目次

項番号	試験名（試験番号）	添付資料番号
2.7.6.1	海外第 1 相試験［OPH2000］	5.3.3.2-1
2.7.6.2	海外第 2/3 相試験［OPH2003］	5.3.5.1-1
2.7.6.3	海外第 3 相試験［ISEE2008］	5.3.5.1-2 5.3.5.1-2.1 5.3.3.2-2
2.7.6.4	海外第 1 相試験［OPH2001］	5.3.5.2-1
2.7.6.5	海外第 2 相試験［OPH2002］	5.3.5.2-2（参考資料）
2.7.6.6	海外第 2 相試験［OPH2004］	5.3.5.2-3（参考資料）
2.7.6.7	海外第 2 相試験［OPH2007］	5.3.5.2-4（参考資料）

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ACP	avacincaptad pegol：アバシンカプタド　ペゴル
AE	adverse event：有害事象
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
AUC	area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve 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}	area under the concentration-time curve 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}	area under the concentration-time curve from the time of dosing to 28 days post dosing：投与時から 28 日までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the concentration-time curve 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
BCVA	best-corrected visual acuity：最高矯正視力
C5	complement component 5：補体第 5 成分
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent clearance
C_{max}	maximum concentration：最高（血中）濃度
C_{min}	minimum concentration：最低（血中）濃度
CNV	choroidal neovascularization：脈絡膜血管新生
COVID-19	Coronavirus disease 2019
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
CV	coefficient of variation
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DSMB	Data Safety Monitoring Board：データ安全性モニタリング委員会
EM	every month：毎月
EOM	every other month：隔月
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF	fundus autofluorescence：眼底自発蛍光（法）
GA	geographic atrophy：地図状萎縮
IOP	intraocular pressure：眼圧
IPCV	idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy：特発性ポリープ状脈絡膜血管症
ITT	intent-to-treat
IVT	intravitreal：硝子体内
IWRS	interactive web-response system
LL	low luminance：低輝度
MAR	Missing-at-Random
MMRM	mixed-effects model for repeated measures
nAMD	neovascular age-related macular degeneration：滲出型加齢黄斑変性
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PP	per-protocol
QOL	quality of life：生活の質

略語及び用語	定義
Re-Rand	re-randomized
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event：（治療下で発現した）有害事象
t_{max}	time of the maximum concentration：最高濃度到達時間
VA	visual acuity：視力
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25
V_z/F	apparent terminal volume of distribution：消失相の見かけの分布容積
Zimura	avacincaptad pegol：アバシンカプタド　ペゴル

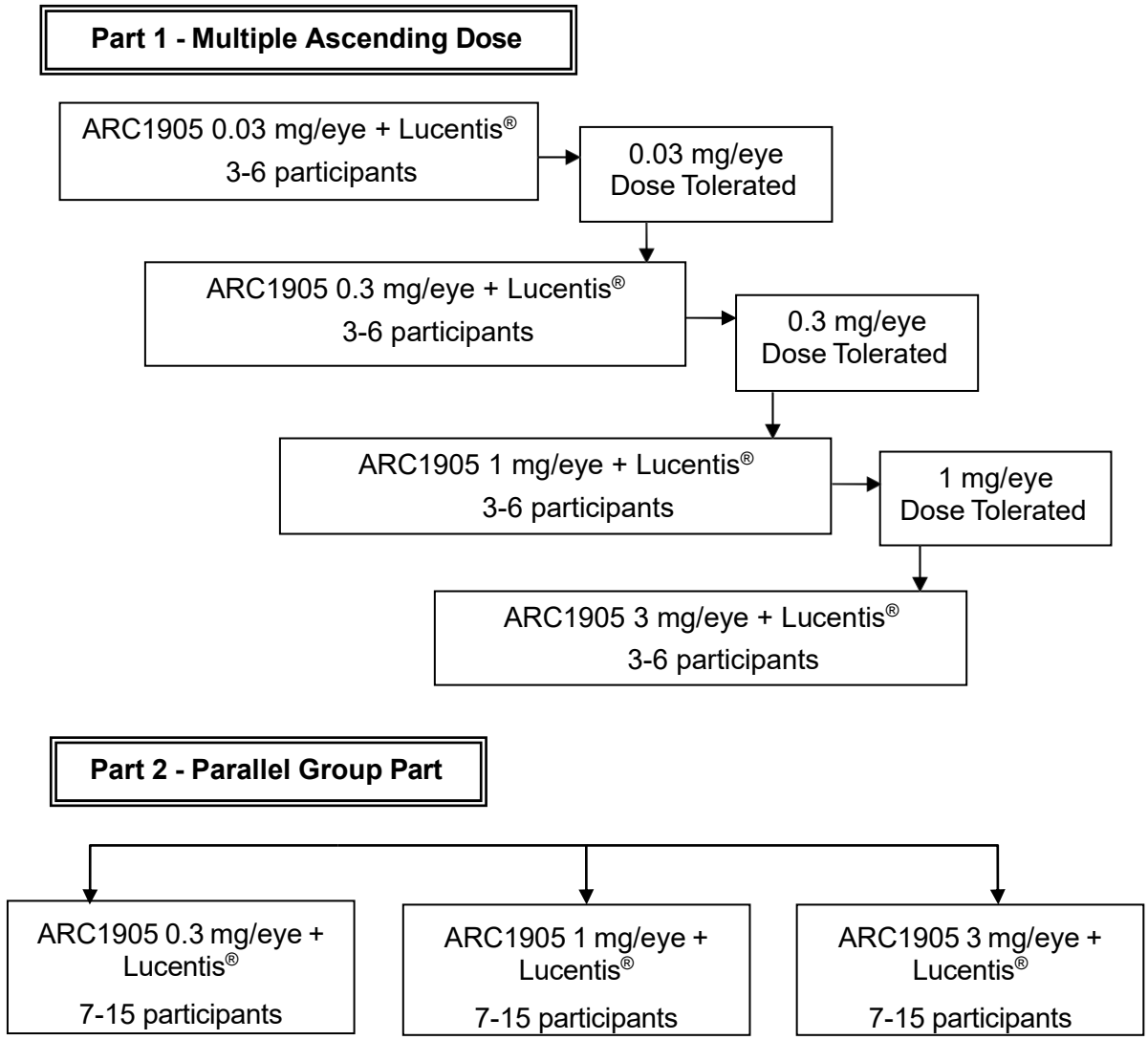
2.7.6.1　海外第 1 相試験［OPH2000］：添付資料番号 5.3.3.2-1

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：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 subjects with neovascular age-related macular degeneration.
治験実施施設：米国，フランス，イスラエル，オーストラリア及びラトビアの合計 30 施設
公表文献：なし
試験期間
　試験開始日：2008 年 10 月 16 日
　試験終了日：2009 年 12 月 30 日
開発のフェーズ：第 1 相
目的
　滲出型 AMD 患者に，ラニビズマブ（ルセンティス®）0.5 mg/眼の反復投与と併用して ARC1905／アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内に反復投与した際の安全性，忍容性及び薬物動態プロフィールを評価する。
試験方法
　試験は，図 2.7.6.1- 1 に示すように，パート 1 及びパート 2 に分けて実施した。
　パート 1—反復投与用量漸増パートでは，被験者をアバシンカプタド　ペゴル 0.03, 0.3, 1 又は 3 mg 群のいずれかに割り付けた。各用量群の 3 番目の被験者がアバシンカプタド　ペゴル投与開始後 1 週間の安全性期間を終了した後，漸増的に次の用量群への組み入れを開始した。被験者の組み入れ及び用量の増加は，DLT の発現に基づいて行われた。被験者は，ルセンティス 0.5 mg/眼とともにアバシンカプタド　ペゴルを 1 カ月間隔で 3 回投与され，12 週時点にフォローアップのため来院した。また，治験実施計画書の変更（Protocol Amendment C）後，被験者は，12 週，16 週及び 20 週時点にルセンティス 0.5 mg/眼とアバシンカプタド　ペゴルを追加で 3 回投与され，24 週時点にフォローアップのため来院した。しかし，3 mg/眼の投与では，投与濃度である 30 mg/mL で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，投与量を 1 mg/眼に変更した（Protocol Amendment D）。
　パート 2—並行パートでは，パート 1 の結果選ばれた 3 用量（0.3, 1, 3 mg 群）のいずれかに被験者を割り付けた。被験者は，ルセンティス 0.5 mg/眼とともにアバシンカプタド　ペゴルを 1 カ月間隔で 3 回投与され，12 週時点にフォローアップのため来院した。また，治験実施計画書の変更（Protocol Amendment C）後，被験者は，12 週，16 週及び 20 週時点にルセンティス 0.5 mg/眼とアバシンカプタド　ペゴルを追加で 3 回投与され，24 週時点にフォローアップのため来院した。3 mg/眼投与は，1 mg/眼投与へ変更した（Protocol Amendment D）。この変更に伴い，2

mg/眼投与群を新たに追加した。2 mg/眼では，安定性試験でアプタマーの二量化が起きる可能性のないことが確認されている 20 mg/mL 濃度を使用した。

図 2.7.6.1- 1　　無作為化と治療の概要



Following Protocol Amendment D, a fourth dose level (2 mg/eye) was added to replace the 3 mg/eye dose level.
ARC1905: Avacincaptad pegol
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Figure 1

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：40～76 例（パート 1：3～24 例，パート 2：28～52 例）

登録時・解析時：60 例（パート 1：17 例，パート 2：43 例）

被験者数設定の根拠

被験者数は安全性に関する懸念に基づいて設定した。例数設計のための計算はしなかった。この試験は統計的な検出力がなく，正式な検定は計画しなかった。

パート 1： 3～24 例（DLT の発現に基づき各群 3～6 例で 4 用量群設定）

パート 2： 28～52 例（用量レベル／投与レジメンあたり 7～15 例で 4 用量レベル設定）

合計で， 40～76 例を試験登録予定

対象被験者・選択基準・除外基準

対象被験者

中心窩脈絡膜血管新生を伴う AMD と診断された 50 歳以上の男女被験者

主な選択基準

主な眼の選択基準を下記に示した。

- 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（predominately classic, minimally classic 又は occult no classic choroidal neovascularization）と診断される
- 被験眼の最高矯正視力が 20/200 から 20/63 の範囲に入る
- 病変（血液，血管新生及び傷／萎縮）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%が活動性脈絡膜血管新生である
- Minimally classic 又は occult no classic choroidal neovascularization の場合，下記の少なくとも 1 つがあてはまる
  - 過去 12 週間における 2 行（Snellen 指標）以上の視力喪失
  - 網膜下出血の存在（網膜下出血は総病変の 50%を超えない）
  - 過去 12 週間における 10%以上の Greatest Linear Diameter の増加
- 眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で，高品質の立体眼底写真撮影が可能である
- 眼圧が 21 mmHg 以下である

主な除外基準

主な眼の除外基準を下記に示した。

- ベースライン時の来院前に，被験眼に AMD の治療又は何らかの適応症のために硝子体内治療を受けていた場合。ただしビタミンやミネラルの経口補助剤は除く
- 光干渉断層撮影で，色素上皮下に透明な液体がみられる大規模網膜色素上皮剥離のような特定の種類の網膜色素上皮剥離が認められ，それが脈絡膜血管新生と関係がある場合
- 網膜色素上皮裂孔又は裂傷がある場合
- 網膜内血管腫状増殖が存在する場合
- 総病変の 25%超に瘢痕又は萎縮がある場合。中心窩瘢痕又は中心窩萎縮のある患者は除外した

- 総病変の 50%超に網膜下出血が認められる場合
- 眼内炎症（痕跡細胞又はフレア以上），黄斑円孔，網膜上膜，硝子体出血又は無水晶体眼（無傷な水晶体嚢の有無にかかわらず偽水晶体は組み入れ可能）が存在する場合
- 特発性又は自己免疫性のブドウ膜炎をいずれかの眼に有する場合
- 視力，毒性評価又は眼底写真撮影の妨げとなり得る白内障を含む著しい中間透光体混濁が存在する場合。翌年に被験眼に白内障手術が必要になる可能性がある患者は組み入れないこと
- 病的近視や眼ヒストプラズマ症候群，網膜色素線条症，脈絡膜破裂及び多巣性脈絡膜炎など，脈絡膜血管新生の他の原因が存在する場合
- 試験登録から 3 カ月以内に眼内手術又は熱レーザーを受けた場合。適応症にかかわらず，黄斑領域に熱レーザーを過去に受けた場合
- 過去 12 週間以内に，眼又は眼周囲に感染症（眼瞼炎を含む）又は眼表面の炎症が起きた場合
- 以下いずれかの処置を過去に受けた場合：後部硝子体切除，濾過手術（線維柱帯切除など），緑内障ドレナージ装置留置，角膜移植又は網膜剥離
- 硝子体内コルチコステロイドの治療歴又は併用治療のある場合

治験薬

被験薬：アバシンカプタド　ペゴル 0.6, 6, 20, 30 mg/mL 溶液

併用薬：ルセンティス（ラニビズマブ注射液；抗 VEGF 抗体）10 mg/mL 溶液

治験薬の用法・用量

アバシンカプタド　ペゴル（パート 1 では 0.03, 0.3, 1, 3 mg/眼，パート 2 では 0.3, 1, 3 mg/眼）をルセンティス 0.5 mg/眼（0.05 mL）と併用して，3 又は 6 回，硝子体内投与した。アバシンカプタド　ペゴルは，0.03, 0.3 及び 1 mg/眼では 0.05 mL，3 mg/眼では 0.1 mL 投与した。3 mg/眼の投与を受けていた被験者は，アプタマーの二量化が起きる可能性のため，全て 1 mg/眼の投与を受けるよう変更した。また，パート 2 では，新たに 2 mg/眼投与（投与用量 0.1 mL）群を追加した。ルセンティスを最初に投与し，30 分以上あけてからアバシンカプタド　ペゴルを投与した。ルセンティスを投与した後，眼圧が 21 mmHg 以下に戻るまで，アバシンカプタド　ペゴルは投与しなかった。

試験期間

治療期間：24 週間

評価項目

1. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2. 薬物動態・薬力学

アバシンカプタド　ペゴルの血漿薬物動態パラメータ

3. 安全性

(1). 全般

- DLT：治験薬と関連性があると考えられる毒性で，以下にあてはまるものと定義した。
  - 視力が 4 行以上（20 文字以上）喪失した場合又はベースラインの視力が 20 文字以下だった被験者が光覚なしへ移行した場合（投与手技に伴う視力喪失と治験担当医師に判断された場合を除く）
  - 臨床的に意義のある眼の炎症（Nussenblatt method を改変した評価スケールのグレード 3+を超える場合）
  - 眼圧上昇（投与日以外かつ少なくとも 1 日間隔をあけて実施した 2 回の検査でベースラインから 15 mmHg 以上上昇している場合）
  - 白内障の加速形成（ベースラインから 1 週時点までの間に AREDS Lens Opacity Grading Protocol で定義されているグレードが 1 段階進行した場合）
  - AMD 患者では通常みられないその他の重度の眼の異常
  - 治験薬と関連性がある臨床的に意義のある網膜又は脈絡膜血管の異常
  - 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 共通毒性基準で定義されているグレード 3（重度の有害事象），4（生命を脅かす，または不能となる有害事象）又は 5（有害事象による死亡）の毒性，又は治験薬と関連性がある臨床的に意義のある重大な毒性
- 有害事象
- バイタルサイン（体温，呼吸数，脈拍数，収縮期及び拡張期血圧等）
- 心電図
- 眼科評価項目（視力，眼圧，眼科検査，立体眼底写真，蛍光網膜血管造影，光干渉断層撮影）
- 臨床検査（血液［血液学的検査，腎機能，肝機能，電解質，凝固プロフィール］及び尿検査）

(2). 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度を判定するために，以下の定義を参照した。

- 軽度 = 兆候や症状はあるが，容易に耐えられる
- 中等度 = 日常生活に影響を及ぼす程度の不快感
- 重度 = 仕事や日常生活ができないほどの苦痛

(3). 治験薬との関連性の判定基準

有害事象について，硝子体内注射手技（投与手技）又は治験薬（被験薬又はルセンティス）との関連性は，以下の定義に従って判定した。

- 関連性なし = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められない場合
- 関連性あり = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められる場合

統計手法

1. 解析対象集団

解析対象集団を以下に定義した。パート 1 とパート 2 の投与群のデータを統合して解析した。

- ITT 集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者集団
- 治験実施計画書に適合した対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた治験実施計画書からの重大な逸脱のない全ての被験者集団
- 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者集団

2. 被験者背景及びその他の基準値

人口統計学的情報，ベースラインの特性，治験薬投与及び治験実施計画書からの逸脱を含むベースラインと試験期間のデータとの比較検討に記述統計を用いた。

3. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

4. 薬物動態・薬力学

アバシンカプタド　ペゴルの薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデルを用いて算出し，投与群ごとに要約した。さらに，アバシンカプタド　ペゴルの全身曝露の用量比例性を評価した。個々の用量における C_{max} 及び AUC_{inf} を線形スケール上にプロットし，線形回帰線を重ねた。また，用量で調整した C_{max} 及び AUC_{inf} を対数変換して SAS の ANOVA 手法にて解析した。

5. 安全性

視力評価については，平均値，標準偏差，最小値，最大値，中央値及び例数を記載した。

安全性解析は，安全性解析対象集団で実施した。有害事象の安全性解析は，治験薬の最初の投与後から最終投与 30 日後又は最終フォローアップ来院時のいずれか遅い時点までに発現した有害事象に基づいて実施し，MedDRA 用語（バージョン 11.1）を使用して要約した。有害事象の発現割合と重症度を一覧表で示し，器官別大分類別にグループ化した。

臨床検査値は全て一覧表で示し，正常範囲外の値を特定した。また，連続変数について要約統計（平均値，中央値，標準偏差，最小値及び最大値）を示した。治験薬の減量又は投与中止に至った被験者数に関しても，要約統計を示した。

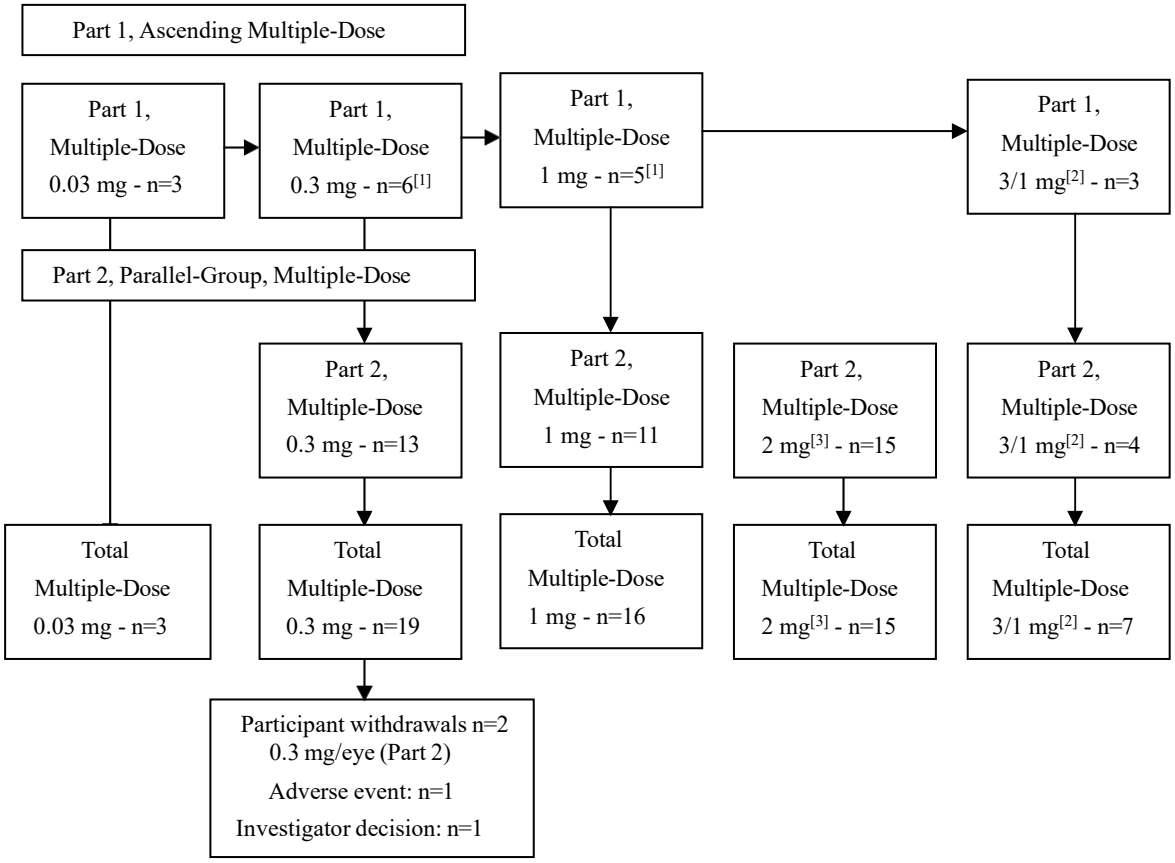
2.7.6.1.2　試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.1- 2 に示した。合計 60 例の被験者が本試験に参加し，そのうち 58 例（96.7%）は抗 VEGF による治療を受けていなかった。パート 1 では，0.03 mg 群に 3 例，0.3 mg 群に 6 例，1 mg 群に 5 例，3/1 mg 群（3 mg 投与から 1 mg 投与に切り替えた被験者）に 3 例が含まれた。パート 2 では，0.3 mg 群に 13 例，1 mg 群に 11 例，2 mg 群（追加群）に 15 例，3/1 mg 群に 4 例が含まれていた。0.3 mg 群（パート 2）の被験者 2 例が早期に試験を中止した。1 例は

有害事象（治験薬との関連性なし）により，もう 1 例は治験担当医師の判断により試験を中止した。

図 2.7.6.1- 2　　被験者の内訳



[1] More than 3 participants were enrolled in the 0.3 mg and 1 mg ascending groups because additional participants were enrolled before the dose escalation scheme allowed escalation to the next dose.

[2] Participants in the 3 mg/eye dose group were changed to receive 1 mg/eye injections due to a stability issue (possible dimerization of the aptamer) with the 3 mg dose. No further participants were recruited to the 3 mg/eye dose group (Protocol Amendment D: OPH2000 [5.3.3.2-1] Appendix 16.1.1).

[3] The 2 mg/eye dose group was added to Part 2 of the study following (Protocol Amendment D: OPH2000 [5.3.3.2-1] Appendix 16.1.1).

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Figure 3

3 つの解析対象集団（ITT 集団，治験実施計画書に適合した対象集団及び安全性解析対象集団）を設定し，パート 1 とパート 2 の投与群のデータを統合して解析した。

いずれの解析対象集団からも除外された被験者はいなかったため，3 つの解析対象集団は同じとなった。全被験者（60 例）のデータを解析するとともに，被験薬の投与回数と被験者の抗 VEGF 抗体治療歴の有無に基づいて分けたサブグループ別でも解析した。

表 2.7.6.1- 1　　データセット

All Participants	0.03 mg N=3	0.3 mg N=19	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=7	All N=60
ITT Population [1]	3 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	60 (100%)
Per-Protocol population [2]	3 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	60 (100%)
Safety Population [3]	3 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	60 (100%)
Treatment Naïve	N=3	N=18	N=16	N=15	N=6	N=58
ITT Population [1]	3 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	58 (100%)
Per-Protocol population [2]	3 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	58 (100%)
Safety Population [3]	3 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	58 (100%)
Treatment Naïve/6 injections	N=0	N=13	N=15	N=15	N=6	N=49
ITT Population [1]	0	13 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	49 (100%)
Per-Protocol population [2]	0	13 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	49 (100%)
Safety Population [3]	0	13 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	49 (100%)
Treatment Naïve/6 injections/ 0.3/1/2 mg doses	N=0	N=13	N=15	N=15	N=0	N=43
ITT Population [1]	0	13 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	0	43 (100%)
Per-Protocol population [2]	0	13 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	0	43 (100%)
Safety Population [3]	0	13 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	0	43 (100%)
Treatment Experienced	N=0	N=1	N=0	N=0	N=1	N=2
ITT Population [1]	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	2 (100%)
Per-Protocol population [2]	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	2 (100%)
Safety Population [3]	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	2 (100%)

ITT: intention-to-treat

[1] All participants who received at least one injection of the study drug.

[2] All participants who received at least one injection of the study drug - with no major protocol violations.

[3] All participants who received at least one injection of the study drug - same as the ITT population.

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 5, Tables 14.1.01.C, 14.1.01.A, 14.1.01.A.1, 14.1.01.A.2, 14.1.01.B

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

治療歴なしの被験者（58 例）の人口統計学的データを表 2.7.6.1- 2 に示した。

被験者は全て白人で，ヒスパニック系／ラテン系の被験者はいなかった。女性の方が男性より多く（71%及び 29%），平均年齢は 77.7 歳で，大多数が非喫煙者（90%）であった。全被験者集団も治療歴なしのサブグループと同様であった。治療歴ありのサブグループは 2 例のみであり，内訳は男性被験者 1 例，女性被験者 1 例であった。平均年齢は 77.0 歳で，喫煙者 1 例，非喫煙者 1 例であった。

明るい虹彩色（43%）の割合が，中間色（34%），暗い虹彩色（22%）の割合よりも高かった。全被験者群も治療歴なしのサブグループと同様であった。治療歴ありのサブグループは 2 例のみであり，内訳は中間の虹彩色及び暗い虹彩色が 1 例ずつであった。

表 2.7.6.1- 2　　人口統計学的特性（治療歴のない被験者）

Number of participants	0.03 mg N=3	0.3 mg N=18	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=6	All N=58
Gender						
Male	0	7 (39%)	4 (25%)	5 (33%)	1 (17%)	17 (29%)
Female	3 (100%)	11 (61%)	12 (75%)	10 (67%)	5 (83%)	41 (71%)
Ethnicity						
Not Hispanic/Latino	3 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	58 (100%)
Race						
White	3 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	6 (100%)	58 (100%)
Iris color						
Light	2 (67%)	7 (39%)	5 (31%)	7 (47%)	4 (67%)	25 (43%)
Medium	0	7 (39%)	7 (44%)	4 (27%)	2 (33%)	20 (34%)
Dark	1 (33%)	4 (22%)	4 (25%)	4 (27%)	0	13 (22%)
Age (years)						
Mean	78.7	75.3	78.6	78.3	80.8	77.7
SD	5.8	7.7	8.8	6.5	5.5	7.4
Median	82.0	77.0	80.0	80.0	81.5	80.0
Range	72.0;82.0	54.0;86.0	56.0;90.0	68.0;88.0	71.0;87.0	54.0;90.0
Current Smoking status						
Not active	3 (100%)	14 (78%)	16 (100%)	13 (87%)	6 (100%)	52 (90%)
Active	0	4 (22%)	0	2 (13%)	0	6 (10%)
Study eye						
OS	2 (67%)	8 (44%)	9 (56%)	7 (47%)	2 (33%)	28 (48%)
OD	1 (33%)	10 (56%)	7 (44%)	8 (53%)	4 (67%)	30 (52%)

OD: oculus dexter (right eye); OS: oculus sinister (left eye)
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 6, Table 14.1.05.A

治療歴なしの被験者の眼疾患既往歴の概要を表 2.7.6.1- 3 に示した。

大多数の被験者（81%）で，少なくとも 1 つの眼疾患既往歴がみられた。治療歴なしの被験者で最も多かったのは白内障（66%）であった。群間で均等に認められたわけではなく，0.03 mg 及び 3/1 mg 群では被験者の 100%に白内障がみられた一方，0.3, 1 及び 2 mg 群では約 60%でみられた。黄斑変性は被験者の 19%（0.03 mg 群では 0%，その他の群では 17%～27%）で認められた。被験眼の黄斑変性は既往歴として報告しないように指示されていたため，僚眼に黄斑変性がみられた被験者の割合を示している。このほかに，治療歴なしの被験者の 10%以上で報告された僚眼の既往歴はなかった。全被験者群も治療歴なしのサブグループと同様の眼疾患既往歴を示した。治療歴ありのサブグループは 2 例のみであり，2 例とも白内障の既往歴があり，1 例には黄斑変性の既往歴もみられた。

表 2.7.6.1- 3　　眼疾患既往歴の概要（治療歴のない被験者）

MedDRA/J Version 11.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	0.03 mg N=3	0.3 mg N=18	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=6	All N=58
少なくとも1つの眼疾患既往歴がある被験者	3 (100%)	15 (83%)	12 (75%)	11 (73%)	6 (100%)	47 (81%)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**1 (6%)**	**1 (6%)**	**0**	**1 (17%)**	**3 (5%)**
角膜ジストロフィー	0	1 (6%)	1 (6%)	0	1 (17%)	3 (5%)
眼障害	**3 (100%)**	**15 (83%)**	**12 (75%)**	**11 (73%)**	**6 (100%)**	**47 (81%)**
白内障	3 (100%)	11 (61%)	9 (56%)	9 (60%)	6 (100%)	38 (66%)
黄斑変性	0	3 (17%)	3 (19%)	4 (27%)	1 (17%)	11 (19%)
硝子体剥離	1 (33%)	2 (11%)	2 (13%)	0	0	5 (9%)
眼乾燥	1 (33%)	0	1 (6%)	0	1 (17%)	3 (5%)
緑内障	0	1 (6%)	2 (13%)	0	0	3 (5%)
高眼圧症	0	1 (6%)	0	1 (7%)	1 (17%)	3 (5%)
網膜変性	0	1 (6%)	2 (13%)	0	0	3 (5%)
眼瞼炎	0	1 (6%)	0	0	1 (17%)	2 (3%)
眼瞼下垂	0	0	1 (6%)	0	1 (17%)	2 (3%)
乾性角結膜炎	1 (33%)	0	0	1 (7%)	0	2 (3%)
水晶体混濁	0	0	1 (6%)	0	1 (17%)	2 (3%)
角膜リポイド環	0	0	0	0	1 (17%)	1 (2%)
核性白内障	0	0	0	1 (7%)	0	1 (2%)
脈絡膜血管新生	0	0	0	0	1 (17%)	1 (2%)
結膜炎	0	1 (6%)	0	0	0	1 (2%)
複視	0	1 (6%)	0	0	0	1 (2%)
網膜脂血症	0	1 (6%)	0	0	0	1 (2%)
黄斑症	1 (33%)	0	0	0	0	1 (2%)
変視症	0	1 (6%)	0	0	0	1 (2%)
開放隅角緑内障	0	1 (6%)	0	0	0	1 (2%)
視神経乳頭陥凹	0	0	1 (6%)	0	0	1 (2%)
羞明	1 (33%)	0	0	0	0	1 (2%)
瞼裂斑	0	0	0	0	1 (17%)	1 (2%)
後嚢部混濁	1 (33%)	0	0	0	0	1 (2%)
偽水晶体	0	0	0	1 (7%)	0	1 (2%)
網膜出血	0	1 (6%)	0	0	0	1 (2%)
硝子体変性	0	0	0	0	1 (17%)	1 (2%)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**1 (7%)**	**0**	**1 (2%)**
ウィルス性結膜炎	0	0	0	1 (7%)	0	1 (2%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (6%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2%)**
皮膚弛緩症	0	1 (6%)	0	0	0	1 (2%)

Note: Participants can have prior ocular history in several SOC or preferred terms so they may be counted in multiple rows but are only counted once in each row.

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 7, Table 14.1.06.A

治療歴なしの被験者の被験眼でのベースライン時の眼科評価値を表 2.7.6.1- 4 に示した。

ベースラインの平均視力（標準偏差）は，49.4（9.1）文字で，治療群間で僅かなばらつきがあり，0.3 mg 群（52.8 文字）で最も高く，1 mg 群（46.3 文字）で最も低かった。Snellen 相当視力は，治療歴なしの被験者の 76%で 20/125～20/63 であった。平均視力は僚眼の方が高かった（61.4 文字，範囲 53.8～75.0 文字）。被験眼の平均眼圧は 13.9 mmHg であり，僚眼の方が僅かに高かった（14.6 mmHg）。

表 2.7.6.1- 4　　ベースラインにおける眼科評価値（被験眼）の概要（治療歴のない被験者）

Number of participants		**0.03 mg N=3**	**0.3 mg N=18**	**1 mg N=16**	**2 mg N=15**	**3/1 mg N=6**	**All N=58**
Visual Acuity Score (Number of letters)*	Mean	50.2	52.8	46.3	48.8	49.2	49.4
	SD	16.6	7.2	9.5	9.3	8.7	9.1
	Range	31.0;60.5	36.0;62.5	28.5;60.0	34.5;61.5	36.0;57.5	28.5;62.5
Approximate Snellen Equivalent**	20/63	2 (67%)	5 (28%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (17%)	12 (21%)
	20/80	0	5 (28%)	2 (13%)	3 (20%)	1 (17%)	11 (19%)
	20/100	0	4 (22%)	3 (19%)	3 (20%)	2 (33%)	12 (21%)
	20/125	0	2 (11%)	5 (31%)	2 (13%)	0	9 (16%)
	20/160	0	1 (6%)	0	3 (20%)	1 (17%)	5 (9%)
	20/200	1 (33%)	1 (6%)	3 (19%)	2 (13%)	1 (17%)	8 (14%)
	20/250	0	0	0	0	0	0
	20/320	0	0	1 (6%)	0	0	1 (2%)
Intraocular pressure (mmHg)	Mean	13.7	13.8	14.4	13.3	14.7	13.9
	SD	3.2	2.4	3.2	2.1	2.2	2.5
	Range	10.0;16.0	9.0;18.0	9.0;21.0	10.0;17.0	12.0;18.0	9.0;21.0

*Mean of the value at screening and of the value at Day 0.

**Smallest line with 4 or 5 correct letters.

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 8, Tables 14.1.10.1.A, 14.1.11.1.A

2.7.6.1.3　治験薬の曝露

被験者の大多数が治験実施計画書に従って，治験薬を投与された（表 2.7.6.1- 5）。一方，以下の被験者は，6 回の被験薬投与を全ては受けなかった。

- 0.3 mg 群の 2 例：それぞれ 3 回及び 2 回の被験薬投与を受けた後，試験を中止した。
- 0.3 mg 群の治療歴ありの被験者の 1 例：12 及び 16 週時の被験薬投与を受けなかった。また 4 週時に誤って 1 mg/眼を投与された。
- 0.03 mg 群の 3 例，0.3 mg 群の 3 例及び 1 mg 群の 1 例：0, 4 及び 8 週時のみ被験薬投与を受けた。いずれも治験実施計画書の変更前に 8 週時点に達していた被験者であった。

3 mg 群に割り付けられた 7 例の被験者には，3 mg/眼から 1 mg/眼に変更して投与した。5 例は初回のみ，2 例は初回と 2 回目に 3 mg/眼を投与し，残りの 4 又は 5 回は 1 mg/眼を投与した。

表 2.7.6.1- 5　　治験薬の曝露（ITT 集団 — 全被験者）

Number of participants		0.03 mg N=3	0.3 mg N=19	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=7	All N=60
Avacincaptad pegol injection							
Injection given at Day 0	Yes	3 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	60 (100%)
	No	0	0	0	0	0	0
	NA	0	0	0	0	0	0
Injection given at Week 4	Yes	3 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	60 (100%)
	No	0	0	0	0	0	0
	NA	0	0	0	0	0	0
Injection given at Week 8	Yes	3 (100%)	18 (95%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	59 (98%)
	No	0	1 (5%)	0	0	0	1 (2%)
	NA	0	0	0	0	0	0
Injection given at Week 12	Yes	0	13 (68%)	15 (94%)	15 (100%)	7 (100%)	50 (83%)
	No	0	3 (16%)	0	0	0	3 (5%)
	NA*	3 (100%)	3 (16%)	1 (6%)	0	0	7 (12%)
Injection given at Week 16	Yes	0	13 (68%)	15 (94%)	15 (100%)	7 (100%)	50 (83%)
	No	0	3 (16%)	0	0	0	3 (5%)
	NA*	3 (100%)	3 (16%)	1 (6%)	0	0	7 (12%)
Injection given at Week 20	Yes	0	14 (74%)	15 (94%)	15 (100%)	7 (100%)	51 (85%)
	No	0	2 (11%)	0	0	0	2 (3%)
	NA*	3 (100%)	3 (16%)	1 (6%)	0	0	7 (12%)
Lucentis Injection (0.5 mg/eye)							
Injection given at Day 0	Yes	3 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	60 (100%)
	No	0	0	0	0	0	0
	NA	0	0	0	0	0	0
Injection given at Week 4	Yes	3 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	60 (100%)
	No	0	0	0	0	0	0
	NA	0	0	0	0	0	0
Injection given at Week 8	Yes	3 (100%)	18 (95%)	16 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	59 (98%)
	No	0	1 (5%)	0	0	0	1 (2%)
	NA	0	0	0	0	0	0
Injection given at Week 12	Yes	0	14 (74%)	15 (94%)	15 (100%)	7 (100%)	51 (85%)
	No	0	2 (11%)	0	0	0	2 (3%)
	NA*	3 (100%)	3 (16%)	1 (6%)	0	0	7 (12%)
Injection given at Week 16	Yes	0	14 (74%)	15 (94%)	15 (100%)	7 (100%)	51 (85%)
	No	0	2 (11%)	0	0	0	2 (3%)
	NA*	3 (100%)	3 (16%)	1 (6%)	0	0	7 (12%)
Injection given at Week 20	Yes	0	14 (74%)	15 (94%)	15 (100%)	7 (100%)	51 (85%)
	No	0	2 (11%)	0	0	0	2 (3%)
	NA*	3 (100%)	3 (16%)	1 (6%)	0	0	7 (12%)

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

*Participants who were not consented to Protocol Amendment C (OPH2000 [5.3.3.2-1] Appendix 16.1.1) on or before the Week 12 did not receive 3 additional doses at Week 12, 16 and 20.

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 17, Table 14.3.01.C

2.7.6.1.4　有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2.7.6.1.5　薬物動態・薬力学

血漿サンプルは，アバシンカプタド　ペゴル 0.03 mg 群の 3 例，0.3 mg 群の 19 例，1 mg 群の 16 例，2 mg 群の 15 例及び 3 mg 群の 7 例から入手した。初回投与後，4 週時点までに得られた全ての血漿濃度値を薬物動態分析データに含めて AUC を求めた。

アバシンカプタド　ペゴルを 4 週間ごとに硝子体内投与した後の平均血漿薬物濃度（標準誤差）を表 2.7.6.1- 6 にまとめた。4 週時点と 8 週時点の血漿サンプルは，それぞれ 2 回目及び 3 回目の投与直前に採取した。0.03 mg/眼の投与を受けた被験者では，アバシンカプタド　ペゴルの血漿濃度は検出されなかった。アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した後の平均血漿薬物濃度（+ 標準誤差）の経時的変化を図 2.7.6.1- 3 に示した。アバシンカプタド　ペゴルの平均血漿薬物濃度は，投与量の増加とともに全般的に増加した。

表 2.7.6.1- 6　　渗出型 AMD 被験者にアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した後の平均血漿薬物濃度変化

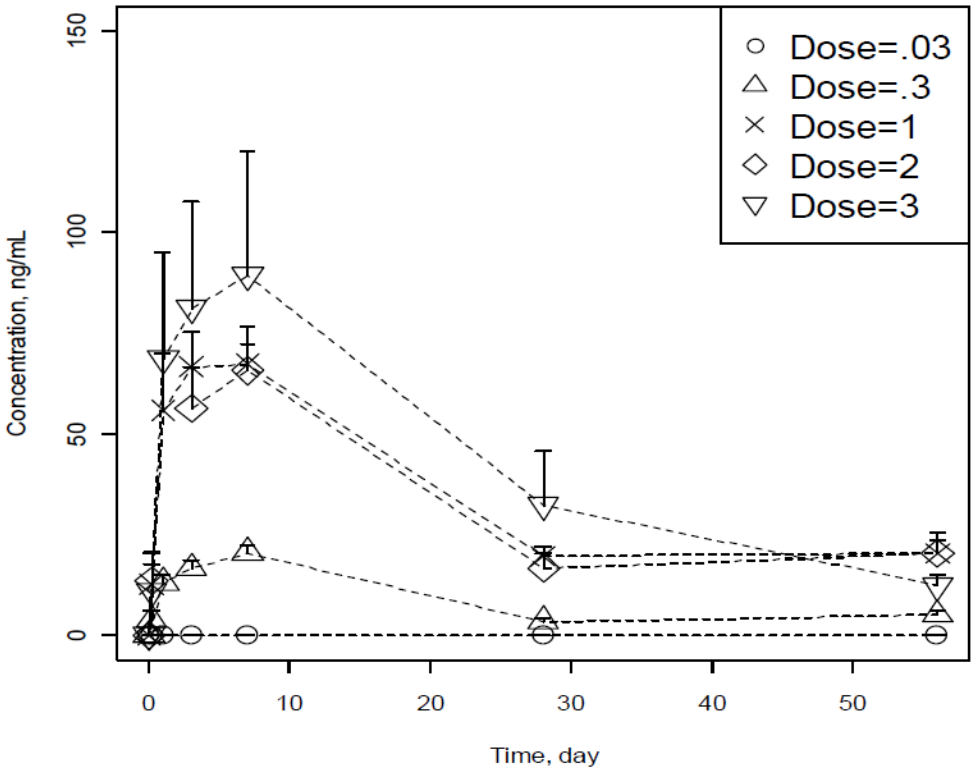
	0.3 mg/eye			1 mg/eye			2 mg/eye			3 mg/eye		
Nominal Time Point	**N**	**Mean (ng/mL)**	**SE**	**N**	**Mean (ng/mL)**	**SE**	**N**	**Mean (ng/mL)**	**SE**	**N**	**Mean (ng/mL)**	**SE**
Day 0 Pre	19	0.0	0.0	16	0.0	0.0	15	0.0	0.0	7	0.0	0.0
4 Hours	19	3.8	2.3	15	12.6	4.8	15	13.6	7.0	7	10.8	9.4
24 Hours	6	13.1	1.7	5	55.8	14.0	0			4	68.5	26.4
Day 3	19	16.7	1.9	13	66.6	8.7	13	56.3	10.1	7	81.1	26.3
Week 1	18	20.5	2.1	16	67.3	5.0	14	65.7	11.0	7	89.4	30.6
Week 4	18	3.5	0.9	16	19.7	2.3	15	16.7	3.5	7	32.2	13.6
Week 8	18	5.1	0.9	14	20.3	3.3	12	20.3	5.0	7	12.4	2.4

AMD: age-related macular degeneration

Avacincaptad pegol plasma concentrations were not detectable in any participants receiving 0.03 mg/eye doses.

