## 2.7.4.A　臨床的安全性（滲出型加齢黄斑変性）の目次

略語一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 5
2.7.4.A.1 医薬品への曝露 ..... 6
2.7.4.A.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 6
2.7.4.A.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 ..... 6
2.7.4.A.1.1.2　安全性評価計画 ..... 8
2.7.4.A.1.1.3　投与スケジュール、用法用量変更 ..... 11
2.7.4.A.1.2　全般的な曝露状況 ..... 12
2.7.4.A.1.2.1　被験者の内訳 ..... 12
2.7.4.A.1.2.2　曝露状況 ..... 15
2.7.4.A.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 23
2.7.4.A.1.3.1　人口統計学的特性 ..... 23
2.7.4.A.1.3.2　ベースラインの疾患特性 ..... 27
2.7.4.A.1.3.3　病歴 ..... 32
2.7.4.A.1.3.4　前治療歴 ..... 39
2.7.4.A.1.3.5　併用薬 ..... 39
2.7.4.A.2 有害事象 ..... 41
2.7.4.A.2.1　有害事象の解析 ..... 41
2.7.4.A.2.1.1　有害事象の要約 ..... 41
2.7.4.A.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 ..... 46
2.7.4.A.2.1.3　死亡 ..... 71
2.7.4.A.2.1.4　その他の重篤な有害事象 ..... 74
2.7.4.A.2.1.5　その他の重要な有害事象 ..... 83
2.7.4.A.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 86
2.7.4.A.2.2　個別有害事象の文書による説明 ..... 136
2.7.4.A.3 臨床検査値の評価 ..... 136
2.7.4.A.3.1　PULSAR 試験 ..... 136
2.7.4.A.3.2　CANDELA 試験 ..... 136
2.7.4.A.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 136
2.7.4.A.5 免疫原性 ..... 137
2.7.4.A.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 139
2.7.4.A.6.1　内因性要因 ..... 139
2.7.4.A.6.1.1　PULSAR 試験 ..... 139
2.7.4.A.6.1.2　CANDELA 試験 ..... 139

2.7.4.A.6.2　外因性要因 ..... 139
2.7.4.A.6.3　薬物相互作用 ..... 139
2.7.4.A.6.4　妊娠及び授乳時の使用 ..... 139
2.7.4.A.6.5　過量投与 ..... 139
2.7.4.A.6.6　薬物乱用 ..... 139
2.7.4.A.6.7　離脱症状及び反跳現象 ..... 140
2.7.4.A.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 140
2.7.4.A.7 市販後データ ..... 140
参考文献一覧 ..... 141

## 略語一覧

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| AAS | ADA analysis set | 抗薬物抗体解析対象集団 |
| ADA | anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| AMD | age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 |
| APTC | Anti-Platelet Trialists' Collaboration | － |
| ATC | Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System | 解剖治療化学分類 |
| ATE | arterial thromboembolic events | 動脈血栓塞栓事象 |
| BCVA | best corrected visual acuity | 最高矯正視力 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| 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 (CSRT) | central retinal thickness/ central subfield retinal thickness | 中心網膜厚 |
| eCRF | electronic case report form | 電子症例報告書 |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study | 糖尿病網膜症早期治療研究 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| HD | high dose | 高用量（アフリベルセプト） |
| HLT | high level term | 高位語 |
| IDMC | independent data monitoring committee | 独立データモニタリング委員会 |
| IOP | intraocular pressure | 眼圧 |
| IVT | intravitreal | 硝子体内 |
| Max | maximum | 最大値 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国際医薬用語集 |
| Min | minimum | 最小値 |

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| NAb | neutralizing anti-drug antibody | 中和抗体 |
| 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 |
| OCT | optical coherence tomography | 光干渉断層撮影 |
| PBRER | periodic benefit-risk evaluation report | 定期的ベネフィット・リスク評価報告 |
| PCV | polypoidal choroidal vasculopathy | ポリープ状脈絡膜血管症 |
| PCSV | potentially clinically significant value | 臨床的に重要と考えられる検査値 |
| PED | pigment epithelial detachment | 線維血管性色素上皮剥離 |
| PRN | pro re nata | 必要に応じ |
| PT | preferred term | 基本語 |
| PSUR | Periodic Safety Update Report | 定期的安全性最新報告 |
| RMP | risk management plan | 医薬品リスク管理計画 |
| SAF | safety analysis set | 安全性解析対象集団 |
| SC | steering committee | 運営委員会 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TB | treatment-boosted | 治験薬ブースター投与下 |
| TE | treatment-emergent | 治験薬投与下 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治験薬投与下で発現した有害事象 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor | 血管内皮細胞増殖因子 |

## 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） |

# 2.7.4.A　臨床的安全性（滲出型加齢黄斑変性）

## 2.7.4.A.1　医薬品への曝露

### 2.7.4.A.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.A.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者における BAY 86-5321/アフリベルセプト 8mg（以下、本剤）の安全性は、国際共同第Ⅲ相試験である試験 20968（PULSAR 試験）の結果に基づき評価した。更に、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。

検証試験である PULSAR 試験では、すべての被験者が 48 週目を完了した（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 週目を完了した（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した（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。本申請資料では、主要評価項目を評価する 48 週目まで、及び 60 週目までの成績に基づき、2.7.4 に安全性の結果を示した。

PULSAR 試験の安全性解析対象集団（SAF）1,009 例のうち 97 例は日本人であることから、日本人及び外国人における安全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安全性成績を 2.7.4 に示す。外国人集団の安全性成績は 5.3.5.1.9 を参照のこと。

安全性評価に用いた主たる臨床試験の概要を表 2.7.4.A.1-1 に、安全性に関する追加解析の一覧を表 2.7.4.A.1-2 に、安全性に関する 60 週目の評価を表 2.7.4.A.1-3 に示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.4.A.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

| 試験番号/<br>試験の相/<br>参照項目/<br>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<br>（CANDELA 試験）/<br>国外第Ⅱ相/<br>5.3.5.1.1<br>R-14236/<br>2.7.6.1/<br>参考資料 | 有効性、<br>安全性、忍容性、薬物動態 | 無作為化、<br>単遮蔽、<br>実薬対照/<br>44 週 | nAMD 患者 | HD 群 53 例<br>IAI 群 53 例 | HD 群：<br>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]<br><br>IAI 群：<br>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] |

| 試験番号/<br>試験の相/<br>参照項目/<br>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 20968<br>（PULSAR 試験）/<br>国際共同第Ⅲ相/<br>5.3.5.1.2<br>PH-42589<br>2.7.6.2/<br>評価資料 | 有効性、<br>安全性、<br>薬物動態 | 無作為化、<br>二重遮蔽、<br>実薬対照/<br>96 週 [b] | nAMD 患者 | HDq12 群 335 例<br>HDq16 群 338 例<br>2q8 群 336 例<br><br>**日本人**：<br>HDq12 群 31 例<br>HDq16 群 33 例<br>2q8 群 33 例 | **HDq12 群**：<br>アフリベルセプト 8mg<br>（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]<br><br>**HDq16 群**：<br>アフリベルセプト 8mg<br>（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]<br><br>**2q8 群**：<br>アフリベルセプト 2mg<br>（0.05mL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに投与 |

IVT：硝子体内
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 2.7.4.A.1-2　安全性に関する解析（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_J-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 |
| 5.3.5.1.14 | フォーマット通知用解析 SAP | 20968、21086、21091 | J-CTD_SAP |
| 5.3.5.1.15 | フォーマット通知用解析結果（48wks） | 20968、21086、21091 | J-CTD_48wk |
| 5.3.5.3.1 | Global-IA（48wks）* | 20968、21086、21091 | PH-42761 |
| 5.3.5.3.2 | J/non-J-IA（48wks）* | 20968、21086、21091 | PH-42729 |

SAP：統計解析計画書
*：追加で安全性を評価する事象等の解析

## 表 2.7.4.A.1-3　安全性に関する評価・解析（60 週）

| 添付資料番号 | 名称・内容 | 試験番号 | 略称 |
|---|---|---|---|
| 5.3.5.1.4 | 治験総括報告書（60wks） | 20968 | PH-42588 |
| 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 |
| 5.3.5.1.16 | フォーマット通知用解析結果（60wks） | 20968、21086、21091 | J-CTD_60wk |
| 5.3.5.3.3 | Global-IA（60wks）* | 20968、21086、21091 | PH-42736 |
| 5.3.5.3.4 | J/non-J-IA（60wks）* | 20968、21086、21091 | PH-42749 |

*：追加で安全性を評価する事象等の解析

2.7.4 では併合解析は実施せず、試験ごとに結果を示す。

## 2.7.4.A.1.1.2　安全性評価計画

### 解析対象集団

いずれの試験においても、SAF を用いて本剤の安全性を評価した。SAF には、無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者が含まれた。実際に投与された治験薬に基づき解析を行った。SAF に組み入れられた被験者数は、PULSAR 試験では 1,009 例、CANDELA 試験では 106 例であった。

PULSAR 試験では、抗薬物抗体（ADA）解析対象集団及び中和抗体（NAb）解析対象集団を用いて免疫原性を評価した。ADA 解析対象集団には、治験薬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 評価用データが得られたすべての被験者が含まれた。NAb 解析対象集団には、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 評価用データが得られたすべての被験者（ADA 陰性の被験者は NAb 解析対象集団で陰性とした）が含まれた。いずれの解析対象集団においても、被験者が実際に投与された治験薬に従って解析した。PULSAR 試験の ADA 解析対象集団は 793 例、NAb 解析対象集団は 786 例であった。

### 安全性評価項目

いずれの試験においても、安全性評価項目は、眼及び眼以外の有害事象、眼圧測定を含む眼の検査、バイタルサイン、臨床検査、心電図及び免疫原性であった。

### 有害事象

有害事象のデータ収集及び評価

有害事象の収集期間は、同意取得時から最終追跡調査来院までとした。

PULSAR 試験において、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、48 週目（又は 60 週目）までに試験を中止した被験者では、治験における初回投与から最終投与（実薬又は偽注射）＋30 日までの期間に発現した有害事象と定義した。48 週目（又は 60 週目）の前に試験を中止しなかった被験者では、すべての有害事象は TEAE と見なした。48 週目来院（又は 60 週目来院）までに報告された全有害事象を、本申請資料に含めた。

CANDELA 試験では、初回投与から最終投与＋30 日までの期間又は最終来院（44 週目）のいずれか遅い方までに発現した有害事象を TEAE と定義した。

有害事象を重篤/非重篤、重症度（軽度/中等度/高度）、治験薬、注射手技又は治験実施計画書に規定されたその他の手順との関連性（有/無）別に分類した。アフリベルセプト 2mg を僚眼に投与された被験者については、有害事象と「アフリベルセプト 2mg（僚眼）」との関連性（有/無）についても評価した。

治験責任（分担）医師の評価による関連性を、2.7.4 で示す。

有害事象の評価

TEAE の評価は以下のカテゴリーについて行った。

- 治験対象眼（治験薬の投与を受けるために選択された眼）に発現した眼の TEAE

- 僚眼に発現した眼の TEAE
- 眼以外の TEAE

2.7.4 では、治験対象眼の TEAE 及び眼以外の TEAE を示す。僚眼の TEAE は、PH-42589/Section 10.2（PULSAR 試験）及び R-14236/Section 5.2.1（CANDELA 試験）を参照のこと。

有害事象名は、国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0（CANDELA 試験）及び MedDRA version 25.0（PULSAR 試験）を用いてコード化し、投与群、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に記述的に集計した。

**臨床検査値の評価**

いずれの試験においても、臨床検査値の測定は中央検査施設で実施した。

臨床検査結果は、記述統計量を用いてベースライン及びベースラインから各評価時点までの変化量を要約した。

**バイタルサイン**

バイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧、心拍数及び体温）は、治験薬投与及び血液検体採血の前に測定した。血圧の測定は、自動血圧測定カフにより 3 回測定し、平均値を電子症例報告書（eCRF）に記録した。

バイタルサインの結果は、記述統計量を用いてベースライン及びベースラインから各評価時点までの変化量を要約した。

**心電図**

心電図は、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔、QT 間隔を記録し、心電図の総合判定（正常/異常）を行った。QT の心拍による補正（QTc）には、Bazett 法及び Fridericia 法を用いた。心電図は中央読影医により評価された。

結果は記述的に要約した。

**追加で安全性を評価する事象**

特に注目すべき有害事象は、いずれの試験においても定義しなかった。しかし、アフリベルセプト 2mg の臨床開発、医薬品リスク管理計画（RMP）及び定期的安全性最新報告（PSUR）で議論された項目に基づき、追加で安全性を評価する事象を特定した。評価する事象は、眼内炎症反応、眼圧上昇事象、網膜色素上皮裂孔事象、網膜裂孔/剥離事象、白内障事象、過敏症事象、動脈血栓塞栓事象（ATE）、静脈血栓塞栓事象、高血圧事象、眼以外の出血事象及び鼻粘膜障害事象とし、両眼投与の部分集団について各事象の安全性評価を行った。各事象の定義は表 2.7.4.A.1-4 を参照のこと。結果は 2.7.4.A.2.1.6 に示す。

アフリベルセプトを静脈内投与（例えば、癌患者への投与）した場合、眼科適応症における硝子体内（IVT）投与の場合よりもかなり高用量であり、全身曝露量も高くなる。動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、高血圧及び眼以外の出血は、静脈内投与の抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）薬に関連した既知の合併症である。眼科の適応症を対象とした臨床試験及び市販後において、これまでに認められた安全性のデータでは、これらの合併症とアフリベルセプトとの関連性は示されていない。しかしながら、これらの事象は、本剤による全身への影響を評価する場合に、特に注意が必要である。

ATE は、Anti-Platelet Trialists' Collaboration（APTC; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 1994, Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002）による基準に従い、盲検下で判定委員会が評価した。APTC 基準で定義された事象には、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中（虚血性又は出血性）、血管死又は原因不明の死亡が含まれる。判定委員会の詳細は治験実施計画（PH-42589/Section 16.1.1/Section 9.5.1、R-14236/Section 16.1.1/Section 6.3.1）に示した。

表 2.7.4.A.1-4 追加で安全性を評価する事象及び定義

| Safety topic | Search strategy |
|---|---|
| Intraocular inflammation *<br>（眼内炎症反応） | **PTs**: anterior chamber cell, anterior chamber fibrin, anterior chamber flare, anterior chamber inflammation, aqueous fibrin, autoimmune uveitis, candida endophthalmitis, chorioretinitis, choroiditis, cyclitis, endophthalmitis, eye infection, eye infection bacterial, eye infection chlamydial, eye infection fungal, eye infection intraocular, eye infection staphylococcal, eye inflammation, hypopyon, infectious iridocyclitis, infective iritis, infective uveitis, iridocyclitis, iritis, mycotic endophthalmitis, necrotising retinitis, non-infectious endophthalmitis, noninfective chorioretinitis, pseudoendophthalmitis, uveitis, vitreal cells, vitreous fibrin, vitritis |
| Intraocular pressure increase *<br>（眼圧上昇事象） | **PTs**: intraocular pressure increased, ocular hypertension |
| Retinal pigment epithelial tear *<br>（網膜色素上皮裂孔事象） | **PTs**: retinal pigment epithelial tear |
| Retinal tear / detachment *<br>（網膜裂孔/剥離事象） | **PTs**: macular detachment, retinal detachment, retinal tear |
| Cataract *<br>（白内障事象） | **PTs**: atopic cataract, cataract, cataract cortical, cataract diabetic, cataract nuclear, cataract operation, cataract subcapsular, cataract traumatic, intraocular lens implant, lens capsulotomy, lens discolouration, lens extraction, lenticular injury, lenticular opacities, lenticular operation, posterior capsule opacification, posterior lens capsulotomy, radiation cataract, toxic cataract |
| Hypersensitivity<br>（過敏症事象） | **SMQs**: severe cutaneous adverse reactions (narrow search), anaphylactic reaction (narrow search), angioedema (narrow search)<br>**PTs**: acquired c1 inhibitor deficiency, acute generalised exanthematous, pustulosis, allergic oedema, allergic reaction to excipient**, anaphylactic reaction, anaphylactic shock, anaphylactic transfusion reaction, anaphylactoid reaction, anaphylactoid shock, angioedema, bullous haemorrhagic dermatosis, caffeine allergy**, circulatory collapse, circumoral oedema, circumoral swelling, conjunctival oedema, corneal oedema, cutaneous vasculitis, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, dermatitis exfoliative generalised, device allergy**, dialysis membrane reaction, documented hypersensitivity to administered product**, drug hypersensitivity**, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, epidermal necrosis, epiglottic oedema, erythema multiforme, erythrodermic atopic dermatitis, exfoliative rash, eye oedema, eye swelling, eyelid oedema, face oedema, generalised bullous fixed drug eruption, gingival oedema, gingival swelling, gleich's syndrome, hereditary angioedema, hereditary angioedema with c1 esterase inhibitor deficiency, hereditary angioedema with normal c1 esterase inhibitor, hypersensitivity**, idiopathic angioedema, idiopathic urticaria, infusion, hypersensitivity reaction**, intestinal angioedema, kounis syndrome, laryngeal oedema, laryngotracheal oedema, limbal swelling, lip oedema, lip swelling, mouth swelling, nutritional supplement allergy**, oculomucocutaneous syndrome, oculorespiratory syndrome, oedema mouth, oropharyngeal oedema, oropharyngeal swelling, palatal oedema, palatal swelling, periorbital oedema, periorbital swelling, pharyngeal oedema, pharyngeal swelling, procedural shock, pruritus, rash, SJS-TEN overlap, scleral oedema, severe cutaneous adverse reaction, shock, shock symptom, skin necrosis, stevens-johnson syndrome, sunscreen sensitivity**, swelling face, swelling of eyelid, swollen tongue, target skin lesion, tongue oedema, toxic epidermal necrolysis, toxic skin eruption, tracheal oedema, type I hypersensitivity, urticaria, urticaria cholinergic, urticaria chronic, urticaria papular |

| | |
|---|---|
| Arterial thromboembolic event *** （動脈血栓塞栓事象） | **SMQs**: ischaemic heart disease, ischaemic cerebrovascular conditions |
| Venous thromboembolic event （静脈血栓塞栓事象） | **SMQ**: embolic and thrombotic events, venous |
| Hypertension （高血圧事象） | **PTs**: accelerated hypertension, blood pressure ambulatory increased, blood pressure diastolic increased, blood pressure inadequately controlled, blood pressure increased, blood pressure systolic increased, diastolic hypertension, endocrine hypertension, essential hypertension, hypertension, hypertension neonatal, hypertensive angiopathy, hypertensive cardiomegaly, hypertensive cardiomyopathy, hypertensive cerebrovascular disease, hypertensive crisis, hypertensive emergency, hypertensive encephalopathy, hypertensive end-organ damage, hypertensive heart disease, hypertensive nephropathy, hypertensive urgency, labile hypertension, malignant hypertension, malignant hypertensive heart disease, malignant renal hypertension, maternal hypertension affecting foetus, mean arterial pressure increased, neurogenic hypertension, orthostatic hypertension, page kidney, prehypertension, renal hypertension, renovascular hypertension, retinopathy hypertensive, supine hypertension, systolic hypertension, white coat hypertension |
| Non-ocular haemorrhage （眼以外の出血事象） | **SMQ**: haemorrhage terms (excl. laboratory terms); excluding ocular bleedings |
| Nasal mucosal findings （鼻粘膜障害事象） | **PTs**: epistaxis, nasal inflammation, nasal mucosal erosion, nasal mucosal ulcer, nasal ulcer |
| Bilateral therapy （両眼投与） | Bilateral therapy is defined as any anti-VEGF agent given to a participant in the fellow eye after the first dose of study treatment in the study eye.<br>• PULSAR study: fellow eye treatment was allowed with 2 mg aflibercept or any other anti-VEGF for approved indications.<br>• CANDELA study: fellow eye treatment was allowed only with 2 mg aflibercept for approved indications. |

AE = adverse event, APTC = Anti-platelet Trialists' Collaboration, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SMQ = standardised MedDRA query
*: restricted to AEs in the study eye
**: restricted to drug related events
***: Adjudicated APTC events were analyzed separate.

**両眼投与**

治験対象眼に治験薬を初回投与した後、僚眼（治験対象眼ではない方の眼）に既承認の抗 VEGF 薬を投与した場合を両眼投与と定義した。

PULSAR 試験及び CANDELA 試験では、僚眼の治療を受けることが可能であった。僚眼に少なくとも 1 回の抗 VEGF 薬（アフリベルセプト 2mg 又はその他）を投与された被験者は、両眼投与と見なした。両眼投与を受けた被験者に発現したすべての有害事象は、僚眼への投与前又は投与後のいずれの時点で発現したかにかかわらず、安全性の評価対象とした。

**安全性モニタリング**

いずれの試験においても、被験者の安全性は治験責任（分担）医師及び治験依頼者によりモニタリングされた。また、PULSAR 試験では、非盲検下での安全性データについても、独立データモニタリング委員会（IDMC）による継続的な検討が行われた。運営委員会（SC）を設置し、試験の指針を示した。SC メンバーはすべて盲検化された。IDMC と SC は安全性情報を共有できるが、共有可能な情報は盲検データのみとした。

### 2.7.4.A.1.1.3 投与スケジュール、用法用量変更

PULSAR 試験の投与スケジュール、用法用量変更については 2.7.3.A.1.1.1 を、CANDELA 試験については 2.7.6.1.1 を参照のこと。

### 2.7.4.A.1.2　全般的な曝露状況

#### 2.7.4.A.1.2.1　被験者の内訳

##### 2.7.4.A.1.2.1.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における被験者の内訳を、表 2.7.4.A.1-5 に示す。

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[a)]は、データベースから除外し、解析対象集団に含めなかった。これらの 4 例の被験者からはデータの使用に関して十分な承諾を得られていないというのが、治験依頼者の見解であった。本件については、PH-42589/Section 16.4.3 Note to File を参照のこと。これらの被験者のうち 2 例は死亡した。4 例中 3 例は重篤な有害事象を発現したため、報告期間内の定期的な臨床試験の安全性報告の一環として、各国の規制要件に従い規制当局に報告した。

計 1,011 例を 2q8 群、HDq12 群又は HDq16 群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為割付けした。1,009 例が治験薬の投与を受け、SAF に含まれた。このうち 937 例は、48 週目までの試験期間を完了した。48 週目までの試験期間を完了しなかった被験者は 68 例であった。早期中止の理由の発現割合については、群間で顕著な差はなかった。なお、48 週までの試験期間を完了したかが不明な被験者は、全体で 6 例であった。

表 2.7.4.A.1-5　被験者の内訳（PULSAR 試験、48 週、組入れられた全被験者）

| Number of participants | 2q8 | HDq12 | HDq16 | All HD | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| 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%) |
| Completed study until week 48, n (%) | 309 (91.7%) | 316 (94.0%) | 312 (92.3%) | 628 (93.2%) | 937 (92.7%) |
| 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 | | | | | |
| 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%) |
| 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%) |
| Lack of efficacy | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) |
| Withdrawal by participant | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 12 (3.6%) | 17 (2.5%) | 22 (2.2%) |
| 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%) |
| Unknown if completed study until week 48 * | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) | 6 (0.6%) |

HD = high dose, n = number of participants
Number of participants enrolled is the number of participants who signed informed consent.
Percentage of participants who completed study treatment and who did not complete study treatment through Week 48 does not add up to 100% because for some participants the information is missing.
* 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 Database Errata in PH-42589/Section 16.4.2).
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.1.1/8

[a)] 4 例は米国の Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)「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。

治験実施計画書からの逸脱及び治験実施に及ぼす新型コロナ感染症（COVID-19）の影響については、PH-42589/Section 8.2.1 を参照のこと。COVID-19 パンデミックに関連する重要な治験実施計画書からの逸脱の詳細は、PH-42589/Listing 16.2.2 を参照のこと。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における被験者の内訳を、表 2.7.4.A.1-6 に示す。

治験薬の投与を受けた 1,009 例（SAF）のうち 923 例は、60 週目までの試験期間を完了した。60 週目までの試験期間を完了しなかった被験者は 81 例であった。早期中止の理由の発現割合については、群間で顕著な差はなかった。なお、60 週目までの試験期間を完了したかが不明な被験者は、全体で 7 例であった。

表 2.7.4.A.1-6　被験者の内訳（PULSAR 試験、60 週、組入れられた全被験者）

| Number of participants | 2q8 | HDq12 | HDq16 | All HD | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| 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%) |
| Completed study until week 60, n (%) | 305 (90.5%) | 310 (92.3%) | 308 (91.1%) | 618 (91.7%) | 923 (91.3%) |
| 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 | | | | | |
| 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%) |
| 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%) |
| Lack of efficacy | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) |
| Withdrawal by participant | 6 (1.8%) | 8 (2.4%) | 14 (4.1%) | 22 (3.3%) | 28 (2.8%) |
| 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%) |
| COVID-19 pandemic | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) | 6 (0.6%) |
| Unknown if completed study until week 60* | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) | 7 (0.7%) |

HD = high dose, n = number of participants
Number of participants enrolled is the number of participants who signed informed consent.
* Seven 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).
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Table 14.1.1/8

### 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における被験者の内訳を、表 2.7.4.A.1-7 に示す。

計 98 例の日本人被験者を 2q8 群、HDq12 群、又は HDq16 群のいずれかに無作為割付けした。97 例が治験薬の投与を受け、SAF に含まれた。このうち 91 例は、48 週目までの試験期間を完了した。48 週目までの試験期間を完了しなかった被験者は 7 例であった。48 週目までの試験期間を完了したかが不明な被験者はいなかった。

表 2.7.4.A.1-7　被験者の内訳（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、組入れられた全被験者）

| Number of participants | 2q8 | HDq12 | HDq16 | All HD | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| 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%) |
| Completed study until week 48, n (%) | 31 (93.9%) | 28 (87.5%) | 32 (97.0%) | 60 (92.3%) | 91 (92.9%) |
| 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 | | | | | |
| 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%) |
| Protocol deviation | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) | 2 (2.0%) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Withdrawal by participant | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (1.5%) | 1 (1.0%) |
| Death | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 pandemic | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unknown if completed study until week 48* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, n = number of participants
Number of participants enrolled is the number of participants who signed informed consent.
Percentage of participants who completed study treatment and who did not complete study treatment through Week 48 does not add up to 100% because for some participants the information is missing.
* 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 Database Errata in PH-42589/Section 16.4.2).
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.1/8

60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目での被験者の内訳を、表 2.7.4.A.1-8 に示す。

日本人のうち 90 例は、60 週目までの試験期間を完了した。60 週目までの試験期間を完了しなかった被験者は 8 例であった。60 週目までの試験期間を完了したかが不明な被験者はいなかった。

表 2.7.4.A.1-8　被験者の内訳（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、組入れられた全被験者）

| Number of participants | 2q8 | HDq12 | HDq16 | All HD | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| 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%) |
| Completed study until week 60, n (%) | 31 (93.9%) | 27 (84.4%) | 32 (97.0%) | 59 (90.8%) | 90 (91.8%) |
| 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 | | | | | |
| 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%) |
| Protocol deviation | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) | 2 (2.0%) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lack of efficacy | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Withdrawal by participant | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (1.5%) | 1 (1.0%) |
| Death | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 pandemic | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unknown if completed study until week 60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, n = number of participants
Number of participants enrolled is the number of participants who signed informed consent.
See Definitions of terms for treatment arms description.

Source: 20968_JP_60wk/Table 14.1.1/8

### 2.7.4.A.1.2.1.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、計 245 例が試験に組入れられ、そのうち 106 例が HD 群又は IAI 群に無作為割付けされた（各 53 例）（R-14236/Table 14.01.01/2.a）。被験者の大多数が 44 週目までの試験を完了した〔IAI 群：49/53 例（92.5%）、HD 群：51/53 例（96.2%）〕（R-14236/Table 14.01.01/3.a）。

試験中止の主な理由は、同意撤回であった（6 例中 5 例）。有害事象による試験中止が HD 群の 1 例に認められた。当該事象は死亡に至った有害事象（神経膠芽細胞腫）であり、最終投与 42 日後に発現した（2.7.4.A.2.1.3.2）。

被験者の内訳の詳細については、R-14236/Section 4.1 を参照のこと。

### 2.7.4.A.1.2.2　曝露状況

### 2.7.4.A.1.2.2.1　PULSAR 試験

**治験対象眼への曝露量**

PULSAR 試験における治験対象眼への治験薬の曝露量を、表 2.7.4.A.1-9 に示す。

実薬の平均投与回数は、2q8 群で 6.7 回（投与可能回数：8 回）、HDq12 群で 5.9 回（6 回）、HDq16 群で 5.1 回（5 回）であった。

治験実施計画書に基づき、48 週目までに投与されたアフリベルセプトの総投与量の平均は、HD2q16 群と HDq16 群の併合群（本剤群）（43.9mg）が 2q8 群（13.5mg）の約 3 倍であった。治験対象眼への総投与量の平均は、HDq12 群（47.4mg）の方が HDq16 群（40.4mg）よりも高かった。

表 2.7.4.A.1-9　治験対象眼における治験薬の曝露量（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections, n | 2267 | 1986 | 1703 | 3689 |
| Total number of sham injections, n | 1212 | 1515 | 1793 | 3308 |
| Number of active injections, n (%) | | | | |
| 1 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| 2 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| 3 | 4 (1.2%) | 3 (0.9%) | 9 (2.7%) | 12 (1.8%) |
| 4 | 6 (1.8%) | 7 (2.1%) | 22 (6.5%) | 29 (4.3%) |
| 5 | 6 (1.8%) | 22 (6.6%) | 263 (77.8%) | 285 (42.3%) |
| 6 | 29 (8.6%) | 260 (77.6%) | 11 (3.3%) | 271 (40.3%) |
| 7 | 288 (85.7%) | 39 (11.6%) | 29 (8.6%) | 68 (10.1%) |
| 8 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Number of active injections | | | | |
| n | 336 | 335 | 337 * | 672 |
| Mean (SD) | 6.7 (0.8) | 5.9 (0.8) | 5.1 (0.8) | 5.5 (0.9) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 5.0 | 6.0 |
| Min, Max | 1, 8 | 1, 7 | 1, 7 | 1, 7 |

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of sham injections | | | | |
| n | 327 | 328 | 330 | 658 |
| Mean (SD) | 3.7 (0.7) | 4.6 (0.7) | 5.4 (1.0) | 5.0 (1.0) |
| Median | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 5.0 |
| Min, Max | 1, 5 | 1, 5 | 1, 6 | 1, 6 |
| Total amount (mg) | | | | |
| n | 336 | 335 | 337 | 672 |
| Mean (SD) | 13.4845 (1.5942) | 47.3671 (6.2219) | 40.4324 (6.5479) | 43.8894 (7.2650) |
| Median | 14.0000 | 48.0060 | 40.0050 | 46.8630 |
| Min, Max | 2, 16 | 8.001, 56.007 | 8.001, 56.007 | 8.001, 56.007 |
| Duration of treatment (weeks) | | | | |
| n | 336 | 335 | 337 | 672 |
| Mean (SD) | 46.28 (6.62) | 46.54 (6.56) | 46.18 (6.97) | 46.36 (6.77) |
| Median | 48.00 | 48.00 | 48.00 | 48.00 |
| Min, Max | 4, 50.9 | 4, 52 | 4, 53.3 | 4, 53.3 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, SD = standard deviation
* Exposure information is missing for one participant.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Duration (weeks) = [(date of last study treatment) – (date of first study treatment) +28]/7; 28 days were added because of the minimum 4-week dosing interval in the study.
Study interventions given at Week 48 or beyond are not included in this table. Week 48 visit could occur later than the actual Week 48.
Source: PH-42589/Table 14.1.4/1

本剤群の被験者の大多数は、割り当てられたレジメンを 48 週目まで維持した（PH-42589/Table 14.1.4/2）。

HDq12 群において、79.4%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、20.6%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、76.6%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、10.6%の被験者は投与間隔を 12 週に、12.8%の被験者は 8 週に短縮した。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における治験対象眼への治験薬の曝露量を、表 2.7.4.A.1-10 に示す。

実薬の平均投与回数は、2q8 群で 8.5 回（投与可能回数：10 回）、HDq12 群で 6.9 回（7 回）、HDq16 群で 6.0 回（6 回）であった。

治験実施計画書に基づき、60 週目までに投与されたアフリベルセプトの総投与量の平均は、本剤群（51.7mg）が 2q8 群（17.0mg）の約 3 倍であった。治験対象眼への総投与量の平均は、HDq12 群（55.4mg）の方が HDq16 群（47.9mg）よりも高かった。

表 2.7.4.A.1-10　治験対象眼における治験薬の曝露量（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections, n | 2854 | 2324 | 2018 | 4342 |
| Total number of sham injections, n | 1502 | 2080 | 2380 | 4460 |
| Number of active injections, n (%) | | | | |
| 1 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| 2 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| 3 | 4 (1.2%) | 3 (0.9%) | 9 (2.7%) | 12 (1.8%) |
| 4 | 6 (1.8%) | 7 (2.1%) | 10 (3.0%) | 17 (2.5%) |

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| 5 | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 20 (5.9%) | 25 (3.7%) |
| 6 | 9 (2.7%) | 24 (7.2%) | 255 (75.4%) | 279 (41.5%) |
| 7 | 6 (1.8%) | 239 (71.3%) | 11 (3.3%) | 250 (37.1%) |
| 8 | 43 (12.8%) | 38 (11.3%) | 21 (6.2%) | 59 (8.8%) |
| 9 | 260 (77.4%) | 15 (4.5%) | 8 (2.4%) | 23 (3.4%) |
| 10 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Summary of active injections | | | | |
| n | 336 | 335 | 337 * | 672 |
| Mean (SD) | 8.5 (1.3) | 6.9 (1.1) | 6.0 (1.1) | 6.5 (1.2) |
| Median | 9.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 1,10 | 1,9 | 1,9 | 1,9 |
| Summary of sham injections | | | | |
| n | 327 | 328 | 330 | 658 |
| Mean (SD) | 4.6 (0.9) | 6.3 (1.2) | 7.2 (1.5) | 6.8 (1.4) |
| Median | 5.0 | 7.0 | 8.0 | 7.0 |
| Min, Max | 1,6 | 1,7 | 1,8 | 1,8 |
| Total amount (mg) | | | | |
| n | 336 | 335 | 337 | 672 |
| Mean (SD) | 16.9786 (2.5639) | 55.4398 (8.5085) | 47.9042 (8.4287) | 51.6608 (9.2643) |
| Median | 18.0000 | 56.0070 | 48.0060 | 48.0060 |
| Min, Max | 2,20 | 8.001,72.009 | 8.001,72.009 | 8.001,72.009 |
| Duration of treatment (weeks) | | | | |
| n | 336 | 335 | 337 | 672 |
| Mean (SD) | 57.23 (9.56) | 57.74 (9.12) | 57.44 (9.80) | 57.59 (9.46) |
| Median | 60.00 | 60.00 | 60.00 | 60.00 |
| Min, Max | 4,64.7 | 4,63.3 | 4,63.6 | 4,63.6 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, SD = standard deviation
* Exposure information is missing for one participant.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Duration (weeks) = [(date of last study treatment) – (date of first study treatment) +28]/7; 28 days were added because of the minimum 4-week dosing interval in the study.
Study interventions given at Week 60 or beyond are not included in this table. Week 60 visit could occur later than the actual Week 60.
Source: PH-42588/Table 14.1.4/1

本剤群の被験者の大多数は、割り当てられたレジメンを 60 週目まで維持した（PH-42588/Table 14.1.4/2）。

HDq12 群において、77.8%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、22.2%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、74.1%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、11.3%の被験者は投与間隔を 12 週に、14.6%の被験者は 8 週に短縮した。

**僚眼への曝露量**

PULSAR 試験における僚眼への抗 VEGF 薬の曝露量を、表 2.7.4.A.1-11 に示す。

僚眼への投与は 2q8 群の 77 例（22.9%）、本剤群の 128 例（19.0%）で実施された。僚眼への平均投与回数は、群間で同様であった。僚眼の投与に最もよく用いられた薬剤はアフリベルセプト 2mg であった。両眼投与については、2.7.4.A.2.1.6.12.1 を参照のこと。

表 2.7.4.A.1-11　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of concomitant fellow eye injections | 405 | 324 | 377 | 701 |
| Number (%) participants with concomitant fellow eye treatment | 77 (22.9%) | 60 (17.9%) | 68 (20.1%) | 128 (19.0%) |
| Aflibercept | 77 (22.9%) | 59 (17.6%) | 67 (19.8%) | 126 (18.7%) |
| Bevacizumab | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Ranibizumab | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 77 | 60 | 68 | 128 |
| Mean (SD) | 5.3 (2.8) | 5.4 (3.2) | 5.5 (3.2) | 5.5 (3.2) |
| Median | 5.0 | 4.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 1, 12 | 1, 13 | 1, 13 | 1, 13 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Fellow eye treatment refers to aflibercept 2 mg, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, conbercept, pegaptanib sodium or faricimab, which was not provided by the sponsor through study medication supplies.
Source: PH-42589/Table 14.1.4/4

60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における僚眼への抗 VEGF 薬の曝露量を、表 2.7.4.A.1-12 に示す。

僚眼への投与は 2q8 群の 81 例（24.1%）、本剤群の 136 例（20.2%）で実施された。僚眼への平均投与回数は、群間で同様であった。僚眼の投与に最もよく用いられた薬剤はアフリベルセプト 2mg であった。両眼投与については、2.7.4.A.2.1.6.12.1 を参照のこと。

表 2.7.4.A.1-12　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of concomitant fellow eye injections | 503 | 398 | 480 | 878 |
| Number (%) participants with concomitant fellow eye treatment | 81 (24.1%) | 62 (18.5%) | 74 (21.9%) | 136 (20.2%) |
| Aflibercept | 81 (24.1%) | 61 (18.2%) | 73 (21.6%) | 134 (19.9%) |
| Bevacizumab | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Ranibizumab | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 81 | 62 | 74 | 136 |
| Mean (SD) | 6.2 (3.6) | 6.4 (3.9) | 6.5 (3.9) | 6.5 (3.9) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 1, 16 | 1, 16 | 1, 16 | 1, 16 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Fellow eye treatment refers to aflibercept 2 mg, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, conbercept, pegaptanib sodium or faricimab, which was not provided by the sponsor through study medication supplies.
Source: PH-42588/Table 14.1.4/4

日本人集団

治験対象眼への曝露量

PULSAR 試験の日本人集団における治験対象眼への曝露量を、表 2.7.4.A.1-13 に示す。

実薬の平均投与回数は、2q8 群で 6.9 回、HDq12 群で 5.8 回、HDq16 群で 4.9 回であった。

治験実施計画書に基づき、48 週目までに投与されたアフリベルセプトの総投与量の平均は、本剤群（42.5mg）が 2q8 群（13.9mg）の約 3 倍であった。治験対象眼への総投与量の平均は、HDq12 群（46.1mg）の方が HDq16 群（39.0mg）よりも高かった。

表 2.7.4.A.1-13　治験対象眼における治験薬の曝露量（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections, n | 229 | 179 | 161 | 340 |
| Total number of sham injections, n | 123 | 138 | 188 | 326 |
| Number of active injections, n (%) | | | | |
| 1 | 0 | 1 ( 3.2%) | 1 ( 3.0%) | 2 ( 3.1%) |
| 3 | 0 | 1 ( 3.2%) | 0 | 1 ( 1.6%) |
| 4 | 0 | 1 ( 3.2%) | 0 | 1 ( 1.6%) |
| 5 | 0 | 0 | 32 (97.0%) | 32 (50.0%) |
| 6 | 2 ( 6.1%) | 25 (80.6%) | 0 | 25 (39.1%) |
| 7 | 31 ( 93.9%) | 3 ( 9.7%) | 0 | 3 ( 4.7%) |
| Number of active injections | | | | |
| n | 33 | 31 | 33 | 64 |
| Mean (SD) | 6.9 (0.2) | 5.8 (1.1) | 4.9 (0.7) | 5.3 (1.0) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 6, 7 | 1, 7 | 1, 5 | 1, 7 |
| Number of sham injections, n (%) | | | | |
| 1 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 2 (6.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 2 (6.1%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 ( 3.1%) |
| 4 | 28 (84.8%) | 3 ( 9.7%) | 1 ( 3.0%) | 4 ( 6.3%) |
| 5 | 0 | 24 (77.4%) | 2 ( 6.1%) | 26 (40.6%) |
| 6 | 0 | 0 | 29 (87.9%) | 29 (45.3%) |
| Number of sham injections | | | | |
| n | 33 | 29 | 32 | 61 |
| Mean (SD) | 3.7 (0.7) | 4.8 (0.6) | 5.9 (0.4) | 5.3 (0.8) |
| Median | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 5.0 |
| Min, Max | 1, 4 | 3, 5 | 4, 6 | 3, 6 |
| Total amount (mg) | | | | |
| n | 33 | 31 | 33 | 64 |
| Mean (SD) | 13.8788 (0.4846) | 46.1256 (9.1656) | 39.0352 (5.5712) | 42.4696 (8.2780) |
| Median | 14.0000 | 48.0060 | 40.0050 | 40.0050 |
| Min, Max | 12, 14 | 8.001, 56.007 | 8.001, 40.005 | 8.001, 56.007 |
| Duration of treatment (weeks) | | | | |
| n | 33 | 31 | 33 | 64 |
| Mean (SD) | 47.09 (2.95) | 45.11 (10.41) | 46.50 (7.66) | 45.83 (9.05) |
| Median | 48.00 | 48.00 | 48.00 | 48.00 |
| Min, Max | 36, 48.6 | 4, 51.3 | 4, 48.7 | 4, 51.3 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Duration (weeks) = [(date of last study treatment) – (date of first study treatment) +28]/7; 28 days were added because of the minimum 4-week dosing interval in the study.
Study interventions given at Week 48 or beyond are not included in this table.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.4/1

日本人集団において、本剤群の被験者の大多数は、割り当てられたレジメンを 48 週目まで維持した（20968_JP_48wk/Table 14.1.4/2）。

HDq12 群において、82.1%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、17.9%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、93.8%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、6.3%の被験者は投与間隔を 12 週に短縮した。HDq16 群で、投与間隔を 8 週に短縮した被験者はいなかった。

割り当てられた投与間隔を維持した被験者の割合は、HDq12 群では全体集団と日本人集団で差はなかったが、HDq16 群では全体集団と比べて日本人集団で 16 週の投与間隔を維持した被験者の割合が高かった。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の治験対象眼への曝露量を、表 2.7.4.A.1-14 に示す。

実薬の平均投与回数は、2q8 群で 8.8 回、HDq12 群で 6.7 回、HDq16 群で 5.8 回であった。

治験実施計画書に基づき、60 週目までに投与されたアフリベルセプトの総投与量の平均は、本剤群（50.1mg）が 2q8 群（17.6mg）の約 3 倍であった。治験対象眼への総投与量の平均は、HDq12 群（53.6mg）の方が HDq16 群（46.8mg）よりも高かった。

**表 2.7.4.A.1-14　治験対象眼における治験薬の曝露量（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections, n | 290 | 208 | 193 | 401 |
| Total number of sham injections, n | 154 | 190 | 251 | 441 |
| Number of active injections, n (%) | | | | |
| 1 | 0 | 1 (3.2%) | 1 ( 3.0%) | 2 ( 3.1%) |
| 3 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 ( 1.6%) |
| 4 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 ( 1.6%) |
| 6 | 2 (6.1%) | 0 | 32 (97.0%) | 32 (50.0%) |
| 7 | 0 | 24 (77.4%) | 0 | 24 (37.5%) |
| 8 | 1 (3.0%) | 4 (12.9%) | 0 | 4 ( 6.1%) |
| 9 | 30 (90.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Number of active injections | | | | |
| n | 33 | 31 | 33 | 64 |
| Mean (SD) | 8.8 (0.7) | 6.7 (1.4) | 5.8 (0.9) | 6.3 (1.3) |
| Median | 9.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 6, 9 | 1, 8 | 1, 6 | 1, 8 |
| Number of sham injections, n (%) | | | | |
| 2 | 3 (9.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| 4 | 2 (6.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 28 (84.8%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| 6 | 0 | 5 (16.1%) | 2 (6.1%) | 7 (10.9%) |
| 7 | 0 | 21 (67.7%) | 1 (3.0%) | 22 (34.4%) |
| 8 | 0 | 0 | 29 (87.9%) | 29 (45.3%) |
| Number of sham injections | | | | |
| n | 33 | 29 | 32 | 61 |
| Mean (SD) | 4.7 (0.9) | 6.6 (0.9) | 7.8 (0.5) | 7.2 (1.0) |
| Median | 5.0 | 7.0 | 8.0 | 7.0 |
| Min, Max | 2, 5 | 3, 7 | 6, 8 | 3, 8 |

| | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total amount (mg) | | | | |
| n | 33 | 31 | 33 | 64 |
| Mean (SD) | 17.5758 (1.4797) | 53.6104 (11.5300) | 46.7937 (6.9640) | 50.0955 (9.9864) |
| Median | 18.0000 | 56.0070 | 48.0060 | 48.0060 |
| Min, Max | 12, 18 | 8.001, 64.008 | 8.001, 48.006 | 8.001, 64.008 |
| Duration of treatment (weeks) | | | | |
| n | 33 | 31 | 33 | 64 |
| Mean (SD) | 58.40 (5.83) | 55.63 (13.81) | 58.25 (9.74) | 56.98 (11.86) |
| Median | 60.00 | 60.00 | 60.00 | 60.00 |
| Min, Max | 36, 60.7 | 4, 63.3 | 4, 60.7 | 4, 63.3 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Duration (weeks) = [(date of last study treatment) – (date of first study treatment) +28]/7; 28 days were added because of the minimum 4-week dosing interval in the study.
Study interventions given at Week 60 or beyond are not included in this table.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.1.4/1

日本人集団において、本剤群の被験者の大多数は、割り当てられたレジメンを 60 週目まで維持した（20968_JP_60wk/Table 14.1.4/2）。

HDq12 群において、85.2%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、14.8%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、93.8%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、6.3%の被験者は投与間隔を 12 週に短縮した。HDq16 群で、投与間隔を 8 週に短縮した被験者はいなかった。

割り当てられた投与間隔を維持した被験者の割合は、HDq12 群では全体集団と日本人集団で同様であったが、HDq16 群では全体集団と比べて日本人集団で 16 週の投与間隔を維持した被験者の割合が高かった。

**僚眼への曝露量**

PULSAR 試験の日本人集団における抗 VEGF 薬の僚眼への曝露量を、表 2.7.4.A.1-15 に示す。

僚眼への投与は 2q8 群の 3 例（9.1%）、本剤群の 4 例（6.3%）で実施された。僚眼への平均投与回数は、2g8 群で 6.7 回、HDq12 群で 3.0 回、HDq16 群で 6.3 回であった。僚眼の投与に最もよく用いられた薬剤はアフリベルセプト 2mg であった。

**表 2.7.4.A.1-15　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of concomitant fellow eye injections | 20 | 3 | 19 | 22 |
| Number (%) participants with concomitant fellow eye treatment | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) |
| Aflibercept | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) |
| Bevacizumab | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ranibizumab | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 3 | 1 | 3 | 4 |
| Mean (SD) | 6.7 (1.2) | 3.0 (NE) | 6.3 (2.9) | 5.5 (2.9) |
| Median | 6.0 | 3.0 | 8.0 | 5.5 |
| Min, Max | 6, 8 | 3, 3 | 3, 8 | 3, 8 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, NE = not evaluable, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Fellow eye treatment refers to aflibercept 2 mg, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, conbercept, pegaptanib sodium or faricimab, which was not provided by the sponsor through study medication supplies.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.4/4

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の抗 VEGF 薬の僚眼への曝露量を、表 2.7.4.A.1-16 に示す。

僚眼への投与は 2q8 群の 3 例（9.1%）、本剤群の 4 例（6.3%）で実施された。僚眼への平均投与回数は、2g8 群で 8.3 回、HDq12 群で 3.0 回、HDq16 群で 7.3 回であった。僚眼の投与に最もよく用いられた薬剤はアフリベルセプト 2mg であった。

表 2.7.4.A.1-16　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of concomitant fellow eye injections | 25 | 3 | 22 | 25 |
| Number (%) participants with concomitant fellow eye treatment | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) |
| Aflibercept | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) |
| Bevacizumab | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ranibizumab | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 3 | 1 | 3 | 4 |
| Mean (SD) | 8.3 (1.2) | 3.0 (NE) | 7.3 (2.9) | 6.3 (3.2) |
| Median | 9.0 | 3.0 | 9.0 | 6.5 |
| Min, Max | 7, 9 | 3, 3 | 4, 9 | 3, 9 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, n = number of participants, NE = not evaluable, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Fellow eye treatment refers to aflibercept 2 mg, bevacizumab, brolucizumab, ranibizumab, conbercept, pegaptanib sodium or faricimab, which was not provided by the sponsor through study medication supplies.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.1.4/4

## 2.7.4.A.1.2.2.2　CANDELA 試験

### 治験対象眼への曝露量

CANDELA 試験において、治験薬の総投与回数及び投与期間は、群間で差はなかった（R-14236/Table 14.01.04/1-2.2.a）。必要に応じた（PRN）投与と 16 週目の追加投与を含む総投与回数の平均は、いずれの群においても 5.8 回であった。PRN 投与は、IAI 群の 53 例中 22 例、HD 群の 53 例中 19 例で行われた。16 週目に追加投与を受けた被験者の割合は、HD 群で 10 例（18.9%）、IAI 群で 13 例（24.5%）であった。

**僚眼への曝露量**

僚眼に nAMD 又は他の網膜疾患が存在する場合、被験者は、治験責任（分担）医師の判断でアフリベルセプト 2mg による治療を受けることが可能であった。

試験開始から 44 週目までに、僚眼への投与は IAI 群の 53 例中 11 例、HD 群の 53 例中 11 例で実施された（R-14236/Table 14.01.04/3.a）。投与回数の平均値（標準偏差）は、IAI 群で 6.0 回（2.49 回）、HD 群で 5.6 回（2.91 回）であった。

## 2.7.4.A.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

### 2.7.4.A.1.3.1　人口統計学的特性

#### 2.7.4.A.1.3.1.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.A.1-17 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.4.A.1-18 に示す。

いずれの群においても、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は同様であった。

最大の解析対象集団（FAS）の全体では、男性と女性の割合は 45.5%と 54.5%であった。平均年齢は 74.5 歳で、年齢の範囲は 50 歳から 96 歳であった。大多数は白人（75.8%）又はアジア人（23.2%）であり、「ヒスパニック系又はラテン系ではない」であった（96.1%）。平均体重は 76.34kg、平均 BMI は 27.64kg/$m^2$ であった。

FAS の 3.8%の被験者は、僚眼に nAMD の病歴があった。その他の病歴は、高血圧が 63.9%、軽度の腎障害が 48.9%、中等度の腎障害が 15.4%、虚血性心疾患が 14.1%、脳血管疾患が 9.1%、肝機能障害が 4.5%であった。なお、高度の腎障害の病歴はなかった（重症度不明：3.3%）。

表 2.7.4.A.1-17　人口統計学的特性（PULSAR 試験、48 週、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%) |
| 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%) |

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) | Total N=1009 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | | | | | |
| Mean (SD) | 133.08 (13.14) | 134.06 (12.25) | 133.70 (12.96) | 133.88 (12.61) | 133.61 (12.79) |
| Median | 132.75 | 134.50 | 134.50 | 134.50 | 134.00 |
| Min, Max | 97.5,169.5 | 89.5,175.5 | 92.5,181.0 | 89.5,181.0 | 89.5, 181.0 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | | | | | |
| Mean (SD) | 75.89 (9.11) | 75.95 (8.46) | 77.01 (8.58) | 76.48 (8.53) | 76.29 (8.73) |
| Median | 76.50 | 76.50 | 78.00 | 77.00 | 76.50 |
| Min, Max | 52.0,94.0 | 50.5,93.5 | 52.5,97.0 | 50.5,97.0 | 50.5, 97.0 |
| Heart rate (beats per minute) | | | | | |
| Mean (SD) | 71.6 (10.8) | 72.1 (9.9) | 71.8 (10.1) | 72.0 (10.0) | 71.9 (10.3) |
| Median | 71.0 | 72.0 | 71.0 | 72.0 | 71.0 |
| Min, Max | 40,115 | 46,104 | 46,111 | 46,111 | 40, 115 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, N = number of participants in a group, n = number of participants with data, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Full analysis set is identical to safety analysis set.
Source: PH-42589/Table 14.1.2/1

表 2.7.4.A.1-18 ベースラインの疾患特性（PULSAR 試験、48 週、FAS）

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) | Total N=1009 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Fellow eye with history of wet AMD | | | | | |
| 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%) |
| Prior fellow eye treatment, n (%) | | | | | |
| No | 325 (96.7%) | 329 (98.2%) | 330 (97.6%) | 659 (97.9%) | 984 (97.5%) |
| Yes | 11 (3.3%) | 6 (1.8%) | 8 (2.4%) | 14 (2.1%) | 25 (2.5%) |
| Aflibercept, n (%) | 10 (3.0%) | 3 (0.9%) | 7 (2.1%) | 10 (1.5%) | 20 (2.0%) |
| Bevacizumab, n (%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) | 2 (0.2%) |
| Ranibizumab, n (%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) | 5 (0.5%) |
| Conbercept, n (%) | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| Medical history of hypertension, n (%) | | | | | |
| No | 132 (39.3%) | 113 (33.7%) | 119 (35.2%) | 232 (34.5%) | 364 (36.1%) |
| Yes | 204 (60.7%) | 222 (66.3%) | 219 (64.8%) | 441 (65.5%) | 645 (63.9%) |
| Medical history of cerebrovascular disease, n (%) | | | | | |
| No | 303 (90.2%) | 304 (90.7%) | 310 (91.7%) | 614 (91.2%) | 917 (90.9%) |
| Yes | 33 (9.8%) | 31 (9.3%) | 28 (8.3%) | 59 (8.8%) | 92 (9.1%) |
| Medical history of ischaemic heart disease, n (%) | | | | | |
| No | 289 (86.0%) | 278 (83.0%) | 300 (88.8%) | 578 (85.9%) | 867 (85.9%) |
| Yes | 47 (14.0%) | 57 (17.0%) | 38 (11.2%) | 95 (14.1%) | 142 (14.1%) |
| Medical history of renal impairment, n (%) | | | | | |
| Normal | 110 (32.7%) | 99 (29.6%) | 119 (35.2%) | 218 (32.4%) | 328 (32.5%) |
| Mild | 170 (50.6%) | 172 (51.3%) | 151 (44.7%) | 323 (48.0%) | 493 (48.9%) |
| Moderate | 45 (13.4%) | 54 (16.1%) | 56 (16.6%) | 110 (16.3%) | 155 (15.4%) |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 11 (3.3%) | 10 (3.0%) | 12 (3.6%) | 22 (3.3%) | 33 (3.3%) |

| | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) | Total N=1009 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Medical history of hepatic impairment, n (%) | | | | | |
| No | 322 (95.8%) | 319 (95.2%) | 323 (95.6%) | 642 (95.4%) | 964 (95.5%) |
| Yes | 14 (4.2%) | 16 (4.8%) | 15 (4.4%) | 31 (4.6%) | 45 (4.5%) |

AMD = age-related macular degeneration, HD = high dose, N = number of participants in a group, n = number of participants with data
See Definitions of terms for treatment arms description.
Full analysis set is identical to safety analysis set.
Source: PH-42589/Table 14.1.2/1

## 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における人口統計学的特性を表 2.7.4.A.1-19 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.4.A.1-20 に示す。

いずれの群においても、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、高血圧を除き同様であった。高血圧は、2q8 群 51.5%、HDq12 群 48.4%、HDq16 群 75.8%であった。

日本人集団では男性と女性の割合は 77.3%と 22.7%であった。平均年齢は 73.2 歳で、年齢の範囲は 51 歳から 89 歳であった。

日本人集団の男性の割合は全体集団と比べて高く、体重及び BMI は全体集団と比べて低かった。

日本人集団の 1 例（1.0%）に、僚眼に nAMD の病歴があった。当該被験者は、僚眼にアフリベルセプトによる治療歴があった。その他の病歴は、高血圧が 58.8%、軽度の腎障害が 59.8%、中等度の腎障害が 14.4%、虚血性心疾患が 6.2%、脳血管疾患が 4.1%、肝機能障害が 4.1%であった。なお、高度の腎障害の病歴はなかった（重症度不明者：なし）。

表 2.7.4.A.1-19　人口統計学的特性（PULSAR 試験、48 週、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%) |
| Race, n (%) | | | | | |
| Asian | 33 (100%) | 31 (100%) | 33 (100%) | 64 (100%) | 97 (100%) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 33 (100%) | 31 (100%) | 33 (100%) | 64 (100%) | 97 (100%) |
| 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 |

| | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) | Total N=97 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | | | | | |
| Mean (SD) | 136.80 (11.43) | 129.68 (13.02) | 133.33 (14.61) | 131.56 (13.88) | 133.35 (13.27) |
| Median | 135.00 | 134.00 | 134.00 | 134.00 | 134.00 |
| Min, Max | 113.5, 155.5 | 92.5, 148.0 | 104.0, 156.0 | 92.5, 156.0 | 92.5, 156.0 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | | | | | |
| Mean (SD) | 77.83 (10.56) | 74.03 (9.56) | 75.58 (10.28) | 74.83 (9.89) | 75.85 (10.17) |
| Median | 80.00 | 76.00 | 76.50 | 76.50 | 76.50 |
| Min, Max | 59.0, 94.0 | 51.0, 87.5 | 52.5, 89.0 | 51.0, 89.0 | 51.0, 94.0 |
| Heart rate (beats per minute) | | | | | |
| Mean (SD) | 72.6 (13.4) | 73.0 (11.8) | 70.5 (11.9) | 71.7 (11.8) | 72.0 (12.3) |
| Median | 71.0 | 69.0 | 68.0 | 69.0 | 69.0 |
| Min, Max | 49, 115 | 48, 94 | 48, 101 | 48, 101 | 48, 115 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, N = number of participants in a group, n = number of participants with data, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Full analysis set is identical to safety analysis set.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.2/1

表 2.7.4.A.1-20 ベースラインの疾患特性（PULSAR 試験、48 週、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%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Fellow eye with history of wet AMD | | | | | |
| No | 32 (97.0%) | 31 (100%) | 33 (100%) | 64 (100%) | 96 (99.0%) |
| Yes | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Prior fellow eye treatment, n (%) | | | | | |
| No | 32 (97.0%) | 31 (100%) | 33 (100%) | 64 (100%) | 96 (99.0%) |
| Yes | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Aflibercept, n (%) | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Bevacizumab, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brolucizumab, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ranibizumab, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conbercept, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pegaptanib sodium, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Medical history of hypertension, n (%) | | | | | |
| No | 16 (48.5%) | 16 (51.6%) | 8 (24.2%) | 24 (37.5%) | 40 (41.2%) |
| Yes | 17 (51.5%) | 15 (48.4%) | 25 (75.8%) | 40 (62.5%) | 57 (58.8%) |
| Medical history of cerebrovascular disease, n (%) | | | | | |
| No | 33 (100%) | 30 (96.8%) | 30 (90.9%) | 60 (93.8%) | 93 (95.9%) |
| Yes | 0 | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) | 4 (4.1%) |
| Medical history of ischaemic heart disease, n (%) | | | | | |
| No | 29 (87.9%) | 30 (96.8%) | 32 (97.0%) | 62 (96.9%) | 91 (93.8%) |
| Yes | 4 (12.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) | 6 (6.2%) |
| Medical history of renal impairment, n (%) | | | | | |
| Normal | 10 (30.3%) | 7 (22.6%) | 8 (24.2%) | 15 (23.4%) | 25 (25.8%) |
| Mild | 18 (54.5%) | 19 (61.3%) | 21 (63.6%) | 40 (62.5%) | 58 (59.8%) |
| Moderate | 5 (15.2%) | 5 (16.1%) | 4 (12.1%) | 9 (14.1%) | 14 (14.4%) |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Medical history of hepatic impairment, n (%) | | | | | |
| No | 33 (100%) | 27 (87.1%) | 33 (100%) | 60 (93.8%) | 93 (95.9%) |
| Yes | 0 | 4 (12.9%) | 0 | 4 (6.3%) | 4 (4.1%) |

AMD = age-related macular degeneration, HD = high dose, N = number of participants in a group, n = number of participants with data
See Definitions of terms for treatment arms description.
Full analysis set is identical to safety analysis set.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.2/1

### 2.7.4.A.1.3.1.2 CANDELA 試験

CANDELA 試験における人口統計学的特性を、表 2.7.4.A.1-21 に示す。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、性別を除いて、群間でおおむね同様であった。IAI 群と比較して HD 群では男性の割合が高かったが、いずれの群においても男性よりも女性の方が多かった。いずれの群においても、被験者の大多数は白人で、65 歳以上であった。

表 2.7.4.A.1-21 人口統計学的特性（CANDEL 試験、SAF）

| | IAI 2 mg N=53 (100%) | HD N=53 (100%) |
|---|---|---|
| Sex | | |
| Male | 17 (32.1%) | 23 (43.4%) |
| Female | 36 (67.9%) | 30 (56.6%) |
| Race | | |
| White | 51 (96.2%) | 52 (98.1%) |
| American Indian or Alaska native | 1 (1.9%) | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific islander | 0 | 1 (1.9%) |
| Other | 1 (1.9%) | 0 |
| Ethnicity | | |
| Hispanic or Latino | 4 (7.5%) | 2 (3.8%) |
| Not Hispanic or Latino | 49 (92.5%) | 51 (96.2%) |
| Age (years) | | |
| Mean (SD) | 77.7 (8.27) | 77.0 (7.69) |
| Median | 78.0 | 78.0 |
| Min: Max | 52: 97 | 62: 91 |
| Age (year) category | | |
| ≥ 50-< 65 | 4 (7.5%) | 3 (5.7%) |
| ≥ 65 | 49 (92.5%) | 50 (94.3%) |
| Baseline systolic pressure (mmHg) | | |
| Mean (SD) | 125.39 (10.555) | 124.64 (10.644) |
| Median | 127.70 | 127.70 |
| Min: Max | 96.3: 139.0 | 93.7: 139.3 |
| Baseline diastolic pressure (mmHg) | | |
| Mean (SD) | 70.65 (8.990) | 71.65 (8.511) |
| Median | 72.30 | 73.30 |
| Min: Max | 51.0: 86.3 | 51.7: 86.7 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation
Source: R-14236/Table 14.01.02/1-1.a

### 2.7.4.A.1.3.2 ベースラインの疾患特性

### 2.7.4.A.1.3.2.1 PULSAR 試験

PULSAR 試験における治験対象眼のベースラインの疾患特性を、表 2.7.4.A.1-22 に示す。

2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群のいずれの群においても、ベースラインの疾患特性は同様であった。

全体として、最高矯正視力（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 文字以下の被験者の割合は 41.7%であった。BCVA 文字数の範囲は、24～78 文字であった。ベースラインの治験対象眼の眼圧の平均値は 14.9mmHg で、眼圧の範囲は 6～25mmHg であった。脈絡膜新生血管（CNV）病変面積の平均値は 6.3mm$^2$、範囲は 0～30mm$^2$、中心網膜厚（CSRT）の平均値は 369.3μm、範囲は 142～1,116μm であった。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 2.7.4.A.1-22　ベースラインの疾患特性（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、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 (ETDRS letters score), n (%) | | | | | |
| ≤ 73 | 287 (85.4%) | 293 (87.5%) | 290 (85.8%) | 583 (86.6%) | 870 (86.2%) |
| > 73 | 49 (14.6%) | 42 (12.5%) | 48 (14.2%) | 90 (13.4%) | 139 (13.8%) |
| Categorized BCVA (ETDRS letters score), n (%) | | | | | |
| < 60 | 136 (40.5%) | 141 (42.1%) | 144 (42.6%) | 285 (42.3%) | 421 (41.7%) |
| ≥ 60 | 200 (59.5%) | 194 (57.9%) | 194 (57.4%) | 388 (57.7%) | 588 (58.3%) |
| Intraocular pressure (mmHg) | | | | | |
| Mean (SD) | 14.8 (3.0) | 14.9 (3.2) | 14.9 (3.2) | 14.9 (3.2) | 14.9 (3.2) |
| Median | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| Min, Max | 6,25 | 7,25 | 7,25 | 7,25 | 6, 25 |
| 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%) |
| PCV (as per reading center), 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%) |
| CSRT (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 |
| CNV 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 |

| | 2q8 N = 336 (100%) | HDq12 N = 335 (100%) | HDq16 N = 338 (100%) | All HD N = 673 (100%) | Total N = 1009 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| CNV type (as per reading center), n (%) | | | | | |
| Type 1 - occult or PCV | 194 (57.7%) | 198 (59.1%) | 191 (56.5%) | 389 (57.8%) | 583 (57.8%) |
| Type 2 - classic CNV | 66 (19.6%) | 68 (20.3%) | 61 (18.0%) | 129 (19.2%) | 195 (19.3%) |
| Type 1 and Type 2 - both classic and occult are present | 66 (19.6%) | 59 (17.6%) | 74 (21.9%) | 133 (19.8%) | 199 (19.7%) |
| Type 3 - RAP | 5 (1.5%) | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 9 (1.3%) | 14 (1.4%) |
| Cannot grade | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| Not applicable - no CNV present | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 6 (1.8%) | 12 (1.8%) | 17 (1.7%) |
| CNV classification (as per reading center), 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 |

BCVA = best corrected visual activity, CNV = choroidal neovascularization, CSRT = central subfield retinal thickness, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25, PCV = polypoidal choroidal vascularization, RAP = retinal angiomatous proliferation, SD = standard deviation
Full analysis set is identical to safety analysis set.
* PCV was diagnosed and characterized by indocyanine green angiography (ICGA) measurements, which were optional and performed only at sites with the appropriate equipment.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.1.2/4

## 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における治験対象眼のベースラインの疾患特性を、表 2.7.4.A.1-23 に示す。

2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群のいずれの群においても、ベースラインの疾患特性は同様であった。

日本人集団全体として、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 文字以下の被験者の割合は 38.1%であった。BCVA 文字数の範囲は、26～77 文字であった。ベースラインの治験対象眼の眼圧の平均値は 14.0mmHg で、眼圧の範囲は 7～22mmHg であった。CNV 病変面積の平均は 5.6$mm^2$、範囲は 0～24$mm^2$、CSRT の平均値は 336.6μm、範囲は 181～709μm であった。ベースラインで PCV を有する被験者の割合（44.3%）は、全体集団（14.0%）よりも高かった。

表 2.7.4.A.1-23 ベースラインの疾患特性（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| | 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 (ETDRS letters score), n (%) | | | | | |
| ≤ 73 | 25 (75.8%) | 28 (90.3%) | 29 (87.9%) | 57 (89.1%) | 82 (84.5%) |
| > 73 | 8 (24.2%) | 3 (9.7%) | 4 (12.1%) | 7 (10.9%) | 15 (15.5%) |
| Categorized BCVA (ETDRS letters score), n (%) | | | | | |
| < 60 | 12 (36.4%) | 12 (38.7%) | 13 (39.4%) | 25 (39.1%) | 37 (38.1%) |
| ≥ 60 | 21 (63.6%) | 19 (61.3%) | 20 (60.6%) | 39 (60.9%) | 60 (61.9%) |
| Intraocular pressure (mmHg) | | | | | |
| Mean (SD) | 14.3 (2.9) | 13.3 (3.0) | 14.4 (3.4) | 13.8 (3.2) | 14.0 (3.1) |
| Median | 14.0 | 13.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| Min, Max | 8, 20 | 7, 19 | 8, 22 | 7, 22 | 7, 22 |
| 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%) |
| PCV (as per reading center), 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%) |
| CSRT (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 |
| CNV size (mm², 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 (mm², 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 |
| CNV type (as per reading center), n (%) | | | | | |
| Type 1 – occult or PCV | 22 (66.7%) | 20 (64.5%) | 23 (69.7%) | 43 (67.2%) | 65 (67.0%) |
| Type 2 – classic CNV | 4 (12.1%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) | 10 (10.3%) |
| Type 1 and Type 2 – both classic and occult are present | 6 (18.2%) | 7 (22.6%) | 5 (15.2%) | 12 (18.8%) | 18 (18.6%) |
| Type 3 – RAP | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) |
| Cannot grade | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not applicable – no CNV present | 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%) |
|---|---|---|---|---|---|
| CNV classification (as per reading center), 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%) |
| 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 |

BCVA = best corrected visual activity, CNV = choroidal neovascularization, CSRT = central subfield retinal thickness, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, NEI-VFQ-25 = National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25, PCV = polypoidal choroidal vascularization, RAP = retinal angiomatous proliferation, SD = standard deviation
Full analysis set is identical to safety analysis set.
* PCV was diagnosed and characterized by indocyanine green angiography (ICGA) measurements, which were optional and performed only at sites with the appropriate equipment.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.2/4

### 2.7.4.A.1.3.2.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験における治験対象眼のベースラインの疾患特性を、表 2.7.4.A.1-24 に示す。

ベースラインの平均 BCVA、眼圧、CNV 面積、総病変面積は群間で同様であった。光干渉断層撮影（OCT）によるベースラインの平均中心網膜厚（CRT）（中心窩領域の厚さで定義）は、IAI 群（488.1μm）と比較して HD 群（516.2μm）で数値的に高かったが、ベースラインの CRT の中央値は両群間で同様であった。いずれの群においても被験者の大多数に、主に線維血管性色素上皮剥離（PED）が認められ、occult 又は minimally classic 病変が認められた。

表 2.7.4.A.1-24　ベースラインの疾患特性（CANDELA 試験、治験対象眼、SAF）

| | IAI 2 mg N=53 (100%) | HD N=53 (100%) |
|---|---|---|
| BCVA (letters) | | |
| Mean (SD) | 58.2 (10.50) | 57.9 (13.58) |
| Median | 59.0 | 59.0 |
| Min : Max | 33 : 75 | 23 : 78 |
| CRT by OCT (microns) | | |
| Mean (SD) | 488.1 (204.85) | 516.2 (175.64) |
| Median | 441.0 | 459.0 |
| Min : Max | 192 : 1271 | 223 : 1128 |
| IOP (mmHg) | | |
| Mean (SD) | 14.9 (3.39) | 14.8 (3.37) |
| Median | 15.0 | 15.0 |
| Min : Max | 8 : 22 | 9 : 21 |
| CNV area ($mm^2$) | | |
| Mean (SD) | 7.9 (6.20) | 7.5 (6.86) |
| Median | 6.3 | 5.3 |
| Min : Max | 1 : 39 | 0 : 34 |

| | IAI 2 mg N=53 (100%) | HD N=53 (100%) |
|---|---|---|
| Total lesion area ($mm^2$) | | |
| Mean (SD) | 7.9 (6.21) | 7.7 (6.84) |
| Median | 6.3 | 5.3 |
| Min : Max | 1 : 39 | 0 : 34 |
| Patients without sub-RPE fluid in the macula | 27 (50.9%) | 25 (47.2%) |
| No PED | 1 (1.9%) | 0 |
| Fibrovascular-only PED | 26 (49.1%) | 25 (47.2%) |
| Drusenoid PED | 0 | 0 |
| Patients with sub-RPE fluid in the macula | 26 (49.1%) | 28 (52.8%) |
| Predominantly Fibrovascular PED | 23 (43.4%) | 25 (47.2%) |
| Purely Serous PED | 1 (1.9%) | 0 |
| Predominantly Serous PED | 2 (3.8%) | 3 (5.7%) |
| FA classification | | |
| Occult | 22 (41.5%) | 26 (49.1%) |
| Minimally classic | 26 (49.1%) | 19 (35.8%) |
| Predominantly classic | 4 (7.5%) | 8 (15.1%) |
| Missing | 1 (1.9%) | 0 |

BCVA = best corrected visual activity, CNV = choroidal neovascularization, CRT = central retinal thickness, FA = fluorescein angiography, HD = high dose, IAI = intravitreal aflibercept injection, IOP = intraocular pressure, Max = maximum, Min = minimum, OCT = optical coherence tomography, PED = pigment epithelial detachment, RPE = retinal pigment epithelium, SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14236/Table 14.01.02/2-1.a.

