2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤間の分析的同等性/同質性及び製造方法変更の程度に関する概括評価 3
2.7.1.1.2　製剤の概要 3
2.7.1.1.3　薬物濃度及び抗体測定法 4
2.7.1.1.3.1　遊離型アフリベルセプト測定法の特性 6
2.7.1.1.3.2　アフリベルセプト複合体測定法の特性 6
2.7.1.1.3.3　結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトの算出 6
2.7.1.1.3.4　抗アフリベルセプト抗体測定法の特性 6
2.7.1.1.3.5　中和抗アフリベルセプト抗体測定法の特性 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.3.1　結論 7
2.7.1.4　付録 7
参考文献一覧 7

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
AMD CTD	-	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する初回承認申請書添付資料
AR	analyte recovery	分析物回収率
CCP	confirmation cut point	確認カットオフ値
CF	cut point factor	カットオフ係数
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
CV	coefficient of variation	変動係数
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
NAb	neutralizing anti-drug antibody	中和抗薬物抗体
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
ROP CTD	-	未熟児網膜症に対する既承認申請書添付資料
TCF	titer cut point factor	力価カットオフ係数
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

成人におけるアフリベルセプトの生物薬剤学的プロファイルは広範囲に検討されており、これまでの医薬品製造販売承認申請添付資料において詳細に報告している〔中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（AMD）に対する初回承認申請書添付資料（以下、AMD CTD）2.7.1〕。アフリベルセプトは用量 2mg の製剤（濃度 40mg/mL、本邦における販売名『アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL』：以下、アフリベルセプト 2mg）が、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD 及び糖尿病黄斑浮腫（DME）を含む複数の効能効果で承認され、市販されている。

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.と Bayer 社は、既承認のアフリベルセプト 2mg とは異なる高用量のアフリベルセプト（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。滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 20968（PULSAR 試験）〕及び第Ⅱ相試験〔試験 21086（CANDELA 試験）〕、DME 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験〔試験 21091（PHOTON 試験）〕を実施し、その成績に基づき中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD 及び DME を申請効能効果として承認申請を行うこととした。

本剤と既承認のアフリベルセプト 2mg は同じ原薬を含むが、添加剤組成及び濃度が異なるのに加え、投与用量、投与スケジュール、投与回数及び投与容量が異なる。本剤に対する製剤開発の詳細は、2.3.P.2 に記載する。

2.7.1 では、製剤開発の概要、並びに PULSAR 試験、PHOTON 試験及び CANDELA 試験で用い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〔内因性血管内皮細胞増殖因子（VEGF）とアフリベルセプトが結合した複合体〕の生体試料中濃度測定法、並びにヒト血清中のアフリベルセプトに対する抗薬物抗体（ADA）及び中和抗薬物抗体（NAb）の定量に用いた生体試料分析法について要約する。なお、今回の申請のために新たな生物製剤学試験は実施されていないことから、2.7.1.2 及び 2.7.1.3 には特に記載しない。

2.7.1.1.1　製剤間の分析的同等性/同質性及び製造方法変更の程度に関する概括評価

参照項目：2.3.S.2.6

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 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]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。

2.7.1.1.2　製剤の概要

参照項目：2.3.P

本剤は、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硝子体内注射用無菌溶液であり、ガラス製バイアルに充填し、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。

2.7.1.1.3　薬物濃度及び抗体測定法

PULSAR 試験、PHOTON 試験及び CANDELA 試験では、バリデーションされた蛍光酵素免疫測定法（ELISA）を用いて血漿中の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（2.7.1.1.3.1 及び 2.7.1.1.3.2）。

臨床試験で用い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生体試料中濃度分析法の要約を表 2.7.1.1-1 に示す。アフリベルセプト複合体中のアフリベルセプト当量（結合型アフリベルセプト）及び総アフリベルセプト濃度の算出については 2.7.1.1.3.3 に記載する。

また、アフリベルセプトは体内に投与される他のすべてのタンパク質と同様に免疫反応を誘導し、その結果として ADA が生じる可能性がある。そこで、PULSAR 試験及び PHOTON 試験ではバリデーションされた生体試料分析法を用いて免疫原性（ADA 及び NAb）を薬物の血漿中濃度とともに評価した。

臨床試験で用いた免疫原性の生体試料分析法の要約を表 2.7.1.1-2 に示す。臨床試験において、ブリッジングイムノアッセイ法による ADA 測定法を用いてアフリベルセプトの免疫原性を評価した（2.7.1.1.3.4）。ADA 測定法で陽性であった試料については NAb 測定法で分析することにより、更に特徴付けを行った。NAb 測定法は試料中の ADA の中和活性を評価する非定量的リガンド結合 ELISA である（2.7.1.1.3.5）。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.1.1-1　臨床試験で用い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生体試料中濃度分析法の要約

Validation/ Characterization Report Location	Analyte	Matrix	Calibration Range (ng/mL)	LLOQ Sensitivity (ng/mL)	Intra-run Accuracy (%AR)	Intra-run Precision (CV%)	Inter-run Accuracy (%AR)	Inter-run Precision (CV%)	Clinical Studies
VGFT-AV-16174-VA-01V1 ROP CTD Module 5.3.1.4.1 R-13942	Free aflibercept	Human Plasma (CTAD)	1.56 – 100	15.6	82 – 102	1 – 15	87 – 98	2 – 6	20968 (PULSAR) 21091 (PHOTON) 21086 (CANDELA)
VGFT-AV-21020-VA-01V1 Module 5.3.1.4.1 R-14361	Free aflibercept	Human Plasma (sodium citrate)	1.56 – 100	15.6	86 – 122	1 – 9	93 –113	5 – 8	
VGFT-AV-17013-VA-01V1 ROP CTD Module 5.3.1.4.3 R-13944	Bound aflibercept	Human Plasma (CTAD)	3.13 – 200	31.3	90 – 111	1 – 10	98 – 103	3 – 6	
VGFT-AV-21022-VA-01V1 Module 5.3.1.4.2 R-14362	Bound aflibercept	Human Plasma (sodium citrate)	3.13 – 200	31.3	79 – 99	0 – 6	86 – 92	5 – 6	

LLOQ = lower limit of quantitation; %AR = percent analyte recovery; CV% = percent coefficient of variation

表 2.7.1.1-2　臨床試験で用いた ADA 及び NAb の生体試料分析法の概要

Validation/ Characterization Report Location	Analyte	Matrix	Clinical Studies
VGFT-AV-20137-VA-01V1 ROP CTD Module 5.3.1.4.5 R-13939 VGFT-AV-20137-CP01-SR-01V1 Module 5.3.1.4.3 R-14391	Anti-drug antibody	human serum	20968 (PULSAR) 21091 (PHOTON)
VGFT-AV-07023-SA-01V2 ROP CTD Module 5.3.1.4.6 R-13943	Neutralizing antibody	human serum	

2.7.1.1.3.1　遊離型アフリベルセプト測定法の特性

参照項目：ROP CTD 5.3.1.4.1 R-13942
5.3.1.4.1 R-14361

PULSAR 試験、PHOTON 試験及び CANDELA 試験で用いた血漿中遊離型アフリベルセプト濃度測定法は、未熟児網膜症患者を対象とした臨床試験で用いられた測定法と同一であり、詳細は未熟児網膜症（ROP）に対する既承認申請書添付資料（以下、ROP CTD）2.7.1.1.2.1 に記載した。

この測定法は 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）加血漿試料についてバリデーションされたものであった。その後、この測定法はクエン酸ナトリウム加血漿試料についてもバリデーションされた。検量線範囲は 100～1.56ng/mL であった。測定試料が 10 倍希釈されて測定されることを考慮すると、未希釈血漿試料の定量上限（ULOQ）は 1,000ng/mL であり、定量下限（LLOQ）は 15.6ng/mL である。本測定法のパラメータの要約を表 2.7.1.1-1 に示す。

2.7.1.1.3.2　アフリベルセプト複合体測定法の特性

参照項目：ROP CTD 5.3.1.4.3 R-13944
5.3.1.4.2 R-14362

PULSAR 試験、PHOTON 試験及び CANDELA 試験で用いた血漿中アフリベルセプト複合体濃度測定法は、未熟児網膜症患者を対象とした臨床試験で用いられた測定法と同一であり、詳細は ROP CTD 2.7.1.1.2.2 に記載した。

この測定法は 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）加血漿試料についてバリデーションされたものであった。その後、クエン酸ナトリウム加血漿試料についてもバリデーションされた。検量線範囲は 200～3.13ng/mL であった。測定試料が 10 倍希釈されて測定されることを考慮すると、未希釈血漿試料の ULOQ は 2,000ng/mL、LLOQ は 31.3ng/mL である。本測定法のパラメータの要約を表 2.7.1.1-1 に示す。

2.7.1.1.3.3　結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトの算出

結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトの算出方法は ROP CTD 2.7.1.1.2.3 に記載したとおりであり、ROP CTD 提出後、本項に特記すべき更新情報はなかった。結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトの算出方法を以下に要約する。

アフリベルセプト複合体 1μg はアフリベルセプト 0.717μg 及び VEGF 0.283μg に等しいことから、アフリベルセプト複合体濃度に 0.717 を乗じて補正した数値を結合型アフリベルセプト（アフリベルセプト複合体中のアフリベルセプト当量）濃度とした。アフリベルセプト複合体濃度から算出した結合型アフリベルセプトの LLOQ は 22.4ng/mL であった。血漿中の総アフリベルセプト濃度は、血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度と結合型アフリベルセプト濃度を合計して算出した。

2.7.1.1.3.4　抗アフリベルセプト抗体測定法の特性

参照項目：ROP CTD 5.3.1.4.5 R-13939
5.3.1.4.3 R-14391

PULSAR 試験及び PHOTON 試験で用いた ADA 測定法は、未熟児網膜症患者を対象とした臨床試験で用いられた測定法と同一であり、詳細は ROP CTD 2.7.1.1.2.4 に記載した。しかしながら、nAMD 及び DME 患者におけるカットオフ値、すなわち、これらの患者集団における ADA の有無を

スクリーニングするカットオフ係数（CF）、確認カットオフ値（CCP）及び ADA 力価カットオフ係数（TCF）については、ROP CTD 提出後、現在のガイダンス及び業界標準[1, 2, 3, 4]に準拠して決定した。

2.7.1.1.3.5 中和抗アフリベルセプト抗体測定法の特性

PULSAR 試験及び PHOTON 試験で用いた NAb 測定法は、AMD CTD 2.7.1.1.5.5 に記載した過去の臨床試験で用いた測定法と同一の非定量的リガンド結合 ELISA であり、AMD CTD 提出後、本項に特記すべき更新情報はなかった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.3.1 結論

nAMD 及び DME 患者に対する高用量のアフリベルセプトを評価する臨床試験（PULSAR 試験、CANDELA 試験及び PHOTON 試験）で使用された本剤は、HC1 又は HC2 製造工程を用いて製造された。異なる製造工程で製造された製剤の同等性/同質性が確認された。

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測定法を用いて、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、アフリベルセプトに対する免疫原性（ADA 及び NAb）を評価した。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 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。ADA 評価のために用いた測定法により、nAMD 及び DME 患者における治験薬投薬下で発現した ADA 反応を特異的に検出することが可能であった。

2.7.1.4 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Shankar G et al., J Pharm Biomed Anal 2008:48:1267-1281

2) Devanarayan V et al., AAPS J 2017:19:1487-1498

3) EMA, Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins, EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1, CHMP, 2017

4) FDA, Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection, CDER/CBER, 2019

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 3
用語の定義一覧 5
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 背景 6
2.7.2.1.2 薬物動態及び薬力学を検討した試験の概要 7
2.7.2.1.3 薬物動態データの解析 11
2.7.2.1.3.1 分析方法 11
2.7.2.1.3.2 データ収集と解析 11
2.7.2.1.4 母集団薬物動態解析 12
2.7.2.1.5 薬力学データの解析 13
2.7.2.1.6 用量－反応関係及び曝露－反応関係の解析 13
2.7.2.1.7 免疫原性の解析 14
2.7.2.1.7.1 分析方法 14
2.7.2.1.7.2 データ収集と解析 14
2.7.2.1.8 用法用量の選択 15
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.2.2.1 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした試験 15
2.7.2.2.1.1 試験 21086（CANDELA 試験） 15
2.7.2.2.1.2 試験 20968（PULSAR 試験） 16
2.7.2.2.2 糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした試験 17
2.7.2.2.2.1 試験 21091（PHOTON 試験） 17
2.7.2.2.3 母集団薬物動態及び母集団曝露－反応解析 18
2.7.2.2.3.1 母集団薬物動態解析 18
2.7.2.2.3.2 本剤の投与間隔変更に関する曝露－反応解析 22
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.2.3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 23
2.7.2.3.1.1 全試験を通しての薬物動態の概要 23
2.7.2.3.1.2 僚眼投与（両眼投与） 28
2.7.2.3.1.3 吸収及び分布 29
2.7.2.3.1.4 消失 30
2.7.2.3.1.5 用量比例性 32
2.7.2.3.1.6 蓄積率 32
2.7.2.3.1.7 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因 33
2.7.2.3.1.8 特別な集団 44
2.7.2.3.1.9 薬物動態の結論 48

2.7.2.3.2 全試験を通しての薬力学の結果の比較 49
2.7.2.3.3 用量－反応関係及び曝露－反応関係 49
2.7.2.3.3.1 用量－反応関係の記述的評価 49
2.7.2.3.3.2 DRM 基準を適用した被験者におけるモデルに基づく解析..... 51
2.7.2.3.3.3 曝露－反応関係の結論 52
2.7.2.4 特別な試験..... 52
2.7.2.4.1 免疫原性..... 52
2.7.2.4.1.1 免疫原性の結果 53
2.7.2.4.1.2 免疫原性の結論 54
2.7.2.5 結論..... 54
2.7.2.6 付録..... 57
参考文献一覧 75

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
AMD CTD	－	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する初回承認申請書添付資料
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(0-t_{last})	AUC from time zero to t_{last}	投与0時間から最終定量可能時点までのAUC
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除した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
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
C_{last}	plasma concentration of the drug at the last validated measurable time	最終定量可能時点での血漿中濃度
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で除したC_{max}
C_{trough}	Observed trough concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
CRVO	central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DRM	dose regimen modification	用法用量変更
DRMFL	Dose Regimen Modification IVRS/IXRS	－

略語	英語名称	日本語名称
DRMRECFL	Post Dose Regimen Modification IVRS/IXRS	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IVRS/IXRS	interactive response system	自動応答システム
IVT	intravitreal	硝子体内
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
NAb	neutralizing anti-drug antibody	中和抗薬物抗体
nAMD	neovascular (wet) age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PlGF	placental growth factor	胎盤増殖因子
QE	inter-compartmental clearance between ocular compartment and central compartment	眼コンパートメントからのクリアランス
R_A	accumulation ratio	蓄積率
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
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{last}	time of the last point with quantifiable concentration	最終定量可能時間
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TTDRM	Time to DRM	－
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

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）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

アフリベルセプト〔一般名 aflibercept（INN）/アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）〕は、血管内皮増殖因子（VEGF）を阻害する抗 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の亢進を抑制するように設計されている。アフリベルセプト 2mg（40mg/mL）の硝子体内（IVT）投与は、滲出型加齢黄斑変性（nAMD）、糖尿病黄斑浮腫（DME）、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）、網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）、病的近視における脈絡膜新生血管（CNV）及び血管新生緑内障の治療薬として世界の多くの国々で承認されている。

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.及び Bayer 社は、高用量のアフリベルセプトを IVT 投与する高濃度の新規製剤（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。本剤と既承認のアフリベルセプト 2mg は同じ原薬を含むが、添加剤、組成及び濃度が異なるのに加え、投与容量及び投与頻度が異なる。本申請における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（AMD）及び DME である。

2.7.2.1.1 背景

VEGF は、生理的濃度において正常な血管新生と血管の恒常性維持に重要な役割を果たしている。一方、VEGF は病理学的な生成速度及び濃度において、nAMD[1)]、DME[2, 3, 4, 5)]及び網膜静脈閉塞症（CRVO、BRVO）[6, 7)]などの多様な疾患において、病的な血管新生及び過剰な血管透過性を亢進する[8)]。長期にわたって黄斑浮腫が持続すると、特に中心窩網膜の視細胞に永久的な障害が残る可能性が高くなる。これらの病態における黄斑浮腫の治療は必須であるが、十分な視力の改善が得られない患者も存在する。

DME は、主に網膜内の血液網膜関門の破綻とその後の血管外漏出に起因する慢性疾患であり、視力喪失の一因となる網膜や黄斑の浮腫を形成する[2, 5, 9, 10)]。一方、nAMD は視力喪失の一因となる黄斑虚血、CNV 及び黄斑浮腫を来す変性疾患である。nAMD と DME の病理は異なるが、両疾患における眼内 VEGF 濃度の上昇が、視力喪失を含むこれらの病態に関連する既知及び前述の病理学的後遺症の主な要因となっている。

アフリベルセプトは、VEGF 受容体 1 の第 2 免疫グロブリン（Ig）ドメインと VEGF 受容体 2 の第 3 Ig ドメインをヒト IgG1 の定常領域に融合させた組換え融合タンパク質である。アフリベルセプトは二量体糖タンパク質（総分子量約 115kDa）で、VEGF-A 及び胎盤増殖因子（PlGF）-2 と高親和性で結合し、両因子の様々な分子種の生理活性を阻害する。アフリベルセプトは、眼網膜及び脈絡膜血管新生の低酸素誘導性疾患において、網膜浮腫、虚血及び出血に繋がる VEGF を介した新生血管の増殖及び血管透過性の亢進を阻害する。PlGF は単独で VEGFR-1 を活性化し網膜内の炎症反応を促進し、nAMD 及び DME などの病理学的状態において増加することが知られている[8)]。

アフリベルセプトは生体内では遊離型及び結合型として存在する。アフリベルセプトは IVT 投与後、体循環血漿中に活性を有する遊離型（非結合型）として認められる。遊離型アフリベルセプトは VEGF と 1：1 で結合し、安定な VEGF－アフリベルセプト複合体（以下、アフリベルセプト複合体）を形成する。アフリベルセプト複合体は更に別の VEGF と結合することはなく、生物学的には不活性である。遊離型アフリベルセプト濃度は、最高血漿中濃度に達した後、VEGF への結合による消失（標的を介した消失）経路と、タンパク質分解による異化作用を介した非飽和性の消失経路を経て消失する（2.7.2.3.1.4）。血漿中の遊離型アフリベルセプト及び結合型アフリ

ベルセプト（アフリベルセプト複合体濃度に 0.717 を乗じた値として算出）の濃度－時間推移は非線形性の薬物動態を示す。

アフリベルセプトの IVT 投与製剤は、眼を直接の標的として、眼の局所的作用〔最高矯正視力（BCVA）の改善又は中心網膜厚の減少〕を最大に発現させながら、全身作用を最小限に抑えることが可能な製剤として設計されている。nAMD 及び DME の治療薬として現在市販されているアフリベルセプト 2mg の薬物動態及び薬力学作用については、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD 及び DME に対する既承認申請書添付資料（以下、それぞれ AMD CTD 及び DME CTD）にその考察を記載した。nAMD 及び DME 患者にアフリベルセプト 2mg を IVT 投与後、アフリベルセプトは緩やかに体循環血中へ移行した。nAMD 及び DME 患者における体循環血中のアフリベルセプト濃度は、VEGF 阻害による全身作用（血圧上昇など）の発現が危惧される濃度をはるかに下回った（AMD CTD 2.7.2.3.1.1、DME CTD 2.7.2.3.1.1）。nAMD 及び DME 患者に最大 4mg の用量までアフリベルセプトを IVT 投与した後にも、血圧への作用は観察されなかった（AMD CTD 2.7.2.3.3.3、DME CTD 2.7.2.3.3.2）。遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量を人種間（日本人及び非日本人集団の比較を含む）で比較したところ、nAMD 及び DME 患者のいずれにおいても臨床的に意味のある影響は示唆されなかった（AMD CTD 2.7.2.3.1.3、DME CTD 2.7.2.3.1.2）。

現在市販されているアフリベルセプト 2mg を含む抗 VEGF 薬の IVT 投与は、nAMD 及び DME の治療に有効で忍容性も良好である。しかしながら、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、DME では 5 ヵ月投与し、その後は 2 ヵ月ごとの頻回で長期間の IVT 投与が必要であり、患者、医師及び介護者にとって大きな負担となっている。訓練を受けた医師による患者への IVT 投与は比較的日常的なものとなってきたが、注射手技に関連するリスクを伴い、頻回な投与は依然として負担となる。したがって、IVT 投与の頻度を減少させながら、現在の標準治療に匹敵する、又はそれを超える治療法が継続的に必要とされている。こうしたことから、本剤が新規製剤として開発された。本剤の臨床開発プログラムの目的は、4 週ごとの初回投与後、12 週又は 16 週間ごとのより長い投与間隔で、投与回数を減少させて本剤を投与したときの安全性及び有効性を、アフリベルセプト 2mg の 4 週ごとの初回投与後 8 週ごとの投与と比較して評価することである。

本剤の薬物動態、薬力学及び免疫原性は、nAMD 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験である試験 21086（CANDELA 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験である試験 20968（PULSAR 試験）、並びに DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験である試験 21091（PHOTON 試験）の 3 試験に基づき評価した。各試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に、試験デザイン及び結果の概要を 2.7.2.2 に示す。

2.7.2.1.2 薬物動態及び薬力学を検討した試験の概要

本剤の臨床薬理プログラムの目的は、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、アフリベルセプト 2mg と比較して評価することである。nAMD 及び DME 患者を対象として本剤の薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に、モデルを用いた解析一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.2.1-1　本剤の薬物動態及び薬力学を評価した臨床試験の一覧

相	試験番号/ 報告書番号/ 参照項目	資料 区分	対象	薬物動態に関連する 試験の目的	試験デザイン/ 投与期間/ 血液検体採取時点	投与例数	用法用量
nAMD							
国外第Ⅱ相	試験 21086 （CANDELA 試験）/ R-14236/ 5.3.5.1.1 2.7.6.1	参考	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	• 血漿中遊離型、結合型、総アフリベルセプト濃度を評価する。 • 探索的 PK/PD、全身性及び眼内での用量/PD を評価する。	多施設共同、無作為化、単遮蔽、実薬対照/ 44 週/ PK 用血液検体採取時点： 少数点採血 ベースライン、8、9、12、24、32、44 週目 Dense PK サブスタディ ベースライン、投与 4 時間後、8 時間後、2、3、5、8、15、22、29、57、61、85、113、141、169、225、309 日目	IAI 群：52 例 HD 群：53 例 Dense PK サブスタディ IAI 群：15 例 HD 群：15 例	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[d] 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[d]
国際共同第Ⅲ相	試験 20968 （PULSAR 試験）/ PH-42589/PH-42588 20968_JP_60wk 5.3.5.1.2 5.3.5.1.4 5.3.5.1.11 2.7.6.2	評価	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	• 血漿中遊離型、結合型、総アフリベルセプト濃度を評価する。 • アフリベルセプトの免疫原性を評価する。	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照/ 96 週/[a] PK 用血液検体採取時点：[b] 少数点採血 ベースライン、4 週、60～64 日、12 週、28 週、48 週 Dense PK サブスタディ ベースライン、投与 4 時間後、8 時間後、2、3、5、8、15、22 日目	2q8 群：308 例 HDq12 群：313 例 HDq16 群：313 例 Dense PK サブスタディ 2q8 群：7 例 本剤群[c]：16 例	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 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[e] 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[e]

相	試験番号/ 報告書番号/ 参照項目	資料 区分	対象	薬物動態に関連する 試験の目的	試験デザイン/ 投与期間/ 血液検体採取時点	投与例数	用法用量
DME							
国際共同 第Ⅱ/Ⅲ相	試験 21091 （PHOTON 試験）/ R-14239/R-14238 21091_PK_JP_48wk 5.3.5.1.3 5.3.5.1.5 5.3.5.1.17 2.7.6.3	評価	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	• 血漿中遊離型、結合型、総アフリベルセプト濃度を評価する。 • アフリベルセプトの免疫原性を評価する。	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照/ 96 週/[a] PK 用血液検体採取時点：[b] 少数点採血 ベースライン、4 週、60～64 日、12 週、28 週、48 週 Dense PK サブスタディ ベースライン、投与 4 時間後、8 時間後、2、3、5、8、15、22 日目	2q8 群：163 例 HDq12 群：323 例 HDq16 群：162 例 Dense PK サブスタディ 2q8 群：12 例 本剤群[c]：23 例	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 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[e] 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[e]

a 試験は 96 週目以降、約 1 年（60 週）延長予定。
b PULSAR 試験及び PHOTON 試験の ADA 評価用血液検体採取時点は、ベースライン、48 週目及び 96 週目とした。
c 本剤群：HDq12 群と HDq16 群の併合群。
d 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。
e 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。

表 2.7.2.1-2　モデルを用いた解析一覧

報告書番号	タイトル	解析に用いた試験
5.3.3.5.1 R-14326/ CPMX 50188/ VGFT-PK-22157-SR-01V1	Population Pharmacokinetic Analysis of Aflibercept in Healthy Volunteers, Oncology Patients, and Patients with Age-related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema	21086 (CANDELA) 20968 (PULSAR) 21091 (PHOTON) VGFT-OD-0305 VGFT-OD-0306 VGFT-OD-0502 (Parts A, C) VGFT-OD-0603 VGFT-OD-0702.PK
5.3.3.5.2 R-14327/ CPMX 50189/ VGFT-PK-22159-SR-01V1	Population Pharmacokinetic Model-Based Predictions of Aflibercept Concentration Following Intravitreal Injection for Treatment of Age-related Macular Degeneration and Diabetes Macular Edema	311523 (VIEW2) VGFT-OD-0307 VGFT-OD-0512 VGFT-OD-0706.PK 91745 (VIVID) VGFT-ST-0103 (TED6113) PDY6655 PDY6656
5.3.3.5.3 R-14328/ CPMX 50190/ VGFT-PM-22158-SR-01V1	Population Exposure-Response Analysis of Efficacy in Patients with Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema treated with Aflibercept	21086 (CANDELA) 20968 (PULSAR) 21091 (PHOTON)

Source: R-14326/Table 4, R-14328/Table 1

本剤の薬物動態及び薬力学を評価した 3 試験の概要は以下のとおりであった。

- 試験 21086（CANDELA 試験）：
  nAMD 患者を対象とした無作為化、単遮蔽、国外第Ⅱ相試験であった。本試験の目的は、治療歴のない nAMD 患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び有効性をアフリベルセプト 2mg と比較して評価することであった。本試験は米国で実施した。本試験において免疫原性の評価は行わなかった。
- 試験 20968（PULSAR 試験）：
  nAMD 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、国際共同第Ⅲ相試験であった。本試験の目的は、治療歴のない nAMD 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg と比較して評価することであった。本試験は、欧州、北米、ラテンアメリカ、オーストラリア及び日本を含むアジア太平洋諸国で実施した。
- 試験 21091（PHOTON 試験）：
  DME 患者を対象とした無作為化、二重遮蔽、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験であった。本試験の目的は、中心窩に及ぶ DME を有する患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg と比較して評価することであった。本試験は、欧州、北米及び日本で実施した。

nAMD、DME 及び CRVO 患者を対象としてこれまでに実施したアフリベルセプト 2mg の臨床試験における薬物動態データについては AMD CTD 2.7.2、DME CTD 2.7.2 及び CRVO CTD 2.7.2、健康成人被験者を対象にアフリベルセプトの静脈内投与又は皮下投与により得られた薬物動態データは AMD CTD 2.7.2 を参照のこと。

更に、nAMD 及び DME 患者における本剤の薬物動態を包括的に評価するために、先行して実施した 13 試験（アフリベルセプト 2mg IVT 投与又は静脈内投与を評価した nAMD 及び DME 患者対象試験、アフリベルセプトの静脈内又は皮下投与を評価した健康成人対象試験、並びにアフリベルセ

プトの皮下投与を評価したがん患者対象試験を含む、表 2.7.2.1-2 参照）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、本剤の薬物動態との比較及び母集団薬物動態解析に用いた。母集団薬物動態解析に用いた試験及び解析方法については 2.7.2.1.4 に示す。

2.7.2.1.3 薬物動態データの解析

本剤の薬物動態は、nAMD 及び DME 患者を対象とした 3 試験（CANDELA 試験、PULSAR 試験、PHOTON 試験）において検討した。3 試験共に血漿中の遊離型、結合型及び総アフリベルセプト濃度について評価し、本 2.7.2 では主に血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度について考察した。総アフリベルセプト濃度データについては各試験の総括報告書を参照のこと。

2.7.2.1.3.1 分析方法

参照項目：2.7.1.1.3.1
2.7.1.1.3.2
2.7.1.1.3.3

遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体の血漿中濃度をバリデーションされた酵素免疫測定法（ELISA）により測定した。アフリベルセプト複合体は、複合体の標準品を用いて定量し、アフリベルセプト複合体濃度として報告された。本 2.7.2 では、アフリベルセプト複合体濃度に 0.717 を乗じた値を、アフリベルセプト複合体中の結合型アフリベルセプト濃度（adjusted bound aflibercept concentration）とした。遊離型アフリベルセプト及びアフリベルセプト複合体濃度測定の定量下限（LLOQ）は、それぞれ 15.6ng/mL 及び 31.3ng/mL であった。

2.7.2.1.3.2 データ収集と解析

薬物動態解析対象集団（PKS）は、治験薬（本剤又はアフリベルセプト 2mg）の投与を受けた被験者のうち、初回投与後にアフリベルセプト濃度を少なくとも 1 回測定されたすべての被験者とした。PKS では、無作為割付けされた群ではなく、実際の投与に基づいて解析を行った。

CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験ではすべての被験者を対象に、少数点採血により、CANDELA 試験は 44 週目、PULSAR 試験及び PHOTON 試験は 48 週目までの薬物濃度データを収集した（中国の被験者は任意）。また、各試験で約 30 例までの被験者を対象に、多数点採血による薬物動態サブスタディ（以下、dense PK サブスタディ）を実施し、初回投与時の薬物濃度データを収集した[1]。

血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度について、各採血時点及び投与群別に記述統計量を用いて要約した。これらの記述統計量において、LLOQ 未満の濃度は 0ng/mL として取り扱った。幾何平均値等の算出の際には、LLOQ 未満の濃度は LLOQ の 1/2（LLOQ/2）を補完した。更に、dense PK サブスタディでは、ノンコンパートメント法を用いて血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータを算出した。

[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）。

2.7.2.1.4 母集団薬物動態解析

参照項目：5.3.3.5.1 R-14326
5.3.3.5.2 R-14327
5.3.3.5.3 R-14328

アフリベルセプトの薬物動態について、既存のモデル[11)]に基づき母集団薬物動態モデルを構築した。最終母集団薬物動態モデルは、既存のモデルを基に、更に眼内のアフリベルセプトの体内動態も説明できるようにモデルを最適化した（2.7.2.2.3.1.1）。

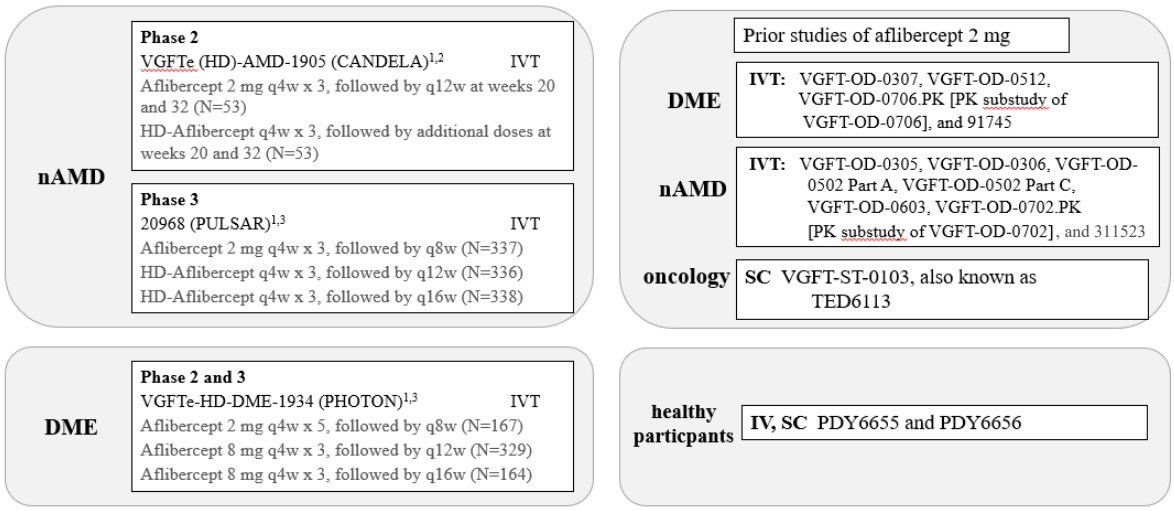
母集団薬物動態解析は、本剤の nAMD 及び DME 患者を対象とした 3 試験（CANDELA 試験、PULSAR 試験、PHOTON 試験）、並びに先行して実施した 13 試験［nAMD 患者対象試験〔VGFT-OD-0305、VGFT-OD-0306、VGFT-OD-0502 パート A 及びパート C、VGFT-OD-0603、VGFT-OD-0702.PK（試験 702 の dense PK サブスタディ）、311523〕、DME 患者対象試験〔VGFT-OD-0307、VGFT-OD-0512、VGFT-OD-0706.PK（試験 706 の dense PK サブスタディ）、91745〕、アフリベルセプトの静脈内又は皮下投与を検討した健康成人対象試験（PDY6655、PDY6656）、アフリベルセプトの皮下投与を検討したがん患者対象試験（VGFT-ST-0103）］における、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度－時間推移の統合データセットを用いた（表 2.7.2.1-2、図 2.7.2.1-1、R-14326/Section 3）。アフリベルセプトの薬物動態に潜在的に影響し得る共変量を特定するために共変量解析を実施した。

最終母集団薬物動態モデルは、nAMD 患者、DME 患者、健康成人被験者及びがん患者を対象とした 16 試験における血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度（LLOQ 未満及び LLOQ 以上）を適切に予測することが可能であった。アフリベルセプト投与量は、IVT 投与で 0.05～8mg、皮下投与で 0.025～2mg/kg、静脈内投与で 0.3～4mg/kg の範囲であった（R-14326/Table 4）。本モデルを用いて、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度－時間推移の特徴を明らかにし、様々な被験者集団及び部分集団における薬物動態のばらつきを説明し得る内因性及び外因性要因を特定した。母集団薬物動態解析は、大規模なデータセットから利用可能なすべてのデータを利用するため（図 2.7.2.1-1）、モデルから導出された薬物動態パラメータ及び予測濃度は、最も正確な推定値であると考えられる。

最終母集団薬物動態モデルを用いて、母集団薬物動態パラメータの推定値、血漿中アフリベルセプト濃度の実測値に基づいた事後推定値、曝露量の予測値（C_{max}、AUC、C_{trough}）、並びに遊離型アフリベルセプトが眼コンパートメントにおいて LLOQ を下回るまでの期間を推定した。更に、最終モデルを用いたシミュレーションにより、蓄積率及びアフリベルセプトの薬物動態に対する共変量の影響について評価した。

遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量の母集団薬物動態モデルに基づく事後推定値は、CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の nAMD 及び DME 患者を対象とした、dense PK サブスタディにおける 81 例並びに少数点採血による PKS を対象とした 1,686 例の血液検体に基づき算出した。薬物濃度の血液検体のほとんどは、PKS を対象とした少数点採血による少なくとも投与 4 週後に採取したものであるため、本データは血漿中遊離型アフリベルセプトの C_{max} の推定に適したものではなかった。母集団薬物動態モデルによる血漿中遊離型アフリベルセプトの C_{max} の事後推定値は、少数点採血を用いた PKS 及び dense PK サブスタディに参加した被験者集団による結果に差異が生じた。したがって、アフリベルセプトの吸収及び分布（2.7.2.3.1.3）並びに用量比例性（2.7.2.3.1.5）の評価では、dense PK サブスタディに基づく単回 IVT 投与後の遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量の事後推定値を用いた。遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に対する共変量の評価（2.7.2.3.1.7、2.7.2.3.1.8）では、より広範な被験者集団における共変量の影響を評価するため、PKS を対象とした少数点採血によるデータを用いた。

図 2.7.2.1-1　母集団薬物動態解析データセットに用いた臨床試験



IV = intravenous, N = number of participants enrolled in the study, q#w = every # weeks, SC = subcutaneous
1. For assessment of HD aflibercept immunogenicity in serum, blood samples collected in studies PULSAR and PHOTON were analyzed.
2. PRN dosing was allowed beginning on week 16 for participants who were not controlled on their original dose regimen, following protocol-defined criteria. For participants undergoing PRN, protocol-scheduled doses at weeks 20 and 32 were still received.
3. Participants randomized to either HDq12 or HDq16 could have DRM as early as week 16 if protocol-specified criteria were met. No DRM was allowed for participants randomized to 2 mg q8w.

Source: R-14326/Table 4

2.7.2.1.5　薬力学データの解析

nAMD 及び DME 患者を対象に、本剤 8mg の IVT 投与における眼に対する局所性及び全身性の薬力学作用をアフリベルセプト 2mg と比較して評価した。眼の薬力学作用として、CANDELA 試験及び PULSAR 試験では nAMD 患者に対する中心網膜厚、網膜内液、網膜下液、CNV 面積及び総病変面積、PHOTON 試験では DME 患者に対する中心窩領域の網膜滲出液及び中心網膜厚について評価した。本 2.7.2 では中心網膜厚の変化に基づく結果について考察した。その他の評価項目の結果については 2.7.3.A.2.1.2 及び 2.7.3.B.2.1.2、全身性の薬力学作用である収縮期血圧及び拡張期血圧については 2.7.4.A.2.1.6.9 及び 2.7.4.B.2.1.6.9 を参照のこと。

2.7.2.1.6　用量－反応関係及び曝露－反応関係の解析

参照項目：5.3.3.5.3 R-14328

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 IVT 投与における収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化と、血漿中遊離型、結合型及び総アフリベルセプト濃度との関連性を評価した結果、収縮期血圧及び拡張期血圧と血漿中アフリベルセプト濃度に関連性は認められなかった（R-14236/Section 16.1.15/Section 4.3）。また、PULSAR 試験及び PHOTON 試験では本剤投与後に臨床的に問題となる血圧上昇は認められなかったことから、血圧と本剤の薬物濃度の関連性を評価する更なる解析は実施しなかった。

臨床における硝子体液採取の侵襲性を考慮し、用量－反応関係として眼内の曝露－反応関係を記述的に評価した。CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験における nAMD 及び DME 患者の眼内の主要な薬力学的パラメータとして、中心網膜厚のベースラインからの変化について本剤 8mg の 12 週ごと及び 16 週ごとの投与による投与間隔での薬力学反応の持続性を評価した。中心網膜

厚はスペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）により測定した。PULSAR 試験及び PHOTON 試験の有効性主要評価項目として評価した BCVA 文字数に関する用量反応関係については、中心網膜厚の結果との関連性を簡潔に記述した。

用法用量変更（DRM）の必要性に寄与する潜在的な因子を特定するために、母集団薬物動態モデルに基づく曝露－反応解析を実施した。DRM までの期間に関する最終母集団薬物動態モデルを構築し、本剤投与における眼内からのクリアランスの影響を検討した。Cox 比例ハザードモデルを用いて DRM までの期間を記述した。最終モデルでは、共変量として選択した因子の影響を予測生存曲線及びハザード比のプロットで示した。

2.7.2.1.7 免疫原性の解析

2.7.2.1.7.1 分析方法

参照項目：2.7.1.1.3.4
2.7.1.1.3.5

アフリベルセプトの抗薬物抗体（ADA）は、PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、血清検体を用いてバリデーションされたブリッジングイムノアッセイ法により測定した。ADA 測定方法は、ADA の有無のスクリーニング、スクリーニングにおける陽性反応の確認、並びに ADA の力価の測定の 3 段階で構成した。

ADA 検体のスクリーニング結果が陰性であった場合、ADA 反応は陰性と報告された。スクリーニング結果が陽性で、確認結果が陰性の場合は、本検体の ADA 反応は陰性と報告された。検体の確認段階が陽性の場合、ADA 反応の力価を測定した。確認試験では陽性であったが、力価測定の結果が陰性であった検体については、最小力価である 30 とした。ADA のベースライン値が欠測の場合、ADA のベースライン値を陰性とした。

ADA 検査結果が陽性であったヒト血清試料に対しては、中和抗薬物抗体（NAb）の測定を行った。測定にはバリデーションされた非定量的リガンド結合測定法を用いた。

2.7.2.1.7.2 データ収集と解析

PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、免疫原性解析対象集団（ADA 解析対象集団）は、治験薬（本剤又はアフリベルセプト 2mg）の投与を受けた被験者のうち、初回投与後に少なくとも 1 点の ADA データが得られたすべての被験者とした。

NAb 解析対象集団は、治験薬投与を受けた ADA 解析対象集団の被験者のうち、ADA 検査陰性であった、又は初回投与後の ADA 検査が陽性で、少なくとも 1 点の NAb データが得られたすべての被験者とした。ADA 陰性の検体に対しては NAb の測定は実施せず、NAb 解析対象集団で陰性とみなした。

ADA 解析対象集団及び NAb 解析対象集団では、無作為割付けされた群ではなく、実際の投与に基づいて解析を行った。

ADA データについて、各評価時点及び投与群別に、ADA 陽性を発現した被験者の割合を集計した。ADA 陽性反応とは、治験薬投与下で新たに発現した ADA 陽性反応（ベースラインで ADA 陰性で、治験薬投与後に陽性反応が認められること）又は治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応（ベースラインで ADA 陽性で、かつ治験薬投与後に力価が 4 倍以上に上昇すること）と定義した。

治験薬投与下で発現したADA陽性反応については、96週目に採取する検体のADAデータが得られた後、持続的（ベースライン後、少なくとも16週間の間隔をあけて連続して採取した2検体でADAが検出される）、不確定（最終検体採取時点のみでADAが認められる）又は一過性（持続的又は不確定のいずれでもないADA反応）に分類する。ADAの力価を、低値（1,000未満）、中等値（1,000～10,000）又は高値（10,000超）に分類した。

2.7.2.1.8 用法用量の選択

本剤の開発は、抗VEGF療法を受けている、又は抗VEGF療法の適応疾患である眼内増殖性血管新生疾患患者において、治療を継続する上で効果を低下させることなくIVTの投与回数を減少できる治療選択肢の必要性に基づいた。アフリベルセプト2mgのIVT投与の薬剤特性及び良好なリスクベネフィットプロファイルが確認されていることを考慮し、投与間隔を延長できる高用量のアフリベルセプトが提案され、高濃度の新規製剤が開発された。眼内の1-コンパートメントモデルを用いたヒト硝子体内の遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移の薬物動態のシミュレーションにより、アフリベルセプト8mg IVT投与は2mg IVT投与と比較して約20日（半減期の2倍）投与間隔を延長できると予測された（R-14236/Section 16.1.1/Section 3.2.2、PH-42589/Section 16.1.1/Section 4.3、R-14239/Section 16.1.1/Section 3.2.2）。

nAMD患者を対象とした国外第Ⅱ相試験であるCANDELA試験において、本剤及びアフリベルセプト2mgの12週ごとの投与による安全性及び有効性を比較した（最初の3回は4週ごとに8週目まで投与し、その後20週目と32週目に投与。24週目以降に再投与基準を満たした場合は随時投与を実施した）。アフリベルセプト2mgの12週ごとの投与と比較して、本剤8mgの12週ごとの投与により中心網膜厚の減少及びBCVA文字数による視力の改善が示され、44週目まで12週ごとの投与間隔を維持できた被験者の割合は高かった。また、本剤投与により、その他の形態学的所見（中心窩領域に網膜滲出液がみられない、黄斑に網膜滲出液がみられない、中心窩領域及び黄斑に網膜下液がみられない、CNV面積及び総病変面積の減少）の改善が認められた被験者の割合は高かった。本剤を12週ごとに投与したときの忍容性は良好で、本剤の眼及び全身性の安全性プロファイルはアフリベルセプト2mgと類似しており、新たな安全性シグナルは確認されなかった。これらの結果から、本剤8mgのIVT投与は、アフリベルセプト2mgより長い12週の投与間隔で薬理作用の持続を示し、PULSAR試験及びPHOTON試験における本剤の12週ごと及び16週ごとの投与レジメンを支持するものであった。なお、PULSAR試験及びPHOTON試験では、より頻回の投与が必要な被験者に対しては8週間隔まで投与間隔の短縮を可能とするDRM基準を設定した。

CANDELA試験、PULSAR試験及びPHOTON試験の個々の成績を2.7.2.2に、全試験を通じての結果に基づく薬物動態の成績を2.7.2.3.1に、薬力学の成績を2.7.2.3.2に、用量－反応関係及び曝露－反応関係についての考察を2.7.2.3.3に、免疫原性の成績を2.7.2.4に示した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1 試験21086（CANDELA試験）

参照項目：2.7.6.1
5.3.5.1.1 R-14236

CANDELA試験は、治療歴のないnAMD患者を対象に、本剤8mgの安全性、忍容性及び有効性をアフリベルセプト2mgと比較する無作為化、単遮蔽、実薬対照、国外第Ⅱ相試験であった。被験者を本剤8mg群（HD群）又はアフリベルセプト2mg群（IAI群）に1：1の割合で無作為割付けした。

計 106 例の被験者が無作為割付けされた。PKS は 105 例、dense PK サブスタディに参加した被験者は 30 例（HD 群 15 例、IAI 群 15 例）であった。試験期間及び薬物動態用検体採取時点については表 2.7.2.1-1 を参照のこと。なお、本試験では ADA の評価は行わなかった。

Dense PK サブスタディにおける血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.6-1 及び表 2.7.2.6-2 に示す。

HD 群及び IAI 群における治験薬初回投与後の遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移は、吸収相〔C_{max} までの時間（t_{max}）の中央値：約 1～2 日〕とそれに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた。結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプト濃度－時間推移については、治験薬の初回投与後、C_{max} までの時間が長く（t_{max} の中央値：HD 群でいずれも 21 日、IAI 群でいずれも 14 日）、その後も投与間隔の終了時（4 週目）まで持続的に血漿中濃度が認められた。

アフリベルセプト 2mg 投与時（IAI 群）と 8mg 投与時（HD 群）の曝露量を比較したところ、遊離型アフリベルセプトの平均 C_{max} 及び平均 AUC($0\text{-}t_{last}$)に用量比を超えた増加（約 9 倍）がみられた。結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプトでは用量比を下回る増加（約 3 倍）であった。

PKS のうち、ベースライン及び投与開始後に少なくとも 1 回の収縮期血圧又は拡張期血圧の測定値を有する被験者（105 例）において薬物濃度－反応解析を行った結果、収縮期血圧又は拡張期血圧のベースラインからの変化量と、遊離型、結合型又は総アフリベルセプトの血漿中濃度との間に関連性はみられなかった。

2.7.2.2.1.2 試験 20968（PULSAR 試験）

参照項目：2.7.6.2
5.3.5.1.2 PH-42589
5.3.5.1.4 PH-42588
5.3.5.1.11 20968_JP_60wk

PULSAR 試験は、治療歴のない nAMD 患者を対象に、本剤 8mg の 12 週又は 16 週ごとの投与の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較する無作為化、二重遮蔽、実薬対照、国際共同第Ⅲ相試験であった。被験者を 2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群に 1：1：1 の割合で無作為割付けした。

計 1,011 例の被験者が無作為割付けされた。PKS は 934 例、ADA 解析対象集団は 833 例であった。Dense PK サブスタディは、日本人被験者 2 例（HDq12 群及び HDq16 群で各 1 例）及び非日本人被験者 17 例〔2q8 群 6 例、HDq12 群と HDq16 群の併合群（本剤群）11 例〕を対象に実施した（PH-42589/Table 14.4/29.1、14.4/32.1）。試験期間及び薬物動態用検体採取時点については表 2.7.2.1-1 を参照のこと。

Dense PK サブスタディにおける日本人及び非日本人集団別の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.6-3、表 2.7.2.6-4、表 2.7.2.6-5 及び表 2.7.2.6-6 に示す。

Dense PK サブスタディにおいて、アフリベルセプト 2mg 及び 8mg の初回投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移は、アフリベルセプトが体循環中へ移行し血漿中濃度が上昇する吸収相（非日本人集団の t_{max} の中央値：2q8 群 1.05 日、本剤群 1.93 日）と、それに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた。結合型アフリベルセプト濃度－時間推移は、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg のいずれの投与後も C_{max} までの時間が長く（非

日本人集団の t_{max} の中央値：2q8 群及び本剤群共に 14 日）、その後わずかな低下はみられたが、投与間隔の終了時（4 週目）まで持続的に血漿中濃度が認められた（表 2.7.2.6-3、表 2.7.2.6-5、PH-42589/Figure 14.4/12、14.4/15）。

2q8 群と比較して本剤群における遊離型アフリベルセプトの C_{max} の中央値には用量比をわずかに下回る増加（約 3 倍）が、AUC(0-t_{last})の中央値には 2q8 群との用量比を上回る増加（約 7 倍）がみられた。結合型アフリベルセプトの平均 C_{max} 及び AUC(0-t_{last})では、用量比を下回る増加（約 3 倍）がみられた（表 2.7.2.6-3、表 2.7.2.6-5）。これは 2q8 群の 1 例で平均値より約 10 倍高い遊離型アフリベルセプト濃度が認められたためと考えられた。

48 週目における治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 1.5%（4/273 例）、HDq12 群で 3.9%（11/283 例）、HDq16 群で 3.2%（9/277 例）であった（表 2.7.2.6-12）。

日本人被験者 2 例の遊離型アフリベルセプトの全身曝露量は、非日本人集団の平均値と比較してやや高かったが、非日本人集団の個別値の範囲から著しい逸脱はみられなかった（表 2.7.2.6-3、表 2.7.2.6-4、表 2.7.2.6-5、表 2.7.2.6-6）。また、治験薬投与下で ADA 陽性が認められた日本人被験者の割合は、2q8 群で 3.1%（1/32 例）、HDq12 群で 6.5%（2/31 例）、HDq16 群で 3.1%（1/32 例）であった（20968_JP_60wk/Table 14.3.7/22）。

2.7.2.2.2 糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1 試験 21091（PHOTON 試験）

参照項目：2.7.6.3
5.3.5.1.3 R-14239
5.3.5.1.5 R-14238
5.3.5.1.17 21091_PK_JP_48wk

PHOTON 試験は、中心窩に及ぶ DME を有する患者を対象に、本剤 8mg の 12 週又は 16 週ごとの投与の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較する無作為化、二重遮蔽、実薬対照、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験であった。被験者を 2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群に 1：2：1 の割合で無作為割付けした。

計 660 例の被験者が無作為割付けされた。PKS は 648 例、ADA 解析対象集団は 541 例であった。Dense PK サブスタディは、日本人被験者 9 例（2q8 群 3 例、本剤群 6 例）及び非日本人被験者 26 例（2q8 群 9 例、本剤群 17 例）を対象に実施した（R-14239/Section 16.1.14/Table 32）。試験期間及び薬物動態用検体採取時点については表 2.7.2.1-1 を参照のこと。

Dense PK サブスタディにおける日本人及び非日本人集団別の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.6-7 及び表 2.7.2.6-8 に示す。

Dense PK サブスタディにおいて、アフリベルセプト 2mg 及び 8mg の初回投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移は、アフリベルセプトが体循環中へ移行し血漿中濃度が上昇する吸収相（t_{max} の中央値：2q8 群 0.268 日、本剤群 0.965 日）と、それに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた。結合型アフリベルセプト濃度－時間推移については、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg のいずれの投与後も C_{max} までの時間が長く（t_{max} の中央値は 2q8 群及び本剤群共に 14 日）、その後も投与間隔の終了時まで持続的に血漿中濃度が認められた（R-14239/Section 16.1.14/Table 7～8、Figure 1～2）。

2q8 群と比較して、本剤群における遊離型アフリベルセプトの平均 C_{max} 及び AUC(0-t_{last})に用量比を上回る増加（約 12～14 倍）がみられた。結合型アフリベルセプトの平均 C_{max} 及び

AUC(0-t_{last})では、用量比をわずかに下回る増加（約 3～4 倍）がみられた（R-14239/Section 16.1.14/Table 7～8）。

48 週目における治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 0%（0/137 例）、HDq12 群で 1.1%（3/263 例）、HDq16 群で 1.4%（2/141 例）で、いずれの検体からも NAb 活性は認められなかった（表 2.7.2.6-13）。

日本人被験者における本剤投与時の遊離型アフリベルセプトの全身曝露量の平均値は、非日本人被験者の平均値と比較してやや高かったが、個別値の範囲はほぼ重複していた（表 2.7.2.6-7、表 2.7.2.6-8、R-14239/Section 16.1.14 Appendix B/Table 29～30、Appendix C/Figure 13～14）。また、いずれの投与群においても日本人集団では治験薬投与下での ADA 陽性は認められなかった（21091_PK_JP_48wk/Table 1）。

2.7.2.2.3 母集団薬物動態及び母集団曝露－反応解析

2.7.2.2.3.1 母集団薬物動態解析

参照項目：5.3.3.5.1 R-14326
5.3.3.5.2 R-14327

nAMD 及び DME 患者を対象として本剤を IVT 投与した 3 試験（CANDELA 試験、PULSAR 試験、PHOTON 試験）、並びに先行して実施した 13 試験（nAMD 及び DME 患者を対象としてアフリベルセプトを IVT 又は静脈内投与した 10 試験、健康成人を対象としてアフリベルセプトを静脈内又は皮下投与した 2 試験及びがん患者を対象としてアフリベルセプトを皮下投与した 1 試験）における薬物濃度データを本剤の母集団薬物動態データセットに含めた。母集団薬物動態解析に含めた各試験の試験デザインの概要及び血液検体採取時点を R-14326/Table 4 に示した。

母集団薬物動態解析の主要な目的は以下のとおりであった（R-14326/Section 3）。

1. 血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの濃度－時間推移の特徴を明らかにするための母集団薬物動態モデルの構築
2. nAMD 及び DME 患者におけるアフリベルセプトの母集団及び個々の薬物動態パラメータの推定
3. アフリベルセプトの薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性のある共変量の検討
4. nAMD 及び DME 患者における薬物動態/薬力学解析を行うため、最終母集団薬物動態モデルからアフリベルセプトの曝露量の事後推定値の導出

本母集団薬物動態モデルの構築のため 16 試験の薬物濃度データを統合した。本母集団薬物動態モデルにおいて、計 2,743 例（健康成人被験者 76 例、がん患者 38 例、nAMD 患者 1,662 例、DME 患者 967 例）の 31,154 検体（遊離型アフリベルセプト濃度 15,571 検体、結合型アフリベルセプト濃度 15,583 検体）を解析に含めた（R-14326/Table 4）。このうち遊離型アフリベルセプト濃度に関しては 9,785 検体（62.8%）が、結合型アフリベルセプト濃度検体に関しては 3,070 検体（19.7%）がそれぞれ LLOQ 未満であった。各試験のアフリベルセプト投与量及び投与経路については R-14326/Table 4 を参照のこと。

2.7.2.2.3.1.1 方法

血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの濃度－時間推移の特徴を明らかにするために、アフリベルセプトの母集団薬物動態モデルを構築した。モデルの構築は、構造モデルの構築、共変量の検討、モデルの最終化の手順で行った。アフリベルセプト 1、2、又は 4mg/kg を静脈内投与

された健康成人被験者を対象とした 2 つの第 I 相試験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た母集団薬物動態モデルが構築されている [11]。本モデルは 2-コンパートメントモデルからなり、遊離型アフリベルセプトが末梢コンパートメントにおいて Michaelis-Menten 機構により VEGF と結合するモデルである。本モデルを基に、種々の投与経路（静脈内、皮下、IVT）で投与されたときの遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度データを記述し、構造モデルの構成要素を評価した。

生物学的な妥当性及び探索的解析の結果に基づき、対象疾患（nAMD、DME）、IVT の投与量（8mg、4mg 以下）、年齢、体重（time-varying body weight）及びアルブミン（time-varying albumin）を検討すべき共変量として特定した。眼コンパートメントのパラメータに関連する共変量について変数減少法（$p<0.001$）を用いて解析し、最終母集団薬物動態モデルを構築した。最終母集団薬物動態モデルにより曝露量の事後推定値を算出し、母集団薬物動態/薬力学解析に用いた。

本モデル及び解析の詳細については R-14326/Section 7.2 を参照のこと。

更に、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションに基づき、以下について IVT 投与による血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を予測した（R-14327/Section 1）。

1. 治験対象眼へ投与条件を変えたときのアフリベルセプトの曝露量、蓄積率及び定常状態到達時間
2. 様々な投与条件で両眼投与したときのアフリベルセプトの曝露量パラメータ
3. 非臨床概括評価での用量範囲データの裏付け

最終母集団薬物動態モデルを用いて、様々な投与条件下における治験対象眼中の遊離型アフリベルセプトの曝露量の経時的推移を予測した。

いずれのシミュレーション結果も母集団薬物動態解析報告書（R-14326）における最終母集団薬物動態モデルに基づいた。

2.7.2.2.3.1.2 結果

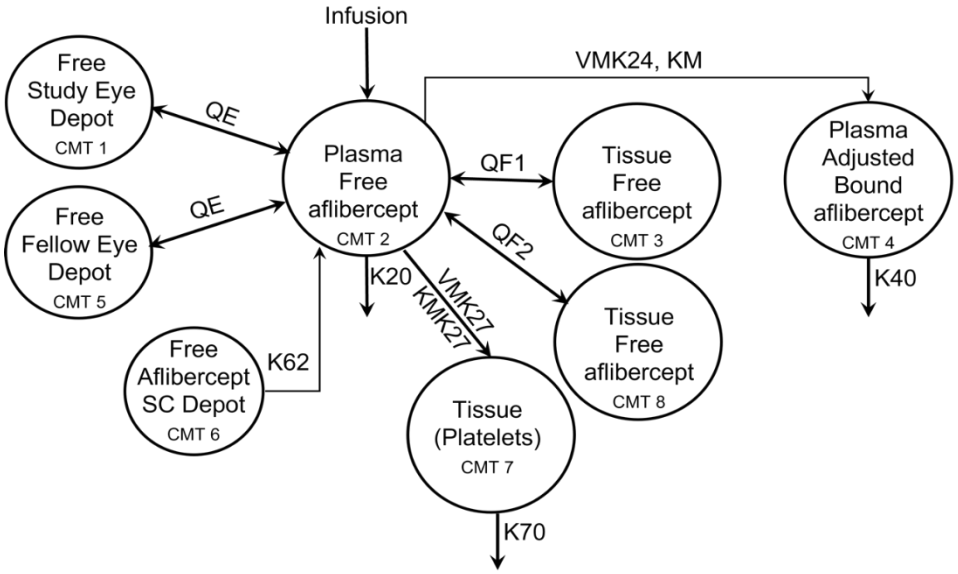
静脈内、皮下又は IVT 投与後の遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態は、遊離型アフリベルセプトが中心コンパートメントにおいて Michaelis-Menten 機構に基づいて VEGF に結合する 3-コンパートメントモデルにより適切に記述された。血小板はその数に応じてラニビズマブ、ベバシズマブ及びアフリベルセプトなどの抗 VEGF 薬を取り込むことから、遊離型アフリベルセプトの中央コンパートメントからの消失過程に、末梢コンパートメントとして血小板を追加した（図 2.7.2.2-1）[12]。残差変動は遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度ごとに混合誤差モデル（等誤差モデル＋比例誤差モデル）を用いてモデル化した。アフリベルセプト IVT 投与後の遊離型アフリベルセプトの推定バイオアベイラビリティは71.9%であった。最終母集団薬物動態モデルに基づいたパラメータの推定値を表 2.7.2.2-1 に示す。

体重は遊離型及び結合型アフリベルセプトの中央コンパートメントの分布容積（V2＝V4）、組織中の遊離型アフリベルセプトの分布容積（V3、V8）、遊離型アフリベルセプトの消失速度（K20）及び結合型アフリベルセプトの消失速度（K40）の共変量であった。アルブミンは K40 の共変量であった。年齢及び投与量（8mg、4mg 以下）は、眼コンパートメントからのクリアランス（眼内からのクリアランス）の共変量であった。眼コンパートメントからのクリアランスは加齢と共に低下し（推定指数は－1.53）、解析対象集団の 95 パーセンタイルに該当する 86 歳の被験者では、中央値に該当する 71 歳の被験者と比較して眼コンパートメントからのクリアランスが約 25%低かった。

IVT の投与量に関する解析では、本剤投与集団では 4mg 以下の投与集団と比較して眼コンパートメントからのクリアランスが 34.3%低いと推定され、本剤投与時の眼内における遊離型アフリベルセプトの曝露期間の延長につながったと考えられた。本剤の低い眼内からのクリアランスと本剤投与時の遊離型アフリベルセプトの眼内での曝露期間の延長には、用量の 2mg から 8mg への増加のみではなく、製剤の違いの影響も考えられた。

母集団薬物動態解析における内因性要因及び外因性要因の考察については 2.7.2.3.1.7 に示す。

図 2.7.2.2-1 アフリベルセプトの静脈内、皮下、IVT 投与における母集団薬物動態の構造モデル



CMT = compartment, IV = intravenous, K20 = elimination rate constant for free aflibercept, K40 = elimination rate constant for adjusted bound aflibercept, K62 = rate of absorption from subcutaneous injection depot compartment, K70 = elimination rate constant from tissue (platelet) compartment, QE = inter-compartmental clearance between ocular compartment and central compartment of free aflibercept, QF1 and QF2 = inter-compartmental clearances of free aflibercept, VMK24, KM = saturable Michaelis-Menten type binding of free aflibercept with VEGF, VMK27, KMK27 = saturable elimination from plasma compartment to tissue compartment (platelets)
CMT 2 and CMT 4 are both representative of the plasma compartment and volumes are assumed to be equal.
Source: R-14326/Figure 1

表 2.7.2.2-1 最終母集団薬物動態モデルによるアフリベルセプトの薬物動態パラメータの推定値

Parameter	Estimate	C.I.95	RSE %	CV %
K20 (1/day) [run431 Estimate]	0.0807	0.0438 — 0.136	29.5	—
V2 & V4 (L) [run431 Estimate]	4.99	4.71 — 5.25	2.79	—
V3 (L) [run431 Estimate]	1.08	0.816 — 1.58	17	—
QF1 (L/day) [run431 Estimate]	0.849	0.435 — 1.33	29.2	—
V8 (L) [run431 Estimate]	1.18	0.281 — 0.541	16.8	—
QF2 (L/day) [run431 Estimate]	0.0763	0.147 — 0.186	5.93	—
KM (mg/L) [run431 Estimate]	0.411	0.293 — 0.442	10.5	—
VMK24 (mg/day/L) [run431 Estimate]	0.167	0.482 — 0.593	—	—
K40 (1/day) [run463 Estimate]	0.035	—	—	—
F1 & F5	0.719	0.706 — 0.731	—	—
QE (L/day)	0.000624	0.000577 — 0.000674	3.97	—
K62 (1/day) [run431 Estimate]	0.368	0.0165 — 0.0632	35.3	—
F6 [run431 Estimate]	0.536	0.00584 — 0.149	99	—
VMK27 (mg/day/L) [run431 Estimate]	0.031	4.17 — 340	159	—
K70 (1/day) [run431 Estimate]	0.0265	0.632 — 2.84	39.8	—
KMK27 (mg/L) [run431 Estimate]	42.7	0.0481 — 0.12	23.7	—
TWGT V2 & V4 [run431 Estimate]	0.872	0.55 — 1.22	19.3	—
TWGT V3 [run431 Estimate]	1.08	-0.00762 — 2.45	51.3	—
TWGT V8 [run431 Estimate]	1.16	-2.97 — 6.58	135	—
TWGT K20 [run431 Estimate]	-0.192	-1.28 — 0.819	234	—
TWGT K40 [run463 Estimate]	-0.153	—	—	—
HD QE	0.657	0.607 — 0.712	4.08	—
AGE QE	-1.53	-1.76 — -1.3	7.68	—
TALB K40 [run463 Estimate]	-0.767	—	—	—
IIV K20 [run431 Estimate]	0.207	-0.0147 — 0.508	54.1	48
IIV covariance (K20, V2 & V4) [run431 Estimate]	-0.0727	-0.136 — -0.0183	38.9	—
IIV V2 & V4 [run431 Estimate]	0.0618	0.0198 — 0.105	34.7	25.3
IIV VMK24 [run431 Estimate]	0.305	-0.083 — 0.67	65.4	59.8
IIV K40 [run463 Estimate]	0.0452	—	—	21.5
IIV QE	0.297	0.257 — 0.336	6.86	58.8
IIV K62 [run431 Estimate]	0.852	0.124 — 1.45	43	116
IIV F6 [run431 Estimate]	0.629	0.288 — 0.905	26.4	93.6
SD ADD LLOQ 0.0313 (Free,IV+SC) [run463 Estimate]	0.025	—	—	—
SD PROP LLOQ 0.0313 (Free,IV+SC) [run463 Estimate]	0.403	—	—	—
SD ADD LLOQ 0.0156 (Free)	0.00779	0.00624 — 0.00973	11.4	—
SD PROP LLOQ 0.0156 (Free)	0.433	0.418 — 0.448	1.72	—
SD ADD LLOQ 0.0315 (Adj.Bound)	0.0216	0.0177 — 0.0264	10.2	—
SD PROP LLOQ 0.0315 (Adj.Bound)	0.159	0.12 — 0.197	12.4	—
SD ADD LLOQ 0.0224 (Adj.Bound)	0.0291	0.0202 — 0.0419	18.8	—
SD PROP LLOQ 0.0224 (Adj.Bound)	0.214	0.194 — 0.234	4.83	—

ADD = additive, age = baseline age, C.I.95 = 95% confidence intervals, F1 and F5 = bioavailability of intravitreal injections in ocular compartments, F6 = bioavailability of subcutaneous injections, IIV = inter-participant variability, IV = intravenous, K20 = elimination rate constant of free aflibercept, K40 = elimination rate constant for adjusted bound aflibercept, K62 = rate of absorption from subcutaneous injection dosing compartment, K70 = elimination rate constant from tissue (platelet) compartment, KM = concentration of free aflibercept at half of maximum binding capacity with VEGF, KMK27 = concentration of free aflibercept at half of maximum binding capacity to platelets, PROP = proportional, QE = inter-compartmental clearance between ocular compartment and central compartment of free aflibercept, QF1 and QF2 = inter-compartmental clearances of free aflibercept, RSE% = percent relative standard error, SC = subcutaneous, TALB = time varying albumin, TWGT = time varying body weight, V2 = central volume of free aflibercept in plasma, V3 and V8 = peripheral volumes of free aflibercept in tissues, V4 = central volume of adjusted bound aflibercept in plasma, VMK24 = maximum binding rate of free aflibercept to VEGF, VMK27 = maximum binding rate of aflibercept to platelets

Estimates of fixed-effect parameters are presented in the natural scale; IIV are reported as variances around the log of the parameters or the logit of F6. Residual errors of IV and SC data not presented in the table for LLOQ = 0.0156 (σadditive = 0.00786, σproportional = 0.357) and LLOQ = 0.0315 (σadditive = 0.0206, σproportional = 0.167) were fixed in the final model to estimates from run463. C.I.95 and RSE% for run431 were calculated from bootstrap. η-shrinkage: ηK20 = 54.2%, ηV2,V4 = 15.2%, ηVMK24 = 42.2%, ηK40 = 39.1%, ηQE = 31.6%, ηK62 = 1e-10%, ηF6 = 17.7%.

