2025年5月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
871319

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版） に準拠して作成

眼科用VEGF※）阻害剤

アイリーア®8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL 硝子体内注射用キット 114.3mg/mL

EYLEA® 8mg solution for IVT inj. 114.3mg/mL　EYLEA® 8mg IVT inj. KIT 114.3mg/mL

［アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液］

※）VEGF：vascular endothelial growth factor （血管内皮増殖因子）

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1回の投与量（0.07mL）中、アフリベルセプト（遺伝子組換え）※を8mg含有 1バイアル（0.263mL）中、アフリベルセプト（遺伝子組換え）※を30.1mg含有 1シリンジ（0.184mL）中、アフリベルセプト（遺伝子組換え）※を21.03mg含有 ※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンクの保存用培地成分としてウシ胎児血清を使用している。
一般名	和名：アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Aflibercept（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日： ［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL］ 2024年1月18日 ［アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL］ 2025年2月27日 薬価基準収載年月日： ［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL］ 2024年4月17日 ［アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL］ 2025年5月21日 販売開始年月日： ［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL］ 2024年4月17日 ［アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL］2025年5月21日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社 発　売　元：参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ：https://pharma-navi.bayer.jp/ 参天製薬株式会社　製品情報センター TEL　0120-921-839　06-7664-8624 受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ：https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本ＩＦは2024年12月改訂の電子添文（アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL）及び2025年3月改訂の電子添文（アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 3
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
(1)承認条件..... 3
(2)流通・使用上の制限事項..... 3
６．ＲＭＰの概要 4

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 5
(1)和名..... 5
(2)洋名 5
(3)名称の由来..... 5
２．一般名 5
(1)和名（命名法）..... 5
(2)洋名（命名法）..... 5
(3)ステム..... 5
３．構造式又は示性式 5
４．分子式及び分子量 6
５．化学名（命名法）又は本質..... 6
６．慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 7
(1)外観・性状..... 7
(2)溶解性 7
(3)吸湿性..... 7
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 7
(5)酸塩基解離定数..... 7
(6)分配係数..... 7
(7)その他の主な示性値..... 7
２．有効成分の各種条件下における安定性..... 7
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 7

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 8
(1)剤形の区別..... 8
(2)製剤の外観及び性状..... 8
(3)識別コード..... 8
(4)製剤の物性..... 8
(5)その他..... 8
２．製剤の組成 9
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 9
(2)電解質等の濃度..... 9
(3)熱量..... 9
３．添付溶解液の組成及び容量..... 9
４．力価 9
５．混入する可能性のある夾雑物..... 9
６．製剤の各種条件下における安定性..... 10
７．調製法及び溶解後の安定性..... 10
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 10
９．溶出性 10
10．容器・包装 11
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 11
(2)包装..... 11
(3)予備容量..... 11
(4)容器の材質..... 11
11．別途提供される資材類..... 11
12．その他 11

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 12
２．効能又は効果に関連する注意 12
３．用法及び用量 12
(1)用法及び用量の解説..... 12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 12
４．用法及び用量に関連する注意..... 14
５．臨床成績 15
(1)臨床データパッケージ..... 15
(2)臨床薬理試験..... 15
(3)用量反応探索試験..... 16
(4)検証的試験..... 18
1)有効性検証試験 18
2)安全性試験 59
(5)患者・病態別試験..... 60
(6)治療的使用..... 60
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 60
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 60
(7)その他..... 60

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 61
２．薬理作用 61
(1)作用部位・作用機序..... 61
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 62
(3)作用発現時間・持続時間..... 69

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 70
(1)治療上有効な血中濃度..... 70
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 70
(3)中毒域..... 73
(4)食事・併用薬の影響..... 73
２．薬物速度論的パラメータ 73
(1)解析方法 73
(2)吸収速度定数..... 73
(3)消失速度定数..... 73

目　次

(4)クリアランス 74
(5)分布容積 74
(6)その他 74
3．母集団（ポピュレーション）解析 74
(1)解析方法 74
(2)パラメータ変動要因..... 74
4．吸収 75
5．分布 76
(1)血液－脳関門通過性..... 76
(2)血液－胎盤関門通過性..... 76
(3)乳汁への移行性 76
(4)髄液への移行性 76
(5)その他の組織への移行性..... 76
(6)血漿蛋白結合率..... 76
6．代謝 77
(1)代謝部位及び代謝経路..... 77
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の
分子種、寄与率 77
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 77
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.. 77
7．排泄 77
8．トランスポーターに関する情報 77
9．透析等による除去率 77
10．特定の背景を有する患者..... 77
11．その他 77

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
1．警告内容とその理由 78
2．禁忌内容とその理由 78
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 78
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 78
5．重要な基本的注意とその理由..... 79
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 81
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 81
(2)腎機能障害患者..... 81
(3)肝機能障害患者..... 81
(4)生殖能を有する者..... 81
(5)妊婦 82
(6)授乳婦..... 82
(7)小児等..... 82
(8)高齢者..... 82
7．相互作用 83
(1)併用禁忌とその理由..... 83
(2)併用注意とその理由..... 83
8．副作用 83
(1)重大な副作用と初期症状..... 83
(2)その他の副作用..... 84
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 89
10．過量投与 89
11．適用上の注意 90
12．その他の注意 91
(1)臨床使用に基づく情報..... 91
(2)非臨床試験に基づく情報..... 92

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 93
(1)薬効薬理試験..... 93
(2)安全性薬理試験 93
(3)その他の薬理試験 94
2．毒性試験 94
(1)単回投与毒性試験..... 94
(2)反復投与毒性試験..... 95
(3)遺伝毒性試験..... 96
(4)がん原性試験..... 96
(5)生殖発生毒性試験..... 96
(6)局所刺激性試験..... 96
(7)その他の特殊毒性..... 97

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 99
2．有効期間 99
3．包装状態での貯法..... 99
4．取扱い上の注意..... 99
5．患者向け資材..... 99
6．同一成分・同効薬..... 99
7．国際誕生年月日..... 99
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 99
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 100
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 100
11．再審査期間 100
12．投薬期間制限に関する情報..... 100
13．各種コード 100
14．保険給付上の注意 100

XI．文献
1．引用文献 101
2．その他の参考文献..... 103

XII．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 104
2．海外における臨床支援情報..... 106
(1)妊婦等への投与に関する海外情報..... 106

XIII．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 109
(1)粉砕..... 109
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 109
2．その他の関連資料 110

略語表

略語	略語内容
^{125}I	^{125}Iで標識した
ADA	抗薬物抗体（Anti-drug antibody）
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration
BRVO	網膜静脈分枝閉塞症（Branch retinal vein occlusion）
CNV	脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization）
CRT	中心網膜厚（Central retinal thickness）
CRVO	網膜中心静脈閉塞症（Central retinal vein occlusion）
DME	糖尿病黄斑浮腫（Diabetic macular edema）
DRM	用法用量変更（Dose regimen modification）
DRSS	糖尿病網膜症重症度尺度（Diabetic retinopathy severity scale）
ETDRS	糖尿病網膜症早期治療研究（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）
FA	フルオレセイン蛍光眼底造影（Fluorescein angiography）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
Ig	免疫グロブリン（Immunoglobulin）
INN	国際一般名（International nonproprietary name）
IRF	網膜内液（Intraretinal fluid）
IVT	硝子体内投与（Intravitreal injection）
JAN	日本医薬品一般的名称（Japanese accepted names for pharmaceuticals）
LLOQ	定量下限（Lower limits of quantification）
LOCF	最終評価スコア外挿法（Last observation carried forward）
mCNV	病的近視における脈絡膜新生血管（myopic CNV）
MedDRA	ICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MMRM	反復測定混合効果モデル（Mixed model for repeated measurements）
NAb	中和抗薬物抗体（Neutralizing anti-drug antibody）
nAMD	滲出型加齢黄斑変性（Neovascular age-related macular degeneration）
NVG	血管新生緑内障（Neovascular glaucoma）
OCT	光干渉断層計（Optical coherence tomography）
PlGF	胎盤成長因子（Placental growth factor）
PRN	必要に応じ、随時（Pro re nata）
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk management plan）
ROP	未熟児網膜症（Retinopathy of prematurity）
SAF	安全性解析対象集団（Safety analysis set）
SD-OCT	スペクトラルドメイン光干渉断層撮影（Spectral domain optical coherence tomography）
SRF	網膜下液（Subretinal fluid）
VEGF	血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor）
VEGFR	VEGF受容体（Vascular endothelial growth factor receptor）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アイリーア®［一般名：アフリベルセプト（遺伝子組換え）］は、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）との優れた結合親和性を有する薬剤の創出を目的に、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1のFcドメインにヒトVEGF受容体（VEGFR）の細胞外ドメインを結合した遺伝子組換え融合糖蛋白質で、Regeneron Pharmaceuticals Inc.（Regeneron社）で創製された。

『アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL』及び『アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL』は、既承認の『アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL』及び『アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL』と同様に、硝子体内投与用に特別に精製したアフリベルセプトの等張性注射剤であり、Regeneron社及びBayer Pharma AG（Bayer Pharma社）によって共同開発された眼科用VEGF阻害剤である。

『アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL』（バイアル製剤）及び『アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL』（プレフィルドシリンジ製剤）は、2012年9月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能又は効果として承認された。以降、追加効能又は効果として「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」（2013年11月）、「病的近視における脈絡膜新生血管」（2014年9月）、「糖尿病黄斑浮腫」（2014年11月）が承認された。2015年6月に「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」が、既承認の「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とあわせた効能又は効果の「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として承認された。また、2019年6月に「血管新生緑内障」を対象とする希少疾病用医薬品として指定され、2020年3月に「血管新生緑内障」が追加効能又は効果として承認された。さらに、2022年9月には『アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL』のみを対象とした追加効能又は効果として「未熟児網膜症」が承認された。

VEGF阻害剤は、滲出型加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration：nAMD）及び糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema：DME）に対する標準治療であるが、投与手技に関連する有害事象のリスクの軽減や、患者、医師、介護者及び医療従事者の負担軽減のため、投与間隔の延長と、投与回数の減少を可能とする薬剤の開発が求められていた。このことから、既承認の『アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL』及び『アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL』に比べ、投与間隔の延長が期待される製剤として、より高濃度（114.3mg/mL）のアフリベルセプトを含有する『アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL』の開発が計画された。

nAMD患者を対象としたPULSAR試験[注1)]及びDME患者を対象としたPHOTON試験[注2)]が実施され、本剤のnAMD患者及びDME患者に対する有用性が確認されたことから、2023年2月に製造販売承認申請を行い、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能又は効果として、2024年1月に承認を取得した。

また、2025年2月に『アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL』の承認を取得した。

注1）PULSAR試験：日本、欧州、北米、他の27ヵ国、251施設、1,012例（48及び60週目解析では試験薬投与を受けていない1例の患者が無作為割り付け例数に含まれていなかった。）

注2）PHOTON試験：日本、欧州、北米の7ヵ国、138施設、660例

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

（1）本剤は、VEGFファミリー（VEGF-A、VEGF-B、及びPlGF）との結合メカニズムを有する。

（「Ⅵ. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

（2）nAMD患者において、本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群の48週目の視力改善効果は、アフリベルセプト2mg8週間隔投与群に対して非劣性であることが検証された。48週目までの平均投与回数は、本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群でそれぞれ5.9回、5.1回、アフリベルセプト2mg8週間隔投与群で6.7回であった（PULSAR試験）。

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験〔1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕」の項参照）

48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（検証的解析結果）

・本剤12週間隔投与群＋6.1文字 vs アフリベルセプト2mg8週間隔投与群＋7.0文字［群間差（両側95%信頼区間）：-1.0（-2.9, 0.9）］であった（非劣性限界値：-4文字）

・本剤16週間隔投与群＋5.9文字 vs アフリベルセプト2mg8週間隔投与群＋7.0文字［群間差（両側95%信頼区間）：-1.1（-3.0, 0.7）］であった（非劣性限界値：-4文字）

nAMD患者において、16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合に関して、本剤投与群併合のアフリベルセプト2mg8週間隔投与群に対する優越性が示された（PULSAR試験）。

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験〔1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕」の項参照）

16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合は、本剤投与群併合で63.3%であり、アフリベルセプト2mg8週間隔投与群（51.6%）に対する優越性が示された（p=0.0002、片側CMH検定）

本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群では、4週間隔で連続3回投与後、12週間隔及び16週間隔で硝子体内投与した（ただし、16週目以降、DRM（用法用量変更）基準に従い投与間隔を変更した）。アフリベルセプト2mg8週間隔投与群では、4週間隔で連続3回投与後、8週間隔で硝子体内投与した。

（3）DME患者において、本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群の48週目の視力改善効果は、アフリベルセプト2mg8週間隔投与群に対して非劣性であることが検証された。48週目までの平均投与回数は、本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群でそれぞれ5.7回、4.9回、アフリベルセプト2mg8週間隔投与群で7.7回であった（PHOTON試験）。

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験〔2. 糖尿病黄斑浮腫〕」の項参照）

48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（検証的解析結果）

・本剤12週間隔投与群＋8.1文字 vs アフリベルセプト2mg8週間隔投与群＋8.7文字［群間差（両側95%信頼区間）：-0.6（-2.3, 1.1）］であった（非劣性限界値：-4文字）

・本剤16週間隔投与群＋7.2文字 vs アフリベルセプト2mg8週間隔投与群＋8.7文字［群間差（両側95%信頼区間）：-1.4（-3.3, 0.4）］であった（非劣性限界値：-4文字）

本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群では、4週間隔で連続3回投与後、12週間隔及び16週間隔で硝子体内投与した（ただし、16週目以降、DRM基準に従い投与間隔を変更した）。アフリベルセプト2mg8週間隔投与群では、4週間隔で連続5回投与後、8週間隔で硝子体内投与した。

（4）nAMD、DMEのいずれにおいても、維持期において、通常、16週ごとに1回の硝子体内投与が可能である※。

nAMD患者において、本剤16週間隔投与群の48週目及び60週目まで投与間隔が16週間隔であった患者の割合はそれぞれ76.6%、74.1%であった（PULSAR試験）。

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験〔1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕」の項参照）

DME患者において、本剤16週間隔投与群の48週目及び60週目まで投与間隔が16週間隔であった患者の割合はそれぞれ89.1%、85.5%であった（PHOTON試験）。

（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験〔2. 糖尿病黄斑浮腫〕」の項参照）

※ 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫の用法及び用量：アフリベルセプト（遺伝子組換え）と

して8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

（5）重大な副作用[注)]として、眼障害（眼内炎、眼圧上昇、硝子体はく離、外傷性白内障、網膜出血、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、網膜はく離、網膜裂孔、網膜色素上皮はく離）、脳卒中、主な副作用として結膜出血、眼痛などがあらわれることがある。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

注）投与手技に起因する有害事象を含む。

３．製品の製剤学的特性

本剤は、既承認のアイリーア［濃度40mg/mL（2mg）、投与容量0.05mL］※と比べ、より高濃度（114.3mg/mL）のアフリベルセプトを含み、より高容量（0.07mL）で硝子体内投与を行う製剤である。

（「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照）

※ 未熟児網膜症以外の効能及び効果における用法及び用量［未熟児網膜症：濃度40mg/mL（0.4mg）、投与容量0.01mL］

バイアルのほか、採液針による採液が不要なキット製剤がある。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」及び「ⅩⅢ. 備考」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2025年3月5日提出†）

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
眼内炎症反応 眼圧上昇 網膜裂孔及び網膜剥離 外傷性白内障	動脈血栓塞栓事象 胚・胎児毒性	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後臨床試験［nAMD：アイリーア8mg（114.3mg/mL）］※1 ・製造販売後臨床試験［DME：アイリーア8mg（114.3mg/mL）］※2
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 該当なし

† アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL及びアイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mLに関連するRMPの概要のみ抜粋

※1 PULSAR試験を製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続する。

※2 PHOTON試験を製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続する。

最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL
アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL

(2) 洋名

EYLEA® 8mg solution for IVT inj. 114.3mg/mL
EYLEA® 8mg IVT inj. KIT 114.3mg/mL

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Aflibercept（Genetical Recombination）（JAN）
aflibercept（INN）

(3) ステム

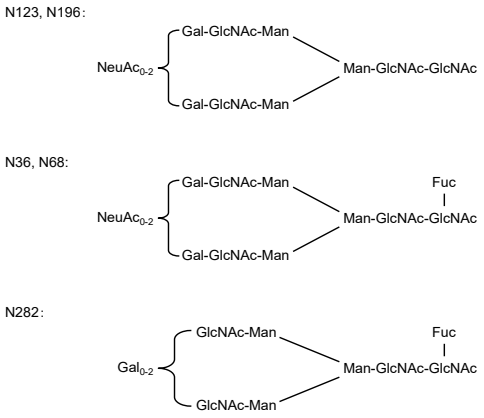
-bercept

３．構造式又は示性式

```
[SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT
LKKFPLDTLI PDGKRIIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE
ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT IIDVVLSPSH GIELSVGEKL
VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL VNRDLKTQSG
SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV
RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS
DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK        ]2
```

N36, N68, N123, N196, N282：糖鎖結合；K432：部分的プロセシング
C211-C211, C214-C214：サブユニット間ジスルフィド結合

図Ⅱ-1　アフリベルセプトのアミノ酸配列及びジスルフィド結合



図Ⅱ-2　アフリベルセプトの主な糖鎖の推定構造

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$（タンパク質部分、2量体）

分子量：約115,000

５．化学名（命名法）又は本質

本質記載

（日本名）アフリベルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、432アミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質である。1～102番目のアミノ酸残基はヒト血管内皮増殖因子（VEGF）受容体1の第2 Igドメイン、105～205番目はヒトVEGF受容体2の第3 Igドメイン、また220～432番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞より産生される。

（英名）Aflibercept is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 1 in positions 1 - 102, the third Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 2 in positions 105 - 205, and the Fc domain of human IgG1 in positions 220 - 432. Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary cells. Aflibercept is a glycoprotein （molecular weight: ca. 115,000） composed of 2 subunit molecules consisting of 432 amino acid residues each.

