2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
用語の定義一覧 6
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　疾患背景 7
2.5.1.1.1　滲出型加齢黄斑変性 7
2.5.1.1.2　糖尿病黄斑浮腫 8
2.5.1.2　現在の治療選択肢 9
2.5.1.2.1　滲出型加齢黄斑変性 9
2.5.1.2.2　糖尿病黄斑浮腫 9
2.5.1.2.3　アンメットメディカルニーズ 9
2.5.1.3　アフリベルセプト 9
2.5.1.3.1　主な科学的背景及び臨床試験の科学的妥当性 9
2.5.1.3.2　アフリベルセプト増量の根拠 10
2.5.1.4　臨床開発プログラム 11
2.5.1.4.1　臨床開発プログラムの概要 11
2.5.1.4.2　検証試験（PULSAR 試験、PHOTON 試験）の概要 13
2.5.1.5　民族的要因の考察 15
2.5.1.5.1　内因性要因 15
2.5.1.5.2　薬物動態学的要因 16
2.5.1.5.3　外因性要因 16
2.5.1.5.4　民族的要因のまとめ 17
2.5.1.6　規制当局との協議 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1　薬物動態 19
2.5.3.1.1　吸収及び分布 20
2.5.3.1.2　消失 20
2.5.3.1.3　用量比例性 21
2.5.3.1.4　反復投与後の蓄積 21
2.5.3.1.5　共変量（薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因） 21
2.5.3.1.6　特別な集団 21
2.5.3.2　免疫原性 22
2.5.3.3　薬力学 22
2.5.3.4　用量－反応及び曝露－反応関係 22

2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 有効性評価の概要 24
2.5.4.1.1 有効性評価項目 24
2.5.4.1.2 統計学的手法 24
2.5.4.2 滲出型加齢黄斑変性 25
2.5.4.2.1 試験対象集団：PULSAR 試験 25
2.5.4.2.2 治験薬の投与状況：PULSAR 試験 25
2.5.4.2.3 有効性の結果：PULSAR 試験 26
2.5.4.3 糖尿病黄斑浮腫 37
2.5.4.3.1 試験対象集団：PHOTON 試験 37
2.5.4.3.2 治験薬の投与状況：PHOTON 試験 38
2.5.4.3.3 有効性の結果：PHOTON 試験 38
2.5.4.4 有効性と用法用量との関連性 47
2.5.5 安全性の概括評価 49
2.5.5.1 滲出型加齢黄斑変性 50
2.5.5.1.1 治験薬の曝露状況：PULSAR 試験 50
2.5.5.1.2 人口統計学的及びその他の特性：PULSAR 試験 50
2.5.5.1.3 有害事象：PULSAR 試験 50
2.5.5.1.4 臨床検査及びその他の安全性評価項目：PULSAR 試験 65
2.5.5.1.5 日本人集団における安全性：PULSAR 試験 65
2.5.5.1.6 第Ⅱ相試験の安全性の結果：CANDELA 試験 66
2.5.5.2 糖尿病黄斑浮腫：PHOTON 試験 67
2.5.5.2.1 治験薬の曝露状況 67
2.5.5.2.2 人口統計学的及びその他の特性 67
2.5.5.2.3 有害事象 67
2.5.5.2.4 臨床検査及びその他の安全性評価項目 80
2.5.5.2.5 日本人集団における安全性 80
2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性 81
2.5.5.3.1 内因性要因 81
2.5.5.3.2 外因性要因 81
2.5.5.4 市販後データ 82
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 83
2.5.6.1 治療の背景 83
2.5.6.1.1 疾患又は症状 83
2.5.6.1.2 現行の治療 83
2.5.6.2 ベネフィット 83
2.5.6.3 リスク 86

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価..... 87
2.5.7　参考文献..... 89

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
APTC	Anti-Platelet Trialists' Collaboration	－
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC(0-t)	AUC from time 0 to t days	投与0時間からt日後までのAUC
AUC_{τ}	AUC for the actual dose interval	投与間隔τにおけるAUC
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CRT	central retinal thickness	中心網膜厚
CSME	clinically significant macular edema	－
CTAD	citrate, theophylline, adenosine, dipyridamole anticoagulant	クエン酸/テオフィリン/アデノシン/ジピリダモール抗凝固剤
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DR	diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
DRM	dose regimen modification	用法用量変更
DRSS	Diabetic Retinopathy Severity Scale	糖尿病網膜症重症度尺度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EP-SAP	EMA/PMDA statistical analysis	欧州医薬品庁及び医薬品医療機器総合機構

略語	英語名称	日本語名称
	plan	の要件に対応した統計解析計画
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	糖尿病網膜症早期治療研究
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-SAP	global statistical analysis plan	国際統計解析計画
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
INN	international nonproprietary name	国際一般名
IRF	intraretinal fluid	網膜内液
IVT	intravitreal	硝子体内
JAN	Japanese accepted names for pharmaceuticals	日本医薬品一般的名称
LOCF	last observation carried forward	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	mixed model for repeated measurements	反復測定混合効果モデル
nAMD	neovascular (wet) age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
NAb	neutralizing anti-drug antibody	中和抗薬物抗体
NEI-VFQ-25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25	米国国立眼病研究所の 25 項目からなる視覚機能についてのアンケート
OC	observed case	－
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PDT	photodynamic therapy	光線力学的療法
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団

略語	英語名称	日本語名称
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SD-OCT	spectral domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層撮影
SRF	subretinal fluid	網膜下液
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

用語の定義一覧

用語	定義
本剤	アフリベルセプト 8mg（114.3mg/mL）
2q8 群/2q8	アフリベルセプト 2mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに投与する群（PULSAR 試験） アフリベルセプト 2mg を最初の 5 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに投与する群（PHOTON 試験）
HDq12 群/HDq12	アフリベルセプト 8mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごとに投与する群（PULSAR 試験、PHOTON 試験）
HDq16 群/HDq16	アフリベルセプト 8mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 16 週ごとに投与する群（PULSAR 試験、PHOTON 試験）
本剤群/All HD	HDq12 群と HDq16 群の併合群（PULSAR 試験、PHOTON 試験）
IAI 群/IAI	アフリベルセプト 2mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 20 週と 32 週に投与する群（CANDELA 試験）
HD 群/HD	アフリベルセプト 8mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 20 週と 32 週に投与する群（CANDELA 試験）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

アフリベルセプト〔一般名 aflibercept（国際一般名；INN）/アフリベルセプト（遺伝子組換え）（日本医薬品一般的名称；JAN）〕は、抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬であり、特定の網膜疾患において網膜浮腫、虚血、及び出血を引き起こす VEGF 誘発の新生血管増殖と血管透過性増加を抑制するよう設計されている。

アフリベルセプトは、2mg 製剤（濃度 40mg/mL、1 回の投与容量 0.05mL、硝子体内投与、販売名：アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL、以下、アフリベルセプト 2mg）が「滲出型加齢黄斑変性（nAMD）」を効能効果として 2011 年 11 月に米国で最初に承認され、現在、網膜疾患に対し 113 ヵ国で承認されている。本邦では、2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」が最初に承認され、その後、2013 年 11 月に「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、2014 年 9 月に「病的近視における脈絡膜新生血管」、2014 年 11 月に「糖尿病黄斑浮腫」、2015 年 6 月に既承認の「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」を合わせた「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、2020 年 3 月に「血管新生緑内障」、及び 2022 年 9 月に「未熟児網膜症」（アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL のみ）が追加効能効果として承認された。

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.と Bayer 社は、既承認のアフリベルセプト 2mg とは異なる高濃度製剤（用量 8mg、濃度 114.3mg/mL、1 回の投与容量 0.07mL、硝子体内投与、以下、本剤）を共同開発している。今回、「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」を申請効能効果として承認申請を行うこととした。申請用法用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8mg（0.07mL）を 4 週ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、16 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する。」である。

2.5 では、その根拠として、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 20968（PULSAR 試験）〕及び糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験〔試験 21091（PHOTON 試験）〕の成績に加え、nAMD 患者を対象とした第Ⅱ相試験〔試験 21086（CANDELA 試験）〕の安全性及び薬物動態の成績を示す。

2.5.1.1 疾患背景

2.5.1.1.1 滲出型加齢黄斑変性

加齢黄斑変性（AMD）は、網膜の黄斑部の疾患であり、高齢者における中心視力喪失の主な原因となっている[1,2,3]。

AMD は萎縮型と滲出型の 2 つの型に大別される[3,4]。nAMD は、網膜浮腫及び新生血管の増殖を特徴とし[5]、AMD 全体に占める割合が 10%～15%と少ないが、AMD に関連する失明症例のほとんどが nAMD である[3,4,6]。nAMD における視力喪失は、VEGF により誘発される異常な血管増殖〔脈絡膜新生血管（CNV）〕に起因する。これらの異常血管は、最終的に黄斑の網膜下腔に漿液や出血性の液体を漏出させる[7]。この滲出液が視細胞の高度な構造的配置を乱すことによって像の歪みや視力低下を引き起こす[3]。また、黄斑変性は生活の質へ深刻な影響を与え、転倒、うつ、日常活動における介助の必要性のリスクを増加させる[8]。

平均余命の延長に伴い、AMD の有病率と負担は増加すると予想されている[1]。2014 年のシステマティックレビューにおける予測に基づくと、世界の AMD 患者数は、2020 年に 1 億 9600 万人、

2040 年までに 2 億 8800 万人に達すると予測されている[7]。また、2014 年に報告された地域住民をベースにした研究のメタアナリシスの結果、世界の有病率は、初期 AMD が 8.01%、後期 AMD（滲出型及び萎縮型を含む）が 0.37%であり、白人（初期 AMD 11.19%、後期 AMD 0.50%）の方がアジア人（初期 AMD 6.81%、後期 AMD 0.37%）よりわずかに有病率が高いと報告されている[9]。

日本で AMD は、法的盲を含む視力障害の原因の第 4 位を占める[10]。1998 年の久山町研究（上述の 2014 年のシステマティックレビューに含まれる）では、後期 AMD の有病率は 0.87%（滲出型 0.67%、萎縮型 0.20%）[11]で、日本全体の人口に換算すると約 37 万人と推計されている[12]。その後の久山町研究における後期 AMD の有病率は、2007 年は滲出型 1.2%、萎縮型 0.1%、2012 年はそれぞれ 1.5%、0.1%であった[13]。AMD の危険因子は国内外ともに加齢、喫煙、高血圧等が挙げられており[14]、高齢化に伴い今後も有病率の増加が予想される。なお、白人では女性の方が男性よりも有病率が高いが、日本人では逆である。これは、高齢者における男性の喫煙者割合が高いことが影響していると考えられている[13,14]。

滲出型 AMD の病型は、網目状の CNV が網膜下や網膜色素上皮に見られる典型的 AMD、眼底検査における橙赤色隆起病巣やインドシアニングリーン蛍光眼底造影におけるポリープ状病巣が特徴的であるポリープ状脈絡膜血管症（PCV）、網膜由来の新生血管が CNV と吻合する網膜血管腫状増殖（RAP）の 3 つのサブタイプに分類される。滲出型 AMD 患者に対する PCV の割合は、白人が 8%～13%[15]に対して日本人は 50%以上と高く、RAP の割合は、白人が 15%に対して日本人では 4.5%[15,16,17]である。

2.5.1.1.2　糖尿病黄斑浮腫

世界保健機関は、世界で 4 億 2,200 万人が糖尿病に罹患していると推定しており、罹患数は増大すると予測している[18,19]。日本での糖尿病患者数は、厚生労働省による調査（平成 23 年、26 年及び 29 年患者調査の概況）によると、それぞれ 270.0 万人、316.6 万人及び 328.9 万人と増加傾向にある[20,21,22]。早期介入プログラムや血糖コントロールを実施したとしても、糖尿病関連疾患の罹患率及び死亡率は増加すると予想され、これらには網膜疾患である DME が含まれる。

糖尿病網膜症（DR）の一般的な症状である DME は、網膜毛細血管の透過性亢進を特徴とする多因子疾患である[23]。初期の糖尿病性眼疾患の特徴は、網膜微小血管、特に内皮細胞及び周皮細胞の構造及び細胞組成における高血糖誘発性変化である。基底膜の肥厚及び周皮細胞の減少は、網膜血管の透過性亢進及び機能不全につながると考えられている。血液網膜関門が破綻すると、周囲の網膜に血漿成分が漏出し、網膜浮腫や視力低下を引き起こす。また、この血管調節障害は低酸素状態を誘導し、その結果 VEGF の産生が刺激され、微小血管透過性及び網膜浮腫を促進する[24,25,26,27]。

DME は、糖尿病網膜症早期治療研究（ETDRS）グループ基準に基づき、中心窩又は中心窩から 1 視神経乳頭径以内の網膜厚の増加と定義されていた。疾患の重症度を特徴づけるため、網膜肥厚及び硬性白斑の存在及び位置に基づき、これらの基準は更に clinically significant macular edema（CSME）と定義された[28]。その後、光干渉断層撮影（OCT）の導入により、滲出液の可視化で DME の診断が容易になったことで、以前の定義は置き換えられた[29]。

DME が進行すると、中心視野の霧視や歪みが生じる[30,31,32]。DME は、糖尿病患者における失明の主な原因疾患であり、若年及び中年成人における失明の最も多い原因疾患である[33,34,35,36,37]。治療せずに放置すると、DME 患者の約半数は 2 年以内に ETDRS 視力において 2 行（10 文字）以上の視力を失うといわれている[38,39]。

世界のさまざまな地域（米国、欧州及びアジア）で行われた糖尿病患者における合計 35 の前向き研究に基づくメタアナリシスの結果では、世界の糖尿病患者における DME の有病率は 6.81%であった[40)]。日本の糖尿病患者における DR の有病率は、40 歳以上の地域住民全員を対象とした久山町研究[13)]では 10.3%、35 歳以上の一般住民を対象とした舟形町研究では 23.0%[41)]であった。また、糖尿病患者のうち約 40%が DR を発症するとの報告もある[42)]。このように、日本の糖尿病患者における DR の有病率が約 10%～40%であることと、DME の DR に占める割合が 20%程度であることより[43)]、日本人糖尿病患者における DME の有病率は 2%～8%程度と推定され、世界の有病率との大きな違いは見られていない。これらのことから、DME の患者数は全世界では最大で 3,400 万人、日本では最大で約 26 万人と推定される。

2.5.1.2 現在の治療選択肢

2.5.1.2.1 滲出型加齢黄斑変性

nAMD の世界的な標準治療は、抗 VEGF 薬の硝子体内（IVT）投与である[44)]。アフリベルセプト 2mg は、欧州連合、米国及び日本を含む 100 を超える国で nAMD の治療薬として承認されている。抗 VEGF 薬は、アフリベルセプトの他に、ラニビズマブ、ブロルシズマブ、及びファリシマブ等があり、その他の治療法として、光線力学的療法（PDT）及びレーザー光凝固術等がある（2.5.1.5.3）。

2.5.1.2.2 糖尿病黄斑浮腫

DME の標準治療は、抗 VEGF 薬の IVT 投与である。アフリベルセプト 2mg は、欧州連合、米国及び日本を含む 100 を超える国で DME の治療薬として承認されている。抗 VEGF 薬は、アフリベルセプトの他に、ラニビズマブ、ブロルシズマブ、及びファリシマブ等があり、その他の治療選択肢として、局所／格子状レーザー光凝固術、ステロイド薬の IVT 投与がある。また、特定の患者及び進行期の DME に対しては硝子体手術が行われることがある（2.5.1.5.3）。

2.5.1.2.3 アンメットメディカルニーズ

抗 VEGF 薬は nAMD 及び DME に対する標準治療であるが、現在の抗 VEGF 療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルを維持しながら投与間隔を延長する新しい治療法に対して大きなアンメットニーズがある。

アフリベルセプト増量による投与間隔延長の根拠については、2.5.1.3.2 を参照のこと。

2.5.1.3 アフリベルセプト

2.5.1.3.1 主な科学的背景及び臨床試験の科学的妥当性

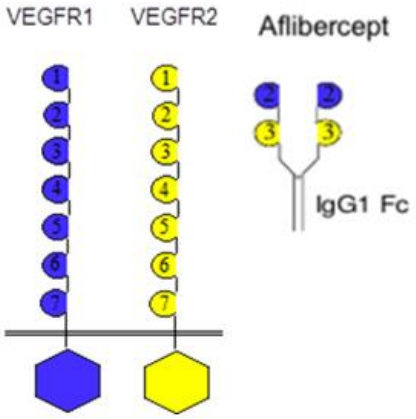
VEGF は、内皮細胞表面に存在する 2 つの受容体型チロシンキナーゼ、VEGF 受容体（VEGFR）1 及び VEGFR2 の活性化を介して、血管内皮細胞の分裂、遊走因子として働き、血管透過性を亢進させる[45,46,47)]。nAMD 及び DME の病態[46,47,48,49)]においては、眼内の VEGF 濃度が上昇し、これら受容体が過剰に活性化されることで、病的血管新生及び過剰な血管透過性が誘導される[49)]。したがって、これらの疾患に対する抗 VEGF 療法は科学的に妥当であり、抗 VEGF 薬（アフリベルセプト 2mg、ラニビズマブ等）は、nAMD 及び DME の標準治療として確立している。この治療法は、脈絡網膜血管疾患の主要なメディエータの 1 つである VEGF を直接標的とするものであり臨床的意義が大きい。

アフリベルセプトは、タンパク質分子量 97kDa、15%程度の糖鎖付加部分を含めると総分子量 115kDa の二量体の遺伝子組換え糖タンパク質である。その構造の略図を図 2.5.1-1 に示す。

アフリベルセプトの発現構成体は、VEGFR1 の細胞外ドメイン 2 及び VEGFR2 の細胞外ドメイン 3 を結合した構成となっている。VEGFR1 及び VEGFR2 の細胞外領域を構成する 7 個の免疫グロブリンドメインの中で、ドメイン 2 及びドメイン 3 は両 VEGF 受容体の結合力に関して主要な役割を担っている。アフリベルセプトは、VEGF-A 及び胎盤増殖因子と天然の受容体よりも高い親和性で結合する可溶性デコイ受容体として作用する。結合された受容体ドメインは、更にヒト免疫グロブリン G1 の結晶化可能フラグメント（Fc）ドメインを結合した構成になっている。外部由来のリンカー配列は付加されていない。

アフリベルセプト硝子体内注射液は、アフリベルセプトを IVT 投与用に製剤化したものである。IVT 投与用に等浸透圧溶液として調製され、全身曝露を最小限に抑えつつ、漏出網膜血管が生じた眼において治療に適切な濃度でのアフリベルセプトの投与を可能としている。成熟アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞の分泌タンパク質として発現し、シグナル配列は除かれている。

図 2.5.1-1　VEGF レセプターとアフリベルセプトの構造



Ig = immunoglobulin; Fc = fragment crystallizable; VEGF = vascular endothelial growth factor.
Note: VEGFR1 and VEGFR2 are related receptors that have 7 extracellular Ig domains, and an intracellular tyrosine kinase domain.　Aflibercept contains the VEGFR1 Ig2 domain fused to the VEGFR2 Ig3 domain, which is in turn fused to the IgG1 Fc.

2.5.1.3.2　　アフリベルセプト増量の根拠

抗 VEGF 薬による nAMD 及び DME の治療は、ほとんどの患者において、黄斑浮腫及び CNV の再発を抑制するために長期間必要となる。

アフリベルセプト 2mg とラニビズマブの有効性及び忍容性は十分に確立されているものの、アフリベルセプト 2mg は治療開始時に月 1 回の投与を nAMD では 3 ヵ月間、DME では 5 ヵ月間投与し、その後は 2 ヵ月ごとの投与が推奨されている。ラニビズマブは 1 ヵ月以上の間隔（nAMD は治療開始時に月 1 回の投与を 3 ヵ月間投与した後）での IVT 投与が推奨されており、患者、医師、及び介護者にとって大きな負担となっている。そのため、投与間隔を延長できる治療法が望まれている。

ブロルシズマブは、2019 年に nAMD 治療薬として米国食品医薬品局（FDA）から初めて承認され、nAMD 及び DME に対し各国で承認されている。本邦では 2020 年に nAMD の適応に対し 4 週ごとに 1 回を連続 3 回投与後 12 週間ごと投与の用法用量で、2022 年には DME の適応に対して 6 週ご

とに1回を連続5回投与後12週ごと投与の用法用量で承認されている。更に、近年、抗VEGF/アンジオポエチン2阻害薬であるファリシマブが、nAMD及びDMEの適応に対し数ヵ国で承認されており、本邦では2022年に、4週ごとに1回を連続4回投与後16週間ごと投与で承認されている。

本剤は、アフリベルセプト濃度を現在承認されている 40mg/mL（用量 2mg）から 114.3mg/mL（用量 8mg）へ増加することにより、より多くの有効成分の IVT 投与を可能とした新たな製剤である。本剤の IVT 投与では、アフリベルセプト 2mg と比べ薬理作用の持続時間の延長が期待できる。高濃度製剤を用いてより高用量のアフリベルセプトを IVT 投与したときのシミュレーション（ヒト硝子体内における遊離型アフリベルセプト濃度-時間プロファイルを 1-コンパートメントモデルにより推定）では、アフリベルセプト 8mg の IVT 投与により、2mg の IVT 投与と比較して投与間隔を約 20 日（2 半減期）延長できると予測された。このことから、本申請の根拠となる臨床試験では、12 週間及び 16 週間間隔の投与レジメンを評価した。最初の月 1 回 3 回投与後に投与間隔を 12 週又は 16 週ごとに延長することにより、アフリベルセプト 2mg と比較して投与回数が少なくなり、注射手技に関連する有害事象のリスクの軽減が期待できる。また、医師、介護者、及び医療従事者の負担の軽減も期待できる。

本剤は、タンパク質濃度が高いだけではなく、アフリベルセプト濃度 114.3mg/mL の IVT 投与を最適化するためにアフリベルセプト 2mg とは異なる添加物を含有する新規製剤である。アフリベルセプト 2mg と原薬は同じであるが、添加剤組成及び濃度が異なり、作用持続時間を延長する（2.7.1）。本剤の開発プログラムでは、nAMD 及び DME 患者を対象に、アフリベルセプト 8mg の 12 週又は 16 週ごとの投与が、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較して、同様の有効性及び安全性を示すかを検討することを目的とした。

なお、本剤の臨床試験の開始を支持するために、高濃度製剤を高用量でサルに反復硝子体内投与する毒性試験を実施した。この試験では眼球外に可逆性の病理組織学的な所見（鼻甲介上皮の病変）が認められたのみであったが、これは既提出のサル毒性試験において既に報告されているものであった（2.4）。

2.5.1.4　臨床開発プログラム

2.5.1.4.1　臨床開発プログラムの概要

本申請におけるアフリベルセプト 8mg（本剤）の申請効能効果は、「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」である。本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に、検証試験の概要を 2.5.1.4.2 に示す。臨床データパッケージには、以下の 3 試験を含む。

nAMD 成人患者を対象とした 2 試験

試験 20968（PULSAR 試験）：本剤を 12 週間以上の間隔で投与した際の有効性及び安全性を検討する進行中の国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）。HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、治験実施計画書に事前に規定した用法用量変更（DRM）基準に従って、16 週目以降、投与間隔の変更が可能であった（2.7.3.A.1.1.1）。本申請資料では、60 週目までの有効性、安全性及び薬物動態データを示す。

試験 21086（CANDELA 試験）：本剤の短期安全性を検討する終了した国外第Ⅱ相試験。本申請資料では、44 週目までの安全性及び薬物動態データを示す。

DME 成人患者を対象とした 1 試験

試験 21091（PHOTON 試験）：本剤を 12 週間以上の間隔で投与した際の有効性及び安全性を検討する進行中の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（検証試験）。HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、治験実施計画書に事前に規定した DRM 基準に従って、16 週目以降、投与間隔の変更が可能であった（2.7.3.B.1.1.1）。本申請資料では、60 週目までの有効性、安全性及び薬物動態データを示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

試験番号/ 試験の相/ 参照項目/ 資料区分/ 試験の現状	対象	試験デザイン / 投与期間	試験目的	用法用量	本申請資料に含むデータ
nAMD					
試験 21086 （CANDELA 試験）/ 国外第Ⅱ相/ 5.3.5.1.1 R-14236/ 2.7.6.1/ 参考資料/ 終了 （終了日：2021 年 11 月 30 日）	nAMD に続発する中心窩下の CNV の活動性病変を有する 50 歳以上の男性又は女性	多施設共同、無作為化、単遮蔽、実薬対照/ 44 週	主要目的： ・本剤の IVT 投与における安全性を検討する。 ・本剤がアフリベルセプト 2mg と比較して、眼内での高い薬力学効果を有するか、また効果がより持続するか否かを検討する。 副次目的： 設定しなかった。	HD 群： 本剤を 1 日目、4 週目、8 週目、20 週目及び 32 週目に IVT 投与[a] IAI 群： アフリベルセプト 2mg を 1 日目、4 週目、8 週目、20 週目及び 32 週目に IVT 投与[a]	44 週目までの安全性及び薬物動態
試験 20968 （PULSAR 試験）/ 国際共同第Ⅲ相/ 5.3.5.1.2 PH-42589（48 週）/ 5.3.5.1.4 PH-42588（60 週）/ 2.7.6.2/ 評価資料/ 48 週目主要評価のための最後の被験者来院日：2022 年 7 月 27 日 試験進行中（60 週目完了）	nAMD に続発する中心窩下の CNV の活動性病変を有する 50 歳以上の男性又は女性	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照/ 96 週[b]	主要目的： nAMD 患者を対象に、本剤による 12 週又は 16 週ごとの投与が、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較して、BCVA 文字数の変化量において非劣性であるかを検討する。 副次目的： ・本剤とアフリベルセプト 2mg が形態学的及び他の視力効果評価項目に及ぼす影響を比較検討する。 ・視覚に関連した生活の質に関する本剤の有効性をアフリベルセプト 2mg と比較検討する。 ・本剤の安全性を評価する。 ・本剤の薬物動態及び免疫原性を評価する。	HDq12 群： 本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごとに IVT 投与[c] HDq16 群： 本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 16 週ごとに IVT 投与[c] 2q8 群： アフリベルセプト 2mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに IVT 投与	60 週目までの有効性、安全性及び薬物動態

試験番号/ 試験の相/ 参照項目/ 資料区分/ 試験の現状	対象	試験デザイン / 投与期間	試験目的	用法用量	本申請資料に含むデータ
DME					
試験 21091 （PHOTON 試験）/ 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相/ 5.3.5.1.3 R-14239（48 週）/ 5.3.5.1.5 R-14238（60 週）/ 2.7.6.3/ 評価資料/ 48 週目主要評価のための最後の被験者来院日：2022 年 5 月 30 日 試験進行中（60 週目完了）	中心窩に及ぶ DME を有する 18 歳以上の 1 型又は 2 型糖尿病の男性又は女性	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照/ 96 週 [b]	主要目的： DME 患者を対象に、本剤による 12 週又は 16 週ごとの投与が、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較して、BCVA 文字数の変化量において非劣性であるかを検討する。 副次目的： ・本剤とアフリベルセプト 2mg が形態学的及び他の視力効果評価項目に及ぼす影響を比較検討する。 ・本剤の安全性、免疫原性及び薬物動態を評価する。	HDq12 群： 本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごとに IVT 投与 [c] HDq16 群： 本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 16 週ごとに IVT 投与 [c] 2q8 群： アフリベルセプト 2mg を最初の 5 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに IVT 投与	60 週目までの有効性、安全性及び薬物動態

nAMD：滲出型加齢黄斑変性、CNV：脈絡膜新生血管、IVT：硝子体内、DME：糖尿病黄斑浮腫、BCVA：最高矯正視力
a：事前に規定した基準に従い、24 週目、28 週目、36 週目又は 40 週目に追加投与が可能であった。
b：試験は 96 週目以降、約 1 年（60 週）延長予定
c：事前に規定した基準に従い、16 週目以降、投与間隔の変更が可能であった。

2.5.1.4.2　検証試験（PULSAR 試験、PHOTON 試験）の概要

いずれの検証試験（PULSAR 試験、PHOTON 試験）も、既承認のアフリベルセプト 2mg を 8 週間ごとに投与した場合（2q8 群）と比較して、投与間隔を延長した本剤〔12 週間ごと（HDq12 群）又は 16 週間ごと（HDq16 群）〕の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照試験であった。被験者は、3 つの並行した投与群に PULSAR 試験では 1：1：1（2q8 群、HDq12 群、HDq16 群）の割合で、PHOTON 試験では 1：2：1（2q8 群、HDq12 群、HDq16 群）の割合で無作為に割付けされた。

投与スケジュールを表 2.5.1-2 に示す。いずれの試験においても、HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、DRM 基準に従い投与間隔の変更を可能とした（DRM 基準の詳細は 2.7.3.A.1.1.1 及び 2.7.3.B.1.1.1 を参照）。

1 年目：ベースライン～48 週目

HDq12 群の被験者が、16 週目、20 週目、又はそれ以降の投与来院時に DRM 基準を満たす場合、投与間隔を 8 週間ごとに短縮した。HDq16 群の被験者が、16 週目、20 週目、24 週目、又はそれ以降の投与来院時に DRM 基準を満たす場合、投与間隔を 12 週間ごと又は 8 週間ごとに短縮した。すべての投与群で最短投与間隔は 8 週間とした。

2 年目：52 週目～96 週目

HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、52 週目から 96 週目までの投与来院時に投与間隔短縮の DRM 基準を満たした場合、投与間隔を 4 週ずつ短縮した（投与間隔 8 週まで）。投与間隔短縮の DRM 基準は 1 年目と同一の基準を用いた。

HDq12 群及び HDq16 群のすべての被験者（1 年目に投与間隔を短縮した被験者を含む）は、投与期間延長の DRM 基準を満たした場合、投与間隔を 4 週ずつ延長した（投与間隔 24 週まで）。

投与間隔の短縮又は延長の基準を満たさなかった被験者は、投与間隔を維持した。

3 年目：継続期間（96 週目～156 週目）

継続期間（3 年目）は、96 週目の最終来院における手順が完了した直後から開始される。最初に 2q8 群に割付けられた被験者を含む、継続期間を続けることへ同意したすべての被験者に対して、本剤が投与される。すべての投与群の被験者は、継続期間の DRM 基準に従い投与間隔を調整する。

表 2.5.1-2　PULSAR 試験及び PHOTON 試験における投与スケジュール

Year 1

	Arms	D1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48
PULSAR	2q8	x	x	x	---	x	o	x	o	x	o	x	o	x
	HDq12	x	x	x	---	o	x	o	o	x	o	o	x	o
	HDq16	x	x	x	---	o	o	x	o	o	o	x	o	o
PHOTON	2q8	x	x	x	x	x	o	x	o	x	o	x	o	x
	HDq12	x	x	x	o	o	x	o	o	x	o	o	x	o
	HDq16	x	x	x	o	o	o	x	o	o	o	x	o	o

Year 2

	Arms	W52	W56	W60	W64	W68	W72	W76	W80	W84	W88	W92	W96
PULSAR and PHOTON	2q8	o	x	o	x	o	x	o	x	o	x	o	---
	HDq12	o	x	o	o	x	o	o	x	o	o	x	---
	HDq16	o	x	o	o	o	x	o	o	o	x	o	---

D = day, HD = high dose, q8 = every 8 weeks, q12 = every 12 weeks, q16 = every 16 weeks, Wk = Week, X = active injection, o = sham procedure

For masking purposes, DRM assessments were performed in all participants at all visits (through the IXRS) starting from Week 16.

