目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発及び臨床試験に用いたバッチに関する情報 4
2.7.1.1.2　分析法の概要 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4　付録 12

表

表 2.7.1-1　臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴルの用量及び濃度 4
表 2.7.1-2　アバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤の組成 5
表 2.7.1-3　臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤のバッチ 6
表 2.7.1-4　海外第 1 相試験［OPH2000］に用いた血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要 8
表 2.7.1-5　海外第 1 相試験［OPH2000］における血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要 10
表 2.7.1-6　ヒト血漿分析法に関する life cycle information 13
表 2.7.1-7　海外第 1 相試験［OPH2000］におけるヒト血漿中アバシンカプタド　ペゴルの分析法バリデーション結果の要約 14

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
C5	complement component 5：補体第 5 成分
CCS	container closure system：容器及び施栓系
DP	drug product：アバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
HRP	horseradish peroxidase：西洋ワサビペルオキシダーゼ
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
MAC	membrane attack complex：細胞膜傷害性複合体
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic(s)：ファーマコキネティクス，薬物動態
QC	quality control：品質管理
ULOQ	upper limit of quantification：定量上限
USP	United States Pharmacopoeia：米国薬局方

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本概要では，製造販売承認申請を裏付けるために，アバシンカプタド　ペゴル（旧名称：ARC1905 及び Zimura）の生物薬剤学的特性について記載する。また，製剤開発及びヒト血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を定量するために用いた分析法についても記載する。

アバシンカプタド　ペゴルは PEG 化 RNA アプタマーであり，C5 に選択的に結合し，補体活性化を阻害する。すなわち，アバシンカプタド　ペゴルは in vitro でヒト C5 に対して高い親和性及び選択性を示し，どの補体経路（古典，第二又はレクチン）を介した活性化によっても誘導される終末補体フラグメント（C5a 及び C5b-9）の生成を阻害する［2.6.2.2.1.1.1 C5 に対する親和性及び選択性（3021-PH-0001 及び C5-PHARM-001-05 試験）］。これらの結果は，アバシンカプタド　ペゴルが GA の病態生理学に関連する主要な因子である C5 介在性の炎症及び MAC の活性を阻害することにより，GA を伴う萎縮型 AMD の治療に有効である可能性を示唆している。アバシンカプタド　ペゴルは，GA を伴う萎縮型 AMD 患者に 2 mg（リンカーを含むオリゴヌクレオチド部分として）の推奨用量で月 1 回，硝子体内投与される。

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内投与され，その作用部位は眼内である。すなわち，臨床的安全性及び有効性に関して，推定される作用機序は全身曝露を前提としたものではない。したがって，低分子の固形経口製剤で一般に行われる，バイオアベイラビリティ，比較バイオアベイラビリティ，生物学的同等性及び in vitro 溶出プロファイルなどの要因に関する従来の生物薬剤学的評価は，アバシンカプタド　ペゴルには適さない。

房水及び硝子体液は被験者から採取できるが，侵襲的処置を伴う。また，網膜，網膜色素上皮－脈絡膜及び他の眼組織サンプルを被験者から採取することは現実的ではない。したがって，ヒトにおける眼内の分布及び PK を完全に説明することはできない。動物におけるアバシンカプタド　ペゴルの眼内 PK は，［2.6.4 薬物動態試験の概要文］に記載する。また，原薬及び製剤のコンパラビリティ評価に対する全身曝露の寄与は限定的である。

終了した及び実施中の全ての臨床試験において，アバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤は，希釈せずに単回硝子体内投与することを目的とした，保存剤を含まない無菌水溶液として供給されている。また，臨床試験の開始以降，本剤の組成は変更されていない。本剤は，臨床開発を通して [redacted] の USP タイプ I ガラスバイアル（[redacted] バイアル）で供給されたが，市販化のために，ピボタル海外第 3 相試験［ISEE2008］中に CCS を 2 mL のタイプ I 無色 ISO 2R ガラスバイアル（2R バイアル）に変更した。CCS の詳細は，［3.2.P.7 Container Closure System- Vial］に記載する。

海外第 1 相試験［OPH2000］において，血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を定量するために，バリデートされたハイブリダイゼーション―比色検出法を用いた。本分析法の真度及び精度は，分析法バリデーションの許容基準を満たした（表 2.7.1-5）。また，血漿成分の干渉を受け

ず，アバシンカプタド　ペゴル投与後の主要な生物薬剤学的パラメータを適切に比較するために必要な感度を示した。

2.7.1.1.1　製剤開発及び臨床試験に用いたバッチに関する情報

臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴルの用量及び濃度を表 2.7.1-1 に示す。アバシンカプタド　ペゴルは，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］を含む臨床開発プログラムを通して，同じ製剤を用いた。

表 2.7.1-1　　臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴルの用量及び濃度

Trial Number	Trial Phase	Avacincaptad Pegol Dose[a]	Number of Patients Receiving Avacincaptad Pegol	Concentration[a]
OPH2000	Phase 1	0.03, 0.3, 1, 2, 3 mg	60	0.6 mg/mL 6 mg/mL 20 mg/mL 30 mg/mL
OPH2001	Phase 1	0.3, 1 mg	47	6 mg/mL 20 mg/mL
OPH2002	Phase 2a	1 mg	4	20 mg/mL
OPH2003	Phase 2/3	1, 2, 4 mg	176	20 mg/mL
OPH2004	Phase 2a	2 mg	1	20 mg/mL
OPH2005	Phase 2b	2, 4 mg	60 (planned)	20 mg/mL
OPH2007	Phase 2a	2, 4 mg	64	20 mg/mL
ISEE2008	Phase 3	2 mg	225	20 mg/mL

a: Oligonucleotide basis
Source: OPH2000 (5.3.3.2-1) CSR, OPH2001 (5.3.5.2-1) CSR, OPH2002 (5.3.5.2-2) CSR, OPH2003 (5.3.5.1-1) CSR, OPH2004 (5.3.5.2-3) CSR, OPH2007 (5.3.5.2-4) CSR, ISEE2008 (5.3.5.1-2) CSR

アバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤（DP）は，保存剤を含まない無菌の単回投与用の硝子体内投与注射液である。本剤は 9 mmol/L リン酸及び 143 mmol/L 塩化ナトリウムを含む緩衝液，並びに表示量として 20 mg/mL のオリゴヌクレオチドから構成される pH7.3 の製剤である。本剤の 1 製剤当たりの充てん量は 0.35 mL である。本剤の組成を表 2.7.1-2 に示す。本剤は，即座に使用可能（すなわち，溶解及び希釈操作は不要）な注射用溶液として提供され，硝子体内投与されるため，in vitro 溶出試験を必要とせず，実施されなかった。

表 2.7.1-2　　アバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤の組成

成分	配合目的	濃度 (mg/mL)	処方量 (投与量 0.1 mL 単位)
アバシンカプタド　ペゴルナトリウム	有効成分	20.0 (オリゴヌクレオチド単位)	2.0 mg (オリゴヌクレオチド単位)
リン酸水素二ナトリウム七水和物	緩衝剤	1.98	0.198 mg
リン酸二水素ナトリウム一水和物	緩衝剤	0.256	0.0256 mg
塩化ナトリウム	等張化剤	8.3	0.83 mg
注射用水[redacted]	溶媒	適量	適量

Source：3.2.P.1　表 3.2.P.1-1

本剤は，当初[redacted] µL のアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤を[redacted] バイアルに充てんし，[redacted]ゴム栓とアルミニウムクリンプシールで密封し供給された。その後，海外第 3 相試験［ISEE2008］中に一次容器を商用製剤に用いる 2R バイアルに変更し，350 µL のアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤を充てんし供給された。後者のバイアルは[redacted]ため，この変更を実施した（2 つの容器施栓系を用いた製剤の品質同等性の検証結果は［3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development］に記載する）。品質同等性の検証結果に加えて，商用製剤と同一の製剤を用いた GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対する海外第 3 相試験［ISEE2008］データも得られている。

原薬及び製剤の製造工程の開発については，それぞれ［3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development [Process Control Strategy]］及び［3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development］に記載する。分析試験の結果から，商用製造工程で製造されたアバシンカプタド　ペゴルの品質は，臨床試験に用いたものと同等であることが示されている（原薬及び製剤の分析試験結果は，それぞれ［3.2.S.4.4 Batch Analyses］及び［3.2.P.5.4 Batch Analyses］参照）。

臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤のバッチを表 2.7.1-3 に記載する。より詳細な情報は，［3.2.P.5.4 Batch Analyses］に記載する。

表 2.7.1-3　　臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤のバッチ

Clinical Trial Number	Drug Product Batch Number	Clinical Trial Lot Number
OPH2000	271-266-001	23523.4 24488.4 24955.4
	272-266-001	23523.3 24488.3 24955.3
	273-266-001	23523.2 24488.2 24955.2
	274-266-001	23523.1 24488.1 24955.1
OPH2001	272-266-001	26107.2 26107.4
	273-266-001	26107.1 26107.3
OPH2002	3-FIN-2002	CT200114
OPH2003	3-FIN-2415	CT200US115 CT2000116 CT2000117
	3-FIN-2594	CT2000123 CT2000126
	3-FIN-2889	CT2000127 CT200US130
	3-FIN-3139	CT2000129
OPH2004	3-FIN-2415 3-FIN-2594	CT2000117 CT2000119
OPH2005	3-FIN-2594	CT2000122 CT2000124
	3-FIN-2889	CT2000128
	3-FIN-3139	CT2000131
	127-001-001	CT2000132
OPH2007	3-FIN-2415 3-FIN-2594 3-FIN-2889	CT200US120 CT2000121 CT2000125
ISEE2008	3-FIN-3139	CT2008001 CT2008002 CT2008003
	127-001-001	CT2008004 CT2008005
	127-001-004	CT2008006
	3-FIN-3992 (2R vial)	CT2008007 (2R vial)

Source: 3.2.P.5.4

2.7.1.1.2　分析法の概要

アバシンカプタド　ペゴルの PK を明らかにするために，海外第 1 相試験［OPH2000］において滲出型 AMD 患者の血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を測定した。2.7.1.1.2.1 血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法に記載したように，アバシンカプタド　ペゴル濃度を定量するためのハイブリダイゼーション―比色検出法が開発され，バリデートされた（259-0703 分析バリデーション報告書［5.3.1.4-1］）。

血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要を表 2.7.1-4 に示す。血漿サンプル分析報告書は 259-0801 サンプル分析報告書［5.3.1.4-2］に示す。

表 2.7.1-4　　海外第 1 相試験［OPH2000］に用いた血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要

Assay	Company	Location	Studies Supported	Analyte	Matrix	Analytical Method	LLOQ (PK)	Assay Validation Report	Bioanalytical Report of PK Data
Colorimetric dual probe hybridization	QPS, LLC	Delaware Technology Park 3 Innovation Way, Suite 240 Newark, DE 19711 USA	OPH2000	Avacincaptad pegol	Human plasma	PK	3.4 ng/mL	QPS 259-0703	QPS 259-0801

LLOQ: lower limit of quantification; PK: pharmacokinetic(s).

2.7.1.1.2.1　血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法

血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要を表 2.7.1-5 に示す。血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション―比色検出法を用いて測定した。ビオチン標識検出オリゴヌクレオチドにハイブリダイズしたアバシンカプタド　ペゴルをプレート上に固相化した捕捉オリゴヌクレオチドで捕捉し，HRP 標識ストレプトアビジンを用いて比色検出法により検出した。発色剤には，テトラメチルベンジジンを用いた。本測定法は，臨床試験における血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を測定するための十分な選択性を示すとともに日内及び日間再現性において十分な真度及び精度を示すことが確認された。

表 2.7.1-5　　海外第 1 相試験［OPH2000］における血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要

	Validation of the Colorimetric Hybridization Assay for the Determination of ARC1905 in Human K_2EDTA Plasma
Report number	QPS 259-0703
Test article	Avacincaptad pegol (ARC1905)
Analytical method type	Oligonucleotide dual probe hybridization assay
Biological matrix	Human plasma
Anticoagulant	K_2EDTA
Calibrator range	2.0 to 120.0 ng/mL
QC samples	10.0, 50.0 and 100.0 ng/mL
LLOQ	3.4 ng/mL[a]
ULOQ	120.0 ng/mL
Requirement/Parameter	Data Summary
Calibration standards	Mean %CV ≤ 20% and %RE ± 20%
4-Parameter logistic regression model	Mean %CV ≤ 20% and %RE ± 20%
Precision and accuracy	Mean %CV ≤ 20% and %RE ± 20%
Matrix evaluation	Acceptance criteria were met (all avacincaptad pegol concentrations < 3.4 ng/mL).
Selectivity evaluation	Acceptance criteria were met, with > 80% of the matrix lots passing.
Linearity of dilution and hook effect	Linearity of dilution of avacincaptad pegol was up to 50000-fold with a reported hook effect at 400000 ng/mL. Precision across the dilution range was 1.5%.
Bench-top stability	17 hours at ambient temperature
Freeze-thaw stability	Acceptance criteria were met for three freeze-thaw cycles between -80°C and ambient temperature.
Stock solution stability	257 days at -20°C for 5 mg/mL in 0.9% saline
Long-term storage stability	91 days at -80°C for 10.0 ng/mL and 100.0 ng/mL in human plasma

%CV: percentage of coefficient of variation; %RE: percentage of relative error; LLOQ: lower limit of quantification; QC: quality control; ULOQ: upper limit of quantification.
a: The method had a LLOQ of either 3.4, 5.6 or 9.3 ng/mL depending on the performance of the standard curve.
Source: Validation Report: 259-0703, dated 22 August 2008; 259-0703 Addendum 1, dated 6 April 2009

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

アバシンカプタド　ペゴルの生物薬剤学試験（バイオアベイラビリティ，生物学的同等性及び食事の影響）は実施されていない。臨床開発プログラムを通して，アバシンカプタド　ペゴルは 1 つの製剤のみを用いた。したがって，アバシンカプタド　ペゴルの生物学的同等性試験は実施されなかった。

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内投与され，その作用部位は眼内である。硝子体液への局所投与のため，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体バイオアベイラビリティは定義上 100%である。したがって，絶対的バイオアベイラビリティ試験はアバシンカプタド　ペゴルの開発には必要ないと考えられた。非臨床試験でも絶対的バイオアベイラビリティの評価は行われなかったが，ウサギに 3 mg/眼（硝子体容積の種差を補正すると，ヒトでは 9 mg/眼に相当）の用量で硝子体内投与したときの血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度は低かった（詳細は［2.6.4 薬物動態試験の概要文］参照）。臨床試験においても，アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与された患者における血漿中濃度は低いことが認められており，硝子体内投与後の全身バイオアベイラビリティは低いことが更に裏付けられた（詳細は本体の［2.7.2 臨床薬理試験］参照）。

硝子体内投与経路では食事の影響を受けないため，食事の影響に関する試験は実施されなかった。

海外第 1 相臨床試験［OPH2000］

海外第 1 相試験［OPH2000］において滲出型 AMD 患者から採取された血漿中におけるアバシンカプタド　ペゴル濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション―比色検出法を用いて測定された（表 2.7.1-5，259-0703 分析バリデーション報告書［5.3.1.4-1］及び 259-0703 分析バリデーション報告書補遺 1［5.3.1.4-1］）。本分析法の LLOQ は，検量線の特性に依存して 3.4 又は 5.6 ng/mL のいずれかであり，ULOQ は 120 ng/mL であった。アバシンカプタド　ペゴルを測定する全ての臨床サンプルの分析は，臨床試験中に適切に完了した。海外第 1 相試験［OPH2000］で分析された 370 のヒト血漿サンプルのうち，221（59.7%）サンプルはアバシンカプタド　ペゴル濃度が定量可能であったが，142（38.4%）サンプルは LLOQ を下回った。また，1 サンプルは ULOQ を上回り，6 サンプルは分析できなかった。凍結融解安定性を超えて分析された 2 サンプルを除き，全てのサンプルは 91 日間の長期保存安定性期間内に分析された。本分析法の再現性は 45（約 12%）の実サンプルの再分析結果によって確認され，9 サンプルは元の報告値と比較して 30%を超える差が認められた（259-0801 サンプル分析報告書［5.3.1.4-2］）。血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の分析結果は海外第 1 相試験［OPH2000］の PK 報告書［5.3.3.2-1］付録に示されており，［2.7.2 臨床薬理試験］（本体）にも記載する。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.2 個々の試験結果の要約に記載したように，本剤の予定する用法が局所（硝子体内）投与経路であることを考慮すると，生物薬剤学試験は本製剤開発に必要ではないと考えられたため，アバシンカプタド　ペゴルの臨床開発中に生物薬剤学試験は実施されていない。海外第 1 相試験［OPH2000］で得られた PK データは，［2.7.2 臨床薬理試験］（本体）に記載する。

以上のように，アバシンカプタド　ペゴルに関する生物薬剤学及び関連する分析法は，硝子体内投与製剤として適切かつ十分に特徴づけられた。

2.7.1.4　付録

海外第 1 相試験［OPH2000］に用いた生体試料分析法に関して，滲出型 AMD 患者から採取された血漿中におけるアバシンカプタド　ペゴルを測定するために用いた生体試料分析法の life cycle information（表 2.7.1-6）及び分析法バリデーション結果の要約（表 2.7.1-7）を本概要の付録に示す。PK 分析法のクロスバリデーションは実施されなかったため，クロスバリデーションの表は作成しなかった。

表 2.7.1-6　　ヒト血漿分析法に関する life cycle information

	Validation of the Colorimetric Hybridization Assay for the Determination of ARC1905 in Human K_2EDTA Plasma	OPH2000 - Determination of ARC1905 in Human Plasma Samples by Hybridization-ELISA
Analyte	ARC1905 (avacincaptad pegol)	ARC1905 (avacincaptad pegol)
Validation type	Full validation	In-study sample analysis
Method ID	QPS 259-0703	QPS 259-0801
Duration of time method is in use	Validation dates: 18 runs between 15 May 2008 and 19 June 2008	Sample analysis dates: 17 December 2008 – 29 October 2009
Bioanalytical site	QPS, LLC Delaware Technology Park 3 Innovation Way, Suite 240 Newark, DE 19711 USA	QPS, LLC Delaware Technology Park 3 Innovation Way, Suite 240 Newark, DE 19711 USA
Matrix	Human K_2EDTA plasma	
Platform	Oligonucleotide dual probe hybridization assay	
Format	A validated colorimetric hybridization assay to quantify ARC1905 in human plasma prepared with K_2EDTA anticoagulant	
Stock reference, Lot number	ARC1905, Lot number X01B07001N	
Calibration range from the lower limit of quantitation to the upper limit of quantitation	2.0 to 120.0 ng/mL	
Matrix study population	Human K_2EDTA plasma	Human K_2EDTA plasma from subjects with neovascular age-related macular degeneration
Reports and applicable amendments	QPS 259-0703 QPS 259-0703 Addendum 1	QPS 259-0801
Synopsis of amendment history	Addendum to include long-term storage stability and stock solution stability	NA

NA: not applicable.

表 2.7.1-7　　海外第 1 相試験［OPH2000］におけるヒト血漿中アバシンカプタド　ペゴルの分析法バリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Validation of the Colorimetric Hybridization Assay for the Determination of ARC1905 in Human K_2EDTA Plasma Original and Addendum 1	
Method description	Immobilizer Amino plates were coated overnight or for 3 days at 4 ± 1°C with the capture oligonucleotide probe. After this incubation the coated plates were washed 3 times and blocked with 3% bovine serum albumin in Dulbecco's phosphate buffered saline and left at ambient temperature at least for 1 hour. While the plates were incubating, ARC1905 standards and QC samples were prepared in human K_2EDTA plasma. Drug-free K_2EDTA human plasma was included as a blank. After heat inactivation at 56 ± 1°C for 30 minutes each sample was transferred to the detect oligo solution at 1:10 v/v ratio. The samples were mixed and transferred to a thermocycler and incubated for 12 minutes at 95°C followed by a hold at 4°C. The immobilizer amino plates were washed 3 times after blocking and then samples hybridized with the detect probe were transferred to the plate and incubated at 45 ± 5°C for two hours while shaking at 150 rpm. Following this incubation, the plates were washed 3 times and poly-HRP streptavidin conjugate solution was added and plates were incubated again. The plates were washed 3 times and then TMB substrate was added, and plates were incubated in the dark. When this incubation was stopped, the plates were read using a SpectraMax 384 Plus microplate reader set at 450 nm with 570 nm background correction.	
Materials used for standard calibration curve and concentration	Human K_2EDTA plasma, ARC1905	
Validated assay range	3.4 to 120.0 ng/mL with low anchor point 2.0 ng/mL	
Material used for QCs and concentration	Human K_2EDTA plasma (6 lots) ARC1905	
Minimum required dilutions (MRDs)	NA	
Source and Lot of reagents	ARC1905 Lot number X01B07001N received from Agilent Technologies	
Regression model and weighting	4-parameter logistic regression model	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: 8	QPS 259-0703 Section 11.2
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ: -11.8 to 8.6 Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ: 2.0 to 21.7	QPS 259-0703 Table 4

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch absolute accuracy (%RE) in 3 QCs (100.0, 50.0 and 10.0 ng/mL): -5.6 to 10.0 Intra-batch precision (%CV) in 3 QCs (100.0, 50.0 and 10.0 ng/mL): 1.7 to 5.1	QPS 259-0703 Table 5
	Inter-batch accuracy (%RE): -8.2 to -3.0 Inter-batch precision (%CV): 5.8 to 9.5	QPS 259-0703 Table 5
	Total error: NA	NA
Selectivity & matrix effect	6 lots at 10.0 and 100.0 ng/mL of ARC1905 %RE: -23.2 to 18.0 %CV: 2.1 to 8.3	QPS 259-0703 Table 6 Table 7
Interference & specificity	6 lots all back calculated concentrations were BLQ.	QPS 259-0703 Table 6
Hemolysis effect	NA	NA
Lipemic effect	NA	NA
Dilution linearity & hook effect	400000 ng/mL diluted 50000-fold (4 dilutions) with a reported hook effect at 400000 ng/mL	QPS 259-0703 Table 8
Bench-top/process stability	17 hours at ambient temperature %RE (LQC: 14.0, HQC: -7.3) %CV (LQC: 5.3, HQC: 7.7)	QPS 259-0703 Table 9
Freeze-thaw stability	3 cycles between -80°C and ambient temperature %RE (LQC: -18.0 to -9.0, HQC: -20.7 to -15.4) %CV (LQC: 2.2 to 4.8, HQC: 0.5 to 3.9)	QPS 259-0703 Table 10
Long-term storage	91 days at -80°C in Human K_2EDTA Plasma %Difference with Day 1: LQC: -12.0 to -5.6 HQC: - 4.3 to 16.3	QPS 259-0703 Addendum 1 Table 1, Table 2 and Table 3
Parallelism	NA	NA
Carry over	NA	NA
Method performance in Study 259-0801	Determination of ARC1905 in Human Plasma Samples by Hybridization-ELISA	
Assay passing rate	Of the 45 incurred samples re-analyzed, 9 (20%) were observed to have a percent difference > 30% compared to their original reported value.	QPS 259-0801 Section 11.3
Standard curve performance	Cumulative bias range (%RE): -14 to 9.8 Cumulative precision (%CV): 1.1 to 20.7	QPS 259-0801 Table 3

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
QC performance	Cumulative bias range (%RE): -4.7 to 9.8 LQC: 9.8 MQC: -2.0 HQC: -4.7 Cumulative precision (%CV): 7.8 to 10.1 LQC: 10.1 MQC: 7.9 HQC: 7.8	QPS 259-0801 Table 4
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 12% of study samples, and 80% of the samples met the pre-specified criteria.	QPS 259-0801 Section 11.3
Study sample analysis/ stability	Stock solution stability is 257 days at -20°C for 5 mg/mL in 0.9% saline. %Difference with Day 1: -2.4 for 10.0 ng/mL sample -10.9 for 100.0 ng/mL sample	QPS 259-0703 Addendum 1 Section 4.2 and Table 4
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ (3.4 ng/mL) to ULOQ (120.0 ng/mL) Bias range (%RE): -14 to 9.8 Accuracy range (%CV): 1.1 to 20.7	QPS 259-0801 Table 3

%CV: percentage of coefficient of variation; %RE: percentage of relative error; BLQ: below the limit of quantification; HQC: higher quality control; HRP: horseradish peroxidase; LLOQ: lower limit of quantification; LQC: lower quality control; MQC: middle-quality control; NA: not applicable; QC: quality control; TMB: tetramethylbenzidine; ULOQ: upper limit of quantification.

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法　補遺 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発及び臨床試験に用いたバッチに関する情報 3
2.7.1.1.2　分析法の概要 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4　付録 11

表

表 2.7.1-1　海外第 3 相試験［ISEE2008］に用いたアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤のバッチ 3
表 2.7.1-2　海外第 3 相試験［ISEE2008］に用いた血漿及び尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要 5
表 2.7.1-3　海外第 3 相試験［ISEE2008］における血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要 7
表 2.7.1-4　海外第 3 相試験［ISEE2008］における尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要 9
表 2.7.1-5　ヒト血漿分析法に関する life cycle information 12
表 2.7.1-6　ヒト尿分析法に関する life cycle information 13
表 2.7.1-7　海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるヒト血漿中アバシンカプタド　ペゴルの分析法バリデーション結果の要約 14
表 2.7.1-8　海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるヒト尿中アバシンカプタド　ペゴルの分析法バリデーション結果の要約 18

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
PK	pharmacokinetic(s)：ファーマコキネティクス，薬物動態
ULOQ	upper limit of quantification：定量上限

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法　補遺

2.7.1.1　背景及び概観

本資料は，本体の［2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法］の補遺として作成した。本資料では，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としたアバシンカプタド　ペゴルの生物薬剤学特性及び関連する分析法について記載する。

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，GA を伴う萎縮型 AMD 患者から得られた血漿及び尿中のアバシンカプタド　ペゴル濃度を測定するために，生体試料分析法バリデーションに関する現行の FDA（2018 年 5 月「Bioanalytical Method Validation」）及び EMA（2022 年 7 月「ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis」）のガイドラインに従って，2 つの新しい分析法が開発され，バリデーションされた。ヒトの血漿及び尿中のアバシンカプタド　ペゴルを定量するために用いた新しい分析法を，それぞれ 2.7.1.1.2.1 血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法及び 2.7.1.1.2.2 尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法に示す。両分析法とも，真度及び精度は分析法バリデーションの許容基準を満たした（表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4）。また，血漿及び尿成分の干渉を受けず，アバシンカプタド　ペゴル投与後の主要な生物薬剤学的パラメータを適切に比較するために必要な感度を示した。

2.7.1.1.1　製剤開発及び臨床試験に用いたバッチに関する情報

臨床試験に用いたアバシンカプタド　ペゴルの用量，濃度及び組成は，本体の［2.7.1.1.1 製剤開発及び臨床試験に用いたバッチに関する情報］に記載されている。アバシンカプタド　ペゴルは，ピボタル海外第 3 相試験［ISEE2008］を含む臨床開発プログラムを通して，同じ製剤を用いた。

海外第 3 相試験［ISEE2008］に用いたアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤のバッチを表 2.7.1-1 に要約する。より詳細な情報は，［3.2.P.5.4 Batch Analyses］に記載されている。

表 2.7.1-1　海外第 3 相試験［ISEE2008］に用いたアバシンカプタド　ペゴルナトリウム製剤のバッチ

Clinical Trial Number	Drug Product Batch Number	Clinical Trial Lot Number
ISEE2008	3-FIN-3139	CT2008001 CT2008002 CT2008003
	127-001-001	CT2008004 CT2008005
	127-001-004 3-FIN-3992 (2R vial)	CT2008006 CT2008007 (2R vial)

Source: 3.2.P.5.4

2.7.1.1.2　分析法の概要

アバシンカプタド　ペゴルの PK を明らかにするために，海外第 3 相試験［ISEE2008］において GA を伴う萎縮型 AMD 患者の血漿及び尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を測定した。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，バリデートされたハイブリダイゼーション―電気化学発光検出法（RWWF2 分析バリデーション報告書［5.3.1.4-3］，RWWF3 分析バリデーション補遺報告書［5.3.1.4-4］及び RWZV2 分析バリデーション報告書［5.3.1.4-5］）を用いて，血漿及び尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を測定した。

これらの分析法の概要を表 2.7.1-2 に示す。血漿及び尿のサンプル分析報告書は，それぞれ RXJZ サンプル分析報告書［5.3.1.4-6］及び RXKA サンプル分析報告書［5.3.1.4-7］に示す。

表 2.7.1-2　　海外第 3 相試験［ISEE2008］に用いた血漿及び尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要

Assay	Company	Location	Studies Supported	Analyte	Matrix	Analytical Method	LLOQ (PK)	ULOQ (PK)	Assay Validation Report	Bioanalytical Report of PK Data
MSD-ECL oligonucleotide dual probe hybridization	PPD Laboratory Services	2244 Dabney Road Richmond, Virginia 23230 USA	ISEE2008	Avacincaptad pegol	Human plasma	PK	3.36 ng/mL	72.0 ng/mL	RWWF2 and Addendum RWWF3	RXJZ
MSD-ECL oligonucleotide dual probe hybridization	PPD Laboratory Services	2244 Dabney Road Richmond, Virginia 23230 USA	ISEE2008	Avacincaptad pegol	Human urine	PK	3.36 ng/mL	72.0 ng/mL	RWZV2	RXKA

ECL: electrochemiluminescence; LLOQ: lower limit of quantification; MSD: Meso Scale Discovery; PK: pharmacokinetic(s); ULOQ: upper limit of quantification.

2.7.1.1.2.1　血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法

血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要を表 2.7.1-3 に示す。血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション―電気化学発光検出法を用いて測定した。ビオチン標識検出オリゴヌクレオチドにハイブリダイズしたアバシンカプタド　ペゴルをプレート上に固相化した捕捉オリゴヌクレオチドで捕捉し，Sulfo-Tag 標識ストレプトアビジンを用いて電気化学発光検出法により検出した。本測定法は，臨床試験における血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を測定するための十分な選択性を示すとともに日内及び日間再現性において十分な真度及び精度を示すことが確認された。

表 2.7.1-3　　海外第 3 相試験［ISEE2008］における血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要

	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA
Report number	PPD project number RWWF2 and addendum RWWF3
Test article	Avacincaptad pegol (ARC1905)
Analytical method type	Oligonucleotide dual probe hybridization assay
Biological matrix	Human plasma
Anticoagulant	K_2EDTA
Minimum required dilution	1:10 in digestion solution
Method description	MSD-ECL
Sample volume (µL)	20 µL aliquot
Sample storage temperature	-80°C
Calibrator range	3.36 to 72.0 ng/mL with anchor calibrators at 2.02 ng/mL and 120.0 ng/mL
QC samples	10.0, 22.0 and 54.0 ng/mL
LLOQ	3.36 ng/mL
ULOQ	72.0 ng/mL
Regression, weighting	4-parameter logistic, 1/response^2
Requirement/Parameter	Data Summary
Dilutional linearity	1000 ng/mL undiluted and diluted 2.5-, 5-, 18.5-, 45.5- and 100-fold
Prozone or (hook) effect	Hook effect observed at concentrations above 100000 ng/mL
Freeze-thaw stability (cycles)	6 cycles thawed at room temperature
Analyte stability in thawed matrix (hours)	16 hours at room temperature
Analyte stability in frozen matrix (days)	201 days at -25°C 218 days at -80°C
Specificity/selectivity	Ten out of ten unfortified individual healthy donors met the acceptance criteria. Nine out of ten individual healthy donors fortified at the LLOQ level, and ten out of ten individual healthy donors fortified at the high QC level, met the acceptance criteria.
Hemolysis	Hemolysis interfered with the quantitation of avacincaptad pegol at concentrations up to 54.0 ng/mL avacincaptad pegol. Hemolyzed samples were not evaluated.
Lipemia	No effect from lipemia (> 300 mg/dL triglycerides) on the quantitation of avacincaptad pegol
Ruggedness and robustness	Demonstrated, since maximum and minimum incubation times and the use of different plate readers and plate washers did not affect assay performance.

ECL: electrochemiluminescence; LLOQ: lower limit of quantification; MSD: Meso Scale Discovery; QC: quality control; ULOQ: upper limit of quantification.
Source: Validation Report: RWWF2, dated 09 December 2022; Addendum RWWF3, dated 27 October 2023

2.7.1.1.2.2　尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の測定法

尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要を表 2.7.1-4 に示す。尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション―電気化学発光検出法を用いて測定した。ビオチン標識検出オリゴヌクレオチドにハイブリダイズしたアバシンカプタド　ペゴルをプレート上に固相化した捕捉オリゴヌクレオチドで捕捉し，Sulfo-Tag 標識ストレプトアビジンを用いて電気化学発光検出法により検出した。本測定法は，臨床試験における尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度を測定するための十分な選択性を示すとともに日内及び日間再現性において十分な真度及び精度を示すことが確認された。

表 2.7.1-4　　海外第 3 相試験［ISEE2008］における尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度測定法の概要

	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Urine
Report number	PPD project number RWZV2
Test article	Avacincaptad pegol (ARC1905)
Analytical method type	Oligonucleotide dual probe hybridization assay
Biological matrix	Human urine
Minimum required dilution	1:10 in hybridization solution
Method description	MSD-ECL
Sample volume (µL)	20 µL aliquot
Sample storage temperature	-80°C
Calibrator range	3.36 to 72.0 ng/mL with lower anchor calibrator at 2.02 ng/mL
QC samples	10.0, 22.0 and 54.0 ng/mL
LLOQ	3.36 ng/mL
ULOQ	72.0 ng/mL
Regression, weighting	4-parameter logistic, 1/response²
Requirement/Parameter	Data Summary
Dilutional linearity	1000 ng/mL undiluted and diluted 18.5-, 45.5- and 100-fold
Prozone or (hook) effect	No hook effect observed at concentrations up to 100000 ng/mL
Freeze-thaw stability (cycles)	6 cycles thawed at room temperature
Analyte stability in thawed matrix (hours)	17 hours at room temperature
Analyte stability in frozen matrix (days)	109 days at -25°C 109 days at -80°C
Specificity/selectivity	Ten out of ten unfortified individual healthy donors met the acceptance criteria. Eight out of ten individual healthy donors fortified at the LLOQ level, and ten out of ten individual healthy donors fortified at the high QC level, met the acceptance criteria.
Ruggedness and robustness	Demonstrated, since maximum and minimum incubation times and the use of different plate shakers, plate readers, and plate washers did not affect assay performance.

ECL: electrochemiluminescence; LLOQ: lower limit of quantification; MSD: Meso Scale Discovery; QC: quality control; ULOQ: upper limit of quantification.
Source: Validation Report: RWZV2, dated 03 March 2023

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本体の［2.7.1.2 個々の試験結果の要約］に記載されているように，アバシンカプタド　ペゴルの生物薬剤学試験（バイオアベイラビリティ，生物学的同等性及び食事の影響）は実施されて

いない。臨床開発プログラムを通して，アバシンカプタド　ペゴルは 1 つの製剤のみを用いた。したがって，アバシンカプタド　ペゴルの生物学的同等性試験は実施されなかった。また，局所（硝子体内）投与のため，食事の影響はないと考えられる。

海外第 3 相臨床試験［ISEE2008］

海外第 3 相試験［ISEE2008］において GA を伴う萎縮型 AMD 患者から採取された血漿及び尿中におけるアバシンカプタド　ペゴル濃度は，バリデートされたハイブリダイゼーション―電気化学発光検出法を用いて測定された（表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4，RWWF2 分析バリデーション報告書［5.3.1.4-3］及び RWWF3 分析バリデーション補遺報告書［5.3.1.4-4］［血漿］，並びに RWZV2 分析バリデーション報告書［5.3.1.4-5］［尿］）。本分析法の LLOQ は 3.36 ng/mL であり，ULOQ は 72.0 ng/mL であった。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，320 のヒト血漿サンプルが採取された。これらのうち，106（33.1%）サンプルは治験薬を投与（例えば，アバシンカプタド　ペゴルを毎月又は隔月で投与）された 10 例の患者から採取された。これらの 106 のヒト血漿サンプルのうち，97（91.5%）サンプルはアバシンカプタド　ペゴル濃度が定量可能であったが，9（8.5%）サンプルは LLOQ を下回り，9（8.5%）サンプルは分析できなかった。全ての血漿サンプルは，確立された安定性の範囲内で分析された。本分析法の再現性は 19（17.9%）の実サンプルの再分析結果によって確認され，1 サンプルは元の報告値と比較して 30%を超える差がみられた（RXJZ サンプル分析報告書［5.3.1.4-6］）。一方，採取された 135 の尿サンプルのうち，48（35.6%）サンプルは治験薬を投与（例えば，アバシンカプタド　ペゴルを毎月又は隔月で投与）された患者から採取された。これらのヒト尿サンプルは，全て（100%）LLOQ を下回った（RXKA サンプル分析報告書［5.3.1.4-7］）。サンプルは 109 日間の長期保存安定性期間内に分析されなかったが，さらなる長期保存安定性試験が実施中であり，分析法バリデーション報告書の補遺として報告される予定である。血漿及び尿中アバシンカプタド　ペゴル濃度の分析結果は海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK 報告書［5.3.3.2-2］に示されており，［2.7.2 臨床薬理試験　補遺］にも記載する。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.2 個々の試験結果の要約に記載したように，局所（硝子体内）投与経路であることを考慮すると，生物薬剤学試験は本製剤開発に必要ではないと考えられたため，アバシンカプタド　ペゴルの臨床開発中に生物薬剤学試験は実施されていない。海外第 1 相試験［OPH2000］で得られた PK データは，本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載されている。海外第 3 相試験［ISEE2008］で得られた PK データ及び母集団 PK 解析は，［2.7.2 臨床薬理試験　補遺］に記載する。

以上のように，アバシンカプタド　ペゴルに関する生物薬剤学及び関連する分析法は，硝子体内投与製剤として適切かつ十分に特徴づけられた。

2.7.1.4　付録

海外第 3 相試験［ISEE2008］に用いた生体試料分析法に関して，GA を伴う萎縮型 AMD 患者から採取された血漿及び尿中におけるアバシンカプタド　ペゴルを測定するために用いた生体試料分析法の life cycle information（表 2.7.1-5 及び表 2.7.1-6）及び分析法バリデーション結果の要約（表 2.7.1-7 及び表 2.7.1-8）を本資料の付録に示す。海外第 1 相試験［OPH2000］に用いた分析法の試薬が入手できなくなったため，生体試料分析法のクロスバリデーションは実施されず，クロスバリデーションの表は作成しなかった。また，2010 年に採取された海外第 1 相試験［OPH2000］のサンプルは，新しい方法での分析に利用できなかった。

表 2.7.1-5　　ヒト血漿分析法に関する life cycle information

	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA	ISEE2008 - Determination of ARC1905 in Human Plasma Samples by Hybridization-ELISA
Analyte	ARC1905 (avacincaptad pegol)	ARC1905 (avacincaptad pegol)
Validation type	Full validation	In-study sample analysis
Method ID	ICD 1112	ICD 1112
Duration of time method is in use	Validation dates: 22 runs between 10 Aug 2022 and 06 Sept 2022, and 5 runs between 13 Dec 2022 and 11 Apr 2023	Phase 3 study ISEE2008 Sample analysis dates: 49 runs between 01 Dec 2022 and 13 Feb 2023
Bioanalytical site	PPD Laboratory Services 2244 Dabney Road Richmond, Virginia 23230, USA	
Matrix	Human K_2EDTA plasma	
Platform	Oligonucleotide dual probe hybridization assay	
Format	A validated MSD-ECL hybridization assay to quantify ARC1905 in human plasma prepared with K_2EDTA anticoagulant	
Stock reference, Lot number, expiration date	ARC1905, Lot number 3-FIN-3825, Expiry: 31 Aug 2023	
Calibration range from the lower limit of quantitation to the upper limit of quantitation	3.36 to 72.0 ng/mL, with an anchor calibrator at 2.02 ng/mL and 120.0 ng/mL	
Matrix study population	Pooled human K_2EDTA plasma from healthy volunteers	Human K_2EDTA plasma from subjects with GA secondary to dry AMD
Reports and applicable amendments	Method validation report RWWF2 and addendum RWWF3	RXJZ
Synopsis of amendment history	RWWF3 27 Oct 2023 Following validation of bioanalytical method ICD 1112: “An MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA” under project code “RWWF2”, additional evaluations of analyte stability in frozen matrix were conducted under project code “RWWF3”. Analyte stability in frozen matrix was demonstrated for up to 201 days at -25°C and up to 218 days at -80°C.	NA

AMD: age-related macular degeneration; ECL: electrochemiluminescence; GA: geographic atrophy; MSD: Meso Scale Discovery; NA: not applicable.

表 2.7.1-6　　ヒト尿分析法に関する life cycle information

	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Urine	ISEE2008 - Determination of ARC1905 in Human Urine Samples by Hybridization-ELISA
Analyte	ARC1905 (avacincaptad pegol)	ARC1905 (avacincaptad pegol)
Validation type	Full validation	In-study sample analysis
Method ID	ICD 1112.1	ICD 1112.1
Duration of time method is in use	Validation dates: 21 runs between 20 Sep 2022 and 10 Jan 2023	Phase 3 Study ISEE2008 Sample analysis dates: 10 runs between 22 Feb 2023 and 02 Mar 2023
Bioanalytical site	PPD Laboratory Services 2244 Dabney Road Richmond, Virginia 23230, USA	
Matrix	Human urine	
Platform	Oligonucleotide dual probe hybridization assay	
Format	A validated MSD-ECL hybridization assay to quantify ARC1905 in human urine	
Stock reference, Lot number, expiration date	ARC1905, Lot number 3-FIN-3825, Expiry: 31 Aug 2023	
Calibration range from the lower limit of quantitation to the upper limit of quantitation	3.36 to 72.0 ng/mL, with an anchor calibrator at 2.02 ng/mL	
Matrix study population	Pooled human urine from healthy volunteers	Human urine from subjects with GA secondary to dry AMD
Reports and applicable amendments	RWZV2	RXKA
Synopsis of amendment history	NA	NA

AMD: age-related macular degeneration; ECL: electrochemiluminescence; GA: geographic atrophy; MSD: Meso Scale Discovery; NA: not applicable.

表 2.7.1-7　　海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるヒト血漿中アバシンカプタド　ペゴルの分析法バリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA (Method Validation Report RWWF2) Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA: Analyte Stability in Frozen Matrix (Addendum RWWF3)
Method description	In this assay, avacincaptad pegol was hybridized to a capture probe attached to the MSD plate and to a complementary biotinylated detection probe in digestion solution containing proteinase K. Any anti-polyethylene glycol (PEG) antibodies were cleaved by the proteinase K at 45°C, then the proteinase K was inactivated at 75°C and then the biotin probe was annealed at 55°C. An anti-detection oligonucleotide was added and incubated at 23°C to bind up excess biotin detection oligonucleotide and to inhibit the binding of the detection probe to the capture probe. The hybridized solution was then placed in an MSD plate (previously coated with capture oligonucleotide and blocked) and allowed to bind to the capture oligonucleotide. After washing, streptavidin-Sulfo-Tag was used to detect the hybridized analyte by binding to the biotin. After washing off the unbound detection reagent, MSD read buffer was added and the plate was read. The resulting ECL signal (or relative light units [RLU]) was directly proportional to the amount of avacincaptad pegol present in the plasma sample.
Materials used for standard calibration curve and concentration	Human K_2EDTA Plasma, ARC1905 7 calibration standards over the nominal concentration range of 3.36 to 72.0 ng/mL with an anchor calibrators at 2.02 ng/mL and 120.0 ng/mL
Validated assay range	3.36 to 72.0 ng/mL with anchor calibrators at 2.02 ng/mL and 120.0 ng/mL
Material used for QCs and concentration	Human K_2EDTA plasma from healthy subjects, ARC1905 Tested QC concentrations: 3.36, 5.60, 10.0, 40.0, 72.0, 90.0 and 120.0 ng/mL Adjusted and validated QC concentrations: 10.0 ng/mL (LQC), 22.0 ng/mL (MQC), 54.0 ng/mL (HQC)
Minimum required dilutions (MRDs)	1:10 in hybridization solution
Source and Lot of reagents	ARC1905 Lot number 3-FIN-3825 received from Ajinomoto Bio-Pharma Services
Regression model and weighting	4-parameter logistic, 1/response^2

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: 7 calibration standards and 2 anchor standards: 2.02 (anchor), 3.36, 5.60, 9.33, 15.6, 25.9, 43.2, 72.0 and 120.0 (anchor) ng/mL	RWWF2 p.10 and p.21
	Seven calibration standards over the nominal concentration range of 3.36 to 72.0 ng/mL, with an anchor calibrator at 2.02 ng/mL, were analyzed in each validation. Accuracy range (%DFT): -1.13% to 1.71% Precision range (%CV): 1.76% to 4.22%	RWWF2 p.21
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch absolute accuracy (%DFT) in 7 QCs: 3.36 ng/mL (-1.24%), 5.60 ng/mL (-0.109%), 10.0 ng/mL (-4.07%), 40.0 ng/mL (3.51%), 72.0 ng/mL (3.52%), 90.0 ng/mL (6.88%), 120.0 ng/mL (16.1%) Intra-batch precision (%CV) in 7 QCs: 3.36 ng/mL (4.82%), 5.60 ng/mL (4.79%), 10.0 ng/mL (5.10%), 40.0 ng/mL (8.23%), 72.0 ng/mL (16.8%), 90.0 ng/mL (22.9%), 120.0 ng/mL (70.3%)	RWWF2 p.6, pp.11-12, and pp.23-27
	Inter-batch accuracy (%DFT) in 7 QCs: 3.36 ng/mL (-1.24%), 5.60 ng/mL (-0.109%), 10.0 ng/mL (-4.07%), 40.0 ng/mL (3.51%), 72.0 ng/mL (3.52%), 90.0 ng/mL (6.88%), 120.0 ng/mL (16.1%) Inter-batch precision (%CV) in 7 QCs: 3.36 ng/mL (8.13%), 5.60 ng/mL (7.79%), 10.0 ng/mL (6.25%), 40.0 ng/mL (8.61%), 72.0 ng/mL (17.1%), 90.0 ng/mL (23.8%), 120.0 ng/mL (70.7%)	RWWF2 p.6, pp.11-12, and pp.23-27
	Total error for 7 QCs: 3.36 ng/mL (9.37%), 5.60 ng/mL (7.90%), 10.0 ng/mL (10.3%), 40.0 ng/mL (12.1%), 72.0 ng/mL (20.6%), 90.0 ng/mL (30.7%), 120.0 ng/mL (86.9%)	RWWF2 p.6, pp.11-12, and p.27
Selectivity & matrix effect	Ten out of ten unfortified individual healthy donors met the acceptance criteria. Nine out of ten individual healthy donors fortified at the LLOQ level, and ten out of ten individual healthy donors fortified at the high level, met the acceptance criteria.	RWWF2 p.6, p.14, and pp.39-40
Interference & specificity	Ten out of ten lots back-calculated concentrations were BLQ. No matrix interference was observed.	RWWF2 p.14 and p.38
Hemolysis effect	Hemolysis interfered with the quantitation of ARC1905 at concentrations up to 54.0 ng/mL ARC1905. Observed hemolyzed samples were not evaluated.	RWWF2 p.7, p.14, and pp.41-44

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Lipemic effect	No effect from lipemia (> 300 mg/dL triglycerides) on the quantitation of ARC1905	RWWF2 p.7, pp.15-16, and p.46
Dilution linearity & hook effect	Dilution linearity was evaluated using a QC at 1000 ng/mL ARC1905 assayed as undiluted and 2.5-, 5-, 18.5-, 45.5- and 100-fold dilutions. All dilution factors met acceptance criteria. Hook effect was observed at concentrations above 100000 ng/mL.	RWWF2 p.6, p.12, and p.30 p.6, p.12, and pp.31-32
Bench-top/process stability	LQC at 16 hours at ambient temperature: %DFT (LQC 10.0 ng/mL): -11.8% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 1.79% HQC at 24 hours at ambient temperature: %DFT (HQC 54.0 ng/mL): -10.5% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 1.37%	RWWF2 p.6, p.13, and p.35 p.6, p.13, and p.34
Freeze-thaw stability	6 cycles between -80°C and ambient temperature: %DFT (LQC 10.0 ng/mL): -24.8% %DFT (HQC 54.0 ng/mL): 3.91% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 0.697% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 4.22%	RWWF2 p.6, p.13, and p.33
Long-term storage	201 days at -25°C and up to 218 days at -80°C -25°C in frozen human K_2EDTA plasma: % DFT (LQC 10.0 ng/mL): -8.60% % DFT (HQC 54.0 ng/mL): -5.49% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 3.83% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 12.40% -80°C in frozen human K_2EDTA plasma: % DFT (LQC 10.0 ng/mL): -3.80% % DFT (HQC 54.0 ng/mL): 12.6% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 5.27% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 11.9%	RWWF3 p.7, p.9, p.17, p.19 p.7, p.9, p.21, p.22
Parallelism	NA	NA
Carry over	NA	NA
Method performance in Study RXJZ	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Plasma Containing Dipotassium EDTA	
Assay passing rate	Of the 19 incurred samples re-analyzed, 18 (94.7%) were observed to have a percent difference < 30% compared to their original reported value.	RXJZ p.8, Table 8
Standard curve performance	Cumulative bias range (%DFT): -2.16% to 4.53% Cumulative precision range (%CV): 2.82% to 6.42%	RXJZ Table 6

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
QC performance	Cumulative bias range (%DFT): LQC (10.0 ng/mL): -13.6% MQC (22.0 ng/mL): -15.2% HQC (54.0 ng/mL): -5.88% Cumulative precision range (%CV): LQC (10.0 ng/mL): 10.4% MQC (22.0 ng/mL): 7.12% HQC (54.0 ng/mL): 12.3%	RXJZ Table 7
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 17.9% of study samples, and 94.7% of the samples met the pre-specified criteria.	RXJZ Amendment 1 p.7, Table 8
Study sample analysis/ stability	All (100%) samples (106 samples) were analyzed within the 201 days demonstrated long-term storage stability in human plasma containing dipotassium EDTA at -80°C.	RWWF3 p.7, p.9

%CV: percentage of coefficient of variation; %DFT: difference from theoretical; BLQ: below the limit of quantification; ECL: electrochemiluminescent; HQC: higher quality control; LLOQ: lower limit of quantification; LQC: lower quality control; MQC: middle-quality control; MSD: Meso Scale Discovery; NA: not applicable; QC: quality control; ULOQ: upper limit of quantification.

表 2.7.1-8　　海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるヒト尿中アバシンカプタド　ペゴルの分析法バリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Urine (Method Validation Report RWZV2)	
Method description	In this assay, ARC1905 was hybridized to a capture probe attached to the MSD plate and to a complementary biotinylated detection probe in hybridization solution at 55°C. An anti-detection oligonucleotide was added and incubated at 23°C to bind up excess biotin detection oligonucleotide and to inhibit the binding of the detection probe to the capture probe. The hybridized solution was then placed in an MSD plate (previously coated with capture oligonucleotide and blocked) to allow drug + detection probe to bind to the capture oligonucleotide. After washing, streptavidin-Sulfo-Tag was used to detect the hybridized analyte by binding to the biotin. After washing off the unbound detection reagent, MSD read buffer was added and the plate was read. The resulting ECL signal (or relative light units [RLU]) was directly proportional to the amount of ARC1905 present in the urine sample.	
Materials used for standard calibration curve and concentration	Human Urine, ARC1905 7 calibration standards and 1 anchor standards: 2.02 (anchor), 3.36, 5.60, 9.33, 15.6, 25.9, 43.2 and 72.0 ng/mL	
Validated assay range	3.36 to 72.0 ng/mL with lower anchor calibrator at 2.02 ng/mL	
Material used for QCs and concentration	Human urine from healthy subjects, ARC1905 Tested QC concentrations: 3.36, 5.60, 10.0, 22.0, 54.0, 72.0 ng/mL Validated QC concentrations: 3.36 ng/mL (LLOQ), 10.0 ng/mL (LQC), 22.0 ng/mL (MQC), 54.0 ng/mL (HQC), 72.0 ng/mL (ULOQ)	
Minimum required dilutions (MRDs)	1:10 in hybridization solution	
Source and Lot of reagents	ARC1905 Lot number 3-FIN-3825 received from Ajinomoto Bio-Pharma Services	
Regression model and weighting	4-parameter logistic, 1/response^2	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Seven calibration standards over the nominal concentration range of 3.36 to 72.0 ng/mL, with an anchor calibrator at 2.02 ng/mL, were analyzed in each validation run: 2.02 (anchor), 3.36, 5.60, 9.33, 15.6, 25.9, 43.2 and 72.0 ng/mL.	RWZV2 p.9, p.19
	7 standard calibrators from LLOQ (3.36 ng/mL) to ULOQ (72.0 ng/mL) Accuracy range (%DFT): -2.04% to 4.94 % Precision range (%CV): 1.04% to 3.95%	RWZV2 p.19

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch absolute accuracy (%DFT) in 6 QCs: 3.36 ng/mL (5.90%), 5.60 ng/mL (1.01%), 10.0 ng/mL (-4.89%), 22.0 ng/mL (-8.74%), 54.0 ng/mL (-4.52%), 72.0 ng/mL (-12.7%) Intra-batch precision (%CV) in 6 QCs: 3.36 ng/mL (4.93%), 5.60 ng/mL (5.44%), 10.0 ng/mL (4.37%), 22.0 ng/mL (5.24%), 54.0 ng/mL (3.48%), 72.0 ng/mL (8.51%)	RWZV2 p.11, pp.21-24
	Inter-batch accuracy (%DFT) in 6 QCs: 3.36 ng/mL (5.90%), 5.60 ng/mL (1.01%), 10.0 ng/mL (-4.89%), 22.0 ng/mL (-8.74%), 54.0 ng/mL (-4.52%), 72.0 ng/mL (-12.7%) Inter-batch precision (%CV) in 6 QCs: 3.36 ng/mL (9.86%), 5.60 ng/mL (7.91%), 10.0 ng/mL (7.13%), 22.0 ng/mL (9.14%), 54.0 ng/mL (13.3%), 72.0 ng/mL (13.1%)	RWZV2 p.11, pp.21-24
	Total Error: 3.36 ng/mL (15.8%), 5.60 ng/mL (8.92%), 10.0 ng/mL (12.0%), 22.0 ng/mL (17.9%), 54.0 ng/mL (17.8%), 72.0 ng/mL (25.8%)	RWZV2 p.11, p.24
Selectivity & matrix effect	Eight out of ten human urine samples from individual healthy donors fortified at the LLOQ level (3.36 ng/mL), and ten out of ten individual healthy donors fortified at the high level (54.0 ng/mL), met the acceptance criteria.	RWZV2 p.12, pp.33-35
Interference & specificity	Ten out of ten lots back-calculated concentrations were BLQ. No matrix interference was observed.	RWZV2 p.32
Hemolysis effect	Test not performed in urine	NA
Lipemic effect	Test not performed in urine	NA
Dilution linearity & hook effect	Dilution linearity was evaluated using a 1000 ng/mL QC sample analyzed diluted at 18.5-, 45.5- and 100-fold dilutions. All dilution factors met acceptance criteria. The prozone or “hook effect” was evaluated by analyzing 1000000 ng/mL QC sample undiluted and serially diluted at 10-, 100-, 1000-, 2500- and 5000-fold dilutions. A hook effect was observed at concentrations above 100000 ng/mL.	RWZV2 p.15, p.31 p.15, pp.27-28
Bench-top/process stability	17 hours at ambient temperature: %DFT (HQC 54.0 ng/mL): -23.5% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 5.95% 24 hours at ambient temperature: %DFT (LQC 10.0 ng/mL): -6.70% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 3.14%	RWZV2 p.13, pp.39-40

Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location
Freeze-thaw stability	6 cycles between -80°C and ambient temperature %DFT (LQC 10.0 ng/mL): -0.811% %DFT (HQC 54.0 ng/mL): -1.26% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 3.36% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 1.27%	RWZV2 p.13, p.38
Long-term storage	109 days at -25°C %DFT (LQC 10.0 ng/mL): -18.8% %DFT (HQC 54.0 ng/mL): -15.3% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 8.00% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 5.51% 109 days at -80°C %DFT (LQC 10.0 ng/mL): -6.64% %DFT (HQC 54.0 ng/mL): -0.819% %CV (LQC 10.0 ng/mL): 0.832% %CV (HQC 54.0 ng/mL): 3.56%	RWZV2 p.13, p.36 p.13, p.37
Parallelism	NA	NA
Carry over	NA	NA
Method performance in RXKA	Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Quantitation of ARC1905 in Human Urine	
Assay passing rate	There were no quantifiable concentrations. Incurred sample reproducibility was not conducted for this study.	RXKA p.8
Standard curve performance	Cumulative bias range (%DFT): -5.64% to 3.54% Cumulative precision range (%CV): 2.07% to 7.14%	RXKA Table 4
QC performance	Cumulative bias range (%DFT): LQC (10.0 ng/mL): -7.88% MQC (22.0 ng/mL): -12.7% HQC (54.0 ng/mL): -1.53% Cumulative precision range (%CV): LQC (10.0 ng/mL): 9.18% MQC (22.0 ng/mL): 8.63% HQC (54.0 ng/mL): 12.1%	RXKA Table 5
Method reproducibility	Incurred sample reproducibility was not conducted for this study.	RXKA p.8
Study sample analysis/ stability	Samples were not analyzed within the 109 days of stability, but further stability testing is ongoing and will be reported in addenda to the validation report. Samples were stored for a maximum of 415 days between sample collection and analysis reported.	RXKA p.5

%CV: percentage of coefficient of variation; %DFT: difference from theoretical; BLQ: below the limit of quantification; ECL: electrochemiluminescent; HQC: higher quality control; LLOQ: lower limit of quantification; LQC: lower quality control; MQC: middle-quality control; MSD: Meso Scale Discovery; NA: not applicable; QC: quality control; ULOQ: upper limit of quantification.

目次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4　特別な試験 20
2.7.2.5　付録 21

表

表 2.7.2-1　ヒト生体試料を用いた In vitro 試験一覧 3
表 2.7.2-2　臨床薬理試験の要約－患者における血漿中薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2-3　アバシンカプタド　ペゴル単回投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性の要約 12

図

図 2.7.2-1　アバシンカプタド　ペゴル（0.3～3 mg）単回硝子体内投与時の用量補正後の血漿中曝露の薬物動態パラメータ：滲出型 AMD 患者における個別値及び平均値（±SD） 14

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ADME	absorption, distribution, metabolism, and elimination：吸収，分布，代謝及び排泄
AGP	α_1-acid glycoprotein：α_1-酸性糖蛋白
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
AUC	area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing extrapolated to time infinity：投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration：投与時から最後の測定可能濃度までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-28}	AUC from the time of dosing to day 28 post dosing：投与時から 28 日までの濃度-時間曲線下面積
C3	complement component 3：補体第 3 成分
C5	complement component 5：補体第 5 成分
C_{max}	maximum concentration：最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
HSA	human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	concentration at approximately 50% inhibition：50%阻害濃度
Kd	dissociation constant：解離定数
Ki	inhibition constant：阻害定数
nAMD	neovascular age-related macular degeneration：滲出型加齢黄斑変性
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量
NOEL	no observed effect level：無作用量
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics：ファーマコキネティクス，薬物動態
PopPK	population PK：母集団薬物動態
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
RPE	retinal pigment epithelium：網膜色素上皮
SD	standard deviation：標準偏差
t_{max}	time of the maximum concentration：最高濃度到達時間
TN	treatment-naïve：未治療の
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　概要

アバシンカプタド　ペゴル（別名 ARC1905 又は Zimura™）は，GA を伴う萎縮型 AMD の治療を目的とした C5 阻害薬である。ヒト C5 に特異的に高親和性で結合し，C5 が C5a に切断されるのを阻害し，C5b が C6 と結合するのを阻害することにより機能する。RNA アプタマーは生分解に対する分子安定性を与えるために PEG 化されており，活性が減弱されることなく In vivo でのクリアランスを遅延させ，GA 患者における有効性に寄与する。

アバシンカプタド　ペゴルの申請用量は，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）を月 1 回硝子体内投与である。アバシンカプタド　ペゴルの ADME を評価した。アバシンカプタド　ペゴルは眼内での局所作用を期待して硝子体に直接投与されるため，全身への曝露は低い。したがって，全身的な薬力学的作用の可能性は低い。房水試料の採取は侵襲性の高い手技のため実施しなかった。

本章では目標適応症を支持するヒト生体試料を用いた試験，In vitro 及び In vivo 試験，臨床薬理学的試験の結果，並びに，アバシンカプタド　ペゴルの PK 及び PopPK のデータの概要を示す。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた In vitro 試験の概観

ヒト生体試料を用いた In vitro 試験一覧を表 2.7.2-1 に示す。

アバシンカプタド　ペゴルの血漿蛋白結合を In vitro で評価した（KSH00062 試験報告書［4.2.2.3-2（参）］及び KSH00061 試験報告書［4.2.2.3-3（参）］）。

アバシンカプタド　ペゴルの代謝安定性を血清，肝ミクロソーム及び肝 S9 において評価した（C5-MS-001-05 試験報告書［4.2.2.4-1（参）］，KSH00057 試験報告書［4.2.2.4-2（参）］及び KSH00065 試験報告書［4.2.2.4-3（参）］）。

さらに，DDI の評価のため，アバシンカプタド　ペゴルの主要な CYP に対する阻害性を評価した（KSH00058 試験報告書［4.2.2.6-1（参）］）。

表 2.7.2-1　　ヒト生体試料を用いた In vitro 試験一覧

Study Item	Study No.	Study Content	Human Biomaterial	Avacincaptad pegol Concentration	CTD No.
In vitro protein binding	KSH00062	Binding to plasma proteins	Human plasma	10 µmol/L	4.2.2.3-2 (参)
	KSH00061	Binding to serum albumin and α_1-acid glycoprotein	Isolated human plasma proteins	0-125 µmol/L	4.2.2.3-3 (参)
In vitro metabolism	C5-MS-001-05	Stability in serum	Human sera	1, 10 and 100 µmol/L	4.2.2.4-1 (参)
	KSH00057	Stability in liver microsomes	Human liver microsomes	5 µmol/L	4.2.2.4-2 (参)
	KSH00065	Stability in liver S9	Human liver S9	5 µmol/L	4.2.2.4-3 (参)

Study Item	Study No.	Study Content	Human Biomaterial	Avacincaptad pegol Concentration	CTD No.
In vitro metabolism (interaction)	KSH00058	CYP inhibition	Recombinant human CYP isozymes	0.203 to 4000 nmol/L	4.2.2.6-1 (参)

CTD: Common Technical Document; CYP: cytochrome P450; S9: 9000 × g supernatant (S9 fraction) from liver

2.7.2.1.3　臨床薬理試験

臨床薬理開発プログラム全体は，目標適応症に対する片眼へのアバシンカプタド　ペゴル硝子体内投与を考慮して設計された。アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露は，海外第 1 相試験［OPH2000］で評価した。海外第 1 相試験［OPH2000］は，滲出型 AMD 患者を対象にラニビズマブ（ルセンティス®）0.5 mg 反復投与併用時のアバシンカプタド　ペゴルの反復硝子体内投与の安全性，忍容性及び全身 PK プロファイルを確認する用量漸増及び並行群間比較試験であった。

海外第 1 相試験［OPH2000］において滲出型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴルを投与した。目標適応症は GA を伴う萎縮型 AMD 患者であるが，申請者は，2 つの疾患の違いによりアバシンカプタド　ペゴルの PK が変化することはないと考えている。硝子体液の流動学的性質は加齢とともに変化し，硝子体液がより液化した状態に変化することが示されている（液化過程）。硝子体液の液化によって拡散が増大するため，眼からのアバシンカプタド　ペゴルの消失は促進される［Tan et al, 2011; Tram and Swindle-Reilly, 2018］。しかし，滲出型 AMD 及び萎縮型 AMD は一般的に 60 歳超の集団で発現し，加齢による硝子体液の流動学的変化はどちらの疾患でも同程度であるため，アバシンカプタド　ペゴルの PK はどちらの型の AMD でも類似していると予想される。

海外第 1 相試験［OPH2000］では，血漿中 PK 評価のために治験実施計画書に規定された時間に静脈血試料を採取し，バリデートされたハイブリダイゼーションアッセイ（詳細は本体の［2.7.1.1 背景及び概観］に記載）を用いて測定した。患者から網膜及び RPE-脈絡膜の試料を採取することは実現不可能であるため，眼におけるアバシンカプタド　ペゴルと C5 の標的エンゲージメントに関する直接的な測定は行わなかった。房水試料の採取は侵襲性の高い手技のため実施しなかった。PK 結果を含む試験の概要を 2.7.2.2.5 患者を対象とした試験に示す。海外第 1 相試験［OPH2000］のデザインに関する詳細は OPH2000 PK 報告書（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］付録）に示す。

安全性及び有効性の海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK サブ試験において，全身 PK に関する追加情報を収集した。本サブ試験は GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に，最長 2 年間反復硝子体内投与したときの PK の補足情報を得ることを目的としている。海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK サブ試験の結果は［2.7.2 臨床薬理試験　補遺］に記載する。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月目までアバシンカプタド　ペゴルを投与された患者は，23 カ月目まで月 1 回投与を継続する群とアバシンカプタド　ペゴルを隔月投与（シャムと交互に投与）する群に

再無作為化された。また，12 カ月目までシャムを投与された患者は 23 カ月目まで月 1 回のシャム投与を継続した。海外第 3 相試験［ISEE2008］は全試験期間中遮蔽化を維持した。

2.7.2.1.4　母集団薬物動態解析

海外第 1 相試験［OPH2000］のデータを用いて PopPK モデルを構築し，患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの濃度－時間推移を定量的に記述し，個々の患者の全身曝露に関連する共変量の影響を評価した。PopPK モデルに関する詳細及び解析結果は 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析及び PopPK（original）報告書［5.3.3.5-1］に示す。

2.7.2.1.5　臨床用量の根拠

本剤の予定する投与経路は硝子体内投与であるため，用量選択は全身曝露を前提としておらず，滲出型 AMD 患者で観察された PK データ（海外第 1 相試験［OPH2000］）及び PopPK モデルを用いた検討においても，硝子体内投与時のアバシンカプタド　ペゴルの全身曝露は低く，蓄積性は想定されなかった。申請用量 2 mg（20 mg/mL 溶液 0.1 mL）のアバシンカプタド　ペゴルの月 1 回硝子体内投与は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者で得られた臨床的安全性及び有効性データ（海外第 1 相試験［OPH2001］，海外第 2/3 相試験［OPH2003］，海外第 3 相試験［ISEE2008］）に基づいている。

海外第 1 相試験［OPH2001］では，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に，アバシンカプタド　ペゴルの安全性及び忍容性を評価するため，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 及び 1 mg を月 1 回投与した。本試験結果に基づき，1 mg 用量を最低用量として選択して後続試験において更に評価した。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，アバシンカプタド　ペゴル 1，2 及び 4 mg を月 1 回投与し，GA 面積の成長抑制に及ぼすアバシンカプタド　ペゴルの影響をシャムと比較評価した。アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群は，ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の成長に対する抑制作用（14.48%）がシャム群（16.46%）と比較して数値的に小さかったが，統計的に有意ではなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 24）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群は，ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化において，対応するシャム群と比較して，統計的に有意な低下を示した［2.7.3 臨床的有効性表 2.7.3-9］（本体）。したがって，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の結果から，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群は，2 mg 群及び 4 mg 群と比較して有効性が低いことが示された。また，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 2 回連続して硝子体内投与する必要があり（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及び 1 mg 群の硝子体内投与は 1 回のみ），より侵襲的であることから，副作用のリスクが増加した。さらに，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 月 1 回投与は，低用量の 2 mg 月 1 回投与と比較して有効性に顕著な差を認めておらず，理論上も，投与回数が少ない方が投与に伴うリスクが少なくなると考えられた。安全性に関しては，有害事象「眼圧上昇」を示した患者の割合は，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 統合群と比較して高く，12 カ月の治療期間でそれぞれ 19.3%及び 6.0%

（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 39）及び 18 カ月間の治療期間でそれぞれ 22.9%及び 9.0%（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 40）であった。これは，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の投与容量が 0.2 mL（0.1 mL を 2 回連続投与したため）であり，2 mg 群の 0.1 mL と比較して投与容量が増加したことによる可能性が高い。そのため，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療における安全性及び有効性のピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］の用量は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg が選択された。

2 つのピボタル試験で収集された安全性及び有効性データの解析に基づき，2 mg 月 1 回投与がアバシンカプタド　ペゴルの目標適応症に対する推奨用量として選択された。また，臨床試験結果を総合的に判断し，GA を伴う萎縮型 AMD 患者に一般化した際も本剤の用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項では，ヒト生体試料試験及び臨床試験における試験デザイン及び PK 結果を要約する。

アバシンカプタド　ペゴルの臨床薬理は海外第 1 相試験［OPH2000］で評価した。本臨床試験は滲出型 AMD 患者を対象に実施され，健康な被験者を対象とした試験は実施されなかった。治験実施計画書に規定された PK 評価用に静脈血試料を採取した。2.7.2.2.5 患者を対象とした試験に結果を示す。臨床試験の PK 解析のために開発された生体試料中薬物濃度分析法は，［2.7.1.1.2 分析法の概要］（本体）に要約する。

海外第 1 相試験［OPH2000］のデータを用いて PopPK モデルを構築し，患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの濃度－時間推移を定量的に記述し，個々の患者の曝露に関連する共変量の影響を評価した。PopPK モデル及び結果の詳細については 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析で考察する。

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた In vitro 薬理試験

アバシンカプタド　ペゴルは C5 に結合してその活性化を阻害し，主要な末端フラグメント（C5a 及び C5b-9）の生成を阻止する。これは末端フラグメントの生成を誘導する最初の活性化経路（古典経路，第二経路，レクチン経路）を問わない。これらの C5 を介した炎症及び細胞膜傷害性複合体活性を阻害することにより，アバシンカプタド　ペゴルは視覚機能に必要な網膜構造を維持し，その結果として中心窩の内側及び外側で疾患進行を遅らせることにより，GA の治療方法を提供する。C5 活性化を阻害する一方で，アバシンカプタド　ペゴルは C3 から C3a 及び C3b（宿主防御機構の重要な構成要素）への切断を阻害しない。したがって，病原体に対する宿主の防御等，上流の補体経路の有益な作用の一部は維持される。

2.7.2.2.2　有効性を裏付ける In vivo 薬理試験

ヒトにおいて，アバシンカプタド　ペゴル及び C5 が眼に直接関与することを示す In vivo 薬理試験は実施されていない。動物における有効性を裏付ける In vivo 薬理試験については［2.6.2.2.2 In Vivo 効力を裏付ける試験］を参照。

2.7.2.2.3　ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.3.1　血漿蛋白結合

超遠心法を用いた結合実験により，アバシンカプタド　ペゴルとヒト血漿蛋白質との結合能を評価した（[2.6.4.4 分布］及び［2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合]）。しかしながら，アバシンカプタド　ペゴルは超遠心分離後の溶液中に留まらず，沈殿した。したがって，超遠心法は評価方法として適切ではないと考えられた。

潜在的光干渉を用いた結合実験により，アバシンカプタド　ペゴルと HSA 及び AGP との結合能を評価した。蛍光プローブと内因性トリプトファン蛍光を使用して，アバシンカプタド　ペゴルと対照結合化合物の HSA 及び AGP への結合を判定した。アバシンカプタド　ペゴルと対照結合化合物において，蛍光測定値から IC_{50} 及び K_i を求め，これらの数値に基づいて，K_d，%蛋白結合及び蛍光干渉を計算した。その結果，アバシンカプタド　ペゴルは 15.6 µmol/L（201 µg/mL）以上の濃度において HSA 及び AGP への弱い結合が確認されたが，蛍光干渉効果により，データの明確な解釈が困難であった。一方，対照結合化合物である iophenoxate 及びクロルプロマジンでは，それぞれ HSA 及び AGP への強い結合が確認された。これらの結果から，アバシンカプタド　ペゴルの血漿蛋白質への結合は最小限であると考えられた。

2.7.2.2.3.2　In vitro 代謝

2.7.2.2.3.2.1　血清中代謝安定性

ヒト血清中におけるアバシンカプタド　ペゴルの In vitro 代謝安定性を評価した（[2.6.4.5 代謝］及び［2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro]）。アバシンカプタド　ペゴル（1，10 及び 100 µmol/L）を，ヒト血清中で，4°C，室温（約 24°C）又は 37°C でインキュベーションした。

推定代謝半減期は，ヒト血清 37°C で 72 h より長かった。

ヒト血清中において，37°C で 24 h を超えてインキュベーションした際に，UV クロマトグラムにおいて，明らかな代謝あるいは分解物ピークが検出された。この代謝あるいは分解物ピークの未変化体ピークに対する面積比は，インキュベーション 24，48 及び 72 h において，それぞれ 0%，6%及び 6%であった。

2.7.2.2.3.2.2　肝ミクロソーム中代謝安定性

ヒト肝ミクロソームを用いてアバシンカプタド　ペゴルの代謝安定性を評価した（[2.6.4.5 代謝］及び［2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro]）。ヒト肝ミクロソームと 90 分までインキュベーションした際に，アバシンカプタド　ペゴルの減少は確認されなかった。対照化合物のベラパミル及びラベタロールの半減期は，それぞれ 27 分及び 90 分以上であり，想定通りの結果であった。上記結果と一致して，UV クロマトグラムにおいて，アバシンカプタド　ペゴルの代謝あるいは分解物ピークは検出されなかった。

2.7.2.2.3.2.3　肝 S9 中代謝安定性

ヒト肝 S9 画分（9000×g 上清画分）を用いて，アバシンカプタド　ペゴルの代謝安定性を評価した（[2.6.4.5 代謝] 及び [2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro]）。

ヒト肝 S9 では，S9 補充（インキュベーション開始後 2 及び 4 h に S9 を追加で添加）の有無にかかわらず，アバシンカプタド　ペゴルの残存率は 24 h で 48%であった。CYP 酵素などの特定の代謝酵素は，2 h 後に活性レベルが大幅に低下すると予想されるため，6，24 及び 48 h の時点（S9 補充なし）での残存率の低下から，これらの条件下でのアバシンカプタド　ペゴルの変換に他の代謝酵素が関与している可能性が示唆された。ヒト肝 S9 で認められたアバシンカプタド　ペゴルの顕著な減少と一致して，6 及び 24 h インキュベーション後の試料の UV クロマトグラムには，複数のピーク（代謝物あるいは分解生成物など）が確認された。なお，これらのピークの化学構造は不明である。

2.7.2.2.3.3　CYP 阻害作用

アバシンカプタド　ペゴルのヒト CYP 酵素活性に対する阻害作用を，ヒト組み換え CYP 酵素を用いて評価した（[2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用] 及び [2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用]）。アバシンカプタド　ペゴルの添加濃度は 0.203 nmol/L から 4 µmol/L の 10 濃度とした。アバシンカプタド　ペゴルは 4 µmol/L で CYP2D6 と CYP1A2 を阻害し，それぞれ阻害率は 47%及び 46%であった。CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 に対する IC_{50} 値はいずれも 4 µmol/L 超であった。

IC_{50} 値は，硝子体内投与後に全身に到達し得るアバシンカプタド　ペゴル濃度をはるかに超えていた。ヒトにおいて，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与後の血漿中 C_{max} は 68.4 ng/mL とすると，CYP1A2 及び CYP2D6 の C_{max}/K_i 比は約 0.0027 であり，CYP を介した DDI の可能性は低いことが示された。

2.7.2.2.4　健康な被験者を対象とした試験

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内注射により投与される。健康な被験者に硝子体内投与を行うことは倫理的に問題があると考えられるため，アバシンカプタド　ペゴルの臨床試験は，関連する眼科疾患を有する患者を対象に実施した。

2.7.2.2.5　患者を対象とした試験

患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの PK を検討するために，海外第 1 相試験［OPH2000］を実施した。海外第 1 相試験［OPH2000］は，滲出型 AMD 患者を対象にルセンティス 0.5 mg 反復投与と併用したアバシンカプタド　ペゴルの反復硝子体内投与時の安全性，忍容性及び PK プロファイルを確認する用量漸増及び並行群間比較試験であった［2.7.2.2.5.1 海外第 1 相試験［OPH2000］］。臨床試験デザイン及び血漿中 PK 結果の概要を表 2.7.2-2 に示す。

臨床試験の有効性及び安全性の結果はそれぞれ［2.7.3 臨床的有効性］（本体）及び［2.7.4 臨床的安全性］（本体）に要約し，詳細は OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］に示す。

2.7.2.2.5.1　海外第 1 相試験［OPH2000］

目的：滲出型 AMD 患者を対象にルセンティス 0.5 mg 反復投与と併用したアバシンカプタド　ペゴルの反復硝子体内投与時の安全性，忍容性及び PK プロファイルを評価する。

試験デザイン：本試験は，ヒトで初めて実施された 2 部構成の第 1 相用量漸増反復投与非遮蔽試験である。

パート 1

本試験の用量漸増反復投与パートであるパート 1 では，4 つのアバシンカプタド　ペゴル投与群（0.03，0.3，1 又は 3 mg）のいずれかに被験者を割り付けた。硝子体内投与容量はアバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg，0.3 mg，1 mg 群で 0.05 mL，アバシンカプタド　ペゴル 3 mg 群で 0.1 mL とした。本試験ではルセンティス（0.5 mg，10 mg/mL 溶液 0.05 mL）とアバシンカプタド　ペゴルを 4 週間間隔で 3 回投与した。ルセンティスとアバシンカプタド　ペゴルは同日に硝子体内投与され，ルセンティスの投与後にアバシンカプタド　ペゴルを投与した。12 週目及び 24 週目に後観察のための来院を行った。12 週目又はそれ以前に治験実施計画書の改訂 C に同意した被験者には，追加で 3 回，12 週，16 週及び 20 週目にルセンティス（0.5 mg）に続けてアバシンカプタド　ペゴルを投与し，24 週目に後観察のための来院を行った。各投与群の 3 例目がアバシンカプタド　ペゴルの初回投与後 1 週間の安全性評価期間（1 日目，3 日目，1 週目の来院を含む）を完了した時点で，各投与群を漸増的に登録した。3 mg 用量については薬剤安定性に懸念（アプタマー二量化の可能性）があったため，当初 3 mg 群に割り付けられ，その時点で登録中であった患者は，治験実施計画書の改訂 D により 1 mg 群に移行した。PK 解析用の静脈血試料は，初回投与後 0（投与前），4，24，48 及び 168 時間後並びに 4 週目及び 8 週目の硝子体内投与前に採取した。

パート 2

本試験の並行群間パートであるパート 2 では，新規患者がアバシンカプタド　ペゴル 0.3，1，3 mg の 3 つの用量のいずれかを投与されるように割り付けた。パート 1 で対応する用量で投与を受けたパート 1 の患者も，パート 2 の各併用療法コホートへの総登録数に含まれた。前述のとおり，3 mg 用量の薬剤安定性の問題（アプタマーの二量化の可能性）により，パート 2 で当初アバシンカプタド　ペゴル 3 mg 群に割り付けられた登録中の患者は，治験実施計画書改訂 D に基づき 1 mg 群に移行した。治験実施計画書改定後に 3 mg 群に登録された患者はいなかった。本治験実施計画書の改訂時にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群を追加導入した。

ルセンティス（0.5 mg，10 mg/mL 溶液 0.05 mL）とアバシンカプタド　ペゴルを 4 週間間隔で 3 回投与した。ルセンティスとアバシンカプタド　ペゴルは同日に硝子体内投与され，ルセンティスの投与後にアバシンカプタド　ペゴルを投与した。12 週目及び 24 週目に後観察のための来院を行った。パート 1 と同様に，12 週目の来院時又はそれ以前に治験実施計画書改訂 C に同意した患者には，追加で 3 回，12 週目，16 週目，20 週目にルセンティス（0.5 mg）に続けてアバシンカプタド　ペゴルを投与し，24 週目に後観察のための来院を行った。パート 2 における PK 解析用の静脈血試料は，パート 1 で使用した同一の PK 試料採血法に従って採取した。

両パートとも，眼組織サンプル（房水等）の採取は侵襲性が高い手技であり，RPE の薬物濃度を直接反映しないと考えられるため，採取しなかった。

人口統計学的及び背景的特性：海外第 1 相試験［OPH2000］に 60 例を登録した。患者は全て白人で，ヒスパニック系／ラテン系の被験者はいなかった。患者の大半は抗 VEGF 薬の治療が TN であった（58/60 例［96.7%］）。TN 患者では女性（71%）が男性（29%）と比較して多かった。TN 患者の平均（SD）年齢は 77.7（7.4）歳で，大半は非喫煙者であった（90%）。

薬物動態：アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg 群の全ての患者において，アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は検出されなかった。アバシンカプタド　ペゴル 0.3～3.0 mg において，AUC_{inf} 及び C_{max} は用量の増加に伴って増加したが，1 mg 及び 2 mg では同程度の C_{max} が認められた（表 2.7.2-2）。t_{max} の中央値は 5.4～6.9 日であった。4 週間隔での投与 2 回目及び 3 回目の投与前のアバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度からは，アバシンカプタド　ペゴルの有意な蓄積性は認められなかった。

表 2.7.2-2　　臨床薬理試験の要約－患者における血漿中薬物動態パラメータ

Study	Indication	Study Design/ Study Objective	Number of Patients	Age Range (Years)	IVT Dose	Mean Pharmacokinetic Parameters (CV%)			
						C_{max} (ng/ml)	t_{max} (day)[a]	AUC_{inf} (day·ng/mL)	AUC_{last} (day·ng/mL)
OPH2000	nAMD	Phase 1 multicenter, open-label ascending dose (Part 1), parallel group (Part 2) clinical trial to establish the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of multiple IVT injections of avacincaptad pegol given in combination with multiple doses of Lucentis 0.5 mg	3	72-82	0.03 mg	NC	NC	NC	NC
			19	54-86	0.3 mg	21.9 (35.9)	6.8 (0.1-8.9)	518.5 (26.4)	233 (69.4)
			16	56-90	1 mg	73.1 (34.4)	5.4 (1.9-7.9)	1589 (34.2)	1164.1 (29.0)
			15	68-88	2 mg	68.4 (57.8)	6.8 (0.2-9.9)	1948.4 (27.9)	999.9 (71.9)
			7	71-87	3/1 mg[b]	97.3 (75.0)	6.9 (2.8-9.9)	3349.6 (72.6)	1643.4 (96.5)

CV : coefficient of variation; GA : geographic atrophy; IVT : intravitreal; nAMD : neovascular age-related macular degeneration; NC : not calculated

[a] t_{max} is reported as median (minimum – maximum).

