は本剤6.0 mg Q4W 群で本剤1.5 mg Q4W 群の約4倍高かった（表 2.7.2.2.4.1.1-1）。

2.5.3.3.4 CR39521試験（海外第II相試験）

日本人を含まない未治療の nAMD 患者に本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で、その後本剤6.0 mg を48週時まで12週間隔又は16週間隔で、硝子体内投与した。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した14例の患者の房水サンプルを採取した。本剤6.0 mg を12週間隔で投与した際の房水中ファリシマブ濃度は16週間隔で投与した際と比較して高かった（表 2.7.2.2.4.2.1-1）。

2.5.3.3.5 GR40306試験（国際共同第III相試験）

日本人を含む未治療の nAMD 患者に本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で、その後本剤6.0 mg を60週時まで8週間隔、12週間隔又は16週間隔で、硝子体内投与した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、直近の本剤投与から8週後（20週時及び48週時）には28.7%及び32.3%のサンプルが定量下限未満（BLQ）となった（表 2.7.2.2.4.3.2-1）。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した47例の患者の房水サンプルを採取した。房水中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、本剤4回目投与12週後（24週時）及び16週後（28週時）には13.8%及び27.8%のサンプルが BLQ となった（表 2.7.2.2.4.3.1-1）。

2.5.3.3.6 GR40844試験（海外第III相試験）

日本人を含まない未治療の nAMD 患者に本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で、その後本剤6.0 mg を60週時まで8週間隔、12週間隔又は16週間隔で、硝子体内投与した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、直近の本剤投与から8週後（20週時及び48週時）には26.0%及び27.2%のサンプルが BLQ となった（表 2.7.2.2.4.4.2-1）。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した34例の患者の房水サンプルを採取した。房水中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、本剤4回目投与12週後（24週時）及び16週後（28週時）には20.0%及び58.3%のサンプルが BLQ となった（表 2.7.2.2.4.4.1-1）。

2.5.3.3.7 BP30099試験（海外第II相試験）

日本人を含まない抗 VEGF 薬未治療及び既治療の DME 患者に本剤1.5 mg 又は6.0 mg を20週時まで4週間隔で硝子体内投与した。

全体として、6.0 mg 投与群の血漿中ファリシマブ濃度は1.5 mg 投与群の約2～4倍高かった（表 2.7.2.2.5.1.2-1）。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した46例の患者の房水サンプルを採取した。本剤初回投与12週後における6.0 mg 投与群の平均房水中ファリシマブ濃度は、1.5 mg 投与群の約3倍高かった（表 2.7.2.2.5.1.1-1）。

2.5.3.3.8 GR40349試験（国際共同第 III 相試験）

日本人を含む抗 VEGF 薬未治療及び既治療の DME 患者に本剤6.0 mg を20週時まで4週間隔で、その後96週時まで8週間隔で、又は本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で、その後96週時まで本剤6.0 mg を personalized treatment interval (PTI) (表 2.7.3.2.1.1.1-3) で硝子体内投与した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、直近の本剤投与から8週後（28週時及び52週時）において、本剤 Q8W 群では42.0%及び48.8%、本剤 PTI 群では33.1%及び41.1%のサンプルが BLQ となった（表 2.7.2.2.5.2.2-1及び表 2.7.2.2.5.2.2-2）。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した80例の患者の房水サンプルを採取した。房水中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、本剤 PTI 群において直近の本剤投与から12週後（32週時）には33.3%のサンプルが BLQ となった（表 2.7.2.2.5.2.1-1及び表 2.7.2.2.5.2.1-2）。

2.5.3.3.9 GR40398試験（海外第 III 相試験）

日本人を含まない抗 VEGF 薬未治療及び既治療の DME 患者に本剤6.0 mg を20週時まで4週間隔で、その後96週時まで8週間隔で、本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で、その後96週時まで本剤6.0 mg を PTI で硝子体内投与した。

血漿中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、本剤 Q8W 群において37.4%及び41.8%、本剤 PTI 群において38.0%及び38.5%のサンプルが BLQ となった（表 2.7.2.2.5.3.2-1及び表 2.7.2.2.5.3.2-2）。

本剤を投与した患者の内追加で同意を取得した44例の患者の房水サンプルを採取した。房水中ファリシマブ濃度は高い患者間変動を示し、本剤 PTI 群において直近の本剤投与から12週後（32週時）には42.9%のサンプルが BLQ となった（表 2.7.2.2.5.3.1-1及び表 2.7.2.2.5.3.1-2）。

2.5.3.4 吸収・分布・代謝・排泄

1) 吸収・分布

ファリシマブは硝子体内注射により投与されるため、本剤 6.0 mg 投与直後に硝子体内濃度が最大となる。母集団薬物動態解析により nAMD 及び DME 患者集団における硝子体中ファリシマブの最高血漿中濃度 (C_{max}) の平均値は 1330~1410 $\mu\text{g/mL}$ と推定される。また、本剤を硝子体内投与した際の房水中及び血漿中薬物濃度の推移は、硝子体 (VH) コンパートメント、房水 (AH) コンパートメント、及び血漿コンパートメントから成る線形 3-コンパートメントモデルにより表され、血漿中ファリシマブは投与後 2~3 日で C_{max} に到達し、その平均値は nAMD 患者集団で 0.22~0.26 $\mu\text{g/mL}$ 、DME 患者集団で 0.22~0.26 $\mu\text{g/mL}$ であった。母集団薬物動態解析による本剤硝子体内投与後の血漿コンパートメントの分布容積 (V_d) は約 1.5 L であり、限られた範囲にしか分布しないことが示された (2.7.2.3.4)。

2) 代謝

ファリシマブの代謝に関する検討は実施されていない。IgG 抗体は主にリソソーム内で蛋白質と同様に異化作用を受け、その後体内から除去又は再利用される。ファリシマブは IgG 抗体の再利用を担う FcRn へ結合しないよう改変されていることから、FcRn への結合能を有する内因性 IgG や他の IgG モノクローナル抗体薬に比較してリソソームでの分解を受けやすいことが推察される (2.6.4.5)。

3) 排泄

ファリシマブの硝子体から房水中への排泄は遅く、母集団薬物動態解析による硝子体からの消失半減期の推定値は約 7~8 日であった。硝子体からの推定値と同様に、BP28936 試験で本剤 6.0 mg を投与された患者における房水からの消失半減期は約 6~8 日であった。

ファリシマブの血漿からの消失は flip-flop の薬物動態がみられ、見かけ上血漿からの消失半減期と房水からの消失半減期は同程度であった。また、母集団薬物動態解析によるクリアランスの平均値は約 2.0~2.4 L/day であり、血漿からの消失半減期の推定平均値は約 0.6~0.7 日であった (2.7.2.3.4 及び 2.7.2.2.3.1.2)。

2.5.3.5 試験間及び疾患間での薬物動態の比較

海外又は国際共同試験として実施された第 III 相臨床試験 (GR40306試験, GR40844試験, GR40349試験, GR40398試験) について、試験間及び疾患間での薬物動態の比較を行った。

投与間隔が同様である時点において、試験間及び疾患間での比較を行った結果、平均房水中及び血漿中ファリシマブ濃度は試験間及び疾患間で大きな差異はみられなかった (2.7.2.3.1.2)。

また、母集団薬物動態解析において、疾患は共変量に組み込まれなかったことから、疾患によるファリシマブの薬物動態の差異はないと考えられる (2.7.2.3.4)。

2.5.3.6 蓄積性

BP28936試験及び JP39844試験において、外国人及び日本人に本剤6.0 mg を4週間隔で反復硝子体内投与した結果、血漿中ファリシマブ濃度にほとんど蓄積はみられなかった (2.7.2.2.3.1.1 及び2.7.2.2.3.2.1)。

2.5.3.7 日本人と外国人の薬物動態の比較

国内及び海外で実施された第 I 相臨床試験 (JP39844試験及び BP28936試験) において、日本人及び日本人以外の血漿中ファリシマブの見かけの消失半減期は同様であった。硝子体からの消失は血漿からの消失よりも遅いと考えられるため、見かけの血漿からの消失半減期は硝子体からの消失半減期を反映したものと考えられる。したがって、硝子体中ファリシマブ濃度推移は日本人/日本人以外で同様であると考えられた。

また、nAMD 患者及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験 (nAMD 患者: GR40306試験, DME 患者: GR40349試験) において、日本人患者の血漿中濃度あるいは房水中濃度域は、日本人以外の血漿中濃度あるいは房水中濃度域のほぼ範囲内であった。

2.5.3.8 曝露量 - 反応性解析

曝露量と有効性の解析には、第 III 相臨床試験 (GR40306試験, GR40844試験, GR40349試験, 及び GR40398試験) の主要評価項目である BCVA 及びそのベースラインからの変化量 (dBCVA: 絶対変化量, pdBCVA: %変化量), 並びに副次的評価項目の一つである中心領域網膜厚 (CST) 及びそのベースラインからの変化量 (dCST: 絶対変化量, pdCST: %変化量) と曝露量の関連性を検討した。曝露量の指標としては、ファリシマブの作用部位である硝子体内における曝露を代表する指標として、母集団薬物動態モデルより予測された各投与レジメンでの定常状態における硝子体内トラフ濃度 (投与レジメン依存的) 又は硝子体からの消失半減期 (投与レジメン非依存的) を用いた (表 2.7.2.3.4.2-3及び表 2.7.2.3.4.2-4)。DME 患者において、ファリシマブの曝露量が高かった患者群において CST がより減少する傾向が認められたが (図 2.7.2.3.5-1), それ以外は、nAMD 患者及び DME 患者のいずれにおいてもファリシマブの曝露量と有効性指標の間に明確な曝露量 - 有効性関係は示唆されなかった。

曝露量と安全性の解析には、第 III 相臨床試験 (GR40306試験, GR40844試験, GR40349試験, 及び GR40398試験) における眼内炎症の発現と曝露量の関連性を検討した。曝露量の指標としては、ファリシマブの作用部位である硝子体内における曝露を代表する指標として、母集団薬物動態モデルより予測された4週に1回投与した際の定常状態における硝子体内トラフ濃度 (投与レジメン依存的) 又は硝子体からの消失半減期 (投与レジメン非依存的) を用いた (表

2.7.2.3.4.2-3及び表 2.7.2.3.4.2-4)。nAMD 患者及び DME 患者のいずれにおいても、ファリシマブの曝露量と IOI 発現の間に明確な曝露量 - 安全性関係は示唆されなかった (表 2.7.2.3.6-1)。

曝露量と薬力学の解析には、nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (BP29647試験) 及び第 III 相臨床試験 (GR40306試験, GR40844試験), 並びに DME 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (BP30099試験) 及び第 III 相臨床試験 (GR40349試験, GR40398試験) における VEGF 及び Ang-2 の房水中遊離濃度と曝露量の関連性を検討した。曝露量の指標としては、ファリシマブの作用部位である硝子体内における曝露を代表する指標として、母集団薬物動態モデルより予測された各投与レジメンでの定常状態における硝子体内トラフ濃度 (投与レジメン依存的) 又は硝子体からの消失半減期 (投与レジメン非依存的) を用いた (表 2.7.2.3.4.2-3及び表 2.7.2.3.4.2-4)。nAMD 患者及び DME 患者ともに、高曝露群の方が遊離型 VEGF 及び Ang-2 をより長期間にわたって抑制した。

2.5.3.9 内因性要因の検討

母集団薬物動態モデルにおいて、ファリシマブの眼内薬物動態に影響を与える以下の共変量を検討した (2.7.2.3.4.2)。

2.5.3.9.1 年齢

母集団薬物動態解析の結果から、年齢の増加に伴う、硝子体からの消失速度 (k_{VH} : 硝子体からの消失速度定数) の減少によって、硝子体でのファリシマブの滞留時間が伸びると示唆された。リファレンスとなる65歳の患者と比較して、44歳の患者及び89歳の患者では k_{VH} はそれぞれ23.1%増加及び15.4%減少すると予測され、その結果硝子体における曝露量 (AUC) としてはそれぞれ18.8%の低下及び18.1%の上昇と、その影響は限定的であると考えられた (2.7.2.3.4.2)。

2.5.3.9.2 ADA

母集団薬物動態解析の結果から、抗薬物抗体 (ADA) 陽性患者では ADA 陰性患者よりも k_{VH} は30.4%増加すると予測されたが、ADA 陽性の発現率は概して低いこと、第 III 相臨床試験の結果から眼内炎症を除き ADA がファリシマブの安全性及び有効性に影響を与えるような傾向が認められていないことから、ADA による臨床的に意義のある影響はないと考えられた (2.7.2.3.4.2)。

2.5.3.9.3 肝障害, 腎障害

ファリシマブの開発プログラムにおいて、ファリシマブの薬物動態に対する肝障害及び腎障害の影響を評価する臨床薬理試験は実施されていない。なお、母集団薬物動態解析の結果から、肝機能指標及び腎機能指標は共変量として組み込まれなかった (2.7.2.3.4.2)。

2.5.3.9.4 民族差の検討

母集団薬物動態モデルにおいて、人種は共変量として組み込まれなかった (2.7.2.3.4.2)。

2.5.3.10 外因性要因の検討

母集団薬物動態モデルにおいて、ファリシマブの眼内薬物動態に影響を与える共変量として製剤 (第 I/II 相臨床試験用製剤 vs 第 III 相臨床試験用製剤) の違いによる影響を検討した。

硝子体内及び血漿中の薬物動態のいずれにおいても製剤 (第 I/II 相臨床試験用製剤 vs 第 III 相臨床試験用製剤) の違いによる影響が認められたが、その程度は大きくなく、また試験間差の影響と区別することが難しいと考えられた (2.7.2.3.4.2)。

2.5.3.11 ファリシマブの薬力学特性

1) 房水中 Ang-2 及び VEGF

nAMD 及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験において、本剤投与後、房水中遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF 濃度の急激な抑制がみられ、抑制は一定期間持続した (2.7.2.2.4.3.3, 2.7.2.2.4.4.3, 2.7.2.2.5.2.3, 2.7.2.2.5.3.3)。

2) 血漿中 Ang-2 及び VEGF

nAMD 及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験において、本剤投与後の血漿中遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF 濃度はベースラインから変化しなかった (2.7.2.2.4.3.3, 2.7.2.2.4.4.3, 2.7.2.2.5.2.3, 2.7.2.2.5.3.3)。

2.5.3.12 免疫原性

第 I 相臨床試験 (BP28936試験, JP39844試験), 第 II 相臨床試験 (BP29647試験, CR39521試験, BP30099試験), 第 III 相臨床試験 (GR40306試験, GR40844試験, GR40349試験, GR40398試験) で免疫原性を評価した結果を表 2.7.2.3.11-1に示した。全体として、本剤投与後の ADA 発現率は低かった。また、いずれの試験においても、ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった。ADA による安全性への影響は2.7.4.4.1.2に、有効性への影響は2.7.3.3.5に示した。

2.5.3.13 薬物相互作用

ファリシマブはモノクローナル抗体であるため、シトクロム P450, その他の代謝酵素, トランスポーターを介した薬物相互作用が発現する可能性は低い。そのため、薬物相互作用試験は実施されていない。

2.5.3.14 QT/QTc 間隔に対する影響

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、心拍数及び心電図検査 (QT 及び QTc を含む) の結果から、心血管系に関する有害事象は認められておらず、QT 延長を引き起こす可能性は低い。更に、ファリシマブの血漿中濃度は低かったため、ファリシマブによる QT/QTc 間隔への影響を評価するための thorough QT/QTc 試験は実施されていない (2.6.2.4)。

2.5.4 有効性の概括評価

nAMD に対する本承認申請での本剤の有効性は主に、nAMD 患者を対象とした GR40306試験及び GR40844試験の48週時点の成績に基づいて評価した。DME に対する本承認申請での本剤の有効性は主に、DME 患者を対象とした GR40349試験及び GR40398試験の56週時点の成績に基づいて評価した。

GR40306試験及び GR40844試験 (nAMD 試験) の試験デザインを2.5.4.1.1に、患者背景を2.5.4.1.2に、有効性の結果を2.5.4.1.3に、GR40349試験及び GR40398試験 (DME 試験) の試験デザインを2.5.4.2.1に、患者背景を2.5.4.2.2に、有効性の結果を2.5.4.2.3に、及び有効性の成績のまとめを2.5.4.4に示した。

2.5.4.1 nAMD 試験の概略

2.5.4.1.1 nAMD 試験のデザイン

GR40306試験及び GR40844試験のデザインの主な特徴を表 2.5.4.1.1-1に示した。

表 2.5.4.1.1-1 第 III 相臨床試験の主な特徴 (nAMD)

	GR40306試験	GR40844試験
相	III	
試験デザイン	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	
試験期間	112週間	
患者集団	nAMD 患者	
主要解析の割り付け例数	約640例	約640例
地域	日本を含む	日本を含まない
本剤の用法・用量	本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は疾患活動性評価により本剤6.0 mg を60週時まで最長 Q16W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を108週時まで PTI で IVT 投与。	
対照薬の用法・用量	アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降、アフリベルセプト2.0 mg を108週時まで Q8W で IVT 投与。	
主要評価項目	BCVA におけるベースライン値から40, 44, 48週時の各時点の平均変化量の平均値 (以降, BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値)	
主な有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ BCVA の経時変化及び BCVA が改善した患者の割合 ・ A 群における本剤の硝子体内投与間隔 ・ OCT 及び FFA による解剖学的評価 ・ NEI VFQ-25スコアの変化 	

BCVA = best corrected visual acuity; FFA = fundus fluorescein angiography; IVT = intravitreal; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OCT = optical coherence tomography; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Q16W = every 16 weeks.

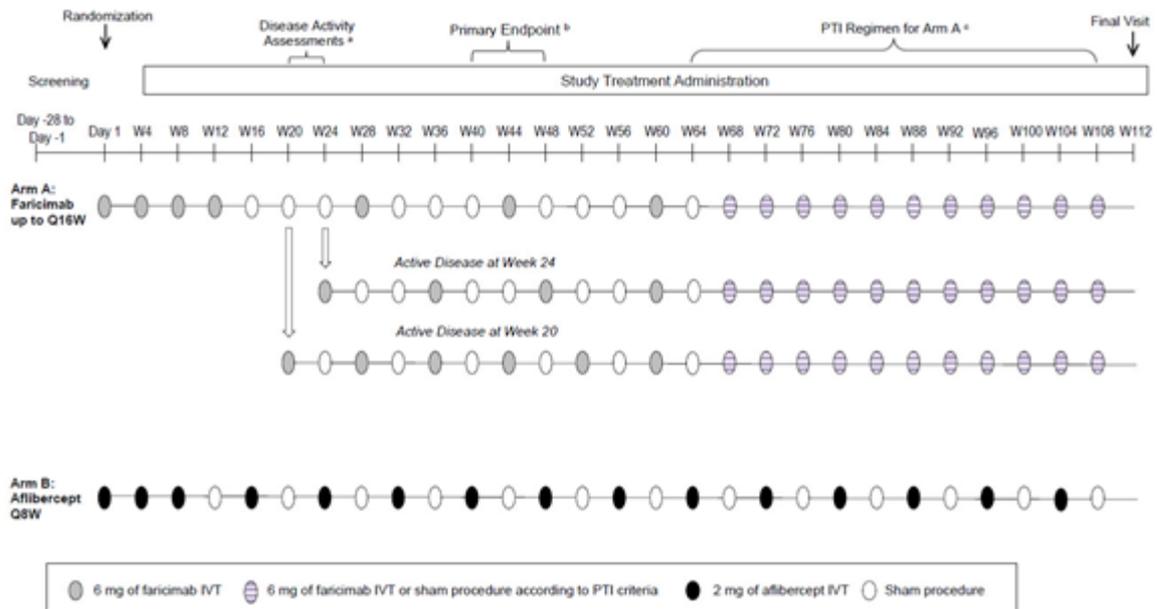
[表 2.7.3.2.1.1.1-1を再掲]

GR40306試験及び GR40844試験はいずれも、未治療の nAMD 患者に本剤を最長16週ごとの間隔で投与したときの有効性、安全性、作用持続性、及び薬物動態を検討する112週間の第 III 相多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較試験である。約640例の nAMD 患者を登録し、A 群及び B 群の2群に1:1の比でランダムに割り付けた。割付因子は、ベースラインの BCVA (ETDRS) の文字スコア (74文字以上, 73~55文字, 54文字以下), 低輝度条件下での視力低下 (LLD) (33文字未満, 33文字以上), 及び地域 (米国・カナダ, アジア, その他の地域) とした。A 群の患者 (約320例) には、本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で硝子体内投与した後、20週時, 24週時に疾患活動性の評価 (表 2.7.3.2.1.1.1-2) の結果により、8週間隔, 12週間隔又は16週間隔で本剤6.0 mg の硝子体内投与を60週時まで継続した。60週時以降108週時までは、治験薬投与来院時の OCT 検査, BCVA 検査及び臨床評価の結果に基づき投与間隔を4週間単位で最短8週間から最長16週間で調整する PTI レジメン (表 2.7.3.2.1.1.1-3) にて、本剤6.0 mg の硝子体内投与を継続した。B 群の患者 (約320例) には、アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで4週間隔で硝子体内投与した後、108週時まで8週間隔でアフリベルセプト2.0 mg の硝子体内投与を継続した。いずれの群も最終投与から4週間後の112週時に最終検査を実施した。両群間の遮蔽を維持するため、治験薬を投与しない来院時には、両群の患者に対しシャム投与を行った (図 2.5.4.1.1-1)。

本試験に組み入れられた全体集団671例 (A 群 : 334例, B 群 : 337例) のうち、日本部分集団は計52例 (A 群 : 26例, B 群 : 26例) であり、日本部分集団のデータと GR40306試験における全体集団のデータを比較した。

GR40306試験では、日本における安全性評価例数確保のため、日本延長コホートとして患者を追加登録した。目標症例数は、グローバル登録症例及び日本延長コホート登録症例をあわせて、計100例以上とした。日本延長コホート期間中に追加登録した患者から得たデータは、GR40306試験の主要解析に含めなかった。

図 2.5.4.1.1-1 試験デザイン (GR40306試験及び GR40844試験)



BCVA = best corrected visual acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = intravitreal; PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; W = Week

^a At Weeks 20 and 24, patients underwent a disease activity assessment. Patients with anatomic or functional signs of disease activity at these timepoints received Q8W or Q12W dosing, respectively, up until Week 60. Patients with no disease activity at these two timepoints received Q16W dosing up until Week 60.