2q8 = aflibercept 2 mg administered every 8 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals,

HDq12 = high dose aflibercept 8 mg administered every 12 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals,

HDq16 = high dose aflibercept 8 mg administered every 16 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals

いずれの試験においても、組入れられた試験対象集団は、本剤の治療対象として想定している患者集団と概ね一致していた。PULSAR 試験及び PHOTON 試験における試験対象集団の主な選択基準及び除外基準を 2.7.3.A.1.2 及び 2.7.3.B.1.2 に要約する。両試験の参加者は、試験参加のため、治験対象眼の最高矯正視力（BCVA）文字数が 78～24 文字でなければならなかった。

PULSAR 試験には、nAMD に続発する中心窩下の CNV の活動病変を有する 50 歳以上の男性又は女性で、総 CNV 病変面積が病変全体の 50%を超え、OCT で治験対象眼の中心窩領域に影響を及ぼす網膜内液（IRF）又は網膜下液（SRF）が認められる患者が登録された。DR、DME、又は nAMD 以外の網膜血管疾患の既往歴又は臨床所見を有する患者は除外した。

PHOTON 試験には、中心網膜厚がスペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）で 300μm 以上（又は Spectralis SD-OCT で 320μm 以上）で、中心窩に及ぶ DME を有する 1 型又は 2 型糖尿病の 18 歳以上の男性又は女性の患者が登録された。いずれかの眼に糖尿病以外の原因による黄斑浮腫が認められる患者は除外した。

2.5.1.5　民族的要因の考察

国際共同試験（PULSAR 試験、PHOTON 試験）を実施するにあたり、民族的要因（内因性要因及び外因性要因）について、以下の検討を行った。

2.5.1.5.1　内因性要因

nAMD

後期 AMD（滲出型及び萎縮型を含む）の有病率は、世界で 0.37%、白人 0.50%、アジア人 0.37%、日本人で 0.87%～1.5%程度であり（2.5.1.1.1）、日本における後期 AMD の有病率は、世界と比べわずかに高い傾向がみられる。しかしながら、メタアナリシスと久山町研究の調査方法や定義などが同一でないことを考慮すると国内外で大きな違いはないと考えられる。

AMD の危険因子は国内外ともに共通して加齢、喫煙、高血圧等が挙げられている。なお、白人では女性の方が男性よりも有病率が高いが、日本人では逆である。これは、高齢者における男性の喫煙者割合が高いことが影響していると考えられている（2.5.1.1.1）。

滲出型 AMD のうち PCV が占める割合は、白人が 8%～13%に対して日本人は 50%以上と高いものの（2.5.1.1.1）、アフリベルセプト 2mg の nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（VIEW2 試験）において PCV の有無により 52 週目における視力を維持した症例の割合及び BCVA スコアの変化量に大きな違いは認められていない[50]。

DME

糖尿病患者における DME の有病率は、世界で 6.81%（2012 年の報告）、日本人で 2%～8%程度と考えられ（2.5.1.1.2）、日本と世界で大きな違いはないと考えられる。

国外では、DME の基礎疾患である DR の危険因子又は重症度に、糖尿病の罹病期間、血糖及び血圧のコントロール不良が関連していることが複数の国（米国、オーストラリア、シンガポール、及び中国等）の調査で報告されている[34,51,52,53,54]。日本でも同様に、DR の危険因子として高血糖や高血圧等の全身性因子が関与していることが、複数の報告で示されている。久山町研究[55]では、糖尿病罹病期間が長くなるほど、またヘモグロビン A1c（HbA1c）が上昇するほど DR 発症のリスクが増大すると報告されている。また、Yoshida ら[56]は、HbA1c、糖尿病罹病期間及び過去の体格指数（BMI）値が DR の進行と関連し、高血糖が最も重要な危険因子であると報告している。更に、

Okudaira ら[57)]は、拡張期高血圧と HbA1c の高値が、DR の進行に関連していたと報告している。このことから、DME の危険因子に関しても国内外で共通している。

2.5.1.5.2　薬物動態学的要因

本剤 IVT 投与後の硝子体内のアフリベルセプト濃度は、本剤の投与量に比例する。IVT 投与されたアフリベルセプトは、眼内から体循環系に徐々に移行し、体循環に到達した遊離型アフリベルセプトは内因性 VEGF と速やかに結合する。体循環中では主に活性を持たない安定な VEGF-アフリベルセプト複合体として存在する。また、アフリベルセプトは他のタンパク製剤と同様にチトクローム P450（CYP）代謝酵素によっては代謝されないため、これら酵素により代謝される薬剤と薬物-薬物相互作用を起こすことはないと考えられている（2.7.2.1.1、AMD CTD 2.5）。

したがって、本剤を IVT 投与した際の作用は局所的に留まること、及びタンパク製剤であるため遺伝多型を有する薬物代謝酵素による代謝を受けないことから、本剤は民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。なお、既承認のアイリーア 2mg の各適応症における臨床試験においても、薬物動態、有効性及び安全性に民族差は認められていない（AMD CTD 2.5、DME CTD 2.5）。

2.5.1.5.3　外因性要因

nAMD

nAMD の診断において、CNV の広がりは、フルオレセイン蛍光眼底造影又はインドシアニングリーン蛍光眼底造影によって確認される。nAMD の治療に関して、中心窩を含まない CNV に対してはレーザー光凝固術が推奨されており、中心窩を含む CNV を持つ病変に対しては、典型 AMD では初回治療として抗 VEGF 薬単独療法、PCV では PDT 又は抗 VEGF 薬、或いは両者の併用療法、RAP に対しては PDT と抗 VEGF 薬の併用療法が推奨されている[58)]。nAMD の診断基準及び治療体系は国内外で共通しており、アフリベルセプト 2mg を含む抗 VEGF 薬は nAMD に対する第一選択となっている。nAMD に対して承認されている抗 VEGF 薬の臨床試験において、その有効性及び安全性に人種差は指摘されておらず、nAMD の抗 VEGF 薬による治療実態においても、国内外に差はないと考えられる[44,58,59)]。

このように、nAMD に対する治療を含む医療環境に関して、国内外で特に留意すべき違いはないと考えられる。

DME

DME の診断において、黄斑部病変の詳細な内部構造を捉えることのできる OCT が重要な地位を占めるようになり、従来から行われている検眼鏡検査やフルオレセイン蛍光造影の所見と合わせて診断が行われることが多く、国内外で大きな違いはない[60,61,62)]。

DME に対する治療は、米国[61)]及び欧州[62)]では抗 VEGF 療法が第一選択となっており、日本においても 80%以上の医師が抗 VEGF 療法を第一選択としている[63)]。アフリベルセプト 2 mgのレーザー光凝固術に対する視力改善効果を比較検討した第Ⅲ相試験である VIVID 試験においても、日本人集団と外国人集団の間で有効性及び安全性の差異は見られていない（DME に対する既承認申請書添付資料 M2.5 参照）。また、必要に応じてステロイドによる治療、レーザー光凝固術又は硝子体手術が行われている治療環境においても、国内外で違いはない[61,62,63)]。

これらのことから、DME に対する治療を含む医療環境に関して、国内外で特に留意すべき違いはないと考えられる。

2.5.1.5.4　民族的要因のまとめ

nAMD

日本人集団及び外国人集団における民族差を内因性及び外因性要因の側面から検討した。有病率は国内外で大きな違いはないと考えられ、危険因子は国内外で共通している。また、nAMD の病型のうち PCV が占める割合は白人と比較して日本人で高いものの、既承認のアフリベルセプト 2mg の国際共同第Ⅲ相試験において PCV の有無による有効性への影響は認められていない。本剤は、局所投与であり、薬物動態学的特性からも内因性要因による人種差の影響は受けにくいと考えられ、既承認のアフリベルセプト 2mg の臨床試験においても、薬物動態、有効性及び安全性に民族差は認められていない。また、nAMD に対する治療法として国内外で抗 VEGF 療法が第一選択であり、その他の nAMD の治療法に関しても国内外で留意すべき差はない。

したがって、内因性要因及び外因性要因に関して日本人集団と外国人集団の間に特記すべき重要な違いはないと考えられる。

DME

日本人集団及び外国人集団における民族差を内因性及び外因性要因の側面から検討した。有病率は国内外で大きな違いはないと考えられ、糖尿病の主な合併症が、DR 及び DME であること、及び高血糖及び高血圧が DR の危険因子であることに国内外で大きな違いはない。本剤は、局所投与であり、薬物動態学的特性からも内因性要因による人種差の影響は受けにくいと考えられ、既承認のアフリベルセプト 2mg の臨床試験においても、薬物動態、有効性及び安全性に民族差は認められていない。また、DME に対する治療法として国内外で抗 VEGF 療法が第一選択であり、その他の DME の治療法に関しても国内外で留意すべき差はない。

したがって、内因性要因及び外因性要因に関して日本人集団と外国人集団の間に特記すべき重要な違いはないと考えられる。

2.5.1.6　規制当局との協議

本剤の臨床開発計画を策定するため、20[redacted]年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議を実施した。

以下に PMDA との協議の概要を示す。

[redacted]**相談（20[redacted]年[redacted]月実施、受付番号：[redacted]）**

本相談では、[redacted]の[redacted]（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]）及び[redacted]の[redacted]について協議した。

[redacted]のうち、[redacted]である[redacted]の[redacted]について、[redacted]観点から、[redacted]との見解が示された。協議の結果、[redacted]を[redacted]、[redacted]として「[redacted]」を[redacted]ことで[redacted]。[redacted]は本剤の[redacted]を検討するうえで[redacted]ことから、[redacted]を[redacted]するよう指示された。

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]について、[redacted]ものの、[redacted]については、[redacted]を踏まえて[redacted]との見解が示された。

[redacted]の[redacted]について、[redacted]を含む[redacted]に基づいて[redacted]し、[redacted]ことで[redacted]。更に、[redacted]について、[redacted]として[redacted]に係る[redacted]は[redacted]との見解が示された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

参照項目：2.7.1

本剤（用量 8mg、濃度 114.3mg/mL、1 回の投与容量 0.07mL）は、114.3mg/mL のアフリベルセプトと各種添加剤を含む pH[redacted]の水性緩衝液を含む IVT 注射用無菌溶液であり、ガラスバイアルに充填し、ゴム栓及びアルミニウムキャップで施栓されている。各バイアルは本剤の投与に必要な 0.07mL を採取可能な容量を含む。今回の臨床開発プログラムのすべての段階において、本剤のバイアル製剤が使用された。

本剤の製造工程は、原薬中間体までは市販のアフリベルセプト 2mg 製剤の製造工程と同一である。本剤特有の製造工程は、原薬中間体を更に精製、濃縮、緩衝液交換、及び処方化し、アフリベルセプト処方化原薬を製造する工程である。[redacted]と[redacted]の 2 つの製造工程を、臨床用処方化原薬の製造に用いた。[redacted]及び[redacted]では、いずれも[redacted]、[redacted]、[redacted]の処方化原薬を製造するが、市販用製法に用いた[redacted]では、[redacted]に加え、[redacted]ための変更を実施した。両製造工程で製造した処方化原薬の同等性/同質性を確認している。

本剤の臨床開発プログラムにおいて、バリデーションされた蛍光酵素免疫測定法（ELISA）を用いて、遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体濃度を測定した。遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の濃度測定法は、ヒト CTAD（クエン酸、テオフィリン、アデノシン、ジピリダモール抗凝固剤）加血漿試料及びクエン酸ナトリウム加血漿試料のいずれの場合にも、ヒト血漿試料から干渉を受けることなく、分析対象物の濃度を選択的かつ正確に測定することが可能であった。また、アフリベルセプトに対する免疫原性〔抗薬物抗体（ADA）及び中和抗薬物抗体（NAb）〕を評価した。ADA 測定にはブリッジングイムノアッセイ法を用い、現在のガイダンス及び業界標準に準拠したカットオフ値に基づいて評価した。ADA 測定で陽性であった試料に対しては、非定量的リガンド結合 ELISA を用いて NAb を測定した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理プログラムでは、本剤の薬物動態、薬力学、用量及び曝露－反応関係、及び免疫原性について検討した。

2.5.3.1 薬物動態

参照項目：2.7.2.3.1.1

本剤投与後の遊離型及び結合型アフリベルセプト（定義については 2.7.2.1.3.1 参照）の薬物動態を、nAMD 患者（PULSAR 試験、CANDELA 試験）及び DME 患者（PHOTON 試験）を対象に評価した。これらの 3 試験では、すべての被験者を対象として少数点採血を実施するとともに、一部の被験者を対象として多数点採血による薬物動態サブスタディ（dense PK サブスタディ）を実施した[1]。本剤を使用した第Ⅱ相試験（CANDELA 試験）、第Ⅲ相試験（PULSAR 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON 試験）のほか、これまでに nAMD 及び DME 患者、健康被験者並びにがん患者を対象と

[1] PHOTON 試験の dense PK サブスタディの解析対象集団（35 例）には、治験実施計画書からの逸脱例 1 例（本剤 8mg 群、非日本人）が含まれていた。当該逸脱例を解析に含めたことによる本剤の薬物動態の解析結果に対する影響を評価した。解析結果への影響は限定的であり、薬物動態評価の結論に対する影響はないと判断し、データセットの修正は行わなかった（5.3.5.1.3 Local Errata List 3）。

して実施した13試験の計16試験において、アフリベルセプトを単回静脈内投与（1～4mg/kg）、単回皮下投与（2mg/kg）、単回 IVT 投与（0.05～4mg）、反復静脈内投与（0.3～3mg/kg）、反復皮下投与（25～800μg/kg）及び反復 IVT 投与（4 週ごとに 0.5～4mg、8 週ごとに 0.15～4mg、12 週ごとに 2～8mg 及び 16 週ごとに 8mg）したときの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、アフリベルセプトの薬物動態を総括的に評価した。

アフリベルセプトを初回 IVT 投与したとき、遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度は投与 1～2 日後に C_{max} に達し、その後、指数関数的に低下した。アフリベルセプト初回 IVT 投与後の結合型アフリベルセプトの血漿中濃度は、遊離型アフリベルセプトと比較して t_{max} が遅く、投与 4 週後の投与間隔の終了まで持続的に認められた。試験間比較及び母集団薬物動態解析により、nAMD 患者集団と DME 患者集団における薬物動態は同様であることが示唆された。

2.5.3.1.1　吸収及び分布

参照項目：2.7.2.3.1.3

母集団薬物動態解析の結果、IVT 投与後の遊離型アフリベルセプトのバイオアベイラビリティは約 72%、C_{max} は 0.304mg/L（平均値）、t_{max} は 2.89 日（中央値）と推定された。静脈内投与後の遊離型アフリベルセプトの分布容積は約 7L と推定され、遊離型アフリベルセプトは主として血管コンパートメントに局在することが示された。

2.5.3.1.2　消失

2.5.3.1.2.1　全身性の消失

参照項目：2.7.2.3.1.4.1

ほとんどの治療用タンパク質と同様に、アフリベルセプトは高分子（総分子量約 115kDa）であるため、腎臓を介した排泄や肝臓又は他の組織での CYP による代謝は予想されず、異化作用による小ペプチド及び個々のアミノ酸への分解により消失すると予測される。母集団薬物動態解析の結果、本剤 IVT 投与後、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が定量下限に達するまでの期間は 3.5 週間（中央値）であった。

2.5.3.1.2.2　眼内における消失

参照項目：2.7.2.3.1.4.2

母集団薬物動態解析の結果、本剤を IVT 投与したときの眼内からのクリアランスは、アフリベルセプト 4mg 以下を投与したときと比較して 34.3%低いと推定された。nAMD 患者と DME 患者の併合集団に本剤を 12 週ごと及び 16 週ごとに投与したとき、眼コンパートメント中に残存する遊離型アフリベルセプトが、アフリベルセプト 2mg IVT 投与 8 週後の時点（投与間隔終了時）と同量まで減少するのに要する期間（中央値）は 14 週間で、本剤がアフリベルセプト 2mg と比較して 6 週間長い持続期間を有する可能性が示唆された。本剤の眼内からのクリアランスが低く、眼内での曝露期間が長くなる理由として、IVT 用量が 2mg から 8mg に増量されただけでなく製剤の違いも影響していると考えられた。

2.5.3.1.3　用量比例性

参照項目：2.7.2.3.1.5

Dense PK サブスタディに参加した nAMD 患者と DME 患者の併合集団における遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量パラメータの事後推定値に基づくと、アフリベルセプト 2mg と比較して本剤（アフリベルセプト 8mg）単回 IVT 投与時の遊離型アフリベルセプトの平均 AUC(0-28)及び C_{max} には用量比を上回る増加〔AUC(0-28)で約 9.0 倍、C_{max} で約 7.7 倍〕が、結合型アフリベルセプトの平均 AUC(0-28)及び C_{max} には用量比を下回る増加〔AUC(0-28)、C_{max} 共に約 3.5 倍〕が認められた。

2.5.3.1.4　反復投与後の蓄積

参照項目：2.7.2.3.1.6

母集団薬物動態解析の結果、本剤を 4 週ごとに 3 回 IVT 投与したときの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの AUC に基づく平均蓄積率（SD）は、それぞれ 1.16（0.186）及び 2.28（0.499）であった。本剤の投与方法では、初回 4 週ごとの投与を 3 回繰り返した後、投与間隔を 12 週又は 16 週に延長することから、12 週目以降に血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトがこれ以上蓄積されることはないと考えられた。

2.5.3.1.5　共変量（薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因）

2.5.3.1.5.1　内因性要因

参照項目：2.7.2.3.1.7.1

母集団薬物動態解析において、遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に影響を及ぼす内因性要因について検討した。その結果、最も大きな影響を及ぼす共変量として体重が認められた。五分位数別の最低体重集団（範囲：38.1～64.5kg）での C_{max} 及び AUC_{τ} の推定値は、参照集団（範囲：73.5～83.5kg）と比較して、遊離型アフリベルセプトで 27%～39%、結合型アフリベルセプトで 25%～27%高かった。他の因子〔年齢、アルブミン、人種（日本人 vs 非日本人の評価を含む）、治験対象集団（nAMD 患者 vs DME 患者）〕が遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）に及ぼす影響は小さかった（参照集団との幾何平均比：25%未満）。これら共変量評価の結果から本剤の用量調節は必要ないと考えられる。

2.5.3.1.5.2　外因性要因

参照項目：2.7.2.3.1.7.2

母集団薬物動態解析において、遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に影響を及ぼす外因性因子として本剤の影響を検討した。その結果、本剤は遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量で、アフリベルセプト 2mg と比較して遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスを 34%低下させ、眼内におけるアフリベルセプトの曝露期間の延長に寄与すると考えられた。

2.5.3.1.6　特別な集団

参照項目：2.7.2.3.1.8

母集団薬物動態解析の結果、軽度から重度の腎機能障害を有する被験者集団の遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は、腎機能が正常な被験者集団と比較して、

遊離型アフリベルセプトでは最大 28%、結合型アフリベルセプトでは 13%～39%高かった。この腎機能障害の影響については、腎機能障害の重症化に伴って体重が低下する関係により説明が可能であった。軽度の肝機能障害を有する被験者集団では、遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量への影響は認められなかった。以上の結果から、腎機能障害患者や軽度の肝機能障害患者において本剤の用量調節は必要ないと考えられる。

2.5.3.2　免疫原性

参照項目：2.7.2.4.1

PULSAR 試験と PHOTON 試験の併合集団において、48 週目までに本剤の IVT 投与下で認められた ADA 陽性反応の発現割合は 2.6%であった。いずれの ADA 陽性反応も力価は低く、NAb 反応が陽性の検体も認められなかった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められなかった。また、本剤の安全性プロファイルに対する ADA 陽性反応の明らかな影響は認められなかった。以上の結果から、本剤の免疫原性リスクは少ないと思われる。

2.5.3.3　薬力学

参照項目：2.7.2.3.2

nAMD 患者（PULSAR 試験、CANDELA 試験）及び DME 患者（PHOTON 試験）を対象にアフリベルセプト 2mg 及び本剤を IVT 投与した場合の薬力学について、中心網膜厚を主要な評価項目として評価した。薬力学の結果について試験間での比較は実施せず、nAMD 及び DME 患者集団それぞれにおける用量－反応関係を 2.5.3.4 で考察した。CANDELA 試験における血圧と全身曝露量との関連性の概要は 2.7.2.1.6 に記載した。

2.5.3.4　用量－反応及び曝露－反応関係

参照項目：2.7.2.3.3

nAMD 患者又は DME 患者集団を対象として、アフリベルセプト 2mg 及び本剤を 4 週ごとに 3 回 IVT 投与したとき、初回投与後 4 週目から 12 週目までの中心網膜厚のベースラインからの減少（改善）はアフリベルセプト 2mg と本剤で同程度であった。維持期の薬理効果の持続期間は本剤の方がアフリベルセプト 2mg よりも長かった。

nAMD 患者では、維持期の投与間隔中、中心網膜厚にわずかな変動が認められたが、投与間隔中の変動幅はいずれの投与群でも経時的に縮小し、投与群間の差もわずかであった。

DME 患者の 2q8 群では、HDq12 群及び HDq16 群とは異なり、初回投与後 16 週から 20 週にかけても中心網膜厚の大幅な減少が認められた。この違いは、最初の 4 週ごとの投与回数が HDq12 群及び HDq16 群では 3 回であったことに対して 2q8 群では 5 回であったことに起因したものと考えられる。投与間隔の間、いずれの投与群においても中心網膜厚の減少量には多少の減弱がみられるものの、48 週目には投与群間で同様の BCVA 文字数の視力改善が認められた。維持期の投与間隔中の中心網膜厚の減少量の変動幅は、すべての投与群で経時的に縮小した。

nAMD 患者又は DME 患者において、HDq12 及び HDq16 レジメンにより速やかに中心網膜厚は減少し、BCVA 文字数の視力改善が認められ、48 週まで持続した。PULSAR 試験及び PHOTON 試験では、用法用量変更（DRM）基準を設定し、投与間隔の短縮が可能であったが、HDq12 群及び HDq16 群のほとんどの被験者は投与レジメンの変更を必要としなかった〔投与間隔を維持した患者の割合：HDq12 レジメン（nAMD：79.4%、DME：91.0%）及び HDq16 レジメン（nAMD：76.6%、DME：89.1%）〕。

眼内からの遊離型アフリベルセプトのクリアランス及びベースラインにおける中心網膜厚が、DRM 基準に基づく投与間隔の変更（短縮）に有意に関連した共変量として特定された。眼内からのクリアランスが高く、治療開始時点での中心網膜厚が高い（より重症な病変）ほど投与間隔の短縮が必要となる可能性が示唆された。

母集団薬物動態解析の結果、本剤投与時の遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスはアフリベルセプト 2mg 投与時と比較して低いと推定されたが、これには製剤の違いが影響している可能性が考えられた。本剤の遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスがアフリベルセプト 2mg と同一であると仮定した場合と比較して、本剤の眼内からの低いクリアランスは DRM 基準の適用が必要となる被験者の割合を 20.6%低下させると推定された。

母集団薬物動態解析の結果、本剤を 12 週ごと及び 16 週ごとに投与したときの眼コンパートメント中に残存する遊離型アフリベルセプトが、アフリベルセプト 2mg 投与 8 週後の時点（2q8 レジメンでの投与間隔終了時）と同量まで減少するのに要する期間は、2q8 レジメンと比較して 6 週間長いと予測される（2.5.3.1.2.2）ことから、HDq12 及び HDq16 レジメンでは有効性の持続時間も 6 週間長いと推測される。これらの予測と一致して、PHOTON 試験及び PULSAR 試験において、有効性主要評価項目として評価した BCVA 文字数による視力改善において、2q8 群に対する HDq12 群及び HDq16 群の非劣性が示された。

CANDELA 試験では、血漿中アフリベルセプト濃度と拡張期血圧及び収縮期血圧との関連性はみられなかった。PULSAR 試験では、アフリベルセプト 2mg 又は本剤を IVT 投与された被験者に血圧上昇は観察されなかった（2.7.4.A.2.1.6.9.1）。PHOTON 試験では、いずれの来院時においてもベースラインからの収縮期及び拡張期血圧の上昇はそれぞれ平均で 3mmHg 未満及び 1mmHg 未満であり、臨床的に意味のある血圧変動はみられなかった（2.7.4.B.2.1.6.9）。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価の概要

参照項目：2.7.3.A.1、2.7.3.B.1

本剤の有効性は、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（PULSAR 試験、1,009 例）及び DME 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON 試験、658 例）の結果に基づいて評価した。試験デザインの概略を 2.5.1.4 及び表 2.5.1-1 に示す。2.5.4 では 60 週目までの有効性の結果を提示する。また、日本人集団（PULSAR 試験 97 例、PHOTON 試験 74 例）の結果も以下に要約する。

2.5.4.1.1　有効性評価項目

いずれの試験でも、選択した評価項目は、臨床的に意味のあるもので、規制当局のガイダンス、並びに各適応症の従来の試験と合致しており、標準的なものである。評価項目は 2.7.3.A.1.3.1 及び 2.7.3.B.1.3.1 を参照のこと。これらの評価項目に基づき、本剤をより長い投与間隔で投与した際の視覚的及び形態学的所見がアフリベルセプト 2mg よりも劣らない又はより優れる可能性を評価するとともに、本剤の臨床的ベネフィットを評価した。

いずれの試験でも、主要有効性評価項目は 48 週目における ETDRS 視力表で測定した BCVA 文字数のベースラインからの変化量であった。この評価項目は臨床的に意味のあるものであり、nAMD 患者及び DME 患者を対象とした臨床試験で広く用いられている。

nAMD 患者を対象とした PULSAR 試験では、主な副次評価項目は 16 週目に中心窩領域に網膜内液（IRF）及び網膜下液（SRF）がいずれも認められない被験者の割合〔光干渉断層撮影（OCT）、読影施設で評価〕とし、HDq12 群と HDq16 群の併合群（以下、本剤群）にて 2q8 群に対する優越性を評価した。網膜滲出液の形態学的測定は、疾患の活動性の指標としてよく知られており、臨床医により、治療の成功又は再治療の時期を判断するためによく用いられている。評価時期は、すべての群が評価前に同一の投与（月 1 回の投与を 3 回）を受けた後の来院である 16 週目とした。

DME 患者を対象とした PHOTON 試験では、主な副次評価項目は 48 週目に糖尿病網膜症重症度尺度（DRSS）が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合とした。DRSS は DR の標準的な重症度分類である。

更に、いずれの試験でも、主な副次評価項目として 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量を評価した（EP-SAP のみ）。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験におけるその他の副次評価項目には、網膜厚及び網膜滲出液の形態学的測定を含めた。これらは疾患の活動性の指標としてよく知られており、臨床医により、治療の成功又は再治療の時期を判断するためによく用いられている。

2.5.4.1.2　統計学的手法

いずれの試験でも有効性の評価は最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。FAS には、無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者を含めた。無作為割付けされた群に基づき解析を行った。

いずれの試験でも統計学的仮説を設定し、60 週の成績について各国の規制当局への申請要件が異なるため、2 つの検定戦略〔国際統計解析計画（G-SAP）、並びに欧州医薬品庁（EMA）及び医

薬品医療機器総合機構（PMDA）の要件に対応した統計解析計画（EP-SAP）〕を規定した。いずれの試験でも、主要評価項目は 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量とし、2q8 群に対する HDq12 群、及び 2q8 群に対する HDq16 群の非劣性を検証した。非劣性マージンは 4 文字に設定した。主要評価項目及び主な副次評価項目において、検定全体の family-wise の第 1 種の過誤確率を 0.025（片側検定）に制御した。主要評価項目及び主な副次評価項目における検定の多重性の調整には、階層的検定手順を用いた。

いずれの試験でも、主たる関心のある estimand は仮想ストラテジーに基づいており、すべての被験者が 48 週まで投与を継続したと仮定して、投与を受けた全被験者のベースラインからの変化量を示す。