## 2.7.4.A.1.3.3　病歴

### 2.7.4.A.1.3.3.1　PULSAR 試験

**眼の病歴**

PULSAR 試験の治験対象眼の病歴を、表 2.7.4.A.1-25 に示す。

治験対象眼の病歴の発現割合は、2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群で同様であった。全体として、最もよくみられた（10%超）治験対象眼の病歴は、新生血管加齢黄斑変性、白内障、白内障手術、加齢黄斑変性及び乾性加齢黄斑変性であった。

**表 2.7.4.A.1-25　治験対象眼の病歴（いずれかの群で 1%超）（PULSAR 試験、48 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8 N = 336 (100%) | HDq12 N = 335 (100%) | HDq16 N = 338 (100%) | All HD N = 673 (100%) | Total N = 1009 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one medical history finding, n (%) | | 335 (99.7%) | 334 (99.7%) | 337 (99.7%) | 671 (99.7%) | 1006 (99.7%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 333 (99.1%) | 334 (99.7%) | 335 (99.1%) | 669 (99.4%) | 1002 (99.3%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 249 (74.1%) | 241 (71.9%) | 251 (74.3%) | 492 (73.1%) | 741 (73.4%) |
| Cataract | 白内障 | 181 (53.9%) | 169 (50.4%) | 206 (60.9%) | 375 (55.7%) | 556 (55.1%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 69 (20.5%) | 73 (21.8%) | 71 (21.0%) | 144 (21.4%) | 213 (21.1%) |
| Dry age-related macular degeneration | 乾性加齢黄斑変性 | 46 (13.7%) | 38 (11.3%) | 41 (12.1%) | 79 (11.7%) | 125 (12.4%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 30 (8.9%) | 25 (7.5%) | 32 (9.5%) | 57 (8.5%) | 87 (8.6%) |
| Dry eye | ドライアイ | 29 (8.6%) | 20 (6.0%) | 24 (7.1%) | 44 (6.5%) | 73 (7.2%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 16 (4.8%) | 23 (6.9%) | 17 (5.0%) | 40 (5.9%) | 56 (5.6%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) | Total<br>N = 1009<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Glaucoma | 緑内障 | 14 (4.2%) | 10 (3.0%) | 11 (3.3%) | 21 (3.1%) | 35 (3.5%) |
| Astigmatism | 乱視 | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 15 (4.4%) | 19 (2.8%) | 22 (2.2%) |
| Presbyopia | 老視 | 6 (1.8%) | 9 (2.7%) | 10 (3.0%) | 19 (2.8%) | 25 (2.5%) |
| Choroidal neovascularisation | 脈絡膜血管新生 | 12 (3.6%) | 10 (3.0%) | 8 (2.4%) | 18 (2.7%) | 30 (3.0%) |
| Open angle glaucoma | 開放隅角緑内障 | 10 (3.0%) | 8 (2.4%) | 10 (3.0%) | 18 (2.7%) | 28 (2.8%) |
| Hypermetropia | 遠視 | 6 (1.8%) | 5 (1.5%) | 11 (3.3%) | 16 (2.4%) | 22 (2.2%) |
| Macular degeneration | 黄斑変性 | 7 (2.1%) | 9 (2.7%) | 7 (2.1%) | 16 (2.4%) | 23 (2.3%) |
| Myopia | 近視 | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 10 (3.0%) | 16 (2.4%) | 19 (1.9%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 7 (2.1%) | 7 (2.1%) | 8 (2.4%) | 15 (2.2%) | 22 (2.2%) |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 4 (1.2%) | 7 (2.1%) | 5 (1.5%) | 12 (1.8%) | 16 (1.6%) |
| Retinal degeneration | 網膜変性 | 4 (1.2%) | 9 (2.7%) | 3 (0.9%) | 12 (1.8%) | 16 (1.6%) |
| Dermatochalasis | 眼瞼皮膚弛緩症 | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 8 (2.4%) | 10 (1.5%) | 13 (1.3%) |
| Retinopathy hypertensive | 高血圧性網膜症 | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 4 (1.2%) | 9 (1.3%) | 13 (1.3%) |
| Retinal drusen | 網膜ドルーゼン | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 7 (2.1%) | 8 (1.2%) | 9 (0.9%) |
| Exfoliation syndrome | 落屑症候群 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 6 (1.8%) | 7 (1.0%) | 10 (1.0%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 2 (0.6%) | 6 (1.8%) | 1 (0.3%) | 7 (1.0%) | 9 (0.9%) |
| Cataract cortical | 皮質白内障 | 5 (1.5%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) | 11 (1.1%) |
| Eyelid ptosis | 眼瞼下垂 | 0 | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 6 (0.9%) | 6 (0.6%) |
| Retinal tear | 網膜裂孔 | 0 | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 6 (0.9%) | 6 (0.6%) |
| Vitreous disorder | 硝子体障害 | 1 (0.3%) | 6 (1.8%) | 0 | 6 (0.9%) | 7 (0.7%) |
| Pterygium | 翼状片 | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) | 7 (0.7%) |
| Vitreous degeneration | 硝子体変性 | 4 (1.2%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) | 9 (0.9%) |
| Asthenopia | 眼精疲労 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) | 5 (0.5%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 114 (33.9%) | 114 (34.0%) | 106 (31.4%) | 220 (32.7%) | 334 (33.1%) |
| Cataract operation | 白内障手術 | 83 (24.7%) | 86 (25.7%) | 75 (22.2%) | 161 (23.9%) | 244 (24.2%) |
| Intraocular lens implant | 眼内レンズ挿入 | 32 (9.5%) | 31 (9.3%) | 26 (7.7%) | 57 (8.5%) | 89 (8.8%) |
| Lens capsulotomy | 水晶体嚢切開 | 6 (1.8%) | 14 (4.2%) | 5 (1.5%) | 19 (2.8%) | 25 (2.5%) |
| Blepharoplasty | 眼瞼形成術 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 10 (3.0%) | 11 (1.6%) | 12 (1.2%) |
| Keratomileusis | 角膜切削形成術 | 5 (1.5%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) | 10 (1.0%) |
| Laser therapy | レーザー療法 | 5 (1.5%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) | 10 (1.0%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 4 (1.2%) | 6 (1.8%) | 7 (2.1%) | 13 (1.9%) | 17 (1.7%) |
| Eye naevus | 眼の母斑 | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) | 9 (0.9%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
A participant was counted only once within each primary system organ class/preferred term.
The threshold of > 1% was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms, are not displayed. The number (%) of participants with at least one medical history finding overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
See Definitions of terms for treatment group description.
Source: PH-42589/Table 14.1.3/1

**眼以外の病歴**

PULSAR 試験の眼以外の病歴を、表 2.7.4.A.1-26 に示す。

眼以外の病歴の発現割合は、2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群は同様であった。

全体として、被験者の92.1%に少なくとも1つの眼以外の病歴がみられた。最もよくみられた（30%超）SOCは、「血管障害」で、次いで「代謝および栄養障害」、「外科的および医療処置」、及び「筋骨格および結合組織障害」であった。10%超の被験者にみられた眼以外の病歴のPTは、高血圧（61.4%）、高コレステロール血症（17.6%）、高脂血症（16.3%）、胃食道逆流性疾患（12.7%）、甲状腺機能低下症（12.6%）及び2型糖尿病（10.4%）であった（PH-42589/Table 14.1.3/3）。

表 2.7.4.A.1-26 眼以外の病歴（いずれかの群で3%超）（PULSAR試験、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) | Total<br>N = 1009<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one medical history finding, n (%) | | 303 (90.2%) | 316 (94.3%) | 310 (91.7%) | 626 (93.0%) | 929 (92.1%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 212 (63.1%) | 226 (67.5%) | 224 (66.3%) | 450 (66.9%) | 662 (65.6%) |
| Hypertension | 高血圧 | 195 (58.0%) | 218 (65.1%) | 207 (61.2%) | 425 (63.2%) | 620 (61.4%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 161 (47.9%) | 178 (53.1%) | 168 (49.7%) | 346 (51.4%) | 507 (50.2%) |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 49 (14.6%) | 73 (21.8%) | 56 (16.6%) | 129 (19.2%) | 178 (17.6%) |
| Hyperlipidaemia | 高脂血症 | 56 (16.7%) | 59 (17.6%) | 49 (14.5%) | 108 (16.0%) | 164 (16.3%) |
| Type 2 diabetes mellitus | 2型糖尿病 | 30 (8.9%) | 39 (11.6%) | 36 (10.7%) | 75 (11.1%) | 105 (10.4%) |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 11 (3.3%) | 18 (5.4%) | 19 (5.6%) | 37 (5.5%) | 48 (4.8%) |
| Dyslipidaemia | 脂質異常症 | 22 (6.5%) | 11 (3.3%) | 26 (7.7%) | 37 (5.5%) | 59 (5.8%) |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 12 (3.6%) | 18 (5.4%) | 18 (5.3%) | 36 (5.3%) | 48 (4.8%) |
| Gout | 痛風 | 7 (2.1%) | 10 (3.0%) | 7 (2.1%) | 17 (2.5%) | 24 (2.4%) |
| Obesity | 肥満 | 11 (3.3%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) | 15 (1.5%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 117 (34.8%) | 134 (40.0%) | 124 (36.7%) | 258 (38.3%) | 375 (37.2%) |
| Hysterectomy | 子宮摘出 | 23 (6.8%) | 20 (6.0%) | 24 (7.1%) | 44 (6.5%) | 67 (6.6%) |
| Appendicectomy | 虫垂切除 | 10 (3.0%) | 21 (6.3%) | 16 (4.7%) | 37 (5.5%) | 47 (4.7%) |
| Cholecystectomy | 胆嚢切除 | 5 (1.5%) | 12 (3.6%) | 11 (3.3%) | 23 (3.4%) | 28 (2.8%) |
| Tonsillectomy | 扁桃摘出 | 15 (4.5%) | 8 (2.4%) | 14 (4.1%) | 22 (3.3%) | 37 (3.7%) |
| Coronary arterial stent insertion | 冠動脈ステント挿入 | 7 (2.1%) | 11 (3.3%) | 8 (2.4%) | 19 (2.8%) | 26 (2.6%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 125 (37.2%) | 123 (36.7%) | 100 (29.6%) | 223 (33.1%) | 348 (34.5%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 37 (11.0%) | 27 (8.1%) | 31 (9.2%) | 58 (8.6%) | 95 (9.4%) |
| Osteoporosis | 骨粗鬆症 | 39 (11.6%) | 33 (9.9%) | 24 (7.1%) | 57 (8.5%) | 96 (9.5%) |
| Arthritis | 関節炎 | 17 (5.1%) | 17 (5.1%) | 16 (4.7%) | 33 (4.9%) | 50 (5.0%) |
| Back pain | 背部痛 | 17 (5.1%) | 11 (3.3%) | 12 (3.6%) | 23 (3.4%) | 40 (4.0%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 10 (3.0%) | 9 (2.7%) | 5 (1.5%) | 14 (2.1%) | 24 (2.4%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 90 (26.8%) | 100 (29.9%) | 87 (25.7%) | 187 (27.8%) | 277 (27.5%) |
| Myocardial ischaemia | 心筋虚血 | 11 (3.3%) | 26 (7.8%) | 15 (4.4%) | 41 (6.1%) | 52 (5.2%) |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 28 (8.3%) | 21 (6.3%) | 18 (5.3%) | 39 (5.8%) | 67 (6.6%) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 15 (4.5%) | 9 (2.7%) | 15 (4.4%) | 24 (3.6%) | 39 (3.9%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 10 (3.0%) | 11 (3.3%) | 9 (2.7%) | 20 (3.0%) | 30 (3.0%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 8 (2.4%) | 12 (3.6%) | 6 (1.8%) | 18 (2.7%) | 26 (2.6%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 10 (3.0%) | 6 (1.8%) | 8 (2.4%) | 14 (2.1%) | 24 (2.4%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 88 (26.2%) | 88 (26.3%) | 92 (27.2%) | 180 (26.7%) | 268 (26.6%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 44 (13.1%) | 42 (12.5%) | 42 (12.4%) | 84 (12.5%) | 128 (12.7%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) | Total<br>N = 1009<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 71 (21.1%) | 66 (19.7%) | 74 (21.9%) | 140 (20.8%) | 211 (20.9%) |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 11 (3.3%) | 8 (2.4%) | 6 (1.8%) | 14 (2.1%) | 25 (2.5%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 10 (3.0%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) | 14 (1.4%) |
| Endocrine disorders | 内分泌障害 | 54 (16.1%) | 62 (18.5%) | 67 (19.8%) | 129 (19.2%) | 183 (18.1%) |
| Hypothyroidism | 甲状腺機能低下症 | 37 (11.0%) | 45 (13.4%) | 45 (13.3%) | 90 (13.4%) | 127 (12.6%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 58 (17.3%) | 66 (19.7%) | 62 (18.3%) | 128 (19.0%) | 186 (18.4%) |
| Breast cancer | 乳癌 | 14 (4.2%) | 12 (3.6%) | 10 (3.0%) | 22 (3.3%) | 36 (3.6%) |
| Prostate cancer | 前立腺癌 | 9 (2.7%) | 10 (3.0%) | 8 (2.4%) | 18 (2.7%) | 27 (2.7%) |
| Basal cell carcinoma | 基底細胞癌 | 6 (1.8%) | 4 (1.2%) | 11 (3.3%) | 15 (2.2%) | 21 (2.1%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 64 (19.0%) | 54 (16.1%) | 72 (21.3%) | 126 (18.7%) | 190 (18.8%) |
| Depression | うつ病 | 39 (11.6%) | 20 (6.0%) | 32 (9.5%) | 52 (7.7%) | 91 (9.0%) |
| Insomnia | 不眠症 | 14 (4.2%) | 17 (5.1%) | 24 (7.1%) | 41 (6.1%) | 55 (5.5%) |
| Anxiety | 不安 | 20 (6.0%) | 18 (5.4%) | 14 (4.1%) | 32 (4.8%) | 52 (5.2%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 57 (17.0%) | 58 (17.3%) | 51 (15.1%) | 109 (16.2%) | 166 (16.5%) |
| Asthma | 喘息 | 14 (4.2%) | 21 (6.3%) | 17 (5.0%) | 38 (5.6%) | 52 (5.2%) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 慢性閉塞性肺疾患 | 18 (5.4%) | 16 (4.8%) | 20 (5.9%) | 36 (5.3%) | 54 (5.4%) |
| Reproductive system and breast disorders | 生殖系および乳房障害 | 38 (11.3%) | 46 (13.7%) | 55 (16.3%) | 101 (15.0%) | 139 (13.8%) |
| Benign prostatic hyperplasia | 良性前立腺肥大症 | 23 (6.8%) | 34 (10.1%) | 35 (10.4%) | 69 (10.3%) | 92 (9.1%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 39 (11.6%) | 38 (11.3%) | 42 (12.4%) | 80 (11.9%) | 119 (11.8%) |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 20 (6.0%) | 23 (6.9%) | 24 (7.1%) | 47 (7.0%) | 67 (6.6%) |
| Drug hypersensitivity | 薬物過敏症 | 16 (4.8%) | 18 (5.4%) | 20 (5.9%) | 38 (5.6%) | 54 (5.4%) |
| Social circumstances | 社会環境 | 33 (9.8%) | 31 (9.3%) | 36 (10.7%) | 67 (10.0%) | 100 (9.9%) |
| Menopause | 閉経 | 24 (7.1%) | 20 (6.0%) | 25 (7.4%) | 45 (6.7%) | 69 (6.8%) |
| Postmenopause | 閉経後 | 9 (2.7%) | 13 (3.9%) | 11 (3.3%) | 24 (3.6%) | 33 (3.3%) |
| Investigations | 臨床検査 | 23 (6.8%) | 26 (7.8%) | 26 (7.7%) | 52 (7.7%) | 75 (7.4%) |
| Blood cholesterol increased | 血中コレステロール増加 | 9 (2.7%) | 8 (2.4%) | 11 (3.3%) | 19 (2.8%) | 28 (2.8%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
A participant was counted only once within each primary system organ class/preferred term.
The threshold of >3% was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group.
System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms, are not displayed. The number (%) of participants with at least one medical history finding overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.1.3/3

## 日本人集団

### 眼の病歴

PULSAR 試験の日本人集団における治験対象眼の病歴を表 2.7.4.A.1-27 に示す。

すべての日本人に治験対象眼の病歴があった。全体として、最もよくみられた（10%超）治験対象眼の病歴は、加齢黄斑変性、白内障及び新生血管加齢黄斑変性であった。

**表 2.7.4.A.1-27　治験対象眼の病歴（いずれかの群で 2 例以上）（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) | Total<br>N=97<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 33 (100%) | 31 (100%) | 33 (100%) | 64 (100%) | 97 (100%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 33 (100%) | 31 (100%) | 33 (100%) | 64 (100%) | 97 (100%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 24 (72.7%) | 22 (71.0%) | 26 (78.8%) | 48 (75.0%) | 72 (74.2%) |
| Cataract | 白内障 | 21 (63.6%) | 19 (61.3%) | 28 (84.8%) | 47 (73.4%) | 68 (70.1%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 9 (27.3%) | 9 (29.0%) | 7 (21.2%) | 16 (25.0%) | 25 (25.8%) |
| Dry eye | ドライアイ | 2 (6.1%) | 2 (6.5%) | 3 (9.1%) | 5 (7.8%) | 7 (7.2%) |
| Asthenopia | 眼精疲労 | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) | 4 (4.1%) |
| Conjunctivitis allergie | アレルギー性結膜炎 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) | 4 (4.1%) |
| Glaucoma | 緑内障 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) | 4 (4.1%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 4 (12.1%) | 4 (12.9%) | 7 (21.2%) | 11 (17.2%) | 15 (15.5%) |
| Cataract operation | 白内障手術 | 2 (6.1%) | 4 (12.9%) | 3 (9.1%) | 7 (10.9%) | 9 (9.3%) |
| Intraocular lens implant | 眼内レンズ挿入 | 2 (6.1%) | 0 | 3 (9.1%) | 3 (4.7%) | 5 (5.2%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
A participant was counted only once within each primary system organ class/preferred term.
The threshold of > 1 participant was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the All HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms, are not displayed. The number (%) of participants with at least one medical history finding overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
See Definitions of terms for treatment group description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.1.3/1

**眼以外の病歴**

PULSAR 試験の日本人集団における眼以外の病歴を、表 2.7.4.A.1-28 に示す。

日本人集団において、眼以外の病歴の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。

全体として、被験者の 88.7%に少なくとも 1 つの眼以外の病歴がみられた。最もよくみられた（30%超）SOC は、「血管障害」で、次いで「代謝および栄養障害」及び「筋骨格および結合組織障害」であった。10%超の被験者にみられた眼以外の病歴の PT は、高血圧、高脂血症、不眠症、高尿酸血症、胃食道逆流性疾患、脂質異常症及び良性前立腺肥大症であった（20968_JP_48wk/Table 14.1.3/3）。

表 2.7.4.A.1-28 眼以外の病歴（いずれかの群で 2 例以上）（PULSAR 試験、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) | Total<br>N = 97<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one medical history finding, n (%) | | 27 (81.8%) | 27 (87.1%) | 32 (97.0%) | 59 (92.2%) | 86 (88.7%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 17 (51.5%) | 16 (51.6%) | 25 (75.8%) | 41 (64.1%) | 58 (59.8%) |
| Hypertension | 高血圧 | 17 (51.5%) | 15 (48.4%) | 24 (72.7%) | 39 (60.9%) | 56 (57.7%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 17 (51.5%) | 13 (41.9%) | 18 (54.5%) | 31 (48.4%) | 48 (49.5%) |
| Hyperlipidaemia | 高脂血症 | 8 (24.2%) | 4 (12.9%) | 6 (18.2%) | 10 (15.6%) | 18 (18.6%) |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 3 (9.1%) | 7 (22.6%) | 5 (15.2%) | 12 (18.8%) | 15 (15.5%) |
| Dyslipidaemia | 脂質異常症 | 4 (12.1%) | 3 (9.7%) | 6 (18.2%) | 9 (14.1%) | 13 (13.4%) |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 4 (12.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) | 6 (6.2%) |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 0 | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) | 5 (5.2%) |
| Type 2 diabetes mellitus | 2 型糖尿病 | 2 (6.1%) | 2 (6.5%) | 1 (3.0%) | 3 (4.7%) | 5 (5.2%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 10 (30.3%) | 12 (38.7%) | 14 (42.4%) | 26 (40.6%) | 36 (37.1%) |
| Osteoporosis | 骨粗鬆症 | 1 (3.0%) | 7 (22.6%) | 1 (3.0%) | 8 (12.5%) | 9 (9.3%) |
| Back pain | 背部痛 | 3 (9.1%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) | 9 (9.3%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) | 5 (5.2%) |
| Lumbar spinal stenosis | 腰部脊柱管狭窄症 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) | 5 (5.2%) |
| Spinal stenosis | 脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) | 3 (3.1%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) | 3 (3.1%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 9 (27.3%) | 13 (41.9%) | 7 (21.2%) | 20 (31.3%) | 29 (29.9%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 3 (9.1%) | 7 (22.6%) | 3 (9.1%) | 10 (15.6%) | 13 (13.4%) |
| Constipation | 便秘 | 2 (6.1%) | 4 (12.9%) | 2 (6.1%) | 6 (9.4%) | 8 (8.2%) |
| Periodontal disease | 歯周病 | 2 (6.1%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) | 4 (4.1%) |
| Chronic gastritis | 慢性胃炎 | 0 | 2 (6.5%) | 1 (3.0%) | 3 (4.7%) | 3 (3.1%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 5 (15.2%) | 7 (22.6%) | 9 (27.3%) | 16 (25.0%) | 21 (21.6%) |
| Insomnia | 不眠症 | 4 (12.1%) | 5 (16.1%) | 8 (24.2%) | 13 (20.3%) | 17 (17.5%) |
| Reproductive system and breast disorders | 生殖系および乳房障害 | 5 (15.2%) | 3 (9.7%) | 7 (21.2%) | 10 (15.6%) | 15 (15.5%) |
| Benign prostatic hyperplasia | 良性前立腺肥大症 | 5 (15.2%) | 1 (3.2%) | 7 (21.2%) | 8 (12.5%) | 13 (13.4%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (3.0%) | 7 (22.6%) | 6 (18.2%) | 13 (20.3%) | 14 (14.4%) |
| Prostate cancer | 前立腺癌 | 0 | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) | 6 (6.2%) |
| Colon cancer | 結腸癌 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) | 2 (2.1%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 3 (9.1%) | 3 (9.7%) | 6 (18.2%) | 9 (14.1%) | 12 (12.4%) |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 0 | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) | 4 (4.1%) |
| Cervical radiculopathy | 頚髄神経根障害 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) | 2 (2.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) | Total<br>N = 97<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 3 (9.1%) | 5 (16.1%) | 3 (9.1%) | 8 (12.5%) | 11 (11.3%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) | 2 (2.1%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 1 (3.0%) | 5 (16.1%) | 4 (12.1%) | 9 (14.1%) | 10 (10.3%) |
| Hypertonic bladder | 緊張性膀胱 | 0 | 2 (6.5%) | 1 (3.0%) | 3 (4.7%) | 3 (3.1%) |
| Pollakiuria | 頻尿 | 0 | 3 (9.7%) | 0 | 3 (4.7%) | 3 (3.1%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (12.1%) | 4 (12.9%) | 2 (6.1%) | 6 (9.4%) | 10 (10.3%) |
| Rhinitis allergic | アレルギー性鼻炎 | 4 (12.1%) | 0 | 0 | 0 | 4 (4.1%) |
| Asthma | 喘息 | 0 | 2 (6.5%) | 1 (3.0%) | 3 (4.7%) | 3 (3.1%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 6 (18.2%) | 2 (6.5%) | 2 (6.1%) | 4 (6.3%) | 10 (10.3%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 2 (6.1%) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 3 (9.1%) | 4 (12.9%) | 2 (6.1%) | 6 (9.4%) | 9 (9.3%) |
| Hepatitis C | C型肝炎 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) | 2 (2.1%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 4 (12.1%) | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) | 8 (8.2%) |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 3 (9.1%) | 4 (6.3%) | 7 (7.2%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
A participant was counted only once within each primary system organ class/preferred term.
The threshold of >1 participant was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms, are not displayed. The number (%) of participants with at least one medical history finding overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.1.3/3

### 2.7.4.A.1.3.3.2 CANDELA 試験

**眼の病歴**

いずれの群においても、すべての被験者の治験対象眼に少なくとも 1 つの病歴又は手術歴があった（R-14236/Table 14.01.03/1.a）。IAI 群及び HD 群において、「眼障害」、「外科および内科処置」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の SOC に属する眼の病歴が報告された被験者の割合は同程度であった。

眼障害の SOC において、最も多く報告された高位語（HLT）は、「網膜構造変化、沈着および変性」〔IAI 群 45 例（84.9%）、HD 群 48 例（90.6%）〕、「白内障状態」〔27 例（50.9%）、38 例（71.7%）〕、「脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性」〔27 例（50.9%）、23 例（43.4%）〕であった。

**眼以外の病歴**

HD 群の 1 例を除き、すべての被験者に、眼以外の病歴又は手術歴があった（R-14236/Table 14.01.03/3.a）。全体的に、最もよくみられた SOC は、「外科および内科処置」、「代謝および栄養障害」及び「血管障害」であった。IAI 群で発現割合が高かった SOC は、「代謝および栄養障害」であった〔IAI 群 38 例（71.7%）、HD 群 28 例（52.8%）〕。

「血管障害」で最も多くみられた PT は高血圧であり、HD 群（25 例、47.2%）と比較して IAI 群（32 例、60.4%）の方が発現割合は高かった。

### 2.7.4.A.1.3.4　前治療歴

PULSAR 試験では、前治療薬は終了時期にかかわらず、治験薬投与開始前に開始した薬剤と定義した。CANDELA 試験では、前治療薬は、治験薬投与開始前に開始及び終了した薬剤と定義した。

#### 2.7.4.A.1.3.4.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験において、前治療薬の使用は群間で同様であった（PH-42589/Table 14.1.3/4）。

最もよく使用された前治療薬（80%超）は、「感覚器」（99.2%）で特に眼科用薬（99.2%）、「その他」（97.1%）で特に診断薬（95.9%）及び「循環器系」（83.3%）で特に脂質修飾剤（44.6%）、血管保護薬（43.3%）、又はレニン・アンジオテンシン系作用薬（41.7%）であった。

<u>日本人集団</u>

PULSAR 試験の日本人集団において、前治療薬の使用は群間で同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.1.3/4）。

最もよく使用された前治療薬（70%超）は、「感覚器系」（100.0%）で特に眼科用薬（100.0%）、「その他」（100.0%）で特に診断薬（100.0%）、「全身用抗感染症薬」（79.4%）で特に全身用抗菌薬（73.2%）、「消化管と代謝作用」（76.3%）で特に胃酸関連疾患用薬（42.3%）及び「循環器系」（73.2%）で特に脂質修飾剤（39.2%）であった。

#### 2.7.4.A.1.3.4.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、前治療歴は IAI 群の 5 例（9.4%）、HD 群の 3 例（5.7%）で報告された（R-14236/Table 14.01.03/4.a）。

### 2.7.4.A.1.3.5　併用薬

PULSAR 試験では、治験薬の投与開始時に継続中、又は投与開始後から治験薬の投与中止前に開始された薬剤を併用薬と定義した。

CANDELA 試験では、治験薬投与時に継続中、又は投与後に開始された薬剤を併用薬と定義した。新規の併用薬とは、治験薬の投与開始後に開始した薬剤とした。

#### 2.7.4.A.1.3.5.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験において、併用薬の使用は群間で同様であった（PH-42589/Table 14.1.3/5）。いずれの薬剤の解剖治療化学分類（ATC クラス）及びサブクラスにおいても、群間で 10%を超える差は認められなかった。

最もよく使用された（80%超）併用薬は、「感覚器系」（99.8%）で特に眼科用薬（99.8%）、「その他」（97.8%）で特に診断薬（97.1%）、「消化管と代謝作用」（93.2%）で特に口腔科用製剤（85.2%）、「循環器系」（91.7%）で特に血管保護薬（66.8%）、心疾患治療（59.3%）及び脂質修飾剤（47.5%）、「皮膚科用薬」（91.6%）、「呼吸器系」（88.7%）、「神経系」（85.8%）及び「泌尿生殖器系と性ホルモン」（81.9%）の薬剤であった。

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の 60 週目において、併用薬の使用は群間で同様であった（PH-42588/Table 14.1.3/5)。いずれの薬剤の ATC クラス及びサブクラスにおいても、群間で 10%を超える差は認められなかった。

最もよく使用された（80％超）併用薬は、「感覚器系」（100.0％）で特に眼科用薬（100.0％）、「その他」（98.9％）で特に診断薬（98.6％）、「皮膚科用薬」（95.2％）で特にその他の皮膚科用製剤（75.3％）、「消化管と代謝作用」（94.2％）で特に口腔科用製剤（87.4％）、「循環器系」（92.1％）で特に血管保護薬（69.5％）、心疾患治療（61.2％）及び脂質修飾剤（48.7％）、「呼吸器系」（90.5％）で特に鼻用製剤（80.4％）、「神経系」（86.7％）及び「泌尿生殖器系と性ホルモン」（86.3％）の薬剤であった。

**日本人集団**

PULSAR 試験において、併用薬の使用は群間で同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.1.3/5)。

最もよく使用された（80％超）併用薬は、「感覚器系」（100.0％）で特に眼科用薬（100.0％）、「神経系」（100.0％）で特に麻酔薬（99.0％）、「全身用抗感染症薬」（100.0％）で特に全身用抗菌薬（99.0％）、「その他」（99.0％）で特に診断薬（99.0％）、「皮膚科用薬」（99.0％）で特に鎮痒薬、抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む（99.0％）、「消化管と代謝作用」（96.9％）で特に口腔科用製剤（79.4％）、「循環器系」（94.8％）で特に血管保護薬（86.6％）、心疾患治療（73.2％）及び脂質修飾剤（42.3％）、及び「呼吸器系」（85.6％）で特に咽頭用製剤（69.1％）であった。

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の 60 週目において、併用薬の使用は群間で同様であった（20968_JP_60wk/Table 14.1.3/5)。

最もよく使用された（80％超）併用薬は、「感覚器系」（100.0％）で特に眼科用薬（100.0％）、「神経系」（100.0％）で特に麻酔薬（99.0％）、「全身用抗感染症薬」（100.0％）で特に全身用抗菌薬（99.0％）、「皮膚科用薬」（100.0％）で特に鎮痒薬、抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む（99.0％）、「その他」（99.0％）で特に診断薬（99.0％）、「消化管と代謝作用」（96.9％）で特に口腔科用製剤（82.5％）、「循環器系」（95.9％）で特に血管保護薬（88.7％）、心疾患治療（74.2％）及び脂質修飾剤（42.3％）、「泌尿生殖器系と性ホルモン」（87.6％）で特に泌尿器科用薬（74.2％）、及び「呼吸器系」（87.6％）で特に咽頭用製剤（72.2％）であった。

### 2.7.4.A.1.3.5.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、全体として両群を通じて最もよく用いられた併用薬は、ATC 分類で眼科用薬（78.3％）、口腔科用製剤（78.3％）及びビタミン剤（66.0％）であった（R-14236/Table 14.01.03/5.1.a）。

詳細については、R-14236/Section 4.5.2 を参照のこと。

## 2.7.4.A.2　有害事象

### 2.7.4.A.2.1　有害事象の解析

#### 2.7.4.A.2.1.1　有害事象の要約

##### 2.7.4.A.2.1.1.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における有害事象の要約を、表 2.7.4.A.2-1 に示す。

TEAE の発現割合は 2q8 群（69.9%）と本剤群（72.5%）で同様であった。報告された TEAE のほとんどは、1 例のみで発現した。治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群（38.7%）と本剤群（38.0%）で同様であった。治験責任（分担）医師により判定された治験薬、注射手技、又は治験手順と関連のある TEAE の発現割合について、群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

重篤な TEAE の発現割合は 2q8 群（14.6%）と本剤群（11.6%）で同様であった。重篤な TEAE の大多数は、眼以外の TEAE であり、発現割合は群間で同様であった。重篤な TEAE のほとんどは、治験薬、注射手技、又は治験手順と関連なしと判定された。重篤な TEAE の詳細は、2.7.4.A.2.1.4.1 を参照のこと。

全体として 9 例の死亡が報告された。その内訳は、2q8 群 5 例（1.5%）、HDq12 群 3 例（0.9%）、HDq16 群 1 例（0.3%）であった。いずれの死亡も、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された（PH-42589/Listing 14.3.2/2）。

表 2.7.4.A.2-1　有害事象の要約（PULSAR 試験、48 週、SAF）

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

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

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

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における有害事象の要約を、表 2.7.4.A.2-2 に示す。

TEAE の発現割合は 2q8 群（77.4%）と本剤群（78.6%）で同様であった。報告された TEAE のほとんどは、1 例のみで発現した。治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群（45.2%）と本剤群（42.3%）で同様であった。治験責任（分担）医師により判定された治験薬、注射手技、又は治験手順と関連のある TEAE の発現割合について、群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

重篤な TEAE の発現割合は 2q8 群（17.6%）と本剤群（14.6%）で同様であった。重篤な TEAE の大多数は、眼以外の TEAE であり、発現割合は群間で同様であった。重篤な TEAE のほとんどは、治験薬、注射手技、又は治験手順と関連なしと判定された。重篤な TEAE の詳細は、2.7.4.A.2.1.4.1 を参照のこと。

全体として 10 例の死亡が報告された。その内訳は、2q8 群 5 例（1.5%）、HDq12 群 3 例（0.9%）、HDq16 群 2 例（0.6%）であった。いずれの死亡も、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された（PH-42588/Listing 14.3.2/2）。

表 2.7.4.A.2-2　有害事象の要約（PULSAR 試験、60 週、SAF）

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

| | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any serious TEAE related to IVT injection procedure* | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Ocular in study eye | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Non-ocular | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any serious TEAE related to protocol procedure* | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any AE with outcome death | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |

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

## 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における有害事象の要約を、表 2.7.4.A.2-3 に示す。

日本人集団において TEAE の発現割合は 2q8 群で 69.7%、本剤群で 79.7%であり、本剤群の方が 2q8 群よりも数値的に高かった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群 39.4%、本剤群 32.8%であり、同様の傾向は認められなかった。治験薬又は注射手技と関連のある TEAE の発現割合は、本剤群の方が 2q8 群よりも数値的に高かったが、治験手順と関連のある TEAE の発現割合には、群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。重篤な TEAE は、2q8 群で 4 例（12.1%）、本剤群で9例（14.1%）報告され、ほとんどが眼以外のTEAEであった。重篤なTEAEの詳細は、2.7.4.A.2.1.4.1 を参照のこと。

日本人集団において 1 例（2q8 群）の死亡が報告されたが、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された（20968_JP_48wk/Listing 14.3.2/2）。

表 2.7.4.A.2-3　有害事象の要約（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE* | 23 (69.7%) | 26 (83.9%) | 25 (75.8%) | 51 (79.7%) |
| Ocular in study eye | 13 (39.4%) | 11 (35.5%) | 10 (30.3%) | 21 (32.8%) |
| Non-ocular | 18 (54.5%) | 23 (74.2%) | 19 (57.6%) | 42 (65.6%) |
| Any study drug related TEAE | 0 | 4 (12.9%) | 4 (12.1%) | 8 (12.5%) |
| Ocular in study eye | 0 | 2 (6.5%) | 4 (12.1%) | 6 (9.4%) |
| Non-ocular | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| Any TEAE related to IVT injection procedure | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 6 (18.2%) | 9 (14.1%) |
| Ocular in study eye | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 6 (18.2%) | 9 (14.1%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE related to protocol-required procedure | 4 (12.1%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Ocular in study eye | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 2 (6.1%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Ocular in study eye | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | 2q8 N = 33 (100%) | HDq12 N = 31 (100%) | HDq16 N = 33 (100%) | All HD N = 64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any serious TEAE | 4 (12.1%) | 4 (12.9%) | 5 (15.2%) | 9 (14.1%) |
| Ocular in study eye | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 3 (9.1%) | 4 (12.9%) | 4 (12.1%) | 8 (12.5%) |
| Any study drug related serious TEAE | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to IVT injection procedure | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any AE with outcome death | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

AE = adverse event, HD = high dose, IVT = intravitreal, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/1

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団の 60 週目における有害事象の要約を、表 2.7.4.A.2-4 に示す。

日本人集団において TEAE の発現割合は 2q8 群（78.8%）と本剤群（81.3%）で同様であった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群 45.5%、本剤群 37.5%であった。治験薬又は注射手技と関連のある TEAE の発現割合は、本剤群の方が 2q8 群よりも数値的に高かったが、治験手順と関連のある TEAE の発現割合には、群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。重篤な TEAE は、2q8 群で 5 例（15.2%）、本剤群で 12 例（18.8%）報告され、ほとんどが眼以外の TEAE であった。重篤な TEAE の詳細は、2.7.4.A.2.1.4.1 を参照のこと。

日本人集団において 1 例（2q8 群）の死亡が報告されたが、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された（20968_JP_60wk/Listing 14.3.2/2）。

表 2.7.4.A.2-4　有害事象の要約（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| | 2q8 N = 33 (100%) | HDq12 N = 31 (100%) | HDq16 N = 33 (100%) | All HD N = 64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE* | 26 (78.8%) | 26 (83.9%) | 26 (78.8%) | 52 (81.3%) |
| Ocular in study eye | 15 (45.5%) | 11 (35.5%) | 13 (39.4%) | 24 (37.5%) |
| Non-ocular | 20 (60.6%) | 23 (74.2%) | 21 (63.6%) | 44 (68.8%) |
| Any study drug related TEAE | 1 (3.0%) | 4 (12.9%) | 4 (12.1%) | 8 (12.5%) |
| Ocular in study eye | 0 | 2 (6.5%) | 4 (12.1%) | 6 (9.4%) |
| Non-ocular | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| Any TEAE related to IVT injection procedure | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 7 (21.2%) | 10 (15.6%) |
| Ocular in study eye | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 7 (21.2%) | 10 (15.6%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE related to protocol-required procedure | 5 (15.2%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Ocular in study eye | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 2 (6.1%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Ocular in study eye | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | 2q8 N = 33 (100%) | HDq12 N = 31 (100%) | HDq16 N = 33 (100%) | All HD N = 64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any serious TEAE* | 5 (15.2%) | 5 (16.1%) | 7 (21.2%) | 12 (18.8%) |
| Ocular in study eye | 1 (3.0%) | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Non-ocular | 4 (12.1%) | 5 (16.1%) | 5 (15.2%) | 10 (15.6%) |
| Any study drug related serious TEAE | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to IVT injection procedure | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any AE with outcome death | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

AE = adverse event, HD = high dose, IVT = intravitreal, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/1

### 2.7.4.A.2.1.1.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験における有害事象の要約を、表 2.7.4.A.2-5 に示す。

TEAE の発現割合は、HD 群（79.2%）の方が IAI 群（67.9%）よりも数値的に高かった。この差は主に、眼以外の TEAE の発現割合が HD 群（52.8%）の方が IAI 群（45.3%）よりも高いことに起因する。治験対象眼の TEAE の発現割合は、いずれの群においても 37.7%であった。

重篤な TEAE の発現割合は全般的に低かった。治験薬の投与中止に至った TEAE の報告はなかった。HD 群で 1 例（1.9%）の死亡が報告された。当該事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（R-14236/Listing 16.02.05/2.a）。当該事象は、試験中止後に発現した。詳細は、2.7.4.A.2.1.3.2 を参照のこと。

表 2.7.4.A.2-5　有害事象の要約（CANDELA 試験、SAF）

| | IAI 2 mg N=53 (100%) | HD N=53 (100%) |
|---|---|---|
| Number (%) of participants with | | |
| Any TEAE | 36 (67.9%) | 42 (79.2%) |
| Ocular in study eye | 20 (37.7%) | 20 (37.7%) |
| Non-ocular | 24 (45.3%) | 28 (52.8%) |
| Any drug related TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular in study eye | 0 | 1 (1.9%) |
| Non-ocular | 0 | 1 (1.9%) |
| Any injection-related TEAE | 5 (9.4%) | 5 (9.4%) |
| Ocular in study eye | 4 (7.5%) | 4 (7.5%) |
| Non-ocular | 1 (1.9%) | 0 |
| Any study TEAE related to other protocol-specified procedures | 0 | 0 |
| Any serious TEAE | 4 (7.5%) | 6 (11.3%) |
| Ocular in study eye | 1 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| Non-ocular | 4 (7.5%) | 5 (9.4%) |
| Any drug related serious TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 |
| Non-ocular | 0 | 1 (1.9%) |

| | IAI 2 mg N=53 (100%) | HD N=53 (100%) |
|---|---|---|
| Any injection-related serious TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular in study eye | 0 | 1 (1.9%) |
| Non-ocular | 0 | 0 |
| TEAEs leading to discontinuation from the study drug | 0 | 0 |
| Any death | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14236/Table 14.03.01/1.a

## 2.7.4.A.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

### 2.7.4.A.2.1.2.1　TEAE

#### 2.7.4.A.2.1.2.1.1　PULSAR 試験

**治験対象眼の TEAE**

PULSAR 試験における治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-6 に示す。

いずれの群においても、最もよくみられた治験対象眼の TEAE は視力低下で、その発現割合は 2q8 群 6.0%、本剤群 4.5%で同様であった。報告された SOC 及び PT は、群間で差はみられなかった。

報告された治験対象眼の TEAE の種類は、背景にある nAMD の症状、又はこれまでの臨床経験に基づくアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。

治験対象眼の TEAE の重症度のほとんどが軽度又は中等度であった（PH-42589/Table 14.3.1/1）。重症度が高度の治験対象眼の TEAE は 2q8 群で 2 例（0.6%）、本剤群で 6 例（0.9%）に報告された。高度の治験対象眼の TEAE は、PH-42589/Table 10-9 を参照のこと。高度の治験対象眼の TEAE として網膜剥離が 2 例に発現したが、他の高度の治験対象眼の TEAE は各 1 例での発現であった。

**表 2.7.4.A.2-6　治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%超）（PULSAR 試験、48 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8 N = 336 (100%) | HDq12 N = 335 (100%) | HDq16 N = 338 (100%) | All HD N = 673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 130 (38.7%) | 129 (38.5%) | 127 (37.6%) | 256 (38.0%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 110 (32.7%) | 114 (34.0%) | 111 (32.8%) | 225 (33.4%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 20 (6.0%) | 12 (3.6%) | 18 (5.3%) | 30 (4.5%) |
| Cataract | 白内障 | 10 (3.0%) | 12 (3.6%) | 12 (3.6%) | 24 (3.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 14 (4.2%) | 11 (3.3%) | 10 (3.0%) | 21 (3.1%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 11 (3.3%) | 4 (1.2%) | 12 (3.6%) | 16 (2.4%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 11 (3.3%) | 10 (3.0%) | 5 (1.5%) | 15 (2.2%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 9 (2.7%) | 15 (2.2%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 2 (0.6%) | 7 (2.1%) | 7 (2.1%) | 14 (2.1%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 5 (1.5%) | 8 (2.4%) | 5 (1.5%) | 13 (1.9%) |
| Macular thickening | 黄斑肥厚 | 3 (0.9%) | 7 (2.1%) | 6 (1.8%) | 13 (1.9%) |
| Dry eye | ドライアイ | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 10 (1.5%) |
| Eye pain | 眼痛 | 2 (0.6%) | 5 (1.5%) | 4 (1.2%) | 9 (1.3%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 1 (0.3%) | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 8 (1.2%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 8 (2.4%) | 1 (0.3%) | 7 (2.1%) | 8 (1.2%) |
| Macular fibrosis | 黄斑線維症 | 4 (1.2%) | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 6 (0.9%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Retinal oedema | 網膜浮腫 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Retinal pigment epitheliopathy | 網膜色素上皮症 | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Dry age-related macular degeneration | 乾性加齢黄斑変性 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Detachment of macular retinal pigment epithelium | 黄斑網膜色素上皮剥離 | 4 (1.2%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Investigations | 臨床検査 | 7 (2.1%) | 14 (4.2%) | 12 (3.6%) | 26 (3.9%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 7 (2.1%) | 11 (3.3%) | 9 (2.7%) | 20 (3.0%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (3.6%) | 9 (2.7%) | 9 (2.7%) | 18 (2.7%) |
| Sensation of foreign body | 異物感 | 7 (2.1%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 5 (1.5%) | 9 (2.7%) | 3 (0.9%) | 12 (1.8%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 8 (1.2%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (1.8%) | 6 (1.8%) | 4 (1.2%) | 10 (1.5%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |

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

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-7 に示す。

いずれの群においても、最もよくみられた治験対象眼の TEAE は視力低下で、その発現割合は 2q8 群 6.3%、本剤群 4.9%で同様であった。報告された SOC 及び PT は、群間で差はみられなかった。

報告された治験対象眼の TEAE の種類は、背景にある nAMD の症状、又はこれまでの臨床経験に基づくアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。

治験対象眼の TEAE の重症度のほとんどが軽度又は中等度であった（PH-42588/Table 14.3.1/1）。重症度が高度の治験対象眼の TEAE は 2q8 群で 3 例（0.9%）、本剤群で 6 例（0.9%）に報告された。高度の治験対象眼の TEAE は、PH-42588/Table 10-9 を参照のこと。高度の治験対象眼の

TEAE として網膜出血が HDq16 群で 2 例に発現したが、他の高度の治験対象眼の TEAE は各 1 例での発現であった。

表 2.7.4.A.2-7 治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%超）（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 152 (45.2%) | 142 (42.4%) | 143 (42.3%) | 285 (42.3%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 128 (38.1%) | 125 (37.3%) | 125 (37.0%) | 250 (37.1%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 21 (6.3%) | 13 (3.9%) | 20 (5.9%) | 33 (4.9%) |
| Cataract | 白内障 | 13 (3.9%) | 16 (4.8%) | 15 (4.4%) | 31 (4.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 15 (4.5%) | 12 (3.6%) | 13 (3.8%) | 25 (3.7%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 12 (3.6%) | 11 (3.3%) | 8 (2.4%) | 19 (2.8%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 13 (3.9%) | 4 (1.2%) | 14 (4.1%) | 18 (2.7%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 5 (1.5%) | 7 (2.1%) | 10 (3.0%) | 17 (2.5%) |
| Macular thickening | 黄斑肥厚 | 3 (0.9%) | 8 (2.4%) | 7 (2.1%) | 15 (2.2%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 2 (0.6%) | 8 (2.4%) | 7 (2.1%) | 15 (2.2%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 6 (1.8%) | 8 (2.4%) | 6 (1.8%) | 14 (2.1%) |
| Dry eye | ドライアイ | 8 (2.4%) | 7 (2.1%) | 6 (1.8%) | 13 (1.9%) |
| Eye pain | 眼痛 | 3 (0.9%) | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 10 (1.5%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 8 (2.4%) | 2 (0.6%) | 8 (2.4%) | 10 (1.5%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 2 (0.6%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 5 (1.5%) | 8 (1.2%) |
| Dry age-related macular degeneration | 乾性加齢黄斑変性 | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 2 (0.6%) | 7 (1.0%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Retinal oedema | 網膜浮腫 | 4 (1.2%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Macular fibrosis | 黄斑線維症 | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Photopsia | 光視症 | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Detachment of macular retinal pigment epithelium | 黄斑網膜色素上皮剥離 | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Investigations | 臨床検査 | 10 (3.0%) | 15 (4.5%) | 13 (3.8%) | 28 (4.2%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 9 (2.7%) | 11 (3.3%) | 10 (3.0%) | 21 (3.1%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (3.6%) | 9 (2.7%) | 10 (3.0%) | 19 (2.8%) |
| Sensation of foreign body | 異物感 | 7 (2.1%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 8 (2.4%) | 11 (3.3%) | 4 (1.2%) | 15 (2.2%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 5 (1.5%) | 7 (2.1%) | 3 (0.9%) | 10 (1.5%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 8 (2.4%) | 8 (2.4%) | 6 (1.8%) | 14 (2.1%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
The threshold of > 1% was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the combined HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms

are not displayed. The number (%) of participants with at least one TEAE overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
An adverse event reported as retinal pigment epitheliopathy at Week 48 in one participant in the 2q8 group was recoded as maculopathy at Week 60; therefore, the incidence of retinal pigment epitheliopathy was less than 1% in any group and was not included in this table.
Note: One participant with retinal detachment and choroidal detachment, which were serious, severe and related to study drug, had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/2

### 眼以外の TEAE

PULSAR 試験における眼以外の TEAE を、表 2.7.4.A.2-8 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、群間で同様であった。最もよくみられた（いずれかの群で 5%超の）眼以外の TEAE は、COVID-19（2q8 群 11 例、本剤群 31 例）であった。高血圧事象については、2.7.4.A.2.1.6.9.1 を参照のこと。

眼以外の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE は、2q8 群で 28 例（8.3%）、HDq12 群で 17 例（5.1%）、HDq16 群で 12 例（3.6%）に報告された（PH-42589/Table 14.3.1/1）。本剤群において、高度の眼以外の TEAE の発現割合における用量依存性は認められなかった。重症度が高度の眼以外の TEAE の要約は、PH-42589/Table 10-10 を参照のこと。本剤群で最もよくみられた高度の眼以外の TEAE は、肺炎 3 例、胸痛、蜂巣炎及び急性腎盂腎炎が各 2 例であった。2q8 群で最もよくみられた高度の眼以外の TEAE は、尿路感染及び脳血管発作が各 2 例であった。

その他の高度の眼以外の TEAE は、いずれも 1 例での報告であった。

報告された眼以外の TEAE は、被験者の併存疾患が原因である可能性が高く、そのほとんどは治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された。

表 2.7.4.A.2-8　眼以外の TEAE（いずれかの群で 1%超）（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 178 (53.0%) | 175 (52.2%) | 182 (53.8%) | 357 (53.0%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 73 (21.7%) | 73 (21.8%) | 77 (22.8%) | 150 (22.3%) |
| COVID-19 | COVID-19 | 11 (3.3%) | 10 (3.0%) | 21 (6.2%) | 31 (4.6%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 15 (4.5%) | 12 (3.6%) | 14 (4.1%) | 26 (3.9%) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 9 (2.7%) | 7 (2.1%) | 10 (3.0%) | 17 (2.5%) |
| Asymptomatic COVID-19 | 無症候性 COVID-19 | 4 (1.2%) | 7 (2.1%) | 8 (2.4%) | 15 (2.2%) |
| Cystitis | 膀胱炎 | 3 (0.9%) | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 6 (0.9%) |
| Pneumonia | 肺炎 | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.6%) |
| Sinusitis | 副鼻腔炎 | 4 (1.2%) | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 30 (8.9%) | 34 (10.1%) | 29 (8.6%) | 63 (9.4%) |
| Nausea | 悪心 | 4 (1.2%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 6 (1.8%) | 7 (1.0%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 6 (0.9%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 6 (0.9%) |
| Dental caries | 齲歯 | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.6%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 37 (11.0%) | 32 (9.6%) | 30 (8.9%) | 62 (9.2%) |
| Back pain | 背部痛 | 15 (4.5%) | 12 (3.6%) | 13 (3.8%) | 25 (3.7%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 5 (1.5%) | 7 (2.1%) | 7 (2.1%) | 14 (2.1%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 21 (6.3%) | 23 (6.9%) | 21 (6.2%) | 44 (6.5%) |
| Headache | 頭痛 | 6 (1.8%) | 6 (1.8%) | 7 (2.1%) | 13 (1.9%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 6 (1.8%) | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 12 (3.6%) | 22 (6.6%) | 19 (5.6%) | 41 (6.1%) |
| Hypertension | 高血圧 | 8 (2.4%) | 14 (4.2%) | 13 (3.8%) | 27 (4.0%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 25 (7.4%) | 19 (5.7%) | 17 (5.0%) | 36 (5.3%) |
| Contusion | 挫傷 | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Fall | 転倒 | 5 (1.5%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Upper limb fracture | 上肢骨折 | 3 (0.9%) | 0 | 4 (1.2%) | 4 (0.6%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 16 (4.8%) | 14 (4.2%) | 17 (5.0%) | 31 (4.6%) |
| Cough | 咳嗽 | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 8 (2.4%) | 12 (1.8%) |
| Oropharyngeal pain | 口腔咽頭痛 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 15 (4.5%) | 8 (2.4%) | 16 (4.7%) | 24 (3.6%) |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 7 (2.1%) | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 (3.9%) | 12 (3.6%) | 11 (3.3%) | 23 (3.4%) |
| Pyrexia | 発熱 | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Fatigue | 疲労 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 10 (3.0%) | 12 (3.6%) | 10 (3.0%) | 22 (3.3%) |
| Dermatitis | 皮膚炎 | 0 | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 8 (2.4%) | 12 (1.8%) |
| Anxiety | 不安 | 0 | 0 | 4 (1.2%) | 4 (0.6%) |
| Reproductive system and breast disorders | 生殖系および乳房障害 | 5 (1.5%) | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 6 (0.9%) |
| Benign prostatic hyperplasia | 良性前立腺肥大症 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 6 (1.8%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Anaemia | 貧血 | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |

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

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における眼以外の TEAE を、表 2.7.4.A.2-9 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、群間で同様であった。最もよくみられた（いずれかの群で 5%超の）眼以外の TEAE は、COVID-19、上咽頭炎、高血圧及び背部痛であった。高血圧事象については、2.7.4.A.2.1.6.9.1 を参照のこと。

眼以外の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE は、2q8 群で 32 例（9.5%）、HDq12 群で 20 例（6.0%）、HDq16 群で 15 例（4.4%）に報告された（PH-42588/Table 14.3.1/1）。本剤群において、高度の眼以外の TEAE の発現割合における用量依存性は認められなかった。重症度が高度の眼以外の TEAE の要約は、PH-42588/Table 10-10 を参照のこと。本剤群で最もよくみられた高度の眼以外の TEAE は、肺炎 4 例、胸痛、うっ血性心不全、蜂巣炎、急性腎盂腎炎及び変形性関節症が各 2 例であった。2q8 群で最もよくみられた高度の眼以外の TEAE は、尿路感染、脳血管発作及び脳梗塞が各 2 例であった。

その他の高度の眼以外の TEAE は、いずれも 1 例での報告であった。

報告された眼以外の TEAE は、被験者の併存疾患が原因である可能性が高く、そのほとんどは治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判定された。

**表 2.7.4.A.2-9　眼以外の TEAE（いずれかの群で 1%超）（PULSAR 試験、60 週、SAF）**

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

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sciatica | 坐骨神経痛 | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 32 (9.5%) | 22 (6.6%) | 25 (7.4%) | 47 (7.0%) |
| Fall | 転倒 | 8 (2.4%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Contusion | 挫傷 | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Upper limb fracture | 上肢骨折 | 3 (0.9%) | 0 | 4 (1.2%) | 4 (0.6%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20 (6.0%) | 20 (6.0%) | 19 (5.6%) | 39 (5.8%) |
| Cough | 咳嗽 | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 9 (2.7%) | 14 (2.1%) |
| Asthma | 喘息 | 0 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Oropharyngeal pain | 口腔咽頭痛 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 16 (4.8%) | 10 (3.0%) | 20 (5.9%) | 30 (4.5%) |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 7 (2.1%) | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 12 (3.6%) | 14 (4.2%) | 15 (4.4%) | 29 (4.3%) |
| Eczema | 湿疹 | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 5 (1.5%) | 7 (1.0%) |
| Dermatitis | 皮膚炎 | 0 | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 (4.8%) | 16 (4.8%) | 11 (3.3%) | 27 (4.0%) |
| Pyrexia | 発熱 | 6 (1.8%) | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 6 (0.9%) |
| Fatigue | 疲労 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 21 (6.3%) | 9 (2.7%) | 17 (5.0%) | 26 (3.9%) |
| Gout | 痛風 | 4 (1.2%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Investigations | 臨床検査 | 13 (3.9%) | 12 (3.6%) | 12 (3.6%) | 24 (3.6%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 9 (2.7%) | 13 (1.9%) |
| Depression | うつ病 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (0.7%) |
| Anxiety | 不安 | 0 | 0 | 4 (1.2%) | 4 (0.6%) |
| Reproductive system and breast disorders | 生殖系および乳房障害 | 6 (1.8%) | 4 (1.2%) | 7 (2.1%) | 11 (1.6%) |
| Benign prostatic hyperplasia | 良性前立腺肥大症 | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 6 (1.8%) | 8 (1.2%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 6 (1.8%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Anaemia | 貧血 | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |

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

## 日本人集団

### 治験対象眼の TEAE

PULSAR 試験の日本人集団における治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-10 に示す。

日本人集団において、最もよくみられた治験対象眼の TEAE は視力低下で、その発現割合は 2q8 群で 12.1%、本剤群で 4.7%であった。報告された PT のほとんどは、いずれかの群で 1 例のみの発現であった。

報告された治験対象眼の TEAE の種類は、被験者が nAMD 患者であること、又は以前の臨床経験に基づくアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。

治験対象眼の TEAE の重症度のほとんどが軽度又は中等度であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/1）。重症度が高度の治験対象眼の TEAE は 2q8 群の 1 例（3.0%）に発現した網膜出血のみであった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/20）。

表 2.7.4.A.2-10　治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 13 (39.4%) | 11 (35.5%) | 10 (30.3%) | 21 (32.8%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 9 (27.3%) | 10 (32.3%) | 5 (15.2%) | 15 (23.4%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 1 (3.0%) | 4 (6.3%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 4 (12.1%) | 2 (6.5%) | 1 (3.0%) | 3 (4.7%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Blepharitis | 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Detachment of retinal pigment epithelium | 網膜色素上皮剥離 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Dry eye | ドライアイ | 2 (6.1%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Conjunctival hyperaemia | 結膜充血 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (3.0%) | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (3.0%) | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Post procedural inflammation | 処置後炎症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Foreign body in eye | 眼内異物 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 2 (6.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 2 (6.1%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
System organ classes and preferred terms are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/2

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-11 に示す。

日本人集団において、最もよくみられた治験対象眼の TEAE は視力低下で、その発現割合は 2q8 群で 12.1%、本剤群で 4.7%であった。報告された PT のほとんどは、いずれかの群で 1 例のみの発現であった。

報告された治験対象眼の TEAE の種類は、被験者が nAMD 患者であること、又は以前の臨床経験に基づくアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。

治験対象眼の TEAE の重症度のほとんどが軽度又は中等度であった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/1）。重症度が高度の治験対象眼の TEAE は 2q8 群の 1 例（3.0%）に発現した網膜出血のみであった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/20）。

表 2.7.4.A.2-11　治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 15 (45.5%) | 11 (35.5%) | 13 (39.4%) | 24 (37.5%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 11 (33.3%) | 10 (32.3%) | 7 (21.2%) | 17 (26.6%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 4 (12.1%) | 2 (6.5%) | 1 (3.0%) | 3 (4.7%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Dry eye | ドライアイ | 4 (12.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Blepharitis | 眼瞼炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Dacryostenosis acquired | 後天性涙道狭窄 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Detachment of retinal pigment epithelium | 網膜色素上皮剥離 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Glaucoma | 緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Conjunctival hyperaemia | 結膜充血 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Keratitis | 角膜炎 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (3.0%) | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (3.0%) | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Unevaluable event | 評価不能の事象 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Post procedural inflammation | 処置後炎症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Foreign body in eye | 眼内異物 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 2 (6.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 2 (6.1%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
System organ classes and preferred terms are sorted by decreasing order of frequency in the Pooled HD group.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/2

### 眼以外の TEAE

PULSAR 試験の日本人集団における眼以外の TEAE を、表 2.7.4.A.2-12 に示す。

日本人集団において、最もよくみられた眼以外の TEAE は、高血圧（2q8 群 0 例、本剤群 5 例）及び湿疹（1 例、4 例）であった。

眼以外の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重症度が高度の眼以外の TEAE は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 3 例（4.7%）に報告された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/22）。本剤群でみられた高度の眼以外の TEAE は、大腸炎、機械的イレウス、蜂巣炎、急性腎盂腎炎、新生物進行、各 1 例であった。2q8 群でみられた高度の眼以外の TEAE は、誤嚥性肺炎 1 例のみであった。

### 表 2.7.4.A.2-12　眼以外の TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 18 (54.5%) | 23 (74.2%) | 19 (57.6%) | 42 (65.6%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 6 (18.2%) | 10 (32.3%) | 6 (18.2%) | 16 (25.0%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) |
| Nausea | 悪心 | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Dental caries | 齲歯 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 3 (9.1%) | 4 (12.9%) | 7 (21.2%) | 11 (17.2%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (3.0%) | 0 | 3 (9.1%) | 3 (4.7%) |
| Asymptomatic COVID-19 | 無症候性 COVID-19 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Gingivitis | 歯肉炎 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (15.2%) | 6 (19.4%) | 5 (15.2%) | 11 (17.2%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| Back pain | 背部痛 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.0%) | 5 (16.1%) | 4 (12.1%) | 9 (14.1%) |
| Eczema | 湿疹 | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 2 (6.1%) | 4 (6.3%) |
| Dermatitis contact | 接触皮膚炎 | 0 | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) |
| Eczema asteatotic | 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (9.1%) | 5 (16.1%) | 1 (3.0%) | 6 (9.4%) |
| Pyrexia | 発熱 | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 0 | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) |
| Hypertension | 高血圧 | 0 | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 4 (12.1%) | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 3 (9.1%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
The threshold of > 1 participant was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the combined HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms are not displayed. The number (%) of participants with at least one TEAE overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/4

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の眼以外の TEAE を、表 2.7.4.A.2-13 に示す。

日本人集団において、最もよくみられた眼以外の TEAE は、高血圧（2q8 群 1 例、本剤群 6 例）及び湿疹（1 例、5 例）であった。

眼以外の TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重症度が高度の眼以外の TEAE は、2q8 群で 2 例（6.1%）、本剤群で 3 例（4.7%）に報告された（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/22）。本剤群でみられた高度の眼以外の TEAE は、大腸炎、機械的イレウス、蜂巣炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、新生物進行、各 1 例であった。2q8 群でみられた高度の眼以外の TEAE は、誤嚥性肺炎、高血圧、各 1 例であった。

表 2.7.4.A.2-13 眼以外の TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 20 (60.6%) | 23 (74.2%) | 21 (63.6%) | 44 (68.8%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 6 (18.2%) | 11 (35.5%) | 6 (18.2%) | 17 (26.6%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) |
| Nausea | 悪心 | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Dental caries | 齲歯 | 2 (6.1%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (18.2%) | 7 (22.6%) | 6 (18.2%) | 13 (20.3%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 0 | 3 (9.7%) | 0 | 3 (4.7%) |
| Back pain | 背部痛 | 3 (9.1%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 3 (9.1%) | 4 (12.9%) | 8 (24.2%) | 12 (18.8%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (3.0%) | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| Asymptomatic COVID-19 | 無症候性 COVID-19 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Gingivitis | 歯肉炎 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.0%) | 5 (16.1%) | 5 (15.2%) | 10 (15.6%) |
| Eczema | 湿疹 | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 3 (9.1%) | 5 (7.8%) |
| Dermatitis contact | 接触皮膚炎 | 0 | 1 (3.2%) | 2 (6.1%) | 3 (4.7%) |
| Eczema asteatotic | 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (9.1%) | 5 (16.1%) | 1 (3.0%) | 6 (9.4%) |
| Pyrexia | 発熱 | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Hypertension | 高血圧 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 4 (12.1%) | 2 (6.5%) | 3 (9.1%) | 5 (7.8%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 3 (9.1%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
The threshold of > 1 participant was applied to any system organ class and any preferred term in any treatment group. System organ classes and preferred terms that met the threshold are sorted by decreasing order of frequency in the combined HD group. System organ classes that met the threshold but none of the underlying preferred terms are not displayed. The number (%) of participants with at least one TEAE overall and in each system organ class are without consideration for the threshold.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/4

## 2.7.4.A.2.1.2.1.2 CANDELA 試験

### 治験対象眼の TEAE

CANDELA 試験において、いずれかの群で 2 例以上にみられた治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-14 に示す。

治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても 20 例（37.7%）にみられた。いずれの群においても、治験対象眼の TEAE の大多数は 1 例のみに報告された（R-14236/Table 14.03.01/2-1.a）。

表 2.7.4.A.2-14　治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（CANDELA 試験、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 24.0 | 基本語 | IAI 2 mg<br>N=53<br>(100%) | HD<br>N=53<br>(100%) |
|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 20 (37.7%) | 20 (37.7%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 2 (3.8%) | 4 (7.5%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 2 (3.8%) | 3 (5.7%) |
| Dry eye | ドライアイ | 2 (3.8%) | 2 (3.8%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 4 (7.5%) | 2 (3.8%) |
| Retinal tear | 網膜裂孔 | 0 | 2 (3.8%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 2 (3.8%) | 1 (1.9%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 2 (3.8%) | 1 (1.9%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 2 (3.8%) | 1 (1.9%) |
| Visual impairment | 視力障害 | 2 (3.8%) | 1 (1.9%) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14236/Table 14.03.01/2-1.a

治験対象眼の TEAE の大多数は、いずれの群においても、重症度は軽度又は中等度であった（R-14236/Table 14.03.01/1.a）。HD 群では、1 例に高度の治験対象眼の TEAE（網膜裂孔）が報告され、当該事象は重篤な有害事象であった（2.7.4.A.2.1.4.2、2.7.4.A.2.1.6.4.2）。網膜裂孔の他の 1 例は、軽度と判定された（R-14236/Listing 16.02.05/1.a）。

報告された治験対象眼の TEAE の種類は、被験者が nAMD 患者であること、又は臨床経験に基づくアフリベルセプト 2mg の既知の安全性プロファイルと一致していた。

### 眼以外の TEAE

CANDELA 試験において、いずれかの群で 2 例以上にみられた眼以外の TEAE を、表 2.7.4.A.2-15 に示す。

眼以外の TEAE は、IAI 群で 24 例（45.3%）、HD 群で 28 例（52.8%）にみられ、発現割合は IAI 群の方が低かった。しかしながら、個々の TEAE の発現割合は低く、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.A.2-15　眼以外の TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（CANDELA 試験、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 24.0 | 基本語 | IAI 2 mg<br>N=53<br>(100%) | HD<br>N=53<br>(100%) |
|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 24 (45.3%) | 28 (52.8%) |
| Fall | 転倒 | 2 (3.8%) | 3 (5.7%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 | 3 (5.7%) |
| COVID-19 | COVID-19 | 2 (3.8%) | 2 (3.8%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 1 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 1 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 2 (3.8%) |
| Chest pain | 胸痛 | 0 | 2 (3.8%) |
| Skin laceration | 皮膚裂傷 | 0 | 2 (3.8%) |
| Sinusitis | 副鼻腔炎 | 2 (3.8%) | 1 (1.9%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 2 (3.8%) | 0 |

| Preferred term<br>MedDRA version 24.0 | 基本語 | IAI 2 mg<br>N=53<br>(100%) | HD<br>N=53<br>(100%) |
|---|---|---|---|
| Arthralgia | 関節痛 | 2 (3.8%) | 0 |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event, COVID-19 = Coronavirus Disease 2019
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14236/Table 14.03.01/2-3.a

いずれの群においても、眼以外の TEAE の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった。高度の眼以外の TEAE の発現割合は、いずれの群においても 3 例（5.7%）であった（R-14236/Table 14.03.01/7-3.a）。報告された高度の眼以外の TEAE は、IAI 群では小腸閉塞、COVID-19、大腿骨骨折が各 1 例（1.9%）、HD 群では急性左室不全及び胸痛、腰部脊柱管狭窄症、肝性脳症及び急性呼吸不全が各 1 例（1.9%）であった。

報告された眼以外の TEAE は、被験者の併存疾患、nAMD 患者であること、又は臨床経験に基づくアフリベルセプト 2mg の既知の安全性プロファイルと一致していた。

### 2.7.4.A.2.1.2.2　治験薬と関連のある TEAE

#### 2.7.4.A.2.1.2.2.1　PULSAR 試験

**治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE**

PULSAR 試験における治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-16 に示す。

治験責任（担当）医師により治験薬と関連ありと判定された治験対象眼の TEAE の発現割合は全体的に低く、ほとんどが 1 例のみで報告された。治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群と HDq16 群で同様であり、数値的には HDq12 群で高かった。いずれかの群で発現割合が 1%超の治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、視力低下（HDq12 群で 1.2%）のみであった。

表 2.7.4.A.2-16　治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 9 (2.7%) | 20 (6.0%) | 11 (3.3%) | 31 (4.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 6 (1.8%) | 17 (5.1%) | 9 (2.7%) | 26 (3.9%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 0 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Choroidal detachment | 脈絡膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Glaucoma | 緑内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Iridocyclitis | 虹彩毛様体炎 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Maculopathy | 黄斑症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Rhegmatogenous retinal detachment | 裂孔原性網膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Subretinal fibrosis | 網膜下線維症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Macular degeneration | 黄斑変性 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Metamorphopsia | 変視症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Atrophy | 萎縮 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Intra-ocular injection complication | 眼内注射合併症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Headache | 頭痛 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Pigmentation disorder | 色素沈着障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/5

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-17 に示す。

治験責任（担当）医師により治験薬と関連ありと判定された治験対象眼の TEAE の発現割合は全体的に低く、ほとんどが 1 例又は 2 例で報告された。治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群と HDq16 群で同様であり、数値的には HDq12 群で高かった。

表 2.7.4.A.2-17 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 12 (3.6%) | 18 (5.4%) | 13 (3.8%) | 31 (4.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 7 (2.1%) | 14 (4.2%) | 11 (3.3%) | 25 (3.7%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 0 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Glaucoma | 緑内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Iridocyclitis | 虹彩毛様体炎 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Maculopathy | 黄斑症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Rhegmatogenous retinal detachment | 裂孔原性網膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Subretinal fibrosis | 網膜下線維症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Macular degeneration | 黄斑変性 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Metamorphopsia | 変視症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Visual acuity tests abnormal | 視力検査異常 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Atrophy | 萎縮 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Intra-ocular injection complication | 眼内注射合併症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Headache | 頭痛 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Endophthalmitis | 眼内炎 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Pigmentation disorder | 色素沈着障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: One participant (HDq12 group) with retinal detachment and choroidal detachment had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to

the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.
Note: A vitritis was reported as a study drug-related TEAE of study eye in one patient of HDq12 group at Week 48; however, this event was assessed as not related to the study drug at Week 60.
Note: One of four participants (HDq12) with a study drug-related visual acuity reduced at Week 48 was recorded as a study drug-related visual acuity test abnormal at Week 60.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/5

### 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

PULSAR 試験において、治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 3 例（0.9%）、本剤群で 5 例（0.7%）に報告された（PH-42589/Table 14.3.1/7）。2 例以上で報告された治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で発現した脳血管発作 2 例（0.6%）のみであった。その他の TEAE は、いずれかの群で 1 例にのみ報告された。脳血管発作の 2 例はいずれも重篤であり、詳細については 2.7.4.A.2.1.4.1 を参照のこと。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目において、治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 5 例（1.5%）、本剤群で 5 例（0.7%）に報告された（PH-42588/Table 14.3.1/7）。2 例以上で報告された治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で発現した脳血管発作 2 例（0.6%）のみであった。その他の TEAE は、いずれかの群で 1 例にのみ報告された。脳血管発作の 2 例はいずれも重篤であり、詳細については 2.7.4.A.2.1.4.1 を参照のこと。

## 日本人集団

### 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE

PULSAR 試験の日本人集団における治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-18 に示す。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判定された治験対象眼の TEAE の発現割合は全体的に低く、ほとんどが 1 例のみで報告された。治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群では報告されず、本剤群で 6 例（9.4%）に発現した。いずれの群においても、2 例以上に報告された治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、HDq16 群の眼圧上昇 2 例（6.1%）のみであった。

**表 2.7.4.A.2-18　治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 2 (6.5%) | 4 (12.1%) | 6 (9.4%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 0 | 2 (6.5%) | 2 (6.1%) | 4 (6.3%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/5

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.A.2-19 に示す。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判定された治験対象眼の TEAE の発現割合は全体的に低く、ほとんどが 1 例のみで報告された。治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群では報告されず、本剤群で 6 例（9.4%）に発現した。いずれの群においても、2 例以上に報告された治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、HDq16 群の眼圧上昇 2 例（6.1%）のみであった。

表 2.7.4.A.2-19　治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 2 (6.5%) | 4 (12.1%) | 6 (9.4%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 0 | 2 (6.5%) | 2 (6.1%) | 4 (6.3%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/5

### 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目の治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 2 例（3.1%）に報告された。報告された治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群では高血圧が 1 例（3.0%）、本剤群では蛋白尿、高血圧が各 1 例（1.6%）であった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/7）。

### 2.7.4.A.2.1.2.2.2　CANDELA 試験

#### 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE

CANDELA 試験において、治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE が HD 群で 1 例報告された（R-14236/Table 14.03.01/3-1.a）。当該事象は、非重篤で軽度の虹彩炎であった。当該 TEAE は、眼内炎症に関連する TEAE に分類された（R-14236/Section 5.2.1.7）。

#### 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

CANDELA 試験において、治験薬と関連のある眼以外の TEAE が HD 群で 1 件報告された（R-14236/Table 14.03.01/3-3.a）。当該事象は、重篤な TEAE で、重症度が軽度の一過性脳虚血発作であった（2.7.4.A.2.1.4.2）。詳細は、2.7.4.A.2.1.4.2 及び被験者の叙述を参照のこと（R-14236/Section 8）。

### 2.7.4.A.2.1.2.3　注射手技と関連のある TEAE

### 2.7.4.A.2.1.2.3.1　PULSAR 試験

#### 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

PULSAR 試験において、注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を表 2.7.4.A.2-20 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群（10.4%）と本剤群（9.5%）で同様であった。最もよくみられた（5 例以上）注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、眼圧上昇、結膜出血、硝子体浮遊物、高眼圧症及び異物感であった。その他の注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても 5 例未満での報告であった。

表 2.7.4.A.2-20　注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 35 (10.4%) | 32 (9.6%) | 32 (9.5%) | 64 (9.5%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 21 (6.3%) | 24 (7.2%) | 23 (6.8%) | 47 (7.0%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 2 (0.6%) | 8 (1.2%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 7 (2.1%) | 1 (0.3%) | 5 (1.5%) | 6 (0.9%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Eye pain | 眼痛 | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Amaurosis fugax | 一過性黒内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Blindness transient | 一過性失明 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cataract | 白内障 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Choroidal detachment | 脈絡膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Conjunctival irritation | 結膜刺激 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Conjunctival suffusion | 結膜溢血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Episcleritis | 上強膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Eye pruritus | 眼そう痒症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Foreign body sensation in eyes | 眼の異物感 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Ocular surface disease | オキュラーサーフェス疾患 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Retinal microangiopathy | 網膜微小血管症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Ulcerative keratitis | 潰瘍性角膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Xerophthalmia | 眼球乾燥症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Ocular hyperaemia | 眼充血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Photopsia | 光視症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Swelling of eyelid | 眼瞼腫脹 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous degeneration | 硝子体変性 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (2.7%) | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 11 (1.6%) |
| Sensation of foreign body | 異物感 | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Injection site haemorrhage | 注射部位出血 | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Pain | 疼痛 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Investigations | 臨床検査 | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 10 (1.5%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 10 (1.5%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (0.9%) | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 3 (0.9%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Skin laceration | 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Iodine allergy | ヨウ素アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Headache [a] | 頭痛 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Ophthalmic fluid-air exchange procedure | 眼部液空気置換 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Reported as an ocular TEAE by the study site
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/8

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目において、注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を表 2.7.4.A.2-21 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群（12.2%）と本剤群（10.5%）で同様であった。本剤群で最もよくみられた（5 例以上）注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、眼圧上昇、結膜出血、硝子体浮遊物、眼痛、高眼圧症及び異物感であった。その他の注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても 5 例未満での報告であった。

**表 2.7.4.A.2-21　注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、60 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 41 (12.2%) | 32 (9.6%) | 39 (11.5%) | 71 (10.5%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 24 (7.1%) | 23 (6.9%) | 30 (8.9%) | 53 (7.9%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 4 (1.2%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 7 (2.1%) | 1 (0.3%) | 6 (1.8%) | 7 (1.0%) |
| Eye pain | 眼痛 | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Xerophthalmia | 眼球乾燥症 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Amaurosis fugax | 一過性黒内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Blindness transient | 一過性失明 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cataract | 白内障 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Conjunctival irritation | 結膜刺激 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Conjunctival suffusion | 結膜溢血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Episcleritis | 上強膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Eye pruritus | 眼そう痒症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Foreign body sensation in eyes | 眼の異物感 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Ocular surface disease | オキュラーサーフェス疾患 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Periorbital oedema | 眼窩周囲浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Retinal microangiopathy | 網膜微小血管症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Ulcerative keratitis | 潰瘍性角膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Ocular hyperaemia | 眼充血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Photopsia | 光視症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Swelling of eyelid | 眼瞼腫脹 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous degeneration | 硝子体変性 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (2.7%) | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 11 (1.6%) |
| Sensation of foreign body | 異物感 | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Injection site haemorrhage | 注射部位出血 | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Pain | 疼痛 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Investigations | 臨床検査 | 7 (2.1%) | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 11 (1.6%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 7 (2.1%) | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 11 (1.6%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Intra-ocular injection complication | 眼内注射合併症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Skin laceration | 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Iodine allergy | ヨウ素アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Endophthalmitis | 眼内炎 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Headache [a] | 頭痛 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Ophthalmic fluid-air exchange procedure | 眼部液空気置換 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
a: Reported as an ocular TEAE by the study site
Note: One participant (HDq12 group) with retinal detachment and choroidal detachment had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/8

### 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

PULSAR 試験において、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、本剤群でのみ発現した〔HDq12 群 4 例（1.2%）、HDq16 群 1 例（0.3%）〕（PH-42589/Table 14.3.1/10）。それらの TEAE は、いずれの群においても 1 例ずつの報告であった。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験において、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、本剤群でのみ発現した〔HDq12 群 4 例（1.2%）、HDq16 群 1 例（0.3%）〕（PH-42588/Table 14.3.1/10）。それらの TEAE は、いずれの群においても 1 例ずつの報告であった。

日本人集団

### 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

PULSAR 試験の日本人集団において、注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を表 2.7.4.A.2-22 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 9 例（14.1%）にみられた。2q8 群でみられた注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血 1 例（3.0%）のみであった。本剤群でみられた注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血、眼圧上昇、各 4 例（6.3%）、閉塞隅角緑内障、高眼圧症、注射部位疼痛、各 1 例（1.6%）であった。

表 2.7.4.A.2-22　注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 6 (18.2%) | 9 (14.1%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 1 (3.0%) | 4 (6.3%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/8

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目の注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を表 2.7.4.A.2-23 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 10 例（15.6%）にみられた。2q8 群でみられた注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血 1 例（3.0%）のみであった。本剤群でみられた注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血 5 例（7.8%）、眼圧上昇 4 例（6.3%）、閉塞隅角緑内障、高眼圧症、注射部位疼痛、各 1 例（1.6%）であった。

表 2.7.4.A.2-23 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 7 (21.2%) | 10 (15.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/8

### 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

PULSAR 試験の日本人集団において、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても報告されなかった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/10）。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団において、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても報告されなかった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/10）。

## 2.7.4.A.2.1.2.3.2 CANDELA 試験

### 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

CANDELA 試験において、注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても 4 例（7.5%）に発現した（R-14236/Table 14.03.01/3-4.a）。IAI 群で報告された注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血 2 例（3.8%）、網膜出血、視力障害、各 1 例（1.9%）であった。HD 群で報告された注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血 3 例（5.7%）、及び網膜裂孔 1 例（1.9%）であった。

### 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

CANDELA 試験では、試験期間中、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は IAI 群で 1 例（顔面痛）報告された（R-14236/Table 14.03.01/3-6.a）。HD 群では注射手技と関連のある眼以外の TEAE は報告されなかった。

### 2.7.4.A.2.1.2.4 治験手順と関連のある TEAE

#### 2.7.4.A.2.1.2.4.1 PULSAR 試験

**治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE**

PULSAR 試験において、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 11 例（3.3%）、本剤群で 16 例（2.4%）にみられた（PH-42589/Table 14.3.1/11）。ほとんどの事象は、1 例のみの報告であった。本剤群で最もよくみられた治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、硝子体剥離 3 例（0.4%）であった。その他の治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても 2 例を超えることはなかった。

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の 60 週目において、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 13 例（3.9%）、本剤群で 16 例（2.4%）にみられた（PH-42588/Table 14.3.1/11）。ほとんどの事象は、1 例又は 2 例の報告であった。本剤群で最もよくみられた治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、角膜擦過傷 4 例（0.6%）であった。その他の治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても 2 例を超えることはなかった。

**治験手順と関連のある眼以外の TEAE**

PULSAR 試験において、治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 7 例（2.1%）、本剤群で 12 例（1.8%）にみられた。最もよくみられた治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、悪心（2q8 群 3 例、本剤群 4 例）及び嘔吐（0 例、4 例）であった。その他の治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても 1 例又は 2 例で報告された（PH-42589/Table 14.3.1/13）。

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の 60 週目において、治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 8 例（2.4%）、本剤群で 13 例（1.9%）にみられた。最もよくみられた治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、悪心（2q8 群 3 例、本剤群 4 例）及び嘔吐（0 例、4 例）であった。その他の治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても 1 例又は 2 例で報告された（PH-42588/Table 14.3.1/13）。

**<u>日本人集団</u>**

**治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE**

PULSAR 試験の日本人集団において、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 2 例（6.1%）、本剤群で 1 例（1.6%）にみられた（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/11）。2q8 群で報告された治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜充血、角膜障害、各 1 例（3.0%）であった。本剤群では、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE として角膜障害が 1 例（1.6%）にのみ報告された。

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目の治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 3 例（9.1%）、本剤群で 1 例（1.6%）にみられた（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/11）。2q8 群で報告された治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜充血、角膜障害、角膜炎、

各 1 例（3.0%）であった。本剤群では、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE として角膜障害が 1 例（1.6%）にのみ報告された。

**治験手順と関連のある眼以外の TEAE**

PULSAR 試験の日本人集団において、治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 2 例（6.1%）、本剤群で 6 例（9.4%）にみられた（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/13）。2q8 群で報告された治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、悪心、注射部位漏出、各 1 例（3.0%）であった。本剤群で報告された治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、悪心、嘔吐、各 2 例（3.1%）、回転性めまい、胸部不快感、造影剤アレルギー、そう痒症、各 1 例（1.6%）であった。

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目の治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 2 例（6.1%）、本剤群で 6 例（9.4%）にみられた（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/13）。いずれの事象も、48 週時点で報告済みであった。

### 2.7.4.A.2.1.2.4.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験では、いずれの投与群においても、治験手順と関連のある TEAE は認められなかった（R-14236/Table 14.03.01/3-7.a、14.03.01/3-8.a、14.03.01/3-9.a、14.03.01/5-7.a、14.03.01/5-8.a、14.03.01/5-9.a）。

### 2.7.4.A.2.1.3　死亡

### 2.7.4.A.2.1.3.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における死亡に至った有害事象を、表 2.7.4.A.2-24 に示す。

PULSAR 試験において、計 9 例の死亡に至った有害事象が報告された。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は報告されなかった。死亡に至った有害事象は、すべて各 1 例のみの発現であり、主に併存疾患によるものであった。死亡例の一覧は PH-42589/Listing 14.3.2/2 を参照のこと。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

**表 2.7.4.A.2-24　SOC/PT 別の死亡に至った有害事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Metastatic neoplasm | 遠隔転移を伴う新生物 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Death | 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| COVID-19 pneumonia | COVID-19 肺炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Pneumonia aspiration | 誤嚥性肺炎 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac arrest | 心停止 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Abdominal strangulated hernia | 腹部絞扼性ヘルニア | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Skull fracture | 頭蓋骨骨折 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, PT = preferred term, SOC = system organ class
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/80

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における死亡に至った有害事象を、表 2.7.4.A.2-25 に示す。

PULSAR 試験において、計 10 例の死亡に至った有害事象が報告された。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は報告されなかった。死亡に至った有害事象は、すべて各 1 例のみの発現であり、主に併存疾患によるものであった。死亡例の一覧は PH-42588/Listing 14.3.2/2 を参照のこと。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42588/Section 15）。

表 2.7.4.A.2-25　SOC/PT 別の死亡に至った有害事象（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| COVID-19 pneumonia | COVID-19 肺炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Sepsis | 敗血症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Pneumonia aspiration | 誤嚥性肺炎 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Metastatic neoplasm | 遠隔転移を伴う新生物 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Death | 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac arrest | 心停止 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Abdominal strangulated hernia | 腹部絞扼性ヘルニア | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Skull fracture | 頭蓋骨骨折 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, PT = preferred term, SOC = system organ class
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/80

## 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における死亡に至った有害事象を、表 2.7.4.A.2-26 に示す。

日本人集団において、2q8 群で 1 例の死亡に至った有害事象（誤嚥性肺炎）が報告されたが、本剤群では認められなかった。当該事象は、治験薬と関連なしと判定された。死亡例の一覧は PH-42589/Listing 14.3.2/2 を参照のこと。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

表 2.7.4.A.2-26 SOC/PT 別の死亡に至った有害事象（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia aspiration | 誤嚥性肺炎 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, PT = preferred term, SOC = system organ class
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/80

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団の 60 週目おける死亡に至った有害事象を、表 2.7.4.A.2-27 に示す。

日本人集団において、2q8 群で 1 例の死亡に至った有害事象（誤嚥性肺炎）が報告された。当該事象は、48 週目時点で報告済みであった。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42588/Section 15）。

表 2.7.4.A.2-27 SOC/PT 別の死亡に至った有害事象（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia aspiration | 誤嚥性肺炎 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, PT = preferred term, SOC = system organ class
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/80

### 2.7.4.A.2.1.3.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、試験期間中に治験薬投与下での死亡例は認められなかった。HD 群の 1 例に治験薬投与下ではない有害事象として神経膠芽細胞腫が発現し、試験を中止した（治験薬最終投与後 49 日目）。当該被験者は神経膠芽細胞腫により治験薬最終投与後 145 日目に死亡した（R-14236/Listing 16.02.05/2.a）。治験責任（分担）医師は、当該事象と治験薬投与との因果関係はないと判断した。詳細は、R-14236/Section 8 を参照のこと。

### 2.7.4.A.2.1.4　その他の重篤な有害事象

### 2.7.4.A.2.1.4.1　PULSAR 試験

#### 治験対象眼の重篤な TEAE

PULSAR 試験における治験対象眼の重篤な TEAE を、表 2.7.4.A.2-28 に示す。

治験対象眼の重篤な TEAE は、2q8 群で 2 例（0.6%）、本剤群で 11 例（1.6%）にみられ、発現割合は 2q8 群より本剤群の方が数値的に高かった。網膜剥離（HDq12 群で 3 例）と眼圧上昇（HDq12 群で 2 例）を除き、すべての治験対象眼の重篤な TEAE はいずれかの群で 1 例ずつの発現であった。大多数の事象は、治験薬の投与を中止することなく、回復した（PH-42589/Table 14.3.2/1）。

治験薬と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE は、閉塞隅角緑内障（HDq16 群で 1 例）、脈絡膜剥離及び網膜剥離〔HDq12 群で各 1 例（同一被験者）〕であった。これらの治験対象眼の重篤な TEAE は、注射手技と関連ありと判定された（PH-42589/Table 14.3.1/51、14.3.1/54、Listing 14.3.2/1）。

表 2.7.4.A.2-28　治験対象眼の重篤な TEAE（PULSAR 試験、48 週、SAF）

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

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.

Source: PH-42589/Table 14.3.1/48

### 60 週目の結果

PULSAR 試験における治験対象眼の重篤な TEAE を、表 2.7.4.A.2-29 に示す。

治験対象眼の重篤な TEAE は、2q8 群で 4 例（1.2%）、本剤群で 14 例（2.1%）であった。網膜出血（HDq12 群、HDq16 群で各 2 例）、網膜剥離（HDq12 群で 2 例）と眼圧上昇（HDq12 群で 2 例）を除き、すべての治験対象眼の重篤な TEAE はいずれかの群で 1 例ずつの発現であった。大多数の事象は、治験薬の投与を中止することなく、回復した（PH-42588/Table 14.3.2/1）。

治験薬と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE は、閉塞隅角緑内障（HDq16 群で 1 例）のみであった。当該事象は、注射手技と関連ありと判定された（PH-42588/Table 14.3.1/51、14.3.1/54、Listing 14.3.2/1）。

表 2.7.4.A.2-29　治験対象眼の重篤な TEAE（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 4 (1.2%) | 7 (2.1%) | 7 (2.1%) | 14 (2.1%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 3 (0.9%) | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 11 (1.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) * | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 0 * | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Dry age-related macular degeneration | 乾性加齢黄斑変性 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Skin laceration | 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Endophthalmitis | 眼内炎 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
*: One participant with retinal detachment and choroidal detachment and one participant with cataract had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/48

### 眼以外の重篤な TEAE

PULSAR 試験における眼以外の重篤な TEAE を表 2.7.4.A.2-30 に、治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4.A.2-31 に示す。

眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 46 例（13.7%）、本剤群で 66 例（9.8%）にみられ、発現割合はいずれの群においても同様であった。眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群の 4 例（1.2%）で報告された尿路感染症を除き、いずれの群においても 1 例から 3 例（1%未満）で報告された。

SOC の「心臓障害」及び「神経系障害」に分類される眼以外の重篤な TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。

脳血管発作（2q8 群 2 例）、心筋梗塞（HDq16 群 1 例）及び肺塞栓症（Hdq16 群 1 例）の 4 例の重篤な TEAE を除き、すべての眼以外の重篤な TEAE は治験薬又は注射手技と関連なしと判定された（PH-42589/Table 14.3.1/53、14.3.1/56）。これらの事象は、虚血性（血栓塞栓性）事象のリスクが高い被験者（高齢及び心臓病、高血圧、糖尿病、腎機能障害、脂質異常症、心房細動及び先行する脳虚血事象の病歴）に発現した。

**表 2.7.4.A.2-30 眼以外の重篤な TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PULSAR 試験、48 週、SAF）**

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

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

表 2.7.4.A.2-31　治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Adverse event (preferred term) | Intensity | Days * | Action with the study drug | Outcome | Age in years | Relevant non-ocular medical history |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cerebrovascular accident<br>脳血管発作 | Severe | 10/179 | Drug withdrawn | Not resolved | 92 | Hypertension, cardiopathy, acute subendocardial infarction, dyslipidemia, hyperuriciemia, renal insufficiency, atrial fibrillation, diabetes mellitus, venous insufficiency |
| Cerebrovascular accident<br>脳血管発作 | Severe | 11/40 | Interrupted | Resolved | 77 | Stroke, hyperlipidemia, venous insufficiency, hypertension, dysuria |
| Myocardial infarction<br>心筋梗塞 | Moderate | 78/249 | Interrupted | Not resolved | 68 | High blood pressure, hyperlipidemia, brain glioma, lacunar cerebral infarction, diabetes mellitus |
| Pulmonary embolism<br>肺塞栓症 | Severe | 12/46 | No change | Resolved | 68 | Brain tumor, seizure disorder, hypertension, high cholesterol, steatosis of liver, prediabetic, kidney tumor |

TEAE = treatment-emergent adverse event
* Days after the preceding dose / days after the first dose
Source: PH-42589/Listing 14.3.2/1, Section 15

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における眼以外の重篤な TEAE を表 2.7.4.A.2-32 に、治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4.A.2-33 に示す。

眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 53 例（15.8%）、本剤群で 82 例（12.2%）にみられ、発現割合はいずれの群においても同様であった。眼以外の重篤な TEAE は、尿路感染症（2q8 群）及び肺炎（HDq12 群）の各 4 例（1.2%）を除き、いずれの群においても 1 例から 3 例（1%未満）で報告された。

SOC の「心臓障害」及び「神経系障害」に分類される眼以外の重篤な TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。

脳血管発作（2q8 群 2 例）、急性心筋梗塞（2q8 群 1 例）、高血圧（2q8 群 1 例）、心筋梗塞（HDq16 群 1 例）及び肺塞栓症（HDq16 群 1 例）の 6 例の重篤な TEAE を除き、すべての眼以外の重篤な TEAE は治験薬と関連なしと判定された（PH-42588/Table 14.3.1/53）。これらの事象は、虚血性（血栓塞栓性）事象のリスクが高い被験者（高齢及び心臓病、高血圧、糖尿病、腎機能障害、脂質異常症、心房細動及び先行する脳虚血事象の病歴）に発現した。HDq12 群でみられた胸痛 1 例を除き、すべての眼以外の重篤な TEAE は、注射手技と関連なしと判定された（PH-42588/Table 14.3.1/56）。

表 2.7.4.A.2-32 眼以外の重篤な TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 53 (15.8%) | 41 (12.2%) | 41 (12.1%) | 82 (12.2%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 7 (2.1%) | 9 (2.7%) | 9 (2.7%) | 18 (2.7%) |
| Pneumonia | 肺炎 | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Pyelonephritis acute | 急性腎盂腎炎 | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 8 (2.4%) | 10 (3.0%) | 7 (2.1%) | 17 (2.5%) |
| Bladder neoplasm | 膀胱新生物 | 3 (0.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 6 (1.8%) | 5 (1.5%) | 8 (2.4%) | 13 (1.9%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 0 | 3 (0.9%) | 3 (0.4%) |
| Cardiac failure congestive | うっ血性心不全 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 9 (2.7%) | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 9 (1.3%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 8 (1.2%) |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| Chest pain | 胸痛 | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 11 (3.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Pelvic fracture | 骨盤骨折 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Rib fracture | 肋骨骨折 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Upper limb fracture | 上肢骨折 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Hyponatraemia | 低ナトリウム血症 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Table 14.3.1/50

表 2.7.4.A.2-33 治験薬と関連のある眼以外の重篤な TEAE（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Adverse event (preferred term) | Intensity | Days * | Action with the study drug | Outcome | Age in years | Relevant non-ocular medical history |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cerebrovascular accident<br>脳血管発作 | Severe | 10/179 | Drug withdrawn | Not resolved | 92 | Arterial hypertension, ischemic cardiopathy, acute subendocardial infarction, dyslipidemia, hyperuriciemia, renal insufficiency, atrial fibrillation, diabetes mellitus II, venous insufficiency |
| Cerebrovascular accident<br>脳血管発作 | Severe | 11/40 | Interrupted | Resolved | 77 | Stroke, hyperlipidemia, venous insufficiency, hypertension, dysuria, diabetes mellitus type II |

| Adverse event (preferred term) | Intensity | Days * | Action with the study drug | Outcome | Age in years | Relevant non-ocular medical history |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Acute myocardial infarction<br>急性心筋梗塞 | Severe | 45/326 | Interrupted | Resolving | 79 | Hypertension, malignant kidney neoplasms, thrombocytopenia, left ventricular hypertrophy, atrial premature beats, first degree atrioventricular block, incomplete right bundle branch block |
| Hypertension<br>高血圧 | Severe | 21/416 | No change | Resolved | 84 | Dyslipidemia, hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, benign prostatic hyperplasia |
| Myocardial infarction<br>心筋梗塞 | Moderate | 78/249 | Interrupted | Not resolved | 68 | High blood pressure, hyperlipidemia, brain glioma, lacunar cerebral infarction, diabetes mellitus |
| Pulmonary embolism<br>肺塞栓症 | Severe | 12/46 | No change | Resolved | 68 | Brain tumor, seizure disorder, hypertension, high cholesterol, steatosis of liver, prediabetic, kidney tumor |

TEAE = treatment-emergent adverse event
* Days after the preceding dose / days after the first dose
Source: PH-42588/Listing 14.3.2/1, Section 15

## 日本人集団

### 治験対象眼の重篤な TEAE

PULSAR 試験の日本人集団における治験対象眼の重篤な TEAE を、表 2.7.4.A.2-34 に示す。

治験対象眼の重篤な TEAE は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 1 例（1.6%）にみられ、発現割合はいずれの群においても低かった。すべての治験対象眼の重篤な TEAE はいずれかの群で 1 例ずつの発現であった。

治験薬と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE は、HDq16 群で発現した閉塞隅角緑内障の 1 例（3.0%）のみであった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/51）。当該事象は、注射手技と関連ありと判定された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/54、Listing 14.3.2/1）。

表 2.7.4.A.2-34　治験対象眼の重篤な TEAE（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/48

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における日本人集団の治験対象眼の重篤な TEAE を、表 2.7.4.A.2-35 に示す。

治験対象眼の重篤な TEAE は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 2 例（3.1%）にみられ、発現割合はいずれの群においても低かった。すべての治験対象眼の重篤な TEAE はいずれかの群で 1 例ずつの発現であった。

治験薬と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE は、HDq16 群で発現した閉塞隅角緑内障の 1 例（3.0%）のみであった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/51）。当該事象は、注射手技と関連ありと判定された（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/54、Listing 14.3.2/1）。

表 2.7.4.A.2-35　治験対象眼の重篤な TEAE（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (3.0%) | 0 | 2 (6.1%) | 2 (3.1%) |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/48

### 眼以外の重篤な TEAE

PULSAR 試験の日本人集団における眼以外の重篤な TEAE を、表 2.7.4.A.2-36 に示す。

眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 3 例（9.1%）、本剤群で 8 例（12.5%）にみられ、発現割合はいずれの群においても同様であった。眼以外の重篤な TEAE は、いずれかの群で 1 例ずつの発現であった。

すべての眼以外の重篤な TEAE は治験薬又は注射手技と関連なしと判定された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/53、14.3.1/56）。

表 2.7.4.A.2-36　眼以外の重篤な TEAE（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 3 (9.1%) | 4 (12.9%) | 4 (12.1%) | 8 (12.5%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 1 (3.0%) | 3 (4.7%) |
| Bone neoplasm | 骨新生物 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Gastric cancer | 胃癌 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Hypopharyngeal cancer | 下咽頭癌 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Neoplasm progression | 新生物進行 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Pneumonia aspiration | 誤嚥性肺炎 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Pyelonephritis acute | 急性腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Lumbar spinal stenosis | 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Rotator cuff syndrome | 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 2 (6.5%) | 0 | 2 (3.1%) |
| Colitis | 大腸炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Mechanical ileus | 機械的イレウス | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/50

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における日本人集団の眼以外の重篤な TEAE を、表 2.7.4.A.2-37 に示す。

眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群で 4 例（12.1%）、本剤群で 10 例（15.6%）にみられ、発現割合はいずれの群においても同様であった。眼以外の重篤な TEAE は、いずれかの群で 1 例ずつの発現であった。

2q8 群で報告のあった高血圧の 1 例（3.0%）は治験薬と関連ありと判定されたが、それ以外の眼以外の重篤な TEAE は治験薬と関連なしと判定された。注射手技と関連のある眼以外の重篤な TEAE はみられなかった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/53、14.3.1/56）。

**表 2.7.4.A.2-37　眼以外の重篤な TEAE（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 4 (12.1%) | 5 (16.1%) | 5 (15.2%) | 10 (15.6%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (3.0%) | 2 (6.5%) | 2 (6.1%) | 4 (6.3%) |
| Bone neoplasm | 骨新生物 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Gastric cancer | 胃癌 | 0 | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Hypopharyngeal cancer | 下咽頭癌 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Neoplasm progression | 新生物進行 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Pneumonia aspiration | 誤嚥性肺炎 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Pyelonephritis | 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Pyelonephritis acute | 急性腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Lumbar spinal stenosis | 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Rotator cuff syndrome | 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 3 (9.7%) | 0 | 3 (4.7%) |
| Colitis | 大腸炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Mechanical ileus | 機械的イレウス | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Oesophageal stenosis | 食道狭窄 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 血管障害 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertension | 高血圧 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/50

### 2.7.4.A.2.1.4.2 CANDELA 試験

#### 治験対象眼の重篤な TEAE

CANDELA 試験において、治験対象眼の重篤な TEAE は 3 例に報告された（R-14236/14.03.01/4-1.a）。その内訳は、IAI 群で視力低下 1 例（1.9%）、HD 群で網膜裂孔、視力障害、各 1 例（1.9%）であった。

このうち治験責任(分担)医師により、治験薬と関連ありと判定された事象はなかった（R-14236/Table 14.03.01/5-1.a）。これらの事象による治験薬の処置は行わず、いずれも回復した（R-14236/Listing 16.02.05/3.a）。網膜裂孔の重症度は高度と判定され、注射手技と関連ありと判定された（R-14236/Table 14.03.01/5-4.a）。他の 2 件は軽度であり、注射手技と関連なしと判定された。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（R-14236/Section 8）。

#### 眼以外の重篤な TEAE

CANDELA 試験において、眼以外の重篤な TEAE は IAI 群で 4 例（7.5%）、HD 群で 5 例（9.4%）に発現した（R-14236/Table 14.03.01/4-3.a、Listing 16.02.05/3.a）。

眼以外の重篤な TEAE はすべて、各 1 例の報告であった。IAI 群では大腸炎、小腸閉塞、COVID-19 及び大腿骨骨折が各 1 例で、HD 群では急性左室不全及び胸痛（同一被験者）、非心臓性胸痛、腰部脊柱管狭窄症、肝性脳症及び急性呼吸不全（同一被験者）、一過性脳虚血発作が各 1 例であった。

一過性脳虚血発作を除き、治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE はなかった（R-14236/Table 14.03.01/5-3.a）。重篤な一過性脳虚血発作は、一過性脳虚血発作の病歴のある、複数の心血管リスク因子を有する被験者に発現した。当該事象は治験薬投与開始から約 4 ヵ月後で前回投与から約 2 ヵ月後に発現した（R-14236/Listing 16.02.05/3.a）。当該事象の重症度は

軽度であり、治験薬の処置を行うことはなく回復した。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（R-14236/Section 8）。

### 2.7.4.A.2.1.5　その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.A.2.1.5.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における治験薬の投与中止に至った TEAE を、表 2.7.4.A.2-38 に示す。

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（0.3%）、本剤群で 6 例（0.9%）にみられ、発現割合はいずれの群においても低かった。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、2q8 群で 4 例（1.2%）、本剤群で 4 例（0.6%）にみられ、発現割合は群間で差はなかった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

表 2.7.4.A.2-38　治験薬の投与中止に至った TEAE（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ocular TEAEs in the study eye** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Choroidal detachment | 脈絡膜剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| **Non-ocular TEAEs** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Metastatic neoplasm | 遠隔転移を伴う新生物 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Rectal adenocarcinoma | 直腸腺癌 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Bladder neoplasm | 膀胱新生物 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastric cancer | 胃癌 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Malignant peritoneal neoplasm | 腹膜の悪性新生物 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Respiratory tract infection viral | ウイルス性気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Pain management | 疼痛管理 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/17, 14.3.1/19

#### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における治験薬の投与中止に至った TEAE を、表 2.7.4.A.2-39 に示す。

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 2 例（0.6%）、本剤群で 8 例（1.2%）にみられ、発現割合はいずれの群においても低かった。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、2q8 群で 6 例（1.8%）、本剤群で 3 例（0.4%）にみられ、発現割合は群間で差はなかった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE はなかった。

表 2.7.4.A.2-39 治験薬の投与中止に至った TEAE（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ocular TEAEs in the study eye** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 8 (1.2%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 0 * | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Iridocyclitis | 虹彩毛様体炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Macular hole | 黄斑円孔 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| **Non-ocular TEAEs** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 6 (1.8%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (0.9%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Rectal adenocarcinoma | 直腸腺癌 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Bladder neoplasm | 膀胱新生物 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastric cancer | 胃癌 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Malignant peritoneal neoplasm | 腹膜の悪性新生物 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Respiratory tract infection viral | ウイルス性気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Pain management | 疼痛管理 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Renal mass | 腎腫瘤 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event

*: One participant with retinal detachment and choroidal detachment had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.