６．慣用名、別名、略号、記号番号

別名：VEGF Trap Eye

記号番号：BAY 86-5321

CAS登録番号：862111-32-8

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.5～6.1

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験		−80℃	36 ヵ月	規格内
加速試験		25℃	6 ヵ月	規格外（純度低下等）
苛酷試験	温度	37℃	28 日	規格外（純度低下）
	光	120 万 lx･hr 及び 200W･h/m²		規格外（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ドットブロット

定量法

紫外可視吸光度測定法

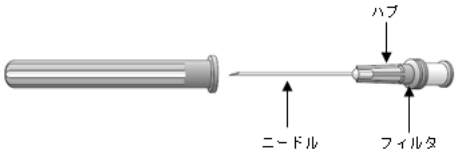
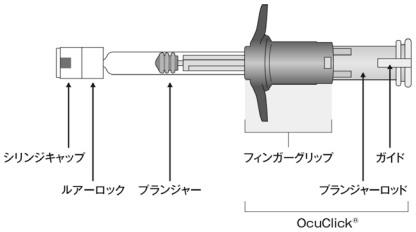
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

販売名	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL	アイリーア®8mg硝子体内注射用 キット114.3mg/mL
剤形の区別	注射剤：硝子体内注射液 （バイアル製剤） （コンビネーション製品）	注射剤：硝子体内注射液 （プレフィルドシリンジ製剤） （コンビネーション製品）
デバイス	専用フィルター付き採液針1本添付	溶液を充填したガラスシリンジ及び OcuClick®（投与量設定機構）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL	アイリーア®8mg硝子体内注射用 キット114.3mg/mL
外観	 専用フィルター付き採液針 （18ゲージ、5ミクロン）  	 
色・性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL	アイリーア®8mg硝子体内注射用 キット114.3mg/mL
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

(5) その他

［アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL］ブリスター包装は滅菌されている。

Ⅳ．製剤に関する項目

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL	アイリーア®8mg硝子体内注射用 キット114.3mg/mL
有効成分	1 回の投与量（0.07mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 8mg	1回の投与量（0.07mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 8mg
	1バイアル（0.263mL注））中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 30.1mg	1シリンジ（0.184mL注））中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 21.03mg
添加剤	1バイアル中 L-アルギニン塩酸塩：2.77mg L-ヒスチジン：0.149mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：0.350mg 精製白糖：13.2mg ポリソルベート20：0.079mg	1シリンジ中 L-アルギニン塩酸塩：1.938mg L-ヒスチジン：0.104mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：0.245mg 精製白糖：9.20mg ポリソルベート20：0.055mg

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンクの保存用培地成分としてウシ胎児血清を使用している。

注）両剤形ともに調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

凝集体及び分解物

６．製剤の各種条件下における安定性

＜アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL＞

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態		試験結果
長期保存試験	2～8℃	24ヵ月	バイアル製剤	ガラス製バイアル	規格内
加速試験	25℃	6ヵ月	バイアル製剤	ガラス製バイアル	1ヵ月まで規格内（純度低下）
苛酷試験（光）	120万lx･hr及び200W・h/m²		バイアル製剤	ガラス製バイアル	規格外（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

＜アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL＞

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態		試験結果
長期保存試験	2～8℃	18ヵ月	キット製剤	ガラス製シリンジ	規格内
加速試験	25℃	6ヵ月	キット製剤	ガラス製シリンジ	1ヵ月まで規格内（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

７．調製法及び溶解後の安定性

調製法

「Ⅷ.11.適用上の注意」及び「ⅩⅢ.備考」の項参照。

溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

＜アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL＞

1バイアル（専用フィルター付き採液針 1本添付）

＜アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL＞

1キット

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL＞

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：フッ素化樹脂ポリマーでコーティングしたブチルゴム

専用フィルター付き採液針

ニードル：ステンレス鋼

ニードルハブ：ポリカーボネート

5ミクロン専用フィルター：アクリル共重合体、ナイロン

※販売名：BD ブラントフィルターニードル

届出番号：13B1X10407000138

製造販売業者：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

＜アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL＞

OcuClick®投与量設定機構付きプレフィルドシリンジ

シリンジ：ホウケイ酸ガラス

プランジャー：臭化ブチルゴム

チップキャップ：ポリイソプレンゴム（薬液との接触部分）

OcuClick®（投与量設定機構）

プランジャーロッド：プラスチック

フィンガーグリップ：プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
○糖尿病黄斑浮腫

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

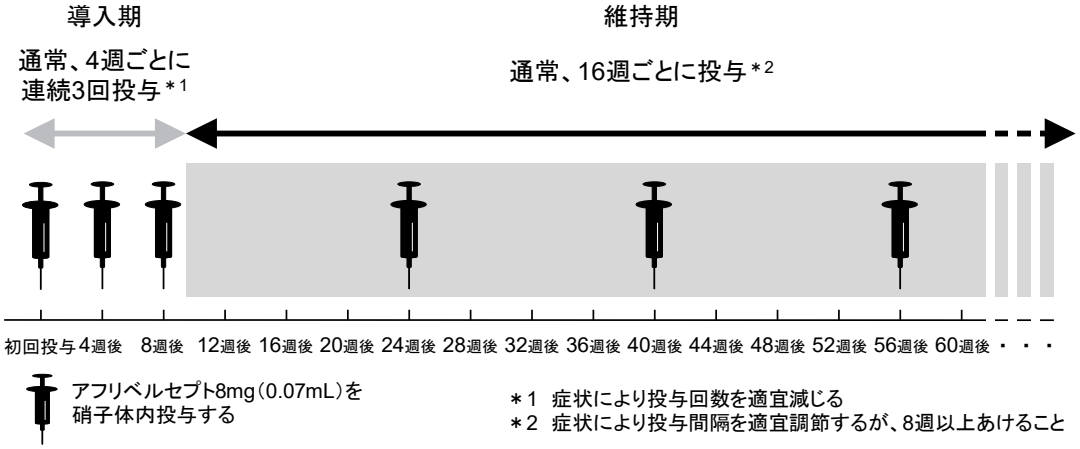
【解説】

本剤の治療開始においては、疾患・病態による視力等の予後を考慮して本剤投与の要否を判断し、本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与しないこと。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。



(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量は、第Ⅲ相試験（PULSAR試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）に基づき設定した。

本剤を用いてより高用量のアフリベルセプトを硝子体内投与したときのシミュレーション（ヒト硝子体内における遊離型アフリベルセプト濃度-時間プロファイルを1-コンパートメントモデルにより推定†）では、アフリベルセプト8mgの硝子体内投与により、既承認のアフリベルセプト2mg硝子体内投与と比較して投与間隔を約20日（2半減期）延長できると予測された。このことから、PULSAR試験及びPHOTON試験では、本剤を、4週ごとに連続3回投与し、その後、12週又は16週間隔で投与するレジメンを評価した。

PULSAR試験及びPHOTON試験の有効性主要評価項目である48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量及び主な有効性副次評価項目である60週目における最高矯正

視力文字数のベースラインからの変化量において、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群のアフリベルセプト2mg8週間隔投与群に対する非劣性が示された。
なお、PULSAR試験において、本剤12週間隔投与群では79.4%及び77.8%の患者が12週の投与間隔を、本剤16週間隔投与群では76.6%及び74.1%の患者が16週の投与間隔を、48週目及び60週目まで維持した。また、PHOTON試験において、本剤12週間隔投与群では91.0%及び90.3%の患者が12週の投与間隔を、本剤16週間隔投与群では89.1%及び85.5%の患者が16週の投与間隔を、48週目及び60週目まで維持した。
さらに、PULSAR試験の60週時点で、本剤12週間隔投与群では43.1%の患者が次回予定された投与間隔を16週に、本剤16週間隔投与群では38.5%の患者が次回予定された投与間隔を20週に延長すると判断されていた。また、PHOTON試験の60週時点で、本剤12週間隔投与群では42.6%の患者が次回予定された投与間隔を16週に、本剤16週間隔投与群では34.2%の患者が次回予定された投与間隔を20週に延長すると判断されていた。
PULSAR試験及びPHOTON試験において、60週目に最高矯正視力文字数のベースラインから5文字以上又は10文字以上の視力改善が認められた患者のうち、導入期における連続投与回数が3回未満で視力改善が安定化した患者の割合は、1回投与後で3～8%程度、2回投与後で12～23%程度であった。
臨床試験における本剤の用法は「最初の3回は4週ごとに投与する」であり、上記の結果は本用法に基づくものである。導入期に1回又は2回の投与で、ある一定の視力改善がみられた場合であっても、どの程度の患者が維持期において16週ごとの投与間隔で視力を（例えば60週目まで）維持できるかは不明である。また、導入期において3回未満の投与である一定の視力改善がみられた場合でも、連続3回投与することで更なる視力改善が達成できる可能性もある。さらに、どの程度の視力改善又は症状改善であれば導入期の投与回数を減じることができるかについての適切な指標はない。
一方、臨床現場において患者の状態に応じて導入期における連続投与回数を3回未満とする余地を残すという観点から、本剤の導入期における用法を「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。」とした。

これらのことから、本剤の臨床推奨用量は1回8mgとし、用法は4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）投与した後、維持期において、通常16週ごとの投与を基準として、患者の症状により投与間隔を決定することが適切であると考えた。なお、維持期における最短の投与間隔について、PULSAR試験及びPHOTON試験の維持期において8週未満の投与経験がないことから、投与間隔は8週以上あけることが適切であると考えた。

以上より、本剤の用法及び用量を、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」と設定した。

† 照会事項への回答
硝子体からの消失半減期については、硝子体中と房水中の消失半減期は同一と仮定し、房水中濃度の消失半減期（Retina 2020; 40: 643-647）に基づき9.1日、硝子体の分布容積は4mL、本剤の眼内における薬物動態は線形性を示すと仮定した。

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

7.2 導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づいて3回未満とすることも考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、16週より短い間隔での投与開始又は投与間隔の短縮を考慮すること。［17.1.1、17.1.2参照］

【解説】

7.1 PULSAR試験及びPHOTON試験では、両眼に本剤を投与した際の有効性及び安全性は評価されていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療の際は、両眼の同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

7.2 導入期における投与回数の決定は、視力や形態学的所見等の疾患活動性の評価に基づく必要があると考えられるため、その旨の注意喚起を行うために記載した。

また、PULSAR試験及びPHOTON試験の60週目において、それぞれ74.1%及び85.5%の患者が16週の投与間隔を維持したが、投与間隔は患者個々の状態により適宜調節（短縮又は延長）することが適切であると考えられたため、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合には維持期の投与を16週より短い間隔で開始すること、及び維持期の投与間隔を短縮すること。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜評価資料＞

相	試験番号 (試験の略称)	実施地域	試験目的 (デザイン)	対象、 用法及び用量[a)]
Ⅲ	PULSAR試験	日本、欧州、北米、他の27ヵ国	有効性、安全性及び薬物動態検討試験（アフリベルセプト2mg に対する非劣性の検証、無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験）	nAMD患者1,012例※1（うち日本人98例）：本剤（0.07mL）を最初の3回は4週ごと、その後は12週ごと又は16週ごとに投与※2、又はアフリベルセプト2mg（0.05mL）を最初の3回は4週ごと、その後は8週ごとに投与
Ⅱ/Ⅲ	PHOTON試験	日本、欧州、北米の7ヵ国	有効性、安全性及び薬物動態検討試験（アフリベルセプト2mgに対する非劣性の検証、無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験）	DME患者660例（うち日本人74例）：本剤（0.07mL）を最初の3回は4週ごと、その後は12週ごと又は16週ごとに投与※2、又はアフリベルセプト2mg（0.05mL）を最初の5回は4週ごと、その後は8週ごとに投与

a）投与経路：硝子体内投与
※1 48及び60週目解析では試験薬投与を受けていない1例の患者が無作為割り付け例数に含まれていなかった。
※2 事前に規定した基準に従い、16週目以降、投与間隔の変更が可能であった。

＜参考資料＞

相	試験番号 (試験の略称)	実施地域	試験目的 (デザイン)	対象、 用法及び用量[a)]
Ⅱ	CANDELA試験	米国	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態検討試験（アフリベルセプト 2mg に対する優越性の検証、無作為化単遮蔽実薬対照比較試験）	nAMD患者106例：本剤（0.07mL）又はアフリベルセプト2mg（0.05mL）を1日目、4、8、20及び32週目に投与※3

a）投与経路：硝子体内投与
※3 事前に規定した基準に従い、24、28、36又は40週目に追加投与が可能であった。

(2) 臨床薬理試験

反復硝子体内投与（CANDELA試験）（海外データ）[1)]

外国人nAMD患者106例（アフリベルセプト2mg投与群53例、本剤投与群53例）を対象に、本剤（0.07mL）又はアフリベルセプト2mg（0.05mL）を4週間隔で連続3回（ベースライン、4及び8週目）投与後、12週間隔（20及び32週目）で硝子体内投与した。

試験眼の有害事象は、いずれの群でも53例中20例（37.7%）に認められた。試験薬に関連する試験眼の有害事象は本剤投与群の1例（1.9%）に認められ、当該事象は虹彩炎（軽度、非重篤）であった。

全身性の有害事象は、本剤投与群で53例中28例（52.8%）、2mg投与群で53例中24例（45.3%）に認められた。試験薬に関連する全身性の重篤な有害事象は本剤投与群の1例（1.9%）に認められ、当該事象は一過性脳虚血発作（軽度）であった。

いずれの群でも、試験眼の有害事象及び全身性の有害事象の多くは、重症度が軽度又は中等度であった。

2mg投与群と比較し、本剤投与群での新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

眼圧上昇、静脈血栓塞栓事象、眼以外の出血、鼻粘膜障害に関連する有害事象は認められなかった。血漿中遊離型、結合型及び総アフリベルセプト濃度の血圧への影響を評価したところ、本剤投与群と2mg投与群で意味のある差はみられなかった。いずれの群でも、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータに、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

1）バイエル薬品社内資料［海外第Ⅱ相試験:CANDELA試験］承認時参考資料

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

（参考）

第Ⅱ相試験：CANDELA試験（海外データ）[1)]

【試験概要】

外国人 nAMD 患者を対象に、本剤の反復投与時の有効性、安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン	無作為化単遮蔽実薬対照比較試験
対象	中心窩下CNVを伴うnAMD患者106例（米国34施設）
主な選択基準	・試験眼において独立した読影施設により評価された、nAMDに続発する中心窩下CNVの活動性病変（中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む）を有する50歳以上の男女 ・試験眼のETDRS視力表による最高矯正視力文字数が78～24文字（スネレン視力で20/32～20/320）　など
投与方法	対象患者を、アフリベルセプト2mg投与群又は本剤投与群に1：1の比で無作為に割り付けた。2mg投与群ではアフリベルセプト2mg（40mg/mL、0.05mL）、本剤投与群では本剤（114.3mg/mL、0.07mL）を、4週間隔で連続3回（ベースライン、4及び8週目）投与後、12週間隔（20及び32週目）で硝子体内投与した。24、28、36及び40週目に患者の評価を行い、再投与基準を満たした場合は割り付けられた用量でPRN（必要に応じ、随時）投与を行った。16週目に治験担当医師により、疾患の持続又は悪化のために治験実施計画書に基づく投与間隔を順守できず、臨時の投与が必要であると判断された場合は、治験依頼者と協議の上、追加投与を行うことができた※。 ［再投与基準］ 以下のいずれかを満たす場合： ・病勢進行により最高矯正視力文字数が20週目から5文字以上低下 ・網膜滲出液の悪化又は持続、新規の網膜色素上皮剥離又は悪化、あるいは新規又は持続性の出血等の視力を脅かすと考えられる形態学的所見
有効性主要評価項目	16週目に中心窩領域に網膜滲出液がみられなかった患者の割合
有効性探索的評価項目	44週目に中心窩領域に網膜滲出液がみられなかった患者の割合　など
安全性主要評価項目	4週間の有害事象及び重篤な有害事象
安全性探索的評価項目	44週間の有害事象及び重篤な有害事象　など
解析計画	検証的な解析 有効性主要評価項目（FAS）：本剤投与群の2mg投与群に対する優越性の検証（両側有意水準5%） 探索的な解析 有効性探索的評価項目（FAS）：主要評価項目と同様の解析（二値変数の場合）又は記述的な要約（連続変数の場合）

有効性の結果は、特に断りのない限り試験眼の結果を示す。

※ 追加投与を受けた患者に関しては、それ以降の測定値は欠測値として扱い、追加投与前の最後の測定値を用いて補完した。

CNV（choroidal neovascularization）：脈絡膜新生血管、

ETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）：糖尿病網膜症早期治療研究

●中心窩領域 ：中心窩から直径 1mm の範囲

●FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団。無作為化されたすべての患者。無作為割り付けされた群に基づき解析を行った。

【結果】

＜中心窩領域に網膜滲出液がみられなかった患者の割合（16週：有効性主要評価項目（検証的解析結果）、44週：有効性探索的評価項目）＞

16週目に中心窩領域に網膜滲出液がみられなかった患者の割合は、本剤投与群で50.9%、2mg投与群で34.0%であった。本剤投与群と2mg投与群の群間差（両側95%信頼区間）は17.0（-1.6, 35.5）%であり、統計学的有意差は認められず、優越性は検証されなかった。

表Ⅴ-1　中心窩領域に網膜滲出液がみられなかった患者の割合（LOCF、FAS）

		例数	中心窩領域に網膜滲出液がみられなかった患者の割合：例数（%）	群間差（%）（95%信頼区間）※1	p値※2
16週目	2mg投与群	53	18 （34.0）	17.0 （-1.6, 35.5）	0.0770
	本剤投与群	53	27 （50.9）		
44週目	2mg投与群	53	15 （28.3）	11.3 （-6.6, 29.2）	0.2185
	本剤投与群	53	21 （39.6）		

※1 本剤投与群－2mg投与群
※2 χ^2検定
●LOCF（Last Observation Carried Forward）：最終評価スコア外挿法。欠測値に対して欠測前の最後の測定値を用いて補完する解析方法

＜安全性（SAF）：有害事象及び重篤な有害事象（4週間：安全性主要評価項目、44週間：安全性探索的評価項目）＞

4週間において、すべての有害事象※1及び重篤な有害事象に、群間で明らかな差はみられなかった。

44週間において、すべての有害事象は、本剤投与群で53例中42例（79.2%）、2mg投与群で53例中36例（67.9%）に認められた。試験薬に関連する重篤な有害事象は本剤投与群で一過性脳虚血発作が1例に認められた。

本試験において、APTC定義による動脈血栓塞栓事象※2、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

MedDRA ver.24.0

※1 投与手技に関連する有害事象を含む
※2 すべての有害事象のうち、APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）定義により判定された動脈血栓塞栓事象
●SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団。無作為化された患者のうち、試験薬が投与された患者。実際の投与に基づき解析を行った。

1）バイエル薬品社内資料［海外第Ⅱ相試験:CANDELA試験］承認時参考資料

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〔1．中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験[2,3)]

【試験概要】

PULSAR試験は、中心窩下CNVを伴うnAMD患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で実施された。海外第Ⅱ相試験（CANDELA試験）の結果から、本剤投与群として2つの用法及び用量（8mg12週間隔投与、8mg16週間隔投与）を設定し、本剤の有効性についてアフリベルセプト2mg8週間隔投与に対する非劣性を検証した。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験
対象	中心窩下CNVを伴うnAMD患者1,012例[※1]（うち日本人：98例） ※1 48及び60週目解析では試験薬投与を受けていない1例の患者が無作為割り付け例数に含まれていなかった。
主な選択基準	・試験眼において評価されたnAMDに続発する中心窩下CNVの活動性病変（中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む）を有する50歳以上の男女 ・試験眼の総CNV病変面積（classic及びoccultの両CNV病変を含む）が病変全体の50%を超える ・試験眼のETDRS視力表による最高矯正視力文字数が78～24文字（スネレン視力で20/32～20/320）であり、nAMDが主な原因であると判断される最高矯正視力文字数の減少がある ・OCTで、試験眼の中心窩領域（中心窩から直径1mmの範囲）に影響を及ぼすIRF及び/又はSRFが認められる　など
主な除外基準	・試験眼に、nAMD以外の原因によるCNVを有する ・試験眼に、蛍光眼底造影により評価した総病変面積が12視神経乳頭面積（12視神経乳頭面積は30.5mm²とし、病変には出血、瘢痕、新生血管を含む）を超える ・試験眼にコントロール不良の緑内障（抗緑内障薬による治療にもかかわらず眼圧が25mmHgを超える場合と定義）を有する ・試験眼に特発性又は自己免疫性ぶどう膜炎の既往歴を有する ・スクリーニング来院前12週以内に、いずれかの眼に、眼内の炎症又は感染を有する ・試験眼に対する血管新生阻害薬による治療歴を有する ・いずれかの眼における、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫又はnAMD以外の網膜血管疾患の既往歴又は臨床所見を有する ・コントロール不良の高血圧（収縮期血圧160mmHg超又は拡張期血圧95mmHg超と定義）を有する ・スクリーニング来院前24週以内に脳血管発作又は心筋梗塞の既往歴を有する　など
投与方法	対象患者をアフリベルセプト2mg8週間隔投与群、本剤12週間隔投与群、本剤16週間隔投与群の3群に1:1:1の比で無作為に割り付け[※2]、硝子体内投与した。試験薬の投与は片眼のみに実施した。 ・2mg8週間隔投与群：アフリベルセプト2mgを4週間隔で連続3回投与後、8週間隔で投与[※3] ・本剤12週間隔投与群：本剤を4週間隔で連続3回投与後、12週間隔で投与[※4] ・本剤16週間隔投与群：本剤を4週間隔で連続3回投与後、16週間隔で投与[※4,5] ただし、本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群では、16週目以降、DRM基準[※6,7]に従い投与間隔を変更した。 ※2 地域（日本、その他の地域）及びベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）に基づき層別化した。 ※3 試験期間を通じて8週間隔で投与を継続した。 ※4 16週目又は20週目にDRM基準（短縮）を満たした場合、当該来院日に投与を行い、以降は8週間隔に短縮した。24週目以降の本剤投与来院日にDRM基準（短縮）を満たした場合は次回投与間隔を4週幅で短縮した。52週目以降は、1年目と同一のDRM基準（短縮）に加えて、DRM基準（延長）に従い、基準を満たした場合は投与間隔を4週幅で短縮又は延長した。なお、投与間隔は最短8週間隔、最長24週間隔とした。 ※5 16週目又は20週目にDRM基準（短縮）を満たさず、24週目にDRM基準（短縮）を満た