その他の副次評価項目はいずれも、48 週目について記述的に解析した。これらの評価項目における p 値はいずれも名目的なものである。

2.5.4.2　滲出型加齢黄斑変性

2.5.4.2.1　試験対象集団：PULSAR 試験

参照項目：2.7.3.A.2.1.1、2.7.4.A.1.3

無作為割付けされた 1,011 例のうち、1,009 例（99.8%）が FAS に含まれた。FAS の内訳は、2q8 群が 336 例、HDq12 群が 335 例、HDq16 群が 338 例であった。

いずれの群でも大部分の被験者（48 週目来院：2q8 群 91.7%、HDq12 群 94.0%、HDq16 群 92.3%、60 週目来院：2q8 群 90.5%、HDq12 群 92.3%、HDq16 群 91.1%）が 48 週目来院及び 60 週目来院を完了した。試験中止の理由で最も多かったものは、同意撤回及び有害事象であった。

人口統計学的特性及び治験対象眼のベースラインの疾患特性は、群間で同様であった。本試験は欧州、北米、ラテンアメリカ、オーストラリア、アジア太平洋地域で実施され、白人（75.8%）、アジア人（23.2%、中国人、日本人、韓国人など）を含む多様な被験者が組入れられた。試験対象集団は、想定される nAMD 患者の特性を反映しており、概して患者集団を代表するものであった。いずれの群でも、白人、65 歳以上の被験者の割合が高かった。ベースライン時の BCVA 文字数の全体の平均値は 59.6 文字で、群ごとの平均値は 58.9～60.0 文字であった。CNV 面積の平均値は 5.98～6.55mm^2 であった。中心網膜厚の平均値は 367.1～370.7μm であった。

多くの被験者（99.7%）が、治験対象眼に病歴及び手術歴を有しており、その割合は群間で同様であった。多くみられた眼障害〔国際医薬用語集（MedDRA）基本語〕は、新生血管加齢黄斑変性、加齢黄斑変性及び白内障であった。多くの被験者（90.2%以上）が眼以外の病歴又は手術歴を有しており、多くみられたものは高血圧、高コレステロール血症及び高脂血症であった。すべての被験者が、前治療歴及び併用薬の使用歴を有しており、群間に臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.5.4.2.2　治験薬の投与状況：PULSAR 試験

参照項目：2.7.3.A.2.1.1.4

48 週目の治験対象眼に対する実薬の投与回数の平均値は、2q8 群（336 例）で 6.7 回、HDq12 群（335 例）で 5.9 回、HDq16 群（337 例）で 5.1 回であった。

60 週目の治験対象眼に対する実薬の投与回数の平均値は、2q8 群で 8.5 回、HDq12 群で 6.9 回、HDq16 群で 6.0 回であった（PH-42588/Table 14.1.4/1）。

HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者（それぞれ 77.8%、74.1%）が、60 週目まで割付けられた投与間隔（12 週又は 16 週）を維持していた（PH-42588/Table 14.1.4/2、60 週目を完了した被験者）。本剤群では、81.6%の被験者が 12 週以上の投与間隔を維持していた。投与期間の平均値はいずれの群でも同様であった（約 60 週）。

2.5.4.2.3　有効性の結果：PULSAR 試験

参照項目：2.7.3.A.2.1.2

PULSAR 試験における、EP-SAP の階層的検定手順に基づく主要評価項目及び主な副次的評価項目の検定結果の概要を表 2.5.4-1 に示す。有意水準 0.025（片側検定）の階層的検定手順に基づき、最初の 5 つの検定において HDq12 群、HDq16 群又は本剤群の 2q8 群に対する統計学的な有意差が示された。

- 主要評価項目である「48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」及び主な副次評価項目である「60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」において、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（それぞれ p＝0.0009 及び p＝0.0002、片側検定）。

- 主要評価項目である「48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」及び主な副次評価項目である「60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」において、HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（それぞれ p＝0.0011 及び p＜0.0001、片側検定）。

- 主な副次評価項目である「16 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合」において、本剤群の 2q8 群に対する優越性が示された（p＝0.0002、片側検定）。

EP-SAP の最初の 5 つの帰無仮説（H_{10}、H_{20}、H_{30}、H_{40}、H_{50}）は棄却された。また、G-SAP における階層的検定手順に基くと、G-SAP の最初の 3 つの帰無仮説（H_{10}、H_{30}、H_{50}）が棄却された。

詳細は以下の 2.5.4.2.3.1～2.5.4.2.3.5 に示す。

表 2.5.4-1　EP-SAP に基づく階層的検定手順及び結果（PULSAR、FAS）

Hypothesis	p-value (one-sided test)	Estimate for contrast or difference (two-sided 95% CI)	Test decision
1. H_{10} : Q12 BCVA Week 48 *non-inferiority*	0.0009	-0.97 (-2.87, 0.92) letters [a, b]	H_{10} rejected
2. H_{20} : Q12 BCVA Week 60 *non-inferiority*	0.0002	-0.86 (-2.57, 0.84) letters [a, b]	H_{20} rejected
3. H_{30} : Q16 BCVA Week 48 *non-inferiority*	0.0011	-1.14 (-2.97, 0.69) letters [a, b]	H_{30} rejected
4. H_{40} : Q16 BCVA Week 60 *non-inferiority*	<0.0001	-0.92 (-2.51, 0.66) letters [a, b]	H_{40} rejected
5. H_{50} : Combined Q12 and Q16 Dryness [c] at Week 16 *superiority*	0.0002	11.733% (5.263%, 18.204%) [d]	H_{50} rejected
6. H_{60} : Q12 BCVA Week 48 *superiority*	0.8437	-0.97 (-2.87,0.92) letters [a]	H_{60} not rejected
7. H_{70} : Q12 BCVA Week 60 *superiority*	not applicable (hierarchical testing procedure stopped)		
8. H_{80} : Q16 BCVA Week 48 *superiority*			
9. H_{90} : Q16 BCVA Week 60 *superiority*			

BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, FAS = full analysis set, MMRM = mixed model for repeated measurements

a　Difference in LS means, based on MMRMs; for HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively.

b　Non-inferiority margin:　4 letters

c　Dryness defined as absence of intraretinal and subretinal fluid

d　Difference in proportions, based on Cochran-Mantel-Haenszel test and weighting scheme; Combined HDq12 and HDq16 minus 2q8.

Further explanations on testing strategy can be found in 2.7.3 A.1.3.3

Sources:　PH-42588/W48 Table 14.2.1/1 and W48 Table 14.2.2/1 (for primary endpoint "Change from baseline in BCVA at Week 48" and key secondary endpoint "Proportion of participants with no IRF and no SRF in central subfield at Week 16"), W60 Table 14.2.2/31 (for key secondary endpoint "Change from baseline in BCVA at Week 60").

2.5.4.2.3.1　　主要評価項目：48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量

参照項目：2.7.3.A.2.1.2.1

48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量〔反復測定混合効果モデル（MMRM）〕を表 2.5.4-2 に示す。HDq12 群及び HDq16 群での 2q8 群との群間差〔両側 95%信頼区間（CI）〕は、HDq12 群で－0.97 文字（－2.87～0.92 文字）、HDq16 群で－1.14 文字（－2.97～0.69 文字）であった。両側 95%CI の下限が－4 文字を上回り、事前に規定した、EP-SAP の階層的検定手順（表 2.5.4-1）に基づき、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された。BCVA 文字数の各来院時におけるベースラインからの変化量（60 週目まで）について、中間事象前の observed case（OC）の平均値を図 2.5.4-1 A に、MMRM による最小二乗平均値を図 2.5.4-1 B に示す。

Last observation carried forward（LOCF）を用いた共分散分析（ANCOVA）及び多重補完法を用いた ANCOVA、並びに tipping point analysis による非劣性に関する感度分析の結果は、MMRM による主要解析の結果と同様であった。また、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）における解析結果は FAS における主要解析の結果と同様であった。

主要評価項目における部分集団解析（性別、年齢、人種、民族、地域、ベースラインの BCVA 文字数及びベースラインの PCV）の結果は、全体集団の結果と同様であった。

表 2.5.4-2 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（PULSAR 試験、MMRM、FAS）

	2q8 N = 336	**HDq12** N = 335	**HDq16** N = 338
Baseline mean [(a)]	58.9	59.9	60.0
Number of subjects with Week 48 data	285	299	289
Mean (SD) change from baseline [(a)]	7.6 (12.2)	6.7 (12.6)	6.2 (11.7)
LS mean (SE) change from baseline	7.03 (0.74)	6.06 (0.77)	5.89 (0.72)
Contrast [(b)]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for Contrast and two-sided 95% CI [(c)]		-0.97 (-2.87,0.92)	-1.14 (-2.97,0.69)
p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters		0.0009	0.0011

See Definitions of terms for description of treatment arms.

2q8= aflibercept 2 mg administered every 8 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals; HDq12= high dose aflibercept 8 mg administered every 12 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals; HDq16= High dose aflibercept 8 mg administered every 16 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals; BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, LS = least Squares, SD = standard deviation, SE = standard error

A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group, visit and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline BCVA [< 60 vs. ≥ 60]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline BCVA and visit and the interaction between treatment and visit.

A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom. In order to model the within-subject error the following covariance structure was used: unstructured.

Intercurrent events (ICE) were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP.

a Based on observed assessments.

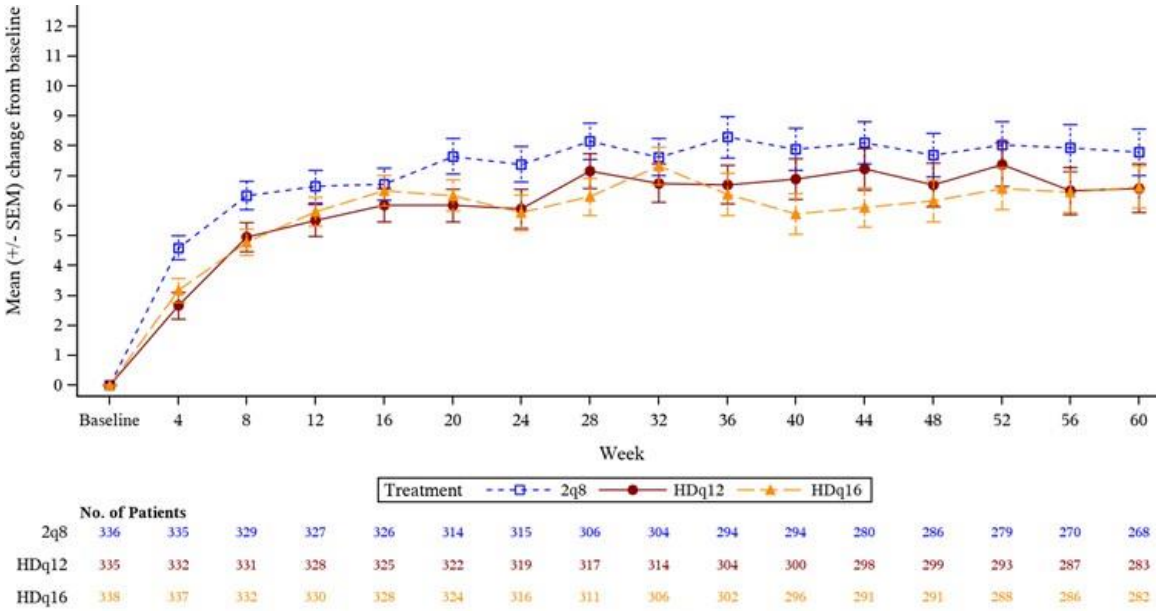
b The contrast also includes the interaction term for treatment x visit (at Week 48, for details on the population-level summary see SAP Section 6.2.2.1).

c Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively, with two-sided 95% CIs.

Source: PH-42589/Table14.2.1/1

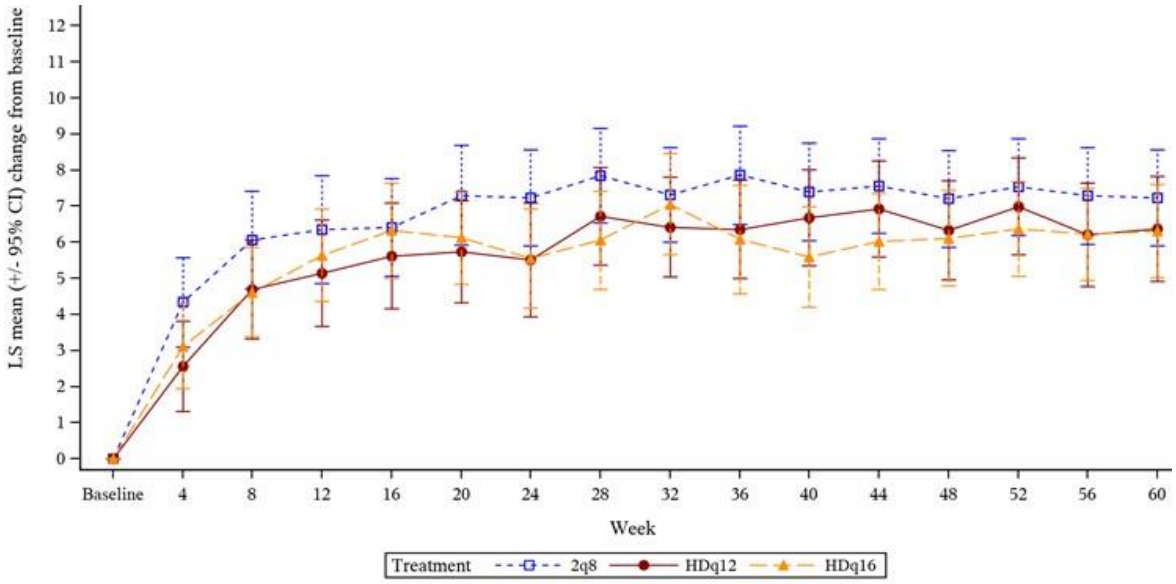
図 2.5.4-1 BCVA 文字数のベースラインからの変化量の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、FAS）

A Mean change, OC prior to ICE



OC (observed cases) prior to ICE: observations after an intercurrent event (ICE) defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.

B LS-mean change, MMRM



See Definitions of terms for description of treatment arms.

BCVA = best corrected visual acuity, FAS = full analysis set, LS = least squares, SAP = statistical analysis plan, SEM= standard error of the LS mean

A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group, visit and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline BCVA [<60 vs. ≥60]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline BCVA and visit and the interaction between treatment and visit. A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom. In order to model the within-subject error the following covariance structure was used: Toeplitz with heterogeneity.

Intercurrent events (ICE) were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP.

Source: PH-42588/Figure 14.2.1/1, 14.2.1/1.1

2.5.4.2.3.2　主な副次評価項目：60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量

参照項目：2.7.3.A.2.1.2.2.1

60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量について、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差における最小二乗平均の両側 95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの－4 を上回り、事前に規定した EP-SAP の階層的検定手順（表 2.5.4-1）に基づき、60 週目での HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された（表 2.5.4-3）。

ベースラインから 60 週目までの、BCVA 文字数の各来院時におけるベースラインからの変化量について、中間事象前の OC の平均値を図 2.5.4-1 A に、MMRM による最小二乗平均値を図 2.5.4-1 B に示す。いずれの群でも同様の増加が認められ、群間での軽微な差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。これらのデータから、BCVA 文字数に対する本剤の 60 週目までの効果が示された。

LOCF を用いた ANCOVA 及び多重補完法を用いた ANCOVA による非劣性に関する感度分析の結果は、MMRM による解析結果と同様であった。

主な副次評価項目の解析は、補足的解析として PPS でも行われ、その結果は FAS の結果と同様であった（PH-42588 Table 14.2.2/32）。

部分集団解析（性別、年齢、人種、民族、地域、ベースラインの BCVA 文字数及びベースラインの PCV）の結果は、全体集団の結果と同様であった。

表 2.5.4-3　60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（PULSAR 試験、MMRM、FAS）

	2q8 N = 336	**HDq12** N = 335	**HDq16** N = 338
Baseline mean [a]	58.9	59.9	60.0
Number of subjects with Week 60 data	268	283	282
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	7.8 (12.6)	6.6 (13.6)	6.6 (11.7)
LS mean (SE) change from baseline	7.23 (0.68)	6.37 (0.74)	6.31 (0.66)
DF	/	896.3	928.7
Contrast [b]	/	HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
t-value	/	3.61	3.81
p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters	/	0.0002	<0.0001
Estimate for Contrast and two-sided 95% CI [c]	/	-0.86 (-2.57,0.84)	-0.92 (-2.51,0.66)

See Definitions of terms for description of treatment arms.

BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DF = degrees of freedom, FAS = full analysis set, LS = least square, SAP = statistical analysis plan, SD = standard deviation, SE = standard error

A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group, visit and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline BCVA [< 60 vs. ≥ 60]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline BCVA and visit and the interaction between treatment and visit.

A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom. In order to model the within-subject error the following covariance structure was used: Toeplitz with heterogeneity (for Week 60).

Intercurrent events (ICE) were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP.

a Based on observed assessments.

b The contrast also includes the interaction term for treatment x visit (at Week 60, for details on the population-level summary see SAP Section 6.2.2.1).

c Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively, with two-sided 95% CIs.

Source: PH-42588/W60 Table 14.2.2/31

2.5.4.2.3.3　主な副次評価項目：16 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合

参照項目：2.7.3.A.2.1.2.2.2

中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合の 60 週目までの記述統計量（LOCF）を表 2.5.4-4 に示す。いずれの群でも、中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合は 60 週目まで増加する傾向がみられた。

主な副次評価項目は、16 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合とした。いずれの群でも 16 週目以前には治験薬の月 1 回投与を 3 回行ったことから、HDq12 群及び HDq16 群のデータを併合し（本剤群）、主な副次評価項目の FAS における LOCF を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法による解析について 2q8 群と比較した。16 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合について、本剤群と 2q8 群の差は 11.73%（95% CI：5.26%～18.20%）であり、事前に規定した EP-SAP の階層的検定手順（表 2.5.4-1）に基づき、本剤群の 2q8 群に対する優越性が示された（表 2.5.4-5）。

OC を用いた感度分析でも、LOCF を用いた解析と同様の結果が示された。また、PPS を対象とした補足的解析でも、FAS を対象とした解析の結果と同様であった。

48 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合（その他の副次評価項目）についても、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群に比べて高い値であった（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-4　中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合（PULSAR 試験、LOCF、60 週目までの記述統計量、FAS）

	Fluid status	**2q8** N = 336	**HDq12** N = 335	**HDq16** N = 338	**All HD** N = 673
Baseline	Dry [a]	13/336 (3.9%)	8/335 (2.4%)	9/336 (2.7%)	17/671 (2.5%)
	Not dry [b]	323/336 (96.1%)	327/335 (97.6%)	327/336 (97.3%)	654/671 (97.5%)
	Missing or undetermined	0	0	2	2
Week 16 *Key second. endpoint*	Dry [a]	173/335 (51.6%)	205/333 (61.6%)	217/334 (65.0%)	422/667 (63.3%)
	Not dry [b]	162/335 (48.4%)	128/333 (38.4%)	117/334 (35.0%)	245/667 (36.7%)
	Missing or undetermined	1	2	4	6
Week 48	Dry [a]	199/335 (59.4%)	236/332 (71.1%)	223/334 (66.8%)	459/666 (68.9%)
	Not dry [b]	136/335 (40.6%)	96/332 (28.9%)	111/334 (33.2%)	207/666 (31.1%)
	Missing or undetermined	1	3	4	7
Week 60	Dry [a]	249/334 (74.6%)	247/331 (74.6%)	242/335 (72.2%)	489/666 (73.4%)
	Not dry [b]	85/334 (25.4%)	84/331 (25.4%)	93/335 (27.8%)	177/666 (26.6%)
	Missing or undetermined	2	4	3	7

ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator, SAP = statistical analysis plan, SRF = subretinal fluid

LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data.

Intercurrent events (ICE) were handled according to primary estimand strategy for binary endpoints as described in Table 9-13 in Section 9.5 of the SAP.

a　Dry = defined as no IRF nor SRF detected

b　Not dry = defined as IRF and/or SRF detected

See Definition of terms for treatment group description.

Source: PH-42588/W48 Table 14.2.2/15 and W60 Table 14.2.2/15

表 2.5.4-5　中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合（PULSAR 試験、LOCF、FAS）

	Full analysis set	2q8 N = 336	HDq12 N = 335	HDq16 N = 338	All HD N = 673
Week 16	Dry [a]	173/335 (51.6%)	205/333 (61.6%)	217/334 (65.0%)	422/667 (63.3%)
Key secondary efficacy endpoint	Contrast		*By Week 16, both HD groups had received identical treatment regimens and could thus be pooled for the statistical test.*		All HD - 2q8
	Difference (%) [b]				11.733 (5.263, 18.204)
	CMH test p-value [c]				0.0002
Week 48	Dry [a]	199/335 (59.4%)	236/332 (71.1%)	223/334 (66.8%)	
Additional secondary efficacy endpoint	Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8	
	Difference (%) [b]		11.725 (4.527, 18.923)	7.451 (0.142, 14.760)	

See Definition of terms for description of treatment arms.

All HD = Pooled HDq12 and HDq16 groups; BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, HD = high dose, ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, SRF = subretinal fluid

ICE were handled according to primary estimand strategy for binary endpoints as described in Table 9-13 in Section 9.5 of the SAP.

a　Dry = defined as no IRF nor SRF detected

b　Difference is HD groups minus 2q8 and two-sided 95% CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by geographical region and baseline BCVA (< 60 vs. ≥ 60) and is displayed with two-sided 95% CIs as described in SAP Section 6.2.3.1.2.

c　p-value for the one-sided CMH test for superiority.

Source: PH-42588/W48 Table 14.2.2/1 and 14.2.3/17

2.5.4.2.3.4　その他の副次評価項目及び探索的評価項目

参照項目：2.7.3.A.2.1.2.3

2.5.4.2.3.4.1　BCVA 文字数のベースラインからの 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合

48 週目に BCVA 文字数のベースラインからの 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）（その他の副次評価項目）は、いずれの群でも同様であった（約 21%）。OC を用いた解析結果は LOCF を用いた解析結果と同様であった。

60 週目（探索的評価項目）においても、いずれの群でも同様の結果であった（約 23%）。

2.5.4.2.3.4.2　BCVA 文字数が 69 文字以上であった被験者の割合

48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上（スネレン視力表の 20/40 以上に相当）であった被験者の割合（LOCF）（その他の副次評価項目）は、いずれの群でも同様であった（54.3%～57.9%）。OC を用いた解析結果は LOCF を用いた解析結果と同様であった。

60 週目（探索的評価項目）においても、いずれの群でも同様の結果であった（54.6%～58.2%）。

2.5.4.2.3.4.3　CNV 面積のベースラインからの変化量

48 週目の CNV 面積のベースラインからの変化量の平均値（その他の副次評価項目）は、いずれの群でもベースラインからの減少を示した。HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差（MMRM）は、HDq12 群で－1.22㎟（95%CI：－1.94～－0.51㎟）、HDq16 群で－0.48㎟（95%CI：－1.22

～0.27mm^2）であり、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群よりも数値的に良好な結果であった。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった。

60 週目の CNV 面積のベースラインからの変化量の平均値（探索的評価項目）は、－3.66（HDq16 群）～－3.88mm^2（2q8 群）であり、いずれの群でも同様であった。

2.5.4.2.3.4.4　総病変面積のベースラインからの変化量

48 週目の総病変面積のベースラインからの平均変化量（その他の副次評価項目）は、HDq12 群及び HDq16 群ではベースラインからの減少、2q8 群ではベースラインからのわずかな増加を示した。HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差（MMRM）は、HDq12 群で－0.55mm^2（95％CI：－1.04～－0.06mm^2）、HDq16 群で－0.44mm^2（95％CI：－0.94～0.06mm^2）であり、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群よりも数値的に良好な結果であった。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった。

60 週目の総病変面積のベースラインからの平均変化量（探索的評価項目）は、2q8 群で－0.31mm^2、HDq12 群で－0.52mm^2、HDq16 群で－0.35mm^{2}であった。

2.5.4.2.3.4.5　中心網膜厚のベースラインからの変化量

48 週目の中心網膜厚のベースラインからの変化量（その他の副次評価項目）は、いずれの群でもベースラインからの減少を示し、その程度は HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群に比べて大きかった（表 2.5.4-6、図 2.5.4-2）。HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差（MMRM）より、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群よりも数値的に良好な結果が得られた。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった。

60 週目の中心網膜厚のベースラインからの変化量（探索的評価項目）についても、いずれの群でもベースラインからの減少が示された（表 2.5.4-6、図 2.5.4-2）。

表 2.5.4-6 中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（PULSAR 試験、MMRM、FAS）

			2q8 N = 336	**HDq12** N = 335	**HDq16** N = 338
Baseline	Mean value at visit [a]		367.1	370.3	370.7
Week 48	Number of subjects with Week 48 data		273	289	282
Additional secondary efficacy endpoint	Mean value at visit [a]		236.3	226.0	226.9
	Change from baseline	Mean (SD) [a]	-126.3 (124.3)	-141.9 (120.1)	-147.1 (131.2)
		LS mean (SE)	-136.25 (4.24)	-147.37 (4.01)	-146.76 (3.76)
	Contrast [b]			HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
	Estimate (two-sided 95% CI) [d]			-11.12 (-21.06,-1.18)	-10.51 (-20.12,-0.90)
Week 60	Number of subjects with Week 60 data		258	273	273
Exploratory efficacy endpoint	Mean value at visit [a]		215.6	218.8	221.9
	Change from baseline	Mean (SD) [a]	-143.0 (120.9)	-149.7 (121.0)	-153.4 (134.1)

See Definition of terms for description of treatment arms.

CI = Confidence interval, CST = Central subfield retinal thickness, FAS = full analysis set, LS = Least Square, MMRM = mixed model for repeated measurements, SD = Standard deviation, SE = Standard error

An MMRM was used with baseline CST as a covariate, treatment group, visit and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline BCVA [< 60 vs. ≥ 60]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline CST and visit and the interaction between treatment and visit.

A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom. In order to model the within-subject error the following covariance structure was used: unstructured.

Intercurrent events (ICE) were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP.

a Based on observed assessments.

b The contrast also includes the interaction term for treatment x visit (at Week 48, for details on the population-level summary see SAP Section 6.2.2.1).

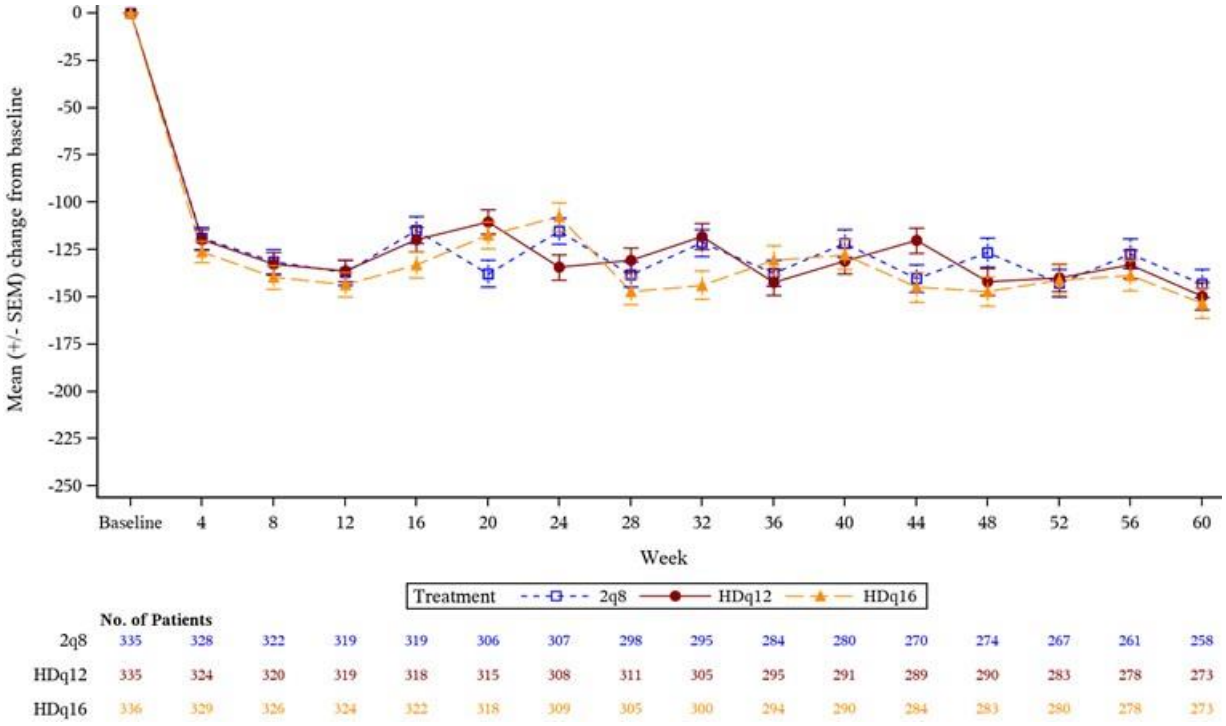
c Nominal p-value for the two-sided test.

d Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively with two-sided 95% CIs.

