目次

2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　緒言 8
2.5.1.2　背景 8
2.5.1.2.1　地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性 8
2.5.1.2.2　現行の治療選択肢及びアンメット・メディカルニーズ 9
2.5.1.2.3　アバシンカプタド　ペゴル 12
2.5.1.2.4　目標適応症 12
2.5.1.3　臨床開発プログラム，GCP の遵守，及び規制当局との相談の経緯の概要 13
2.5.1.3.1　海外における臨床開発 13
2.5.1.3.2　国内における臨床開発 14
2.5.1.3.3　規制当局との相談の経緯 24
2.5.1.3.4　GCP の遵守 26
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 26
2.5.2.1　製剤 26
2.5.2.2　臨床開発用製剤 27
2.5.2.3　生物学的分析法 28
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1　薬力学及び用量選択 30
2.5.3.2　内因性要因 31
2.5.3.3　外因性要因 31
2.5.3.4　特別な患者集団における薬物動態 32
2.5.3.5　薬物相互作用 32
2.5.3.6　免疫原性 32
2.5.3.7　臨床薬理の結論 33
2.5.4　有効性の概括評価 33
2.5.4.1　ピボタル試験のデザイン 33
2.5.4.1.1　有効性評価項目の根拠及び妥当性 36
2.5.4.2　有効性の結果 37

2.5.4.2.1　全試験を通しての有効性の結果の比較 38
2.5.4.2.2　作用発現及びベネフィットの持続性 43
2.5.4.2.3　海外第 3 相試験［ISEE2008］の長期（24 カ月）有効性データ 45
2.5.4.2.4　有効性の結論 48
2.5.5　安全性の概括評価 49
2.5.5.1　有害事象の概要 52
2.5.5.2　重篤な有害事象 56
2.5.5.3　投与中止に至った有害事象 58
2.5.5.4　留意すべき安全性の問題及び注目すべき有害事象 58
2.5.5.5　臨床検査値 62
2.5.5.6　バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 62
2.5.5.7　サブグループ解析 63
2.5.5.8　薬物相互作用 63
2.5.5.9　長期安全性 64
2.5.5.10　補足試験 64
2.5.5.11　海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月間長期安全性データ 64
2.5.5.11.1　治験薬の曝露状況 65
2.5.5.11.2　有害事象の概要 65
2.5.5.11.3　眼の重篤な有害事象 67
2.5.5.11.4　死亡 67
2.5.5.11.5　投与中止に至った有害事象 67
2.5.5.11.6　留意すべき安全性の問題及び注目すべき有害事象 68
2.5.5.11.7　臨床検査値 70
2.5.5.11.8　バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 70
2.5.5.11.9　サブグループ解析 71
2.5.5.11.10　薬物相互作用 71
2.5.5.12　妊娠及び授乳時の使用 71
2.5.5.13　過量投与 72
2.5.5.14　自動車運転及び機械操作に対する影響 72
2.5.5.15　市販後調査 72
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 72

2.5.6.1　治療の背景 72
2.5.6.1.1　疾患又は症状 72
2.5.6.1.2　現行の治療及びアンメット・メディカルニーズ 73
2.5.6.2　ベネフィット 73
2.5.6.3　リスク 74
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 76
2.5.7　参考文献 79

表

表 2.5-1　アバシンカプタド　ペゴルの申請臨床データパッケージの概要 16
表 2.5-2　国内外の文献報告に基づく GA 面積と疾患進行速度の比較 24
表 2.5-3　PMDA 相談の経緯 25
表 2.5-4　GA を伴う萎縮型 AMD 患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの臨床的有効性を評価した試験の概要 35
表 2.5-5　ピボタル臨床試験の有効性結果の概要 39
表 2.5-6　ISS に含めた臨床試験及び統合解析の一覧 50
表 2.5-7　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において 12 カ月時点までに認められた有害事象の概要（安全性解析対象集団） 53
表 2.5-8　いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の被験眼の有害事象：海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月統合解析（安全性解析対象集団） 54
表 2.5-9　いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の眼以外の有害事象：海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月統合解析（安全性解析対象集団） 55
表 2.5-10　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において 12 カ月時点までに認められた被験眼の重篤な有害事象（安全性解析対象集団） 57
表 2.5-11　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の被験眼の有害事象（器官別大分類・基本語別）：24 カ月解析（海外第 3 相試験［ISEE2008］） 66

図

図 2.5-1　日本における AMD の治療指針 11
図 2.5-2　アバシンカプタド　ペゴルの作用機構 12
図 2.5-3　アバシンカプタド　ペゴルナトリウムの化学構造 27
図 2.5-4　統合サブグループ解析：ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，平方根変換）–（ITT 解析対象集団） 41
図 2.5-5　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における累積持続性視力喪失率（ITT 解析対象集団） 42
図 2.5-6　海外第 2/3 相試験［OPH2003］–ベースラインからの GA 面積の平均変化（観察値）–アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群* vs シャム群*（ITT 解析対象集団） 44

図 2.5-7　海外第 2/3 相試験［OPH2003］のサブグループ解析–ベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積の平均変化（MMRM 解析，平方根変換値）–アバシンカプタド　ペゴル 2 mg* vs シャム*（ITT 解析対象集団）.....45
図 2.5-8　経時的な GA 面積の平均変化–被験眼（観察値）（ITT 解析対象集団）.....47
図 2.5-9　被験眼の最高矯正視力（ETDRS 文字数）の 12 カ月及び 18 カ月時点におけるベースラインからの平均変化（MMRM 解析）（海外第 2/3 相試験［OPH2003］，ITT 解析対象集団）.....60

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
4-MSUR	4-Month Safety Update Report：4 カ月安全性アップデート報告書
ACP	avacincaptad pegol：アバシンカプタド　ペゴル
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
ARC1905	avacincaptad pegol：アバシンカプタド　ペゴル
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
BCVA	best-corrected visual acuity：最高矯正視力
BL	Baseline
C3	complement component 3：補体第 3 成分
C5	complement component 5：補体第 5 成分
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum concentration：最高（血中）濃度
CNV	choroidal neovascularization：脈絡膜血管新生
comb	combined
COVID-19	coronavirus disease 2019
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DA	disc area：ディスク面積
EM	every month：毎月
EOM	every other month：隔月
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF	fundus autofluorescence：眼底自発蛍光（法）
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IPCV	idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy：特発性ポリープ状脈絡膜血管症
ISE	integrated summary of effectiveness：有効性統合解析
ISS	integrated summary of safety：安全性統合解析
ITT	intent-to-treat
IVT	intravitreal：硝子体内
Izervay	avacincaptad pegol：アバシンカプタド　ペゴル
LS	least squares
MMRM	mixed-effects model for repeated measures
NA	not applicable
nAMD	neovascular age-related macular degeneration：滲出型加齢黄斑変性
NE	not evaluable
NEI-VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25
OCT	optical coherence tomography：光干渉断層撮影
PDT	photodynamic therapy：光線力学的療法
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
RAP	retinal angiomatous proliferation：網膜内血管腫状増殖
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SPA	special protocol assessment
TEAE	treatment-emergent adverse event：（治療下で発現した）有害事象
t_{max}	time of the maximum concentration：最高濃度到達時間

略語及び用語	定義
VA	visual acuity：視力
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
Zimura	avacincaptad pegol：アバシンカプタド　ペゴル

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　緒言

本概括評価の目的は，GA を伴う萎縮型 AMD の治療を適応とするアバシンカプタド　ペゴル（別名：Zimura™又は ARC1905）の製造販売承認の根拠を示すことである。

アバシンカプタド　ペゴルは，アステラス製薬株式会社が 2023 年 7 月に買収した，Iveric Bio, Inc が海外で先行して開発を行った。本剤はポリエチレングリコールが結合した，RNA アプタマーであり，ヒトの C5 に高い親和性と選択性で結合し補体活性化を阻害する。

本概括評価では，本剤の開発に関わる臨床的根拠を示し，本申請を支持する生物薬剤学，臨床薬理，有効性，及び安全性の結果を述べ，本剤のベネフィット・リスク評価に関連する知見を概説する。

2.5.1.2　背景

2.5.1.2.1　地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性

GA は萎縮型 AMD の患者に認められる所見であり，視覚機能の永続的な喪失及び失明に至る，両側性，進行性及び不可逆性の網膜組織（光受容体，網膜色素上皮，及び脈絡膜毛細血管板）の喪失を引き起こす［Lindner et al, 2019; Lindblad et al, 2009; Bonilha, 2008; Sunness et al, 1999］。萎縮性病変は最初に周中心窩領域に生じ，中心窩は保存される（「中心窩回避」）傾向があるが，その後これらの病変は拡大して融合し，中心窩に及ぶ［Fleckenstein et al, 2018］。そのため，患者は，通常，視力を有する網膜細胞を一部保ちながら，疾患の経過とともに視力が低下していく。患者は残存する正常網膜組織部分を用いて視野を一時的に補うことができるが，以下に述べるように，このような視力障害は日々の活動，生活の質及び自立性に著しい影響を及ぼすことがある［Sivaprasad et al, 2019］。

患者は，日常生活の重要な局面並びに広範な社会的活動及び手作業において大きな困難に直面する。日常活動の制限は，読書，運転，テレビの視聴，料理，顔の認識，及びセルフケアを含むその他の日常活動にわたり，患者の 56%で自立性の喪失が報告されている［Sivaprasad et al, 2019］。さらに，患者は，視力不良による転倒で骨折のリスクが高くなりやすく，視力悪化により恐怖を感じ，単純作業も困難な生活のため，生活の質の著しい低下がみられる［Sacconi et al, 2017］。

したがって，GA 治療の目標は，病変面積の成長を遅くすることで疾患を安定させ，それにより不可逆的な視力喪失を予防することである。

GA における補体の役割

補体蛋白質は GA に特徴的な網膜下ドルーゼン沈着物中に同定されており［Hageman et al, 2005; Cao et al, 2016］，補体経路及び C5 は GA における炎症の重要なメディエーターとして確認

されている［Brandstetter et al, 2015］。補体系の調節障害は GA の病態形成に至る中心的かつ根本的な原因と考えられている［Kim et al, 2021］。C5 活性化及び C5a 形成は，AMD における網膜色素上皮及び光受容体の変性の要因であるリポフスチンの蓄積，光酸化傷害，インフラマソームの形成，及び細胞溶解といった一連の細胞障害の要因をつなぐ役割を果たす可能性がある。

2.5.1.2.2　現行の治療選択肢及びアンメット・メディカルニーズ

GA を伴う萎縮型 AMD は，経済，医療制度，家族，及び患者にとって重要な課題となっており，新たな治療法の開発と供給が待ち望まれている。

世界中で AMD は約 1 億 7000 万人に発現し，先進国では 50 歳超の人々における視力喪失の主因となっている［Pennington and DeAngelis, 2016］。また，2040 年には世界の有病率は 2 億 8800 万人に増えると推定されている［Wong et al, 2014］。本疾患を効果的に治療又は予防することができなければ，GA を伴う萎縮型 AMD の患者数は今後数十年で著しく増加すると考えられている。

日本の疫学について

上述のとおり AMD は，欧米をはじめとした先進国で成人の失明や視力低下の主因となっているが，日本でも，法的盲を含む視力障害の原因の第 4 位を占めている［Morizane et al, 2019］。

AMD は滲出型と萎縮型に分類される。日本での population-based 研究においては，1998 年に実施された久山町研究にて AMD の前駆病変を認める early AMD の患者が 12.7%，滲出型及び萎縮型 AMD を含む late AMD の患者が 0.87%と報告されている［Oshima et al, 2001］。Late AMD のうち，白人では滲出型 AMD と萎縮型 AMD の比率は同等であるが，アジア人では萎縮型 AMD は滲出型 AMD ほど一般的ではない［Rim et al, 2020; Rudnicka et al, 2012］。小規模試験のため結果の解釈には注意を要するが，2012 年に実施された福岡県久山町の住民検診データに，山形県舟形町研究及び滋賀県長浜研究を加えた，難治性眼疾患の実態把握を目的とした国内の疫学調査によると，50 歳以上の対象集団における萎縮型 AMD の有病率は 0.048%（10482 例中 5 例）であり患者数は極めて少なかった［池田他，2017］。

有病率に影響を与える要因

アジア人における GA の疫学及び臨床的特性については情報が乏しく，有病率が欧米に比較して日本及びアジアで低い理由について明確な要因は不明である。しかし，虹彩の色合いや眼底色素との関連が報告されており，脈絡膜及び網膜色素上皮におけるメラニン色素沈着の民族的差異によるものである可能性が指摘されている［Weiter et al, 1985］。フリーラジカルや喫煙などの酸化ストレスは GA と強く関連することが知られているが［Rim et al, 2020; Mitchell et al, 2002］，脈絡膜に存在するメラニンが抗酸化物質や弱いフリーラジカル消去剤として作用し，活性酸素を不活性化し，網膜を酸化損傷から保護する可能性が報告されている［Hu et al, 2008］。したがって，アジア人の眼にはメラニン色素が多く存在していることから，メラニン色素によるこうした作用が GA の発症を防いでいる可能性があると考えられる［Rim et al, 2020］。

一方，久山町研究によれば，late AMD の患者数は 1998 年調査時に 50 歳以上の人口の 0.9%と報告されていたが，9 年後の 2007 年の再調査時には 1.4%に増加している［Yasuda et al, 2009; Oshima et al, 2001］。AMD の背景因子として高血圧・高脂血症・動脈硬化など生活習慣病の合併が指摘されており，社会の高齢化に加えて，食生活の欧米化や車社会による運動不足など，環境要因が影響し有病率が増加していると考えられている［石田，2012; van Leeuwen et al, 2003］。

また，萎縮型 AMD は日本人を含むアジア人では男性に多く認められている。性別による有病率の違いについては，喫煙の有無を考慮した際には有病率に男女差はないとの報告もあり，アジア人では late AMD の危険因子であるタバコへの曝露が女性よりも男性で大きいことが原因と推測されている［Rim et al, 2020; Wong et al, 2014］。

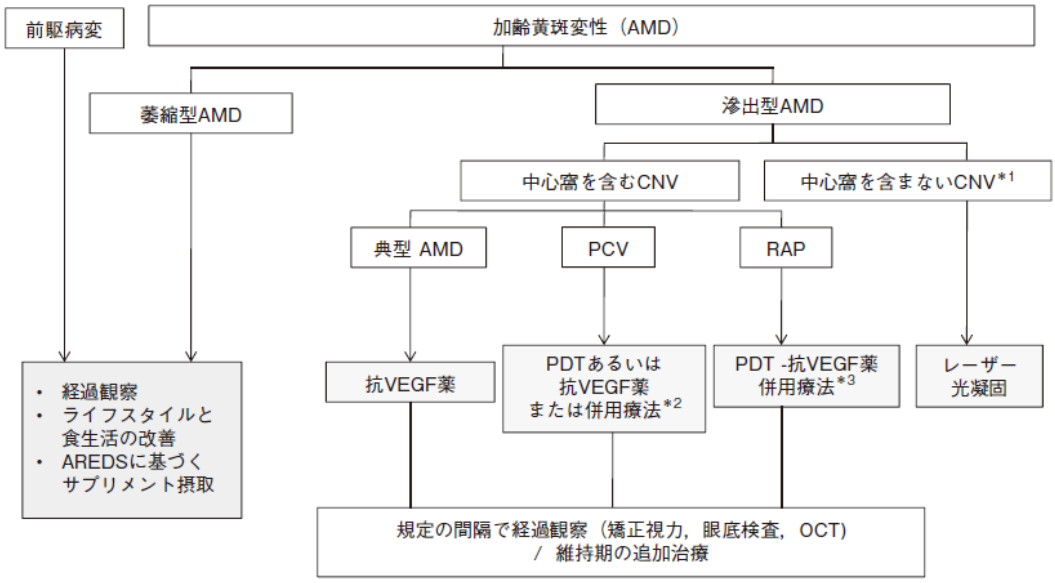
以上より，本疾患の有病率の差については明確な原因は特定されておらず，複数の要因が影響を与えているものと考えられる。

日本における診断及び治療環境について

萎縮型 AMD は AMD に起因する GA を認めることで診断される。GA とは，①直径 250 μm 以上，②円形，卵円形，房状又は地図状の形態，③境界鮮明，④網膜色素上皮の低色素又は脱色素変化，⑤脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能，の全ての特徴を満たすもので，光干渉断層計，眼底自発蛍光法の画像所見を参考に診断される［髙橋他，2015］。GA は網膜色素上皮の萎縮面積を基に定量化が可能である。眼底自発蛍光法では，通常青い励起波長（488 nm）と共焦点走査型レーザー検眼鏡検査が用いられ，GA 病変はリポフスチンなどの内因性フルオロフォアを含む網膜色素上皮細胞の喪失により，自発蛍光が減少した領域として認められる。

日本における AMD の治療指針を図 2.5-1 に示す。日本において，萎縮型 AMD の眼底病変に対する治療方法は確立されておらず［Tsujikawa et al, 2022; 髙橋他，2012］，経過観察，ライフスタイルと食生活の改善，AREDS に基づくサプリメント摂取が推奨されている状況である［Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001］。

図 2.5-1　日本における AMD の治療指針



AMD: 加齢黄斑変性; AREDS: Age-Related Eye Disease Study; CNV: 脈絡膜血管新生; OCT: 光干渉断層撮影; PCV: ポリープ状脈絡膜血管症; PDT: 光線力学的療法; RAP: 網膜内血管腫状増殖; VEGF: 血管内皮細胞増殖因子
＊1 特に中心窩外 CNV のことを指す。傍中心窩 CNV に対しては，治療者自身の判断で中心窩を含む CNV に準じて治療を適宜選択する。
＊2 視力 0.5 以下の症例では，PDT を含む治療法（PDT 単独又は PDT-抗 VEGF 薬併用療法）が推奨される。視力 0.6 以上の症例では抗 VEGF 薬単独療法を考慮する。
＊3 治療回数の少ない PDT-抗 VEGF 薬併用療法が主として推奨される。視力良好眼では抗 VEGF 薬単独療法も考慮してよい。

Source: 髙橋他, 2012

アンメット・メディカルニーズ

AMD による視覚障害は，視覚を必要とする通常の行動を非常に困難なものとするため，患者の自律的生活や日常行動，娯楽や社会活動に著しい影響を与え，生活の質を極度に低下させる。また，患者自身の慢性的な生活の質の低下に加えて，日常生活へのケアや病院への通院の同伴等，様々な支援を必要とするため，視覚障害は患者の家族や介護者にも大きな負担となっている。近年の研究では，滲出型 AMD 関連の失明と視覚障害の減少が報告されているが，これは恐らく早期診断と抗 VEGF 薬による治療によるものと考えられ［Rim et al, 2020; Claessen et al, 2012］，同様に萎縮型 AMD においても画期的な治療薬の開発が待ち望まれている。

萎縮型 AMD を取り巻く医療環境については，上述のとおり網膜の中心の黄斑領域又は中心窩領域に GA 病変がない場合，最初は十分な視力が示される可能性があるため［Sadda et al, 2016; Lindner et al, 2015］，標準的な視力検査では萎縮型 AMD 患者に生じる視覚障害が過小評価される可能性がある［Sunness et al, 1996］。また，偏視や中心視野欠損等の症状を訴える患者においても，有効な治療方法が存在しないため，検査のための来院や予後のフォローアップを継続できないことが一般的である。高齢者人口の増加とともに将来的に視覚障害に関する社会的負担が増加すると予想されていることからも，萎縮型 AMD の進行抑制や疾患管理に寄与する治療薬が臨床

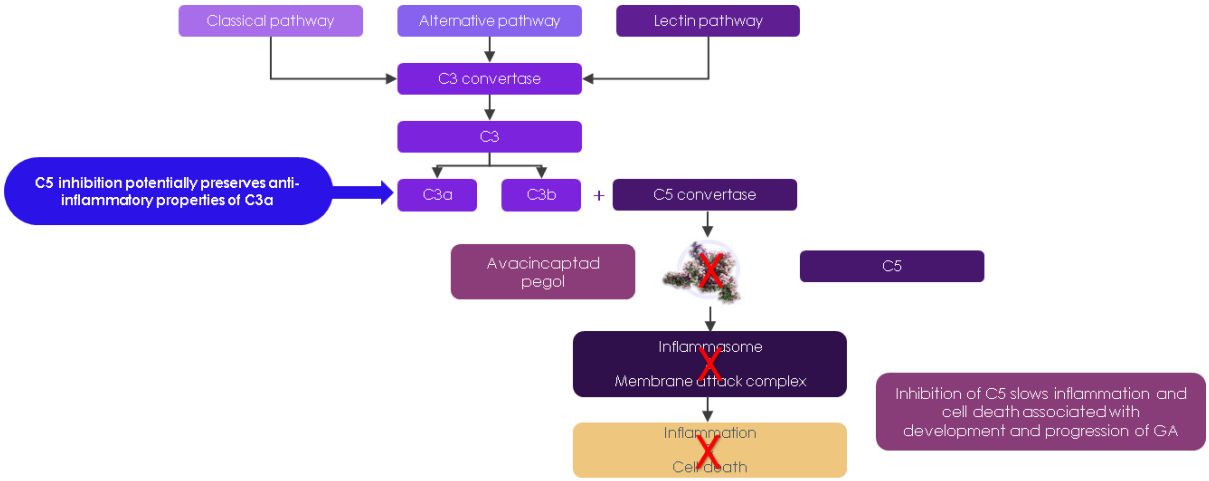
現場に提供されることが喫緊のアンメット・メディカルニーズとして切望されている［Tsujikawa et al, 2022］。

2.5.1.2.3　アバシンカプタド　ペゴル

アバシンカプタド　ペゴルはポリエチレングリコールが結合した RNA アプタマーである。本剤は化学合成され生物系に由来しない。本剤は補体活性化の新規阻害薬であり，ヒトの C5 に高い親和性と選択性で結合することにより作用する［2.6.2.2.1 In Vitro 効力を裏付ける試験］。

補体カスケードの調節不全は，GA の病態生理において重要な役割を担っている［Kim et al, 2021］。本剤は，眼内局所において C5 を介した炎症及び細胞膜傷害性複合体形成を抑制し，視覚機能に必要な網膜構造を保護することにより中心窩内外の疾患進行を遅くし，GA に対する治療効果を示すと期待される。本剤は C5 の活性化を抑制するが，C3 の C3a 及び C3b（生体防御機構に重要な補体成分）への開裂を阻害しないため（図 2.5-2），C3b による病原体排除といった補体経路の初期段階における有益な作用を維持することが期待できる。

図 2.5-2　アバシンカプタド　ペゴルの作用機構



C: complement component; GA: geographic atrophy

2.5.1.2.4　目標適応症

GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象として米国及び欧州を中心に実施された本剤のピボタル試験 2 試験からは，一貫した有効性と安全性の結果が得られた。アジア人患者での本剤の投与実績が極めて少なかったことから，日本人における本剤の有効性及び安全性について，現在得られている知見より PK 並びに内因性及び外因性要因の民族差による影響の有無を検討した結果，本剤は民族的要因による影響を受けにくい薬剤であり，本剤のリスク・ベネフィットは欧米人と同等であると考えられた。よって，欧米と同様に日本においても本剤の臨床意義が認められると判断

し，以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。臨床開発の経緯については 2.5.1.3 臨床開発プログラム，GCP の遵守，及び規制当局との相談の経緯の概要に示した。

- 効能・効果：萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制
- 用法・用量：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム 2 mg/0.1 mL（リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として）を初回から 12 カ月までは 1 カ月に 1 回，硝子体内投与し，以降は 2 カ月に 1 回，硝子体内投与する。

2.5.1.3　臨床開発プログラム，GCP の遵守，及び規制当局との相談の経緯の概要

2.5.1.3.1　海外における臨床開発

アバシンカプタド　ペゴルは，アステラス製薬株式会社が 2023 年 7 月に買収した，Iveric Bio, Inc が開発を行い，2022 年 12 月に FDA へ申請し，2023 年 8 月に承認を取得した。また，その他の各国でも申請を実施，又は予定している。以下に実施した主要な試験の概略を記載する。試験結果の詳細は各試験の総括報告書に示した。