Note: In PH-42589, metastatic neoplasm was reported as a TEAE leading to study drug discontinuation in one patient of HDq12 group. The action taken of this event was changed to “not applicable” because the reason for premature discontinuation of treatment was death (See PH-42588/Section 16.4.2 and PH-42589/Section 16.4.2).

See Definitions of terms for treatment arms description.

Source: PH-42588/Table 14.3.1/17, 14.3.1/19

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における治験薬の投与中止に至った TEAE を、表 2.7.4.A.2-40 に示す。

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、2q8 群で視力低下 1 例（3.0%）、HDq12 群で加齢黄斑変性 1 例（3.2%）のみであった。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、いずれの群においても発現しなかった。

表 2.7.4.A.2-40　治験薬の投与中止に至った TEAE（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ocular TEAEs in the study eye** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| **Non-ocular TEAEs** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.1/17, 14.3.1/19

60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における日本人集団の治験薬の投与中止に至った TEAE を、表 2.7.4.A.2-41 に示す。

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、48 週目時点と同様、2q8 群で視力低下 1 例（3.0%）、HDq12 群で加齢黄斑変性 1 例（3.2%）のみであった。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、いずれの群においても発現しなかった。

表 2.7.4.A.2-41　治験薬の投与中止に至った TEAE（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ocular TEAEs in the study eye** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| **Non-ocular TEAEs** | | | | | |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.1/17, 14.3.1/19

### 2.7.4.A.2.1.5.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった（R-14236/Table 14.03.01/6-1.a、14.03.01/6-3.a）。しかしながら、HD 群の 1 例は、治験薬投与下ではない時期に、神経膠芽細胞腫（重篤な有害事象と判定）を発現し、その後、試験を中止した。詳細は、2.7.4.A.2.1.3.2 を参照のこと。

### 2.7.4.A.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

これまでのアフリベルセプト 2mg の臨床開発、RMP 及び PSUR で議論された項目に基づき、上記有害事象の評価以外の詳細な検討のため、追加で安全性を評価する事象を特定した。これらの追加で安全性を評価する事象は定義とともに表 2.7.4.A.1-4 に示した。結果は以下に項目ごとに示す。

### 2.7.4.A.2.1.6.1　眼内炎症反応

### 2.7.4.A.2.1.6.1.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における眼内炎症反応の発現割合を、表 2.7.4.A.2-42 に示す。

治験対象眼の眼内炎症反応は、2q8 群で 2 例（0.6%）、本剤群で 5 例（0.7%）にみられ、発現割合は群間で同様であった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく（PH-42589/Table 14.3.1/48）、重症度が中等度であった硝子体炎の 1 例（HDq12 群）を除き、いずれも重症度は軽度であった（PH-42589/Table 14.3.1/20）。眼内炎又は閉塞性網膜血管炎を発現した被験者はいなかった。眼内炎症反応のあった本剤群の 5 例中 4 例では、当該事象は回復又は回復中であり、いずれの事象も試験の中止には至らなかった（PH-42589/Table 14.3.1/17、PH-42761/Table 3.3.1.3/96）。

眼内炎症反応の事象のうち、治験薬と関連のある事象は、2q8 群の虹彩毛様体炎、硝子体細胞、各 1 例（0.3%）、本剤群の虹彩毛様体炎、硝子体炎、各 1 例（0.1%）であった（PH-42589/Table 14.3.1/5）。注射手技と関連のある事象は、2q8 群の硝子体細胞 1 例（0.3%）、本剤群の硝子体炎 1 例（0.1%）であった（PH-42589/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある事象は、2q8 群の硝子体細胞 1 例（0.3%）のみであった（PH-42589/Table 14.3.1/11）。

表 2.7.4.A.2-42　眼内炎症反応（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Chorioretinitis | 脈絡網膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Iridocyclitis | 虹彩毛様体炎 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/12

#### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における眼内炎症反応の発現割合を、表 2.7.4.A.2-43 に示す。

治験対象眼の眼内炎症反応は、2q8 群で 4 例（1.2%）、本剤群で 5 例（0.7%）にみられ、発現割合は群間で同様であった。2q8 群の眼内炎の 1 例を除き、いずれの事象も重篤な TEAE ではなかった（PH-42588/Table 14.3.1/48）。重症度が高度の眼内炎の 1 例（2q8 群）、中等度であった硝子体炎の 1 例（HDq12 群）及び虹彩毛様体炎の 1 例（HDq16 群）を除き、いずれも重症度は軽度であった（PH-42588/Table 14.3.1/20）。閉塞性網膜血管炎を発現した被験者はいなかった。眼内炎症反応のほとんどの事象は回復又は回復中であり、いずれの事象も試験の中止には至らなかった（PH-42588/Table 14.3.1/17、PH-42736/Table 3.3.1.3/96）。

眼内炎症反応の事象のうち、治験薬と関連のある事象は、2q8 群の眼内炎、虹彩毛様体炎、硝子体細胞、各 1 例（0.3%）、本剤群の虹彩毛様体炎 1 例（0.1%）であった（PH-42588/Table 14.3.1/5）。注射手技と関連のある事象は、2q8 群の眼内炎、硝子体細胞、各 1 例（0.3%）、本剤群の硝子体炎 1 例（0.1%）であった（PH-42588/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある事象は、2q8 群の硝子体細胞 1 例（0.3%）のみであった（PH-42588/Table 14.3.1/11）。

**表 2.7.4.A.2-43　眼内炎症反応（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、SAF）**

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Chorioretinitis | 脈絡網膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Endophthalmitis | 眼内炎 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypopyon | 前房蓄膿 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Iridocyclitis | 虹彩毛様体炎 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/12

## 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における眼内炎症反応の発現割合を、表 2.7.4.A.2-44 に示す。

治験対象眼の眼内炎症反応は、HDq12 群でみられた虹彩炎 1 例（3.2%）のみであった。当該事象は重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。当該事象は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/5、14.3.1/8、14.3.1/11）。

**表 2.7.4.A.2-44　眼内炎症反応（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）**

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/12

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の眼内炎症反応の発現割合を、表 2.7.4.A.2-45 に示す。

治験対象眼の眼内炎症反応は、HDq12 群でみられた虹彩炎 1 例（3.2%）のみであった。当該事象は重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。当該事象は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/5、14.3.1/8、14.3.1/11）。

**表 2.7.4.A.2-45　眼内炎症反応（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）**

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/12

### 2.7.4.A.2.1.6.1.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、重篤ではない眼内炎症反応が、HD 群の 1 例に報告された（R-14236/Table 14.03.01/9.a）。当該事象は、重症度が軽度の虹彩炎であった（R-14236/Listing 16.02.05/5.a）。当該事象は治験薬と関連ありと判定された。当該事象は回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。

### 2.7.4.A.2.1.6.2　眼圧上昇事象

### 2.7.4.A.2.1.6.2.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における眼圧上昇事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-46 に示す。

一過性の眼圧上昇事象が、本剤を含む硝子体内投与後 60 分以内に発現した。

治験対象眼の眼圧上昇事象は、2q8 群で 8 例（2.4%）、本剤群で 24 例（3.6%）にみられた。重症度が高度の重篤な TEAE（眼圧上昇、HDq12 群）であった 1 件を除き、いずれの眼圧上昇事象も、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42589/Table 14.3.1/20、14.3.1/48、Listing 14.3.2/1）。

大多数の眼圧上昇事象は重篤な TEAE ではなかったが、2 例（いずれも HDq12 群）の重篤な TEAE が認められた（PH-42589/Table 14.3.1/48）。そのうち 1 例は、治験薬初回投与から約 3 ヵ月後、前回投与から 39 日後に発現した（眼圧値の報告は施設からはなかった）。当該事象の重症度が中等度で治験薬、注射手技、又は治験手順と関係なしと判定された。当該事象は、投与計画を変更することなく 2 日以内に回復した。他の 1 例は、注射 30 分後に眼圧上昇が発現し、重症度は高度で、注射手技と関連ありと判定された。穿刺を実施した結果、当該事象は投与計画を変更することなく同日に回復した。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

治験薬と関連のある眼圧上昇事象は、2q8 群で眼圧上昇が 2 例（0.6%）、本剤群で眼圧上昇が 3 例（0.4%）、高眼圧症が 1 例（0.1%）報告された（PH-42589/Table 14.3.1/5）。注射手技と

関連のある眼圧上昇事象は、2q8 群で眼圧上昇が 4 例（1.2%）、高眼圧症が 1 例（0.3%）、本剤群で眼圧上昇が 10 例（1.5%）、高眼圧症が 5 例（0.7%）報告された（PH-42589/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある眼圧上昇事象は、2q8 群で眼圧上昇が 2 例（0.6%）報告されたが、本剤群では治験手順と関連のある眼圧上昇事象はなかった（PH-42589/Table 14.3.1/11）。試験中止に至った眼圧上昇事象はなかった（PH-42589/Table 14.3.1/17）。

表 2.7.4.A.2-46　眼圧上昇事象（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 8 (2.4%) | 12 (3.6%) | 12 (3.6%) | 24 (3.6%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 7 (2.1%) | 11 (3.3%) | 9 (2.7%) | 20 (3.0%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 6 (0.9%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/3

眼圧上昇の程度を表 2.7.4.A.2-47 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-1 に示す。

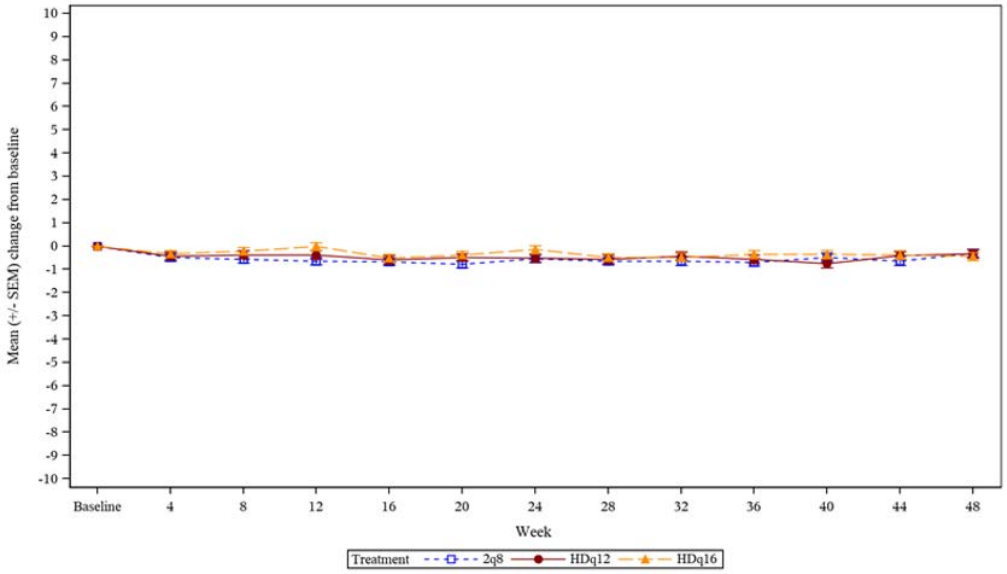
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。注射前又は注射後のいずれかの時点での測定値が 35mmHg 以上を示した被験者の割合は、いずれの群でも同様であった。48 週間の投与期間中、注射前の眼圧（平均値）の増加はみられなかった。

表 2.7.4.A.2-47　眼圧上昇の程度（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Analysis category<br>(number of participants) | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 7 (2.1%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 24 (7.1%) | 30 (9.0%) | 31 (9.2%) | 61 (9.1%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 6 (1.8%) | 9 (2.7%) | 5 (1.5%) | 14 (2.1%) |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement * | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |

HD = high dose, IOP = intraocular pressure, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Pre-dose IOP measurement is the last measurement before study treatment.
Post-dose IOP measurement is the final measurement before the participant left the site.
* Post-injection values for Week 48 are excluded.
Source: PH-42589/Table 14.3.7/16

図 2.7.4.A.2-1　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、SAF）




SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42589/Figure 14.3.7/1

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における眼圧上昇事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-48 に示す。

一過性の眼圧上昇事象が、本剤を含む硝子体内投与後 60 分以内に発現した。

治験対象眼の眼圧上昇事象は、2q8 群で 10 例（3.0%）、本剤群で 26 例（3.9%）にみられた。重症度が高度の重篤な TEAE（眼圧上昇、HDq12 群）であった 1 件を除き、いずれの眼圧上昇事象も、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42588/Table 14.3.1/20、14.3.1/48、Listing 14.3.2/1）。

大多数の眼圧上昇事象は重篤な TEAE ではなかったが、2 例（いずれも HDq12 群）の重篤な TEAE が認められた（PH-42588/Table 14.3.1/48）。これらの 2 例については、48 週時点で報告済みであった。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42588/Section 15）。

治験薬と関連のある眼圧上昇事象は、2q8 群で眼圧上昇が 3 例（0.9%）、本剤群で眼圧上昇が 3 例（0.4%）、高眼圧症が 1 例（0.1%）報告された（PH-42588/Table 14.3.1/5）。注射手技と関連のある眼圧上昇事象は、2q8 群で眼圧上昇が 7 例（2.1%）、高眼圧症が 1 例（0.3%）、本剤群で眼圧上昇が 11 例（1.6%）、高眼圧症が 5 例（0.7%）報告された（PH-42588/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある眼圧上昇事象は、2q8 群で眼圧上昇が 2 例（0.6%）報告されたが、本剤群では治験手順と関連のある眼圧上昇事象はなかった（PH-42588/Table 14.3.1/11）。試験中止に至った眼圧上昇事象はなかった（PH-42588/Table 14.3.1/17）。

表 2.7.4.A.2-48　眼圧上昇事象（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 10 (3.0%) | 13 (3.9%) | 13 (3.8%) | 26 (3.9%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 9 (2.7%) | 11 (3.3%) | 10 (3.0%) | 21 (3.1%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/3

眼圧上昇の程度を表　2.7.4.A.2-49 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-2 に示す。

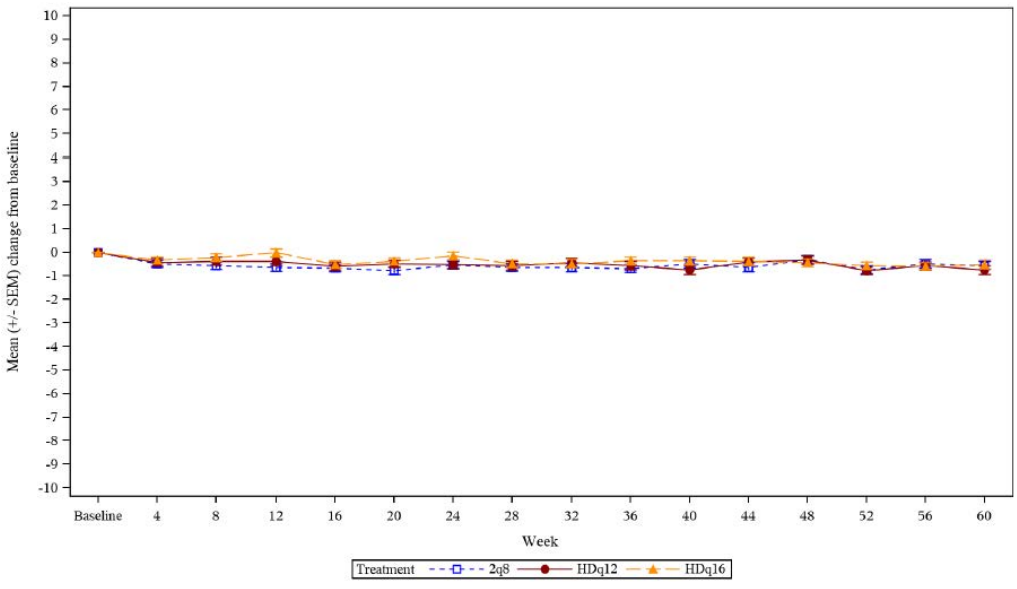
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。注射前又は注射後のいずれかの時点での測定値が 35mmHg 以上を示した被験者の割合は、いずれの群でも同様であった。60 週間の投与期間中、注射前の眼圧（平均値）の増加はみられなかった。

表 2.7.4.A.2-49　眼圧上昇の程度（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Analysis category<br>(number of participants) | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 8 (2.4%) | 6 (1.8%) | 4 (1.2%) | 10 (1.5%) |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 27 (8.0%) | 32 (9.6%) | 33 (9.8%) | 65 (9.7%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 6 (1.8%) | 9 (2.7%) | 5 (1.5%) | 14 (2.1%) |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement * | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |

HD = high dose, IOP = intraocular pressure, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Pre-dose IOP measurement is the last measurement before study treatment.
Post-dose IOP measurement is the final measurement before the participant left the site.
* Post-injection values for Week 60 are excluded.
Source: PH-42588/Table 14.3.7/16

図 2.7.4.A.2-2　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、SAF）



SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42588/Figure 14.3.7/1

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における眼圧上昇事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-50 に示す。

日本人集団の治験対象眼の眼圧上昇事象は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 5 例（7.8%）にみられた。いずれの眼圧上昇事象も、重症度は軽度であり重篤な TEAE ではなかった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。

治験薬と関連のある眼圧上昇事象は HDq16 群でのみ発現し、眼圧上昇が 2 例（6.1%）、高眼圧症が 1 例（3.0%）報告された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/5）。注射手技と関連のある眼圧上昇事象は HDq16 群でのみ発現し、眼圧上昇が 4 例（12.1%）、高眼圧症が 1 例（3.0%）報告された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある眼圧上昇事象はなかった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/11）。

表 2.7.4.A.2-50　眼圧上昇事象（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 5 (15.2%) | 5 (7.8%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (3.0%) | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/3

日本人集団における眼圧上昇の程度を表 2.7.4.A.2-51 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-3 に示す。

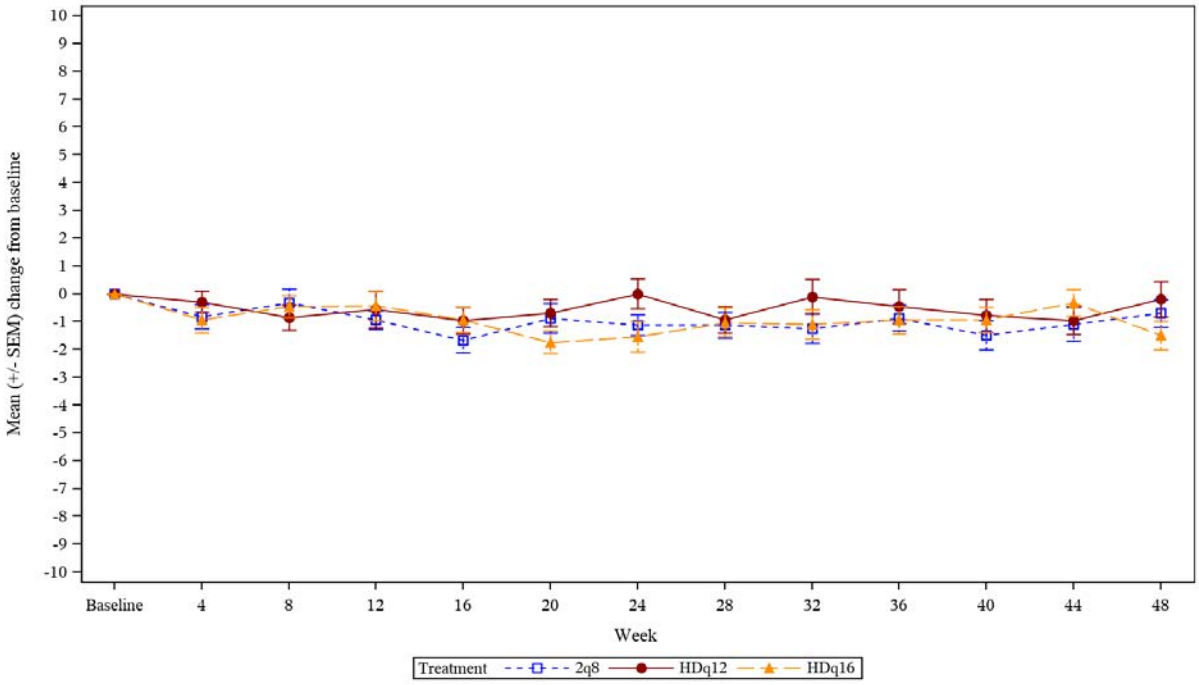
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。注射前又は注射後のいずれかの時点での測定値が 35mmHg 以上を示した被験者は 2q8 群では認められず、本剤群でわずか 1 例（1.6%）にみられた。

表 2.7.4.A.2-51　眼圧上昇の程度（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Analysis category<br>(number of participants) | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 0/ 33 | 0/ 31 | 0/ 33 | 0/ 64 |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 1/ 33 (3.0%) | 0/ 31 | 3/ 33 (9.1%) | 3/ 64 (4.7%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 1/ 33 (3.0%) | 0/ 31 | 0/ 33 | 0/ 64 |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement * | 0/ 33 | 0/ 31 | 1/ 33 (3.0%) | 1/ 64 (1.6%) |

HD = high dose, IOP = intraocular pressure, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Pre-dose IOP measurement is the last measurement before study treatment.
Post-dose IOP measurement is the final measurement before the participant left the site.
* Post-injection values for Week 48 are excluded.
Source: 20968_JP_48wk/Table 14.3.7/16

図 2.7.4.A.2-3　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）




SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_48wk/Figure 14.3.7/1

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の眼圧上昇事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-52 に示す。

日本人集団の治験対象眼の眼圧上昇事象は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 5 例（7.8%）にみられた。これらの事象は、48 週目に報告されたものであった。

表 2.7.4.A.2-52　眼圧上昇事象（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 5 (15.2%) | 5 (7.8%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (3.0%) | 0 | 4 (12.1%) | 4 (6.3%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/3

日本人集団における眼圧上昇の程度を表 2.7.4.A.2-53 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-4 に示す。

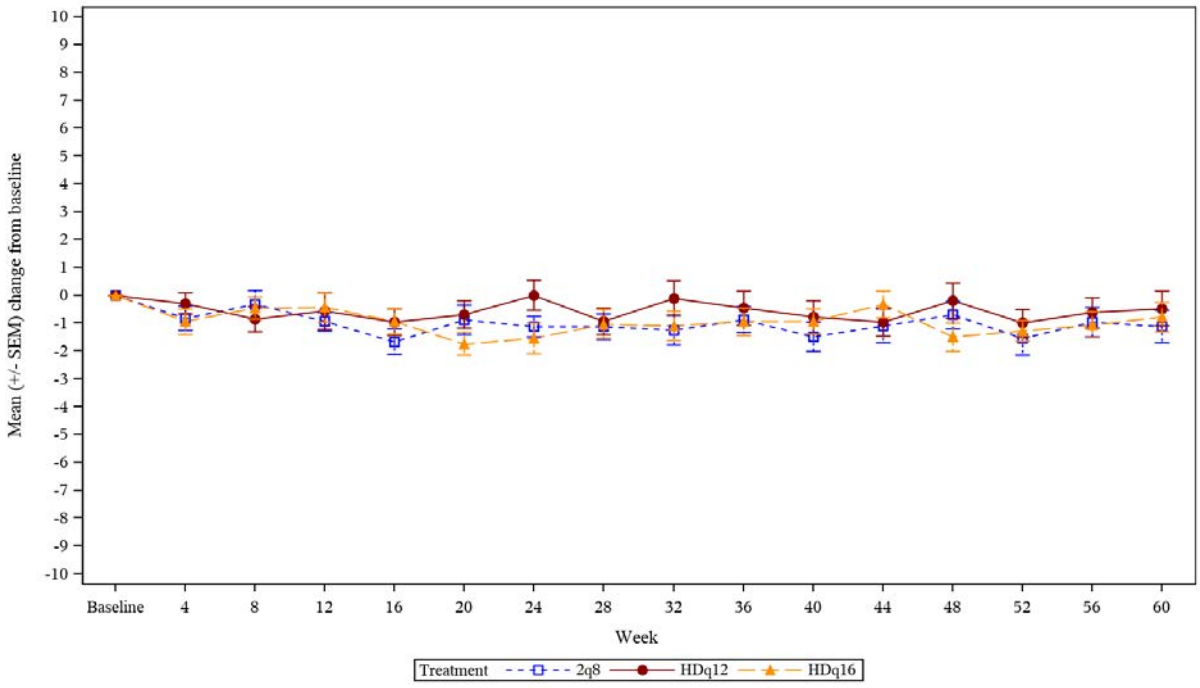
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。注射前又は注射後のいずれかの時点での測定値が 35mmHg 以上を示した被験者は 2q8 群では認められず、本剤群でわずか 1 例（1.6%）にみられた。

表 2.7.4.A.2-53　眼圧上昇の程度（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Analysis category (number of participants) | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 0/ 33 | 0/ 31 | 1/ 33 (3.0%) | 1/ 64 (1.6%) |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 1/ 33 (3.0%) | 0/ 31 | 4/ 33 (12.1%) | 4/ 64 (6.3%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 1/ 33 (3.0%) | 0/ 31 | 0/ 33 | 0/ 64 |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement * | 0/ 33 | 0/ 31 | 1/ 33 (3.0%) | 1/ 64 (1.6%) |

HD = high dose, IOP = intraocular pressure, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Pre-dose IOP measurement is the last measurement before study treatment.
Post-dose IOP measurement is the final measurement before the participant left the site.
* Post-injection values for Week 60 are excluded.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.7/16

図 2.7.4.A.2-4　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）




SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 20968_JP_60wk/Figure 14.3.7/1

## 2.7.4.A.2.1.6.2.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、眼圧上昇又は高眼圧症の TEAE の報告はなかった（R-14236/Table 14.03.01/2-1.a、14.03.04/4-1.a、14.03.04/6-1.a、14.03.04/10.a）。

注射容量（IAI 群 50μL、HD 群 70μL）は群間で差はあるものの、いずれの投与群においても、治験薬投与前の眼圧のベースラインからの変化量の平均値又は中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（R-14236/Table 14.03.04/1.a）。

いずれかの来院時に、治験薬投与前の眼圧がベースラインから 10mmHg 以上増加した被験者は少なかった（HD 群の 2 例のみ）。いずれかの来院時に治験薬投与前の眼圧が 21mmHg を超えた被験者の割合は、IAI 群（3 例、5.7%）と比較して HD 群（6 例、11.3%）の方が高かった。いずれの群においても、来院時に投与前又は投与後の眼圧が 35mmHg 以上であった被験者はいなかった（R-14236/Table 14.03.04/4-1.a、14.03.04/6-1.a、14.03.04/10.a）。

### 2.7.4.A.2.1.6.3　網膜色素上皮裂孔事象

#### 2.7.4.A.2.1.6.3.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における網膜色素上皮裂孔事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-54 に示す。

治験対象眼の網膜色素上皮裂孔事象は、2q8 群で 3 例（0.9%）、本剤群で 9 例（1.3%）にみられ、発現割合は同様であった。発現したすべての網膜色素上皮裂孔事象は重篤な TEAE ではなく、重症度が軽度又は中等度であった（PH-42589/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。治験薬と関連のある網膜色素上皮裂孔事象は、5 例に報告された〔2q8 群 1 例（0.3%）、本剤群 4 例（0.6%）〕（PH-42589/Table 14.3.1/5）。注射手技と関連ありと判定された網膜色素上皮裂孔事象が本剤群の 1 例に報告された（PH-42589/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある網膜色素上皮裂孔事象は、いずれの群でもみられなかった（PH-42589/Table 14.3.1/11）。本剤群の 9 例中 8 例の網膜色素上皮裂孔事象は、48 週の治験総括報告書作成時には回復していなかった（PH-42761/Table 3.3.1.3/89）。治験薬の投与中止に至った網膜色素上皮裂孔事象はなかった（PH-42589/Table 14.3.1/17）。

表 2.7.4.A.2-54　網膜色素上皮裂孔事象（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/5

#### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における網膜色素上皮裂孔事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-55 に示す。

治験対象眼の網膜色素上皮裂孔事象は、2q8 群で 3 例（0.9%）、本剤群で 9 例（1.3%）にみられた。いずれの事象も 48 週目で報告されたものであった。

表 2.7.4.A.2-55　網膜色素上皮裂孔事象（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 3 (0.9%) | 9 (1.3%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/5

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団において、治験対象眼に網膜色素上皮裂孔事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/5）。

60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目においても治験対象眼に網膜色素上皮裂孔事象を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/5）。

### 2.7.4.A.2.1.6.3.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、IAI 群の 1 例に治験対象眼の網膜色素上皮裂孔事象が報告された。当該事象は重篤な TEAE ではなく重症度は軽度で、治験薬又は注射手技と関連なしと判定された（R-14236/Table 14.03.01/2-1.a、Listing 16.02.05/1.a）。

### 2.7.4.A.2.1.6.4　網膜裂孔/剥離事象

### 2.7.4.A.2.1.6.4.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における網膜裂孔/剥離事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-56 に示す。

治験対象眼の網膜裂孔/剥離事象が 6 例（0.9%）にみられ、すべて本剤群の被験者であった。その内訳は、網膜剥離が HDq12 群で 3 例、HDq16 群で 1 例、網膜裂孔が HDq16 群で 2 例であった。

すべての網膜剥離は重篤な TEAE で、重症度は中等度が 2 例、高度が 2 例であり、70 歳以上の被験者に発現した（PH-42589/Table 14.3.1/20、Table 14.3.1/48、Listing 14.3.2/1）。4 例中 3 例の網膜剥離は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定され、その後、当該事象は回復又は後遺症を伴う回復となった（PH-42589/Table 14.3.1/2、14.3.1/5、14.3.1/8、14.3.1/11、Listing 14.3.2/1、PH-42761/Table 3.3.1.3/97）。HDq12 群の 1 例の高齢被験者は、最終投与から 1 ヵ月と 6 日目に、重篤な網膜剥離及び白内障を発症した。網膜剥離は、治験薬及び注射手技と関連ありと判定された。当該事象は回復せず、当該被験者は治験の同意撤回をした。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

網膜裂孔は HDq16 群の 2 例で報告されたが、いずれも重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42589/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。いずれの網膜裂孔も、治験薬、注射手技、又は治験手順と関連なしと判定された（PH-42589/Table 14.3.1/5、14.3.1/8、14.3.1/11）。

表 2.7.4.A.2-56　網膜裂孔/剥離事象（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Retinal tear | 網膜裂孔 | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group

See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/13

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における網膜裂孔/剥離事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-57 に示す。

治験対象眼の網膜裂孔/剥離事象は、2q8 群で 1 例（0.3%）、本剤群で 6 例（0.9%）にみられた。網膜剥離は 2q8 群で 1 例（0.3%）、HDq12 群で 3 例（0.9%）、HDq16 群で 1 例（0.3%）に、網膜裂孔は HDq16 群で 2 例（0.6%）にみられた。

HDq12 群の 1 例を除き、すべての網膜剥離は重篤な TEAE であり、いずれも重症度は中等度又は高度であった（PH-42588/Table 14.3.1/20、Table 14.3.1/48、Listing 14.3.2/1）。いずれの網膜剥離も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定され、その後、転帰が不明であった 1 例を除き当該事象は回復又は後遺症を伴う回復となった（PH-42588/Table 14.3.1/2、14.3.1/5、14.3.1/8、14.3.1/11、Listing 14.3.2/1、PH-42736/Table 3.3.1.3/97）。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（PH-42588/Section 15）。

網膜裂孔は HDq16 群の 2 例で報告されたが、いずれも重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42588/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。いずれの網膜裂孔も、治験薬、注射手技、又は治験手順と関連なしと判定された（PH-42588/Table 14.3.1/5、14.3.1/8、14.3.1/11）。

表 2.7.4.A.2-57　網膜裂孔/剥離事象（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) * | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Retinal tear | 網膜裂孔 | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
*: One participant with serious retinal detachment had missed Week 48 information about study-ongoing, and the event was considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found the event was occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table. Since another subject had a non-serious retinal detachment after Week 48, the total number of participants with retinal detachment in HDq12 group was 3, the same as the analysis at Week 48.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/13

### 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団において、治験対象眼に網膜裂孔又は剥離事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/13）。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目においても治験対象眼に網膜裂孔又は剥離事象を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/13）。

### 2.7.4.A.2.1.6.4.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、治験対象眼に網膜剥離を発現した被験者はいなかった（R-14236/Table 14.03.01/2-1.a）。

CANDELA 試験において、HD 群の 2 例に、治験対象眼の網膜裂孔が認められたが、いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された（R-14236/Table 14.03.01/2-1.a、14.03.01/3-1.a）。1 例は重篤な網膜裂孔と判定され、網膜レーザー凝固による治療を受けた。当該事象は回復し、被験者は治験薬の投与を継続した。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（R-14236/Section 8）。他の網膜裂孔の 1 例は、重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった。当該事象により、治験薬の投与を中止することはなかった。当該事象は回復しなかった（R-14236/Table 14.03.01/2-1.a、14.03.01/3-1.a、Listing 16.02.05/1.a）。

### 2.7.4.A.2.1.6.5　白内障事象

### 2.7.4.A.2.1.6.5.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における白内障事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-58 に示す。

治験対象眼の白内障事象は、2q8 群で 13 例（3.9%）、本剤群で 29 例（4.3%）にみられた。白内障事象の発現割合は、2q8 群と本剤群及び HDq12 群（4.2%）と HDq16 群（4.4%）の間で差はなかった。HDq12 群の 1 例（白内障）を除き、すべての白内障事象は重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42589/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。重篤な白内障の 1 例は、重症度は高度であった（PH-42589/Listing 14.3.2/1）。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

治験薬と関連のある白内障事象は HDq16 群の 1 例（0.3%）にみられた（PH-42589/Table 14.3.1/5）。注射手技と関連のある白内障事象は 2q8 群で 1 例（0.3%）、本剤群で 1 例（0.1%）にみられた（PH-42589/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある白内障事象は、いずれの群でもみられなかった（PH-42589/Table 14.3.1/11）。試験の中止に至った白内障事象はみられなかった（PH-42589/Table 14.3.1/17）。注目すべきことに、白内障はよくみられる病歴であり、2q8 群の 53.9%、本剤群の 55.7%で報告された（表 2.7.4.A.1-25）。

表 2.7.4.A.2-58　白内障事象（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 13 (3.9%) | 14 (4.2%) | 15 (4.4%) | 29 (4.3%) |
| Cataract | 白内障 | 10 (3.0%) | 12 (3.6%) | 12 (3.6%) | 24 (3.6%) |
| Cataract cortical | 皮質白内障 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/1

#### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における白内障事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-59 に示す。

治験対象眼の白内障事象は、2q8 群で 20 例（6.0%）、本剤群で 40 例（5.9%）にみられた。白内障事象の発現割合は、2q8 群と本剤群及び HDq12 群（5.7%）と HDq16 群（6.2%）の間で差はなかった。HDq16 群の 1 例（白内障）を除き、すべての白内障事象は重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42588/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。重篤な白内障の 1 例は、重症度は中等度であった（PH-42588/Listing 14.3.2/1）。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42588/Section 15）。

治験薬と関連のある白内障事象は HDq16 群の 1 例（0.3%）にみられた（PH-42588/Table 14.3.1/5）。注射手技と関連のある白内障事象は 2q8 群で 1 例（0.3%）、本剤群で 2 例（0.3%）にみられた（PH-42588/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連のある白内障事象は、いずれの群でもみられなかった（PH-42588/Table 14.3.1/11）。試験の中止に至った白内障事象はみられなかった（PH-42588/Table 14.3.1/17）。

表 2.7.4.A.2-59　白内障事象（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 20 (6.0%) | 19 (5.7%) | 21 (6.2%) | 40 (5.9%) |
| Cataract | 白内障 | 13 (3.9%) | 16 (4.8%) * | 15 (4.4%) | 31 (4.6%) |
| Cataract cortical | 皮質白内障 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 2 (0.6%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Cataract operation | 白内障手術 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 2 (0.6%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 5 (1.5%) | 8 (1.2%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
*: One participant with cataract had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/1

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における白内障事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-60 に示す。

治験対象眼の白内障の関連事象は、2q8 群では発現例はなく、本剤群で 2 例（3.1%）にみられた。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は中等度であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/20、14.3.1/48）。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（20968_JP_48wk/14.3.1/5、14.3.1/8、14.3.1/11）。

表 2.7.4.A.2-60　白内障事象（PULSAR 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/1

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の白内障事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-61 に示す。

治験対象眼の白内障の関連事象は、2q8 群では発現例はなく、本剤群で 2 例（3.1%）にみられた。いずれの事象も 48 週目で報告されたものであった。

表 2.7.4.A.2-61　白内障事象（PULSAR 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) | 2 (3.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/1

### 2.7.4.A.2.1.6.5.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、IAI 群の 1 例に嚢下白内障、HD 群の 1 例に後嚢部混濁が治験対象眼に発現した（PH-42761/Table 3.3.1.3/15）。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（R-14236/Table 14.03.01/4-1.a、PH-42761/Table 1.3.1.3/57）。当該事象は治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（R-14236/Table 14.03.01/3-1.a、14.03.01/3-4.a、14.03.01/3-7.a、Listing 16.02.05/1.a）。

### 2.7.4.A.2.1.6.6　過敏症事象

### 2.7.4.A.2.1.6.6.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-62 に示す。

過敏症事象は、2q8 群で 3 例（0.9%）、本剤群で 9 例（1.3%）にみられた。発現割合は、2q8 群と本剤群及び HDq12 群（1.2%）と HDq16 群（1.5%）の間で差はなかった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、治験薬と関連ありと判定された事象はなかった（PH-42589/Table 14.3.1/48～14.3.1/50、PH-42761/Table 3.3.1.3/9）。

報告された過敏症事象はいずれも、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42589/Table 14.3.1/20～14.3.1/22）。注射手技と関連ありと判定された過敏症事象は、2q8 群で 1 例（眼瞼腫脹）報告された（PH-42589/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連ありと判定された過敏症事象は、2q8 群で 1 例（眼瞼腫脹）、HDq12 群で 1 例（そう痒症）報告された（PH-42589/Table 14.3.1/11、14.3.1/13）。試験中止に至った過敏症事象はなかった（PH-42589/Table 14.3.1/17～14.3.1/19）。

表 2.7.4.A.2-62　過敏症事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 9 (1.3%) |
| Corneal oedema * | 角膜浮腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Eye swelling * | 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Eyelid oedema * | 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Rash | 発疹 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Swelling of eyelid * | 眼瞼腫脹 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Urticaria | 蕁麻疹 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
*: All ocular TEAEs, including TEAEs in the fellow eye, are included in the table.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/8

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-63 に示す。

過敏症事象は、2q8 群で 3 例（0.9%）、本剤群で 11 例（1.6%）にみられた。発現割合は、2q8 群と本剤群及び HDq12 群（1.8%）と HDq16 群（1.5%）の間で差はなかった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、治験薬と関連ありと判定された事象はなかった（PH-42588/Table 14.3.1/48～14.3.1/50、PH-42736/Table 3.3.1.3/9）。

報告された過敏症事象はいずれも、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42588/Table 14.3.1/20～14.3.1/22）。注射手技と関連ありと判定された過敏症事象は、2q8 群で 1 例（眼瞼腫脹）、HDq16 群で 1 例（眼窩周囲浮腫）報告された（PH-42588/Table 14.3.1/8）。治験手順と関連ありと判定された過敏症事象は、2q8 群で 1 例（眼瞼腫脹）、HDq12 群で 1 例（そう痒症）報告された（PH-42588/Table 14.3.1/11、14.3.1/13）。試験中止に至った過敏症事象はなかった（PH-42588/Table 14.3.1/17～14.3.1/19）。

表 2.7.4.A.2-63　過敏症事象（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 3 (0.9%) | 6 (1.8%) | 5 (1.5%) | 11 (1.6%) |
| Corneal oedema | 角膜浮腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Eye swelling | 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Eyelid oedema | 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Periorbital oedema | 眼窩周囲浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Rash | 発疹 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Swelling of eyelid | 眼瞼腫脹 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Urticaria | 蕁麻疹 | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
All ocular TEAEs, including TEAEs in the fellow eye, are included in the table.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/8

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-64 に示す。

過敏症事象は、HDq12 群の 1 例（3.2%）でのみ発現した。当該事象は重篤な TEAE ではなく、治験薬と関連なしと判定された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/50、PH-42729/Table 3.3.1.3/9）。当該事象の重症度は軽度であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/22）。当該事象は、治験薬又は注射手技と関連なし、治験手順と関連ありと判定された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-64　過敏症事象（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/8

60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-65 に示す。

過敏症事象は、HDq12 群の 1 例（3.2%）でのみ発現した。当該事象は 48 週目時点で報告済みであった。

表 2.7.4.A.2-65　過敏症事象（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 1 (3.2%) | 0 | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/8

### 2.7.4.A.2.1.6.6.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、過敏症事象は認められなかった（PH-42761/Table 3.3.1.3/22）。

### 2.7.4.A.2.1.6.7　動脈血栓塞栓事象

### 2.7.4.A.2.1.6.7.1　PULSAR 試験

APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象

高齢者集団における AMD は、心血管リスクファクターと心血管及び脳血管事象の発現に関連している[1, 2]。潜在的な動脈血栓塞栓事象は、APTC 基準に従って盲検下で判定委員会が評価した。

PULSAR 試験における APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-66 に示す。

治験薬投与下で発現した APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象は 2q8 群で 5 例（1.5%）、本剤群で 3 例（0.4%）にみられた。概して、少なくとも 1 つの動脈血栓塞栓事象を発現した被験者の割合は、本剤群よりも 2q8 群の方が数値的に高かった。

**表 2.7.4.A.2-66　APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）**

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%)* |
| Acute coronary syndrome | 急性冠動脈症候群 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac arrest | 心停止 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Death | 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |

APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration, HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
*: One APTC event in HDq16 group was not displayed in the source table, because it was not correctly displayed in the database but is shown in this table. For more details, see PH-42589/Sections 10.3.3.4.2 and 16.4.2 (Database errata).
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/11

更に、PULSAR 試験におけるすべての動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-67 に示す。

動脈血栓塞栓事象の発現割合は、2q8 群と本剤群の間に臨床的に意味のある差はなかった。狭心症、脳血管発作及び一過性脳虚血発作を除き、すべての事象はいずれかの群で 1 例のみに発現した。

SOC の「心臓障害」及び「神経系障害」の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であり、用量依存性は認められなかった（PH-42589/Table 14.3.1/4）。同様に、虚血性心臓事象（急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋虚血）及び脳血管事象についても、発現割合は同様であった。

重篤な動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 6 例、本剤群で 10 例にみられた（PH-42589/Table 14.3.1/48、14.3.1/50）。重症度が高度の動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 5 例、本剤群で 3 例にみられた（PH-42589/Table 14.3.1/20、14.3.1/22）。治験薬と関連のある動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 2 例、本剤群で 2 例報告された（PH-42589/Table 14.3.1/5、14.3.1/7）。注射手技と関連のある動脈血栓塞栓事象は、本剤群（いずれも HDq12 群）の 2 例（一過性黒内障、脳虚血）で報告された（PH-42589/Table 14.3.1/8、14.3.1/10）。治験手順と関連のある動脈血栓塞栓事象は、いずれの群においても報告されなかった（PH-42589/Table 14.3.1/11、14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-67　動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 7 (2.1%) | 11 (3.3%) | 7 (2.1%) | 18 (2.7%) |
| Acute coronary syndrome | 急性冠動脈症候群 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Amaurosis fugax | 一過性黒内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| Angina unstable | 不安定狭心症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Arteriosclerosis coronary artery | 冠動脈硬化症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Carotid arteriosclerosis | 頚動脈硬化症 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebral ischaemia | 脳虚血 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cerebrovascular disorder | 脳血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Myocardial ischaemia | 心筋虚血 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Precerebral arteriosclerosis | 脳実質外動脈硬化症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Stroke in evolution | 進行性脳卒中 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Vertebrobasilar insufficiency | 椎骨脳底動脈不全 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/10

60 週目の結果

APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象

PULSAR 試験の 60 週目における APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-68 に示す。

治験薬投与下で発現した APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象は 2q8 群で 8 例（2.4%）、本剤群で 3 例（0.4%）にみられた。概して、少なくとも 1 つの動脈血栓塞栓事象を発現した被験者の割合は、本剤群よりも 2q8 群の方が数値的に高かった。

表 2.7.4.A.2-68　APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 8 (2.4%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%)* |
| Acute coronary syndrome | 急性冠動脈症候群 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac arrest | 心停止 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Death | 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Stroke in evolution | 進行性脳卒中 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration, HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
*: One APTC event in HDq16 group was not displayed in the source table, because it was not correctly displayed in the database but is shown in this table. For more details, see PH-42589/Sections 10.3.3.4.2 and 16.4.2 (Database errata).
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/11

更に、PULSAR 試験の 60 週目におけるすべての動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-69 に示す。

動脈血栓塞栓事象の発現割合は、2q8 群と本剤群の間に臨床的に意味のある差はなかった。狭心症を除き、すべての事象はいずれかの群で 1 又は 2 例の発現であった。

SOC の「心臓障害」及び「神経系障害」の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であり、用量依存性は認められなかった（PH-42588/Table 14.3.1/4）。同様に、虚血性心臓事象（急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋虚血）及び脳血管事象についても、発現割合は同様であった。

重篤な動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 7 例、本剤群で 12 例にみられた（PH-42588/Table 14.3.1/48、14.3.1/50）。重症度が高度の動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 6 例、本剤群で 4 例にみられた（PH-42588/Table 14.3.1/20、14.3.1/22）。治験薬と関連のある動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 3 例、本剤群で 2 例報告された（PH-42588/Table 14.3.1/5、14.3.1/7）。注射手技と関連のある動脈血栓塞栓事象は、本剤群（いずれも HDq12 群）の 2 例（一過性黒内障、脳虚血）で報告された（PH-42588/Table 14.3.1/8、14.3.1/10）。治験手順と関連のある動脈血栓塞栓事象は、いずれの群においても報告されなかった（PH-42588/Table 14.3.1/11、14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-69　動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 7 (2.1%) | 14 (4.2%) | 9 (2.7%) | 23 (3.4%) |
| Acute coronary syndrome | 急性冠動脈症候群 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Amaurosis fugax | 一過性黒内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 5 (0.7%) |
| Angina unstable | 不安定狭心症 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Carotid arteriosclerosis | 頚動脈硬化症 | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Carotid artery occlusion | 頚動脈閉塞 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Carotid artery stenosis | 頚動脈狭窄 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cerebral infarction | 脳梗塞 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebral ischaemia | 脳虚血 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Cerebrovascular disorder | 脳血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Lacunar infarction | ラクナ梗塞 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Myocardial ischaemia | 心筋虚血 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Precerebral arteriosclerosis | 脳実質外動脈硬化症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Stroke in evolution | 進行性脳卒中 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Vertebrobasilar insufficiency | 椎骨脳底動脈不全 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/10

日本人集団

APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象

PULSAR 試験の日本人集団における APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-70 に示す。

治験薬投与下で発現した APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 1 例（心筋梗塞）のみに発現し、本剤群では報告されなかった。

表 2.7.4.A.2-70 APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration, HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/11

更に、PULSAR 試験の日本人集団におけるすべての動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-71 に示す。

日本人集団において、動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 1 例（1.6%）に報告された。2q8 群の動脈血栓塞栓事象は重篤な心筋梗塞で、重症度は中等度であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/22、14.3.1/50）。本剤群の動脈血栓塞栓事象は重篤な狭心症で、重症度は中等度であった。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-71 動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.

Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/10

60 週目の結果

APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-72 に示す。

治験薬投与下で発現した APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 1 例（心筋梗塞）のみに発現し、本剤群では報告されなかった。

表 2.7.4.A.2-72　APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration, HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/11

更に、PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目のすべての動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-73 に示す。

日本人集団において、動脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 1 例（3.0%）、本剤群で 1 例（1.6%）に報告された。当該事象は、48 週目時点で報告済みであった。

表 2.7.4.A.2-73　動脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/10

## 2.7.4.A.2.1.6.7.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験では、いずれの群においても治験薬投与下で APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象と判定された被験者はいなかった（PH-42761/Table 3.3.1.3/25）。

HD 群の 1 例（1.9%）が一過性脳虚血発作を発現した。当該事象は重篤な TEAE であったが、重症度は軽度であった。当該事象は治験薬と関連ありと判定されたが、投与計画を変更することな

く 2 日以内に回復した（PH-42761/Table 3.3.1.3/24、R-14236/Listing 16.02.05/1.a）。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（R-14236/Section 8）。

### 2.7.4.A.2.1.6.8　静脈血栓塞栓事象

#### 2.7.4.A.2.1.6.8.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における静脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-74 に示す。

静脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 1 例（0.3%）、本剤群で 5 例（0.7%）にみられ、いずれの群においても発現割合は低かった。報告された静脈血栓塞栓事象の大多数は、重篤な TEAE ではなかった（PH-42589/Table 14.3.1/49、14.3.1/50）。重篤な静脈血栓塞栓事象として、肺塞栓症が 1 例（HDq16 群）、四肢静脈血栓症が 1 例（HDq12 群）報告された。重篤な肺塞栓症の重症度は高度で、治験薬と関連ありと判定された（PH-42589/Listing 14.3.2/1）。当該事象は、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された。重篤な四肢静脈血栓症の重症度は高度であり、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（PH-42589/Listing 14.3.2/1）。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

表 2.7.4.A.2-74　静脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=336<br>(100%) | HDq12<br>N=335<br>(100%) | HDq16<br>N=338<br>(100%) | All HD<br>N=673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Deep vein thrombosis | 深部静脈血栓症 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Retinal vein thrombosis | 網膜静脈血栓症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Superficial vein thrombosis | 表在性静脈血栓症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Venous thrombosis limb | 四肢静脈血栓症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/7

#### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における静脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-75 に示す。

静脈血栓塞栓事象は、2q8 群で 2 例（0.6%）、本剤群で 7 例（1.0%）にみられ、いずれの群においても発現割合は低かった。報告された静脈血栓塞栓事象の大多数は、重篤な TEAE ではなかった（PH-42588/Table 14.3.1/49、14.3.1/50）。重篤な静脈血栓塞栓事象として、肺塞栓症が 2 例（2q8 群、HDq16 群で各 1 例）、肺血栓症が 1 例（HDq16 群）、網膜静脈血栓症が 1 例（2q8 群）、四肢静脈血栓症が 1 例（HDq12 群）報告された。治験薬と関連ありと判定された静脈血栓塞栓事象は HDq16 群の 1 例（重篤な肺塞栓症）のみで、当該事象の重症度は高度であった（PH-42588/Listing 14.3.2/1）。当該事象は、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された。HDq12 群でみられた四肢静脈血栓症は、重症度は高度であったが、治験薬、注射手技及び治験手順と関連なしと判定された。その他の静脈血栓塞栓事象は、重症度は軽度又は中等度で、いずれも治験薬、注射手技及び治験手順と関連なしと判定された（PH-42588/Listing 14.3.2/1）。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

表 2.7.4.A.2-75　静脈血栓塞栓事象（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 2 (0.6%) | 5 (1.5%) | 2 (0.6%) | 7 (1.0%) |
| Deep vein thrombosis | 深部静脈血栓症 | 0 | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.4%) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Pulmonary thrombosis | 肺血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Retinal vein thrombosis | 網膜静脈血栓症 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Superficial vein thrombosis | 表在性静脈血栓症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Venous thrombosis limb | 四肢静脈血栓症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/7

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団において、静脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/7）。

60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目に静脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/7）。

### 2.7.4.A.2.1.6.8.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、静脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42761/Table 3.3.1.3/21）。

### 2.7.4.A.2.1.6.9　高血圧事象

### 2.7.4.A.2.1.6.9.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における高血圧事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-76 に示す。

高血圧事象は 2q8 群で 12 例（3.6%）、本剤群で 32 例（4.8%）にみられ、発現割合は本剤群の方が数値的に高かったが、HDq12 群（4.8%）と HDq16 群（4.7%）の間に差はなかった。HDq12 群の 1 例（高血圧）を除き、すべての高血圧事象は重篤な TEAE ではなかった（PH-42589/Table 14.3.1/50）。重篤な高血圧は、重症度は軽度であり、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（PH-42589/Listing 14.3.2/1）。注目すべきは、被験者の 61.4%に高血圧の病歴があった（2q8 群 58.0%、HDq12 群 65.1%、HDq16 群 61.2%）（PH-42589/Table 14.1.3/3）。高血圧が報告された被験者の半数以上に高血圧の病歴があった（2q8 群の 8 例中 5 例、本剤群の 27 例中 15 例）（PH-42589/Table 14.3.1/34）。

いずれの高血圧事象も重症度は軽度又は中等度であった（PH-42589/Table 14.3.1/22)。治験薬又は注射手技と関連のある高血圧事象は、HDq12 群の高血圧の 1 例のみであった（PH-42589/Table 14.3.1/7、14.3.1/10)。治験手順と関連のある高血圧事象は、2q8 群で 1 例（白衣性高血圧）報告された（PH-42589/Table 14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-76　高血圧事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N = 336 (100%) | HDq12 N = 335 (100%) | HDq16 N = 338 (100%) | All HD N = 673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 12 (3.6%) | 16 (4.8%) | 16 (4.7%) | 32 (4.8%) |
| Blood pressure diastolic increased | 拡張期血圧上昇 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Blood pressure systolic increased | 収縮期血圧上昇 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Diastolic hypertension | 拡張期高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Hypertension | 高血圧 | 8 (2.4%) | 14 (4.2%) | 13 (3.8%) | 27 (4.0%) |
| Systolic hypertension | 収縮期高血圧 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| White coat hypertension | 白衣性高血圧 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/4

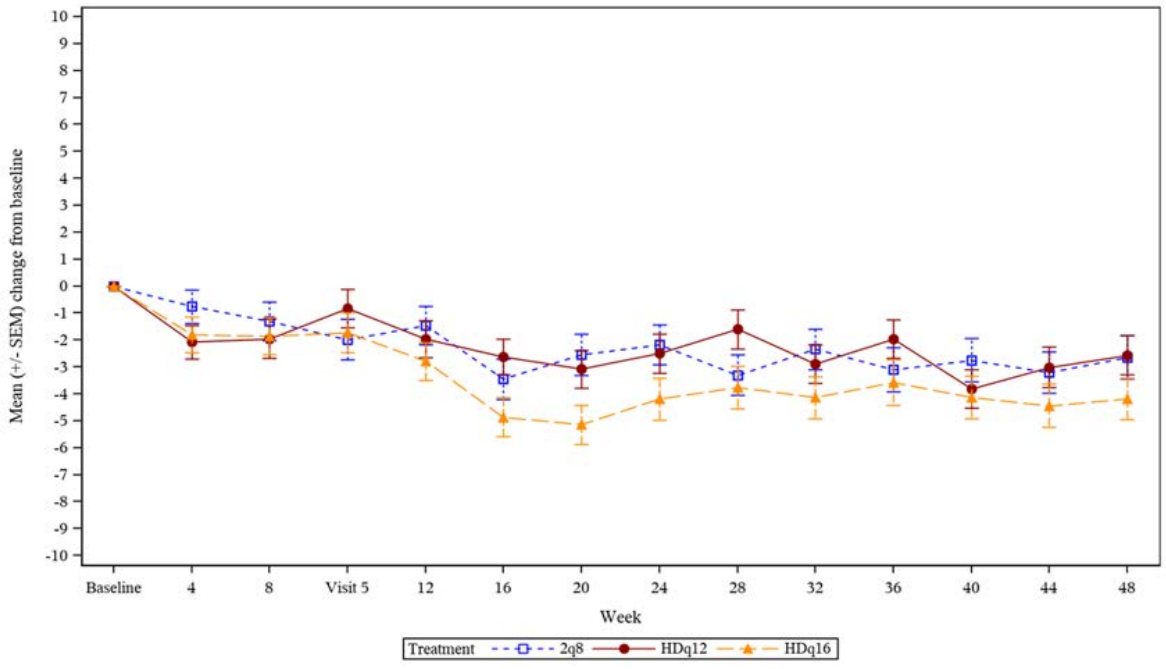
PULSAR 試験における収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-5 に示す。

収縮期及び拡張期の血圧は、48 週までベースラインから上昇することはなかった。逆に、いずれの来院時においても、すべての群で収縮期及び拡張期血圧の平均値の低下が観察され、変化量の平均値は、収縮期血圧では－0.8mmHg～－5.1mmHg、拡張期血圧では－0.5mmHg～－2.8mmHg の範囲であった（PH-42589/Table 14.3.5/4、14.3.5/6）。

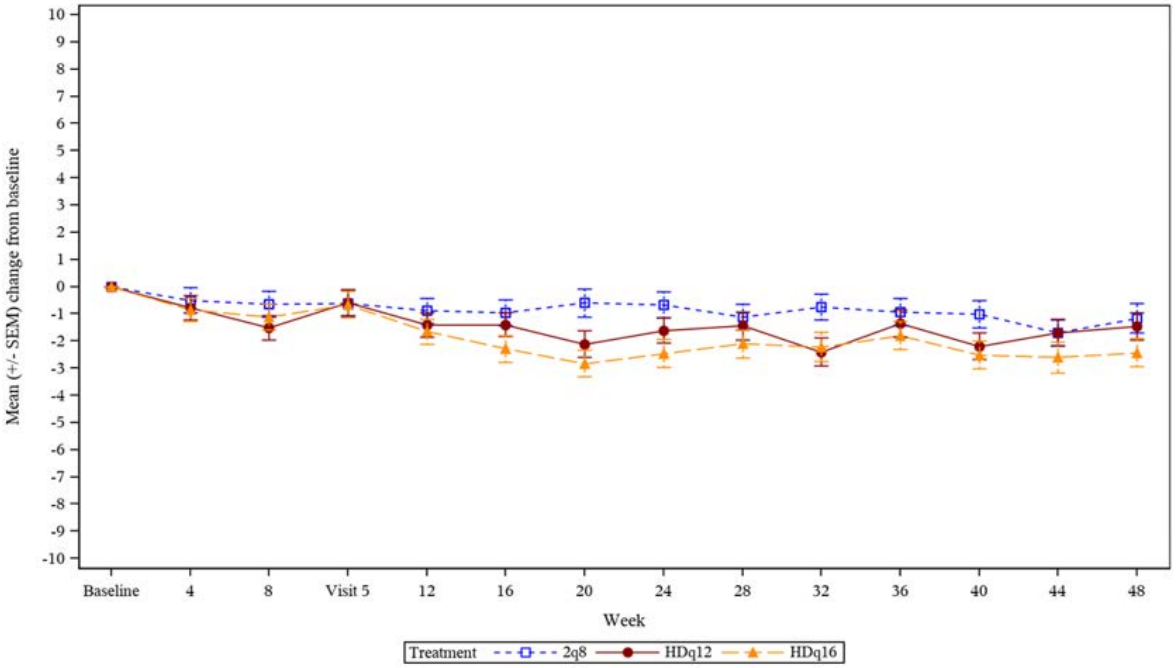
治験薬投与下で、事前に規定した臨床的に意味のある収縮期血圧値又は拡張期血圧値を示した被験者の割合は、2q8 群と本剤群で同様であった（PH-42589/Table 14.3.5/8）。

図 2.7.4.A.2-5　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PULSAR 試験、48 週、SAF）

**Systolic blood pressure**



**Diastolic blood pressure**




SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Visit 5 was an optional visit for the participants at Week 9.
Source: PH-42589/Figure 14.3.5/2, 14.3.5/3

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における高血圧事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-77 に示す。

高血圧事象は 2q8 群で 16 例（4.8%）、本剤群で 45 例（6.7%）にみられ、発現割合は本剤群の方が数値的に高かったが、HDq12 群（6.9%）と HDq16 群（6.5%）の間に差はなかった。高血圧の 3 例（2q8 群 1 例、HDq12 群 2 例）を除き、すべての高血圧事象は重篤な TEAE ではなかった（PH-42588/Table 14.3.1/50）。

2q8 群の 84 歳の被験者に発現した重篤な高血圧は、重症度は高度で治験薬と関連ありと判定された。当該事象は 1 週間以内に回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。HDq12 群の 2 例に発現した重篤な高血圧は、重症度は軽度又は中等度が各 1 例で、いずれも治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（PH-42588/Listing 14.3.2/1）。詳細は被験者の叙述を参照のこと（PH-42588/Section 15）。

その他の高血圧事象は、重症度は軽度又は中等度であった（PH-42588/Table14.3.1/22）。治験薬と関連ありと判定された重篤ではない高血圧が HDq12 群で 1 例報告された（PH-42588/Table 14.3.1/7）。注射手技と関連ありと判定された高血圧事象は報告されなかった（PH-42588/Table 14.3.1/10）。治験手順と関連のある高血圧事象は、2q8 群で 1 例（白衣性高血圧）報告された（PH-42588/Table 14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-77　高血圧事象（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N = 336 (100%) | HDq12 N = 335 (100%) | HDq16 N = 338 (100%) | All HD N = 673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 16 (4.8%) | 23 (6.9%) | 22 (6.5%) | 45 (6.7%) |
| Blood pressure diastolic increased | 拡張期血圧上昇 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Blood pressure systolic increased | 収縮期血圧上昇 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Diastolic hypertension | 拡張期高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Hypertension | 高血圧 | 12 (3.6%) | 19 (5.7%) | 18 (5.3%) | 37 (5.5%) |
| Systolic hypertension | 収縮期高血圧 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| White coat hypertension | 白衣性高血圧 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/4

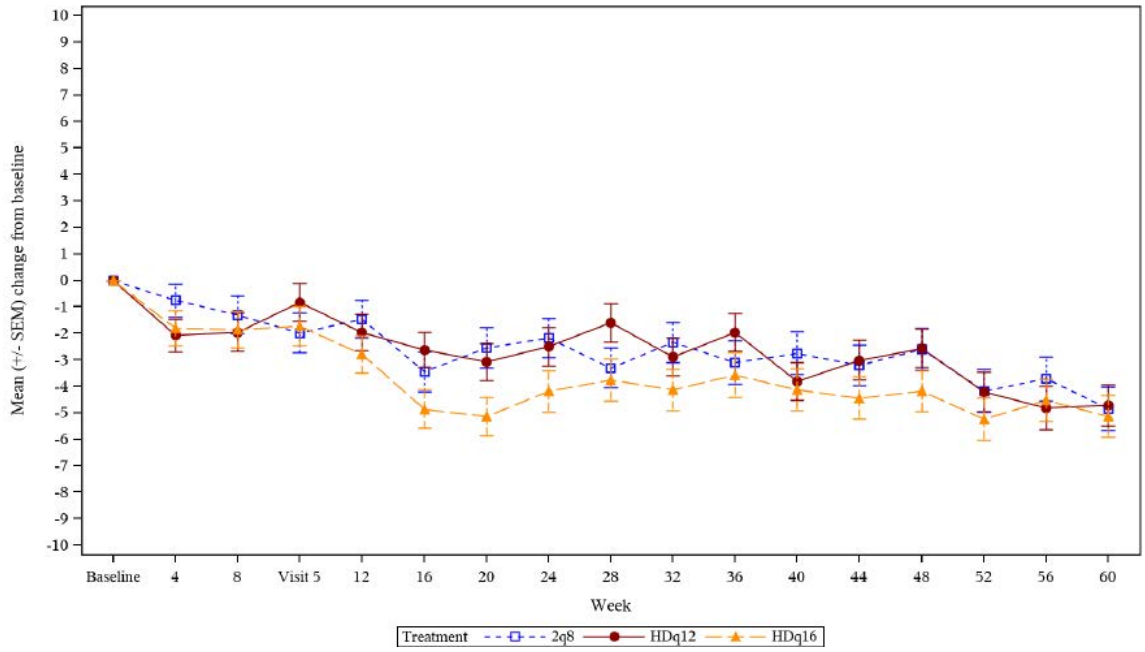
PULSAR 試験の 60 週目における収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-6 に示す。

収縮期及び拡張期の血圧は、60 週までベースラインから上昇することはなかった。逆に、いずれの来院時においても、すべての群で収縮期及び拡張期血圧の平均値の低下が観察され、変化量の平均値は、収縮期血圧では－0.8mmHg～－5.2mmHg、拡張期血圧では－0.5mmHg～－3.2mmHg の範囲であった（PH-42588/Table 14.3.5/4、14.3.5/6）。

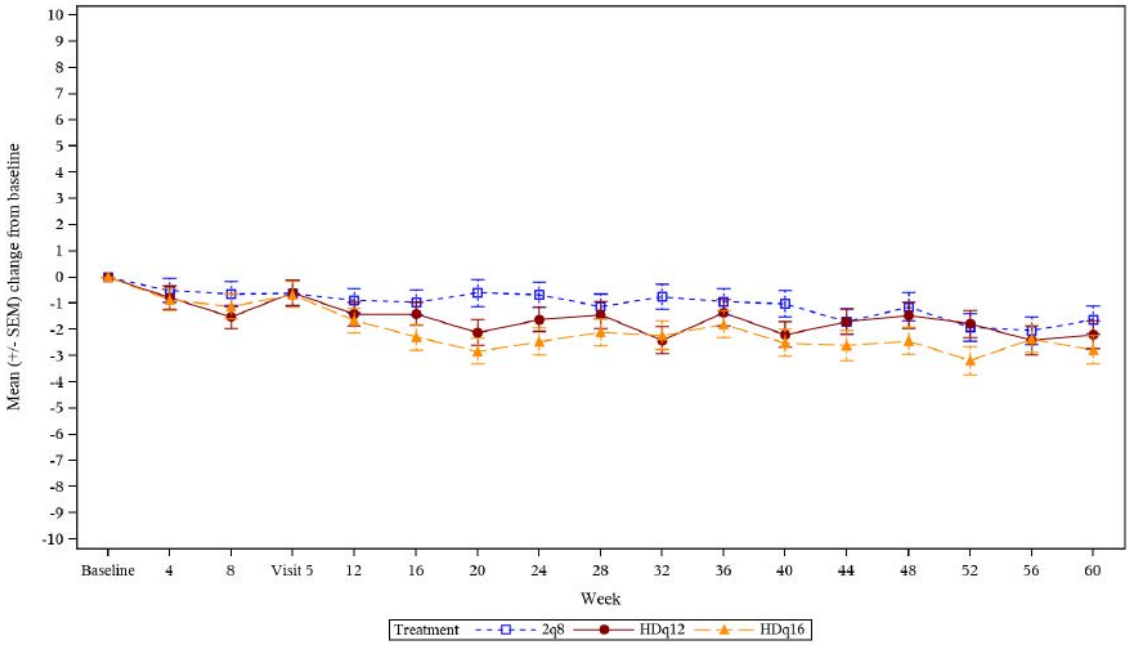
治験薬投与下で、事前に規定した臨床的に意味のある収縮期血圧値又は拡張期血圧値を示した被験者の割合は、2q8 群と本剤群で同様であった（PH-42588/Table 14.3.5/8）。

図 2.7.4.A.2-6　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PULSAR 試験、60 週、SAF）

**Systolic blood pressure**



**Diastolic blood pressure**




SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Visit 5 was an optional visit for the participants at Week 9.
Source: PH-42588/Figure 14.3.5/2, 14.3.5/3

## 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における高血圧事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-78 に示す。

高血圧事象は、2q8 群 1 例（3.0%）、本剤群で 5 例（7.8%）にみられ、発現割合は本剤群の方が数値的に高かった。すべての高血圧事象は重篤な TEAE ではなかった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/50）。注目すべきは、被験者の 57.7%に高血圧の病歴があった（2q8 群 51.5%、HDq12 群 48.4%、HDq16 群 72.7%）（20968_JP_48wk/Table 14.1.3/3）。高血圧が報告された被験者の 5 例中 3 例に高血圧の病歴があった（HDq12 群の 3 例中 1 例、HDq16 群の 2 例中 2 例）（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/34）。

高血圧事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/22）。治験薬と関連のある高血圧事象は、HDq12 群で 1 例（高血圧）報告されたが、注射手技又は治験手順と関連のある高血圧事象はなかった（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-78　高血圧事象（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertension | 高血圧 | 0 | 3 (9.7%) | 2 (6.1%) | 5 (7.8%) |

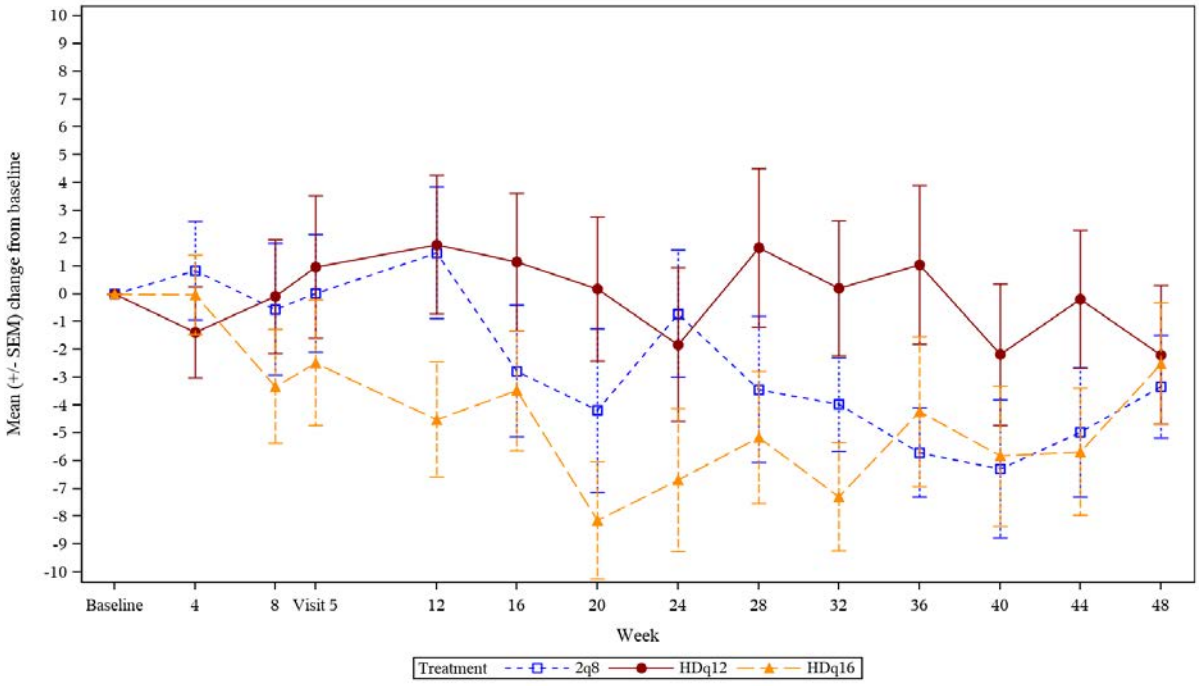
HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/4

PULSAR 試験の日本人集団における収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-7 に示す。

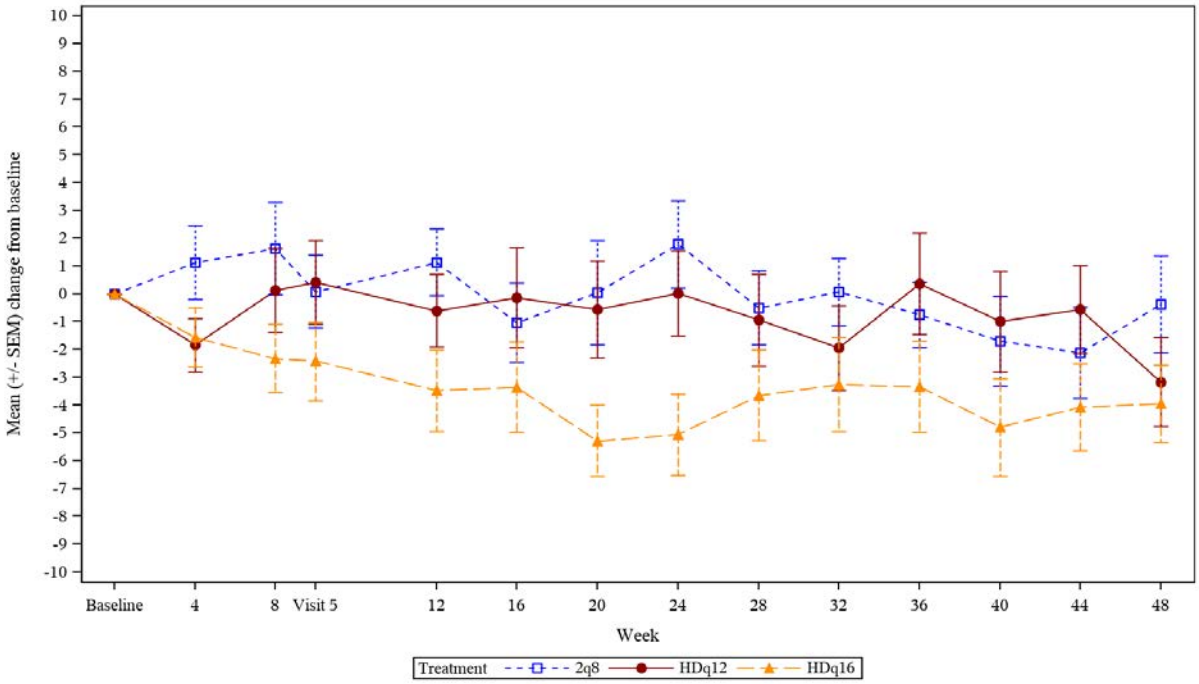
収縮期及び拡張期の平均血圧は、2q8 群及び HDq12 群ではベースラインから上昇又は低下を繰り返し、一定の傾向は認められなかった。一方、HDq16 群では収縮期及び拡張期血圧の平均値の下降傾向が認められ、変化量の平均値は、収縮期血圧では－0.0mmHg～－8.1mmHg、拡張期血圧では－1.6mmHg～－5.3mmHg の範囲であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.5/4、14.3.5/6）。

治験薬投与下で、事前に規定した臨床的に意味のある収縮期血圧値又は拡張期血圧値を示した被験者の割合は、2q8 群と本剤群で同様であった（20968_JP_48wk/Table 14.3.5/8）。

**図 2.7.4.A.2-7　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）**



**Diastolic blood pressure**




SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Visit 5 was an optional visit for the participants at Week 9.
Source: 20968_JP_48wk/Figure 14.3.5/2, 14.3.5/3

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の高血圧事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-79 に示す。

高血圧事象は、2q8 群 2 例（6.1%）、本剤群で 6 例（9.4%）にみられ、発現割合は本剤群の方が数値的に高かった。2q8 群の 1 例（高血圧）を除き、いずれの高血圧事象も重篤な TEAE ではなかった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/50）。

2q8 群の 1 例（高血圧）を除き、高血圧事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/22）。治験薬と関連のある高血圧事象は、2q8 群及び HDq12 群で各 1 例（高血圧）報告されたが、注射手技又は治験手順と関連のある高血圧事象はなかった（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-79　高血圧事象（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N = 33<br>(100%) | HDq12<br>N = 31<br>(100%) | HDq16<br>N = 33<br>(100%) | All HD<br>N = 64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 2 (6.1%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 1 (3.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertension | 高血圧 | 1 (3.0%) | 3 (9.7%) | 3 (9.1%) | 6 (9.4%) |