Source: PH-42588/W48 Table 14.2.3/19 and W60 Table 14.2.3/21

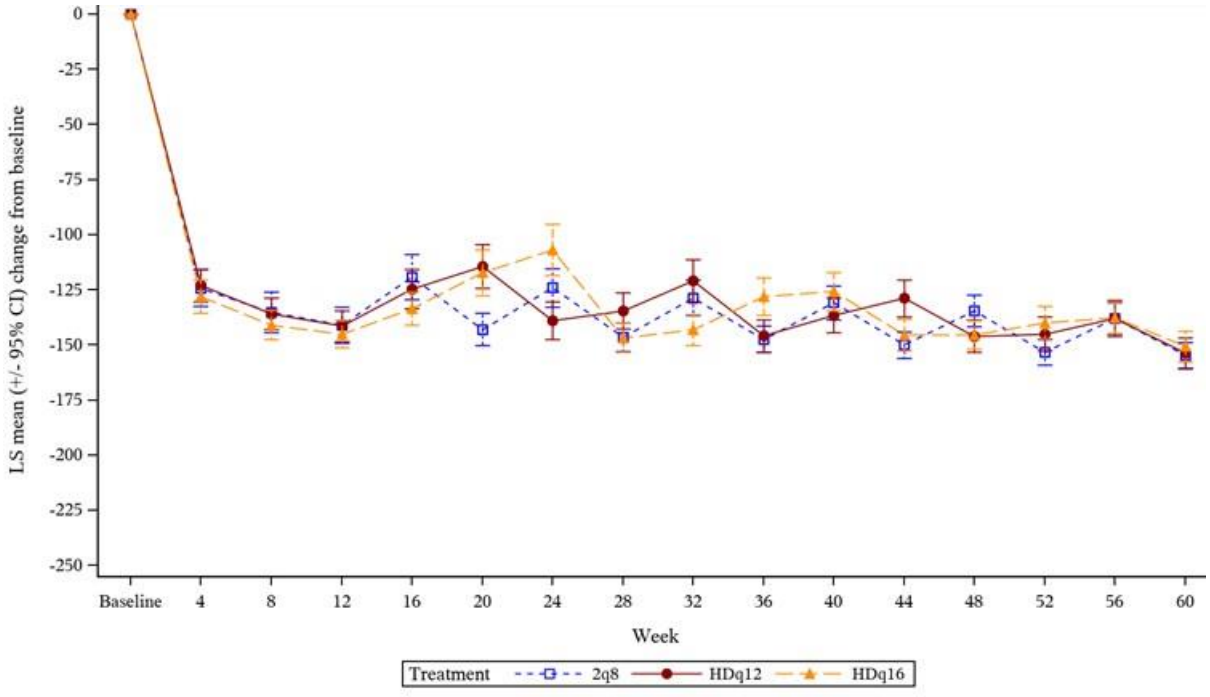
図 2.5.4-2　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、FAS）

A　　Mean change, OC prior to ICE



FAS = full analysis set; HD = high dose; ICE = intercurrent event; OC = observed cases; SAP = statistical analysis plan, SEM = standard error of the mean.
OC prior to ICE: observations after an ICE defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.

B　　LS-mean change, MMRM



A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group, visit and the stratification variables region [Japan vs. Rest of World]; baseline BCVA [< 60 vs. ≥ 60]) as fixed factors, and

terms for the interaction between baseline BCVA and visit and the interaction between treatment and visit.
A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom. In order to model the within-subject error, the following covariance structure was used: Toeplitz with heterogeneity.
Intercurrent events (ICE) were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP.
See Definitions of terms for description of treatment arms.
Source: PH-42588/W60 Figure 14.2.1/4, W60 Figure 14.2.1/5

2.5.4.2.3.4.6 米国国立眼病研究所の 25 項目からなる視覚機能についてのアンケート（NEI-VFQ-25）総スコアのベースラインからの変化量

48 週目の米国国立眼病研究所の 25 項目からなる視覚機能についてのアンケート（NEI-VFQ-25）総スコアのベースラインからの変化量（その他の副次評価項目）は、いずれの群でもベースラインからの増加を示し、その程度は HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群に比べて数値的に小さかった。HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差（MMRM）は、HDq12 群で－0.72（95%CI：－2.35～0.90）、HDq16 群で－0.87（95%CI：－2.55～0.80）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM を用いた結果と同様であった。

60 週目の NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）は、3.65（HDq12 群）～5.10（2q8 群）であり、48 週目〔3.41（HDq16 群）～4.57（2q8 群）〕とおおむね同様の結果であった。

2.5.4.2.3.5 その他の探索的評価項目

参照項目：2.7.3.A.2.1.2.4

その他の一部の探索的評価項目の結果を以下に示す。その他の結果は 2.7.3.A.2.1.2.4 を参照のこと。

2.5.4.2.3.5.1 36 週目から 48 週目まで及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値のベースラインからの変化量

36 週目から 48 週目まで及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値のベースラインからの変化量（中間事象前の OC）は、主要評価項目の結果（中間事象前の OC、2.5.4.2.3.1）と同様であった。また LOCF を用いた解析でも同様の結果が得られた。

2.5.4.2.3.5.2 BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上、10 文字以上又は 15 文字以上の視力改善又は低下した被験者の割合

いずれの群でも、48 週目に BCVA 文字数の 5 文字以上の視力改善が多くの被験者（55.7%～63.6%）で認められた。HDq12 群及び HDq16 群で、10 文字以上の視力改善が約 39%、15 文字以上の視力改善が約 21%の被験者で示され、2q8 群ではそれぞれ 42.4%及び 22.1%の被験者で示された。いずれの群でも、5 文字以上の悪化がみられた被験者は少数であった（11.0%～14.2%）。

60 週目でも BCVA 文字数の 5 文字以上の視力改善が多くの被験者（57.2%～64.5%）で認められた。その他の結果も、48 週目と同様の結果であった。

2.5.4.2.3.6 日本人集団における有効性

PULSAR 試験の FAS（1,009 例）に日本人被験者が 97 例（2q8 群 33 例、HDq12 群 31 例、HDq16 群 33 例）含まれた。日本人集団において、治験対象眼における曝露状況は全体集団と同様であった

（48 週目：治験対象眼に対する実薬の投与回数の平均値はそれぞれ 6.9 回、5.8 回、4.9 回、60 週目：それぞれ 8.8 回、6.7 回、5.8 回）。

人口統計学的特性及びその他の特性は、日本人集団で全体集団に比べて男性の割合が高く、体重及び BMI の平均値が低かったことを除き、概して全体集団と同様であった。また、治験対象眼のベースラインでの疾患特性は、日本人集団で全体集団に比べてポリープ状脈絡膜血管症（PCV）ありの被験者の割合が高かったことを除き、概して全体集団と同様であった。これらの傾向は一般的な日本人の nAMD 患者集団での傾向と同様である（2.5.1.1.1）。全体集団での性別及びベースラインの PCV 有無別による主要評価項目の部分集団解析において、部分集団間で臨床的に意味のある違いはみられなかったことから、性別及び PCV の有無が日本人の有効性評価に大きく影響したとは考えにくい。また、全体集団での性別による部分集団解析において、有効性の結果は全体集団と同様であり、部分集団間で臨床的に意味のある違いはみられなかったことから、男性の割合の差が日本人の有効性評価に大きく影響したとは考えにくい。

主要評価項目である、48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、2q8 群で 4.30 文字、HDq12 群で 6.14 文字、HDq16 群で 7.49 文字であった。日本人集団では全体集団（それぞれ、2q8 群 7.03 文字、HDq12 群 6.06 文字、HDq16 群 5.89 文字）に比べ、2q8 群の値が数値的に小さかったが、いずれの群でも BCVA 文字数の改善がみられ、概して同様の結果であった。日本人集団での HDq12 群及び HDq16 群における 2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で 1.83 文字（－5.62～9.29 文字）、HDq16 群で 3.19 文字（－2.63～9.00 文字）であった。

主な副次評価項目である 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で 0.28 文字（－6.20～6.76 文字）、HDq16 群で 1.59 文字（－3.09～6.27 文字）であり、全体集団との明らかな違いはみられなかった。また、16 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合は、2q8 群で 66.7%（22/33 例）、HDq12 群で 63.3%（19/30 例）、HDq16 群で 87.9%（29/33 例）であり、全体集団の結果と大きな違いはみられなかった。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目でも、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった。

以上、日本人集団でも全体集団と同様に、本剤の有効性が示された。

2.5.4.3　糖尿病黄斑浮腫

2.5.4.3.1　試験対象集団：PHOTON 試験

参照項目：2.7.3.B.2.1.1、2.7.4.B.1.3

無作為割付けされた 660 例のうち、658 例（99.7%）が FAS に含まれた。FAS の内訳は、2q8 群が 167 例、HDq12 群が 328 例、HDq16 群が 163 例であった。

いずれの群でも大部分の被験者（48 週目来院：2q8 群 94.0%、HDq12 群 91.2%、HDq16 群 95.1%、60 週目来院：2q8 群 92.8%、HDq12 群 87.8%、HDq16 群 92.7%）が 48 週目来院及び 60 週目来院を完了した。48 週目以前に中止した理由で最も多かったものは、同意撤回及び死亡であった。

人口統計学的特性及び治験対象眼のベースラインの疾患特性は、群間で同様であった。本試験は欧州、北米及び日本で実施され、白人（71.6%）、アジア人（15.3%）、黒人（9.4%）を含む多様な被験者が組入れられた。いずれの群でも、白人、男性及び 55～74 歳の被験者の割合が

多かった。43.8%の被験者が DME に対する治療歴があった。ベースライン時の BCVA 文字数の全体の平均値は 62.5 文字で、群ごとの平均値は 61.4～63.6 文字であった。いずれの群でも中心網膜厚は 400μm 以上の被験者が多く、平均値は 449.1～460.3μm であった。多くの被験者（62.2%）は、軽症から中等度（DRSS スコアが 43 以下）の糖尿病網膜症を有していた。

大部分の被験者（98%超）が、治験対象眼に病歴及び手術歴を有しており、その割合は群間で同様であった。多くみられた眼障害（MedDRA 基本語）は、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症及び白内障であった。すべての被験者が眼以外の病歴又は手術歴を有しており、多くみられたものは 2 型糖尿病及び高血圧であった。すべての被験者が前治療歴を有しており、また併用薬を使用しており、群間に意味のある差はみられなかった。

2.5.4.3.2　治験薬の投与状況：PHOTON 試験

参照項目：2.7.3.B.2.1.1.4、

48 週目の治験対象眼に対する実薬の投与回数の平均値は、2q8 群で 7.7 回、HDq12 群で 5.7 回、HDq16 群で 4.9 回であった。投与期間の平均値はいずれの群でも同様であった（約 46 週）。

60 週目の治験対象眼に対する実薬の投与回数の平均値は、2q8 群で 9.5 回、HDq12 群で 6.6 回、HDq16 群で 5.9 回であった（R-14238/Table 14.1.4.1a）。

HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者（それぞれ 90.3%、85.5%）が、60 週目まで割付けられた投与間隔（12 週又は 16 週）を維持していた（R-14238/Table 14.1.4.2a、60 週目を完了した被験者）。本剤群では、91.4%の被験者が 12 週以上の投与間隔を維持していた。投与期間の平均値はいずれの群でも同様であった（約 60 週）。

2.5.4.3.3　有効性の結果：PHOTON 試験

参照項目：2.7.3.B.2.1.2

PHOTON 試験における、EP-SAP の階層的検定手順に基づく主要評価項目及び主な副次的評価項目の検定結果の概要を表 2.5.4-7 に示す。有意水準 0.025（片側検定）の階層的検定手順に基づき、最初の 5 つの検定において HDq12 群又は HDq16 群の 2q8 群に対する統計学的な有意差が示された。

- 主要評価項目である「48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」及び主な副次評価項目である「60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」において、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0003$、片側検定）。

- 主要評価項目である「48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」及び主な副次評価項目である「60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量」において、HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（それぞれ $p=0.0031$ 及び $p=0.0122$、片側検定）。

- 主な副次評価項目である「48 週目の DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合」において、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 15%）が示された（群間差の両側 95%CI の下限値－6.61%）。

EP-SAP の最初の 5 つの帰無仮説（H_{10}、H_{20}、H_{30}、H_{40}、H_{50}）は棄却された。また、G-SAP における階層的検定手順に基づくと、G-SAP の最初の 3 つの帰無仮説（H_{10}、H_{30}、H_{50}）が棄却された。

詳細は以下の 2.5.4.3.3.1～2.5.4.3.3.5 に示す。

表 2.5.4-7　EP-SAP に基づく階層的検定手順及び結果（PHOTON、FAS）

Hypothesis	p-value (one-sided test)	Estimate for contrast or difference (two-sided 95% CI)	Test decision
1. H_{10} : Q12 BCVA Week 48 *non-inferiority*	< 0.0001	-0.57 (-2.26, 1.13) letters [a]	H_{10} rejected
2. H_{20} : Q12 BCVA Week 60 *non-inferiority*	0.0003	-0.88 (-2.67, 0.91) letters [a]	H_{20} rejected
3. H_{30} : Q16 BCVA Week 48 *non-inferiority*	0.0031	-1.44 (-3.27, 0.39) letters [a]	H_{30} rejected
4. H_{40} : Q16 BCVA Week 60 *non-inferiority*	0.0122	-1.76 (-3.71, 0.19) letters [a]	H_{40} rejected
5. H_{50} : Q12 DRSS Week 48 *non-inferiority*	not applicable	1.98% (-6.61%, 10.57%) [b]	H_{50} rejected
6. H_{60} : Q16 DRSS Week 48 *non-inferiority*	not applicable	-7.52% (-16.88%, 1.84%) [b]	H_{60} not rejected
7. H_{70} : Q12 BCVA Week 48 *superiority*	not applicable (hierarchical testing procedure stopped)		
8. H_{80} : Q12 BCVA Week 60 *superiority*			
9. H_{90} : Q16 BCVA Week 48 *superiority*			
10. H_{100} : Q16 BCVA Week 60 *superiority*			

BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale; FAS = full analysis set, MMRM = mixed model for repeated measurements

a　Difference in LS means, based on MMRMs; of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively, with two-sided 95% CIs.　Non-inferiority margin:　4 letters.

b　Difference with confidence interval (CI) was calculated using Cochran-Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for stratification factors.　Non-inferiority margin:　15%.

Further explanations on testing strategy can be found in 2.7.3 B.1.3.3

Sources: R-14238/Table 14.2.1.1, 14.2.1.1a, 14.2.2.1

2.5.4.3.3.1　主要評価項目：48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量

参照項目：2.7.3.B.2.1.2.1

48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.5.4-8 に示す。HDq12 群及び HDq16 群での 2q8 群との群間差〔両側 95%信頼区間（CI）〕は、HDq12 群で－0.57 文字（－2.26～1.13 文字）、HDq16 群で－1.44 文字（－3.27～0.39 文字）であり、事前に規定した EP-SAP の階層的検定手順（表 2.5.4-7）に基づき、両側 95%CI の下限が－4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された。BCVA 文字数の各来院時におけるベースラインからの変化量（60 週目まで）について、中間事象前の OC の平均値を図 2.5.4-3 A に、MMRM による最小二乗平均値を図 2.5.4-3 B に示す。

LOCF を用いた共分散分析（ANCOVA）及び多重補完法を用いた ANCOVA、並びに tipping point analysis による非劣性に関する感度分析の結果は、MMRM による主要解析の結果と同様であった。

また、PPS における解析結果は FAS における結果と同様であった。

主要評価項目における部分集団解析〔性別、年齢、人種、民族、ベースラインの BCVA 文字数、地域、ベースラインの中心網膜厚（CRT）カテゴリー、過去の DME 治療〕の結果は、全体集団の結果と同様であった。

表 2.5.4-8 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（PHOTON 試験、MMRM、FAS）

	2q8 N = 167	**HDq12** N = 328	**HDq16** N = 163
Baseline mean	61.47	63.63	61.44
Number of participants with Week 48 data	150	277	149
Mean (SD) change from baseline [(b)]	9.21 (8.99)	8.77 (8.95)	7.86 (8.38)
LS mean (SE) change from baseline [(c)]	8.67 (0.73)	8.10 (0.61)	7.23 (0.71)
Contrast [(a)]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for Contrast and two-sided 95% CI [(c)]		-0.57 (-2.26, 1.13)	-1.44 (-3.27, 0.39)
p-value of one-sided test for non-inferiority [(d)]		<0.0001	0.0031

See Definitions of terms for description of treatment arms.

BCVA = Best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CRT = central retinal thickness; DME = diabetic macular edema; EDC = electronic data capture; FAS = full analysis set; LS = least square; MMRM = mixed model for repeated measurements; SE = standard error; SD = standard deviation

An MMRM was used with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT (from reading center) [< 400 µm vs. ≥ 400 µm], prior treatment for DME (per EDC; [yes vs. no]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline and visit and the interaction between treatment and visit. A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom.

Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of the SAP.

[a] The contrast also included the interaction term for treatment x visit.

[b] Observed cases: N= 150 (2q8), N=277 (HDq12), N=149 (HDq16).

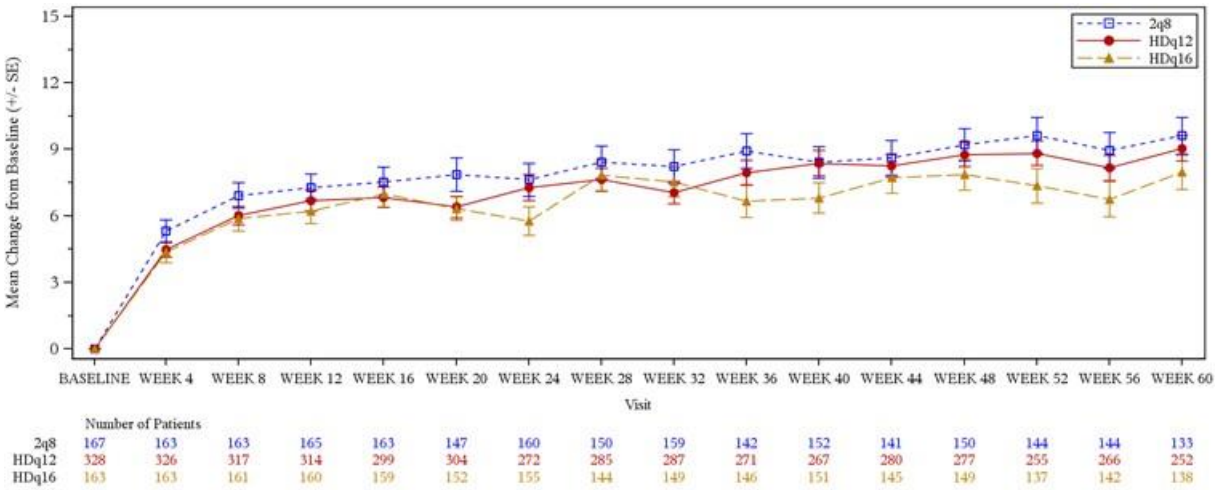
[c] Estimate based on the MMRM model

[d] p-value for the one-sided non-inferiority (NI) test at a margin of 4 letters.

Source: R-14239/Table 14.2.1.1

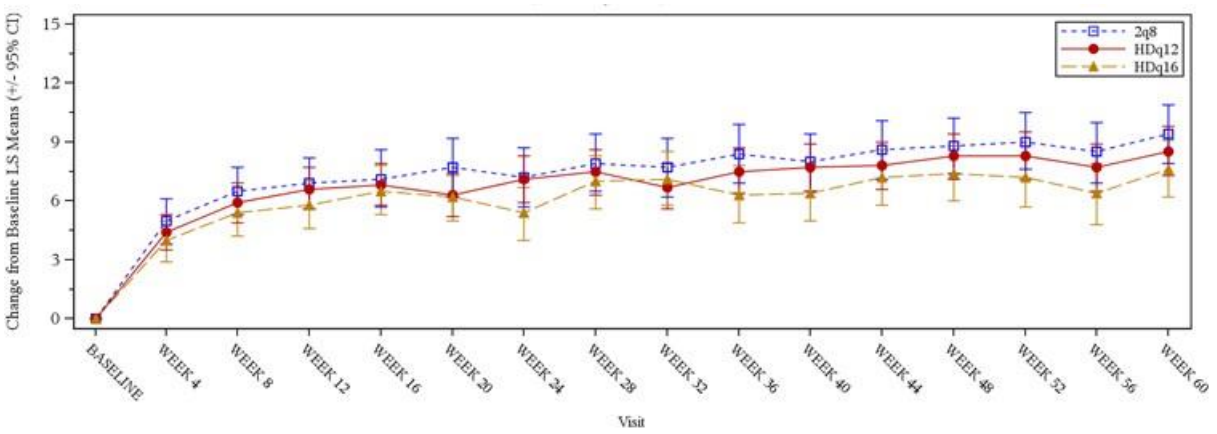
図 2.5.4-3　BCVA 文字数のベースラインからの変化量の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、FAS）

A　　Mean change, OC prior to ICE



OC: Observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.

B　　LS-mean change



See Definitions of terms for description of treatment arms.

BCVA = best-corrected visual activity; CI = confidence interval; CRT = central retinal thickness; EDC = electronic data capture; FAS = full analysis set; HD = high dose; LS = least square; OC = observed cases, SAP = statistical analysis plan; SE = standard error.

Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.　Least square mean (LSM) was generated from a mixed model for repeated measurements (MMRM) with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT (from reading center) [< 400 µm vs. ≥ 400 µm], prior treatment for DME (per EDC) [yes vs. no]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline and visit and the interaction between treatment and visit.　A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom.　An unstructured covariance structure was used to model the within-subject error.

Source: R-14238/Figure 14.2.1.1a, Figure 14.2.1.3a

2.5.4.3.3.2　　主な副次評価項目：60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量

参照項目：2.7.3.B.2.1.2.2.1

60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量について、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差における最小二乗平均の両側 95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの－4 文字を上回り、事前に規定した EP-SAP の階層的検定手順（表 2.5.4-7）に基づき、60 週目での HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された（表 2.5.4-9）。

ベースラインから 60 週目までの、BCVA 文字数の各来院時におけるベースラインからの変化量について、中間事象前の OC の平均値を図 2.5.4-3 A に、MMRM による最小二乗平均値を図 2.5.4-3 B に示す。いずれの群でも同様の増加が認められ、群間での軽微な差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。

LOCF を用いた ANCOVA 及び多重補完法を用いた ANCOVA による感度分析の結果は、MMRM による解析結果と同様であった。

主な副次評価項目の解析は、補足的解析として PPS でも行われ、その結果は FAS の結果と同様であった（R-14238/Table 14.2.1.2a）。

表 2.5.4-9　60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（PHOTON 試験、MMRM、FAS）

	2q8 N = 167	**HDq12** N = 328	**HDq16** N = 163
Baseline mean	61.47	63.63	61.44
Number of subjects with Week 60 data	133	252	138
Arithmetic mean (SD) change from baseline	9.62 (9.58)	9.05 (9.27)	7.96 (9.14)
LS mean (SE) change from baseline	9.40 (0.77)	8.52 (0.63)	7.64 (0.75)
DF	/	342.4	315.5
Contrast [a]	/	HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
t-value	/	3.4242	2.2625
p-value of one-sided test for non-inferiority at a margin of 4 letters	/	0.0003	0.0122
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [b]	/	-0.88 (-2.67, 0.91)	-1.76 (-3.71, 0.19)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DF = degrees of freedom, FAS = full analysis set, LS = Least Square, SAP = statistical analysis plan, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline BCVA measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT from reading center [< 400 µm vs. ≥ 400 µm], prior treatment for DME per EDC; [yes vs. no]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline and visit and the interaction between treatment and visit. A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP (PHOTON W60 CSR, Appendix 16.1.9.1).
a The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
b Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively, with two-sided 95% CIs.
Source: R-14238/Table 14.2.1.1a

2.5.4.3.3.3　主な副次評価項目：48 週目の DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合

参照項目：2.7.3.B.2.1.2.2.2

主な副次評価項目である 48 週目の DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合（LOCF）に関し、事前に規定した階層的検定手順（表 2.5.4-7）に基づき、HDq12 群における 2q8 群に対する非劣性が示された（表 2.5.4-10）。HDq16 群における 2q8 群に対する非劣性は示されなかった。HDq16 群で 2 段階以上の改善を示した被験者がより少数となったことについて、ベースラインの糖尿病網膜症の重症度が軽症から中等度（DRSS スコアが 43 以下）であった被験者の割合が、HDq16 群で 2q8 群及び HDq12 群に比べてやや高かったことが影響した可能性がある。事前に規定した非劣性マージンは 15%であった。

OC を用いた感度分析でも、LOCF を用いた解析と同様の結果が示された。

主な副次評価項目における部分集団解析（性別、年齢、人種、民族、ベースラインの BCVA 文字数、地域、ベースラインの CRT カテゴリー、DME に対する治療歴）の結果は、全体集団の結果と同様であった。

60 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合（探索的評価項目）は、48 週目の結果と同様であった（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10　DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

		Participants with a ≥ 2-step Improvement from baseline in DRSS [% (n/N)]	Adjusted difference (%) 2-sided (95% CI) [a]
Week 48	**HDq12** (N=328)	29.0% (90/310)	1.98 (-6.61, 10.57)
Key secondary efficacy endpoint	**HDq16** (N=163)	19.6% (30/153)	-7.52 (-16.88, 1.84)
	2q8 (N=167)	26.6% (42/158)	--
Week 60	**HDq12** (N=328)	31.3% (97/310)	1.87 (-6.88, 10.63)
Exploratory efficacy endpoint	**HDq16** (N=163)	22.2% (34/153)	-7.47 (-17.05, 2.12)
	2q8 (N=167)	29.1% (46/158)	--

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval; CRT = central retinal thickness; DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale; FAS = full analysis set, LOCF = last observation carried forward; N = number of participants; SAP = Statistical analysis plan
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.　LOCF= the last observation prior to an ICE defined for the primary estimand was used to impute subsequent and/or missing or non-gradable data.　Participants were considered as non-responders if all post-baseline measurements were missing or non-gradable.
a　Difference with CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for stratification factors (baseline CRT (from reading center) [< 400 µm, ≥ 400 µm], prior DME treatment [yes, no], geographical region [Rest of world, Japan]). The non-inferiority margin was set at 15%.
Missing or ungradable baseline was not included in the denominator.
Source: R-14238/Table 14.2.2.1 and 14.2.2.1a

2.5.4.3.3.4　その他の副次評価項目及び探索的評価項目

参照項目：2.7.3.B.2.1.2.3

2.5.4.3.3.4.1　BCVA 文字数のベースラインからの 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合

48 週目に BCVA 文字数のベースラインからの 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）（その他の副次評価項目）は、HDq12 群で 18.7%、HDq16 群で 16.6%、2q8 群で 23.0%であった。OC を用いた解析結果は LOCF を用いた解析結果と同様であった。

60 週目に BCVA 文字数のベースラインからの 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（探索的評価項目）は、2q8 群で 26.1%、HDq12 群で 21.5%、HDq16 群で 16.0%であった。

2.5.4.3.3.4.2　BCVA 文字数が 69 文字以上であった被験者の割合

48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上（スネレン視力表の 20/40 以上に相当）であった被験者の割合（LOCF）（その他の副次評価項目）は、いずれの群でも同様であった（62.6%～65.3%）。OC を用いた解析結果は LOCF を用いた解析結果と同様であった。

60 週目（探索的評価項目）においても、48 週目と同様の結果が得られた（60.6%～64.7%）。

2.5.4.3.3.4.3 中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合

48 週目に中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合（読影施設で評価）（その他の副次評価項目）は、2q8 群で 54.5%、HDq12 群で 58.5%、HDq16 群で 43.8%であった。OC を用いた解析結果は LOCF を用いた解析結果と同様であった。

60 週目に中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合（探索的評価項目）は、2q8 群で 68.5%、HDq12 群で 61.8%、HDq16 群で 58.0%であった。

2.5.4.3.3.4.4 中心網膜厚のベースラインからの変化量

48 週目の中心網膜厚のベースラインからの変化量（その他の副次評価項目）は、いずれの群でもベースラインからの減少を示し、その程度は群間でほぼ同様であった（表 2.5.4-11、図 2.5.4-4）。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった。

60 週目の中心網膜厚のベースラインからの変化量（探索的評価項目）についても、48 週目とおおむね同様の結果が得られた。

表 2.5.4-11 中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（PHOTON 試験、MMRM、FAS）

			2q8 N = 167	HDq12 N = 328	HDq16 N = 163
Baseline	Mean value at visit		457.25	449.15	460.32
Week 48	Number of subjects with Week 48 data		148	276	149
Additional secondary efficacy endpoint	Mean value (SD) at visit		295.8 (108.08)	279.4 (81.22)	305.9 (110.31)
	Change from baseline	Mean (SD)	-165.31 (140.22)	-171.65 (141.52)	-148.30 (133.20)
		LS mean (SE)	-164.85 (8.79)	-176.77 (5.73)	-148.84 (9.45)
	Contrast [a]			HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
	Estimate (two-sided 95% CI) [b]		--	-11.92 (-30.30, 6.47)	16.01 (-7.53, 39.54)
Week 60	Number of subjects with Week 60 data		131	251	137
Exploratory efficacy endpoint	Mean value (SD) at visit		268.0 (81.42)	275.5 (85.83)	289.5 (96.20)
	Change from baseline	Mean (SD)	-191.3 (142.00)	-176.2 (144.71)	-167.2 (127.18)

See Definition of terms for description of treatment arms.

CI = Confidence interval. CRT = Central retinal thickness. SE = Standard error. SD = Standard deviation. DF = Degrees of freedom. FAS = Full analysis set. LS = Least Square. BL = Baseline. MMRM = mixed model for repeated measurements; SAP = statistical analysis plan; DME=Diabetic macular edema; EDC=electronic data capture.

An MMRM was used with baseline CRT measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT (from reading center) [< 400 µm vs. ≥ 400 µm], prior treatment for DME (per EDC) [yes vs. no]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline and visit and the interaction between treatment and visit. A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom. An unstructured covariance structure was used to model the within-subject error.

Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP

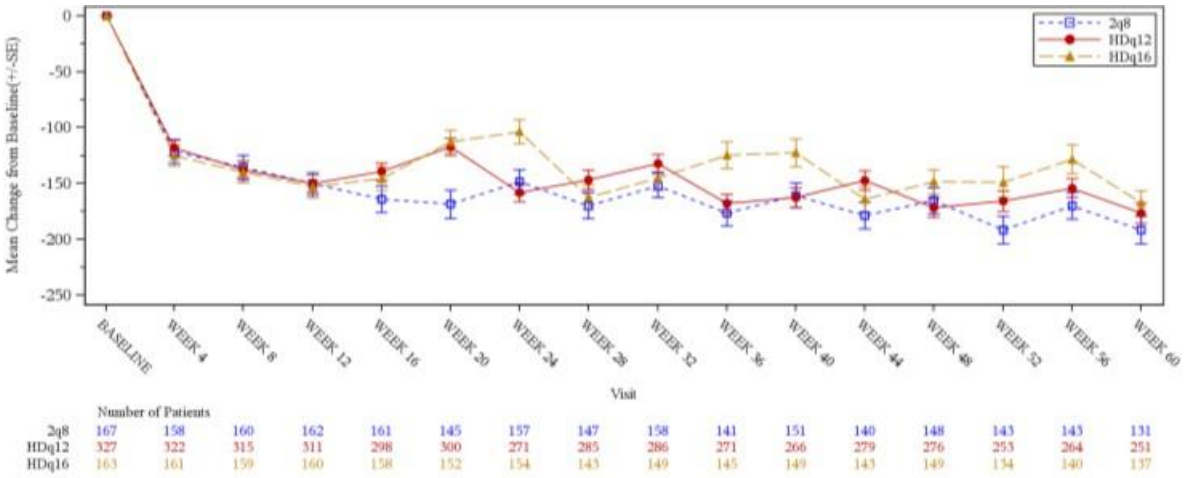
a The contrast also included the interaction term for treatment x visit.

b Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively with two-sided 95% CIs.

Source: R-14238/W48 Table 14.2.3.4.1, 14.2.3.4.3, W60 Table 14.2.3.4.3a

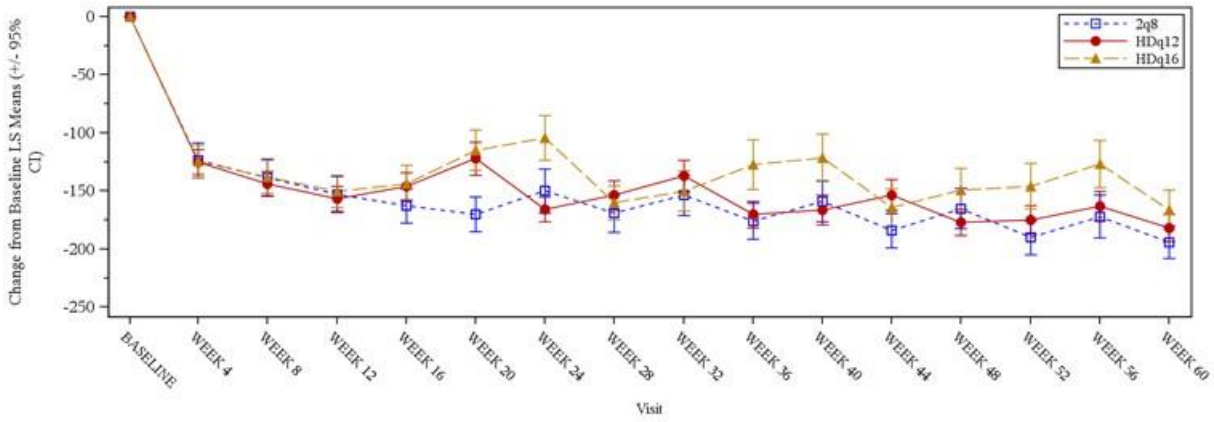
図 2.5.4-4　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、FAS）

A　　Mean change, OC prior to ICE



See Definitions of terms for description of treatment arms.
CRT = central retinal thickness; FAS = full analysis set; HD = high dose; ICE = intercurrent event; OC = observed case
ICEs were handled according to Table 1 of SAP. OC= observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: R-14238/Figure 14.2.3.4.1a

B　　LS-mean change



See Definitions of terms for treatment group description.
CRT=central retinal thickness; FAS = full analysis set; HD=high dose; LS=least square; OC=observed cases.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
Least square mean (LSM) was generated from a mixed model for repeated measurements (MMRM) with baseline CRT measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT (from reading center) [<400μm vs. ≥400μm], prior treatment for DME (per EDC) [yes vs. no]) as fixed factors, and terms for the interaction between baseline and visit and the interaction between treatment and visit.　A Kenward-Roger approximation was used for the denominator degrees of freedom.　An unstructured covariance structure was used to model the within-subject error.
Source: R-14238/Figure 14.2.3.4.2a

2.5.4.3.3.4.5　　蛍光眼底造影で漏出が認められない被験者の割合

48 週目に蛍光眼底造影で漏出が認められない被験者の割合（読影施設で評価、LOCF）（その他の副次評価項目）は、HDq12 群で 7.6%、HDq16 群で 0.7%、2q8 群で 2.5%と概していずれの群でも低かった。OC を用いた解析結果は LOCF を用いた解析結果と同様であった。48 週目における

蛍光眼底造影の ETDRS グリッド内漏出の総面積のベースラインからの変化は、HDq12 群（－13.9mm^2）で最も大きく、HDq16 群（－9.4mm^2）と 2q8 群（－9.2mm^2）で同様であった。

60 週目に蛍光眼底造影で漏出が認められない被験者の割合（探索的評価項目）は、HDq12 群で 7.9%、HDq16 群で 2.0%、2q8 群で 4.3%であり、48 週目と同様の結果が得られた。

2.5.4.3.3.4.6　NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量

48 週目の NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（その他の副次評価項目）はいずれの群でもベースラインからの増加を示した。HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差（MMRM）は、HDq12 群で 1.25（95%CI：－1.09～3.58）、HDq16 群で 0.13（95%CI：－2.37～2.62）と小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM を用いた結果と同様であった。

60 週目の NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）は、4.4（HDq16 群）～5.9（HDq12 群）であり、48 週目〔4.2（HDq16 群）～5.6（HDq12 群）〕とおおむね同様の結果であった（R-14238/Table 14.2.3.6.3a）。

2.5.4.3.3.5　その他の探索的評価項目

参照項目：2.7.3.B.2.1.2.4

その他の一部の探索的評価項目の結果を以下に示す。その他の結果は 2.7.3.B.2.1.2.4 を参照のこと。

2.5.4.3.3.5.1　DRSS スコアが 3 段階以上の改善を示した被験者の割合

48 週目に DRSS スコアが 3 段階以上の改善を示した被験者の割合は、HDq12 群で 11.9%、HDq16 群で 9.2%、2q8 群で 14.6%であった。OC を用いた解析結果は LOCF を用いた解析結果と同様であった。

60 週目に DRSS スコアが 3 段階以上の改善を示した被験者の割合は、HDq12 群で 15.2%、HDq16 群で 10.5%、2q8 群で 17.7%であった。

2.5.4.3.3.5.2　36 週目から 48 週目まで及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値のベースラインからの変化量

36 週目から 48 週目まで及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値はいずれの群でも同様であり（約 70 文字）、ベースラインからの変化量もいずれの群でも同様であった（7～9 文字）。LOCF を用いた解析結果は OC を用いた解析結果と同様であった。

2.5.4.3.3.5.3　BCVA 文字数がベースラインから 5 文字、10 文字又は 15 文字以上の視力改善又は視力悪化した被験者の割合

48 週目及び 60 週目において、いずれの群でも、BCVA 文字数の 5 文字以上の視力改善が多くの被験者（64%～72%）で認められた。

48 週目に 10 文字以上及び 15 文字以上の視力改善を示した被験者の割合は、HDq12 群（それぞれ 40.5%及び 18.7%）及び HDq16 群（35.0%及び 16.6%）で 2q8 群（49.1%及び 23.0%）に比べて数値的に低かった。いずれの群でも、5 文字以上の視力悪化がみられた被験者は少数であった（3.0%～6.4%）。

60 週目でも BCVA 文字数の 5 文字以上の視力改善が多くの被験者（64.4%～72.1%）で認められた。その他の結果も、48 週目と同様の結果であった。

2.5.4.3.3.6　日本人集団における有効性

PHOTON 試験の FAS（658 例）に日本人被験者が 74 例（2q8 群 20 例、HDq12 群 37 例、HDq16 群 17 例）含まれた。治験対象眼における曝露状況は全体集団と同様であった（48 週目：治験対象眼に対する実薬の投与回数の平均値はそれぞれ 8.0 回、5.9 回、4.9 回、60 週目：それぞれ 10.0 回、6.9 回、5.9 回）。

人口統計学的特性及びその他の特性、並びに治験対象眼のベースラインでの疾患特性は、日本人集団で全体集団に比べて体重及び BMI の平均値が低かったこと、高血圧の病歴を有する被験者の割合が低かった（なお、ベースラインの収縮期血圧はいずれの集団でも同様）ことを除き、概して全体集団と同様であった。全体集団での主要評価項目の部分集団解析及び安全性の部分集団解析において、部分集団間で臨床的に意味のある違いはみられなかったことから、これらの差が有効性評価及び安全性評価に大きく影響したとは考えにくい。

主要評価項目である、48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、2q8 群で 7.37 文字、HDq12 群で 7.07 文字、HDq16 群で 7.54 文字であり、全体集団（それぞれ、8.67 文字、8.10 文字、7.23 文字）と概して同様の結果であった。日本人集団での HDq12 群及び HDq16 群における 2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で－0.30 文字（－4.45～3.86 文字）、HDq16 群で 0.17 文字（－4.44～4.78 文字）であった。

主な副次評価項目である、DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、2q8 群で 25.0%（5/20 例）、HDq12 群で 25.0%（9/36 例）、HDq16 群で 25.0%（4/16 例）であり、全体集団の結果と大きな違いはみられなかった。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目でも、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった。

以上、日本人集団でも全体集団と同様に、本剤の有効性が示された。

2.5.4.4　有効性と用法用量との関連性

参照項目：2.7.3.A.4、2.7.3.B.4

第Ⅱ相試験である CANDELA 試験において、nAMD 患者を対象にアフリベルセプト 2mg と本剤の比較を行った。12 週の投与間隔で、本剤がアフリベルセプト 2mg よりも大きな薬理学的効果をもたらすことが示され、検証試験における HDq12 群及び HDq16 群を用いた評価を支持するものであった。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験の有効性成績により、nAMD 及び DME 患者において、48 週の投与期間にわたり本剤の HDq12 群及び HDq16 群での有効性が示された。また、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の日本人集団でも全体集団と同様に本剤の有効性が示された。いずれの試験でも HDq12 群及び HDq16 群に割付けられた被験者の多くは、投与レジメンの変更を要さず、48 週目まで投与レジメンを維持することができた。なお、視覚的及び形態学的所見に基づき、用法用量の変更に合致した被験者は、投与間隔を HDq12 群では 8 週に、HDq16 群では 12 又は 8 週間に短縮した。投与への反応性は個々の被験者により異なり、一部の被験者ではより頻繁な投与が必要となる可能性がある。

これらの結果に基づき、予定推奨用法用量は、nAMD 及び DME 患者に対し、「本剤を 4 週ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）IVT 投与する。その後の維持期においては、通常、16 週ごとに 1 回、IVT 投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節する」こととした。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験では試験実施計画書に基づき、52 週目以降は投与間隔延長の基準に従い、試験責任（分担）医師が HDq12 群及び HDq16 群での投与間隔を 4 週間ずつ延長することが可能であった。これにより、被験者を 16 週よりも長い投与間隔に割り当てることが可能であった。60 週目（又はそれ以前）に 20 週間隔に延長した被験者の割合は、PULSAR 試験 HDq16 群で 38.5%、PHOTON 試験の HDq16 群で 34.2%であった（PH-42588/Table 14.1.4/2、R-14238/Table 14.1.4.2a、60 週目を完了した被験者）。

この更なる投与間隔の延長は、対象患者のかなりの割合に対して治療負担の軽減をもたらす可能性がある。また、臨床現場では個々の患者の視覚的及び形態学的所見に基づいて投与頻度や治療負担を調節することで、各患者での治療結果の最適化につながる。

20 週への投与間隔の延長は、治療コンプライアンスの向上、ひいては臨床での良好な治療成績につながる可能性がある。

2.5.5　安全性の概括評価

参照項目：2.7.4.A.1.1、2.7.4.B.1.1

本剤の安全性は、主に nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（PULSAR 試験）及び DME 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON 試験）の結果に基づいて評価した。CANDELA 試験の安全性の結果は、補足的なものであった。PULSAR 試験及び PHOTON 試験について、2.5.5 では 48 週目及び 60 週目の安全性結果を提示する。日本人集団（PULSAR 試験 97 例、PHOTON 試験 74 例）の結果も以下に要約する。概して、60 週目の安全性データは 48 週目のものと同様で、新たな望ましくない影響やシグナルは認められず、アフリベルセプトの既知の安全性プロファイルが確認された。

いずれの試験でも安全性の評価は安全性解析対象集団（SAF）を対象とした。SAF には、無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者を含めた。実際に受けた投与に基づき被験者の解析を行った。なお、いずれの試験でも SAF は FAS と同一集団であった。

いずれの試験でも、安全性評価項目には、眼及び眼以外の有害事象、眼圧測定を含む眼の検査、バイタルサイン、臨床検査及び心電図を含めた。

いずれの試験でも、有害事象は同意取得時から最終追跡調査来院まで収集した。PULSAR 試験及び PHOTON 試験（いずれも試験継続中）では、各被験者において 48 週目来院又は 60 週目来院までに発現した有害事象を安全性解析の対象とした。PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、48 週目又は 60 週目以前に試験を中止した被験者では、治験薬投与開始から最後の投与（実薬又は偽注射）後 30 日までに発現したものを治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とし、48 週目又は 60 週目以前に試験を中止しなかった被験者ではすべての有害事象を TEAE とした。CANDELA 試験では、治験薬投与開始から最後の投与後 30 日まで又は 44 週目の最終来院までのいずれか遅い方までに発現したものを TEAE とした。

本 2.5.5 では、治験対象眼における眼の TEAE 及び眼以外の TEAE のみについて示す。僚眼における眼の TEAE については、各総括報告書（R-14236、PH-42589、R-14239、PH-42588、R-14238）を参照のこと。いずれの試験でも、眼の TEAE 及び眼以外の TEAE の発現割合に、片眼投与を受けた被験者及び両眼投与を受けた被験者間で意味のある差は認められなかった。

特に注目すべき有害事象は、各試験では定義しなかった。本申請にあたり、アフリベルセプト 2mg の臨床開発、並びに医薬品リスク管理計画及び定期的安全性最新報告で検討された事項に基づき、より詳細な検討のために追加で安全性を評価する事象を定義した。これらには、眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜色素上皮裂傷、網膜裂孔/剥離、白内障、過敏症、動脈血栓塞栓事象、Anti-Platelet Trialists' Collaboration（APTC）基準で定義された事象、静脈血栓塞栓事象、高血圧事象、眼以外の出血事象及び鼻粘膜障害を含めた。

安全性に関する結果は、nAMD 及び DME について、試験ごとに以下に示す。PULSAR 試験及び PHOTON 試験では、HDq12 群と HDq16 群を併合した群（本剤群）での解析を行い、表中では本剤群の結果も示した。

CANDELA 試験では MedDRA Version 24.0、PULSAR 試験及び PHOTON 試験では MedDRA Version 25.0 を用いて有害事象をコード化した。

2.5.5.1　滲出型加齢黄斑変性

2.5.5.1.1　治験薬の曝露状況：PULSAR 試験

2.5.4.2.2 を参照のこと。

2.5.5.1.2　人口統計学的及びその他の特性：PULSAR 試験

2.5.4.2.1 を参照のこと。

2.5.5.1.3　有害事象：PULSAR 試験

2.5.5.1.3.1　有害事象の解析

2.5.5.1.3.1.1　有害事象の概要

参照項目：2.7.4.A.2.1.1

有害事象の概要を、表 2.5.5-1（48 週目）及び表 2.5.5-2（60 週目）に示す。

治験対象眼及び眼以外の TEAE の発現割合及び TEAE のカテゴリー別の発現割合は、概して群間で同様であった。

HDq12 群及び HDq16 群で認められた TEAE は、2q8 群での既知の安全性プロファイル並びに被験者の基礎疾患及び高齢によるものと合致し、群間で同様であった。新たな安全性上のシグナルは特定されなかった。更に、HDq12 群及び HDq16 群と 2q8 群との間で、安全性成績の用量依存性は認められなかった。本剤投与の忍容性は良好であった。

表 2.5.5-1　有害事象の概要（PULSAR 試験、48 週、SAF）

Number (%) of participants with	2q8	HDq12	HDq16	All HD
	N=336 (100%)	N=335 (100%)	N=338 (100%)	N=673 (100%)
Any TEAE*	235 (69.9%)	239 (71.3%)	249 (73.7%)	488 (72.5%)
Ocular in study eye	130 (38.7%)	129 (38.5%)	127 (37.6%)	256 (38.0%)
Non-ocular	178 (53.0%)	175 (52.2%)	182 (53.8%)	357 (53.0%)
Any TEAE related to study drug *	13 (3.9%)	22 (6.6%)	13 (3.8%)	35 (5.2%)
Ocular in study eye	9 (2.7%)	20 (6.0%)	11 (3.3%)	31 (4.6%)
Non-ocular	3 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Any TEAE related to IVT injection procedure*	37 (11.0%)	38 (11.3%)	33 (9.8%)	71 (10.5%)
Ocular in study eye	35 (10.4%)	32 (9.6%)	32 (9.5%)	64 (9.5%)
Non-ocular	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)
Any TEAE related to protocol procedure*	19 (5.7%)	13 (3.9%)	15 (4.4%)	28 (4.2%)
Ocular in study eye	11 (3.3%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)	16 (2.4%)
Non-ocular	7 (2.1%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)
Any TEAE leading to study drug discontinuation*	5 (1.5%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)	10 (1.5%)
Ocular in study eye	1 (0.3%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
Non-ocular	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Any serious TEAE*	49 (14.6%)	41 (12.2%)	37 (10.9%)	78 (11.6%)
Ocular in study eye	2 (0.6%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	11 (1.6%)
Non-ocular	46 (13.7%)	34 (10.1%)	32 (9.5%)	66 (9.8%)
Any study drug related serious TEAE*	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
Ocular in study eye	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Non-ocular	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Any serious TEAE related to IVT injection procedure*	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Ocular in study eye	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Non-ocular	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

Number (%) of participants with	2q8	HDq12	HDq16	All HD
	N=336 (100%)	N=335 (100%)	N=338 (100%)	N=673 (100%)
Any serious TEAE related to protocol procedure*	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Ocular in study eye	0	0	0	0
Non-ocular	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Any AE with outcome death	5 (1.5%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
AE = adverse event, HD = high dose, IVT = intravitreal, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/1

表 2.5.5-2 有害事象の概要（PULSAR 試験、60 週、SAF）

Number (%) of participants with	2q8	HDq12	HDq16	All HD
	N=336 (100%)	N=335 (100%)	N=338 (100%)	N=673 (100%)
Any TEAE*	260 (77.4%)	256 (76.4%)	273 (80.8%)	529 (78.6%)
Ocular in study eye	152 (45.2%)	142 (42.4%)	143 (42.3%)	285 (42.3%)
Non-ocular	201 (59.8%)	199 (59.4%)	207 (61.2%)	406 (60.3%)
Any TEAE related to study drug *	18 (5.4%)	20 (6.0%)	15 (4.4%)	35 (5.2%)
Ocular in study eye	12 (3.6%)	18 (5.4%)	13 (3.8%)	31 (4.6%)
Non-ocular	5 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)
Any TEAE related to IVT injection procedure*	45 (13.4%)	38 (11.3%)	40 (11.8%)	78 (11.6%)
Ocular in study eye	41 (12.2%)	32 (9.6%)	39 (11.5%)	71 (10.5%)
Non-ocular	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)
Any TEAE related to protocol procedure*	22 (6.5%)	15 (4.5%)	13 (3.8%)	28 (4.2%)
Ocular in study eye	13 (3.9%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	16 (2.4%)
Non-ocular	8 (2.4%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	13 (1.9%)
Any TEAE leading to study drug discontinuation*	8 (2.4%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	11 (1.6%)
Ocular in study eye	2 (0.6%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (1.2%)
Non-ocular	6 (1.8%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Any serious TEAE*	59 (17.6%)	49 (14.6%)	49 (14.5%)	98 (14.6%)
Ocular in study eye	4 (1.2%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	14 (2.1%)
Non-ocular	53 (15.8%)	41 (12.2%)	41 (12.1%)	82 (12.2%)
Any study-drug-related serious TEAE*	4 (1.2%)	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
Ocular in study eye	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Non-ocular	4 (1.2%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Any serious TEAE related to IVT injection procedure*	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Ocular in study eye	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Non-ocular	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Any serious TEAE related to protocol procedure*	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Ocular in study eye	0	0	0	0
Non-ocular	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Any AE with outcome death	5 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
AE = adverse event, HD = high dose, IVT = intravitreal, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/1

2.5.5.1.3.1.2　　よくみられる有害事象

参照項目：2.7.4.A.2.1.2

治験対象眼の TEAE（48 週目）

治験対象眼の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-3）。治験対象眼の TEAE 及びその発現割合に、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験対象眼の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。2 例以上にみられた高度の TEAE は網膜剥離（HDq12 群で 2 例に発現）のみであった。

表 2.5.5-3　治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%以上）（PULSAR 試験、48 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 336 (100%)**	**HDq12 N = 335 (100%)**	**HDq16 N = 338 (100%)**	**All HD N = 673 (100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		130 (38.7%)	129 (38.5%)	127 (37.6%)	256 (38.0%)
Eye disorders	眼障害	110 (32.7%)	114 (34.0%)	111 (32.8%)	225 (33.4%)
Visual acuity reduced	視力低下	20 (6.0%)	12 (3.6%)	18 (5.3%)	30 (4.5%)
Cataract	白内障	10 (3.0%)	12 (3.6%)	12 (3.6%)	24 (3.6%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	14 (4.2%)	11 (3.3%)	10 (3.0%)	21 (3.1%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	11 (3.3%)	4 (1.2%)	12 (3.6%)	16 (2.4%)
Subretinal fluid	網膜下液	11 (3.3%)	10 (3.0%)	5 (1.5%)	15 (2.2%)
Vitreous detachment	硝子体剥離	5 (1.5%)	6 (1.8%)	9 (2.7%)	15 (2.2%)
Neovascular age-related macular degeneration	新生血管加齢黄斑変性	2 (0.6%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	14 (2.1%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	5 (1.5%)	8 (2.4%)	5 (1.5%)	13 (1.9%)
Macular thickening	黄斑肥厚	3 (0.9%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	13 (1.9%)
Dry eye	ドライアイ	4 (1.2%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)	10 (1.5%)
Eye pain	眼痛	2 (0.6%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	9 (1.3%)
Retinal pigment epithelial tear	網膜色素上皮裂孔	3 (0.9%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	9 (1.3%)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1 (0.3%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)
Macular oedema	黄斑浮腫	8 (2.4%)	1 (0.3%)	7 (2.1%)	8 (1.2%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	4 (1.2%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)
Eye irritation	眼刺激	0	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	4 (1.2%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Retinal oedema	網膜浮腫	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Retinal pigment epitheliopathy	網膜色素上皮症	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Dry age-related macular degeneration	乾性加齢黄斑変性	4 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Detachment of macular retinal pigment epithelium	黄斑網膜色素上皮剥離	4 (1.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Investigations	臨床検査	7 (2.1%)	14 (4.2%)	12 (3.6%)	26 (3.9%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	7 (2.1%)	11 (3.3%)	9 (2.7%)	20 (3.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (3.6%)	9 (2.7%)	9 (2.7%)	18 (2.7%)
Sensation of foreign body	異物感	7 (2.1%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (1.5%)	9 (2.7%)	3 (0.9%)	12 (1.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	4 (1.2%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 336 (100%)**	**HDq12 N = 335 (100%)**	**HDq16 N = 338 (100%)**	**All HD N = 673 (100%)**
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (1.8%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)	10 (1.5%)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
The threshold of > 1% was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms are not displayed. The number (%) of participants with at least one TEAE overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/2

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群で 2.7%、HDq12 群で 6.0%、HDq16 群で 3.3%であった。多くの治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は各 1 例に認められ、1%以上にみられた事象は HDq12 群の視力低下（1.2%）のみであった。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は 2q8 群で 10.4%、本剤群で 9.5%と同様であった。多くの注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は各 1 例に認められた。最もよくみられた事象（いずれかの群で 1%以上）は、眼圧上昇（1%以上：すべての群）、結膜出血（HDq12 群）、硝子体浮遊物（2q8 群及び HDq16 群）及び異物感（2q8 群）であった。

治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は 2q8 群で 3.3%、本剤群で 2.4%と同様であった。多くの治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は各 1 例に認められた。いずれの事象の発現割合も 1%未満であり、最もよくみられた事象は、本剤群の 3 例（0.4%）でみられた硝子体剥離であった。

治験対象眼の TEAE（60 週目）

治験対象眼の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-4）。治験対象眼の TEAE 及びその発現割合に、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験対象眼の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。2 例以上にみられた高度の TEAE は網膜出血（2q8 群及び HDq12 群で各 1 例、HDq16 群で 2 例に発現）のみであった。なお、48 週目でみられた高度の網膜剥離の 1 例（HDq12 群）は、治験薬投与下での発現ではないとされた（2.5.5.1.3.3）。

表 2.5.5-4 治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%以上）（PULSAR 試験、60 週、SAF）

Primary system organ class **Preferred term** **MedDRA version 25.0**	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 336 (100%)**	**HDq12 N = 335 (100%)**	**HDq16 N = 338 (100%)**	**All HD N = 673 (100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		152 (45.2%)	142 (42.4%)	143 (42.3%)	285 (42.3%)
Eye disorders	眼障害	128 (38.1%)	125 (37.3%)	125 (37.0%)	250 (37.1%)
Visual acuity reduced	視力低下	21 (6.3%)	13 (3.9%)	20 (5.9%)	33 (4.9%)
Cataract	白内障	13 (3.9%)	16 (4.8%)	15 (4.4%)	31 (4.6%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	15 (4.5%)	12 (3.6%)	13 (3.8%)	25 (3.7%)
Subretinal fluid	網膜下液	12 (3.6%)	11 (3.3%)	8 (2.4%)	19 (2.8%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	13 (3.9%)	4 (1.2%)	14 (4.1%)	18 (2.7%)
Vitreous detachment	硝子体剥離	5 (1.5%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	17 (2.5%)
Macular thickening	黄斑肥厚	3 (0.9%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	15 (2.2%)
Neovascular age-related macular degeneration	新生血管加齢黄斑変性	2 (0.6%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	15 (2.2%)

Primary system organ class 器官別大分類 **Preferred term** 基本語 **MedDRA version 25.0**	**2q8** **N = 336** **(100%)**	**HDq12** **N = 335** **(100%)**	**HDq16** **N = 338** **(100%)**	**All HD** **N = 673** **(100%)**
Conjunctival haemorrhage 結膜出血	6 (1.8%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	14 (2.1%)
Dry eye ドライアイ	8 (2.4%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	13 (1.9%)
Eye pain 眼痛	3 (0.9%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)	10 (1.5%)
Macular oedema 黄斑浮腫	8 (2.4%)	2 (0.6%)	8 (2.4%)	10 (1.5%)
Age-related macular degeneration 加齢黄斑変性	2 (0.6%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	9 (1.3%)
Retinal pigment epithelial tear 網膜色素上皮裂孔	3 (0.9%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	9 (1.3%)
Posterior capsule opacification 後嚢部混濁	1 (0.3%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)	8 (1.2%)
Dry age-related macular degeneration 乾性加齢黄斑変性	5 (1.5%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)	7 (1.0%)
Ocular hypertension 高眼圧症	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Retinal oedema 網膜浮腫	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Macular fibrosis 黄斑線維症	5 (1.5%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)
Eye irritation 眼刺激	0	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Punctate keratitis 点状角膜炎	5 (1.5%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Epiretinal membrane 網膜上膜	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Photopsia 光視症	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Detachment of macular retinal pigment epithelium 黄斑網膜色素上皮剥離	5 (1.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Investigations 臨床検査	10 (3.0%)	15 (4.5%)	13 (3.8%)	28 (4.2%)
Intraocular pressure increased 眼圧上昇	9 (2.7%)	11 (3.3%)	10 (3.0%)	21 (3.1%)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	12 (3.6%)	9 (2.7%)	10 (3.0%)	19 (2.8%)
Sensation of foreign body 異物感	7 (2.1%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	8 (2.4%)	11 (3.3%)	4 (1.2%)	15 (2.2%)
Conjunctivitis 結膜炎	5 (1.5%)	7 (2.1%)	3 (0.9%)	10 (1.5%)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	8 (2.4%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	14 (2.1%)
Corneal abrasion 角膜擦過傷	4 (1.2%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
The threshold of > 1% was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms are not displayed. The number (%) of participants with at least one TEAE overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
An adverse event reported as retinal pigment epitheliopathy at Week 48 in one participant in the 2q8 group was recoded as maculopathy at Week 60; therefore, the incidence of retinal pigment epitheliopathy was less than 1% in any group and was not included in this table.
Note: One participant with retinal detachment and choroidal detachment, which were serious, severe and related to study drug, had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/2

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群で 3.6%、HDq12 群で 5.4%、HDq16 群で 3.8%であった。多くの治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は各 1 例に認められ、いずれかの群で 1%以上にみられた事象はなかった。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は 2q8 群で 12.2%、本剤群で 10.5%と同様であった。多くの注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は各 1 例に認められた。本剤群で

最もよくみられた事象（5 例以上）は、眼圧上昇、結膜出血、硝子体浮遊物、眼痛、高眼圧症及び異物感であった。

治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は 2q8 群で 3.9%、本剤群で 2.4%と同様であった。多くの治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は各 1 例に認められた。最もよくみられた事象は、本剤群の 4 例（0.6%）でみられた角膜擦過傷であった。