	した場合は、当該来院日に投与を行い、以降は12週間隔に短縮した。 ※6 DRM基準（短縮：16週目以降）：「最高矯正視力文字数の12週目からの5文字超低下」かつ「CRTの12週目からの25μm超増加、又は中心窩に新たな出血、又は新たな新生血管が発現」 ※7 DRM基準（延長：52週目以降）：「最高矯正視力文字数の12週目からの低下が5文字未満」かつ「OCTで中心窩領域に滲出液が認められない」かつ「中心窩に新たな出血及び新生血管の発現がない」
有効性主要評価項目	48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量
主な有効性副次評価項目	・60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量 ・16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合
その他の有効性副次評価項目	・48週目に最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合 ・48週目におけるCNV病変面積のベースラインからの変化量 ・48週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合 ・48週目におけるCRTのベースラインからの変化量　など
有効性探索的評価項目	・96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量 ・36週目から48週目及び48週目から60週目までの最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量 ・本剤12週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合 ・本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合 ・その他の副次評価項目（48週目の評価）に設定した評価項目の60週目及び96週目の評価　など
主な安全性評価項目	有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
事前に規定されたその他の評価項目	・本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群において16週目又は20週目に投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合 ・本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合 ・本剤12週間隔投与群において48、60及び96週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合 ・本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目に次回予定された投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合 ・48、60及び96週目までの投与回数　など
免疫原性評価項目	ADAの有無、ADA力価の評価及びNAbの有無
解析計画	主要評価項目及び主な副次評価項目において、検定全体のfamily-wiseの第1種の過誤確率を0.025（片側検定）に制御した。主要評価項目及び主な副次評価項目における検定の多重性の調整には、下記の階層的検定手順を用い、より上位の階層にランク付けされた仮説を棄却した後にのみ、有意水準0.025（片側）で続く下位の仮説の検定を可能とした※8。 階層的検定手順 ① 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における非劣性 ② 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における非劣性 ③ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における非劣性 ④ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における非劣性 ⑤ 本剤投与群併合の中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の16週目における優越性 ⑥ 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における優越性 ⑦ 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における優越性 ⑧ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における優越性 ⑨ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における優越性 いずれも2mg8週間隔投与群に対する比較検定 階層的検定手順に基づく仮説はすべての患者が60週目を完了（又は早期中止）した後に評価した。

	主要評価項目を含む48週目までの有効性評価について、60週目完了後のデータによる再解析は実施しなかった。 ※8 ⑥において優越性が示されなかったため、検定を終了した。 検証的な解析（第1種の過誤を考慮し、検出力を考慮し例数設計された解析） 主要評価項目（FAS）：本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性の検証（非劣性限界値-4文字） 第1種の過誤を考慮した解析（検出力を考慮した例数設計はされていない） 主な副次評価項目（FAS）： 「60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量」は主要評価項目と同一の方法により解析 「16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合」は本剤投与群併合の2mg8週間隔投与群に対する優越性の検討 探索的な解析 その他の副次評価項目（FAS） 探索的評価項目（FAS、SAF） 事前に規定されたその他の評価項目（SAF） 部分集団解析：日本人の部分集団解析　など

事後解析†	本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群における、52週目以降に投与間隔を20週まで延長し、96週目まで20週以上の投与間隔を維持した患者の割合についての解析など † 本事後解析は、電子添文の「17. 臨床成績」における記載に関連し、電子添文改訂の審査過程において評価を受けた解析結果であるため掲載しています。

CNV（choroidal neovascularization）：脈絡膜新生血管、
ETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）：糖尿病網膜症早期治療研究、
OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計、IRF（intraretinal fluid）：網膜内液、
SRF（subretinal fluid）：網膜下液、DRM（dose regimen modification）：用法用量変更、
APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）、ADA（anti-drug antibody）：抗薬物抗体、
NAb（neutralizing anti-drug antibody）：中和抗薬物抗体

●中心窩領域：中心窩から直径1mmの範囲
●CRT（central retinal thickness）：中心網膜厚（中心窩領域の網膜厚）
●FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団。無作為化され、少なくとも1回の試験薬投与を受けたすべての患者。無作為割り付けされた群に基づき解析を行った。
●SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団。無作為化され、少なくとも1回の試験薬投与を受けたすべての患者。実際の投与に基づき解析を行った。

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」である。

【結果】

① 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験[2,3)]

PULSAR試験は、日本、欧州、北米、他の27ヵ国、251施設で実施された。

＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（48週：主要評価項目（検証的解析結果）、60週：主な副次評価項目）＞

48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群で＋6.1文字、本剤16週間隔投与群で＋5.9文字、2mg8週間隔投与群で＋7.0文字であった。本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差（両側95%信頼区間）はそれぞれ-1.0（-2.9, 0.9）文字、-1.1（-3.0, 0.7）文字であり、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が検証された。

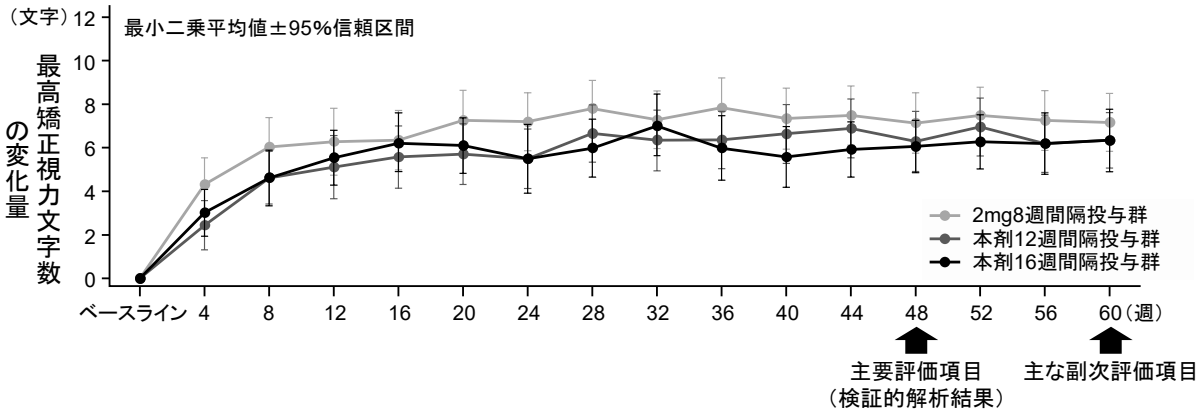
60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が示された。

表Ⅴ-2　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM 、FAS）

	ベースライン	48週：主要評価項目（検証的解析結果）				60週：主な副次評価項目			
	平均値※1（文字）	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3
2mg8週間隔投与群（n=336）	58.9	285	7.0±0.7	—	—	268	7.2±0.7	—	—
本剤12週間隔投与群（n=335）	59.9	299	6.1±0.8	-1.0 (-2.9, 0.9)	0.0009	283	6.4±0.7	-0.9 (-2.6, 0.8)	0.0002
本剤16週間隔投与群（n=338）	60.0	289	5.9±0.7	-1.1 (-3.0, 0.7)	0.0011	282	6.3±0.7	-0.9 (-2.5, 0.7)	<0.0001

※1 実測値　※2 各群－2mg8週間隔投与群　※3 非劣性（非劣性限界値-4文字）の片側検定

階層的検定手順に従い、下位の「本剤投与群併合の中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の16週目における優越性」は示されたが、続く「本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における優越性」が示されなかったため、検定を終了した。



図Ⅴ-1　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量の推移（MMRM、FAS）

●MMRM（mixed model for repeated measurements）：反復測定混合効果モデル。ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

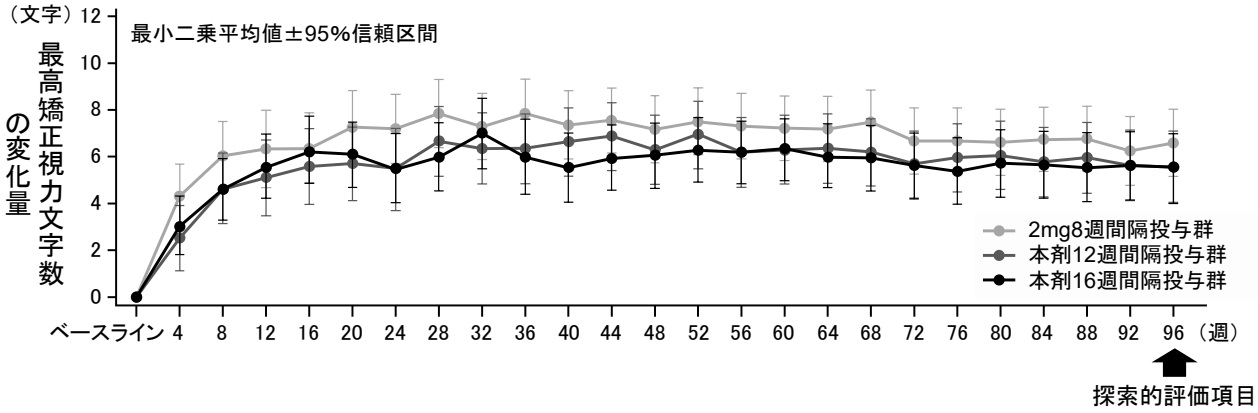
＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（96週：探索的評価項目）＞

96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群で＋5.6文字、本剤16週間隔投与群で＋5.5文字、2mg8週間隔投与群で＋6.6文字であった。

表Ⅴ-3　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

	96週：探索的評価項目		
	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※
2mg8週間隔投与群（n=336）	243	6.6±0.7	－
本剤12週間隔投与群（n=335）	256	5.6±0.8	-1.0（-2.8, 0.8）
本剤16週間隔投与群（n=338）	264	5.5±0.8	-1.1（-2.9, 0.7）

※ 各群－2mg8週間隔投与群



図Ⅴ-2　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量の推移（MMRM、FAS）

●MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

＜16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（主な副次評価項目）＞

16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合について、本剤投与群併合と2mg8週間隔投与群との群間差（両側95%信頼区間）は11.7（5.3, 18.2）%であり、本剤投与群併合の2mg8週間隔投与群に対する優越性が示された。

表Ⅴ-4　16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）

	2mg8週間隔投与群（n=336）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）	本剤投与群併合（n=673）
例数	335	333	334	667
割合：例数（%）	173（51.6）	205（61.6）	217（65.0）	422（63.3）
群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	―	―	11.7（5.3, 18.2）
p値※2	―	―	―	0.0002

※1 本剤投与群併合－2mg8週間隔投与群［地域（日本、その他の地域）及びベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］

※2 地域（日本、その他の地域）及びベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で調整した片側CMH検定

●LOCF（Last Observation Carried Forward）：最終評価スコア外挿法。欠測値に対して欠測前の最後の測定値を用いて補完する解析方法

＜その他の有効性評価項目＞

表Ⅴ-5　48週目に最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合、48週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合、48週目におけるCNV病変面積のベースラインからの変化量、48週目におけるCRTのベースラインからの変化量（その他の副次評価項目）、36週目から48週目及び48週目から60週目までの最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量、本剤12週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合、本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合、その他の副次評価項目（48週目の評価）に設定した評価項目の60週目及び96週目の評価（探索的評価項目）

			2mg8週間隔投与群（n=336）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）
最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	335	334	337
		割合：例数（%）	194（57.9）	190（56.9）	183（54.3）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	-0.2（-6.6, 6.2）	-2.2（-8.4, 4.0）
	60週目	例数	335	334	337
		割合：例数（%）	195（58.2）	188（56.3）	184（54.6）
	96週目	例数	335	334	337
		割合：例数（%）	190（56.7）	178（53.3）	179（53.1）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	-2.7（-9.4, 4.0）	-2.4（-9.1, 4.2）
最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量（文字）（中間事象※2前のOC、FAS）	36週目から48週目まで	例数	299	313	308
		平均値±標準偏差	7.8±11.4	6.9±11.6	6.2±11.1
	48週目から60週目まで	例数	290	305	296
		平均値±標準偏差	7.8±12.3	6.8±12.4	6.4±11.4
中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	335	332	334
		割合：例数（%）	199（59.4）	236（71.1）	223（66.8）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	11.7（4.5, 18.9）	7.5（0.1, 14.8）
	60週目	例数	334	331	335
		割合：例数（%）	249（74.6）	247（74.6）	242（72.2）
	96週目	例数	334	332	335
		割合：例数（%）	222（66.5）	231（69.6）	213（63.6）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	3.0（-4.1, 10.1）	-3.0（-10.2, 4.2）
CNV病変面積のベースラインからの変化量（mm^2）（FAS）	48週目（MMRM）	例数	276	285	274
		最小二乗平均値±標準誤差	-2.4±0.3	-3.7±0.3	-2.9±0.3
		群間差（両側95%信頼区間）※3	―	-1.2（-1.9, -0.5）	-0.5（-1.2, 0.3）
	60週目（中間事象※2前のOC）	例数	250	249	258
		平均値	-3.9	-3.8	-3.7

			2mg8週間隔投与群（n=336）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）
CRTのベースラインからの変化量（μm）（MMRM、FAS）	48週目	例数	273	289	282
		最小二乗平均値±標準誤差	-136.3±4.2	-147.4±4.0	-146.8±3.8
		群間差（両側95%信頼区間）※3	—	-11.1（-21.1, -1.2）	-10.5（-20.1, -0.9）
	60週目	例数	258	273	273
		最小二乗平均値±標準誤差	-154.8±3.1	-153.7±3.5	-150.7±3.6
		群間差（両側95%信頼区間）※3	—	1.2（-6.8, 9.1）	4.1（-3.9, 12.1）
	96週目	例数	233	250	257
		最小二乗平均値±標準誤差	-146.8±3.7	-152.0±3.8	-148.8±3.7
		群間差（両側95%信頼区間）※3	—	-5.2（-14.6, 4.3）	-1.9（-11.2, 7.3）
本剤12週間隔投与群において投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合	48週目まで（SAF※4）	例数	—	316	—
		割合：例数（%）	—	251（79.4）	—
	60週目まで（SAF※5）	例数	—	311	—
		割合：例数（%）	—	242（77.8）	—
	96週目まで（SAF※6）	例数	—	291	—
		割合：例数（%）	—	219（75.3）	—
本剤16週間隔投与群において投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合	48週目まで（SAF※4）	例数	—	—	312
		割合：例数（%）	—	—	239（76.6）
	60週目まで（SAF※5）	例数	—	—	309
		割合：例数（%）	—	—	229（74.1）
	96週目まで（SAF※6）	例数	—	—	292
		割合：例数（%）	—	—	205（70.2）

※1 各群－2mg8週間隔投与群［地域（日本、その他の地域）及びベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］
※2 試験薬の投与中止など
※3 各群－2mg8週間隔投与群
※4 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ
※5 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ
※6 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
OC（observed case）
●MMRM：＜CNV病変面積のベースラインからの変化量＞ベースラインのCNV病変面積を共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインのCNV病変面積と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。＜CRTのベースラインからの変化量＞ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインのCRTと来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

＜投与に関する評価項目＞

表Ⅴ-6　事前に規定されたその他の評価項目（48週、60週、96週）

		本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）
48週完了例数（SAF※1）		316	312
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	17（5.4）	10（3.2）
	20週目に短縮	25（7.9）	21（6.7）
48週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	65（20.6）	73（23.4）
	8週間隔へ短縮	65（20.6）	40（12.8）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—	33（10.6）
48週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※2：例数（%）	12週間隔以上	251（79.4）	271（86.9）
	16週間隔	—	239（76.6）
60週完了例数（SAF※3）		311	309
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	17（5.5）	10（3.2）
	20週目に短縮	25（8.0）	20（6.5）
60週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	69（22.2）	80（25.9）
	8週間隔へ短縮	69（22.2）	45（14.6）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—	35（11.3）
60週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※4：例数（%）	12週間隔以上	263（84.6）	278（90.0）
	16週間隔以上	134（43.1）	239（77.3）
	20週間隔	—	119（38.5）
96週完了例数（SAF※5）		291	292
96週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔へ短縮	72（24.7）	54（18.5）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—※6	33（11.3）
96週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※7：例数（%）	12週間隔以上	252（86.6）	260（89.0）
	16週間隔以上	185（63.6）	229（78.4）
	20週間隔以上	118（40.5）	155（53.1）
	24週間隔	72（24.7）	90（30.8）

			2mg8週間隔投与群（n=336）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）
48、60及び96週目までの投与回数※8（試験眼、SAF）	48週目	例数	336	335	337
		平均値±標準偏差	6.7±0.8	5.9±0.8	5.1±0.8
	60週目	例数	336	335	337
		平均値±標準偏差	8.5±1.3	6.9±1.1	6.0±1.1
	96週目	例数	336	335	337
		平均値±標準偏差	11.9±2.4	9.2±1.9	7.8±2.0

※1 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ
※2 48週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔

※3 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ
※4 60週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔
※5 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
※6 52週目以降に16週間隔以上に延長となった患者における12週間隔への短縮は除く
※7 96週目より前の最終来院日における評価に基づく投与間隔（すなわち92週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔）
※8 偽注射を除く投与回数

＜事後解析＞
本事後解析は、電子添文の「17. 臨床成績」における記載に関連し、電子添文改訂の審査過程において評価を受けた解析結果であるため掲載しています。

表Ⅴ-7　52週目以降に投与間隔を20週まで延長し、96週目まで20週以上の投与間隔を維持した患者の割合（SAF※1）

	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）
96週完了例数	291	292
52週目以降に投与間隔を20週まで延長し、96週目まで20週以上の投与間隔を維持※2：例数（%）	89（30.6）	136（46.6）

※1 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
※2 96週目に20週の投与間隔をはじめて完了する患者を含まない

② 日本人における部分集団解析（PULSAR試験部分集団解析）[2,3]

日本人の中心窩下CNVを伴うnAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験は、国際共同試験（PULSAR試験）として実施されていることから、日本人における本剤の有効性及び安全性を本試験成績に基づいて評価するにあたり、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討するため、日本人患者97例（2mg8週間隔投与群：33例、本剤12週間隔投与群：31例、本剤16週間隔投与群：33例）における部分集団解析を行った。
PULSAR試験実施地域：日本、欧州、北米、他の27ヵ国、251施設

＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（48週、60週：日本人部分集団解析）＞
48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群の全集団、日本人集団ともに＋6.1文字、本剤16週間隔投与群の全集団で＋5.9文字、日本人集団で＋7.5文字、2mg8週間隔投与群の全集団で＋7.0文字、日本人集団で＋4.3文字であった。
60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群の全集団で＋6.4文字、日本人集団で＋5.9文字、本剤16週間隔投与群の全集団で＋6.3文字、日本人集団で＋7.2文字、2mg8週間隔投与群の全集団で＋7.2文字、日本人集団で＋5.6文字であった。

表Ⅴ-8　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

		ベースライン	48週				60週			
		平均値※1（文字）	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3
日本人集団	2mg8週間隔投与群（n=33）	60.6	31	4.3±2.6	—	—	31	5.6±2.1	—	—
	本剤12週間隔投与群（n=31）	61.5	28	6.1±2.6	1.8（-5.6, 9.3）	—	27	5.9±2.5	0.3（-6.2, 6.8）	—
	本剤16週間隔投与群（n=33）	59.5	32	7.5±1.4	3.2（-2.6, 9.0）	—	31	7.2±1.2	1.6（-3.1, 6.3）	—
全集団	2mg8週間隔投与群（n=336）	58.9	285	7.0±0.7	—	—	268	7.2±0.7	—	—
	本剤12週間隔投与群（n=335）	59.9	299	6.1±0.8	-1.0（-2.9, 0.9）	0.0009	283	6.4±0.7	-0.9（-2.6, 0.8）	0.0002
	本剤16週間隔投与群（n=338）	60.0	289	5.9±0.7	-1.1（-3.0, 0.7）	0.0011	282	6.3±0.7	-0.9（-2.5, 0.7）	<0.0001

※1 実測値
※2 各群－2mg8週間隔投与群
※3 非劣性（非劣性限界値-4文字）の片側検定
●MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。日本人部分集団解析では層別因子に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。

＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（96週：日本人部分集団解析）＞
96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群の全集団で＋5.6文字、日本人集団で＋6.0文字、本剤16週間隔投与群の全集団で＋5.5文字、日本人集団で＋4.5文字、2mg8週間隔投与群の全集団で＋6.6文字、日本人集団で＋5.0文字であった。

表Ⅴ-9　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

		96週		
		例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※
日本人集団	2mg8週間隔投与群（n=33）	30	5.0±2.1	—
	本剤12週間隔投与群（n=31）	23	6.0±2.8	1.0（-6.0, 8.0）
	本剤16週間隔投与群（n=33）	30	4.5±2.1	-0.4（-6.2, 5.4）
全集団	2mg8週間隔投与群（n=336）	243	6.6±0.7	—
	本剤12週間隔投与群（n=335）	256	5.6±0.8	-1.0（-2.8, 0.8）
	本剤16週間隔投与群（n=338）	264	5.5±0.8	-1.1（-2.9, 0.7）