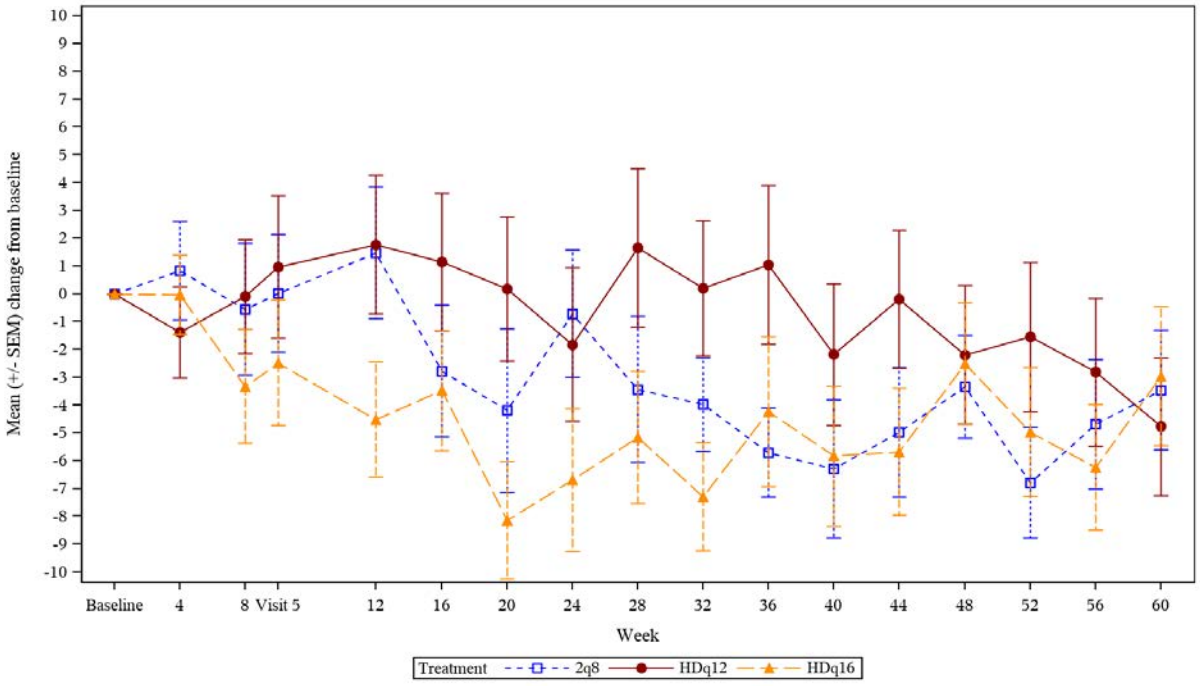
HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/4

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.A.2-8 に示す。

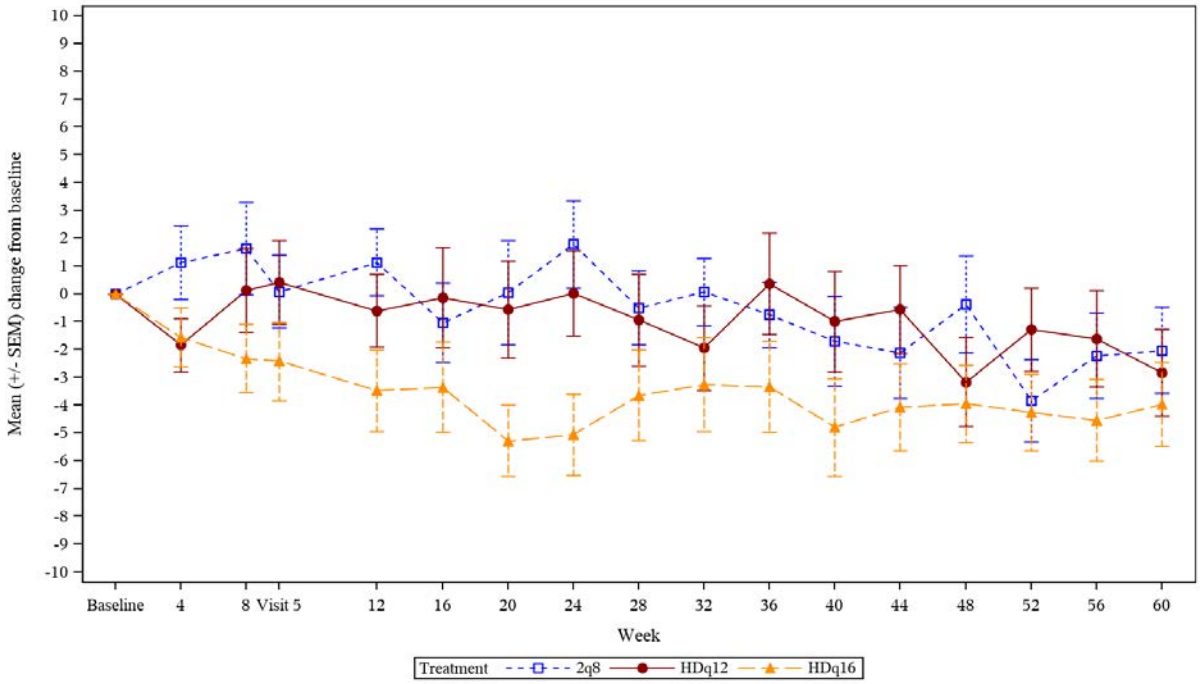
収縮期及び拡張期の平均血圧は、2q8 群及び HDq12 群ではベースラインから上昇又は低下を繰り返し、一定の傾向は認められなかった。一方、HDq16 群では収縮期及び拡張期血圧の平均値の下降傾向が認められ、変化量の平均値は、収縮期血圧では－0.0mmHg～－8.1mmHg、拡張期血圧では－1.6mmHg～－5.3mmHg の範囲であった（20968_JP_60wk/Table 14.3.5/4、14.3.5/6）。

治験薬投与下で、事前に規定した臨床的に意味のある収縮期血圧値又は拡張期血圧値を示した被験者の割合は、2q8 群と本剤群で同様であった（20968_JP_60wk/Table 14.3.5/8）。

**図 2.7.4.A.2-8　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）**



**Diastolic blood pressure**




SEM = standard error of mean
See Definitions of terms for treatment arms description.
Visit 5 was an optional visit for the participants at Week 9.
Source: 20968_JP_60wk/Figure 14.3.5/2, 14.3.5/3

## 2.7.4.A.2.1.6.9.2　CANDELA 試験

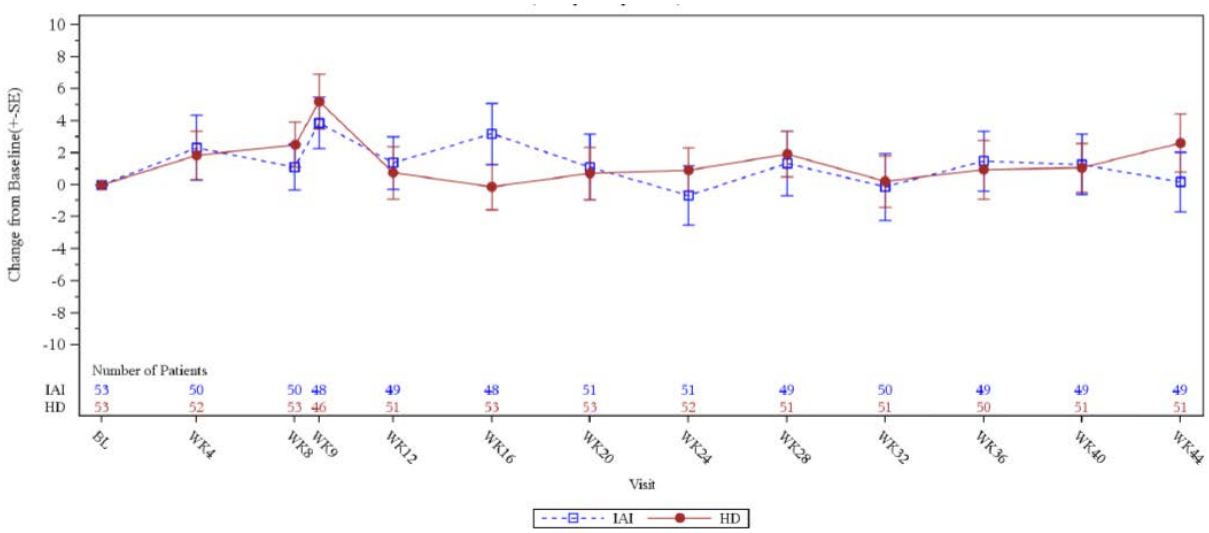
CANDELA 試験において、HD 群及び IAI2mg 群の各 1 例に重篤ではない高血圧が報告され、いずれも重症度は軽度であった（PH-42761/Table 3.3.1.3/18、R-14236/Listing 16.02.05/7.a）。

CANDELA 試験における収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を、図 2.7.4.A.2-9 に示す。

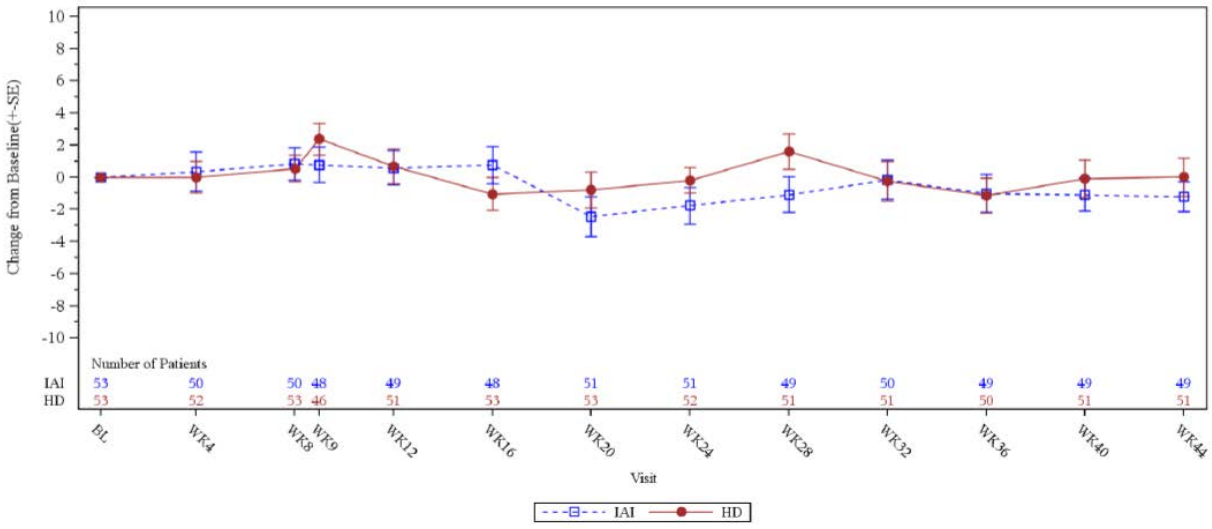
収縮期及び拡張期血圧の平均値は、ベースライン及び 44 週目までの各時点の多くで、群間で同様であった。

図 2.7.4.A.2-9　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（CANDELA 試験、44 週、SAF）

**Systolic blood pressure**




**Diastolic blood pressure**




BL = baseline, SE = standard error, WK = week
See Definitions of terms for treatment arms description.
Baseline for BP was defined as the average of all 3 valid measurements taken prior to administration of study drug.
Source: R-14236/Figure 14.03.03/1.a, 14.03.03/2.a

CANDELA 試験において、治験薬投与下で血圧に関する臨床的に重要と考えられる検査値（PCSV）が 1 回以上認められた被験者の割合は、IAI 群（12 例、22.6%）よりも HD 群（7 例、13.2%）の方が低かった（R-14236/Table 14.03.03/9.a）。血圧に関する PCSV の詳細は、R-14236/Listing 16.02.06/7.2.a を参照のこと。

### 2.7.4.A.2.1.6.10　眼以外の出血事象

#### 2.7.4.A.2.1.6.10.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験における眼以外の出血事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-80 に示す。

眼以外の出血事象は、2q8 群で 10 例（3.0%）、本剤群で 13 例（1.9%）にみられ、発現割合は 2q8 群の方が数値的に高かった。大多数の眼以外の出血事象は、重篤な TEAE ではなく、回復した（PH-42589/Table 14.3.1/50、PH-42761/Table 3.3.1.3/90）。報告された眼以外の出血事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった（PH-42761/Table 3.3.1.3/48）。治験薬又は注射手技と関連のある眼以外の出血事象は報告されなかった（PH-42589/Table 14.3.1/7、14.3.1/10）。治験手順と関連のある眼以外の出血事象が 2q8 群で 1 例（静脈破裂）報告された（PH-42589/Table 14.3.1/13）。

重篤な眼以外のすべての出血事象は、治験薬の投与を中止することなく回復した（PH-42589/Table 14.3.1/19、PH-42761/Table 3.3.1.3/90）。これらの事象は、被験者の併存疾患に関連している可能性が高かった。

重篤な眼以外の出血事象は高齢（87 歳、89 歳及び 90 歳）の被験者に発現し、2q8 群で失血性貧血及び上部消化管出血、出血性膀胱炎、各 1 例、HDq16 群で鼻出血 1 例の報告があった（PH-42589/Listing 14.3.2/1）。

表 2.7.4.A.2-80　眼以外の出血事象（PULSAR 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 10 (3.0%) | 8 (2.4%) | 5 (1.5%) | 13 (1.9%) |
| Blood loss anaemia | 失血性貧血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Contusion | 挫傷 | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Cystitis haemorrhagic | 出血性膀胱炎 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Epistaxis | 鼻出血 | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Haematoma | 血腫 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Haematuria | 血尿 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Haemorrhage | 出血 | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.3%) |
| Post procedural haemorrhage | 処置後出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Rectal haemorrhage | 直腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 上部消化管出血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vaginal haemorrhage | 膣出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vein rupture | 静脈破裂 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/6

#### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目における眼以外の出血事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-81 に示す。

眼以外の出血事象は、2q8 群で 12 例（3.6%）、本剤群で 12 例（1.8%）にみられ、発現割合は 2q8 群の方が数値的に高かった。大多数の眼以外の出血事象は、重篤な TEAE ではなく、回復した（PH-42588/Table 14.3.1/50、PH-42736/Table 3.3.1.3/90）。報告された眼以外の出血事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった（PH-42736/Table 3.3.1.3/48）。治験薬又は

注射手技と関連のある眼以外の出血事象は報告されなかった（PH-42588/Table 14.3.1/7、14.3.1/10）。治験手順と関連のある眼以外の出血事象が 2q8 群で 1 例（静脈破裂）報告された（PH-42588/Table 14.3.1/13）。

重篤な眼以外の出血事象は、いずれも 48 週時点で報告済みであった。

表 2.7.4.A.2-81　眼以外の出血事象（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=336 (100%) | HDq12 N=335 (100%) | HDq16 N=338 (100%) | All HD N=673 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 12 (3.6%) | 7 (2.1%) | 5 (1.5%) | 12 (1.8%) |
| Blood loss anaemia | 失血性貧血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Contusion | 挫傷 | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Cystitis haemorrhagic | 出血性膀胱炎 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Epistaxis | 鼻出血 | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Haematoma | 血腫 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Haematuria | 血尿 | 2 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Haemorrhage | 出血 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Kidney contusion | 腎挫傷 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Post procedural haemorrhage | 処置後出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Rectal haemorrhage | 直腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Upper gastrointestinal haemorrhage | 上部消化管出血 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vaginal haemorrhage | 腟出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Vein rupture | 静脈破裂 | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
Note: An adverse event reported as hemorrhage at Week 48 in one participant in the HDq12 group was recoded as retinal hemorrhage at Week 60; therefore, that event was not included in this table.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/6

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における眼以外の出血事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-82 に示す。

日本人集団では眼以外の出血事象は HDq16 群の 1 例（挫傷）のみに発現した。当該事象は重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度で回復した（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/22、14.3.1/50、PH-42729/Table 3.3.1.3/90）。当該事象は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（20968_JP_48wk/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13）。

表 2.7.4.A.2-82　眼以外の出血事象（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=33 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=33 (100%) | All HD N=64 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Contusion | 挫傷 | 0 | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/6

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の日本人集団における 60 週目の眼以外の出血事象の発現割合を、表 2.7.4.A.2-83 に示す。

日本人集団では眼以外の出血事象は、2q8 群及び HDq16 群で各 1 例（3.0%）に発現し、いずれの事象も挫傷であった。当該事象は重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度で回復した（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/22、14.3.1/50、PH-42749/Table 3.3.1.3/90）。当該事象は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（20968_JP_60wk/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13）。

**表 2.7.4.A.2-83　眼以外の出血事象（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=33<br>(100%) | HDq12<br>N=31<br>(100%) | HDq16<br>N=33<br>(100%) | All HD<br>N=64<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |
| Contusion | 挫傷 | 1 (3.0%) | 0 | 1 (3.0%) | 1 (1.6%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/6

### 2.7.4.A.2.1.6.10.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験において、眼以外の出血事象の報告はなかった（PH-42761/Table 3.3.1.3/20）。

### 2.7.4.A.2.1.6.11　鼻粘膜障害事象

### 2.7.4.A.2.1.6.11.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験において、鼻粘膜障害事象は HDq16 群の 2 例（鼻出血）にのみ発現した（PH-42761/Table 3.3.1.3/14）。そのうち 1 例は、重篤であった（PH-42589/14.3.1/50）。当該事象の重症度は中等度であり、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（PH-42589/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13、14.3.1/22）。当該事象は投与計画を変更することなく 5 日以内に回復した（PH-42589/Listing 14.3.2/1）。詳細は、被験者の叙述を参照のこと（PH-42589/Section 15）。

他の 1 例は、重篤な TEAE ではなく、重症度は中等度で、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（PH-42589/Table 14.3.1/7、14.3.1/10、14.3.1/13、14.3.1/22、14.3.1/50）。当該事象は投与計画を変更することなく回復した（PH-42761/Table 3.3.1.3/98、PH-42589/Listing 16.2.7/3）。

**60 週目の結果**

PULSAR 試験の 60 週目において、鼻粘膜障害事象は HDq16 群の 2 例（鼻出血）にのみ発現した（PH-42736/Table 3.3.1.3/14）。いずれの事象も 48 週目で報告されたものであった。

**日本人集団**

PULSAR 試験の日本人集団において、いずれの群においても鼻粘膜障害事象の発現はなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/14）。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目において、日本人集団のいずれの群においても鼻粘膜障害事象の発現はなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/14）。

## 2.7.4.A.2.1.6.11.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験では、いずれの群においても鼻粘膜障害に該当する TEAE を発現した被験者はいなかった（PH-42761/Table 3.3.1.3/28）。

## 2.7.4.A.2.1.6.12　両眼投与

## 2.7.4.A.2.1.6.12.1　PULSAR 試験

両眼投与が必要であった被験者は、一般的に高齢で眼の疾患及び全身性の疾患（脳血管障害及び腎障害）がより進行した段階にあった。PULSAR 試験の本剤群では、両眼投与集団の 60.5%が 75 歳以上であったが、片眼投与集団では 75 歳以上の割合は 48.7%であった（PH-42761/Table 3.1/11）。僚眼における nAMD の病歴は、両眼投与集団の 46.5%、片眼投与集団の 9.2%に報告された。脳血管障害及び中等度又は高度の腎障害の病歴のある被験者の割合は、片眼投与集団よりも両眼投与集団の方が高かった（脳血管障害：片眼投与集団 8.1%、両眼投与集団 11.6%、中等度又は高度の腎障害：片眼投与集団 16.5%、両眼投与集団 21%）。

### 治験対象眼の TEAE

PULSAR 試験において、片眼投与集団及び両眼投与集団別の TEAE（両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE）を表 2.7.4.A.2-84 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は表 2.7.4.A.1-11 を参照のこと。

両眼投与集団では 2q8 群 78 例、本剤群 129 例であった（表 2.7.4.A.2-84）。この例数は、表 2.7.4.A.1-11 の結果（両眼投与：2q8 群 77 例、本剤群 128 例）とは異なる（PH-42589/14.1.4/4）。これは、48 週目のデータベースの固定時（PH-42589）に、いくつかの併用薬がコード化されておらず、すべてが抗 VEGF 薬として特定されていたわけではなかったためである。

治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与集団と他の抗 VEGF 薬又はアフリベルセプト 2mg を僚眼に投与された両眼投与集団とで差はなかった。片眼投与集団と両眼投与集団における治験対象眼のすべての眼の TEAE は、PH-42761/Table 3.3.1.1/1 を参照のこと。

**表 2.7.4.A.2-84　両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、48 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment | | | | Bilateral treatment | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2q8<br>N=258<br>(100%) | HDq12<br>N=275<br>(100%) | HDq16<br>N=269<br>(100%) | All HD<br>N=544<br>(100%) | 2q8<br>N=78<br>(100%) | HDq12<br>N=60<br>(100%) | HDq16<br>N=69<br>(100%) | All HD<br>N=129<br>(100%) |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 96<br>(37.2%) | 107<br>(38.9%) | 100<br>(37.2%) | 207<br>(38.1%) | 34<br>(43.6%) | 22<br>(36.7%) | 27<br>(39.1%) | 49<br>(38.0%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 80<br>(31.0%) | 95<br>(34.5%) | 87<br>(32.3%) | 182<br>(33.5%) | 30<br>(38.5%) | 19<br>(31.7%) | 24<br>(34.8%) | 43<br>(33.3%) |
| Cataract | 白内障 | 6<br>(2.3%) | 11<br>(4.0%) | 9<br>(3.3%) | 20<br>(3.7%) | 4<br>(5.1%) | 1<br>(1.7%) | 3<br>(4.3%) | 4<br>(3.1%) |
| Dry eye | ドライアイ | 4<br>(1.6%) | 4<br>(1.5%) | 2<br>(0.7%) | 6<br>(1.1%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 3<br>(4.3%) | 4<br>(3.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment | | | | Bilateral treatment | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2q8<br>N=258<br>(100%) | HDq12<br>N=275<br>(100%) | HDq16<br>N=269<br>(100%) | All HD<br>N=544<br>(100%) | 2q8<br>N=78<br>(100%) | HDq12<br>N=60<br>(100%) | HDq16<br>N=69<br>(100%) | All HD<br>N=129<br>(100%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 3 (0.6%) | 0 | 0 | 2 (2.9%) | 2 (1.6%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 6 (2.3%) | 1 (0.4%) | 7 (2.6%) | 8 (1.5%) | 2 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Macular thickening | 黄斑肥厚 | 3 (1.2%) | 5 (1.8%) | 5 (1.9%) | 10 (1.8%) | 0 | 2 (3.3%) | 1 (1.4%) | 3 (2.3%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 4 (0.7%) | 1 (1.3%) | 0 | 2 (2.9%) | 2 (1.6%) |
| Photopsia | 光視症 | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 3 (0.6%) | 2 (2.6%) | 0 | 1 (1.4%) | 1 (0.8%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 0 | 2 (3.3%) | 0 | 2 (1.6%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 4 (1.6%) | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 4 (5.8%) | 4 (3.1%) |
| Retinal depigmentation | 網膜色素脱失 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 11 (4.3%) | 11 (4.0%) | 9 (3.3%) | 20 (3.7%) | 3 (3.8%) | 0 | 1 (1.4%) | 1 (0.8%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 2 (0.8%) | 3 (1.1%) | 2 (0.7%) | 5 (0.9%) | 1 (1.3%) | 3 (5.0%) | 1 (1.4%) | 4 (3.1%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 10 (3.9%) | 7 (2.5%) | 4 (1.5%) | 11 (2.0%) | 1 (1.3%) | 3 (5.0%) | 1 (1.4%) | 4 (3.1%) |
| Vision blurred | 霧視 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 14 (5.4%) | 10 (3.6%) | 16 (5.9%) | 26 (4.8%) | 6 (7.7%) | 2 (3.3%) | 2 (2.9%) | 4 (3.1%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 2 (0.8%) | 6 (2.2%) | 6 (2.2%) | 12 (2.2%) | 3 (3.8%) | 0 | 3 (4.3%) | 3 (2.3%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 7 (2.7%) | 3 (1.1%) | 10 (3.7%) | 13 (2.4%) | 4 (5.1%) | 1 (1.7%) | 2 (2.9%) | 3 (2.3%) |
| Xerophthalmia | 眼球乾燥症 | 0 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 7 (2.7%) | 10 (3.6%) | 10 (3.7%) | 20 (3.7%) | 0 | 4 (6.7%) | 2 (2.9%) | 6 (4.7%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 7 (2.7%) | 8 (2.9%) | 8 (3.0%) | 16 (2.9%) | 0 | 3 (5.0%) | 1 (1.4%) | 4 (3.1%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.1/1

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目において、片眼投与集団及び両眼投与集団別の TEAE（両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE）を表 2.7.4.A.2-85 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は表 2.7.4.A.1-12 を参照のこと。

両眼投与集団では 2q8 群 81 例、本剤群 136 例であった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与集団と他の抗 VEGF 薬又はアフリベルセプト 2mg を僚眼に投与された両眼投与集団とで差はなかった。片眼投与集団と両眼投与集団における治験対象眼のすべての眼の TEAE は、PH-42736/Table 3.3.1.1/1 を参照のこと。

表 2.7.4.A.2-85 両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment | | | | Bilateral treatment | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2q8<br>N=255<br>(100%) | HDq12<br>N=273<br>(100%) | HDq16<br>N=264<br>(100%) | All HD<br>N=537<br>(100%) | 2q8<br>N=81<br>(100%) | HDq12<br>N=62<br>(100%) | HDq16<br>N=74<br>(100%) | All HD<br>N=136<br>(100%) |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 113<br>(44.3%) | 113<br>(41.4%) | 113<br>(42.8%) | 226<br>(42.1%) | 39<br>(48.1%) | 29<br>(46.8%) | 30<br>(40.5%) | 59<br>(43.4%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 94<br>(36.9%) | 99<br>(36.3%) | 99<br>(37.5%) | 198<br>(36.9%) | 34<br>(42.0%) | 26<br>(41.9%) | 26<br>(35.1%) | 52<br>(38.2%) |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 1<br>(0.4%) | 4<br>(1.5%) | 2<br>(0.8%) | 6<br>(1.1%) | 1<br>(1.2%) | 2<br>(3.2%) | 1<br>(1.4%) | 3<br>(2.2%) |
| Cataract | 白内障 | 8<br>(3.1%) | 14<br>(5.1%) | 11<br>(4.2%) | 25<br>(4.7%) | 5<br>(6.2%) | 2<br>(3.2%) | 4<br>(5.4%) | 6<br>(4.4%) |
| Dry eye | ドライアイ | 7<br>(2.7%) | 5<br>(1.8%) | 2<br>(0.8%) | 7<br>(1.3%) | 1<br>(1.2%) | 2<br>(3.2%) | 4<br>(5.4%) | 6<br>(4.4%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 1<br>(0.4%) | 2<br>(0.8%) | 3<br>(0.6%) | 0 | 0 | 2<br>(2.7%) | 2<br>(1.5%) |
| Eye pain | 眼痛 | 2<br>(0.8%) | 5<br>(1.8%) | 3<br>(1.1%) | 8<br>(1.5%) | 1<br>(1.2%) | 0 | 2<br>(2.7%) | 2<br>(1.5%) |
| Dry age-related macular degeneration | 乾性加齢黄斑変性 | 5<br>(2.0%) | 3<br>(1.1%) | 2<br>(0.8%) | 5<br>(0.9%) | 0 | 2<br>(3.2%) | 0 | 2<br>(1.5%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 6<br>(2.4%) | 1<br>(0.4%) | 8<br>(3.0%) | 9<br>(1.7%) | 2<br>(2.5%) | 1<br>(1.6%) | 0 | 1<br>(0.7%) |
| Macular thickening | 黄斑肥厚 | 3<br>(1.2%) | 6<br>(2.2%) | 6<br>(2.3%) | 12<br>(2.2%) | 0 | 2<br>(3.2%) | 1<br>(1.4%) | 3<br>(2.2%) |
| Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管加齢黄斑変性 | 2<br>(0.8%) | 6<br>(2.2%) | 6<br>(2.3%) | 12<br>(2.2%) | 0 | 2<br>(3.2%) | 1<br>(1.4%) | 3<br>(2.2%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 3<br>(1.1%) | 2<br>(0.8%) | 5<br>(0.9%) | 1<br>(1.2%) | 0 | 2<br>(2.7%) | 2<br>(1.5%) |
| Photopsia | 光視症 | 2<br>(0.8%) | 2<br>(0.7%) | 1<br>(0.4%) | 3<br>(0.6%) | 2<br>(2.5%) | 0 | 1<br>(1.4%) | 1<br>(0.7%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 1<br>(0.4%) | 1<br>(0.4%) | 5<br>(1.9%) | 6<br>(1.1%) | 0 | 2<br>(3.2%) | 0 | 2<br>(1.5%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 5<br>(2.0%) | 1<br>(0.4%) | 0 | 1<br>(0.2%) | 0 | 0 | 4<br>(5.4%) | 4<br>(2.9%) |
| Retinal depigmentation | 網膜色素脱失 | 1<br>(0.4%) | 0 | 1<br>(0.4%) | 1<br>(0.2%) | 2<br>(2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 12<br>(4.7%) | 10<br>(3.7%) | 11<br>(4.2%) | 21<br>(3.9%) | 3<br>(3.7%) | 2<br>(3.2%) | 2<br>(2.7%) | 4<br>(2.9%) |
| Retinal pigment epithelial tear | 網膜色素上皮裂孔 | 2<br>(0.8%) | 3<br>(1.1%) | 2<br>(0.8%) | 5<br>(0.9%) | 1<br>(1.2%) | 3<br>(4.8%) | 1<br>(1.4%) | 4<br>(2.9%) |
| Subretinal fluid | 網膜下液 | 11<br>(4.3%) | 8<br>(2.9%) | 6<br>(2.3%) | 14<br>(2.6%) | 1<br>(1.2%) | 3<br>(4.8%) | 2<br>(2.7%) | 5<br>(3.7%) |
| Vision blurred | 霧視 | 1<br>(0.4%) | 0 | 0 | 0 | 2<br>(2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 14<br>(5.5%) | 9<br>(3.3%) | 17<br>(6.4%) | 26<br>(4.8%) | 7<br>(8.6%) | 4<br>(6.5%) | 3<br>(4.1%) | 7<br>(5.1%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 2<br>(0.8%) | 7<br>(2.6%) | 7<br>(2.7%) | 14<br>(2.6%) | 3<br>(3.7%) | 0 | 3<br>(4.1%) | 3<br>(2.2%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 9<br>(3.5%) | 3<br>(1.1%) | 11<br>(4.2%) | 14<br>(2.6%) | 4<br>(4.9%) | 1<br>(1.6%) | 3<br>(4.1%) | 4<br>(2.9%) |
| Xerophthalmia | 眼球乾燥症 | 0 | 1<br>(0.4%) | 1<br>(0.4%) | 2<br>(0.4%) | 2<br>(2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 5<br>(2.0%) | 8<br>(2.9%) | 4<br>(1.5%) | 12<br>(2.2%) | 3<br>(3.7%) | 3<br>(4.8%) | 0 | 3<br>(2.2%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 3<br>(1.2%) | 4<br>(1.5%) | 3<br>(1.1%) | 7<br>(1.3%) | 2<br>(2.5%) | 3<br>(4.8%) | 0 | 3<br>(2.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 10<br>(3.9%) | 11<br>(4.0%) | 10<br>(3.8%) | 21<br>(3.9%) | 0 | 4<br>(6.5%) | 3<br>(4.1%) | 7<br>(5.1%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 9<br>(3.5%) | 8<br>(2.9%) | 8<br>(3.0%) | 16<br>(3.0%) | 0 | 3<br>(4.8%) | 2<br>(2.7%) | 5<br>(3.7%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group

The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection. The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.1/1

### 眼以外の TEAE

PULSAR 試験において、両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表　2.7.4.A.2-86 に示す。片眼投与集団及び両眼投与集団別のすべての眼以外の TEAE は、PH-42761/Table 3.3.1.1/7 を参照のこと。

眼以外の TEAE の発現割合は、片眼投与集団の本剤群（50.9%）よりも、両眼投与集団の本剤群（62.0%）の方が高かった。2q8 群における眼以外の TEAE の発現割合は、片眼投与集団と両眼投与集団で同様であった。

両眼投与集団と片眼投与集団の TEAE の発現割合に差がみられるが、両眼投与集団の安全性データを評価したところ、臨床的に意味のある変化がみられるような傾向はみられなかった。報告された TEAE は、nAMD の治療を受けた高齢患者集団でみられる TEAE と一致していた。両眼投与集団の眼以外の TEAE から臨床的に意味のある変化の傾向は認められなかった。更に、発現割合と曝露期間で調整した発現率に基づき、上述の「追加の安全性に関する事象」を評価したところ、片眼投与集団と両眼投与集団の間で臨床的に意味のある差はみられなかった（PH-42761/Table 3.3.1.1/1～3.3.1.1/69、Table 3.3.1.2/1～3.3.1.1/69）。

**表 2.7.4.A.2-86　両眼投与集団の 2q8 群又は本剤群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、48 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment | | | | Bilateral treatment | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2q8<br>N=258<br>(100%) | HDq12<br>N=275<br>(100%) | HDq16<br>N=269<br>(100%) | All HD<br>N=544<br>(100%) | 2q8<br>N=78<br>(100%) | HDq12<br>N=60<br>(100%) | HDq16<br>N=69<br>(100%) | All HD<br>N=129<br>(100%) |
| Number (%) of participants with at least one such event | | 137 (53.1%) | 139 (50.5%) | 138 (51.3%) | 277 (50.9%) | 41 (52.6%) | 36 (60.0%) | 44 (63.8%) | 80 (62.0%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 4 (1.6%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 2 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Anaemia | 貧血 | 3 (1.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 2 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 13 (5.0%) | 5 (1.8%) | 13 (4.8%) | 18 (3.3%) | 2 (2.6%) | 3 (5.0%) | 3 (4.3%) | 6 (4.7%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 2 (0.8%) | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Endocrine disorders | 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 2 (2.9%) | 3 (2.3%) |
| Hypothyroidism | 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 24 (9.3%) | 30 (10.9%) | 24 (8.9%) | 54 (9.9%) | 6 (7.7%) | 4 (6.7%) | 5 (7.2%) | 9 (7.0%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.4%) | 3 (1.1%) | 4 (0.7%) | 1 (1.3%) | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 4 (1.5%) | 5 (0.9%) | 1 (1.3%) | 0 | 2 (2.9%) | 2 (1.6%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=258<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=275<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=269<br>(100%) | <br>All HD<br>N=544<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=78<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=60<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=69<br>(100%) | <br>All HD<br>N=129<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 (5.0%) | 9 (3.3%) | 6 (2.2%) | 15 (2.8%) | 0 | 3 (5.0%) | 5 (7.2%) | 8 (6.2%) |
| Chest pain | 胸痛 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Fatigue | 疲労 | 4 (1.6%) | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 2 (2.9%) | 2 (1.6%) |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 4 (0.7%) | 0 | 0 | 2 (2.9%) | 2 (1.6%) |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9%) | 2 (1.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 52 (20.2%) | 63 (22.9%) | 61 (22.7%) | 124 (22.8%) | 21 (26.9%) | 10 (16.7%) | 16 (23.2%) | 26 (20.2%) |
| Asymptomatic COVID-19 | 無症候性COVID-19 | 3 (1.2%) | 5 (1.8%) | 6 (2.2%) | 11 (2.0%) | 1 (1.3%) | 2 (3.3%) | 2 (2.9%) | 4 (3.1%) |
| COVID-19 | COVID-19 | 6 (2.3%) | 8 (2.9%) | 16 (5.9%) | 24 (4.4%) | 5 (6.4%) | 2 (3.3%) | 5 (7.2%) | 7 (5.4%) |
| Diverticulitis | 憩室炎 | 0 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (1.3%) | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 13 (5.0%) | 10 (3.6%) | 14 (5.2%) | 24 (4.4%) | 2 (2.6%) | 2 (3.3%) | 0 | 2 (1.6%) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 5 (1.9%) | 7 (2.5%) | 9 (3.3%) | 16 (2.9%) | 4 (5.1%) | 0 | 1 (1.4%) | 1 (0.8%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 22 (8.5%) | 13 (4.7%) | 15 (5.6%) | 28 (5.1%) | 3 (3.8%) | 6 (10.0%) | 2 (2.9%) | 8 (6.2%) |
| Contusion | 挫傷 | 2 (0.8%) | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 4 (0.7%) | 1 (1.3%) | 2 (3.3%) | 0 | 2 (1.6%) |
| Fall | 転倒 | 4 (1.6%) | 0 | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 1 (1.3%) | 2 (3.3%) | 0 | 2 (1.6%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 14 (5.4%) | 5 (1.8%) | 10 (3.7%) | 15 (2.8%) | 4 (5.1%) | 3 (5.0%) | 4 (5.8%) | 7 (5.4%) |
| Hyponatraemia | 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 2 (0.4%) | 2 (2.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 30 (11.6%) | 25 (9.1%) | 23 (8.6%) | 48 (8.8%) | 7 (9.0%) | 7 (11.7%) | 7 (10.1%) | 14 (10.9%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 4 (1.6%) | 5 (1.8%) | 5 (1.9%) | 10 (1.8%) | 1 (1.3%) | 2 (3.3%) | 2 (2.9%) | 4 (3.1%) |
| Back pain | 背部痛 | 12 (4.7%) | 10 (3.6%) | 11 (4.1%) | 21 (3.9%) | 3 (3.8%) | 2 (3.3%) | 2 (2.9%) | 4 (3.1%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 2 (0.8%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 3 (0.6%) | 0 | 0 | 2 (2.9%) | 2 (1.6%) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 3 (0.6%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 11 (4.3%) | 10 (3.6%) | 11 (4.1%) | 21 (3.9%) | 5 (6.4%) | 3 (5.0%) | 3 (4.3%) | 6 (4.7%) |
| Basal cell carcinoma | 基底細胞癌 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 3 (0.6%) | 1 (1.3%) | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Squamous cell carcinoma of skin | 皮膚有棘細胞癌 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 17 (6.6%) | 17 (6.2%) | 17 (6.3%) | 34 (6.3%) | 4 (5.1%) | 6 (10.0%) | 4 (5.8%) | 10 (7.8%) |
| Headache | 頭痛 | 6 (2.3%) | 4 (1.5%) | 6 (2.2%) | 10 (1.8%) | 0 | 2 (3.3%) | 1 (1.4%) | 3 (2.3%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8 N=258 (100%) | <br>HDq12 N=275 (100%) | <br>HDq16 N=269 (100%) | <br>All HD N=544 (100%) | Bilateral treatment<br>2q8 N=78 (100%) | <br>HDq12 N=60 (100%) | <br>HDq16 N=69 (100%) | <br>All HD N=129 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 2 (0.8%) | 3 (1.1%) | 3 (1.1%) | 6 (1.1%) | 0 | 1 (1.7%) | 5 (7.2%) | 6 (4.7%) |
| Anxiety | 不安 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 3 (4.3%) | 3 (2.3%) |
| Insomnia | 不眠症 | 0 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 9 (3.5%) | 9 (3.3%) | 6 (2.2%) | 15 (2.8%) | 1 (1.3%) | 3 (5.0%) | 4 (5.8%) | 7 (5.4%) |
| Dermatitis | 皮膚炎 | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 3 (0.6%) | 0 | 2 (3.3%) | 1 (1.4%) | 3 (2.3%) |
| Urticaria | 蕁麻疹 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (1.4%) | 2 (1.6%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 9 (3.5%) | 16 (5.8%) | 11 (4.1%) | 27 (5.0%) | 3 (3.8%) | 6 (10.0%) | 8 (11.6%) | 14 (10.9%) |
| Hypertension | 高血圧 | 6 (2.3%) | 12 (4.4%) | 8 (3.0%) | 20 (3.7%) | 2 (2.6%) | 2 (3.3%) | 5 (7.2%) | 7 (5.4%) |
| Hypotension | 低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3%) | 1 (1.4%) | 3 (2.3%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.1/7

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目において、両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.A.2-87 に示す。片眼投与集団及び両眼投与集団別のすべての眼以外の TEAE は、PH-42736/Table 3.3.1.1/7 を参照のこと。

眼以外の TEAE の発現割合は、片眼投与集団の本剤群（58.3%）よりも、両眼投与集団の本剤群（68.4%）の方が高かった。2q8 群における眼以外の TEAE の発現割合は、片眼投与集団と両眼投与集団で同様であった。

両眼投与集団と片眼投与集団の TEAE の発現割合に差がみられるが、両眼投与集団の安全性データを評価したところ、臨床的に意味のある変化がみられるような傾向はみられなかった。報告された TEAE は、nAMD の治療を受けた高齢患者集団でみられる TEAE と一致していた。両眼投与集団の眼以外の TEAE から臨床的に意味のある変化の傾向は認められなかった。更に、発現割合と曝露期間で調整した発現率に基づき、上述の「追加の安全性に関する事象」を評価したところ、片眼投与集団と両眼投与集団の間で臨床的に意味のある差はみられなかった（PH-42736/Table 3.3.1.1/1～3.3.1.1/69、Table 3.3.1.2/1～3.3.1.1/69）。

表 2.7.4.A.2-87 両眼投与集団の 2q8 群又は本剤群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=255<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=273<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=264<br>(100%) | <br>All HD<br>N=537<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=81<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=62<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=74<br>(100%) | <br>All HD<br>N=136<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such event | | 154 (60.4%) | 159 (58.2%) | 154 (58.3%) | 313 (58.3%) | 47 (58.0%) | 40 (64.5%) | 53 (71.6%) | 93 (68.4%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 4 (1.6%) | 1 (0.4%) | 2 (0.8%) | 3 (0.6%) | 2 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Anaemia | 貧血 | 3 (1.2%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 2 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 15 (5.9%) | 5 (1.8%) | 17 (6.4%) | 22 (4.1%) | 1 (1.2%) | 5 (8.1%) | 3 (4.1%) | 8 (5.9%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 0 | 0 | 3 (1.1%) | 3 (0.6%) | 0 | 2 (3.2%) | 0 | 2 (1.5%) |
| Arrhythmia | 不整脈 | 3 (1.2%) | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 6 (2.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.8%) | 3 (0.6%) | 1 (1.2%) | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Cardiac failure congestive | うっ血性心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.2%) | 0 | 2 (1.5%) |
| Endocrine disorders | 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.6%) | 2 (2.7%) | 3 (2.2%) |
| Hypothyroidism | 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 27 (10.6%) | 35 (12.8%) | 28 (10.6%) | 63 (11.7%) | 6 (7.4%) | 6 (9.7%) | 10 (13.5%) | 16 (11.8%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (0.7%) | 3 (1.1%) | 5 (0.9%) | 1 (1.2%) | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Nausea | 悪心 | 5 (2.0%) | 4 (1.5%) | 6 (2.3%) | 10 (1.9%) | 0 | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 3 (1.1%) | 4 (0.7%) | 1 (1.2%) | 0 | 3 (4.1%) | 3 (2.2%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 (6.3%) | 12 (4.4%) | 6 (2.3%) | 18 (3.4%) | 0 | 4 (6.5%) | 5 (6.8%) | 9 (6.6%) |
| Chest pain | 胸痛 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) | 0 | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Fatigue | 疲労 | 4 (1.6%) | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Hepatobiliary disorders | 肝胆道系障害 | 3 (1.2%) | 3 (1.1%) | 0 | 3 (0.6%) | 1 (1.2%) | 2 (3.2%) | 1 (1.4%) | 3 (2.2%) |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.2%) | 0 | 2 (1.5%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 1 (0.4%) | 3 (1.1%) | 2 (0.8%) | 5 (0.9%) | 1 (1.2%) | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.2%) | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 68 (26.7%) | 75 (27.5%) | 80 (30.3%) | 155 (28.9%) | 25 (30.9%) | 14 (22.6%) | 26 (35.1%) | 40 (29.4%) |
| Asymptomatic COVID-19 | 無症候性COVID-19 | 5 (2.0%) | 6 (2.2%) | 7 (2.7%) | 13 (2.4%) | 1 (1.2%) | 2 (3.2%) | 4 (5.4%) | 6 (4.4%) |
| COVID-19 | COVID-19 | 9 (3.5%) | 16 (5.9%) | 21 (8.0%) | 37 (6.9%) | 7 (8.6%) | 3 (4.8%) | 10 (13.5%) | 13 (9.6%) |
| Diverticulitis | 憩室炎 | 0 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.4%) | 1 (1.2%) | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Herpes zoster | 帯状疱疹 | 4 (1.6%) | 1 (0.4%) | 2 (0.8%) | 3 (0.6%) | 0 | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 14 (5.5%) | 11 (4.0%) | 20 (7.6%) | 31 (5.8%) | 2 (2.5%) | 3 (4.8%) | 1 (1.4%) | 4 (2.9%) |
| Pneumonia | 肺炎 | 4 (1.6%) | 4 (1.5%) | 2 (0.8%) | 6 (1.1%) | 1 (1.2%) | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 8 (3.1%) | 7 (2.6%) | 11 (4.2%) | 18 (3.4%) | 4 (4.9%) | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=255<br>(100%) | Unilateral treatment<br>HDq12<br>N=273<br>(100%) | Unilateral treatment<br>HDq16<br>N=264<br>(100%) | Unilateral treatment<br>All HD<br>N=537<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=81<br>(100%) | Bilateral treatment<br>HDq12<br>N=62<br>(100%) | Bilateral treatment<br>HDq16<br>N=74<br>(100%) | Bilateral treatment<br>All HD<br>N=136<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Viral infection | ウイルス感染 | 0 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.4%) | 0 | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 27 (10.6%) | 15 (5.5%) | 21 (8.0%) | 36 (6.7%) | 5 (6.2%) | 7 (11.3%) | 4 (5.4%) | 11 (8.1%) |
| Contusion | 挫傷 | 3 (1.2%) | 2 (0.7%) | 2 (0.8%) | 4 (0.7%) | 1 (1.2%) | 2 (3.2%) | 0 | 2 (1.5%) |
| Fall | 転倒 | 7 (2.7%) | 1 (0.4%) | 2 (0.8%) | 3 (0.6%) | 1 (1.2%) | 2 (3.2%) | 2 (2.7%) | 4 (2.9%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 16 (6.3%) | 5 (1.8%) | 13 (4.9%) | 18 (3.4%) | 5 (6.2%) | 4 (6.5%) | 4 (5.4%) | 8 (5.9%) |
| Gout | 痛風 | 2 (0.8%) | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 2 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Hyponatraemia | 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 2 (0.8%) | 2 (0.4%) | 2 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 32 (12.5%) | 33 (12.1%) | 30 (11.4%) | 63 (11.7%) | 11 (13.6%) | 8 (12.9%) | 8 (10.8%) | 16 (11.8%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 4 (1.6%) | 8 (2.9%) | 5 (1.9%) | 13 (2.4%) | 1 (1.2%) | 2 (3.2%) | 2 (2.7%) | 4 (2.9%) |
| Back pain | 背部痛 | 14 (5.5%) | 12 (4.4%) | 12 (4.5%) | 24 (4.5%) | 4 (4.9%) | 3 (4.8%) | 2 (2.7%) | 5 (3.7%) |
| Neck pain | 頚部痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.5%) | 0 | 1 (1.4%) | 1 (0.7%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 3 (1.2%) | 3 (1.1%) | 3 (1.1%) | 6 (1.1%) | 1 (1.2%) | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 3 (0.6%) | 0 | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 13 (5.1%) | 12 (4.4%) | 14 (5.3%) | 26 (4.8%) | 5 (6.2%) | 3 (4.8%) | 3 (4.1%) | 6 (4.4%) |
| Basal cell carcinoma | 基底細胞癌 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.8%) | 3 (0.6%) | 1 (1.2%) | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 19 (7.5%) | 21 (7.7%) | 19 (7.2%) | 40 (7.4%) | 6 (7.4%) | 6 (9.7%) | 4 (5.4%) | 10 (7.4%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 5 (2.0%) | 1 (0.4%) | 3 (1.1%) | 4 (0.7%) | 2 (2.5%) | 0 | 1 (1.4%) | 1 (0.7%) |
| Headache | 頭痛 | 6 (2.4%) | 5 (1.8%) | 6 (2.3%) | 11 (2.0%) | 1 (1.2%) | 2 (3.2%) | 1 (1.4%) | 3 (2.2%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 2 (0.8%) | 3 (1.1%) | 3 (1.1%) | 6 (1.1%) | 0 | 1 (1.6%) | 6 (8.1%) | 7 (5.1%) |
| Anxiety | 不安 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 3 (4.1%) | 3 (2.2%) |
| Depression | うつ病 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.8%) | 3 (0.6%) | 0 | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Insomnia | 不眠症 | 0 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Reproductive system and breast disorders | 生殖系および乳房障害 | 4 (1.6%) | 4 (1.5%) | 5 (1.9%) | 9 (1.7%) | 2 (2.5%) | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Benign prostatic hyperplasia | 良性前立腺肥大症 | 3 (1.2%) | 2 (0.7%) | 4 (1.5%) | 6 (1.1%) | 0 | 0 | 2 (2.7%) | 2 (1.5%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 11 (4.3%) | 11 (4.0%) | 11 (4.2%) | 22 (4.1%) | 1 (1.2%) | 3 (4.8%) | 4 (5.4%) | 7 (5.1%) |
| Dermatitis | 皮膚炎 | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 3 (0.6%) | 0 | 2 (3.2%) | 1 (1.4%) | 3 (2.2%) |
| Urticaria | 蕁麻疹 | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.4%) | 0 | 1 (1.6%) | 1 (1.4%) | 2 (1.5%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 14 (5.5%) | 23 (8.4%) | 14 (5.3%) | 37 (6.9%) | 4 (4.9%) | 6 (9.7%) | 10 (13.5%) | 16 (11.8%) |
| Hypertension | 高血圧 | 9 (3.5%) | 17 (6.2%) | 11 (4.2%) | 28 (5.2%) | 3 (3.7%) | 2 (3.2%) | 7 (9.5%) | 9 (6.6%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=255<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=273<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=264<br>(100%) | <br>All HD<br>N=537<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=81<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=62<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=74<br>(100%) | <br>All HD<br>N=136<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hypotension | 低血圧 | 1<br>(0.4%) | 1<br>(0.4%) | 0 | 1<br>(0.2%) | 0 | 2<br>(3.2%) | 1<br>(1.4%) | 3<br>(2.2%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.1/7

## 日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団において、治験対象眼の TEAE を片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.A.2-88 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は表 2.7.4.A.1-15 を参照のこと。

日本人集団において、片側投与集団では 2q8 群 30 例、本剤群 60 例、両眼投与集団では 2q8 群 3 例、本剤群 4 例であった。

日本人集団では、両眼投与を受けた被験者は少なく、両眼投与集団の本剤群で治験対象眼に眼の TEAE を発現した被験者はいなかった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与を受けた 2q8 群と本剤群の間で差はなかった。

表 2.7.4.A.2-88 治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=30<br>(100%) | <br>All HD<br>N=60<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=3<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=1<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=3<br>(100%) | <br>All HD<br>N=4<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 10<br>(33.3%) | 11<br>(36.7%) | 10<br>(33.3%) | 21<br>(35.0%) | 3<br>(100.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorders | 眼障害 | 8<br>(26.7%) | 10<br>(33.3%) | 5<br>(16.7%) | 15<br>(25.0%) | 1<br>(33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blepharitis | 眼瞼炎 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(3.3%) | 2<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1<br>(3.3%) | 3<br>(10.0%) | 1<br>(3.3%) | 4<br>(6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctival hyperaemia | 結膜充血 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Detachment of retinal pigment epithelium | 網膜色素上皮剥離 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dry eye | ドライアイ | 2<br>(6.7%) | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=30<br>(100%) | <br>All HD<br>N=60<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=3<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=1<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=3<br>(100%) | <br>All HD<br>N=4<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1 (3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 1 (3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 1 (3.3%) | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 3 (10.0%) | 2 (6.7%) | 1 (3.3%) | 3 (5.0%) | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 1 (3.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 1 (3.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Foreign body in eye | 眼内異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Post procedural inflammation | 処置後炎症 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (3.3%) | 0 | 4 (13.3%) | 4 (6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (3.3%) | 0 | 4 (13.3%) | 4 (6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.1/1

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目の治験対象眼の TEAE を片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.A.2-89 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は表 2.7.4.A.1-16 を参照のこと。

日本人集団において、片側投与集団では 2q8 群 30 例、本剤群 60 例、両眼投与集団では 2q8 群 3 例、本剤群 4 例であった。

日本人集団では、両眼投与を受けた被験者は少なく、両眼投与集団の本剤群で治験対象眼に眼の TEAE を発現した被験者はいなかった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与を受けた 2q8 群と本剤群の間で差はなかった。

## 表 2.7.4.A.2-89 治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment | | | | Bilateral treatment | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2q8<br>N=30<br>(100%) | HDq12<br>N=30<br>(100%) | HDq16<br>N=30<br>(100%) | All HD<br>N=60<br>(100%) | 2q8<br>N=3<br>(100%) | HDq12<br>N=1<br>(100%) | HDq16<br>N=3<br>(100%) | All HD<br>N=4<br>(100%) |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 12<br>(40.0%) | 11<br>(36.7%) | 13<br>(43.3%) | 24<br>(40.0%) | 3<br>(100.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorders | 眼障害 | 10<br>(33.3%) | 10<br>(33.3%) | 7<br>(23.3%) | 17<br>(28.3%) | 1<br>(33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Age-related macular degeneration | 加齢黄斑変性 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Angle closure glaucoma | 閉塞隅角緑内障 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blepharitis | 眼瞼炎 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(3.3%) | 2<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1<br>(3.3%) | 3<br>(10.0%) | 2<br>(6.7%) | 5<br>(8.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctival hyperaemia | 結膜充血 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dacryostenosis acquired | 後天性涙道狭窄 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Detachment of retinal pigment epithelium | 網膜色素上皮剥離 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dry eye | ドライアイ | 4<br>(13.3%) | 1<br>(3.3%) | 1<br>(3.3%) | 2<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Glaucoma | 緑内障 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Keratitis | 角膜炎 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(3.3%) | 1<br>(3.3%) | 2<br>(3.3%) | 1<br>(33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 3<br>(10.0%) | 2<br>(6.7%) | 1<br>(3.3%) | 3<br>(5.0%) | 1<br>(33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 1<br>(3.3%) | 0 | 1<br>(1.7%) | 1<br>(33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 2<br>(6.7%) | 2<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unevaluable event | 評価不能の事象 | 0 | 0 | 1<br>(3.3%) | 1<br>(1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 1<br>(33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 1<br>(3.3%) | 0 | 0 | 0 | 1<br>(33.3%) | 0 | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=30<br>(100%) | <br>All HD<br>N=60<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=3<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=1<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=3<br>(100%) | <br>All HD<br>N=4<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Foreign body in eye | 眼内異物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Post procedural inflammation | 処置後炎症 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (3.3%) | 0 | 4 (13.3%) | 4 (6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (3.3%) | 0 | 4 (13.3%) | 4 (6.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.1/1

### 眼以外の TEAE

PULSAR 試験の日本人集団において、両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.A.2-90 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、片眼投与集団の本剤群（65.0%）よりも、両眼投与集団の本剤群（75.0%）の方が高かった。2q8 群における眼以外の TEAE の発現割合も、片眼投与集団（50.5%）よりも両眼投与集団（100.0%）の方が高かった。

**表 2.7.4.A.2-90 両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=30<br>(100%) | <br>All HD<br>N=60<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=3<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=1<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=3<br>(100%) | <br>All HD<br>N=4<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 15 (50.0%) | 22 (73.3%) | 17 (56.7%) | 39 (65.0%) | 3 (100.0%) | 1 (100.0%) | 2 (66.7%) | 3 (75.0%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 5 (16.7%) | 9 (30.0%) | 4 (13.3%) | 13 (21.7%) | 1 (33.3%) | 1 (100.0%) | 2 (66.7%) | 3 (75.0%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (3.3%) | 2 (3.3%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Gingival disorder | 歯肉障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Mechanical ileus | 機械的イレウス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 1 (25.0%) |
| Periodontal disease | 歯周病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (66.7%) | 2 (50.0%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (10.0%) | 5 (16.7%) | 0 | 5 (8.3%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=30<br>(100%) | <br>All HD<br>N=60<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=3<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=1<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=3<br>(100%) | <br>All HD<br>N=4<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (10.0%) | 6 (20.0%) | 4 (13.3%) | 10 (16.7%) | 2 (66.7%) | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Arthritis | 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Musculoskeletal stiffness | 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Rotator cuff syndrome | 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Synovial cyst | 滑液嚢腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 0 | 2 (6.7%) | 0 | 2 (3.3%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Insomnia | 不眠症 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.3%) | 5 (16.7%) | 2 (6.7%) | 7 (11.7%) | 0 | 0 | 2 (66.7%) | 2 (50.0%) |
| Dermatitis contact | 接触皮膚炎 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (3.3%) | 2 (3.3%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Eczema | 湿疹 | 1 (3.3%) | 2 (6.7%) | 1 (3.3%) | 3 (5.0%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.1/7

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の日本人集団において、60 週目に両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.A.2-91 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、片眼投与集団の本剤群（68.3%）よりも、両眼投与集団の本剤群（75.0%）の方が高かった。2q8 群における眼以外の TEAE の発現割合も、片眼投与集団（56.7%）よりも両眼投与集団（100.0%）の方が高かった。

**表 2.7.4.A.2-91 両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PULSAR 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=30<br>(100%) | <br>All HD<br>N=60<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=3<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=1<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=3<br>(100%) | <br>All HD<br>N=4<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 17 (56.7%) | 22 (73.3%) | 19 (63.3%) | 41 (68.3%) | 3 (100.0%) | 1 (100.0%) | 2 (66.7%) | 3 (75.0%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 5 (16.7%) | 10 (33.3%) | 4 (13.3%) | 14 (23.3%) | 1 (33.3%) | 1 (100.0%) | 2 (66.7%) | 3 (75.0%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (3.3%) | 2 (3.3%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Gingival disorder | 歯肉障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Mechanical ileus | 機械的イレウス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0%) | 0 | 1 (25.0%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=30<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=30<br>(100%) | <br>All HD<br>N=60<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=3<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=1<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=3<br>(100%) | <br>All HD<br>N=4<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Periodontal disease | 歯周病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (66.7%) | 2 (50.0%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (10.0%) | 5 (16.7%) | 0 | 5 (8.3%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (13.3%) | 7 (23.3%) | 5 (16.7%) | 12 (20.0%) | 2 (66.7%) | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Arthritis | 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Musculoskeletal stiffness | 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 0 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Rotator cuff syndrome | 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Synovial cyst | 滑液嚢腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 0 | 2 (6.7%) | 1 (3.3%) | 3 (5.0%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Insomnia | 不眠症 | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.3%) | 5 (16.7%) | 3 (10.0%) | 8 (13.3%) | 0 | 0 | 2 (66.7%) | 2 (50.0%) |
| Dermatitis contact | 接触皮膚炎 | 0 | 1 (3.3%) | 1 (3.3%) | 2 (3.3%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |
| Eczema | 湿疹 | 1 (3.3%) | 2 (6.7%) | 2 (6.7%) | 4 (6.7%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) |

HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants in a group, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.1/7

## 2.7.4.A.2.1.6.12.2 CANDELA 試験

CANDELA 試験において、片眼投与集団の例数は IAI 群 42 例、HD 群 42 例、両眼投与集団では IAI 群 11 例、HD 群 11 例であった（PH-42761/Table 3.1/12）。両眼投与を必要とした被験者は、一般的に高齢で、眼疾患及び全身性疾患（高血圧及び腎障害など）がより進行した段階であった。HD 群では、両眼投与集団の 72.7%が 75 歳以上であったが、片眼投与集団では 75 歳以上の割合は 61.9%であった。僚眼における nAMD の病歴は、両眼投与集団の HD 群の 54.5%、片眼投与集団の HD 群の 7.1%に報告された。HD 群で高血圧及び中等度又は高度の腎障害の病歴のある被験者の割合は、片眼投与集団よりも両眼投与集団の方が高かった（高血圧：両眼投与集団 81.8%、片眼投与集団 40.5%、中等度又は高度の腎障害：両眼投与集団 18.2%、片眼投与集団 4.8%）。

CANDELA 試験において、僚眼への投与は、IAI 群及び HD 群のいずれの群においても 11 例であり（2.7.4.A.1.2.2.2）、各群の例数が少ないため、片眼投与集団と両眼投与集団の差異について、明確な結論を出すことは困難である。片眼投与集団と両眼投与集団別の治験対象眼の TEAE は PH-42761/Table 3.3.1.1/2 を、眼以外の TEAE は PH-42761/Table 3.3.1.1/8 を参照のこと。

### 2.7.4.A.2.2　個別有害事象の文書による説明

PULSAR 試験において、死亡、重篤な TEAE、治験薬投与下の APTC 基準で定義された事象又は試験中止に至った TEAE を発現した被験者の叙述は、PH-42588/Section 15 及び PH-42589/Section 15 を参照のこと。

CANDELA 試験において、死亡、重篤な TEAE 又は予測できない重篤副作用の被験者の叙述は、R-14236/Section 8 を参照のこと。

### 2.7.4.A.3　臨床検査値の評価

#### 2.7.4.A.3.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験において、ベースラインから 48 週目までの血液学的又は血液生化学検査値の変化量（平均値又は中央値）に臨床的に意味のある所見はなく、群間で差は認められなかった（PH-42589/Table 14.3.4/3～14.3.4/85）。なお、60 週目の臨床検査値の評価は行っていない。

ほとんどの尿検査値について、ベースラインから 48 週目までの変化量（平均値及び中央値）はごくわずかで、特に尿蛋白とクレアチニンでは数値的に高い標準偏差と大きな個別の範囲を示した（PH-42589/Table 14.3.4/86～14.3.4/95）。結果として、尿蛋白/クレアチニン比はベースラインから 48 週目までの高い平均値増加（2q8 群及び HDq12 群）と平均値減少（HDq16 群）を示したが、中央値の変化はわずかであった（PH-42589/Table 14.3.4/95）。

<u>日本人集団</u>

PULSAR 試験の日本人集団において、ベースラインから 48 週目までの血液学的又は血液生化学検査値の変化に臨床的に意味のある所見はなく、群間で差は認められなかった（20968_JP_48wk/Table 14.3.4/3～14.3.4/85）。

ほとんどの尿検査値について、ベースラインから 48 週目までの変化量（平均値及び中央値）はごくわずかで、特に尿蛋白とクレアチニンでは数値的に高い標準偏差と大きな個別の範囲を示した（20968_JP_48wk/Table 14.3.4/86～14.3.4/95）。いずれの群においても、尿蛋白/クレアチニン比はベースラインから 48 週目までの平均値が低下した（20968_JP_48wk/Table 14.3.4/95）。

#### 2.7.4.A.3.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験では、いずれの群においても尿蛋白/クレアチニン比を含む血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のいずれのパラメータについても、ベースラインからの変化量（平均値又は中央値）に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（R-14236/Table 14.03.02/1-1.a～14.03.02/1-11.3.a）。

### 2.7.4.A.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン又は心電図に、臨床上問題となるような変化はみられなかった。眼圧測定結果は 2.7.4.A.2.1.6.2 を、血圧測定結果は 2.7.4.A.2.1.6.9 を参照のこと。

### 60 週目の結果

PULSAR 試験の 60 週目においても、バイタルサイン又は心電図に、臨床上問題となるような変化はみられなかった。眼圧測定結果は 2.7.4.A.2.1.6.2 を、血圧測定結果は 2.7.4.A.2.1.6.9 を参照のこと。

## 2.7.4.A.5　免疫原性

nAMD 患者における免疫原性の評価は PULSAR 試験で実施した。ADA 及び NAb 測定用の血清検体はスクリーニングと 48 週目の来院時に採取した。ADA 及び NAb の発現状況を表 2.7.4.A.5-1 に示す。

PULSAR 試験の ADA 解析対象集団（AAS）の 833 例のうち、48 週目までの治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 4/273 例（1.5%）、HDq12 群で 11/283 例（3.9%）、HDq16 群で 9/277 例（3.2%）であった。いずれも最大力価は低かった（1,000 未満）。ベースラインで ADA 陽性が認められた被験者のうち、治験薬の投与後に力価の増加が認められた被験者はいなかった。ADA 陽性を示した検体のいずれからも NAb 活性は認められなかった（PH-42588/Table 14.3.7/23、14.3.7/24）。

治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の全身性の安全性プロファイルについては、眼内炎症、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反応について評価した。ADA 陽性が認められた被験者のうち 1 例（日本人患者）に非重篤の虹彩炎が報告された。当該事象の重症度は軽度で、回復した。ADA 陽性が認められた被験者において、他の免疫原性反応は報告されなかった。全体として、治験薬投与下において安全性プロファイルに影響を及ぼすような免疫原性反応は認められなかった（PH-42588/Listing 16.2.7/3、16.2.8.1/5）。

表 2.7.4.A.5-1　ADA 及び NAb の発現状況（PULSAR 試験、48 週、AAS）

| Category | 2q8 N=273 (100%) | HDq12 N=283 (100%) | HDq16 N=277 (100%) | All HD N=560 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| ADA analysis set | 273 (100%) | 283 (100%) | 277 (100%) | 560 (100%) |
| Negative [a] | 262 (96.0%) | 263 (92.9%) | 263 (94.9%) | 526 (93.9%) |
| Pre-existing immunoreactivity [b] | 7 (2.6%) | 8 (2.8%) | 4 (1.5%) | 12 (2.1%) |
| Treatment-boosted [c] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Treatment-emergent positive [d] | 4 (1.5%) | 11 (3.9%) | 9 (3.2%) | 20 (3.6%) |
| Missing | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.4%) |
| Persistent | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Indeterminate | 4 (1.5%) | 11 (3.9%) | 9 (3.2%) | 20 (3.6%) |
| Transient | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TE and 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 analysis set | 273 (100%) | 282 (100%) | 277 (100%) | 559 (100%) |
| NAb positive | 0 | 0 | 0 | 0 |

AAS = ADA analysis set, ADA = anti-drug antibody, HD = high dose, NAb = neutralizing anti-drug antibody, TB = treatment-boosted, TE = treatment-emergent
See Definitions of terms for treatment arms description.
(a) ADA negative: negative response in the ADA assay at all time points and those that exhibited a pre-existing response as defined in (b), regardless of any missing samples.
(b) Pre-existing immunoreactivity: either a positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative OR a positive response at baseline with all post first dose ADA responses less than 4-fold of baseline titer level
(c) Treatment-boosted ADA response: positive response post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer level, when baseline results were positive.

(d) Treatment-emergent positive: ADA positive response post first dose when baseline results were negative or missing.
Note: Percentages are based on ADA analysis set.
Source: PH-42588/Table 14.3.7/22~14.3.7/24, Errata list 2

日本人集団

PULSAR 試験の日本人集団における ADA 及び NAb の発現状況を表 2.7.4.A.5-2 に示す。

日本人集団の ADA 解析対象集団の 95 例のうち、48 週目までの治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 1/32 例（3.1%）、HDq12 群で 2/31 例（6.5%）、HDq16 群で 1/32 例（3.1%）であった。いずれも最大力価は低かった（1,000 未満）。ADA 陽性を示した検体のいずれからも NAb 活性は認められなかった（PH-42588/Table 14.3.7/23、14.3.7/24）。

表 2.7.4.A.5-2 ADA 及び NAb の発現状況（PULSAR 試験、48 週、日本人集団、AAS）

| Category | 2q8 N=32 (100%) | HDq12 N=31 (100%) | HDq16 N=32 (100%) | All HD N=63 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| ADA analysis set | 32 (100%) | 31 (100%) | 32 (100%) | 63 (100%) |
| Negative [a] | 31 (96.9%) | 27 (87.1%) | 30 (93.8%) | 57 (90.5%) |
| Pre-existing immunoreactivity [b] | 0 | 2 (6.5%) | 1 (3.1%) | 3 (4.8%) |
| Treatment-boosted [c] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Treatment-emergent positive [d] | 1 (3.1%) | 2 (6.5%) | 1 (3.1%) | 3 (4.8%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Persistent | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Indeterminate | 1 (3.1%) | 2 (6.5%) | 1 (3.1%) | 3 (4.8%) |
| Transient | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TE and TB Maximum Titer Category | | | | |
| Low (< 1,000) | 1 (3.1%) | 2 (6.5%) | 1 (3.1%) | 3 (4.8%) |
| Moderate (1,000 to10,000) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| High (> 10,000) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NAb analysis set | 32 (100%) | 31 (100%) | 32 (100%) | 63 (100%) |
| NAb positive | 0 | 0 | 0 | 0 |

AAS = ADA analysis set, ADA = anti-drug antibody, HD = high dose, NAb = neutralizing anti-drug antibody, TB = treatment-boosted, TE = treatment-emergent
See Definitions of terms for treatment arms description.
(a) ADA negative: negative response in the ADA assay at all time points and those that exhibited a pre-existing response as defined in (b), regardless of any missing samples.
(b) Pre-existing immunoreactivity: either a positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative OR a positive response at baseline with all post first dose ADA responses less than 4-fold of baseline titer levels.
(c) Treatment-boosted ADA response: positive response post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer level, when baseline results were positive.
(d) Treatment-emergent positive: ADA positive response post first dose when baseline results were negative or missing.
Note: Percentages are based on ADA analysis set.
Source: 20968_JP_60wk/Table 14.3.7/22~14.3.7/24, PH-42588/Errata list 2

## 2.7.4.A.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.A.6.1　内因性要因

#### 2.7.4.A.6.1.1　PULSAR 試験

PULSAR 試験において、年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 80 歳未満、80 歳以上 85 歳未満、85 歳以上）、性別、人種（白人、アジア人）、民族、高血圧、脳血管疾患、虚血性心疾患、腎機能障害及び肝機能障害の病歴、及び地域（日本、その他の地域）の部分集団について、安全性を評価した。

全体として、眼及び眼以外の TEAE の群間比較の結果は、SAF 全体の結果と同様であり、群間で臨床的に意味のある差を示唆するものではなかった。ほとんどの部分集団において、これらの差は HDq12 群と HDq16 群で一貫してみられるものではなく、このことから 2q8 群と本剤群との差はより小さくなった（PH-42588/Table　14.3.1/23～14.3.1/42、PH-42589/Table　14.3.1/23～14.3.1/42）。

#### 2.7.4.A.6.1.2　CANDELA 試験

CANDELA 試験では被験者数が少なかったため、部分集団解析は実施しなかった。

### 2.7.4.A.6.2　外因性要因

注目すべき外因性要因については、2.7.4.A.2.1.6.12 の両眼投与の項を参照のこと。

### 2.7.4.A.6.3　薬物相互作用

本剤を用いた薬物相互作用に関する試験は行わなかった。

### 2.7.4.A.6.4　妊娠及び授乳時の使用

本剤を用いた試験において、妊娠は報告されなかった。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤の初回投与前、投与期間中及び最終の硝子体内投与後少なくとも 4 ヵ月間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。授乳婦には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

### 2.7.4.A.6.5　過量投与

有害事象の集計（PT「過量投与」）、治験実施計画書からの逸脱、ならびに治験薬曝露に関する情報を検討した。本剤を用いた臨床試験において、治療対象眼に治験薬の過量投与を受けた被験者はいなかった。

### 2.7.4.A.6.6　薬物乱用

本剤は、被験者自身による投与を目的とした処方は行われず、十分な知識と経験を有する医師により投与されるため、薬物乱用につながる可能性は低いと考えられる。また、アフリベルセプトは血液脳関門を通過するには複合体のサイズが大きく、薬物乱用に伴う中枢神経を介した作用が生じる可能性は低いと考えられる。

### 2.7.4.A.6.7　　離脱症状及び反跳現象

本剤の投与中止後に、反跳現象が生じる可能性を示す証拠は得られていない。ただし、投与中止により基礎疾患が進行し、視力障害が起こる可能性がある。

### 2.7.4.A.6.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の硝子体内投与後、また関連する眼科的検査の後、一時的に視力障害を起こすことがあるので、視覚機能が十分回復するまでは自動車の運転や機械の操作を行うべきではない。同様に、本剤の投与により視力が向上した場合、患者は視覚機能が十分回復するまでは注意を払い続ける必要がある。

## 2.7.4.A.7　　市販後データ

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

## 参考文献一覧

1) Duan Y et al., Ophthalmology. 2007:114:732-737

2) Ikram MK et al., Stroke. 2012:43:1681-1683

## 2.7.4.B　臨床的安全性（糖尿病黄斑浮腫）の目次

略語一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 4
2.7.4.B.1 医薬品への曝露 ..... 5
2.7.4.B.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 5
2.7.4.B.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 ..... 5
2.7.4.B.1.1.2　安全性評価計画 ..... 6
2.7.4.B.1.1.3　投与スケジュール、用法用量変更 ..... 6
2.7.4.B.1.2　全般的な曝露状況 ..... 7
2.7.4.B.1.2.1　被験者の内訳 ..... 7
2.7.4.B.1.2.2　曝露状況 ..... 9
2.7.4.B.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 14
2.7.4.B.1.3.1　人口統計学的特性 ..... 14
2.7.4.B.1.3.2　ベースラインの疾患特性 ..... 19
2.7.4.B.1.3.3　病歴 ..... 22
2.7.4.B.1.3.4　前治療歴 ..... 25
2.7.4.B.1.3.5　併用薬 ..... 26
2.7.4.B.2 有害事象 ..... 26
2.7.4.B.2.1　有害事象の解析 ..... 26
2.7.4.B.2.1.1　有害事象の要約 ..... 26
2.7.4.B.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 ..... 31
2.7.4.B.2.1.3　死亡 ..... 48
2.7.4.B.2.1.4　その他の重篤な有害事象 ..... 50
2.7.4.B.2.1.5　その他の重要な有害事象 ..... 56
2.7.4.B.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 57
2.7.4.B.2.2　個別有害事象の文書による説明 ..... 100
2.7.4.B.3 臨床検査値の評価 ..... 100
2.7.4.B.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 100
2.7.4.B.5 免疫原性 ..... 100
2.7.4.B.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 102
2.7.4.B.6.1　内因性要因 ..... 102
2.7.4.B.6.2　外因性要因 ..... 102
2.7.4.B.6.3　薬物相互作用 ..... 103
2.7.4.B.6.4　妊娠及び授乳時の使用 ..... 103
2.7.4.B.6.5　過量投与 ..... 103

2.7.4.B.6.6　薬物乱用 . . . . . 103
2.7.4.B.6.7　離脱症状及び反跳現象 . . . . . 103
2.7.4.B.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 . . . . . 103
2.7.4.B.7 市販後データ . . . . . 103
参考文献一覧 . . . . . 103

## 略語一覧

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| AAS | ADA analysis set | 抗薬物抗体解析対象集団 |
| ADA | anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| APTC | Anti-Platelet Trialists' Collaboration | － |
| ATC | Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System | 解剖治療化学分類 |
| BCVA | best corrected visual acuity | 最高矯正視力 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| COVID-19 | Coronavirus Disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CRT | central retinal thickness | 中心網膜厚 |
| DME | diabetic macular edema | 糖尿病黄斑浮腫 |
| DRSS | Diabetic Retinopathy Severity Scale | 糖尿病網膜症重症度スケール |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study | 糖尿病網膜症早期治療研究 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| HD | high dose | 高用量（アフリベルセプト） |
| IWRS | interactive web response system | 自動ウェブ応答システム |
| IVT | intravitreal | 硝子体内 |
| Max | maximum | 最大値 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国際医薬用語集 |
| Min | minimum | 最小値 |
| NAb | neutralizing anti-drug antibody | 中和抗体 |
| 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 |
| PSUR | Periodic Safety Update Report | 定期的安全性最新報告 |
| RMP | risk management plan | 医薬品リスク管理計画 |
| SAF | safety analysis set | 安全性解析対象集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |

| 略語 | 英語名称 | 日本語名称 |
|---|---|---|
| TB | treatment-boosted | 治験薬ブースター投与下 |
| TE | treatment-emergent | 治験薬投与下 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治験薬投与下で発現した有害事象 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor | 血管内皮細胞増殖因子 |

## 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） |

# 2.7.4.B　臨床的安全性（糖尿病黄斑浮腫）

## 2.7.4.B.1　医薬品への曝露

### 2.7.4.B.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.B.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

糖尿病黄斑浮腫（DME）患者における BAY 86-5321/高用量アフリベルセプト（以下、本剤）の安全性は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験である試験 21091（PHOTON 試験）の結果に基づき評価した。

検証試験である PHOTON 試験では、すべての被験者が 48 週目を完了した（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 週目を完了した（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。本申請資料では、主要評価項目を評価する 48 週目まで、及び 60 週目までの成績に基づき、2.7.4 に安全性の結果を示した。

PHOTON 試験の安全性解析対象集団（SAF）658 例のうち 74 例は日本人であることから、日本人及び外国人における安全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安全性成績を 2.7.4 に示す。外国人集団の安全性成績は 5.3.5.1.10 を参照のこと。

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.B.1-1 に、安全性に関する追加解析の一覧を表 2.7.4.B.1-2 に、安全性に関する 60 週目の評価を表 2.7.4.B.1-3 に示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.4.B.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

| 試験番号/<br>試験の相/<br>参照項目/<br>資料区分 | 試験目的 | 試験デザイン<br>/投与期間 | 対象 | 投与例数 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験 21091<br>（PHOTON 試験）<br>国際共同第Ⅱ/Ⅲ相/<br>5.3.5.1.3<br>R-14239/<br>2.7.6.3/<br>評価資料 | 有効性、<br>安全性、<br>薬物動態 | 無作為化、<br>二重遮蔽、<br>実薬対照/<br>96 週 [a] | DME 患者 | HDq12 群 320 例<br>HDq16 群 160 例<br>2q8 群 160 例<br><br>**日本人**：<br>HDq12 群 37 例<br>HDq16 群 17 例<br>2q8 群 20 例 | **HDq12 群**：<br>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]<br><br>**HDq16 群**：<br>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]<br><br>**2q8 群**：<br>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 |

IVT：硝子体内
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 2.7.4.B.1-2　安全性に関する解析（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_J-SAP |
| 5.3.5.1.10 | 21091 J/non-J 解析結果(48wks) | 21091 | 21091_JP_48wk |
| 5.3.5.1.14 | フォーマット通知用解析 SAP | 20968、21086、21091 | J-CTD_SAP |
| 5.3.5.1.15 | フォーマット通知用解析結果（48wks） | 20968、21086、21091 | J-CTD_48wk |
| 5.3.5.1.17 | 21091 PK J/non-J 解析結果（48wks） | 21091 | 21091_PK_JP_48wk |
| 5.3.5.3.1 | Global-IA（48wks）* | 20968、21086、21091 | PH-42761 |
| 5.3.5.3.2 | J/non-J-IA（48wks）* | 20968、21086、21091 | PH_42729 |

SAP：統計解析計画書
*：追加で安全性を評価する事象等の解析

表 2.7.4.B.1-3　安全性に関する 60 週の評価・解析（60 週）

| 添付資料番号 | 名称・内容 | 試験番号 | 略称 |
|---|---|---|---|
| 5.3.5.1.5 | 治験総括報告書（60wks） | 21091 | R-14238 |
| 5.3.5.1.13 | 21091 J/non-J 解析結果(60wks) | 21091 | 21091_JP_60wk |
| 5.3.5.1.16 | フォーマット通知用解析結果（60wks） | 20968、21086、21091 | J-CTD_60wk |
| 5.3.5.3.3 | Global-IA（60wks）* | 20968、21086、21091 | PH-42736 |
| 5.3.5.3.4 | J/non-J-IA（60wks）* | 20968、21086、21091 | PH-42749 |

*：追加で安全性を評価する事象等の解析

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

2.7.4 では併合解析は実施せず、試験ごとに結果を示す。

### 2.7.4.B.1.1.2　安全性評価計画

PHOTON 試験において、本剤の安全性は、SAF を用いて評価した。SAF には、無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者が含まれた。実際に投与された治験薬に基づき、解析を行った。SAF に組み入れられた被験者数は、658 例であった。

安全性評価項目については、2.7.4.A.1.1.2 の PULSAR 試験の記載と共通しているので、そちらを参照のこと。

### 2.7.4.B.1.1.3　投与スケジュール、用法用量変更

PHOTON 試験の投与スケジュール、用法用量変更については、2.7.3.B.1.1.1 を参照のこと。

---

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

2) 1 例の外国人被験者の鼻閉 1 件が、48 週及び 60 週の Dataset に反映されなかった。

## 2.7.4.B.1.2　全般的な曝露状況

### 2.7.4.B.1.2.1　被験者の内訳

PHOTON 試験における被験者の内訳を、表 2.7.4.B.1-4 に示す。

計 970 例をスクリーニングし、そのうち 310 例が不適格となった（R-14239/Table 14.1.1.2）。不適格となった最も多い理由は、「選択・除外基準を満たさない」ことであった。計 660 例を無作為割付けし、そのうち 658 例が治験薬の投与を受けた。いずれの群においても、被験者の大多数は 48 週目の来院を完了した。有害事象のために試験を中止した被験者に関する詳細は、R-14239/Section 5.2.1.4 を参照のこと。

表 2.7.4.B.1-4　被験者の内訳（PHOTON 試験、48 週、無作為割付けされた全被験者）

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=329 (100%) | HDq16 N=164 (100%) | All HD N=493 (100%) | Total N=660 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants who completed Week 48 | 157 (94.0%) | 300 (91.2%) | 156 (95.1%) | 456 (92.5%) | 613 (92.9%) |
| Number of participants 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 participant | 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 participant | 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%) |

HD = high dose
See Definitions of terms for treatment arms description.
Definition of completed Week 48 = did not answer NO to the question “Did the participant complete the study?” on the “Study Completion” form prior to Week 48 visit.
Source: R-14239/Table 14.1.1.3

#### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における被験者の内訳を、表 2.7.4.B.1-5 に示す。

治験薬の投与を受けた 658 例（SAF）のうち、大多数の被験者は 60 週目の来院を完了した。有害事象のために試験を中止した被験者に関する詳細は、R-14238/Section 5.2.1.4 を参照のこと。

表 2.7.4.B.1-5　被験者の内訳（PHOTON 試験、60 週、無作為割付けされた全被験者）

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=329 (100%) | HDq16 N=164 (100%) | All HD N = 493 (100%) | Total N=660 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants who completed Week 60 | 155 (92.8%) | 289 (87.8%) | 152 (92.7%) | 441 (89.5%) | 596 (90.3%) |
| Number of participants 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 participant | 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 participant | 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%) |

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=329 (100%) | HDq16 N=164 (100%) | All HD N = 493 (100%) | Total N=660 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Death | 5 (3.0%) | 9 (2.7%) | 4 (2.4%) | 13 (2.6%) | 18 (2.7%) |

HD = high dose
See Definition of terms for treatment arms description.
Definition of completed Week 60 = did not answer NO to the question “Did the participant complete the study?” on the “Study Completion” form prior to Week 60 visit.
Source: R-14238/Table 14.1.1.3a

日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団における被験者の内訳を、表 2.7.4.B.1-6 に示す。

計 96 例の日本人をスクリーニングし、そのうち 22 例が不適格となった（21091_JP_48wk/Table 14.1.1.2-1）。不適格となった最も多い理由は、「選択・除外基準を満たさない」ことであった。計 74 例を無作為割付けし、その全例が治験薬の投与を受けた。いずれの群においても、被験者の大多数は 48 週目の来院を完了した。有害事象のために試験を中止した日本人はいなかった。

表 2.7.4.B.1-6 被験者の内訳（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、無作為割付けされた全被験者）

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) | Total N=74 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants who completed Week 48 | 20 (100%) | 36 (97.3%) | 16 (94.1%) | 52 (96.3%) | 72 (97.3%) |
| Number of participants 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 participant | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) | 1 (1.4%) |

HD = high dose
See Definitions of terms for treatment arms description.
The percentage is based on the number of participants in each treatment group as denominator.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.1.3-1

60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における被験者の内訳を、表 2.7.4.B.1-7 に示す。

治験薬の投与を受けた 77 例（SAF）のうち、大多数の被験者は 60 週目の来院を完了した。有害事象のために試験を中止した日本人はいなかった。

表 2.7.4.B.1-7 被験者の内訳（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、無作為割付けされた全被験者）

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) | Total N=74 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants who completed Week 60 | 20 (100%) | 36 (97.3%) | 16 (94.1%) | 52 (96.3%) | 72 (97.3%) |
| Number of participants 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 participant | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) | 1 (1.4%) |

HD = high dose
See Definitions of terms for treatment arms description.
The percentage is based on the number of participants in each treatment group as denominator.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.1.1.3a-1

## 2.7.4.B.1.2.2　曝露状況

### 治験対象眼への曝露量

PHOTON 試験における実薬の平均投与回数及び平均投与期間を、表 2.7.4.B.1-8 に示す。

48 週目までの実薬の平均投与回数は、2q8 群で 7.7 回（投与可能回数：8 回）、HDq12 群で 5.7 回（6 回）、HDq16 群で 4.9 回（5 回）であった。