^b The primary endpoint was the change from baseline in BCVA (as assessed on the ETDRS chart at a starting distance of 4 meters) based on an average at Weeks 40, 44, and 48.

^c From Week 60 (when all patients in Arm A are scheduled to receive faricimab) onward, patients in Arm A are treated according to a PTI dosing regimen (between Q8W and Q16W).

[図 2.7.3.2.1.1.1-1又は図 2.7.3.2.1.1.1-2を再掲]

主要評価項目は mixed-effect models for repeated measures (MMRM) モデルを用いて解析し、非劣性マージン4文字で A 群の B 群に対する非劣性を検証することとした (モデルの因子: 投与群, Visit, Visit × 投与群の交互作用, ベースラインの BCVA, 割付因子; 片側有意水準 0.025)。

非劣性マージン4文字の設定根拠は、nAMD を対象としたラニビズマブの第 III 相臨床試験である MARINA 試験の1年目の BCVA 変化量のデータに基づいており、更に、nAMD を対象としたラニビズマブの第 III 相臨床試験である ANCHOR 試験及びアフリベルセプトの第 III 相臨床試験である VIEW1, 2試験の1年目の BCVA 変化量のデータによって裏付けられている。

- MARINA 試験では、ラニビズマブ 0.5 mg の 4 週間隔の投与群で+6.3 文字、プラセボ群で-11.0 文字であり、その群間差の約 70%を維持している。
- ANCHOR 試験では、ラニビズマブ 0.5 mg の 4 週間隔の投与群で+11.0 文字、PDT 群では-8.5 文字であった。
- VIEW1, 2 試験では、ラニビズマブ 0.5 mg の 4 週間隔の投与群はそれぞれ 8.1 文字, 9.4 文字の改善, アフリベルセプト 2.0 mg の 8 週間隔の投与群はそれぞれ 7.9 文字, 9.4 文字の改善が得られ、同様の有効性が示された。

治療間の5文字 (ETDRS の1ライン) の減少は臨床的に重要とみなされることを考えると、

臨床的観点から、非劣性マージン値は5文字未満とすべきである。以上の根拠により非劣性マージンを4文字とした。

2.5.4.1.2 患者背景

1) GR40306 試験

いずれかの治験薬の投与を受けた A 群334例及び B 群337例を intent-to-treat (ITT) 集団とした。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を2.7.3.2.1.5.2に示した。

ITT 集団の年齢の平均値 (SD) は A 群では75.9歳 (8.6歳) , B 群では76.7歳 (8.8歳) であり、全患者の62.1%が75歳以上であった。全患者の59.9%が女性で、主に人種は白人 (90.2%) , 地域は米国及びカナダ地域 (54.5%) , 民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系 (91.1%) であった。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値 (SD) は、A 群では61.3文字 (12.5文字) , B 群では61.5文字 (12.9文字) であった。ベースライン時 LLD は、A 群では25.3文字 (12.9文字) , B 群では26.1文字 (13.2文字) であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値 (SD) は、A 群では360.5 μm (124.1 μm) , B 群では356.1 μm (107.0 μm) であった。患者報告による nAMD 診断時からの期間の平均値 (SD) は、A 群では1.5カ月 (4.8カ月) , B 群では1.1カ月 (2.7カ月) であった。網膜内液が認められなかった患者は53.4% , 網膜下液が認められなかった患者は32.8% , 網膜色素上皮剥離が認められなかった患者は8.2%であった。CNV 領域は、中心窩下が57.7% , 傍中心窩が26.2% , 中心窩外が14.3%であった。CNV は、Occult Type が52.3% , Classic Type が23.4% , Minimally Classic Type が9.2%であった。CNV 領域の面積の平均値は、A 群で4.7 mm^2 , B 群で4.5 mm^2 であった。

ベースライン時の各群の人口統計学的背景及び疾患特性は概して均衡がとれていた。

2) GR40844 試験

いずれかの治験薬の投与を受けた A 群331例及び B 群327例を ITT 集団とした。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を2.7.3.2.1.6.2に示した。

ITT 集団の年齢の平均値 (SD) は A 群では74.8歳 (8.4歳) , B 群では76.1歳 (8.6歳) であり、全患者の56.4%が75歳以上であった。全患者の59.4%が女性で、主に人種は白人 (83.3%) , 地域はその他地域 (米国及びカナダ地域及びアジア地域以外の地域, 49.1%) , 民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系 (85.3%) であった。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値 (SD) は、A 群では58.7文字 (14.0文字) , B 群では58.9文字 (13.3文字) であった。ベースライン時 LLD は、A 群では25.0文字 (12.6文字) , B 群では25.8文字 (13.5文字) であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値 (SD) は、A 群では353.1 μm (120.1 μm) , B 群では359.0 μm (131.1 μm) であった。患者報告による nAMD 診断時からの期間の平均値 (SD) は、A 群では3.2カ月 (14.5カ月) , B 群では1.7カ月 (4.5カ月) であった。網膜内液が認められなかった患者は54.0% , 網膜下液が認められなかった患者は31.9% , 網膜色素上皮剥離が認められなかった患者は7.6%であった。CNV 領域は、中心窩下が60.8% , 傍中心窩が23.9% , 中心窩外が13.1%であった。CNV は、Occult Type が47.3% , Classic Type が31.5% , Minimally Classic Type が9.3%であった。CNV 領域の面積の平均値は、A 群で4.7 mm^2 , B 群で4.3 mm^2 であった。

ベースライン時の各群の人口統計学的背景及び疾患特性は概して均衡がとれていた。

2.5.4.1.3 有効性の結果

1) 主要評価項目：BCVA におけるベースラインから 40/44/48 週時点の変化量平均値

GR40306試験の ITT 集団において、最長16週間隔で本剤を投与した患者群 (A 群) では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群 (B 群) に対して、BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値の差の95%CI (MMRM method) の下限が非劣性マージンである-4文字より大きいため、非劣性が確認された。BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は、A 群では5.8文字 (95%CI : 4.6, 7.1文字) , B 群では5.1文字 (95%CI : 3.9, 6.4文字) であった。A 群と B 群の差は0.7文字 (95%CI : -1.1, 2.5文字) であった (表 2.5.4.1.3-1)。

GR40844試験の ITT 集団において、最長16週間隔で本剤を投与した患者群 (A 群) では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群 (B 群) に対して、BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値の差の95%CI の下限が非劣性マージンである-4文字より大きいため、非劣性が確認された。BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は、A 群では6.6文字 (95%CI : 5.3, 7.8文字) , B 群では6.6文字 (95%CI : 5.3, 7.8文字) であった。A 群と B 群の差は0.0文字 (95%CI : -1.7, 1.8文字) であった (表 2.5.4.1.3-2)。

2) BCVA のベースラインからの平均変化量の推移

GR40306試験の BCVA のベースラインからの平均変化量の推移は、A 群は B 群と同様であった (図 2.5.4.1.3-1)。

GR40844試験の BCVA のベースラインからの平均変化量の推移は、A 群は B 群と同様であった (図 2.5.4.1.3-2)。

3) ベースライン時から 40/44/48 週時までに BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合

GR40306試験の A 群では20.0% (95%CI : 15.6, 24.4%) , B 群では15.7% (95%CI : 11.9, 19.6%) であり、A 群は B 群と同様であった (表 2.5.4.1.3-1)。

GR40844試験の A 群では20.2% (95%CI : 15.9, 24.6%) , B 群では22.2% (95%CI : 17.7, 26.8%) であり、A 群は B 群と同様であった (表 2.5.4.1.3-2)。

4) ベースライン時から 40/44/48 週時までに BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合

GR40306試験の A 群では95.4% (95%CI : 93.0, 97.7%) , B 群では94.1% (95%CI : 91.5, 96.7%) であり、A 群は B 群と同様であった (表 2.5.4.1.3-1)。

GR40844試験の A 群では95.8% (95%CI : 93.6, 98.0%) , B 群では97.3% (95%CI : 95.5, 99.1%) であり、A 群は B 群と同様であった (表 2.5.4.1.3-2)。

5) ベースライン時から 40/44/48 週時までの中心領域網膜厚の変化量

GR40306試験の A 群では-136.8 μm (95%CI : -142.6, -131.0 μm) , B 群では-129.4 μm (95%CI : -135.2, -123.5 μm) であった (表 2.5.4.1.3-1)。

GR40844試験の A 群では-137.1 μm (95%CI : -143.1, -131.2 μm) , B 群では-130.8 μm (95%CI : -136.8, -124.8 μm) であった (表 2.5.4.1.3-2)。

6) 最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群において 48 週に到達した患者の 48 週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合

GR40306試験の最長16週間隔で本剤を投与した患者群において48週に到達した患者の48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合は、8週間隔が20.3%、12週間隔が34.0%、16週間隔が

45.7%であった (表 2.5.4.1.3-1)。

GR40844試験の最長16週間隔で本剤を投与した患者群において48週に到達した患者の48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合は、8週間隔が22.2%、12週間隔が32.9%、16週間隔が44.9%であった (表 2.5.4.1.3-2)。

表 2.5.4.1.3-1 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40306試験, ITT)

	A 群 (本剤6.0 mg, 最長16週間隔)	B 群 (アフリベルセプト2.0 mg, Q8W)	A 群と B 群の差
主要評価項目			
BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値 (文字, MMRM method)	5.8 (95%CI: 4.6, 7.1)	5.1 95%CI: (3.9, 6.4)	0.7 (95%CI: -1.1, 2.5) ^a
副次的評価項目			
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合 (%、CMH Weighted %)	20.0% (95%CI: 15.6%, 24.4%)	15.7% (95%CI: 11.9%, 19.6%)	4.3% (95%CI: -1.6%, 10.1%)
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合 (%、CMH Weighted %)	95.4% (95%CI: 93.0%, 97.7%)	94.1% (95%CI: 91.5%, 96.7%)	1.3% (95%CI: -2.2%, 4.8%)
A 群において48週に到達した患者の48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合 (%)	Q8W: 20.3% Q12W: 34.0% Q16W: 45.7%	—	—
ベースライン時から40/44/48週時までの中心領域網膜厚の変化量 (µm, MMRM method)	-136.8 (95%CI: -142.6, -131.0)	-129.4 (95%CI: -135.2, -123.5)	-7.4 (95%CI: -15.7, 0.8)
BCVA = best corrected visual acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit by treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA score (≥ 74 letters, 73–55 letters, and ≤ 54 letters), LLD (< 33 letters and ≥ 33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. 95% CI is a rounding of 95.03% CI. For the CMH analysis, the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA (≥ 74 letters, 73–55 letters, and ≤ 54 letters), baseline LLD (< 33 letters and ≥ 33 letters), and region (U.S. and Canada vs. the rest of the world). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is a rounding of 95.03% CI and estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. ^a For the primary analysis, if the lower bound of a two-sided 95.03% CI for the difference in adjusted means of the two treatments is greater than -4 letters (the non-inferiority margin), then faricimab is considered non-inferior to aflibercept.			

[表 2.7.3.2.1.5.3-1 を改変]

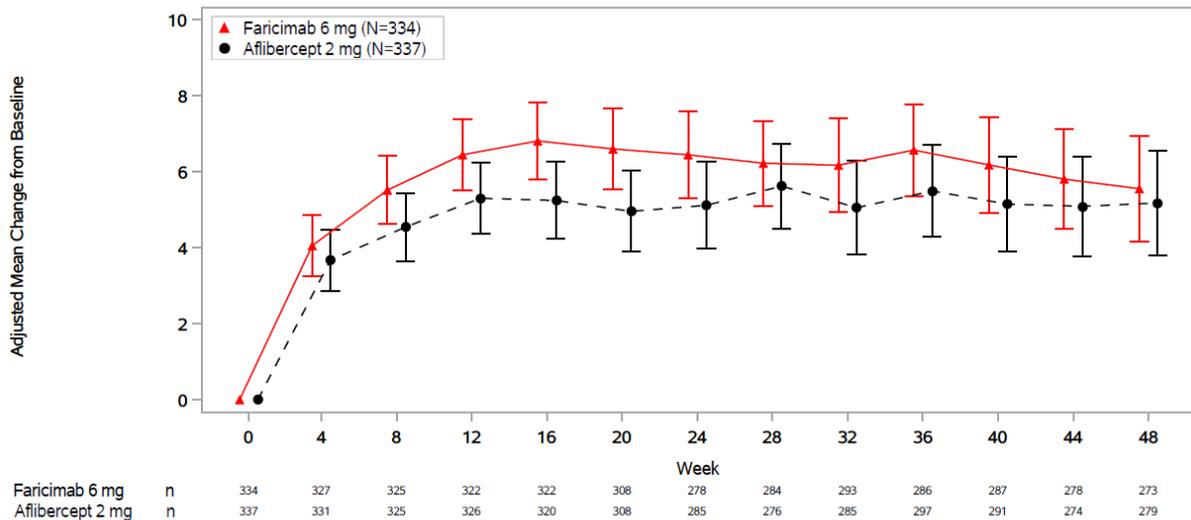
表 2.5.4.1.3-2 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40844試験, ITT)

	A 群 (本剤6.0 mg, 最長16週間隔)	B 群 (アフリベルセプト2.0 mg, Q8W)	A 群と B 群の差
主要評価項目			
BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値 (文字, MMRM method)	6.6 (95%CI: 5.3, 7.8)	6.6 (95%CI: 5.3, 7.8)	0.0 (95%CI: -1.7, 1.8) ^a
副次的評価項目			
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合 (% , CMH Weighted %)	20.2% (95%CI: 15.9%, 24.6%)	22.2% (95%CI: 17.7%, 26.8%)	-2.0% (95%CI: -8.3%, 4.3%)
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合 (% , CMH Weighted %)	95.8% (95%CI: 93.6%, 98.0%)	97.3% (95%CI: 95.5%, 99.1%)	-1.5% (95%CI: -4.4%, 1.3%)
A 群において48週に到達した患者の48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合 (%)	Q8W: 22.2% Q12W: 32.9% Q16W: 44.9%	—	—
ベースライン時から40/44/48週時までの中心領域網膜厚の変化量 (µm, MMRM method)	-137.1 (95%CI: -143.1, -131.2)	-130.8 (95%CI: -136.8, -124.8)	-6.4 (95%CI: -14.8, 2.1)
<p>BCVA = best corrected visual acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks.</p> <p>For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit by treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA score (≥ 74 letters, 73–55 letters, and ≤ 54 letters), LLD (< 33 letters and ≥ 33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. 95% CI is a rounding of 95.03% CI.</p> <p>For the CMH analysis, the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA (≥ 74 letters, 73–55 letters, and ≤ 54 letters), baseline LLD (< 33 letters and ≥ 33 letters), and region (U.S. and Canada vs. the rest of the world). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is a rounding of 95.03% CI and estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively.</p> <p>^a For the primary analysis, if the lower bound of a two-sided 95.03% CI for the difference in adjusted means of the two treatments is greater than -4 letters (the non-inferiority margin), then faricimab is considered non-inferior to aflibercept.</p>			

[表 2.7.3.2.1.6.3-1 を改変]

図 2.5.4.1.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移 (GR40306試験, ITT)

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 48: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40306
 Clinical Cutoff Date: 26OCT2020



	n	334	327	325	322	322	308	278	284	293	286	287	278	273
Faricimab 6 mg	n	334	327	325	322	322	308	278	284	293	286	287	278	273
Afibercept 2 mg	n	337	331	325	326	320	308	285	276	285	297	291	274	279

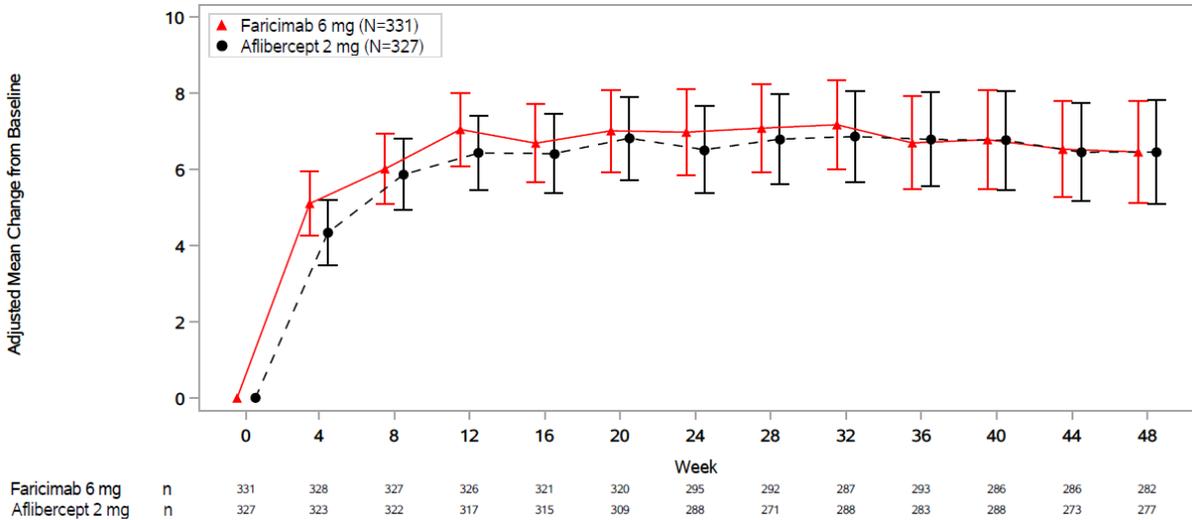
Units: letters. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; LLD = Low-luminance Deficit. For the MMRM analysis, the model is adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <=54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95.03% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/data_analysis/prod/program/g_ef_mmrn.sas
 Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/GR40306/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrn_SBCVA_PREST_IT_26OCT2020_40306.pdf
 28JAN2021 0:49

[図 2.7.3.2.1.5.3-1 を再掲]

図 2.5.4.1.3-2 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移 (GR40844試験, ITT)

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 48: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40844
 Clinical Cutoff Date: 05OCT2020



	n	331	328	327	326	321	320	295	292	287	293	286	286	282
Faricimab 6 mg	n	331	328	327	326	321	320	295	292	287	293	286	286	282
Aflibercept 2 mg	n	327	323	322	317	315	309	288	271	288	283	288	273	277

Units: letters. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; LLD = Low-luminance Deficit. For the MMRM analysis, the model is adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <=54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95.03% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/data_analysis/prod/program/g_ef_mmm.sas
 Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/GR40844/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmm_SBCVA_PREST_IT_05OCT2020_40844.pdf
 28JAN2021 17:01

[図 2.7.3.2.1.6.3-1を再掲]

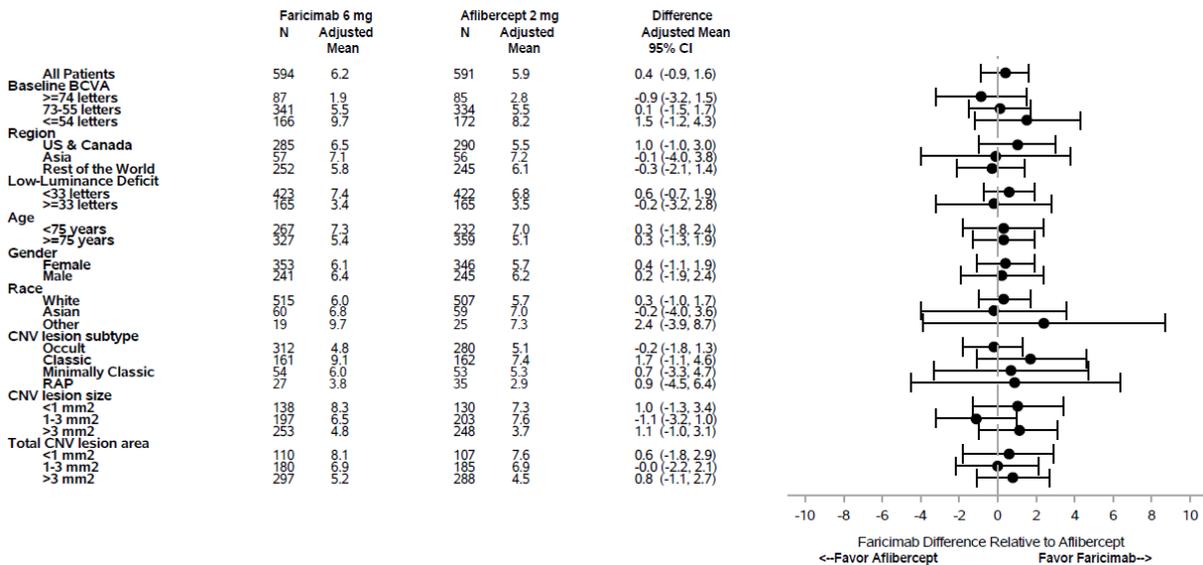
2.5.4.1.4 部分集団における主要評価項目の結果の比較

主要評価項目は BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値であった。

GR40306試験及び GR40844試験の nAMD 統合解析の ITT 集団における主要評価項目の各部分集団 (ベースライン時 BCVA, 地域, LLD, 年齢, 性別, 人種等) 解析の結果は, 全体集団における結果と一貫していた (図 2.5.4.1.4-1)。同様に, GR40306試験及び GR40844試験においても, 部分集団解析の結果は, 全体集団における結果と一貫していた (5.3.5.1-nAMD-3 5.4.2, 5.3.5.1-nAMD-4 5.4.2)。