[b] Under Protocol Amendment D, the active patients in Part 2 originally assigned to 3 mg transitioned to the 1 mg dose group due to a drug stability issue with the 3 mg dose.

Note: Avacincaptad pegol plasma concentrations were below the limit of detection in all patients receiving 0.03 mg dose. Thus, PK parameters were not analyzed for the 0.03 mg dose.

Source: OPH2000 (5.3.3.2-1) CSR and OPH2000 (5.3.3.2-1) Appendix 16-1-9 PK Report, End-of-text Table 3

用量補正した C_{max} 及び AUC_{inf} 値の幾何平均値を表 2.7.2-3 に示す。アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg と 1 mg を比較したとき，C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に比例していたが，2 mg 及び 3 mg の C_{max} 及び AUC_{inf} は 0.3 mg と比較して用量比を下回っていた。アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露量は用量を問わず低いため，用量選択に関係しない。

表 2.7.2-3　　アバシンカプタド　ペゴル単回投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性の要約

Dose-Normalized PK Parameters	Geometric Mean			
	0.3 mg (N=19)	1 mg (N=16)	2 mg (N=14)	3 mg (N=7)
C_{max} (ng/mL/mg)	68.7	69.0	31.5	23.4
AUC_{inf} (day·ng/mL/mg)	1664.3	1506.9	939.2	836.7

Source: OPH2000 (5.3.3.2-1) Appendix 16-1-9 PK Report, In-text Table 3

海外第 1 相試験［OPH2000 試験］の PK 結果の詳細は OPH2000 PK 報告書（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］付録 16-1-9 PK Report）に示す。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

PopPK 解析の概要は 2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約に要約する。アバシンカプタド　ペゴルの ADME データは 2.7.2.3.2 薬物動態－一般的特性に要約する。

2.7.2.3.1　母集団薬物動態解析の要約

滲出型 AMD 患者（海外第 1 相試験［OPH2000］）における硝子体内投与後の血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度-時間推移を評価するため，PopPK 解析により薬物曝露の変動要因（年齢，性別，体重，クレアチニンクリアランス，腎障害等）の探索を行うとともに，アバシンカプタド　ペゴルの ADME について更なる評価を実施した。構築した PopPK モデルを用いてシミュレーションを実施し，反復投与時のアバシンカプタド　ペゴルの定常状態の曝露及び蓄積性を検討した。結果は PopPK（original）報告書［5.3.3.5-1］に示す。

滲出型 AMD 患者 60 例から収集したデータに基づいて PopPK 解析を実施した。これらのデータは 1 次吸収速度定数及び線形消失を仮定した 1-コンパートメントモデルを用いて適切に記述できた。

硝子体内投与後のアバシンカプタド　ペゴルの血中への吸収は極めて緩やかであり，吸収半減期は 10.7 日であった。この吸収半減期に基づき，完全な吸収は 53 日後（5 半減期）と予想される。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与 1（初回投与），2，3 及び 12 カ月時点の平均 C_{max} は，それぞれ 69.9，82.0，83.9 及び 84.6 ng/mL であった。3 カ月時の C_{max} は 12 カ月時に認められた値の約 99%であり，平均半減期が約 12 日であることから，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回硝子体内投与したとき，C_{max} は 90 日（3 カ月）以内に定常に達すると予測される。

共変量探索の結果，用量がアバシンカプタド　ペゴルの吸収に及ぼす統計的に有意な共変量であったほかは，アバシンカプタド　ペゴルの全身薬物動態において，年齢，性別，体重，クレアチニンクリアランス，腎機能障害（軽度，中等度，重度）に基づく差は認められなかった。そのため，特定の患者集団における用量調節は不要であると考えられる。

2.7.2.3.2　薬物動態－－一般的特性

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内注射により投与され，作用部位は眼内である。被験者から房水及び硝子体液を採取することは可能であるが，侵襲性が高い手技である。さらに，網膜，RPE-脈絡膜，その他の眼組織サンプルを被験者から採取することは現実的ではない。したがって，ヒトでのアバシンカプタド　ペゴルの完全な眼内の分布及び PK は評価できていない。

2.7.2.3.2.1　吸収

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内投与されるため，アバシンカプタド　ペゴルを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは不明である。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回硝子体内投与したとき，血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度は約 6.8 日以内（t_{max} の中央値）に C_{max} 68.4 ng/mL に到達した（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］付録 16-1-9 PK Report，EOT Table 3）。

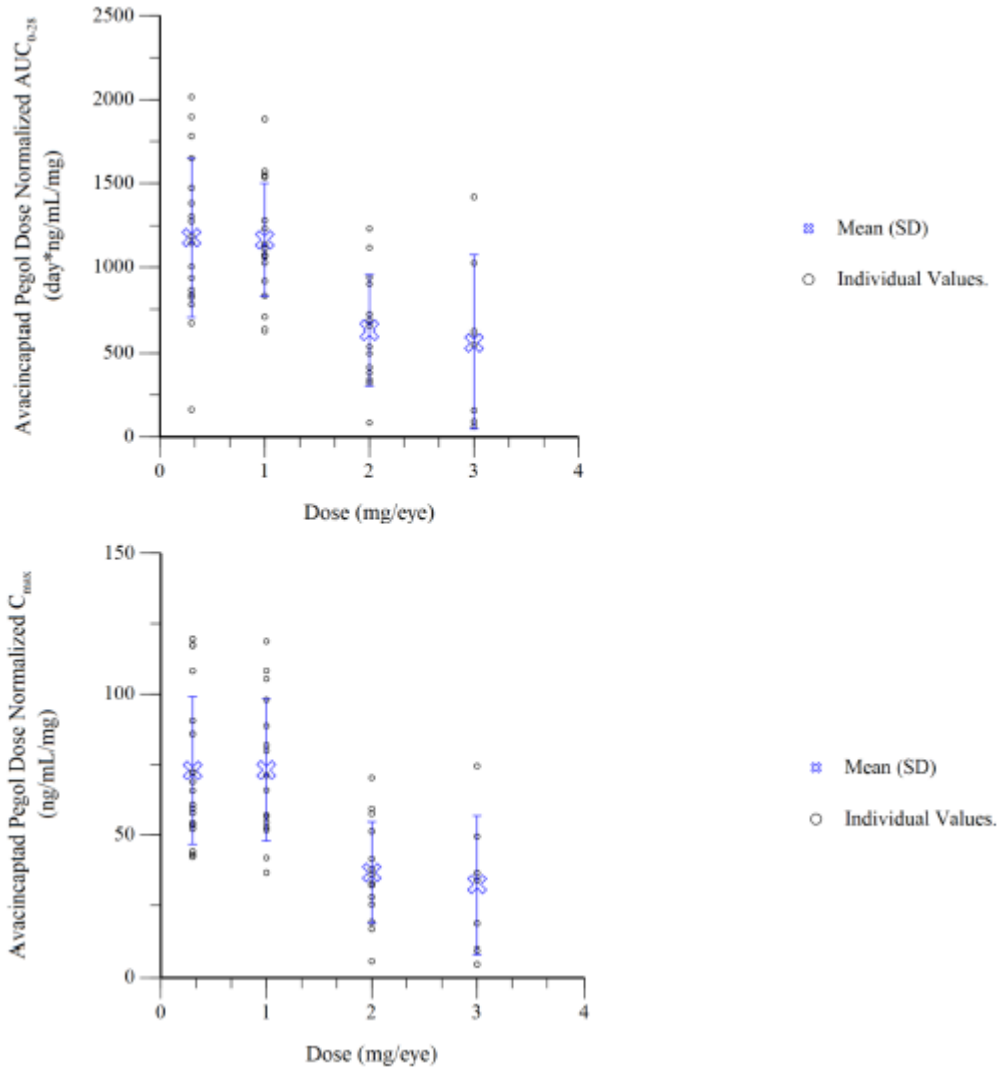
2.7.2.3.2.2　食事の影響

硝子体内投与の化合物であるため，食事の影響は検討しなかった。

2.7.2.3.2.3　用量比例性

アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露量は，0.3～1 mg で用量比例的に増加し，1～3 mg で用量比を下回って増加した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 3 mg 単回投与後の用量補正後の $AUC_{0\text{-}28}$ 及び C_{max} の平均値は，1 mg 投与後と比較して約 1/2 であった（図 2.7.2-1）。アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露量は 1 mg を超える用量では，用量比例的な増加は認められなかった。

図 2.7.2-1　　アバシンカプタド　ペゴル（0.3～3 mg）単回硝子体内投与時の用量補正後の血漿中曝露の薬物動態パラメータ：滲出型 AMD 患者における個別値及び平均値（±SD）



AMD : age-related macular degeneration; SD : standard deviation
Note: Avacincaptad pegol plasma concentrations were below the limit of detection in all patients receiving 0.03 mg, thus PK parameters for these patients were not reported.
Source: OPH2000 (5.3.3.2-1)　PK Report

2.7.2.3.2.4　反復投与後の薬物動態

PopPK 最終モデルに基づいて推定された個々の PK パラメータを用いて，月 1 回投与後 12 カ月間のアバシンカプタド　ペゴルの濃度-時間推移を予測した。直近投与後 28 日の濃度（C_{min}）に基づく反復投与時のアバシンカプタド　ペゴルの平均蓄積比は 1.3 であった。蓄積性の大半は投与 2 カ月時点（投与 2 回目）で達成され，全身濃度は 90 日以内に定常状態に達すると考えられる。また，3 カ月時点の投与における予測 C_{max} は 12 カ月時点の投与の約 99%であった（PopPK（original）報告書［5.3.3.5-1］）。

2.7.2.3.2.5　分布及び蛋白結合

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（倫理的な観点及び分析用に被験者から眼組織サンプルを採取することは現実的ではないため）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。

硝子体液の分布が均質で，硝子体液の容量が 4 mL であると仮定すると，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。C_{max} は 68.4 ng/mL とすると，全身曝露は硝子体液中曝露の 1/7000 と予測される［Xu et al, 2013］。

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，血漿蛋白質に対する結合は最小限であると考えられた。

2.7.2.3.2.6　代謝

アバシンカプタド　ペゴルの代謝は完全には明らかになっていないが，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］。したがって，臨床検体を用いた代謝物検索試験は実施していない。

2.7.2.3.2.7　排泄

Sprague Dawley ラットを用いたマスバランス試験によりアバシンカプタド　ペゴルの主要な排泄経路は尿中であることが示された。17-[^{33}P]-アバシンカプタド　ペゴル（10 mg/kg）単回静脈内投与後のアバシンカプタド　ペゴル由来の放射能は尿中で完全に回収され，糞中には検出されなかった。投与後 127 時間までに回収された平均尿中放射能は，用量の 153%であり，用量の大部分（約 78%）は投与後 12 時間以内に回収された。糞中には放射能濃度は検出されなかったことから，胆汁排泄はアバシンカプタド　ペゴルの主要な排泄経路ではないことが示された。アバシンカプタド　ペゴルのクリアランスは，検討した動物の糸球体濾過速度と同程度又はそれ以下であったことから，アバシンカプタド　ペゴルのクリアランスの主要経路は腎排泄であることが示唆された（C5-BD-002-05 試験報告書［4.2.2.5-1（参）］）。

アバシンカプタド　ペゴルの治療用量 2 mg を滲出型 AMD 患者に月 1 回硝子体内投与したときの想定される最終消失相の見かけの半減期の平均値は 16 日と推定された（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］付録 16-1-9 PK Report，In-Text Table 2）。この推定値は，濃度-時間推移の最終消失相における 2 点のデータのみを用いて算出されたが，PopPK モデル（PopPK（original）報告書［5.3.3.5-1］）から推定された半減期 12 日と類似していた。

2.7.2.3.3　サブグループにおける薬物動態

2.7.2.3.3.1　患者及び健康な被験者

PK 評価のため，滲出型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した。2.7.2.2.4 健康な被験者を対象とした試験に記載されているとおり，健康な被験者を対象とした試験は実施されていない。

2.7.2.3.3.2　性別

アバシンカプタド　ペゴルの全身 PK は，主に眼から全身循環へのアバシンカプタド　ペゴルの分布によって生じ，これは男女間で相違しないと予想される。性別の全身曝露への影響については，アバシンカプタド　ペゴルの PopPK 解析で評価した。その結果，性別は，アバシンカプタド　ペゴルのクリアランス，分布容積，バイオアベイラビリティ及び吸収に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.3.3　体重

アバシンカプタド　ペゴルの全身 PK は主に眼からの消失によって生じ，眼の大きさは体重によって変化しないため，体重が眼内分布に影響を及ぼすという科学的根拠はない。さらに，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与後に認められる全身曝露量の低さは有効性には関係せず，全身曝露量の差が臨床的に重要である可能性は低い。

体重の全身曝露への影響については，アバシンカプタド　ペゴルの PopPK 解析で評価した。その結果，体重はアバシンカプタド　ペゴルのクリアランス，分布容積，バイオアベイラビリティ及び吸収に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.3.4　民族性

海外第 1 相試験［OPH2000］では全例が白人でヒスパニック／ラテン系の被験者はいなかったため，アバシンカプタド　ペゴルの民族性による影響は評価しなかった。

2.7.2.3.3.5　人種

海外第 1 相試験［OPH2000］では全例が白人であったため，アバシンカプタド　ペゴルの人種による影響は評価しなかった。

AMD 患者のほとんどは白人であり，ピボタル試験である臨床試験 2 試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）で検討された集団も大多数が白人であった。2010 年には，AMD を有するアメリカ人の 89%が白人であった。これに対し，アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック系アメリカ人は，それぞれ AMD 患者の僅か 4%であった［National Eye Institute. AMD Tables, 2021］。白人における AMD の発現割合の高さは，脈絡膜及び RPE におけるメラニン色素の変異に起因している［Weiter et al, 1985］。メラニンは，光酸化及び光吸収に伴うフリーラジカルの障害作用から網膜を保護することで，AMD の発現リスクを低下させると考えられている［Jampol and Tielsch, 1992］。

アバシンカプタド　ペゴルの全身濃度の安全域は広く，仮にアジア人など人種差によるアバシンカプタド　ペゴルの全身曝露量に増加が認められた場合でも，患者における安全性の懸念を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.3.6　高齢者（65 歳以上）

アバシンカプタド　ペゴルは，高齢者の疾患である GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療を目的とする。海外第 1 相試験［OPH2000］は 50 歳以上の滲出型 AMD 患者を対象に実施し，ほとんどの患者は 65 歳以上であった。未治療の患者の平均年齢は 77.7 歳（範囲：54～90 歳）であった。海外第 1 相試験［OPH2000］に登録された 60 例の患者のうち，54～64 歳の患者は 4 例，65～74 歳の患者は 14 例，75～84 歳の患者は 34 例，85 歳以上の患者は 8 例であった（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］Section 16.2.4，Listing 01）。

アバシンカプタド　ペゴルの PopPK 解析において，年齢は有意な共変量として検出されず，アバシンカプタド　ペゴルの PK は，検討した年齢範囲（54～90 歳）で類似していると考えられた。

2.7.2.3.3.7　小児（18 歳未満）

アバシンカプタド　ペゴルは，高齢者の疾患である GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療を目的としている。アバシンカプタド　ペゴルは，米国（USA）では GA を伴う AMD の治療薬として小児適応の免除が認められている。欧州連合（EU）では，クラス免除が認められている。したがって，小児患者を対象とした試験は実施していない。

2.7.2.3.3.8　腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした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，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おいて，軽度，中等度，重度腎機能障害患者間で，クレアチニンクリアランスに基づくアバシンカプタド　ペゴルの全身 PK に差は認められなかった（PopPK（original）報告書［5.3.3.5-1］）。

2.7.2.3.3.9　肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。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，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主に生じる［Geary et al, 2015］。アバシンカプタド　ペゴルは主にヌクレアーゼを介して消失するため，肝臓及び CYP450 酵素はクリアランスに関与していない。さらに，アバシンカプタド　ペゴルの全身濃度は低く，安全性域も広いため（［2.4 非臨床試験の概括評価 表

2.4.5-1］を参照），肝機能障害によるアバシンカプタド　ペゴルの全身濃度の上昇は想定されず，肝機能障害患者に安全性の懸念が生じるとは考えにくい。

2.7.2.3.3.10 内因性要因の総括

全体として，内在性因子による血漿中アバシンカプタド　ペゴル曝露量の有意な増加は，申請用量 2 mg の硝子体内投与後に認められた低い血漿中濃度，毒性試験で示された安全域，血漿における蓄積性がないこと及び［2.7.4 臨床的安全性］（本体）で詳述した臨床における忍容性及び安全性データに基づき，安全性の懸念にはならないと予想される。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

本剤は硝子体内注射により投与される RNA 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の相互作用薬又は被相互作用薬としてのリスクはごく僅かであるため，臨床薬物相互作用試験は実施されていない。

滲出型 AMD 患者を対象とした海外第 1 相試験［OPH2000］，海外第 2 相試験［OPH2004］，海外第 2 相試験［OPH2007］及び特発性ポリープ状脈絡膜血管症患者を対象とした海外第 2 相試験［OPH2002］で，アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬を併用投与した。さらに，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］では，被験眼に脈絡膜新生血管が発現した患者はアバシンカプタド　ペゴルの投与を継続し，抗 VEGF 薬を併用投与した。上記の 5 試験において，抗 VEGF 療法との併用に伴うアバシンカプタド　ペゴルの有効性及び安全性への影響は確認されなかった（本体の［2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較］及び本体の［2.7.4.7 安全性の結果の要約］）。

2.7.2.3.5 薬力学

2.7.2.3.5.1 有効性評価

眼底自発蛍光法で評価された GA 面積の拡大は，光受容体の消失及び不可逆的な GA 疾患の進行を反映している。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，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与群で，ベースラインから投与開始後 1 年まで，GA 面積の成長速度を低下させることが確認された。

詳細については，［2.7.3 臨床的有効性］（本体）を参照。

2.7.2.3.5.2 安全性評価

ピボタル臨床試験の安全性評価には，曝露の程度，眼及び眼以外の有害事象，バイタルサイン，血液化学／血液学／尿検査，眼画像検査，精密眼科検査が含まれた。

GA の病態生理に関与する C5 成分を標的とすることにより，アバシンカプタド　ペゴルは，宿主防御機構に重要であると考えられる上流の補体経路を分断しない。さらに，RNA アプタマーは化学的に合成された低分子であり（生体系に由来しない），これまでに収集された臨床的安全性データによって裏付けられているように，炎症反応のリスクは低いと考えられる。海外第

2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のアバシンカプタド　ペゴル群で最も多く報告された有害事象は，C5 阻害ではなく投与手技との関連性があるものであった。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では投与後 18 カ月，海外第 3 相試験［ISEE2008］では投与後 12 カ月時点までに重篤な眼内炎症，血管炎，眼内炎は認められなかった。

詳細については，［2.7.4 臨床的安全性］（本体）を参照。

2.7.2.3.5.3　曝露-反応関係

アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内注射により投与される。臨床活性に関して，推定作用機序は全身曝露を前提としていない。2 mg を月 1 回硝子体内投与するという臨床用量の選択が適切であることを裏付けるため，曝露-反応評価では，2 mg を硝子体内投与した際の臨床血漿中濃度及び C5 の In vitro 99%最大阻害濃度（IC_{99}）並びに毒性試験における NOEL 及び NOAEL に関連する曝露関係を総合的に検討した。全体として，2 mg 硝子体内投与後のヒト眼内アバシンカプタド　ペゴル濃度の予測値は，C5 阻害の In vitro IC_{99} を大幅に上回り，ヒトにおける血漿中濃度の測定値は，静脈内毒性試験における NOEL/NOAEL 曝露量と比較して非常に低く，安全域が広いことを示している。

2.7.2.3.5.3.1　有効性-反応

Dutch-Belted ウサギを用い，アバシンカプタド　ペゴル 3 mg を単回硝子体内投与したときの眼組織及び全身におけるアバシンカプタド　ペゴル濃度を評価した（C5-PK-001-07 試験報告書［4.2.2.3-1（参）］）。ウサギにおける 3 mg 投与後の血漿中 C_{max}（0.1 µg/mL）及び作用部位である網膜における C_{max}（29.58 µg/mL）並びにヒトにおける 2 mg 投与後に認められた C_{max}（0.0684 µg/mL）を用いて，2 mg 硝子体内投与後のヒト網膜中アバシンカプタド　ペゴル濃度は，20.2 µg/mL（1568 nmol/L）と推定された。ウサギからヒトへの外挿は，血漿及び網膜におけるアバシンカプタド　ペゴルの分配がウサギとヒトの間で類似しており，両動物種で用量に非依存的であると仮定している。網膜における 1568 nmol/L の推定濃度は，ヒツジ赤血球溶血性試験（C5-PHARM-002-05［4.2.1.1-3］）で測定された C5 阻害の IC_{99}（5.1 nmol/L）をはるかに上回っており，2 mg 硝子体内投与の臨床用量が網膜における C5 を阻害するのに十分であることを示している。

2 mg 用量の選択は，［2.7.3 臨床的有効性］（本体）で詳述した臨床的有効性データによって裏付けられている。アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 月 1 回投与群におけるシャムと比較した GA 面積の成長抑制は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg 月 1 回投与群と比較して小さかった。

2.7.2.3.5.3.2　安全性-反応

アバシンカプタド　ペゴルの申請用量 2 mg を硝子体内投与したときの曝露量（C_{max} 68.4 ng/mL 及び AUC_{inf} 1948.4 ng·day/mL）（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］付録 16-1-9 PK Report，Table 2）は，毒性試験における NOEL/NOAEL の用量に関連する曝露量を大幅に下回っ

ていた。アバシンカプタド　ペゴルは，ラット及びカニクイザルにおける静脈投与の毒性試験並びにウサギ及びイヌにおける硝子体内投与試験で検討された。ウサギ及びイヌに 3 mg 硝子体内投与したときの血漿中 C_{max} は 66.6～100 ng/mL であった（C5-PK-001-07 試験報告書［4.2.2.3-1］及び XGL00006 試験報告書［4.2.3.2-2］）。Sprague Dawley ラットに 26 mg/kg（NOEL）を単回静脈内投与したとき，アバシンカプタド　ペゴルの C_{max} は雄で 364 µg/mL，雌で 397 µg/mL，AUC_{last} は雄で 2658 µg·h/mL，雌で 1933 µg·h/mL であった（KSH00038 試験報告書［4.2.3.1-1（参）］）。

ピボタル臨床試験において，アバシンカプタド　ペゴル群の重篤な有害事象の発現割合は，シャム群と比較して数値的に低かった。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　ペゴル群で最も多く認められた被験眼における有害事象は治験薬ではなく投与手技との関連性があるものであった。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では投与後 18 カ月時点，海外第 3 相試験［ISEE2008］では投与後 12 カ月時点までに重篤な眼内炎症，血管炎及び眼内炎の発現は認められなかった。臨床的安全性データについては，［2.7.4 臨床的安全性］（本体）で詳述する。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性の要約

アバシンカプタド　ペゴルは PEG 結合 RNA アプタマーで，C5 と選択的に結合し，補体の活性化を抑制する。本剤は，硝子体内投与溶液として眼に直接投与される。

申請者は，アバシンカプタド　ペゴルの免疫原性の誘発性についてリスク評価を行った［Stebbins et al, 2019］。製剤／構造，投与経路（硝子体内）及び入手可能な臨床データに基づいて，以下に記載するように，アバシンカプタド　ペゴルは全身性免疫反応及び免疫原性を誘発する可能性は低い。

- 治療用蛋白製剤と異なり，アプタマーはサイズが小さく，内因性分子に類似しているため（核酸は通常，ヒトの免疫系に異物として認識されない），理論的には低抗原性であり，免疫原性は認められていない［Yu et al, 2016；Keefe et al, 2010；White et al, 2000］。アプタマーの修飾された糖骨格は末梢で免疫原性を示す可能性があるが，これまでにアプタマーは，末梢で生成又は送達された抗体によって容易に結合されないため，眼球腔のような免疫学的に制限された部位に送達されたとき，安全性に及ぼす影響は僅かであることが示されている［Stebbins et al, 2019］。
- 治療用蛋白製剤の PEG 化は，製剤の溶解性を高め，凝集を減少させ，免疫原性エピトープを遮蔽することにより，その免疫原性を低下させることが示されている［EMA 2017; FDA 2014］。これらの知見を踏まえて，PEG 化アプタマーも同様の効果を示すことが予想される。
- 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は極めて低く，ng/mL の範囲である。そのため，全身性の免疫原性反応を引き起こす可能性は低い。

- 入手可能な臨床試験の安全性データからは，アバシンカプタド　ペゴル投与又は同包の構成部品（フィルター針及びシリンジ）が，薬剤過敏症や眼刺激のほか眼内炎症に対して，過度なリスクと関連することは示されていない。さらに，これらの事象の発現割合は低く，大半は軽度から中等度であり，治療の有無にかかわらず消失した（本体の［2.7.4.2.1.6.3.2 薬物過敏症及び眼刺激］及び本体の［2.7.4.2.1.6.1.2 眼内炎症］）。
    - これまでに収集された統合データ又は長期安全性データにおいて，アバシンカプタド　ペゴル投与に関連して報告された眼及び眼以外の過敏症の事象は認められていない。眼で起きた過敏症の大半は結膜浮腫，角膜浮腫又は眼瞼浮腫であり，これらは一般的に投与後の事象であり，投与手技との関連性があるものであるか，ポビドンヨード（BETADINE®）過敏症による結膜炎のように投与前の処置に関連した事象であった。「発疹」，「そう痒症」，「蕁麻疹」並びに MedDRA 基本語の「薬剤過敏症」及び「眼刺激」を含む他の関連事象に関しては，アバシンカプタド　ペゴル投与群及びシャム投与群で同程度であった（本体の［2.7.4.2.1.6.3.2 薬物過敏症及び眼刺激］）。
    - 被験眼で眼内炎症が 2 事象報告され［2.7.4.2.1.6.1.2 眼内炎症］（本体），1 事象はアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群（MedDRA 基本語：虹彩炎，硝子体ヘイズ），他の 1 事象はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（MedDRA 基本語：硝子体炎）であった。いずれの事象も軽度であり，治験薬及び投与手技と関連性がないと判断され，治療なしで消失した（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.2.C1）。重篤な有害事象として報告された眼内炎症及び中止に至った眼内炎症は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.1.1.C1，Table 14.3.3.3.1.1.C1）。網膜血管炎及び閉塞性網膜血管炎はいずれの投与群でも認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.1.C1）。
- GA を伴う萎縮型 AMD 患者は，免疫反応性が亢進している集団ではない。したがって，本疾患では免疫原性を生じる可能性は低い。

硝子体内投与後のアバシンカプタド　ペゴルが全身性免疫反応及び免疫原性を誘発する可能性は低いが，申請者は測定法を開発しバリデーションを行っており，現在進行中の非遮蔽化延長試験である海外第 3 相試験［ISEE2009］で血漿試料を採取している。

上記のデータに基づき，アバシンカプタド　ペゴルが免疫原性を誘発するリスクは低く，ベネフィット／リスク評価に及ぼす影響は認められない。しかし，過敏症，眼内炎症，免疫原性に関連するシグナルについては，今後報告されるデータを継続して評価する。免疫原性は今後報告される臨床データ及び曝露データに従って評価する［Stebbins et al, 2019］。

2.7.2.5　付録

該当せず。

目次

2.7.2　臨床薬理試験　補遺 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.4　特別な試験 17
2.7.2.5　付録 17

表

表 2.7.2-1　アバシンカプタド　ペゴルの臨床薬理試験の概要 5
表 2.7.2-2　アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与時の定常状態における血漿中薬物動態パラメータの要約 10
表 2.7.2-3　アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与時の個々の曝露パラメータの経験的ベイズ推定値の要約 12

図

図 2.7.2-1　PK サブ試験のデザイン 7
図 2.7.2-2　アバシンカプタド　ペゴルの反復硝子体内投与後の平均（± SD）血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度-時間推移（1 カ月 PK 評価時点） 9
図 2.7.2-3　アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を毎月（Q4W）及び隔月（Q8W）投与したときの濃度-時間推移の中央値（予測） 13

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
AUC	area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	AUC from the time of dosing to the start of the next dosing interval at multiple dose conditions：反復投与条件での投与時から次の投与間隔の開始までの濃度 - 時間曲線下面積
BLQ	below limit of quantification：定量限界未満
CL/F	apparent total clearance：非静脈内投与後の総クリアランス／見かけのクリアランス
C_{max}	maximum concentration：最高血中濃度
C_{trough}	concentration immediately prior to dosing at multiple dosing：反復投与条件での投与直前の濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
Max	maximum：最大値
Min	minimum：最小値
PK	pharmacokinetics：ファーマコキネティクス，薬物動態
PopPK	population PK：母集団薬物動態
Q4W	every 4 weeks：4 週間隔
Q8W	every 8 weeks：8 週間隔
R_{ac}	accumulation ratio：蓄積比
SD	standard deviation：標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
t_{max}	time of the maximum concentration：最高濃度到達時間
V_z/F	apparent terminal volume of distribution：消失相の見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験　補遺

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　概要

本資料は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK サブ試験から得られた全身 PK の概要であり，本体の［2.7.2 臨床薬理試験］の補遺である。海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK データとともに，海外第 3 相試験［ISEE2008］及び海外第 1 相試験［OPH2000］の PK データを統合し，更新した PopPK 解析も含まれている。

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は治療効果の予測に活用できないと考えられる。したがって，用法・用量を決定するためではなく，硝子体内投与後のアバシンカプタド　ペゴルの全身曝露量が低いことを確認し，アバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルを裏付けるために全身曝露量を使用した。本項では，ピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］において，目標適応患者集団である 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 2 mg 毎月又は隔月で硝子体内投与したときの血漿中 PK データを追加で示す。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた In vitro 試験の概観

アバシンカプタド　ペゴルの開発中に実施したヒト生体試料を用いた in vitro 試験は，本体の［2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた In vitro 試験の概観］及び以下に記載する。

2.7.2.1.2.1　CYP 誘導作用

アバシンカプタド　ペゴルのヒト CYP mRNA に対する誘導作用を，3 例のドナー由来のヒト肝細胞を用いて評価した（［2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用］及び［2.6.5.16 薬物動態試験：薬物相互作用（CYP 誘導作用）］）。肝細胞を 1 日 1 回 3 日間 6 濃度（0.3 から 100 µmol/L）のアバシンカプタド　ペゴルで処理したところ，CYP1A2 に対しては 3 例中 2 例で，CYP2B6 及び CYP3A4 に対しては 3 例中 1 例で 2 倍以上の mRNA の上昇が認められた（最大誘導倍率: CYP1A2 2.32 倍，CYP2B6 2.07 倍，CYP3A4 2.15 倍）。2 倍以上の上昇が認められた最低濃度は，CYP1A2 では 1 µmol/L，CYP2B6 及び CYP3A4 では 3 µmol/L であった。以上の結果から，アバシンカプタド　ペゴルは CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導能を有すると考えられた。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与後の定常状態での血漿中 C_{max} は 347 ng/mL（0.0269 µmol/L）であり（表 2.7.2-2），in vitro で 2 倍以上の誘導が認められた濃度と比較して 1/37 以下であった。したがって，アバシンカプタド　ペゴルの CYP 誘導を介した DDI の可能性は低いことが示された。

2.7.2.1.3　臨床薬理試験

アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露は以下の臨床試験 2 試験で評価した。すなわち，［2.7.2 臨床薬理試験］（本体）に記載した海外第 1 相試験［OPH2000］及び本項に記載するピボタル試験の海外第 3 相試験［ISEE2008］である。

PK 結果を含む PK サブ試験の概要説明を 2.7.2.2 個々の試験結果の要約に示し，表 2.7.2-1 に要約した。海外第 3 相試験［ISEE2008］の詳細は治験総括報告書に示す（ISEE2008 総括報告書（Year 1）［5.3.5.1-2］及び ISEE2008 総括報告書（Year 2）［5.3.5.1-2.1］）。

更新された PopPK 解析の結果を 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析及び PopPK（updated）報告書［5.3.3.5-2］に示す。

表 2.7.2-1　　アバシンカプタド　ペゴルの臨床薬理試験の概要

Study Type	Region/ Country	Study No.	N	Population	Brief Study Description	Doses Evaluated
Phase 1	A total of 30 centers in the USA, France, Israel, Australia, and Latvia were initiated for the study. Nineteen centers actively recruited patients to the study.	OPH2000	60 patients	nAMD	A Phase 1, ascending dose and parallel group trial to establish the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of multiple intravitreous injections of ARC1905 (anti-C5 aptamer) given in combination with multiple doses of Lucentis® 0.5 mg/eye in patients with nAMD.	0.03, 0.3, 1, or 3 mg/eye
Phase 3	205 sites in 20 countries, including Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Colombia, Croatia, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Latvia, Poland, Spain, USA	ISEE2008 (GATHER2) PK Sub-Study	447 patients enrolled in the parent study. 28 patients were enrolled in the PK sub-study. 10 patients received avacincaptad pegol.	GA secondary to dry AMD	This was a multicenter, randomized, double-masked, sham-controlled Phase 3 clinical trial.	2 mg/eye dosed EM in Year 1 and EM or EOM in Year 2

AMD : age-related macular degeneration; C5 : complement component 5; CSR : clinical study report； EM : every month (Q4W); EOM : every other month (Q8W); GA : geographic atrophy; N : number of patients; nAMD : neovascular age-related macular degeneration; PK : pharmacokinetics; USA : United States of America
Source: OPH2000 (5.3.3.2-1) CSR; ISEE2008 (Year 1) (5.3.5.1-2) CSR; ISEE2008 (Year 2) (5.3.5.1-2.1) CSR; ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Report

2.7.2.1.4　臨床薬理知見の要約

- 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 2 mg を硝子体内投与したときのアバシンカプタド　ペゴルの平均 C_{max} は，毎月及び隔月投与レジメンで類似していた。
- アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を毎月又は隔月で硝子体内投与したとき，アバシンカプタド　ペゴルの顕著な全身蓄積性は認められなかった。
- 尿中に測定可能な濃度のアバシンカプタド　ペゴルは検出されなかった。このことから，親化合物（アバシンカプタド　ペゴル）ではなく，より小さなフラグメントとして腎排泄されることが示唆される。
- GA を伴う萎縮型 AMD 患者（海外第 3 相試験［ISEE2008］）及び滲出型 AMD 患者（海外第 1 相試験［OPH2000］）のデータを併合して PopPK モデルを更新し，硝子体内投与後のアバシンカプタド　ペゴルの体内動態は，1 次吸収速度定数及び線形消失を仮定した 1-コンパートメントモデルを用いて記述することが可能であった。
- 硝子体内投与後の血流へのアバシンカプタド　ペゴルの吸収は極めて緩やかであった（フリップ-フロップ動態）。PopPK モデルに基づく吸収半減期は 8.21 日であり，これは海外第 3 相試験［ISEE2008］PK サブ試験で認められた半減期 7.57 日と類似していた。
- 海外第 3 相試験［ISEE2008］PK サブ試験における GA を伴う萎縮型 AMD 患者の血漿中 PK データに基づき，アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露は硝子体液中曝露の 1/1400 と予測される。

2.7.2.1.5　臨床用法・用量

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回硝子体内投与は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のピボタル臨床試験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 3 相試験［ISEE2008］総括報告書（Year 2）［5.3.5.1-2.1］に記載されているとおり，海外第 3 相臨床試験［ISEE2008］では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回の 1 年間投与後にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与の追加投与レジメンを評価した。

推奨用量の詳細については，［2.5 臨床に関する概括評価］及び［2.7.3 臨床的有効性　補遺］を参照。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

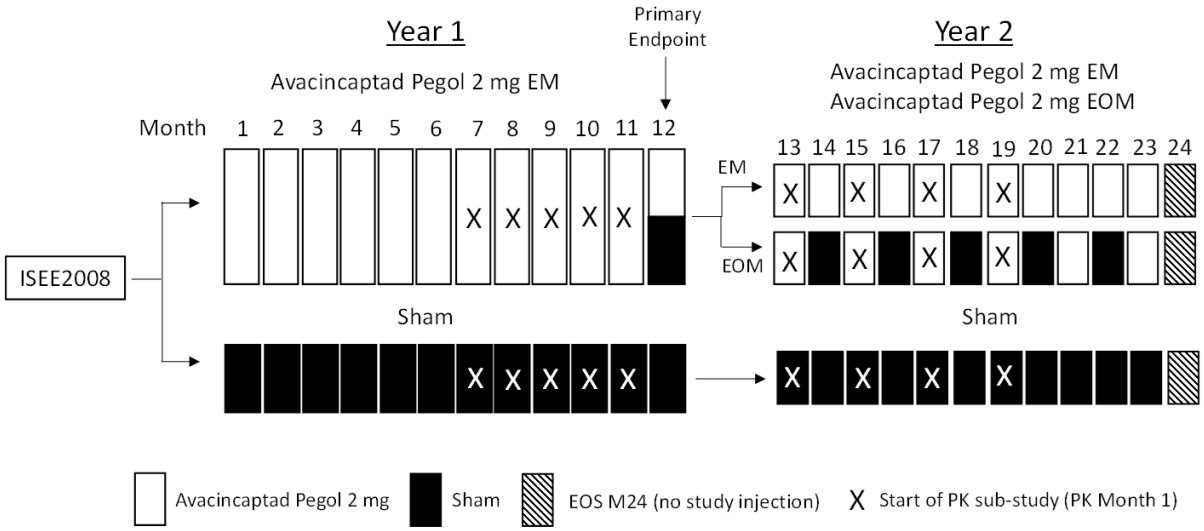
本項では，海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK サブ試験の試験デザイン及び PK 結果の要約を示す。詳細は海外第 3 相試験［ISEE2008］PK report［5.3.3.2-2］を参照。本臨床試験は GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に実施され，健康被験者を対象とした試験は実施していない。

海外第 3 相試験［ISEE2008］

目的：GA を伴う萎縮型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴルを毎月及び隔月で硝子体内投与したときの PK を評価する。

試験デザイン：図 2.7.2-1 に概略を示すように，海外第 3 相試験［ISEE2008］の進行中に本サブ試験を開始した。PK サブ試験に参加する患者は，試験 1 年目の 7 カ月から 11 カ月時点までの間のどこかでサブ試験を開始することができた。11 カ月時点以降で PK サブ試験に参加する患者については，奇数月の来院時（13 カ月目，15 カ月目等）に PK サブ試験を開始することが許可された。

図 2.7.2-1　　PK サブ試験のデザイン



EM : every month; EOM : every other month; PK : pharmacokinetic
Source: ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Report Figure 1

PK サブ試験に組み入れられた最初の月に，アバシンカプタド　ペゴル PK 評価用に投与前及び投与後 4，24，48，96，144，336 及び 504 時間の血漿試料を順次採取した。さらに，その後の 4 カ月間の各投与前に血漿試料を採取した。尿試料については，被験者が PK サブ試験に組み入れられた最初の月に，アバシンカプタド　ペゴル投与前及び投与後 144 時間後まで採取した。

PK サブ試験の人口統計学的及び背景的特性：PK サブ試験のアバシンカプタド　ペゴル投与群の全 10 例が白人で，ヒスパニック／ラテン系はいなかった。PK 解析対象集団では女性（6 例）が男性（4 例）と比較して多かった。これらの患者の平均（SD）年齢は 74.9（10.2）歳であった。ベースライン時の腎機能は 2 例が正常であり，5 例が軽度腎機能障害，3 例が中等度腎機能障害であった。

PK 解析対象集団の 1 例は，12 カ月目に被験眼に脈絡膜血管新生を発現したため，被験眼にラニビズマブ（ルセンティス®）とアバシンカプタド　ペゴルを併用投与した。本患者は 13 カ月時点で最初の PK 試料が採取され，隔月投与群であった。ルセンティスは毎月，アバシンカプタド　ペゴル又はシャムと併用して投与された。

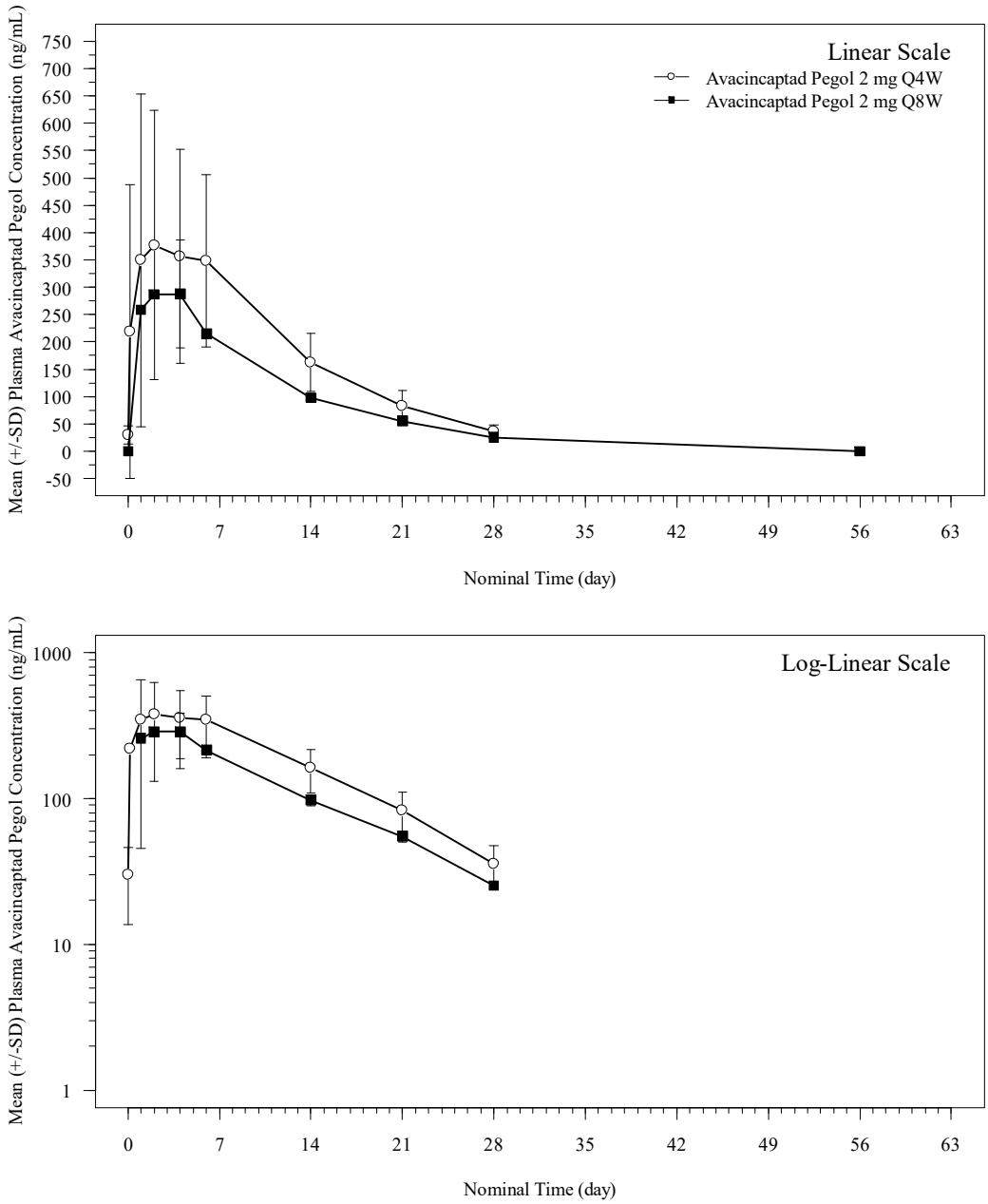
血漿中薬物動態：PK サブ試験には海外第 3 相試験［ISEE2008］の 28 例が登録された。アバシンカプタド　ペゴル投与群 10 例の PK 試料採取は，9 カ月から 17 カ月の間の定常状態で開始し

た。このうち 4 例は 23 カ月までアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回投与，6 例は 11 カ月までアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回投与し，その後 13 カ月から 23 カ月まで隔月投与した。これらの 6 例のうち 4 例は隔月投与レジメンに切り替えられる前に 1 カ月目の PK プロファイルが収集されたため，月 1 回投与データとして PK 解析対象集団に含めた。

PK サブ試験に組み入れられた症例にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を毎月及び隔月で反復硝子体内投与したときの 1 カ月 PK 評価時点における平均（± SD）血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度-時間推移を図 2.7.2-2 に示す。ノンコンパートメント解析により得られた PK パラメータの要約を表 2.7.2-2 に示す。隔月投与レジメンは 2 例のみであったため，以降，月 1 回投与レジメンの患者データについて言及する。

本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載したとおり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回投与したときの血漿中曝露は，PK 試料採取を開始するまでに定常状態に達していた。定常状態におけるアバシンカプタド　ペゴルの C_{max} は 347 ng/mL であり，t_{max} の中央値は 3 日であった（表 2.7.2-2）。C_{trough} は，1 カ月から 4 カ月の PK 来院にわたって 28.9～48.3 ng/mL であった（海外第 3 相試験［ISEE2008］［5.3.3.2-2］PK report Table 5）。平均 $t_{1/2}$ は 7.57 日であった（表 2.7.2-2, ISEE2008［5.3.3.2-2］PK report Table 4 及び 5）。

図 2.7.2-2　　アバシンカプタド　ペゴルの反復硝子体内投与後の平均（± SD）血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度-時間推移（1 カ月 PK 評価時点）



Q4W : every 4 weeks or every month (EM); Q8W : every 8 weeks or every other month (EOM); SD : standard deviation
Note 1: PK Month 1 is considered the first month the patient entered the PK sub-study, which ranged from Month 9 to Month 17.
Note 2: Mean plasma avacincaptad pegol concentrations observed on PK Month 1 for the Q8W dosing regimen were calculated based on two observations or less. For the Q8W dosing regimen, the mean plasma avacincaptad pegol concentrations observed at nominal Day 56 was below limit of quantification and thus set to zero for summary statistics.
Source: ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Report, Figure 2 and Figure 9.1.1.1

表 2.7.2-2　　アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与時の定常状態における血漿中薬物動態パラメータの要約

Plasma PK Parameters	Avacincaptad Pegol 2 mg EM	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM
N	8	2
C_{max} (ng/mL)	347 (59.0);8[a]	(218; 357); 2
t_{max} (day)	2.91 (1.03, 7.00);8[b]	(3.90; 4.01); 2
$AUC_{0-\tau}$ (day·ng/mL)	4726 (40.6);7[a]	(2880; 3689); 2
C_{trough} at PK Month 1 (ng/mL)	30.0 (16.3);8[c]	(0.00[d]; 0.00[d]);2
C_{trough} at PK Month 4 (ng/mL)	28.9 (7.05);7[c]	0.00[d]
R_{ac} C_{trough} (PK Month 4/PK Month 1)	1.39 (1.01);7[c]	NC
$t_{1/2}$ (day)	7.57 (29.2);5[a]	(6.17; 7.56); 2
CL/F (L/day)	0.423 (40.6);7[a]	(0.516; 0.694); 2
V_z/F (L)	4.55 (61.6);5[a]	(4.59; 7.57); 2

BLQ : below limit of quantification; EM : every month [Q4W]; EOM : every other month [Q8W]; GeoCV% : geometric coefficient of variation; max : maximum; min : minimum; N : number of patients; NC : not calculated
[a] Geometric Mean (GeoCV%); n
[b] Median (Min, Max); n
[c] Arithmetic Mean (SD); n
[d] BLQ; set to zero for summary statistics
Note: For patients in the EOM group, individual values were reported because there were only two observations for this regimen.
Source: ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Report Table 4, Table 5 and Table 8.1.2.1

尿中薬物動態：PK サブ試験の全患者（N=10）から得られたアバシンカプタド　ペゴルの尿中濃度は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与後，BLQ（3.36 ng/mL 未満）であった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を毎月（Q4W）及び隔月（Q8W）硝子体内投与したときの全身におけるアバシンカプタド　ペゴルの吸収，分布及び排泄を評価するため，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK サブ試験及び滲出型 AMD 患者を対象とした海外第 1 相試験［OPH2000］のデータを併合し更新された PopPK モデルの概要を 2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約及び 2.7.2.3.2 薬物動態－一般的特性に示す。

2.7.2.3.1　母集団薬物動態解析の要約

GA を伴う萎縮型 AMD 患者（海外第 3 相試験［ISEE2008］）及び滲出型 AMD 患者（海外第 1 相試験［OPH2000］）を対象とした 2 試験の臨床試験データについて，硝子体内投与後のアバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度-時間推移を，PopPK 解析を用いて評価した。

構築した PopPK モデルを用いてシミュレーションを実施し（図 2.7.2-3），反復投与後のアバシンカプタド　ペゴルの定常状態の曝露及び蓄積性の程度を検討した（表 2.7.2-3）。詳細な結果は PopPK（updated）報告書［5.3.3.5-2］に示す。

PopPK 解析は GA を伴う萎縮型 AMD 患者 10 例及び滲出型 AMD 患者 60 例のデータを用いて実施した。これらのデータは，1 次吸収速度定数及び線形消失を仮定した 1-コンパートメントモデルを用いて記述することが可能であった。

硝子体内投与後のアバシンカプタド　ペゴルの血流への吸収は極めて緩やかであり，吸収半減期は 8.21 日であった。吸収半減期から，完全吸収は 33 日後（4 半減期）と予想された。これは，本体の［2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約］に示した PopPK（original）報告書［5.3.3.5-1］のデータ（吸収半減期 10.7 日）と類似していた。

月 1 回投与後，定常状態におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与したときの平均 C_{max} は 304～335 ng/mL であった。C_{max} は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回硝子体内投与後 90 日以内に定常状態に達すると予測される。月 1 回及び隔月投与において，全身曝露の蓄積性は認められなかった。これは，本体の［2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約］に提示したデータと類似していた。

アバシンカプタド　ペゴルの吸収に及ぼす用量の影響は，最初の PopPK モデルで唯一特定された統計的に有意な共変量であり，この共変量は更新後の PopPK モデルにおいても組み込まれた。アバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は，海外第 1 相試験［OPH2000］と比較して海外第 3 相試験［ISEE2008］で高かったため，試験の影響が検討され，最終モデルでもその影響が組み込まれた。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，海外第 1 相試験［OPH2000］の滲出型 AMD 患者と比較して，GA を伴う萎縮型 AMD 患者でアバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度は高かったが，この 2 つの病態の違いでアバシンカプタド　ペゴルの全身 PK が変化したとは考えられない。したがって，モデルで検出された試験の影響は，海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で使用された生体試料中薬物濃度分析法の相違に起因する可能性がある。海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で観察された濃度の違いの理由を特定することは困難であるが，分析法の相違の可能性が最も高いと考えられる。詳細は PopPK（updated）報告書［5.3.3.5-2］を参照。

更新された PopPK モデルの目的は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を毎月又は隔月投与したときの PK 曝露パラメータを推定することであったため，更新された PopPK モデルでは追加の共変量解析は実施しなかった。

表 2.7.2-3　　アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与時の個々の曝露パラメータの経験的ベイズ推定値の要約

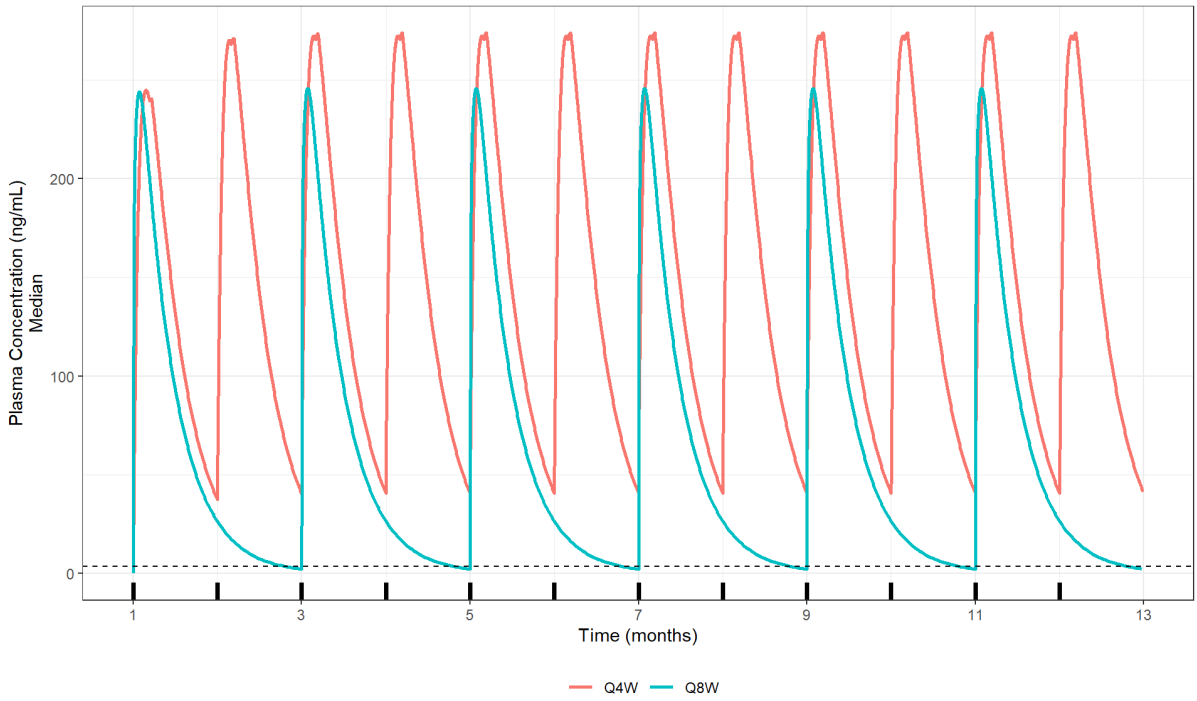
Parameter	EM		EOM	
	Month	N=8 Mean (CV%) Median [95% PI]	Month	N=2 Mean (CV%) Median [95% PI]
C_{trough} (ng/mL)	Month 1	38.1 (34.1%) 37.4 [18.5 – 58.4]	Month 1	2.10 (5.6%) 2.10 [2.02 – 2.18]
	Month 2	41.2 (34.2%) 40.3 [20.0 – 63.2]	Month 3	2.11 (5.6%) 2.11 [2.03 – 2.19]
	Month 3	41.5 (34.2%) 40.6 [20.1 – 63.6]	Month 5	2.11 (5.6%) 2.11 [2.03 – 2.19]
	Month 12	41.5 (34.2%) 40.6 [20.1 – 63.6]	Month 11	2.11 (5.6%) 2.11 [2.03 – 2.19]
C_{max} (ng/mL)	Month 1	304 (47.5%) 249 [148 – 545]	Month 1	266 (27.7%) 266 [216 – 316]
	Month 2	332 (46.2%) 278 [162 – 588]	Month 3	268 (27.7%) 268 [218 – 318]
	Month 3	335 (46.1%) 281 [163 – 592]	Month 5	268 (27.7%) 268 [218 – 318]
	Month 12	335 (46.1%) 281 [163 – 592]	Month 11	268 (27.7%) 268 [218 – 318]
$AUC_{0-\tau}$ (ng·day/mL)	Month 1	4230 (31.2%) 4110 [2170 – 6140]	Month 1	3650 (12.9%) 3650 [3330 – 3960]
	Month 2	4650 (30.7%) 4520 [2380 – 6630]	Month 3	3670 (12.8%) 3670 [3350 – 3990]
	Month 3	4680 (30.7%) 4550 [2400 – 6670]	Month 5	3670 (12.8%) 3670 [3350 – 3990]
	Month 12	4690 (30.7%) 4550 [2400 – 6680]	Month 11	3670 (12.9%) 3670 [3350 – 3990]
$t_{1/2}$ (days)	Month 1	8.28 (1.6%) 8.23 [8.22 – 8.55]	Month 1	8.23 (0.0%) 8.23 [8.23 – 8.23]
	Month 2	8.28 (1.5%) 8.24 [8.22 – 8.53]	Month 3	8.23 (0.0%) 8.23 [8.23 – 8.23]
	Month 3	8.28 (1.5%) 8.24 [8.23 – 8.52]	Month 5	8.23 (0.0%) 8.23 [8.23 – 8.23]
	Month 12	8.28 (1.5%) 8.23 [8.22 – 8.52]	Month 11	8.23 (0.0%) 8.23 [8.23 – 8.23]

CV% : coefficient of variation; EM : every month [Q4W]; EOM : every other month [Q8W]; N : number of patients; PI : prediction interval

Note: Concentrations below the lower limit of quantification of the assay were used for the calculation of descriptive statistics since simulations were performed using the M3 approach.

Source: PopPK (updated) (5.3.3.5-2) Table 5

図 2.7.2-3　　アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を毎月（Q4W）及び隔月（Q8W）投与したときの濃度-時間推移の中央値（予測）



Q4W : every 4 weeks; Q8W : every 8 weeks
Source: PopPK (updated) (5.3.3.5-2) Figure 6

2.7.2.3.2　薬物動態－一般的特性

本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載したように，アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内注射により投与され，その作用部位は眼内である。一般的な PK 特性は全身曝露に基づいている。

2.7.2.3.2.1　吸収

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 2 mg を月 1 回硝子体内投与したとき，定常状態における血漿中アバシンカプタド　ペゴルの濃度は約 3 日以内（t_{max} の中央値）に C_{max} 347 ng/mL に到達した（海外第 3 相試験［ISEE2008］［5.3.3.2-2］PK report Table 4）。

2.7.2.3.2.2　食事の影響

本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載したように，食事の影響は硝子体内投与経路の化合物には関係しないため，検討しなかった。

2.7.2.3.2.3　用量比例性

用量比例性については本体の［2.7.2.3.2.3 用量比例性］を参照。

2.7.2.3.2.4　反復投与後の薬物動態

更新された PopPK モデルに基づいて推定された個々の PK パラメータを用いて，月 1 回投与時の 12 カ月間のアバシンカプタド　ペゴルの濃度-時間推移を予測した。C_{trough} に基づく月 1 回投与時のアバシンカプタド　ペゴルの平均蓄積比は 1 カ月時点と比較し，12 カ月時点で 1.09 であった。蓄積の大半は 2 カ月時点（投与 2 回目）で達すると予測されることから，全身濃度は 90 日以内に定常状態に達すると考えられる（PopPK（updated）報告書［5.3.3.5-2］）。

2.7.2.3.2.5　分布及び蛋白結合

本体の［2.7.2 臨床薬理試験］で考察したように，ヒトにおける眼及び全身への分布試験は実施していない。

硝子体液中の分布は 4 mL の硝子体液容量で均一と想定され，2 mg 投与後の硝子体液中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は 500000 ng/mL（2000 μg/ 4 mL）になると予測される。GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK データに基づき，幾何平均 C_{max} は 347 ng/mL であることから，全身曝露は硝子体液中曝露の 1/1400 と予測される［Xu et al, 2013］。

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，血漿蛋白質に対する結合は最小限であると考えられた。

2.7.2.3.2.6　代謝

アバシンカプタド　ペゴルの代謝は完全には明らかになっていないが，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］。臨床検体を用いた代謝物検索試験は実施していない。

2.7.2.3.2.7　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（ISEE2008［5.3.3.2-2］PK report Table 4）。この結果は，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。

2.7.2.3.3　サブグループにおける薬物動態

2.7.2.3.3.1　患者及び健康な被験者

健康な被験者を対象とした試験は実施されていない。

2.7.2.3.3.2　性別

アバシンカプタド　ペゴルの全身 PK は，主に眼から全身循環へのアバシンカプタド　ペゴルの分布によって生じ，これは男女間で相違しないと予想される。本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載した PopPK 解析の結果，性別はアバシンカプタド　ペゴルのクリアランス，分布容積，バイオアベイラビリティ及び吸収に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.3.3　体重

本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載した PopPK モデル［2.7.2.3.3 サブグループにおける薬物動態］の結果，体重はアバシンカプタド　ペゴルのクリアランス，分布容積，バイオアベイラビリティ及び吸収に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.3.4　民族性

海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK サブ試験の全例が白人で，ヒスパニック系／ラテン系はいなかったため，アバシンカプタド　ペゴルの民族性による影響は評価しなかった。民族性が眼球分布に影響を及ぼす科学的根拠はない。

2.7.2.3.3.5　人種

海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の PK サブ試験の全例が白人であったため，アバシンカプタド　ペゴルの人種による影響は評価しなかった。人種が眼球分布に影響を及ぼす科学的根拠はない。

2.7.2.3.3.6　高齢者（65 歳以上）

アバシンカプタド　ペゴルは，高齢者の疾患である GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療を目的とする。PK 集団（海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）でアバシンカプタド　ペゴルの投与を受けた患者の平均年齢は 77.3 歳であった。

本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載したアバシンカプタド　ペゴルの PopPK 解析では，年齢は有意な共変量として同定されなかったことから，アバシンカプタド　ペゴルの PK は，海外第 1 相試験［OPH2000］で検討された年齢範囲（54～90 歳，65 歳以上が 56 例［93.3%］，65 歳未満が 4 例［6.7%］）で類似していると考えられた。

2.7.2.3.3.7　小児（18 歳未満）

アバシンカプタド　ペゴルは，高齢者の疾患である GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療を目的とする。アバシンカプタド　ペゴルは，米国では GA を伴う AMD の治療薬として，小児適応の免除が認められている。欧州連合では，クラス免除が認められている。したがって，小児患者を対象とした試験は実施されていない。

2.7.2.3.3.8　腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施されていない。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 例を含む海外第 1

相試験［OPH2000］による本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載した PopPK モデルでの共変量探索において，軽度，中等度及び重度腎機能障害患者間で，クレアチニンクリアランスに基づくアバシンカプタド　ペゴルの全身 PK に差は認められなかった（PopPK（original）報告書［5.3.3.5-1］）。

2.7.2.3.3.9　肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。アバシンカプタド　ペゴルの全身 PK に及ぼす肝機能障害の影響の詳細については，本体の［2.7.2 臨床薬理試験］の 2.7.2.3.3.9 項を参照。

2.7.2.3.3.10 内因性要因の総括

年齢，体重，性別，人種，民族性，腎機能，肝機能等の内在性要因は，アバシンカプタド　ペゴルの眼内分布及び有効性に影響を及ぼさないと予想される。

2.7.2.3.4　薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］において，被験眼に脈絡膜血管新生を発現した患者は抗 VEGF 薬との併用下でアバシンカプタド　ペゴルの投与を継続した。［2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較］（本体），［2.7.4.7 安全性の結果の要約］（本体）及び海外第 3 相試験［ISEE2008］（ISEE2008 総括報告書（Year 2）［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.6）で，アバシンカプタド　ペゴルの有効性及び安全性に及ぼす影響は特定されなかった。

2.7.2.3.5　薬力学

2.7.2.3.5.1　有効性評価

眼底自発蛍光法で確認された GA 面積の拡大は，光受容体の消失及び不可逆的な GA 疾患の進行を反映している。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，ベースラインから投与 1 年目まで，全てのアバシンカプタド　ペゴル投与群で GA 面積の成長抑制が認められた。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，アバシンカプタド　ペゴルはシャムと比較して，6 カ月時点から GA 面積の成長を抑制し，2 年間にわたって経時的な治療効果が持続した。詳細については，［2.7.3 臨床的有効性］（本体），［2.7.3 臨床的有効性補遺］，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］，ISEE2008 総括報告書（Year 1）［5.3.5.1-2］及び ISEE2008 総括報告書（Year 2）［5.3.5.1-2.1］を参照。

2.7.2.3.5.2　安全性評価

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　ペゴル投与群で最もよくみられた眼の有害事象は，投与手技と関連性があるものであった。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では投与後 18 カ月，海外第 3 相試験［ISEE2008］では投与後 24 カ月時点で，重篤な眼内炎症及び網膜血管炎の発現は認められなかった。海外第 3 相試験

［ISEE2008］では，12～24 カ月間中に投与手技と関連性がある重篤な有害事象である培養陽性の眼内炎が被験眼に 1 事象認められた。

眼以外の有害事象の発現割合は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月時点におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（59.7%）とシャム群（60.0%），海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（76.4%）とシャム群（72.1%）で類似していた。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月全体を通して，眼以外の感染症および寄生虫症はアバカプタド　ペゴル群（全体）（40.9%）とシャム群（40.1%）で類似していた。全身性感染症リスクの経時的な増加は特に認められなかったため，硝子体内投与によるアバシンカプタド　ペゴル治療は全身性感染症及びウイルス再活性化の過剰なリスクとは関連しないことが示された［2.7.4.2.1.6.3.1 全身性感染症］（補遺）。

詳細については，［2.7.4 臨床的安全性］（本体），［2.7.4 臨床的安全性　補遺］，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］，ISEE2008 総括報告書（Year 1）［5.3.5.1-2］，ISEE2008 総括報告書（Year 2）［5.3.5.1-2.1］を参照。

2.7.2.3.5.3　曝露-反応関係

臨床有効性に関しては，曝露-反応関係の解析は行われていない。アバシンカプタド　ペゴルは硝子体内投与され，全身曝露量は眼内曝露量と比較して顕著に低く（1/1400），推定作用機序及び有効性は全身曝露量に基づいていない。臨床用量 2 mg 硝子体内投与は，本体の［2.7.2 臨床薬理試験］に記載された臨床の有効性試験及び安全性試験に基づいて選択された。

2.7.2.4　特別な試験

本体の［2.7.2.4 特別な試験］を参照。

2.7.2.5　付録

該当なし。

目次

2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　緒言及び治療背景 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 23
2.7.3.2.1　海外第 2/3 相試験［OPH2003］ 25
2.7.3.2.2　海外第 3 相試験［ISEE2008］ 27
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.3.3.1　試験対象集団 30
2.7.3.3.2　治験薬投与状況 39
2.7.3.3.3　全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.4　サブグループにおける結果の比較 56
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.5　効果の発現及び持続 60
2.7.3.5.1　海外第 2/3 相試験［OPH2003］における 18 カ月時点の効果の持続性 61
2.7.3.5.2　効果の発現及び持続の結論 67
2.7.3.6　臨床的有効性の結論 67
2.7.3.7　付録 68

表

表 2.7.3- 1　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザインの重要な特徴の比較 13
表 2.7.3- 2　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 24
表 2.7.3- 3　12 カ月時点における被験者の内訳（ITT 解析対象集団） 30
表 2.7.3- 4　人口統計学的特性及びベースラインの眼科的特性（ITT 解析対象集団） 32
表 2.7.3- 5　眼疾患既往歴の要約（被験者割合 5%以上，ITT 解析対象集団） 35
表 2.7.3- 6　眼底自発蛍光によるベースラインの被験眼の特性（ITT 解析対象集団） 36
表 2.7.3- 7　ベースラインの被験眼の視力スコア（ITT 解析対象集団） 38
表 2.7.3- 8　治療忠実度（ITT 解析対象集団） 39

表 2.7.3- 9　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：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，平方根変換データ，観察データ）（ITT 解析対象集団）.....41
表 2.7.3- 10 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，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）.....42
表 2.7.3- 11 観察データを用いたベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）.....43
表 2.7.3- 12 12 カ月時点における最高矯正視力スコア及び低輝度最高矯正視力スコア（ETDRS 文字数）の平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）.....46
表 2.7.3- 13 12 カ月時点における NEI-VFQ-25 サブスケールのベースラインからの平均変化の要約（ITT 解析対象集団）.....53
表 2.7.3- 14 海外第 3 相試験［ISEE2008］のサブグループ解析：被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者の GA 面積の平均成長速度（傾き）（回帰分析）（安全性解析対象集団）.....59
表 2.7.3- 15 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：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，平方根変換データ，観察データ）（ITT 解析対象集団）.....61
表 2.7.3- 16 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：ベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，平方根変換データ，観察データ）（ITT 解析対象集団）.....63
表 2.7.3- 17 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 18 カ月時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）.....64
表 2.7.3- 18 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 18 カ月時点における低輝度最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）.....65
表 2.7.3- 19 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：18 カ月時点における NEI-VFQ-25 サブスケールのベースラインからの平均変化の要約（ITT 解析対象集団）.....66

図

図 2.7.3- 1　海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン.....11
図 2.7.3- 2　海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン.....12
図 2.7.3- 3　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，最高矯正視力でベースラインから ETDRS 15 文字以上の喪失が認められた被験者の割合の推移（ITT 解析対象集団）.....48

図 2.7.3- 4　海外第 2/3 相試験［OPH2003］における累積持続性視力喪失率（ITT 解析対象集団）.....49
図 2.7.3- 5　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）.....50
図 2.7.3- 6　統合解析（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）.....51
図 2.7.3- 7　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における 12 カ月時点の GA 面積の成長及び視力喪失の推移（ITT 解析対象集団）.....52
図 2.7.3- 8　12 カ月時点において，NEI-VFQ-25 サブスケールがベースラインから 1 段階低下した被験者の統合解析（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）（ITT 解析対象集団）.....54
図 2.7.3- 9　12 カ月時点において NEI-VFQ-25 サブスケールがベースラインから 1 段階低下した被験者割合と最高矯正視力 15 文字以上の喪失（持続性視力喪失）有無との関係（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）（ITT 解析対象集団）.....55
図 2.7.3- 10 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 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化（MMRM 解析，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）.....56
図 2.7.3- 11 海外第 3 相試験［ISEE2008］のサブグループ解析：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，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）.....57
図 2.7.3- 12 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，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）
58
図 2.7.3- 13 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：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）–アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の比較（ITT 解析対象集団）.....62
図 2.7.3- 14 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 12 カ月時点及び 18 カ月時点における最高矯正視力スコアに対する効果（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）.....64
図 2.7.3- 15 海外第 2/3 相試験［OPH2003］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 12 カ月時点及び 18 カ月時点における低輝度最高矯正視力スコアに対する効果（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）.....65

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ACP	avacincaptad pegol
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
ARC1905	avacincaptad pegol
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
CNV	choroidal neovascularization：脈絡膜血管新生
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF	fundus autofluorescence：眼底自発蛍光（法）
FPFV	first participant first visit
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ISE	integrated summary of effectiveness：有効性統合解析
ITT	intent-to-treat
IVT	intravitreal：硝子体内
LL BCVA	low luminance best-corrected visual acuity：低輝度最高矯正視力
LPLV	last participant last visit
LS	least squares
M	Month
MAR	Missing-at-Random
Max	maximum
Min	minimum
MMRM	mixed-effects model for repeated measures
NA	not applicable
NC	not calculated
NE	not evaluable
NEI-VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25
NR	not reported
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
pts	participants
Q1	quartile 1
Q3	quartile 3
QoL	quality of life：生活の質
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SPA	special protocol assessment
VA	visual acuity：視力
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
VFQ25	Visual Function Questionnaire 25
Zimura	avacincaptad pegol

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

本概要（2.7.3 臨床的有効性）では，GA を伴う萎縮型 AMD の治療薬としてのアバシンカプタド　ペゴル（別名：Zimura™又は ARC1905）の製造販売承認申請を支持する重要な有効性の結果を要約する。

アバシンカプタド　ペゴルの有効性は，2 つの独立した，無作為化，二重遮蔽，シャム対照ピボタル検証試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）における 12 カ月の結果に基づき確立され，有効性統合解析から得られた結果（ISE［5.3.5.3-1］）により支持されている。本概要には個々の試験結果の要約及び有効性統合解析の叙述部分を含める。GA を伴う萎縮型 AMD を対象に実施した 3 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］）のうち，OPH2001 試験では主にアバシンカプタド　ペゴル 0.3 及び 1 mg の安全性を評価し（OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］）有効性の確認を目的としたものではなかったため，試験結果は本概要には含めなかった。

また，米国における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。従って，本剤の臨床概要において，海外第 3 相試験［ISEE2008］の長期（24 カ月）データは補遺に示す。

2.7.3.1.1　緒言及び治療背景

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］。患者は，通常，視力を有する網膜細胞を一部保ちながら，病気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一時的に視野を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，QoL 及び自立性に著しい影響を及ぼすことがある［Sivaprasad et al, 2019］。AMD のうち，湿性（滲出型）AMD 患者では，血管からの浸出液により急速に視力喪失に至る急性の経過をたどるが，抗 VEGF 薬により視力回復及び維持することが可能である［Alexandru and Alexandra, 2016］。それに反して，有効な治療法のない GA を伴う萎縮型 AMD 患者では，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阻止することが治療目標となる。

生活の質

GA は患者の機能的視覚，QoL，及び自立性に重大な影響を与える［Lindblad et al, 2009; Boyer et al, 2017; Mitchell et al, 2018; Sivaprasad et al, 2019］。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者は，日常生活や社会的活動の様々な局面において大きな困難に直面する。読書，車の運転，テレビの視聴，料理，顔の認識などの日常生活に制限が生じ，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，視力不良による転倒で骨折のリスクが高くなりやすいことも報告されている［Sacconi et al, 2017］。したがって，GA を伴う萎縮型 AMD 患者では，自立した生活に不可欠な視覚を要する作業を行うことが徐々に困難になって QoL が低下するほか，視力悪化による大きな心理的負担，社会的孤立及び身体的制約により全般的な幸福感が著しく低下することになる。

GA 面積と視力への影響

GA 面積の成長速度は 0.53～2.6 mm^2/year の範囲であり，GA の評価に用いる技術や，大きな初期病変サイズ，多発性病変の存在，特定の自発蛍光パターン，傍中心窩の萎縮性病変などの患者側の様々な予後因子によって大きなばらつきが見られる［Fleckenstein et al, 2018; Lindblad et al, 2009; Sunness et al, 2008; Holz et al, 2007］。

GA は光受容体，網膜色素上皮，及び脈絡膜毛細血管板の喪失の結果，黄斑部に認められる境界明瞭な萎縮性病変を呈する［Fleckenstein et al, 2018］。萎縮性病変は最初に周中心窩領域に生じ，中心窩は維持される（中心窩回避）傾向があるが，その後これらの病変が拡大して融合し，中心窩に及ぶ［Fleckenstein et al, 2018］。

また，病変が中心窩に及ぶと顕著な障害が生じ，視力喪失が急激に進行する［Bagheri et al, 2019］。一方，GA 面積が小さい間は，患者は残存する正常網膜組織部分を用いて視力の低下を一時的に補うことができる。そのため，視力の代償が可能な閾値を超えて GA 病変が成長するまで，患者は比較的高い最高矯正視力スコアを示し，維持することもある［Sadda et al, 2016; Lindner et al, 2015］。したがって，標準的な視力検査は GA 患者の視覚欠損を過小評価する可能性があり［Sunness et al, 1996］，最高矯正視力の平均変化は臨床試験の期間内で疾患進行を評価できるほどの十分な感度はない。

GA 面積の測定

GA は網膜色素上皮の萎縮した面積として定量化が可能であり，また，臨床現場では様々な眼科検査により所見が確認されている。最も多いのはカラー眼底写真，眼底自発蛍光法，及び光干渉断層撮影の併用である［Shi et al, 2021; Fleckenstein et al, 2018; Pfau et al, 2017; Holz et al, 2017; Schmitz-Valckenberg et al, 2011］。眼底自発蛍光法は臨床研究及び臨床診療でよく用いられる標準的なバリデートされた眼科検査である。この評価法は客観的で，再現性があり，患者の主観に基づかない。

眼底自発蛍光法は，青い励起波長（488 nm）と共焦点走査型レーザー検眼鏡により，自発蛍光を観察する検査法であり，GA 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。眼底自発蛍光法は，GA 面積の測定及び疾患の進行状況の評価に用いられており，規制当局により臨床試験への使用が認められている。

アバシンカプタド　ペゴルの想定作用機序

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］。ポリエチレングリコールを添加することにより，活性を損なうことなく生体内分解に対する安定性が高まり in vivo クリアランスが遅延する。