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Appendix 16.1.9, Table 1

図 2.7.6.1- 3　　滲出型 AMD 被験者にアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した後の平均血漿薬物濃度（+ 標準誤差）— 時間曲線



AMD: age-related macular degeneration
Avacincaptad pegol plasma concentrations were not detectable in any participants receiving 0.03 mg/eye doses.
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Appendix 16.1.9, Figure 1

滲出型 AMD 被験者にアバシンカプタド　ペゴル 0.3, 1, 2 又は 3 mg/眼の用量で硝子体内投与した後の血漿薬物動態パラメータの平均（% CV）を表 2.7.6.1- 7 に示した。

AUC_{inf} 及び C_{max} は，0.3 mg/眼から 3 mg/眼まで投与量の増加とともに全般的に増加した。一方，1 mg/眼と 2 mg/眼の C_{max} が同等であったが，被験者間のばらつきと 2 つの用量レベルが近かったためと考えられた。平均 t_{max} 値は 5.3～6.9 日，平均 $t_{1/2}$ 値は 13.5～15.5 日だった。

表 2.7.6.1- 7　　滲出型 AMD 被験者にアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した後の薬物動態パラメータ

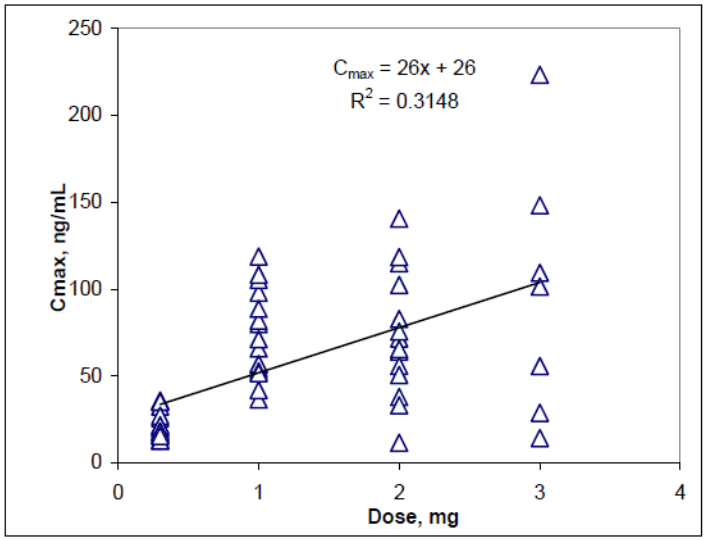
	0.3 mg/eye (N=19)		1 mg/eye (N=16)		2 mg/eye (N=15)		3 mg/eye (N=7)	
Parameter	**Mean**	**% CV**	**Mean**	**% CV**	**Mean**	**% CV**	**Mean**	**% CV**
C_{max} (ng/mL)	21.9	35.9	73.1	34.4	68.4	57.8	97.3	75
t_{max} (day)	5.8	41.7	5.3	38.8	5.7	46.1	6.9	30.8
AUC_{last}	233	69.4	1164.1	29	999.9	71.9	1643.4	96.5
AUC_{inf}	518.5	26.4	1589	34.2	1948.4	27.9	3349.6	72.6
$t_{1/2}$ (day)	13.7	26.2	13.5	47.7	15.5	43.5	14.5	36.1

AMD: age-related macular degeneration; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity; AUC_{last}: area under the concentration-time curve from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; $t_{1/2}$; terminal elimination half-life
Avacincaptad pegol plasma concentrations were not detectable in any participants receiving 0.03 mg/eye doses.
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Appendix 16.1.9, Table 2

アバシンカプタド　ペゴルの投与量レベルと C_{max} 及び AUC_{inf} の関係をそれぞれ図 2.7.6.1- 4 と図 2.7.6.1- 5 に示したところ，C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に比例していなかった。アバシンカプタド　ペゴルの用量で調整した C_{max} 及び AUC_{inf} を対数変換して ANOVA により用量比例性を解析したところ，1 mg/眼と 0.3 mg/眼の C_{max} 及び AUC_{inf} は統計的に差がなく，用量比例性があるのに対し，2 及び 3 mg/眼と 0.3 mg/眼の C_{max} 及び AUC_{inf} は異なり，用量比例性がなかった。

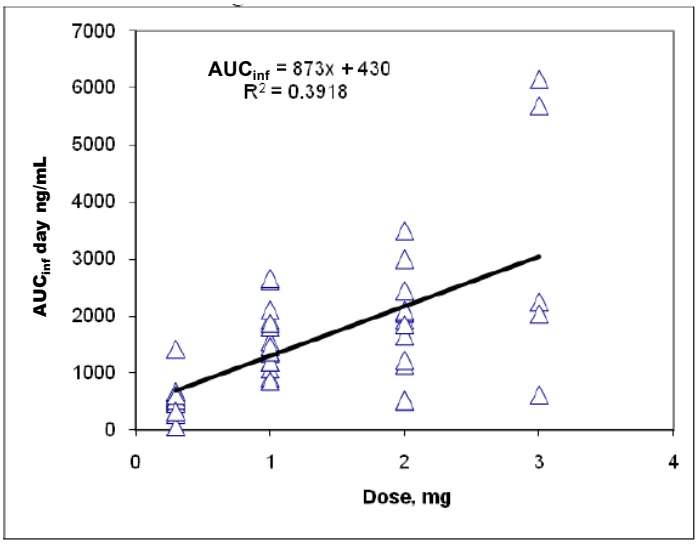
また，アバシンカプタド　ペゴルの初回及び 2 回目の投与後の 4 週時点及び 8 週時点（2 回目及び 3 回目の投与直前）の血漿中濃度で蓄積性を解析したところ，有意な蓄積はみられなかった。

図 2.7.6.1- 4　　滲出型 AMD 被験者にアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した後の血漿 C_{max} と投与用量の関係



AMD: age-related macular degeneration; C_{max}: maximum concentration
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Appendix 16.1.9, Figure 2

図 2.7.6.1- 5　　滲出型 AMD 被験者にアバシンカプタド　ペゴルを硝子体内投与した後の血漿 AUC_{inf} と投与用量の関係



AMD: age-related macular degeneration; AUC_{inf}: area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Appendix 16.1.9, Figure 3

2.7.6.1.6　安全性

1.　有害事象の概要

全被験者（60 例）に発現した有害事象をまとめた（表 2.7.6.1- 8）。

試験期間中，アバシンカプタド　ペゴルのいずれの用量においても，DLT は認められなかった。被験者の 82%に少なくとも 1 つの有害事象が認められた。44 例（73%）に被験眼に少なくとも 1 つの有害事象が認められ，10 例（17%）に僚眼で有害事象が認められた。最もよくみられた有害事象は器官別大分類で「眼障害」であり（68%），「感染症および寄生虫症」もよくみられた（20%）。

治験薬と関連性のある有害事象は，1 例（嚢下白内障）のみに認められた（表 2.7.6.1- 9）。ルセンティスと関連性のある有害事象は認められなかった。被験眼の有害事象の多く（158 事象のうち 133 事象）は，投与手技との関連性が認められた。投与手技と関連性のある眼以外の有害事象は，2 例（低血圧及び頭痛）報告された。

有害事象は，大部分が軽度又は中程度で，重度の有害事象は 3 例のみに認められた。1 例でみられた重度の有害事象（点状角膜炎）は，投与手技と関連性があり，処置することなく回復した。そのほかの有害事象は，いずれも治験薬又は投与手技との関連性はなかった。4 例の被験者

で 7 事象の重篤な有害事象が認められた。治験薬又は投与手技との関連性は認められなかった。1 例の被験者が重篤な有害事象（菌血症）のため試験を中止した。

表 2.7.6.1- 8　　有害事象の概要（ITT 集団 ― 全被験者）

All Participants Number of participants	**0.03 mg N=3**	**0.3 mg N=19**	**1 mg N=16**	**2 mg N=15**	**3/1 mg N=7**	**All N=60**
Number of participants with at least:						
One AE	2 (67%)	18 (95%)	13 (81%)	10 (67%)	6 (86%)	49 (82%)
One ocular AE - Study eye	2 (67%)	15 (79%)	13 (81%)	8 (53%)	6 (86%)	44 (73%)
One ocular AE - Fellow eye	2 (67%)	3 (16%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (14%)	10 (17%)
One serious AE	0	1 (5%)	2 (13%)	0	1 (14%)	4 (7%)
One severe AE	0	1 (5%)	1 (6%)	1 (7%)	0	3 (5%)
One AE leading to death	0	1 (5%)	0	0	0	1 (2%)
One AE leading to study drug discontinuation	0	1 (5%)	0	0	0	1 (2%)
Total number of AEs	16	83	50	50	48	247
Total number of Ocular AEs - Study eye	10	47	38	33	30	158
Total number of Serious AEs	0	3	2	0	2	7
Total number of Severe AEs	0	3	1	1	0	5

AE: adverse event; ITT: intent-to-treat

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 18, Table 14.3.03.01.C

表 2.7.6.1- 9　　起因ごとにまとめた有害事象の概要（ITT 集団 ― 全被験者）

All participants Number of participants	**0.03 mg N=3**	**0.3 mg N=19**	**1 mg N=16**	**2 mg N=15**	**3/1 mg N=7**	**All N=60**
Number of participants with at least one AE						
All causalities	2 (67%)	18 (95%)	13 (81%)	10 (67%)	6 (86%)	49 (82%)
Related to injection procedure	2 (67%)	12 (63%)	12 (75%)	6 (40%)	5 (71%)	37 (62%)
Related to Avacincaptad pegol	0	0	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Related to Lucentis	0	0	0	0	0	0
Participants with at least one ocular AE - Study Eye						
All causalities	2 (67%)	15 (79%)	13 (81%)	8 (53%)	6 (86%)	44 (73%)
Related to Injection procedure	2 (67%)	12 (63%)	12 (75%)	6 (40%)	5 (71%)	37 (62%)
Related to Avacincaptad pegol	0	0	0	1 (7%)	0	1 (2%)
Related to Lucentis	0	0	0	0	0	0
Total number of:						
All causality AEs	16	83	50	50	48	247
AEs related to Injection procedure	10	37	33	30	25	135
AEs related to Avacincaptad pegol	0	0	0	1	0	1
AEs related to Lucentis	0	0	0	0	0	0
Total number of Ocular AEs - Study Eye						

All participants Number of participants	0.03 mg N=3	0.3 mg N=19	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=7	All N=60
All causalities	10	47	38	33	30	158
Related to injection procedure	10	35	33	30	25	133
Related to Avacincaptad pegol	0	0	0	1	0	1
Related to Lucentis	0	0	0	0	0	0

AE: adverse event; ITT: intent-to-treat
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 19, Tables 14.3.03.01.C, 14.3.03.02.C, 14.3.03.03.C, 14.3.03.04.C

2. 有害事象

眼以外のよくみられた有害事象は，頭痛（5/60 例，8%），気管支炎（4/60 例，7%），悪心（3/60 例，5%）であった（表 2.7.6.1- 10）。治験薬又はルセンティスと関連性のある有害事象はみられなかった。一方，投与手技と関連性のある有害事象が 2 例（低血圧及び頭痛）報告された。低血圧の事象は，初回投与前に経口投与したアセタゾラミドにより血圧が低下したためであった。

被験眼の有害事象で最もよくみられた有害事象は，結膜出血（21/60 例，35%），眼痛（9/60 例，15%），結膜充血（7/60 例，12%），点状角膜炎（6/60 例，10%）であった（表 2.7.6.1- 11）。被験眼の有害事象は，ほとんどが投与手技と関連性があり，治験薬と関連性がある有害事象は 1 例（2 mg 群の嚢下白内障。被験者の視力は治験期間中に 20/200 から 20/50 に改善）のみに認められた。僚眼の有害事象は，10/60 例（17%）で認められ，眼瞼炎（2/60 例，3%）及び黄斑変性（2/60 例，3%）等が報告された。僚眼の有害事象は，いずれも治験薬又は投与手技との関連性が否定された。

有害事象は，大半が軽度であった。報告された 247 事象のうち，中等度が 50 事象，重度が 5 事象みられた。中等度の有害事象のうち 21 事象は眼の有害事象であった。3 例の被験者から重度の有害事象が 5 事象報告された。このうち，2mg 群で認められた点状角膜炎は投与手技と関連性があり，処置することなく回復した。そのほかの重度の有害事象は，眼以外の事象であった。末梢性浮腫，菌血症，急性腎不全（0.3mg 群の 1 例で発現）及び脊椎圧迫骨折（1 mg 群の 1 例で発現）であった。

表 2.7.6.1- 10　　被験者 2 例以上に認められた眼以外の有害事象（ITT 集団 — 全被験者）

MedDRA/J Version 11.1 被験者数（%） 基本語（PT）	0.03 mg N=3	0.3 mg N=19	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=7	All N=60
頭痛	1 (33%)	3 (16%)	0	1 (7%)	0	5 (8%)
気管支炎	0	2 (11%)	2 (13%)	0	0	4 (7%)
悪心	0	0	1 (6%)	1 (7%)	1 (14%)	3 (5%)
貧血	0	1 (5%)	0	0	1 (14%)	2 (3%)
関節痛	1 (33%)	0	0	1 (7%)	0	2 (3%)
心房細動	0	1 (5%)	0	0	1 (14%)	2 (3%)
便秘	0	1 (5%)	0	0	1 (14%)	2 (3%)

MedDRA/J Version 11.1 被験者数（%） 基本語（PT）	0.03 mg N=3	0.3 mg N=19	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=7	All N=60
湿疹	0	2 (11%)	0	0	0	2 (3%)
帯状疱疹	0	1 (5%)	1 (6%)	0	0	2 (3%)
高コレステロール血症	0	1 (5%)	0	1 (7%)	0	2 (3%)
尿路感染	0	1 (5%)	0	1 (7%)	0	2 (3%)

ITT: intent-to-treat

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 21, Table 14.3.04.01.C

表 2.7.6.1- 11　被験者 2 例以上に認められた被験眼の有害事象（安全性解析対象集団 — 全被験者）

MedDRA/J Version 11.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	0.03 mg N=3	0.3 mg N=19	1 mg N=16	2 mg N=15	3/1 mg N=7	All N=60
1事象以上の有害事象が認められた被験者	2 (67%)	15 (79%)	13 (81%)	8 (53%)	6 (86%)	44 (73%)
眼障害	**2 (67%)**	**15 (79%)**	**13 (81%)**	**6 (40%)**	**6 (86%)**	**42 (70%)**
結膜出血	2 (67%)	8 (42%)	4 (25%)	3 (20%)	4 (57%)	21 (35%)
眼痛	1 (33%)	3 (16%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (14%)	9 (15%)
結膜充血	0	1 (5%)	4 (25%)	0	2 (29%)	7 (12%)
点状角膜炎	0	1 (5%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (14%)	6 (10%)
硝子体混濁	0	0	2 (13%)	1 (7%)	1 (14%)	4 (7%)
眼瞼炎	0	2 (11%)	0	0	1 (14%)	3 (5%)
角膜浮腫	0	1 (5%)	1 (6%)	0	1 (14%)	3 (5%)
嚢下白内障	0	0	0	2 (13%)	0	2 (3%)
眼乾燥	0	2 (11%)	0	0	0	2 (3%)
眼脂	1 (33%)	0	0	0	1 (14%)	2 (3%)
網膜剥離	0	1 (5%)	1 (6%)	0	0	2 (3%)
網膜出血	0	1 (5%)	0	0	1 (14%)	2 (3%)
視力低下	0	1 (5%)	0	1 (7%)	0	2 (3%)
硝子体剥離	1 (33%)	0	0	0	1 (14%)	2 (3%)
臨床検査	**0**	**0**	**2 (13%)**	**2 (13%)**	**0**	**4 (7%)**
眼圧上昇	0	0	2 (13%)	2 (13%)	0	4 (7%)

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 22, Table 14.3.06.01.01.C

3. 死亡及び重篤な有害事象

試験期間中に 1 例の死亡が認められた。0.3 mg 群の被験者で，重篤な有害事象（菌血症）のため試験を中止し，転帰は死亡と報告された。死因は不明であるが，血液培養液陽性反応が報告されており，心臓ペースメーカーワイヤーが感染源として疑われた。軽度の眼障害を除いて，この被験者で認められた有害事象は，いずれも投与手技又は治験薬との関連性が否定された。死亡例の叙述を海外第 1 相試験［OPH2000］総括報告書［5.3.3.2-1］Section 14.4 に示した。

重篤な有害事象は 4 例に 7 事象認められた（表 2.7.6.1- 12）。いずれも，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。重篤な有害事象の叙述を海外第 1 相試験［OPH2000］総括報告書［5.3.3.2-1］14.4 に示した。

表 2.7.6.1- 12　　重篤な有害事象の概要（安全性解析対象集団 ― 全被験者）

MedDRA/J Version 11.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**0.03 mg** **N=3**	**0.3 mg** **N=19**	**1 mg** **N=16**	**2 mg** **N=15**	**3/1 mg** **N=7**	**All** **N=60**
1事象以上の有害事象が認められた被験者	0	1 (5%)	2 (13%)	0	1 (14%)	4 (7%)
心臓障害	**0**	**1 (5%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2%)**
心房細動	0	1 (5%)	0	0	0	1 (2%)
うっ血性心不全	0	1 (5%)	0	0	0	1 (2%)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (14%)**	**1 (2%)**
便秘	0	0	0	0	1 (14%)	1 (2%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (5%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2%)**
菌血症	0	1 (5%)	0	0	0	1 (2%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (6%)**	**0**	**0**	**1 (2%)**
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (6%)	0	0	1 (2%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (6%)**	**0**	**0**	**1 (2%)**
筋骨格系胸痛	0	0	1 (6%)	0	0	1 (2%)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (14%)**	**1 (2%)**
失神	0	0	0	0	1 (14%)	1 (2%)

Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 24, Table 14.3.09.C

4.　投与中止に至った有害事象

0.3 mg 群の被験者 1 例が菌血症の重篤な有害事象のため試験を中止した。この被験者は死亡に至った。

5.　臨床検査値

臨床検査値については，ベースラインから変化や変動がみられたが，特定のパターンは確認されなかった。統計解析計画書で事前に定義した注目すべき臨床検査値異常の報告はほとんどなかった。報告があったものも，被験者が治験薬投与開始前（スクリーニングや Day 0 の採血時）に異常値を示していたか，異常値は一時的なものであり治験期間中に正常値に戻ったかのいずれかであった。

6.　バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

体温，呼吸数，脈拍，収縮期血圧，拡張期血圧パラメータを含むバイタルサインのベースラインからの変化をまとめたところ，試験期間中に僅かな変動を示したものがあったが，臨床的に意義のある変化はなく，明らかな傾向も認められなかった。心電図所見の多くは，正常又は臨床的

に意義のない異常であった。心房細動の既往歴がある被験者 1 例で，ベースラインから臨床的に意義のある変化（治験薬又は投与手技と関連性のない軽度の心房粗動）が認められた。

眼圧の評価では，硝子体内投与後に眼圧の平均値が僅かに上昇したが，全ての用量群で，次の来院時までに投与前レベルまで低下した。投与を複数回繰り返した後に，眼圧が累積的に上昇するという兆候はみられなかった。1 mg 及び 2 mg 群の各 2 例，合計 4 例で一過性の眼圧上昇がみられたため，投与手技と関連性のある有害事象として報告した（表 2.7.6.1- 11）。

視力評価の結果を，0.3，1 及び 2 mg/眼の用量を 6 回全て投与された治療歴なしの被験者サブグループについてまとめた（表 2.7.6.1- 13）。全ての用量で，ベースラインからの視力（ETDRS 文字数）が改善する明確な傾向がみられた。この改善傾向は，投与開始 1 週時点から試験終了時点までのいずれの時点でも確認された。投与群全体の 24 週時点におけるベースラインからの改善は 13.6 文字で，最も大きな改善がみられたのは 2 mg 群（15.3 文字）であった。

表 2.7.6.1- 13　被験眼の視力変化の概要 — 0.3，1 及び 2 mg/眼の用量を 6 回全て投与された治療歴のない被験者サブグループ

Number of participants		**0.03 mg N=0**	**0.3 mg N=13**	**1 mg N=15**	**2 mg N=15**	**3/1 mg N=0**	**All N=43**
Baseline (a)	Mean	-	52.8	47.4	48.8	-	49.5
Change from baseline at: Week 1	Mean	-	9.8	5.7	5.3	-	6.8
Week 4	Mean	-	11.4	8.9	7.5	-	9.2
Week 8	Mean	-	13.9	10.3	9.7	-	11.2
Week 12	Mean	-	13.5	11.2	12.5	-	12.3
Week 16	Mean	-	14.6	12.9	15.1	-	14.2
Week 20	Mean	-	14.4	13.3	13.9	-	13.8
Week 24	Mean	-	13.6	11.7	15.3	-	13.6

(a) Mean of the value at screening and of the value at Day 0.
Source: OPH2000（5.3.3.2-1）Table 26, Table 14.2.2.A.2

2.7.6.1.7　結論

滲出型 AMD の被験者にアバシンカプタド　ペゴルをルセンティスと併用投与した本試験で，アバシンカプタド　ペゴルの忍容性は良好であり，いずれの用量でも DLT は発現せず，安全性に関する懸念は認められなかった。

また，薬物動態解析により，アバシンカプタド　ペゴルを硝子体内に投与した際の全身への曝露が非常に低いことが示唆された。全身曝露は 1 mg/眼では 0.3 mg/眼に比して用量比例的に増加したが，2 mg/眼及び 3 mg/眼では用量比例性は認められなかった。アバシンカプタド　ペゴルを 4 週間間隔で 2 回投与した際，血漿中濃度の有意な蓄積は認められなかった。

2.7.6.2　海外第 2/3 相試験［OPH2003］：添付資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：A Phase 2/3 Randomized, Double-Masked, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreous Administration of Zimura (Anti-C5 Aptamer) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Dry Age-Related Macular Degeneration

治験実施施設：クロアチア，チェコ，エストニア，ハンガリー，イスラエル，ラトビア及び米国の 7 カ国 63 施設

公表文献：Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. Ophthalmology. 2021 Apr;128(4):576-586. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.027 Epub 2020 Sep 01. PMID: 32882310.

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2016 年 1 月 20 日

試験終了日（最終の評価日）：2020 年 4 月 23 日

開発のフェーズ：第 2/3 相（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）

目的

GA を伴う萎縮型 AMD 患者に，Zimura（アバシンカプタド　ペゴル）1, 2 及び 4 mg/眼を硝子体内投与した際の安全性と有効性を評価する。

試験方法

試験は，図 2.7.6.2- 1 に示すように，パート 1 及びパート 2 に分けて実施した。被験者を，ベースラインの視力（ETDRS 50 文字［Snellen 視標で 20/100 相当］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）で層別化した。この層別化情報をもとに，無作為化して各群に割り付けた。

パート 1 では，被験者を以下の投与群に 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。

- 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 1 mg/眼を硝子体内投与）
- 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/眼を硝子体内投与）
- シャム群（シャムの手順として，注射投与による圧を模倣するために，注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付ける操作を含む）

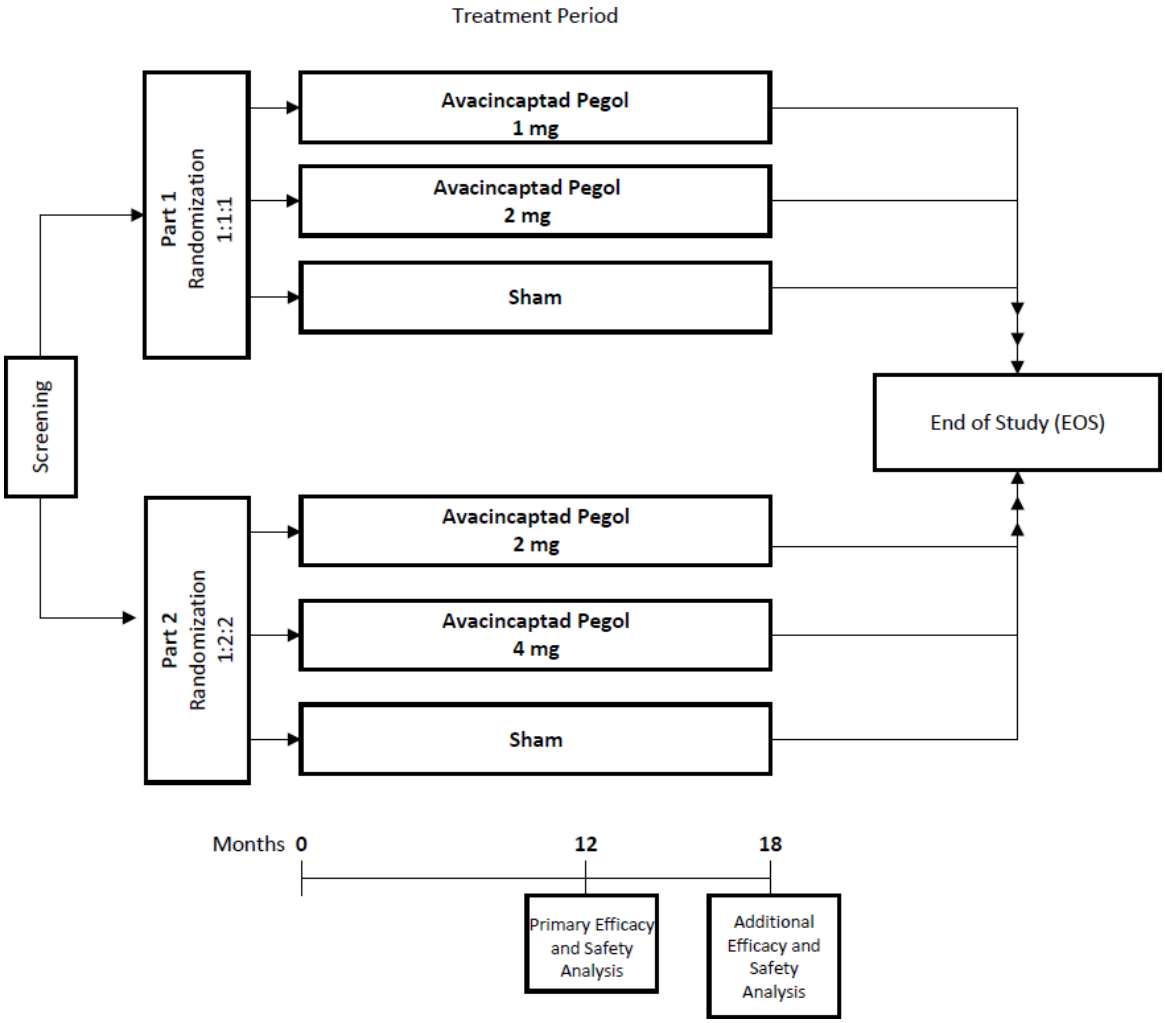
パート 2 では，被験者を以下の投与群に 1:2:2 の割合で無作為に割り付けた。

- 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/眼を硝子体内投与 ＋ シャム）
- 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/眼を 2 回硝子体内投与）

- シャム群（シャム + シャム）

アバシンカプタド　ペゴル及び／又はシャムを毎月 1 回，18 カ月間，パート 1 及びパート 2 の試験期間中，被験者に硝子体内投与した。

図 2.7.6.2- 1　　海外第 2/3 相試験［OPH2003］のデザイン



Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 1

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：約 277 例（パート 1：約 77 例，パート 2：約 200 例）

登録時：286 例（パート 1：77 例，パート 2：209 例）

解析時：286 例（パート 1：77 例，パート 2：209 例）

被験者数設定の根拠

パート 1 では，約 77 例の被験者を 1:1:1 の割合でアバシンカプタド　ペゴル 1，2 mg 群及びシャム群に，パート 2 では約 200 例の被験者を 1:2:2 の割合でアバシンカプタド　ペゴル 2,

4 mg 群及びシャム群に無作為に割り付けることとした。この設定は，Fleming 及び Richardson［2004］が提示した Screening methodology に基づいている。

対象被験者・選択基準・除外基準

対象被験者

直径 1.5 mm の中心窩領域内外に病変が認められる GA を伴う萎縮型 AMD と診断された 50 歳以上の男女被験者

主な選択基準

下記に示す主な選択基準を被験眼に適応した。

- GA を伴う萎縮型 AMD 患者で，GA が中心窩の中心点を含まない
- 眼底自発蛍光法で測定したスクリーニング時の GA 総面積が 2.5 mm^2 以上 17.5 mm^2 以下（1 ディスク面積以上 7 ディスク面積以下）である
- 複数の GA が認められる場合，少なくとも 1 つの GA 面積が 1.25 mm^2（0.5 ディスク面積）以上である
- 中心窩の中心から半径 1500 μm 以内に GA が存在する
- 萎縮部位の全体像が写真撮影可能な状態にある
- 被験眼の最高矯正視力が 20/25 から 20/320 の範囲に入る
- 両眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で，高品質の立体眼底写真撮影や眼底自発蛍光測定を含む画像撮影が可能である
- 被験眼の眼圧が 21 mmHg 以下である

主な除外基準

以下の除外基準を被験眼に適応した。

- いずれかの眼に脈絡膜血管新生が認められる場合。試験実施中，被験眼に脈絡膜血管新生が発現した場合，試験を中止する
- いずれかの眼に AMD 以外の疾患に伴う GA が認められる場合
- いずれかの眼に AMD の治療又は何らかの症状のために硝子体内治療を受けていた場合。ただしビタミンやミネラルの経口補助剤は除く
- 試験期間中に進行して中心視野に影響を与える又は交絡因子となる可能性のある症状が被験眼にある場合
- 水晶体，網膜又は視神経に毒性のあることがわかっている眼科治療薬又は非眼科治療薬を併用している場合
- 眼内炎症，黄斑円孔，病的近視，網膜上膜，著しい硝子体黄斑牽引の証跡，硝子体出血又は硝子体無水晶体眼が存在する場合
- 特発性又は自己免疫性のぶどう膜炎をいずれかの眼に有する又はこれらの既往がある場合

- 視力や毒性評価，眼底写真又は眼底自発蛍光測定の妨げとなり得る白内障を含む著しい中間透光体混濁が存在する場合。試験期間中に被験眼に白内障手術が必要になる可能性がある患者は組み入れないこと
- 病的近視や眼ヒストプラズマ症候群，網膜色素線条症，脈絡膜破裂及び多巣性脈絡膜炎など，脈絡膜血管新生の他の原因が存在する場合
- 試験登録から 3 カ月以内に眼内手術又は熱レーザーを受けた場合。適応症にかかわらず，黄斑領域に熱レーザーを過去に受けた場合
- 過去 12 週間以内に，眼又は眼周囲に感染症（眼瞼炎を含む）又は眼表面の炎症が起きた場合
- 以下いずれかの処置を過去に受けた場合：後部硝子体切除，濾過手術（線維柱帯切除など），緑内障ドレナージ装置留置，角膜移植又は網膜剥離
- いずれかの眼に糖尿病網膜症の兆候がある場合

治験薬

被験薬：アバシンカプタド　ペゴル 20 mg/mL 溶液

治験薬の用法・用量

アバシンカプタド　ペゴル溶液を 0.05 mL (1 x 0.05 mL, 1 mg/眼), 0.1 mL (1 x 0.1 mL, 2 mg/ 眼), 0.2 mL (2 x 0.1 mL, 4 mg/眼) 硝子体内投与した。シャムとして，注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより注射投与による圧を模倣した。試験期間は 18 カ月間で，最低 21 日の投与間隔を設けて月に 1 回投与した。

試験期間

治療期間：18 カ月間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

- 眼底自発蛍光法により測定した 3 時点（ベースライン，6 カ月及び 12 カ月）の GA 面積から算出したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化

副次的評価項目

- 最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化
- 低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化

補足的評価項目

- 眼底自発蛍光法により測定した 3 時点（ベースライン，6 カ月及び 12 カ月）の GA 面積から算出したベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化をアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群とシャム群で比較

患者報告アウトカム—QOL 評価項目

視覚機能を VFQ-25 にて評価した。VFQ-25 は National Eye Institute が作成した 25 の QOL に関する質問で構成されており，一般健康状態や機能に与える視覚障害の影響を測定できる。

- VFQ-25 の各サブスケール及び総合スコアのベースラインから 12 カ月評価時点までの平均変化
- VFQ-25 サブスケールのうち事前に指定した 4 項目（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）において，ベースラインから 12 カ月評価時点までに 10 ポイント以上のスコアを獲得又は消失した被験者の割合

サブグループ解析

主要評価項目である GA 面積の平均変化について，以下のサブグループ解析を実施：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 における眼底自発蛍光パターン（なし／限局的，又は，バンド状／拡散的），及び試験パート（パート 1，又は，パート 2）

2. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

3. 安全性

(1) 全般

以下の安全性評価項目を設定した。

- 有害事象（TEAE）
- 重篤な有害事象
- バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧）
- 眼科的所見（眼圧，眼科検査，蛍光網膜血管造影，眼底自発蛍光法，カラー眼底写真及び光干渉断層撮影）
- 心電図（12 誘導）
- 臨床検査（血液［血液学的検査，腎機能，肝機能，電解質］及び尿検査）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度を判定するために，以下の定義を参照した。

- 軽度 = 兆候や症状はあるが，容易に耐えられる
- 中等度 = 日常生活に影響を及ぼす程度の不快感
- 重度 = 仕事や日常生活ができないほどの苦痛

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象について，硝子体内注射手技（投与手技）又は治験薬との関連性は，以下の定義に従って判定した。

- 関連性なし = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められない場合

- 関連性あり = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められる場合

統計手法

1. 解析対象集団

解析対象集団を以下に定義した。

- ITT 解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての無作為化された被験者集団。被験者は，無作為に割り付けられた治療群ごとに解析された。データが解析に利用できる場合は，特定の集団の特定の解析に含めた。治験実施計画書からの主要な逸脱及び重大な逸脱は，ITT 解析対象集団において要約された。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団：治験実施計画書からの重大な逸脱のない全ての ITT 解析対象集団の被験者で構成された集団。治験実施計画書からの重大な逸脱と主要な逸脱は，データベースロックの前に遮蔽化された状態で定義された。
- 安全性解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者集団。無作為化スケジュールに従って割り付けられた用量とは異なる用量を被験者が投与された場合，安全性解析は無作為化によって割り付けられた用量ではなく，実際に投与された用量で実施された。

2. 被験者背景及びその他の基準値

ベースラインにおける被験者の特性は，ITT 解析対象集団で記述的に要約された。治験実施計画書に適合した対象集団及び安全性解析対象集団が ITT 解析対象集団と異なる場合，これらの集団に対するデータが提供された。治験薬の初回投与前に複数の測定値が利用可能だった場合，投与前の利用可能な最後のデータをベースラインとした。ただし視力スコアについては，スクリーニング値と 1 日目の値（両方が利用可能だった場合）の平均値をベースラインとした。

3. 有効性

全ての有効性解析を ITT 解析対象集団で実施した。さらに，主要評価項目と副次的評価項目については，治験実施計画書に適合した対象集団に対しても補足的に解析した。また，12 カ月の結果解析にて主要評価項目を達成後，18 カ月の結果を用いて追加解析した。

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群と対応するシャム対照群，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群と対応するシャム対照群の比較に基づいて主解析した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム対照群の比較では，パート 1 で無作為にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群又はシャム群に割り付けられた被験者と，パート 2 で無作為にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群又はシャム群に割り付けられた被験者を統合した。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群とシャム群の比較は，パート 2 でこれら 2 つの群に無作為に割り付けられた被験者について実施した。この試験の全体的な（片側）偽陽性過誤確率は，シャム対照群と 2 つの対比較（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群及び 4 mg 群）を実施することを考慮し，主要評価項目の解析で 0.025 と設定した。各用量群とシャム群との実際の有意差検定には，Hochberg 法を用いた。副次的評価項目の解析は，記述的な目的としてアルファ調整せずに実施した。また，追加で実施した 18 カ月の有効性解析は，第 1 種の過誤率を考慮していないので P 値は記述的に記載した。

主要評価項目

主要評価項目は，眼底自発蛍光法により測定したベースライン，6 カ月及び 12 カ月時点の GA 面積から算出した 12 カ月間の平均変化である。GA 面積の成長がベースラインの病変サイズに影響される可能性を除くために，GA 面積の平方根を用いて解析した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg と 4 mg 群のみ解析し，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群は記述的な解析を補足的に実施した。MMRM モデルを使用して，12 カ月間における GA 面積の変化を治療群間で比較して解析した。平均変化の群間差検定は，モデルパラメータ推定値の適切な対比を検定することによって評価した。GA 面積の観察データから算出した 12 カ月間の平均変化も解析した。

副次的評価項目

MMRM を使用して，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）及び低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）の平均変化につき，治療群間の差異を解析した。モデルは，主要評価項目と同じ方法を適用した。

補足的評価項目

観察データに基づいた補足的評価項目用に記述表を使用した（すなわち，欠損データは補足的評価項目では補完していない）。補足的評価項目では，推論的な治療比較は実施しなかった。

患者報告アウトカム―QOL 評価項目

視覚を対象とした健康に関する QOL 全体の尺度として，総合スコアを使用した。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。総合スコアと各サブスケールスコアのベースライン及びベースラインからの変化は，観察データを使用して，来院ごと及び治療群ごとに記述的に要約した（欠損値は補完しない）。事前に指定した 4 つのサブスケールスコアが 10 ポイント以上増加又は減少した被験者の割合（%）も，観察データを使用して，来院ごと及び治療群ごとに記述的に要約した（欠損値は補完しない）。ベースラインからの平均スコアの経時的変化を来院ごと及び治療群ごとにプロットした。

サブグループ解析

この試験は，治療とサブグループの相互作用の存在を検証できる規模ではないが，今後の試験で検証する価値があるかも知れない主要な効果を特定するために，探索的サブグループ解析が実施された。臨床的に意義のあるサブグループとして，下記の層別化因子が含まれた：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 における眼底自発蛍光パターン（なし／限局的，又は，バンド状／拡散的），及び試験パート（パート 1，又は，パート 2）。これらの解析は補足的な有効性解析とし，アルファレベルの調整なしで実施された。

4. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

5. 安全性

全ての安全性解析は，安全性解析対象集団で実施し，実際に受けた治療に関して解析された。安全性データの欠損値は補完せず，安全性の要約は報告された事象に基づいて記載した。

有害事象の安全性解析は，1 日目（治験薬の最初の投与予定日）における最初の投与後から最終投与 30 日後又は最終フォローアップ来院時のいずれか遅い時点までに発現した有害事象に基づいて実施し，MedDRA（バージョン 18.1）用語を使用してコード化した。

曝露，バイタルサイン，心電図の連続データ（心拍数，PR，QRS，QT，QTc 間隔），及び臨床検査値は，記述統計（例数，平均，標準偏差，中央値，最小値，Q1，Q3，最大値）を用いて要約した。脈拍，血圧（収縮期及び拡張期），心電図データと全ての臨床検査値のベースラインからの変化を示した。全ての臨床検査値と心電図データについては，一覧表を作成して，臨床的に関連性があるかどうかにかかわらず正常範囲外の値を特定した。眼科検査と眼圧は，記述統計を用いて，各来院時からのシフトテーブルにより評価した。

2.7.6.2.2　試験対象

1.　被験者の内訳及び解析対象集団

816 例の患者がスクリーニングを受け，そのうち 286 例の被験者が無作為化された（パート 1：77 例，パート 2：209 例）。アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群に 26 例，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群に 67 例，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群に 83 例，シャム群に 110 例が割り付けられた。

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 群とシャム群で同等（それぞれ 82.1%，87.3%），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群ではやや低かった（69.9%）（表 2.7.6.2- 1）。18 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 1 mg 群で 84.6%，2 mg 群で 71.6%，4 mg 群で 55.4%，シャム群で 77.3%であった（表 2.7.6.2- 2）。いずれも，主な中止理由は同意の撤回及び治験依頼者の判断であり，治験依頼者の判断による中止の主な理由は，治験実施計画書で規定した基準（被験眼に脈絡膜血管新生が生じた場合は中止）に従ったためであった。

表 2.7.6.2- 3 に示したとおり，本試験は 4 つの解析対象集団で構成されており，無作為化した被験者全員に治療を施したため，無作為化集団と ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団が同数となった。治験実施計画書からの逸脱のあった被験者を除いた治験実施計画書に適合した対象集団は，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群で 17 例，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 47 例，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 52 例，シャム群で 87 例であった。なお，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群の比較では，パート 1 でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg に無作為に割り付けられた被験者とシャム群に無作為に割り付けられた被験者を，パート 2 でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg に無作為に割り付けられた被験者とシャム群に無作為に割り付けられた被験者とそれぞれ統合した。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群とシャム群の比較は，パート 2 で無作為にこれら 2 つの群に割り付けられた被験者に基づいて行った。

表 2.7.6.2- 1　　12 カ月時点における被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol 2 mg N=67	Sham N=110
Participants completing through Month 12	24 (92.3%)	20 (80.0%)	21 (80.8%)	35 (83.3%)	58 (69.9%)	75 (89.3%)	55 (82.1%)	96 (87.3%)
Participants who discontinued early in Month 12	2 (7.7%)	5 (20.0%)	5 (19.2%)	7 (16.7%)	25 (30.1%)	9 (10.7%)	12 (17.9%)	14 (12.7%)
Adverse event	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0	0	1 (0.9%)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	0	0	1 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.5%)	1 (0.9%)
Sponsor decision	1 (3.8%)	2 (8.0%)	0	3 (7.1%)	8 (9.6%)	2 (2.4%)	5 (7.5%)	2 (1.8%)
Withdrawal by participant	1 (3.8%)	3 (12.0%)	3 (11.5%)	3 (7.1%)	13 (15.7%)	5 (6.0%)	6 (9.0%)	8 (7.3%)
Lost to follow-up	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Participant non-compliance	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants who completed through								
Month 3 visit	25 (96.2%)	23 (92.0%)	23 (88.5%)	40 (95.2%)	76 (91.6%)	81 (96.4%)	63 (94.0%)	104 (94.5%)
Month 6 visit	25 (96.2%)	21 (84.0%)	21 (80.8%)	36 (85.7%)	68 (81.9%)	78 (92.9%)	57 (85.1%)	99 (90.0%)
Month 9 visit	24 (92.3%)	20 (80.0%)	21 (80.8%)	35 (83.3%)	62 (74.7%)	74 (88.1%)	55 (82.1%)	95 (86.4%)
Month 12 visit	23 (88.5%)	18 (72.0%)	17 (65.4%)	34 (81.0%)	56 (67.5%)	72 (85.7%)	52 (77.6%)	89 (80.9%)

Note: Discrepancy between ‘Number of participants completing through Month 12’ and ‘Number of participants who completed through Month 12 visit’ are due to ongoing participants who missed Month 12 visit.

ITT: intent-to-treat

[a]Combination of Part 1 and Part 2 participants

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.2

表 2.7.6.2- 2　　18 カ月時点における被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptadpegol 1 mg N=26	**Avacincaptadpegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptadpegol 2 mg N=42**	**Avacincaptadpegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptadpegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
Participants completing through Month 18	22 (84.6%)	18 (72.0%)	17 (65.4%)	30 (71.4%)	46 (55.4%)	68 (81.0%)	48 (71.6%)	85 (77.3%)
Participants who discontinued early prior to Month 18	4 (15.4%)	7 (28.0%)	9 (34.6%)	12 (28.6%)	37 (44.6%)	16 (19.0%)	19 (28.4%)	25 (22.7%)
Adverse event	0	0	1 (3.8%)	1 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.5%)	2 (1.8%)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	0	0	1 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.5%)	1 (0.9%)
Sponsor decision	1 (3.8%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)	5 (11.9%)	13 (15.7%)	2 (2.4%)	7 (10.4%)	3 (2.7%)
Withdrawal by participant	2 (7.7%)	5 (20.0%)	4 (15.4%)	4 (9.5%)	17 (20.5%)	8 (9.5%)	9 (13.4%)	12 (10.9%)
Lost to follow-up	0	0	2 (7.7%)	0	0	1 (1.2%)	0	3 (2.7%)
Participant non-compliance	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)
Death	1 (3.8%)	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.5%)	1 (0.9%)
Other	0	0	1 (3.8%)	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.8%)
Number of participants who completed through								
Month 3 visit	25 (96.2%)	23 (92.0%)	23 (88.5%)	40 (95.2%)	76 (91.6%)	81 (96.4%)	63 (94.0%)	104 (94.5%)
Month 6 visit	25 (96.2%)	21 (84.0%)	21 (80.8%)	36 (85.7%)	68 (81.9%)	78 (92.9%)	57 (85.1%)	99 (90.0%)
Month 9 visit	24 (92.3%)	20 (80.0%)	21 (80.8%)	35 (83.3%)	62 (74.7%)	74 (88.1%)	55 (82.1%)	95 (86.4%)
Month 12 visit	23 (88.5%)	19 (76.0%)	19 (73.1%)	34 (81.0%)	56 (67.5%)	72 (85.7%)	53 (79.1%)	91 (82.7%)
Month 15 visit	22 (84.6%)	18 (72.0%)	18 (69.2%)	32 (76.2%)	50 (60.2%)	70 (83.3%)	50 (74.6%)	88 (80.0%)

ITT: intent-to-treat

[a]Combination of Part 1 and Part 2 participants

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.2.A

表 2.7.6.2- 3　　解析対象集団

Number of participants	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg	Avacincaptad pegol 2 mg	Sham	Avacincaptad pegol 2 mg	Avacincaptad pegol 4 mg	Sham	Avacincaptad pegol 2 mg	Sham
Randomization population	26	25	26	42	83	84	67	110
Number of participants randomized but not treated	0	0	0	0	0	0	0	0
ITT population[b]	26	25	26	42	83	84	67	110
Per-protocol population[c]	17	18	18	29	52	69	47	87
Safety population[d]	26	25	26	42	83	84	67	110

ITT: intent-to-treat

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

[b]The ITT population consisted of all randomized participants who received at least one dose of study drug, irrespective of the dose actually received. Participants were analyzed in the dose group assigned at randomization.

[c]The Per-protocol population consisted of all ITT participants without significant violation of the protocol.

[d]The Safety population included all participants who received at least one injection of the study drug. Participants who ever received an injection of Avacincaptad pegol were analyzed in the appropriate Avacincaptad pegol group according to the actual injections received.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.1.1

2.　人口統計学的特性及び他の基準値

ITT 解析対象集団の平均年齢は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 78.8 歳，シャム群で 78.2 歳であった。一方，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群では 73.8 歳であり，他の群と比べて若かった（表 2.7.6.2- 4）。また，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群では，女性の割合が 57.7%であり，他の群と比べて少なかった。それ以外の人口統計学的特性や基準値には，目立った群間差は認められなかった。被験者の多くは，白人（96.2%以上）及び非ヒスパニック系／非ラテン系（96%以上）で，疾患の母集団と同じであった。

被験眼に関して，被験者の少なくとも 5%で記録されている眼疾患既往歴を MedDRA 器官別大分類及び基本語別に示した（表 2.7.6.2- 5）。大多数の被験者は，少なくとも 1 つの眼疾患の既往歴があり，治療群間では，おおむねバランスが取れていた。最もよくみられた既往歴は白内障で，治療群全体で被験者の 68.0%～84.6%を占めた。その他によくみられた既往歴には，硝子体剥離，後嚢部混濁，眼乾燥が含まれた。本試験は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としているため，登録された全ての被験者が萎縮型 AMD（MedDRA/J 基本語：乾性加齢黄斑変性）に罹患していたが，一部の被験者でしか眼疾患既往として報告されていないのは，治験下での疾患の報告に関する施設の慣行の違いによるものである。

表 2.7.6.2- 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 (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
Sex, n (%)								
Male	11 (42.3%)	7 (28.0%)	8 (30.8%)	15 (35.7%)	25 (30.1%)	23 (27.4%)	22 (32.8%)	31 (28.2%)
Female	15 (57.7%)	18 (72.0%)	18 (69.2%)	27 (64.3%)	58 (69.9%)	61 (72.6%)	45 (67.2%)	79 (71.8%)
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	25 (96.2%)	24 (96.0%)	25 (96.2%)	42 (100%)	82 (98.8%)	83 (98.8%)	66 (98.5%)	108 (98.2%)
Hispanic or Latino	1 (3.8%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.5%)	2 (1.8%)
Race, n (%)								
American Indian/ Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)
Asian	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian/ Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0
White	25 (96.2%)	25 (100%)	25 (96.2%)	42 (100%)	82 (98.8%)	82 (97.6%)	67 (100%)	107 (97.3%)
Other	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	2 (1.8%)
Age (years)								
Mean	73.8	77.7	78.1	79.4	79.2	78.2	78.8	78.2
SD	7.97	9.57	8.43	10.65	8.31	8.98	10.22	8.82
Median	75.5	80.0	79.0	83.0	80.0	78.0	82.0	79.0
Q1;Q3	67.0; 79.0	73.0; 86.0	74.0; 85.0	71.0; 87.0	74.0; 86.0	71.0; 83.0	72.0; 87.0	73.0; 83.0
Range	56; 91	58; 94	57; 90	52; 94	57; 95	54; 97	52; 94	54; 97
Age Group (years), n (%)								
< 65	3 (11.5%)	4 (16.0%)	2 (7.7%)	6 (14.3%)	5 (6.0%)	4 (4.8%)	10 (14.9%)	6 (5.5%)
65 to 74	8 (30.8%)	5 (20.0%)	5 (19.2%)	8 (19.0%)	19 (22.9%)	22 (26.2%)	13 (19.4%)	27 (24.5%)
75 to 84	14 (53.8%)	9 (36.0%)	12 (46.2%)	12 (28.6%)	38 (45.8%)	38 (45.2%)	21 (31.3%)	50 (45.5%)

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
≥ 85	1 (3.8%)	7 (28.0%)	7 (26.9%)	16 (38.1%)	21 (25.3%)	20 (23.8%)	23 (34.3%)	27 (24.5%)
Current Smoking Status, n (%)								
Non-active	20 (76.9%)	15 (60.0%)	19 (73.1%)	27 (64.3%)	57 (68.7%)	55 (65.5%)	42 (62.7%)	74 (67.3%)
Active	6 (23.1%)	10 (40.0%)	7 (26.9%)	15 (35.7%)	26 (31.3%)	29 (34.5%)	25 (37.3%)	36 (32.7%)
Lens status, n (%)								
Aphakic	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudo-phakic	17 (65.4%)	15 (60.0%)	16 (61.5%)	29 (69.0%)	56 (67.5%)	62 (73.8%)	44 (65.7%)	78 (70.9%)
Phakic	9 (34.6%)	10 (40.0%)	10 (38.5%)	13 (31.0%)	27 (32.5%)	22 (26.2%)	23 (34.3%)	32 (29.1%)
Not Done	0	0	0	0	0	0	0	0
If Phakic, Grade:								
Nuclear								
0	4 (15.4%)	3 (12.0%)	4 (15.4%)	1 (2.4%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	4 (6.0%)	5 (4.5%)
1	2 (7.7%)	6 (24.0%)	5 (19.2%)	10 (23.8%)	14 (16.9%)	17 (20.2%)	16 (23.9%)	22 (20.0%)
2	3 (11.5%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	1 (2.4%)	10 (12.0%)	4 (4.8%)	2 (3.0%)	5 (4.5%)
3	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (1.5%)	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
Posterior subcapsular cataract								
0	7 (26.9%)	9 (36.0%)	9 (34.6%)	12 (28.6%)	22 (26.5%)	19 (22.6%)	21 (31.3%)	28 (25.5%)
1	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	5 (6.0%)	3 (3.6%)	2 (3.0%)	3 (2.7%)
2	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
Cortical								
0	6 (23.1%)	8 (32.0%)	6 (23.1%)	10 (23.8%)	17 (20.5%)	14 (16.7%)	18 (26.9%)	20 (18.2%)
1	2 (7.7%)	2 (8.0%)	3 (11.5%)	2 (4.8%)	9 (10.8%)	5 (6.0%)	4 (6.0%)	8 (7.3%)
2	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	1 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (3.6%)	1 (1.5%)	4 (3.6%)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0

ITT: intent-to-treat; Q: quartile
[a]Combination of Part 1 and Part 2 participants.
Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Tables 14.1.4.1, 14.1.11.1

表 2.7.6.2- 5　　被験者の 5%以上にみられた被験眼における眼疾患既往歴の要約（ITT 解析対象集団）

MedDRA/J Version 18.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Part 1**			**Part 2**			**Combined[a]**	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
少なくとも1つの眼疾患既往歴がある被験者数	23 (88.5%)	19 (76.0%)	23 (88.5%)	39 (92.9%)	78 (94.0%)	79 (94.0%)	58 (86.6%)	102 (92.7%)
眼障害	**23 (88.5%)**	**19 (76.0%)**	**23 (88.5%)**	**38 (90.5%)**	**77 (92.8%)**	**77 (91.7%)**	**57 (85.1%)**	**100 (90.9%)**
白内障	22 (84.6%)	17 (68.0%)	22 (84.6%)	29 (69.0%)	62 (74.7%)	63 (75.0%)	46 (68.7%)	85 (77.3%)
硝子体剥離	6 (23.1%)	4 (16.0%)	6 (23.1%)	17 (40.5%)	35 (42.2%)	33 (39.3%)	21 (31.3%)	39 (35.5%)
乾性加齢黄斑変性	10 (38.5%)	7 (28.0%)	9 (34.6%)	11 (26.2%)	24 (28.9%)	29 (34.5%)	18 (26.9%)	38 (34.5%)
後嚢部混濁	1 (3.8%)	3 (12.0%)	4 (15.4%)	9 (21.4%)	7 (8.4%)	14 (16.7%)	12 (17.9%)	18 (16.4%)
網膜変性	1 (3.8%)	3 (12.0%)	4 (15.4%)	5 (11.9%)	9 (10.8%)	3 (3.6%)	8 (11.9%)	7 (6.4%)
眼乾燥	5 (19.2%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	6 (14.3%)	14 (16.9%)	19 (22.6%)	7 (10.4%)	20 (18.2%)
網脈絡膜萎縮	3 (11.5%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)	4 (9.5%)	6 (7.2%)	4 (4.8%)	6 (9.0%)	5 (4.5%)
核性白内障	0	0	0	5 (11.9%)	8 (9.6%)	10 (11.9%)	5 (7.5%)	10 (9.1%)
開放隅角緑内障	1 (3.8%)	2 (8.0%)	0	2 (4.8%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	4 (6.0%)	2 (1.8%)
網膜色素上皮症	0	0	0	3 (7.1%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	3 (4.5%)	2 (1.8%)
硝子体浮遊物	0	0	2 (7.7%)	3 (7.1%)	0	1 (1.2%)	3 (4.5%)	3 (2.7%)
緑内障	2 (7.7%)	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	6 (7.2%)	2 (2.4%)	2 (3.0%)	3 (2.7%)
角膜リポイド環	2 (7.7%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.9%)
近視	0	0	2 (7.7%)	0	0	1 (1.2%)	0	3 (2.7%)
皮膚および皮下組織障害	**2 (7.7%)**	**1 (4.0%)**	**0**	**4 (9.5%)**	**9 (10.8%)**	**10 (11.9%)**	**5 (7.5%)**	**10 (9.1%)**
皮膚弛緩症	2 (7.7%)	0	0	4 (9.5%)	9 (10.8%)	10 (11.9%)	4 (6.0%)	10 (9.1%)
外科および内科処置	**3 (11.5%)**	**1 (4.0%)**	**0**	**5 (11.9%)**	**6 (7.2%)**	**14 (16.7%)**	**6 (9.0%)**	**14 (12.7%)**

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol 2 mg N=67	Sham N=110
眼内レンズ挿入	1 (3.8%)	0	0	4 (9.5%)	4 (4.8%)	10 (11.9%)	4 (6.0%)	10 (9.1%)
白内障手術	3 (11.5%)	1 (4.0%)	0	0	3 (3.6%)	4 (4.8%)	1 (1.5%)	4 (3.6%)

ITT: intent-to-treat

Note: Participants can have prior ocular history in several preferred terms, but only counted once in system organ classes. Participants with more than one preferred term of the same type will only be counted once per that category. Prior ocular history is coded using MedDRA/J Version 18.1.