海外第 1 相試験［OPH2000］
o 対象集団：滲出型 AMD 患者
o デザイン：非遮蔽，反復投与，漸増用量並行群間比較
o 目的：ラニビズマブ（ルセンティス®）0.5 mg の複数回投与と併用し，本剤を複数回硝子体内投与した際の安全性，忍容性，及び PK プロファイルを評価する。
o 主な結果：ルセンティス 0.5 mg と併用し，本剤を複数回硝子体内投与した際の忍容性は良好であった。安全性に関する懸念は確認されなかった。有効性の予備的な兆候が確認された。

海外第 1 相試験［OPH2001］
o 対象集団：GA を伴う萎縮型 AMD の患者
o デザイン：非遮蔽，反復投与
o 目的：本剤を複数回硝子体内投与した際の安全性，及び忍容性を評価する。
o 主な結果：本剤を 0.3 及び 1 mg で複数回硝子体内投与した際の忍容性は良好であった。安全性に関する懸念は確認されなかった。ベースラインから 24 週目までのより集中的な薬剤曝露期間（最初の 3 カ月間は毎月投与）中に，薬剤曝露と用量に関連した GA の成長速度の低下が示唆され，また，低光量条件での視力やコントラスト感度などの視力の安定化が示唆された。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］
o 対象集団：GA を伴う萎縮型 AMD の患者
o デザイン：多施設共同，無作為化，二重遮蔽，シャム群対照
o 目的：本剤を硝子体内投与した際の安全性と有効性を評価する。

o 主な結果：

本試験では，286 例の被験者が無作為化され（パート 1：77 例，パート 2：209 例），本剤の 1 mg 群に 26 例，2 mg 群に 67 例，4 mg 群に 83 例，シャム群に 110 例が割り付けられた。

主要評価項目である投与 12 カ月間の GA 面積（平方根変換）の平均変化は，本剤 2 mg 群で 0.292 mm，シャム群で 0.402 mm であり，シャム群に対し統計的に有意に抑制された（P=0.0072）。GA 面積（平方根変換）の平均変化はシャム群に比べ，本剤 2 mg 群で 27.4%小さかった。

本剤と関連性のある眼又は眼以外の重篤な治療下で発現した有害事象（以下，有害事象）は認められなかった。被験眼で，最も多く報告された有害事象は，投与手技と関連性のあるものだった。本剤群で，シャム群より脈絡膜血管新生の発現割合が高いことが報告された。

なお，本試験の治験実施計画書改訂 B 版において試験の位置付けを第 2/3 相から第 2b 相へ変更しているが，本試験の総括報告書は第 2/3 相試験として作成されているため，本申請資料内の記載は第 2/3 相試験として統一した。

海外第 3 相試験［ISEE2008］

o 対象集団：GA を伴う萎縮型 AMD の患者

o デザイン：多施設共同，無作為化，二重遮蔽，シャム群対照

o 目的：本剤を硝子体内投与した際の安全性と有効性を評価する。

o 主な結果：

本試験では，448 例の被験者が無作為化され，225 例が本剤 2 mg 群に，223 例がシャム群に割り付けられた。本剤 2 mg 群は，GA 面積の成長速度を統計的に有意に低下させ，主要有効性評価項目を達成した。

主要評価項目である投与 12 カ月間の GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，本剤 2 mg 群で 0.336 mm/year，シャム群で 0.392 mm/year であり，シャム群に対し統計的に有意に抑制された（P=0.0064）。GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，シャム群に比べ，本剤 2 mg 群で 14.3%小さかった。また，本剤の治療効果は，投与 6 カ月後から観察され，その後 2 年間持続することが確認された。本剤を 1 年間毎月 1 回投与した後，隔月投与を 1 年間続けることでも同様の効果が認められた。

投与 12 カ月時点で，被験眼で最もよくみられた有害事象は，投与手技に関連性のあるものであった。本剤群では，投与溶液による眼内液量の増加に基づくと考えられる眼圧上昇が観察された。眼内炎症，血管炎又は眼内炎は確認されなかった。本剤群で，シャム群より脈絡膜血管新生の発現割合が高いことが報告された。

2.5.1.3.2　国内における臨床開発

国内では，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施された [redacted] にて，[redacted]

[redacted]相談した。機構より，[redacted]についての合意を得た。さらに，[redacted]年[redacted]月に本剤が医薬品の条件付き承認制度へ該当することを確認し，今般製造販売承認申請を実施することとした。

国内で実施予定の臨床試験の概略は以下のとおりである。本試験は，本剤の審査期間中の開始を予定している。試験期間中に製造販売承認を取得した場合，製造販売承認日以降は，製造販売後臨床試験に移行し試験を継続する予定である。

o 対象集団：GA を伴う萎縮型 AMD の患者
o デザイン：多施設共同，非遮蔽
o 目的：日本人に本剤を硝子体内投与した際の安全性及び有効性に関わるデータを評価し，使用成績を取得する。

2.5.1.3.2.1　臨床データパッケージの概観

本承認申請における，臨床データパッケージを表 2.5-1 に示した。目標適応症である GA を伴う萎縮型 AMD を対象とした 3 試験［OPH2001，OPH2003 及び ISEE2008］及び推奨用法・用量の検討に用いた滲出型 AMD を対象とした 1 試験［OPH2000］を評価資料とした。また，上記以外の他の眼疾患適応症の 3 試験（IPCV［OPH2002］，滲出型 AMD［OPH2004 及び OPH2007］）を，評価に関わる参考資料とした。

アバシンカプタド　ペゴルは，検証的試験である海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月時点の主要解析結果に基づき，GA を伴う AMD を適応症として米国で初回の承認申請を行った。また，初回申請時点に継続中であった海外第 3 相試験［ISEE2008］の長期（24 カ月）データは，製造販売承認事項一部変更承認申請において提出した。したがって，本剤の臨床概要において，投与 12 カ月時点のデータを中心とする試験成績を本体へ，海外第 3 相試験［ISEE2008］の長期（24 カ月）データを補遺に示した。

なお，海外臨床試験のみからなる申請臨床データパッケージを検討するにあたり，海外臨床試験成績の外挿の可能性について検討したため，海外の臨床試験結果を日本人患者に外挿することの妥当性に関して 2.5.1.3.2.2 内因性及び外因性の民族的要因の類似性及び 2.5.1.3.2.3 日本人における GA の臨床的特性についてに記載した。

表 2.5-1　アバシンカプタド　ペゴルの申請臨床データパッケージの概要

試験番号 資料区分	地域 開発相	試験の 目的	試験 デザイン	対象患者	組み入れ例数	試験期間	用法・用量
臨床 PK 試験							
OPH2000 評価資料	海外 第 1 相	安全性， 忍容性, PK	非遮蔽， 漸増用量 並行群間，反復投与，抗 VEGF 薬併用	nAMD	ACP 0.03 mg (N=3) ACP 0.3 mg (N=19) ACP 1 mg (N=16) ACP 2 mg (N=15) ACP 3/1 mg[a] (N=7)	3～6 カ月	ACP (0.03, 0.3, 1, 又は 2 mg)をルセンティス 0.5 mg と併用し毎月硝子体内投与
GA を伴う萎縮型 AMD を対象とした，有効性及び安全性試験							
OPH2001 評価資料	海外 第 1 相	安全性， 忍容性	非遮蔽， 反復投与	GA	ACP 0.3 mg (N=24) ACP 1 mg (N=23)	12 カ月	ACP (0.3 又は 1 mg)を毎月硝子体内投与
OPH2003 評価資料	海外 第 2/3 相	有効性， 安全性	多施設共同，無作為化，二重遮蔽，シャム群対照，反復投与	GA	Part 1 ACP 1 mg (N=26) ACP 2 mg (N=25) シャム (N=26) Part 2 ACP 2 mg (N=42) ACP 4 mg (N=83) シャム (N=84)	18 カ月	ACP (1, 2, 又は 4 mg)を毎月硝子体内投与又はシャム投与
ISEE2008 評価資料	海外 第 3 相	有効性， 安全性	多施設共同，無作為化，二重遮蔽，シャム群対照，反復投与	GA	ACP 2 mg (N=225) シャム (N=223[b])	24 カ月	Month 12 まで： ACP (2 mg)を毎月硝子体内投与又はシャム投与 Month 24 まで： ACP (2 mg)を毎月若しくは隔月で硝子体内投与又はシャム投与
他の適応症に関する試験							
OPH2002 参考資料	海外 第 2a 相	安全性， 忍容性	非遮蔽， 反復投与，抗 VEGF 薬併用	IPCV	ACP 1 mg (N=4)	3 カ月	ACP (1 mg)を抗 VEGF 薬（ベバシズマブ［アバスチン®］1.25 mg，ルセンティス 0.5 mg 又はアフリベルセプト［アイリーア®］2 mg）と併用し毎月硝子体内投与
OPH2004 参考資料	海外 第 2a 相	安全性， 忍容性	非遮蔽， 反復投与，抗 VEGF 薬併用	nAMD	ACP 2 mg (N=1)	18 カ月	ACP (2 mg)を抗 VEGF 薬（アバスチン 1.25 mg，ルセンティス 0.5 mg 又はアイリーア 2 mg）と併用し硝子体内投与 導入期：1 カ月間隔で 3 回（1 日目，1 カ月目，2 カ月目）硝子体内投与 維持期：3 カ月から 18 カ月時点まで，3 カ月間隔で投与（5，8，11，14，17 カ月目）又は 3 カ月間隔に加えて随時追加投与（3，4，6，7，9，10，12，13，15，16 カ月目）

試験番号 資料区分	地域 開発相	試験の 目的	試験 デザイン	対象患者	組み入れ例数	試験期間	用法・用量
OPH2007 参考資料	海外 第 2a 相	安全性， 忍容性	非遮蔽， 多施設共同，反復投与，抗 VEGF 薬併用	nAMD	N=64 コホート 1 (N=10) コホート 2 (N=10) コホート 3 (N=22) コホート 4 (N=22)	6 カ月	コホート 1 Day 1 - Month 5; 毎月 1 回 2 日の間隔をあけて硝子体内投与： • Day 0: ルセンティス 0.5 mg • Day 2: ACP 4 mg コホート 2 Day 1 - Month 5: 毎月 1 回硝子体内投与： • ルセンティス 0.5 mg + ACP 2 mg コホート 3 導入期：Day 1 - Month 2; 毎月 1 回 14 日の間隔をあけて硝子体内投与： • Day 0: ルセンティス 0.5 mg + ACP 2 mg • Day 14: ACP 2 mg 維持期：Month 3 - Month 5; 毎月 1 回硝子体内投与： • ルセンティス 0.5 mg + ACP 2 mg コホート 4 導入期：Day 1 - Month 2; 毎月 1 回 14 日の間隔をあけて硝子体内投与： • Day 0: ルセンティス 0.5 mg + ACP 2 mg • Day 14: ACP 2 mg 維持期：Month 3 - Month 5; 毎月 1 回 2 日の間隔をあけて硝子体内投与： • Day 0: ACP 2 mg • Day 2: ルセンティス 0.5 mg + ACP 2 mg

ACP: アバシンカプタド　ペゴル; AMD: 加齢黄斑変性; GA: 地図状萎縮; IPCV: 特発性ポリープ状脈絡膜血管症; nAMD: 滲出型加齢黄斑変性; PK: 薬物動態; VEGF: 血管内皮細胞増殖因子

a: 薬剤安定性の問題により，パート 1 で当初 3 mg に割り当てられた患者は，プロトコル改訂 D に基づいて 1 mg 群へ移行した。

b: 海外第 3 相試験［ISEE2008］に登録された患者は合計 448 人であるが，シャム群の患者 1 名はランダム化後に治療を受けなかったため，治療を受けた患者は合計 447 人であった。

2.5.1.3.2.2　内因性及び外因性の民族的要因の類似性

本剤の作用機序，有効性，投与手技を含む安全性に影響を及ぼすような民族的要因の有無を以下に検討した。

2.5.1.3.2.2.1　有効性に与える影響

2.5.1.3.2.2.1.1　適応疾患の定義や診断，治療方針

萎縮型 AMD の定義や診断，治療方針の相違点について以下に記載する。日本における AMD の診断基準や治療指針は，2008 年に「加齢黄斑変性の分類と診断基準」，2012 年に「加齢黄斑変性の治療指針」，2015 年に「萎縮型加齢黄斑変性の診断基準」が発表されている［髙橋他，2015; 髙橋他，2012; 髙橋他，2008］。また，2024 年 9 月に作成された「新生血管型加齢黄斑変性の診療ガイドライン」において，AMD の用語体系と病期分類の見直しや治療指針について見直しが行われているが，萎縮型 AMD の治療指針・診断基準はそれぞれ 2012 年，2015 年より変更されていない［日本網膜硝子体学会，2024］。

最新の診療ガイドラインに基づくと，AMD の用語体系と病期分類は 2020 年に国際グループにより報告された論文や 2019 年に発表された米国眼科学会のガイドラインを参照し作成されている。また，萎縮型 AMD の治療方針については，AREDS Research Group の推奨に基づき，日本人へも経過観察，ライフスタイルと食生活の改善及びサプリメント摂取を推奨しており［髙橋他，2012］，国内外の医療習慣に大きな相違はないと考えられる。さらに，GA の診断基準は，「①直径 250 μm 以上，②円形，卵円形，房状又は地図状の形態，③境界鮮明，④網膜色素上皮の低色素又は脱色素変化，⑤脈絡膜中大血管が明瞭に透見可能，の全ての特徴を満たすもの」とされているが，欧米での AMD の定義及び重症度分類を参考に作成されている［髙橋他，2015］。

以上より，日本と欧米での疾患定義や診断，治療方針は類似しており，日本人患者への外挿性の検討に与える影響は小さいと考えられた。

2.5.1.3.2.2.1.2　疾患進行のリスクファクター

2019 年に発表された米国眼科学会のガイドライン［Flaxel et al, 2020］に準じて AMD の進行に影響を与える可能性が指摘されているリスクファクターに関して，民族差が想定されるかどうかを以下について検討した。

喫煙

網膜における炎症を惹起するような既知の外因性の要因として，日本人において喫煙歴が挙げられているが［Yasuda et al, 2009］，喫煙は海外においても AMD の主要な危険因子として挙げられている［Smith et al, 2001］。2023 年度における喫煙率は日本で 20.1%，米国で 23.0%程度であり同程度であった［World Health Organization, 2023］。また，国内臨床研究において日本人の萎縮型 AMD 患者 173 例中 90 例に現在若しくは過去の喫煙歴があると報告されており［Sato et al, 2023］，海外第 3 相試験［ISEE2008］のシャム群での喫煙者の頻度（222 例中 107 例）と類似し

ていた。健康成人，患者集団における喫煙者の割合がそれぞれ類似しており，喫煙習慣について民族差は認められないと考える。

抗酸化物質の摂取量

欧米において抗酸化物質を多く含む食物の摂取によって late AMD への進行リスクが軽減することが明らかになっている。AREDS Research Group により行われた無作為化比較対照臨床試験によると，中心窩外の GA が黄斑部にみられる症例において，高用量のビタミン C，ビタミン E，β カロチン，亜鉛の内服によって，病変進展と視力低下の抑制が証明されていることから，諸外国ではサプリメント摂取が萎縮型 AMD の標準的治療となっている［Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001］。また，日本でも 2012 年に策定された治療指針の中で，食生活の改善や抗酸化サプリメントの摂取が推奨されている［髙橋他，2012］。抗酸化物質の摂取量はサプリメント摂取に加えて食事の影響もあり単純な比較は困難であるが，欧米と日本での患者集団における治療方針は同様であり，交絡因子ではあるものの，疾患進行や本剤の有効性を検討する上での影響は小さいと考える。

遺伝的要因

AMD は類似した表現型を伴う複雑な遺伝的背景を持ち，多くの遺伝的関連性が報告されているが，一般的に背景遺伝子は日本人と欧米人との間で非常に類似していると考えられている［柳，2018］。また，米国で AMD に対する適応を取得している，同種同効薬のペグセタコプランの臨床試験において，AMD の発症リスクに関連するとされている遺伝子変異について補体阻害効果への影響を確認した結果，いずれの遺伝子変異も補体阻害薬の治療効果に有意な影響を与えず，補体阻害薬による GA の進行抑制効果は遺伝的要因とは独立していることが示唆されている［Liao et al, 2020］。したがって，本剤の薬効評価における遺伝的要因の影響は小さく，民族差も認められないと考える。

虹彩の色合い・眼底色素・メラニン沈着

民族差を認めており，有病率に影響を与えている可能性があるが，交絡因子ではあるものの，疾患進行を決定づける因子ではないと考える。

以上を踏まえ，本剤の有効性の評価に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因は認められず，海外臨床試験結果を利用して日本人患者における本剤の有効性を評価することは可能であると考えた。

2.5.1.3.2.2.2　安全性に与える影響

2.5.1.3.2.2.2.1　薬物動態及び薬力学的作用

本剤は硝子体内に局所投与され，CYP などの薬物代謝酵素によって代謝されないため，民族差は想定されない。硝子体液中の分布が均質で，硝子体液の容量が 4 mL と仮定すると，2 mg 投与後の硝子体液中のアバシンカプタド　ペゴルの濃度は 500000 ng/mL（2000 µg/ 4 mL）である。海

外で実施された GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］にて，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与した後の定常状態での血漿中濃度（幾何平均 C_{max}）は 347 ng/mL であった。この結果に基づくと，アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露は硝子体液中の曝露の 1400 分の 1（2.5.3 臨床薬理に関する概括評価）と予想される。そのため，本剤の全身性の影響は想定していない。また，滲出型 AMD 患者を対象とした薬物動態試験に基づく母集団解析において，年齢・性別・体重は共変量として特定されず，内因性要因による本剤の血漿中濃度の大幅な増加の可能性は低く，民族差による影響も想定されない（2.5.3 臨床薬理に関する概括評価）。さらに，眼球の大きさや構造は日本人と欧米人で大きな差異はない［Bekerman et al, 2014; 北原，1997］。以上より，本剤における薬物動態・薬力学的観点での民族差は想定されないと考えている。

2.5.1.3.2.2.2.2　脈絡膜血管新生の発現割合

萎縮型 AMD 患者において脈絡膜血管新生が一定の割合で発現することが知られており，また本剤の海外臨床試験においても脈絡膜血管新生の発現が認められていることから，脈絡膜血管新生の発現割合に民族差が想定されるかを以下に考察する。

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，本剤を 1 年間毎月投与したときの脈絡膜血管新生の発現割合はアバシンカプタド　ペゴル投与群で 6.7%，シャム群で 4.1%であった。また投与 2 年経過後においては，アバシンカプタド　ペゴル投与群で 11.6%，シャム群で 9.0%であった。

複数の医学専門家への意見聴取において，日本人の萎縮型 AMD 患者の脈絡膜血管新生の発現割合を確認したところ，おおむね 10%程度との回答が得られた。日本人集団を対象とした後ろ向き研究によると，conventional GA 群（n=52）で 13.5%，pachychoroid GA 群（n=12）で 8.3%に脈絡膜血管新生が認められたことが報告されている［Takahashi et al, 2018］。また同集団に対して行われた最新の臨床研究では，黄斑新生血管が conventional GA 群（n=79）で 5 例，pachychoroid GA 群（n=22）で 1 例に認められたと報告されている［Sato et al, 2024］。これらは後ろ向き研究の結果であり，評価期間や評価方法の解釈には注意を要するものの，日本人の萎縮型 AMD 患者の脈絡膜血管新生の発現割合は海外第 3 相試験［ISEE2008］で確認された発現割合と大きな差はなく，また conventional GA，pachychoroid GA における脈絡膜血管新生の発現割合についても大きな差はないと想定された。Conventional GA 及び pachychoroid GA の詳細に関しては 2.5.1.3.2.3 日本人における GA の臨床的特性についてに記載する。

2.5.1.3.2.2.2.3　硝子体内投与に伴う有害事象の発現割合

本剤は硝子体内投与を予定していることから，投与手技に伴う有害事象（眼内炎，眼内炎症及び一過性の眼圧上昇）の発現割合について，民族差が想定されるかを検討した。

現在日本では，日本網膜硝子体学会により「黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン」が策定されている［小椋他，2016］。本ガイドラインは欧米のガイドラインを参考に作成されてお

り，投与手技や手順に相違ないと考えられた。また本剤投与で認められた眼内炎，眼内炎症及び一過性の眼圧上昇は，硝子体内投与が必要な他の薬剤でも認められる有害事象であるが，本ガイドラインにおいて日本人において頻度が高く認められるなどの言及はない。

したがって，投与手技に伴う有害事象に関して，日本人と欧米人において発現割合に違いは想定されず，海外臨床試験結果を日本人患者に外挿することは妥当と考えられた。

以上を踏まえ，本剤の安全性の評価に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因は認められず，海外臨床試験結果を利用して日本人患者における本剤の安全性を評価することは可能であると考えた。

2.5.1.3.2.3　日本人における GA の臨床的特性について

アジア人と非アジア人の GA の臨床的特性及び進行パターンを比較する目的で 144 例の患者を対象に実施された Asia-Pacific Ocular Imaging Society による後ろ向き研究によると，中心窩下の脈絡膜厚，ドルーゼンの有無，ベースラインでの GA 面積，GA 病変の平均数などの眼科的所見にアジア人と非アジア人との間で差があることが報告されている［Teo et al, 2023］。

欧米ではドルーゼンが AMD の重要な発症背景であると考えられているが，日本をはじめとして，アジア人ではドルーゼンがみられないにもかかわらず AMD を発症する症例が多く，アジア人にみられる AMD の発症背景を説明できる概念として「pachychoroid 疾患」という考え方が確立しつつある［Cheung et al, 2019］。

Pachychoroid 疾患は定性的な概念であり，現時点で明確な定義やコンセンサスはないと考えられるが，一例として，日本で実施された後ろ向き観察研究における pachychoroid GA の定義を以下に示す［Takahashi et al, 2018］。

1. どちらかの眼に GA があり，GA を有する眼に脈絡膜血管新生の既往がない
2. 眼底紋理の減少や脈絡膜血管の拡張，脈絡膜血管透過性の亢進など，pachychoroid の臨床的及び解剖学的特徴を持つ
3. 両眼にドルーゼンがない，又は非広範囲の硬性ドルーゼンのみ観察される

当該臨床研究において上述の定義に合致した患者は，全体の 22.8%であった。Pachychoroid GA 患者の特徴をその他の GA 患者と比較したところ，pachychoroid GA 患者において，中心窩周辺の脈絡膜厚がより厚く，ベースライン時点での GA 面積が小さいなどの，アジア人の萎縮型 AMD として報告されている特徴が確認された。以上より，これまで報告されているアジア人と非アジア人の眼科的な臨床所見の民族差については，アジア人の萎縮型 AMD 患者において pachychoroid GA の占める割合が高いことに起因する可能性が示唆された。

2.5.1.3.2.3.1　Pachychoroid GA

以下に pachychoroid GA の病態及び治療ニーズについて記載する。

Pachychoroid GA の病態

一般に，補体経路の調節障害は GA の病因につながる中心的かつ根本的な原因であると考えられている［Kim et al, 2021］。補体蛋白質は，GA に特徴的な網膜下沈着物であるドルーゼンにおいて同定されており［Hageman et al, 2005］，補体経路及び C5 は GA における炎症の重要なメディエーターとして同定されている［Brandstetter et al, 2015］。一方，ドルーゼンに起因しないと考えられている pachychoroid GA の発現機序に関しては解明されておらず，補体活性化に起因する病態であるかどうかは不明である。