表 2.7.4.B.1-8　治験対象眼における治験薬の曝露量（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections | 1292 | 1875 | 806 | 2681 |
| Total number of sham injections | 580 | 1720 | 1054 | 2774 |
| Number of active injections per participant, n (%) | | | | |
| 1 | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| 2 | 0 | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| 3 | 0 | 11 (3.4%) | 3 (1.8%) | 14 (2.9%) |
| 4 | 2 (1.2%) | 11 (3.4%) | 6 (3.7%) | 17 (3.5%) |
| 5 | 2 (1.2%) | 12 (3.7%) | 146 (89.6%) | 158 (32.2%) |
| 6 | 3 (1.8%) | 273 (83.2%) | 2 (1.2%) | 275 (56.0%) |
| 7 | 10 (6.0%) | 12 (3.7%) | 4 (2.5%) | 16 (3.3%) |
| 8 | 148 (88.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Summary of active injections | | | | |
| N | 167 | 328 | 163 | 491 |
| Mean (SD) | 7.7 (0.98) | 5.7 (0.96) | 4.9 (0.61) | 5.5 (0.93) |
| Median | 8.0 | 6.0 | 5.0 | 6.0 |
| Q1: Q3 | 8.0: 8.0 | 6.0: 6.0 | 5.0: 5.0 | 5.0: 6.0 |
| Min: Max | 1: 8 | 1: 7 | 1: 7 | 1: 7 |
| Treatment duration (weeks) [a] | | | | |
| N | 167 | 328 | 163 | 491 |
| Mean (SD) | 46.71 (6.893) | 45.67 (9.036) | 47.10 (6.002) | 46.14 (8.177) |
| Median | 48.00 | 48.00 | 48.00 | 48.00 |
| Q1: Q3 | 47.90: 48.70 | 47.70: 48.65 | 48.00: 48.60 | 47.90: 48.60 |
| Min: Max | 4.0: 52.1 | 4.0: 64.4 | 4.0: 54.9 | 4.0: 64.4 |

HD = high dose, Q = quartile; Min = minimum; Max = maximum; n = number; SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
[a] Treatment Duration = (Last study treatment [active or sham] date - First study treatment [active or sham] date + 28 days)/7
Study interventions given at Week 48 or beyond were not included in this table. Week 48 visit could occur later than the actual Week 48.
Source: R-14239/Table 14.1.4.1

HDq12 群と HDq16 群の併合群（本剤群）の被験者の大多数は、割り当てられたレジメンを 48 週目まで維持した（R-14239/Table 14.1.4.2）。

HDq12 群において、91.0%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、9.0%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、89.1%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、8.3%の被験者は投与間隔を 12 週に、3.8%の被験者は 8 週に短縮した。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における実薬の平均投与回数及び平均投与期間を、表 2.7.4.B.1-9 に示す。

60 週目までの実薬の平均投与回数は、2q8 群で 9.5 回（投与可能回数：10 回）、HDq12 群で 6.6 回（7 回）、HDq16 群で 5.9 回（6 回）であった。

表 2.7.4.B.1-9　治験対象眼における治験薬の曝露量（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections | 1592 | 2167 | 957 | 3124 |
| Total number of sham injections | 727 | 2264 | 1342 | 3606 |
| Number of active injections per participant, n (%) | | | | |
| 1 | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| 2 | 0 | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| 3 | 0 | 11 (3.4%) | 3 (1.8%) | 14 (2.9%) |
| 4 | 2 (1.2%) | 10 (3.0%) | 2 (1.2%) | 12 (2.4%) |
| 5 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 11 (6.7%) | 16 (3.3%) |
| 6 | 1 (0.6%) | 18 (5.5%) | 138 (84.7%) | 156 (31.8%) |
| 7 | 4 (2.4%) | 256 (78.0%) | 3 (1.8%) | 259 (52.7%) |
| 8 | 6 (3.6%) | 18 (5.5%) | 3 (1.8%) | 21 (4.3%) |
| 9 | 10 (6.0%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| 10 | 140 (83.8%) | 0 | 0 | 0 |
| Summary of active injections | | | | |
| N | 167 | 328 | 163 | 491 |
| Mean (SD) | 9.5 (1.42) | 6.6 (1.26) | 5.9 (0.82) | 6.4 (1.19) |
| Median | 10.0 | 7.0 | 6.0 | 7.0 |
| Q1 : Q3 | 10.0: 10.0 | 7.0: 7.0 | 6.0: 6.0 | 6.0: 7.0 |
| Min : Max | 1: 10 | 1: 9 | 1: 9 | 1: 9 |
| Treatment duration (weeks) [a] | | | | |
| N | 167 | 328 | 163 | 491 |
| Mean (SD) | 57.79 (9.727) | 56.48 (12.524) | 58.45 (8.471) | 57.13 (11.369) |
| Median | 60.00 | 60.00 | 60.10 | 60.00 |
| Q1 : Q3 | 59.90: 60.60 | 59.90: 60.70 | 60.00: 60.60 | 59.90: 60.70 |
| Min : Max | 4.0: 67.0 | 4.0: 75.0 | 4.0: 69.0 | 4.0: 75.0 |

HD = high dose, Q = quartile; Min = minimum; Max = maximum; n = number; SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
[a] Treatment Duration = (Last study treatment [active or sham] date - First study treatment [active or sham] date + 28 days)/7
Study interventions given at Week 60 or beyond were not included in this table. Week 60 visit could occur later than the actual Week 60.
Source: R-14238/Table 14.1.4.1a

本剤群の被験者の大多数は、割り当てられたレジメンを 60 週目まで維持した（R-14238/Table 14.1.4.2a）。

HDq12 群において、90.3%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、9.7%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、85.5%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、7.9%の被験者は投与間隔を 12 週に、6.6%の被験者は 8 週に短縮した。

### 僚眼への曝露量

PHOTON 試験において僚眼への投与は、治験責任（分担）医師の判断により、承認された適応症に対する抗 VEGF 薬（アフリベルセプト 2mg）が可能であった。

PHOTON 試験における僚眼への抗 VEGF 薬の曝露量を、表 2.7.4.B.1-10 に示す。

ベースラインから 48 週目までに僚眼への投与を受けた被験者の割合は 2q8 群で 61.7%、HDq12 群で 61.0%、HDq16 群で 62.0%であり、群間に差はみられなかった。投与回数の平均（標準偏差）は、2q8 群で 6.4 回（3.30 回）、HDq12 群で 5.8 回（3.33 回）、HDq16 群で 6.5 回（3.31 回）であった。

表 2.7.4.B.1-10　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of aflibercept 2 mg injections in fellow eye | 623 | 1032 | 572 | 1604 |
| Number (%) of participants with aflibercept 2 mg injection in fellow eye | 103 (61.7%) | 200 (61.0%) | 101 (62.0%) | 301 (61.3%) |
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 103 | 200 | 101 | 301 |
| Mean (SD) | 6.4 (3.30) | 5.8 (3.33) | 6.5 (3.31) | 6.0 (3.33) |
| Median | 6.0 | 5.0 | 6.0 | 6.0 |
| Q1: Q3 | 4.0: 9.0 | 3.0: 8.0 | 4.0: 9.0 | 3.0: 9.0 |
| Min: Max | 1: 12 | 1: 12 | 1: 12 | 1: 12 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, N = number of participants; SD = standard deviation
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.1.4.6

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における僚眼への抗 VEGF 薬の曝露量を、表 2.7.4.B.1-11 に示す。

ベースラインから 60 週目までに僚眼への投与を受けた被験者の割合は 2q8 群で 64.7%、HDq12 群で 62.8%、HDq16 群で 63.8%であり、群間に差はみられなかった。投与回数の平均（標準偏差）は、2q8 群で 7.4 回（4.14 回）、HDq12 群で 6.8 回（4.18 回）、HDq16 群で 7.6 回（4.23 回）であった。

表 2.7.4.B.1-11　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of aflibercept 2 mg injections in fellow eye | 739 | 1234 | 686 | 1920 |
| Number (%) of participants with aflibercept 2 mg injection in fellow eye | 108 (64.7%) | 206 (62.8%) | 104 (63.8%) | 310 (63.1%) |
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 108 | 206 | 104 | 310 |
| Mean (SD) | 7.4 (4.14) | 6.8 (4.18) | 7.6 (4.23) | 7.1 (4.21) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 7.5 | 7.0 |
| Q1: Q3 | 4.0: 11.0 | 3.0: 10.0 | 4.0: 11.0 | 3.0: 10.0 |
| Min: Max | 1: 15 | 1: 15 | 1: 15 | 1: 15 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, N = number of participants; SD = standard deviation
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Table 14.1.4.6a

## 日本人集団

### 治験対象眼への曝露量

PHOTON 試験の日本人集団における実薬の平均投与回数及び平均投与期間を、表 2.7.4.B.1-12 に示す。

48 週目までの実薬の平均投与回数は、2q8 群で 8.0 回（投与可能回数：8 回）、HDq12 群で 5.9 回（6 回）、HDq16 群で 4.9 回（5 回）であった。

**表 2.7.4.B.1-12　治験対象眼における治験薬の曝露量（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections | 159 | 220 | 84 | 304 |
| Total number of sham injections | 79 | 214 | 118 | 332 |
| Number of active injections per participant, n (%) | | | | |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| 5 | 0 | 0 | 16 (94.1%) | 16 (29.6%) |
| 6 | 0 | 34 (91.9%) | 0 | 34 (63.0%) |
| 7 | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| 8 | 19 (95.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Summary of active injections | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 |
| Mean (SD) | 8.0 (0.22) | 5.9 (0.70) | 4.9 (0.24) | 5.6 (0.76) |
| Median | 8.0 | 6.0 | 5.0 | 6.0 |
| Q1: Q3 | 8.0: 8.0 | 6.0: 6.0 | 5.0: 5.0 | 5.0: 6.0 |
| Min: Max | 7: 8 | 2: 7 | 4: 5 | 2: 7 |
| Treatment duration (weeks) [a] | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 |
| Mean (SD) | 48.12 (0.540) | 46.97 (6.594) | 47.47 (1.947) | 47.13 (5.544) |
| Median | 48.00 | 48.00 | 48.00 | 48.00 |
| Q1: Q3 | 48.00: 48.20 | 48.00: 48.10 | 47.70: 48.00 | 47.90: 48.10 |
| Min: Max | 47.3: 49.6 | 8.0: 48.9 | 40.0: 48.6 | 8.0: 48.9 |

HD = high dose, Q = quartile; Min = minimum; Max = maximum; n = number; SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
[a] Treatment Duration = (Last study treatment [active or sham] date - First study treatment [active or sham] date + 28 days)/7
Study interventions given at Week 48 or beyond were not included in this table
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.4.1-1

日本人集団において、本剤群の大多数は、割り当てられたレジメンを 48 週目まで維持した（21091_JP_48wk/Table 14.1.4.2-1）。

HDq12 群において、88.9%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、11.1%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、87.5%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、12.5%の被験者は投与間隔を 12 週に短縮した。HDq16 群で投与間隔を 8 週に短縮した被験者はいなかった。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の実薬の平均投与回数及び平均投与期間を、表 2.7.4.B.1-13 に示す。

60 週目までの実薬の平均投与回数は、2q8 群で 10.0 回（投与可能回数：10 回）、HDq12 群で 6.9 回（7 回）、HDq16 群で 5.9 回（6 回）であった。

**表 2.7.4.B.1-13　治験対象眼における治験薬の曝露量（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Total number of active injections | 199 | 257 | 100 | 357 |
| Total number of sham injections | 99 | 285 | 150 | 435 |
| Number of active injections per participant, n (%) | | | | |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 16 (94.1%) | 16 (29.6%) |
| 7 | 0 | 33 (89.2%) | 0 | 33 (61.1%) |
| 8 | 0 | 3 (8.1%) | 0 | 3 (5.6%) |
| 9 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 19 (95.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Summary of active injections | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 |
| Mean (SD) | 10.0 (0.22) | 6.9 (0.88) | 5.9 (0.49) | 6.6 (0.92) |
| Median | 10.0 | 7.0 | 6.0 | 7.0 |
| Q1: Q3 | 10.0: 10.0 | 7.0: 7.0 | 6.0: 6.0 | 6.0: 7.0 |
| Min: Max | 9: 10 | 2: 8 | 4: 6 | 2: 8 |
| Treatment duration (weeks) [a] | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 |
| Mean (SD) | 60.05 (0.521) | 58.71 (8.575) | 58.85 (4.873) | 58.75 (7.558) |
| Median | 60.00 | 60.00 | 60.00 | 60.00 |
| Q1: Q3 | 59.85: 60.10 | 60.00: 60.30 | 59.70: 60.10 | 60.0: 60.30 |
| Min: Max | 59.3: 62.0 | 8.0: 60.7 | 40.0: 60.7 | 8.0: 60.7 |

HD = high dose, Q = quartile; Min = minimum; Max = maximum; n = number; SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
[a] Treatment Duration = (Last study treatment [active or sham] date - First study treatment [active or sham] date + 28 days)/7
Study interventions given at Week 60 or beyond were not included in this table
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.1.4.1a-1

日本人集団において、本剤群の大多数は、割り当てられたレジメンを 60 週目まで維持した（21091_JP_60wk/Table 14.1.4.2a-1）。

HDq12 群において、88.9%の被験者は 12 週の投与間隔を維持していたが、11.1%の被験者は投与間隔を 8 週に短縮した。HDq16 群では、81.3%の被験者は 16 週の投与間隔を維持していたが、12.5%の被験者は投与間隔を 12 週に、6.3%の被験者は 8 週に短縮した。

**僚眼への曝露量**

PHOTON 試験の日本人集団における僚眼への抗 VEGF 薬の曝露量を、表 2.7.4.B.1-14 に示す。

日本人集団において、ベースラインから 48 週目までに僚眼への投与を受けた被験者の割合は 2q8 群で 45.0%、HDq12 群で 59.5%、HDq16 群で 41.2%であった。投与回数の平均（標準偏差）は、2q8 群で 4.3 回（2.29 回）、HDq12 群で 5.1 回（3.72 回）、HDq16 群で 4.4 回（3.41 回）であった。

表 2.7.4.B.1-14　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of aflibercept 2 mg injections in fellow eye | 37 | 114 | 29 | 143 |
| Number (%) of participants with aflibercept 2 mg injection in fellow eye | 9 (45.0%) | 22 (59.5%) | 7 (41.2%) | 29 (53.7%) |
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 9 | 22 | 7 | 29 |
| Mean (SD) | 4.3 (2.29) | 5.1 (3.72) | 4.4 (3.41) | 5.0 (3.60) |
| Median | 4.0 | 4.5 | 3.0 | 4.0 |
| Q1: Q3 | 3.0: 6.0 | 2.0: 9.0 | 3.0: 4.0 | 3.0: 6.0 |
| Min: Max | 1: 8 | 1: 12 | 2: 12 | 1: 12 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, N = number of participants, SD = standard deviation
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.4.6-1

60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の僚眼への抗 VEGF 薬の曝露量を、表 2.7.4.B.1-15 に示す。

日本人集団において、ベースラインから 60 週目までに僚眼への投与を受けた被験者の割合は 2q8 群で 45.0%、HDq12 群で 59.5%、HDq16 群で 52.9%であった。投与回数の平均（標準偏差）は、2q8 群で 4.8 回（2.82 回）、HDq12 群で 6.3 回（4.77 回）、HDq16 群で 4.0 回（4.27 回）であった。

表 2.7.4.B.1-15　僚眼における抗 VEGF 薬の曝露量（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of aflibercept 2 mg injections in fellow eye | 41 | 139 | 34 | 173 |
| Number (%) of participants with aflibercept 2 mg injection in fellow eye | 9 (45.0%) | 22 (59.5%) | 9 (52.9%) | 31 (57.4%) |
| Summary of fellow eye injections | | | | |
| n | 9 | 22 | 9 | 31 |
| Mean (SD) | 4.8 (2.82) | 6.3 (4.77) | 4.0 (4.27) | 5.6 (4.68) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 3.0 | 4.0 |
| Q1: Q3 | 3.0: 6.0 | 2.0: 10.0 | 2.0: 4.0 | 2.0: 7.0 |
| Min: Max | 1: 10 | 1: 15 | 1: 15 | 1: 15 |

HD = high dose, Max = maximum, Min = minimum, N = number of participants, SD = standard deviation
See Definition of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.1.4.6a-1

## 2.7.4.B.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

### 2.7.4.B.1.3.1　人口統計学的特性

PHOTON 試験における人口統計学的特性を、表 2.7.4.B.1-16 に示す。

いずれの群においても、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は同様であった。

SAF の全体では男性と女性の割合は 60.9%と 39.1%であった。平均年齢は 62.3 歳で、年齢の範囲は 24 歳から 90 歳であった。大多数は白人（71.6%）又はアジア人（15.3%）であり、「ヒ

スパニック系又はラテン系ではない」であった（79.8%）。平均体重は 87.10kg、平均体格指数（BMI）は 30.45kg/m$^2$ であった。詳細については、R-14239/Section 4.4 を参照のこと。

2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群において、年齢、性別、人種及び民族を含むベースラインの人口統計学的特性は、群間でおおむね同様であった。

SAF の 94.2%の被験者に 2 型糖尿病の病歴があった。その他の病歴は、ヘモグロビン A1c が 8%超が 40.1%、軽度の腎障害が 22.5%、虚血性心疾患が 17.3%、脳血管疾患が 7.6%、中等度の腎障害が 6.5%、肝機能障害が 3.0%、高度の腎障害が 3.0%であった（重症度不明の腎障害：1.1%）。

表 2.7.4.B.1-16 人口統計学的特性（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) | Total N=658 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | |
| n | 167 | 328 | 163 | 491 | 658 |
| 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 |
| 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%) |
| 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%) |
| 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%) |
| 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 |

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) | Total N=658 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Systolic blood pressure (mmHg) [a] | | | | | |
| N | 167 | 328 | 163 | 491 | 658 |
| Mean (SD) | 135.92 (14.792) | 134.06 (14.627) | 133.47 (13.766) | 133.86 (14.335) | 134.39 (14.469) |
| Median | 137.00 | 134.00 | 133.50 | 134.00 | 135.00 |
| Min: Max | 97.0: 167.0 | 98.5: 170.0 | 102.0: 167.0 | 98.5: 170.0 | 97.0: 170.0 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) [a] | | | | | |
| N | 167 | 328 | 163 | 491 | 658 |
| Mean (SD) | 75.35 (8.928) | 75.21 (9.445) | 75.29 (9.216) | 75.24 (9.361) | 75.27 (9.246) |
| Median | 76.00 | 75.50 | 75.50 | 75.50 | 75.50 |
| Min: Max | 47.5: 91.5 | 46.5: 108.5 | 50.5: 95.5 | 46.5: 108.5 | 46.5: 108.5 |
| Hemoglobin A1c (%) | | | | | |
| N | 166 | 326 | 161 | 487 | 653 |
| Mean (SD) | 8.14 (1.482) | 7.94 (1.546) | 7.84 (1.502) | 7.91 (1.531) | 7.97 (1.521) |
| Median | 7.90 | 7.60 | 7.60 | 7.60 | 7.60 |
| Min: Max | 5.5: 13.6 | 5.1: 13.6 | 4.5: 12.0 | 4.5: 13.6 | 4.5: 13.6 |
| Hemoglobin A1c at baseline category, n (%) | | | | | |
| ≤8% | 90 (53.9%) | 193 (58.8%) | 106 (65.0%) | 299 (60.9%) | 389 (59.1%) |
| >8% | 76 (45.5%) | 133 (40.5%) | 55 (33.7%) | 188 (38.3%) | 264 (40.1%) |
| Missing | 1 | 2 | 2 | 4 | 5 |
| History of renal impairment, n (%) | | | | | |
| Normal | 111 (66.5%) | 217 (66.2%) | 112 (68.7%) | 329 (67.0%) | 440 (66.9%) |
| Mild | 38 (22.8%) | 72 (22.0%) | 38 (23.3%) | 110 (22.4%) | 148 (22.5%) |
| Moderate | 13 (7.8%) | 22 (6.7%) | 8 (4.9%) | 30 (6.1%) | 43 (6.5%) |
| Severe | 4 (2.4%) | 11 (3.4%) | 5 (3.1%) | 16 (3.3%) | 20 (3.0%) |
| Missing | 1 | 6 | 0 | 6 | 7 |
| History of hepatic impairment, n (%) | | | | | |
| Yes | 4 (2.4%) | 12 (3.7%) | 4 (2.5%) | 16 (3.3%) | 20 (3.0%) |
| No | 163 (97.6%) | 316 (96.3%) | 159 (97.5%) | 475 (96.7%) | 638 (97.0%) |
| History of cerebrovascular disease, n (%) | | | | | |
| Yes | 19 (11.4%) | 21 (6.4%) | 10 (6.1%) | 31 (6.3%) | 50 (7.6%) |
| No | 148 (88.6%) | 307 (93.6%) | 153 (93.9%) | 460 (93.7%) | 608 (92.4%) |
| History of ischaemic heart disease, n (%) | | | | | |
| Yes | 28 (16.8%) | 64 (19.5%) | 22 (13.5%) | 86 (17.5%) | 114 (17.3%) |
| No | 139 (83.2%) | 264 (80.5%) | 141 (86.5%) | 405 (82.5%) | 544 (82.7%) |
| Duration of diabetes (years) [b] | | | | | |
| 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 |
| 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 (49.7%) | 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 |
| Min: Max | 29.2: 98.2 | 15.1: 100.0 | 18.6: 99.4 | 15.1: 100.0 | 15.1: 100.0 |

HD = high dose; mmHg = millimeters of mercury; Max = maximum; Min = minimum; n = number;
NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; Q = quartile; SD = standard deviation

See Definitions of terms for treatment arms description.
[a] The Baseline for BP is defined as the average of all valid measurements taken prior to administration of study drug.
[b] Date of randomization - date of initial diagnosis
Full analysis set is identical to safety analysis set.
Source: R-14239/Table 14.1.2.1, Errata list

## 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団における人口統計学的特性を、表 2.7.4.B.1-17 に示す。

いずれの群においても、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は同様であった。

SAF の全体では男性と女性の割合は 64.9%と 35.1%であった。平均年齢は 64.0 歳で、年齢の範囲は 35 歳から 83 歳であった。平均体重は 66.70kg、平均 BMI は 25.54kg/m$^2$ であった。

日本人集団の体重及び BMI は、全体集団と比べ低かった。その他の人口統計学的特性について、全体集団と大きな違いはなかった。

SAF の 93.2%の被験者に 2 型糖尿病の病歴があった。その他の病歴は、軽度の腎障害が 39.2%、ヘモグロビン A1c が 8%超が 20.3%、脳血管疾患が 9.5%、虚血性心疾患が 6.8%、中等度の腎障害が 5.4%、肝機能障害が 2.7%、高度の腎障害が 1.4%であった（重症度不明の腎障害：なし）。

表 2.7.4.B.1-17 人口統計学的特性（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) | Total N=74 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | |
| n | 20 | 37 | 17 | 54 | 74 |
| 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 |
| 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%) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| Race, n (%) | | | | | |
| Asian | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| 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%) |
| Geographical region, n (%) | | | | | |
| Japan | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| 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/m$^2$) | | | | | |
| 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 |

| | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) | Total N=74 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Systolic blood pressure (mmHg) | | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 | 74 |
| Mean (SD) | 135.18 (14.252) | 130.14 (12.867) | 130.38 (12.700) | 130.22 (12.695) | 131.56 (13.221) |
| Median | 133.75 | 131.00 | 132.00 | 131.00 | 131.25 |
| Min: Max | 108.5: 160.0 | 100.0: 156.5 | 105.0: 146.5 | 100.0: 156.5 | 100.0: 160.0 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 | 74 |
| Mean (SD) | 73.23 (10.034) | 74.86 (9.795) | 73.01 (9.774) | 74.28 (9.735) | 74.00 (9.758) |
| Median | 75.33 | 74.50 | 72.00 | 74.25 | 74.50 |
| Min: Max | 53.0: 91.5 | 56.5: 92.5 | 57.5: 86.5 | 56.5: 92.5 | 53.0: 92.5 |
| Hemoglobin A1c (%) | | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 | 74 |
| Mean (SD) | 7.31 (0.668) | 7.39 (1.035) | 7.36 (0.724) | 7.39 (0.942) | 7.36 (0.872) |
| Median | 7.25 | 7.30 | 7.50 | 7.30 | 7.30 |
| Min: Max | 6.2: 8.7 | 6.0: 10.3 | 6.3: 9.3 | 6.0: 10.3 | 6.0: 10.3 |
| Hemoglobin A1c category, n (%) | | | | | |
| ≤8% | 16 (80.0%) | 28 (75.7%) | 15 (88.2%) | 43 (79.6%) | 59 (79.7%) |
| >8% | 4 (20.0%) | 9 (24.3%) | 2 (11.8%) | 11 (20.4%) | 15 (20.3%) |
| History of renal impairment, n (%) | | | | | |
| Normal | 11 (55.0%) | 21 (56.8%) | 8 (47.1%) | 29 (53.7%) | 40 (54.1%) |
| Mild | 7 (35.0%) | 15 (40.5%) | 7 (41.2%) | 22 (40.7%) | 29 (39.2%) |
| Moderate | 2 (10.0%) | 1 (2.7%) | 1 (5.9%) | 2 (3.7%) | 4 (5.4%) |
| Severe | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) | 1 (1.4%) |
| History of hepatic impairment, n (%) | | | | | |
| Yes | 0 | 1 (2.7%) | 1 (5.9%) | 2 (3.7%) | 2 (2.7%) |
| No | 20 (100%) | 36 (97.3%) | 16 (94.1%) | 52 (96.3%) | 72 (97.3%) |
| History of cerebrovascular disease, n (%) | | | | | |
| Yes | 3 (15.0%) | 4 (10.8%) | 0 | 4 (7.4%) | 7 (9.5%) |
| No | 17 (85.0%) | 33 (89.2%) | 17 (100%) | 50 (92.6%) | 67 (90.5%) |
| History of ischaemic heart disease, n (%) | | | | | |
| Yes | 2 (10.0%) | 3 (8.1%) | 0 | 3 (5.6%) | 5 (6.8%) |
| No | 18 (90.0%) | 34 (91.9%) | 17 (100%) | 51 (94.4%) | 69 (93.2%) |
| Duration of diabetes (years) | | | | | |
| 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 |
| Min: Max | 1: 38 | 1: 51 | 0: 35 | 0: 51 | 0: 51 |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 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 |
| Min: Max | 50.6: 94.7 | 43.0: 94.1 | 54.6: 93.0 | 43.0: 94.1 | 43.0: 94.7 |

HD = high dose; mmHg = millimeters of mercury; Max = maximum; Min = minimum; n = number;
NEI-VFQ-25 = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire; Q = quartile; SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Full analysis set is identical to safety analysis set.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.2.1-1

### 2.7.4.B.1.3.2　ベースラインの疾患特性

PHOTON 試験の治験対象眼におけるベースラインの疾患特性を、表 2.7.4.B.1-18 に示す。

2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群において、治験対象眼のベースラインの疾患特性は、群間でおおむね同様であった。

ベースラインでは、大多数の被験者の最高矯正視力（BCVA）文字数は 73 文字以下であり、全体の BCVA 文字数の平均値は 62.5 文字であった。HDq12 群では、ベースラインの BCVA 文字数が 73 文字を超える被験者が他の群よりも多かった。被験者は自動ウェブ応答システム（IWRS）を用いて層別割付けされた。層別因子の一つであるベースラインの中心網膜厚（CRT）は、大多数（58.1%）が 400μm 以上であった。ベースラインの CRT の平均値は群間で同様であり、449.1～460.3μm の範囲であった。すべての投与群において、大多数が軽度から中等度の糖尿病網膜症〔糖尿病網膜症重症度スケール（DRSS）が「レベル 47 又はそれより悪い」ではなく、「レベル 43 又はそれより良い」〕で、軽度から中等度の DRSS の被験者の割合は、他の群と比較して HDq16 群でわずかに高かった。

表 2.7.4.B.1-18　ベースラインの疾患特性（PHOTON 試験、48 週、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 |
| 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 (microns) | | | | | |
| 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 |
| Min: Max | 260: 1014 | 229: 1309 | 255: 926 | 229: 1309 | 229: 1309 |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| CRT category per reading center | | | | | |
| <400 microns | 72 (43.1%) | 134 (40.9%) | 65 (39.9%) | 199 (40.5%) | 271 (41.2%) |
| ≥400 microns | 95 (56.9%) | 194 (59.1%) | 98 (60.1%) | 292 (59.5%) | 387 (58.8%) |
| CRT category per IWRS (used for stratification) | | | | | |
| <400 microns | 69 (41.3%) | 138 (42.1%) | 69 (42.3%) | 207 (42.2%) | 276 (41.9%) |
| ≥400 microns | 98 (58.7%) | 190 (57.9%) | 94 (57.7%) | 284 (57.8%) | 382 (58.1%) |
| Intraocular pressure (mmHg) | | | | | |
| N | 167 | 328 | 163 | 491 | 658 |
| Mean (SD) | 15.9 (2.99) | 15.3 (3.24) | 14.9 (3.25) | 15.2 (3.25) | 15.4 (3.20) |
| Median | 16.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| Min: Max | 8: 23 | 8: 24 | 7: 24 | 7: 24 | 7: 24 |

| | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) | Total N=658 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Diabetic Retinopathy Severity Score (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%) |
| Prior DME treatment per EDC, n (%) | | | | | |
| 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%) |
| Prior DME treatment per IWRS (used for stratification), n (%) | | | | | |
| 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%) |

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; HD = high dose; IWRS = interactive web response system; max = maximum; min = minimum; n = number; SD = standard deviation
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.1.2.3

**日本人集団**

PHOTON 試験の日本人集団において、治験対象眼におけるベースラインの疾患特性を、表 2.7.4.B.1-19 に示す。

日本人集団においても、2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群において、治験対象眼のベースラインの疾患特性は、群間でおおむね同様であった。

ベースラインでは、大多数の被験者の BCVA 文字数は 73 文字以下であり、全体の BCVA 文字数の平均値は 61.6 文字であった。HDq16 群では、ベースラインの BCVA 文字数が 73 文字を超える被験者が他の群よりも多かった。被験者は IWRS を用いて層別割付けされた。層別因子の一つであるベースラインの CRT は、大多数（59.5%）は 400μm 以上であった。ベースラインの CRT の平均値は群間で同様であり、446.1～454.2μm の範囲であった。軽度から中等度の DRSS（DRSS が「レベル 43 又はそれより良い」）の被験者の割合は、いずれの群においても約 70%であった。

表 2.7.4.B.1-19 ベースラインの疾患特性（PHOTON 試験、48 週、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 |
| 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 (microns) | | | | | |
| 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 |
| Min: Max | 306: 675 | 292: 737 | 315: 637 | 292: 737 | 292: 737 |
| CRT category per reading center | | | | | |
| <400 microns | 9 (45.0%) | 16 (43.2%) | 8 (47.1%) | 24 (44.4%) | 33 (44.6%) |
| ≥400 microns | 11 (55.0%) | 21 (56.8%) | 9 (52.9%) | 30 (55.6%) | 41 (55.4%) |
| CRT category per IWRS (used for stratification) | | | | | |
| <400 microns | 8 (40.0%) | 15 (40.5%) | 7 (41.2%) | 22 (40.7%) | 30 (40.5%) |
| ≥400 microns | 12 (60.0%) | 22 (59.5%) | 10 (58.8%) | 32 (59.3%) | 44 (59.5%) |
| Intraocular pressure (mmHg) | | | | | |
| N | 20 | 37 | 17 | 54 | 74 |
| Mean (SD) | 16.0 (3.30) | 16.4 (3.71) | 15.9 (4.40) | 16.2 (3.91) | 16.1 (3.73) |
| Median | 16.0 | 16.0 | 15.0 | 16.0 | 16.0 |
| Min: Max | 8: 21 | 10: 24 | 7: 24 | 7: 24 | 7: 24 |
| Diabetic Retinopathy Severity Score (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 per EDC, n (%) | | | | | |
| 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%) |
| Prior DME treatment per IWRS (used for stratification), n (%) | | | | | |
| 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%) |

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; HD = high dose; IWRS = interactive web response system; max = maximum; min = minimum; n = number; Q = quartile; SD = standard deviation

See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.2.3-1

## 2.7.4.B.1.3.3　病歴

### 眼の病歴

PHOTON 試験において、全体の 5％以上の被験者にみられた治験対象眼の病歴を表 2.7.4.B.1-20 に示す。

ほとんどの被験者に「眼障害」の病歴があり、その発現割合は群間で同様であった。治験対象眼の病歴又は手術歴がある被験者は 654 例（99.4％）、僚眼に眼の病歴又は手術歴がある被験者は 645 例（98.0％）であった（R-14239/Table 14.1.3.2）。最もよくみられた「眼障害」は、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症及び白内障であった。「外科的および内科的処置」のうち最も多い病歴は、白内障手術、網膜レーザー凝固及び眼内レンズ挿入であった。

被験者の約 70％は、糖尿病網膜症の確定診断を受けていた。

表 2.7.4.B.1-20　治験対象眼の病歴（全体で 5%以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) | Total<br>N=658<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one finding or surgery | | 165 (98.8%) | 326 (99.4%) | 163 (100%) | 489 (99.6%) | 654 (99.4%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 165 (98.8%) | 326 (99.4%) | 163 (100%) | 489 (99.6%) | 654 (99.4%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 163 (97.6%) | 320 (97.6%) | 162 (99.4%) | 482 (98.2%) | 645 (98.0%) |
| Diabetic retinopathy | 糖尿病網膜症 | 118 (70.7%) | 233 (71.0%) | 112 (68.7%) | 345 (70.3%) | 463 (70.4%) |
| Cataract | 白内障 | 56 (33.5%) | 113 (34.5%) | 64 (39.3%) | 177 (36.0%) | 233 (35.4%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 26 (15.6%) | 56 (17.1%) | 29 (17.8%) | 85 (17.3%) | 111 (16.9%) |
| Dry eye | ドライアイ | 13 (7.8%) | 29 (8.8%) | 10 (6.1%) | 39 (7.9%) | 52 (7.9%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 19 (11.4%) | 29 (8.8%) | 10 (6.1%) | 39 (7.9%) | 58 (8.8%) |
| Retinopathy hypertensive | 高血圧性網膜症 | 9 (5.4%) | 22 (6.7%) | 14 (8.6%) | 36 (7.3%) | 45 (6.8%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 47 (28.1%) | 101 (30.8%) | 49 (30.1%) | 150 (30.5%) | 197 (29.9%) |
| Cataract operation | 白内障手術 | 20 (12.0%) | 47 (14.3%) | 20 (12.3%) | 67 (13.6%) | 87 (13.2%) |
| Retinal laser coagulation | 網膜レーザー凝固 | 19 (11.4%) | 41 (12.5%) | 22 (13.5%) | 63 (12.8%) | 82 (12.5%) |
| Intraocular lens implant | 眼内レンズ挿入 | 16 (9.6%) | 18 (5.5%) | 12 (7.4%) | 30 (6.1%) | 46 (7.0%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.1.3.1

### 眼以外の病歴

PHOTON 試験において、全体で 5％以上にみられた眼以外の病歴を表 2.7.4.B.1-21 に示す。

いずれの被験者においても、眼以外の病歴又は手術歴が少なくとも 1 回報告された。最もよくみられた病歴は 2 型糖尿病（77.1％）で、次いで高血圧（76.0％）であった。眼以外の病歴は、群間で同様であった。

表 2.7.4.B.1-21 眼以外の病歴（全体で 5%以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) | Total<br>N=658<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one finding or surgery | | 167 (100%) | 328 (100%) | 163 (100%) | 491 (100%) | 658 (100%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 167 (100%) | 328 (100%) | 162 (99.4%) | 490 (99.8%) | 657 (99.8%) |
| Type 2 diabetes mellitus | 2 型糖尿病 | 126 (75.4%) | 250 (76.2%) | 131 (80.4%) | 381 (77.6%) | 507 (77.1%) |
| Hyperlipidaemia | 高脂血症 | 45 (26.9%) | 98 (29.9%) | 59 (36.2%) | 157 (32.0%) | 202 (30.7%) |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 52 (31.1%) | 84 (25.6%) | 49 (30.1%) | 133 (27.1%) | 185 (28.1%) |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 24 (14.4%) | 57 (17.4%) | 20 (12.3%) | 77 (15.7%) | 101 (15.3%) |
| Obesity | 肥満 | 9 (5.4%) | 19 (5.8%) | 10 (6.1%) | 29 (5.9%) | 38 (5.8%) |
| Type 1 diabetes mellitus | 1 型糖尿病 | 12 (7.2%) | 20 (6.1%) | 9 (5.5%) | 29 (5.9%) | 41 (6.2%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 132 (79.0%) | 256 (78.0%) | 131 (80.4%) | 387 (78.8%) | 519 (78.9%) |
| Hypertension | 高血圧 | 128 (76.6%) | 248 (75.6%) | 124 (76.1%) | 372 (75.8%) | 500 (76.0%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 68 (40.7%) | 151 (46.0%) | 58 (35.6%) | 209 (42.6%) | 277 (42.1%) |
| Hysterectomy | 子宮摘出 | 17 (10.2%) | 35 (10.7%) | 14 (8.6%) | 49 (10.0%) | 66 (10.0%) |
| Cholecystectomy | 胆嚢切除 | 10 (6.0%) | 19 (5.8%) | 9 (5.5%) | 28 (5.7%) | 38 (5.8%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 61 (36.5%) | 107 (32.6%) | 58 (35.6%) | 165 (33.6%) | 226 (34.3%) |
| Diabetic neuropathy | 糖尿病性ニューロパチー | 18 (10.8%) | 46 (14.0%) | 23 (14.1%) | 69 (14.1%) | 87 (13.2%) |
| Neuropathy peripheral | 末梢性ニューロパチー | 18 (10.8%) | 27 (8.2%) | 13 (8.0%) | 40 (8.1%) | 58 (8.8%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 34 (20.4%) | 72 (22.0%) | 41 (25.2%) | 113 (23.0%) | 147 (22.3%) |
| Arthritis | 関節炎 | 10 (6.0%) | 18 (5.5%) | 8 (4.9%) | 26 (5.3%) | 36 (5.5%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 50 (29.9%) | 75 (22.9%) | 35 (21.5%) | 110 (22.4%) | 160 (24.3%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 28 (16.8%) | 38 (11.6%) | 18 (11.0%) | 56 (11.4%) | 84 (12.8%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 41 (24.6%) | 76 (23.2%) | 27 (16.6%) | 103 (21.0%) | 144 (21.9%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 8 (4.8%) | 20 (6.1%) | 12 (7.4%) | 32 (6.5%) | 40 (6.1%) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 10 (6.0%) | 23 (7.0%) | 7 (4.3%) | 30 (6.1%) | 40 (6.1%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 33 (19.8%) | 59 (18.0%) | 30 (18.4%) | 89 (18.1%) | 122 (18.5%) |
| Depression | うつ病 | 17 (10.2%) | 28 (8.5%) | 12 (7.4%) | 40 (8.1%) | 57 (8.7%) |
| Anxiety | 不安 | 12 (7.2%) | 18 (5.5%) | 8 (4.9%) | 26 (5.3%) | 38 (5.8%) |
| Insomnia | 不眠症 | 7 (4.2%) | 19 (5.8%) | 7 (4.3%) | 26 (5.3%) | 33 (5.0%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 39 (23.4%) | 44 (13.4%) | 23 (14.1%) | 67 (13.6%) | 106 (16.1%) |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 22 (13.2%) | 23 (7.0%) | 6 (3.7%) | 29 (5.9%) | 51 (7.8%) |
| Drug hypersensitivity | 薬物過敏症 | 15 (9.0%) | 17 (5.2%) | 11 (6.7%) | 28 (5.7%) | 43 (6.5%) |
| Endocrine disorders | 内分泌障害 | 17 (10.2%) | 42 (12.8%) | 24 (14.7%) | 66 (13.4%) | 83 (12.6%) |
| Hypothyroidism | 甲状腺機能低下症 | 11 (6.6%) | 37 (11.3%) | 18 (11.0%) | 55 (11.2%) | 66 (10.0%) |
| Social circumstances | 社会環境 | 25 (15.0%) | 30 (9.1%) | 16 (9.8%) | 46 (9.4%) | 71 (10.8%) |
| Postmenopause | 閉経後 | 16 (9.6%) | 20 (6.1%) | 10 (6.1%) | 30 (6.1%) | 46 (7.0%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.1.3.3

日本人集団

眼の病歴

PHOTON 試験の日本人集団において、全体の 5%以上の被験者にみられた治験対象眼の病歴を表 2.7.4.B.1-22 に示す。

すべての日本人に、治験対象眼の病歴又は手術歴があり、全例に「眼障害」の病歴が報告された。僚眼に病歴又は手術歴がある被験者は 73 例（98.6%）であった（21091_JP_48wk/Table 14.1.3.2-1）。最もよくみられた「眼障害」は、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症及び白内障であった。「外科的および内科的処置」のうち最も多い病歴は、白内障手術、網膜レーザー凝固及び眼レーザー手術であった。

日本人の約 74%は、糖尿病網膜症の確定診断を受けていた。

表 2.7.4.B.1-22　治験対象眼の病歴（全体で 5%以上）（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) | Total<br>N=74<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one finding or surgery | | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| Diabetic retinopathy | 糖尿病網膜症 | 15 (75.0%) | 26 (70.3%) | 14 (82.4%) | 40 (74.1%) | 55 (74.3%) |
| Cataract | 白内障 | 12 (60.0%) | 19 (51.4%) | 12 (70.6%) | 31 (57.4%) | 43 (58.1%) |
| Dry eye | ドライアイ | 1 (5.0%) | 6 (16.2%) | 2 (11.8%) | 8 (14.8%) | 9 (12.2%) |
| Asthenopia | 眼精疲労 | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 1 (5.9%) | 3 (5.6%) | 4 (5.4%) |
| Surgical and medical procedures | 外科および内科処置 | 3 (15.0%) | 13 (35.1%) | 5 (29.4%) | 18 (33.3%) | 21 (28.4%) |
| Cataract operation | 白内障手術 | 1 (5.0%) | 6 (16.2%) | 3 (17.6%) | 9 (16.7%) | 10 (13.5%) |
| Retinal laser coagulation | 網膜レーザー凝固 | 2 (10.0%) | 5 (13.5%) | 2 (11.8%) | 7 (13.0%) | 9 (12.2%) |
| Eye laser surgery | 眼レーザー手術 | 0 | 2 (5.4%) | 2 (11.8%) | 4 (7.4%) | 4 (5.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.3.1-1

眼以外の病歴

PHOTON 試験の日本人集団において、全体で 5%以上にみられた眼以外の病歴を表 2.7.4.B.1-23 に示す。

いずれの日本人においても、眼以外の病歴又は手術歴が少なくとも 1 回報告された。最もよくみられた病歴は 2 型糖尿病（63.5%）で、次いで高血圧（50.0%）が多かった。眼以外の病歴は、群間で同様であった。

日本人集団では全体集団と比べて高血圧（50.0%）の病歴の発現割合が全体集団（76.0%）よりも低かった。

表 2.7.4.B.1-23 眼以外の病歴（全体で 5%以上）（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) | Total<br>N=74<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one finding or surgery | | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 20 (100%) | 37 (100%) | 17 (100%) | 54 (100%) | 74 (100%) |
| Type 2 diabetes mellitus | 2 型糖尿病 | 13 (65.0%) | 23 (62.2%) | 11 (64.7%) | 34 (63.0%) | 47 (63.5%) |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 6 (30.0%) | 12 (32.4%) | 5 (29.4%) | 17 (31.5%) | 23 (31.1%) |
| Dyslipidaemia | 脂質異常症 | 7 (35.0%) | 5 (13.5%) | 6 (35.3%) | 11 (20.4%) | 18 (24.3%) |
| Hyperlipidaemia | 高脂血症 | 2 (10.0%) | 7 (18.9%) | 3 (17.6%) | 10 (18.5%) | 12 (16.2%) |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 3 (17.6%) | 5 (9.3%) | 6 (8.1%) |
| Type 1 diabetes mellitus | 1 型糖尿病 | 1 (5.0%) | 3 (8.1%) | 1 (5.9%) | 4 (7.4%) | 5 (6.8%) |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 3 (15.0%) | 1 (2.7%) | 2 (11.8%) | 3 (5.6%) | 6 (8.1%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 12 (60.0%) | 16 (43.2%) | 9 (52.9%) | 25 (46.3%) | 37 (50.0%) |
| Hypertension | 高血圧 | 12 (60.0%) | 16 (43.2%) | 9 (52.9%) | 25 (46.3%) | 37 (50.0%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 4 (20.0%) | 7 (18.9%) | 5 (29.4%) | 12 (22.2%) | 16 (21.6%) |
| Constipation | 便秘 | 2 (10.0%) | 4 (10.8%) | 3 (17.6%) | 7 (13.0%) | 9 (12.2%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 4 (20.0%) | 9 (24.3%) | 1 (5.9%) | 10 (18.5%) | 14 (18.9%) |
| Diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 | 1 (5.0%) | 7 (18.9%) | 0 | 7 (13.0%) | 8 (10.8%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (25.0%) | 4 (10.8%) | 4 (23.5%) | 8 (14.8%) | 13 (17.6%) |
| Osteoporosis | 骨粗鬆症 | 2 (10.0%) | 1 (2.7%) | 1 (5.9%) | 2 (3.7%) | 4 (5.4%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 4 (20.0%) | 5 (13.5%) | 2 (11.8%) | 7 (13.0%) | 11 (14.9%) |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 4 (20.0%) | 4 (10.8%) | 0 | 4 (7.4%) | 8 (10.8%) |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 1 (5.0%) | 5 (13.5%) | 1 (5.9%) | 6 (11.1%) | 7 (9.5%) |
| Insomnia | 不眠症 | 1 (5.0%) | 4 (10.8%) | 1 (5.9%) | 5 (9.3%) | 6 (8.1%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 3 (15.0%) | 4 (10.8%) | 0 | 4 (7.4%) | 7 (9.5%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 2 (10.0%) | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) | 4 (5.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
The percentage is based on the number of participants in each treatment group as denominator.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.1.3.3-1

## 2.7.4.B.1.3.4 前治療歴

PHOTON 試験では、前治療薬は終了時期にかかわらず、治験薬投与開始前に開始した薬剤と定義した。

前治療薬は、いずれの群においてもすべての被験者で使用されていた（R-14239/Table 14.1.3.4）。最もよく使用された前治療薬は、「消化管と代謝作用」の糖尿病用薬（97.6%）、「感覚器」の眼科用薬（69.6%）及び「循環器系」のレニン・アンジオテンシン系作用薬（62.6%）であった。使用された前治療薬は、群間で臨床的に意味のある差はなかった。

### 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団においても、前治療薬はすべての被験者で使用されていた（21091_JP_48wk/Table 14.1.3.4-1）。最もよく使用された前治療薬は、「感覚器」の眼科用薬（100%）、「消化管と代謝作用」の糖尿病用薬（97.3%）及び「全身用抗感染薬」の全身用抗菌薬（73.0%）であった。使用された前治療薬は、群間で臨床的に意味のある差はなかった。

### 2.7.4.B.1.3.5　併用薬

PHOTON 試験では、併用薬は治験薬の投与開始時に継続中、又は治験薬の投与開始後に開始された薬剤と定義した。

すべての被験者が併用薬を使用していた（R-14239/Table 14.1.3.5）。いずれの群においても、半数以上の被験者は、糖尿病用薬、口腔科用製剤、眼科用薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬、脂質修飾剤及び心疾患治療で使用される薬剤の解剖治療化学分類（ATC クラス）にコード化された薬剤を使用していた。併用薬の使用は、群間で同様であり、多く使用された併用薬について、10%超の差はみられなかった。

#### 60 週目の結果

すべての被験者が併用薬を使用していた（R-14238/Table 14.1.3.5a）。いずれの群においても、半数以上の被験者は、糖尿病用薬、口腔科用製剤、眼科用薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬、脂質修飾剤及び心疾患治療で使用される薬剤の ATC クラスにコード化された薬剤を使用していた。併用薬の使用は、群間で同様であり、多く使用された併用薬について、10%超の差はみられなかった。

#### 日本人集団

日本人集団においても、すべての被験者が併用薬を使用していた（21091_JP_48wk/Table 14.1.3.5-1）。いずれの群においても、半数以上の被験者は、眼科用薬、全身用抗菌薬、糖尿病用薬、口腔科用製剤、鎮痒薬、抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む、ワクチン、皮膚科用抗生物質と化学療法薬の ATC クラスにコード化された薬剤を使用していた。併用薬の使用は、群間で同様であった。

#### 60 週目の結果

日本人集団においても、すべての被験者が併用薬を使用していた（21091_JP_60wk/Table 14.1.3.5a-1）。いずれの群においても、半数以上の被験者は、眼科用薬、口腔科用製剤、糖尿病用薬、鎮痒薬、抗ヒスタミン薬・麻酔薬等を含む、ワクチン、全身用抗菌薬、皮膚科用抗生物質と化学療法薬の ATC クラスにコード化された薬剤を使用していた。併用薬の使用は、群間で同様であった。

## 2.7.4.B.2　有害事象

### 2.7.4.B.2.1　有害事象の解析

#### 2.7.4.B.2.1.1　有害事象の要約

PHOTON 試験における 48 週目までの有害事象の要約を、表 2.7.4.B.2-1 に示す。

被験者は 2q8 群、HDq12 群又は HDq16 群に 1：2：1 の割合で無作為割付けされたため、群間比較において、発現割合の方が例数を用いるよりも好ましい。

全体として治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、2q8 群（63.5%）よりも本剤群（70.3%）の方が数値的に高かった。治験対象眼の TEAE は、2q8 群（27.5%）と本剤群（31.0%）で同様であった。

すべての群で、治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE 及び眼以外の TEAE は、ほとんどみられなかった。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は群間で同様であり、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、全体においてごくわずかの報告件数であった（全体で 2.0%未満）。

報告された重篤な有害事象の大部分は、眼以外の TEAE であった。注射手技と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE（眼圧上昇）が、HDq12 群の 1 例で報告された（R-14239/Section 5.2.1.3.1）。

全体として 16 例の死亡が報告された。その内訳は、2q8 群で 4 例（2.4%）、HDq12 群で 9 例（2.7%）、HDq16 群で 3 例（1.8%）であった。いずれの死亡も、治験責任（分担）医師により、治験薬と関連なしと判定された（R-14239/Listing 14.3.2.2）。これらの死亡の詳細は、R-14239/Section 5.2.1.6 を参照のこと。これらの被験者の叙述は、R-14239/Section 8 を参照のこと。

表 2.7.4.B.2-1　有害事象の要約（PHOTON 試験、48 週、SAF）

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

HD = high dose; IVT = intravitreal; N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.3.1.1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験における 60 週目までの有害事象の要約を、表 2.7.4.B.2-2 に示す。

全体として TEAE の発現割合は、2q8 群（73.7%）と本剤群（75.6%）で同様であった。治験対象眼の TEAE についても、2q8 群（29.3%）と本剤群（35.4%）で同様であった。

すべての群で、治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE 及び眼以外の TEAE は、ほとんどみられなかった。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は群間で同様（各群で 14%未満）であり、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、全体においてごくわずかの報告件数であった（全体で 2.0%未満）。

報告された重篤な有害事象の大部分は、眼以外の TEAE であった。注射手技と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE（眼圧上昇）が、HDq12 群の 1 例で報告された（R-14238/Section 5.2.1.3.1）。

全体として 18 例の死亡が報告された。その内訳は、2q8 群で 5 例（3.0%）、HDq12 群で 9 例（2.7%）、HDq16 群で 4 例（2.5%）であった。いずれの死亡も、治験責任（分担）医師により、治験薬と関連なしと判定された（R-14238/Listing 14.3.2.2a）。これらの死亡の詳細は、R-14238/Section 5.2.1.6 を参照のこと。これらの被験者の叙述は、R-14238/Section 8 を参照のこと。

**表 2.7.4.B.2-2 有害事象の要約（PHOTON 試験、60 週、SAF）**

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

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

**日本人集団**

PHOTON 試験の日本人集団における 48 週目までの有害事象の要約を、表 2.7.4.B.2-3 に示す。

日本人集団における TEAE の発現割合は、2q8 群（75.0%）と本剤群（72.2%）で同様であった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群（30.0%）と本剤群（33.3%）で、群間で差がなかった。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群の 2 例（10.0%）にみられたが本剤群では発現がなかった。治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群でも発現はなかった。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、本剤群で 5 例（9.3%）にみられたが 2q8 群では報告がなかった。注射手技と関連のある眼以外の TEAE はいずれの群でも発現はなかった。治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群でも報告がなかった。治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、本剤群の 2 例（3.7%）でみられたが 2q8 群では報告がなかった。

報告された重篤な有害事象は、すべて眼以外の TEAE であった。治験薬、注射手技又は治験手順と関連のある重篤な TEAE の発現はなかった。

日本人集団では、死亡例はなかった。

**表 2.7.4.B.2-3　有害事象の要約（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Number of participants, n (%), with | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE* | 15 (75.0%) | 26 (70.3%) | 13 (76.5%) | 39 (72.2%) |
| Ocular in study eye | 6 (30.0%) | 12 (32.4%) | 6 (35.3%) | 18 (33.3%) |
| Non-ocular TEAE | 12 (60.0%) | 19 (51.4%) | 11 (64.7%) | 30 (55.6%) |
| Any study drug related TEAE | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Ocular in study eye | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any injection procedure related TEAE | 0 | 4 (10.8%) | 1 (5.9%) | 5 (9.3%) |
| Ocular in the study eye | 0 | 4 (10.8%) | 1 (5.9%) | 5 (9.3%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE related to protocol procedure | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Any serious TEAE* | 2 (10.0%) | 3 (8.1%) | 2 (11.8%) | 5 (9.3%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 2 (11.8%) | 4 (7.4%) |
| Any study drug related serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to IVT injection procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to protocol procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any death | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose; IVT = intravitreal; N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.3.1.1-1

**60 週目の結果**

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目までの有害事象の要約を、表 2.7.4.B.2-4 に示す。

日本人集団における TEAE の発現割合は、2q8 群（80.0%）と本剤群（79.6%）で同様であった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群（35.0%）と本剤群（35.2%）で、群間で差がなかった。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群の 2 例（10.0%）にみられたが本剤群では発現がなかった。治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群でも発現はなかった。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（5.0%）、本剤群で 6 例（11.1%）にみられた。注射手技と関連のある眼以外の TEAE はいずれの群でも発現はなかった。治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群でも報告がなかった。治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 1 例（5.0%）、本剤群で 2 例（3.7%）にみられた。

報告された重篤な有害事象は、すべて眼以外の TEAE であった。治験薬、注射手技又は治験手順と関連のある重篤な TEAE の発現はなかった。

日本人集団では、死亡例はなかった。

**表 2.7.4.B.2-4 有害事象の要約（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| Number of participants, n (%), with | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE* | 16 (80.0%) | 28 (75.7%) | 15 (88.2%) | 43 (79.6%) |
| Ocular in study eye | 7 (35.0%) | 13 (35.1%) | 6 (35.3%) | 19 (35.2%) |
| Non-ocular TEAE | 14 (70.0%) | 22 (59.5%) | 13 (76.5%) | 35 (64.8%) |
| Any study drug related TEAE | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Ocular in study eye | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any injection procedure related TEAE | 1 (5.0%) | 5 (13.5%) | 1 (5.9%) | 6 (11.1%) |
| Ocular in the study eye | 1 (5.0%) | 5 (13.5%) | 1 (5.9%) | 6 (11.1%) |
| Non-ocular | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE related to protocol procedure | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Any serious TEAE* | 3 (15.0%) | 5 (13.5%) | 2 (11.8%) | 7 (13.0%) |
| Ocular in study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Non-ocular | 2 (10.0%) | 3 (8.1%) | 2 (11.8%) | 5 (9.3%) |
| Any study drug related serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to IVT injection procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to protocol procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any death | 0 | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose; IVT = intravitreal; N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
* This includes events in the fellow eye.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.3.1.1a-1

## 2.7.4.B.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

### 2.7.4.B.2.1.2.1　TEAE

**治験対象眼の TEAE**

PHOTON 試験において、いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-5 に示す。

最もよくみられた（3%以上）治験対象眼の TEAE は、2q8 群の結膜出血及び眼圧上昇、HDq12 群の硝子体浮遊物、結膜出血及び硝子体剥離、HDq16 群の白内障、結膜出血、網膜出血及び点状角膜炎であった。治験対象眼の TEAE の発現割合はいずれの群においても同様であった。本剤群と 2q8 群の間で、TEAE の種類又は発現割合に臨床的に意味のある差は認められず、報告された TEAE はアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。点状角膜炎の発現割合は 2q8 群で 1 例（0.6%）、HDq12 群で 5 例（1.5%）、HDq16 群で 6 例（3.7%）であった。報告された点状角膜炎はすべて重症度が軽度であり、治験薬との関連はなかった。すべての事象は回復した（R-14239/Listing 16.2.7.1）。

治験対象眼の TEAE のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった（R-14239/Table 14.3.1.8.1）。重症度が高度の治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（0.6%）、本剤群で 3 例（0.6%）に報告された。高度の治験対象眼の TEAE は、R-14239/Section 5.2.1.2.6.1 を参照のこと。高度の治験対象眼の TEAE は、いずれも 1 例以下であった。

**表 2.7.4.B.2-5　治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）**

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 46 (27.5%) | 104 (31.7%) | 48 (29.4%) | 152 (31.0%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 41 (24.6%) | 94 (28.7%) | 46 (28.2%) | 140 (28.5%) |
| Cataract | 白内障 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 8 (4.9%) | 13 (2.6%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 6 (3.6%) | 14 (4.3%) | 6 (3.7%) | 20 (4.1%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 3 (1.8%) | 9 (2.7%) | 3 (1.8%) | 12 (2.4%) |
| Dry eye | ドライアイ | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (1.2%) | 4 (0.8%) |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (1.2%) | 4 (0.8%) |
| Eye pain | 眼痛 | 4 (2.4%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Keratitis | 角膜炎 | 0 | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 2 (1.2%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 2 (1.2%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 1 (0.6%) | 5 (1.5%) | 6 (3.7%) | 11 (2.2%) |
| Retinal aneurysm | 網膜血管瘤 | 2 (1.2%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Retinal exudates | 網膜滲出物 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 1 (0.6%) | 0 | 6 (3.7%) | 6 (1.2%) |
| Vision blurred | 霧視 | 3 (1.8%) | 4 (1.2%) | 2 (1.2%) | 6 (1.2%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 3 (1.8%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Visual impairment | 視力障害 | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 2 (1.2%) | 6 (1.2%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 2 (1.2%) | 11 (3.4%) | 3 (1.8%) | 14 (2.9%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 4 (2.4%) | 16 (4.9%) | 3 (1.8%) | 19 (3.9%) |

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 1 (0.6%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (1.2%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 5 (1.0%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 2 (1.2%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Investigations | 臨床検査 | 7 (4.2%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 6 (3.6%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |

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

### 60 週目の結果

PHOTON試験の60週目において、いずれかの群で1%以上の被験者に発現した治験対象眼のTEAEを、表 2.7.4.B.2-6 に示す。

最もよくみられた（3%以上）治験対象眼のTEAEは、2q8群の結膜出血及び眼圧上昇、HDq12群の硝子体浮遊物、結膜出血及び硝子体剥離、HDq16 群の白内障、結膜出血、点状角膜炎、網膜出血及び硝子体浮遊物であった。治験対象眼の TEAE の発現割合はいずれの群においても同様であった。本剤群と 2q8 群の間で、TEAE の種類又は発現割合に臨床的に意味のある差は認められず、報告された TEAE はアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。点状角膜炎の発現割合は2q8群で1例（0.6%）、HDq12群で5例（1.5%）、HDq16群で6例（3.7%）であった。報告された点状角膜炎はすべて重症度が軽度であり、治験薬との関連はなかった。点状角膜炎のうち HDq16 群の 1 例は、注射手技と関連ありと判定された（R-14238/Listing 16.2.7.1a）。

治験対象眼の TEAE のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった（R-14238/Table 14.3.1.8.1a）。重症度が高度の治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（0.6%）、本剤群で 3 例（0.6%）に報告された。高度の治験対象眼の TEAE は、R-14238/Section 5.2.1.2.6.1 を参照のこと。高度の治験対象眼の TEAE は、いずれも 1 例以下であった。

表 2.7.4.B.2-6 治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 1%以上）（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 49 (29.3%) | 118 (36.0%) | 56 (34.4%) | 174 (35.4%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 43 (25.7%) | 108 (32.9%) | 54 (33.1%) | 162 (33.0%) |
| Cataract | 白内障 | 3 (1.8%) | 9 (2.7%) | 9 (5.5%) | 18 (3.7%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 1 (0.6%) | 5 (1.5%) | 0 | 5 (1.0%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 6 (3.6%) | 14 (4.3%) | 7 (4.3%) | 21 (4.3%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 3 (1.8%) | 9 (2.7%) | 3 (1.8%) | 12 (2.4%) |
| Diabetic retinopathy | 糖尿病網膜症 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Dry eye | ドライアイ | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 3 (1.8%) | 7 (1.4%) |

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 3 (1.8%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (1.2%) | 4 (0.8%) |
| Eye pain | 眼痛 | 4 (2.4%) | 9 (2.7%) | 1 (0.6%) | 10 (2.0%) |
| Keratitis | 角膜炎 | 0 | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 2 (1.2%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 2 (1.2%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 1 (0.6%) | 5 (1.5%) | 6 (3.7%) | 11 (2.2%) |
| Retinal aneurysm | 網膜血管瘤 | 2 (1.2%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Retinal exudates | 網膜滲出物 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 1 (0.6%) | 0 | 6 (3.7%) | 6 (1.2%) |
| Vision blurred | 霧視 | 3 (1.8%) | 4 (1.2%) | 2 (1.2%) | 6 (1.2%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 3 (1.8%) | 3 (0.9%) | 2 (1.2%) | 5 (1.0%) |
| Visual impairment | 視力障害 | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 2 (1.2%) | 6 (1.2%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 3 (1.8%) | 10 (3.0%) | 4 (2.5%) | 14 (2.9%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 4 (2.4%) | 18 (5.5%) | 6 (3.7%) | 24 (4.9%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 1 (0.6%) | 6 (1.8%) | 2 (1.2%) | 8 (1.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 3 (1.8%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (1.2%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 5 (1.0%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 2 (1.2%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Investigations | 臨床検査 | 7 (4.2%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 6 (3.6%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |

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

### 眼以外の TEAE

PHOTON 試験において、いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した眼以外の TEAE を、表 2.7.4.B.2-7 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。TEAE の大部分は「感染症および寄生虫症」の器官別大分類（SOC）に分類された。しかしながら、最もよくみられた TEAE は高血圧で、2q8 群で 16 例（9.6%）、本剤群で 47 例（9.6%）にみられた。治験薬投与下での高血圧事象については、2.7.4.B.2.1.6.9 を参照のこと。その他の眼以外の TEAE の発現割合は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）（本剤群で 7.3%）を除き、2q8 群及び本剤群で 5%以下であった。

眼以外の TEAE は、ほとんどが重症度は軽度又は中等度であった。高度の眼以外の TEAE は、2q8 群の 18 例（10.8%）、本剤群 49 例（10.0%）で報告された。高度の眼以外の TEAE は、主に「心臓障害」の SOC に分類された（R-14239/Table 14.3.1.8.3）。

報告された眼以外の TEAE は、糖尿病の治療を受けている高齢患者集団でみられる併存疾患が原因である可能性が高いことが示唆された。

表 2.7.4.B.2-7 眼以外の TEAE（いずれかの群で 2%以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）

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

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

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した眼以外の TEAE を、表 2.7.4.B.2-8 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。TEAE の大部分は「感染症および寄生虫症」の SOC に分類された。しかしながら、最もよくみられた TEAE は高血圧で、2q8 群で 18 例（10.8%）、本剤群で 55 例（11.2%）にみられた。治験薬投与下での高血圧事象については、2.7.4.B.2.1.6.9 を参照のこと。その他の眼以外の TEAE の発現割合は、COVID-19（本剤群で 8.6%）を除き、2q8 群及び本剤群で 5%以下であった。

眼以外の TEAE は、ほとんどが重症度は軽度又は中等度であった。高度の眼以外の TEAE は、2q8 群の 23 例（13.8%）、本剤群 61 例（12.4%）で報告された。高度の眼以外の TEAE は、主に「心臓障害」の SOC に分類された（R-14238/Table 14.3.1.8.3a）。

報告された眼以外の TEAE は、糖尿病の治療を受けている高齢患者集団でみられる併存疾患が原因である可能性が高いことが示唆された。

**表 2.7.4.B.2-8　眼以外の TEAE（いずれかの群で 2%以上）（PHOTON 試験、60 週、SAF）**

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

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 18 (10.8%) | 21 (6.4%) | 18 (11.0%) | 39 (7.9%) |
| Headache | 頭痛 | 5 (3.0%) | 10 (3.0%) | 4 (2.5%) | 14 (2.9%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 13 (7.8%) | 23 (7.0%) | 13 (8.0%) | 36 (7.3%) |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 5 (3.0%) | 7 (2.1%) | 4 (2.5%) | 11 (2.2%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (5.4%) | 20 (6.1%) | 11 (6.7%) | 31 (6.3%) |
| Acute respiratory failure | 急性呼吸不全 | 5 (3.0%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 3 (0.9%) | 4 (2.5%) | 7 (1.4%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 8 (4.8%) | 15 (4.6%) | 12 (7.4%) | 27 (5.5%) |
| Skin ulcer | 皮膚潰瘍 | 4 (2.4%) | 3 (0.9%) | 2 (1.2%) | 5 (1.0%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 22 (13.2%) | 41 (12.5%) | 31 (19.0%) | 72 (14.7%) |
| Hypertension | 高血圧 | 18 (10.8%) | 30 (9.1%) | 25 (15.3%) | 55 (11.2%) |

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

## 日本人集団

### 治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-9 に示す。

最もよくみられた（いずれかの群で 2 例以上）治験対象眼の TEAE は、HDq12 群の結膜出血、HDq16 群の角膜びらん、角膜炎及び結膜炎であった。治験対象眼の TEAE の発現割合はいずれの群においても同様であった。本剤群と 2q8 群の間で、TEAE の種類又は発現割合に臨床的に意味のある差は認められず、報告された TEAE はアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。点状角膜炎の発現割合は、HDq12 群で 1 例（2.7%）、HDq16 群で 1 例（5.9%）、2q8 群で 0 例であった。報告された点状角膜炎はいずれも重症度が軽度であり、治験薬との関連はなく、すべて回復した。

治験対象眼の TEAE のいずれも、重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.1-1）。

表 2.7.4.B.2-9 治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 2%以上）（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 6 (30.0%) | 12 (32.4%) | 6 (35.3%) | 18 (33.3%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 5 (25.0%) | 11 (29.7%) | 6 (35.3%) | 17 (31.5%) |
| Asthenopia | 眼精疲労 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Chalazion | 霰粒腫 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 0 | 3 (8.1%) | 1 (5.9%) | 4 (7.4%) |
| Conjunctival oedema | 結膜浮腫 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 1 (5.0%) | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Dry eye | ドライアイ | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Keratitis | 角膜炎 | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 1 (2.7%) | 1 (5.9%) | 2 (3.7%) |
| Retinal artery stenosis | 網膜動脈狭窄 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Trichiasis | 睫毛乱生 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Visual field defect | 視野欠損 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (2.7%) | 2 (11.8%) | 3 (5.6%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Conjunctivitis bacterial | 細菌性結膜炎 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Investigations | 臨床検査 | 2 (10.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Intraocular pressure decreased | 眼圧低下 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

AE = adverse event, HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.3.1.2.1-1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目にいずれかの群で 2%以上の被験者に発現した治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-10 に示す。

最もよくみられた（いずれかの群で 2 例以上）治験対象眼の TEAE は、HDq12 群の結膜出血、HDq16 群の角膜びらん、角膜炎及び結膜炎であった。治験対象眼の TEAE の発現割合はいずれの群においても同様であった。本剤群と 2q8 群の間で、TEAE の種類又は発現割合に臨床的に意味のある差は認められず、報告された TEAE はアフリベルセプトの既知の安全性プロファイルと一致していた。点状角膜炎の発現割合は、HDq12 群で 1 例（2.7%）、HDq16 群で 1 例（5.9%）、2q8 群で 0 例であった。報告された点状角膜炎はいずれも重症度が軽度であり、治験薬との関連はなかった。点状角膜炎のうち HDq16 群の 1 例は、注射手技と関連ありと判定された。

治験対象眼の TEAE のいずれも、重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.8.1a-1）。

表 2.7.4.B.2-10 治験対象眼の TEAE（いずれかの群で 2%以上）（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 7 (35.0%) | 13 (35.1%) | 6 (35.3%) | 19 (35.2%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 5 (25.0%) | 12 (32.4%) | 6 (35.3%) | 18 (33.3%) |
| Asthenopia | 眼精疲労 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Chalazion | 霰粒腫 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 0 | 3 (8.1%) | 1 (5.9%) | 4 (7.4%) |
| Conjunctival oedema | 結膜浮腫 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 1 (5.0%) | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Dry eye | ドライアイ | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Epiretinal membrane | 網膜上膜 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Keratitis | 角膜炎 | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 1 (2.7%) | 1 (5.9%) | 2 (3.7%) |
| Retinal artery stenosis | 網膜動脈狭窄 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Trichiasis | 睫毛乱生 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Visual field defect | 視野欠損 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 2 (11.8%) | 3 (5.6%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 1 (5.0%) | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Conjunctivitis bacterial | 細菌性結膜炎 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Investigations | 臨床検査 | 2 (10.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Intraocular pressure decreased | 眼圧低下 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

AE = adverse event, HD = high dose, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.3.1.2.1a-1

### 眼以外の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した眼以外の TEAE を、表 2.7.4.B.2-11 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。本剤群で最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」であった。最もよくみられた TEAE は高血圧で、2q8 群で 4 例（20.0%）、本剤群で 1 例（1.9%）にみられた。治験薬投与下での高血圧事象については、2.7.4.B.2.1.6.9 を参照のこと。その他の眼以外の TEAE の発現割合は、いずれかの群も 1 例又は 2 例の発現であった。

眼以外の TEAE は、ほとんどが重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.3-1）。高度の眼以外の TEAE は、2q8 群の 1 例（5.0%）、本剤群 3 例（5.6%）で報告された。

**表 2.7.4.B.2-11　眼以外の TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 12 (60.0%) | 19 (51.4%) | 11 (64.7%) | 30 (55.6%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (10.0%) | 1 (2.7%) | 2 (11.8%) | 3 (5.6%) |
| Pyrexia | 発熱 | 2 (10.0%) | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 2 (10.0%) | 5 (13.5%) | 1 (5.9%) | 6 (11.1%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 1 (5.9%) | 3 (5.6%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (15.0%) | 3 (8.1%) | 2 (11.8%) | 5 (9.3%) |
| Arthropod sting | 節足動物刺傷 | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 3 (17.6%) | 3 (5.6%) |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (25.0%) | 3 (8.1%) | 1 (5.9%) | 4 (7.4%) |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 4 (23.5%) | 5 (9.3%) |
| Diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 | 0 | 1 (2.7%) | 2 (11.8%) | 3 (5.6%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 4 (20.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Hypertension | 高血圧 | 4 (20.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.3.1.2.3-1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目にいずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した眼以外の TEAE を、表 2.7.4.B.2-12 に示す。

眼以外の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。本剤群で最も多く報告された SOC は「胃腸障害」であった。最もよくみられた TEAE は高血圧で、2q8 群で 5 例（25.0%）、本剤群で 1 例（1.9%）にみられた。治験薬投与下での高血圧事象については、2.7.4.B.2.1.6.9 を参照のこと。その他の眼以外の TEAE の発現割合は、いずれかの群も 1 例又は 2 例の発現であった。

眼以外の TEAE は、ほとんどが重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.8.3a-1）。高度の眼以外の TEAE は、2q8 群の 1 例（5.0%）、本剤群 4 例（7.4%）で報告された。

表 2.7.4.B.2-12 眼以外の TEAE（いずれかの群で 2 例以上）（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 14 (70.0%) | 22 (59.5%) | 13 (76.5%) | 35 (64.8%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 3 (15.0%) | 7 (18.9%) | 3 (17.6%) | 10 (18.5%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (10.0%) | 3 (8.1%) | 2 (11.8%) | 5 (9.3%) |
| Pyrexia | 発熱 | 2 (10.0%) | 1 (2.7%) | 2 (11.8%) | 3 (5.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 4 (20.0%) | 5 (13.5%) | 1 (5.9%) | 6 (11.1%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 1 (5.9%) | 3 (5.6%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (15.0%) | 3 (8.1%) | 2 (11.8%) | 5 (9.3%) |
| Arthropod sting | 節足動物刺傷 | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (2.7%) | 4 (23.5%) | 5 (9.3%) |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 0 | 0 | 2 (11.8%) | 2 (3.7%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (30.0%) | 5 (13.5%) | 2 (11.8%) | 7 (13.0%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Back pain | 背部痛 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 2 (11.8%) | 3 (5.6%) |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 2 (10.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 3 (15.0%) | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Headache | 頭痛 | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 4 (23.5%) | 6 (11.1%) |
| Diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 | 0 | 2 (5.4%) | 2 (11.8%) | 4 (7.4%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 5 (25.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Hypertension | 高血圧 | 5 (25.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.3.1.2.3a-1

## 2.7.4.B.2.1.2.2 治験薬と関連のある TEAE

### 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験における治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-13 に示す。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は全体的に低かった。眼圧上昇は HDq12 群で 3 例（0.9%）報告されたが、それ以外の TEAE は 1 例のみであった。

表 2.7.4.B.2-13 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 3 (1.8%) | 5 (1.5%) | 0 | 5 (1.0%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 3 (1.8%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retinal artery stenosis | 網膜動脈狭窄 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Vision blurred | 霧視 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (0.6%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Intraocular pressure decreased | 眼圧低下 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.3.1.3.1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-14 に示す。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は全体的に低かった。眼圧上昇は HDq12 群で 3 例（0.9%）報告されたが、それ以外の TEAE は 1 例のみであった。

表 2.7.4.B.2-14　治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 3 (1.8%) | 6 (1.8%) | 0 | 6 (1.2%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 3 (1.8%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retinal artery stenosis | 網膜動脈狭窄 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous detachment | 硝子体剝離 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (0.6%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Intraocular pressure decreased | 眼圧低下 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Table 14.3.1.3.1a

### 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

PHOTON 試験において 48 週目までに、治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、HDq16 群の 1 例（0.6%）に発現したラクナ梗塞のみであった。2q8 群又は HDq12 群では、48 週目までに治験薬と関連のある眼以外の TEAE の発現はなかった（R-14239/Table 14.3.1.3.3）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験において 60 週目までに、治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、HDq16 群の 1 例（0.6%）に発現したラクナ梗塞のみであった。2q8 群又は HDq12 群では、60 週目までに治験薬と関連のある眼以外の TEAE の発現はなかった（R-14238/Table 14.3.1.3.3a）。

### 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団において、48 週目までの治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-15 に示す。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 2 例（10.0%）にみられたが、本剤群では報告されなかった。いずれの事象も、重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.1-1、14.3.1.3.10.1-1）。いずれの事象も 1 例のみの発現であった。

**表 2.7.4.B.2-15　治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorders | 眼障害 | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Retinal artery stenosis | 網膜動脈狭窄 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure decreased | 眼圧低下 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.3.1.3.1-1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目までの治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-16 に示す。

治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 2 例（10.0%）にみられたが、本剤群では報告されなかった。いずれの事象も、重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.8.1a-1、14.3.1.3.10.1a-1）。いずれの事象も 1 例のみの発現であった。

表 2.7.4.B.2-16 治験薬と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorders | 眼障害 | 2 (10.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Retinal artery stenosis | 網膜動脈狭窄 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Vision blurred | 霧視 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous detachment | 硝子体剝離 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous opacities | 硝子体混濁 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Intraocular pressure decreased | 眼圧低下 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.3.1.3.1a-1

### 治験薬と関連のある眼以外の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において 48 週目までに、治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても発現しなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.3.3-1）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において 60 週目までに、治験薬と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても発現しなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.3.3a-1）。

## 2.7.4.B.2.1.2.3 注射手技と関連のある TEAE

### 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験において、48 週目までの注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-17 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。報告された事象のほとんどは、いずれかの群で 1 例又は 2 例の発現であった。いずれかの群で 2 例超の被験者にみられた注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血、硝子体浮遊物、眼痛及び眼圧上昇であった。HDq12 群に発現した 1 例の重篤な眼圧上昇を除き、いずれの事象も重篤な TEAE ではなかった（R-14239/Table 14.3.1.11.1）。HDq12 群で報告のあった高度の網膜血管障害を除き、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった（R-14239/Table 14.3.1.8.1）。

表 2.7.4.B.2-17 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 15 (9.0%) | 40 (12.2%) | 13 (8.0%) | 53 (10.8%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 10 (6.0%) | 32 (9.8%) | 12 (7.4%) | 44 (9.0%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 6 (3.6%) | 10 (3.0%) | 5 (3.1%) | 15 (3.1%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Eye pain | 眼痛 | 1 (0.6%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |
| Foreign body sensation in eyes | 眼の異物感 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Keratopathy | 角膜症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Lacrimation increased | 流涙増加 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Retinal artery occlusion | 網膜動脈閉塞 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retinal vascular disorder | 網膜血管障害 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vision blurred | 霧視 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Visual impairment | 視力障害 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 1 (0.6%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Injection site irritation | 注射部位刺激感 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Intra-ocular injection complication | 眼内注射合併症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 4 (2.4%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 4 (2.4%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.3.1.4.1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験において、60 週目までの注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-18 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。報告された事象のほとんどは、いずれかの群で 1 例又は 2 例の発現であった。いずれかの群で 2 例超の被験者にみられた注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、結膜出血、眼圧上昇、眼痛及び硝子体浮遊物であった。HDq12 群に発現した 1 例の重篤な眼圧上昇を除き、いずれの事象も重篤な TEAE ではなかった（R-14238/Table 14.3.1.11.1a）。HDq12 群で報告のあった高度の網膜血管障害を除き、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった（R-14238/Table 14.3.1.8.1a）。

表 2.7.4.B.2-18 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 16 (9.6%) | 42 (12.8%) | 13 (8.0%) | 55 (11.2%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 11 (6.6%) | 34 (10.4%) | 12 (7.4%) | 46 (9.4%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 6 (3.6%) | 10 (3.0%) | 5 (3.1%) | 15 (3.1%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Eye pain | 眼痛 | 1 (0.6%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Foreign body sensation in eyes | 眼の異物感 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Keratopathy | 角膜症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Lacrimation increased | 流涙増加 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Retinal artery occlusion | 網膜動脈閉塞 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retinal vascular disorder | 網膜血管障害 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Vision blurred | 霧視 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Visual impairment | 視力障害 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 1 (0.6%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Injection site irritation | 注射部位刺激感 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Intra-ocular injection complication | 眼内注射合併症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 4 (2.4%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 4 (2.4%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Table 14.3.1.4.1a

### 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

48 週目までに、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、本剤群の 0.6%（3 例）で報告された（R-14239/Table 14.3.1.4.3）。本剤群で報告された TEAE は、悪心、嘔吐及び頭痛であった。2q8 群では、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は発現しなかった。

### 60 週目の結果

60 週目までに、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、本剤群の 0.6%（3 例）で報告された（R-14238/Table 14.3.1.4.3a）。本剤群で報告された TEAE は、悪心、嘔吐及び頭痛であった。2q8 群では、注射手技と関連のある眼以外の TEAE は発現しなかった。

日本人集団

### 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、48 週目までの注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-19 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群ではみられなかったが、本剤群で 5 例（9.3%）に発現した。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.1-1、14.3.1.11.1-1）。5 例中 4 例は、「眼障害」の事象であった。

表 2.7.4.B.2-19　注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 0 | 4 (10.8%) | 1 (5.9%) | 5 (9.3%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 0 | 3 (8.1%) | 1 (5.9%) | 4 (7.4%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.3.1.4.1-1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目までの注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE を、表 2.7.4.B.2-20 に示す。

注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE は、2q8 群で 1 例（5.0%）、本剤群で 6 例（11.1%）に発現した。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.8.1a-1、14.3.1.11.1a-1）。HDq12 群の 1 例（眼圧上昇）を除き、すべて「眼障害」の事象であった。2q8 群の 1 例（硝子体剝離）を除き、治験薬と関連なしと判定された（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.3.1a-1）。

表 2.7.4.B.2-20 注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 1 (5.0%) | 5 (13.5%) | 1 (5.9%) | 6 (11.1%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (5.0%) | 4 (10.8%) | 1 (5.9%) | 5 (9.3%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 0 | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Eye pain | 眼痛 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular discomfort | 眼部不快感 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剝離 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of participants
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.3.1.4.1a-1

### 注射手技と関連のある眼以外の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、48 週目までに注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても報告されなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.4.3-1）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目までに注射手技と関連のある眼以外の TEAE は、いずれの群においても報告されなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.4.3a-1）。

## 2.7.4.B.2.1.2.4 治験手順と関連のある TEAE

### 治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験において、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、HDq12 群の 2 例（0.6%）に報告された。これらの TEAE は、結膜出血及び注射部位刺激感であった。2q8 群及び HDq16 群では、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE の報告はなかった（R-14239/Table 14.3.1.5.1）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、HDq12 群の 2 例（0.6%）に報告された。当該事象は、48 週目時点で既に報告された結膜出血、注射部位刺激感の各 1 例（0.3%）であった。2q8 群及び HDq16 群では、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE の報告はなかった（R-14238/Table 14.3.1.5.1a）。

### 治験手順と関連のある眼以外の TEAE

PHOTON 試験において、治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群の 2 例（1.2%）、本剤群の 4 例（0.8%）に報告された。これらの TEAE は、悪心、血管穿刺部位血腫、処置後そう痒感、発疹及び静脈破裂であった（R-14239/Table 14.3.1.5.3）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験において、治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群の 3 例（1.8%）、本剤群の 4 例（0.8%）に報告された。これらの TEAE は、悪心、血管穿刺部位血腫、造影剤アレルギー、処置後そう痒感、発疹及び静脈破裂であった（R-14238/Table 14.3.1.5.3a）。

### 日本人集団

### 治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても報告されなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.5.1-1）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目に治験手順と関連のある治験対象眼の TEAE は、いずれの群においても報告されなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.5.1a-1）。

### 治験手順と関連のある眼以外の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、本剤群の 2 例（3.7%）にみられたが、2q8 群では発現がなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.5.3-1）。本剤群で報告された治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、悪心及び発疹（各 1 例）であった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.3-1、14.3.1.12.3-1）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群で 1 例（5.0%）、本剤群で 2 例（3.7%）報告された（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.5.3a-1）。報告された治験手順と関連のある眼以外の TEAE は、2q8 群では造影剤アレルギーが 1 例（5.0%）のみ、本剤群では悪心及び発疹が各 1 例であった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.8.3a-1、14.3.1.12.3a-1）。

## 2.7.4.B.2.1.3　死亡

PHOTON 試験における死亡に至った有害事象を表 2.7.4.B.2-21 に示す。

PHOTON 試験において、48 週までに 16 例の死亡に至った有害事象が報告され、その発現割合は群間で同様であった。死亡に至った有害事象はすべて重篤な有害事象であった。治験薬又は治験手順と関連のある死亡はなかった。全体として、報告された死亡は、併存疾患及び高齢者集団に関連する合併症と一致していた。死亡した被験者の叙述は、R-14239/Section 8 を参照のこと。死亡の一覧は、R-14239/Listing 14.3.2.2 を参照のこと。

表 2.7.4.B.2-21 SOC/PT 別の死亡に至った有害事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

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

AE = adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term, SOC = system organ class
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.3.1.17

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における死亡に至った有害事象を表 2.7.4.B.2-22 に示す。

PHOTON 試験において、60 週目までに 18 例の死亡に至った有害事象が報告され、その発現割合は群間で同様であった。死亡に至った有害事象はすべて重篤な有害事象であった。治験薬又は治験手順と関連のある死亡はなかった。全体として、報告された死亡は、併存疾患及び高齢者集団に関連する合併症と一致していた。死亡した被験者の叙述は、R-14238/Section 8 を参照のこと。死亡の一覧は、R-14238/Listing 14.3.2.2a を参照のこと。

表 2.7.4.B.2-22 SOC/PT 別の死亡に至った有害事象（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 5 (3.0%) | 9 (2.7%) | 4 (2.5%) | 13 (2.6%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 3 (1.8%) | 3 (0.9%) | 3 (1.8%) | 6 (1.2%) |
| Cardiac arrest | 心停止 | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Cardio-respiratory arrest | 心肺停止 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Left ventricular failure | 左室不全 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Death | 死亡 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Sudden death | 突然死 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| COVID-19 | COVID-19 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Pneumonia | 肺炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Diabetic metabolic decompensation | 糖尿病性代謝代償不全 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Endometrial cancer | 子宮内膜癌 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

AE = adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term, SOC = system organ class
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Table 14.3.1.17a

日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団ではいずれの群においても、死亡に至った有害事象の発現はなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.17-1）。

**60 週目の結果**

PHOTON 試験の 60 週目において、日本人集団のいずれの群においても、死亡に至った有害事象の発現はなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.17a-1）。

## 2.7.4.B.2.1.4　その他の重篤な有害事象

**治験対象眼の重篤な TEAE**

PHOTON 試験における治験対象眼の重篤な TEAE を、表 2.7.4.B.2-23 に示す。

治験対象眼に計 5 つの重篤な TEAE が 4 例の被験者で報告された。重篤な TEAE として、2q8 群で潰瘍性角膜炎が 1 例（0.6%）、HDq12 群で嚢下白内障、眼圧上昇が各 1 例（0.3%）、HDq16 群で網膜剥離、硝子体出血が各 1 例（0.6%）報告された。治験薬と関連のある重篤な TEAE はなかった（R-14239/Table 14.3.1.10.1）。嚢下白内障、網膜剥離及び硝子体出血の重症度は高度で、それ以外の TEAE は中等度であった（R-14239/Table 14.3.1.14.1）。注射手順と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE は、HDq12 群の眼圧上昇の 1 例のみであった（R-14239/Table 14.3.1.11.1）。治験手順と関連のある治験対象眼の重篤な TEAE はなかった（R-14239/Table 14.3.1.12.1）。硝子体出血以外のすべての重篤な TEAE は回復した。治験薬の投与中断に至った網膜剥離（HDq16 群）を除き、治験薬の用量変更はなかった（R-14239/Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.4.B.2-23　治験対象眼の重篤な TEAE（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Ulcerative keratitis | 潰瘍性角膜炎 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.3.1.9.1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における治験対象眼の重篤な TEAE を、表 2.7.4.B.2-24 に示す。

治験対象眼に計 5 つの重篤な TEAE が 4 例の被験者に報告され、いずれも 48 週目時点で報告済みであった。

表 2.7.4.B.2-24　治験対象眼の重篤な TEAE（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Ulcerative keratitis | 潰瘍性角膜炎 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Investigations | 臨床検査 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Table 14.3.1.9.1a

### 眼以外の重篤な TEAE

PHOTON 試験において、2q8 群又は本剤群で 2 例以上にみられた眼以外の重篤な TEAE を表 2.7.4.B.2-25 に示す。

眼以外の重篤な TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。大多数の重篤な TEAE は、1 例のみの報告であった。最もよくみられた（3 例以上）眼以外の重篤な TEAE は、2q8 群では急性左室不全が 3 例（1.8%）、本剤群では脳血管発作が 6 例（1.2%）、心筋梗塞が 4 例（0.8%）、COVID-19 が 4 例（0.8%）、肺炎が 4 例（0.8%）、急性腎障害が 4 例（0.8%）、冠動脈疾患、急性呼吸不全が各 3 例（0.6%）に認められた。これらの事象はいずれも、治験薬、注射手技、

又は治験手順と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.10.3、14.3.1.11.3、14.3.1.12.3、Listing 14.3.2.1）。大多数の眼以外の重篤な TEAE の重症度は高度であった（R-14239/Table 14.3.1.14.3）。報告された眼以外の重篤な TEAE の種類は、糖尿病の治療を受けている高齢患者集団でみられる併存疾患と一致していた。

**表 2.7.4.B.2-25 眼以外の重篤な TEAE（2q8 群又は本剤群で 2 例以上）（PHOTON 試験、48 週、SAF）**

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

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.3.1.9.3

### 60 週目の結果

PHOTON 試験において、2q8 群又は本剤群で 2 例以上にみられた眼以外の重篤な TEAE を表 2.7.4.B.2-26 に示す。

眼以外の重篤なTEAEの発現割合は、2q8群と本剤群で同様であった。大多数の重篤なTEAEは、1～2例の報告であった。最もよくみられた（3例以上）眼以外の重篤なTEAEは、2q8群では急性左室不全が3例（1.8%）、本剤群では急性心筋梗塞、心筋梗塞が各7例（1.4%）、急性腎障害が6例（1.2%）、脳血管発作が5例（1.0%）、冠動脈疾患、COVID-19、肺炎が各4例（0.8%）、心停止、COVID-19肺炎、低血糖、急性呼吸不全が各3例（0.6%）に認められた。これらの事象はいずれも、治験薬、注射手技、又は治験手順と関連なしと判定された（R-14238/Table 14.3.1.10.3a、14.3.1.11.3a、14.3.1.12.3a、Listing 14.3.2.1a）。大多数の眼以外の重篤なTEAEの重症度は高度であった（R-14238/Table 14.3.1.14.3a）。報告された眼以外の重篤なTEAEの種類は、糖尿病の治療を受けている高齢患者集団でみられる併存疾患と一致していた。

**表 2.7.4.B.2-26 眼以外の重篤なTEAE（2q8群又は本剤群で2例以上）（PHOTON試験、60週、SAF）**

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 32 (19.2%) | 61 (18.6%) | 27 (16.6%) | 88 (17.9%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Anaemia | 貧血 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 9 (5.4%) | 20 (6.1%) | 7 (4.3%) | 27 (5.5%) |
| Acute left ventricular failure | 急性左室不全 | 3 (1.8%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Cardiac arrest | 心停止 | 2 (1.2%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Cardiac failure | 心不全 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (1.2%) | 4 (0.8%) |
| Coronary artery occlusion | 冠動脈閉塞 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Coronary artery stenosis | 冠動脈狭窄 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 4 (1.2%) | 3 (1.8%) | 7 (1.4%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (1.8%) | 2 (0.6%) | 2 (1.2%) | 4 (0.8%) |
| Chest pain | 胸痛 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 11 (6.6%) | 14 (4.3%) | 2 (1.2%) | 16 (3.3%) |
| COVID-19 | COVID-19 | 0 | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| COVID-19 pneumonia | COVID-19肺炎 | 2 (1.2%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 2 (1.2%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Gangrene | 壊疽 | 2 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 肺炎 | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Sepsis | 敗血症 | 2 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 5 (3.0%) | 3 (0.9%) | 4 (2.5%) | 7 (1.4%) |
| Hyperkalaemia | 高カリウム血症 | 0 | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Hypoglycaemia | 低血糖 | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Hyponatraemia | 低ナトリウム血症 | 2 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.6%) | 3 (0.9%) | 3 (1.8%) | 6 (1.2%) |
| Neuropathic arthropathy | 神経障害性関節症 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 6 (3.7%) | 11 (2.2%) |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 0 | 2 (0.6%) | 3 (1.8%) * | 5 (1.0%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 2 (1.2%) | 9 (2.7%) | 2 (1.2%) | 11 (2.2%) |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (1.8%) | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Acute respiratory failure | 急性呼吸不全 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
*: One participant with cerebrovascular accident had missed Week 48 information about study-ongoing, and the event was considered as treatment-emergent according to the SAP (see R-14238/Section 16.1.9.1). However, it was found the event was occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Table 14.3.1.9.3a

日本人集団

治験対象眼の重篤な TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、治験対象眼の重篤な TEAE の報告はなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.9.1-1）。

60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目の日本人集団において、治験対象眼の重篤な TEAE の報告はなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.9.1a-1）。

眼以外の重篤な TEAE

PHOTON 試験の日本人集団における眼以外の重篤な TEAE を表 2.7.4.B.2-27 に示す。

眼以外の重篤な TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。いずれの事象も 1 例のみの報告であった。ほとんどの眼以外の重篤な TEAE の重症度は高度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.14.3-1）。これらの事象はいずれも、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.10.3-1、14.3.1.11.3-1、14.3.1.12.3-1、Listing 14.3.2.1-1）。

表 2.7.4.B.2-27 眼以外の重篤な TEAE（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 2 (11.8%) | 4 (7.4%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac failure | 心不全 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Intestinal obstruction | 腸閉塞 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Hepatobiliary disorders | 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Neuropathic arthropathy | 神経障害性関節症 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Gastric cancer | 胃癌 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Hepatic cancer metastatic | 遠隔転移を伴う肝癌 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Carpal tunnel syndrome | 手根管症候群 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.3.1.9.3-1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における眼以外の重篤な TEAE を表 2.7.4.B.2-28 に示す。

眼以外の重篤な TEAE の発現割合は、2q8 群と本剤群で同様であった。いずれの事象も 1 例のみの報告であった。ほとんどの眼以外の重篤な TEAE の重症度は高度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.14.3a-1）。これらの事象はいずれも、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.10.3a-1、14.3.1.11.3a-1、14.3.1.12.3a-1、Listing 14.3.2.1a-1）。

表 2.7.4.B.2-28　眼以外の重篤な TEAE（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Primary System Organ Class<br>Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least one such AE, n (%) | | 2 (10.0%) | 3 (8.1%) | 2 (11.8%) | 5 (9.3%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac failure | 心不全 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Intestinal obstruction | 腸閉塞 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Hepatobiliary disorders | 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Type 2 diabetes mellitus | 2 型糖尿病 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Neuropathic arthropathy | 神経障害性関節症 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Gastric cancer | 胃癌 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Hepatic cancer metastatic | 遠隔転移を伴う肝癌 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Carpal tunnel syndrome | 手根管症候群 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |

AE = adverse event; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.