図 2.5.4.1.4-1 主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット (nAMD 統合解析, ITT)

Subgroup Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye average over Week 40,44 and 48: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40306 & GR40844
 Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020



Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; LLD = Low-Luminance Deficit; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (≥74 letters, 73 - 55 letters, and ≤54 letters), baseline LLD (<33 letters and ≥33 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world), and study (GR40306 vs GR40844). The stratification factor is excluded if it is the subgroup. An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 40, 44 and 48. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/g_ef_mmrn_forest.sas
 Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrn_forest_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS.pdf
 15MAR2021 14:46

[図 2.7.3.3.4.1-1を再掲]

2.5.4.1.5 効果の持続性

nAMD 患者を対象とした GR40306試験及び GR40844試験の観察期間である48週間を超える、長期の有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。また、GR40306試験又はGR40844試験を完了した患者を対象とした本剤の長期安全性を評価するためのGR42691試験の登録例数は未だ少数であり、有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。その他の効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

2.5.4.1.6 日本部分集団における有効性

nAMD 患者を対象とした GR40306試験において、日本部分集団及び全体集団の結果を比較した。GR40306試験のアジア地域で登録された nAMD 患者は全例、日本で登録された。日本部分集団は A 群26例、B 群26例であった。

年齢の平均値 (SD) は A 群では71.92歳 (8.03歳)、B 群では70.27歳 (9.81歳) であり、全患者の59.6%が75歳未満であった。全患者の75.0%が男性であった (2.7.3.3.4.4)。

ベースライン時 BCVA の平均値 (SD) は、A 群では58.8文字 (15.1文字)、B 群では59.4文字 (13.4文字) であった。ベースライン時 LLD の平均値 (SD) は、A 群では22.2文字 (10.9文字)、B 群では23.7文字 (11.4文字) であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値 (SD) は、A 群では365.2 μm (172.9 μm)、B 群では340.3 μm (121.5 μm) であった。患者報告による nAMD 診断時からの期間の平均値 (SD) は、A 群では1.1カ月 (1.7カ月)、B 群では1.1カ月 (0.6カ月) であった (2.7.3.3.4.4)。

網膜内液が認められなかった患者は69.2%、網膜下液が認められなかった患者は25.0%、網膜色素上皮剥離が認められなかった患者は11.5%であった。CNV 領域は、中心窩下が53.8%、傍

中心窩が26.9%，中心窩外が17.3%であった。CNV は、Occult Type が34.6%，Classic Type が17.3%，Minimally Classic Type が9.6%であり、PCVが17.3%，RAPが11.5%であった。CNV 領域の面積の平均値は、A 群で3.6 mm²，B 群で5.0 mm²であった（2.7.3.3.4.4）。

ベースライン時の各群の眼の疾患特性は概して均衡がとれていた。

主要評価項目である BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は、A 群では6.5文字（95%CI：2.0，11.0文字），B 群では7.2文字（95%CI：2.8，11.6文字）であった。A 群及び B 群の差は-0.7文字（95%CI：-7.0，5.6文字）であった（表 2.7.3.3.4.4-1，2.7.3.3.4.4）。

主要解析の結果は、日本部分集団及び全体集団で一貫していた。

2.5.4.2 DME 試験の概略

2.5.4.2.1 DME 試験のデザイン

GR40349試験及び GR40398試験のデザインの主な特徴を表 2.5.4.2.1-1に示した。

表 2.5.4.2.1-1 第 III 相臨床試験の主な特徴（DME）

	GR40349試験	GR40398試験
相	III	
試験デザイン	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	
試験期間	100週間	
患者集団	DME 患者	
主要解析の割り付け例数	約940例	約940例
地域	日本を含む	日本を含まない
本剤の用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。 ・本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで PTI で IVT 投与。 	
対照薬の用法・用量	アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W で IVT 投与。以降、アフリベルセプト2.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。	
主要評価項目	BCVA におけるベースライン値から48，52，56週時の各時点の平均変化量の平均値（以降，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値）	
重要な有効性の副次的評価項目	ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時まで2段階以上の改善が認められた患者の割合	
主な有効性の副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ BCVA の経時変化及び BCVA が改善した患者の割合 ・ ETDRS DRSS が改善した患者の割合 ・ B 群における本剤の硝子体内投与間隔 ・ OCT による解剖学的評価 ・ NEI VFQ-25スコアの変化 	

BCVA = best corrected visual acuity; DME = diabetic macular edema; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = intravitreal; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OCT = optical coherence tomography; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks.

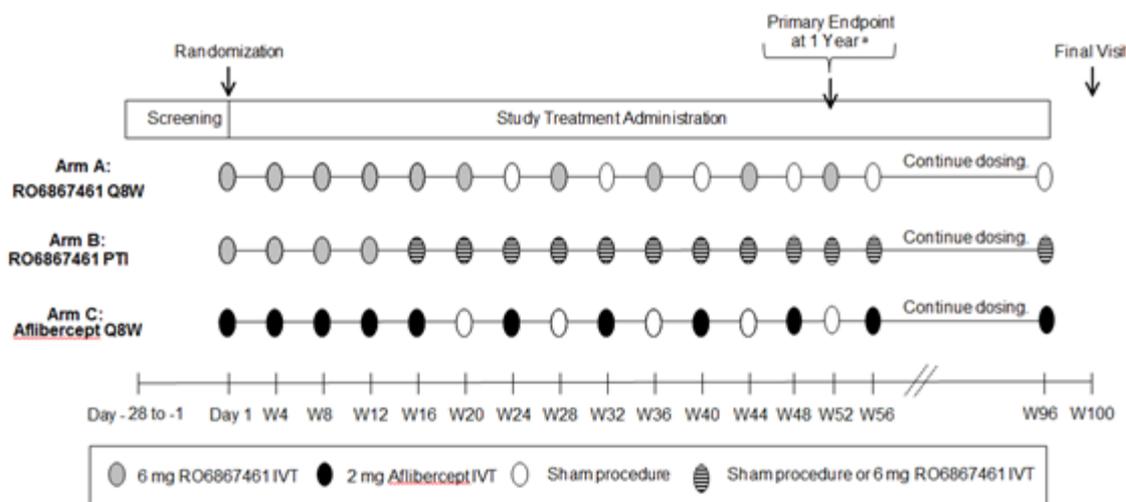
[表 2.7.3.2.2.1.1-1を再掲]

GR40349試験及び GR40398試験はいずれも、DME 患者における有効性、安全性及び薬物動態の評価を目的とした多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較試験である。約

900例の DME 患者を登録し、A 群、B 群、又は C 群に1:1:1の比でランダムに割り付けた。割付因子は、ベースラインの BCVA (ETDRS) の文字スコア (64文字以上 vs 63文字以下)、抗 VEGF 薬の硝子体内投与歴 (あり vs なし)、及び地域 (米国及びカナダ、アジア、その他の地域) とした。A 群の患者 (約300例) には、本剤6.0 mg を20週時まで4週間隔で硝子体内投与した後、96週時まで8週間隔で本剤6.0 mg の硝子体内投与を継続した。B 群の患者 (約300例) には、本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で硝子体内投与した後、96週時まで PTI レジメン (表 2.7.3.2.1.1.1-3) にて、本剤6.0 mg の硝子体内投与を継続した。C 群の患者 (約300例) には、アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで4週間隔で硝子体内投与した後、96週時まで8週間隔でアフリベルセプト2.0 mg の硝子体内投与を継続した。いずれの群も最終投与から4週間後の100週時に最終検査を実施した。両群間の遮蔽を維持するため、治験薬を投与しない来院時には、両群の患者に対しシヤム投与を行った (図 2.5.4.2.1-1)。

GR40349試験に組み入れられた全体集団940例 (A 群 : 315例, B 群 : 313例, C 群 : 312例) のうち、日本部分集団は計60例 (A 群 : 21例, B 群 : 19例, C 群 : 20例) であり、日本部分集団のデータと GR40349試験における全体集団のデータを比較した。

図 2.5.4.2.1-1 試験デザイン (GR40349試験及び GR40398試験)



IVT = intravitreal; Q8W = every 8 weeks; PTI = personalized treatment interval; W = week.

^a The definition of 1 year used for the primary efficacy endpoint— defined as the change from baseline in BCVA, as measured on the ETDRS chart at a starting distance of 4 meters at 1 year— is the average of the Week 48, 52, and 56 visits.

[図 2.7.3.2.2.1.1-1又は図 2.7.3.2.2.1.1-2を再掲]

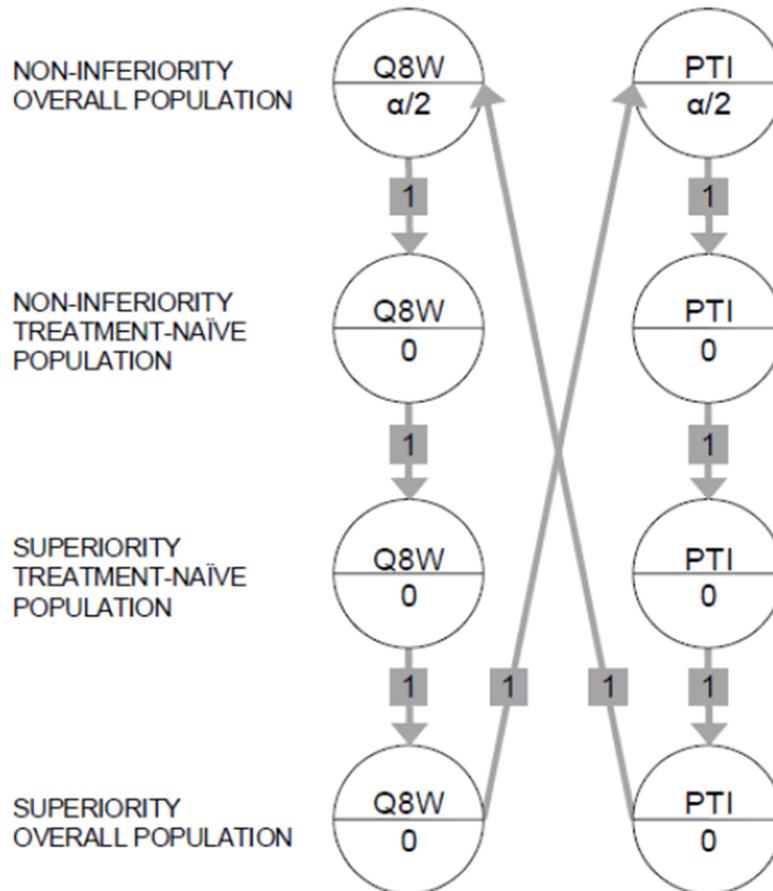
主要評価項目は MMRM モデルを用いて解析した (モデルの因子 : 投与群, Visit, Visit × 投与群の交互作用, ベースラインの BCVA, 割付因子)。主要評価項目についての仮説検定を行う順序を図 2.5.4.2.1-2に示した (矢印は α が伝播する方向を示す)。1つの治療群についてすべての検定で帰無仮説が棄却された場合は、もう1つの治療群では最初に $\alpha/2$ が伝播し、有意水準 $\alpha = 0.05$ で検定を行うこととした。C 群に対する A 群及び B 群の非劣性検定は、非劣性マージンを4文字として行うこととした。

非劣性マージン4文字の設定根拠は以下である。DME を対象としたアフリベルセプトのピボタル試験 (VISTA 及び VIVID の両試験) での52週時の BCVA 変化量におけるアフリベルセプト群 (それぞれ10.7文字, 10.7文字) とレーザー治療群 (それぞれ0.2文字, 1.2文字) との群間差の約50%を維持している。治療間の5文字 (ETDRS の1ライン) の減少は臨床的に重要とみ

なされることを考えると、臨床的観点から、非劣性マージンは5文字未満とすべきである。

図 2.5.4.2.1-2に示すように、非劣性は半分の有意水準での片側検定となることに注意する。

図 2.5.4.2.1-2 主要評価項目における Graph-Based Testing Procedure



NON-INFERIORITY TREATMENT-NAÏVE POPULATION は GR40349試験のみ。

PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks.

$\alpha = 0.05$.

Non-inferiority will be tested one sided at half of the designated significance level.

[図 2.7.3.2.2.6-1を再掲]

2.5.4.2.2 患者背景

1) GR40349 試験

いずれかの治験薬の投与を受けた A 群315例, B 群313例, C 群312例を ITT 集団とした。抗 VEGF 薬による未治療の患者集団は A 群238例, B 群245例, C 群242例であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を2.7.3.2.2.7.2に示した。

ITT 集団の年齢の平均値 (SD) は A 群では61.6歳 (9.5歳), B 群では62.8歳 (10.0歳), C 群では62.2歳 (9.6歳) であり, 全患者の57.1%が65歳未満であった。全患者の59.8%が男性で, 主に人種は白人 (78.1%), 地域は米国及びカナダ地域 (53.5%), 民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系 (86.5%) であった。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値 (SD) は, A 群では62.0文字 (9.9文字), B 群では61.9文字 (10.2文字), C 群では62.2文字 (9.5文字) であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値 (SD) は, A 群では492.3 μm (135.8 μm), B 群では485.8 μm (130.8 μm), C 群では484.5 μm (131.1 μm) であった。患者報告による DME 診断時からの期間の平

均値 (SD) は、A 群では14.0カ月 (21.7カ月)、B 群では17.6カ月 (36.2カ月)、C 群では17.5カ月 (27.6カ月) であった。網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は A 群では1.0%、B 群では1.3%、C 群では0.7%であった。過去に抗 VEGF 療法を受けていた患者は22.9%であった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値 (SD) は、A 群では20.5カ月 (20.5カ月)、B 群では17.6カ月 (17.2カ月)、C 群では16.6カ月 (12.6カ月) であった。ベースライン時の DR の特性は概して均衡がとれていた。

各群の人口統計学的背景及びベースライン時の疾患特性は概して均衡がとれていた。また、未治療の患者集団のベースライン時の人口統計学的患者背景は、ITT 集団と同様であり、各群で概して均衡がとれていた。

2) GR40398 試験

いずれかの治験薬の投与を受けた A 群317例、B 群319例、C 群315例を ITT 集団とした。抗 VEGF 薬による未治療の患者集団は A 群254例、B 群255例、C 群248例であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を2.7.3.2.2.8.2に示した。

ITT 集団の年齢の平均値 (SD) は A 群では62.5歳 (10.1歳)、B 群では61.6歳 (10.1歳)、C 群では62.3歳 (10.1歳) であり、全患者の57.0%が65歳未満であった。全患者の60.9%が男性で、主に人種は白人 (79.1%)、地域はその他地域 (米国及びカナダ地域及びアジア地域以外の地域、56.5%)、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系 (76.1%) であった。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値 (SD) は、A 群では61.9文字 (10.1文字)、B 群では62.5文字 (9.3文字)、C 群では62.1文字 (9.4文字) であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値 (SD) は、A 群では466.2 μm (119.4 μm)、B 群では471.3 μm (127.0 μm)、C 群では477.3 μm (129.4 μm) であった。患者報告による DME 診断時からの期間の平均値 (SD) は、A 群では18.9カ月 (32.2カ月)、B 群では20.7カ月 (33.0カ月)、C 群では20.3カ月 (37.1カ月) であった。網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は A 群では1.0%、B 群では0.0%、C 群では1.0%であった。過去に抗 VEGF 療法を受けていた患者は20.4%であった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値 (SD) は、A 群では20.7カ月 (20.8カ月)、B 群では15.5カ月 (19.5カ月)、C 群では19.9カ月 (17.4カ月) であった。ベースライン時の DR の特性は概して均衡がとれていた。

各群の人口統計学的背景及びベースライン時の疾患特性は概して均衡がとれていた。また、未治療の患者集団のベースライン時の人口統計学的患者背景は、ITT 集団と同様であり、各群で概して均衡がとれていた。

2.5.4.2.3 有効性の結果

1) 主要評価項目：BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値

GR40349試験の ITT 集団において、A 群では10.7文字 (97.5%CI : 9.4, 12.0文字)、B 群では11.6文字 (97.5%CI : 10.3, 12.9文字)、C 群では10.9文字 (97.5%CI : 9.6, 12.2文字) であった。A 群及び B 群では、C 群に対して、BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値の差の97.5%CI の下限が-4文字より大きいため、非劣性が示された。48/52/56週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は、それぞれ-0.2文字 (97.5%CI : -2.0, 1.6文字) 及び0.7文字 (97.5%CI : -1.1, 2.5文字) であった (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40349試験の未治療の患者集団では、A 群及び B 群の BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は、C 群に対して非劣性が検証され、優越性は示されなかった。未治療の患者集団の48/52/56週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は、それぞれ-0.7文字 (97.5%CI : -2.8, 1.4文字) 及び0.0文字 (97.5%CI : -2.1, 2.2文字) であっ

た (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験の ITT 集団において、A 群では11.8文字 (97.5%CI : 10.6, 13.0文字)、B 群では10.8文字 (97.5%CI : 9.6, 11.9文字)、C 群では10.3文字 (97.5%CI : 9.1, 11.4文字)であった。A 群及び B 群では、C 群に対して、BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値の差の97.5%CI の下限が-4文字より大きいため、非劣性が示された。48/52/56週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は、それぞれ1.5文字 (97.5%CI : -0.1, 3.2文字) 及び0.5文字 (97.5%CI : -1.1, 2.1文字) であった (表 2.5.4.2.3-2)。

GR40398試験の未治療の患者集団では、A 群及び B 群の BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は、C 群に対して、優越性は示されなかった。未治療の患者集団における結果は、ITT 集団における結果と同様であり、48/52/56週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は、それぞれ1.1文字 (97.5%CI : -0.7, 3.0文字) 及び0.6文字 (97.5%CI : -1.2, 2.4文字) であった (表 2.5.4.2.3-2)。

- 2) 重要な副次的評価項目 : ETDRS diabetic retinopathy severity scale (DRSS) においてベースライン時から 52 週時までに 2 段階以上の改善が認められた患者の割合

GR40349試験の ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合は、A 群と C 群の間では A 群は46.0% (97.5%CI : 38.8, 53.1%)、C 群は35.8% (97.5%CI : 29.1, 42.5%) であり、B 群と C 群の間では B 群は42.5% (97.5%CI : 35.5, 49.5%)、C 群は36.4% (97.5%CI : 29.6, 43.1%) であった。A 群及び C 群の間の差は10.2% (97.5%CI : 0.3, 20.0%)、B 群及び C 群の間の差は6.1% (97.5%CI : -3.6, 15.8%) であった (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験の ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合は、A 群と C 群の間では A 群は44.2% (97.5%CI : 37.1, 51.4%)、C 群では46.8% (97.5%CI : 39.8, 53.8%) であり、B 群と C 群の間では B 群は43.7% (97.5%CI : 36.8, 50.7%)、C 群は47.3% (97.5%CI : 40.2, 54.3%) であった。A 群及び C 群の間の差は-2.6% (97.5%CI : -12.6, 7.4%)、B 群及び C 群の間の差は-3.5% (97.5%CI : -13.4, 6.3%) であった (表 2.5.4.2.3-2)。

- 3) 試験眼における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移

GR40349試験の BCVA のベースラインからの平均変化量の推移は、A 群及び B 群は、C 群と同様であった (図 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験の BCVA のベースラインからの平均変化量の推移は、A 群及び B 群は、C 群と同様であった (図 2.5.4.2.3-2)。

- 4) ベースライン時から 48/52/56 週時までに BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合

GR40349試験において、A 群と C 群の間では A 群は29.2% (95%CI : 23.9, 34.5%)、C 群は31.8% (95%CI : 26.6, 37.0%) であり、B 群と C 群の間では B 群は35.5% (95%CI : 30.1, 40.9%)、C 群は32.0% (95%CI : 26.7, 37.2%) であり、A 群及び B 群は、C 群と同様であった (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験において、A 群と C 群の間では A 群は33.8% (95%CI : 28.4, 39.2%)、C 群では30.3% (95%CI : 25.0, 35.5%) であり、B 群と C 群の間では B 群は28.5% (95%CI : 23.6, 33.3%)、C 群は30.4% (95%CI : 25.2, 35.7%) であり、A 群及び B 群は、C 群と同様であつ