補体経路及び C5 は，AMD における炎症及び細胞死の重要なメディエーターとして同定されており［Brandstetter et al, 2015］，補体タンパク質は GA に特徴的な網膜下ドルーゼン沈着物中に検出される［Hageman et al, 2005; Cao et al, 2016］。補体系の調節障害が，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。C5 活性化及び C5a 形成は，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，及び細胞溶解をつなぐ役割があると考えられ，AMD における網膜色素上皮と光受容体の変性を引き起こす。

アバシンカプタド　ペゴルは，補体活性化経路（古典経路，第二経路，又はレクチン経路）にかかわらず C5 に結合して活性化を阻害し，重要な末端フラグメント（C5a 及び C5b-9）の形成を抑制する。アバシンカプタド　ペゴルは GA の治療薬として，上記の C5 を介した炎症性活性及び細胞膜傷害性複合体形成活性を抑制することにより，視覚機能に必要な網膜構造を維持して疾患進行を遅くする治療方法となり得る。C5 活性化の阻害以外に，アバシンカプタド　ペゴルは C3 の C3a 及び C3b への開裂を阻害しないため，宿主防御機構の重要な成分である C3b による病原体の除去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。

アバシンカプタド　ペゴルの臨床開発

アバシンカプタド　ペゴルの臨床プログラムは，ICH ガイドライン及び規制当局から受けたフィードバックに従って実施された。

海外第 1 相試験［OPH2000］はヒト初回投与試験であり，滲出型 AMD 患者を対象にアバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬を併用したときの安全性，忍容性，及び薬物動態を評価した（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］）。本試験の結果に基づき，GA 患者だけでなく，特発性ポリープ状脈絡膜血管症，スターガルト病など，その他の関連する眼疾患の患者を対象とした追加の臨床試験を開始した。GA 以外の適応症を対象としたこれらの試験からは，目標適応症に対する有効性情報は得られないが，安全性について補足的な情報が得られている［2.7.4.1.1.4 目標適応症以外の眼疾患を対象とした臨床試験（コホート 2）］。

海外第 1 相試験［OPH2001］は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象として実施した最初の試験であり，主にアバシンカプタド　ペゴル 0.3 及び 1 mg の安全性を評価した（OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］）。本試験は有効性の確認を目的としたものではなかったため，試験結果は本概要には含めなかった。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした最初のピボタル，二重遮蔽，無作為化，シャム対照試験であった。最初の被験者の初回来院日は 2016 年 1 月 20 日であり，最終被験者の最終来院日は 2020 年 4 月 23 日であった（表 2.7.3- 2）。このシャム対照の 18 カ月間の試験において，被験者はアバシンカプタド　ペゴルを 1，2 又は 4 mg の用量で月 1 回硝子体内投与された（2.7.3.1.1.1.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン）。主要解析は 12 カ月時点に実施したが，本試験は治験実施計画書に従い，18 カ月時点まで二重遮蔽化を維持した（2.7.3.1.1.1.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン）。この試験の有効性の結果は，12 カ月

時点まで（すなわち，主要解析）及び 18 カ月時点までの両データに基づいた。18 カ月時点までのデータからは，有効性の持続性と長期安全性が確認されている。

海外第 3 相試験［ISEE2008］は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした 2 番目のピボタル，二重遮蔽，無作為化，シャム対照試験であり，米国 FDA との SPA 合意の下で実施した。12 カ月までのデータを用いた主要解析後（2.7.3.1.1.1.2 海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン），本試験は治験実施計画書に従い，24 カ月まで二重遮蔽化を維持した（2.7.3.1.1.1.2 海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン）。最初の被験者の初回来院日は 2020 年 6 月 22 日，Year 1 試験における最終被験者の最終来院日は 2022 年 7 月 25 日，12 カ月時点のカットオフ日は 2022 年 8 月 24 日であった（表 2.7.3- 2）。本試験の 12 カ月時点まで，被験者はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の硝子体内投与又はシャム投与を月 1 回受けた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を受けた被験者は 12 カ月時点で再度無作為化され，本試験の残りの期間中，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回又は隔月投与を受け，シャム群への変更はなかった。

臨床的有効性試験の概要

2 つのピボタル有効性試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした承認申請用の試験であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回硝子体内投与した際の有効性を評価した。これら 2 つの試験の試験デザインは表 2.7.3- 1，両試験の重要な特徴については表 2.7.3- 2 に要約して，以下に詳述する。

両試験の 12 カ月時点までのデータに基づく主要解析により，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療薬としてのアバシンカプタド　ペゴルの頑健な有効性が示され，目標適応症に対する製造販売承認を裏付ける根拠が得られた。有効性統合解析では，より多くの症例数を用いて実施することに意義があると考えられる用量–反応関係，サブグループ解析，効果発現のタイミング，機能的アウトカムの解析などの評価項目に関して，補足的な情報が得られた。また，アバシンカプタド　ペゴルが視覚機能に及ぼす影響についてさらに理解を深めるため，補足的な解析も実施した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の有効性の結果をそれぞれ 2.7.3.2.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び 2.7.3.2.2 海外第 3 相試験［ISEE2008］に要約し，2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析及び各々の総括報告書（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］）に詳細を示す。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］並びにバイアス最小化策

両試験においてバイアスを最小限にするために行った対策の概要を以下に示す。

遮蔽化

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］では，対照群にシャム群を採用し適切に遮蔽化した。遮蔽化に用いた方法の詳細は，海外第 2/3 相試験（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 9.4.6 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 9.4.6）を参照のこと。

シャム硝子体内投与は適切に遮蔽化できる方法であり，眼科の臨床試験でバイアスを最小限にすることが示されている［Glassman et al, 2012］。シャム投与の手技は，アバシンカプタド　ペゴル投与の手技を模倣するように工夫されている。シャム投与の手技では，表面麻酔とポビドンヨー

ドで処置してから，滅菌開瞼器や注射部位を計測する滅菌キャリパーを使用し，シリンジ（針なし）のハブで眼球結膜の下耳側象限に触れて，注射時の圧と感覚を模倣する。

各実施医療機関には，2 名以上の眼科医（遮蔽化されていない投与者及び遮蔽化された評価者）の配置が要請された。遮蔽化されていない投与者は，アバシンカプタド　ペゴル／シャムの介入並びに投与後の眼科検査及び眼圧測定を行った。遮蔽化されていない投与者及び指名された遮蔽化されていない助手（必要な場合）は，本試験における他の全ての作業への参加を厳重に禁止され，治療の割り付けに関して他の全ての職員や被験者とも連絡をとらないよう指示された。

主要評価項目は，遮蔽化された独立画像評価機関により客観的に評価された（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 9.2 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 9.2）。さらに，各実施医療機関の全ての被験者，職員，有資格の最高矯正視力検査者，及び治験実施に関わる治験依頼者の担当者は，治験期間を通して（海外第 2/3 相試験［OPH2003］は 18 カ月時点まで，海外第 3 相試験［ISEE2008］は 24 カ月時点まで）遮蔽化を維持した。

統計的手法

両試験で用いた統計解析法は，各試験の SAP：Month 12 OPH2003 SAP，Month 18 OPH2003 SAP（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9）及び ISEE2008 SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9）に示す。

両試験で主要解析は 12 カ月時点に実施し，中間解析は計画しなかった。

2.7.3.1.1.1.1　海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン

海外第 2/3 相試験［OPH2003］は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とし，アバシンカプタド ペゴル 1，2，及び 4 mg の月 1 回硝子体内投与の安全性及び有効性をシャムと比較して評価するようデザインされた，前向き，多施設共同，二重遮蔽，無作為化，シャム対照の 2 パートで構成された第 2/3 相試験であった。本試験の被験者は片眼（被験眼）におよそ 28 日（許容期間：± 7 日）ごとに治験薬の投与を受けた。

試験実施中の治験実施計画書の改訂 B において，試験を 2 つのパートにわけた：パート 1（当初のシャム群，1 mg 群，及び 2 mg 群の 3 群から構成）及びパート 2（新たに導入したシャム群，2 mg 群，及びさらに高用量の 4 mg 群から構成）。この改訂は，GA 治療薬として開発中の他の補体阻害薬の新たなデータが契機となって検討され，遮蔽化された安全性委員会によるモニタリングにおいてパート 1 で安全性の懸念がなかったことにより支持された。本改訂は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴルを投与したときの用量－反応関係を詳細に評価する上で有用であった。パート 1 とパート 2 は互いに独立しており，バイアスの影響を受けることなく両パートのシャム群及び 2 mg 群の統合が可能であった。このアプローチは，組入れた被験者のデータを効率よく用いて，「試験介入が良好なベネフィット・リスクプロファイルをもたらすか否かを示すための頑健で信頼性の高いエビデンスを提供する治験を可能な限り早く完了する」ために採用した［Fleming and Richardson, 2004］。4 mg 群を試験に含める際，4 mg 群とシャム群を比較するための正式な統計的検定を検定ストラテジーに組み入れて，第 1 種の過誤を適切に制御した。

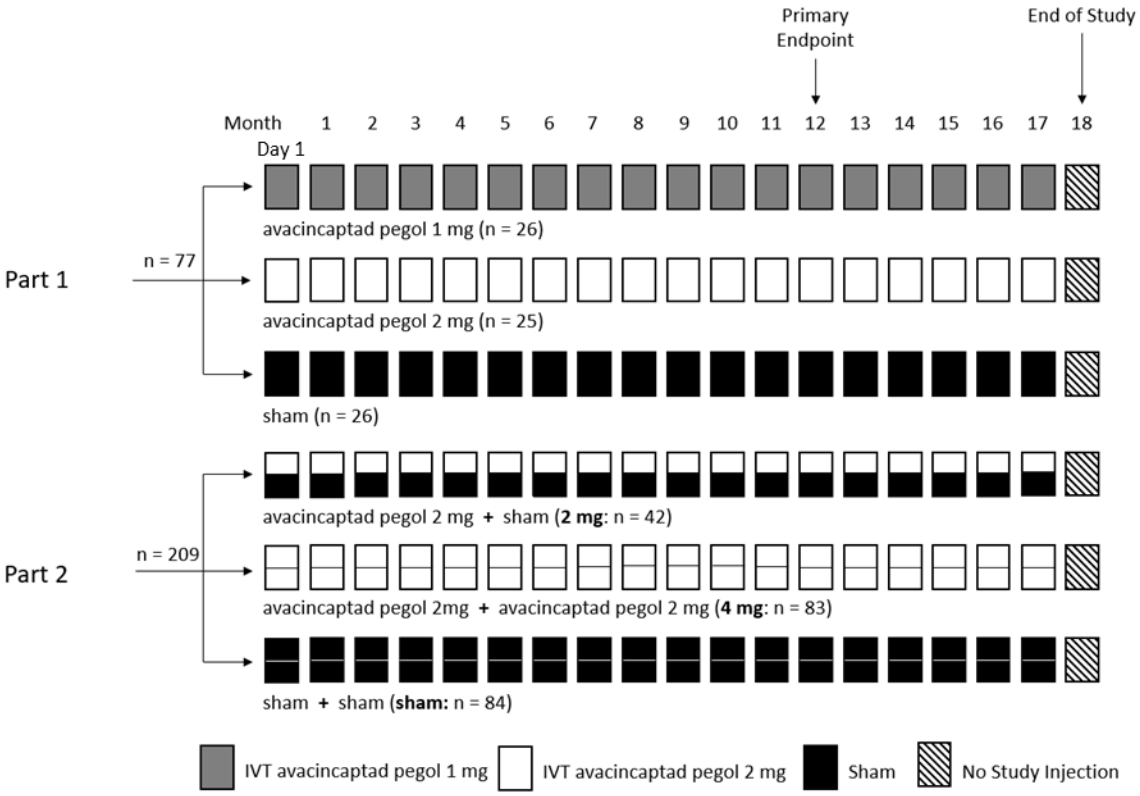
統計モデルも，治療効果の推定に影響を与え得る共変量を調整するため，「試験パート」を共変量に含めるよう改訂した。また，2 つのパート間での一貫性を更に評価するためパートごとの解析も導入し，各パート内で実薬群とシャム群を比較した（結果は 2.7.3.2.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］に示す）。

パート 1 では，合計 77 例がアバシンカプタド　ペゴル 1 mg（26 例），2 mg（25 例），又はシャム（26 例）の投与を受けるように 1:1:1 の比で無作為に割り付けられた。パート 1 の各群で，被験者はアバシンカプタド　ペゴル又はシャムを毎月 1 回投与された。パート 2 では，合計 209 例がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg（42 例），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg（83 例），又はシャム（84 例）の投与を受けるように 1:2:2 の比で無作為に割り付けられた。パート 2 の各群で，被験者はアバシンカプタド　ペゴル又はシャムを毎月 1 回投与された。遮蔽化を維持するため，1 回の投与時に 2 回連続して投与を受けた：2 mg を 2 回硝子体内投与（アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群），2 mg を 1 回硝子体内投与+シャム投与（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群），又はシャム投与+シャム投与（シャム群）。試験デザインを図 2.7.3- 1 に示す。詳細は海外第 2/3 相試験（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 9）を参照のこと。既に述べたように，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の主要評価項目は遮蔽化された独立画像評価機関が評価し，全試験期間を通して本試験の二重遮蔽化を維持した。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の有効性は，パート 1 及びパート 2 でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群に割り付けられた被験者のデータをそれぞれ統合することにより評価した（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：67 例，シャム群：110 例）。

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。

図 2.7.3- 1　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン



IVT: intravitreal

2.7.3.1.1.1.2　海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン

海外第 3 相試験［ISEE2008］は，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 2 mg の硝子体内投与の安全性及び有効性を評価するようデザインされた，前向き，多施設共同，二重遮蔽，無作為化，シャム対照，並行群間試験である。海外第 3 相試験［ISEE2008］は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の完了後に開始した。海外第 3 相試験［ISEE2008］における 2 mg の用量は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］から得られた安全性及び有効性の結果に基づいて選択した（2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析）。本試験の被験者は，片眼（被験眼）におよそ 28 日（許容期間：± 7 日）ごとに治験薬の投与を受けた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］で事前に設定した主要評価項目の結果において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群ではシャム群に対して，12 カ月間の GA 面積の平均成長速度を低下させたことから，海外第 3 相試験［ISEE2008］では約 400 例の無作為化を計画した。アバシンカプタドペゴルにより 12 カ月間の GA 面積の平均成長速度が 0.11 mm 低下した場合，検定統計量の（片側）偽陽性過誤確率を 2.5%とすると，本試験は効果の検出力が 97%になる。従来の両側 P=0.05 水準で統計的有意性に達するのは，12 カ月間の GA 面積の平均成長速度が推定で 0.057 mm 低下した場合となる。

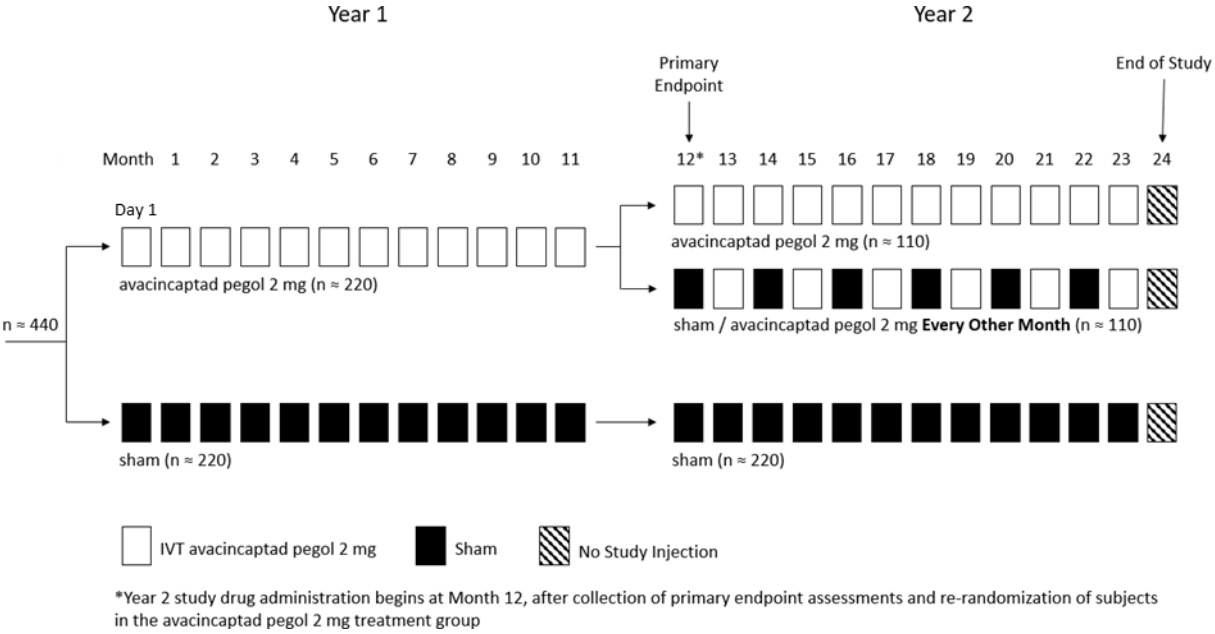
本試験では，合計 447 例がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg（225 例）又はシャム（222 例）の投与をおよそ 28 日（許容期間 : ± 7 日）ごとに受けるように 1:1 の比で無作為に割り付けられた。本試験の主要解析（2.7.3.3.3.1 主要評価項目）は 12 カ月のデータに基づき，主要評価項目は，遮蔽化された独立画像評価機関が評価した。

試験期間中に被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者は，治験実施計画書に従って，抗 VEGF 薬による治療を受けながら治験を継続した。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与を受けた被験者は，12 カ月時点に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回投与又は隔月投与（シャムと交互）を受ける群へ 1:1 の比で再度無作為化された。

本試験のデザインを図 2.7.3- 2 に示す。詳細は，海外第 3 相試験［ISEE2008］（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 9）を参照のこと。

図 2.7.3- 2　　海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン



IVT: intravitreal
Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Figure 1

2.7.3.1.1.1.3　デザインの比較

両ピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）は，各々の試験でシャムと比較してアバシンカプタド　ペゴルの有効性が検証できるよう計画された。具体的には，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の結果により，アバシンカプタド　ペゴルの 2 mg 用量での有効性が確立され，そして海外第 3 相試験［ISEE2008］では，この用量での有効性の結果を独立して再現するよう計画された。

両試験のデザインの重要な特徴を表 2.7.3- 1 に要約する。この表は，最も重要なデザインの特徴が 2 つのピボタル試験で類似していることを示している。両ピボタル試験は，50 歳以上の GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした，無作為化，シャム対照，二重遮蔽，多施設共同試験であった。有効性の主要評価項目に関する相違は 2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目で考察する。

両試験の試験対象集団は，目標適応症である GA を伴う萎縮型 AMD 患者集団の特徴を有し，実臨床に即するよう設定された。両試験とも，試験に組み入れられた被験者が GA を伴う萎縮型 AMD を有することが確認できるよう選択基準を設定した。両ピボタル試験の眼に関する選択基準については，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 9.3.1.1 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 9.3.1.1 を参照のこと。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，脈絡膜血管新生が発現した被験者は治験実施計画書に従って治験を中止した。しかし，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，実臨床を想定して，脈絡膜血管新生が発現した被験者は，抗 VEGF 薬投与と併用して治験薬の投与を継続した（臨床薬理試験の概要［2.7.2.3.4 薬物相互作用］参照）。

表 2.7.3- 1　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザインの重要な特徴の比較

Study Characteristic(s)	**Study OPH2003**	**Study ISEE2008 (up to Month 12)**
Design	Multicenter, randomized, double-masked, sham-controlled clinical trial	
	Two-part design Three avacincaptad pegol doses were tested (1 mg, 2 mg, and 4 mg)	Parallel-arm design One avacincaptad pegol dose was tested (2 mg)
Study Population	Female and male dry AMD patients aged 50 years or older with GA	
Patients who develop CNV in the study eye	Discontinued from the study	Continued in the study and treated with anti-VEGF therapy
Stratification Factors	• Baseline VA (< 50 versus ≥ 50 ETDRS letters) • Baseline GA area (< 4 versus ≥ 4 disc areas) • Pattern of FAF at the junctional zone of GA (none/focal versus banded/diffuse) Same factors used in treatment allocation and in MMRM	
Primary Efficacy Endpoint	Associated with growth of the GA area from Baseline to Month 12 based on GA area measured by FAF at 3 time points: Baseline, Month 6, and Month 12.	
	Efficacy was analyzed as change in GA area from Baseline to Month 12 when compared with sham. ISE provides results expressed as growth rate (slope).	Efficacy was analyzed as change in growth rate (slope) from Baseline to Month 12 when compared with sham.
Evaluation of randomized groups	Differences were evaluated between avacincaptad pegol 2 mg and 4 mg and corresponding sham groups.	Difference was evaluated between avacincaptad pegol 2 mg and sham groups.
Statistical Measures	MMRM	

Study Characteristic(s)	Study OPH2003	Study ISEE2008 (up to Month 12)
Sensitivity Analysis	Sensitivity analyses of primary endpoint related to missing data used: • Shift imputation (tipping point) • Pattern-mixture-model imputation • Miller imputation method	
Supportive Endpoints	Mean change in BCVA and LL BCVA at Baseline, Month 6, and Month 12.	
PRO Variable	Mean change in score from Baseline for each NEI-VFQ-25 subscale	

AMD: age-related macular degeneration; BCVA: best-corrected visual acuity; CNV: choroidal neovascularization; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FAF: fundus autofluorescence; GA: geographic atrophy; ISE: integrated summary of effectiveness; LL BCVA: low luminance best-corrected visual acuity; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25; PRO: patient-reported outcome; VA: visual acuity; VEGF: vascular endothelial growth factor

適切かつよく管理された臨床試験

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］は，FDA の臨床試験の要件を満たすように計画され，また両試験の SAP 及び試験デザイン（表 2.7.3- 1）により，アバシンカプタド　ペゴルの効果を適切に評価することが可能である。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］はともに，GA 面積の成長に対するアバシンカプタド　ペゴルの効果が評価できるように対照群を設定し，正当な比較が可能なデザインとした。

患者の選択

両ピボタル試験では，GA を伴う萎縮型 AMD 患者が選択されるよう担保した同一の選択／除外基準を用いた。

対照群への割付け法

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で用いたアバシンカプタド　ペゴル群と対照群に被験者を割り付ける方法は，バイアスを最小限にし，投与群間の比較可能性を保証することを意図している。両試験では確率論的な最小化手順により，ベースラインの GA 面積，ベースラインの視力，眼底自発蛍光のパターン，及び実施医療機関における潜在的な不均衡を減らした。

バイアス最小化策

バイアス最小化策は 2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目を参照のこと。

評価法

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における主要アウトカムの評価法，すなわち眼底自発蛍光法は，臨床研究及び臨床診療において標準的でバリデートされた眼科検査と考えられている。この評価法は客観的で，再現性があり，被験者の主観的情報に依存しない。

原則として，上述の試験デザインの特性から，申請者は海外第 2/3 相試験［OPH2003］と海外第 3 相試験［ISEE2008］は十分に類似していると考える。両試験は多施設共同試験であり，実臨床を見越して明確な臨床的及び統計的基準が設定された。また，両試験は，一部のバイアスを軽

減し，本試験で収集したデータを目標適応症である GA を伴う萎縮型 AMD の患者集団に一般化できるようにデザインされた。海外第 3 相試験［ISEE2008］は，アバシンカプタド　ペゴルが有効であるとの結論を裏付けるため，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で得られた統計的に有意な結果を，独立して実証できるデザインとした。

2.7.3.1.1.2　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 GA 面積の成長に関連している。アバシンカプタド ペゴルに期待される効果は，GA 面積の成長を遅くすることで疾患進行を遅らせ，視覚機能に必要な組織と構造（すなわち，光受容体）を維持することである。

GA 面積の成長は光受容体の喪失と疾患の進行を反映するため，有効性の主要アウトカムの臨床的意義は，視覚機能に必要な解剖学的構造を維持することによって GA の自然経過を変化させ，疾患進行を遅らせることである。

主要評価項目の臨床的意義については［2.5.4.1.1.1 有効性の主要評価項目］で更に考察する。

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って測定された 3 時点（ベースライン，6 カ月及び 12 カ月）の GA 面積に基づいている（2.7.3.3.3.1 主要評価項目）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］（2.7.3.1.1.1.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン）の有効性の主要評価項目は以下のとおり定義した。

- ベースライン，6 カ月及び 12 カ月時点に眼底自発蛍光法により測定した 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］（2.7.3.1.1.1.2 海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン）の有効性の主要評価項目で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。

- 少なくとも 3 時点（ベースライン，6 カ月及び 12 カ月）に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）（MMRM 解析，平方根変換）。これを「傾き解析」法とする。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の主要な有効性の結果は OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.1 に，海外第 3 相試験［ISEE2008］の主要な有効性の結果は ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.4.1.1 に詳細に示す。

平方根変換及び観察データ

有効性の主要評価項目を，平方根変換データ（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.1.1 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.1.1）及び観察データ（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.2.1 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.2.1）の両方を用いて解析した。Feuer ら［2013］は，GA 面積の成長速度がベースラインの GA 面積に依存するため，GA 面積の平方根変換によりこの依存性を抑制できる可能性があると仮定した。解析結果の頑健性を

確かなものとし，認められた治療効果を裏付けるため，両方のデータを用いて主要評価項目を解析した。

解析法

海外第 3 相試験［ISEE2008］の「傾き解析」法は，本試験の SPA 合意（SPA No Agreement Letter, 2021 年 5 月 14 日及び SPA Agreement Letter，2021 年 7 月 2 日）の取得過程で FDA により要請された。「傾き解析」法は成長速度が時間経過にかかわらず一定であると仮定する点で「ベースラインからの変化」法とは異なる。眼底自発蛍光画像上の GA 進行に伴う変化をモニタリングするために「傾き解析」法を用いるのは，治療介入が成功すると GA 面積の成長軌道が著しく変化するため，GA 面積の成長速度（傾き）の変化が GA 進行をモニタリングする上で有望な指標になるであろうという理由からである［Csaky et al, 2017］。

両ピボタル試験を通じて有効性の結果の一貫性を評価できるようにするため，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の両試験の主要評価項目は，上述の両方の方法（すなわち，「ベースラインからの変化」法及び「傾き解析」法）を用いて解析した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で実施された追加の解析は，それぞれ傾き解析の追加，及びベースラインからの変化の追加解析と称するが，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］それぞれで用いた主要評価項目の解析法と同じ方法を用いた。海外第 2/3 相試験［OPH2003］における傾き解析の追加，及び海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるベースラインからの変化の追加解析結果は，統合解析と併せて ISE［5.3.5.3-1］に詳細を示す。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群に関する海外第 2/3 相試験［OPH2003］における傾き解析の追加の結果を，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.5（平方根変換）及び ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.6（観測データ）に示し，2.7.3.3.3.1 主要評価項目に要約する。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群と対応するシャム群及びその他の投与群の結果を，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.1.3（ベースラインから 12 カ月まで）並びに ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.2 及び Table 14.2.1.4（来院時別）に示す。海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるベースラインからの変化の追加解析結果を ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.7 に示す。

更にバイアスを軽減するため，当該試験デザインにおける層別化によって以下のリスク因子のバランスをとった。

- ベースラインの視力（ETDRS 50 文字未満，又は，ETDRS 50 文字以上）
- ベースラインの GA サイズ（4 ディスク面積未満，又は，4 ディスク面積以上）
- GA の junctional zone での眼底自発蛍光パターン（なし／限局的，又は，バンド状／拡散的）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］，海外第 3 相試験［ISEE2008］及び有効性統合解析において実施された有効性の主要評価項目の解析に関するより詳細な情報は，それぞれ Month 12 OPH2003 SAP（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9, Section 7.2）及び Month 12 ISEE2008 SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9, Section 7.2），並びに ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.1 を参照のこと。

MMRM 及び欠測値の取扱い

MMRM に基づき，投与群間の有効性を比較する主要解析を行った。この解析では MAR を仮定する。

主要解析の頑健性に対する欠測値の影響を評価するために感度分析を実施した。感度分析及び欠測値の取扱いについて，両ピボタル試験及び有効性統合解析の各々の SAP，すなわち Month 12 OPH2003 SAP（OPH2003 総括報告書[5.3.5.1-1]付録 16.1.9, Section 7.6）及び Month 12 ISEE2008 SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9, Section 7.4）並びに ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.3 に示す。

さらに，有効性の主要解析の結果に対する欠測値の潜在的な影響に関する知見を得るため，ISE（ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.3）に示す統合解析の一環として 4 つの感度分析を実施した。これらの感度分析（2.7.3.3.3.1 主要評価項目で考察）では，Miller ら［2001］が報告したデータ補完を用い，有効性の主要解析に記載したものと同じモデルに基づいた。

個々のピボタル試験において，追加の感度分析を「shift 補完（tipping point）」アプローチ及び「pattern-mixture-model 補完」アプローチに基づき実施した（Month 12 OPH2003 SAP：OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9, Section 7.6.1 及び Month 12 ISEE2008 SAP：ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9, Section 7.4.1）。SAP に基づき，感度分析は有効性の主要変数について実施することとした（海外第 2/3 相試験［OPH2003］では 12 カ月間の GA 面積の平均変化［平方根変換］，海外第 3 相試験［ISEE2008］ではベースラインから 12 カ月までの GA 面積の平均成長速度［傾き］［平方根変換］）。また，NDA 審査中の FDA からの要請により，両ピボタル試験の 12 カ月の主要解析時の傾き解析に対し，平方根変換データと観察データの両方を用いて，上述の全ての感度分析を実施した。

欠測値の感度分析

NDA 審査中の FDA からの要請により，両ピボタル試験の欠測値に関して，有効性の主要解析の頑健性を評価するための様々な感度分析を以下のとおり実施した。

平方根変換データ及び観察データを用いて，平均変化及び傾きの評価項目に対して追加の感度分析を実施した。これらの感度分析として，シャム対照多重補完及び 2 つのトリム平均解析を行った。最初に，両群で欠測値のある全ての被験者を除いたトリム平均解析を実施した（トリム 1）。2 番目の解析として，両群で有害事象により治験を中止した被験者のみを解析から除いたトリム平均解析を実施した（トリム 2）。この 2 番目の解析では，他の理由による欠測値は多重補完法により補完した。

層別化エラーに関する感度分析（海外第 3 相試験［ISEE2008］）

海外第 3 相試験［ISEE2008］の実施中に，適格被験者の無作為化の際に層別化因子として使用した眼底自発蛍光法の結果の報告に誤りがあった。その結果，ベースラインの GA 面積が 4～10 mm^2 の 38 例は無作為化により，10 mm^2 未満のサイズの被験者層ではなく，10 mm^2 以上のサイズの被験者層に分別された。この層別化エラーの影響を評価するため，ベースラインの GA 面積について，3 段階の共変量により層別化した解析を行うことで，2 つの感度分析を実施した。詳細

は，Month 12 ISEE2008 SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9, Section 7.4.2）を参照のこと。

サブグループの有効性の解析

GA 面積の成長に基づく主要評価項目に関して事前に設定したサブグループ解析の結果を，個々の試験の 2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較及び各試験の CSR（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.2.8 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.4.2.8）に示す。EMA のフィードバックに従い，事後のサブグループ解析に喫煙状況を追加し，2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較に示す。

有効性の主要評価項目に対するアバシンカプタド　ペゴルの効果の均一性を評価するため，統合した試験についてのサブグループ解析も実施した（2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較）。サブグループ解析の結果をベースラインの疾患特性，年齢群，性別，人種，民族，及び喫煙状況別に ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.2 に示す。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で，12 カ月までに被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者のデータを用いて追加で事後のサブグループ解析を実施した。GA 面積の成長の傾きの平均値を，回帰モデル及び各被験者のデータから傾きを推定して算出した。結果を 2.7.3.3.4 サブグループにおける結果の比較に示す。

有効性の持続性

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の被験者は 18 カ月まで個別に遮蔽化されていたため，12 カ月時点のデータについて記載したものと同じ手法を用いた 18 カ月時点のデータの補足的解析（Month 18 OPH2003 SAP：OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9 を参照）を本概要に要約し，治療効果の持続性を検討した（2.7.3.5.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］における 18 カ月時点の効果の持続性）。OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］の該当項も参照のこと。海外第 3 相試験［ISEE2008］の追加の長期データは［2.7.3 臨床的有効性　補遺］に示す。

2.7.3.1.1.3　有効性の補足的評価項目

主要評価項目の臨床的意義及び関連性を更に裏付けるため，視力及び PRO に関する事前に設定した補足的評価項目及び事後解析を両ピボタル試験で実施した。

以下の評価項目を事前に設定し，投与群の差及び疾患の安定化を解析した。

- ベースラインから 12 カ月時点の来院時までの最高矯正視力（ETDRS 文字数）の平均変化
- ベースラインから 12 カ月時点の来院時までの低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字数）の平均変化
- 各 NEI-VFQ-25 サブスケール及び総合スコアの 12 カ月時点の来院時におけるベースラインからのスコアの平均変化

患者の経時的な視力喪失をより感度高く評価するためには，臨床的に意義のある持続性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時間解析を行うことが適切であると考えられたため，以下のカテゴリ解析を事後に実施した。

- 各来院時にベースラインから ETDRS 15 文字以上喪失したイベントの発現割合の解析
- 持続性視力喪失イベント（ベースラインから 12 カ月時点までのいずれか 2 回連続した来院時に ETDRS 15 文字以上喪失と定義）発生までの時間の解析
    - 持続性視力喪失イベントの閾値を ETDRS 10 文字以上及び 20 文字以上の喪失とした感度分析
- 主要評価項目である GA 面積の成長（解剖学的構造）と視力の悪化（機能）の解析 ― ベースラインから 12 カ月時点までの最高矯正視力における ETDRS 10 文字以上, 15 文字以上, 又は 20 文字以上の喪失を視力の悪化と定義
- ベースラインから 12 カ月時点までのいずれかの NEI-VFQ-25 視覚サブスケールの 1 段階悪化の解析

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の SAP（ISSE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］付録 16.1.9）に 2 年目の解析として，機能的アウトカムの評価のための補足的評価項目を事前に設定した。

2.7.3.1.1.3.1　視力

GA の進行に伴う光受容体の喪失は不可逆的な視力喪失につながることから, 機能的視覚は特に GA の診断から 1 年以内は臨床的に最も重要な評価である。

最高矯正視力及び低輝度最高矯正視力測定値に基づく視力の解析は，主に安全性評価項目として評価したが, GA 面積の成長速度と臨床的アウトカムの関連性を探索するため有効性の補足的評価項目としても評価した。

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 進行の評価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試験中に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，ピボタル試験では実施しなかった。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］では，遮蔽化された視力検査者が，各治験来院時の最高矯正視力及び低輝度最高矯正視力を評価した。

ベースラインから 12 カ月時点までの最高矯正視力及び低輝度最高矯正視力スコア（ETDRS 文字数）の平均変化は，安全性に関する事象又は疾患進行による視力喪失との関連性を解析するために評価した。

12 カ月時点の来院時における投与群間の差は MMRM を用いて解析した（Month 12 OPH2003 SAP：OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9, Section 7.3 及び Month 12 ISEE2008 SAP：ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9, Section 7.3 並びに ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.4）。

視力データについては，ベースラインから 12 カ月時点までの最高矯正視力（ETDRS 文字数）及び低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字数）の平均変化をともに 2.7.3.3.3.2.1 視力に示す。感度分析やサブグループ解析は実施しなかった。

補足的解析

GA の症状に対処するために, 患者は残存する正常網膜組織部分を用いて視力を一時的に補うことがあり，最高矯正視力に自然変動が見られることがある。その結果，最高矯正視力のベースラインからの平均変化では, 薬剤の治療効果の差を検出できない可能性がある。疾患が進行すると，患者はいずれ GA により顕著かつ永続的な視力の低下を来すが，最高矯正視力の平均変化を線形に評価しても，臨床試験として妥当と考えられる期間内に疾患進行を評価できるほどの十分な感度はない。

上記の理由から，GA 患者において，臨床試験の期間内にアバシンカプタド　ペゴル群とシャム群との間で視力の平均変化の大幅な差を示すことは困難である。しかしながら，本試験の様々な時点で，被験者は顕著かつ永続的な視力の低下を来す可能性がある。したがって，患者の経時的な視力喪失をより感度高く評価し，治療効果を検出するために，統合データにおける臨床的に意義のある持続性視力喪失の発現割合を示すカテゴリデータの解析を行った。また，ベースラインから 12 カ月時点までの最高矯正視力スコア（ETDRS 文字数）の変化で臨床的に意義のある視力喪失を説明する評価方法において，被験者の視力喪失をより特徴づけることを目的として，各試験データ及び統合解析データに基づき, イベント発生までの時間の解析を実施した。この解析は，疾患の影響及び治療による疾患の安定化の可能性を理解する上での手掛かりとなる。このイベント発生までの時間の解析において，視力喪失イベント，すなわち持続性視力喪失は，12 カ月時点までのいずれか 2 回以上の連続した来院時に測定された最高矯正視力のベースラインから 15 文字以上の喪失（ETDRS チャート上での 3 行の減少に相当）と定義した。このパラメータを選択したのは，最高矯正視力の 15 文字以上の喪失（視角の 2 倍に相当）が視力の顕著な悪化として広く認められており，2 回以上の連続した来院における視力喪失は持続的な疾患進行を表すという理由からである。視力喪失イベントが確認された被験者には，GA 病変の進行が見られているか確認するため，眼底自発蛍光及び光干渉断層撮影による検査を行った。

さらに，上記の視力喪失イベント発生までの時間の解析，及び GA 面積と視力喪失イベントの関連性の評価について，新たな視力喪失の閾値を設けて感度分析を行った。感度分析では，視力喪失イベントを，最高矯正視力がベースラインから 10 文字以上又は 20 文字以上喪失した場合と定義した。統合した試験の結果及び個々の試験の結果を 2.7.3.3.3.2.1　視力に要約する。

2.7.3.1.1.3.2　患者報告アウトカム

PRO の変化は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］）における補足的評価項目に含まれる。PRO は NEI-VFQ-25 を用いて評価した。本質問表は，眼疾患患者において，視覚に関連した機能及び視覚に関連した QoL に関する患者の感覚を評価するために最もよく用いられる PRO 項目である［Orr et al, 2011; Revicki et al, 2010; Suner et al, 2009］。

NEI-VFQ-25 では，視覚障害及び視覚症状が，日常の視覚機能に関連した作業関連のサブスケールに加えて，心理的な幸福感及び社会生活機能などの一般的健康感のサブスケールに及ぼす影響を評価する。

事前に設定した PRO 解析（すなわち，NEI-VFQ-25）を，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の各試験の CSR（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.4 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.4.1.4）及び各試験の SAP（Month 12 OPH2003 SAP：OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9, Section 7.5 及び Month 12 ISEE2008 SAP：ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9, Section 9.5）に示す。これらの PRO の結果の概要を 2.7.3.3.3.2.2 患者報告アウトカムに示す。

補足的解析

GA を伴う萎縮型 AMD 患者は，様々な時点で臨床的に意義のある永続的な視力の低下を来すことから，GA の視力に対する影響は直線的ではない。したがって，NEI-VFQ-25 に関するカテゴリ解析が適切であると考えられた。さらに，臨床的には，持続性視力喪失に至った患者は経時的に QoL の多くの側面で重度の悪化に直面することが多い。そのような QoL の悪化を評価するため，以下の解析を行った。

- NEI-VFQ-25 サブスケールにおけるベースラインからの変化
- NEI-VFQ-25 のサブスケールにおけるカテゴリ解析（スコアの 1 段階の低下の有無）- それぞれ，被検者の持続性視力喪失の有無毎に示した。
- 視覚に関連した 5 つの NEI-VFQ-25 のサブスケール（色覚，遠見視力による行動，近見視力による行動，周辺視覚，全体的見え方）におけるカテゴリ解析（スコアの 1 段階の低下の有無）- 投与群別に示した。

カテゴリ解析における 1 段階の低下は，各サブスケールのスコアを 5 もしくは 6 段階に分類し，12 カ月時点においてベースラインから 1 段階以上の低下（0～100 の尺度で，全体的見え方については 20 ポイント，他の視覚項目については 25 ポイントに相当）と定義した。本解析は，統合したピボタル試験データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）に関して実施し，その結果を 2.7.3.3.3.2.2 患者報告アウトカムに要約する。

2.7.3.1.1.4　データの提示

2.7.3.1.1.4.1　解析対象集団

個々のピボタル試験及び有効性統合解析において，有効性の解析には以下の解析対象集団を含めた。

ITT 解析対象集団は，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で構成された。被験者は無作為化で割り付けられた投与群で解析した。

事前に設定した有効性の主要及び補足的解析は全て ITT 解析対象集団で実施した。ただし，海外第 3 相試験［ISEE2008］で被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者のサブグループ解析は，

安全性解析対象集団で実施した。中間事象の取扱いには治療方針ストラテジーを用いた。治験実施計画書に適合した解析対象集団での解析は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］では主要評価項目及び事前に設定した補足的評価項目について，海外第 3 相試験［ISEE2008］では主要評価項目のみについて，補足的に実施した。

有効性統合解析では，ISE SAP で別途定めない限り，全ての一般的な解析ルールは，個々のピボタル試験の SAP（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9）に従った。

2.7.3.1.1.4.2　有効性統合解析

目標適応症に対する有効性は，適切かつよく管理された海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における 12 カ月の有効性の結果及びそれに対応する感度分析により裏付けられた。さらに，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の統合解析を有効性の主要解析（ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.1）に関して実施した。感度分析（ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.3），サブグループ解析（ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.2），及び視力に関連した結果の解析（補足的評価項目，ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 5.2.4）など，より多くの症例数を用いて実施することに意義があると考えられる評価も実施した。また，機能的アウトカムの評価に関して FDA から要請された感度分析（2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目）及び補足的解析（2.7.3.1.1.3 有効性の補足的評価項目）を ISE［5.3.5.3-1］に示した。本概要には有効性統合解析の叙述部分を示し，解析結果を 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に要約する。

統合ストラテジーは ISE［5.3.5.3-1］SAP, Section 4.1 に示し，ISE［5.3.5.3-1］SAP Table 1 及び Table 2 に要約する。

長期の結果

2.7.3.3.3.1 主要評価項目に示すとおり，両ピボタル試験における有効性の主要解析は 12 カ月時点のデータに基づいている。12 カ月以降は，以下を適用する。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，被験者は 18 カ月時点まで追跡調査を受けた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 9.1）。この試験の長期（18 カ月）有効性の結果を 2.7.3.5.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］における 18 カ月時点の効果の持続性に要約し，海外第 2/3 相試験［OPH2003］総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.1.2（GA 面積の平均変化），Section 11.4.1.2.1.2（最高矯正視力スコアの平均変化），Section 11.4.1.2.2.2（低輝度最高矯正視力スコアの平均変化），Section 11.4.13.2（来院別の GA 面積の平均変化），Section 11.4.1.4.2（PRO），及び Section 11.4.2.8.2（サブグループ解析）に詳細に示す。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］における 24 カ月時点の結果を［2.7.3 臨床的有効性　補遺］に示す。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］では，GA を伴う萎縮型 AMD 患者に，アバシンカプタド　ペゴルを月 1 回 2 mg 硝子体内投与したときの有効性を評価した。この 2 試験は，各々独立し，かつ適切に管理された臨床試験であり，再現性の高い有効性の結果を提供するものである。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の概要を表 2.7.3- 2 に示す。

表 2.7.3- 2　　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)	Study Start Enrollment Status Total Enrolled/ Planned	Design Control Type	Study and Control Drugs/ Dose /Route, Regimen	Study Objective	Number of Participants by Arm Treated/ Completed through M12	Total Treatment Duration (Primary Efficacy Endpoint)	Sex Male/ Female/ Median Age (Range) (years)	Diagnosis Inclusion Criteria	Primary Endpoint
OPH2003 Phase 2/3 Completed CSR (5.3.5.1-1)	63 (North America, Europe, and Israel)	FPFV: 26 Jan 2016 LPLV: 23 Apr 2020 Enrolled: 286 pts Planned: 277 pts	Randomized, double-masked, sham-controlled trial	Study drug: avacincaptad pegol 1, 2, and 4 mg Control: Sham IVT Once Monthly	To assess the safety and efficacy of IVT avacincaptad pegol in patients with GA	Avacincaptad pegol 1 mg: 26/24 pts 2 mg[b]: 67/55 pts 4 mg: 83/58 pts Sham[b]: 110/96 pts	18 months (12 months)	Avacincaptad pegol 2 mg[b]: 22 Male/ 45 Female / 82.0 (52; 94) Sham[b]: 31 Male/ 79 Female/ 79.0 (54; 97)	Either sex Aged: ≥ 50 years Diagnosis of GA	Mean change in GA area from BL to M12 measured by FAF at: BL, M6 and M12
ISEE2008 Phase 3 Ongoing Year 1 CSR (5.3.5.1-2)	205 (North America, Europe, South America, Australia, and Israel)	FPFV: 22 Jun 2020 Ongoing[a] Month-12 data cut-off: 24 Aug 2022 Enrolled: 448 pts Planned: 400 pts	Randomized, double-masked, sham-controlled trial	Study drug: avacincaptad pegol 2 mg Control: Sham IVT Once Monthly[a]	To assess the safety and efficacy of IVT avacincaptad pegol in patients with GA	Avacincaptad pegol 2 mg: 225/200 pts Sham: 222/205 pts	24 months (12 months)	Avacincaptad pegol 2 mg: 71 Male/ 154 Female 77.0 (51; 93) Sham: 66 Male/ 156 Female / 77.0 (51; 96)	Either sex Aged: ≥ 50 years Diagnosis of GA	Mean rate of growth (slope) estimated based on GA area measured by FAF at least at: BL, M6, and M12

AMD: age-related macular degeneration; BL: Baseline; FAF: fundus autofluorescence; FPFV: first participant first visit; GA: geographic atrophy; IVT: intravitreal; LPLV: last participant last visit; M: Month; pts: participants

[a] Participants 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. Sham participants continued to receive monthly sham procedure through M23.

[b] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

2.7.3.2.1　海外第 2/3 相試験［OPH2003］

海外第 2/3 相試験［OPH2003］は，前向き，多施設共同，二重遮蔽，無作為化，シャム対照の 2 パートで構成された試験で，GA を伴う萎縮型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴル 1 mg，2 mg 又は 4 mg を月 1 回（約 28 ± 7 日ごと）硝子体内に投与したときの，安全性及び有効性をシャム群と比較することを目的とした。治験薬投与期間は 18 カ月と計画され，有効性の主要解析は 12 カ月時点のデータに基づいて実施された。海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザインの詳細については，2.7.3.1.1.1.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン及び図 2.7.3- 1 を参照すること。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の対象患者は，50 歳以上の GA を伴う萎縮型 AMD 患者 286 例で，アバシンカプタド　ペゴルが投与された被験者は 176 例であった。パート 1 では，77 例が，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群（26 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（25 例）又はシャム群（26 例）に 1:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。パート 2 では，209 例が，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（42 例），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群（83 例）又はシャム群（84 例）に 1:2:2 の比率で無作為に割り付けられた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の有効性は，パート 1 及びパート 2 のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（67 例）及びシャム群（110 例）のデータを統合して評価した。なお，パート別の層別解析も実施した。

12 カ月の試験を完了した被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（82.1%）ではシャム群（87.3%）と同程度であったが，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群（69.9%）ではやや低かった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 4）。全治療群で最も多く認められた試験の早期中止の理由は，「同意の撤回」及び「治験依頼者の判断」であり，2 mg 群ではそれぞれ 6 例（9.0%）及び 5 例（7.5%），4 mg 群では 13 例（15.7%）及び 8 例（9.6%），シャム群では 8 例（7.3%）及び 2 例（1.8%）であった。「治験依頼者の判断」による中止は，主に治験実施計画書に規定された基準（試験期間中に脈絡膜新生血管が発現した場合は，試験を中止する）に従ったためであった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群で均衡がとれていた（2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性）。パート 1 及びパート 2 の 2 mg 群（ITT 集団）の多くは白人（100%）及び非ヒスパニック系（98.5%）であった。平均年齢は，パート 1 のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 77.7 歳，パート 2 の 2 mg 群で 79.4 歳であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 11）。パート 1 のアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群，並びにパート 2 のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群及びシャム群の人口統計学的特性及び（眼の）ベースライン特性は同様であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 11, Table 13, Table 15）。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（パート 1 及びパート 2 統合）及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の GA 面積のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（平方根変換）のシャム群との差はそれぞれ，0.110 mm（95% CI: 0.030, 0.190）（P=0.0072）及び 0.124 mm（95% CI: 0.038, 0.209）（P=0.0051）で統計的に有意であり，シャム群に対しそれぞれ 27.4%及び 27.8%減少した（MMRM 解析）。いずれの結果も事前に設定した有意水準を満たした（表 2.7.3- 9，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.1.1 も参照）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群の GA 面

積のベースラインからの平均変化（平方根変換）の差は，パート 1 でそれぞれ 0.116 mm（95% CI: 0.003, 0.228），パート 2 で 0.121 mm（95% CI: 0.022, 0.220）であり，パート間でほぼ同様であった（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, Appendix Table 14.2.1.1.1 [Part 1], ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Appendix Table 14.2.1.1.2 [Part 2]）。シャム群の GA 面積のベースラインからの平均変化もパート 1 及びパート 2 で同様であった（ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Appendix Table 14.2.1.1.1 [Part 1], ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Appendix Table 14.2.1.1.2 [Part 2]）。観察データを用いた解析においても同様の結果が得られた（ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Appendix Table 14.2.1.1.3 [Part 1], ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Appendix Table 14.2.1.1.4 [Part 2]）。

観察データを用いた主要解析の結果は，平方根変換データを用いた結果と一貫性を示した（表 2.7.3- 9）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与したときの，ベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積の平均変化に及ぼす影響について，シャム群と比較した結果を図 2.7.3- 15 に示す。

主要評価項目（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.3.3, Section 11.4.1.1.1, ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Appendix Tables 14.2.4.1.1, 14.2.4.1.2, 14.2.4.2.1, 14.2.4.2.2, 14.2.4.3.1, 14.2.4.3.2; ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Appendix Tables 1.2.3, 1.2.4, 1.3.3, 1.3.4）について感度分析（shift 補完［tipping point 法］，pattern-mixture-model 補完，Miller 法，及び FDA に要請された同時発生事象に対する追加の感度分析［2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目］）が実施された結果，主要解析の統計的有意性に関する頑健性が示された。

アバシンカプタド　ペゴル 1 mg を投与された被験者の有効性データは，事前に設定した統計解析に含まれていなかったものの，平均値に基づく記述統計解析の結果，12 カ月時点での GA 面積のベースラインからの変化量は，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群（14.5%）では，シャム群（16.5%）に比べ小さい傾向を示したが，統計的な有意差は認められなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 24）。

以上の結果は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg が推奨用量として適切であることを支持している（2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析）。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群における GA 面積のベースラインからの平均変化は，事前に設定した全てのサブグループ解析において，シャム群に比べ一貫して低かった（図 2.7.3- 10）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］において追加で実施した傾き解析（MMRM 解析，平方根変換）（2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目）では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の治療効果が一貫して示され，シャム群に比べ，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は 0.109 mm/year（95% CI: 0.031, 0.186）（P=0.0063），すなわち 27.7%減少した（表 2.7.3- 10，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.5）。観察データを用いた追加の傾き解析（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.3, ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.6 [from Baseline to Month 12], ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.4 [by visit]）においても，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の治療効果は，有効性の主要解析の結果と一貫性を示した（表 2.7.3- 11）。さらに，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg においても同様に，一貫性のある治療効果を示した（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.1）。

文献などから想定されたとおり，本試験に参加した被験者は全般的に視力喪失の経過をたどり，また GA に起因する潜在的な視力喪失により更なる不利益が引き起こされることが確認された［Liao et al, 2020; Holz et al, 2018］。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，シャム群に比べ，ベースラインから 18 カ月時点までの最高矯正視力又は低輝度最高矯正視力の喪失が小さい傾向を示した。最高矯正視力（ETDRS 文字数）のベースラインからの平均変化は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では -7.90（12 カ月時点）及び -12.7（18 カ月時点），シャム群では -9.29（12 カ月時点）及び -15.1（18 カ月時点）であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 20, Table 21）。低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字数）については，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では -1.03（12 カ月時点）及び -2.72（18 カ月時点），シャム群では -1.41（12 カ月時点）及び -3.10（18 カ月時点）であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 22, Table 23）。

PRO（2.7.3.1.1.3.2 患者報告アウトカムも参照）は，NEI-VFQ-25 に基づき ITT 解析対象集団で評価した結果，事前に設定した 4 つのサブスケール（近見視力による行動，遠見視力による行動，見え方による自立，及び見え方による役割制限）が重要と考えられた。いくつかのサブスケールでは，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群が，対応するシャム群に比べ，視覚機能が安定化している傾向が示された。海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における PRO の結果については，2.7.3.3.3.2.2 患者報告アウトカムを参照すること。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の補足的なイベント発生までの時間の解析において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，シャム群に比べ，12 カ月時点までの持続性視力喪失（2 回以上の連続した来院時に最高矯正視力がベースラインから ETDRS 文字数 15 文字以上喪失した場合と定義）のリスクが 44%低下した（ハザード比 0.56［95% CI: 0.15, 2.06］）（図 2.7.3- 4，2.7.3.3.3.2.1 視力）。これらの所見は，最高矯正視力のベースラインからの ETDRS 文字数の喪失を 10 文字以上及び 20 文字以上と定義した感度分析の結果と一貫性を示した（ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.6.5, Figure 14.2.6.8）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の詳細及び結果については，個々の総括報告書を参照のこと。また，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の概要は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載する。

2.7.3.2.2　海外第 3 相試験［ISEE2008］

海外第 3 相試験［ISEE2008］は，50 歳以上の GA を伴う萎縮型 AMD 患者 448 例を対象として，スクリーニング，1 日目の来院，及び以降 24 カ月時点までの 1 カ月間隔での来院で構成された。合計 225 例の被験者にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg が投与され，222 例の被験者がシャム投与を受けた（シャム群に割り付けられた 1 例は治験薬投与を受けなかった）（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.1）。治験薬は，月 1 回（約 28 ± 7 日ごと）投与された。また，12 カ月時点で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与された被験者は，月 1 回投与又は隔月投与を受ける群へ 1:1 の比で再度無作為化され，24 カ月時点まで投与された。シャム群の患者は 24 カ月時点までシャム投与を継続した。

有効性の主要解析は，アバシンカプタド　ペゴル群の再無作為化及び 12 カ月時点の治療（アバシンカプタド　ペゴル投与又はシャム）前のデータに基づいて実施した。本試験の 24 カ月時点までの結果については，［2.7.3 臨床的有効性　補遺］に記載した。海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザインの詳細については，2.7.3.1.1.1.2 海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン及び図 2.7.3- 2 を参照すること。

12 カ月の投与期間を完了した被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 88.9%，シャム群で 92.3%と同程度であった。試験の早期中止の主な理由は，両群とも「同意の撤回」（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：17/225 例［7.6%］，シャム群で 13/222 例［5.9%］）及び「有害事象」（3/225 例［1.3%］，2/222 例［0.9%］）であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 5）。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群の ITT 解析対象集団における，ベースライン時の人口統計学的特性は同様であった。いずれの群においても，被験者の多くは白人（80%以上）及び非ヒスパニック系（70%以上）であった。平均年齢は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群が 76.3 歳，シャム群が 76.7 歳であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 8）。

人口統計学的特性及びベースライン特性は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群で均衡がとれていた（2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性）。人口統計学的特性及びベースライン特性については，以下に記載されている：ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 8, Table 9, Table 14.1.5 [fundus autofluorescence], Table 14.1.6.1, Table 14.1.6.2 [visual acuity score] 及び Table 14.1.12 [fluorescein angiogram grading] も参照。

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 群の GA 面積のベースラインから 12 カ月時点までの平均成長速度（傾き）はシャム群に比べ 14.3%減少し，統計的に有意であった（0.056 mm/year［95% CI: 0.016, 0.096］）（P=0.0064）（MMRM 解析，平方根変換）（表 2.7.3- 10，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14）。さらに，観察データを用いた解析結果も一貫性を示しており，12 カ月時点における平均成長速度（傾き）のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群との差は 0.376 mm^2/year（95% CI: 0.122, 0.631）（P=0.0039）であり，17.7%減少した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.2.2）。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群のベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化をシャム群と比較すると，0.059 mm（95% CI: 0.017, 0.100）の差が認められ（P=0.0056）（MMRM 解析，平方根変換），GA 面積の成長がシャム群に比べ 15.0%減少した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.3.6）。観察データを用いた解析でも，シャム群との比較で 0.405 mm^2（95% CI: 0.142, 0.668）の差を示し（P=0.0027），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で GA 面積の成長が 17.3%減少した（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.7）。

感度分析（shift 補完［tipping point 法］，pattern-mixture-model 補完，Miller 法，及び FDA に要請された追加の感度分析［2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目］）の結果は，欠測値に関する主要解析における統計的有意性の頑健性を示している（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Tables 14.2.3.1, 14.2.3.2, 14.2.3.3，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI Table 14.2.4.1, 14.2.4.2, 14.2.4.3，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI Table 01.02.01, 01.02.02, 01.03.01, 01.03.02）。層別化エラーの感度分析（ISEE2008 総括報告書

［5.3.5.1-2］Table 14.2.3.4）の結果，主要解析が層別化エラーの影響を受けなかったことが示された。

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 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度は，事前に設定した全てのサブグループ解析において，シャム群に比べ一貫して低かった（図 2.7.3- 11）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，シャム群に対し，アバシンカプタド　ペゴル群の最高矯正視力スコアは数値的に良好な傾向を示したが，低輝度最高矯正視力スコアは最高矯正視力スコアと同じ結果を示さなかった（表 2.7.3- 12）。PRO の結果（NEI-VFQ-25 サブスケールスコア）は，シャム群と同様であった（表 2.7.3- 13）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］のイベント発生までの時間の解析において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，シャム群に比べ，12 カ月時点までの持続性視力喪失（2 回以上の連続した来院時に測定された最高矯正視力のベースラインからの ETDRS 文字数 15 文字以上の喪失）のリスクが 59%低下した（ハザード比 0.41［95% CI: 0.17, 1.00］）（図 2.7.3- 5，2.7.3.3.3.2 補足的評価項目）。この所見は，持続性視力喪失を，2 回以上の連続した来院時に測定された最高矯正視力のベースラインからの ETDRS 文字数 10 文字以上の喪失と定義した感度分析（ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.6.4）及び ETDRS 文字数 20 文字以上の喪失と定義した感度分析（ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.6.7）の結果と一貫していた。ETDRS 文字数 20 文字以上の喪失と定義した感度分析では，持続性視力喪失のリスクがアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群でシャム群に比べて 62%低下（ハザード比 0.38［95% CI: 0.10, 1.43］）した。

概して，海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与によって，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の GA 面積の平均成長速度（傾き）を低下させ，視力を維持するという有益な効果を示した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］は，有効性の結果が再現された，それぞれ独立した臨床試験である。この 2 試験間における結果の一貫性を評価するために，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群の人口統計学的特性，ベースライン特性及び 12 カ月時点の有効性結果を試験ごとに示す。

有効性の主要評価項目（GA 面積の成長に関連）については 2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目に，有効性の副次評価項目（視力及び PRO）については 2.7.3.1.1.3 有効性の補足的評価項目に記載する。評価項目及び解析の詳細は，それぞれの試験の総括報告書及び SAP（OPH2003 総括報告書及び SAP［5.3.5.1-1］，ISEE2008 総括報告書及び SAP［5.3.5.1-2］，ISE SAP［5.3.5.3-1］）に記載している。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

無作為化された全ての被験者について試験ごとに被験者の内訳を要約した。投与群ごとに，試験期間中に完了又は早期中止した被験者数とその割合を，中止の理由とともに示した（表 2.7.3- 3）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群において，12 カ月時点において早期に試験を中止した被験者の割合は同程度であった（海外第 2/3 相試験［OPH2003］: それぞれ 17.9%及び 12.7%，海外第 3 相試験［ISEE2008］: それぞれ 11.1%及び 7.7%）。最も多くみられた早期中止理由はそれぞれ，2.7.3.2.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び 2.7.3.2.2 海外第 3 相試験［ISEE2008］に記載した。有害事象による中止はまれであり，2 試験ともに，全投与群において 0%～1.3%の範囲であった。

概して，12 カ月時点での被験者の内訳は投与群間で同様であった。統合解析の知見は，個々の試験の結果と一貫性を示した（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.2）。

表 2.7.3- 3　　12 カ月時点における被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	OPH2003		ISEE2008	
Number of Participants (%)	**Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67**	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
Participants completing 12-month treatment period	55 (82.1%)	96 (87.3%)	200 (88.9%)	205 (92.3%)
Number of participants who discontinued early	12 (17.9%)	14 (12.7%)	25 (11.1%)	17 (7.7%)
Adverse event	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)
Protocol violation	0	0	0	0
Investigator decision	1 (1.5%)	1 (0.9%)	0	0
Sponsor decision	5 (7.5%)	2 (1.8%)	0	0
Withdrawal by participant	6 (9.0%)	8 (7.3%)	17 (7.6%)	13 (5.9%)
Lost to follow-up	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Participant noncompliance	0	0	1 (0.4%)	0
Death	0	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Other	0	0	0	0
Number of participants who completed through				
Month 3 visit	63 (94.0%)	104 (94.5%)	216 (96.0%)	220 (99.1%)
Month 6 visit	57 (85.1%)	99 (90.0%)	209 (92.9%)	215 (96.8%)

Number of Participants (%)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225	Sham N = 222
Month 9 visit	55 (82.1%)	95 (86.4%)	204 (90.7%)	206 (92.8%)
Month 12 visit	52 (77.6%)	89 (80.9%)	194 (86.2%)	199 (89.6%)

ITT: intent-to-treat

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Note: Discrepancy between 'Number of participants completing 12-month treatment period' and 'Number of participants who completed through Month 12 visit' are due to ongoing participants who missed Month 12 visit.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 4 and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.2

2.7.3.3.1.2　解析対象集団

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の ITT 解析対象集団は, 2.7.3.1.1.4.1 解析対象集団に定義した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に無作為化された全被験者 67 例及びシャム群に無作為化された全被験者 110 例，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に無作為化された全被験者 225 例及びシャム群に無作為化された被験者 222 例を ITT 解析対象集団とした（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 10，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.1.1.1）。海外第 3 相試験［ISEE2008］でシャム群に無作為化された 1 例は治験薬投与を受けなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 10.1, Section 11.1）。有効性解析は主に ITT 解析対象集団に対して実施した。統合解析で使用された解析対象集団に関する詳細な情報は，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.1.1 に記載した。

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるベースラインの人口統計学的特性及び眼疾患特性は，投与群間でおおむね同様であり，また目標適応症である GA を伴う萎縮型 AMD の患者集団を代表していた。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，北米の施設で登録された被験者（約 75%）が，海外第 3 相試験［ISEE2008］（約 45%）に比べ多かった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.1.1.2，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.1.1.2）。また，被験者は，いずれの試験でも欧州及びイスラエルの施設で登録されていたほか，海外第 3 相試験［ISEE2008］では南米及びオーストラリアの施設でも登録されていた。

2.7.3.3.1.3.1　人口統計学的特性及びベースラインの眼科的特性

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における人口統計学的特性は，各試験のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の間で均衡がとれており，各試験間で同様であった（表 2.7.3- 4）。

平均年齢はいずれの群においても同様（範囲：76.3～78.8 歳）であり，各群において被験者の半数以上が試験登録時に 75 歳以上で，女性の割合（範囲：67.2%～71.8%）が高かった。被験者は主に白人（各群で約 80%以上）であった。

海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるヒスパニック系又はラテン系の被験者の割合（全体で 11.2%）は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］（範囲：1%～2%）に比べ高かったものの，被験者のほとんどはヒスパニック系又はラテン系ではなかった。スクリーニング時に喫煙者であった被験者の割合は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］（約 3 分の 1）に比べ海外第 3 相試験［ISEE2008］（約半数）で高かった。

ベースラインの眼科検査の異常は投与群間で均衡がとれており，多くの被験者で偽水晶体状態が認められた（範囲：54.7%～70.9%）（表 2.7.3- 4）。

被験者の約 95%に両側性 GA が認められたが，投与群間で差は認められなかった（表 2.7.3- 4）。

統合解析の結果（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.3 [demographics and baseline characteristics], Table 14.1.7 [baseline ophthalmic exam], Table 14.2.14.1 [bilateral GA]）は，個々の試験の結果と一貫性を示した。

表 2.7.3- 4　　人口統計学的特性及びベースラインの眼科的特性（ITT 解析対象集団）

Number of Participants (%)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225	Sham N = 222
Sex, n (%)				
Male	22 (32.8%)	31 (28.2%)	71 (31.6%)	66 (29.7%)
Female	45 (67.2%)	79 (71.8%)	154 (68.4%)	156 (70.3%)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	66 (98.5%)	108 (98.2%)	168 (74.7%)	178 (80.2%)
Hispanic or Latino	1 (1.5%)	2 (1.8%)	27 (12.0%)	23 (10.4%)
Not reported or Unknown	-	-	30 (13.3%)	21 (9.5%)
Race, n (%)				
American Indian/ Alaska Native	0	0	1 (0.4%)	0
Black or African American	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
Asian	0	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Native Hawaiian/ Pacific Islander	0	0	0	0
White	67 (100%)	107 (97.3%)	182 (80.9%)	186 (83.8%)
Other	0	2 (1.8%)	10 (4.4%)	13 (5.9%)

Number of Participants (%)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
Not Reported	-	-	31 (13.8%)	21 (9.5%)
Age (years)				
Mean	78.8	78.2	76.3	76.7
SD	10.22	8.82	8.61	8.82
Median	82.0	79.0	77.0	77.0
Q1; Q3	72.0; 87.0	73.0; 83.0	71.0; 83.0	71.0; 83.0
Range	52; 94	54; 97	51; 93	51; 96
Age Group (years), n (%)				
< 65	10 (14.9%)	6 (5.5%)	19 (8.4%)	20 (9.0%)
65 to 74	13 (19.4%)	27 (24.5%)	72 (32.0%)	65 (29.3%)
75 to 84	21 (31.3%)	50 (45.5%)	91 (40.4%)	91 (41.0%)
≥ 85	23 (34.3%)	27 (24.5%)	43 (19.1%)	46 (20.7%)
Current Smoking Status, n (%)				
Nonactive	42 (62.7%)	74 (67.3%)	119 (52.9%)	115 (51.8%)
Active	25 (37.3%)	36 (32.7%)	106 (47.1%)	107 (48.2%)
Lens status, n (%)				
Aphakic	0	0	0	0
Pseudophakic	44 (65.7%)	78 (70.9%)	123 (54.7%)	128 (57.7%)
Phakic	23 (34.3%)	32 (29.1%)	102 (45.3%)	94 (42.3%)
If Phakic, Grade				
Nuclear, n (%)				
0	4 (6.0%)	5 (4.5%)	12 (5.3%)	8 (3.6%)
1	16 (23.9%)	22 (20.0%)	62 (27.6%)	61 (27.5%)
2	2 (3.0%)	5 (4.5%)	25 (11.1%)	24 (10.8%)
3	1 (1.5%)	0	3 (1.3%)	1 (0.5%)
4	0	0	0	0

Number of Participants (%)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225	Sham N = 222
Posterior Subcapsular Cataract, n (%)				
0	21 (31.3%)	28 (25.5%)	87 (38.7%)	82 (36.9%)
1	2 (3.0%)	3 (2.7%)	12 (5.3%)	9 (4.1%)
2	0	1 (0.9%)	3 (1.3%)	3 (1.4%)
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
Cortical, n (%)				
0	18 (26.9%)	20 (18.2%)	57 (25.3%)	49 (22.1%)
1	4 (6.0%)	8 (7.3%)	38 (16.9%)	40 (18.0%)
2	1 (1.5%)	4 (3.6%)	7 (3.1%)	5 (2.3%)
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
FAF Pattern, n (%)				
None/focal	5 (7.5%)	11 (10.0%)	8 (3.6%)	4 (1.8%)
Banded/diffuse[b]	61 (91.0%)	98 (89.1%)	217 (96.4%)	218 (98.2%)
Bilateral GA, n (%)				
Fellow eye GA present	64 (95.5%)	106 (96.4%)	212 (94.2%)	210 (94.6%)

FAF: fundus autofluorescence; GA: geographic atrophy; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] Diffuse includes fine granular-punctate spots, branching, fine granular-dusty, trickling, reticular, and patchy.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 11 and Table 14.1.5, ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.4.1, Table 14.1.5, and Table 14.1.11.1, ISE (5.3.5.3-1) Table 14.2.14.2 and Table 14.2.14.3

既往歴（眼疾患既往歴を除く）及び手術歴／処置歴については，2 試験の被験者集団は投与群間で同様であり（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.2.3.6，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.2.3.6），統合解析において一貫性を示した（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.8.2 [medical history (excluding ocular history)], Table 14.1.9 [prior surgeries/procedures]）。

2.7.3.3.1.3.2　眼疾患既往歴

眼疾患既往歴は，器官別大分類及び基本語に基づき報告された。各試験においてアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群の間で均衡がとれており，また各試験間で同様であった（表 2.7.3- 5，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.1.7.1，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.1.7.1）。

表 2.7.3- 5　　眼疾患既往歴の要約（被験者割合 5%以上，ITT 解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類** 基本語	**OPH2003**		**ISEE2008**	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
少なくとも 1 つの眼疾患既往歴がある被験者数	58 (86.6%)	102 (92.7%)	218 (96.9%)	212 (95.5%)
眼障害	**57 (85.1%)**	**100 (90.9%)**	**218 (96.9%)**	**212 (95.5%)**
白内障	46 (68.7%)	85 (77.3%)	184 (81.8%)	178 (80.2%)
硝子体剥離	21 (31.3%)	39 (35.5%)	109 (48.4%)	113 (50.9%)
乾性加齢黄斑変性	18 (26.9%)	38 (34.5%)	45 (20.0%)	35 (15.8%)
ドライアイ	7 (10.4%)	20 (18.2%)	34 (15.1%)	29 (13.1%)
後嚢部混濁	12 (17.9%)	18 (16.4%)	26 (11.6%)	20 (9.0%)
核性白内障	5 (7.5%)	10 (9.1%)	18 (8.0%)	24 (10.8%)
眼瞼皮膚弛緩症	0	0	25 (11.1%)	17 (7.7%)
網膜ドルーゼン	0	0	21 (9.3%)	19 (8.6%)
網脈絡膜萎縮	6 (9.0%)	5 (4.5%)	12 (5.3%)	19 (8.6%)
網膜変性	8 (11.9%)	7 (6.4%)	13 (5.8%)	12 (5.4%)
開放隅角緑内障	4 (6.0%)	2 (1.8%)	5 (2.2%)	2 (0.9%)
外科および内科処置	**6 (9.0%)**	**14 (12.7%)**	**7 (3.1%)**	**13 (5.9%)**
眼内レンズ挿入	4 (6.0%)	10 (9.1%)	6 (2.7%)	13 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	**5 (7.5%)**	**10 (9.1%)**	**1 (0.4%)**	**0**
皮膚弛緩症	4 (6.0%)	10 (9.1%)	0	0

AMD: age-related macular degeneration; ITT: intent-to-treat

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Notes: (1) Only preferred terms accounting for ≥ 5% in one of the treatment groups are included. (2) In OPH2003, a study in which all participants enrolled had an ocular medical history of dry AMD, dry AMD was reported in only a fraction of participants due to differences in site practice of reporting the disease under study. (3) Participants can have prior ocular

history in several preferred term, but only counted once in system organ classes. (4) Participants with more than 1 preferred term of the same type will only be counted once per that category. (5) Prior ocular history is coded using MedDRA 18.1 (Study OPH2003) and MedDRA 24.1 (Study ISEE2008).
Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.7.1 and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.7.1

いずれの試験においても，被験者のほとんどに 1 つ以上の眼疾患の既往があり，最も多く認められた眼病歴は白内障（65%超）であり，10%を超えて報告された他の眼疾患既往歴は，MedDRA 基本語で，硝子体剥離，後嚢部混濁，乾性加齢黄斑変性及びドライアイであった。

また，試験間で眼疾患既往歴について違いが認められた。眼瞼皮膚弛緩症及び網膜ドルーゼン（いずれも MedDRA 基本語）は，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 5%以上に認められたが，海外第 2/3 相試験［OPH2003］では認められなかった。また皮膚弛緩症（MedDRA 基本語）は海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 5%以上に認められたが，海外第 3 相試験［ISEE2008］では認められなかった。統合解析の結果（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.8.1）は，個々の試験の結果と一貫性を示した。

2.7.3.3.1.3.3　眼底自発蛍光によるベースラインの被験眼の特性

眼底自発蛍光のベースライン特性は，各試験のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の間で均衡がとれており（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.1.5，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.1.5），2 試験間で類似していた（表 2.7.3- 6）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］におけるほとんどの被験者及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の全被験者で中心窩の中心点以外の部位に眼底自発蛍光の低下が認められた。被験者の大部分では側頭乳頭周囲萎縮が認められたが，黄斑部の GA を伴う乳頭周囲の融合はほとんどの被験者で認められなかった。

ベースラインの GA 面積（平均値 ± SD）は，両試験の投与群間で同程度であった（範囲：7.33 ± 3.793 mm^2～7.81 ± 3.885 mm^2）（表 2.7.3- 6）。

統合解析の結果（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.5）は，個々の試験の結果と一貫性を示した。

表 2.7.3- 6　　眼底自発蛍光によるベースラインの被験眼の特性（ITT 解析対象集団）

Number of participants (%)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225	Sham N = 222
Localization of Hypo FAF				
Foveal[b]	5 (7.5%)	6 (5.5%)	0	0
Extrafoveal[b]	62 (92.5%)	104 (94.5%)	225 (100%)	222 (100%)
Ungradable	0	0	0	0
Temporal Peripapillary Atrophy				

Number of participants (%)	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
Yes	62 (92.5%)	106 (96.4%)	192 (85.3%)	185 (83.3%)
No	4 (6.0%)	4 (3.6%)	32 (14.2%)	37 (16.7%)
Ungradable	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)	0
If Yes, Peripapillary Confluent with Macular GA				
Yes	6 (9.7%)	8 (7.5%)	12 (6.3%)	17 (9.2%)
No	56 (90.3%)	98 (92.5%)	180 (93.8%)	168 (90.8%)
Ungradable	0	0	0	0
Multifocal GA				
Yes	NR	NR	178 (79.1%)	178 (80.2%)
No	NR	NR	47 (20.9%)	44 (19.8%)
Area of GA (mm^2)				
Mean	7.33	7.42	7.48	7.81
SD	3.793	3.838	4.005	3.885
Median	6.47	6.67	6.36	7.04
Q1; Q3	4.46; 9.33	4.15; 10.47	4.11; 9.72	4.59; 10.32
Range	0.6; 17.3	2.2; 17.2	2.3; 17.6	2.4; 17.2

FAF: fundus autofluorescence; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; NR: not reported; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] Foveal disease includes the foveal center point; extrafoveal includes disease in the fovea and outside the fovea but does not involve the foveal center point.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.5 and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.5

2.7.3.3.1.3.4　ベースラインの被験眼の視力スコア

視力のベースライン特性は，各試験のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の間で均衡がとれており，2 試験で同程度であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 13，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.1.6.1）。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の各群において，ベースラインの最高矯正視力スコア（平均値 ± SD）は，ETDRS 69.0 ± 10.35 文字から ETDRS 71.6 ± 9.35 文字の範囲であり，95%を超える被験者（95.5%～98.5%）の平均最高矯正視力スコアが ETDRS 50 文字以上であった（表 2.7.3- 7）。

いずれの投与群においても，ベースラインの低輝度最高矯正視力スコア（平均値 ± SD）は，ETDRS 34.5 ± 19.32 文字から，ETDRS 41.0 ± 19.70 文字の範囲であった。半数以上の被験者の平均低輝度最高矯正視力スコアは ETDRS 50 文字未満であった（表 2.7.3- 7）。

統合解析の結果（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.6）は，個々の試験の結果と一貫性を示した。

表 2.7.3- 7　　ベースラインの被験眼の視力スコア（ITT 解析対象集団）

	OPH2003		**ISEE2008**	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
BCVA (ETDRS Letters)				
Mean	70.2	69.0	70.9	71.6
SD	10.01	10.35	8.93	9.35
Median	73.0	71.0	73.0	74.0
Q1; Q3	66.0; 77.0	65.0; 77.0	66.0; 77.0	68.0; 78.0
Range	27; 83	28; 82	34; 83	8; 88
n	67	110	225	222
≥ 50 letters	66 (98.5%)	105 (95.5%)	221 (98.2%)	217 (97.7%)
< 50 letters	1 (1.5%)	5 (4.5%)	4 (1.8%)	5 (2.3%)
LL BCVA (ETDRS Letters)				
Mean	36.7	34.5	41.0	39.6
SD	21.10	19.32	19.70	19.58
Median	37.5	32.0	42.0	41.5
Q1; Q3	19.0; 55.0	18.0; 53.0	25.5; 58.0	25.5; 55.0
Range	1; 77	0; 72	0; 76	0; 79
n	66	110	224	220
≥ 50 letters	22 (32.8%)	35 (31.8%)	95 (42.2%)	93 (41.9%)
< 50 letters	44 (65.7%)	75 (68.2%)	129 (57.3%)	127 (57.2%)
Missing	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)	2 (0.9%)

BCVA: best-corrected visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; LL BCVA: low luminance best-corrected visual acuity; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 13 and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.6.1

2.7.3.3.2　治験薬投与状況

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，ITT 解析対象集団に組み入れられた被験者（海外第 2/3 相試験［OPH2003］: 177 例，海外第 3 相試験［ISEE2008］: 447 例）は，治験薬を 1 回以上投与されていた（2.7.3.3.1.2 解析対象集団も参照）。12 カ月時点の主要解析時点における治療忠実度（実際の総注射回数／予定総注射回数）は，2 試験間で類似しており，投与群間で均衡がとれていた（表 2.7.3- 8）。治療忠実度は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］ではアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 87%，シャム群で 89%，また海外第 3 相試験［ISEE2008］ではアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 91%，シャム群で 94%であった。統合データを用いた治療忠実度については，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.3.1 を参照すること。

表 2.7.3- 8　　治療忠実度（ITT 解析対象集団）

	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
Injection Fidelity Rate[b] Month 12	87%	89%	91%	94%
Injection Fidelity Rate[b] Month 18	82%	86%	NA	NA

ITT: intent-to-treat; NA: not applicable

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] Injection fidelity rate is defined as 100 × (total number of injections received/total number of injections expected).