※ 各群－2mg8週間隔投与群

●MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。日本人部分集団解析では層別因子に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。

＜16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（日本人部分集団解析）＞

16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合は、本剤投与群併合の全集団で63.3%、日本人集団で76.2%、2mg8週間隔投与群の全集団で51.6%、日本人集団で66.7%であった。

表Ⅴ-10　16週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）

	日本人集団				全集団			
	2mg 8週間隔投与群 (n=33)	本剤 12週間隔投与群 (n=31)	本剤 16週間隔投与群 (n=33)	本剤 投与群併合 (n=64)	2mg 8週間隔投与群 (n=336)	本剤 12週間隔投与群 (n=335)	本剤 16週間隔投与群 (n=338)	本剤 投与群併合 (n=673)
例数	33	30	33	63	335	333	334	667
割合：例数（%）	22 (66.7)	19 (63.3)	29 (87.9)	48 (76.2)	173 (51.6)	205 (61.6)	217 (65.0)	422 (63.3)
群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	—	—	9.5 (-10.1, 29.1)	—	—	—	11.7 (5.3, 18.2)
p値※2	—	—	—	—	—	—	—	0.0002

※1 本剤投与群併合－2mg8週間隔投与群［地域（日本、その他の地域）及びベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した。日本人部分集団解析では層別化に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。］

※2 地域（日本、その他の地域）及びベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で調整した片側CMH検定

●LOCF：最終評価スコア外挿法。欠測値に対して欠測前の最後の測定値を用いて補完する解析方法

＜その他の有効性評価項目＞

表Ⅴ-11　その他の有効性評価項目（48週、60週：日本人部分集団解析）

			日本人集団			全集団		
			2mg 8週間隔投与群 (n=33)	本剤 12週間隔投与群 (n=31)	本剤 16週間隔投与群 (n=33)	2mg 8週間隔投与群 (n=336)	本剤 12週間隔投与群 (n=335)	本剤 16週間隔投与群 (n=338)
最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	33	31	33	335	334	337
		割合：例数（%）	17 (51.5)	19 (61.3)	20 (60.6)	194 (57.9)	190 (56.9)	183 (54.3)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	－	11.1 (-9.4, 31.6)	11.3 (-6.1, 28.7)	－	-0.2 (-6.6, 6.2)	-2.2 (-8.4, 4.0)
	60週目	例数	33	31	33	335	334	337
		割合：例数（%）	19 (57.6)	17 (54.8)	17 (51.5)	195 (58.2)	188 (56.3)	184 (54.6)
最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量（文字）（中間事象※2前のOC、FAS）	36週目から48週目まで	例数	32	28	32	299	313	308
		平均値±標準偏差	4.8 ±14.1	8.3 ±11.5	7.8 ±6.7	7.8 ±11.4	6.9 ±11.6	6.2 ±11.1
	48週目から60週目まで	例数	31	28	32	290	305	296
		平均値±標準偏差	6.1 ±14.5	8.0 ±12.8	7.6 ±7.3	7.8 ±12.3	6.8 ±12.4	6.4 ±11.4
中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	33	30	33	335	332	334
		割合：例数（%）	22 (66.7)	18 (60.0)	26 (78.8)	199 (59.4)	236 (71.1)	223 (66.8)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	－	-6.7 (-31.1, 17.8)	12.6 (-9.1, 34.2)	－	11.7 (4.5, 18.9)	7.5 (0.1, 14.8)
	60週目	例数	33	30	33	334	331	335
		割合：例数（%）	24 (72.7)	18 (60.0)	30 (90.9)	249 (74.6)	247 (74.6)	242 (72.2)
CNV病変面積のベースラインからの変化量（mm^2）（FAS）	48週目（MMRM）	例数	31	25	30	276	285	274
		最小二乗平均値±標準誤差	-2.3 ±0.9	-3.9 ±0.8	-2.5 ±0.6	-2.4 ±0.3	-3.7 ±0.3	-2.9 ±0.3
		群間差（両側95%信頼区間）※3	－	-1.6 (-4.0, 0.9)	-0.2 (-2.4, 1.9)	－	-1.2 (-1.9, -0.5)	-0.5 (-1.2, 0.3)
	60週目（中間事象※2前のOC）	例数	31	23	29	250	249	258
		平均値	-3.6	-2.4	-3.8	-3.9	-3.8	-3.7
CRTのベースラインからの変化量（μm）（MMRM、FAS）	48週目	例数	31	28	32	273	289	282
		最小二乗平均値±標準誤差	-104.0 ±10.8	-125.1 ±9.6	-139.9 ±7.5	-136.3 ±4.2	-147.4 ±4.0	-146.8 ±3.8
		群間差（両側95%信頼区間）※3	－	-21.1 (-49.8, 7.6)	-35.9 (-62.1, -9.7)	－	-11.1 (-21.1, -1.2)	-10.5 (-20.1, -0.9)
	60週目	例数	31	27	31	258	273	273
		最小二乗平均値±標準誤差	-123.7 ±7.6	-124.9 ±8.6	-135.2 ±8.8	-154.8 ±3.1	-153.7 ±3.5	-150.7 ±3.6
		群間差（両側95%信頼区間）※3	－	-1.2 (-24.0, 21.6)	-11.5 (-34.5, 11.5)	－	1.2 (-6.8, 9.1)	4.1 (-3.9, 12.1)

			日本人集団			全集団		
			2mg 8週間隔投与群 (n=33)	本剤 12週間隔投与群 (n=31)	本剤 16週間隔投与群 (n=33)	2mg 8週間隔投与群 (n=336)	本剤 12週間隔投与群 (n=335)	本剤 16週間隔投与群 (n=338)
本剤12週間隔投与群において投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合	48週目まで (SAF※4)	例数	―	28	―	―	316	―
		割合：例数（%）	―	23 (82.1)	―	―	251 (79.4)	―
	60週目まで (SAF※5)	例数	―	27	―	―	311	―
		割合：例数（%）	―	23 (85.2)	―	―	242 (77.8)	―
本剤16週間隔投与群において投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合	48週目まで (SAF※4)	例数	―	―	32	―	―	312
		割合：例数（%）	―	―	30 (93.8)	―	―	239 (76.6)
	60週目まで (SAF※5)	例数	―	―	32	―	―	309
		割合：例数（%）	―	―	30 (93.8)	―	―	229 (74.1)

※1 各群－2mg8週間隔投与群［地域（日本、その他の地域）及びベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した。日本人部分集団解析では層別化に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。］

※2 試験薬の投与中止など

※3 各群－2mg8週間隔投与群

※4 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ

※5 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ

●MMRM：＜CNV病変面積のベースラインからの変化量＞ベースラインのCNV病変面積を共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインのCNV病変面積と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。＜CRTのベースラインからの変化量＞ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院及び層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインのCRTと来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。
日本人部分集団解析では層別因子に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。

＜投与に関する評価項目＞

表Ⅴ-12　事前に規定されたその他の評価項目（48週、60週、96週：日本人部分集団解析）

		日本人集団		全集団	
		本剤12週間隔投与群（n=31）	本剤16週間隔投与群（n=33）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）
48週完了例数（SAF※1）		28	32	316	312
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	0	0	17（5.4）	10（3.2）
	20週目に短縮	3（10.7）	0	25（7.9）	21（6.7）
48週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	5（17.9）	2（6.3）	65（20.6）	73（23.4）
	8週間隔へ短縮	5（17.9）	0	65（20.6）	40（12.8）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—	2（6.3）	—	33（10.6）
48週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※2：例数（%）	12週間隔以上	23（82.1）	32（100）	251（79.4）	271（86.9）
	16週間隔	—	30（93.8）	—	239（76.6）
60週完了例数（SAF※3）		27	32	311	309
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	0	0	17（5.5）	10（3.2）
	20週目に短縮	3（11.1）	0	25（8.0）	20（6.5）
60週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	4（14.8）	2（6.3）	69（22.2）	80（25.9）
	8週間隔へ短縮	4（14.8）	0	69（22.2）	45（14.6）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—	2（6.3）	—	35（11.3）
60週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※4：例数（%）	12週間隔以上	24（88.9）	32（100）	263（84.6）	278（90.0）
	16週間隔以上	13（48.1）	32（100）	134（43.1）	239（77.3）
	20週間隔	—	16（50.0）	—	119（38.5）

			日本人集団			全集団		
			2mg 8週間隔投与群（n=33）	本剤12週間隔投与群（n=31）	本剤16週間隔投与群（n=33）	2mg 8週間隔投与群（n=336）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）
48、60及び96週目までの投与回数※5（試験眼、SAF）	48週目	例数	33	31	33	336	335	337
		平均値±標準偏差	6.9±0.2	5.8±1.1	4.9±0.7	6.7±0.8	5.9±0.8	5.1±0.8
	60週目	例数	33	31	33	336	335	337
		平均値±標準偏差	8.8±0.7	6.7±1.4	5.8±0.9	8.5±1.3	6.9±1.1	6.0±1.1
	96週目	例数	33	31	33	336	335	337
		平均値±標準偏差	12.5±1.7	8.7±2.4	7.3±1.2	11.9±2.4	9.2±1.9	7.8±2.0

※1 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ

※2 48週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔
※3 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ
※4 60週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔
※5 偽注射を除く投与回数

③　安全性（PULSAR試験）[3)]

PULSAR試験（96週間）において、すべての有害事象は本剤12週間隔投与群で335例中292例（87.2%）、本剤16週間隔投与群で338例中303例（89.6%）、2mg8週間隔投与群で336例中300例（89.3%）に認められた。

主な有害事象は、本剤12週間隔投与群でCOVID-19 58例（17.3%）、白内障31例（9.3%）、高血圧23例（6.9%）、視力低下21例（6.3%）、 網膜出血、上咽頭炎、背部痛が各18例（5.4%）、網膜下液14例（4.2%）、尿路感染13例（3.9%）、眼圧上昇、下痢、関節痛が各12例（3.6%）、上気道感染11例（3.3%）、黄斑肥厚、結膜出血、新生血管加齢黄斑変性が各10例 （3.0%）など、本剤16週間隔投与群でCOVID-19 72例（21.3%）、白内障32例（9.5%）、上咽頭炎27例（8.0%）、視力低下、高血圧が各23例（6.8%）、網膜出血19例（5.6%）、硝子体浮遊物17例（5.0%）、尿路感染16例（4.7%）、背部痛15例（4.4%） 、咳嗽13例（3.8%）、硝子体剥離12例（3.6%）、黄斑浮腫、眼圧上昇、関節痛が各11例（3.3%）、肺炎、変形性関節症が各10例（3.0%）など、2mg8週間隔投与群でCOVID-19 60例（17.9%）、上咽頭炎30例（8.9%）、視力低下24例（7.1%）、白内障、背部痛が各22例（6.5%）、尿路感染21例（6.3%）、網膜出血19例（5.7%）、高血圧18例（5.4%）、網膜下液、硝子体浮遊物が各16例（4.8%）、転倒13例（3.9%）、上気道感染12例（3.6%）、ドライアイ11例（3.3%）、黄斑浮腫、眼圧上昇、気管支炎、咳嗽、発熱が各10例（3.0%）などであった。

試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤16週間隔投与群で心筋梗塞2例、閉塞隅角緑内障、肺塞栓症が各1例、2mg8週間隔投与群で脳血管発作2例、急性心筋梗塞、高血圧が各1例に認められた。

試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤16週間隔投与群で虹彩毛様体炎、網膜下液が各1例、2mg8週間隔投与群で脳血管発作、ぶどう膜炎、血管炎が各1例に認められた。

本試験において、試験薬に関連する死亡は認められなかった。

MedDRA ver.26.0

表Ⅴ-13　PULSAR試験における有害事象発現割合（96週間、SAF）

		2mg8週間隔投与群（n=336）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）	本剤投与群併合（n=673）
すべての有害事象		300（89.3）	292（87.2）	303（89.6）	595（88.4）
眼に関連する有害事象	試験眼	181（53.9）	171（51.0）	174（51.5）	345（51.3）
	僚眼	132（39.3）	123（36.7）	129（38.2）	252（37.4）
試験眼の有害事象		181（53.9）	171（51.0）	174（51.5）	345（51.3）
試験薬に関連する有害事象		16（4.8）	21（6.3）	19（5.6）	40（5.9）
投与手技に関連する有害事象		51（15.2）	39（11.6）	43（12.7）	82（12.2）
試験眼の重篤な有害事象		4（1.2）	10（3.0）	10（3.0）	20（3.0）
試験薬に関連する有害事象		0	0	1（0.3）	1（0.1）
投与手技に関連する有害事象		1（0.3）	2（0.6）	2（0.6）	4（0.6）
全身性の有害事象		257（76.5）	253（75.5）	247（73.1）	500（74.3）
試験薬に関連する有害事象		7（2.1）	3（0.9）	3（0.9）	6（0.9）
全身性の重篤な有害事象		66（19.6）	73（21.8）	64（18.9）	137（20.4）
試験薬に関連する有害事象		4（1.2）	0	3（0.9）	3（0.4）

発現例数（発現割合%）

＜眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象＞

アイリーア［40mg/mL（2mg）］†の臨床開発、及び医薬品リスク管理計画並びに定期的安全性最新報告で検討された項目に基づき、本剤におけるより詳細な検討のために追加で安全性を評価する事象‡を定義した。評価した事象のうち、眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象の結果を以下の表に示した。

† 未熟児網膜症以外［未熟児網膜症：濃度40mg/mL（0.4mg）］

‡ 眼内炎症反応、眼圧上昇事象、網膜色素上皮裂孔事象、網膜裂孔/剥離事象、白内障事象、過敏症事象、動脈血栓塞栓事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象、静脈血栓塞栓事象、高血圧事象、眼以外の出血事象及び鼻粘膜障害事象

表Ⅴ-14　眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象（96週間、SAF）

	2mg8週間隔投与群（n=336）	本剤12週間隔投与群（n=335）	本剤16週間隔投与群（n=338）	本剤投与群併合（n=673）
眼内炎症反応※1	7（2.1）	6（1.8）	3（0.9）	9（1.3）
虹彩毛様体炎	1（0.3）	0	3（0.9）	3（0.4）
前房内細胞	0	1（0.3）	0	1（0.1）
虹彩炎	0	1（0.3）	0	1（0.1）
ぶどう膜炎	1（0.3）	1（0.3）	0	1（0.1）
硝子体細胞	2（0.6）	1（0.3）	0	1（0.1）
硝子体炎	0	1（0.3）	0	1（0.1）
眼の炎症	1（0.3）	0	0	0
脈絡網膜炎	0	1（0.3）	0	1（0.1）
眼内炎	2（0.6）	0	0	0
前房蓄膿	1（0.3）	0	0	0
眼圧上昇事象※1	11（3.3）	15（4.5）	14（4.1）	29（4.3）
眼圧上昇	10（3.0）	12（3.6）	11（3.3）	23（3.4）
高眼圧症	1（0.3）	4（1.2）	4（1.2）	8（1.2）
眼圧上昇の程度※1				
投与前の眼圧がベースラインより≧10mmHg上昇	11（3.3）	8（2.4）	10（3.0）	18（2.7）
＞21mmHg, 投与前測定	35（10.4）	40（11.9）	42（12.4）	82（12.2）
≧25mmHg, 投与前測定	6（1.8）	9（2.7）	7（2.1）	16（2.4）
≧35mmHg, 投与前又は投与後測定※2	2（0.6）	3（0.9）	1（0.3）	4（0.6）
高血圧事象	27（8.0）	27（8.1）	28（8.3）	55（8.2）
高血圧	18（5.4）	23（6.9）	23（6.8）	46（6.8）
コントロール不良の血圧	0	1（0.3）	0	1（0.1）
拡張期高血圧	0	0	1（0.3）	1（0.1）
収縮期高血圧	0	1（0.3）	0	1（0.1）
本態性高血圧症	1（0.3）	0	0	0
白衣性高血圧	1（0.3）	0	0	0
血圧上昇	5（1.5）	3（0.9）	6（1.8）	9（1.3）
収縮期血圧上昇	1（0.3）	2（0.6）	0	2（0.3）
拡張期血圧上昇	1（0.3）	0	0	0
高血圧性網膜症	1（0.3）	0	0	0

	2mg8週間隔 投与群 （n=336）	本剤12週間隔 投与群 （n=335）	本剤16週間隔 投与群 （n=338）	本剤 投与群併合 （n=673）
APTC定義による動脈血栓塞栓事象※3	11（3.3）	5（1.5）	7（2.1）	12（1.8）
死亡	0	1（0.3）	2（0.6）	3（0.4）
冠動脈硬化症	0	1（0.3）	0	1（0.1）
頚動脈瘤破裂	0	1（0.3）	0	1（0.1）
急性心筋梗塞	2（0.6）	1（0.3）	0	1（0.1）
心停止	1（0.3）	0	0	0
脳血腫	1（0.3）	0	0	0
脳梗塞	2（0.6）	0	0	0
心筋虚血	1（0.3）	0	0	0
心筋梗塞	2（0.6）	0	4（1.2）	4（0.6）
急性冠動脈症候群	1（0.3）	0	0	0
脳血管発作	1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）	2（0.3）
進行性脳卒中	0	1（0.3）	0	1（0.1）

発現例数（発現割合%）又は例数（%）

※1 試験眼を対象とする
※2 投与後測定は患者が施設を離れる前の最終測定
※3 すべての有害事象のうち、APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）定義により判定された動脈血栓塞栓事象
MedDRA ver.26.0

④　免疫原性[2,3)]

＜ADA発現状況（48週間）＞

48週目までに試験薬投与下でADAの発現が認められた患者の割合は、本剤12週間隔投与群で3.9%、本剤16週間隔投与群で3.2%、2mg8週間隔投与群で1.5%であった。試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価はいずれも1,000未満であった。NAb陽性の患者は認められなかった。

表Ⅴ-15　ADA発現状況（ADA解析対象集団）

		2mg8週間隔投与群	本剤12週間隔投与群	本剤16週間隔投与群	本剤投与群併合
ADA解析対象集団		273	283	277	560
陰性		262（96.0）	263（92.9）	263（94.9）	526（93.9）
既存の免疫反応		7（2.6）	8（2.8）	4（1.4）	12（2.1）
試験薬投与下で増強		0	0	0	0
試験薬投与下で発現		4（1.5）	11（3.9）	9（3.2）	20（3.6）
持続的		0	0	0	0
不確定		4（1.5）	11（3.9）	9（3.2）	20（3.6）
一過性		0	0	0	0
試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価	低（<1,000）	4（1.5）	11（3.9）	9（3.2）	20（3.6）
	中（1,000～10,000）	0	0	0	0
	高（>10,000）	0	0	0	0
NAb解析対象集団		273（100）	282（99.6）	277（100）	559（99.8）
NAb陰性		273（100）	282（99.6）	277（100）	559（99.8）
NAb陽性		0	0	0	0

例数（%）

●ADA解析対象集団：試験薬投与を受けた患者のうち、初回投与後に少なくとも1点のADA評価用データが得られたすべての患者。

●NAb解析対象集団：試験薬投与を受けたADA解析対象集団の患者のうち、ADA検査陰性であった、又は初回投与後のADA検査が陽性で、少なくとも1点のNAb評価用データが得られたすべての患者（ADA陰性の患者はNAb解析対象集団で陰性とした）。

●ADA陽性反応：試験薬投与下で新たに発現したADA陽性反応（ベースライン時にADA陰性で、試験薬投与後に陽性反応が認められること）又は試験薬投与下で増強したADA陽性反応（ベースライン時にADA陽性で、かつ試験薬投与後に力価がベースライン値の4倍以上に上昇すること）

●既存の免疫反応：ベースライン時にADA陽性で、試験薬投与後にすべて陰性又は試験薬投与後の力価がベースライン値の4倍未満であること

＜ADA発現状況（96週間）＞

96週目までに試験薬投与下でADAの発現が認められた患者の割合は、本剤12週間隔投与群で4.7%、本剤16週間隔投与群で4.1%、2mg8週間隔投与群で2.8%であった。試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価はいずれも1,000未満であった。NAb陽性の患者は認められなかった。