AMD は数多くの遺伝的関連性が報告されており，AMD 感受性遺伝子の代表である CFH は炎症における補体第二経路に介在する液性補体調節因子である。CFH は，CFI を介した C3b の不活性化や，C3b-Bb 複合体から Bb を引き離すことによって補体経路を抑制する働きがあり，さらに脈絡膜厚の制御に関与している可能性も指摘されている［Hosoda et al, 2018; Yoneyama et al, 2016］。CFH I62V 多型は C3b との結合に関与すると考えられており，2010 年より開始された鳩山町コホート研究において，CFH I62V の多型が日本人の AMD と関連することが示されている［Aoki et al, 2015］。また，GA と滲出型 AMD の特徴を比較した研究において，CFH I62V のアレル頻度は，GA と滲出型 AMD とで有意な差が認められておらず［Sakurada et al, 2016］，conventional GA と pachychoroid GA の遺伝的特徴を比較した研究においても，CFH I62V のアレル頻度は両群間で有意な差を認めなかったと報告されている［Takahashi et al, 2018］。一方で，pachychoroid 疾患の代表である中心性漿液性脈絡網膜症において，AMD 発症における CFH リスクアレルは保護アレルとして働き中心性漿液性脈絡網膜症の発症を予防するとの報告もある［Hosoda et al, 2018］。このように，代表的関連遺伝子である CFH についても統一された見解はなく，pachychoroid GA の発現機序に関して，補体第二経路に関する遺伝的関連性についても現時点では確立されていないと考えられる。

Pachychoroid GA の診断及び治療ニーズ

Pachychoroid GA は疾患概念が新しく，診断基準も現時点で確立されていない。また，日本において萎縮型 AMD の有効な治療法が存在しないため，通常診療で萎縮型 AMD の病態までは鑑別されていないことが実態であり，疾患概念が広く浸透していない可能性が考えられる。さらに，pachychoroid 疾患は滲出型 AMD の診断や治療を行う医療機関において認知されていると想定されるものの，定性的な概念であり，萎縮型 AMD においても同様に疾患の特性上 conventional GA と pachychoroid GA を明確に区別することができない可能性が考えられる。

一方，申請者は以下に示す理由より，本剤が pachychoroid GA 患者に使用される可能性は小さいと考えている。Pachychoroid GA の特徴として，conventional GA と比較して矯正視力が良い傾向にあり，多発性でなく GA 面積が小さいこと，及び僚眼に AMD を発症している割合が有意に低いことが報告されている［Sato et al, 2024］。申請者が過去に複数名の専門医に対して実施した調査において，僚眼の状態が良い場合，萎縮型 AMD 患者の治療の必要性は低いとの見解を入手している。加えて，「萎縮型加齢黄斑変性の診断基準」では，診断や重症度の検討にあたっては，光干渉断層計及び眼底自発蛍光法の所見を参考に判断することとされており［髙橋他,

2015］，GA 面積の大きさや僚眼の状態などの pachychoroid GA の特徴については現行のガイドライン下で臨床医による確認が可能である。Sato ら［2024］の報告では，日本国内の pachychoroid GA のサイズは 0.59 mm^2 と報告されている。実臨床では面積の小さい GA が治療適応となることは少ないと考えられ，pachychoroid GA の鑑別を行わない場合でも，治療要否は通常診療で確認する検査所見を基に適切に判断されることが予想される。以上より，本剤が pachychoroid GA 患者に投与される可能性は低いと考えられ，本剤の治療対象となる集団は日本人と欧米人とで差はないと考えられた。なお，本剤が pachychoroid GA 患者に投与される可能性は低いと考えられるが，pachychoroid GA 固有の明らかな安全性の懸念はないため，患者ごとにリスク及びベネフィットを考慮し，ベネフィットがリスクを上回ると担当医師が判断した場合は，本剤の投与対象に含めても認容可能と考える。

2.5.1.3.2.3.2　日本人の疾患進行速度について

疾患進行速度について，前述の Asia-Pacific Ocular Imaging Society による後ろ向き研究によると，眼底自発蛍光法により確認されたアジア人，非アジア人の疾患進行速度はそれぞれ 0.1 mm/year，0.3 mm/year であり，アジア人で疾患の進行が遅い傾向が報告されている［Teo et al, 2023］。本剤の有効性評価は，疾患進行速度に基づき実施する見込みであることから，疾患進行速度の違いについて，以下に考察した。

GA の疾患進行速度は GA 面積の大きさ，中心窩からの距離などの位置，病変の数などにより影響を受ける。GA 面積が小さい若しくは一定以上大きい場合，GA 面積を眼底自発蛍光法にて正確に測定することが困難であること，また疾患進行速度が時間軸に対して線形的でなくなることから，海外第 3 相試験［ISEE2008］においては，有効性の評価に適した集団を対象とするため，GA 面積に関して眼底自発蛍光法で測定した GA の総面積が 2.5 mm^2 以上 17.5 mm^2 以下であることを選択基準に設定した。したがって，疾患進行速度の民族差を検討する際は当該基準に合致する集団における疾患進行速度の比較が妥当であると考えられ，海外第 3 相試験［ISEE2008］のシャム群のベースラインの GA 面積及び疾患進行速度を，日本における臨床研究の結果と比較した。本資料中で参照する日本人，アジア人又は非アジア人の GA 面積及び疾患進行速度の詳細は，表 2.5-2 に示した。

海外第 3 相試験［ISEE2008］のシャム群における平均のベースラインの GA 面積は 7.81 mm^2，投与 12 カ月時点のベースラインからの GA 面積の平均成長速度（傾き）（平方根変換）は 0.392 mm/year であり，Teo ら［2023］の論文での非アジア人の報告と類似していた。一方，pachychoroid GA，conventional GA の双方を含む日本人集団における平均のベースラインの GA 面積は 2.77 mm^2，疾患進行速度は 0.23 mm/year であった［Sato et al, 2023］。続いて，本集団の conventional GA の患者において，「GA の総面積が 2.5 mm^2 より大きく 17.5 mm^2 未満」に該当する症例の平均値は，ベースラインの GA 面積は 6.43 mm^2，疾患進行速度は 0.33 mm/year であり［Sato et al, 2024］，Teo ら［2023］の論文にて報告されている非アジア人の値（ベースラインの GA 面積：8.4 mm^2，疾患進行速度：0.3 mm/year）や，海外第 3 相試験［ISEE2008］のシャム群

で報告されている値（ベースラインの GA 面積：7.81 mm^2，疾患進行速度：0.392 mm/year）と大きな差はないと考えられた。

表 2.5-2　国内外の文献報告に基づく GA 面積と疾患進行速度の比較

Source	Group	n	Mean GA area at the baseline [mm^2]	Mean Growth rate of GA area [mm/year]
ISEE2008[a]	Non-asian[b]	222	7.81	0.392
Teo et al, 2023	Non-asian	73[c]	8.4	0.3
	Asian	71[c]	2.4	0.1
Sato et al, 2023	Japanese	–	–	–
	Conventional GA or Pachychoroid GA	101	2.77	0.23
Sato et al, 2024	Japanese	–	–	–
	Conventional GA and Baseline GA area: > 2.5 mm^2, <17.5 mm^2	35	6.43	0.33

GA: geographic atrophy
a: Data from sham group in ISEE2008 study is presented on the table.
b: Include 1 Asian.
c: 72 eyes for the non-Asian group and 68 eyes for the Asian group were assessed.

日本人における疾患進行速度を海外第 3 相試験［ISEE2008］のベースラインの GA 面積に関する基準に沿った集団で評価した際，疾患進行速度は欧米人と同等であった。また，サブタイプ別に比較を行った際も疾患進行速度はベースラインの GA 面積に影響を受け，GA 面積の拡大率は両者に差が認められなかった。したがって，これまで報告されていたアジア人全体での疾患進行速度は，患者背景がそろっていなかったことが要因であると考えられ，GA 面積の状態などの背景情報をそろえてアジア人・非アジア人を比較した場合には疾患進行速度に差はないと考えられた。

以上より，アジア人と非アジア人との間で GA の臨床的特性に違いがあることが報告されているものの，本剤の治療対象となる患者集団は類似しており，疾患進行速度も差がないことから，日本人においても本剤の有効性が期待できると考えた。

2.5.1.3.3　規制当局との相談の経緯

国内では，本剤の臨床開発計画について表 2.5-3 のとおり機構相談を実施した。

表 2.5-3　PMDA 相談の経緯

日付	区分	内容
[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	[redacted]について，相談を行った。 [redacted] [redacted]の機構見解を入手し，社内で検討の上，改めて[redacted]を申し込むこととした。
[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	[redacted] 年 [redacted] 月に実施した[redacted]結果を踏まえ [redacted]について，相談を行った。 [redacted]の機構見解を入手した。
[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]の申し込み	[redacted]を提出した。
[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	[redacted] 年 [redacted] 月に実施した[redacted]結果を踏まえ，[redacted]に関して相談を行った。 [redacted]との機構見解を入手した。 また，[redacted]に合意を得た。また，[redacted]助言を得た。

日付	区分	内容
[redacted]年[redacted]月	[redacted]	[redacted]の機構見解を入手した。

2.5.1.3.4　GCP の遵守

アバシンカプタド　ペゴルの臨床プログラムは，ICH ガイドラインに従って作成された。全ての試験は GCP の原則に従った申請者の標準業務手順書の下に実施した。全ての試験は各実施医療機関の倫理委員会又は治験審査委員会の承認，及び必要に応じて該当する規制当局の承認を得て実施した。全ての被験者から同意文書を取得し，ヘルシンキ宣言で示され，試験実施時期に適用された基本的な倫理原則に従って試験を実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

［2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法］（本体）及び［2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法　補遺］に，アバシンカプタド　ペゴルの物理化学的性状，製剤開発，並びに血漿及び尿中のアバシンカプタド　ペゴルの測定に使用した分析法の詳細を示す。これらの概要を以下に示す。化学構造を図 2.5-3 に示す。

2.5.2.1　製剤

米国一般名：avacincaptad pegol sodium

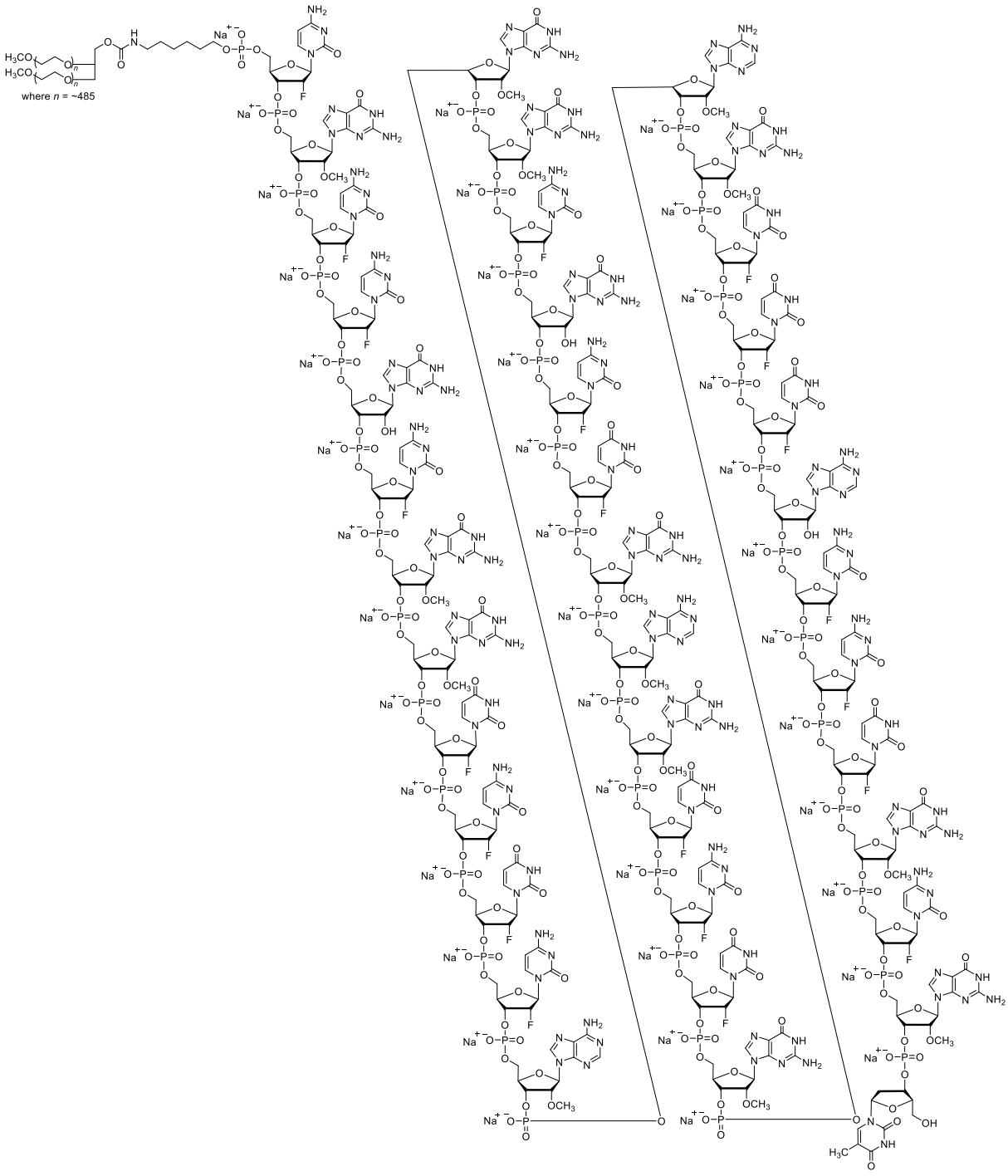
国際一般名：avacincaptad pegol

国際純正・応用化学連合（IUPAC）名：Poly(oxy-1,2-ethanediyl), α-hydro-ω-methoxy-, 5'-ether with RNA ((2'-deoxy-2'-fluoro)C-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-G-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Gm-
Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Am-Gm-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-G-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Gm-Am-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Gm-Am-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-A-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Gm-(3'→3')-dT) 5'-[6-[[(2,3- dihydroxypropoxy)carbonyl] amino]hexyl hydrogen phosphate], sodium salt (2:1:39)

CAS 番号：1491144-00-3

薬効分類：C5 阻害薬

図 2.5-3　アバシンカプタド　ペゴルナトリウムの化学構造



2.5.2.2　臨床開発用製剤

ピボタル臨床試験の海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］を含め，臨床開発プログラムを通じて，同一のアバシンカプタド　ペゴル製剤を使用した。

臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴル 20 mg/mL 製剤の組成を［2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法　表 2.7.1-2］（本体）に要約する。

2.5.2.3　生物学的分析法

アバシンカプタド　ペゴルの PK 特性を解析するため，海外第 1 相試験［OPH2000］の滲出型 AMD を有する被験者の血漿中濃度を測定した。アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション－比色検出法により測定した。本法の測定濃度範囲は 3.4～120 ng/mL であった。追加情報は［2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法］（本体）に要約する。また，新たに 2 つのバリデートされた方法が開発され，海外第 3 相試験［ISEE2008］で GA を伴う萎縮型 AMD を有する被験者の血漿中及び尿中のアバシンカプタド　ペゴル濃度の測定に用いた。これら 2 つの分析法の測定濃度範囲はヒトの血漿及び尿のいずれも 3.36～72.0 ng/mL であった。追加情報を［2.7.1.1.2 分析法の概要　補遺］に要約する。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内に投与されるため，全身曝露は最小限（硝子体曝露の 1400 分の 1 と予測される）であり，全身への影響は考えにくい。アバシンカプタド　ペゴルの吸収，分布，代謝及び排泄の検討を行った。

アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露を評価するため，海外第 1 相試験［OPH2000］の滲出型 AMD を有する被験者を対象にアバシンカプタド　ペゴルの PK を検討した。申請適応症は GA を伴う萎縮型 AMD であるが，アバシンカプタド　ペゴルの PK が滲出型 AMD と萎縮型 AMD の病型の違いにより変化することはないと予想される。PopPK 解析及びモデリングを実施して，被験者におけるアバシンカプタド　ペゴルの PK を更に解析し，関連する共変量の影響を検討した。

海外第 1 相試験［OPH2000］の滲出型 AMD を有する被験者 60 例から収集したデータに基づき PopPK 解析を実施した。これらのデータについて，吸収は一次反応速度定数を用いることで的確に表され，体内動態は線形消失を示す 1-コンパートメントモデルを用いて記述した。PK パラメータに及ぼす共変量の影響を検討した（PopPK (original) 報告書［5.3.3.5-1］）。PopPK モデルを用いてシミュレーションを実施した結果，定常状態の曝露量には 90 日以内に到達すると予測されること，及び反復投与後の血漿中アバシンカプタド　ペゴルの蓄積性はないと予想されることが確認された。いずれの特別な患者集団に対しても，また検討したいずれの共変量に対しても用量調整の必要性は認められなかった。全体として，PK データにより，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg（20 mg/mL 溶液の 0.1 mL）を月 1 回又は隔月に硝子体内投与という推奨用法・用量を用いて GA を伴う萎縮型 AMD 患者に投与することが支持された。

［2.7.2 臨床薬理試験　補遺］に，海外第 3 相試験［ISEE2008］サブ試験での GA を伴う萎縮型 AMD を有する被験者の PK 特性を要約する。また，海外第 3 相試験［ISEE2008］及び海外第

1 相試験［OPH2000］で反復投与したときの PK データを統合した最新の PopPK 解析も含める（PopPK (updated) 報告書［5.3.3.5-2］）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与したときの重要な臨床薬理所見は以下のとおりである。

- PK の結果から，GA を伴う萎縮型 AMD の治療薬として硝子体内に毎月又は隔月反復投与したとき，全身曝露量は少なく，顕著な全身蓄積性はないことが確認された。
- アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与したときの PK は，1 次反応の吸収及び 1 次反応消失を仮定した 1-コンパートメントモデルで最も適切に記述できた（PopPK (updated) 報告書［5.3.3.5-2］）。
- PopPK 解析に基づくと，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内に毎月投与したとき，90 日以内に定常状態に到達すると予測される。定常状態での血漿中 C_{max} の平均値は 347 ng/mL であり，t_{max} の中央値は 3 日であった［2.7.2.2 個々の試験結果の要約　補遺］。
- 定常状態でのアバシンカプタド　ペゴルの消失半減期（観察値）の平均値は 7.57 日であった［2.7.2.2 個々の試験結果の要約　補遺］。
- 尿中のアバシンカプタド　ペゴルの濃度は検出できなかった［2.7.2.2 個々の試験結果の要約　補遺］。

血漿蛋白結合（KSH00061 試験報告書［4.2.2.3-3］，KSH00062 試験報告書［4.2.2.3-2］）及び薬物相互作用の可能性（KSH00058 試験報告書［4.2.2.6-1］）を評価するためヒト生体材料を用いた補足的試験を実施した。これらの試験の結果を本項に記載する（［2.6.4.4.2 ヒト血漿蛋白結合］及び［2.7.2.2 個々の試験結果の要約］（本体））。

吸収

被験者から網膜，網膜色素上皮-脈絡膜及びその他の眼組織サンプルを採取することはできないため，ヒトの眼における分布と PK を完全な形で示すことはできない。そのため，眼内組織におけるバイオアベイラビィリティを硝子体液（定義上のバイオアベイラビィリティは 100%）以外で評価することはできない［2.7.2.3.2.1 吸収］（本体）。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与したとき，アバシンカプタド　ペゴルの血流への吸収は極めて遅く，アバシンカプタド　ペゴルの血漿中 C_{max} は 347 ng/mL であり，これには 3 日（t_{max} の中央値）で達した（ISEE2008 PK Sub-Study 報告書［5.3.3.2-2］Table 4 及び［2.7.2.2 個々の試験結果の要約　補遺］）。アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は硝子体内濃度の約 1400 分の 1 と予測される（［2.7.2.3.2.5 分布及び蛋白結合　補遺］）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回硝子体内投与により，血漿中 C_{max} には 90 日以内に到達すると予測される（［2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約　補遺］）。

分布

ヒトにおける眼及び全身への分布試験は実施されていない。眼組織分布試験は実施できない（倫理的影響及び分析用に被験者から眼組織を採取することは非現実的であるため）が，RNA

アプタマーを硝子体内投与し，低い全身曝露を伴う全身分布試験を実施しても意義のある情報は限られる。

アバシンカプタド　ペゴルのヒト血漿蛋白結合を評価した（[2.6.4.4 分布] 及び [2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合]）。試験結果より明確な結論は示すことができないが，血漿蛋白に対する結合は最小限であると考えられた。

代謝

アバシンカプタド　ペゴルの代謝は十分に評価されていないが，オリゴヌクレオチドの代謝経路はおおむね解明されている。アバシンカプタド　ペゴルは，エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによってより短いオリゴヌクレオチドに分解されると予想される［Geary et al, 2015］。臨床での生体内変換試験は実施されていない（[2.7.2.3.2.6 代謝　補遺]）。

排泄

アバシンカプタド　ペゴルはヒト尿中に検出されなかったことから，親化合物ではなく，より短いオリゴヌクレオチドとして腎排泄されることが示唆された［Geary et al, 2015］。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者において，アバシンカプタド　ペゴルの臨床推奨用量である 2 mg を月 1 回硝子体内投与したときの全身消失半減期の平均値は 7.57 日であった。結果は，PopPK (updated) 報告書［5.3.3.5-2］の推定半減期約 8 日と類似していた（[2.7.2.3.2.7 排泄　補遺]）。

2.5.3.1　薬力学及び用量選択

GA 面積の成長は，光受容体の喪失と疾患進行を反映している。ピボタル臨床試験である海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，全てのアバシンカプタド　ペゴル投与群で，最初の 1 年間を通してベースラインからの GA 面積の成長が減少した。

作用機序及び投与経路を考えると，アバシンカプタド　ペゴルの作用は全身曝露に基づくものではない。申請する臨床用法・用量である 2 mg を 1 カ月に 1 回硝子体内投与，12 カ月の経過後は 1 カ月若しくは 2 カ月に 1 回硝子体内投与は，GA 患者を対象とした反復投与試験（海外第 1 相試験［OPH2001］，海外第 2/3 相試験［OPH2003］，及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）で得られた臨床的有効性及び安全性データに基づいている。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］ではアバシンカプタド　ペゴル 1，2，4 mg を比較し，海外第 3 相試験［ISEE2008］における 2 mg 月 1 回投与を支持する結果が得られた。海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，アバシンカプタド　ペゴル 2 及び 4 mg 群はシャム群と比較して，GA 面積の成長が最も減少することが示された。GA 面積の成長の平均値における減少量をシャム群と比較したとき，全試験来院を通じて，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群の方が 2 又は 4 mg 群よりも小さかった。アバシンカプタド　ペゴル 2 及び 4 mg 群は同様の有効性を示したが（[2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討]（本体)），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では 1 回 2 mg を 2 回連続して硝子体内投与を行ったため（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群は単回

硝子体内投与），投与後の眼圧上昇の発現割合が高かった（2.5.5.4 留意すべき安全性の問題及び注目すべき有害事象）。また，同じ理由で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では全般的に投与手技に関連性のあるリスクが低いという理論上のベネフィットがある。したがって，2 つ目のピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］の実薬群として 2 mg 用量を選択し，本試験でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与の安全性及び有効性が確認された。

また，投与 2 年目以降の用法・用量は海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年間のデータを根拠に設定した。

アバシンカプタド　ペゴルを 2 年間毎月投与したとき，GA 面積の成長速度における臨床的に意義のある低下を示し，良好で頑健な長期有効性が示された。同様の有効性のベネフィットが，隔月投与したときに認められた。また，報告及び更新された全般的な安全性プロファイルは，12 カ月時点で得られたデータに基づき確立された安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

隔月投与レジメンでは毎月投与レジメンと比較して同様の有効性アウトカムが達成されたことから，患者の GA の状態や臨床的判断に応じて，投与間隔を選択することが可能になると考えている。

2.5.3.2　内因性要因

全体として，内因性要因により血漿中アバシンカプタド　ペゴル曝露量が著しく増加する可能性及びリスクは低く，安全性の懸念をもたらすことは考えられない。これは，推奨臨床用量の 2 mg を硝子体内投与したときの低い全身曝露，毒性試験で示されたヒト推奨最大用量までの安全域，血漿中濃度の蓄積がないこと，並びに臨床試験での忍容性及び安全性データに基づいている（［2.7.4 臨床的安全性］（本体）に詳述）。

PopPK 解析において，年齢，体重，及び性別は共変量として特定されず，これらの内因性要因はアバシンカプタド　ペゴルの全身曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の治療効果は，性別及び年齢のサブグループにおいても全体集団の結果と一貫していた（［2.7.3 臨床的有効性　図 2.7.3-11］（本体））。