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.1.A, Table 14.3.1.2.A and Table 14.3.1.3.A, and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.1

2.7.3.3.3　全有効性試験の結果の比較検討

本項では，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］から得られた有効性に関する主要解析及び副次解析の結果を記載する。2 mg が推奨用量ではあるが，用量評価の網羅性を担保するために，4 mg 投与における結果も記載する。

本申請における推奨用量は 2 mg であるため，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群のデータを用いて統合解析を実施した。ISE［5.3.5.3-1］に記載されている有効性の統合解析結果は，それぞれ独立した結果に対し，より大きなサンプルサイズが評価に有益な場合などにおいて，追加の参考情報をもたらすと考えられる。

2.7.3.3.3.1　主要評価項目

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における有効性の主要評価項目は, GA 面積の成長, 光受容体喪失の影響, 疾患の進行, 及び永続的な視力喪失に関連している。これら 2 試験における有効性の主要解析の詳細については 2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目に記載する。

GA 面積の平均変化

海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，GA 面積のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化は GA 面積の値としてシャム群に対して, アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及び 4 mg 群（いずれも月 1 回硝子体内投与）ではそれぞれ 0.110 mm（95% CI: 0.030, 0.190）（P=0.0072）及び 0.124 mm（95% CI: 0.038, 0.209）（P=0.0051）低下（それぞれ 27.4%，27.8%の低下に相当）しており，この差はいずれも統計的に有意であった（MMRM 解析，平方根変換，表 2.7.3- 9）。いずれの結果も事前に設定された有意水準を満たした。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 mg 投与時の治療効果は 4 mg 投与時と同程度であった。観察データを用いた解析結果は，平方根変換データを用いた結果と一貫性を示した（表 2.7.3- 9）。

表 2.7.3- 9　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：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，平方根変換データ，観察データ）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 4 mg N = 83	Sham N = 84
MMRM Analysis[b] (Square Root Transformation) – Mean Change in Square Root Area of GA from Baseline to Month 12				
LS Mean (mm)	0.292	0.402	0.321	0.444
SE	0.077	0.075	0.074	0.072
Difference[c]	—	0.110	—	0.124
95% CI	—	0.030; 0.190	—	0.038; 0.209
% Difference[d]	—	27.38	—	27.81
P-value	—	0.0072	—	0.0051
MMRM Analysis[b] (Observed) – Mean Change in Observed Area of GA from Baseline to Month 12				
LS Mean (mm^2)	1.592	2.290	2.061	2.770
SE	0.476	0.467	0.452	0.437
Difference[c]	—	0.697	—	0.709
95% CI	—	0.204; 1.190	—	0.186; 1.232
% Difference[d]	—	30.45	—	25.59
P-value	—	0.0059	—	0.0082

CI: confidence interval; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] MMRM is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.2.

[c] Difference in LS means between treatment groups calculated as (sham) – (avacincaptad pegol).

[d] % Difference is calculated by 100 × (difference) / (LS mean from sham).

Note: Baseline GA area was calculated per Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 3.4.6.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 18, Table 14.2.1.1 and Table 14.2.2.1

海外第 2/3 相試験［OPH2003］で使用された「ベースラインからの変化」法を用いて海外第 3 相試験［ISEE2008］のデータを解析したところ，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 12 カ月時点の GA 面積のベースラインからの平均変化は，平方根変換又は観察データの別にかかわらず，シャム群に比べ一貫して低値であった。平方根変換データを用いた場合のシャム群との絶対差は 0.059 mm（95% CI: 0.017, 0.100）（P=0.0056）（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.3.6），観察データを用いた場合のシャム群との絶対差は 0.405 mm^2（95% CI: 0.142, 0.668）（P=0.0027）（ISE

［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.7）であり，シャム群に比べ，GA 面積の成長がそれぞれ 15.0%及び 17.3%減少した（MMRM 解析）。

GA 面積の平均成長速度（傾き）

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 投与の有効性を比較するため，海外第 2/3 相試験［OPH2003］データに対し，海外第 3 相試験［ISEE2008］で用いられた有効性の主要解析を，追加解析として実施した（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.5，2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目）。

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 群のベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）は，シャム群に比べて，それぞれ 0.109 mm/year（95% CI: 0.031, 0.186）（P=0.0063）及び 0.056 mm/year（95% CI: 0.016, 0.096）（P=0.0064）低下し，この差はいずれも統計的に有意であった（MMRM 解析，平方根変換）（表 2.7.3- 10, ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.5, ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.1.1）。両試験における GA 面積（平方根変換）の平均成長速度（傾き）は，シャム群と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で，それぞれ 27.7%及び 14.3%低かった。

表 2.7.3- 10　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，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）

	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225	Sham N = 222
MMRM Analysis[b] – Rate of growth (slope) in GA area – Change from Baseline to Month 12 – Square Root Transformation				
Growth rate (mm/year)	0.283	0.392	0.336	0.392
SE	0.070	0.068	0.032	0.033
Difference[c]	—	0.109	—	0.056
SE of the Difference	—	0.039	—	0.020
95% CI	—	0.031; 0.186	—	0.016; 0.096
% Difference[d]	—	27.73	—	14.25
P-value	—	0.0063	—	0.0064

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

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] MMRM analysis is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.2 and ISEE2008 SAP (5.3.5.1-2) 16.1.9, Section 7.2.

[c] Difference in growth rate (LS mean) between treatment groups calculated as (sham) – (avacincaptad pegol).

[d] % Difference is calculated by 100 × (Difference)/(Growth Rate [LS mean] from sham).

Notes: Baseline GA is the measurement at the screening visit. Baseline GA area was calculated per Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9 Section 3.4.6 and ISEE2008 SAP (5.3.5.1-2) 16.1.9, Section 3.4.7.
Sources: ISE (5.3.5.3-1) Table 14.2.1.5 and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.2.1.1

平方根変換データを用いた有効性の主要解析結果を表 2.7.3- 10，観察データを用いた場合に得られた有効性の主要解析結果を表 2.7.3- 11 に示す。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］では，観察データを用いた場合，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群のベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）は値として，シャム群に比べて，それぞれ 0.668 mm^2/year（95% CI: 0.205, 1.131）（P=0.0050）及び 0.376 mm^2/year（95% CI: 0.122, 0.631）（P=0.0039）低下し，この差はいずれも統計的に有意であった（MMRM 解析）（表 2.7.3- 11，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.6, ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.2.1）。両試験における GA 面積（観察データ）の平均成長速度（傾き）は，シャム群と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で，それぞれ 35.4%及び 17.7%低かった。

表 2.7.3- 11　観察データを用いたベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）

	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225	Sham N = 222
MMRM Analysis[b] – Rate of growth (slope) in GA area – Change from Baseline to Month 12 – Using Observed Data				
Growth rate (mm^2/year)	1.221	1.889	1.745	2.121
SE	0.410	0.402	0.202	0.207
Difference[c]	—	0.668	—	0.376
SE of the Difference	—	0.235	—	0.129
95% CI	—	0.205; 1.131	—	0.122; 0.631
% Difference[d]	—	35.37	—	17.73
P-value	—	0.0050	—	0.0039

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

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] MMRM analysis is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.2 and ISEE2008 SAP (5.3.5.1-2) Section 7.2.

[c] Difference in growth rate (LS mean) between treatment groups calculated as (sham) – (avacincaptad pegol).

[d] % Difference is calculated by 100 × (Difference)/(Growth Rate from sham).

Notes: Baseline GA is the measurement at the screening visit. Baseline GA area was calculated per Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 3.4.6 and ISEE2008 SAP (5.3.5.1-2) 16.1.9, Section 3.4.7.
Sources: ISE (5.3.5.3-1) Table 14.2.1.6 and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.2.2.1

また，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群における GA 面積の平均変化及び GA 面積の平均成長速度（傾き）を，平方根変換を用いて各来院時ごとに評価した場合も，一貫した結果が得られた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.1.2，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.1.2，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.2）。

欠測値の感度分析

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］では，全ての眼底自発蛍光画像は実施医療機関で撮影され，独立画像評価機関に提出されたのち，有資格専門家へ転送され遮蔽下で評価された。被験者及び治験担当医師は，治療群への割り付け情報及びベースライン後の GA 面積データの情報を持たない。したがって，GA データが欠測となる原因は，観察された病変のサイズ又は GA 測定に関連する未観察のデータに起因する可能性は低い。また，試験を継続しているアバシンカプタド　ペゴル投与又はシャム投与の被験者が，試験を早期に中止した被験者と差があるとは考えづらい。したがって，MAR の仮定は維持される可能性が高い。しかし，主要解析の結果の頑健性を確認するために，複数の感度分析が実施された。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，主要評価項目（Month 12 OPH2003 SAP：OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 16.1.9, Section 7.6）及び傾きの評価項目（2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目に記載）について感度分析を実施した。Shift 補完感度分析が実施され，GA 面積の平均変化及び平均成長速度（傾き）について，欠測値に対する解析結果の頑健性が確認された（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.3.1，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.1.2）。Pattern-mixture-model 補完感度分析を実施した結果，GA 面積の平均変化及び傾き解析について，主要解析が MAR の仮定に対して影響を受けないことが示された（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.3.2，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.4.2.2）。さらに，欠測値が結果に及ぼす潜在的な影響をさらに探索するために，Miller ら［2001］によって提案された 4 つの解析が実施された。これらの 4 つの Miller 感度分析（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.3.3，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 14.2.4.3.1, Table 14.2.4.3.2）の結果，治療効果は統計的に有意であることが確認された。さらに，海外第 2/3 相試験［OPH2003］におけるシャム対照多重補完及び 2 つのトリム平均解析（トリム 1 及びトリム 2）（2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目に記載）の結果は，主要解析の結果と一貫性を示し，統計的に有意（P<0.05）にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与を支持する治療効果を示した（GA 面積の平均変化：ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 01.03.03 [square root transformed], Table 01.03.04 [observed]，傾き解析：ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 01.02.03 [square root transformed], Table 01.02.04 [observed]）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，主要評価項目（Month 12 ISEE2008 SAP：ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.9, Section 7.4）に対して，平方根変換データと観察データの両方を用いて感度分析を実施した（2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目参照）。Shift 補完感度分析では，欠測値に対する解析の頑健性を確認した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.3.1，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 14.2.4.1）。Pattern-mixture-model 補完感度分析は，平方根変換データと観察データ

の両方について，主要解析が MAR の仮定に対して影響を受けないことを示した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.3.2，ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 14.2.4.2）。Miller 感度分析の結果，治療効果は依然として統計的に有意であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.3.3）。層別化エラーの感度分析は，主要解析が層別化エラーに対して影響を受けないことを示した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.2.3.4）。

さらに，海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるシャム対照多重補完及び 2 つのトリム平均解析（トリム 1 及びトリム 2）（2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目に記載）の結果は主要解析の結果と一貫性を示しており，統計的に有意（P<0.05）にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与を支持する治療効果が示された（GA 面積の平均変化：ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 01.03.01 [square root transformed], Table 01.03.02 [observed]，傾き解析 : ISE［5.3.5.3-1］FDA RFI, Table 01.02.01 [square root transformed], Table 01.02.02 [observed]）。

ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.3 に示されているように，統合データを用いた場合には一貫した結果が得られた。

概して，感度分析により，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における主要解析の統計的頑健性が確認された。

GA 面積の平均成長速度（傾き）－統合解析

平方根変換データを用いたベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）に関する統合解析の結果は，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.1.1 に示されているように，シャムとの比較において，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果と一貫性を示した。統合解析によって示された GA 面積の平均成長速度（傾き）に対するアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与の影響については，ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.1 に示す。

主要評価項目の臨床的意義を裏付ける追加の解析結果を 2.7.3.3.3.2 補足的評価項目に示す。

2.7.3.3.3.2　補足的評価項目

2.7.3.3.3.2.1　視力

視力は，主に安全性評価項目として評価され，GA 面積の平均成長速度と臨床アウトカムとの関係に関する状況をさらに評価するための補足的な有効性評価項目でもある。最高矯正視力の 15 文字以上の喪失，すなわち ETDRS チャート上の 3 行の喪失は，視力の大幅な低下の基準として臨床的に受け入れられている「doubling of visual angle」と同等であり［Csaky et al, 2017］，眼科領域のピボタル試験において，臨床的に意義のある視力喪失を評価するために最も一般的に使用されている方法である。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］いずれにおいても，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の最高矯正視力スコア（最小二乗平均値）の差は，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）と良好な傾向が認められた（表 2.7.3- 12）。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，

この機能評価項目の長期解析の結果から，アバシンカプタド　ペゴル群の優位性を示す傾向が，ベースラインから 12 カ月時点及び 18 カ月時点まで経時的に増加していることが示された（図 2.7.3- 14）。低輝度最高矯正視力スコアについては，この傾向は認められなかった（表 2.7.3- 12）。

統合データを用いても同様の結果が得られた（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.4.1 [BCVA], ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.4.2 [LL BCVA]）。統合した ITT 解析対象集団におけるベースラインから 12 カ月時点までの最高矯正視力及び低輝度最高矯正視力の平均変化に対するアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与の影響を ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.22 に示す。

持続性視力喪失を 12 カ月時点までの 2 回以上の連続した来院時に最高矯正視力スコアが 15 文字以上喪失した場合と定義して，低輝度最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量を持続性視力喪失の有無別に要約した結果を ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.7.1 に示す。持続性視力喪失が認められた被験者の低輝度最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化（6 カ月時点： -6.2 及び 12 カ月時点： -7.9）は，持続性視力喪失が認められなかった被験者（6 カ月時点： -1.0，12 カ月時点： -3.5）に比べ大きいことが示された（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.7.1）。また，6 カ月時点及び 12 カ月時点の低輝度最高矯正視力スコアの低下をカテゴリごと及び持続性視力喪失の有無別に要約した結果を ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.8.1 に示す。低輝度最高矯正視力カテゴリ別のデータでは，持続性視力喪失が認められた被験者は，持続性視力喪失が認められなかった被験者に比べ，6 カ月時点及び 12 カ月時点の低輝度最高矯正視力スコアがベースラインから 10 文字以上喪失した被験者の割合が高いことが示された（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.8.1）。これらの結果は，持続性視力喪失の臨床的意義をさらに支持するものである。

表 2.7.3- 12　　12 カ月時点における最高矯正視力スコア及び低輝度最高矯正視力スコア（ETDRS 文字数）の平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）

	OPH2003		**ISEE2008**	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
MMRM Analysis[b] – Change in BCVA Scores (ETDRS Letters) from Baseline to Month 12				
LS Mean	-7.90	-9.29	1.34	0.96
SE	2.66	2.59	1.483	1.513
Difference[c]	1.39	—	0.38	—
SE of the Difference	NC	—	0.920	—
95% CI	-1.52; 4.30	—	-1.43; 2.19	—
P-value	0.3464	—	0.6781	—
MMRM Analysis[b] – Change in LL BCVA Scores (ETDRS Letters) from Baseline to Month 12				
LS Mean	-1.03	-1.41	-4.35	-2.29

	OPH2003		ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225**	**Sham N = 222**
SE	3.40	3.30	2.301	2.356
Difference[c]	0.38	—	-2.06	—
SE of the Difference	NC	—	1.428	—
95% CI	-3.34; 4.10	—	-4.86; 0.75	—
P-value	0.8405	—	0.1503	—

BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; LL BCVA: low luminance best-corrected visual acuity; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; NC: not calculated; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] MMRM is specified in Month 12 OPH2003 (5.3.5.1-1) SAP 16.1.9, Section 7.3 and ISEE2008 SAP (5.3.5.1-2) 16.1.9, Section 7.3.

[c] Difference in LS mean between treatment groups calculated as (avacincaptad pegol) – (sham).

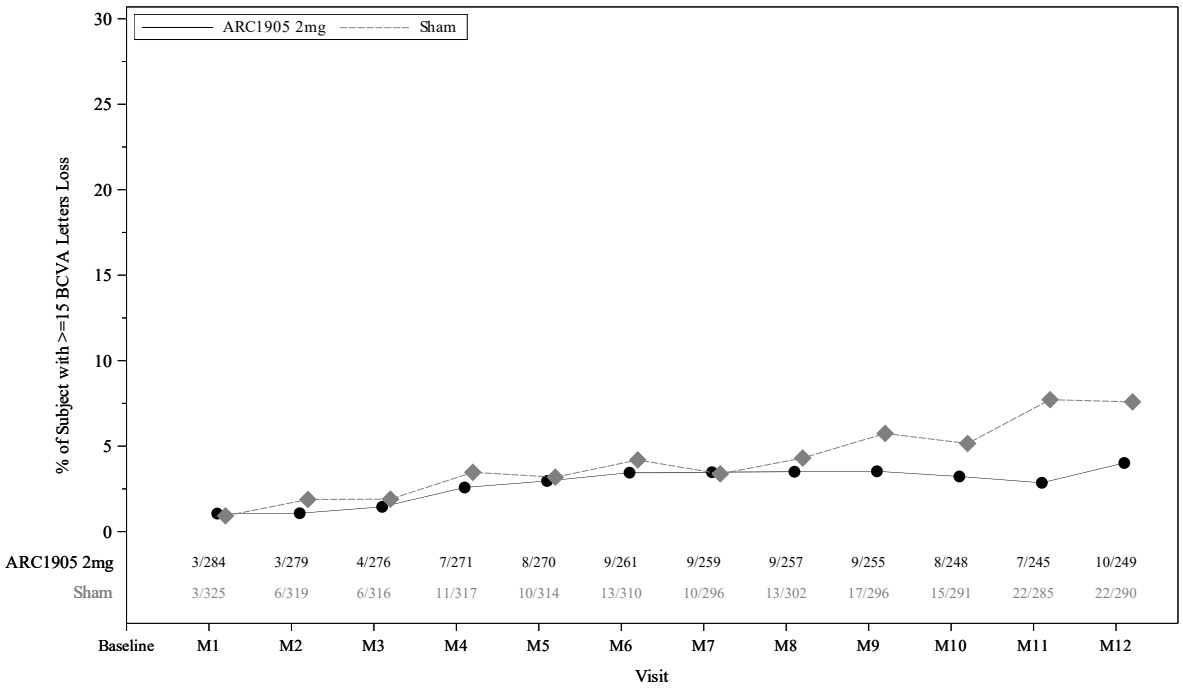
Notes: Baseline VA was calculated per Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9. Section 3.4.6 and ISEE2008 SAP (5.3.5.1-2)16.1.9, Section 3.4.7. For Part 1 participants in Study OPH2003, VA stratification factors at randomization are not available. Clinical values were used instead.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 20 and Table 22, and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.2.4.1 and Table 14.2.4.3

補足的解析

視力の変化，すなわち各来院時に ETDRS 文字数がベースラインから 15 文字以上喪失した被験者の割合の推移を図 2.7.3- 3 に示す（統合解析）。この結果は，異なる来院時にイベントが発現したことを示しており，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群ではシャム群に比べ 15 文字以上喪失した被験者の割合がおおむね低く，特に 9 カ月以降で差が確認された。

図 2.7.3- 3　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，最高矯正視力でベースラインから ETDRS 15 文字以上の喪失が認められた被験者の割合の推移（ITT 解析対象集団）



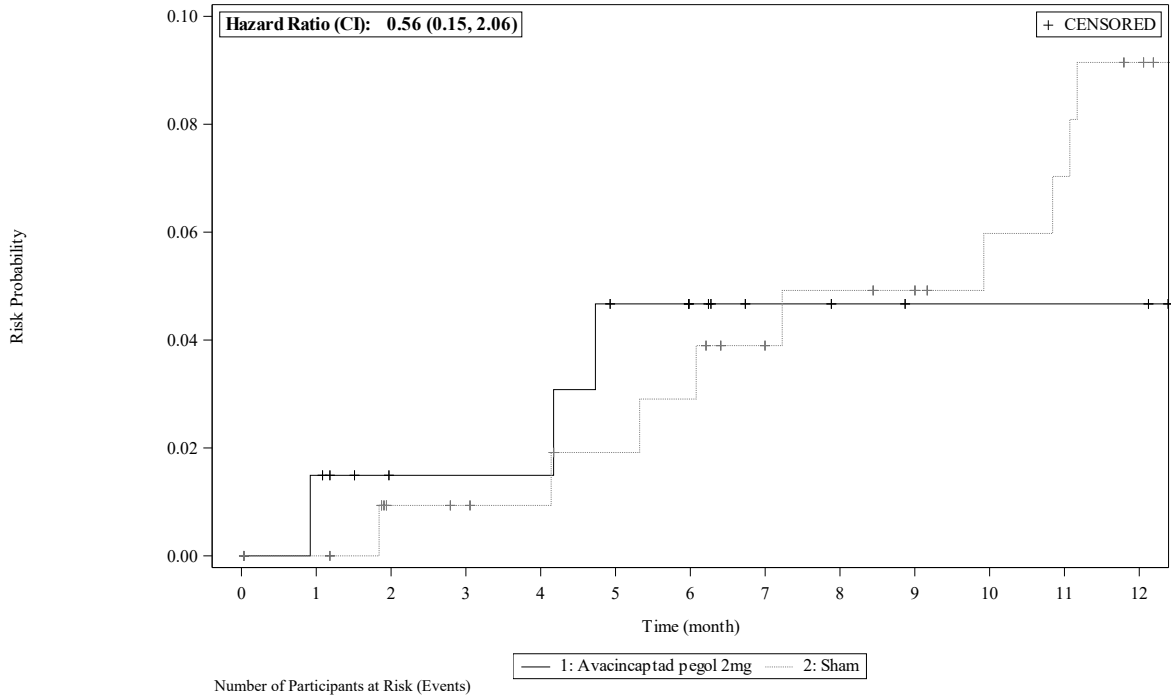
ARC1905: avacincaptad pegol; BCVA: best-corrected visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat; M: month

Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.15.2

統合データ全体で ETDRS 10 文字以上及び 20 文字以上の喪失イベントを評価した場合も同様の結果を示した（10 文字以上：ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.15.1，20 文字以上：ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.15.3）。概して，これらのカテゴリ評価結果は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与された被験者では，シャム投与を受けた被験者に比べて視力障害リスクが低下する可能性を示唆している。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］のイベント発生までの時間の解析では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与された被験者では，12 カ月時点までの持続性視力喪失（2 回以上の連続した来院時に測定した最高矯正視力がベースラインから ETDRS 15 文字以上喪失）のリスクが，シャム群に比べ 44%低下した（ハザード比 0.56［95% CI: 0.15, 2.06］）（図 2.7.3- 4, ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.5.2）。海外第 3 相試験［ISEE2008］のイベント発生までの時間の解析でも同様の結果であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与された被験者では，12 カ月時点までの持続性視力喪失のリスクが，シャム群に比べ 59%低下した（ハザード比 0.41［95% CI: 0.17, 1.00］）（図 2.7.3- 5，ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.5.1）。

図 2.7.3- 4　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］における累積持続性視力喪失率（ITT 解析対象集団）

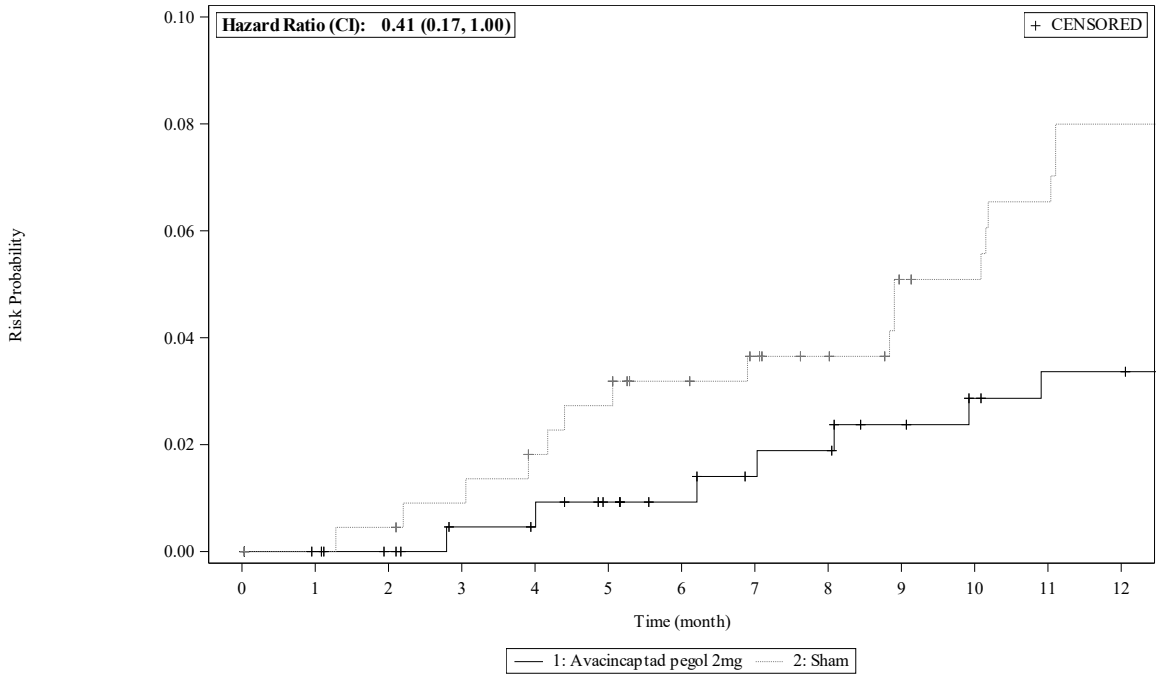


Number of Participants at Risk (Events)

1: Avacincaptad pegol 2mg	67 (0)	66 (1)	62 (1)	62 (1)	62 (1)	59 (3)	57 (3)	54 (3)	53 (3)	52 (3)	52 (3)	52 (3)	52 (3)
2: Sham	110 (0)	108 (0)	103 (1)	102 (1)	101 (1)	99 (2)	98 (3)	94 (4)	93 (5)	92 (5)	89 (6)	88 (7)	85 (9)

CI: confidence interval; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat
Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.6.2

図 2.7.3- 5　　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）



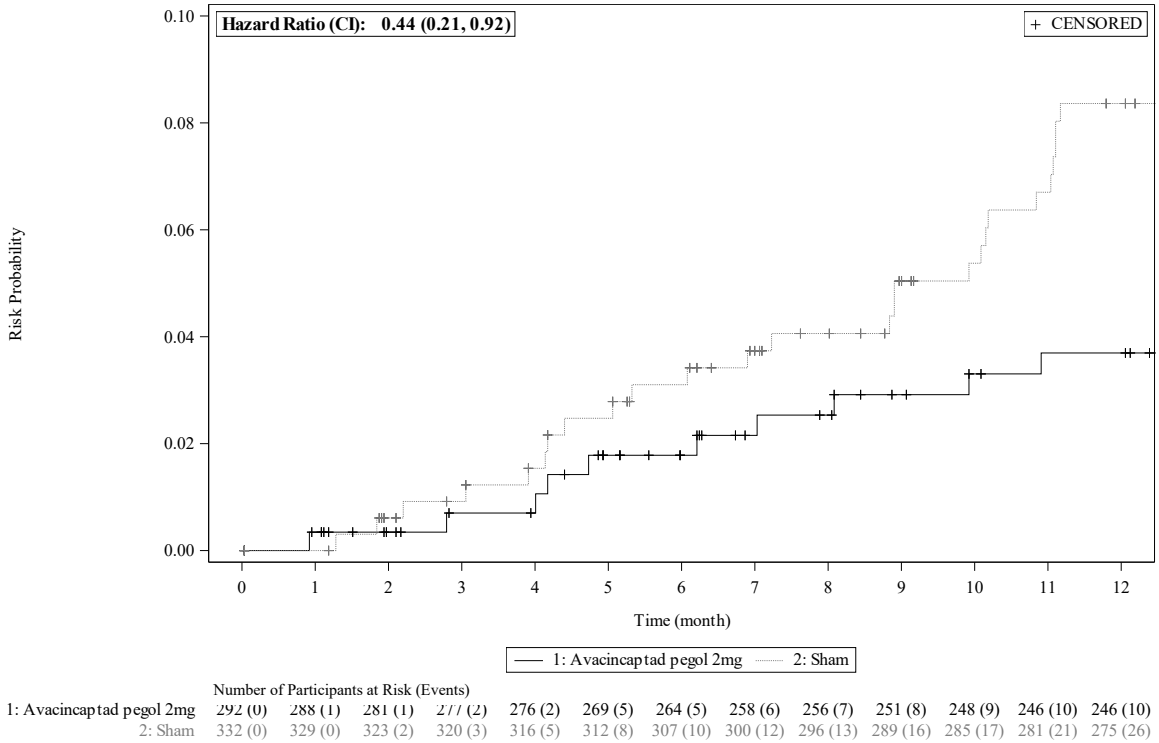
Number of Participants at Risk (Events)

1: Avacincaptad pegol 2mg	225 (0)	222 (0)	219 (0)	215 (1)	214 (1)	210 (2)	207 (2)	204 (3)	203 (4)	199 (5)	196 (6)	194 (7)	194 (7)
2: Sham	222 (0)	221 (0)	220 (1)	218 (2)	215 (4)	213 (6)	209 (7)	206 (8)	203 (8)	197 (11)	196 (11)	193 (14)	190 (17)

CI: confidence interval; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat
Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.6.1

イベント発生までの時間の統合解析において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，シャム群に比べ持続性視力喪失の割合が低く，リスクが 56%減少した（ハザード比 0.44（95% CI: 0.21, 0.92）（図 2.7.3- 6）（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.5.3）。投与群ごとの累積持続性視力喪失率推移の分岐は，4 カ月時点で観察された。

図 2.7.3- 6　　統合解析（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）

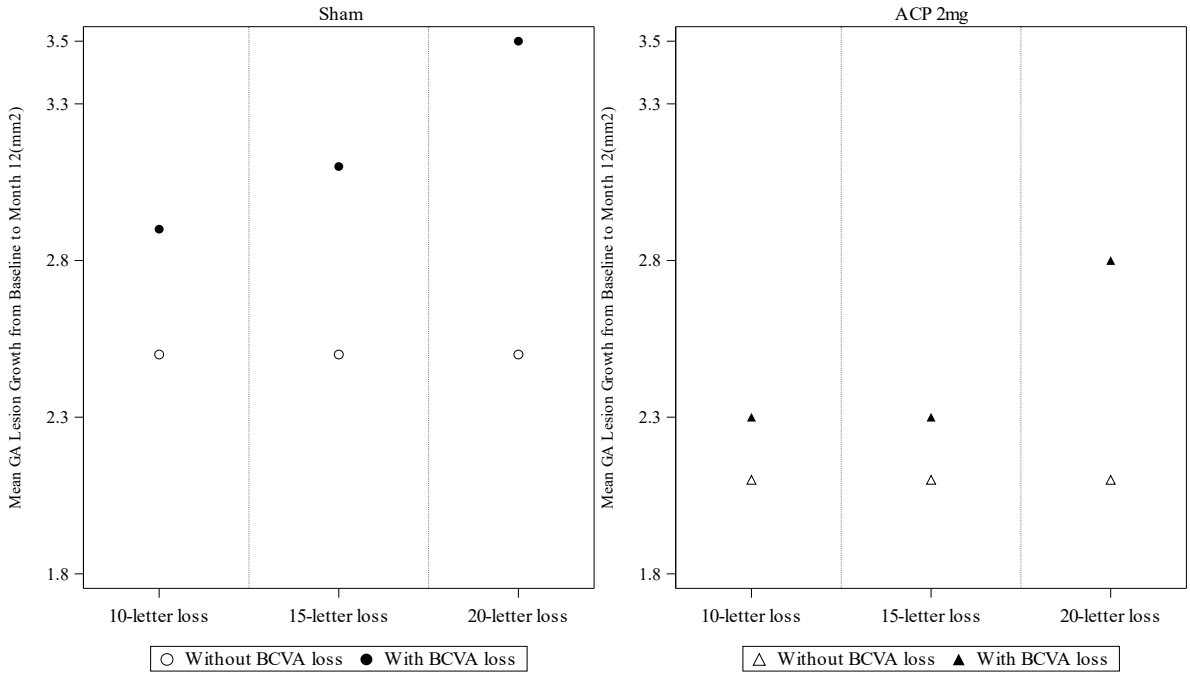


CI: confidence interval; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat
Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.6.3

これらの所見は，持続性視力喪失（2 回の連続した来院時に測定した最高矯正視力のベースラインからの ETDRS 10 文字以上又は 20 文字以上の喪失と定義）の感度分析の結果とも一貫性を示した（ISE［5.3.5.3-1］Tables 14.2.5.4, 14.2.5.5,14.2.5.6, 14.2.5.7, 14.2.5.8, 14.2.5.9, Figures 14.2.6.4, 14.2.6.5, 14.2.6.6, 14.2.6.7, 14.2.6.8, 14.2.6.9）。

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）との関係を図 2.7.3- 7 に示す（ISE［5.3.5.3-1］Tables 14.2.17.1, 14.2.17.2, 14.2.17.3）。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。12 カ月時点までの GA 面積のベースラインからの平均変化（観察データ）は，シャム群では，10 文字喪失群で約 2.9 mm^2，15 文字喪失群で約 3.1 mm^2，20 文字喪失群で約 3.5 mm^2 であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，10 文字喪失群で 2.3 mm^2，15 文字喪失群で 2.3 mm^2 及び 20 文字喪失群で 2.8 mm^2 であった。

図 2.7.3- 7　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における 12 カ月時点の GA 面積の成長及び視力喪失の推移（ITT 解析対象集団）



ACP: avacincaptad pegol; BCVA: best-corrected visual acuity; GA: geographic atrophy; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat

Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.18.1

2.7.3.3.3.2.2　患者報告アウトカム

本項では，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］から得られた PRO の結果を要約し，詳細は，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.4 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.4.1.4 に記載する。ベースラインから 18 カ月時点までの NEI-VFQ-25 スコアの平均変化を含むフォレストプロットを，近見視力による行動，遠見視力による行動，見え方による自立及び見え方による役割制限の 4 つのサブスケールについて，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.4.2 に示す。

12 カ月時点における NEI-VFQ-25（近見視力による行動，遠見視力による行動，全体的見え方，色覚，周辺視覚，一般的健康感，目の痛み，見え方による社会生活機能，見え方による心の健康，運転，見え方による自立，見え方による役割制限及び視力特異的総合スコア）のベースラインからの平均変化（SD）を表 2.7.3- 13 に要約する。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における NEI-VFQ-25 の個別項目及びサブスケールを 12 カ月時点の主要解析時に評価したところ，概して，アバシンカプタド ペゴルを月 1 回硝子体内投与した後の QoL は安定していたことが示された。この知見は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回硝子体内投与しても，シャムに比べ QoL がさらに低下することはないことを支持している。これは，身体機能を損なう進行性の疾患を有する患者にとって意

義のある知見であり，治療コンプライアンスの維持につながる可能性がある。逆に，QoL に悪影響を及ぼす治療はコンプライアンスを低下させ，それによって治療ベネフィットを受ける機会が減少する可能性がある。

表 2.7.3- 13　　12 カ月時点における NEI-VFQ-25 サブスケールのベースラインからの平均変化の要約（ITT 解析対象集団）

	Study OPH2003		Study ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 225	Sham N = 222
Subscale	Mean Change (SD)			
Near Vision Activities	-1.2 (21.30)	-6.6 (21.71)	-5.7 (19.41)	-5.2 (19.34)
Distance Vision Activities	-0.3 (20.51)	-4.0 (20.50)	-4.7 (20.69)	-6.9 (20.74)
General Vision	3.0 (19.97)	1.5 (17.75)	0.6 (15.36)	-1.0 (15.80)
Color Vision	-0.5 (14.96)	-2.7 (22.81)	-2.7 (19.59)	-2.7 (21.63)
Peripheral Vision	6.0 (23.76)	1.3 (25.63)	-3.6 (22.67)	-3.0 (24.10)
Vision Specific Composite Score	-0.9 (13.83)	-4.0 (13.67)	-3.3 (11.59)	-3.7 (11.49)
Dependency	-5.3 (24.35)	-9.9 (26.20)	-5.0 (22.65)	-6.3 (21.64)
Role Difficulties	-5.3 (23.60)	-5.3 (28.08)	-7.2 (25.06)	-5.3 (23.58)
General Health	-0.5 (17.84)	-1.6 (20.46)	-2.4 (18.28)	-3.1 (19.93)
Ocular Pain	2.8 (18.10)	-0.5 (20.11)	1.9 (16.79)	0.2 (16.38)
Social Functioning	-1.4 (17.05)	-7.7 (22.39)	-5.9 (19.83)	-6.1 (19.63)
Mental Health	-2.9 (22.51)	-6.9 (21.67)	-1.0 (20.26)	-0.2 (20.87)
Driving	-10.6 (21.09)	-6.0 (16.44)	-5.6 (17.52)	-4.5 (21.91)

ITT: intent-to-treat; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25

Notes: Baseline is the last nonmissing measurement prior to the first dose of study drug. Change from Baseline value rounded up to the next integer (e.g., –14.5 = –15, +14.5 = +15).

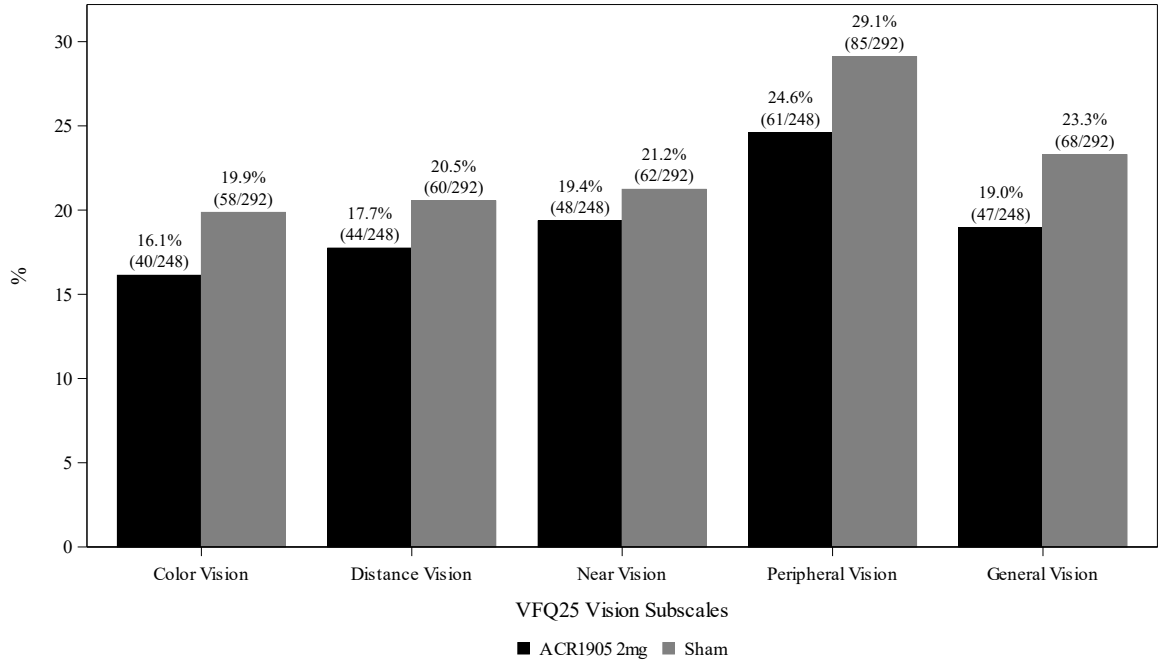
[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Tables 14.2.11.1, 14.2.11.2, 14.2.11.3, 14.2.11.4, 14.2.11.5, 14.2.11.6, 14.2.11.7, 14.2.11.8, 14.2.11.9, 14.2.11.10, 14.2.11.11, 14.2.11.12, and 14.2.11.13, and ISEE2008 (5.3.5.1-2) Tables 14.2.11.01, 14.2.11.02, 14.2.11.03, 14.2.11.04, 14.2.11.05, 14.2.11.06, 14.2.11.07, 14.2.11.08, 14.2.11.09, 14.2.11.10, 14.2.11.11, 14.2.11.12, and 14.2.11.13

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では，5 つの NEI-VFQ-25 視力項目全てにおいて，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，シャム群に比べ，ベースラインから 12 カ月時点までに視力の悪化を経験した被験者の割合が

低いことが示された（図 2.7.3- 8）。ベースラインと 12 カ月時点の両データを有する被験者について, ベースラインから 12 カ月時点に 1 段階の低下を伴う NEI-VFQ-25 サブスケール別の要約を ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.13.1 に示す。さらに，持続性視力喪失（12 カ月時点までの 2 回連続した来院時に測定した最高矯正視力のベースラインからの ETDRS15 文字以上の喪失）の有無と NEI-VFQ-25 サブスケールがベースラインから 1 段階低下した被験者割合との解析では, 持続性視力喪失が認められた被験者は，持続性視力喪失が認められなかった被験者に比べ，見え方による心の健康及び見え方による自立などの QoL カテゴリにおいて，ベースラインから 12 カ月時点までに 1 段階の低下を経験した被験者の割合が高いことが示された（図 2.7.3- 9, ISE［5.3.5.3-1］Tables 14.2.11.1～14.2.11.13, Figure 14.2.12.1）。

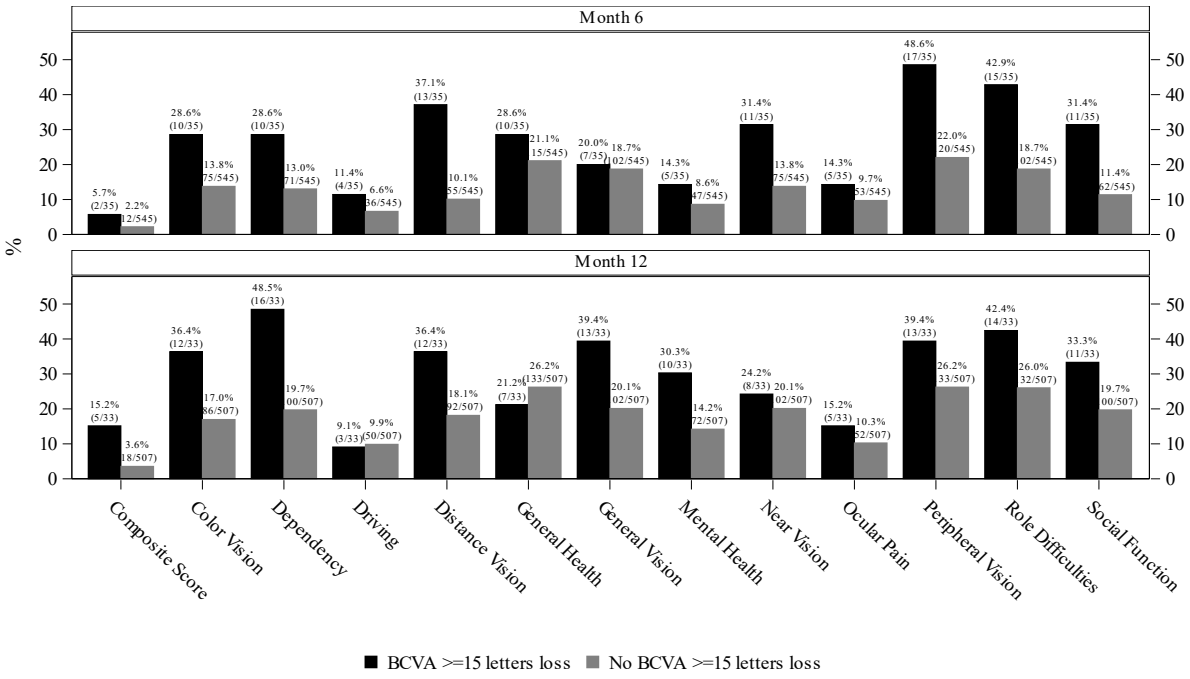
図 2.7.3- 8　12 カ月時点において，NEI-VFQ-25 サブスケールがベースラインから 1 段階低下した被験者の統合解析（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）（ITT 解析対象集団）



ACR1905: avacincaptad pegol; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25; VFQ25: Visual Function Questionnaire 25

Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.16.1

図 2.7.3- 9　12 カ月時点において NEI-VFQ-25 サブスケールがベースラインから 1 段階低下した被験者割合と最高矯正視力 15 文字以上の喪失（持続性視力喪失）有無との関係（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）（ITT 解析対象集団）



BCVA: best-corrected visual acuity; ISE: integrated summary of effectiveness; ITT: intent-to-treat; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25
Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.12.1

各 NEI-VFQ-25 サブスケールのベースラインからの変化量を，持続性視力喪失（12 カ月時点までの 2 回連続した来院時に測定した最高矯正視力のベースラインからの ETDRS 15 文字以上の喪失の有無別に解析した統合データについて ISE［5.3.5.3-1］Tables 14.2.9.1～14.2.9.13 及び ISE［5.3.5.3-1］Figure 14.2.10.1 に示す。これらのデータは，一般的健康感を除く全てのサブスケールにおいて，持続性視力喪失が認められなかった被験者に比べ，持続性視力喪失が認められた被験者で，ベースラインから 12 カ月時点までの NEI-VFQ-25 スコアの低下が大きいことを示している。すなわち，一般的健康感を除く全てのサブスケールにおいて，NEI-VFQ-25 スコアの低下が，持続性視力喪失が認められた被験者でより顕著であった。

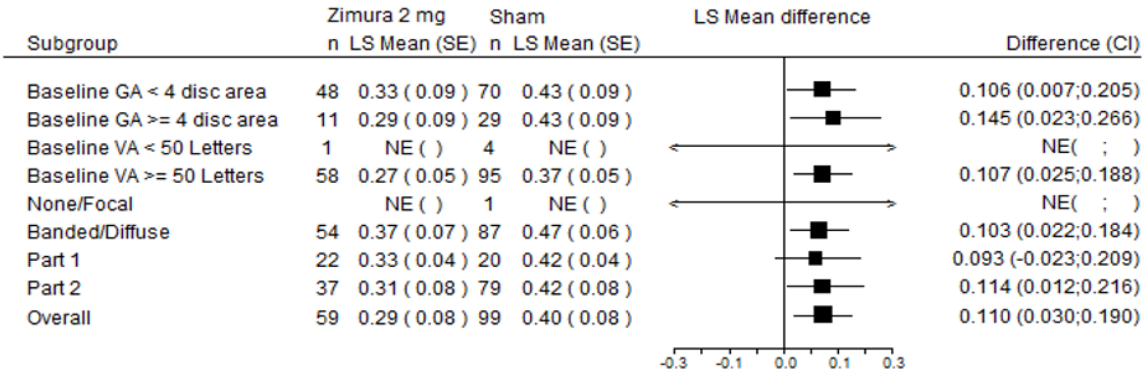
海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における主要解析時点（12 カ月時点）の NEI-VFQ-25 の個々の項目及びサブスケールの評価結果は，概して，シャムに対し，アバシンカプタド　ペゴルの月 1 回硝子体内投与により，QoL の安定が持続することを示した。さらに，視覚関連の全てのサブスケールにおける統合データの補足的なカテゴリ評価は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回硝子体内投与された被験者では，シャム治療を受けた被験者に比べ，視覚を必要とする日常活動が可能な期間が延長し，それによって自立，社会的機能及び心

理的幸福感が維持されていることを示している。以上の結果により，アバシンカプタド　ペゴル投与の視覚に及ぼす影響及び治療効果の臨床上の意義がさらに裏付けられた。

2.7.3.3.4　サブグループにおける結果の比較

事前に設定した全ての解析又はサブグループ解析（2.7.3.1.1.2 有効性の主要評価項目を参照）では，シャム群との比較で，アバシンカプタド　ペゴル群の治療効果が一貫して示された。海外第 2/3 相試験［OPH2003］のベースラインの GA 別のサブグループ解析では，アバシンカプタド　ペゴル群のベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化は，シャム群に比べ一貫して小さく（図 2.7.3- 10），いずれも全体集団の結果と一致していた。また，GA 面積の変化量は，パート 1 及びパート 2 の間で一貫していた。なお，海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，年齢及び性別はサブグループ解析のサブグループとして事前に設定していなかった。

図 2.7.3- 10　　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 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化（MMRM 解析，平方根変換データ）（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); VA: visual acuity; Zimura: avacincaptad pegol

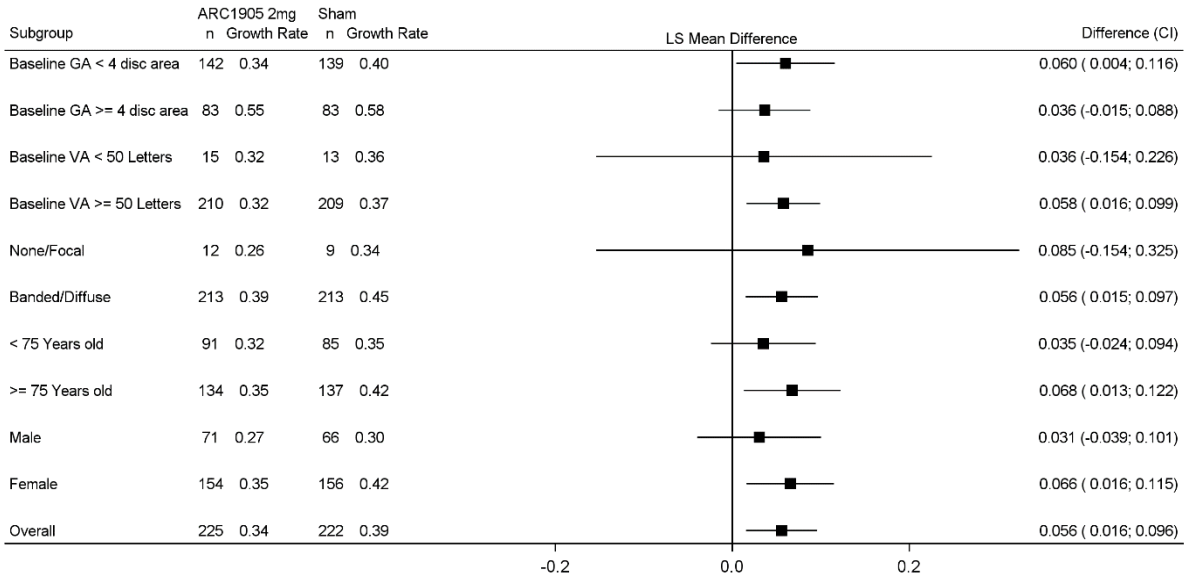
Note: Difference in LS means between treatment groups calculated as (sham) - (avacincaptad pegol).

Note: For Part 1 participants, VA stratification factors at randomization were not available. Clinical values were used instead. Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 10

海外第 3 相試験［ISEE2008］におけるベースラインの GA 面積，年齢（75 歳未満，75 歳以上）及び性別によるサブグループ解析では，GA 面積の平均成長速度（傾き）のベースラインから 12 カ月時点までの変化量は，アバシンカプタド　ペゴル群ではシャム群に比べ一貫して小さかった（図 2.7.3- 11）。

図 2.7.3- 11　海外第 3 相試験［ISEE2008］のサブグループ解析：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，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）



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

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

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Figure 14.2.2

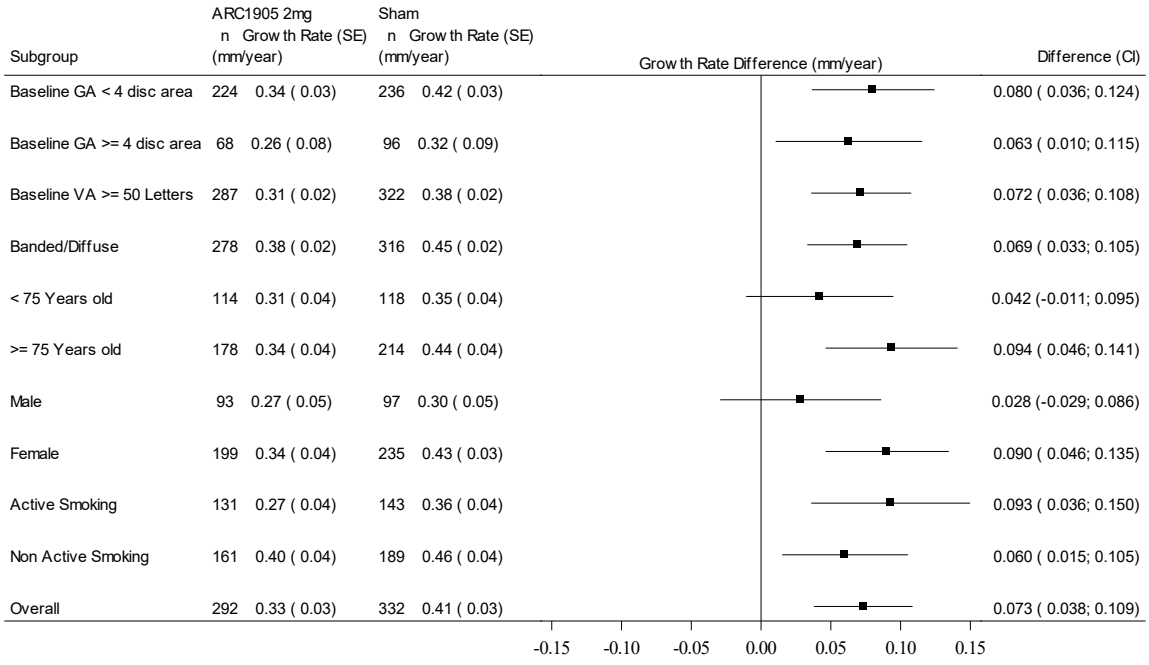
有効性の主要評価項目に対するアバシンカプタド　ペゴル投与の影響の均一性を評価するため，統合した ITT 解析対象集団を対象としたサブグループ解析を実施した（図 2.7.3- 12）。

これらのサブグループ解析に用いた方法は，ISE［5.3.5.3-1］SAP Section 5.2.2 に記載した。人口統計学的特性及びベースライン特性に基づく特定のサブグループは，各群に少なくとも 50 例の被験者がいる場合に評価した。これにより，サブグループにおけるアバシンカプタド　ペゴルの治療効果の適切な解析が可能となる。無作為化された全被験者を含む解析対象集団の統合データを用いた，地域別及び無作為化層別の被験者分布を ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.1.2 に示す。

統合データを用いたサブグループ解析では，年齢（65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上），性別，ベースラインの GA 面積（4 ディスク面積未満，4 ディスク面積以上），ベースラインの視力（ETDRS 50 文字未満，50 文字以上）及び喫煙状況（有，無）に基づくサブグループ解析が可能であった。サブグループ別の被験者分布を ISE［5.3.5.3-1］Table 14.1.4 に示す。統合した ITT 解析対象集団のサブグループにおける GA 面積の成長速度（傾き）の平均値に対するアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与の影響を図 2.7.3- 12 に示す。

ISE に記載されたサブグループ解析の結果は，個々の試験の結果と一貫性を示した（ISE［5.3.5.3-1］Table 14.2.2）。統合データを用いた場合も，同様にアバシンカプタド　ペゴル投与のベネフィットのないサブグループは示されなかった。

図 2.7.3- 12　　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，平方根変換データ）（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; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; VA: visual acuity

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

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

Source: ISE (5.3.5.3-1) Figure 14.2.2

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，治験実施計画書に従って，12 カ月時点までに被験眼に脈絡膜血管新生が発現し，抗 VEGF 薬を併用しながら治験薬投与（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）を継続した被験者（ISE［5.3.5.3-1］Listing Appendix 16.1.1.1, Listing Appendix 16.1.1.2）について，追加の事後サブグループ解析を実施した。表 2.7.3- 14 に示すように，GA 面積の平均成長速度（回帰モデルを用いて個々の被験者から推定された傾きに基づく）は，海外第 3 相試験［ISEE2008］全体解析の結果（表 2.7.3- 11）とほぼ同様であった。

表 2.7.3- 14　　海外第 3 相試験［ISEE2008］のサブグループ解析：被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者の GA 面積の平均成長速度（傾き）（回帰分析）（安全性解析対象集団）

Slope estimate (mm^2/year)	ISEE2008	
	Avacincaptad Pegol 2 mg N = 15	Sham N = 9
mean (SD)	1.659 (1.0399)	2.059 (0.4622)
median	1.282	2.029
Q1, Q3	0.822, 2.422	1.748, 2.453
Min, Max	0.27, 3.54	1.28, 2.81

GA: geographic atrophy; ISE: integrated summary of effectiveness; Max: maximum; Min: minimum; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

Note: Slope is estimated using a regression model and data from each individual participant.

Source: ISE (5.3.5.3-1) Table 14.2.21.1

サブグループ解析のまとめ

以上より，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の各々の解析及び統合解析のいずれにおいても，人口統計学的特性及びベースライン特性により定義された評価可能なサブグループを解析した結果，有効性の主要評価項目に及ぼすアバシンカプタド　ペゴルの治療効果は一貫して認められた。また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月時点のデータから，被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者に対し抗 VEGF 薬を併用しても，アバシンカプタド　ペゴルの有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は硝子体内投与を行うため，全身曝露量からの推定に基づく用量設定は行われていない。海外第 1 相試験［OPH2000］において滲出型 AMD 患者から得られた PK データ及び PopPK モデルを用いて探索的に得られた結果から，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与による全身曝露量は低く，蓄積はほぼないと考えられている。房水の採取は侵襲的な処置であり，被験者に処置上の安全性リスクをもたらすことから，臨床試験では全身 PK データのみを収集した。したがって，本剤の推奨用法・用量は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に実施した海外第 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のデータに基づいて，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/0.1 mL を最初の 12 カ月間は 1 カ月に 1 回硝子体内投与と設定した。また，投与 12 カ月以降の用法・用量について［2.7.3 臨床的有効性　補遺］に示した。

海外第 1 相試験［OPH2001］において，GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対してアバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 及び 1 mg を月 1 回投与したときの有効性を検討した結果に基づき，以降の開発を進めるために必要な最小用量として 1 mg を設定した。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg，2 mg 及び 4 mg を月 1 回投与し，GA 面積成長に対するアバシンカプタド　ペゴルの抑制効果をシャム群と比較して評価した。ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化で，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群（14.5%）は，シャム群（16.5%）より数値的に小さかったものの，統計的に有意ではなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 24）。一方，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群は，シャム群との比較で統計的に有意な差を示した（表 2.7.3- 9）。すなわち，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 群及び 4 mg 群は，1 mg 群に比べ高い有効性を示した。また，2 mg 群と 4 mg 群の有効性に顕著な差は認められなかった。

安全性について，有害事象「眼圧上昇」認められた被験者の割合は 4 mg 群及び 2 mg 群でそれぞれ，12 カ月間の治療期間で 19.3%及び 5.9%（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 39），18 カ月間の治療期間で 22.9%及び 9.0%（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 40）であり，2mg 群に比べ 4mg 群で高かった。4 mg 群で投与液量が増加したことによるものと考えられた。

さらに 4 mg 群では，2 mg を硝子体内に連続して 2 回投与する必要があり，1 回の硝子体内投与で可能である 1 mg 群及び 2 mg 群と比べて侵襲性が高いことから，注射関連のリスクが高いと考えられた。

以上より，海外第 3 相試験［ISEE2008］ではアバシンカプタド　ペゴルの用量を 2 mg に設定し，GA を伴う萎縮型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与したときの有効性及び安全性を評価した。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で得られた有効性及び安全性データに基づき，アバシンカプタド　ペゴルの推奨用量として最初の 12 カ月間は 2 mg の月 1 回投与を選択した。また，今回の臨床試験の総合的な結果は，GA を伴う萎縮型 AMD の一般的患者集団に対しても適用でき，患者背景によらず本剤の用量調整は不要と考えられた。なお，投与 12 カ月以降の用法・用量については［2.7.3 臨床的有効性　補遺］に示した。

2.7.3.5　効果の発現及び持続

本項では，海外第 2/3 相試験［OPH2003］における 6 カ月，12 カ月（有効性の主要評価項目評価時点）及び 18 カ月の長期成績（表 2.7.3- 16 及び図 2.7.3- 13）について検討する。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］パート 1 及びパート 2 における 12 カ月及び 18 カ月の治療忠実度を表 2.7.3- 8 に示す。

12 カ月時点のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群の被験者の内訳を表 2.7.3- 3 に，18 カ月時点の被験者の内訳を OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 5 に示す。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の結果を［2.7.3 臨床的有効性　補遺］に示す。

2.7.3.5.1　海外第 2/3 相試験［OPH2003］における 18 カ月時点の効果の持続性

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

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の GA 面積の平均変化のシャム群との差は，6 カ月時点で 0.055 mm（95% CI: 0.007, 0.104）（P=0.0251）（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.1.2），12 カ月時点で 0.110 mm（95% CI: 0.030, 0.190）（P=0.0072）（表 2.7.3- 9）及び 18 カ月時点で 0.168 mm（95% CI: 0.066, 0.271）（表 2.7.3- 15）であり（それぞれ 28.4%，27.4%及び 28.1%減少），この減少は 6 カ月以降 18 カ月時点まで持続した。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg が GA 面積の平均変化に及ぼす影響について，観察データの結果を図 2.7.3- 13 に示す。

GA 面積のベースラインからの平均変化に関するアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の結果は 2 mg 群の結果と一貫しており，シャム群との差が 6 カ月時点で 0.056 mm（95% CI: 0.009, 0.103）（P=0.0199）（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.1.2），12 カ月時点で 0.124 mm（95% CI: 0.038, 0.209）（P=0.0051）（表 2.7.3- 9）及び 18 カ月時点で 0.167 mm（95% CI: 0.062, 0.273）（表 2.7.3- 15）であり（それぞれ 26.6%，27.8%及び 30.0%減少），6 カ月以降 18 カ月時点までこの減少は持続した。ITT 解析対象集団に対し 18 カ月時点の結果の感度分析では，MAR の仮定に基づく主要解析の頑健性が示された。

表 2.7.3- 15　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：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，平方根変換データ，観察データ）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 4 mg N = 83**	**Sham N = 84**
MMRM Analysis (Square Root Transformation) - Mean Change in GA Area from Baseline to Month 18				
LS Mean (mm)	0.430	0.599	0.391	0.559
SE	0.092	0.089	0.087	0.083
Difference[b]	—	0.168	—	0.167
95% CI	—	0.066; 0.271	—	0.062; 0.273
% Difference[c]	—	28.11	—	29.97
MMRM Analysis (Observed) - Mean Change in GA Area from Baseline to Month 18				
LS Mean (mm^2)	2.431	3.587	2.460	3.486
SE	0.609	0.588	0.565	0.534
Difference[b]	—	1.156	—	1.026
95% CI	—	0.480; 1.833	—	0.345; 1.708

	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 4 mg N = 83	Sham N = 84
% Difference[c]	—	32.24	—	29.44

CI: confidence interval; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] Difference in LS means between treatment groups calculated as (sham) - (avacincaptad pegol).

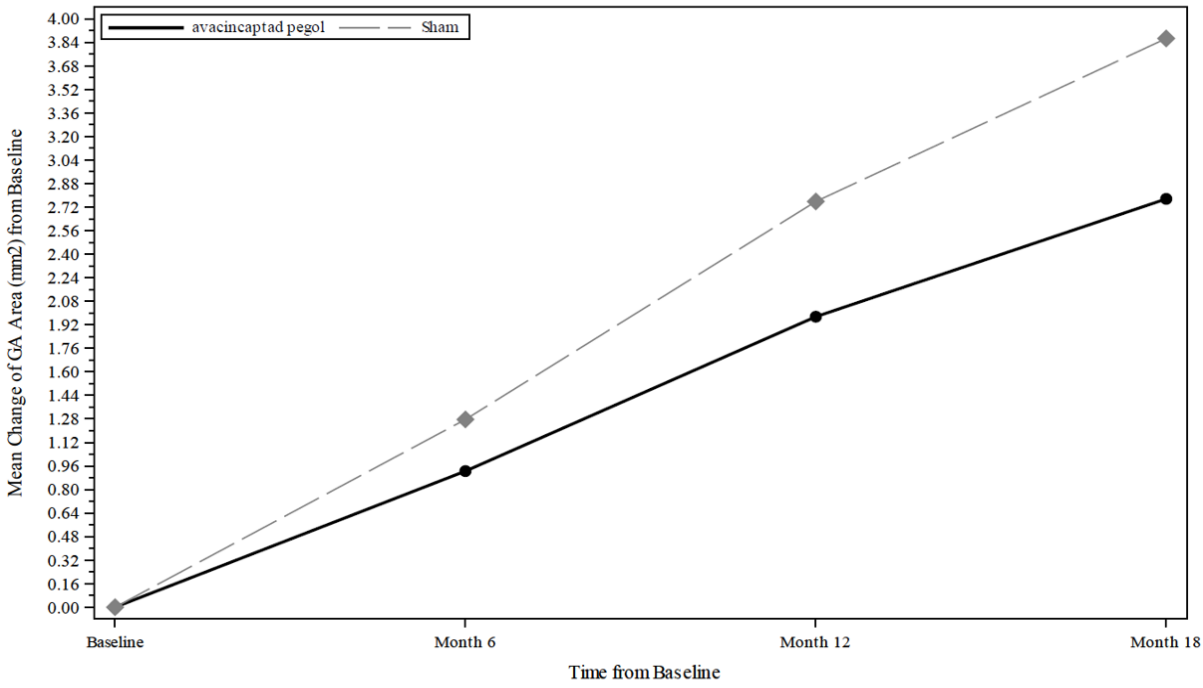
[c] % Difference is calculated by 100 × (Difference)/(LS Mean from sham).

Note: MMRM analysis is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.2.

Note: Baseline GA area was calculated per Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 3.4.6.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Tables 19 and 14.2.2.1.A

図 2.7.3- 13　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］: 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）–アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の比較（ITT 解析対象集団）



GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat

Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Source: Adhoc Analysis in OPH2003 (5.3.5.3-4)

海外第 2/3 相試験［OPH2003］における 18 カ月時点の成長速度（傾き）の解析結果を表 2.7.3- 16 に示す。

表 2.7.3- 16　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：ベースラインから 18 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，平方根変換データ，観察データ）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N=67	Sham[a] N=110	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N=67	Sham[a] N=110
	Square Root Transformation (mm)		Observed (mm^2)	
MMRM Analysis[b] – Mean Rate of Growth (Slope) in GA Area from Baseline				
LS Mean	0.430	0.599	2.431	3.587
SE	0.092	0.089	0.609	0.588
Difference[c]	--	0.168	--	1.156
95% CI	--	0.066; 0.271	--	0.480; 1.833
% Difference[d]	--	28.11	--	32.24

CI: confidence interval; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

Notes: Baseline GA is calculated per the SAP. For Part 1 participants, VA stratification factors at randomization are not available. Clinical values are used instead.

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] MMRM is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.2.

[c] Difference in LS means between treatment groups calculated as (sham) minus (avacincaptad pegol).

[d] % Difference is calculated by 100 × (difference) / (LS mean from sham).

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 19 and Table 14.2.2.1.A

2.7.3.5.1.2　長期投与時（18 カ月）における最高矯正視力

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群ではシャム群に比べ，18 カ月間にわたり，最高矯正視力スコアがより良好となる傾向が認められた。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群でも同様の結果が得られた（表 2.7.3- 17）。この傾向は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の投与が，GA 面積の平均変化を長期的に減少させる効果を支持するものであった（表 2.7.3- 15）。12 カ月時点及び 18 カ月時点の，シャム群に対するアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及び 4 mg 群の，最高矯正視力スコアに対する効果を図 2.7.3- 14 に示す。

表 2.7.3- 17　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 18 カ月時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 4 mg N = 83	Sham N = 84
MMRM Analysis[b] - Mean Change in BCVA from Baseline to Month 18				
LS Mean	-12.7	-15.1	-4.27	-7.07
SE	4.29	4.12	4.24	4.06
Difference[c]	2.37	—	2.80	—
95% CI	-2.23; 6.96	—	-2.29; 7.88	—

BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

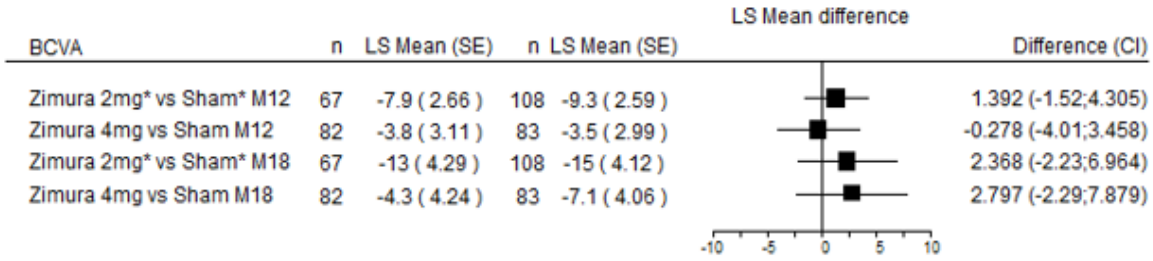
[b] MMRM analysis is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.3.

[c] Difference in LS means between treatment groups calculated as (avacincaptad pegol) – (sham).

Notes: Baseline VA was calculated per Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 3.4.6. For Part 1 participants in Study OPH2003, VA stratification factors at randomization are not available. Clinical values were used instead.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 21

図 2.7.3- 14　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 12 カ月時点及び 18 カ月時点における最高矯正視力スコアに対する効果（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）



BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; Zimura: avacincaptad pegol

*Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Notes: MMRM is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.3. Difference in LS means between treatment groups calculated as (avacincaptad pegol) – (sham).

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 4

2.7.3.5.1.2.1　長期投与時（18 カ月）における低輝度最高矯正視力

長期投与時における低輝度最高矯正視力に関する結果（表 2.7.3- 18）は，長期投与時における最高矯正視力の結果（表 2.7.3- 17）と同様であったが，最高矯正視力の結果のようにアバシンカプタド　ペゴルの効果が明確ではなかった。12 カ月及び 18 カ月時点の，シャム群に対するアバ

シンカプタド　ペゴル 2 mg 群及び 4 mg 群の, 低輝度最高矯正視力スコアに対する効果を図 2.7.3-15 に示す。

表 2.7.3- 18　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］: アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 18 カ月時点における低輝度最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	**Sham[a] N = 110**	**Avacincaptad Pegol 4 mg N = 83**	**Sham N = 84**
MMRM Analysis[b] - Change from Baseline to Month 18				
LS Mean	-2.72	-3.10	2.85	1.68
SE	4.21	4.03	3.86	3.70
Difference[c]	0.37	—	1.17	—
95% CI	-4.10; 4.84	—	-3.43; 5.77	—

CI: confidence interval; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

[b] MMRM analysis is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.2.

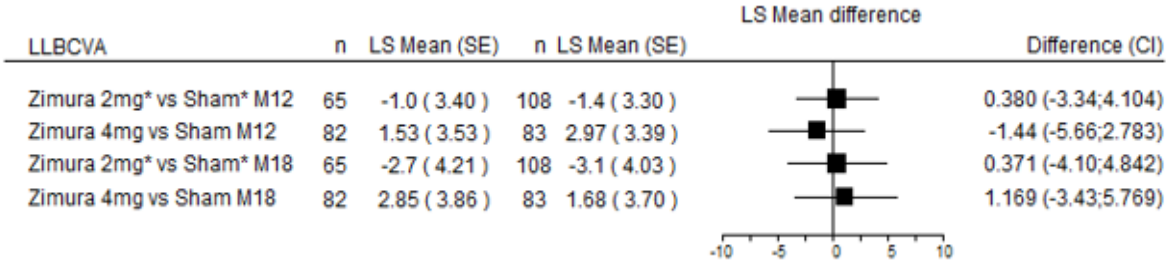
[c] Difference in LS means between treatment groups calculated as (avacincaptad pegol) – (sham).

Note: Baseline VA was calculated per Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 3.4.6.

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

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 23

図 2.7.3- 15　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］: アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与したときの 12 カ月時点及び 18 カ月時点における低輝度最高矯正視力スコアに対する効果（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）



CI: confidence interval; ITT: intent-to-treat; LLBCVA: low luminance best-corrected visual acuity; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; Zimura: avacincaptad pegol

*Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Notes: MMRM analysis is specified in Month 12 OPH2003 SAP (5.3.5.1-1) 16.1.9, Section 7.2. Difference in LS means between treatment groups calculated as (avacincaptad pegol) – (sham).

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 5

2.7.3.5.1.3　長期投与時（18 カ月）における患者報告アウトカム

18 カ月時点における NEI-VFQ-25 サブスケール（近見視力による行動，遠見視力による行動，見え方による自立，見え方による役割制限，一般的健康感，全体的見え方，目の痛み，見え方による社会生活機能，見え方による心の健康，運転，色覚及び周辺視覚）のベースラインからの平均変化の要約を表 2.7.3- 19 に示す。

表 2.7.3- 19　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：18 カ月時点における NEI-VFQ-25 サブスケールのベースラインからの平均変化の要約（ITT 解析対象集団）

Subscale	Avacincaptad Pegol 2 mg[a] N = 67	Sham[a] N = 110	Avacincaptad Pegol 4 mg N = 83	Sham N = 84
	Mean Change (SD)			
Near Vision Activities	-9.1 (28.48)	-5.5 (21.30)	-9.3 (23.18)	-4.8 (22.82)
Distance Vision Activities	-4.3 (27.19)	-3.2 (20.89)	-11.0 (15.46)	-2.5 (22.03)
Dependency	-2.4 (25.44)	-7.2 (24.55)	-7.1 (21.15)	-8.3 (25.60)
Role Difficulties	-7.8 (25.62)	-2.6 (26.13)	-9.5 (22.72)	-4.7 (25.67)
General Health	-1.6 (22.72)	-0.3 (20.60)	-4.8 (21.89)	-0.8 (21.35)
General Vision	1.3 (19.53)	-1.7 (15.78)	0.4 (15.87)	-1.3 (15.48)
Ocular Pain	1.6 (19.51)	1.6 (17.21)	1.6 (12.91)	1.0 (15.86)
Social Functioning	-7.3 (22.18)	-7.6 (21.39)	-1.5 (22.54)	-7.8 (21.73)
Mental Health	-1.8 (20.49)	-2.1 (20.89)	-0.8 (20.53)	-1.4 (21.18)
Driving	-5.9 (19.43)	-8.4 (27.34)	-12.7 (21.63)	-6.1 (28.49)
Color Vision	0.0 (15.64)	-2.8 (22.01)	2.2 (15.66)	-2.8 (22.05)
Peripheral Vision	1.0 (27.27)	4.0 (26.49)	0.0 (20.64)	3.9 (26.06)

ITT: intent-to-treat; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25

Notes: Baseline is the last nonmissing measurement prior to the first dose of study drug. Change from baseline value rounded up to the next integer (e.g., –14.5 = –15, +14.5 = +15).