Source: R-14326/Table 2

2.7.2.2.3.2 本剤の投与間隔変更に関する曝露－反応解析

参照項目：5.3.3.5.3 R-14328

2.7.2.2.3.2.1 目的

本剤の投与間隔変更に関する曝露－反応解析の主要な目的は以下のとおりであった。

- 母集団薬物動態モデルにおける眼内からのクリアランスの事後推定値が、CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の DRM までの期間を予測するものであるかを評価する。
- その他、DRM までの期間を予測できるような、被験者又は試験レベルの共変量について評価する。

2.7.2.2.3.2.2 方法

CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の 3 試験において、各被験者の DRM に関するデータ及び共変量を含めた曝露－反応解析データセットを構築した。最終母集団薬物動態モデル（R-14326）による各被験者の眼内からのクリアランスの事後ベイズ推定値を曝露－反応解析データセットに統合した。本剤の DRM に関するデータが解析対象となるため、本剤以外の投与群のデータは除外した。

曝露－反応解析データセットには、変数として、試験期間中いずれかの時点で DRM 基準が適用された患者であることを示す DRMFL（Dose Regimen Modification IVRS/IXRS）及び DRM 基準が適用されている時点（期間）であることを示す DRMRECFL（Post Dose Regimen Modification IVRS/IXRS）を含めた。DRMRECFL が Y となった（すなわち DRM 基準が適用開始となった）時点、あるいは打ち切りとなった被験者の最終評価時点を TTDRM（Time to DRM）として取り扱った。各被験者の DRM 基準適用に関する DRMFL 変数について、共変量により層別化して要約した。経時的な指標である DRMRECFL は、共変量により層別化した Kaplan-Meier プロットで視覚化した。

TTDRM に関する解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。赤池情報量規準に基づくステップワイズ変数減少法を用いて TTDRM に関する予備的なモデルを構築した（R-14328/Synopsis）。予備的なモデルから、より簡素で有用性を考慮した最終モデルを構築した。最終の Cox 比例ハザードモデルを用いて、選択された共変量の影響を予測生存曲線及びハザード比のプロットで示した。

2.7.2.2.3.2.3 結果

TTDRM の Kaplan-Meier 曲線を対象疾患別に推定したところ、nAMD 患者集団と DME 患者集団の TTDRM の間に統計学的に有意な差が認められた（$p<0.00001$、log-rank 検定）（R-14328/Figure 2）。各患者集団における眼内からのクリアランスの四分位別の TTDRM の Kaplan-Meier 推定値では、眼内からのクリアランスの低い集団で TTDRM が長かった（R-14328/Figure 3～4）。眼内からのクリアランスと TTDRM の関係を検討したところ、nAMD 患者集団では統計学的に有意な差が認められたが（$p<0.0001$）、DME 患者集団では有意な差はみられなかった。

ステップワイズ変数減少法に基づき、試験番号、ベースラインにおける中心網膜厚及び眼内からのクリアランスを共変量として含む予備モデルを選択した。予備モデルでは、nAMD 患者を対象とした CANDELA 試験と PULSAR 試験との間に統計学的な有意差は認められなかった。そこで、対象疾患の違いによる差を推定することにより、より簡素化した最終モデルを検討した。試験番号の代わりに対象疾患を含むモデルにおいても、同程度の赤池情報量規準の値（2 ポイント以内）が得られた。

母集団薬物動態モデルから予測される本剤投与時の眼内からのクリアランスは、アフリベルセプト 2mg 投与時よりも低かったが、これは製剤の違いの影響と考えられた。曝露－反応解析における最終モデルにおいて、本剤がアフリベルセプト 2mg と同一の眼内からのクリアランスを有する場合、DRM を適用する被験者の割合は 25.9%高くなると推定された。逆に、本剤投与時に DRM を適用した被験者の割合は、本剤とアフリベルセプト 2mg が同一の眼内からのクリアランスを有すると仮定した場合に予想される割合より 20.6%低かった。

曝露－反応解析におけるモデル及び解析の詳細については、R-14328/Section 6.2、6.3 を参照のこと。

2.7.2.2.3.2.4 結論

DRM の必要性は来院時に評価され、評価に基づき、本剤を投与された被験者では効果を最適化するために投与間隔を短縮することが可能であった。仮説として、眼内から体循環へのアフリベルセプトの移行速度が速いと、眼内でのアフリベルセプト濃度の低下が早くなり、効果が消失するのも早くなるためと考えられた。疾患進行、合併症、反応の個体間でのばらつきなど、有効性に影響を及ぼす他の要因に起因する可能性があるものの、本母集団解析の結果、眼内からのアフリベルセプトの消失速度を表す薬物動態パラメータ（眼内からのクリアランス）と、BCVA 文字数及び中心網膜厚による臨床評価に基づく投与期間の短縮（DRM）との間に相関関係が示された。

投与間隔の短縮に寄与する潜在的な因子を特定するために Cox 比例ハザードモデルによる解析を実施した。本解析より、nAMD 患者集団では投与間隔が短縮された被験者の割合が DME 患者集団と比較して 260%高いと推定されたことから、対象疾患（nAMD、DME）別に検討した結果、遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランス及びベースラインの中心網膜厚が有意な共変量として特定された。対象疾患（nAMD、DME）別の被験者集団内で、遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが同一の被験者では、ベースラインの中心網膜厚が 25 パーセンタイルに該当する被験者集団に対して、75 パーセンタイルに該当する被験者集団では DRM を適用する割合が 52.8%高いことが予測された。同様に、ベースラインの中心網膜厚が同一の被験者では、遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが 25 パーセンタイルに該当する被験者集団に対して、75 パーセンタイルに該当する被験者集団では DRM を適用する割合が 32.9%高いことが予測された。また、これらの解析結果から、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 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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 全試験を通しての薬物動態の比較

2.7.2.3.1.1 全試験を通しての薬物動態の概要

nAMD 及び DME 患者を対象とした本剤の臨床試験（CANDELA 試験、PULSAR 試験、PHOTON 試験）において、本剤（最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週又は 16 週ごとに投与）と、アフリベルセプト 2mg〔nAMD 患者に対し最初の 3 回は 4 週ごと、DME 患者に対し最初の 5 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごと（CANDELA 試験では 12 週ごと）に投与〕の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態を比較して検討を行った。

CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の人口統計学的特性については表 2.7.2.6-9 を参照のこと。

2.7.2.3.1.1.1 滲出型加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫

CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の dense PK サブスタディにおけるアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の単回 IVT 投与後 28 日目までの平均遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度推移を図 2.7.2.3-1 に示す。Dense PK サブスタディにおける本剤 8mg 及びアフリベルセプト 2mg の初回投与後の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度－時間推移は、nAMD 及び DME 患者を対象とした 3 試験で一致した。血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、いずれの試験においても投与 1～2 日目に C_{max} に達した後、指数関数的に低下した。なお、PULSAR 試験の dense PK サブスタディにおいて 2q8 群の 1 例で平均値より約 10 倍高い遊離型アフリベルセプト濃度が認められたため、図 2.7.2.3-1 では本被験者を薬物動態解析から除外した結果を示した。本被験者を含めた濃度推移は図 2.7.2.6-1、nAMD 及び DME の患者集団別の濃度推移は図 2.7.2.6-2、図 2.7.2.6-3 及び図 2.7.2.6-4 を参照のこと。

遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態における nAMD と DME の患者集団間での一貫性は母集団薬物動態解析によって更に裏付けられた。nAMD 及び DME の患者集団別のアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の単回 IVT 投与後の遊離型及び結合型アフリベルセプトの事後推定濃度－時間推移を図 2.7.2.3-2、薬物動態パラメータを表 2.7.2.6-10 及び表 2.7.2.6-11、nAMD 患者と DME 患者の併合集団における薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7 に示す。

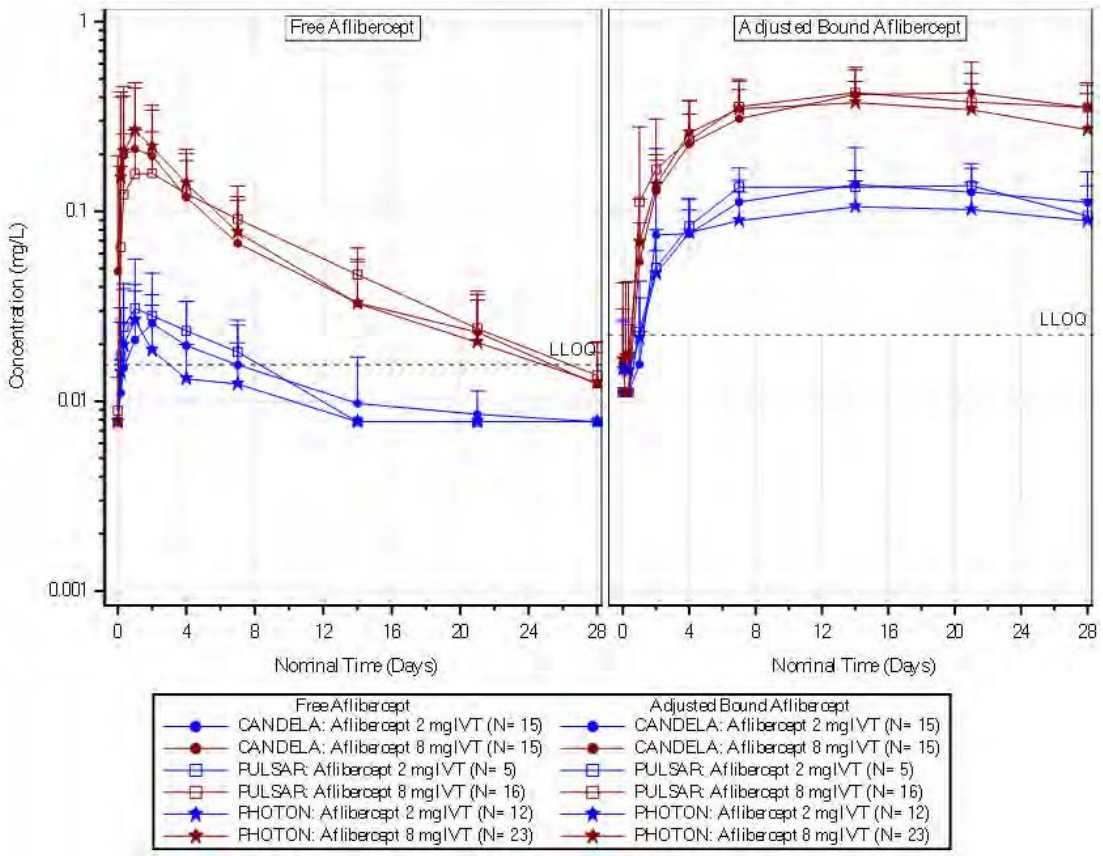
アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の初回 IVT 投与後、遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移は、アフリベルセプトが眼から体循環中へ移行し血漿中濃度が上昇する吸収相と、それに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた。結合型アフリベルセプト濃度－時間推移については、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg のいずれの投与後も C_{max} までの時間が長く、C_{max} の到達後、最初の投与間隔の終了時まで持続的に血漿中濃度が認められた（図 2.7.2.3-1、図 2.7.2.3-2）。

CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の dense PK サブスタディに参加した被験者において、遊離型アフリベルセプト濃度が検出可能であった被験者の割合は、アフリベルセプト 2mg では初回投与後 1 週目で 44.1%（15/34 例）、2 週目で 8.8%（3/34 例）、本剤では 1 週目で 85.2%（46/54 例）、2 週目で 80.8%（42/52 例）であった（R-14236/Section 16.1.15、PH-42589/Section 9.4.3.1、R-14239/Section 5.3.1）。

nAMD 患者と DME 患者の併合集団及び患者集団別の 48 週目までの実測値及びシミュレーションによる血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度推移を図 2.7.2.3-3、図 2.7.2.6-6 及び図 2.7.2.6-7、nAMD 患者と DME 患者の併合集団における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの推定期間を表 2.7.2.3-1 に示す。母集団薬物動態解析の結果、単回 IVT 投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間の中央値は 2q8 群と比較して本剤群で 2 倍以上であり（2q8 群で 1.5 週間、HDq12 群及び HDq16 群で 3.5 週間）、アフリベルセプト 2mg と比較して本剤 8mg 投与時の遊離型アフリベルセプトの曝露期間が長いことが示された（表 2.7.2.3-1）。

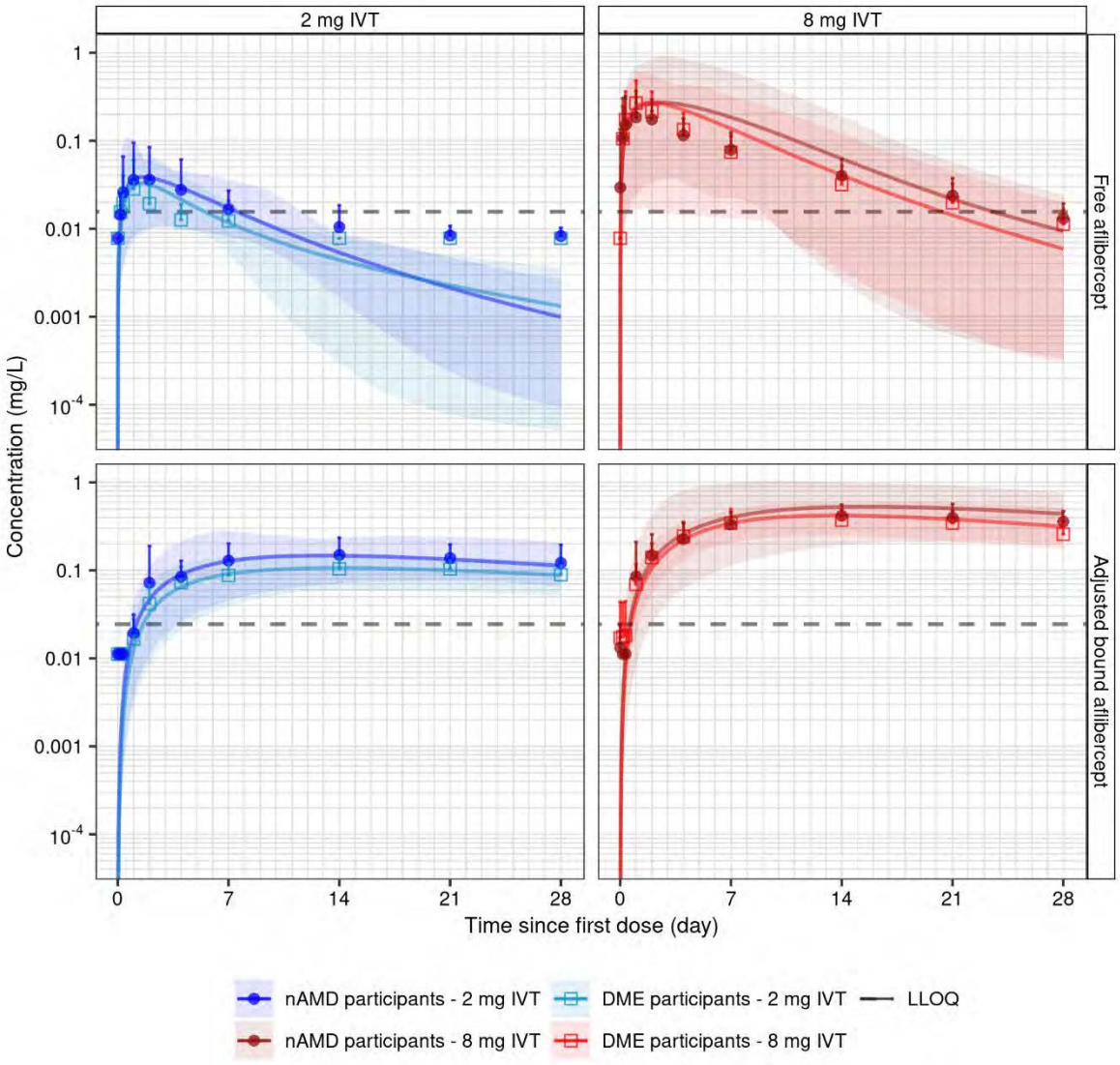
HDq12 群及び HDq16 群において、本剤投与時の遊離型アフリベルセプトの全身曝露期間がアフリベルセプト 2mg と比較して長かった要因として、高い投与量及び標的介在性の非線形の薬物動態に起因するのみでなく、本剤の遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが 4mg 以下の用量と比較して 34%低いことも寄与していると考えられた。母集団薬物動態モデルにおいて、アフリベルセプト 8mg は遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスに対する統計学的に有意な共変量として特定されたが、これはアフリベルセプト 2mg と 8mg 投与時で用いられた製剤の違いの影響と考えられた（2.7.2.2.3.1.2）。眼内からの消失及び母集団薬物動態モデルによる解析結果については 2.7.2.3.1.4.2 で考察する。

図 2.7.2.3-1　CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験におけるアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後 28 日目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度推移（平均±標準偏差、log-scaled）（nAMD 患者、DME 患者、dense PK サブスタディ）



Adjusted Bound Aflibercept = 0.717*Bound Aflibercept
Note: Concentrations below the LLOQ (0.0156mg/L for Free and 0.0224mg/L for Adjusted Bound Aflibercept) were set to LLOQ/2.
Note: 8mg HD aflibercept data for the first 28 days (obtained from PULSAR or PHOTON) is a combination of data from participants who received HDq12 or HDq16. One participant in PULSAR with an outlier free aflibercept concentration at day 28 that is greater than 10-fold of the mean concentration is excluded. Records after fellow-eye treatment are excluded.
Data source: drug concentration data from the week 48 database lock for PULSAR and PHOTON and final lock for CANDELA

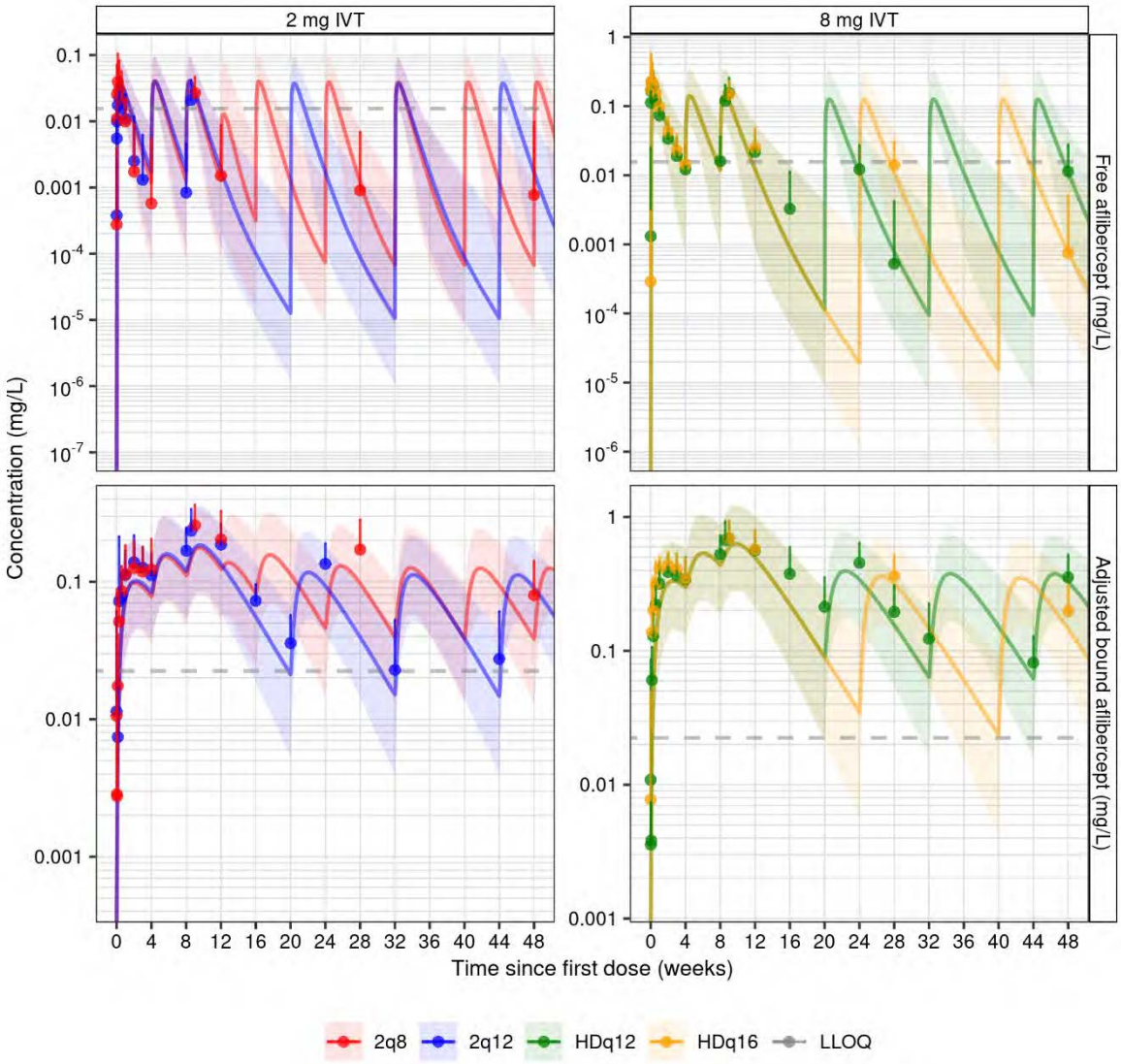
図　2.7.2.3-2　アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後 28 日目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の実測値及びモデルに基づく予測推移（nAMD 患者、DME 患者、dense PK サブスタディ）



Points and error bars are means and standard deviations of observed data
Lines and shaded area are means and 90% prediction intervals of post-hoc model predicted data

Observed concentrations below the lower limit of quantitation (LLOQ; 0.0156mg/L for free and 0.0224mg/L for adjusted bound aflibercept) were set to LLOQ/2.
Data source: Drug concentration data from dense PK substudy in PHOTON, PULSAR, and CANDELA
Source: R-14326/Figure 37

図 2.7.2.3-3　48 週目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の実測値及びモデルに基づく予測推移（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



Observed concentrations below the lower limit of quantitation (LLOQ; 0.0156mg/L for free and 0.0224mg/L for adjusted bound aflibercept) were set to LLOQ/2.
Data source: Drug concentration data from CANDELA, PHOTON, and PULSAR
Source: R-14327/Figure 6

表 2.7.2.3-1　血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの推定期間（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Regimen	Mean (SD) Week	Median (90% PI) Week
2q8	1.58 (0.712)	1.5 (0.524, 2.82)
HDq12	3.81 (1.61)	3.51 (1.83, 6.81)
HDq16	3.79 (1.58)	3.50 (1.83, 6.73)

Model-predicted time = time after a single IVT dose of the 2q8, HDq12 or HDq16 regimens.
PI = prediction interval
Source: R-14327/Table 7

2.7.2.3.1.1.2 滲出型加齢黄斑変性

CANDELA 試験及び PULSAR 試験において、nAMD 患者にアフリベルセプト 2mg を 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濃度は、nAMD 患者を対象にアフリベルセプト 2mg を投与した試験 702.PK の結果と一致していた（図 2.7.2.6-2、図 2.7.2.6-3）。HDq12 群及び HDq16 群における血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度は、アフリベルセプト 2mg と比較して高値を示した。母集団薬物動態解析の結果、単回 IVT 投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間の中央値は 2q8 群と比較して本剤群で 2 倍以上であり（2q8 群で 1.6 週間、HDq12 群及び HDq16 群で 3.9 週間）、nAMD 患者においてアフリベルセプト 2mg と比較して本剤の遊離型アフリベルセプトの曝露期間が長いことが示された（表 2.7.2.3-2）。

表 2.7.2.3-2 血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの推定期間（nAMD 患者）

Regimen	Mean (SD) Week	Median (90% PI) Week
2q8	1.69 (0.77)	1.62 (0.524, 3.02)
HDq12	4.18 (1.74)	3.89 (2.04, 7.29)
HDq16	4.15 (1.69)	3.88 (2.04, 7.23)

Model-predicted time = time after a single IVT dose of the 2q8, HDq12 or HDq16 regimens.
PI = prediction interval
Source: R-14327/Table 5

2.7.2.3.1.1.3 糖尿病黄斑浮腫

PHOTON 試験において、DME 患者にアフリベルセプト 2mg を 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濃度は、DME 患者を対象にアフリベルセプト 2mg を投与した試験 706.PK の結果と一致していた（図 2.7.2.6-4）。HDq12 群及び HDq16 群における血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度は、アフリベルセプト 2mg と比較して高値を示した。母集団薬物動態解析の結果、単回 IVT 投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間の中央値は 2q8 群と比較して本剤群で 2 倍以上であり（2q8 群で 1.4 週間、HDq12 群及び HDq16 群で 3.2 週間）、DME 患者においてアフリベルセプト 2mg と比較して本剤の遊離型アフリベルセプトの曝露期間が長いことが示された（表 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-3 血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの推定期間（DME 患者）

Regimen	Mean (SD) (Week)	Median (90% PI) (Week)
2q8	1.47 (0.629)	1.4 (0.536, 2.57)
HDq12	3.45 (1.39)	3.2 (1.71, 6.05)
HDq16	3.43 (1.37)	3.2 (1.71, 6.01)

Model-predicted time = time after a single IVT dose of the 2q8, HDq12 or HDq16 regimens.
PI = prediction interval
Source: R-14327/Table 3

2.7.2.3.1.2 僚眼投与（両眼投与）

母集団薬物動態解析に基づいて、アフリベルセプトの両眼投与（治験対象眼への本剤 8mg 投与と同時に僚眼にもアフリベルセプト 2mg を投与）を受けた nAMD 及び DME 患者の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度と、治験対象眼のみに本剤 8mg 投与を受けた被験者を比較した。アフリ

ベルセプトの両眼投与を受けた被験者における遊離型アフリベルセプト濃度は、治験対象眼のみに本剤投与を受けた被験者と比較して、C_{max} 及び AUC の平均値はいずれも約 1.3 倍高く（表 2.7.2.3-4）、結合型アフリベルセプト濃度の C_{max} 及び AUC の平均値はいずれも約 1.2 倍高かった（表 2.7.2.3-5）。

これらの結果から、治験対象眼への本剤投与と同時に僚眼にアフリベルセプト 2mg 投与を受けた被験者の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度は、治験対象眼のみの本剤投与時と比較してそれぞれ約 30%及び約 20%上昇すると予測された。

表 2.7.2.3-4 アフリベルセプトの両眼投与（治験対象眼の本剤 8mg 投与と同時に僚眼にアフリベルセプト 2mg を投与）及び治験対象眼のみの本剤 8mg 投与時における血漿中遊離型アフリベルセプトの AUC 及び C_{max} の予測値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団、dense PK サブスタディ）

Parameter	Free aflibercept		
	Unilateral 8mg Mean (SD) (N=50)	Bilateral 8mg +2mg Mean (SD) (N=50)	Bilateral to unilateral Ratio
AUC (mg·day/L)	2.64 (2.35)	3.44 (3.07)	1.30
C_{max} (mg/L)	0.304 (0.267)	0.389 (0.338)	1.28

Source: R-14327/Table 33, 34

表 2.7.2.3-5 アフリベルセプトの両眼投与（治験対象眼の本剤 8mg 投与と同時に僚眼にアフリベルセプト 2mg を投与）及び治験対象眼のみの本剤 8mg 投与時における血漿中結合型アフリベルセプトの AUC 及び C_{max} のモデルに基づく予測値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団、dense PK サブスタディ）

Parameter	Adjusted bound aflibercept		
	Unilateral 8mg Mean (SD) (N=50)	Bilateral 8mg +2mg Mean (SD) (N=50)	Bilateral to unilateral Ratio
AUC (mg·day/L)	23.7 (11.6)	28.7 (14)	1.21
C_{max} (mg/L)	0.508 (0.282)	0.612 (0.346)	1.20

Source: R-14327/Table 33, 34

2.7.2.3.1.3 吸収及び分布

母集団薬物動態解析の結果、dense PK サブスタディにおいてアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の初回投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度の t_{max} の中央値は 2q8 群で 2.16 日、本剤群で 2.89 日であった（表 2.7.2.3-6）。結合型アフリベルセプトは血漿中ピーク濃度に達するまでの時間が遊離型アフリベルセプト濃度と比較して長く、t_{max} の中央値は 2q8 群で 13.7 日間、本剤群で 15.8 日間であった（表 2.7.2.3-7）。

アフリベルセプトの投与量の 2mg から 8mg への増加（4 倍の増量）により、nAMD 患者と DME 患者の併合集団及び各患者集団のいずれにおいても、2mg IVT 投与と比較して 8mg IVT 投与により遊離型アフリベルセプトの平均 C_{max} 及び AUC(0-28)に用量比を上回る増加、結合型アフリベルセプトの平均 C_{max} 及び AUC(0-28)に用量比を下回る増加がみられた（表 2.7.2.3-6、表 2.7.2.3-7、表 2.7.2.6-10、表 2.7.2.6-11）。これらの結果は、既知のアフリベルセプトの薬物動態の非線形性と合致していた。

母集団薬物動態解析の結果、遊離型アフリベルセプトの IVT 投与後のバイオアベイラビリティは約 72%、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 と推定された（R-14326/Table 9）。

表 2.7.2.3-6 治験対象眼のみにアフリベルセプトを単回 IVT 投与したときの血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団、dense PK サブスタディ）

		Free aflibercept			
		2mg IVT (N = 31)		8mg IVT (N = 50)	
PK parameters	Unit	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median
AUC(0-28)	mg·day/L	0.282 (0.189)	0.238	2.55 (2.31)	2
C_{max}	mg/L	0.0394 (0.0391)	0.0251	0.304 (0.267)	0.222
$C_{trough,28}$	mg/L	< LLOQ (0)	< LLOQ	< LLOQ (0.00853)	< LLOQ
t_{max}	day	2.26 (0.783)	2.16	2.8 (1.08)	2.89

Note: Participants who had fellow eye treatment before day 28 are excluded.
Source: R-14326/Table 42

表 2.7.2.3-7 治験対象眼のみにアフリベルセプトを単回 IVT 投与したときの血漿中結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団、dense PK サブスタディ）

		Adjusted bound aflibercept			
		2mg IVT (N = 31)		8mg IVT (N = 50)	
PK parameters	Unit	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median
AUC(0-28)	mg·day/L	3.07 (1.31)	3.05	10.8 (6.14)	9.03
C_{max}	mg/L	0.142 (0.0616)	0.139	0.507 (0.282)	0.434
$C_{trough,28}$	mg/L	0.105 (0.0393)	0.0994	0.386 (0.21)	0.338
t_{max}	day	14.8 (5.65)	13.7	15.5 (5.22)	15.8

Note: Participants who had fellow eye treatment before day 28 are excluded.
Source: R-14326/Table 43

2.7.2.3.1.4 消失

2.7.2.3.1.4.1 全身からの消失

モノクローナル抗体及び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チトクローム P450（CYP）による代謝は予想されず、小ペプチド及び個々のアミノ酸へのタンパク質分解による異化作用により消失すると予測される[13)]。そのため、代謝試験は実施しなかった。

アフリベルセプトを IVT 投与後、体循環血漿中のアフリベルセプトは最初に主に遊離型（非結合型）として認められる。その後、遊離型アフリベルセプト濃度は、主に、VEGF との非線形の標的介在性の結合（遊離型アフリベルセプトから VEGF－アフリベルセプト複合体への変換）と、タンパク質分解による異化作用を介した非飽和性の消失経路を経て消失する。これら以外に、消失への寄与については限定的であるものの、血小板への移行が非線形の消失経路として存在すると考えられている[12)]。アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の初回投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移は、アフリベルセプトが体循環中へ移行し血漿中濃度が上昇する吸収相とそれに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた（図 2.7.2.3-1）。標的介在性の薬物動態を示す治療用タンパク質の最終消失相では、一般的には、

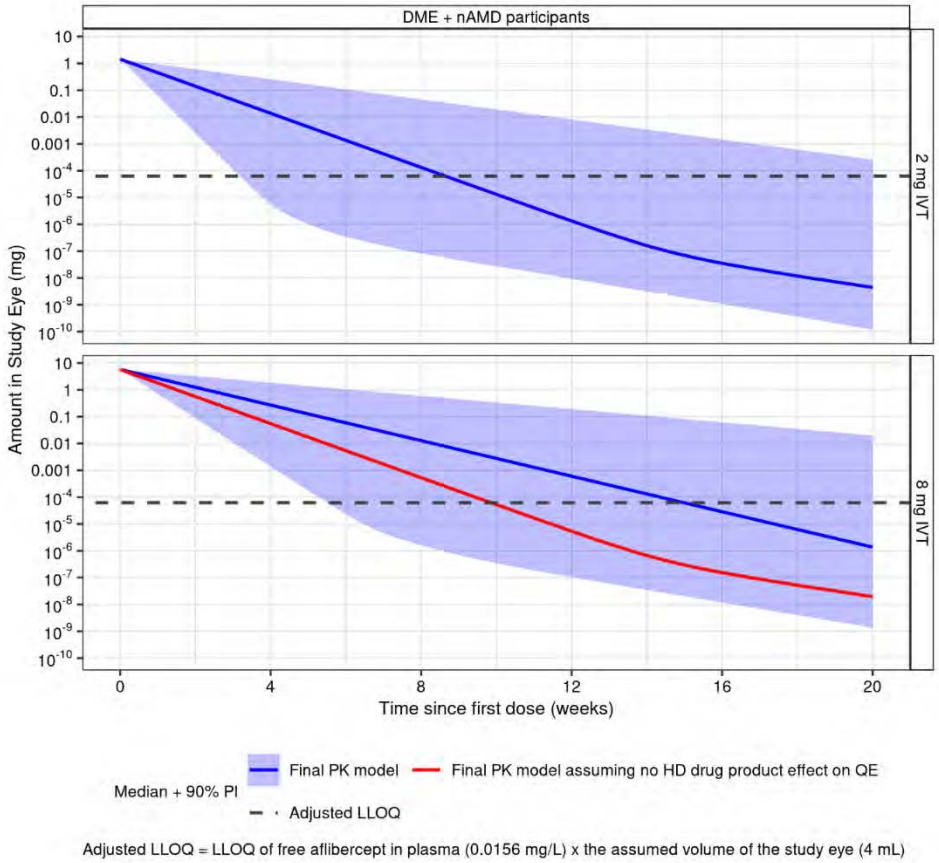
より低い非飽和濃度域において急速な濃度低下が認められる。しかしながら、血漿中遊離型アフリベルセプトの消失相は、血漿中濃度の多くが LLOQ 未満であったこと又は採血頻度が少なかったため特徴付けることが困難であった。母集団薬物動態解析のシミュレーションでは、本剤 8mg IVT 投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間の中央値は 3.5 週間であった（表 2.7.2.3-1）。

2.7.2.3.1.4.2 眼内における消失

母集団薬物動態解析の結果、本剤 8mg を投与された被験者集団では 4mg 以下を投与された被験者集団と比較して眼内からのクリアランスが 34.3%低いと推定された。母集団薬物動態解析によるシミュレーションにおいて、アフリベルセプト 2mg 又は本剤 8mg の単回投与後、治験対象眼の遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間〔すなわち、眼中の遊離型アフリベルセプトが 0.0156mg/L×4mL（血漿中アフリベルセプト濃度の LLOQ×眼コンパートメントの想定容積）を下回るまでの期間〕は、アフリベルセプト 2mg 投与時で 8.71 週間、本剤 8mg 投与時で 15 週間と推定された（いずれも中央値）。すなわち、眼における遊離型アフリベルセプトの曝露期間は、アフリベルセプト 2mg 投与時と比較して本剤 8mg 投与時には約 6 週間延長した。本剤 8mg 投与後の眼コンパートメントからのクリアランスが低く、遊離型アフリベルセプトの曝露期間が長くなった要因として、アフリベルセプトの投与量の増加のみでなく、アフリベルセプト 2mg と 8mg 投与時で用いられた製剤の違いが影響していると考えられた。製剤の影響がない（すなわち、本剤 8mg 投与時とアフリベルセプト 2mg 投与時の眼内からのクリアランスが同一である）と仮定した場合、本剤 8mg 投与後の眼コンパートメントの遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間（中央値）は 10 週間と推定された。これはアフリベルセプト 2mg と比較してわずか 1.3 週間の延長であった（図 2.7.2.3-4）。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験の主要目的は、HDq12 群又は HDq16 群が 2q8 群と比較して、BCVA 文字数の変化量において非劣性であるかを検討することである。nAMD 患者と DME 患者の併合集団における母集団薬物動態解析によるシミュレーションの結果、本剤 8mg 投与時における眼コンパートメントの遊離型アフリベルセプト濃度がアフリベルセプト 2mg 投与 8 週間後と同程度の濃度まで低下するのは投与 14 週後であり、本剤 8mg 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。本剤に製剤の影響がないと仮定した場合、本剤 8mg 投与後の眼コンパートメントの遊離型アフリベルセプト濃度がアフリベルセプト 2mg 投与 8 週間後と同程度の濃度まで低下するのは投与 9.21 週後と推定された。すなわち、投与量の増加による曝露期間の延長は 1.21 週間と推定された（R-14327/Table 18）。

図 2.7.2.3-4 アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後の治験対象眼中のアフリベルセプト曝露量の予測推移（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



PI = prediction interval, QE = inter-compartmental clearance between ocular compartment and central compartment of free aflibercept
Adjusted LLOQ (0.0624μg), set as the LLOQ of free aflibercept in plasma (that is, 0.0156mg/L) times the assumed volume of the study eye compartment in the PK model (that is, 4 mL). Since the concentrations of (free or bound) aflibercept were not measured in the study eye in the clinical studies included in the Population PK analysis dataset, this target was selected arbitrarily on the basis of the LLOQ in plasma and was used as reference for comparison across dosing regimens and to assess the effect of the effect of HD aflibercept on QE.
Source: R-14327/Synopsis Figure iii

2.7.2.3.1.5 用量比例性

母集団薬物動態解析の結果、dense PK サブスタディの nAMD 患者と DME 患者の併合集団における全身曝露量パラメータの事後推定値では、アフリベルセプト 2mg と比較して、本剤 8mg 単回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} に用量比を下回る増加〔AUC(0-28)、C_{max} 共に約 3.5 倍〕がみられた（表 2.7.2.3-6、表 2.7.2.3-7）。これらの遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量の非線形性は、既知のアフリベルセプトの薬物動態の非線形性と合致していた（AMD CTD 2.7.2、DME CTD 2.7.2）。

2.7.2.3.1.6 蓄積率

母集団薬物動態解析において、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の最初の 4 週ごとの 3 回投与後〔week(8-12)〕及び初回投与後〔week(0-4)〕に対する C_{max} 及び AUC_{τ} における蓄積率を算出した。

アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg のいずれにおいても、4 週ごとの 3 回投与後の遊離型アフリベルセプトの蓄積はごくわずかであった。本剤投与後の $C_{max,week(8-12)}/C_{max,week(0-4)}$ による平均蓄積率±標準偏差は、遊離型アフリベルセプトで 1.16±0.186、結合型アフリベルセプトで 1.86±0.233 であり、$AUC_{week(8-12)}/AUC_{week(0-4)}$ ではそれぞれ 1.16±0.186 及び 2.28±0.499 であった（図 2.7.2.3-3、表 2.7.2.3-8）。

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 週目以降においてこれ以上の蓄積は認められないと考えられた（図 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-8 アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の最初の 4 週ごとの 3 回 IVT 投与後の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの蓄積率（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

PK exposure metric	Free aflibercept		Adjusted bound aflibercept	
	Mean (SD)	Median (90% PI)	Mean (SD)	Median (90% PI)
Aflibercept 2mg IVT				
$R_A(C_{max,week(8-12)}/C_{max,week(0-4)})$	1.06 (0.101)	1.02 (1, 1.27)	1.76 (0.204)	1.74 (1.45, 2.12)
$R_A(AUC_{week(8-12)}/AUC_{week(0-4)})$	1.07 (0.1)	1.03 (1.01, 1.27)	2.01 (0.381)	1.94 (1.53, 2.75)
HD Aflibercept 8mg IVT				
$R_A(C_{max,week(8-12)}/C_{max,week(0-4)})$	1.16 (0.186)	1.09 (1.01, 1.56)	1.86 (0.233)	1.84 (1.51, 2.27)
$R_A(AUC_{week(8-12)}/AUC_{week(0-4)})$	1.16 (0.186)	1.09 (1.01, 1.56)	2.28 (0.499)	2.18 (1.65, 3.27)

R_A = accumulation ratio
Exposure metrics were predicted in a population of 5,000 nAMD and 5,000 DME virtual participants, obtained by random resampling from the PK analysis dataset.
Source: R-14327/Table 7, 8

2.7.2.3.1.7 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因

年齢、人種/民族又は体重がアフリベルセプトの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討する特別な臨床試験は実施しなかった。これらの内因性因子がアフリベルセプトの薬物動態に及ぼす影響について、その他の潜在的な共変量の探索と共に評価した。

母集団薬物動態解析において、内因性因子として体重、年齢、アルブミン及び対象疾患（nAMD、DME）、外因性因子としてアフリベルセプト投与量（8mg 又は 4mg 以下）がアフリベルセプトの薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、体重、年齢、アルブミン及び投与量が統計学的に有意な共変量として特定された（表 2.7.2.2-1）。これらの統計学的に有意な共変量として特定された内因性及び外因性因子における血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に対する影響について概要を以下に示す。内因性要因及び外因性要因に関する更なる詳細は R-14326/Section 7.4.2 を参照のこと。

本解析における血漿中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推定には、初回投与後 4 週目までの dense PK サブスタディ、並びに CANDELA 試験では 44 週目、PULSAR 試験及び PHOTON 試験では 48 週目までの PKS を対象とした少数点採血による、nAMD 及び DME 患者 1,686 例の血液検体を用いた。なお、少数点採血による血液検体のほとんどは、少なくとも投与 4 週後に採取したものであるため、nAMD 及び DME 患者の PKS の併合集団（1,686 例）と dense PK サブスタディの併合集団（81 例）の血漿中遊離型アフリベルセプトの C_{max} の推定値に差異が生じた。

2.7.2.3.1.7.1 内因性要因

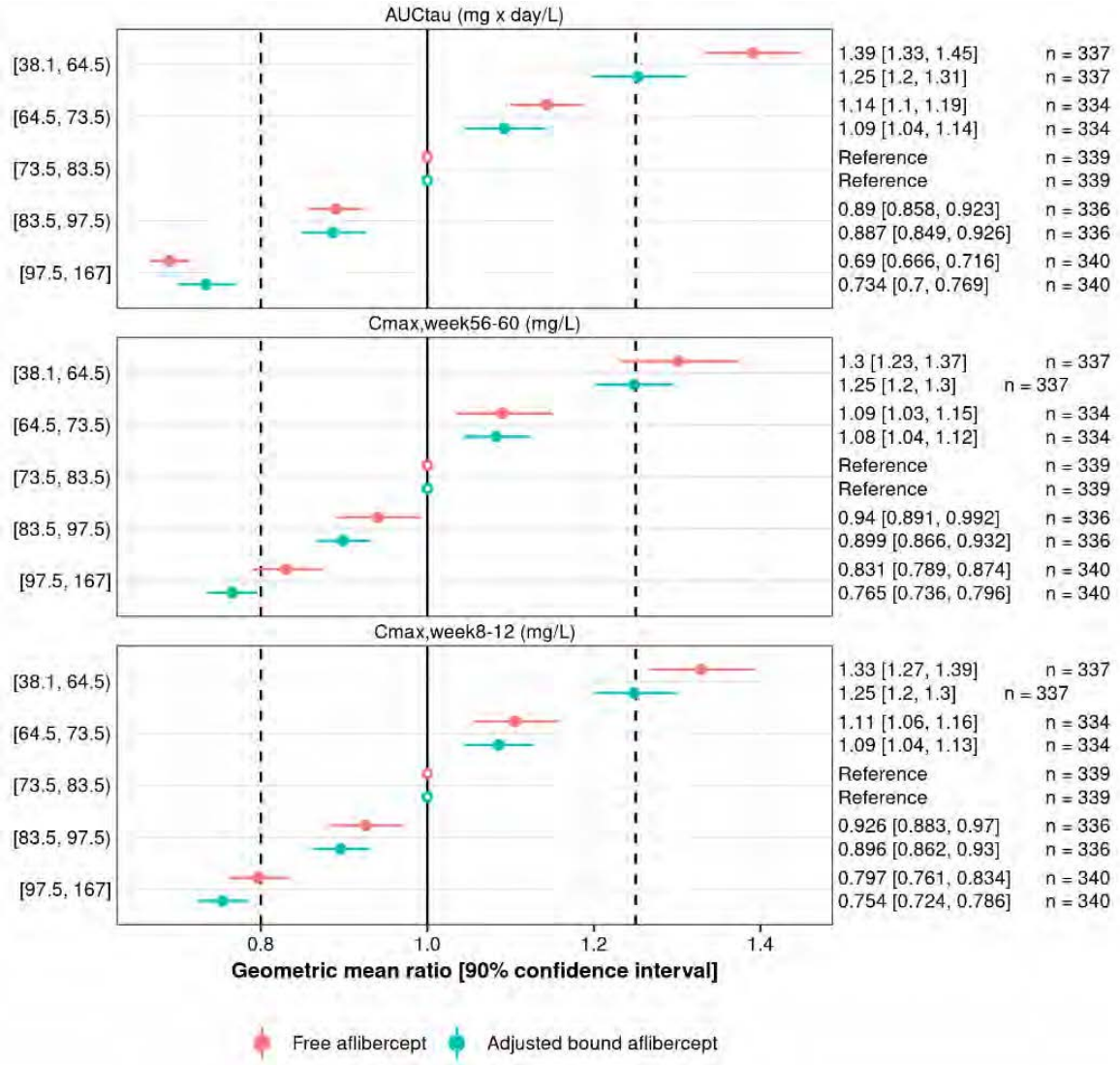
2.7.2.3.1.7.1.1 体重

母集団薬物動態モデルに基づく体重別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-5 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-9 に示す。

体重は遊離型アフリベルセプトの分布容積（V2、V3、V8）及び消失速度（K20）並びに結合型アフリベルセプトの分布容積（V4）及び消失速度（K40）に対する統計学的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。体重の増加に伴い分布容積は増加し、消失速度定数は減少した。いずれの投与群においても、体重の増加は、遊離型及び結合型アフリベルセプトの AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$及び$C_{max,week(8-12)}$の減少と関連していた。五分位数別の最低体重集団及び最高体重集団の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の幾何平均比及び/又は 90%信頼区間に 0.8～1.25 の範囲からの逸脱がみられた。最低体重集団（範囲：38.1～64.5kg）の AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$及び $C_{max,week(8-12)}$の幾何平均比の推定値は、体重が 73.5～83.5kg の参照集団と比較して、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。最高体重集団（97.5～167kg）の AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$及び$C_{max,week(8-12)}$の幾何平均比の推定値は、参照集団と比較して、遊離型アフリベルセプトで 16%～31%、結合型アフリベルセプトで 23%～27%低かった。これらの結果から、全体的に体重が血漿中アフリベルセプトの曝露量に及ぼす影響は大きくないことが示唆された。

母集団薬物動態モデルに基づく体重別の 2q8 群及び HDq16 群における曝露量の Forest プロットについては R-14326/Figure 26 Panel A 及び C を参照のこと。

図 2.7.2.3-5　体重別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval. The reference body weight quintile is 73.5 to 83.5 kg. The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 to 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 26 Panel B

表 2.7.2.3-9 体重別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Weight (kg)	N	AUC_{τ} (mg·day/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(56-60)}$ (mg/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(8-12)}$ (mg/L) Mean (CV%)
Free aflibercept				
[38.1, 64.5)	337	2.72 (39.2%)	0.175 (54.7%)	0.199 (48.4%)
[64.5, 73.5)	334	2.26 (60.1%)	0.146 (56.3%)	0.165 (52.3%)
[73.5, 83.5)	339	1.91 (28.3%)	0.134 (54.4%)	0.149 (47.8%)
[83.5, 97.5)	336	1.72 (37.8%)	0.128 (75.5%)	0.14 (68.8%)
[97.5, 167]	340	1.33 (33.7%)	0.111 (59.1%)	0.119 (54.4%)
Adjusted bound aflibercept				
[38.1, 64.5)	337	28.3 (46.2%)	0.567 (36.8%)	0.959 (37.7%)
[64.5, 73.5)	334	24.5 (40%)	0.489 (30.6%)	0.826 (30.3%)
[73.5, 83.5)	339	22.5 (39.2%)	0.455 (36.1%)	0.769 (36%)
[83.5, 97.5)	336	19.7 (33.1%)	0.404 (29%)	0.68 (29.1%)
[97.5, 167]	340	16.7 (45%)	0.349 (35.9%)	0.582 (35.4%)

Note: Exposures were simulated using post hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing for all participants.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Table 18

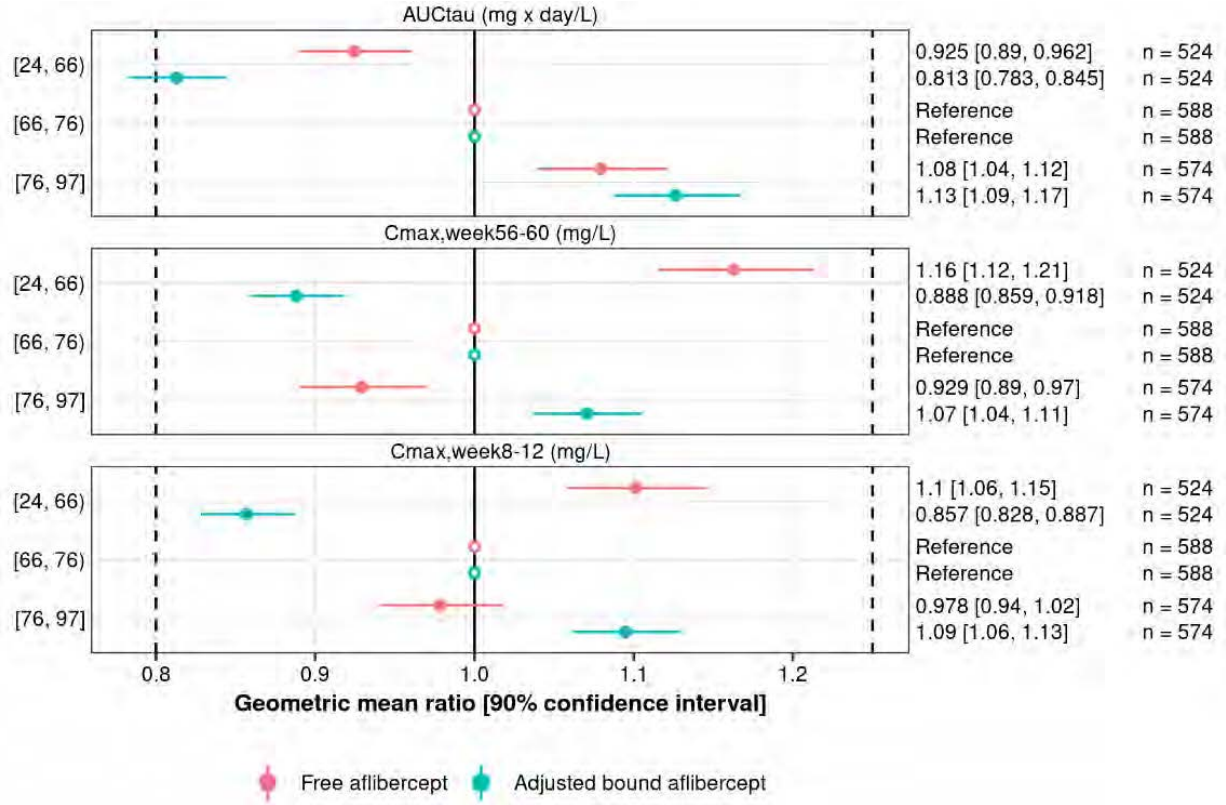
2.7.2.3.1.7.1.2 年齢

母集団薬物動態モデルに基づく年齢別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-6 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-10 に示す。

母集団薬物動態解析の結果、年齢は眼コンパートメントからのクリアランス（QE）に対する統計学的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。しかしながら、年齢の三分位数別の被験者集団による全身曝露量の比較から、いずれの投与群においても、年齢カテゴリーにおける遊離型及び結合型アフリベルセプトの AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$ 及び $C_{max,week(8-12)}$ の幾何平均比及びその 90%信頼区間はおおむね 0.8～1.25 の範囲内であり、遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量に臨床的に意味のある影響は示唆されなかった。解析対象集団の 95 パーセンタイルに該当する 86 歳の被験者では、中央値に該当する 71 歳の被験者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が約 25%低かった。

母集団薬物動態モデルに基づく年齢別の 2q8 群及び HDq16 群における曝露量の Forest プロットについては R-14326/Figure 25 Panel A 及び C を参照のこと。

図 2.7.2.3-6 年齢別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval. The reference age tertile is 66 to 76 years. The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 to 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 25 Panel B

表 2.7.2.3-10 年齢別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Age (years)	N	Body weight (kg) Mean (CV%)	AUC_{τ} (mg·day/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(56-60)}$ (mg/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(8-12)}$ (mg/L) Mean (CV%)
Free aflibercept					
[24, 66)	524	89 (22.8%)	1.81 (41.7%)	0.157 (62.6%)	0.166 (59.5%)
[66, 76)	588	80.9 (23.5%)	2.01 (62.1%)	0.136 (59.7%)	0.151 (56.7%)
[76, 97]	574	73.5 (21.3%)	2.11 (41.4%)	0.126 (60.9%)	0.147 (53.5%)
Adjusted bound aflibercept					
[24, 66)	524	89 (22.8%)	18.5 (42.6%)	0.406 (35.4%)	0.663 (36%)
[66, 76)	588	80.9 (23.5%)	22.8 (51.6%)	0.461 (42.9%)	0.778 (42.7%)
[76, 97]	574	73.5 (21.3%)	25.2 (36.5%)	0.487 (33%)	0.839 (32.6%)

Note: Exposures were simulated using post hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing for all participants.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Table 15

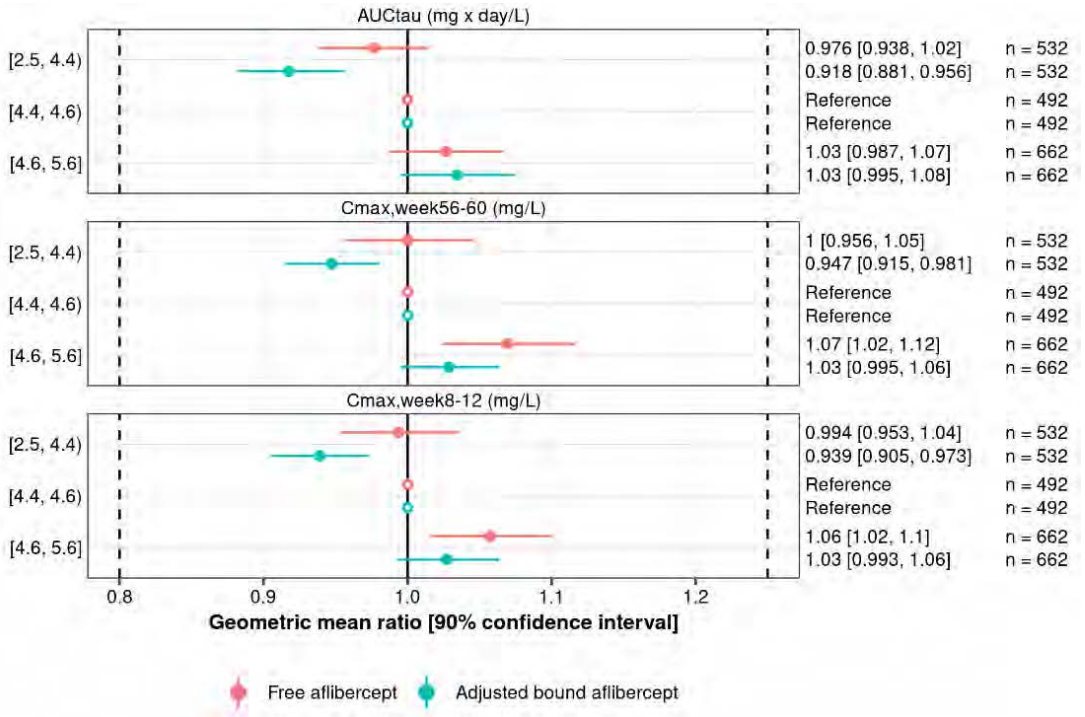
2.7.2.3.1.7.1.3　　アルブミン

母集団薬物動態モデルに基づくアルブミン濃度カテゴリー別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-7 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-11 に示す。