2.5.3.3　外因性要因

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内投与されるオリゴヌクレオチドであり，眼内局所で作用する。本剤の臨床投与経路は経口投与ではなく硝子体内投与であるため食事の影響を受けないと考えられる。また，通常の CYP による代謝とは異なりエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼによって短鎖オリゴヌクレオチドに代謝されるため喫煙の影響も受けないと考えられることから，食事や喫煙などの外因性要因は影響を及ぼさないと考えられる。

2.5.3.4　特別な患者集団における薬物動態

腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした特別な臨床薬理試験は実施していない。腎機能正常患者 4 例，軽度腎機能障害患者 23 例，中等度腎機能障害患者 31 例，及び重度腎機能障害患者 2 例を含む PopPK 解析における共変量探索に基づくと，クレアチニンクリアランスに基づく腎機能の違いはアバシンカプタド　ペゴルの全身 PK に影響しなかった（[2.7.2.3.3.8 腎機能障害]（本体））。

肝機能障害

肝機能障害がアバシンカプタド　ペゴルの PK に及ぼす影響については検討していない。アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与後の全身曝露量が低いこと，ヌクレアーゼにより分解され，腎排泄されること及び治療域が広いことから，肝機能障害患者を対象としたアバシンカプタド　ペゴルの PK 試験は不要と考えられた。アプタマーの代謝的クリアランスは，大部分が内因性エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼの分解作用によるため［Geary et al, 2015］，肝臓はクリアランスに寄与しない（[2.7.2.3.3.9 肝機能障害]（本体））。

その他の特別な患者集団

共変量探索において，年齢，性別，体重は共変量因子として特定されなかった（[2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約]（本体））。

2.5.3.5　薬物相互作用

RNA ベースのアプタマーであるアバシンカプタド　ペゴルは，薬物相互作用を引き起こす又は薬物相互作用を受けるリスクが最小限であるため，アバシンカプタド　ペゴルの薬物相互作用の可能性を検討する特別な臨床試験は実施していない。

臨床試験の滲出型 AMD 患者（海外第 1 相試験［OPH2000］，海外第 2 相試験［OPH2004］，及び海外第 2 相試験［OPH2007］）及び試験期間中に脈絡膜血管新生を発現した GA を伴う萎縮型 AMD 患者（海外第 3 相試験［ISEE2008］）に対するアバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 治療の併用は，有効性又は安全性に影響を及ぼさないと考えられる（[2.7.2.3.4 薬物相互作用]（本体）及び［2.7.2.3.4 薬物相互作用　補遺］）。

2.5.3.6　免疫原性

アバシンカプタド　ペゴルが免疫原性を誘発する可能性について，リスクに基づく評価を実施し，製剤／構造，投与経路（硝子体内），及びこれまで得られた臨床データから，アバシンカプタド　ペゴルが全身性免疫応答又は免疫原性を誘発する可能性は低いと結論づけた［Stebbins et al, 2019］（[2.7.2.4.1 免疫原性の要約]（本体））。しかしながら，実施中の非遮蔽化延長試験である海外第 3 相試験［ISEE2009］で試料を収集し，免疫原性の評価を実施する予定である。

2.5.3.7　臨床薬理の結論

アバシンカプタド　ペゴルの臨床用法・用量の選択は，ピボタル試験の海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の安全性及び有効性の結果により支持された。これらの結果を総合すると，GA を伴う萎縮型 AMD の治療薬としてアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回及び隔月硝子体内投与が適切であることが確認された。また，これらの試験結果により，内因性又は外因性要因に基づく本用量の調整は必要ないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の目標適応症への有効性は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした 2 つの独立した，無作為化，二重遮蔽，シャム対照ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）の結果により裏付けられた。両試験の被験者は，GA を伴う萎縮型 AMD を有し，50 歳以上で，病変が中心窩の中心から半径 1.5 mm の内外に存在すると診断された患者であり，GA を伴う萎縮型 AMD の広範な患者集団を代表している。有効性の結果の詳細は，［2.7.3 臨床的有効性］（本体），［2.7.3 臨床的有効性　補遺］，ISE［5.3.5.3-1］，［OPH2003］総括報告書［5.3.5.1-1］，［ISEE2008］総括報告書［5.3.5.1-2］を参照のこと。

2.5.4.1　ピボタル試験のデザイン

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の両ピボタル試験における全般的な解析計画，患者集団及び評価項目の選択は類似しており，目標適応症に対するアバシンカプタド　ペゴルの有効性を支持するものであった（［2.7.3.1.1.1.3 デザインの比較］（本体））。両試験において主要評価項目は，遮蔽化された独立画像評価機関により評価された。海外第 2/3 相試験［OPH2003］と海外第 3 相試験［ISEE2008］の相違は，海外第 3 相試験［ISEE2008］では FDA との SPA 合意があった点であった（SPA No Agreement Letter，2021 年 5 月 14 日及び SPA Agreement Letter，2021 年 7 月 2 日）。具体的には，海外第 3 相試験［ISEE2008］の有効性の主要評価項目を，眼底自発蛍光法により測定したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化から，眼底自発蛍光法により測定した少なくとも 3 時点（ベースライン，6 カ月時点及び 12 カ月時点）の GA 面積に基づいて推定した平均成長速度（傾き）に修正するよう FDA から勧告された。FDA 案は，当該期間を通じて GA の成長速度が一定であると仮定した。申請者はこの勧告を受け入れ，この変更を治験実施計画書改訂 C（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Appendix 16.1.1）及びそれに対応する海外第 3 相試験（Year 1）［ISEE2008］の最終統計解析計画書（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Appendix 16.1.9）に反映した。海外第 3 相試験［ISEE2008］の SPA と並行した協議において，FDA は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の有効性評価について，事前に設定した有効性の主要評価項目の解析に加え，海外第 3 相試験［ISEE2008］の主要有効性評価項目と同じ解析法（FDA 推奨の眼底自発蛍光法により測定した GA 面積に基づいて推定

した平均成長速度［傾き］）による追加解析を検討することも示唆した（［2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目］（本体））。

それ以外の両試験間の相異点は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，治験実施計画書に従い，被験者は脈絡膜血管新生が発現した場合，治験を中止したことである。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，患者は実臨床下にて両タイプの AMD を発症する可能性があるため，脈絡膜血管新生が発現した被験者は抗 VEGF 治療との併用で治験薬投与を続けた。

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，2 年目に，二重遮蔽化でシャム投与を受けた被験者はシャム投与を継続する一方，アバシンカプタド　ペゴルの毎月投与を受けた被験者は 12 カ月時点に以下の 2 つの投与レジメンのいずれかに 1:1 の比で再度無作為に割り付けられた。

- アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与
- アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与（シャムと交互）

最終解析は，18 及び 24 カ月時点までのデータを含む 2 年目の累積データに関して実施した。

各ピボタル試験のデザインの特徴及び解析法の比較を［2.7.3 臨床的有効性　表 2.7.3-1］（本体）に示す。この表は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］が，目標適応症への登録を裏付けるべく結果を再現性よく示し，検証的なエビデンスとなり得るデータを提供する 2 つの独立した臨床試験と考えられることを証明している。これらの試験における 2 つの主要有効性評価項目の相違に関する詳細な考察は，2.5.4.1.1.1 有効性の主要評価項目の根拠を参照のこと。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザインについての概要を表 2.5-4 に示す。

ピボタル試験の目的，試験デザイン，主な選択基準及び除外基準，並びに結果について，［2.7.3 臨床的有効性］（本体），［2.7.3 臨床的有効性　補遺］，［2.7.4 臨床的安全性］（本体）及び［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に詳述する。

表 2.5-4　GA を伴う萎縮型 AMD 患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの臨床的有効性を評価した試験の概要

Study ID/ Phase/ Status/ Study Report	Number of Study Centers (Locations)	Design Control Type	Study Objective	Primary Endpoint	Key Inclusion Criteria[a]	Study and Control Drugs/Dose/ Route Regimen	Number of Patients Treated – by Arm
OPH2003/ Phase 2/3/ Completed/ CSR OPH2003	63 (North America, Europe, and Israel)	Randomized, double-masked, sham-controlled, 2-Part trial	To assess the safety and efficacy of IVT avacincaptad pegol in patients with GA	Mean change in GA area measured by FAF at: BL, M6 and M12	Either sex Aged: ≥ 50 years Diagnosis of GA	Study drug: avacincaptad pegol 1, 2, and 4 mg Control: sham IVT once monthly	Avacincaptad pegol[b] 1 mg: 26 2 mg comb[c]: 67 4 mg: 83 Sham comb[c]: 110
ISEE2008 / Phase 3/ Completed/ CSR ISEE2008 Year 1 CSR ISEE2008 Year 2	205 (North America, South America, Europe, Australia, and Israel)	Randomized, parallel-group, double-masked, sham-controlled trial	To assess the safety and efficacy of IVT avacincaptad pegol in patients with GA	Mean rate of growth (slope) estimated based on GA area measured by FAF at: BL, M6, and M12	Either sex Aged: ≥ 50 years Diagnosis of GA	Study drug: avacincaptad pegol 2 mg Control: sham IVT once monthly[d]	Avacincaptad pegol 2 mg: 225 Sham: 222 Total: 447

AMD: age-related macular degeneration; BL: Baseline; comb: combined (combination of Part 1 and Part 2 patients); DA: disc area; FAF: fundus autofluorescence; GA: geographic atrophy; IVT: intravitreal; M#: Month #

[a]: In Studies OPH2003 and ISEE2008, key ophthalmic inclusion criteria were non-foveal GA, total GA area ≥ 2.5 mm^2 and ≤ 17.5 mm^2（1 and 7 DA respectively）, at least one focal lesion should measure ≥ 1.25 mm^2 (0.5 DA), GA in part within 1500 microns from the foveal center. Foveal disease included the foveal center point; and extrafoveal included disease in the fovea and outside the fovea but did not involve the foveal center point. To ensure a generalizable study population of patients with GA, the patients enrolled in both studies consisted of patients with GA area located inside and/or outside of the 1.5 mm diameter foveal area.

[b]: In Part 1, a total of 77 patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive avacincaptad pegol 1 mg (N=26), avacincaptad pegol 2 mg (N=25) or sham (N=26). In Part 2, a total of 209 patients were randomly assigned in a 1:2:2 ratio to receive avacincaptad pegol 2 mg (N=42), avacincaptad pegol 4 mg (N=83) or sham (N=84).

[c]: The avacincaptad pegol 2 mg dose was evaluated by combining both avacincaptad pegol 2 mg arms (Part 1 and Part 2 of Study OPH2003; N=67; also referred to as avacincaptad pegol 2 mg group) and both sham arms (Part 1 and Part 2 of Study OPH2003; N=110; also referred to as sham group). The 4 mg dose was evaluated using the sham arm of Part 2.

[d]: Patients who were receiving avacincaptad pegol were re-randomized at M12 in a 1:1 ratio to receive avacincaptad pegol 2 mg once monthly from M12 through M23, or sham at M12, M14, M16, M18, M20, and M22, and avacincaptad pegol 2 mg every other month at M13, M15, M17, M19, M21, and M23, with no changes to the Sham arm (Summary of Clinical Efficacy Section 2.7.3.1.1.1.2).

2.5.4.1.1　有効性評価項目の根拠及び妥当性

2.5.4.1.1.1　有効性の主要評価項目

両ピボタル試験の有効性の主要評価項目は，眼底自発蛍光法により測定した 3 時点（ベースライン，6 カ月時点及び 12 カ月時点）の GA 面積に基づいた［2.7.3.2.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］］（本体）。眼底自発蛍光法は，GA サイズ及び進行状況を画像評価する手法であり，臨床研究及び臨床診療において標準的なバリデートされた眼科検査とされている。この手法は客観的で，再現性があり，被験者の主観的情報に影響されない。

- 海外第 2/3 相試験［OPH2003］の有効性の主要評価項目は以下のとおり定義した。
  - 眼底自発蛍光法により測定した 3 時点（ベースライン，6 カ月時点及び 12 カ月時点）の GA 面積から算出したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化（MMRM 解析，平方根変換）。これを「ベースラインからの変化」法とする。
- 海外第 3 相試験［ISEE2008］の有効性の主要評価項目は，評価期間を通じて GA の成長速度が一定であると仮定し，以下のとおり定義した。
  - 眼底自発蛍光法により測定した少なくとも 3 時点（ベースライン，6 カ月時点及び 12 カ月時点）の GA 面積に基づいて推定した平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，平方根変換）。これを「傾き解析」法とする。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の「傾き解析」法は，本試験で SPA を取得する過程で FDA により要請された（2.5.4.1 ピボタル試験のデザイン）。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 試験間で有効性の結果の一貫性を評価するため，2 試験の主要評価項目（眼底自発蛍光法により測定した GA 面積）は，上述の 2 つの方法（「ベースラインからの変化」法及び「傾き解析」法）により解析した（［2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目］（本体））。有効性の結果の頑健性を更に確認するため，観察データ及び平方根変換データの両方を用いて主要評価項目を解析した。観察データは，解釈を必要とする平方根変換データより直感的に理解しやすいため，アバシンカプタド　ペゴルの治療効果について，より明確な理解が得られる可能性があり，採用した。

臨床的意義

GA 治療の目的は，GA 面積の成長を遅らせることで疾患を安定させ，それにより不可逆的な視力喪失及び失明を阻止することである。

視覚機能の喪失は網膜組織と構造（すなわち，光受容体）の劣化を反映していることを認識する必要がある。GA 面積の成長は光受容体の喪失と疾患進行状況を反映しているため［Holz et al, 2017］，本剤の臨床的意義は，視覚機能に必要な解剖学的構造を保つことにより GA 面積の自然成長を変化させ，その結果，疾患進行を遅らせ，視覚機能を保ち，生活の質を維持することである。

また以下に述べるように，主要評価項目の臨床的意義を更に検討するため，GA 面積の成長と視力喪失との相関解析を実施した。

2.5.4.1.1.2　補足的評価項目

有効性に関する治療効果の評価を更に補足するため，視力及び PRO について事前に設定した補足的解析及び事後解析を実施した（［2.7.3.1.1.3 有効性の補足的評価項目］（本体））。

滲出型 AMD は発症すると急速に視力喪失に至ることがあるため，滲出型 AMD 患者を対象とした臨床試験のデザインには，一般的にアウトカムとして視力に関連した機能的評価項目（最高矯正視力）が用いられる。一方，滲出型 AMD とは異なり，GA を伴う萎縮型 AMD は急性に視力喪失に至るという臨床症状を呈することはないが，進行性の経過をたどる。GA の進行初期においては，低下した視力は残存する正常網膜組織部分を用いて補われるため，最高矯正視力は測定の都度変動することが多い。したがって，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の視力低下は線形ではなく，臨床試験として妥当な期間内に疾患進行を検出する評価指標として平均最高矯正視力は十分な感度を示し得ない。

しかしながら，GA を伴う萎縮型 AMD 患者はいずれ持続性視力喪失を経験し，最終的に不可逆的な失明に至る。したがって，GA の進行はいずれ不可逆的な視力喪失につながること，及び特に診断から 1 年以内では機能的視覚が臨床的に最も重要な評価であるとの理由から，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］では，バリデートされた最高矯正視力評価に基づき機能的視覚を評価した。患者の視力低下が線形でないことから，ベースラインからの平均変化ではなく，持続性視力喪失のカテゴリ解析及び持続性視力喪失の発生までの時間の解析がより適していると考えられた。読書速度やマイクロペリメトリーなどの他の評価項目は，GA においてバリデートされておらず［Csaky et al, 2017］，GA に罹患した高齢患者集団では複数の検査を追加することが検査の負担を増すことになるため，有効性の評価に含めなかった。

同様に，GA の視力に対する影響が非線形性であること，及び PRO 評価における NEI-VFQ-25 データがカテゴリ様式であることを考慮し，NEI-VFQ-25 データについてカテゴリ解析を実施した。

補足的評価項目は，［2.7.3.1.1.3 有効性の補足的評価項目］（本体）に詳述する。

2.5.4.2　有効性の結果

両試験において，事前に設定した目的は達成され，アバシンカプタド　ペゴル群はシャム群と比較して，GA 患者における GA 面積の平均成長速度を統計的に有意に低下させることが示された。この結果は両試験を通じて再現性があり，追加の補足的解析及び感度分析により更に支持された。2 つのピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）において，ベースラインの人口統計学的特性及び眼疾患の特性は全体的に投与群間で均衡がとれており，治療薬の効果を評価するにあたり妥当なものであった。詳細な結果は，以下の項に示す

（[2.5.4.2.1 全試験を通しての有効性の結果の比較]，[2.5.4.2.2 作用発現及びベネフィットの持続性]，[2.5.4.2.3 海外第 3 相試験［ISEE2008］の長期（24 カ月）有効性データ］及び［2.5.4.2.4 有効性の結論]）。

被験者の内訳

2 つのピボタル試験全体の有効性解析対象集団には合計 624 例が含まれた。292 例（海外第 2/3 相試験［OPH2003］67 例，海外第 3 相試験［ISEE2008］225 例）がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を受け，332 例（海外第 2/3 相試験［OPH2003］110 例，海外第 3 相試験［ISEE2008］222 例）がシャム投与を受けた［2.7.3.3.1.1 被験者の内訳］（本体）。また，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 83 例がアバシンカプタド　ペゴル 4 mg の投与を受けた（[2.7.3.1.1.1.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン］（本体)）。有効性の結果を以下に要約する。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg では 77.6%，シャムでは 80.9%）及び海外第 3 相試験［ISEE2008］（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg では 86.2%，シャムでは 89.6%）の大部分の被験者が 12 カ月時点まで試験を継続した。12 カ月時点までに被験眼への投与を中止した例で，最もよくみられた中止理由は，両試験で類似していた（[2.7.3 臨床的有効性　表 2.7.3-3］（本体），OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 4 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 5）。

試験対象集団

両試験において，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で均衡がとれており［2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性　表 2.7.3-4］（本体），文献に記載されている対象患者集団を代表するものであった［Fleckenstein et al, 2018; Lindblad et al, 2009; Sunness et al, 2008; Holz et al, 2007］。

2.5.4.2.1　全試験を通しての有効性の結果の比較

主要評価項目

2 つの無作為化，二重遮蔽，シャム対照ピボタル試験は，互いに独立して，12 カ月時点における GA 面積に対しシャムとの比較で統計的に頑健で有意な減少を示した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，眼底自発蛍光法により測定した 3 時点（ベースライン，6 カ月時点及び 12 カ月時点）の GA 面積から算出した主要評価項目は臨床的に意義があり，光受容体の喪失及び疾患進行状況を反映している（2.5.4.1.1.1 有効性の主要評価項目）。GA 面積の解析結果は，データ変換（平方根変換値と観察値）又は成長速度が一定であるとの仮定の有無（「傾き解析」法と「ベースラインからの変化」法）にかかわらず，2 つのピボタル試験を通じて一貫していた（表 2.5-5）。

表 2.5-5　ピボタル臨床試験の有効性結果の概要

Efficacy Outcome (from Baseline to Month 12 – MMRM Analysis[a] – ITT Analysis Set)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[b] N=67	Sham[b] N=110	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
Square Root Transformation				
Mean Change in GA Area (mm)	0.292	0.402	0.333	0.392
Difference[c] (95% CI)	0.110 (0.030; 0.190)		0.059 (0.017; 0.100)	
Difference %[d]	27.38%		15.01%	
p-value	0.0072		0.0056	
Mean Rate of Growth (Slope) in GA Area (mm/year)	0.283	0.392	0.336	0.392
Difference[c] (95% CI)	0.109 (0.031; 0.186)		0.056 (0.016; 0.096)	
Difference %[d]	27.73%		14.25%	
p-value	0.0063		0.0064	
Observed Area				
Mean Change in GA Area (mm^2)	1.592	2.290	1.936	2.341
Difference[c] (95% CI)	0.697 (0.204; 1.190)		0.405 (0.142; 0.668)	
Difference %[d]	30.45%		17.28%	
p-value	0.0059		0.0027	
Mean Rate of Growth (Slope) in GA Area (mm^2/year)	1.221	1.889	1.745	2.121
Difference[c] (95% CI)	0.668 (0.205; 1.131)		0.376 (0.122; 0.631)	
Difference %[d]	35.37%		17.73%	
p-value	0.0050		0.0039	

CI: confidence interval; GA: geographic atrophy; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP:statistical analysis plan

[a] MMRM analysis is specified in OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) Appendix 16.1.9, Seciton 7.2/ISEE2008 SAP (5.3.5.1-2) Appendix 16.1.9, Section 7.2.
[b] Combination of Part 1 and Part 2 participants.
[c] Difference in least squares means between treatment groups calculated as (sham) – (avacincaptad pegol).
[d] % Difference is calculated by 100 × (Difference)/(Least squares mean from sham).

Source: ISE (5.3.5.3-1) Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6, Table 14.2.1.7; OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 18, Table 14.2.2.1; ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14, Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.6.

GA 面積の平均成長速度（平方根変換）におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群との差は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］よりも海外第 3 相試験［ISEE2008］の方が小さかった（表 2.5-5）。各々の独立した試験内で，アバシンカプタド　ペゴル群とシャム群のベースラインの疾患特性及び人口統計学的特性は均衡がとれており，被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者の管理が異なっていたこと以外は，試験実施中に相違がなかったことから，両試験データは比較可能と考えられた。海外第 2/3 相試験［OPH2003］と海外第 3 相試験［ISEE2008］でアバシンカプタド　ペゴルの治療効果の大きさに差異がみられたが，これら 2 つの独立した，適切かつ

よく管理された無作為化試験の主要評価項目で，シャム群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある GA 面積の成長を遅らせる目標が達成された。両試験の統計解析計画書に定義された感度分析により，主要評価項目の結果が更に裏付けられた。

アバシンカプタド　ペゴルの推奨臨床用量は 2 mg であるが，海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群も観察データ及び平方根変換データの両方を用いて対応するシャム群と比較したところ，ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化を減少させた（［2.7.3 臨床的有効性　表 2.7.3-9］（本体），OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.1.1）。なお，アバシンカプタド　ペゴル 2 及び 4 mg 群は同様の有効性を示したが，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では 1 回 2 mg を 2 回連続して硝子体内投与を行ったため，投与後の眼圧上昇の発現割合が高く，2 つ目のピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］の実薬群として 2 mg 用量を選択した（2.5.3.1 薬力学及び用量選択）。海外第 2/3 相試験［OPH2003］でのアバシンカプタド　ペゴル 2 mg に関する主要な有効性の結果はパート 1 とパート 2 の統合群のデータに基づいたが，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群におけるベースラインからの GA 面積の平均変化は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］のパート 1 とパート 2 で同様であり，両パートのシャム群よりも一貫して小さかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.2.8.1，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI Table 14.2.1.1.1［パート 1］，Table 14.2.1.1.2［パート 2］）。海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月時点までの結果に基づく有効性の持続性については，2.5.4.2.2 作用発現及びベネフィットの持続性に詳述する。

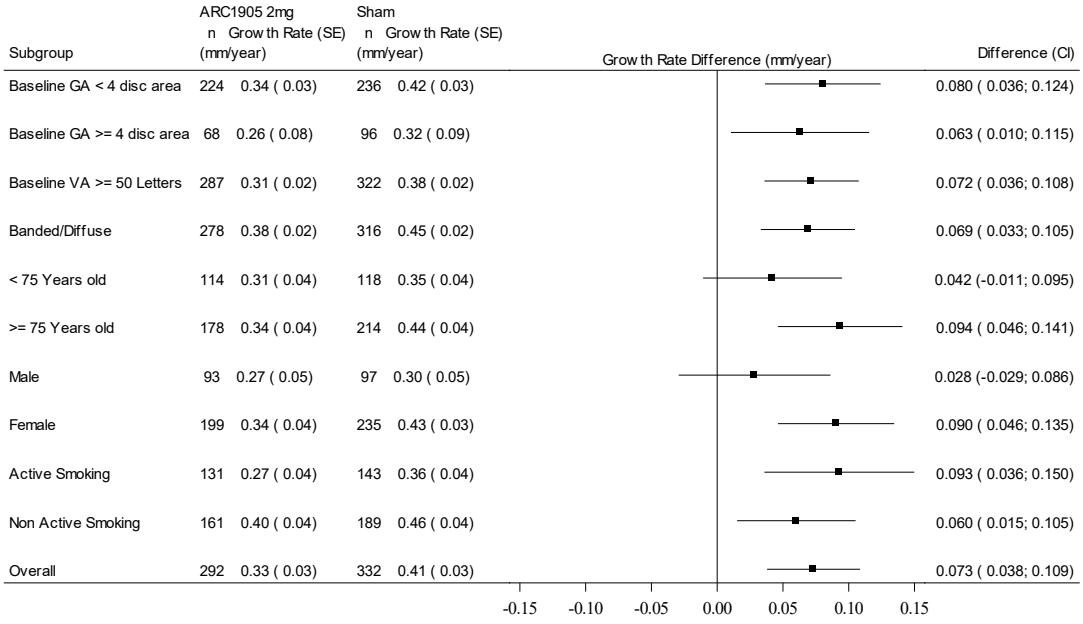
個々の試験データ及び 2 つのピボタル試験データを統合したデータ（統合試験データ）に関する感度分析により，平方根変換データ及び観察データを用いて「ベースラインからの変化」法及び「傾き解析」法の両方法で解析した主要評価項目の頑健性が示された（［2.7.3.3.3.1 主要評価項目］（本体））。

サブグループの評価

図 2.5-4 に示すように，統合した試験データにおいて，アバシンカプタド　ペゴルの効果が，事前に設定した全てのサブグループで一貫していた。

サブグループでの解析と，海外第 2/3 相試験［OPH2003］［2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較　図 2.7.3-10］（本体）及び海外第 3 相試験［ISEE2008］［2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較　図 2.7.3-11］（本体）の全体集団での解析結果に違いは認められなかった。

図 2.5-4　統合サブグループ解析：ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，平方根変換）–（ITT 解析対象集団）



ARC1905: avacincaptad pegol; CI: confidence interval; GA: geographic atrophy; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; VA: visual acuity

Note: Difference in growth rate (least squares mean) between treatment groups calculated as (sham) - (avacincaptad pegol).