[a] Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Sources: OPH2003 (5.3.5.1-1) Tables 14.2.11.1.A, 14.2.11.2.A, 14.2.11.3.A, 14.2.11.4.A, and Table 26

ベースラインから 18 カ月時点までの NEI-VFQ-25 サブスケール（近見視力による行動，遠見視力による行動，見え方による自立及び見え方による役割制限）の平均変化を含むフォレストプロットを OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.4.1.4.2 に示す。

2.7.3.5.2　効果の発現及び持続の結論

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　ペゴル投与群の GA 面積の成長とシャム群の GA 面積の成長の絶対差に基づき評価した結果，6 カ月時点に効果（GA 面積の成長におけるアバシンカプタド　ペゴル群とシャム群との絶対差）が発現し，時間経過とともに効果が増強した。アバシンカプタド　ペゴルの治療効果の持続性は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の平方根変換及び観察データに基づく解析結果によって確認された。海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，アバシンカプタド　ペゴルは 18 カ月間にわたって治療効果が持続した。さらなる長期投与時の結果として，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点のデータを示す［2.7.3 臨床的有効性　補遺］。

2.7.3.6　臨床的有効性の結論

本概要で提示された有効性解析は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回投与とシャムを前向きに検討した海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］に基づき実施した。両試験の主要評価項目は，ベースライン，6 カ月及び 12 カ月時点の 3 時点に眼底自発蛍光によって測定した GA 面積に基づくもので，臨床的に意義があり，光受容体の喪失及び萎縮型 AMD 疾患の進行を反映している。人口統計学的特性及びベースライン特性は，投与群間で均衡がとれており，両試験間で類似していた。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］では，アバシンカプタド　ペゴル投与により GA 面積成長が統計的に有意に減少することが示された。両試験における平方根変換及び観察データを用いた解析で，一貫してアバシンカプタド　ペゴル投与の有益性が示された。これらの解析では，アバシンカプタド　ペゴルの用量（2 mg，4 mg），GA データ変換（平方根変換，観察データ），又は解析方法（GA 面積が一定の速度で成長するとの仮定の有無［ベースラインからの変化法，傾き解析法］）にかかわらず，統計的に有意な結果が一貫して得られた。

さらに，様々な感度分析により，統計的及び臨床的に意義のある所見が確認され，主要解析から得られた結果及び結論の頑健性及び信頼性が裏付けられた。

無作為化された全ての被験者データを用いた視力喪失に関する解析は，主要評価項目の臨床的関連性及び意義を裏付ける更なる証拠となった。具体的には，

- 統合データのカテゴリ解析では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群ではシャム群に比べ，ETDRS 文字数が 15 文字以上喪失した被験者の割合が低かった
- イベント発現までの時間の解析では，海外第 2/3 相試験［OPH2003］，海外第 3 相試験［ISEE2008］及び両試験の統合データにおいて，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群ではシャム群に比べ，持続性視力喪失（12 カ月時点までの 2 回以上の連続した来院時に測定した最高矯正視力の ETDRS 文字数がベースラインから 15 文字以上喪失）が減少した

- GA 面積の成長とベースラインから 12 カ月時点までの視力の悪化（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）との関係を検討した統合解析では，視力の悪化のある被験者は，GA 面積の成長が速いことが示された

PRO データに関する統合解析では，NEI-VFQ-25 の視力に関する 5 項目（色覚，遠見視力による行動，近見視力による行動，周辺視覚及び全体的見え方）全てにおいて，12 カ月時点でベースラインから 1 段階低下した被験者の割合は，シャム治療を受けた被験者に比べ，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与被験者では低く，視力に対する治療の影響及び治療効果の臨床的意義がさらに裏付けられた。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のいずれにおいても，事前に設定した人口統計学的特性及び（眼の）ベースライン特性に基づく全てのサブグループにおいて，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与を支持する治療効果が一貫して認められた。

被験眼に脈絡膜血管新生が発現したため抗 VEGF 薬と併用してアバシンカプタド　ペゴルを投与した被験者と，被験眼に脈絡膜血管新生が発現せず抗 VEGF 薬を併用しなかった被験者との間に，有効性に関する明らかな差は認められなかった。

さらに，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　ペゴルは，投与群間の GA 面積成長のシャム群との差を評価した結果，6 カ月時点までに効果が発現し，その後経時的に治療効果が大きくなり続けることが示された。

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　ペゴルは，GA の成長速度に対して臨床的に意義のある低下作用を示した。また，各臨床試験の結果は，これら 2 つの独立し，適切かつ十分に管理された試験において有効性が一貫して認められることによって裏付けられた。

以上の結果より，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。

2.7.3.7　付録

該当なし

目次

2.7.3　臨床的有効性　補遺 3
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　緒言及び治療背景 3
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 13
2.7.3.5　付録 14

表

表 2.7.3- 1　2 年目の有効性解析方法の要約 4
表 2.7.3- 2　海外第 3 相試験［ISEE2008］の概要 8

図

図 2.7.3- 1　海外第 3 相試験［ISEE2008］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与群全体及びシャム群におけるベースラインから 24 カ月時点までの最高矯正視力 ETDRS で 20 文字以上及び 25 文字以上喪失（2 回以上の連続した来院で確認）被験者の割合の推移（ITT 解析対象集団） 11

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
ARC1905	avacincaptad pegol
AUC	area under the inverse Kaplan-Meier curves
BCVA	best-corrected visual acuity：最高矯正視力
BL	Baseline
CI	confidence interval：信頼区間
EM	every month：毎月
EOM	every other month：隔月
EOS	end of study
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF	fundus autofluorescence：眼底自発蛍光（法）
FPFV	first participant first visit
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
ITT	intent-to-treat
IVT	intravitreal：硝子体内
LPLV	last participant last visit
M	Month
Max	maximum
Min	minimum
MMRM	mixed-effects model for repeated measures
NEI-VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25
pts	participants
Q1	quartile 1
Q3	quartile 3
QoL	quality of life：生活の質
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SPA	special protocol assessment

2.7.3　臨床的有効性　補遺

2.7.3.1　背景及び概観

本概要（2.7.3 臨床的有効性　補遺）は，海外第 3 相試験［ISEE2008］（最終被験者の最終来院日：2023 年 8 月 22 日）の長期（24 カ月）有効性データの要約を示し，臨床的有効性の概要の補遺とする。この 2 年目のデータは他のいずれの試験データとも統合しなかった。

2.7.3.1.1　緒言及び治療背景

治療背景に関する内容を含む緒言を本体の［2.7.3.1.1 緒言及び治療背景］に示す。

アバシンカプタド　ペゴルの臨床開発

海外第 3 相試験［ISEE2008］は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与して作用を評価する 2 つの承認申請用臨床試験のうちの 1 つである。本試験は，12 カ月の主要評価項目に関する米国 FDA との SPA 合意の下で実施した。試験デザインの詳細は以下に要約する（2.7.3.1.1.1 海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン）。2 つのピボタル試験における 12 カ月時点までの主要評価項目の主な特徴を［2.7.3.2 個々の試験結果の要約］（本体）に示す。

2.7.3.1.1.1　海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン

海外第 3 相試験［ISEE2008］は，独立した，前向き，多施設共同，二重遮蔽，無作為化，シャム対照，並行群間のピボタル試験であり，12 カ月の投与期間において，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療のため，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回硝子体内投与の安全性及び有効性をシャム投与と比較して評価するようデザインされた［2.7.3.2.2 海外第 3 相試験［ISEE2008］］（本体）。本試験はよく管理された試験で，最初のピボタル試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）で確認されたアバシンカプタド　ペゴルの GA 面積成長を減少させる有効性を再現し，その有効性の持続性を 24 カ月まで評価するために実施した。海外第 3 相試験（Year 1）［ISEE2008］で，被験者はおよそ 28 日ごとに片眼（被験眼）に治験薬の投与を受けた。両眼が適格と判断された場合，被験眼の選択は治験担当医師に委ねられた（治験実施計画書第 6.0 版：ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］付録 16.1.1）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を低頻度で投与したときの安全性及び有効性を評価するため，1 年目にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回投与を受けた被験者は，2 年目にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回投与又は隔月投与（シャムと交互）を受けるように，12 カ月時点に 1:1 の割合で再度無作為化された。12 カ月時点の主要解析後，海外第 3 相試験［ISEE2008］は治験実施計画書に従って 24 カ月まで遮蔽化が維持された。12 カ月時点までにシャム投与を受けた被験者は，23 カ月まで月 1 回シャム投与を継続した。本試験のデザインを本体の［2.7.3 臨床的有効性　図 2.7.3-2］に示す。

本試験の主要解析［2.7.3.3.3.1 主要評価項目］（本体）は，12 カ月時点のデータに基づくものであり，有効性の結果を［2.7.3.2 個々の試験結果の要約］（本体）及び海外第 3 相試験［ISEE2008］（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11）に示す。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年目の有効性解析結果は本概要補遺に記述する。

統計的手法

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年目データの累積的かつ最終的な解析に用いた統計解析手法は，データベースロック前に最終化されており，表 2.7.3- 1 に要約した。詳細は，各々の試験の総括報告書（海外第 3 相試験［ISEE2008］）に添付した 2 年目解析の SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］付録 16.1.9, SAP v3.0）に示す。

表 2.7.3- 1　　2 年目の有効性解析方法の要約

<table>
<tr><td>有効性の目的
GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に，24 カ月時点までアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内へ月 1 回又は隔月投与したとき，シャムと比較して GA 面積の成長（傾き）が低下することを示す。
ベースラインから 24 カ月時点までアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与したとき，シャムと比較して持続性視力喪失に至るまでの時間を延ばすことを示す。
24 カ月時点までアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与したとき，機能的指標（最高矯正視力，低輝度最高矯正視力及び NEI-VFQ-25 総合スコア）のベースラインからの変化に対する有効性をシャムと比較して評価する。</td><td>有効性の評価項目
眼底自発蛍光法によって測定された 5 時点（ベースライン，6 カ月，12 カ月，18 カ月，及び 24 カ月）の GA 面積
ベースラインから 24 カ月の間に，持続性視力喪失(2 回以上の連続した来院時に ETDRS 15 文字以上喪失した場合と定義）に至るまでの時間
ベースラインから 24 カ月時点までの最高矯正視力（ETDRS 文字数）の変化
ベースラインから 24 カ月時点までの低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字数）の変化
ベースラインから 24 カ月時点までの NEI-VFQ-25 総合スコアの変化（ベースライン，6 カ月，12 カ月，18 カ月及び 24 カ月時点に測定）</td></tr>
<tr><td colspan="2">解析対象集団
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で構成された。被験者は無作為に割り付けされた投与群ごとに解析された。
安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者で構成された。本試験期間中にアバシンカプタド　ペゴルの投与を受けた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル群として解析された。
再無作為化解析対象集団：ITT 解析対象集団のうち，12 カ月時点に再度無作為化された被験者とシャム群で 12 カ月時点の来院を完了した被験者で構成された。</td></tr>
<tr><td colspan="2">Year 2 の有効性の仮説
1.　ベースラインから 24 カ月間の GA 面積の平均成長速度（傾き）におけるアバシンカプタド　ペ</td></tr>
</table>

ゴル 2 mg 月 1 回投与群のシャム群に対する仮説検定

2. ベースラインから 24 カ月間の持続性視力喪失に至るまでの時間におけるアバシンカプタド ペゴル 2 mg 群のシャム群に対する仮説検定（Kaplan-Meier 法及びログランク検定を使用）
3. GA 面積の平均成長速度（傾き）おけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群のシャム群に対する仮説検定（1 と同様の検定）
4. ベースラインから 24 カ月時点までの最高矯正視力（ETDRS 文字数）の平均変化におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群のシャム群に対する仮説検定
5. ベースラインから 24 カ月時点までの低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字数）の平均変化におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群のシャム群に対する仮説検定
6. ベースラインから 24 カ月時点までの NEI-VFQ-25 総合スコアの平均変化におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群のシャム群に対する仮説検定

全体の第 1 種過誤率を両側有意水準 5%に制御するため，事前に設定した階層的検定手順に従って仮説検定を実施した。Year 1 試験データでのアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の GA 面積成長速度の主解析の検定で統計的に有意であった場合，ファミリーワイズ第 1 種過誤率を両側有意水準 0.05 に制御するため，上記のとおり順次仮説検定を実施することとした。先行する検定が全て統計的に有意であった場合のみ次の検定を実施した。仮説検定の結果が統計的に有意ではなかった後に行った仮説検定は全て探索的とみなした。

有効性の評価項目

- GA 面積の成長速度（傾き）

ベースラインから 24 カ月時点までに測定した 5 時点（ベースライン，6 カ月，12 カ月，18 カ月及び 24 カ月）における経時的な GA 面積の成長を応答変数とし，MMRM を利用可能な全てのデータに適用した。MMRM を用いて，24 カ月までの経時的な GA 面積の成長速度（傾き［mm^2/year］）に関して投与群間の差を評価した。時間は，ベースライン評価以降の試験日数を連続変数として定義した。投与群は，アバシンカプタド　ペゴル月 1 回投与群，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群，及びシャム群（再無作為化解析対象集団）で構成された。制限付き最尤法を用い，時間，治療，及び治療×時間の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果としてモデルを適合させた。2 年目の解析は，GA 面積の観察データを用いて実施した。

MMRM モデルでは，GA 面積の成長速度が時間経過しても一定であると仮定している。24 カ月時点までの期間ごとの GA 面積成長曲線について更に詳細な情報を得るために，6 カ月ごとの線形スプライン近似を用いた。上述の MMRM モデルを用いて，6 カ月ごとのデータに適合させた。その他の感度分析，補足的解析，及びサブグループ解析については，海外第 3 相試験（Year 2）［ISEE2008］SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］付録 16.1.9）を参照のこと。

- 持続性視力喪失までの時間

持続性視力喪失に至る時間は，ITT 解析対象集団において，ベースラインから 24 カ月時点までのいずれか 2 回以上連続した来院時に ETDRS 15 文字以上喪失が認められた場合の最初に認められるまでの時間と定義した。イベント発生までの時間の解析は，Kaplan-Meier 法及びログランク検定並びに Cox 比例ハザード回帰モデル及びハザード比とその両側 95% CI を用いて実施した。階層的検定手順の検定における統計的有意性は，ログランク検定での P 値により判定した。

また，以下の感度分析と補足的視力解析を実施した。

- 持続性視力喪失までの時間（最高矯正視力の閾値を ETDRS 10 文字以上又は 20 文字以上とした）
- 少なくとも 1 回の来院において認められた視力喪失までの時間（最高矯正視力の閾値を

ETDRS 10 文字以上，15 文字以上又は 20 文字以上とした）

- 24 カ月時点でのカテゴリ応答変数としての視力喪失（最高矯正視力の閾値を ETDRS 15 文字以上とした）

事後解析では，持続性視力喪失の時間の解析を ETDRS 25 文字以上をカットオフ値として行った。また，持続性視力喪失に至る時間に関する AUC を最高矯正視力の全ての閾値について算出した［Royston and Parmar 2013］。

● 視力

最高矯正視力及び低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字数）の平均変化 : ITT 解析対象集団において，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 24 カ月時点までの最高矯正視力及び低輝度最高矯正視力の平均変化について，ベースラインからの変化を応答変数とし，時点，治療，及び治療×時点の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とした MMRM モデルを用いてシャム群と比較した。

● 患者報告アウトカム

NEI-VFQ-25 総合スコア

視覚機能は，注目すべき 4 つのサブスケール（近見視力による行動，遠見視力による行動，見え方による自立，及び見え方による役割制限）を含む視覚機能総合スコアにおけるベースラインから 24 カ月時点までの平均変化により評価した。

視覚を対象とした健康関連の QoL の全般的な指標として全総合スコアを用いた。ベースラインからのスコアの変化は連続変数として解析した。

ITT 解析対象集団の実測した症例を用いて（欠測値は補完しなかった），ベースラインの総合スコア及びベースラインからのスコア変化を来院別及び投与群別に記述的に要約した。QoL データに関して推測による治療の比較は行わなかった。QoL データ解析のための MMRM モデルは，視力データの場合と同様に簡略化した。

ベースラインから 24 カ月時点までの NEI-VFQ-25 サブスケールのカテゴリ解析

個別の NEI-VFQ-25 のサブスケールまたは視覚に関連したサブスケールにおけるカテゴリ解析（スコアの 1 段階の低下の有無）を記述的に行った。

カテゴリ解析における 1 段階の低下は，各サブスケールのスコアを 5 若しくは 6 段階に分類し，12 カ月時点においてベースラインから 1 段階以上低下した場合と定義した。

AMD : 加齢黄斑変性 ; AUC : area under the inverse Kaplan-Meier curves ; CI : 信頼区間 ; ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ; GA : 地図状萎縮 ; ITT : intent-to-treat ; MMRM : mixed-effects model for repeated measures ; NEI-VFQ-25 : National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 ; QoL : 生活の質 ; SAP : 統計解析計画書

Source : ISEE2008 SAP（5.3.5.1-2.1）Appendix 16.1.9

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の概要を本体の［2.7.3 臨床的有効性 表 2.7.3- 2］に示し，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］Year 1 の叙述的説明を本体の［2.7.3.2 個々の試験結果の要約］に示す。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 1 年目に GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対し，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回硝子体内に 12 カ月投与後，2 年目に継続して月 1 回又は隔月で硝子体

内に投与したときの 24 カ月までの有効性を評価した。海外第 3 相試験［ISEE2008］の概要を表 2.7.3- 2 に，2 年目の結果を以下に示す。

表 2.7.3- 2　　海外第 3 相試験［ISEE2008］の概要

Study ID Phase Status Study Report	Number of Study Centers (Locations)	Study Start Enrollment Status Total Enrolled/ Planned	Design Control Type	Study Drugs and Control / Route/ Regimen	Study Objective	Number of Participants by Group Completed/ Treated	Total Treatment Duration (Primary Efficacy Endpoint)	Sex Male/ Female/ Median Age (Range) (years)	Diagnosis Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
ISEE2008 Phase 3 Completed ISEE2008 CSR Year 1 and ISEE2008 CSR Year 2 (both 5.3.5.1)	205 (North America, Europe, South America, Australia, and Israel)	FPFV: 22 Jun 2020 LPLV: 22 Aug 2023 Enrolled: 448 pts Planned: 400 pts	Randomized, double-masked, sham-controlled trial	Study drug: avacincaptad pegol 2 mg Control: Sham Route: IVT Regimen: Monthly[a]	To assess the safety and efficacy of IVT avacincaptad pegol in patients with GA	Month 12: Avacincaptad pegol 2 mg: 200/225 pts Sham: 205/ 222 pts Month 24: Avacincaptad pegol 2 mg EM: 89/96 pts Avacincaptad pegol 2 mg EOM: 83/93 pts Sham: 184/203 pts	24 months (12 months)	Year 1: Avacincaptad pegol 2 mg: 71 Male/ 154 Female 77.0 (51; 93) Sham: 66 Male/ 156 Female 77.0 (51; 96) Year 2: Avacincaptad pegol 2 mg EM: 26 Male/ 70 Female 77.0 (52; 94) Avacincaptad pegol 2 mg EOM: 35 Male/ 58 Female 78.0 (54; 92) Sham: 59 Male/ 144 Female 78.0 (52; 97)	Either sex Aged: ≥ 50 years Diagnosis of GA	Mean rate of growth (slope) estimated based on GA area measured by FAF at least at 3 timepoints: Baseline, Month 6 and Month 12 (square root transformation)

EM: every month; EOM: every other month; FAF: fundus autofluorescence; FPFV: first participant first visit; GA: geographic atrophy; IVT: intravitreal; LPLV: last participant last visit; M: Month; pts: participants

[a] Participants who were receiving avacincaptad pegol were re-randomized at M 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 participants continued to receive monthly sham procedure through Month 23.

1 年目にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に最初に割り付けられた患者 225 例のうち, 96 例は 12 カ月時点の主要解析後にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回投与群に再無作為化され，93 例は 2 年目にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群に再無作為化された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.1.1.1b）。最初にシャム群に割り付けられた患者 223 例のうち，203 例は 1 年目の終わりに試験に残り，2 年目にシャム投与を継続した。再無作為化解析対象集団及び ITT 解析対象集団において, 24 カ月まで試験を継続して完了した被験者の割合は, 月 1 回投与群, 隔月投与群及びシャム群の 3 群間で同等であった。早期試験中止の理由は 3 群いずれも同様であり，報告された頻度は比較的少なかった（同意の撤回，有害事象，死亡，追跡不能及び被験者のコンプライアンス違反：いずれも 5%未満）（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 3）。再無作為化解析対象集団では，解析時点（24 カ月）での治療忠実度（総注射回数／予定総注射回数）は月 1 回投与群（0.938）及び隔月投与群（0.943）の間で均衡がとれていた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 18）。ITT 解析対象集団及び再無作為化解析対象集団におけるベースラインの人口統計学的特性は，各群で同様であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 6）。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回投与群は，2 年目の有効性の目的を達成し，シャム群に比べ，2 年間にわたり GA 面積の平均成長速度（傾き）を統計的に有意に低下させた（Year 2 仮説 1，表 2.7.3- 1）。隔月投与群では，2 年目の投与回数は月 1 回投与群より少なかったが，月 1 回投与群と同様の有効性のベネフィットが認められた。（Year 2 仮説 3，正式には検定されず，表 2.7.3-1）。事前に設定した有効性の評価項目は，眼底自発蛍光法を用いて測定した GA 面積の観察データを用いて評価した。画像は，認定を受けた実施医療機関のスタッフにより遮蔽下で撮影され，遮蔽化された独立画像評価機関によって一元的に評価された。24 カ月間の GA 面積の平均成長速度（傾き）について，月 1 回投与群とシャム群の差は 0.362 mm²/year（95% CI: 0.066, 0.657）（P=0.0165），隔月投与群とシャム群の差は 0.488 mm²/year（95% CI: 0.189, 0.788）であり，月 1 回投与群と隔月投与群で同等の有効性が示された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 12）。階層的な検定構造であることから, 隔月投与群に対する正式な統計的検定は実施されなかったが, シャム群と比較した名目上の P 値は 0.0015 であった。ベースラインから 24 カ月時点までの GA 面積の平均変化について，月 1 回投与群とシャム群との差は 0.895 mm²，隔月投与群とシャム群の差は 1.103 mm²であり，いずれもアバシンカプタド　ペゴル投与の有効性を裏付けた（MMRM 解析，観察データ）（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.1.7b）。この結果は，GA 面積の平均成長速度（傾き）解析の結果と一貫している。感度分析では，欠測値に関して観察された治療効果の大きさの頑健性が確認され，線形性の仮定の逸脱に対して解析は影響を受けないことが示された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.1.7b, Table 14.2.3.1b, Table 14.2.3.2b, Table 14.2.14.1b, Table 14.2.14.2b）。

6 カ月間隔ごとの区分解析では，有効性の持続性が支持され，24 カ月時点におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の GA 面積の差は 12 カ月時点における差の 2 倍以上であった。12 カ月時点及び 24 カ月時点のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の GA 面積の差は,

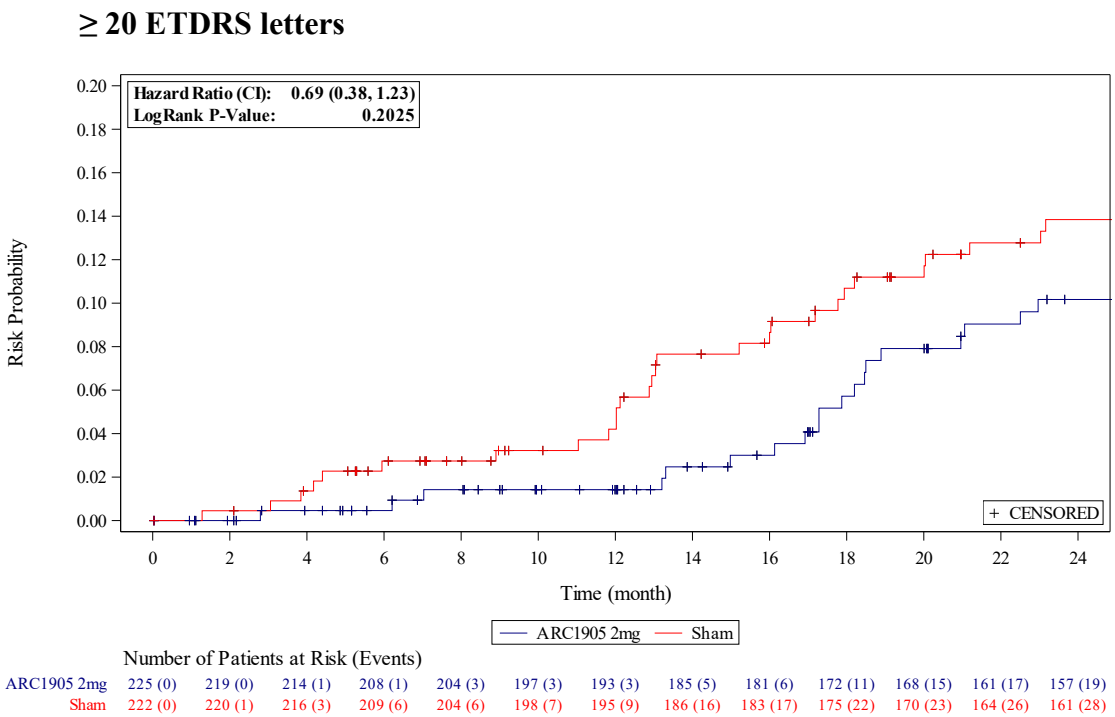
月 1 回投与群ではそれぞれ 0.31 mm^2 及び 0.81 mm^2，隔月投与群ではそれぞれ 0.41 mm^2 及び 1.04 mm^2 であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Figure 14.2.10b, Figure 14.2.13b）。

アバシンカプタド　ペゴル月 1 回投与群及び隔月投与群におけるベースラインから 24 カ月時点までの GA 面積の平均成長速度（傾き）は，事前に設定した全てのサブグループ解析において，シャム群に比べ一貫して低かった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Figure 3, Figure 4）。

Cox 回帰分析の結果，持続性視力喪失イベント（2 回以上の連続した来院時に測定した最高矯正視力の喪失がベースラインから ETDRS で 15 文字以上）のリスクを低下させる良好なベネフィットを有する傾向が示唆されたが，統計的に有意な結果は認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Figure 5）（Year 2 仮説 2）。事前に設定した感度分析（持続性視力喪失イベントの閾値を最高矯正視力の喪失が ETDRS で 10 文字以上及び 20 文字以上と設定）及び事後的な感度分析（持続性視力喪失イベントの閾値を最高矯正視力の喪失が ETDRS で 25 文字以上と設定）により，24 カ月時点で持続性視力喪失を経験する確率は，全ての ETDRS 文字数閾値において，アバシンカプタド　ペゴル群でシャム群に比べ低いことが示された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.4.3a, Table 14.2.4.5a, Appendix 1）。ETDRS 文字数の閾値を 20 文字及び 25 文字に設定した場合，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，それぞれ 31%及び 35%のリスク減少が認められた（ハザード比 0.69［95% CI: 0.38, 1.23］，ハザード比 0.65［95% CI: 0.33, 1.28］）（図 2.7.3- 1）。

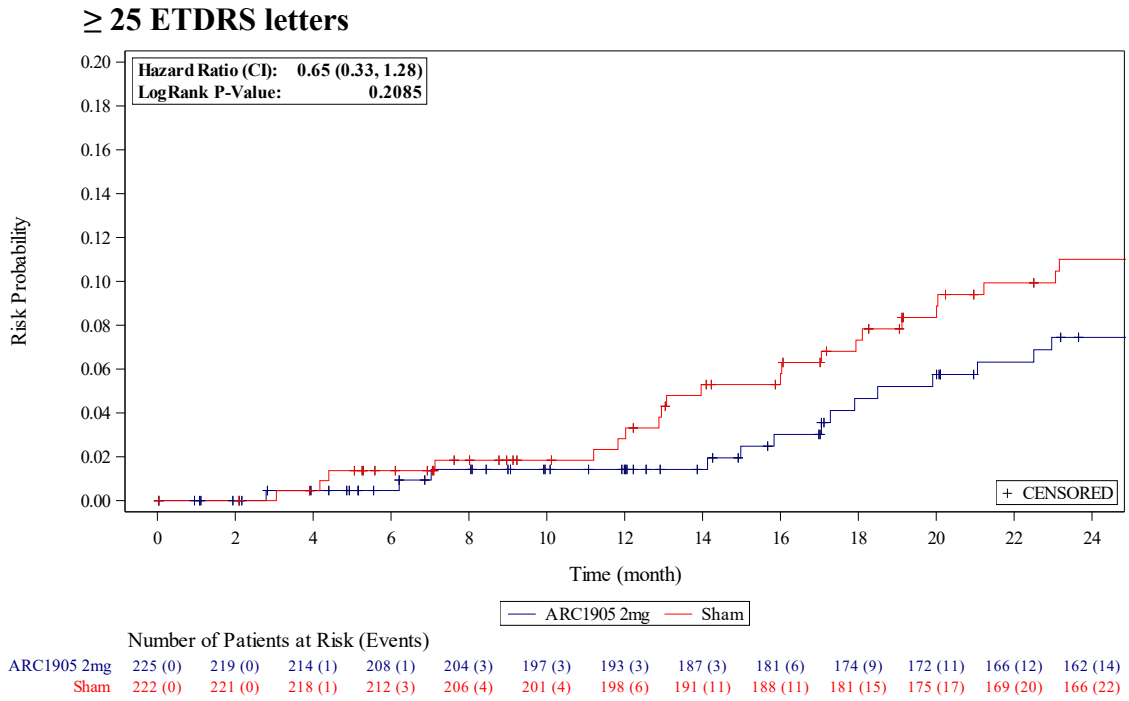
アバシンカプタド　ペゴルにみられる良好なベネフィットの傾向は，AUC の事後解析によって更に裏付けられた。この解析で，ベースラインから 24 カ月時点までの持続性視力喪失に至る時間－視力喪失イベントの AUC は，全ての ETDRS 文字数閾値において，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与群で，シャム群に比べて減少した。ベースラインから 24 カ月時点までの ETDRS 10, 15, 20 及び 25 文字の持続性視力喪失に至る時間－視力喪失イベントの AUC 比（アバシンカプタド ペゴル 2 mg とシャム投与を比較した名目上の P 値）はそれぞれ，0.811（P=0.2259），0.732（P=0.2203），0.535（P=0.0567）及び 0.589（P=0.1671）であった（Appendix 2）。

図 2.7.3- 1　　海外第 3 相試験［ISEE2008］：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与群全体及びシャム群におけるベースラインから 24 カ月時点までの最高矯正視力 ETDRS で 20 文字以上及び 25 文字以上喪失（2 回以上の連続した来院で確認）被験者の割合の推移（ITT 解析対象集団）



ARC1905: avacincaptad pegol; CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Figure 14.2.4.6a



ARC1905: avacincaptad pegol; CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Figure 14.2.4.8a

Year 2 仮説 2 の検定結果は統計的有意に達しなかった。本解析では階層的検定手順を用いたため，Year 2 仮説 3～6 に対する正式な検定は実施されなかった（表 2.7.3- 1）。探索的な検定の結果を以下に示す。

ITT 解析対象集団において，最高矯正視力スコア及び低輝度最高矯正視力スコアのベースラインから 24 カ月までの平均変化は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群で同程度であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14, Table 15, Table 14.2.6.1a, Table 14.2.6.2a，MMRM 解析，観察データ）。

NEI-VFQ-25 における 12 のサブスケールによって評価された QoL をベースラインと 24 カ月時点とで比較したところ，アバシンカプタド　ペゴル群及びシャム群のいずれにおいても，全般的な総合スコア（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.13.2a，MMRM 解析）及び視覚特異的総合スコア（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.11.13a）の低下が認められ，結果は類似していた。個々の NEI-VFQ-25 サブスケール（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.11.1a～14.2.11.12a）及び視覚特異的総合スコア（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.2.11.13a）のベースラインからの平均変化の経時的評価でも，同様の結果を示した。

NEI-VFQ-25 サブスケールのカテゴリ評価では，24 カ月時点で各スコアが 1 段階低下した患者の割合に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群との間で明らかな傾向は認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 17）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の GA 面積（観察データ）の平均成長速度（傾き）を解析したところ、アバシンカプタド　ペゴルの毎月投与群及び隔月投与群のいずれにおいてもシャム群に比べ平均成長速度（傾き）が抑制された。したがって，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年間のデータは，GA を伴う萎縮型 AMD 患者にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を長期投与したときの有効性が，シャム投与に比べ良好で頑健であることを支持する結果であった。これは海外第 2/3 相試験［OPH2003］で認められた，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の長期投与（18 カ月）における有効性の結果と一貫していた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

アバシンカプタド　ペゴルの推奨用法・用量は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象に実施した海外第 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のデータに基づき設定した。全身曝露量から予測されたものではない。推奨された臨床用量（投与 1 年目は 2 mg/0.1 mL［オリゴヌクレオチドとして］を月 1 回硝子体内に投与）は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者で得られた臨床的有効性及び安全性のデータに基づき設定された（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］）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 2 年目の結果は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者に対する治療として，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の月 1 回投与及び隔月投与を支持している。2 年目の隔月投与は，月 1 回投与と同様の有効性アウトカムを達成しつつ，治療の負担を軽減することが期待される。

したがって，全試験を通しての結果を踏まえ，アバシンカプタド　ペゴルの推奨用法・用量は，初回から 12 カ月までは 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 1 カ月に 1 回，硝子体内投与し，以降は 2 カ月に 1 回，硝子体内投与と設定した。

2.7.3.5　付録

Appendix 1　　事後解析：ベースラインから 24 カ月時点までの最高矯正視力 ETDRS 25 文字以上の喪失（2 回以上の連続した来院で確認）に関する time-to-event 解析

Time-to-Event of BCVA ETDRS ≥ 25 Letters Loss from Baseline in 2 or more Consecutive Visits up to Month 24; avacincaptad pegol 2mg vs. Sham - Study Eye - ITT Population		
	Avacincaptad Pegol 2 mg (N=225)	**Sham (N=222)**
Time to first occurrence of two consecutive BCVA ≥25 letter loss		
Event - n (%)	14 (6.2)	22 (9.9)
Censored - n (%)	211 (93.8)	200 (90.1)
No event prior to data cutoff	162 (72.0)	166 (74.8)
No event prior to EOS	47 (20.9)	33 (14.9)
No post baseline assessment	2 (0.9)	1 (0.5)
Time to first occurrence of two consecutive BCVA ≥25 letter loss (months)		
n	14	22
Mean (SD)	15.58 (6.184)	14.47 (5.925)
Median	17.17	14.98
Q1, Q3	14.13, 19.91	11.83, 19.12
Min, Max	2.8, 23.0	3.1, 23.2
Risk probability (Kaplan-Meier estimate)		
Month 24 (95% CI)	0.074 (0.045, 0.123)	0.110 (0.074, 0.162)
Log-rank test		
P-value*	0.2085	
Cox proportional-hazards model		
Hazard ratio (95% CI)	0.65 (0.33, 1.28)	
P-value**	0.2120	

BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; EOS: end of study; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; Max: maximum; Min: minimum; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

*Calculated with log-rank test in comparing avacincaptad pegol 2 mg vs. Sham.

**Calculated with Cox proportional hazard model in comparing avacincaptad pegol 2 mg vs. Sham.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.2.4.17a

Appendix 2　　事後解析：area under the inverse Kaplan-Meier curves

Time-to-Event of BCVA ETDRS Letters Loss from Baseline in 2 or more Consecutive Visits up to Month 24; avacincaptad pegol 2mg vs. Sham - Study Eye - ITT Population		
	Avacincaptad Pegol 2 mg (N=225)	**Sham (N=222)**
AUC BCVA ≥10 letter loss		
Month 24 (SE), months	3.21 (0.41)	3.96 (0.46)
Ratio	0.811	
P-value*	0.2259	
AUC BCVA ≥15 letter loss		
Month 24 (SE), months	1.45 (0.27)	1.97 (0.34)
Ratio	0.732	
P-value*	0.2203	
AUC BCVA ≥20 letter loss		
Month 24 (SE), months	0.78 (0.20)	1.46 (0.29)
Ratio	0.535	
P-value*	0.0567	
AUC BCVA ≥25 letter loss		
Month 24 (SE), months	0.60 (0.19)	1.02 (0.24)
Ratio	0.589	
P-value*	0.1671	

AUC: area under the inverse Kaplan-Meier curves; BCVA: best-corrected visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat

*Comparing avacincaptad pegol 2 mg versus sham treatment AUCs from baseline to Month 24.

Sources: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.2.4.6a, 14.2.4.7a, 14.2.4.8a and 14.2.4.9a

目次

2.7.4　臨床的安全性 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の概要 6
2.7.4.1.1.1　製品の安全性について 6
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画の概要及び安全性データ 7
2.7.4.1.1.3　目標適応症を対象とした臨床試験（コホート 1） 14
2.7.4.1.1.4　目標適応症以外の眼疾患を対象とした臨床試験（コホート 2） 18
2.7.4.1.1.5　長期データ 22
2.7.4.1.1.6　目標適応症以外の眼疾患を対象としたその他の臨床試験 24
2.7.4.1.1.7　関連する非臨床試験データの要約 25
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 26
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 26
2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露状況 32
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 38
2.7.4.1.3.1　ベースライン時の人口統計学的特性 38
2.7.4.1.3.2　ベースライン時の疾患特性 44
2.7.4.1.3.3　眼疾患を含む既往歴 46
2.7.4.2　有害事象 56
2.7.4.2.1　有害事象の解析 56
2.7.4.2.1.1　有害事象の概要 56
2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 66
2.7.4.2.1.3　死亡 82
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 84
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 89
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 93
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 111
2.7.4.3　臨床検査値の評価 111
2.7.4.3.1　個々の顕著な臨床検査値の異常 112
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 117

2.7.4.4.1　バイタルサイン.....117
2.7.4.4.2　心電図.....117
2.7.4.4.3　眼科検査.....118
2.7.4.4.4　眼圧.....119
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....120
2.7.4.5.1　内因性要因.....120
2.7.4.5.1.1　年齢.....121
2.7.4.5.1.2　性別.....124
2.7.4.5.2　外因性要因.....126
2.7.4.5.3　薬物相互作用.....126
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用.....127
2.7.4.5.5　過量投与.....127
2.7.4.5.6　薬物乱用.....128
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....128
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.....128
2.7.4.6　市販後データ.....129
2.7.4.7　安全性の結果の要約.....129
2.7.4.8　付録.....132

表

表 2.7.4-1　臨床的安全性の概要に含めた臨床試験 10
表 2.7.4-2　被験者の内訳（コホート 1） 27
表 2.7.4-3　被験者の内訳（長期データ：海外第 2/3 相試験［OPH2003］） 28
表 2.7.4-4　被験者の内訳（コホート 2） 29
表 2.7.4-5　被験者の内訳（長期補助データ：データカットオフ 2022 年 8 月 24 日） 31
表 2.7.4-6　治験薬の曝露状況の要約（コホート 1） 33
表 2.7.4-7　治験薬の曝露状況の要約（コホート 2） 35
表 2.7.4-8　治験薬の曝露状況の要約（長期補助データ：データカットオフ 2022 年 8 月 24 日） 37
表 2.7.4-9　人口統計学的特性（コホート 1） 39
表 2.7.4-10 人口統計学的特性（コホート 2） 42
表 2.7.4-11 ベースライン時の疾患特性－被験眼（コホート 1） 45
表 2.7.4-12 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた被験眼の既往歴（コホート 1） 48
表 2.7.4-13 治験薬初回投与日又はそれ以降に被験眼で実施された眼科領域の手術及び処置（コホート 1） 54
表 2.7.4-14 有害事象の概要（コホート 1） 58
表 2.7.4-15 有害事象の概要（長期データ：海外第 2/3 相試験［OPH2003］） 61
表 2.7.4-16 有害事象の概要（コホート 2） 63
表 2.7.4-17 有害事象の概要（長期補助データ） 65
表 2.7.4-18 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）（コホート 1） 68
表 2.7.4-19 治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象（コホート 1） 71
表 2.7.4-20 投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象（コホート 1） 72
表 2.7.4-21 重症度別の被験眼の有害事象（コホート 1） 74
表 2.7.4-22 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（器官別大分類・基本語別）（コホート 1） 77
表 2.7.4-23 重症度別の眼以外の有害事象（コホート 1） 81
表 2.7.4-24 死亡に至った有害事象（コホート 1） 83
表 2.7.4-25 被験眼の重篤な有害事象（コホート 1） 85
表 2.7.4-26 いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の眼以外の重篤な有害事象（器官別大分類別）（コホート 1） 87
表 2.7.4-27 投与中止に至った有害事象（器官別大分類・基本語別）（コホート 1） 91
表 2.7.4-28 被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 1） 97

表 2.7.4-29 被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 2）.....98
表 2.7.4-30 被験眼で「外科的措置を要する眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 1）.....99
表 2.7.4-31 被験眼で「外科的措置を要する眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 2）.....100
表 2.7.4-32 被験眼で「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者の割合（コホート 1）.....101
表 2.7.4-33 被験眼で「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者の割合（コホート 2）.....103
表 2.7.4-34 被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められた被験者の割合（コホート 1）.....104
表 2.7.4-35 被験眼で「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者の割合（コホート 1）.....106
表 2.7.4-36 海外第 3 相試験［ISEE2008］において被験眼で脈絡膜血管新生が認められた被験者における 12 カ月時点までの被験眼の有害事象の発現状況 107
表 2.7.4-37 試験ごとの臨床検査値異常が認められた被験者の割合（コホート 1）.....113
表 2.7.4-38 有害事象の概要－年齢別（コホート 1）.....122
表 2.7.4-39 有害事象の概要－性別ごと（コホート 1）.....125

図

図 2.7.4-1　被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者の Swimmer Plot（海外第 3 相試験［ISEE2008］）.....108
図 2.7.4-2　12 カ月時点までの被験眼の平均眼圧値の推移（コホート 1）.....119
図 2.7.4-3　12 カ月時点までの被験眼の眼圧のベースラインからの平均変化値の推移（コホート 1）.....120

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
Abs.	Absolute
AE	adverse event：有害事象
ALAT (SGPT)	alanine aminotransferase (serum glutamic pyruvic transaminase)
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
ASAT (SGOT)	aspartate aminotransferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase)
BCVA	best-corrected visual acuity：最高矯正視力
BSL	Baseline
BUN	blood urea nitrogen
C3	complement component 3：補体第 3 成分
C5	complement component 5：補体第 5 成分
C_{max}	maximum concentration：最高（血中）濃度
CNV	choroidal neovascularization：脈絡膜血管新生
COVID-19	coronavirus disease 2019
CWA	combined with anti-VEGF therapy
DM	double-masked
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
GGT	gamma glutamyl transferase
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IOP	intraocular pressure：眼圧
IPCV	idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy：特発性ポリープ状脈絡膜血管症
ISS	integrated summary of safety：安全性統合解析
IVT	intravitreal：硝子体内
LLN	lower limit of normal
MC	Multicenter
MD	Multidose
NA	not applicable
nAMD	neovascular age-related macular degeneration：滲出型加齢黄斑変性
OD	oculus dexter (right eye)
OL	open-label
OS	oculus sinister (left eye)
PG	parallel group
PK	pharmacokinetics：薬物動態
Q1	quartile 1
Q3	quartile 3
R	Randomized
RC	reading center：画像評価機関
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SC	sham-controlled
SPA	special protocol assessment
TEAE	treatment-emergent adverse event：（治療下で発現した）有害事象
ULN	upper limit of normal
VA	visual acuity：視力
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
WBC	white blood cell (count)
4-MSUR	4-Month Safety Update Report：4 カ月安全性アップデート報告書

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

アバシンカプタド　ペゴル（ARC1905 又は Zimura）の安全性は，完了した臨床試験及び継続中の臨床試験で得られたデータに基づき総合的に評価した。本概要では，安全性についての詳細な要約を示した。ISS の叙述部分を本概要に含め，ISS の全ての帳票（表，図及び一覧）については ISS［5.3.5.3-2］に添付した。

アバシンカプタド　ペゴルの安全性は，最初のデータカットオフ日である 2022 年 8 月 24 日までに臨床試験 8 試験（合計約 630 例の被験者にアバシンカプタド　ペゴルを投与）で得られた結果をもとに評価した。これらの試験結果をもとに，薬剤の安全性を評価した統合解析（ISS［5.3.5.3-2］）を実施し，要約及び考察した。また，データカットオフ日（2023 年 2 月 24 日）時点で得られた海外第 3 相試験［ISEE2008］及び海外第 2 相試験［OPH2005］の遮蔽化されたデータ，並びに非遮蔽の継続投与試験である海外第 3 相試験［ISEE2009］のデータを 4 カ月安全性アップデート報告書（4-MSUR［5.3.5.3-3］）に記載した。

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の概要

2.7.4.1.1.1　製品の安全性について

2.7.4.1.1.1.1　対象疾患

GA を伴う萎縮型 AMD は，進行性かつ不可逆的な網膜組織（光受容体，網膜色素上皮及び脈絡膜毛細血管板）の傷害を引き起こし，視覚機能の永続的な喪失及び失明を来たす［Lindner et al, 2019; Lindblad et al, 2009; Bonilha, 2008; Sunness et al, 1999］。萎縮性病変は傍中心窩領域に生じ，中心窩は温存される（中心窩回避）傾向があるが，病変が拡大及び融合すると中心窩に及ぶ［Fleckenstein et al, 2018］。一方，湿性（滲出型）AMD は，一般的に GA を伴う萎縮型 AMD と比較して進行が早く，血管からの滲出液の漏出により急速に視力喪失に至るものの，大半の患者では抗 VEGF 薬による治療により視覚機能を回復し，維持することが可能である［Alexandru and Alexandra, 2016］。

GA は，一般的に両側性であり，不可逆的で重度の視覚機能の喪失に至り，患者の生活の質及び自立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］。

2.7.4.1.1.1.2　アバシンカプタド　ペゴルの作用機序

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。アバシンカプタド　ペゴルのような RNA アプタマーは，化学合成され，生物系に由来しない。アバシンカプタド　ペゴルは，高い親和性及び選択性でヒト C5 に結合することにより作用する新規の補

体活性化阻害薬である。アバシンカプタド　ペゴルは，分子量 12,882 Da の修飾核酸アプタマーで 5’末端に分岐型ポリエチレングリコールが結合した構造を有する。生分解に対する安定性を高め，in vivo で活性を減弱させることなくクリアランスを遅らせるため，RNA アプタマーにポリエチレングリコールを結合した。

アバシンカプタド　ペゴルは，補体活性化経路（古典経路，第二経路，又はレクチン経路）にかかわらず C5 に結合して活性化を阻害し，重要な末端フラグメント（C5a 及び C5b-9）の形成を抑制する。アバシンカプタド　ペゴルは，眼において局所的に C5 を介した炎症活性及び細胞膜傷害性複合体形成を阻害することにより，視覚機能に必要な網膜構造を維持し，疾患の進行を遅延させることから，GA の治療薬となる可能性がある。アバシンカプタド　ペゴルは C5 の活性化を阻害する一方で，C3 の C3a 及び C3b への開裂を阻害しない。C3b はヒトの生体防御機構に重要な補体成分である。したがって，アバシンカプタド　ペゴルによる治療においては，C5 より上流の補体経路である C3b が関連する病原体の排除等の有益な作用は維持される。

アバシンカプタド　ペゴルは，GA 面積（眼底自発蛍光法で測定）の成長速度を低下させ，視覚機能に必要な組織及び構造（すなわち光受容体）の損傷を遅延させる効果が期待される。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画の概要及び安全性データ

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。ISS［5.3.5.3-2］の解析に含めた臨床試験及び本概要で検討を行った臨床試験の概要を表 2.7.4-1 に示した。継続中の試験では，2022 年 8 月 24 日をデータカットオフ日とした。各試験の試験デザイン及び安全性の結果の詳細は各総括報告書に記載されており，本概要では 2.7.4.1.1.3 目標適応症を対象とした臨床試験（コホート 1）及び 2.7.4.1.1.4 目標適応症以外の眼疾患を対象とした臨床試験（コホート 2）に要約した。有害事象に関しては，各試験の総括報告書の最終化時点で最新であったバージョンの MedDRA を使用した。各試験で使用した MedDRA のバージョンはそれぞれの総括報告書を参照のこと。

本概要では，臨床試験 8 試験のデータを要約する。8 試験のうち 5 試験のデータを用いて以下の 2 つのコホートで統合解析を行った。統合解析では，MedDRA バージョン 24.1 を使用した。

- コホート 1：GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としたシャム対照の二重遮蔽の臨床試験 2 試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］），並びに非遮蔽の臨床試験 1 試験（海外第 1 相試験［OPH2001］）で 12 カ月時点までに得られたデータを含めた（12 カ月統合解析）。
- コホート 2：滲出型 AMD 患者を対象とした非遮蔽の臨床試験 2 試験（海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］）で 6 カ月時点までに得られたデータを含めた（6 カ月統合解析）。

さらに，以下の完了した臨床試験 1 試験の遮蔽解除後のデータ及び継続中の臨床試験 2 試験の遮蔽化されたデータを用いて，アバシンカプタド　ペゴルナトリウムの長期安全性を評価した。

- GA を伴う萎縮型 AMD 患者対象
  - 海外第 2/3 相試験［OPH2003］（18 カ月時点までに得られたデータ［18 カ月解析］，遮蔽解除後）
  - 海外第 3 相試験［ISEE2008］（24 カ月時点までに得られたデータ，遮蔽解除前）
- スターガルト病患者対象
  - 海外第 2 相試験［OPH2005］（18 カ月時点までに得られたデータ，遮蔽解除前）

海外第 2 相試験［OPH2002］及び海外第 2 相試験［OPH2004］は，登録された被験者数が 2 試験で合計 5 例（海外第 2 相試験［OPH2002］4 例，海外第 2 相試験［OPH2004］1 例）のみであったため，統合解析に含めなかった。これら 2 試験で得られたデータは，各総括報告書及び本概要の該当項を参照のこと。

コホート 1 の統合解析データは目標適応症の患者集団及び用量における安全性を最も反映しているため，本概要ではコホート 1 のデータについて重点的に論じていく。また，GA を伴う萎縮型 AMD 患者で得られた非遮蔽のデータを用いてさらに検討を行うため，コホート 1 に続いて海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月間のデータを提示し，アバシンカプタド　ペゴルによる長期投与の安全性プロファイルを評価した。さらに，本概要では，科学的重要性から，コホート 2 のデータと各臨床試験のデータを補助データとして要約して提示し，特に抗 VEGF 薬と併用した際のアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルについて検討した。データの詳細は，以下の 2.7.4.1.1.3 目標適応症を対象とした臨床試験（コホート 1）及び 2.7.4.1.1.4 目標適応症以外の眼疾患を対象とした臨床試験（コホート 2）を参照のこと。

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及び ISS［5.3.5.3-2］に基づき総合的に評価を行い，本概要ではその要約を記載した。注目すべき有害事象は，アバシンカプタド　ペゴルの臨床開発プログラムで報告された有害事象を医学的に検討して選択し，硝子体内投与で一般的に発現が予想される特定されたリスク，及びアバシンカプタド　ペゴルの作用機序から発現する可能性がある潜在的リスクを含めた。また，発現割合，重篤度及び医学的妥当性も考慮した。注目すべき有害事象の評価では，全ての安全性データを検討に含めた。詳細は 2.7.4.2.1.6.1 注目すべき有害事象に示した。

全ての臨床試験において，標準的評価として，有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査値，並びに眼科学的評価（視力，眼圧，眼科検査，眼底自発蛍光法，蛍光網膜血管造影，スペクトル領域光干渉断層撮影）とその転帰を含めた。結果の要約を 2.7.4.2 有害事象，2.7.4.3 臨床検査値の評価及び 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，又は本体の［2.7.3 臨床的有効性］に示した。

2023 年 4 月 21 日に FDA に提出した 4 カ月安全性アップデート報告書（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 カ月安全性アップデート報告書の目的は，継続中のアバシンカプタド　ペゴルの全臨床試験（海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）において 2023 年 2 月 24 日までに新たに蓄積された安全性情報を示すこと

である。また，4 カ月安全性アップデート報告書では，海外第 3 相試験［ISEE2008］を完了した被験者を組み入れて新たに開始した 18 カ月間の非遮蔽試験である海外第 3 相試験［ISEE2009］試験で得られたデータも掲載した。

全体として，本概要に示した安全性データにおいて，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。4 カ月安全性アップデート報告書の安全性データは，本概要の安全性データと一貫していた。

表 2.7.4-1　　臨床的安全性の概要に含めた臨床試験

Clinical Trial	Status (Region)	Objective(s) of the Clinical Trial	Clinical Trial Phase, Design and Type of Control	Indication Studied	Number of Participants Treated	Duration	IVT Dose/ Treatment Regimen	Location of Study Report
Clinical Trials in the Target Indication (Cohort 1)								
OPH2001	Completed (USA, EU)	Safety and tolerability in dry AMD participants with GA	Phase 1: OL, MC, MD	Dry AMD	47	12 months	Monthly IVT injections at Day 0, Week 4, Week 8 plus subsequent IVT injections at Week 24 and Week 36 of: Avacincaptad pegol 0.3 mg (N=24) or Avacincaptad pegol 1 mg (N=23)	5.3.5.2-1
OPH2003	Completed (USA, EU, Israel)	Efficacy and safety in dry AMD participants with GA	Phase 2/3: R, MC, DM, SC, MD	GA secondary to dry AMD	286	18 months	Monthly IVT injections of: Avacincaptad pegol 1 mg (N=26) or Avacincaptad pegol 2 mg (N=25) or Sham (N=26) or Avacincaptad pegol 2 mg + sham (N=42) or Avacincaptad pegol 4 mg (2 mg + 2 mg) (N=83) or Sham + sham (N=84)	5.3.5.1-1
ISEE2008 (Month 12)	Ongoing (USA, EU, South America, Canada, Israel, Australia)	Efficacy and safety in dry AMD participants with GA PK-Sub Study	Phase 3: R, MC, DM, SC, MD PK	GA secondary to dry AMD	447	24 months; unmasked 12-month data are pooled in Cohort 1, masked data > 12 months are presented separately	12 monthly IVT injections of: Avacincaptad pegol 2 mg (N=225) or Sham (N=222) At Month 12 participants treated with avacincaptad pegol 2 mg monthly were re-randomized 1:1 to monthly or every other month avacincaptad pegol 2 mg (alternating with sham). Sham continues in Year 2.	5.3.5.1-2

Clinical Trial	Status (Region)	Objective(s) of the Clinical Trial	Clinical Trial Phase, Design and Type of Control	Indication Studied	Number of Participants Treated	Duration	IVT Dose/ Treatment Regimen	Location of Study Report
Clinical Trials in Other Indications (Cohort 2)								
OPH2000	Completed (USA, EU, Israel, Australia)	Safety, tolerability, and PK in nAMD participants	Phase 1: OL, MC, PG, MD, CWA	nAMD	60	3 - 6 months	Up to 6 monthly IVT doses of: Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 0.03 mg (N=3) or Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 0.3 mg (N=19) or Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 1 mg (N=16) or Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 2 mg (N=15) or Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 3/1 mg[a] (N=7)	5.3.3.2-1
OPH2007	Completed (USA, EU)	Safety and tolerability in nAMD participants	Phase 2a: OL, MC, MD, CWA	nAMD	64	6 months	Cohort 1 (N=10): Monthly IVT injections of Lucentis 0.5 mg and 2 days later avacincaptad pegol 4 mg (2 mg + 2 mg); Cohort 2 (N=10): Monthly IVT injections of Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 2 mg on the same day Cohort 3 (N=22): Induction Phase (3 months): 2 IVT injections/month 14 days apart of 1. Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 2 mg on the same day; 2. avacincaptad pegol 2 mg Maintenance Phase (3 months): Monthly IVT injections of Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 2 mg on the same day Cohort 4 (N=22): Induction Phase (3 months): 2 IVT injections/month 14 days apart of	5.3.5.2-4

Clinical Trial	Status (Region)	Objective(s) of the Clinical Trial	Clinical Trial Phase, Design and Type of Control	Indication Studied	Number of Participants Treated	Duration	IVT Dose/ Treatment Regimen	Location of Study Report
							1. Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 2 mg on the same day; 2. avacincaptad pegol 2 mg Maintenance Phase (3 months): Monthly IVT injections of avacincaptad pegol 2 mg and 2 days later Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 2 mg on the same day	
Clinical Trials in Other Indications (Completed; Not Included in the ISS)								
OPH2002	Completed (USA)	Safety and tolerability in IPCV participants	Phase 2a: OL, MD, CWA	IPCV	4	3 months	3 monthly IVT injections of: Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 1 mg (N=2) or Avastin 1.25 mg + avacincaptad pegol 1 mg (N=1) or Eylea 2 mg + avacincaptad pegol 1 mg (N=1)	5.3.5.2-2
OPH2004	Completed (USA)	Safety and tolerability in nAMD participants	Phase 2a: OL, MD, CWA	nAMD	1	18 months	3 monthly IVT injections followed by IVT injections every 3 months of: Avastin 1.25 mg + avacincaptad pegol 2 mg (N=1) or Lucentis 0.5 mg + avacincaptad pegol 2 mg (N=0) or Eylea 2 mg + avacincaptad pegol 2 mg (N=0) Retreatment during the intervening visits based on prespecified criteria	5.3.5.2-3

Clinical Trial	Status (Region)	Objective(s) of the Clinical Trial	Clinical Trial Phase, Design and Type of Control	Indication Studied	Number of Participants Treated	Duration	IVT Dose/ Treatment Regimen	Location of Study Report
Clinical Trials In Other Indications (Ongoing; Masked; Not Pooled)								
OPH2005	Ongoing (USA, EU, Canada)	Efficacy and safety in participants with Stargardt Disease	Phase 2b: R, MC, DM, SC, MD	Autosomal recessive Stargardt disease	Planned ~120	18 months	Avacincaptad pegol (N=60) Induction Phase (3 months): 2 IVT injections/month 14 days apart of avacincaptad pegol 2 mg Maintenance Phase (15 months): Monthly IVT injections of avacincaptad pegol 4 mg (2 mg + 2 mg) Sham (N=60) Induction Phase: 2 sham injections/month 14 days apart Maintenance Phase: 2 sham injections directly after each other once a month	NA

AMD: age-related macular degeneration; Avacincaptad pegol: avacincaptad pegol (investigational name); CWA: combined with anti-VEGF therapy; DM: double-masked; GA: geographic atrophy; IPCV: idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy; ISS: integrated summary of safety; IVT: intravitreal; MC: multicenter; MD: multidose; N: number; NA: not applicable; nAMD: neovascular age-related macular degeneration; OL: open-label; PG: parallel group; PK: pharmacokinetics; R: randomized; SC: sham-controlled; VEGF: vascular endothelial growth factor

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

2.7.4.1.1.3　目標適応症を対象とした臨床試験（コホート 1）

2.7.4.1.1.2 安全性評価計画の概要及び安全性データに概要を示したとおり，コホート 1 には，臨床試験 3 試験（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 カ月時点までのデータを含めた（12 カ月統合解析）。

コホート 1 に含めた 3 試験では，いずれも直径 1.5 mm の中心窩領域内外に GA が認められる 50 歳以上の男女を対象とした。3 試験の選択基準及び除外基準は類似しており，試験間で被験者集団を比較することの妥当性が確保されていた。ピボタル 2 試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）では，以下の患者を組み入れた。

- スクリーニング時の GA の総面積（眼底自発蛍光法で測定）が 2.5 mm^2（1 ディスク面積）以上 17.5 mm^2（7 ディスク面積）以下である
- 中心窩の中心から半径 1500 μm 以内に GA が存在する
- ベースライン時の被験眼の最高矯正視力が 20/320 文字から 20/25 文字の範囲に入る
- 被験眼の眼圧が 21 mmHg 以下である

また，以下の患者を除外した。

- スクリーニング時にいずれかの眼に脈絡膜血管新生が認められる
- AMD 以外の疾患に起因する GA がいずれかの眼で認められる
- ビタミン又はミネラルの経口補助剤を除き，いずれかの眼に AMD の治療歴又は何らかの症状のために硝子体内投与による治療歴がある

選択基準及び除外基準の詳細は，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 9.3 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 9.3 を参照のこと。海外第 1 相試験［OPH2001］では，GA の総面積（0.5 ディスク面積以上 7 ディスク面積以下である）及び被験眼の最高矯正視力（20/200 から 20/32 文字の範囲に入る）に選択基準の違いはあるものの，選択基準及び除外基準がピボタル 2 試験とほぼ同じであることから，統合解析に組み入れることとした。詳細は OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］Section 9.3 を参照のこと。

コホート 1 に含めた臨床試験 3 試験は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者におけるアバシンカプタド ペゴルを単剤投与したときの安全性評価を目的として実施した。コホート 1 でアバシンカプタド ペゴルが投与された被験者の大半（448 例中 292 例）が，申請する用法・用量（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 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］）で投与を受けた。

コホート 1 で統合した臨床試験 3 試験は，アバシンカプタド　ペゴルの用量群が異なるため，本概要では，コホート 1 の解析に際して，以下の 3 群に統合した。

- アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群：海外第 1 相試験［OPH2001］及び海外第 2/3 相試験［OPH2003］のアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 月 1 回投与群を統合

- アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（申請用量）：海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回投与群を統合
- アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群：海外第 2/3 相試験［OPH2003］のアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 月 1 回投与群

また，ISS［5.3.5.3-2］の表では，上記 3 群（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群）と海外第 1 相試験［OPH2001］のアバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 投与群（以下，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群）のデータを統合し，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体の結果も示した。

コホート 1 の統合解析に含めた各試験の要約を以下に示した（2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験及び 2.7.4.1.1.3.2 目標適応症を対象とした第 1 相試験）。

2.7.4.1.1.3.1　目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験

アバシンカプタド　ペゴルの臨床開発プログラムでは，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象にシャム投与を対照としてアバシンカプタド　ペゴルの有効性及び安全性を評価した海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］をピボタル試験とした。主な選択基準を 2.7.4.1.1.3 目標適応症を対象とした臨床試験（コホート 1）に示した。

ピボタル 2 試験では，合計 733 例（海外第 2/3 相試験［OPH2003］：286 例，海外第 3 相試験［ISEE2008］：447 例）が無作為に割り付けられ，アバシンカプタド　ペゴル硝子体内投与又はシャム投与を受けた。両試験では，12 カ月を主要評価時点として有効性及び安全性を評価した。本概要では，12 カ月時点までに得られたデータ（12 カ月解析）を主要な安全性データとして示し，各試験の結果はそれぞれの総括報告書に示した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］は 18 カ月時点まで試験を継続しており，長期安全性（2.7.4.1.1.5.1 目標適応症における長期安全性データ）の裏付けとして重要と考え，18 カ月時点までに得られたデータ（18 カ月解析）も本概要に提示した。この長期データはコホート 1 の統合解析に含めなかった。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の概要は表 2.7.4-1 に示した。また，各試験の試験デザインの詳細は，本体の［2.7.3.2.1 海外第 2/3 相試験［OPH2003］］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］の試験デザインは，以下に示した点を除き，おおむね類似しており，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象として同様の方法で安全性評価を行った。

2 試験の主な違いを以下に示した。

- 海外第 2/3 相試験［OPH2003］は，パート 1 で 3 群（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群，シャム群），パート 2 で 3 群（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群［アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + シャム投与］，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群［アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 2 mg 投与］，シャム群［シャム + シャム投与］）を設

定したが，海外第 3 相試験［ISEE2008］は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群の 2 群を設定した。

- 海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，ベースライン，6 カ月及び 12 カ月の 3 時点で眼底自発蛍光法によって GA 面積を測定し，12 カ月間のベースラインからの GA 面積の平均変化を有効性の主要評価項目とした。一方，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，FDA との SPA 合意を得る過程で，ベースライン，6 カ月及び 12 カ月の 3 時点以上で眼底自発蛍光法によって GA 面積を測定し，GA 面積に基づいて推定した平均成長速度（傾き）を有効性の主要評価項目とした。平均成長速度（傾き）の解析では，GA 面積が一定の速度で成長すると仮定した。
- 海外第 2/3 相試験［OPH2003］は米国，欧州及びイスラエルで実施したが，海外第 3 相試験［ISEE2008］は米国，欧州，カナダ，イスラエル，南米及びオーストラリアで実施した。
- 海外第 2/3 相試験［OPH2003］の試験期間は 18 カ月間，海外第 3 相試験［ISEE2008］の試験期間は 24 カ月間である。
- 海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，試験期間中に被験眼に脈絡膜血管新生が発現した場合，当該被験者の試験を中止したが，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，独立した画像評価機関（Duke Reading Center）で遮蔽化した状態で被験眼の脈絡膜血管新生が診断された場合，抗 VEGF 薬の硝子体内投与を併用することで当該被験者は試験を継続した。

2 試験の結果に基づきアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルを検討する際，上記の違いは影響を及ぼさないと考える。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，脈絡膜血管新生と原疾患及びアバシンカプタド　ペゴル治療の関連性を明らかにする一助とするため，GA の治療中に脈絡膜血管新生又は湿性 AMD（滲出型 AMD）が認められた場合でも治療を継続して被験者のモニタリングを実施した。これにより，実臨床を反映した抗 VEGF 薬併用下でのアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイル情報も得られた。

<u>海外第 2/3 相試験［OPH2003］</u>

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，アバシンカプタド　ペゴルとの関連性が否定できない眼の重篤な有害事象及び眼以外の重篤な有害事象は報告されなかった。18 カ月時点における被験眼の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 63.6%（112/176 例），シャム群で 40.9%（45/110 例）であった。そのうち，硝子体内投与手技と関連性があると判定された有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 41.5%（73/176 例），シャム群で 23.6%（26/110 例）であった。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で認められた硝子体内投与手技と関連性がある被験眼の有害事象には，結膜出血（21.6%［38/176 例］），結膜充血（6.3%［11/176 例］），眼痛（5.1%［9/176 例］），点状角膜炎（4.0%［7/176 例］），結膜浮腫（4.0%［7/176 例］），眼圧上昇（11.4%［20/176 例］）が含まれた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を連続して 2 回硝子体内投与（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 2 倍容量投与）したアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では，想定されたとおり硝子体内投与後の眼圧上昇が多く報告された。18 カ月時点までに被験

眼で脈絡膜血管新生（MedDRA/J 基本語：「脈絡膜血管新生」及び「新生血管加齢黄斑変性」）が認められた被験者の割合は，シャム群（2.7%［3/110 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル投与群全体（13.1%［23/176 例］）で高かった。脈絡膜血管新生の発現は，継続中の海外第 3 相試験［ISEE2008］において厳格にモニタリングされた。バイタルサイン，臨床検査値及び心電図では，意義のある投与群間差及びベースラインからの変化は認められなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，データカットオフ日までに発現した有害事象及び 12 カ月時点の来院日の治験薬投与前までに被験眼で認められた脈絡膜血管新生を 12 カ月解析に含めた。アバシンカプタド　ペゴルとの関連性が否定できない被験眼の重篤な有害事象（MedDRA/J 基本語：脈絡膜血管新生）がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で報告された。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 群で 48.9%（110/225 例），シャム群で 37.4%（83/222 例）であった。そのうち，硝子体内投与手技と関連性があると判定され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 28.0%（63/225 例），シャム群で 19.4%（43/222 例）であった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で認められた硝子体内投与手技と関連性がある被験眼の有害事象には，結膜出血（11.1%［25/225 例］），結膜充血（4.9%［11/225 例］），点状角膜炎（2.7%［6/225 例］），眼痛（3.1%［7/225 例］），眼圧上昇（7.6%［17/225 例］）が含まれた。12 カ月時点までに被験眼で脈絡膜血管新生が認められた被験者の割合は，シャム群（4.1%［9/222 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（6.7%［15/225 例］）で高かった。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，被験眼に脈絡膜血管新生が認められた場合，当該被験者は抗 VEGF 薬硝子体内投与を併用して治験薬の投与を継続した。アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬硝子体内投与の併用治療を行った被験者で，新たな又は予測できない安全性のシグナルは特定されなかった。詳細は 2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生を参照のこと。

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，バイタルサイン，臨床検査値及び心電図において，意義のある投与群間差及びベースラインからの変化は認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 12）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，汎用されている容器施栓系を使用した新規のバイアルセットを試験途中で導入した。以前の臨床試験では［redacted］バイアルを使用していたが，市販に際して標準的な ISO 2R バイアルに切り替えた。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，［redacted］空シリンジ及び［redacted］フィルター針（［redacted］）（いずれも［redacted］社で製造，表示及び包装）を含むバイアルセットを使用した。アバシンカプタド　ペゴル標準 2R バイアル（［redacted］社製），シリンジ（［redacted］社製）及びフィルター針（［redacted］社製）からなるセットを市販する予定である。詳細な情報は［3.2.P.7］を参照のこと。データカットオフ時

点（2022 年 8 月 24 日）までに ISO 2R バイアルに充填されたアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与された被験者は合計 129 例であった。詳細は 2.7.4.2 有害事象を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.2　目標適応症を対象とした第 1 相試験

海外第 1 相試験［OPH2001］

海外第 1 相試験［OPH2001］の結果は，ピボタル試験での用法・用量の選択の根拠として使用した。また，海外第 1 相試験［OPH2001］で得られた安全性データは目標適応症を対象としたコホート 1 に含めた。

海外第 1 相試験［OPH2001］は，GA を伴う非滲出型又は萎縮型（乾性）AMD 患者（47 例）を対象に，アバシンカプタド　ペゴルを反復硝子体内投与したときの安全性及び忍容性を評価した非遮蔽の試験である。被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群の 2 つの用量群に交互に割り付けた。

各被験者に，割り当てられた用量のアバシンカプタド　ペゴルを初日，4 週及び 8 週時点に 3 回硝子体内投与し，16 週時点にフォローアップの調査を行った。続いて，割り当てられた用量のアバシンカプタド　ペゴルを 24 週及び 36 週時点に硝子体内投与し，48 週時点にフォローアップの調査を行った。最大 5 回アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した。海外第 1 相試験［OPH2001］の概要は表 2.7.4-1 に示し，以下に結果を要約する。

アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 及び 1 mg の硝子体内投与は，いずれも忍容性があった。アバシンカプタド　ペゴルとの関連性が否定できない有害事象は認められなかった。アバシンカプタド　ペゴル投与例全体において，投与手技との関連性が否定できない有害事象は 15/47 例（32%）に認められた。最も発現割合が高かった被験眼の有害事象は，MedDRA/J 器官別大分類別では「眼障害」（22/47 例［47%］）であった。基本語別では，結膜出血（4/47 例［9%］）及び角膜浮腫（4/47 例［9%］）であった。いずれの事象も硝子体内投与の投与手技又は投与前の処置と関連性があると考えられた。他に 4 例以上で認められた被験眼の有害事象は認められなかった。認められた有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。臨床検査値については，ベースラインからの変化及び変動が散見されたものの，特定のパターンは観察されなかった。バイタルサインについては，おおむね正常であり，試験期間中に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

海外第 1 相試験［OPH2001］の試験デザイン及び結果の詳細は総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.4　目標適応症以外の眼疾患を対象とした臨床試験（コホート 2）

コホート 2 には，滲出型 AMD 患者を対象に抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用でアバシンカプタド　ペゴルを 3～6 カ月間投与した非遮蔽の臨床試験 2 試験（海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］）を含めた（表 2.7.4-1）。コホート 2 に含めた 2 試験では，滲出型 AMD と診断された 50 歳以上の男女を対象とした。2 試験の選択基準及び除外基準は類似しており，試

験間で被験者集団を比較することの妥当性が確保されていた。2 試験では，以下の患者を組み入れた。

- 蛍光網膜血管造影により中心窩脈絡膜血管新生を伴う AMD と診断された
- 病変の総面積が 5 ディスク面積以下で，そのうち少なくとも 50%以上で活動性脈絡膜血管新生が認められる
- 被験眼の最高矯正視力が 20/200 文字以上 20/63 文字以下
- 眼圧が 21 mmHg 以下

また，以下の患者を除外した。

- ビタミン又はミネラルの経口補助剤を除き，被験眼に AMD の治療歴，あるいは何らかの症状のために硝子体内投与による治療歴がある
- 大規模網膜色素上皮剥離等の重大な漿液性網膜色素上皮剥離の徴候が認められる
- 網膜色素上皮裂孔又は網膜色素上皮裂傷が認められる
- 網膜内血管腫状増殖が認められる患者
- 病変全体の 25%超に瘢痕又は萎縮がある（中心窩の瘢痕又は萎縮は除く）
- 病変全体の 50%超に網膜下出血が認められる

選択基準及び除外基準の詳細は，OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］Section 9.3 及び OPH2007 総括報告書［5.3.5.2-4］Section 9.3 を参照のこと。

アバシンカプタド　ペゴルの安全性評価の補助データとして，コホート 2 に含めた 2 試験において抗 VEGF 薬硝子体内投与と併用してアバシンカプタド　ペゴルを投与した 124 例（海外第 1 相試験［OPH2000］60 例，海外第 2 相試験［OPH2007］64 例）から得られたデータを示した。

コホート 2 の統合解析において得られた全てのデータは ISS［5.3.5.3-2］に示し，本概要では被験者の内訳，治験薬の曝露状況，有害事象の概要及び注目すべき有害事象について記載した。コホート 2 で統合した臨床試験 2 試験はアバシンカプタド　ペゴルの用量群が異なるため，本概要では，コホート 2 の解析に際して，2 試験のデータを以下の 3 群に統合した。

- アバシンカプタド　ペゴル 1 mg + 抗 VEGF 薬併用群：海外第 1 相試験［OPH2000］のラニビズマブ（ルセンティス®）0.5 mg + アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群
- アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群：海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］のルセンティス 0.5 mg + アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群を統合
- アバシンカプタド　ペゴル 4 mg + 抗 VEGF 薬併用群：海外第 2 相試験［OPH2007］のルセンティス 0.5 mg + アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群

また，ISS［5.3.5.3-2］の表では，上記 3 群（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg + 抗 VEGF 薬併用群, アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg +

抗 VEGF 薬併用群）と海外第 1 相試験［OPH2000］のルセンティス 0.5 mg＋ アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg 群（以下，アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群），ルセンティス 0.5 mg＋ アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群（以下, アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群）及びルセンティス 0.5 mg＋ アバシンカプタド　ペゴル 3/1 mg 群（以下，アバシンカプタド　ペゴル 3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群）の結果も示し，安全性の結論において科学的根拠を追加する場合に参照した。

海外第 1 相試験［OPH2000］

海外第 1 相試験［OPH2000］は first-in-human 試験であり，滲出型 AMD 患者（60 例）を対象としてルセンティス 0.5 mg との併用下でアバシンカプタド　ペゴルを反復硝子体内投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価した。アバシンカプタド　ペゴルの用量は，0.03 mg，0.3 mg，1 mg，2 mg 及び 3 mg の 5 用量とした。

海外第 1 相試験［OPH2000］のパート 1（用量漸増パート）では，最低用量である 0.03 mg からアバシンカプタド　ペゴルの投与を開始し，以降は各用量において忍容性が確認された場合，用量漸増反復投与デザインに従って 0.3 mg，1 mg 及び 3 mg に被験者を組み入れた。続いてパート 2（並行パート）では，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg，1 mg，2 mg 及び 3 mg を投与した。なお，3 mg 投与で使用していた製剤のアバシンカプタド　ペゴル濃度（30 mg/mL）ではアプタマーの二量化が起きる可能性が安定性試験において認められたため，治験実施計画書を改訂して，アバシンカプタド　ペゴル 3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群の全ての被験者でアバシンカプタド　ペゴルの用量を 1 mg に変更した（アバシンカプタド　ペゴル 3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群）。また，この変更に伴い 2 mg の用量を追加した。

ルセンティス併用下におけるアバシンカプタド　ペゴルの忍容性が確認され，用量制限毒性はいずれの用量でも認められなかった。アバシンカプタド　ペゴルとの関連性が否定できない有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群の 1 例で認められた軽度の嚢下白内障のみであった。当該被験者では嚢下白内障の発現にもかかわらず，試験期間中に視力が回復した。ルセンティスとの関連性が否定できない有害事象は認められなかった。アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬を併用投与した全例で，最も発現割合が高かった被験眼の有害事象は，MedDRA/J 器官別大分類では「眼障害」（70%［42/60 例］）であり，基本語別では，結膜出血（35%［21/60 例］），眼痛（15%［9/60 例］），結膜充血（12%［7/60 例］），点状角膜炎（10%［6/60 例］）であった。いずれの事象も硝子体内投与手技又は投与前の処置と関連性があると考えられた。

被験眼で認められた多くの有害事象（158 事象中 133 事象）は投与手技との関連性があると判定された。投与手技との関連性がある被験眼の有害事象で，重度と判定された有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群の 1 例で認められた点状角膜炎のみであり，当該事象は無治療で回復した。認められた大半の有害事象は重症度が軽度であった。重篤な有害事象は 4 例で 7 事象認められたが，いずれも眼以外の有害事象であり，治験薬又は投与手技との関連性が否定された。1 例で菌血症が認められ，試験が中止されたが，治験薬最終投与後 30 日以降

に本事象が発現したため，有害事象として扱わなかった。この被験者は死亡に至った。海外第 1 相試験［OPH2000］では，他に死亡又は中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値については，試験期間中にベースラインからの意義のある変化は認められず，一定の傾向は観察されなかった。バイタルサインについては，おおむね正常範囲内であり，試験期間中に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

眼圧の評価では，予測されたとおり，硝子体内投与後に眼圧の平均値の僅かな上昇が認められた。高用量（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg，2 mg 及び 3/1 mg）群では，一部の来院日で初回投与後と比較して 2 回目の投与後に眼圧の平均値が上昇したが，一貫して観察された変動ではなかった。眼圧の平均値は，次の来院日までに前回投与の投与前値と同程度まで低下した。反復硝子体内投与後に累積的な眼圧の上昇は認められなかった。2 例で硝子体内投与後の眼圧上昇により穿刺を要したものの，いずれも回復した。申請者は，「30 mmHg 以上の眼圧上昇」及び「外科的措置を要する眼圧上昇」を注目すべき有害事象に定義し，それぞれ 2.7.4.2.1.6.1.3 30 mmHg 以上の眼圧上昇及び 2.7.4.2.1.6.1.4 外科的措置を要する眼圧上昇でさらに検討を行った。

抗 VEGF 薬治療歴のない被験者 43 例のうち 51%（22 例）で 24 週時に 15 文字以上の視力改善が認められた（投与群別では，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg + 抗 VEGF 薬併用群で 13 例中 6 例［46%］，1 mg + 抗 VEGF 薬併用群で 15 例中 7 例［47%］，2 mg + 抗 VEGF 薬併用群で 15 例中 9 例［60%］）。

薬物動態の結果は［2.7.2 臨床薬理試験］に示した。

海外第 1 相試験［OPH2000］の試験デザイン及び結果の詳細は総括報告書を参照のこと。

海外第 2 相試験［OPH2007］

海外第 2 相試験［OPH2007］は，非遮蔽試験であり，治療歴のない滲出型 AMD 患者にルセンティスと併用してアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した際の安全性を評価した。

海外第 2 相試験［OPH2007］では，4 つのコホートにおいて，64 例に治験薬が投与された。

- コホート 1 : 5 カ月時点まで，各月の 0 日目にルセンティス 0.5 mg，2 日目にアバシンカプタド　ペゴル 4 mg（2 mg を 2 回注射投与）を月 1 回硝子体内投与
- コホート 2 : 5 カ月時点まで，ルセンティス 0.5 mg 及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回同日に硝子体内投与
- コホート 3 : 2 カ月時点まで，ルセンティス 0.5 mg 及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回同日に硝子体内投与し，各月の 14 日目にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与。3 カ月～5 カ月時点まで，ルセンティス 0.5 mg 及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回同日に硝子体内投与
- コホート 4 : 2 カ月時点まで，ルセンティス 0.5 mg 及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回同日に硝子体内投与し，各月の 14 日目にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与。3 カ月～5 カ月時点まで，各月の 0 日目にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与し，2 日目にルセンティス 0.5 mg 及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を硝子体内投与

ルセンティスと併用してアバシンカプタド　ペゴルを投与したところ，良好な忍容性が確認された。アバシンカプタド　ペゴル又はルセンティスとの関連性が否定できない有害事象は認められなかった。よくみられた被験眼の有害事象は，結膜出血（28.1%［18/64 例］），硝子体浮遊物（9.4%［6/64 例］），点状角膜炎（7.8%［5/64 例］），結膜充血（6.3%［4/64 例］），眼痛（6.3%［4/64 例］）であった。有害事象の大部分は硝子体内投与の投与手技又は投与前の処置と関連性のある事象であった。コホート 2 の 1 例で，被験眼で眼圧上昇に起因する一過性の網膜動脈閉塞が 3 事象報告された（いずれも異なる治験薬投与日の 2 回目の投与後に認められた）。いずれの事象も重篤ではなく，投与手技との関連性があると判定され，無治療又は穿刺により回復した。当該被験者の視力は安定しており，試験を継続した。海外第 2 相試験［OPH2007］で認められたその他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 3 例で報告され，2 例は眼以外の有害事象（MedDRA/J 基本語：糖尿病性ケトアシドーシス及び肺塞栓症），1 例は被験眼の有害事象（MedDRA/J 基本語：網膜剥離）であった。いずれの事象も治験薬又は投与手技との関連性がないと判定された。肺塞栓症が認められた 1 例では，試験を中止した。海外第 2 相試験［OPH2007］では，死亡又はその他の中止に至った有害事象は認められなかった。

硝子体内投与後に平均眼圧値に一過性の上昇が認められたが，おおむね次の来院日までにベースラインと同程度まで低下した。いずれのコホートでも眼圧の平均値に臨床的に意義のある上昇は認められなかった。

臨床検査値について，試験期間中の最終観察日までにベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。バイタルサイン（脈拍数及び血圧）については，コホート間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

視力では，ベースラインと比較して 6 カ月時点に平均で ETDRS 約 10 文字以上の改善が認められた。6 カ月間の試験期間において，いずれのコホートでも重大な視力喪失が認められた被験者はいなかった。また，全てのコホートでベースラインと比較して 6 カ月時点に脈絡膜血管新生面積の縮小が認められた。ベースライン時の脈絡膜血管新生面積が広い被験者で減少幅が大きかった。

海外第 2 相試験［OPH2007］の試験デザイン及び結果の詳細は総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.5　長期データ

本概要では，2.7.4.1.1.2 安全性評価計画の概要及び安全性データに記載したとおり，12 カ月を超える長期安全性データとして，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で得られた 18 カ月解析のデータを示した。

また，アバシンカプタド　ペゴルの長期安全性プロファイルを検討する補助資料として，臨床試験 2 試験，すなわち GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象とした海外第 3 相試験［ISEE2008］試験（最長 24 カ月間）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］（最長 18

カ月間）の遮蔽解除前のデータを ISS［5.3.5.3-2］に示し，重要なデータを本概要で要約した。これらのデータは 2022 年 8 月 24 日をデータカットオフ日とした。

加えて，アバシンカプタド　ペゴルの安全性をさらに裏付けるため，継続中の試験を含めた全ての臨床試験（海外第 3 相試験［ISEE2008］，海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2009］）で得られたデータ（データカットオフ日：2023 年 2 月 24 日）を 4 カ月安全性アップデート報告書（4-MSUR［5.3.5.3-3］）に記載して添付する。4 カ月安全性アップデート報告書のデータは ISS のデータと一貫しており，新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

2.7.4.1.1.5.1　目標適応症における長期安全性データ

海外第 2/3 相試験［OPH2003］

目標適応症における非遮蔽の長期安全性データ（18 カ月間）として，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の結果を示した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］の概要は 2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験を参照のこと。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 18 カ月時点までに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 2 試験で 12 カ月時点までに観察された安全性プロファイルとおおむね一貫していた。海外第 2/3 相試験［OPH2003］で得られた長期安全性データのうち，アバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルに関して重要と判断したデータを本概要にて要約した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析における人口統計学的特性及び疾患特性のデータは，コホート 1 の海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデータとして記載しているため，2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性に提示しない。長期安全性データの詳細は総括報告書を参照のこと。

海外第 3 相試験［ISEE2008］

海外第 3 相試験［ISEE2008］は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としている。12 カ月時点以降のデータで，重要と判断したデータを本概要にて要約する。海外第 3 相試験［ISEE2008］の概要は 2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験を参照のこと。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

なお，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月間の試験期間を完了した被験者は，非遮蔽の継続投与試験である海外第 3 相試験［ISEE2009］に移行できることとした。

2.7.4.1.1.5.2　目標適応症以外の眼疾患における長期データ

継続中の試験

海外第 2 相試験［OPH2005］

海外第 2 相試験［OPH2005］は，シャム投与を対照とした無作為化，二重遮蔽試験で，常染色体劣性スターガルト病患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの安全性及び有効性を確認するためにデザインされた。

海外第 2 相試験［OPH2005］では，18～60 歳の ABCA4 遺伝子に 2 つ以上の病的変異が認められたスターガルト病で，被験眼の最高矯正視力が Snellen 視標で 20/200 以上 20/20 以下相当の被験者を，アバシンカプタド　ペゴル群又はシャム群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。最初の 3 カ月間の導入期において，全被験者に 14 日間隔でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与又はシャム投与し，続いて維持期において，月 1 回アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 投与（2 mg を 2 回硝子体内投与）又はシャム投与した。

海外第 2 相試験［OPH2005］については，18 カ月時点までに得られた遮蔽化されたデータのうち重要と判断したデータを本概要にて要約した。

2.7.4.1.1.6　目標適応症以外の眼疾患を対象としたその他の臨床試験

安全性評価の補助データとして，GA を伴う萎縮型 AMD 以外の眼疾患を対象とした第 2 相試験 2 試験（海外第 2 相試験［OPH2002］及び海外第 2 相試験［OPH2004］）で得られたデータを示した。

海外第 2 相試験［OPH2002］（特発性ポリープ状脈絡膜血管症患者対象）及び海外第 2 相試験［OPH2004］（滲出型 AMD 患者対象）は，ISS［5.3.5.3-2］SAP において計画した統合解析から除外した。2 試験に登録された被験者は合計で 5 例（海外第 2 相試験［OPH2002］: 4 例，海外第 2 相試験［OPH2004］: 1 例）であった。2 試験で得られたデータはそれぞれの総括報告書（被験者の叙述及び症例報告書を含む）に示した。本概要では，関連する情報の要約を示した。

海外第 2 相試験［OPH2002］

海外第 2 相試験［OPH2002］は，非遮蔽の試験で，特発性ポリープ状脈絡膜血管症患者を対象として抗 VEGF 薬の硝子体内投与と併用してアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与したときの安全性及び忍容性を評価する目的で実施した。特発性ポリープ状脈絡膜血管症と診断された抗 VEGF 薬治療歴のある 50 歳以上の被験者 4 例を組み入れ，抗 VEGF 薬硝子体内投与療法（ベバシズマブ［アバスチン®］，アフリベルセプト［アイリーア®］又はルセンティス）との併用でアバシンカプタド　ペゴル 1 mg を月 1 回 3 カ月間硝子体内投与した。

本試験で，アバシンカプタド　ペゴルの忍容性が確認された。4 例中 3 例（75%）で 1 事象以上の有害事象が認められたが，いずれの事象も軽度であり，回復した。最もよくみられた有害事象は，被験眼に認められた結膜出血（3 例［75%］）で，いずれも投与手技との関連性があると判定

された。1 例で被験眼に重篤な眼内炎が認められ，培養検査で *Staphylococcus epidermidis* 陽性であり，投与手技と関連性があると判定された。試験中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間中の死亡も認められなかった。臨床検査値については，ベースラインからの意義のある変化は認められず，一定の傾向は観察されなかった。バイタルサインについては，おおむね正常範囲内であり，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

海外第 2 相試験［OPH2002］の試験デザイン及び結果の詳細は総括報告書を参照のこと。

海外第 2 相試験［OPH2004］

海外第 2 相試験［OPH2004］は，無作為化，非遮蔽の試験で，滲出型 AMD 患者を対象として，抗 VEGF 薬の硝子体内投与と併用してアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与したときの安全性を確認する目的でデザインされた。

海外第 2 相試験［OPH2004］では，50 歳以上 80 歳以下で，中心窩脈絡膜血管新生を伴う AMD と診断され，被験眼に抗 VEGF 薬（アバスチン，アイリーア又はルセンティス）による治療を受けても，視力回復が 0 文字以下である患者を，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + ルセンティス，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + アバスチン，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + アイリーアに無作為に均等に割り付けた。3 カ月間の導入期では月 1 回投与を行い，続いて 15 カ月間の維持期で 3 カ月に 1 回投与を行った。

抗 VEGF 薬による治療歴のない滲出型 AMD 患者を対象としたアバシンカプタド　ペゴルの新たな臨床試験（海外第 2 相試験［OPH2007］）を開始したため，海外第 2 相試験［OPH2004］への被験者の組み入れを早期に中止した。海外第 2 相試験［OPH2004］では，2 例がスクリーニングを受け，うち 1 例はスクリーニング不適合であった。したがって，海外第 2 相試験［OPH2004］には 1 例が組み入れられ，18 カ月時点の最終来院にて試験を完了した。当該被験者では，抗 VEGF 薬はアバスチンが投与された。治験薬との関連性が否定できない有害事象は認められなかった。臨床検査値については，臨床的に意義のある変化は認められなかった。この被験者 1 例では，アバスチンと併用してアバシンカプタド　ペゴルを 18 カ月間投与したときの忍容性が確認された。

海外第 2 相試験［OPH2004］の試験デザイン及び結果の詳細は総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.7　関連する非臨床試験データの要約

関連する非臨床試験の重要な結果は［2.4 非臨床試験の概括評価］に示した。非臨床試験において，目標適応症に関連する安全性の懸念は観察されなかった。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

コホート 1

コホート 1 における用量別の被験者の内訳を表 2.7.4-2 及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.1.C1 に示した。

アバシンカプタド　ペゴル投与群全体では，被験者の大部分（82.4%［369/448 例］）が試験を中止することなく 12 カ月時点まで試験を完了した。一部の被験者は 12 カ月時点に来院しなかったが，12 カ月以降も試験を継続した。こうした被験者は試験継続例に含まれている。中止した被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群で 8.3%（2/24 例）（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群は表 2.7.4-2 に記載せず，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.1.C1 参照），アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群で 6.1%（3/49 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 13.0%（38/292 例），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 30.1%（25/83 例），シャム群で 9.6%（32/332 例）であり，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で高かったが，他の投与群では同程度であった。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体での主な中止理由は，「同意の撤回」（8.9%［40/448 例］）及び「治験依頼者の判断」（3.3%［15/448 例］）であり，その他の理由はいずれも 1%以下であった。「治験依頼者の判断」による中止は，主に海外第 2/3 相試験［OPH2003］の治験実施計画書で規定した「試験期間中に被験眼に脈絡膜血管新生が認められた場合，当該被験者は試験を中止する」によるものであった。

試験ごとの結果は，OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］Section 10，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 10 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 10 を参照のこと。

表 2.7.4-2　　被験者の内訳（コホート 1）

Number of participants (%)	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
Number of participants who completed through				
Month 3 visit	324 (97.6%)	47 (95.9%)	279 (95.5%)	76 (91.6%)
Month 6 visit	314 (94.6%)	47 (95.9%)	266 (91.1%)	68 (81.9%)
Month 9 visit	301 (90.7%)	46 (93.9%)	259 (88.7%)	62 (74.7%)
Month 12 visit	288 (86.7%)	45 (91.8%)	246 (84.2%)	56 (67.5%)
Number of participants ongoing in the clinical trial	12 (3.6%)	1 (2.0%)	8 (2.7%)	2 (2.4%)
Number of participants who discontinued early	32 (9.6%)	3 (6.1%)	38 (13.0%)	25 (30.1%)
Adverse event	3 (0.9%)	0	3 (1.0%)	1 (1.2%)
Protocol violation	0	0	0	0
Investigator decision	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	2 (2.4%)
Sponsor decision	3 (0.9%)	1 (2.0%)	6 (2.1%)	8 (9.6%)
Participant request	21 (6.3%)	2 (4.1%)	23 (7.9%)	13 (15.7%)
Lost to follow-up	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	0
Participant non-compliance	0	0	1 (0.3%)	0
Death	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	1 (1.2%)
Other	0	0	0	0

ISS: integrated summary of safety; N: number
[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008
[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003
[c]Data from Study OPH2003
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の 18 カ月解析における被験者の内訳を表 2.7.4-3 に示した。

18 カ月時点まで試験を完了した被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 71.6%（48/67 例），シャム群で 77.3%（85/110 例）であった。中止理由に大きな差はみられなかった。中止した被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 28.4%（19/67 例），アバシンカプ

タド　ペゴル 4 mg 群で 44.6%（37/83 例），シャム群で 22.7%（25/110 例）であり，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で高く，コホート 1 と一致していた。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の結果の詳細は，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 10 を参照のこと。

表 2.7.4-3　　被験者の内訳（長期データ：海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

Number of participants (%)	OPH2003 (18-Month data)			
	Sham[a] N=110	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=67	Avacincaptad pegol 4 mg N=83
Number of participants who completed through				
Month 3 visit	104 (94.5%)	25 (96.2%)	63 (94.0%)	76 (91.6%)
Month 6 visit	99 (90.0%)	25 (96.2%)	57 (85.1%)	68 (81.9%)
Month 9 visit	95 (86.4%)	24 (92.3%)	55 (82.1%)	62 (74.7%)
Month 12 visit	91 (82.7%)	23 (88.5%)	53 (79.1%)	56 (67.5%)
Month 15 visit	88 (80.0%)	22 (84.6%)	50 (74.6%)	50 (60.2%)
Month 18 visit	85 (77.3%)	22 (84.6%)	48 (71.6%)	46 (55.4%)
Number of participants who discontinued early	25 (22.7%)	4 (15.4%)	19 (28.4%)	37 (44.6%)
Adverse event	2 (1.8%)	0	1 (1.5%)	2 (2.4%)
Protocol violation	0	0	0	0
Investigator decision	1 (0.9%)	0	1 (1.5%)	2 (2.4%)
Sponsor decision	3 (2.7%)	1 (3.8%)	7 (10.4%)	13 (15.7%)
Participant request	12 (10.9%)	2 (7.7%)	9 (13.4%)	17 (20.5%)
Lost to follow-up	3 (2.7%)	0	0	0
Participant non-compliance	1 (0.9%)	0	0	0
Death	1 (0.9%)	1 (3.8%)	1 (1.5%)	1 (1.2%)
Other	2 (1.8%)	0	0	2 (2.4%)

N: number

[a]Combined Part 1 and Part 2 data

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 5

コホート 2

コホート 2（滲出型 AMD 患者を対象とした臨床試験の統合解析）における用量別の被験者の内訳を表 2.7.4-4 及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.1.C2 に示した。

アバシンカプタド　ペゴル ＋ 抗 VEGF 薬併用群全体では，ほぼ全ての被験者（96.8%［120/124 例］）が試験を中止することなく 6 カ月時点まで試験完了した。中止した被験者の割合は，用量群間で同程度であった。試験を中止した被験者は 124 例中 4 例（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg＋抗 VEGF 薬併用群及び 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：各 2 例）であった。主な中止理由は，「有害事象」が 2 例（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群及び 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：各 1 例），「治験担当医師の判断」が 1 例（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群，表 2.7.4-4 に記載せず，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.1.C2 参照），「同意の撤回」が 1 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群）であった。

表 2.7.4-4　　被験者の内訳（コホート 2）

Number of participants treated (%)	**Cohort 2**		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	**Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10**
Number of participants who completed through			
Month 3 visit	16 (100%)	68 (98.6%)	10 (100%)
Month 6 visit	16 (100%)	67 (97.1%)	10 (100%)
Number of participants ongoing in the clinical trial	0	0	0
Number of participants who discontinued early	0	2 (2.9%)	0
Adverse event	0	1 (1.4%)	0
Protocol violation	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Participant request	0	1 (1.4%)	0
Lost to follow-up	0	0	0
Participant non-compliance	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Study OPH2000
[b]Data from Studies OPH2000 and OPH2007
[c]Data from Study OPH2007
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.1.C2; data for the avacincaptad pegol 0.03 mg, 0.3 mg, and 3/1 mg groups are included in the ISS table.