母集団薬物動態解析の結果、アルブミン濃度は結合型アフリベルセプトの消失速度（K40）に対する統計学的に有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。しかしながら、アルブミン濃度の三分位数別の被験者集団による全身曝露量を比較した結果、いずれの投与群においても、アルブミン濃度カテゴリーにおける遊離型及び結合型アフリベルセプトの AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$及び $C_{max,week(8-12)}$の幾何平均比及びその 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であったことから、アルブミンが遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量に及ぼす影響は大きくないことが示唆された。

母集団薬物動態モデルに基づくアルブミン濃度カテゴリー別の 2q8 群及び HDq16 群における曝露量の Forest プロットについては R-14326/Figure 27 Panel A 及び C を参照のこと。

図 2.7.2.3-7　アルブミン濃度カテゴリー別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval. The reference albumin tertile is 4.4 to 4.6 g/dL The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 and 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 27 Panel B

表 2.7.2.3-11 アルブミン濃度カテゴリー別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Albumin (g/dL)	N	Body weight (kg) Mean (CV%)	AUC_{τ} (mg·day/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(56-60)}$ (mg/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(8-12)}$ (mg/L) Mean (CV%)
Free aflibercept					
[2.5, 4.4)	532	83 (25.4%)	1.91 (40.5%)	0.135 (63.5%)	0.149 (57.5%)
[4.4, 4.6)	492	80 (23.8%)	1.97 (43.4%)	0.134 (55.4%)	0.15 (51%)
[4.6, 5.6]	662	80 (22.5%)	2.06 (59.8%)	0.146 (64.6%)	0.161 (60.1%)
Adjusted bound aflibercept					
[2.5, 4.4)	532	83 (25.4%)	20.6 (41%)	0.43 (37.1%)	0.722 (37.5%)
[4.4, 4.6)	492	80 (23.8%)	22.5 (42.7%)	0.455 (35.5%)	0.769 (36.2%)
[4.6, 5.6]	662	80 (22.5%)	23.4 (49.7%)	0.469 (40.3%)	0.791 (40.5%)

Note: Exposures were simulated using post hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing for all participants.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Table 21

2.7.2.3.1.7.1.4 人種

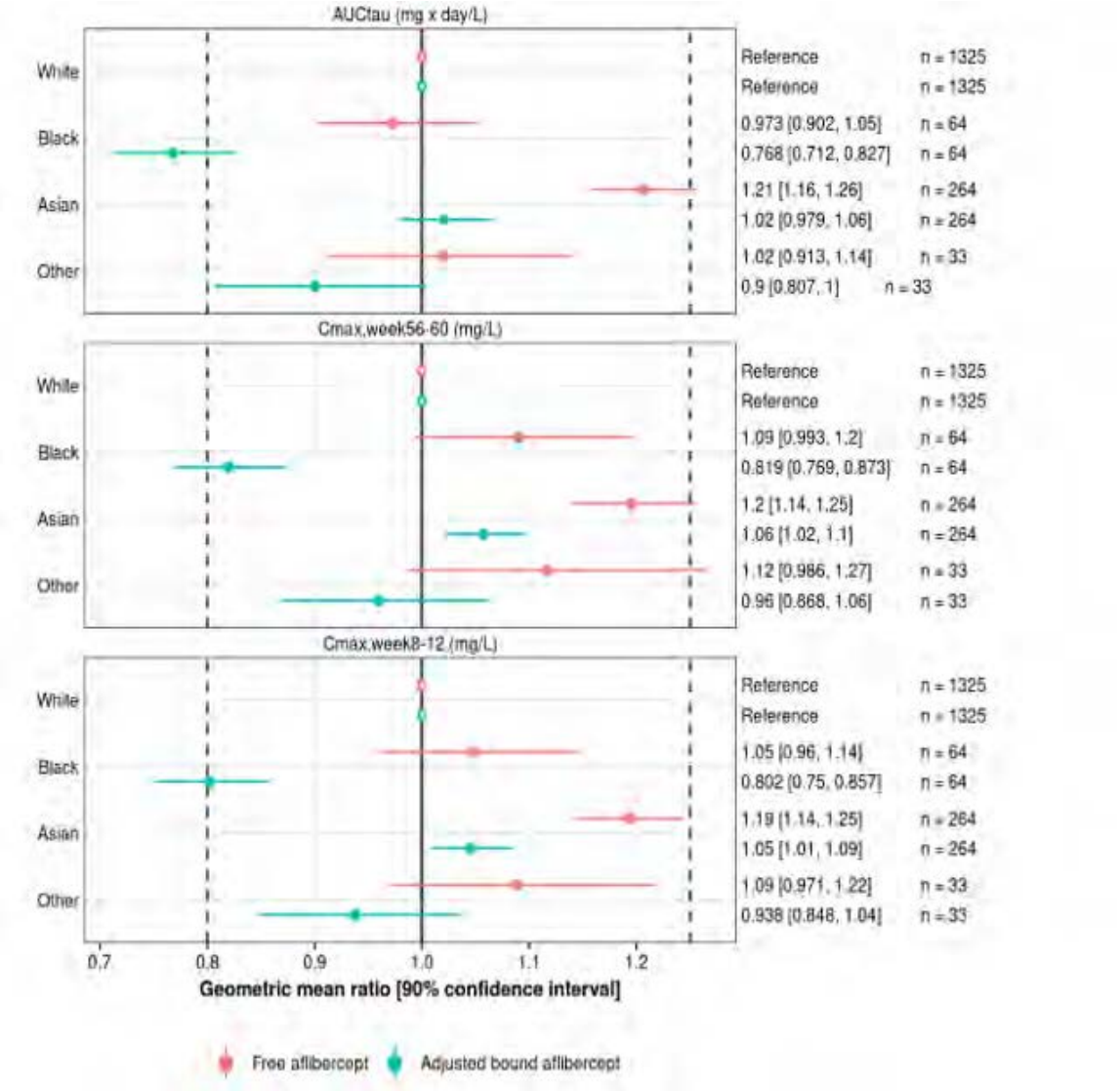
母集団薬物動態モデルに基づく人種別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-8 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-12 に示す。また、日本人及び非日本人集団別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-9 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-13 に示す。

母集団薬物動態モデルにおいて、人種は統計学的に有意な共変量として特定されなかった。アジア人集団の遊離型アフリベルセプトの AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$ 及び $C_{max,week(8-12)}$ の幾何平均比の推定値は、いずれの投与群においても白人集団と比較して 18%～21%高かった。アジア人集団における結合型アフリベルセプトの曝露量は白人集団と比較して 2%～7%高いと予測された。同様の比較を日本人集団と非日本人集団の間で行ったところ、日本人集団の遊離型アフリベルセプトの AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$ 及び $C_{max,week(8-12)}$ の幾何平均比の推定値は、いずれの投与群においても非日本人集団と比較して 20%～24%高く、結合型アフリベルセプトでは 2%～7%高いと予測された。

アジア人集団及び日本人集団の被験者は、それぞれの参照集団と比較して体重が低かったことから、アジア人又は日本人被験者と白人又は非日本人集団との間でみられた曝露量の差は体重の差に起因すると考えられた。

母集団薬物動態モデルに基づく人種別及び日本人及び非日本人集団別の 2q8 群及び HDq16 群における曝露量の Forest プロットについては R-14326/Figure 31 Panel A 及び C、並びに Figure 32 Panel A 及び C を参照のこと。

図 2.7.2.3-8　人種別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



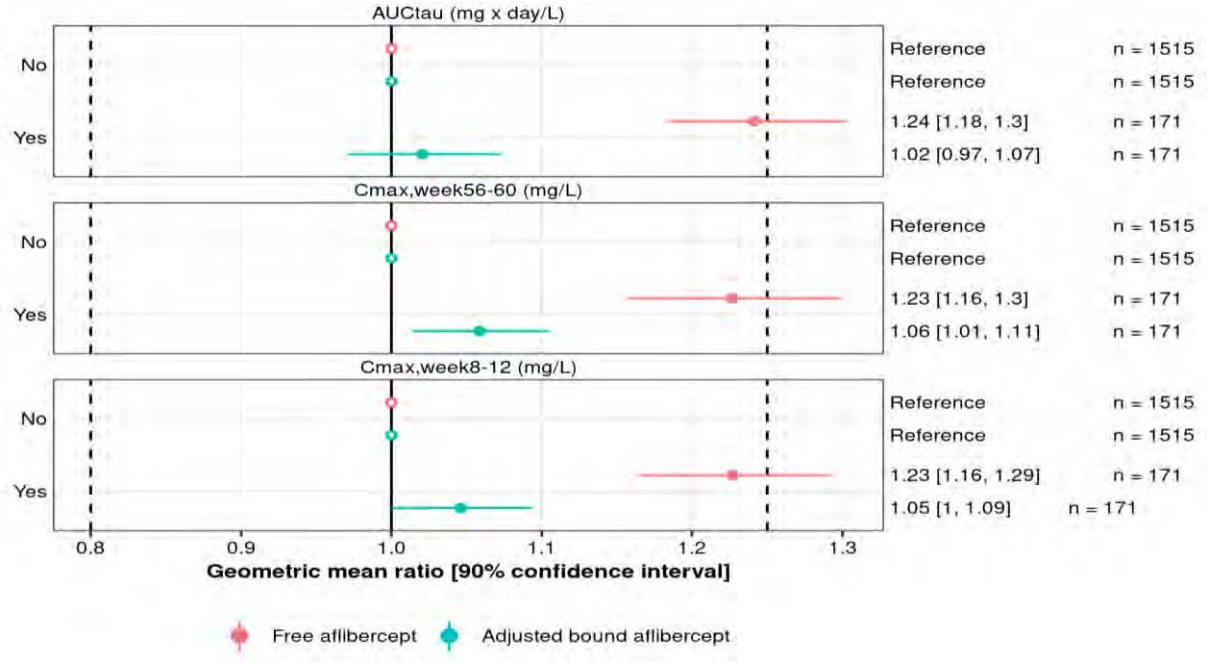
GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval. The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 and 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 31 Panel B

表 2.7.2.3-12 人種別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Racial group	N	Body weight (kg) Mean (CV%)	AUC_{τ} (mg·day/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(56-60)}$ (mg/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(8-12)}$ (mg/L) Mean (CV%)
Free aflibercept					
White	1325	83.4 (22.9%)	1.93 (53.1%)	0.134 (60.7%)	0.149 (56%)
Black	64	91.1 (19.2%)	1.87 (52.4%)	0.153 (110%)	0.164 (103%)
Asian	264	66 (20.5%)	2.29 (36.3%)	0.158 (51%)	0.176 (45.9%)
Other	33	91.2 (20.7%)	1.94 (37.8%)	0.146 (37.3%)	0.158 (35.1%)
Adjusted bound aflibercept					
White	1325	83.4 (22.9%)	22.5 (44%)	0.453 (37.2%)	0.765 (37.3%)
Black	64	91.1 (19.2%)	16.9 (34.6%)	0.365 (29.5%)	0.604 (30.6%)
Asian	264	66 (20.5%)	22.8 (53.4%)	0.476 (42%)	0.797 (43.4%)
Other	33	91.2 (20.7%)	20 (41.1%)	0.436 (41%)	0.716 (38.8%)

Note: Exposures were simulated using post-hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing for all participants.
Source: R-14326/Table 31

図 2.7.2.3-9 日本人及び非日本人集団別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）（Yes：日本人患者集団、No：非日本人患者集団）



GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval. The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 to 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 32 Panel B

表 2.7.2.3-13 日本人及び非日本人集団別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）（Yes：日本人患者集団、No：非日本人患者集団）

Japanese origin	N	Body weight (kg) Mean (CV%)	AUC_{τ} (mg·day/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(56-60)}$ (mg/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(8-12)}$ (mg/L) Mean (CV%)
Free aflibercept					
No	1515	82.8 (23.1%)	1.94 (51.6%)	0.136 (62.6%)	0.151 (57.7%)
Yes	171	64.6 (20.3%)	2.37 (37.3%)	0.166 (55.1%)	0.183 (49.4%)
Adjusted bound aflibercept					
No	1515	82.8 (23.1%)	22.2 (43.5%)	0.45 (36.7%)	0.759 (37%)
Yes	171	64.6 (20.3%)	22.7 (61.8%)	0.477 (48.1%)	0.796 (49.5%)

Note: Exposures were simulated using post-hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing for all participants.
Source: R-14326/Table 34

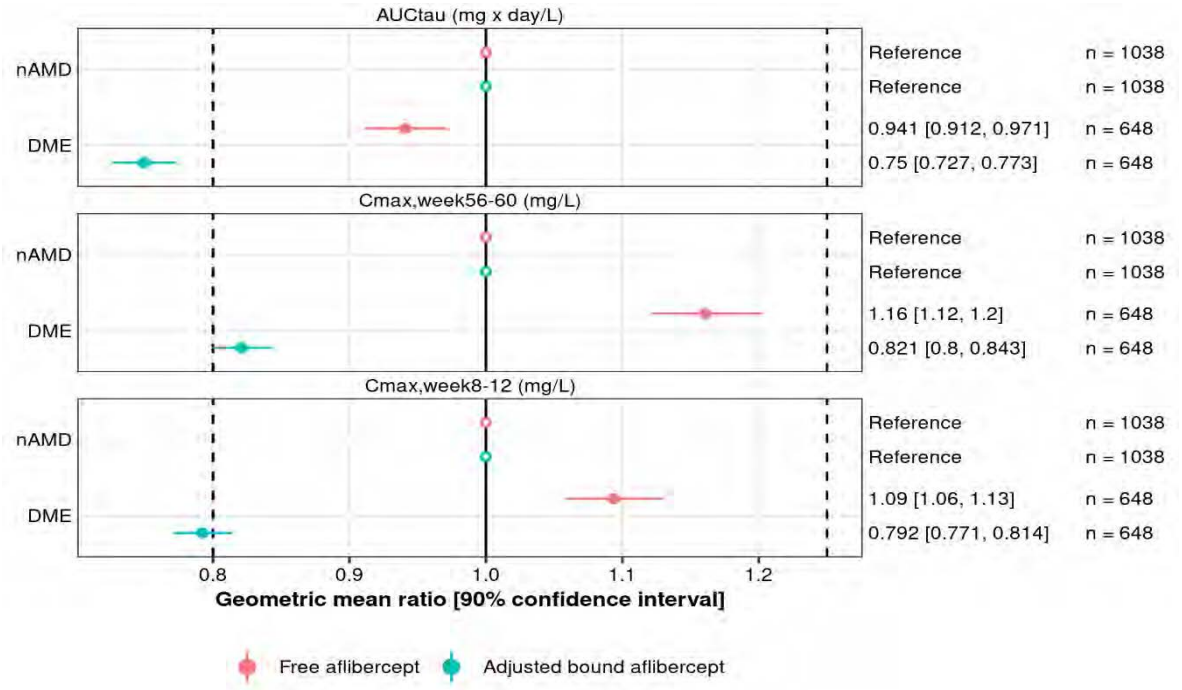
2.7.2.3.1.7.1.5 対象疾患

母集団薬物動態モデルに基づく対象疾患別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-10 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-14 に示す。

遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量において、nAMD 患者集団と DME 患者集団の間の差異はわずかであり、母集団薬物動態モデルにおいて対象疾患（nAMD、DME）は統計学的に有意な共変量として特定されなかった。DME 患者集団の AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$ 及び $C_{max,week(8-12)}$ の幾何平均比の推定値は、いずれの投与群においても、nAMD 患者集団と比較して、遊離型アフリベルセプトで 6%の減少～16%の増加、結合型アフリベルセプトで 17%～25%の減少の範囲であった。

母集団薬物動態モデルに基づく対象疾患別の 2q8 群及び HDq16 群における曝露量の Forest プロットについては R-14326/Figure 34 Panel A 及び C を参照のこと。

図 2.7.2.3-10 対象疾患別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval.
The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 and 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 34 Panel B

表 2.7.2.3-14 対象疾患別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Population	N	Body weight (kg) Mean (CV%)	AUC_{τ} (mg·day/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(56-60)}$ (mg/L) Mean (CV%)	$C_{max,week(8-12)}$ (mg/L) Mean (CV%)
Free aflibercept					
nAMD	1038	77.2 (22.7%)	2.05 (54.9%)	0.132 (64%)	0.15 (58.5%)
DME	648	86.9 (23.8%)	1.89 (39.7%)	0.15 (58.4%)	0.161 (54.6%)
Adjusted bound aflibercept					
nAMD	1038	77.2 (22.7%)	24.6 (44.1%)	0.487 (37.7%)	0.828 (37%)
DME	648	86.9 (23.8%)	18.5 (41.4%)	0.399 (34.8%)	0.658 (36.3%)

Exposures were simulated using post-hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing for all participants.
Source: R-14326/Table 37

2.7.2.3.1.7.2 外因性要因

母集団薬物動態解析において検討した外因性因子は高濃度製剤のみであった（表 2.7.2.2-1）。

2.7.2.3.1.7.2.1 高濃度製剤

母集団薬物動態解析の結果、アフリベルセプト 8mg が眼コンパートメントからのクリアランスに対する統計学的に有意な共変量であり、本剤投与時の眼内からのクリアランスの推定値はアフリベルセプト 2mg と比較して低いことが示された（表 2.7.2.3-15）。本剤投与時には、アフリベルセプト 2mg 投与時と比較して投与量が多く、眼内からのクリアランスも低いことから、これらが遊離型アフリベルセプトの眼内及び全身での曝露期間の延長に寄与していると考えられた（2.7.2.3.1.1.1、2.7.2.3.1.4.2）。本剤投与時には 2mg 投与時と異なる製剤である高濃度製剤が用いられているが、本剤投与時の低い眼内からのクリアランスには 2mg から 8mg への投与量の増加だけではなく、製剤の違いも影響していると考えられた。これらの結果については、最終母集団薬物動態モデルで実施した感度分析により更に確認された（R-14326/Section 7.3.3）。

表 2.7.2.3-15 アフリベルセプトの高用量及び 2mg 投与における眼コンパートメントからのクリアランスの比較（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Dose group	Clearance from the Ocular Compartment (QE) Mean (95% CI) (mL/day)	k = QE/0.004 Mean (95% CI) (day^{-1})
2mg Aflibercept	0.624 (0.577 - 0.674)	0.156 (0.144 - 0.169)
High Dose 8mg Aflibercept	0.41 (0.367 - 0.458)	0.102 (0.0916 - 0.115)

QE = inter-compartmental clearance between ocular compartment and central compartment of free aflibercept
95% CI of parameters are provided.
Source: R-14326/Table 11

2.7.2.3.1.8 特別な集団

ほとんどの治療用タンパク質と同様に、アフリベルセプトの腎臓からの排泄、並びに肝臓又は他の組織での CYP による代謝は予測されないため、腎機能障害又は肝機能障害の被験者を対象とした特別な試験や薬物相互作用試験は実施しなかった。試験に組入れられた推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min 未満の被験者、並びに軽度の肝機能障害を有する被験者について、母集団薬物動態解析により腎機能障害（eGFR を指標）又は肝機能障害（病歴に基づく）の有無によるアフリベルセプトの薬物動態について検討した。

2.7.2.3.1.8.1 腎機能障害

遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に対する腎機能障害の影響について、腎機能障害を軽度（eGFR 60～89mL/min）、中等度（eGFR 30～59mL/min）及び重度（eGFR 30mL/min 未満、eGFR 15mL/min 未満の腎不全 6 例を含む）に分類し、腎機能が正常（eGFR 90mL/min 以上）の被験者集団と比較した。

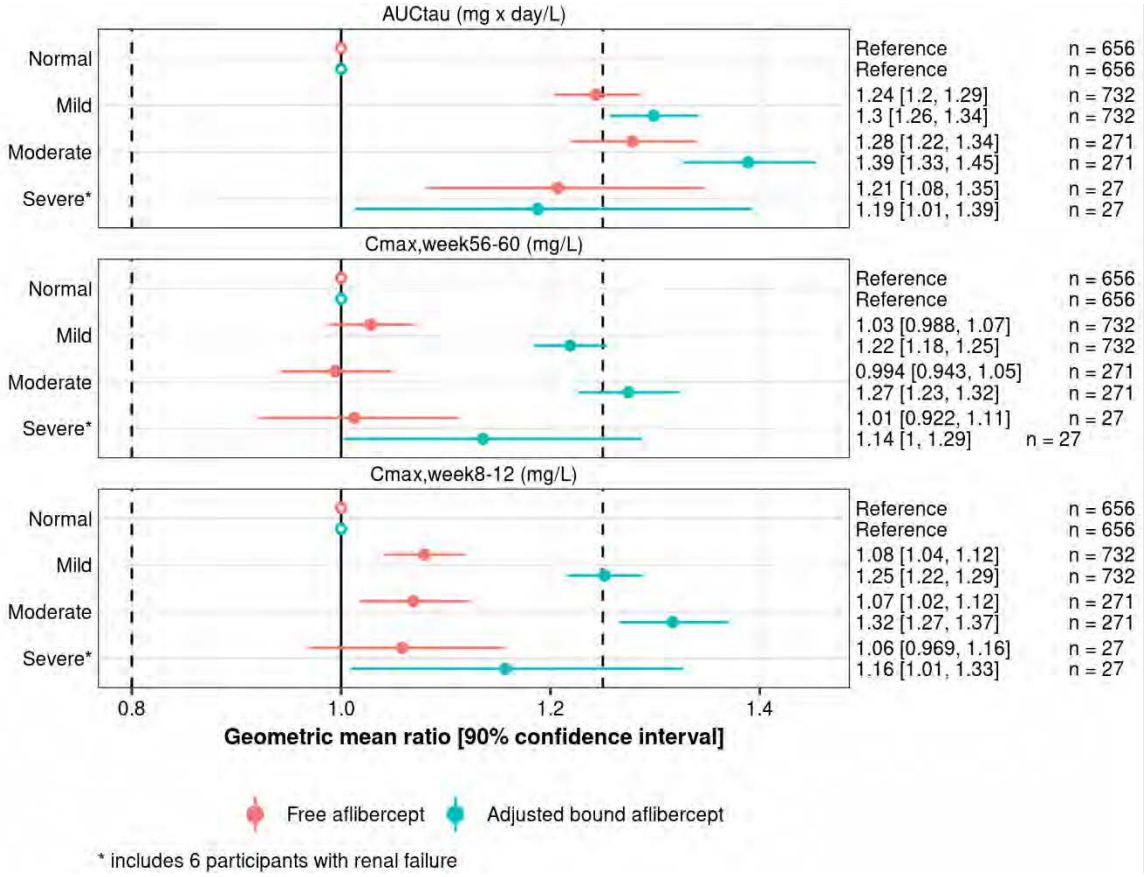
母集団薬物動態モデルに基づく腎機能別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-11 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-16 に示す。

軽度から重度の腎機能障害の遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量は、腎機能が正常な被験者集団と比較してわずかな差異が認められた。事後推定値に基づいて腎機能障害を有する被験者集団における遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量〔AUC_{τ}、$C_{max,week(8-12)}$及び$C_{max,week(56-60)}$〕を腎機能が正常な患者と比較したところ、軽度から重度の腎機能障害を有する被験者集団ではそれぞれ－1%～28%及び 13%～39%高くなるものと推定された。軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能障害の重症度に応じて遊離型及び結合型アフリベルセプ

トの AUC$_{\tau}$ が増加した。これらの被験者では腎機能障害の重症度に応じた曝露量の増加と体重の低下がみられたことから、この曝露量の増加は、アフリベルセプトの曝露量の共変量として特定された体重の減少に起因したものと考えられた。

母集団薬物動態モデルに基づく腎機能別の 2q8 群及び HDq16 群における曝露量の Forest プロットについては R-14326/Figure 28 Panel A 及び C を参照のこと。

図 2.7.2.3-11　腎機能別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval.
The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 and 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 28 Panel B

表 2.7.2.3-16 腎機能別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Renal function	eGFR (mL/min)	N	eGFR Mean (CV%) (mL/min)	Body weight Mean (CV%) (kg)	AUC_{τ} Mean (CV%) (mg·day/L)	$C_{max,week(56-60)}$ Mean (CV%) (mg/L)	$C_{max,week(8-12)}$ Mean (CV%) (mg/L)
Free aflibercept							
Normal	≥ 90	656	111 (15.7%)	90.1 (21.2%)	1.73 (59.9%)	0.139 (63.2%)	0.149 (59.7%)
Mild	60-89	732	75.2 (11.2%)	74.7 (22.9%)	2.13 (40.8%)	0.14 (58%)	0.158 (52%)
Moderate	30-59	271	49.2 (16.6%)	75.5 (23%)	2.22 (50.8%)	0.137 (71.7%)	0.158 (65.1%)
Severe*	< 30	27	20.1 (33.2%)	81.9 (20%)	2.03 (34.5%)	0.13 (29.7%)	0.147 (28.1%)
Adjusted bound aflibercept							
Normal	≥ 90	656	111 (15.7%)	90.1 (21.2%)	18.7 (45.1%)	0.398 (37.2%)	0.658 (37%)
Mild	60-89	732	75.2 (11.2%)	74.7 (22.9%)	24.1 (42.9%)	0.483 (37.5%)	0.82 (37.4%)
Moderate	30-59	271	49.2 (16.6%)	75.5 (23%)	26 (43.4%)	0.504 (34.6%)	0.863 (35%)
Severe*	< 30	27	20.1 (33.2%)	81.9 (20%)	22.6 (37.2%)	0.452 (29.4%)	0.768 (32.1%)

Note: Exposures were simulated using post hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing from all participants. eGFR was calculated using the CKD-EPI equation
* includes 21 participants with severe renal impairment (eGFR from 15 to < 30 mL/min) and 6 participants with renal failure (eGFR <15 mL/min)
Source: R-14326/Table 25

2.7.2.3.1.8.2 肝機能障害

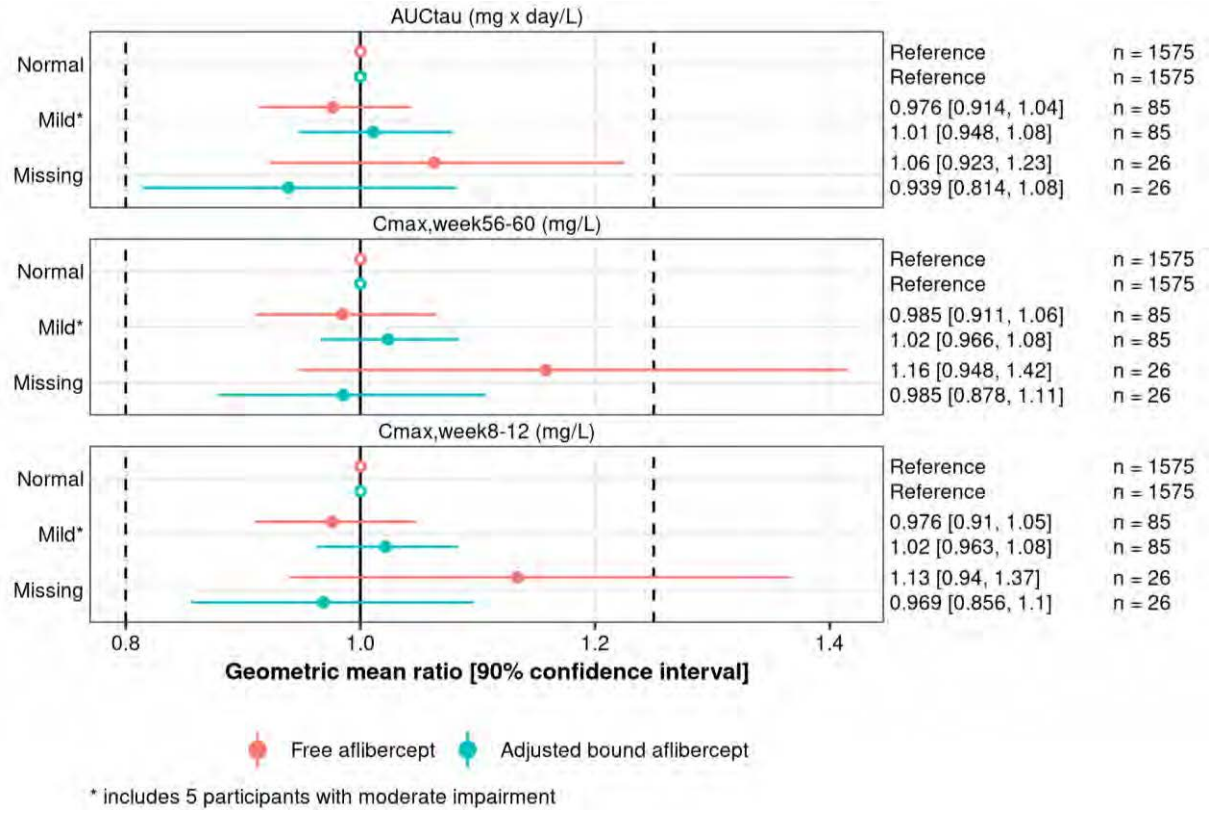
遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に対する肝機能障害の影響について、軽度の肝機能障害を有する被験者（中等度の肝機能障害を有する被験者 5 例を含む）のアフリベルセプトの全身曝露量を肝機能の正常な被験者集団と比較した。

母集団薬物動態モデルに基づく肝機能別の HDq12 群の遊離型及び結合型アフリベルセプトの曝露量の Forest プロットを図 2.7.2.3-12 に、全身曝露量パラメータの推定値を表 2.7.2.3-17 に示す。

軽度の肝機能障害を有する被験者集団において、遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量の影響は認められなかった。すべての投与群において、軽度の肝機能障害を有する被験者集団の AUC_{τ}、$C_{max,week(56-60)}$及び $C_{max,week(8-12)}$の幾何平均比の推定値は、肝機能の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 1%～2%低く、結合型アフリベルセプトで 1%～3%高かった。

母集団薬物動態モデルに基づく肝機能別の 2q8 群及び HDq16 群における曝露量の Forest プロットについては R-14326/Figure 30 Panel A 及び C を参照のこと。

図 2.7.2.3-12 肝機能別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値に関する Forest プロット（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）



GMR = geometric mean ratio
Each point and line represent the GMR and 90% confidence interval.
The vertical black line is drawn at the reference point estimate, and the dashed lines indicate the interval between 0.8 and 1.25 of the reference point estimate.
[or] indicates that the respective limit is included in the interval, (or) indicates that the respective limit is not included in the interval.
Source: R-14326/Figure 30 Panel B

表 2.7.2.3-17 肝機能別の HDq12 群の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト曝露量パラメータの事後推定値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団）

Hepatic function	N	AUC_{τ} Mean (CV%) (mg·day/L)	$C_{max,week(56-60)}$ Mean (CV%) (mg/L)	$C_{max,week(8-12)}$ Mean (CV%) (mg/L)
Free aflibercept				
Normal	1575	1.99 (50.6%)	0.138 (59.1%)	0.154 (54.4%)
Mild*	85	1.9 (38.4%)	0.133 (42.2%)	0.147 (39.3%)
Missing	26	2.16 (63.3%)	0.19 (136%)	0.203 (127%)
Adjusted bound aflibercept				
Normal	1575	22.3 (46.4%)	0.453 (38.5%)	0.763 (38.9%)
Mild*	85	22.1 (35.5%)	0.459 (34.3%)	0.771 (33.8%)
Missing	26	20.8 (35.7%)	0.442 (30.2%)	0.736 (31.9%)

Note: Exposures were simulated using post hoc PK estimates of participants from Studies PHOTON, PULSAR, and CANDELA assuming HDq12 dosing from all participants.
* includes 5 participants with moderate impairment
Source: R-14326/Table 28

2.7.2.3.1.9 薬物動態の結論

本剤 8mg の IVT 投与後の遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度－時間推移は、nAMD 及び DME 患者を対象とした 3 試験において一貫していた。母集団薬物動態解析においても nAMD 及び DME の患者集団の薬物動態に明らかな差異は認められなかったことから、nAMD 患者と DME 患者の併合集団において評価した結果を主に示した。

アフリベルセプト投与後の血漿中遊離型濃度－時間推移は、アフリベルセプトが眼から体循環中へ移行し血漿中濃度が上昇する吸収相と、それに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた。母集団薬物動態解析の結果、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間（中央値）は、アフリベルセプト 2mg 投与後では 1.5 週間で、本剤 8mg 投与後では 3.5 週間と推定された。HDq12 群及び HDq16 群において、本剤投与時の遊離型アフリベルセプトの全身曝露期間がアフリベルセプト 2mg と比較して長かった要因として、高い投与量及び標的介在性の非線形の薬物動態に起因するのみでなく、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 4mg 以下の用量と比較して 34%低いことも寄与していると考えられた。母集団薬物動態モデルにおいて、アフリベルセプト 8mg 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対する統計学的に有意な共変量として特定されたが、これはアフリベルセプト 2mg と 8mg 投与時で用いられた製剤の違いの影響と考えられた。本剤の低い眼内からのクリアランスにより、本剤投与時における眼コンパートメントの遊離型アフリベルセプト濃度がアフリベルセプト 2mg 投与 8 週間後と同程度の濃度まで低下する期間は、アフリベルセプト 2mg 投与時より 6 週間長く、作用の持続期間にも 6 週間の延長が予測された。これらの予測と一致して、nAMD 患者を対象とした PULSAR 試験及び DME 患者を対象とした PHOTON 試験において、有効性主要評価項目として評価した BCVA 文字数による視力の改善において HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。

アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg の単回 IVT 投与後の全身曝露量〔AUC(0-28)、C_{max}〕は、遊離型アフリベルセプトで用量比を上回った増加〔AUC(0-28)では約 9.0 倍、C_{max} では約 7.7 倍〕、結合型アフリベルセプトで用量比を下回った増加（いずれも約 3.5 倍）が示された。これらの結果は、既知のアフリベルセプトの薬物動態の非線形性と合致していた。本剤の 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%、静脈内投与時の分布容積は約 7L と推定された。

本剤の最初の 4 週ごとの 3 回投与後の平均蓄積率〔$AUC_{week(8-12)}/AUC_{week(0-4)}$〕は、遊離型アフリベルセプトで 1.16、結合型アフリベルセプトで 2.28 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 週目以降においてこれ以上の蓄積は認められないと考えられた。

母集団薬物動態解析において検討した共変量のうち、体重は遊離型及び結合型アフリベルセプトへの全身曝露量（C_{max}、AUC_{τ}）に最も大きな影響を及ぼす共変量と特定された。五分位数別の最低体重集団（38.1～64.5kg）における全身曝露量（C_{max}、AUC_{τ}）は、参照集団（73.5～83.5kg）と比較して、遊離型アフリベルセプトでは 27%～39%、結合型アフリベルセプトでは 25%～27%高くなると予測された。他の共変量〔年齢、アルブミン、対象疾患、人種（日本人及び非日本人集団の比較を含む）〕の影響は比較的小さい（参照集団と比較して 25%未満の差異）と考えられた。これらの結果、本剤の用法用量を調整する必要性は示されなかった。

軽度から重度の腎機能障害を有する被験者集団のアフリベルセプトの全身曝露量（C_{max}、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約 28%未満の上昇、結合型アフリベルセプトで 13%～39%の上昇が示された。腎機能障害を有する被験者では腎機能が正常な被験者と比較して平均体重が低く、これらは腎機能低下に伴う体重の減少によるものである可能性が高いと考えられた。軽度の肝機能障害を有する被験者では、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みられなかった。これらの結果から、腎機能障害又は肝機能障害の有無や程度に基づいて本剤の用法用量を調整する必要性は示されなかった。

2.7.2.3.2 全試験を通しての薬力学の結果の比較

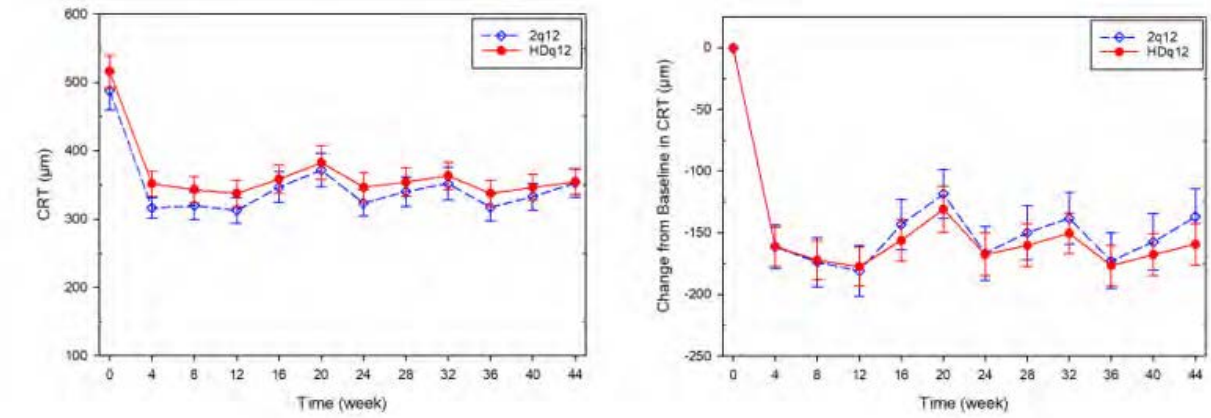
薬力学の結果について試験間での比較は実施しなかった。薬力学的評価項目を用いた用量－反応関係の評価については、各試験及び対象疾患（nAMD、DME）との関連性について 2.7.2.3.3 で考察した。

2.7.2.3.3 用量－反応関係及び曝露－反応関係

2.7.2.3.3.1 用量－反応関係の記述的評価

CANDELA 試験において、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg を 4 週ごとに 3 回（ベースライン、4 週目、8 週目）IVT 投与した結果、最大の解析対象集団（FAS）における中心網膜厚のベースラインからの減少は 12 週目まで両投与群で同程度であり、投与開始から 4 週目の中心網膜厚の減少に用量反応性が認められなかった（図 2.7.2.3-13）。この結果は、nAMD 患者にアフリベルセプト 2mg 又は 4mg 単回 IVT 投与したとき、いずれの投与群においても投与後 4 週目に最大の減少が認められたが、ベースラインからの変化量は両投与群で同程度であった結果と一致していた（AMD CTD 2.7.2.3.3.1）。アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg を 3 回投与後、12 週間間隔で IVT 投与したところ、いずれの投与群においても 3 回目の投与（8 週目）から 8 週後の 16 週目から 20 週目にかけて、ベースラインからの中心網膜厚の減少量は減弱したが、減少量はアフリベルセプト 2mg 投与群でより減弱していた。その後、両投与群共に 20 週目と 32 週目に治験薬投与（再投与基準が満たされた場合は更に随時投与を実施）を行い、いずれの投与群においても 44 週目までの投与期間終了時までの維持期において、ベースラインからの中心網膜厚の減少量の減弱がみられたが、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg を 12 週間間隔で投与した場合にはアフリベルセプト 2mg 投与の方が中心網膜厚の減少量の減弱は大きかった。

図 2.7.2.3-13 CANDELA 試験におけるアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 投与後の中心網膜厚（左側）及び中心網膜厚のベースラインからの変化量（右側）の経時的推移（平均±標準誤差）（nAMD 患者、FAS）

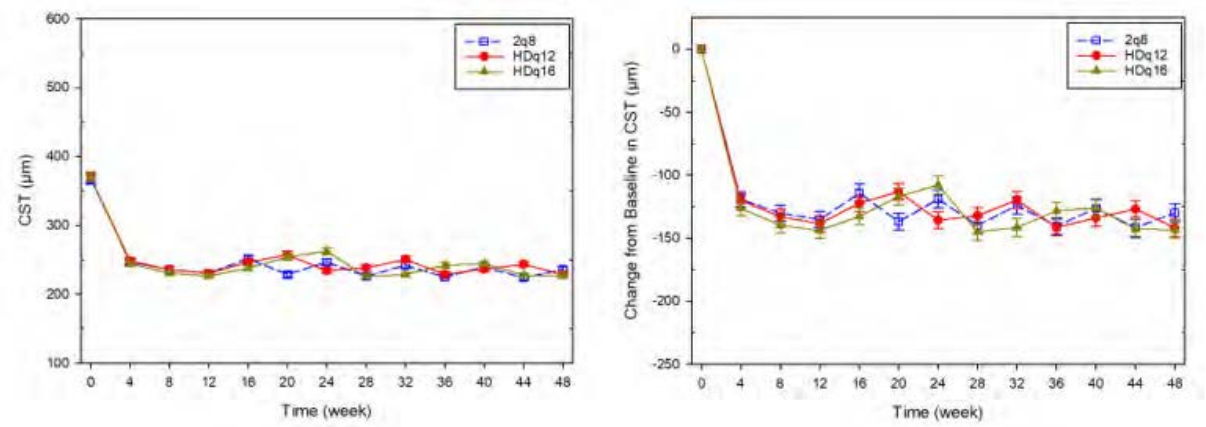


CRT = central retinal thickness, LOCF = last observation carried forward
Note: results from the FAS are presented. The LOCF method was used for imputing missing values.
Source: R-14236/Table 14.02.08/5.a

nAMD 患者を対象とした PULSAR 試験における 2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群の中心網膜厚及びその変化量の平均推移を図 2.7.2.3-14 に示す。

CANDELA 試験と同様に、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg のいずれの用量においても、投与開始後 4 週目から 12 週目まで中心網膜厚のベースラインからの減少が認められ、3 回目の投与（8 週目）から 8 週後の 16 週目に中心網膜厚の減少量の減弱が認められた。いずれの投与群においても 48 週目までの維持期において中心網膜厚のベースラインからの減少量にわずかな変動が認められたが、その変動幅は投与群間でおおむね同様であった。また、48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの平均変化量においても、すべての投与群でベースラインからの改善が認められた（2.7.3.A.2.1.2）。なお、この結果は、HDq12 群及び HDq16 群のほとんどの被験者（それぞれ 79%及び 77%）が、12 週及び 16 週の投与間隔を短縮することなく維持した状態で示された（2.7.3.A.2.1.1）。

図　2.7.2.3-14　PULSAR 試験における 2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群の中心網膜厚（左側）及び中心網膜厚のベースラインからの変化量（右側）の経時的推移（平均±標準誤差）（nAMD 患者、FAS）



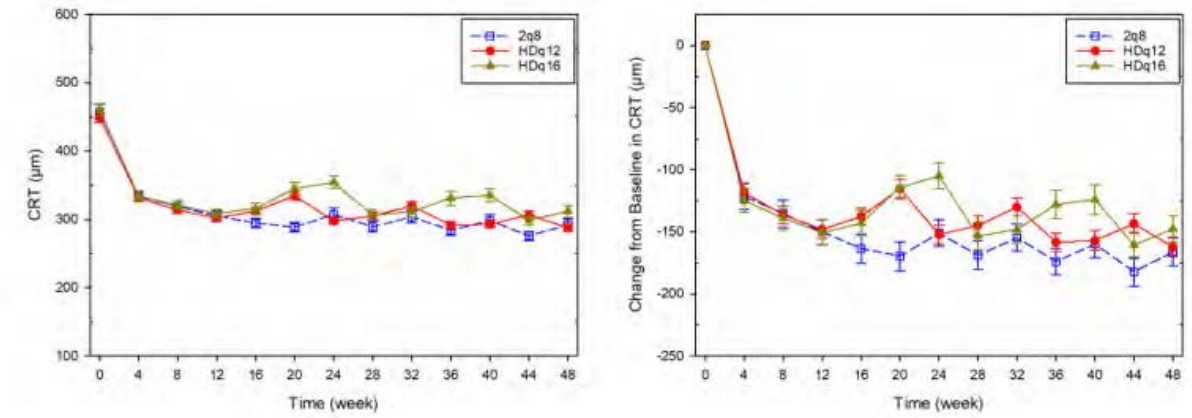
CST = central subfield retinal thickness, LOCF = last observation carried forward
Note: results from the FAS are presented. The LOCF method was used for imputing missing values.
Source: PH-42589/Table 14.2.3/22

DME 患者を対象とした PHOTON 試験における 2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群の中心網膜厚及びその変化量の平均推移を図 2.7.2.3-15 に示す。

nAMD 患者における結果と同様に、アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg のいずれの用量においても、投与開始後 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量は投与群間で同程度であり、用量反応性はみられなかった。HDq12 群及び HDq16 群のいずれも、中心網膜厚の減少量の減弱が 3 回目の投与から 8 週後の 16 週目に認められた。次の本剤投与日（HDq12 群では 20 週目、HDq16 群では 24 週目）に最も大きな減弱がみられた。一方、2q8 群ではアフリベルセプト 2mg を最初の 5 回は 4 週ごとに投与されたことから、16 週目及び 20 週目には中心網膜厚の減少量の減弱は認められなかった。

中心網膜厚の平均変化量に投与群間でわずかな差は認められたものの、48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった（2.7.3.B.2.1.2）。なお、HDq12 群及び HDq16 群の大多数（それぞれ 91%及び 89%）の被験者では 48 週目まで 12 週及び 16 週の投与間隔が維持された（2.7.3.B.2.1.1）。

図 2.7.2.3-15 PHOTON 試験における 2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群の中心網膜厚（左側）及び中心網膜厚のベースラインからの変化量（右側）の経時的推移（平均±標準誤差）（DME 患者、FAS）



CRT = central retinal thickness, LOCF = last observation carried forward
Note: results from the FAS are presented. The LOCF method was used for imputing missing values.
Source: R-14239/Table 14.2.3.4.4

以上のことから、全体として、アフリベルセプトの用量－反応関係の記述的評価の結果は、nAMD 及び DME の治療における本剤の用法用量を支持するものであった。

2.7.2.3.3.2 DRM 基準を適用した被験者におけるモデルに基づく解析

DRM 基準を適用した被験者について、投与間隔の短縮と関連する潜在的な因子を特定するために、Cox 比例ハザードモデルによる曝露－反応解析を実施した（2.7.2.2.3.2）。本解析の結果、nAMD 患者集団で DRM 基準が適用された被験者の割合は DME 患者集団と比較して 260%高いと推定されたことから、対象疾患（nAMD、DME）ごとに解析した。その結果、遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランス及びベースラインの中心網膜厚が有意な共変量として特定された。遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが同一の場合、いずれの対象疾患においても、ベースラインの中心網膜厚の 75 パーセンタイルに該当する被験者では、25 パーセンタイルに該当する被験者と比較して DRM 基準を適用する被験者の割合が 52.8%高いと予測された。同様に、ベースラインの中心網膜厚が同一の場合、眼内からのクリアランスが 75 パーセンタイルに該当する被験者では、25 パーセンタイルに該当する被験者と比較して DRM 基準を適用する被験者の割合が 32.9%高いと予測された（表 2.7.2.3-18、R-14328/Table 10）。

表 2.7.2.3-18 曝露－反応解析モデルに基づく DRM 基準を適用するまでの期間のハザード比

Effect	Hazard Ratio
Baseline CRT	1.53 (1.34 - 1.75)
Ocular Clearance (QE)	1.33 (1.18 - 1.49)
Indication AMD Participants: DME Participants	3.6 (2.56 - 5.06)

CRT = central retinal thickness, QE = inter-compartmental clearance between ocular compartment and central compartment of free aflibercept
Source: R-14328/Table 7

母集団薬物動態解析の結果、アフリベルセプト 8mg 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 2mg 投与時と比較して低いと推定されたが、これはアフリベルセプト 2mg と 8mg 投与時で用いられた製剤の違いの影響と考えられた。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（2.7.2.2.3.2.3）。

2.7.2.3.3.3 曝露－反応関係の結論

nAMD及びDME患者を対象にアフリベルセプトの用量を2mgから8mgに増加してIVT投与した結果、4週目にアフリベルセプト 2mg と比較して本剤による薬力学作用（中心網膜厚の減少）の増強は認められず、最初の3回の4週ごとの投与期間中の薬力学作用はアフリベルセプト 2mg と本剤投与時で同程度であった。一方、2mg と比較して本剤投与時には薬力学作用の持続期間の延長が示された。

nAMD 患者を対象とした PULSAR 試験では、維持期において中心網膜厚のベースラインからの減少量にわずかな変動がみられたが、中心網膜厚の減少量の変動はいずれの投与群でも同程度であった。

DME 患者を対象とした PHOTON 試験では、2q8 群の 16～20 週目の中心網膜厚のベースラインからの減少量が HDq12 群及び HDq16 群と比較して大きかったが、これは 2q8 群では 12 週目及び 16 週目にもアフリベルセプト 2mg が IVT 投与されたことに起因すると考えられた。一方、中心網膜厚の減少量と BCVA 文字数の平均変化量との間に相関関係は認められなかった。維持期において中心網膜厚の減少量に変動がみられたが、いずれの投与群においても変動幅は経時的に小さくなった。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、nAMD 及び DME 患者における本剤の 12 週ごと又は 16 週ごとの投与により速やかに中心網膜厚の減少及び BCVA 文字数の改善が示され、その効果は 48 週間にわたって持続された。被験者のほとんどが投与間隔を短縮することなく 12 週ごと（nAMD 患者で 79%、DME 患者で 91%）及び 16 週ごと（それぞれ 77%、89%）の投与間隔を維持した。

投与間隔の短縮と関連する共変量として、遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランス及びベースラインの中心網膜厚が特定された。遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが高く、中心網膜厚のベースライン値が高い（病変の重症度が高い）ほど、投与間隔の短縮を必要とする被験者の割合が高くなると推定された。

母集団薬物動態解析の結果、アフリベルセプト 8mg 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 2mg 投与時と比較して低いと推定されたが、これはアフリベルセプト 2mg と 8mg 投与時で用いられた製剤の違いの影響と考えられた。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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、nAMD 及び DME 患者を対象として 48 週間目までの免疫原性を評価した。ADA の評価は分析法の感度と特異性に大きく依存するため、PULSAR 試験及び PHOTON 試験では同一の分析方法を用いた。

2.7.2.4.1.1 免疫原性の結果

PULSAR 試験と PHOTON 試験の併合集団において、48 週目までに治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 1.0%（4/410 例）、本剤群で 2.6%（25/964 例）であった。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。これらの被験者の ADA 力価はいずれも低く（1,000 未満）、いずれの検体からも NAb 活性は認められなかった（表 2.7.2.4-1）。

表 2.7.2.4-1 PULSAR 試験と PHOTON 試験の併合集団における ADA の発現状況（nAMD 患者と DME 患者の併合集団、ADA 解析対象集団）

ADA status/category	Aflibercept	HD Aflibercept		
Max. titer category	2q8	HDq12	HDq16	HDq12+HDq16
NAb status	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ADA				
ADA analysis set	410 (100%)	546 (100%)	418 (100%)	964 (100%)
Negative	396 (96.6%)	513 (94.0%)	400 (95.7%)	913 (94.7%)
Pre-existing immunoreactivity	10 (2.4%)	18 (3.3%)	6 (1.4%)	24 (2.5%)
Treatment-boosted response	0	0	0	0
Treatment-emergent response	4 (1.0%)	14 (2.6%)	11 (2.6%)	25 (2.6%)
Persistent	0	0	0	0
Indeterminate	4 (1.0%)	14 (2.6%)	11 (2.6%)	25 (2.6%)
Transient	0	0	0	0
TE & TB maximum titer category				
Low (<1,000)	4 (1.0%)	14 (2.6%)	11 (2.6%)	25 (2.6%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0
Nab				
NAb analysis set	410 (100%)	545 (99.8%)	418 (100%)	963 (99.9%)
NAb negative	410 (100%)	545 (99.8%)	418 (100%)	963 (99.9%)
NAb positive	0	0	0	0

TB = treatment-boosted, TE = treatment-emergent
Note: Percentages are based on ADA analysis set. Data from WK 60 lock for PHOTON and PULSAR are included in the analysis.
Data source: data combined from PULSAR (PH-42588/Table 14.3.7/24, 14.3.7/25) and PHOTON (R-14239/Section 16.1.14/Table 10)

PULSAR 試験及び PHOTON 試験の各試験の結果では、nAMD 患者に 48 週目までに治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 1.5%（4/273 例）、本剤群で 3.6%（20/560 例）、DME 患者ではそれぞれ 0%（0/137 例）及び 1.2%（5/404 例）であった。2q8 群及び本剤群における ADA 陽性の発現割合は nAMD 及び DME 患者集団のいずれも低かった（表 2.7.2.6-12、表 2.7.2.6-13）。なお、日本人集団では、治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、PULSAR 試験の 2q8 群で 3.1%（1/32 例）、HDq12 群で 6.5%（2/31 例）、HDq16 群で 3.1%（1/32 例）、PHOTON 試験ではいずれの投与群においても認められなかった。

nAMD 患者において治験薬投与下で ADA 陽性が認められた 24 例のうち、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）として HDq12 群の 1 例に軽度の虹彩炎が認められたが、本事象と治験薬との関連はないと判断された。治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者において、過敏症、発疹、そう痒症、蕁麻疹などの免疫原性に関連する可能性のある有害事象は確認されなかった（PH-42588/Listing 16.2.7/3、16.2.8.1/5）。

DME 患者において治験薬投与下で ADA 陽性が認められた 5 例のうち、TEAE として HDq12 群の 1 例に硝子体炎、その他の 1 例に虹彩炎が認められた。眼内炎症がアフリベルセプトの既知の副作用であることを考慮すると、これらの TEAE と免疫原性との関連性は不明である。治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者において、過敏症、発疹、そう痒症、蕁麻疹などの免疫原性に関連する可能性のある有害事象は確認されなかった（R-14238/Section 5.4）。

全体として、PULSAR 試験及び PHOTON 試験で観察された免疫原性反応において、本剤の薬力学及び安全性プロファイルへの明らかな影響は観察されなかった（2.7.4.A.5、2.7.4.B.5）。

2.7.2.4.1.2 免疫原性の結論

対象疾患及び投与群に関わらず、48 週目までの期間において、ADA 陽性の発現割合は低く、ADA 力価は低かった。治験薬投与下で増強した ADA 陽性反応は認められず、いずれの検体からも NAb 活性は認められなかった。

48 週目までの期間に本剤群の治験薬投与下でみられた ADA 陽性の発現割合は 2.6%であった（964 例中 25 例）。

全体として、治験薬投与下で ADA 陽性が認められた少数の被験者での結果であるものの、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みられなかった。

2.7.2.5 結論

アフリベルセプトの既知の標的介在性の薬物動態と一致して、アフリベルセプトの IVT 投与後の全身性の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトは、アフリベルセプト 2～8mg の用量範囲で非線形性の薬物動態を示した。アフリベルセプトの IVT 投与後、遊離型アフリベルセプトの血漿中濃度－時間推移は、アフリベルセプトが眼から体循環中へ移行し血漿中濃度が上昇する吸収相と、それに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた。結合型アフリベルセプトの血漿中濃度－時間推移については、遊離型アフリベルセプトと比較して C_{max} に達するまでの時間が長く、その後わずかな低下はみられたが、4 週間の投与間隔の終了時まで持続的に血漿中濃度が認められた。

各試験の比較及び母集団薬物動態解析の結果、nAMD 及び DME 患者における本剤投与時の血漿中での薬物動態は同様であることが示唆された。母集団薬物動態解析における本剤 8mg 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%、t_{max} の中央値は 2.89 日、C_{max} の平均値は 0.304mg/L と推定された。アフリベルセプト 2mg 単回 IVT 投与時と比較して本剤 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} に用量比を上回る増加（それぞれ約 9.0 倍及び約 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} に用量比を下回る増加（いずれも約 3.5 倍）が認められ、遊離型及び結合型アフリベルセプトの標的介在性及び非線形性の薬物動態と合致していた。本剤の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 と少なく、大部分が血管コンパートメントに分布していることが示唆された。本剤の最初の 4 週ごとの 3 回投与後の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの平均蓄積率〔$AUC_{week(8-12)}/AUC_{week(0-4)}$〕は、それぞれ 1.16 及び 2.28 であった。本剤の維持期（8 週目以降）では投与間隔が 4 週から 12 週又は 16 週に延長することから、12 週目以降にこれ以上の蓄積は予想されなかった。

母集団薬物動態解析の結果、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が LLOQ に低下するまでの期間の中央値は、アフリベルセプト 2mg で 1.5 週間、本剤 8mg で 3.5 週間であった。本剤の遊離型アフリベルセプトの全身曝露量の持続期間の延長は、本剤の高い投与量及び標的介在性の非線形の薬物動態のみでなく、遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが 34%低いことも寄

与していると考えられた。母集団薬物動態モデルにおいて、アフリベルセプト 8mg 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対する統計学的に有意な共変量として特定されたが、これはアフリベルセプト 2 mgと 8mg 投与時で用いられた製剤の違いの影響と考えられた。本剤の低い眼内からのクリアランスにより、本剤投与時における眼コンパートメントの遊離型アフリベルセプト濃度がアフリベルセプト 2mg 投与 8 週間後（維持期の投与間隔終了時）と同程度の濃度まで低下する期間は、アフリベルセプト 2mg 投与時より 6 週間長く、作用の持続時間にも 6 週間の延長が予測された。これらの予測と一致して、nAMD 患者を対象とした PULSAR 試験及び DME 患者を対象とした PHOTON 試験において、有効性主要評価項目として評価した BCVA 文字数による視力の改善において HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。

体重は本剤の遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に最も大きく影響する共変量であった。五分位数別の最低体重集団（38.1～64.5kg）における全身曝露量（C_{max}、AUC_{τ}）は、参照集団（73.5～83.5kg）と比較して、遊離型アフリベルセプトでは 27%～39%、結合型アフリベルセプトでは 25%～27%高く、体重が血漿中アフリベルセプトの曝露量に及ぼす影響は大きくないことが示唆された。他の内因性因子〔年齢、アルブミン、対象疾患、人種（日本人及び非日本人集団の比較を含む）〕についても検討したが、いずれの内因性因子についても参照集団と比較したときの幾何平均比が 25%を超える部分集団は認められず、これらの内因性因子が全身曝露量に及ぼす影響は小さかった。これらの結果から、評価した内因性因子に基づいて本剤の用法用量を調整する必要性は示されなかった。

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、小ペプチド及び個々のアミノ酸へのタンパク質分解による異化作用により消失すると予測されることから、腎機能障害又は肝機能障害の被験者を対象とした臨床薬理試験は実施しなかった。軽度から重度の腎機能障害を有する被験者集団のアフリベルセプトの全身曝露量（C_{max}、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約 28%未満の増加、結合型アフリベルセプトで 13%～39%の増加が示された。腎機能障害を有する被験者では腎機能が正常な被験者と比較して平均体重が低く、これらの曝露量の増加は腎機能低下に伴う体重の減少によるものである可能性が高いと考えられた。軽度の肝機能障害を有する被験者では、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みられなかった。したがって、腎機能障害及び軽度肝機能障害を有する被験者集団に対して本剤の用法用量を調整する必要性は示されなかった。

CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験における中心網膜厚を指標とした評価では、アフリベルセプト 2mg 及び本剤の 4 週ごとの 3 回投与 4 週後の 12 週目までの期間で、アフリベルセプト 2mg と比較して本剤投与による薬力学作用の増強は示されず、中心網膜厚のベースラインからの減少量は両投与群で同程度であった。一方、48 週目までの維持期において、本剤は最長 16 週の投与間隔で持続した薬理作用を示した。

nAMD 及び DME 患者における本剤の 12 週ごと又は 16 週ごとの投与は、中心網膜厚の減少及び BCVA 文字数の改善において早期かつ 48 週間にわたる持続的な効果を示した。被験者のほとんどは投与間隔の短縮を必要とせず、12 週ごと（nAMD 患者で 79%、DME 患者で 91%）及び 16 週ごと（それぞれ 77%、89%）の投与間隔を維持した。

投与間隔の短縮の必要性に関連する有意な共変量と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とベースライン中心網膜厚が特定された。眼内からのクリアランスが高く、中心網膜厚のベースライン値が高い（病変の重症度が高い）ほど、投与間隔の短縮を必要とする被験者の割合が高かった。本剤の遊離型アフリベルセプトの低い眼内からのクリアランス及び眼内曝露期間の延長は、DRM 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。

PULSAR 試験と PHOTON 試験の併合集団において、48 週目までに治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 1.0%（4/410 例）、本剤群で 2.6%（25/964 例）で、本剤の IVT 投与による免疫原性は低かった。いずれの検体からも NAb 活性は認められなかった。血漿中アフリベルセプト濃度に対する ADA の影響は認められず、有効性への影響は予想されなかった。ADA 陽性反応に関連した重大な有害事象は認められなかった。

全体として、本剤の臨床薬理データは、nAMD 及び DME の治療に対する申請用法用量「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。」を支持するものであった。

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6-1 CANDELA 試験における血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（nAMD 患者、dense PK サブスタディ）