Source: 21091_JP60wk/Table 14.3.1.9.3a-1

## 2.7.4.B.2.1.5　その他の重要な有害事象

### 治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験において、治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、HDq12 群の 2 例（0.6%）にのみ発現した（R-14239/Table 14.3.1.7.1）。報告された TEAE は、虹彩炎、視力障害が各 1 例（0.3%）であった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は中等度であった（R-14239/Listing 14.3.2.3）。虹彩炎は治験薬と関連あり、注射手技及び治験手順とは関連なしと判定された。視力障害は、注射手技と関連あり、治験薬及び治験手順と関連なしと判定された。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE は、HDq12 群の 2 例（0.6%）にのみ発現した（R-14239/Table 14.3.1.7.1a）。報告された TEAE は 48 週で既に報告のあった虹彩炎、視力障害の各 1 例（0.3%）のみであった。

### 治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE

PHOTON 試験において、治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、2q8 群の 2 例（1.2%）、本剤群の 8 例（1.6%）に発現した（R-14239/Table 14.3.1.7.3、Listing 16.2.7.1）。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、2q8 群の失血性貧血、心停止、急性胆嚢炎、脳症及び中毒性腎症が各 1 例（0.6%）、HDq12 群の心停止、死亡、子宮内膜癌、脳血管発作、急性腎障害及び大動脈狭窄が各 1 例（0.3%）、HDq16 群では消化器新生物及び脳血管発作が各 1 例（0.6%）であった。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE の大多数は、重症度が高度であった（R-14239/Listing 14.3.2.3）。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された。失血性貧血は、被験者が処置後の感染に対する治療手順として左肘切開ドレナージを受けた後に発現し、壊死組織が明らかになった。これらの事象は、糖尿病の治療を受けている高齢患者集団でみられる併存疾患と一致していた。特定の安全性の傾向は認められず、ほとんどの事象は 1 例のみの発現であった（R-14238/Table 14.3.1.7.3、Listing 16.2.7.1）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、2q8 群の 3 例（1.8%）、本剤群の 9 例（1.8%）に発現した（R-14238/Table 14.3.1.7.3a、Listing 16.2.7.1a）。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE は、2q8 群の失血性貧血、心停止、多臓器機能不全症候群、急性胆嚢炎、股関節部骨折、脳症及び中毒性腎症が各 1 例（0.6%）、HDq12 群の急性心筋梗塞、心停止、死亡、子宮内膜癌、脳血管発作、急性腎障害及び大動脈狭窄が各 1 例（0.3%）、HDq16 群では消化器新生物及び脳血管発作が各 1 例（0.6%）であった。治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE の大多数は、重症度が高度であった（R-14238/Listing 14.3.2.3a）。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された。失血性貧血は、被験者が処置後の感染に対する治療手順として左肘切開ドレナージを受けた後に発現し、壊死組織が明らかになった。これらの事象は、糖尿病の治療を受けている高齢患者集団でみられる併存疾患と一致していた。特定の安全性の傾向は認められず、ほとんどの事象は 1 例のみの発現であった（R-14238/Table 14.3.1.7.3a、Listing 16.2.7.1a）。

日本人集団

治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE の発現はなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.7.1-1）。

60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE の発現はなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.7.1a-1）。

治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE の発現はなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.7.3-1）。

60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、治験薬の投与中止に至った眼以外の TEAE の発現はなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.7.3a-1）。

## 2.7.4.B.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

これまでのアフリベルセプト 2mg の臨床開発、医薬品リスク管理計画（RMP）及び定期的安全性最新報告（PSUR）で議論される項目に基づき、上記有害事象の評価以外の詳細な検討のため、追加の安全性を評価する事象を特定した。これらの追加の安全性に関する事象は定義とともに 2.7.4.A.1.1.2 に示した。結果を以下に項目ごとに示す。

### 2.7.4.B.2.1.6.1　眼内炎症反応

PHOTON 試験における眼内炎症反応の発現割合を、表 2.7.4.B.2-29 に示す。

PHOTON 試験において、治験対象眼の眼内炎症反応の発現割合は低かった（2q8 群 0.6%、本剤群 0.8%）。認められた眼内炎症反応はすべて重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（R-14239/Table 14.3.1.8.1、14.3.1.9.1）。眼内炎又は閉塞性網膜血管炎を発現した被験者はいなかった。硝子体細胞の 1 例を除き、すべての眼内炎症反応は回復した。虹彩毛様体炎の 1 例（2q8 群）及び硝子体炎の 1 例（HDq12 群）は治験薬の投与を中断した。虹彩炎を発現した被験者は治験薬の投与を中止した。他の眼内炎症反応を発現した被験者は、治験薬の投与を継続した。虹彩炎及び硝子体炎は治験薬と関連あり、硝子体炎は注射手技と関連ありと判定された（R-14239/Table 14.3.1.3.1、14.3.1.4.1）。治験手順と関連のある眼内炎症反応は認められなかった（R-14239/Table 14.3.1.5.1）。

表 2.7.4.B.2-29　眼内炎症反応（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Iridocyclitis | 虹彩毛様体炎 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Uveitis | ぶどう膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/40

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における眼内炎症反応の発現割合を、表 2.7.4.B.2-30 に示す。

PHOTON 試験において、治験対象眼の眼内炎症反応の発現割合は低かった（2q8 群 0.6%、本剤群 1.0%）。認められた眼内炎症反応はすべて重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（R-14238/Table 14.3.1.8.1a、14.3.1.9.1a）。眼内炎又は閉塞性網膜血管炎を発現した被験者はいなかった。転帰が不明であった硝子体細胞の 1 例（HDq12 群）を除き、すべての眼内炎症反応は回復した（PH-42736/Table 3.3.1.3/124）。虹彩毛様体炎の 1 例（2q8 群）及び硝子体炎の 1 例（HDq12 群）は治験薬の投与を中断した。虹彩炎を発現した被験者（HDq12 群）は治験薬の投与を中止した。他の眼内炎症反応を発現した被験者は、治験薬の投与を継続した。虹彩炎及び硝子体炎は治験薬と関連あり、硝子体炎は注射手技と関連ありと判定された（R-14238/Table 14.3.1.3.1a、14.3.1.4.1a）。治験手順と関連のある眼内炎症反応は認められなかった（R-14238/Table 14.3.1.5.1a）。

表 2.7.4.B.2-30　眼内炎症反応（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 5 (1.0%) |
| Iridocyclitis | 虹彩毛様体炎 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Iritis | 虹彩炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Uveitis | ぶどう膜炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vitreal cells | 硝子体細胞 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vitritis | 硝子体炎 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/40

### 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団では、いずれの群においても、治験対象眼に眼内炎症反応を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/40）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団では、60 週目のいずれの群においても、治験対象眼に眼内炎症反応を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/40）

## 2.7.4.B.2.1.6.2　眼圧上昇事象

PHOTON 試験における眼圧上昇事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-31 に示す。

PHOTON 試験において、治験対象眼に発現した眼圧上昇及び高眼圧症の発現割合は、2q8 群（4.2%）と比較して本剤群（2.4%）で数値的に低かった。すべての事象の重症度は軽度又は中等度で、1 件を除いてすべて重篤な TEAE ではなかった（R-14239/Table 14.3.1.8.1、14.3.1.9.1）。

HDq12 群の 1 例で、重篤な眼圧上昇がみられた。当該事象の重症度は中等度で、治験薬との関連はないが、硝子体内注射手技と関連ありと判定された。当該事象は、前房穿刺後同日に回復し、治験薬の投与を中断することはなかった。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（R-14239/Section 15）。

表 2.7.4.B.2-31　眼圧上昇事象（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 7 (4.2%) | 11 (3.4%) | 1 (0.6%) | 12 (2.4%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 6 (3.6%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/31

眼圧上昇の程度を表 2.7.4.B.2-32 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-1 に示す。

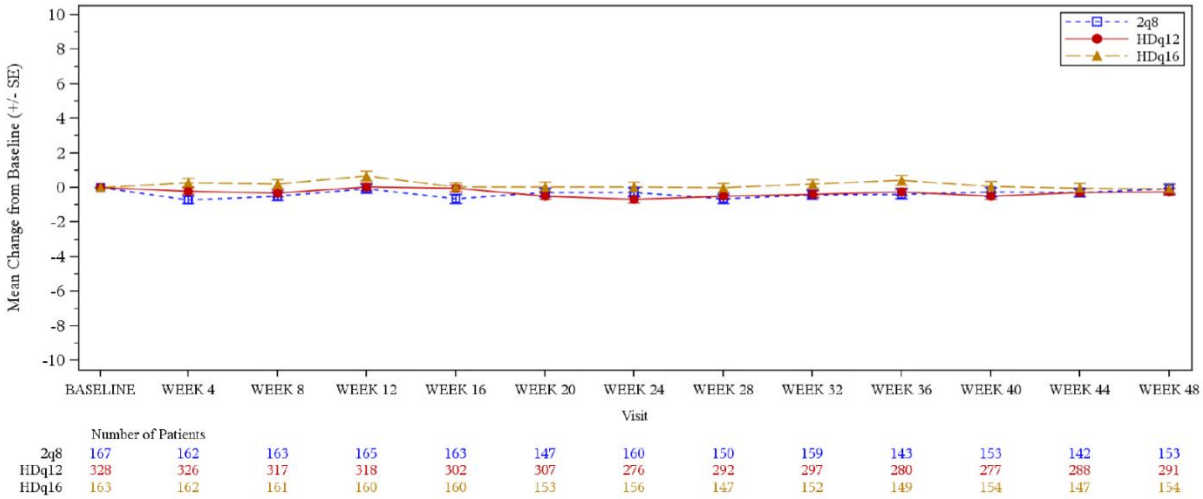
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。いずれの来院時においても、注射前の眼圧上昇の平均値は、1mmHg を超えなかった（R-14239/Table 14.3.5.3.1）。

表 2.7.4.B.2-32　眼圧上昇の程度（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Analysis category<br>(number of participants) | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 4 (2.4%) | 12 (3.7%) | 6 (3.7%) | 18 (3.7%) |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 30 (18.0%) | 54 (16.5%) | 26 (16.0%) | 80 (16.3%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 2 (1.2%) | 12 (3.7%) | 3 (1.8%) | 15 (3.1%) |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; IOP = intraocular pressure
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Table 14.3.5.3.12

図 2.7.4.B.2-1　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、SAF）




SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Figure 14.3.5.3.1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における眼圧上昇事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-33 に示す。

治験対象眼に発現した眼圧上昇及び高眼圧症の発現割合は、2q8 群（4.2%）と比較して本剤群（2.4%）で数値的に低かった。いずれの事象も、48 週時点で報告されたものであった。

表 2.7.4.B.2-33　眼圧上昇事象（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 7 (4.2%) | 11 (3.4%) | 1 (0.6%) | 12 (2.4%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 6 (3.6%) | 7 (2.1%) | 1 (0.6%) | 8 (1.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/31

眼圧上昇の程度を表 2.7.4.B.2-34 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-2 に示す。

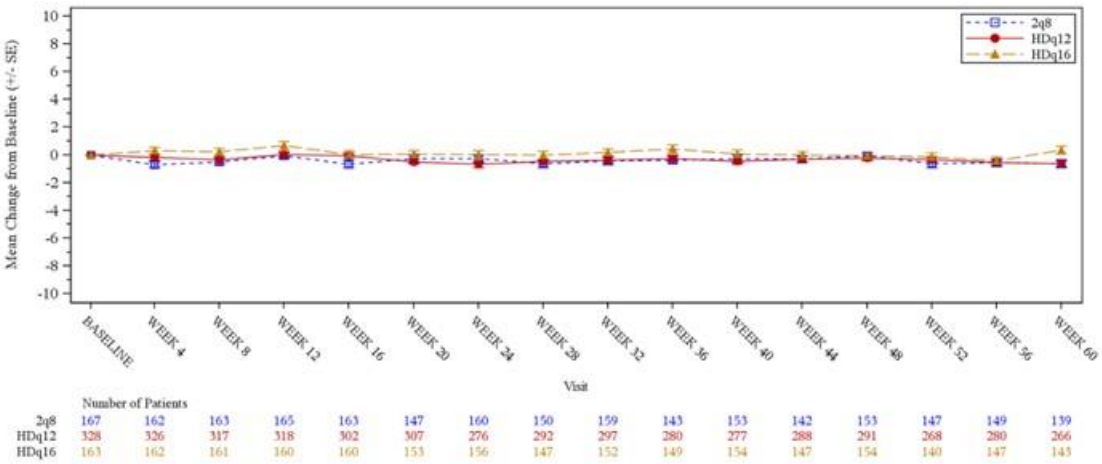
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。いずれの来院時においても、注射前の眼圧上昇の平均値は、1mmHg を超えなかった（R-14238/Table 14.3.5.3a）。

表 2.7.4.B.2-34　眼圧上昇の程度（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Analysis category (number of participants) | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 4 (2.4%) | 12 (3.7%) | 6 (3.7%) | 18 (3.7%) |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 31 (18.6%) | 57 (17.4%) | 28 (17.2%) | 85 (17.3%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 2 (1.2%) | 12 (3.7%) | 3 (1.8%) | 15 (3.1%) |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; IOP = intraocular pressure
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Table 14.3.5.3.12a

図 2.7.4.B.2-2　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、SAF）




SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Figure 14.3.5.3a

## 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団における眼圧上昇事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-35 に示す。

日本人集団において、治験対象眼に発現した眼圧上昇及び高眼圧症の発現割合は、2q8 群（5.0%）と本剤群（3.7%）で同様であった。すべての事象の重症度は軽度で、すべて重篤な TEAE ではなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.1-1、14.3.1.9.1-1）。

HDq12 群で発現した眼圧上昇は注射手技と関連ありと判定されたが、その他の事象は注射手技と関連なしと判定された（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.4.1-1）。治験薬又は治験手順と関連のある眼圧上昇事象は報告されなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.3.1-1、14.3.1.5.1-1）。

表 2.7.4.B.2-35　眼圧上昇事象（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/31

眼圧上昇の程度を表　2.7.4.B.2-36 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-3 に示す。

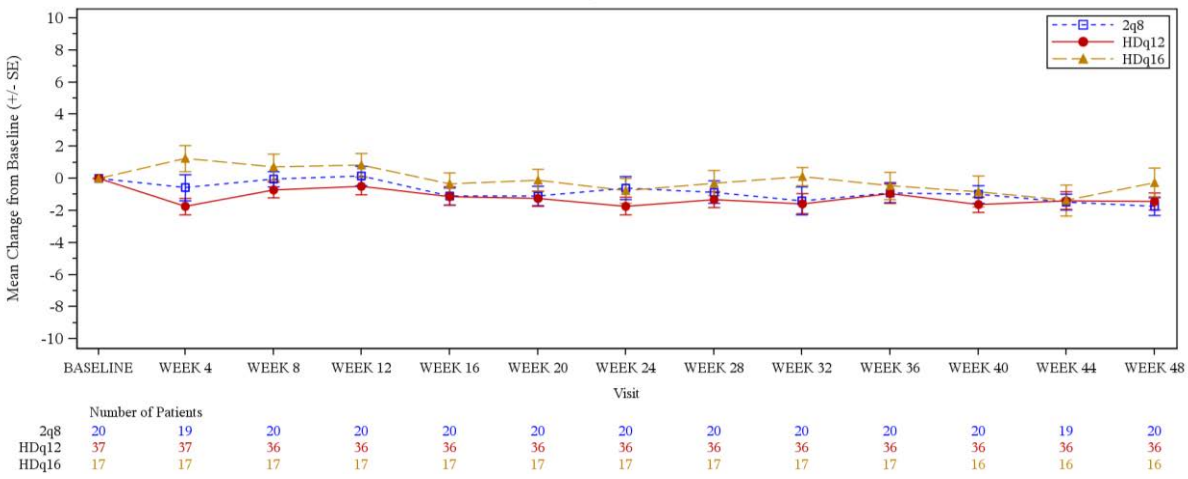
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。HDq16 群の来院 4 を除き、いずれの来院時においても、注射前の眼圧上昇の平均値は、1mmHg を超えなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.5.3.1-1）。HDq16 群の来院 4 では、注射前の眼圧上昇の平均値は 1.2mmHg であった。

表 2.7.4.B.2-36　眼圧上昇の程度（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Analysis category (number of participants) | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 3 (15.0%) | 7 (18.9%) | 4 (23.5%) | 11 (20.4%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 0 | 2 (5.4%) | 3 (17.6%) | 5 (9.3%) |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; IOP = intraocular pressure
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Table 14.3.5.3.12-1

図 2.7.4.B.2-3　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）




SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Figure 14.3.5.3.1-1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の眼圧上昇事象の発現割合を、表　2.7.4.B.2-37 に示す。

日本人集団において、治験対象眼に発現した眼圧上昇及び高眼圧症の発現割合は、2q8 群（5.0%）と本剤群（3.7%）で同様であった。いずれの事象も、48 週時点で報告されたものであった。

表 2.7.4.B.2-37　眼圧上昇事象（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/31

眼圧上昇の程度を表　2.7.4.B.2-38 に、注射前の眼圧の変化量（平均値±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-4 に示す。

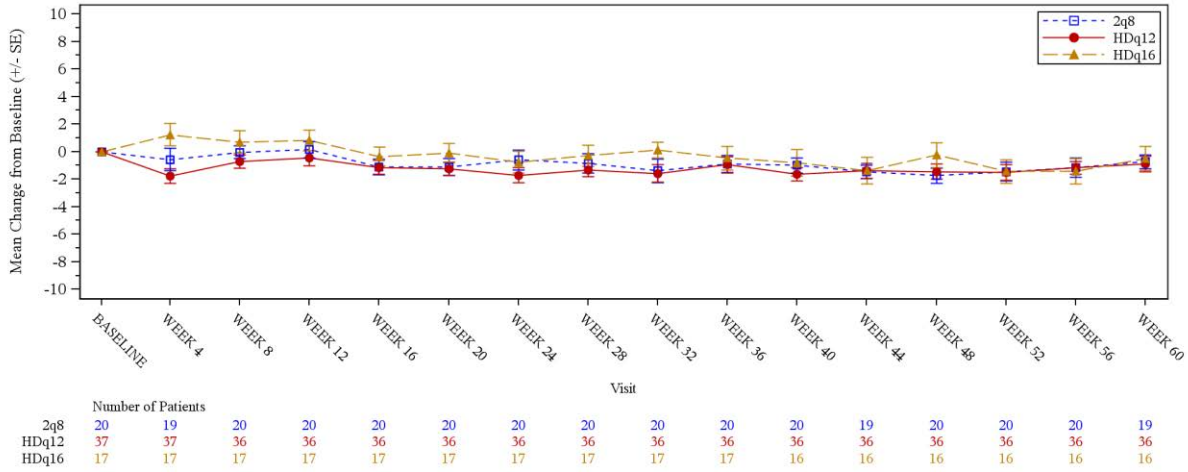
事前に規定したカテゴリー別の眼圧に、群間で意味のある差はみられなかった。HDq16 群の来院 4 を除き、いずれの来院時においても、注射前の眼圧上昇の平均値は、1mmHg を超えなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.5.3.1a-1）。HDq16 群の来院 4 では、注射前の眼圧上昇の平均値は 1.2mmHg であった。

表 2.7.4.B.2-38　眼圧上昇の程度（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Analysis category<br>(number of participants) | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Increase ≥ 10 mmHg in pre-dose IOP from baseline | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| > 21 mmHg pre-dose measurement | 3 (15.0%) | 7 (18.9%) | 4 (23.5%) | 11 (20.4%) |
| ≥ 25 mmHg pre-dose measurement | 0 | 2 (5.4%) | 3 (17.6%) | 5 (9.3%) |
| ≥ 35 mmHg pre-dose or post-dose measurement | 1 (5.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; IOP = intraocular pressure
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Table 14.3.5.3.12a-1

図 2.7.4.B.2-4　注射前の眼圧の変化量（mmHg）（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）




Number of Patients

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2q8 | 20 | 19 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 19 | 20 | 20 | 20 | 19 |
| HDq12 | 37 | 37 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 |
| HDq16 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |

SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Figure 14.3.5.3a-1

### 2.7.4.B.2.1.6.3　網膜色素上皮裂孔事象

PHOTON 試験において、網膜色素上皮裂孔事象を発現した被験者はいなかった（R-14239/Table 14.3.1.2.1、PH-42761/Table 3.3.1.3/33）。

#### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、網膜色素上皮裂孔事象を発現した被験者はいなかった（R-14238/Table 14.3.1.2.1a、PH-42736/Table 3.3.1.3/33）。

### 2.7.4.B.2.1.6.4　網膜裂孔/剥離事象

PHOTON 試験において、HDq16 群の 1 例に治験対象眼に網膜剥離事象が発現した（PH-42761/Table 3.3.1.3/41）。当該事象は重篤な TEAE であったが、治験薬又は注射手技と関連なしと判定された。当該事象は治験薬の 2 回目の注射後に発現し、治験薬の投与を中断した。網膜剥離が回復した後は治験薬の投与を継続した。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（R-14239/Section 15）。

PHOTON 試験において、網膜裂孔事象を発現した被験者はいなかった（R-14239/Table 14.3.1.2.1、14.3.1.3.1、14.3.1.4.1、14.3.1.9.1）。

#### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、HDq16 群の 1 例に治験対象眼に網膜剥離事象が発現した（PH-42736/Table 3.3.1.3/41）。当該事象は、48 週目時点で報告済みであった。

PHOTON 試験の 60 週目において、網膜裂孔事象を発現した被験者はいなかった（R-14238/Table 14.3.1.2.1a）。

**日本人集団**

PHOTON 試験の日本人集団において、治験対象眼に網膜裂孔又は網膜剥離事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/41）。

**60 週目の結果**

PHOTON 試験の日本人集団において、治験対象眼に網膜裂孔又は網膜剥離事象を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/41）。

### 2.7.4.B.2.1.6.5　白内障事象

PHOTON 試験における白内障事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-39 に示す。

治験対象眼の白内障事象の発現割合は、2q8 群（4.2%）と本剤群（4.7%）で同様であった。嚢下白内障の 1 例は、重篤な TEAE で重症度は高度であったが、その他の白内障事象は重篤な TEAE ではなかった（R-14239/Table 14.3.1.8.1、14.3.1.9.1）。その他の白内障事象は、2q8 群の核性白内障及び嚢下白内障（同一被験者）の 1 例を除き、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な嚢下白内障は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定され、治験薬投与前の白内障の診断と混同された（R-14239/Listing 14.3.2.1）。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（R-14239/Section 15）。

表 2.7.4.B.2-39　白内障事象（PHOTON 試験、48 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 7 (4.2%) | 11 (3.4%) | 12 (7.4%) | 23 (4.7%) |
| Cataract | 白内障 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 8 (4.9%) | 13 (2.6%) |
| Cataract cortical | 皮質白内障 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 1 (0.6%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 2 (1.2%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/29

**60 週目の結果**

PHOTON 試験の 60 週目における白内障事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-40 に示す。

治験対象眼の白内障事象の発現割合は、2q8 群で 4.8%と本剤群で 6.5%であった。嚢下白内障の 1 例（HDq12 群）は、重篤な TEAE で重症度は高度であったが、その他の白内障事象は重篤な TEAE ではなかった（R-14238/Table 14.3.1.8.1a、14.3.1.9.1a）。その他の白内障事象は、2q8 群の核性白内障及び嚢下白内障（同一被験者）の 1 例を除き、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な嚢下白内障は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定され、治験薬投与前の白内障の診断と混同された（R-14238/Listing 14.3.2.1a）。詳細については、被験者の叙述を参照のこと（R-14238/Section 15）。

表 2.7.4.B.2-40 白内障事象（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、SAF）

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 8 (4.8%) | 19 (5.8%) | 13 (8.0%) | 32 (6.5%) |
| Cataract | 白内障 | 3 (1.8%) | 9 (2.7%) | 9 (5.5%) | 18 (3.7%) |
| Cataract cortical | 皮質白内障 | 1 (0.6%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 1 (0.6%) | 5 (1.5%) | 0 | 5 (1.0%) |
| Posterior capsule opacification | 後嚢部混濁 | 2 (1.2%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/29

日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団において、治験対象眼に白内障事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/29）。

60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の白内障事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-41 に示す。

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目に治験対象眼に白内障事象を発現した被験者は、HDq12 群で 1 例（2.7%）報告された（PH-42749/Table 3.3.1.3/29）。当該事象は非重篤な TEAE で、重症度は軽度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.8.1a-1、14.3.1.9.1a-1）。当該事象は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.3.1a-1、14.3.1.4.1a-1、14.3.1.5.1a-1）。

表 2.7.4.B.2-41 白内障事象（PHOTON 試験、60 週、治験対象眼、日本人集団、SAF）

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Cataract | 白内障 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/29

## 2.7.4.B.2.1.6.6 過敏症事象

PHOTON 試験における過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-42 に示す。

過敏症事象の発現割合は低く、2q8 群（1.2%）と本剤群（1.2%）で同様であった。いずれの事象も、重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（R-14239/Table 14.3.1.8.1～14.3.1.8.3、14.3.1.9.1～14.3.1.9.3）。いずれの事象も、治験薬又は注射手技と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.3.1～14.3.1.4.3）。HDq12 群で発現した発疹以外は、治験手順と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.5.1～14.3.1.5.3）。

表 2.7.4.B.2-42 過敏症事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |
| Conjunctival oedema* | 結膜浮腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Corneal oedema* | 角膜浮腫 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Pruritus* | そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Swelling face | 顔面腫脹 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Swelling of eyelid* | 眼瞼腫脹 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Swollen tongue* | 舌腫脹 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
*: All ocular TEAEs, including TEAEs in the fellow eye, are included in the table.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/36

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-43 に示す。

過敏症事象の発現割合は低く、2q8 群（1.2%）と本剤群（1.4%）で同様であった。いずれの事象も、重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度又は中等度であった（R-14238/Table 14.3.1.8.1a～14.3.1.8.3a、14.3.1.9.1a～14.3.1.9.3a）。いずれの事象も、治験薬又は注射手技と関連なしと判定された（R-14238/Table 14.3.1.3.1a～14.3.1.4.3a）。HDq12 群で発現した発疹以外は、治験手順と関連なしと判定された（R-14238/Table 14.3.1.5.1a～14.3.1.5.3a）。

表 2.7.4.B.2-43 過敏症事象（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Preferred Term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Conjunctival oedema* | 結膜浮腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Corneal oedema* | 角膜浮腫 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Pruritus* | そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Swelling face | 顔面腫脹 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Swelling of eyelid* | 眼瞼腫脹 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Swollen tongue* | 舌腫脹 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
*: All ocular TEAEs, including TEAEs in the fellow eye, are included in the table.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/36

### 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団における過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-44 に示す。

過敏症事象は2q8群では発現がなく、本剤群で3例（5.6%）に認められた。いずれの事象も、重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.1-1、14.3.1.8.3-1、14.3.1.9.1-1、14.3.1.9.3-1）。いずれの事象も、治験薬又は注射手技と関連な

しと判定された（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.3.1-1、14.3.1.3.3-1、14.3.1.3.4-1、14.3.1.4.3-1）。HDq12 群で発現した発疹以外は、治験手順と関連なしと判定された（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.5.1-1、14.3.1.5.3-1）。

表 2.7.4.B.2-44　過敏症事象（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 2 (5.4%) | 1 (5.9%) | 3 (5.6%) |
| Conjunctival oedema | 結膜浮腫 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/36

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の過敏症事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-45 に示す。

過敏症事象は 2q8 群では発現がなく、本剤群で 3 例（5.6%）に認められた。いずれの事象も、48 週時点で報告済みであった。

表 2.7.4.B.2-45　過敏症事象（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Preferred Term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 2 (5.4%) | 1 (5.9%) | 3 (5.6%) |
| Conjunctival oedema | 結膜浮腫 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Pruritus | そう痒症 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Rash | 発疹 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/36

## 2.7.4.B.2.1.6.7　動脈血栓塞栓事象

### APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象

PHOTON 試験における Anti-Platelet Trialists' Collaboration（APTC）基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-46 に示す。

治験薬投与下で発現した APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合は低く、2q8 群で 3.6%（6 例）、HDq12 群で 2.4%（8 例）、HDq16 群で 4.3%（7 例）であった。ラクナ梗塞を除き、すべて重篤な TEAE であった（R-14239/Table 14.3.1.9.3）。APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の TEAE の重症度は、ほとんどが高度であった（R-14239/Table 14.3.1.8.3）。ラクナ梗塞を除き、すべて治験薬と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.3.3）。いずれの事象も、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.4.3、14.3.1.5.3）。

表 2.7.4.B.2-46　APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 6 (3.6%) | 8 (2.4%) | 7 (4.3%) | 15 (3.1%) |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Cardiac arrest | 心停止 | 2 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 0 | 2 (0.6%) | 4 (2.5%) | 6 (1.2%) |
| Death | 死亡 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Lacunar infarction | ラクナ梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Sudden death | 突然死 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/39

更に、PHOTON 試験におけるすべての動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-47 に示す。

動脈血栓塞栓事象の発現割合は低く、2q8 群（6.0%）と本剤群（4.5%）との間に臨床的に意味のある差はみられなかった。HDq16 群の脳血管発作を除き、いずれも発現割合が 2%未満であった。

表 2.7.4.B.2-47　動脈血栓塞栓事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 10 (6.0%) | 11 (3.4%) | 11 (6.7%) | 22 (4.5%) |
| Acute coronary syndrome | 急性冠動脈症候群 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Angina unstable | 不安定狭心症 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Arteriosclerosis coronary artery | 冠動脈硬化症 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Carotid artery disease | 頚動脈疾患 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 0 | 2 (0.6%) | 4 (2.5%) | 6 (1.2%) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 3 (1.8%) | 2 (0.6%) | 2 (1.2%) | 4 (0.8%) |
| Coronary artery occlusion | 冠動脈閉塞 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Coronary artery stenosis | 冠動脈狭窄 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Electrocardiogram ST segment elevation | 心電図ＳＴ部分上昇 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Lacunar infarction | ラクナ梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 5 (1.0%) |
| Myocardial ischaemia | 心筋虚血 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Troponin increased | トロポニン増加 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/38

### 60 週目の結果

#### APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象

PHOTON 試験の 60 週目における APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-48 に示す。

治験薬投与下で発現した APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の発現割合は低く、2q8 群で 3.6%（6 例）、HDq12 群で 4.0%（13 例）、HDq16 群で 5.5%（9 例）であった。ラクナ梗塞を除き、すべて重篤な TEAE であった（R-14238/Table 14.3.1.9.3a）。APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象の TEAE の重症度は、ほとんどが高度であった（R-14238/Table 14.3.1.8.3a）。ラクナ梗塞を除き、すべて治験薬と関連なしと判定された（R-14238/Table 14.3.1.3.3a）。いずれの事象も、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（R-14238/Table 14.3.1.4.3a、14.3.1.5.3a）。

表 2.7.4.B.2-48　APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 6 (3.6%) | 13 (4.0%) | 9 (5.5%) | 22 (4.5%) |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Cardiac arrest | 心停止 | 2 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 0 | 2 (0.6%) | 3 (1.8%) * | 5 (1.0%) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Death | 死亡 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Lacunar infarction | ラクナ梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 4 (1.2%) | 3 (1.8%) | 7 (1.4%) |
| Sudden death | 突然死 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration; HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
*: One participant (HDq16 group) with cerebrovascular accident had missed Week 48 information about study-ongoing, and the event was considered as treatment-emergent according to the SAP (see R-14238/Section 16.1.9.1). However, it was found the event was occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and was not included in this table.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/39

更に、PHOTON 試験の 60 週目におけるすべての動脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-49 に示す。

動脈血栓塞栓事象の発現割合は低く、2q8 群（6.0%）と本剤群（6.5%）との間に臨床的に意味のある差はみられなかった。動脈血栓塞栓事象の発現割合は、いずれの事象についても 2%未満であった。

表 2.7.4.B.2-49 動脈血栓塞栓事象（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 10 (6.0%) | 18 (5.5%) | 14 (8.6%) | 32 (6.5%) |
| Acute coronary syndrome | 急性冠動脈症候群 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Angina pectoris | 狭心症 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Angina unstable | 不安定狭心症 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Arteriosclerosis coronary artery | 冠動脈硬化症 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase abnormal | 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (1.2%) | 0 | 0 | 0 |
| Carotid artery disease | 頚動脈疾患 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 0 | 2 (0.6%) | 3 (1.8%) * | 5 (1.0%) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 3 (1.8%) | 4 (1.2%) | 2 (1.2%) | 6 (1.2%) |
| Coronary artery occlusion | 冠動脈閉塞 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Coronary artery stenosis | 冠動脈狭窄 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Electrocardiogram ST segment elevation | 心電図ＳＴ部分上昇 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Lacunar infarction | ラクナ梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 2 (1.2%) | 5 (1.5%) | 3 (1.8%) | 8 (1.6%) |
| Myocardial ischaemia | 心筋虚血 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.2%) | 2 (0.4%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Troponin increased | トロポニン増加 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
*: One participant (HDq16 group) with cerebrovascular accident had missed Week 48 information about study-ongoing, and the event was considered as treatment-emergent according to the SAP (see R-14238/Section 16.1.9.1). However, it was found the event was occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and was not included in this table.
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/38

日本人集団

APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象

PHOTON 試験の日本人集団において、APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/39）。

更に、PHOTON 試験の日本人集団において、動脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/38）。

60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目に APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/39）。

更に、PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目に動脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/38）。

### 2.7.4.B.2.1.6.8　　静脈血栓塞栓事象

PHOTON 試験における静脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-50 に示す。

いずれの群においても、静脈血栓塞栓事象の発現割合は低く、HDq12 群においてのみ肺塞栓症が 2 例、深部静脈血栓症が 1 例に報告された。

深部静脈血栓症は重篤な TEAE ではなく、重症度は中等度で、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.3.3、14.3.1.4.3、14.3.1.5.3、14.3.1.8.3、14.3.1.9.3）。肺塞栓症は 2 例とも重篤な TEAE で、重症度は高度であったが、いずれも治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された。静脈血栓塞栓事象を発現した被験者は、静脈血栓塞栓症（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）の病歴、肥満、赤血球増加症、うっ血性心不全、年齢 40 歳超、糖尿病及び高血圧などの静脈血栓塞栓症の発現に関する強いリスクプロファイルの幾つかに該当していた。（R-14239/Listing 16.2.7.1）。重篤な肺塞栓症の詳細は、被験者の叙述を参照のこと（R-14239/Section 15）。

表 2.7.4.B.2-50　静脈血栓塞栓事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Deep vein thrombosis | 深部静脈血栓症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/35

#### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における静脈血栓塞栓事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-51 に示す。

いずれの群においても、静脈血栓塞栓事象の発現割合は低く、HDq12 群においてのみ肺塞栓症が 2 例、深部静脈血栓症が 1 例に報告された。いずれの事象も、48 週時点で報告済みであった。

表 2.7.4.B.2-51　静脈血栓塞栓事象（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=167<br>(100%) | HDq12<br>N=328<br>(100%) | HDq16<br>N=163<br>(100%) | All HD<br>N=491<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 0 | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Deep vein thrombosis | 深部静脈血栓症 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/35

#### 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団において、静脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42729/Table 3.3.1.3/35）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目に静脈血栓塞栓事象を発現した被験者はいなかった（PH-42749/Table 3.3.1.3/35）。

## 2.7.4.B.2.1.6.9　高血圧事象

PHOTON 試験における高血圧事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-52 に示す。

高血圧事象の発現割合は、2q8 群（12.0%）と本剤群（12.0%）で同様であった。大多数の高血圧事象は重篤な TEAE ではなかった（R-14239/Table 14.3.1.9.3）。重篤な高血圧事象の発現割合は低く、2q8 群では高血圧、高血圧緊急症が各 1 例、HDq12 群では高血圧緊急症が 1 例、HDq16 群では高血圧、高血圧切迫症が各 1 例に報告された。重篤な TEAE の詳細は、被験者の叙述を参照のこと（R-14239/Section 15）。

報告された高血圧事象の重症度は、2q8 群の高血圧緊急症（高度）を除き、いずれも軽度又は中等度であった（R-14239/Table 14.3.1.8.3）。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.3.3、14.3.1.4.3、14.3.1.5.3）。

表 2.7.4.B.2-52　高血圧事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 20 (12.0%) | 36 (11.0%) | 23 (14.1%) | 59 (12.0%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 3 (1.8%) | 8 (2.4%) | 4 (2.5%) | 12 (2.4%) |
| Hypertension | 高血圧 | 16 (9.6%) | 27 (8.2%) | 20 (12.3%) | 47 (9.6%) |
| Hypertensive crisis | 高血圧クリーゼ | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertensive emergency | 高血圧緊急症 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Hypertensive urgency | 高血圧切迫症 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Labile hypertension | 不安定高血圧 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| White coat hypertension | 白衣性高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |

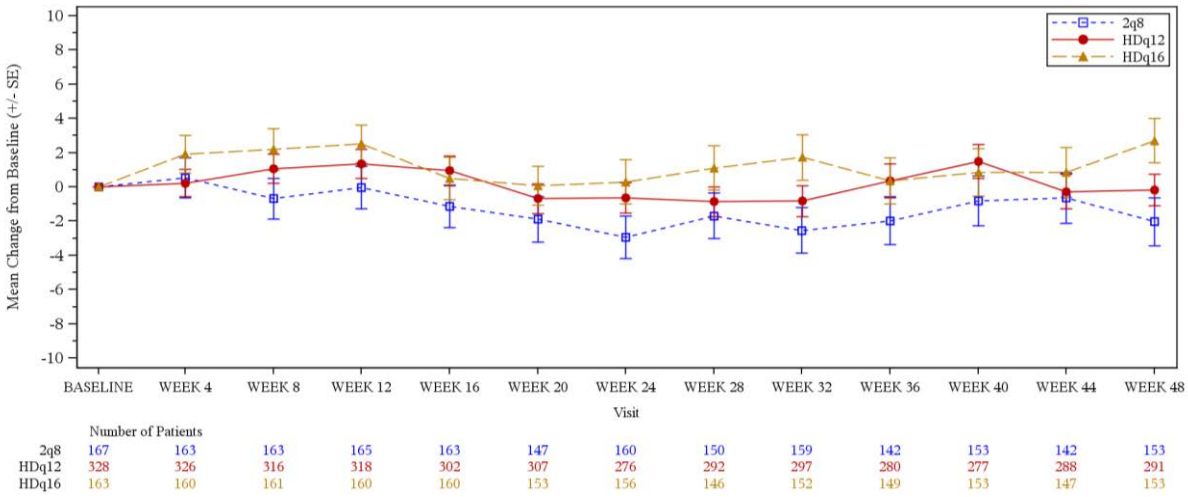
HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/32

PHOTON 試験における収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-5 に示す。

事前に規定した血圧カテゴリーについて、群間で臨床的に意味のある差はみられなかった（R-14239/Table 14.3.5.1.5）。病歴として高血圧が報告された被験者の割合は高く、2q8 群で 76.6%、HDq12 群で 75.6%、HDq16 群で 76.1%であった（R-14239/Table 14.1.3.3）。臨床において、進行中の複数の病状を併発している糖尿病患者集団を考慮すると、血圧のわずかな変動は想定内であった。いずれの来院時においても平均血圧の上昇は、収縮期血圧で 3mmHg 未満、拡張期血圧で 1mmHg 未満であった（R-14239/Table 14.3.5.1.1、14.3.5.1.2）。

図 2.7.4.B.2-5　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PHOTON 試験、48 週、SAF）

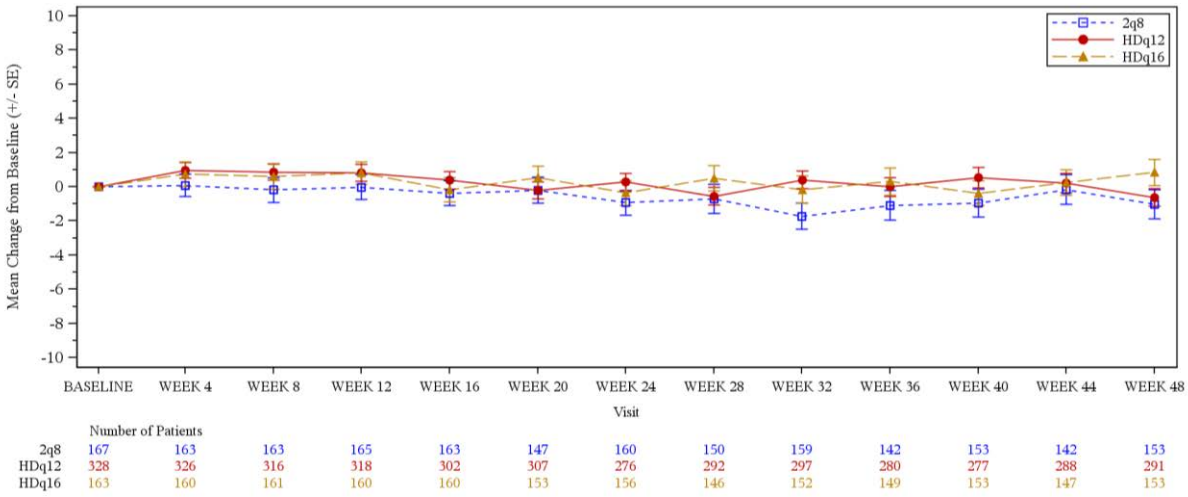
**Systolic blood pressure**




Number of Patients

| | BASELINE | WEEK 4 | WEEK 8 | WEEK 12 | WEEK 16 | WEEK 20 | WEEK 24 | WEEK 28 | WEEK 32 | WEEK 36 | WEEK 40 | WEEK 44 | WEEK 48 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2q8 | 167 | 163 | 163 | 165 | 163 | 147 | 160 | 150 | 159 | 142 | 153 | 142 | 153 |
| HDq12 | 328 | 326 | 316 | 318 | 302 | 307 | 276 | 292 | 297 | 280 | 277 | 288 | 291 |
| HDq16 | 163 | 160 | 161 | 160 | 160 | 153 | 156 | 146 | 152 | 149 | 153 | 147 | 153 |

**Diastolic blood pressure**




Number of Patients

| | BASELINE | WEEK 4 | WEEK 8 | WEEK 12 | WEEK 16 | WEEK 20 | WEEK 24 | WEEK 28 | WEEK 32 | WEEK 36 | WEEK 40 | WEEK 44 | WEEK 48 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2q8 | 167 | 163 | 163 | 165 | 163 | 147 | 160 | 150 | 159 | 142 | 153 | 142 | 153 |
| HDq12 | 328 | 326 | 316 | 318 | 302 | 307 | 276 | 292 | 297 | 280 | 277 | 288 | 291 |
| HDq16 | 163 | 160 | 161 | 160 | 160 | 153 | 156 | 146 | 152 | 149 | 153 | 147 | 153 |

SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14239/Figure 14.3.5.1.1, 14.3.5.1.2

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目における高血圧事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-53 に示す。

高血圧事象の発現割合は、2q8 群（13.8%）と本剤群（14.3%）で同様であった。大多数の高血圧事象は重篤な TEAE ではなかった（R-14238/Table 14.3.1.9.3a）。重篤な高血圧事象の発現割合は低く、2q8 群では高血圧、高血圧緊急症が各 1 例、HDq12 群では高血圧緊急症が 1 例、HDq16 群では高血圧、高血圧切迫症が各 1 例に報告された。重篤な TEAE の詳細は、被験者の叙述を参照のこと（R-14238/Section 15）。

報告された高血圧事象の重症度は、2q8 群の高血圧緊急症（高度）を除き、いずれも軽度又は中等度であった（R-14238/Table 14.3.1.8.3a）。いずれの事象も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（R-14238/Table 14.3.1.3.3a、14.3.1.4.3a、14.3.1.5.3a）。

表 2.7.4.B.2-53　高血圧事象（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 23 (13.8%) | 42 (12.8%) | 28 (17.2%) | 70 (14.3%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 4 (2.4%) | 9 (2.7%) | 4 (2.5%) | 13 (2.6%) |
| Blood pressure systolic increased | 収縮期血圧上昇 | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Hypertension | 高血圧 | 18 (10.8%) | 30 (9.1%) | 25 (15.3%) | 55 (11.2%) |
| Hypertensive crisis | 高血圧クリーゼ | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertensive emergency | 高血圧緊急症 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Hypertensive urgency | 高血圧切迫症 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Labile hypertension | 不安定高血圧 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| White coat hypertension | 白衣性高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |

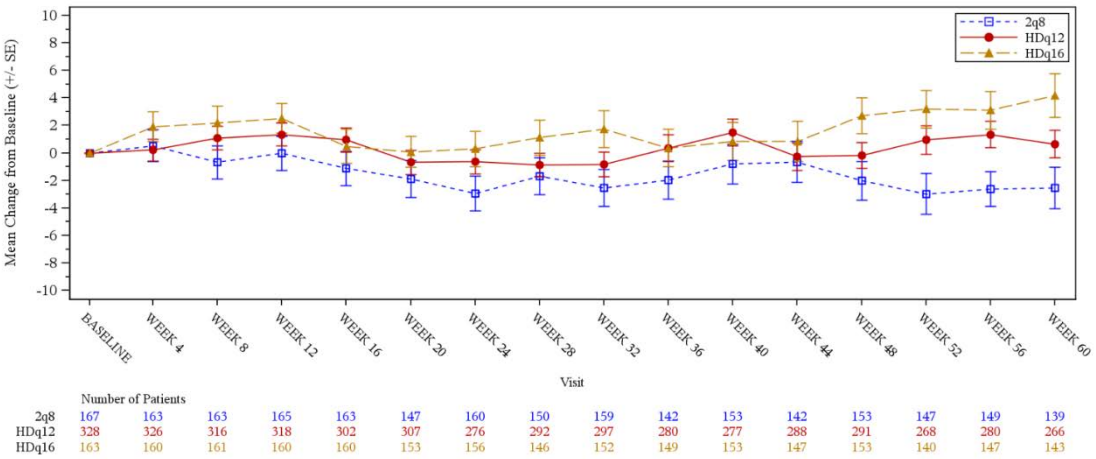
HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/32

PHOTON 試験の 60 週目における収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-6 に示す。

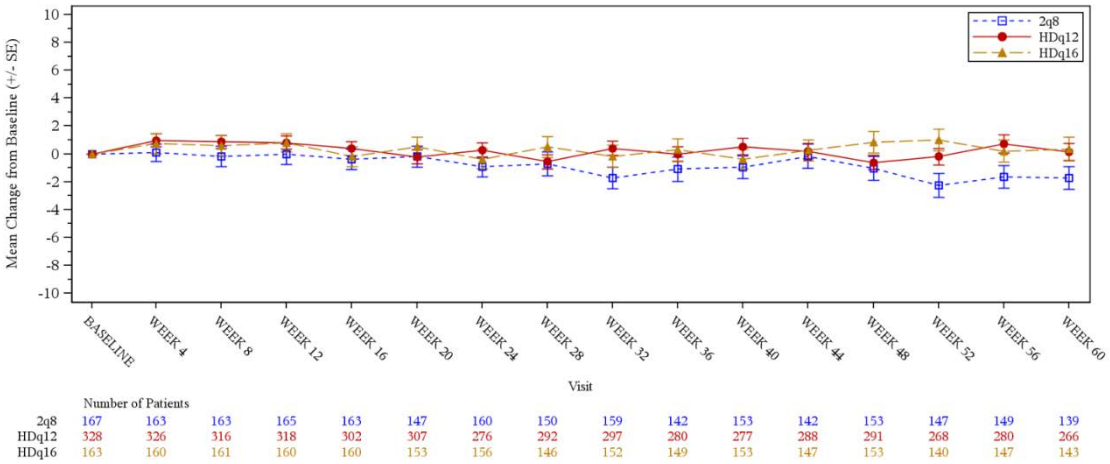
事前に規定した血圧カテゴリーについて、群間で臨床的に意味のある差はみられなかった（R-14238/Table 14.3.5.1.5a）。病歴として高血圧が報告された被験者の割合は高く、2q8 群で 76.6%、HDq12 群で 75.6%、HDq16 群で 76.1%であった（R-14239/Table 14.1.3.3）。臨床において、進行中の複数の病状を併発している糖尿病患者集団を考慮すると、血圧のわずかな変動は想定内であった。いずれの来院時においても平均血圧の上昇は、収縮期血圧で 5mmHg 未満、拡張期血圧で 2mmHg 未満であった（R-14238/Table 14.3.5.1.1a、14.3.5.1.2a）。

図 2.7.4.B.2-6　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PHOTON 試験、60 週、SAF）

**Systolic blood pressure**



**Diastolic blood pressure**




SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: R-14238/Figure 14.3.5.1a, 14.3.5.2a

## 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団における高血圧事象の発現割合を、表 2.7.4.B.2-54 に示す。

高血圧事象の発現割合は、2q8 群（20.0%）の方が本剤群（3.7%）よりも高かった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.9.3-1）。いずれの事象も、重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.3-1）。治験薬、注射手技又は治験手順と関連のある高血圧事象の報告はなかった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.3.3-1、14.3.1.4.3-1、14.3.1.5.3-1）。

表 2.7.4.B.2-54　高血圧事象（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term<br>MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=37<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=54<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 4 (20.0%) | 1 (2.7%) | 1 (5.9%) | 2 (3.7%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Hypertension | 高血圧 | 4 (20.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/32

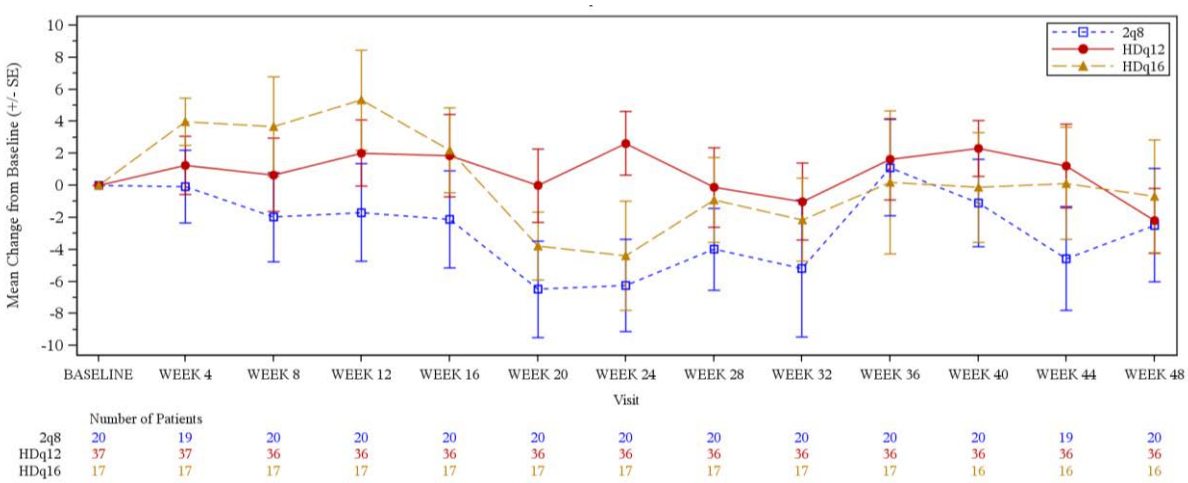
PHOTON 試験の日本人集団における収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-7 に示す。

事前に規定した血圧カテゴリーのうち、収縮期血圧が 95mmHg 以下でベースラインから 20mmHg 以上低下した被験者は 2q8 群ではみられなかったが、本剤群では 5.6%（3 例）にみられた（21091_JP_48wk/Table 14.3.5.1.5-1）。拡張期血圧が 110mmHg 以上でベースラインから 10mmHg 以上上昇した被験者は 2q8 群ではみられなかったが、本剤群で 3.7%（2 例）であった。

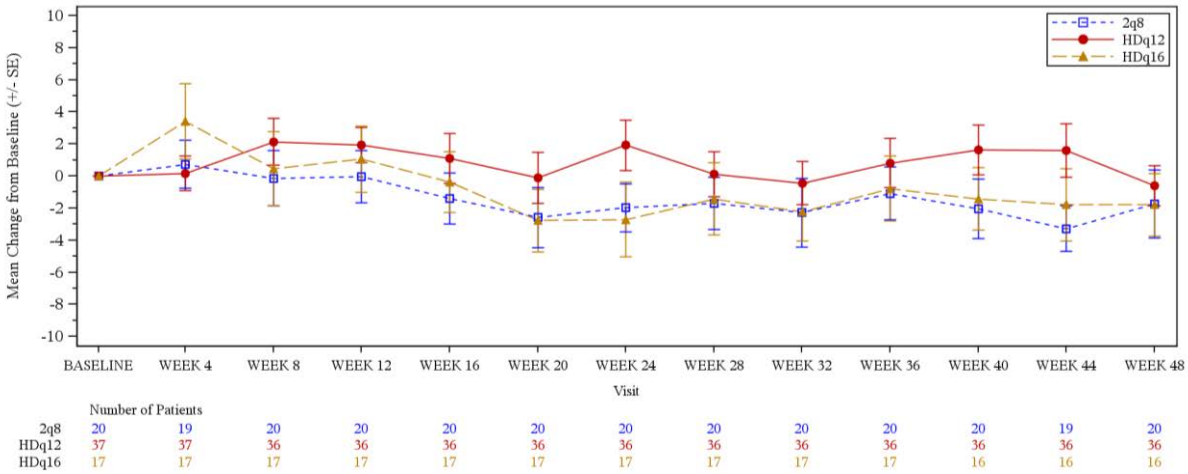
日本人集団では収縮期及び拡張期の平均血圧の変動が全体集団よりも大きい傾向があったが、変動幅は約 5mmHg 程度であり臨床で問題となるものではなかった。

**図 2.7.4.B.2-7　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

**Systolic blood pressure**




**Diastolic blood pressure**




SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_48wk/Figure 14.3.5.1.1-1, 14.3.5.1.2-1

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の高血圧事象の発現割合を、表　2.7.4.B.2-55 に示す。

高血圧事象の発現割合は、2q8 群（25.0%）の方が本剤群（3.7%）よりも高かった。いずれの事象も重篤な TEAE ではなかった（21091_JP_60wk/Table　14.3.1.9.3a-1）。いずれの事象も、重症度は軽度又は中等度であった（21091_JP_60wk/Table　14.3.1.8.3a-1）。治験薬、注射手技又

は治験手順と関連のある高血圧事象の報告はなかった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.3.3a-1、14.3.1.4.3a-1、14.3.1.5.3a-1）。

表 2.7.4.B.2-55　高血圧事象（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 5 (25.0%) | 1 (2.7%) | 1 (5.9%) | 2 (3.7%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 0 | 0 | 1 (5.9%) | 1 (1.9%) |
| Hypertension | 高血圧 | 5 (25.0%) | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

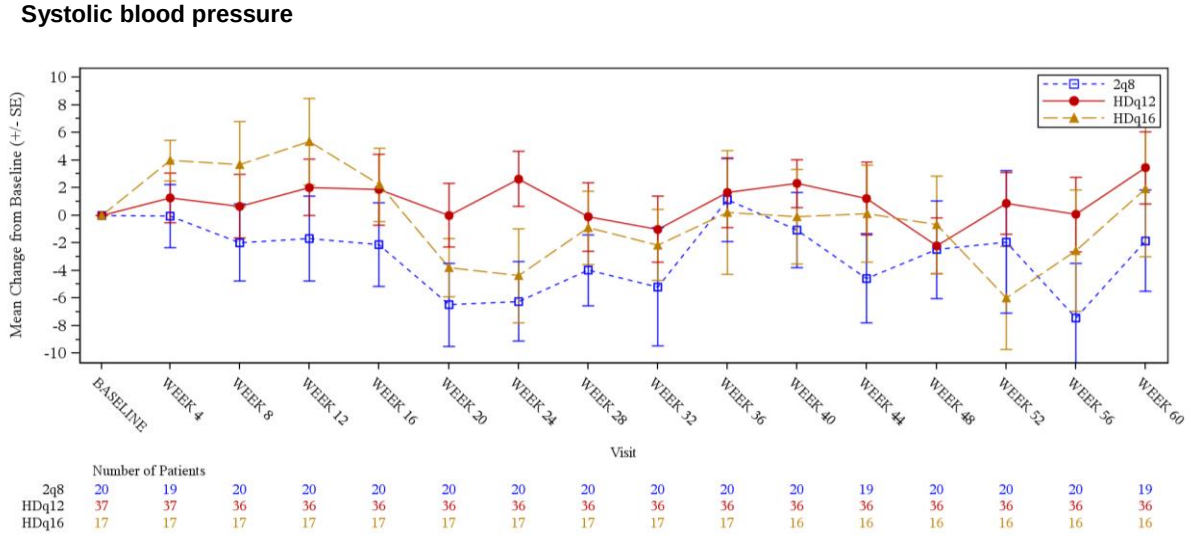
HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/32

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（平均±標準誤差）を図 2.7.4.B.2-8 に示す。

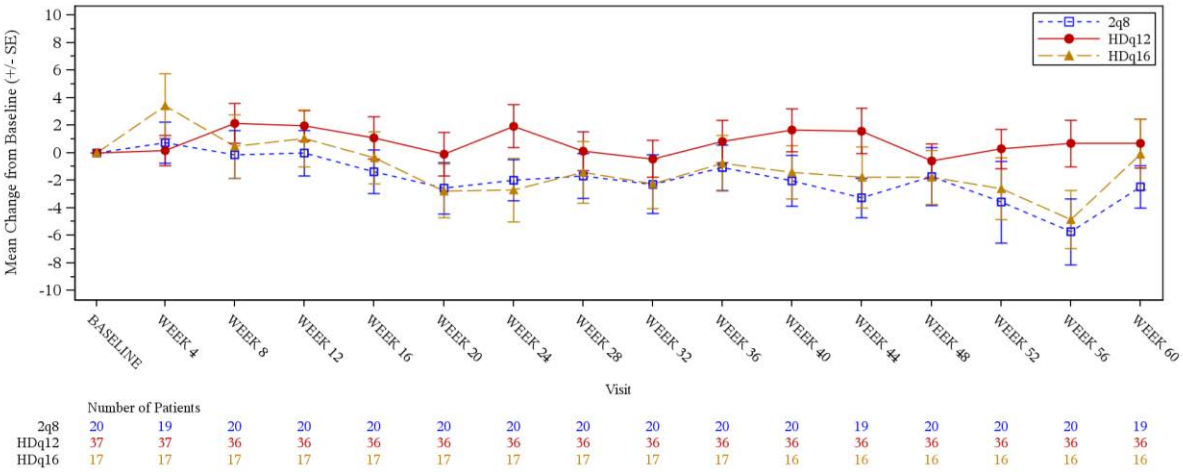
事前に規定した血圧カテゴリーのうち、収縮期血圧が 95mmHg 以下でベースラインから 20mmHg 以上低下した被験者は 2q8 群ではみられなかったが、本剤群では 7.4%（4 例）にみられた（21091_JP_60wk/Table 14.3.5.1.5a-1）。拡張期血圧が 110mmHg 以上でベースラインから 10mmHg 以上上昇した被験者は 2q8 群で 5.0%（1 例）、本剤群で 3.7%（2 例）にみられた。

日本人集団では収縮期及び拡張期の平均血圧の変動が全体集団よりも大きい傾向があったが、変動幅は約 5mmHg 程度であり臨床で問題となるものではなかった。

図 2.7.4.B.2-8　収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（mmHg）（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）



**Diastolic blood pressure**




SE = standard error
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: 21091_JP_60wk/Figure 14.3.5.1a-1, 14.3.5.2a-1

## 2.7.4.B.2.1.6.10 眼以外の出血事象

PHOTON 試験における眼以外の出血事象を、表 2.7.4.B.2-56 に示す。

眼以外の出血事象の発現割合は 2q8 群（3.6%）と本剤群（1.4%）で同様であった。報告された事象の大多数は重篤な TEAE ではなく、血腫（HDq12 群）及びくも膜下出血（2q8 群及び HDq12 群、各 1 例）以外は、重症度は軽度又は中等度であった（R-14239/Table 14.3.1.8.3、14.3.1.9.3）。重篤な TEAE として、2q8 群でくも膜下出血、HDq12 群で切開部位出血、くも膜下出血及び血腫が報告された。

眼以外の出血事象はいずれも、治験薬又は注射手技と関連なしと判定された（R-14239/Table 14.3.1.3.3、14.3.1.4.3）。血管穿刺部位血腫（2q8 群）及び静脈破裂（HDq12 群）を除き、いずれの事象も治験手順と関連なしと判定され（R-14239/Table 14.3.1.5.3）、被験者の併存疾患と関連があると示唆された。

表 2.7.4.B.2-56 眼以外の出血事象（PHOTON 試験、48 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 6 (3.6%) | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Blood loss anaemia | 失血性貧血 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Contusion | 挫傷 | 3 (1.8%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Haematoma | 血腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Haematoma muscle | 筋肉内血腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Incision site haemorrhage | 切開部位出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retroperitoneal haematoma | 後腹膜血腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Shock haemorrhagic | 出血性ショック | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Subarachnoid haemorrhage | くも膜下出血 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vein rupture | 静脈破裂 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vessel puncture site haematoma | 血管穿刺部位血腫 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.3/34

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週における眼以外の出血事象を、表 2.7.4.B.2-57 に示す。

眼以外の出血事象の発現割合は 2q8 群（3.6%）と本剤群（2.0%）で同様であった。報告された事象の大多数は重篤な TEAE ではなく、血腫（HDq12 群）、直腸出血（HDq12 群）及びくも膜下出血（2q8 群及び HDq12 群、各 1 例）以外は、重症度は軽度又は中等度であった（R-14238/Table 14.3.1.8.3a、14.3.1.9.3a）。重篤な TEAE として、2q8 群でくも膜下出血、HDq12 群で切開部位出血、直腸出血、くも膜下出血及び血腫が報告された。

眼以外の出血事象はいずれも、治験薬又は注射手技と関連なしと判定された（R-14238/Table 14.3.1.3.3a、14.3.1.4.3a）。血管穿刺部位血腫（2q8 群）及び静脈破裂（HDq12 群）を除き、いずれの事象も治験手順と関連なしと判定され（R-14238/Table 14.3.1.5.3a）、被験者の併存疾患と関連があると示唆された。

表 2.7.4.B.2-57 眼以外の出血事象（PHOTON 試験、60 週、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=167 (100%) | HDq12 N=328 (100%) | HDq16 N=163 (100%) | All HD N=491 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 6 (3.6%) | 8 (2.4%) | 2 (1.2%) | 10 (2.0%) |
| Blood loss anaemia | 失血性貧血 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Contusion | 挫傷 | 3 (1.8%) | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Gastrointestinal haemorrhage | 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Haematochezia | 血便排泄 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Haematoma | 血腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Haematoma muscle | 筋肉内血腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Incision site haemorrhage | 切開部位出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Rectal haemorrhage | 直腸出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Retroperitoneal haematoma | 後腹膜血腫 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Shock haemorrhagic | 出血性ショック | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Subarachnoid haemorrhage | くも膜下出血 | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vein rupture | 静脈破裂 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Vessel puncture site haematoma | 血管穿刺部位血腫 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site haemorrhage | 血管穿刺部位出血 | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.3/34

### 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団における眼以外の出血事象を、表 2.7.4.B.2-58 に示す。

日本人集団では、眼以外の出血事象は、2q8 群で報告された挫傷の 1 例（5.0%）のみであった。当該事象は重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.8.3-1、14.3.1.9.3-1）。当該事象は、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（21091_JP_48wk/Table 14.3.1.3.3-1、14.3.1.4.3-1、14.3.1.5.3-1）。

表 2.7.4.B.2-58 眼以外の出血事象（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Contusion | 挫傷 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.3/34

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団における 60 週目の眼以外の出血事象を、表 2.7.4.B.2-59 に示す。

日本人集団では、眼以外の出血事象の発現割合は、2q8 群（5.0%）と本剤群（3.7%）で同様であった。いずれの眼以外の出血事象も重篤な TEAE ではなく、重症度は軽度であった（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.8.3a-1、14.3.1.9.3a-1）。いずれの眼以外の出血事象も、治験薬、注射手技又は治験手順と関連なしと判定された（21091_JP_60wk/Table 14.3.1.3.3a-1、14.3.1.4.3a-1、14.3.1.5.3a-1）。

表 2.7.4.B.2-59 眼以外の出血事象（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）

| Preferred term MedDRA Version 25.0 | 基本語 | 2q8 N=20 (100%) | HDq12 N=37 (100%) | HDq16 N=17 (100%) | All HD N=54 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 1 (5.0%) | 2 (5.4%) | 0 | 2 (3.7%) |
| Contusion | 挫傷 | 1 (5.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Haematochezia | 血便排泄 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |
| Vessel puncture site haemorrhage | 血管穿刺部位出血 | 0 | 1 (2.7%) | 0 | 1 (1.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.3/34

## 2.7.4.B.2.1.6.11 鼻粘膜障害事象

PHOTON 試験において、鼻粘膜障害事象を発現した被験者はいなかった（R-14239/Table 14.3.1.1）。

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、鼻粘膜障害事象を発現した被験者はいなかった（R-14238/Table 14.3.1.1a）。

## 2.7.4.B.2.1.6.12 両眼投与

### 治験対象眼の TEAE

PHOTON 試験において、両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-60 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は 2.7.4.B.1.2.2 を参照のこと。

予測されたとおり、両眼投与集団では、片眼投与集団よりも血糖コントロールが不良で、微小血管性の血管疾患の発現割合が高かった。本剤群において、ヘモグロビン A1c が 8%超であった割合は、両眼投与集団で 41.7%、片眼投与集団で 32.8%であった（PH-42761/Table 3.1/23）。また、ベースラインの DRSS が 53 以上であった割合は、両眼投与集団で 25.2%、片眼投与集団で 11.6%であり、全身性の微小血管性の糖尿病性血管疾患を有していることを示唆するものであった。

僚眼の治療を受けた被験者数は、2.7.4.B.1.2.2 を参照のこと。

治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与集団とアフリベルセプト 2mg を僚眼に投与された両眼投与集団とで差はなかった。片眼投与集団と両眼投与集団におけるすべての治験対象眼の TEAE は、PH-42761/Table 3.3.1.1/3 を参照のこと。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における治験対象眼の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

**表 2.7.4.B.2-60　両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、48 週、SAF）***

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=64<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=127<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=62<br>(100%) | <br>All HD<br>N=189<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=103<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=201<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=101<br>(100%) | <br>All HD<br>N=302<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 20 (31.3%) | 36 (28.3%) | 17 (27.4%) | 53 (28.0%) | 26 (25.2%) | 68 (33.8%) | 31 (30.7%) | 99 (32.8%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 18 (28.1%) | 32 (25.2%) | 16 (25.8%) | 48 (25.4%) | 23 (22.3%) | 62 (30.8%) | 30 (29.7%) | 92 (30.5%) |
| Cataract | 白内障 | 1 (1.6%) | 2 (1.6%) | 3 (4.8%) | 5 (2.6%) | 1 (1.0%) | 3 (1.5%) | 5 (5.0%) | 8 (2.6%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1 (1.6%) | 5 (3.9%) | 1 (1.6%) | 6 (3.2%) | 5 (4.9%) | 9 (4.5%) | 5 (5.0%) | 14 (4.6%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0%) | 2 (0.7%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 8 (4.0%) | 2 (2.0%) | 10 (3.3%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 2 (2.0%) | 4 (1.3%) |
| Eye pain | 眼痛 | 3 (4.7%) | 3 (2.4%) | 0 | 3 (1.6%) | 1 (1.0%) | 4 (2.0%) | 1 (1.0%) | 5 (1.7%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 4 (2.0%) | 0 | 4 (1.3%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Photopsia | 光視症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 1 (1.0%) | 4 (2.0%) | 5 (5.0%) | 9 (3.0%) |
| Retinal exudates | 網膜滲出物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 1 (1.0%) | 2 (0.7%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 0 | 2 (3.2%) | 2 (1.1%) | 1 (1.0%) | 0 | 4 (4.0%) | 4 (1.3%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Visual impairment | 視力障害 | 0 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.1%) | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 2 (2.0%) | 4 (1.3%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 0 | 3 (2.4%) | 1 (1.6%) | 4 (2.1%) | 2 (1.9%) | 8 (4.0%) | 2 (2.0%) | 10 (3.3%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 3 (4.7%) | 5 (3.9%) | 1 (1.6%) | 6 (3.2%) | 1 (1.0%) | 11 (5.5%) | 2 (2.0%) | 13 (4.3%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 2 (1.6%) | 1 (1.6%) | 3 (1.6%) | 1 (1.0%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=64<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=127<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=62<br>(100%) | <br>All HD<br>N=189<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=103<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=201<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=101<br>(100%) | <br>All HD<br>N=302<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3<br>(1.5%) | 0 | 3<br>(1.0%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2<br>(1.0%) | 0 | 2<br>(0.7%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1<br>(0.8%) | 0 | 1<br>(0.5%) | 2<br>(1.9%) | 3<br>(1.5%) | 1<br>(1.0%) | 4<br>(1.3%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 0 | 1<br>(0.8%) | 0 | 1<br>(0.5%) | 2<br>(1.9%) | 2<br>(1.0%) | 1<br>(1.0%) | 3<br>(1.0%) |
| Investigations | 臨床検査 | 4<br>(6.3%) | 3<br>(2.4%) | 1<br>(1.6%) | 4<br>(2.1%) | 3<br>(2.9%) | 4<br>(2.0%) | 0 | 4<br>(1.3%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 3<br>(4.7%) | 3<br>(2.4%) | 1<br>(1.6%) | 4<br>(2.1%) | 3<br>(2.9%) | 4<br>(2.0%) | 0 | 4<br>(1.3%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
*: Ocular TEAEs in the study eye where the frequency of a preferred term is >1 participant in any group in the bilaterally treated participants.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.1/3

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-61 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は 2.7.4.B.1.2.2 を参照のこと。

予測されたとおり、両眼投与集団では、片眼投与集団よりも血糖コントロールが不良で、微小血管性の血管疾患の発現割合が高かった。本剤群において、ヘモグロビン A1c が 8%超であった割合は、両眼投与集団で 42.3%、片眼投与集団で 31.5%であった（PH-42736/Table 3.1/23）。また、ベースラインの DRSS が 53 以上であった割合は、両眼投与集団で 24.8%、片眼投与集団で 11.6%であり、全身性の微小血管性の糖尿病性血管疾患を有していることを示唆するものであった。

僚眼の治療を受けた被験者数は、2.7.4.B.1.2.2 を参照のこと。

治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与集団とアフリベルセプト 2mg を僚眼に投与された両眼投与集団とで差はなかった。片眼投与集団と両眼投与集団におけるすべての治験対象眼の TEAE は、PH-42736/Table 3.3.1.1/3 を参照のこと。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における治験対象眼の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

表 2.7.4.B.2-61 両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、60 週、SAF）*

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=59<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=122<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=59<br>(100%) | <br>All HD<br>N=181<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=108<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=206<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=104<br>(100%) | <br>All HD<br>N=310<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 20 (33.9%) | 40 (32.8%) | 18 (30.5%) | 58 (32.0%) | 29 (26.9%) | 78 (37.9%) | 38 (36.5%) | 116 (37.4%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 17 (28.8%) | 36 (29.5%) | 17 (28.8%) | 53 (29.3%) | 26 (24.1%) | 72 (35.0%) | 37 (35.6%) | 109 (35.2%) |
| Cataract | 白内障 | 1 (1.7%) | 3 (2.5%) | 3 (5.1%) | 6 (3.3%) | 2 (1.9%) | 6 (2.9%) | 6 (5.8%) | 12 (3.9%) |
| Cataract nuclear | 核性白内障 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Cataract subcapsular | 嚢下白内障 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 5 (2.4%) | 0 | 5 (1.6%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 1 (1.7%) | 4 (3.3%) | 2 (3.4%) | 6 (3.3%) | 5 (4.6%) | 10 (4.9%) | 5 (4.8%) | 15 (4.8%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.0%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 8 (3.9%) | 2 (1.9%) | 10 (3.2%) |
| Diabetic retinopathy | 糖尿病網膜症 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Diplopia | 複視 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Dry eye | ドライアイ | 0 | 2 (1.6%) | 1 (1.7%) | 3 (1.7%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 2 (1.9%) | 4 (1.3%) |
| Eye irritation | 眼刺激 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 2 (1.9%) | 4 (1.3%) |
| Eye pain | 眼痛 | 3 (5.1%) | 4 (3.3%) | 0 | 4 (2.2%) | 1 (0.9%) | 5 (2.4%) | 1 (1.0%) | 6 (1.9%) |
| Keratitis | 角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 0 | 4 (1.3%) |
| Macular oedema | 黄斑浮腫 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Photopsia | 光視症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 5 (4.8%) | 9 (2.9%) |
| Retinal exudates | 網膜滲出物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 1 (1.0%) | 2 (0.6%) |
| Retinal haemorrhage | 網膜出血 | 0 | 0 | 2 (3.4%) | 2 (1.1%) | 1 (0.9%) | 0 | 4 (3.8%) | 4 (1.3%) |
| Visual acuity reduced | 視力低下 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Visual impairment | 視力障害 | 0 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.1%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 2 (1.9%) | 4 (1.3%) |
| Vitreous detachment | 硝子体剥離 | 1 (1.7%) | 3 (2.5%) | 1 (1.7%) | 4 (2.2%) | 2 (1.9%) | 7 (3.4%) | 3 (2.9%) | 10 (3.2%) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 3 (5.1%) | 5 (4.1%) | 3 (5.1%) | 8 (4.4%) | 1 (0.9%) | 13 (6.3%) | 3 (2.9%) | 16 (5.2%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 3 (2.5%) | 1 (1.7%) | 4 (2.2%) | 1 (0.9%) | 3 (1.5%) | 1 (1.0%) | 4 (1.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Injection site pain | 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 2 (3.4%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=59<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=122<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=59<br>(100%) | <br>All HD<br>N=181<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=108<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=206<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=104<br>(100%) | <br>All HD<br>N=310<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 3 (1.5%) | 1 (1.0%) | 4 (1.3%) |
| Corneal abrasion | 角膜擦過傷 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Investigations | 臨床検査 | 4 (6.8%) | 3 (2.5%) | 1 (1.7%) | 4 (2.2%) | 3 (2.8%) | 4 (1.9%) | 0 | 4 (1.3%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 3 (5.1%) | 3 (2.5%) | 1 (1.7%) | 4 (2.2%) | 3 (2.8%) | 4 (1.9%) | 0 | 4 (1.3%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
*: Ocular TEAEs in the study eye where the frequency of a preferred term is >1 participant in any group in the bilaterally treated participants.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.1/3