表Ⅴ-16　ADA発現状況（ADA解析対象集団）

		2mg8週間隔投与群	本剤12週間隔投与群	本剤16週間隔投与群	本剤投与群併合
ADA解析対象集団		284	295	295	590
陰性		269（94.7）	272（92.2）	278（94.2）	550（93.2）
既存の免疫反応		7（2.5）	9（3.1）	3（1.0）	12（2.0）
試験薬投与下で増強		0	0	1（0.3）	1（0.2）
試験薬投与下で発現		8（2.8）	14（4.7）	12（4.1）	26（4.4）
持続的		1（0.4）	3（1.0）	3（1.0）	6（1.0）
不確定		0	2（0.7）	1（0.3）	3（0.5）
一過性		7（2.5）	9（3.1）	8（2.7）	17（2.9）
試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価	低（<1,000）	8（2.4）	14（4.2）	13（3.8）	27（4.0）
	中（1,000～10,000）	0	0	0	0
	高（>10,000）	0	0	0	0
NAb解析対象集団		284（100）	295（100）	295（100）	590（100）
NAb陰性		284（100）	295（100）	295（100）	590（100）
NAb陽性		0	0	0	0

例数（%）

●ADA解析対象集団：試験薬投与を受けた患者のうち、初回投与後に少なくとも1点のADA評価用データが得られたすべての患者。

●NAb解析対象集団：試験薬投与を受けたADA解析対象集団の患者のうち、ADA検査陰性であった、又は初回投与後のADA検査が陽性で、少なくとも1点のNAb評価用データが得られたすべての患者（ADA陰性の患者はNAb解析対象集団で陰性とした）。

●ADA陽性反応：試験薬投与下で新たに発現したADA陽性反応（ベースライン時にADA陰性で、試験薬投与後に陽性反応が認められること）又は試験薬投与下で増強したADA陽性反応（ベースライン時にADA陽性で、かつ試験薬投与後に力価がベースライン値の4倍以上に上昇すること）

●既存の免疫反応：ベースライン時にADA陽性で、試験薬投与後にすべて陰性又は試験薬投与後の力価がベースライン値の4倍未満であること

2）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験］承認時評価資料

3）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験］電子添文改訂時評価資料（96週）

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」である。

〔2．糖尿病黄斑浮腫〕

日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験[4,5)]

【試験概要】

PHOTON試験は、DME患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で実施された。本剤投与群として2つの用法及び用量（8mg12週間隔投与、8mg16週間隔投与）を設定し、本剤の有効性についてアフリベルセプト2mg8週間隔投与に対する非劣性を検証した。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験
対象	DME患者660例（うち日本人：74例）
主な選択基準	・試験眼においてスクリーニング来院時に読影施設で測定したCRTがSD-OCTで300μm以上（又はSpectralis SD-OCTで320μm以上）、中心窩に及ぶDMEを有する、1型又は2型糖尿病の18歳以上の男女 ・試験眼のETDRS視力表による最高矯正視力文字数が78～24文字（スネレン視力で20/32～20/320）であり、視力低下の主な原因がDMEである　など
主な除外基準	・いずれかの眼に糖尿病以外の原因による黄斑浮腫が認められる ・試験眼に活動性の増殖糖尿病網膜症が認められる ・スクリーニング来院前12週以内に試験眼に汎網膜光凝固術又は黄斑光凝固術による治療歴を有する ・スクリーニング来院前12週以内に試験眼に抗VEGF薬の硝子体内投与による治療歴を有する ・スクリーニング来院前16週以内に試験眼に副腎皮質ステロイドの眼内投与又は眼周囲投与、あるいは時期を問わず副腎皮質ステロイドの硝子体内インプラント[※1]による治療歴を有する ・試験眼に網膜硝子体手術（強膜バックリングを含む）による治療歴を有する ・試験眼の眼圧が25mmHg以上 ・試験眼に特発性又は自己免疫性ぶどう膜炎の既往歴を有する ・スクリーニング来院前12週以内に、いずれかの眼に、眼内の炎症又は感染を有する ・コントロール不良の糖尿病（HbA1c 12%超）を有する ・コントロール不良の高血圧（収縮期血圧160mmHg超又は拡張期血圧95mmHg超）を有する ・スクリーニング来院前24週以内に脳血管発作又は心筋梗塞の既往歴を有する ・腎不全、透析又は腎移植歴を有する　など ※1 本邦において未承認かつ未発売
投与方法	対象患者をアフリベルセプト2mg8週間隔投与群、本剤12週間隔投与群、本剤16週間隔投与群の3群に1:2:1の比で無作為に割り付け[※2]、硝子体内投与した。試験薬の投与は片眼のみに実施した。 ・2mg8週間隔投与群：アフリベルセプト2mgを4週間隔で連続5回投与後、8週間隔で投与[※3] ・本剤12週間隔投与群：本剤を4週間隔で連続3回投与後、12週間隔で投与[※4] ・本剤16週間隔投与群：本剤を4週間隔で連続3回投与後、16週間隔で投与[※4,5] ただし、本剤12週間隔投与群及び16週間隔投与群では、16週目以降、DRM基準[※6,7]に従い投与間隔を変更した。 ※2 ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）に基づき層別化した。 ※3 試験期間を通じて8週間隔で投与を継続した。 ※4 16週目又は20週目にDRM基準（短縮）を満たした場合、当該来院日に投与を行い、以降は8週間隔に短縮した。24週目以降の本剤投与来院日にDRM基準（短縮）を満たした場合は次回投与間隔を4週幅で短縮した。52週目以降は、1年目と同一のDRM基準（短縮）に加えて、DRM基準（延長）に従い、基準を満たした場合は投与間隔を4週幅で短縮又は延長した。なお、投与間隔は最短8週間隔、最長24週間隔とした。 ※5 16週目又は20週目にDRM基準（短縮）を満たさず、24週目にDRM基準（短縮）を満たした場合は、当該来院日に投与を行い、以降は12週間隔に短縮した。

	※6 DRM基準（短縮：16週目以降）：「DMEの遷延又は悪化による最高矯正視力文字数の12週目からの10文字超低下」かつ「CRTの12週目からの50μm超増加」 ※7 DRM基準（延長：52週目以降）：「最高矯正視力文字数の12週目からの低下が5文字未満」かつ「CRTがSD-OCTで300μm未満（又はSpectralis SD-OCTで320μm未満）」
有効性主要評価項目	48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量
主な有効性副次評価項目	・60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量 ・48週目にDRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合
その他の有効性副次評価項目	・48週目に最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合 ・48週目に中心窩にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合 ・48週目におけるCRTのベースラインからの変化量 ・48週目にFAで漏出が認められなかった患者の割合　など
有効性探索的評価項目	・96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量 ・48週目及び60週目に中心窩領域に IRF及びSRFが認められなかった患者の割合 ・60週目にDRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合 ・36週目から48週目及び48週目から60週目までの最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量 ・本剤12週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合 ・本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合 ・その他の副次評価項目（48週目の評価）に設定した評価項目の60週目及び96週目の評価　など
主な安全性評価項目	有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
事前に規定されたその他の評価項目	・本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群において16週目又は20週目に投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合 ・本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合 ・本剤12週間隔投与群において48、60及び96週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合 ・本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目に次回予定された投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合 ・48、60及び96週目までの投与回数　など
免疫原性評価項目	ADAの有無、ADA力価の評価及びNAbの有無
解析計画	主要評価項目及び主な副次評価項目において、検定全体のfamily-wiseの第1種の過誤確率を0.025（片側検定）に制御した。主要評価項目及び主な副次評価項目における検定の多重性の調整には、下記の階層的検定手順を用い、より上位の階層にランク付けされた仮説を棄却した後にのみ、有意水準0.025（片側）で続く下位の仮説の検定を可能とした※8。 <u>階層的検定手順</u> ① 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における非劣性 ② 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における非劣性 ③ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における非劣性 ④ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における非劣性 ⑤ 本剤12週間隔投与群のDRSSの48週目における非劣性 ⑥ 本剤16週間隔投与群のDRSSの48週目における非劣性 ⑦ 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における優越性 ⑧ 本剤12週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における優越性 ⑨ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の48週目における優越性 ⑩ 本剤16週間隔投与群の最高矯正視力の60週目における優越性 いずれも2mg8週間隔投与群に対する比較検定 階層的検定手順に基づく仮説はすべての患者が60週目を完了（又は早期中止）した後に評価した。 主要評価項目を含む48週目までの有効性評価について、60週目完了後のデータによる再解析は実施しなか

	った。 ※8 ⑥において非劣性が示されなかったため、検定を終了した。 検証的な解析（第1種の過誤を考慮し、検出力を考慮し例数設計された解析） 主要評価項目（FAS）：本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性の検証（非劣性限界値-4文字） 第1種の過誤を考慮した解析（検出力を考慮した例数設計はされていない） 主な副次評価項目（FAS）： 「60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量」は主要評価項目と同一の方法により解析 「48週目にDRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合」は本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性の検討（非劣性限界値-15%） 探索的な解析 その他の副次評価項目（FAS） 探索的評価項目（FAS、SAF） 事前に規定されたその他の評価項目（SAF） 部分集団解析：日本人の部分集団解析　など

事後解析†	本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群における、52週目以降に投与間隔を20週まで延長し、96週目まで20週以上の投与間隔を維持した患者の割合についての解析など † 本事後解析は、電子添文の「17. 臨床成績」における記載に関連し、電子添文改訂の審査過程において評価を受けた解析結果であるため掲載しています。

SD-OCT（spectral domain optical coherence tomography）：スペクトラルドメイン光干渉断層撮影、
ETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）：糖尿病網膜症早期治療研究、
DRM（dose regimen modification）：用法用量変更、
DRSS（diabetic retinopathy severity scale）：糖尿病網膜症重症度尺度、
IRF（intraretinal fluid）：網膜内液、SRF（subretinal fluid）：網膜下液、
FA（fluorescein angiography）：蛍光眼底造影、APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）、
ADA（anti-drug antibody）：抗薬物抗体、NAb（neutralizing anti-drug antibody）：中和抗薬物抗体
●CRT（central retinal thickness）：中心網膜厚（中心窩領域の網膜厚）
●中心窩領域：中心窩から直径1mmの範囲
●FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団。無作為化され、少なくとも1回の試験薬投与を受けたすべての患者。無作為割り付けされた群に基づき解析を行った。
●SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団。無作為化され、少なくとも1回の試験薬投与を受けたすべての患者。実際の投与に基づき解析を行った。

注）糖尿病黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」である。

【結果】

① 日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験[4,5)]

PHOTON試験は、日本、欧州、北米の7ヵ国、138施設で実施された。

＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（48週：主要評価項目（検証的解析結果）、60週：主な副次評価項目）＞

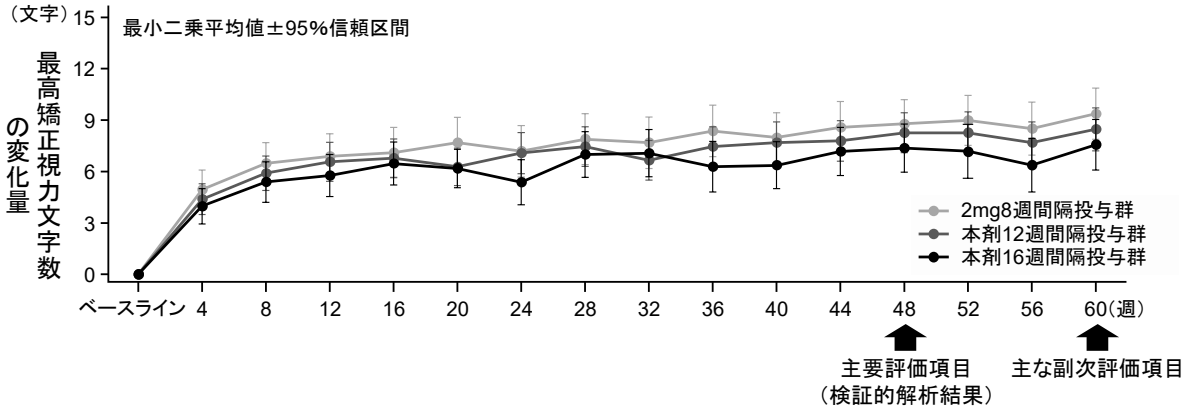
48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群で＋8.1文字、本剤16週間隔投与群で＋7.2文字、2mg8週間隔投与群で＋8.7文字であった。本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差（両側95%信頼区間）はそれぞれ-0.6（-2.3, 1.1）文字、-1.4（-3.3, 0.4）文字であり、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が検証された。

60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤12週間隔投与群及び本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が示された。

表Ⅴ-17　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

	ベースライン	48週：主要評価項目（検証的解析結果）				60週：主な副次評価項目			
	平均値※1（文字）	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3
2mg8週間隔投与群（n=167）	61.5	150	8.7±0.7	—	—	133	9.4±0.8	—	—
本剤12週間隔投与群（n=328）	63.6	277	8.1±0.6	-0.6（-2.3, 1.1）	<0.0001	252	8.5±0.6	-0.9（-2.7, 0.9）	0.0003
本剤16週間隔投与群（n=163）	61.4	149	7.2±0.7	-1.4（-3.3, 0.4）	0.0031	138	7.6±0.8	-1.8（-3.7, 0.2）	0.0122

※1 実測値
※2 各群－2mg8週間隔投与群
※3 非劣性（非劣性限界値-4文字）の片側検定



図Ⅴ-3　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量の推移（MMRM、FAS）

●MMRM（mixed model for repeated measurements）：反復測定混合効果モデル。ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

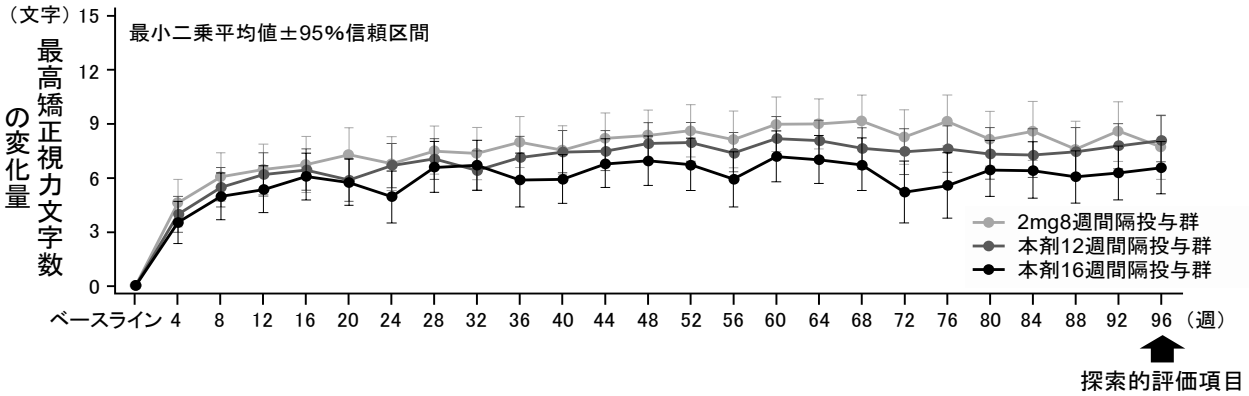
＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（96週：探索的評価項目）＞

96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群で＋8.2文字、本剤16週間隔投与群で＋6.6文字、2mg8週間隔投与群で＋7.7文字であった。

表Ⅴ-18　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

	96週：探索的評価項目		
	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※
2mg8週間隔投与群（n=167）	124	7.7±0.9	－
本剤12週間隔投与群（n=328）	222	8.2±0.6	0.5（-1.6, 2.5）
本剤16週間隔投与群（n=163）	127	6.6±0.8	-1.1（-3.3, 1.1）

※ 各群－2mg8週間隔投与群



図Ⅴ-4　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量の推移（MMRM、FAS）

●MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

【参考情報】糖尿病網膜症の重症度

＜DRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合（48週：主な副次評価項目、60週：探索的評価項目）＞

48週目にDRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合について、本剤12週間隔投与群の2mg8週間隔投与群との群間差（両側95%信頼区間）は2.0（-6.6, 10.6）%であり、非劣性限界値-15%において、本剤12週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が示された。本剤16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が示されなかったため、事前に定めた階層的検定手順に従った検定を終了した。

表Ⅴ-19　DRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合（LOCF、FAS）

	48週：主な副次評価項目			60週 ：探索的評価項目		
	例数	割合：例数（%）	群間差（%）（両側95%信頼区間）※	例数	割合：例数（%）	群間差（%）（両側95%信頼区間）※
2mg8週間隔投与群（n=167）	158	42（26.6）	—	158	46（29.1）	—
本剤12週間隔投与群（n=328）	310	90（29.0）	2.0（-6.6, 10.6）	310	97（31.3）	1.9（-6.9, 10.6）
本剤16週間隔投与群（n=163）	153	30（19.6）	-7.5（-16.9, 1.8）	153	34（22.2）	-7.5（-17.1, 2.1）

※ 各群－2mg8週間隔投与群［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］

本剤16週間隔投与群のDRSSの48週目における非劣性が示されなかったため、事前に定めた階層的検定手順に従った検定を終了した。

●LOCF（Last Observation Carried Forward）：最終評価スコア外挿法。欠測値に対して欠測前の最後の測定値を用いて補完する解析方法

＜その他の有効性評価項目＞

表Ⅴ-20　48週目に最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合、48週目に中心窩にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合、48週目におけるCRTのベースラインからの変化量、48週目にFAで漏出が認められなかった患者の割合（その他の副次評価項目）、36週目から48週目及び48週目から60週目までの最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量、48週目及び60週目に中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合、本剤12週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合、本剤16週間隔投与群において48、60及び96週目まで投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合、その他の副次評価項目（48週目の評価）に設定した評価項目の60週目及び96週目の評価（探索的評価項目）

			2mg8週間隔投与群（n=167）	本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）
最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	165	326	163
		割合：例数（%）	104（63.0）	213（65.3）	102（62.6）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	2.5（-6.5, 11.4）	-0.7（-11.2, 9.8）
	60週目	例数	165	326	163
		割合：例数（%）	100（60.6）	211（64.7）	101（62.0）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	4.3（-4.7, 13.4）	1.6（-8.9, 12.2）
	96週目	例数	165	326	163
		割合：例数（%）	104（63.0）	218（66.9）	100（61.3）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	4.0（-5.0, 13.0）	-1.5（-11.9, 8.9）
最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量（文字）（中間事象※2前のOC、FAS）	36週目から48週目まで	例数	155	286	154
		平均値±標準偏差	8.8±8.6	8.1±8.9	7.2±8.0
	48週目から60週目まで	例数	150	277	149
		平均値±標準偏差	9.3±8.8	8.7±8.6	7.6±8.4
中心窩にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	165	325	162
		割合：例数（%）	90（54.5）	190（58.5）	71（43.8）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	4.3（-4.7, 13.4）	-9.7（-20.3, 0.9）
	60週目	例数	165	325	162
		割合：例数（%）	113（68.5）	201（61.8）	94（58.0）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	-6.0（-14.7, 2.8）	-9.9（-20.3, 0.6）
中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	165	325	162
		割合：例数（%）	36（21.8）	89（27.4）	24（14.8）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	5.8（-2.0, 13.7）	-6.8（-14.9, 1.4）
	60週目	例数	165	325	162
		割合：例数（%）	49（29.7）	75（23.1）	25（15.4）
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	―	-6.5（-14.8, 1.9）	-14.2（-23.0, -5.4）

			2mg8週間隔投与群（n=167）	本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）
CRTのベースラインからの変化量（μm）（MMRM、FAS）	48週目	例数	148	276	149
		最小二乗平均値±標準誤差	-164.9±8.8	-176.8±5.7	-148.8±9.5
		群間差（両側95%信頼区間）※3	―	-11.9（-30.3, 6.5）	16.0（-7.5, 39.5）
	60週目	例数	131	251	137
		最小二乗平均値±標準誤差	-194.2±7.2	-182.0±6.1	-166.3±8.6
		群間差（両側95%信頼区間）※3	―	12.2（-3.7, 28.2）	27.9（8.1, 47.7）
	96週目	例数	122	215	124
		最小二乗平均値±標準誤差	-191.3±9.1	-194.0±6.1	-158.4±9.7
		群間差（両側95%信頼区間）※3	―	-2.7（-23.1, 17.6）	32.9（7.8, 58.0）
FAで漏出が認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	162	303	152
		割合：例数（%）	4（2.5）	23（7.6）	1（0.7）
	60週目	例数	162	303	153
		割合：例数（%）	7（4.3）	24（7.9）	3（2.0）
本剤12週間隔投与群において投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合	48週目まで（SAF※4）	例数	―	300	―
		割合：例数（%）	―	273（91.0）	―
	60週目まで（SAF※5）	例数	―	289	―
		割合：例数（%）	―	261（90.3）	―
	96週目まで（SAF※6）	例数	―	256	―
		割合：例数（%）	―	224（87.5）	―
本剤16週間隔投与群において投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合	48週目まで（SAF※4）	例数	―	―	156
		割合：例数（%）	―	―	139（89.1）
	60週目まで（SAF※5）	例数	―	―	152
		割合：例数（%）	―	―	130（85.5）
	96週目まで（SAF※6）	例数	―	―	139
		割合：例数（%）	―	―	116（83.5）