		IAI (N=15)				HD (N=15)			
PK Parameters	**Unit**	**n**	**Mean (SD)**	**Median**	**Min: Max**	**n**	**Mean (SD)**	**Median**	**Min: Max**
AUC	day·mg/L	0				12	2.01 (0.857)	2.12	0.520: 3.15
AUC/D	day·mg/L/mg	0				12	0.251 (0.107)	0.265	0.0649: 0.394
$AUC(0\text{-}t_{last})$	day·mg/L	11	0.175 (0.198)	0.0924	0.00855: 0.720	15	1.54 (0.874)	1.45	0.0424: 2.98
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	day·mg/L/mg	11	0.0877 (0.0990)	0.0462	0.00428: 0.360	15	0.193 (0.109)	0.181	0.00530: 0.372
AUC(0-28)	day·mg/L	8	0.187 (0.257)	0.121	0: 0.783	14	1.70 (0.782)	1.63	0.521: 2.98
C_{max}	mg/L	15	0.0298 (0.0256)	0.0242	0: 0.0861	15	0.286 (0.269)	0.220	0.0180: 0.953
C_{max}/D	mg/L/mg	15	0.0149 (0.0128)	0.0121	0: 0.0431	15	0.0358 (0.0336)	0.0275	0.00225: 0.119
C_{last}	mg/L	11	0.0286 (0.0195)	0.0224	0.0171: 0.0861	15	0.0233 (0.00783)	0.0194	0.0158: 0.0425
$C_{trough,(week\ 12)}/C_{trough,(week\ 4)}$		0				6	2.09 (1.51)	2.17	0: 4.10
$t_{1/2}$	day	2	9.77 (---)	9.77	8.22: 11.3	13	8.44 (4.95)	8.17	1.28: 17.6
t_{max}	day	15	--	1.92	0: 4.01	15	--	1.05	0.147: 4.02
t_{last}	day	11	--	6.94	1.92: 21.1	15	--	21.0	3.95: 29.0

N = number of participants, n = number of participants contributing to each PK parameter
Note: All PK parameters were calculated for the first dosing interval with the exception of $C_{trough,(week\ 12)}/C_{trough,(week\ 4)}$.
Source: R-14236/Section 16.1.15/Table 6

表 2.7.2.6-2 CANDELA 試験における血漿中結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（nAMD 患者、dense PK サブスタディ）

		IAI (N=15)				HD (N=15)			
PK Parameters	**Unit**	**n**	**Mean (SD)**	**Median**	**Min: Max**	**n**	**Mean (SD)**	**Median**	**Min: Max**
AUC	day·mg/L	0				0			
AUC/D	day·mg/L/mg	0				0			
AUC(0-t_{last})	day·mg/L	15	2.93 (1.51)	2.79	0.567: 5.94	15	9.45 (3.58)	10.0	2.41: 15.3
AUC(0-t_{last})/D	day·mg/L/mg	15	1.46 (0.754)	1.39	0.283: 2.97	15	1.18 (0.447)	1.25	0.301: 1.91
AUC(0-28)	day·mg/L	6	2.24 (0.612)	2.32	1.35: 2.85	8	9.81 (3.33)	11.1	5.56: 12.8
C_{max}	mg/L	15	0.177 (0.131)	0.138	0.0731: 0.571	15	0.456 (0.173)	0.480	0.116: 0.774
C_{max}/D	mg/L/mg	15	0.0885 (0.0655)	0.0692	0.0366: 0.285	15	0.0569 (0.0216)	0.0600	0.0145: 0.0968
C_{last}	mg/L	15	0.115 (0.0502)	0.103	0.0496: 0.218	15	0.353 (0.123)	0.366	0.116: 0.564
$C_{trough,(week\ 12)}/C_{trough,(week\ 4)}$		14	1.67 (0.580)	1.65	0.893: 3.31	15	1.82 (0.652)	1.80	0.276: 2.87
$t_{1/2}$	day	0				2	30.0 (---)	30.0	28.5: 31.5
t_{max}	day	15	--	14.1	1.92: 21.1	15	--	21.0	6.96: 28.1
t_{last}	day	15	--	28.0	6.94: 30.1	15	--	28.0	27.9: 29.0

N = number of participants, n = number of participants contributing to each PK parameter
Note: Adjusted bound aflibercept = 0.717*bound aflibercept.
All PK parameters were calculated for the first dosing interval with the exception of $C_{trough,(week\ 12)}/C_{trough,(week\ 4)}$.
Source: R-14236/Section 16.1.15/Table 7

表 2.7.2.6-3 PULSAR 試験の非日本人集団の血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（nAMD 患者、dense PK サブスタディ、治験対象眼のみに投与を受けた被験者）

Pooled region	PK parameter (unit)	Treatment	n	Geom. mean (SD)	Geom. Mean 95% CI	Geom. CV (%)	Arithm. mean (SD)	Arithm. CV (%)	Median	Min, Max
Rest of the World	C_{max} (mg/L)	2q8 (N = 6)	6	0.0469 (2.51)	0.02, 0.12	116	0.0758 (0.103)	136	0.0357	0.0223, 0.286
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	0.115 (1.95)	0.06, 0.22	74.8	0.137 (0.0755)	55.0	0.111	0.0288, 0.231
	C_{max}/D (mg/L/mg)	2q8 (N = 6)	6	0.0235 (2.51)	0.01, 0.06	116	0.0379 (0.0517)	136	0.0179	0.0112, 0.143
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	0.0144 (1.95)	0.01, 0.03	74.8	0.0171 (0.00943)	55.0	0.0139	0.0036, 0.0289
	C_{last} (mg/L)	2q8 (N = 6)	6	0.0202 (1.12)	0.02, 0.02	11.5	0.0203 (0.00226)	11.1	0.0202	0.0165, 0.0235
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	0.0217 (1.44)	0.02, 0.03	37.6	0.0233 (0.0113)	48.7	0.0183	0.0164, 0.0549
	$C_{trough,29}$ (mg/L)	2q8 (N = 6)	5	0.0165 (NE)	NE	NE	0.00330 (0.00738)	224	0.00	0.00, 0.0165
		HDq12+HDq16 (N = 11)	10	0.0186 (1.14)	0.02, 0.02	13.3	0.00750 (0.00980)	131	0.00	0.00, 0.0226
	AUC(0-t_{last}) (day·mg/L)	2q8 (N = 6)	6	0.188 (3.17)	0.06, 0.60	167	0.362 (0.538)	149	0.18	0.0532, 1.45
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	1.12 (1.99)	0.56, 2.23	78.0	1.28 (0.476)	37.1	1.31	0.156, 1.85
	AUC (day·mg/L)	2q8 (N = 6)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 11)	7	1.73 (1.19)	1.46, 2.05	17.2	1.749 (0.26879)	15.4	1.83	1.22, 1.98
	AUC/D (day·mg/L/mg)	2q8 (N = 6)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 11)	7	0.216 (1.19)	0.18, 0.26	17.2	0.219 (0.0336)	15.4	0.229	0.153, 0.248
	AUC(0-28)$_{norm}$ by WT (day·mg/L/kg)	2q8 (N = 6)	3	0.0059 (2.26)	0.00, 0.01	96.9	0.00753 (0.00656)	87.1	0.00413	0.0034, 0.0151
		HDq12+HDq16 (N = 11)	9	0.0172 (1.32)	0.01, 0.02	27.9	0.0177 (0.00441)	24.9	0.0161	0.0098, 0.0232
	R_A(C_{week12}/C_{week4})	2q8 (N = 6)	1	NE (NE)	NE	NE	0.00 (NE)	NE	0.00	0.00, 0.00
		HDq12+HDq16 (N = 11)	4	1.16 (1.11)	1.05, 1.29	10.2	1.165 (0.118)	10.1	1.17	1.04, 1.28
	$t_{1/2}$ (day)	2q8 (N = 6)	2	5.93 (1.04)	5.72, 6.16	3.71	5.94 (0.220)	3.71	5.94	5.78, 6.09
		HDq12+HDq16 (N = 11)	9	10.3 (1.95)	5.30, 20.1	74.7	13.3 (13.1)	98.6	10.6	5.21, 47.3
	t_{max} (day)	2q8 (N = 6)	6						1.05	0.333, 1.95
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11						1.93	0.333, 4.03
	t_{last} (day)	2q8 (N = 6)	6						6.98	2.00, 26.9
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11						21.1	7.05, 28.1

Arithm. = arithmetic, CI = confidence interval, Geom. = geometric, N = Number of participants with unilateral treatment up to Week 48, n = Number of observations, NE = Not Evaluable, R_A = accumulation ratio, WT = weight
For C_{last}, values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of geometric statistics and 0 for arithmetic statistics.
Source: PH-42589/Table 14.4/28.1 (post-hoc), 14.4/31.1 (post-hoc)

表 2.7.2.6-4 PULSAR 試験の日本人集団の血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（nAMD 患者、dense PK サブスタディ、治験対象眼のみに投与を受けた被験者）

Pooled region	PK parameter (unit)	Treatment	n	Geom. mean (SD)	Geom. Mean 95% CI	Geom. CV (%)	Arithm. mean (SD)	Arthm. CV (%)	Median	Min, Max
Japan	C_{max} (mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.393 (NE)	NE	NE	0.393 (NE)	NE	0.39300	0.393, 0.393
	C_{max}/D (mg/L/mg)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.0491 (NE)	NE	NE	0.0491 (NE)	NE	0.0491	0.0491, 0.0491
	C_{last} (mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.0169 (NE)	NE	NE	0.0169 (NE)	NE	0.01690	0.0169, 0.0169
	$C_{trough,29}$ (mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.0169 (NE)	NE	NE	0.0169 (NE)	NE	0.01690	0.0169, 0.0169
	AUC(0-t_{last}) (day·mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	3.51 (NE)	NE	NE	3.51 (NE)	NE	3.51	3.51, 3.51
	AUC (day·mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	3.66 (NE)	NE	NE	3.66 (NE)	NE	3.66	3.66, 3.66
	AUC/D (day·mg/L/mg)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.457 (NE)	NE	NE	0.457 (NE)	NE	0.457	0.457, 0.457
	AUC(0-28)$_{norm}$ by WT (day·mg/L/kg)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.0807 (NE)	NE	NE	0.0807 (NE)	NE	0.0807	0.0807, 0.0807
	R_A(C_{week12}/C_{week4})	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	1.37 (NE)	NE	NE	1.37 (NE)	NE	1.37	1.37, 1.37
	$t_{1/2}$ (day)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	6.03 (NE)	NE	NE	6.03 (NE)	NE	6.03	6.03, 6.03
	t_{max} (day)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1						1.02	1.02, 1.02
	t_{last} (day)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1						27.9	27.9, 27.9

Arithm. = arithmetic, CI = confidence interval, Geom. = geometric, N = Number of participants with unilateral treatment up to Week 48, n = Number of observations, NE = Not Evaluable, R_A = accumulation ratio, WT = weight
For C_{last}, values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of geometric statistics and 0 for arithmetic statistics.
Source: PH-42589/Table 14.4/28.1 (post-hoc), 14.4/31.1 (post-hoc)

表 2.7.2.6-5 PULSAR 試験の非日本人集団の血漿中結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（nAMD 患者、dense PK サブスタディ、治験対象眼のみに投与を受けた被験者）

Pooled region	PK parameter (unit)	Treatment	n	Geom. mean (SD)	Geom. Mean 95% CI	Geom. CV (%)	Arithm. mean (SD)	Arthm. CV (%)	Median	Min, Max
Rest of the World	C_{max} (mg/L)	2q8 (N = 6)	6	0.164 (1.54)	0.11, 0.25	44.9	0.179 (0.0950)	53.0	0.158	0.108, 0.368
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	0.415 (1.50)	0.28, 0.62	42.6	0.441 (0.138)	31.3	0.424	0.143, 0.611
	C_{max}/D (mg/L/mg)	2q8 (N = 6)	6	0.0821 (1.54)	0.05, 0.13	44.9	0.0897 (0.0475)	53.0	0.0789	0.0541, 0.184
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	0.0519 (1.50)	0.03, 0.08	42.6	0.0552 (0.0173)	31.3	0.0531	0.0178, 0.0764
	C_{last} (mg/L)	2q8 (N = 6)	6	0.120 (1.78)	0.07, 0.21	63.1	0.142 (0.112)	78.5	0.106	0.0739, 0.368
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	0.325 (1.40)	0.23, 0.46	34.8	0.341 (0.0966)	28.4	0.338	0.143, 0.512
	$C_{trough,29}$ (mg/L)	2q8 (N = 6)	5	0.122 (1.90)	0.06, 0.23	71.8	0.149 (0.124)	82.7	0.105	0.0739, 0.368
		HDq12+HDq16 (N = 11)	10	0.317 (1.41)	0.22, 0.45	35.4	0.332 (0.0970)	29.3	0.336	0.143, 0.512
	AUC(0-t_{last}) (day·mg/L)	2q8 (N = 6)	6	3.42 (1.66)	2.06, 5.68	54.2	3.84 (2.21)	57.6	3.34	1.77, 8.08
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11	7.98 (1.47)	5.43, 11.7	39.8	8.45 (2.64)	31.3	8.00	3.12, 12.3
	AUC (day·mg/L)	2q8 (N = 6)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 11)	0							
	AUC/D (day·mg/L/mg)	2q8 (N = 6)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 11)	0							
	AUC(0-28)$_{norm}$ by WT (day·mg/L/kg)	2q8 · (N = 6)	2	0.0379 (1.19)	0.03, 0.05	17.9	0.0382 (0.00673)	17.6	0.0382	0.0334, 0.0429
		HDq12+HDq16 (N = 11)	5	0.118 (1.55)	0.08, 0.18	46.2	0.127 (0.0514)	40.3	0.140	0.069, 0.190
	R_A(C_{week12}/C_{week4})	2q8 (N = 6)	5	1.68 (1.63)	1.04, 2.74	51.6	1.83 (0.766)	41.8	1.66	0.790, 2.75
		HDq12+HDq16 (N = 11)	10	1.59 (1.53)	1.04, 2.42	44.2	1.72 (0.774)	45.0	1.58	0.707, 3.55
	$t_{1/2}$ (day)	2q8 (N = 6)	1	25.3 (NE)	NE	NE	25.3 (NE)	NE	25.3	25.3, 25.3
		HDq12+HDq16 (N = 11)	1	281 (NE)	NE	NE	281 (NE)	NE	281	281, 281
	t_{max} (day)	2q8 (N = 6)	6						14.0	7.05, 21.0
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11						14.1	1.03, 28.1
	t_{last} (day)	2q8 (N = 6)	6						28.0	21.0, 29.2
		HDq12+HDq16 (N = 11)	11						27.9	21.0, 32.0

Arithm. = arithmetic, CI = confidence interval, Geom. = geometric N = Number of participants with unilateral treatment up to Week 48, n = Number of observations, NE = Not Evaluable, R_A = accumulation ratio, WT = weight
For C_{last}, values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of geometric statistics and 0 for arithmetic statistics.
Source: PH-42589/Table 14.4/29.1 (post-hoc), 14.4/32.1 (post-hoc)

表 2.7.2.6-6 PULSAR 試験の日本人集団の血漿中結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（nAMD 患者、dense PK サブスタディ、治験対象眼のみに投与を受けた被験者）

Pooled region	PK parameter (unit)	Treatment	n	Geom. mean (SD)	Geom. Mean 95% CI	Geom. CV (%)	Arithm. mean (SD)	Arthm. CV (%)	Median	Min, Max
Japan	C_{max} (mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.567 (NE)	NE	NE	0.567 (NE)	NE	0.567	0.567, 0.567
	C_{max}/D (mg/L/mg)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.0709 (NE)	NE	NE	0.0709 (NE)	NE	0.0709	0.0709, 0.0709
	C_{last} (mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.412 (NE)	NE	NE	0.412 (NE)	NE	0.412	0.412, 0.412
	$C_{trough,29}$ (mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	0.412 (NE)	NE	NE	0.412 (NE)	NE	0.412	0.412, 0.412
	AUC(0-t_{last}) (day·mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	11.7 (NE)	NE	NE	11.7 (NE)	NE	11.7	11.7, 11.7
	AUC (day·mg/L)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	0							
	AUC/D (day·mg/L/mg)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	0							
	AUC(0-28)$_{norm}$ by WT (day·mg/L/kg)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	0							
	R_A(C_{week12}/C_{week4})	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1	1.47 (NE)	NE	NE	1.47 (NE)	NE	1.47	1.47, 1.47
	$t_{1/2}$ (day)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	0							
	t_{max} (day)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1						14.0	14.0 14.0
	t_{last} (day)	2q8 (N = 0)	0							
		HDq12+HDq16 (N = 2)	1						27.9	27.9 27.9

Arithm. = arithmetic, CI = confidence interval, Geom. = geometric, N = Number of participants with unilateral treatment up to Week 48, n = Number of observations, NE = Not Evaluable, R_A = accumulation ratio, WT = weight
For C_{last}, values below LLOQ were substituted by 1/2 LLOQ for the calculation of geometric statistics and 0 for arithmetic statistics.
Source: PH-42589/Table 14.4/29.1 (post-hoc), 14.4/32.1 (post-hoc)

表 2.7.2.6-7 PHOTON 試験の日本人及び非日本人集団別の血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（DME 患者、dense PK サブスタディ、治験対象眼のみに投与を受けた被験者）

		2q8							
		Japanese (N=3)				Non-Japanese (N=9)			
PK Parameters	Unit	n	Mean (SD)	Median	Min : Max	n	Mean (SD)	Median	Min : Max
AUC	day·mg/L	0				0			
AUC/D	day·mg/L/mg	0				0			
AUC(0-t_{last})	day·mg/L	1	0.0759 (---)	0.0759	0.0759 : 0.0759	6	0.134 (0.0682)	0.150	0.0244 : 0.202
AUC(0-t_{last})/D	day·mg/L/mg	1	0.0379 (---)	0.0379	0.0379 : 0.0379	6	0.0670 (0.0341)	0.0751	0.0122 : 0.101
AUC(0-28)	day·mg/L	1	0.109 (---)	0.109	0.109 : 0.109	5	0.182 (0.135)	0.215	0 : 0.358
C_{max}	mg/L	3	0.00903 (0.0156)	0	0 : 0.0271	9	0.0325 (0.0362)	0.0239	0 : 0.109
C_{max}/D	mg/L/mg	3	0.00452 (0.00782)	0	0 : 0.0136	9	0.0163 (0.0181)	0.0120	0 : 0.0545
C_{last}	mg/L	1	0.0220 (---)	0.0220	0.0220 : 0.0220	6	0.0217 (0.00678)	0.0190	0.0157 : 0.0335
$C_{trough,28}$	mg/L	3	0 (0)	0	0 : 0	9	0 (0)	0	0 : 0
$t_{1/2}$	day	0				1	17.3 (---)	17.3	17.3 : 17.3
t_{max}	day	3	--	0	0 : 1.08	9	--	0.275	0 : 7.04
t_{last}	day	1	--	4.07	4.07 : 4.07	6	--	6.94	1.98 : 7.04
		HDq12+HDq16							
		Japanese (N=6)				Non-Japanese (N=17)			
PK Parameters	Unit	n	Mean (SD)	Median	Min : Max	n	Mean (SD)	Median	Min : Max
AUC	day·mg/L	5	2.54 (0.507)	2.43	1.86 : 3.09	8	2.09 (0.796)	2.22	1.14 : 3.36
AUC/D	day·mg/L/mg	5	0.318 (0.0633)	0.304	0.232 : 0.387	8	0.261 (0.0995)	0.277	0.143 : 0.420
AUC(0-t_{last})	day·mg/L	6	2.30 (0.466)	2.31	1.60 : 2.82	15	1.48 (0.815)	1.76	0.230 : 2.79
AUC(0-t_{last})/D	day·mg/L/mg	6	0.288 (0.0582)	0.289	0.200 : 0.352	15	0.184 (0.102)	0.220	0.0287 : 0.349
AUC(0-28)	day·mg/L	6	2.31 (0.477)	2.31	1.68 : 2.87	13	1.65 (0.902)	1.96	0 : 2.89
C_{max}	mg/L	6	0.376 (0.140)	0.352	0.184 : 0.547	17	0.287 (0.294)	0.166	0 : 1.08
C_{max}/D	mg/L/mg	6	0.0469 (0.0175)	0.0439	0.0230 : 0.0684	17	0.0359 (0.0367)	0.0208	0 : 0.135
C_{last}	mg/L	6	0.0201 (0.00285)	0.0206	0.0162 : 0.0230	15	0.0465 (0.0454)	0.0227	0.0158 : 0.169
$C_{trough,28}$	mg/L	6	0.0136 (0.0107)	0.0184	0 : 0.0225	15	0.00479 (0.0108)	0	0 : 0.0371
$t_{1/2}$	day	6	10.8 (5.31)	9.22	6.48 : 20.4	9	6.82 (3.37)	7.32	1.41 : 11.0
t_{max}	day	6	--	0.981	0.952 : 1.93	17	--	0.947	0 : 4.01
t_{last}	day	6	--	25.5	20.9 : 32.0	15	--	13.9	2.00 : 29.1

N = Number of participants, n = Number of participants contributing to each PK parameter
Note: HDq12+HDq16 = Combined data from treatment groups HDq12 and HDq16. Participants in the dense PK substudy only received aflibercept injections unilaterally. Data presented were collected during the dense PK substudy (from predose Day 0 through Day 28).
Source: R-14239/Section 16.1.14 Appendix E/Table 32

表 2.7.2.6-8 PHOTON 試験の日本人及び非日本人集団別の血漿中結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの要約（DME 患者、dense PK サブスタディ、治験対象眼のみに投与を受けた被験者）

		2q8							
		Japanese (N=3)				Non-Japanese (N=9)			
PK Parameters	Unit	n	Mean (SD)	Median	Min : Max	n	Mean (SD)	Median	Min : Max
AUC	day·mg/L	0				0			
AUC/D	day·mg/L/mg	0				0			
AUC(0-t_{last})	day·mg/L	2	2.15 (---)	2.15	2.04 : 2.27	9	2.55 (0.652)	2.60	1.33 : 3.67
AUC(0-t_{last})/D	day·mg/L/mg	2	1.08 (---)	1.08	1.02 : 1.13	9	1.28 (0.326)	1.30	0.664 : 1.83
AUC(0-28)	day·mg/L	1	2.14 (---)	2.14	2.14 : 2.14	3	2.66 (0.301)	2.56	2.43 : 3.00
C_{max}	mg/L	3	0.0645 (0.0560)	0.0939	0 : 0.0997	9	0.132 (0.0250)	0.137	0.0803 : 0.154
C_{max}/D	mg/L/mg	3	0.0323 (0.0280)	0.0470	0 : 0.0498	9	0.0660 (0.0125)	0.0685	0.0402 : 0.0771
C_{last}	mg/L	2	0.0744 (---)	0.0744	0.0620 : 0.0868	9	0.111 (0.0305)	0.105	0.0551 : 0.154
$C_{trough,28}$	mg/L	3	0.0496 (0.0447)	0.0620	0 : 0.0868	9	0.0999 (0.0480)	0.105	0 : 0.154
t_{max}	day	3	--	14.1	0 : 21.0	9	--	13.9	6.95 : 23.9
t_{last}	day	2	--	29.0	28.0 : 30.1	9	--	24.9	21.0 : 28.9
		HDq12+HDq16							
		Japanese (N=6)				Non-Japanese (N=17)			
PK Parameters	Unit	n	Mean (SD)	Median	Min : Max	n	Mean (SD)	Median	Min : Max
AUC	day·mg/L	0				0			
AUC/D	day·mg/L/mg	0				0			
AUC(0-t_{last})	day·mg/L	6	9.44 (1.85)	9.08	7.23 : 12.0	17	7.90 (3.33)	7.30	4.07 : 17.6
AUC(0-t_{last})/D	day·mg/L/mg	6	1.18 (0.232)	1.14	0.904 : 1.50	17	0.988 (0.416)	0.913	0.509 : 2.20
AUC(0-28)	day·mg/L	5	9.79 (1.61)	10.1	8.06 : 12.0	9	8.11 (4.39)	7.83	3.27 : 17.7
C_{max}	mg/L	6	0.425 (0.0669)	0.412	0.343 : 0.515	17	0.373 (0.151)	0.363	0.137 : 0.774
C_{max}/D	mg/L/mg	6	0.0531 (0.00837)	0.0515	0.0429 : 0.0644	17	0.0466 (0.0188)	0.0454	0.0171 : 0.0968
C_{last}	mg/L	6	0.365 (0.0985)	0.367	0.252 : 0.484	17	0.260 (0.139)	0.247	0.0649 : 0.599
$C_{trough,28}$	mg/L	6	0.289 (0.166)	0.298	0 : 0.484	15	0.261 (0.148)	0.247	0.0649 : 0.599
t_{max}	day	6	--	14.0	6.94 : 21.0	17	--	14.0	3.96 : 37.1
t_{last}	day	6	--	28.0	20.9 : 32.0	17	--	27.9	20.9 : 43.0

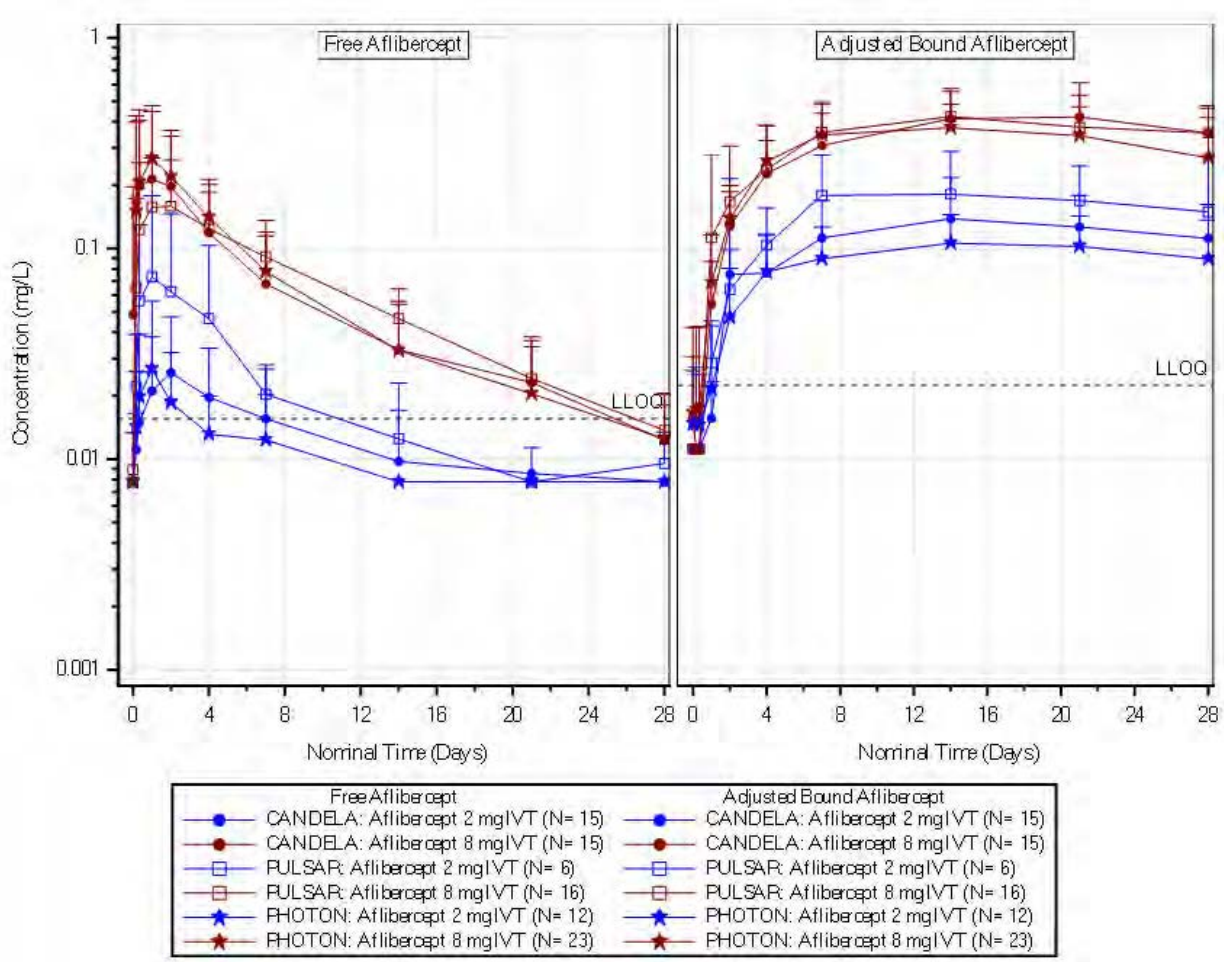
N = Number of participants, n = Number of participants contributing to each PK parameter
Note: Adjusted bound aflibercept = 0.717*bound aflibercept. HDq12+HDq16 = Combined data from treatment groups HDq12 and HDq16. Participants in the dense PK substudy only received aflibercept injections unilaterally. Data presented were collected during the dense PK substudy (from predose Day 0 through Day 28).
Source: R-14239/Section 16.1.14 Appendix E/Table 33

表 2.7.2.6-9 CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験における人口統計学的特性の要約（PKS）

	CANDELA		PULSAR			PHOTON		
	2q12	**HDq12**	**2q8**	**HDq12**	**HDq16**	**2q8**	**HDq12**	**HDq16**
PK analysis set	52 (100%)	53 (100%)	308 (100%)	313 (100%)	313 (100%)	163 (100%)	323 (100%)	162 (100%)
Dense PK substudy set	15 (28.8%)	15 (28.3%)	7 (2.3%)	10 (3.2%)	6 (1.9%)	12 (7.4%)	18 (5.6%)	5 (3.1%)
Sex								
Male	16 (30.8%)	23 (43.4%)	131 (42.5%)	138 (44.1%)	139 (44.4%)	90 (55.2%)	209 (64.7%)	98 (60.5%)
Female	36 (69.2%)	30 (56.6%)	177 (57.5%)	175 (55.9%)	174 (55.6%)	73 (44.8%)	114 (35.3%)	64 (39.5%)
Race								
Asians	0	0	57 (18.5%)	53 (16.9%)	53 (16.9%)	30 (18.4%)	48 (14.9%)	23 (14.2%)
Non-Asians	52 (100%)	53 (100%)	251 (81.5%)	260 (83.1%)	260 (83.1%)	133 (81.6%)	275 (85.1%)	139 (85.8%)
Country								
Japanese	0	0	33 (10.7%)	31 (9.9%)	32 (10.2%)	20 (12.3%)	37 (11.5%)	17 (10.5%)
Non-Japanese	52 (100%)	53 (100%)	275 (89.3%)	282 (90.1%)	281 (89.8%)	143 (87.7%)	286 (88.5%)	145 (89.5%)
Age (Year)								
Median	78.0	78.0	75.0	75.0	75.0	64.0	63.0	62.0
Min : Max	52.0 : 97.0	62.0 : 91.0	50.0 : 96.0	52.0 : 93.0	53.0 : 95.0	38.0 : 90.0	24.0 : 87.0	37.0 : 83.0
Body Weight (kg)								
Mean (SD)	77.5 (21.7)	81.5 (21.4)	76.9 (17.1)	77.6 (17.9)	76.3 (16.2)	84.5 (20.4)	87.2 (20.9)	88.7 (20.5)

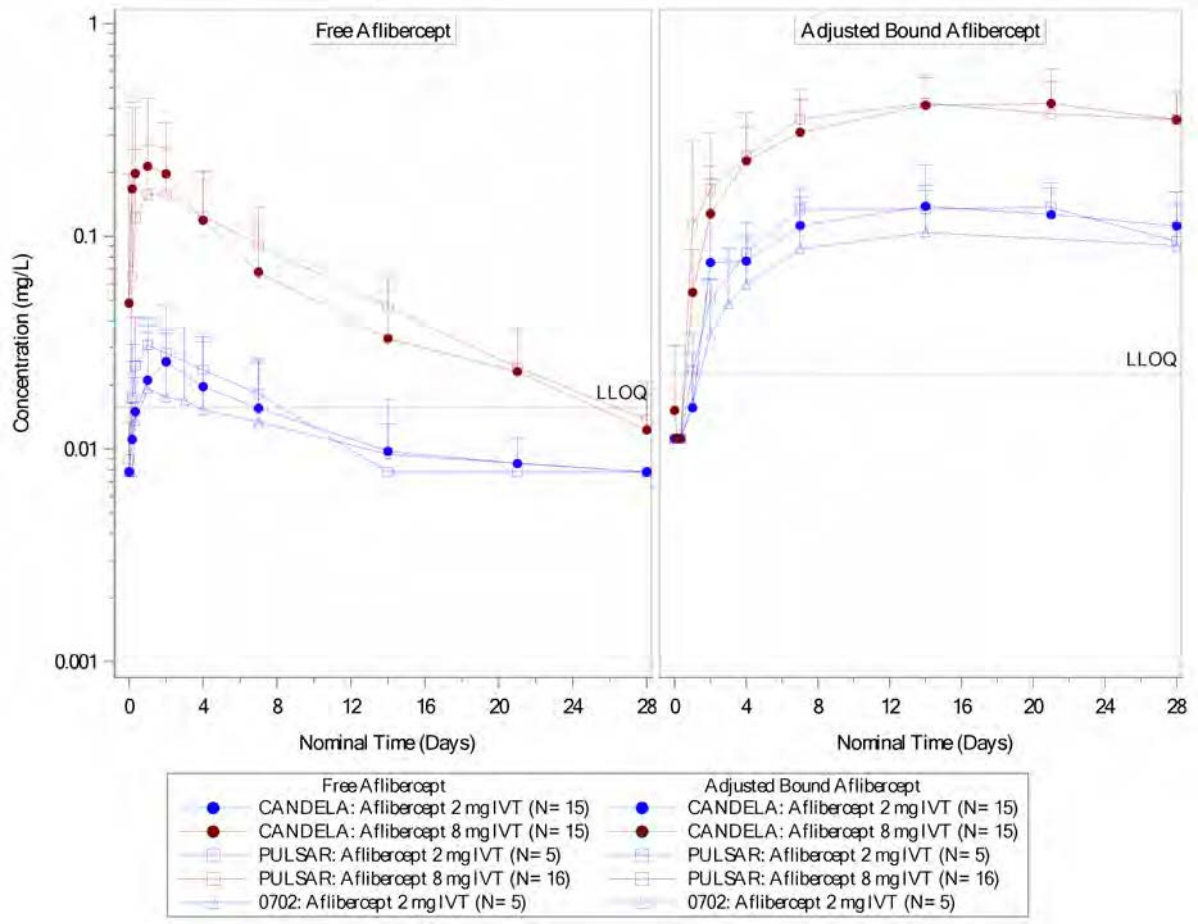
Data source: demographics data from week 48 lock for PULSAR and PHOTON and final lock for CANDELA

図 2.7.2.6-1　CANDELA 試験、PULSAR 試験及び PHOTON 試験におけるアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後 28 日目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度推移（平均±標準偏差、log-scaled）（nAMD 患者、DME 患者、dense PK サブスタディ、外れ値含む）



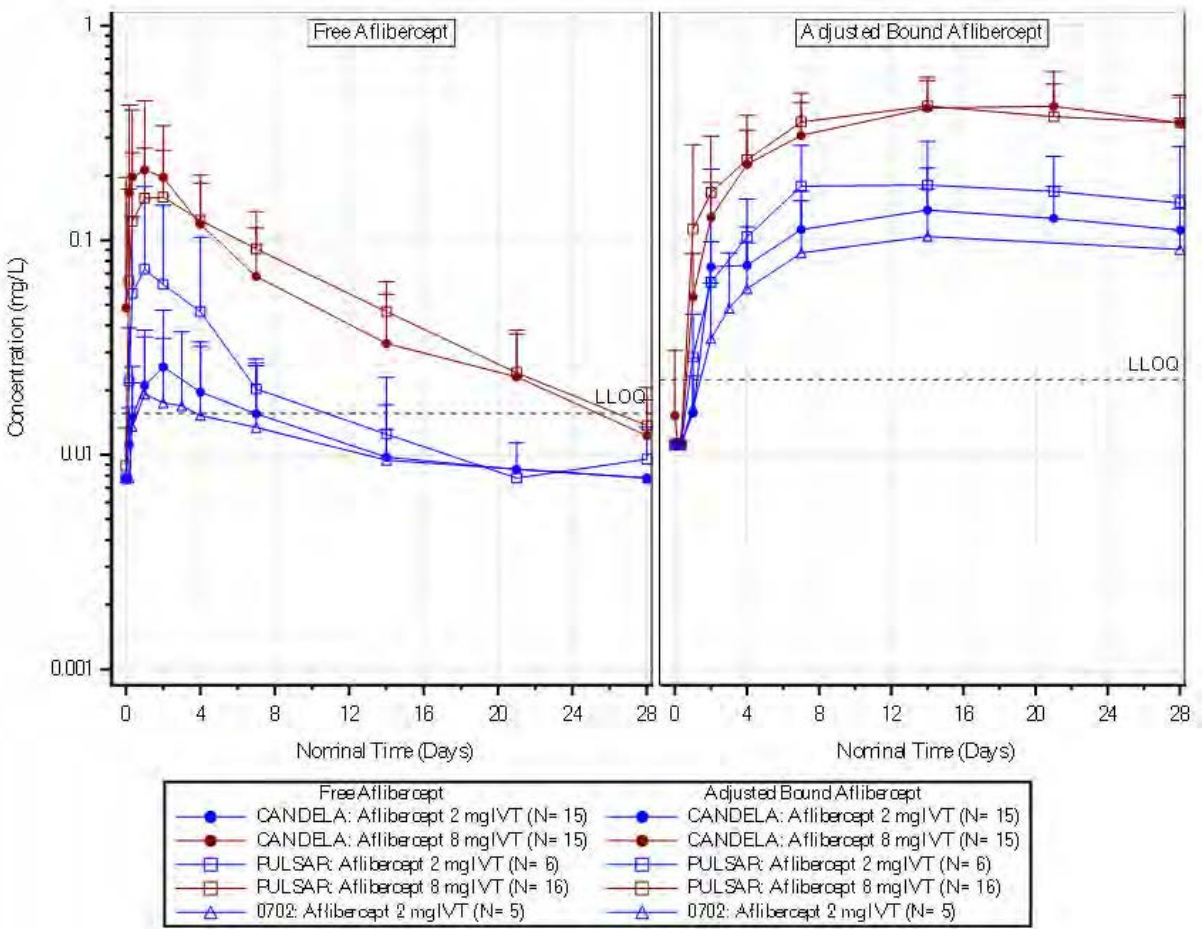
Adjusted Bound Aflibercept = 0.717*Bound Aflibercept.
Note: Concentrations below the LLOQ (0.0156mg/L for Free and 0.0224mg/L for Adjusted Bound Aflibercept) were set to LLOQ/2.
Note: 8mg data for the first 28 days (obtained from PULSAR or PHOTON) is a combination of data from participants who received HDq12 or HDq16.
Data source: drug concentration data from the week 48 lock for PULSAR and PHOTON and final lock for CANDELA. Records after fellow-eye treatment are excluded.

図 2.7.2.6-2 CANDELA 試験、PULSAR 試験及び試験 702 におけるアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後 28 日目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度推移（平均±標準偏差、log-scaled）（nAMD 患者、dense PK サブスタディ、外れ値除く）



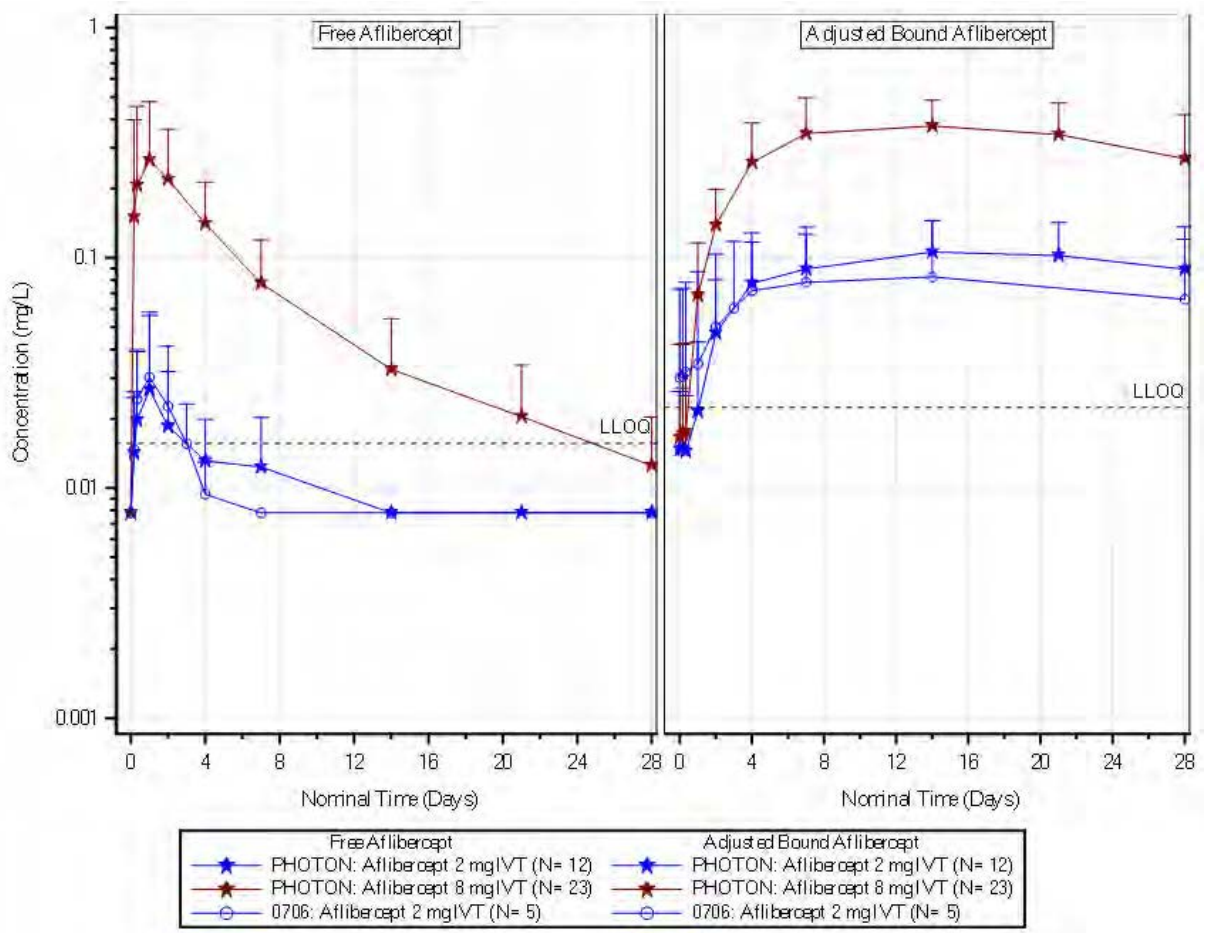
Adjusted Bound Aflibercept = 0.717*Bound Aflibercept.
Note: Concentrations below the LLOQ (0.0156mg/L for Free and 0.0224mg/L for Adjusted Bound Aflibercept) were set to LLOQ/2.
Note: 8mg data for the first 28 days (obtained from PULSAR) is a combination of data from participants who received HDq12 or HDq16
Data source: drug concentration from the week 48 lock for PULSAR and final lock for CANDELA. Data from VGFT-OD-0702 are included as a reference (the concentration in PK sub-study is subtracted by predose concentration when it is >LLOQ). Records after fellow-eye treatment are excluded.

図 2.7.2.6-3 CANDELA 試験、PULSAR 試験及び試験 702 におけるアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後 28 日目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度推移（平均±標準偏差、log-scaled）（nAMD 患者、dense PK サブスタディ、外れ値含む）



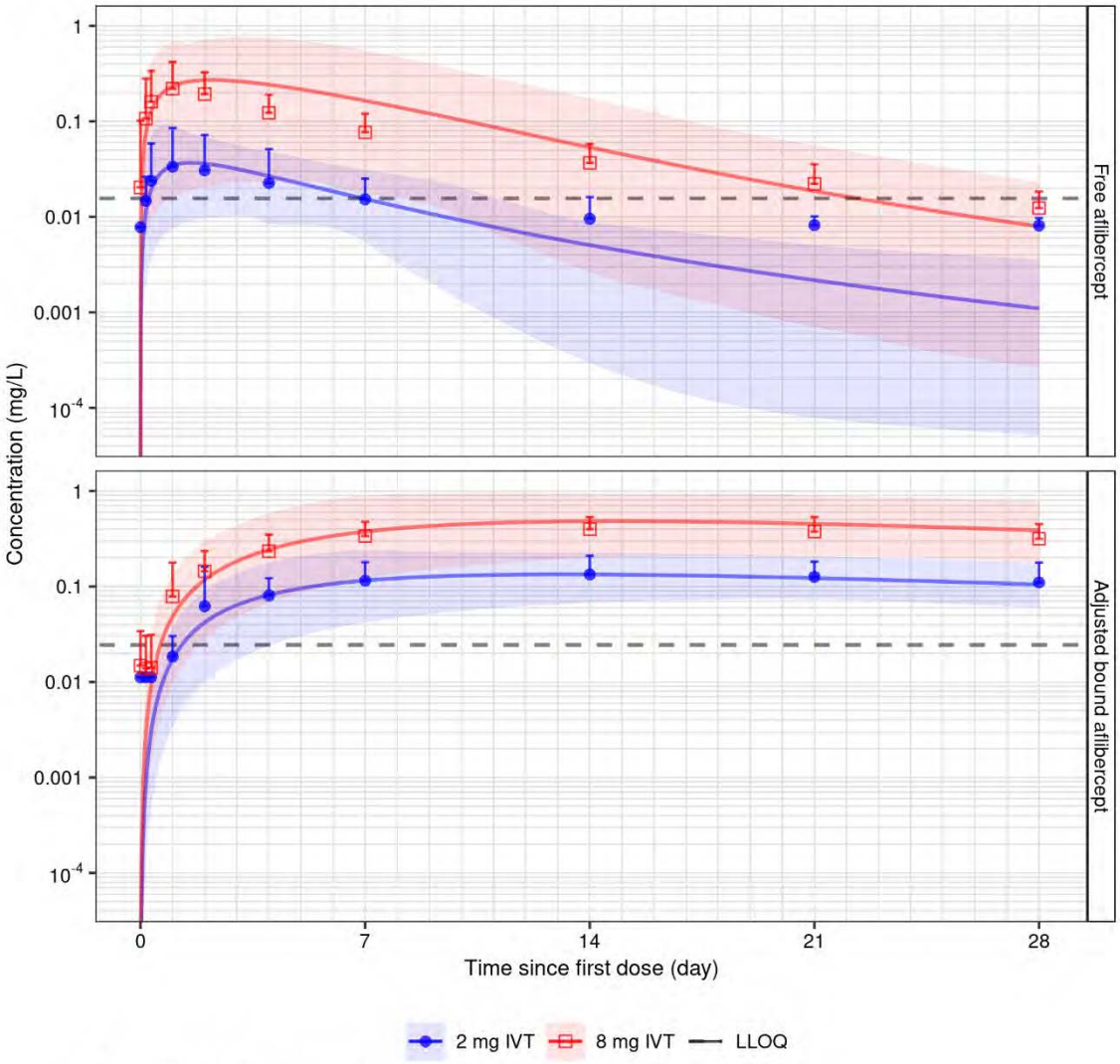
Adjusted Bound Aflibercept = 0.717*Bound Aflibercept.
Note: Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ, 0.0156mg/L for Free and 0.0224mg/L for Adjusted Bound Aflibercept) were set to LLOQ/2.
Data source: drug concentration from the week 48 lock for PULSAR and final lock for CANDELA. Data from VGFT-OD-0702 are included as a reference (the concentration in PK sub-study is subtracted by predose concentration when it is >LLOQ). Records after fellow-eye treatment are excluded.

図 2.7.2.6-4 PHOTON 試験及び試験 706 におけるアフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後 28 日目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度推移（平均±標準偏差、log-scaled）（DME 患者、dense PK サブスタディ）



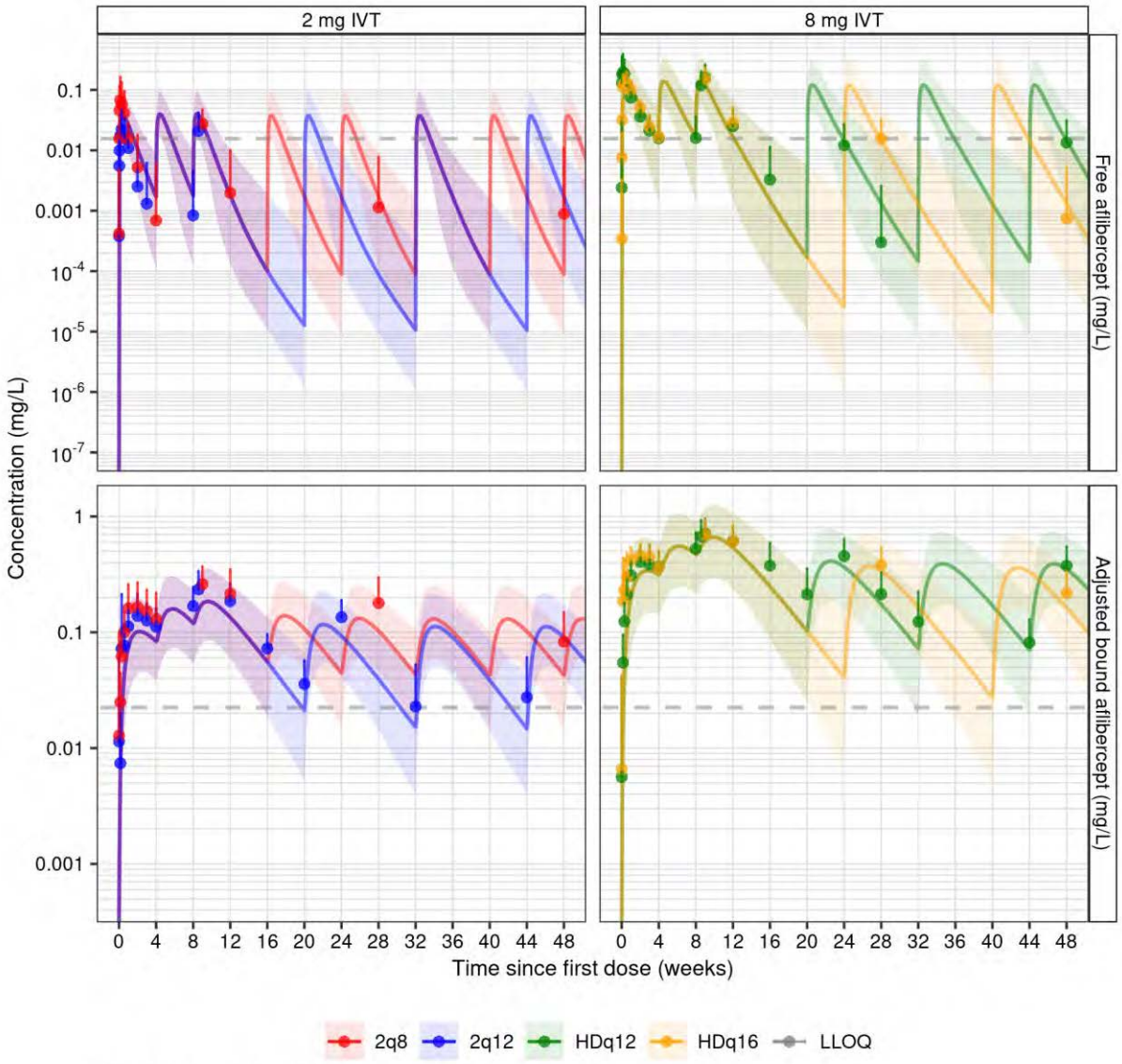
Note: Concentrations below the LLOQ (0.0156mg/L for Free and 0.0224mg/L for Adjusted Bound Aflibercept) were set to LLOQ/2. Adjusted Bound Aflibercept = 0.717*Bound Aflibercept.
Note: 8mg data for the first 28 days (obtained from PHOTON) is a combination of data from participants who received HDq12 or HDq16.
Note: The Concentration is subtracted by baseline concentration if participants took the Aflibercept prior to study drug started within 12 weeks and the baseline concentration is > BLQ.
Data source: drug concentration data from the week 48 lock for PHOTON. Drug concentration data from VGFT-OD-0706 (historical data) are included as a reference. Records after fellow-eye treatment are excluded.

図 2.7.2.6-5　アフリベルセプト 2mg 及び本剤 8mg 単回 IVT 投与後 28 日目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の実測値及びモデルに基づく予測値（nAMD 患者と DME 患者の併合集団、dense PK サブスタディ）



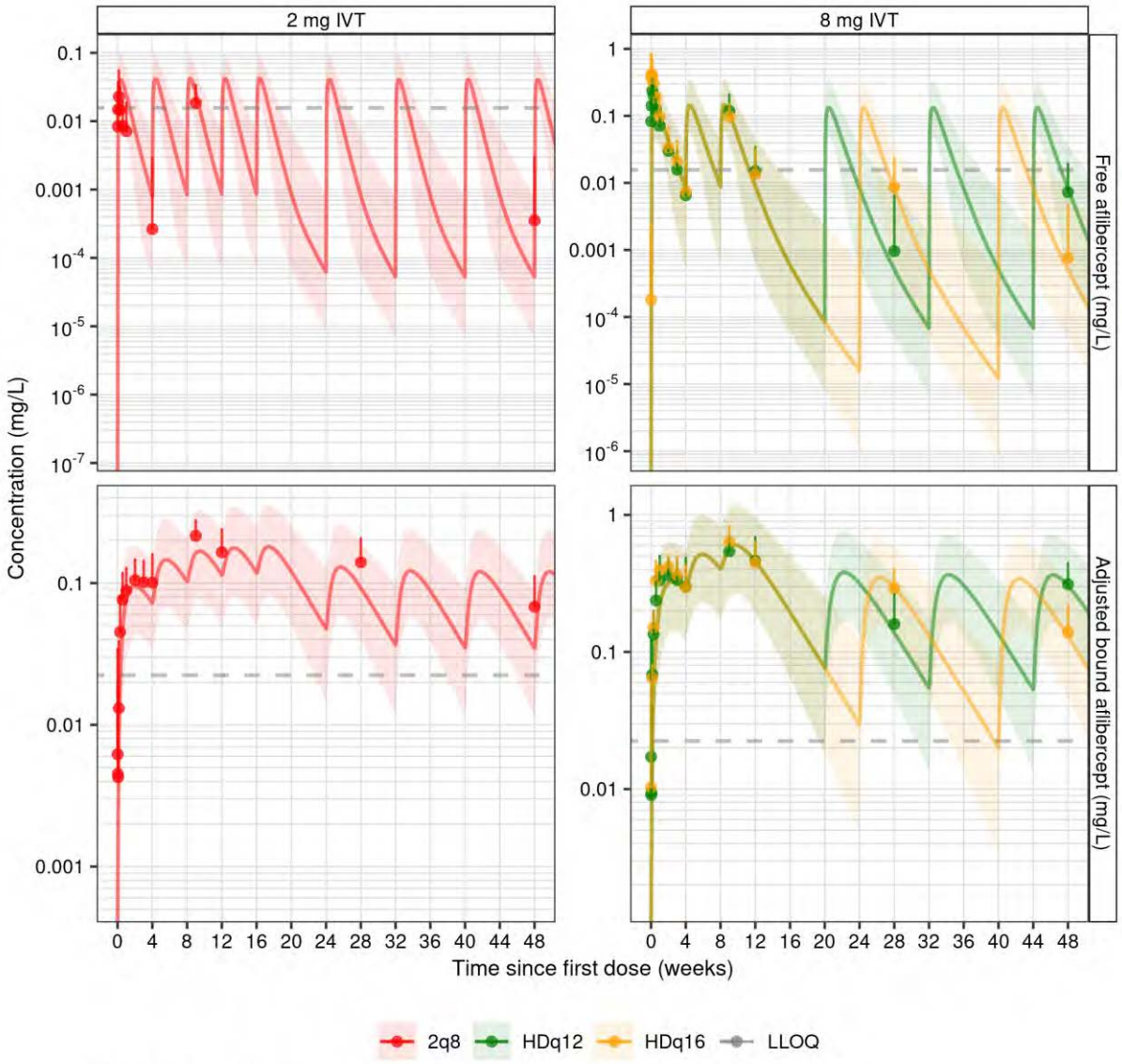
Note: Observed concentrations below the LLOQ (0.0156mg/L for free and 0.0224mg/L for adjusted bound aflibercept) were set to LLOQ/2.
Source: R-14326/Figure 38

図 2.7.2.6-6 48 週目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の実測値及びモデルに基づく予測値（nAMD 患者）



Observed concentrations below the lower limit of quantitation (LLOQ; 0.0156mg/L for free and 0.0224mg/L for adjusted bound aflibercept) were set to LLOQ/2.
Data from PULSAR and CANDELA
Source: R-14327/Figure 4

図 2.7.2.6-7　48 週目までの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の実測値及びモデルに基づく予測値（DME 患者）



Data from PHOTON
Source: R-14327/Figure 5

表 2.7.2.6-10 治験対象眼のみにアフリベルセプト投与を受けたときの単回 IVT 投与後の血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの事後推定値（nAMD 患者、DME 患者、dense PK サブスタディ）

		Free aflibercept					
		2mg IVT			8mg IVT		
PK parameters	**Unit**	**N**	**Mean (SD)**	**Median**	**N**	**Mean (SD)**	**Median**
				nAMD participants			
AUC(0-28)	mg·day/L	21	0.302 (0.223)	0.258	29	2.77 (2.77)	1.95
C_{max}	mg/L		0.0419 (0.0439)	0.0258		0.306 (0.302)	0.172
$C_{trough,28}$	mg/L		< LLOQ (0)	< LLOQ		< LLOQ (0.0094)	< LLOQ
t_{max}	day		2.19 (0.606)	2.16		2.97 (1.08)	3.05
				DME participants			
AUC(0-28)	mg·day/L	10	0.238 (0.0732)	0.236	21	2.25 (1.45)	2.17
C_{max}	mg/L		0.0343 (0.0275)	0.0212		0.302 (0.216)	0.265
$C_{trough,28}$	mg/L		< LLOQ (0)	< LLOQ		< LLOQ (0.00732)	< LLOQ
t_{max}	day		2.41 (1.09)	2.23		2.56 (1.06)	2.36

Note: Participants who had fellow eye treatment before day 28 are excluded.
Source: R-14326/Appendix K

表 2.7.2.6-11 治験対象眼のみにアフリベルセプト投与を受けたときの単回 IVT 投与後の血漿中結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータの事後推定値（nAMD 患者、DME 患者、dense PK サブスタディ）

		Adjusted bound aflibercept					
		2mg IVT			8mg IVT		
PK parameters	**Unit**	**N**	**Mean (SD)**	**Median**	**N**	**Mean (SD)**	**Median**
				nAMD participants			
AUC(0-28)	mg·day/L	21	3.35 (1.44)	3.16	29	11.8 (7.17)	11
C_{max}	mg/L		0.155 (0.0686)	0.144		0.558 (0.329)	0.51
$C_{trough,28}$	mg/L		0.113 (0.0418)	0.113		0.439 (0.23)	0.415
t_{max}	day		14.4 (4.89)	13.1		16.9 (5.26)	17.2
				DME participants			
AUC(0-28)	mg·day/L	10	2.46 (0.726)	2.43	21	9.33 (4.06)	8.39
C_{max}	mg/L		0.115 (0.0317)	0.117		0.438 (0.187)	0.4
$C_{trough,28}$	mg/L		0.088 (0.0281)	0.09		0.314 (0.156)	0.25
t_{max}	day		15.6 (7.21)	15.4		13.7 (4.65)	12.9

Note: Participants who had fellow eye treatment before day 28 are excluded.
Source: R-14326/Appendix K

表 2.7.2.6-12 PULSAR 試験における ADA の発現状況（nAMD 患者、ADA 解析対象集団）

ADA status/category Max. titer category NAb status	Aflibercept	HD Aflibercept		
	2q8 n (%)	HDq12 n (%)	HDq16 n (%)	HDq12+HDq16 n (%)
ADA				
ADA analysis set	273 (100%)	283 (100%)	277 (100%)	560 (100%)
Negative	262 (96.0%)	263 (92.9%)	263 (94.9%)	526 (93.9%)
Pre-existing immunoreactivity	7 (2.6%)	8 (2.8%)	4 (1.4%)	12 (2.1%)
Treatment-boosted response	0	0	0	0
Treatment-emergent response	4 (1.5%)	11 (3.9%)	9 (3.2%)	20 (3.6%)
Persistent	0	0	0	0
Indeterminate	4 (1.5%)	11 (3.9%)	9 (3.2%)	20 (3.6%)
Transient	0	0	0	0
TE & TB maximum titer category				
Low (<1,000)	4 (1.5%)	11 (3.9%)	9 (3.2%)	20 (3.6%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0
NAb				
NAb analysis set	273 (100%)	282 (99.6%)	277 (100%)	559 (99.8%)
NAb negative	273 (100%)	282 (99.6%)	277 (100%)	559 (99.8%)
NAb positive	0	0	0	0

TB = treatment boosted, TE = treatment emergent
Note: Percentages are based on ADA analysis set. Studies that are included in the analysis: PULSAR W60 CSR.
Source: PH-42588/Table 14.3.7/24, 14.3.7/25, Errata list 2

表 2.7.2.6-13 PHOTON 試験における ADA の発現状況（DME 患者、ADA 解析対象集団）

ADA status/category Max. titer category NAb status	Aflibercept	HD Aflibercept		
	2q8 n (%)	HDq12 n (%)	HDq16 n (%)	HDq12+HDq16 n (%)
ADA				
ADA analysis set	137 (100%)	263 (100%)	141 (100%)	404 (100%)
Negative	134 (97.8%)	250 (95.1%)	137 (97.2%)	387 (95.8%)
Pre-existing immunoreactivity	3 (2.2%)	10 (3.8%)	2 (1.4%)	12 (3.0%)
Treatment-boosted response	0	0	0	0
Treatment-emergent response	0	3 (1.1%)	2 (1.4%)	5 (1.2%)
Persistent	0	0	0	0
Indeterminate	0	3 (1.1%)	2 (1.4%)	5 (1.2%)
Transient	0	0	0	0
TE & TB maximum titer category				
Low (<1,000)	0	3 (1.1%)	2 (1.4%)	5 (1.2%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0
NAb				
NAb analysis set	137 (100%)	263 (100%)	141 (100%)	404 (100%)
NAb negative	137 (100%)	263 (100%)	141 (100%)	404 (100%)
NAb positive	0	0	0	0