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

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.7.1

被験眼におけるベースラインの最高矯正視力スコア及び低輝度最高矯正視力スコアは，治療群間で全体的に類似していた（表 2.7.6.2- 6）。ベースラインの平均最高矯正視力スコア（標準偏差）は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 70.2（10.01）文字，シャム群で 69.0（10.35）文字であった。ベースラインの平均低輝度最高矯正視力スコア（標準偏差）は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 36.7（21.10）文字，シャム群で 34.5（19.32）文字であった。

僚眼におけるベースラインの平均視力は，全ての治療群で被験眼より低く，平均最高矯正視力スコアで 55.5～60.3 文字，平均低輝度最高矯正視力スコアで 29.5～36.3 文字であった（OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.1.6.2）。

眼底自発蛍光によるベースラインの被験眼の特性を表 2.7.6.2- 7 に示した。ベースラインの GA 面積（標準偏差）は，治療群間で全体的に類似しており，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 7.33 (3.793) mm^2，シャム群で 7.42 (3.838) mm^2 であった。また，GA が直径 1.5 mm の中心窩に含まれる被験者，含まれない被験者のいずれもが参加した。

表 2.7.6.2- 6　　ベースラインの被験眼の視力スコア（ITT 解析対象集団）

	Part 1			**Part 2**			**Combined[a]**	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
BCVA (ETDRS Letters)								
Mean	70.5	71.6	71.3	69.4	69.5	68.3	70.2	69.0
SD	8.04	7.48	7.48	11.25	9.81	11.03	10.01	10.35
Median	71.0	74.0	72.5	72.5	71.0	70.5	73.0	71.0
Q1;Q3	66.0; 77.0	67.0; 77.0	67.0; 78.0	60.0; 76.0	64.0; 77.0	64.5; 77.0	66.0; 77.0	65.0; 77.0
Range	52; 82	50; 81	57; 82	27; 83	29; 83	28; 80	27; 83	28; 82
n	26	25	26	42	83	84	67	110
≥ 50 letters	26 (100%)	25 (100%)	26 (100%)	41 (97.6%)	82 (98.8%)	79 (94.0%)	66 (98.5%)	105 (95.5%)
< 50 letters	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	5 (6.0%)	1 (1.5%)	5 (4.5%)
Low Luminance BCVA (ETDRS Letters)								
Mean	38.1	43.0	36.7	33.1	36.8	33.9	36.7	34.5
SD	22.71	19.74	21.24	21.25	20.87	18.77	21.10	19.32
Median	45.0	44.5	36.0	28.0	40.0	31.0	37.5	32.0
Q1;Q3	15.0; 58.0	28.0; 58.5	19.0; 54.0	18.0; 50.0	18.0; 57.0	18.0; 51.0	19.0; 55.0	18.0; 53.0
Range	0; 68	4; 77	3; 72	1; 77	1; 74	0; 69	1; 77	0; 72

	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
n	26	24	26	42	83	84	66	110
≥ 50 letters	11 (42.3%)	11 (44.0%)	10 (38.5%)	11 (26.2%)	33 (39.8%)	25 (29.8%)	22 (32.8%)	35 (31.8%)
< 50 letters	15 (57.7%)	13 (52.0%)	16 (61.5%)	31 (73.8%)	50 (60.2%)	59 (70.2%)	44 (65.7%)	75 (68.2%)
NA	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	0

BCVA: best-corrected visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; NA: not applicable; Q: quartile; VA: visual acuity

Note: The mean value of the Screening and Day 1 VA score is used as the Baseline value for BCVA. The Screening VA score is used as the Baseline value for Low Luminance BCVA.

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

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.6.1

表 2.7.6.2- 7　　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 (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptadpegol 1 mg N=26	Avacincaptadpegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptadpegol 2 mg N=42	Avacincaptadpegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptadpegol 2 mg N=67	Sham N=110
Localization of Hypo FAF								
Foveal[b]	2 (7.7%)	5 (20.0%)	4 (15.4%)	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	5 (7.5%)	6 (5.5%)
Extrafoveal[b]	23 (88.5%)	20 (80.0%)	22 (84.6%)	42 (100%)	81 (97.6%)	82 (97.6%)	62 (92.5%)	104 (94.5%)
Ungradable	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0
Temporal Peripapillary Atrophy								
Yes	24 (92.3%)	24 (96.0%)	26 (100%)	38 (90.5%)	79 (95.2%)	80 (95.2%)	62 (92.5%)	106 (96.4%)
No	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	3 (7.1%)	4 (4.8%)	4 (4.8%)	4 (6.0%)	4 (3.6%)
Ungradable	1 (3.8%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (1.5%)	0
If Yes, Peripapillary Confluent with Macular GA								
Yes	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (3.8%)	4 (10.5%)	7 (8.9%)	7 (8.8%)	6 (9.7%)	8 (7.5%)
No	21 (87.5%)	22 (91.7%)	25 (96.2%)	34 (89.5%)	72 (91.1%)	73 (91.3%)	56 (90.3%)	98 (92.5%)
Ungradable	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0
If Yes, Localization of Peripapillary Atrophy								
Temporal only	6 (25.0%)	7 (29.2%)	7 (26.9%)	7 (18.4%)	13 (16.5%)	20 (25.0%)	14 (22.6%)	27 (25.5%)
Nasal and temporal	17 (70.8%)	17 (70.8%)	19 (73.1%)	30 (78.9%)	62 (78.5%)	58 (72.5%)	47 (75.8%)	77 (72.6%)
Ungradable	1 (4.2%)	0	0	1 (2.6%)	4 (5.1%)	2 (2.5%)	1 (1.6%)	2 (1.9%)
Macular Atrophy Gradable								
Yes	25 (96.2%)	25 (100%)	26 (100%)	42 (100%)	82 (98.8%)	84 (100%)	67 (100%)	110 (100%)
No	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
If No, Reason								
No observable GA	0	0	0	0	0	0	0	0

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptadpegol 1 mg N=26	**Avacincaptadpegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptadpegol 2 mg N=42**	**Avacincaptadpegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptadpegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
Lesion exceeds image	0	0	0	0	0	0	0	0
Poor image quality	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)	0	0	0
Ill-defined lesion borders	0	0	0	0	0	0	0	0
Ungradable	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
If Yes, Area of GA (mm^2)								
Mean	7.37	6.60	7.33	7.77	7.90	7.45	7.33	7.42
Standard Deviation	4.321	3.346	3.728	4.010	4.179	3.893	3.793	3.838
Median	7.38	6.48	6.51	6.30	6.91	6.67	6.47	6.67
Q1;Q3	3.83; 8.37	4.16; 9.05	3.99; 10.81	4.71; 9.42	4.55; 11.55	4.24; 10.30	4.46; 9.33	4.15; 10.47
Range	0.3; 16.6	0.6; 12.9	3.1; 14.3	2.8; 17.3	2.5; 17.2	2.2; 17.2	0.6; 17.3	2.2; 17.2
n	25	25	26	42	82	84	67	110
Hyper FAF								
Yes	25 (96.2%)	25 (100%)	26 (100%)	41 (97.6%)	82 (98.8%)	83 (98.8%)	66 (98.5%)	109 (99.1%)
No	0	0	0	0	0	0	0	0
Ungradable	1 (3.8%)	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.5%)	1 (0.9%)
If Yes, Hyper FAF pattern								
Fine granular-punctate spots	7 (28.0%)	6 (24.0%)	8 (30.8%)	1 (2.4%)	9 (11.0%)	17 (20.5%)	7 (10.6%)	25 (22.9%)
Branching	1 (4.0%)	4 (16.0%)	3 (11.5%)	3 (7.3%)	4 (4.9%)	1 (1.2%)	7 (10.6%)	4 (3.7%)
Fine granular-dusty	10 (40.0%)	9 (36.0%)	8 (30.8%)	17 (41.5%)	26 (31.7%)	28 (33.7%)	26 (39.4%)	36 (33.0%)
Trickling	3 (12.0%)	2 (8.0%)	3 (11.5%)	10 (24.4%)	13 (15.9%)	17 (20.5%)	12 (18.2%)	20 (18.3%)
Reticular	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	6 (14.6%)	15 (18.3%)	8 (9.6%)	7 (10.6%)	9 (8.3%)

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=67**	**Sham N=110**
Patchy	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.5%)	0
Banded	2 (8.0%)	1 (4.0%)	3 (11.5%)	0	0	1 (1.2%)	1 (1.5%)	4 (3.7%)
Focal	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)
Not determinable	0	1 (4.0%)	0	4 (9.8%)	14 (17.1%)	10 (12.0%)	5 (7.6%)	10 (9.2%)

FAF: fundus autofluorescence; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; Q: quartile

Note: The baseline values are taken as the last non-missing value prior to the first dose of study drug.

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

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

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.1.5

2.7.6.2.3　治験薬の曝露

治験薬（アバシンカプタド　ペゴルとシャム）の曝露に関して，12 カ月時点の結果を表 2.7.6.2- 8（パート 1）及び表 2.7.6.2- 9（パート 2），18 カ月時点の結果を表 2.7.6.2- 10（パート 1）及び表 2.7.6.2- 11（パート 2）に示した。投与回数の中央値及び平均値は，いずれの時点においても，パート 1，パート 2 ともに，治療群間で同等であった。

表 2.7.6.2- 8　　12 カ月時点までの治験薬の曝露（パート 1 の被験者）

	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received per participant, n (%)			
0 Injection	0	0	0
1 Injection	1 (3.8%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)
2 Injections	0	0	1 (3.8%)
3 Injections	0	0	2 (7.7%)
4 Injections	0	0	0
5 Injections	0	0	1 (3.8%)
6 Injections	0	2 (8.0%)	0
7 Injections	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0
8 Injections	0	0	0
9 Injections	0	1 (4.0%)	0
10 Injections	2 (7.7%)	1 (4.0%)	3 (11.5%)
11 Injections	1 (3.8%)	3 (12.0%)	1 (3.8%)
12 Injections	21 (80.8%)	15 (60.0%)	17 (65.4%)
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received			
Mean	11.2	10.1	10.0
Standard Deviation	2.35	3.33	3.67
Median	12.0	12.0	12.0
Q1;Q3	12.0; 12.0	10.0; 12.0	10.0; 12.0
Range	1; 12	1; 12	1; 12
Total number of injections	291	253	259
Fidelity rate[a]	93.2%	84.3%	83.0%
Treatment duration (in months)			
Mean	11.4	10.3	10.2
Standard Deviation	2.32	3.35	3.60
Median	12.0	11.9	11.9
Q1;Q3	11.9; 12.1	11.2; 12.1	11.1; 12.1
Range	1; 12	1; 12	1; 12

Q: quartile

Note: Treatment duration (months) is defined as (Date of last injection – Date of first injection + 31)/30.4375.
[a]Fidelity rate is defined as Total number of injections received/Total number of injections expected.
Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.1.1

表 2.7.6.2- 9　　12 カ月時点までの治験薬の曝露（パート 2 の被験者）

	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=42	**Avacincaptad pegol 4 mg[a] 1st Injection N=83**	**Avacincaptad pegol 4 mg[a] 2nd Injection N=83**	**Sham[a] N=84**
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received per participant, n (%)				
0 Injection	0	0	0	0
1 Injection	1 (2.4%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)
2 Injections	1 (2.4%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
3 Injections	0	5 (6.0%)	5 (6.0%)	1 (1.2%)
4 Injections	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)
5 Injections	1 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
6 Injections	3 (7.1%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)
7 Injections	0	0	0	0
8 Injections	0	5 (6.0%)	6 (7.2%)	0
9 Injections	2 (4.8%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (3.6%)
10 Injections	2 (4.8%)	6 (7.2%)	6 (7.2%)	2 (2.4%)
11 Injections	2 (4.8%)	6 (7.2%)	7 (8.4%)	11 (13.1%)
12 Injections	30 (71.4%)	48 (57.8%)	47 (56.6%)	60 (71.4%)
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received				
Mean	10.6	9.8	9.8	10.9
Standard Deviation	2.82	3.40	3.43	2.46
Median	12.0	12.0	12.0	12.0
Q1;Q3	11.0; 12.0	8.0; 12.0	8.0; 12.0	11.0; 12.0
Range	1; 12	1; 12	1; 12	1; 12
Total number of injections	446	815	812	919
Fidelity rate[b]	88.5%	81.8%	81.5%	91.2%
Treatment duration (in months)				
Mean	10.9	10.1	10.0	11.2
Standard Deviation	2.76	3.39	3.42	2.35
Median	12.0	11.9	11.9	12.0
Q1;Q3	11.8; 12.1	9.1; 12.1	9.1; 12.1	11.9; 12.1
Range	1; 12	1; 12	1; 12	1; 12

Q: quartile
Note: Treatment duration (months) is defined as (Date of last injection – Date of first injection + 31)/30.4375.
[a]In Part 2, the Avacincaptad pegol 2 mg group = 2 mg (first injection) + Sham (second injection), the Avacincaptad pegol 4 mg group = 2 mg (first injection) + 2 mg (second injection), and the Sham group = Sham (first injection) + Sham (second injection).
[b]Fidelity rate is defined as Total number of injections received/Total number of injections expected.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Tables 14.3.1.2, 14.3.1.3

表 2.7.6.2- 10　　18 カ月時点までの治験薬の曝露（パート 1 の被験者）

	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received per participant, n (%)			
0 Injection	0	0	0
1 Injection	1 (3.8%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)
2 Injections	0	0	1 (3.8%)
3 Injections	0	0	2 (7.7%)
4 Injections	0	0	0
5 Injections	0	0	1 (3.8%)
6 Injections	0	2 (8.0%)	0
7 Injections	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0
8 Injections	0	0	0
9 Injections	0	0	0
10 Injections	0	0	2 (7.7%)
11 Injections	0	1 (4.0%)	0
12 Injections	2 (7.7%)	0	0
13 Injections	1 (3.8%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)
14 Injections	0	1 (4.0%)	0
15 Injections	0	1 (4.0%)	0
16 Injections	3 (11.5%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
17 Injections	2 (7.7%)	2 (8.0%)	2 (7.7%)
18 Injections	16 (61.5%)	13 (52.0%)	14 (53.8%)
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received			
Mean	16.0	14.3	14.0
Standard Deviation	4.06	5.60	6.06
Median	18.0	18.0	18.0
Q1;Q3	16.0; 18.0	13.0; 18.0	10.0; 18.0
Range	1; 18	1; 18	1; 18
Total number of injections	415	358	365
Fidelity rate[a]	88.7%	79.6%	78.0%
Treatment duration (in months)			
Mean	16.2	14.8	14.5
Standard Deviation	4.09	5.70	6.00
Median	17.9	17.9	18.0
Q1;Q3	17.8; 18.0	13.0; 18.0	12.4; 18.0
Range	1; 18	1; 18	1; 18

Q: quartile
Note: Treatment duration (months) is defined as (Date of last injection – Date of first injection + 31)/30.4375.
[a]Fidelity rate is defined as Total number of injections received/Total number of injections expected.
Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.1.1.A

表 2.7.6.2- 11　　18 カ月時点までの治験薬の曝露（パート 2 の被験者）

	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=42	Avacincaptad pegol 4 mg[a] 1st Injection N=83	Avacincaptad pegol 4 mg[a] 2nd Injection N=83	Sham[a] N=84
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received per participant, n (%)				
0 Injection	0	0	0	0
1 Injection	1 (2.4%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)
2 Injections	1 (2.4%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
3 Injections	0	5 (6.0%)	5 (6.0%)	1 (1.2%)
4 Injections	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)
5 Injections	1 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
6 Injections	3 (7.1%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)
7 Injections	0	0	0	0
8 Injections	0	5 (6.0%)	6 (7.2%)	0
9 Injections	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	3 (3.6%)
10 Injections	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0
11 Injections	0	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
12 Injections	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)
13 Injections	1 (2.4%)	3 (3.6%)	4 (4.8%)	0
14 Injections	1 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)
15 Injections	3 (7.1%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
16 Injections	1 (2.4%)	3 (3.6%)	4 (4.8%)	5 (6.0%)
17 Injections	6 (14.3%)	5 (6.0%)	4 (4.8%)	12 (14.3%)
18 Injections	22 (52.4%)	39 (47.0%)	39 (47.0%)	52 (61.9%)
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received				
Mean	15.1	13.4	13.4	15.9
Standard Deviation	4.89	5.80	5.83	4.38
Median	18.0	17.0	17.0	18.0
Q1;Q3	15.0; 18.0	8.0; 18.0	8.0; 18.0	17.0; 18.0
Range	1; 18	1; 18	1; 18	1; 18
Total number of injections	633	1116	1111	1333
Fidelity rate[b]	83.7%	74.7%	74.4%	88.2%
Treatment duration (in months)				
Mean	15.5	13.8	13.7	16.2
Standard Deviation	4.93	5.82	5.84	4.27

	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=42	Avacincaptad pegol 4 mg[a] 1st Injection N=83	Avacincaptad pegol 4 mg[a] 2nd Injection N=83	Sham[a] N=84
Median	18.0	17.8	17.8	18.0
Q1;Q3	16.0; 18.0	9.1; 18.0	9.1; 18.0	17.8; 18.1
Range	1; 18	1; 18	1; 18	1; 18

Q: quartile

Note: Treatment duration (months) is defined as (Date of last injection – Date of first injection + 31)/30.4375.

[a]In Part 2, the Avacincaptad pegol 2 mg group = 2 mg (first injection) + Sham (second injection), the Avacincaptad pegol 4 mg group = 2 mg (first injection) + 2 mg (second injection), and the Sham group = Sham (first injection) + Sham (second injection).

[b]Fidelity rate is defined as Total number of injections received/Total number of injections expected.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Tables 14.3.1.2.A, 14.3.1.3.A

2.7.6.2.4　有効性

1.　主要評価項目

測定した GA 面積を平方根変換して求めた 12 カ月間の平均変化は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群でシャム群より 27.38%（P=0.0072），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群でシャム群より 27.81%（P=0.0051）減少した（表 2.7.6.2- 12）。いずれの治療群とも，各シャム群と比較することで生じる多重性を考慮して事前に設定した有意水準片側 α=0.0125 を達成した。同様の傾向は，観察データ（単位：mm^2）を使用して評価した際にも認められた（表 2.7.6.2- 13）。各群の GA 面積の成長に対する作用を 6 カ月，12 カ月ごとに示した（図 2.7.6.2- 2）ところ，アバシンカプタド　ペゴルの GA 面積の成長への影響は，6 カ月時点には明らかで，各シャム群との比較で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与で 28.38%（95% CI: 0.007, 0.104），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 投与で 26.63%（95% CI: 0.009, 0.103）の減少がみられた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群と 4 mg 群の各シャム群との差は，18 カ月時点まで維持された（図 2.7.6.2- 3）。18 カ月間の GA 面積の平均変化は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群でシャム群より 28.11%（95% CI: 0.066, 0.271），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群でシャム群より 29.97%（95% CI: 0.062, 0.273）減少した（表 2.7.6.2- 14）。同様の傾向は，観察データ（単位：mm^2）を使用して評価した際にも認められた（表 2.7.6.2- 15）。

治験実施計画書に適合した対象集団の結果も ITT 解析対象集団の結果と一致し，各シャム群と比較して，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群で 24.41%（P=0.0181），アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群で 30.56%（P=0.0048），12 カ月間の GA 面積の平均変化が減少した。

欠損データの影響を確認するために複数の感度分析を実施した結果，MAR 仮説に基づく分析の頑健性が確認された。

表 2.7.6.2- 12　GA 面積のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析，平方根変換データ）（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**
Square root area of GA (mm) at Baseline				
Mean	2.618	2.633	2.715	2.636
Standard Deviation	0.7001	0.7009	0.7320	0.7091
Median	2.544	2.583	2.629	2.583
Q1;Q3	2.111; 3.054	2.038; 3.235	2.133; 3.399	2.059; 3.209
Range	0.75; 4.16	1.49; 4.15	1.57; 4.15	1.49; 4.15
n	67	110	82	84
Square root area of GA (mm) at Month 12				
Mean	3.032	3.119	3.083	3.143
Standard Deviation	0.6643	0.7182	0.7713	0.7201
Median	2.948	3.025	3.015	3.044
Q1;Q3	2.558; 3.471	2.618; 3.681	2.491; 3.699	2.636; 3.694
Range	1.91; 4.52	1.67; 4.81	1.66; 4.54	1.67; 4.81
n	49	90	55	72
MMRM Analysis[b] - Mean change from Baseline to Month 12				
Least Squares Mean	0.292	0.402	0.321	0.444
Standard Error	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

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

Note: 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 the OPH2003 SAP.

[c]Difference in least squares means between groups calculated as (Sham) minus (Avacincaptad pegol).

[d]% Difference is calculated by 100*(Difference)/(Least Squares Mean from Sham).

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.2.1.1

表 2.7.6.2- 13　GA 面積のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析，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**
Area of GA (mm^2) at Baseline				
Mean	7.335	7.419	7.902	7.446
Standard Deviation	3.7930	3.8384	4.1793	3.8934
Median	6.470	6.672	6.912	6.672
Q1;Q3	4.456; 9.329	4.154; 10.47	4.548; 11.55	4.239; 10.30
Range	0.57; 17.3	2.23; 17.2	2.45; 17.2	2.23; 17.2
n	67	110	82	84
Area of GA (mm^2) at Month 12				
Mean	9.625	10.237	10.090	10.392
Standard Deviation	4.2755	4.5332	5.0055	4.5696
Median	8.693	9.149	9.089	9.267
Q1;Q3	6.543; 12.046	6.854; 13.550	6.206;13.680	6.949; 13.643
Range	3.65; 20.43	2.78; 23.09	2.76; 20.65	2.78; 23.09
n	49	90	55	72
MMRM Analysis[b] - Mean change from Baseline to Month 12				
Least Squares Mean	1.592	2.290	2.061	2.770
Standard Error	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; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; Q: quartile; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

Note: 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.

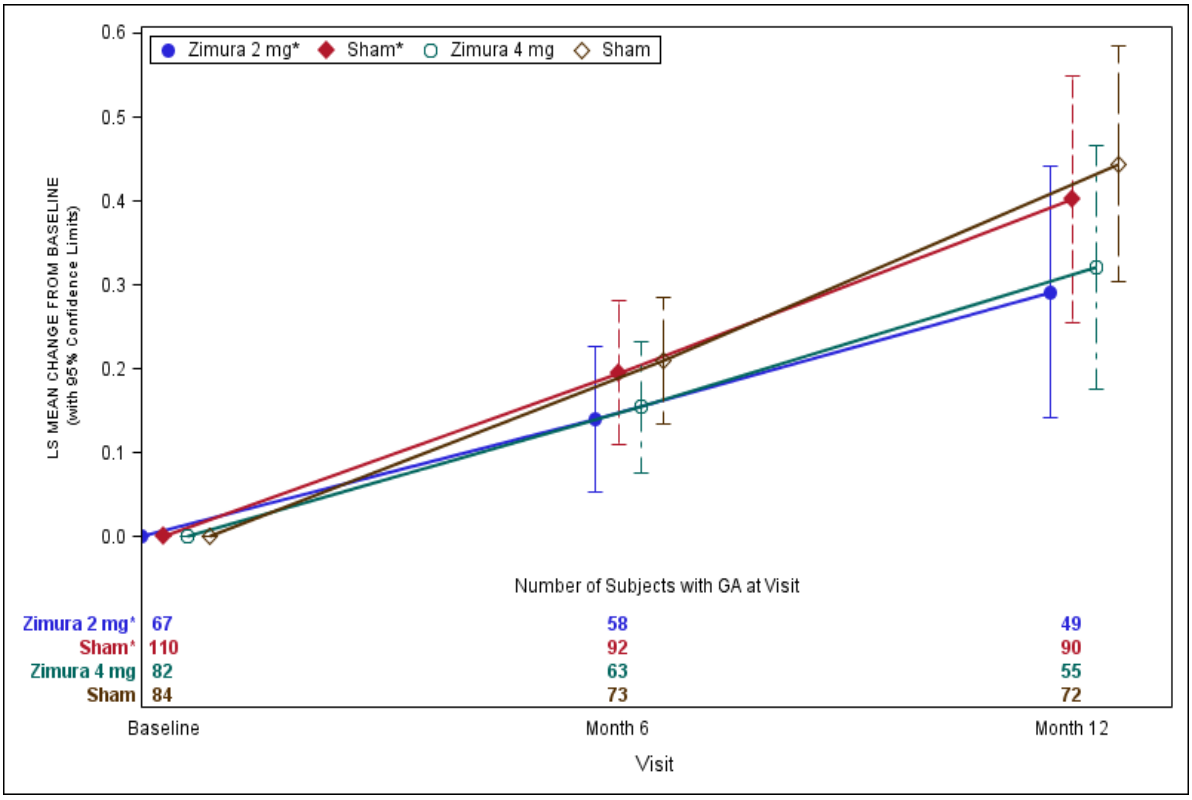
[b]MMRM is specified in the OPH2003 SAP.

[c]Difference in least squares means between groups calculated as (Sham) minus (Avacincaptad pegol).

[d]% Difference is calculated by 100*(Difference)/(Least Squares Mean from Sham).

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.2.2.1

図 2.7.6.2- 2　　GA 面積の 12 カ月時点までの経時的平均変化（MMRM 解析，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）



GA: geographic atrophy; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; Zimura: Avacincaptad pegol

*Combination of Part 1 and Part 2 participants

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 14.2.1

表 2.7.6.2- 14　　GA 面積のベースラインから 18 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析，平方根変換データ）（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**
Square root area of GA (mm) at Baseline				
Mean	2.618	2.633	2.715	2.636
Standard Deviation	0.7001	0.7009	0.7320	0.7091
Median	2.544	2.583	2.629	2.583
Q1;Q3	2.111; 3.054	2.038; 3.235	2.133; 3.399	2.059; 3.209
Range	0.75; 4.16	1.49; 4.15	1.57; 4.15	1.49; 4.15
n	67	110	82	84
Square root area of GA (mm) at Month 18				
Mean	3.063	3.282	3.108	3.294

	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=67	Sham[a] N=110	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84
Standard Deviation	0.5821	0.7563	0.8158	0.7641
Median	3.006	3.251	2.874	3.281
Q1;Q3	2.645; 3.366	2.780; 3.862	2.546; 3.524	2.797; 3.868
Range	2.03; 4.49	1.78; 4.96	1.61; 4.74	1.78; 4.96
n	41	78	45	64
MMRM Analysis[b] - Mean change from Baseline to Month 18				
Least Squares Mean	0.430	0.599	0.391	0.559
Standard Error	0.092	0.089	0.087	0.083
Difference[c]	-	0.168	-	0.167
95% CI	-	0.066; 0.271	-	0.062; 0.273
% Difference[d]	-	28.11	-	29.97

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

Note: 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 the OPH2003 SAP.

[c]Difference in least squares means between groups calculated as (Sham) minus (Avacincaptad pegol).

[d]% Difference is calculated by 100*(Difference)/(Least Squares Mean from Sham).

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.2.1.1.A

表 2.7.6.2- 15　GA 面積のベースラインから 18 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析，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
Area of GA (mm^2) at Baseline				
Mean	7.335	7.419	7.902	7.446
Standard Deviation	3.7930	3.8384	4.1793	3.8934
Median	6.470	6.672	6.912	6.672
Q1;Q3	4.456; 9.329	4.154; 10.47	4.548; 11.55	4.239; 10.30
Range	0.57; 17.3	2.23; 17.2	2.45; 17.2	2.23; 17.2
n	67	110	82	84
Area of GA (mm^2) at Month 18				
Mean	9.710	11.339	10.309	11.424
Standard Deviation	3.7553	5.0421	5.4363	5.0778

	Avacincaptad pegol 2 mg[a] N=67	Sham[a] N=110	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84
Median	9.036	10.573	8.258	10.765
Q1;Q3	6.994;11.332	7.726;14.912	6.483;12.420	7.824;14.963
Range	4.12;20.19	3.15;24.56	2.60;22.50	3.15;24.56
n	41	78	45	64
MMRM Analysis[b] - Mean change from Baseline to Month 18				
Least Squares Mean	2.431	3.587	2.460	3.486
Standard Error	0.609	0.588	0.565	0.534
Difference[c]	-	1.156	-	1.026
95% CI	-	0.480;1.833	-	0.345;1.708
% Difference[d]	-	32.24	-	29.44

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

Note: 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.

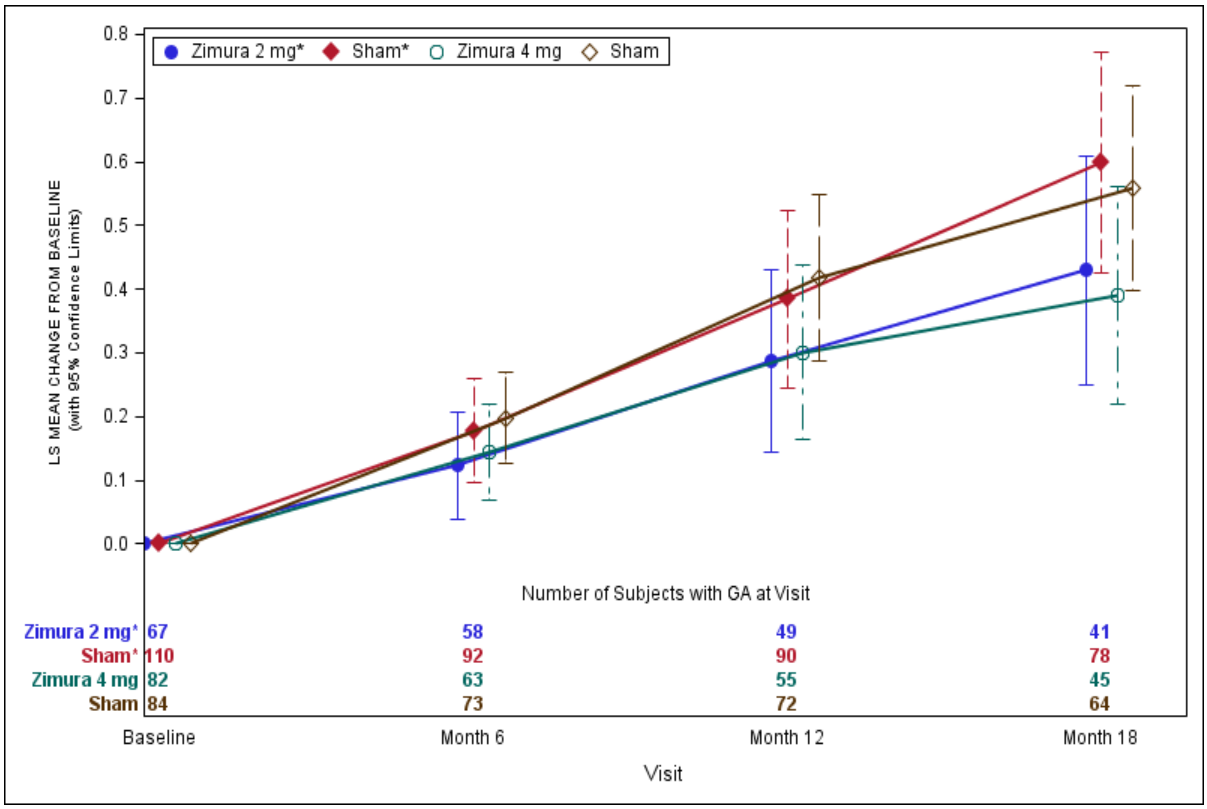
[b]MMRM is specified in the OPH2003 SAP.

[c]Difference in least squares means between groups calculated as (Sham) minus (Avacincaptad pegol).

[d]% Difference is calculated by 100*(Difference)/(Least Squares Mean from Sham).

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.2.2.1.A

図 2.7.6.2- 3　　GA 面積の 18 カ月時点までの経時的平均変化（MMRM 解析，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）

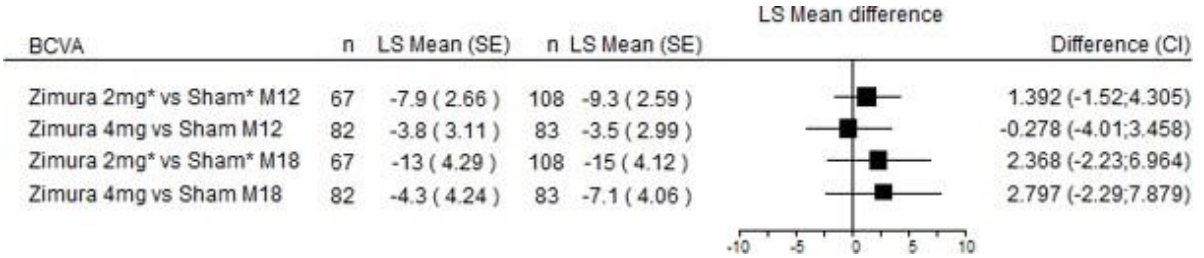


GA: geographic atrophy; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; Zimura: Avacincaptad pegol
*Combination of Part 1 and Part 2 participants.
Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) 14.2.1.A

2.　副次的評価項目

アバシンカプタド　ペゴルの視力に対する作用を評価した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg を投与した群では，各シャム群と比較して，18 カ月間における平均最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）の減少量が小さくなった（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：-12.7，シャム群：-15.1 及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群：-4.27，シャム群：-7.07）。12 カ月間では差が認められなかった（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：-7.90，シャム群：-9.29 及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群：-3.79，シャム群：-3.51）（図 2.7.6.2- 4）。また，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 又は 4 mg 群は，各シャム群と比較して，18 カ月間における平均低輝度最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）を数値上改善させた（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：-2.72，シャム群：-3.10 及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群：2.85，シャム群：1.68）。12 カ月間では差が認められなかった（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：-1.03，シャム群：-1.41 及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群：1.53，シャム群：2.97）（図 2.7.6.2- 5）。

図 2.7.6.2- 4　　最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月及び 18 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析）



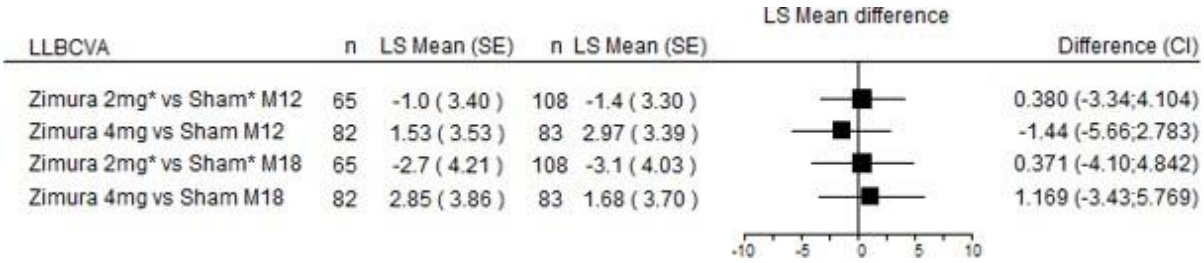
BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; SE: standard error; Zimura: Avacincaptad pegol

Note: MMRM is specified in OPH2003 SAP. Difference in least squares means between groups calculated as (Zimura) minus (Sham).

*Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 14.2.4.1

図 2.7.6.2- 5　　低輝度最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月及び 18 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析）



BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LL: low luminance; LS: least squares; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; SE: standard error; VA: visual acuity; Zimura: Avacincaptad pegol

Note: MMRM is specified in OPH2003 SAP. Difference in least squares means between groups calculated as (Zimura) minus (Sham).

*Combination of Part 1 and Part 2 participants.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Figure 14.2.4.2

3. 補足的評価項目

アバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群では，ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の平均変化（14.48%）が，シャム群（16.46%）と同等であった。

4. 患者報告アウトカム

ITT 解析対象集団の QOL を VFQ-25 で評価したところ，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という 4 つの事前に指定した重要なサブスケールのうち，いくつかのサブスケールで改善する傾向が認められた。

5. サブグループ解析

ベースラインの GA（4 ディスク面積未満，又は，4 ディスク面積以上）及び試験パート（パート 1，又は，パート 2）によるサブグループ解析においても，アバシンカプタド　ペゴルを投与した群の GA 面積の平均変化は，シャム群よりも一貫して低かった。ベースラインの視力（ETDRS 50 文字未満，又は，ETDRS 50 文字以上），又は，GA の junctional zone における眼底自発蛍光パターン（なし／現局的，又は，バンド状／拡散的）によるサブグループ解析では，解析を行うのに必要な被験者数が少な過ぎたため，意味のある結論は得られなかった。

2.7.6.2.5　薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

2.7.6.2.6　安全性

1. 有害事象の概要

初回投与から 12 カ月時点の投与前までに，各群 53.8%～85.7%の被験者に 1 事象以上の有害事象が認められた（表 2.7.6.2- 16）。アバシンカプタド　ペゴル統合群とシャム統合群を比較すると，有害事象を発現した被験者数は，それぞれ 138 例（78.4%）と 77 例（70.0%）であった。アバシンカプタド　ペゴルと関連性のある有害事象はなかった。被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル統合群の 104 例（59.1%）とシャム統合群の 38 例（34.5%）で報告され，投与手技と関連性のある有害事象が各群 7.7%～50.6%に認められた。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群及びシャム群で死亡が各 1 例報告されたが，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。眼以外の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル統合群とシャム統合群で同等であった（それぞれ 53.4%，54.5%）。眼以外の重篤な有害事象の発現割合もアバシンカプタド　ペゴル統合群とシャム統合群で同等であった（それぞれ 15.3%，18.2%）（表 2.7.6.2- 17）。

初回投与から 18 カ月時点の最終来院時までに，各群 64.0%～90.5%の被験者に 1 事象以上の有害事象が認められた（表 2.7.6.2- 18）。アバシンカプタド　ペゴル統合群とシャム統合群を比較すると，有害事象を発現した被験者数は，それぞれ 147 例（83.5%）と 82 例（74.5%）であった。被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル統合群の 112 例（63.6%）とシャム統合群の 45 例（40.9%）で報告され，治験薬との関連性は否定されたが，投与手技と関連性のある有害事象が各群 7.7%～55.4%に認められた。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 及び 4 mg 群で死亡が各 1 例報告されたが，いずれも治験薬との関連性は否定された。被験眼の重篤な有害事象がアバシンカプタド　ペゴルを投与した群で 2 例観察され，いずれも試験を中止した（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の虚血性視神経症及びアバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の網膜剥離）。いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定された。眼以外の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル統合群及びシャム統合群で同等であった（それぞれ 59.7%及び 60.0%）。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　ペゴル統合群及びシャム統合群で，それぞれ 19.3%及び 25.5%であった（表 2.7.6.2- 19）。

表 2.7.6.2- 16　　12 カ月時点での有害事象の概要

	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
Number of participants (%) with at least one event								
TEAE	17 (65.4%)	14 (56.0%)	14 (53.8%)	36 (85.7%)	71 (85.5%)	63 (75.0%)	138 (78.4%)	77 (70.0%)
TEAE related to injection procedure	4 (15.4%)	4 (16.0%)	2 (7.7%)	17 (40.5%)	43 (51.8%)	24 (28.6%)	68 (38.6%)	26 (23.6%)
TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham	0	0	0	0	0[b]	0	0[b]	0
Ocular TEAE (SE)	12 (46.2%)	9 (36.0%)	4 (15.4%)	26 (61.9%)	57 (68.7%)	34 (40.5%)	104 (59.1%)	38 (34.5%)
Ocular TEAE related to injection procedure (SE)	4 (15.4%)	4 (16.0%)	2 (7.7%)	17 (40.5%)	42 (50.6%)	24 (28.6%)	67 (38.1%)	26 (23.6%)
Ocular TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham (SE)	0	0	0	0	0[b]	0	0[b]	0
Serious TEAE	3 (11.5%)	4 (16.0%)	4 (15.4%)	3 (7.1%)	17 (20.5%)	16 (19.0%)	27 (15.3%)	20 (18.2%)
Serious Ocular TEAE (SE)	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe TEAE	3 (11.5%)	3 (12.0%)	2 (7.7%)	3 (7.1%)	12 (14.5%)	10 (11.9%)	21 (11.9%)	12 (10.9%)
Severe Ocular TEAE (SE)	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	1 (3.8%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)	1 (0.9%)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation (SE)	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
TEAE leading to death	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0

AE: adverse event; SE: study eye; TEAE: treatment-emergent adverse event

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.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the "Eye Disorders" system organ class and the 'Intraocular pressure increased' preferred term.

[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.

[b]One ocular TEAE was noted as related to Avacincaptad pegol at Month 12, however the investigator changed the relationship to “not related” after the closure of the Month 12 database; therefore, no events are presented as related to Avacincaptad pegol.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.2.1

表 2.7.6.2- 17　　12 カ月時点での眼及び眼以外の有害事象の概要

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
TEAEs	17 (65.4%)	14 (56.0%)	14 (53.8%)	36 (85.7%)	71 (85.5%)	63 (75.0%)	138 (78.4%)	77 (70.0%)
Study Eye	12 (46.2%)	9 (36.0%)	4 (15.4%)	26 (61.9%)	57 (68.7%)	34 (40.5%)	104 (59.1%)	38 (34.5%)
Fellow Eye	6 (23.1%)	4 (16.0%)	3 (11.5%)	6 (14.3%)	17 (20.5%)	17 (20.2%)	33 (18.8%)	20 (18.2%)
Non-Ocular	8 (30.8%)	13 (52.0%)	12 (46.2%)	26 (61.9%)	47 (56.6%)	48 (57.1%)	94 (53.4%)	60 (54.5%)
TEAEs related to injection procedure	4 (15.4%)	4 (16.0%)	2 (7.7%)	17 (40.5%)	43 (51.8%)	24 (28.6%)	68 (38.6%)	26 (23.6%)
Study Eye	4 (15.4%)	4 (16.0%)	2 (7.7%)	17 (40.5%)	42 (50.6%)	24 (28.6%)	67 (38.1%)	26 (23.6%)
Fellow Eye	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)
Non-Ocular	1 (3.8%)	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)	1 (0.9%)
TEAEs related to study drug	0	0	0	0	0[b]	0	0[b]	0
Study Eye	0	0	0	0	0[b]	0	0[b]	0
Fellow Eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Ocular	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	3 (11.5%)	4 (16.0%)	4 (15.4%)	3 (7.1%)	17 (20.5%)	16 (19.0%)	27 (15.3%)	20 (18.2%)
Study Eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Fellow Eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Ocular	3 (11.5%)	4 (16.0%)	4 (15.4%)	3 (7.1%)	17 (20.5%)	16 (19.0%)	27 (15.3%)	20 (18.2%)

AE: adverse event; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

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.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the "Eye Disorders" system organ class and the 'Intraocular pressure increased' preferred term.

[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.

[b]One ocular TEAE was noted as related to Avacincaptad pegol at Month 12, however the investigator changed the relationship to “not related” after the closure of the Month 12 database; therefore, no events are presented as related to Avacincaptad pegol.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.2.2

表 2.7.6.2- 18　　18 カ月時点での有害事象の概要

	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
Number of participants (%) with at least one event								
TEAE	19 (73.1%)	16 (64.0%)	17 (65.4%)	38 (90.5%)	74 (89.2%)	65 (77.4%)	147 (83.5%)	82 (74.5%)
TEAE related to injection procedure	4 (15.4%)	5 (20.0%)	2 (7.7%)	18 (42.9%)	47 (56.6%)	24 (28.6%)	74 (42.0%)	26 (23.6%)
TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular TEAE (SE)	12 (46.2%)	11 (44.0%)	6 (23.1%)	28 (66.7%)	61 (73.5%)	39 (46.4%)	112 (63.6%)	45 (40.9%)
Ocular TEAE related to injection procedure (SE)	4 (15.4%)	5 (20.0%)	2 (7.7%)	18 (42.9%)	46 (55.4%)	24 (28.6%)	73 (41.5%)	26 (23.6%)
Ocular TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham (SE)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAE	3 (11.5%)	4 (16.0%)	7 (26.9%)	8 (19.0%)	21 (25.3%)	21 (25.0%)	36 (20.5%)	28 (25.5%)
Serious Ocular TEAE (SE)	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
Severe TEAE	3 (11.5%)	3 (12.0%)	4 (15.4%)	7 (16.7%)	14 (16.9%)	11 (13.1%)	27 (15.3%)	15 (13.6%)
Severe Ocular TEAE (SE)	0	1 (4.0%)	0	2 (4.8%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)	2 (1.8%)
TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)	2 (1.8%)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation (SE)	0	0	0	1 (2.4%)	2 (2.4%)	0	3 (1.7%)	0
TEAE leading to death	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; nAMD: neovascular age-related macular degeneration; SE: study eye; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 17 injection + 30 days or 30 days after the last dose of study drug if no Month 17 injection is given. However, all occurrences of nAMD and CNV are collected as treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the "Eye Disorders" system organ class and the 'Intraocular pressure increased' preferred term.

[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.2.1.A

表 2.7.6.2- 19　　18 カ月時点での眼及び眼以外の有害事象の概要

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol N=176**	**Sham N=110**
TEAEs	19 (73.1%)	16 (64.0%)	17 (65.4%)	38 (90.5%)	74 (89.2%)	65 (77.4%)	147 (83.5%)	82 (74.5%)
Study Eye	12 (46.2%)	11 (44.0%)	6 (23.1%)	28 (66.7%)	61 (73.5%)	39 (46.4%)	112 (63.6%)	45 (40.9%)
Fellow Eye	5 (19.2%)	5 (20.0%)	3 (11.5%)	10 (23.8%)	24 (28.9%)	22 (26.2%)	44 (25.0%)	25 (22.7%)
Non-Ocular	11 (42.3%)	13 (52.0%)	14 (53.8%)	28 (66.7%)	53 (63.9%)	52 (61.9%)	105 (59.7%)	66 (60.0%)
TEAEs related to injection procedure	4 (15.4%)	5 (20.0%)	2 (7.7%)	18 (42.9%)	47 (56.6%)	24 (28.6%)	74 (42.0%)	26 (23.6%)
Study Eye	4 (15.4%)	5 (20.0%)	2 (7.7%)	18 (42.9%)	46 (55.4%)	24 (28.6%)	73 (41.5%)	26 (23.6%)
Fellow Eye	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)
Non-Ocular	1 (3.8%)	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)	1 (0.9%)
TEAEs related to study drug	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	3 (11.5%)	4 (16.0%)	7 (26.9%)	8 (19.0%)	21 (25.3%)	21 (25.0%)	36 (20.5%)	28 (25.5%)
Study Eye	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
Fellow Eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Ocular	3 (11.5%)	4 (16.0%)	7 (26.9%)	7 (16.7%)	20 (24.1%)	21 (25.0%)	34 (19.3%)	28 (25.5%)
SAE causing permanently discontinued study	0	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	4 (2.3%)	2 (1.8%)
Study Eye	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
Fellow Eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Ocular	0	0	1 (3.8%)	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
TEAE causing permanently discontinued study drug	0	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)	2 (1.8%)
Study Eye	0	0	0	1 (2.4%)	2 (2.4%)	0	3 (1.7%)	0

Number of participants (%)	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol N=176**	**Sham N=110**
Fellow Eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Ocular	0	0	1 (3.8%)	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; nAMD: neovascular age-related macular degeneration; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 17 injection + 30 days or 30 days after the last dose of study drug if no Month 17 injection is given. However, all occurrences of nAMD and CNV are collected as treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the "Eye Disorders" system organ class and the 'Intraocular pressure increased' preferred term.