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の遮蔽解除前の長期補助データ（データカットオフ時点：2022 年 8 月 24 日）での被験者の内訳を表 2.7.4-5 及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.1.C3 に示した。なお，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点における安全性データの詳細は［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

被験者の大半が試験を継続していた。中止した被験者の割合は，コホート 1 と同程度であった。全体として，主な中止理由は，「同意の撤回」であった（海外第 2 相試験［OPH2005］8.3%［9/108 例］，海外第 3 相試験［ISEE2008］8.7%［39/447 例］）。

表 2.7.4-5　　被験者の内訳（長期補助データ：データカットオフ 2022 年 8 月 24 日）

Number of participants (%)	Masked Long-Term Data	
	OPH2005 N=108	**ISEE2008 N=447**
Number of participants who completed through		
Month 3 visit	99 (91.7%)	436 (97.5%)
Month 6 visit	93 (86.1%)	424 (94.9%)
Month 9 visit	91 (84.3%)	410 (91.7%)
Month 12 visit	85 (78.7%)	396 (88.6%)
Month 15 visit	75 (69.4%)	257 (57.5%)
Month 18 visit	79 (73.1%)	127 (28.4%)
Month 24 visit	0	7 (1.6%)
Number of participants ongoing in the clinical trial	10 (9.3%)	383 (85.7%)
Number of participants who discontinued early	19 (17.6%)	57 (12.8%)
Adverse event	4 (3.7%)	7 (1.6%)
Protocol violation	1 (0.9%)	0
Investigator decision	0	0
Sponsor decision	0	0
Participant request	9 (8.3%)	39 (8.7%)
Lost to follow-up	2 (1.9%)	4 (0.9%)
Participant non-compliance	0	1 (0.2%)
Death	0	6 (1.3%)
Other	3 (2.8%)	0

ISS: integrated summary of safety; N: number

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.1.C3

2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露状況

コホート 1

コホート 1 における用量別の治験薬の曝露量，投与回数及び投与期間を表 2.7.4-6 に示した。なお，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.1.1.C1 では，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群（海外第 1 相試験［OPH2001］の結果）を含めたコホート 1 全体の用量別の曝露状況を示した。

コホート 1 では，アバシンカプタド　ペゴル投与群に無作為に割り付けられた全ての被験者で治験薬が 1 回以上投与され，全被験者を安全性解析対象集団に含めた。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体では，ベースラインから 12 カ月時点までの硝子体内投与回数は，被験者の大半（74.8%［335/448 例］）で 10～12 回であった。投与回数の平均値は，投与期間が 6 カ月間であった海外第 1 相試験［OPH2001］の被験者のみで構成されたアバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群を除き，各群で同程度であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.1.1.C1）。総曝露期間は，構成する被験者数が多いアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（269.0 人年）及びシャム群（313.4 人年）で高かった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群 18.2 人年，1 mg 群 42.0 人年，4 mg 群 69.6 人年）。治療忠実度（すなわち，遵守率）は，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群（81.8%）を除く全てのアバシンカプタド　ペゴル投与群で 90%以上（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群 98.3%, 1 mg 群 94.4%, 2 mg 群 90.0%）であり，シャム群では 92.7%であった。

試験ごとの結果は, OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］Section 12.1, OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.1 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 12.1 を参照のこと。

表 2.7.4-6　　治験薬の曝露状況の要約（コホート 1）

	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	**Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83**
Number of injections received per participant, n (%)				
1 - 3 injections	9 (2.7%)	2 (4.1%)	14 (4.8%)	10 (12.0%)
4 - 6 injections	13 (3.9%)	22 (44.9%)	15 (5.1%)	6 (7.2%)
7 - 9 injections	15 (4.5%)	1 (2.0%)	12 (4.1%)	7 (8.4%)
10 - 12 injections	295 (88.9%)	24 (49.0%)	251 (86.0%)	60 (72.3%)
Number of injections received				
Mean (± SD)	11.1 (2.17)	8.2 (3.64)	10.8 (2.59)	9.8 (3.40)
Median (Q1;Q3)	12.0 (12.0;12.0)	7.0 (5.0;12.0)	12.0 (11.0;12.0)	12.0 (8.0;12.0)
Range	1;12	1;12	1;12	1;12
Treatment duration (in days)[d]				
Mean (± SD)	344.8 (61.97)	313.0 (70.31)	336.5 (77.35)	306.3 (103.33)
Median (Q1;Q3)	365.0 (360.0;367.0)	296.0 (282.0;366.0)	365.0 (360.0;367.0)	361.0 (278.0;367.0)
Range	31;384	31;377	31;387	31;377
Total number of injections	3692	403.0	3155	815.0
Total exposure (participant-years)	313.4	42.0	269.0	69.6
Injection fidelity rate[e]	92.7%	94.4%	90.0%	81.8%

ISS: integrated summary of safety; N (n): number; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

[d]Treatment duration (in days) is defined as (Last injection – First injection + 30).

[e]Injection fidelity rate (i.e., compliance rate) = 100 × (total number of injections received/total number of injections expected)

NOTE: Two injections in the 4 mg group in a day is considered as one injection here.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.1.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

コホート 1 のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群について，治験薬の曝露状況を年齢及び性別ごとに ISS［5.3.5.3-2］の表（Table 14.3.1.2.1.C1［65 歳未満］，Table 14.3.1.2.2.C1［65～74 歳］，Table 14.3.1.2.3.C1［74～84 歳］及び Table 14.3.1.2.4.C1［85 歳以上］；14.3.1.2.5.C1［男性］及び Table 14.3.1.2.6.C1［女性］）に示し，2.7.4.5.1 内因性要因に要約する。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］の長期データ（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 の投与を受けた総被験者数（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群）は 67 例であり，ベースラインから 18 カ月時点までの総硝子体内投与回数は 991 回であった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 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）。

コホート 2

コホート 2（滲出型 AMD 患者を対象とした臨床試験）における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-7（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群）及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.1.1.C2 に示した。試験ごとの結果は，OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］Section 12.1 及び OPH2007 総括報告書［5.3.5.2-4］Section 12.1 を参照のこと。

コホート 2 全体では，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与回数の平均値は，アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群（3.0 回）で最も少なく，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群（8.7 回）で最も多かった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 5.1 回，1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 5.8 回，3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 6.0 回，4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 6.0 回）。投与期間の平均値は，アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群（87.0 日）で最も短く，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群（183.5 日）で最も長かった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 147.7 日，1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 166.4 日，2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 180.9 日，3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 177.0 日）。アバシンカプタド　ペゴルの総曝露期間は，0.7～34.2 人年（アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 0.7 人年，0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 7.7 人年，1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 7.3 人年，2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 34.2 人年，3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 3.4 人年，4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 5.0 人年）であった。なお，コホート 2 の各群では，アバシンカプタド　ペゴルと併用してルセンティス（抗 VEGF 薬）0.5 mg を硝子体内投与した。詳細は 2.7.4.1.1.4 目標適応症以外の眼疾患を対象とした臨床試験（コホート 2）に示した。

表 2.7.4-7　　治験薬の曝露状況の要約（コホート 2）

	Cohort 2		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	**Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10**
Number of injections received per participant, n (%)			
1 - 3 injections	1 (6.3%)	0	0
4 - 6 injections	15 (93.8%)	26 (37.7%)	10 (100%)
7 - 9 injections	0	22 (31.9%)	0
10 - 12 injections	0	21 (30.4%)	0
Number of injections received			
Mean (± SD)	5.8 (0.75)	8.7 (2.47)	6.0 (0.00)
Median (Q1;Q3)	6.0 (6.0;6.0)	9.0 (6.0;12.0)	6.0 (6.0;6.0)
Range	3;6	4;12	6;6
Treatment duration (in days)[d]			
Mean (± SD)	166.4 (21.80)	180.9 (14.08)	183.5 (5.80)
Median (Q1;Q3)	171.0 (170.0;174.0)	184.0 (178.0;187.0)	184.5 (178.0;187.0)
Range	86;178	79;196	176;193
Total number of injections	93.0	599.0	60.0
Total exposure (participant-years)	7.3	34.2	5.0
Injection fidelity rate[e]	100%	88.3%	100%

ISS: integrated summary of safety; N (n): number; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a]Data from Study OPH2000

[b]Data from Studies OPH2000 and OPH2007

[c]Data from Study OPH2007

[d]Treatment duration (in days) is defined as (Last injection – First injection + 30).

[e]Injection fidelity rate (i.e., compliance rate) = 100 × (total number of injections received/total number of injections expected)

NOTE: Two injections in the 4 mg group in a day is considered as one injection here.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.1.1.C2; data for the avacincaptad pegol 0.03 mg, 0.3 mg, and 3/1 mg groups are included in the ISS table.

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-8 に示した。

ベースラインからデータカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までの硝子体内投与回数の平均値は，海外第 2 相試験［OPH2005］で 17.3 回，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 15.6 回であった。治療忠実度は，いずれの試験でも 96%超であった（海外第 2 相試験［OPH2005］96.2%，海外第 3 相試験［ISEE2008］96.6%）。なお，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点における安全性データの詳細は［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

表 2.7.4-8　　治験薬の曝露状況の要約（長期補助データ：データカットオフ 2022 年 8 月 24 日）

	Masked Long-Term Data	
	OPH2005 N=108	**ISEE2008 N=447**
Number of injections received per participant, n (%)		
1 - 3 injections	5 (4.6%)	12 (2.7%)
4 - 6 injections	4 (3.7%)	16 (3.6%)
7 - 9 injections	7 (6.5%)	16 (3.6%)
10 - 12 injections	2 (1.9%)	32 (7.2%)
13 – 15 injections	8 (7.4%)	135 (30.2%)
16 – 18 injections	13 (12.0%)	118 (26.4%)
19 – 21 injections	69 (63.9%)	71 (15.9%)
22 – 24 injections	0	47 (10.5%)
Number of injections received		
Mean (± SD)	17.3 (5.52)	15.6 (4.72)
Median (Q1;Q3)	20.0 (16.0;21.0)	16.0 (14.0;19.0)
Range	2;21	1;24
Treatment duration (in days)[a]		
Mean (± SD)	453.6 (160.53)	485.5 (141.44)
Median (Q1;Q3)	543.0 (409.5;549.0)	486.0 (425.0;576.0)
Range	41;556	30;739
Total number of injections	1865	6988
Total exposure (participant-years)	134.1	594.2
Injection fidelity rate[b]	96.2%	96.6%

ISS: integrated summary of safety; N (n): number; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a]Treatment duration (in days) is defined as (Last injection – First injection + 30).

[b]Injection fidelity rate (i.e., compliance rate) = 100 × (total number of injections received/total number of injections expected)

NOTE: In the OPH2005 study, the two injections of 2 mg each administered in a day is considered as one injection.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.1.1.C3

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　ベースライン時の人口統計学的特性

コホート 1

コホート 1 において，アバシンカプタド　ペゴル投与群のベースライン時の人口統計学的特性はシャム群と同様であった（表 2.7.4-9）。被験者の人種は大半が白人（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：100%［24/24 例］，1 mg 群：98.0%［48/49 例］，2 mg 群：85.3%［249/292 例］，4 mg 群：98.8%［82/83 例］，シャム群：88.3%［293/332 例］）で，民族は大半が非ヒスパニック系／非ラテン系（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：100%［24/24 例］，1 mg 群：95.9%［47/49 例］，2 mg 群：80.1%［234/292 例］，4 mg 群：98.8%［82/83 例］，シャム群：86.1%［286/332 例］）であった。各群の平均年齢は 75.5～79.2 歳（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：78.2 歳，1 mg 群：75.5 歳，2 mg 群：76.9 歳，4 mg 群：79.2 歳，シャム群：77.2 歳）で，被験者の大半が 75 歳以上であった。全ての投与群で男性と比較して女性の割合が高かった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：62.5%［15/24 例］，1 mg 群：59.2%［29/49 例］，2 mg 群：68.2%［199/292 例］，4 mg 群：69.9%［58/83 例］，シャム群：70.8%［235/332 例］）。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体及びシャム群の 1/3 以上が喫煙者であった（それぞれ 36.8%［165/448 例］及び 43.1%［143/332 例］）。ベースライン時の人口統計学的特性は，投与群間（特にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群）で類似しており，均衡がとれていた。コホート 1 の人口統計学的特性の詳細（有水晶体眼内レンズの度数等）は ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.2.C1 に示した。

表 2.7.4-9　　人口統計学的特性（コホート 1）

	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	**Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83**
Sex, n (%)				
Male	97 (29.2%)	20 (40.8%)	93 (31.8%)	25 (30.1%)
Female	235 (70.8%)	29 (59.2%)	199 (68.2%)	58 (69.9%)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic/Latino	25 (7.5%)	2 (4.1%)	28 (9.6%)	1 (1.2%)
Not Hispanic or Latino	286 (86.1%)	47 (95.9%)	234 (80.1%)	82 (98.8%)
Not Reported	21 (6.3%)	0	30 (10.3%)	0
Race, n (%)				
American Indian/Alaska Native	0	0	1 (0.3%)	0
Asian	1 (0.3%)	1 (2.0%)	1 (0.3%)	0
Black	2 (0.6%)	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0	0
White	293 (88.3%)	48 (98.0%)	249 (85.3%)	82 (98.8%)
Other	36 (10.8%)	0	41 (14.0%)	1 (1.2%)
Age (years)				
Mean (± SD)	77.2 (8.83)	75.5 (7.69)	76.9 (9.05)	79.2 (8.31)
Median (Q1;Q3)	78.0 (71.0;83.0)	77.0 (71.0;80.0)	77.0 (71.0;84.0)	80.0 (74.0;86.0)
Range	51;97	56;91	51;94	57;95
Age group (years), n (%)				
<65	26 (7.8%)	4 (8.2%)	29 (9.9%)	5 (6.0%)
65 to 74	92 (27.7%)	14 (28.6%)	85 (29.1%)	19 (22.9%)
75 to 84	141 (42.5%)	27 (55.1%)	112 (38.4%)	38 (45.8%)
≥85	73 (22.0%)	4 (8.2%)	66 (22.6%)	21 (25.3%)

	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	**Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83**
Current smoking status, n (%)				
Non-active	189 (56.9%)	42 (85.7%)	161 (55.1%)	57 (68.7%)
Active	143 (43.1%)	7 (14.3%)	131 (44.9%)	26 (31.3%)
Iris color, n (%)				
Light	183 (55.1%)	24 (49.0%)	138 (47.3%)	54 (65.1%)
Medium	107 (32.2%)	17 (34.7%)	111 (38.0%)	22 (26.5%)
Dark	42 (12.7%)	8 (16.3%)	43 (14.7%)	7 (8.4%)
Study eye, n (%)				
OS	167 (50.3%)	25 (51.0%)	157 (53.8%)	38 (45.8%)
OD	165 (49.7%)	24 (49.0%)	135 (46.2%)	45 (54.2%)
Lens status, n (%)				
Aphakic	0	0	0	0
Pseudophakic	206 (62.0%)	25 (51.0%)	167 (57.2%)	56 (67.5%)
Phakic	126 (38.0%)	24 (49.0%)	125 (42.8%)	27 (32.5%)
Not done	0	0	0	0

ISS: integrated summary of safety; N (n): number; OD: oculus dexter (right eye); OS: oculus sinister (left eye); Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.2.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

18 カ月解析における海外第 2/3 相試験［OPH2003］の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性，並びに既往歴，薬歴及び併用薬については，コホート 1 のデータに含まれているため別途記載しない。

コホート 2

コホート 2 のベースライン時の人口統計学的特性は，コホート 1 と一致していた。被験者の人種は全て白人で，民族は大半（98.4%［122/124 例］）が非ヒスパニック系／非ラテン系であった。アバシンカプタド　ペゴル ＋ 抗 VEGF 薬併用群全体の平均年齢は 76.8 歳であり，被験者の大半

が 75 歳以上（64.5%［80/124 例］）であった。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg + 抗 VEGF 薬併用群を除く全ての投与群で男性と比較して女性の割合が高かった（アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg + 抗 VEGF 薬併用群 : 100%［3/3 例］, 0.3 mg + 抗 VEGF 薬併用群 : 63.2%［12/19 例］, 1 mg + 抗 VEGF 薬併用群 : 75.0%［12/16 例］, 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群 : 63.8%［44/69 例］, 3/1 mg + 抗 VEGF 薬併用群 : 71.4%［5/7 例］, 4 mg + 抗 VEGF 薬併用群 : 40.0%［4/10 例］）。アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体での喫煙者の割合は 31.5%（39/124 例）であった。コホート 2 の 2 試験のデータを統合した 3 用量群における人口統計学的特性を表 2.7.4-10 に示した。また，コホート 2 の人口統計学的特性の詳細（有水晶体眼内レンズの度数等）は ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.2.C2 に示した。

表 2.7.4-10　　人口統計学的特性（コホート 2）

	Cohort 2		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	**Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10**
Sex, n (%)			
Male	4 (25.0%)	25 (36.2%)	6 (60.0%)
Female	12 (75.0%)	44 (63.8%)	4 (40.0%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic/Latino	0	2 (2.9%)	0
Not Hispanic or Latino	16 (100%)	67 (97.1%)	10 (100%)
Not reported	0	0	0
Race, n (%)			
American Indian/Alaska Native	0	0	0
Asian	0	0	0
Black	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
White	16 (100%)	69 (100%)	10 (100%)
Other	0	0	0
Age (years)			
Mean (± SD)	78.6 (8.82)	76.9 (7.20)	73.7 (11.27)
Median (Q1;Q3)	80.0 (77.0;84.0)	78.0 (71.0;81.0)	72.0 (69.0;84.0)
Range	56;90	55;91	53;90
Age group (years), n (%)			
<65	2 (12.5%)	3 (4.3%)	2 (20.0%)
65 to 74	1 (6.3%)	22 (31.9%)	4 (40.0%)
75 to 84	9 (56.3%)	34 (49.3%)	2 (20.0%)
≥85	4 (25.0%)	10 (14.5%)	2 (20.0%)

	Cohort 2		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	**Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10**
Current smoking status, n (%)			
Non-active	16 (100%)	40 (58.0%)	5 (50.0%)
Active	0	29 (42.0%)	5 (50.0%)
Iris color, n (%)			
Light	5 (31.3%)	30 (43.5%)	4 (40.0%)
Medium	7 (43.8%)	28 (40.6%)	4 (40.0%)
Dark	4 (25.0%)	11 (15.9%)	2 (20.0%)
Study eye, n (%)			
OS	9 (56.3%)	35 (50.7%)	1 (10.0%)
OD	7 (43.8%)	34 (49.3%)	9 (90.0%)
Lens status, n (%)			
Aphakic	0	0	0
Pseudophakic	9 (56.3%)	31 (44.9%)	3 (30.0%)
Phakic	7 (43.8%)	38 (55.1%)	7 (70.0%)

ISS: integrated summary of safety; N (n): number; OD: oculus dexter (right eye); OS: oculus sinister (left eye); Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a]Data from Study OPH2000

[b]Data from Studies OPH2000 and OPH2007

[c]Data from Study OPH2007

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.2.C2; data for the avacincaptad pegol 0.03 mg, 0.3 mg, and 3/1 mg groups are included in the ISS table.

長期安全性に関する補助データ

海外第 3 相試験［ISEE2008］のベースライン時の人口統計学的特性については，上述のコホート 1 のデータに含めた。

海外第 2 相試験［OPH2005］の年齢の平均値は 33.9 歳であり，全ての被験者が 65 歳未満であった。海外第 2 相試験［OPH2005］の対象疾患はスターガルト病であり，AMD 患者を対象としたコホート 1 及びコホート 2 と年齢の平均値に差がみられた。海外第 2 相試験［OPH2005］では，被験者の人種は大半（90.7%［98/108 例］）が白人であり，民族は大半（77.8%［84/108 例］）が非ヒスパニック系／非ラテン系であった。男性（41.7%［45/108 例］）と比較して女性（58.3%［63/108 例］）の割合が高かった。喫煙者の割合は 25.9%（28/108 例）であった。海外第 2 相試験［OPH2005］

の人口統計学的特性の詳細（有水晶体眼内レンズの度数等）は ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.2.C3 に示した。

2.7.4.1.3.2　ベースライン時の疾患特性

コホート 1

コホート 1 におけるベースライン時の被験眼の特性は，投与群間で均衡がとれていた（表 2.7.4-11）。ベースライン時の被験眼の最高矯正視力の平均値は，ETDRS 67.3～70.8 文字（範囲：8～88 文字）であった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：67.3 文字，1 mg 群：68.2 文字，2 mg 群：70.8 文字，4 mg 群：69.5 文字，シャム群：70.7 文字）。ベースライン時の被験眼の平均眼圧値は，14.8～15.2 mmHg であった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：14.8 mmHg，1 mg 群：15.1 mmHg，2 mg 群：15.0 mmHg，4 mg 群：15.2 mmHg，シャム群：14.9 mmHg）。僚眼の最高矯正視力の平均値は ETDRS 58.5～60.9 文字（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：59.3 文字，1 mg 群：58.5 文字，2 mg：群 60.9 文字，4 mg 群：60.3 文字，シャム群：60.2 文字）であり，全ての投与群で被験眼と比較して低かった。また，ベースライン時の僚眼の平均眼圧値は 14.7～15.3 mmHg（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：15.2 mmHg，1 mg 群：14.9 mmHg，2 mg 群：14.8 mmHg，4 mg 群：15.3 mmHg，シャム群：14.7 mmHg）であり，全ての投与群で被験眼と同等であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.2.C1）。

試験ごとの結果は，OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］Section 10.5.3，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.2.3 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.2.3 を参照のこと。

表 2.7.4-11　　ベースライン時の疾患特性－被験眼（コホート 1）

	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	**Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83**
Baseline BCVA score (ETDRS letters) – Study eye				
Mean (± SD)	70.7 (9.75)	68.2 (7.92)	70.8 (9.18)	69.5 (9.81)
Median (Q1;Q3)	73.0 (67.0;77.5)	69.5 (63.0;74.0)	73.0 (66.0;77.0)	71.0 (64.0;77.0)
Range	8;88	50;82	27;83	29;83
≥ 50 letters, n (%)	322 (97.0%)	49 (100%)	287 (98.3%)	82 (98.8%)
< 50 letters, n (%)	10 (3.0%)	0	5 (1.7%)	1 (1.2%)
Baseline Low Luminescence BCVA score (ETDRS letters) – Study eye				
Mean (± SD)	37.9 (19.61)	38.1 (22.71)	40.0 (20.07)	36.8 (20.87)
Median (Q1;Q3)	37.5 (23.0;54.0)	45.0 (15.0;58.0)	41.0 (24.0;58.0)	40.0 (18.0;57.0)
Range	0;79	0;68	0;77	1;74
≥ 50 letters, n (%)	128 (38.8%)	11 (42.3%)	117 (40.3%)	33 (39.8%)
< 50 letters, n (%)	202 (61.2%)	15 (57.7%)	173 (59.7%)	50 (60.2%)
Baseline IOP (mmHg) – Study eye				
Mean (± SD)	14.9 (2.55)	15.1 (1.92)	15.0 (2.48)	15.2 (2.47)
Median (Q1;Q3)	15.0 (13.0;17.0)	15.0 (14.0;16.0)	15.0 (13.0;17.0)	15.0 (13.0;17.0)
Range	8;22	10;20	7;20	10;21

BCVA: best-corrected visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety; N (n): number; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE: BCVA score and IOP are taken as the average of the Screening and Day 1 pre-injection values.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.2.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

コホート 2

コホート 2 の対象疾患は滲出型 AMD であり，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としたコホート 1 とベースライン時の疾患特性に差がみられた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.2.C2）。ベースライン時における被験眼の最高矯正視力の平均値は, アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で ETDRS 51.3 文字（範囲：23～63 文字）であり，全ての投与群で同程度であった（アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg + 抗 VEGF 薬併用群：50.2 文字，0.3 mg + 抗 VEGF 薬併用群：53.0

文字，1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：46.3 文字，2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：51.8 文字，3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：50.6 文字，4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：53.9 文字)。ベースライン時の被験眼の平均眼圧値は，アバシンカプタド　ペゴル ＋ 抗 VEGF 薬併用群全体で 14.7 mmHg であり，全ての投与群で同程度であった(アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群:13.5 mmHg，0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 : 14.1 mmHg，1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 : 14.6 mmHg，2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：14.7 mmHg，3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：14.6 mmHg，4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：16.2 mmHg)。僚眼の最高矯正視力の平均値はアバシンカプタド　ペゴル ＋ 抗 VEGF 薬併用群全体で ETDRS 67.0 文字（範囲：2～97 文字）（アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：75.0 文字，0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：55.1 文字，1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：70.4 文字，2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：68.0 文字，3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：58.1 文字，4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：81.7 文字）であり，全ての投与群で被験眼と比較して高かった。また，ベースライン時の僚眼の平均眼圧値はアバシンカプタド　ペゴル ＋ 抗 VEGF 薬併用群全体で 15.0 mmHg（アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群 : 12.3 mmHg，0.3 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：15.3 mmHg，1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：14.4 mmHg，2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：15.0 mmHg，3/1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：14.6 mmHg，4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：16.7 mmHg）であり，全ての投与群で被験眼と同程度であった。

試験ごとの結果は，OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］及び OPH2007 総括報告書［5.3.5.2-4］を参照のこと。

長期安全性に関する補助データ

継続中の海外第 2 相試験［OPH2005］の長期安全性データは，データの完全性を維持するため，遮蔽を解除して投与群別の解析を実施することができない。試験ごとの結果を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.2.C3 に示した。この海外第 2 相試験［OPH2005］では，ベースライン時の被験眼の最高矯正視力の平均値は ETDRS 54.7 文字であり，ベースライン時の被験眼の平均眼圧値は 14.3 mmHg であった。僚眼のベースライン時の最高矯正視力及び平均眼圧値（それぞれ 56.0 文字及び 14.3 mmHg）は被験眼と同程度であった。

海外第 3 相試験［ISEE2008］のベースライン時の疾患特性については，上述のコホート 1 のデータに含めた。また，試験ごとの結果を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.2.C3 に示した。

2.7.4.1.3.3　眼疾患を含む既往歴

2.7.4.1.3.3.1　眼疾患の既往歴

コホート 1

コホート 1 において，被験眼の既往歴は投与群間で類似していた（表 2.7.4-12)。被験者の大半が被験眼に 1 つ以上の萎縮型 AMD 以外の眼の既往歴を有していた。最も多く認められた被験眼の既往歴は白内障であり，全ての投与群で 70%を超えていた（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg

群：75.0%［18/24 例］，1 mg 群：71.4%［35/49 例］，2 mg 群：78.8%［230/292 例］，4 mg 群：74.7%［62/83 例］，シャム群：79.2%［263/332 例］）。他に多く認められた被験眼の既往歴は，硝子体剥離，ドライアイ，後嚢部混濁であった。コホート 1 の対象疾患が GA を伴う萎縮型 AMD であることから，全ての被験者が萎縮型 AMD（MedDRA/J 基本語：乾性加齢黄斑変性）の既往歴を有しており，選択基準と一致していた。全ての被験眼の既往歴を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.3.1.C1 に示した。

試験ごとの結果は，OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］Section 10.5.2，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 11.2.2 及び ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.2.2 を参照のこと。

表 2.7.4-12　　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた被験眼の既往歴（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類** **基本語**	**Cohort 1**			
	Sham[a] **N=332**	**Avacincaptad pegol 1 mg[b]** **N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a]** **N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c]** **N=83**
少なくとも 1 つの眼疾患既往歴がある被験者数	332 (100%)	49 (100%)	292 (100%)	83 (100%)
眼障害	332 (100%)	49 (100%)	292 (100%)	83 (100%)
乾性加齢黄斑変性	332 (100%)	49 (100%)	292 (100%)	83 (100%)
白内障	263 (79.2%)	35 (71.4%)	230 (78.8%)	62 (74.7%)
硝子体剥離	152 (45.8%)	9 (18.4%)	130 (44.5%)	35 (42.2%)
ドライアイ	49 (14.8%)	10 (20.4%)	41 (14.0%)	14 (16.9%)
後嚢部混濁	38 (11.4%)	5 (10.2%)	38 (13.0%)	7 (8.4%)
眼瞼皮膚弛緩症	27 (8.1%)	3 (6.1%)	29 (9.9%)	9 (10.8%)
網膜ドルーゼン	25 (7.5%)	1 (2.0%)	26 (8.9%)	8 (9.6%)
核性白内障	34 (10.2%)	2 (4.1%)	23 (7.9%)	8 (9.6%)
網脈絡膜萎縮	24 (7.2%)	3 (6.1%)	18 (6.2%)	7 (8.4%)
網膜変性	18 (5.4%)	0	20 (6.8%)	7 (8.4%)
緑内障	9 (2.7%)	3 (6.1%)	10 (3.4%)	6 (7.2%)
網膜色素上皮症	11 (3.3%)	0	12 (4.1%)	4 (4.8%)
眼瞼下垂	9 (2.7%)	1 (2.0%)	12 (4.1%)	2 (2.4%)
眼瞼炎	6 (1.8%)	0	10 (3.4%)	3 (3.6%)
加齢黄斑変性	9 (2.7%)	0	7 (2.4%)	4 (4.8%)
開放隅角緑内障	4 (1.2%)	1 (2.0%)	9 (3.1%)	1 (1.2%)
高血圧性網膜症	9 (2.7%)	0	5 (1.7%)	3 (3.6%)
硝子体浮遊物	4 (1.2%)	1 (2.0%)	7 (2.4%)	0
皮質白内障	11 (3.3%)	1 (2.0%)	6 (2.1%)	0
翼状片	5 (1.5%)	0	6 (2.1%)	1 (1.2%)
遠視	2 (0.6%)	0	4 (1.4%)	2 (2.4%)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
瞼裂斑	5 (1.5%)	0	6 (2.1%)	0
硝子体変性	8 (2.4%)	0	5 (1.7%)	1 (1.2%)
角膜リポイド環	7 (2.1%)	2 (4.1%)	3 (1.0%)	0
境界域緑内障	6 (1.8%)	1 (2.0%)	4 (1.4%)	0
網膜色素脱失	3 (0.9%)	1 (2.0%)	3 (1.0%)	0
網膜血管障害	5 (1.5%)	0	2 (0.7%)	3 (3.6%)
マイボーム腺機能不全	9 (2.7%)	0	3 (1.0%)	1 (1.2%)
近視	9 (2.7%)	0	4 (1.4%)	0
老視	3 (0.9%)	1 (2.0%)	2 (0.7%)	1 (1.2%)
結膜弛緩症	7 (2.1%)	0	3 (1.0%)	0
網膜上膜	8 (2.4%)	0	2 (0.7%)	1 (1.2%)
高眼圧症	3 (0.9%)	1 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (1.2%)
網膜症	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (2.4%)
硝子体癒着	2 (0.6%)	1 (2.0%)	2 (0.7%)	0
弱視	0	0	0	2 (2.4%)
角膜瘢痕	2 (0.6%)	1 (2.0%)	1 (0.3%)	0
硝子体混濁	1 (0.3%)	1 (2.0%)	1 (0.3%)	0
脈絡膜ジストロフィー	0	1 (2.0%)	0	0
星状硝子体症	4 (1.2%)	1 (2.0%)	0	0
眼充血	1 (0.3%)	1 (2.0%)	0	0
瞳孔ブロック	0	1 (2.0%)	0	0
網膜分離症	2 (0.6%)	1 (2.0%)	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	4 (1.2%)	1 (2.0%)	1 (0.3%)	1 (1.2%)
眼外傷	0	1 (2.0%)	0	1 (1.2%)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 　基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
臨床検査	1 (0.3%)	2 (4.1%)	1 (0.3%)	0
中心窩反射異常	0	2 (4.1%)	0	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (3.9%)	1 (2.0%)	12 (4.1%)	1 (1.2%)
眼の母斑	13 (3.9%)	1 (2.0%)	10 (3.4%)	1 (1.2%)
外科および内科処置	27 (8.1%)	3 (6.1%)	13 (4.5%)	6 (7.2%)
眼内レンズ挿入	23 (6.9%)	1 (2.0%)	10 (3.4%)	4 (4.8%)
白内障手術	4 (1.2%)	3 (6.1%)	1 (0.3%)	3 (3.6%)

ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE: Participants can have prior ocular history in several System Organ Classes or Preferred Terms so they may be counted in multiple rows but are only counted once in each row.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.3.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

コホート 2

各コホートの対象疾患を除き，コホート 2 で認められた被験眼の既往歴はコホート 1 と類似していた。最も多い被験眼の既往歴は白内障であり，アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で 71.8%（89/124 例）で認められた。他に多くみられた被験眼の既往歴は，脈絡膜血管新生（56.5%［70/124 例］），硝子体剥離（17.7%［22/124 例］），ドライアイ（12.1%［15/124 例］）であった。

コホート 2 の被験眼の既往歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.3.1.C2 に示した。試験ごとの結果は，海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］の各総括報告書を参照のこと。

長期安全性に関する補助データ

継続中の海外第 2 相試験［OPH2005］の長期補助データは，データの完全性を維持するため，遮蔽を解除して投与群別の解析を実施することができない。被験眼の既往歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.3.1.C3 に示した。

海外第 2 相試験［OPH2005］で多く認められた被験眼の既往歴は，対象疾患であるスターガルト病を除き，ドライアイ（4.6%［5/108 例］），核性白内障（4.6%［5/108 例］），白内障（3.7%［4/108 例］），近視（3.7%［4/108 例］），網膜色素脱失（3.7%［4/108 例］），瞼裂斑（2.8%［3/108 例］）であった。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の被験眼の既往歴は，上述のコホート 1 のデータに含めた。また，被験眼の既往歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.3.1.C3 に示した。

2.7.4.1.3.3.2　眼疾患以外の既往歴

コホート 1

コホート 1 における眼疾患以外の既往歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.3.2.C1 に示した。

多く認められた眼疾患以外の既往歴は投与群間で類似していた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で多く認められた眼疾患以外の既往歴は，MedDRA/J 器官別大分類別で「血管障害」（70.9%［207/292 例］），「代謝および栄養障害」（60.6%［177/292 例］），「筋骨格系および結合組織障害」（49.7%［145/292 例］），「心臓障害」（39.0%［114/292 例］），「胃腸障害」（38.7%［113/292 例］），「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（31.2%［91/292 例］）であり，コホート 1 の対象集団の年齢層（高齢者）で認められた既往歴と一致していた。

試験ごとの結果は，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］の各総括報告書を参照のこと。

コホート 2

コホート 2 の眼疾患以外の既往歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.3.2.C2 に示した。

コホート 2 で認められた眼疾患以外の既往歴はコホート 1 と類似していた。試験ごとの結果は，海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］の各総括報告書を参照のこと。

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の眼疾患以外の既往歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.3.2.C3 に示した。海外第 2 相試験［OPH2005］で多く認められた眼疾患以外の既往歴は，MedDRA/J 器官別大分類別で「神経系障害」（19.4%［21/108 例］），「免疫系障害」（16.7%［18/108 例］），「精神障害」（15.7%［17/108 例］）であった。

海外第 3 相試験［ISEE2008］の眼疾患以外の既往歴については，上述のコホート 1 のデータに含めた。

2.7.4.1.3.3.3　薬歴及び併用薬

治験薬初回投与前に投与を開始及び終了した薬剤の使用を薬歴と定義した。また，当該薬剤の投与開始日及び終了日が治験薬初回投与日又はそれ以降である薬剤を併用薬と定義した。当該薬

剤の投与開始日と終了日が治験薬初回投与日をまたぐ場合は，薬歴と併用薬の両方の集計に含めた。治験薬初回投与前に投与が開始され，投与終了日が不明の場合は，薬歴の集計に含めることとした。

コホート 1

コホート 1 で報告された薬歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.4.1.C1 に示した。

眼科用薬，降圧薬（レニン - アンジオテンシン系阻害薬，β 遮断薬，カルシウムチャネル遮断薬，利尿薬など），脂質改善薬，抗血栓薬，ビタミン，酸関連疾患治療薬，甲状腺療法及び鎮痛薬の使用が多く，コホート 1 の対象疾患である GA を伴う萎縮型 AMD 患者の年齢層で使用される頻度が高い薬剤を反映していた。多く使用された眼科領域の薬歴は，抗コリン薬，アドレナリン作動薬，局所麻酔，その他の眼科用薬（眼用ビタミンの経口投与，局所の潤滑用薬など）及びフルオロキノロンであった。

コホート 1 において，使用された併用薬の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.4.2.C1 に示した。

多く使用された併用薬（眼科用薬を除く；眼科用薬は投与群にかかわらず，ほぼ全ての被験者で使用された）は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，ワクチン（44.5%［130/292 例］），抗菌薬の全身投与（21.6%［63/292 例］）及び鎮痛薬（16.8%［49/292 例］）であった。ワクチンを除き，併用薬の使用状況は他の投与群でも同様であった。コホート 1 の臨床試験が COVID-19 パンデミック下で実施されたため，ワクチンを使用した被験者の割合がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（44.5%［130/292 例］）とシャム群（38.3%［127/332 例］）で高かった。

眼科用薬については，β 遮断薬，炭酸脱水酵素阻害薬，プロスタグランジン類似物及びアドレナリン作動薬（緑内障治療）を併用した被験者の割合がシャム群と比較してアバシンカプタド　ペゴル投与群全体で高かった。

試験ごとの結果は，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］の各総括報告書を参照のこと。

コホート 2

コホート 2 で報告された薬歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.4.1.C2 に示した。コホート 2 において，使用された併用薬の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.4.2.C2 に示した。

薬歴及び併用薬は，コホート 2 の対象集団の年齢層（高齢者）及び対象疾患（滲出型 AMD）を反映していた。

試験ごとの結果は，海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］の各総括報告書を参照のこと。

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で報告された薬歴の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.4.1.C3 に示した。また，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）まで

に使用された併用薬の要約を ISS[5.3.5.3-2]Table 14.1.4.2.C3 に示した。海外第 3 相試験[ISEE2008]の薬歴及び併用薬については，上述のコホート 1 のデータに含めた。海外第 2 相試験［OPH2005］で多く認められた薬歴は，非ステロイド薬，中枢神経刺激薬，ビタミンであり，対象集団の年齢層（若年層）を反映していた。

2.7.4.1.3.3.4　手術及び処置

コホート 1

コホート 1 で報告された治験薬初回投与以前に実施された手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.1.C1 に示した。

治験薬初回投与以前に実施された手術及び処置の種類とその割合は投与群間で類似していた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で多く認められた手術及び処置は，白内障手術（50.7%［148/292 例］），子宮摘出（18.5%［54/292 例］），水晶体後嚢切開（14.0%［41/292 例］）であった。

コホート 1 で報告された治験薬初回投与以前に実施された眼科領域の手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.2.C1（被験眼）及び Table 14.1.5.3.C1（僚眼）に示した。

治験薬初回投与以前に被験眼に対して実施された手術及び処置の種類とその割合は投与群間で類似していた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で多く認められた手術及び処置は，白内障手術（46.6%［136/292 例］），眼内レンズ挿入（12.0%［35/292 例］）及び水晶体後嚢切開（11.3%［33/292 例］）であった。

コホート 1 において，治験薬初回投与日又はそれ以降に実施された手術及び処置を ISS[5.3.5.3-2] Table 14.1.5.4.C1 に示した。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で多く実施された手術及び処置は，眼球穿刺（3.1%［9/292 例］），白内障手術（2.4%［7/292 例］），皮膚新生物切除（2.4%［7/292 例］）であった。

コホート 1 において，治験薬初回投与日又はそれ以降に被験眼に対して実施された眼科領域の手術及び処置を表 2.7.4-13 及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.5.C1 に要約した。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で被験眼に対して多く実施された手術及び処置は，眼球穿刺（3.1%［9/292 例］），白内障手術（1.7%［5/292 例］）であった。硝子体内投与直後に発現した被験眼の眼圧上昇に対応する目的で実施した穿刺については，注目すべき有害事象として 2.7.4.2.1.6.1.4 外科的措置を要する眼圧上昇に詳述した。いずれかの投与群で 2 例以上に実施された他の手術又は処置はなかった。

コホート 1 において，治験薬初回投与日又はそれ以降に僚眼に対して実施された眼科領域の手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.6.C1 に要約した。

試験ごとの結果は，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］の各総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4-13　　治験薬初回投与日又はそれ以降に被験眼で実施された眼科領域の手術及び処置（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
治験薬初回投与日又はそれ以降に 1 回以上被験眼で眼科領域の手術及び処置が実施された被験者数	14 (4.2%)	3 (6.1%)	21 (7.2%)	2 (2.4%)
臨床検査	0	1 (2.0%)	9 (3.1%)	2 (2.4%)
眼球穿刺	0	1 (2.0%)	9 (3.1%)	2 (2.4%)
外科および内科処置	14 (4.2%)	2 (4.1%)	12 (4.1%)	0
白内障手術	9 (2.7%)	0	5 (1.7%)	0
虹彩切開	0	1 (2.0%)	2 (0.7%)	0
眼内レンズ挿入	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0
水晶体後嚢切開	0	1 (2.0%)	1 (0.3%)	0
眼瞼形成術	0	0	1 (0.3%)	0
水晶体摘出	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
眼科治療	0	0	1 (0.3%)	0
網膜復位	0	0	1 (0.3%)	0
コンタクトレンズ療法	1 (0.3%)	0	0	0
眼瞼手術	1 (0.3%)	0	0	0
線維柱帯形成	1 (0.3%)	0	0	0

ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE: Concomitant Surgeries/Procedures are those done on Day 1 or after Day 1. Participants can have concomitant ophthalmic surgeries/procedures in several System Organ Classes or Preferred Terms so they may be counted in multiple rows but are only counted once in each row.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.1.5.5.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

コホート 2

コホート 2 で報告された治験薬初回投与以前に実施された手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.1.C2 に示した。

アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で多く報告された手術及び処置は, 白内障手術（38.7%［48/124 例］）及び子宮摘出（10.5%［13/124 例］）であった。

コホート 2 で報告された治験薬初回投与以前に実施された眼科領域の手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.2.C2（被験眼）及び Table 14.1.5.3.C2（僚眼）に示した。

コホート 2 において, 治験薬初回投与日又はそれ以降に実施された手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.4.C2 に示した。

アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で被験眼に対する眼球穿刺が 2.4%（3/124 例）で実施された。他にアバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で 3 例以上に実施された手術又は処置はなかった。

コホート 2 において，治験薬初回投与日又はそれ以降に実施された眼科領域の手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.5.C2（被験眼）及び Table 14.1.5.6.C2（僚眼）に要約した。

試験ごとの結果は，海外第 1 相試験［OPH2000］及び海外第 2 相試験［OPH2007］の各総括報告書を参照のこと。

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で報告された治験薬初回投与以前に実施された手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.1.C3 に示した。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］で報告された治験薬初回投与以前に実施された眼科領域の手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.2.C3（被験眼）及び Table 14.1.5.3.C3（僚眼）に示した。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，治験薬初回投与日又はそれ以降，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに実施された手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.4.C3 に示した。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，治験薬初回投与日又はそれ以降，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに被験眼に対して実施された眼科領域の手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.5.C3 に示した。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］において，治験薬初回投与日又はそれ以降，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに僚眼に対して実施された眼科領域の手術及び処置を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.1.5.6.C3 に示した。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で報告された治験薬初回投与以前に実施された手術及び処置，並びに治験薬初回投与日又はそれ以降，12 カ月時点までに実施された手術及び処置については，上述のコホート 1 のデータに含めた。海外第 2 相試験［OPH2005］において，多く認められた治験薬初回投与以前に被験眼に対して実施された眼科領域の手術及び処置は角膜切削形成術（3/108 例

［2.8%］）であった。治験薬初回投与日又はそれ以降に被験眼に対して多く実施された眼科領域の手術及び処置は，眼球穿刺（6/108 例［5.6%］）であった。

2.7.4.2　有害事象

本概要に含めた有害事象は，2.7.4.1.1.2 安全性評価計画の概要及び安全性データに記載した安全性評価計画に従って評価を行い，統合解析を実施した。コホート 1 は GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としてアバシンカプタド　ペゴルを評価したピボタル試験の 12 カ月時点までに得られたデータについて検討していることから，本概要ではコホート 1 の結果に重点を置いて論じる。また，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 18 カ月時点までに得られた安全性データを示した。アバシンカプタド　ペゴルの全体的な安全性評価データに科学的な価値を加える目的で，コホート 2 のデータ及び長期安全性に関する補助データも本概要に示した。コホート 1 及びコホート 2 の全てのデータは ISS［5.3.5.3-2］に添付し，ISS［5.3.5.3-2］SAP に従って解析した。安全性データの欠測値は補完しなかった。また，安全性の結果は全て観察値に基づいて要約した。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の概要

本概要に提示した ISS のデータでは，治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日までに発現した有害事象を「治療下で発現した有害事象（TEAE：treatment-emergent adverse event）」と定義した（以下，「有害事象」とする）。12 カ月時点における来院時の画像評価に基づき被験眼に脈絡膜血管新生が認められ，独立画像評価機関により脈絡膜血管新生と確認された被験者では，有害事象を定義するカットオフ日にかかわらず，脈絡膜血管新生を有害事象として扱うこととした。全ての有害事象は MedDRA バージョン 24.1 を用いて器官別大分類及び基本語でコード化した。コホート 1，コホート 2，並びに海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の遮蔽解除前の長期安全性集団で報告された有害事象は，被験者ごとに医師記載用語と対応する基本語及び器官別大分類を記載した一覧にまとめて ISS［5.3.5.3-2］Listings 14.3.1 に示した。器官別大分類及び基本語別の要約では，同一被験者で同じ器官別大分類又は基本語の有害事象が複数発現した場合には，当該器官別大分類又は基本語において 1 例として集計した。

各試験の総括報告書では，本概要で参照した叙述を含め，総括報告書最終化時点の MedDRA バージョンを使用しており，用語の更新はしていない。各試験で使用した MedDRA のバージョンはそれぞれの総括報告書を参照のこと。

有害事象について総合的に評価し，各コホート及び長期データにおける評価結果を用量群ごとに以下に要約した。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を「比較的よくみられる有害事象」と定義した（眼の有害事象については 2.7.4.2.1.2.1 比較的よくみられる眼の有害事象，眼以外の有害事象については 2.7.4.2.1.2.4 比較的よくみられる眼以外の有害事象参照）。

重症度別の有害事象の解析（眼の有害事象については 2.7.4.2.1.2.3 重症度別の眼の有害事象，眼以外の有害事象については 2.7.4.2.1.2.6 重症度別の眼以外の有害事象参照）では，有害事象の重症度評価が欠測している場合，当該事象は最も高い重症度（重度）として集計に含めることとした。また，治療（治験薬又は投与手技）との関連性別の有害事象の解析（眼の有害事象については 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，眼以外の有害事象については 2.7.4.2.1.2.5 治験薬又は投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象参照）では，有害事象の関連性評価が欠測している場合，当該事象は最も強い関連性（関連性が否定できない）として集計に含めることとした。重症度が異なる同一の有害事象が同じ被験者に発現した場合，最も高い重症度のカテゴリに含めて集計した。

また，死亡に至った有害事象（2.7.4.2.1.3 死亡），その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象），投与中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象），注目すべき有害事象（2.7.4.2.1.6.1 注目すべき有害事象），その他の投与手技に関連する有害事象（2.7.4.2.1.6.2 その他の投与手技に関連する有害事象）及びその他の安全性の検討事項（2.7.4.2.1.6.3 その他の安全性の検討事項）について，以下に要約する。

コホート 1

コホート 1 における有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象及び中止に至った有害事象の概要を表 2.7.4-14 及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.2.1.C1 に示した。

全体として，1 事象以上有害事象が認められた被験者の割合は，シャム群で 69.6%（231/332 例）であったのに対し，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 79.5%（232/292 例）であった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，半数以上の被験者で 1 事象以上の眼以外の有害事象（56.2%［164/292 例］）が認められ，半数以上の被験者で 1 事象以上の被験眼の有害事象（51.0%［149/292 例］）が認められた。治験薬との関連性が否定できない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 群で 1.4%（4/292 例），シャム群で 0.6%（2/332 例）であり，いずれも 2%未満であった。大半の被験者で発現した有害事象の最も高い重症度は軽度又は中等度であった。

重篤な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 12.7%（37/292 例），シャム群で 17.2%（57/332 例）であった。重篤な有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で被験眼で認められた 1 事象を除き，いずれも治験薬との関連性が否定された。いずれの投与群でも投与手技との関連性が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

コホート 1 では，死亡に至った有害事象がアバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 4 例に報告されたが，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル）又は投与手技との関連性が否定できない事象はなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.3.C1）。

投与中止に至った有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 2.1%（6/292 例），シャム群で 0.9%（3/332 例）に報告された。

表 2.7.4-14　　有害事象の概要（コホート 1）

Number of participants (%) with at least one event	Cohort 1				
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83	Combined avacincaptad pegol group N=448
TEAE – All causalities	231 (69.6%)	37 (75.5%)	232 (79.5%)	71 (85.5%)	362 (80.8%)
TEAE related to injection procedure	69 (20.8%)	11 (22.4%)	85 (29.1%)	43 (51.8%)	147 (32.8%)
TEAE related to study drug	2 (0.6%)	0	4 (1.4%)	0	4 (0.9%)
Ocular TEAE – All causalities – Study eye	121 (36.4%)	23 (46.9%)	149 (51.0%)	59 (71.1%)	243 (54.2%)
Ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	69 (20.8%)	11 (22.4%)	84 (28.8%)	43 (51.8%)	146 (32.6%)
Ocular TEAE related to study drug – Study eye	2 (0.6%)	0	4 (1.4%)	0	4 (0.9%)
Serious TEAE – All causalities	57 (17.2%)	5 (10.2%)	37 (12.7%)	17 (20.5%)	61 (13.6%)
Serious ocular TEAE – All causalities – Study eye	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)
Serious ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	0	0	0	0	0
Serious ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Severe TEAE – All causalities[d]	37 (11.1%)	5 (10.2%)	38 (13.0%)	12 (14.5%)	55 (12.3%)
Severe ocular TEAE – All causalities – Study eye[d]	2 (0.6%)	0	7 (2.4%)	1 (1.2%)	8 (1.8%)
Severe ocular TEAE related to injection procedure – Study eye[d]	0	0	4 (1.4%)	1 (1.2%)	5 (1.1%)
Severe ocular TEAE related to study drug – Study eye[d]	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
TEAE leading to study drug discontinuation – All	3 (0.9%)	0	6 (2.1%)	2 (2.4%)	8 (1.8%)

Number of participants (%) with at least one event	Cohort 1				
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83	Combined avacincaptad pegol group N=448
causalities					
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation – All causalities – Study eye	0	0	2 (0.7%)	1 (1.2%)	3 (0.7%)
AE leading to study discontinuation	3 (0.9%)	0	3 (1.0%)	1 (1.2%)	4 (0.9%)
TEAE leading to death	0	0	3 (1.0%)	1 (1.2%)	4 (0.9%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

[d]Severe AE = Incapacitating with inability to work or do usual activity

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.2.1.C1, Table 14.1.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS tables.

海外第 3 相試験［ISEE2008］の試験期間中にアバシンカプタド　ペゴルを充填するバイアル容器の施栓系を変更し，新規の施栓系のバイアル（標準 2R バイアル［[redacted]社製］，市販用）に移行したため，新規バイアルを使用した被験者から得られた臨床的安全性データをコホート 1 全体の解析と同様に解析した（バイアルセットの詳細は 2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験を参照のこと）。

標準 2R バイアルのアバシンカプタド　ペゴルが投与された 129 例において，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに有害事象が報告された被験者は 3 例（2.3%）のみであった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.2.2.7）。2 例では被験眼の有害事象が認められ，うち 1 例では投与手技との関連性が否定できないと判定された。他の 1 例では，眼以外の有害事象が認められた。データはコホート 1 のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に含めた。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］において 18 カ月時点までに認められた有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象及び中止に至った有害事象の概要を表 2.7.4-15 及び OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 35 に示した。

全体として，海外第 2/3 相試験［OPH2003］の長期データはコホート 1 のデータと類似していた。1 事象以上の有害事象が認められた被験者の割合は，シャム群で 74.5%（82/110 例）であったのに対しアバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 83.5%（147/176 例）であり，大半の被験者で有害事象が報告された。重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 20.5%（36/176 例），シャム群で 25.5%（28/110 例）であった。いずれの投与群でも治験薬又は投与手技との関連性が否定できないと判定された重篤な有害事象は認められなかった。

全体として，海外第 2/3 相試験［OPH2003］では 18 カ月時点までに転帰が死亡の有害事象が 4 例（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：各 1 例）で報告されたが，このうち治験薬最終投与後 30 日以内に発現し，死亡に至った有害事象として集計された事象はアバシンカプタド　ペゴル投与群の 2 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及び 4 mg 群：各 1 例）であった。転帰が死亡の有害事象が認められた 4 例のうち 2 例（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群及び 2 mg 群：各 1 例）が 12 カ月から 18 カ月の期間に死亡した。いずれも治験薬との関連性が否定された（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.1, Section 12.3.3.2）。

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　ペゴル投与群全体で 2.8%（5/176 例），シャム群で 1.8%（2/110 例）であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.2）。

表 2.7.4-15　　有害事象の概要（長期データ：海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

Number of participants (%) with at least one event	OPH2003 (18-Month data)	
	Combined sham[a] N=110	Combined avacincaptad pegol group[a] N =176
TEAE – All causalities	82 (74.5%)	147 (83.5%)
TEAE related to injection procedure	26 (23.6%)	74 (42.0%)
TEAE related to study drug	0	0
Ocular TEAE – All causalities – Study eye	45 (40.9%)	112 (63.6%)
Ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	26 (23.6%)	73 (41.5%)
Ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	0
Serious TEAE – All causalities	28 (25.5%)	36 (20.5%)
Serious ocular TEAE – All causalities – Study eye	0	2 (1.1%)
Serious ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	0	0
Serious ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	0
Severe TEAE – All causalities[b]	15 (13.6%)	27 (15.3%)
Severe ocular TEAE – All causalities – Study eye[b]	2 (1.8%)	4 (2.3%)
Severe ocular TEAE related to injection procedure – Study eye[b]	0	2 (1.1%)
Severe ocular TEAE related to study drug – Study eye[b]	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation – All causalities	2 (1.8%)	5 (2.8%)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation – All causalities – Study eye	0	3 (1.7%)
AE leading to study discontinuation	2 (1.8%)	3 (1.7%)
TEAE leading to death	0	2 (1.1%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Combined Part 1 and Part 2 data; additionally, for avacincaptad pegol combined 1 mg, 2 mg, and 4 mg data

[b]Severe AE = Incapacitating with inability to work or do usual activity

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to 30 days after the last dose of study drug. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 5, Table 35, Section 12.2.4.1.2.5, Section 12.2.4.1.2.6, Section 12.3.3.1, Section 12.3.3.2, Section 12.3.3.3.1.2, Section 12.3.3.3.1.3

コホート 2

コホート 2 における有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象及び中止に至った有害事象の概要を表 2.7.4-16（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg + 抗 VEGF 薬併用群，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg + 抗 VEGF 薬併用群）及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.2.1.C2 に示した。

全体として，コホート 2 のデータはコホート 1 のデータと類似していた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群では，大半（66.7%［46/69 例］）の被験者で 1 事象以上有害事象が認められた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群では，治験薬との関連性が否定できない有害事象が認められた被験者は 1 例のみであった。大半の被験者で発現した有害事象の最も高い重症度は軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群で 4.3%（3/69 例）であった。治験薬又は投与手技との関連性が否定できない重篤な有害事象は報告されなかった。コホート 2 では，死亡に至った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 + 抗 VEGF 薬併用群では，投与中止に至った有害事象は 1 例で認められた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群では，治験薬又は投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-16　　有害事象の概要（コホート 2）

Number of participants (%) with at least one event	Cohort 2		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10
TEAE – all causalities	13 (81.3%)	46 (66.7%)	10 (100%)
TEAE related to injection procedure	12 (75.0%)	32 (46.4%)	8 (80.0%)
TEAE related to study drug	0	1 (1.4%)	0
Ocular TEAE – all causalities – Study eye	13 (81.3%)	38 (55.1%)	8 (80.0%)
Ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	12 (75.0%)	32 (46.4%)	8 (80.0%)
Ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	1 (1.4%)	0
Serious TEAE – all causalities	1 (6.3%)	3 (4.3%)	0
Serious ocular TEAE – all causalities – Study eye	0	1 (1.4%)	0
Serious ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	0	0	0
Serious ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	0	0
Severe TEAE – all causalities[d]	0	4 (5.8%)	0
Severe ocular TEAE – all causalities – Study eye[d]	0	2 (2.9%)	0
Severe ocular TEAE related to injection procedure – Study eye[d]	0	2 (2.9%)	0
Severe ocular TEAE related to study drug – Study eye[d]	0	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation – all causalities	0	1 (1.4%)	0
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation – all causalities – Study eye	0	0	0
AE leading to study discontinuation	0	1 (1.4%)	0
TEAE leading to death	0	0	0

AE: adverse event; ISS: integrated summary of safety; N: number; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Study OPH2000

[b]Data from Studies OPH2000 and OPH2007

[c]Data from Study OPH2007
[d]Severe AE = Incapacitating with inability to work or do usual activity
NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to 30 days after the last dose of study drug.
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.2.1.C2, Table 14.1.1.C2; data for the avacincaptad pegol 0.03 mg, 0.3 mg, and 3/1 mg groups are included in the ISS tables.