TB = treatment boosted, TE = treatment emergent
Note: Percentages are based on ADA analysis set. Studies that are included in the analysis: PHOTON W48 CSR.
Source: R-14239/Section 16.1.14/Table 10

参考文献一覧

1) Aiello LP et al., N Engl J Med 1994:331:1480-1487
2) Bhagat N et al., Surv Ophthalmol 2009:54:1-32
3) Ferrara N, Curr Opin Biotechnol 2000:11:617-624
4) Ferrara N et al., Endocr Rev 1997:18:4-25
5) Nguyen QD et al., Am J Ophthalmol 2006:142:961-969
6) Aref AA et al., Adv Ther 2011:28:28-39
7) Campochiaro PA et al., Mol Ther 2008:16:791-799
8) Crawford Y et al., Cell Tissue Res 2009:335:261-269
9) Bringmann A et al., Ophthalmic Res 2004:36:241-249
10) Ferrara N, Endocr Rev 2004:25:581-611
11) Thai HT et al., Br J Clin Pharmacol 2011:72:402-414
12) Sobolewska B et al., J Ophthalmol 2021:2021:8811672
13) Ovacik M et al., Clin Transl Sci 2018:11:540-552

2.7.3.A　臨床的有効性（滲出型加齢黄斑変性）の目次

略語一覧 2
用語の定義一覧 4
2.7.3.A.1 背景及び概観 5
2.7.3.A.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観 5
2.7.3.A.1.1.1　投与スケジュール、用法用量の変更 7
2.7.3.A.1.1.2　有効性の評価 8
2.7.3.A.1.2　被験者集団 8
2.7.3.A.1.3　統計学的手法 9
2.7.3.A.1.3.1　有効性の評価項目 9
2.7.3.A.1.3.2　解析対象集団 10
2.7.3.A.1.3.3　有効性の解析 10
2.7.3.A.1.3.4　階層的検定手順 11
2.7.3.A.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.A.2.1　PULSAR 試験 13
2.7.3.A.2.1.1　試験対象集団 13
2.7.3.A.2.1.2　有効性の結果 25
2.7.3.A.3 全試験を通しての結果の比較と解析 55
2.7.3.A.4 推奨用法用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.A.5 効果の持続、耐薬性 56
2.7.3.A.6 有効性に関する結論 57
参考文献一覧 58

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRT/CST	central retinal thickness/ central subfield retinal thickness	中心網膜厚
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DRM	dose regimen modification	用法用量変更
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EP-SAP	EMA/PMDA statistical analysis plan	欧州医薬品庁及び医薬品医療機器総合機構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
FA	fluorescein angiography	蛍光眼底造影
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FP	fundus photography	眼底撮影
G-SAP	global statistical analysis plan	国際統計解析計画
ICE	intercurrent events	中間事象
ICGA	indocyanine green angiography	インドシアニングリーン蛍光眼底造影
IRF	intraretinal fluid	網膜内液
IVT	intravitreal	硝子体内
IXRS/IWRS	interactive (web) response system	自動応答システム
LOCF	last observation carried forward	－
LS	least square	最小二乗

略語	英語名称	日本語名称
MMRM	mixed model for repeated measurements	反復測定混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
NEI-VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire	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	－
PCV	polypoidal choroidal vascularization	ポリープ状脈絡膜血管症
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対象集団
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
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error mean	平均値の標準誤差
SRF	subretinal fluid	網膜下液
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

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）
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）
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）
本剤群/All HD	HDq12 群と HDq16 群の併合群（PULSAR 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）

2.7.3.A　臨床的有効性（滲出型加齢黄斑変性）

2.7.3.A.1　背景及び概観

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（DME）である。滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者における本剤の有効性は、検証試験である国際共同第Ⅲ相試験の試験 20968（PULSAR 試験）の結果に基づき評価した。更に、nAMD 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験である試験 21086（CANDELA 試験）の結果を参考資料とした。DME 患者における本剤の有効性は検証試験である国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験 21091（PHOTON 試験）の結果に基づき評価した。2.7.3 では、適応症ごとに、nAMD の有効性は 2.7.3.A、DME の有効性は 2.7.3.B に示した。

nAMD 患者を対象とした検証試験である PULSAR 試験では、すべての被験者が 48 週目を完了（又は早期中止）した後に 48 週目までのデータ解析を行い、60 週目を完了（又は早期中止）した後に別途 60 週目までのデータ解析を行った。更に、96 週目ですべての被験者が本試験を完了（又は早期中止）した後にすべてのデータの解析を行うこととした。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。G-SAP は 48 週目までのデータに基づく主要解析で構成され、EP-SAP は 48 週目までのデータに加え 60 週目のデータを含む解析によって構成された。

本 2.7.3.A では、PULSAR 試験における主要評価項目を含む 48 週目までの有効性の結果を主として示し、更に本剤の有効性の評価を補完するデータとして、PULSAR 試験の 60 週目までの結果を含めた。

PULSAR 試験では、日本人及び外国人における有効性データを探索的に解析した。全体集団及び日本人集団の有効性の成績を本 2.7.3.A に示す。外国人集団の 48 週目までの解析結果は 5.3.5.1.9、60 週目までの解析結果は 5.3.5.1.12 を参照のこと。

2.7.3.A.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観

nAMD の有効性評価に用いた主な試験の概要を表 2.7.3.A.1-1 に、有効性に関する解析の一覧を表 2.7.3.A.1-2 に示す。

国際共同第Ⅲ相試験である PULSAR 試験は、nAMD 患者を対象に、本剤の硝子体内（IVT）投与の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg と比較して検討する、多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照試験であった。本試験は、スクリーニング/ベースライン期間、投与期間及び 96 週目の試験終了来院で構成され、現在も試験を実施中である。計 1,009 例の被験者（2q8 群 336 例、HDq12 群 335 例、HDq16 群 338 例）に治験薬を投与した。

国外第Ⅱ相試験である CANDELA 試験は、nAMD 患者を対象に、本剤の IVT 投与の安全性、忍容性及び有効性をアフリベルセプト 2mg と比較して検討する、多施設共同、無作為化、単遮蔽、実薬対照試験であった。本試験は、スクリーニング/ベースライン期間、投与期間及び 44 週目の試験終了来院で構成された。計 106 例の被験者（HD 群、IAI 群の各 53 例）に治験薬を投与した。

CANDELA 試験の有効性の結果では、HD 群で IAI 群と比べ良好な形態学的所見の改善が示された。44 週目の来院を完了した被験者のうち、16 週目、24 週目、28 週目、36 週目又は 40 週目の追加投与を必要としなかった被験者の割合は、HD 群で IAI 群と比べ数値的に高かった。CANDELA 試験の主要目的は本剤の安全性、薬力学及び効果の持続性を検討することであることから、2.7.3.A

には有効性の結果を示さなかった。CANDELA 試験の有効性の結果については 2.7.6.1.2.2 を参照のこと。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.3.A.1-1　有効性評価に用いた臨床試験

試験番号/ 試験の相/ 参照項目/ 資料区分	試験目的	試験デザイン/ 投与期間	対象	投与例数	用法用量
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	安全性、 忍容性、 有効性、 薬物動態	無作為化、 単遮蔽、 実薬対照/ 44 週	nAMD 患者	HD 群 53 例 IAI 群 53 例	HD 群： アフリベルセプト 8mg （0.07mL）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 （0.05mL）を 1 日目、4 週目、8 週目、20 週目及び 32 週目に IVT 投与 [a]
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	有効性、 安全性、 薬物動態	無作為化、 二重遮蔽、 実薬対照/ 96 週 [b]	nAMD 患者	HDq12 群 335 例 HDq16 群 338 例 2q8 群 336 例 **日本人**： HDq12 群 31 例 HDq16 群 33 例 2q8 群 33 例	HDq12 群： アフリベルセプト 8mg （0.07mL）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： アフリベルセプト 8mg （0.07mL）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 （0.05mL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに IVT 投与

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。

表 2.7.3.A.1-2　有効性に関する解析一覧（治験総括報告書以外で実施したもの）

添付資料番号	名称・内容	試験番号	略称
5.3.5.1.6	20968 J/non-J 解析 SAP	20968	20968_JP-SAP
5.3.5.1.8	20968 J/non-J 解析結果(48wks)_J	20968	20968_JP_48wk
5.3.5.1.9	20968 J/non-J 解析結果（48wks）_non-J	20968	20968_non-J_48wk
5.3.5.1.11	20968 J/non-J 解析結果(60wks)_J	20968	20968_JP_60wk
5.3.5.1.12	20968 J/non-J 解析結果（60wks）_non-J	20968	20968_non-J_60wk

2.7.3.A.1.1.1　投与スケジュール、用法用量の変更

PULSAR 試験の投与スケジュールを表 2.7.3.A.1-3 に示す。

2q8 群では、アフリベルセプト 2mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は投与期間を通じて 8 週ごとに投与した。HDq12 群及び HDq16 群では、本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後はそれぞれ 12 週ごと及び 16 週ごとに投与した。ただし、HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、以下に示す用法用量変更（DRM）の基準に従い、16 週目以降は投与間隔の変更を可能とした。

1 年目：ベースライン～48 週目

HDq12 群及び HDq16 群の被験者が、16 週目以降に以下の DRM 基準をいずれも満たす場合、投与間隔を短縮した。

- 最高矯正視力（BCVA）文字数が 12 週目から 5 文字超の減少、かつ
- 中心網膜厚が 12 週目から 25μm を超えて増加、又は新たな中心窩出血が発現、又は新たな中心窩新生血管が発現

HDq12 群及び HDq16 群の被験者が 16 週目又は 20 週目に DRM 基準を満たした場合、当該来院時に本剤を投与し、その後は 8 週ごとに本剤を投与した。HDq16 群で、16 週目又は 20 週目には DRM 基準を満たさなかったが、24 週目に DRM 基準を満たした被験者は、当該来院時に本剤を投与し、その後は 12 週ごとに本剤を投与した。

HDq12 群及び HDq16 群において 24 週目までに投与間隔が 8 週間隔に短縮されなかった被験者は、以降の実薬投与来院時に DRM 基準を満たした場合、投与間隔を短縮した（最短 8 週間隔）。24 週目以降、投与来院時に DRM 基準を満たした HDq12 群の被験者は、当該来院時に予定どおり投与を行った後、8 週ごとに本剤を投与した。投与来院時に DRM 基準を満たした HDq16 群の被験者は、当該来院時に予定どおり投与を行った後、投与間隔が 16 週であった場合は 12 週ごと、投与間隔が 12 週であった場合は 8 週ごとに本剤を投与した。

2 年目：52～96 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 DRM 基準を満たした場合、投与間隔を 4 週ずつ短縮した（最短 8 週間隔）。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、投与間隔の短縮に加えて、以下の DRM 基準を満たした場合、投与間隔の延長（4 週ずつ）も行った。

- 12 週目からの BCVA 文字数の減少が 5 文字未満、かつ
- 光干渉断層撮影で中心窩領域に滲出液が認められない、かつ
- 新たな中心窩出血及び中心窩新生血管の発現がない

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。

表 2.7.3.A.1-3　投与スケジュール（PULSAR 試験）

Year 1

Arms	D1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48
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

Year 2

Arms	W52	W56	W60	W64	W68	W72	W76	W80	W84	W88	W92	W96
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	---

See Definition of terms for description of treatment arms.
D = day, W = 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.
Source: PH-42589/Section 16.1.1/Figure 1-2

2.7.3.A.1.1.2　有効性の評価

PULSAR 試験の有効性の評価指標の詳細については、PH-42589/Section 16.1.1/Section 8.1 に示す。視機能の評価については、糖尿病網膜症早期治療研究（ETDRS）視力表を用いて BCVA 文字数を測定した。

2.7.3.A.1.2　被験者集団

PULSAR 試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

主な選択基準

- 50 歳以上の男性又は女性
- 治験対象眼において評価された nAMD に続発する中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）の活動性病変を有するもの
- 治験対象眼の BCVA 文字数の ETDRS 文字スコアが 78～24 文字であるもの
- 治験対象眼の総 CNV 病変面積が病変全体の 50%を超えるもの
- 光干渉断層撮影で、治験対象眼の中心窩領域に影響を及ぼす網膜内液（IRF）及び/又は網膜下液（SRF）が認められるもの

主な除外基準

- 治験対象眼に nAMD 以外の原因による CNV を有するもの
- 治験対象眼に総病変面積が 12 視神経乳頭面積超の既往歴又は併存疾患があるもの
- 治験対象眼にコントロール不良の緑内障（抗緑内障薬による治療にもかかわらず眼圧が 25mmHg を超える場合と定義）の既往歴又は併存疾患があるもの

- 治験対象眼に病変全体の 50%以上の網膜下出血を有する、又は中心窩下出血が視神経乳頭面積以上の既往歴又は併存疾患があるもの
- 栄養補助食品又はビタミン剤以外の、nAMD に対する眼（治験対象眼）又は全身〔試験中又は既承認の抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬又はその他の薬剤〕の治療歴あるいは手術歴があるもの
- 治験対象眼に対する、治験新薬（抗アンジオポエチン/抗 VEGF 二重特異性モノクローナル抗体を使用した治療など）を含む血管新生阻害薬（時期を問わない）による治療歴があるもの
- コントロール不良の血圧（収縮期血圧 160mmHg 超又は拡張期血圧 95mmHg 超と定義）があるもの
- いずれかの眼における、糖尿病網膜症、DME 又は nAMD 以外の網膜血管疾患又は臨床所見の既往歴又は併存疾患があるもの

2.7.3.A.1.3　統計学的手法

PULSAR 試験では、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（G-SAP 及び EMA/PMDA の要件に対応した EP-SAP）を規定した。G-SAP は 48 週目までのデータに基づく主要解析で構成され、EP-SAP は 48 週目までのデータに加え 60 週目までのデータを含む解析によって構成された（2.7.3.A.1.3.4）。

2.7.3.A.1.3.1　有効性の評価項目

PULSAR 試験の 48 週目及び 60 週目までの主な有効性評価項目を以下に示す。すべての有効性の評価項目については PH-42589/Section 7.4.3.1 及び PH-42588/Section 7.4.3.1 を参照のこと。

<u>有効性の主要評価項目</u>

- 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

<u>有効性の主な副次評価項目</u>

- 60 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（EP-SAP のみ）
- 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

<u>有効性のその他の副次評価項目</u>

- 48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 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 文字数が 69 文字以上（スネレン視力表の 20/40 に相当）である被験者の割合
- 48 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量
- 48 週目における総病変面積のベースラインからの変化量
- 48 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合
- 48 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量

- 48 週目における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

主な有効性の探索的な評価項目

- 36 週目から 48 週目及び 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
- 48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上又は 10 文字以上増加及び減少した被験者の割合
- 48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合
- HDq16 群において 48 週目及び 60 週目まで投与間隔が 16 週間隔以上である被験者の割合
- HDq12 群において 48 週目及び 60 週目まで投与間隔が 12 週間隔以上である被験者の割合

また、その他の副次評価項目（48 週目の評価）に設定した評価項目について、探索的評価項目として 60 週目の評価を行った。

2.7.3.A.1.3.2　解析対象集団

PULSAR 試験では有効性の主たる解析対象集団として最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS の定義は、無作為化され、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。FAS を対象とする解析は、無作為割付けされた群に基づき行った。

また、主要評価項目及び主な副次評価項目について治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした解析も行った。PPS の定義は、FAS のうち、以下の有効性に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者とした。PPS を対象とする解析は、被験者が実際に受けた投与に基づき行った。

- 選択・除外基準に関する重大な治験実施計画書違反がない
- ベースラインに 1 回及びベースライン以降に少なくとも 1 回 BCVA 文字数の測定値がある
- ベースライン時に中心窩領域に IRF 又は SRF が認められる

安全性解析対象集団（SAF）の定義は FAS と同一であり、無作為化され、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。SAF を対象とする解析は、実際に受けた投与に基づき行った。

2.7.3.A.1.3.3　有効性の解析

PULSAR 試験では、主要解析は estimand の概念に基づき行った。主たる関心のある estimand は仮想ストラテジーに基づいた。仮想ストラテジーは、すべての被験者が 48 週目まで治療を受けたと想定した上で、治療を開始したすべての被験者におけるベースラインからの変化量とした。

Estimand の構成を表 2.7.3.A.1-4 に示す。

表 2.7.3.A.1-4　Estimand の構成（PULSAR 試験）

Target population	Defined by the inclusion/exclusion criteria
Endpoint	Change from baseline to Week 48 in BCVA
Treatment condition	HD aflibercept administered HDq12 or HDq16 with option for shortening the interval based on DRM assessments, versus aflibercept 2 mg administered 2q8
Intercurrent events	The following intercurrent events which preclude observation of the BCVA at Week 48 or are deemed to have a major effect on its interpretation are handled by a hypothetical strategy: Premature discontinuation from treatment. Missed active injections without make-up injection administered at next visit. Wrong study intervention administered, i.e., sham injection instead of active injection. Use of prohibited medication. Other events which are deemed to have no major effect on its interpretation are handled by a treatment policy strategy. Shortening/extension of the dosing interval (DRM/rescue regimen) was not considered an ICE, but as part of the randomized treatment regimen. Analysis strategies are provided in section 9.5 of SAP.
Population-level summary	Difference in least square (LS) mean change from baseline to Week 48 in BCVA between HDq12 and 2q8 (HDq16 and 2q8) resulting from a mixed-model for repeated measurements (MMRM).

See Definition of terms for description of treatment arms.
Source: PH-42589/Section 16.1.9/Section 6.2.2

主要評価項目の解析は、ベースラインの BCVA 文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子〔地域（日本、その他の地域）、ベースラインの BCVA 文字数（60 文字未満、60 文字以上）〕を固定効果とし、ベースラインの BCVA 文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いた。

補足的解析では、PPS を対象とし、上述の解析を繰り返した。

EP-SAP の主な副次評価項目の 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量は、主要評価項目と同様の estimand の概念に基づき、主要評価項目と同様のモデルで解析した。

主な副次評価項目の 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、地域（日本、その他の地域）及びベースラインの BCVA 文字数（60 文字未満、60 文字以上）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法により解析した。

その他の副次評価項目は記述的に解析した。連続変数は主要評価項目と同様の MMRM により解析し、二値変数は CMH 法により解析した。

2.7.3.A.1.3.4　階層的検定手順

PULSAR 試験では、2 つの検定戦略（G-SAP 及び EP-SAP）を事前に規定した。

G-SAP 及び EP-SAP での階層的検定手順を表 2.7.3.A.1-5 に示す[a)]。

[a)] EP-SAP の階層的検定手順に基づく仮説はすべての被験者が 60 週目を完了（又は早期中止）した後に評価した。主要評価項目を含む 48 週目までの有効性評価について、60 週目完了後のデータによる再解析は実施しなかった（PH-42588/Section 7.6.4.1）。

PULSAR 試験では、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において、HDq12 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性と HDq16 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性の 2 つの主要仮説を検証した。非劣性マージンは 4 文字に設定した（非劣性マージンの設定根拠は PH-42589/Section 16.1.1/Section 9.1 を参照）。

更に、EP-SAP では、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（対照）に対する非劣性及び HDq16 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性を検証した（非劣性マージン 4 文字）。

もう一つの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ついては、HDq12 群と HDq16 群の併合群（本剤群）の 2q8 群（対照）に対する優越性を検証した。

主要評価項目及び主な副次評価項目の検定全体の 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。より上位の階層にランク付けされた仮説を棄却した後にのみ、有意水準 0.025（片側）で続く下位の仮説の検定を可能とした。更なる詳細については PH-42589/Section 16.1.9/Section 6.2.1 を参照のこと。

表 2.7.3.A.1-5　G-SAP 及び EP-SAP での階層的検定手順（PULSAR 試験）

	G-SAP Global Statistical Analysis Plan	**EP-SAP** EMA/PMDA Statistical Analysis Plan
PULSAR	**1.** H_{10} : Q12 BCVA Week 48 non-inferiority	**1.** H_{10} : Q12 BCVA Week 48 non-inferiority
		2. H_{20} : Q12 BCVA Week 60 non-inferiority
	2. H_{30} : Q16 BCVA Week 48 non-inferiority	**3.** H_{30} : Q16 BCVA Week 48 non-inferiority
		4. H_{40} : Q16 BCVA Week 60 non-inferiority
	3. H_{50} : Combined Q12 and Q16 Dryness at Week 16 superiority	**5.** H_{50} : Combined Q12 and Q16 Dryness at Week 16 superiority
	4. H_{60} : Q12 BCVA Week 48 superiority	**6.** H_{60} : Q12 BCVA Week 48 superiority
		7. H_{70} : Q12 BCVA Week 60 superiority
	5. H_{80} : Q16 BCVA Week 48 superiority	**8.** H_{80} : Q16 BCVA Week 48 superiority
		9. H_{90} : Q16 BCVA Week 60 superiority

BCVA = best corrected visual acuity, Q12 = aflibercept 8 mg administered every 12 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals, Q16 = aflibercept 8 mg administered every 16 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals
Source: PH-42589/Section 16.1.9/Table 6-1

2.7.3.A.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.A.2.1　PULSAR 試験

参照項目：2.7.6.2
5.3.5.1.2 PH-42589
5.3.5.1.4 PH-42588

PULSAR 試験は、既承認薬であるアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与（2q8 群）と比較して、本剤を 12 週ごと（HDq12 群）及び 16 週ごと（HDq16 群）の投与間隔で投与したとき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、3 群、実薬対照試験であった（表 2.7.3.A.1-1）。HDq12 群及び HDq16 群の被験者が 16 週目以降に DRM 基準を満たした場合、DRM 基準に従い投与間隔を短縮又は延長した。すべての群で最短投与間隔は 8 週間とした（2.7.3.A.1.1.1）。

なお、中心網膜厚について、2.7.3.A 及び 2.7.3.B の図表では、それぞれ CRT 及び CST と示す。

主な選択・除外基準については 2.7.3.A.1.2 に示す。すべての有効性の結果は、PH-42589/Section 9.2（48 週目まで）及び PH-42588/Section 9.2（60 週目まで）[b]に示した。日本人集団のすべての解析結果は 20968_JP_48wk（48 週目まで）及び 20968_JP_60wk（60 週目まで）に示した。

2.7.3.A.2.1.1　試験対象集団

2.7.3.A.2.1.1.1　被験者の内訳

48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳を表 2.7.3.A.2-1 に示す。

計 1,395 例がスクリーニングを受けた。無作為割付けされ治験薬投与を受けた被験者のうち、4 例[c]をデータベースから除外し、解析対象集団に含めなかった（2.7.4.A.1.2.1.1）。

無作為割付けされた 1,011 例のうち、治験薬投与を受けなかった 2 例（2q8 群及び HDq12 群の各 1 例）を除く 1,009 例が FAS 及び SAF に含まれた。

937 例が 48 週目までの試験期間を完了した。試験の中止理由に群間で明らかな違いは認められなかった。6 例の被験者は 48 週目までの試験期間の完了又は中止状況が不明であった。また、923 例が 60 週目までの試験期間を完了した。7 例の被験者は 60 週目までの試験期間の完了又は中止状況が不明であった。60 週目までの期間の中止理由は 48 週目までの期間と同様であった。

---

[b] 本 2.7.3.A における PULSAR 試験の有効性データは、以下の 2 つの治験総括報告書のデータを含めた。
(i) 有効性の主要解析を含む 48 週目までの治験総括報告書（PH-42589）
(ii) 主な副次評価項目である 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量の結果を含む 60 週目までの治験総括報告書（PH-42588）

[c] 4 例は米国の Health Insurance Portability and Accountability Act「医療保険の携行性と責任に関する法律」に関する署名が得られなかったため、データベースから除外した（PH-42589/Section 16.4.3）。

表 2.7.3.A.2-1　48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳（PULSAR 試験、48 週及び 60 週、組入れられた全被験者）

	2q8	HDq12	HDq16	All HD	Total
Enrolled, n					1395
Randomized, n (%)	337 (100%)	336 (100%)	338 (100%)	674 (100%)	1011 (100%)
Treated, n (%)	336 (99.7%)	335 (99.7%)	338 (100%)	673 (99.9%)	1009 (99.8%)
Week 48					
Completed study until Week 48, n (%)	309 (91.7%)	316 (94.0%)	312 (92.3%)	628 (93.2%)	937 (92.7%)
Unknown if completed study until Week 48 [a], n (%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	6 (0.6%)
Did not complete study until Week 48, n (%)	25 (7.4%)	18 (5.4%)	25 (7.4%)	43 (6.4%)	68 (6.7%)
Primary reason [b]					
Adverse event	5 (1.5%)	1 (0.3%)	5 (1.5%)	6 (0.9%)	11 (1.1%)
Physician decision	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)	6 (0.6%)
Non-compliance with study treatment	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Lost to follow-up	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Technical problems	0	0	0	0	0
Logistical problems	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	5 (1.5%)	5 (1.5%)	12 (3.6%)	17 (2.5%)	22 (2.2%)
Wish for pregnancy	0	0	0	0	0
Death	5 (1.5%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	9 (0.9%)
Other	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (0.8%)
COVID-19 pandemic	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	6 (0.6%)
Subject decision: COVID-19 pandemic related	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	6 (0.6%)
Physician decision: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Logistical reason: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Other: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Week 60					
Completed study until Week 60, n (%)	305 (90.5%)	310 (92.3%)	308 (91.1%)	618 (91.7%)	923 (91.3%)
Unknown if completed study until Week 60 [c], n (%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	7 (0.7%)
Did not complete study until Week 60, n (%)	29 (8.6%)	23 (6.8%)	29 (8.6%)	52 (7.7%)	81 (8.0%)
Primary reason [d]					
Adverse event	6 (1.8%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	7 (1.0%)	13 (1.3%)
Physician decision	1 (0.3%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)	6 (0.6%)
Non-compliance with study treatment	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Lost to follow-up	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)	4 (0.4%)
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Technical problems	0	0	0	0	0
Logistical problems	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	6 (1.8%)	8 (2.4%)	14 (4.1%)	22 (3.3%)	28 (2.8%)
Wish for pregnancy	0	0	0	0	0
Death	5 (1.5%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)	10 (1.0%)
Other	6 (1.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	10 (1.0%)

	2q8	HDq12	HDq16	All HD	Total
COVID-19 pandemic	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	6 (0.6%)
Subject decision: COVID-19 pandemic related	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	6 (0.6%)
Physician decision: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Logistical reason: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Other: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0

See Definition of terms for description of treatment arms.
COVID-19 = Coronavirus Disease 2019
a Based on the Week 48 database, 6 participants who had missing Week 48 information (i.e. they neither discontinued during Week 48 time frame, nor had Week 48 visit performed or marked as not done) were summarized as “Unknown if completed study until Week 48” (see W48 Database errata in PH-42589/Section 16.4.2).
b For some participants the reason for premature discontinuation of study was inconsistently reported (see W48 Database errata in PH-42589/Section 16.4.2).
c Based on the Week 60 database, 7 participants who had missing Week 60 information (i.e. they neither discontinued during Week 60 time frame, nor had Week 60 visit performed or marked as not done) were summarized as “Unknown if completed study until Week 60” (see W60 Database errata in PH-42588/Section 16.4.2).
d For some participants the reason for premature discontinuation of study was inconsistently reported (see W60 Database errata in PH-42588/Section 16.4.2).
Definition of Completed study until Week 48 = did not answer NO to the question “Did the subject complete the study?” on the “End of study” form prior to Week 48 visit.
Definition of completed study until Week 60 = did not answer NO to the question “Did the subject complete the study?” on the “End of study” form prior to Week 60 visit.
Number of subjects enrolled is the number of subjects who signed informed consent.
Source: PH-42589/Table 14.1.1/8, PH-42588/Table 14.1.1/8

日本人集団

48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳を表 2.7.3.A.2-2 に示す。

日本人集団では、計 151 例がスクリーニングを受け、98 例が無作為割付けされた。このうち、治験薬投与を受けなかった HDq12 群の 1 例を除く 97 例が FAS 及び SAF に含まれた。

91 例が 48 週目までの試験期間を完了した。試験の中止理由に群間で明らかな違いは認められなかった。被験者の内訳は全体集団とおおむね同様であった。また、90 例が 60 週目までの試験期間を完了した。60 週目までの期間で 48 週目以降に試験を中止した被験者は HDq12 群の 1 例のみ〔治験責任（分担）医師の判断による中止〕であった。

表 2.7.3.A.2-2　48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳（PULSAR 試験、48 週及び 60 週、日本人集団、組入れられた全被験者）

	2q8	HDq12	HDq16	All HD	Total
Enrolled, n					151
Randomized, n (%)	33 (100%)	32 (100%)	33 (100%)	65 (100%)	98 (100%)
Treated, n (%)	33 (100%)	31 (96.9%)	33 (100%)	64 (98.5%)	97 (99.0%)
Week 48					
Completed study until week 48, n (%)	31 (93.9%)	28 (87.5%)	32 (97.0%)	60 (92.3%)	91 (92.9%)
Unknown if completed study until Week 48 [a], n (%)	0	0	0	0	0
Did not complete study until week 48, n (%)	2 (6.1%)	4 (12.5%)	1 (3.0%)	5 (7.7%)	7 (7.1%)
Primary reason [b]					
Adverse event	0	1 (3.1%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Physician decision	0	1 (3.1%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Non-compliance with study treatment	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (3.1%)	2 (2.0%)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
Technical problems	0	0	0	0	0
Logistical problems	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (3.1%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Wish for pregnancy	0	0	0	0	0
Death	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
Other	0	0	0	0	0
COVID-19 pandemic	0	0	0	0	0
Subject decision: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Physician decision: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Logistical reason: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Other: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Week 60					
Completed study until Week 60, n (%)	31 (93.9%)	27 (84.4%)	32 (97.0%)	59 (90.8%)	90 (91.8%)
Unknown if completed study until Week 60 [c], n (%)	0	0	0	0	0
Did not complete study until Week 60, n (%)	2 (6.1%)	5 (15.6%)	1 (3.0%)	6 (9.2%)	8 (8.2%)
Primary reason [d]					
Adverse event	0	1 (3.1%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Physician decision	0	2 (6.3%)	0	2 (3.1%)	2 (2.0%)
Non-compliance with study treatment	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	1 (3.1%)	1 (3.0%)	2 (3.1%)	2 (2.0%)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
Technical problems	0	0	0	0	0
Logistical problems	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (3.1%)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Wish for pregnancy	0	0	0	0	0
Death	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
Other	0	0	0	0	0

	2q8	HDq12	HDq16	All HD	Total
COVID-19 pandemic	0	0	0	0	0
Subject decision: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Physician decision: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Logistical reason: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0
Other: COVID-19 pandemic related	0	0	0	0	0

See Definition of terms for description of treatment arms.
COVID-19 = Coronavirus Disease 2019
a Based on the Week 48 database, participants who had missing Week 48 information (i.e. they neither discontinued during Week 48 time frame, nor had Week 48 visit performed or marked as not done) were summarized as “Unknown if completed study until Week 48” (see W48 Database errata in PH-42589/Section 16.4.2).
b For some participants the reason for premature discontinuation of study was inconsistently reported (see W48 Database errata in PH-42589/Section 16.4.2).
c Based on the Week 60 database, participants who had missing Week 60 information (i.e. they neither discontinued during Week 60 time frame, nor had Week 60 visit performed or marked as not done) were summarized as “Unknown if completed study until Week 60” (see W60 Database errata in PH-42588/Section 16.4.2).
d For some participants the reason for premature discontinuation of study was inconsistently reported (see W60 Database errata in PH-42588/Section 16.4.2).
Definition of Completed study until Week 48 = did not answer NO to the question “Did the subject complete the study?” on the “End of study” form prior to Week 48 visit.
Definition of completed study until Week 60 = did not answer NO to the question “Did the subject complete the study?” on the “End of study” form prior to Week 60 visit.
Number of subjects enrolled is the number of subjects who signed informed consent.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.1/8, 20968_JP_60wk/Table 14.1.1/8

2.7.3.A.2.1.1.2　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.3.A.2-3 に示す。

年齢、性別、人種及び民族を含む人口統計学的特性は、群間でおおむね同様であった。

表 2.7.3.A.2-3 人口統計学的特性（PULSAR 試験、FAS）

	2q8 N = 336 (100%)	**HDq12** N = 335 (100%)	**HDq16** N = 338 (100%)	**All HD** N = 673 (100%)	**Total** N = 1009 (100%)
Sex, n (%)					
Female	188 (56.0%)	182 (54.3%)	180 (53.3%)	362 (53.8%)	550 (54.5%)
Male	148 (44.0%)	153 (45.7%)	158 (46.7%)	311 (46.2%)	459 (45.5%)
Race, n (%)					
Asian	83 (24.7%)	74 (22.1%)	77 (22.8%)	151 (22.4%)	234 (23.2%)
Chinese	40 (11.9%)	31 (9.3%)	31 (9.2%)	62 (9.2%)	102 (10.1%)
Japanese	34 (10.1%)	31 (9.3%)	33 (9.8%)	64 (9.5%)	98 (9.7%)
Korean	9 (2.7%)	11 (3.3%)	12 (3.6%)	23 (3.4%)	32 (3.2%)
Other	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Black or African American	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	4 (0.4%)
White	249 (74.1%)	256 (76.4%)	260 (76.9%)	516 (76.7%)	765 (75.8%)
Not reported	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	5 (0.5%)
Multiple	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	12 (3.6%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)	16 (2.4%)	28 (2.8%)
Not Hispanic or Latino	322 (95.8%)	322 (96.1%)	326 (96.4%)	648 (96.3%)	970 (96.1%)
Not reported	2 (0.6%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	9 (1.3%)	11 (1.1%)
Age (years)					
Mean (SD)	74.2 (8.8)	74.7 (7.9)	74.5 (8.5)	74.6 (8.2)	74.5 (8.4)
Median	74.0	75.0	75.0	75.0	75.0
Min, Max	50,96	52,93	53,95	52,95	50,96
Age group (years) , n (%)					
< 65	45 (13.4%)	26 (7.8%)	43 (12.7%)	69 (10.3%)	114 (11.3%)
≥ 65 to < 75	126 (37.5%)	137 (40.9%)	124 (36.7%)	261 (38.8%)	387 (38.4%)
≥ 75 to < 80	69 (20.5%)	77 (23.0%)	66 (19.5%)	143 (21.2%)	212 (21.0%)
≥ 80 to < 85	59 (17.6%)	59 (17.6%)	66 (19.5%)	125 (18.6%)	184 (18.2%)
≥ 85	37 (11.0%)	36 (10.7%)	39 (11.5%)	75 (11.1%)	112 (11.1%)
Weight (kg)					
n	334	334	336	670	1004
Mean (SD)	76.40 (17.14)	76.81 (17.82)	75.82 (16.05)	76.31 (16.95)	76.34 (17.01)
Median	73.05	74.96	73.00	74.00	74.00
Min, Max	48.6, 145.3	38.1, 135.0	43.0, 137.1	38.1, 137.1	38.1, 145.3
Body mass index (kg/m^2)					
n	332	333	334	667	999
Mean (SD)	27.97 (5.15)	27.71 (5.28)	27.26 (5.00)	27.48 (5.14)	27.64 (5.15)
Median	27.00	27.10	26.25	26.60	26.70
Min, Max	18.8, 44.3	16.0, 48.3	17.3, 53.5	16.0, 53.5	16.0, 53.5
Fellow eye with history of wet AMD, n (%)					
No	321 (95.5%)	324 (96.7%)	326 (96.4%)	650 (96.6%)	971 (96.2%)
Yes	15 (4.5%)	11 (3.3%)	12 (3.6%)	23 (3.4%)	38 (3.8%)

See Definition of terms for description of treatment arms.
AMD = age-related macular degeneration, SD = standard deviation
Source: PH-42589/Table 14.1.2/1

日本人集団

人口統計学的特性を表 2.7.3.A.2-4 に示す。

日本人集団における人口統計学的特性は、群間でおおむね同様であった。日本人集団の男性の割合（77.3%）は全体集団（45.5%）と比べ高く、日本人集団の体重及び体格指数（BMI）の平均値（それぞれ 63.16kg、23.99kg/m^2）は全体集団（76.34kg、27.64kg/m^2）と比べ低かった。

表 2.7.3.A.2-4　人口統計学的特性（PULSAR 試験、日本人集団、FAS）

	2q8 N = 33 (100%)	HDq12 N = 31 (100%)	HDq16 N = 33 (100%)	All HD N = 64 (100%)	Total N = 97 (100%)
Sex, n (%)					
Female	9 (27.3%)	8 (25.8%)	5 (15.2%)	13 (20.3%)	22 (22.7%)
Male	24 (72.7%)	23 (74.2%)	28 (84.8%)	51 (79.7%)	75 (77.3%)
Age (years)					
Mean (SD)	71.2 (9.4)	73.8 (7.4)	74.7 (7.8)	74.3 (7.6)	73.2 (8.3)
Median	72.0	76.0	75.0	75.5	74.0
Min, Max	51, 84	56, 84	58, 89	56, 89	51, 89
Age group (years) , n (%)					
< 65	6 (18.2%)	3 (9.7%)	2 (6.1%)	5 (7.8%)	11 (11.3%)
≥ 65 to < 75	17 (51.5%)	12 (38.7%)	14 (42.4%)	26 (40.6%)	43 (44.3%)
≥ 75 to < 80	2 (6.1%)	9 (29.0%)	6 (18.2%)	15 (23.4%)	17 (17.5%)
≥ 80 to < 85	8 (24.2%)	7 (22.6%)	7 (21.2%)	14 (21.9%)	22 (22.7%)
≥ 85	0	0	4 (12.1%)	4 (6.3%)	4 (4.1%)
Weight (kg)					
n	33	31	33	64	97
Mean (SD)	62.95 (7.64)	61.09 (13.63)	65.32 (8.16)	63.27 (11.26)	63.16 (10.14)
Median	64.50	62.10	64.40	63.90	64.40
Min, Max	49.6, 77.1	38.1, 93.0	47.8, 80.4	38.1, 93.0	38.1, 93.0
Body mass index (kg/m^2)					
n	31	30	31	61	92
Mean (SD)	23.86 (1.94)	23.31 (3.92)	24.79 (2.70)	24.06 (3.41)	23.99 (2.98)
Median	23.90	22.80	24.90	24.30	24.05
Min, Max	19.7, 29.1	16.0, 32.4	20.3, 30.4	16.0, 32.4	16.0, 32.4
Fellow eye with history of wet AMD, n (%)					
No	32 (97.0%)	31 (100%)	33 (100%)	64 (100%)	96 (99.0%)
Yes	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

See Definition of terms for description of treatment arms.
AMD = age-related macular degeneration, SD = standard deviation
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.2/1

2.7.3.A.2.1.1.3　　ベースラインでの疾患特性

治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性を表 2.7.3.A.2-5 に示す。

治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性は、群間でおおむね同様であった。ベースラインの BCVA 文字数の平均値は 59.6 文字であり、73 文字以下の被験者の割合は 86.2%、60 文字未満の被験者の割合は 41.7%であった。ベースラインの治験対象眼における眼圧の平均値は 14.9mmHg であった（PH-42589/Table 14.1.2/4）。ベースラインでポリープ状脈絡膜血管症（PCV）を有する被験者の割合は 14.0%であった。

表 2.7.3.A.2-5　治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性（PULSAR 試験、FAS）

	2q8 N = 336 (100%)	HDq12 N = 335 (100%)	HDq16 N = 338 (100%)	All HD N = 673 (100%)	Total N = 1009 (100%)
BCVA (ETDRS letters score)					
Mean (SD)	58.9 (14.0)	59.9 (13.4)	60.0 (12.4)	59.9 (12.9)	59.6 (13.3)
Median	62.0	62.0	61.0	62.0	62.0
Min, Max	24, 78	24, 78	24, 78	24, 78	24, 78
Categorized BCVA, n (%)					
≤ 73 ETDRS letters score	287 (85.4%)	293 (87.5%)	290 (85.8%)	583 (86.6%)	870 (86.2%)
> 73 ETDRS letters score	49 (14.6%)	42 (12.5%)	48 (14.2%)	90 (13.4%)	139 (13.8%)
< 60 ETDRS letters score [a]	136 (40.5%)	141 (42.1%)	144 (42.6%)	285 (42.3%)	421 (41.7%)
≥ 60 ETDRS letters score [a]	200 (59.5%)	194 (57.9%)	194 (57.4%)	388 (57.7%)	588 (58.3%)
Geographic atrophy (as per reading center), n (%)					
No	328 (97.6%)	326 (97.3%)	326 (96.4%)	652 (96.9%)	980 (97.1%)
Yes	3 (0.9%)	3 (0.9%)	6 (1.8%)	9 (1.3%)	12 (1.2%)
Not available	5 (1.5%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)	17 (1.7%)
Polypoidal choroidal vascularization (as per reading center) [b], n (%)					
No	53 (15.8%)	54 (16.1%)	46 (13.6%)	100 (14.9%)	153 (15.2%)
Yes	54 (16.1%)	45 (13.4%)	42 (12.4%)	87 (12.9%)	141 (14.0%)
Not available	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	3 (0.3%)
Missing	228 (67.9%)	234 (69.9%)	250 (74.0%)	484 (71.9%)	712 (70.6%)
Central subfield retinal thickness (μm, as per reading center)					
n	335	335	336	671	1006
Mean (SD)	367.1 (133.6)	370.3 (123.7)	370.7 (132.7)	370.5 (128.2)	369.3 (130.0)
Median	343.0	348.0	340.0	345.0	344.0
Min, Max	142, 1116	151, 840	144, 913	144, 913	142, 1116
Choroidal neovascularization size (mm², as per reading center)					
n	336	335	337	672	1008
Mean (SD)	6.3593 (5.0394)	5.9768 (4.8306)	6.5459 (5.5315)	6.2622 (5.1979)	6.2946 (5.1433)
Median	4.9970	4.8990	4.6980	4.8660	4.8885
Min, Max	0.148, 24.129	0.115, 30.023	0.000, 28.650	0.000, 30.023	0.000, 30.023
Total lesion area (mm², as per reading center)					
n	336	335	336	671	1007
Mean (SD)	6.8647 (5.4145)	6.3820 (5.0664)	6.8814 (5.6514)	6.6321 (5.3691)	6.7097 (5.3827)
Median	5.4120	5.0260	5.0685	5.0320	5.2080
Min, Max	0.148, 27.409	0.185, 30.023	0.180, 28.650	0.180, 30.023	0.148, 30.023
Choroidal neovascularization classification (as per reading center) [c], n (%)					
CNV less than 50% of lesion	0	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.2%)
Predominantly classic	71 (21.1%)	71 (21.2%)	67 (19.8%)	138 (20.5%)	209 (20.7%)
Minimally classic	61 (18.2%)	56 (16.7%)	68 (20.1%)	124 (18.4%)	185 (18.3%)
Occult only	192 (57.1%)	197 (58.8%)	186 (55.0%)	383 (56.9%)	575 (57.0%)
RAP	5 (1.5%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	9 (1.3%)	14 (1.4%)
PCV	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (0.6%)	6 (0.6%)
Cannot grade	0	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Not applicable	5 (1.5%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)	17 (1.7%)
NEI-VFQ-25 total score					
n	317	321	316	637	954
Mean (SD)	77.8082 (14.4206)	76.3575 (15.1213)	77.6670 (15.3980)	77.0071 (15.2613)	77.2733 (14.9843)
Median	80.4545	79.5076	81.8485	80.6439	80.5152
Min, Max	36.9167, 99.4318	24.2083, 98.1818	16.1667, 98.1818	16.1667, 98.1818	16.1667, 99.4318

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CNV = choroidal neovascularization, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FA = fluorescein angiography, FP = fundus photography, ICGA = indocyanine green angiography, IXRS = interactive response system, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, PCV = polypoidal choroidal vascularization, RAP = retinal angiomatous proliferation, SD = standard deviation
a　Baseline categories per CRF used for analyses; 16 participants in the FAS were stratified differently, based on the site's data entry into IXRS at the screening visit (see Database errata in Section 16.4.2).
b　PCV was diagnosed and characterized by ICGA measurements, which were optional and performed only at sites with the appropriate equipment.
c　CNV was evaluated using FA/FP.
Source: PH-42589/Table 14.1.2/4

日本人集団

治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性を表 2.7.3.A.2-6 に示す。

日本人集団の治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性は、群間でおおむね同様であった。ベースラインの BCVA 文字数の平均値は 60.5 文字であり、73 文字以下の被験者の割合は 84.5%、60 文字未満の被験者の割合は 38.1%であった。ベースラインの治験対象眼における眼圧の平均値は 14.0mmHg であった（20968_JP_48wk/Table 14.1.2/4）。ベースラインで PCV を有する被験者の割合は 44.3%であり、全体集団（14.0%）と比べ高かった。これは日本人における nAMD を有する患者集団での傾向と同様であった（2.5.1.1.1）。

表 2.7.3.A.2-6　治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性（PULSAR 試験、日本人集団、FAS）

	2q8 N = 33 (100%)	**HDq12** N = 31 (100%)	**HDq16** N = 33 (100%)	**All HD** N = 64 (100%)	**Total** N = 97 (100%)
BCVA (ETDRS letters score)					
Mean (SD)	60.6 (14.6)	61.5 (12.8)	59.5 (12.7)	60.5 (12.7)	60.5 (13.3)
Median	64.0	65.0	63.0	63.5	64.0
Min, Max	26, 77	32, 76	31, 77	31, 77	26, 77
Categorized BCVA [a], n (%)					
≤ 73 ETDRS letters score	25 (75.8%)	28 (90.3%)	29 (87.9%)	57 (89.1%)	82 (84.5%)
> 73 ETDRS letters score	8 (24.2%)	3 (9.7%)	4 (12.1%)	7 (10.9%)	15 (15.5%)
< 60 ETDRS letters score [a]	12 (36.4%)	12 (38.7%)	13 (39.4%)	25 (39.1%)	37 (38.1%)
≥ 60 ETDRS letters score [a]	21 (63.6%)	19 (61.3%)	20 (60.6%)	39 (60.9%)	60 (61.9%)
Geographic atrophy (as per reading center), n (%)					
No	33 (100%)	30 (96.8%)	31 (93.9%)	61 (95.3%)	94 (96.9%)
Yes	0	0	0	0	0
Not available	0	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (4.7%)	3 (3.1%)
Polypoidal choroidal vascularization (as per reading center) [b], n (%)					
No	8 (24.2%)	9 (29.0%)	11 (33.3%)	20 (31.3%)	28 (28.9%)
Yes	15 (45.5%)	14 (45.2%)	14 (42.4%)	28 (43.8%)	43 (44.3%)
Not available	0	1 (3.2%)	0	1 (1.6%)	1 (1.0%)
Missing	10 (30.3%)	7 (22.6%)	8 (24.2%)	15 (23.4%)	25 (25.8%)
Central subfield retinal thickness (μm, as per reading center)					
n	33	31	33	64	97
Mean (SD)	320.3 (111.7)	348.5 (112.0)	341.6 (86.7)	344.9 (99.0)	336.6 (103.6)
Median	289.0	317.0	325.0	321.0	310.0
Min, Max	196, 607	181, 709	204, 529	181, 709	181, 709
Choroidal neovascularization size (mm^2, as per reading center)					
n	33	31	33	64	97
Mean (SD)	5.3294 (4.0238)	6.0952 (5.5630)	5.5489 (5.1119)	5.8135 (5.2996)	5.6488 (4.8868)
Median	3.6470	4.7520	3.8780	4.0780	3.8890
Min, Max	0.395, 13.508	0.115, 24.295	0.522, 19.885	0.115, 24.295	0.115, 24.295
Total lesion area (mm^2, as per reading center)					
n	33	31	33	64	97
Mean (SD)	5.6891 (4.4714)	6.5480 (5.9674)	5.7721 (5.1668)	6.1479 (5.5380)	5.9918 (5.1807)
Median	3.8480	4.7520	4.0120	4.2100	4.0650
Min, Max	0.667, 17.645	0.195, 24.295	0.786, 19.885	0.195, 24.295	0.195, 24.295
Choroidal neovascularization classification (as per reading center) [c], n (%)					
CNV less than 50% of lesion	0	0	0	0	0
Predominantly classic	4 (12.1%)	3 (9.7%)	3 (9.1%)	6 (9.4%)	10 (10.3%)
Minimally classic	6 (18.2%)	7 (22.6%)	5 (15.2%)	12 (18.8%)	18 (18.6%)
Occult only	21 (63.6%)	19 (61.3%)	21 (63.6%)	40 (62.5%)	61 (62.9%)
RAP	1 (3.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
PCV	1 (3.0%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (4.7%)	4 (4.1%)
Cannot grade	0	0	0	0	0
Not applicable	0	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (4.7%)	3 (3.1%)

	2q8 N = 33 (100%)	HDq12 N = 31 (100%)	HDq16 N = 33 (100%)	All HD N = 64 (100%)	Total N = 97 (100%)
NEI-VFQ-25 total score					
n	33	31	33	64	97
Mean (SD)	74.5191 (14.9805)	79.3440 (9.3254)	78.4324 (13.9386)	78.8739 (11.8451)	77.3924 (13.0837)
Median	75.7955	80.1515	81.5909	80.7765	80.0758
Min, Max	39.4167, 97.6136	58.3750, 93.5000	31.5000, 96.3636	31.5000, 96.3636	31.5000, 97.6136

See Definition of terms for description of treatment arms.

BCVA = best corrected visual acuity, CNV = choroidal neovascularization, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FA = fluorescein angiography, FP = fundus photography, ICGA = indocyanine green angiography, IXRS = interactive response system, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, PCV = polypoidal choroidal vascularization, RAP = retinal angiomatous proliferation, SD = standard deviation

a　Baseline categories per CRF used for analyses; 16 participants in the FAS were stratified differently, based on the site's data entry into IXRS at the screening visit (see Database errata in Section 16.4.2).

b　PCV was diagnosed and characterized by ICGA measurements, which were optional and performed only at sites with the appropriate equipment.

c　CNV was evaluated using FA/FP.

Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.2/4

2.7.3.A.2.1.1.4　　治験薬の投与状況

SAF における 48 週目までの実薬投与回数の平均値は、2q8 群で 6.7 回、HDq12 群で 5.9 回、HDq16 群で 5.1 回であった（PH-42589/Table 14.1.4/1）。60 週目までの実薬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）。

治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合を表 2.7.3.A.2-7 に示す。

48 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群の多くが割付けられた投与間隔である 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した（HDq12 群 79.4%、HDq16 群 76.6%）。また、60 週目までの投与を完了した被験者における 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した被験者の割合は 48 週目までの結果と同様であった（HDq12 群 77.8%、HDq16 群 74.1%）。

表 2.7.3.A.2-7　治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合（PULSAR 試験、SAF のうち 48 週目及び 60 週目までの投与を完了した被験者のみ）

Figures denote number (percentage) of participants		2q8	HDq12	HDq16	All HD
Through Week 48 [a]		N = 309 (100%)	N = 316 (100%)	N = 312 (100%)	N = 628 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer [b]	-	251 (79.4%)	272 (87.2%)	523 (83.3%)
	q16 [c]	-	-	239 (76.6%)	-
Last intended dosing interval [d]	q12 or longer	-	251 (79.4%)	271 (86.9%)	522 (83.1%)
	q16	-	-	239 (76.6%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	17 (5.4%)	10 (3.2%)	27 (4.3%)
	at Week 20	-	25 (7.9%)	21 (6.7%)	46 (7.3%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	65 (20.6%)	73 (23.4%)	138 (22.0%)
	to q8	-	65 (20.6%)	40 (12.8%)	105 (16.7%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	33 (10.6%)	-
Through Week 60 [e]		N = 305 (100%)	N = 311 (100%)	N = 309 (100%)	N = 620 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer [f]	-	242 (77.8%)	264 (85.4%)	506 (81.6%)
	q16 [g]	-	-	229 (74.1%)	-
Last intended dosing interval [h]	q12 or longer	-	263 (84.6%)	278 (90.0%)	541 (87.3%)
	q16 or longer	-	134 (43.1%)	239 (77.3%)	373 (60.2%)
	q20	-	-	119 (38.5%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	17 (5.5%)	10 (3.2%)	27 (4.4%)
	at Week 20	-	25 (8.0%)	20 (6.5%)	45 (7.3%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	69 (22.2%)	80 (25.9%)	149 (24.0%)
	to q8	-	69 (22.2%)	45 (14.6%)	114 (18.4%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	35 (11.3%)	-

See Definition of terms for description of treatment arms.
Hyphen indicates categories that do not apply. Dosing for the 2q8 group was fixed at every 8 weeks after 3 initial monthly doses and the longest allowed dosing interval in the HDq12 group through Week 48 was 12 weeks.
a　Study interventions given at Week 48 or beyond are not included.
b　All subjects on q12 or q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q8 prior to Week 48.
c　All subjects on q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q12 or q8 prior to Week 48.
d　Assessed at the last visit on or before Week 48.
e　Study interventions given at Week 60 or beyond are not included.
f　All subjects on q12 or q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q8 prior to Week 60.
g　All subjects on q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q12 or q8 prior to Week 60.
h　Assessed at the last visit on or before Week 60.
Source: PH-42589/Table 14.1.4/2, PH-42588/Table 14.1.4/2

日本人集団

日本人集団（SAF）における 48 週目までの実薬投与回数の平均値は、2q8 群で 6.9 回、HDq12 群で 5.8 回、HDq16 群で 4.9 回であった（20968_JP_48wk/Table 14.1.4/1）。60 週目までの実薬投与回数の平均値は、2q8 群で 8.8 回、HDq12 群で 6.7 回、HDq16 群で 5.8 回であった（20968_JP_60wk/Table 14.1.4/1）。日本人集団における実薬投与回数は全体集団と同様であった。

治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合を表 2.7.3.A.2-8 に示す。

日本人集団の 48 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群の多くが割付けられた投与間隔である 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した（HDq12 群 82.1%、HDq16 群

93.8%）。HDq16 群では、全体集団と比べ 16 週の投与間隔を維持した被験者の割合が高かった。また、60 週目までの投与を完了した被験者における 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した被験者の割合は 48 週目までの結果と同様であった（HDq12 群 85.2%、HDq16 群 93.8%）。

表 2.7.3.A.2-8　治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合（PULSAR 試験、日本人集団、SAF のうち 48 週目及び 60 週目までの投与を完了した被験者のみ）

Figures denote number (percentage) of participants		2q8	HDq12	HDq16	All HD
Through Week 48 [a]		N = 31 (100%)	N = 28 (100%)	N = 32 (100%)	N = 60 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer [b]	-	23 (82.1%)	32 (100%)	55 (91.7%)
	q16 [c]	-	-	30 (93.8%)	-
Last intended dosing interval [d]	q12 or longer	-	23 (82.1%)	32 (100%)	55 (91.7%)
	q16	-	-	30 (93.8%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	0	0	0
	at Week 20	-	3 (10.7%)	0	3 (5.0%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	5 (17.9%)	2 (6.3%)	7 (11.7%)
	to q8	-	5 (17.9%)	0	5 (8.3%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	2 (6.3%)	-
Through Week 60 [e]		N = 31 (100%)	N = 27 (100%)	N = 32 (100%)	N = 59 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer [f]	-	23 (85.2%)	32 (100%)	55 (93.2%)
	q16 [g]	-	-	30 (93.8%)	-
Last intended dosing interval [h]	q12 or longer	-	24 (88.9%)	32 (100%)	56 (94.9%)
	q16 or longer	-	13 (48.1%)	32 (100%)	45 (76.3%)
	q20	-	-	16 (50.0%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	0	0	0
	at Week 20	-	3 (11.1%)	0	3 (5.1%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	4 (14.8%)	2 (6.3%)	6 (10.2%)
	to q8	-	4 (14.8%)	0	4 (6.8%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	2 (6.3%)	-

See Definition of terms for description of treatment arms.
Hyphen indicates categories that do not apply. Dosing for the 2q8 group was fixed at every 8 weeks after 3 initial monthly doses and the longest allowed dosing interval in the HDq12 group through Week 48 was 12 weeks.
a Study interventions given at Week 48 or beyond are not included.
b All subjects on q12 or q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q8 prior to Week 48.
c All subjects on q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q12 or q8 prior to Week 48.
d Assessed at the last visit on or before Week 48.
e Study interventions given at Week 60 or beyond are not included.
f All subjects on q12 or q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q8 prior to Week 60.
g All subjects on q16 interval for whom it was not planned to have their interval shortened to q12 or q8 prior to Week 60.
h Assessed at the last visit on or before Week 60.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.4/2, 20968_JP_60wk/Table 14.1.4/2

2.7.3.A.2.1.2　有効性の結果

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評価項目の検定結果の要約を表 2.7.3.A.2-9 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（H_{10}、H_{20}、H_{30}、H_{40}、H_{50}）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）。

以上より、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（表 2.7.3.A.1-5）、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。

有効性の各評価項目の結果の詳細を以下に示す。

表 2.7.3.A.2-9　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評価項目の検定結果の要約（PULSAR 試験、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, LS = least square, 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 Section 2.7.3.A.1.3.4.
Source: PH-42589/Table 14.2.1/1, 14.2.2/1, PH-42588/Table 14.2.2/31

2.7.3.A.2.1.2.1　主要評価項目

主要評価項目の主要解析として、ベースラインの BCVA 文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子〔地域（日本、その他の地域）、ベースラインの BCVA 文字数（60 文字未満、60 文字以上）〕を固定効果とし、ベースラインの BCVA 文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む MMRM を用いた。

48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-10 に示す。

48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、2q8 群で 7.03 文字、HDq12 群で 6.06 文字、HDq16 群で 5.89 文字であった。HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差において、両側 95%信頼区間（CI）の下限値が－4 文字を上回り、事前に規定した階層的検定手順（EP-SAP）を適用した結果（表 2.7.3.A.2-9）、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。片側検定による p 値は、HDq12 群で p＝0.0009（H_{10}）、HDq16 群で p＝0.0011（H_{30}）であった。

PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（PH-42589/Table 14.2.1/2）。

表 2.7.3.A.2-10　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
Arithmetic 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 Definition of terms for description of treatment arms.

BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, LS = least square, 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).

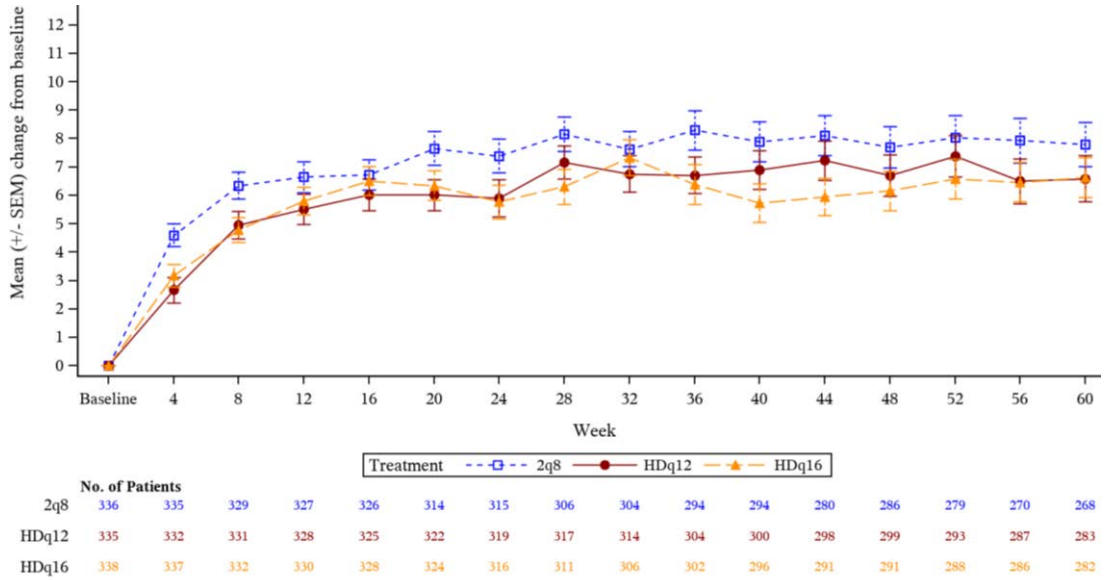
c　Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively, with two-sided 95% CIs.