[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.2.2.A

2. 有害事象

眼以外の有害事象

18 カ月全試験期間中に，被験者の 2%以上に発現した眼以外の有害事象をまとめた（表 2.7.6.2-20）。アバシンカプタド　ペゴル統合群の合計 105 例（59.7%），シャム統合群の 66 例（60.0%）に 1 事象以上の有害事象が認められた。両群間に顕著な差は認められなかった。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群と 4 mg 群（パート 2）で，1 事象以上の有害事象が認められた被験者の割合を比較したところ，同等であった（それぞれ 28 例［66.7%］及び 53 例［63.9%］）。アバシンカプタド　ペゴル統合群では 4 例の敗血症が認められたが，シャム統合群には 1 例も認められなかった。敗血症がみられた 4 例のうち 2 例が重篤と考えられた。12 カ月時点にも，眼以外の有害事象が同様に報告されている。眼以外の有害事象は，いずれも高齢者集団で想定される有害事象であった。

眼以外の有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定された。一方，4 例の被験者で，投与手技と関連性のある有害事象が，最初の 12 カ月間に報告された。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg を投与した被験者での中等度の接触性皮膚炎，アバシンカプタド　ペゴル 1 mg を投与した被験者での軽度の薬物過敏症，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与した被験者での軽度の頭痛，シャム群の被験者での眼圧低下である。

眼の有害事象

18 カ月全試験期間中に，被験者の 2%以上に認められた被験眼の有害事象をまとめた（表 2.7.6.2- 21）。アバシンカプタド　ペゴル統合群の合計 112 例（63.6%），シャム統合群の 45 例（40.9%）に 1 事象以上の有害事象が認められた。最もよくみられた事象は，結膜出血，眼圧上昇，脈絡膜血管新生（MedDRA/J 用語の脈絡膜血管新生及び新生血管加齢黄斑変性），結膜充血，点状角膜炎，眼痛，硝子体剥離，白内障，結膜浮腫，視力低下及び眼刺激であった。脈絡膜血管新生を除き，いずれの事象も硝子体内投与の準備及び操作に伴い二次的に発現することが想定された。

被験眼に発現した有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定された。一方，投与手技と関連性のある眼の有害事象として，結膜出血（アバシンカプタド　ペゴル統合群 38 例［21.6%］，シャム統合群 13 例［11.8%］），眼圧上昇（アバシンカプタド　ペゴル統合群 20 例［11.4%］，シャム統合群 1 例［0.9%］），結膜充血（アバシンカプタド　ペゴル統合群 11 例［6.3%］，シャム統合群 3 例［2.7%］），眼痛（アバシンカプタド　ペゴル統合群 9 例［5.1%］，シャム統合群 2 例［1.8%］），結膜浮腫（アバシンカプタド　ペゴル統合群 7 例［4.0%］，シャム統合群 4 例［3.6%］），点状角膜炎（アバシンカプタド　ペゴル統合群 7 例［4.0%］，シャム統合群 7 例［6.4%］）が報告された（表 2.7.6.2- 22）。眼圧上昇の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル統合群でシャム統合群よりも高かったが，硝子体内に注入した溶液（2 mg 投与の場合 0.1 mL，4 mg 投与の場合 0.2 mL）により眼内液量が増加した結果であった。また，結膜出血の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル統合群でシャム統合群よりも約 2 倍高かったが，アバシンカプタド　ペゴ

ル群の被験者では，硝子体内投与時に針が刺されることを考慮すると，想定されるものであった。

脈絡膜血管新生は，アバシンカプタド　ペゴル統合群（23 例，13.1%）でシャム統合群（3 例，2.7%）よりも有害事象の発現割合が高かった。アバシンカプタド　ペゴル群で発現した 23 例の内訳は，1 mg で 2 例（7.7%），2 mg で 8 例（11.9%），4 mg で 13 例（15.7%）であった。本試験で報告された脈絡膜血管新生は，いずれも治験担当医師によりアバシンカプタド　ペゴルとの関連性は否定されたが，脈絡膜血管新生が基礎疾患によるものか，アバシンカプタド　ペゴルの投与と関連性があるかは現時点では明らかではない。

表 2.7.6.2- 20　　18 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた眼以外の有害事象

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
眼以外の有害事象が認められた被験者数[b]	11 (42.3%)	13 (52.0%)	14 (53.8%)	28 (66.7%)	53 (63.9%)	52 (61.9%)	105 (59.7%)	66 (60.0%)
血液およびリンパ系障害	**1 (3.8%)**	**1 (4.0%)**	**2 (7.7%)**	**0**	**3 (3.6%)**	**3 (3.6%)**	**5 (2.8%)**	**5 (4.5%)**
貧血	1 (3.8%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	4 (2.3%)	2 (1.8%)
白血球増加症	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
血小板増加症	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
心臓障害	**1 (3.8%)**	**1 (4.0%)**	**3 (11.5%)**	**5 (11.9%)**	**6 (7.2%)**	**10 (11.9%)**	**13 (7.4%)**	**13 (11.8%)**
心房細動	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	2 (4.8%)	2 (2.4%)	0	5 (2.8%)	1 (0.9%)
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (2.4%)	0	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
右脚ブロック	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
うっ血性心不全	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
冠動脈疾患	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.6%)	3 (2.7%)
心内膜下虚血	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
頻脈	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
心室性期外収縮	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
心室肥大	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
洞性徐脈	0	0	1 (3.8%)	0	0	2 (2.4%)	0	3 (2.7%)
耳および迷路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4%)**	**1 (1.2%)**	**0**	**2 (1.1%)**	**0**
回転性めまい	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
胃腸障害	**2 (7.7%)**	**2 (8.0%)**	**3 (11.5%)**	**4 (9.5%)**	**9 (10.8%)**	**14 (16.7%)**	**17 (9.7%)**	**17 (15.5%)**
腹部不快感	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
便秘	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	0	0	2 (2.4%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
裂孔ヘルニア	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
悪心	0	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	0	1 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
膵炎	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)	0
腸憩室	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
胃腸出血	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
下部消化管出血	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
マロリー・ワイス症候群	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
食道痙攣	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
上部消化管出血	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
腹部ヘルニア	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
下痢	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	3 (3.6%)	0	3 (2.7%)
痔核	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
大腸狭窄	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (4.0%)**	**0**	**4 (9.5%)**	**0**	**3 (3.6%)**	**5 (2.8%)**	**3 (2.7%)**
末梢性浮腫	0	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	0	0	2 (1.1%)	0
無力症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
胸痛	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
発熱	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	**0**	**1 (4.0%)**	**1 (3.8%)**	**0**	**2 (2.4%)**	**1 (1.2%)**	**3 (1.7%)**	**2 (1.8%)**
胆石症	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
胆嚢炎	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
免疫系障害	**1 (3.8%)**	**0**	**1 (3.8%)**	**0**	**1 (1.2%)**	**3 (3.6%)**	**2 (1.1%)**	**4 (3.6%)**
薬物過敏症	1 (3.8%)	0	0	0	0	3 (3.6%)	1 (0.6%)	3 (2.7%)
季節性アレルギー	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	**4 (15.4%)**	**8 (32.0%)**	**5 (19.2%)**	**18 (42.9%)**	**32 (38.6%)**	**31 (36.9%)**	**62 (35.2%)**	**36 (32.7%)**
尿路感染	2 (7.7%)	0	2 (7.7%)	7 (16.7%)	10 (12.0%)	10 (11.9%)	19 (10.8%)	12 (10.9%)
鼻咽頭炎	1 (3.8%)	3 (12.0%)	0	4 (9.5%)	3 (3.6%)	5 (6.0%)	11 (6.3%)	5 (4.5%)
副鼻腔炎	2 (7.7%)	1 (4.0%)	0	2 (4.8%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	8 (4.5%)	3 (2.7%)
上気道感染	1 (3.8%)	0	0	2 (4.8%)	5 (6.0%)	2 (2.4%)	8 (4.5%)	2 (1.8%)
肺炎	0	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	5 (2.8%)	3 (2.7%)
敗血症	0	1 (4.0%)	0	0	3 (3.6%)	0	4 (2.3%)	0
気管支炎	0	0	0	2 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (4.8%)	3 (1.7%)	4 (3.6%)
蜂巣炎	0	1 (4.0%)		1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%	3 (1.7%)	1 (0.9%)
インフルエンザ	0	2 (8.0%)	1 (3.8%)	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	3 (1.7%)	2 (1.8%)
鼻炎	0	0	0	3 (7.1%)	0	2 (2.4%)	3 (1.7%)	2 (1.8%)
憩室炎	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)	0

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
耳感染	0	0	0	2 (4.8%)	0	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
歯感染	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
精巣上体炎	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
帯状疱疹	1 (3.8%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
麦粒腫	0	0	0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
感染性甲状腺炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
根管感染	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
扁桃炎	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
肺膿瘍	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (3.8%)**	**2 (8.0%)**	**3 (11.5%)**	**14 (33.3%)**	**13 (15.7%)**	**16 (19.0%)**	**30 (17.0%)**	**19 (17.3%)**
転倒	0	0	1 (3.8%)	9 (21.4%)	6 (7.2%)	8 (9.5%)	15 (8.5%)	9 (8.2%)
挫傷	0	0	2 (7.7%)	1 (2.4%)	2 (2.4%)	0	3 (1.7%)	2 (1.8%)
裂傷	0	0	0	3 (7.1%)	0	3 (3.6%)	3 (1.7%)	3 (2.7%)
大腿骨骨折	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	1 (0.9%)
肋骨骨折	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
背部損傷	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
胸部損傷	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
顔面骨骨折	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
足骨折	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
熱疲労	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
陰茎損傷	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
瘢痕	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
尺骨骨折	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
上肢骨折	0	0	0	1 (2.4%)	0	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
頭部損傷	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
臨床検査	**3 (11.5%)**	**3 (12.0%)**	**1 (3.8%)**	**7 (16.7%)**	**21 (25.3%)**	**5 (6.0%)**	**34 (19.3%)**	**6 (5.5%)**
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
血圧上昇	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
尿中結晶陽性	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
フィブリンDダイマー	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
心拍数増加	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
リパーゼ増加	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
QRS軸異常	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
尿検査異常	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
白血球数増加	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
尿中白血球	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
腫瘍マーカー上昇	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	**1 (3.8%)**	**1 (4.0%)**	**4 (15.4%)**	**1 (2.4%)**	**4 (4.8%)**	**5 (6.0%)**	**7 (4.0%)**	**9 (8.2%)**
脱水	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
高脂血症	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
高トリグリセリド血症	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
低カリウム血症	0	0	2 (7.7%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (1.8%)
低マグネシウム血症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.9%)
高血糖	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
低アルブミン血症	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (7.7%)	0	0	0	0	2 (1.8%)
低リン酸血症	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
鉄欠乏	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	**4 (15.4%)**	**1 (4.0%)**	**2 (7.7%)**	**6 (14.3%)**	**9 (10.8%)**	**13 (15.5%)**	**20 (11.4%)**	**15 (13.6%)**
背部痛	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	6 (3.4%)	4 (3.6%)
関節痛	0	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)	1 (0.9%)
変形性関節症	2 (7.7%)	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	3 (1.7%)	1 (0.9%)
関節炎	0	0	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
筋骨格痛	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
頚部痛	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
脊柱管狭窄症	2 (7.7%)	0	1 (3.8%)	0	0	1 (1.2%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
足変形	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
椎間板突出	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
腱炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	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）	**0**	**0**	**3 (11.5%)**	**2 (4.8%)**	**5 (6.0%)**	**10 (11.9%)**	**7 (4.0%)**	**13 (11.8%)**
基底細胞癌	0	0	0	0	2 (2.4%)	3 (3.6%)	2 (1.1%)	3 (2.7%)
膀胱癌	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
眼瞼乳頭腫	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
良性髄膜腫	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
神経系障害	**2 (7.7%)**	**1 (4.0%)**	**6 (23.1%)**	**6 (14.3%)**	**7 (8.4%)**	**13 (15.5%)**	**16 (9.1%)**	**19 (17.3%)**
頭痛	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	5 (2.8%)	3 (2.7%)
脳血管発作	1 (3.8%)	1 (4.0%)	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)	1 (0.9%)
認知症	0	0	0	3 (7.1%)	0	0	3 (1.7%)	0
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
失神	0	0	0	2 (4.8%)	0	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
脳梗塞	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
神経圧迫	1 (3.8%)	0	0	0	0	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
神経根障害	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
頚動脈閉塞	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
虚血性脳卒中	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
腰髄神経根障害	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.8%)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
精神障害	**1 (3.8%)**	**1 (4.0%)**	**2 (7.7%)**	**4 (9.5%)**	**3 (3.6%)**	**2 (2.4%)**	**9 (5.1%)**	**4 (3.6%)**
不安	1 (3.8%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	2 (4.8%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)	2 (1.8%)
うつ病	0	0	0	2 (4.8%)	0	0	2 (1.1%)	0
不眠症	0	0	0	2 (4.8%)	0	0	2 (1.1%)	0
激越	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
腎および尿路障害	**2 (7.7%)**	**1 (4.0%)**	**0**	**2 (4.8%)**	**2 (2.4%)**	**3 (3.6%)**	**7 (4.0%)**	**3 (2.7%)**
急性腎不全	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
慢性腎臓病	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
白血球尿	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
腎臓痛	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
尿細管間質性腎炎	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
尿閉	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (4.0%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2%)**	**1 (0.6%)**	**1 (0.9%)**
勃起不全	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (3.8%)**	**1 (4.0%)**	**0**	**6 (14.3%)**	**10 (12.0%)**	**12 (14.3%)**	**18 (10.2%)**	**12 (10.9%)**
咳嗽	0	0	0	2 (4.8%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	5 (2.8%)	2 (1.8%)

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	5 (6.0%)	3 (1.7%)	5 (4.5%)
低酸素症	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (3.8%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	2 (1.1%)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
肺気腫	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
肺塞栓症	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
肺腫瘤	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
副鼻腔うっ血	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
胸水	0	0	0	0	0	3 (3.6%)	0	3 (2.7%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (4.0%)**	**0**	**4 (9.5%)**	**5 (6.0%)**	**4 (4.8%)**	**10 (5.7%)**	**4 (3.6%)**
異汗性湿疹	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
斑状出血	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
不全角化	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚刺激	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
血管障害	**0**	**1 (4.0%)**	**1 (3.8%)**	**1 (2.4%)**	**4 (4.8%)**	**6 (7.1%)**	**6 (3.4%)**	**7 (6.4%)**
高血圧	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	3 (3.6%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)	3 (2.7%)
動脈硬化症	0	0	0	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
低血圧	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0

AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 17 injection + 30 days or 30 days after the last dose of study drug if no Month 17 injection is given.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the "Eye Disorders" system organ class and the 'Intraocular pressure increased' preferred term.

[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.

[b]Overall TEAEs identified as “non-ocular” only are derived from OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.2.2.A. The total participants (%) listed next to each SOC include ocular TEAEs.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.2.2.A and Post-text Table 14.3.3.1.A

表 2.7.6.2- 21　　18 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた被験眼の有害事象

MedDRA/J Version 18.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Part 1**			**Part 2**			**Combined[a]**	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol N=176**	**Sham N=110**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	12 (46.2%)	11 (44.0%)	6 (23.1%)	28 (66.7%)	61 (73.5%)	39 (46.4%)	112 (63.6%)	45 (40.9%)
眼障害	**12 (46.2%)**	**9 (36.0%)**	**5 (19.2%)**	**26 (61.9%)**	**56 (67.5%)**	**37 (44.0%)**	**103 (58.5%)**	**42 (38.2%)**
結膜出血	2 (7.7%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)	9 (21.4%)	27 (32.5%)	12 (14.3%)	40 (22.7%)	13 (11.8%)
脈絡膜血管新生[b]	2 (7.7%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)	6 (14.3%)	13 (15.7%)	2 (2.4%)	23 (13.1%)	3 (2.7%)
結膜充血	0	0	0	3 (7.1%)	9 (10.8%)	4 (4.8%)	12 (6.8%)	4 (3.6%)
点状角膜炎	0	0	0	4 (9.5%)	6 (7.2%)	8 (9.5%)	10 (5.7%)	8 (7.3%)
眼痛	0	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	8 (9.6%)	3 (3.6%)	10 (5.7%)	3 (2.7%)
硝子体剥離	3 (11.5%)	0	0	2 (4.8%)	4 (4.8%)	6 (7.1%)	9 (5.1%)	6 (5.5%)
白内障	2 (7.7%)	0	1 (3.8%)	4 (9.5%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)	8 (4.5%)	4 (3.6%)
結膜浮腫	0	0	0	2 (4.8%)	5 (6.0%)	4 (4.8%)	7 (4.0%)	4 (3.6%)
視力低下	0	2 (8.0%)	0	1 (2.4%)	3 (3.6%)	5 (6.0%)	6 (3.4%)	5 (4.5%)
眼刺激	0	0	1 (3.8%)	3 (7.1%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)	5 (2.8%)	4 (3.6%)
流涙増加	0	0	0	2 (4.8%)	3 (3.6%)	0	5 (2.8%)	0
網膜動脈閉塞[c]	0	1 (4.0%)	0	0	3 (3.6%)	0	4 (2.3%)	0
霧視	0	0	0	1 (2.4%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)	2 (1.8%)
光視症	0	0	0	2 (4.8%)	1 (1.2%)	0	3 (1.7%)	0
網膜出血	0	0	1 (3.8%)	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)	2 (1.8%)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (2.4%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)	3 (1.7%)	3 (2.7%)
眼瞼炎	0	0	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)

MedDRA/J Version 18.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Part 1**			**Part 2**			**Combined[a]**	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol N=176**	**Sham N=110**
角膜浮腫	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
眼乾燥	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
眼瞼皮膚のたるみ	0	0	1 (3.8%)	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)	3 (2.7%)
角膜炎	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
マイボーム腺機能不全	1 (3.8%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
眼部不快感	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
視力障害	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)	0
眼瞼痙攣	0	1 (4.0%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
眼そう痒症	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
虹彩炎	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
涙器障害	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
前房狭隅角	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
虚血性視神経症	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
網膜色素上皮症	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
硝子体出血	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
硝子体混濁	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
硝子体炎	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
結膜障害	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (4.0%)**	**1 (3.8%)**	**0**	**5 (6.0%)**	**1 (1.2%)**	**6 (3.4%)**	**2 (1.8%)**

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
結膜炎	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	2 (2.4%)	0	3 (1.7%)	1 (0.9%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (3.8%)**	**0**	**0**	**3 (7.1%)**	**1 (1.2%)**	**3 (3.6%)**	**5 (2.8%)**	**3 (2.7%)**
角膜擦過傷	1 (3.8%)	0	0	2 (4.8%)	1 (1.2%)	3 (3.6%)	4 (2.3%)	3 (2.7%)
眼部化学熱傷	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
臨床検査	**1 (3.8%)**	**2 (8.0%)**	**0**	**4 (9.5%)**	**19 (22.9%)**	**1 (1.2%)**	**26 (14.8%)**	**1 (0.9%)**
眼圧上昇	1 (3.8%)	2 (8.0%)	0	4 (9.5%)	19 (22.9%)	1 (1.2%)	26 (14.8%)	1 (0.9%)
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 (3.8%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9%)**
眼瞼乳頭腫	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; nAMD: neovascular age-related macular degeneration; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 17 injection + 30 days or 30 days after the last dose of study drug if no Month 17 injection is given. However, all occurrences of nAMD and CNV are collected as treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the "Eye Disorders" system organ class and the 'Intraocular pressure increased' preferred term.

[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.

[b]Includes AEs with the synonymous term of nAMD (neovascular age-related macular degeneration).

[c]The AEs of retinal artery occlusion reflect transient injection related events.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.6.1.A

表 2.7.6.2- 22　　18 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた投与手技と関連性のある被験眼の有害事象

MedDRA/J Version 18.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Part 1**			**Part 2**			**Combined[a]**	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	**Avacincaptad pegol 2 mg N=25**	**Sham N=26**	**Avacincaptad pegol 2 mg N=42**	**Avacincaptad pegol 4 mg N=83**	**Sham N=84**	**Avacincaptad pegol N=176**	**Sham N=110**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	4 (15.4%)	5 (20.0%)	2 (7.7%)	18 (42.9%)	46 (55.4%)	24 (28.6%)	73 (41.5%)	26 (23.6%)
眼障害	**3 (11.5%)**	**4 (16.0%)**	**2 (7.7%)**	**15 (35.7%)**	**39 (47.0%)**	**23 (27.4%)**	**61 (34.7%)**	**25 (22.7%)**
結膜出血	2 (7.7%)	2 (8.0%)	1 (3.8%)	9 (21.4%)	25 (30.1%)	12 (14.3%)	38 (21.6%)	13 (11.8%)
結膜充血	0	0	0	3 (7.1%)	8 (9.6%)	3 (3.6%)	11 (6.3%)	3 (2.7%)
眼痛	0	1 (4.0%)	0	1 (2.4%)	7 (8.4%)	2 (2.4%)	9 (5.1%)	2 (1.8%)
点状角膜炎	0	0	0	2 (4.8%)	5 (6.0%)	7 (8.3%)	7 (4.0%)	7 (6.4%)
結膜浮腫	0	0	0	2 (4.8%)	5 (6.0%)	4 (4.8%)	7 (4.0%)	4 (3.6%)
眼刺激	0	0	1 (3.8%)	3 (7.1%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)	5 (2.8%)	4 (3.6%)
流涙増加	0	0	0	2 (4.8%)	3 (3.6%)	0	5 (2.8%)	0
網膜動脈閉塞	0	1 (4.0%)	0	0	3 (3.6%)	0	4 (2.3%)	0
角膜浮腫	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0	2 (1.1%)	0
眼部不快感	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)	1 (0.9%)
霧視	0	0	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
硝子体剥離	0	0	0	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)	2 (1.8%)
眼そう痒症	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.8%)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (3.8%)**	**0**	**0**	**2 (4.8%)**	**1 (1.2%)**	**2 (2.4%)**	**4 (2.3%)**	**2 (1.8%)**
角膜擦過傷	1 (3.8%)	0	0	2 (4.8%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)	2 (1.8%)
臨床検査	**0**	**1 (4.0%)**	**0**	**4 (9.5%)**	**15 (18.1%)**	**1 (1.2%)**	**20 (11.4%)**	**1 (0.9%)**
眼圧上昇	0	1 (4.0%)	0	4 (9.5%)	15 (18.1%)	1 (1.2%)	20 (11.4%)	1 (0.9%)

AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 17 injection + 30 days or 30 days after the last dose of study drug if no Month 17 injection is given.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the "Eye Disorders" system organ class and the 'Intraocular pressure increased' preferred term.
[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.
Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.6.2.A

3. 死亡及び重篤な有害事象

18 カ月全試験期間中に，死亡に至った有害事象が 2 例認められた。最初の 12 カ月間に観察された 1 例は，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg をパート 2 で投与した被験者で，交通事故が原因で死亡した。治験薬又は投与手技との関連性は否定された。18 カ月試験期間中に死亡した 1 例は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与した被験者で，循環障害及び糖尿病に罹患しており，死亡の原因として，脳梗塞，肺血栓塞栓症，沈下性肺炎，急性腎不全があげられたが，いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定された。また，投与終了後 30 日以降に発現した有害事象による死亡がアバシンカプタド　ペゴル 1 mg 群及びシャム群に各 1 例認められた。死亡例の叙述を OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 14.3.3 に示した。

12 カ月及び 18 カ月の試験期間中に，被験者の 2%以上に発現した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　ペゴル統合群（12 カ月で 15.3%，18 カ月で 19.3%）とシャム統合群（12 カ月で 18.2%，18 カ月で 25.5%）で同等であった。観察された眼以外の重篤な有害事象は，いずれも高齢者の試験対象集団で発現することが想定される事象であり，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。

被験眼の重篤な有害事象は，18 カ月全試験期間中に 2 例報告された。アバシンカプタド　ペゴル 4 mg を投与した 1 例で網膜剥離，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与した 1 例で非動脈炎性虚血性視神経症（MedDRA/J 基本語：虚血性視神経症）が認められ，いずれも試験を中止した。治験薬又は投与手技との関連性は否定された。非動脈炎性虚血性視神経症が認められた 1 例では，関連のある既往として，心臓血管疾患，高血圧，高コレステロール血症，ペースメーカー装着及び喫煙歴が考えられた。本試験で観察された被験眼の重篤な有害事象は，いずれも治験薬又は投与手技との関連性が否定された。重篤な有害事象の叙述を OPH2003 総括報告書［5.3.5.1-1］Section 14.3.3 に示した。

4. 投与中止に至った有害事象

18 カ月全試験期間中に，7 例が有害事象により投与中止に至った。そのうち 3 例は最初の 12 カ月間に投与を中止した（表 2.7.6.2- 23）。最初の 12 カ月間に，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群の 1 例が交通事故で死亡，もう 1 例が嚢胞様黄斑変性（MedDRA/J 基本語：黄斑変性）のため投与を中止した。この被験者は，滲出型 AMD（MedDRA/J 下層語：湿性加齢黄斑変性，MedDRA/J 基本語：新生血管加齢黄斑変性）であるか定かではなかったが，治験担当医師が抗 VEGF 薬を投与したため試験中止となった。シャム群の 1 例は重篤な虚血性脳卒中のため投与を中止した。いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定された。12 カ月以降に発現した 4 例は，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の重篤な非動脈炎性虚血性視神経症（MedDRA/J 基本語：虚血性視神経症）及び致死的な脳梗塞，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg 群（パート 2）の重篤な網膜剥離，シャム群の重篤な脳出血であった。いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定された。

表 2.7.6.2- 23　　18 カ月時点で認められた投与中止に至った有害事象

MedDRA/J Version 18.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Part 1			Part 2			Combined[a]	
	Avacincaptad pegol 1 mg N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=25	Sham N=26	Avacincaptad pegol 2 mg N=42	Avacincaptad pegol 4 mg N=83	Sham N=84	Avacincaptad pegol N=176	Sham N=110
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	0	0	1 (3.8%)	2 (4.8%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)	2 (1.8%)
眼障害	**0**	**0**	**0**	**1 (2.4%)**	**2 (2.4%)**	**0**	**3 (1.7%)**	**0**
黄斑変性	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
虚血性視神経症	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
網膜剥離	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2%)**	**0**	**1 (0.6%)**	**0**
交通事故	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0
神経系障害	**0**	**0**	**1 (3.8%)**	**1 (2.4%)**	**0**	**1 (1.2%)**	**1 (0.6%)**	**2 (1.8%)**
脳梗塞	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	1 (0.6%)	0
脳出血	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.9%)
虚血性脳卒中	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (0.9%)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; nAMD: neovascular age-related macular degeneration; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs occurring after the first injection on Day 1 up to the Month 17 injection + 30 days or 30 days after the last dose of study drug if no Month 17 injection is given. However, all occurrences of nAMD and CNV are collected as treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study.

[a]Both Avacincaptad pegol (1, 2, 4 mg) and Sham groups are a combination of Part 1 and Part 2.

Source: OPH2003 (5.3.5.1-1) Table 14.3.8.1.A

5. 臨床検査値

血液学的及び生化学的検査値に関しては，全体的に，治療群間で臨床的に意義のある差はみられなかった。いずれの検査値も，中央値及び平均値で示したベースラインからの変動が小さく，臨床的に意義がなく，治療群間で同等であった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

脈拍，収縮期血圧，拡張期血圧パラメータを含むバイタルサインの平均値，中央値，最小値，最大値及びベースラインからの変化の結果をまとめたところ，全体的に，治療群間で臨床的に意義のある差はみられなかった。

心電図は，いずれの被験者もベースラインからほとんど変化しなかった。試験全体を通して心電図変化を調べた結果，治療群間で臨床的に意義のある相違はなく，心電図の変化は，試験対象集団で想定されるものと一致していた。

2.7.6.2.7　結論

本試験でアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 及び 4 mg は，いずれも GA の進行を抑制し，主要評価項目を達成した。その統計的有意性は，感度分析により頑健であり，治療効果がさまざまなサブグループ間で一貫していることが確認された。さらに，治験実施計画書に適合した対象集団での結果が ITT 解析対象集団での結果と一致していること，観察データによる解析でもデータを平方根変換して解析した結果と一致することを確認した。

アバシンカプタド　ペゴルと関連性のある眼又は眼以外の重篤な有害事象は認められなかった。被験眼で，最も多く報告された有害事象は，投与手技と関連性のあるものだった。一方，脈絡膜血管新生が発現した割合が，アバシンカプタド　ペゴルを投与した群でシャム群より高いことが報告された。

本試験の結果より，アバシンカプタド　ペゴルは，GA の進行を抑制して視力を維持する可能性のある C5 阻害剤で，GA の効果的な疾患の進行抑制というアンメットメディカルニーズに貢献できる可能性が示された。

2.7.6.3　海外第 3 相試験［ISEE2008］：添付資料番号 5.3.5.1-2, 5.3.5.1-2.1, 5.3.3.2-2

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreal Administration of Zimura (Complement C5 Inhibitor) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration

治験実施施設：アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，コロンビア，クロアチア，チェコ，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，ラトビア，ポーランド，スペイン及び米国を含む 20 カ国 205 施設

公表文献：Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10411):1449-58.

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2020 年 6 月 22 日

試験終了日（最終の評価日）：2023 年 8 月 22 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

GA を伴う萎縮型 AMD 患者に Zimura（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と有効性を評価する。

試験方法

被験者は，萎縮型 AMD の予後に重要であると知られている下記因子で層別化した情報をもとに臨床動的最小化法により，2 つの治療群のいずれかに割り付けられた。

- ベースラインの視力（ETDRS 50 文字［Snellen 視標で 20/100 相当］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）

この層別化情報をもとに無作為化して，1 日目に被験者を以下の投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。

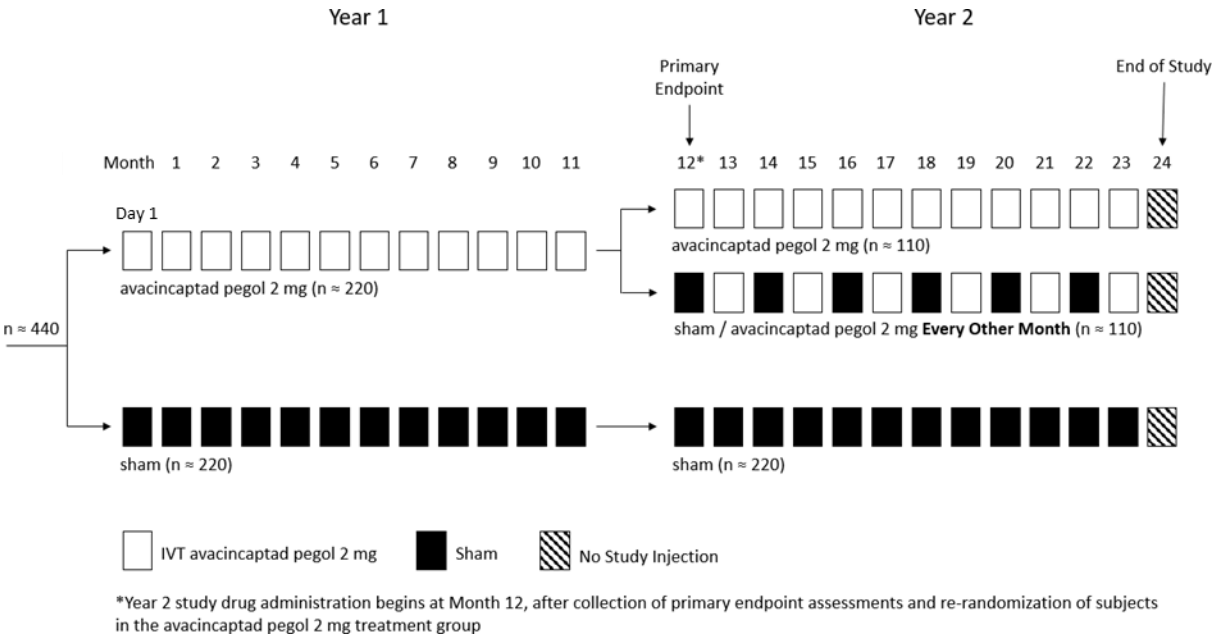
- アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/眼を月 1 回硝子体内投与
- シャム群：シャムの手順として，投与による圧を模倣するために，注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付ける操作を実施

12 カ月時点に主要評価項目のデータを収集した後，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の被験者を以下の投与群に 1:1 の割合で再度無作為に割り付けた。

- 毎月投与群：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/眼を月 1 回硝子体内投与（12 カ月から 23 カ月まで）
- 隔月投与群：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/眼を 13, 15, 17, 19, 21 及び 23 カ月に硝子体内投与，シャムを 12, 14, 16, 18, 20 及び 22 カ月に実施

最初にシャム群に割り付けられた被験者は，23 カ月までシャムを月 1 回実施する。全被験者を 24 カ月時点の来院時までフォローする。

図 2.7.6.3- 1　　海外第 3 相試験［ISEE2008］のデザイン



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

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：約 400 例（各治療群に 1:1 の割合で無作為化）

登録時：448 例（アバシンカプタド　ペゴル群：225 例，シャム群：223 例）

解析時：1 年目（Year 1）：447 例（アバシンカプタド　ペゴル群：225 例，シャム群：222 例）
2 年目（Year 2）：392 例（アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群：96 例，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群：93 例，シャム群：203 例）

被験者数設定の根拠

本試験の被験者数は，国際共同，多施設，無作為化，二重遮蔽，シャム対照のピボタル試験である海外第 2/3 相試験［OPH2003］試験の 12 カ月の結果をもとに設定した。

海外第 2/3 相試験［OPH2003］試験では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群の 12 カ月間における GA 面積の平均変化がシャム群と比較して 0.11 mm（P=0.0072）減少した。ISEE2008 試験で

は，合計約 400 例の患者を無作為に割り付けることとした。治療効果は，12 カ月間の少なくとも 3 つの時点に測定した GA 面積を平方根変換して推定した GA 面積の平均成長速度（傾き）を評価することとし，分散分析に層別化因子を含めた。海外第 3 相試験［ISEE2008］試験の主要評価項目の標準偏差が海外第 2/3 相試験［OPH2003］試験のデザインで想定したとおりであると仮定（これは，海外第 2/3 相試験［OPH2003］試験の実際の値より 7%高い）した上で，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 投与により 12 カ月間の GA 面積の平均成長速度（GA 面積の平均変化と同義）が 0.11 mm 減少した場合，（片側）偽陽性過誤確率 2.5%の検定統計量を使用すると，その効果の検出力が 97%になる。なお，データが評価される DSMB 会議において，（両側）0.001 ずつ調整されるアルファレベルを使用すると，臨床試験の検出力が僅かに低くなることに注意する必要がある。

対象被験者・選択基準・除外基準

対象被験者

GA を伴う萎縮型 AMD と診断された 50 歳以上の男女被験者。GA が直径 1500 μm の中心窩を含む被験者，含まない被験者いずれも対象とした（但し，GA が中心窩の中心点を含む被験者は除く)。

主な選択基準

下記に示す主な選択基準を被験眼に適応した。

- GA を伴う萎縮型 AMD で，GA が中心窩の中心点を含まない
- 眼底自発蛍光法で測定したスクリーニング時の GA 総面積が 2.5 mm^2 以上 17.5 mm^2 以下（1 ディスク面積以上 7 ディスク面積以下）である
- 複数の GA が認められる場合，少なくとも 1 つの GA 面積が 1.25 mm^2（0.5 ディスク面積）以上である
- 中心窩の中心から半径 1500 μm 以内に GA が存在する
- 萎縮部位の全体像が写真撮影可能な状態にある
- 被験眼の最高矯正視力が 20/25 から 20/320 の範囲に入る
- 両眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で，高品質の立体眼底写真撮影や眼底自発蛍光測定を含む画像撮影が可能である
- 被験眼の眼圧が 21 mmHg 以下である

主な除外基準

以下の除外基準を被験眼に適応した。

- いずれかの眼に脈絡膜血管新生が認められる場合。試験実施中，いずれかの眼に脈絡膜血管新生が発生した場合，治験実施計画書の規定に従うこと
- いずれかの眼に AMD 以外の疾患に伴う GA が認められる場合
- いずれかの眼に AMD の治療又は何らかの症状のために硝子体内治療をしていた場合。ただしビタミンやミネラルの経口補助剤は除く

- 試験期間中に進行して中心視野に影響を与える又は交絡因子となる可能性のある症状が被験眼にある場合
- 水晶体，網膜又は視神経に毒性のあることがわかっている眼科治療薬又は非眼科治療薬を併用している場合
- 眼内炎症，黄斑円孔，病的近視，網膜上膜，著しい硝子体黄斑牽引の証跡，硝子体出血又は無水晶体眼が存在する場合
- 突発性又は自己免疫性のぶどう膜炎をいずれかの眼に有する又はこれらの既往がある場合
- 視力や毒性評価，眼底写真又は眼底自発蛍光測定の妨げとなり得る白内障を含む著しい中間透光体混濁が存在する場合。試験期間中に被験眼に白内障手術が必要になる可能性がある患者は組み入れないこと
- 病的近視や眼ヒストプラズマ症候群，網膜色素線条症，脈絡膜破裂及び多巣性脈絡膜炎など，脈絡膜血管新生の他の原因が存在する場合
- 試験登録から 3 カ月以内に眼内手術又は熱レーザーを受けた場合。適応症にかかわらず，黄斑領域に熱レーザーを過去に受けた場合
- 試験登録前 12 週間以内に，眼又は眼周囲に感染症（眼瞼炎を含む）又は眼表面の炎症が起きた場合
- 以下いずれかの処置を過去に受けた場合：後部硝子体切除，濾過手術（線維柱帯切除など），緑内障ドレナージ装置留置，角膜移植，又は網膜剥離
- いずれかの眼に糖尿病網膜症の兆候がある場合

治験薬

被験薬：アバシンカプタド　ペゴル 20 mg/mL 溶液

治験薬の用法・用量

アバシンカプタド　ペゴル溶液を 0.1 mL（2 mg/眼）硝子体内投与した。シャムとして，注射針をつけていない空のシリンジを眼球下側頭象限の結膜に押し付けることにより投与による圧を模倣した。

試験期間は 24 カ月間で，最低 21 日の投与間隔を設けて月に 1 回投与した。12 カ月時点に，被験者を再度無作為に割り付けた後，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を月 1 回又は隔月投与した。最初にシャムに割り付けられた被験者は，23 カ月までシャムを月 1 回実施した。

試験期間

治療期間：24 カ月間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

- 眼底自発蛍光法により測定した 3 時点（ベースライン，6 カ月及び 12 カ月）の GA 面積を平方根変換して推定した平均成長速度（傾き）

補足的評価項目

- 最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化
- 低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化

患者報告アウトカム—QOL 評価項目

視覚機能を VFQ-25 にて評価した。VFQ-25 は National Eye Institute が作成した 25 の QOL に関する質問で構成されており，一般健康状態や機能に与える視覚障害の影響を測定できる。

- VFQ-25 の各サブスケール及び総合スコアのベースラインから 12 カ月時点までの平均変化

追加評価項目

以下の有効性評価項目について 2 年目に追加解析した。

- 眼底自発蛍光法により測定した 5 時点（ベースライン，6 カ月，12 カ月，18 カ月，24 カ月）の GA 面積から推定した平均成長速度（傾き）
- ベースラインから 24 カ月の間に，持続性視力喪失（ETDRS15 文字以上の喪失が 2 回以上の連続した来院で認められた場合と定義）に至る時間
- 最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 24 カ月時点までの平均変化
- 低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 24 カ月時点までの平均変化
- VFQ-25 の総合スコアのベースラインから 24 カ月時点までの平均変化（測定時点：6 カ月，12 カ月，18 カ月，24 カ月）

2. 薬物動態・薬力学

アバシンカプタド　ペゴルの薬物動態プロファイルを明らかにするため，薬剤を最大 2 年間，硝子体内に複数回投与して血漿中及び尿中濃度を測定する PK サブ試験を実施した。本試験では，薬力学的評価は実施していない。

3. 安全性

(1) 全般

以下の安全性評価項目を設定した。

- 有害事象（TEAE）
- 重篤な有害事象
- バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧）
- 眼科的所見（眼圧，最高矯正視力，低輝度最高矯正視力及び眼圧）
- 心電図（12 誘導）
- 臨床検査（血液［血液学的検査，腎機能，肝機能，電解質］及び尿検査）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度を判定するために，以下の定義を参照した。

- 軽度 = 兆候や症状はあるが，容易に耐えられる
- 中等度 = 日常生活に影響を及ぼす程度の不快感

- 重度 = 仕事や日常生活ができないほどの苦痛

(3) 治験薬との関連性の判定基準

有害事象について，硝子体内注射手技（投与手技），治験薬又は抗 VEGF 治療（投与された場合）との関連性は，以下の定義に従って判定した。

- 関連性なし = 有害事象と投与手技や治験薬又は抗 VEGF 治療との間に関連性があるという合理的な可能性が認められない場合
- 関連性あり = 有害事象と投与手技や治験薬又は抗 VEGF 治療との間に関連性があるという合理的な可能性が認められる場合

統計手法

1. 解析対象集団

解析対象集団を以下に定義した。

- ITT 解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての無作為化された被験者集団。被験者は，無作為に割り付けられた治療群ごとに解析された。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団：解析から除外すべき基準を満たさなかった全ての ITT 解析対象集団の被験者で構成された集団。解析から除外すべき基準は，データベースロックの前に遮蔽化された状態で定義された。
- 安全性解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者集団。この試験でアバシンカプタド　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：12 カ月時点で再無作為化された ITT 解析対象集団とシャム群で 12 カ月来院時まで治験完了した ITT 解析対象集団。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与群及びシャム群を治療群とした。1 年目で試験中止した被験者は除外した。

2. 被験者背景及びその他の基準値

ベースラインにおける被験者の特性は，ITT 解析対象集団と再無作為化解析対象集団で記述的に要約された。治験実施計画書に適合した解析対象集団及び安全性解析対象集団が ITT 解析対象集団と異なる場合，これらの集団に対するデータが提供された。治験薬の初回投与前に複数の測定値が利用可能だった場合，投与前の利用可能な最後のデータをベースラインとした。ただし視力スコアについては，スクリーニング値と 1 日目の値（両方が利用可能だった場合）の平均値をベースラインとした。

3. 有効性

1 年目の有効性解析は，全て ITT 解析対象集団で実施した。さらに，主要評価項目については，治験実施計画書に適合した解析対象集団に対しても補足的に解析した。

MMRM に基づいて治療群間の作用を比較解析した。この解析では，欠損データが MAR の仮定を満たしている限り，有効な推定値が得られる。欠損データの影響の潜在的な大きさと方向を

評価するために感度分析が実施された。この試験の全体的な（片側）偽陽性過誤確率は 0.025 と設定した。最終解析時点での統計的有意性の評価では，（両側）0.001 に等しいアルファレベルの調整が DSMB 会議用に行われた。

主要評価項目

主要評価項目は，眼底自発蛍光法により測定したベースライン，6 カ月及び 12 カ月時点の GA 面積を平方根変換して推定した平均成長速度（傾き［mm/year］）とした。GA 面積の観察データで推定した平均成長速度も解析した。MMRM モデルを使用して，12 カ月間における GA 面積の平均成長速度をアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群と対応するシャム対照群とで比較解析した。

補足的評価項目

MMRM を使用して，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）及び低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）の平均変化につき，治療群間の差異を解析した。観察データに基づいて結果に関する記述表が提供されたが，欠損データの潜在的な影響のため，記述表の解釈には十分注意する必要がある。これらの補足的評価項目を解析する一環として行われた仮説検定は，探索的に実施した。

患者報告アウトカム―QOL 評価項目

視覚を対象とした健康関連 QOL の総合的な指標として，VFQ-25 総合スコアを使用した。また，VFQ-25 サブスケールの中で，4 つ（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）を注目すべき項目とした。ベースラインから 12 カ月時点までの VFQ-25 総合スコア及びサブスケールスコアの平均変化を算出した。

サブグループ解析

この試験は，治療と共変量の相互作用の存在を正式に検証できる適切な検出力を与えるようにデザインされていないが，今後の試験で検証する価値があるかも知れない主要な因子を特定するために，探索的サブグループ解析が実施された。記述的な方法であるが，治療に影響があると認められた共変量として，下記の層別化因子が含まれた：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 における眼底自発蛍光パターン（なし／限局的，又は，バンド状／拡散的），年齢（65 歳未満，65～74 歳，75～84 歳，85 歳以上），性差（男性，又は，女性），人種（アメリカインディアン／アラスカネイティブ，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人，ネイティブハワイアン／太平洋諸島人，白人，その他）及び民族（ヒスパニック系／ラテン系，非ヒスパニック系／非ラテン系）。これらの解析は探索的と位置づけ，アルファレベルの調整なしで実施された。

また，2 年目の有効性解析では，下記の仮説検定を順次実施した。

1. ベースラインから 24 カ月間の GA 平均成長速度（傾き）におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与のシャムに対する仮説検定
2. ベースラインから 24 カ月間の持続性視力喪失に至る時間におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg のシャムに対する仮説検定（Kaplan-Meier 法とログランク検定を使用）

3. ベースラインから 24 カ月間の GA 平均成長速度（傾き）におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 隔月投与のシャムに対する仮説検定
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）の平均変化におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg のシャムに対する仮説検定
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）の平均変化におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg のシャムに対する仮説検定
6. ベースラインから 24 カ月時点までの VFQ-25 の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 のシャムに対する仮説検定

仮説検定は，全体の第 1 種過誤率を 5%の両側有意水準に制御するよう事前に設定した階層的検定手順に従って実施した。1 年目の試験データに基づいて，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg とシャムの GA 成長率を比較検定する主要解析が統計的に有意であった場合，上記のとおり順次仮説検定し，ファミリーワイズ第 1 種過誤率が 5%の両側有意水準に制御した。検定は，先行する検定が全て統計的に有意であった場合のみ実施された。

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［mm^2/year］）は，MMRM モデルを使用して治療群間で比較解析した。本解析は，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群とアバシンカプタド　ペゴル隔月投与群及びシャム群の再無作為化解析対象集団で実施した。GA 面積の平方根変換データを使用して実施した 1 年目の試験結果を解析した結果，平均 GA 成長速度は平方根変換の有無にかかわらず同様の結果を示し，また解釈を必要とする平方根変換データより観察データの方が直感的に理解しやすいため，24 カ月の解析に用いる GA 面積は観察データのまま平方根変換せずに使用した。この判断は，1 年目データの遮蔽化を解除する前に行われた。

持続性視力喪失に至る時間は，ベースラインから 24 カ月時点までに 2 回以上の連続した来院で，少なくとも ETDRS 15 文字の喪失が最初に発生するまでの時間と定義し解析した。持続性視力喪失イベントのない被験者は，試験終了前の最高矯正視力最終評価時，又はベースライン後の最高矯正視力評価結果がない場合，無作為化時に除外した。

最高矯正視力（ETDRS 文字）及び低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）は，ベースラインから 24 カ月時点までの平均変化を算出し，MMRM を用いて治療群間の差異を解析した。

視覚を対象とした健康関連 QOL の総合的な指標として，VFQ-25 総合スコアを使用した。また，VFQ-25 サブスケールの中で，4 つ（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）を注目すべき項目とした。ベースラインから 24 カ月時点までの VFQ-25 総合スコア及びサブスケールスコアの平均変化を算出した。

4．薬物動態・薬力学

海外第 3 相試験［ISEE2008］に登録した被験者には，PK サブ試験に参加する機会が与えられた。PK サブ試験への参加に同意した被験者は，1 年目では 7, 8, 9, 10, 11 カ月時点のいずれか，2 年目では 13, 15, 17, 19 カ月時点のいずれかから参加し，最初の来院時点を PK Month 1 とした。

PK Month 1 時点において，アバシンカプタド　ペゴル投与前及び 4 ± 2，24 ± 5，48 ± 8，96 ± 24，144 ± 24，336 ± 72，504 ± 72 時間後に血漿サンプルを採取した。加えて，PK Month 2（PK

Month 1 の 1 カ月後），PK Month 3（PK Month 1 の 2 カ月後），PK Month 4（PK Month 1 の 3 カ月後），PK Month 5（PK Month 1 の 4 カ月後）時点において，投与前の血液サンプルを採取し，血漿中のアバシンカプタド　ペゴル濃度を測定した。

PK Month 1 時点において，アバシンカプタド　ペゴル投与前及び投与 144 時間後にわたり尿サンプルを採取し，アバシンカプタド　ペゴル濃度を測定した。

本試験では，薬力学的評価は実施していない。

5. 安全性

安全性解析は安全性解析対象集団及び再無作為化解析対象集団で実施し，全ての安全性評価項目について包括的に記述的な評価をした。

有害事象の安全性解析は，1 日目（治験薬の最初の投与予定日）における最初の投与後から最終投与 30 日後又は最終フォローアップ来院時のいずれか遅い時点までに発現した有害事象に基づいて実施し，MedDRA 用語（バージョン 24.1）を使用してコード化した。

治験薬の曝露，バイタルサイン，心電図の連続データ（心拍数，RR，PR，QRS，QT，QTcB 及び QTcF 間隔），及び臨床検査値は，記述統計（例数，平均，標準偏差，中央値，最小値，Q1，Q3，最大値）を用いて要約した。脈拍，血圧（収縮期及び拡張期），心電図データと全ての臨床検査値のベースラインからの変化を示した。全ての臨床検査値と心電図データについては，一覧表を作成して，臨床的に関連性があるかどうかにかかわらず正常範囲外の値を特定した。眼科検査と眼圧は，記述統計を用いて評価した。

2.7.6.3.2　試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

1422 例の患者がスクリーニングを受け，そのうち 448 例の被験者が無作為化された（アバシンカプタド　ペゴル群：225 例，シャム群：223 例）。シャム群に割り付けられた 1 例は，その後の治療を受けなかった。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　ペゴル群とシャム群で同等（それぞれ 88.9%，92.3%）であった（表 2.7.6.3- 1）。両群をとおしての主な中止理由は同意の撤回で，アバシンカプタド　ペゴル群の 17 例（7.6%），シャム群の 13 例（5.9%）で認められた。

1 年目の試験では，3 つの解析対象集団—ITT 解析対象集団，治験実施計画書に適合した解析対象集団及び安全性解析対象集団—を対象に解析した（表 2.7.6.3- 2）。

表 2.7.6.3- 1　　12 カ月時点における被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

Number of participants	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	Sham N=222	Total N=447
Participants completing through Month 12	200 (88.9%)	205 (92.3%)	405 (90.6%)
Participants who discontinued early in year 1	25 (11.1%)	17 (7.7%)	42 (9.4%)
Adverse event	3 (1.3%)	2 (0.9%)	5 (1.1%)
Protocol violation	0	0	0
Investigator decision	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by participant	17 (7.6%)	13 (5.9%)	30 (6.7%)
Lost to follow-up	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
Participant non-compliance	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Death	2 (0.9%)[a]	1 (0.5%)	3 (0.7%)
Other	0	0	0
Participants who completed through			
Month 3 visit	216 (96.0%)	220 (99.1%)	436 (97.5%)
Month 6 visit	209 (92.9%)	215 (96.8%)	424 (94.9%)
Month 9 visit	204 (90.7%)	206 (92.8%)	410 (91.7%)
Month 12 visit	194 (86.2%)	199 (89.6%)	393 (87.9%)

AE: adverse event; ITT: intent-to-treat

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

[a]One participant (Avacincaptad pegol) died due to the AE of bilateral pneumonia 3 months after last study visit date (Month 9 visit) shortly after Month 12 visit would have occurred. The participant had not completed any additional study visits since Month 9 visit due to AEs of atrial fibrillation, bronchitis, and pneumonia. The AE of bilateral pneumonia was reported before the Year 1 cutoff date, but the participant died soon after. For completeness, this event is included in the AE leading to death (ISEE2008 [5.3.5.1-2] Table 14.3.10.1 and Listing 16.2.9.1). However, as the death occurred after the Year 1 cutoff date, it is not reflected in the disposition table.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.2

表 2.7.6.3- 2　　12 カ月時点までの解析対象集団

Number of participants	Avacincaptad pegol 2 mg	Sham	Total
Randomization population	225	223	448
Participants randomized but not treated	0	1	1
ITT population[a]	225	222	447
Per-protocol population[b]	220	217	437
Safety population[c]	225	222	447

ITT: intent-to-treat; PP: per-protocol

[a]The ITT population consisted of all randomized participants who received at least one dose of study drug, irrespective of the dose actually received. Participants were analyzed in the dose group assigned at randomization.

[b]The PP population consisted of all ITT participants who did not meet criteria for analysis restrictions.