眼以外の TEAE（48 週目）

眼以外の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-5）。眼以外の TEAE の種類及び発現割合に群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。眼以外の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の TEAE はいずれの群でも認められ、多くは各 1 例での発現であり、HDq12 群及び HDq16 群間で用量依存的な差は認められなかった。

治験薬と関連のある眼以外の TEAE が 2q8 群の 3 例（0.9%）及び本剤群の 5 例（0.7%）に認められた。脳血管発作（2q8 群の 2 例）を除き、いずれの事象も各 1 例での発現であった。

注射手技又は治験手順と関連のある眼以外の TEAE について、発現例数は少なく、意味のある安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.5.5-5　眼以外の TEAE（いずれかの群で 1%超）（PULSAR 試験、48 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 336 (100%)**	**HDq12 N = 335 (100%)**	**HDq16 N = 338 (100%)**	**All HD N = 673 (100%)**
Number (%) of participants with at least one such event		178 (53.0%)	175 (52.2%)	182 (53.8%)	357 (53.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	73 (21.7%)	73 (21.8%)	77 (22.8%)	150 (22.3%)
COVID-19	COVID-19	11 (3.3%)	10 (3.0%)	21 (6.2%)	31 (4.6%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	15 (4.5%)	12 (3.6%)	14 (4.1%)	26 (3.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	9 (2.7%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	17 (2.5%)
Asymptomatic COVID-19	無症候性 COVID-19	4 (1.2%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)	15 (2.2%)
Cystitis	膀胱炎	3 (0.9%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
Pneumonia	肺炎	4 (1.2%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.3%)	4 (1.2%)	0	4 (0.6%)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (1.2%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	30 (8.9%)	34 (10.1%)	29 (8.6%)	63 (9.4%)
Nausea	悪心	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Vomiting	嘔吐	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (1.8%)	7 (1.0%)
Diarrhoea	下痢	4 (1.2%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)
Dental caries	齲歯	3 (0.9%)	4 (1.2%)	0	4 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	37 (11.0%)	32 (9.6%)	30 (8.9%)	62 (9.2%)
Back pain	背部痛	15 (4.5%)	12 (3.6%)	13 (3.8%)	25 (3.7%)
Arthralgia	関節痛	5 (1.5%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	14 (2.1%)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 336 (100%)**	**HDq12 N = 335 (100%)**	**HDq16 N = 338 (100%)**	**All HD N = 673 (100%)**
Nervous system disorders	神経系障害	21 (6.3%)	23 (6.9%)	21 (6.2%)	44 (6.5%)
Headache	頭痛	6 (1.8%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)	13 (1.9%)
Dizziness	浮動性めまい	6 (1.8%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	12 (3.6%)	22 (6.6%)	19 (5.6%)	41 (6.1%)
Hypertension	高血圧	8 (2.4%)	14 (4.2%)	13 (3.8%)	27 (4.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	25 (7.4%)	19 (5.7%)	17 (5.0%)	36 (5.3%)
Contusion	挫傷	3 (0.9%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)
Fall	転倒	5 (1.5%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Upper limb fracture	上肢骨折	3 (0.9%)	0	4 (1.2%)	4 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (4.8%)	14 (4.2%)	17 (5.0%)	31 (4.6%)
Cough	咳嗽	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (2.4%)	12 (1.8%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	15 (4.5%)	8 (2.4%)	16 (4.7%)	24 (3.6%)
Atrial fibrillation	心房細動	7 (2.1%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.9%)	12 (3.6%)	11 (3.3%)	23 (3.4%)
Pyrexia	発熱	5 (1.5%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Fatigue	疲労	4 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (3.0%)	12 (3.6%)	10 (3.0%)	22 (3.3%)
Dermatitis	皮膚炎	0	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.6%)	4 (1.2%)	8 (2.4%)	12 (1.8%)
Anxiety	不安	0	0	4 (1.2%)	4 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5 (1.5%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (1.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Anaemia	貧血	5 (1.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
The threshold of > 1% was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms are not displayed. The number (%) of participants with at least one TEAE overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/4

眼以外の TEAE（60 週目）

眼以外の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-6）。眼以外の TEAE の種類及び発現割合に群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。眼以外の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の TEAE はいずれの群でも認められ、多くは各 1 例での発現であり、HDq12 群及び HDq16 群間で用量依存的な差は認められなかった。

治験薬と関連のある眼以外の TEAE が 2q8 群の 5 例（1.5%）及び本剤群の 5 例（0.7%）に認められた。脳血管発作（2q8 群の 2 例、いずれも重篤）を除き、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象はなかった。

注射手技又は治験手順と関連のある眼以外の TEAE について、発現例数は少なく、群間で意味のある差は認められなかった。

表 2.5.5-6 眼以外の TEAE（いずれかの群で 1%超）（PULSAR 試験、60 週、SAF）

Primary system organ class **Preferred term** **MedDRA version 25.0**	器官別大分類 基本語	**2q8** **N = 336** **(100%)**	**HDq12** **N = 335** **(100%)**	**HDq16** **N = 338** **(100%)**	**All HD** **N = 673** **(100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		201 (59.8%)	199 (59.4%)	207 (61.2%)	406 (60.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	93 (27.7%)	89 (26.6%)	106 (31.4%)	195 (29.0%)
COVID-19	COVID-19	16 (4.8%)	19 (5.7%)	31 (9.2%)	50 (7.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (4.8%)	14 (4.2%)	21 (6.2%)	35 (5.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	12 (3.6%)	7 (2.1%)	13 (3.8%)	20 (3.0%)
Asymptomatic COVID-19	無症候性 COVID-19	6 (1.8%)	8 (2.4%)	11 (3.3%)	19 (2.8%)
Pneumonia	肺炎	5 (1.5%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)
Cystitis	膀胱炎	4 (1.2%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
Herpes zoster	帯状疱疹	4 (1.2%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Bronchitis	気管支炎	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (0.9%)	4 (1.2%)	0	4 (0.6%)
Sinusitis	副鼻腔炎	5 (1.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	33 (9.8%)	41 (12.2%)	38 (11.2%)	79 (11.7%)
Nausea	悪心	5 (1.5%)	5 (1.5%)	7 (2.1%)	12 (1.8%)
Diarrhoea	下痢	5 (1.5%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Toothache	歯痛	2 (0.6%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Vomiting	嘔吐	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (1.8%)	7 (1.0%)
Dental caries	齲歯	3 (0.9%)	4 (1.2%)	0	4 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	43 (12.8%)	41 (12.2%)	38 (11.2%)	79 (11.7%)
Back pain	背部痛	18 (5.4%)	15 (4.5%)	14 (4.1%)	29 (4.3%)
Arthralgia	関節痛	5 (1.5%)	10 (3.0%)	7 (2.1%)	17 (2.5%)
Osteoarthritis	変形性関節症	4 (1.2%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)	8 (1.2%)
Vascular disorders	血管障害	18 (5.4%)	29 (8.7%)	24 (7.1%)	53 (7.9%)
Hypertension	高血圧	12 (3.6%)	19 (5.7%)	18 (5.3%)	37 (5.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	25 (7.4%)	27 (8.1%)	23 (6.8%)	50 (7.4%)
Headache	頭痛	7 (2.1%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	14 (2.1%)
Dizziness	浮動性めまい	7 (2.1%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (0.6%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	32 (9.5%)	22 (6.6%)	25 (7.4%)	47 (7.0%)
Fall	転倒	8 (2.4%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Contusion	挫傷	4 (1.2%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)
Upper limb fracture	上肢骨折	3 (0.9%)	0	4 (1.2%)	4 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (6.0%)	20 (6.0%)	19 (5.6%)	39 (5.8%)
Cough	咳嗽	5 (1.5%)	5 (1.5%)	9 (2.7%)	14 (2.1%)
Asthma	喘息	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)
Cardiac disorders	心臓障害	16 (4.8%)	10 (3.0%)	20 (5.9%)	30 (4.5%)
Atrial fibrillation	心房細動	7 (2.1%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (3.6%)	14 (4.2%)	15 (4.4%)	29 (4.3%)
Eczema	湿疹	2 (0.6%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	7 (1.0%)
Dermatitis	皮膚炎	0	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (4.8%)	16 (4.8%)	11 (3.3%)	27 (4.0%)
Pyrexia	発熱	6 (1.8%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)
Fatigue	疲労	4 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	21 (6.3%)	9 (2.7%)	17 (5.0%)	26 (3.9%)
Gout	痛風	4 (1.2%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Investigations	臨床検査	13 (3.9%)	12 (3.6%)	12 (3.6%)	24 (3.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (0.6%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.6%)	4 (1.2%)	9 (2.7%)	13 (1.9%)
Depression	うつ病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	5 (0.7%)
Anxiety	不安	0	0	4 (1.2%)	4 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	6 (1.8%)	4 (1.2%)	7 (2.1%)	11 (1.6%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	3 (0.9%)	2 (0.6%)	6 (1.8%)	8 (1.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (1.8%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Anaemia	貧血	5 (1.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
The threshold of > 1% was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms are not displayed. The number (%) of participants with at least one TEAE overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/4

2.5.5.1.3.2 死亡

参照項目：2.7.4.A.2.1.3

9 例で死亡に至った有害事象が報告された（表 2.5.5-7）。死亡に至った有害事象の発現割合は、いずれの群でも同様であった。いずれの事象も各 1 例での発現であり、治験薬と関連ありとされた事象はなかった。死亡に至った有害事象は、被験者の基礎疾患及び高齢によるものと合致した。

無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた 4 例のデータがデータベースから除外され、解析に含まれなかった。これらの被験者のうち 2 例が死亡した。これらの被験者の重篤な有害事象は、報告期間内の定期的な安全性報告の一環として各国の規制要件に従い規制当局に報告した。これらの 4 例の被験者からはデータの使用に関して十分な承諾を得られていないというのが、治験依頼者の見解であった。

60 週目では、10 例で死亡に至った有害事象が報告された。48 週目から追加された死亡に至った有害事象は、HDq16 群の 1 例にみられた敗血症のみであった。

表 2.5.5-7　死亡に至った有害事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）

Preferred term MedDRA version 25.0	基本語	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (1.5%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Metastatic neoplasm	遠隔転移を伴う新生物	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Death	死亡	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.3%)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (0.3%)	0	0	0
Abdominal strangulated hernia	腹部絞扼性ヘルニア	1 (0.3%)	0	0	0
Skull fracture	頭蓋骨骨折	1 (0.3%)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	0

See Definitions of terms for description of treatment arms.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set
Source: PH-42589/Table 14.3.1/80

2.5.5.1.3.3　重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.A.2.1.4

治験対象眼の重篤な TEAE

治験対象眼の重篤な TEAE の発現割合は、いずれの群でも同様であった（表 2.5.5-8）。網膜剥離（HDq12 群）及び眼圧上昇（HDq12 群）を除き、いずれの事象も各 1 例での発現であった。治験薬と関連ありとされた治験対象眼の重篤な TEAE は、閉塞隅角緑内障（HDq16 群の 1 例）、脈絡膜剥離及び網膜剥離〔HDq12 群の各 1 例（同一被験者）〕であり、これらの事象は注射手技とも関連ありとされた。

60 週目では、治験対象眼の重篤な TEAE は 2q8 群で 4 例（1.2%）、HDq12 群で 7 例（2.1%）、HDq16 群で 7 例（2.1%）に認められた。網膜出血（HDq12 群及び HDq16 群の各 2 例）、網膜剥離（HDq12 群の 2 例）及び眼圧上昇（HDq12 群の 2 例）を除き、いずれの事象も各 1 例での発現であった。治験薬と関連ありとされた治験対象眼の重篤な TEAE は、閉塞隅角緑内障（HDq16 群の 1 例）のみであり、当該事象は注射手技とも関連ありとされた。なお、48 週目で治験対象眼の重篤な TEAE とされた脈絡膜剥離及び網膜剥離（HDq12 群の同一被験者）及び白内障は、治験薬投与下での発現ではないと判定された。

表 2.5.5-8 治験対象眼の重篤な TEAE（PULSAR 試験、48 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 336 (100%)**	**HDq12 N = 335 (100%)**	**HDq16 N = 338 (100%)**	**All HD N = 673 (100%)**
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		2 (0.6%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	11 (1.6%)
Eye disorders	眼障害	2 (0.6%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (1.2%)
Retinal detachment	網膜剥離	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Cataract	白内障	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Choroidal detachment	脈絡膜剥離	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Investigations	臨床検査	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Skin laceration	皮膚裂傷	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-42589/Table 14.3.1/48

眼以外の重篤な TEAE

眼以外の重篤な TEAE の発現割合は、いずれの群でも同様であった（表 2.5.5-9）。眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 4 例（1.2%）にみられた尿路感染を除き、いずれの群でも 3 例（0.9%）以下の発現であった。治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE は 4 例にみられ、当該事象は脳血管発作（2q8 群の 2 例）、心筋梗塞（HDq16 群の 1 例）及び肺塞栓症（HDq16 群の 1 例）であった。これらの事象は、高齢、心疾患の病歴、高血圧、糖尿病、腎障害、脂質異常症、心房細動、及び脳虚血イベントの病歴など、虚血（血栓塞栓）イベントのリスクが高い被験者で認められた。

60 週目では、眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 53 例（15.8%）、HDq12 群で 41 例（12.2%）、HDq16 群で 41 例（12.1%）に認められた。HDq12 群で 4 例（1.2%）にみられた肺炎及び 2q8 群で 4 例（1.2%）にみられた尿路感染を除き、いずれの群でも 3 例（0.9%）以下の発現であった。治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE は 6 例にみられ、当該事象は脳血管発作（2q8 群の 2 例）、急性心筋梗塞（2q8 群の 1 例）、高血圧（2q8 群の 1 例）、心筋梗塞（HDq16 群の 1 例）及び肺塞栓症（HDq16 群の 1 例）であった。

表 2.5.5-9　眼以外の重篤な TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PULSAR 試験、48 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 336 (100%)**	**HDq12 N = 335 (100%)**	**HDq16 N = 338 (100%)**	**All HD N = 673 (100%)**
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		46 (13.7%)	34 (10.1%)	32 (9.5%)	66 (9.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (1.8%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	15 (2.2%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (2.4%)	9 (2.7%)	6 (1.8%)	15 (2.2%)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	3 (0.9%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	6 (1.8%)	3 (0.9%)	6 (1.8%)	9 (1.3%)
Angina pectoris	狭心症	0	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (2.4%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)	8 (1.2%)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (1.2%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)
Syncope	失神	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)
Chest pain	胸痛	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (2.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Upper limb fracture	上肢骨折	2 (0.6%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (0.9%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-42589/Table 14.3.1/50

2.5.5.1.3.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

参照項目：2.7.4.A.2.1.5

治験対象眼の TEAE

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE の発現割合はいずれの群でも低く、群間で同様であった。治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、2q8 群の 1 例（0.3%）、HDq12 群 3 例（0.9%）及び HDq16 群 3 例（0.9%）に認められた。いずれの事象も各 1 例での発現であった（網膜剥離、網膜出血、加齢黄斑変性、脈絡膜剥離、網膜下液、視力低下）。

60 週目では、治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は 2q8 群で 2 例（0.6%）、HDq12 群で 4 例（1.2%）及び HDq16 群で 4 例（1.2%）に認められた。網膜出血を除き、いずれの事象も各 1 例での発現であった。

眼以外の TEAE

治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE について、いずれの事象も各 1 例での発現であり（遠隔転移を伴う新生物、直腸腺癌、膀胱新生物、胃癌、腹膜の悪性新生物、ウイルス性気道感染、疼痛管理、脳血管発作）、被験者の併存疾患に合致していた。

60 週目でも、治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE はいずれも各 1 例での発現であった。

2.5.5.1.3.5　器官別又は症候群別の有害事象

参照項目：2.7.4.A.2.1.6

概して、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群と比較して、新たな安全性シグナルは特定されなかった。HDq12 群及び HDq16 群で認められた事象は、2q8 群で認められた事象及びアフリベルセプト IVT 投与の既知の安全性プロファイルと合致していた。HDq12 群及び HDq16 群において、用量依存性は認められなかった。

眼内炎症反応：

48 週目：眼内炎症反応の TEAE の発現割合は低く（2q8 群 0.6%、本剤群 0.7%）、いずれの事象も各 1 例での発現であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は硝子体炎（中等度）を除き、軽度であった。5 事象のうち 4 事象で転帰は回復又は回復中であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。臨床的に意味のある群間の差は認められなかった。また、眼内炎及び閉塞性網膜血管炎の発現もなかった。

60 週目：眼内炎症反応の TEAE の発現割合は低く（2q8 群 1.2%、本剤群 0.7%）、多くの事象は各 1 例での発現であった。多くの事象は非重篤で、軽度であった。2q8 群の 1 例に重篤な眼内炎が認められ、治験薬に関連なし、注射手技に関連ありとされた。臨床的に意味のある群間の差は認められなかった。また、閉塞性網膜血管炎の発現もなかった。

眼圧上昇事象：

48 週目：眼圧上昇事象の TEAE の発現割合は 2q8 群 2.4%、本剤群 3.6%であった。多くの事象は一過性で回復した。重篤な事象が HDq12 群の 2 例で報告され、1 例では注射手技と関連ありとされた。いずれの重篤な事象も治験薬の投与レジメンの変更なしで回復した。事前に規定したカテゴリー別の眼圧について、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。いずれの群でも、治験対象眼の眼圧（治験薬投与前）の変化の平均値に上昇は認められなかった。

60 週目：眼圧上昇事象の TEAE の発現割合は 2q8 群 3.0%、本剤群 3.9%であった。多くの事象は一過性で回復した。重篤な事象が HDq12 群の 2 例で報告され、1 例では注射手技と関連ありとされた。いずれの重篤な事象も治験薬の投与レジメンの変更なしで回復した。事前に規定したカテゴリー別の眼圧について、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。いずれの群でも、治験対象眼の眼圧（治験薬投与前）の変化の平均値に上昇は認められなかった。

網膜色素上皮裂孔事象：

48 週目及び 60 週目：治験対象眼における網膜色素上皮裂孔事象の TEAE の発現割合は、2q8 群 0.9%、本剤群 1.3%であった。治験薬に関連ありとされた事象が 2q8 群の 1 例及び本剤群の 4 例で認められた。

網膜裂孔/剥離事象：

48 週目：網膜裂孔/剥離事象の TEAE が HDq12 群 3 例（0.9%）、HDq16 群 3 例（0.9%）に認められた。いずれの網膜裂孔/剥離事象の TEAE もほぼ 70 歳以上の被験者で認められた。重篤な網膜剥離が 4 例に認められ、そのうち 1 例での事象が治験薬及び注射手技に関連ありとされた。

60 週目：網膜裂孔/剥離事象の TEAE が 2q8 群 1 例（0.3%）、HDq12 群 3 例（0.9%）、HDq16 群 3 例（0.9%）に認められた。重篤な網膜剥離が 4 例に認められ、いずれの事象も治験薬及び注射手技に関連なしとされた。

白内障事象：

48 週目：白内障事象の TEAE の発現割合は、2q8 群 3.9%、本剤群 4.3%であった。なお、白内障の病歴を有する被験者の割合は高かった（2q8 群 53.9%、本剤群 55.7%）。重篤な事象が 1 例に認められ、治験薬に関連なしとされた。

60 週目：白内障事象の TEAE の発現割合は、2q8 群 6.0%、本剤群 5.9%であった。重篤な事象が 1 例に認められ、治験薬に関連なしとされた。治験薬に関連のある白内障事象が HDq16 群の 1 例に認められ、注射手技に関連のある白内障事象が 2q8 群の 1 例及び本剤群の 2 例に認められた。投与中止に至った白内障事象は認められなかった。

過敏症事象：

48 週目：過敏症事象の発現割合は 2q8 群 0.9%、本剤群 1.3%であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬に関連なしとされた。認められた事象は、角膜浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、そう痒症、発疹、眼瞼腫脹及び蕁麻疹であった。

60 週目：過敏症事象の発現割合は 2q8 群 0.9%、本剤群 1.6%であった。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬に関連なしとされた。認められた事象は、角膜浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、そう痒症、発疹、眼瞼腫脹、眼窩周囲浮腫及び蕁麻疹であった。

APTC 基準で定義された事象及び動脈血栓塞栓事象：

48 週目：潜在的な動脈血栓塞栓事象を、APTC 基準に基づき、盲検下で判定委員会が評価した。APTC 基準で定義された事象の発現割合は低く、本剤群（0.4%）に比べて 2q8 群（1.5%）で数値的に高かった。いずれの事象も各 1 例に認められた（急性冠動脈症候群、心停止、脳梗塞、脳血管発作、死亡、心筋梗塞）。更に、すべての動脈血栓塞栓事象について解析を行った。動脈血栓塞栓事象の発現割合は 2q8 群 2.1%、本剤群 2.7%で、臨床的に意味のある差は認められなかった。多くの事象は、各 1 例での発現であった。本剤群で認められた事象の多くは、重症度は軽度又は中等度で、転帰は回復又は回復中であった。

60 週目：APTC 基準で定義された事象の発現割合は低く、本剤群（0.4%）に比べて 2q8 群（2.4%）で数値的に高かった。多くの事象は各 1 例に認められた（脳梗塞及び脳血管発作が 2q8 群の 2 例にみられた）。更に、すべての動脈血栓塞栓事象について解析を行った。動脈血栓塞栓事象の発現割合は 2q8 群 2.1%、本剤群 3.4%で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

多くの事象は、1 例又は 2 例での発現であった。本剤群で認められた事象の多くは、重症度は軽度又は中等度で、転帰は回復又は回復中であった。

静脈血栓塞栓事象：

48 週目：静脈血栓塞栓事象の TEAE の発現割合は低かった（2q8 群 0.3%、本剤群 0.7%）。重篤な事象が 2 例に認められ、当該事象は HDq16 群での肺塞栓症及び HDq12 群での四肢静脈血栓症であった。いずれの事象も治験薬の投与レジメンの変更なしに回復した。肺塞栓症は治験薬に関連ありとされたが、他の要因として、肺塞栓症の家族歴及び不動状態の時期があることが報告されている。

60 週目：静脈血栓塞栓事象の TEAE の発現割合は低かった（2q8 群 0.6%、本剤群 1.0%）。重篤な事象が 5 例に認められ、当該事象は 2q8 群及び HDq16 群（各 1 例）での肺塞栓症、2q8 群での網膜静脈血栓症、HDq16 群での肺血栓症及び HDq12 群での四肢静脈血栓症であった。肺塞栓症の 1 例（HDq16 群）が治験薬に関連ありとされたが、他の要因として、肺塞栓症の家族歴及び不動状態の時期があることが報告されている。

高血圧事象：

48 週目：高血圧事象の TEAE の発現割合は、本剤群（4.8%）で 2q8 群（3.6%）に比べて数値的に高かったが、その他の解析ではこれを裏付けるような結果はみられず、この差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。なお、いずれの群でも約 60%の被験者が高血圧の病歴を有しており、高血圧事象の TEAE を発現した被験者でも半数以上が高血圧の病歴を有していた。重篤な事象が 1 例で報告され、治験薬及び注射手技との関連はなしとされた。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値にベースラインからの上昇はみられなかった。臨床的に意味がある可能性のある治験薬投与下での収縮期血圧及び拡張期血圧（事前に規定）を示した被験者の割合は、本剤群及び 2q8 群で同様であった。

60 週目：高血圧事象の TEAE の発現割合は、本剤群（6.7%）で 2q8 群（4.8%）に比べて数値的に高かったが、その他の血圧の解析ではこれを裏付けるような結果はみられず、この差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。重篤な事象が 3 例で報告された〔2q8 群 1 例（0.3%）、本剤群 2 例（0.3%）〕。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値にベースラインからの上昇はみられなかった。臨床的に意味がある可能性のある治験薬投与下での収縮期血圧及び拡張期血圧（事前に規定）を示した被験者の割合は、本剤群及び 2q8 群で同様であった。

眼以外の出血事象：

48 週目：眼以外の出血事象の TEAE の発現割合は 3%以下であり、本剤群（1.9%）で 2q8 群（3.0%）に比べて数値的に低かった。治験薬に関連ありとされた事象はなかった。重篤な事象は 2q8 群（失血性貧血、上部消化管出血、出血性膀胱炎）及び HDq16 群（鼻出血）で報告され、被験者の併存疾患に関連があると考えられた。

60 週目：眼以外の出血事象の TEAE の発現割合は、本剤群（1.8%）で 2q8 群（3.6%）に比べて数値的に低かった。治験薬に関連ありとされた事象はなかった。重篤な事象は 2q8 群（失血性貧血、上部消化管出血、出血性膀胱炎）及び HDq16 群（鼻出血）で報告され、被験者の併存疾患に関連があると考えられた。

鼻粘膜障害事象：

48 週目及び 60 週目：鼻粘膜障害事象の TEAE は HDq16 群の 2 例に認められた。重篤な事象が 1 例で報告され、治験薬及び治験手順と関連なしとされ、投与レジメンの変更なしに回復した。なお、重篤な鼻出血は、眼以外の出血事象としても含めている。

2.5.5.1.4　臨床検査及びその他の安全性評価項目：PULSAR 試験

参照項目：2.7.4.A.3、2.7.4.A.4

2.5.5.1.4.1　臨床検査値

いずれの群でも、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.1.4.2　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目

いずれの群においても、バイタルサイン、心電図及び眼圧に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。血圧の結果は 2.5.5.1.3.5 を参照のこと。

PULSAR 試験では抗薬物抗体の測定を行った。結果は 2.5.3.2 を参照のこと。

2.5.5.1.5　日本人集団における安全性：PULSAR 試験

参照項目：2.7.4.A

PULSAR 試験の SAF（1,009 例）に日本人被験者が 97 例（2q8 群 33 例、HDq12 群 31 例、HDq16 群 33 例）含まれた。治験薬の曝露状況、人口統計学的及びその他の特性については、2.5.4.2.3.6 を参照のこと。

治験対象眼の TEAE の発現割合（2q8 群 39.4%、HDq12 群 35.5%、HDq16 群 30.3%）及び眼以外の TEAE の発現割合（それぞれ 54.5%、74.2%、57.6%）について、全体集団と大きな差はなかった。また、認められた TEAE に全体集団と意味のある違いは認められなかった。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は HDq12 群の 2 例（6.5%）及び HDq16 群の 4 例（12.1%）に認められ、当該事象は HDq12 群では網膜出血、視力低下及び硝子体出血（各 1 例）、HDq16 群では眼圧上昇（2 例）、閉塞隅角緑内障、高眼圧症及び注射部位疼痛（各 1 例）であった。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（3.0%）、HDq12 群で 3 例（9.7%）、HDq16 群で 6 例（18.2%）に認められ、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 2 例（6.1%）、HDq12 群で 1 例（3.2%）に認められた。治験薬又は注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は 2q8 群に比べて HDq12 群及び HDq16 群で数値的に高かったが、重篤な事象は閉塞隅角緑内障（HDq16 群）のみであった。

治験薬と関連のある眼以外の TEAE は本剤群の 2 例（3.1%）に認められ、当該事象は蛋白尿及び高血圧（各 1 例）であった。注射手技と関連のある眼以外の TEAE の発現はなかった。治験手順と関連のある眼以外の TEAE は 2q8 群で 2 例（6.1%）、本剤群で 6 例（9.4%）に認められ、当該事象は 2q8 群では悪心及び注射部位漏出（各 1 例）、本剤群では悪心、嘔吐、各 2 例（3.1%）、回転性めまい、胸部不快感、注射部位漏出、造影剤アレルギー、そう痒症、各 1 例（1.6%）であった。

死亡に至った有害事象は2q8群の1例（3.0%）に認められ、当該事象は誤嚥性肺炎であった。治験薬との関連はなかった。60 週目では、48 週目から追加された死亡に至った有害事象はなかった。

治験対象眼の重篤な TEAE は、2q8 群の 1 例（3.0%）及び HDq16 群の 1 例（3.0%）に認められ、当該事象は 2q8 群では網膜出血、HDq16 群では閉塞隅角緑内障であった。閉塞隅角緑内障は治験薬及び注射手技と関連ありとされた。眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 3 例（9.1%）、HDq12 群で 4 例（12.9%）、HDq16 群で 4 例（12.1%）に認められた。いずれの事象も治験薬との関連なしとされた。60 週目では、治験対象眼の重篤な TEAE は、2q8 群の 1 例（3.0%）及び HDq16 群の 2 例（6.1%）に認められ、60 週目で 48 週目から追加された事象は HDq16 群の白内障（治験薬及び注射手技と関連なし）のみであった。60 週目では、眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 4 例（12.1%）、HDq12 群で 5 例（16.1%）、HDq16 群で 5 例（15.2%）に認められ、治験薬と関連ありとされた事象は高血圧（2q8 群の 1 例）のみであった。

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は 2q8 群の 1 例（3.0%）、HDq12 群の 1 例（3.2%）に認められ、当該事象は 2q8 群では視力低下、HDq12 群では加齢黄斑変性であった。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE の発現はなかった。60 週目では、48 週目から追加された治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE 又は眼以外の TEAE はなかった。

器官別大分類別及び症候群別の有害事象について、日本人特有の懸念すべき事象や傾向は認められなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価項目について、臨床的に意味のある全体集団と異なる傾向は認められなかった。

以上、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明らかな差はなく、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.1.6　第Ⅱ相試験の安全性の結果：CANDELA 試験

参照項目：2.7.4.A、2.7.6.1

無作為割付けされた 106 例のうち、全被験者が SAF に含まれた〔アフリベルセプト 2mg 群（IAI 群）53 例、アフリベルセプト 8mg 群（HD 群）の 53 例〕。治験対象眼における曝露状況は群間で同様で、いずれの群でも総投与回数の平均値は 5.8 回（中央値 5.0 回）、投与期間の平均値は約 37 週であった。人口統計特性及びベースライン特性は、性別（男性被験者の割合：HD 群 43.4%、IAI 群 32.1%）を除き、概して投与群間で同様であった。いずれの投与群でも、白人、女性及び 65 歳以上の被験者が過半数を占めた。