Source: PH-42589/Table 14.2.1/1

BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の Observed Case（OC）を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-1 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-2 に示す。

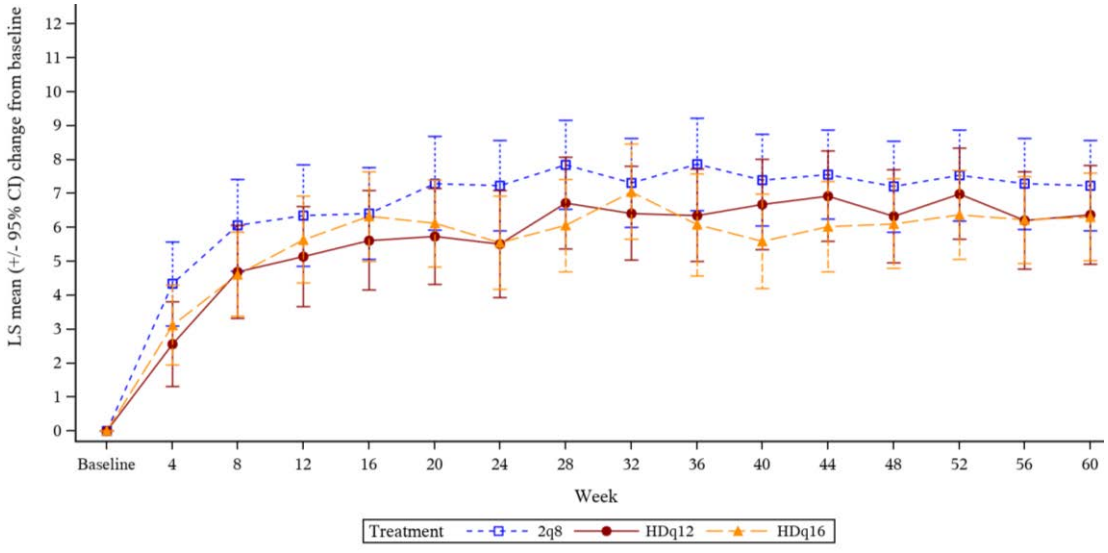
BCVA 文字数のベースラインからの平均変化量の経時的な推移は、いずれの群においてもおおむね同様であった。

図 2.7.3.A.2-1　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, ICE = intercurrent events, SEM = standard error mean
OC (observed cases) prior to ICE: observations after an ICE defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.
Source: PH-42588/Figure 14.2.1/1

図 2.7.3.A.2-2　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, LS = least squares
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 14.2.1/1.1

感度分析

FAS において、48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における 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 を感度分析として実施した（PH-42589/Table 14.2.1/3、14.2.1/4）。これらの解析結果は MMRM による主要解析の結果と一貫しており、主要解析の結果を支持する結果であった。

また、tipping point analysis の解析結果から、MMRM による主要解析での非劣性の結果が missing at random の仮定が成り立たない場合でも頑健であることが示された（PH-42589/Table 14.2.1/5）。

部分集団解析

FAS の 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における、年齢、性別、地域、民族、人種、ベースラインの BCVA 文字数及びベースラインの PCV の有無を含む部分集団解析の結果は、概して全体集団の結果と一貫し、臨床的に意味のある違いは認められなかった（PH-42589/Table 14.2.1/6～12）。

日本人集団

48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-11 に示す。

日本人集団の 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（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。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。日本人集団の 2q8 群の 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量は全体集団の結果と比べ数値的に低かったが、日本人集団で被験者数が少なかったことを考慮すると、全体集団との明らかに異なる傾向は示されなかった。

PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.1/2）。

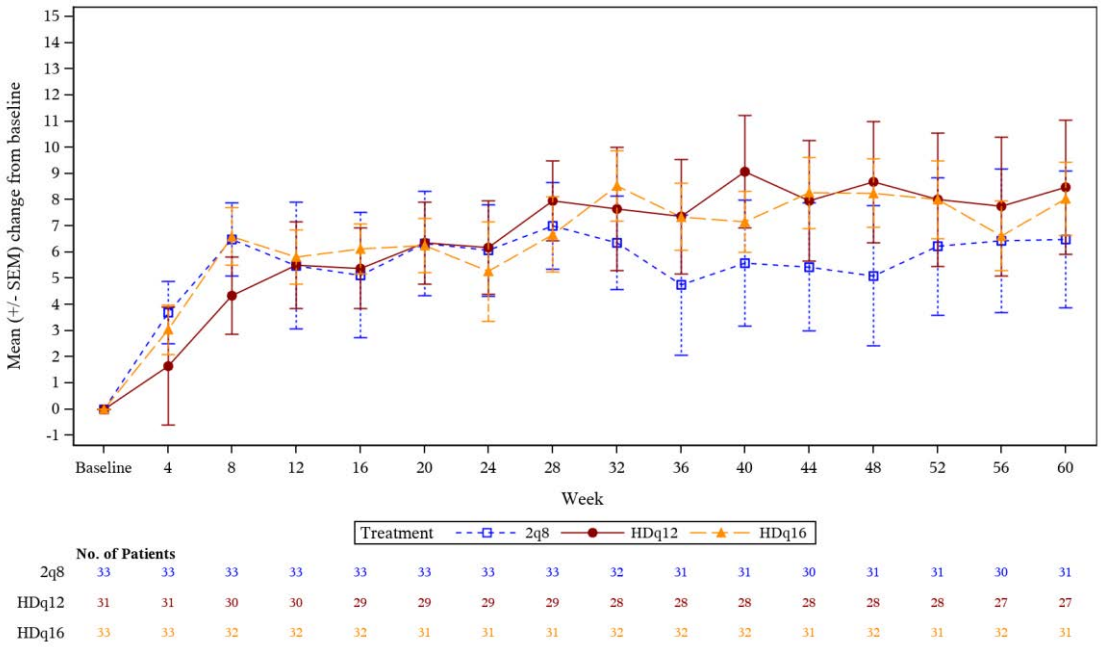
表 2.7.3.A.2-11　48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（PULSAR 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N = 33	**HDq12** N = 31	**HDq16** N = 33
Baseline mean [a]	60.6	61.5	59.5
Number of subjects with Week 48 data	31	28	32
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	5.1 (14.9)	8.7 (12.2)	8.3 (7.4)
LS mean (SE) change from baseline	4.30 (2.58)	6.14 (2.63)	7.49 (1.40)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		1.83 (-5.62, 9.29)	3.19 (-2.63, 9.00)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, LS = least square, 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: 20968_JP_48wk/Table 14.2.1/1

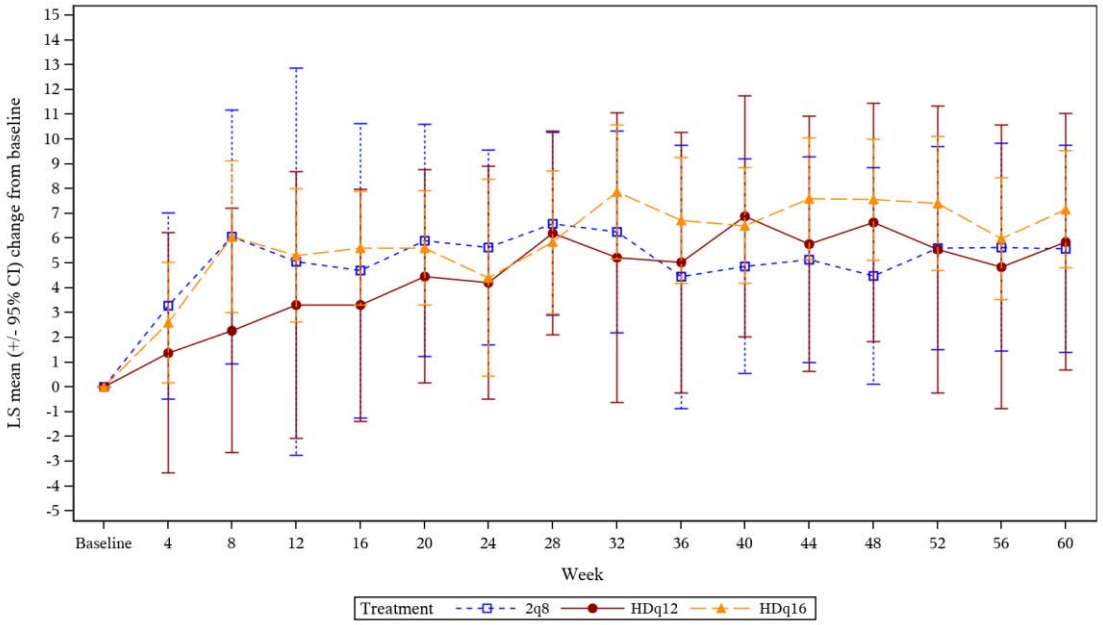
BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-3 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-4 に示す。

図 2.7.3.A.2-3　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、日本人集団、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, ICE = intercurrent events, SEM = standard error mean
OC (observed cases) prior to ICE: observations after an ICE defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.
Source: 20968_JP_60wk/Figure 14.2.1/1

図 2.7.3.A.2-4　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、日本人集団、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, LS = least squares
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: 20968_JP_60wk/Figure 14.2.1/1.1

日本人集団（FAS）において、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 LOCF を用いた ANCOVA 及び多重補完法を用いた ANCOVA の結果は、MMRM による結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.1/3、14.2.1/4）。

日本人集団（FAS）における 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量の部分集団解析の結果については、20968_JP_48wk/Table 14.2.1/6、14.2.1/7、14.2.1/9、14.2.1/10、14.2.1/11 及び 14.2.1/12 に示した。

全体集団での部分集団解析において、ベースラインの PCV の有無別による 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量は、PCV を有する被験者で PCV のない被験者と比べいずれの群においてもわずかに増加が大きく（PH-42589/Table 14.2.1/12）、この傾向は日本人集団においても同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.1/12）。ベースラインで PCV を有する被験者の割合は全体集団（14.0%）と比べ日本人集団（44.3%）で高かったが（2.7.3.A.2.1.1.3）、全体集団における PCV 有無の部分集団解析の結果から、全体集団の有効性に PCV 有無による臨床的に意味のある違いは認められず、また、全体集団と日本人集団の結果に大きな違いは認められなかったことから、PCV の有無が日本人の有効性に大きく影響したとは考えにくい。なお、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）においても、52 週目における視力を維持した被験者の割合及び BCVA スコアの変化量に、PCV の有無による明らかな違いは認められていない[1)]。

2.7.3.A.2.1.2.2　有効性の主な副次評価項目

2.7.3.A.2.1.2.2.1　60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量

60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-12 に示す。

60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）では、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差において両側 95%CI の下限値が－4 文字を上回り、事前に規定した階層的検定手順（EP-SAP）を適用した結果（表 2.7.3.A.2-9）、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。

PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（PH-42588/Table 14.2.2/32）。

表 2.7.3.A.2-12　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 Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DF = degrees of freedom, LS = least square, 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.
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/Table 14.2.2/31

BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-1 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-2 に示す。いずれの群においても、48 週目までの BCVA 文字数のベースラインからの平均変化量の増加が 60 週目まで維持された。

感度分析

FAS において、60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における LOCF を用いた ANCOVA 及び多重補完法を用いた ANCOVA を感度分析として実施した（PH-42588/Table 14.2.2/33、14.2.2/34）。これらの解析結果は MMRM による解析の結果を支持するものであった。

また、主要評価項目と同様の tipping point analysis を行った結果、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も MMRM による解析の頑健性が示された（PH-42588/Table 14.2.2/35）。

部分集団解析

FAS の 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における、年齢、性別、地域、民族、人種、ベースラインの BCVA 文字数及びベースラインの PCV の有無を含む部分集団解析の結果は、概して全体集団の結果と一貫し、臨床的に意味のある違いは認められなかった（PH-42588/Table 14.2.2/36～42）。

日本人集団

60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-13 に示す。

日本人集団の 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）において、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示されなかった。

PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（20968_JP_60wk/Table 14.2.2/32）。

表 2.7.3.A.2-13　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、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N = 33	**HDq12** N = 31	**HDq16** N = 33
Baseline mean [a]	60.6	61.5	59.5
Number of subjects with Week 60 data	31	27	31
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	6.5 (14.5)	8.5 (13.3)	8.0 (7.8)
LS mean (SE) change from baseline	5.58 (2.09)	5.86 (2.49)	7.17 (1.18)
DF		49.7	76.4
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		0.28 (-6.20, 6.76)	1.59 (-3.09, 6.27)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DF = degrees of freedom, LS = least square, 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.
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: 20968_JP_60wk/Table 14.2.2/31

BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-3 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-4 に示す。

日本人集団（FAS）において、60週目におけるBCVA文字数のベースラインからの変化量のLOCFを用いたANCOVA及び多重補完法を用いたANCOVAの結果は、MMRMによる結果と同様であった（20968_JP_60wk/Table 14.2.2/33、14.2.2/34）。

日本人集団（FAS）における60週目のBCVA文字数のベースラインからの変化量の部分集団解析の結果については、20968_JP_60wk/Table 14.2.2/36、14.2.2/37、14.2.2/39、14.2.2/40、14.2.2/41及び14.2.2/42を参照のこと。

2.7.3.A.2.1.2.2.2　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

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（LOCF）を表2.7.3.A.2-14に示す。16週目はすべての群が同一の投与回数（4週ごとの投与を3回）で治験薬投与を受けた後8週後の評価時点であることから、HDq12群及びHDq16群のデータを併合し（本剤群）、2q8群と比較した。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

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51.6%、本剤群で63.3%であった。本剤群と2q8群との群間差（両側95%CI）は11.733%（5.263%～18.204%）であり、事前に規定した階層的検定手順（EP-SAP）を適用した結果（表2.7.3.A.2-9）、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）。

表 2.7.3.A.2-14　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（PULSAR試験、LOCF、FAS）

	2q8 N = 336	HDq12 N = 335	HDq16 N = 338	All HD N = 673
Subjects who had no IRF and no SRF, Num/Den (%)	173/335 (51.6%)	205/333 (61.6%)	217/334 (65.0%)	422/667 (63.3%)
Contrast				All HD - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)				11.733 (5.263, 18.204)
CMH test [b] p-value				0.0002

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator, SRF = subretinal fluid
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data.
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　Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
b　p-value for the one-sided CMH test for superiority.
Source: PH-42589/Table 14.2.2/1

PPSを対象とした補足的解析の結果は、FASを対象とした結果と同様であった（PH-42589/Table 14.2.2/2）。

感度分析

FASにおいて、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、中間事象前のOCを用いた解析を感度分析として行った結果、LOCFを用いた結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.2/3、14.2.2/17）。

部分集団解析

FAS の 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ける、年齢、性別、地域、民族、人種、ベースラインの BCVA 文字数及びベースラインの PCV の有無を含む部分集団解析の結果は、いくつかの部分集団で被験者数が少なくばらつきがみられたものの、概して全体集団の結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.2/4～10）。

日本人集団

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（LOCF）を表 2.7.3.A.2-15 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

日本人集団における 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は、2q8 群で 66.7%、本剤群で 76.2%であった。本剤群と 2q8 群との群間差（両側 95%CI）は 9.469%（－10.147%～29.084%）であり、全体集団との明らかな違いは示されなかった。

表 2.7.3.A.2-15　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（PULSAR 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

	2q8 N = 33	**HDq12** N = 31	**HDq16** N = 33	**All HD** N = 64
Subjects who had no IRF and no SRF, Num/Den (%)	22/33 (66.7%)	19/30 (63.3%)	29/33 (87.9%)	48/63 (76.2%)
Contrast				All HD - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)				9.469 (-10.147, 29.084)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator, SRF = subretinal fluid
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data.
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　Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.2.2/1

日本人集団の PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.2/2）。また、日本人集団における FAS の中間事象前の OC を用いた結果においても、LOCF を用いた結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.2/3、14.2.2/17）。

日本人集団（FAS）における 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の部分集団解析の結果については、20968_JP_48wk/Table 14.2.2/4、14.2.2/5、14.2.2/7、14.2.2/8、14.2.2/9 及び 14.2.2/10 を参照のこと。

2.7.3.A.2.1.2.3　有効性のその他の副次評価項目（48 週目）及び探索的評価項目（60 週目）

その他の副次評価項目及び探索的評価項目はすべて記述的に解析した。その他の副次評価項目（48 週目の評価）について、探索的評価項目として評価した 60 週目の結果と合わせて以下に示す。

2.7.3.A.2.1.2.3.1　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 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 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.A.2-16 に示す。

48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合は、いずれの群においても同様であった。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.3/2）。

FAS の 60 週目までの各来院時における BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）は、2q8 群で 20 週目、HDq12 群で 28 週目、HDq16 群で 32 週目に 20%を超え、その後 60 週目までいずれの群においても同様の割合を維持した（48 週目で 20.7%～22.1%、60 週目で 23.1%～23.7%）（PH-42588/Table 14.2.3/3）。

FAS における 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（中間事象前の OC）については PH-42588/Table 14.2.3/4 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-16　48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（PULSAR 試験、LOCF、FAS）

	2q8 N = 336	**HDq12** N = 335	**HDq16** N = 338
Subjects who gained ≥ 15 letters, Num/Den (%)	74/335 (22.1%)	69/334 (20.7%)	73/337 (21.7%)
Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)		-1.748 (-7.784, 4.287)	-0.939 (-6.997, 5.119)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator, SRF = subretinal fluid
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data.
ICE were handled according to sensitivity analysis strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied on BCVA).
a　Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
Source: PH-42589/Table 14.2.3/1

日本人集団

48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.A.2-17 に示す。

日本人集団における 48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合は、いずれの群においてもおおむね同様であった。日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.3/2）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時における BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）は、2q8 群で 16 週目、HDq12 群で 28 週目、HDq16 群で 32 週目に 20%を超え、その後 HDq16 群で減少が認められたものの、おおむね 60 週目まで同様の割合を維持した（48 週目で 18.2%～22.6%、60 週目で 21.2%～25.8%）（20968_JP_60wk/Table 14.2.3/3）。

日本人集団（FAS）における 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（中間事象前の OC）については 20968_JP_60wk/Table 14.2.3/4 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-17　48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（PULSAR 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

	2q8 N = 33	**HDq12** N = 31	**HDq16** N = 33
Subjects who gained ≥ 15 letters, Num/Den (%)	7/33 (21.2%)	7/31 (22.6%)	6/33 (18.2%)
Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)		1.095 (-18.964, 21.155)	-3.243 (-22.532, 16.046)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, ICE = intercurrent events, LOCF = last observation carried forward
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data.
ICE were handled according to sensitivity analysis strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied on BCVA).
a　Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.2.3/1

2.7.3.A.2.1.2.3.2　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合

48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.A.2-18 に示す。

48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合は、いずれの群においても同様であった。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.3/6）。

FAS の 60 週目までの各来院時における BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（LOCF）は、2q8 群で 8 週目、HDq12 群で 12 週目、HDq16 群で 16 週目に 50%を超え、その後 60 週目までいずれの群においても同様の割合を維持した（48 週目で 54.3%～57.9%、60 週目で 54.6%～58.2%）（PH-42588/Table 14.2.3/7）。

FAS における 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（中間事象前の OC）については PH-42588/Table 14.2.3/8 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-18　48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（PULSAR 試験、LOCF、FAS）

	2q8 N = 336	HDq12 N = 335	HDq16 N = 338
Subjects who achieved ≥ 69 letters, Num/Den (%)	194/335 (57.9%)	190/334 (56.9%)	183/337 (54.3%)
Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)		-0.182 (-6.565, 6.200)	-2.221 (-8.435, 3.994)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, ICE = intercurrent events, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data
ICE were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied on BCVA).
a Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
Source: PH-42589/Table 14.2.3/5

日本人集団

48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.A.2-19 に示す。

日本人集団の 48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合は、2q8 群と比べ HDq12 群及び HDq16 群で数値的に高かった。日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.3/6）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時における BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（LOCF）は、すべての群で 8 週目に 50%を超え、その後わずかな減少は認められたもののいずれの群においてもおおむね 60 週目まで同様の割合を維持した（48 週目で 51.5%～61.3%、60 週目で 51.5%～57.6%）（20968_JP_60wk/Table 14.2.3/7）。

日本人集団（FAS）における 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（中間事象前の OC）については 20968_JP_60wk/Table 14.2.3/8 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-19　48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（PULSAR 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

	2q8 N = 33	HDq12 N = 31	HDq16 N = 33
Subjects who achieved ≥ 69 letters, Num/Den (%)	17/33 (51.5%)	19/31 (61.3%)	20/33 (60.6%)
Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)		11.111 (-9.413, 31.636)	11.251 (-6.149, 28.652)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, ICE = intercurrent events, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data
ICE were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied on BCVA).
a Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.2.3/5

2.7.3.A.2.1.2.3.3　48 週目及び 60 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量

48 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-20 に示す。

48 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの群においてもベースラインからの減少を示した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差において、HDq12 群及び HDq16 群で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 の結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.3/10）。

FAS の 60 週目までの各来院時における CNV 面積のベースラインからの変化量（中間事象前の OC）は、12 週目、48 週目及び 60 週目の平均値及び中央値においていずれの群においてもベースラインからの減少を示した。60 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量の平均値は、2q8 群で－3.88mm^2、HDq12 群で－3.81mm^2、HDq16 群で－3.66mm^2 であり、いずれの群においても同様であった（PH-42588/Table 14.2.3/11）。

FAS における 60 週目までの各来院時の CNV 面積のベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については PH-42588/Table 14.2.3/12 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-20　48 週目における CNV 面積（mm^2）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]	6.4	6.0	6.5
Number of subjects with Week 48 data	276	285	274
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-2.4 (5.3)	-3.5 (5.0)	-2.9 (5.3)
LS mean (SE) change from baseline	-2.43 (0.31)	-3.65 (0.28)	-2.91 (0.29)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-1.22 (-1.94, -0.51)	-0.48 (-1.22, 0.27)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CNV = choroidal neovascularization, LS = least square, SE = standard error, SD = standard deviation
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline CNV 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 CNV 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/Table 14.2.3/9

日本人集団

48 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-21 に示す。

日本人集団の 48 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの群においてもベースラインからの減少を示した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差において、HDq12 群及び HDq16 群で数値的に良好な結果が得られた。日本人集団における LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.3/10）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時における CNV 面積のベースラインからの変化量（中間事象前の OC）は、12 週目、48 週目及び 60 週目の平均値及び中央値においていずれの群においてもベースラインからの減少を示した。60 週目における CNV 面積のベースラインからの変化量の平均値は、2q8 群で－3.58mm^2、HDq12 群で－2.42mm^2、HDq16 群で－3.83mm^2 であり、HDq12 群でその他の群と比べやや減少が小さかった（20968_JP_60wk/Table 14.2.3/11）。

日本人集団（FAS）における 60 週目までの各来院時の CNV 面積のベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については 20968_JP_60wk/Table 14.2.3/12 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-21　48 週目における CNV 面積（mm^2）のベースラインからの変化量（PULSAR 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N = 33	HDq12 N = 31	HDq16 N = 33
Baseline mean [a]	5.3	6.1	5.5
Number of subjects with Week 48 data	31	25	30
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-2.3 (5.2)	-3.7 (4.5)	-2.5 (3.7)
LS mean (SE) change from baseline	-2.30 (0.92)	-3.87 (0.81)	-2.54 (0.59)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-1.56 (-4.01, 0.88)	-0.24 (-2.42, 1.94)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CNV = choroidal neovascularization, LS = least square, SE = standard error, SD = standard deviation
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline CNV 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 CNV 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: 20968_JP_48wk/Table 14.2.3/9

2.7.3.A.2.1.2.3.4　48 週目及び 60 週目における総病変面積のベースラインからの変化量

48 週目における総病変面積のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-22 に示す。

48 週目における総病変面積のベースラインからの変化量の平均値は、HDq12 群及び HDq16 群でベースラインからの減少、2q8 群でベースラインからのわずかな増加を示した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差において、HDq12 群及び HDq16 群で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 の結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.3/14）。

FAS の 60 週目までの各来院時における総病変面積のベースラインからの変化量（中間事象前の OC）は、2q8 群の 48 週目（平均値）及び HDq16 群の 24 週目（中央値）におけるわずかな増加を除き、12 週目から 60 週目までの平均値及び中央値においていずれの群においてもベースラインからの減少を示した。60 週目における総病変面積のベースラインからの変化量の平均値は、2q8 群で－0.31mm^2、HDq12 群で－0.52mm^2、HDq16 群で－0.35mm^2 であり、いずれの群においてもおおむね同様であった（PH-42588/Table 14.2.3/15）。

FAS における 60 週目までの各来院時の総病変面積のベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については PH-42588/Table 14.2.3/16 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-22　48 週目における総病変面積（mm^2）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]	6.9	6.4	6.9
Number of subjects with Week 48 data	277	285	273
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	0.1 (3.6)	-0.4 (2.9)	-0.2 (3.1)
LS mean (SE) change from baseline	0.09 (0.22)	-0.46 (0.19)	-0.35 (0.20)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-0.55 (-1.04, -0.06)	-0.44 (-0.94, 0.06)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline total lesion area 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 total lesion area 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/Table 14.2.3/13

日本人集団

48 週目における総病変面積のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-23 に示す。

日本人集団の 48 週目における総病変面積のベースラインからの変化量の平均値は、HDq12 群及び HDq16 群でベースラインからの減少、2q8 群でベースラインからの増加を示した。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差において、HDq12 群及び HDq16 群で数値的に良好な結果が得られた。日本人集団の LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.3/14）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時における総病変面積のベースラインからの変化量（中間事象前の OC）は、2q8 群の 36 週目及び 48 週目（いずれも平均値）、並び HDq16 群の 12 週目（中央値）及び 24 週目（平均値及び中央値）におけるわずかな増加を除き、12 週目から 60 週目までの平均値及び中央値においていずれの群においてもベースラインからの減少を示した。60 週目における総病変面積のベースラインからの変化量の平均値は、2q8 群で－0.08mm^2、HDq12 群で－1.05mm^2、HDq16 群で－0.51mm^2 であり、48 週目の結果と同様に HDq12 群及び HDq16 群で数値的に良好な結果が得られた（20968_JP_60wk/Table 14.2.3/15）。

日本人集団（FAS）における 60 週目までの各来院時の総病変面積のベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については 20968_JP_60wk/Table 14.2.3/16 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-23　48 週目における総病変面積（mm^2）のベースラインからの変化量（PULSAR 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N = 33	HDq12 N = 31	HDq16 N = 33
Baseline mean [a]	5.7	6.5	5.8
Number of subjects with Week 48 data	31	25	30
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	0.3 (4.7)	-1.2 (2.7)	-0.2 (1.2)
LS mean (SE) change from baseline	0.28 (0.83)	-1.01 (0.50)	-0.19 (0.21)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-1.28 (-3.22, 0.65)	-0.46 (-2.19, 1.27)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline total lesion area 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 total lesion area 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: 20968_JP_48wk/Table 14.2.3/13

2.7.3.A.2.1.2.3.5　48 週目及び 60 週目に中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合

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（LOCF）を表 2.7.3.A.2-24 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

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は、2q8 群と比べ HDq12 群及び HDq16 群で数値的に高く、2q8 群との群間差において HDq12 群及び HDq16 群で数値的に良好な結果が得られた。中間事象前の OC を用いた結果における 2q8 群との群間差（両側 95% CI）は、HDq12 群で 15.417%（7.664%～23.170%）、HDq16 群で 11.397%（3.452%～19.343%）であり、LOCF を用いた結果より HDq12 群及び HDq16 群で更に大きな差が認められた（PH-42589/Table 14.2.3/18）。

ベースライン、16 週目、48 週目及び 60 週目における中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.A.2-25 に示す。16 週目及び 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はいずれの群でも 50%以上であり、48 週目で 16 週目と比べ数値的に高かった。また、60 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いずれの群でも 70%を超え、群間で同様であった。

PPS（LOCF）及び FAS（中間事象前の OC）における 60 週目までの各来院時の中心窩領域に 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は PH-42588/Table 14.2.2/16（PPS、LOCF）及び 14.2.2/17（FAS、OC）を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-24　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（PULSAR 試験、LOCF、FAS）

	2q8 N = 336	**HDq12** N = 335	**HDq16** N = 338
Subjects who had no IRF and no SRF, Num/Den (%)	199/335 (59.4%)	236/332 (71.1%)	223/334 (66.8%)
Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)		11.725 (4.527, 18.923)	7.451 (0.142, 14.760)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, SRF = subretinal fluid
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data.
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 Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
Source: PH-42589/Table 14.2.3/17

表 2.7.3.A.2-25　ベースライン、16 週目、48 週目及び 60 週目における中心窩領域に 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）

Visit	Fluid status	**2q8** N = 336 Num/Den(%)	**HDq12** N = 335 Num/Den(%)	**HDq16** N = 338 Num/Den(%)	**All HD** N = 673 Num/Den(%)
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	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

See Definition of terms for description of treatment arms.
ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator, 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
Source: PH-42588/Table 14.2.2/15

日本人集団

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（LOCF）を表 2.7.3.A.2-26 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

日本人集団の 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は、2q8 群と比べ HDq12 群で数値的に低く、HDq16 群で数値的に高かった。中間事象前の OC を用いた結果における 2q8 群との群間差（両側 95％CI）は、HDq12 群で－10.120％（－35.123％～14.884％）、HDq16 群で 7.838％（－14.103％～29.780％）であり、LOCF を用いた結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.3/18）。

日本人集団（FAS）のベースライン、16 週目、48 週目及び 60 週目における中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.A.2-27 に示す。日本人集団（FAS）における中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合は、16 週目、48 週目及び 60 週目の各時点でいずれの群でも 60%以上であり、各時点の中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合は HDq16 群で数値的に高かった。

日本人集団の PPS（LOCF）及び FAS（中間事象前の OC）における 60 週目までの各来院時の中心窩領域に 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は 20968_JP_60wk/Table 14.2.2/16（PPS、LOCF）及び 14.2.2/17（FAS、OC）を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-26　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（PULSAR 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

	2q8 N = 33	**HDq12** N = 31	**HDq16** N = 33
Subjects who had no IRF and no SRF, Num/Den (%)	22/33 (66.7%)	18/30 (60.0%)	26/33 (78.8%)
Contrast		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Difference [a] % (two-sided 95% CI)		-6.654 (-31.136, 17.828)	12.559 (-9.127, 34.245)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, SRF = subretinal fluid
LOCF method for the last available observed value prior to ICE was carried forward to impute missing data.
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　Difference is HD groups minus 2q8 and 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.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.2.3/17

表 2.7.3.A.2-27　ベースライン、16 週目、48 週目及び 60 週目における中心窩領域に IRF 及び SRF がいずれも認められない被験者の割合（PULSAR 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

Visit	Fluid status	**2q8** N = 33 Num/Den(%)	**HDq12** N = 31 Num/Den(%)	**HDq16** N = 33 Num/Den(%)	**All HD** N = 64 Num/Den(%)
Baseline	Dry [a]	0/33	0/31	1/33 (3.0%)	1/64 (1.6%)
	Not dry [b]	33/33 (100%)	31/31 (100%)	32/33 (97.0%)	63/64 (98.4%)
	Missing or undetermined	0	0	0	0
Week 16	Dry [a]	22/33 (66.7%)	19/30 (63.3%)	29/33 (87.9%)	48/63 (76.2%)
	Not dry [b]	11/33 (33.3%)	11/30 (36.7%)	4/33 (12.1%)	15/63 (23.8%)
	Missing or undetermined	0	1	0	1
Week 48	Dry [a]	22/33 (66.7%)	18/30 (60.0%)	26/33 (78.8%)	44/63 (69.8%)
	Not dry [b]	11/33 (33.3%)	12/30 (40.0%)	7/33 (21.2%)	19/63 (30.2%)
	Missing or undetermined	0	1	0	1
Week 60	Dry [a]	24/33 (72.7%)	18/30 (60.0%)	30/33 (90.9%)	48/63 (76.2%)
	Not dry [b]	9/33 (27.3%)	12/30 (40.0%)	3/33 (9.1%)	15/63 (23.8%)
	Missing or undetermined	0	1	0	1

See Definition of terms for description of treatment arms.
ICE = intercurrent events, IRF = intraretinal fluid, LOCF = last observation carried forward, Num/Den = numerator/denominator, 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
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.2.2/15

2.7.3.A.2.1.2.3.6　48 週目及び 60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量

48 週目及び 60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-28 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

48 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの群においてもベースラインからの減少を示し、2q8 群と比べ HDq12 群及び HDq16 群で減少がより大きかった。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差において、HDq12 群及び HDq16 群で、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 の結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.3/20）。

60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの群においてもベースラインからの減少を示し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はいずれの群においても同様であった。

表 2.7.3.A.2-28　48 週目及び 60 週目における中心網膜厚（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 [a]	367.1	370.3	370.7
Week 48 (Additional secondary efficacy endpoint)			
Number of subjects with Week 48 data	273	289	282
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-126.3 (124.3)	-141.9 (120.1)	-147.1 (131.2)
LS mean (SE) change from baseline	-136.25 (4.24)	-147.37 (4.01)	-146.76 (3.76)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-11.12 (-21.06, -1.18)	-10.51 (-20.12, -0.90)
Week 60 (Exploratory efficacy endpoint)			
Number of subjects with Week 60 data	258	273	273
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-143.0 (120.9)	-149.7 (121.0)	-153.4 (134.1)
LS mean (SE) change from baseline	-154.83 (3.07)	-153.67 (3.53)	-150.69 (3.55)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for Contrast and two-sided 95% CI [c]		1.16 (-6.75, 9.07)	4.14 (-3.87, 12.14)

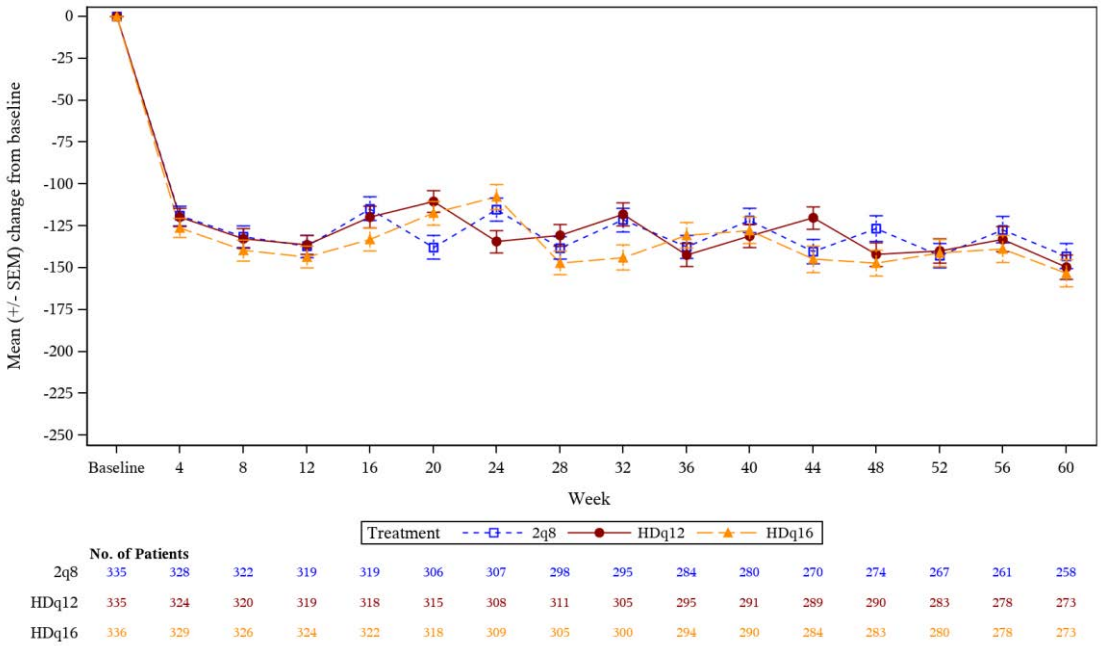
See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CST = central subfield retinal thickness, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline CST as a covariate, treatment group, visit 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 for Week 48 and Toeplitz with heterogeneity for Week 60, respectively.
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 or Week 60, respectively; 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/Table 14.2.3/19, PH-42588/Table 14.2.3/19

中心網膜厚のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-5 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-6 に示す。

中心網膜厚のベースラインからの平均変化量の経時的な推移は、いずれの群においても同様であった。

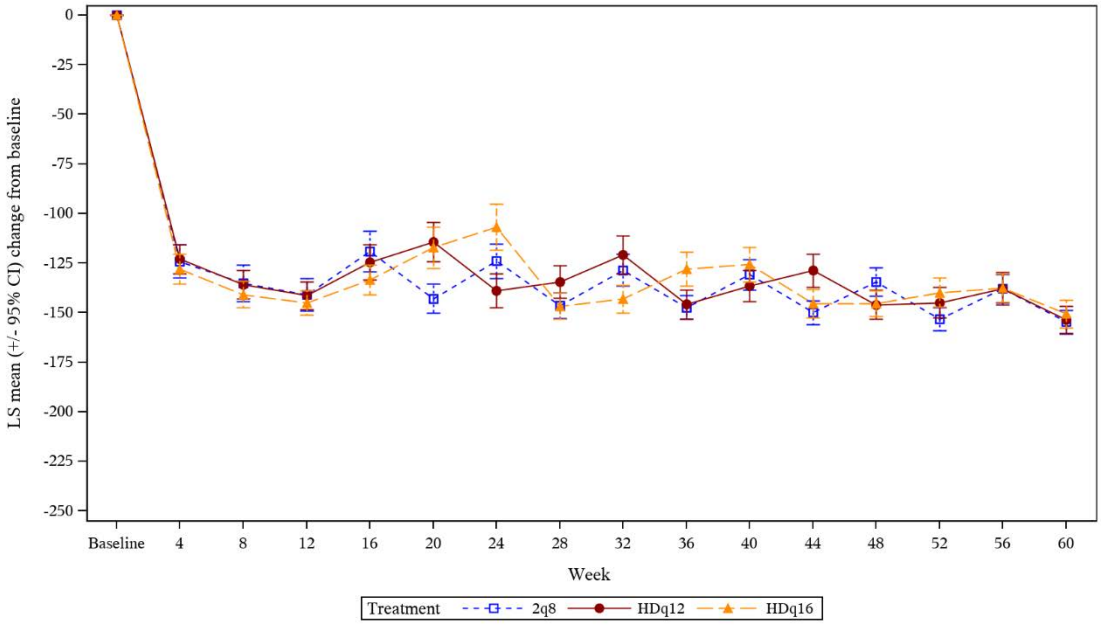
60 週目までの各来院時の中心網膜厚のベースラインからの変化量の要約統計量については PH-42588/Table 14.2.3/22（FAS、LOCF）及び 14.2.3/21（FAS、中間事象前の OC）を参照のこと。

図 2.7.3.A.2-5　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
SEM = standard error mean, OC (observed cases) prior to intercurrent events (ICE): observations after an ICE defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.
Source: PH-42588/Figure 14.2.1/4

図 2.7.3.A.2-6　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, LS = least square
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline CST 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 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: 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 14.2.1/5

日本人集団

48 週目及び 60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-29 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

日本人集団の 48 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの群においてもベースラインからの減少を示し、2q8 群と比べ HDq12 群及び HDq16 群でより減少が大きかった。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差において、HDq12 群及び HDq16 群で数値的に良好な結果が得られた。日本人集団の LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.3/20）。

日本人集団の 60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの群においてもベースラインからの減少を示し、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の 2q8 群との群間差において HDq16 群で数値的に減少が大きかった。

表 2.7.3.A.2-29　48 週目及び 60 週目における中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（PULSAR 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

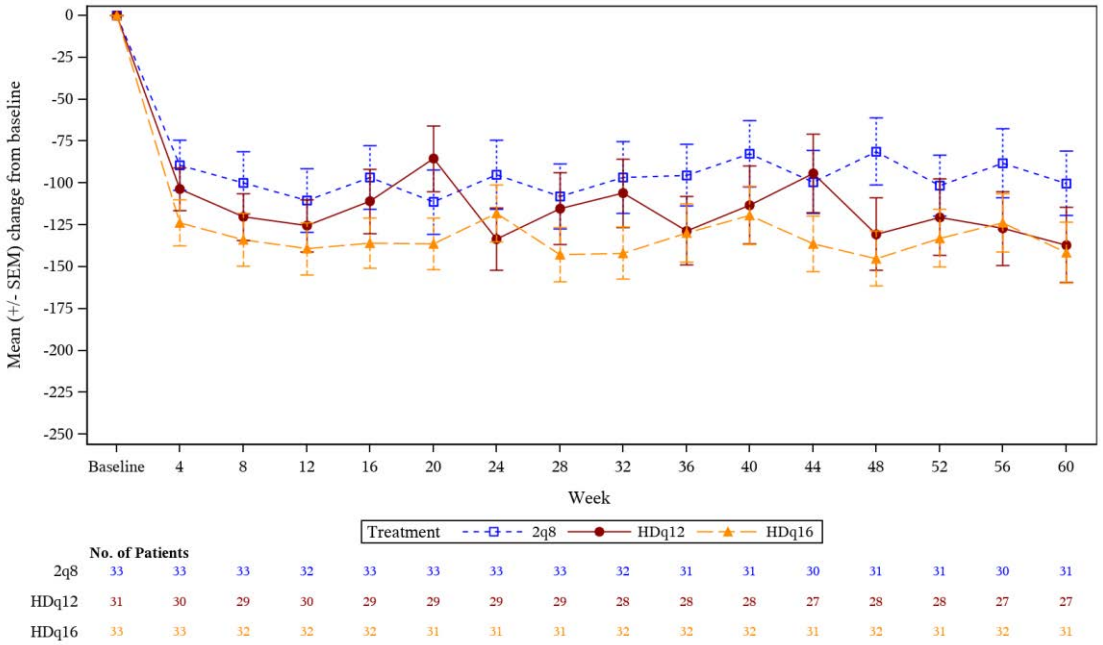
	2q8 N = 33	**HDq12** N = 31	**HDq16** N = 33
Baseline mean [a]	320.3	348.5	341.6
Week 48 (Additional secondary efficacy endpoint)			
Number of subjects with Week 48 data	31	28	32
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-81.2 (111.5)	-130.4 (113.8)	-145.1 (93.2)
LS mean (SE) change from baseline	-104.02 (10.80)	-125.12 (9.56)	-139.90 (7.46)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-21.10 (-49.81, 7.60)	-35.88 (-62.05, -9.70)
Week 60 (Exploratory efficacy endpoint)			
Number of subjects with Week 60 data	31	27	31
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-100.1 (107.9)	-137.0 (116.2)	-141.5 (100.5)
LS mean (SE) change from baseline	-123.66 (7.55)	-124.85 (8.58)	-135.16 (8.76)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for Contrast and two-sided 95% CI [c]		-1.19 (-23.95, 21.56)	-11.51 (-34.49, 11.47)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CST = central subfield retinal thickness, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (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 for Week 48 and Toeplitz with heterogeneity for Week 60, respectively.
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 or Week 60, respectively; 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: 20968_JP_48wk/Table 14.2.3/19, 20968_JP_60wk/Table 14.2.3/19

中心網膜厚のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-7 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.A.2-8 に示す。

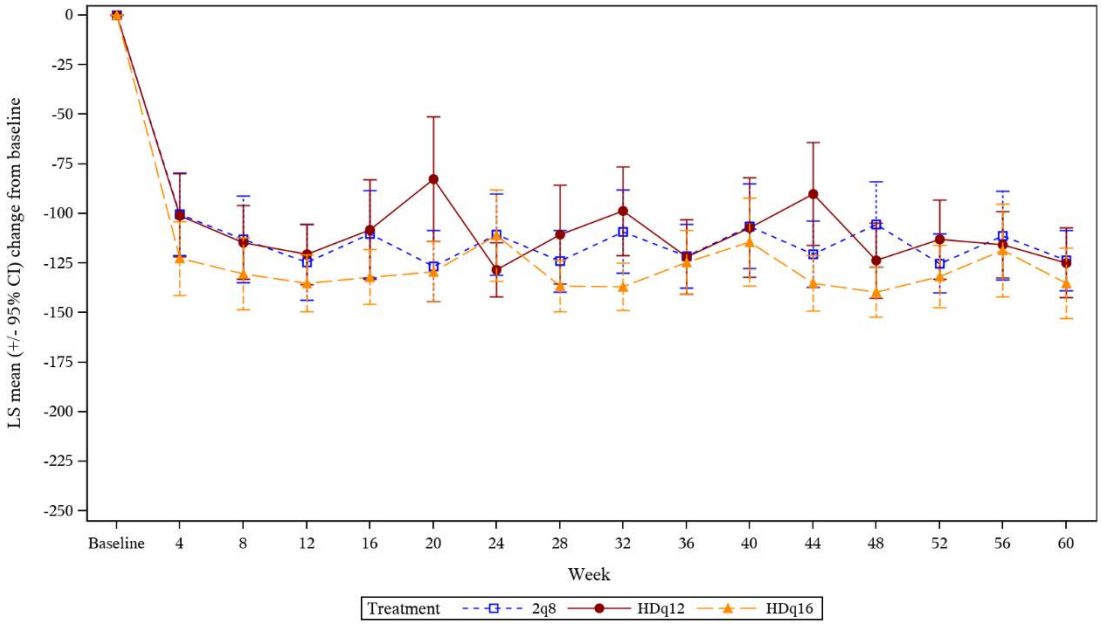
日本人集団の 60 週目までの各来院時の中心網膜厚のベースラインからの変化量の要約統計量については 20968_JP_60wk/Table 14.2.3/22（FAS、LOCF）及び 14.2.3/21（FAS、中間事象前の OC）を参照のこと。

図 2.7.3.A.2-7　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の60週目までの推移（PULSAR試験、日本人集団、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
SEM = standard error mean, OC (observed cases) prior to intercurrent events (ICE): observations after an ICE defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.
Source: 20968_JP_60wk/Figure 14.2.1/4

図 2.7.3.A.2-8　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PULSAR 試験、日本人集団、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, LS = least square
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline CST 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 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: 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: 20968_JP_60wk/Figure 14.2.1/5

2.7.3.A.2.1.2.3.7　48 週目及び 60 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量

48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-30 に示す。

48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、2q8 群と比べ HDq12 群及び HDq16 群で数値的にわずかに増加が小さかったものの、いずれの群においても改善が示された。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.3/24）。

FAS の 60 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（中間事象前の OC）は、2q8 群で 5.10 ポイント、HDq12 群で 3.65 ポイント、HDq16 群で 3.84 ポイントであり、いずれの群においても 48 週目の結果とおおむね同様であった（PH-42588/Table 14.2.3/25）。

FAS における 60 週目までの各来院時の NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については PH-42588/Table 14.2.3/26 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-30　48 週目における NEI-VFQ-25 総スコア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]	77.8	76.4	77.7
Number of subjects with Week 48 data	266	285	266
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	4.6 (11.0)	4.1 (10.4)	3.4 (10.8)
LS mean (SE) change from baseline	4.22 (0.70)	3.50 (0.70)	3.35 (0.72)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-0.72 (-2.35, 0.90)	-0.87 (-2.55, 0.80)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, LS = least square, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline NEI-VFQ-25 total score 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 NEI-VFQ-25 total score 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/Table 14.2.3/23

日本人集団

48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.A.2-31 に示す。

48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、2q8 群と比べ HDq12 群及び HDq16 群で数値的にわずかに増加が小さかったものの、いずれの群においても改善が示された。日本人集団の LOCF を用いた ANCOVA の結果は MMRM の結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.3/24）。

日本人集団（FAS）の 60 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（中間事象前の OC）は、2q8 群で 5.05 ポイント、HDq12 群で 3.30 ポイント、HDq16 群で 5.66 ポイントであった（20968_JP_60wk/Table 14.2.3/25）。

日本人集団（FAS）における 60 週目までの各来院時の NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については 20968_JP_60wk/Table 14.2.3/26 を参照のこと。

表 2.7.3.A.2-31　48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（PULSAR 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N = 33	HDq12 N = 31	HDq16 N = 33
Baseline mean [a]	74.5	79.3	78.4
Number of subjects with Week 48 data	31	28	32
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	5.6 (10.8)	2.5 (7.4)	3.7 (12.0)
LS mean (SE) change from baseline	3.92 (1.69)	3.23 (1.32)	3.89 (1.93)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-0.68 (-4.97, 3.61)	-0.03 (-5.14, 5.08)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, LS = least square, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline NEI-VFQ-25 total score 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 NEI-VFQ-25 total score 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: 20968_JP_48wk/Table 14.2.3/23

2.7.3.A.2.1.2.4　有効性のその他の探索的な評価項目

有効性の探索的な評価項目のうち「36 週目から 48 週目及び 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」、「48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上又は 10 文字以上視力改善又は低下した被験者の割合」、「48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 15 文字以上視力低下した被験者の割合」及び「60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合」の結果、更に、その他の副次評価項目である「48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合」の結果を合わせて以下に示す。

2.7.3.A.2.1.2.4.1　36 週目から 48 週目及び 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 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（中間事象前の OC）を表 2.7.3.A.2-32 に示す。

ベースラインにおける BCVA 文字数の平均値（標準偏差）は、いずれの群においても同様であった。36 週目から 48 週目及び 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は、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（2.7.3.A.2.1.2.1）と同様であった。LOCF を用いた結果は、中間事象前の OC を用いた結果と一貫していた（PH-42589/Table 14.2.4/2、PH-42588/Errata list 1 Appendix-1/Table 14.2.4/2）。

表 2.7.3.A.2-32　36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（PULSAR 試験、OC prior to ICE、FAS）

		Averaged value for period				Change from baseline			
Treatment	Visit / Period	n	Mean (SD)	Median	Min, Max	n	Mean (SD)	Median	Min, Max
2q8 (N = 336)	Baseline	336	58.94 (14.02)	62.00	24.00, 78.00				
	Average BCVA over the period from Week 36 to Week 48	299	66.88 (15.59)	72.25	10.50, 92.00	299	7.78 (11.42)	8.25	-44.75, 47.50
	Average BCVA over the period from Week 48 to Week 60	290	66.75 (16.18)	71.75	13.00, 92.75	290	7.79 (12.26)	8.00	-45.75, 52.00
HDq12 (N = 335)	Baseline	335	59.85 (13.37)	62.00	24.00, 78.00				
	Average BCVA over the period from Week 36 to Week 48	313	66.87 (15.02)	71.50	13.25, 91.00	313	6.85 (11.58)	6.25	-58.75, 46.25
	Average BCVA over the period from Week 48 to Week 60	305	66.95 (15.42)	71.25	3.75, 91.75	305	6.84 (12.40)	6.50	-68.25, 47.50
HDq16 (N = 338)	Baseline	338	60.04 (12.38)	61.00	24.00, 78.00				
	Average BCVA over the period from Week 36 to Week 48	308	66.21 (14.85)	69.75	6.75, 94.00	308	6.21 (11.14)	6.75	-43.25, 39.50
	Average BCVA over the period from Week 48 to Week 60	296	66.58 (15.23)	70.00	3.00, 92.75	296	6.39 (11.40)	6.50	-47.00, 34.00

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, ICE = intercurrent events, SD = standard deviation
OC (observed cases) prior to ICE: observations after an ICE defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.
ICE were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied on BCVA).
Source: PH-42589/Table 14.2.4/1, PH-42588/Errata list 1 Appendix-1/Table 14.2.4/1

日本人集団

36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（中間事象前の OC）を表 2.7.3.A.2-33 に示す。

日本人集団のベースラインにおける BCVA 文字数の平均値（標準偏差）は、いずれの群においても同様であった。36 週目から 48 週目及び 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は、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（2.7.3.A.2.1.2.1）と同様であった。日本人集団の LOCF を用いた結果は、日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果と同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.2.4/2、PH-42588/Errata list 1 Appendix-2/Table 14.2.4/2）。

表 2.7.3.A.2-33　36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（PULSAR 試験、日本人集団、OC prior to ICE、FAS）

		Averaged value for period				Change from baseline			
Treatment	Visit / Period	n	Mean (SD)	Median	Min, Max	n	Mean (SD)	Median	Min, Max
2q8 (N = 33)	Baseline	33	60.58 (14.59)	64.00	26.00, 77.00				
	Average BCVA over the period from Week 36 to Week 48	32	66.38 (18.73)	70.13	12.25, 92.00	32	4.75 (14.14)	8.50	-44.75, 20.00
	Average BCVA over the period from Week 48 to Week 60	31	67.23 (19.04)	73.50	16.25, 91.25	31	6.07 (14.53)	9.25	-39.75, 22.75
HDq12 (N = 31)	Baseline	31	61.52 (12.84)	65.00	32.00, 76.00				
	Average BCVA over the period from Week 36 to Week 48	28	69.45 (11.12)	71.38	32.25, 83.75	28	8.27 (11.54)	7.00	-11.75, 37.00
	Average BCVA over the period from Week 48 to Week 60	28	69.21 (11.81)	70.75	24.50, 84.75	28	8.03 (12.82)	7.88	-19.50, 39.25
HDq16 (N = 33)	Baseline	33	59.52 (12.65)	63.00	31.00, 77.00				
	Average BCVA over the period from Week 36 to Week 48	32	67.16 (13.20)	70.63	29.50, 88.75	32	7.76 (6.70)	10.00	-6.50, 20.00
	Average BCVA over the period from Week 48 to Week 60	32	67.05 (13.73)	70.00	29.75, 88.50	32	7.64 (7.32)	8.96	-11.00, 21.50

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, ICE = intercurrent events, SD = standard deviation
OC (observed cases) prior to ICE: observations after an ICE defined for the primary estimand excluded as described in the SAP.
ICE were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied on BCVA).
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.2.4/1, PH-42588/Errata list 1 Appendix-2/Table 14.2.4/1

2.7.3.A.2.1.2.4.2　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上、10 文字以上、15 文字以上の視力改善又は低下した被験者の割合

48 週目及び 60 週目に 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（LOCF）を表 2.7.3.A.2-34 に示す。

いずれの群においても、多くの被験者で視力の改善が認められ、5 文字以上視力改善した被験者の割合は 48 週目で 55.7%～63.6%、60 週目で 57.2%～64.5%であった。10 文字以上又は 15 文字以上視力改善した被験者の割合はいずれの群においても同様であった。また、5 文字以上視力低下した被験者の割合は全体的に低かった（48 週目で 11.0%～14.2%、60 週目で 10.4%～14.8%）。

表 2.7.3.A.2-34　48 週目及び 60 週目に 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（PULSAR 試験、LOCF、FAS）

		Subjects with response category, Num/Den (%)	
Response category	Treatment	Week 48	Week 60
Gained ≥ 15 letters	2q8 (N = 336)	74/335 (22.1%)	78/335 (23.3%)
	HDq12 (N = 335)	69/334 (20.7%)	79/334 (23.7%)
	HDq16 (N = 338)	73/337 (21.7%)	78/337 (23.1%)
Gained ≥ 10 letters	2q8 (N = 336)	142/335 (42.4%)	143/335 (42.7%)
	HDq12 (N = 335)	130/334 (38.9%)	137/334 (41.0%)
	HDq16 (N = 338)	130/337 (38.6%)	126/337 (37.4%)
Gained ≥ 5 letters	2q8 (N = 336)	213/335 (63.6%)	216/335 (64.5%)
	HDq12 (N = 335)	186/334 (55.7%)	191/334 (57.2%)
	HDq16 (N = 338)	196/337 (58.2%)	204/337 (60.5%)
Gained > 0 letters (any gain)	2q8 (N = 336)	255/335 (76.1%)	266/335 (79.4%)
	HDq12 (N = 335)	240/334 (71.9%)	233/334 (69.8%)
	HDq16 (N = 338)	258/337 (76.6%)	253/337 (75.1%)
Lost ≥ 5 letters	2q8 (N = 336)	37/335 (11.0%)	35/335 (10.4%)
	HDq12 (N = 335)	44/334 (13.2%)	45/334 (13.5%)
	HDq16 (N = 338)	48/337 (14.2%)	50/337 (14.8%)
Lost ≥ 10 letters	2q8 (N = 336)	21/335 (6.3%)	26/335 (7.8%)
	HDq12 (N = 335)	27/334 (8.1%)	30/334 (9.0%)
	HDq16 (N = 338)	31/337 (9.2%)	30/337 (8.9%)
Lost ≥ 15 letters	2q8 (N = 336)	14/335 (4.2%)	14/335 (4.2%)
	HDq12 (N = 335)	18/334 (5.4%)	22/334 (6.6%)
	HDq16 (N = 338)	18/337 (5.3%)	17/337 (5.0%)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, ICE = intercurrent events, LOCF = last observation carried forward
LOCF: last available observed value prior to ICE was used to impute missing data.
ICE were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied to BCVA).
Source: PH-42589/Table 14.2.4/4, PH-42588/Table 14.2.4/4

日本人集団

48 週目及び 60 週目に 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（LOCF）を表 2.7.3.A.2-35 に示す。

日本人集団において、いずれの群においても多くの被験者で視力の改善が認められ、5 文字以上視力改善した被験者の割合は 48 週目で 48.4%～69.7%、60 週目で 54.8%～75.8%であった。10 文字以上又は 15 文字以上視力改善した被験者の割合は、いずれの群においてもおおむね同様であった。また、5 文字以上視力低下した被験者の割合は全体的に低かった（48 週目で 6.1%～15.2%、60 週目で 3.0%～15.2%）。

表 2.7.3.A.2-35　48 週目及び 60 週目に 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（PULSAR 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

		Subjects with response category, Num/Den (%)	
Response category	Treatment	Week 48	Week 60
Gained ≥ 15 letters	2q8 (N = 33)	7/33 (21.2%)	8/33 (24.2%)
	HDq12 (N = 31)	7/31 (22.6%)	8/31 (25.8%)
	HDq16 (N = 33)	6/33 (18.2%)	7/33 (21.2%)
Gained ≥ 10 letters	2q8 (N = 33)	16/33 (48.5%)	17/33 (51.5%)
	HDq12 (N = 31)	13/31 (41.9%)	12/31 (38.7%)
	HDq16 (N = 33)	14/33 (42.4%)	14/33 (42.4%)
Gained ≥ 5 letters	2q8 (N = 33)	20/33 (60.6%)	25/33 (75.8%)
	HDq12 (N = 31)	15/31 (48.4%)	17/31 (54.8%)
	HDq16 (N = 33)	23/33 (69.7%)	22/33 (66.7%)
Gained > 0 letters (any gain)	2q8 (N = 33)	24/33 (72.7%)	28/33 (84.8%)
	HDq12 (N = 31)	20/31 (64.5%)	19/31 (61.3%)
	HDq16 (N = 33)	28/33 (84.8%)	25/33 (75.8%)
Lost ≥ 5 letters	2q8 (N = 33)	5/33 (15.2%)	5/33 (15.2%)
	HDq12 (N = 31)	3/31 (9.7%)	4/31 (12.9%)
	HDq16 (N = 33)	2/33 (6.1%)	1/33 (3.0%)
Lost ≥ 10 letters	2q8 (N = 33)	4/33 (12.1%)	4/33 (12.1%)
	HDq12 (N = 31)	1/31 (3.2%)	3/31 (9.7%)
	HDq16 (N = 33)	1/33 (3.0%)	1/33 (3.0%)
Lost ≥ 15 letters	2q8 (N = 33)	4/33 (12.1%)	4/33 (12.1%)
	HDq12 (N = 31)	1/31 (3.2%)	2/31 (6.5%)
	HDq16 (N = 33)	0	0

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, ICE = intercurrent events, LOCF = last observation carried forward
LOCF: last available observed value prior to ICE was used to impute missing data.
ICE were handled according to primary estimand strategy for continuous endpoints as described in Table 9-12 in Section 9.5 of the SAP (applied to BCVA).
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.2.4/4, 20968_JP_60wk/Table 14.2.4/4

2.7.3.A.3　全試験を通しての結果の比較と解析

nAMD 患者を対象に実施した本剤の検証試験は PULSAR 試験のみであり、結果の比較は実施しなかった。有効性の結果は 2.7.3.A.2 に示す。

2.7.3.A.4　推奨用法用量に関する臨床情報の解析

本剤の開発は、抗 VEGF 療法を受けている、又は抗 VEGF 療法の適応疾患である眼内増殖性血管新生疾患患者において、治療を継続する上で効果を低下させることなく IVT の投与回数を減少できる治療選択肢の必要性に基づいた。アフリベルセプト 2mg の IVT 投与の薬剤特性及び良好なリスクベネフィットプロファイルが確認されていることを考慮し、投与間隔を延長できる高用量のアフリベルセプトが提案され、高濃度の新規製剤が開発された。眼内の 1-コンパートメントモデルを用いたヒト硝子体内の遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移の薬物動態のシミュレーションにより、アフリベルセプト 8mg　IVT 投与は 2mg　IVT 投与と比較して約 20 日（半減期の 2 倍）投与間隔を延長できると予測された（2.7.2.1.8）。

国外第Ⅱ相試験である CANDELA 試験では、nAMD 患者を対象にアフリベルセプト 2mg と本剤を比較した。その結果、本剤はアフリベルセプト 2mg と比べ、試験期間を通じて 12 週間の投与間隔を維持できる被験者の割合が高く、数値的に良好な中心網膜厚の減少及び BCVA 文字数による視力の改善を示した。また、本剤投与により、その他の形態学的所見（中心窩領域に網膜滲出液がみられない、黄斑に網膜滲出液がみられない、中心窩領域及び黄斑に SRF がみられない）の改善

が認められた被験者の割合が高く、総病変面積及び CNV 面積の減少の程度は数値的に高かった（R-14236/Table 14.02.01～14.02.10）。本剤の忍容性は良好で、眼及び全身性の安全性プロファイルはアフリベルセプト 2mg と同様であり、新たな安全性シグナルは確認されなかった（R-14236/Table 14.03.01～14.03.07）。CANDELA 試験の結果より、本剤はアフリベルセプト 2mg と比較して、12 週間の投与間隔を通じてより良好な薬理作用の持続を示した。この結果は、検証試験である PULSAR 試験において評価された HDq12 群及び HDq16 群の投与レジメンを支持するものであった。

PULSAR 試験において、nAMD 患者を対象にアフリベルセプト 2mg と本剤を比較した結果、HDq12 群及び HDq16 群のいずれも、48 週間にわたり持続的な有効性を示すことが確認され、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において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された（非劣性マージン 4 文字）。48 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者（それぞれ 79.4%及び 76.6%）が、DRM 基準を満たすことなく 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した。主な副次評価項目である 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量においても、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づき HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示され、良好な結果が得られたことは主要評価項目の有効性の結果を裏付けるものであった。60 週目までの投与間隔の維持においても、48 週目までと同様の結果であった（HDq12 群 77.8%、HDq16 群 74.1%）。

また、日本人集団においても、60 週目までの有効性について全体集団との明らかな違いは示されず、48 週目及び 60 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群のより多くの被験者（48 週目で 82.1%及び 93.8%、60 週目で 85.2%及び 93.8%）が 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した。

以上より、これらの有効性の結果は、nAMD 患者の治療における本剤の以下の用法用量を支持するものであった。更に、日本人に対する本剤の用法用量を全体集団と同様とすることは可能と考え、申請用法用量を以下のとおりとした。