た (表 2.5.4.2.3-2)。

- 5) ベースライン時から 48/52/56 週時までに BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合
GR40349試験において、A 群と C 群の間では A 群は98.1% (95%CI : 96.5, 99.7%) , C 群では98.9% (95%CI : 97.6, 100.0%) であり、B 群と C 群の間では B 群は98.6% (95%CI : 97.2, 100.0%) , C 群は98.9% (95%CI : 97.7, 100.0%) であり、A 群及び B 群は、C 群と同様であった (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験において、A 群と C 群の間では A 群は98.9% (95%CI : 97.6, 100.0%) , C 群では98.6% (95%CI : 97.2, 99.9%) であり、B 群と C 群の間では B 群は98.7% (95%CI : 97.4, 100.0%) , C 群は98.6% (95%CI : 97.3, 99.9%) であり、A 群及び B 群は、C 群と同様であった (表 2.5.4.2.3-2)。

- 6) ベースライン時から 48/52/56 週時までの中心領域網膜厚の変化量
GR40349試験の A 群では $-206.6 \mu\text{m}$ (95%CI : $-214.7, -198.4 \mu\text{m}$) , B 群では $-196.5 \mu\text{m}$ (95%CI : $-204.7, -188.4 \mu\text{m}$) , C 群では $-170.3 \mu\text{m}$ (95%CI : $-178.5, -162.2 \mu\text{m}$) であった (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験の A 群では $-195.8 \mu\text{m}$ (95%CI : $-204.1, -187.5 \mu\text{m}$) , B 群では $-187.6 \mu\text{m}$ (95%CI : $-195.8, -179.5 \mu\text{m}$) , C 群では $-170.1 \mu\text{m}$ (95%CI : $-178.3, -161.8 \mu\text{m}$) であった (表 2.5.4.2.3-2)。

- 7) 52 週時の最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群 (B 群) における本剤の硝子体内投与が 4 週間隔, 8 週間隔, 12 週間隔, 16 週間隔であった患者の割合
GR40349試験の52週時の最長16週間隔で本剤を投与した患者群における本剤の硝子体内投与が4週間隔, 8週間隔, 12週間隔, 16週間隔であった患者の割合は、それぞれ10.8%, 15.4%, 21.0%, 52.8%であった (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験の52週時の最長16週間隔で本剤を投与した患者群における本剤の硝子体内投与が4週間隔, 8週間隔, 12週間隔, 16週間隔であった患者の割合は、それぞれ13.3%, 15.6%, 20.1%, 51.0%であった (表 2.5.4.2.3-2)。

- 8) ベースライン時から 52 週時までの National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) スコアの変化量
GR40349試験の A 群では7.6 (95%CI : 6.3, 9.0) , B 群では7.9 (95%CI : 6.6, 9.3) , C 群では7.8 (95%CI : 6.4, 9.2) であり、A 群及び B 群は、C 群と同様であった (表 2.5.4.2.3-1)。

GR40398試験の A 群では6.9 (95%CI : 5.5, 8.2) , B 群では7.0 (95%CI : 5.7, 8.2) , C 群では7.6 (95%CI : 6.3, 8.9) であり、A 群及び B 群は、C 群と同様であった (表 2.5.4.2.3-2)。

表 2.5.4.2.3-1 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40349試験, ITT)

		A 群 (本剤6.0 mg, Q8W) (ITT: N = 315, TN: N = 238)	B 群 (本剤6.0 mg, 最長16 週間隔) (ITT: N = 313, TN: N = 245)	C 群 (アフリベルセプト2.0 mg, Q8W) (ITT: N = 312, TN: N = 242)	A 群と C 群の差	B 群と C 群の差
主要評価項目						
BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値 (文字, MMRM method)	ITT	10.7 (97.5%CI: 9.4, 12.0)	11.6 (97.5%CI: 10.3, 12.9)	10.9 (97.5%CI: 9.6, 12.2)	-0.2 (97.5%CI: -2.0, 1.6)	0.7 (97.5%CI: -1.1, 2.5)
	TN	10.6 (97.5%CI: 9.1, 12.1)	11.4 (97.5%CI: 9.9, 12.8)	11.3 (97.5%CI: 9.8, 12.8)	-0.7 (97.5%CI: -2.8, 1.4)	0.0 (97.5%CI: -2.1, 2.2)
重要な副次的評価項目						
ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合 (% , CMH Weighted %)	ITT	46.0 (97.5%CI: 38.8, 53.1)	42.5 (97.5%CI: 35.5, 49.5)	35.8 (97.5%CI: 29.1, 42.5) 36.4 (97.5%CI: 29.6, 43.1)	10.2 (97.5%CI: 0.3, 20.0)	6.1 (97.5%CI: -3.6, 15.8)
	TN	49.7 (97.5%CI: 41.2, 58.2)	47.6 (97.5%CI: 39.5, 55.8)	42.5 (97.5%CI: 34.4, 50.6) 42.8 (97.5%CI: 34.7, 50.9)	7.2 (97.5%CI: -4.6, 18.9)	4.8 (97.5%CI: -6.7, 16.3)
副次的評価項目						
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合 (% , CMH Weighted %)	ITT	29.2 (95%CI: 23.9, 34.5)	35.5 (95%CI: 30.1, 40.9)	31.8 (95%CI: 26.6, 37.0) 32.0 (95%CI: 26.7, 37.2)	-2.6 (95%CI: -10.0, 4.9)	3.5 (95%CI: -4.0, 11.1)
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合 (% , CMH Weighted %)	ITT	98.1 (95%CI: 96.5, 99.7)	98.6 (95%CI: 97.2, 100.0)	98.9 (95%CI: 97.6, 100.0) 98.9 (95%CI: 97.7, 100.0)	-0.8 (95%CI: -2.8, 1.3)	-0.3 (95%CI: -2.2, 1.5)
ベースライン時から48/52/56週時までの中心領域網膜厚の変化量 (µm, MMRM method)	ITT	-206.6 (95%CI: -214.7, -198.4)	-196.5 (95%CI: -204.7, -188.4)	-170.3 (95%CI: -178.5, -162.2)	-36.2 (95%CI: -47.8, -24.7)	-26.2 (95%CI: -37.7, -14.7)
52週時の B 群における本剤の硝子体内投与が4週間隔, 8週間隔, 12週間隔, 16週間隔であった患者の割合 (%)	ITT	—	Q4W: 10.8 Q8W: 15.4 Q12W: 21.0 Q16W: 52.8	—	—	—
ベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量 (MMRM method)	ITT	7.6 (95%CI: 6.3, 9.0)	7.9 (95%CI: 6.6, 9.3)	7.8 (95%CI: 6.4, 9.2)	-0.2 (95%CI: -2.1, 1.7)	0.1 (95%CI: -1.8, 2.1)

BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT =

intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; TN = treatment naive.

Note: For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA (<64 letters vs. \geq 64 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world), and for the ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis.

Note: CMH weighted % for aflibercept arm presented for group A vs. group C comparison, however the corresponding CMH weighted % for group B vs. group C comparison is similar to the one shown above; the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (<64 letters vs. \geq 64 letters), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world), and for ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

97.5%CI is a rounding of 97.52%CI; 95%CI is a rounding of 95.04%CI.

[表 2.7.3.2.2.7.3-1を再掲]

表 2.5.4.2.3-2 有効性評価項目の結果の一覧 (GR40398試験, ITT)

		A 群 (本剤6.0 mg, Q8W) (ITT: N = 317, TN: N = 254)	B 群 (本剤6.0 mg, 最長16 週間隔) (ITT: N = 319, TN: N = 255)	C 群 (アフリベルセプト2.0 mg, Q8W) (ITT: N = 315, TN: N = 248)	A 群と C 群の差	B 群と C 群の差
主要評価項目						
BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値 (文字, MMRM method)	ITT	11.8 (97.5%CI: 10.6, 13.0)	10.8 (97.5%CI: 9.6, 11.9)	10.3 (97.5%CI: 9.1, 11.4)	1.5 (97.5%CI: -0.1, 3.2)	0.5 (97.5%CI: -1.1, 2.1)
	TN	11.7 (97.5%CI: 10.4, 13.0)	11.2 (97.5%CI: 9.9, 12.4)	10.5 (97.5%CI: 9.2, 11.9)	1.1 (97.5%CI: -0.7, 3.0)	0.6 (97.5%CI: -1.2, 2.4)
重要な副次的評価項目						
ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合 (proportion: %, difference: CMH Weighted %)	ITT	44.2 (97.5%CI: 37.1, 51.4)	43.7 (97.5%CI: 36.8, 50.7)	46.8 (97.5%CI: 39.8, 53.8) 47.3 (97.5%CI: 40.2, 54.3)	-2.6 (97.5%CI: -12.6, 7.4)	-3.5 (97.5%CI: -13.4, 6.3)
	TN	46.9 (97.5%CI: 38.7, 55.1)	45.7 (97.5%CI: 37.8, 53.7)	52.3 (97.5%CI: 44.2, 60.4) 52.7 (97.5%CI: 44.6, 60.8)	-5.4 (97.5%CI: -16.9, 6.1)	-6.9 (97.5%CI: -18.3, 4.4)
副次的評価項目						
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合 (%, CMH Weighted %)	ITT	33.8 (95%CI: 28.4, 39.2)	28.5 (95%CI: 23.6, 33.3)	30.3 (95%CI: 25.0, 35.5) 30.4 (95%CI: 25.2, 35.7)	3.5 (95%CI: -4.0, 11.1)	-2.0 (95%CI: -9.1, 5.2)
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合 (%, CMH Weighted %)	ITT	98.9 (95%CI: 97.6, 100.0)	98.7 (95%CI: 97.4, 100.0)	98.6 (95%CI: 97.2, 99.9) 98.6 (95%CI: 97.3, 99.9)	0.3 (95%CI: -1.6, 2.1)	0.0 (95%CI: -1.8, 1.9)
ベースライン時から48/52/56週時までの中心領域網膜厚の変化量 (µm, MMRM method)	ITT	-195.8 (95%CI: -204.1, -187.5)	-187.6 (95%CI: -195.8, -179.5)	-170.1 (95%CI: -178.3, -161.8)	-25.7 (95%CI: -37.4, -14.0)	-17.6 (95%CI: -29.2, -6.0)
52週時の B 群における本剤の硝子体内投与が4週間隔, 8週間隔, 12週間隔, 16週間隔であった患者の割合 (%)	ITT	—	Q4W: 13.3 Q8W: 15.6 Q12W: 20.1 Q16W: 51.0	—	—	—
ベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量 (MMRM method)	ITT	6.9 (95%CI: 5.5, 8.2)	7.0 (95%CI: 5.7, 8.2)	7.6 (95%CI: 6.3, 8.9)	-0.7 (95%CI: -2.6, 1.1)	-0.6 (95%CI: -2.5, 1.2)
BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT =						

intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; TN = treatment naive.

Note: For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA (<64 letters vs. ≥64 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world), and for the ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis.

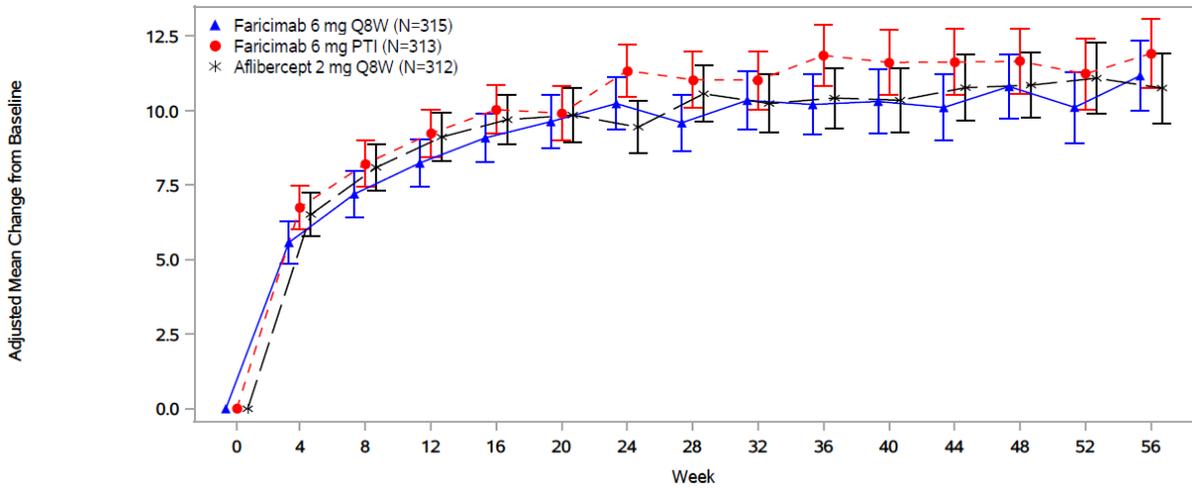
Note: CMH weighted % for aflibercept arm presented for group A vs. group C comparison, however the corresponding CMH weighted % for group B vs. group C comparison is similar to the one shown above; the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (<64 letters vs. ≥64 letters), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world), and for ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

97.5%CI is a rounding of 97.52%CI; 95%CI is a rounding of 95.04%CI.

[表 2.7.3.2.2.8.3-1を再掲]

図 2.5.4.2.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移 (GR40349試験, ITT)

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 56: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40349
 Clinical Cutoff Date: 20OCT2020



Faricimab 6 mg Q8W	315	310	309	305	296	294	292	283	267	267	274	268	255	254	241
Faricimab 6 mg PTI	313	308	308	303	296	292	293	287	268	268	269	269	264	258	250
Aflibercept 2 mg Q8W	312	306	304	302	299	296	294	284	275	268	263	266	266	250	247

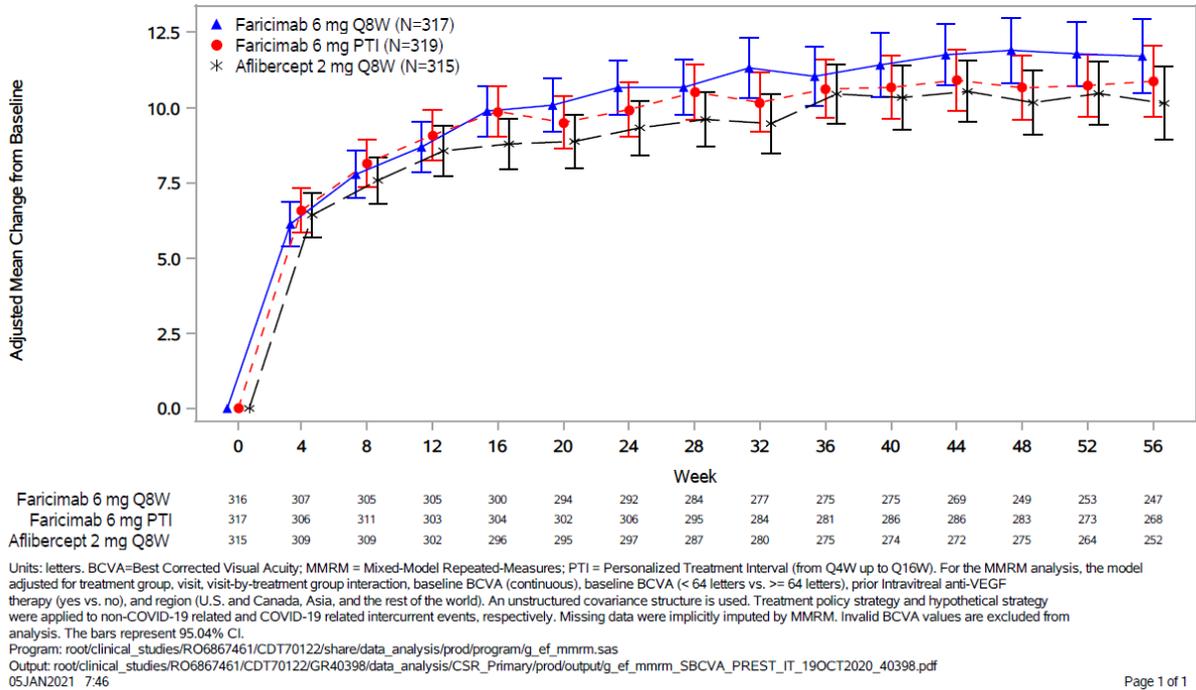
Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95.04% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/data_analysis/prod/program/g_ef_mmrn.sas
 Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/GR40349/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrn_SBCVA_PREST_IT_20OCT2020_40349.pdf
 05JAN2021 7:48

[図 2.7.3.2.2.7.3-1を再掲]

図 2.5.4.2.3-2 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移 (GR40398試験, ITT)

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 56: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40398
 Clinical Cutoff Date: 19OCT2020



[図 2.7.3.2.2.8.3-1を再掲]

2.5.4.2.4 部分集団における結果の比較

2.5.4.2.4.1 主要評価項目

主要評価項目は BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値であった。

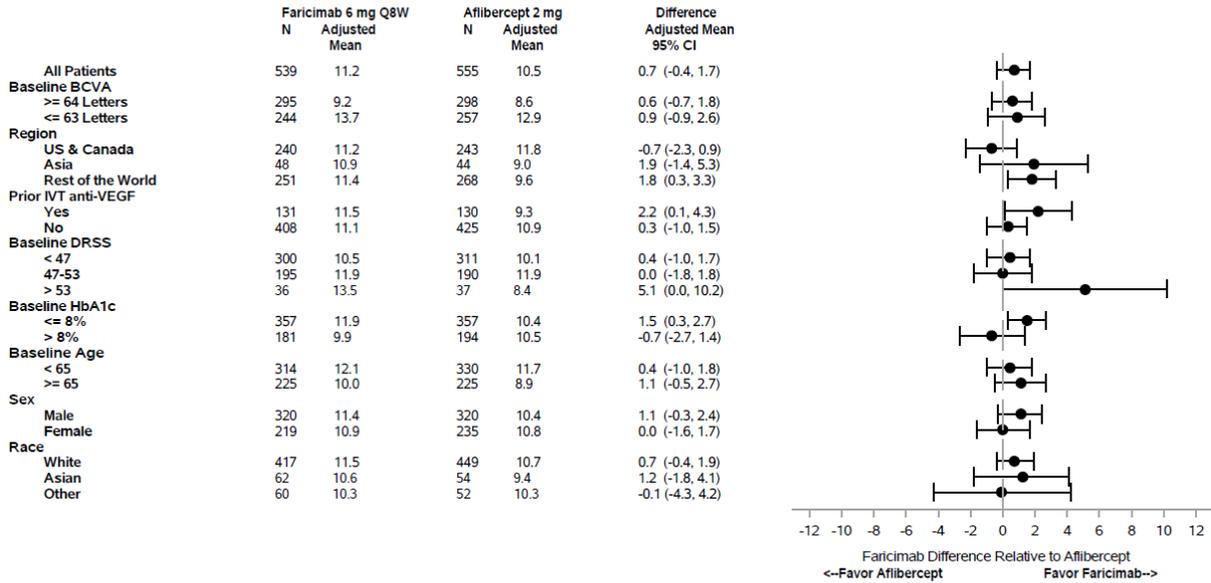
GR40349試験及び GR40398試験の DME 統合解析の ITT 集団における主要評価項目の各部分集団 (ベースライン時視力, 地域, 抗 VEGF 薬による治療歴, ベースライン時 DRSS, HbA1c, 年齢, 性別, 人種等) 解析の結果は, 全体集団における結果と一貫していた (図 2.5.4.2.4.1-1)。GR40349試験及び GR40398試験においても, 部分集団解析の結果は, 全体集団における結果と一貫していた (5.3.5.1-DME-2 5.4.5, 5.3.5.1-DME-3 5.4.5)。

図 2.5.4.2.4.1-1 主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット (DME 統合解析, ITT)

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye averaged over Weeks 48, 52 and 56 for Faricimab 6 mg Q8W vs Aflibercept 2 mg Q8W: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398

Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

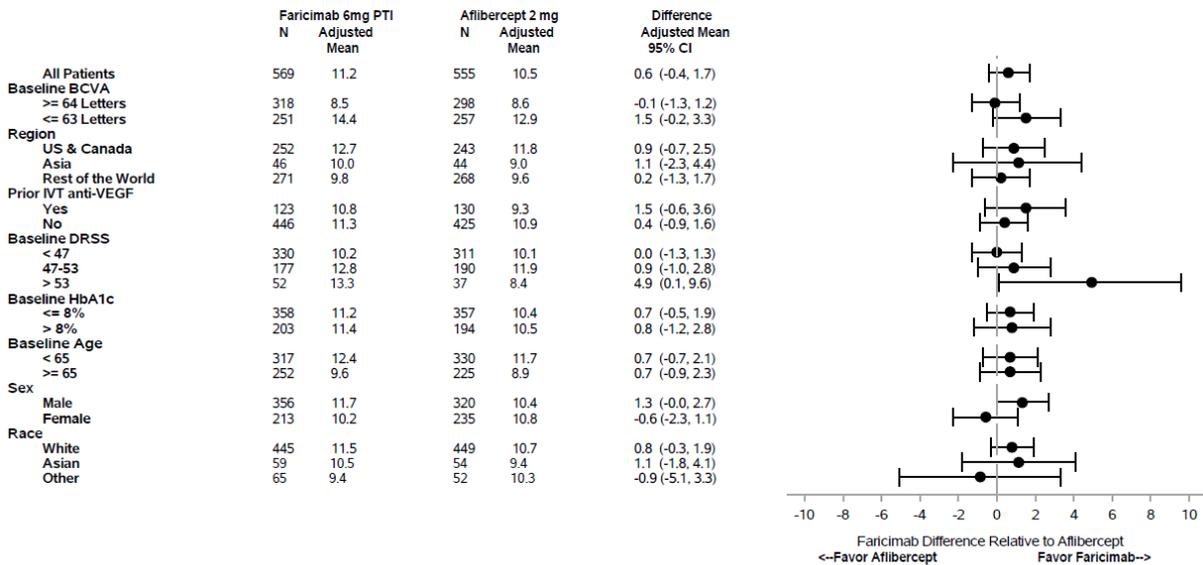


Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measure. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). The stratification factor is excluded if it is the subgroup. An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_mmm_forest.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmm_forest_SBCVA_PREST_FRVSAF_IT_DME_HLS.pdf
05MAR2021 18:35