長期安全性に関する補助データ

遮蔽解除前の長期補助データにおける有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象及び中止に至った有害事象の概要を表 2.7.4-17 及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.2.1.C3 に示した。

データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに，海外第 2 相試験［OPH2005］では 79.6%（86/108 例），海外第 3 相試験［ISEE2008］では 81.9%（366/447 例）で 1 事象以上有害事象が認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象が認められた被験者の割合は，海外第 2 相試験［OPH2005］で 1.9%（2/108 例），海外第 3 相試験［ISEE2008］で 1.8%（8/447 例）であり，いずれの試験でも 2%未満であった。大半の被験者で発現した有害事象の最も高い重症度は軽度又は中等度であった。

海外第 2 相試験［OPH2005］では，治験薬との関連性が否定できない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，治験薬との関連性が否定できない重篤な被験眼の有害事象が 1 例認められたが，当該事象は上記のコホート 1 のデータに含まれている。

死亡に至った有害事象は，海外第 2 相試験［OPH2005］で 1 例，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 2 例に認められた。いずれも治験薬との関連性が否定された（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.3.C3）。

投与中止に至った有害事象は，海外第 2 相試験［OPH2005］で 3.7%（4/108 例），海外第 3 相試験［ISEE2008］で 1.8%（8/447 例）であった。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

表 2.7.4-17　　有害事象の概要（長期補助データ）

Number of participants (%) with at least one event	Masked Long-Term Data	
	OPH2005 N=108	ISEE2008 N=447
TEAE – all causalities	86 (79.6%)	366 (81.9%)
TEAE related to injection procedure	56 (51.9%)	117 (26.2%)
TEAE related to study drug	2 (1.9%)	8 (1.8%)
Ocular TEAE – all causalities – Study eye	65 (60.2%)	219 (49.0%)
Ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	56 (51.9%)	116 (26.0%)
Ocular TEAE related to study drug – Study eye	2 (1.9%)	8 (1.8%)
Serious TEAE – all causalities	5 (4.6%)	85 (19.0%)
Serious ocular TEAE – all causalities – Study eye	2 (1.9%)	4 (0.9%)
Serious ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	2 (1.9%)	0
Serious ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	1 (0.2%)
Severe TEAE – all causalities[a]	9 (8.3%)	71 (15.9%)
Severe ocular TEAE – all causalities – Study eye[a]	7 (6.5%)	10 (2.2%)
Severe ocular TEAE related to injection procedure – Study eye[a]	7 (6.5%)	5 (1.1%)
Severe ocular TEAE related to study drug – Study eye[a]	0	1 (0.2%)
TEAE leading to study drug discontinuation – all causalities	4 (3.7%)	8 (1.8%)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation – all causalities – Study eye	3 (2.8%)	2 (0.4%)
AE leading to study discontinuation	4 (3.7%)	7 (1.6%)
TEAE leading to death	1 (0.9%)	2 (0.4%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Severe AE = Incapacitating with inability to work or do usual activity

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to 30 days after the last dose of study drug. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.2.1.C3, Table 14.1.1.C3

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

本項では，眼の有害事象及び眼以外の有害事象それぞれについて，比較的よくみられた有害事象（すなわち，発現割合が高かった有害事象）を，治療（治験薬又は投与手技）との関連性及び有害事象の重症度を含め要約する。本概要では，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象として要約する。報告された全ての有害事象を器官別大分類・基本語別に ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.1.C1，Table 14.3.3.1.1.1.C2 及び Table 14.3.3.1.1.1.C3（被験眼の有害事象），ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.2.C1，Table 14.3.3.1.1.2.C2 及び Table 14.3.3.1.1.2.C3（僚眼の有害事象），並びに ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.1.C1，Table 14.3.3.2.1.C2 及び Table 14.3.3.2.1.C3（眼以外の有害事象）に示した。コホート 1 でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群，コホート 2 でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群で発現割合が 2%以上の被験眼の有害事象をそれぞれ ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.2.C1 及び Table 14.3.3.1.2.C2 に示した。コホート 1 でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群，コホート 2 でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋抗 VEGF 薬併用群で発現割合が 2%以上の眼以外の有害事象をそれぞれ ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.2.C1 及び Table 14.3.3.2.2.C2 に示した。

2.7.4.2.1.2.1　比較的よくみられる眼の有害事象

コホート 1

コホート 1 において，発現割合が高かった（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）被験眼の有害事象を器官別大分類・基本語別に表 2.7.4-18 に要約した。

最も発現割合が高かった被験眼の有害事象は，いずれの投与群でも器官別大分類別で「眼障害」であり，アバシンカプタド　ペゴル投与群で 44.9%～62.7%（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：50.0%［12/24 例］，1 mg 群：44.9%［22/49 例］，2 mg 群：47.9%［140/292 例］，4 mg 群：62.7%［52/83 例］），シャム群で 35.2%（117/332 例）に認められた。

基本語別では，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で最もよくみられた被験眼の有害事象は，結膜出血（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：4.2%［1/24 例］，1 mg 群：10.2%［5/49 例］，2 mg 群：12.7%［37/292 例］，4 mg 群：32.5%［27/83 例］，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体 15.6%［70/448 例］，シャム群：9.0%［30/332 例］），眼圧上昇（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：0%［0/24 例］，1 mg 群：4.1%［2/49 例］，2 mg 群：8.6%［25/292 例］，4 mg 群：19.3%［16/83 例］，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体：9.6%［43/448 例］，シャム群：0.9%［3/332 例］）及び脈絡膜血管新生（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：0%［0/24 例］，1 mg 群：2.0%［1/49 例］，2 mg 群：7.2%［21/292 例］，4 mg 群：9.6%［8/83 例］，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体：6.7%［30/448 例］，シャム群：3.6%［12/332 例］）であった。これら 3 事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群と比較してアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で高かった。シャム群と比較し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被験眼の有害事象は，結膜出血（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：12.7%［37/292 例］，シャム群：

9.0%［30/332 例］; 以下同順），脈絡膜血管新生（7.2%［21/292 例］，3.6%［12/332 例］），眼痛（3.8%［11/292 例］，2.7%［9/332 例］），視力障害（2.4%［7/292 例］，1.2%［4/332 例］），霧視（2.4%［7/292 例］，1.2%［4/332 例］），眼瞼炎（2.1%［6/292 例］，0.3%［1/332 例］），硝子体浮遊物（2.4%［7/292 例］，0.6%［2/332 例］），一過性視力低下（2.1%［6/292 例］，0.6%［2/332 例］），眼圧上昇（8.6%［25/292 例］，0.9%［3/332 例］）であった。その他の被験眼で認められた有害事象の大半は，アバシンカプタド　ペゴル投与群とシャム群で発現割合が同程度であった。

被験眼の有害事象の大部分は，投与手技との関連性があると判定された（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）。これらの事象は，硝子体内投与時の投与前の処置及び投与手技に起因すると考えられた。被験眼の有害事象の大半は，重症度が軽度又は中等度であり，無治療又は治療により回復した。

表 2.7.4-18　　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）（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
1 事象以上の被験眼の有害事象が認められた被験者数	121 (36.4%)	23 (46.9%)	149 (51.0%)	59 (71.1%)
眼障害	117 (35.2%)	22 (44.9%)	140 (47.9%)	52 (62.7%)
結膜出血	30 (9.0%)	5 (10.2%)	37 (12.7%)	27 (32.5%)
脈絡膜血管新生	12 (3.6%)	1 (2.0%)	21 (7.2%)	8 (9.6%)
結膜充血	17 (5.1%)	0	15 (5.1%)	8 (9.6%)
点状角膜炎	22 (6.6%)	0	15 (5.1%)	6 (7.2%)
眼痛	9 (2.7%)	1 (2.0%)	11 (3.8%)	6 (7.2%)
硝子体剥離	11 (3.3%)	4 (8.2%)	9 (3.1%)	3 (3.6%)
視力障害	4 (1.2%)	1 (2.0%)	7 (2.4%)	3 (3.6%)
ドライアイ	10 (3.0%)	0	8 (2.7%)	1 (1.2%)
結膜浮腫	5 (1.5%)	0	5 (1.7%)	5 (6.0%)
霧視	4 (1.2%)	1 (2.0%)	7 (2.4%)	2 (2.4%)
眼瞼炎	1 (0.3%)	0	6 (2.1%)	3 (3.6%)
眼刺激	9 (2.7%)	1 (2.0%)	5 (1.7%)	2 (2.4%)
硝子体浮遊物	2 (0.6%)	0	7 (2.4%)	1 (1.2%)
白内障	8 (2.4%)	1 (2.0%)	6 (2.1%)	0
網膜出血	7 (2.1%)	1 (2.0%)	4 (1.4%)	2 (2.4%)
流涙増加	6 (1.8%)	0	3 (1.0%)	3 (3.6%)
一過性視力低下	2 (0.6%)	0	6 (2.1%)	0
視力低下	7 (2.1%)	0	4 (1.4%)	1 (1.2%)
核性白内障	0	2 (4.1%)	1 (0.3%)	0
眼瞼皮膚弛緩症	3 (0.9%)	0	0	2 (2.4%)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 　基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
感染症および寄生虫症	5 (1.5%)	1 (2.0%)	4 (1.4%)	4 (4.8%)
結膜炎	3 (0.9%)	1 (2.0%)	2 (0.7%)	2 (2.4%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	2 (2.4%)
臨床検査	4 (1.2%)	2 (4.1%)	25 (8.6%)	16 (19.3%)
眼圧上昇	3 (0.9%)	2 (4.1%)	25 (8.6%)	16 (19.3%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; RC: reading center; N: number; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE 1: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

NOTE 2: This table summarizes TEAEs for which the incidence rate in any treatment group was ≥ 2% and which were experienced by more than one participant.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.1.1.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

海外第 3 相試験［ISEE2008］の試験期間中にアバシンカプタド　ペゴルを充填するバイアル容器の施栓系を変更し，新規の施栓系のバイアル（標準 2R バイアル［[redacted]社製］，市販用）に移行したため，新規バイアルを使用した被験者から得られた臨床的安全性データをコホート 1 全体の解析と同様に解析した（バイアルセットの詳細は 2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験を参照のこと）。

標準 2R バイアルのアバシンカプタド　ペゴルが投与された 129 例において，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに眼の有害事象が報告された被験者は 2 例（1.6%）のみであった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.8.7）。いずれの被験者でも被験眼に有害事象が認められ，1 例は一過性失明，1 例は結膜充血であった。データはコホート 1 のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に含めた。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

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で観察された安全性プロファイルは，全体としてコホート 1 の 12 カ月統合解析のデータと類似していた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.2）。本試験のアバシンカプタド　ペゴル投与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（22.7%［40/176 例］），眼圧上昇（14.8%［26/176 例］），脈絡膜血管新生（MedDRA/J 基本語：脈絡膜血管新生及び新生血管加齢黄斑変性）（13.1%

［23/176 例］），結膜充血（6.8%［12/176 例］），点状角膜炎（5.7%［10/176 例］），眼痛（5.7%［10/176 例］），硝子体剥離（5.1%［9/176 例］），白内障（4.5%［8/176 例］），結膜浮腫（4.0%［7/176 例］），視力低下（3.4%［6/176 例］），眼刺激（2.8%［5/176 例］）であった。被験眼の有害事象の大部分は，投与手技との関連性が否定できないと判定された。眼圧上昇の発現割合は，シャム群（0.9%［1/110 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル投与群全体（14.8%［26/176 例］）で高かったが，これはアバシンカプタド　ペゴル投与群では硝子体内に溶液（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群は 100 µL，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群は 200 µL）を注射するため，硝子体内投与後に眼内液量が増加することによるものである。

コホート 2

コホート 2 で得られたデータは，抗 VEGF 薬硝子体内投与（ルセンティス 0.5 mg）との併用下におけるアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルを裏付けるものであった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.1.C2）。発現割合が高かった被験眼の有害事象は，コホート 1 と同様であった。アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用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（31.5%［39/124 例］），眼痛（10.5%［13/124 例］），点状角膜炎（8.9%［11/124 例］），結膜充血（8.1%［10/124 例］），角膜浮腫（4.8%［6/124 例］），硝子体浮遊物（4.8%［6/124 例］），網膜出血（4.0%［5/124 例］），硝子体剥離（4.0%［5/124 例］），硝子体ヘイズ（4.0%［5/124 例］）であった。新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

長期安全性に関する補助データ

遮蔽解除前の長期補助データで報告された被験眼の有害事象を器官別大分類・基本語別に ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.1.C3 に示した。

発現割合が高かった被験眼の有害事象はコホート 1 及びコホート 2 と同様であり，器官別大分類別では「眼障害」に分類される事象の発現が多かった（海外第 2 相試験［OPH2005］で 59.3%［64/108 例］，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 47.2%［211/447 例］）。基本語別で最も発現割合が高かった被験眼の有害事象は，いずれの試験でも結膜出血（海外第 2 相試験［OPH2005］で 34.3%［37/108 例］，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 10.7%［48/447 例］）であった。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

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

コホート 1

コホート 1 において，治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 1.4%（4/292 例），シャム群で 0.6%（2/332 例）で認められ，その他のアバシンカプタド　ペゴル投与群では報告されなかった（表 2.7.4-19）。

治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，いずれも海外第 3 相試験［ISEE2008］で報告された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 12.2.3.2.2）。

表 2.7.4-19　　治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類** **基本語**	**Cohort 1**			
	Sham[a] **N=332**	**Avacincaptad pegol 1 mg[b]** **N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a]** **N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c]** **N=83**
1 事象以上の治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象が認められた被験者数	2 (0.6%)	0	4 (1.4%)	0
眼障害	2 (0.6%)	0	4 (1.4%)	0
脈絡膜血管新生	2 (0.6%)	0	4 (1.4%)	0
網膜出血	1 (0.3%)	0	0	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.1.3.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

被験眼の有害事象の大部分は投与手技との関連性が否定できないと判定され（表 2.7.4-20），硝子体内投与手技に起因すると考えられた。コホート 1 において，投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，他の群と比較してアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で発現割合が高かった。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で特に発現割合が高かった投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，結膜出血，結膜充血，眼圧上昇であった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群，1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体，シャム群の順で，結膜出血 4.2%［1/24 例］，8.2%［4/49 例］，12.0%［35/292 例］，30.1%［25/83 例］，14.5%［65/448 例］，8.7%［29/332 例］；結膜充血 0%［0/24 例］，0%［0/49 例］，4.8%［14/292 例］，8.4%［7/83 例］，4.7%［21/448 例］，4.5%［15/332 例］；眼圧上昇 0%［0/24 例］，0%［0/49 例］，7.2%［21/292 例］，15.7%［13/83 例］，7.6%［34/448 例］，0.3%［1/332 例］）。結膜出血及び眼圧上昇の発現割合は，シャム群と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で高かった。その他の投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群とシャム群で同程度であった。

表 2.7.4-20　　投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
1 事象以上の投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象が認められた被験者数	69 (20.8%)	11 (22.4%)	84 (28.8%)	43 (51.8%)
眼障害	67 (20.2%)	10 (20.4%)	69 (23.6%)	37 (44.6%)
結膜出血	29 (8.7%)	4 (8.2%)	35 (12.0%)	25 (30.1%)
結膜充血	15 (4.5%)	0	14 (4.8%)	7 (8.4%)
眼痛	8 (2.4%)	1 (2.0%)	9 (3.1%)	5 (6.0%)
点状角膜炎	18 (5.4%)	0	8 (2.7%)	5 (6.0%)
結膜浮腫	5 (1.5%)	0	5 (1.7%)	5 (6.0%)
眼刺激	7 (2.1%)	1 (2.0%)	4 (1.4%)	2 (2.4%)
流涙増加	4 (1.2%)	0	3 (1.0%)	3 (3.6%)
硝子体剥離	5 (1.5%)	0	1 (0.3%)	2 (2.4%)
臨床検査	2 (0.6%)	0	21 (7.2%)	13 (15.7%)
眼圧上昇	1 (0.3%)	0	21 (7.2%)	13 (15.7%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE 1: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

NOTE 2: This table summarizes TEAEs for which the incidence rate in any treatment group was ≥ 2% and which were experienced by more than one participant.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.1.4.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

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は，コホート 1 の 12 カ月統合解析のデータと類似していた。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，18 カ月までに治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象は報告されなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.2.4）。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で発現割合が高かった投

与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，結膜出血（21.6%［38/176 例］），眼圧上昇（11.4%［20/176 例］），結膜充血（6.3%［11/176 例］），眼痛（5.1%［9/176 例］），結膜浮腫（4.0%［7/176 例］），点状角膜炎（4.0%［7/176 例］）であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.2.2）。眼圧上昇の発現割合はシャム群（0.9%［1/110 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル投与群全体（11.4%［20/176 例］）で高かったが，この差はアバシンカプタド　ペゴル投与群では硝子体内に溶液（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群は 100 µL，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群は 200 µL）を注射するため，硝子体内投与後に眼内液量が増加することによるものである。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体の結膜出血の発現割合（21.6%［38/176 例］）がシャム群（11.8%［13/110 例］）の約 2 倍であったが，これはアバシンカプタド　ペゴル投与群では硝子体内投与に際し針を挿入することに起因するもので，想定できるものであった。

コホート 2

コホート 2 では，治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群の 1 例で嚢下白内障が報告された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.3.C2）。

コホート 2 で認められた被験眼の有害事象の大部分は投与手技との関連性が否定できないと判定され（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.4.C2），硝子体内投与手技に起因すると考えられた。コホート 2 のアバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で発現割合が最も高かった投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象は結膜出血であり，31.5%（39/124 例）で認められた。

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中であり，遮蔽解除していないため，12 カ月時点以降のデータは，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性についての解析を実施していない。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

2.7.4.2.1.2.3　重症度別の眼の有害事象

コホート 1

コホート 1 で認められた被験眼の有害事象の大半は，重症度が軽度又は中等度であった。重度の被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群で 0%（0/24 例），アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群で 0%（0/49 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 2.4%（7/292 例），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 1.2%（1/83 例），シャム群で 0.6%（2/332 例）に認められ，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で最も発現割合が高かった（表 2.7.4-21）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，重度の被験眼の有害事象は，脈絡膜血管新生，一過性視力低下及び眼圧上昇が各 2/292 例（0.7%），眼痛，一過性失明及び網膜動脈閉塞が各 1/292 例（0.3%）で報告された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.5.C1）。「網膜動脈閉塞」を発現した被験者は，硝子体内投与直後に一時的に網膜中

心動脈の閉塞が認められたが，無治療で発現日と同日中に回復した。視力及び眼圧は安定しており，試験を完了した（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.2.2）。また，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の 1 例でも「網膜動脈閉塞」が複数回認められたが，いずれも発現日と同日中に回復した。当該被験者の視力は安定していた。「網膜動脈閉塞」が認められた 2 例では，炎症は認められなかった。

治験薬又は投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象を重症度別に要約し，ISS（それぞれ ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.6.C1 及び Table 14.3.3.1.7.C1）に示した。治験薬との関連性が否定できない重度の被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1/292 例（0.3%）で脈絡膜血管新生であった。投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象の大部分は，重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.7.4-21　　重症度別の被験眼の有害事象（コホート 1）

	Cohort 1			
Number of participants (%)	**Sham[a] N=332**	**Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83**
Number of participants with at least one TEAE	121 (36.4%)	23 (46.9%)	149 (51.0%)	59 (71.1%)
Mild	85 (25.6%)	18 (36.7%)	110 (37.7%)	39 (47.0%)
Moderate	34 (10.2%)	5 (10.2%)	32 (11.0%)	19 (22.9%)
Severe	2 (0.6%)	0	7 (2.4%)	1 (1.2%)
Missing	0	0	0	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.1.5.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月から 18 カ月時点までの期間に 4 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群：各 2 例）で重度の被験眼の有害事象が報告されたが，治験薬又は投与手技との関連性はいずれも否定された（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.2.6）。重度の被験眼の有害事象は，虚血性視神経症（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 1 例），新生血管加齢黄斑変性（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 1 例），視力低下（シャム群

1 例）及び両眼の GA に起因する視力悪化（シャム群 1 例）であった。その他の被験眼の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

コホート 2

コホート 2 では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群の 2 例で重度の被験眼の有害事象が認められ，点状角膜炎及び網膜動脈閉塞が各 1 例であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.5.C2）。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（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.7.C2）。網膜動脈閉塞が認められた 1 例では，2 回再発した。3 事象中 2 事象は重症度が重度，1 事象は中等度と判定された。いずれもアバシンカプタド　ペゴル及び抗 VEGF 薬の硝子体内投与直後に発現した。重度の 1 事象では穿刺が行われ，他の 2 事象は無治療で発現日と同日中に回復した。当該被験者の視力は安定しており，試験を完了した。

治験薬又は投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象を重症度別に要約し，ISS（それぞれ ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.6.C2 及び Table 14.3.3.1.7.C2）に示した。

投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，大半が軽度であった。

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中であり，遮蔽解除していないため，12 カ月時点以降のデータは，有害事象の重症度についての解析を実施していない。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

2.7.4.2.1.2.4　比較的よくみられる眼以外の有害事象

コホート 1

コホート 1 において，発現割合が高かった（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）眼以外の有害事象を器官別大分類・基本語別に表 2.7.4-22 に要約した。

最も発現割合が高かった眼以外の有害事象は，器官別大分類別で「感染症および寄生虫症」であり，アバシンカプタド　ペゴル投与群で 25.7%～33.3%（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：33.3%［8/24 例］，1 mg 群：26.5%［13/49 例］，2 mg 群：25.7%［75/292 例］，4 mg 群：28.9%［24/83 例］），シャム群で 24.1%（80/332 例）に認められた。次いで発現割合が高かった眼以外の有害事象は器官別大分類で，「筋骨格系および結合組織障害」及び「傷害，中毒および処置合併症」であり，発現割合は各投与群でそれぞれ 9.6%～16.3%（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：12.5%［3/24 例］，1 mg 群：16.3%［8/49 例］，2 mg 群：9.9%［29/292 例］，4 mg 群：9.6%［8/83 例］，シャム群：10.8%［36/332 例］）及び 2.0%～14.7%（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：12.5%［3/24 例］，1 mg 群：2.0%［1/49 例］，2 mg 群：14.7%［43/292 例］，4 mg 群：13.3%［11/83 例］，シャム群：13.6%［45/332 例］）であった。

基本語別では，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で発現割合が高かった眼以外の有害事象は，尿路感染（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群 : 4.2%［1/24 例］，1 mg 群 : 10.2%［5/49 例］，2 mg 群：6.2%［18/292 例］，4 mg 群：7.2%［6/83 例］，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体：6.7%［30/448 例］，シャム群：6.3%［21/332 例］），上咽頭炎（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：4.2%［1/24 例］，1 mg 群：2.0%［1/49 例］，2 mg 群：3.4%［10/292 例］，4 mg 群：3.6%［3/83 例］，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体：3.3%［15/448 例］，シャム群：3.0%［10/332 例］），副鼻腔炎（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：0%［0/24 例］，1 mg 群：8.2%［4/49 例］，2 mg 群 : 1.7%［5/292 例］, 4 mg 群 : 2.4%［2/83 例］, アバシンカプタド　ペゴル投与群全体 : 2.5%［11/448 例］，シャム群：1.8%［6/332 例］），上気道感染（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：0%［0/24 例］，1 mg 群：6.1%［3/49 例］，2 mg 群：1.4%［4/292 例］，4 mg 群：4.8%［4/83 例］，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体 : 2.5%［11/448 例］，シャム群 : 0.9%［3/332 例］）であった。尿路感染，副鼻腔炎，上気道感染の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群でその他のアバシンカプタド　ペゴル投与群及びシャム群と比較して高かった。その他の眼以外の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。

表 2.7.4-22　　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（器官別大分類・基本語別）（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 　基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
1 事象以上の眼以外の有害事象が認められた被験者数	185 (55.7%)	25 (51.0%)	164 (56.2%)	45 (54.2%)
心臓障害	25 (7.5%)	1 (2.0%)	26 (8.9%)	5 (6.0%)
心房細動	6 (1.8%)	0	8 (2.7%)	2 (2.4%)
胃腸障害	25 (7.5%)	7 (14.3%)	21 (7.2%)	8 (9.6%)
膵炎	1 (0.3%)	0	0	2 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (4.2%)	2 (4.1%)	11 (3.8%)	0
末梢性浮腫	0	0	6 (2.1%)	0
感染症および寄生虫症	80 (24.1%)	13 (26.5%)	75 (25.7%)	24 (28.9%)
尿路感染	21 (6.3%)	5 (10.2%)	18 (6.2%)	6 (7.2%)
上咽頭炎	10 (3.0%)	1 (2.0%)	10 (3.4%)	3 (3.6%)
副鼻腔炎	6 (1.8%)	4 (8.2%)	5 (1.7%)	2 (2.4%)
上気道感染	3 (0.9%)	3 (6.1%)	4 (1.4%)	4 (4.8%)
肺炎	3 (0.9%)	1 (2.0%)	7 (2.4%)	2 (2.4%)
COVID-19	9 (2.7%)	0	9 (3.1%)	0
膀胱炎	5 (1.5%)	2 (4.1%)	4 (1.4%)	1 (1.2%)
インフルエンザ	3 (0.9%)	0	6 (2.1%)	0
気管支炎	7 (2.1%)	0	3 (1.0%)	1 (1.2%)
敗血症	0	0	1 (0.3%)	3 (3.6%)
憩室炎	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (2.4%)
傷害，中毒および処置合併症	45 (13.6%)	1 (2.0%)	43 (14.7%)	11 (13.3%)
転倒	24 (7.2%)	0	20 (6.8%)	5 (6.0%)
挫傷	7 (2.1%)	1 (2.0%)	5 (1.7%)	2 (2.4%)

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類** **基本語**	**Cohort 1**			
	Sham[a] **N=332**	**Avacincaptad pegol 1 mg[b]** **N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a]** **N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c]** **N=83**
筋骨格系および結合組織障害	36 (10.8%)	8 (16.3%)	29 (9.9%)	8 (9.6%)
背部痛	9 (2.7%)	2 (4.1%)	7 (2.4%)	2 (2.4%)
関節痛	1 (0.3%)	2 (4.1%)	5 (1.7%)	2 (2.4%)
変形性関節症	2 (0.6%)	3 (6.1%)	5 (1.7%)	0
脊柱管狭窄症	2 (0.6%)	2 (4.1%)	2 (0.7%)	0
関節炎	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (2.4%)
四肢痛	1 (0.3%)	2 (4.1%)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24 (7.2%)	0	10 (3.4%)	5 (6.0%)
基底細胞癌	6 (1.8%)	0	6 (2.1%)	2 (2.4%)
神経系障害	39 (11.7%)	4 (8.2%)	19 (6.5%)	7 (8.4%)
頭痛	10 (3.0%)	1 (2.0%)	6 (2.1%)	2 (2.4%)
血管障害	18 (5.4%)	1 (2.0%)	15 (5.1%)	2 (2.4%)
高血圧	10 (3.0%)	0	11 (3.8%)	2 (2.4%)

AE: adverse event; COVID-19: coronavirus disease 2019; ISS: integrated summary of safety; N: number; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE 1: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given.

NOTE 2: This table summarizes TEAEs for which the incidence rate in any treatment group was ≥ 2% and which were experienced by more than one participant.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.2.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

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で観察された安全性プロファイルは, 全体としてコホート 1 の 12 カ月統合解析のデータと類似していた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.1）。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体では 105/176 例（59.7%），シャム群では 66/110 例（60.0%）で眼以外の有害事象が 1 事象以上認められた。発現割合が高かった眼以外の有害事象の種類は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 12 カ月時点までに

認められた有害事象と類似しており，高齢者を対象とした臨床試験で発現が予測できる有害事象であった。

コホート 2

コホート 2 で得られたデータは，抗 VEGF 薬（ルセンティス 0.5 mg）硝子体内投与と併用下でのアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルを裏付けるものであった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.1.C2）。アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で発現割合が 2%以上であった眼以外の有害事象は，関節痛（4.0%［5/124 例］），気管支炎（4.0%［5/124 例］），転倒（4.0%［5/124 例］），頭痛（4.0%［5/124 例］），高血圧（3.2%［4/124 例］），帯状疱疹（2.4%［3/124 例］），尿路感染（2.4%［3/124 例］），貧血（2.4%［3/124 例］），心房細動（2.4%［3/124 例］），悪心（2.4%［3/124 例］），失神（2.4%［3/124 例］）であった。

長期安全性に関する補助データ

遮蔽解除前の長期補助データで報告された眼以外の有害事象を器官別大分類・基本語別に ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.1.C3 に示した。

発現割合が高かった眼以外の有害事象はコホート 1 及びコホート 2 と同様であり，器官別大分類別で「感染症および寄生虫症」（海外第 2 相試験［OPH2005］: 43.5%［47/108 例］，海外第 3 相試験［ISEE2008］: 31.3%［140/447 例］; 以下同順），「傷害，中毒および処置合併症」（13.9%［15/108 例］，17.9%［80/447 例］），「神経系障害」（20.4%［22/108 例］，11.4%［51/447 例］）に分類される事象の発現が多かった。基本語別で最も発現割合が高かった眼以外の有害事象は，海外第 2 相試験［OPH2005］では，上咽頭炎（19.4%［21/108 例］），頭痛（15.7%［17/108 例］），尿路感染（4.6%［5/108 例］），インフルエンザ（4.6%［5/108 例］），靭帯捻挫（4.6%［5/108 例］），関節痛（4.6%［5/108 例］）であり，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，COVID-19（10.3%［46/447 例］），転倒（9.2%［41/447 例］），尿路感染（7.4%［33/447 例］）であった。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

2.7.4.2.1.2.5　治験薬又は投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象

コホート 1

コホート 1 では，いずれの投与群でも，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性が否定できない眼以外の有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.3.C1）。

投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象が認められた被験者は予測されたとおり少数であり，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 0.9%（4/448 例），シャム群で 0.3%（1/332 例）で認められた。投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象は，アバシンカプタド

ペゴル投与群全体では，頭痛（0.4%［2/448 例］），薬物過敏症（0.2%［1/448 例］），挫傷（0.2%［1/448 例］）であり，シャム群では，適用部位刺激感（0.3%［1/332 例］）であった。

投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.4.C1 に示した。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，18 カ月時点までに治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性が否定できない眼以外の有害事象は認められなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.1.4）。

12 カ月から 18 カ月時点までの期間に投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象は認められなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.1.2）。

コホート 2

コホート 2 では，いずれの投与群でも，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル）との関連性が否定できない眼以外の有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.3.C2）。

投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象が認められた被験者は予測されたとおり少数であり，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg + 抗 VEGF 薬併用群の 2 例で頭痛及び低血圧（各 1 例）が認められたのみであった。

投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.4.C2 に示した。

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中であり，遮蔽解除していないため，12 カ月時点以降のデータは，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性についての解析を実施していない。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

2.7.4.2.1.2.6　重症度別の眼以外の有害事象

コホート 1

コホート 1 では，重度の眼以外の有害事象はアバシンカプタド　ペゴル投与群で 0%～12.0%（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：0%［0/24 例］，1 mg 群：10.2%［5/49 例］，2 mg 群：11.0%［32/292 例］，4 mg 群：12.0%［10/83 例］），シャム群で 10.5%（35/332 例）で報告された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.5.C1 及び表 2.7.4-23）。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で発現割合が高かった重度の眼以外の有害事象は，器官別大分類別で「傷害，中毒および処置合併症」（アバシンカプタド　ペゴル投与群全体：2.9%［13/448 例］，シャム群：1.5%［5/332 例］；以下同順），「感染症お

よび寄生虫症」（2.0%［9/448 例］，1.8%［6/332 例］），「胃腸障害」（1.8%［8/448 例］，2.1%［7/332 例］），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（1.6%［7/448 例］，0.6%［2/332 例］），「心臓障害」（1.3%［6/448 例］，1.8%［6/332 例］），「神経系障害」（0.9%［4/448 例］，1.8%［6/332 例］），「筋骨格系および結合組織障害」（0.7%［3/448 例］，1.2%［4/332 例］），「血管障害」（0.7%［3/448 例］，0.6%［2/332 例］）であった。いずれも発現割合はアバシンカプタド　ペゴル投与群全体とシャム群で同程度であり，アバシンカプタド　ペゴル投与群とシャム群で臨床的に意義のある差はみられなかった。

治験薬又は投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象を重症度別に要約し，ISS（それぞれ ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.6.C1 及び Table 14.3.3.2.7.C1）に示した。

治験薬との関連性が否定できない眼以外の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.2.5 治験薬又は投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象）。投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象が認められた被験者は少数であり，いずれも重症度は軽度又は中等度であった。

表 2.7.4-23　　重症度別の眼以外の有害事象（コホート 1）

Number of participants (%)	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
Number of participants with at least one TEAE	185 (55.7%)	25 (51.0%)	164 (56.2%)	45 (54.2%)
Mild	80 (24.1%)	12 (24.5%)	75 (25.7%)	16 (19.3%)
Moderate	70 (21.1%)	8 (16.3%)	57 (19.5%)	19 (22.9%)
Severe	35 (10.5%)	5 (10.2%)	32 (11.0%)	10 (12.0%)
Missing	0	0	0	0

AE: adverse event; ISS: integrated summary of safety; N: number; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.2.5.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］のパート 1 では，重度の眼以外の有害事象の発現割合は，シャム群（4/26 例［15.4%］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群（3/26 例［11.5%］）及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（3/25 例［12.0%］）で低かった。パート 2 では，重度の眼以外の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（7/42 例［16.7%］）及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群（14/83 例［16.9%］）とシャム群（11/84 例［13.1%］）で同程度に発現した（OPH2003

総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.1.6)。海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 18 カ月時点までに認められたその他の眼以外の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

コホート 2

コホート 2 では，アバシンカプダド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群の 2 例で重度の眼以外の有害事象が認められ，糖尿病性ケトアシドーシス及び肺塞栓症が各 1 例であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.5.C2)。いずれの事象も治験薬又は投与手技との関連性が否定された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.6.C2, Table 14.3.3.2.7.C2)。

コホート 2 では，治験薬との関連性が否定できない眼以外の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.2.5 治験薬又は投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象)。投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象が認められた被験者は少数であり，いずれも重症度は軽度又は中等度であった。

長期安全性に関する補助データ

海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中であり，遮蔽解除していないため，12 カ月時点以降のデータは，有害事象の重症度との関連性についての解析を実施していない。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

2.7.4.2.1.3　死亡

臨床試験 8 試験において，12 例の死亡が認められた。本項では，死亡した被験者のデータを要約した。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。

コホート 1

コホート 1 では，6 例の死亡が認められた。アバシンカプタド　ペゴル投与群全体では死亡に至った有害事象は 4/448 例（0.9%）（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 : 3 例，4 mg 群 : 1 例）で認められ，シャム群では死亡に至った有害事象が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4-24)。

アバシンカプタド　ペゴル投与群で認められた死亡に至った有害事象は，肺炎が 2/448 例（0.4%)，交通事故及び神経原性ショックが各 1/448 例（0.2%）であった。治験薬又は投与手技との関連性が否定できないと判定された事象はなかった。コホート 1 で認められた死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.3.C1 に添付した。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，シャム群の 1 例が遠隔転移を伴う卵巣癌と診断され，転帰が死亡であった（治験薬最終投与後 30 日以降に発現したため，死亡に至った有害事象として扱わなかった)。当該被験者は，被験者の内訳の表（表 2.7.4-2）に含めたが，以下の表 2.7.4-24 には含めなかった。

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認められ，転帰が死亡であった（いずれも治験薬最終投与後 30 日以降に発現したため，死亡に至った有害事象として扱わなかった）。当該被験者は，被験者の内訳の表（表 2.7.4-2）に含めたが，以下の表 2.7.4-24 には含めなかった。

表 2.7.4-24　　死亡に至った有害事象（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類** **基本語**	**Cohort 1**				
	Sham[a] **N=332**	**Avacincaptad pegol 0.3 mg[b]** **N=24**	**Avacincaptad pegol 1 mg[c]** **N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a]** **N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[d]** **N=83**
1 事象以上の死亡に至った有害事象が認められた被験者数	0	0	0	3 (1.0%)	1 (1.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (0.7%)	0
肺炎	0	0	0	2 (0.7%)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.2%)
交通事故	0	0	0	0	1 (1.2%)
血管障害	0	0	0	1 (0.3%)	0
神経原性ショック	0	0	0	1 (0.3%)	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Study OPH2001

[c]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[d]Data from Study OPH2003

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.5.C1

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月から 18 カ月時点の期間に 2 例が死亡した。海外第 2/3 相試験［OPH2003］では合計 4 例（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：各 1 例）が死亡したが，このうち 12 カ月時点までに死亡した 2 例（アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群及びシャム群：各 1 例）については上記のコホート 1 の死亡の項で記述した（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Listing 16.2.7.4.A）。他の 2 例（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群及び 2 mg 群：各 1 例）は 12 カ月から 18 カ月時点の期間に死亡した（OPH2003 総括報告書

［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.2）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例では，脳梗塞が認められ，死亡に至った有害事象として集計した。アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群の 1 例では，食道静脈瘤破裂（MedDRA/J 基本語：食道静脈瘤出血）が認められ，転帰が死亡であったが，治験薬最終投与後 30 日以降に発現したため，死亡に至った有害事象として扱わなかった。いずれの死亡も，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）又は投与手技との関連性が否定された。

コホート 2

コホート 2 では，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg + 抗 VEGF 薬併用群で 1 例の死亡が報告された。当該被験者では，菌血症が認められ，転帰が死亡であったが，治験薬最終投与後 30 日以降に発現したため，死亡に至った有害事象として扱わなかった（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］Section 12.3.1）。コホート 2 では，他に死亡した被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.5.C2 及び Listing 14.3.3.C2）。

長期安全性に関する補助データ

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに更に 2 例の死亡が確認された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.5.C3）。

海外第 2 相試験［OPH2005］では，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに，死亡に至った有害事象として交通事故が 1/108 例（0.9%）で認められた。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。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の遮蔽解除前の長期補助データにおいて報告された死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.3.C3 に添付した。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　眼の重篤な有害事象

コホート 1

コホート 1 では，被験眼の重篤な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 0.7%（2/292 例），シャム群で 0.6%（2/332 例）であった（表 2.7.4-25）。アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では，被験眼の重篤な有害事象は認められなかった。

最も多くみられた被験眼の重篤な有害事象は脈絡膜血管新生であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 2 例，シャム群で 1 例に認められた。僚眼の重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.1.2.C1）。

治験薬との関連性が否定できない被験眼の重篤な有害事象は，脈絡膜血管新生がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.2.C1）。投与手技との関連性が否定できないと判定された被験眼の重篤な有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.3.C1）。コホート 1 で認められた被験眼での事象を含む重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C1 に添付した。

表 2.7.4-25　　被験眼の重篤な有害事象（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類** **基本語**	**Cohort 1**			
	Sham[a] N=332	**Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83**
1 事象以上の被験眼の重篤な有害事象が認められた被験者数	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	0
眼障害	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	0
脈絡膜血管新生	1 (0.3%)	0	2 (0.7%)	0
視力低下	1 (0.3%)	0	0	0
一過性視力低下	1 (0.3%)	0	0	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.6.1.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

海外第 3 相試験［ISEE2008］の試験期間中にアバシンカプタド　ペゴルを充填するバイアル容器の施栓系を変更し，新規の施栓系のバイアル（標準 2R バイアル［[redacted]社製］，市販用）に移行したため，新規バイアルを使用した被験者の臨床的安全性データをコホート 1 全体の解析と同様に解析した（バイアルセットの詳細は 2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験を参照のこと）。

標準 2R バイアルのアバシンカプタド　ペゴルが投与された 129 例において，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに被験眼又は僚眼で重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.4.7, Table 14.3.3.6.5.7）。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月から 18 カ月時点の期間に，被験眼の重篤な有害事象がアバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 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）に認められた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.3.1.3）。いずれも治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）又は投与手技との関連性が否定された。僚眼の重篤な有害事象は認められなかった。

コホート 2

コホート 2 では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群の 1 例で被験眼の重篤な有害事象として網膜剥離が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.1.1.C2）。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（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.2.C2, Table 14.3.3.6.3.C2）。他のアバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群では，被験眼の重篤な有害事象は認められなかった。

僚眼の重篤な有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.1.2.C2）。

コホート 2 で認められた，被験眼の事象を含む重篤な有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C2 に添付した。

長期安全性に関する補助データ

データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに海外第 2 相試験［OPH2005］では 2/108 例（1.9%），海外第 3 相試験［ISEE2008］では 4/447 例（0.9%）で，被験眼の重篤な有害事象が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.1.1.C3）。

海外第 2 相試験［OPH2005］では，被験眼の重篤な有害事象として，低眼圧及び眼内炎（各 1 例）が認められた。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（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C3）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で認められた被験眼の重篤な有害事象はいずれも 12 カ月時点までに発現しており，12 カ月時点以降，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに被験眼の重篤な有害事象の発現は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C3）。

僚眼の重篤な有害事象の要約を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.1.2.C3 に示した。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，12 カ月時点以降，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに僚眼の重篤な有害事象が 2 例で発現した。いずれも治験薬又は投与手技との関連性が否定された（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C3）。

海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中であり，遮蔽解除していないため，12 カ月時点以降のデータについては割付を確認できなかった。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の遮蔽解除前の長期補助データで認められた眼の事象を含む重篤な有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C3 に添付した。

2.7.4.2.1.4.2　眼以外の重篤な有害事象

コホート 1

コホート 1 では, 眼以外の重篤な有害事象は, アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 12.3%（36/292 例），シャム群で 16.6%（55/332 例）に認められた。MedDRA/J 器官別大分類別で，最も発現割合が高かった眼以外の重篤な有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では「感染症および寄生虫症」（3.1%［9/292 例］），シャム群では「胃腸障害」（3.3%［11/332 例］）であった（表 2.7.4-26）。

MedDRA/J 基本語別では，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体及びシャム群において，眼以外の重篤な有害事象の発現割合は，シャム群の慢性閉塞性肺疾患（1.2%［4/332 例］）を除き，いずれの事象も 1%未満であった。眼以外の重篤な有害事象の大半は, 各事象 1 例のみで報告された。詳細は，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.6.C1 を参照のこと。

治験薬との関連性が否定できない眼以外の重篤な有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.7.C1）。また，投与手技との関連性が否定できない眼以外の重篤な有害事象も認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.8.C1）。コホート 1 で認められた全ての重篤な有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C1 に添付した。

表 2.7.4-26　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の眼以外の重篤な有害事象（器官別大分類別）（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類**	**Cohort 1**			
	Sham[a] **N=332**	**Avacincaptad pegol 1 mg[b]** **N=49**	**Avacincaptad pegol 2 mg[a]** **N=292**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c]** **N=83**
1 事象以上の眼以外の重篤な有害事象が認められた被験者数	55 (16.6%)	5 (10.2%)	36 (12.3%)	17 (20.5%)
心臓障害	9 (2.7%)	1 (2.0%)	6 (2.1%)	2 (2.4%)
胃腸障害	11 (3.3%)	2 (4.1%)	4 (1.4%)	2 (2.4%)
感染症および寄生虫症	10 (3.0%)	0	9 (3.1%)	7 (8.4%)
傷害，中毒および処置合併症	7 (2.1%)	0	8 (2.7%)	3 (3.6%)
神経系障害	7 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (0.7%)	3 (3.6%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (2.1%)	0	7 (2.4%)	1 (1.2%)

AE: adverse event; ISS: integrated summary of safety; N: number; TEAE: treatment-emergent adverse event
[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE 1: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given.

NOTE 2: This table summarizes SOCs for which the incidence rate of non-ocular serious TEAEs per SOC in any treatment group was ≥ 2% and which included more than one participant.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.6.6.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

海外第 3 相試験［ISEE2008］の試験期間中にアバシンカプタド　ペゴルを充填するバイアル容器の施栓系を変更し，新規の施栓系のバイアル（標準 2R バイアル［[redacted]社製］，市販用）に移行したため，新規バイアルを使用した被験者の臨床的安全性データをコホート 1 全体の解析と同様に解析した（バイアルセットの詳細は 2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験を参照のこと）。

標準 2R バイアルのアバシンカプタド　ペゴルが投与された 129 例において，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに眼以外の重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.9.7）。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］において，眼以外の重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体では 12 カ月解析で 15.3%（27/176 例），18 カ月解析で 19.3%（34/176 例），シャム群ではそれぞれ 18.2%（20/110 例）及び 25.5%（28/110 例）であり，いずれの投与群でも 12 カ月解析と 18 カ月解析で大きな差はみられなかった。18 カ月解析においてアバシンカプタド　ペゴル投与群全体で発現割合が高かった眼以外の重篤な有害事象は，器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（6.3%［11/176 例］），「神経系障害」（4.0%［7/176 例］），「傷害，中毒および処置合併症」（2.8%［5/176 例］），「胃腸障害」（2.3%［4/176 例］），「心臓障害」（2.3%［4/176 例］）であった。基本語別では，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体及びシャム群のいずれの投与群でも，発現割合が 3%以上の眼以外の重篤な有害事象は認められなかった。眼以外の重篤な有害事象は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で対象とした高齢者層で発現が予測できる事象であった。眼以外の重篤な有害事象は，いずれも治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）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 12.3.3.3.1.1）。

コホート 2

コホート 2 では，眼以外の重篤な有害事象の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で 4.0%（5/124 例）であった。基本語別では，いずれも各事象 1 例のみで報告された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.6.C2）。

眼以外の重篤な有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.7.C2）。また，投与手技との関連性も否定された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.8.C2）。

コホート 2 で報告された全ての重篤な有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C2 に添付した。

長期安全性に関する補助データ

データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに，海外第 2 相試験［OPH2005］では 3/108 例（2.8%），海外第 3 相試験［ISEE2008］では 81/447 例（18.1%）で眼以外の重篤な有害事象が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.6.C3）。

海外第 2 相試験［OPH2005］では，眼以外の重篤な有害事象として，敗血症，靭帯断裂及び交通事故（各 1 例）が認められた。

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，発現割合が 1%以上であった眼以外の重篤な有害事象は，肺炎（1.1%［5/447 例］）のみであった。眼以外の重篤な有害事象は，大半が器官別大分類で「感染症および寄生虫症」（4.0%［18/447 例］），「心臓障害」（3.6%［16/447 例］）及び「傷害，中毒および処置合併症」（3.4%［15/447 例］）に分類される事象であった。

海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中であり，遮蔽解除していないため，12 カ月時点以降のデータでは，眼以外の重篤な有害事象と治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性についての解析を実施していない。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の遮蔽解除前の長期補助データで報告された，全ての重篤な有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C3 に添付した。

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　投与中止に至った有害事象

コホート 1

アバシンカプタド　ペゴル投与各群及びシャム群のいずれの群でも，投与中止に至った被験眼の有害事象及び投与中止に至った眼以外の有害事象の発現割合は 2%未満であった（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群，1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群，シャム群の順で，投与中止に至った被験眼の有害事象 0%［0/24 例］，0%［0/49 例］，0.7%［2/292 例］，1.2%［1/83 例］，0%［0/332 例］；投与中止に至った眼以外の有害事象 0%［0/24 例］，0%［0/49 例］，1.4%［4/292 例］，1.2%［1/83 例］，0.9%［3/332 例］）（表 2.7.4-27 及び ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.1.C1, Table14.3.3.4.1.C1）。

アバシンカプタド　ペゴル投与群全体において，投与中止に至った被験眼又は眼以外の有害事象は，肺炎が 2 例，黄斑変性，硝子体剥離，眼圧上昇，交通事故，急性白血病，神経原性ショックが各 1 例に認められた。肺炎は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 2.2%（10/448 例）で認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.2.1.C1）が，投与中止に至った事象は少数（0.4%［2/448

例］）であった（ISS［5.3.5.3-2］Table14.3.3.4.1.C1）。治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性が否定できない投与中止に至った有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.2.C1, Table 14.3.3.4.2.C1）。投与手技との関連性が否定できない投与中止に至った被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 2 例（硝子体剥離及び眼圧上昇が各 1 例）に認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.3.C1）。投与手技との関連性が否定できない投与中止に至った眼以外の有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.4.3.C1）。投与中止に至った僚眼の有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.2.C1）。

コホート 1 で認められた投与中止に至った有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.2.C1 に添付した。

表 2.7.4-27　　投与中止に至った有害事象（器官別大分類・基本語別）（コホート 1）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類 　基本語	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
1 事象以上の投与中止に至った被験眼の有害事象が認められた被験者数	0	0	2 (0.7%)	1 (1.2%)
眼障害	0	0	1 (0.3%)	1 (1.2%)
黄斑変性	0	0	0	1 (1.2%)
硝子体剥離	0	0	1 (0.3%)	0
臨床検査	0	0	1 (0.3%)	0
眼圧上昇	0	0	1 (0.3%)	0
1 事象以上の投与中止に至った眼以外の有害事象が認められた被験者数	3 (0.9%)	0	4 (1.4%)	1 (1.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (0.7%)	0
肺炎	0	0	2 (0.7%)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.2%)
交通事故	0	0	0	1 (1.2%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.3%)	0
急性白血病	0	0	1 (0.3%)	0
神経系障害	3 (0.9%)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.3%)	0	0	0
認知症	1 (0.3%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (0.3%)	0
神経原性ショック	0	0	1 (0.3%)	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

NOTE 1: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.
NOTE 2: No ocular TEAEs were present for the fellow eye (all causalities) leading to study treatment discontinuation.
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.3.1.1.C1 (ocular, study eye), Table 14.3.3.3.1.2.C1 (ocular, fellow eye), Table 14.3.3.4.1.C1 (non-ocular); data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS tables.

海外第 3 相試験［ISEE2008］の試験期間中にアバシンカプタド　ペゴルを充填するバイアル容器の施栓系を変更し，新規の施栓系のバイアル（標準 2R バイアル［[redacted]社製］，市販用）に移行したため，新規バイアルを使用した被験者の臨床的安全性データをコホート 1 全体の解析と同様に解析した（バイアルセットの詳細は 2.7.4.1.1.3.1 目標適応症を対象とした比較対照ピボタル試験を参照のこと）。

標準 2R バイアルのアバシンカプタド　ペゴルが投与された 129 例において，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに投与中止に至った有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.4, Table 14.3.3.3.5, Table 14.3.3.4.4）。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月から 18 カ月時点の期間に投与中止に至った有害事象が 4 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：2 例，4 mg 群：1 例，シャム群：1 例）で認められた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.5）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で認められた脳梗塞は，転帰が死亡であるため，死亡に至った有害事象とされた（2.7.4.2.1.3 死亡）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の別の 1 例で虚血性視神経症，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の 1 例で網膜剥離が認められたが，いずれも被験眼の重篤な有害事象とされた（2.7.4.2.1.4.1 眼の重篤な有害事象）。シャム群の 1 例で脳出血が認められ，眼以外の重篤な有害事象とされた。いずれの事象も治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）又は投与手技との関連性が否定された。

コホート 2

コホート 2 では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群の 1 例で投与中止に至った眼以外の有害事象（肺塞栓症）が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.4.1.C2）。当該事象は重症度が重度であり，重篤な有害事象とされた。治験薬（アバシンカプタド　ペゴル）との関連性は否定された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.4.2.C2）が，投与手技との関連性は否定された（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.4.3.C2）。他のアバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群では，投与中止に至った眼以外の有害事象は認められなかった。

投与中止に至った眼の有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.1.C2, Table 14.3.3.3.1.2.C2）。

コホート 2 で認められた投与中止に至った有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.2.C2 に添付した。

長期安全性に関する補助データ

データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに海外第 2 相試験［OPH2005］では 3/108 例（2.8%），海外第 3 相試験［ISEE2008］では 2/447 例（0.4%）で投与中止に至った被験眼の有害事象が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.1.C3）。海外第 2 相試験［OPH2005］の 1 例は，虹彩角膜角が非常に狭く，2 回目の硝子体内投与（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）後に眼圧上昇及び一過性の網膜動脈閉塞が認められた。いずれの事象も非重篤で重症度は中等度であり，無治療で発現日と同日中に回復した。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。また，別の 1 例では，嚢胞様黄斑浮腫が認められた。当該事象は軽度であり，データカットオフ時点までに回復した。投与中止に至った僚眼の有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.2.C3）。投与中止に至った眼以外の有害事象は，海外第 2 相試験［OPH2005］で 1 例（0.9%），海外第 3 相試験［ISEE2008］では 6 例（1.3%）に認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.4.1.C3）。

いずれの試験でも，投与中止に至った有害事象（被験眼の有害事象及び眼以外の有害事象）は，各事象（MedDRA 基本語）1 例のみの発現であった。海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中であり，遮蔽解除していないため，12 カ月時点以降のデータでは，投与中止に至った有害事象と治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性についての解析を実施していない。

また，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細は，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

海外第 2 相試験［OPH2005］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］の遮蔽解除前の長期補助データで認められた投与中止に至った有害事象を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.2.C3 に添付した。

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

注目すべき有害事象の概要を 2.7.4.2.1.6.1 注目すべき有害事象に示し，以降の各項でカテゴリごとに要約した。注目すべき有害事象のカテゴリは，臨床開発プログラムを通じて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て定義した。注目すべき有害事象には，硝子体内投与に際して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した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のカテゴリは ISS［5.3.5.3-2］SAP で規定し，該当する注目すべき有害事象（MedDRA 用語）の一覧表を，アバシンカプタド　ペゴルの安全性データベースにおいて該当事象（MedDRA 基本語）を特定する検索方法とともに ISS［5.3.5.3-2］SAP, Section 8.2.1 に示した。コホート 1 及びコホート 2 で認められた注目すべき有害事象を医師記載用語と基本語及び器官別大分類を併記して，被験者ごとにまとめた（ISS［5.3.5.3-2］Listings 14.3.5）。

本項では，GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療及び硝子体内注射投与において重要なカテゴリにつき記述する。コホート 1 のデータに加え，安全性解析を裏付けるため，コホート 2，海外第 2 相試験［OPH2002］及び海外第 2 相試験［OPH2005］のデータも示した。

また，その他の投与手技と関連性のある有害事象について症状別に 2.7.4.2.1.6.2 その他の投与手技に関連する有害事象に，その他の安全性の検討事項について 2.7.4.2.1.6.3 その他の安全性の検討事項に要約した。

2.7.4.2.1.6.1　注目すべき有害事象

本項では，ISS［5.3.5.3-2］SAP で事前に設定した注目すべき有害事象について解析した結果を要約した。注目すべき有害事象は，臨床開発プログラムを通じて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討し，選択した。注目すべき有害事象のカテゴリ及び検索基準（注目すべき有害事象の各カテゴリに含めた MedDRA 基本語及びより上位の用語）は ISS［5.3.5.3-2］SAP Table 3 を参照のこと。

全体として，コホート 1 における注目すべき有害事象の発現割合は，シャム群で 3.9%（13/332 例）であったのに対し，アバシンカプタド　ペゴル投与群で 0%～10.8%（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群：0%［0/24 例］，1 mg 群：4.1%［2/49 例］，2 mg 群：8.6%［25/292 例］，4 mg 群：10.8%［9/83 例］）であった。注目すべき有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴルの用量が上がるのに伴い高くなる傾向がみられた。治験薬との関連性が否定できない注目すべき有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 0.9%（4/448 例），シャム群で 0.6%（2/332 例）であり，いずれも 1%未満であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.2.3.C1）。コホート 2 におけるデータを ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.2.3.C2 に示した。コホート 2 の臨床試験では，脈絡膜血管新生患者を組み入れ，抗 VEGF 薬の硝子体内投与との併用下でアバシンカプタド　ペゴルを投与したため，併用薬の影響を考慮して解釈する必要がある（2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生）。

注目すべき有害事象の詳細は，以下の各項で記述する。

2.7.4.2.1.6.1.1 眼内炎

「眼内炎」の注目すべき有害事象のカテゴリには，MedDRA/J 基本語「眼内炎」，基本語「カンジダ性眼内炎」，基本語「真菌性眼内炎」及び基本語「眼内感染」を含めた。

コホート 1

コホート 1 では，「眼内炎」の有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.1.C1）。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，18 カ月時点までに「眼内炎」の有害事象が認められた被験者はいなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.6.1）。

コホート 2

コホート 2 では，「眼内炎」の有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.1.C2）。

海外第 2 相試験［OPH2002］

海外第 2 相試験［OPH2002］で，被験眼に「眼内炎」が 1 例で認められ，重篤な有害事象とされた。当該被験者では，2 回目のアバシンカプタド　ペゴル 1 mg とアイリーア 2 mg の併用投与から 4 日後に前房液及び硝子体液の培養検査で *Staphylococcus epidermidis* 陽性が確認された。「眼内炎」の重症度は軽度で，抗生物質（バンコマイシン及びセフタジジム）の硝子体内投与，ステロイド（デキサメタゾン）の硝子体内投与，ステロイド（プレドニゾロン酢酸エステル）の局所投与，並びに抗生物質（モキシフロキサシン）の経口投与が行われ，回復した。当該事象は，治験薬との関連性が否定された一方，投与手技との関連性は否定されなかった。詳細は，OPH2002 総括報告書［5.3.5.2-2］Section 14.2.3 を参照のこと。

海外第 2 相試験［OPH2005］

海外第 2 相試験［OPH2005］において，「眼内炎」が 1 例で認められ，重篤な有害事象とされた。当該事象の重症度は重度であり，投与手技との関連性が否定されなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.4.C3）。遮蔽解除前であるため，当該被験者の割り付けは確認できなかった。

2.7.4.2.1.6.1.2 眼内炎症

「眼内炎症」の注目すべき有害事象のカテゴリには，MedDRA/J 高位語「網膜，脈絡膜および硝子体感染および炎症」，高位語「虹彩およびぶどう膜感染，刺激症状および炎症」，高位語「前眼房および後眼房および水晶体の感染および炎症」，基本語「網膜血管閉塞」，基本語「眼血管炎」，基本語「全眼球炎」，基本語「角膜ぶどう膜炎」，基本語「ウイルス性角膜ぶどう膜炎」，基本語「角膜後面沈着物」，基本語「感染性ぶどう膜炎」，基本語「硝子体ヘイズ」，基本語「血管炎」及び基本語「硝子体細胞」を含めた。

コホート 1

コホート 1 では，「眼内炎症」の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群で 1 例の被験眼（基本語 : 虹彩炎及び硝子体ヘイズ），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 1 例の被験眼（基本語 : 硝子体炎），シャム群で 1 例の僚眼（MedDRA/J 基本語 : 嚢胞様黄斑浮腫）に認められた（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.2.C1）。いずれの事象も重症度は軽度であり，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までに回復した。重篤な有害事象は認められなかった。治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）又は投与手技との関連性は否定された。投与中止に至った事象は認めら

れなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.1.C1, Table 14.3.3.3.1.2.C1）。いずれの投与群でも網膜血管炎及び閉塞性網膜血管炎は認められなかった。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月から 18 カ月時点までの期間に「眼内炎症」の有害事象がアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の 1 例の被験眼（MedDRA/J 基本語：嚢胞様黄斑浮腫）で認められた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Listing 16.2.7.1.A）。当該事象の重症度は軽度であり，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。

コホート 2

コホート 2 では, アバシンカプタド　ペゴル ＋ 抗 VEGF 薬併用群全体で 5 例に 8 事象の軽度な硝子体ヘイズ（いずれも被験眼）が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.2.C2）。このうち 6 事象は投与手技との関連性が否定されず, 2 事象は治験薬又は投与手技との関連性が否定された。また，1 例の僚眼に嚢胞様黄斑浮腫が認められたが，重症度は軽度であり，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。1 例で両眼にぶどう膜炎が認められたが，重症度は中等度であり，治験薬又は投与手技との関連性が否定された。1 例で被験眼の前房に僅かな硝子体細胞（MedDRA/J 基本語：前房内細胞）浸潤が認められた。重症度は軽度であり，投与手技との関連性が否定されなかった。重篤な有害事象は認められなかった。被験眼で認められた事象はいずれも回復した。

2.7.4.2.1.6.1.3 30 mmHg 以上の眼圧上昇

12 カ月時点までの各来院日の治験薬投与前，1 回目投与後及び 2 回目投与後（該当する場合）に測定した眼圧の平均値を算出し，評価した。眼圧の推移については 2.7.4.4.4 眼圧及び ISS［5.3.5.3-2］Tables 14.3.5.1 を参照のこと。

30 mmHg 以上の眼圧上昇の大半は一過性であり，次の来院日（1 カ月後）には眼圧の平均値は前回投与の投与前値と同程度まで低下した。

コホート 1

コホート 1 において，被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の割合を表 2.7.4-28 に示した。

被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 33/292 例（11.3%），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 25/83 例（30.1%），シャム群で 4/332 例（1.2%）であった。12 カ月間の投与期間において，投与 1000 回あたりの「30 mmHg 以上の眼圧上昇」の発現数は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（11.06 事象）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群（37.59 事象）で高かった。詳細は，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.1.C1 及び Listing 14.3.5.5.C1 を参照のこと。

表 2.7.4-28　　被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 1）

Number of participants (%)	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
Participants with IOP ≥ 30 mmHg at any time				
Yes	4 (1.2%)	3 (6.1%)	33 (11.3%)	25 (30.1%)
No	328 (98.8%)	46 (93.9%)	259 (88.7%)	58 (69.9%)
Overall prevalence per 1000 injections[d]	1.09	7.58	11.06	37.59
Incidence over time[e]				
0 – 3 months	3 (0.9%)	1 (2.0%)	12 (4.1%)	10 (12.0%)
>3 – 6 months	0	0	6 (2.2%)	8 (12.1%)
>6 – 9 months	1 (0.3%)	2 (4.3%)	11 (4.4%)	3 (5.8%)
>9 – 12 months	0	0	4 (1.7%)	4 (9.1%)

IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

[d]Prevalence per 1000 injections is defined as the number of participants with the first occurrence of the event multiplied by 1000 and divided by the total number of injections administered up to the first occurrence of the event that is specific to each participant.

[e]Incidence is defined as the number of participants with the first occurrence of the event divided by the number of participants at risk of the event in the given time period. A participant is at risk if the participant had an injection in previous and/or current time periods who has not experienced an event in the earlier time periods and has not discontinued from the clinical trial in the previous time period.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.1.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，18 カ月時点までに，被験眼の「35 mmHg 以上の眼圧上昇」がアバシンカプタド　ペゴルの全ての投与用量群で認められ，投与群全体では 30/176 例（17%）（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群：2 例, 2 mg 群：6 例, 4 mg 群：22 例）に認められた（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 50）。シャム群では「35 mmHg 以上の眼圧上昇」は認められなかった。詳細は，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Listing 16.2.9.2.A を参照のこと。

コホート 2

コホート 2 において，被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の割合を表 2.7.4-29 に示した。

コホート 2 のデータはコホート 1 のデータと類似していた。被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル ＋ 抗 VEGF 薬併用群全体で 15/124 例

（12.1%）（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：1 例，2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：11 例，4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群：3 例）であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.1.C2）。

6 カ月間の投与期間において，投与 1000 回あたりの「30 mmHg 以上の眼圧上昇」の発現数はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群（20.07 事象）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 4 mg＋ 抗 VEGF 薬併用群（57.69 事象）で高かった。詳細は，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.1.C2 及び Listing 14.3.5.5.C2 を参照のこと。

表 2.7.4-29　　被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 2）

Number of participants (%)	Cohort 2		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10
Participants with IOP ≥ 30 mmHg at any time			
Yes	1 (6.3%)	11 (15.9%)	3 (30.0%)
No	15 (93.8%)	58 (84.1%)	7 (70.0%)
Overall prevalence per 1000 injections[d]	11.36	20.07	57.69
Incidence over time[e]			
0 – 3 months	1 (6.3%)	7 (10.1%)	2 (20.0%)
>3 – 6 months	0	4 (6.6%)	1 (12.5%)

IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Study OPH2000

[b]Data from Studies OPH2000 and OPH2007

[c]Data from Study OPH2007

[d]Prevalence per 1000 injections is defined as the number of participants with the first occurrence of the event multiplied by 1000 and divided by the total number of injections administered up to the first occurrence of the event that is specific to each participant.

[e]Incidence is defined as the number of participants with the first occurrence of the event divided by the number of participants at risk of the event in the given time period. A participant is at risk if the participant had an injection in previous and/or current time periods who has not experienced an event in the earlier time periods and has not discontinued from the clinical trial in the previous time period.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.1.C2; data for the avacincaptad pegol 0.03 mg, 0.3 mg, and 3/1 mg groups are included in the ISS table.

2.7.4.2.1.6.1.4 外科的措置を要する眼圧上昇

コホート 1

コホート 1 において，被験眼で「外科的措置を要する眼圧上昇」が認められた被験者の割合を表 2.7.4-30 に示した。

被験眼の硝子体内投与後の眼圧上昇に対して外科的措置（穿刺）を 1 回以上受けた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では 9/292 例（3.1%），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では

2/83 例（2.4%）であった。投与 1000 回あたりの「外科的措置（穿刺）を要した眼圧上昇」の発現数は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 2.90 回，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 2.50 回であった。詳細は，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.3.C1 及び Listing 14.3.5.7.C1 を参照のこと。

表 2.7.4-30　　被験眼で「外科的措置を要する眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 1）

Number of participants (%)	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
Participants with IOP requiring surgical intervention at any time				
Yes	0	1 (2.0%)	9 (3.1%)	2 (2.4%)
No	332 (100%)	48 (98.0%)	283 (96.9%)	81 (97.6%)
Overall prevalence per 1000 injections[d]	0.00	2.49	2.90	2.50
Incidence over time[e]				
0 – 3 months	0	0	4 (1.4%)	1 (1.2%)
>3 – 6 months	0	1 (2.1%)	4 (1.5%)	1 (1.3%)
>6 – 9 months	0	0	1 (0.4%)	0
>9 – 12 months	0	0	0	0

IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

[d]Prevalence per 1000 injections is defined as the number of participants with the first occurrence of the event multiplied by 1000 and divided by the total number of injections administered up to the first occurrence of the event that is specific to each participant.

[e]Incidence is defined as the number of participants with the first occurrence of the event divided by the number of participants at risk of the event in the given time period. A participant is at risk if the participant had an injection in previous and/or current time periods who has not experienced an event in the earlier time periods and has not discontinued from the clinical trial in the previous time period.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.3.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，18 カ月時点までに，硝子体内投与日に被験眼の穿刺が行われた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 8/176 例（4.5%）で，内訳は，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 5 例，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 3 例であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 50）。シャム群では硝子体内投与日に被験眼の穿刺が行われた被験者はいなかった。詳細は，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Listing 16.2.9.2.A を参照のこと。

コホート 2

コホート 2 において，被験眼で「外科的措置を要する眼圧上昇」が認められた被験者の割合を表 2.7.4-31 に示した。

被験眼の硝子体内投与後の眼圧上昇に対して外科的措置（穿刺）を 1 回以上受けた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群では 2/69 例（2.9%）であった。投与 1000 回あたりの「外科的措置（穿刺）を要した眼圧上昇」の発現数は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群で 3.36 回であった。詳細は，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.3.C2 及び Listing 14.3.5.7.C2 を参照のこと。

表 2.7.4-31　　被験眼で「外科的措置を要する眼圧上昇」が認められた被験者の割合（コホート 2）

Number of participants (%)	Cohort 2		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	**Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69**	**Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10**
Participants with IOP requiring surgical intervention at any time			
Yes	0	2 (2.9%)	0
No	16 (100%)	67 (97.1%)	10 (100%)
Overall prevalence per 1000 injections[d]	0.00	3.36	0.00
Incidence over time[e]			
0 – 3 months	0	1 (1.4%)	0
>3 – 6 months	0	1 (1.5%)	0

IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Study OPH2000

[b]Data from Studies OPH2000 and OPH2007

[c]Data from Study OPH2007

[d]Prevalence per 1000 injections is defined as the number of participants with the first occurrence of the event multiplied by 1000 and divided by the total number of injections administered up to the first occurrence of the event that is specific to each participant.

[e]Incidence is defined as the number of participants with the first occurrence of the event divided by the number of participants at risk of the event in the given time period. A participant is at risk if the participant had an injection in previous and/or current time periods who has not experienced an event in the earlier time periods and has not discontinued from the clinical trial in the previous time period.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.3.C2; data for the avacincaptad pegol 0.03 mg, 0.3 mg, and 3/1 mg groups are included in the ISS table.

2.7.4.2.1.6.1.5 一過性視力喪失

「一過性視力喪失」の注目すべき有害事象のカテゴリには，MedDRA/J 基本語「網膜動脈閉塞」，基本語「失明」，基本語「一過性失明」，基本語「片側失明」，基本語「網膜虚血」，基本語「視神経乳頭血管障害」，基本語「一過性黒内障」及び基本語「黒内障」を含めた。

コホート 1

コホート 1 において，被験眼に「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者の割合は，全ての投与群で 2%未満（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg 群 : 0%［0/24 例］，1 mg 群 : 0%［0/49 例］，2 mg 群 : 1.4%［4/292 例］，4 mg 群 : 1.2%［1/83 例］，シャム群 : 0%［0/332 例］）であった（表 2.7.4-32）。重篤な有害事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.3.C1）。いずれの事象も治験薬投与日の硝子体内投与後に発現し，発現日と同日中に回復した。また，いずれも投与手技との関連性が否定されなかった。投与中止に至った事象は認められなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.1.C1, Table 14.3.3.3.1.2.C1）。詳細は，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.2.C1 及び Listing 14.3.5.3.C1 を参照のこと。

表 2.7.4-32　　被験眼で「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者の割合（コホート 1）

Number of participants (%)	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
Participants with transient vision loss at any time				
Yes	0	0	4 (1.4%)	1 (1.2%)
No	332 (100%)	49 (100%)	288 (98.6%)	82 (98.8%)
Overall prevalence per 1000 injections[d]	0.00	0.00	1.28	1.24
Incidence over time[e]				
0 – 3 months	0	0	2 (0.7%)	1 (1.2%)
>3 – 6 months	0	0	1 (0.4%)	0
>6 – 9 months	0	0	1 (0.4%)	0
>9 – 12 months	0	0	0	0

ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003

[c]Data from Study OPH2003

[d]Prevalence per 1000 injections is defined as the number of participants with the first occurrence of the event multiplied by 1000 and divided by the total number of injections administered up to the first occurrence of the event that is specific to each participant.

[e]Incidence is defined as the number of participants with the first occurrence of the event divided by the number of participants at risk of the event in the given time period. A participant is at risk if the participant had an injection in previous and/or current time periods who has not experienced an event in the earlier time periods and has not discontinued from the clinical trial in the previous time period.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.2.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，18 カ月までに，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 4 例（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：1 例，4 mg 群：3 例）で被験眼に「網膜動脈閉塞」（MedDRA/J 基本語）が認められた。4 例中 3 例は，12 カ月から 18 カ月時点までの期間において，1 回以上の硝子体内投与後に認められ，投与手技との関連性が否定されなかった。本事象は「網膜動脈閉塞」（MedDRA/J 基本語）とされたが，いずれも硝子体内投与直後の急激な眼圧上昇により一時的に網膜動脈が閉塞したものである。これらの事象は硝子体内投与により眼内液量が増加したことによって起きることから，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg（100 µL）を 2 回連続して硝子体内投与するアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で，予想されたとおり発現割合が高かった。いずれの事象も無治療又は外科的措置（穿刺）により発現日と同日中に回復した（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.2.2）。重度と判定された事象は認められなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.2.4.1.2.6）。

コホート 2

コホート 2 で被験眼に「一過性視力喪失」の有害事象が発現した割合は，コホート 1 と同程度であった（表 2.7.4-33）。

コホート 2 において，被験眼に「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者は 2 例（アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg + 抗 VEGF 薬併用群及び 2 mg + 抗 VEGF 薬併用群：各 1 例）であった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.2.C2）。いずれの事象も投与手技との関連性が否定されず，発現日と同日中に回復した（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.3.C2）。また，いずれも非重篤と判定され，当該被験者は発現後も試験を継続した。詳細は，ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.7.2.C2 及び Listing 14.3.5.3.C2 を参照のこと。

表 2.7.4-33　　被験眼で「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者の割合（コホート 2）

Number of participants (%)	Cohort 2		
	Avacincaptad pegol 1 mg[a] N=16	Avacincaptad pegol 2 mg[b] N=69	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=10
Participants with transient vision loss at any time			
Yes	0	1 (1.4%)	0
No	16 (100%)	68 (98.6%)	10 (100%)
Overall prevalence per 1000 injections[d]	0.00	1.68	0.00
Incidence over time[e]			
0 – 3 months	0	1 (1.4%)	0
>3 – 6 months	0	0	0

ISS: integrated summary of safety; N: number

[a]Data from Study OPH2000

[b]Data from Studies OPH2000 and OPH2007

[c]Data from Study OPH2007

[d]Prevalence per 1000 injections is defined as the number of participants with the first occurrence of the event multiplied by 1000 and divided by the total number of injections administered up to the first occurrence of the event that is specific to each participant.

[e]Incidence is defined as the number of participants with the first occurrence of the event divided by the number of participants at risk of the event in the given time period. A participant is at risk if the participant had an injection in previous and/or current time periods who has not experienced an event in the earlier time periods and has not discontinued from the clinical trial in the previous time period.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.2.C2; data for the avacincaptad pegol 0.03 mg, 0.3 mg, and 3/1 mg groups are included in the ISS table.

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

コホート 1

コホート 1 では，アバシンカプタド　ペゴルが投与された 448 例のうち，被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群で 3 例，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 9 例，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 6 例であった（表 2.7.4-34）。被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められた被験者の割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体では 4.0%（18/448 例），シャム群では 3.3%（11/332 例）であった。

表 2.7.4-34　　被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められた被験者の割合（コホート 1）

Number of participants (%)	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
Participants with BCVA decrease ≥ 30 letters at any time				
Yes	11 (3.3%)	3 (6.1%)	9 (3.1%)	6 (7.2%)
No	321 (96.7%)	46 (93.9%)	283 (96.9%)	77 (92.8%)
Risk difference (%) between Avacincaptad pegol 2 mg and sham			-0.2%	
Time to first onset	n=11	n=3	n=9	n=6
0 – 3 months	1 (9.1%)	0	1 (11.1%)	0
>3 – 6 months	5 (45.5%)	2 (66.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)
>6 – 9 months	2 (18.2%)	0	5 (55.6%)	3 (50.0%)
>9 – 12 months	3 (27.3%)	1 (33.3%)	1 (11.1%)	1 (16.7%)

BCVA: best-corrected visual acuity; ISS: integrated summary of safety; N: number
[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008
[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003
[c]Data from Study OPH2003
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.4.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月から 18 カ月時点までの期間に被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められた被験者は 15 例であり，投与群別では，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群が 1 例，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群が 3 例，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群が 3 例，シャム群が 8 例であった。詳細は，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Listing 16.2.6.2.A を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生

治験担当医師が脈絡膜血管新生の発現を報告する際に使用した用語（医師記載用語）は多様であったが，「脈絡膜血管新生」又は「新生血管加齢黄斑変性」の 2 つのいずれかの MedDRA/J 基本語にまとめた。このため，「脈絡膜血管新生」の注目すべき有害事象のカテゴリには，この基本語 2 事象を含め，脈絡膜血管新生の発現割合を算出した。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，治験実施計画書で規定したとおり，治験担当医師が被験眼に脈絡膜血管新生の発現を疑った場合，当該被験者の試験を中止した。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，独立画像評価機関により被験眼の脈絡膜血管新生の診断が確認された場合，

当該被験者は試験下において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って行った。なお，12 カ月時点の画像データは，全ての被験者で脈絡膜血管新生の有無について遮蔽化された独立画像評価機関が評価した。脈絡膜血管新生についての試験ごとのデータは，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 41 及び Table 42，並びに ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 12.3.3.4.6 に要約した。解析では，種類（滲出型／非滲出型）又は被験眼における部位（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に含めた［Kaiser et al, 2022］。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で 12 カ月時点までに得られたデータから，「脈絡膜血管新生」の有害事象が発現し，アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬の併用硝子体内投与を行った被験者において，全体的に新たな安全性の懸念は特定されなかった。また，滲出型 AMD 患者を対象として，治験実施計画書に従いアバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬の併用硝子体内投与を評価したコホート 2 の安全性データは，これを裏付けるものであった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.1.1.C2）。アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬は，生理化学的特性が異なり，各々の作用機序を有するため，薬剤間で薬力学又は薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い。

GA を伴う萎縮型 AMD 患者（コホート 1）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がシャム群（3.6%［12/332 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（7.2%［21/292 例］）で高かった（表 2.7.4-35）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の計画を策定した。

コホート 1

コホート 1 において，被験眼に「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，シャム群で 3.6%（12/332 例）であったのに対し，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 7.2%（21/292 例）であった（表 2.7.4-35）。被験者ごとの一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.4.C1 に示した。

表 2.7.4-35　被験眼で「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者の割合（コホート 1）

Number of participants (%)	Cohort 1			
	Sham[a] N=332	Avacincaptad pegol 1 mg[b] N=49	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=292	Avacincaptad pegol 4 mg[c] N=83
Participants with CNV at any time				
Yes	12 (3.6%)	1 (2.0%)	21 (7.2%)	8 (9.6%)
No	320 (96.4%)	48 (98.0%)	271 (92.8%)	75 (90.4%)
Time to first onset	n=12	n=1	n=21	n=8
0 – 3 months	2 (16.7%)	1 (100%)	4 (19.0%)	0
>3 – 6 months	5 (41.7%)	0	4 (19.0%)	4 (50.0%)
>6 – 9 months	1 (8.3%)	0	7 (33.3%)	1 (12.5%)
>9 – 12 months	4 (33.3%)	0	6 (28.6%)	3 (37.5%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center
[a]Data from Studies OPH2003 and ISEE2008
[b]Data from Studies OPH2001 and OPH2003
[c]Data from Study OPH2003
NOTE: Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.3.7.5.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，12 カ月時点までに被験眼に脈絡膜血管新生が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 15/225 例（6.7%），シャム群で 9/222 例（4.1%）であり，各被験者で抗 VEGF 薬の硝子体内投与が実施された回数は 0～7 回であった。12 カ月時点までの脈絡膜血管新生の発現状況に一定のパターンは観察されなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 16.1.1.2 及び図 2.7.4-1）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では，被験眼に脈絡膜血管新生が認められた 15 例のうち 9 例では，被験眼に脈絡膜血管新生以外の眼の有害事象は報告されなかった（表 2.7.4-36；ISS［5.3.5.3-2］Listing 16.1.1.2）。被験眼に脈絡膜血管新生以外の眼の有害事象が認められた 6 例のうち 3 例に「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められ，1 例は脈絡膜血管新生と同日に発現した網膜色素上皮裂孔，もう 1 例は当該被験者の合併症の網膜下線維症が原因となった（残りの 1 例については，表 2.7.4-36 参照）。また，他に，1 例で網膜上膜（脈絡膜血管新生と同日に発現），1 例で結膜炎（脈絡膜血管新生の後に発現）が認められた。残りの 2 例では，硝子体内投与後に一過性の「30 mmHg 以上の眼圧上昇」（1 例は脈絡膜血管新生発現前に発現，1 例は脈絡膜血管新生発現後に発現）が認められ，眼圧上昇（MedDRA/J 基本語）が報告されたが，いずれも発現日と同日中に回復が確認された。「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた 2 例のうち 1 例では，9 カ月時点に認められた「ベースラインから 30 文字以

上の最高矯正視力喪失」も含め，硝子体内投与直後の一過性視力喪失が複数認められた。当該被験者では，一過性視力喪失は脈絡膜血管新生発現前及び発現後の両方で報告された。シャム群では，被験眼に脈絡膜血管新生が認められた被験者 9 例のうち，5 例では被験眼に脈絡膜血管新生以外の眼の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-36；ISS［5.3.5.3-2］Listing 16.1.1.2）。被験眼に脈絡膜血管新生以外の眼の有害事象が認められた 4 例のうち，3 例で認められた事象は網膜下出血（脈絡膜血管新生と同日に発現）及び網膜出血（1 例は脈絡膜血管新生発現前に発現，1 例は脈絡膜血管新生発現後に発現）であり，1 例で認められた事象は眼表面の刺激感（脈絡膜血管新生発現前に発現）であった。シャム群では，9 例のうち 2 例で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められ，1 例は脈絡膜血管新生と同日に発現した網膜下出血に起因するもの，1 例は治験担当医師により未回復の脈絡膜血管新生に起因するものと判断された。これらのデータにおいて，脈絡膜血管新生が認められた被験者では，脈絡膜血管新生発現前と比較して発現後に被験眼の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。脈絡膜血管新生が発現したため，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用で治験薬（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又はシャム投与）の投与を継続した被験者で，新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

表 2.7.4-36　海外第 3 相試験［ISEE2008］において被験眼で脈絡膜血管新生が認められた被験者における 12 カ月時点までの被験眼の有害事象の発現状況

Treatment arm	CNV without other ocular TEAE	CNV with other ocular TEAEs	CNV with BCVA ≥ 30 letters loss from Baseline	CNV with IOP ≥ 30 mmHg post IVT injection
Avacincaptad pegol 2 mg N=15	9	6	3*	2
Sham N=9	5	4	2*	0

BCVA: best-corrected visual acuity; CNV: choroidal neovascularization; IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety; IVT: intravitreal; N: number; TEAE: treatment-emergent adverse event

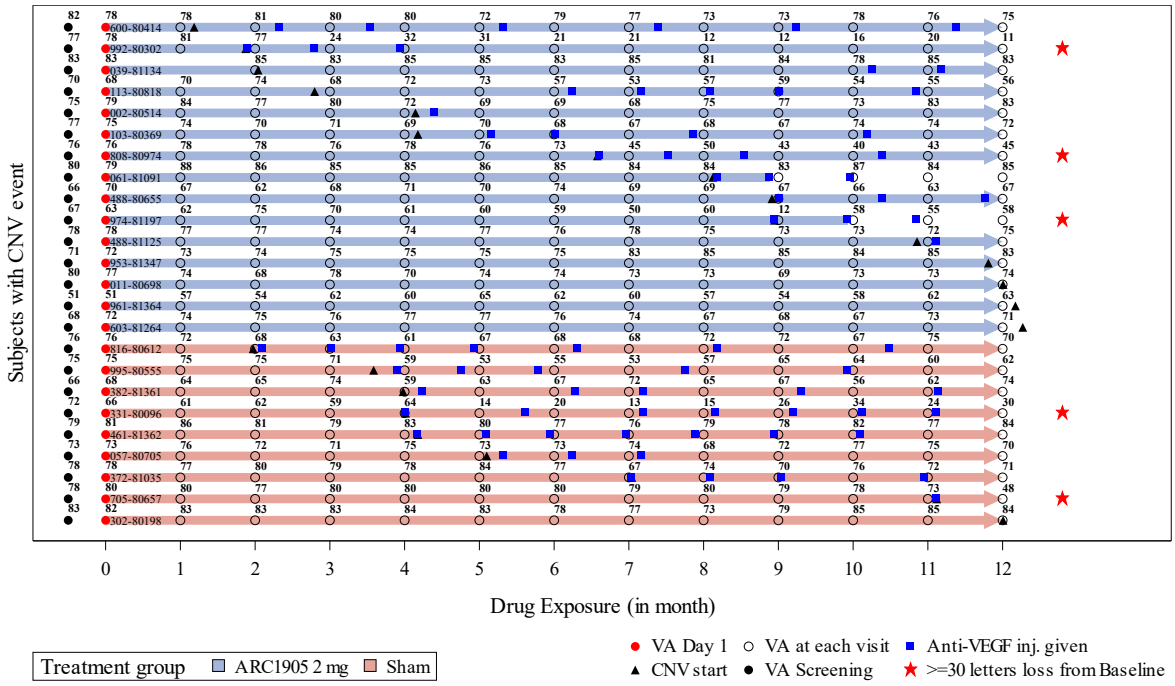
* One participant in the avacincaptad pegol arm had transient BCVA loss ≥ 30 letters from Baseline at Month 9 associated with IVT injection. All other participants (two participants in the avacincaptad pegol arm and two participants in the sham arm) had BCVA loss ≥ 30 letters from Baseline that did not recover up to Month 12.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Listing 16.1.1.1, Listing 16.1.1.2, ISS (5.3.5.3-2) Listing 14.3.5.4.C1, Listing 14.3.5.5.C1, Listing 14.3.5.6.C1

さらに，海外第 3 相試験［ISEE2008］において，ベースラインから 12 カ月までの期間に被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者の最高矯正視力の推移を Swimmer Plot に示した（図 2.7.4-1）。

脈絡膜血管新生が発現した被験者では，脈絡膜血管新生発現後に抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用下でアバシンカプタド　ペゴル硝子体内投与又はシャム投与を継続したが，投与群にかかわらず，大半の被験者で 12 カ月の投与期間を通じて視力は安定し維持された。これはアバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬の併用硝子体内投与が視力に重大な影響を及ぼさないことを示唆している。

図 2.7.4-1　　被験眼に脈絡膜血管新生が発現した被験者の Swimmer Plot（海外第 3 相試験［ISEE2008］）



ARC1905: avacincaptad pegol; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; VA: (best-corrected) visual acuity; VEGF: vascular endothelial growth factor

NOTE: Each bar represents one participant with CNV. The arrow at the end represents the ongoing study treatment.

The color of the bar represents the treatment that the participant received.

The blue square indicates anti-VEGF treatment.

The bar has a red star on the right side to indicate a participant with ≥30 letter loss from Baseline.

CNV start time and end time are indicated by a triangle with black or green color. CNV event without an end symbol means the event is ongoing.

VA scores are displayed at each visit.