※1 各群－2mg8週間隔投与群［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］
※2 試験薬の投与中止など
※3 各群－2mg8週間隔投与群
※4 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ
※5 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ
※6 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
OC（observed case）
●MMRM：ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院及び層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインのCRTと来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

＜投与に関する評価項目＞

表Ⅴ-21　事前に規定されたその他の評価項目（48週、60週、96週）

		本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）
48週完了例数（SAF※1）		300	156
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	3（1.0）	1（0.6）
	20週目に短縮	12（4.0）	3（1.9）
48週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	27（9.0）	17（10.9）
	8週間隔へ短縮	27（9.0）	6（3.8）
	12週間隔へ短縮※2	—	13（8.3）
48週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※3：例数（%）	12週間隔以上	262（87.3）	146（93.6）
	16週間隔	—	136（87.2）
60週完了例数（SAF※4）		289	152
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	3（1.0）	1（0.7）
	20週目に短縮	12（4.2）	3（2.0）
60週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	28（9.7）	22（14.5）
	8週間隔へ短縮	28（9.7）	10（6.6）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—	12（7.9）
60週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※5：例数（%）	12週間隔以上	248（85.8）	136（89.5）
	16週間隔以上	123（42.6）	124（81.6）
	20週間隔	—	52（34.2）
96週完了例数（SAF※6）		256	139
96週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔へ短縮	32（12.5）	10（7.2）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—※7	13（9.4）
96週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※8：例数（%）	12週間隔以上	235（91.8）	132（95.0）
	16週間隔以上	164（64.1）	122（87.8）
	20週間隔以上	110（43.0）	65（46.8）
	24週間隔	61（23.8）	45（32.4）

		2mg8週間隔投与群（n=167）	本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）
48、60及び96週目までの投与回数※9：平均値±標準偏差（試験眼、SAF）	48週目	7.7±1.0	5.7±1.0	4.9±0.6
	60週目	9.5±1.4	6.6±1.3	5.9±0.8
	96週目	12.9±2.5	8.6±2.2	7.5±1.6

※1 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ
※2 12週間隔までしか短縮されなかった患者、及び12週間隔まで短縮され、さらに8週間隔まで短縮された患者を含む
※3 48週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔
※4 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ
※5 60週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔
※6 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
※7 52週目以降に16週間隔以上に延長となった患者における12週間隔への短縮は除く
※8 96週目より前の最終来院日における評価に基づく投与間隔（すなわち92週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔）
※9 偽注射を除く投与回数

＜事後解析＞
本事後解析は、電子添文の「17. 臨床成績」における記載に関連し、電子添文改訂の審査過程において評価を受けた解析結果であるため掲載しています。

表Ⅴ-22　52週目以降に投与間隔を20週まで延長し、96週目まで20週以上の投与間隔を維持した患者の割合（SAF※1）

	本剤12週間隔 投与群 （n=328）	本剤16週間隔 投与群 （n=163）
96週完了例数	256	139
52週目以降に投与間隔を20週まで延長し、 96週目まで20週以上の投与間隔を維持※2：例数（%）	75（29.3）	57（41.0）

※1 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
※2 96週目に20週の投与間隔をはじめて完了する患者を含まない

② 日本人における部分集団解析（PHOTON試験部分集団解析）[4,5]

日本人のDME患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験は、国際共同試験（PHOTON試験）として実施されていることから、日本人における本剤の有効性及び安全性を本試験成績に基づいて評価するにあたり、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討するため、日本人患者74例（2mg8週間隔投与群：20例、本剤12週間隔投与群：37例、本剤16週間隔投与群：17例）における部分集団解析を行った。
PHOTON試験実施地域：日本、欧州、北米の7ヵ国、138施設

＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（48週、60週：日本人部分集団解析）＞
48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群の全集団で＋8.1文字、日本人集団で＋7.1文字、本剤16週間隔投与群の全集団で＋7.2文字、日本人集団で＋7.5文字、2mg8週間隔投与群の全集団で＋8.7文字、日本人集団で＋7.4文字であった。
60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群の全集団で＋8.5文字、日本人集団で＋8.7文字、本剤16週間隔投与群の全集団で＋7.6文字、日本人集団で＋6.7文字、2mg8週間隔投与群の全集団で＋9.4文字、日本人集団で＋7.9文字であった。

表Ⅴ-23　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

		ベースライン	48週				60週			
		平均値※1（文字）	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3	例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※2	p値※3
日本人集団	2mg8週間隔投与群（n=20）	58.2	20	7.4±1.7	—	—	19	7.9±1.9	—	—
	本剤12週間隔投与群（n=37）	63.2	36	7.1±1.1	-0.3（-4.5, 3.9）	—	36	8.7±0.9	0.8（-3.5, 5.1）	—
	本剤16週間隔投与群（n=17）	62.0	16	7.5±1.5	0.2（-4.4, 4.8）	—	16	6.7±1.7	-1.2（-6.3, 4.0）	—
全集団	2mg8週間隔投与群（n=167）	61.5	150	8.7±0.7	—	—	133	9.4±0.8	—	—
	本剤12週間隔投与群（n=328）	63.6	277	8.1±0.6	-0.6（-2.3, 1.1）	<0.0001	252	8.5±0.6	-0.9（-2.7, 0.9）	0.0003
	本剤16週間隔投与群（n=163）	61.4	149	7.2±0.7	-1.4（-3.3, 0.4）	0.0031	138	7.6±0.8	-1.8（-3.7, 0.2）	0.0122

※1 実測値
※2 各群－2mg8週間隔投与群
※3 非劣性（非劣性限界値-4文字）の片側検定
●MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。日本人部分集団解析では層別因子に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。

＜最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（96週：日本人部分集団解析）＞
96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤12週間隔投与群の全集団で＋8.2文字、日本人集団で＋8.4文字、本剤16週間隔投与群の全集団で＋6.6文字、日本人集団で＋4.6文字、2mg8週間隔投与群の全集団で＋7.7文字、日本人集団で＋9.2文字であった。

表Ⅴ-24　最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

		96週		
		例数	最高矯正視力文字数の変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※
日本人集団	2mg8週間隔投与群（n=20）	19	9.2±1.5	—
	本剤12週間隔投与群（n=37）	35	8.4±1.2	-0.8（-4.7, 3.2）
	本剤16週間隔投与群（n=17）	15	4.6±2.0	-4.6（-9.7, 0.6）
全集団	2mg8週間隔投与群（n=167）	124	7.7±0.9	—
	本剤12週間隔投与群（n=328）	222	8.2±0.6	0.5（-1.6, 2.5）
	本剤16週間隔投与群（n=163）	127	6.6±0.8	-1.1（-3.3, 1.1）

※ 各群－2mg8週間隔投与群

●MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。日本人部分集団解析では層別因子に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。

＜その他の有効性評価項目＞

表Ⅴ-25　その他の有効性評価項目（48週、60週：日本人部分集団解析）

			日本人集団			全集団		
			2mg 8週間隔投与群 (n=20)	本剤 12週間隔投与群 (n=37)	本剤 16週間隔投与群 (n=17)	2mg 8週間隔投与群 (n=167)	本剤 12週間隔投与群 (n=328)	本剤 16週間隔投与群 (n=163)
最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	20	37	17	165	326	163
		割合：例数（%）	9 (45.0)	23 (62.2)	12 (70.6)	104 (63.0)	213 (65.3)	102 (62.6)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	16.2 (-10.0, 42.3)	23.5 (-8.4, 55.5)	—	2.5 (-6.5, 11.4)	-0.7 (-11.2, 9.8)
	60週目	例数	20	37	17	165	326	163
		割合：例数（%）	11 (55.0)	25 (67.6)	10 (58.8)	100 (60.6)	211 (64.7)	101 (62.0)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	12.4 (-14.2, 39.0)	5.3 (-28.4, 38.9)	—	4.3 (-4.7, 13.4)	1.6 (-8.9, 12.2)
最高矯正視力文字数の平均値のベースラインからの変化量（文字）（中間事象※2前のOC、FAS）	36週目から48週目まで	例数	20	36	17	155	286	154
		平均値±標準偏差	7.7 ±7.5	7.0 ±7.1	6.4 ±6.4	8.8 ±8.6	8.1 ±8.9	7.2 ±8.0
	48週目から60週目まで	例数	20	36	16	150	277	149
		平均値±標準偏差	8.2 ±7.4	7.6 ±6.2	5.0 ±6.5	9.3 ±8.8	8.7 ±8.6	7.6 ±8.4
【参考情報】DRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	20	36	16	158	310	153
		割合：例数（%）	5 (25.0)	9 (25.0)	4 (25.0)	42 (26.6)	90 (29.0)	30 (19.6)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	-0.6 (-24.7, 23.5)	1.4 (-27.0, 29.8)	—	2.0 (-6.6, 10.6)	-7.5 (-16.9, 1.8)
	60週目	例数	20	36	16	158	310	153
		割合：例数（%）	7 (35.0)	9 (25.0)	4 (25.0)	46 (29.1)	97 (31.3)	34 (22.2)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	-10.3 (-36.0, 15.4)	-8.6 (-38.5, 21.4)	—	1.9 (-6.9, 10.6)	-7.5 (-17.1, 2.1)
中心窩にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	20	37	17	165	325	162
		割合：例数（%）	12 (60.0)	22 (59.5)	10 (58.8)	90 (54.5)	190 (58.5)	71 (43.8)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	0.4 (-26.2, 27.0)	1.1 (-30.7, 32.9)	—	4.3 (-4.7, 13.4)	-9.7 (-20.3, 0.9)
	60週目	例数	20	37	17	165	325	162
		割合：例数（%）	15 (75.0)	22 (59.5)	11 (64.7)	113 (68.5)	201 (61.8)	94 (58.0)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	-14.0 (-38.5, 10.5)	-9.9 (-42.3, 22.5)	—	-6.0 (-14.7, 2.8)	-9.9 (-20.3, 0.6)

			日本人集団			全集団		
			2mg 8週間隔投与群 (n=20)	本剤 12週間隔投与群 (n=37)	本剤 16週間隔投与群 (n=17)	2mg 8週間隔投与群 (n=167)	本剤 12週間隔投与群 (n=328)	本剤 16週間隔投与群 (n=163)
中心窩領域にIRF及びSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	20	37	17	165	325	162
		割合：例数（%）	7 (35.0)	10 (27.0)	5 (29.4)	36 (21.8)	89 (27.4)	24 (14.8)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	-6.6 (-31.0, 17.8)	-5.9 (-34.0, 22.2)	—	5.8 (-2.0, 13.7)	-6.8 (-14.9, 1.4)
	60週目	例数	20	37	17	165	325	162
		割合：例数（%）	7 (35.0)	4 (10.8)	4 (23.5)	49 (29.7)	75 (23.1)	25 (15.4)
		群間差（%）（両側95%信頼区間）※1	—	-23.6 (-46.6, -0.5)	-12.9 (-39.8, 14.1)	—	-6.5 (-14.8, 1.9)	-14.2 (-23.0, -5.4)
CRTのベースラインからの変化量（μm）（MMRM、FAS）	48週目	例数	19	36	16	148	276	149
		最小二乗平均値±標準誤差	-161.2 ±16.6	-159.6 ±11.2	-177.7 ±18.5	-164.9 ±8.8	-176.8 ±5.7	-148.8 ±9.5
		群間差（両側95%信頼区間）※3	—	1.6 (-39.2, 42.5)	-16.5 (-67.1, 34.1)	—	-11.9 (-30.3, 6.5)	16.0 (-7.5, 39.5)
	60週目	例数	18	36	16	131	251	137
		最小二乗平均値±標準誤差	-202.2 ±11.0	-161.8 ±14.5	-167.5 ±23.4	-194.2 ±7.2	-182.0 ±6.1	-166.3 ±8.6
		群間差（両側95%信頼区間）※3	—	40.4 (4.0, 76.8)	34.7 (-18.2, 87.7)	—	12.2 (-3.7, 28.2)	27.9 (8.1, 47.7)
FAで漏出が認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）	48週目	例数	20	35	17	162	303	152
		割合：例数（%）	0	1 (2.9)	1 (5.9)	4 (2.5)	23 (7.6)	1 (0.7)
	60週目	例数	20	35	17	162	303	153
		割合：例数（%）	0	1 (2.9)	1 (5.9)	7 (4.3)	24 (7.9)	3 (2.0)
本剤12週間隔投与群において投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合	48週目まで（SAF※4）	例数	—	36	—	—	300	—
		割合：例数（%）	—	32 (88.9)	—	—	273 (91.0)	—
	60週目まで（SAF※5）	例数	—	36	—	—	289	—
		割合：例数（%）	—	32 (88.9)	—	—	261 (90.3)	—
本剤16週間隔投与群において投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合	48週目まで（SAF※4）	例数	—	—	16	—	—	156
		割合：例数（%）	—	—	14 (87.5)	—	—	139 (89.1)
	60週目まで（SAF※5）	例数	—	—	16	—	—	152
		割合：例数（%）	—	—	13 (81.3)	—	—	130 (85.5)

※1 各群－2mg8週間隔投与群［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した。日本人部分集団解析では層別化に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。］
※2 試験薬の投与中止など
※3 各群－2mg8週間隔投与群
※4 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ
※5 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ
●LOCF：最終評価スコア外挿法。欠測値に対して欠測前の最後の測定値を用いて補完する解析方法
●MMRM：ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院及び層別因子「ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインのCRTと来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。日本人部分集団解析では層別因子に「地域（日本、その他の地域）」は含まれない。

＜投与に関する評価項目＞

表Ⅴ-26　事前に規定されたその他の評価項目（48週、60週、96週：日本人部分集団解析）

		日本人集団		全集団	
		本剤12週間隔投与群（n=37）	本剤16週間隔投与群（n=17）	本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）
48週完了例数（SAF※1）		36	16	300	156
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	0	0	3（1.0）	1（0.6）
	20週目に短縮	2（5.6）	0	12（4.0）	3（1.9）
48週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	4（11.1）	2（12.5）	27（9.0）	17（10.9）
	8週間隔へ短縮	4（11.1）	0	27（9.0）	6（3.8）
	12週間隔へ短縮※2	—	2（12.5）	—	13（8.3）
48週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※3：例数（%）	12週間隔以上	32（88.9）	16（100）	262（87.3）	146（93.6）
	16週間隔	—	14（87.5）	—	136（87.2）
60週完了例数（SAF※4）		36	16	289	152
投与間隔が8週間隔へ短縮となった患者の割合：例数（%）	16週目に短縮	0	0	3（1.0）	1（0.7）
	20週目に短縮	2（5.6）	0	12（4.2）	3（2.0）
60週目までにいずれかの時点で投与間隔が短縮となった患者の割合：例数（%）	8週間隔又は12週間隔へ短縮	4（11.1）	3（18.8）	28（9.7）	22（14.5）
	8週間隔へ短縮	4（11.1）	1（6.3）	28（9.7）	10（6.6）
	12週間隔（8週間隔を除く）へ短縮	—	2（12.5）	—	12（7.9）
60週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上又は16週間隔以上であった患者の割合※5：例数（%）	12週間隔以上	32（88.9）	16（100）	248（85.8）	136（89.5）
	16週間隔以上	14（38.9）	14（87.5）	123（42.6）	124（81.6）
	20週間隔	—	6（37.5）	—	52（34.2）

		日本人集団			全集団		
		2mg 8週間隔投与群（n=20）	本剤12週間隔投与群（n=37）	本剤16週間隔投与群（n=17）	2mg 8週間隔投与群（n=167）	本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）
48、60及び96週目までの投与回数※6：平均値±標準偏差（試験眼、SAF）	48週目	8.0±0.2	5.9±0.7	4.9±0.2	7.7±1.0	5.7±1.0	4.9±0.6
	60週目	10.0±0.2	6.9±0.9	5.9±0.5	9.5±1.4	6.6±1.3	5.9±0.8
	96週目	13.9±0.3	9.5±1.6	7.5±1.2	12.9±2.5	8.6±2.2	7.5±1.6

※1 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ
※2 12週間隔までしか短縮されなかった患者、及び12週間隔まで短縮され、さらに8週間隔まで短縮された患者を含む
※3 48週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔
※4 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ
※5 60週目までの最終来院日における評価に基づく投与間隔
※6 偽注射を除く投与回数

③　安全性（PHOTON試験）[5)]

PHOTON試験（96週間）において、すべての有害事象は本剤12週間隔投与群で328例中277例（84.5%）、本剤16週間隔投与群で163例中143例（87.7%）、2mg8週間隔投与群で167例中134例（80.2%）に認められた。

主な有害事象は、本剤12週間隔投与群でCOVID-19 44例（13.4%）、高血圧36例（11.0%）、上咽頭炎20例（6.1%）、硝子体浮遊物19例（5.8%）、白内障18例（5.5%）、結膜出血17例（5.2%）、硝子体剥離16例（4.9%）、貧血、頭痛が各13例（4.0%）、血圧上昇12例（3.7%）、糖尿病性網膜浮腫、背部痛が各11例（3.4%）、眼痛、急性心筋梗塞、高コレステロール血症、関節痛が各10例（3.0%）など、本剤16週間隔投与群で高血圧31例（19.0%）、COVID-19 27例（16.6%）、白内障19例（11.7%）、貧血、上咽頭炎が各10例（6.1%）、下痢9例（5.5%）、結膜出血、悪心、糖尿病が各8例（4.9%）、ドライアイ、点状角膜炎、硝子体浮遊物、高コレステロール血症、関節痛が各7例（4.3%）、網膜出血、胃食道逆流性疾患、嘔吐、血圧上昇、高カリウム血症、咳嗽が各6例（3.7%）、糖尿病性網膜浮腫、硝子体剥離、硝子体出血、発熱、蜂巣炎、尿路感染、高脂血症、背部痛、急性腎障害が各5例（3.1%）など、2mg8週間隔投与群で高血圧22例（13.2%）、COVID-19 15例（9.0%）、上咽頭炎、尿路感染が各9例（5.4%）、硝子体剥離、眼圧上昇、糖尿病が各7例（4.2%）、白内障、結膜出血、硝子体浮遊物、インフルエンザが各6例（3.6%）、糖尿病性網膜浮腫、霧視、貧血、冠動脈疾患、発熱、蜂巣炎、敗血症、背部痛、急性腎障害、慢性腎臓病、急性呼吸不全が各5例（3.0%）などであった。

試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤16週間隔投与群で脳血管発作が1例に認められた。

試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤12週間隔投与群で虹彩炎、硝子体炎が各1例に認められた。

本試験において、試験薬に関連する死亡は認められなかった。

MedDRA ver.26.0

表Ⅴ-27　PHOTON試験における有害事象発現割合（96週間、SAF）

		2mg8週間隔投与群（n=167）	本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）	本剤投与群併合（n=491）
すべての有害事象		134（80.2）	277（84.5）	143（87.7）	420（85.5）
眼に関連する有害事象	試験眼	62（37.1）	144（43.9）	74（45.4）	218（44.4）
	僚眼	61（36.5）	120（36.6）	73（44.8）	193（39.3）
試験眼の有害事象		62（37.1）	144（43.9）	74（45.4）	218（44.4）
試験薬に関連する有害事象		3（1.8）	8（2.4）	1（0.6）	9（1.8）
投与手技に関連する有害事象		21（12.6）	47（14.3）	19（11.7）	66（13.4）
試験眼の重篤な有害事象		2（1.2）	3（0.9）	3（1.8）	6（1.2）
試験薬に関連する有害事象		0	0	0	0
投与手技に関連する有害事象		0	1（0.3）	0	1（0.2）
全身性の有害事象		115（68.9）	239（72.9）	117（71.8）	356（72.5）
試験薬に関連する有害事象		0	0	2（1.2）	2（0.4）
全身性の重篤な有害事象		42（25.1）	75（22.9）	39（23.9）	114（23.2）
試験薬に関連する有害事象		0	0	1（0.6）	1（0.2）

発現例数（発現割合%）

＜眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象＞

アイリーア［40mg/mL（2mg）］†の臨床開発、及び医薬品リスク管理計画並びに定期的安全性最新報告で検討された項目に基づき、本剤におけるより詳細な検討のために追加で安全性を評価する事象‡を定義した。評価した事象のうち、眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象の結果を以下の表に示した。

† 未熟児網膜症以外［未熟児網膜症：濃度40mg/mL（0.4mg）］

‡ 眼内炎症反応、眼圧上昇事象、網膜色素上皮裂孔事象、網膜裂孔/剥離事象、白内障事象、過敏症事象、動脈血栓塞栓事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象、静脈血栓塞栓事象、高血圧事象、眼以外の出血事象及び鼻粘膜障害事象