### 眼以外の TEAE

PHOTON 試験において、両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-62 に示す。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における眼以外の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

いずれの集団においても、眼以外の TEAE の発現割合は低かった。両眼投与集団の本剤群では、各 TEAE の発現割合の全体的な増加は認められなかった。両眼投与集団と片眼投与集団において、眼以外の TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。更に、片眼投与集団と両眼投与集団の TEAE について、発現割合と曝露期間で調整した発現率に基づき、上述の「追加の安全性に関する事象」を評価した（PH-42761/Table 3.3.1.1/1～3.3.1.1/69、3.3.1.2/1～3.3.1.2/69）。全体として、両眼投与集団の眼以外の TEAE の評価から、臨床的に意味のある変化のパターンは観察されなかった。

**表 2.7.4.B.2-62 両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、48 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=64<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=127<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=62<br>(100%) | <br>All HD<br>N=189<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=103<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=201<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=101<br>(100%) | <br>All HD<br>N=302<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 28 (43.8%) | 68 (53.5%) | 38 (61.3%) | 106 (56.1%) | 51 (49.5%) | 106 (52.7%) | 57 (56.4%) | 163 (54.0%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 3 (4.7%) | 5 (3.9%) | 4 (6.5%) | 9 (4.8%) | 3 (2.9%) | 3 (1.5%) | 5 (5.0%) | 8 (2.6%) |
| Anaemia | 貧血 | 2 (3.1%) | 4 (3.1%) | 4 (6.5%) | 8 (4.2%) | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 3 (3.0%) | 5 (1.7%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 5 (7.8%) | 11 (8.7%) | 2 (3.2%) | 13 (6.9%) | 8 (7.8%) | 8 (4.0%) | 6 (5.9%) | 14 (4.6%) |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 2 (3.1%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 1 (1.0%) | 2 (0.7%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 1 (1.0%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Myocardial ischaemia | 心筋虚血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 0 | 2 (2.0%) | 2 (0.7%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=64<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=127<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=62<br>(100%) | <br>All HD<br>N=189<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=103<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=201<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=101<br>(100%) | <br>All HD<br>N=302<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ear and labyrinth disorders | 耳および迷路障害 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Vertigo | 回転性めまい | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 3 (4.7%) | 11 (8.7%) | 7 (11.3%) | 18 (9.5%) | 9 (8.7%) | 17 (8.5%) | 16 (15.8%) | 33 (10.9%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 1 (0.5%) | 0 | 3 (1.5%) | 1 (1.0%) | 4 (1.3%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 3 (2.4%) | 2 (3.2%) | 5 (2.6%) | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 4 (4.0%) | 6 (2.0%) |
| Food poisoning | 食中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 2 (2.0%) | 4 (1.3%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 2 (3.2%) | 3 (1.6%) | 0 | 6 (3.0%) | 2 (2.0%) | 8 (2.6%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.1%) | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 3 (3.0%) | 5 (1.7%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 2 (2.0%) | 3 (1.0%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (4.7%) | 4 (3.1%) | 4 (6.5%) | 8 (4.2%) | 5 (4.9%) | 7 (3.5%) | 6 (5.9%) | 13 (4.3%) |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 1 (1.6%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 1 (0.5%) | 2 (2.0%) | 3 (1.0%) |
| Pyrexia | 発熱 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 3 (2.9%) | 2 (1.0%) | 3 (3.0%) | 5 (1.7%) |
| Hepatobiliary disorders | 肝胆道系障害 | 0 | 3 (2.4%) | 3 (4.8%) | 6 (3.2%) | 4 (3.9%) | 1 (0.5%) | 4 (4.0%) | 5 (1.7%) |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 0 | 2 (2.0%) | 2 (0.7%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 9 (14.1%) | 23 (18.1%) | 15 (24.2%) | 38 (20.1%) | 27 (26.2%) | 40 (19.9%) | 22 (21.8%) | 62 (20.5%) |
| COVID-19 | COVID-19 | 2 (3.1%) | 10 (7.9%) | 8 (12.9%) | 18 (9.5%) | 3 (2.9%) | 9 (4.5%) | 9 (8.9%) | 18 (6.0%) |
| COVID-19 pneumonia | COVID-19 肺炎 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 3 (2.9%) | 0 | 1 (1.0%) | 1 (0.3%) |
| Gangrene | 壊疽 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Influenza | インフルエンザ | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Localised infection | 限局性感染 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (1.6%) | 5 (3.9%) | 2 (3.2%) | 7 (3.7%) | 5 (4.9%) | 5 (2.5%) | 5 (5.0%) | 10 (3.3%) |
| Pneumonia | 肺炎 | 2 (3.1%) | 2 (1.6%) | 1 (1.6%) | 3 (1.6%) | 1 (1.0%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Sepsis | 敗血症 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Sinusitis | 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (2.0%) | 1 (1.0%) | 5 (1.7%) |
| Tooth infection | 歯感染 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 0 | 0 | 2 (2.0%) | 2 (0.7%) |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5%) | 1 (1.0%) | 4 (1.3%) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 1 (1.6%) | 3 (2.4%) | 0 | 3 (1.6%) | 4 (3.9%) | 1 (0.5%) | 5 (5.0%) | 6 (2.0%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (9.4%) | 9 (7.1%) | 6 (9.7%) | 15 (7.9%) | 6 (5.8%) | 12 (6.0%) | 7 (6.9%) | 19 (6.3%) |
| Fall | 転倒 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 1 (0.5%) | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Humerus fracture | 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Muscle strain | 肉離れ | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Rib fracture | 肋骨骨折 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=64<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=127<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=62<br>(100%) | <br>All HD<br>N=189<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=103<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=201<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=101<br>(100%) | <br>All HD<br>N=302<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Investigations | 臨床検査 | 4 (6.3%) | 11 (8.7%) | 4 (6.5%) | 15 (7.9%) | 7 (6.8%) | 12 (6.0%) | 11 (10.9%) | 23 (7.6%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Blood glucose increased | 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 1 (0.5%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 1 (1.6%) | 4 (3.1%) | 1 (1.6%) | 5 (2.6%) | 2 (1.9%) | 4 (2.0%) | 3 (3.0%) | 7 (2.3%) |
| Protein urine present | 尿中蛋白陽性 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 3 (3.0%) | 3 (1.0%) |
| SARS-CoV-2 test positive | SARS-CoV-2 検査陽性 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 1 (1.0%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Urine protein/creatinine ratio increased | 尿中蛋白/クレアチニン比増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.0%) | 2 (0.7%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 6 (9.4%) | 9 (7.1%) | 11 (17.7%) | 20 (10.6%) | 14 (13.6%) | 17 (8.5%) | 7 (6.9%) | 24 (7.9%) |
| Dehydration | 脱水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Diabetic ketoacidosis | 糖尿病性ケトアシドーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 0 | 3 (2.4%) | 5 (8.1%) | 8 (4.2%) | 5 (4.9%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 0 | 2 (1.6%) | 1 (1.6%) | 3 (1.6%) | 1 (1.0%) | 4 (2.0%) | 2 (2.0%) | 6 (2.0%) |
| Hyperglycaemia | 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Hyperkalaemia | 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.8%) | 2 (3.2%) | 3 (1.6%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (2.0%) | 3 (1.0%) |
| Hyperlipidaemia | 高脂血症 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 1 (0.5%) | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Hyponatraemia | 低ナトリウム血症 | 2 (3.1%) | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Iron deficiency | 鉄欠乏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (9.4%) | 10 (7.9%) | 6 (9.7%) | 16 (8.5%) | 9 (8.7%) | 18 (9.0%) | 6 (5.9%) | 24 (7.9%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 1 (1.6%) | 1 (0.8%) | 2 (3.2%) | 3 (1.6%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 2 (2.0%) | 3 (1.0%) |
| Arthritis | 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.1%) | 1 (1.0%) | 5 (2.5%) | 2 (2.0%) | 7 (2.3%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 3 (4.7%) | 8 (6.3%) | 4 (6.5%) | 12 (6.3%) | 12 (11.7%) | 13 (6.5%) | 12 (11.9%) | 25 (8.3%) |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 2 (1.1%) | 0 | 1 (0.5%) | 3 (3.0%) | 4 (1.3%) |
| Diabetic neuropathy | 糖尿病性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 4 (2.0%) | 0 | 4 (1.3%) |
| Headache | 頭痛 | 1 (1.6%) | 5 (3.9%) | 1 (1.6%) | 6 (3.2%) | 3 (2.9%) | 5 (2.5%) | 3 (3.0%) | 8 (2.6%) |
| Neuropathy peripheral | 末梢性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 2 (2.0%) | 3 (1.0%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 4 (6.3%) | 9 (7.1%) | 7 (11.3%) | 16 (8.5%) | 7 (6.8%) | 11 (5.5%) | 5 (5.0%) | 16 (5.3%) |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 2 (3.1%) | 3 (2.4%) | 3 (4.8%) | 6 (3.2%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 | 0 | 0 | 2 (3.2%) | 2 (1.1%) | 3 (2.9%) | 4 (2.0%) | 1 (1.0%) | 5 (1.7%) |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 0 | 2 (2.0%) | 2 (0.7%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=64<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=127<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=62<br>(100%) | <br>All HD<br>N=189<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=103<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=201<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=101<br>(100%) | <br>All HD<br>N=302<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (6.3%) | 6 (4.7%) | 5 (8.1%) | 11 (5.8%) | 3 (2.9%) | 8 (4.0%) | 4 (4.0%) | 12 (4.0%) |
| Acute respiratory failure | 急性呼吸不全 | 2 (3.1%) | 1 (0.8%) | 2 (3.2%) | 3 (1.6%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 2 (2.0%) | 4 (1.3%) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.7%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 4 (6.3%) | 6 (4.7%) | 5 (8.1%) | 11 (5.8%) | 3 (2.9%) | 7 (3.5%) | 5 (5.0%) | 12 (4.0%) |
| Skin ulcer | 皮膚潰瘍 | 2 (3.1%) | 2 (1.6%) | 1 (1.6%) | 3 (1.6%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 4 (6.3%) | 12 (9.4%) | 14 (22.6%) | 26 (13.8%) | 15 (14.6%) | 25 (12.4%) | 10 (9.9%) | 35 (11.6%) |
| Hypertension | 高血圧 | 3 (4.7%) | 5 (3.9%) | 12 (19.4%) | 17 (9.0%) | 13 (12.6%) | 22 (10.9%) | 8 (7.9%) | 30 (9.9%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42761/Table 3.3.1.1/9

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-63 に示す。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における眼以外の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

いずれの集団においても、眼以外の TEAE の発現割合は低かった。両眼投与集団の本剤群では、各 TEAE の発現割合の全体的な増加は認められなかった。両眼投与集団と片眼投与集団において、眼以外の TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。更に、片眼投与集団と両眼投与集団の TEAE について、発現割合と曝露期間で調整した発現率に基づき、上述の「追加の安全性に関する事象」を評価した（PH-42736/Table 3.3.1.1/1～3.3.1.1/69、3.3.1.2/1～3.3.1.2/69）。全体として、両眼投与集団の眼以外の TEAE の評価から、臨床的に意味のある変化のパターンは観察されなかった。

**表 2.7.4.B.2-63 両眼投与集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、60 週、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=59<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=122<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=59<br>(100%) | <br>All HD<br>N=181<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=108<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=206<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=104<br>(100%) | <br>All HD<br>N=310<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 34 (57.6%) | 70 (57.4%) | 38 (64.4%) | 108 (59.7%) | 62 (57.4%) | 125 (60.7%) | 66 (63.5%) | 191 (61.6%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 3 (5.1%) | 5 (4.1%) | 4 (6.8%) | 9 (5.0%) | 4 (3.7%) | 7 (3.4%) | 6 (5.8%) | 13 (4.2%) |
| Anaemia | 貧血 | 2 (3.4%) | 4 (3.3%) | 4 (6.8%) | 8 (4.4%) | 2 (1.9%) | 6 (2.9%) | 4 (3.8%) | 10 (3.2%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 4 (6.8%) | 12 (9.8%) | 2 (3.4%) | 14 (7.7%) | 10 (9.3%) | 15 (7.3%) | 9 (8.7%) | 24 (7.7%) |
| Acute left ventricular failure | 急性左室不全 | 2 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=59<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=122<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=59<br>(100%) | <br>All HD<br>N=181<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=108<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=206<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=104<br>(100%) | <br>All HD<br>N=310<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Acute myocardial infarction | 急性心筋梗塞 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 2 (1.9%) | 6 (1.9%) |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 2 (3.4%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Atrial flutter | 心房粗動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Cardiac failure | 心不全 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Cardiac failure congestive | うっ血性心不全 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 3 (1.5%) | 2 (1.9%) | 5 (1.6%) |
| Myocardial infarction | 心筋梗塞 | 1 (1.7%) | 2 (1.6%) | 1 (1.7%) | 3 (1.7%) | 1 (0.9%) | 3 (1.5%) | 2 (1.9%) | 5 (1.6%) |
| Myocardial ischaemia | 心筋虚血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Palpitations | 動悸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Ear and labyrinth disorders | 耳および迷路障害 | 1 (1.7%) | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 2 (1.9%) | 4 (1.3%) |
| Vertigo | 回転性めまい | 1 (1.7%) | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 2 (1.9%) | 4 (1.3%) |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 2 (3.4%) | 13 (10.7%) | 7 (11.9%) | 20 (11.0%) | 11 (10.2%) | 20 (9.7%) | 17 (16.3%) | 37 (11.9%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 0 | 4 (1.9%) | 1 (1.0%) | 5 (1.6%) |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 3 (2.5%) | 2 (3.4%) | 5 (2.8%) | 3 (2.8%) | 2 (1.0%) | 4 (3.8%) | 6 (1.9%) |
| Dyspepsia | 消化不良 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Food poisoning | 食中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 2 (1.9%) | 4 (1.3%) |
| Gastritis | 胃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 2 (3.4%) | 3 (1.7%) | 0 | 7 (3.4%) | 2 (1.9%) | 9 (2.9%) |
| Hiatus hernia | 裂孔ヘルニア | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Nausea | 悪心 | 0 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (1.7%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 4 (3.8%) | 6 (1.9%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 3 (2.9%) | 4 (1.3%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (5.1%) | 5 (4.1%) | 3 (5.1%) | 8 (4.4%) | 7 (6.5%) | 13 (6.3%) | 10 (9.6%) | 23 (7.4%) |
| Chest pain | 胸痛 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.0%) |
| Fatigue | 疲労 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 3 (1.5%) | 2 (1.9%) | 5 (1.6%) |
| Pyrexia | 発熱 | 0 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.1%) | 4 (3.7%) | 3 (1.5%) | 4 (3.8%) | 7 (2.3%) |
| Hepatobiliary disorders | 肝胆道系障害 | 0 | 3 (2.5%) | 3 (5.1%) | 6 (3.3%) | 4 (3.7%) | 1 (0.5%) | 5 (4.8%) | 6 (1.9%) |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 0 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (1.7%) | 2 (1.9%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Seasonal allergy | 季節性アレルギー | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 11 (18.6%) | 26 (21.3%) | 16 (27.1%) | 42 (23.2%) | 36 (33.3%) | 46 (22.3%) | 24 (23.1%) | 70 (22.6%) |
| Bronchitis | 気管支炎 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 | COVID-19 | 2 (3.4%) | 11 (9.0%) | 9 (15.3%) | 20 (11.0%) | 5 (4.6%) | 13 (6.3%) | 9 (8.7%) | 22 (7.1%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=59<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=122<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=59<br>(100%) | <br>All HD<br>N=181<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=108<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=206<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=104<br>(100%) | <br>All HD<br>N=310<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| COVID-19 pneumonia | COVID-19 肺炎 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 0 | 2 (1.6%) | 1 (1.7%) | 3 (1.7%) | 4 (3.7%) | 0 | 1 (1.0%) | 1 (0.3%) |
| Gangrene | 壊疽 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Herpes zoster | 帯状疱疹 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.0%) |
| Influenza | インフルエンザ | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 4 (3.7%) | 3 (1.5%) | 2 (1.9%) | 5 (1.6%) |
| Localised infection | 限局性感染 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 3 (1.5%) | 1 (1.0%) | 4 (1.3%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (1.7%) | 6 (4.9%) | 2 (3.4%) | 8 (4.4%) | 6 (5.6%) | 7 (3.4%) | 5 (4.8%) | 12 (3.9%) |
| Osteomyelitis | 骨髄炎 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Pneumonia | 肺炎 | 2 (3.4%) | 2 (1.6%) | 1 (1.7%) | 3 (1.7%) | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 0 | 4 (1.3%) |
| Sepsis | 敗血症 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 3 (2.8%) | 0 | 0 | 0 |
| Sinusitis | 副鼻腔炎 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 3 (1.5%) | 1 (1.0%) | 4 (1.3%) |
| Tooth infection | 歯感染 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5%) | 1 (1.0%) | 4 (1.3%) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 1 (1.7%) | 3 (2.5%) | 0 | 3 (1.7%) | 4 (3.7%) | 1 (0.5%) | 5 (4.8%) | 6 (1.9%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (11.9%) | 11 (9.0%) | 6 (10.2%) | 17 (9.4%) | 9 (8.3%) | 15 (7.3%) | 9 (8.7%) | 24 (7.7%) |
| Fall | 転倒 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 1 (1.0%) | 5 (1.6%) |
| Foot fracture | 足骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Humerus fracture | 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Muscle strain | 肉離れ | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Procedural pain | 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Rib fracture | 肋骨骨折 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Investigations | 臨床検査 | 6 (10.2%) | 11 (9.0%) | 4 (6.8%) | 15 (8.3%) | 9 (8.3%) | 16 (7.8%) | 12 (11.5%) | 28 (9.0%) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Blood glucose increased | 血中ブドウ糖増加 | 1 (1.7%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 1 (1.0%) | 5 (1.6%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 2 (3.4%) | 4 (3.3%) | 1 (1.7%) | 5 (2.8%) | 2 (1.9%) | 5 (2.4%) | 3 (2.9%) | 8 (2.6%) |
| Blood pressure systolic increased | 収縮期血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Blood uric acid increased | 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Glomerular filtration rate decreased | 糸球体濾過率減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Glucose urine present | 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Glycosylated haemoglobin increased | グリコヘモグロビン増加 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 0 | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Protein urine present | 尿中蛋白陽性 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.5%) | 3 (2.9%) | 4 (1.3%) |
| SARS-CoV-2 test positive | SARS-CoV-2 検査陽性 | 2 (3.4%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=59<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=122<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=59<br>(100%) | <br>All HD<br>N=181<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=108<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=206<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=104<br>(100%) | <br>All HD<br>N=310<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Urine protein/creatinine ratio increased | 尿中蛋白/クレアチニン比増加 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.0%) |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 8 (13.6%) | 10 (8.2%) | 10 (16.9%) | 20 (11.0%) | 15 (13.9%) | 24 (11.7%) | 14 (13.5%) | 38 (12.3%) |
| Dehydration | 脱水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Diabetes mellitus | 糖尿病 | 1 (1.7%) | 2 (1.6%) | 5 (8.5%) | 7 (3.9%) | 5 (4.6%) | 4 (1.9%) | 2 (1.9%) | 6 (1.9%) |
| Diabetes mellitus inadequate control | コントロール不良の糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Diabetic ketoacidosis | 糖尿病性ケトアシドーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 0 | 2 (1.6%) | 1 (1.7%) | 3 (1.7%) | 1 (0.9%) | 5 (2.4%) | 3 (2.9%) | 8 (2.6%) |
| Hyperglycaemia | 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Hyperkalaemia | 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.8%) | 2 (3.4%) | 3 (1.7%) | 0 | 1 (0.5%) | 3 (2.9%) | 4 (1.3%) |
| Hyperlipidaemia | 高脂血症 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 1 (0.9%) | 3 (1.5%) | 2 (1.9%) | 5 (1.6%) |
| Hypoglycaemia | 低血糖 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Hypokalaemia | 低カリウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Hyponatraemia | 低ナトリウム血症 | 2 (3.4%) | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Iron deficiency | 鉄欠乏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 0 | 0 | 0 |
| Type 2 diabetes mellitus | ２型糖尿病 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 2 (1.9%) | 6 (1.9%) |
| Vitamin D deficiency | ビタミンD欠乏 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 9 (15.3%) | 14 (11.5%) | 7 (11.9%) | 21 (11.6%) | 9 (8.3%) | 24 (11.7%) | 10 (9.6%) | 34 (11.0%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 1 (1.7%) | 2 (1.6%) | 3 (5.1%) | 5 (2.8%) | 2 (1.9%) | 3 (1.5%) | 2 (1.9%) | 5 (1.6%) |
| Arthritis | 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 2 (1.6%) | 1 (1.7%) | 3 (1.7%) | 1 (0.9%) | 5 (2.4%) | 3 (2.9%) | 8 (2.6%) |
| Neck pain | 頚部痛 | 1 (1.7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Osteoarthritis | 変形性関節症 | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Rotator cuff syndrome | 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (1.7%) | 0 | 2 (3.4%) | 2 (1.1%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Trigger finger | 弾発指 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 1 (1.0%) | 2 (0.6%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 6 (10.2%) | 8 (6.6%) | 3 (5.1%) | 11 (6.1%) | 12 (11.1%) | 13 (6.3%) | 15 (14.4%) | 28 (9.0%) |
| Cerebrovascular accident | 脳血管発作 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (1.7%) | 2 (1.1%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.0%) |
| Diabetic neuropathy | 糖尿病性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 4 (1.9%) | 0 | 4 (1.3%) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 1 (1.7%) | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.0%) |
| Headache | 頭痛 | 1 (1.7%) | 5 (4.1%) | 0 | 5 (2.8%) | 4 (3.7%) | 5 (2.4%) | 4 (3.8%) | 9 (2.9%) |
| Neuropathy peripheral | 末梢性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (1.7%) | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 3 (1.0%) |
| Transient ischaemic attack | 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=59<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=122<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=59<br>(100%) | <br>All HD<br>N=181<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=108<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=206<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=104<br>(100%) | <br>All HD<br>N=310<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 1 (1.7%) | 8 (6.6%) | 1 (1.7%) | 9 (5.0%) | 2 (1.9%) | 5 (2.4%) | 2 (1.9%) | 7 (2.3%) |
| Depression | うつ病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 1 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 5 (8.5%) | 10 (8.2%) | 7 (11.9%) | 17 (9.4%) | 8 (7.4%) | 13 (6.3%) | 6 (5.8%) | 19 (6.1%) |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 3 (5.1%) | 3 (2.5%) | 3 (5.1%) | 6 (3.3%) | 2 (1.9%) | 4 (1.9%) | 1 (1.0%) | 5 (1.6%) |
| Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 | 0 | 0 | 2 (3.4%) | 2 (1.1%) | 3 (2.8%) | 5 (2.4%) | 1 (1.0%) | 6 (1.9%) |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) | 0 | 2 (1.9%) | 2 (0.6%) |
| Reproductive system and breast disorders | 生殖系および乳房障害 | 1 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 2 (1.9%) | 2 (1.0%) | 2 (1.9%) | 4 (1.3%) |
| Erectile dysfunction | 勃起不全 | 0 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (8.5%) | 7 (5.7%) | 4 (6.8%) | 11 (6.1%) | 4 (3.7%) | 13 (6.3%) | 7 (6.7%) | 20 (6.5%) |
| Acute respiratory failure | 急性呼吸不全 | 2 (3.4%) | 1 (0.8%) | 2 (3.4%) | 3 (1.7%) | 3 (2.8%) | 0 | 0 | 0 |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5%) | 4 (3.8%) | 7 (2.3%) |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 2 (3.4%) | 2 (1.6%) | 1 (1.7%) | 3 (1.7%) | 1 (0.9%) | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Pulmonary oedema | 肺水腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5%) | 0 | 3 (1.0%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 3 (5.1%) | 6 (4.9%) | 6 (10.2%) | 12 (6.6%) | 5 (4.6%) | 9 (4.4%) | 6 (5.8%) | 15 (4.8%) |
| Skin ulcer | 皮膚潰瘍 | 1 (1.7%) | 2 (1.6%) | 2 (3.4%) | 4 (2.2%) | 3 (2.8%) | 1 (0.5%) | 0 | 1 (0.3%) |
| Vascular disorders | 血管障害 | 6 (10.2%) | 12 (9.8%) | 15 (25.4%) | 27 (14.9%) | 16 (14.8%) | 29 (14.1%) | 16 (15.4%) | 45 (14.5%) |
| Hypertension | 高血圧 | 5 (8.5%) | 5 (4.1%) | 12 (20.3%) | 17 (9.4%) | 13 (12.0%) | 25 (12.1%) | 13 (12.5%) | 38 (12.3%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42736/Table 3.3.1.1/9

## 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団において、両眼投与集団のうちいずれかの群で 1 例以上に発現した治験対象眼の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-64 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は 2.7.4.B.1.2.2 を参照のこと。

両眼投与集団では、片眼投与集団よりも血糖のコントロールが不良で、微小血管性の血管疾患の発現割合が高かった。ヘモグロビン A1c が 8%超であった割合は、両眼投与集団の本剤群で 24.1%、片眼投与集団の本剤群で 16.0%であった（PH-42729/Table 3.1/23）。ベースラインの DRSS が 53 以上であった割合は、両眼投与集団の本剤群で 17.2%、片眼投与集団の本剤群で 8.0%となり、全身性の微小血管性の糖尿病性血管疾患の発現を示唆するものであった。

治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与集団よりもアフリベルセプト 2mg を僚眼に投与された両眼投与集団の方が高い傾向がみられた。片眼投与集団と両眼投与集団におけるすべての治

験対象眼の TEAE は、PH-42729/Table 3.3.1.1/3 を参照のこと。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における治験対象眼の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

**表 2.7.4.B.2-64 両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8 N=11 (100%) | <br>HDq12 N=15 (100%) | <br>HDq16 N=10 (100%) | <br>All HD N=25 (100%) | Bilateral treatment<br>2q8 N=9 (100%) | <br>HDq12 N=22 (100%) | <br>HDq16 N=7 (100%) | <br>All HD N=29 (100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 4 (36.4%) | 3 (20.0%) | 1 (10.0%) | 4 (16.0%) | 2 (22.2%) | 9 (40.9%) | 5 (71.4%) | 14 (48.3%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 4 (36.4%) | 3 (20.0%) | 1 (10.0%) | 4 (16.0%) | 1 (11.1%) | 8 (36.4%) | 5 (71.4%) | 13 (44.8%) |
| Asthenopia | 眼精疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Chalazion | 霰粒腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (13.6%) | 1 (14.3%) | 4 (13.8%) |
| Conjunctival oedema | 結膜浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (28.6%) | 2 (6.9%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Dry eye | ドライアイ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Keratitis | 角膜炎 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 1 (4.0%) | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 1 ( 14.3%) | 2 (6.9%) |
| Visual field defect | 視野欠損 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (6.7%) | 1 (10.0%) | 2 (8.0%) | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 1 (4.0%) | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE=treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.1/3

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目の両眼投与集団のうちいずれかの群で 1 例以上に発現した治験対象眼の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-65 に示す。僚眼投与を受けた被験者数は 2.7.4.B.1.2.2 を参照のこと。

両眼投与集団では、片眼投与集団よりも血糖のコントロールが不良で、微小血管性の血管疾患の発現割合が高かった。ヘモグロビン A1c が 8%超であった割合は、両眼投与集団の本剤群で 25.8%、片眼投与集団の本剤群で 13.0%であった（PH-42749/Table 3.1/23）。ベースラインの DRSS が 53 以上であった割合は、両眼投与集団の本剤群で 19.4%、片眼投与集団の本剤群で 13.0%となり、全身性の微小血管性の糖尿病性血管疾患の発現を示唆するものであった。

治験対象眼の TEAE の発現割合は、片眼投与集団よりもアフリベルセプト 2mg を僚眼に投与された両眼投与集団の方が高い傾向がみられた。片眼投与集団と両眼投与集団におけるすべての治験対象眼の TEAE は、PH-42749/Table 3.3.1.1/3 を参照のこと。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における治験対象眼の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

**表 2.7.4.B.2-65　両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した治験対象眼の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=11<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=15<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=8<br>(100%) | <br>All HD<br>N=23<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=9<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=22<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=9<br>(100%) | <br>All HD<br>N=31<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 5 (45.5%) | 4 (26.7%) | 0 | 4 (17.4%) | 2 (22.2%) | 9 (40.9%) | 6 (66.7%) | 15 (48.4%) |
| Eye disorders | 眼障害 | 4 (36.4%) | 4 (26.7%) | 0 | 4 (17.4%) | 1 (11.1%) | 8 (36.4%) | 6 (66.7%) | 14 (45.2%) |
| Asthenopia | 眼精疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Chalazion | 霰粒腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Conjunctival haemorrhage | 結膜出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (13.6%) | 1 (11.1%) | 4 (12.9%) |
| Conjunctival oedema | 結膜浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Conjunctivitis allergic | アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Corneal disorder | 角膜障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Corneal erosion | 角膜びらん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 2 (6.5%) |
| Diabetic retinal oedema | 糖尿病性網膜浮腫 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Dry eye | ドライアイ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Keratitis | 角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 2 (6.5%) |
| Ocular hypertension | 高眼圧症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Punctate keratitis | 点状角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 1 (11.1%) | 2 (6.5%) |
| Visual field defect | 視野欠損 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Vitreous haemorrhage | 硝子体出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (9.1%) | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 2 (6.5%) |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 2 (6.5%) |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Intraocular pressure increased | 眼圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE=treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.

Source: PH-42749/Table 3.3.1.1/3

### 眼以外の TEAE

PHOTON 試験の日本人集団において、両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-66 に示す。

両眼投与集団と片眼投与集団において、眼以外の TEAE はいずれも、いずれかの群で 1 例又は 2 例の発現であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。更に、片眼投与集団と両眼投与集団の TEAE について、発現割合と曝露期間で調整した発現率に基づき、上述の「追加の安全性に関する事象」を評価した（PH-42729/Table 3.3.1.1/1～3.3.1.1/69、3.3.1.2/1～3.3.1.2/69）。両眼投与集団の本剤群では、各 TEAE の発現割合の全体的な増加は認められず、臨床的に意味のある変化傾向は観察されなかった。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における眼以外の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

**表 2.7.4.B.2-66 両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment | | | | Bilateral treatment | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2q8<br>N=11<br>(100%) | HDq12<br>N=15<br>(100%) | HDq16<br>N=10<br>(100%) | All HD<br>N=25<br>(100%) | 2q8<br>N=9<br>(100%) | HDq12<br>N=22<br>(100%) | HDq16<br>N=7<br>(100%) | All HD<br>N=29<br>(100%) |
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 7 (63.6%) | 7 (46.7%) | 6 (60.0%) | 13 (52.0%) | 5 (55.6%) | 12 (54.5%) | 5 (71.4%) | 17 (58.6%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (28.6%) | 2 (6.9%) |
| Anaemia | 貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Deficiency anaemia | 欠乏性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac failure | 心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Extrasystoles | 期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 1 (9.1%) | 2 (13.3%) | 2 (20.0%) | 4 (16.0%) | 2 (22.2%) | 3 (13.6%) | 0 | 3 (10.3%) |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 1 (4.0%) | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Dental caries | 齲歯 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 1 (4.5%) | 2 (28.6%) | 3 (10.3%) |
| Injection site haemorrhage | 注射部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Pyrexia | 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 0 | 2 (28.6%) | 2 (6.9%) |
| Hepatobiliary disorders | 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 1 (4.0%) | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=11<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=15<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=10<br>(100%) | <br>All HD<br>N=25<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=9<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=22<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=7<br>(100%) | <br>All HD<br>N=29<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 1 (9.1%) | 2 (13.3%) | 0 | 2 (8.0%) | 1 (11.1%) | 3 (13.6%) | 1 (14.3%) | 4 (13.8%) |
| Acute sinusitis | 急性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Bronchitis | 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 | COVID-19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (9.1%) | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.0%) | 0 | 1 (4.5%) | 1 (14.3%) | 2 (6.9%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (18.2%) | 1 (6.7%) | 2 (20.0%) | 3 (12.0%) | 1 (11.1%) | 2 (9.1%) | 0 | 2 (6.9%) |
| Arthropod sting | 節足動物刺傷 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.0%) | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Humerus fracture | 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Thermal burn | 熱傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Blood uric acid increased | 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (18.2%) | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.0%) | 3 (33.3%) | 2 (9.1%) | 1 (14.3%) | 3 (10.3%) |
| Arthritis | 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 1 (14.3%) | 2 (6.9%) |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Neuropathic arthropathy | 神経障害性関節症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 1 (14.3%) | 2 (6.9%) |
| Gastric cancer | 胃癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Gastrointestinal submucosal tumour | 消化管粘膜下腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Hepatic cancer metastatic | 遠隔転移を伴う肝癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Carpal tunnel syndrome | 手根管症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Occipital neuralgia | 後頭神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 2 (20.0%) | 2 (8.0%) | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 2 (28.6%) | 3 (10.3%) |
| Diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 | 0 | 0 | 1 (10.0%) | 1 (4.0%) | 0 | 1 (4.5%) | 1 (14.3%) | 2 (6.9%) |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=11<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=15<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=10<br>(100%) | <br>All HD<br>N=25<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=9<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=22<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=7<br>(100%) | <br>All HD<br>N=29<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (6.7%) | 1 (10.0%) | 2 (8.0%) | 1 (11.1%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Decubitus ulcer | 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3%) | 1 (3.4%) |
| Pruritus allergic | アレルギー性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 血管障害 | 2 (18.2%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |
| Hypertension | 高血圧 | 2 (18.2%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.4%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42729/Table 3.3.1.1/9

### 60 週目の結果

PHOTON 試験の日本人集団において、60 週目に両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE を、片眼投与集団と両眼投与集団別に表 2.7.4.B.2-67 に示す。

片眼投与集団の 2q8 群では高血圧が 3 例報告されたが、それ以外の眼以外の TEAE は、両眼投与集団と片眼投与集団のいずれにおいても、いずれかの群で 1 例又は 2 例の発現であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。更に、片眼投与集団と両眼投与集団の TEAE について、発現割合と曝露期間で調整した発現率に基づき、上述の「追加の安全性に関する事象」を評価した（PH-42749/Table 3.3.1.1/1～3.3.1.1/69、3.3.1.2/1～3.3.1.2/69）。両眼投与集団の本剤群では、各 TEAE の発現割合の全体的な増加は認められず、臨床的に意味のある変化傾向は観察されなかった。片眼投与集団と両眼投与集団を合わせた全体集団における眼以外の TEAE については、2.7.4.B.2.1.2.1 を参照のこと。

**表 2.7.4.B.2-67 両眼投与集団のいずれかの群で 1 例以上に発現した眼以外の TEAE（片眼投与集団と両眼投与集団の比較）（PHOTON 試験、60 週、日本人集団、SAF）**

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=11<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=15<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=8<br>(100%) | <br>All HD<br>N=23<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=9<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=22<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=9<br>(100%) | <br>All HD<br>N=31<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number (%) of participants with at least one such adverse event | | 8 (72.7%) | 9 (60.0%) | 6 (75.0%) | 15 (65.2%) | 6 (66.7%) | 13 (59.1%) | 7 (77.8%) | 20 (64.5%) |
| Blood and lymphatic system disorders | 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 2 (6.5%) |
| Anaemia | 貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Deficiency anaemia | 欠乏性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Cardiac disorders | 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Atrial fibrillation | 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac failure | 心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Extrasystoles | 期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Mitral valve incompetence | 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=11<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=15<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=8<br>(100%) | <br>All HD<br>N=23<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=9<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=22<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=9<br>(100%) | <br>All HD<br>N=31<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders | 胃腸障害 | 1 (9.1%) | 4 (26.7%) | 2 (25.0%) | 6 (26.1%) | 2 (22.2%) | 3 (13.6%) | 1 (11.1%) | 4 (12.9%) |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | 0 | 0 | 1 (12.5%) | 1 (4.3%) | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Abdominal pain upper | 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Constipation | 便秘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Dental caries | 齲歯 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Nausea | 悪心 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| General disorders and administration site conditions | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 2 (22.2%) | 2 (9.1%) | 2 (22.2%) | 4 (12.9%) |
| Injury associated with device | 医療機器関連損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Pyrexia | 発熱 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 2 (22.2%) | 0 | 2 (22.2%) | 2 (6.5%) |
| Vessel puncture site haemorrhage | 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Hepatobiliary disorders | 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (12.5%) | 1 (4.3%) | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Immune system disorders | 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Contrast media allergy | 造影剤アレルギー | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations | 感染症および寄生虫症 | 2 (18.2%) | 2 (13.3%) | 0 | 2 (8.7%) | 2 (22.2%) | 3 (13.6%) | 1 (11.1%) | 4 (12.9%) |
| Acute sinusitis | 急性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Bronchitis | 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 | COVID-19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 1 (9.1%) | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 1 (4.5%) | 1 (11.1%) | 2 (6.5%) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (18.2%) | 1 (6.7%) | 2 (25.0%) | 3 (13.0%) | 1 (11.1%) | 2 (9.1%) | 0 | 2 (6.5%) |
| Arthropod sting | 節足動物刺傷 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Humerus fracture | 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Thermal burn | 熱傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Investigations | 臨床検査 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Blood uric acid increased | 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders | 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (6.7%) | 3 (37.5%) | 4 (17.4%) | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Dyslipidaemia | 脂質異常症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term<br>MedDRA version 25.0 | 器官別大分類<br>基本語 | Unilateral treatment<br>2q8<br>N=11<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=15<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=8<br>(100%) | <br>All HD<br>N=23<br>(100%) | Bilateral treatment<br>2q8<br>N=9<br>(100%) | <br>HDq12<br>N=22<br>(100%) | <br>HDq16<br>N=9<br>(100%) | <br>All HD<br>N=31<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (27.3%) | 2 (13.3%) | 0 | 2 (8.7%) | 3 (33.3%) | 3 (13.6%) | 2 (22.2%) | 5 (16.1%) |
| Arthralgia | 関節痛 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Arthritis | 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Back pain | 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 2 (22.2%) | 3 (9.7%) |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 1 (9.1%) | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Neuropathic arthropathy | 神経障害性関節症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Trigger finger | 弾発指 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 1 (11.1%) | 2 (6.5%) |
| Gastric cancer | 胃癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Gastrointestinal submucosal tumour | 消化管粘膜下腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Hepatic cancer metastatic | 遠隔転移を伴う肝癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Nervous system disorders | 神経系障害 | 2 (18.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Carpal tunnel syndrome | 手根管症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Headache | 頭痛 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Occipital neuralgia | 後頭神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders | 精神障害 | 0 | 1 (6.7%) | 0 | 1 (4.3%) | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Insomnia | 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Renal and urinary disorders | 腎および尿路障害 | 0 | 1 (6.7%) | 2 (25.0%) | 3 (13.0%) | 1 (11.1%) | 1 (4.5%) | 2 (22.2%) | 3 (9.7%) |
| Diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 | 0 | 1 (6.7%) | 1 (12.5%) | 2 (8.7%) | 0 | 1 (4.5%) | 1 (11.1%) | 2 (6.5%) |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (9.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Cough | 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (6.7%) | 1 (12.5%) | 2 (8.7%) | 1 (11.1%) | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Decubitus ulcer | 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 1 (3.2%) |
| Pruritus allergic | アレルギー性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Vascular disorders | 血管障害 | 3 (27.3%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |
| Hypertension | 高血圧 | 3 (27.3%) | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2%) | 1 (4.5%) | 0 | 1 (3.2%) |

HD = high dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
See Definitions of terms for treatment arms description.
The bilateral treatment group includes all participants with at least one anti-VEGF treatment in the fellow eye during study. All adverse events are considered, including the ones that occurred before first fellow eye injection.
The unilateral treatment group includes all participants without anti-VEGF treatment in the fellow eye during study.
Source: PH-42749/Table 3.3.1.1/9

### 2.7.4.B.2.2　個別有害事象の文書による説明

PHOTON 試験において、死亡、重篤な TEAE、治験薬投与下の APTC 基準で定義された事象又は試験中止に至った TEAE を発現した被験者の叙述は、R-14238/Section 8 及び R-14239/Section 8 を参照のこと。

### 2.7.4.B.3　臨床検査値の評価

PHOTON 試験において、ベースラインから 48 週目までの血液学的、血液生化学及びヘモグロビン A1c 検査値の変化量（平均値又は中央値）に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（R-14239/Section 5.2.2.1、5.2.2.2、5.2.2.4）。なお、60 週目の臨床検査値の評価は行っていない。

治験薬投与下での尿検査異常高値は、いずれの群においてもほとんどの被験者で、ほとんどの検査値について 48 週目に同様の結果を示した。尿蛋白/クレアチニン比（mg 蛋白/mmol クレアチニン）の異常高値は、2q8 群で 25.0%、HDq12 群で 35.9%、HDq16 群で 22.9%の被験者にみられた（R-14239/Table 14.3.4.5.1）。いずれの群間の比較においても、臨床的に意味のある差は認められなかった。尿検査値の評価では、小さな変動がいくつか観察されたが、推移をみると、治験薬に起因する臨床的に意味のある一貫した効果ではなかった。これらの変化は、併存疾患をもつ進行した糖尿病患者集団を代表するものと考えられた（R-14239/Section 5.2.2.3）。

#### 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団においても、ベースラインから 48 週目までの血液学的、血液生化学及びヘモグロビン A1c 検査値の変化量（平均値又は中央値）に、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

日本人集団では、いずれの群においても治験薬投与下で尿検査異常高値を示した被験者は少なかった。尿蛋白/クレアチニン比（mg 蛋白/mmol クレアチニン）の異常高値は、2q8 群で 25.0%、HDq12 群で 33.3%、HDq16 群で 50.0%の被験者にみられた（21091_JP_48wk/Table 14.3.4.5.1-1）。尿検査値の評価では、小さな変動がいくつか観察されたが、推移をみると、治験薬に起因する臨床的に意味のある一貫した効果ではなかった。

### 2.7.4.B.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

PHOTON 試験において、心拍数、体温又は心電図に臨床的に意味のある傾向はみられなかった（R-14239/Section 5.2.3.1、5.2.3.2）。血圧の結果は、2.7.4.B.2.1.6.9 を参照のこと。

#### 60 週目の結果

PHOTON 試験の 60 週目において、心拍数、体温又は心電図に臨床的に意味のある傾向はみられなかった（R-14238/Section 5.2.3.1、5.2.3.2）。血圧の結果は、2.7.4.B.2.1.6.9 を参照のこと。

### 2.7.4.B.5　免疫原性

PHOTON 試験において、抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）測定用の血清検体はスクリーニング及び 48 週目の来院時に採取した。ADA 及び NAb の発現状況を表 2.7.4.B.5-1 に示す。

PHOTON 試験の ADA 解析対象集団（AAS）541 例のうち、48 週目までの治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の割合は、2q8 群で 0/137 例（0%）、HDq12 群で 3/263 例（1.1%）、HDq16 群で 2/141 例（1.4%）であった。いずれも最大力価は低かった（1,000 未満）。ベースラインで ADA 陽性が認められた被験者のうち、治験薬の投与後に力価の増加が認められた被験者はいなかった。ADA 陽性を示した検体のいずれからも NAb 活性は認められなかった。

治験薬投与下で ADA 陽性が認められた被験者の全身性の安全性プロファイルについては、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反応について評価したが、ADA 陽性被験者ではこれらの有害事象は報告されなかった。全体として、治験薬投与下において安全性プロファイルに影響を及ぼすような免疫原性反応は認められなかった。

**表 2.7.4.B.5-1　ADA 及び NAb の発現状況（PHOTON 試験、48 週、AAS）**

| ADA Status/Category<br>Max. Titer Category<br>NAb Status | 2q8<br>N=137<br>(100%) | HDq12<br>N=263<br>(100%) | HDq16<br>N=141<br>(100%) | All HD<br>N=404<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| ADA analysis set | 137 (100%) | 263 (100%) | 141 (100%) | 404 (100%) |
| Negative [a] | 134 (97.8%) | 250 (95.1%) | 137 (97.2%) | 387 (95.8%) |
| Pre-existing immunoreactivity [b] | 3 (2.2%) | 10 (3.8%) | 2 (1.4%) | 12 (3.0%) |
| Treatment-boosted response [c] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Treatment-emergent response [d] | 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 and 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 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 |

AAS = ADA analysis set; ADA = anti-drug antibody; HD = high dose; NAb = neutralizing anti-drug antibody; TB = treatment-boosted; TE = treatment-emergent
See Definitions of terms for treatment arms description.
(a) ADA negative: negative response in the ADA assay at all time points and those that exhibited a pre-existing response as defined in (b), regardless of any missing samples.
(b) Pre-existing immunoreactivity: either a positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative OR a positive response at baseline with all post first dose ADA responses less than 4-fold of baseline titer level
(c) Treatment-boosted ADA response: positive response post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer level, when baseline results were positive.
(d) Treatment-emergent response: ADA positive response post first dose when baseline results were negative or missing.
Note: Percentages are based on ADA analysis set.
Source: R-14239/Appendix 16.1.14 CP Report/Table 10

## 日本人集団

PHOTON 試験の日本人集団における ADA 及び NAb の発現状況を表 2.7.4.B.5-2 に示す。

日本人集団の AAS 73 例のうち、48 週目までの治験薬投与下で ADA 反応が陽性の被験者はみられなかった。治験薬の投与後に力価が増加した被験者もみられなかった。

表 2.7.4.B.5-2　ADA 及び NAb の発現状況（PHOTON 試験、48 週、日本人集団、AAS）

| ADA Status/Category<br>Max. Titer Category<br>NAb Status | 2q8<br>N=20<br>(100%) | HDq12<br>N=36<br>(100%) | HDq16<br>N=17<br>(100%) | All HD<br>N=53<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| ADA analysis set | 20 (100%) | 36 (100%) | 17 (100%) | 53 (100%) |
| Negative [a] | 20 (100%) | 34 (94.4%) | 17 (100%) | 51 (96.2%) |
| Pre-existing immunoreactivity [b] | 0 | 2 (5.6%) | 0 | 2 (3.8%) |
| Treatment-boosted response [c] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Treatment-emergent response [d] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Persistent | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Indeterminate | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Transient | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TE and TB maximum titer category | | | | |
| Low (<1,000) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate (1,000 to 10,000) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| High (>10,000) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NAb analysis set | 20 (100%) | 36 (100%) | 17 (100%) | 53 (100%) |
| NAb negative | 20 (100%) | 36 (100%) | 17 (100%) | 53 (100%) |
| NAb positive | 0 | 0 | 0 | 0 |

AAS = ADA analysis set; ADA = anti-drug antibody; HD = high dose; NAb = neutralizing anti-drug antibody; TB = treatment-boosted; TE = treatment-emergent
See Definitions of terms for treatment arms description.
(a) ADA negative: negative response in the ADA assay at all time points and those that exhibited a pre-existing response as defined in (b), regardless of any missing samples.
(b) Pre-existing immunoreactivity: either a positive response in the ADA assay at baseline with all post first dose ADA results negative OR a positive response at baseline with all post first dose ADA responses less than 4-fold of baseline titer level
(c) Treatment-boosted ADA response: positive response post first dose that is greater than or equal to 4-fold over baseline titer level, when baseline results were positive.
(d) Treatment-emergent response: ADA positive response post first dose when baseline results were negative or missing.
Note: Percentages are based on ADA analysis set.
Source: 21091_PK_JP_48wk/Table 1

## 2.7.4.B.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.B.6.1　内因性要因

PHOTON 試験において、年齢（55 歳未満、55 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカインディアン又はアラスカ人、ハワイ人又はその他の太平洋諸島系）、民族、高血圧、脳血管疾患、虚血性心疾患、腎機能障害及び肝機能障害の病歴、及び地域（日本、その他の地域）の部分集団について、安全性を評価した。

全体として、眼及び眼以外の TEAE の群間比較の結果は、SAF 全体の結果と同様であり、群間で医学的に意味のある差を示唆するものではなかった。ほとんどの部分集団において、これらの差は HDq12 群と HDq16 群で一貫してみられるものではなく、このことから 2q8 群と本剤群との差はより小さくなった（R-14238/Table 14.3.1.16.1a～14.3.1.16.4a、R-14239/Table 14.3.1.16.1～14.3.1.16.4）。

### 2.7.4.B.6.2　外因性要因

注目すべき外因性因子については、2.7.4.B.2.1.6.12 の両眼投与を参照のこと。

### 2.7.4.B.6.3　薬物相互作用

2.7.4.A.6.3 を参照のこと。

### 2.7.4.B.6.4　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.A.6.4 を参照のこと。

### 2.7.4.B.6.5　過量投与

2.7.4.A.6.5 を参照のこと。

### 2.7.4.B.6.6　薬物乱用

2.7.4.A.6.6 を参照のこと。

### 2.7.4.B.6.7　離脱症状及び反跳現象

2.7.4.A.6.7 を参照のこと。

### 2.7.4.B.6.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

2.7.4.A.6.8 を参照のこと。

## 2.7.4.B.7　市販後データ

2.7.4.A.7 を参照のこと。

## 参考文献一覧

該当なし

## 2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

## 2.7.6 個々の試験のまとめの目次


| | 項題名 |
|---|---|
| 2.7.6.1 | 【国外試験】滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験21086（CANDELA 試験）（報告書番号R-14236） |
| 2.7.6.2 | 【国際共同試験】滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験20968（PULSAR 試験）（報告書番号PH-42589） |
| 2.7.6.3 | 【国際共同試験】糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験：試験21091（PHOTON 試験）（報告書番号R-14239） |

## 2.7.6.1 【国外試験】滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 21086（CANDELA 試験）（報告書番号 R-14236）

参照項目：5.3.5.1.1 R-14236

### 2.7.6.1.1 試験計画の概要

**試験の標題**：

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に高用量アフリベルセプト反復投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する無作為化単遮蔽実薬対照第Ⅱ相試験

**実施医療機関**：

34 施設（米国）

| **試験期間**： | **開発のフェーズ**： |
|---|---|
| 最初の被験者の組入れ日：2019 年 11 月 4 日<br>最後の被験者の完了日： 2021 年 11 月 30 日 | 第Ⅱ相 |

**目的**：

本試験の主要目的は、以下のとおりであった。

・アフリベルセプト 8mg（本剤）の安全性を検討する。

・本剤がアフリベルセプト 2mg と比較して、眼内での高い薬力学効果を有するか、また効果がより持続するか否かを検討する。

副次目的は設定しなかった。

**試験方法**：

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から成る。被験者は 44 週まで毎月来院することとした。計約 100 例の適格被験者を 1：1 の割合で無作為に本剤群（HD 群）又はアフリベルセプト 2mg 群（IAI 群）に割付けた。治験薬の硝子体内（IVT）投与は、最初の 3 回は毎月（ベースライン、4 週目、及び 8 週目）行い、更に 20 週目と 32 週目に行った。また、24、28、36 及び 40 週目に被験者の評価を行い、以下のいずれかの再投与基準が満たされた場合には割付けられた用量で治験薬の IVT 投与〔随時（PRN）投与〕を行った。

・ 病勢進行により最高矯正視力（BCVA）文字数が 20 週目から 5 文字以上減少

・ 網膜滲出液の悪化又は持続、新規の網膜色素上皮剥離又は悪化、あるいは新規又は持続性の出血等の視力を脅かすと考えられる形態学的所見

16 週目に、治験責任（分担）医師により、疾患の持続又は悪化のために治験実施計画書に基づく投与間隔を順守できず、臨時の投与が必要であると判断された場合、治験依頼者との協議後に追加投与（レスキュー投与）を行うことを可とした。

安全性の主要解析は 4 週目に行った。有効性の主要解析は 16 週目に行い、探索的評価は 20 及び 44 週目に行った。

本試験には薬物動態（PK）サブスタディを含めた。全身薬物濃度測定及び PK 評価のために、各群約 15 例の被験者からの血液採取を特定の実施医療機関において行った〔多数点採血による PK サブスタディ（dense PK サブスタディ）〕。これらの被験者において PK 評価用の血液採取と同日に血圧測定を行った。

盲検化

本試験は単遮蔽試験であり、被験者、視力評価者及び読影センターに対して治験薬の割付け内容を盲検化した。

**被験薬**：

アフリベルセプト 8mg（114.3mg/mL）

**用法・用量**

アフリベルセプト 8mg（70μL）をベースライン、4 週目、8 週目、20 週目及び 32 週目に IVT 投与。再投与基準が満たされた場合は 24 週目、28 週目、36 週目、40 週目にも IVT 投与

**投与期間**

最大 44 週間

**対照薬**：

アフリベルセプト 2mg（40mg/mL）

**用法・用量**

アフリベルセプト 2mg（50μL）をベースライン、4 週目、8 週目、20 週目及び 32 週目に IVT 投与。再投与基準が満たされた場合は 24 週目、28 週目、36 週目、40 週目にも IVT 投与

**投与期間**

最大 44 週間

**選択・除外基準**：

主な選択基準

以下の基準を満たす患者を本試験の対象とした。

(1) 治験対象眼において独立した読影施設により評価された、滲出型加齢黄斑変性（nAMD）に続発する中心窩下の脈絡膜新生血管（CNV）の活動性病変（中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む）を有する 50 歳以上の男性又は女性

(2) 治験対象眼の BCVA 文字数の糖尿病網膜症早期治療研究（ETDRS）文字スコアが 78～24 文字（スネレン視力表の 20/32～20/320 に相当）であるもの

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

(1) いずれかの眼に nAMD 以外の原因による CNV を有するもの

(2) 治験対象眼に病変全体の 50%以上の網膜下出血を有するもの

(3) 糖尿病患者で、いずれかの眼に糖尿病黄斑浮腫又は糖尿病網膜症（毛細血管瘤が存在する）を有するもの

(4) 治験対象眼に抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬（アフリベルセプト、ラニビズマブ、ベバシズマブ、ブロルシズマブ、ペガプタニブナトリウム）の IVT 投与歴を有するもの

(5) いずれかの眼に治験薬（例えば、抗 Angiopoietin 2/抗 VEGF 二重特異性抗体、遺伝子治療）の IVT 投与歴を有するもの

(6) スクリーニングから 120 日以内に眼内又は眼周囲のコルチコステロイドの使用、又は治験対象眼に IVT ステロイドインプラントによる治療（時期を問わない）を行ったもの

(7) 治験対象眼に Ocriplasmin（Jetrea）（時期を問わない）の治療歴を有するもの

(8) 治験対象眼にスクリーニング来院 14 日以内のイットリウム・アルミニウム・ガーネット（YAG）レーザー後嚢切開術歴を有するもの

(9) 治験対象眼に網膜硝子体手術歴（強膜バックリングを含む）を有するもの

(10) 治験対象眼の眼圧が 25mmHg 以上のもの

(11) いずれかの眼に感染性眼瞼炎、角膜炎、強膜炎又は結膜炎がみられるもの

(12) いずれかの眼にスクリーニング来院から 90 日以内に眼内炎/眼内感染がみられるもの

(13) 治験対象眼にステージ 2 以上の黄斑円孔の既往歴を有するもの

(14) 治験対象眼のスクリーニング評価で、虹彩血管新生、硝子体出血又は牽引性網膜剥離がみられるもの

(15) 片眼が本試験に適格であっても、機能する眼がその片眼のみのもの（視力が悪い方の眼の

BCVA が指数弁以下の場合など）

（16） 僚眼に予後不良の眼症状を有するもの

（17） 眼底撮影、フルオレセイン血管造影（FA）又は光干渉断層撮影（OCT）ができないもの（例えば、中間透光体混濁、フルオレセイン色素に対するアレルギー、又は静脈の確保が困難）

（18） 抗 VEGF 薬の全身投与歴を有するもの

**有効性の評価項目**：

主要評価項目

網膜滲出液の評価

探索的評価項目

- スペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）又は OCT による網膜滲出液（全滲出液、網膜内液及び網膜下液）及び網膜厚の評価
- 投与間隔
- 視力
- 病変サイズ

**薬物動態の評価項目**：

各時点の遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度（少数点採血及び多数点採血）

**安全性の評価項目**：

主要評価項目

有害事象、重篤な有害事象

探索的評価項目

眼科検査、バイタルサイン、臨床検査値、眼圧

**被験者数**：

合計約 100 例を無作為割付けすることとした（割付け比は 1：1）。また、各群 15 例を dense PK サブスタディに含めることとした。

被験者数の設定根拠：

本第Ⅱ相試験において、安全性に関する情報を得るには、各群 50 例で十分である。

IAI 群での中心窩領域に網膜滲出液がみられない被験者の割合を 50%、脱落率を 8%と想定した。合計 100 例の被験者により、観察された群間差が 25%（すなわち、HD 群で観察された中心窩領域に網膜滲出液がみられない被験者の割合が 75%）の場合、真の群間差の信頼区間は 95%信頼水準で 6.7%～43.3%（正規近似して算出）と推定される。

**解析方法**：

解析対象集団の定義

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為化されたすべての被験者。無作為割付けされた群に基づき解析を行った。有効性の解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：無作為化された被験者のうち、治験薬が投与された被験者。実際の投与に基づき解析を行った。治験薬の投与状況及び安全性の解析対象集団とした。更なる安全性解析を dense PK サブスタディに含まれる被験者について行った。
- 薬物動態解析対象集団：治験薬投与が行われた被験者のうち、治験薬投与後にアフリベルセプト濃度が少なくとも 1 回測定された被験者。実際の投与に基づき解析を行った。

有効性の解析

有効性の主要解析として、16 週目に中心窩領域に網膜滲出液がみられない被験者の割合について、HD 群の IAI 群に対する優越性を評価するため、カイ二乗検定を有意水準両側 5%で実施した。ベースライン後の欠測値はベースライン後の最後の観察値で補完した（最終評価スコア外挿法：LOCF）。

有効性の主要評価項目の感度分析として、観察値のみを用いた解析（OC）を実施した。更に、追加投与実施後のデータも含めた ancillary LOCF（aLOCF）及び ancillary OC（aOC）による感度分析も実

施した。

探索的評価項目については、主要評価項目と同様の解析（二値変数の場合）又は記述的な要約（連続変数の場合）を行った。

薬物動態の解析

経時的な遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度について、記述的に要約した。

Dense PK サブスタディでは、遊離型及び結合型アフリベルセプトについて、初回投与後の PK パラメータを算出し、記述的に要約した。

安全性の解析

安全性の主要解析（4 週目）には正式な統計学的仮説は設定しなかった。

治験薬投与下の期間とは、治験薬の初回投与から最終投与の 30 日後又は最終来院（44 週目）のいずれか遅い方までの期間とした。報告された有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 を用いてコード化し、器官別大分類別及び基本語別に集計した。

### 2.7.6.1.2 成績

#### 2.7.6.1.2.1 試験対象集団

計 245 例がスクリーニングを受けた。そのうち 106 例（各群 53 例）が無作為割付けされ、FAS に含まれた。106 例全例が治験薬投与を受け、SAF に含まれた。SAF の 106 例のうち、105 例が薬物動態解析対象集団に含まれ、30 例（各群 15 例）に対して dense PK サブスタディを実施した（R-14236/Table 14.01.01/2.a）。

人口統計特性及びベースライン特性は、性別を除き、概して投与群間で同様であった（HD 群では IAI 群に比べ、男性被験者の割合が高かった）（R-14236/Table 14.01.02/1-1.a）。いずれの投与群でも、白人及び 65 歳以上の被験者が過半数を占めた。治験対象眼におけるベースラインの BCVA の平均値、眼圧、CNV 面積及び総病変面積は、投与群間で同様であった（R-14236/Table 14.01.02/2-1.a）。また、ベースラインの中心網膜厚の平均値は、HD 群（516.2 μm）で IAI 群（488.1μm）に比べて数値的に高かった。ベースラインの中心網膜厚の中央値は投与群間で同様であった。

**治験薬投与**

治験対象眼における投与期間の平均値（標準偏差）は、HD 群で 37.7（4.52）週、IAI 群で 36.9（7.77）週であった（R-14236/Table 14.01.04/1-2.2.a）。

治験対象眼における治験薬の投与回数について、投与群間に差はみられなかったが（PRN 投与と 16 週目の追加投与を含む投与回数の平均値はいずれの群でも 5.8 回）、PRN 投与が行われた被験者数は HD 群で 19 例、IAI 群で 22 例であった（R-14236/Table 14.01.04/1-2.2.a）。また、16 週目に追加投与を受けた被験者の割合は、HD 群（18.9%）に比べて IAI 群（24.5%）で数値的に高かった。

#### 2.7.6.1.2.2 有効性の結果

特に断らない限り、治験対象眼に関する結果を以下に示す。

16 週目での中心窩領域に網膜滲出液がみられない被験者の割合は、統計学的有意差は認められなかったものの、HD 群（50.9%）で IAI 群（34.0%）に比べて数値的に高かった〔群間差：17.0%、95%信頼区間（CI）：－1.6～35.5、p＝0.0770〕（表 2.7.6.1-1）。

44 週目でも中心窩領域に網膜滲出液がみられない被験者の割合は、HD 群（39.6%）で IAI 群（28.3%）に比べて数値的に高かった（群間差：11.3%、95%CI：－6.6～29.2、p＝0.2185）。

表 2.7.6.1-1 中心窩領域に網膜滲出液がみられない被験者の割合（FAS、治験対象眼、LOCF）

| Treatment | Participants Without Fluid | Difference (%) (95% CI)[a] | p-value[b] |
|---|---|---|---|
| Week 16 | | | |
| HD (N=53) | 27/53 (50.9%) | 17.0 (-1.6, 35.5) | 0.0770 |
| IAI (N=53) | 18/53 (34.0%) | | |
| Week 44 | | | |
| HD (N=53) | 21/53 (39.6%) | 11.3 (-6.6, 29.2) | 0.2185 |
| IAI (N=53) | 15/53 (28.3%) | | |

Source: R-14236/Table 14.02.01/1-1.4.1.a
Abbreviations: CI=confidence interval; FAS=full analysis set; HD=high-dose aflibercept (8 mg) injection; IAI=intravitreal aflibercept (2 mg) injection; IRF=intraretinal fluid; LOCF=last observation carried forward; SRF=subretinal fluid.
No fluid=absence of IRF and/SRF in the center subfield. Center subfield=the circular area in 1 mm diameter centered around the center point of the fovea.
Baseline: the latest available valid measurement taken on Study day 1 prior to administration of study drug.
The percentage is based on the number of participants with available measurements in each treatment group as denominator.
LOCF=Missing observations were imputed by the last non-missing post-baseline observation. Participants were considered as non-responders if all post-baseline observations were missing. For participants receiving additional treatment at week 16, measurements past week 16 were imputed using the last observation prior to additional treatment.
[a] The 95% CI is based on normal approximation.
[b] p-value is calculated using chi-square test at the 2-sided 5% significance level.

中心窩領域に網膜滲出液がみられない被験者の割合について、OC、aLOCF 及び aOC を用いた感度分析の結果は、LOCF を用いた解析結果と同様に、IAI 群に比べて HD 群で有益な傾向が認められた（R-14236/Table 14.02.01/4-1.4.1.a、14.02.01/5-1.4.1.a、14.02.01/6-1.4.1.a）。

概して、16 週目及び 44 週目での形態学的所見の改善（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）を示した被験者の割合は、HD 群で IAI 群に比べて高かった（R-14236/Table 14.02.01/1-1.4.1.a、14.02.01/1-1.4.1.1.a、14.02.01/1-1.6.1.a、14.02.01/1-1.6.1.1.a）。

BCVA の改善（ベースラインから 10 文字以上及び 15 文字以上の増加）は、HD 群で IAI 群に比べて数値的に高かった（R-14236/Table 14.02.06/6.a）。

16 週目及び 44 週目での中心網膜厚の減少の中央値は、HD 群で IAI 群に比べて数値的に高かった（R-14236/Table 14.02.08/5.a）。

44 週目での総病変面積及び CNV 面積の減少の程度は、HD 群で IAI 群に比べて数値的に高かった（R-14236/Table 14.02.09/5.a、14.02.10/5.a）。

### 2.7.6.1.2.3 薬物動態の結果

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－時間プロファイルは、吸収相〔$C_{max}$ までの時間（$t_{max}$）の中央値：約 1～2 日〕とそれに続く単指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（R-14236/Section 16.1.15）。

結合型アフリベルセプト及び総アフリベルセプト濃度－時間プロファイルについては、治験薬の初回投与後、血漿中ピーク濃度に達するまでの時間が長く（$t_{max}$ の中央値：HD 群でいずれも 21 日、IAI 群でいずれも 14 日）、その後も試験終了時（309 日目）まで濃度の維持が認められた。

用量を 2mg（IAI 群）から 8mg（HD 群）に増やした場合、遊離型アフリベルセプトの平均 $C_{max}$ 及び平均 $AUC_{last}$ 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。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。

HD 群に治験薬を 3 回投与後の平均蓄積率（$C_{trough(week\ 12)}/C_{trough(week\ 4)}$）は遊離型アフリベルセプト濃度で 2.09、結合型濃度で 1.82 であった。IAI 群の結合型アフリベルセプト濃度の平均蓄積率は 1.67 であったが、遊離型アフリベルセプト濃度の蓄積率については 4 週目及び 12 週目のいずれでも $C_{trough}$ 値が得られなかったことから算出されなかった。

薬物動態解析対象集団に含まれる被験者のうち、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、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。

### 2.7.6.1.2.4 安全性の結果

4 週目での治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な TEAE に、投与群間で明らかな差はみられなかった（R-14236/Listing 16.02.05/1.a、16.02.05/3.a）。

試験期間（44 週）を通して認められた TEAE の要約を表 2.7.6.1-2 に示す。TEAE の発現割合は、概して、HD 群（79.2%）で IAI 群（69.8%）に比べて数値的に高かった。治験対象眼の TEAE の発現割合は、いずれの投与群でも同じであった（いずれも 37.7%）。注射手技と関連のある治験対象眼の TEAE の発現割合も、いずれの投与群でも同じであった（いずれも 7.5%）。眼以外の TEAE の発現割合は、HD 群（52.8%）で IAI 群（45.3%）に比べて高かった。高度の治験対象眼の TEAE が HD 群で 1 例（1.9%）に認められ、IAI 群では認められなかった。重篤な TEAE の発現割合は概して低く、HD 群（11.3%）に比べて IAI 群（7.5%）で数値的に低かった。治験対象眼の重篤な TEAE が HD 群で 2 例、IAI 群で 1 例に認められ、眼以外の重篤な TEAE が HD 群で 5 例、IAI 群で 4 例に認められた。僚眼の重篤な TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。また、いずれの投与群でも、Antiplatelet Trialists' Collaboration（APTC）基準で定義されたイベントは治験薬投与下で認められなかった（R-14236/Table 14.03.01/10.a、Listing 16.02.05/6.1.a）。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼圧及び心電図パラメータのいずれにおいても、ベースラインからの平均値又は中央値の変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（R-14236/Table 14.03.02/1-1.a ～ 14.03.02/1-11.3.a 、 14.03.02/2-1.a ～ 14.03.02/2-19.a 、14.03.02/3-1.a～14.03.02/3-3.a、14.03.04/1.a、14.03.05/1.a～14.03.05/7.a）。また、バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、体温）の大部分について、臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（R-14236/Table 14.03.03/1.a～14.03.03/4.a）。HD 群でのベースラインからの変化の平均値（時間加重平均）は、収縮期血圧が 1.63mmHg、拡張期血圧

が 0.18mmHg であり、群間に差は認められなかった（R-14236/Table 14.03.03/5、14.03.03/6）。すなわち、本剤とアフリベルセプト 2mg との血圧に対する影響に意味のある差は認められなかった。

以上、本剤及びアフリベルセプト 2mg 投与の忍容性は高く、眼及び全身の安全性プロファイルは HD 群と IAI 群で類似していた。新たな安全性シグナルは認められなかった。

**表 2.7.6.1-2 有害事象の要約（SAF）**

| | IAI (N=53) | HD (N=53) |
|---|---|---|
| Number of Patients, n (%) with | | |
| Any AE | 37 (69.8%) | 42 (79.2%) |
| Any Pre-Treatment AE[a] | 5 (9.4%) | 4 (7.5%) |
| Any TEAE | 36 (67.9%) | 42 (79.2%) |
| Any Ocular TEAE | 24 (45.3%) | 26 (49.1%) |
| Study Eye | 20 (37.7%) | 20 (37.7%) |
| Fellow Eye | 13 (24.5%) | 13 (24.5%) |
| Any Non-Ocular TEAE | 24 (45.3%) | 28 (52.8%) |
| Any Drug Related TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Any Drug Related Ocular TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Study Eye | 0 | 1 (1.9%) |
| Fellow Eye | 0 | 0 |
| Any Drug Related Non-Ocular TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Any Injection-Related TEAE | 5 (9.4%) | 5 (9.4%) |
| Any Injection-Related Ocular TEAE | 5 (9.4%) | 5 (9.4%) |
| Study Eye | 4 (7.5%) | 4 (7.5%) |
| Fellow Eye | 1 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| Any Injection-Related Non-Ocular TEAE | 1 (1.9%) | 0 |
| Any Study Conduct Related TEAE | 0 | 0 |
| Any Study Conduct Related Ocular TEAE | 0 | 0 |
| Study Eye | 0 | 0 |
| Fellow Eye | 0 | 0 |
| Any Study Conduct Related Non-Ocular TEAE | 0 | 0 |
| Maximum Intensity for any Ocular TEAE | | |
| Study Eye | 20 (37.7%) | 20 (37.7%) |
| Mild | 17 (32.1%) | 17 (32.1%) |
| Moderate | 3 (5.7%) | 2 (3.8%) |
| Severe | 0 | 1 (1.9%) |
| Fellow Eye | 13 (24.5%) | 13 (24.5%) |
| Mild | 11 (20.8%) | 11 (20.8%) |
| Moderate | 2 (3.8%) | 2 (3.8%) |
| Severe | 0 | 0 |
| Maximum Intensity for any Non-Ocular TEAE | 24 (45.3%) | 28 (52.8%) |
| Mild | 12 (22.6%) | 18 (34.0%) |
| Moderate | 9 (17.0%) | 7 (13.2%) |
| Severe | 3 (5.7%) | 3 (5.7%) |
| Any Serious TEAE | 4 (7.5%) | 6 (11.3%) |
| Any Ocular Serious TEAE | 1 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| Study Eye | 1 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| Fellow Eye | 0 | 0 |
| Any Non-Ocular Serious TEAE | 4 (7.5%) | 5 (9.4%) |
| Any Drug Related Serious TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Any Drug Related Ocular Serious TEAE | 0 | 0 |
| Study Eye | 0 | 0 |
| Fellow Eye | 0 | 0 |
| Any Drug Related Non-Ocular Serious TEAE | 0 | 1 (1.9%) |

| | IAI (N=53) | HD (N=53) |
|---|---|---|
| Any Injection-Related Serious TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Any Injection-Related Ocular Serious TEAE | 0 | 1 (1.9%) |
| Study Eye | 0 | 1 (1.9%) |
| Fellow Eye | 0 | 0 |
| Any Injection-Related Non-Ocular Serious TEAE | 0 | 0 |
| Any Study Conduct Related Serious TEAE | 0 | 0 |
| Any Study Conduct Related Ocular Serious TEAE | 0 | 0 |
| Study Eye | 0 | 0 |
| Fellow Eye | 0 | 0 |
| Any Study Conduct Related Non-Ocular Serious TEAE | 0 | 0 |
| Any TEAEs Leading to Discontinuation from the Study Drug | 0 | 0 |
| Any Ocular TEAEs Leading to Discontinuation from the Study Drug | 0 | 0 |
| Study Eye | 0 | 0 |
| Fellow Eye | 0 | 0 |
| Any Non-Ocular TEAEs Leading to Discontinuation from the Study Drug | 0 | 0 |
| Any Death | 0 | 1 (1.9%) |

Source: R-14236/Table 14.03.01/1.a

Abbreviations: AE=adverse event; HD=high dose; IAI=intravitreal aflibercept injection; ICF=informed consent form; MedDRA=medical dictionary for regulatory activities; SAF=safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event.

MedDRA (Version 24.0) coding dictionary applied.

TEAEs are defined as AEs occurring from the first dose of study drug to the last dose plus 30 days for participants who early discontinued, and for participants who completed the study (with week 44 visit), up to week 44 visit.

The percentage is based on the number of participants in each treatment group as denominator.

[a] The pretreatment period is defined as the time from signing the ICF to before the first dose of study drug.