Sorted by treatment group, the start time of CNV and participant identifier.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Figure 14.2.19.1

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，18 カ月時点までに被験眼で「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者は，シャム群で 3/110 例（2.7%）であったのに対し，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 23/176 例（13.1%）（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群：2/26 例［7.7%］，2 mg 群：8/67 例［11.9%］，4 mg 群：13/83 例［15.7%］）であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 42）。このうち，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体の 15 例（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群：1 例，2 mg 群：6 例，4 mg 群：8 例），シャム群の 3 例全例で 12 カ月時点までに「脈絡膜血管新生」の有害事象が発現した（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 41）。

2.7.4.2.1.6.2　その他の投与手技に関連する有害事象

2.7.4.2.1.6.2.1 裂孔原性網膜剥離／網膜裂孔

「裂孔原性網膜剥離」の有害事象のカテゴリには，MedDRA/J 基本語「網膜剥離」，基本語「裂孔原性網膜剥離」，基本語「牽引性網膜剥離」及び基本語「漿液性網膜剥離」を含めた。

コホート 1

コホート 1 において，被験眼又は僚眼に「裂孔原性網膜剥離」の有害事象が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.1.C1）。

コホート 1 において，「網膜裂孔」が 3 例で認められた。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（アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群）では僚眼で認められた。重篤な有害事象は認められなかった。また，いずれの事象も治験薬又は投与手技との関連性は否定された。2 例で網膜復位術が行われ，回復した（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.1.C1）。投与中止に至った事象はなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.1.C1, Table 14.3.3.3.1.2.C1）。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の 1 例で 13 カ月時点における来院時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。当該事象は軽度で，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。硝子体切除術が行われ，回復した。治験担当医師は，当該被験者の試験を中止した（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.6.5）。

コホート 2

コホート 2 では，アバシンカプタド　ペゴル + 抗 VEGF 薬併用群全体で 3 例で被験眼に「裂孔原性網膜剥離」の有害事象が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.1.C2）。1 例は，重篤な有害事象とされた。当該事象は経毛様体扁平部硝子体切除術による網膜剥離の修復が行われ，回復した。3 例で認められた「裂孔原性網膜剥離」はいずれも軽度又は中等度であった。3 例のうち 2 例で投与手技との関連性が否定され，1 例で投与手技との関連性が否定されなかった。

コホート 2 では，「網膜裂孔」が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.1.C2）。

海外第 2 相試験［OPH2005］

海外第 2 相試験［OPH2005］では，1 例で被験眼に「網膜裂孔」が認められた。当該事象は非重篤と判定され，レーザー治療により回復した（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.1.C3）。

2.7.4.2.1.6.2.2 硝子体出血

コホート 1

コホート 1 において，2 例（アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群及び 2 mg 群：各 1 例）で被験眼に「硝子体出血」が認められた。重篤な有害事象ではなかった。また，いずれの事象も治験薬との関連性が否定された（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.1.C1）。投与中止に至った事象もなかった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.3.1.1.C1, Table 14.3.3.3.1.2.C1）。

長期データ（海外第 2/3 相試験［OPH2003］）

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，12 カ月から 18 カ月時点までの期間に「硝子体出血」が認められた被験者はいなかった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 12.3.3.6.6）。

コホート 2

コホート 2 では，「硝子体出血」が認められた被験者はいなかった（ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.1.C2）。

2.7.4.2.1.6.3 その他の安全性の検討事項

2.7.4.2.1.6.3.1 全身性感染症

補体阻害薬の使用により，理論的に感染症の発現割合が高まるリスクがあること，また，他の市販されている全身投与の補体阻害薬の使用において報告されている知見から，全身性感染症の評価を行った。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，HIV，ヘルペス又は肝炎を含むウイルス感染症の既往歴を有する患者を除外していないことから，ウイルスの再活性化を注意深くモニタリングした。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回硝子体内投与後の血漿中アバシンカプタド　ペゴル濃度（全身曝露）は低く，全身で C5 を顕著に阻害すると予想される閾値を十分に下回ることから，全身の安全性に影響を及ぼす可能性は低い［2.7.2.3.5.3 曝露-反応関係］。また，シャム投与を対照とした臨床試験のデータ（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［18 カ月解析］）において，MedDRA/J 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」における全身性感染症の発現割合は，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 14.3.3.1.1.2.C1, Table 14.3.3.2.1.C1, Table 14.3.3.6.6.C1 及び OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.3.3.1.A）。

- コホート 1 では，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 25.7%（75/292 例），シャム群で 24.1%（80/332 例）であり，帯状疱疹の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 0.3%（1/292 例），シャム群で 1.8%（6/332 例）であった。重篤な器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 3.1%（9/292 例），シャム群で 3.0%（10/332 例）であった

- 海外第 2/3 相試験［OPH2003］の長期データ（18 カ月解析）では，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル投与群全体で 35.2%（62/176 例），シャム群で 32.7%（36/110 例）であった

以上，これまでの安全性データからは，アバシンカプタド　ペゴル硝子体内投与による全身性感染症又はウイルス再活性化のリスク増加は示唆されなかった。

2.7.4.2.1.6.3.2 薬物過敏症及び眼刺激

シャム投与を対照とした臨床試験のデータ（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［18 カ月解析］）において，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性が否定できない眼又は眼以外の「過敏症」の有害事象は認められなかった。眼の「過敏症」の大部分は「結膜浮腫」，「角膜浮腫」又は「眼瞼浮腫」であり，硝子体内投与後に一般的に認められる事象であった。いずれも投与手技又はベタジン（ポビドンヨード）過敏症に起因する結膜炎等の硝子体内投与前の処置と関連性があるとされた。コホート 1 では，シャム群の 2 例で「眼瞼紅斑」が認められたが，いずれの被験者でも硝子体内投与前の処置が行われていた。「発疹」，「そう痒症」及び「蕁麻疹」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」及び「眼刺激」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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

第 1 相試験，第 2 相試験及び第 3 相試験で認められた全ての死亡，中止に至った有害事象及び重篤な有害事象（治験薬又は投与手技との関連性は問わない）の叙述は，各試験の総括報告書に記載した（OPH2000 総括報告書［5.3.3.2-1］Section 14.4, OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］Section 12.3.2, OPH2002 総括報告書［5.3.5.2-2］Section 14.2.3，OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 14.3.3, OPH2007 総括報告書［5.3.5.2-4］Section 12.3.2，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 14.3.3）。注目すべき有害事象の被験者ごとの一覧は，ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.5.1（眼内炎），Listing 14.3.5.2（眼内炎症），Listing 14.3.5.3（一過性視力喪失），Listing 14.3.5.4（脈絡膜血管新生），Listing 14.3.5.5（30 mmHg 以上の眼圧上昇），Listing 14.3.5.6（30 文字以上の最高矯正視力喪失）及び Listing 14.3.5.7（外科的措置を要する眼圧上昇）に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の統合解析は，コホート 1 においてのみ実施した。臨床検査値の異常値の判断基準は事前に規定した（ISS［5.3.5.3-2］SAP）。

2.7.4.3.1　個々の顕著な臨床検査値の異常

コホート 1

コホート 1 において報告された顕著な臨床検査値（臨床検査値異常）の被験者ごとの一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.7.1.C1 に示した。検査項目ごとの臨床検査値異常の判断基準と 12 カ月時点までに基準に該当する異常値が認められた被験者の割合を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.7.1.1.C1（解析対象集団：ベースライン時に基準範囲内であった被験者），Table 14.3.7.1.2.C1（解析対象集団：ベースライン時に基準範囲を外れていた被験者）及び Table 14.3.7.1.3.C1（解析対象集団：全被験者［ベースライン時に基準範囲内であった被験者及び基準範囲を外れていた被験者］）に示した。

試験ごとの臨床検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4-37 に要約した。

全体的に，血液学的検査又は血液生化学的検査の臨床検査値異常が認められた被験者の割合に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，臨床検査値異常が認められた被験者は少数であり，治験薬との関連性があると判断された臨床検査値異常はなかった。臨床検査値異常のため，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-37　　試験ごとの臨床検査値異常が認められた被験者の割合（コホート 1）

CATEGORY Parameter (Unit) Criteria	OPH2001	OPH2003				ISEE2008	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=23	Sham N=110	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=67	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=222	Avacincaptad pegol 2 mg N=225
Number of participants evaluable for laboratory tests	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=219	N=213
Number of participants (%) with notable laboratory values	16 (72.7%)	33 (32.7%)	6 (23.1%)	21 (33.3%)	23 (29.1%)	71 (32.4%)	71 (33.3%)
HEMATOLOGY (N = Number of participants evaluable for the parameter)							
Hemoglobin [g/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=78	N=206	N=208
<0.75xBSL	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.3%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
WBC count [10^9/L]	N=22	N=100	N=26	N=63	N=77	N=205	N=207
<2.5 or <0.75xBSL	0	2 (2.0%)	0	0	1 (1.3%)	2 (1.0%)	0
>17.5 or >1.25xBSL	1 (4.5%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	3 (1.4%)
Neutrophils (Abs.) [10^9/L]	N=22	N=100	N=26	N=63	N=77	N=197	N=205
<0.5*LLN or <0.5xBSL	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
>1.5*ULN or >1.5xBSL	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
Lymphocytes (Abs.) [10^9/L]	N=22	N=100	N=26	N=63	N=77	N=197	N=205
<0.5*LLN or <0.5xBSL	0	1 (1.0%)	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
>1.5*ULN or >1.5xBSL	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)	7 (3.6%)	3 (1.5%)

CATEGORY Parameter (Unit) Criteria	OPH2001	OPH2003			ISEE2008	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=23	Sham N=110	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=67	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=222	Avacincaptad pegol 2 mg N=225
Eosinophils (Abs.) [10^9/L]	N=22	N=100	N=26	N=63	N=77	N=197	N=205
>1.5*ULN or >1.5xBSL	0	6 (6.0%)	2 (7.7%)	5 (7.9%)	2 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
Platelets [10^9/L]	N=22	N=101	N=26	N=62	N=78	N=200	N=204
<75 or <0.75xBSL	0	0	1 (3.8%)	1 (1.6%)	2 (2.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
>750 or >1.25xBSL	1 (4.5%)	3 (3.0%)	0	0	1 (1.3%)	0	2 (1.0%)
LIVER FUNCTION (N = Number of participants evaluable for the parameter)							
Total bilirubin [µmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=2	N=6
>1.5*ULN or >1.5xBSL	0	1 (1.0%)	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)	0	0
Alkaline phosphatase [U/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=215	N=211
>1.5*ULN or >1.5xBSL	0	1 (1.0%)	1 (3.8%)	1 (1.6%)	0	3 (1.4%)	6 (2.8%)
ASAT (SGOT) [U/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=11	N=11
>3*ULN or >1.5xBSL	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (9.1%)
ALAT (SGPT) [U/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=14	N=14
>3*ULN or >1.5xBSL	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	2 (14.3%)
GGT [U/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=212	N=210
>3*ULN or >1.5xBSL	0	1 (1.0%)	1 (3.8%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)

CATEGORY Parameter (Unit) Criteria	OPH2001	OPH2003			ISEE2008	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=23	Sham N=110	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=67	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=222	Avacincaptad pegol 2 mg N=225
RENAL FUNCTION (N = Number of participants evaluable for the parameter)							
BUN [mmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=213	N=209
>1.3*ULN or >1.3xBSL	2 (9.1%)	0	0	0	0	19 (8.9%)	12 (5.7%)
Creatinine [µmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=213	N=209
>1.3*ULN or >1.3xBSL	6 (27.3%)	3 (3.0%)	0	4 (6.3%)	2 (2.5%)	21 (9.9%)	16 (7.7%)
ELECTROLYTES (N = Number of participants evaluable for the parameter)							
Potassium [mmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=209	N=208
<0.9*LLN or <0.9xBSL	2 (9.1%)	3 (3.0%)	1 (3.8%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)	7 (3.3%)	5 (2.4%)
>1.1*ULN or >1.1xBSL	1 (4.5%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Sodium [mmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=216	N=211
<0.9*LLN or <0.9xBSL	2 (9.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0
>1.1*ULN or >1.1xBSL	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
Chloride [mmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=216	N=211
<0.9*LLN or <0.9xBSL	1 (4.5%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
>1.1*ULN or >1.1xBSL	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)

CATEGORY Parameter (Unit) Criteria	OPH2001	OPH2003				ISEE2008	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=23	Sham N=110	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=67	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=222	Avacincaptad pegol 2 mg N=225
Carbon dioxide [mmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=207	N=206
<0.9*LLN or <0.9xBSL	2 (9.1%)	4 (4.0%)	2 (7.7%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)	10 (4.8%)	6 (2.9%)
>1.1*ULN or >1.1xBSL	3 (13.6%)	7 (6.9%)	0	8 (12.7%)	7 (8.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)
Calcium [mmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=214	N=211
<0.9*LLN or <0.9xBSL	0	0	0	0	0	3 (1.4%)	0
>1.1*ULN or >1.1xBSL	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Phosphate [mmol/L]	N=22	N=101	N=26	N=63	N=79	N=211	N=209
<0.9*LLN or <0.9xBSL	0	5 (5.0%)	0	0	3 (3.8%)	4 (1.9%)	13 (6.2%)
>1.1*ULN or >1.1xBSL	0	2 (2.0%)	0	1 (1.6%)	0	7 (3.3%)	9 (4.3%)

Abs.: absolute; ALAT (SGPT): alanine aminotransferase (serum glutamic pyruvic transaminase); ASAT (SGOT): aspartate aminotransferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase); BSL: baseline; BUN: blood urea nitrogen; GGT: gamma glutamyl transferase; ISS: integrated summary of safety; LLN: lower limit of normal; N: number; ULN: upper limit of normal; WBC: white blood cell (count)

Note: BSL is the last non-missing measurement prior to the first dose of study drug.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.7.1.3.C1; data for the avacincaptad pegol 0.3 mg group are included in the ISS table.

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

バイタルサイン及び心電図データの統合解析は，コホート 1 においてのみ実施した。眼科検査及び眼圧の解析は，コホート 1 及びコホート 2 において実施した。被験者ごとの一覧はコホート 1 及びコホート 2 それぞれのデータに含めた。バイタルサイン，心電図，眼科検査及び眼圧に認められた治療下で発現した臨床的に意義のある異常所見は，有害事象として報告した。

2.7.4.4.1　バイタルサイン

コホート 1

コホート 1 において報告された臨床的に顕著なバイタルサイン値の被験者ごとの一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.6.C1 に示した。12 カ月時点までに臨床的に顕著なバイタルサイン値が認められた被験者の割合を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.4.1.C1（脈拍数），Table 14.3.4.2.C1（収縮期血圧）及び Table 14.3.4.3.C1（拡張期血圧）に示した。

全体的に，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に顕著な値が認められた被験者の割合に，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。臨床的に顕著なバイタルサイン値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 群とシャム群で同程度であった。

コホート 2

コホート 2 において報告された臨床的に顕著なバイタルサイン値の被験者ごとの一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.6.C2 に示した。

全体的に，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧について，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.4.2　心電図

コホート 1

海外第 1 相試験［OPH2001］では，心電図データを収集しなかった。コホート 1（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）において，12 カ月時点までの各評価時点及び最終評価時点にベースライン時と比較して心電図所見に変化が認められた被験者の割合を投与群ごとに ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.8.1.C1 に要約した。心電図所見の臨床的に意義のある異常の有無について被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.8.C1 に示した。

被験者の大部分でベースライン時と比較して 12 カ月時点又は最終評価時点までの心電図所見に変化は認められなかった。心電図所見に臨床的に意義のある異常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 群とシャム群で同程度であった。

コホート 2

コホート 2 で認められた臨床的に意義のある心電図所見の異常の有無を被験者ごとにまとめた一覧を ISS［5.3.5.3-2］Listing 14.3.8.C2 に示した。

被験者の大部分で，ベースライン時と比較して 6 カ月時点又は最終評価時点までの心電図所見に変化がないか，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.4.3　眼科検査

コホート 1

被験眼の眼科検査の評価について，コホート 1 におけるベースラインと 12 カ月時点までの各評価時点の表を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.6.1.C1（眼科検査における各部位の異常の有無），Table 14.3.6.2.C1（後部硝子体剥離の有無），Table 14.3.6.3.C1（水晶体の状態），Table 14.3.6.4.C1（有水晶体眼内レンズの状態），Table 14.3.6.5.C1（網膜周辺部の異常の有無），Table 14.3.6.6.C1（硝子体出血の有無），Table 14.3.6.9.C1（前房内炎症所見：細胞数）及び Table 14.3.6.10.C1（硝子体ヘイズの程度）に示した。また，各評価時点において，被験眼の眼科検査値を治験薬投与前後で比較した表を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.6.7.C1（網膜周辺部の異常の有無），Table 14.3.6.8.C1（硝子体出血の有無），Table 14.3.6.11.C1（前房内炎症所見：細胞数）及び Table 14.3.6.12.C1（硝子体ヘイズの程度）に示した。

全体的に，眼科検査の各項目で観察された治験薬投与開始後のベースラインからの変化及び治験薬投与前後の変化について，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。眼科検査で認められた変化の大部分は，硝子体内投与の投与前処置及び投与手技に起因するものであった。これらの変化と治験薬との関連性を示唆する傾向は認められなかった。

コホート 2

コホート 2 の眼科検査データは，コホート 1 のデータと類似していた。被験眼の眼科検査値について，コホート 2 におけるベースラインと 6 カ月時点までの各評価時点の表を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.6.1.C2（眼科検査における各部位の異常の有無），Table 14.3.6.2.C2（後部硝子体剥離の有無），Table 14.3.6.3.C2（水晶体の状態），Table 14.3.6.4.C2（有水晶体眼内レンズの状態），Table 14.3.6.5.C2（網膜周辺部の異常の有無），Table 14.3.6.6.C2（硝子体出血の有無），Table 14.3.6.9.C2（前房内炎症所見：細胞数）及び Table 14.3.6.10.C2（硝子体ヘイズの程度）に示した。また，各評価時点での被験眼の眼科検査値の治験薬投与前後で比較した表を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.6.7.C2（網膜周辺部の異常の有無），Table 14.3.6.8.C2（硝子体出血の有無），Table 14.3.6.11.C2（前房内炎症所見：細胞数）及び Table 14.3.6.12.C2（硝子体ヘイズの程度）に示した。

眼科検査でみられた治験薬投与開始後のベースラインからの変化及び治験薬投与前後の変化の大部分は，硝子体内投与の投与前処置及び投与手技に起因するものであった。こうした変化と治験薬との関連性を示唆する傾向は認められなかった。

2.7.4.4.4　眼圧

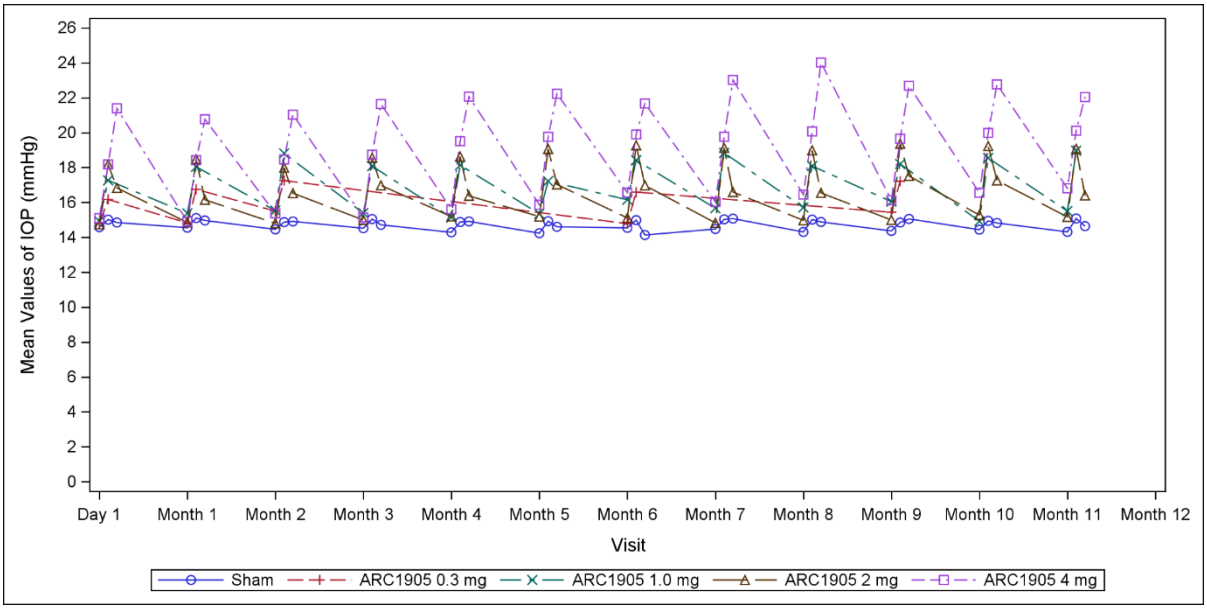
コホート 1

コホート 1 における 12 カ月時点までの各来院日における治験薬投与前，1 回目投与後及び 2 回目投与後（該当する場合）の被験眼の平均眼圧値を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.5.1.C1 に示した。

予測されたとおり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では，硝子体内への投与溶液の注入（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では 100 µL，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では 100 µL + 100 µL）による影響から，各来院日において被験眼の平均眼圧値が治験薬投与前と比較して治験薬投与後（1 回目）で高かった（図 2.7.4-2）。また，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では, 1 回目投与後と比較して 2 回目投与（1 日の総投与液量 200 µL）後にさらに被験眼の平均眼圧値の上昇が認められた（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.5.3.C1）。一方，これらの上昇は一過性で，次の来院日（1 カ月後）には被験眼の平均眼圧値はおおむね前回投与の投与前値と同程度まで低下した（図 2.7.4-3；ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.5.2.C1）。1 日にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 2 回連続投与したアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群では，12 カ月間の投与期間中に，抗 VEGF 薬の反復硝子体内投与後にみられるような，治験薬投与前の被験眼の平均眼圧値にわずかな上昇が認められた。

コホート 1 において，「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の要約を 2.7.4.2.1.6.1.3 30 mmHg 以上の眼圧上昇に，硝子体内投与後に穿刺が行われた被験者の要約を 2.7.4.2.1.6.1.4 外科的措置を要する眼圧上昇に示した。

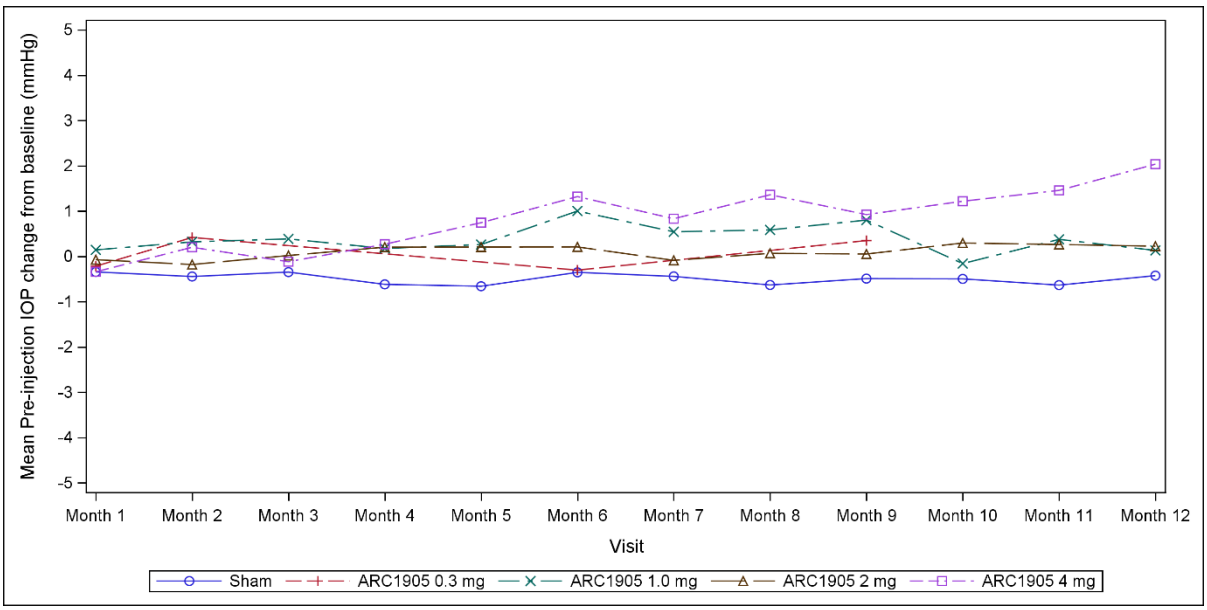
図 2.7.4-2　　12 カ月時点までの被験眼の平均眼圧値の推移（コホート 1）



ARC1905: avacincaptad pegol; IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety
Note: Mean pre- and post-injection IOP values are shown for each timepoint by treatment group.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Figure 14.3.2.C1

図 2.7.4-3　　12 カ月時点までの被験眼の眼圧のベースラインからの平均変化値の推移（コホート 1）



ARC1905: avacincaptad pegol; IOP: intraocular pressure; ISS: integrated summary of safety
Source: ISS (5.3.5.3-2) Figure 14.3.1.C1

コホート 2

コホート 2 における 6 カ月時点までの各来院日の治験薬投与前，1 回目投与後及び 2 回目投与後（該当する場合）の被験眼の平均眼圧値を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.5.1.C2 に示した。

各来院日において，被験眼の平均眼圧値は治験薬投与前と比較して投与後に高かった（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.5.3.C2 及び Figure 14.3.2.C2）。一方，これらの上昇は一過性であり，次の来院日（1 カ月後）には被験眼の平均眼圧値はおおむね前回投与の投与前値と同程度まで低下した（ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.5.2.C2 及び Figure 14.3.1.C2）。

コホート 2 において，「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者の要約を 2.7.4.2.1.6.1.3 30 mmHg 以上の眼圧上昇に，硝子体内投与後に穿刺が行われた被験者の要約を 2.7.4.2.1.6.1.4 外科的措置を要する眼圧上昇に示した。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

コホート 1 は目標適応症の患者集団を反映しているため，コホート 1 において有害事象のサブグループ解析を実施した。

2.7.4.5.1.1　年齢

コホート 1 では，被験者の大部分が 65 歳以上であった。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。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，全ての年齢層（65 歳未満，65 歳以上 74 歳以下，75 歳以上 84 歳以下，85 歳以上）で同程度であった（表 2.7.4-38）。

表 2.7.4-38　　有害事象の概要－年齢別（コホート 1）

Number of participants (%)	< 65 years		65 – 74 years		75 – 84 years		≥ 85 years	
	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=29	Sham N=92	Avacincaptad pegol 2 mg N=85	Sham N=141	Avacincaptad pegol 2 mg N=112	Sham N=73	Avacincaptad pegol 2 mg N=66
TEAE – All causalities	15 (57.7%)	24 (82.8%)	62 (67.4%)	67 (78.8%)	99 (70.2%)	92 (82.1%)	55 (75.3%)	49 (74.2%)
TEAE related to injection procedure	2 (7.7%)	5 (17.2%)	18 (19.6%)	22 (25.9%)	33 (23.4%)	39 (34.8%)	16 (21.9%)	19 (28.8%)
TEAE related to study drug	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)	2 (2.7%)	2 (3.0%)
Ocular TEAE – All causalities – Study eye	6 (23.1%)	15 (51.7%)	32 (34.8%)	44 (51.8%)	55 (39.0%)	58 (51.8%)	28 (38.4%)	32 (48.5%)
Ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	2 (7.7%)	5 (17.2%)	18 (19.6%)	22 (25.9%)	33 (23.4%)	38 (33.9%)	16 (21.9%)	19 (28.8%)
Ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)	2 (2.7%)	2 (3.0%)
Serious TEAE – All causalities	2 (7.7%)	4 (13.8%)	12 (13.0%)	6 (7.1%)	29 (20.6%)	18 (16.1%)	14 (19.2%)	9 (13.6%)
Serious ocular TEAE – All causalities – Study eye	0	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.5%)
Serious ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	0
Severe TEAE – All causalities[a]	2 (7.7%)	3 (10.3%)	12 (13.0%)	10 (11.8%)	17 (12.1%)	16 (14.3%)	6 (8.2%)	9 (13.6%)

Number of participants (%)	< 65 years		65 – 74 years		75 – 84 years		≥ 85 years	
	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=29	Sham N=92	Avacincaptad pegol 2 mg N=85	Sham N=141	Avacincaptad pegol 2 mg N=112	Sham N=73	Avacincaptad pegol 2 mg N=66
Severe ocular TEAE – All causalities – Study eye[a]	0	0	1 (1.1%)	5 (5.9%)	1 (0.7%)	2 (1.8%)	0	0
Severe ocular TEAE related to injection procedure – Study eye[a]	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)	0	0
Severe ocular TEAE related to study drug – Study eye[a]	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation – All causalities	0	1 (3.4%)	0	2 (2.4%)	2 (1.4%)	2 (1.8%)	1 (1.4%)	1 (1.5%)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation – All causalities – Study eye	0	0	0	2 (2.4%)	0	0	0	0
TEAE leading to death	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (1.5%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Severe AE = Incapacitating with inability to work or do usual activity

NOTE 1: Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

NOTE 2: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.

Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.2.2.1 (<65 years), Table 14.3.2.2.2 (65-74 years), Table 14.3.2.2.3 (75-84 years), Table 14.3.2.2.4 (≥85 years)

年齢別の有害事象の MedDRA 器官別大分類・基本語別の発現割合を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.8.1～Table 14.3.3.1.8.4（被験眼の有害事象），Table 14.3.3.1.9.1～Table 14.3.3.1.9.4（僚眼の有害事象）及び Table 14.3.3.2.8.1～Table 14.3.3.2.8.4（眼以外の有害事象）に示した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群のいずれにおいても全ての年齢層で発現割合が高かった被験眼の有害事象の種類は類似しており，全被験者での発現割合（表 2.7.4-18）とも類似していた。

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。年齢別の重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類・基本語別の発現割合を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.4.1～Table 14.3.3.6.4.4（被験眼の重篤な有害事象），Table 14.3.3.6.5.1～Table 14.3.3.6.5.4（僚眼の重篤な有害事象）及び Table 14.3.3.6.9.1～Table 14.3.3.6.9.4（眼以外の重篤な有害事象）に示した。発現割合が高かった重篤な有害事象の器官別大分類は年齢層により異なっていたが，重篤な有害事象の発現割合は全被験者（2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象）とおおむね同様であった。

2.7.4.5.1.2　性別

コホート 1 では, アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群において有害事象の発現割合が女性と比較して男性で高かった。また，シャム群においても，有害事象の発現割合は女性と比較して男性で高かった（表 2.7.4-39）。

予測されたとおり，被験眼の有害事象の大半は投与手技との関連性が否定されなかった。投与手技との関連性が否定されない被験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。

表 2.7.4-39　　有害事象の概要ー性別ごと（コホート 1）

Number of participants (%)	Male		Female	
	Sham N=97	Avacincaptad pegol 2 mg N=93	Sham N=235	Avacincaptad pegol 2 mg N=199
TEAE – All causalities	73 (75.3%)	81 (87.1%)	158 (67.2%)	151 (75.9%)
TEAE related to injection procedure	19 (19.6%)	26 (28.0%)	50 (21.3%)	59 (29.6%)
TEAE related to study drug	1 (1.0%)	2 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)
Ocular TEAE – All causalities – Study eye	42 (43.3%)	50 (53.8%)	79 (33.6%)	99 (49.7%)
Ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	19 (19.6%)	26 (28.0%)	50 (21.3%)	58 (29.1%)
Ocular TEAE related to study drug – Study eye	1 (1.0%)	2 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)
Serious TEAE – All causalities	18 (18.6%)	19 (20.4%)	39 (16.6%)	18 (9.0%)
Serious ocular TEAE – All causalities – Study eye	0	2 (2.2%)	2 (0.9%)	0
Serious ocular TEAE related to injection procedure – Study eye	0	0	0	0
Serious ocular TEAE related to study drug – Study eye	0	1 (1.1%)	0	0
Severe TEAE – All causalities[a]	15 (15.5%)	18 (19.4%)	22 (9.4%)	20 (10.1%)
Severe ocular TEAE – All causalities – Study eye[a]	0	3 (3.2%)	2 (0.9%)	4 (2.0%)
Severe ocular TEAE related to injection procedure – Study eye[a]	0	1 (1.1%)	0	3 (1.5%)
Severe ocular TEAE related to study drug – Study eye[a]	0	1 (1.1%)	0	0
TEAE leading to study drug discontinuation – All causalities	3 (3.1%)	5 (5.4%)	0	1 (0.5%)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation – All causalities – Study eye	0	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
TEAE leading to death	0	3 (3.2%)	0	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; ISS: integrated summary of safety; N: number; RC: reading center; TEAE: treatment-emergent adverse event

[a]Severe AE = Incapacitating with inability to work or do usual activity

NOTE 1: Data from Studies OPH2003 and ISEE2008

NOTE 2: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 12 injection or 30 days after the last dose of study drug if no Month 12 injection is given. Events of CNV (in the study eye) that were reported based on findings at the Month 12 visit and confirmed by the RC were included regardless of AE cut-off date.
Source: ISS (5.3.5.3-2) Table 14.3.2.2.5 (male), Table 14.3.2.2.6 (female)

性別ごとの有害事象の MedDRA 器官別大分類・基本語別の発現割合を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.1.8.5 及び Table 14.3.3.1.8.6（被験眼の有害事象），Table 14.3.3.1.9.5 及び Table 14.3.3.1.9.6（僚眼の有害事象），Table 14.3.3.2.8.5 及び Table 14.3.3.2.8.6（眼以外の有害事象）に示した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群のいずれにおいても発現割合が高かった被験眼の有害事象（MedDRA/J 基本語）は女性と男性で類似しており，全被験者での発現状況（表 2.7.4-18）とも類似していた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群のいずれにおいても，器官別大分類別で「心臓障害」，「血管障害」，「胃腸障害」，「腎および尿路障害」及び「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合が女性と比較して男性で高かった。

重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及びシャム群のいずれにおいても，女性と比較して男性で高かった。性別ごとの重篤な有害事象の器官別大分類・基本語別の発現割合を ISS［5.3.5.3-2］Table 14.3.3.6.4.5 及び Table 14.3.3.6.4.6（被験眼の重篤な有害事象），Table 14.3.3.6.5.5 及び Table 14.3.3.6.5.6（僚眼の重篤な有害事象），Table 14.3.3.6.9.5 及び Table 14.3.3.6.9.6（眼以外の重篤な有害事象）に示した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群において，男性で発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で「心臓障害」及び「感染症および寄生虫症」であり，女性で「傷害，中毒および処置合併症」及び「感染症および寄生虫症」であった。

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因を検討因子としたサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

アバシンカプタド　ペゴルの薬物相互作用のみの評価を目的とした臨床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］では，アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬の硝子体内投与を併用した。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，抗 VEGF 薬の硝子体内投与との併用下で，当該被験者の治験薬の投与を継続した。2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生に記載したとおり，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月解析の結果において，脈絡膜血管新生が認められた被験者では，脈絡膜血管新生発現前と比較して発現後に被験眼の有害事象の発現割合は増加しなかった。脈絡膜血管新生の発現後，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用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。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠時の使用

現時点では，アバシンカプタド　ペゴルが妊娠中に投与された事例がないことから，妊娠時の使用に関するデータはない。アバシンカプタド　ペゴルの臨床試験において，男性被験者のパートナーの妊娠（MedDRA/J 基本語：時期不明な父親の曝露）が 3 事象報告されており，3 例の健常な新生児が誕生した（うち 1 例は早産［基本語：早産児］であった)。いずれもスターガルト病患者を対象とした海外第 2 相試験［OPH2005］で報告された。また，これらの事象は治験担当医師により非重篤と判断され，治験薬との関連性は否定された。

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。

胚・胎児発生毒性試験において，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}）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］。

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の新生児に対する影響は認められていない。

2.7.4.5.5　過量投与

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与する際の推奨投与液量は 0.1 mL である。推奨投与液量を超える液量を投与した場合，眼圧が上昇する可能性がある。このため，特に推奨投与液量を超える液量を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場合には適切な治療を開始すべきである。しかし，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与は熟練者が行うため，推奨投与液量を超える液量を投与する可能性は低い。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］では，一部の被験者でアバシンカプタド　ペゴル 4 mg（2 mg［投与液量 100 µL］を連続して 2 回硝子体内投与）が投与された。これは申請用量である 2 mg（投与液量 100 µL）の 2 倍量にあたる。臨床試験において，4 mg を超える用量を投与された被験者はいない。

概して，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の投与液量がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 2 倍であることに基づく眼圧への影響を除き，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg と 4 mg の安全性プロファイルは類似していた。

過量投与の管理

本剤の使用時は，全ての患者で硝子体内投与後に眼圧を測定し，投与液量に関連する眼圧上昇の程度を確認する必要がある。眼圧上昇により網膜中心動脈が閉塞した状態が継続し，想定された時間以上に光覚の喪失が認められた場合，又は治療担当医が必要と判断した場合には治療を開始する必要がある。必要に応じて穿刺を行い，過量投与後は注意深くモニタリングする。

2.7.4.5.6　薬物乱用

アバシンカプタド　ペゴルの薬物乱用の可能性は認められておらず，薬物乱用について評価する臨床試験は実施していない。アバシンカプタド　ペゴルは医療機関で医師が投与するため，乱用の可能性は低い。アバシンカプタド　ペゴルは中枢神経系に影響を及ぼさないため，誤用の問題が発生する可能性は低い。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

アバシンカプタド　ペゴルの離脱症状及び反跳現象について評価する臨床試験は実施していない。

アバシンカプタド　ペゴルの消失半減期は 12 日である［2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約］。消失速度が遅いことから，急に投与を中止した場合でも蓄積したアバシンカプタド　ペゴルの血漿中濃度が急激に低下することはなく，離脱症候群が発現する可能性は低い。

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

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について評価する臨床試験は実施していない。

アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与後に一時的な視覚障害が生じる可能性があるため，視覚機能に依存する自動車運転及び機械操作に影響する可能性がある。臨床試験で観察された発現割合が高かった眼の有害事象については，2.7.4.2.1.2.1 比較的よくみられる眼の有害事象を参照のこと。

2.7.4.6　市販後データ

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。市販後のデータについては，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

2.7.4.7　安全性の結果の要約

臨床試験 8 試験においてアバシンカプタド　ペゴルの安全性を評価した（海外第 2 相試験［OPH2005］は継続中かつ遮蔽下）。臨床試験 8 試験において，合計約 630 例の患者にアバシンカプタド　ペゴルが投与され，このうち GA を伴う萎縮型 AMD 患者は 448 例であった。本概要に示した安全性データは，目標適応症である成人の GA を伴う萎縮型 AMD 患者の治療においてアバシンカプタド　ペゴルを申請用量である 2 mg を月 1 回硝子体内投与したときの安全性を裏付けるものであった。

治験薬の曝露状況

コホート 1 は，投与期間 12 カ月間のシャム投与を対照とした無作為化，二重遮蔽のピボタル試験 2 試験（海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］）及び非遮蔽の臨床試験 1 試験（海外第 1 相試験［OPH2001］）で構成され，アバシンカプタド　ペゴル投与が 448 例，シャム投与が 332 例で行われた。これは，GA の治療におけるアバシンカプタド　ペゴルの安全性の評価に際して十分な被験者数であった。コホート 1 の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は目標適応症の患者でみられる特性と合致していた。コホート 1 でアバシンカプタド　ペゴルが投与された被験者の大半（448 例中 292 例）が申請用量（2 mg 月 1 回硝子体内投与）で投与を受けた。目標適応症における長期安全性についての情報は，海外第 2/3 相試験［OPH2003］で 18 カ月時点までに得られたデータを提示し，さらに補助データとして海外第 3 相試験［ISEE2008］試験（12 カ月以降）及び海外第 2 相試験［OPH2005］の遮蔽解除前のデータを示した。コホート 1 のアバシンカプタド　ペゴル投与群全体でのアバシンカプタド　ペゴルの投与期間の中央値は 363.0 日であり，最長 387 日であった。コホート 1 を構成する海外第 1 相試験［OPH2001］（アバシンカプタド　ペゴル投与例 47 例）の投与期間は最長 6 カ月間であり，海外第 2/3 相試験［OPH2003］及び海外第 3 相試験［ISEE2008］（2 試験でアバシンカプタド　ペゴル投与例 401 例）は 12 カ月間のデータを解析に含めた。海外第 2/3 相試験［OPH2003］（アバシンカプタド　ペゴル投与例 176 例）の総投与期間は最長 18 カ月間であった。また，長期補助データでは，海外第 3 相試験［ISEE2008］試験（総投与期間 24 カ月）及び海外第 2 相試験［OPH2005］（総投与期間 18 カ月）において，遮蔽解除前であるものの，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）までにそれぞれで 447 例及び 108 例で治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム）が投与された。なお，海外第 3 相試験［ISEE2008］において，データカットオフ時点（2022 年 8 月 24 日）以降のデータを含めて 24 カ月時点の安全性データを解析した結果を［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

有害事象

コホート 1 において, 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 79.5%, シャム群で 69.6%であった。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，結膜出血（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 : 12.7%，シャム群 : 9.0%），脈絡膜血管新生（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群 : 7.2%，シャム群 : 3.6%），尿路感染（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：6.2%，シャム群：6.3%）であった。コホート 1 で認められた有害事象の大半は，軽度又は中等度であった。コホート 1 では，死亡に至った有害事象がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 3 例，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 1 例認められた。重篤な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 12.7%，シャム群で 17.2%であった。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 2.1%，シャム群で 0.9%であった。

比較的よくみられる有害事象

本概要では, いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象として要約した。コホート 1 において，結膜出血，脈絡膜血管新生及び眼圧上昇の発現割合が，シャム群と比較してアバシンカプタド　ペゴル投与群全体で高かった。

注目すべき有害事象

コホート 1 において, アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の注目すべき有害事象である「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」の 12 カ月時点までの発現割合は，0%～11.3%であった。

- 「眼内炎」の有害事象が報告された被験者はいなかった
- 「眼内炎症」の重篤な有害事象が報告された被験者はいなかった。「眼内炎症」の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 1 例で硝子体炎（被験眼）が認められたが，重症度は軽度であり，無治療で回復した
- 被験眼で「30 mmHg 以上の眼圧上昇」が認められた被験者は, アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 33 例（11.3%）であった
- 被験眼で「外科的措置を要する眼圧上昇」が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 9 例（3.1%）であった
- 被験眼に「一過性視力喪失」の有害事象が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 4 例（1.4%）であった
- 被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 9 例（3.1%）であった
- 被験眼に「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 21 例（7.2%）であった。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 12 カ月時点までのデータにおいて，脈絡膜血管新生が認められた被験者では脈絡膜血管新生発現前と比較して発現後

に被験眼の有害事象の発現割合が増加しなかった。脈絡膜血管新生が発現したため，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用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

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 12 カ月時点までに，重篤な「眼内炎症」の有害事象（血管炎を含む）又は「眼内炎」の有害事象は認められなかった。また，上記以外に 2022 年 8 月 24 日から 2023 年 2 月 24 日までの期間に重篤な「眼内炎」の有害事象が 1 例で認められ，「脈絡膜血管新生」の有害事象（非重篤）が 12 例で報告された（4-MSUR［5.3.5.3-3］）。

サブグループ解析

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，全ての年齢層（65 歳未満，65 歳以上 74 歳以下，75 歳以上 84 歳以下，85 歳以上）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重要な差は認められなかった。

コホート 1 の被験者は 3 分の 2 超が女性であり，男性は 3 分の 1 未満であった。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。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類似していた。予測されたとおり，眼の有害事象の大半は投与手技との関連性が否定できないと判定され，投与手技との関連性が否定できない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。

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図

血液学的検査及び血液生化学的検査，バイタルサイン，並びに心電図パラメータにおいて，臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

長期安全性

長期のアバシンカプタド　ペゴル治療において，アバシンカプタド　ペゴルとの関連性が否定できない有害事象は上記のコホート 1 で報告された事象以外には認められなかった。全体として，アバシンカプタド　ペゴルを 18 カ月間投与したときの安全性プロファイルは，コホート 1 で得られた安全性プロファイルと類似していた。海外第 3 相試験［ISEE2009］で得られたデータは限られるものの，確立されたアバシンカプタド　ペゴルの安全性プロファイルをさらに裏付けるもの

であった（4-MSUR［5.3.5.3-3］）。なお，海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月時点の安全性データの詳細を［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に記載した。

GA 以外の眼疾患を対象とした臨床試験で得られた安全性に関する情報

コホート 2 で得られた安全性データ及び海外第 2 相試験［OPH2005］で得られた遮蔽化された長期補助データは，コホート 1 で得られたデータと類似しており，各試験の対象疾患から予測される安全性プロファイルが観察された。

脈絡膜血管新生が発現した GA 患者におけるアバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬硝子体内投与療法の併用

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，被験眼に脈絡膜血管新生が認められた場合，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用下で，治験薬の投与を継続した。脈絡膜血管新生が認められた被験者では，脈絡膜血管新生発現前と比較して発現後に被験眼の有害事象の発現割合は増加しなかった。脈絡膜血管新生が発現したため，抗 VEGF 薬硝子体内投与とアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を併用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。

さらに，第 1 相試験及び第 2 相試験の計 4 試験（海外第 1 相試験［OPH2000］，海外第 2 相試験［OPH2002］，海外第 2 相試験［OPH2004］及び海外第 2 相試験［OPH2007］）では，アバシンカプタド　ペゴルと抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用投与について評価を行った。コホート 2 で得られた安全性データでは，滲出型 AMD 患者で抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用下でアバシンカプタド　ペゴルを投与したときの安全性について，新たな懸念は特定されなかった。

結論

以上，アバシンカプタド　ペゴルを月 1 回硝子体内投与したときの安全性プロファイルが，臨床開発プログラムを通じて十分に特徴づけられて確立された。また，海外第 3 相試験［ISEE2008］で得られた 24 カ月の安全性データは，［2.7.4 臨床的安全性　補遺］に示した。本データは，成人の GA を伴う萎縮型 AMD 患者での治療選択肢として，アバシンカプタド　ペゴルの安全な使用を裏付けるものであった。

2.7.4.8　付録

該当なし

目次

2.7.4　臨床的安全性　補遺 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　製品の安全性について 5
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画の概要及び安全性データ 6
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 6
2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露状況 6
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.1.3.1　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性 7
2.7.4.1.3.2　既往歴 7
2.7.4.2　有害事象 8
2.7.4.2.1　有害事象の解析 8
2.7.4.2.1.1　有害事象の概要 8
2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 9
2.7.4.2.1.3　死亡 12
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 13
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 13
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 14
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 18
2.7.4.3　臨床検査値の評価 18
2.7.4.3.1　個々の顕著な臨床検査値の異常 18
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 18
2.7.4.4.1　バイタルサイン 19
2.7.4.4.2　心電図 19
2.7.4.4.3　眼科検査 19
2.7.4.4.4　眼圧 19
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 20
2.7.4.5.1　内因性要因 20

2.7.4.5.2　外因性要因 20
2.7.4.5.3　薬物相互作用 20
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 20
2.7.4.5.5　過量投与 20
2.7.4.5.6　薬物乱用 21
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 21
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 21
2.7.4.6　市販後データ 21
2.7.4.7　安全性の結果の要約 21
2.7.4.8　付録 22

表

表 2.7.4-1　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上又は 2 例以上にみられた被験眼の有害事象（器官別大分類・基本語別）：24 カ月解析（海外第 3 相試験［ISEE2008］）
.....10

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
AMD	age-related macular degeneration：加齢黄斑変性
C5	complement component 5：補体第 5 成分
CNV	choroidal neovascularization：脈絡膜血管新生
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
TEAE	treatment-emergent adverse event：（治療下で発現した）有害事象
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子

2.7.4　臨床的安全性　補遺

2.7.4.1　医薬品への曝露

本報では，臨床的安全性本体［2.7.4 臨床的安全性］の補遺として，海外第 3 相試験［ISEE2008］で 2 年目までに得られたアバシンカプタド　ペゴルの安全性データの要約及び市販後調査のデータ（2.7.4.6 市販後データ）を示した。ピボタル試験である海外第 2/3 相試験［OPH2003］（投与期間 18 カ月間），並びに GA を伴う萎縮型 AMD 患者及び滲出型 AMD 患者を対象としたその他の補助試験で得られた安全性データは，本体［2.7.4 臨床的安全性］に要約し，本補遺では記述しない。

ピボタル試験である海外第 3 相試験［ISEE2008］では，合計 447 例の GA を伴う萎縮型 AMD 患者に治験薬が投与された。12 カ月時点までは，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg（225 例），又はシャム（222 例）を月 1 回硝子体内投与した。海外第 3 相試験［ISEE2008］の主要評価項目である 12 カ月間の安全性データの解析結果（12 カ月解析）を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］に記載するとともに，12 カ月時点までの安全性データについて本体［2.7.4 臨床的安全性］に論じてグローバルの申請資料として使用した。

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，12 カ月時点でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の被験者を再度無作為化し，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 月 1 回投与を継続する毎月投与群又はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 1 カ月おきに投与する隔月投与群（アバシンカプタド　ペゴルを投与しない月はシャム投与を行う）に割り付け，23 カ月目まで投与を継続した。シャム群では，月 1 回のシャム投与を 23 カ月目まで継続した。本補遺では，24 カ月時点までに得られたデータについて解析を実施（24 カ月解析）し，24 カ月間の累積の安全性データと 2 年目（13 カ月時点から 24 カ月時点までの期間）に得られた投与レジメン別（毎月投与及び隔月投与）のデータを中心に記述する。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の長期安全性については，海外第 3 相試験［ISEE2008］を完了した被験者を対象に実施中の多施設共同，非遮蔽の継続投与試験である海外第 3 相試験［ISEE2009］において評価を継続する。海外第 3 相試験［ISEE2009］のデータは本補遺には含めない。

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　製品の安全性について

アバシンカプタド　ペゴルは，C5 に結合して C5 の活性化を阻害する化学的に合成された RNA アプタマーである。アバシンカプタド　ペゴルは，GA を伴う萎縮型 AMD 及び滲出型 AMD に対する治療薬として開発が行われてきた。目標適応症である GA を伴う萎縮型 AMD の詳細及びアバシンカプタド　ペゴルの作用機序は，本体［2.7.4 臨床的安全性］を参照のこと。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画の概要及び安全性データ

本補遺に示すデータ（ベースラインから 24 カ月時点までの累積データ）の解析では，24 カ月時点までに治験薬投与（アバシンカプタド　ペゴル投与又はシャム投与）が 1 回以上行われた全ての被験者を含めた「安全性解析対象集団」を解析対象とした。また，アバシンカプタド　ペゴルの安全性についてさらに検討するため，再無作為化解析対象集団（2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況）を解析対象として 2 年目に得られた安全性データを投与レジメン別に示した。ISEE2008 SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］付録）で規定したとおり，安全性評価として，眼の有害事象及び眼以外の有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象，中止に至った有害事象，死亡，眼科学的評価結果（視力，眼圧，眼科検査，眼底自発蛍光法，蛍光網膜血管造影，スペクトル領域光干渉断層撮影），心電図結果，臨床検査値及びバイタルサインを評価した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

治験薬の曝露状況は，全体的に全ての投与群で均衡がとれていた。海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月解析における投与群ごとの被験者の内訳の要約は，補遺の［2.7.3.2 個々の試験結果の要約］に示した。詳細は ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 10.1 を参照のこと。

有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は合計 20/447 例（4.5%）で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 11/225 例（4.9%），シャム群（全体）で 9/222 例（4.1%）であった。投与レジメン別では，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 毎月投与群（3.1%［3/96 例］）とアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（2.2%［2/93 例］）で同程度であった（2.7.4.2.1.5.1 投与中止に至った有害事象）。

2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団には，無作為化され，24 カ月時点までに治験薬（それぞれアバシンカプタド　ペゴル及びシャム）投与が 1 回以上行われたアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の 225 例及びシャム群（全体）の 222 例を含めた。再無作為化解析対象集団には，再無作為化によりアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群に割り付けられた 96 例，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群に割り付けられた 93 例，シャム群（全体）のうち 12 カ月時点以降に来院した 203 例（以下，シャム群）を含めた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 5）。24 カ月間の治験薬の曝露状況の詳細は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.1 を参照のこと。

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，被験眼に脈絡膜血管新生が認められた場合（独立画像評価機関が診断を確認），治験実施計画書に従って，ラニビズマブ（ルセンティス®）又はアフリベルセプト（アイリーア®）のいずれかの抗 VEGF 薬の硝子体内投与と併用して，治験薬の投与を継続した。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，ベースライン時の人口統計学的特性及び眼の特性を含むその他の特性は，概して投与群間で均衡がとれており，12 カ月解析（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］）の結果と一貫していた。詳細は ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 11.2 を参照のこと。

いずれの解析対象集団においても，人種は大部分の被験者が白人（各群 78.5%以上）であり，民族は大部分の被験者が非ヒスパニック系／非ラテン系（各群 73.1%以上）であった。年齢の平均値は 76.2 歳以上であり，目標適応症の患者集団の特性と一致していた。

再無作為化解析対象集団において，ベースライン時の被験眼の最高矯正視力の平均値及び低輝度最高矯正視力の平均値は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群（それぞれ ETDRS 71.4 文字及び 41.5 文字），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（それぞれ ETDRS 71.0 文字及び 42.5 文字）及びシャム群（それぞれ ETDRS 71.8 文字及び 40.6 文字）で同程度であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 8）。再無作為化解析対象集団では，いずれの投与群でも大部分の被験者が被験眼に 1 つ以上の既往歴を有しており（96.1%～97.8%）投与群で均衡がとれていた。最も多い被験眼の既往歴は白内障であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 80.2%（77/96 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 83.9%（78/93 例），シャム群で 81.3%（165/203 例）に認められた。全体においても，最も多い被験眼の既往歴は白内障であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 82.2%（185/225 例），シャム群（全体）で 81.1%（180/222 例）で認められた。

再無作為化解析対象集団において，ベースライン時の被験眼の平均眼圧値は，投与群間で同程度であった（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群：15.0 mmHg，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群：15.6 mmHg，シャム群：14.5 mmHg）（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 11.2.3.2）。

2.7.4.1.3.2　既往歴

多く報告された眼疾患以外の既往歴は投与群間で類似しており，器官別大分類別で「血管障害」，「代謝および栄養障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「胃腸障害」，「心臓障害」が含まれ，対象集団の年齢層（高齢者層）で認められる既往歴と一致していた。

また，被験眼に治験薬初回投与以前に 1 回以上治療が行われた被験者の割合は，全ての投与群で同程度であった。

眼疾患以外の既往歴，並びに治験薬初回投与以前に実施された手術及び処置を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Section 11.2.3.6 に要約した。

2.7.4.2　有害事象

アバシンカプタド　ペゴルは，24 カ月間の全試験期間を通じて許容できる安全性プロファイルを示し，12 カ月解析で観察された安全性プロファイルと一貫しており，24 カ月時点で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　ペゴルは，24 カ月間の投与後も忍容性は良好であり，網膜血管炎，非動脈炎性前部虚血性視神経症及び重篤な眼内炎症の有害事象は認められなかった。アバシンカプタドペゴル硝子体内投与による治療後に発現割合が高かった重要な被験眼の有害事象は，結膜出血及び脈絡膜血管新生であった（2.7.4.2.1.2.1 比較的よくみられる眼の有害事象）。

本補遺では，海外第 3 相試験［ISEE2008］で認められた有害事象について，2.7.4.1.1.2 安全性評価計画の概要及び安全性データに記載した安全性評価計画に従って記述する。安全性の結果は全て観察値に基づいて要約した。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本補遺において，治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日までに発現した有害事象を「治療下で発現した有害事象（TEAE : treatment-emergent adverse event）」と定義した（以下，「有害事象」とする）。眼科学的所見に基づき被験眼に脈絡膜血管新生が認められ，独立画像評価機関により診断された場合，上記の有害事象の定義のカットオフ日に関わらず，脈絡膜血管新生を有害事象として扱うこととした。全ての有害事象は MedDRA バージョン 24.1 を用いて器官別大分類及び基本語にコード化した。器官別大分類及び基本語別の要約では，同一被験者で同じ器官別大分類又は基本語の有害事象が複数発現した場合には，当該器官別大分類又は基本語において 1 例として集計を行った。

眼の有害事象は，被験眼の有害事象及び僚眼の有害事象それぞれについて，発現割合順に器官別大分類・基本語別，重症度別に要約した。

2.7.4.2.1.1　有害事象の概要

海外第 3 相試験［ISEE2008］において，24 カ月間の全試験期間中に報告された有害事象の種類は，全体的に 12 カ月解析（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］）の結果と類似しており，一貫していた。24 カ月時点までに認められ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，眼及び眼以外の有害事象の概要を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 20 に示した。なお，24 カ月間の累積の安全性評価及び 2 年目における眼の有害事象の安全性評価では，被験眼の有害事象の発現状況について重点的に検討した。

有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 92.4%（208/225 例），シャム群（全体）で 82.9%（184/222 例）であり，いずれの投与群でも大部分の被験者で有害事象が認められた。投与手技との関連性が否定できない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 37.3%（84/225 例），シャム群（全体）で 21.2%（47/222 例）であった。投

与レジメン別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 92.7%（89/96 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 95.7%（89/93 例）であり，同等であった。

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）とシャム群（全体）を合わせた全体で 56.2%（251/447 例）に被験眼の有害事象が認められた。治験薬との関連性が否定できない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 3.1%（7/225 例），シャム群（全体）で 0.9%（2/222 例）であり，全例で脈絡膜血管新生が認められた（2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生）。眼以外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 76.4%（172/225 例），シャム群（全体）で 72.1%（160/222 例）であり，両群で同等であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.6a）。

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

本項では，眼及び眼以外の有害事象それぞれについて，比較的よくみられる有害事象（すなわち，発現割合が高かった有害事象）を，治験薬又は投与手技との関連性及び有害事象の重症度を含めて要約した。本補遺では，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を比較的よくみられる有害事象として要約する。

2.7.4.2.1.2.1　比較的よくみられる眼の有害事象

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）とシャム群（全体）を合わせた全体で発現割合が高かった（2%以上）被験眼の有害事象は，結膜出血（13.0%［58/447 例］），脈絡膜血管新生（10.3%［46/447 例］），点状角膜炎（8.1%［36/447 例］），眼圧上昇（7.2%［32/447 例］），結膜充血（6.5%［29/447 例］），白内障（6.3%［28/447 例］），ドライアイ（5.6%［25/447 例］），眼痛（5.1%［23/447 例］），硝子体剥離（4.5%［20/447 例］），網膜出血（3.6%［16/447 例］），眼刺激（3.4%［15/447 例］），視力低下（2.9%［13/447 例］），視力障害（2.7%［12/447 例］），霧視（2.2%［10/447 例］），硝子体浮遊物（2.0%［9/447 例］）であった（表 2.7.4-1）。

表 2.7.4-1　　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上又は 2 例以上にみられた被験眼の有害事象（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)
乾性加齢黄斑変性	4 (1.8)	4 (1.8)
一過性視力低下	6 (2.7)	1 (0.5)
角膜炎	3 (1.3)	2 (0.9)
一過性失明	5 (2.2)	0
マイボーム腺機能不全	2 (0.9)	2 (0.9)
網膜変性	3 (1.3)	1 (0.5)
眼そう痒症	3 (1.3)	1 (0.5)

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**
網膜嚢胞	2 (0.9)	1 (0.5)
眼の異物感	2 (0.9)	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	7 (3.1)	7 (3.2)
結膜炎	3 (1.3)	3 (1.4)
ウイルス性結膜炎	3 (1.3)	1 (0.5)
麦粒腫	0	4 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.6)	1 (0.5)
角膜擦過傷	4 (1.8)	1 (0.5)
臨床検査	30 (13.3)	2 (0.9)
眼圧上昇	30 (13.3)	2 (0.9)

CNV: choroidal neovascularization; N: number; 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

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）とシャム群（全体）を合わせた全体で発現割合が高かった（2%以上）投与手技との関連性が否定できない被験眼の有害事象は，結膜出血（11.9% ［53/447 例］），眼圧上昇（6.0% ［27/447 例］），結膜充血（5.8% ［26/447 例］），点状角膜炎（4.9% ［22/447 例］），眼痛（4.5% ［20/447 例］），眼刺激（2.5% ［11/447 例］）であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.2a）。これらの事象は，ほとんどが硝子体内投与手技又は投与前の処置に起因するものと考えられた。眼圧上昇の発現割合はシャム群（全体）（0% ［0/222 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）（12.0% ［27/225 例］）で高かったが，これはアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群では硝子体内に溶液（100 μL）を注射するため，投与後に眼内液量が増加することによるものである。眼圧上昇は大半が一過性であり，発現日と同日中に回復した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Listing 16.2.7.1）。

24 カ月間の全試験期間中に，治験薬との関連性が否定できない被験眼の有害事象の発現割合は 2.0%（9/447 例）で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）が 3.1%（7/225 例），シャム群（全体）が 0.9%（2/222 例）であった。全例で脈絡膜血管新生が認められた。投与レジメン別では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で認められた 7 例のうち，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 5 例（5.2%［5/96 例］），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 2 例（2.2%

［2/93 例］）に認められた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.3b）。脈絡膜血管新生についての詳細は ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.6 を参照すること。

全ての投与群において，24 カ月間の全試験期間中に認められた被験眼の有害事象の大部分は軽度又は中等度であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.7.1a［安全性解析対象集団］，Table 14.3.7.1b［再無作為化解析対象集団］及び Table 14.3.7.1c［再無作為化解析対象集団;2 年目］）。

2.7.4.2.1.2.2　比較的よくみられる眼以外の有害事象

24 カ月間の全試験期間中に，眼以外の有害事象が 1 件以上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 群（全体）で 76.4%（172/225 例），シャム群（全体）で 72.1%（160/222 例）であった。投与レジメン別では，眼以外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（74.0%［71/96 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（84.9%［79/93 例］）で高かった。眼以外の有害事象の発現状況は，全ての投与群間で臨床的に意義のある差は認められず，また，いずれも試験対象集団である高齢層で発現が予測できる事象であった。安全性解析対象集団及び再無作為化解析対象集団において，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］Table 22 に示す。

24 カ月間の全試験期間中に，投与手技との関連性が否定できない眼以外の有害事象は予測されたとおり少数であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）では 2 例で認められ，シャム群（全体）では認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.7a［安全性解析対象集団］及び Table 14.3.6.7b［再無作為化解析対象集団］）。いずれの被験者も，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性は否定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.8a［安全性解析対象集団］及び Table 14.3.6.8b［再無作為化解析対象集団］参照）。

24 カ月間の全試験期間中に，重度の眼以外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 群（全体）で 19.1%（43/225 例），シャム群（全体）で 17.6%（39/222 例）であった。いずれの投与群でも，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）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］Table 14.3.7.4a［安全性解析対象集団］及び Table 14.3.7.4b［再無作為化解析対象集団］）。

2.7.4.2.1.3　死亡

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，24 カ月間の全試験期間中に 16 例が死亡した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 3）。さらに，最終来院日以降に 2 例が死亡した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Listing 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）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で報告された死亡の叙述は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 を参照すること。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　眼の重篤な有害事象

24 カ月間の全試験期間中に，被験眼の重篤な有害事象は合計 6/447 例（1.3%）（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）4/225 例［1.8%］，シャム群（全体）2/222 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 例はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群の被験者で，2 年目の毎月投与期間中に有害事象が認められた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.2.2）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で 2 年目に認められた眼の重篤な有害事象の叙述は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 を参照すること。

2.7.4.2.1.4.2　眼以外の重篤な有害事象

24 カ月間の全試験期間中に，眼以外の重篤な有害事象はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 24.4%（55/225 例），シャム群（全体）で 22.1%（49/222 例）に認められた。投与レジメン別では，眼以外の重篤な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（20.8%［20/96 例］）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（26.9%［25/93 例］）で高かった。眼以外の重篤な有害事象は，いずれも治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）又は投与手技との関連性が否定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.2.1）。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で 2 年目に認められた眼以外の重篤な有害事象の叙述は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 を参照すること。

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　投与中止に至った有害事象

24 カ月間の全試験期間中に，投与中止に至った有害事象（眼及び眼以外の有害事象）は合計 20/447 例（4.5%）に認められた（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）11/225 例［4.9%］，シャム群（全体）9/222 例［4.1%］）。投与レジメン別では，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 毎月投与群（3.1%［3/96 例］）とアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（2.2%［2/93 例］）で同等であった（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（眼及び眼以外の有害事象）はいずれも治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性が否定された。

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項の解析では，注目すべき有害事象について記述した。注目すべき有害事象のカテゴリについては，本体の［2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析］を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.1　眼の注目すべき有害事象

全体として，被験眼の注目すべき有害事象の発現割合は低く，投与群間で概して同程度であった。

2.7.4.2.1.6.1.1 眼内炎

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群の 1 例で 2 年目に被験眼にて培養陽性眼内炎が認められ，眼の重篤な有害事象とされた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.1.3a［安全性解析対象集団］及び Table 14.3.1.3b［再無作為化解析対象集団］）。当該事象は投与手技との関連性が否定されなかった。（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.2.2）。

重篤な有害事象とされた培養陽性眼内炎の叙述は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 を参照すること。

2.7.4.2.1.6.1.2 眼内炎症

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群の 1 例で 2 年目に被験眼で「眼内炎症」の有害事象が認められた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.1.3a［安全性解析対象集団］及び Table 14.3.1.3b［再無作為化解析対象集団］）。認められた事象は僅かな硝子体細胞浸潤であり，非重篤と判断された。当該事象は中等度で，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。当該事象は発現から 12 日後に消失し，被験者は十分に回復し，回復後に治験薬の投与を継続した。網膜血管炎の有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象「眼内炎症」の叙述は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 を参照すること。

2.7.4.2.1.6.1.3 30 mmHg 以上の眼圧上昇

24 カ月間の全試験期間中に，被験眼に眼圧上昇が認められた被験者は 32/447 例（7.2%）であり，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 30/225 例（13.3%），シャム群（全体）で 2/222 例（0.9%）であった（表 2.7.4-1）。投与レジメン別では，被験眼の眼圧上昇の発現割合はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群（14/96 例［14.6%］）とアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群（11/93 例［11.8%］）で同等であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.1b）。

「30 mmHg 以上の眼圧上昇」を注目すべき有害事象と定義した。24 カ月間の全試験期間中に，被験眼で，30 mmHg 以上の眼圧上昇が認められた被験者はアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 28 例，シャム群（全体）で 4 例であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.1.3a）。

大半（27/32 例［84.4%］）が投与手技との関連性が否定されず（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.2a［安全性解析対象集団］），一過性であり，発現日と同日中に回復した。30 mmHg 以上の眼圧上昇の発現は，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）で多く認められたが，シャム投与では硝子体内に溶液を注入しないのに対し，アバシンカプタド ペゴル 2 mg 投与では 1 回 100 μL を硝子体内投与することから，この差異は予測されたものであった。治験薬と関連性のある眼圧上昇は認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.3a and Table 14.3.6.3b）。

2.7.4.2.1.6.1.4 外科的措置を要する眼圧上昇

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の 10 例（4.4%）が被験眼での硝子体内投与後の眼圧上昇に対して外科的措置（穿刺）を 1 回以上受けた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 27）。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で受けた硝子体内投与総回数 4482 回のうち投与後に穿刺が行われた回数は 44 回（0.982%）であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 28）。

2.7.4.2.1.6.1.5 一過性視力喪失

24 カ月間の全試験期間中に，一過性視力低下が 7/447 例（1.6%）で認められ，一過性失明が 5/447 例（1.1%）で認められた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.3.1a［安全性解析対象集団］）。一過性視力低下が認められた 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。投与レジメン別では，一過性視力低下の発現割合は，アバシンカプタド ペゴル 2 mg 隔月投与群（1.1%［1/93 例］）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%［5/96 例］）でやや高かった。一過性失明の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 2.1%（2/96 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 2.2%（2/93 例）であり，同等であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.3.1b［再無作為化解析対象集団］）。

シャム群（全体）の 1 例で 1 年目に発現した一過性視力低下は重篤な有害事象とされた。叙述は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 を参照すること。

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

24 カ月間の全試験期間中に，被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が認められた被験者の割合は，投与レジメン別で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 13.5%（13/96 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 8.6%（8/93 例），シャム群で 11.8%（24/203 例）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］Table 14.3.1.3b 及び Listing 16.2.6.2［再無作為化解析対象集団］）。

全体として，被験眼で「ベースラインから 30 文字以上の最高矯正視力喪失」が 1 回以上の来院日に認められた被験者は，シャム群（全体）で 26 例（11.7%）であったのに対し，アバシンカプ

タド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 22 例（9.8%）であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.1.3a 及び Listing 16.2.6.2a［安全性解析対象集団］）。

2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生

24 カ月間の全試験期間中に，被験眼に「脈絡膜血管新生」の有害事象が認められた被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 26/225 例（11.6%），シャム群（全体）で 20/222 例（9.0%）であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.1.3a）。投与レジメン別では，2 年目に被験眼で「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%（7/96 例），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 4.3%（4/93 例），シャム群で 5.4%（11/203 例）であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 29）。

治験薬との関連性が否定できない脈絡膜血管新生が被験眼に発現した被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 7/225 例（3.1%），シャム群（全体）で 2/222 例（0.9%）に認められた。2 年目に被験眼に治験薬との関連性が否定できない脈絡膜血管新生が合計 3/392 例（0.8%），そのうちアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群で 2/96 例（2.1%），アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群で 1/93 例（1.1%）に認められた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.2.3.2.2）。

2.7.4.2.1.6.2　その他の投与手技に関連する有害事象

2.7.4.2.1.6.2.1 裂孔原性網膜剥離／網膜裂孔

「裂孔原性網膜剥離」の有害事象には，MedDRA/J 基本語「網膜剥離」，基本語「裂孔原性網膜剥離」，基本語「牽引性網膜剥離」及び基本語「漿液性網膜剥離」を含めた。

24 カ月間の全試験期間中に，網膜剥離の有害事象は認められなかった。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）又は投与手技のいずれとも関連性が否定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.5.1）。

2.7.4.2.1.6.2.2 硝子体出血

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の 1 例で硝子体出血が認められた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.3.1a）。当該事象は，投与手技との関連性が否定されず，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル）との関連性は否定された（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.3.3a, Table 14.3.3.4a）。

2.7.4.2.1.6.3　その他の安全性の検討事項

2.7.4.2.1.6.3.1 全身性感染症

本体の［2.7.4.2.1.6.3.1 全身性感染症］に記載したとおり，理論的に補体阻害薬の使用により感染症の発現割合が高まるリスクがあること，また，他の市販されている全身投与の補体阻害薬の使用において報告されている知見から，全身性感染症の評価を行った。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，HIV，ヘルペス又は肝炎を含むウイルス感染症の既往歴を有する患者を除外していないことから，ウイルスの再活性化を注意深くモニタリングした。24 カ月間の全試験期間中に，経時的な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。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で得られた長期安全性データにおいて，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与による治療と全身性感染症又はウイルス再活性化のリスク増加に関連が認められなかったことから，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。

24 カ月間の全試験期間中に，眼以外の有害事象の MedDRA/J 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）（40.9%［92/225 例］）とシャム群（全体）（40.1%［89/222 例］）で同程度であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.6a［安全性解析対象集団］）。

2.7.4.2.1.6.3.2 非動脈炎性前部虚血性視神経症

24 カ月間の全試験期間中に，非動脈炎性前部虚血性視神経症の有害事象は認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.2.1.6.3.3 過敏症

本体の［2.7.4.2.1.6.3.2 薬物過敏症及び眼刺激］の記載と同様，治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性が否定できない眼又は眼以外の「過敏症」の有害事象は報告されなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.6.3）。

2.7.4.2.1.6.3.4 高眼圧症又は緑内障

24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）の 8/225 例（3.6%）で被験眼に高眼圧症が認められた（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.6.1a［安全性解析対象集団］）。

2.7.4.2.1.6.3.5 白内障

被験眼が有水晶体の被験者において，24 カ月間の試験期間中に被験眼で MedDRA/J 高位語「白内障状態」が認められた割合は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 9.8%（10/102 例），シャム群（全体）で 12.8%（12/94 例）と同等であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.11.1a）。また，僚眼についても発現割合は同程度であった（アバシンカプタド　ペゴル

2 mg 群（全体）9.7%［9/93 例］, シャム群（全体）11.7%［11/94 例］）（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.11.2a）。外傷性白内障は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.3.6 C5 阻害と関連する可能性がある有害事象

24 カ月間の全試験期間中のアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）における，補体阻害作用と関連する可能性がある有害事象の発現状況について以下に要約した。

- 培養陽性眼内炎が被験眼に 1 例で認められた（2.7.4.2.1.6.1.1 眼内炎）
- アナフィラキシーは認められなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.3.1a）
- 治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はシャム投与）との関連性がある眼又は眼以外の感染症の有害事象は報告されなかった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.3.4a）
- 非重篤の眼内炎症の有害事象が被験眼に 1 例で認められた（2.7.4.2.1.6.1.2 眼内炎症）

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

全ての死亡，中止に至った有害事象及び重篤な有害事象（治験薬又は投与手技との関連性は問わない）の叙述は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 を参照すること。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

海外第 3 相試験［ISEE2008］で 24 カ月時点までに得られた臨床検査結果は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.4 に記述した。臨床検査値の異常値の判断基準は ISEE2008 SAP（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］付録）Section 4.3.6 にて事前に規定した。

2.7.4.3.1　個々の顕著な臨床検査値の異常

全体的に，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（臨床検査値異常）が認められた被験者は少数であった。治験薬又は投与手技との関連性が否定できない臨床検査値異常が認められた被験者，及び臨床検査値異常のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。臨床検査値項目ごとの異常値が認められた被験者の割合を ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.4 に示した。

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

本補遺では，海外第 3 相試験［ISEE2008］で得られたバイタルサイン及び心電図の結果を示した（2.7.4.1.1.2 安全性評価計画の概要及び安全性データ）。バイタルサイン，心電図，眼科検査及び眼圧において治療下で認められた臨床的に意義のある異常所見は，有害事象として報告した。

2.7.4.4.1　バイタルサイン

全体的に，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）とシャム群（全体）で臨床的に意義のある差は認められなかった。またアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群及びアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群いずれの投与レジメンの群でもシャム群と同様の推移がみられた。海外第 3 相試験［ISEE2008］で 24 カ月時点までに得られたバイタルサインの結果の詳細は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.5.1 を参照すること。

2.7.4.4.2　心電図

被験者の大部分は，ベースライン時との比較で 24 カ月時点までに心電図所見の変化を示さなかった。海外第 3 相試験［ISEE2008］で認められた臨床的に意義のある全ての心電図の変化について検討を行ったところ，所見の変化は自然経過の範囲内であり，投与群間で臨床的に意義のある差は認められず, 試験対象集団で予測される所見と一致していた。海外第 3 相試験［ISEE2008］で 24 カ月時点までに得られた心電図結果の詳細は, ISEE2008 総括報告書[5.3.5.1-2.1]Section 12.5.3 を参照すること。

2.7.4.4.3　眼科検査

全体的に，眼科検査の各項目で観察された治験薬投与開始後のベースラインからの変化について，投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。眼科検査で認められた変化の大部分は，硝子体内投与の投与前処置及び投与手技に起因するものであった。これらの変化と治験薬との関連を示唆する傾向は認められなかった。海外第 3 相試験［ISEE2008］で 24 カ月時点までに得られた眼科検査結果の詳細は，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.5.2 を参照すること。

2.7.4.4.4　眼圧

24 カ月時点までの各来院日の治験薬投与前及び投与後の被験眼の平均眼圧値を評価し，ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Table 14.3.15.1a［安全性解析対象集団］及び Table 14.3.15.1b［再無作為化解析対象集団］に要約した。予測されたとおり，アバシンカプタド　ペゴル（2 mg）投与群では，投与溶液（100 μL）の硝子体内への注入による影響があることから，各来院日において被験眼の平均眼圧値が治験薬投与前と比較して投与後に高くなった。一方，投与後の眼圧の上昇は一過性で，発現日と同日中に回復したと判断された。投与レジメン（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の毎月投与又は隔月投与）にかかわらず, 被験眼の平均眼圧値は次の来院日（1 カ月後）には概して前回投与の投与前値と同程度まで低下した（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 12.3.3.4.3）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月解析では，内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。サブグループ解析は有効性の評価項目についてのみ事前に規定し，探索的目的で実施した。

2.7.4.5.2　外因性要因

海外第 3 相試験［ISEE2008］の 24 カ月解析では，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。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

アバシンカプタド　ペゴルの薬物相互作用の評価のみを目的とした臨床試験は実施していない。

本体［2.7.4.5.3 薬物相互作用］に記載したとおり，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］では，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用下でアバシンカプタド　ペゴルを投与した。また，海外第 3 相試験［ISEE2008］では，被験眼に脈絡膜血管新生が認められた被験者で，抗 VEGF 薬硝子体内投与との併用下で治験薬の投与を継続した。

2.7.4.2.1.6.1.7 脈絡膜血管新生に記載したとおり，海外第 3 相試験［ISEE2008］で得られた 2 年目のデータでは，脈絡膜血管新生が発現し，抗 VEGF 薬硝子体内投与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。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠時の使用

海外第 3 相試験［ISEE2008］では，妊娠は報告されなかった。現時点では，アバシンカプタドペゴルが妊娠中に投与された事例がないことから，妊娠時の使用に関するデータはない。

妊娠及び授乳時の使用に関連する臨床データ及び非臨床データの要約は，本体［2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用］に記載した。

2.7.4.5.5　過量投与

過量投与の管理を含む過量投与に関連する臨床的安全性データの要約は，本体［2.7.4.5.5 過量投与］に記載した。

2.7.4.5.6　薬物乱用

アバシンカプタド　ペゴルの薬物乱用の可能性は認められておらず，薬物乱用について評価する臨床試験は実施していない。アバシンカプタド　ペゴルは医療機関で医師が硝子体内投与するため，乱用の可能性は低い。アバシンカプタド　ペゴルは中枢神経系に影響を及ぼさないため，誤用の問題が発生する可能性は低い。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

アバシンカプタド　ペゴルの離脱症状及び反跳現象について評価する臨床試験は実施していない。

アバシンカプタド　ペゴルの消失半減期に関する詳細な情報は，［2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析の要約］を参照すること。

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

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について評価する臨床試験は実施していない。

ただし，アバシンカプタド　ペゴルの硝子体内投与後に一時的な視覚障害が生じる可能性があるため，視覚機能に依存する自動車運転及び機械操作に影響する可能性がある。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。

2.7.4.6　市販後データ

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。最新の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。

2.7.4.7　安全性の結果の要約

アバシンカプタド　ペゴルの忍容性は良好であった。海外第 3 相試験［ISEE2008］では，24 カ月間の全試験期間中に，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）で 1 例に被験眼で非重篤の眼内炎症の有害事象が認められ，1 例に被験眼で培養陽性眼内炎が認められたが，網膜血管炎の有害事象又は非動脈炎性前部虚血性視神経症の有害事象は認められなかった。24 カ月間の全試験期間における被験眼の「脈絡膜血管新生」の有害事象の発現割合は，シャム群（全体）（9.0%）と比較してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群（全体）（11.6%）で僅かに高かった。投与レジメン別では，2 年目に発現した被験眼の「脈絡膜血管新生」の有害事象の割合は，シャム群で 5.4%であっ

たのに対し, 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%であった。

海外第 3 相試験［ISEE2008］で 24 カ月時点までに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，1 年目に得られたデータ（12 カ月解析）に基づき確立された安全性プロファイルと一貫していた。新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

2.7.4.8　付録

該当なし

2.7.5　参考文献

Alexandru MR, Alexandra NM. Wet age related macular degeneration management and follow-up. Rom J Ophthalmol. 2016;60:9-13.

Bagheri S, Lains I, Silverman RF, Kim I, Eliott D, Silva R, et al. Percentage of foveal vs total macular geographic atrophy as a predictor of visual acuity in age-related macular degeneration. J Vitreoretin Dis. 2019;3:278-82.

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 JC, 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.

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.

Feuer WJ, Yehoshua Z, Gregori G, Penha FM, Chew EY, Ferris FL, et al. Square root transformation of geographic atrophy area measurements to eliminate dependence of growth rates on baseline lesion measurements: a reanalysis of age-related eye disease study report no. 26. JAMA Ophthalmol. 2013;131:110-1.

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.

Fleming TR, Richardson BA. Some design issues in trials of microbicides for the prevention of HIV infection. J Infect Dis. 2004;190:666-74.

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.

Glassman AR, Stockdale CR, Beck RW, Baker C, Bressler NM; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Evaluation of study participant masking of intravitreal injections in a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol. 2012;130:190-4.

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 USA. 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, Busbee B, Chew EY, Mitchell P, Tufail A, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri phase 3 randomized clinical trials. JAMA Ophthalmol. 2018;136:666-77.

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.

Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. Arch Ophthalmol. 1992;110:1699-700.

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.

Keefe AD, Pai S, Ellington A. Aptamers as therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:537-50.

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.

Miller ME, Morgan TM, Espeland MA, Emerson SS. Group comparisons involving missing data in clinical trials: a comparison of estimates and power (size) for some simple approaches. Stat Med. 2001;20:2383-97.

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

National Eye Institute (NEI). Age-related macular degeneration (AMD) Tables. https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-health-data-and-statistics/age-related-macular-degeneration-amd-data-and-statistics/age-related-macular-degeneration-amd-tables. Accessed 17 September 2021.

Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, et al. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3354-9.

Pfau M, Goerdt L, Schmitz-Valckenberg S, Mauschitz MM, Mishra DK, Holz FG, et al. Green-light autofluorescence versus combined blue-light autofluorescence and near-infrared reflectance imaging in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(6):BIO121-30. Erratum in: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59:674.

Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:712-7.

Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Med Res Methodol. 2013;13:152.

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.

Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Alten F, Herrmann P, Stratmann NK, Göbel AP, et al. Semiautomated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:7640-6.

Shi Y, Zhang Q, Zhou H, Wang L, Chu Z, Jiang X, et al. Correlations between choriocapillaris and choroidal measurements and the growth of geographic atrophy using swept source OCT imaging. Am J Ophthalmol. 2021;224:321-31.

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.

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

Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3629-35.

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.

Tan LE, Orilla W, Hughes PM, Tsai S, Burke JA, Wilson CG. Effects of vitreous liquefaction on the intravitreal distribution of sodium fluorescein, fluorescein dextran, and fluorescent microparticles. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:1111-18.

Tram NK, Swindle-Reilly KE. Rheological properties and age-related changes of the human vitreous humor. Front Bioeng Biotechnol. 2018;6:199.

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

White RR, Sullenger BA, Rusconi CP. Developing aptamers into therapeutics. J Clin Invest. 2000;106:929-34.

Xu L, Lu T, Tuomi L, Jumbe N, Lu J, Eppler S, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:1616-24.

Yu Y, Liang C, Lv Q, Li D, Xu X, Liu B, et al. Molecular selection, modification and development of therapeutic oligonucleotide aptamers. Int J Mol Sci. 2016;17:358.