Note: For OPH2003 Part 1 patients, VA stratification factors at randomization were not available. Clinical values were used instead.

Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.2

12 カ月時点までに被験眼に脈絡膜血管新生が発現し，治験実施計画書に従って抗 VEGF 薬治療との併用下で治験薬投与（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）を継続した海外第 3 相試験［ISEE2008］の被験者を対象として，事後のサブグループ解析を追加で実施した（ISE［5.3.5.3-1］Listings 16.1.1.1, 16.1.1.2）。［2.7.3 臨床的有効性　表 2.7.3-14］（本体）に示すように，GA 面積の平均成長速度は，海外第 3 相試験［ISEE2008］の全体集団の結果と一貫していると考えられた（［2.7.3 臨床的有効性　表 2.7.3-11］（本体））。

以上，サブグループ解析の結果の一貫性から，GA を伴う萎縮型 AMD 患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの治療効果が一般化できることが支持された。

補足的評価項目

視力

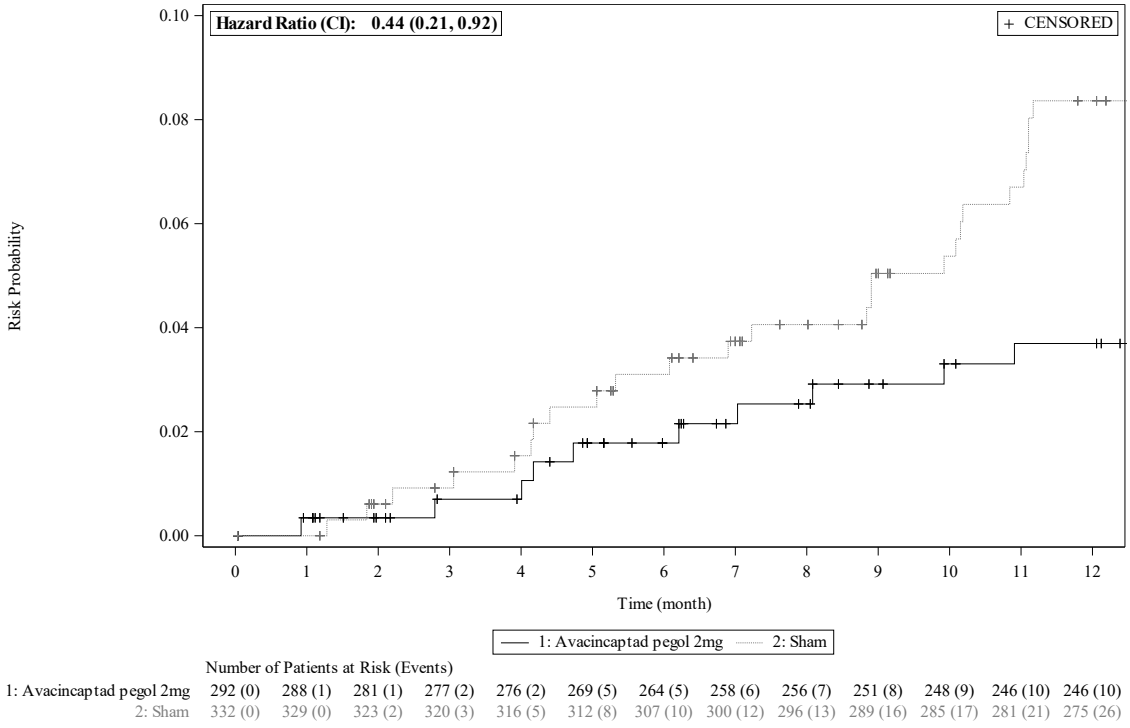
海外第 3 相試験［ISEE2008］及び海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群との比較における最高矯正視力スコア（最小二乗平均値）の差に関して良好な傾向が認められた：海外第 2/3 相試験［OPH2003］では 1.39［95% CI: −1.52, 4.30］，海外第 3 相試験［ISEE2008］では 0.38［95% CI: −1.43, 2.19］（［2.7.3.3.3.2.1 視力］（本体））。低輝

度最高矯正視力では両群間で差は示されなかった。両試験の統合解析データでは，最高矯正視力及び低輝度最高矯正視力で同様の結果が示された（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2）。

2.5.4.1.1.2 補足的評価項目及び［2.7.3.1.1.3 有効性の補足的評価項目］（本体）に詳述するように，被験者の最高矯正視力測定値は自然変動を示すこと，最終的に顕著で永続的な視力の喪失に至る可能性があることから，臨床的に意義のある視力喪失の発現割合を示すカテゴリ解析及びイベント発生までの期間の解析を用いて，被験者の時間経過に伴う視力喪失を更に明確にすることがより適切である。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の無作為化された全てのデータを用いたイベント発生までの時間の統合解析から，図 2.5-5 に示すように，アバシンカプタド ペゴル 2 mg 群の被験者はシャム群と比較して，持続性視力喪失の発現割合が低いことが示された。そのときのリスク減少は 56%であった（ハザード比：0.44，95% CI: 0.21, 0.92）。1 年間のハザード率（又はリスク確率）は，シャム群で 8.4%であったのに対し，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では 3.7%であった。

図 2.5-5　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における累積持続性視力喪失率（ITT 解析対象集団）



CI: confidence interval; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat
Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.6.3, Table 14.2.5.3

同様の傾向は，個々の試験データでからも認められた。互いに独立した海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果は一貫しており，最初の 12 カ月間の投与期間において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群ではシャム群と比較して，持続性視力喪失の発現割合におけるリスクがそれぞれ 44%（ハザード比：0.56，95% CI: 0.15, 2.06）及び 59%（ハザード比：0.41，95% CI: 0.17, 1.00）減少することが示された［2.7.3.3.3.2.1 視力］（本体）。

また，2 回以上の連続した来院時に，最高矯正視力における ETDRS がベースラインから 10 文字以上及び 20 文字以上喪失した場合を持続性視力喪失と定義して行った感度分析にて，統合試験データ及び個々の試験データで一貫した結果が示された［2.7.3.3.3.2.1 視力］（本体）。

統合したピボタル試験全体で，各来院時にベースラインから 15 文字（ETDRS）以上視力喪失したイベント発生をカテゴリ解析した結果，イベントの発生時期は被験者毎にさまざまであったが，ベースラインから 15 文字以上の視力喪失を経験した被験者の割合は，概してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群でシャム群と比較して低く，特に後期の来院時（9 カ月時点以降）で低かった［2.7.3.3.3.2.1 視力］（本体）。

主要な統合解析データにおける GA 面積の成長（ベースラインから 12 カ月時点までの平均）と，視力の悪化（ベースラインから 12 カ月時点までの最高矯正視力の ETDRS 文字数 10 文字以上，15 文字以上又は 20 文字以上の喪失）との関係を［2.7.3.3.3.2.1 視力　図 2.7.3-7］（本体）に示す。12 カ月時点の GA 面積のベースラインからの平均変化（観察データ）は，アバシンカプタド　ペゴル群の視力喪失群に比べ，シャム群の視力喪失群で全体的に大きかった。これらのデータから，解剖学的な GA 面積に基づく主要評価項目と，GA 患者における機能的アウトカムとの関連性が裏付けられた。

PRO の結果の概要を［2.7.3.3.3.2.2 患者報告アウトカム］（本体）に示す。全体として，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，主要解析時点である 12 カ月時点で，アバシンカプタド　ペゴルの月 1 回硝子体内投与群ではシャム群と比較して生活の質は安定的に維持され，シャム群より低下しないことが，NEI-VFQ-25 の個々の項目及び領域の評価から示された。これは重篤な進行性疾患を有する患者にとって意義のある所見であり，治療遵守に有用となる可能性がある。

さらに，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の統合データの補足的なカテゴリ評価において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回硝子体内投与を受けた被験者ではシャム投与を受けた被験者と比較して，視力を必要とする日常活動を行う能力をより長期間維持したことから，自立，社会的機能，及び心理的幸福感を維持する助けとなることが示された［2.7.3.3.3.2.2 患者報告アウトカム　図 2.7.3-8］（本体）。

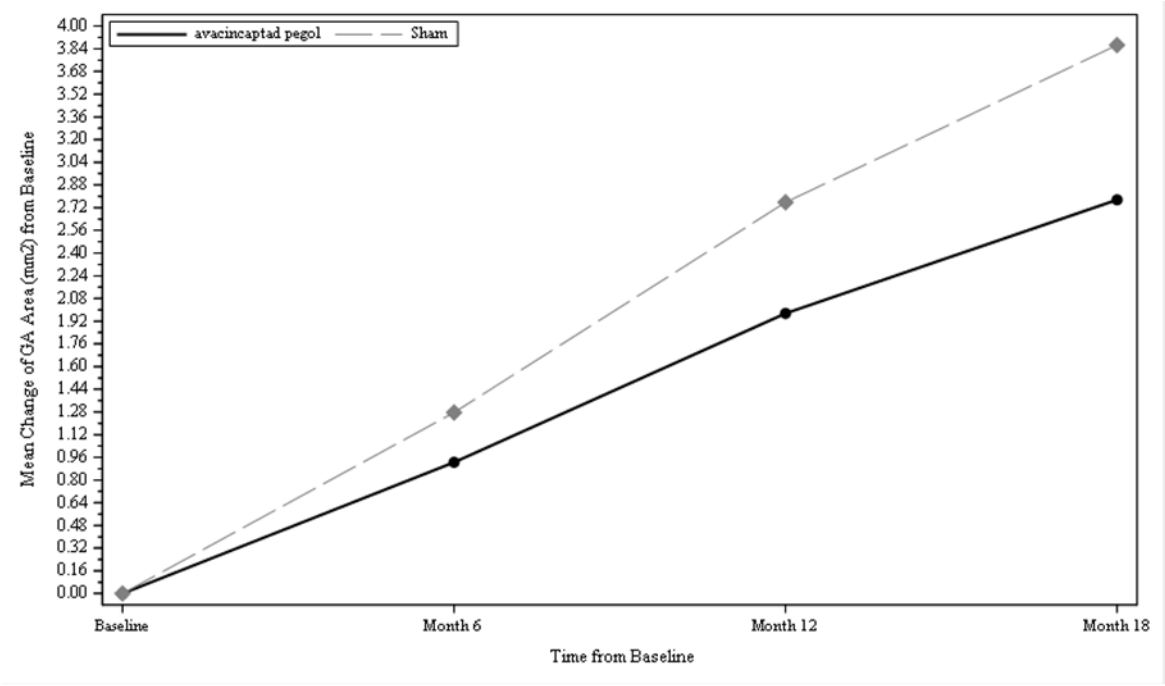
2.5.4.2.2　作用発現及びベネフィットの持続性

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の有効性の主要評価項目を，ベースライン，6 カ月時点及び 12 カ月時点に測定後，更に 18 カ月時点に評価した。GA 面積の成長に対するアバシンカプタド　ペゴルの治療効果は，最初の評価時点（6 カ月時点）で明らかで，持続的であり，18 カ月時点まで

増加し続けた。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群でも，同様に，対応するシャム群と比較して，GA 面積の平均変化が減少した［2.7.3.5.1.1 長期投与時（18 カ月）における GA 面積の平均変化　表 2.7.3-15］（本体）。

治療効果の早期発現及び持続性を図 2.5-6 に示す。これは海外第 2/3 相試験［OPH2003］のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群におけるベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積の平均変化（観察データ）を来院時別にプロットしたものである。

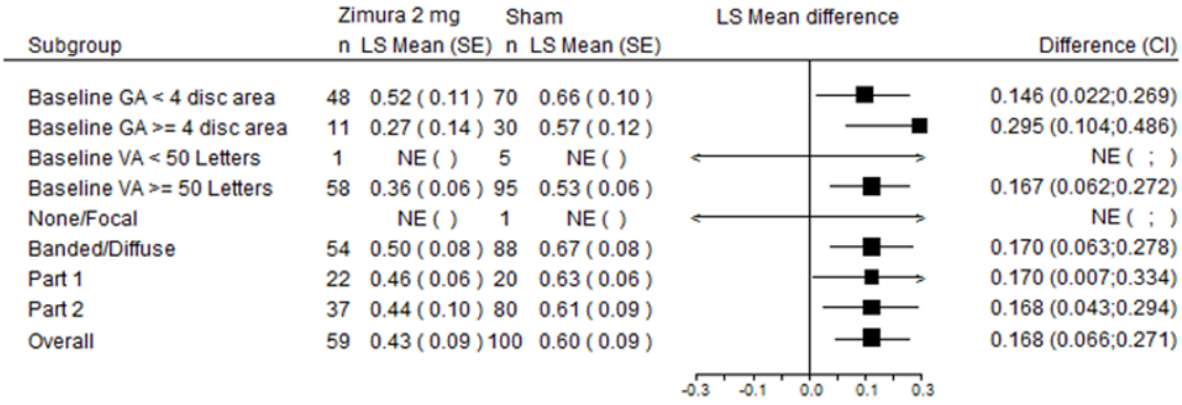
図 2.5-6　海外第 2/3 相試験［OPH2003］–ベースラインからの GA 面積の平均変化（観察値）–アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群* vs シャム群*（ITT 解析対象集団）



GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat
*Combination of Part 1 and Part 2 patients.
Summary of raw change from Baseline utilizing ADIM dataset.
Source: Adhoc Analysis in OPH2003 Study (5.3.5.3-4)

図 2.5-7 に示すように，事前に設定した全てのサブグループにおいても治療効果が 18 カ月時点まで持続した。

図 2.5-7　海外第 2/3 相試験［OPH2003］のサブグループ解析–ベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積の平均変化（MMRM 解析，平方根変換値）–アバシンカプタド　ペゴル 2 mg* vs シャム*（ITT 解析対象集団）



CI: confidence interval; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; NE: not evaluable (model did not converge); SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity; Zimura: avacincaptad pegol

*Combination of Part 1 and Part 2 patients.

Notes: Difference in LS means between treatment groups calculated as (sham) - (avacincaptad pegol). For Part 1 patients, VA stratification factors at randomization were not available. Clinical values were used instead. MMRM is specified in OPH2003 SAP (OPH2003 SAP [5.3.5.1-1] Appendix 16.1.9, Section 7.2).

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 12

2.5.4.2.3　海外第 3 相試験［ISEE2008］の長期（24 カ月）有効性データ

被験者の内訳

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 1 年目に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に割り付けられた 225 例のうち，96 例がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の毎月投与，93 例がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の隔月投与を受けるよう 12 カ月時点の主要解析後に再度無作為化され，2 年目の試験を継続した。当初シャム群に割り付けられた 223 例のうち，203 例が 1 年目の試験終了後も試験にとどまり，2 年目の試験でもシャム投与を継続した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 3）。

合計で，ITT 解析対象集団（無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者）は 447 例，再無作為化解析対象集団は 392 例であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 5）。再無作為化解析対象集団は，ITT 解析対象集団のサブグループであり，12 カ月時点に再度無作為化された被験者及び 12 カ月時点の来院を完了したシャム投与群の被験者で構成された。再無作為化解析対象集団及び ITT 解析対象集団では，ベースラインの人口統計学的特性が各投与群で類似していた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 6）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年目において，ベースラインの人口統計学的特性，疾患歴，前手術／処置，眼疾患の特性及び治療の遵守は，投与群間で均衡がとれており，対象とする GA を伴う萎縮型 AMD 患者集団を代表するものであった。詳細は ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 11.2 に示す。

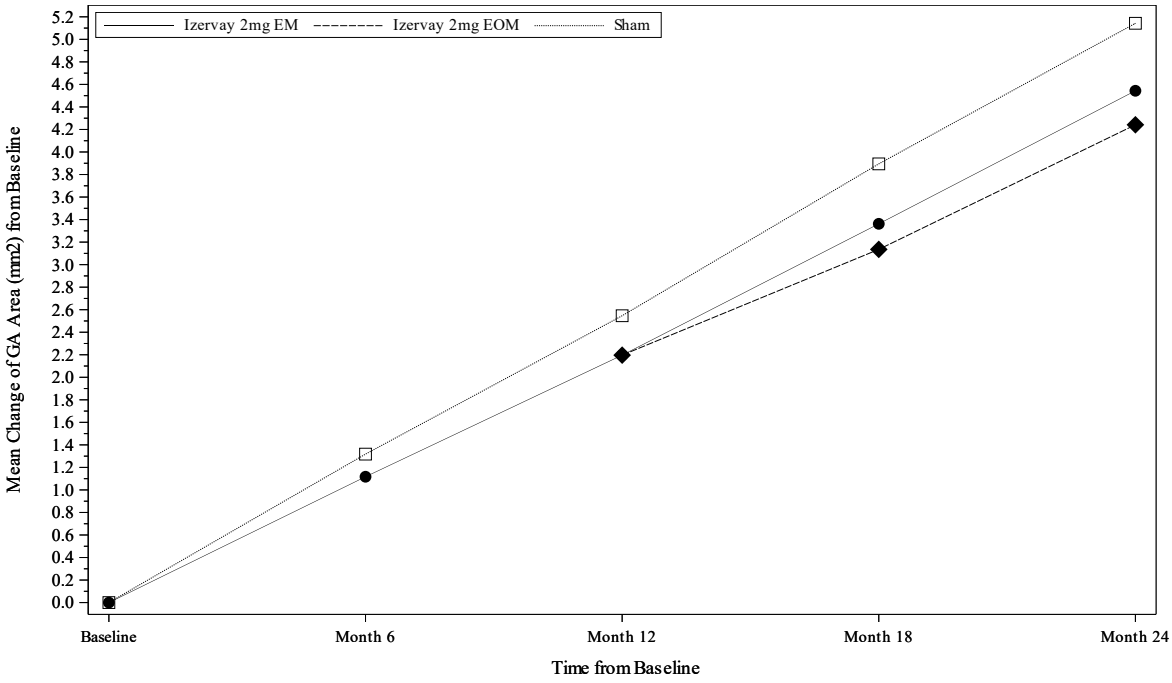
主要評価項目

両ピボタル試験における有効性の主要評価項目はGA面積の成長と関連している（GA成長は機能的視覚に必要な光受容体の進行性の喪失を反映している。光受容体の喪失は，永続的な視覚欠損，疾患進行，及び不可逆的な失明に至る）。海外第3相試験［ISEE2008］（表2.5-5）の主要解析で，眼底自発蛍光法により測定した3時点（ベースライン，6カ月時点，及び12カ月時点［観察データ］）のGA面積に基づいて推定した平均成長速度（傾き）（事前に設定した評価項目）において，アバシンカプタド　ペゴル2 mg群は，対応するシャム群と比較して，ベースラインから12カ月時点までのGA面積の平均成長速度（傾き）（MMRM解析）を統計的に有意に減少（0.376 mm^2/year［95% CI: 0.122, 0.631，P=0.0039］）させた。これはGA面積の成長速度が17.73%相当減少したことを意味する。

24カ月の解析（ISEE2008総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 11.4.1.1.1）では，眼底自発蛍光法により測定した5時点（ベースライン，6カ月時点，12カ月時点，18カ月時点及び24カ月時点［観察データ］）のGA面積に基づいて推定した平均成長速度（傾き）（事前に設定した評価項目）において，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群はシャム群と比較して，24カ月を通じたGA面積の平均成長速度を統計的に有意に減少（0.362 mm^2/year［95% CI: 0.066, 0.657, P=0.0165］）させた。アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群では，シャム群と比較して，GA面積の平均成長速度を0.488 mm^2/year（95% CI: 0.189, 0.788，名目上のP=0.0015）減少させた。これは，GA面積の平均成長速度が18.85%相当減少したことを意味する。階層的検定手順のため，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群について統計的検定は行わなかった。

アバシンカプタド　ペゴル2 mg毎月投与群及び隔月投与群並びにシャム群における観察データによる経時的なGA面積の平均変化を図2.5-8に示す。

図 2.5-8　経時的な GA 面積の平均変化–被験眼（観察値）（ITT 解析対象集団）



EM: every month; EOM: every other month; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; Izervay: avacincaptad pegol

Note: Patients who were receiving avacincaptad pegol (EM) were re-randomized at Month 12 in a 1:1 ratio to receive avacincaptad pegol 2 mg EM from Month 12 through Month 23, or sham at Month 12, Month 14, Month 16, Month 18, Month 20, and Month 22, and avacincaptad pegol 2 mg EOM at Month 13, Month 15, Month17, Month 19, Month 21, and Month 23. Sham patients continued to receive monthly sham procedure through Month 23.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Addendum Post-text Figure 14.2.2.1a

アバシンカプタド　ペゴルの毎月投与，隔月投与，及びシャム投与におけるベースラインから 24 カ月時点までの平均成長速度（MMRM 解析）はそれぞれ 2.23，2.10，及び 2.59 mm^2/year であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 12）。

観察データによるベースラインから 24 カ月時点までの GA 面積の平均変化（MMRM 解析）をシャム群と比較したときの差は，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群で 0.895 mm^2，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群で 1.103 mm^2であり，アバシンカプタド　ペゴルのいずれの投与も有用であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.1.7b）。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，主要評価項目について様々な感度分析を実施した。2 年目の解析について詳細を統計解析計画書に示す（ISEE2008［5.3.5.1-2.1］Appendix 16.1.9，統計解析計画書 v4.0）。統計解析計画書は総括報告書に添付する（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Appendix 16.1.9）。

以上，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群（統計的に有意）及び隔月投与群でシャム群との比較で GA 面積の成長速度が減少することが確認され，感度分析でその治療効果の頑健性が確認された。

サブグループの評価

主要評価項目は，年齢，性別，人種及びその他の様々なベースライン特性を含む広範なサブグループを通じて評価された。また，ベースラインの視力，ベースラインの GA サイズ，眼底自発蛍光パターンなど，眼に関する様々なサブグループが解析された。アバシンカプタド　ペゴルの治療効果は，被験者への投与が毎月投与又は隔月投与レジメンのいずれであったかにかかわらず，事前に定義した全てのサブグループを通じて一貫していた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Figure 3, Figure 4）。この所見は，全体集団の 24 カ月時点までの結果と一致した。