TEAE の発現割合は、HD 群（79.2%）で IAI 群（67.9%）に比べて数値的に高かった。治験薬投与下での死亡は認められなかった。いずれの群においても、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験手順と関連のある TEAE は認められなかった。

治験対象眼の TEAE の発現割合は、いずれの群でも 37.7%であった。いずれの群でも、治験対象眼の TEAE 及び眼以外の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE が HD 群の 1 例（1.9%）に認められ、当該事象は虹彩炎（軽度、非重篤）であった。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、いずれの群でも同じ（7.5%）であった。治験対象眼の重篤な TEAE が IAI 群の 1 例（視力低下）及び HD 群の 2 例（網膜裂孔、視力障害）に認められ、いずれも治験薬に関連なしとされ、網膜裂孔 1 例（1.9%、高度）が注射手技に関連ありとされた。

眼以外のTEAEの発現割合は、HD群（52.8%）よりもIAI群（45.3%）で数値的に低かったが、各事象の発現割合は群間で同様であった。いずれの群でも、多くみられた眼以外の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。注射手技と関連のある眼以外の TEAE が、IAI 群の 1 例（1.9%）に認められ、当該事象は顔面痛であった。治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE が、HD 群の1例（1.9%）に発現し、当該事象は一過性脳虚血発作（軽度）であった。また、治験薬投与下ではない死亡が 1 例（1.9%）に発現し、当該事象は神経膠芽細胞腫で、治験薬及び注射手技に関連なしとされた。

IAI 群に比較し、HD 群での新たな安全性のシグナルは特定されなかった。眼圧上昇、静脈血栓塞栓事象、眼以外の出血、鼻粘膜障害に関連する TEAE は認められなかった。血漿中のアフリベルセプト濃度（遊離型、結合型、及び総）と収縮期血圧及び拡張期血圧との関連を含め、血圧への影響を評価した。血圧データを全体的に評価し、本剤とアフリベルセプト 2mg で血圧に対する影響に意味のある差はみられないと結論付けた。

いずれの群でも、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.2　糖尿病黄斑浮腫：PHOTON 試験

2.5.5.2.1　治験薬の曝露状況

2.5.4.3.2 を参照のこと。

2.5.5.2.2　人口統計学的及びその他の特性

SAF は FAS と同一集団であった。人口統計学的及びその他の特性は 2.5.4.3.1 を参照のこと。

2.5.5.2.3　有害事象

2.5.5.2.3.1　有害事象の解析

2.5.5.2.3.1.1　有害事象の概要

参照項目：2.7.4.B.2.1.1

有害事象の概要を、表 2.5.5-10（48 週目）及び表 2.5.5-11（60 週目）に示す[2]。

TEAE の発現割合は、概して HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群に比べて数値的に高かったが、治験対象眼及び眼以外の TEAE のカテゴリー別の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-10）。

HDq12 群及び HDq16 群で認められた TEAE は、2q8 群での既知の安全性プロファイル並びに被験者の基礎疾患及び高齢によるものと合致した。新たな安全上の懸念は認められなかった。更に、

---

[2]Electronic Data Capture の issue により 1 例 5 件*及び 1 例 1 件**の有害事象（いずれも非重篤、治験薬や注射手技との関連なし）が Dataset に反映されなかった。これらの事象は有害事象の集計に含まれていないものの、安全性の評価に影響はないと判断した（5.3.5.1.3 Local Errata List 2、5.3.5.1.5 Local Errata List）。

*: 1 例の外国人被験者における、白内障 2 件（うち 1 件が治験対象眼）、硝子体剥離 2 件（うち 1 件が治験対象眼）、及び副鼻腔炎 1 件が、60 週の Dataset に反映されなかった。

**: 1 例の外国人被験者の鼻閉 1 件が、48 週及び 60 週の Dataset に反映されなかった。

HDq12 群及び HDq16 群と 2q8 群との間で、安全性成績の用量依存性は認められなかった。本剤投与の忍容性は良好であった。

表 2.5.5-10 有害事象の概要（PHOTON 試験、48 週、SAF）

Number of participants, n (%), with	**2q8** N=167 (100%)	**HDq12** N=328 (100%)	**HDq16** N=163 (100%)	**All HD** N=491 (100%)
Any TEAE*	106 (63.5%)	227 (69.2%)	118 (72.4%)	345 (70.3%)
Ocular in study eye	46 (27.5%)	104 (31.7%)	48 (29.4%)	152 (31.0%)
Non-ocular TEAE	79 (47.3%)	174 (53.0%)	95 (58.3%)	269 (54.8%)
Any study drug related TEAE*	3 (1.8%)	5 (1.5%)	1 (0.6%)	6 (1.2%)
Ocular in study eye	3 (1.8%)	5 (1.5%)	0	5 (1.0%)
Non-ocular	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Any injection procedure related TEAE*	18 (10.8%)	43 (13.1%)	13 (8.0%)	56 (11.4%)
Ocular in the study eye	15 (9.0%)	40 (12.2%)	13 (8.0%)	53 (10.8%)
Non-ocular	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Any TEAE related to protocol procedure*	2 (1.2%)	6 (1.8%)	0	6 (1.2%)
Ocular in study eye	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Non-ocular	2 (1.2%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Any serious TEAE*	31 (18.6%)	55 (16.8%)	24 (14.7%)	79 (16.1%)
Ocular in study eye	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Non-ocular	26 (15.6%)	52 (15.9%)	22 (13.5%)	74 (15.1%)
Any study drug related serious TEAE*	0	0	0	0
Any serious TEAE related to IVT injection procedure*	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ocular in study eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Non-ocular	0	0	0	0
Any serious TEAE related to protocol procedure*	0	0	0	0
Any TEAE leading to discontinuation of study drug*	2 (1.2%)	8 (2.4%)	2 (1.2%)	10 (2.0%)
Ocular in study eye	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Non-ocular	2 (1.2%)	6 (1.8%)	2 (1.2%)	8 (1.6%)
Any death*	4 (2.4%)	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)
Any TEAE	4 (2.4%)	8 (2.4%)	2 (1.2%)	10 (2.0%)
Any post-treatment AE	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.

AE=adverse event; IVT = intravitreal; N=number of participants; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event

* This includes events in the fellow eye.

Source: R-14239/Table 14.3.1.1

表 2.5.5-11 有害事象の概要（PHOTON 試験、60 週、SAF）

Number (%) of participants with	2q8 N=167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)
Any TEAE*	123 (73.7%)	245 (74.7%)	126 (77.3%)	371 (75.6%)
Ocular in study eye	49 (29.3%)	118 (36.0%)	56 (34.4%)	174 (35.4%)
Non-ocular TEAE	96 (57.5%)	195 (59.5%)	104 (63.8%)	299 (60.9%)
Any study drug related TEAE*	3 (1.8%)	6 (1.8%)	1 (0.6%)	7 (1.4%)
Ocular in study eye	3 (1.8%)	6 (1.8%)	0	6 (1.2%)
Non-ocular	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Any injection procedure related TEAE*	19 (11.4%)	45 (13.7%)	13 (8.0%)	58 (11.8%)
Ocular in the study eye	16 (9.6%)	42 (12.8%)	13 (8.0%)	55 (11.2%)
Non-ocular	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Any TEAE related to protocol procedure*	3 (1.8%)	6 (1.8%)	0	6 (1.2%)
Ocular in study eye	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Non-ocular	3 (1.8%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Any serious TEAE*	36 (21.6%)	65 (19.8%)	29 (17.8%)	94 (19.1%)
Ocular in study eye	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Non-ocular	32 (19.2%)	61 (18.6%)	27 (16.6%)	88 (17.9%)
Any study drug related serious TEAE*	0	0	0	0
Any serious TEAE related to IVT injection procedure*	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Ocular in study eye	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Non-ocular	0	0	0	0
Any serious TEAE related to protocol procedure*	0	0	0	0
Any TEAE leading to discontinuation of study drug*	3 (1.8%)	9 (2.7%)	2 (1.2%)	11 (2.2%)
Ocular in study eye	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Non-ocular	3 (1.8%)	7 (2.1%)	2 (1.2%)	9 (1.8%)
Any death*	5 (3.0%)	9 (2.7%)	4 (2.5%)	13 (2.6%)
TEAE	5 (3.0%)	8 (2.4%)	3 (1.8%)	11 (2.2%)
Post-treatment AE	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
AE=adverse event; IVT = intravitreal; N=number of participants; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
Source: R-14238/Table 14.3.1.1a

2.5.5.2.3.1.2 よくみられる有害事象

参照項目：2.7.4.B.2.1.2

治験対象眼の TEAE（48 週目）

治験対象眼の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-12）。治験対象眼の TEAE 及びその発現割合に、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験対象眼の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 4 例に認められた。

表 2.5.5-12 治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 167 (100%)**	**HDq12 N = 328 (100%)**	**HDq16 N = 163 (100%)**	**All HD N = 491 (100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		46 (27.5%)	104 (31.7%)	48 (29.4%)	152 (31.0%)
Eye disorders	眼障害	41 (24.6%)	94 (28.7%)	46 (28.2%)	140 (28.5%)
Cataract	白内障	2 (1.2%)	5 (1.5%)	8 (4.9%)	13 (2.6%)
Cataract nuclear	核性白内障	2 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	6 (3.6%)	14 (4.3%)	6 (3.7%)	20 (4.1%)
Corneal erosion	角膜びらん	0	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	3 (1.8%)	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)
Dry eye	ドライアイ	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)
Epiretinal membrane	網膜上膜	2 (1.2%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Eye irritation	眼刺激	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)
Eye pain	眼痛	4 (2.4%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
Keratitis	角膜炎	0	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Macular oedema	黄斑浮腫	2 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.6%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (0.6%)	5 (1.5%)	6 (3.7%)	11 (2.2%)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Retinal exudates	網膜滲出物	2 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.6%)	0	6 (3.7%)	6 (1.2%)
Vision blurred	霧視	3 (1.8%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Visual acuity reduced	視力低下	3 (1.8%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Visual impairment	視力障害	1 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Vitreous detachment	硝子体剥離	2 (1.2%)	11 (3.4%)	3 (1.8%)	14 (2.9%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	4 (2.4%)	16 (4.9%)	3 (1.8%)	19 (3.9%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (0.6%)	5 (1.5%)	1 (0.6%)	6 (1.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.2%)	4 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (1.0%)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	2 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Investigations	臨床検査	7 (4.2%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	6 (3.6%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants, SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: R-14239/Table 14.3.1.2.1

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 3 例（1.8%）、HDq12 群で 5 例（1.5%）に認められた。HDq12 群で 3 例（0.9%）にみられた眼圧上昇を除き、治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は各 1 例に認められた。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 15 例（9.0%）、HDq12 群で 40 例（12.2%）、HDq16 群で 13 例（8.0%）に認められた。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の種類及びその発現割合に、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。最もよくみられ

た事象（3 例以上）は、結膜出血（すべての群）、硝子体浮遊物（HDq12 群）、眼痛（HDq12 群）及び眼圧上昇（2q8 群及び HDq12 群）であった。

治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE が HDq12 群の 2 例（0.6%）に認められた（結膜出血及び注射部位刺激感）。

治験対象眼の TEAE（60 週目）

治験対象眼の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-13）。治験対象眼の TEAE 及びその発現割合に、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験対象眼の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の TEAE は 4 例に認められた。

表 2.5.5-13　治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%以上）（PHOTON 試験、60 週、SAF）

Primary System Organ Class **Preferred Term** **MedDRA Version 25.0**	器官別大分類 基本語	**2q8** **N=167** **(100%)**	**HDq12** **N=328** **(100%)**	**HDq16** **N=163** **(100%)**	**All HD** **N=491** **(100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		49 (29.3%)	118 (36.0%)	56 (34.4%)	174 (35.4%)
Eye disorders	眼障害	43 (25.7%)	108 (32.9%)	54 (33.1%)	162 (33.0%)
Cataract	白内障	3 (1.8%)	9 (2.7%)	9 (5.5%)	18 (3.7%)
Cataract nuclear	核性白内障	2 (1.2%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Cataract subcapsular	嚢下白内障	1 (0.6%)	5 (1.5%)	0	5 (1.0%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	6 (3.6%)	14 (4.3%)	7 (4.3%)	21 (4.3%)
Corneal erosion	角膜びらん	0	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	3 (1.8%)	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Dry eye	ドライアイ	1 (0.6%)	4 (1.2%)	3 (1.8%)	7 (1.4%)
Epiretinal membrane	網膜上膜	3 (1.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Eye irritation	眼刺激	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)
Eye pain	眼痛	4 (2.4%)	9 (2.7%)	1 (0.6%)	10 (2.0%)
Keratitis	角膜炎	0	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Macular oedema	黄斑浮腫	2 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (0.6%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (0.6%)	5 (1.5%)	6 (3.7%)	11 (2.2%)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Retinal exudates	網膜滲出物	2 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.6%)	0	6 (3.7%)	6 (1.2%)
Vision blurred	霧視	3 (1.8%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Visual acuity reduced	視力低下	3 (1.8%)	3 (0.9%)	2 (1.2%)	5 (1.0%)
Visual impairment	視力障害	1 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Vitreous detachment	硝子体剥離	3 (1.8%)	10 (3.0%)	4 (2.5%)	14 (2.9%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	4 (2.4%)	18 (5.5%)	6 (3.7%)	24 (4.9%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (0.6%)	6 (1.8%)	2 (1.2%)	8 (1.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (1.8%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.4%)

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	器官別大分類 基本語	2q8 N=167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.2%)	4 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (1.0%)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	2 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Investigations	臨床検査	7 (4.2%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	6 (3.6%)	7 (2.1%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)

See Definitions of terms for treatment arms description.
HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: R-14238/Table 14.3.1.2.1a

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 3 例（1.8%）、HDq12 群で 6 例（1.8%）に認められた。HDq12 群で 3 例（0.9%）にみられた眼圧上昇を除き、いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE はなかった。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は群間で同様で、多くの事象は各 1 例に認められた。最もよくみられた事象（1%以上）は、結膜出血（すべての群）、硝子体浮遊物（HDq12 群）、眼痛（HDq12 群）及び眼圧上昇（2q8 群及び HDq12 群）であった。

治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE が HDq12 群の 2 例（0.6%）に認められた（結膜出血及び注射部位刺激感）。

眼以外の TEAE（48 週目）

眼以外の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-14）。眼以外の TEAE の種類及び発現割合に群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。眼以外の TEAE の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の TEAE の多くは器官別大分類の心臓障害に含まれる事象であった。

治験薬と関連のある眼以外の TEAE が HDq16 群の 1 例（0.6%）に認められ、当該事象はラクナ梗塞であった。

注射手技と関連のある眼以外の TEAE について、発現例数は少なく、意味のある安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.5.5-14 眼以外の TEAE（いずれかの群で 2%以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 167 (100%)**	**HDq12 N = 328 (100%)**	**HDq16 N = 163 (100%)**	**All HD N = 491 (100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		79 (47.3%)	174 (53.0%)	95 (58.3%)	269 (54.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (3.6%)	8 (2.4%)	9 (5.5%)	17 (3.5%)
Anaemia	貧血	3 (1.8%)	6 (1.8%)	7 (4.3%)	13 (2.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	13 (7.8%)	19 (5.8%)	8 (4.9%)	27 (5.5%)
Atrial fibrillation	心房細動	4 (2.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (7.2%)	28 (8.5%)	23 (14.1%)	51 (10.4%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.6%)	5 (1.5%)	6 (3.7%)	11 (2.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	7 (2.1%)	4 (2.5%)	11 (2.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	36 (21.6%)	63 (19.2%)	37 (22.7%)	100 (20.4%)
COVID-19	COVID-19	5 (3.0%)	19 (5.8%)	17 (10.4%)	36 (7.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (3.6%)	10 (3.0%)	7 (4.3%)	17 (3.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (3.0%)	4 (1.2%)	5 (3.1%)	9 (1.8%)
Investigations	臨床検査	11 (6.6%)	23 (7.0%)	15 (9.2%)	38 (7.7%)
Blood pressure increased	血圧上昇	3 (1.8%)	8 (2.4%)	4 (2.5%)	12 (2.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	20 (12.0%)	26 (7.9%)	18 (11.0%)	44 (9.0%)
Diabetes mellitus	糖尿病	5 (3.0%)	6 (1.8%)	5 (3.1%)	11 (2.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (0.6%)	4 (2.5%)	6 (1.2%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (9.0%)	28 (8.5%)	12 (7.4%)	40 (8.1%)
Arthralgia	関節痛	3 (1.8%)	2 (0.6%)	4 (2.5%)	6 (1.2%)
Back pain	背部痛	1 (0.6%)	7 (2.1%)	2 (1.2%)	9 (1.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (9.0%)	21 (6.4%)	16 (9.8%)	37 (7.5%)
Headache	頭痛	4 (2.4%)	10 (3.0%)	4 (2.5%)	14 (2.9%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	2 (0.6%)	4 (2.5%)	6 (1.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	11 (6.6%)	20 (6.1%)	12 (7.4%)	32 (6.5%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (2.4%)	5 (1.5%)	3 (1.8%)	8 (1.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.2%)	14 (4.3%)	9 (5.5%)	23 (4.7%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	4 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (4.2%)	13 (4.0%)	10 (6.1%)	23 (4.7%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	4 (2.4%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Vascular disorders	血管障害	19 (11.4%)	37 (11.3%)	24 (14.7%)	61 (12.4%)
Hypertension	高血圧	16 (9.6%)	27 (8.2%)	20 (12.3%)	47 (9.6%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants; SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: R-14239/Table 14.3.1.2.3

眼以外の TEAE（60 週目）

眼以外の TEAE の発現割合は群間で同様であった（表 2.5.5-15）。眼以外の TEAE の種類及び発現割合に群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。眼以外の TEAE の多くは、重症度

が軽度又は中等度であった。高度の TEAE の多くは器官別大分類の心臓障害に含まれる事象であった。

治験薬と関連のある眼以外の TEAE が HDq16 群の 1 例（0.6%）に認められ、当該事象はラクナ梗塞であった。

注射手技と関連のある眼以外の TEAE について、発現例数は少なく、群間で意味のある差は認められなかった。

表 2.5.5-15　眼以外の TEAE（いずれかの群で 2%以上）（PHOTON 試験、60 週、SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8 N=167 (100%)**	**HDq12 N=328 (100%)**	**HDq16 N=163 (100%)**	**All HD N=491 (100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		96 (57.5%)	195 (59.5%)	104 (63.8%)	299 (60.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (4.2%)	12 (3.7%)	10 (6.1%)	22 (4.5%)
Anaemia	貧血	4 (2.4%)	10 (3.0%)	8 (4.9%)	18 (3.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	14 (8.4%)	27 (8.2%)	11 (6.7%)	38 (7.7%)
Atrial fibrillation	心房細動	4 (2.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (7.8%)	33 (10.1%)	24 (14.7%)	57 (11.6%)
Diarrhoea	下痢	3 (1.8%)	5 (1.5%)	6 (3.7%)	11 (2.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	8 (2.4%)	4 (2.5%)	12 (2.4%)
Nausea	悪心	1 (0.6%)	5 (1.5%)	4 (2.5%)	9 (1.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (6.0%)	18 (5.5%)	13 (8.0%)	31 (6.3%)
Pyrexia	発熱	4 (2.4%)	5 (1.5%)	4 (2.5%)	9 (1.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	47 (28.1%)	72 (22.0%)	40 (24.5%)	112 (22.8%)
COVID-19	COVID-19	7 (4.2%)	24 (7.3%)	18 (11.0%)	42 (8.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	4 (2.4%)	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)
Influenza	インフルエンザ	4 (2.4%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (4.2%)	13 (4.0%)	7 (4.3%)	20 (4.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (3.0%)	4 (1.2%)	5 (3.1%)	9 (1.8%)
Investigations	臨床検査	15 (9.0%)	27 (8.2%)	16 (9.8%)	43 (8.8%)
Blood pressure increased	血圧上昇	4 (2.4%)	9 (2.7%)	4 (2.5%)	13 (2.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	23 (13.8%)	34 (10.4%)	24 (14.7%)	58 (11.8%)
Diabetes mellitus	糖尿病	6 (3.6%)	6 (1.8%)	7 (4.3%)	13 (2.6%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.6%)	7 (2.1%)	4 (2.5%)	11 (2.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (0.6%)	5 (3.1%)	7 (1.4%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (2.4%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	18 (10.8%)	38 (11.6%)	17 (10.4%)	55 (11.2%)
Arthralgia	関節痛	3 (1.8%)	5 (1.5%)	5 (3.1%)	10 (2.0%)
Back pain	背部痛	1 (0.6%)	7 (2.1%)	4 (2.5%)	11 (2.2%)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (2.4%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	18 (10.8%)	21 (6.4%)	18 (11.0%)	39 (7.9%)
Headache	頭痛	5 (3.0%)	10 (3.0%)	4 (2.5%)	14 (2.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13 (7.8%)	23 (7.0%)	13 (8.0%)	36 (7.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (3.0%)	7 (2.1%)	4 (2.5%)	11 (2.2%)

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	器官別大分類 基本語	2q8 N=167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (5.4%)	20 (6.1%)	11 (6.7%)	31 (6.3%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	5 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Cough	咳嗽	0	3 (0.9%)	4 (2.5%)	7 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (4.8%)	15 (4.6%)	12 (7.4%)	27 (5.5%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	4 (2.4%)	3 (0.9%)	2 (1.2%)	5 (1.0%)
Vascular disorders	血管障害	22 (13.2%)	41 (12.5%)	31 (19.0%)	72 (14.7%)
Hypertension	高血圧	18 (10.8%)	30 (9.1%)	25 (15.3%)	55 (11.2%)

See Definitions of terms for treatment arms description.
COVID-19 = Coronavirus Disease 2019, HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: One participant (HDq16 group) with cerebrovascular accident had missed Week 48 information about study-ongoing, and the event was considered as treatment-emergent according to the SAP (see R-14238/Section 16.1.9.1). However, it was found the event was occurred more than 30 days after the last dose at Week 60. As a result, the incidence of cerebrovascular accident in the HDq16 group was less than 2% at Week 60, so this event was not included in this table.
Source: R-14238/Table 14.3.1.2.3a

2.5.5.2.3.2 死亡

参照項目：2.7.4.B.2.1.3

16 例の死亡が報告された（表 2.5.5-16）。死亡に至った有害事象の発現割合は、いずれの群でも同様であった。治験薬又は注射手技と関連ありとされた死亡はなかった。死亡に至った有害事象は、被験者の基礎疾患及び高齢によるものに合致した。

60 週目では、18 例で死亡に至った有害事象が報告された。治験薬又は注射手技と関連ありとされた死亡はなかった。48 週目から追加された死亡に至った有害事象は、2q8 群の 1 例にみられた急性腎障害及び HDq16 群の 1 例にみられた心筋梗塞であった。

表 2.5.5-16 死亡に至った有害事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA Version 25.0	器官別大分類 基本語	**2q8** N=167 (100%)	**HDq12** N=328 (100%)	**HDq16** N=163 (100%)	**All HD** N=491 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		4 (2.4%)	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (1.8%)	3 (0.9%)	2 (1.2%)	5 (1.0%)
Cardiac arrest	心停止	2 (1.2%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Left ventricular failure	左室不全	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
Death	死亡	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Sudden Death	突然死	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
COVID-19	COVID-19	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.6%)	0	0	0
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	1 (0.6%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Endometrial cancer	子宮内膜癌	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAF = safety analysis set
Source: R-14239/Table 14.3.1.17

2.5.5.2.3.3 重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.B.2.1.4

治験対象眼の重篤な TEAE

治験対象眼の重篤な TEAE は 4 例に 5 件認められた。当該事象は、2q8 群で潰瘍性角膜炎（1 例）、HDq12 群で嚢下白内障及び眼圧上昇（各 1 例）、HDq16 群で網膜剥離及び硝子体出血（同一被験者）であった。治験薬と関連ありとされた事象はなく、注射手技と関連のある事象が 1 例に認められ、当該事象は眼圧上昇であった。

60 週目では、48 週目から追加された治験対象眼の重篤な TEAE はなかった。

眼以外の重篤な TEAE

眼以外の重篤な TEAE の発現割合は、いずれの群でも同様であった（表 2.5.5-17）。治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE は認められなかった。これらの事象は、糖尿病、高齢、及び被験者の併存疾患に合致していた。

60 週目では、眼以外の重篤な TEAE は 2q8 群で 32 例（19.2%）、HDq12 群で 61 例（18.6%）、HDq16 群で 27 例（16.6%）に発現した。治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.5.5-17 眼以外の重篤な TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 25.0)	器官別大分類 基本語	**2q8 N = 167 (100%)**	**HDq12 N = 328 (100%)**	**HDq16 N = 163 (100%)**	**All HD N = 491 (100%)**
Number (%) of participants with at least one such adverse event		26 (15.6%)	52 (15.9%)	22 (13.5%)	74 (15.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Anaemia	貧血	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	9 (5.4%)	13 (4.0%)	4 (2.5%)	17 (3.5%)
Acute left ventricular failure	急性左室不全	3 (1.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Cardiac arrest	心停止	2 (1.2%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	1 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	2 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.8%)
Chest pain	胸痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (4.8%)	13 (4.0%)	2 (1.2%)	15 (3.1%)
COVID-19	COVID-19	0	3 (0.9%)	1 (0.6%)	4 (0.8%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	2 (1.2%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
Gangrene	壊疽	2 (1.2%)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.6%)	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (3.0%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (1.2%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	3 (0.9%)	2 (1.2%)	5 (1.0%)
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (1.2%)	5 (1.5%)	6 (3.7%)	11 (2.2%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	2 (0.6%)	4 (2.5%)	6 (1.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	8 (2.4%)	1 (0.6%)	9 (1.8%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	4 (1.2%)	0	4 (0.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.8%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	2 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)

See Definitions of terms for description of treatment arms.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities: SAF = safety analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: R-14239/Table 14.3.1.9.3

2.5.5.2.3.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

参照項目：2.7.4.B.2.1.5

治験対象眼の TEAE

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、HDq12 群の 2 例に認められた。当該事象は虹彩炎及び視力障害であった。

60 週目では、48 週目から追加された治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE はなかった。

眼以外の TEAE

治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE について、いずれの事象も各 1 例での発現であり（心停止、死亡、急性胆嚢炎、子宮内膜癌、消化器新生物、脳血管発作、脳症、急性腎障害、中毒性腎症、大動脈狭窄及び失血性貧血）、糖尿病、高齢及び被験者の併存疾患に合致していた。

60 週目では、治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、2q8 群の 3 例（1.8%）及び本剤群の 9 例（1.8%）に認められた。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順に関連なしとされた。

2.5.5.2.3.5　器官別又は症候群別の有害事象

参照項目：2.7.4.B.2.1.6

概して、器官別大分類別及び症候群別の有害事象に、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群と比較して、新たな安全性シグナルは特定されなかった。HDq12 群及び HDq16 群で認められた事象は、2q8 群で認められた事象及びアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと合致していた。HDq12 群及び HDq16 群において、用量依存性は認められなかった。

鼻粘膜障害事象及び網膜色素上皮裂孔事象：

48 週目及び 60 週目：鼻粘膜障害事象及び網膜色素上皮裂孔事象の TEAE は認められなかった。

眼内炎症反応：

48 週目及び 60 週目：眼内炎症反応の TEAE の発現割合は低く（約 1%以下）、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象はなかった。いずれの事象も非重篤で、軽度又は中等度であった。硝子体細胞（転帰不明）の 1 件を除き、いずれの事象も回復した。群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、眼内炎及び閉塞性網膜血管炎の発現もなかった。

眼圧上昇事象：

48 週目及び 60 週目：眼圧上昇事象の TEAE の発現割合は、2q8 群（4.2%）で本剤群（2.4%）に比べて数値的に高かったが、この差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。多くの事象は一過性であり、その後回復した。重篤な事象が HDq12 群の 1 例に認められ、治験薬に関連なし、注射手技に関連ありとされた。本事象は治験薬投与を中断することなく回復した。事前に規定したカテゴリー別の眼圧について、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験対象眼の眼圧（治験薬投与前）の変化の平均値は、1mmHg を超えなかった。

網膜裂孔/剥離事象：

48 週目及び 60 週目：HDq16 群の 1 例で治験対象眼に重篤な網膜剥離が認められた。本事象は治験薬及び注射手技との関連なしとされた。

白内障事象：

48 週目及び 60 週目：白内障事象の TEAE の発現割合は、約 7%以下で、群間で同様であった。重篤な事象が 1 例（嚢下白内障）に認められ、治験薬又は注射手技に関連なしとされた。その他の事象は非重篤で、2q8 群の核性白内障及び嚢下白内障（同一被験者）を除き、重症度は軽度又は中等度であった。なお、白内障の病歴を有する被験者の割合は高く、2q8 群で 33.5%、本剤群で 36.0%であった。

過敏症事象：

48 週目及び 60 週目：過敏症事象の発現割合は 2%以下であり、群間で同様であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で、治験薬に関連なしとされた。認められた事象は、結膜浮腫、角膜浮腫、そう痒症、発疹、顔面腫脹、眼瞼腫脹及び舌腫脹であった。

APTC 基準で定義された事象及び動脈血栓塞栓事象：

48 週目：潜在的な動脈血栓塞栓事象を、APTC 基準に基づき、盲検下で判定委員会が評価した。APTC 基準で定義された事象の発現割合は約 4%以下であり、群間で同様であった。1%以上の被験者にみられた事象は、急性心筋梗塞（2q8 群）、心停止（2q8 群）、脳血管発作（HDq16 群）及び心筋梗塞（2q8 群）であった。