[c]The safety population included all participants who received at least one injection of the study drug. Participants who ever received an injection of Avacincaptad pegol were analyzed in the appropriate Avacincaptad pegol group according to the actual injections received.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.1.1

12 カ月時点の規定の評価を完了後，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群のうち 189 例が再無作為化された（アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群：96 例，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群：93 例）（表 2.7.6.3- 3）。シャム群に割り付けられた被験者 223 例のうち，203 例が 12 カ月の試験終了まで完了し，試験を継続した。再無作為化解析対象集団で 24 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　ペゴル毎月投与，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与及びシャム群で同等（それぞれ 92.7%，89.2%及び 90.6%）であった。中止理由は 3 群とも同様で頻度は低かった（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）。ITT 解析対象集団で 24 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 群とシャム群で同等（それぞれ 77.8%，82.9%）であった。両群をとおして最もよくみられた中止理由は同意の撤回で，アバシンカプタド　ペゴル群の 28 例（12.4%），シャム群の 22 例（9.9%）で認められた。

2 年目の試験は，3 つの解析対象集団—ITT 解析対象集団，安全性解析対象集団及び再無作為化解析対象集団—で構成された（表 2.7.6.3- 4）。

表 2.7.6.3- 3　　24 カ月時点における被験者の内訳

Number of Participants (%)	Re-Rand Analysis Set			ITT Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg		Sham	Avacincaptad Pegol 2 mg	Sham
	EM N=96	EOM N=93	N=203	N=225	N=222
Participants completed	89 (92.7)	83 (89.2)	184 (90.6)	175 (77.8)	184 (82.9)
Participants who discontinued early	7 (7.3)	10 (10.8)	19 (9.4)	50 (22.2)	38 (17.1)
Adverse event	2 (2.1)	1 (1.1)	6 (3.0)	8 (3.6)	8 (3.6)
Withdrawal by participant	4 (4.2)	3 (3.2)	7 (3.4)	28 (12.4)	22 (9.9)
Lost to follow-up	0	2 (2.2)	0	4 (1.8)	1 (0.5)
Participant noncompliance	0	0	0	1 (0.4)	0
Death	1 (1.0)	4 (4.3)	6 (3.0)	9 (4.0)	7 (3.2)
Participants who completed through					
Month 3 visit	96 (100.0)	93 (100.0)	203 (100.0)	216 (96.0)	220 (99.1)

Number of Participants (%)	Re-Rand Analysis Set			ITT Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg		Sham	Avacincaptad Pegol 2 mg	Sham
	EM N=96	EOM N=93	N=203	N=225	N=222
Month 6 visit	96 (100.0)	93 (100.0)	203 (100.0)	209 (92.9)	215 (96.8)
Month 9 visit	96 (100.0)	93 (100.0)	203 (100.0)	204 (90.7)	207 (93.2)
Month 12 visit	96 (100.0)	93 (100.0)	203 (100.0)	195 (86.7)	203 (91.4)
Month 15 visit	93 (96.9)	90 (96.8)	197 (97.0)	188 (83.6)	197 (88.7)
Month 18 visit	90 (93.8)	88 (94.6)	193 (95.1)	181 (80.4)	193 (86.9)
Month 21 visit	90 (93.8)	85 (91.4)	187 (92.1)	178 (79.1)	187 (84.2)
Month 24 visit	89 (92.7)	83 (89.2)	184 (90.6)	175 (77.8)	184 (82.9)

EM: every month; EOM: every other month; ITT: intent-to-treat; Re-Rand: re-randomized

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.1.2a, 14.1.2b

表 2.7.6.3- 4　　24 カ月時点までの解析対象集団

Number of Participants (%)	Avacincaptad Pegol 2 mg		Sham	Total
Randomized population	225 (100.0)		223 (100.0)	448 (100.0)
Participants randomized but not treated	0		1 (0.4)	1 (0.2)
ITT analysis set[a]	225 (100.0)		222 (99.6)	447 (99.8)
Safety analysis set[b]	225 (100.0)		222 (99.6)	447 (99.8)
Re-randomized analysis set[c]	EM 96	EOM 93	203	392
Re-randomized but not treated	EM 0	EOM 0	0	0

EM: every month; EOM: every other month; ITT: intent-to-treat

[a]The ITT analysis set consisted of all randomized participants who received at least 1 dose of study drug, irrespective of the dose actually received. Participants were analyzed in the dose group assigned at randomization.

[b]The safety analysis set included all participants who received at least 1 injection of the study drug. Participants who ever received an injection of Avacincaptad pegol were analyzed in the appropriate Avacincaptad pegol group according to the actual injections received.

[c]The re-randomized analysis set was the subset of participants in the ITT analysis set who were re-randomized at Month 12 and who were on sham and have Month 12 visit or later visits.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.1.1.1a, 14.1.1.1b

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

ITT 解析対象集団の被験者は，いずれの群も多くが白人（80.9%以上）及び非ヒスパニック系／非ラテン系（74.7%以上）であり，疾患の母集団と同じであった。平均年齢は，アバシンカプ

タド　ペゴル群で 76.3 歳，シャム群で 76.7 歳であった（表 2.7.6.3- 5）。人口統計学的特性は，治療群間でよくバランスがとれていた。

再無作為化解析対象集団でも，ITT 解析対象集団と同様の傾向がみられ，3 群間でよくバランスがとれていた（表 2.7.6.3- 6）。

表 2.7.6.3- 5　　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	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
Sex, n (%)			
Male	71 (31.6%)	66 (29.7%)	137 (30.6%)
Female	154 (68.4%)	156 (70.3%)	310 (69.4%)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	168 (74.7%)	178 (80.2%)	346 (77.4%)
Hispanic or Latino	27 (12.0%)	23 (10.4%)	50 (11.2%)
Not reported	30 (13.3%)	21 (9.5%)	51 (11.4%)
Race, n (%)			
American Indian/Alaska Native	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Black or African American	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Asian	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
White	182 (80.9%)	186 (83.8%)	368 (82.3%)
Other	10 (4.4%)	13 (5.9%)	23 (5.1%)
Not reported	31 (13.8%)	21 (9.5%)	52 (11.6%)
Age (years)			
Mean	76.3	76.7	76.5
Standard deviation	8.61	8.82	8.71
Median	77.0	77.0	77.0
Q1; Q3	71.0; 83.0	71.0; 83.0	71.0; 83.0
Range	51; 93	51; 96	51; 96
Age group (years), n (%)			
< 65	19 (8.4%)	20 (9.0%)	39 (8.7%)
65 to 74	72 (32.0%)	65 (29.3%)	137 (30.6%)
75 to 84	91 (40.4%)	91 (41.0%)	182 (40.7%)
≥ 85	43 (19.1%)	46 (20.7%)	89 (19.9%)

Number of participants	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	Sham N=222	Total N=447
Current smoking status, n (%)			
Non-active	119 (52.9%)	115 (51.8%)	234 (52.3%)
Active	106 (47.1%)	107 (48.2%)	213 (47.7%)
Lens status, n (%)			
Aphakic	0	0	0
Pseudophakic	123 (54.7%)	128 (57.7%)	251 (56.2%)
Phakic	102 (45.3%)	94 (42.3%)	196 (43.8%)
Not done	0	0	0
If Phakic, Grade:			
Nuclear			
0	12 (5.3%)	8 (3.6%)	20 (4.5%)
1	62 (27.6%)	61 (27.5%)	123 (27.5%)
2	25 (11.1%)	24 (10.8%)	49 (11.0%)
3	3 (1.3%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
4	0	0	0
Posterior subcapsular cataract			
0	87 (38.7%)	80 (36.0%)	167 (37.4%)
1	12 (5.3%)	9 (4.1%)	21 (4.7%)
2	3 (1.3%)	3 (1.4%)	6 (1.3%)
3	0	0	0
4	0	0	0
Cortical			
0	57 (25.3%)	49 (22.1%)	106 (23.7%)
1	38 (16.9%)	39 (17.6%)	77 (17.2%)
2	7 (3.1%)	5 (2.3%)	12 (2.7%)
3	0	0	0
4	0	0	0

ITT: intent-to-treat; Q; quartile

Note: Baseline was the last available measurement prior to the first administration of study drug.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.4.1 and Post-text Table 14.1.11.1

表 2.7.6.3- 6　　人口統計学的特性及びベースラインの眼科的特性（再無作為化解析対象集団）

Number of Participants	Re-Rand Analysis Set		
	Avacincaptad Pegol 2 mg		
	EM N=96	EOM N=93	Sham N=203
Gender, n (%)			
Male	26 (27.1)	35 (37.6)	59 (29.1)
Female	70 (72.9)	58 (62.4)	144 (70.9)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	77 (80.2)	68 (73.1)	162 (79.8)
Hispanic or Latino	11 (11.5)	11 (11.8)	21 (10.3)
Not reported	8 (8.3)	14 (15.1)	20 (9.9)
Race, n (%)			
American Indian/Alaska Native	0	0	0
Black or African American	0	0	1 (0.5)
Asian	0	0	1 (0.5)
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0
White	85 (88.5)	73 (78.5)	169 (83.3)
Other	3 (3.1)	5 (5.4)	12 (5.9)
Unknown	0	0	0
Not reported	8 (8.3)	15 (16.1)	20 (9.9)
Age (years)			
Mean	76.2	77.8	77.5
Standard deviation	9.41	8.12	8.7
Median	77.0	78.0	78.0
Q1; Q3	70.0; 83.5	72.0; 84.0	72.0; 83.0
Range	52-94	54-92	52-97
Age group (years), n (%)			
< 65	12 (12.5)	4 (4.3)	17 (8.4)
65 to 74	25 (26.0)	33 (35.5)	50 (24.6)
75 to 84	40 (41.7)	34 (36.6)	92 (45.3)
≥ 85	19 (19.8)	22 (23.7)	44 (21.7)
Current smoking status, n (%)			
Nonactive	50 (52.1)	52 (55.9)	106 (52.2)
Active	46 (47.9)	41 (44.1)	97 (47.8)
Lens status, n (%)			
Aphakic	0	0	0
Pseudophakic	52 (54.2)	46 (49.5)	115 (56.7)
Phakic	44 (45.8)	47 (50.5)	88 (43.3)

Number of Participants	Re-Rand Analysis Set		
	Avacincaptad Pegol 2 mg		
	EM N=96	EOM N=93	Sham N=203
Not done	0	0	0
If Phakic, grade:			
Nuclear			
0	9 (9.4)	1 (1.1)	8 (3.9)
1	23 (24.0)	32 (34.4)	58 (28.6)
2	10 (10.4)	13 (14.0)	21 (10.3)
3	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.5)
4	0	0	0
Posterior subcapsular cataract			
0	37 (38.5)	39 (41.9)	75 (36.9)
1	4 (4.2)	8 (8.6)	8 (3.9)
2	3 (3.1)	0	3 (1.5)
3	0	0	0
4	0	0	0
Not done	0	0	2 (1.0)
Cortical			
0	31 (32.3)	20 (21.5)	47 (23.2)
1	13 (13.5)	21 (22.6)	36 (17.7)
2	0	6 (6.5)	4 (2.0)
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	1 (0.5)

EM: every month; EOM: every other month; Q: quartile; Re-Rand: re-randomized
Note: Baseline was the last available measurement prior to the first administration of study drug.
Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.1.4.1b, 14.1.11.1b

被験眼に関して，被験者の 5%以上にみられた眼疾患既往歴を MedDRA 器官別大分類及び基本語別に示した（表 2.7.6.3- 7）。大多数の被験者（96.2%）は，少なくとも 1 つの眼疾患の既往歴があり，治療群間では，おおむねバランスが取れていた。最もよくみられた既往歴は白内障（アバシンカプタド　ペゴル群：81.8%，シャム群：80.2%）であった。その他によくみられた既往歴には，硝子体剥離，萎縮型 AMD（MedDRA/J 基本語：乾性加齢黄斑変性），ドライアイ及び後嚢部混濁が含まれた。本試験は，GA を伴う萎縮型 AMD 患者を対象としているため，登録された全ての被験者に萎縮型 AMD（MedDRA/J 基本語：乾性加齢黄斑変性）の病歴があったが，一部の被験者でしか報告されていないのは，治験下での疾患の報告に関する施設の慣行の違いによるものである。

再無作為化解析対象集団で被験者の 5%以上にみられた眼疾患既往歴を MedDRA 器官別大分類及び基本語別に示した（表 2.7.6.3- 8）。ITT 解析対象集団と同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.3- 7　　被験者の 5%以上にみられた被験眼における眼疾患既往歴の要約（ITT 解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
少なくとも1つの眼疾患既往歴がある被験者数	218 (96.9%)	212 (95.5%)	430 (96.2%)
眼障害	**218 (96.9%)**	**212 (95.5%)**	**430 (96.2%)**
白内障	184 (81.8%)	178 (80.2%)	362 (81.0%)
硝子体剥離	109 (48.4%)	113 (50.9%)	222 (49.7%)
乾性加齢黄斑変性	45 (20.0%)	35 (15.8%)	80 (17.9%)
ドライアイ	34 (15.1%)	29 (13.1%)	63 (14.1%)
後嚢部混濁	26 (11.6%)	20 (9.0%)	46 (10.3%)
核性白内障	18 (8.0%)	24 (10.8%)	42 (9.4%)
眼瞼皮膚弛緩症	25 (11.1%)	17 (7.7%)	42 (9.4%)
網膜ドルーゼン	21 (9.3%)	19 (8.6%)	40 (8.9%)
網脈絡膜萎縮	12 (5.3%)	19 (8.6%)	31 (6.9%)
網膜変性	13 (5.8%)	12 (5.4%)	25 (5.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**11 (4.9%)**	**11 (5.0%)**	**22 (4.9%)**
眼の母斑	9 (4.0%)	11 (5.0%)	20 (4.5%)
外科および内科処置	**7 (3.1%)**	**13 (5.9%)**	**20 (4.5%)**
眼内レンズ挿入	6 (2.7%)	13 (5.9%)	19 (4.3%)

ITT: intent-to-treat

Note: Participants can have prior ocular history in several preferred terms, but only counted once in system organ classes. Participants with more than one preferred term of the same type were counted once per that category. Prior ocular history is coded using MedDRA/J Version 24.1.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.7.1

表 2.7.6.3- 8　　被験者の 5%以上にみられた被験眼における眼疾患既往歴の要約（再無作為化解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set		
	Avacincaptad Pegol 2 mg		Sham
	EM N=96	EOM N=93	N=203
少なくとも1つの眼疾患既往歴がある被験者数	93 (96.9)	91 (97.8)	195 (96.1)
眼障害	**93 (96.9)**	**91 (97.8)**	**195 (96.1)**
白内障	77 (80.2)	78 (83.9)	165 (81.3)
硝子体剥離	50 (52.1)	45 (48.4)	100 (49.3)
乾性加齢黄斑変性	19 (19.8)	23 (24.7)	32 (15.8)
ドライアイ	13 (13.5)	17 (18.3)	24 (11.8)
後嚢部混濁	10 (10.4)	11 (11.8)	20 (9.9)
核性白内障	11 (11.5)	7 (7.5)	22 (10.8)
眼瞼皮膚弛緩症	9 (9.4)	13 (14.0)	16 (7.9)
網膜ドルーゼン	7 (7.3)	13 (14.0)	17 (8.4)
網脈絡膜萎縮	7 (7.3)	4 (4.3)	16 (7.9)
網膜変性	7 (7.3)	4 (4.3)	12 (5.9)

EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized

Note: Participants can have prior ocular history in several preferred terms but only be counted once in system organ classes. Participants with more than 1 preferred term of the same type were counted once per that category. Prior ocular history is coded using MedDRA/J version 24.1.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.1.7.1b

ITT 解析対象集団における被験眼のベースラインの最高矯正視力スコア及び低輝度最高矯正視力スコアは，治療群間で全体的に類似していた（表 2.7.6.3- 9）。ベースラインの平均最高矯正視力スコア（標準偏差）は，アバシンカプタド　ペゴル群で 70.9（8.93）文字，シャム群で 71.6（9.35）文字であった。ベースラインの平均低輝度最高矯正視力スコア（標準偏差）は，アバシンカプタド　ペゴル群で 41.0（19.70）文字，シャム群で 39.6（19.58）文字であった。ベースラインの僚眼における平均視力は，全ての治療群で被験眼より低く，ベースラインの平均最高矯正視力スコア（標準偏差）は，アバシンカプタド　ペゴル群で 62.4（21.15）文字，シャム群で 60.6（21.90）文字であった。ベースラインの平均低輝度最高矯正視力スコア（標準偏差）は，アバシンカプタド　ペゴル群で 36.4（21.09）文字，シャム群で 35.5（20.94）文字であった（ISEE2008 総括報告書［5.3.5.1-2］Table 14.1.6.2）。

再無作為化解析対象集団における被験眼のベースラインの最高矯正視力スコア及び低輝度最高矯正視力スコアも，ITT 解析対象集団の結果と同様，治療群間で全体的に類似していた（表 2.7.6.3- 10）。

表 2.7.6.3- 9　　ベースラインの被験眼の視力スコア（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	**Sham N=222**	**Total N=447**
BCVA (ETDRS Letters)			
Mean	70.9	71.6	71.2
Standard deviation	8.93	9.35	9.14
Median	73.0	74.0	73.0
Q1; Q3	66.0; 77.0	68.0; 78.0	67.0; 78.0
Range	34; 83	8; 88	8; 88
n	225	222	447
≥ 50 letters	221 (98.2%)	217 (97.7%)	438 (98.0%)
< 50 letters	4 (1.8%)	5 (2.3%)	9 (2.0%)
Low luminance BCVA (ETDRS letters)			
Mean	41.0	39.6	40.3
Standard deviation	19.70	19.58	19.63
Median	42.0	41.5	42.0
Q1; Q3	25.5; 58.0	25.5; 55.0	25.5; 56.0
Range	0; 76	0; 79	0; 79
n	224	220	444
≥ 50 letters	95 (42.2%)	93 (41.9%)	188 (42.1%)
< 50 letters	129 (57.3%)	127 (57.2%)	256 (57.3%)
Missing	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)

BCVA: best-corrected visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; Q; quartile; VA: visual acuity

Note: The Baseline ETDRS VA score is the mean value of the Screening and Day 1 VA scores rounded up to the nearest integer if not already an integer. If either the Screening or Day 1 VA score was missing (including an invalid VA), the Baseline VA is equal to the other, non-missing value. Day 1 VA score was used as the Baseline value for the low luminance BCVA.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.6.1

表 2.7.6.3- 10　　ベースラインの被験眼の視力スコア（再無作為化解析対象集団）

	Re-Rand Analysis Set		
	Avacincaptad Pegol 2 mg		
	EM N=96	EOM N=93	Sham N=203
BCVA (ETDRS letters)			
Mean	71.4	71.0	71.8
Standard deviation	9.19	8.91	9.24
Median	74.0	73.0	74.0
Q1; Q3	67.0, 77.5	67.0, 78.0	68.0, 78.0
Range	34-83	35-83	8-88
≥ 50 letters, n (%)	94 (97.9)	91 (97.8)	199 (98.0)
< 50 letters, n (%)	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (2.0)
Low luminance BCVA (ETDRS letters)			
Mean	41.5	42.5	40.6
Standard deviation	19.4	18.88	19.65
Median	42.0	46.0	44.0
Q1; Q3	26.5, 58.0	30.5, 58.0	26.0, 55.0
Range	0-74	0-76	0-79
≥ 50 letters, n (%)	42 (43.8)	41 (44.1)	90 (44.3)
< 50 letters, n (%)	54 (56.3)	51 (54.8)	111 (54.7)
Missing	0	0	0

BCVA: best-corrected visual acuity; EM: every month; EOM: every other month; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Q: quartile; Re-Rand: re-randomized; VA: visual acuity

Note: The mean value of the Screening and Day 1 VA score is used as the Baseline value for BCVA. The Screening VA score was used as the Baseline value for the low luminance BCVA.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.1.6.1b

ITT 解析対象集団における眼底自発蛍光法によるベースラインの被験眼の特性を表 2.7.6.3- 11 に示した。ベースラインの GA 面積（標準偏差）は，治療群間で全体的に類似しており，アバシンカプタド　ペゴル群で 7.48 (4.005) mm^2，シャム群で 7.81 (3.885) mm^2 であった。両群とも最も顕著にみられた高感度眼底自発蛍光パターンは「バンド状／拡散的」であった。

再無作為化解析対象集団における眼底自発蛍光法によるベースラインの被験眼の特性を表 2.7.6.3- 12 に示した。ITT 解析対象集団と同様，ベースラインの GA 面積（標準偏差）は，治療群間で全体的に類似しており，3 群とも最も顕著にみられた高感度眼底自発蛍光パターンは「バンド状／拡散的」であった。

表 2.7.6.3- 11　　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	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
Localization of hypo-FAF[a]			
Foveal	0	0	0
Extrafoveal	225 (100%)	222 (100%)	447 (100%)
Ungradable	0	0	0
Missing	0	0	0
Multifocal GA			
Yes	178 (79.1%)	178 (80.2%)	356 (79.6%)
No	47 (20.9%)	44 (19.8%)	91 (20.4%)
Temporal peripapillary atrophy			
Yes	192 (85.3%)	185 (83.3%)	377 (84.3%)
No	32 (14.2%)	37 (16.7%)	69 (15.4%)
Ungradable	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
If yes, peripapillary confluent with macular GA			
Yes	12 (6.3%)	17 (9.2%)	29 (7.7%)
No	180 (93.8%)	168 (90.8%)	348 (92.3%)
Ungradable	0	0	0
Macular atrophy gradable			
Yes	225 (100%)	222 (100%)	447 (100%)
No	0	0	0
If yes, area of GA (mm^2)			
Mean	7.48	7.81	7.65
Standard deviation	4.005	3.885	3.945
Median	6.36	7.04	6.67
Q1; Q3	4.11; 9.72	4.59; 10.32	4.27; 10.16
Range	2.3; 17.6	2.4; 17.2	2.3; 17.6
n	225	222	447
Size of baseline GA[b]			
≥ 4 disc areas	54 (24.0%)	64 (28.8%)	118 (26.4%)
< 4 disc areas	171 (76.0%)	158 (71.2%)	329 (73.6%)
Hyper-FAF[a]			
None/Focal	8 (3.6%)	4 (1.8%)	12 (2.7%)
Banded/Diffuse	217 (96.4%)	218 (98.2%)	435 (97.3%)
Ungradable	0	0	0

Number of participants	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	Sham N=222	Total N=447
If banded/diffuse, is there diffuse trickling?			
Yes	77 (35.5%)	90 (41.3%)	167 (38.4%)
No	140 (64.5%)	128 (58.7%)	268 (61.6%)
Ungradable	0	0	0

FAF: fundus autofluorescence; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; IWRS: interactive web-response system; Q; quartile

Note: The baseline values are taken as the last non-missing value prior to the first dose of study drug.

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

[b]The category is derived from imaging data. It is not based on randomization stratification from IWRS.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.1.5

表 2.7.6.3- 12　　眼底自発蛍光によるベースラインの被験眼の特性（再無作為化解析対象集団）

Number of Participants (%)	Re-Rand Analysis Set		
	Avacincaptad Pegol 2 mg		
	EM N=96	EOM N=93	Sham N=203
Localization of hypo-FAF[a]			
Foveal	0	0	0
Extrafoveal	96 (100.0)	93 (100.0)	203 (100.0)
Ungradable	0	0	0
Missing	0	0	0
Multifocal GA			
Yes	76 (79.2)	75 (80.6)	161 (79.3)
No	20 (20.8)	18 (19.4)	42 (20.7)
Temporal peripapillary atrophy			
Yes	79 (82.3)	80 (86.0)	167 (82.3)
No	17 (17.7)	12 (12.9)	36 (17.7)
Ungradable	0	1 (1.1)	0
If yes, peripapillary confluent with macular GA			
Yes	4 (5.1)	7 (8.8)	16 (9.6)
No	75 (94.9)	73 (91.3)	151 (90.4)
Ungradable	0	0	0
Macular atrophy gradable			
Yes	96 (100.0)	93 (100.0)	203 (100.0)
No	0	0	0

Number of Participants (%)	Re-Rand Analysis Set		
	Avacincaptad Pegol 2 mg		
	EM N=96	EOM N=93	Sham N=203
If yes, area of GA (mm^2)			
Mean	7.24	7.34	7.78
Standard deviation	4.181	3.735	3.880
Median	5.97	6.32	7.05
Q1; Q3	3.97, 9.53	4.11, 9.69	4.57, 10.30
Range	2.5-17.6	2.3-16.4	2.4-17.2
Size of baseline GA[b]			
≥ 4 disc areas	22 (22.9)	20 (21.5)	57 (28.1)
< 4 disc areas	74 (77.1)	73 (78.5)	146 (71.9)
Hyper-FAF[a]			
None/focal	4 (4.2)	3 (3.2)	4 (2.0)
Banded/diffuse	92 (95.8)	90 (96.8)	199 (98.0)
Ungradable	0	0	0
If banded/diffuse, is there diffuse trickling?			
Yes	35 (38.0)	31 (34.4)	83 (41.7)
No	57 (62.0)	59 (65.6)	116 (58.3)
Ungradable	0	0	0

EM: every month; EOM: every other month; FAF: fundus autofluorescence; GA: geographic atrophy; IWRS: interactive web-response system; Q: quartile; Re-Rand: re-randomized

Note: The baseline values are taken as the last non-missing value prior to the first dose of study drug.

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

[b]The category is derived from imaging data. It is not based on randomization stratification from IWRS.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.1.5.1b

2.7.6.3.3　治験薬の曝露

12 カ月時点までの投与回数の中央値及び平均値は，アバシンカプタド　ペゴル群とシャム群で同等であった（表 2.7.6.3- 13）。アバシンカプタド　ペゴル群では，平均投与回数が 10.9 回で，87.9%の被験者が 10 回以上の投与を受けた。また 69.3%が全 12 回の投与を受けた。シャム群では，平均投与回数が 11.3 回で，90.6%の被験者が 10 回以上の投与を受けた。また 77.9%が全 12 回の投与を受けた。

24 カ月時点までの平均投与回数（標準偏差）は，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群で 22.52（2.95）回，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群で 16.98（1.86）回と異なっていたが，

これは，毎月又は隔月投与の違いに起因している（表 2.7.6.3- 14）。しかしながら，治療忠実度は両群で同等だった（毎月投与群: 0.938 に対し隔月投与群: 0.943）。

表 2.7.6.3- 13　　12 カ月時点までの治験薬の曝露（安全性解析対象集団）

	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	Sham N=222
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received per participant, n		
0 Injection	0	0
1 Injection	3 (1.3%)	1 (0.5%)
2 Injections	4 (1.8%)	0
3 Injections	3 (1.3%)	1 (0.5%)
4 Injections	1 (0.4%)	1 (0.5%)
5 Injections	4 (1.8%)	4 (1.8%)
6 Injections	4 (1.8%)	2 (0.9%)
7 Injections	2 (0.9%)	2 (0.9%)
8 Injections	4 (1.8%)	7 (3.2%)
9 Injections	2 (0.9%)	3 (1.4%)
10 Injections	10 (4.4%)	7 (3.2%)
11 Injections	32 (14.2%)	21 (9.5%)
12 Injections	156 (69.3%)	173 (77.9%)
Number of Avacincaptad pegol/Sham injections received		
Mean	10.9	11.3
Standard deviation	2.45	1.74
Median	12.0	12.0
Q1; Q3	11.0; 12.0	12.0; 12.0
Range	1; 12	1; 12
Total number of Avacincaptad pegol/Sham injections	2456	2514
Fidelity rate[a]	0.91	0.944
Treatment duration (in months)		
Mean	11.2	11.5
Standard deviation	2.39	1.58
Median	12.0	12.0
Q1; Q3	11.8; 12.1	11.8; 12.1
Range	1; 13	1; 13

Q; quartile

Note: Treatment duration (months) is defined as (date of last injection – date of first injection + 31)/30.4375.

[a]Fidelity rate = (total number of planned injections)/(12*total number of participants).

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.1

表 2.7.6.3- 14　　24 カ月時点までの治験薬の曝露

	Re-Rand Analysis Set		Safety Analysis Set
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	**Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93**	**Avacincaptad Pegol 2 mg Overall N=225**
Number of Avacincaptad pegol injections received per participant, n (%)			
0 Injection	0	0	0
1 Injection	0	0	3 (1.3)
2 Injections	0	0	4 (1.8)
3 Injections	0	0	3 (1.3)
4 Injections	0	0	1 (0.4)
5 Injections	0	0	4 (1.8)
6 Injections	0	0	4 (1.8)
7 Injections	0	1 (1.1)	2 (0.9)
8 Injections	0	0	3 (1.3)
9 Injections	0	0	2 (0.9)
10 Injections	0	0	2 (0.9)
11 Injections	1 (1.0)	1 (1.1)	9 (4.0)
12 Injections	0	3 (3.2)	5 (2.2)
13 Injections	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.3)
14 Injections	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (0.9)
15 Injections	3 (3.1)	4 (4.3)	7 (3.1)
16 Injections	1 (1.0)	12 (12.9)	13 (5.8)
17 Injections	1 (1.0)	14 (15.1)	15 (6.7)
18 Injections	2 (2.1)	56 (60.2)	58 (25.8)
19 Injections	1 (1.0)	0	1 (0.4)
20 Injections	0	0	0
21 Injections	4 (4.2)	0	4 (1.8)
22 Injections	5 (5.2)	0	5 (2.2)
23 Injections	16 (16.7)	0	16 (7.1)
24 Injections	59 (61.5)	0	59 (26.2)
Number of Avacincaptad pegol injections received			
Mean	22.52	16.98	17.68
Standard deviation	2.95	1.86	6.10
Median	24.00	18.00	18.00
Q1; Q3	23.00; 24.00	17.00; 18.00	16.00; 24.00
Range	11.00-24.00	7.00-18.00	1.00-24.00
Total number of Avacincaptad pegol injections	2162	1579	3979
Fidelity rate[a]	0.938	0.943	NA

	Re-Rand Analysis Set		Safety Analysis Set
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	**Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93**	**Avacincaptad Pegol 2 mg Overall N=225**
Treatment duration (in months)			
Mean	23.2	24.08	NA
Standard deviation	2.53	2.73	NA
Median	24.02	24.97	NA
Q1; Q3	23.84; 24.08	24.80; 25.03	NA
Range	12.98-24.34	12.12-25.63	NA

EM: every month; EOM: every other month; NA: not applicable; Q: quartile; Re-Rand: re-randomized

Note: Treatment duration (months) is defined as (date of last Avacincaptad pegol injection – date of first Avacincaptad pegol injection + 31)/30.4375 for EM group. Treatment duration (months) is defined as (Date of last Avacincaptad pegol injection – date of first Avacincaptad pegol injection + 61)/30.4375 for EOM group.

[a]Fidelity rate = total number of administered Avacincaptad pegol injections/total number of expected Avacincaptad pegol injections.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.1a, 14.3.1b

2.7.6.3.4　有効性

1.　主要評価項目

眼底自発蛍光法により測定したベースライン，6 カ月及び 12 カ月時点での被験眼の GA 面積を平方根変換して平均成長速度（傾き）を推定したところ，12 カ月時点の主要評価項目が達成された（表 2.7.6.3- 15）。すなわち，アバシンカプタド　ペゴル群とシャム群との比較で，統計的に有意な GA 平均成長速度の差（0.056 mm/year; 95% CI: 0.016, 0.096）が認められた（ITT 解析対象集団）（P=0.0064）。これは，GA 面積の平均成長速度が 14.25%減少したことを意味する。時間の経過に伴う GA 面積（平方根変換）の変化を図に表したところ，アバシンカプタド　ペゴルの作用は 6 カ月時点には既に明白であった（図 2.7.6.3- 2）。GA 面積の観察データを用いて，ベースラインから 12 カ月時点までの GA 面積の変化を図に表し（図 2.7.6.3- 3），GA 平均成長速度（傾き）を推定したところ，平方根変換して解析した場合と一貫した結果が得られた（表 2.7.6.3- 16）。すなわち，アバシンカプタド　ペゴル群の GA 成長速度の方がシャム群より 0.376 mm^2/year 小さかった（95% CI: 0.122, 0.631; P=0.0039）。これは，GA 面積の平均成長速度が 17.73%減少したことを意味する。

治験実施計画書に適合した解析対象集団の結果でも，アバシンカプタド　ペゴル群とシャム群との比較で，GA 平均成長速度に同様の差が認められた。また，Miller の方法に従って 4 つの感度分析を実施した結果，アバシンカプタド　ペゴルの治療効果を支持する結果が全ての感度分析で確認された。

表 2.7.6.3- 15　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）（MMRM 解析，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	**Sham N=222**
MMRM Analysis[a] – Rate of growth (slope) change from Baseline to Month 12		
Growth rate (mm/year)	0.336	0.392
Standard error	0.032	0.033
Difference[b]	-	0.056
Standard error of the difference	-	0.020
95% CI	-	0.016; 0.096
% Difference[c]	-	14.25
P-value	-	0.0064

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

Note: Baseline GA is the measurement at the Screening visit.

[a]MMRM is specified in the SAP, Appendix 16.1.9.

[b]Difference in growth rate between groups calculated as (Sham) minus (Avacincaptad pegol 2 mg).

[c]% Difference is calculated by 100*(Difference)/(Growth rate from Sham).

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.2.1.1

表 2.7.6.3- 16　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）（MMRM 解析，観察データ）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	**Sham N=222**
MMRM Analysis[a] – Rate of growth (slope) change from Baseline to Month 12		
Growth rate (mm^2/year)	1.745	2.121
Standard error	0.202	0.207
Difference[b]	-	0.376
Standard error of the difference	-	0.129
95% CI	-	0.122; 0.631
% Difference[c]	-	17.73
P-value	-	0.0039

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

Note: Baseline GA is the measurement at the Screening visit.

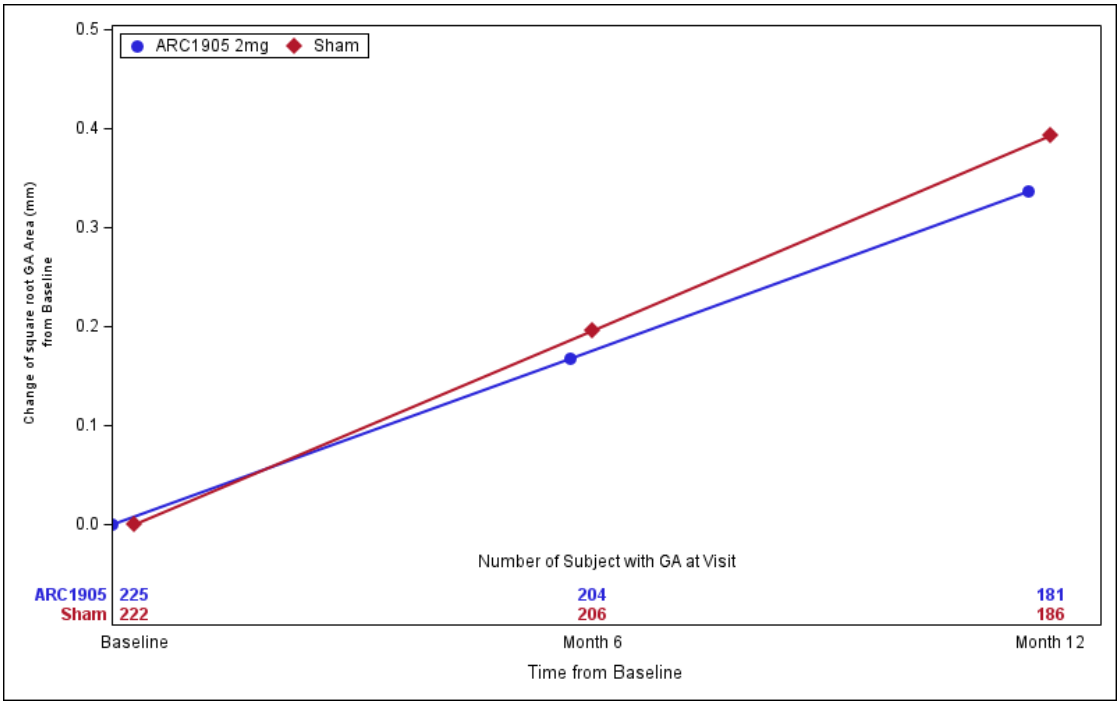
[a]MMRM is specified in the SAP, Appendix 16.1.9.

[b]Difference in growth rate between groups calculated as (Sham) minus (Avacincaptad pegol 2 mg).

[c]% Difference is calculated by 100*(Difference)/(Growth rate from Sham).

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.2.2.1

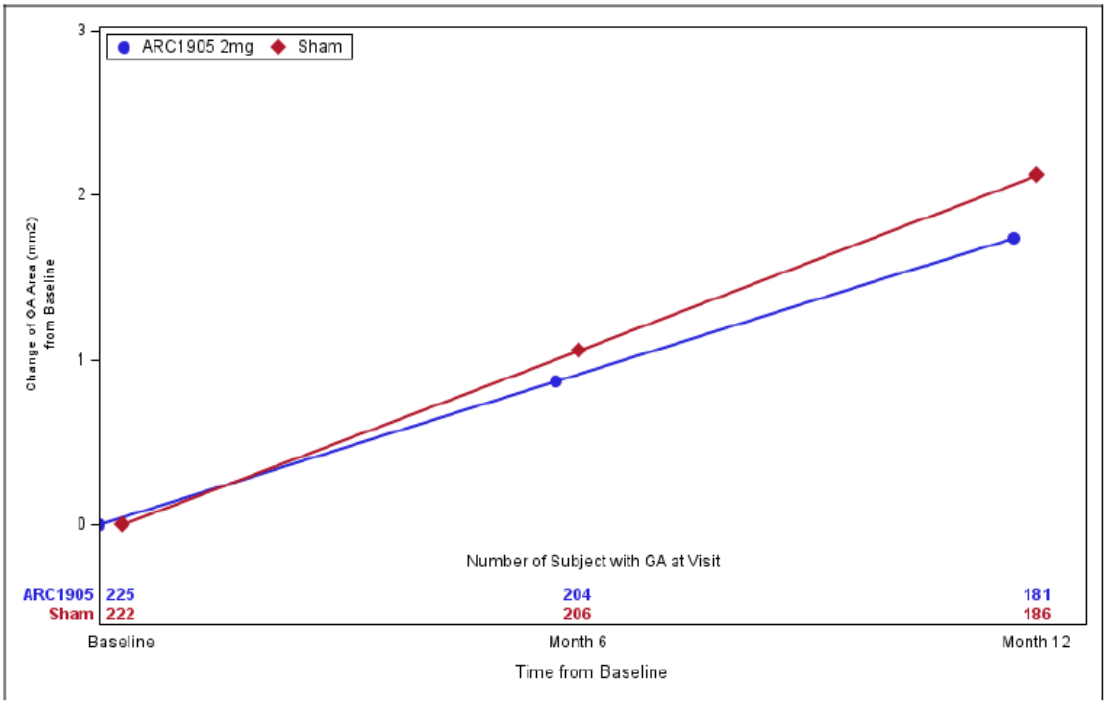
図 2.7.6.3- 2　　GA 面積の 12 カ月時点までの平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）



ARC1905: Avacincaptad pegol; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; MMRM: mixed-effects model for repeated measures

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Figure 14.2.1.1

図 2.7.6.3- 3　　GA 面積の 12 カ月時点までの平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，観察データ）（ITT 解析対象集団）



ARC1905: Avacincaptad pegol; GA: geographic atrophy; ITT: intent-to-treat; MMRM: mixed-effects model for repeated measures

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Figure 14.2.1.2

2. 補足的評価項目

最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化を ITT 解析対象集団で評価した。アバシンカプタド　ペゴル群で ETDRS 1.34 文字，シャム群で ETDRS 0.96 文字であった（表 2.7.6.3- 17）。また，低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化を ITT 解析対象集団で評価した。アバシンカプタド　ペゴル群で ETDRS -4.35 文字，シャム群で ETDRS -2.29 文字であった（表 2.7.6.3- 18）。

表 2.7.6.3- 17　最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	**Sham N=222**
MMRM Analysis[a] – Change from Baseline to Month 12		
Least Squares Mean	1.34	0.96
Standard Error	1.483	1.513
Difference[b]	0.38	-
Standard error of the difference	0.920	-
95% CI	-1.43; 2.19	-
P-value	0.6781	-

CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

Note: The Baseline ETDRS VA score is the mean value of the Screening and Day 1 VA scores rounded up to the nearest integer if not already an integer. If either the Screening or Day 1 VA score is missing (including an invalid VA), the Baseline VA is equal to the other, non-missing value.

[a]MMRM is specified in the SAP, Appendix 16.1.9.

[b]Difference in least squares means between groups calculated as (Avacincaptad pegol 2 mg) minus (Sham).

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.2.4.1

表 2.7.6.3- 18　低輝度最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）のベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	**Sham N=222**
MMRM Analysis[a]– Change from Baseline to Month 12		
Least squares mean	-4.35	-2.29
Standard error	2.301	2.356
Difference[b]	-2.06	-
Standard error of the difference	1.428	-

	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	Sham N=222
95% CI	-4.86; 0.75	-
P-value	0.1503	-

CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan

Note: Day 1 visit is used as the Baseline.

[a]MMRM is specified in the SAP, Appendix 16.1.9.

[b]Difference in least squares means between groups calculated as (Avacincaptad pegol 2 mg) minus (Sham).

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.2.4.3

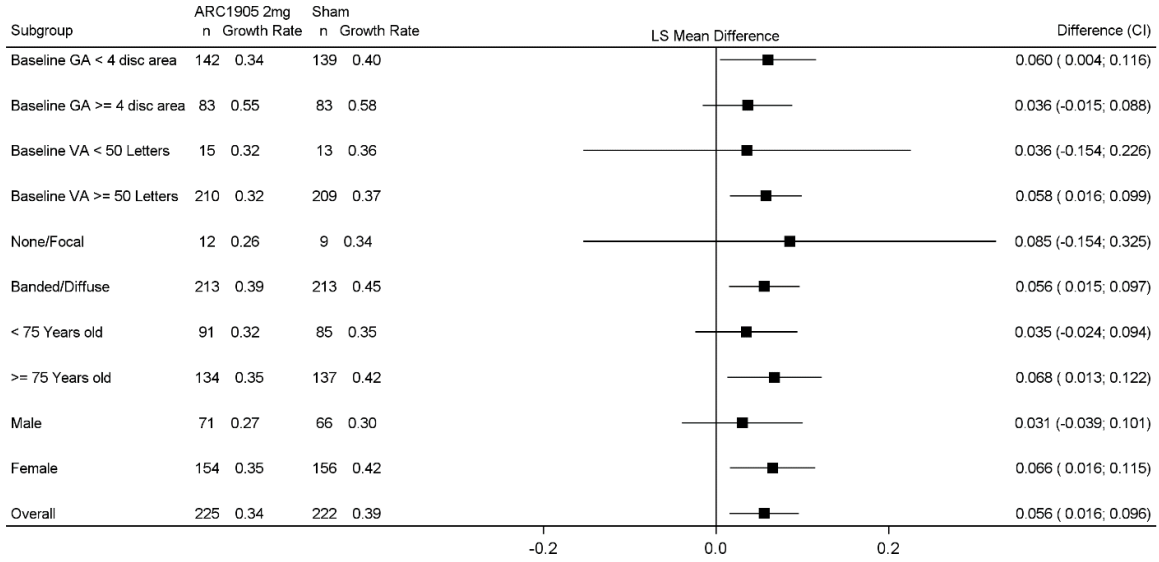
3. 患者報告アウトカム—QOL 評価項目

QOL を VFQ-25 により，ITT 解析対象集団で評価した。VFQ-25 のうち，4 つ（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）を注目すべき項目に選択して評価した。近見視力による行動では，ベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（標準偏差）が，アバシンカプタド　ペゴル群で-5.7（19.41），シャム群で-5.2（19.34）であった。遠見視力による行動では，ベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（標準偏差）が，アバシンカプタド　ペゴル群で-4.7（20.69），シャム群で-6.9（20.74）であった。見え方による自立では，ベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（標準偏差）がアバシンカプタド　ペゴル群で-5.0（22.65），シャム群で-6.3（21.64）であった。見え方による役割制限では，ベースラインから 12 カ月時点までの平均変化（標準偏差）が，アバシンカプタド　ペゴル群で-7.2（25.06），シャム群で-5.3（23.58）であった。

4. サブグループ解析

事前に設定した層別化因子によりサブグループ解析したところ，ベースラインから 12 カ月時点までの GA 平均成長速度（傾き）は，いずれの解析でもアバシンカプタド　ペゴル群の方がシャム群より一貫して低かった（図 2.7.6.3- 4）。

図 2.7.6.3- 4　　サブグループ解析：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）（MMRM 解析，平方根変換データ）（ITT 解析対象集団）—アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群



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

Note: Difference in LS means between groups calculated as (Sham) minus (Avacincaptad pegol).

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Figure 14.2.2

5. 追加解析項目

24 カ月時点に，以下の有効性評価項目について追加解析した。

眼底自発蛍光法により測定したベースライン，6 カ月，12 カ月，18 カ月及び 24 カ月時点での被験眼の GA 面積（観察データ）から平均成長速度（傾き）を推定したところ，24 カ月時点の有効性評価項目の目標が達成された（表 2.7.6.3- 19）。すなわち，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群とシャム群との比較で，統計的に有意な GA 平均成長速度の差（0.362 mm^2/year; 95% CI: 0.066, 0.657）が認められた（P=0.0165）。これは，GA 面積の平均成長速度が 13.97%減少したことを意味する。アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群とシャム群との比較でも，GA 平均成長速度の差（0.488 mm^2/year; 95% CI: 0.189, 0.788）が認められた。これは，GA 面積の平均成長速度が 18.85%減少したことを意味する。階層的検定手順のため，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群とシャム群との差について統計的な検定は実施しなかった。時間経過に伴う GA 面積（観察データ）の変化を図に表して，平均成長速度（傾き）を示した（図 2.7.6.3- 5）。

さらに，Miller の方法による欠測値の補完と Tipping Point 解析を用いて感度分析を行ったところ，シャム群との比較で，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群が GA 平均成長速度を統計的に有意に遅らせることの頑健性が確認された。また，アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群の GA 平均成長速度に対する治療効果の頑健性も確認された。

表 2.7.6.3- 19　GA 面積の 24 カ月時点までの 1 年あたりの平均成長速度（傾き）（MMRM 解析，観察データ）（再無作為化解析対象集団）

	Avacincaptad Pegol 2 mg		
	EM N=96	EOM N=93	Sham N=203
MMRM Analysis[a] – Rate of growth (slope) change from Baseline to Month 24			
Growth rate (mm^2/year)	2.23	2.10	2.59
Standard error	0.124	0.126	0.085
Difference[b]	0.362	0.488	-
Standard error of the difference	0.150	0.152	-
95% CI	0.066, 0.657	0.189, 0.788	-
% Difference[c]	13.972	18.845	-
P-value[d]	0.0165	0.0015[e]	-

CI: confidence interval; EM: every month; EOM: every other month; GA: geographic atrophy; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan

Note: Baseline GA is the measurement at the Screening visit.

[a]MMRM is specified in the SAP Year 2, Section 4, Appendix 16.1.9.

[b]Difference in growth rate between groups calculated as (sham) minus (Avacincaptad pegol 2 mg EM or EOM).

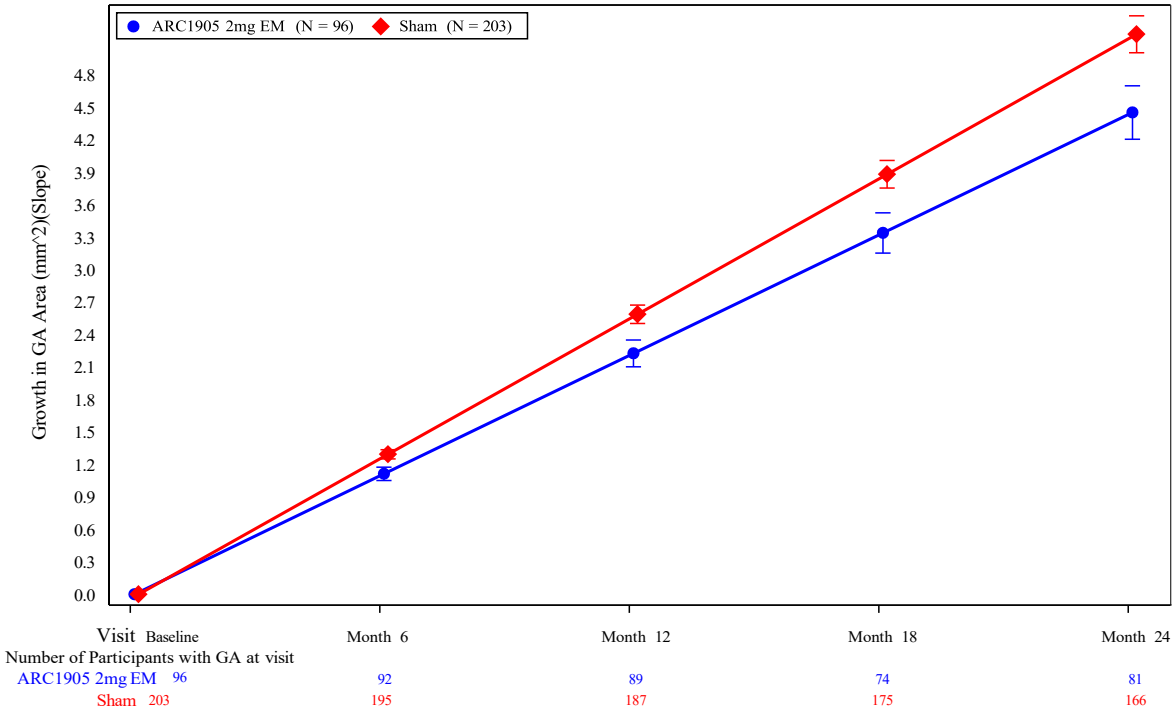
[c]% Difference is calculated by 100*(Difference)/(Growth rate from sham).

[d]P-value is for comparison between Avacincaptad pegol EM or EOM versus sham.