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye averaged over Weeks 48, 52 and 56 for Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40349 & GR40398
 Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020



Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). The stratification factor is excluded if it is the subgroup. An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_mmr_forest.sas
 Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmr_forest_SBCVA_PREST_PTIVSAF_IT_DME_HLS.pdf
 05MAR2021 18:35

[図 2.7.3.3.4.2-1を再掲]

2.5.4.2.4.2 重要な副次的評価項目

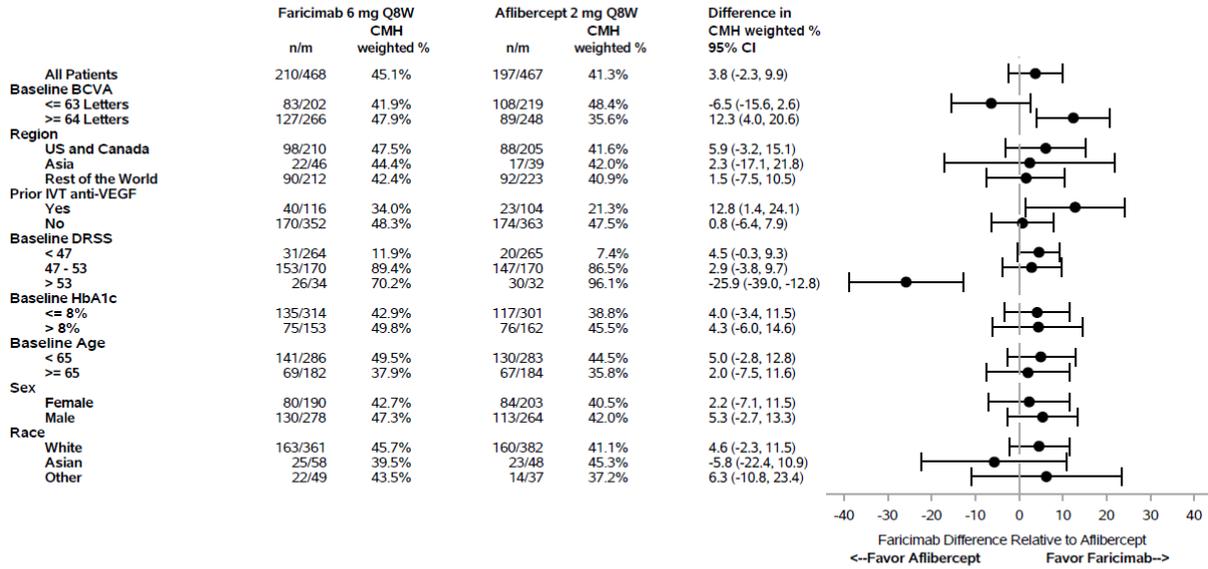
重要な副次的評価項目は52週時に2段階以上の ETDRS DRSS の改善が認められた患者の割合であり、主要評価項目と同様の部分集団解析を実施した。

GR40349試験及び GR40398試験の DME 統合解析の ITT 集団においては、ETDRS DRSS (47未満, 47~53, 53超) を除き、部分集団解析の結果は全体集団の結果と一貫していた (図 2.5.4.2.4.2-1)。

図 2.5.4.2.4.2-1 重要な副次的評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット (DME 統合解析, ITT)

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Proportion of Patients with ≥ 2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye at Week 52 for Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W: CMH Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40349 & GR40398
 Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

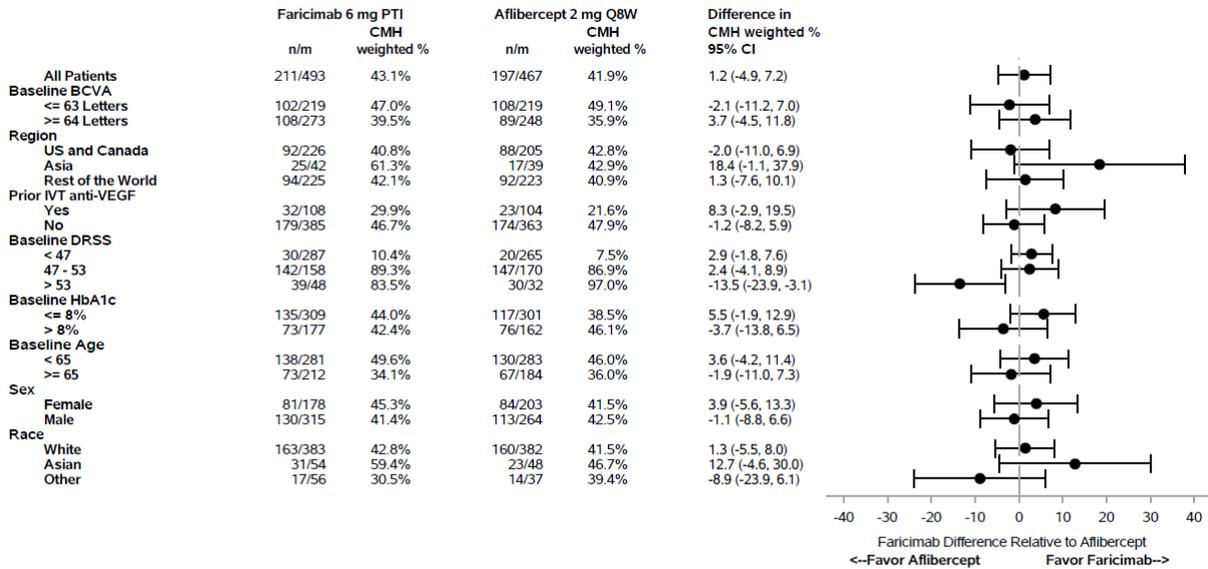


BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. \geq 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Stratification factor is excluded if it is the subgroup. Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/ig_cmh_forest.sas
 Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/ig_cmh_forest_SDRSSR21_PREST_FRVSAF_IT_DME_HLS.pdf
 04MAR2021 7:45

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Proportion of Patients with >=2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye at Week 52 for Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W: CMH Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
 Protocol: GR40349 & GR40398
 Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020



BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Stratification factor is excluded if it is the subgroup. Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh_forest.sas
 Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_forest_SDRSSR21_PREST_PTIVSAF_IT_DME_HLS.pdf
 04MAR2021 7:46

[図 2.7.3.3.4.3-1を再掲]

2.5.4.2.5 効果の持続性

DME 患者を対象とした GR40349試験及び GR40398試験の観察期間である56週間を超える、長期の有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。また、GR40349試験又は GR40398試験を完了した患者を対象とした本剤の長期安全性を評価するための GR41987試験の登録例数は未だ少数であり、有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。その他の効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

2.5.4.2.6 日本部分集団における有効性

DME 患者を対象とした GR40349試験において、日本部分集団及び全体集団の結果を比較した。GR40349試験のアジア地域で登録された DME 患者は全例、日本で登録された。日本部分集団は A 群21例、B 群19例、C 群20例であった。

年齢の平均値 (SD) は A 群では63.90歳 (10.33歳)、B 群では62.95歳 (10.66歳)、C 群では65.80歳 (9.41歳) であり、全患者の51.7%が65歳以上であった。全患者の55.0%が男性であった (2.7.3.3.4.5)。

ベースライン時 BCVA の平均値 (SD) は、A 群では59.3文字 (10.9文字)、B 群では60.1文字 (8.2文字)、C 群では59.6文字 (8.7文字) であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値 (SD) は、A 群では507.6 μm (130.0 μm)、B 群では478.1 μm (123.9 μm)、C 群では496.9 μm (115.9 μm) であった。患者報告による DME 診断時からの期間の平均値 (SD) は、A 群では27.9カ月 (33.7カ月)、B 群では25.9カ月 (43.4カ月)、C 群では28.2カ月 (37.5カ月) であった。過去に抗 VEGF 療法を受けていた患者は28.3%であった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値 (SD) は、A 群では41.4カ月 (41.7カ月)、B 群では23.7カ月 (19.1カ月)、C 群では24.6カ月 (17.5カ月) であった。

ベースライン時の眼の疾患特性は概して均衡がとれていた (2.7.3.3.4.5)。

主要評価項目である BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は、A 群では11.1文字 (95%CI : 7.6, 14.6文字)、B 群では8.1文字 (95%CI : 4.4, 11.7文字)、C 群では6.9文字 (95%CI : 3.3, 10.5文字) であった。A 群及び B 群の C 群との差は、それぞれ4.2文字 (95%CI : -0.8, 9.2文字) 及び1.2文字 (95%CI : -3.9, 6.3文字) であった (表 2.7.3.3.4.5-1)。重要な副次的評価項目である ETD RS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合は、A 群では52.6% (95%CI : 30.1, 75.1%)、B 群では52.6% (95%CI : 30.1, 75.1%)、C 群では25.0% (95%CI : 3.7, 46.3%) であった。A 群及び B 群の C 群との差は、それぞれ22.1% (95%CI : -7.7, 51.9%) 及び27.9% (95%CI : -0.5, 56.3%) であった (表 2.7.3.3.4.5-2, 2.7.3.3.4.5)。

主要解析及び重要な副次的評価項目の結果は、日本部分集団及び全体集団で一貫していた。

2.5.4.3 推奨用法・用量の設定根拠

2.5.4.3.1 nAMD

BP29647試験において、本剤1.5 mg 及び6.0 mg が検討された。眼及び全身の有害事象の発現傾向は既存の抗 VEGF 薬の発現傾向と同様であり、本剤1.5 mg 群と6.0 mg 群で臨床的に意義のある有害事象発現傾向の不均衡は認められなかった。また、房水のファリシマブ濃度は1.5 mg と比較して6.0 mg では約3~4倍高かった。本剤6.0 mg の4週間隔、8週間隔の投与をした患者では、ラニビズマブ0.5 mg の4週間隔の投与をした患者と同様の有効性 (BCVA 及び中心領域網膜厚の改善) が認められた (2.7.2.3.2, 2.7.3.2.1.7.3)。また、BP29647試験及び CR39521試験において、本剤1.5 mg と比べてより長い標的抑制期間が期待される本剤6.0 mg の、長い投与間隔 (BP29647試験 : 8週間隔, CR39521試験 : 12週間隔, 16週間隔) が検討された。BP29647試験では本剤6.0 mg の8週間隔で投与した患者群の、CR39521試験では本剤6.0 mg の12週間隔又は16週間隔で長期間隔投与した患者群の、ベースラインからの BCVA 及び中心領域網膜厚の変化量において、ラニビズマブ0.5 mg を4週間隔で投与した群と比較して同様の有効性が認められた (2.7.2.3.2, 2.7.3.2.1.8.3)。

ファリシマブの用量比例的な眼内薬物動態と作用機序 (眼内 VEGF 及び Ang-2の結合阻害) に基づくと、本剤6.0 mg の硝子体内投与は1.5 mg 投与と比較して、より長期にわたる有効濃度の維持が可能である。また、曝露量 - 薬力学解析の結果から、本剤6.0 mg 群の方が遊離型 VEGF 及び Ang-2をより長期間にわたって抑制することが示された (2.7.2.3.2)。

これらの結果から本剤6.0 mg の投与は最大16週間隔まで延長できる可能性が示されたため、更に、比較的短期間での VEGF 及び Ang-2を最大限抑制、及び早期の BCVA の改善を目的とし、GR40306試験及び GR40844試験では、本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後、20週時及び24週時の疾患活動性に応じて8週間隔、12週間隔、又は16週間隔で60週時まで固定投与する用法・用量を設定した。GR40306試験及び GR40844試験の両試験において、BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、非劣性が確認された (2.7.3.3.3.1.1)。最長16週間隔で本剤を投与した患者群において48週に到達した患者の48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合は、8週間隔が21.2%、12週間隔が33.4%、16週間隔が45.3%であった (2.7.3.3.3.1.3)。

これらのことから、本剤の用法・用量は、GR40306試験及び GR40844試験の本剤群と同じ、導入期として本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後、維持期として本剤6.0 mg を16週間隔の投与を基本として、患者の疾患活動性に応じて8週間隔から16週間隔までの間で投与間隔を調整することが適切であると考えた。維持期の最短の投与間隔は、BP29647試験の結果から、4週間隔とすることが適切と考えた。

2.5.4.3.2 DME

BP30099試験において、抗 VEGF 薬未治療患者では、本剤6.0 mg の4週間隔の投与をした患者では、ラニビズマブ0.3 mg の4週間隔の投与をした患者と比べ、BCVA における24週時点の変化量平均値の改善が認められた (2.7.3.2.2.9.3)。更に、観察期間における疾患活動性再燃までの期間の評価から、本剤6.0 mg は16週間隔まで投与間隔を延長できる可能性が示された (2.7.3.2.2.9.3)。

これらの結果から、GR40349試験及びGR40398試験では、本剤6.0 mg を4週間隔で6回の投与後、8週間隔で投与する用法・用量、及び本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後、患者の疾患活動性に応じて4週間隔、8週間隔、12週間隔、16週間隔で投与を調整する用法・用量を設定した。GR40349試験及びGR40398試験の両試験において、BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、8週間隔で本剤を投与した患者群、及び最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、非劣性が確認された (2.7.3.3.3.2.1)。最長16週間隔で本剤を投与した患者群における52週時点の投与間隔が4週間隔、8週間隔、12週間隔、16週間隔であった患者の割合は、それぞれ12.1%、15.5%、20.5%、51.9%であった (2.7.3.3.3.2.5)。

これらのことから、本剤の用法・用量は、GR40349試験及びGR40398試験の最長16週間隔で本剤を投与した患者群と同じ、本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後、患者の疾患活動性に応じて4週間隔から16週間隔までの間で投与間隔を調整することが適切であると考えた。

2.5.4.4 有効性の成績のまとめ

2.5.4.4.1 nAMD

- nAMD 患者を対象とした両試験 (GR40306 試験及び GR40844 試験) では、ETDRS チャートを用いた BCVA におけるベースラインから 40/44/48 週時点の変化量平均値で定義した主要評価項目を達成した。主要評価項目の結果は両試験で一貫していた。
- BCVA におけるベースラインから 40/44/48 週時点の変化量平均値において、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で非劣性が示された。
- 40/44/48 週時点の BCVA においてベースラインから 15 文字以上改善が認められた患者の割合は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べ、最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群と同様であった。
- 40/44/48 週時点の BCVA においてベースラインから 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べ、最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群と同様であった。
- 本剤の有効性の持続性は、最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群において実証された；最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群の多くは、48 週時点で 16 週間隔の投与を達成し、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と同様の有効性を示した。最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群における、48 週時点の本剤の投与間隔が 12 週間隔であった患者の割合は 33.4%、16 週間隔であった患者の割合は 45.3%であった。
- 40/44/48 週時点の中心領域網膜厚におけるベースラインからの平均変化量は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べ、最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群と同様の減少であった。
- 48 週時点の NEI VFQ-25 スコアにおけるベースラインからの平均変化量は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べて、最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群と同様であった。
- GR40306 試験の日本部分集団の本剤の硝子体内投与を受けた患者群の BCVA におけるベースラインから 40/44/48 週時点の変化量平均値は、GR40306 試験の全体集団と同様であった。

2.5.4.4.2 DME

- DME 患者を対象とした両試験（GR40349 試験及び GR40398 試験）では、ETDRS チャートを用いた BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値で定義した主要評価項目を達成した。主要評価項目及び重要な副次的評価項目の結果は両試験で一貫していた。
- 全体集団（未治療の患者集団及び抗 VEGF 薬による既治療の患者集団）では、BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値において、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、8 週間隔又は最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で非劣性が示された。
- GR40349 試験の抗 VEGF 薬による未治療の患者集団では、BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値において、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、8 週間隔又は最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で非劣性が示された。
- 全体集団又は抗 VEGF 薬による未治療の患者集団において、52 週時点で ETDRS DRSS が 2 段階以上改善した患者の割合は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べて、8 週間隔又は最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で同様であった；同様の傾向は、3 段階以上改善した患者の割合においても認められた。
- 全体集団又は抗 VEGF 薬による未治療の患者集団において、48/52/56 週時点で BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べて、8 週間隔又は最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で同様であった。
- 全体集団又は抗 VEGF 薬による未治療の患者集団において、48/52/56 週時点で 15 文字以上の BCVA の悪化を回避した患者の割合は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べて、8 週間隔又は最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で同様であった。
- 本剤の有効性の持続性は、最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群において実証された；最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群の多くは、52 週時点で 16 週間隔の投与を達成し、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と同様の有効性を示した。最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群における 52 週時点での本剤の投与間隔が 12 週間隔であった患者の割合は 20.5%、16 週間隔であった患者の割合は 51.9%であった。
- 全体集団又は抗 VEGF 薬による未治療の患者集団において、48/52/56 週時点の中心領域網膜厚におけるベースラインからの平均変化量は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べて、8 週間隔又は最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で同様の減少が認められた。
- 52 週時点の NEI VFQ-25 スコアにおけるベースラインからの平均変化量は、8 週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べて、8 週間隔又は最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群で同様であった。
- GR40349 試験の日本部分集団の本剤の硝子体内投与を受けた患者群の BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値、ETDRS DRSS においてベースライン時から 52 週時まで 2 段階以上の改善が認められた患者の割合は、GR40349 試験の全体集団と同様であった。

2.5.5 安全性の概括評価

nAMD 患者に対する本剤投与の安全性は、nAMD 患者を対象とした、日本部分集団を含む GR40306試験、日本部分集団を含まない GR40844試験、BP29647試験、CR39521試験及び BP28936試験の成績で評価した。

また、DME 患者に対する本剤投与の安全性は、DME 患者を対象とした、日本部分集団を含む GR40349試験、日本部分集団を含まない GR40398試験及び BP30099試験の成績で評価した。

更に、日本人の nAMD 患者及び DME 患者を対象とした JP39844試験（国内第 I 相臨床試験）の成績も併せて評価した。

なお、日本人の長期安全性検討症例数として少なくとも100例以上を集積できるよう、GR40306試験において、日本人患者の受入れを延長し、追加の症例集積を行った。日本人100例以上の長期安全性の結果を追加提出する予定である。

2.5.5.1 nAMD における安全性の概括評価

安全性の主要解析は、nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）の主要解析時点（48週時）までのデータの統合解析とした。更に、これらの試験のデータカットオフ日までの安全性のデータも2.7.4に示した。これらの第III相臨床試験と第II相臨床試験（BP29647試験、CR39521試験）は、試験デザインと投与期間に違いがあったため、統合しなかった。第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）並びに第 III 相臨床試験以外の試験（BP29647試験、CR39521試験、BP28936試験及び JP39844試験）の試験ごとの主な安全性の結果は2.7.4.1.1.4に示した。

2.5.5.1.1 全般的な曝露状況

nAMD に対する第 III 相臨床試験において少なくとも1回の治験薬投与を受けた全患者と定義した統合安全性評価可能集団は1326例であり、48週時までの投与期間の中央値は、各試験及び統合データのすべての群で48.1週であった。48週時までの投与回数の平均値は A 群（本剤群）及び B 群（アフリベルセプト群）でそれぞれ6.4及び7.4回、試験眼への総注射回数はそれぞれ4239及び4914回であり、アフリベルセプト群に比べて本剤群では少なかった。

48週時以降も投与された本剤群の509例（664例中）及びアフリベセプト群501例（662例）では、48週時以降データカットオフ日までに、更にそれぞれ中央値で7.4週間及び8.1週間投与された（2.7.4.1.2.1）。

2.5.5.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

統合データでは、割付時の平均年齢は75.9歳であり、75歳以上85歳未満の患者が42.8%で最も多く、85歳以上の患者の割合は本剤群（13.7%）に比べてアフリベルセプト群（19.3%）でわずかに高かった。女性が59.7%、白人が86.8%と多く、地域は米国及びカナダが47.6%と多かった。日本人（海外で登録された患者を含む）は53例（4.0%）含まれた（2.7.4.1.3.1.1）。

2.5.5.1.3 安全性の結果

48週時までの主要な安全性の結果は以下のとおりであった（2.7.4.2.1.1）。

- 有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 70.9%（471/664 例）及び 73.0%（483/662 例）であり、投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 38.3%（254/664 例）及び 37.2%（246/662 例）であり、投与群間で同様であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は、結膜出血（6.8%及び 7.7%）、新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化、5.7%及び 5.7%）、硝子体剥離（3.3%及び 3.0%）、眼痛（2.6%及び 3.0%）、ドライアイ

(2.0%及び3.3%)，白内障(3.0%及び2.1%)，眼圧上昇(2.6%及び2.3%)，硝子体浮遊物(3.0%及び1.7%)，網膜色素上皮裂孔(2.9%及び1.4%)，眼の異物感(1.5%及び2.0%)及び点状角膜炎(1.4%及び2.0%)であった。投与群間で発現頻度が2%以上異なる試験眼の有害事象はなかった。

- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.7% (11例) 及び2.0% (13例) であり、投与群間で同様であった。投与群間で0.5%以上発現頻度が異なる試験眼に発現した重篤な有害事象(本剤群及びアフリベルセプト群別)は、網膜色素上皮裂孔[0.6% (4例) 及び0.0% (0例)] であり、それ以外は投与群間で同様であった。2例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象は、本剤群では網膜色素上皮裂孔[0.6% (4例)]，新生血管加齢黄斑変性(医師記載事象名:nAMDの悪化)，ぶどう膜炎，ウイルス性ぶどう膜炎及び硝子体炎[各0.3% (2例)] であり、アフリベルセプト群では新生血管加齢黄斑変性[0.5% (3例)] であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.7% (11例) 及び0.6% (4例) であった。眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.9% (6例) 及び0.2% (1例) であり、両群で低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 試験眼に発現した特に注目すべき有害事象(AESI)の発現頻度は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.2% (8例) 及び1.8% (12例) であり、両群で低く、同様であった。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.0% (13例) 及び1.2% (8例) であり、投与群間で同様であった。15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症が本剤群で2例(15文字以上30文字未満の視力低下が1例，30文字以上の視力低下が1例) 認められた。試験眼に発現した15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は脈絡網膜炎(ウイルス性)であった。脈絡網膜炎は重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定され(水痘帯状疱疹の感染と関連あり)，48週時までに軽快した。30文字以上の視力低下を伴う試験眼の眼内炎症はぶどう膜炎であり、治験薬との因果関係は否定されず，48週時までに軽快した。有害事象に関連した視力低下は、事象発現日以前に記録された直近のBCVAと事象発現後48週時までで最大のBCVAとの差と定義し，30文字以上の視力低下に関連した有害事象は，15文字以上の視力低下と30文字以上の視力低下の両方に集計された。
- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ52.1%及び54.8%であり，投与群間で同様であった。投与群間で発現頻度が2%以上異なる眼以外に発現した有害事象は認められず，投与群間で発現頻度が1%以上異なる眼以外に発現した有害事象(本剤群及びアフリベルセプト群別)は高血圧(3.6%及び2.4%)，関節痛(3.0%及び1.7%)，転倒(1.8%及び2.9%)，気管支炎(2.6%及び1.4%)，血圧上昇(0.2%及び1.2%)，呼吸困難(0.2%及び1.2%) であった。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ10.2%及び12.4%であり，投与群間で同様であった。投与群間で発現頻度が1%以上異なる眼以外に発現した重篤な有害事象はなかった。
- 死亡例は計17例であり，その割合は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.4% (9例) 及び1.2% (8例) であった。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された。
- 外部判定によるAnti platelet Trialists' Collaboration (APTIC) で定義された動脈血栓塞栓事象(ATE) (APTIC ATE) の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.1% (7例) 及び0.9% (6例) であり，投与群間で同様であった。

48週時以降データカットオフ日までの安全性の結果は，48週時までで観察された安全性プロファイルと一致していた。

2.5.5.1.4 眼に発現した AESI

2.5.5.1.4.1 視力を脅かす有害事象

- 48 週時までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

48週時までに試験眼に発現した AESI の発現頻度は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.2% (8例) 及び1.8% (12例) であり、同様であった。

試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象 (本剤群及びアフリベルセプト群別) は、新生血管加齢黄斑変性 (医師記載事象名: nAMD の悪化) [0.3% (2例) 及び0.3% (2例)] 及び網膜色素上皮裂孔 [0.3% (2例) 及び0.0% (0例)] であった。

試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、高度の眼内炎症を伴う有害事象は、本剤群では脈絡網膜炎 (ウイルス性, 0.2%, 1例), アフリベルセプト群では角膜擦過傷及び眼内炎 [各0.2%, 1例] であった。本剤群の脈絡網膜炎は、原因となる病原体として水痘帯状疱疹が報告された。

試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は、本剤群で認められず、アフリベルセプト群で新生血管加齢黄斑変性 (医師記載事象名: nAMD の悪化) (0.2%, 1例) のみであった。

試験眼に発現した AESI の大半は、データカットオフ日までに回復又は軽快したか、あるいは回復したが後遺症ありであった。

試験眼に発現した AESI の総注射回数に対する発現頻度は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.21%及び0.24%であった。

- データカットオフ日までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は本剤群では視力低下 [0.2% (1例)], アフリベルセプト群では新生血管加齢黄斑変性, 白内障, 視力低下, 外傷性白内障及び網膜変性 [各0.2% (1例)] であった。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は、本剤群では新生血管加齢黄斑変性及び裂孔原性網膜剥離 [各0.2% (1例)], アフリベルセプト群では白内障手術合併症 [0.2% (1例)] であった。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、高度の眼内炎症を伴う有害事象は認められなかった。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現したアフリベルセプト群の1例 (0.2%) で治験薬を介した感染性物質の伝播が疑われる事象 (非感染性眼内炎) が認められた。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した AESI の大半は、データカットオフ日までに回復又は軽快した (2.7.4.2.6.1.1)。

2.5.5.1.5 眼に発現した注目すべき有害事象

2.5.5.1.5.1 眼内炎症

- 48 週時までに発現した眼内炎症

48週時までに試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.0% (13例) 及び1.2% (8例) であり、投与群間で同様であった。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は、いずれの投与群においても認められなかった。15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症が本剤群で2例 (15文字以上30文字未満の視力低下が1例, 30文字以上の視力低下が1例) 認められた。試験眼に発現した15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は脈絡

網膜炎（ウイルス性）であった。脈絡網膜炎は重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定され（水痘带状疱疹の感染と関連あり）、48週時までに軽快した。30文字以上の視力低下を伴う試験眼の眼内炎症はぶどう膜炎であり、治験薬との因果関係は否定されず、48週時までに軽快した。有害事象に関連した視力低下は、事象発現日以前に記録された直近の BCVA と事象発現後48週時までで最大の BCVA との差と定義し、30文字以上の視力低下に関連した有害事象は、15文字以上の視力低下と30文字以上の視力低下の両方に集計された。

いずれかの群の2例以上で試験眼に発現した眼内炎症（本剤群及びアフリベルセプト群別）は虹彩毛様体炎、虹彩炎 [いずれも0.5%（3例）及び0.3%（2例）]、ぶどう膜炎 [各群0.3%（2例）] 及び硝子体炎 [0.5%（3例）及び0.2%（1例）] であった。

48週時までに試験眼に発現した眼内炎症の総注射回数に対する発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.38%及び0.18%であった。

試験眼に発現した眼内炎症の重症度は、本剤群及びアフリベルセプト群のいずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度であった。試験眼に発現した重症度が高度の眼内炎症（本剤群及びアフリベルセプト群別）は、ぶどう膜炎 [0.3%（2例）及び0.2%（1例）] 及び脈絡網膜炎 [ウイルス性、0.2%（1例）及び0.0%（0例）] であった。

試験眼に発現した重篤な眼内炎症は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ5例及び1例に認められた。重篤な眼内炎症の内訳は、本剤群ではぶどう膜炎（2件）、硝子体炎（2件）、脈絡網膜炎（ウイルス性）（1件）、アフリベルセプト群ではぶどう膜炎（1件）であった。重篤な眼内炎症の内、本剤群の2件は15文字以上の視力低下を伴っていた（15文字以上30文字未満の視力低下が脈絡網膜炎1例、30文字以上の視力低下がぶどう膜炎1例）。重篤な眼内炎症の内、本剤群の1件（ぶどう膜炎）は、48週時までに回復に至らなかった。

治験薬の投与日と眼内炎症の発現時期との間に関連性は認められなかった。

- データカットオフ日までに発現した眼内炎症

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎症は本剤群では虹彩炎及び硝子体炎 [各0.2%（1例）]、アフリベルセプト群では処置後炎症（すなわち、白内障手術後の炎症）及び非感染性眼内炎 [各0.2%（1例）] であった。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎症の重症度はいずれも軽度又は中等度であった（2.7.4.2.6.2.1）。

2.5.5.1.5.2 網膜血管閉塞事象

- 48週時までに発現した網膜血管閉塞事象

48週時までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は、本剤群で0.2% [1例、網膜動脈塞栓症] 認められ、アフリベルセプト群では認められなかった。本所見は網膜血管閉塞を伴わず、診察中に認められ、フルオレセイン蛍光眼底造影で確認された。有害事象発現日からフォローアップ期間中、いずれの来院時にも前眼部及び後眼部の炎症は認められなかった。網膜動脈塞栓症は視力に影響しなかった。循環器内科医とのフォローアップでは異常を認めなかったと報告されている。網膜動脈塞栓症の有害事象は非重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定され、データカットオフ日までに未回復であった。

- データカットオフ日までに発現した網膜血管閉塞事象

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は認められなかった（2.7.4.2.6.2.1）。

2.5.5.1.6 眼以外に発現した AESI

48週時までに治験薬による薬剤性肝障害の報告例はなかった。48週時までに眼以外に発現した AESI がアフリベルセプト群の1例（0.2%、副鼻腔炎）に認められ、それにより1時間以上持

続する30文字以上の視力低下が生じた。本患者は、副鼻腔炎により発現した難治性の頭痛を有しており、その結果、視力が低下したようであった。副鼻腔炎は重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定され、データカットオフ日までに回復した。

48週時以降データカットオフ日までに眼以外に発現した AESI は認められなかった(2.7.4.2.6.4.5)。

2.5.5.1.7 外部判定による APTC で定義された動脈血栓塞栓事象

- 48 週時までの外部判定による APTC ATE

48週時までの外部判定による APTC ATE の発現頻度は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.1% (7例) 及び0.9% (6例) であり、投与群間で同様であった。

死亡に至った外部判定による APTC ATE の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.3% (2例) 及び0.5% (3例) であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至った APTC ATE はなかった。死亡に至った外部判定による APTC ATE はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE の発現頻度は、本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.5% (3例) 及び0.3% (2例) であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE (本剤群及びアフリベルセプト群別) は、急性心筋梗塞 [0.3% (2例) 及び0.2% (1例)] であった。死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.3% (2例) 及び0.2% (1例) であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE はなかった。死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE の内、本剤群の血栓性脳梗塞及びアフリベルセプト群の脳血管発作各1例は治験薬との因果関係は否定されなかった(2.7.4.2.6.4.6)。

- データカットオフ日までの外部判定による APTC ATE

48週時以降データカットオフ日までに死亡に至った外部判定による APTC ATE はアフリベルセプト群の0.2% (1例、肺塞栓症を伴う腫瘍性閉塞、治験薬との因果関係は否定された) で認められた。死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE、及び死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE は認められなかった。

2.5.5.1.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

主な安全性項目を、以下の内因性要因の部分集団別(2.7.4.1.1.3.11)に解析した。

- 年齢 (75 歳未満及び 75 歳以上、並びに 85 歳未満及び 85 歳以上)
- 性別 (女性及び男性)
- 人種 (白人, アジア人, その他)
- 既往歴 (腎疾患, 心疾患, 血管疾患)

全般的に、48週時までに試験眼に発現した有害事象、眼以外に発現した有害事象、重篤な有害事象及び試験眼に発現した AESI の発現頻度における本剤群とアフリベルセプト群の違いは、部分集団間(年齢、性別、人種、既往歴)で一貫しており、全体の本剤群とアフリベルセプト群の発現頻度と一致していた(2.7.4.4.1.1.1)。

2.5.5.1.9 日本部分集団における安全性

GR40306試験における ITT 集団の日本部分集団は計52例であり、本剤群及びアフリベルセプ

ト群に各26例であった。日本部分集団においてベースライン時の患者背景は投与群間で同様であった。登録時の平均年齢は71.10歳（本剤群71.92歳，アフリベルセプト群70.27歳）であり，75歳未満の患者（59.6%）が半数以上であり，男性が4分の3（75.0%）を占めた。

48週時までの投与期間の中央値はいずれの投与群においても48.1週であり，試験全体での投与期間と一致していた。

有害事象の各項目において，いずれも投与群間で同様であり，GR40306試験全体の結果と同様であった（2.7.4.4.1.3.1）。

2.5.5.1.10 GR40306試験及び GR40844試験の52週時までの有害事象

52週時までのファリシマブの安全性プロファイルは48週時までの安全性プロファイルと一致しており，新たな又は予期せぬ安全性シグナルは確認されなかった（2.7.4.2.9）。

2.5.5.1.11 GR40306試験の日本部分集団及び日本延長コホート

GR40306試験のグローバル登録期間での日本部分集団の52例（本剤群及びアフリベルセプト群に各26例）及び日本延長コホートの81例（本剤群及びアフリベルセプト群にそれぞれ40例及び41例）の計133例における安全性の結果は以下のとおりであった（2.7.4.4.1.3.3）。

- 有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 71.2%（47/66 例）及び 64.2%（43/67 例）であり，投与群間で大きな違いはなかった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 21.2%及び 25.4%であり，投与群間で同様であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象はアレルギー性結膜炎，新生血管加齢黄斑変性及びドライアイであり，試験全体の結果と大きな違いはなかった。
- 試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でいずれも 3.0%であり，また，試験全体（それぞれ 2.7%及び 2.7%）と同様であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した副作用はなかった。
- 非試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 21.2%及び 17.9%と投与群間で大きな違いはなく，また試験全体（23.9%及び 25.7%）とも同様であった。非試験眼に発現した有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 試験眼に発現した重症度が高度の有害事象は本剤群に認められず，アフリベルセプト群の 1 例（新生血管加齢黄斑変性）で認められた。新生血管加齢黄斑変性は治験薬との因果関係は否定された。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でいずれも 3.0%（本剤群 2 例：白内障及び裂孔原性網膜剥離，アフリベルセプト群 2 例：嚢下白内障及び新生血管加齢黄斑変性）であり，また試験全体（いずれの群も 2.1%）とも同様であった。これらの内，重篤な副作用はアフリベルセプト群の 1 例（嚢下白内障）であった。
- 試験眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。試験眼に発現した休薬に至った有害事象は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 12.1%及び 9.0%と投与群間で大きな違いはなかった。しかし，試験全体（4.3%及び 3.2%）と比較していずれの群も発現頻度が高かった。
- 試験眼に発現した AESI は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1 例（裂孔原性網膜剥離）及び 2 例（新生血管加齢黄斑変性及び嚢下白内障）で認められた。本剤群及びアフリベルセプト群の各 1 例（それぞれ裂孔原性網膜剥離及び嚢下白内障）が 1 時間を超える 30 文字以上の視力低下に至った AESI に該当した。アフリベルセプト群の 1 例（新生血管加齢黄斑変性）は，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった事象に該当した。
- 52 週時までに試験眼に発現した眼内炎症は本剤群に 3.0%（2 例，虹彩炎及びぶどう膜炎）認められ，アフリベルセプト群では認められなかった（5.3.5.1-nAMD-5 表 6.3-1）。52 週時

までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は、いずれの群にも認められなかった（5.3.5.1-nAMD-5 表 6.3-2）。

- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 65.2%及び 52.2%であり、本剤群では、アフリベルセプト群に比べて高く、試験全体（56.3%）に比べてもやや高かった。しかし、眼以外に発現した副作用の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群いずれも 1.5%（1 例、それぞれ虚血性小腸炎及び高血圧）であった。
- いずれかの群の 2%以上で眼以外に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は、上咽頭炎 [10.6%（7 例）及び 13.4%（9 例）]、齲歯 [10.6%（7 例）及び 3.0%（2 例）]、関節痛 [6.1%（4 例）及び 4.5%（3 例）]、高血圧 [4.5%（3 例）及び 3.0%（2 例）]、背部痛 [3.0%（2 例）及び 3.0%（2 例）]、歯周炎、節足動物咬傷、頭痛 [3.0%（2 例）及び 1.5%（1 例）]、便秘 [1.5%（1 例）及び 4.5%（3 例）]、湿疹、浮動性めまい [4.5%（3 例）及び 0.0%（0 例）]、気管支炎、胃腸炎、腹痛、筋肉痛、関節周囲炎、転倒、手皮膚炎、肝機能検査値上昇 [いずれも 3.0%（2 例）及び 0.0%（0 例）]、インフルエンザ、大腸ポリープ、挫傷 [（いずれも 0.0%（0 例）及び 3.0%（2 例）]）であった。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 13.6%（9 例）及び 6.0%（4 例）であり、本剤群の発現頻度はアフリベルセプト群に比べて高かったものの、いずれかの群の 2%以上で眼以外に発現した重篤な有害事象はなかった。眼以外に発現した重篤な副作用はアフリベルセプト群で認められず、本剤群で 1 例（虚血性小腸炎）認められた。
- 死亡例又は死亡に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- 外部判定による APTC ATE（Anti-platelet Trialists' Collaboration で定義された動脈血栓塞栓事象）はいずれの群にも認められなかった。

2.5.5.2 DME における安全性の概括評価

安全性の主要データ解析は、DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験（GR40349試験及び GR40398試験）の主要解析時点（56週時）までのデータの統合解析とした。更に、これらの試験のデータカットオフ日までの安全性のデータも M2.7.4に示した。これらの第III相臨床試験と第II相臨床試験（BP30099試験）は、試験デザインと投与期間に違いがあったため、統合しなかった。第 III 相臨床試験（GR40349試験及び GR40398試験）並びに第 III 相臨床試験以外の試験（BP30099試験及び JP39844試験）の試験ごとの主な安全性の結果は2.7.4.1.1.4に示した。

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

DME に対する第 III 相臨床試験において少なくとも1回の治験薬投与を受けた全患者と定義した統合安全性評価可能集団は1887例であり、56週時までの投与期間の中央値は、各試験及び統合データのすべての群で56.1週であり、同じであった。56週時までの投与回数の平均値は本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ9.4、8.5及び9.3回、試験眼への総注射回数はそれぞれ5922、5400及び5790回であり、本剤 Q8W 群とアフリベルセプト Q8W 群で同様に、それらに比べて本剤 PTI 群では少なかった（2.7.4.1.2.2）。

56週時以降も投与された本剤 Q8W 群の509例（630例中）、本剤 PTI 群の522例（632例中）及びアフリベルセプト Q8W 群の506例（625例中）では、56週時以降データカットオフ日までに、更にそれぞれ中央値で16.0週間、16.1週間及び15.8週間投与された。

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

統合データでは、割付時の平均年齢は62.2歳であり、65歳未満の患者が57.1%、85歳以上の患者が0.3%（5例）であった。男性が60.3%、白人が78.6%と多く、アジア人が9.8%、地域は米国、カナダ及びアジア以外の国（48.3%）が多かった。日本人（海外で登録された患者を含む）

は64例 (3.4%) 含まれた (2.7.4.1.3.2.1)。

2.5.5.2.3 安全性の結果

56週時までの主要な安全性の結果は以下のとおりであった (2.7.4.2.1.2)。

- 有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 81.4% (513/630 例), 76.9% (486/632 例) 及び 78.1% (488/625 例) であり, 投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 37.3% (235/630 例), 35.6% (225/632 例) 及び 34.4% (215/625 例) であり, 投与群間で同様であった。
- いずれかの群の2%以上で試験眼に発現した有害事象 (本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別) は, 結膜出血 (7.3%, 6.0%及び 6.1%), 白内障 (5.1%, 4.1%及び 4.8%), 硝子体剥離 (3.7%, 2.8%及び 3.2%), 硝子体浮遊物 (4.8%, 2.1%及び 1.6%), 眼圧上昇 (3.7%, 2.2%及び 2.1%), ドライアイ (3.5%, 2.2%及び 1.8%) 及び眼痛 (1.9%, 2.4%及び 3.0%) であった。投与群間で発現頻度が2%以上異なる有害事象は硝子体浮遊物であり, 硝子体浮遊物以外は投与群間で概ね同様の発現頻度であった (2.7.4.2.2.1.2)。硝子体浮遊物の重症度はほとんどが軽度であり, すべて非重篤であった。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は, 本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.4% (15 例), 3.0% (19 例) 及び 1.3% (8 例) であり, アフリベルセプト Q8W 群と比べて両本剤群で高かった。しかし, 全体的に発現頻度は低く, 個々の有害事象では, 投与群間で一貫した傾向は観察されなかった。本剤統合群とアフリベルセプト Q8W 群のいずれかの2例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象 (本剤統合群及びアフリベルセプト Q8W 群別) は, 糖尿病性網膜浮腫 (医師記載事象名: 糖尿病性網膜浮腫の悪化) [0.4% (5 例) 及び 0.0% (0 例)], 眼内炎 [0.3% (4 例) 及び 0.2% (1 例)], 白内障 [0.2% (2 例) 及び 0.3% (2 例)], 硝子体出血 [0.2% (3 例) 及び 0.2% (1 例)], ぶどう膜炎 [0.2% (3 例) 及び 0.0% (0 例)], 一過性視力低下 [0.2% (2 例) 及び 0.2% (1 例)], 高眼圧症 [0.2% (2 例) 及び 0.0% (0 例)] 及び網膜裂孔 [0.2% (2 例) 及び 0.0% (0 例)] であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.6% (10 例), 1.9% (12 例) 及び 1.1% (7 例) であった。眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 0.3% (2 例), 1.3% (8 例) 及び 0.3% (2 例) であり, 低く, 投与群間で同様であった。眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象において, 投与時期及び投与レジメンごとに傾向は認められなかった。眼に発現した有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は, いずれも抗 VEGF 薬未治療患者であった。
- 治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.5% (16 例), 1.9% (12 例) 及び 1.4% (9 例) であり, いずれも低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 0.3% (2 例), 0.3% (2 例) 及び 0.2% (1 例) であり, 低く, 投与群間で同様であった。眼に発現した治験中止に至った有害事象において, 投与時期及び投与レジメンごとに傾向は認められなかった。
- 試験眼に発現した AESI の発現頻度は, 本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.4% (15 例), 2.7% (17 例) 及び 1.0% (6 例) であり, アフリベルセプト Q8W 群と比べて両本剤群で高かった。しかし, 全体的に発現頻度は低かった。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.3% (8 例), 1.4% (9 例) 及び 0.6% (4 例) であり, 投与群間で概ね同様であった。15 文字以上の視力低下を伴う眼内炎症が本剤 PTI 群で 2 例 (15 文字以上 30