表Ⅴ-28　眼内炎症反応、眼圧上昇事象、眼圧上昇の程度、高血圧事象、APTC定義による動脈血栓塞栓事象（96週間、SAF）

	2mg8週間隔投与群（n=167）	本剤12週間隔投与群（n=328）	本剤16週間隔投与群（n=163）	本剤投与群併合（n=491）
眼内炎症反応※1	2（1.2）	5（1.5）	1（0.6）	6（1.2）
前房内細胞	1（0.6）	1（0.3）	0	1（0.2）
虹彩毛様体炎	1（0.6）	0	1（0.6）	1（0.2）
虹彩炎	0	1（0.3）	0	1（0.2）
ぶどう膜炎	1（0.6）	1（0.3）	0	1（0.2）
硝子体細胞	0	1（0.3）	0	1（0.2）
硝子体炎	0	1（0.3）	0	1（0.2）
眼圧上昇事象※1	9（5.4）	13（4.0）	2（1.2）	15（3.1）
眼圧上昇	7（4.2）	9（2.7）	2（1.2）	11（2.2）
高眼圧症	2（1.2）	4（1.2）	0	4（0.8）
眼圧上昇の程度※1				
投与前の眼圧がベースラインより≧10mmHg上昇	5（3.0）	17（5.2）	11（6.7）	28（5.7）
＞21mmHg, 投与前測定	33（19.8）	73（22.3）	36（22.1）	109（22.2）
≧25mmHg, 投与前測定	5（3.0）	18（5.5）	4（2.5）	22（4.5）
≧35mmHg, 投与前又は投与後測定※2	2（1.2）	2（0.6）	0	2（0.4）
高血圧事象	27（16.2）	51（15.5）	34（20.9）	85（17.3）
血圧上昇	4（2.4）	12（3.7）	6（3.7）	18（3.7）
収縮期血圧上昇	0	2（0.6）	0	2（0.4）
高血圧	22（13.2）	36（11.0）	31（19.0）	67（13.6）
高血圧クリーゼ	1（0.6）	0	1（0.6）	1（0.2）
高血圧緊急症	1（0.6）	2（0.6）	0	2（0.4）
高血圧切迫症	1（0.6）	0	1（0.6）	1（0.2）
不安定高血圧	0	1（0.3）	0	1（0.2）
起立性高血圧	0	1（0.3）	0	1（0.2）
白衣性高血圧	0	0	1（0.6）	1（0.2）

	2mg8週間隔 投与群 （n=167）	本剤12週間隔 投与群 （n=328）	本剤16週間隔 投与群 （n=163）	本剤 投与群併合 （n=491）
APTC定義による動脈血栓塞栓事象※3	12（7.2）	22（6.7）	11（6.7）	33（6.7）
急性心筋梗塞	2（1.2）	10（3.0）	2（1.2）	12（2.4）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.6）	1（0.3）	0	1（0.2）
心停止	3（1.8）	0	0	0
脳梗塞	0	0	1（0.6）	1（0.2）
脳血管発作	1（0.6）	3（0.9）	4（2.5）	7（1.4）
胸痛	1（0.6）	0	0	0
冠動脈疾患	0	2（0.6）	0	2（0.4）
冠動脈狭窄	0	1（0.3）	0	1（0.2）
死亡	1（0.6）	2（0.6）	0	2（0.4）
構語障害	0	0	1（0.6）	1（0.2）
塞栓性脳卒中	1（0.6）	0	0	0
片麻痺	0	0	1（0.6）	1（0.2）
脳室内出血	0	1（0.3）	0	1（0.2）
虚血性脳卒中	1（0.6）	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	1（0.6）	1（0.2）
心筋梗塞	3（1.8）	5（1.5）	3（1.8）	8（1.6）
脳実質外動脈硬化症	0	0	1（0.6）	1（0.2）
突然死	0	0	1（0.6）	1（0.2）
視床出血	0	1（0.3）	0	1（0.2）
一過性脳虚血発作	0	1（0.3）	0	1（0.2）

発現例数（発現割合%）又は例数（%）

※1 試験眼を対象とする
※2 投与後測定は投与約30分後の測定
※3 すべての有害事象のうち、APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）定義により判定された動脈血栓塞栓事象
MedDRA ver.26.0

④　免疫原性[4,5)]

＜ADA発現状況（48週間）＞

48週目までに試験薬投与下でADAの発現が認められた患者の割合は、本剤12週間隔投与群で1.1%、本剤16週間隔投与群で1.4%、2mg8週間隔投与群で0%であった。試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価はいずれも1,000未満であった。NAb陽性の患者は認められなかった。

表Ⅴ-29　ADA発現状況（ADA解析対象集団）

		2mg8週間隔投与群	本剤12週間隔投与群	本剤16週間隔投与群	本剤投与群併合
ADA解析対象集団		137	263	141	404
陰性		134（97.8）	250（95.1）	137（97.2）	387（95.8）
既存の免疫反応		3（2.2）	10（3.8）	2（1.4）	12（3.0）
試験薬投与下で増強		0	0	0	0
試験薬投与下で発現		0	3（1.1）	2（1.4）	5（1.2）
持続的		0	0	0	0
不確定		0	3（1.1）	2（1.4）	5（1.2）
一過性		0	0	0	0
試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価	低（<1,000）	0	3（1.1）	2（1.4）	5（1.2）
	中（1,000～10,000）	0	0	0	0
	高（>10,000）	0	0	0	0
NAb解析対象集団		137（100）	263（100）	141（100）	404（100）
NAb陰性		137（100）	263（100）	141（100）	404（100）
NAb陽性		0	0	0	0

例数（%）

●ADA解析対象集団：試験薬投与を受けた患者のうち、初回投与後に少なくとも1点のADA評価用データが得られたすべての患者。

●NAb解析対象集団：試験薬投与を受けたADA解析対象集団の患者のうち、ADA検査陰性であった、又は初回投与後のADA検査が陽性で、少なくとも1点のNAb評価用データが得られたすべての患者（ADA陰性の患者はNAb解析対象集団で陰性とした）。

●ADA陽性反応：試験薬投与下で新たに発現したADA陽性反応（ベースライン時にADA陰性で、試験薬投与後に陽性反応が認められること）又は試験薬投与下で増強したADA陽性反応（ベースライン時にADA陽性で、かつ試験薬投与後に力価がベースライン値の4倍以上に上昇すること）

●既存の免疫反応：ベースライン時にADA陽性で、試験薬投与後にすべて陰性又は試験薬投与後の力価がベースライン値の4倍未満であること

＜ADA発現状況（96週間）＞

96週目までに試験薬投与下でADAの発現が認められた患者の割合は、本剤12週間隔投与群で2.4%、本剤16週間隔投与群で2.7%、2mg8週間隔投与群で1.3%であった。試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価は本剤16週間隔投与群及び2mg8週間隔投与群でいずれも1,000未満であり、本剤12週間隔投与群では1,000未満が6例、1,000～10,000が1例であった。NAb陽性の患者は本剤12週間隔投与群で1例（0.3%）に認められた。

表Ⅴ-30　ADA発現状況（ADA解析対象集団）

		2mg8週間隔投与群	本剤12週間隔投与群	本剤16週間隔投与群	本剤投与群併合
ADA解析対象集団		151	289	150	439
陰性		145（96.0）	271（93.8）	144（96.0）	415（94.5）
既存の免疫反応		4（2.6）	11（3.8）	2（1.3）	13（3.0）
試験薬投与下で増強		0	0	0	0
試験薬投与下で発現		2（1.3）	7（2.4）	4（2.7）	11（2.5）
持続的		0	0	1（0.7）	1（0.2）
不確定		2（1.3）	6（2.1）	2（1.3）	8（1.8）
一過性		0	1（0.3）	1（0.7）	2（0.5）
試験薬投与下でADAの発現及び増強が認められた患者における最大力価	低（<1,000）	2（1.3）	6（2.1）	4（2.7）	10（2.3）
	中（1,000～10,000）	0	1（0.3）	0	1（0.2）
	高（>10,000）	0	0	0	0
NAb解析対象集団		151（100）	289（100）	150（100）	439（100）
NAb陰性		151（100）	288（99.7）	150（100）	438（99.8）
NAb陽性		0	1（0.3）	0	1（0.2）

例数（%）

●ADA解析対象集団：試験薬投与を受けた患者のうち、初回投与後に少なくとも1点のADA評価用データが得られたすべての患者。

●NAb解析対象集団：試験薬投与を受けたADA解析対象集団の患者のうち、ADA検査陰性であった、又は初回投与後のADA検査が陽性で、少なくとも1点のNAb評価用データが得られたすべての患者（ADA陰性の患者はNAb解析対象集団で陰性とした）。

●ADA陽性反応：試験薬投与下で新たに発現したADA陽性反応（ベースライン時にADA陰性で、試験薬投与後に陽性反応が認められること）又は試験薬投与下で増強したADA陽性反応（ベースライン時にADA陽性で、かつ試験薬投与後に力価がベースライン値の4倍以上に上昇すること）

●既存の免疫反応：ベースライン時にADA陽性で、試験薬投与後にすべて陰性又は試験薬投与後の力価がベースライン値の4倍未満であること

4）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験］承認時評価資料
5）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験］電子添文改訂時評価資料（96週）

注）糖尿病黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」である。

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

眼科用VEGF阻害剤

ラニビズマブ、ブロルシズマブ

眼科用VEGF/Ang-2阻害剤

ファリシマブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

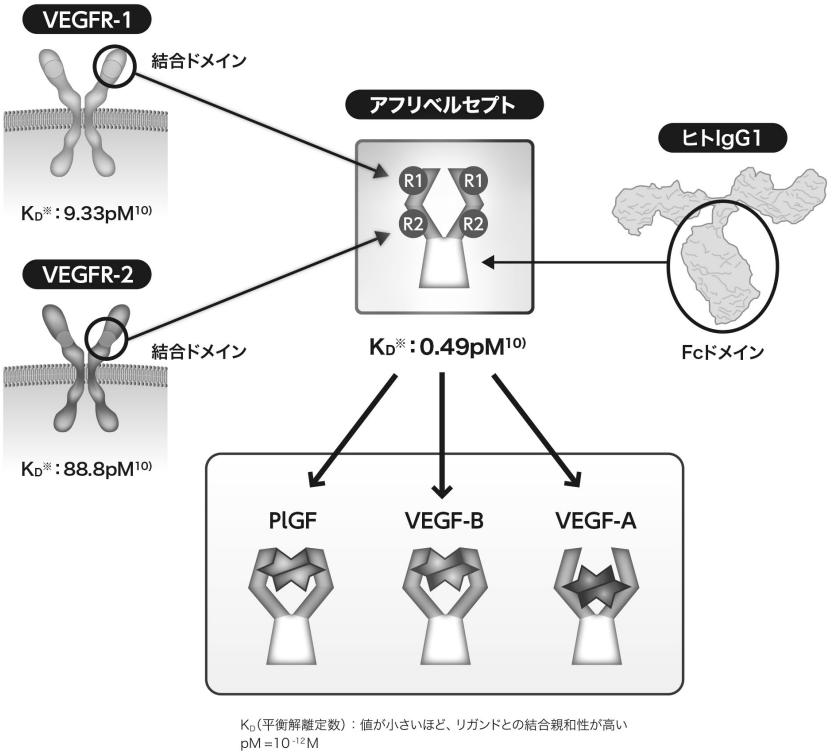
(1) 作用部位・作用機序

血管内皮増殖因子（VEGF）は、血管内皮細胞を増殖させ血管新生を促す成長因子であり、生理的及び病理的な血管新生に重要な役割を果たしている。VEGFが眼内血管新生の責任分子であること[6]、さらに血管透過性の亢進や浮腫を誘発することが明らかとなっている[7]。

VEGFは、血管内皮細胞やマクロファージ系炎症細胞などに発現するVEGF受容体（VEGFR）にリガンドとして結合することで作用を発揮する。

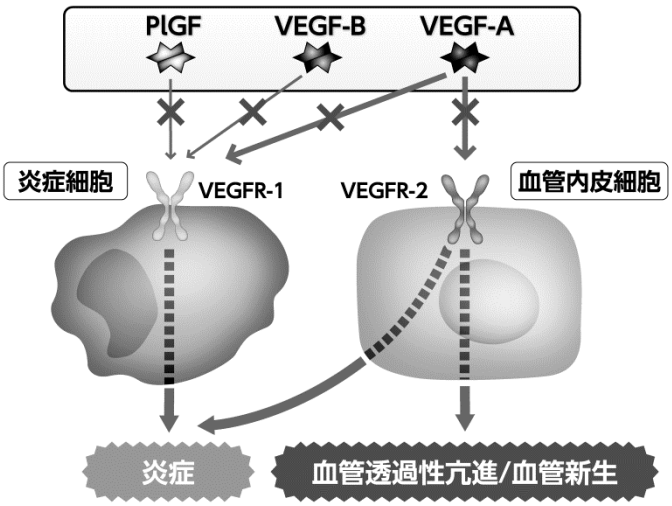
アフリベルセプト（遺伝子組換え）は、ヒトVEGF受容体-1（VEGFR-1）の第2ドメインとヒトVEGF受容体-2（VEGFR-2）の第3ドメインを、ヒトIgG1のFcドメインに融合した遺伝子組換え融合糖タンパク質である。そのため、可溶性のデコイ受容体として幅広いVEGFファミリーと結合し、その作用を抑制する。アフリベルセプトは、眼内での病的な血管新生[8]や血管漏出に関与すると考えられているVEGF-Aに本来の受容体よりも高い親和性で結合する。また胎盤成長因子（PlGF）[9]及びVEGF-Bにも結合する。

アフリベルセプトのヒト$VEGF\text{-}A_{165}$、$VEGF\text{-}A_{121}$、$VEGF\text{-}B_{(10\text{-}108)}$、及びPlGF-2に対する結合の平衡解離定数（$K_D$）は、それぞれ0.490pM、0.360pM、1.92pM及び38.9pMであった（*in vitro*）[10]。



※ $VEGF\text{-}A_{165}$をリガンドとする

図Ⅵ-1　アフリベルセプトの構造



図Ⅵ-2　アフリベルセプトの作用機序

VEGF（vascular endothelial growth factor）：血管内皮増殖因子
PlGF（placental growth factor）：胎盤成長因子
VEGFR-1（vascular endothelial growth factor receptor-1）：VEGF受容体-1
VEGFR-2（vascular endothelial growth factor receptor-2）：VEGF受容体-2

監修：北海道大学 大学院医学研究院 眼科学教室 教授　石田 晋 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*での試験

① VEGFファミリーリガンドに対する結合親和性[10)]

アフリベルセプトとVEGFファミリーリガンドとの結合親和性について検討するため、表面プラズモン共鳴法（BiaCore法）を用いて平衡解離定数（K_D）を求めた。

アフリベルセプトは、ヒト（h）VEGF-A、hVEGF-B及びhPlGFに対し結合親和性を示した。なお、主にリンパ管新生に関与するhVEGF-C及びhVEGF-Dには測定可能なレベルの結合を示さなかった。

表Ⅵ-1　アフリベルセプトのVEGFファミリーリガンドに対する結合親和性（K_D、*in vitro*）

リガンド	K_D（pM）
hVEGF-A_{165}	0.490
hVEGF-A_{121}	0.360
hPlGF-2	38.9
hPlGF-1	392
hVEGF-B (10-108)	1.92
hVEGF-C	NB
hVEGF-D	NB

K_D：平衡解離定数
NB：no detectable binding

② HUVECにおけるヒトVEGF-A_{165}依存性受容体リン酸化の阻害作用[11)]

ヒト臍帯静脈内皮細胞（human umbilical vein endothelial cell: HUVEC）を用いてヒト（h）VEGF-A_{165}の結合により誘導されるVEGFR-2のチロシンリン酸化に対するアフリベルセプトの阻害作用を検討した。アフリベルセプト濃度が、hVEGF-A_{165}濃度（1.0nM）に対してモル

比1：1以下では遊離型（非結合型）hVEGF-A_{165}により受容体リン酸化が誘導されたが、モル比が1：1以上では受容体リン酸化の阻害が認められた。

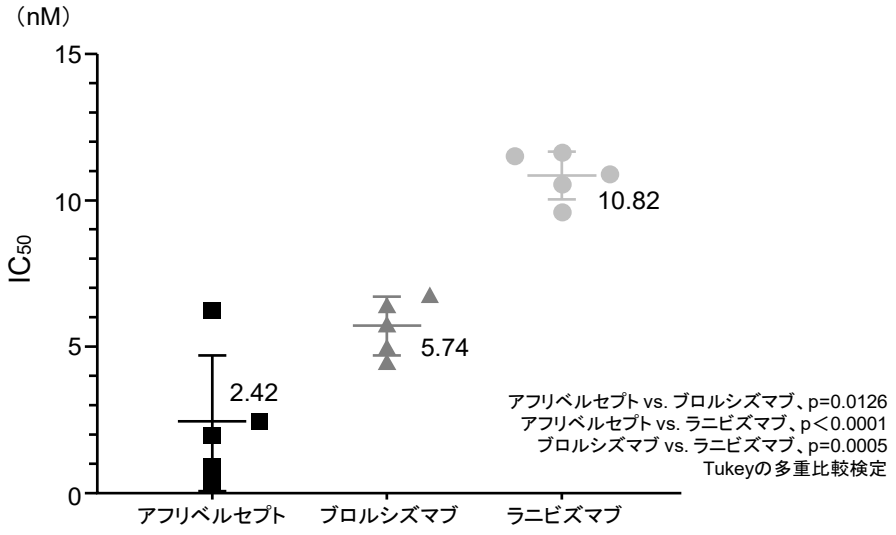
③　VEGF誘導カルシウム動員の阻害作用[11)]

HUVECを用いてヒト（h）VEGF-A_{165}（50pM）とVEGFR-2の結合により誘導される細胞内カルシウム動員に対するアフリベルセプトの阻害作用を検討した。アフリベルセプトは細胞内カルシウム動員を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）は1.2～1.7nMであった。

IC_{50} （50%阻害濃度）：阻害の強さを示す値、数値が小さいほど低濃度でリガンドと受容体との結合を50%阻害したことを示す

④　VEGFによる細胞内カルシウム動員に対する阻害作用[12)]

HUVECを用いて、VEGF-A_{165}による細胞内カルシウム動員に対するアフリベルセプトの阻害作用を検討した結果、50%阻害濃度（IC_{50}）は2.42nMであった。



図Ⅵ-3　抗VEGF薬の細胞内カルシウム動員に対する阻害作用（IC_{50}、*in vitro*）

⑤　VEGF-VEGF受容体結合に対する阻害作用[10)]

VEGFR-1又はVEGFR-2を発現させたHEK293細胞を用いて、20pM ヒト（h）VEGF-Aあるいは40pM hPlGF-2と各VEGF受容体の結合に対するアフリベルセプトの50%阻害濃度（IC_{50}）を検討したところ、hVEGF-A及びhPlGF-2とVEGFR-1、hVEGF-AとVEGFR-2のいずれの結合に対しても、阻害作用が認められた。

表Ⅵ-2　抗VEGF薬のVEGF-VEGF受容体結合の阻害作用（IC_{50}、*in vitro*）

	VEGFR-1細胞株			VEGFR-2細胞株	
	hVEGF-A_{121}（20pM）	hVEGF-A_{165}（20pM）	hPlGF-2（40pM）	hVEGF-A_{121}（20pM）	hVEGF-A_{165}（20pM）
アフリベルセプト	15pM	16pM	2,890pM	16pM	26pM
ラニビズマブ	675pM	1,140pM	NB	576pM	845pM

IC_{50}：50%阻害濃度
NB：no detectable binding

⑥ VEGFに対する結合親和性[12)]

アフリベルセプトのVEGF-A_{165}に対する結合親和性を結合平衡除外法（kinetic exclusion assay: KinExA）により測定した結果、平衡解離定数（K_D）は0.1719pM*であった。

表Ⅵ-3 抗VEGF薬のVEGFに対する結合親和性（K_D、*in vitro*）

	K_D	パーセント誤差（%）	95%信頼区間	
			K_D high	K_D low
アフリベルセプト	0.1719 pM*	1.8	0.3317 pM*	0.0678 pM*
ブロルシズマブ	1.3 pM	1.7	2.4 pM	0.4808 pM*
ラニビズマブ	21.8 pM	1.9	33.2 pM	13.8 pM