視力

持続性視力喪失の解析では，シャム投与と比較してアバシンカプタド　ペゴル投与の効果を支持する傾向が一貫して認められた［2.7.3.2 個々の試験結果の要約　補遺］。この良好な傾向は，Cox 比例ハザード回帰分析や事後的な 2 年間の曲線下面積の解析を含む様々な手法を通じて維持された。また，この傾向は，持続性視力喪失の定義に用いた最高矯正視力（ETDRS 文字）の閾値にかかわらず認められた［2.7.3.5 付録 Appendix 2　補遺］。

患者報告アウトカム

全体として，24 カ月時点の解析時に NEI-VFQ-25 複合スコアで評価した生活の質の結果から，アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内に毎月投与又は隔月投与しても，シャムと比較して，生活の質を更に低下させることはないと示唆された［2.7.3.2 個々の試験結果の要約　補遺］。これは，この重大な進行性疾患を有する患者にとって意義のある所見であり，治療遵守に有用となる可能性がある。

2.5.4.2.4　有効性の結論

2 つの適切かつよく管理された，無作為化，二重遮蔽，ピボタル試験である海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において主要評価項目が達成された。アバシンカプタド　ペゴルにより，臨床的に意義のある主要評価項目において，大きな改善が認められ，その作用が持続することが証明された。各試験において統計的に検定した各用量（2 及び 4 mg 用量）で，高い有意性が示された。全ての主要評価項目の解析結果は，データ変換（平方根変換値と観察値）及び使用した解析モデルの形式（線形性の仮定ありとなし）に関係なく一貫していた。両試験での主要評価項目に関する，事前に設定した全ての感度分析において，有効性所見の頑健性が確認された。事前に設定した全てのサブグループ解析において，全体集団の解析と一貫した結果が示された。このことは，アバシンカプタド　ペゴルが GA 面積の成長を減少させることに関する内的及び外的妥当性を強く支持する。主要評価項目の臨床的意義は，GA 面積の成長と視力喪失が相関すること，並びに無作為化された全ての被験者から得られた最高矯正視力及び NEI-VFQ-25 データの機能的アウトカムにより更に裏付けられた。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月のデータより，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群及び隔月投与群でシャム群と比較し GA 面積の成長速度が減少することが確認され，感度分析によりその治療効果の頑健性が確認された。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の有効性の結果はピボタル試験の 12 カ月時点の主要解析の結果と一貫しており，アバシンカプタド　ペゴルの治療効果は，投与 6 カ月後から観察され，その後 2 年間持続することが確認された。

2.5.5　安全性の概括評価

本項では，アバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルとして，主として，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としたピボタル試験において，主解析である 12 カ月時点までに得られたデータを用いた安全性の成績を提示する。また，表 2.5-6 に示すコホート 1，コホート 2 及び長期安全性データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析）及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点までに得られたデータを提示する。

表 2.5-6　ISS に含めた臨床試験及び統合解析の一覧

Cohort # /Individual Study	Population	Studies Included	Analysis Groups	Duration of Safety Data	Analysis Type	Data Cut-off Date
Cohort 1	Clinical trials in GA	OPH2001 OPH2003 ISEE2008	Sham Avacincaptad pegol 0.3 mg Avacincaptad pegol 1 mg Avacincaptad pegol 2 mg Avacincaptad pegol 4 mg All avacincaptad pegol combined	12 months	Integrated for ISS By arm and overall	24 August 2022
Cohort 2	Clinical trials in nAMD	OPH2000 OPH2007	Lucentis[a] 0.5 mg + Avacincaptad pegol 0.03 mg Avacincaptad pegol 0.3 mg Avacincaptad pegol 1 mg Avacincaptad pegol 2 mg Avacincaptad pegol 3/1[b] mg Avacincaptad pegol 4 mg All avacincaptad pegol combined	3-6 months	Integrated for ISS By arm and overall	NA
Study	Clinical trial in GA	OPH2003	Sham Avacincaptad pegol 1 mg Avacincaptad pegol 2 mg Avacincaptad pegol 4 mg (2 mg + 2 mg)	18 months	By arm and overall	NA
Study	Clinical trial in GA	ISEE2008	Sham Avacincaptad pegol 2 mg	12 months (Year 1 database lock time for ISEE2008)	Year 1 Overall	24 August 2022
				24 months	Year 2 Overall	NA
Study	Clinical trial in Stargardt disease	OPH2005 (ongoing patients)	Masked	Year 1 database lock time for ISEE2008	Overall	24 August 2022

GA: geographic atrophy; ISS: integrated summary of safety; NA: not applicable; nAMD: neovascular age-related macular degeneration; VEGF: vascular endothelial growth factor

[a]: Lucentis is an anti-VEGF agent.

[b]: Due to a drug stability issue with the 3 mg dose, patients originally assigned to 3 mg have been transitioned to the 1 mg dose under Amendment D.

本項では，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 12 カ月時点までに得られたデータについて記載する。これらのデータを下記に示した補助的安全性データと比較し，類似性や相違点について検討する。

補助的データとして，以下の GA を伴う萎縮型 AMD 患者及びその他の眼疾患（すなわち，滲出型 AMD，特発性ポリープ状脈絡膜血管症及びスターガルト病）の患者を対象として完了した臨床試験及び継続中の臨床試験で得られた安全性データを含めた。

- GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象にアバシンカプタド　ペゴル 0.3 及び 1 mg の用量で評価を行った海外第 1 相試験［OPH2001］において，12 カ月時点までに得られたデータ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］と統合してコホート 1 に含めて統合解析に利用した）
- GA を伴う萎縮型 AMD 以外の眼疾患（すなわち，滲出型 AMD）の患者を対象に，抗 VEGF 薬の硝子体内投与との併用で，アバシンカプタド　ペゴルを 3～6 カ月間投与して評価した海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］で得られたデータ（コホート 2 に含めて統合解析に利用した）
- ピボタル試験である海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，18 カ月時点までに得られた長期データ（18 カ月解析）
- GA を伴う萎縮型 AMD 以外の眼疾患（すなわち，滲出型 AMD 及び特発性ポリープ状脈絡膜血管症）の患者を対象に，抗 VEGF 薬の硝子体内投与との併用で，アバシンカプタド　ペゴルを 3～18 カ月間投与して得られた臨床試験データ
- ピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月時点以降のデータカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までのデータ及びスターガルト病患者を対象とした海外第 2 相試験［OPH2005］（最大 18 カ月時点まで評価）のデータカットオフ時点までに得られたデータ
- ピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点で得られたデータ
  海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点までに得られた安全性データについては，2.5.5.11 海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月間長期安全性データに記述した。

また，2023 年 4 月 21 日に FDA に提出した 4-MSUR（データカットオフ日：2023 年 2 月 24 日）を添付した（4-MSUR［5.3.5.3-3］）。4-MSUR に示した安全性データは，［2.7.4 臨床的安全性］（本体）に示した安全性データと一貫しており，全体として，新たな又は予測できない安全性の所見又は懸念は認められなかった。

臨床開発プログラムにおける治験薬の曝露状況

治療忠実度は，全ての被験者に実際に行った総投与回数を想定総投与回数（試験に登録した被験者数に基づいて算出）で割った値であり，被験者の治療の継続性及び曝露状況（すなわち遵守率）の重要な指標となる。海外第 2/3 相試験［OPH2003］の主解析（12 カ月解析）では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の治療忠実度は 87%であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 29，Table 30）。海外第 3 相試験［ISEE2008］の主解析（12 カ月解析）では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の治療忠実度は 91%であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 18）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の硝子体内投与回数の平均値は，海外第 2/3 相試験

［OPH2003］で 10.4 回，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 10.9 回であり，シャム群の投与回数の平均値はそれぞれ 10.7 回及び 11.3 回であった。

コホート 1（海外第 2/3 相試験［OPH2003］，海外第 3 相試験［ISEE2008］及び海外第 1 相試験［OPH2001］の 12 カ月統合解析）では，治療忠実度はアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群及び 2 mg 群，並びにシャム群で同程度（90.0%～94.4%）であり，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で低かった（81.8%）。ピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］及び海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 2 試験の 12 カ月統合解析では，総投与回数は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群が 3155 回，シャム群が 3692 回であり，投与回数の平均値は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群が 10.8 回，シャム群が 11.1 回であった（［2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況］（本体））。

コホート 2（海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］の 6 カ月時点までの統合データ）では，アバシンカプタド　ペゴルの総投与被験者数は 124 例，総投与期間は 58.3 人年であった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の総投与回数は 599 回であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.1.1.C2）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析では，パート 1 及びパート 2 を合わせたアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の総投与被験者数は 67 例であり，総投与回数は 991 回であった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与した 67 例のうち 45 例（67.2%）で投与回数が 16～18 回であり，8 例（11.9%）で 13～15 回であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 31，Table 32）。

2.5.5.1　有害事象の概要

治験薬，併用薬又はシャムの投与を受けた被験者に治療下で生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，12 カ月時点までに認められた有害事象の概要を表 2.5-7 に示す。試験ごとの有害事象の結果の詳細は，それぞれ OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］に示した。いずれの試験でも大多数の被験者（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群で 70.0%～79.1%）で有害事象が 1 件以上認められた。

表 2.5-7　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において 12 カ月時点までに認められた有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Number of Patients (%)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg (combined) N=67	Sham (combined) N=110	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
TEAEs	50 (74.6%)	77 (70.0%)	178 (79.1%)	157 (70.7%)
Ocular, study eye	35 (52.2%)	38 (34.5%)	110 (48.9%)	83 (37.4%)
Non-ocular	39 (58.2%)	60 (54.5%)	125 (55.6%)	127 (57.2%)
Serious TEAEs	7 (10.4%)	20 (18.2%)	30 (13.3%)	37 (16.7%)
Ocular, study eye	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Non-ocular	7 (10.4%)	20 (18.2%)	29 (12.9%)	35 (15.8%)
TEAE leading to study drug discontinuation	0	1 (0.9%)	6 (2.7%)	2 (0.9%)
Ocular, study eye	0	0	2 (0.9%)	0
Non-ocular	0	1 (0.9%)	4 (1.8%)	2 (0.9%)

TEAE: treatment-emergent adverse event
Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 33, Table 34; ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 19, Table 20

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，アバシンカプタドペゴル 2 mg 群で発現割合が高かった有害事象は，投与方法が硝子体内注射投与であることから想定されたとおり，投与手技に関連性のある事象であった。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月統合解析において，いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の被験眼の有害事象を表 2.5-8 に示す。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で発現割合が高かった（5%以上）被験眼の有害事象は，結膜出血，眼圧上昇，脈絡膜血管新生，結膜充血，点状角膜炎であった。

表 2.5-8　いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の被験眼の有害事象：海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月統合解析（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 基本語	Pooled Pivotal Registration Studies (OPH2003 and ISEE2008)	
	Avacincaptad Pegol 2 mg N=292	Sham N=332
結膜出血	37 (12.7%)	30 (9.0%)
眼圧上昇	25 (8.6%)	3 (0.9%)
脈絡膜血管新生	21 (7.2%)	12 (3.6%)
結膜充血	15 (5.1%)	17 (5.1%)
点状角膜炎	15 (5.1%)	22 (6.6%)
眼痛	11 (3.8%)	9 (2.7%)
硝子体剥離	9 (3.1%)	11 (3.3%)
ドライアイ	8 (2.7%)	10 (3.0%)
視力障害	7 (2.4%)	4 (1.2%)
霧視	7 (2.4%)	4 (1.2%)
硝子体浮遊物	7 (2.4%)	2 (0.6%)
白内障	6 (2.1%)	8 (2.4%)
一過性視力低下	6 (2.1%)	2 (0.6%)
眼瞼炎	6 (2.1%)	1 (0.3%)
眼刺激	5 (1.7%)	9 (2.7%)
結膜浮腫	5 (1.7%)	5 (1.5%)
高眼圧症	5 (1.7%)	0
網膜出血	4 (1.4%)	7 (2.1%)
視力低下	4 (1.4%)	7 (2.1%)
角膜擦過傷	4 (1.4%)	3 (0.9%)
角膜炎	4 (1.4%)	1 (0.3%)
眼そう痒症	3 (1.0%)	2 (0.6%)
一過性失明	3 (1.0%)	0
流涙増加	3 (1.0%)	6 (1.8%)
眼充血	1 (0.3%)	4 (1.2%)

ISS: integrated summary of safety
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.1.1.1.C1

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月統合解析において，いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の眼以外の有害事象を表 2.5-9 に示す。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で発現割合が高かった（5%以上）眼以外の有害事象は，転倒，尿路感染であった。

表 2.5-9　いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の眼以外の有害事象：海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月統合解析（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 基本語	Pooled Pivotal Registration Studies (OPH2003 and ISEE2008)	
	Avacincaptad Pegol 2 mg N=292	Sham N=332
転倒	20 (6.8%)	24 (7.2%)
尿路感染	18 (6.2%)	21 (6.3%)
高血圧	11 (3.8%)	10 (3.0%)
上咽頭炎	10 (3.4%)	10 (3.0%)
COVID-19	9 (3.1%)	9 (2.7%)
心房細動	8 (2.7%)	6 (1.8%)
背部痛	7 (2.4%)	9 (2.7%)
肺炎	7 (2.4%)	3 (0.9%)
頭痛	6 (2.1%)	10 (3.0%)
基底細胞癌	6 (2.1%)	6 (1.8%)
インフルエンザ	6 (2.1%)	3 (0.9%)
末梢性浮腫	6 (2.1%)	0
挫傷	5 (1.7%)	7 (2.1%)
副鼻腔炎	5 (1.7%)	6 (1.8%)
皮膚裂傷	5 (1.7%)	5 (1.5%)
歯感染	5 (1.7%)	3 (0.9%)
関節痛	5 (1.7%)	1 (0.3%)
変形性関節症	5 (1.7%)	2 (0.6%)
膀胱炎	4 (1.4%)	5 (1.5%)
骨粗鬆症	4 (1.4%)	4 (1.2%)
上気道感染	4 (1.4%)	3 (0.9%)
下痢	4 (1.4%)	3 (0.9%)
気管支炎	3 (1.0%)	7 (2.1%)
浮動性めまい	3 (1.0%)	5 (1.5%)
鼻炎	3 (1.0%)	3 (0.9%)
失神	3 (1.0%)	3 (0.9%)
胆石症	3 (1.0%)	2 (0.6%)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 基本語	Pooled Pivotal Registration Studies (OPH2003 and ISEE2008)	
	Avacincaptad Pegol 2 mg N=292	Sham N=332
靭帯捻挫	3 (1.0%)	2 (0.6%)
皮膚擦過傷	3 (1.0%)	2 (0.6%)
坐骨神経痛	3 (1.0%)	2 (0.6%)
うっ血性心不全	3 (1.0%)	1 (0.3%)
蜂巣炎	3 (1.0%)	1 (0.3%)
耳感染	3 (1.0%)	1 (0.3%)
胃腸炎	3 (1.0%)	1 (0.3%)
肺塞栓症	3 (1.0%)	1 (0.3%)
心房粗動	3 (1.0%)	0
冠動脈疾患	2 (0.7%)	4 (1.2%)
帯状疱疹	1 (0.3%)	6 (1.8%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3%)	6 (1.8%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	4 (1.2%)
扁平上皮癌	0	4 (1.2%)
一過性脳虚血発作	0	4 (1.2%)

COVID-19: coronavirus disease 2019; ISS: integrated summary of safety
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.2.1.C1

最もよくみられた被験眼の有害事象及び眼以外の有害事象は，ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］と海外第 3 相試験［ISEE2008］）の間及び 12 カ月統合解析において一貫していた。また，コホート 2 のデータ及び長期安全性データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析）においても同様の安全性プロファイルが認められた（［2.7.4.2.1.2.1 比較的よくみられる眼の有害事象］（本体））。

2.5.5.2　重篤な有害事象

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（申請用量）において，12 カ月時点までの全ての重篤な有害事象（眼の重篤な有害事象＋眼以外の重篤な有害事象）の発現割合は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 10.4%，海外第 3 相試験［ISEE2008］試験で 13.3%，シャム群ではそれぞれ 18.2%及び 16.7%であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 33 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 19）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において 12 カ月時点までに認められた被験眼の重篤な有害事象を表 2.5-10 に示す。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月時点までに被験眼の重篤な有害事象は認められなかった。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，12 カ月時点までに被験眼の重篤な有害事象が 4 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 2 例，シャム群 2 例）で認められた。いずれも投与手技との関連性が否定された。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で認められた脈絡膜血管新生は，治験薬との関連性が否定できないと判定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.3.13.3）。

表 2.5-10 海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において 12 カ月時点までに認められた被験眼の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 基本語	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg (combined) N=67	Sham (combined) N=110	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
被験眼の重篤な有害事象	0	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)
脈絡膜血管新生	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)
視力低下	0	0	0	1 (0.5%)
一過性視力低下	0	0	0	1 (0.5%)

TEAE: treatment-emergent adverse event
Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Section 12.3.3.3.1.2; ISEE2008 (5.3.5.1-2) Section 12.3.3.2.2

ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）で 12 カ月時点までに被験眼で認められた重篤な有害事象の種類は，コホート 1，コホート 2 及び長期安全性データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析）間でおおむね一貫していた。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月時点から 18 カ月時点までの期間に被験眼の重篤な有害事象が 2 例（アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の 1 例で網膜剥離，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で虚血性視神経症）で報告された（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.3.1.3）。

死亡

臨床試験 8 試験において，死亡が 12 例認められた。

このうち，6 例で死亡に至った有害事象が報告された。コホート 1 では，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 4 例（2 mg 群 3 例，4 mg 群 1 例）に死亡に至った有害事象が認められ，内訳は，両側性肺炎（MedDRA 基本語：肺炎），神経原性ショック，二重肺炎（MedDRA 基本語：肺炎）及び交通事故が各 1 例であった（［2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4-24］（本体））。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月時点から 18 カ月時点までの期間にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で脳梗塞が認められ，死亡に至った有害事象として報告された。海外第 2 相試験［OPH2005］では，死亡に至った有害事象として交通事故が 1 例で報告されたが，遮蔽解除前で

あるため，当該被験者がアバシンカプタド　ペゴル投与群又はシャム群であるかを確認できなかった。

加えて，以下の 6 例が死亡したが，治験薬最終投与後 30 日以降に事象が発現したため，治療下で発現した死亡に至った有害事象として報告されなかった。海外第 1 相試験［OPH2000］では，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg とルセンティス併用投与群の 1 例で菌血症が認められ，転帰が死亡であった（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］Section 12.3.1）。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，シャム群の 1 例が 1 年目に遠隔転移を伴う卵巣癌と診断され，転帰が死亡であった。さらに，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，12 カ月時点から 18 カ月時点までの期間に 2 例が死亡した。これらの被験者は，被験者の内訳の表（［2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4-2］（本体））に含める。また，海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，シャム群の 1 例で慢性閉塞性肺疾患及び慢性呼吸不全が報告され，転帰が死亡であった。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，他にアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群の 1 例で 12 カ月時点から 18 カ月時点までの期間に食道静脈瘤破裂（MedDRA 基本語：食道静脈瘤出血）が認められ，転帰が死亡であった。当該被験者は被験者の内訳の表（［2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4-3］（本体））に含め，［2.7.4.2.1.3 死亡］（本体）に反映する。

死亡に至った治療下で発現した有害事象は，いずれも治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）又は投与手技との関連性が否定された。

試験期間中に報告された死亡に至った有害事象は，試験に組み入れられた被験者の年齢及び既往歴から想定されるものであった。

死亡に至った有害事象が認められたアバシンカプタド　ペゴル投与例の叙述は，各試験の総括報告書に添付した。

2.5.5.3　投与中止に至った有害事象

コホート 1 で，投与中止に至った有害事象が認められた被験者は，ほとんどいなかった（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 2.1%，シャム群 0.9%）（［2.7.4.2.1.1 有害事象の概要］（本体））。

2.5.5.4　留意すべき安全性の問題及び注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，臨床開発プログラムで報告されたアバシンカプタド　ペゴルの有害事象を医学的に検証し，選択した。

注目すべき有害事象には，硝子体内注射投与の際に一般的に認められる特定されたリスク及びアバシンカプタド　ペゴルの作用機序に関連性のある可能性がある潜在的リスクを含めた。

また，各事象の発現割合，重篤度及び医学的妥当性を考慮に入れた。注目すべき有害事象について，各試験の総括報告書のデータとその解析，並びに ISS［5.3.5.3-2］のデータに基づき総合的に評価し，［2.7.4.2.1.6.1 注目すべき有害事象］（本体）に示した。

注目すべき有害事象は，ISS で事前に以下のように設定した：

- 眼内炎，眼内炎症，30 mmHg 以上の眼圧上昇，外科的措置を要する眼圧上昇，一過性視力喪失，ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失及び脈絡膜血管新生

また，他に硝子体内注射投与又は補体因子阻害薬使用に際して発現する可能性のある有害事象として，以下についても評価した：

- 裂孔原性網膜剥離／網膜裂孔，硝子体出血，非動脈炎性前部虚血性視神経症，全身性感染症又はウイルス再活性化及び過敏症

アバシンカプタド　ペゴルは，GA の病態生理において C5 を標的としているため，患者の防御機構に重要な上流の補体経路には影響を及ぼさない。また，RNA アプタマーは，化学的に合成された低分子（すなわち，生体由来でない）で，これまでに得られた臨床安全性データにより裏付けられているように，炎症反応のリスクが軽減されている。

眼内炎

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，「眼内炎」の有害事象が認められた被験者はいなかった［2.7.4.2.1.6.1.1 眼内炎］（本体）。

眼内炎症

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，重篤な「眼内炎症」の有害事象（網膜血管炎を含む）が認められた被験者はいなかった。その他の「眼内炎症」の有害事象の発現状況は［2.7.4.2.1.6.1.2 眼内炎症］（本体）に記述する。

30 mmHg 以上の眼圧上昇及び外科的措置を要する眼圧上昇

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 11.3%の被験者で硝子体内注射投与後に 1 回以上の「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた［2.7.4.2.1.6.1.3 30 mmHg 以上の眼圧上昇］（本体）が，投与方法が硝子体内注射投与であることから想定された事象であった。ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）では，治験実施計画書に従って，硝子体内注射投与前及び投与後に眼圧を測定した。眼圧上昇は大半が一過性で，硝子体内注射投与後に起こるものの，翌月に予定された次の来院時には，眼圧の平均値が前回投与の投与前値と同程度までおおむね低下した。12 カ月間の投与期間中に，「30 mmHg 以上の眼圧上昇」がアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群よりも多く報告されたが，これはアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では 2 回続けて硝子体内注射投与（2 mg［0.1 mL］×2 回）するため，眼内に投与する液量が多いことに起因する可能性がある。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 9 例（3.1%），4 mg 群の 2 例（2.4%）が眼圧上昇のため外科的措置（穿刺）を 1 回以上受けた。コホート 1 において，投与 1000 回あたりの「外科的措置（穿刺）を要した眼圧上昇」の発現件数は，アバシンカプタド　ペゴルの用量群間で同程度であった［2.7.4.2.1.6.1.4 外科的措置を要する眼圧上昇］（本体）。

一過性視力喪失

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，被験眼の「一過性視力喪失」の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群，2 mg 群及び 4 mg 群，並びにシャム群の全ての投与群

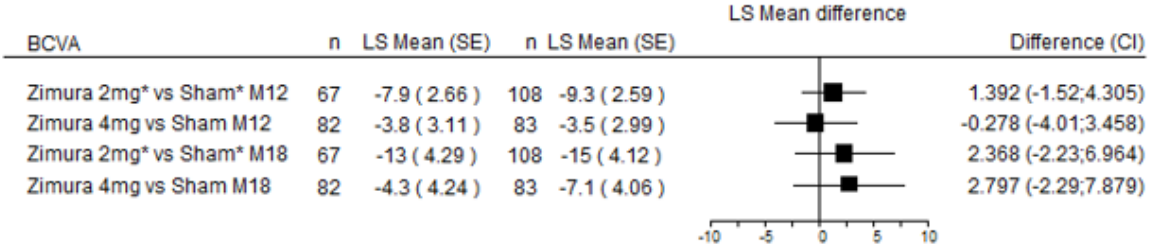
で 2%未満であった（[2.7.4.2.1.6.1.5 一過性視力喪失]（本体））。重篤な「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者はいなかった。「一過性視力喪失」の有害事象は，いずれも治験薬投与日の硝子体内注射投与後に発現し，発現日中に回復した。いずれの事象も投与手技との関連性が否定できないと判定された。

ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」を注目すべき有害事象に設定した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（3.1%）とシャム群（3.3%）で明らかな差は認められなかった［2.7.4.2.1.6.1.6 ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失］（本体）。

また，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析では，シャム群と比較して，アバシンカプタド　ペゴル投与群（2 mg 群及び 4 mg 群）で最高矯正視力の喪失の程度（ETDRS 文字数）が数値的に小さかった（図 2.5-9）。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月解析においても，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に好ましい傾向がみられた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.4.1.2.1）。

図 2.5-9　被験眼の最高矯正視力（ETDRS 文字数）の 12 カ月及び 18 カ月時点におけるベースラインからの平均変化（MMRM 解析）（海外第 2/3 相試験［OPH2003］，ITT 解析対象集団）



BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; M#: Month #; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; Zimura: avacincaptad pegol

Notes: MMRM is specified in the OPH2003 SAP (OPH2003 [5.3.5.1-1] Appendix 16.1.9, Section 7.3). Difference in LS means between treatment groups calculated as (avacincaptad pegol) minus (sham).