文字未満の視力低下が1例、30文字以上の視力低下が1例)認められた。有害事象に関連した視力低下は、事象発現日以前に記録された直近のBCVAと事象発現後56週時までで最大のBCVAとの差と定義し、30文字以上の視力低下に関連した有害事象は、15文字以上の視力低下と30文字以上の視力低下の両方に集計された。

- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 62.4%、60.9%及び 62.4%であり、投与群間で同様であった。いずれかの投与群間で発現頻度が2%以上異なる眼以外に発現した有害事象(本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別)は上咽頭炎(7.0%、5.9%及び8.5%)、尿路感染(3.2%、3.0%及び5.4%)及び嘔吐(2.9%、0.8%及び1.6%)であった。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 20.2%、16.3%及び 16.3%であり、投与群間で概ね同様であった。投与群間で発現頻度が1%以上異なる眼以外の重篤な有害事象(本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別)は、敗血症[1.4%(9例)、0.0%(0例)及び1.1%(7例)]及びうっ血性心不全[1.3%(8例)、0.3%(2例)及び0.8%(5例)]であった。敗血症及びうっ血性心不全はすべて治験薬との因果関係は否定された。
- 死亡例は計31例であり、その割合は、本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.1%(13例)、1.4%(9例)、1.4%(9例)であった。いずれの死亡も、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。
- 外部判定による APTC ATE の発現頻度は本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.1%(13例)、1.9%(12例)及び 2.2%(14例)であり、投与群間で同様であった。

56週時以降データカットオフ日までの安全性の結果は、56週時までで観察された安全性プロファイルと一致していた。

2.5.5.2.4 眼に発現した AESI

2.5.5.2.4.1 視力を脅かす有害事象

- 56週時までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

56週時までに試験眼に発現した AESI の発現頻度は、本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ2.4%(15例)、2.7%(17例)及び1.0%(6例)であり、アフリベルセプト Q8W 群と比べて両本剤群で高かった。しかし、全体的に発現頻度は低かった。

試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象(本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別)は、糖尿病性網膜浮腫(医師記載事象名:糖尿病性網膜浮腫の悪化)[0.5%(3例)、0.3%(2例)及び0.0%(0例)]及び白内障[0.3%(2例)、0.0%(0例)及び0.2%(1例)]であった。

試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、高度の眼内炎症を伴う有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象(本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別)は、ぶどう膜炎[0.0%(0例)、0.3%(2例)及び0.0%(0例)]であった。

試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象(本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別)は、網膜裂孔[0.0%(0例)、0.3%(2例)及び0.0%(0例)]であった。

試験眼に発現した AESI の大半は、データカットオフ日までに回復又は軽快したか、あるいは回復したが後遺症ありであった。試験眼に発現した視力を脅かす有害事象の内、データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は、本剤 Q8W 群では白内障及びドライアイ(各1件)、アフリベルセプト

ト Q8W 群では白内障（1件）であった。試験眼に発現した視力を脅かす有害事象の内、データカットオフ日までに回復に至らなかった永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は、本剤 PTI 群の網膜裂孔（1件）であった。

試験眼に発現した AESI の総注射回数に対する発現頻度は、本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ0.32%、0.33%及び0.10%であった。

- データカットオフ日までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は白内障 [0.3%（2例）、0.3%（2例）及び0.2%（1例）] であった。

56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は、本剤 Q8W 群では認められず、本剤 PTI 群では網膜裂孔、眼内炎及び角膜擦過傷 [各0.2%（1例）]、アフリベルセプト Q8W 群では嚢下白内障 [0.2%（1例）] であった。

56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した、視力を脅かす有害事象と定義した、高度の眼内炎症を伴う有害事象はいずれの投与群にも認められなかった。

56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した AESI の半数（9/18件）は、データカットオフ日までに回復又は軽快した（2.7.4.2.6.1.2）。

2.5.5.2.5 眼に発現した注目すべき有害事象

2.5.5.2.5.1 眼内炎症

- 56週時までに発現した眼内炎症

56週時までに試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ1.3%（8例）、1.4%（9例）及び0.6%（4例）であり、投与群間で概ね同様であった。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は、いずれの投与群においても認められなかった。15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症が本剤 PTI 群で2例（15文字以上30文字未満の視力低下が1例、30文字以上の視力低下が1例）認められた。有害事象に関連した視力低下は、事象発現日以前に記録された直近の BCVA と事象発現後56週時までで最大の BCVA との差と定義し、30文字以上の視力低下に関連した有害事象は、15文字以上の視力低下と30文字以上の視力低下の両方に集計された。

15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は1例に発現したぶどう膜炎及び脈絡網膜炎であった。これらの事象発現前までに治験薬は9回投与され、最終投与から21日後にぶどう膜炎が発現し、その6日後に脈絡網膜炎が発現した。両事象は治験薬との因果関係は否定されず、重篤と判断され56週時までに軽快した。

30文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は1例に発現した角膜後面沈着物及びぶどう膜炎であった。角膜後面沈着物は治験薬9回目投与から77日後に発現した。角膜後面沈着物は治験薬との因果関係は否定されず、非重篤と判断され、56週時までに回復に至らなかった。ぶどう膜炎は治験薬11回目投与後に発現した。ぶどう膜炎は治験薬との因果関係は否定されず、重篤と判断され、56週時までに軽快した。

いずれかの群の2例以上で試験眼に発現した眼内炎症（本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は虹彩炎 [0.3%（2例）、0.5%（3例）及び0.3%（2例）]、ぶどう膜炎 [0.3%（2例）、0.6%（4例）及び0.0%（0例）]、硝子体炎 [0.5%（3例）、0.2%（1例）及び0.3%（2例）] 及び虹彩毛様体炎 [0.3%（2例）、0.3%（2例）及び0.0%（0例）] であった。

試験眼に発現した眼内炎症の総注射回数に対する発現頻度は本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ0.17%、0.28%及び0.10%であり、投与群間で概ね同様であった。

試験眼に発現した眼内炎症の重症度は、両本剤群及びアフリベルセプト Q8W 群のいずれにおいても大半が軽度又は中等度であった。試験眼に発現した重症度が高度の眼内炎症は、本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群でそれぞれ0.2% (1例, 硝子体炎) 及び0.3% (2例, いずれもぶどう膜炎) に認められ、アフリベルセプト Q8W 群では認められなかった。

試験眼に発現した重篤な眼内炎症は、本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群で認められず、本剤 PTI 群で4例に認められた。重篤な眼内炎症の内訳は、ぶどう膜炎 (3件)、角膜ぶどう膜炎及び脈絡網膜炎 (各1件) であった。重篤な眼内炎症は回復、軽快又は回復したが後遺症ありであった。

治験薬の投与日と眼内炎症の発現時期との間に関連性は認められなかった。

- データカットオフ日までに発現した眼内炎症

56週時以降データカットオフ日までに、30文字以上の視力低下を伴う眼内炎症はアフリベルセプト Q8W 群に0.2% (1例, 虹彩毛様体炎) 認められた。虹彩毛様体炎は非重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定され、データカットオフ日までに回復に至らなかった。

56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎症は本剤 Q8W 群では虹彩炎 [0.2% (1例)]、本剤 PTI 群ではぶどう膜炎 [0.3% (2例)] 及び虹彩炎 [0.2% (1例)]、アフリベルセプト Q8W 群では処置後炎症 (すなわち、白内障手術後の炎症) [0.3% (2例)] 及び虹彩毛様体炎 [0.2% (1例)] であった。

56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎症の重症度は軽度又は中等度が大半であり、試験眼に発現した重症度が高度の眼内炎症は本剤 PTI 群の患者0.2% (1例, ぶどう膜炎) のみであった (2.7.4.2.6.2.2)。

2.5.5.2.5.2 網膜血管閉塞事象

- 56 週時までに発現した網膜血管閉塞事象

56週時までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象の発現頻度は、本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ0.2% (1例)、0.3% (2例) 及び0.3% (2例) であった。試験眼に発現した網膜血管閉塞事象 (本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別) は、網膜静脈閉塞 [0.2% (1例)、0.3% (2例) 及び0.0% (0例)]、網膜動脈血栓症 [0.0% (0例)、0.0% (0例) 及び0.2% (1例)]、網膜動脈閉塞 [0.0% (0例)、0.0% (0例) 及び0.2% (1例)] であった。

試験眼に発現した網膜血管閉塞事象の内、2件の有害事象 (本剤 PTI 群の網膜静脈閉塞及びアフリベルセプト Q8W 群の網膜動脈閉塞) は重篤と判断され、いずれも治験薬との因果関係は否定され、それぞれ56週時までに回復及び回復したが後遺症ありとなった。

- データカットオフ日までに発現した網膜血管閉塞事象

56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は本剤 Q8W 群の網膜動脈閉塞 [0.2% (1例)] であった。網膜動脈閉塞は非重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定され、データカットオフ日までに回復に至らなかった (2.7.4.2.6.2.2)。

2.5.5.2.6 眼以外に発現した AESI

データカットオフ日までに、本剤群では、治験薬による薬剤性肝障害の報告例はなかった (2.7.4.2.6.4.5)。

2.5.5.2.7 外部判定による APTC で定義された動脈血栓塞栓事象

- 56 週時までの外部判定による APTC ATE

56週時までの外部判定による APTC ATE の発現頻度は本剤 Q8W 群、本剤 PTI 群及びアフリ

ベルセプト Q8W 群でそれぞれ2.1% (13例) , 1.9% (12例) 及び2.2% (14例) であり, 投与群間で同様であった。

死亡に至った外部判定による APTC ATE の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ0.8% (5例) , 0.9% (6例) 及び0.6% (4例) であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至った外部判定による APTC ATE (本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別) は, 心筋梗塞 [0.2% (1例) , 0.3% (2例) 及び0.2% (1例)] 及び死亡 [0.2% (1例) , 0.3% (2例) 及び0.0% (0例)] であった。死亡に至った APTC ATE はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE の発現頻度は, 本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ0.6% (4例) , 0.3% (2例) 及び1.0% (6例) であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE (本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別) は, 急性心筋梗塞 [0.2% (1例) , 0.2% (1例) 及び0.5% (3例)] 及び心筋梗塞 [0.2% (1例) , 0.2% (1例) 及び0.5% (3例)] であった。死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された APTC ATE の内, アフリベルセプト Q8W 群の急性心筋梗塞1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE の発現頻度は本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でいずれも0.6% (4例) であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE (本剤 Q8W 群, 本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別) は, 脳血管発作 [0.3% (2例) , 0.5% (3例) 及び0.3% (2例)] であった。死亡に至らなかった脳卒中と判定された APTC ATE の内, 本剤 Q8W 群の虚血性脳卒中, 本剤 PTI 群のラクナ脳卒中及びアフリベルセプト Q8W 群の脳血管発作各1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

- データカットオフ日までの外部判定による APTC ATE

56週時以降データカットオフ日までに死亡に至った外部判定による APTC ATE はいずれの投与群でも認められず, 死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE は本剤 Q8W 群で1例 (0.2%, 心原性ショック, 治験薬との因果関係は否定された) に, 死亡に至らなかった脳卒中と判定された APTC ATE はアフリベルセプト Q8W 群で1例 (0.2%, 脳血管発作, 治験薬との因果関係は否定された) に認められた (2.7.4.2.6.4.6) 。

2.5.5.2.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

主な安全性項目を, 以下の内因性要因の部分集団別に解析した。

- ベースライン時の DR 重症度 (53 以下及び 53 超)
- ベースライン時の HbA1c (8%以下及び 8%超)
- 年齢 (65 歳未満及び 65 歳以上, 並びに 75 歳未満及び 75 歳以上)
- 性別 (女性及び男性)
- 人種 (白人, アジア人, その他)
- 既往歴 (腎疾患, 心疾患, 血管疾患)

全般的に, 56週時までに試験眼に発現した有害事象, 眼以外に発現した有害事象, 重篤な有害事象及び試験眼に発現した AESI の発現頻度における各本剤群とアフリベルセプト Q8W 群の違いは, 部分集団間 (ベースライン時の DR 重症度, ベースライン時の HbA1c, 年齢, 性別, 人種, 既往歴) で一貫しており, 全体の各本剤群とアフリベルセプト Q8W 群の発現頻度と一致していた (2.7.4.4.1.1.2) 。

2.5.5.2.9 日本部分集団における安全性

GR40349試験における ITT 集団の日本部分集団は計60例であり, 本剤 Q8W 群に21例, 本剤

PTI 群に19例、アフリベルセプト Q8W 群に20例であった。日本部分集団においてベースライン時の患者背景は投与群間で同様であった。登録時の平均年齢は64.23歳（本剤 Q8W 群63.90歳、本剤 PTI 群62.95歳、アフリベルセプト Q8W 群65.80歳）であり、65歳未満の患者（48.3%）と65歳以上の患者（51.7%）が半数ずつであり、男性が半分以上（55.0%）を占めた。

56週時までの投与期間の中央値はいずれの投与群においても56.1週であり、試験全体での投与期間と一致していた。

有害事象の各項目において、いずれも投与群間で同様であり、GR40349試験全体の結果と同様であった（2.7.4.4.1.3.2）。

2.5.5.3 nAMD 及び DME 共通の項目

2.5.5.3.1 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

ADA による安全性への重要な影響はみられなかった。ADA 陽性患者における眼内炎症の発現頻度は ADA 陰性患者に比べて高い傾向が確認されたものの、ADA 陽性の発現頻度は低いこと、また、眼内炎症の発現頻度は低く、そのほとんどは重症度が軽度又は中等度で、回復したことから、現時点では臨床的関連性は低いと考えられた。ADA の安全性に対する影響は、引き続き注視していく（2.7.4.4.1.2）。

2.5.5.3.2 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない（2.7.4.4.3）。

2.5.5.3.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠を対象とした試験は実施されていない。本剤が胎盤を通過するか、あるいは妊婦に投与されたときに胎児に害を及ぼすかは不明である。眼に投与した後の全身的な曝露はとても低いものの、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与されるべきである。

本剤が人において母乳中に分泌されるかは不明である。母乳の生成又は母乳中への分泌に対する本剤の影響を評価する試験は実施されていない。

多くの薬は母乳中に分泌されるため、乳児において吸収され、乳児の成長と発達に対する影響が否定できないことから、本剤を授乳中に投与されることは推奨されない。

nAMD 患者を対象とした GR40306試験及び GR40844試験では妊娠例は報告されず、DME 患者を対象とした GR40349試験及び GR40398試験で妊娠が計2例（本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群で各1例）報告された。

本剤 PTI 群の1例は、治験薬を4回投与された後に、妊娠が確認され、治験薬の投与を中止した。本患者は妊娠36週と6日で出産し、10分後のアプガースコアは8/9で正常であった。

アフリベルセプト Q8W 群の1例は、治験薬を8回投与された後に、自然流産並びに治験薬の休薬及び投与中止に至った。治験責任医師は自然流産と治験薬との因果関係はなく、他の原因（経口避妊薬の中止）に関連があると判断した（2.7.4.4.4）。

2.5.5.3.4 過量投与

推奨される用法及び用量を超える投与量の評価は行われていない。

推奨される投与量を超える過量投与は眼圧を上昇させる可能性がある。過量投与が行われた際には、眼圧を測定し、担当医により必要と考えられる場合は、適切な治療を開始する。

nAMD 患者及び DME 患者を対象とした本剤の第 I 相から第 III 相臨床試験において、偶発的過量投与の発現例は認められなかった（2.7.4.4.5）。

2.5.5.3.5 薬物乱用

現時点では情報は得られていない。本剤が薬物乱用の可能性を有する兆候は認められていない (2.7.4.4.6)。

2.5.5.3.6 離脱症状及び反跳現象

現時点では情報は得られていない。本剤の硝子体内投与を実施した試験において、本剤による離脱症状及び反跳現象の兆候は認められていない (2.7.4.4.7)。

2.5.5.3.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

硝子体内投与及び関連する眼の検査により一時的な視覚障害が誘発され、運転や機械の使用能力に影響を及ぼす可能性がある。これらの症状を経験した患者には、視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意すること (2.7.4.4.8)。

2.5.5.4 市販後データ

本剤は未承認薬であるため、現時点では本項に記載すべき市販後データはない。

2.5.5.5 安全性成績のまとめ及び結論

- DME 患者を対象とした GR40349 試験及び GR40398 試験、並びに nAMD 患者を対象とした GR40306 試験及び GR40844 試験において、本剤の安全性プロファイルはアフリベルセプトの安全性プロファイルと同様であり、本剤の投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、概して忍容性は良好で、発現した有害事象は管理可能であり、新たな安全性シグナルは特定されなかった。
- 本剤の硝子体内投与群の試験眼に発現した有害事象の発現頻度は、アフリベルセプト硝子体内投与群と同様であった。
- 本剤の硝子体内投与群の試験眼に発現した重篤な有害事象は、アフリベルセプト硝子体内投与群と同様であった。
- 本剤の硝子体内投与群の眼以外の有害事象の発現頻度は、アフリベルセプト硝子体内投与群と同様であった。
- GR40349 試験及び GR40349 試験の日本部分集団における本剤の安全性プロファイルは、GR40349 試験及び GR40306 試験の全体集団の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

nAMD 患者及び DME 患者における本剤のベネフィット及びリスクの概要を表 2.5.6.4-1 及び表 2.5.6.4-2 に示した。

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

nAMD 及び DME における疾患又は症状は 2.5.1.1.1.1 及び 2.5.1.1.2.1 に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

nAMD 及び DME における現行の治療は 2.5.1.1.1.2 及び 2.5.1.1.2.2 に、現行の治療の要約を表 2.5.6.4-1 及び表 2.5.6.4-2 に示した。

nAMD 及び DME は不可逆的且つ永続的な失明に至る疾患であり、日常生活に著しく影響を及ぼすため、視力の回復及び維持が重要である。

国内で nAMD 及び DME を適応症として承認を受けた医薬品には治療の限界があり、また長期の硝子体内投与時の持続性に対するアンメットメディカルニーズは高い。

2.5.6.2 ベネフィット

nAMD 治療に対する本剤使用による主要なベネフィットを表 2.5.6.4-1に、DME 治療に対する本剤使用による主要なベネフィットを表 2.5.6.4-2に示した。

nAMD の臨床試験において、本剤を12週時まで4週間隔で投与した後、疾患活動性の評価により4週間単位で投与間隔を調整した群（最長16週間隔で本剤を投与した患者群）では、アフリベルセプトを8週時まで4週間隔で投与した後、8週間隔で投与した群（8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群）に対して、有効性の評価項目である BCVA において非劣性を示し、解剖学的評価項目は同様であった。最長16週間隔で本剤を投与した患者群の投与患者の多くが16週間隔での投与レジメンでありながら、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と同様の有効性を示したことから、本剤の持続性が示された。

DME の臨床試験において、本剤を20週時まで4週間隔で投与した後、8週間隔で投与した群（8週間隔で本剤を投与した患者群）、及び本剤を12週時まで4週間隔で投与した後、疾患活動性の評価により4週間単位で投与間隔を調整した群（最長16週間隔で本剤を投与した患者群）では、アフリベルセプトを16週時まで4週間隔で投与した後、8週間隔で投与した群（8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群）に対して、有効性の評価項目である BCVA において非劣性を示し、ETDRS DRSS が改善した患者の割合、及び解剖学的評価項目は同様であった。最長16週間隔で本剤を投与した患者群の投与患者の多くが16週間隔での投与レジメンでありながら、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と同様の有効性を示したことから、本剤の持続性が示された。

更に、nAMD 患者を対象とした GR40306試験の日本部分集団における有効性の主要評価項目の結果は、GR40306試験全体の結果と一貫しており、DME 患者を対象とした GR40349試験の日本部分集団における有効性の主要評価項目の結果は、GR40349試験全体の結果と一貫していた。

2.5.6.3 リスク

試験眼で発現した重篤な有害事象、試験眼で発現した AESI 及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く、概して本剤は忍容性が良好であった。本剤の長期の安全性は実施中の第 III 相臨床試験及びそれらに引き続いて実施される長期継続投与試験で引き続き評価する。新たな安全性シグナルは確認されなかった。安全性プロファイルは既承認の他の抗 VEGF 薬の硝子体内投与の既知の安全性プロファイルと同様で、リスクは適切に管理可能と考えられる。

更に、nAMD 患者を対象とした GR40306試験における日本部分集団における安全性の評価項目の結果は、GR40306試験全体の結果と同様であり、DME 患者を対象とした GR40349試験における日本部分集団における安全性の評価項目の結果は、GR40349試験全体の結果と同様であった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

nAMD 治療に対する本剤使用による主要なベネフィット・リスク評価の総合的な結論を表 2.5.6.4-1に、DME 治療に対する本剤使用による主要なベネフィット・リスク評価の総合的な結論を表 2.5.6.4-2に示した。