## 2.7.6.2 【国際共同試験】滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験20968（PULSAR試験）（報告書番号 PH-42589、PH-42588）

参照項目：5.3.5.1.2 PH-42589（48週）
5.3.5.1.4 PH-42588（60週）

### 2.7.6.2.1 試験計画の概要

**試験の標題：**

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に高用量アフリベルセプトの有効性及び安全性を検討する無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅲ相試験

**実施医療機関：**

251施設（オーストラリア、中国、日本、韓国、シンガポール、台湾、オーストリア、ブルガリア、チェコ共和国、エストニア、フランス、ジョージア、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ラトビア、リトアニア、ポルトガル、ロシア連邦、セルビア、スロバキア、スペイン、スイス、ウクライナ、アルゼンチン、カナダ、米国）

**試験期間：**

最初の被験者の組入れ日：2020年8月20日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（60週目までの評価項目のためのデータカットオフ）

**開発のフェーズ：**

第Ⅲ相

**目的：**

**主要目的**

滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者を対象に、アフリベルセプト8mg（本剤）による12週又は16週ごとの投与が、アフリベルセプト2mgの8週ごとの投与と比較して、最高矯正視力（BCVA）文字数の変化量において非劣性であるかを検討する。

**副次目的**

- その他の視力及び形態学的評価項目に関する本剤の効果をアフリベルセプト2mgと比較検討する。
- 視覚に関連した生活の質に関する本剤の有効性をアフリベルセプト2mgと比較検討する。
- アフリベルセプトの安全性を評価する。
- アフリベルセプトの薬物動態及び免疫原性を評価する。

**試験方法：**

本試験は、スクリーニング/ベースライン期間（最長3週間）、投与期間及び96週目の試験終了来院で構成された[a)]。

適格性基準を満たす約960例のnAMD患者を、以下のとおりアフリベルセプト8mg又は2mgの硝子体内（IVT）投与を行う3つの並行した投与群に1：1：1の割合で無作為割付けした。

- 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週ごとに投与
- HDq12群：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
- HDq16群：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

各被験者を、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

---

a) 治験実施計画書改訂第3版より、主試験（96週目まで）の後の試験継続（156週目まで）に同意したすべての被験者に対して、継続期間（1年間）に非盲検下で本剤を投与することとした。

以上）に基づいて層別割付けした。本試験で治験薬を投与できるのは片眼のみとした。実薬投与が予定されていない来院時に、盲検目的で治験対象眼に偽注射を実施した。12 週目の非投与来院時には偽注射は行わなかった。これ以降のすべての来院では、割付けられた投与スケジュール及び用法用量変更（DRM）の基準に応じて実薬投与又は偽注射を行い、96 週目まで 4 週ごとに観察することとした。なお、被験者の僚眼（治験対象眼ではない方の眼）に対して抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法が必要となった場合は、アフリベルセプト 2mg による治療を行うことが可能であった。

盲検維持のため、すべての被験者に対して、16 週目以降のすべての来院時に DRM に関する評価を実施した。HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、以下の DRM 基準を両方満たす場合に投与間隔を短縮した。

1. BCVA 文字数が 12 週目から 5 文字超の減少、かつ
2. 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

2q8 群の被験者は、試験期間を通じて 8 週ごとの投与を継続した。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 8 週ごとの投与に切替えた。本剤の 8 週ごとの投与を、本剤に無作為割付けされ、投与間隔が 8 週よりも長い場合に不耐性を示した被験者に対するレスキュー治療とした。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については、当該来院時に本剤を投与し、その後 12 週ごとの投与に切替えた。

24 週目以降も投与間隔が 12 週ごと又は 16 週ごとであった HDq12 群及び HDq16 群の被験者が、実薬投与来院時に DRM 基準を満たした場合は、次の投与間隔を 4 週ずつ短縮した（最短 8 週間隔）。

52 週目以降、HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、上述の投与間隔短縮の DRM 基準を満たした場合は投与間隔を 4 週ずつ短縮し（最短 8 週間隔）、更に別途規定した 2 年目の DRM 基準を満たした場合は投与間隔の延長（4 週ずつ）を行った。

すべての被験者が 48 週目を完了（又は早期中止）した後にデータ解析（有効性の主要解析を含む）を行った（48 週目データ）。すべての被験者が 60 週目を完了（又は早期中止）した後に別途データ解析を行った（60 週目データ）。更に、96 週目に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（96 週目データ）。治験実施施設の担当者の盲検は試験終了まで継続することとした。

本 2.7.6.2 では 60 週目までのデータについて示す。

**被験薬**：

アフリベルセプト 8mg（114.3mg/mL）

**用法用量**

HDq12 群：アフリベルセプト 8mg（70μL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごとに IVT 投与

HDq16 群：アフリベルセプト 8mg（70μL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 16 週ごとに IVT 投与

**投与期間**

最大 96 週間

**対照薬**：

アフリベルセプト 2mg（40mg/mL）

**用法用量**

2q8 群：アフリベルセプト 2mg（50μL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに IVT 投与

**投与期間**

最大 96 週間

**選択・除外基準**：

主な選択基準

以下の基準を満たす患者を本試験の対象とした。

(1) 治験対象眼において評価された nAMD に続発する中心窩下の脈絡膜新生血管（CNV）の活動性病変（中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む）を有する 50 歳以上の男性又は女性

(2) 治験対象眼の総 CNV 病変面積（classic 及び occult の両 CNV 病変を含む）が病変全体の 50%を超えるもの

(3) 治験対象眼の BCVA 文字数の糖尿病網膜症早期治療研究（ETDRS）文字スコアが 78～24 文字（スネレン視力表の 20/32～20/320 に相当）であり、nAMD が主な原因であると判断される BCVA 文字数の減少があるもの

(4) 光干渉断層撮影（OCT）で、治験対象眼の中心窩領域に影響を及ぼす網膜内液（IRF）及び/又は網膜下液（SRF）が認められるもの（中心窩領域は中心窩を中心とする直径 1mm の円と定義）

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

(1) 治験対象眼に、nAMD 以外の原因による CNV を有するもの

(2) 治験対象眼に以下の既往歴又は併存疾患があるもの

a. 治験対象眼において、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

b. 治験対象眼の病変全体の 50%超を形成する瘢痕又は線維化

c. 治験対象眼の中心窩領域を含む瘢痕、線維化又は萎縮

d. 治験対象眼の中心窩領域を含む網膜色素上皮裂孔

e. 治験対象眼において、蛍光眼底造影により評価された総病変面積が 12 視神経乳頭面積（12 視神経乳頭面積は 30.5$mm^2$ とし、病変には出血、瘢痕及び新生血管を含む）超

f. 治験対象眼における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）

g. 治験対象眼における特発性又は自己免疫性ぶどう膜炎の既往歴

h. 生体顕微鏡検査又は OCT で確認された、中心視力に影響を及ぼすと考えられる治験対象眼の硝子体黄斑牽引又は網膜前膜

i. 治験対象眼におけるステージ 2 以上の黄斑円孔の既往歴

j. 網膜滲出液の消失後も BCVA の改善を妨げる可能性がある治験対象眼の黄斑中心部の構造的損傷（網膜色素上皮の萎縮、網膜下の線維化若しくは瘢痕、又は重度の黄斑虚血を含むが、これらに限らない）

k. 治験対象眼のろ過手術歴若しくはチューブシャント手術歴、又はこれらの手術が将来必要となる可能性

l. 治験対象眼における後嚢の欠損を伴う無水晶体眼又は偽水晶体眼（欠損がスクリーニング来院前 30 日より以前に施行されたイットリウム・アルミニウム・ガーネットレーザー後嚢切開術の結果である場合を除く）

m. 治験対象眼における、屈折矯正手術又は白内障手術施行前の 8 ジオプトリー以上の球面度数の近視

n. 治験対象眼における、BCVA 評価、眼底撮影又は OCT 撮影を妨げるような、白内障を含む重度の中間透光体混濁

o. 治験対象眼における角膜移植又は角膜ジストロフィーの既往歴

p. 治験対象眼における BCVA の慢性的な制限を伴う不正乱視又は弱視の既往歴

(3) 以下の既往歴又は併存疾患があるもの

a. いずれかの眼における、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又は nAMD 以外の網膜血管疾患の既往歴又は臨床所見

b. スクリーニング/割付けの時点で認められた、いずれかの眼における眼球外又は眼周囲の感染症又は炎症（感染性眼瞼炎、角膜炎、強膜炎又は結膜炎を含む）

c. スクリーニング来院前 12 週（84 日）以内の、いずれかの眼における眼内炎/眼内感染症

d. 片眼が本試験に適格であっても、機能する眼がその片眼のみの場合（視力が悪い方の眼の BCVA が指数弁以下の場合など）

e. 僚眼における予後不良の眼症状

(4) 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
適切な血圧コントロールを達成するため、動脈性高血圧症に対する降圧作用を有することが知られている 3 種類以下の薬剤による治療を受けてもよい。薬剤の主な適応が血圧コントロールではない場合でも、当該薬剤が高血圧事象の治療に使用できる場合は、この制限に該当する。血圧に影響を及ぼすことが知られている薬剤が最近変更された場合、スクリーニング前の 12 週間は安定投与されている必要がある。

(5) スクリーニング来院前 24 週（168 日）以内に脳血管発作又は心筋梗塞の既往歴があるもの

(6) 透析を要する腎不全、スクリーニング時の腎移植歴又は試験中に腎移植施行の可能性があるもの

(7) 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 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

**有効性の評価項目**：

主要評価項目

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

主な副次評価項目

- 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〔欧州医薬品庁（EMA）/医薬品医療機器総合機構（PMDA）向けの統計解析計画（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

その他の副次評価項目

- 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

**薬物動態の評価項目**：

血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度、結合型アフリベルセプト濃度及び総アフリベルセプト濃度

全被験者に対して、少数点採血により、ベースライン、4 週、60～64 日（来院 5）、12 週、28 週及び 48 週目に血液検体を採取した。

更に、約 24 例（日本人約 12 例、欧州又は米国の施設から非アジア系約 12 例を目標）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（dense PK サブスタディ）を実施した。Dense PK サブスタディに参加したすべての被験者は、96 週間の主試験にも参加するが、dense PK サブスタディのための追加来院も行った。Dense PK サブスタディの検体は、スクリーニング、ベースラインの投与前、投与 4 時間後（±30 分以内）及び 8 時間後（±2 時間以内）、並びに 2、3、5、8、15 及び 22 日目（±2 時間以内）に採取した。

**免疫原性の評価項目**：

抗薬物抗体（ADA）の有無、ADA 力価の評価及び中和抗体（NAb）の有無

ベースライン、48 週目及び 96 週目に採取した血清検体を用いて評価

**安全性の評価項目**：

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な TEAE、眼科検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、心電図及び臨床検査

**被験者数**：

合計約 960 例を無作為割付けすることとした（割付け比は 1：1：1）。

<u>設定根拠</u>

有効性主要評価項目の非劣性（非劣性マージン 4 文字）を評価するための HDq12 群対 2q8 群及び HDq16 群対 2q8 群の 2 種類の比較に基づき、以下の仮定の下で算出した。

- BCVA 文字数のベースラインからの変化量は正規分布に従う。
- BCVA 文字数の平均変化量における HDq12 群と 2q8 群、HDq16 群と 2q8 群の真の差は 0 文字である。
- 残差の標準偏差（SD）は 13.6 である〔nAMD 患者を対象にアフリベルセプト 2mg の IVT 投与を評価した第Ⅲ相試験（VIEW1/VIEW2 試験）の共分散分析の残差から設定〕。

階層的検定戦略の下、各群の評価可能例数を 288 例とすると、片側 t 検定において有意水準 0.025 で、主要評価項目に関する非劣性を評価する最初の帰無仮説（HDq12 群対 2q8 群）を棄却する検出力は 94%となる。また、主要評価項目に関する帰無仮説（HDq12 群対 2q8 群及び HDq16 群対 2q8 群）をいずれも棄却する検出力は 88%となる。なお、治験実施計画書第 3 版（改訂 2）より前に計画された検定戦略では、各群の評価可能例数を 288 例とすると、片側 t 検定で有意水準 0.0125（0.025/2、Bonferroni 補正）で、主要評価項目に関する非劣性（HDq12 群対 2q8 群及び HDq16 群対 2q8 群）を評価する各帰無仮説を棄却する場合の検出力は 90%であった。

48 週目（主要評価項目の評価時点）以前に、被験者の約 10%が脱落すると想定される。よって、約 320 例の被験者が各群に割付けされることになり、総例数は約 960 例となる。

各投与群の評価可能例数として 288 例ずつ、合計 864 例を得るために、960 例の被験者を無作為割付けする。そのために、1,600 例の被験者をスクリーニングすることとした。

**解析方法**：

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）及び EMA/PMDA の要件に対応した EP-SAP〕を規定した[b)]。解析手法の詳細は統計解析計画書に記載した。

解析対象集団の定義

- 最大の解析対象集団（FAS）：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。無作為割付けされた群に基づき解析を行った。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS のうち、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。実際の投与に基づき解析を行った。
- 安全性解析対象集団（SAF）：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。実際の投与に基づき解析を行った。
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：治験薬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が少なくとも 1 回測定されたすべての被験者。実際の投与に基づき解析を行った。
- 免疫原性解析対象集団：
  - ADA 解析対象集団：治験薬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 評価用データが得られたすべての被験者。
  - NAb 解析対象集団：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 評価用データが得られたすべての被験者（ADA 陰性の被験者は NAb 解析対象集団で陰性とした）。

  実際の投与に基づき解析を行った。

有効性の解析

有効性の主要解析は FAS を対象に行った。主要評価項目及び主な副次評価項目において、検定全体の family-wise の第 1 種の過誤確率を 0.025（片側検定）に制御した。以下の階層的検定手順を用いて、より上位の階層の仮説が棄却された後に、全体の有意水準 0.025 で続く下位の仮説の検定を可能とした。

| G-SAP | EP-SAP |
|---|---|
| $H_{10}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における非劣性 | $H_{10}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における非劣性 |
| | $H_{20}$：HDq12 群の BCVA の 60 週目における非劣性 |
| $H_{30}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における非劣性 | $H_{30}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における非劣性 |
| | $H_{40}$：HDq16 群の BCVA の 60 週目における非劣性 |
| $H_{50}$：HDq12 群と HDq16 群の併合群（本剤群）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 16 週目における優越性 | $H_{50}$：HDq12 群と HDq16 群の併合群（本剤群）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 16 週目における優越性 |
| $H_{60}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における優越性 | $H_{60}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における優越性 |
| | $H_{70}$：HDq12 群の BCVA の 60 週目における優越性 |
| $H_{80}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における優越性 | $H_{80}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における優越性 |
| | $H_{90}$：HDq16 群の BCVA の 60 週目における優越性 |

*いずれも 2q8 群に対する比較検定

[b)] 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）。

主要評価項目について、非劣性マージンを 4 文字とし、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性を評価した。本解析では、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。

更に上記の MMRM を使用して、主要評価項目に関する HDq12 群の 2q8 群に対する優越性及び HDq16 群の 2q8 群に対する優越性を評価した。

主な副次評価項目の「60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量」は、主要評価項目と同一の方法により解析した（EP-SAP のみ）。

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 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 Cochran-Mantel-Haenszel 法により解析した。

薬物動態の解析

遊離型、結合型及び総アフリベルセプトの血漿中濃度の推移を、要約統計量を用いて投与群別に示した。

Dense PK サブスタディでは、更に薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$C_{max}$/Dose、$t_{max}$、$t_{last}$、$C_{last}$、$AUC_{last}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{inf}$/Dose、$t_{1/2}$、$C_{trough}$）を算出した。

安全性の解析

安全性の解析は SAF を対象に行った。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語ごとに要約した。TEAE は、治験における初回投与から最終投与（実薬又は偽注射）＋30 日までの期間に発現した有害事象と定義した。治験対象眼に発現した眼の TEAE、僚眼に発現した眼の TEAE 及び眼以外の TEAE について要約した。

## 2.7.6.2.2 成績

### 2.7.6.2.2.1 試験対象集団

計 1,395 例がスクリーニングを受け、1,011 例（2q8 群 337 例、HDq12 群 336 例、HDq16 群 338 例）が無作為割付けされた。そのうち 2q8 群及び HDq12 群の各 1 例を除く 1,009 例が治験薬投与を受け、FAS 及び SAF に含まれた（PH-42589/Table 14.1.1/6、14.1.1/8）。48 週目及び 60 週目までの投与遵守率はすべての投与群で高く、平均投与遵守率はすべての投与群で 97%を超えていた（PH-42589/Table 14.1.4/5、PH-42588/Table 14.1.4/5）。PPS は 970 例（48 週目）及び 969 例（60 週目）（いずれも無作為割付けされた被験者の 95%以上）、PKS は 934 例であり、dense PK サブスタディに参加した被験者は 23 例であった（PH-42589/Table 14.1.1/6、PH-42588/Table 14.1.1/6）。ADA 解析対象集団は 793 例（48 週目）及び 833 例（60 週目）、NAb 解析対象集団は 786 例（48 週目）及び 832 例（60 週目）であった（PH-42589/Table 14.1.1/6、PH-42588/Table 14.1.1/6）。

計 937 例が 48 週目までの試験期間を完了し、68 例が中止した。60 週目までの試験期間を完了及び中止した被験者はそれぞれ 923 例及び 81 例であった。試験の中止理由に投与群間で明らかな違いは認められなかった。試験期間の完了又は中止状況が不明であった被験者数は、48 週目までの期間では 6 例で、60 週目までの期間では 7 例であった（PH-42589/Table 14.1.1/8、PH-42588/Table 14.1.1/8）。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、おおむね投与群間で同様であった。FAS 及び SAF において、年齢の中央値は 75 歳（範囲：50～96 歳）、男性が 45.5%（459 例）及び女性が 54.5%（550 例）であった。被験者のほとんどが白人（75.8%）又はアジア人（23.2%）であり、96.1%がヒスパニック系又はラテン系以外の民族であった。ベースラインの BCVA 文字数の平均値±SD は 59.6±13.3 文字であった。あらゆる CNV 病変（occult、minimally classic、predominantly classic）を有する nAMD 患者が試験対象集団に含まれた（PH-42589/Table 14.1.2/1、14.1.2/4）。

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 回であり、48 週目までの治験薬投与を完了した 937 例における実薬投与回数の平均値はそれぞれ 6.9 回、6.1 回及び 5.2 回であった（PH-42589/Table 14.1.4/1、14.1.4/2）。48 週目までの投与間隔については、HDq12 群で 12 週以上であった被験者の割合が 79.4%、HDq16 群で 16 週であった被験者の割合が 76.6%であった。本剤を投与された被験者の 83.3%が 12 週以上の投与間隔を維持し、8 週までの投与間隔の短縮が必要であった被験者は 16.7%であった（PH-42589/Table 14.1.4/2）。

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 回であり、60 週目までの治験薬投与を完了した 925 例における実薬投与回数の平均値はそれぞれ 8.8 回、7.1 回及び 6.2 回であった（PH-42588/Table 14.1.4/1、14.1.4/2）。60 週目までの投与間隔については、HDq12 群で 12 週以上であった被験者の割合が 77.8%、HDq16 群で 16 週以上であった被験者の割合が 74.1%であった。本剤を投与された被験者の 81.6%が 12 週以上の投与間隔を維持し、8 週までの投与間隔の短縮が必要であった被験者は 18.4%であった（PH-42588/Table 14.1.4/2）。

本試験の治験対象眼は片眼のみであったが、治験責任（分担）医師の判断により、僚眼に治療を行うことが可能であった。僚眼へのアフリベルセプト 2mg の投与が行われた被験者の割合は、48 週目までの期間で 2q8 群 22.9%、HDq12 群 17.6%、HDq16 群 19.8%、60 週目までの期間でそれぞれ 24.1%、18.5%及び 21.9%であった（PH-42589/Table 14.1.4/4、PH-42588/Table 14.1.4/4）。

### 2.7.6.2.2.2 有効性の結果

主要評価項目及び主な副次評価項目について、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づいた結果を以下に示す。

主要評価項目である 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（最小二乗平均値±標準誤差）は、2q8 群で 7.03±0.74 文字、HDq12 群で 6.06±0.77 文字、HDq16 群で 5.89±0.72 文字であった。2q8 群との群間差〔両側 95%信頼区間（CI）〕は、HDq12 群で－0.97 文字（－2.87～0.92 文字）、HDq16 群で－1.14 文字（－2.97～0.69 文字）であり、両側 95%CI の下限値が－4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（片側検定による p 値はそれぞれ p＝0.0009 及び p＝0.0011）（PH-42589/Table 14.2.1/1）。

主な副次評価項目である 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（最小二乗平均値±標準誤差）は、2q8 群で 7.23±0.68 文字、HDq12 群で 6.37±0.74 文字、HDq16 群で 6.31±0.66 文字であった。2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で－0.86 文字（－2.57～0.84 文字）、HDq16 群で－0.92 文字（－2.51～0.66 文字）であり、両側 95%CI の下限値が－4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（片側検定による p 値はそれぞれ p＝0.0002 及び p＜0.0001）（PH-42588/Table 14.2.2/31）。

なお、この非劣性は、HDq12 群及び HDq16 群のほとんどの被験者（48 週目までの期間で 79.4%及び 76.6%、60 週目までの期間で 77.8%及び 74.1%）が、投与間隔を短縮することなく維持した状態で示された（PH-42589/Table 14.1.4/2、PH-42588/Table 14.1.4/2）。

主な副次評価項目である 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は、2q8 群で 51.6%、本剤群で 63.3%（HDq12 群 61.6%、HDq16 群 65.0%）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%）、片側検定による p 値は p＝0.0002 であり、本剤群の 2q8 群に対する優越性が示された（PH-42589/Table 14.2.2/1）。

続く主要評価項目における優越性の検定において、HDq12 群の 2q8 群に対する統計学的な有意差が示されなかったため（p＝0.8437）、ここで階層的検定を中止した（PH-42589/Table 14.2.1/1、PH-42588/Section 9.2.1.3）。

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の頑健性は、PPS を対象とした補足的解析及び FAS の感度分析によって裏付けられた（PH-42589/Table 14.2.1/2～5、14.2.2/2～3、PH-42588/Table 14.2.2/32～35）。

主要評価項目及び主な副次評価項目の部分集団解析では、年齢、性別、地域、民族、人種、ベースラインの BCVA 文字数、ベースラインのポリープ状脈絡膜血管症を含む人口統計学的特性及び疾患特性において、全体として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、14.2.2/4～10、PH-42588/Table 14.2.2/36～42）。

その他の副次評価項目における FAS の 48 週目の記述的解析の結果、CNV 面積のベースラインからの変化量、総病変面積のベースラインからの変化量、中心網膜厚のベースラインからの変化量、並びに中心窩領域に IRF 及び SRF が認められない被験者の割合において、2q8 群と比較して HDq12 群及び HDq16 群で良好な結果が得られた。

FAS における 48 週目の CNV 面積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 群との群間差は HDq12 群で－1.22$mm^2$ 及び HDq16 群で－0.48$mm^2$ であり、2q8 群と比較して HDq12 群及び HDq16 群で減少が大きかった（PH-42589/Table 14.2.3/9）。48 週目の総病変面積のベースラインからの変化量及び中心網膜厚のベースラインからの変化量においても同様の減少が認められ、総病変面積のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）における 2q8 群との群間差は HDq12 群で－0.55$mm^2$ 及び HDq16 群で－0.44$mm^2$（PH-42589/Table 14.2.3/13）、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）における 2q8 群との群間差はそれぞれ－11.12μm 及び－10.51μm であった（PH-42589/Table 14.2.3/19）。一方、中心網膜厚の平均値の 48 週目までの経時的な変動は投与群間で同様であった（PH-42589/Figure 14.2.1/5）。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における 2q8 群との群間差は、HDq12 群で 11.725%及び HDq16 群で 7.451%であり、2q8 群と比較して HDq12 群及び HDq16 群で高かった（PH-42589/Table 14.2.3/17）。

その他の副次評価項目のうち、48 週目の 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、BCVA 文字数が 69 文字以上である被験者の割合及び NEI-VFQ-25 総スコアのベースラインからの変化量については、HDq12 群及び HDq16 群で 2q8 群と同様の結果が示された（PH-42589/Table 14.2.3/1、14.2.3/5、14.2.3/23）。その他の副次評価項目について 60 週目の探索的評価項目として評価した結果は、48 週目までの結果とおおむね同様であった（PH-42588/Table 14.2.2/15、14.2.3/3～26）。

### 2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

Dense PK サブスタディにおいて、2q8 群及び本剤群におけるアフリベルセプト 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、治験対象眼への IVT 投与後、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の血漿中濃度－時間推移については、アフリベルセプト 2mg 及び本剤のいずれの投与後も血漿中ピーク濃度に達するまでの時間が長く（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（PH-42589/Table 14.4/31.1、Table 14.4/32.1、Figure 14.4/12.1、Figure 14.4/15.1）。

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、$AUC_{last}$ の中央値には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 $AUC_{last}$ では、用量比を下回る増加（約 2～2.5 倍）がみられた。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（PH-42589/Table 14.4/28.1、14.4/29.1）。

治験薬の最初の 3 回投与後の蓄積率〔4 週目に対する 12 週目のアフリベルセプト濃度の比 $C_{trough(week\ 12)}/C_{trough(week\ 4)}$〕に関しては、2mg 投与後の遊離型アフリベルセプトでは既知のアフリベルセプトの薬物動態と一致して蓄積は認められず、非日本人集団における本剤群の遊離型アフリベルセプトの蓄積率は 1.17 であった。結合型アフリベルセプトの蓄積率は、非日本人集団において 2q8 群で 1.83、本剤群で 1.72 であった（PH-42589/Table 14.4/28.1、14.4/29.1）。

Dense PK サブスタディにおいて、遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態は、全体的に日本人及び非日本人被験者で同様であった（PH-42589/Table 14.4/28.1～32.1）。ただし、日本人被験者の薬物動態は HDq12 群及び HDq16 群で各 1 例の結果によるものであるため、結果の解釈には注意が必要である。

全被験者を対象とした少数点採血による結果では、平均遊離型アフリベルセプト濃度は 3 回目投与から 4～8 日後の第 5 回来院時（初回投与後 60～64 日目）で最も高く、その後すべての投与群で低下した。平均遊離型アフリベルセプト濃度は、2q8 群では投与 4 週後、HDq12 群及び HDq16 群では投与 8 週後（HDq12 群では 28 週目、HDq16 群では 48 週目のデータに基づく）に、ほとんどの被験者で定量下限未満又は定量下限付近まで低下した。第 5 回来院時の平均遊離型アフリベルセプト濃度を比較したところ、本剤投与時にはアフリベルセプト 2mg 投与時より約 6 倍高かった（PH-42589/Table 14.4/1.1、Figure 14.4/10.1）。

平均結合型アフリベルセプト濃度も第 5 回来院時で最も高かった。その後わずかな低下はみられたが、すべての投与群で 48 週目まで持続的に血漿中濃度が認められた。第 5 回来院時の結合型アフリベルセプト濃度を比較したところ、本剤投与時にはアフリベルセプト 2mg 投与時より約 3 倍高かった（PH-42589/Table 14.4/10.1、Figure 14.4/13.1）。

### 2.7.6.2.2.4 免疫原性の結果

48 週目における 833 例の ADA 解析対象集団での治験薬投与下で 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。これらの被験者の ADA 力価はいずれも低く（1,000 未満）、いずれの被験者においても NAb 活性は認められなかった（PH-42588/Table 14.3.7/25）。本試験で認められた免疫原性の結果はアフリベルセプト 2mg の既知の結果と同様であり、アフリベルセプトの高用量の投与による免疫原性反応の増大は示唆されなかった。

### 2.7.6.2.2.5 安全性の結果

48 週目及び 60 週目までに認められた有害事象の要約を表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

本剤群の安全性プロファイルは全般的に 2q8 群と同様であった。治験対象眼の TEAE、僚眼の TEAE、眼以外の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は投与群間で同様であった。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度で回復が確認された。48 週目までの治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、治験対象眼の TEAE が 2q8 群で 0.3%（1/336 例）、本剤群で 0.9%（6/673 例）、眼以外の TEAE が 1.2%（4/336 例）及び 0.6%（4/673 例）であった。また、60 週目までの治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、治験対象眼の TEAE が 2q8 群で 0.6%（2/336 例）、本剤群で 1.2%（8/673 例）、眼以外の TEAE が 1.8%（6/336 例）及び 0.4%（3/673 例）であった[c)]。治験薬の投与中止に至った僚眼の TEAE はいずれの投与群においても認められなかった。

48 週目までの死亡に至った有害事象の発現割合は、2q8 群で 1.5%（5/336 例）、本剤群で 0.6%（4/673 例）であり、60 週目までの期間ではそれぞれ 1.5%（5/336 例）及び 0.7%（5/673 例）であった。これらの事象はいずれも、治験薬、僚眼の治療薬、注射手技及び治験手順との関連はないと判断され、併存疾患及び高齢者集団に関連する合併症と一致したものであった（PH-42588/Listing 14.3.2/2）。

HDq12 群及び HDq16 群と 2q8 群の間で、TEAE の発現に明らかな用量依存性は認められなかった。TEAE の部分集団解析の結果は全体集団の結果と同様であり、部分集団の結果に臨床的に意味のある傾向は示唆されなかった（PH-42589/Table 14.3.1/23～42、PH-42588/Table 14.3.1/23～42）。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図（QT 間隔を含む）の評価において、各投与群で明らかな経時的変動は認められず、投与群間の差異も示されなかった。

治験対象眼の眼圧については、60 週目までの各時点の治験薬投与前の測定値に臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変動はいずれの投与群においても認められなかった。事前に規定した眼圧上昇の基準に該当する被験者の割合は低く（10%未満）、投与群間で同様であった（PH-42589/Table 14.3.7/16、PH-42588/Table 14.3.7/16）。その他の細隙灯検査などの眼科検査において、ベースラインから 60 週目までに各投与群で明らかな経時的変動は認められず、投与群間の差異も示されなかった。

---

c) 48 週目までの評価では、HDq12 群の 1 例で遠隔転移を伴う新生物が治験薬の投与中止に至った TEAE として報告されていたが、60 週目までの評価において本被験者の中止理由は死亡であることが確認され、有害事象に対する処置は「該当なし」に変更された（PH-42589/Section 16.4.2、PH-42588/Section 16.4.2）。このため、60 週目までの評価において、本事象は治験薬の投与中止に至った TEAE には含まれなかった。

表 2.7.6.2-1 有害事象の要約（48 週、SAF）

| | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number (%) of subjects with at least one such adverse event | | | | |
| Any AE | 240 (71.4%) | 242 (72.2%) | 254 (75.1%) | 496 (73.7%) |
| Any pre-treatment AE | 33 (9.8%) | 15 (4.5%) | 34 (10.1%) | 49 (7.3%) |
| Any TEAE | 235 (69.9%) | 239 (71.3%) | 249 (73.7%) | 488 (72.5%) |
| Any post-treatment AE | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Any ocular TEAE | 160 (47.6%) | 159 (47.5%) | 157 (46.4%) | 316 (47.0%) |
| Study eye | 130 (38.7%) | 129 (38.5%) | 127 (37.6%) | 256 (38.0%) |
| Fellow eye | 89 (26.5%) | 80 (23.9%) | 84 (24.9%) | 164 (24.4%) |
| Any non-ocular TEAE | 178 (53.0%) | 175 (52.2%) | 182 (53.8%) | 357 (53.0%) |
| Any study drug related TEAE | 13 (3.9%) | 22 (6.6%) | 13 (3.8%) | 35 (5.2%) |
| Any study drug related ocular TEAE | 10 (3.0%) | 20 (6.0%) | 11 (3.3%) | 31 (4.6%) |
| Study eye | 9 (2.7%) | 20 (6.0%) | 11 (3.3%) | 31 (4.6%) |
| Fellow eye | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Any study drug related non-ocular TEAE | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Any TEAE related to intravitreal injection procedure | 37 (11.0%) | 38 (11.3%) | 33 (9.8%) | 71 (10.5%) |
| Any ocular TEAE related to intravitreal injection procedure | 37 (11.0%) | 37 (11.0%) | 33 (9.8%) | 70 (10.4%) |
| Study eye | 35 (10.4%) | 32 (9.6%) | 32 (9.5%) | 64 (9.5%) |
| Fellow eye | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 4 (1.2%) | 9 (1.3%) |
| Any non-ocular TEAE related to intravitreal injection procedure | 0 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Any TEAE related to protocol-required procedure | 19 (5.7%) | 13 (3.9%) | 15 (4.4%) | 28 (4.2%) |
| Any ocular TEAE related to protocol-required procedure | 12 (3.6%) | 8 (2.4%) | 9 (2.7%) | 17 (2.5%) |
| Study eye | 11 (3.3%) | 7 (2.1%) | 9 (2.7%) | 16 (2.4%) |
| Fellow eye | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Any non-ocular TEAE related to protocol-required procedure | 7 (2.1%) | 6 (1.8%) | 6 (1.8%) | 12 (1.8%) |
| Any TEAE related to fellow eye treatment | 59 (17.6%) | 52 (15.5%) | 64 (18.9%) | 116 (17.2%) |
| Any ocular TEAE related to fellow eye treatment | 51 (15.2%) | 40 (11.9%) | 47 (13.9%) | 87 (12.9%) |
| Study eye | 34 (10.1%) | 22 (6.6%) | 27 (8.0%) | 49 (7.3%) |
| Fellow eye | 41 (12.2%) | 35 (10.4%) | 39 (11.5%) | 74 (11.0%) |
| Any non-ocular TEAE related to fellow eye treatment | 41 (12.2%) | 36 (10.7%) | 44 (13.0%) | 80 (11.9%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug [a] | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 5 (1.5%) | 10 (1.5%) |
| Any ocular TEAE leading to discontinuation of study drug | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Study eye | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 3 (0.9%) | 6 (0.9%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any non-ocular TEAE leading to discontinuation of study drug | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Maximum intensity for any ocular TEAE | | | | |
| Study eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 105 (31.3%) | 86 (25.7%) | 90 (26.6%) | 176 (26.2%) |
| Moderate | 23 (6.8%) | 39 (11.6%) | 35 (10.4%) | 74 (11.0%) |
| Severe | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Fellow eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 69 (20.5%) | 55 (16.4%) | 58 (17.2%) | 113 (16.8%) |
| Moderate | 19 (5.7%) | 23 (6.9%) | 25 (7.4%) | 48 (7.1%) |
| Severe | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |

| | **2q8** N = 336 (100%) | **HDq12** N = 335 (100%) | **HDq16** N = 338 (100%) | **All HD** N = 673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Maximum intensity for any non-ocular TEAE | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 89 (26.5%) | 103 (30.7%) | 97 (28.7%) | 200 (29.7%) |
| Moderate | 61 (18.2%) | 55 (16.4%) | 73 (21.6%) | 128 (19.0%) |
| Severe | 28 (8.3%) | 17 (5.1%) | 12 (3.6%) | 29 (4.3%) |
| Any serious AE | 51 (15.2%) | 43 (12.8%) | 39 (11.5%) | 82 (12.2%) |
| Any serious pre-treatment AE | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Any serious TEAE | 49 (14.6%) | 41 (12.2%) | 37 (10.9%) | 78 (11.6%) |
| Any serious post-treatment AE | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Any ocular serious TEAE | 3 (0.9%) | 7 (2.1%) | 5 (1.5%) | 12 (1.8%) |
| Study eye | 2 (0.6%) | 6 (1.8%) | 5 (1.5%) | 11 (1.6%) |
| Fellow eye | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any non-ocular serious TEAE | 46 (13.7%) | 34 (10.1%) | 32 (9.5%) | 66 (9.8%) |
| Any study drug related serious TEAE | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 4 (0.6%) |
| Any study drug related ocular serious TEAE | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Study eye | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study drug related non-ocular serious TEAE | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Any serious TEAE related to intravitreal injection procedure | 0 | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Any ocular serious TEAE related to intravitreal injection procedure | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Study eye | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any non-ocular serious TEAE related to intravitreal injection procedure | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any ocular serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any non-ocular serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any serious TEAE related to fellow eye treatment | 12 (3.6%) | 9 (2.7%) | 9 (2.7%) | 18 (2.7%) |
| Any ocular serious TEAE related to fellow eye treatment | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Study eye | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Fellow eye | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any non-ocular serious TEAE related to fellow eye treatment | 11 (3.3%) | 6 (1.8%) | 8 (2.4%) | 14 (2.1%) |
| Maximum intensity for any ocular serious TEAE | | | | |
| Study eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 0 | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| Severe | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Fellow eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maximum intensity for any non-ocular serious TEAE | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 5 (1.5%) | 7 (2.1%) | 1 (0.3%) | 8 (1.2%) |
| Moderate | 16 (4.8%) | 10 (3.0%) | 20 (5.9%) | 30 (4.5%) |
| Severe | 25 (7.4%) | 17 (5.1%) | 11 (3.3%) | 28 (4.2%) |

2.7.6.2



| | 2q8 N = 336 (100%) | HDq12 N = 335 (100%) | HDq16 N = 338 (100%) | All HD N = 673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any AE with outcome death | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Any pre-treatment AE with outcome death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE with outcome death | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Any post-treatment AE with outcome death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE of intraocular inflammation in the study eye | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Any Adjudicated Treatment-Emergent APTC Events [b] | 5 (1.5%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Any TEAE of hypertension | 12 (3.6%) | 16 (4.8%) | 16 (4.7%) | 32 (4.8%) |
| Any TEAE of nasal mucosal finding | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |

AE = Adverse event, APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration, TEAE = Treatment-emergent adverse event
TEAEs are defined as AEs that started in the time frame from first injection to the last injection (active or sham) in the study plus 30 days.
Post-treatment AEs are defined as AEs that started more than 30 days after the last injection (active or sham) in the study.
Fellow eye treatment: refers to commercial aflibercept (2 mg), which was not provided by the sponsor through study medication supplies.
a There were 9 participants who reported at least one TEAE resulting in discontinuation of study drug but the reason for premature discontinuation of treatment was not recorded as "Adverse event". In addition, there were 2 participants for whom the primary reason for premature discontinuation of treatment was recorded as "Adverse event" but no corresponding TEAEs resulting in discontinuation of study drug were reported.
b There was 1 more participant in the HDq16 group with an APTC event of Cardiovascular (CV) death. Due to a change in the AE term (from Death to Unspecified fatal event) in the latest coding transfer, this was missed to mark as APTC event in the clinical database and is, therefore, not displayed in this summary table for treatment-emergent APTC events.
See Definition of terms for treatment group description.
Source: PH-42589/Table 14.3.1/1

表 2.7.6.2-2 有害事象の要約（60 週、SAF）

| | 2q8 N = 336 (100%) | HDq12 N = 335 (100%) | HDq16 N = 338 (100%) | All HD N = 673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Number (%) of subjects with at least one such adverse event | | | | |
| Any AE | 263 (78.3%) | 258 (77.0%) | 278 (82.2%) | 536 (79.6%) |
| Any pre-treatment AE | 33 (9.8%) | 15 (4.5%) | 35 (10.4%) | 50 (7.4%) |
| Any TEAE | 260 (77.4%) | 256 (76.4%) | 273 (80.8%) | 529 (78.6%) |
| Any post-treatment AE | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Any ocular TEAE | 181 (53.9%) | 171 (51.0%) | 180 (53.3%) | 351 (52.2%) |
| Study eye | 152 (45.2%) | 142 (42.4%) | 143 (42.3%) | 285 (42.3%) |
| Fellow eye | 107 (31.8%) | 93 (27.8%) | 97 (28.7%) | 190 (28.2%) |
| Any non-ocular TEAE | 201 (59.8%) | 199 (59.4%) | 207 (61.2%) | 406 (60.3%) |
| Any study-drug-related TEAE | 18 (5.4%) | 20 (6.0%) | 15 (4.4%) | 35 (5.2%) |
| Any study-drug-related ocular TEAE | 13 (3.9%) | 18 (5.4%) | 13 (3.8%) | 31 (4.6%) |
| Study eye | 12 (3.6%) | 18 (5.4%) | 13 (3.8%) | 31 (4.6%) |
| Fellow eye | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Any study-drug-related non-ocular TEAE | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Any TEAE related to intravitreal injection procedure | 45 (13.4%) | 38 (11.3%) | 40 (11.8%) | 78 (11.6%) |
| Any ocular TEAE related to intravitreal injection procedure | 45 (13.4%) | 37 (11.0%) | 40 (11.8%) | 77 (11.4%) |
| Study eye | 41 (12.2%) | 32 (9.6%) | 39 (11.5%) | 71 (10.5%) |
| Fellow eye | 7 (2.1%) | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 11 (1.6%) |
| Any non-ocular TEAE related to intravitreal injection procedure | 0 | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |

| | 2q8<br>N = 336<br>(100%) | HDq12<br>N = 335<br>(100%) | HDq16<br>N = 338<br>(100%) | All HD<br>N = 673<br>(100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE related to protocol-required procedure | 22 (6.5%) | 15 (4.5%) | 13 (3.8%) | 28 (4.2%) |
| Any ocular TEAE related to protocol-required procedure | 14 (4.2%) | 10 (3.0%) | 7 (2.1%) | 17 (2.5%) |
| Study eye | 13 (3.9%) | 9 (2.7%) | 7 (2.1%) | 16 (2.4%) |
| Fellow eye | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Any non-ocular TEAE related to protocol-required procedure | 8 (2.4%) | 7 (2.1%) | 6 (1.8%) | 13 (1.9%) |
| Any TEAE related to fellow eye treatment | 66 (19.6%) | 56 (16.7%) | 71 (21.0%) | 127 (18.9%) |
| Any ocular TEAE related to fellow eye treatment | 57 (17.0%) | 44 (13.1%) | 54 (16.0%) | 98 (14.6%) |
| Study eye | 39 (11.6%) | 29 (8.7%) | 30 (8.9%) | 59 (8.8%) |
| Fellow eye | 47 (14.0%) | 38 (11.3%) | 45 (13.3%) | 83 (12.3%) |
| Any non-ocular TEAE related to fellow eye treatment | 47 (14.0%) | 40 (11.9%) | 53 (15.7%) | 93 (13.8%) |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug | 8 (2.4%) | 5 (1.5%) | 6 (1.8%) | 11 (1.6%) |
| Any ocular TEAE leading to discontinuation of study drug [a] | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 8 (1.2%) |
| Study eye | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 8 (1.2%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any non-ocular TEAE leading to discontinuation of study drug [a] | 6 (1.8%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Maximum intensity for any ocular TEAE | | | | |
| Study eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 119 (35.4%) | 95 (28.4%) | 101 (29.9%) | 196 (29.1%) |
| Moderate | 30 (8.9%) | 43 (12.8%) | 40 (11.8%) | 83 (12.3%) |
| Severe | 3 (0.9%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Fellow eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 78 (23.2%) | 66 (19.7%) | 66 (19.5%) | 132 (19.6%) |
| Moderate | 27 (8.0%) | 25 (7.5%) | 30 (8.9%) | 55 (8.2%) |
| Severe | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Maximum intensity for any non-ocular TEAE | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 100 (29.8%) | 111 (33.1%) | 104 (30.8%) | 215 (31.9%) |
| Moderate | 69 (20.5%) | 68 (20.3%) | 88 (26.0%) | 156 (23.2%) |
| Severe | 32 (9.5%) | 20 (6.0%) | 15 (4.4%) | 35 (5.2%) |
| Any serious AE | 61 (18.2%) | 52 (15.5%) | 50 (14.8%) | 102 (15.2%) |
| Any serious pre-treatment AE | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Any serious TEAE | 59 (17.6%) | 49 (14.6%) | 49 (14.5%) | 98 (14.6%) |
| Any serious post-treatment AE | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Any ocular serious TEAE | 6 (1.8%) | 8 (2.4%) | 8 (2.4%) | 16 (2.4%) |
| Study eye | 4 (1.2%) | 7 (2.1%) | 7 (2.1%) | 14 (2.1%) |
| Fellow eye | 3 (0.9%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Any non-ocular serious TEAE | 53 (15.8%) | 41 (12.2%) | 41 (12.1%) | 82 (12.2%) |
| Any study-drug-related serious TEAE | 4 (1.2%) | 0 | 3 (0.9%) | 3 (0.4%) |
| Any study-drug-related ocular serious TEAE | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Study eye | 0 | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study-drug-related non-ocular serious TEAE | 4 (1.2%) | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |
| Any serious TEAE related to intravitreal injection procedure | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 2 (0.6%) | 4 (0.6%) |
| Any ocular serious TEAE related to intravitreal injection procedure | 2 (0.6%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Study eye | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Fellow eye | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Any non-ocular serious TEAE related to intravitreal injection procedure | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |

| | **2q8** N = 336 (100%) | **HDq12** N = 335 (100%) | **HDq16** N = 338 (100%) | **All HD** N = 673 (100%) |
|---|---|---|---|---|
| Any serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any ocular serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any non-ocular serious TEAE related to protocol-required procedure | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any serious TEAE related to fellow eye treatment | 16 (4.8%) | 12 (3.6%) | 12 (3.6%) | 24 (3.6%) |
| Any ocular serious TEAE related to fellow eye treatment | 2 (0.6%) | 4 (1.2%) | 2 (0.6%) | 6 (0.9%) |
| Study eye | 1 (0.3%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Fellow eye | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.1%) |
| Any non-ocular serious TEAE related to fellow eye treatment | 14 (4.2%) | 8 (2.4%) | 10 (3.0%) | 18 (2.7%) |
| Maximum intensity for any ocular serious TEAE | | | | |
| Study eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 1 (0.3%) | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) | 9 (1.3%) |
| Severe | 2 (0.6%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Fellow eye | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Severe | 1 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Maximum intensity for any non-ocular serious TEAE | | | | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 6 (1.8%) | 7 (2.1%) | 3 (0.9%) | 10 (1.5%) |
| Moderate | 18 (5.4%) | 14 (4.2%) | 24 (7.1%) | 38 (5.6%) |
| Severe | 29 (8.6%) | 20 (6.0%) | 14 (4.1%) | 34 (5.1%) |
| Any AE with outcome death | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Any pre-treatment AE with outcome death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE with outcome death | 5 (1.5%) | 3 (0.9%) | 2 (0.6%) | 5 (0.7%) |
| Any post-treatment AE with outcome death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE of intraocular inflammation in the study eye | 4 (1.2%) | 4 (1.2%) | 1 (0.3%) | 5 (0.7%) |
| Any Adjudicated Treatment-Emergent APTC Events | 8 (2.4%) | 1 (0.3%) | 2 (0.6%) | 3 (0.4%) |
| Any TEAE of hypertension | 16 (4.8%) | 23 (6.9%) | 22 (6.5%) | 45 (6.7%) |
| Any TEAE of nasal mucosal finding | 0 | 0 | 2 (0.6%) | 2 (0.3%) |

AE = adverse event, APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration, TEAE = Treatment-emergent adverse event

TEAEs are defined as AEs that started in the time frame from first injection to the last injection (active or sham) in the study plus 30 days.

Post-treatment AEs are defined as AEs that started more than 30 days after the last injection (active or sham) in the study.

Fellow eye treatment: refers to commercial aflibercept (2 mg), which was not provided by the sponsor through study medication supplies.

a There were 4 participants who reported at least 1 TEAE resulting in discontinuation of study drug but the reason for premature discontinuation of treatment was not recorded as "Adverse event".

See Definition of terms for treatment group description.

Note: One participant with retinal detachment and choroidal detachment and one participant with cataract had missed Week 48 information about study-ongoing, and those events were considered as treatment-emergent according to the SAP (see PH-42588/Section 16.1.9.1). However, it was found those events were occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.

In PH-42589, metastatic neoplasm was reported as a TEAE leading to study drug discontinuation in one patient of HDq12 group. The action taken of this event was changed to "not applicable" because the reason for premature discontinuation of treatment was death (See PH-42588/Section 16.4.2 and PH-42589/Section 16.4.2).

Source: PH-42588/Table 14.3.1/1

### 2.7.6.2.3 結論

nAMD 患者を対象に、本剤の 12 週ごと及び 16 週ごとの 48 週目及び 60 週目までの投与をアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較検討し、以下の結果が得られた。なお、有効性主要評価項目及び主な副次評価項目については EP-SAP の階層的検定手順に基づく結果を示した。

- 有効性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、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。
- 有効性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は、本剤群で 2q8 群と比較して 11.7%高く、本剤群の 2q8 群に対する優越性が示された。
- 有効性主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、本剤を投与された被験者のほとんど（48 週目までの期間で HDq12 群 79%及び HDq16 群 77%、60 週目までの期間で 78%及び 74%）が 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した状態で示され、2q8 群と比較して HDq12 群及び HDq16 群で 60 週目までの投与回数が減少した。
- 全体として、48 週目まで本剤を投与された被験者の 83%が 12 週以上の投与間隔を維持し、8 週までの投与間隔の短縮が必要であった被験者は 17%であった。また、60 週目までの期間で 12 週以上の投与間隔を維持した被験者は 82%、8 週までの投与間隔の短縮が必要であった被験者は 18%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。
- ADA 陽性が認められた被験者の割合はいずれの投与群においても低く、いずれの被験者においても NAb 活性は認められなかった。
- 安全性評価において、2q8 群と比較して本剤群による新たな安全性シグナルや明らかな安全性上の懸念は認められなかった。新たな副作用は特定されず、本剤投与による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 の既知の安全性プロファイルと同様であった。

## 2.7.6.3 【国際共同試験】糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験：試験21091（PHOTON試験）（報告書番号R-14239、R-14238）

参照項目：5.3.5.1.3 R-14239（48週）
5.3.5.1.5 R-14238（60週）

### 2.7.6.3.1 試験計画の概要

**試験の標題：**

糖尿病黄斑浮腫患者を対象に高用量アフリベルセプトの有効性及び安全性を検討する無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅱ/Ⅲ相試験

**実施医療機関：**

138施設（カナダ、チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、日本、英国、米国）

**試験期間：**

最初の被験者の組入れ日：2020年6月29日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（60週目までの評価項目のためのデータカットオフ）

**開発のフェーズ：**

第Ⅱ/Ⅲ相

**目的：**

**主要目的**

糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象に、アフリベルセプト8mg（本剤）による12週又は16週ごとの投与が、アフリベルセプト2mgの8週ごとの投与と比較して、最高矯正視力（BCVA）文字数の変化量において非劣性であるかを検討する。

**副次目的**

- 本剤とアフリベルセプト2mgが形態学的及び他の視力効果評価項目に及ぼす影響を比較検討する。
- 本剤の安全性、免疫原性及び薬物動態を評価する。

**試験方法：**

本試験は、スクリーニング/ベースライン期間（最長3週間）、投与期間及び96週目の試験終了来院で構成された[a)]。

適格性基準を満たす約640例のDME患者を、以下のとおりアフリベルセプト8mg又は2mgの硝子体内（IVT）投与を行う3つの並行した投与群に1：2：1の割合で無作為割付けした。

- 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週ごとに投与
- HDq12群：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
- HDq16群：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

各被験者を、ベースラインの中心網膜厚（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）に基づいて層別割付けした。本試験で治験薬を投与できるのは片眼のみとした。実薬投与が予定されていない来院時に、盲検目的で治験対象眼に偽注射を実施した。すべての来院時に割付けられた投与スケジュール及び用法用量変更（DRM）の基準に応じて実薬投与又は偽注射を行い、96週目まで4週ごとに観察することとした。なお、被験者の僚眼（治験対象眼ではない方の眼）に対して抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法が必要となった場合は、

---

a) 治験実施計画書改訂第5版より、主試験（96週目まで）の後の試験継続（156週目まで）に同意したすべての被験者に対して、継続期間（1年間）に非盲検下で本剤を投与することとした。

アフリベルセプト 2mg による治療を行うことが可能であった。

盲検維持のため、すべての被験者に対して、16 週目以降のすべての来院時に DRM に関する評価を実施した。HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、以下の DRM 基準を両方満たす場合に投与間隔を短縮した。

1. DME の持続又は悪化による、12 週目からの BCVA 文字数の 10 文字超の減少、かつ
2. 12 週目からの中心網膜厚の 50μm 超の増加

2q8 群の被験者は、試験期間を通じて 8 週ごとの投与を継続した。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 8 週ごとの投与に切替えた。本剤の 8 週ごとの投与を、本剤に無作為割付けされ、投与間隔が 8 週よりも長い場合に不耐性を示した被験者に対するレスキュー治療とした。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については、当該来院時に本剤を投与し、その後 12 週ごとの投与に切替えた。

24 週目以降も投与間隔が 12 週ごと又は 16 週ごとであった HDq12 群及び HDq16 群の被験者が、実薬投与来院時に DRM 基準を満たした場合は、次の投与間隔を 4 週ずつ短縮した（最短 8 週間隔）。

52 週目以降、HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、上述の投与間隔短縮の DRM 基準を満たした場合は投与間隔を 4 週ずつ短縮し（最短 8 週間隔）、更に別途規定した 2 年目の DRM 基準を満たした場合は投与間隔の延長（4 週ずつ）を行った。

すべての被験者が 48 週目を完了（又は早期中止）した後にデータ解析（有効性の主要解析を含む）を行った（48 週目データ）。すべての被験者が 60 週目を完了（又は早期中止）した後に別途データ解析を行った（60 週目データ）。更に、96 週目に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（96 週目データ）。治験実施施設の担当者の盲検は試験終了まで継続することとした。

本 2.7.6.3 では 60 週目までのデータについて示す。

**被験薬**：

アフリベルセプト 8mg（114.3mg/mL）

**用法用量**

HDq12 群：アフリベルセプト 8mg（70μL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごとに IVT 投与

HDq16 群：アフリベルセプト 8mg（70μL）を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 16 週ごとに IVT 投与

**投与期間**

最大 96 週間

**対照薬**：

アフリベルセプト 2mg（40mg/mL）

**用法用量**

2q8 群：アフリベルセプト 2mg（50μL）を最初の 5 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに IVT 投与

**投与期間**

最大 96 週間

**選択・除外基準**：

主な選択基準

以下の基準を満たす患者を本試験の対象とした。

(1) 治験対象眼においてスクリーニング来院時に読影施設で測定した中心網膜厚がスペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）で 300μm 以上（又は Spectralis SD-OCT で 320μm 以上）、中心窩に及ぶ DME を有する、1 型又は 2 型糖尿病の 18 歳（又は各国の法定成人年齢）以上の男性又は女性

(2) 治験対象眼の BCVA 文字数の糖尿病網膜症早期治療研究（ETDRS）文字スコアが 78～24 文字（スネレン視力表の 20/32～20/320 に相当）であり、視力低下の主な原因が DME であるもの

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。

(1) 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

(2) 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

(3) スクリーニング来院前 12 週（84 日）以内に治験対象眼に汎網膜光凝固術又は黄斑光凝固術を受けているもの

(4) スクリーニング来院前 12 週（84 日）以内に治験対象眼に抗 VEGF 薬（アフリベルセプト、ラニビズマブ、ベバシズマブ、ブロルシズマブ、ペガプタニブ・ナトリウム）の IVT 投与を受けているもの

(5) 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

(6) 治験対象眼にオクリプラスミン（JETREA®）の投与を受けたことがあるもの

(7) スクリーニング来院前 16 週（112 日）以内に治験対象眼に副腎皮質ステロイドの眼内投与又は眼周囲投与を受けている、あるいは時期を問わず ILUVIEN®又は OZURDEX®の IVT 埋め込みを受けたことがあるもの

(8) 治験対象眼に網膜硝子体手術（強膜バックリングを含む）を受けたことがあるもの

(9) スクリーニング来院前 12 週（84 日）以内にその他の眼内手術を受けているもの

(10) スクリーニング来院前 4 週（28 日）以内に治験対象眼にイットリウム・アルミニウム・ガーネットレーザー嚢切開術を受けているもの

(11) 治験対象眼の眼圧が 25mmHg 以上のもの

(12) 治験対象眼に過去に緑内障濾過手術を受けたことがある、又は今後濾過手術が必要になると考えられるもの

(13) スクリーニング来院前 4 週（28 日）以内にいずれかの眼に感染性眼瞼炎、角膜炎、強膜炎又は結膜炎が認められたもの

(14) スクリーニング来院前 12 週（84 日）以内にいずれかの眼に眼内炎症又は感染が認められたもの

(15) 治験対象眼に特発性又は自己免疫性ぶどう膜炎の既往歴があるもの

(16) 生体顕微鏡検査又は OCT において、治験対象眼に中心視野に影響すると考えられる硝子体黄斑牽引又は網膜上膜が認められるもの

(17) 治験対象眼に黄斑に及ぶ網膜前線維症が認められるもの

(18) 治験対象眼にステージ 2 以上の黄斑円孔の既往歴を有するもの

(19) スクリーニング評価で、治験対象眼に虹彩血管新生、硝子体出血又は牽引性網膜剥離がみられるもの

(20) 治験対象眼に角膜移植を受けたことがある又は角膜ジストロフィーの既往歴があるもの

(21) 治験対象眼に、標準的な IVT 投与の手順に伴い想定されるリスクを超えるリスクの上昇が考えられる、あるいは注射手技又は有効性若しくは安全性の評価に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断する眼症状が併存するもの

(22) その他の参加基準を満たしていても、片眼しか機能がない（例、僚眼の BCVA 文字数が指数弁以下）もの

(23) 治験対象眼の中心窩に黄斑浮腫消失後の BCVA 文字数の改善を妨げると考えられる、網膜色素上皮萎縮、網膜下の線維化又は瘢痕、重大な黄斑虚血、器質的硬性白斑などの構造的損傷が認められるもの

(24) 僚眼に、より予後の悪い眼症状が認められるもの

(25) 中間透光体混濁、フルオレセイン色素アレルギー、静脈の確保が困難などにより、治験対象眼の眼底画像、蛍光眼底造影（FA）画像又は SD-OCT 画像を取得できないもの

(26) 治験薬の使用が禁忌である又は治験結果の解釈に影響する、若しくは被験者を治療による合併症の高いリスクに晒す可能性のある疾患若しくは状態が合理的に疑われるその他の疾患の既往歴、代謝機能障害、理学的検査所見、又は臨床検査所見があるもの

(27) 抗 VEGF 薬の全身投与を受けたことがあるもの

(28) 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

(29) 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
適切な血圧コントロールを達成するため、動脈性高血圧症に対する降圧作用を有することが知られている 3 種類以下の薬剤による治療を受けてもよい。薬剤の主な適応が血圧コントロールではない場合でも、当該薬剤が高血圧事象の治療に使用できる場合は、この制限に該当する。血圧に影響を及ぼすことが知られている薬剤が最近変更された場合、スクリーニング前の 12 週間は安定投与されている必要がある。

(30) スクリーニング来院前 24 週（168 日）以内に脳血管発作又は心筋梗塞の既往歴があるもの

(31) 腎不全、透析又は腎移植歴があるもの

**有効性の評価項目**：

主要評価項目

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

主な副次評価項目

- 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〔欧州医薬品庁（EMA）/医薬品医療機器総合機構（PMDA）向けの統計解析計画（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

その他の副次評価項目

- 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 週目に中心窩に網膜滲出液〔網膜内液（IRF）及び網膜下液（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 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

**薬物動態の評価項目**：

血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度、結合型アフリベルセプト濃度及び総アフリベルセプト濃度

全被験者に対して、少数点採血により、ベースライン、4 週、60～64 日、12 週、28 週及び 48 週目に血液検体を採取した。

更に、約 24 例（日本人約 12 例、非日本人約 12 例を目標）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（dense PK サブスタディ）を実施した。Dense PK サブスタディに参加したすべての被験者は、96 週間の主試験にも参加するが、dense PK サブスタディのための追加来院も行った。Dense PK サブスタディの検体は、スクリーニング、ベースラインの投与前、投与 4 時間後（±30 分以内）及び 8 時間後（±2 時間以内）、並びに 2、3、5、8、15 及び 22 日目（±2 時間以内）に採取した。

**免疫原性の評価項目**：

抗薬物抗体（ADA）の有無、ADA 力価の評価及び中和抗体（NAb）の有無

ベースライン、48 週目及び 96 週目に採取した血清検体を用いて評価

**安全性の評価項目**：

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な TEAE、眼科検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、心電図及び臨床検査

**被験者数**：

合計約 640 例を無作為割付けすることとした（割付け比は 1：2：1）。

<u>設定根拠</u>

被験者数は、HDq12 群対 2q8 群と HDq16 群対 2q8 群の 2 つの対比較における、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基づいて算出した。非劣性マージンは 4 文字とした。

治験実施計画書改訂 4 以前の検定戦略の下では、各投与群の標準偏差（SD）を 9.07 文字と仮定し、各群 129 例の被験者数であれば、各比較において片側有意水準を 0.0125（＝0.025/2）とした非劣性を検証するための 2 標本 t 検定では 90%の検出力が担保された。本試験全体の family-wise の第 1 種の過誤確率は 0.025（片側）に制御された。脱落率を 19%とすると、各対比較において 90%の検出力を担保するためには各群 160 例を必要とした。しかしながら、安全性データベースの規制要件を満たすため、HDq12 群の被験者数はこの 2 倍とした。その結果、3 群合わせて 640 例となった（2q8 群、HDq12 群、HDq16 群でそれぞれ 160 例、320 例、160 例）。この被験者数では、対比較の検出力が、HDq16 群対 2q8 群で 90%、HDq12 群対 2q8 群で 97%になる。予定していた多重検定法では、各主要仮説を棄却する検出力はその同等以上になる。治験実施計画書改訂 4 以降の階層的検定手順の下では、上記と同一の仮定を用いると、3 群に対する総被験者数 640 例で、非劣性を評価する主要評価項目に対し、有意水準 0.025 での片側 t 検定により、帰無仮説 $H_{10}$ を棄却する検出力 98%が担保され、その後、帰無仮説 $H_{30}$ を棄却する検出力 92%が担保される。

主要仮説（帰無 vs.対立）は以下のとおりである。$\mu_0$、$\mu_1$、$\mu_2$は、それぞれ 2q8 群、HDq12 群、HDq16 群の 48 週目における BCVA 文字数のベースラインからの平均変化量である。

$H_{10}$：$\mu_1 \leqq \mu_0 - 4$ 対 $H_{11}$：$\mu_1 > \mu_0 - 4$（すなわち HDq12 群対 2q8 群）

$H_{30}$：$\mu_2 \leqq \mu_0 - 4$ 対 $H_{31}$：$\mu_2 > \mu_0 - 4$（すなわち HDq16 群対 2q8 群）

**解析方法**：

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）及び EMA/PMDA の要件に対応した EP-SAP〕を規定した[b)]。解析手法の詳細は統計解析計画書に記載した。

解析対象集団の定義

- 最大の解析対象集団（FAS）：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。無作為割付けされた群に基づき解析を行った。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS のうち、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。実際の投与に基づき解析を行った。
- 安全性解析対象集団（SAF）：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。実際の投与に基づき解析を行った。
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：治験薬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が少なくとも 1 回測定されたすべての被験者。実際の投与に基づき解析を行った。
- 免疫原性解析対象集団：
  - ADA 解析対象集団：治験薬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 評価用データが得られたすべての被験者。
  - NAb 解析対象集団：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 評価用データが得られたすべての被験者（ADA 陰性の被験者は NAb 解析対象集団で陰性とした）。

  実際の投与に基づき解析を行った。

有効性の解析

有効性の主要解析は FAS を対象に行った。主要評価項目及び主な副次評価項目において、検定全体の family-wise の第 1 種の過誤確率を 0.025（片側検定）に制御した。以下の階層的検定手順を用いて、より上位の階層の仮説が棄却された後に、全体の有意水準 0.025 で続く下位の仮説の検定を可能とした。

| G-SAP | EP-SAP |
|---|---|
| $H_{10}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における非劣性 | $H_{10}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における非劣性 |
| | $H_{20}$：HDq12 群の BCVA の 60 週目における非劣性 |
| $H_{30}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における非劣性 | $H_{30}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における非劣性 |
| | $H_{40}$：HDq16 群の BCVA の 60 週目における非劣性 |
| $H_{50}$：HDq12 群の DRSS の 48 週目における非劣性 | $H_{50}$：HDq12 群の DRSS の 48 週目における非劣性 |
| $H_{60}$：HDq16 群の DRSS の 48 週目における非劣性 | $H_{60}$：HDq16 群の DRSS の 48 週目における非劣性 |
| $H_{70}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における優越性 | $H_{70}$：HDq12 群の BCVA の 48 週目における優越性 |
| | $H_{80}$：HDq12 群の BCVA の 60 週目における優越性 |
| $H_{90}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における優越性 | $H_{90}$：HDq16 群の BCVA の 48 週目における優越性 |
| | $H_{100}$：HDq16 群の BCVA の 60 週目における優越性 |

*いずれも 2q8 群に対する比較検定

[b)] 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）。

主要評価項目について、非劣性マージンを 4 文字とし、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性を評価した。本解析では、ベースラインの BCVA 文字数を共変量、投与群、層別因子（ベースラインの中心網膜厚、過去の DME 治療、地域）及び来院を固定効果とし、投与群と来院の交互作用項、ベースラインの BCVA 文字数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。

更に上記の MMRM を使用して、主要評価項目に関する HDq12 群の 2q8 群に対する優越性及び HDq16 群の 2q8 群に対する優越性を評価した。

主な副次評価項目の「60 週目における BCVA 文字数のベースラインからの変化量」は、主要評価項目と同一の方法により解析した（EP-SAP のみ）。

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、非劣性マージンを 15%とし、ベースラインの中心網膜厚、過去の DME 治療及び地域によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 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 Cochran-Mantel-Haenszel 法により解析した。

薬物動態の解析

遊離型、結合型及び総アフリベルセプトの血漿中濃度の推移を、要約統計量を用いて投与群別に示した。

Dense PK サブスタディでは、更に薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$C_{max}$/Dose、$t_{max}$、$t_{last}$、$C_{last}$、$AUC_{last}$、$AUC_{inf}$、$AUC_{inf}$/Dose、$t_{1/2}$、$C_{trough}$）を算出した。

安全性の解析

安全性の解析は SAF を対象に行った。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語ごとに要約した。TEAE は、治験における初回投与から最終投与（実薬又は偽注射）＋30 日までの期間に発現した有害事象と定義した。治験対象眼に発現した眼の TEAE、僚眼に発現した眼の TEAE 及び眼以外の TEAE について要約した。

## 2.7.6.3.2 成績

### 2.7.6.3.2.1 試験対象集団

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 HDq12 群及び HDq16 群の各 1 例を除く 658 例が治験薬投与を受け、FAS 及び SAF に含まれた。PPS は 649 例（無作為割付けされた被験者の約 98%）、PKS は 648 例であり、dense PK サブスタディに参加した被験者は 35 例であった[c)]。ADA 解析対象集団及び NAb 解析対象集団は共に 541 例であった（R-14239/Table 14.1.1.2）。48 週目及び 60 週目までの投与遵守率はすべての投与群で 93%を超えていた（R-14239/Table 14.1.4.4、R-14238/Table 14.1.4.4a）。

人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族を含む）は、おおむね投与群間で同様であった。また、治験対象眼のベースライン特性（BCVA 文字数、眼圧、中心網膜厚、過去の DME 治療の有無、DRSS スコアを含む）も、おおむね投与群間で同様であった。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 DRSS スコア 47 以上の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、2q8 群及び HDq12 群と比較して更にや

---

c) 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）。

や高かった（DRSS スコアが 43 以下の被験者の割合は 2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群でそれぞれ 62.9%、60.1%及び 65.6%、47 以上の被験者の割合は 37.1%、39.9%及び 34.4%）。FAS 及び SAF において、年齢の中央値は 63 歳（範囲：24～90 歳）、男性が 60.9%（401 例）及び女性が 39.1%（257 例）であった。被験者のほとんどが白人（71.6%）又はアジア人（15.3%）であった。ベースラインの BCVA 文字数の平均値±SD は 62.5±10.86 文字であった。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、中心網膜厚の各投与群における平均値は 449.1～460.3μm であった（R-14239/Table 14.1.2.1、14.1.2.3）。

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（試験計画での投与回数はそれぞれ 8 回、6 回及び 5 回）であった（R-14239/Table 14.1.4.1）。48 週目までの投与間隔については、HDq12 群で 12 週以上であった被験者の割合が 91.0%、HDq16 群で 16 週であった被験者の割合が 89.1%であり、HDq12 群と HDq16 群の併合群（本剤群）で 48 週目までの最後の投与間隔が 12 週以上であった被験者の割合は 89.5%であった（R-14239/Table 14.1.4.2）。

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（試験計画での投与回数はそれぞれ 10 回、7 回及び 6 回）であった（R-14238/Table 14.1.4.1a）。60 週目までの投与間隔については、HDq12 群で 12 週以上であった被験者の割合が 90.3%、HDq16 群で 16 週以上であった被験者の割合が 85.5%であり、本剤群で 60 週目までの最後の投与間隔が 12 週以上であった被験者の割合は 87.1%であった（R-14238/Table 14.1.4.2a）。

本試験の治験対象眼は片眼のみであったが、治験責任（分担）医師の判断により、僚眼に治療を行うことが可能であった。被験者の過半数（48 週目までの期間で 2q8 群 61.7%、HDq12 群 61.0%、HDq16 群 62.0%、60 週目までの期間でそれぞれ 64.7%、62.8%、63.8%）に僚眼へのアフリベルセプト 2mg の投与が行われ、投与回数の平均値は 48 週目までの期間で 6.4 回、5.8 回及び 6.5 回、60 週目までの期間でそれぞれ 7.4 回、6.8 回及び 7.6 回であった（R-14239/Table 14.1.4.6、R-14238/Table 14.1.4.6a）。

### 2.7.6.3.2.2 有効性の結果

主要評価項目及び主な副次評価項目について、EP-SAP で規定した階層的検定手順に基づいた結果を以下に示す。

主要評価項目である 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（最小二乗平均値±標準誤差）は、2q8 群で 8.67±0.73 文字、HDq12 群で 8.10±0.61 文字、HDq16 群で 7.23±0.71 文字であった。2q8 群との群間差〔両側 95%信頼区間（CI）〕は、HDq12 群で－0.57 文字（－2.26～1.13 文字）、HDq16 群で－1.44 文字（－3.27～0.39 文字）であり、両側 95%CI の下限値が－4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（片側検定による p 値はそれぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0031$）（R-14239/Table 14.2.1.1）。

主な副次評価項目である 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（最小二乗平均値±標準誤差）は、2q8 群で 9.40±0.77 文字、HDq12 群で 8.52±0.63 文字、HDq16 群で 7.64±0.75 文字であった。2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で－0.88 文字（－2.67～0.91 文字）、HDq16 群で－1.76 文字（－3.71～0.19 文字）であり、両側 95%CI の下限値が－4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された（片側検定による p 値はそれぞれ $p=0.0003$ 及び $p=0.0122$）（R-14238/Table 14.2.1.1a）。

なお、この非劣性は、HDq12群及びHDq16群の大多数（48週目までの期間で91.0%及び89.1%、60 週目までの期間で 90.3%及び 85.5%）の被験者が、投与間隔を短縮することなく維持した状態で示された（R-14239/Table 14.1.4.2、R-14238/Table 14.1.4.2a）。

主な副次評価項目である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は、2q8 群で 26.6%（42/158 例）、HDq12 群で 29.0%（90/310 例）、HDq16 群で 19.6%（30/153 例）であった。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%）であり、事前に設定した非劣性マージン15%においてHDq12群の2q8群に対する非劣性が示された（R-14239/Table 14.2.2.1）。

主な副次評価項目において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（R-14238/Section 5.1.3）。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 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群と比較して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（R-14239/Section 5.5）。この傾向はすべての投与群が同一の投与回数で治験薬投与を受けた後の評価時点である12週目においても認められ、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群及びHDq12群と比較してHDq16群で数値的に低かった（2q8群25.7%、HDq12群24.7%、HDq16群20.7%）（R-14239/Table 14.2.2.3）。

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の頑健性は、PPS を対象とした補足的解析及び FAS の感度分析によって裏付けられた（R-14239/Table 14.2.1.2～5、14.2.2.2、R-14238/Table 14.2.1.2a～5a）。

主要評価項目及び主な副次評価項目の部分集団解析では、年齢、性別、地域、民族、人種、ベースラインの BCVA 文字数、ベースラインの中心網膜厚、過去の DME 治療の有無を含む人口統計学的特性及び疾患特性において、全体として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、14.2.2.5～12、R-14238/Table 14.2.1.9a～16a）。

その他の副次評価項目及び探索的評価項目（中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合、中心網膜厚のベースラインからの変化量、FAで漏出が認められない被験者の割合を含む）における48週目及び60週目の記述的解析の結果、全体的にHDq12群及びHDq16群の結果は2q8群と同様であり、本剤投与による良好な結果が示された。HDq12 群及び HDq16 群において、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大幅な減少が示された（R-14238/Figure 14.2.3.4.2a）。60 週目までに投与間隔に基づく中心網膜厚の平均値の変動がいずれの投与群においても認められ、中心網膜厚の減少幅の減弱はみられたものの、60週目において投与群間でおおむね同様の機能的及び形態学的所見の改善が認められた（R-14238/Section 5.5）。

### 2.7.6.3.2.3 薬物動態の結果

Dense PK サブスタディにおいて、2q8群及び本剤群におけるアフリベルセプト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、治験対象眼への IVT 投与後、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の血漿中濃度－時間推移については、アフリベルセプト 2mg 及び本剤のいずれの投与後も血漿中ピーク濃度に達するまでの時間が長く（$t_{max}$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 $AUC_{last}$ 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 $AUC_{last}$ では、

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

全被験者を対象とした少数点採血の結果における治験薬の最初の 3 回投与後の蓄積率〔4 週目に対する 12 週目のアフリベルセプト濃度の比 $C_{trough(week\ 12)}/C_{trough(week\ 4)}$〕は、遊離型アフリベルセプトでは HDq12 群で 2.0、HDq16 群で 1.8 であり、2q8 群では 12 週目のすべての濃度が定量下限を下回っていたことから算出できなかった。結合型アフリベルセプトの蓄積率は、2q8 群、HDq12 群及び HDq16 群でそれぞれ 1.7、1.5 及び 1.5 であった（R-14239/Section 16.1.14 Appendix A/Table 11、Table 13）。

Dense PK サブスタディにおいて、遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態は、日本人及び非日本人被験者で同様であった（R-14239/Section 16.1.14 Appendix B/Table 29～30、Appendix C/Figure 13～14、Appendix E/Table 32～33）。

全被験者を対象とした少数点採血の血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の推移については R-14239/Section 16.1.14/Figure 4～5 を参照のこと。

### 2.7.6.3.2.4 免疫原性の結果

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いずれの投与群においても低く、2q8 群で 0%（0/137 例）、HDq12 群で 1.1%（3/263 例）、HDq16 群で 1.4%（2/141 例）であった。これらの被験者の ADA 力価はいずれも低く（1,000 未満）、いずれの被験者においても NAb 活性は認められなかった（R-14239/Section 16.1.14/Table 10）。全体として、本剤の免疫原性反応による本剤の安全性への影響は示唆されなかった（R-14239/Section 5.4）。

### 2.7.6.3.2.5 安全性の結果

48 週目及び 60 週目までに認められた有害事象の要約を表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示す。

本剤群の安全性プロファイルは全般的に 2q8 群と同様であった。治験対象眼の TEAE、僚眼の TEAE、眼以外の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は投与群間で同様であった。TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度で回復が確認された。48 週目までの治験薬の投与中止に至った治験対象眼の TEAE が HDq12 群の 0.6%（2/328 例）のみ、眼以外の TEAE が 2q8 群で 1.2%（2/167 例）及び本剤群で 1.6%（8/491 例）に認められた。また、60 週目までの治験薬の投与中止に至った TEAE は、治験対象眼の TEAE が HDq12 群の 0.6%（2/328 例）のみ、眼以外の TEAE が 2q8 群で 1.8%（3/167 例）及び本剤群で 1.8%（9/491 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った僚眼の TEAE はいずれの投与群においても認められなかった。

48 週目までの死亡に至った有害事象の発現割合は、2q8 群で 2.4%（4/167 例）、本剤群で 2.4%（12/491 例）、60 週目までの期間ではそれぞれ 3.0%（5/167 例）及び 2.6%（13/491 例）であり、2q8 群及び本剤群で同様であった。これらの事象はいずれも、治験薬、僚眼の治療薬、注射手技及び治験手順との関連はないと判断され、併存疾患及び高齢者集団に関連する合併症と一致したものであった（R-14238/Listing 14.3.2.2a）。

HDq12 群及び HDq16 群と 2q8 群の間で、TEAE の発現に明らかな用量依存性は認められなかった。TEAE の部分集団解析の結果は全体集団の結果と同様であり、部分集団の結果に臨床的に意味のある傾向は示唆されなかった（R-14239/Table 14.3.1.16.1～4、R-14238/Table 14.3.1.16.1a～4a）。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図（QT 間隔を含む）の評価において、各投与群で明らかな経時的変動は認められず、投与群間の差異も示されなかった。

治験対象眼の眼圧について、60 週目までの各時点の治験薬投与前の測定値に臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変動はいずれの投与群においても認められず、事前に規定した眼圧上昇の基準に該当する被験者の割合は投与群間で同様であった（R-14239/Table 14.3.5.3.1～13、R-14238/Table 14.3.5.3.1a～13a）。

**表 2.7.6.3-1 有害事象の要約（48 週、SAF）**

| | 2q8 (N=167) | HDq12 (N=328) | HDq16 (N=163) | All HD (N=491) |
|---|---|---|---|---|
| Number of patients, n (%) with | | | | |
| Any AE | 108 (64.7%) | 231 (70.4%) | 120 (73.6%) | 351 (71.5%) |
| Any pre-treatment AE[a] | 7 (4.2%) | 14 (4.3%) | 8 (4.9%) | 22 (4.5%) |
| Any TEAE[b] | 106 (63.5%) | 227 (69.2%) | 118 (72.4%) | 345 (70.3%) |
| Any post-treatment AE[c] | 0 | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Any ocular TEAE | 64 (38.3%) | 134 (40.9%) | 63 (38.7%) | 197 (40.1%) |
| Study eye | 46 (27.5%) | 104 (31.7%) | 48 (29.4%) | 152 (31.0%) |
| Fellow eye | 44 (26.3%) | 78 (23.8%) | 45 (27.6%) | 123 (25.1%) |
| Any non-ocular TEAE | 79 (47.3%) | 174 (53.0%) | 95 (58.3%) | 269 (54.8%) |
| Any study drug related TEAE | 3 (1.8%) | 5 (1.5%) | 1 (0.6%) | 6 (1.2%) |
| Any study drug related ocular TEAE | 3 (1.8%) | 5 (1.5%) | 0 | 5 (1.0%) |
| Study eye | 3 (1.8%) | 5 (1.5%) | 0 | 5 (1.0%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study drug related non-ocular TEAE | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Any injection procedure related TEAE | 18 (10.8%) | 43 (13.1%) | 13 (8.0%) | 56 (11.4%) |
| Any injection procedure related ocular TEAE | 18 (10.8%) | 43 (13.1%) | 13 (8.0%) | 56 (11.4%) |
| Study eye | 15 (9.0%) | 40 (12.2%) | 13 (8.0%) | 53 (10.8%) |
| Fellow eye | 5 (3.0%) | 7 (2.1%) | 5 (3.1%) | 12 (2.4%) |
| Any injection procedure related non-ocular TEAE | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Any study conduct related TEAE | 2 (1.2%) | 6 (1.8%) | 0 | 6 (1.2%) |
| Any study conduct related ocular TEAE | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Study eye | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study conduct related non-ocular TEAE | 2 (1.2%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Any TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 3 (1.8%) | 4 (0.8%) |
| Any ocular TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fellow eye | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Any non-ocular TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |

2.7.6.3

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 12 of 17

| | 2q8 (N=167) | HDq12 (N=328) | HDq16 (N=163) | All HD (N=491) |
|---|---|---|---|---|
| Maximum severity for any ocular TEAE | | | | |
| Study eye | 46 (27.5%) | 104 (31.7%) | 48 (29.4%) | 152 (31.0%) |
| Mild | 35 (21.0%) | 75 (22.9%) | 41(25.2%) | 116 (23.6%) |
| Moderate | 10 (6.0%) | 27 (8.2%) | 6 (3.7%) | 33 (6.7%) |
| Severe | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Fellow eye | 44 (26.3%) | 78 (23.8%) | 45 (27.6%) | 123 (25.1%) |
| Mild | 31 (18.6%) | 58 (17.7%) | 33 (20.2%) | 91 (18.5%) |
| Moderate | 10 (6.0%) | 17 (5.2%) | 12 (7.4%) | 29 (5.9%) |
| Severe | 3 (1.8%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Maximum severity for any non-ocular TEAE | 79 (47.3%) | 174 (53.0%) | 95 (58.3%) | 269 (54.8%) |
| Mild | 34 (20.4%) | 78 (23.8%) | 49 (30.1%) | 127 (25.9%) |
| Moderate | 27 (16.2%) | 61 (18.6%) | 32 (19.6%) | 93 (18.9%) |
| Severe | 18 (10.8%) | 35 (10.7%) | 14 (8.6%) | 49 (10.0%) |
| Any serious AE | | | | |
| Any serious pre-treatment AE | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Any serious post-treatment AE | 0 | 2 (0.6%) | 2 (1.2%) | 4 (0.8%) |
| Any serious TEAE | 31 (18.6%) | 55 (16.8%) | 24 (14.7%) | 79 (16.1%) |
| Any ocular serious TEAE | 5 (3.0%) | 5 (1.5%) | 2 (1.2%) | 7 (1.4%) |
| Study eye | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Fellow eye | 4 (2.4%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Any non-ocular serious TEAE | 26 (15.6%) | 52 (15.9%) | 22 (13.5%) | 74 (15.1%) |
| Any study drug related serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any injection procedure related serious TEAE | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Any injection procedure related ocular serious TEAE | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Study eye | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any injection procedure related non-ocular serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study conduct related serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug | 2 (1.2%) | 8 (2.4%) | 2 (1.2%) | 10 (2.0%) |
| Any ocular TEAE leading to discontinuation of study drug | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Study eye | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any non-ocular TEAE leading to discontinuation of study drug | 2 (1.2%) | 6 (1.8%) | 2 (1.2%) | 8 (1.6%) |

2.7.6.3



| | 2q8 (N=167) | HDq12 (N=328) | HDq16 (N=163) | All HD (N=491) |
|---|---|---|---|---|
| Maximum severity for any ocular serious TEAE | | | | |
| Study Eye | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Severe | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Fellow Eye | 4 (2.4%) | 3 (0.9%) | 1 (0.6%) | 4 (0.8%) |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Severe | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Maximum severity for any non-ocular serious TEAE | 26 (15.6%) | 52 (15.9%) | 22 (13.5%) | 74 (15.1%) |
| Mild | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Moderate | 9 (5.4%) | 17 (5.2%) | 8 (4.9%) | 25 (5.1%) |
| Severe | 15 (9.0%) | 33 (10.1%) | 14 (8.6%) | 47 (9.6%) |
| Any death | 4 (2.4%) | 9 (2.7%) | 3 (1.8%) | 12 (2.4%) |
| Any pre-treatment AE with outcome death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE with outcome death | 4 (2.4%) | 8 (2.4%) | 2 (1.2%) | 10 (2.0%) |
| Any post-treatment AE with outcome death | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Any treatment-emergent adjudicated APTC event | 6 (3.6%) | 8 (2.4%) | 7 (4.3%) | 15 (3.1%) |
| Any treatment-emergent intraocular inflammation event in the study eye | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Any treatment-emergent hypertension event | 20 (12.0%) | 36 (11.0%) | 23 (14.1%) | 59 (12.0%) |
| Any treatment-emergent nasal mucosal event | 0 | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: 2q8 = Aflibercept 2 mg administered every 8 weeks after 5 initial injections at 4-week intervals; HDq12 = High dose aflibercept 8 mg administered every 12 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals; HDq16 = High dose aflibercept 8 mg administered every 16 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals;
All HD = Pooled HDq12 and HDq16 groups.
AE = adverse event; APTC = Anti-Platelet Trialists' Collaboration; N = number of patients; TEAE = treatment-emergent adverse event
The percentage was based on the number of patients in each treatment group as denominator.
a A pre-treatment AE was an AE starting from signing the informed consent form to before the first dose of study drug.
b A TEAE was an AE starting after the first dose of study drug to the last dose of study drug (active or sham) plus 30 days. Additionally, for patients who were still participating in the study (ie, had not been withdrawn) as of the Week 48 visit all AEs up through the date of the last visit were to be considered treatment-emergent.
c A post-treatment AE was an AE starting after the end of the on-treatment (TEAE) period.
Source: R-14239/Table 14.3.1.1

表 2.7.6.3-2 有害事象の要約（60 週、SAF）

| | 2q8 (N=167) | HDq12 (N=328) | HDq16 (N=163) | All HD (N=491) |
|---|---|---|---|---|
| Number of patients, n (%) with Any AE | 124 (74.3%) | 247 (75.3%) | 128 (78.5%) | 375 (76.4%) |
| Any pre-treatment AE[a] | 7 (4.2%) | 14 (4.3%) | 8 (4.9%) | 22 (4.5%) |
| Any TEAE[b] | 123 (73.7%) | 245 (74.7%) | 126 (77.3%) | 371 (75.6%) |
| Any post-treatment AE[c] | 0 | 5 (1.5%) | 3 (1.8%) | 8 (1.6%) |
| Any ocular TEAE | 73 (43.7%) | 147 (44.8%) | 73 (44.8%) | 220 (44.8%) |
| Study eye | 49 (29.3%) | 118 (36.0%) | 56 (34.4%) | 174 (35.4%) |
| Fellow eye | 52 (31.1%) | 91 (27.7%) | 52 (31.9%) | 143 (29.1%) |
| Any non-ocular TEAE | 96 (57.5%) | 195 (59.5%) | 104 (63.8%) | 299 (60.9%) |
| Any study drug related TEAE | 3 (1.8%) | 6 (1.8%) | 1 (0.6%) | 7 (1.4%) |
| Any study drug related ocular TEAE | 3 (1.8%) | 6 (1.8%) | 0 | 6 (1.2%) |
| Study eye | 3 (1.8%) | 6 (1.8%) | 0 | 6 (1.2%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study drug related non-ocular TEAE | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |
| Any injection procedure related TEAE | 19 (11.4%) | 45 (13.7%) | 13 (8.0%) | 58 (11.8%) |
| Any injection procedure related ocular TEAE | 19 (11.4%) | 45 (13.7%) | 13 (8.0%) | 58 (11.8%) |
| Study eye | 16 (9.6%) | 42 (12.8%) | 13 (8.0%) | 55 (11.2%) |
| Fellow eye | 5 (3.0%) | 7 (2.1%) | 5 (3.1%) | 12 (2.4%) |
| Any injection procedure related non-ocular TEAE | 0 | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Any study conduct related TEAE | 3 (1.8%) | 6 (1.8%) | 0 | 6 (1.2%) |
| Any study conduct related ocular TEAE | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Study eye | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study conduct related non-ocular TEAE | 3 (1.8%) | 4 (1.2%) | 0 | 4 (0.8%) |
| Any TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 3 (1.8%) | 4 (0.8%) |
| Any ocular TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Study eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fellow eye | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 2 (1.2%) | 3 (0.6%) |
| Any non-ocular TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 0 | 0 | 1 (0.6%) | 1 (0.2%) |

2.7.6.3



| | 2q8 (N=167) | HDq12 (N=328) | HDq16 (N=163) | All HD (N=491) |
|---|---|---|---|---|
| Maximum severity for any ocular TEAE | | | | |
| Study eye | 49 (29.3%) | 118 (36.0%) | 56 (34.4%) | 174 (35.4%) |
| Mild | 38 (22.8%) | 86 (26.2%) | 46 (28.2%) | 132 (26.9%) |
| Moderate | 10 (6.0%) | 30 (9.1%) | 9 (5.5%) | 39 (7.9%) |
| Severe | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Fellow eye | 52 (31.1%) | 91 (27.7%) | 52 (31.9%) | 143 (29.1%) |
| Mild | 37 (22.2%) | 69 (21.0%) | 36 (22.1%) | 105 (21.4%) |
| Moderate | 12 (7.2%) | 19 (5.8%) | 16 (9.8%) | 35 (7.1%) |
| Severe | 3 (1.8%) | 3 (0.9%) | 0 | 3 (0.6%) |
| Maximum severity for any non-ocular TEAE | 96 (57.5%) | 195 (59.5%) | 104 (63.8%) | 299 (60.9%) |
| Mild | 43 (25.7%) | 82 (25.0%) | 50 (30.7%) | 132 (26.9%) |
| Moderate | 30 (18.0%) | 70 (21.3%) | 36 (22.1%) | 106 (21.6%) |
| Severe | 23 (13.8%) | 43 (13.1%) | 18 (11.0%) | 61 (12.4%) |
| Any serious AE | | | | |
| Any serious pre-treatment AE | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Any serious post-treatment AE | 0 | 2 (0.6%) | 3 (1.8%) | 5 (1.0%) |
| Any serious TEAE | 36 (21.6%) | 65 (19.8%) | 29 (17.8%) | 94 (19.1%) |
| Any ocular serious TEAE | 5 (3.0%) | 6 (1.8%) | 2 (1.2%) | 8 (1.6%) |
| Study eye | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Fellow eye | 4 (2.4%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 5 (1.0%) |
| Any non-ocular serious TEAE | 32 (19.2%) | 61 (18.6%) | 27 (16.6%) | 88 (17.9%) |
| Any study drug related serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any injection procedure related serious TEAE | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Any injection procedure related ocular serious TEAE | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Study eye | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any injection procedure related non-ocular serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any study conduct related serious TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any serious TEAE related to 2 mg aflibercept in fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE leading to discontinuation of study drug | 3 (1.8%) | 9 (2.7%) | 2 (1.2%) | 11 (2.2%) |
| Any ocular TEAE leading to discontinuation of study drug | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Study eye | 0 | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Fellow eye | 0 | 0 | 0 | 0 |

2.7.6.3



| | 2q8 (N=167) | HDq12 (N=328) | HDq16 (N=163) | All HD (N=491) |
|---|---|---|---|---|
| Any non-ocular TEAE leading to discontinuation of study drug | 3 (1.8%) | 7 (2.1%) | 2 (1.2%) | 9 (1.8%) |
| Maximum severity for any ocular serious TEAE | | | | |
| Study Eye | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 1 (0.6%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Severe | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Fellow Eye | 4 (2.4%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 5 (1.0%) |
| Mild | 0 | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Moderate | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (0.6%) |
| Severe | 2 (1.2%) | 1 (0.3%) | 0 | 1 (0.2%) |
| Maximum severity for any non-ocular serious TEAE | 32 (19.2%) | 61 (18.6%) | 27 (16.6%) | 88 (17.9%) |
| Mild | 2 (1.2%) | 2 (0.6%) | 0 | 2 (0.4%) |
| Moderate | 9 (5.4%) | 18 (5.5%) | 9 (5.5%) | 27 (5.5%) |
| Severe | 21 (12.6%) | 41 (12.5%) | 18 (11.0%) | 59 (12.0%) |
| Any death | 5 (3.0%) | 9 (2.7%) | 4 (2.5%) | 13 (2.6%) |
| Any pre-treatment AE with outcome death | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAE with outcome death | 5 (3.0%) | 8 (2.4%) | 3 (1.8%) | 11 (2.2%) |
| Any post-treatment AE with outcome death | 0 | 1 (0.3%) | 1 (0.6%) | 2 (0.4%) |
| Any treatment-emergent adjudicated APTC event | 6 (3.6%) | 13 (4.0%) | 9 (5.5%) | 22 (4.5%) |
| Any treatment-emergent intraocular inflammation event in the study eye | 1 (0.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 5 (1.0%) |
| Any treatment-emergent hypertension event | 23 (13.8%) | 42 (12.8%) | 28 (17.2%) | 70 (14.3%) |
| Any treatment-emergent nasal mucosal event | 0 | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: 2q8 = Aflibercept 2 mg administered every 8 weeks after 5 initial injections at 4-week intervals; HDq12 = High dose aflibercept 8 mg administered every 12 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals; HDq16 = High dose aflibercept 8 mg administered every 16 weeks after 3 initial injections at 4-week intervals;
All HD = Pooled HDq12 and HDq16 groups.
AE = adverse event; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; N,n = number of participants; TEAE = treatment-emergent adverse event
The percentage is based on the number of participants in each treatment group as denominator.
a A pre-treatment AE was an AE starting from signing the informed consent form to before the first dose of study drug.
b A TEAE was an AE starting after the first dose of study drug to the last dose of study drug (active or sham) plus 30 days. Additionally, for patients who were still participating in the study (ie, have not been withdrawn) as of the week 60 visit all AEs up through the date of the last visit were considered treatment-emergent.
c A post-treatment AE was an AE starting after the end of the on-treatment (TEAE) period.
Note: One participant with cerebrovascular accident had missed Week 48 information about study-ongoing, and the event was considered as treatment-emergent according to the SAP (see R-14238/Section 16.1.9.1). However, it was found the event was occurred more than 30 days after the last dose at Week 60, and not included in this table.
Source: R-14238/Table 14.3.1.1a

### 2.7.6.3.3 結論

DME 患者を対象に、本剤の 12 週ごと及び 16 週ごとの 48 週目及び 60 週目までの投与をアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較検討し、以下の結果が得られた。なお、有効性主要評価項目及び主な副次評価項目については EP-SAP の階層的検定手順に基づく結果を示した。

- 有効性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、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。HDq12 群及び HDq16 群の被験者は、最初の 3 回の 4 週ごとの投与後、最短 8 週間隔までの投与間隔の短縮が可能であったが、大多数（48 週目までの期間で 91%及び 89%、60 週目までの期間で 90%及び 86%）の被験者が投与間隔を短縮することなく 12 週及び 16 週の投与間隔を維持した。
- 有効性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おいて、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性が示されたが、HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性は示されなかった。
- 形態学的評価（中心窩に網膜滲出液が認められない被験者の割合、中心網膜厚のベースラインからの変化量、FA で漏出が認められない被験者の割合）を含むその他の有効性副次評価項目及び探索的評価項目における 48 週目の記述的解析の結果、本剤の 12 週ごと及び 16 週ごとの投与による良好な結果が得られ、その効果はおおむね 60 週目まで維持された。
- HDq12 群及び HDq16 群において、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大幅な減少が示された。投与間隔に基づく中心網膜厚の平均値の変動がいずれの投与群においても認められ、中心網膜厚の減少幅の減弱はみられたものの、48 週目及び 60 週目において投与群間でおおむね同様の機能的及び形態学的所見の改善が認められた。
- 本剤における有効性評価項目の結果は、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較してより長い投与間隔を維持した状態で示され、2q8 群と比較して HDq12 群及び HDq16 群で 60 週目までの投与回数が減少した。
- 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。
- ADA 陽性が認められた被験者の割合はいずれの投与群においても低く、いずれの被験者においても NAb 活性は認められなかった。
- 安全性評価において、2q8 群と比較して本剤群による新たな安全性シグナルや明らかな安全性上の懸念は認められなかった。新たな副作用は特定されず、本剤投与による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 の既知の安全性プロファイルと同様であった。