更に、すべての動脈血栓塞栓事象について解析を行った。動脈血栓塞栓事象の発現割合は約 7%以下で、群間で同様であった。多くの事象は、各 1 例での発現であった。

60 週目：APTC 基準で定義された事象の発現割合は、2q8 群で 3.6%、本剤群で 4.5%であり、群間で同様であった。1%以上の被験者にみられた事象は、急性心筋梗塞（すべての群）、心停止（2q8 群）、脳血管発作（HDq16 群）及び心筋梗塞（すべての群）であった。

更に、すべての動脈血栓塞栓事象について解析を行った。動脈血栓塞栓事象の発現割合は 2q8 群で 6.0%、本剤群で 6.5%であった。いずれの事象も 2%未満での発現であった。

静脈血栓塞栓事象：

48 週目及び 60 週目：静脈血栓塞栓事象として、HDq12 群で肺塞栓症〔2 例（0.6%）、重篤〕及び深部静脈血栓症〔1 例（0.3%）、非重篤〕がみられた。いずれの事象も治験薬に関連なしとされた。なお、これらの被験者は、静脈血栓塞栓事象の病歴（肺塞栓症、深部静脈血栓症）、肥満、赤血球増加症、うっ血性心不全、40 歳超及び糖尿病などの静脈血栓塞栓事象の発症に関する高リスクのプロファイルを有していた。

高血圧事象：

48 週目：高血圧事象の TEAE の発現割合は、2q8 群でも本剤群でも 12.0%であった。なお、いずれの群でも 70%超の被験者が高血圧の病歴を有していた。重篤な事象が 2q8 群の 2 例（高血圧及び高血圧緊急症）、HDq12 群の 1 例（高血圧緊急症）及び HDq16 群の 2 例（高血圧及び高血圧切迫症）で報告された。48 週目までの、ベースラインからの血圧変化の平均値は、収縮期血圧で 3mmHg 以下、拡張期血圧で 1mmHg 以下であり、臨床的に意味のある血圧上昇の傾向はみられな

かった。臨床的に意味がある可能性のある治験薬投与下での収縮期血圧及び拡張期血圧（事前に規定）を示した被験者の割合は、群間で同様であった。

60 週目：高血圧事象の TEAE の発現割合は、2q8 群で 13.8%、本剤群で 14.3%であった。重篤な事象が 2q8 群の 2 例（高血圧及び高血圧緊急症）、HDq12 群の 1 例（高血圧緊急症）及び HDq16 群の 2 例（高血圧及び高血圧切迫症）で報告された。60 週目までの、ベースラインからの血圧変化の平均値に臨床的に意味のある血圧上昇の傾向はみられなかった。臨床的に意味がある可能性のある治験薬投与下での収縮期血圧及び拡張期血圧（事前に規定）を示した被験者の割合は、群間で同様であった。

眼以外の出血事象：

48 週目：眼以外の出血事象の TEAE の発現割合は 2q8 群で 3.6%、本剤群で 1.4%であった。重篤な事象は 2q8 群（くも膜下出血）及び HDq12 群（切開部位出血、くも膜下出血及び血腫）で報告された。治験薬に関連ありとされた事象はなく、多くの事象は被験者の併存疾患に関連すると考えられた。

60 週目：眼以外の出血事象の TEAE の発現割合は 2q8 群で 3.6%、本剤群で 2.0%であった。重篤な事象は 2q8 群（くも膜下出血）及び HDq12 群（切開部位出血、直腸出血、くも膜下出血及び血腫）で報告された。治験薬に関連ありとされた事象はなく、多くの事象は被験者の併存疾患に関連すると考えられた。

2.5.5.2.4　臨床検査及びその他の安全性評価項目

参照項目：2.7.4.B.3、2.7.4.B.4

2.5.5.2.4.1　臨床検査値

いずれの群でも、血液学的検査、血液生化学検査（HbA1c を含む）及び尿検査パラメータに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.2.4.2　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目

いずれの群においても、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。血圧の結果は 2.5.5.2.3.5 を参照のこと。

PHOTON 試験では抗薬物抗体の測定を行った。結果は 2.5.3.2 を参照のこと。

2.5.5.2.5　日本人集団における安全性

参照項目：2.7.4.B

PHOTON 試験の SAF（658 例）において、日本人被験者が 74 例（2q8 群 20 例、HDq12 群 37 例、HDq16 群 17 例）含まれた。治験薬の曝露状況、人口統計学的及びその他の特性については、2.5.4.3.3.6 を参照のこと。

治験対象眼の TEAE（2q8 群 30.0%、HDq12 群 32.4%、HDq16 群 35.3%）及び眼以外（60.0%、51.4%、64.7%）の発現割合は群間で大きな差はなく、全体集団とも同様であった。認められた TEAE に全体集団と意味のある違いは認められなかった。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は 2q8 群の 2 例（10.0%）に認められ、当該事象は網膜動脈狭窄、霧視、硝子体混濁及び眼圧低下（各 1 例）であった。注射手技と関連のある TEAE は

HDq12 群で 4 例（10.8%）、HDq16 群で 1 例（5.9%）に認められ、治験手順と関連のある TEAE の発現はなかった。

治験薬と関連のある眼以外の TEAE 及び注射手技と関連のある眼以外の TEAE の発現はなかった。治験手順と関連のある眼以外の TEAE は本剤群の 2 例（3.7%）に認められた。

死亡に至った有害事象の発現はなかった。60 週目でも死亡に至った有害事象の発現はなかった。

治験対象眼の重篤な TEAE の発現はなかった。眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 1 例（5.0%）、本剤群で 4 例（7.4%）に認められた。当該事象は 2q8 群では心不全、本剤群では腸閉塞、胆石症、神経障害性関節症、胃癌、遠隔転移を伴う肝癌及び手根管症候群（各 1 例）であった。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順との関連はなかった。60 週目でも、治験対象眼の重篤な TEAE の発現はなかった。眼以外の重篤な TEAE は、60 週目では 2q8 群で 2 例（10.0%）、本剤群で 5 例（9.3%）に認められ、48 週目から追加された事象は蜂巣炎（2q8 群の 1 例）及び 2 型糖尿病（HDq12 群の 1 例）であった。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順との関連はなしとされた。

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE 及び眼以外の TEAE の発現はなかった。60 週目でも、治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE 及び眼以外の TEAE の発現はなかった。

器官別大分類別及び症候群別の有害事象について、日本人特有の懸念すべき事象や傾向は認められなかった。

臨床検査及びその他の安全性評価項目について、臨床的に意味のある全体集団と異なる傾向は認められなかった。

以上、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明らかな差はなく、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.3　特別な患者集団及び状況下における安全性

参照項目：2.7.4.A.6、2.7.4.B.6

本剤による薬物相互作用試験は実施しなかった。いずれの試験でも、妊娠や治験対象眼への過剰投与の報告はなかった。アフリベルセプト投与は、薬物乱用につながるものではなかった。これまでに、アフリベルセプトの投与中止後に反跳現象が生じる可能性を示す証拠は得られていない。IVT 投与後又は眼科的検査の後に一時的に視力障害が生じる可能性があるため、アフリベルセプト投与は自動車の運転や機械操作に限定的な影響を及ぼす可能性がある。視覚機能が十分回復するまでは自動車の運転や機械操作を行うべきではない。

2.5.5.3.1　内因性要因

PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、治験対象眼における TEAE 及び眼以外の TEAE について、部分集団（年齢、性別、人種、民族、並びに高血圧、脳血管疾患及び虚血性心疾患の病歴、腎機能障害、肝機能障害、地域）間で発現割合は同様であり、臨床的に意味のある違いは示唆されなかった。

2.5.5.3.2　外因性要因

注目すべき外因性要因は事前に特定しなかった。

2.5.5.4　市販後データ

本剤の製造販売承認申請時点において、いずれの国でも製造販売承認は得られていないため、市販後データは存在しない。アフリベルセプト 2mg の市販後データについては、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）/PSUR を参照のこと。日本においては、アフリベルセプト 2mg における既承認効能効果である「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」及び「糖尿病黄斑浮腫」に対する再審査が終了しており、2022 年 9 月 7 日付で「効能又は効果、用法及び用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果を得ている（薬生薬審発 0907 第 1 号）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

nAMD 及び DME は網膜疾患で、無治療の場合は失明に至る可能性がある。nAMD 及び DME の疾患背景は、2.5.1.1 に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

nAMD 及び DME の治療は本質的に長期にわたり、抗 VEGF 薬が標準治療と考えられている。nAMD 及び DME における現在の治療の概要は、2.5.1.2 に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤の目標適応症は、検証試験である PULSAR 試験及び PHOTON 試験の試験対象集団を反映している。これら 2 つの国際共同試験では、約 1,660 例の nAMD 患者又は DME 患者を対象とし、本剤投与がアフリベルセプト 2mg 投与と比較して BCVA 文字数の変化量において非劣性であるかを検証するという主要目的は達成され、かつ、本剤群で多くの被験者（nAMD：83.3%；表 2.5.6-1、DME：92.8%；表 2.5.6-2）が 12 週間以上の投与間隔を維持していた。48 週目までの評価では、HDq12 群及び HDq16 群はアフリベルセプト 2mg 群と比較して少ない投与回数で、視力改善効果において本剤群のアフリベルセプト 2mg 群に対する非劣性が示された。有効性の結果は、事前に規定した部分集団間で一貫していた。PULSAR 試験及び PHOTON 試験の両試験において、本剤は BCVA 文字数の改善に加えて、中心網膜厚の減少ももたらした。また一般的に、OCT 検査に基づいた滲出液の有無は、網膜の専門医によって、治療における臨床的判断の主な根拠として用いられている。PULSAR 試験において、本剤群の方が 16 週目に網膜滲出液が認められない被験者の割合が多かったことは、本剤がアフリベルセプト 2mg と比べ、投与間隔の延長だけではない更なるベネフィットを有することを示唆している。両試験におけるその他の評価項目では、2q8 群と比較して投与間隔を延長した HDq12 群及び HDq16 群で同様の試験成績であることが示唆され、2q8 群と比較してより長い投与間隔で本剤を使用することのベネフィットに関してさらなるエビデンスが示された。48 週目までの結果において、HDq12 群及び HDq16 群で投与間隔を 8 週間ごとへ短縮する必要があった被験者は少数であった。また、52 週目以降は 16 週よりも長い投与間隔にすることが可能であり、60 週目に、投与間隔を 20 週間ごとに延長すると判断されていた被験者の割合は、PULSAR 試験 HDq16 群で 38.5%、PHOTON 試験の HDq16 群で 34.2%であった。投与頻度の減少は患者にとって臨床的に重要であり、頻繁な投与による負担が治療コンプライアンスの重大な妨げとなり、視力改善効果が得られなくなる可能性がある。本剤による投与間隔の延長により、患者、介護者、医療従事者及び医療制度における負担軽減が期待される。PULSAR 試験及び PHOTON 試験で認められた良好な結果は、本剤の申請用法用量を支持するデータであった（2.5.4.4）。

アフリベルセプトの高用量の影響を考慮した薬物動態モデルに基づき、本剤はアフリベルセプト 2mg と比較して作用持続時間を延長することが予測された。試験データの薬物動態解析結果は、この予測を支持するとともに、本剤投与時には遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが低く、このことが効果持続時間のさらなる延長に寄与していることを示し、達成された有効性の結果を全面的に説明し裏付けている。

主な副次的評価項目も両試験で達成された。PULSAR 試験では、アフリベルセプト 2mg と比較して、本剤で 16 週目に網膜滲出液が認められない被験者の割合が高かった（表 2.5.6-1）。また、PHOTON 試験では、DRSS がベースラインから 2 段階以上の改善を示した被験者の割合に関し、

HDq12 群における 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 15%）が示された。HDq16 群においても DRSS の改善はみられたものの、2q8 群に対する非劣性は示されなかった（表 2.5.6-2）。HDq16 群で 2 段階以上の改善を示した被験者がより少数となったことについて、ベースラインの DR の重症度が軽症から中等度（DRSS スコアが 43 以下）であった被験者の割合が、HDq16 群で 2q8 群及び HDq12 群に比べてやや高かったことが影響した可能性がある。

表 2.5.6-1 nAMD 患者における結果（PULSAR 試験）

Effect		Outcome				References
		2q8 N = 336	**HDq12** N = 335	**HDq16** N = 338	**Pooled HD** N = 673	
***Favorable effects** in study eye*						
Number of injections						
Week 48	Mean (± SD)	6.7 (± 0.8)	5.9 (± 0.8)	5.1 (± 0.8)	5.5 (± 0.9)	2.7.4.A.1.2.2.1
	Median (min; max)	7.0 (1; 8)	6.0 (1; 7)	5.0 (1; 7)	6.0 (1; 7)	
Week 60	Mean (± SD)	8.5 (± 1.3)	6.9 (± 1.1)	6.0 (± 1.1)	6.5 (± 1.2)	2.7.4.A.1.2.2.1
	Median (min; max)	9.0 (1; 10)	7.0 (1; 9)	6.0 (1; 9)	6.0 (1; 9)	
Participants maintaining specified dosing interval (%)						
Week 48	≥ q12	-	79.4%	87.2%	83.3%	2.7.3.A.2.1.1.4
	q16	-	-	76.6%	-	
Week 60	≥ q12	-	77.8%	85.4%	81.6%	
	q16	-	-	74.1%	-	
BCVA (letters)						
Week 48 *Primary endpoint*						2.7.3.A.2.1.2.1
LS-mean change from BL (SE)		7.03 (0.74)	6.06 (0.77)	5.89 (0.72)	-	
Estimate for contrast (2-sided 95% CI)		-	−0.97 (−2.87, 0.92)	−1.14 (−2.97, 0.69)	-	
Non-inferiority test, MMRM (1-sided, 4-letter margin, p-value)		-	p = 0.0009	p = 0.0011	-	
Week 60 *Key secondary endpoint*						2.7.3.A.2.1.2.2.1
LS-mean change from BL (SE)		7.23 (0.68)	6.37 (0.74)	6.31 (0.66)	-	
Estimate for contrast (2-sided 95% CI)		-	-0.86 (-2.57,0.84)	-0.92 (-2.51,0.66)	-	
Non-inferiority test, MMRM (1-sided, 4-letter margin, p-value)		-	p = 0.0002	p < 0.0001	-	
No IRF and no SRF in central subfield at Week 16 *Key secondary endpoint*						2.7.3.A.2.1.2.2.2
Percentage of participants		51.6%	61.6%	65.0%	63.3%	
Difference HD versus 2q8 (%) (2-sided 95% CI)		-	-	-	11.73 (5.26, 18.20)	
Superiority test, CMH (1-sided, p-value)		-	-	-	p = 0.0002	
***Unfavorable effects through Week 48** (% participants)*						
Serious ocular TEAEs (study eye)		0.6%	1.8%	1.5%	1.6%	2.7.4.A.2.1
Intraocular inflammation (study eye)		0.6%	1.2%	0.3%	0.7%	
Deaths (AEs with fatal outcome)		1.5%	0.9%	0.3%	0.6%	
Serious non-ocular TEAEs		13.7%	10.1%	9.5%	9.8%	
Hypertension events		3.6%	4.8%	4.7%	4.8%	
Adjudicated APTCs		1.5%	0.3%	0.6% [a]	0.4%	
***Unfavorable effects through Week 60** (% participants)*						
Serious ocular TEAEs (study eye)		1.2%	2.1%	2.1%	2.1%	2.7.4.A.2.1
Intraocular inflammation (study eye)		1.2%	1.2%	0.3%	0.7%	
Deaths (AEs with fatal outcome)		1.5%	0.9%	0.6%	0.7%	
Serious non-ocular TEAEs		15.8%	12.2%	12.1%	12.2%	
Hypertension events		4.8%	6.9%	6.5%	6.7%	
Adjudicated APTCs		2.4%	0.3%	0.6%	0.4%	

See Definitions of terms for description of treatment arms.

q12 = every 12 weeks; q16 = every 16 weeks; AE = adverse event; APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration; BCVA = best corrected visual acuity; BL = baseline; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HD = high dose; IRF = intraretinal fluid; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed model for repeated measurements; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; SD = standard deviation; SE = standard error; SRF = subretinal fluid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] There was 1 additional APTC event in a participant treated with HD aflibercept. This event was not flagged correctly in the database and is not displayed in the statistical tables.

表 2.5.6-2 DME 患者における結果（PHOTON 試験）

Effect		Outcome				References
		2q8 N = 167	**HDq12** N = 328	**HDq16** N = 163	**Pooled HD** N = 491	
***Favorable effects** in study eye*						
Number of injections						
Week 48	Mean (± SD)	7.7 (± 0.98)	5.7 (± 0.96)	4.9 (± 0.61)	5.5 (± 0.93)	2.7.4.B.1.2.2
	Median (min; max)	8.0 (1; 8)	6.0 (1; 7)	5.0 (1; 7)	6.0 (1; 7)	
Week 60	Mean (± SD)	9.5 (± 1.42)	6.6 (± 1.26)	5.9 (± 0.82)	6.4 (± 1.19)	2.7.4.B.1.2.2
	Median (min; max)	10.0 (1; 10)	7.0 (1; 9)	6.0 (1; 9)	7.0 (1; 9)	
Participants maintaining specified dosing interval (%)						
Week 48	≥ q12	-	91.0%	96.2%	92.8%	2.7.3.B.2.1.1.4
	q16	-	-	89.1%	-	
Week 60	≥ q12	-	90.3%	93.4%	91.4%	
	q16	-	-	85.5%	-	
BCVA (letters)						
Week 48 *Primary endpoint*						2.7.3.B.2.1.2.1
LS-mean change from BL (SE)		8.67 (0.73)	8.10 (0.61)	7.23 (0.71)	-	
Estimate for contrast (2-sided 95% CI)		-	−0.57 (−2.26,1.13)	−1.44 (−3.27,0.39)	-	
Non-inferiority test, MMRM (1-sided, 4-letter margin, p-value)		-	p < 0.0001	p = 0.0031	-	
Week 60 *Key secondary endpoint*						2.7.3.B.2.1.2.2.1
LS-mean change from BL (SE)		9.40 (0.77)	8.52 (0.63)	7.64 (0.75)	-	
Estimate for contrast (2-sided 95% CI)		-	-0.88 (-2.67, 0.91)	-1.76 (-3.71, 0.19)	-	
Non-inferiority test, MMRM (1-sided, 4-letter margin, p-value)		-	p = 0.0003	p = 0.0122	-	
≥ 2-step DRSS improvement from BL at Week 48 *Key secondary endpoint*						2.7.3.B.2.1.2.2.2
Proportion of participants		26.6%	29.0%	19.6%	-	
Adjusted difference (%) (2-sided 95% CI) Non-inferiority margin = 15%		-	1.98 (−6.61, 10.57)	−7.52 (−16.88, 1.84)	-	
***Unfavorable effects through Week 48** (% participants)*						
Serious ocular TEAEs (study eye)		0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	2.7.4.B.2.1
Intraocular inflammation (study eye)		0.6%	1.2%	0	0.8%	
Deaths (AEs with fatal outcome)		2.4%	2.7%	1.8%	2.4%	
Serious non-ocular TEAEs		15.6%	15.9%	13.5%	15.1%	
Hypertension events		12.0%	11.0%	14.1%	12.0%	
Adjudicated APTCs		3.6%	2.4%	4.3%	3.1%	
***Unfavorable effects through Week 60** (% participants)*						
Serious ocular TEAEs (study eye)		0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	2.7.4.B.2.1
Intraocular inflammation (study eye)		0.6%	1.2%	0.6%	1.0%	
Deaths (AEs with fatal outcome)		3.0%	2.7%	2.5%	2.6%	
Serious non-ocular TEAEs		19.2%	18.6%	16.6%	17.9%	
Hypertension events		13.8%	12.8%	17.2%	14.3%	
Adjudicated APTCs		3.6%	4.0%	5.5%	4.5%	

See Definitions of terms for description of treatment arms.

q12 = every 12 weeks; q16 = every 16 weeks; AE = adverse event; APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration; BCVA = best corrected visual acuity; BL = baseline; CI = confidence interval; DME = diabetic macular edema; DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale; HD = high dose; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed model for repeated measurements; SD = standard deviation; SE = standard error; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.6.3 リスク

PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、60 週目までの眼及び眼以外の TEAE の発現割合及び種類は群間で同程度であり、本剤群において用量依存的な有害作用又は安全性成績は認められなかった。本剤の忍容性は良好で、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった。眼及

び眼以外の重篤な TEAE は、被験者の年齢、基礎疾患又はアフリベルセプト 2mg の臨床使用経験においてよく知られている既知の安全性プロファイルに概ね合致していた。60 週目までに治験薬と関連ありと判断された死亡は報告されなかった。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験より報告された臨床的に意義のある TEAE の解析（安全性に関する事象）では、既承認のアフリベルセプト 2mg 投与で知られている以上の新たな安全性シグナルは特定されなかった。本剤を IVT 投与した被験者の 2%以上で報告された最もよくみられた副作用は、結膜出血、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、眼圧上昇であった。

眼内炎症反応の発現割合は低く、群間で同様であり、いずれの試験においても眼内炎又は閉塞性網膜血管炎の報告はなかった（nAMD：表 2.5.6-1、DME：表 2.5.6-2）。眼圧に関しては、いずれの投与群においても、60 週目までの治験対象眼の注射前の眼圧のベースライン値からの変化の平均値又は中央値に臨床的に意味のある傾向は認められず、事前に規定した眼圧基準に合致する被験者の割合は、群間で同様であった。

治験責任（分担）医師により注射手技と関連があると判断された治験対象眼における重篤な TEAE は、本剤 IVT 投与を受けた nAMD 患者で閉塞隅角緑内障、皮膚裂傷、眼圧上昇が各 1 例及び DME 患者で眼圧上昇が 1 例であった。

APTC 基準で定義された事象及び高血圧関連事象の発現割合は群間で同様であり、60 週間の試験期間を通じて、いずれの時点においても収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇傾向は認められなかった。

免疫原性のリスクは低いと考えられる。本剤の安全性プロファイルに臨床上有意な影響を及ぼすような ADA 陽性反応は認められなかった。

更に、第Ⅱ相試験である CANDELA 試験における安全性成績は、PULSAR 試験及び PHOTON 試験における安全性成績と一貫していた。新たな副作用は認められなかった。PULSAR 試験及び PHOTON 試験において引き続き安全性情報を収集する。

本剤は、添付文書（案）の注意事項及び推奨事項を遵守して投与することにより、nAMD 患者及び DME 患者に対して管理可能かつ許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられる。しかしながら、本剤が新剤型医薬品であること及び新たな用法用量を設定することを踏まえ、本剤においても現行のアフリベルセプト医薬品リスク管理計画に設定されている安全性検討事項を設定し、市販後における本剤の安全性について監視していく予定である。日本においては、PULSAR 試験及び PHOTON 試験を市販後も製造販売後臨床試験として継続し、本剤の重要な安全性リスクについて引き続き確認するとともに、市販直後調査、通常の安全性監視活動及びリスク最小化活動により、市販後の安全性を担保できると考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤の臨床開発プログラムにより、本剤の臨床的なベネフィット及び安全性に関する頑健なエビデンスが示された（nAMD：表 2.5.6-1、DME：表 2.5.6-2）。それぞれの目標適応症を支持するために、大規模な国際共同検証試験を実施した。有効性の主要評価項目の良好な結果は、有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の良好な結果によって裏付けられ、有効性の結果は事前に規定した部分集団間で一貫していた。本剤を IVT 投与した際の安全性プロファイルは、アフリベルセプト 2mg の広範な臨床開発及び実臨床での使用経験に基づく十分に確立された安全性プロファイルと一致していた。更に、第Ⅱ相試験である CANDELA 試験の安全性データは、nAMD 患者を対象とした検証試験で得られた結果を支持するものであった。

本剤の IVT 投与は、現在の標準治療であるアフリベルセプト 2mg の確立された有効性及び安全性プロファイルを維持しつつ、投与頻度を減らすことにより nAMD 患者及び DME 患者における重要なアンメットニーズに対応する。また、投与頻度の減少により、患者だけでなく、介護者、医療従事者及び医療制度における負担軽減が期待される。

投与容量の増加（アフリベルセプト 2mg の 50μL に対し本剤 70μL）による臨床的に意味のある眼圧変動は認められなかった。全身性の事象（例：高血圧、APTC 基準で定義した事象）又は免疫原性に関して、本剤とアフリベルセプト 2mg の間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。本剤は、アフリベルセプト 2mg で確立された安全性プロファイルを変えることなく、作用持続時間を延長することにより、アフリベルセプト 2mg を超える利点を持ちながら、総合的に良好なベネフィット・リスク・バランスを実現している。

全体的なベネフィット・リスク評価の結論

全体として、nAMD 患者及び DME 患者を対象に本剤を IVT 投与した際の有効性及び安全性が示された。2つの大規模な検証試験である PULSAR 試験及び PHOTON 試験で示された好ましい結果から、本剤の総合的なベネフィット・リスク評価は良好であった。

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」を申請効能効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.7 参考文献

1) Schmidt-Erfurth UM et al., Acta Ophthalmol Scand 2007:85:486-494

2) Mittra RA et al., Minn Med 2009:92:41-44

3) Jager RD et al., N Engl J Med 2008:358:2606-2617

4) Hadziahmetovic M et al., Front Cell Dev Biol 2021:8:612812

5) Miller JW, Am J Ophthalmol 2013:155:1-35.e13

6) Bressler NM et al., Arch Ophthalmol 1987:105:209-213

7) Flores R et al., Ophthalmologica 2021:244:495-511

8) Cruess A et al., Can J Ophthalmol 2007:42:836-843

9) Wong WL et al., Lancet Glob Health 2014:2:e106-116

10) Morizane Y et al., Jpn J Ophthalmol 2019:63:26-33

11) Oshima Y et al., Br J Ophthalmol 2001:85:1153-1157

12) 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) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/2434> (Accessed 2022 Nov 17)

13) 安田美穂、あたらしい眼科 2016:33:1247-1251

14) 尾花明、眼科 2016:58:1531-1536

15) Ciardella AP et al., Surv Ophthalmol 2004:49:25-37

16) Maruko I et al., Am J Ophthalmol 2007:144:15-22

17) Cohen SY et al., Br J Ophthalmol 2007:91:1173-1176

18) Danaei G et al., Lancet 2011:378:31-40

19) WHO, Diabetes <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=In%202017%20there%20were%209,%2C%20vision%20changes%2C%20and%20fatigue> (Accessed 2022 Dec 2)

20) 厚生労働省、平成 23 年 (2011) 患者調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/dl/04.pdf> (Accessed 2022 Nov 17)

21) 厚生労働省、平成 26 年 (2014) 患者調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf> (Accessed 2022 Nov 17)

22) 厚生労働省、平成 29 年 (2017) 患者調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/05.pdf> (Accessed 2022 Nov 17)

23) Aiello LP, N Engl J Med 2005:353:839-841

24) Aiello LP et al., N Engl J Med 1994:331:1480-1487

25) Albert DM, Principles and Practice of Ophthalmology 2nd ed, Philadelphia WB Saunders CO 2000:2995-3018

26) Praidou A et al., Current Eye Res 2009:34:152-161

27) Gündüz K et al., Compr Ophthalmol Update 2007:8:245-256

28) ETDRS Research Group, Arch Ophthalmol 1985:103:1796-1806

29) Schimel AM et al., Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011:42 Suppl:S41-55

30) Antcliff RJ et al., Semin Ophthalmol 1999:14:223-232

31) Bringmann A et al., Ophthalmic Res 2004:36:241-249

32) Pendergast SD, Curr Opin Ophthalmol 1998:9:71-75

33) Cheung N et al., Lancet 2010:376:124-136

34) Klein R et al., Arch Ophthalmol 1984:102:527-532

35) Moss SE et al., Ophthalmology 1994:101:1061-1070

36) Moss SE et al., Ophthalmology 1998:105:998-1003

37) Sivaprasad S et al., Surv Ophthalmol 2012:57:347-370

38) Bandello F et al., Eye (Lond) 2012:26:485-493

39) Ciulla TA et al., Diabetes Care 2003: 26:2653-2664

40) Yau JWY et al., Diabetes Care 2012:35:556-564

41) 川崎良、日本の眼科 2008:79:23-27

42) 日本眼科医会、糖尿病網膜症 働き盛りの約 300 万人が発症 毎年約 3,000 人が失明～眼科治療技術の進歩により視力回復が可能に～ 2005

43) 中野早紀子、第 114 回日本眼科学会総会 2010:135

44) Schmidt-Erfurth U et al., Br J Ophthalmol 2014:98:1144-1167

45) Penn JS et al., Prog Retin Eye Res 2008 :27:331-371

46) Romero-Aroca P, Diabetes Care 2010:33:2484-2485

47) Wang X et al., Taiwan Journal of Ophthalmology 3 2013:128-133

48) Aiello LP et al., Proc Natl Acad Sci USA 1995:7:10457-10461

49) Apte RS et al., Cell 2019:176:1248-1264

50) アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL 審議結果報告書 (2012 年 9 月 7 日)

51) Klein R et al., JAMA 1988:260:2864-2871

52) Tapp RJ et al., Diabetes Care 2003:26:1731-1737

53) Wong TY et al., Ophthalmology 2008:115:1869-1875

54) Wang FH et al., Ophthalmology 2009:116:461-467

55) 安田美穂、あたらしい眼科 2011:28:25-29

56) Yoshida Y et al., Diabetes Res Clin Pract 2001:51:195-203
57) Okudaira M et al., J Diabetes Complications 2000:14:281-287
58) 髙橋寛二ら、日眼会誌 2012:116:1150-1155
59) 高橋寛二ら、日本会誌 2008:112:1076-1084
60) 緒方奈保子、日眼会誌:2017:121:565-575
61) Solomon SD et al., Diabetec Care 2017:40:412-418
62) Schmidt-Erfurth U et al., Ophthalmologica 2017:237:185-222
63) Sugimoto M et al., J Diabetes Investig 2019:10:475-483