[e]P-value for the comparison between Avacincaptad pegol EOM versus sham is nominal.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.2.1.3b

図 2.7.6.3- 5　　GA 面積の 24 カ月時点までの平均成長速度（傾き）（MMRM 解析）（再無作為化解析対象集団；アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月投与群とシャム群）



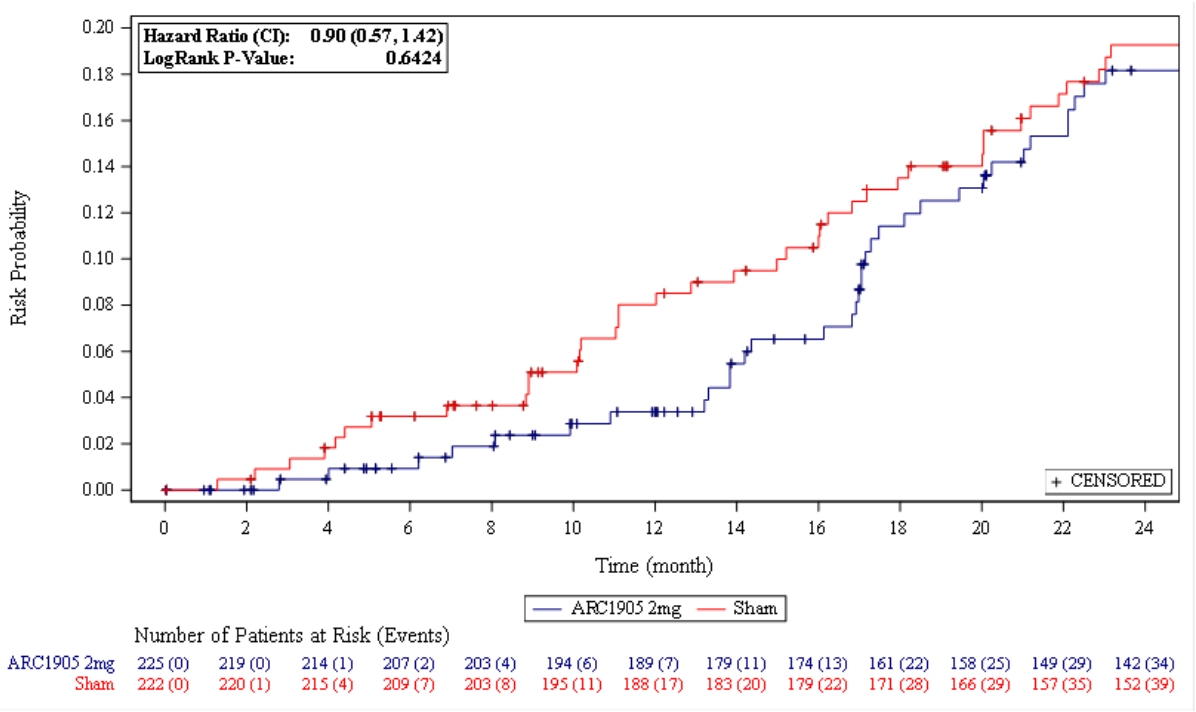
Mean ± SE

ARC1905: Avacincaptad pegol; EM: every month; GA: geographic atrophy; MMRM: mixed-effects model for repeated measures

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Figure 14.2.1.1b

持続性視力喪失に至る時間を ITT 解析対象集団で解析した。ベースラインから 24 カ月時点までの最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）の変化を解析することで，臨床的に意義のある持続的な視力喪失に対する作用を評価した。「臨床的に意義のある」視力喪失イベントは，24 カ月までに 2 回以上連続して来院したときの最高矯正視力がベースラインよりも ETDRS 15 文字以上喪失した場合と定義し，24 カ月間のイベント発生までの時間解析結果を図 2.7.6.3- 6 に示した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を投与された被験者は，シャム群と比較して 24 カ月時点までの持続性視力喪失のリスクが減少する傾向（ハザード比 0.90; 95% CI: 0.57,1.42）を示した。24 カ月時点に ETDRS 15 文字以上の持続性視力喪失を経験するリスク確率は，アバシンカプタド　ペゴル群で 18.2%，シャム群で 19.3%であった。

図 2.7.6.3- 6　　ベースラインから 24 カ月時点までに最高矯正視力が ETDRS 15 文字以上喪失（連続した 2 回以上の来院時）するまでの時間解析結果（ITT 解析対象集団；アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群全体とシャム群）



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 14.2.4.2a

最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 24 カ月時点までの平均変化を ITT 解析対象集団で評価したところ，アバシンカプタド　ペゴル群で ETDRS -7.31 文字，シャム群で ETDRS -6.48 文字であった（表 2.7.6.3- 20）。また，低輝度最高矯正視力（ETDRS 文字）のベースラインから 24 カ月時点までの平均変化を ITT 解析対象集団で評価したところ，アバシンカプタド　ペゴル群で ETDRS -10.58 文字，シャム群で ETDRS -9.1 文字であった（表 2.7.6.3- 21）。

表 2.7.6.3- 20　　最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）のベースラインから 24 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析；観察データ）（ITT 解析対象集団；アバシンカプタド　ペゴル 2 mg 群とシャム群）

	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	**Sham N=222**
MMRM Analysis – BCVA (ETDRS letters) Change from Baseline to Month 24		
Least squares mean	-7.31	-6.48
Standard error	1.07	1.05
Difference[a]	-0.83	-
Standard error of the difference	1.50	-
95% CI	-3.79, 2.12	-

	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
P-value	0.58	-

BCVA: best-corrected visual acuity; CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

Note: MMRM is specified in the SAP (Year 2, Section 4), Appendix 16.1.9. Baseline VA is calculated per the SAP version 4.0, Appendix 16.1.9.

[a]Difference in least squares means between groups calculated as (Avacincaptad pegol 2 mg) minus (sham).

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.2.5.1a

表 2.7.6.3- 21　低輝度最高矯正視力スコア（ETDRS 文字）のベースラインから 24 カ月時点までの平均変化（MMRM 解析；観察データ）（ITT 解析対象集団）

	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
MMRM Analysis – LL VA (ETDRS letters) Change from Baseline to Month 24		
Least squares mean	-10.58	-9.1
Standard error	1.20	1.18
Difference[a]	-1.49	-
Standard error of the difference	1.68	-
95% CI	-4.79, 1.81	-
P-value	0.38	-

CI: confidence interval; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT: intent-to-treat; LL: low luminance; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; SAP: statistical analysis plan; VA: visual acuity

Note: MMRM is specified in the SAP (Year 2, Section 4), Appendix 16.1.9. Baseline VA is calculated per the SAP version 4.0, Appendix 16.1.9.

[a]Difference in least squares means between groups calculated as (Avacincaptad pegol 2 mg) minus (sham).

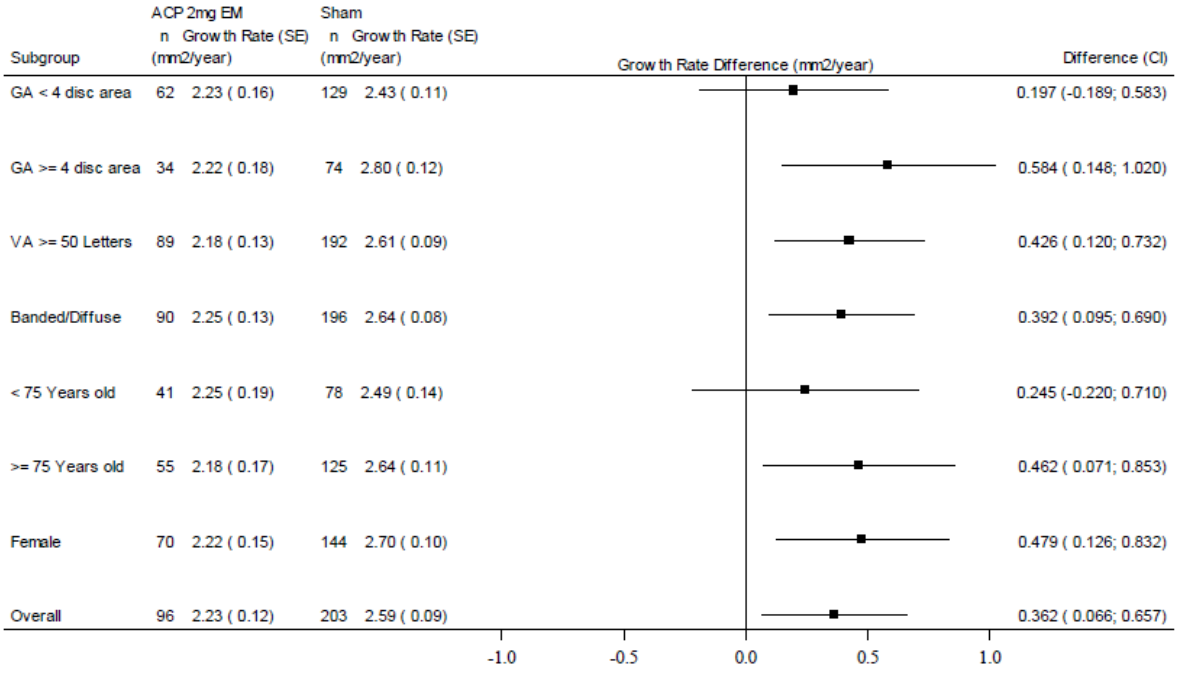
Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.2.5.2a

VFQ-25 の注目すべき 4 項目について，ベースラインから 24 カ月時点までの平均変化（標準偏差）を評価した。近見視力による行動では，アバシンカプタド　ペゴル群で-10.8（23.4），シャム群で-8.3（21.6）であった。遠見視力による行動では，アバシンカプタド　ペゴル群で-11.4（23.7），シャム群で-9.7（20.1）であった。見え方による自立では，アバシンカプタド　ペゴル群で-11.8（26.0），シャム群で-10.8（25.2）であった。見え方による役割制限では，アバシンカプタド　ペゴル群で-10.7（26.4），シャム群で-10.6（28.4）であった。

6. サブグループ解析

ベースラインから 24 カ月時点までの GA 平均成長速度（傾き）について，事前に設定した層別化因子によりサブグループ解析した（図 2.7.6.3- 7，図 2.7.6.3- 8）。いずれの解析でもアバシンカプタド　ペゴル毎月投与群又はアバシンカプタド　ペゴル隔月投与群の方がシャム群よりも一貫して低かった。

図 2.7.6.3- 7　　サブグループ解析：GA 面積のベースラインから 24 カ月時点までの平均成長速度（傾き）（MMRM 解析）（再無作為化解析対象集団）—アバシンカプタドペゴル 2 mg 毎月投与群とシャム群

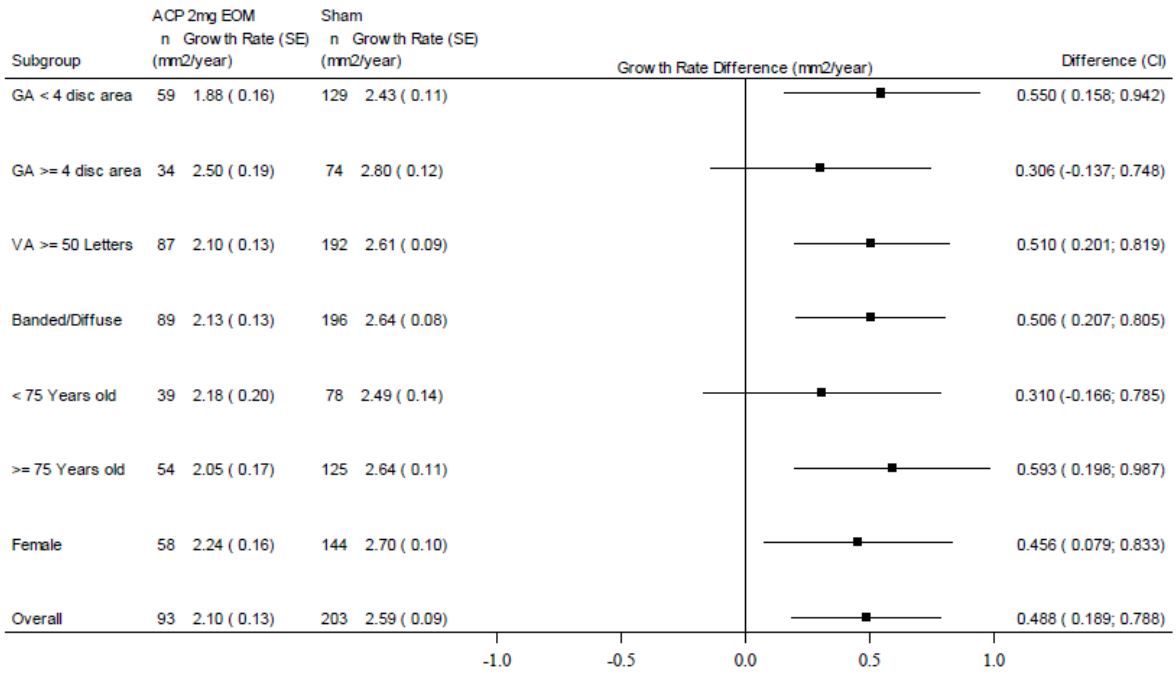


ACP: Avacincaptad pegol; CI: confidence interval; EM: every month; GA: geographic atrophy; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; VA: visual acuity.

Note: Difference in growth rate between groups calculated as (sham) minus (Avacincaptad pegol). Only number of participants ≥ 25 for each group were included in subgroup analysis.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Figure 14.2.11b

図 2.7.6.3- 8　　サブグループ解析：GA 面積のベースラインから 24 カ月時点までの平均成長速度（傾き）（MMRM 解析）（再無作為化解析対象集団）—アバシンカプタド ペゴル 2 mg 隔月投与群とシャム群



ACP: Avacincaptad pegol; CI: confidence interval; EOM: every other month; GA: geographic atrophy; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; VA: visual acuity

Note: Difference in growth rate between groups calculated as (sham) minus (Avacincaptad pegol). Only number of participants ≥ 25 for each group were included in subgroup analysis.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Figure 14.2.12b

2.7.6.3.5　薬物動態・薬力学

28 例の被験者が PK サブ試験に参加し，そのうち 4 例がアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 23 カ月時点まで毎月 1 回（EM），6 例が 11 カ月時点まで毎月 1 回投与された後，13 カ月から 23 カ月時点まで隔月（EOM）に投与された。残りの 18 例は，シャム群のため，サンプルの解析は行わなかった。

隔月投与群の 6 例のうち，4 例は 1 年目の試験中に参加したので，PK Month 1 は月 1 回投与期間中であった。したがって，毎月投与群として解析した。残りの 2 例は，2 年目の試験中に参加したので，PK Month 1 は隔月投与期間中であり，隔月投与群として解析した。結果として，毎月投与群が 8 例，隔月投与群が 2 例となった。

隔月投与群の結果は，2 例と被験者数が少ないため慎重に解釈する必要があるが，以下の結果が得られた（表 2.7.6.3- 22，図 2.7.6.3- 9，図 2.7.6.3- 10）。

- アバシンカプタド　ペゴルの血漿中最高濃度（C_{max}）は，毎月投与群と隔月投与群で同等であった。

- アバシンカプタド　ペゴルの血漿中曝露量（AUC_{0-28}，$AUC_{0-\tau}$，AUC_{last}）は，毎月投与群の方が隔月投与群より高かった。
- アバシンカプタド　ペゴルの血漿中排泄 PK パラメータ（$t_{½}$及び V_z/F）は，毎月投与群と隔月投与群で同等であったが，隔月投与群の CL/F は毎月投与群よりやや高かった。
- アバシンカプタド　ペゴル連続投与後の血漿中 C_{trough} の結果からアバシンカプタド　ペゴルの蓄積は，毎月投与群ではほとんど認められず，隔月投与群では認められなかった。
- 尿中のアバシンカプタド　ペゴル濃度は検出限界未満であった。

本試験では，薬力学的評価は実施していない。

表 2.7.6.3- 22　GA を伴う萎縮型 AMD 被験者におけるアバシンカプタド　ペゴル 2 mg 毎月又は隔月反復硝子体内投与後の血漿中薬物動態パラメータ（1 カ月 PK 評価時点）

Plasma PK Parameters	Avacincaptad Pegol 2 mg EM	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM[d]
N	8	2
AUC_{0-28} (day·ng/mL)	4726 (40.6);7[a]	(2583; 3689); 2
$AUC_{0-\tau}$ (day·ng/mL)	4726 (40.6);7[a]	(2880; 3879); 2
AUC_{last} (day·ng/mL)	4722 (37.5);8[a]	(2582; 3786); 2
C_{max} (ng/mL)	347 (59.0);8[a]	(218; 357); 2
t_{max} (day)	2.91 (1.03; 7.00);8[c]	(3.90; 4.01); 2
C_{min} (ng/mL)	29.6 (53.0);8[b]	(0.00[e]; 0.00[e]); 2
$t_{½}$ (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

AMD: age-related macular degeneration; AUC_{last}: area under the concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to time infinity; AUC_{0-28}: area under the concentration-time curve from the time of dosing to 28 days post dosing; $AUC_{0-\tau}$: area under the concentration-time curve from the time of dosing to the start of the next dosing interval at multiple dose conditions; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum concentration; C_{min}: minimum concentration; CV: coefficient of variation; EM: every month; EOM: every other month; GA: geographic atrophy; Max: maximum; Min: minimum; PK: pharmacokinetics; t_{max}: time of the maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal elimination half-life; V_z/F: apparent terminal volume of distribution

[a]Geometric Mean (Geometric CV%); n

[b]Arithmetic Mean (CV%); n

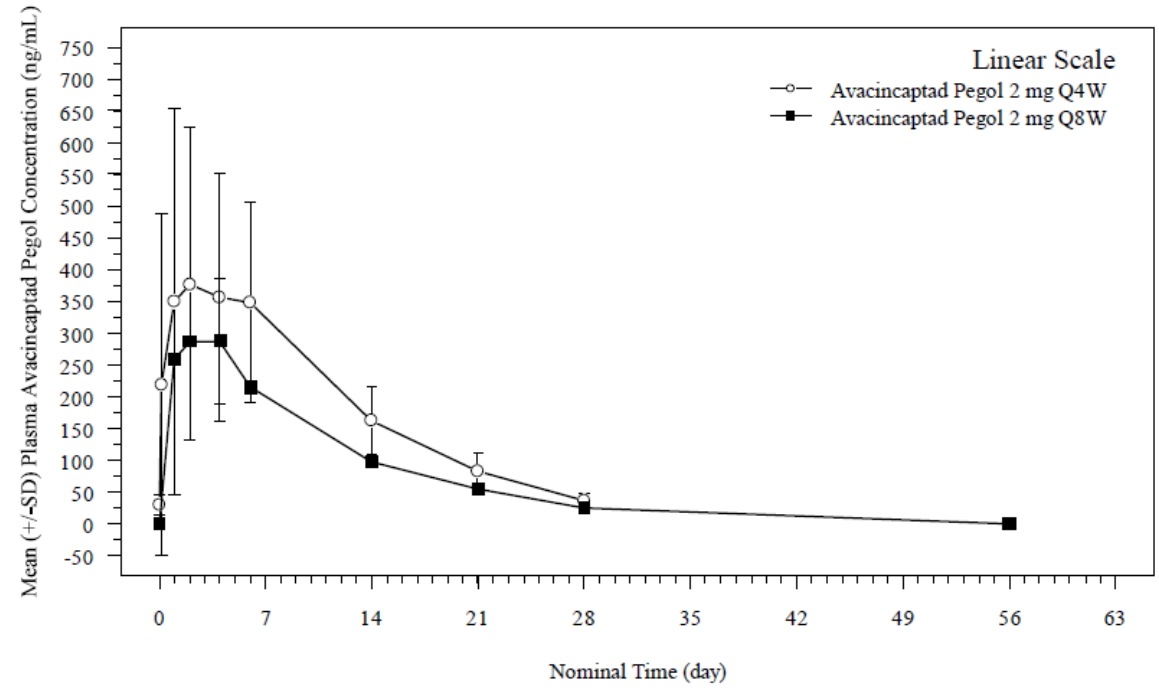
[c]Median (Min, Max); n

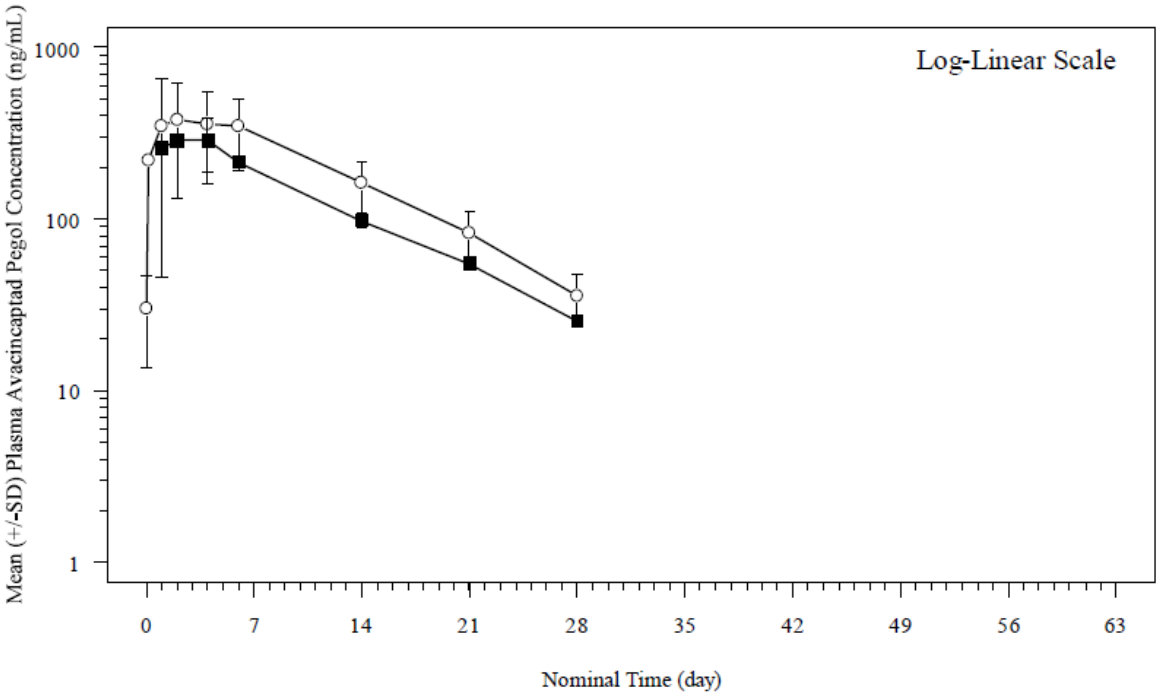
[d]For EOM dosing regimen, individual values were reported because there were only 2 observations for this regimen.

[e]Below Limit of Quantification. Set to zero for summary statistics.

Source: ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Sub-Study Tables 8.1.3.1, 8.1.3.2

図 2.7.6.3- 9　　GA を伴う萎縮型 AMD 被験者におけるアバシンカプタド　ペゴル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）





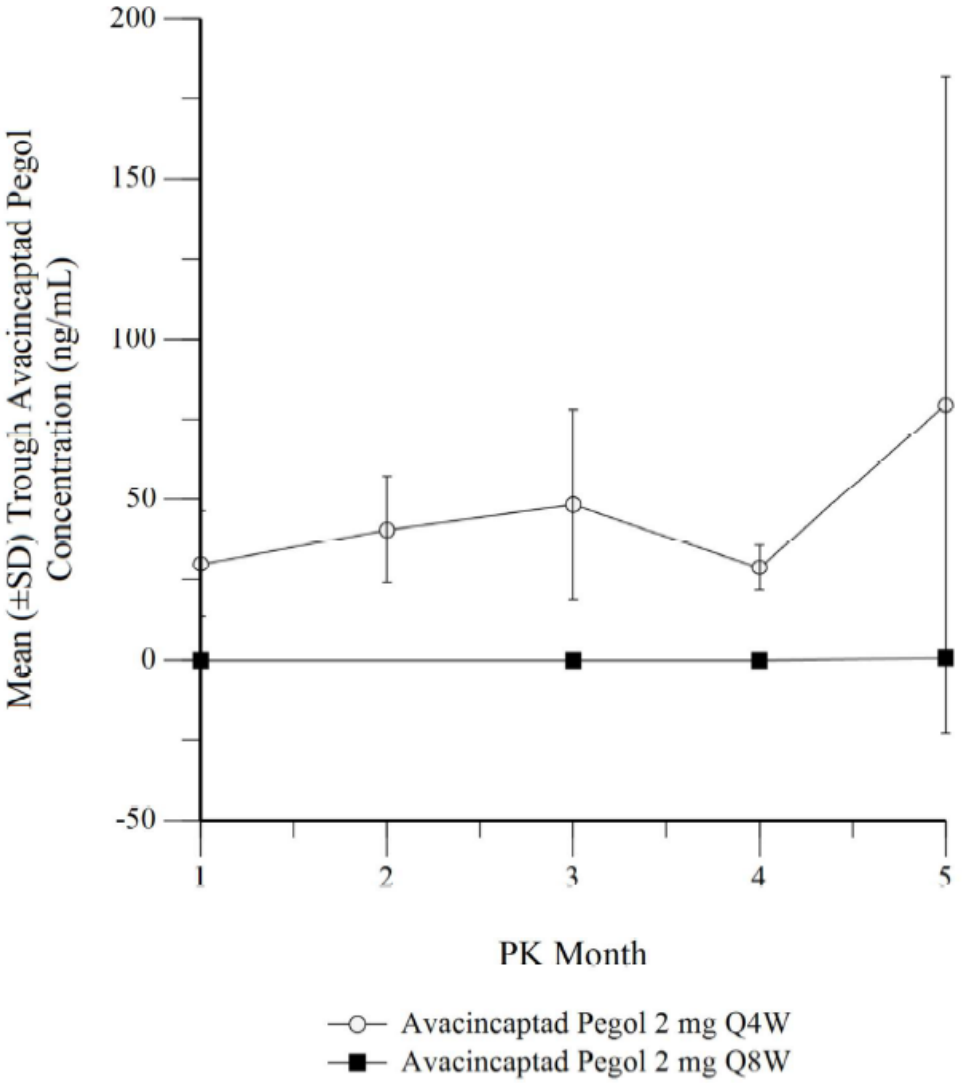
AMD: age-related macular degeneration; BLQ: below limit of quantification; GA: geographic atrophy; PK: pharmacokinetics; Q4W: Every 4 weeks or every month (EM); Q8W: Every 8 weeks or every other month (EOM)

Note 1: Mean plasma avacincaptad pegol concentrations observed on PK Month 1 for the Q8W dosing regimen were calculated based on 2 observations or less.

Note 2: For the Q8W dosing regimen, the mean plasma avacincaptad pegol concentrations observed at nominal Day 56 was BLQ and thus set to zero for summary statistics.

Source: ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Sub-Study Figure 9.1.1.1

図 2.7.6.3- 10　GA を伴う萎縮型 AMD 被験者におけるアバシンカプタド　ペゴル反復硝子体内投与後の平均（± SD）血漿中トラフ濃度－時間推移（線形スケール）



AMD: age-related macular degeneration; GA: geographic atrophy; PK: pharmacokinetics; Q4W: Every 4 weeks or every month (EM); Q8W: Every 8 weeks or every other month (EOM)

Note 1: Mean plasma avacincaptad pegol trough concentrations observed on PK Month 5 for the Q4W dosing regimen and all visits except for PK Month 5 (N=5) for the Q8W dosing regimen were calculated based on 2 or less observations.

Note 2: As shown in ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Sub-Study Table 2, the participants' first visit in the PK sub-study (PK Month 1) started at different months for each participant.

Source: ISEE2008 (5.3.3.2-2) PK Sub-Study Figure 9.1.2.1

2.7.6.3.6　安全性

1.　有害事象の概要

初回投与から 12 カ月時点の投与前までに，アバシンカプタド　ペゴル群の 79.1%，シャム群の 70.7%の被験者に 1 事象以上の有害事象が認められ，そのうち投与手技と関連性のある事象がアバシンカプタド　ペゴル群の 28.4%，シャム群の 19.4%の被験者に認められた（表 2.7.6.3-23）。治験薬と関連性のある被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群の 4 例（1.8%）及びシャム群の 2 例（0.9%）で報告された。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群とシャム群で同等であった（それぞれ 55.6%，57.2%）（表 2.7.6.3- 24）。重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル群でシャム群より少なかった（それぞれ 13.3%，16.7%）。全体で 4 例（0.9%）の被験者に被験眼の重篤な有害事象が認められた。アバシンカプタド　ペゴル群の 2 例（0.9%）で認められた被験眼の重篤な有害事象のうち，1 例は治験薬との関連性があったが，両例とも投与手技との関連性は否定された。シャム群の 2 例（0.9%）で認められた被験眼の重篤な有害事象は，いずれも治験薬又は投与手技との関連性が否定された。眼以外の重篤な有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群の 12.9%及びシャム群の 15.8%で報告された。12 カ月間の試験中に 4 例の死亡が認められ，アバシンカプタド　ペゴル群の 3 例が有害事象によるものであった。シャム群の 1 例は最終処置後 30 日以降に生じた転移性卵巣癌によるものであり，有害事象とは考えなかった。

表 2.7.6.3- 23　　12 カ月時点での有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Number of participants	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
Participants with at least one:			
TEAE	178 (79.1%)	157 (70.7%)	335 (74.9%)
TEAE related to injection procedure	64 (28.4%)	43 (19.4%)	107 (23.9%)
TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
Ocular TEAE (SE)	110 (48.9%)	83 (37.4%)	193 (43.2%)
Ocular TEAE related to injection procedure (SE)	63 (28.0%)	43 (19.4%)	106 (23.7%)
Ocular TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham (SE)	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
Serious TEAE	30 (13.3%)	37 (16.7%)	67 (15.0%)
Serious ocular TEAE (SE)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
Severe TEAE	31 (13.8%)	25 (11.3%)	56 (12.5%)
Severe ocular TEAE (SE)	5 (2.2%)	1 (0.5%)	6 (1.3%)
TEAE leading to study drug discontinuation	6 (2.7%)	2 (0.9%)	8 (1.8%)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation (SE)	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
TEAE leading to death	3 (1.3%)	0[a]	3 (0.7%)

SE: study eye; TEAE: treatment-emergent adverse event

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

[a]One participant (Sham) was diagnosed with metastatic ovarian cancer which led to death within the Year 1 period, but it was not considered TEAE as the event onset was later than 30 days after the last study drug administration. Therefore, this participant’s death is not included in the above table of TEAEs.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.2.1

表 2.7.6.3- 24　　12 カ月時点での眼及び眼以外の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Number of participants	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
TEAEs	178 (79.1%)	157 (70.7%)	335 (74.9%)
Study Eye	110 (48.9%)	83 (37.4%)	193 (43.2%)
Fellow Eye	50 (22.2%)	42 (18.9%)	92 (20.6%)
Non-Ocular	125 (55.6%)	127 (57.2%)	252 (56.4%)
TEAEs related to injection procedure	64 (28.4%)	43 (19.4%)	107 (23.9%)
Study Eye	63 (28.0%)	43 (19.4%)	106 (23.7%)
Fellow Eye	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Non-Ocular	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
TEAEs related to study drug	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
Study Eye	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
Fellow Eye	0	0	0
Non-Ocular	0	0	0
Serious TEAEs	30 (13.3%)	37 (16.7%)	67 (15.0%)
Study Eye	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)
Fellow Eye	0	0	0
Non-Ocular	29 (12.9%)	35 (15.8%)	64 (14.3%)
Serious TEAEs causing permanently discontinued study drug	4 (1.8%)	1 (0.5%)	5 (1.1%)
Study Eye	0	0	0
Fellow Eye	0	0	0
Non-Ocular	4 (1.8%)	1 (0.5%)	5 (1.1%)
TEAEs causing permanently discontinued study drug	6 (2.7%)	2 (0.9%)	8 (1.8%)
Study Eye	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
Fellow Eye	0	0	0
Non-Ocular	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)

TEAE: treatment-emergent adverse event

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.
Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.2.2

初回投与から 24 カ月時点（最終投与 30 日後）又は最終フォローアップ来院時まで，アバシンカプタド　ペゴル群全体の 92.4%，シャム群の 82.9%の被験者に 1 事象以上の有害事象が認められ，そのうち投与手技と関連性のある事象がアバシンカプタド　ペゴル群の 37.3%，シャム群の 21.2%の被験者に認められた（表 2.7.6.3- 25）。1 事象以上の有害事象が認められた被験者の例数はアバシンカプタド　ペゴル毎月投与群（92.7%）とアバシンカプタド　ペゴル隔月投与群（95.7%）で同等であった。試験全体をとおして，251 例（56.2%）の被験者に被験眼の有害事象が認められた。治験薬と関連性のある被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群全体の 7 例（3.1%）及びシャム群の 2 例（0.9%）で報告された。眼以外の有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル群とシャム群で同等であった（それぞれ 76.4%，72.1%）（表 2.7.6.3- 26）。重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル群で 26.7%，シャム群で 23.0%と同等であった。全体で 6 例（1.3%）の被験者に被験眼の重篤な有害事象が認められた。アバシンカプタド　ペゴル群の 4 例（1.8%）で認められた被験眼の重篤な有害事象のうち，1 例は治験薬との関連性があり，もう 1 例は投与手技との関連性があった。シャム群の 2 例（0.9%）で認められた被験眼の重篤な有害事象は，いずれも治験薬又は投与手技との関連性が否定された。眼以外の重篤な有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群の 24.4%及びシャム群の 22.1%で報告された。24 カ月間の試験中に 16 例の死亡が認められ，さらに 2 例の死亡がフォローアップ期間中に報告された。有害事象による死亡はアバシンカプタド　ペゴル群で 4 例，シャム群で 5 例の合計 9 例で認められた。いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定された。

表 2.7.6.3- 25　　24 カ月時点での有害事象の概要

	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
Number of participants (%) with at least 1:					
TEAE	89 (92.7)	89 (95.7)	167 (82.3)	208 (92.4)	184 (82.9)
TEAE related to injection procedure	37 (38.5)	31 (33.3)	41 (20.2)	84 (37.3)	47 (21.2)
TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham	5 (5.2)	2 (2.2)	2 (1.0)	7 (3.1)	2 (0.9)
Ocular TEAE (SE)	67 (69.8)	60 (64.5)	99 (48.8)	144 (64.0)	107 (48.2)
Ocular TEAE related to injection procedure (SE)	37 (38.5)	31 (33.3)	41 (20.2)	83 (36.9)	47 (21.2)
Ocular TEAE related to Avacincaptad pegol/Sham (SE)	5 (5.2)	2 (2.2)	2 (1.0)	7 (3.1)	2 (0.9)

	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
Serious TEAE	25 (26.0)	25 (26.9)	44 (21.7)	60 (26.7)	51 (23.0)
Serious ocular TEAE (SE)	3 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.0)	4 (1.8)	2 (0.9)
Severe TEAE	21 (21.9)	24 (25.8)	35 (17.2)	54 (24.0)	41 (18.5)
Severe ocular TEAE (SE)	7 (7.3)	3 (3.2)	2 (1.0)	11 (4.9)	2 (0.9)
TEAE leading to study drug discontinuation*	3 (3.1)	2 (2.2)	7 (3.4)	11 (4.9)	9 (4.1)
Ocular TEAE leading to study drug discontinuation (SE)	1 (1.0)	0	0	4 (1.8)	0
TEAE leading to death	1 (1.0)	1 (1.1)	5 (2.5)	4 (1.8)	5 (2.3)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; CRF: case report form; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; SE: study eye; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs 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.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

*TEAEs leading to study drug discontinuation = TEAEs leading to study discontinuation per CRF completion guidance.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.2.1a, 14.3.2.1b

表 2.7.6.3- 26　　24 カ月時点での眼及び眼以外の有害事象の概要

Number of Participants (%)	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
TEAEs	89 (92.7)	89 (95.7)	167 (82.3)	208 (92.4)	184 (82.9)
Study eye	67 (69.8)	60 (64.5)	99 (48.8)	144 (64.0)	107 (48.2)
Fellow eye	37 (38.5)	38 (40.9)	64 (31.5)	83 (36.9)	67 (30.2)
Non-ocular	71 (74.0)	79 (84.9)	145 (71.4)	172 (76.4)	160 (72.1)
TEAEs related to injection procedure	37 (38.5)	31 (33.3)	41 (20.2)	84 (37.3)	47 (21.2)
Study eye	37 (38.5)	31 (33.3)	41 (20.2)	83 (36.9)	47 (21.2)
Fellow eye	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0
Non-ocular	0	1 (1.1)	0	2 (0.9)	0
TEAEs related to study drug	5 (5.2)	2 (2.2)	2 (1.0)	7 (3.1)	2 (0.9)
Study eye	5 (5.2)	2 (2.2)	2 (1.0)	7 (3.1)	2 (0.9)
Fellow eye	0	0	0	0	0
Non-ocular	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	25 (26.0)	25 (26.9)	44 (21.7)	60 (26.7)	51 (23.0)

Number of Participants (%)	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
Study eye	3 (3.1)	1 (1.1)	2 (1.0)	4 (1.8)	2 (0.9)
Fellow eye	2 (2.1)	0	0	2 (0.9)	0
Non-ocular	20 (20.8)	25 (26.9)	42 (20.7)	55 (24.4)	49 (22.1)
Serious TEAEs causing permanently discontinued study drug	3 (3.1)	1 (1.1)	6 (3.0)	7 (3.1)	7 (3.2)
Study eye	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0
Fellow eye	0	0	0	0	0
Non-ocular	2 (2.1)	1 (1.1)	6 (3.0)	6 (2.7)	7 (3.2)
TEAEs causing permanently discontinued study drug[a]	3 (3.1)	2 (2.2)	7 (3.4)	11 (4.9)	9 (4.1)
Study eye	1 (1.0)	0	0	4 (1.8)	0
Fellow eye	0	0	0	0	0
Non-ocular	2 (2.1)	2 (2.2)	7 (3.4)	7 (3.1)	9 (4.1)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; CRF: case report form; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs 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 treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study drug.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

[a]TEAE leading to study drug discontinuation = TEAE leading to study discontinuation per CRF completion guidance.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.2.2a, 14.3.2.2b

2. 有害事象

眼以外の有害事象

12 カ月の試験期間中に，いずれかの群において被験者の 2%以上に発現した眼以外の有害事象をまとめた（表 2.7.6.3- 27）。アバシンカプタド　ペゴル群の 125 例（55.6%），シャム群の 127 例（57.2%）に 1 事象以上の有害事象が認められた。両群間に顕著な差は認められなかった。眼以外の有害事象は，いずれも高齢者の試験対象集団で想定されるものであり，また，治験薬との関連性が否定された。一方，3 例の被験者で，投与手技と関連性のある有害事象が報告された。アバシンカプタド　ペゴル群の被験者での軽度の挫傷，アバシンカプタド　ペゴル群の被験者での中等度の頭痛及びシャム群の被験者での軽度の適用部位刺激感である。

24 カ月の試験期間中に，いずれかの群において被験者の 2%以上に発現した眼以外の有害事象をまとめた（表 2.7.6.3- 28）。アバシンカプタド　ペゴル群（全体）の 172 例（76.4%），シャム群の 160 例（72.1%）に 1 事象以上の有害事象が認められた。アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群の方がアバシンカプタド　ペゴル毎月投与群より，発現割合が高かった（それぞれ 79 例

［84.9%］及び 71 例［74.0%］）が，臨床的に意義のある差ではなかった。眼以外の有害事象は，いずれも高齢者の試験対象集団で想定されるものであり，治験薬との関連性は否定された。一方，2 例の被験者で，投与手技と関連性のある有害事象が報告された。アバシンカプタド　ペゴル群での挫傷及び頭痛である。

表 2.7.6.3- 27　12 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた眼以外の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
1事象以上の眼以外の有害事象が認められた被験者数	125 (55.6%)	127 (57.2%)	252 (56.4%)
心臓障害	**22 (9.8%)**	**16 (7.2%)**	**38 (8.5%)**
心房細動	5 (2.2%)	5 (2.3%)	10 (2.2%)
感染症および寄生虫症	**54 (24.0%)**	**53 (23.9%)**	**107 (23.9%)**
尿路感染	13 (5.8%)	12 (5.4%)	25 (5.6%)
COVID-19	9 (4.0%)	9 (4.1%)	18 (4.0%)
上咽頭炎	4 (1.8%)	6 (2.7%)	10 (2.2%)
肺炎	6 (2.7%)	2 (0.9%)	8 (1.8%)
傷害、中毒および処置合併症	**33 (14.7%)**	**30 (13.5%)**	**63 (14.1%)**
転倒	14 (6.2%)	18 (8.1%)	32 (7.2%)
挫傷	4 (1.8%)	5 (2.3%)	9 (2.0%)
筋骨格系および結合組織障害	**22 (9.8%)**	**24 (10.8%)**	**46 (10.3%)**
背部痛	5 (2.2%)	6 (2.7%)	11 (2.5%)
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）	**9 (4.0%)**	**16 (7.2%)**	**25 (5.6%)**
基底細胞癌	6 (2.7%)	3 (1.4%)	9 (2.0%)
神経系障害	**14 (6.2%)**	**27 (12.2%)**	**41 (9.2%)**
頭痛	4 (1.8%)	8 (3.6%)	12 (2.7%)
血管障害	**14 (6.2%)**	**13 (5.9%)**	**27 (6.0%)**
高血圧	10 (4.4%)	8 (3.6%)	18 (4.0%)

COVID-19: Coronavirus disease 2019; TEAE: treatment-emergent adverse event

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.6.6

表 2.7.6.3- 28　　24 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた眼以外の有害事象

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
1事象以上の眼以外の有害事象が認められた被験者数	71 (74.0)	79 (84.9)	145 (71.4)	172 (76.4)	160 (72.1)
心臓障害	**13 (13.5)**	**18 (19.4)**	**29 (14.3)**	**36 (16.0)**	**32 (14.4)**
心房細動	3 (3.1)	3 (3.2)	8 (3.9)	9 (4.0)	9 (4.1)
心室性期外収縮	3 (3.1)	2 (2.2)	1 (0.5)	5 (2.2)	1 (0.5)
冠動脈疾患	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (1.5)	3 (1.3)	3 (1.4)
第一度房室ブロック	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.0)	4 (1.8)	2 (0.9)
心房粗動	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
右脚ブロック	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
うっ血性心不全	1 (1.0)	2 (2.2)	0	4 (1.8)	1 (0.5)
洞性徐脈	0	2 (2.2)	0	2 (0.9)	0
耳および迷路障害	**2 (2.1)**	**2 (2.2)**	**6 (3.0)**	**4 (1.8)**	**7 (3.2)**
回転性めまい	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (1.5)	3 (1.3)	4 (1.8)
胃腸障害	**15 (15.6)**	**11 (11.8)**	**21 (10.3)**	**27 (12.0)**	**22 (9.9)**
下痢	3 (3.1)	3 (3.2)	1 (0.5)	6 (2.7)	1 (0.5)
便秘	1 (1.0)	0	4 (2.0)	1 (0.4)	4 (1.8)
腹痛	0	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
鼡径ヘルニア	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.3)	0
歯痛	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
腸憩室	2 (2.1)	0	0	2 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (4.2)**	**10 (10.8)**	**15 (7.4)**	**14 (6.2)**	**16 (7.2)**
末梢性浮腫	0	7 (7.5)	1 (0.5)	7 (3.1)	1 (0.5)
疲労	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
胸痛	0	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**41 (42.7)**	**42 (45.2)**	**85 (41.9)**	**92 (40.9)**	**89 (40.1)**
COVID-19	15 (15.6)	14 (15.1)	36 (17.7)	32 (14.2)	36 (16.2)
尿路感染	10 (10.4)	6 (6.5)	25 (12.3)	19 (8.4)	27 (12.2)
上咽頭炎	5 (5.2)	7 (7.5)	9 (4.4)	13 (5.8)	9 (4.1)
膀胱炎	4 (4.2)	2 (2.2)	6 (3.0)	6 (2.7)	6 (2.7)
肺炎	3 (3.1)	4 (4.3)	2 (1.0)	8 (3.6)	3 (1.4)
副鼻腔炎	2 (2.1)	5 (5.4)	4 (2.0)	7 (3.1)	4 (1.8)
帯状疱疹	1 (1.0)	1 (1.1)	7 (3.4)	2 (0.9)	7 (3.2)
インフルエンザ	1 (1.0)	1 (1.1)	6 (3.0)	3 (1.3)	6 (2.7)
気管支炎	2 (2.1)	3 (3.2)	3 (1.5)	5 (2.2)	3 (1.4)
歯感染	4 (4.2)	1 (1.1)	3 (1.5)	5 (2.2)	3 (1.4)
憩室炎	3 (3.1)	1 (1.1)	3 (1.5)	4 (1.8)	4 (1.8)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
上気道感染	2 (2.1)	2 (2.2)	3 (1.5)	4 (1.8)	3 (1.4)
胃腸炎	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (0.5)
無症候性COVID-19	0	2 (2.2)	0	2 (0.9)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (2.2)	0	2 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	**21 (21.9)**	**27 (19.0)**	**44 (21.7)**	**55 (24.4)**	**46 (20.7)**
転倒	12 (12.5)	13 (14.0)	24 (11.8)	30 (13.3)	26 (11.7)
挫傷	2 (2.1)	6 (6.5)	5 (2.5)	8 (3.6)	6 (2.7)
皮膚裂傷	0	4 (4.3)	7 (3.4)	4 (1.8)	7 (3.2)
皮膚擦過傷	2 (2.1)	3 (3.2)	2 (1.0)	5 (2.2)	2 (0.9)
靭帯捻挫	0	3 (3.2)	2 (1.0)	3 (1.3)	2 (0.9)
動物咬傷	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
顔面骨骨折	0	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
頭部損傷	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
手首関節骨折	0	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
臨床検査	**12 (12.5)**	**10 (10.8)**	**17 (8.4)**	**23 (10.2)**	**17 (7.7)**
血圧上昇	0	3 (3.2)	2 (1.0)	3 (1.3)	2 (0.9)
SARS-CoV-2検査陽性	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.0)	3 (1.3)	2 (0.9)
血中尿素増加	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
血中クレアチニン増加	0	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
血中カリウム増加	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**9 (9.4)**	**10 (10.8)**	**13 (6.4)**	**19 (8.4)**	**14 (6.3)**
糖尿病	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.5)	3 (1.3)	3 (1.4)
痛風	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
高コレステロール血症	0	2 (2.2)	2 (1.0)	2 (0.9)	3 (1.4)
低ナトリウム血症	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.3)	0
ビタミンD欠乏	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**21 (21.9)**	**11 (11.8)**	**35 (17.2)**	**35 (15.6)**	**35 (15.8)**
背部痛	4 (4.2)	4 (4.3)	10 (4.9)	8 (3.6)	10 (4.5)
変形性関節症	4 (4.2)	2 (2.2)	6 (3.0)	7 (3.1)	6 (2.7)
骨粗鬆症	4 (4.2)	2 (2.2)	3 (1.5)	7 (3.1)	3 (1.4)
関節痛	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (1.0)	4 (1.8)	2 (0.9)
脊柱管狭窄症	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (1.0)	3 (1.3)	2 (0.9)
筋痙縮	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
肩回旋筋腱板症候群	3 (3.1)	0	0	3 (1.3)	0
骨減少症	2 (2.1)	0	0	2 (0.9)	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）	**9 (9.4)**	**6 (6.5)**	**19 (9.4)**	**16 (7.1)**	**23 (10.4)**
基底細胞癌	3 (3.1)	4 (4.3)	4 (2.0)	7 (3.1)	5 (2.3)
扁平上皮癌	1 (1.0)	1 (1.1)	5 (2.5)	2 (0.9)	5 (2.3)
乳癌	2 (2.1)	0	0	2 (0.9)	0
神経系障害	**7 (7.3)**	**15 (16.1)**	**41 (20.2)**	**25 (11.1)**	**46 (20.7)**
頭痛	2 (2.1)	2 (2.2)	10 (4.9)	6 (2.7)	12 (5.4)
坐骨神経痛	3 (3.1)	2 (2.2)	7 (3.4)	5 (2.2)	7 (3.2)
浮動性めまい	0	3 (3.2)	4 (2.0)	4 (1.8)	5 (2.3)
失神	0	3 (3.2)	4 (2.0)	3 (1.3)	4 (1.8)
脳血管発作	0	2 (2.2)	4 (2.0)	2 (0.9)	4 (1.8)
下肢静止不能症候群	0	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
精神障害	**3 (3.1)**	**4 (4.3)**	**3 (1.5)**	**9 (4.0)**	**4 (1.8)**
うつ病	0	2 (2.2)	0	2 (0.9)	0
腎および尿路障害	**7 (7.3)**	**7 (7.5)**	**8 (3.9)**	**15 (6.7)**	**10 (4.5)**
慢性腎臓病	0	2 (2.2)	2 (1.0)	2 (0.9)	3 (1.4)
腎結石症	0	2 (2.2)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8 (8.3)**	**12 (12.9)**	**17 (8.4)**	**22 (9.8)**	**19 (8.6)**
慢性閉塞性肺疾患	2 (2.1)	3 (3.2)	4 (2.0)	5 (2.2)	4 (1.8)
咳嗽	1 (1.0)	3 (3.2)	2 (1.0)	4 (1.8)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	**7 (7.3)**	**5 (5.4)**	**14 (6.9)**	**12 (5.3)**	**14 (6.3)**
光線角化症	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
血管障害	**11 (11.5)**	**14 (15.1)**	**20 (9.9)**	**28 (12.4)**	**24 (10.8)**
高血圧	7 (7.3)	8 (8.6)	12 (5.9)	17 (7.6)	15 (6.8)
血腫	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; COVID-19: Coronavirus disease 2019; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs 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 treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study drug.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.6.6a, 14.3.6.6b

眼の有害事象

12 カ月の試験期間中に，いずれかの群で被験者の 2%以上に認められた被験眼の有害事象をまとめた（表 2.7.6.3- 29）。アバシンカプタド　ペゴル群の 110 例（48.9%），シャム群の 83 例（37.4%）に 1 事象以上の有害事象が認められた。最もよくみられた事象は，結膜出血，結膜充血，点状角膜炎，眼圧上昇，脈絡膜血管新生，ドライアイ，眼痛，硝子体剥離，白内障であった。いずれの事象も投与手技に伴い二次的に発現することが想定されるものであった。実際，投与手技と関連性のある眼の有害事象として，結膜出血（アバシンカプタド　ペゴル群 25 例［11.1%］，シャム群 16 例［7.2%］），結膜充血（アバシンカプタド　ペゴル群 11 例［4.9%］，シャム群 12 例［5.4%］），眼圧上昇（アバシンカプタド　ペゴル群 17 例［7.6%］，シャム群 0 例），点状角膜炎（アバシンカプタド　ペゴル群 6 例［2.7%］，シャム群 11 例［5.0%］），眼痛（アバシンカプタド　ペゴル群 7 例［3.1%］，シャム群 6 例［2.7%］）が報告された（表 2.7.6.3- 30）。眼圧上昇の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル群でシャム群よりも高かったが，硝子体内に注入した溶液（0.1 mL）により眼内液量が増加した結果であった。また，結膜出血の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル群でシャム群よりも高かったが，アバシンカプタド　ペゴル群の被験者では，硝子体内注射時に針が刺されることを考慮すると，想定されるものであった。