*Combination of Part 1 and Part 2 patients.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 4

脈絡膜血管新生

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，治験実施計画書で設定したとおり，GA を伴う萎縮型 AMD 患者において被験眼に脈絡膜血管新生が認められた場合，当該被験者の試験を中止した。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，被験眼に脈絡膜血管新生の発現が疑われた場合，治験担当医師は，眼底撮影，蛍光眼底血管造影及び光干渉断層撮影を用いた画像検査による精密検査を行うとともに，遮蔽化された独立画像評価機関（Duke Reading Center）に報告し，独立画像評価機関は報告から 1 時間以内に評価を行った。独立画像評価機関により脈絡膜血管新生の診断が確認さ

れた場合，当該被験者は治験薬の投与を継続し，並行して被験眼にルセンティス又はアイリーア（いずれも抗 VEGF 薬）による治療を添付文書に従い行った。なお，治験担当医師の判断にかかわらず，12 カ月時点の画像データは，全ての被験者で遮蔽下において独立画像評価機関が脈絡膜血管新生の評価を行った。

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，被験眼の「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現割合は，シャム群で 3.6%，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 7.2%であった（[2.7.4 臨床的安全性表 2.7.4-35]（本体））。なお，「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現割合の解析では，AMD のタイプ（滲出型／非滲出型）又は被験眼における発現部位（黄斑／黄斑以外）にかかわらず，全ての血管新生を「脈絡膜血管新生」の有害事象と定義した［Kaiser et al, 2022］。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月解析の結果，「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者では，概して，「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現前後で被験眼の有害事象の発現割合が増加することはなく，また，「脈絡膜血管新生」の有害事象が発現して，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を継続した被験者で，新たな安全性の懸念が特定されることはなかった。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者において，シャム群と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現割合が高かったことから，脈絡膜血管新生を重要な特定されたリスクとしてアバシンカプタド　ペゴルの医薬品リスク管理計画に記載し，モニタリング及びリスク最小化のための医薬品安全性監視活動計画を策定した。

裂孔原性網膜剥離／網膜裂孔

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，3 例で網膜裂孔（MedDRA 基本語）が報告された。2 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及び 4 mg 群各 1 例）では被験眼で認められ，1 例では僚眼で認められた。重篤な事象は報告されなかった。また，いずれの事象も治験薬又は投与手技との関連性はなかった。2 例では処置が行われ，回復した。投与中止に至った「網膜裂孔」の有害事象はなかった。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，1 例（アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群）で 13 カ月時点の治験薬投与前検査で被験眼に一過性の網膜裂孔を伴う一過性の裂孔原性網膜剥離が認められた。当該事象の重症度は軽度で，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。当該事象に対し処置が行われ，回復した。治験担当医師は，当該被験者の試験を中止した［2.7.4.2.1.6.2.1 裂孔原性網膜剥離／網膜裂孔］（本体）。

硝子体出血

コホート 1 の 12 カ月統合解析において，被験眼の硝子体出血（MedDRA 基本語）が 2 例で報告された。重篤な「硝子体出血」の有害事象は報告されなかった。また，いずれの事象も治験薬との関連性が否定された。いずれの事象も無処置で回復し，当該被験者の試験は継続された［2.7.4.2.1.6.2.2 硝子体出血］（本体）。

非動脈炎性前部虚血性視神経症

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析において，重篤な「非動脈炎性前部虚血性視神経症」がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で報告されたが，当該事象は治験薬又は投与手技との関連性が否定された（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.3.1.3）。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，「非動脈炎性前部虚血性視神経症」の有害事象は報告されなかった。

全身性感染症

シャムを対照とした臨床試験の結果（コホート 1 の 12 カ月統合解析データ及び海外第 2/3 相試験［OPH2003］の長期データ）において，MedDRA 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群とシャム群で同程度であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.1.C1，Table 14.3.3.2.1.C1 及び OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.3.3.1.A）。データから，アバシンカプタド　ペゴル投与による感染症又はウイルス再活性化のリスク増加は認められなかった。

薬物過敏症及び眼刺激

シャムを対照とした臨床試験の結果（コホート 1 の 12 カ月統合解析データ及び海外第 2/3 相試験［OPH2003］の長期データ）において，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）と関連性がある眼又は眼以外の「過敏症」の有害事象は認められなかった。認められた眼の「過敏症」の有害事象はいずれも重篤でなく，大半の事象が投与手技又は投与前の処置に関連性のある事象であった。また，発疹（MedDRA 基本語），そう痒症（MedDRA 基本語）及び蕁麻疹（MedDRA 基本語）等のその他の過敏症に関連した有害事象の発現割合，並びに薬物過敏症（MedDRA 基本語）及び眼刺激（MedDRA 基本語）の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群とシャム群で同程度であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.1.C1，Table 14.3.3.2.1.C1 及び OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.3.3.1.A）。データから，アバシンカプタド　ペゴル投与による薬物過敏症又は眼刺激のリスク増加は認められなかった。

2.5.5.5　臨床検査値

ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）では，血液学的検査又は血液生化学的検査において，いずれの用量でもアバシンカプタド　ペゴル投与群では臨床的に意義のある変化は認められなかった［2.7.4.3 臨床検査値の評価］（本体）。

2.5.5.6　バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）では，バイタルサイン，心電図所見，心電図パラメータの変動及び眼科検査において，いずれの用量でもアバシンカプタド　ペゴル投与群では臨床的に意義のある変化は認められなかった［2.7.4.4 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］（本体）。

2.5.5.7　サブグループ解析

アバシンカプタド　ペゴルのピボタル試験では，目標適応症に一般化できるよう多様な患者を組み入れた［Wong et al, 2014］。シャム群とアバシンカプタド　ペゴル全投与群の有害事象の発現割合データを用いて，有害事象及びよくみられる有害事象について人口統計学的特性のサブグループ別に検討した。一部のサブグループは，アバシンカプタド　ペゴル治療による有害事象の発現傾向を感度よく反映していた。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群の大半の被験者が 65 歳以上であった［2.7.4.1.3.1 ベースライン時の人口統計学的特性］（本体）。65 歳未満の被験者は少数であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群のいずれも 30 例未満であった［2.7.4.5.1.1 年齢］（本体）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，年齢別の有害事象の発現割合は 74.2%～82.8%で，全ての年齢層で同程度であった。シャム群では，有害事象の発現割合は年齢が高いほど高く，65 歳未満で 57.7%，85 歳以上で 75.3%であった。これは高齢であるほど合併症を有する割合が高いことに起因する可能性がある。65 歳以上では，重篤な有害事象の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群と比較してシャム群で高かった。臨床試験において，アバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルに年齢による意義のある差は認められなかった。

全体として，コホート 1 に登録された被験者の 2/3 超が女性であり，男性は 1/3 未満であった［2.7.4.1.3.1 ベースライン時の人口統計学的特性］（本体）。有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では女性で 75.9%，男性で 87.1%，シャム群ではそれぞれ 67.2%及び 75.3%であり，いずれの投与群でも女性と比較して男性で高かった［2.7.4.5.1.2 性別］（本体）。女性及び男性のいずれにおいても，発現割合が高かった有害事象は，全被験者で発現割合が高かった有害事象と一致していた。想定されたとおり，眼の有害事象の大半は投与手技と関連性があり，投与手技と関連がある眼の有害事象の発現割合は女性と男性で同程度であった。

2.5.5.8　薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施していない。

海外第 1 相試験［OPH2000］，海外第 2 相試験［OPH2002］及び海外第 2 相試験［OPH2007］で，アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬硝子体内投与療法を併用投与した。また，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，脈絡膜血管新生が認められた場合，当該被験者は抗 VEGF 薬の硝子体内投与と併用して治験薬の投与を継続することとした。［2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生］（本体）に記載するとおり，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月解析データにおいて，「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者では，「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現前後で被験眼の有害事象の発現割合は増加しなかった。また，脈絡膜血管新生が発現して，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を継続した被験者で，新たな安全性の懸念は特定されなかった。

2.5.5.9　長期安全性

治療（治験薬又は投与手技）との関連性が否定できない有害事象の発現状況について，海外第2/3相試験［OPH2003］の18カ月解析で得られた長期安全性データをピボタル試験（海外第2/3相試験［OPH2003］及び海外第3相試験［ISEE2008］）の12カ月解析データと比較した結果，新たな安全性のシグナルは特定されなかった［2.7.4.2.1.2.2 治験薬又は投与手技との関連性が否定できない眼の有害事象］（本体）。ピボタル試験（海外第2/3相試験［OPH2003］及び海外第3相試験［ISEE2008］）の主解析（12カ月解析）の結果に基づいて確立したアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルは，利用可能な遮蔽解除された18カ月時点までの長期データと一貫していた（OPH2003総括報告書［5.3.5.1-1］Table 38，Table 40，Table 46）。

2.5.5.10 補足試験

GAを伴う萎縮型AMD以外の網膜疾患を対象とした臨床試験及びコホートで観察されたアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルは，ピボタル試験である海外第2/3相試験［OPH2003］及び海外第3相試験［ISEE2008］で観察された安全性プロファイルと一貫していた。アバシンカプタド　ペゴルを4 mgまでの用量で月1回投与したときの忍容性は良好であり，試験期間中に新たな安全性のシグナルは特定されなかった。安全性の結果の詳細は［2.7.4.7 安全性の結果の要約］（本体）を参照のこと。

2.5.5.11 海外第3相試験［ISEE2008］の24カ月間長期安全性データ

本項では，ピボタル試験である海外第3相試験［ISEE2008］の24カ月間長期安全性データについて要約する。24カ月間の累積及び2年目（13カ月時点から24カ月時点までの期間）の被験眼及び眼以外の有害事象の発現状況について重点的に安全性評価する。

海外第3相試験［ISEE2008］の2年間の安全性評価は，安全性解析対象集団及び再無作為化解析対象集団を対象として24カ月時点に実施した（24カ月解析）。なお，本項を除く2.5.5 安全性の概括評価では，海外第3相試験［ISEE2008］の安全性解析対象集団の投与群名の表記を「アバシンカプタド　ペゴル2 mg群」及び「シャム群」としているが，本項（24カ月間長期安全性データ）ではそれぞれ「アバシンカプタド　ペゴル2 mg群（全体）」及び「シャム群（全体）」と表記する。各被験者において，Day 1（治験薬の初回投与予定日）の治験薬初回投与から最終投与30日後又は最終フォローアップ来院時のいずれか遅い時点までに得られたデータを評価に含めた。2年目に得られたデータの安全性解析も実施した。

全体として，24カ月解析で得られたアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルは，12カ月時点までに得られたデータ（12カ月解析）に基づいて確立された安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性のシグナルは特定されず，アバシンカプタド　ペゴルは長期療法として許容可能な安全性プロファイルを有することが確認された。

2.5.5.11.1 治験薬の曝露状況

投与レジメンの違いから想定されるように，2 年目の試験終了時点での曝露状況は，アバシンカプタド　ペゴルの毎月投与群と隔月投与群で異なっており，24 カ月間の平均投与回数（SD）はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 22.52（2.95）回，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 16.98（1.86）回であった。また，治療忠実度は投与レジメンにかかわらず類似しており，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 0.938，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 0.943 であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.1）。

2.5.5.11.2 有害事象の概要

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，24 カ月時点までに発現した全ての有害事象の概要を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 19 に示す。

眼の有害事象

眼の有害事象の概要を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 20 に添付した。

被験眼の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 64.0%，シャム群（全体）で 48.2%であり，投与手技と関連性のある被験眼の有害事象の発現割合は，それぞれ 36.9%及び 21.2%であった。投与レジメンごとの被験眼の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 69.8%，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 64.5%であり，同程度であった。

24 カ月間の全試験期間において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で発現割合が高かった被験眼の有害事象は，結膜出血，脈絡膜血管新生，眼圧上昇，点状角膜炎，眼痛であった（表 2.5-11）。これらの事象の多くは，硝子体内投与手技又は投与前の処置に起因すると考えられた。

表 2.5-11 いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の被験眼の有害事象（器官別大分類・基本語別）：24 カ月解析（海外第 3 相試験［ISEE2008］）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類** **基本語**	**Safety Analysis Set**	
	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	**Sham N=222**
1 事象以上の被験眼の有害事象が認められた被験者数	144 (64.0)	107 (48.2)
眼障害	135 (60.0)	103 (46.4)
結膜出血	38 (16.9)	20 (9.0)
脈絡膜血管新生	26 (11.6)	20 (9.0)
点状角膜炎	20 (8.9)	16 (7.2)
結膜充血	14 (6.2)	15 (6.8)
白内障	14 (6.2)	14 (6.3)
ドライアイ	11 (4.9)	14 (6.3)
眼痛	15 (6.7)	8 (3.6)
硝子体剥離	12 (5.3)	8 (3.6)
網膜出血	9 (4.0)	7 (3.2)
眼刺激	6 (2.7)	9 (4.1)
視力低下	6 (2.7)	7 (3.2)
視力障害	9 (4.0)	3 (1.4)
霧視	8 (3.6)	2 (0.9)
硝子体浮遊物	8 (3.6)	1 (0.5)
眼瞼炎	7 (3.1)	1 (0.5)
流涙増加	2 (0.9)	6 (2.7)
高眼圧症	8 (3.6)	0
後嚢部混濁	3 (1.3)	5 (2.3)
一過性視力低下	6 (2.7)	1 (0.5)
一過性失明	5 (2.2)	0
臨床検査	30 (13.3)	2 (0.9)
眼圧上昇	30 (13.3)	2 (0.9)

CNV: choroidal neovascularization; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are adverse events occurring after the first injection on Day 1 up to 30 days after the last dose of study drug. However, all occurrences of CNV are collected as TEAEs, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study drug.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.3.6.1a

眼以外の有害事象

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月解析において，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の眼以外の有害事象を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.2.3.1 に示した。

24 カ月間の全試験期間において発現割合が高かった眼以外の有害事象は，COVID-19 感染（MedDRA 基本語：COVID-19），転倒及び尿路感染であった。これらの事象は，試験対象集団である高齢層において予測できる有害事象であり，また，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.5.5.11.3 眼の重篤な有害事象

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，24 カ月時点までに認められた被験眼の重篤な有害事象を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.2.2 に示す。

24 カ月間の全試験期間において，被験眼の重篤な有害事象は合計 6 例（1.3%）（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群［全体］4 例［1.8%］，シャム群［全体］2 例［0.9%］）に認められた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の 4 例のうち 2 例は，2 年目の毎月投与期間中に被験眼に重篤な有害事象が発現した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.2.2）。2 年目の隔月投与期間中に被験眼の重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.2.2）。概して，被験眼の重篤な有害事象の種類及び発現割合は，12 カ月時点までに観察された結果と一致していた。

2.5.5.11.4 死亡

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，1 年目に死亡した 3 例に加えて 2 年目で 13 例の死亡がみられ，24 カ月間の全試験期間に合わせて 16 例が死亡した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 5 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 3）。さらに，24 カ月までの最終来院時以降に，重篤な有害事象のフォローアップ調査を介して 2 例の死亡が報告された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Appendix 16.2.7.4）。死亡に至った有害事象が 9 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群［全体］4 例，シャム群［全体］5 例）で報告されたが，いずれの事象も治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）又は投与手技との関連性は否定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.1）。

2.5.5.11.5 投与中止に至った有害事象

24 カ月間の全試験期間において，20 例（4.5%）で投与中止に至った有害事象が認められた：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）11 例（4.9%），シャム群（全体）9 例（4.1%）。投与レジメン別の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群（3.1%［3 例］）とアバシ

ンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（2.2%［2 例］）で同程度であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 26）。

投与中止に至った有害事象（眼の有害事象及び眼以外の有害事象）は，いずれも治験薬との関連性が否定された。

2.5.5.11.6 留意すべき安全性の問題及び注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，以下に設定した：

眼内炎，眼内炎症，30 mmHg 以上の眼圧上昇，外科的措置を要する眼圧上昇，一過性視力喪失，ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失及び脈絡膜血管新生［2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析　補遺］。

また，他に硝子体内注射投与又は補体因子阻害薬使用に際して発現する可能性のある有害事象として，以下についても評価した：

裂孔原性網膜剥離／網膜裂孔，硝子体出血，非動脈炎性前部虚血性視神経症，全身性感染症又はウイルス再活性化及び過敏症［2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析　補遺］。

海外第 3 相試験［ISEE2008］を通じて得られた特定された安全性の懸念に関連する更新情報を以下に要約する。

眼内炎

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群の 1 例で 2 年目に被験眼に培養陽性眼内炎が認められ，眼の重篤な有害事象として報告された。当該事象は投与手技と関連性があると判定された［2.7.4.2.1.6.1.1 眼内炎　補遺］。

眼内炎症

重篤な「眼内炎症」の有害事象は報告されなかった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群の 1 例で 2 年目に被験眼に「眼内炎症」の有害事象（僅かな硝子体細胞浸潤）が認められた。当該事象は消失し，被験者は完全に回復して治験薬の投与を継続した［2.7.4.2.1.6.1.2 眼内炎症　補遺］。

30 mmHg 以上の眼圧上昇及び外科的措置を要する眼圧上昇

全体として，32 例（7.2%）で被験眼に眼圧上昇（MedDRA 基本語）が認められた：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）30 例（13.3%），シャム群（全体）2 例（0.9%）。投与レジメン別の発現割合はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群（14 例［14.6%］）とアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（11 例［11.8%］）で同程度であった。治験薬との関連性があると判定された眼圧上昇（MedDRA 基本語）は認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.3）。

被験眼の「30 mmHg 以上の眼圧上昇」を注目すべき有害事象としたが，24 カ月間の試験期間中にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）では 28 例，シャム群（全体）では 4 例に認められた。大半の事象（32 例中 27 例［84.4%］）が硝子体内注射投与後に発現し，一過性で，発現日

中に回復した。眼圧上昇の発現はシャム群（全体）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で多かったが，シャム投与では硝子体内に溶液を注入しない一方，アバシンカプタド ペゴル 2 mg 投与では 1 回 0.1 mL の硝子体内注射投与をすることから，この発現割合の差は想定されたものであった。

24 カ月間の試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）において「35 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められ，投与日中に穿刺が行われた被験者は 10 例（4.4%）であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 27）。

一過性視力喪失

24 カ月間の全試験期間において，合計 7 例（1.6%）で一過性視力低下（MedDRA 基本語）が認められ，5 例（1.1%）で一過性失明（MedDRA 基本語）が認められた。これらの被験者は，一過性視力低下（MedDRA 基本語）が認められた 1 例を除き，いずれもアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の被験者であった。投与レジメン別の一過性視力低下（MedDRA 基本語）の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（1.1%）と比較してアバシンカプタド ペゴル 2 mg 毎月投与群（5.2%）でやや高かった。一過性失明（MedDRA 基本語）の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 2.1%，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 2.2%であり，同程度であった。重篤な有害事象は，シャム群（全体）の 1 例で 1 年目に認められた一過性視力低下（MedDRA 基本語）のみであった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.4）。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）では重篤な「一過性視力喪失」の有害事象は報告されなかった。

ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失

再無作為化解析対象集団において，被験眼で「ベースラインから最高矯正視力 30 文字以上の喪失」が認められた被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 13.5%，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 8.6%，シャム群で 11.8%であり，投与群間で同程度であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.5）。

脈絡膜血管新生

24 カ月間の全試験期間において，被験眼の「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 26 例（11.6%），シャム群（全体）で 20 例（9.0%）であった。

再無作為化解析対象集団において，2 年目に「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 7.3%，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 4.3%，シャム群で 5.4%であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.6）。

裂孔原性網膜剥離／網膜裂孔

24 カ月間の全試験期間において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の 1 例で被験眼に網膜裂孔（MedDRA 基本語）が認められた。当該事象は，治験薬（アバシンカプタド　ペゴ

ル）及び投与手技のいずれとも関連性がないと判定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.5.1）。

硝子体出血

24 カ月間の全試験期間において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の 1 例で硝子体出血（MedDRA 基本語）の有害事象が認められた。当該事象は，投与手技との関連性はあるが，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル）との関連性はないと判定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.5.2）。

非動脈炎性前部虚血性視神経症

24 カ月間の全試験期間において，「非動脈炎性前部虚血性視神経症」の有害事象は報告されなかった。

全身性感染症

全身性感染症のリスクの顕著な増加は認められなかった［2.7.4.2.1.6.3.1 全身性感染症　補遺］。海外第 3 相試験［ISEE2008］で得られた長期間（24 カ月間）の安全性データにおいて，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内注射投与による治療が全身性感染症又はウイルス再活性化のリスク増加に至らなかったことから，アバシンカプタド　ペゴルの長期安全性プロファイルが裏付けられた。

過敏症

治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）と関連性がある眼又は眼以外の「過敏症」の有害事象は認められなかった。

その他の安全性の問題については，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.6 に示した。

2.5.5.11.7 臨床検査値

全体として，血液学的検査又は血液生化学的検査において，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。また，顕著な臨床検査値異常はほとんど認められなかった。いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定され，治験薬投与の中止にも至らなかった［2.7.4.3 臨床検査値の評価　補遺］。

2.5.5.11.8 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，心電図所見，心電図パラメータの変動及び眼科検査において，いずれの用量及びレジメンでもアバシンカプタド　ペゴル投与群では臨床的に意義のある変化は認められなかった（［2.7.4.4 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　補遺］及び［2.7.4.4 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］（本体））。

2.5.5.11.9 サブグループ解析

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年目解析では，内因性要因又は外因性要因を検討因子とした有害事象のサブグループ解析は実施しなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 9.7.1.2）。

2.5.5.11.10　　薬物相互作用

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年目に得られたデータは，1 年目に「脈絡膜血管新生」が発現した被験者で得られたデータと類似しており，「脈絡膜血管新生」が発現し，発現後は抗 VEGF 薬硝子体内投与療法による治療下でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を継続した被験者において，新たな安全性の懸念は特定されなかった［2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生　補遺］。

2.5.5.12 妊娠及び授乳時の使用

妊娠時の使用

妊娠した女性を対象としたアバシンカプタド　ペゴルの適切かつよく管理された臨床試験は実施していない。妊娠ラット及びウサギの器官形成期にアバシンカプタド　ペゴルを静脈内投与した結果，曝露量（C_{max} に基づく）はヒトでの推奨用量である 2 mg を月 1 回硝子体内投与したときの曝露量のそれぞれ 76 倍及び 120 倍であったが，胎児毒性及び妊娠維持を含めた妊娠動物に対する毒性は認められなかった［2.6.6.6.2 生殖発生毒性試験］。

受胎能及び初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については，硝子体内投与時の全身曝露は極めて低いこと，実施した毒性試験の結果から生殖能に影響を及ぼす可能性は低く，出生児に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること，さらに妊娠可能な女性に投与される可能性が低いことから実施しなかった［2.4 非臨床試験の概括評価］。