これらの結果から、nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の硝子体内投与のベネフィットは、リスクを上回ると考えられ、これらの結果を基に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

表 2.5.6.4-1 nAMD 治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価

解析因子	根拠と不確実性	結論
状況分析	<p>AMD の進行形である nAMD は、急速で重度の視力の喪失を引き起こす黄斑部の慢性進行性疾患であり、高齢者における視力障害の主要な原因である。新生血管から網膜外層に浸出液、脂質、血液が漏出し、未治療のまま放置すると重度で不可逆的な中心視力の喪失に至る。</p>	<p>nAMD は患者の健康と QOL に重要な影響を及ぼし、移動性、顔の認識、読書、運転及びセルフケア及び自給自足を含む他の日常行動に対して負の影響を与える。</p>
<p>現行の治療選択肢とアンメットメディカルニーズ</p>	<p>米国及び欧州では、抗 VEGF 療法薬であるラニビズマブ (Lucentis®)、アフリベルセプト (Eylea®)、プロルシズマブ (Beovu®) が nAMD 治療薬として承認されている。日本では、ラニビズマブ (ルセンチス®)、アフリベルセプト (アイリーア®)、プロルシズマブ (ベオビュ®) が nAMD 治療薬として承認されている。</p> <p>nAMD に対するアンメットニーズ：頻回の医療施設への来院及び頻回の抗 VEGF 薬の硝子体内投与が視力の改善及び維持に必要であり、抗 VEGF 薬による治療のベネフィットを長期にわたって維持するためには患者、介護者、医師及び医療システムに対して大きな負荷がかかる。リアルワールドデータにおいて、治療や検査のための頻回の医療施設への来院が伴わないと抗 VEGF 薬の治療が不十分となり、臨床試験で認められた有効性の結果を達成、維持できない。</p> <p>nAMD は VEGF と Ang-2の両者が病態進展に関与する多因子疾患と考えられており、既存の抗 VEGF 薬のみでは完全には治療できず、多くの患者が再発する。継続的な治療が望まれる事から、長期持続効果のある薬剤が求められている。</p>	<p>nAMD の慢性進行性多因子性を考慮すると、VEGF 阻害のみの既存治療と比べて有効性と薬剤の持続性に改善可能性があり、新規の VEGF 阻害のみではない作用機序を標的とした治療法が、nAMD 治療に必要である。</p>
ベネフィット	<p>第 III 相臨床試験である GR40306試験及び GR40844試験ではいずれも、BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値で定義された主要評価項目が達成された。最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、非劣性が認められた。主要評価項目の結果は、両試験で一貫していた。</p> <p>その他の主要な副次的評価項目における結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。最長16週間隔で本剤を投与した患者群における、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と比べた、主要な副次的評価項目の結果は以下である；</p> <p>ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合は、同様であった。</p> <p>ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は、同様であった。</p> <p>40/44/48週時点の中心領域網膜厚の変化量は、同様であった。</p> <p>CNV 領域面積、漏出領域面積、中心領域網膜厚の経時的推移、及び網膜内液/網膜下液といった解剖学的評価項目が認められなかった患者の割合は、同様であった。</p> <p>Snellen 視標で20/40以上又は20/200以上を達成した患者の割合は、同様であった。</p> <p>本剤の持続性は最長16週間隔で本剤を投与した患者群で実証された；12週間隔の患者が33.4%、16週間隔の患者が45.3%であった。</p> <p>ベースラインから48週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量は、同様であった。</p>	<p>nAMD の臨床試験において、最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、有効性の評価項目である BCVA において非劣性を示した。</p> <p>最長16週間隔で本剤を投与した患者群の多くは、48週時点で16週間隔の投与を達成し、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と同様の有効性を示したことから、本剤の持続性が示された。</p>

総合的ベネフィット・リスク評価	本剤の nAMD 治療に対するベネフィット・リスクの総合的な評価は肯定的であり、本剤は nAMD 患者に対する新規の効果的でより長い持続性を示す硝子体内治療選択肢を提供する。
Ang-2 = angiopoietin-2; BVCA = best corrected visual acuity; CNV = choroidal neovascularization; ITT = intent-to-treat; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; QOL = quality of life; VEGF = vascular endothelial growth factor.	

表 2.5.6.4-2 DME 治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価

解析因子	根拠と不確実性	結論
状況分析	<p>DR は1型及び2型糖尿病のもっとも一般的な微小血管合併症であり、労働年齢における視力障害の主要な原因の1つである。</p> <p>DR のもっとも一般的な合併症である DME は、DR の重症度に関わらず発症する。基礎疾患の悪化に伴い発症頻度は増加し、DR 患者における中心視力低下の主要な原因である。治療を行わないと、症状が進行し重度の視力障害に至る可能性がある。</p>	<p>糖尿病性眼疾患である DME の患者は、不可逆的な視力低下に至る前でも、視力低下による活動の限定、運転や社会生活、人間関係、責任、仕事、独立性における困難、視覚限界による失望、更なる視力低下に対する懸念を経験する。このため、福祉、自己充足感、QOL に重大な影響がある。</p>
現行の治療選択肢とアンメットメディカルニーズ	<p>米国では、抗 VEGF 療法薬であるラニビズマブ (Lucentis®)、アフリベルセプト (Eylea®) が DME の治療薬として承認されている。欧州では、ラニビズマブ (Lucentis®) が糖尿病に起因する PDR 及び DME による視力障害の治療薬として、アフリベルセプト (Eylea®) が DME による視力障害の治療薬として承認されている。日本では、ラニビズマブ (ルセンティス®)、アフリベルセプト (アイリーア®) が DME 治療薬として承認されている。</p> <p>DME に対するアンメットニーズ：頻回の医療施設への来院及び頻回の抗 VEGF 薬の硝子体内投与が視力の改善及び維持に必要であり、抗 VEGF 薬による治療のベネフィットを長期にわたって維持するためには患者、介護者、医師及び医療システムに対して大きな負荷がかかる。リアルワールドデータにおいて、治療や検査のための適切な医療施設への来院が伴わないと抗 VEGF 薬の治療が不十分となり、臨床試験で認められた有効性の結果を達成、維持できない。</p> <p>DME は VEGF と Ang-2の両者が病態進展に関与する多因子疾患であり、既存の抗 VEGF 薬のみでは完全には治療できず、多くの患者が再発する。継続的な治療が望まれることから、長期持続効果のある薬剤が求められている。</p>	<p>DME の慢性進行性多因子性を考慮すると、VEGF 阻害のみの既存治療と比べて有効性と薬剤の持続性に改善可能性があり、新規の VEGF 阻害のみではない作用機序を標的とした治療法が、DME の治療に必要である。</p>
ベネフィット	<p>第 III 相臨床試験である GR40349試験及び GR40398試験ではいずれも、BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値で定義された主要評価項目が達成された。全体集団（未治療の患者集団及び抗 VEGF 薬による既治療の患者集団）において、8週間隔で本剤を投与した患者群又は最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、非劣性が認められた。未治療の患者集団において、8週間隔で本剤を投与した患者群又は最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、非劣性が認められた。</p> <p>重要な副次的評価項目である ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合は、GR40349試験の全体集団又は未治療の患者集団において、8週間隔で本剤を投与した患者群又は最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と同様であった。ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに3段階以上の改善が認められた患者の割合も同様の傾向であった。</p>	<p>DME の臨床試験において、8週間隔で本剤を投与した患者群又は最長16週間隔で本剤を投与した患者群では、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して、有効性の評価項目である BCVA において非劣性を示した。</p> <p>最長16週間隔で本剤を投与した患者群の多くは、52週時点で16週間隔の投与を達成し、8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群と同様の有効性を示したことから、本剤の持続性が示された。最長16週間隔で本剤を投与した患者群において52週時点で12週間隔未満に短縮することなく12週間隔</p>

	<p>その他の主要な副次的評価項目における結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。8週間隔で本剤を投与した患者群又は最長16週間隔で本剤を投与した患者群における、8週間隔でアフリバルセプトを投与した患者群と比べた、主要な副次的評価項目の結果は以下である；</p> <p>全体集団又は未治療の患者集団において、ベースライン時から48/52/56週時までに BCVAが15文字以上改善した患者の割合は、同様であった。</p> <p>全体集団又は未治療の患者集団において、ベースライン時から48/52/56週時までに BCVAの15文字以上の悪化を回避した患者の割合は、同様であった。</p> <p>全体集団又は未治療の患者集団において、ベースライン時から48/52/56週時までの中心領域網膜厚の変化量は、同様の減少であった。</p> <p>本剤の持続性は最長16週間隔で本剤を投与した患者群で実証された；12週間隔の患者が20.5%，16週間隔の患者が51.9%であった。</p> <p>ベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量は、同様であった。</p>	<p>以上を達成した患者割合は66.0%であった。</p>
<p>総合的ベネフィット・リスク評価</p>	<p>本剤の DME 治療に対するベネフィット・リスクの総合的な評価は肯定的であり、本剤は DME 患者に対する新規の効果的でより長い持続性を示す硝子体内治療選択肢を提供する。</p>	
<p>Ang-2 = angiopoietin-2; BVCA = best corrected visual acuity; DME = diabetic macular edema; DR = diabetic retinopathy; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; PDR = proliferative diabetic retinopathy; QOL = quality of life; VEGF = vascular endothelial growth factor.</p>		

2.5.7 参考文献

- 1) 森隆三郎, 湯澤美都子. 加齢黄斑変性. 湯澤美都子編. 実践黄斑疾患 第1版. 東京: 日本医事新報社; 2016年. 79-106ページ.
- 2) Rastoin O, Pagès G, Dufies M. Experimental models in neovascular age related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2020;21:4627.
- 3) 日本眼科学会. 加齢黄斑変性. [Accessed December 14, 2020] Available from: http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku_karei.jsp.
- 4) 辻川明孝, 吉村長久, 大音壮太郎. 加齢黄斑変性のサブタイプ I 滲出型加齢黄斑変性, II 萎縮型加齢黄斑変性. 吉村長久編. 加齢黄斑変性 第2版. 東京: 株式会社医学書院; 2016年. 108-138ページ.
- 5) Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640-2.
- 6) Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol* 2015;59:74-7.
- 7) Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-16.
- 8) Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1221-34.
- 9) Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51.
- 10) Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
- 11) Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844-51.
- 12) Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol* 2012;96:752-6.
- 13) Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010;117:921-7.
- 14) Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1077-84.
- 15) Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011;129:75-80.
- 16) Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. *Ophthalmology* 2009;116:2135-40.
- 17) 難病情報センター. 眼科疾患分野 加齢黄斑変性(平成23年度). [Accessed December 14, 2020] Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/2434>.
- 18) Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1153-7.
- 19) 安田美穂. 久山町研究. あたらしい眼科 2016;33:1247-51.
- 20) 若生里奈, 安川力, 加藤亜紀, 大森豊緑, 石田晋, 石橋達朗, 他. 日本における視覚障害

- の原因と現状. 日眼会誌 2014;118:495-501.
- 21) 高橋寛二, 小椋祐一郎, 石橋達朗, 白神史雄, 湯澤美都子; 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループ. 加齢黄斑変性の治療指針. 日眼会誌 2012;116:1150-5.
 - 22) 高橋寛二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 湯澤美都子; 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ. 加齢黄斑変性の分類と診断基準. 日眼会誌 2008;112:1076-84.
 - 23) Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
 - 24) Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-7.
 - 25) Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al; HARBOR Study Group. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:2181-92.
 - 26) Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
 - 27) Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
 - 28) Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020;127:72-84.
 - 29) Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144-67.
 - 30) American Academy of Ophthalmology. Age-related macular degeneration preferred practice pattern 2019. [Accessed December 14, 2020] Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp>.
 - 31) Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy* 2013;33:838-55.
 - 32) Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, Du N, Tso MO, Neufeld AH. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration. *PLoS One* 2009;4(1):e4160.
 - 33) Krohne TU, Holz FG, Kopitz J. Apical-to-basolateral transcytosis of photoreceptor outer segments induced by lipid peroxidation products in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:553-60.
 - 34) Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835-46.
 - 35) Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887-96.
 - 36) Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects*

- Med 2012;33:295-317.
- 37) Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:331-71.
 - 38) Barben M, Samardzija M, Grimm C. The Role of Hypoxia, Hypoxia-Inducible Factor (HIF), and VEGF in Retinal Angiomatic Proliferation. *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:177-83.
 - 39) Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:1765-86.
 - 40) Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:69-89.
 - 41) Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:456-62.
 - 42) Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, Bird AC. Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 1990;97:171-8.
 - 43) Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V, Harris A, Ciulla TA. Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:861-9.
 - 44) Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519-35.
 - 45) Kaarniranta K, Tokarz P, Koskela A, Paterno J, Blasiak J. Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration. *Cell Biol Toxicol* 2017;33:113-28.
 - 46) Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018;125:369-90.
 - 47) 服部隆幸. 糖尿病黄斑浮腫. 湯澤美都子編. 実践黄斑疾患 第1版. 東京: 日本医事新報社; 2016年. 238-52ページ.
 - 48) Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-64.
 - 49) Whitehead M, Osborne A, Widdowson PS, Yu-Wai-Man P, Martin KR. Angiopoietins in diabetic retinopathy: current understanding and therapeutic potential. *J Diabetes Res* 2019;2019:5140521.
 - 50) Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;147:11-21.e1.
 - 51) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
 - 52) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
 - 53) Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179-83.
 - 54) Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
 - 55) Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1227-39.
 - 56) International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 9th ed. 2019. [Accessed December 14, 2020] Available from: <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116>.
 - 57) Bressler NM, Varma R, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Underuse of the health care system by persons with diabetes mellitus and diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:168-73.
 - 58) Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on diabetic eye care: The international council of ophthalmology recommendations for screening,

- follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology* 2018;125:1608-22.
- 59) Terasaki H, Ogura Y, Kitano S, Sakamoto T, Murata T, Hirakata A, et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:1-23.
 - 60) Fenwick EK, Pesudovs K, Rees G, Dirani M, Kawasaki R, Wong TY, et al. The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective. *Br J Ophthalmol* 2011;95:774-82.
 - 61) Wittenborn JS, Zhang X, Feagan CW, Crouse WL, Shrestha S, Kemper AR, et al; Vision Cost-Effectiveness Study Group. The economic burden of vision loss and eye disorders among the United States population younger than 40 years. *Ophthalmology* 2013;120:1728-35.
 - 62) Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL 3rd, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care* 1994;17:909-17.
 - 63) Miyazaki M, Kubo M, Kiyohara Y, Okubo K, Nakamura H, Fujisawa K, et al; Hisayama study. Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetologia* 2004;47:1411-5.
 - 64) Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Kayama T, Yamashita H. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:514-5.
 - 65) 川崎良. 疫学 こんなに多い糖尿病網膜症 (DR) !. 石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療 第1版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2016年. 2-6ページ.
 - 66) Ogura Y, Shiraga F, Terasaki H, Ohji M, Ishida S, Sakamoto T, et al. Clinical practice pattern in management of diabetic macular edema in Japan: survey results of Japanese retinal specialists. *Jpn J Ophthalmol* 2017;61:43-50.
 - 67) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
 - 68) 高村佳弘. 光凝固とは? そして注意すべきこととは?. 石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療 第1版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2016年. 111-7ページ.
 - 69) Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 2010;149:133-9.
 - 70) Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
 - 71) Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
 - 72) 小椋祐一郎, 坂本泰二, 吉村長久, 石橋達朗. 糖尿病黄斑浮腫を対象とした WP-0508 (マキュエイド®硝子体内注用) の第 II/III 相試験. *あたらしい眼科* 2014;31:1876-84.
 - 73) Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.e35.
 - 74) Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-9.
 - 75) Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:258-60.
 - 76) The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic retinopathy guidelines December 2012. [Accessed December 14, 2020] Available from: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>.

- 77) Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, van Hemert J, Radwan A, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associated with nonperfusion on ultrawide field angiography. *Ophthalmology* 2015;122:2465-72.
- 78) Relhan N, Flynn HW Jr. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:205-12.
- 79) Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, Danis RP, et al; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:469-80.
- 80) Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Change in diabetic retinopathy through 2 years: Secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:558-68.
- 81) Krick TW, Bressler NM. Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:199-205.
- 82) Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9.
- 83) Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW Jr, Bhavsar AR. The evolving treatment of diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2020;14:653-78.
- 84) Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:365-74.
- 85) Miyamoto K, Ogura Y. Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:233-9.
- 86) Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-86.
- 87) 吉田茂生. 糖尿病網膜症 (DR) の分子細胞メカニズム VEGF と炎症細胞, やさしく解説. 石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療 第1版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2016年. 36-41ページ.
- 88) Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2014;37:893-9.
- 89) Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009;4:e8158.
- 90) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
- 91) Kimoto K, Kubota T. Anti-VEGF agents for ocular angiogenesis and vascular permeability. *J Ophthalmol* 2012;2012:852183.
- 92) Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
- 93) Stitt AW, Lois N, Medina RJ, Adamson P, Curtis TM. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clin Sci (Lond)* 2013;125:1-17.
- 94) Abcouwer SF. Angiogenic factors and cytokines in diabetic retinopathy. *J Clin Cell Immunol* 2013;Suppl 1:1-12.
- 95) 小沢洋子. 糖尿病網膜症 (DR) の理解に必要な網膜の解剖・生理. 石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療 第1版. 東京: 株式会社メジカルビュー社; 2016年. 12-8ページ.
- 96) 石田晋. 総説59 糖尿病網膜症の分子病態と薬物治療. *日眼会誌* 2014;118:607-18.

- 97) Crane IJ, Liversidge J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier. *Semin Immunopathol* 2008;30:165-77.
- 98) Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015;122:1375-94.
- 99) Hussain RM, Ciulla TA. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017;22:235-46.
- 100) Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-vascular endothelial growth factor therapy intensity in neovascular age-related macular degeneration patients: A real-world analysis of 49 485 eyes. *Ophthalmol Retina* 2020;4:19-30.
- 101) Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States. *Ophthalmol Retina* 2018;2:1179-87.
- 102) Holekamp NM, Campbell J, Almony A, Ingraham H, Marks S, Chandwani H, et al. Vision outcomes following anti-vascular endothelial growth factor treatment of diabetic macular edema in clinical practice. *Am J Ophthalmol* 2018;191:83-91.
- 103) 大久保裕子, 森隆三郎. ラニビズマブによる加齢黄斑変性の治療. *あたらしい眼科* 2015;32:1097-104.
- 104) Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Queré S, et al; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina* 2013;33:474-81.
- 105) Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013;91:540-6.
- 106) Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015;99:220-6.
- 107) Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: The comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:1751-61.
- 108) Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, Burton B, Hykin P, Sivaprasad S. Caregiver burden in patients receiving ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration. *PLoS One* 2015;10(6):e0129361.
- 109) Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, Hogue S, Williams Liu Z, Seibert R. Disease burden in the treatment of age-related macular degeneration: Findings from a time-and-motion study. *Am J Ophthalmol* 2015;160:725-31.e1.
- 110) Varano M, Eter N, Winyard S, Wittrup-Jensen KU, Navarro R, Heraghty J. Current barriers to treatment for wet age-related macular degeneration (wAMD): findings from the wAMD patient and caregiver survey. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2243-50.
- 111) Vukicevic M, Heraghty J, Cummins R, Gopinath B, Mitchell P. Caregiver perceptions about the impact of caring for patients with wet age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2016;30:413-21.
- 112) Vennedey V, Danner M, Evers SM, Fauser S, Stock S, Dirksen CD, et al. Using qualitative research to facilitate the interpretation of quantitative results from a discrete choice experiment: insights from a survey in elderly ophthalmologic patients. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:993-1002.
- 113) Puri MC, Rossant J, Alitalo K, Bernstein A, Partanen J. The receptor tyrosine kinase TIE is

- required for integrity and survival of vascular endothelial cells. *EMBO J* 1995;14:5884-91.
- 114) Asahara T, Chen D, Takahashi T, Fujikawa K, Kearney M, Magner M, et al. Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ Res* 1998;83:233-40.
 - 115) Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:165-77.
 - 116) Nambu H, Nambu R, Oshima Y, Hackett SF, Okoye G, Wiegand S, et al. Angiopoietin 1 inhibits ocular neovascularization and breakdown of the blood-retinal barrier. *Gene Ther* 2004;11:865-73.
 - 117) Nambu H, Umeda N, Kachi S, Oshima Y, Akiyama H, Nambu R, et al. Angiopoietin 1 prevents retinal detachment in an aggressive model of proliferative retinopathy, but has no effect on established neovascularization. *J Cell Physiol* 2005;204:227-35.
 - 118) Lee J, Park DY, Park DY, Park I, Chang W, Nakaoka Y, et al. Angiopoietin-1 suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2191-9.
 - 119) Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes* 2011;60:9-16.
 - 120) Fiedler U, Krissl T, Koidl S, Weiss C, Koblizek T, Deutsch U, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 share the same binding domains in the Tie-2 receptor involving the first Ig-like loop and the epidermal growth factor-like repeats. *J Biol Chem* 2003;278:1721-7.
 - 121) Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-8.
 - 122) Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CM, Bo Tun SB, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2016;8:1265-88.
 - 123) Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, Chen LJ, Ng TK, Lai TY, et al. Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation. *Sci Rep* 2017;7:45081.
 - 124) Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M, et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:476-81.