治験薬と関連性のある被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群で 4 例（1.8%），シャム群で 2 例（0.9%）の合計 6 例（1.3%）に認められ，全例が脈絡膜血管新生であった（表 2.7.6.3- 31）。シャム群の 1 例は，治験薬と関連性のある網膜出血もあわせて認められた。

被験眼に発現した重度の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群で 5 例（2.2%），シャム群で 1 例（0.5%）に認められ，アバシンカプタド　ペゴル群の 3 例で投与手技と関連性のある有害事象（眼痛，一過性失明，一過性の視力低下，眼圧上昇），1 例で治験薬と関連性のある有害事象（脈絡膜血管新生）が報告された。

表 2.7.6.3- 29　12 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた被験眼の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptadpegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	110 (48.9%)	83 (37.4%)	193 (43.2%)
眼障害	**104 (46.2%)**	**80 (36.0%)**	**184 (41.2%)**
結膜出血	27 (12.0%)	17 (7.7%)	44 (9.8%)
結膜充血	12 (5.3%)	13 (5.9%)	25 (5.6%)
点状角膜炎	11 (4.9%)	14 (6.3%)	25 (5.6%)
脈絡膜血管新生[a]	15 (6.7%)	9 (4.1%)	24 (5.4%)
ドライアイ	8 (3.6%)	8 (3.6%)	16 (3.6%)
眼痛	9 (4.0%)	6 (2.7%)	15 (3.4%)

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
硝子体剥離	7 (3.1%)	6 (2.7%)	13 (2.9%)
白内障	4 (1.8%)	7 (3.2%)	11 (2.5%)
網膜出血	4 (1.8%)	5 (2.3%)	9 (2.0%)
眼刺激	3 (1.3%)	5 (2.3%)	8 (1.8%)
流涙増加	2 (0.9%)	6 (2.7%)	8 (1.8%)
霧視	6 (2.7%)	2 (0.9%)	8 (1.8%)
視力低下	3 (1.3%)	5 (2.3%)	8 (1.8%)
視力障害	6 (2.7%)	2 (0.9%)	8 (1.8%)
一過性視力低下	6 (2.7%)	1 (0.5%)	7 (1.6%)
硝子体浮遊物	6 (2.7%)	1 (0.5%)	7 (1.6%)
眼瞼炎	6 (2.7%)	0	6 (1.3%)
高眼圧症	5 (2.2%)	0	5 (1.1%)
臨床検査	**21 (9.3%)**	**2 (0.9%)**	**23 (5.1%)**
眼圧上昇	21 (9.3%)	2 (0.9%)	23 (5.1%)

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

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

[a]Refer to ISEE2008 (5.3.5.1-2) Section 12.3.3.4.6 for source of participants with CNV.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.6.1

表 2.7.6.3- 30　12 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた投与手技と関連性のある被験眼の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	63 (28.0%)	43 (19.4%)	106 (23.7%)
眼障害	**51 (22.7%)**	**42 (18.9%)**	**93 (20.8%)**
結膜出血	25 (11.1%)	16 (7.2%)	41 (9.2%)
結膜充血	11 (4.9%)	12 (5.4%)	23 (5.1%)
点状角膜炎	6 (2.7%)	11 (5.0%)	17 (3.8%)
眼痛	7 (3.1%)	6 (2.7%)	13 (2.9%)
臨床検査	**17 (7.6%)**	**0**	**17 (3.8%)**
眼圧上昇	17 (7.6%)	0	17 (3.8%)

TEAE: treatment-emergent adverse event

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.6.2

表 2.7.6.3- 31　12 カ月時点で被験者に認められたアバシンカプタド　ペゴル又はシャムと関連性のある被験眼の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptadpegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
眼障害	**4 (1.8%)**	**2 (0.9%)**	**6 (1.3%)**
脈絡膜血管新生	4 (1.8%)	2 (0.9%)	6 (1.3%)
網膜出血	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

TEAE: treatment-emergent adverse event

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.6.3

24 カ月の試験期間中に，いずれかの群で被験者の 2%以上に認められた被験眼の有害事象をまとめた（表 2.7.6.3- 32）。アバシンカプタド　ペゴル群の 144 例（64.0%），シャム群の 107 例（48.2%）に 1 事象以上の有害事象が認められた。最もよくみられた事象は，結膜出血，脈絡膜血管新生，点状角膜炎，眼圧上昇，結膜充血，白内障，ドライアイ，眼痛，硝子体剥離，網膜出血，眼刺激，視力低下，視力障害，霧視，硝子体浮遊物であった。

投与手技と関連性のある眼の有害事象として，結膜出血（アバシンカプタド　ペゴル群 34 例［15.1%］，シャム群 19 例［8.6%］），眼圧上昇（アバシンカプタド　ペゴル群 27 例［12.0%］，シャム群 0 例），結膜充血（アバシンカプタド　ペゴル群 12 例［5.3%］，シャム群 14 例［6.3%］），点状角膜炎（アバシンカプタド　ペゴル群 11 例［4.9%］，シャム群 11 例［5.0%］），眼痛（アバシンカプタド　ペゴル群 13 例［5.8%］，シャム群 7 例［3.2%］），眼刺激（アバシンカプタド　ペゴル群 4 例［1.8%］，シャム群 7 例［3.2%］）が報告された（表 2.7.6.3- 33）。眼圧上昇の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル群でシャム群よりも高かったが，硝子体内に注入した溶液（0.1 mL）により眼内液量が増加した結果であった。眼圧上昇の多くは，一過性でその日のうちに消失すると考えられた。眼圧上昇の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群とアバシンカプタド　ペゴル隔月投与群で同等であった（それぞれ 12 例［12.5%］及び 10 例［10.8%］）。また，結膜出血の発現割合がアバシンカプタド　ペゴル群でシャム群よりも高かったが，アバシンカプタド　ペゴル群の被験者では，硝子体内注射時に針を刺されることを考慮すると，想定されるものであった。

治験薬と関連性のある被験眼の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群（全体）で 7 例（3.1%），シャム群で 2 例（0.9%）の合計 9 例（2.0%）に認められ，全例が脈絡膜血管新生であった（表 2.7.6.3- 34）。シャム群の 1 例は，治験薬と関連性のある網膜出血も認められた。アバシンカプタド　ペゴル群の 7 例は，アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群の 5 例（5.2%）とアバシンカプタド　ペゴル隔月投与群の 2 例（2.2%）で，そのうちアバシンカプタド　ペゴル毎月投

与群の 2 例（2.1%）及びアバシンカプタド　ペゴル隔月投与群の 1 例（1.1%）が，2 年目に発現した。

試験全体を通じて眼に発現した有害事象は，主に軽度から中等度であった。重度の有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群（全体）で 11 例（4.9%），シャム群で 2 例（0.9%）に認められ，アバシンカプタド　ペゴル群の 7 例で投与手技と関連性のある有害事象（眼圧上昇，一過性失明，一過性視力低下，眼痛，眼内炎，硝子体剥離），1 例（1 年目に発現）で治験薬と関連性のある有害事象（脈絡膜血管新生）が報告された。

被験眼における脈絡膜血管新生は，24 カ月時点までに，アバシンカプタド　ペゴル群（全体）の 26 例（11.6%），シャム群の 20 例（9.0%）に認められた（表 2.7.6.3- 32）。一方，2 年目における脈絡膜血管新生の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル群（全体）（11 例，5.8%）とシャム群（11 例，5.4%）で同等であった（表 2.7.6.3- 35）。

表 2.7.6.3- 32　　24 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた被験眼の有害事象

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	67 (69.8)	60 (64.5)	99 (48.8)	144 (64.0)	107 (48.2)
眼障害	**62 (64.6)**	**58 (62.4)**	**95 (46.8)**	**135 (60.0)**	**103 (46.4)**
結膜出血	17 (17.7)	16 (17.2)	15 (7.4)	38 (16.9)	20 (9.0)
脈絡膜血管新生[a]	16 (16.7)	9 (9.7)	20 (9.9)	26 (11.6)	20 (9.0)
点状角膜炎	9 (9.4)	11 (11.8)	12 (5.9)	20 (8.9)	16 (7.2)
結膜充血	8 (8.3)	4 (4.3)	12 (5.9)	14 (6.2)	15 (6.8)
白内障	9 (9.4)	5 (5.4)	14 (6.9)	14 (6.2)	14 (6.3)
ドライアイ	6 (6.3)	5 (5.4)	13 (6.4)	11 (4.9)	14 (6.3)
眼痛	6 (6.3)	5 (5.4)	7 (3.4)	15 (6.7)	8 (3.6)
硝子体剥離	6 (6.3)	4 (4.3)	8 (3.9)	12 (5.3)	8 (3.6)
網膜出血	3 (3.1)	6 (6.5)	7 (3.4)	9 (4.0)	7 (3.2)
眼刺激	4 (4.2)	1 (1.1)	9 (4.4)	6 (2.7)	9 (4.1)
視力低下	1 (1.0)	5 (5.4)	6 (3.0)	6 (2.7)	7 (3.2)
視力障害	3 (3.1)	4 (4.3)	3 (1.5)	9 (4.0)	3 (1.4)
霧視	5 (5.2)	3 (3.2)	2 (1.0)	8 (3.6)	2 (0.9)
硝子体浮遊物	5 (5.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	8 (3.6)	1 (0.5)
眼瞼炎	4 (4.2)	3 (3.2)	1 (0.5)	7 (3.1)	1 (0.5)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
流涙増加	1 (1.0)	0	5 (2.5)	2 (0.9)	6 (2.7)
高眼圧症	4 (4.2)	3 (3.2)	0	8 (3.6)	0
後嚢部混濁	1 (1.0)	2 (2.2)	5 (2.5)	3 (1.3)	5 (2.3)
乾性加齢黄斑変性	1 (1.0)	2 (2.2)	4 (2.0)	4 (1.8)	4 (1.8)
一過性視力低下	5 (5.2)	1 (1.1)	1 (0.5)	6 (2.7)	1 (0.5)
角膜炎	2 (2.1)	1 (1.1)	2 (1.0)	3 (1.3)	2 (0.9)
一過性失明	2 (2.1)	2 (2.2)	0	5 (2.2)	0
マイボーム腺機能不全	2 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
網膜変性	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
眼そう痒症	0	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
網膜嚢胞	2 (2.1)	0	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
眼の異物感	2 (2.1)	0	0	2 (0.9)	0
アレルギー性結膜炎	0	2 (2.2)	0	2 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	**5 (5.2)**	**2 (2.2)**	**7 (3.4)**	**7 (3.1)**	**7 (3.2)**
結膜炎	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.5)	3 (1.3)	3 (1.4)
ウイルス性結膜炎	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
麦粒腫	0	0	4 (2.0)	0	4 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (5.2)**	**1 (1.1)**	**0**	**8 (3.6)**	**1 (0.5)**
角膜擦過傷	3 (3.1)	1 (1.1)	0	4 (1.8)	1 (0.5)
臨床検査	**14 (14.6)**	**11 (11.8)**	**2 (1.0)**	**30 (13.3)**	**2 (0.9)**
眼圧上昇	14 (14.6)	11 (11.8)	2 (1.0)	30 (13.3)	2 (0.9)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs 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.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

[a]Refer to ISEE2008 (5.3.5.1-2) Section 12.3.3.4.6 for source of participants with CNV.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.6.1a, 14.3.6.1b

表 2.7.6.3- 33　24 カ月時点で被験者の 2%以上に認められた投与手技と関連性のある被験眼の有害事象

MedDRA/J Version 24.1 被験者者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	37 (38.5)	31 (33.3)	41 (20.2)	83 (36.9)	47 (21.2)
眼障害	**29 (30.2)**	**24 (25.8)**	**40 (19.7)**	**65 (28.9)**	**46 (20.7)**
結膜出血	17 (17.7)	12 (12.9)	14 (6.9)	34 (15.1)	19 (8.6)
結膜充血	7 (7.3)	4 (4.3)	11 (5.4)	12 (5.3)	14 (6.3)
点状角膜炎	4 (4.2)	7 (7.5)	8 (3.9)	11 (4.9)	11 (5.0)
眼痛	4 (4.2)	5 (5.4)	6 (3.0)	13 (5.8)	7 (3.2)
眼刺激	2 (2.1)	1 (1.1)	7 (3.4)	4 (1.8)	7 (3.2)
霧視	4 (4.2)	1 (1.1)	2 (1.0)	5 (2.2)	2 (0.9)
硝子体浮遊物	3 (3.1)	1 (1.1)	0	6 (2.7)	0
流涙増加	1 (1.0)	0	4 (2.0)	2 (0.9)	4 (1.8)
ドライアイ	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.3)	1 (0.5)
一過性失明	1 (1.0)	2 (2.2)	0	4 (1.8)	0
眼の異物感	2 (2.1)	0	0	2 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	**4 (4.2)**	**1 (1.1)**	**0**	**6 (2.7)**	**1 (0.5)**
角膜擦過傷	3 (3.1)	1 (1.1)	0	4 (1.8)	1 (0.5)
臨床検査	**12 (12.5)**	**10 (10.8)**	**0**	**27 (12.0)**	**0**
眼圧上昇	12 (12.5)	10 (10.8)	0	27 (12.0)	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs 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 treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study drug.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.6.2a, 14.3.6.2b

表 2.7.6.3- 34　　24 カ月時点で被験者の 2%以上に認められたアバシンカプタド　ペゴル又はシャムと関連性のある被験眼の有害事象

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	5 (5.2)	2 (2.2)	2 (1.0)	7 (3.1)	2 (0.9)
眼障害	**5 (5.2)**	**2 (2.2)**	**2 (1.0)**	**7 (3.1)**	**2 (0.9)**
脈絡膜血管新生	5 (5.2)	2 (2.2)	2 (1.0)	7 (3.1)	2 (0.9)
網膜出血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs 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 treatment-emergent events, even if the last study visit occurred more than 30 days after the last dose of the study drug.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.6.3a, 14.3.6.3b

表 2.7.6.3- 35　　2 年目に発現した被験眼における有害事象の脈絡膜血管新生

被験者数（%） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Avacincaptad Pegol 2 mg All N=189	Sham N=203
脈絡膜血管新生	7 (7.3)	4 (4.3)	11 (5.8)	11 (5.4)

EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Table 14.3.6.1c

3. 死亡及び重篤な有害事象

12 カ月の試験期間中に 3 例の死亡が認められた。いずれもアバシンカプタド　ペゴル群で，2 例が肺炎，1 例が神経原性ショックにより死亡した。投与手技又は治験薬との関連性は否定された。

死亡例の叙述を第 3 相試験［ISEE2008］総括報告書［5.3.5.1-2］Section 14.3.3 に示した。

12 カ月の試験期間中に発現した重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル群（13.3%）とシャム群（16.7%）で同等であった（表 2.7.6.3- 36）。眼以外の重篤な有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群で 12.9%，シャム群で 15.8%に認められた。いずれも高齢者の試験対象集団で発現することが想定される事象であり，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。被験眼の重篤な有害事象は，12 カ月の試験期間中に 4 例報告された。アバシンカプタド

ペゴル群の 2 例（0.9%）で脈絡膜血管新生がみられ，その中の 1 例はアバシンカプタド　ペゴルとの関連性があるとされた。シャム群では，1 例（0.5%）で脈絡膜血管新生，もう 1 例（0.5%）で視力低下及び一過性の視力低下が報告された。被験眼の重篤な有害事象は，いずれも投与手技との関連性が否定された。

重篤な有害事象の叙述を第 3 相試験［ISEE2008］総括報告書［5.3.5.1-2］Section 14.3.3 に示した。

24 カ月全試験期間中に 9 例の死亡が認められたが，投与群による偏りは確認されなかった。安全性解析対象集団ではアバシンカプタド　ペゴル群で 4 例（1.8%）及びシャム群で 5 例（2.3%），再無作為化解析対象集団ではアバシンカプタド　ペゴル毎月投与群で 1 例（1.0%），アバシンカプタド　ペゴル隔月投与群で 1 例（1.1%）及びシャム群で 5 例（2.5%）の死亡が報告された。いずれも投与手技又は治験薬との関連性は否定された。

死亡例の叙述を第 3 相試験［ISEE2008］総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 に示した。

24 カ月全試験期間中に発現した重篤な有害事象の発現割合は，アバシンカプタド　ペゴル群（全体）（26.7%）とシャム群（23.0%）で同等であった。眼以外の重篤な有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル群（全体）の 24.4%，シャム群の 22.1%に認められた（表 2.7.6.3- 37）。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　ペゴル隔月投与群（26.9%）の方がアバシンカプタド　ペゴル毎月投与群（20.8%）より高かった。いずれも高齢者の試験対象集団で発現することが想定される事象であり，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。被験眼の重篤な有害事象は，24 カ月全試験期間中に 6 例（1.3%）報告された（アバシンカプタド　ペゴル群：4 例［1.8%］，シャム群：2 例［0.9%］）。このうち 2 例（アバシンカプタド　ペゴル群）は，2 年目に発現した（眼内炎及び医療機器位置異常）。認められた事象は，脈絡膜血管新生，視力低下，一過性視力低下，眼内炎及び医療機器位置異常（眼内レンズの亜脱臼）であった。アバシンカプタド　ペゴル群の 2 例（0.9%）で脈絡膜血管新生がみられ，その中の 1 例はアバシンカプタド　ペゴルとの関連性があるとされた。シャム群では，1 例（0.5%）で脈絡膜血管新生，もう 1 例（0.5%）で視力低下及び一過性視力低下が報告された。アバシンカプタド　ペゴル群の 1 例（0.4%）でみられた眼内炎は，投与手技との関連性があるとされた。

重篤な有害事象の叙述を第 3 相試験［ISEE2008］総括報告書［5.3.5.1-2.1］Section 14.3.3 に示した。

表 2.7.6.3- 36　　12 カ月時点で 2 例以上の被験者に認められた眼以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	30 (13.3%)	37 (16.7%)	67 (15.0%)
心臓障害	**6 (2.7%)**	**6 (2.7%)**	**12 (2.7%)**
心房細動	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
うっ血性心不全	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
感染症および寄生虫症	**7 (3.1%)**	**8 (3.6%)**	**15 (3.4%)**
肺炎	3 (1.3%)	2 (0.9%)	5 (1.1%)
COVID-19	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)
尿路性敗血症	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
神経系障害	**0**	**5 (2.3%)**	**5 (1.1%)**
一過性脳虚血発作	0	2 (0.9%)	2 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 (2.2%)**	**4 (1.8%)**	**9 (2.0%)**
肺塞栓症	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
胸水	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
血管障害	**4 (1.8%)**	**4 (1.8%)**	**8 (1.8%)**
高血圧	1 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.7%)

COVID-19: Coronavirus disease 2019; TEAE: treatment-emergent adverse event

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.12.1

表 2.7.6.3- 37　　24 カ月時点で 2 例以上の被験者に認められた眼以外の重篤な有害事象

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Re-Rand Analysis Set**			**Safety Analysis Set**	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	**Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93**	**Sham N=203**	**Avacincaptad Pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	20 (20.8)	25 (26.9)	42 (20.7)	55 (24.4)	49 (22.1)
心臓障害	**5 (5.2)**	**4 (4.3)**	**13 (6.4)**	**12 (5.3)**	**15 (6.8)**
心房細動	1 (1.0)	0	3 (1.5)	3 (1.3)	3 (1.4)
うっ血性心不全	0	1 (1.1)	0	2 (0.9)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)
第二度房室ブロック	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)
心不全	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)
冠動脈疾患	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.9)	0
胃腸障害	**1 (1.0)**	**3 (3.2)**	**4 (2.0)**	**5 (2.2)**	**5 (2.3)**

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
単径ヘルニア	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (2.2)**	**0**	**2 (0.9)**	**0**
胸痛	0	2 (2.2)	0	2 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	**5 (5.2)**	**4 (4.3)**	**9 (4.4)**	**11 (4.9)**	**10 (4.5)**
肺炎	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)
COVID-19	0	0	3 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.4)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (2.2)	0	2 (0.9)	0
尿路性敗血症	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (3.1)**	**4 (4.3)**	**8 (3.9)**	**10 (4.4)**	**8 (3.6)**
腰椎骨折	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (1.0)**	**1 (1.1)**	**3 (1.5)**	**2 (0.9)**	**3 (1.4)**
変形性関節症	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)
神経系障害	**1 (1.0)**	**2 (2.2)**	**8 (3.9)**	**3 (1.3)**	**9 (4.1)**
脳血管発作	0	2 (2.2)	4 (2.0)	2 (0.9)	4 (1.8)
脳梗塞	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (2.1)**	**6 (6.5)**	**3 (1.5)**	**9 (4.0)**	**5 (2.3)**
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
肺塞栓症	0	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
呼吸不全	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.9)	0
胸水	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.5)
血管障害	2 (2.1)	3 (3.2)	3 (1.5)	6 (2.7)	6 (2.7)
高血圧	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; COVID-19: Coronavirus disease 2019; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs are AEs 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.

Ocular TEAEs have been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2.1) Tables 14.3.23.1a, 14.3.23.1b

4. 投与中止に至った有害事象

12 カ月の試験期間中に投与中止に至った有害事象は 8 例（1.8%）で，アバシンカプタド　ペゴル群で 6 例（2.7%），シャム群で 2 例（0.9%）にみられた（表 2.7.6.3- 38）。アバシンカプタド　ペゴル群で認められた有害事象は，肺炎 2 例（0.9%），急性白血病 1 例（0.4%），神経原性ショック 1 例（0.4%）に加えて，被験眼の有害事象として認められた硝子体剥離及び眼圧上昇（各 1 例［0.4%］）であった。被験眼の有害事象は，投与手技と関連性があるとされた。シャム群で認められた有害事象は，一過性脳虚血発作 1 例（0.5%）及び認知症 1 例（0.5%）であった。投与中止に至った有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定された。

24 カ月全試験期間中に投与中止に至った有害事象は 20 例（4.5%）であり，アバシンカプタド　ペゴル群（全体）で 11 例（4.9%），シャム群で 9 例（4.1%）にみられた（表 2.7.6.3- 39）。アバシンカプタド　ペゴル毎月投与群とアバシンカプタド　ペゴル隔月投与群の発現割合は同等であった（それぞれ 3.1%及び 2.2%）。投与中止に至った眼以外の有害事象がアバシンカプタド　ペゴル群の 7 例（3.1%），シャム群の 9 例（4.1%）に認められた。いずれも，治験薬又は投与手技との関連性は否定された。投与中止に至った眼の有害事象として，アバシンカプタド　ペゴル群で 4 例認められ（脈絡膜血管新生，硝子体剥離，眼圧上昇及び医療機器位置異常），2 例（硝子体剥離及び眼圧上昇）は，投与手技と関連性があるとされた。投与中止に至った有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定された。

表 2.7.6.3- 38　　12 カ月時点で認められた投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 24.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Avacincaptad pegol 2 mg N=225**	**Sham N=222**	**Total N=447**
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	6 (2.7%)	2 (0.9%)	8 (1.8%)
眼障害	**1 (0.4%)**	**0**	**1 (0.2%)**
硝子体剥離	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	**2 (0.9%)**	**0**	**2 (0.4%)**
肺炎	2 (0.9%)	0	2 (0.4%)
臨床検査	**1 (0.4%)**	**0**	**1 (0.2%)**
眼圧上昇	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
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）	**1 (0.4%)**	**0**	**1 (0.2%)**
急性白血病	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経系障害	**0**	**2 (0.9%)**	**2 (0.4%)**
認知症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Avacincaptad pegol 2 mg N=225	Sham N=222	Total N=447
血管障害	**1 (0.4%)**	**0**	**1 (0.2%)**
神経原性ショック	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

Source: ISEE2008 (5.3.5.1-2) Table 14.3.8.1

表 2.7.6.3- 39　　24 カ月時点で認められた投与中止に至った有害事象

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
1事象以上の有害事象が認められた被験者数	3 (3.1)	2 (2.2)	7 (3.4)	11 (4.9)	9 (4.1)
心臓障害	**1 (1.0)**	**0**	**3 (1.5)**	**1 (0.4)**	**3 (1.4)**
心不全	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.9)
慢性心不全	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0
心肺停止	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
眼障害	**0**	**0**	**0**	**2 (0.9)**	**0**
脈絡膜血管新生	0	0	0	1 (0.4)	0
硝子体剥離	0	0	0	1 (0.4)	0
肝胆道系障害	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**1 (0.4)**	**0**
胆道閉塞	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.4)**	**1 (0.5)**
COVID-19	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**
眼圧上昇	0	0	0	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (0.5)**	**0**	**1 (0.5)**
関節リウマチ	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
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 (0.5)**	**1 (0.4)**	**1 (0.5)**
急性白血病	0	0	0	1 (0.4)	0
髄膜腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
神経系障害	**0**	**1 (1.1)**	**1 (0.5)**	**1 (0.4)**	**3 (1.4)**
脳梗塞	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
認知症	0	0	0	0	1 (0.5)

MedDRA/J Version 24.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Re-Rand Analysis Set			Safety Analysis Set	
	Avacincaptad Pegol 2 mg EM N=96	Avacincaptad Pegol 2 mg EOM N=93	Sham N=203	Avacincaptad Pegol 2 mg N=225	Sham N=222
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.5)
血管性認知症	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0
製品の問題	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**
医療機器位置異常	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0
血管障害	**0**	**0**	**2 (1.0)**	**1 (0.4)**	**2 (0.9)**
大動脈瘤	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
循環虚脱	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
神経原性ショック	0	0	0	1 (0.4)	0

AE: adverse event; CNV: choroidal neovascularization; COVID-19: Coronavirus disease 2019; EM: every month; EOM: every other month; Re-Rand: re-randomized; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Note: TEAEs are AEs 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) Tables 14.3.8.1a, 14.3.8.1b

5. 臨床検査値

血液学的及び生化学的検査値に関しては，全体的に，治療群間で臨床的に意義のある差はみられなかった。いずれの検査値も，中央値及び平均値で示したベースラインからの変動が小さく，臨床的に意義がなく，治療群間で同等であった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

脈拍，収縮期血圧，拡張期血圧パラメータを含むバイタルサインの平均値，中央値，最小値，最大値及びベースラインからの変化の結果をまとめたところ，全体的に，治療群間で臨床的に意義のある差はみられなかった。

心電図の大半は，ベースラインから 24 カ月にかけて変化しなかった。試験全体をとおして心電図変化を調べた結果，治療群間で臨床的に意義のある相違はなく，心電図の変化は，試験対象集団で想定されるものと一致していた。

2.7.6.3.7　結論

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg は，無作為化二重遮蔽シャム対照第 3 相臨床試験である本試験の 1 年目の結果で，GA 面積の平均成長速度を統計的に有意に低下させるという，事前に設定した主要評価項目を達成した。この効果は，GA 面積の観察データを用いて解析した場合でも，

GA 面積の平方根変換を用いて解析した結果と同様に認められることが確認された。また，2 年目の解析結果でも，アバシンカプタド　ペゴルの毎月投与は，シャムとの比較で GA 面積の平均成長速度（傾き）を統計的に有意に低下させるという臨床的に意義のある効果を示し，事前に設定した 24 カ月間の有効性評価項目を達成した。アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の毎月投与を 1 年間継続した後，隔月投与を 1 年間続けることでも同様の効果が認められた。アバシンカプタド ペゴルの有効性は，投与開始 6 カ月後から認められ，2 年にわたり効果が持続した。観察された治療効果は，感度分析に基づいて頑健であることが検証され，また，サブグループ間で一貫していた。持続性視力喪失に至る時間解析では，統計的な有意差は確認されなかったが，アバシンカプタド　ペゴルによる持続性視力喪失のリスクが，シャムとの比較で減少する傾向が示された。

被験眼で最もよくみられた有害事象は，投与手技に関連性のあるものであった。アバシンカプタド　ペゴル群では，投与溶液による眼内液量の増加に基づくと考えられる眼圧上昇が観察された。眼内炎症，血管炎，眼内炎は確認されなかった。一方，アバシンカプタド　ペゴル群で，シャム群より，脈絡膜血管新生の発現割合が高い傾向がみられた。治験薬と関連性のある死亡や投与中止に至った有害事象は認められなかった。24 カ月時点の解析においても，アバシンカプタド　ペゴルの安全性が確認され，新たな安全性の懸念は認められなかった。

また，PK サブ試験において，アバシンカプタド ペゴル連続投与後の血漿中 C_{max} は，毎月投与群と隔月投与群で同等であった。アバシンカプタド　ペゴルの蓄積はほとんど認められず，尿中濃度は検出限界未満であった。

本試験の結果より，アバシンカプタド ペゴルは，GA の進行を抑制して視力を維持する可能性のある C5 阻害剤で， GA の効果的な疾患の進行抑制というアンメットメディカルニーズに貢献できる可能性が示された。

2.7.6.4　海外第 1 相試験［OPH2001］：添付資料番号 5.3.5.2-1

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：A phase 1 study to establish the safety and tolerability of ARC1905 (anti-C5 aptamer) in patients with dry age-related macular degeneration.
治験実施施設：米国（3 施設），ベルギー（1 施設）及びスペイン（1 施設）の合計 5 施設
公表文献：なし
試験期間
　試験開始日：2009 年 7 月 16 日
　試験終了日：2011 年 3 月 24 日
開発のフェーズ：第 1 相
目的
　GA を伴う萎縮型 AMD 患者に ARC1905（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と忍容性を評価する。
試験方法
　本試験は，小規模非遮蔽第 1 相試験である。被験者は，アバシンカプタド　ペゴル 0.3 又は 1 mg を初日，4 週及び 8 週時点に硝子体内投与された後，16 週時点にフォローアップのため来院した。その後，24 週及び 36 週時点に硝子体内投与を受けた後，48 週時点にフォローアップのため来院した。最大 5 回のアバシンカプタド　ペゴルを投与された。
被験者数（計画時，登録時及び解析時）
　計画時：30～50 例（各群約 15～25 例で 2 群設定）
　登録時・解析時：47 例（0.3 mg 群：24 例，1 mg 群：23 例）
被験者数設定の根拠
　各用量群約 15～25 例で，合計 30～50 例を組み入れることとした。
対象被験者・選択基準・除外基準
対象被験者
　萎縮型 AMD と診断された 50 歳以上の男女被験者
主な選択基準
　主な選択基準を下記に示した。
- 両眼に萎縮型 AMD（ドルーゼン及び／又は GA）が認められる
- 被験眼の GA 面積が 0.5～7 ディスク面積であり，萎縮部位の全体像が写真撮影可能な状態にある
- 被験眼の萎縮病変の周辺部で，眼底自発蛍光が増強している
- 被験眼の最高矯正視力が ETDRS で 20/200 から 20/32 の範囲に入る
- 両眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で，高品質の立体眼底写真撮影や眼底自発蛍光測定を含む画像撮影が可能である

- 被験眼の眼圧が 21 mmHg 以下である

主な除外基準

以下の除外基準を適応した。

- 完全な中心窩萎縮が認められる場合
- いずれかの眼に脈絡膜血管新生が認められる場合
- いずれかの眼に AMD 以外の疾患に伴う GA が認められる場合
- いずれかの眼に AMD の治療又は何らかの症状のために硝子体内治療を受けていた場合。ただしビタミンやミネラルの経口補助剤は除く
- 試験期間中に進行して中心視野に影響を与える又は交絡因子となる可能性のある症状が被験眼にある場合
- 水晶体，網膜又は視神経に毒性があることがわかっている眼科治療薬又は非眼科治療薬を併用している場合
- 眼内炎症（痕跡細胞又はフレア以上），黄斑円孔，病的近視，網膜上膜，著しい硝子体網膜牽引黄斑症の証跡，硝子体出血又は無水晶体眼が存在する場合（無傷な水晶体嚢の有無にかかわらず偽水晶体は組み入れ可能）
- 特発性又は自己免疫性のブドウ膜炎をいずれかの眼に有する場合
- 視力や毒性評価，眼底写真又は眼底自発蛍光測定の妨げとなり得る白内障を含む著しい中間透光体混濁が存在する場合。翌年に被験眼に白内障手術が必要になる可能性がある患者は組み入れないこと
- 試験登録から 3 カ月以内に眼内手術又は熱レーザーを受けた場合。適応症にかかわらず，黄斑領域に熱レーザーを過去に受けた場合
- 過去 12 週間以内に，眼又は眼周囲に感染症（眼瞼炎を含む）又は眼表面の炎症が起きた場合
- 以下いずれかの処置を過去に受けた場合：後部硝子体切除，濾過手術（線維柱帯切除など），緑内障ドレナージ装置留置，角膜移植又は網膜剥離
- 以下の基礎疾患がある場合：糖尿病性網膜症，臨床的に重大な腎機能障害又は肝機能障害，脳卒中（試験登録から 12 カ月以内），試験登録から 1 カ月以内の大規模な外科手術
- 以下の既往又は証跡がある場合：高度の心疾患，不安定狭心症，急性冠動脈症候群，過去 6 カ月以内の心筋梗塞又は血行再建，及び継続的な治療を必要とする心室性頻脈性不整脈
- 間欠性跛行や過去の切断など臨床的に重大な末梢血管疾患
- 被験眼領域に治療用放射線照射を受けた場合
- 過去 60 日以内に，治験薬による治療を受けた場合
- 妊娠中又は授乳中の女性
- 血管造影検査で使用する蛍光染料又はアバシンカプタド　ペゴル製剤の成分に対する重篤なアレルギーがある場合

治験薬

被験薬：アバシンカプタド　ペゴル 6 mg/mL 溶液
アバシンカプタド　ペゴル 20 mg/mL 溶液

治験薬の用法・用量

アバシンカプタド　ペゴル 0.3 mg/眼又は 1 mg/眼のいずれかを 0.05 mL の投与量で最大 5 回硝子体内投与した。すなわち，被験者は，初日，4 週及び 8 週時点に計 3 回硝子体内投与された後，16 週時点にフォローアップのため来院し，その後，24 週及び 36 週時点に 2 回追加投与され，48 週時点にフォローアップのため来院した。

試験期間

治療期間：48 週間

評価項目

1. 有効性

本試験では，有効性評価を実施していない。

2. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価を実施していない。

3. 安全性

(1). 全般

- 眼科評価項目（視力，眼圧，眼科検査，立体眼底写真，蛍光網膜血管造影）
- 有害事象
- バイタルサイン
- 臨床検査（血液：血液学的検査，腎機能，肝機能，電解質）

(2). 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下のとおり判定した。

- 軽度 = 兆候や症状はあるが，容易に耐えられる
- 中等度 = 日常生活に影響を及ぼす程度の不快感
- 重度 = 仕事や日常生活ができないほどの苦痛

(3). 治験薬との関連性の判定基準

有害事象について，硝子体内注射手技（投与手技）又は治験薬との関連性を以下の定義に従って判定した。

- 関連性なし = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められない場合
- 関連性あり = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められる場合

4. 他の評価項目

- 眼底自発蛍光測定による GA 面積
- スペクトル領域光干渉断層撮影によるドルーゼンの面積
- スペクトル領域光干渉断層撮影によるドルーゼンの形態及び／又は容積
- ETDRS を用いた低光量下での視力

統計手法

1. 解析対象集団

3 つの解析対象集団を設定した。

- ITT 集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者集団
- 治験実施計画書に適合した対象集団：治験実施計画書からの重大な逸脱のない全ての ITT 集団の被験者で構成された集団
- 安全性解析対象集団：ITT 集団と同一で，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者集団

2. 被験者背景及びその他の基準値

人口統計学的情報，ベースラインの特性，治験薬投与，及び治験実施計画書からの逸脱を含むベースラインと試験期間のデータの比較検討に記述統計を用いた。ベースラインにおける被験者の特性は，ITT 集団で記述的に要約した。治験薬の初回投与前に複数の測定値が利用可能だった場合，最後に取得した投与前データをベースラインとした。ただし視力スコアについては，スクリーニング値と 1 日目の値の平均値をベースラインとした。

3. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

4. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

5. 安全性

安全性解析は，安全性解析対象集団で実施し，正式な検定は実施しなかった。

有害事象は，アバシンカプタド　ペゴル初回投与後から最終投与 30 日後又は最終フォローアップ来院時のいずれか遅い時点まで記録し，MedDRA（バージョン 11.1）用語を使用して要約した。最終フォローアップ来院時に継続していた有害事象については，事象が回復又は軽減するまで継続観察した。

全ての臨床検査値は一覧表を示し，正常範囲内外にある値を特定した。連続変数のものは，要約統計（平均，中央値，標準偏差，最小値，最大値）で示した。治験薬の減量又は投与中止に至った被験者数に関しても，要約統計を示した。

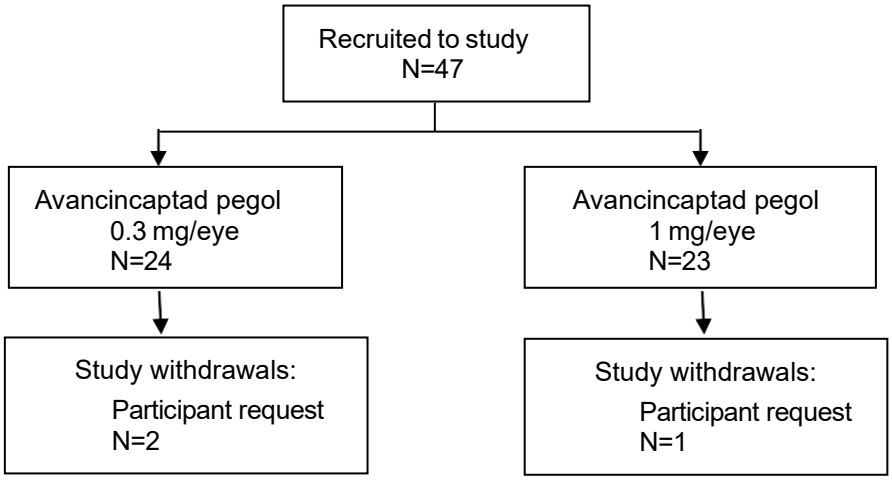
2.7.6.4.2　試験対象

1.　被験者の内訳及び解析対象集団

47 例の被験者が試験に組み入れられ（0.3 mg 群：24 例，1 mg 群：23 例），3 例が試験を中止した（0.3 mg 群：2 例，1 mg 群：1 例）。中止理由は，いずれも同意の撤回であった（図 2.7.6.4- 1）。

治験実施計画書からの逸脱が 1 mg 群の 1 例で確認された（YAG レーザー後嚢切開術施行）ため，治験実施計画書に適合した対象集団から除外した。各解析対象集団の構成を表 2.7.6.4- 1 に示した。

図 2.7.6.4- 1　　被験者の内訳



Source: OPH2001 (5.3.5.2-1) Figure 1, Table 14.1.02

表 2.7.6.4- 1　　データセット

Number of participants	**0.3 mg N=24**	**1.0 mg N=23**	**All N=47**
ITT Population [1]	24 (100%)	23 (100%)	47 (100%)
Per-Protocol Population [2]	24 (100%)	22 (96%)	46 (98%)
Safety Population [3]	24 (100%)	23 (100%)	47 (100%)

ITT: intent-to-treat

[1] All participants who received at least one injection of the study drug.

[2] All participants who received at least one injection of the study drug - with no major protocol violations.

[3] All participants who received at least one injection of the study drug - same as the ITT population

Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.1.01

2.　人口統計学的特性及び他の基準値

ITT 集団の被験者は，女性（29 例，62%）の方が男性（18 例，38%）よりも多く，2 群の男女比は同等であった。全ての被験者が白人で，ヒスパニック系／ラテン系は 1 例であった。ほぼ全

ての被験者が明るい又は中程度の虹彩色を有していた。平均年齢は 77.8 歳で, 2 群間の差はなかった。喫煙者は 2 例のみ確認された（表 2.7.6.4- 2）。

少なくとも 2 例以上の被験者で報告されている眼疾患既往歴を器官別大分類及び基本語別に示した（表 2.7.6.4- 3）。全被験者に加齢黄斑変性を含む眼疾患既往歴が 1 件以上認められた。白内障は，被験者の 68%で報告され，0.3 mg 群（被験者の 75%）で 1 mg 群（被験者の 61%）よりやや多かった。その他の眼疾患としては，眼乾燥と後嚢部混濁が被験者の 10%以上で報告された。

表 2.7.6.4- 2　　人口統計学的特性（ITT 集団）

Number of participants		**0.3 mg N=24**	**1.0 mg N=23**	**All N=47**
Gender	Male	9 (38%)	9 (39%)	18 (38%)
	Female	15 (63%)	14 (61%)	29 (62%)
Ethnicity	Hispanic/Latino	0	1 (4%)	1 (2%)
	Not Hispanic/Latino	24 (100%)	22 (96%)	46 (98%)
Race	White	24 (100%)	23 (100%)	47 (100%)
Iris color	Light	12 (50%)	11 (48%)	23 (49%)
	Medium	10 (42%)	10 (43%)	20 (43%)
	Dark	2 (8%)	2 (9%)	4 (9%)
Age (years)	Mean (SD)	78.2 (6.01)	77.3 (7.08)	77.8 (6.50)
	Median	78.0	80.0	79.0
	Range	64;89	56;86	56;89
Current smoking status				
	Not active	23 (96%)	22 (96%)	45 (96%)
	Active	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
Study eye	OS	10 (42%)	14 (61%)	24 (51%)
	OD	14 (58%)	9 (39%)	23 (49%)

ITT: intent-to-treat; OD: oculus dexter (right eye); OS: oculus sinister (left eye)
Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.1.05.01

表 2.7.6.4- 3　　眼疾患既往歴の概要—2 例以上の被験者で報告（ITT 集団）

MedDRA/J Version 11.1 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	**0.3 mg N=24**	**1.0 mg N=23**	**All N=47**
少なくとも1つの眼疾患既往歴がある被験者	24 (100%)	23 (100%)	47 (100%)
眼障害	**24 (100%)**	**23 (100%)**	**47 (100%)**
黄斑変性	24 (100%)	23 (100%)	47 (100%)

MedDRA/J Version 11.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**0.3 mg** **N=24**	**1.0 mg** **N=23**	**All** **N=47**
白内障	18 (75%)	14 (61%)	32 (68%)
眼乾燥	4 (17%)	5 (22%)	9 (19%)
後嚢部混濁	2 (8%)	4 (17%)	6 (13%)
網膜障害	1 (4%)	2 (9%)	3 (6%)
硝子体剥離	0	3 (13%)	3 (6%)
核性白内障	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (4%)**	**1 (4%)**	**2 (4%)**
脈絡膜母斑	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)

ITT: intent-to-treat

Note: Participants can have prior ocular history in several SOC or PT so they may be counted in multiple rows but are only counted once in each row.

Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.1.06

ITT 集団における被験眼のベースライン時の眼科評価値を示した（表 2.7.6.4- 4）。ベースラインの平均視力（標準偏差）は 66.5（8.26）文字で，治療群間の差は認められなかった。Snellen 相当視力は，約 20/125～20/25 であった。平均視力は僚眼で 58.8 文字（範囲：12～87 文字）であり，被験眼よりも低かった。平均眼圧は，被験眼で 14.7 mmHg であり，僚眼（15.3 mmHg）の方がやや高かった。

ベースライン時の眼科検査では，被験眼，僚眼とも異常はあまり認められなかった。被験眼では，0.3 mg 群で異常角膜が 1 例，1 mg 群で硝子体混濁が 1 例に認められた。

表 2.7.6.4- 4　　ベースラインにおける眼科評価値（被験眼）の概要（ITT 集団）

Number of participants		**0.3 mg** **N=24**	**1.0 mg** **N=23**	**All** **N=47**
Visual Acuity Score (Number of letters) *	Mean (SD)	67.3 (9.33)	65.6 (7.10)	66.5 (8.26)
	Median	68.5	66.0	67.0
	Range	45;81	50;77	45;81
Approximate Snellen equivalent**				
	20/25	1 (4%)	0	1 (2%)
	20/32	6 (25%)	3 (13%)	9 (19%)
	20/40	5 (21%)	6 (26%)	11 (23%)
	20/50	5 (21%)	6 (26%)	11 (23%)
	20/63	4 (17%)	6 (26%)	10 (21%)
	20/80	0	1 (4%)	1 (2%)
	20/100	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
	20/125	2 (8%)	0	2 (4%)
Intraocular pressure (mmHg)	Mean (SD)	14.8 (2.65)	14.7 (2.18)	14.7 (2.41)
	Median	14.5	14.0	14.0
	Range	10;20	11;18	10;20

ITT: intent-to-treat
* Mean of the value at screening and of the value at Day 0.
** Smallest line with 4 or 5 correct letters. Method of calculation displayed in the SAP.
Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Tables 14.1.10.1, 14.1.11.1

2.7.6.4.3　治験薬の曝露

44 例の被験者が治験実施計画書どおりに全ての硝子体内投与を受けた（表 2.7.6.4- 5）。3 例が全ての投与は受けなかった。0.3 mg 群の 1 例と 1 mg 群の 1 例は同意の撤回，1 mg 群の 1 例は結膜炎のため，36 週時点の投与を中止した。

表 2.7.6.4- 5　　治験薬の曝露（ITT 集団）

Number of participants	**0.3 mg N=24**	**1.0 mg N=23**	**All N=47**
Avacincaptad pegol intravitreal injection			
Injection given at Day 0	24 (100%)	23 (100%)	47 (100%)
Injection given at Week 4	24 (100%)	23 (100%)	47 (100%)
Injection given at Week 8	24 (100%)	22 (96%)	46 (98%)
Injection given at Week 24	23 (96%)	22 (96%)	45 (96%)
Injection given at Week 36	23 (96%)	21 (91%)	44 (94%)

ITT: intent-to-treat
Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.3.01.01

2.7.6.4.4　有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2.7.6.4.5　薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

2.7.6.4.6　安全性

1.　有害事象の概要

被験者の 89%に 1 事象以上の有害事象が認められ，23 例（49%）に 1 事象以上の被験眼の有害事象が認められた（表 2.7.6.4- 6）。群間差は認められなかった。また，アバシンカプタド　ペゴルと関連性がある有害事象は認められなかった。15 例（32%）の被験者が投与手技と関連性がある有害事象を示した。これは，主に被験眼での眼障害であった。

5 例の被験者が重篤な有害事象を示した。いずれもアバシンカプタド　ペゴル又は投与手技との関連性はなかった。死亡例は，試験期間中には確認されなかった。有害事象により試験を中止した例もなかった。

有害事象は，主に軽度から中等度であった。1 mg 群の 1 例で重度な胃腸の炎症，他の 1 例で重度な鼻咽頭炎が認められた。いずれも治験薬及び投与手技との関連性はなかった。

最もよくみられた有害事象は，器官別大分類で眼障害に分類されるものであった。被験眼に 2 例を超えて発現した有害事象として，結膜出血（4 例，9%），角膜浮腫（4 例，9%）及び眼乾燥（3 例，6%）が認められた。

表 2.7.6.4- 6　　有害事象の概要（ITT 集団）

Number of participants	**0.3 mg N=24**	**1.0 mg N=23**	**All N=47**
All Causalities: Number of participants with at least			
One AE	22 (92%)	20 (87%)	42 (89%)
One ocular AE - Study eye	11 (46%)	12 (52%)	23 (49%)
One ocular AE - Fellow eye	5 (21%)	4 (17%)	9 (19%)
One serious AE	3 (13%)	2 (9%)	5 (11%)
One severe AE	0	2 (9%)	2 (4%)
One AE leading to death	0	0	0
One AE leading to study drug discontinuation	0	0	0
Total number of AEs	64	79	143
Total number of Ocular AEs - Study eye	18	21	39
Total number of Serious AEs	3	2	5
Total number of Severe AEs	0	2	2
Related to Injection Procedure: Number of participants with at least			
One AE	8 (33%)	7 (30%)	15 (32%)
One ocular AE - Study eye	7 (29%)	7 (30%)	14 (30%)
One ocular AE - Fellow eye	0	0	0
One serious AE	0	0	0
One severe AE	0	0	0
One AE leading to death	0	0	0
One AE leading to study drug discontinuation	0	0	0
Total number of AEs	14	9	23
Total number of Ocular AEs - Study eye	12	9	21
Total number of Serious AEs	0	0	0
Total number of Severe AEs	0	0	0

AE: adverse event; ITT: intent-to-treat

Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Tables 14.3.02.01, 14.3.02.02

2. 有害事象

眼以外の有害事象

最もよくみられた眼以外の有害事象は，背部痛 (9%)，膀胱炎 (9%)，尿路感染 (9%)，疲労 (6%) 季節性アレルギー（6%），上気道感染（6%）であった（表 2.7.6.4- 7）。眼以外の有害事象は，いずれも投与手技又は治験薬との関連性が否定された。これらの有害事象は，試験対象集団で発現することが想定されるものであった。

有害事象の大半は，軽度から中等度であった。1 mg 群の 1 例で重度な胃腸の炎症（重篤な有害事象と判定），他の 1 例で重度な鼻咽頭炎が認められた。いずれも投与手技又は治験薬との関連性は否定された。また，両事象とも治療により回復した。

眼の有害事象

最もよくみられた有害事象は，器官別大分類で「眼障害」に分類されるものであった。被験者全体の 10%以上報告された事象はなかった（表 2.7.6.4- 8）。結膜出血が 0.3 mg 群で 1 例，1 mg 群で 3 例の合計 4 例（9%）で認められた。角膜浮腫が 0.3 mg 群で 3 例，1 mg 群で 1 例の合計 4 例（9%）で認められた。眼乾燥が 3 例（6%），核性白内障，眼刺激及び視力低下が各 2 例（4%）に認められた。被験眼で発現した角膜浮腫及び眼刺激は，投与手技との関連性があった。結膜出血の 3 例及び眼乾燥の 2 例も，投与手技との関連性があった（表 2.7.6.4- 9）。投与手技と関連性のある有害事象は，全て眼と関係のあるものであった。治験薬と関連性のある有害事象は認められなかった。

僚眼での有害事象は，9 例（19%）で報告された。最もよくみられた有害事象は，白内障及び黄斑変性で，各 2 例ずつ（各用量群に 1 例ずつ）報告された。投与手技又は治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.4- 7　　被験者 2 例以上に認められた眼以外の有害事象（ITT 集団）

MedDRA/J Version 11.1 **被験者数（%）** 基本語（PT）	**0.3 mg** **N=24**	**1.0 mg** **N=23**	**All** **N=47**
背部痛	3 (13%)	1 (4%)	4 (9%)
膀胱炎	2 (8%)	2 (9%)	4 (9%)
尿路感染	1 (4%)	3 (13%)	4 (9%)
疲労	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
季節性アレルギー	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
上気道感染	0	3 (13%)	3 (6%)
不安	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
関節痛	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
胸痛	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
アレルギー性皮膚炎	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
下痢	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
胃食道逆流性疾患	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
高血圧	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
注射部位出血	2 (8%)	0	2 (4%)
鼻咽頭炎	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
疼痛	2 (8%)	0	2 (4%)
四肢痛	0	2 (9%)	2 (4%)
肺炎	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
副鼻腔炎	0	2 (9%)	2 (4%)
回転性めまい	0	2 (9%)	2 (4%)

ITT: intent-to-treat

Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.3.03.01

表 2.7.6.4- 8　　被験眼の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 11.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**0.3 mg** **N=24**	**1.0 mg** **N=23**	**All** **N=47**
1事象以上の有害事象が認められた被験者	11 (46%)	12 (52%)	23 (49%)
眼障害	**11 (46%)**	**11 (48%)**	**22 (47%)**
結膜出血	1 (4%)	3 (13%)	4 (9%)
角膜浮腫	3 (13%)	1 (4%)	4 (9%)
眼乾燥	2 (8%)	1 (4%)	3 (6%)
核性白内障	0	2 (9%)	2 (4%)
眼刺激	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
視力低下	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
白内障	1 (4%)	0	1 (2%)
皮質白内障	1 (4%)	0	1 (2%)
結膜炎	0	1 (4%)	1 (2%)
眼のアレルギー	1 (4%)	0	1 (2%)
眼脂	0	1 (4%)	1 (2%)
眼痛	0	1 (4%)	1 (2%)
眼の異物感	1 (4%)	0	1 (2%)
麦粒腫	1 (4%)	0	1 (2%)
飛蚊症	1 (4%)	0	1 (2%)
眼部不快感	0	1 (4%)	1 (2%)
後嚢部混濁	0	1 (4%)	1 (2%)
点状角膜炎	1 (4%)	0	1 (2%)
網膜出血	0	1 (4%)	1 (2%)
網膜血管障害	0	1 (4%)	1 (2%)
霧視	0	1 (4%)	1 (2%)
硝子体剥離	0	1 (4%)	1 (2%)
臨床検査	**0**	**1 (4%)**	**1 (2%)**
眼圧上昇	0	1 (4%)	1 (2%)

Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.3.05.01.01

表 2.7.6.4- 9　　投与手技と関連性のある被験眼の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 11.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**0.3 mg** **N=24**	**1.0 mg** **N=23**	**All** **N=47**
1事象以上の有害事象が認められた被験者	7 (29%)	7 (30%)	14 (30%)
眼障害	**7 (29%)**	**7 (30%)**	**14 (30%)**

MedDRA/J Version 11.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**0.3 mg** **N=24**	**1.0 mg** **N=23**	**All** **N=47**
角膜浮腫	3 (13%)	1 (4%)	4 (9%)
結膜出血	1 (4%)	2 (9%)	3 (6%)
眼乾燥	2 (8%)	0	2 (4%)
眼刺激	1 (4%)	1 (4%)	2 (4%)
皮質白内障	1 (4%)	0	1 (2%)
眼痛	0	1 (4%)	1 (2%)
眼の異物感	1 (4%)	0	1 (2%)
眼部不快感	0	1 (4%)	1 (2%)
網膜血管障害	0	1 (4%)	1 (2%)
霧視	0	1 (4%)	1 (2%)
視力低下	0	1 (4%)	1 (2%)

Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.3.05.01.02

3. 死亡及び重篤な有害事象

試験期間中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は，5 例で認められた（表 2.7.6.4- 10）。いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定された。重篤な有害事象の叙述は，OPH2001 総括報告書［5.3.5.2-1］Section 14.4 に示した。

表 2.7.6.4- 10　　重篤な有害事象の概要（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 11.1 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**0.3 mg** **N=24**	**1 mg** **N=23**	**All** **N=47**
1事象以上の有害事象が認められた被験者	3 (13%)	2 (9%)	5 (11%)
心臓障害	**1 (4%)**	**0**	**1 (2%)**
狭心症	1 (4%)	0	1 (2%)
胃腸障害	**0**	**1 (4%)**	**1 (2%)**
胃腸の炎症	0	1 (4%)	1 (2%)
全身障害および投与局所様態	**0**	**1 (4%)**	**1 (2%)**
胸痛	0	1 (4%)	1 (2%)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (8%)**	**0**	**2 (4%)**
医療機器不具合	1 (4%)	0	1 (2%)
骨盤骨折	1 (4%)	0	1 (2%)

Source: OPH2001（5.3.5.2-1）Table 14.3.08.01

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査値については，ベースラインから変化や変動がみられたが，特定のパターンは確認されなかった。統計解析計画書で事前に定義した注目すべき臨床検査値異常の報告はほとんどなかった。報告の大半は，被験者が治験薬投与開始前（スクリーニング採血時）に異常値を示していたか，あるいは異常値は一時的なものであり治験期間中に正常値に戻ったかのいずれかであった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインはおおむね正常で，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。

視力検査では，安全性に関する懸念は確認されなかった。ベースラインからの視力の平均値は，硝子体内注射がより頻回（月に 1 回）実施された初期段階に僅かに改善し，おおむね安定した値を示した。低光量下での視力検査でも，視力がおおむね安定していることが示された。16 週時点までに，特に 1 mg 投与群で視力が改善した。一方，48 週時点までに，両投与群とも平均視力がベースラインより僅かに減少した。

眼底自発蛍光測定及びスペクトル領域光干渉断層撮影による解剖学的評価項目で，アバシンカプタド　ペゴルによる変化が認められた。ベースラインから 24 週時点まで，すなわち月 1 回の投与（初日，4 週，8 週時に投与）期間中に，GA の成長率が鈍化した。治験実施計画書に適合した対象集団における 24 週時点の変化値は，0.3 mg 群で 1.00 mm^2，1 mg 群で 0.78 mm^2 であった。しかし，その後の 24 週間に投与頻度が減少（24 週及び 36 週時に投与）すると，GA 成長率の鈍化は消失し，48 週時点におけるスクリーニング時点からの変化値は，0.3 mg 群で 1.73 mm^2，1 mg 群で 1.71 mm^2 であった。スクリーニング時点から 48 週時点までのドルーゼン容積の平均増加値（治験実施計画書に適合した対象集団）は，1 mg 投与群（1.69 $\mu m^3/\mu m^2$）の方が 0.3 mg 投与群（2.33 $\mu m^3/\mu m^2$）より小さかった。

眼圧は，硝子体内注射後僅かに上昇したが，次の来院時までには，投与前のレベル近くまで回復した。48 週時点では，いずれの投与群でもベースラインの平均眼圧値とほとんど変わりなく，硝子体内注射を繰り返すことにより眼圧が累積的に増加する傾向はみられなかった。平均眼圧値は，初日の注射以降，1 mg 群で 0.3 mg 群よりやや高かったが，臨床的に意義のある差ではなかった。

2.7.6.4.7　結論

アバシンカプタド　ペゴル 0.3 及び 1 mg の硝子体内投与は，いずれも十分な忍容性があった。安全性に関する懸念は特に確認されなかった。アバシンカプタド　ペゴル 1 mg の月 1 回，3 カ月

間投与で，ベースラインから 24 週時点までの GA 成長の遅延効果及び視力の安定化効果が示唆された。本試験結果は，大規模臨床試験でのさらなる評価を支持するものであった。

2.7.6.5　海外第 2 相試験［OPH2002］：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考資料）

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：A phase 2a study to establish the safety and tolerability of Zimura (anti-C5 aptamer) in combination with anti-VEGF therapy in subjects with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV)
治験実施施設：米国（1 施設）
公表文献：なし
試験期間
　試験開始日（最初の同意日）：2015 年 3 月 12 日
　試験終了日（最終の評価日）：2015 年 10 月 23 日
開発のフェーズ：第 2 相
目的
　特発性ポリープ状脈絡膜血管症の被験者に抗 VEGF 薬と併用して Zimura（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と忍容性を評価する。
試験方法
　本試験は，特発性ポリープ状脈絡膜血管症患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの安全性と忍容性を評価するための非遮蔽単群試験である。被験者は，特発性ポリープ状脈絡膜血管症と診断された 50 歳以上の男女で，過去 12 カ月以内に 8 回以上の抗 VEGF 薬単独治療歴がある患者とした。被験者は，抗 VEGF 薬（ベバシズマブ［アバスチン®］1.25 mg/眼，ラニビズマブ［ルセンティス®］0.5 mg/眼又はアフリベルセプト［アイリーア®］2 mg/眼）の毎月の硝子体内投与と併用して，アバシンカプタド　ペゴル（1 mg/眼）を月に 1 回（4 週間ごと），合計 3 回，硝子体内投与された。
被験者数（計画時，登録時及び解析時）
　計画時：5 例
　登録時・解析時：4 例
被験者数設定の根拠
　本試験は，仮説検証を行うよう計画していないため，正式な例数設計のための計算はしなかった。被験者数は，計画した治療レジメンの安全性を適切に評価するために必要な例数を見積もって設定した。
対象被験者・選択基準・除外基準
　特発性ポリープ状脈絡膜血管症と診断された 50 歳以上の男女を対象被験者とした。
治験薬
　被験薬：アバシンカプタド　ペゴル
　併用薬：抗 VEGF 薬として以下のいずれかを投与
　　アバスチン
　　ルセンティス

アイリーア

治験薬の用法・用量

被験者に治験薬を 1 カ月間隔で 3 回，硝子体内投与（1 日目，1 カ月目，2 カ月目）し，3 カ月時点までフォローアップした。

試験期間

治療期間：3 カ月間

評価項目

1. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

3. 安全性

(1). 全般

- 視力喪失（3 カ月時点において，ETDRS 15 文字を超える視力喪失を示した被験者の割合）
- 眼の有害事象
- 全身（眼以外）の有害事象
- 3 カ月時点における総網膜厚の変化
- スクリーニング時点との比較における 3 カ月時点のポリープの退縮及び／又は消滅
- 臨床検査値

(2). 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度を判定するために，以下の定義を参照した。

- 軽度 = 兆候や症状はあるが，容易に耐えられる
- 中等度 = 日常生活に影響を及ぼす程度の不快感
- 重度 = 仕事や日常生活ができないほどの苦痛

(3). 治験薬との関連性の判定基準

有害事象について，硝子体内注射手技（投与手技）又は治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又は抗 VEGF 薬）との関連性は，以下の定義に従って判定した。

- 関連性なし = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められない場合
- 関連性あり = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められる場合

統計手法

1. 解析対象集団

解析対象集団を以下に定義した。

- ITT 解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者集団
- 治験実施計画書に適合した対象集団：治験実施計画書からの重大な逸脱のない全ての ITT 解析対象集団の被験者で構成された集団
- 安全性解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者集団（ITT 解析対象集団と同じ）

2. 被験者背景及びその他の基準値

人口統計学的情報，ベースラインの特性，治験実施計画書からの逸脱及び視力を含むベースラインと試験データの比較検討に記述統計や一覧表を用いた。ベースラインにおける被験者の特性は，ITT 解析対象集団で記述的に要約した。治験薬の初回投与前に複数の測定値が利用可能だった場合，投与前の利用可能な最後のデータをベースラインとした。ただし視力スコアについては，スクリーニング値と 1 日目の値の平均値をベースラインとした。

3. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

4. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

5. 安全性

有害事象の安全性解析は，ITT 解析対象集団で実施し，検定はしなかった。有害事象は，MedDRA 用語（バージョン 11.1）を使用して要約した。臨床検査値は一覧表で示し，正常範囲外の値を特定した。

2.7.6.5.2　試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

合計で 4 例の被験者が試験に組み入れられた。試験中止例はなく，全例が試験を完了した。試験中に治験実施計画書から大きく逸脱した被験者はみられなかった。したがって，ITT 解析対象集団，治験実施計画書に適合した対象集団及び安全性解析対象集団は，いずれも同じで 4 例となった。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

被験者は，全例が白人で非ヒスパニック系／非ラテン系（100%）であり，男性 3 例（75%），女性 1 例（25%）であった。平均年齢は 74.5 歳であった。

2.7.6.5.3　治験薬の曝露

被験者 3 例が治験実施計画書どおりに，抗 VEGF 薬の 1 つと併用してアバシンカプタド　ペゴルを月に 1 回，合計 3 回投与された。被験者 1 例は，重篤な有害事象（眼内炎）のため，3 回目の投与（アバシンカプタド　ペゴルとアイリーア）を受けなかった。

2.7.6.5.4　有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2.7.6.5.5　薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

2.7.6.5.6　安全性

1. 有害事象の概要

被験者 4 例のうち 3 例（75%）に 1 事象以上の有害事象が認められた。いずれも軽度で，試験期間中に回復した。最もよくみられた有害事象は，被験眼での結膜出血（3 例［75%］）で，いずれも投与手技と関連性があると判断された。被験眼での重篤な有害事象として，眼内炎が 1 例みられ，投与手技と関連性があると判断された。被験者 1 例で，投与手技又は治験薬との関連性がない胃食道逆流性疾患が報告された。有害事象が原因で試験を中止した被験者はおらず，試験期間中に死亡した被験者もいなかった。臨床検査では，ベースラインからの意義のある変化や傾向は認められなかった。バイタルサインは概して正常で，臨床的に意義のある変化はみられなかった。眼科検査では想定外又は特に懸念されるような所見はみられなかった。

2. 有害事象

被験者 3 例に有害事象が 5 事象認められた。いずれも治験薬との関連性は否定された。投与手技と関連性がある被験眼での有害事象として，重篤な眼内炎が 1 例みられた。

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験中に，死亡例は認められなかった。

被験眼の重篤な有害事象として，眼内炎が 1 例報告された。治験担当医師により軽度と判定され，抗生物質及びステロイドの硝子体内投与を含む治療により回復した。この有害事象は，投与手技と関連性があり，いずれの治験薬とも関連性はないと判断された。

4. 投与中止に至った有害事象

被験者 1 例で，投与手技と関連性のある重篤な眼内炎が認められたため，3 回目の投与（アバシンカプタド　ペゴルとアイリーア）を中止した。試験は中止せず完了した。

5. 臨床検査値

臨床検査では，ベースラインからの意義のある変化や傾向は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインはおおむね正常で，治療との関連を示唆する傾向は認められなかった。眼科検査では，想定外又は特に懸念されるような所見はみられなかった。

スクリーニングから 3 カ月時点までの視力の平均変化は，ETDRS +0.9 文字であった。3 カ月時点に ETDRS 15 文字を超える視力喪失を示した被験者はいなかった。

2.7.6.5.7　結論

特発性ポリープ状脈絡膜血管症の被験者にアバシンカプタド　ペゴル（1 mg/眼）を抗 VEGF 薬と併用して硝子体内投与したところ，良好な忍容性が確認された。安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.6　海外第 2 相試験［OPH2004］：添付資料番号 5.3.5.2-3（参考資料）

2.7.6.6.1　試験方法

試験の標題：A Phase 2a randomized open-label controlled trial to assess the safety of Zimura (anti-C5 aptamer) administered in combination with anti-VEGF therapy in treatment experienced patients with neovascular age-related macular degeneration

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2016 年 10 月 20 日

試験終了日（最終の評価日）：2018 年 4 月 24 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

滲出型 AMD の抗 VEGF 治療歴のある被験者に，抗 VEGF 薬と併用して Zimura（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する。

試験方法

本試験は，滲出型 AMD 患者におけるアバシンカプタド　ペゴルの安全性と忍容性を評価するための非遮蔽単群試験である。滲出型 AMD と診断された 50～80 歳の男女で，過去 8 週間以内に抗 VEGF 薬（ベバシズマブ［アバスチン®］，アフリベルセプト［アイリーア®］又はラニビズマブ［ルセンティス®］）の硝子体内投与を受けても Snellen 視標で 0 文字以下の改善しかみられなかった被験者を以下に割り付けた：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/眼 + ルセンティス，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/眼 + アバスチン，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/眼 + アイリーア（抗 VEGF 薬は，組み入れ前に投与していた薬剤と同じ種類のものを使用）。3 カ月の導入期に続いて，15 カ月の維持期を設けた。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：45 例（ルセンティス，アバスチン又はアイリーアとの併用群にそれぞれ 15 例）

登録時・解析時：1 例

被験者数設定の根拠

本試験は，仮説検証を行うよう計画していないため，正式な例数設計のための計算はしなかった。計画した治療法の安全性評価項目を理解し，将来実施する可能性のある対照試験デザインに利用するのに十分な例数として被験者数を設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

下記に示す主な選択基準を被験眼に適応した。

- 滲出型 AMD 治療のため，過去 8 週間以内にいずれかの抗 VEGF 薬を被験眼に硝子体内投与されたが，抗 VEGF 治療開始後，Snellen 視標で 0 文字以下の改善しかみられなかった
- 被験眼の最高矯正視力が 20/40 から 20/200 の範囲に入る

- 病変（血液，血管新生及び傷／萎縮）の総面積が 7 ディスク面積以下で，そのうち少なくとも 50%が活動性脈絡膜血管新生である
- 中心窩に「活動性脈絡膜血管新生」がある。「活動性脈絡膜血管新生」は，脈絡膜血管新生と一致する蛍光色素漏出の存在と定義する
- 光干渉断層撮影で，中心窩に網膜内液や網膜下液の存在が確認できる
- 眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で，遮蔽した評価者による解析に適した高品質の眼底写真や蛍光網膜血管造影が可能である
- 眼圧が 21 mmHg 以下である

治験薬

被験薬：アバシンカプタド　ペゴル 20 mg/mL 溶液（100 µL）

併用薬：ルセンティス 10 mg/mL 溶液（50 µL）

アバスチン 100 mg/4 mL 溶液（50 µL）

アイリーア 40 mg/mL 溶液（50 µL）

治験薬の用法・用量

導入期：被験者に治験薬を 1 カ月間隔で 3 回（1 日目，1 カ月目，2 カ月目）硝子体内投与

維持期：3 カ月から 18 カ月時点まで，3 カ月間隔で投与（5, 8, 11, 14, 17 カ月目）又は 3 カ月間隔に加えて随時追加投与（3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16 カ月目）

導入期，維持期とも，いずれかの抗 VEGF 薬を投与後，同日にアバシンカプタド　ペゴルを投与した。

試験期間

治療期間：18 カ月間

評価項目

1. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

3. 安全性

(1). 全般

- 視力喪失（12 カ月及び 18 カ月時点において，それぞれ ETDRS 0 文字，5 文字又は 10 文字を超える視力喪失を示した被験者の割合）
- 眼の有害事象
- 全身（眼以外）の有害事象
- 臨床検査値

(2). 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度を判定するために，以下の定義を参照した。

- 軽度 = 兆候や症状はあるが，容易に耐えられる
- 中等度 = 日常生活に影響を及ぼす程度の不快感
- 重度 = 仕事や日常生活ができないほどの苦痛

(3). 治験薬との関連性の判定基準

有害事象について，硝子体内注射手技（投与手技）又は治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又は抗 VEGF 薬）との関連性は，以下の定義に従って判定した。

- 関連性なし = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められない場合
- 関連性あり = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められる場合

統計手法

1. 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者集団を対象として解析した。

2. 被験者背景及びその他の基準値

人口統計学的情報，治験薬投与，治験実施計画書からの逸脱を含むベースラインと試験データについて論述した。

3. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

4. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

5. 安全性

安全性の評価は，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者集団を対象に実施した。

2.7.6.6.2　試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験は，抗 VEGF 単独治療に十分な反応を示さなかった滲出型 AMD 患者に抗 VEGF 薬と併用してアバシンカプタド　ペゴルを投与したときの効果を評価することを目的に，非遮蔽第 2 相臨床試験として開始した。本試験開始後，申請者は，アバシンカプタド　ペゴルの開発プログラムを再評価し，抗 VEGF 治療歴のない滲出型 AMD 患者を対象とした海外第 2 相試験［OPH2007］を実施することを決定し，本試験の組み入れは中止することとなった。そのため，2 例の患者のみスクリーニングされ，そのうち 1 例が本試験［OPH2004］試験に組み入れられた。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

被験者 1 例は，54 歳の白人男性であった。眼疾患既往歴として萎縮型 AMD（MedDRA/J 基本語：乾性加齢黄斑変性），後部硝子体剥離（MedDRA/J 基本語：硝子体剥離）及び白内障が両眼にみられた。滲出型 AMD（MedDRA/J 下層語：湿性加齢黄斑変性，MedDRA/J 基本語：新生血管加齢黄斑変性）が右眼で診断され，被験眼としてアバスチンの投与を受けた。

2.7.6.6.3　治験薬の曝露

被験者 1 例を組み入れ，抗 VEGF 薬のアバスチンと併用してアバシンカプタド　ペゴルを導入期に 3 回（1 日目，1 カ月目，2 カ月目），維持期に 5 回（5, 8, 11, 14, 17 カ月目）硝子体内投与し，試験を完了した。

2.7.6.6.4　有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2.7.6.6.5　薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

2.7.6.6.6　安全性

1. 有害事象の概要

試験を完了した被験者は，有害事象として軽度の鼻咽頭炎を経験したが，治療を施すことなく回復した。治験薬との関連性はないと判断された。

有害事象による試験の中止，重篤な有害事象，死亡はみられなかった。

2. 有害事象

治験薬とは関連のない軽度の鼻咽頭炎が認められた。

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験で，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4. 投与中止に至った有害事象

本試験で，治験中止に至った有害事象は認められなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査では，ベースラインからの臨床的に意義のある傾向や変化は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインは測定しなかった。

2.7.6.6.7　結論

滲出型 AMD の被験者 1 例に，抗 VEGF 薬のアバスチンと併用してアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 18 カ月間硝子体内投与したところ，有害事象として治験薬とは関連性のない軽度の鼻咽頭炎のみ認められた。想定外又は懸念のある安全性所見は認められなかった。

2.7.6.7　海外第 2 相試験［OPH2007］：添付資料番号 5.3.5.2-4（参考資料）

2.7.6.7.1　試験方法

試験の標題：A Phase 2A Open-Label Trial to Assess the Safety of Zimura (Anti-C5) Administered in Combination with Lucentis 0.5 mg in Treatment-Naïve Subjects with Neovascular Age Related Macular Degeneration

治験実施施設：3 カ国 34 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2017 年 10 月 11 日

試験終了日（最終の評価日）：2018 年 10 月 18 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

滲出型 AMD（MedDRA/J 基本語：新生血管加齢黄斑変性）の治療歴がない被験者に，ラニビズマブ（ルセンティス®）と併用して Zimura（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する。

試験方法

本試験では，4 コホート設定した。

コホート 1

投与 1 日目（0 又は 2 日目）から 5 カ月時点まで，2 日の間隔をあけて以下の順序で投与（月 1 回実施し，合計でルセンティスを 6 回，アバシンカプタド　ペゴル 4 mg を 6 回投与）。

- 0 日目：ルセンティス 0.5 mg を被験眼投与
- 2 日目：アバシンカプタド　ペゴル 4 mg を被験眼投与（被験眼にアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 2 回注射投与）

コホート 2

投与 1 日目から 5 カ月時点まで，以下の順序で投与（月 1 回実施し，合計でルセンティスを 6 回，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 6 回投与）。

- ルセンティス 0.5 mg に続いてアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を同じ日に被験眼投与

コホート 3

導入期：投与 1 日目から 2 カ月時点まで，以下の順序で投与（月 1 回実施し，合計でルセンティスを 3 回，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 6 回投与）。

- 0 日目：ルセンティス 0.5 mg に続いてアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を同じ日に被験眼投与
- 14 日目：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を被験眼投与

維持期：投与 3 カ月から 5 カ月時点まで，以下の順序で投与（月 1 回実施し，合計でルセンティスを 3 回，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 3 回投与）。

- ルセンティス 0.5 mg に続いてアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を同じ日に被験眼投与

コホート 4

導入期：投与 1 日目から 2 カ月時点まで，以下の順序で投与（月 1 回実施し，合計でルセンティスを 3 回，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 6 回投与）。

- 0 日目：ルセンティス 0.5 mg に続いてアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を同じ日に被験眼投与
- 14 日目：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を被験眼投与

維持期：投与 3 カ月から 5 カ月時点まで，以下の順序で投与（月 1 回実施し，合計でルセンティスを 3 回，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 6 回投与）。

- 0 日目：アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を被験眼投与
- 2 日目：ルセンティス 0.5 mg に続いてアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を同じ日に被験眼投与

全被験者とも，投与 6 カ月時点にフォローアップのため来院した。

最初の被験者 10 例は，以下の手順に従ってコホート 1 に組み入れた。

- 最初の 3 例はコホート 1 に組み入れ，3 例目の被験者がアバシンカプタド　ペゴル 4 mg/眼の初回投与を受けた後，1 週間の安全性確認期間中に DLT の発現有無を確認し，DLT が発現しなかった場合，コホート 1 の残りの被験者の組み入れを実施
- コホート 1 に組み入れた 3 例のうち 1 例以上で DLT が発現した場合，治験依頼者の Medical 担当者が全てのデータを評価し，コホート 1 の組み入れを中止するか，追加で 3 例の組み入れを行うかを判断
- コホート 1 の 3 例を追加で組み入れた場合，この 3 例の被験者がアバシンカプタド　ペゴル 4 mg/眼の初回投与を受けた後，1 週間の安全性確認期間中に DLT の発現有無を確認し，DLT が発現しなかった場合，コホート 1 の残りの被験者の組み入れを実施
- コホート 1 に追加で組み入れた 3 例のうち 1 例以上で DLT が発現した場合，発現した毒性所見を評価するために治験依頼者の Medical 担当者で安全性データについて議論し，コホート 1 の継続可否を判断

コホート 1 の組み入れが完了，又は 1 つ以上の DLT のため組み入れが中止された後，残りの 3 コホートの組み入れについて実施を判断する。被験者は，1:2:2 の割合で，コホート 2，3 又は 4 に無作為に割り付けられた。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：60 例（コホート 1, 2：各 10 例，コホート 3, 4：各 20 例）

登録時：65 例（コホート 1：　10 例，コホート 2：11 例，コホート 3, 4：各 22 例）

解析時：64 例（コホート 1, 2：各 10 例，コホート 3, 4：各 22 例）

被験者数設定の根拠

本試験は，仮説検証を行うよう計画していないため，正式な例数設計のための計算はしなかった。計画した治療レジメンの安全性が適切に評価でき，将来実施する可能性のある対照試験デザインに利用するのに十分な例数として，約 60 例を組み入れることとした。

対象被験者・選択基準・除外基準

下記に示す主な選択基準を被験眼に適応した。

- 蛍光網膜血管造影により中心窩の滲出型 AMD（MedDRA/J 基本語：新生血管加齢黄斑変性）と診断される
- 光干渉断層撮影で，中心 1 mm の領域内に網膜内液や網膜下液の存在が確認される
- スクリーニング時及び 1 日目の再確認時における被験眼の最高矯正視力が 20/63 から 20/200 の範囲に入る
- 病変（血液，血管新生及び瘢痕／萎縮）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%が活動性脈絡膜血管新生である（活動性脈絡膜血管新生は，蛍光網膜血管造影で定義した病変の血管新生と定義）
- 眼の中間透光体が透明かつ瞳孔拡張が適切で，高品質の立体眼底写真撮影が可能である
- 眼圧が 21 mmHg 以下である

治験薬

被験薬：アバシンカプタド　ペゴル 20 mg/mL 溶液

併用薬：ルセンティス 10 mg/mL 溶液

治験薬の用法・用量

アバシンカプタド　ペゴル 2 mg/眼（20 mg/mL を 100 µL/眼投与）をルセンティス 0.5 mg/眼と併用して， 1 カ月間隔で硝子体内投与した。

試験期間

治療期間：6 カ月間

評価項目

1. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

3. 安全性

(1). 全般

- 有害事象
- バイタルサイン（呼吸数，脈拍数，収縮期及び拡張期血圧等）
- 心電図

- 眼科評価項目（視力，眼圧，眼科検査，立体眼底写真，蛍光網膜血管造影，スペクトル領域光干渉断層撮影）
- 臨床検査（血液［血液学的検査，腎機能，肝機能，電解質］及び尿検査）

(2). 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度を判定するために，以下の定義を参照した。

- 軽度 = 兆候や症状はあるが，容易に耐えられる
- 中等度 = 日常生活に影響を及ぼす程度の不快感
- 重度 = 仕事や日常生活ができないほどの苦痛

(3). 治験薬との関連性の判定基準

有害事象について，硝子体内注射手技（投与手技）又は治験薬（アバシンカプタド　ペゴル又はルセンティス）との関連性は，以下の定義に従って判定した。

- 関連性なし = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められない場合
- 関連性あり = 有害事象と投与手技又は治験薬との間に関連性があるという合理的な可能性が認められる場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 解析対象集団を以下に定義した。全解析対象集団：コホート 1 に組み入れられた全被験者又はコホート 2, 3 若しくは 4 に組み入れられてスクリーニングで脱落しなかった被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者集団（解析は，治験実施計画書で割り当てられた用量ではなく，実際に投与を受けた用量に基づいて実施）

2. 被験者背景及びその他の基準値

ベースラインと安全性データに関して，記述統計を示した。特に指定がない限り，4 コホートを並べて示した。

3. 有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

4. 薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

5. 安全性

有害事象の安全性解析は，主に治療下で発現した有害事象に基づいた。有害事象は，MedDRA 用語（バージョン 21.0）を使用してコード化した。有害事象の発現割合と重症度をリスト化して，MedDRA 器官別大分類別に示した。眼の有害事象は，MedDRA/J 器官別大分類で「眼障害」に紐づく有害事象及び「眼圧上昇（MedDRA/J 基本語）」と定義した。臨床検査値は全て一覧表で示し，正常範囲外の値を特定した。また，連続変数については，要約統計（平均値，中央値，

標準偏差，最小値及び最大値）を示した。治験薬の初回投与後に顕著な臨床検査値を示した被験者の割合を，統計解析計画書で定義した基準を用いて評価した。

ETDRS を用いた視力及びベースラインからの変化値は，来院時及び安全性解析対象集団のコホートごとに要約表で示した。補助的な画像評価項目については，記述統計を用いた。

2.7.6.7.2　試験対象

1.　被験者の内訳及び解析対象集団

合計で 65 例の被験者が試験に参加し，64 例が治療を受けた（コホート 1：10 例，コホート 2：10 例，コホート 3：22 例，コホート 4：22 例）。2 例を除く全ての被験者が 6 カ月間の試験を完了した。コホート 4 では 2 例（9.1%）が試験を中止した。1 例は有害事象のため，もう 1 例は同意の撤回であった（表 2.7.6.7- 1）。

解析対象集団を表 2.7.6.7- 2 に示した。

表 2.7.6.7- 1　　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Number of participants	Cohort 1 N=10	Cohort 2 N=10	Cohort 3 N=22	Cohort 4 N=22	Total N=64
Number of participants who completed study	10 (100%)	10 (100%)	22 (100%)	20 (90.9%)	62 (96.9%)
Number of participants who discontinued early	0	0	0	2 (9.1%)	2 (3.1%)
Adverse Event	0	0	0	1 (4.5%)	1 (1.6%)
Protocol Violation	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0
Sponsor Decision	0	0	0	0	0
Withdrawal by Participant	0	0	0	1 (4.5%)	1 (1.6%)
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Participant Non-compliance	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Note: Participants who completed the study were defined as participants who completed up to and including Month 6 visit.
Source: OPH2007（5.3.5.2-4）Table 14.1.2 and Appendix 16.2.1

表 2.7.6.7- 2　　解析対象集団

Number of Participants	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Participants Screened					98
Screen Failures					33 (33.7%)
Full Analysis Population[1]	10	11	22	22	65
Number of Participants in Full Analysis Population but Not Treated	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.5%)
Safety population[2]	10 (100%)	10 (90.9%)	22 (100%)	22 (100%)	64 (98.5%)

[1]The Full Analysis Population will consist of all participants enrolled in Cohort 1 or participants randomized to Cohorts 2, 3, or 4 who did not fail screening.

[2]The Safety population will include all participants in the Full Analysis Population who received at least one study drug.

Source: OPH2007（5.3.5.2-4）Table 14.1.1

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.7- 3 に示した。ベースラインの人口統計学的特性はコホート全体で類似していた。被験者は，全員白人で大多数が非ヒスパニック系／非ラテン系（96.9%）であり，半数以上が女性（59.4%）であった。平均年齢は 76 歳であった。

被験眼でよくみられた既往歴を表 2.7.6.7- 4 に示した。被験者全員が被験眼に，少なくとも 1 つの既往歴を有していた。滲出型 AMD（MedDRA/J 基本語：新生血管加齢黄斑変性）以外で最もよくみられた既往症は白内障で，49 例（76.6%）の被験者で報告された。硝子体剥離，眼乾燥，眼瞼皮膚弛緩症も被験者の 10%以上にみられた。

表 2.7.6.7- 3　　人口統計学的特性

Number of Participants	Cohort 1 N=10	Cohort 2 N=10	Cohort 3 N=22	Cohort 4 N=22	Total N=64
Sex, n (%)					
Male	6 (60.0%)	2 (20.0%)	8 (36.4%)	10 (45.5%)	26 (40.6%)
Female	4 (40.0%)	8 (80.0%)	14 (63.6%)	12 (54.5%)	38 (59.4%)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	10 (100%)	10 (100%)	21 (95.5%)	21 (95.5%)	62 (96.9%)
Hispanic or Latino	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (3.1%)
Race, n (%)					
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	10 (100%)	10 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	64 (100%)

Number of Participants	Cohort 1 N=10	Cohort 2 N=10	Cohort 3 N=22	Cohort 4 N=22	Total N=64
Other	0	0	0	0	0
Age (Years)					
Mean	73.7	77.9	74.1	78.1	76.0
SD	11.27	6.62	7.41	7.40	8.07
Median	72.0	76.5	74.5	78.5	77.0
Q1; Q3	69.0; 84.0	73.0; 85.0	71.0; 79.0	75.0; 83.0	71.0; 81.5
Range	53; 90	69; 87	55; 86	60; 91	53; 91
n	10	10	22	22	64
Age Group (years), n (%)					
< 65	2 (20.0%)	0	2 (9.1%)	1 (4.5%)	5 (7.8%)
65-74	4 (40.0%)	4 (40.0%)	9 (40.9%)	4 (18.2%)	21 (32.8%)
75-84	2 (20.0%)	3 (30.0%)	10 (45.5%)	13 (59.1%)	28 (43.8%)
>= 85	2 (20.0%)	3 (30.0%)	1 (4.5%)	4 (18.2%)	10 (15.6%)

Q: quartile

Source: OPH2007（5.3.5.2-4）Table 14.1.4 and Appendix 16.2.4

表 2.7.6.7- 4　　被験眼の眼疾患既往歴概要—被験者の 10%以上で報告（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Version 21.0 被験者数（%） 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	Cohort 1 N=10	Cohort 2 N=10	Cohort 3 N=22	Cohort 4 N=22	Total N=64
眼障害					
新生血管加齢黄斑変性	10 (100%)	10 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	64 (100%)
白内障	7 (70.0%)	7 (70.0%)	15 (68.2%)	20 (90.9%)	49 (76.6%)
硝子体剥離	3 (30.0%)	0	5 (22.7%)	9 (40.9%)	17 (26.6%)
眼乾燥	1 (10.0%)	1 (10.0%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	10 (15.6%)
眼瞼皮膚弛緩症	1 (10.0%)	2 (20.0%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	7 (10.9%)

Source: OPH2007（5.3.5.2-4）Table 14.1.6.1

2.7.6.7.3　治験薬の曝露

安全性解析対象集団における治験薬の曝露を表 2.7.6.7- 5 にまとめた。

コホート 1 の被験者全員（100%）が計画された 6 回の投与（1 回の投与につきアバシンカプタド　ペゴル 2 mg を 2 回注射；合計 12 回投与）を受け，コホート 2 の被験者も全員（100%）が計画された 6 回の投与（アバシンカプタド　ペゴル 2 mg を合計 6 回投与）を受けた。コホート

3 では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の 9 回の投与が計画され，被験者 21 例（95.5%）が 9 回全ての投与，1 例が 8 回の投与を受けた。コホート 4 では，アバシンカプタド　ペゴル 2 mg の 12 回の投与が計画され（14 日間隔），被験者 18 例（81.8%）が 12 回全ての投与を受けた。被験者 2 例が 11 回，被験者 1 例が 10 回，被験者もう 1 例が 4 回の投与のみを受けた。ルセンティスの曝露量も表 2.7.6.7- 5 に示した。

表 2.7.6.7- 5　　治験薬の曝露—アバシンカプタド　ペゴルとルセンティス

	Avacincaptad pegol				Lucentis			
Number of injections received	**Cohort 1 N = 10**	**Cohort 2 N = 10**	**Cohort 3 N = 22**	**Cohort 4 N = 22**	**Cohort 1 N = 10**	**Cohort 2 N = 10**	**Cohort 3 N = 22**	**Cohort 4 N = 22**
2 injections	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)
4 injections	0	0	0	1 (4.5%)	0	0	0	0
5 injections	0	0	0	0	0	0	0	3 (13.6%)
6 injections	0	10 (100%)	0	0	10 (100%)	10 (100%)	22 (100%)	18 (81.8%)
8 injections	0	0	1 (4.5%)	0	0	0	0	0
9 injections	0	0	21 (95.5%)	0	0	0	0	0
10 injections	0	0	0	1 (4.5%)	0	0	0	0
11 injections	0	0	0	2 (9.1%)	0	0	0	0
12 injections	10 (100%)	0	0	18 (81.8%)	0	0	0	0
Mean	12.0	6.0	9.0	11.5	6.0	6.0	6.0	5.7
SD	0	0	0.21	1.74	0	0	0	0.89
Median	12.0	6.0	9.0	12.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Q1; Q3	12.0;12.0	6.0; 6.0	9.0; 9.0	12.0;12.0	6.0; 6.0	6.0; 6.0	6.0; 6.0	6.0; 6.0
Range	12; 12	6; 6	8; 9	4; 12	6; 6	6; 6	6; 6	2; 6
N	10	10	22	22	10	10	22	22
Total number of injections	120	60	197	252	60	60	132	125
Treatment duration (months)								
Mean	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
SD	0.19	0.17	0.13	0.77	0.17	0.17	0.13	0.87
Median	6.1	6.0	6.0	6.1	6.1	6.0	6.0	6.1
Q1; Q3	5.8; 6.1	5.8; 6.2	5.8; 6.1	6.0; 6.2	5.8; 6.1	5.8; 6.2	5.8; 6.1	6.0; 6.2
Range	6; 6	6; 6	6; 6	3; 6	6; 6	6; 6	6; 6	2; 6

Q: quartile

Treatment duration (months) was defined as (date of last injection - date of first injection + 31)/30.4375

Source: OPH2007（5.3.5.2-4）Tables 14.3.1.1, 14.3.1.2

2.7.6.7.4　有効性

本試験では，有効性評価は実施していない。

2.7.6.7.5　薬物動態・薬力学

本試験では，薬物動態・薬力学的評価は実施していない。

2.7.6.7.6　安全性

1.　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.7- 6 に示した。全コホートで，大半の被験者に，少なくとも 1 つの有害事象が認められた（コホート 1：10 例［100%］，コホート 2：7 例［70.0%］，コホート 3：12 例［54.5%］，コホート 4：17 例［77.3%］）。眼の有害事象は，概して被験眼で発現し，投与手技と関連性があると判断された。いずれの治療コホートでも，治験薬と関連性のある有害事象，又は死亡に至った有害事象はみられなかった。被験者 1 例で被験眼での重篤な有害事象（網膜剥離）が認められた。また 2 例で眼以外の重篤な有害事象が認められた。いずれも治験薬又は投与手技との関連性はなかった。

表 2.7.6.7- 6　　有害事象の概要（眼及び眼以外）

Number of Participants	Cohort 1 N = 10	Cohort 2 N = 10	Cohort 3 N = 22	Cohort 4 N = 22
With at least one TEAE				
All causalities	**10 (100%)**	**7 (70.0%)**	**12 (54.5%)**	**17 (77.3%)**
≥ 1 Systemic TEAE	6 (60.0%)	5 (50.0%)	5 (22.7%)	11 (50.0%)
≥ 1 Ocular TEAE - Study eye	8 (80.0%)	4 (40.0%)	11 (50.0%)	15 (68.2%)
≥ 1 Ocular TEAE - Fellow eye	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	2 (9.1%)
Related to injection procedure	**8 (80.0%)**	**4 (40.0%)**	**10 (45.5%)**	**12 (54.5%)**
≥ 1 Systemic TEAE	0	0	0	1 (4.5%)
≥ 1 Ocular TEAE - Study eye	8 (80.0%)	4 (40.0%)	10 (45.5%)	12 (54.5%)
≥ 1 Ocular TEAE - Fellow eye	0	0	0	0
Related to study drugs	**0**	**0**	**0**	**0**
≥ 1 TEAE	0	0	0	0
With at least one Serious TEAE (SAE)				
All causalities	**0**	**1 (10.0%)**	**0**	**2 (9.1%)**
≥ 1 Systemic serious TEAE	0	1 (10.0%)	0	1 (4.5%)
≥ 1 Ocular serious TEAE - Study eye	0	0	0	1 (4.5%)
≥ 1 Ocular serious TEAE - Fellow eye	0	0	0	0
Related to injection procedure	**0**	**0**	**0**	**0**
≥ 1 TEAE	0	0	0	0
Related to study drugs	**0**	**0**	**0**	**0**
≥ 1 TEAE	0	0	0	0
With at least one TEAE leading to study drug discontinuation				
All causalities	**0**	**0**	**0**	**1 (4.5%)**
≥ 1 Systemic TEAE	0	0	0	1 (4.5%)
≥ 1 Ocular TEAE - Study eye	0	0	0	0
≥ 1 Ocular TEAE - Fellow eye	0	0	0	0
Related to injection procedure	**0**	**0**	**0**	**0**
≥ 1 TEAE	0	0	0	0
Related to study drugs	**0**	**0**	**0**	**0**
≥ 1 TEAE	0	0	0	0
≥ 1 TEAE leading to death	**0**	**0**	**0**	**0**

AE: adverse event; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

Treatment-emergent adverse events were AEs occurring after the first injection on Day 0 (day of the first dose of study drug) and up to and including 30 days after the last dose of study drug.

Systemic TEAE means non-ocular TEAE.

Ocular TEAEs has been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: OPH2007（5.3.5.2-4）Table 14.3.2

2. 有害事象

眼の有害事象では，コホート 1 の被験者 8 例（80.0%），コホート 2 の被験者 4 例（40.0%），コホート 3 の被験者 11 例（50.0%），コホート 4 の被験者 15 例（68.2%）で，被験眼に 1 つ以上の有害事象が認められた。これらの有害事象の多くは，軽度又は中等度であった。コホート 2 の被験者 1 例（10.0%）で，重度の眼の有害事象（投与手技と関連性のある一過性の網膜動脈閉塞）がみられた。コホート 1, 3, 4 では，被験眼の重度の有害事象は報告されなかった。最もよくみられた被験眼の有害事象は，結膜出血，硝子体浮遊物，点状角膜炎，結膜充血及び眼痛であった。これらの大多数が硝子体内注射の準備及び投与手技と関連性があった。治験薬と関連性のある有害事象はなく，治験薬に関する安全性懸念の兆候はみられなかった。

平均眼圧が，硝子体内注射後の一時的に上昇したが，概して，次の来院時にはベースライン又はベースライン近くまで回復した。いずれの治療コホートでも，臨床的に意義のある平均眼圧上昇を示した例はみられなかった。

眼以外の有害事象では，コホート 1 の 6 例（60.0%），コホート 2 の 5 例（50.0%），コホート 3 の 5 例（22.7%），コホート 4 の 11 例（50.0%）の合計 27 例（42.2%）で，1 つ以上の有害事象が認められた。これらの有害事象の多くは，軽度又は中等度であった。重度の有害事象は，コホート 2 の被験者 1 例（10.0%）（糖尿病性ケトアシドーシス）及びコホート 4 の 1 例（4.5%）（肺塞栓症）でみられた。治験薬と関連性のある有害事象は認められなかった。硝子体内注射投与手技と関連性のある皮膚刺激がコホート 4 の被験者 1 例（4.5%）で報告された。有害事象の発現割合に，治療コホート間で有意な差はみられなかった。

投与手技と関連性のある有害事象（眼及び眼以外）には，被験眼の処置（開瞼器，麻酔点眼薬，散瞳点眼薬，ポピドンヨード洗浄薬及び点眼薬，必要に応じて抗生物質点眼薬及び麻酔薬の結膜下注射）と硝子体内への針挿入に起因する全ての事象が含まれた。

投与手技と関連性のある眼以外の有害事象は，コホート 4 の被験者 1 例（4.5%）で皮膚刺激がみられた。他のコホートでは，投与手技と関連性のある眼以外の有害事象はみられなかった。

投与手技と関連性のある被験眼の有害事象を表 2.7.6.7- 7 に示した。コホート 1 の 8 例（80.0%），コホート 2 の 4 例（40.0%），コホート 3 の 10 例（45.5%），コホート 4 の 12 例（54.5%）で少なくとも 1 つの投与手技と関連性のある眼の有害事象がみられた。被験眼における投与手技に関連性のあるよくみられた有害事象は，結膜出血，点状角膜炎，硝子体浮遊物，結膜充血及び眼痛であった。

治験薬と関連性のある眼及び眼以外の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.7- 7　　投与手技と関連性のある被験眼の有害事象

MedDRA/J Version 21.0 **被験者数（%）** **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	**Cohort 1** **N = 10**	**Cohort 2** **N = 10**	**Cohort 3** **N = 22**	**Cohort 4** **N= 22**
1事象以上の有害事象が認められた被験者	8 (80.0%)	4 (40.0%)	10 (45.5%)	12 (54.5%)
眼障害	**7 (70.0%)**	**3 (30.0%)**	**10 (45.5%)**	**11 (50.0%)**
結膜出血	6 (60.0%)	1 (10.0%)	5 (22.7%)	6 (27.3%)
点状角膜炎	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
硝子体浮遊物	0	0	3 (13.6%)	2 (9.1%)
結膜充血	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
眼痛	1 (10.0%)	0	0	3 (13.6%)
眼部不快感	1 (10.0%)	0	0	2 (9.1%)
角膜浮腫	0	1 (10.0%)	0	1 (4.5%)
眼刺激	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
流涙増加	1 (10.0%)	0	1 (4.5%)	0
視力障害	0	0	0	2 (9.1%)
眼精疲労	0	0	0	1 (4.5%)
結膜浮腫	0	0	0	1 (4.5%)
眼の異物感	0	0	1 (4.5%)	0
羞明	0	0	1 (4.5%)	0
網膜動脈閉塞	0	1 (10.0%)	0	0
霧視	0	0	1 (4.5%)	0
硝子体剥離	0	1 (10.0%)	0	0
硝子体混濁	0	1 (10.0%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (10.0%)**	**1 (10.0%)**	**0**	**0**
角膜擦過傷	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0
臨床検査	**1 (10.0%)**	**0**	**0**	**1 (4.5%)**
眼圧上昇	1 (10.0%)	0	0	1 (4.5%)

AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

Treatment-emergent adverse events were AEs occurring after the first injection on Day 0 (day of the first dose of study drug) and up to and including 30 days after the last dose of study drug.

Ocular TEAEs has been defined as TEAEs linked to the “Eye Disorders” system organ class and the ‘Intraocular pressure increased’ preferred term.

Source: OPH2007（5.3.5.2-4）Table 14.3.5.2

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験中に，死亡例は認められなかった。

眼の重篤な有害事象として，コホート 4 の 1 例（4.5%）で網膜剥離が報告された。治験薬又は投与手技との関連性はなく，加齢と関連があると判断された。眼以外の重篤な有害事象として，コホート 2 の 1 例（10.0%）で糖尿病性ケトアシドーシス，コホート 4 の 1 例（4.5%）で肺塞栓

症が報告された。いずれも治験薬又は投与手技との関連性は否定され，基礎疾患に基づくものと判断された。

4. 投与中止に至った有害事象

コホート 4 の 1 例（4.5%）が，重篤な肺塞栓症のため，治験薬の投与を中止した。治験薬又は投与手技との関連性は否定された。

5. 臨床検査値

臨床検査値のベースラインから最終観察日までの中央値及び平均値の変化は，いずれも概して小さく，どの治療コホートにおいても臨床的に意義のあるものではなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

脈拍数，収縮期及び拡張期血圧に関して，治療コホート間で臨床的に意義のある差異は認められなかった。

心電図は，おおむねベースラインから 6 カ月時点又は最終測定時点まで変化がみられなかった。コホート 4 の 1 例で心房細動がみられたが，治験薬との関連性は否定された。

視力では，6 カ月時点で，ベースラインと比較して平均約 10 文字（ETDRS）増加した。4 コホート全体で，6 カ月間の試験期間中に有意な視力低下のみられた被験者はいなかった。

蛍光網膜血管造影では，4 コホート全てでベースラインから 6 カ月時点までの脈絡膜血管新生面積の減少がみられた。ベースラインの病変面積が大きい被験者で減少幅が大きかった。

2.7.6.7.7　結論

滲出型 AMD（MedDRA/J 基本語：新生血管加齢黄斑変性）の治療歴のない被験者にアバシンカプタド　ペゴル（2 mg 及び 4 mg）をルセンティス 0.5 mg と併用してさまざまなレジメンで硝子体内投与したところ，いずれのコホートでも良好な忍容性が確認された。