なお，C5 阻害作用が妊娠維持及び分娩に対して影響を及ぼすという報告は見つかっていない。また，アバシンカプタド　ペゴルと類似の C5 阻害作用を有する抗 C5 モノクローナル抗体であるクロバリマブ（ピアスカイ®）においても妊娠維持及び分娩に対する影響は認められていない。

授乳時の使用

アバシンカプタド　ペゴルがヒトにおいて乳汁中に認められるか否か，母乳を飲んだ乳児への影響又は母乳生成への影響について，臨床試験又は文献から得られる情報はない。ヒトにおいては，多くの薬剤が乳汁へ移行し，母乳を飲んだ乳児に吸収され，乳児において有害反応が発現する可能性がある。ただし，現時点で C5 阻害作用が授乳を介して新生児に影響を及ぼすという報告は見つかっていない。また，アバシンカプタド　ペゴルと類似の C5 阻害作用を有する抗 C5

モノクローナル抗体であるクロバリマブにおいても授乳を介して新生児に対する影響は認められていない。

2.5.5.13 過量投与

臨床試験において検討を行ったアバシンカプタド　ペゴルの最高用量は 4 mg であり，2 mg を続けて 2 回硝子体内注射投与（1 回の投与液量は 0.1 mL，総投与液量 0.2 mL）した。推奨する投与液量（0.1 mL）を超えて投与する場合，眼圧が上昇する可能性がある。このため，特に過量投与した場合は，眼圧をモニタリングし，治療担当医が必要と判断した際には適切な治療を開始すべきである。この内容は添付文書に記載される。

2.5.5.14 自動車運転及び機械操作に対する影響

アバシンカプタド　ペゴルの自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する臨床試験は実施していない（[2.7.4.5.8 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]（本体））。硝子体内注射投与及び関連する眼科検査後に一時的な視覚障害が生じる可能性があるため，アバシンカプタド　ペゴル投与は自動車運転及び機械操作に軽微な影響を及ぼし得る。アバシンカプタド　ペゴル投与後は十分に視覚機能が回復するまで自動車運転及び機械操作を控えることが推奨される。この内容は添付文書に記載される。

2.5.5.15 市販後調査

アバシンカプタド　ペゴルは，米国で 2023 年 8 月 4 日に GA を伴う AMD に対する治療薬として承認された。市販後のアバシンカプタド　ペゴルの使用状況は，2023 年 8 月 4 日から 2024 年 11 月 3 日の調査期間のデータを定期的有害事象報告に掲載した（PADER 04 Aug 2023 through 03 Nov 2023［5.3.6-1］，04 Nov 2023 through 03 Feb 2024［5.3.6-2］，04 Feb 2024 through 03 May 2024［5.3.6-3］，04 May 2024 through 03 Aug 2024［5.3.6-4］，04 Aug 2024 through 03 Nov 2024［5.3.6-5］）。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

GA は萎縮型 AMD の患者に認められる所見であり，進行性及び不可逆性の網膜組織（光受容体，網膜色素上皮，及び脈絡膜毛細血管板）の喪失を引き起こし，最終的に視覚機能の永続的な喪失及び失明に至る［Lindner et al, 2019; Lindblad et al, 2009; Bonilha, 2008; Sunness et al, 1999］。萎縮性病変は最初に周中心窩領域に生じ，中心窩は保存される（「中心窩回避」）傾向があるが，そ

の後これらの病変は経時的に拡大して融合し，中心窩に及ぶ［Fleckenstein et al, 2018］。また，GA は疾患の進行に伴い，生活の質及び自立性に重大な影響を及ぼす［Mitchell et al, 2018; Sivaprasad et al, 2019; Boyer et al, 2017; Lindblad et al, 2009］。

GA を伴う萎縮型 AMD の病態や症状の詳細は 2.5.1.2.1 地図状萎縮を伴う萎縮型加齢黄斑変性に示した。

2.5.6.1.2　現行の治療及びアンメット・メディカルニーズ

日本において，萎縮型 AMD の眼底病変に対する治療方法は確立されておらず［Tsujikawa et al, 2022; 髙橋他，2012］，萎縮型 AMD と診断された場合，患者は経過観察，ライフスタイルと食生活の改善，AREDS に基づくサプリメント摂取が推奨されている［Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001］。高齢者人口の増加とともに将来的に視覚障害に関する社会的負担が増加すると予想されていることからも，萎縮型 AMD の進行抑制や疾患管理に寄与する治療薬が臨床現場に提供されることが喫緊のアンメット・メディカルニーズとして切望されている［Tsujikawa et al, 2022］。

現行の治療及びアンメット・メディカルニーズの詳細は 2.5.1.2.2 現行の治療選択肢及びアンメット・メディカルニーズに示した。

2.5.6.2　ベネフィット

2 つの無作為化，二重遮蔽，シャム対照ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）において，GA を伴う萎縮型 AMD 患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの有効性及び安全性が示された。両試験で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 1 年間毎月投与した際に GA 面積の成長の大幅な減少が認められたことにより，アバシンカプタド　ペゴルのシャムに対する頑健な統計的優越性が示された。

両試験の主要評価項目の結果は，中間事象を扱う方法を変えても一貫しており，有効性の結果は再現性があり，各試験を通じて一貫していた。有効性の所見の頑健性は，平方根変換値及び観察値を用いたとき，並びに事前に設定した全てのサブグループ及び感度分析を通じて有効性の結果が一貫していたことにより確認された。

さらに，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年間のデータにより，アバシンカプタド　ペゴルを 2 年間毎月投与したとき，GA 面積の成長速度は統計的に有意に低下すること，及びアバシンカプタド　ペゴルの治療効果が，投与 6 カ月後から観察され，その後 2 年間持続することが確認された。事前に設定した全てのサブグループ及び感度分析を通じて一貫した結果が得られたことから，有効性の所見の頑健性が再確認された。また同様の有効性のベネフィットが，隔月投与したときにも認められた。

上述のとおり，両試験では，眼底自発蛍光法により測定した GA 面積に基づき成長速度を評価した。本疾患の進行は病気の重症度に関係なく不可逆的で，また視力喪失に関連するため，GA

面積の成長抑制は臨床的に意義があると考えられる。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月間の統合解析において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の被験者はシャム群と比較して，持続性視力喪失の発現割合が低かった。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月間のデータを用いた解析においても，シャムと比較して持続性視力喪失の発現割合が低かった。海外第 2/3 相試験［OPH2003］試験の 18 カ月間のデータを使用した事後解析においてもおおむね一貫した結果が得られた。

以上より，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の良好な試験結果から，アバシンカプタド　ペゴルは GA を伴う萎縮型 AMD に対して臨床的なベネフィットをもたらすと考えられた。

2.5.6.3　リスク

GA を伴う萎縮型 AMD の被験者におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の安全性プロファイルは，主に 2 つのピボタル試験である海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月のデータに基づき確立された。最も多く報告された有害事象は投与手技に関連性のあるものであり，他の既承認の硝子体内療法における既知の安全性プロファイルと類似していた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を受けた被験者で最も多く認められた被験眼の有害事象（発現割合が 5%以上で，シャム群よりも多い）は，結膜出血（12.7%），眼圧上昇（8.6%），及び脈絡膜血管新生（7.2%）であった。眼の重篤な有害事象，眼の注目すべき有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が低いことからも明らかなように，有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度で，管理可能であった。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月までの全ての重篤な有害事象の発現割合（眼及び眼以外の重篤な有害事象）は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（市販での予定用量）で 10.4%，シャム群で 18.2%であり，海外第 3 相試験［ISEE2008］のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 13.3%，シャム群で 16.7%であった。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］での 18 カ月の投与後及び海外第 3 相試験［ISEE2008］での 12 カ月の投与後に，重篤な眼内炎症，血管炎，又は眼内炎の事象は認められなかった。アバシンカプタド　ペゴル投与又は投与手技に起因する死亡はなかった（[2.7.4 臨床的安全性］（本体）参照)。

同様に，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点までに報告及び更新された全般的な安全性プロファイルは，12 カ月時点のデータに基づき確立された安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性のシグナルは特定されなかった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 24 カ月投与した際，網膜血管炎，非動脈炎性前部虚血性視神経症，又は重篤な眼内炎症の症例はなく，アバシンカプタド　ペゴルは良好な忍容性を維持していた。特に発現割合が高かった被験眼の有害事象（10%以上）は，結膜出血，眼圧上昇，及び脈絡膜血管新生であった（[2.7.4 臨床的安全性補遺］参照)。眼圧上昇例の多くは硝子体内投与後に認められ，一過性で同日に消失した。このような眼圧上昇の発現は，アバシンカプタド　ペゴルの投与量（0.1 mL）による眼内液量の増加

の結果としてアバシンカプタド　ペゴル群全体で想定される事象である。治験担当医師により治験薬との関連性が否定できないと評価された眼圧上昇は報告されなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.3）。海外第 3 相試験［ISEE2008］において 24 カ月時点までに認められた「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 26 例（11.6%），シャム群（全体）で 20 例（9.0%）であった。再無作為化解析対象集団において，2 年目に「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 7.3%，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 4.3%，シャム群で 5.4%であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.6）。24 カ月時点までにアバシンカプタド　ペゴル又はシャムの投与手技に起因する死亡はなかった。さらに，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 4.9%，シャム群で 4.1%であり，全試験期間を通してアバシンカプタド　ペゴル投与の許容可能な忍容性が示された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.3）。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］における 2 年間の投与を完了し，長期非遮蔽延長試験である海外第 3 相試験［ISEE2009］の適格性を満たした被験者に対しては，海外第 3 相試験［ISEE2009］において安全性評価を継続している。4-MSUR（データカットオフ日：2023 年 2 月 24 日）に示した安全性データは，アバシンカプタド　ペゴルの既知の安全性プロファイルと一貫しており，新たな又は未知の安全性の所見や懸念は認められなかった。

腎機能障害患者に対して特別な臨床薬理試験は実施していないが，軽度又は中等度の腎機能障害患者はピボタル試験から除外しなかった。クレアチニンクリアランスに基づいた軽度，中等度，又は重度の腎機能障害の患者で，アバシンカプタド　ペゴルの全身 PK に違いは認められなかったため，腎機能障害患者へのアバシンカプタド　ペゴルの投与の際に用量調整は必要ないと考えられる。また，肝機能障害がアバシンカプタド　ペゴルの PK に及ぼす影響については検討していない。アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与後の全身曝露量が低いこと，ヌクレアーゼにより分解され，腎排泄されること及び治療域が広いことから，肝機能障害患者を対象としたアバシンカプタド　ペゴルの PK 試験は不要と考えられた。アプタマーの代謝クリアランスは，主に固有のエンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼの異化作用によって生じるため，肝臓クリアランスへ寄与しないと考えられる。したがって，肝機能障害患者で用量調整は必要ないと考えられる。

アバシンカプタド　ペゴルには，他の硝子体内投与製剤と同様に，添付文書等にて注意喚起を必要とするリスクがある。アバシンカプタド　ペゴルの製造販売承認申請時点において，日本人患者への投与は行われていないが，アバシンカプタド　ペゴルのリスクに関し，民族差による影響は小さいと考えていること，加えて，本剤が硝子体内投与であることや本剤の作用機序等も考慮して，以下のとおりの設定とした。

- 禁忌：
    - 眼の感染若しくは眼周囲感染，又はその疑い
    - 活動性の眼内炎症

- 有効成分又はいずれかの添加物に対する過敏症

- 重要な特定されたリスク：
  - 眼内炎
  - 眼内炎症
  - 脈絡膜血管新生
  - 眼圧上昇
  - 網膜剥離及び網膜裂孔
- 重要な潜在的リスク：
  - 全身性感染症

眼の感染又は眼周囲感染及び活動性の眼内炎症は，既存の承認済み硝子体内投与製剤と同様に添付文書（案）において禁忌とし，また，医薬品リスク管理計画書（案）において，眼内炎，眼内炎症，脈絡膜血管新生，眼圧上昇，網膜剥離及び網膜裂孔は重要な特定されたリスク，全身性感染症は重要な潜在的リスクとした。

これらの重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは，通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動により管理される予定である。また，アバシンカプタド　ペゴルの国内での投与経験がないことを加味し，市販直後調査による情報提供等のリスク最小化策を適切に講じることが必要と考えている。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

GA の有病率は年齢とともに指数関数的に増加し，50 歳を超えると 10 歳ごとに約 4 倍に増加すると報告されている［Rudnicka et al, 2012］。GA を伴う萎縮型 AMD の患者数は高齢化とともに増加が予想されるものの，現在日本では GA に対する有効な治療法が存在しない。GA は重篤な進行性疾患であり，視覚機能の維持に不可欠な網膜組織に不可逆的な損傷をもたらす。そのため，GA は高齢化社会にとって大きな公衆衛生上の懸念事項であり，重要なアンメット・メディカルニーズとなっている。

GA の治療目標は，GA 面積の成長を遅くすることで疾患を安定させ，それにより光受容体の喪失を抑制し，不可逆的な視力喪失を予防することである。アバシンカプタド　ペゴルは眼内局所において C5 を介した炎症及び細胞膜傷害性複合体を抑制し，視覚機能に必要な網膜構造を保護することにより疾患進行を遅らせ，GA に対する治療効果を示すと期待される。

本申請資料内では，GA を伴う萎縮型 AMD 患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの有効性及び安全性に関するデータを示した。アバシンカプタド　ペゴルの安全性及び有効性は，主に GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果に基づき評価した。

両試験において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 1 年間投与した際，GA 面積の成長の大幅な減少が認められ，アバシンカプタド　ペゴルのシャムに対する頑健な統計的優越性が示され

た。アバシンカプタド　ペゴルの治療効果は 6 カ月時点までに現れ，海外第 2/3 相試験［OPH2003］では 18 カ月時点まで，海外第 3 相試験［ISEE2008］では 24 カ月時点まで持続的に観察された。光受容体の喪失は不可逆的で，病気の重症度に関係なく視力喪失に関連するため，GA 面積の成長抑制は臨床的に意義があると考えられる。主要な解析結果は全ての事前に設定されたサブグループで一貫しており，試験期間中に観察された治療効果が GA を伴う萎縮型 AMD 患者に一般化できることが示唆された。補足的評価項目である，持続性視力喪失の解析では，シャム投与と比較してアバシンカプタド　ペゴル投与の効果を支持する傾向が一貫して認められた。以上より，アバシンカプタド　ペゴルが GA の成長を統計的に有意に抑制し，また，アバシンカプタド　ペゴルの投与により，臨床的に重要な視力喪失のリスクを低下させる可能性が示唆された。

さらに，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg は忍容性が良好で，予定する用法・用量での治療間隔に対して許容可能な安全性プロファイルを備えている。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で最も頻繁に報告された眼の有害事象は，投与手技との関連性が否定できない事象であった。両試験において，重篤な眼内炎として，培養陽性眼内炎 1 例（海外第 3 相試験［ISEE2008］では 24 カ月時点まで）と虚血性視神経症 1 例（海外第 2/3 相試験［OPH2003］では 18 カ月時点まで）が報告されたが，網膜血管炎を含む重篤な眼内炎症は報告されなかった。また，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，シャム群と比較して脈絡膜血管新生の発現割合が高かったが，ほとんどの事象が軽度又は中等度であり，十分に確立された抗 VEGF 薬治療で管理可能であった。治験期間中に脈絡膜血管新生を発現した患者において，抗 VEGF 薬治療を受けながらアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を継続した場合にも，新たな安全性の懸念は確認されなかった。また，アバシンカプタド　ペゴル又は投与手技に関連する死亡は報告されなかった。

両試験により，投与 24 カ月までのアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルは十分に特徴付けられており，また長期投与時の安全性を確認するために海外第 3 相試験［ISEE2009］が進行中である。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の終了後現在までに，新しい又は予期しない安全性シグナルは特定されておらず，アバシンカプタド　ペゴルのリスクは，予定するリスク最小化活動及び安全性監視活動によって適切に管理可能と考えられる。

申請者は，アバシンカプタド　ペゴルの目標適応症である GA を伴う萎縮型 AMD が不可逆的な失明につながる慢性疾患であること，及び本疾患に対して有効かつ安全な治療選択肢が存在しないことを踏まえると，アバシンカプタド　ペゴルの良好なベネフィット・リスクプロファイルは臨床的に意義があると考えている。また，本疾患を発症する患者数の将来的な増加や視覚障害及び生活の質の維持に関する懸念など，本疾患のアンメット・メディカルニーズに対応する，有望な治療法であると考えている。

以上より，アバシンカプタド　ペゴルの投与に伴うベネフィットはリスクを上回ると考えられ，これらの結果を基に「萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮の進行抑制」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.7　参考文献

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001;119:1417-36.

Aoki A, Tan X, Yamagishi R, Shinkai S, Obata R, Miyaji T, et al. Risk factors for age-related macular degeneration in an elderly Japanese population: the Hatoyama Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:2580-5.

Bekerman I, Gottlieb P, Vaiman M. Variations in eyeball diameters of the healthy adults. J Ophthalmol. 2014;2014:503645.

Bonilha VL. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. Clin Ophthalmol. 2008;2:413-24.

Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. Retina. 2017;37:819-35.

Brandstetter C, Holz FG, Krohne TU. Complement component C5a primes retinal pigment epithelial cells for inflammasome activation by lipofuscin-mediated photooxidative damage. J Biol Chem. 2015;290:31189-98.

Cao S, Wang JCC, Gao J, Wong M, To E, White VA, et al. CFH Y402H polymorphism and the complement activation product C5a: effects on NF-κB activation and inflammasome gene regulation. Br J Ophthalmol. 2016;100:713-8.

Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. Eye (Lond). 2019 Jan;33(1):14-33.

Claessen H, Genz J, Bertram B, Trautner C, Giani G, Zöllner I, et al. Evidence for a considerable decrease in total and cause-specific incidences of blindness in Germany. Eur J Epidemiol. 2012;27:519-24.

Csaky K, Ferris F 3rd, Chew EY, Nair P, Cheetham JK, Duncan JL. Report from the NEI/FDA endpoints workshop on age-related macular degeneration and inherited retinal diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:3456-63. Erratum in: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:3960.

Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2020;127:P1-P65.

Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2018;125:369-90.

Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (Kynamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. Clin Pharmacokinet. 2015;54:133-46.

Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:7227-32.

Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2007;143:463-72.

Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. Ophthalmology. 2017;124:464-78.

Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, Tabara Y, Ahn J, Woo SJ, et al. *CFH* and *VIPR2* as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:6261-6.

Hu DN, Simon JD, Sarna T. Role of ocular melanin in ophthalmic physiology and pathology. Photochem Photobiol. 2008;84:639-44.

池田 康弘，坂本 泰二，石橋 達郎，川崎 良．福岡県久山町での眼科疾患疫学調査．厚生労働科学編 研究費補助金　難治性疾患政策研究事業　分担研究報告書．2017;30-1.

石田 晋．加齢黄斑変性の予防医学．学術の動向．2012;17:80-5.

Kaiser PK, Jaffe GJ, Holz FG, Heier JS, Sadda SR, Khanani AM. Considerations on the management of macular neovascularization in patients with geographic atrophy enrolled in clinical trials. Retina Today. 2022:1-14.

Kim BJ, Mastellos DC, Li Y, Dunaief JL, Lambris JD. Targeting complement components C3 and C5 for the retina: Key concepts and lingering questions. Prog Retin Eye Res. 2021;83:100936.

北原 健二．目と視覚のしくみ．照明学会誌．1997;81:488-92.

Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. Ophthalmology. 2020;127:186-95.

Lindblad AS, Lloyd PC, Clemons TE, Gensler GR, Ferris FL 3rd, Klein ML, et al. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. Arch Ophthalmol. 2009;127:1168-74.

Lindner M, Böker A, Mauschitz MM, Göbel AP, Fimmers R, Brinkmann CK, et al. Directional kinetics of geographic atrophy progression in age-related macular degeneration with foveal sparing. Ophthalmology. 2015;122:1356-65.

Lindner M, Pfau M, Czauderna J, Goerdt L, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, et al. Determinants of reading performance in eyes with foveal-sparing geographic atrophy. Ophthalmol Retina. 2019;3:201-10.

Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2018;392:1147-59.

Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 2002;120:1357-63.

Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, et al. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol. 2019;63:26-33.

日本網膜硝子体学会新生血管型加齢黄斑変性診療ガイドライン作成ワーキンググループ．新生血管型加齢黄斑変性の診療ガイドライン．日眼会誌．2024;128:680-98.

小椋 祐一郎，髙橋 寛二，飯田 知弘．黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン．日眼会誌．2016;120:87-90.

Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. Br J Ophthalmol. 2001;85:1153-7.

Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. Eye Vis (Lond). 2016;3:34.

Rim TH, Kawasaki R, Tham YC, Kang SW, Ruamviboonsuk P, Bikbov MM, et al. Prevalence and pattern of geographic atrophy in Asia: the Asian Eye Epidemiology Consortium. Ophthalmology. 2020;127:1371-81.

Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. Ophthalmology. 2012;119:571-80.

Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A review of current and future management of geographic atrophy. Ophthalmol Ther. 2017;6:69-77.

Sadda SR, Chakravarthy U, Birch DG, Staurenghi G, Henry EC, Brittain C. Clinical endpoints for the study of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2016;36:1806-22.

Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, Tanabe N, Kikushima W, Mabuchi F, et al. Prevalence and genetic characteristics of geographic atrophy among elderly Japanese with age-related macular degeneration. PLoS One. 2016;11:e0149978.

Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyake M, Mori Y, Miyara Y, et al. Clinical characteristics and progression of pachychoroid and conventional geographic atrophy. Ophthalmol Sci. 2024;4:100528.

Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyara Y, Hara C, Kitajima Y, et al. Clinical characteristics and progression of geographic atrophy in a Japanese population. Ophthalmol Retina. 2023;7:901-9.

Sivaprasad S, Tschosik EA, Guymer RH, Kapre A, Suñer IJ, Joussen AM, et al. Living with geographic atrophy: an ethnographic study. Ophthalmol Ther. 2019;8:115-24.

Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology. 2001;108:697-704.

Stebbins CC, Petrillo M, Stevenson LF. Immunogenicity for antisense oligonucleotides: a risk-based assessment. Bioanalysis. 2019;11:1913-6.

Sunness JS, Applegate CA, Haselwood D, Rubin GS. Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. Ophthalmology. 1996;103:1458-66.

Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology. 1999;106:1768-79.

Sunness JS, Rubin GS, Zuckerbrod A, Applegate CA. Foveal-sparing scotomas in advanced dry age-related macular degeneration. J Vis Impair Blind. 2008;102:600-10.

髙橋 寛二，石橋 達朗，小椋 祐一郎，湯澤 美都子．加齢黄斑変性の分類と診断基準．日眼会誌．2008;112:1076-84.

髙橋 寛二，小椋 祐一郎，石橋 達朗，白神 史雄，湯澤 美都子．加齢黄斑変性の治療指針．日眼会誌．2012;116:1150-5.

Takahashi A, Ooto S, Yamashiro K, Tamura H, Oishi A, Miyata M, et al. Pachychoroid geographic atrophy: clinical and genetic characteristics. Ophthalmol Retina. 2018;2:295-305.

髙橋 寛二，白神 史雄，石田 晋，瓶井 資弘，柳 靖雄，吉村 長久．萎縮型加齢黄斑変性の診断基準．日眼会誌．2015;119:671-7.

Teo KYC, Fujimoto S, Sadda SR, Kokame G, Gomi F, Kim JE, et al. Geographic Atrophy Phenotypes in Subjects of Different Ethnicity: Asia-Pacific Ocular Imaging Society Work Group Report 3. Ophthalmol Retina. 2023;7:593-604.

Tsujikawa A, Takahashi K, Obata R, Iida T, Yanagi Y, Koizumi H, et al. Dry age-related macular degeneration in the Japanese population. Jpn J Ophthalmol. 2022;66:8-13.

van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3771-7.

Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. Am J Ophthalmol. 1985;99:185-7.

Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014;2:e106-16.

World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2023.

柳 靖雄．加齢黄斑変性のメカニズム．医学のあゆみ．2018;266:889-96.

Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. Ophthalmology. 2009;116:2135-40.

Yoneyama S, Sakurada Y, Kikushima W, Sugiyama A, Tanabe N, Mabuchi F, et al. Genetic factors associated with choroidal vascular hyperpermeability and subfoveal choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 2016;36:1535-41.