申請用法用量

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。

2.7.3.A.5　効果の持続、耐薬性

PULSAR 試験の結果より、本剤は、48 週目及び 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づき、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。この非劣性は、48 週目及び 60 週目まで HDq12 群及び HDq16 群のほとんどの被験者が、それぞれ 12 週間及び 16 週間の投与間隔を短縮することなく維持した状態で示された。また、日本人集団の結果も、これらの全体集団の結果との明らかな違いは示されなかった。

本剤は投与間隔を延長することで、治療に必要な注射回数を減らすことが可能であり、nAMD 患者及び医療従事者の負荷を軽減することが期待される。

なお、PULSAR 試験の結果より、本剤の治療により有効性が経時的に低下する傾向は認められなかった（図 2.7.3.A.2-1、図 2.7.3.A.2-2）。しかしながら、nAMD は時間の経過とともに悪化し、生涯にわたる管理を必要とする慢性の進行性疾患であることから、本剤は nAMD を治癒する

ものではないことに留意する必要がある。本剤の治療により効果が得られた被験者であっても、本剤の治療を中止することにより再び増悪する可能性があると考えられる。

2.7.3.A.6　有効性に関する結論

nAMD 患者を対象とした検証試験である PULSAR 試験の結果より、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において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。この非劣性は HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者が 12 週間以上の投与間隔を維持した状態で示され、48 週目までの投与回数は、2q8 群と比べ、HDq12 群及び HDq16 群で少なかった。主要評価項目以外の評価項目においても、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群と同様の有効性が示された。本剤を投与された被験者のうち、48 週目及び 60 週目までに投与間隔を 8 週間に短縮する必要があった被験者は少数であった。

主な副次評価項目である 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量においても、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づき、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示され、HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者が 60 週目まで 12 週間以上の投与間隔を維持した。また、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は、2q8 群と比べ本剤群で高く、本剤群の 2q8 群に対する優越性が示された。

日本人集団の有効性の結果は全体集団とおおむね同様であり、日本人集団における本剤の有効性について、全体集団と明らかに異なる結果を示唆するデータは示されなかった。

有効性の結論の概要

- 48 週目及び 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。この非劣性は、HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者が、割付けられたそれぞれの投与間隔である 12 週間及び 16 週間を維持した状態で示された。
- 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及び中心網膜厚の平均変化量を含む形態学的評価項目においても、本剤を 12 週間又は 16 週間の投与間隔で投与することにより、主要評価項目の結果と一貫した有効性が示された。
- 本剤におけるこれらの有効性は、アフリベルセプト 2mg の 8 週間ごとの投与と比べ、60 週目までより長い投与間隔を維持した状態（より少ない投与回数）で示された。
- PULSAR 試験の結果は、2.7.3.A.4 に示す申請用法用量を支持するものであった。
- 概して、60 週目までの有効性の結果は、48 週目までの結果と同様であった。
- 本剤は、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。

参考文献一覧

1）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）

2.7.3.B　臨床的有効性（糖尿病黄斑浮腫）の目次

略語一覧 2
用語の定義一覧 3
2.7.3.B.1 背景及び概観 4
2.7.3.B.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観 4
2.7.3.B.1.1.1　投与スケジュール、用法用量の変更 5
2.7.3.B.1.1.2　有効性の評価 7
2.7.3.B.1.2　被験者集団 7
2.7.3.B.1.3　統計学的手法 8
2.7.3.B.1.3.1　有効性の評価項目 8
2.7.3.B.1.3.2　解析対象集団 9
2.7.3.B.1.3.3　有効性の解析 9
2.7.3.B.1.3.4　階層的検定手順 10
2.7.3.B.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.B.2.1　PHOTON 試験 12
2.7.3.B.2.1.1　試験対象集団 12
2.7.3.B.2.1.2　有効性の結果 22
2.7.3.B.3 全試験を通しての結果の比較と解析 50
2.7.3.B.4 推奨用法用量に関する臨床情報の解析 50
2.7.3.B.5 効果の持続、耐薬性 51
2.7.3.B.6 有効性に関する結論 52
参考文献一覧 53

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRT/CST	central retinal thickness/ central subfield retinal thickness	中心網膜厚
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
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
EDC	electronic data capture	電子データ収集
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EP-SAP	EMA/PMDA statistical analysis plan	欧州医薬品庁及び医薬品医療機器総合機構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
FA	fluorescein angiography	蛍光眼底造影
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
G-SAP	global statistical analysis plan	国際統計解析計画
ICE	intercurrent events	中間事象
IRF	intraretinal fluid	網膜内液
IVT	intravitreal	硝子体内
IXRS/IWRS	interactive (web) response system	自動応答システム
LOCF	last observation carried forward	－
LS	least square	最小二乗
LSM	least square mean	最小二乗平均

略語	英語名称	日本語名称
MMRM	mixed model for repeated measurements	反復測定混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
NEI-VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire	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	－
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対象集団
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
SE	standard error	標準誤差
SEM	standard error mean	平均値の標準誤差
SRF	subretinal fluid	網膜下液
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

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 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（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（PHOTON 試験）
本剤群/All HD	HDq12 群と HDq16 群の併合群（PHOTON 試験）

2.7.3.B　臨床的有効性（糖尿病黄斑浮腫）

2.7.3.B.1　背景及び概観

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、糖尿病黄斑浮腫（DME）及び中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性である。DME 患者における本剤の有効性は、検証試験である国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験 21091（PHOTON 試験）の結果に基づき評価した。滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者における本剤の有効性は、検証試験である国際共同第Ⅲ相試験の試験 20968（PULSAR 試験）の結果に基づき評価した。更に、nAMD 患者を対象とした国外第Ⅱ相試験である試験 21086（CANDELA 試験）の結果を参考資料とした。2.7.3 では、適応症ごとに、DME の有効性は 2.7.3.B、nAMD の有効性は 2.7.3.A に示した。

DME 患者を対象とした検証試験である PHOTON 試験では、すべての被験者が 48 週目を完了（又は早期中止）した後に 48 週目までのデータ解析を行い、60 週目を完了（又は早期中止）した後に別途 60 週目までのデータ解析を行った。更に、96 週目ですべての被験者が本試験を完了（又は早期中止）した後にすべてのデータの解析を行うこととした。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。G-SAP は 48 週目までのデータに基づく主要解析で構成され、EP-SAP は 48 週目までのデータに加え 60 週目のデータを含む解析によって構成された。

本 2.7.3.B では、PHOTON 試験における主要評価項目を含む 48 週目までの有効性の結果を主として示し、更に本剤の有効性の評価を補完するデータとして、PHOTON 試験の 60 週目までの結果を含めた。

PHOTON 試験では、日本人及び外国人における有効性データを探索的に解析した。全体集団及び日本人集団の有効性の成績を本 2.7.3.B に示す。外国人集団の 48 週目までの解析結果は 5.3.5.1.10、60 週目までの解析結果は 5.3.5.1.13 を参照のこと。

2.7.3.B.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観

DME の有効性評価に用いた主な試験の概要を表 2.7.3.B.1-1 に、有効性に関する解析の一覧を表 2.7.3.B.1-2 に示す。

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験である PHOTON 試験は、DME 患者を対象に、本剤の硝子体内（IVT）投与の有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg と比較して検討する、多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照試験であった。本試験は、スクリーニング/ベースライン期間、投与期間及び 96 週目の試験終了来院で構成され、現在も試験を実施中である。計 658 例の被験者（2q8 群 167 例、HDq12 群 328 例、HDq16 群 163 例）に治験薬を投与した。

資料一覧（第5部添付資料へのリンク）

表 2.7.3.B.1-1　有効性評価に用いた臨床試験

試験番号/ 試験の相/ 参照項目/ 資料区分	試験目的	試験デザイン/ 投与期間	対象	投与例数	用法用量
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	有効性、 安全性、 薬物動態	無作為化、 二重遮蔽、 実薬対照/ 96 週 [a]	DME 患者	HDq12 群 328 例 HDq16 群 163 例 2q8 群 167 例 **日本人**： HDq12 群 37 例 HDq16 群 17 例 2q8 群 20 例	HDq12 群： アフリベルセプト 8mg（0.07mL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごとに IVT 投与 [b] HDq16 群： アフリベルセプト 8mg（0.07mL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 16 週ごとに IVT 投与 [b] 2q8 群： アフリベルセプト 2mg（0.05mL）を最初の 5 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに IVT 投与

a:　試験は 96 週目以降、約 1 年（60 週）延長予定。
b:　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。

表 2.7.3.B.1-2　有効性に関する解析一覧（治験総括報告書以外で実施したもの）

添付資料番号	名称・内容	試験番号	略称
5.3.5.1.7	21091 J/non-J 解析 SAP	21091	21091_JP-SAP
5.3.5.1.10	21091 J/non-J 解析結果（48wks）	21091	21091_JP_48wk
5.3.5.1.13	21091 J/non-J 解析結果（60wks）	21091	21091_JP_60wk

2.7.3.B.1.1.1　投与スケジュール、用法用量の変更

PHOTON 試験の投与スケジュールを表 2.7.3.B.1-3 に示す。

2q8 群では、アフリベルセプト 2mg を最初の 5 回は 4 週ごと、その後は投与期間を通じて 8 週ごとに投与した。HDq12 群及び HDq16 群では、本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後はそれぞれ 12 週ごと及び 16 週ごとに投与した。ただし、HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、以下に示す用法用量変更（DRM）の基準に従い、16 週目以降は投与間隔の変更を可能とした。

1年目：ベースライン～48週目

HDq12群及びHDq16群の被験者が、16週目以降に以下のDRM基準をいずれも満たす場合、投与間隔を短縮した。

- DMEの持続又は悪化による、12週目からの最高矯正視力（BCVA）文字数の10文字超の減少、かつ
- 12週目からの中心網膜厚の50μm超の増加

HDq12群及びHDq16群の被験者が16週目又は20週目にDRM基準を満たした場合、当該来院時に本剤を投与し、その後は8週ごとに本剤を投与した。HDq16群で、16週目又は20週目にはDRM基準を満たさなかったが、24週目にDRM基準を満たした被験者は、当該来院時に本剤を投与し、その後は12週ごとに本剤を投与した。

HDq12群及びHDq16群において24週目までに投与間隔が8週間隔に短縮されなかった被験者は、以降の実薬投与来院時にDRM基準を満たした場合、投与間隔を短縮した（最短8週間隔）。24週目以降、投与来院時にDRM基準を満たしたHDq12群の被験者は、当該来院時に予定どおり投与を行った後、8週ごとに本剤を投与した。投与来院時にDRM基準を満たしたHDq16群の被験者は、当該来院時に予定どおり投与を行った後、投与間隔が16週であった場合は12週ごと、投与間隔が12週であった場合は8週ごとに本剤を投与した。

2年目：52～96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DRM基準を満たした場合、投与間隔を4週ずつ短縮した（最短8週間隔）。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、投与間隔の短縮に加えて、以下のDRM基準を満たした場合、投与間隔の延長（4週ずつ）も行った。

- 12週目からのBCVA文字数の減少が5文字未満、かつ
- 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未満（又はSpectralis SD-OCTで320μm未満）

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。

表 2.7.3.B.1-3　投与スケジュール（PHOTON 試験）

Year 1

Arms	D1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48
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
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	---

See Definition of terms for description of treatment arms.
D = day, W = 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.
Source: R-14239/Section 16.1.1/Figure 2

2.7.3.B.1.1.2　有効性の評価

PHOTON 試験の有効性の評価指標の詳細については、R-14239/Section 16.1.1/Section 9.2.2 に示す。視機能の評価については、糖尿病網膜症早期治療研究（ETDRS）視力表を用いて BCVA 文字数を測定した。

2.7.3.B.1.2　被験者集団

PHOTON 試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

主な選択基準

- 18 歳以上の男性又は女性
- 1 型又は 2 型糖尿病を有するもの
- 治験対象眼に中心網膜厚が SD-OCT で 300μm 以上（又は Spectralis SD-OCT で 320μm 以上）、中心窩に及ぶ DME を有するもの
- 治験対象眼の BCVA 文字数の ETDRS 文字スコアが 78～24 文字であるもの

主な除外基準

- 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もの
- 治験対象眼に活動性の増殖性糖尿病網膜症が認められるもの
- 治験対象眼の眼圧が 25mmHg 以上のもの
- スクリーニング来院前 12 週以内に治験対象眼に抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬の IVT 投与を受けているもの

- いずれかの眼に治験薬（抗血管新生/抗 VEGF 二重特異性モノクローナル抗体、遺伝子治療など）の IVT 投与を受けたことがあるもの
- コントロール不良の血圧（収縮期血圧 160mmHg 超又は拡張期血圧 95mmHg 超と定義）があるもの
- ヘモグロビン A1C が 12%を超えるコントロール不良の糖尿病を有するもの

2.7.3.B.1.3　統計学的手法

PHOTON 試験では、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（G-SAP 及び EMA/PMDA の要件に対応した EP-SAP）を規定した。G-SAP は 48 週目までのデータに基づく主要解析で構成され、EP-SAP は 48 週目までのデータに加え 60 週目までのデータを含む解析によって構成された（2.7.3.B.1.3.4）。

2.7.3.B.1.3.1　有効性の評価項目

PHOTON 試験の 48 週目及び 60 週目までの主な有効性評価項目を以下に示す。すべての有効性の評価項目については R-14239/Section 16.1.1/Section 4.1 を参照のこと。

<u>有効性の主要評価項目</u>

- 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

<u>有効性の主な副次評価項目</u>

- 60 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（EP-SAP のみ）
- 48 週目の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

<u>有効性のその他の副次評価項目</u>

- 48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 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 文字数が 69 文字以上である被験者の割合
- 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
- 48 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量
- 48 週目に蛍光眼底造影（FA）で漏出が認められない被験者の割合
- 48 週目における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

<u>主な有効性の探索的な評価項目</u>

- 48 週目及び 60 週目に中心窩及び中心窩領域に網膜滲出液〔全液、網膜内液（IRF）及び/又は網膜下液（SRF）〕が認められない被験者の割合
- 48 週目及び 60 週目の DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合
- 36 週目から 48 週目及び 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

- 48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上又は 10 文字以上増加及び減少した被験者の割合
- 48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合
- HDq16 群において 48 週目及び 60 週目まで投与間隔が 16 週間隔以上である被験者の割合
- HDq12 群において 48 週目及び 60 週目まで投与間隔が 12 週間隔以上である被験者の割合

また、その他の副次評価項目（48 週目の評価）に設定した評価項目について、探索的評価項目として 60 週目の評価を行った。

2.7.3.B.1.3.2　解析対象集団

PHOTON 試験では有効性の主たる解析対象集団として最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS の定義は、無作為化され、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。FAS を対象とする解析は、無作為割付けされた群に基づき行った。

また、主要評価項目及び主な副次評価項目について治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした解析も行った。PPS の定義は、FAS のうち、ベースラインに 1 回及びベースライン以降に少なくとも 1 回 BCVA 文字数の測定値があり、有効性に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者とした。PPS を対象とする解析は、被験者が実際に受けた投与に基づき行った。

安全性解析対象集団（SAF）の定義は FAS と同一であり、無作為化され、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。SAF を対象とする解析は、実際に受けた投与に基づき行った。

2.7.3.B.1.3.3　有効性の解析

PHOTON 試験では、主要解析は estimand の概念に基づき行った。主たる関心のある estimand は仮想ストラテジーに基づいた。仮想ストラテジーは、すべての被験者が 48 週目まで治療を受けたと想定した上で、治療を開始したすべての被験者におけるベースラインからの変化量とした。

Estimand の構成を表 2.7.3.B.1-4 に示す。

表 2.7.3.B.1-4　Estimand の構成（PHOTON 試験）

Target population	Defined by the inclusion/exclusion criteria
Endpoint	Change from baseline to Week 48 in BCVA
Treatment condition	HD aflibercept administered HDq12 or HDq16 with option for shortening the interval based on DRM assessments, versus aflibercept 2 mg administered 2q8
Intercurrent events	The following intercurrent events which preclude observation of the BCVA at Week 48 or are deemed to have a major effect on its interpretation are handled by a hypothetical strategy: Premature discontinuation from treatment. Missed active injections without make-up injection administered at next visit. Wrong study intervention administered, i.e., sham injection instead of active injection. Use of prohibited medication. Other events which are deemed to have no major effect on its interpretation are handled by a treatment policy strategy. Shortening/extension of the dosing interval (DRM/rescue regimen) was not considered an ICE, but as part of the randomized treatment regimen. Analysis strategies are provided in section 5.6.1 of SAP.
Population-level summary	Difference in least square (LS) mean change from baseline to Week 48 in BCVA between HDq12 and 2q8 (HDq16 and 2q8) resulting from a mixed-model for repeated measurements (MMRM).

See Definition of terms for description of treatment arms.
Source: R-14239/Section 16.1.9/Section 5.6.1

主要評価項目の解析は、ベースラインの BCVA 文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子〔ベースラインの中心網膜厚（400μm 未満、400μm 以上）、過去の DME 治療、地域（日本、その他の地域）〕を固定効果とし、ベースラインの BCVA 文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いた。

補足的解析では、PPS を対象とし、上述の解析を繰り返した。

EP-SAP の主な副次評価項目の 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量は、主要評価項目と同様の estimand の概念に基づき、主要評価項目と同様のモデルで解析した。

主な副次評価項目の 48 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、ベースラインの中心網膜厚、過去の DME 治療及び地域で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法により解析した。

その他の副次評価項目は記述的に解析した。連続変数は主要評価項目と同様の MMRM により解析し、二値変数は CMH 法により解析した。

2.7.3.B.1.3.4　階層的検定手順

PHOTON 試験では、2 つの検定戦略（G-SAP 及び EP-SAP）を事前に規定した。

G-SAP 及び EP-SAP での階層的検定手順を表 2.7.3.B.1-5 に示す[a)]。

[a)] EP-SAP の階層的検定手順に基づく仮説はすべての被験者が 60 週目を完了（又は早期中止）した後に評価した。主要評価項目を含む 48 週目までの有効性評価について、60 週目完了後のデータによる再解析は実施しなかった（R-14238/Section 3.7.3.1、3.7.3.2）。

PHOTON 試験では、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において、HDq12 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性と HDq16 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性の 2 つの主要仮説を検証した。非劣性マージンは 4 文字に設定した（非劣性マージンの設定根拠は R-14239/Section 16.1.1/Section 11.1 を参照）。

更に、EP-SAP では、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（対照）に対する非劣性及び HDq16 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性を検証した（非劣性マージン 4 文字）。

もう一つの主な副次評価項目である 48 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合については、HDq12 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性及び HDq16 群の 2q8 群（対照）に対する非劣性を検証した。非劣性マージンは 15％に設定した（非劣性マージンの設定根拠は R-14239/Section 3.7.3.1.2 を参照）。

主要評価項目及び主な副次評価項目の検定全体の 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。より上位の階層にランク付けされた仮説を棄却した後にのみ、有意水準 0.025（片側）で続く下位の仮説の検定を可能とした。更なる詳細については R-14239/Section 16.1.9/Section 5.6.4 を参照のこと。

表 2.7.3.B.1-5　G-SAP 及び EP-SAP での階層的検定手順（PHOTON 試験）

	G-SAP Global Statistical Analysis Plan	**EP-SAP** EMA/PMDA Statistical Analysis Plan
PHOTON	**1.** H_{10} : Q12 BCVA Week 48 non-inferiority	**1.** H_{10} : Q12 BCVA Week 48 non-inferiority
		2. H_{20} : Q12 BCVA Week 60 non-inferiority
	2. H_{30} : Q16 BCVA Week 48 non-inferiority	**3.** H_{30} : Q16 BCVA Week 48 non-inferiority
		4. H_{40} : Q16 BCVA Week 60 non-inferiority
	3. H_{50} : Q12 DRSS Week 48 non-inferiority	**5.** H_{50} : Q12 DRSS Week 48 non-inferiority
	4. H_{60} : Q16 DRSS Week 48 non-inferiority	**6.** H_{60} : Q16 DRSS Week 48 non-inferiority
	5. H_{70} : Q12 BCVA Week 48 superiority	**7.** H_{70} : Q12 BCVA Week 48 superiority
		8. H_{80} : Q12 BCVA Week 60 superiority
	6. H_{90} : Q16 BCVA Week 48 superiority	**9.** H_{90} : Q16 BCVA Week 48 superiority
		10. H_{100} : Q16 BCVA Week 60 superiority

BCVA = best corrected visual acuity, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale, Q12 = aflibercept 8 mg administered every 12 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals, Q16 = aflibercept 8 mg administered every 16 weeks, after 3 initial injections at 4-week intervals
Source: R-14239/Section 16.1.9/Table 2

2.7.3.B.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.B.2.1　PHOTON 試験

参照項目：2.7.6.3
5.3.5.1.3 R-14239
5.3.5.1.5 R-14238

PHOTON 試験は、既承認薬であるアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与（2q8 群）と比較して、本剤を 12 週ごと（HDq12 群）及び 16 週ごと（HDq16 群）の投与間隔で投与したとき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、3 群、実薬対照試験であった（表 2.7.3.B.1-1）。HDq12 群及び HDq16 群の被験者が 16 週目以降に DRM 基準を満たした場合、DRM 基準に従い投与間隔を短縮又は延長した。すべての群で最短投与間隔は 8 週間とした（2.7.3.B.1.1.1）。

なお、中心網膜厚について、2.7.3.A 及び 2.7.3.B の図表では、それぞれ CRT 及び CST と示す。

主な選択・除外基準については 2.7.3.B.1.2 に示す。すべての有効性の結果は、R-14239/Section 5.1（48 週目まで）及び R-14238/Section 5.1[b)]（60 週目まで）に示した。日本人集団のすべての解析結果は 21091_JP_48wk（48 週目まで）及び 21091_JP_60wk（60 週目まで）に示した。

2.7.3.B.2.1.1　試験対象集団

2.7.3.B.2.1.1.1　被験者の内訳

48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳を表 2.7.3.B.2-1 に示す。

計 970 例がスクリーニングを受け、660 例（2q8 群 167 例、HDq12 群 329 例、HDq16 群 164 例）が無作為割付けされた。そのうち、治験薬投与を受けなかった 2 例（HDq12 群及び HDq16 群の各 1 例）を除く 658 例が FAS 及び SAF に含まれた（R-14239/Table 14.1.1.2）。

613 例が 48 週目までの試験期間を完了した。いずれの群においても、割合の高かった試験の中止理由は死亡及び同意撤回であった。また、596 例が 60 週目までの試験期間を完了した。60 週目までの期間の中止理由は 48 週目までの期間と同様であった。

[b)] 本 2.7.3.B における PHOTON 試験の有効性データは、以下の 2 つの治験総括報告書のデータを含めた。

(i) 有効性の主要解析を含む 48 週目までの治験総括報告書（R-14239）

(ii) 主な副次評価項目である 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量の結果を含む 60 週目までの治験総括報告書（R-14238）

表 2.7.3.B.2-1　48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳（PHOTON 試験、48 週及び 60 週、無作為化された被験者）

	2q8	HDq12	HDq16	All HD	Total
All patients randomized	167	329	164	493	660
All treated patients	167	328	163	491	658
Week 48					
Number of patients who completed Week 48	157 (94.0%)	300 (91.2%)	156 (95.1%)	456 (92.5%)	613 (92.9%)
Number of patients who discontinued prior to Week 48	10 (6.0%)	29 (8.8%)	8 (4.9%)	37 (7.5%)	47 (7.1%)
Reasons for discontinuation prior to Week 48					
Noncompliance with protocol by the subject	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)
Adverse event	0	4 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (1.0%)	5 (0.8%)
Decision by the investigator/sponsor	0	4 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (1.0%)	5 (0.8%)
Withdrawal of consent by subject	4 (2.4%)	7 (2.1%)	2 (1.2%)	9 (1.8%)	13 (2.0%)
Lost to follow-up	1 (0.6%)	5 (1.5%)	1 (0.6%)	6 (1.2%)	7 (1.1%)
Death	4 (2.4%)	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)	16 (2.4%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0
Week 60					
Number of patients who completed Week 60	155 (92.8%)	289 (87.8%)	152 (92.7%)	441 (89.5%)	596 (90.3%)
Number of patients who discontinued prior to Week 60	12 (7.2%)	40 (12.2%)	12 (7.3%)	52 (10.5%)	64 (9.7%)
Reasons for discontinuation prior to Week 60					
Noncompliance with protocol by the subject	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Adverse event	0	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)	6 (0.9%)
Decision by the investigator/sponsor	0	6 (1.8%)	2 (1.2%)	8 (1.6%)	8 (1.2%)
Withdrawal of consent by subject	4 (2.4%)	12 (3.6%)	2 (1.2%)	14 (2.8%)	18 (2.7%)
Lost to follow-up	2 (1.2%)	8 (2.4%)	2 (1.2%)	10 (2.0%)	12 (1.8%)
Death	5 (3.0%)	9 (2.7%)	4 (2.4%)	13 (2.6%)	18 (2.7%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0

See Definition of terms for description of treatment arms.
COVID-19 = Coronavirus Disease 2019
The percentage was based on the number of patients in each treatment group as denominator.
Definition of completed study until Week 48 or Week 60 = did not answer NO to the question “Did the subject complete the study?” on the “Study Completion” form prior to Week 48 or Week 60 visit.
Source: R-14239/Table 14.1.1.2, 14.1.1.3, R-14238/Table 14.1.1.3a

日本人集団

48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳を表 2.7.3.B.2-2 に示す。

日本人集団では、計 96 例がスクリーニングを受け、74 例が無作為割付けされた。このうち 74 例のすべての被験者が治験薬投与を受け、FAS 及び SAF に含まれた（21091_JP_48wk/Table 14.1.1.2-1）。

72 例が 48 週目までの試験期間を完了した。48 週目までに試験を中止した HDq12 群及び HDq16 群の各 1 例の中止理由は、それぞれ治験責任（分担）医師又は治験依頼者の判断による中止、並びに同意撤回であった。被験者の内訳は全体集団とおおむね同様であった。また、60 週目までの期間で 48 週目以降に中止した被験者はいなかった。

表 2.7.3.B.2-2　48 週目及び 60 週目までの被験者の内訳（PHOTON 試験、48 週及び 60 週目、日本人集団、無作為化された被験者）

	2q8	HDq12	HDq16	All HD	Total
All patients randomized	20	37	17	54	74
All treated patients	20	37	17	54	74
Week 48					
Number of patients who completed Week 48	20 (100%)	36 (97.3%)	16 (94.1%)	52 (96.3%)	72 (97.3%)
Number of patients who discontinued prior to Week 48	0	1 (2.7%)	1 (5.9%)	2 (3.7%)	2 (2.7%)
Reasons for discontinuation prior to Week 48					
Decision by the investigator/sponsor	0	1 (2.7%)	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Withdrawal of consent by subject	0	0	1 (5.9%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0
Week 60					
Number of patients who completed Week 60	20 (100%)	36 (97.3%)	16 (94.1%)	52 (96.3%)	72 (97.3%)
Number of patients who discontinued prior to Week 60	0	1 (2.7%)	1 (5.9%)	2 (3.7%)	2 (2.7%)
Reasons for discontinuation prior to Week 60					
Decision by the investigator/sponsor	0	1 (2.7%)	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Withdrawal of consent by subject	0	0	1 (5.9%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Due to COVID-19	0	0	0	0	0

See Definition of terms for description of treatment arms.
COVID-19 = Coronavirus Disease 2019
The percentage was based on the number of patients in each treatment group as denominator.
Definition of completed study until Week 48 or Week 60 = did not answer NO to the question “Did the subject complete the study?” on the “Study Completion” form prior to Week 48 or Week 60 visit.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.1.2-1, 14.1.1.3-1, 21091_JP_60wk/Table 14.1.1.3a-1

2.7.3.B.2.1.1.2　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.3.B.2-3 に示す。

年齢、性別、人種及び民族を含む人口統計学的特性は、群間でおおむね同様であった。

表 2.7.3.B.2-3　人口統計学的特性（PHOTON 試験、FAS）

	2q8 N=167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)	Total N=658 (100%)
Age (years)					
Mean (SD)	63.0 (9.78)	62.1 (11.13)	61.9 (9.50)	62.0 (10.61)	62.3 (10.41)
Median	64.0	63.0	62.0	63.0	63.0
Q1 : Q3	56.0 : 70.0	55.0 : 70.0	55.0 : 68.0	55.0 : 70.0	56.0 : 70.0
Min : Max	38 : 90	24 : 87	37 : 83	24 : 87	24 : 90
Age category, n (%)					
<55 years	29 (17.4%)	77 (23.5%)	38 (23.3%)	115 (23.4%)	144 (21.9%)
≥55 - <65 years	63 (37.7%)	108 (32.9%)	54 (33.1%)	162 (33.0%)	225 (34.2%)
≥65 - <75 years	54 (32.3%)	107 (32.6%)	57 (35.0%)	164 (33.4%)	218 (33.1%)
≥75 years	21 (12.6%)	36 (11.0%)	14 (8.6%)	50 (10.2%)	71 (10.8%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	31 (18.6%)	54 (16.5%)	34 (20.9%)	88 (17.9%)	119 (18.1%)
Not Hispanic or Latino	133 (79.6%)	266 (81.1%)	126 (77.3%)	392 (79.8%)	525 (79.8%)
Not Reported	3 (1.8%)	8 (2.4%)	3 (1.8%)	11 (2.2%)	14 (2.1%)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
Asian	30 (18.0%)	48 (14.6%)	23 (14.1%)	71 (14.5%)	101 (15.3%)
Black or African American	18 (10.8%)	35 (10.7%)	9 (5.5%)	44 (9.0%)	62 (9.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

	2q8 N=167 (100%)	HDq12 N=328 (100%)	HDq16 N=163 (100%)	All HD N=491 (100%)	Total N=658 (100%)
White	112 (67.1%)	231 (70.4%)	128 (78.5%)	359 (73.1%)	471 (71.6%)
Multiple	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Other	4 (2.4%)	6 (1.8%)	1 (0.6%)	7 (1.4%)	11 (1.7%)
Not Reported	3 (1.8%)	4 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (1.2%)	9 (1.4%)
Sex, n (%)					
Female	75 (44.9%)	118 (36.0%)	64 (39.3%)	182 (37.1%)	257 (39.1%)
Male	92 (55.1%)	210 (64.0%)	99 (60.7%)	309 (62.9%)	401 (60.9%)
Weight (kg)					
N	167	327	163	490	657
Mean (SD)	84.77 (20.324)	87.38 (20.810)	88.93 (20.611)	87.89 (20.736)	87.10 (20.661)
Median	82.10	85.70	86.60	86.05	85.30
Min : Max	45.4 : 144.0	40.8 : 149.0	45.9 : 167.0	40.8 : 167.0	40.8 : 167.0
Body mass index (kg/m^2)					
N	167	327	163	490	657
Mean (SD)	29.91 (6.525)	30.44 (6.156)	31.02 (6.123)	30.63 (6.145)	30.45 (6.247)
Median	28.70	29.40	30.00	29.65	29.40
Min : Max	17.7 : 48.6	17.7 : 52.1	20.1 : 58.5	17.7 : 58.5	17.7 : 58.5
Geographical region, n (%)					
Japan	20 (12.0%)	37 (11.3%)	17 (10.4%)	54 (11.0%)	74 (11.2%)
Rest of World	147 (88.0%)	291 (88.7%)	146 (89.6%)	437 (89.0%)	584 (88.8%)
Duration of diabetes (years) [a]					
N	167	327	162	489	656
Mean (SD)	15.9 (10.04)	15.1 (9.96)	15.7 (10.67)	15.3 (10.20)	15.5 (10.15)
Median	15.2	14.0	14.4	14.2	14.5
Q1 : Q3	8.9 : 21.0	7.2 : 21.3	6.3 : 22.1	6.9 : 21.3	7.2 : 21.3
Min : Max	1 : 61	0 : 51	0 : 54	0 : 54	0 : 61
Diabetes type, n (%)					
Type I	11 (6.6%)	18 (5.5%)	9 (5.5%)	27 (5.5%)	38 (5.8%)
Type II	156 (93.4%)	310 (94.5%)	154 (94.5%)	464 (94.5%)	620 (94.2%)
Insulin Dependent	83 (49.1%)	149 (45.4%)	85 (52.1%)	234 (47.7%)	317 (48.2%)
Non-Insulin Dependent	72 (43.1%)	160 (48.8%)	68 (41.7%)	228 (46.4%)	300 (45.6%)
NEI-VFQ-25 total score at baseline					
N	166	328	163	491	657
Mean (SD)	76.65 (15.889)	76.79 (17.316)	77.86 (15.578)	77.15 (16.751)	77.02 (16.527)
Median	79.62	81.41	80.79	81.40	80.64
Q1 : Q3	66.44 : 90.17	66.54 : 90.74	68.45 : 90.49	67.08 : 90.68	67.08 : 90.42
Min : Max	29.2 : 98.2	15.1 : 100.0	18.6 : 99.4	15.1 : 100.0	15.1 : 100.0

See Definition of terms for description of treatment arms.
NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, Q = quartile, SD = standard deviation
The percentage was based on the number of participants in each treatment group as denominator.
a Date of randomization – date of initial diagnosis.
Source: R-14239/Table 14.1.2.1, Errata list

日本人集団

人口統計学的特性を表 2.7.3.B.2-4 に示す。

日本人集団における人口統計学的特性は、群間でおおむね同様であった。日本人集団の体重及び体格指数（BMI）の平均値（それぞれ 66.70kg、25.54kg/m²）は、全体集団（87.10kg、30.45kg/m²）と比べ低かった。

表 2.7.3.B.2-4　人口統計学的特性（PHOTON 試験、日本人集団、FAS）

	2q8 N = 20 (100%)	**HDq12** N = 37 (100%)	**HDq16** N = 17 (100%)	**All HD** N = 54 (100%)	**Total** N = 74 (100%)
Age (years)					
Mean (SD)	65.9 (11.11)	62.5 (13.92)	65.1 (11.89)	63.3 (13.26)	64.0 (12.69)
Median	69.5	65.0	67.0	66.5	67.5
Q1 : Q3	57.5 : 75.5	53.0 : 73.0	58.0 : 73.0	53.0 : 73.0	57.0 : 74.0
Min : Max	44 : 79	35 : 83	45 : 83	35 : 83	35 : 83
Age category, n (%)					
<55 years	3 (15.0%)	10 (27.0%)	4 (23.5%)	14 (25.9%)	17 (23.0%)
≥55 - <65 years	6 (30.0%)	7 (18.9%)	2 (11.8%)	9 (16.7%)	15 (20.3%)
≥65 - <75 years	4 (20.0%)	13 (35.1%)	7 (41.2%)	20 (37.0%)	24 (32.4%)
≥75 years	7 (35.0%)	7 (18.9%)	4 (23.5%)	11 (20.4%)	18 (24.3%)
Sex, n (%)					
Female	8 (40.0%)	10 (27.0%)	8 (47.1%)	18 (33.3%)	26 (35.1%)
Male	12 (60.0%)	27 (73.0%)	9 (52.9%)	36 (66.7%)	48 (64.9%)
Weight (kg)					
N	20	37	17	54	74
Mean (SD)	65.91 (16.481)	68.88 (17.796)	62.89 (10.583)	66.99 (16.026)	66.70 (16.043)
Median	64.10	65.90	60.50	64.70	64.55
Min : Max	45.4 : 121.8	40.8 : 113.0	45.9 : 93.7	40.8 : 113.0	40.8 : 121.8
Body mass index (kg/m²)					
N	20	37	17	54	74
Mean (SD)	25.36 (4.993)	25.78 (5.040)	25.24 (2.822)	25.61 (4.441)	25.54 (4.563)
Median	25.25	23.90	24.90	24.70	25.05
Min : Max	19.7 : 42.8	18.0 : 40.1	21.1 : 31.3	18.0 : 40.1	18.0 : 42.8
Duration of diabetes (years) [a]					
N	20	36	17	53	73
Mean (SD)	15.3 (12.11)	12.3 (10.30)	10.7 (9.44)	11.8 (9.97)	12.7 (10.64)
Median	13.1	10.5	8.1	9.9	10.2
Q1 : Q3	4.2 : 24.3	4.4 : 17.2	4.4 : 14.1	4.4 : 15.3	4.4 : 18.1
Min : Max	1 : 38	1 : 51	0 : 35	0 : 51	0 : 51
Diabetes type, n (%)					
Type I	1 (5.0%)	3 (8.1%)	1 (5.9%)	4 (7.4%)	5 (6.8%)
Type II	19 (95.0%)	34 (91.9%)	16 (94.1%)	50 (92.6%)	69 (93.2%)
Insulin Dependent	7 (35.0%)	7 (18.9%)	0	7 (13.0%)	14 (18.9%)
Non-Insulin Dependent	11 (55.0%)	26 (70.3%)	15 (88.2%)	41 (75.9%)	52 (70.3%)
NEI-VFQ-25 total score at baseline					
N	20	37	17	54	74
Mean (SD)	77.79 (11.901)	74.15 (15.124)	76.00 (12.403)	74.73 (14.232)	75.56 (13.631)
Median	81.23	78.17	78.18	78.17	79.47
Q1 : Q3	68.54 : 86.74	63.86 : 87.46	66.52 : 85.76	63.86 : 85.87	64.24 : 85.87
Min : Max	50.6 : 94.7	43.0 : 94.1	54.6 : 93.0	43.0 : 94.1	43.0 : 94.7

See Definition of terms for description of treatment arms.
NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, Q = quartile, SD = standard deviation
a　Date of randomization – date of initial diagnosis.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.2.1-1

2.7.3.B.2.1.1.3　ベースラインでの疾患特性

治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性を表 2.7.3.B.2-5 に示す。

治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性は、群間でおおむね同様であった。ベースラインの BCVA 文字数の平均値は 62.5 文字であり、73 文字以下の被験者の割合が高かった（84.5%）。ベースラインの BCVA 文字数が 73 文字超の被験者の割合は、その他の群と比べ HDq12 群でやや高かった。ベースラインの中心網膜厚が 400μm 以上であった被験者の割合は 58.8%であり、各群の平均値は 449.1～460.3μm であった。糖尿病網膜症の重症度は、軽症から中等度（DRSS スコアが 43 以下）の被験者の割合が重症度の高い（DRSS スコアが 47 以上）被験者の割合より高く、HDq16 群では、軽症から中等度の被験者の割合がその他の群と比べ更にやや高かった。

表 2.7.3.B.2-5　治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性（PHOTON 試験、FAS）

			2q8 (N=167) (100%)	**HDq12** (N=328) (100%)	**HDq16** (N=163) (100%)	**All HD** (N=491) (100%)	**Total** (N=658) (100%)
BCVA (ETDRS letter score)	N		167	328	163	491	658
	Mean (SD)		61.5 (11.22)	63.6 (10.10)	61.4 (11.76)	62.9 (10.72)	62.5 (10.86)
	Median		63.0	65.0	64.0	65.0	65.0
	Q1 : Q3		54.0 : 70.0	57.0 : 72.0	55.0 : 71.0	56.0 : 71.0	56.0 : 71.0
	Min : Max		24 : 78	27 : 79	29 : 78	27 : 79	24 : 79
Baseline BCVA category	≤ 73 letters		147 (88.0%)	269 (82.0%)	140 (85.9%)	409 (83.3%)	556 (84.5%)
	> 73 letters		20 (12.0%)	59 (18.0%)	23 (14.1%)	82 (16.7%)	102 (15.5%)
CRT (μm)	N		167	327	163	490	657
	Mean (SD)		457.2 (144.00)	449.1 (127.39)	460.3 (117.84)	452.9 (124.29)	454.0 (129.48)
	Median		417.0	431.0	432.0	431.0	430.0
	Q1 : Q3		346.0 : 532.0	359.0 : 518.0	371.0 : 540.0	362.0 : 526.0	360.0 : 528.0
	Min : Max		260 : 1014	229 : 1309	255 : 926	229 : 1309	229 : 1309
	Missing		0	1	0	1	1
CRT category	per reading center [a]	< 400 μm	72 (43.1%)	134 (40.9%)	65 (39.9%)	199 (40.5%)	271 (41.2%)
		≥ 400 μm	95 (56.9%)	194 (59.1%)	98 (60.1%)	292 (59.5%)	387 (58.8%)
	per IWRS (used for stratification) [b]	< 400 μm	69 (41.3%)	138 (42.1%)	69 (42.3%)	207 (42.2%)	276 (41.9%)
		≥ 400 μm	98 (58.7%)	190 (57.9%)	94 (57.7%)	284 (57.8%)	382 (58.1%)
Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS)	10		0	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)	3 (0.5%)
	12		0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
	14		1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (0.5%)
	15		1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)
	20		3 (1.8%)	13 (4.0%)	2 (1.2%)	15 (3.1%)	18 (2.7%)
	35		66 (39.5%)	121 (36.9%)	66 (40.5%)	187 (38.1%)	253 (38.4%)
	43		34 (20.4%)	59 (18.0%)	36 (22.1%)	95 (19.3%)	129 (19.6%)
	47		17 (10.2%)	46 (14.0%)	15 (9.2%)	61 (12.4%)	78 (11.9%)
	53		22 (13.2%)	34 (10.4%)	11 (6.7%)	45 (9.2%)	67 (10.2%)
	61		9 (5.4%)	20 (6.1%)	9 (5.5%)	29 (5.9%)	38 (5.8%)
	65		4 (2.4%)	11 (3.4%)	9 (5.5%)	20 (4.1%)	24 (3.6%)
	71		1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)	4 (0.6%)
	75		0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	90 (non-gradable)		9 (5.4%)	18 (5.5%)	10 (6.1%)	28 (5.7%)	37 (5.6%)

			2q8 (N=167) (100%)	HDq12 (N=328) (100%)	HDq16 (N=163) (100%)	All HD (N=491) (100%)	Total (N=658) (100%)
Prior DME treatment n (%)	per EDC [c]	Yes	74 (44.3%)	143 (43.6%)	71 (43.6%)	214 (43.6%)	288 (43.8%)
		No	93 (55.7%)	185 (56.4%)	92 (56.4%)	277 (56.4%)	370 (56.2%)
	per IWRS (used for stratification) [d]	Yes	76 (45.5%)	149 (45.4%)	72 (44.2%)	221 (45.0%)	297 (45.1%)
		No	91 (54.5%)	179 (54.6%)	91 (55.8%)	270 (55.0%)	361 (54.9%)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale, EDC = electronic data capture, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, IWRS = interactive web response system, Q = quartile, SD = standard deviation
a Baseline values; used for subgroup analyses.
b Reflects site's entry of reading center values from screening visit into IWRS; 10 participants were stratified incorrectly, based on incorrect data entry in IWRS.
c Used for subgroup analyses.
d Reflects entry of prior DME treatment information by site into IWRS; 47 participants had data entered inconsistently between IWRS and EDC.
The percentage was based on the number of participants in each treatment group as denominator.
Source: R-14239/Table 14.1.2.3

日本人集団

治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性を表 2.7.3.B.2-6 に示す。

日本人集団の治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性は、群間でおおむね同様であった。ベースラインの BCVA 文字数の平均値は 61.6 文字であり、73 文字以下の被験者の割合が高かった（86.5%）。ベースラインの BCVA 文字数の平均値及び 73 文字超の被験者の割合は、その他の群と比べ 2q8 群で低かった。ベースラインの中心網膜厚が 400μm 以上であった被験者の割合は 55.4%であり、各群の平均値は 446.1～454.2μm であった。糖尿病網膜症の重症度は、軽症から中等度（DRSS スコアが 43 以下）の被験者の割合が重症度の高い（DRSS スコアが 47 以上）被験者の割合より高かった。

表 2.7.3.B.2-6　治験対象眼におけるベースラインでの疾患特性（PHOTON 試験、日本人集団、FAS）

			2q8 (N = 20) (100%)	HDq12 (N = 37) (100%)	HDq16 (N = 17) (100%)	All HD (N = 54) (100%)	Total (N = 74) (100%)
BCVA (ETDRS letter score)	N		20	37	17	54	74
	Mean (SD)		58.2 (12.43)	63.2 (9.64)	62.0 (12.19)	62.8 (10.40)	61.6 (11.09)
	Median		61.0	65.0	62.0	64.5	63.5
	Q1 : Q3		51.0 : 68.0	55.0 : 71.0	54.0 : 72.0	55.0 : 72.0	54.0 : 70.0
	Min : Max		27 : 77	43 : 76	34 : 78	34 : 78	27 : 78
Baseline BCVA category	≤ 73 letters		19 (95.0%)	32 (86.5%)	13 (76.5%)	45 (83.3%)	64 (86.5%)
	> 73 letters		1 (5.0%)	5 (13.5%)	4 (23.5%)	9 (16.7%)	10 (13.5%)
CRT (μm)	N		20	37	17	54	74
	Mean (SD)		454.2 (120.77)	446.1 (108.23)	453.9 (104.16)	448.6 (106.05)	450.1 (109.39)
	Median		429.5	408.0	416.0	412.0	412.0
	Q1 : Q3		356.5 : 560.5	371.0 : 490.0	381.0 : 534.0	371.0 : 512.0	368.0 : 534.0
	Min : Max		306 : 675	292 : 737	315 : 637	292 : 737	292 : 737
CRT category	per reading center [a]	< 400 μm	9 (45.0%)	16 (43.2%)	8 (47.1%)	24 (44.4%)	33 (44.6%)
		≥ 400 μm	11 (55.0%)	21 (56.8%)	9 (52.9%)	30 (55.6%)	41 (55.4%)
	per IWRS (used for stratification) [b]	< 400 μm	8 (40.0%)	15 (40.5%)	7 (41.2%)	22 (40.7%)	30 (40.5%)
		≥ 400 μm	12 (60.0%)	22 (59.5%)	10 (58.8%)	32 (59.3%)	44 (59.5%)

			2q8 (N = 20) (100%)	HDq12 (N = 37) (100%)	HDq16 (N = 17) (100%)	All HD (N = 54) (100%)	Total (N = 74) (100%)
Diabetic Retinopathy Severity Scale (DRSS)	10		0	1 (2.7%)	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
	14		0	1 (2.7%)	1 (5.9%)	2 (3.7%)	2 (2.7%)
	15		1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.4%)
	20		0	2 (5.4%)	0	2 (3.7%)	2 (2.7%)
	35		10 (50.0%)	17 (45.9%)	8 (47.1%)	25 (46.3%)	35 (47.3%)
	43		3 (15.0%)	5 (13.5%)	3 (17.6%)	8 (14.8%)	11 (14.9%)
	47		2 (10.0%)	5 (13.5%)	2 (11.8%)	7 (13.0%)	9 (12.2%)
	53		1 (5.0%)	2 (5.4%)	1 (5.9%)	3 (5.6%)	4 (5.4%)
	61		2 (10.0%)	2 (5.4%)	1 (5.9%)	3 (5.6%)	5 (6.8%)
	71		1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.4%)
	75		0	1 (2.7%)	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
	90 (non-gradable)		0	1 (2.7%)	1 (5.9%)	2 (3.7%)	2 (2.7%)
Prior DME treatment n (%)	per EDC [c]	Yes	11 (55.0%)	21 (56.8%)	9 (52.9%)	30 (55.6%)	41 (55.4%)
		No	9 (45.0%)	16 (43.2%)	8 (47.1%)	24 (44.4%)	33 (44.6%)
	per IWRS (used for stratification) [d]	Yes	12 (60.0%)	21 (56.8%)	9 (52.9%)	30 (55.6%)	42 (56.8%)
		No	8 (40.0%)	16 (43.2%)	8 (47.1%)	24 (44.4%)	32 (43.2%)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale, EDC = electronic data capture, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, IWRS = interactive web response system, Q = quartile, SD = standard deviation
a Baseline values; used for subgroup analyses.
b Reflects site's entry of reading center values from screening visit into IWRS; 10 participants were stratified incorrectly, based on incorrect data entry in IWRS.
c Used for subgroup analyses.
d Reflects entry of prior DME treatment information by site into IWRS; 47 participants had data entered inconsistently between IWRS and EDC.
The percentage was based on the number of participants in each treatment group as denominator.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.2.3-1

2.7.3.B.2.1.1.4　治験薬の投与状況

SAF における 48 週目までの実薬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（R-14239/Table 14.1.4.1）。60 週目までの実薬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）。

治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合を表 2.7.3.B.2-7 に示す。

48 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群の多くが割付けられた投与間隔である 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した（HDq12 群 91.0%、HDq16 群 89.1%）。また、60 週目までの投与を完了した被験者における 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した被験者の割合は 48 週目までの結果と同様であった（HDq12 群 90.3%、HDq16 群 85.5%）。

表 2.7.3.B.2-7　治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合（PHOTON 試験、SAF のうち 48 週目及び 60 週目までの投与を完了した被験者のみ）

Figures denote number (percentage) of participants		2q8	HDq12	HDq16	All HD
Through Week 48 [a]		N = 157 (100%)	N = 300 (100%)	N = 156 (100%)	N = 456 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer	-	273 (91.0%)	150 (96.2%)	423 (92.8%)
	q16	-	-	139 (89.1%)	-
Last intended dosing interval [b]	q12 or longer	-	262 (87.3%)	146 (93.6%)	408 (89.5%)
	q16	-	-	136 (87.2%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	3 (1.0%)	1 (0.6%)	4 (0.9%)
	at Week 20	-	12 (4.0%)	3 (1.9%)	15 (3.3%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	27 (9.0%)	17 (10.9%)	44 (9.6%)
	to q8	-	27 (9.0%)	6 (3.8%)	33 (7.2%)
	to q12 [c]	-	-	13 (8.3%)	-
Through Week 60 [d]		N = 155 (100%)	N = 289 (100%)	N = 152 (100%)	N = 441 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer	-	261 (90.3%)	142 (93.4%)	403 (91.4%)
	q16	-	-	130 (85.5%)	-
Last intended dosing interval [e]	q12 or longer	-	248 (85.8%)	136 (89.5%)	384 (87.1%)
	q16 or longer	-	123 (42.6%)	124 (81.6%)	247 (56.0%)
	q20	-	-	52 (34.2%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	3 (1.0%)	1 (0.7%)	4 (0.9%)
	at Week 20	-	12 (4.2%)	3 (2.0%)	15 (3.4%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	28 (9.7%)	22 (14.5%)	50 (11.3%)
	to q8	-	28 (9.7%)	10 (6.6%)	38 (8.6%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	12 (7.9%)	-

See Definition of terms for description of treatment arms.
Hyphen indicates categories that do not apply. Dosing for the 2q8 group was fixed at every 8 weeks after 5 initial monthly doses and the longest allowed dosing interval in the HDq12 group through Week 48 was 12 weeks.
Study interventions given at Week 48 or beyond are not included in this table.
a　Study drugs given at Week 48 or beyond were not included.
b　Refers to the participant's assigned interval at Week 48.
c　Includes participants who were only shortened to q12 as well as participants who were shortened to q12 and further shortened to q8.
d　Study drugs given at Week 60 or beyond were not included.
e　Refers to the patient's assigned interval at Week 60.
Source: R-14239/Table 14.1.4.2, R-14238/Table 14.1.4.2a

日本人集団

日本人集団（SAF）における 48 週目までの実薬投与回数の平均値は、2q8 群で 8.0 回、HDq12 群で 5.9 回、HDq16 群で 4.9 回であった（21091_JP_48wk/Table 14.1.4.1-1）。60 週目までの実薬投与回数の平均値は、2q8 群で 10.0 回、HDq12 群で 6.9 回、HDq16 群で 5.9 回であった（21091_JP_60wk/Table 14.1.4.1a-1）。日本人集団における実薬投与回数は全体集団と同様であった。

治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合を表 2.7.3.B.2-8 に示す。

日本人集団の 48 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群の多くが割付けられた投与間隔である 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した（HDq12 群 88.9%、HDq16 群 87.5%）。また、60 週目までの投与を完了した被験者における 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した被験者の割合は 48 週目までの結果と同様であった（HDq12 群 88.9%、HDq16 群 81.3%）。

表 2.7.3.B.2-8 治験対象眼における 48 週目及び 60 週目までに割付けられた投与間隔を維持又は短縮した被験者の割合（PHOTON 試験、日本人集団、SAF のうち 48 週目及び 60 週目までの投与を完了した被験者のみ）

Figures denote number (percentage) of participants		2q8	HDq12	HDq16	All HD
Through Week 48 [a]		N = 20 (100%)	N = 36 (100%)	N = 16 (100%)	N = 52 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer	-	32 (88.9%)	16 (100%)	48 (92.3%)
	q16	-	-	14 (87.5%)	-
Last intended dosing interval [b]	q12 or longer	-	32 (88.9%)	16 (100%)	48 (92.3%)
	q16	-	-	14 (87.5%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	0	0	0
	at Week 20	-	2 (5.6%)	0	2 (3.8%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	4 (11.1%)	2 (12.5%)	6 (11.5%)
	to q8	-	4 (11.1%)	0	4 (7.7%)
	to q12 [c]	-	-	2 (12.5%)	-
Through Week 60 [d]		N = 20 (100%)	N = 36 (100%)	N = 16 (100%)	N = 52 (100%)
Maintained with dosing interval of	q12 or longer	-	32 (88.9%)	15 (93.8%)	47 (90.4%)
	q16	-	-	13 (81.3%)	-
Last intended dosing interval [e]	q12 or longer	-	32 (88.9%)	16 (100%)	48 (92.3%)
	q16 or longer	-	14 (38.9%)	14 (87.5%)	28 (53.8%)
	q20	-	-	6 (37.5%)	-
Shortened to q8 dosing interval	at Week 16	-	0	0	0
	at Week 20	-	2 (5.6%)	0	2 (3.8%)
Shortened dosing interval at anytime	any	-	4 (11.1%)	3 (18.8%)	7 (13.5%)
	to q8	-	4 (11.1%)	1 (6.3%)	5 (9.6%)
	to q12 (without shortening to q8)	-	-	2 (12.5%)	-

See Definition of terms for description of treatment arms.
Hyphen indicates categories that do not apply. Dosing for the 2q8 group was fixed at every 8 weeks after 5 initial monthly doses and the longest allowed dosing interval in the HDq12 group through Week 48 was 12 weeks.
Study interventions given at Week 48 or beyond are not included in this table.
a Study drugs given at Week 48 or beyond were not included.
b Refers to the participant's assigned interval at Week 48.
c Includes participants who were only shortened to q12 as well as participants who were shortened to q12 and further shortened to q8.
d Study drugs given at Week 60 or beyond were not included.
e Refers to the patient's assigned interval at Week 60.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.4.2-1, 21091_JP_60wk/Table 14.1.4.2a-1

2.7.3.B.2.1.2　有効性の結果

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評価項目の検定結果の要約を表 2.7.3.B.2-9 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（H_{10}、H_{20}、H_{30}、H_{40}、H_{50}）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 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%信頼区間（CI）の下限値－6.61%〕。

以上より、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（表 2.7.3.B.1-5）、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。

有効性の各評価項目の結果の詳細を以下に示す。

表 2.7.3.B.2-9　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評価項目の検定結果の要約（PHOTON 試験、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, LS = least square, MMRM = mixed model for repeated measurements

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

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

Further explanations on testing strategy can be found in Section 2.7.3.B.1.3.4.

Source: R-14239/Table 14.2.1.1, 14.2.2.1, R-14238/Table 14.2.1.1a

2.7.3.B.2.1.2.1　主要評価項目

主要評価項目の主要解析として、ベースラインの BCVA 文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子〔ベースラインの中心網膜厚（400μm 未満、400μm 以上）、過去の DME 治療、地域（日本、その他の地域）〕を固定効果とし、ベースラインの BCVA 文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む MMRM を用いた。

48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-10 に示す。

48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、2q8 群で 8.67 文字、HDq12 群で 8.10 文字、HDq16 群で 7.23 文字であった。HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差において、両側 95%CI の下限値が－4 文字を上回り、事前に規定した階層的検定手順（EP-SAP）を適用した結果（表 2.7.3.B.2-9）、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。片側検定による p 値は、HDq12 群で $p<0.0001$（H_{10}）、HDq16 群で $p=0.0031$（H_{30}）であった。

PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（R-14239/Table 14.2.1.2）。

各来院時の BCVA 文字数の要約統計量については R-14239/Table 14.2.1.6（OC、FAS）、14.2.1.8〔last observation carried forward（LOCF）、FAS〕及び 14.2.1.7（OC、PPS）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-10　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）

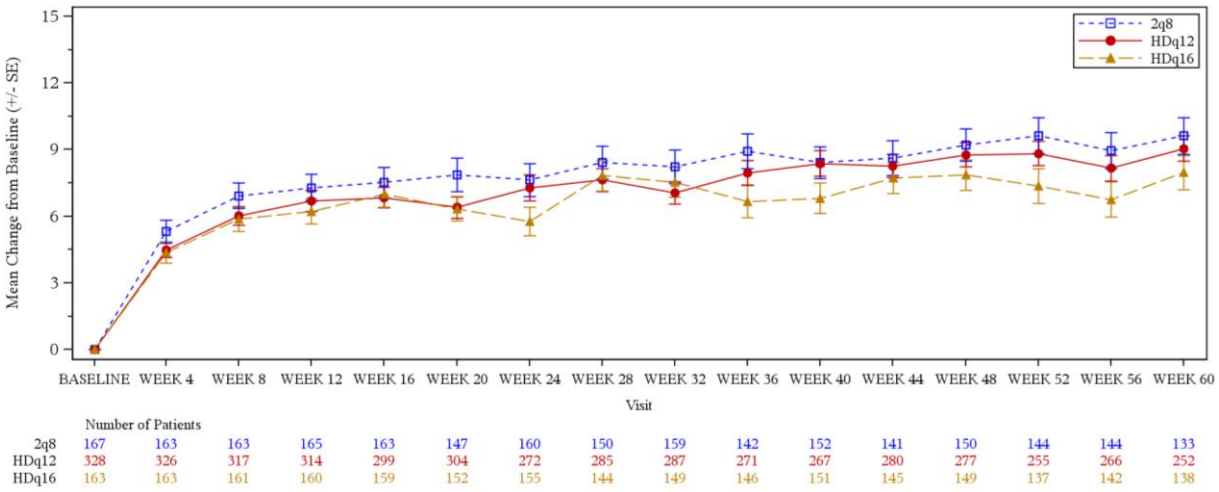
	2q8 N=167	**HDq12** N=328	**HDq16** N=163
Baseline mean [a]	61.47	63.63	61.44
Number of subjects with Week 48 data	150	277	149
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	9.21 (8.99)	8.77 (8.95)	7.86 (8.38)
LS mean (SE) change from baseline	8.67 (0.73)	8.10 (0.61)	7.23 (0.71)
Contrast [b]		HDq12 - 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 at a margin of 4 letters		<0.0001	0.0031

See Definition 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, LS = least square, 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) [<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.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
a　Based on observed assessments.
b　The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
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: R-14239/Table 14.2.1.1

BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の Observed Case（OC）を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-1 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-2 に示す。

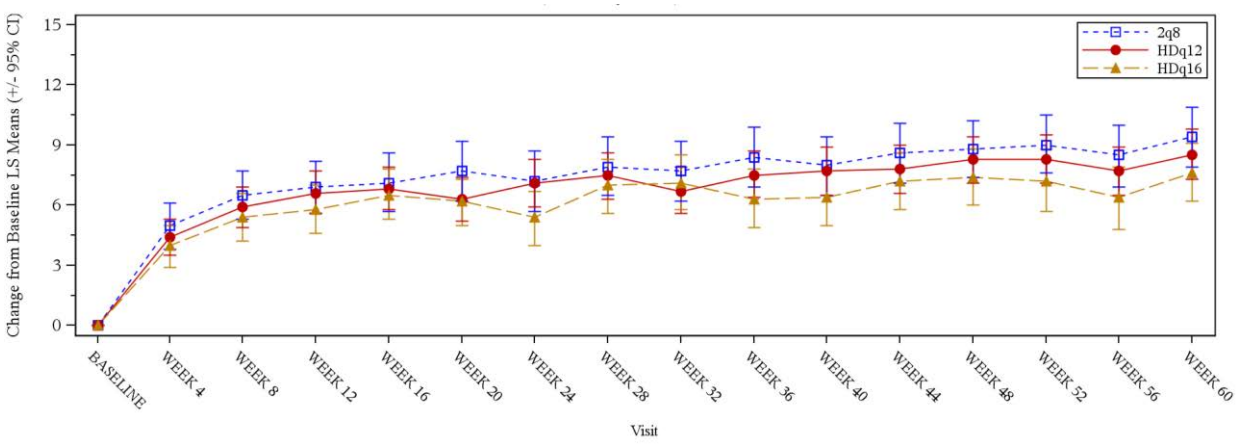
BCVA 文字数のベースラインからの平均変化量の経時的な推移は、いずれの群においても同様であった。

図 2.7.3.B.2-1　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual activity, OC = observed cases, SE = standard error
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. OC: Observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: R-14238/Figure 14.2.1.1a

図 2.7.3.B.2-2　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual activity, CI = confidence interval
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 14.2.1.3a

感度分析

FAS において、48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における LOCF を用いた共分散分析（ANCOVA）及び多重補完法を用いた ANCOVA を感度分析として実施した（R-14239/Table

14.2.1.3、14.2.1.4）。これらの解析結果は MMRM による主要解析の結果と一貫しており、主要解析の結果を支持する結果であった。

また、tipping point analysis の解析結果から、MMRM による主要解析での非劣性の結果が missing at random の仮定が成り立たない場合でも頑健であることが示された（R-14239/Table 14.2.1.5）。

部分集団解析

FAS の 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における、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カテゴリー、過去の DME 治療の有無を含む部分集団解析の結果は、概して全体集団の結果と一貫し、臨床的に意味のある違いは認められなかった（R-14239/Table 14.2.1.9～16）。

日本人集団

48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-11 に示す。

日本人集団の 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（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 文字であった。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）であり、全体集団との明らかな違いは示されなかった。

PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.1.2-1）。

日本人集団の各来院時の BCVA 文字数の要約統計量については、21091_JP_48wk/Table 14.2.1.6-1（OC、FAS）、14.2.1.8-1（LOCF、FAS）及び 14.2.1.7-1（OC、PPS）を参照のこと。

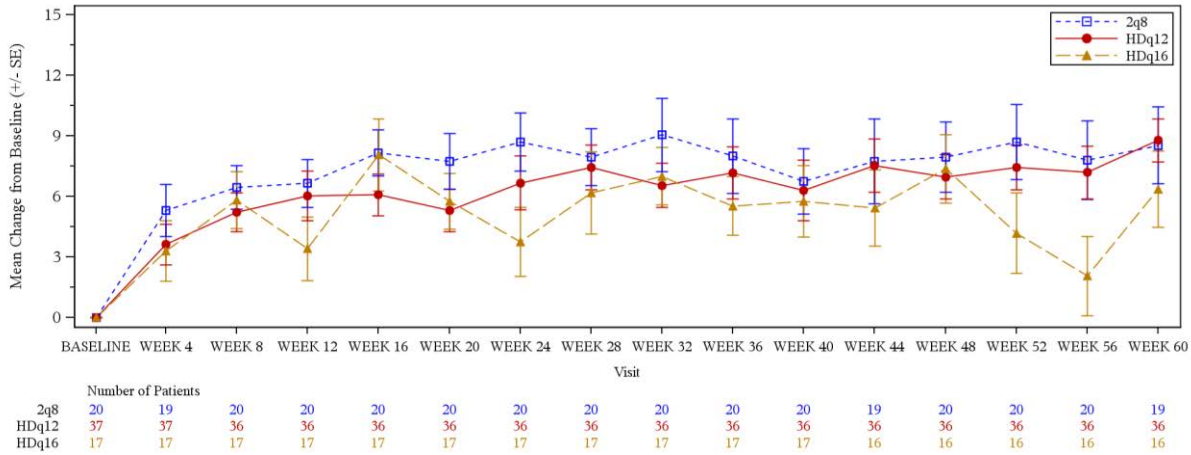
表 2.7.3.B.2-11　48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（PHOTON 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N=20	**HDq12** N=37	**HDq16** N=17
Baseline mean [a]	58.20	63.19	62.00
Number of subjects with Week 48 data	20	36	16
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	7.95 (7.80)	6.97 (6.58)	7.38 (6.79)
LS Mean (SE) change from baseline	7.37 (1.72)	7.07 (1.07)	7.54 (1.47)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-0.30 (-4.45, 3.86)	0.17 (-4.44, 4.78)

See Definition 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, LS = least square, 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) [<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.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
a　Based on observed assessments.
b　The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
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: 21091_JP_48wk/Table 14.2.1.1-1

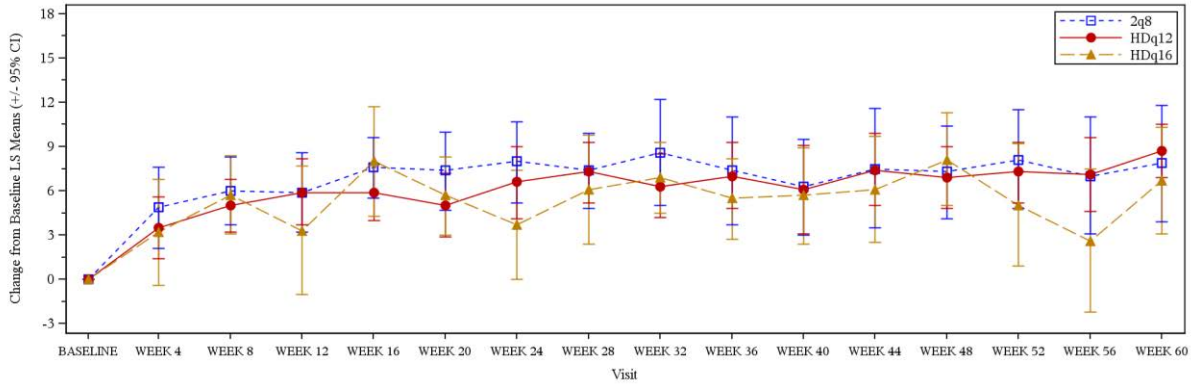
BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-3 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-4 に示す。

図 2.7.3.B.2-3　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、日本人集団、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual activity, OC = observed cases, SE = standard error
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. OC: Observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: 21091_JP_60wk/Figure 14.2.1.1a-1

図 2.7.3.B.2-4　BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、日本人集団、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual activity, CI = confidence interval
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) [<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: 21091_JP_60wk/Figure 14.2.1.3a-1

日本人集団（FAS）において、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LOCFを用いたANCOVA及び多重補完法を用いたANCOVAの結果は、MMRMによる結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.1.3-1、14.2.1.4-1）。

日本人集団（FAS）における48週目のBCVA文字数のベースラインからの変化量の部分集団解析の結果については、21091_JP_48wk/Table 14.2.1.9-1、14.2.1.10-1、14.2.1.11-1、14.2.1.12-1、14.2.1.13-1、14.2.1.15-1及び14.2.1.16-1を参照のこと。

2.7.3.B.2.1.2.2　有効性の主な副次評価項目

2.7.3.B.2.1.2.2.1　60週目におけるBCVA文字数のベースラインからの変化量

60週目におけるBCVA文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-12に示す。

60週目におけるBCVA文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）では、HDq12群及びHDq16群の2q8群との群間差において両側95%CIの下限値が－4文字を上回り、事前に規定した階層的検定手順（EP-SAP）を適用した結果（表 2.7.3.B.2-9）、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。

PPSを対象とした補足的解析の結果は、FASを対象とした結果と同様であった（R-14238/Table 14.2.1.2a）。

表 2.7.3.B.2-12　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 [a]	61.47	63.63	61.44
Number of subjects with Week 60 data	133	252	138
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	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 [b]		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 [c]		-0.88 (-2.67, 0.91)	-1.76 (-3.71, 0.19)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DF = degrees of freedom, LS = least square, 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 [<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.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
a Based on observed assessments.
b The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
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: R-14238/Table 14.2.1.1a

BCVA文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前のOCを用いた各来院時の60週目までの推移を図 2.7.3.B.2-1に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の60週目までの推移を図 2.7.3.B.2-2に示す。いずれの群においても、48週目までのBCVA文字数のベースラインからの平均変化量の増加が60週目まで維持された。

感度分析

FAS において、60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における LOCF を用いた ANCOVA 及び多重補完法を用いた ANCOVA を感度分析として実施した（R-14238/Table 14.2.1.3a、14.2.1.4a）。これらの解析結果は MMRM による解析の結果を支持するものであった。

また、主要評価項目と同様の tipping point analysis を行った結果、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も MMRM による解析の頑健性が示された（R-14238/Table 14.2.1.5a）。

部分集団解析

FAS の 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量における、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カテゴリー、過去の DME 治療の有無を含む部分集団解析の結果は、概して全体集団の結果と一貫し、臨床的に意味のある違いは認められなかった（R-14238/Table 14.2.1.9a～16a）。

日本人集団

60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-13 に示す。

日本人集団の 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）において、2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で 0.81 文字（－3.48～5.10 文字）、HDq16 群で－1.16 文字（－6.31～3.99 文字）であり、全体集団との明らかな違いは示されなかった。

PPS を対象とした補足的解析の結果は、FAS を対象とした結果と同様であった（21091_JP_60wk/Table 14.2.1.2a-1）。

表 2.7.3.B.2-13　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、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N=20	**HDq12** N=37	**HDq16** N=17
Baseline mean [a]	58.20	63.19	62.00
Number of subjects with Week 60 data	19	36	16
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	8.53 (8.29)	8.78 (6.32)	6.38 (7.56)
LS Mean (SE) change from baseline	7.85 (1.88)	8.66 (0.89)	6.69 (1.71)
DF		27.9	39.6
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		0.81 (-3.48, 5.10)	-1.16 (-6.31, 3.99)

See Definition of terms for description of treatment arms.

BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, DF = degrees of freedom, LS = least square, 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 [<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. Heterogeneous Toeplitz covariance structure was used to model the within-subject error.

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

a　Based on observed assessments.

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

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: 21091_JP_60wk/Table 14.2.1.1a-1

BCVA 文字数のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-3 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-4 に示す。

日本人集団（FAS）において、60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量の LOCF を用いた ANCOVA 及び多重補完法を用いた ANCOVA の結果は、MMRM による結果と同様であった（21091_JP_60wk/Table 14.2.1.3a-1、14.2.1.4a-1）。

日本人集団（FAS）における 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量の部分集団解析の結果については、21091_JP_60wk/Table 14.2.1.9a-1、14.2.1.10a-1、14.2.1.11a-1、14.2.1.12a-1、14.2.1.13a-1、14.2.1.15a-1 及び 14.2.1.16a-1 を参照のこと。

2.7.3.B.2.1.2.2.2　48 週目（主な副次評価項目）及び 60 週目（探索的評価項目）の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合

主な副次評価項目である 48 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合（LOCF）について、探索的評価項目として評価した 60 週目の結果と合わせて表 2.7.3.B.2-14 に示す。

主な副次評価項目である 48 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、2q8 群で 26.6%、HDq12 群で 29.0%、HDq16 群で 19.6%であり、2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で 1.98%（−6.61%～10.57%）、HDq16 群で−7.52%（−16.88%～1.84%）であった。事前に規定した階層的検定手順（EP-SAP）を適用した結果（表 2.7.3.B.2-9）、非劣性マージン 15%において HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。一方、HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示されなかったため、ここで階層的検定を中止した。

HDq16 群で DRSS の 2 段階以上の改善を示した被験者の割合が低かったことについては、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、DRSS スコア 47 以上の悪化はみられない）であった被験者の割合が、2q8 群及び HDq12 群に比べ HDq16 群でやや高かったことが影響した可能性が考えられた（2.7.3.B.2.1.1.3、R-14239/Section 5.5）。なお、すべての群が同一の投与回数（4 週ごとの投与を 3 回）で治験薬投与を受けた後 4 週後の評価時点である 12 週目に DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、2q8 群で 25.7%、HDq12 群で 24.7%、HDq16 群で 20.7%であった（R-14239/Table 14.2.2.3）。

探索的評価項目として評価した 60 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、48 週目の結果と同様であった（2q8 群 29.1%、HDq12 群 31.3%、HDq16 群 22.2%）。

感度分析

FAS において、48 週目及び 60 週目に DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合について、中間事象前の OC を用いた解析を感度分析として行った結果、LOCF を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.2.2、R-14238/Table 14.2.2.2a）。

部分集団解析

FAS の 48 週目及び 60 週目に DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合における、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カテゴリー、過去の DME 治療の有無を含む部分集団解析の結果は、いくつかの部分集団で被験者数が少なくばらつきがみられたものの、概して全体集団の結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.2.5～12、R-14238/Table 14.2.2.5a～12a）。

表 2.7.3.B.2-14　48 週目及び 60 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

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

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing or ungradable baseline was not included in the denominator.
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%.
Source: R-14239/Table 14.2.2.1, R-14238/Table 14.2.2.1a

日本人集団

48 週目及び 60 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-15 に示す。

日本人集団における 48 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、すべての群で 25.0%であった。2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で－0.60%（－24.74%～23.54%）、HDq16 群で 1.43%（－26.96%～29.81%）であり、全体集団との明らかな違いは示されなかった。60 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、2q8 群で 48 週目と比べ増加し、HDq12 群及び HDq16 群で 48 週目と同一であった（2q8 群 35.0%、HDq12 群 25.0%、HDq16 群 25.0%）。

日本人集団（FAS）において 12 週目に DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合は、2q8 群で 25.0%、HDq12 群で 16.7%、HDq16 群で 25.0%であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.2.3-1）。

日本人集団（FAS）における 48 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合において、中間事象前の OC を用いた結果は、2q8 群と比べ HDq12 群及び HDq16 群で高かった〔2q8 群 15.0％（3/20 例）、HDq12 群 25.7％（9/35 例）、HDq16 群 26.7％（4/15 例）〕（21091_JP_48wk/Table 14.2.2.2-1）。また、60 週目の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF による結果と同様であった（21091_JP_60wk/Table 14.2.2.2a-1）。

日本人集団（FAS）における 48 週目及び 60 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合の部分集団解析の結果については、21091_JP_48wk/Table 14.2.2.5-1、14.2.2.6-1、14.2.2.7-1、14.2.2.8-1、14.2.2.9-1、14.2.2.11-1 及び 14.2.2.12-1、並びに 21091_JP_60wk/Table 14.2.2.5a-1、14.2.2.6a-1、14.2.2.7a-1、14.2.2.8a-1、14.2.2.9a-1、14.2.2.11a-1 及び 14.2.2.12a-1 を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-15　48 週目及び 60 週目の DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合（PHOTON 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

Treatment	Participants with a ≥ 2-step Improvement From Baseline in DRSS, n (%)	Adjusted Difference (%) 2-sided (95% CI) [a]
Week 48 (key secondary efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	5/20 (25.0%)	
HDq12 (N=37)	9/36 (25.0%)	-0.60 (-24.74, 23.54)
HDq16 (N=17)	4/16 (25.0%)	1.43 (-26.96, 29.81)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	7/20 (35.0%)	
HDq12 (N=37)	9/36 (25.0%)	-10.33 (-36.01, 15.35)
HDq16 (N=17)	4/16 (25.0%)	-8.57 (-38.54, 21.40)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing or ungradable baseline was not included in the denominator.
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%.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.2.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.2.1a-1

2.7.3.B.2.1.2.3　有効性のその他の副次評価項目（48 週目）及び探索的評価項目（60 週目）

その他の副次評価項目及び探索的評価項目はすべて記述的に解析した。その他の副次評価項目（48 週目の評価）について、探索的評価項目として評価した 60 週目の結果と合わせて以下に示す。

2.7.3.B.2.1.2.3.1　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合

48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-16 に示す。

48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合は、HDq12 群及び HDq16 群と比べ 2q8 群でやや高かった。60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合は HDq16 群（16%）でその他の群（20%超）と比べ低かったが、60 週目に 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 文字以上視力低下した被験者の割合も HDq16 群で低かった（2.7.3.B.2.1.2.4.3）。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.3.1.2、R-14238/Table 14.2.3.1.2a）。

FAS の 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合については R-14238/Table 14.2.3.1.3a（LOCF）及び 14.2.3.1.4a（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-16　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

Treatment	Participants with ≥ 15 Letters gain in BCVA from baseline to Week 48 and Week 60, n (%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	38/165 (23.0%)	
HDq12 (N=328)	61/326 (18.7%)	-4.64 (-12.30, 3.02)
HDq16 (N=163)	27/163 (16.6%)	-7.14 (-15.45, 1.17)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	43/165 (26.1%)	
HDq12 (N=328)	70/326 (21.5%)	-5.01 (-13.04, 3.02)
HDq16 (N=163)	26/163 (16.0%)	-10.78 (-19.27, -2.29)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing data were not included in the denominator.
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]).
Source: R-14239/Table 14.2.3.1.1, R-14238/Table 14.2.3.1.1a

日本人集団

48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-17 に示す。

日本人集団における 48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合は、HDq12 群及び HDq16 群と比べ 2q8 群で高かったが、全体集団との明らかに異なる傾向は示されなかった。日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.3.1.2-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.3.1.2a-1）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合については 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.1.3a-1（LOCF）及び 14.2.3.1.4a-1（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-17　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合（PHOTON 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

Treatment	Participants with ≥ 15 Letters gain in BCVA from baseline to Week 48 and Week 60, n (%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	6/20 (30.0%)	
HDq12 (N=37)	3/37 (8.1%)	-23.23 (-44.04, -2.42)
HDq16 (N=17)	2/17 (11.8%)	-20.74 (-45.24, 3.75)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	4/20 (20.0%)	
HDq12 (N=37)	5/37 (13.5%)	-8.54 (-27.91, 10.82)
HDq16 (N=17)	2/17 (11.8%)	-10.37 (-33.05, 12.31)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing data were not included in the denominator.
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]).
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.3.1.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.1.1a-1

2.7.3.B.2.1.2.3.2　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合

48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-18 に示す。

48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合は、いずれの群においても同様であった。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.3.2.2、R-14238/Table 14.2.3.2.2a）。

FAS の 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合については R-14238/Table 14.2.3.2.3a（LOCF）及び 14.2.3.2.4a（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-18　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

Treatment	Participants with BCVA ≥ 69 letters at Week 48 and Week 60, n (%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	104/165 (63.0%)	
HDq12 (N=328)	213/326 (65.3%)	2.45 (-6.47, 11.36)
HDq16 (N=163)	102/163 (62.6%)	-0.67 (-11.16, 9.82)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	100/165 (60.6%)	
HDq12 (N=328)	211/326 (64.7%)	4.34 (-4.72, 13.40)
HDq16 (N=163)	101/163 (62.0%)	1.63 (-8.91, 12.17)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing data were not included in the denominator.
a　Difference with CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for stratification factors (baseline CRT (from reading center) [<400µm, ≥400 µm], prior DME treatment [yes, no], geographical region [Rest of world, Japan])
Source: R-14239/Table 14.2.3.2.1, R-14238/Table 14.2.3.2.1a

日本人集団

48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-19 に示す。

日本人集団の 48 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合は、HDq12 群及び HDq16 群と比べ 2q8 群で低く、60 週目では 2q8 群と HDq16 群で同様であり HDq12 群で高かったが、いずれの群においても全体集団との明らかな違いは示されなかった。日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.3.2.2-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.3.2.2a-1）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合については 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.2.3a-1（LOCF）及び 14.2.3.2.4a-1（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-19　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合（PHOTON 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

Treatment	Participants with BCVA ≥ 69 letters at Week 48 and Week 60, n (%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	9/20 (45.0%)	
HDq12 (N=37)	23/37 (62.2%)	16.16 (-9.96, 42.29)
HDq16 (N=17)	12/17 (70.6%)	23.53 (-8.44, 55.50)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	11/20 (55.0%)	
HDq12 (N=37)	25/37 (67.6%)	12.38 (-14.23, 38.99)
HDq16 (N=17)	10/17 (58.8%)	5.26 (-28.36, 38.88)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing data were not included in the denominator.
a　Difference with CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for stratification factors (baseline CRT (from reading center) [<400µm, ≥400 µm], prior DME treatment [yes, no], geographical region [Rest of world, Japan])
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.3.2.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.2.1a-1

2.7.3.B.2.1.2.3.3　48 週目及び 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

48 週目及び 60 週目に中心窩に網膜滲出液が認められない（IRF 及び SRF がいずれも認められない）被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-20 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

48 週目に中心窩に網膜滲出液が認められない（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 54.5%、HDq12 群で 58.5%及び HDq16 群で 43.8%、60 週目でそれぞれ 68.5%、61.8%及び 58.0%であり、いずれの群においても 60 週目に 48 週目からの増加が認められた。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.3.3.2、R-14238/Table 14.2.3.3.2a）。

FAS の 60 週目までの各来院時の中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合については R-14238/Table 14.2.3.3.3a（LOCF）及び 14.2.3.3.4a（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-20　48 週目及び 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（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

Treatment	Participants without fluid, n(%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	90/165 (54.5%)	
HDq12 (N=328)	190/325 (58.5%)	4.32 (-4.72, 13.36)
HDq16 (N=163)	71/162 (43.8%)	-9.73 (-20.34, 0.87)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	113/165 (68.5%)	
HDq12 (N=328)	201/325 (61.8%)	-5.98 (-14.71, 2.75)
HDq16 (N=163)	94/162 (58.0%)	-9.88 (-20.31, 0.56)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing or undetermined data were not included in the denominator.
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]).
Source: R-14239/Table 14.2.3.3.1, R-14238/Table 14.2.3.3.1a

探索的評価項目として評価した 48 週目及び 60 週目に中心窩領域に網膜滲出液が認められない（IRF 及び SRF がいずれも認められない）被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-21 に示す。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.4.1.10、R-14238/Table 14.2.4.1.10a）。

FAS の 60 週目までの各来院時の中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合については R-14238/Table 14.2.4.1.11a（LOCF）及び 14.2.4.1.12a（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-21　48 週目及び 60 週目に中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

Treatment	Participants without fluid, n(%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	36/165 (21.8%)	
HDq12 (N=328)	89/325 (27.4%)	5.84 (-2.02, 13.71)
HDq16 (N=163)	24/162 (14.8%)	-6.75 (-14.94, 1.44)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	49/165 (29.7%)	
HDq12 (N=328)	75/325 (23.1%)	-6.45 (-14.78, 1.87)
HDq16 (N=163)	25/162 (15.4%)	-14.19 (-23.03, -5.36)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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 data.
Missing or undetermined data were not included in the denominator.
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]).
Source: R-14239/Table 14.2.4.1.9, R-14238/Table 14.2.4.1.9a

日本人集団

48 週目及び 60 週目に中心窩に網膜滲出液が認められない（IRF 及び SRF がいずれも認められない）被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-22 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

日本人集団の 48 週目に中心窩に網膜滲出液が認められない（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 60.0%、HDq12 群で 59.5%及び HDq16 群で 58.8%、60 週目でそれぞれ 75.0%、59.5%及び 64.7%であり、2q8 群及び HDq16 群で 60 週目に 48 週目からの増加が認められた。日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.3.3.2-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.3.3.2a-1）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合については 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.3.3a-1（LOCF）及び 14.2.3.3.4a-1（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-22　48 週目及び 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（PHOTON 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

Treatment	Participants without fluid, n(%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	12/20 (60.0%)	
HDq12 (N=37)	22/37 (59.5%)	0.37 (-26.24, 26.97)
HDq16 (N=17)	10/17 (58.8%)	1.08 (-30.69, 32.86)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	15/20 (75.0%)	
HDq12 (N=37)	22/37 (59.5%)	-14.03 (-38.54, 10.48)
HDq16 (N=17)	11/17 (64.7%)	-9.91 (-42.26, 22.45)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing or undetermined data were not included in the denominator.
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]).
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.3.3.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.3.1a-1

探索的評価項目として評価した 48 週目及び 60 週目に中心窩領域に網膜滲出液が認められない（IRF 及び SRF がいずれも認められない）被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-23 に示す。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.4.1.10-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.4.1.10a-1）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合については 21091_JP_60wk/Table 14.2.4.1.11a-1（LOCF）及び 14.2.4.1.12a-1（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-23　48 週目及び 60 週目に中心窩領域に網膜滲出液が認められない被験者の割合（PHOTON 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

Treatment	Participants without fluid, n(%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	7/20 (35.0%)	
HDq12 (N=37)	10/37 (27.0%)	-6.62 (-31.00, 17.76)
HDq16 (N=17)	5/17 (29.4%)	-5.88 (-33.99, 22.22)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	7/20 (35.0%)	
HDq12 (N=37)	4/37 (10.8%)	-23.55 (-46.61, -0.49)
HDq16 (N=17)	4/17 (23.5%)	-12.85 (-39.75, 14.05)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, LOCF = last observation carried forward
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 data.
Missing or undetermined data were not included in the denominator.
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]).
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.4.1.9-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.4.1.9a-1

2.7.3.B.2.1.2.3.4　48 週目及び 60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量

48 週目及び 60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-24 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

48 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、2q8 群で－164.85μm、HDq12 群で－176.77μm 及び HDq16 群で－148.84μm、60 週目でそれぞれ－194.16μm、－181.95μm 及び－166.26μm であり、いずれの群においても 60 週目に更に減少が認められた。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM による結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.3.4.2、R-14238/Table 14.2.3.4.2a）。

中心網膜厚のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-5 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-6 に示す。

中心網膜厚のベースラインからの平均変化量の経時的な推移は、いずれの群においてもおおむね同様であった。60 週目までに投与間隔での変動がいずれの群においても認められたが、いずれの群においても 4 週目から 60 週目まで中心網膜厚のベースラインからの一貫した減少が示された。

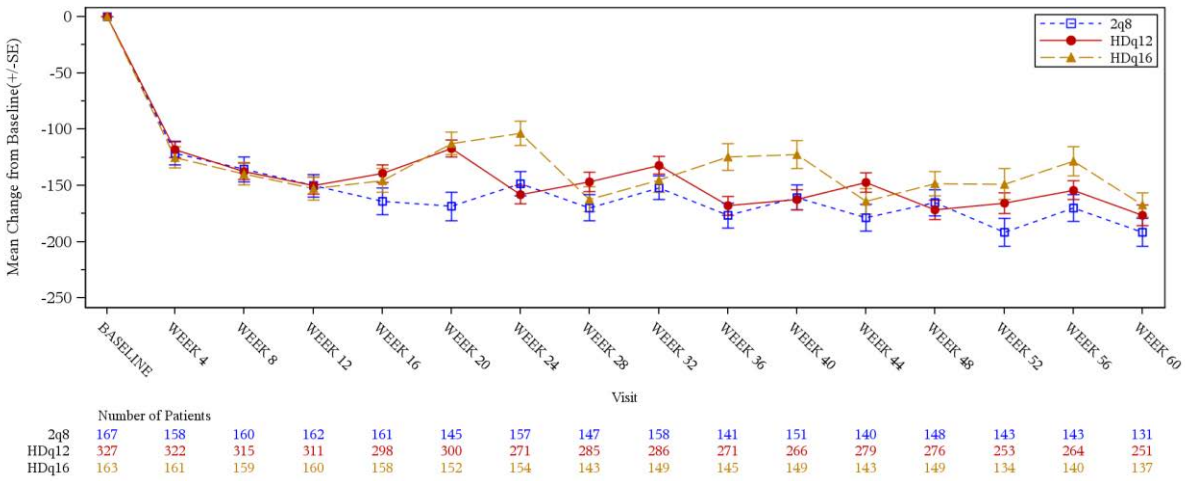
FAS の 60 週目までの各来院時の中心網膜厚のベースラインからの変化量の要約統計量については R-14238/Table 14.2.3.4.3a（中間事象前の OC）及び 14.2.3.4.4a（LOCF）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-24　48 週目及び 60 週目における中心網膜厚（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 [a]	457.25	449.15	460.32
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)			
Number of participants with Week 48 data	148	276	149
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-165.31 (140.22)	-171.65 (141.52)	-148.30 (133.20)
LS mean (SE) change from baseline	-164.85 (8.79)	-176.77 (5.73)	-148.84 (9.45)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		-11.92 (-30.30, 6.47)	16.01 (-7.53, 39.54)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)			
Number of participants with Week 60 data	131	251	137
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-191.31 (142.00)	-176.24 (144.71)	-167.18 (127.18)
LS mean (SE) change from baseline	-194.16 (7.15)	-181.95 (6.09)	-166.26 (8.56)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		12.21 (-3.74, 28.16)	27.90 (8.06, 47.74)

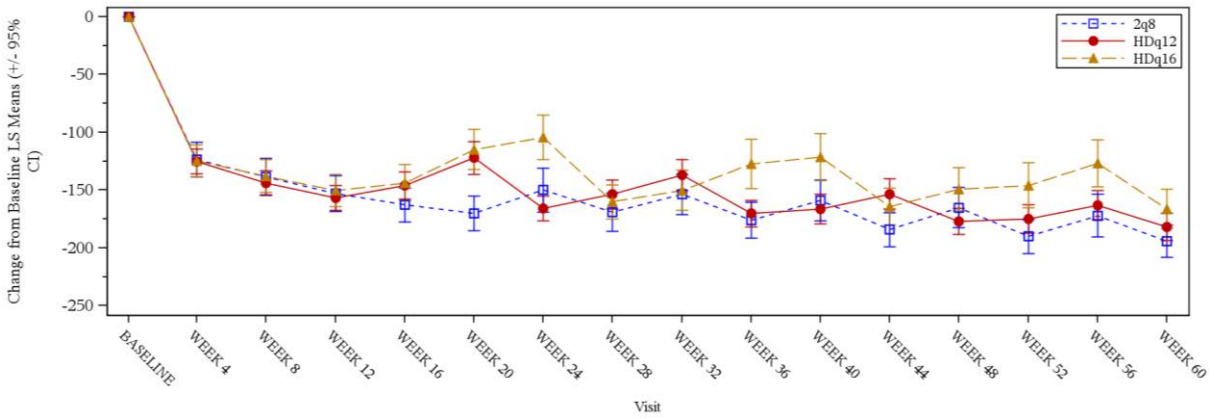
See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, EDC = electronic data capture, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline CRT measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT (from reading center) [<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.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
a　Based on observed assessments.
b　The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
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: R-14239/Table 14.2.3.4.1, R-14238/Table 14.2.3.4.1a

図 2.7.3.B.2-5　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
OC = observed cases, SE = standard error
Intercurrent events (ICE) 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

図 2.7.3.B.2-6　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual activity, CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, EDC = electronic data capture, LS = least square
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

日本人集団

48 週目及び 60 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-25 に示す。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。

日本人集団の 48 週目における中心網膜厚のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、2q8 群で－161.17μm、HDq12 群で－159.56μm 及び HDq16 群で－177.70μm、60 週目でそれぞれ－202.21μm、－161.84μm 及び－167.48μm であり、2q8 群で 60 週目に更に減少が認められた。日本人集団の LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM による結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.3.4.2-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.3.4.2a-1）。

中心網膜厚のベースラインからの変化量（平均値）について、中間事象前の OC を用いた各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-7 に、最小二乗平均値（MMRM）の各来院時の 60 週目までの推移を図 2.7.3.B.2-8 に示す。

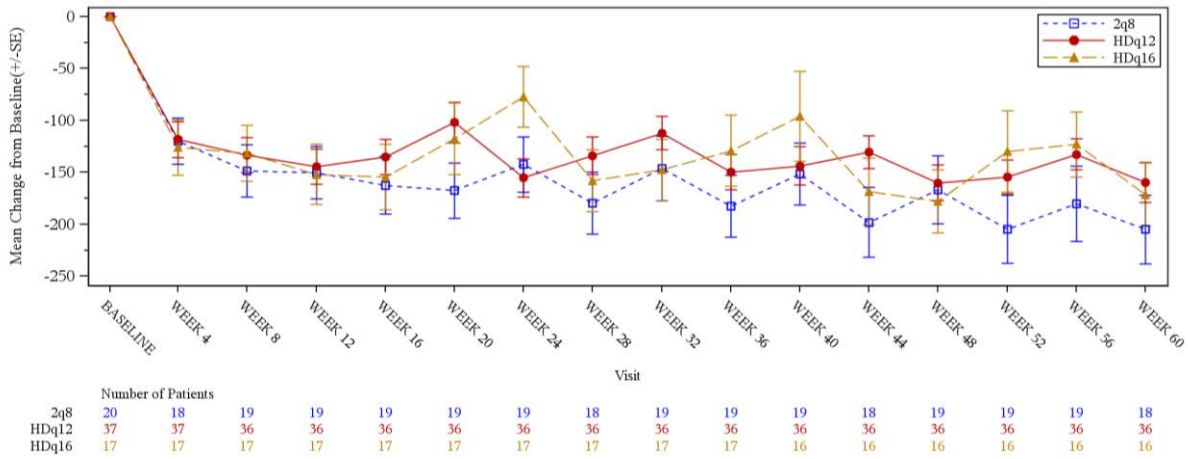
日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の中心網膜厚のベースラインからの変化量の要約統計量については 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.4.3a-1（中間事象前の OC）及び 14.2.3.4.4a-1（LOCF）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-25　48 週目及び 60 週目における中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（PHOTON 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N = 20	HDq12 N = 37	HDq16 N = 17
Baseline mean [a]	454.2	446.11	453.94
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)			
Number of participants with Week 48 data	19	36	16
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-166.58 (142.88)	-160.11 (104.63)	-178.00 (121.70)
LS Mean (SE) change from baseline	-161.17 (16.56)	-159.56 (11.24)	-177.70 (18.48)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		1.61 (-39.23, 42.45)	-16.53 (-67.12, 34.06)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)			
Number of participants with Week 60 data	18	36	16
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-204.83 (140.14)	-159.58 (115.10)	-171.31 (122.10)
LS Mean (SE) change from baseline	-202.21 (10.97)	-161.84 (14.48)	-167.48 (23.42)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		40.37 (3.99, 76.75)	34.72 (-18.21, 87.66)

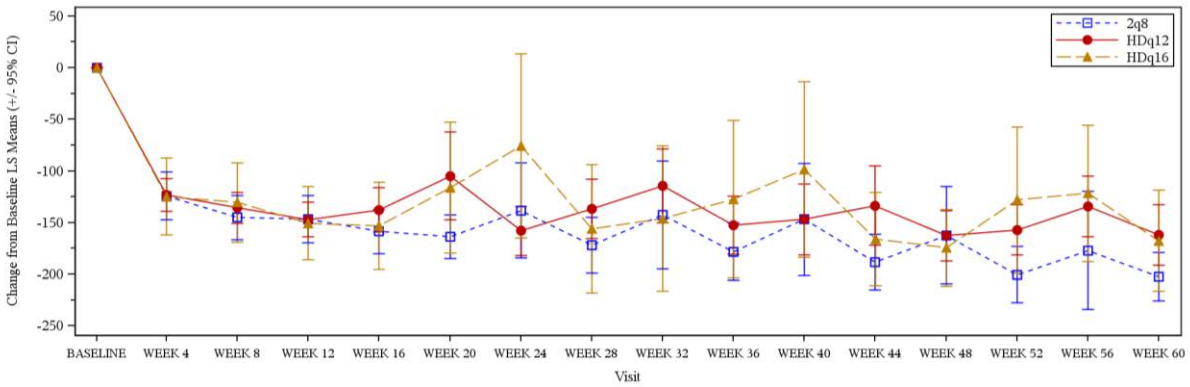
See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, EDC = electronic data capture, LS = least square, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline CRT measurement as a covariate, treatment group and the stratification variables (geographic region [Japan vs. Rest of World]; baseline CRT (from reading center) [<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 for Week 48 and heterogeneous first-order autoregressive covariance structure for Week 60 were used to model the within-subject error, respectively.
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
a Based on observed assessments.
b The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
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: 21091_JP_48wk/Table 14.2.3.4.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.4.1a-1

図 2.7.3.B.2-7　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（平均値±SEM）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、日本人集団、OC prior to ICE、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
OC = observed cases, SE = standard error
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. OC: observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: 21091_JP_60wk/Figure 14.2.3.4.1a-1

図 2.7.3.B.2-8　中心網膜厚（μm）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±95%CI）の各来院時の 60 週目までの推移（PHOTON 試験、日本人集団、MMRM、FAS）



See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, EDC = electronic data capture, LS = least square
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: 21091_JP_60wk/Figure 14.2.3.4.2a-1

2.7.3.B.2.1.2.3.5　　48 週目及び 60 週目に FA で漏出が認められない被験者の割合

FAS で 48 週目及び 60 週目に FA で漏出が認められない被験者の割合（LOCF）はいずれの群においても極めて低かった（48 週目で 2q8 群 2.5%、HDq12 群 7.6%、HDq16 群 0.7%、60 週目でそれぞれ 4.3%、7.9%、2.0%）（R-14239/Table 14.2.3.5.1、R-14238/Table 14.2.3.5.1a）。本評価項目は読影施設で評価された結果を用いた。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.3.5.2、R-14238/Table 14.2.3.5.2a）。

48 週目及び 60 週目に FA の ETDRS グリッド内に漏出が認められた総面積の変化量（中間事象前の OC）を表 2.7.3.B.2-26 に示す。

FAS の 60 週目までの各来院時の FA で漏出が認められない被験者の割合については R-14238/Table 14.2.3.5.3a（LOCF）及び 14.2.3.5.4a（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-26　48 週目及び 60 週目に FA の ETDRS グリッド内に漏出が認められた総面積（mm^2）の変化量（PHOTON 試験、OC prior to ICE、FAS）

	2q8 N=167	**HDq12** N=328	**HDq16** N=163
Baseline n	164	319	153
Baseline mean (SD)	24.6 (13.20)	24.4 (13.22)	24.6 (11.73)
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)			
Week 48 n	131	224	129
Mean (SD) change from baseline at Week 48	-9.2 (12.11)	-13.9 (13.91)	-9.4 (11.50)
Median change from baseline at Week 48	-6.8	-13.3	-7.7
Min, Max	-85, 18	-88, 52	-39, 55
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)			
Week 60 n	112	202	110
Mean (SD) change from baseline at Week 60	-14.4 (12.89)	-13.9 (13.54)	-12.0 (13.26)
Median change from baseline at Week 60	-12.3	-13.6	-12.6
Min, Max	-86, 4	-80, 57	-37, 68

See Definition of terms for description of treatment arms.
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FA = fluorescein angiography, OC = observed cases, SD = standard deviation
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. OC: observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: R-14239/Table 14.2.3.5.5, R-14238/Table 14.2.3.5.5a

日本人集団

日本人集団（FAS）で 48 週目及び 60 週目に FA で漏出が認められない被験者の割合（LOCF）はいずれの群においても極めて低かった（48 週目及び 60 週目でいずれも 2q8 群 0%、HDq12 群 2.9 %、HDq16 群 5.9 %）（21091_JP_48wk/Table 14.2.3.5.1-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.3.5.1a-1）。日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.3.5.2-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.3.5.2a-1）。

48 週目及び 60 週目に FA の ETDRS グリッド内に漏出が認められた総面積の変化量（中間事象前の OC）を表 2.7.3.B.2-27 に示す。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の FA で漏出が認められない被験者の割合については 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.5.3a-1（LOCF）及び 14.2.3.5.4a-1（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-27　48 週目及び 60 週目に FA の ETDRS グリッド内に漏出が認められた総面積（mm^2）の変化量（PHOTON 試験、日本人集団、OC prior to ICE、FAS）

	2q8 N=20	HDq12 N=37	HDq16 N=17
Baseline n	20	36	17
Baseline mean (SD)	24.3 (12.73)	27.9 (16.02)	25.7 (12.09)
Week 48 (additional secondary efficacy endpoint)			
Week 48 n	20	34	13
Mean (SD) change from baseline at Week 48	-7.3 (6.43)	-14.9 (15.17)	-8.5 (9.91)
Median change from baseline at Week 48	-5.7	-10.3	-5.7
Min, Max	-22, 2	-77, 2	-31, 1
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)			
Week 60 n	19	34	13
Mean (SD) change from baseline at Week 60	-11.2 (8.73)	-14.9 (13.90)	-6.6 (24.25)
Median change from baseline at Week 60	-11.1	-12.4	-8.6
Min, Max	-28, 1	-72, 0	-31, 68

See Definition of terms for description of treatment arms.
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FA = fluorescein angiography, OC = observed cases, SD = standard deviation
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. OC: observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.3.5.5-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.5.5a-1

2.7.3.B.2.1.2.3.6　48 週目及び 60 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量

48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-28 に示す。

48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、2q8 群で 2.82 ポイント、HDq12 群で 4.06 ポイント、HDq16 群で 2.94 ポイントであった。LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.3.6.2）。

FAS の 60 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（中間事象前の OC）は、2q8 群で 4.7 ポイント、HDq12 群で 5.9 ポイント、HDq16 群で 4.4 ポイントであり、いずれの群においても 48 週目と同様であった（R-14238/Table 14.2.3.6.3a）。

FAS の 60 週目までの各来院時の NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については R-14238/Table 14.2.3.6.4a を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-28　48 週目における NEI-VFQ-25 総スコア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 [a]	76.65	76.79	77.86
Number of participants with Week 48 data	150	276	149
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	4.41 (13.84)	5.64 (12.56)	4.16 (10.94)
LS mean (SE) change from baseline	2.82 (1.10)	4.06 (0.80)	2.94 (0.93)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		1.25 (-1.09, 3.58)	0.13 (-2.37, 2.62)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, EDC = electronic data capture, LS = least square, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline NEI-VFQ-25 total score 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. Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
a　Based on observed assessments.
b　The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
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: R-14239/Table 14.2.3.6.1

日本人集団

48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（MMRM）を表 2.7.3.B.2-29 に示す。

日本人集団の 48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、2q8 群で－0.26 ポイント、HDq12 群で 2.50 ポイント、HDq16 群で 2.62 ポイントであった。日本人集団の LOCF を用いた ANCOVA の結果は、MMRM の結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.3.6.2-1）。

日本人集団（FAS）の 60 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（中間事象前の OC）は、2q8 群で 0.8 ポイント、HDq12 群で 4.2 ポイント、HDq16 群で 2.0 ポイントであった（21091_JP_60wk/Table 14.2.3.6.3a-1）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量の要約統計量（LOCF）については 21091_JP_60wk/Table 14.2.3.6.4a-1 を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-29　48 週目における NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量（PHOTON 試験、日本人集団、MMRM、FAS）

	2q8 N = 20	HDq12 N = 37	HDq16 N = 17
Baseline mean [a]	77.79	74.15	76.00
Number of participants with Week 48 data	20	36	16
Arithmetic mean (SD) change from baseline [a]	-1.09 (15.38)	3.03 (9.98)	2.92 (13.17)
LS Mean (SE) change from baseline	-0.26 (3.45)	2.50 (1.53)	2.62 (3.05)
Contrast [b]		HDq12 - 2q8	HDq16 - 2q8
Estimate for contrast and two-sided 95% CI [c]		2.76 (-4.99, 10.51)	2.88 (-6.46, 12.22)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, EDC = electronic data capture, LS = least square, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, SD = standard deviation, SE = standard error
A mixed model for repeated measurements (MMRM) was used with baseline NEI-VFQ-25 total score 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. Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP.
a　Based on observed assessments.
b　The contrast also included the interaction term for treatment x visit.
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: 21091_JP_48wk/Table 14.2.3.6.1-1

2.7.3.B.2.1.2.4　有効性のその他の探索的な評価項目

有効性の探索的な評価項目のうち「48 週目及び 60 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合」、「36 週目から 48 週目及び 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」、「48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上又は 10 文字以上視力改善又は低下した被験者の割合」、「48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 15 文字以上視力低下した被験者の割合」及び「60 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合」の結果、更にその他の副次評価項目である「48 週目に BCVA 文字数のベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた被験者の割合」の結果を合わせて以下に示す。

2.7.3.B.2.1.2.4.1　48 週目及び 60 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合

48 週目及び 60 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-30 に示す。

48 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合は、2q8 群で 14.6%、HDq12 群で 11.9%及び HDq16 群で 9.2%、60 週目でそれぞれ 17.7%、15.2%及び 10.5%であり、いずれの群においても 60 週目に 48 週目からのわずかな増加が認められた。中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.4.2.2、R-14238/Table 14.2.4.2.2a）。

FAS の 60 週目までの各来院時の DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合については R-14238/Table 14.2.4.2.3a（LOCF）及び 14.2.4.2.4a（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-30　48 週目及び 60 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

Treatment	Participants with a ≥ 3-step improvement from baseline in DRSS at Week 48 and Week 60, n (%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	23/158 (14.6%)	
HDq12 (N=328)	37/310 (11.9%)	-2.79 (-9.50, 3.91)
HDq16 (N=163)	14/153 (9.2%)	-5.59 (-12.88, 1.70)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=167)	28/158 (17.7%)	
HDq12 (N=328)	47/310 (15.2%)	-2.73 (-9.90, 4.44)
HDq16 (N=163)	16/153 (10.5%)	-7.34 (-15.16, 0.47)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing or ungradable baseline was not included in the denominator.
a　Difference with CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for stratification factors (baseline CRT (from reading center) [<400µm, ≥400 µm], prior DME treatment [yes, no], geographical region [Rest of world, Japan])
Source: R-14239/Table 14.2.4.2.1, R-14238/Table 14.2.4.2.1a

日本人集団

48 週目及び 60 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合（LOCF）を表 2.7.3.B.2-31 に示す。

日本人集団の 48 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合は、2q8 群で 10.0%、HDq12 群で 8.3%、HDq16 群で 12.5%、60 週目でそれぞれ 20.0%、11.1%及び 12.5%であり、2q8 群及び HDq12 群で 60 週目に 48 週目からの増加が認められた。日本人集団の中間事象前の OC を用いた結果は、LOCF を用いた結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.4.2.2-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.4.2.2a-1）。

日本人集団（FAS）の 60 週目までの各来院時の DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合については 21091_JP_60wk/Table 14.2.4.2.3a-1（LOCF）及び 14.2.4.2.4a-1（中間事象前の OC）を参照のこと。

表 2.7.3.B.2-31　48 週目及び 60 週目に DRSS が 3 段階以上の改善を示した被験者の割合（PHOTON 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

Treatment	Participants with a ≥ 3-step improvement from baseline in DRSS at Week 48 and Week 60, n (%)	Adjusted Difference (%) (95% CI) [a]
Week 48 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	2/20 (10.0%)	
HDq12 (N=37)	3/36 (8.3%)	-2.20 (-18.34, 13.94)
HDq16 (N=17)	2/16 (12.5%)	4.29 (-17.44, 26.01)
Week 60 (exploratory efficacy endpoint)		
2q8 (N=20)	4/20 (20.0%)	
HDq12 (N=37)	4/36 (11.1%)	-9.67 (-29.61, 10.28)
HDq16 (N=17)	2/16 (12.5%)	-5.71 (-30.49, 19.06)

See Definition of terms for description of treatment arms.
CI = confidence interval, CRT = central retinal thickness, DME = diabetic macular edema, DRSS = Diabetic Retinopathy Severity Scale, LOCF = last observation carried forward
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.
Missing or ungradable baseline was not included in the denominator.
a　Difference with CI was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for stratification factors (baseline CRT (from reading center) [<400μm, ≥400 μm], prior DME treatment [yes, no], geographical region [Rest of world, Japan])
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.4.2.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.4.2.1a-1

2.7.3.B.2.1.2.4.2　36 週目から 48 週目及び 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 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（中間事象前の OC）を表 2.7.3.B.2-32 に示す。

36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量はいずれの群においても同様であった。LOCF を用いた結果は、中間事象前の OC を用いた結果と一貫していた（R-14239/Table 14.2.4.3.2、R-14238/Table 14.2.4.3.2a）。

表 2.7.3.B.2-32　36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（PHOTON 試験、OC prior to ICE、FAS）

		Value at visit								Change from baseline							
	Visit	n	Mean	SD	SE	Q1	Median	Q3	Min, Max	n	Mean	SD	SE	Q1	Median	Q3	Min, Max
2q8	Baseline	167	61.5	11.22	0.87	54.0	63.0	70.0	24, 78								
(N=167)	Week 36 to 48	155	70.5	11.75	0.94	64.0	73.0	79.0	23, 90	155	8.8	8.60	0.69	4.0	9.3	13.5	-26, 48
	Week 48 to 60	150	71.2	11.71	0.96	65.0	72.0	79.8	20, 88	150	9.3	8.81	0.72	4.3	9.3	14.8	-30, 45
HDq12	Baseline	328	63.6	10.10	0.56	57.0	65.0	72.0	27, 79								
(N=328)	Week 36 to 48	286	71.8	11.35	0.67	65.3	73.9	80.0	22, 92	286	8.1	8.93	0.53	3.0	7.9	12.5	-50, 38
	Week 48 to 60	277	72.5	10.72	0.64	66.0	74.3	81.0	30, 94	277	8.7	8.61	0.52	3.8	8.0	13.0	-22, 40
HDq16	Baseline	163	61.4	11.76	0.92	55.0	64.0	71.0	29, 78								
(N=163)	Week 36 to 48	154	69.1	12.77	1.03	62.5	72.6	78.3	21, 92	154	7.2	7.95	0.64	2.8	6.3	10.3	-12, 38
	Week 48 to 60	149	69.5	12.95	1.06	62.5	73.3	79.3	20, 89	149	7.6	8.35	0.68	3.0	7.5	11.3	-14, 40

See Definition of terms for description of treatment arms.
OC = observed cases, Q = quartile, SD = standard deviation, SE = standard error
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. OC: observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: R-14239/Table 14.2.4.3.1, R-14238/Table 14.2.4.3.1a

日本人集団

36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（中間事象前の OC）を表 2.7.3.B.2-33 に示す。

日本人集団の 36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量はいずれの群においてもおおむね同様であった。日本人集団の LOCF を用いた結果は、中間事象前の OC を用いた結果と同様であった（21091_JP_48wk/Table 14.2.4.3.2-1、21091_JP_60wk/Table 14.2.4.3.2a-1）。

表 2.7.3.B.2-33　36 週目から 48 週目及び 48 週目から 60 週目までの BCVA 文字数の平均値及びベースラインからの変化量（PHOTON 試験、日本人集団、OC prior to ICE、FAS）

		Value at visit								Change from baseline							
	Visit	n	Mean	SD	SE	Q1	Median	Q3	Min, Max	n	Mean	SD	SE	Q1	Median	Q3	Min, Max
2q8	Baseline	20	58.2	12.43	2.78	51.0	61.0	68.0	27, 77								
(N=20)	Week 36 to 48	20	65.9	13.57	3.03	60.6	67.9	76.0	23, 80	20	7.7	7.52	1.68	1.3	8.8	13.6	-4, 20
	Week 48 to 60	20	66.4	13.06	2.92	62.8	68.4	75.1	23, 81	20	8.2	7.43	1.66	4.6	8.6	14.6	-8, 20
HDq12	Baseline	37	63.2	9.64	1.58	55.0	65.0	71.0	43, 76								
(N=37)	Week 36 to 48	36	70.3	10.20	1.70	64.3	74.1	78.5	47, 83	36	7.0	7.14	1.19	3.1	5.6	10.3	-4, 27
	Week 48 to 60	36	70.9	9.73	1.62	64.8	73.1	78.5	48, 85	36	7.6	6.18	1.03	4.3	6.3	10.6	-2, 24
HDq16	Baseline	17	62.0	12.19	2.96	54.0	62.0	72.0	34, 78								
(N=17)	Week 36 to 48	17	68.4	11.58	2.81	66.3	70.0	71.8	43, 84	17	6.4	6.38	1.55	5.5	6.5	10.3	-9, 19
	Week 48 to 60	16	67.6	11.32	2.83	64.5	68.5	73.6	41, 87	16	5.0	6.47	1.62	-0.1	6.8	9.1	-8, 17

See Definition of terms for description of treatment arms.
OC = observed cases, Q = quartile, SD = standard deviation, SE = standard error
Intercurrent events (ICE) were handled according to Table 1 of SAP. OC: observations after an ICE defined for the primary estimand were excluded.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.4.3.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.4.3.1a-1

2.7.3.B.2.1.2.4.3　48 週目及び 60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上、10 文字以上、15 文字以上の視力改善又は低下した被験者の割合

48 週目及び 60 週目に 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（LOCF）を表 2.7.3.B.2-34 に示す。

いずれの群においても多くの被験者で視力の改善が認められ、5 文字以上視力改善した被験者の割合は 48 週目で 65.6%～70.9%、60 週目で 64.4%～72.1%であった。10 文字又は 15 文字以上視力改善した被験者の割合は、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群と比べ数値的に低かった。また、5 文字以上視力低下した被験者の割合は全体的に低かった（48 週目で 3.0%～6.4%、60 週目で 3.1%～6.4%）。

表 2.7.3.B.2-34　48 週目及び 60 週目に 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（PHOTON 試験、LOCF、FAS）

		Subjects with response category, Num/Den (%)	
Response category	**Treatment**	**Week 48**	**Week 60**
Gained ≥ 15 letters	2q8 (N = 167)	38/165 (23.0%)	43/165 (26.1%)
	HDq12 (N = 328)	61/326 (18.7%)	70/326 (21.5%)
	HDq16 (N = 163)	27/163 (16.6%)	26/163 (16.0%)
Gained ≥ 10 letters	2q8 (N = 167)	81/165 (49.1%)	82/165 (49.7%)
	HDq12 (N = 328)	132/326 (40.5%)	133/326 (40.8%)
	HDq16 (N = 163)	57/163 (35.0%)	56/163 (34.4%)
Gained ≥ 5 letters	2q8 (N = 167)	113/165 (68.5%)	119/165 (72.1%)
	HDq12 (N = 328)	231/326 (70.9%)	227/326 (69.6%)
	HDq16 (N = 163)	107/163 (65.6%)	105/163 (64.4%)
Lost ≥ 5 letters	2q8 (N = 167)	5/165 (3.0%)	10/165 (6.1%)
	HDq12 (N = 328)	21/326 (6.4%)	21/326 (6.4%)
	HDq16 (N = 163)	10/163 (6.1%)	5/163 (3.1%)
Lost ≥ 10 letters	2q8 (N = 167)	2/165 (1.2%)	4/165 (2.4%)
	HDq12 (N = 328)	11/326 (3.4%)	11/326 (3.4%)
	HDq16 (N = 163)	2/163 (1.2%)	2/163 (1.2%)
Lost ≥ 15 letters	2q8 (N = 167)	2/165 (1.2%)	1/165 (0.6%)
	HDq12 (N = 328)	7/326 (2.1%)	7/326 (2.1%)
	HDq16 (N = 163)	1/163 (0.6%)	1/163 (0.6%)

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, LOCF = last observation carried forward
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 data.
Missing data were not included in the denominator.
Source: R-14239/Table 14.2.4.4.1, R-14238/Table 14.2.4.4.1a

日本人集団

48 週目及び 60 週目に 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（LOCF）を表 2.7.3.B.2-35 に示す。

日本人集団において、いずれの群においても多くの被験者で視力の改善が認められ、5 文字以上視力改善した被験者の割合は 48 週目で 64.9%～76.5%、60 週目で 58.8%～75.0%であった。48 週目に 10 文字以上又は 15 文字以上視力改善した被験者の割合は 2q8 群及び HDq16 群と比べ HDq12 群で数値的に低かったが、60 週目では HDq12 群で増加が認められた。また、5 文字以上視力低下した被験者は全体的に少数であった（48 週目で 0%～5.9%、60 週目で 0%～10.0%）。

表 2.7.3.B.2-35　48 週目及び 60 週目に 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（PHOTON 試験、日本人集団、LOCF、FAS）

		Subjects with response category, Num/Den (%)	
Response category	**Treatment**	**Week 48**	**Week 60**
Gained ≥ 15 letters	2q8 (N = 20)	6/20 (30.0%)	4/20 (20.0%)
	HDq12 (N = 37)	3/37 (8.1%)	5/37 (13.5%)
	HDq16 (N = 17)	2/17 (11.8%)	2/17 (11.8%)
Gained ≥ 10 letters	2q8 (N = 20)	8/20 (40.0%)	10/20 (50.0%)
	HDq12 (N = 37)	9/37 (24.3%)	15/37 (40.5%)
	HDq16 (N = 17)	7/17 (41.2%)	7/17 (41.2%)
Gained ≥ 5 letters	2q8 (N = 20)	13/20 (65.0%)	15/20 (75.0%)
	HDq12 (N = 37)	24/37 (64.9%)	27/37 (73.0%)
	HDq16 (N = 17)	13/17 (76.5%)	10/17 (58.8%)
Lost ≥ 5 letters	2q8 (N = 20)	0/20	2/20 (10.0%)
	HDq12 (N = 37)	2/37 (5.4%)	0/37
	HDq16 (N = 17)	1/17 (5.9%)	0/17
Lost ≥ 10 letters	2q8 (N = 20)	0/20	1/20 (5.0%)
	HDq12 (N = 37)	0/37	0/37
	HDq16 (N = 17)	0/17	0/17
Lost ≥ 15 letters	2q8 (N = 20)	0/20	0/20
	HDq12 (N = 37)	0/37	0/37
	HDq16 (N = 17)	0/17	0/17

See Definition of terms for description of treatment arms.
BCVA = best corrected visual acuity, LOCF = last observation carried forward
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 data.
Missing data were not included in the denominator.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.2.4.4.1-1, 21091_JP_60wk/Table 14.2.4.4.1a-1

2.7.3.B.3　全試験を通しての結果の比較と解析

DME 患者を対象に実施した本剤の検証試験は PHOTON 試験のみであり、結果の比較は実施しなかった。有効性の結果は 2.7.3.B.2 に示す。

2.7.3.B.4　推奨用法用量に関する臨床情報の解析

本剤の開発は、抗 VEGF 療法を受けている、又は抗 VEGF 療法の適応疾患である眼内増殖性血管新生疾患患者において、治療を継続する上で効果を低下させることなく IVT の投与回数を減少できる治療選択肢の必要性に基づいた。アフリベルセプト 2mg の IVT 投与の薬剤特性及び良好なリスクベネフィットプロファイルが確認されていることを考慮し、投与間隔を延長できる高用量のアフリベルセプトが提案され、高濃度の新規製剤が開発された。眼内の 1-コンパートメントモデルを用いたヒト硝子体内の遊離型アフリベルセプト濃度－時間推移の薬物動態のシミュレーションにより、アフリベルセプト 8mg IVT 投与は 2mg IVT 投与と比較して約 20 日（半減期の 2 倍）投与間隔を延長できると予測された（2.7.2.1.8）。

国外第Ⅱ相試験である CANDELA 試験では、nAMD 患者を対象にアフリベルセプト 2mg と本剤を比較した。その結果、本剤はアフリベルセプト 2mg と比べ、試験期間を通じて 12 週間の投与間隔を維持できる被験者の割合が高く、数値的に良好な中心網膜厚の減少及び BCVA 文字数による視力の改善を示した。また、本剤投与により、その他の形態学的所見（中心窩領域に網膜滲出液がみられない、黄斑に網膜滲出液がみられない、中心窩領域及び黄斑に SRF がみられない）の改善が認められた被験者の割合が高く、総病変面積及び脈絡膜新生血管面積の減少の程度は数値的に高かった（R-14236/Table 14.02.01～14.02.10）。本剤の忍容性は良好で、眼及び全身性の安全

性プロファイルはアフリベルセプト 2mg と同様であり、新たな安全性シグナルは確認されなかった（R-14236/Table 14.03.01～14.03.07）。CANDELA 試験の結果より、本剤はアフリベルセプト 2mg と比較して、12 週間の投与間隔を通じてより良好な薬理作用の持続を示した。この結果は、DME 患者を対象とした検証試験である PHOTON 試験において評価された HDq12 群及び HDq16 群の投与レジメンを支持するものであった。

PHOTON 試験において、DME 患者を対象にアフリベルセプト 2mg と本剤を比較した結果、HDq12 群及び HDq16 群のいずれも、48 週間にわたり持続的な有効性を示すことが確認され、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において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された（非劣性マージン 4 文字）。48 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者（それぞれ 91.0%及び 89.1%）が、DRM 基準を満たすことなく 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した。主な副次評価項目である 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量においても、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づき HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示され、良好な結果が得られたことは主要評価項目の有効性の結果を裏付けるものであった。60 週目までの投与間隔の維持においても、48 週目までと同様の結果であった（HDq12 群 90.3%、HDq16 群 85.5%）。

また、日本人集団においても、60 週目までの有効性について全体集団との明らかな違いは示されず、48 週目及び 60 週目までの投与を完了した被験者のうち、HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者（48 週目で 88.9%及び 87.5%、60 週目で 88.9%及び 81.3%）が 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した。

以上より、これらの有効性の結果は、DME 患者の治療における本剤の以下の用法用量を支持するものであった。更に、日本人に対する本剤の用法用量を全体集団と同様とすることは可能と考え、申請用法用量を以下のとおりとした。

申請用法用量

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。

2.7.3.B.5　効果の持続、耐薬性

PHOTON 試験の結果より、本剤は、48 週目及び 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づき、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。この非劣性は、48 週目及び 60 週目まで HDq12 群及び HDq16 群のほとんどの被験者が、それぞれ 12 週間及び 16 週間の投与間隔を短縮することなく維持した状態で示された。また、日本人集団の結果も、これらの全体集団の結果との明らかな違いは示されなかった。

本剤は投与間隔を延長することで、治療に必要な注射回数を減らすことが可能であり、DME 患者及び医療従事者の負荷を軽減することが期待される。

なお、PHOTON 試験の結果より、本剤の治療により有効性が経時的に低下する傾向は認められなかった（図 2.7.3.B.2-1、図 2.7.3.B.2-2）。しかしながら、DME は時間の経過とともに悪化し、生涯にわたる管理を必要とする慢性の進行性疾患であることから、本剤は DME を治癒するものではないことに留意する必要がある。本剤の治療により効果が得られた被験者であっても、本剤の治療を中止することにより再び増悪する可能性があると考えられる。

2.7.3.B.6　有効性に関する結論

DME 患者を対象とした検証試験である PHOTON 試験の結果より、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において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。この非劣性は HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者が 12 週間以上の投与間隔を維持した状態で示され、48 週目までの投与回数は、2q8 群と比べ、HDq12 群及び HDq16 群で少なかった。主要評価項目以外の評価項目においても、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群と同様の有効性が示された。本剤を投与された被験者のうち、48 週目及び 60 週目までに投与間隔を 8 週間に短縮する必要があった被験者は少数であった。

主な副次評価項目である 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量においても、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づき、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示され、HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者が 60 週目まで 12 週間以上の投与間隔を維持した。また、主な副次評価項目である 48 週目に DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合については、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。

日本人集団の有効性の結果は全体集団とおおむね同様であり、日本人集団における本剤の有効性について、全体集団と明らかに異なる結果を示唆するデータは示されなかった。

有効性の結論の概要

- 48 週目及び 60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。この非劣性は、HDq12 群及び HDq16 群の多くの被験者が、割付けられたそれぞれの投与間隔である 12 週間及び 16 週間を維持した状態で示された。
- 中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合及び中心網膜厚の平均変化量を含む形態学的評価項目においても、本剤を 12 週間又は 16 週間の投与間隔で投与することにより、主要評価項目の結果と一貫した有効性が示された。
- 48 週目に DRSS が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合において、いずれの群においても改善が認められ、HDq12 群では 2q8 群に対する非劣性が示された。
- 本剤におけるこれらの有効性は、アフリベルセプト 2mg の 8 週間ごとの投与と比べ、60 週目までより長い投与間隔を維持した状態（より少ない投与回数）で示された。
- PHOTON 試験の結果は、2.7.3.B.4 に示す申請用法用量を支持するものであった。
- 概して、60 週目までの有効性の結果は、48 週目までの結果と同様であった。
- 本剤は、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 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。

参考文献一覧

該当なし