*：原著から単位（fM→pM）を変更

K_D（equilibrium dissociation constant）：平衡解離定数（結合親和性の強さを示す値、数値が小さいほど結合しているリガンドと受容体の濃度が高いことを示す）

平衡解離定数は非線形回帰分析から求め、95%信頼区間は理想的なK_D曲線に当てはめることにより算出

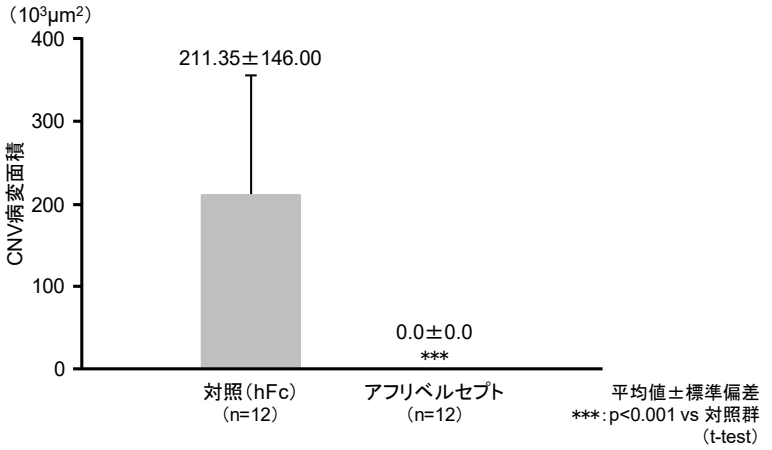
⑦ 抗体依存性細胞傷害作用及び補体依存性細胞傷害作用[13)]

本剤のFc介在性細胞傷害作用の有無を把握するために、HUVEC及び腫瘍細胞株（肺癌Calu-6、大腸癌DLD-1、類表皮癌A431 細胞株）を用いて、抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC）作用及び補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity: CDC）作用を検討した。アフリベルセプト（0.85pM～50nM）は、VEGF-A_{165}（10nM）の有無にかかわらずADCC作用及びCDC作用を示さなかった。

2) *in vivo*での試験

① 網膜下マトリゲル誘発CNV形成に対する抑制作用（ラット）[14)]

ラット（SD系成熟ラット）に75%マトリゲル溶液を網膜下投与し、CNVを誘発させ、マトリゲル投与後2日目及び6日目にアフリベルセプト（12.5mg/kg）又は等モル相当のヒトFc（hFc、6.25mg/kg）を皮下投与し、10日目のCNV病変面積を蛍光色素（DiI）投与により評価した。対照群（hFc）ではすべての眼に高度のCNV形成が認められたのに対して、アフリベルセプト投与群ではCNV形成は認められず、対照群と比較して有意な差が確認された（p<0.001：t-test）。



図Ⅵ-4 網膜下マトリゲル投与後10日目におけるCNV病変面積

② レーザー誘発CNV形成及び活動性CNV病変の血管漏出に対する抑制作用（サル）[15)]

サル（成熟カニクイザル）の網膜にレーザーを照射してCNV形成を誘発し、誘発前及びCNV形成後にアフリベルセプトを投与し、CNV形成予防及び治療への影響を検討した。

＜予防効果試験＞アフリベルセプト（50、250及び500μg/眼）を2週間に1回、計3回硝子体内投与し、初回投与後5～7日目にレーザー照射したとき、レーザー照射後15、20及び29日目にFAによりグレード4※と診断されたCNV病変は、プラセボ（溶媒投与）群では照射部位の26.9～32.4%であったのに対し、アフリベルセプト投与群では50μg/眼群の20及び29日目に0.9%、500μg/眼群の29日目に5.6%であった。

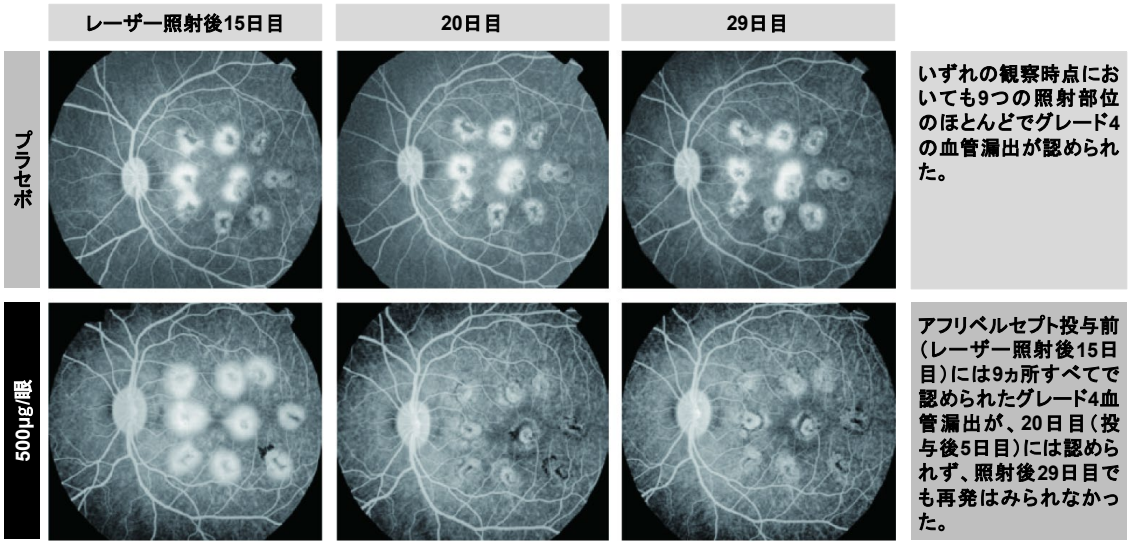
※グレード4：造影前期又は中期の鮮明な過蛍光とレーザー照射部位の境界を越えて広がる後期蛍光漏出を有する病変

＜治療効果試験＞レーザー照射後15日目にアフリベルセプト（500μg/眼）を単回硝子体内投与したとき、グレード4のCNV病変の照射部位に対する割合は、照射後15日目の44.4%から、アフリベルセプト投与により照射後20日目に1.9%、29日目に0%に変化した。

表Ⅵ-4　レーザー照射により誘発されたCNV病変（グレード4）の割合

（各群n=6）		15日目	20日目	29日目
		平均%	平均%	平均%
予防効果試験	硝子体内投与（2週間に1回）			
	プラセボ	32.4	31.5	26.9
	50μg/眼	0	0.9	0.9
	250μg/眼	0	0	0
	500μg/眼	0	0	5.6§
治療効果試験	硝子体内投与			
	500μg/眼	44.4	1.9	0

§ この増加は投与群1匹の両眼のみにみられたグレード4の病変に起因した。なお、当該動物でみられた異常反応の原因は不明であった。



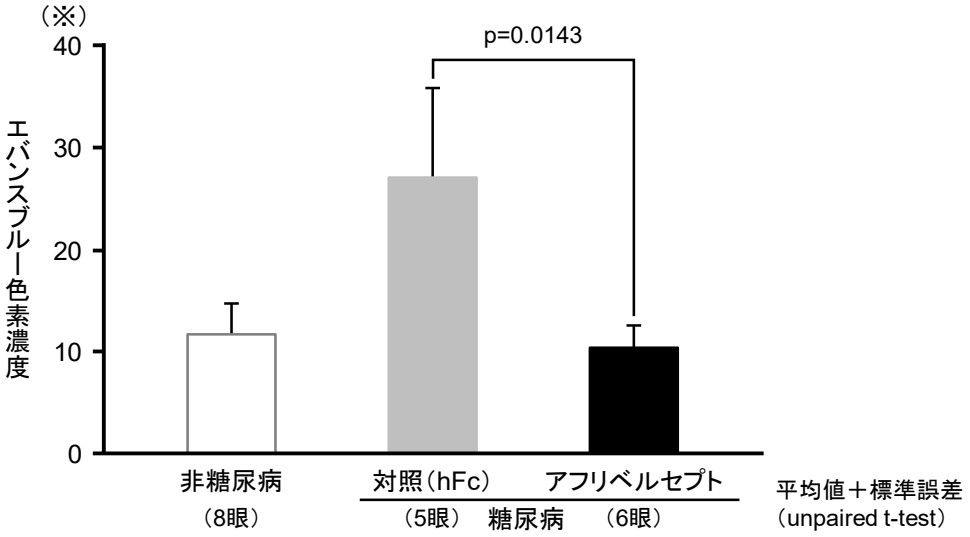
FA（fluorescein angiography）：フルオレセイン蛍光眼底造影

図Ⅵ-5　〈治療効果試験〉すでに形成されたCNV病変（グレード4）の経時的変化：FA画像

③　網膜血管漏出に対する抑制作用（ストレプトゾシン誘発糖尿病ラット）[16)]

ストレプトゾシン（60mg/kg）の単回腹腔内投与により作製したラット（SD系雄性成熟ラット）糖尿病モデルを用いて、網膜血管透過性亢進に対するアフリベルセプトの作用を検討した。片眼にアフリベルセプト（3μg/3μL）を、僚眼に同量の対照タンパク質ヒトFc（hFc）を単回硝子体内投与し、48時間後にエバンスブルー色素を静脈内投与して、2時間後の網膜のエバンスブルー色素濃度を測定し、血管外漏出を指標に網膜血管透過性を評価した。

アフリベルセプト投与眼の平均色素濃度は、対照（hFc投与）眼と比較して有意な差が認められ（p=0.0143：unpaired t-test）、その作用は投与1週間後においても認められた。



※ 時間あたりの漏出色素量（μL）を網膜乾燥重量（g）で除した値

図Ⅵ-6　網膜におけるエバンスブルー色素漏出（投与50時間後）

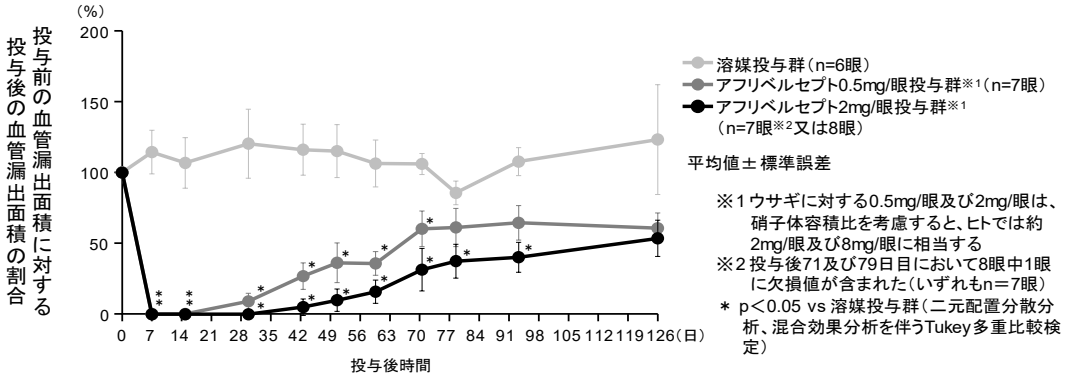
④　網膜血管漏出に対する抑制作用（DL-α-アミノアジピン酸誘発RNVウサギ）[17]

ウサギにDL-α-アミノアジピン酸を硝子体内投与することで、網膜新生血管（RNV）ウサギモデルを作製し、網膜血管漏出に対するアフリベルセプトの抗VEGF作用及びその作用時間について検討した。

DL-α-アミノアジピン酸投与から12週後に、アフリベルセプト0.5、2mg/眼及び溶媒を単回硝子体内投与したとき、投与前の血管漏出面積に対する投与後の血管漏出面積の割合において、アフリベルセプト0.5mg/眼投与後79、94及び127日目、アフリベルセプト2mg/眼投与後127日目を除き、溶媒投与群と比較して有意な差が認められた（p＜0.05、二元配置分散分析、混合効果分析を伴うTukey多重比較検定）。

また、アフリベルセプト0.5mg/眼投与群では投与後4週目に3眼（n＝7眼）で血管漏出が再び認められた一方で、アフリベルセプト2mg/眼投与群では投与後6週目に1眼（n＝8眼）で血管漏出が再び認められた。

RNV：retinal neovascularization



図Ⅵ-7　網膜血管漏出面積の割合の経時的変化

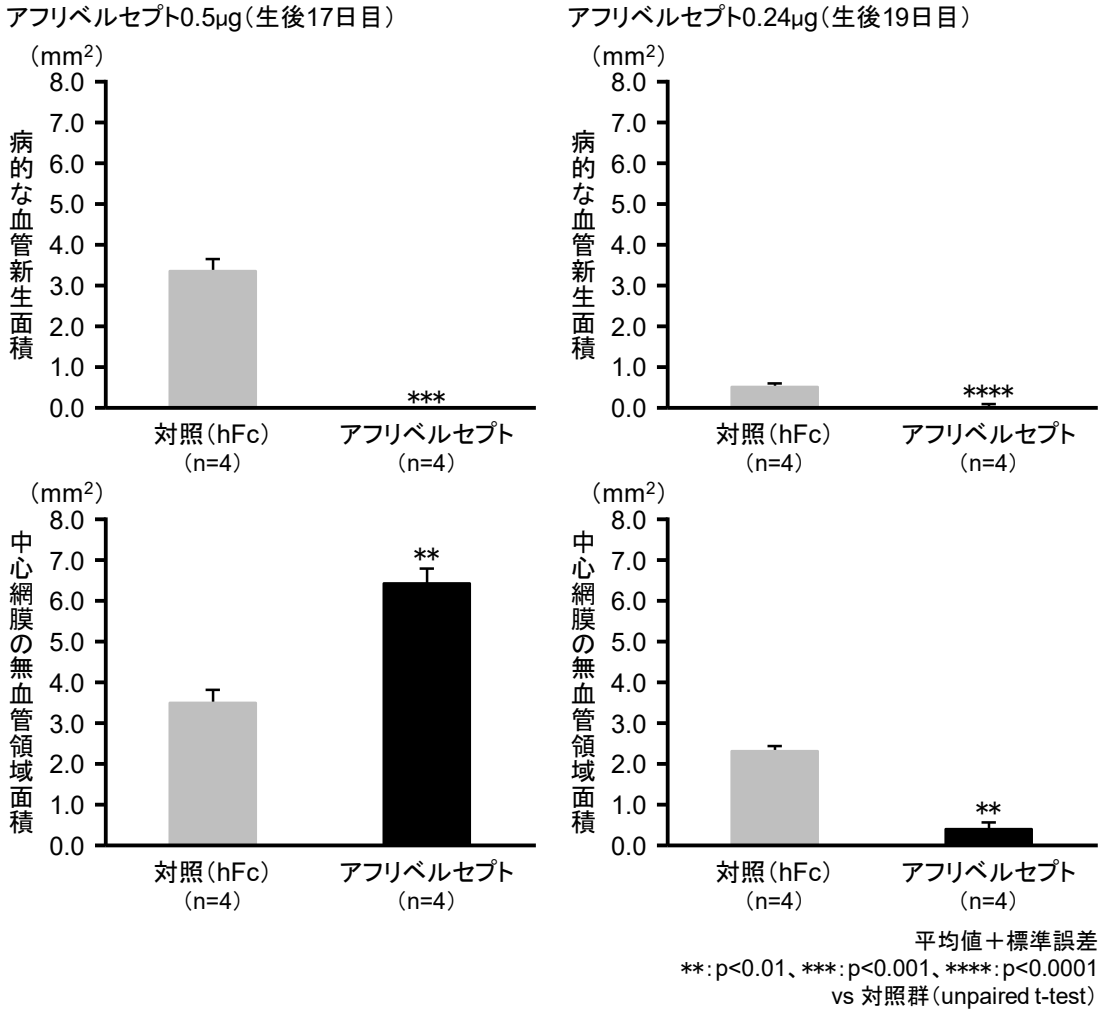
⑤　炎症及び血管新生に対する作用（角膜傷害マウス）[18]

Balb/Cマウスの角膜実質内に留置した縫合糸により角膜傷害を誘発し、同時にアフリベルセプト（12.5mg/kg）又は同量の対照タンパク質ヒトFc（hFc）を単回腹腔内投与し、7日後における角膜の血管新生及びリンパ管新生を検討したところ、アフリベルセプト投与群では血管新生及びリンパ管新生において対照群と比較して有意な差が認められた［血管新生面積：アフリベルセプト投与群15.8%±4.0%、対照群25.8%±4.4%；p<0.0001：Mann-Whitney test、リンパ管新生面積：アフリベルセプト投与群9.5%±9.4%、対照群21.5%±9.3%；p<0.0001：Mann-Whitney test］。

また、角膜切片中の炎症性細胞数は、対照群において909±167であったのに対しアフリベルセプト投与群で188±14であった。

⑥　病的な血管新生及び血管再生に対する抑制作用（網膜虚血マウス）[19]

幼若マウス（生後7日目）を高酸素環境に曝露した後、通常酸素環境下に戻すことにより作製した酸素誘発虚血性網膜症（oxygen-induced ischemic retinopathy：OIR）モデルを用いて、血管新生に対するアフリベルセプトの作用を検討した。病的な血管新生及び無血管領域の範囲は、レクチン染色の網膜の画像より、異常な血管を含む網膜の大きさを測定し評価した。生後14日目（高酸素状態から室内酸素に戻した2日後）にアフリベルセプト（0.5μg）を単回硝子体内投与したところ、3日後（生後17日目）にはヒトFc（hFc）を投与したOIRマウス（対照群）でみられた血管新生が認められず、網膜の病的な血管新生が抑制され、無血管領域における正常な血管再生の遅延がみられた。また、生後15日目に低用量のアフリベルセプト（0.24μg）を単回硝子体内投与したところ、生後19日目において病的な血管新生は抑制され、正常な網膜血管の再生遅延はみられなかった。



レクチン染色の網膜フラットマウントの画像より、異常な血管を含む網膜の大きさを測定して、病的な血管新生の範囲及び中心網膜の無血管領域を定量化

図Ⅵ-8　網膜の病的な血管新生及び中心網膜の無血管領域における血管再生面積

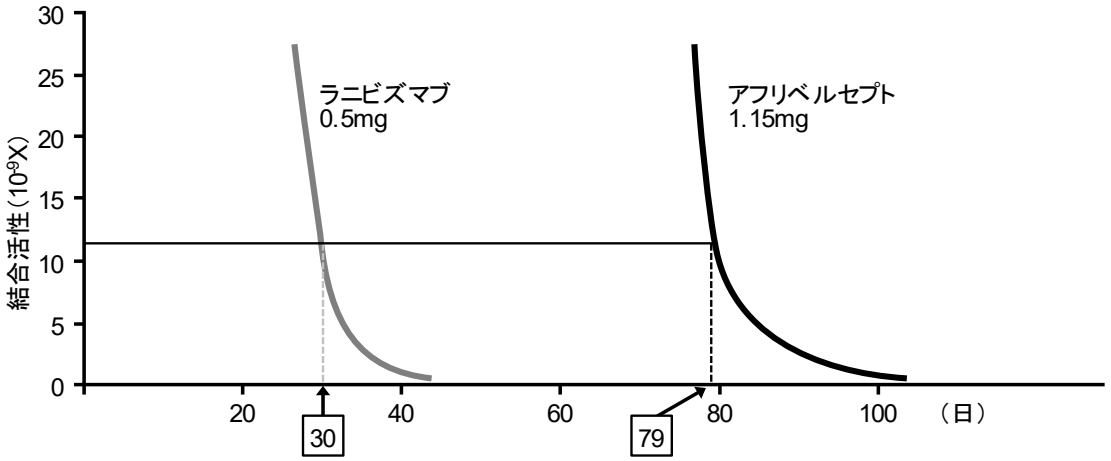
(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

＜参考：VEGF結合活性※の持続性（硝子体内消失半減期（サル、ウサギ）とVEGF結合親和性を用いたシミュレーションモデル）＞[20]

アフリベルセプト硝子体内投与時の時間依存的なVEGF結合活性を一次減衰モデルを用いて検討した。サル又はウサギ硝子体内消失半減期と結合親和性の要素を一次減衰モデルに組み入れた。ラニビズマブ0.5mg投与の30日後の結合活性は、アフリベルセプト1.15mg（ラニビズマブ0.5mgと等モル）投与の79日後の結合活性に相当することが示された。

※ 結合活性=硝子体液中の遊離型薬剤濃度×結合親和性



図Ⅵ-9　抗VEGF薬の硝子体内投与によるVEGF結合活性持続時間
＜動物データ（サル、ウサギ）を基にしたシミュレーションモデルによる解析＞

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定なVEGF-結合型としてほとんどが存在する。なお、内因性VEGFと結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである。

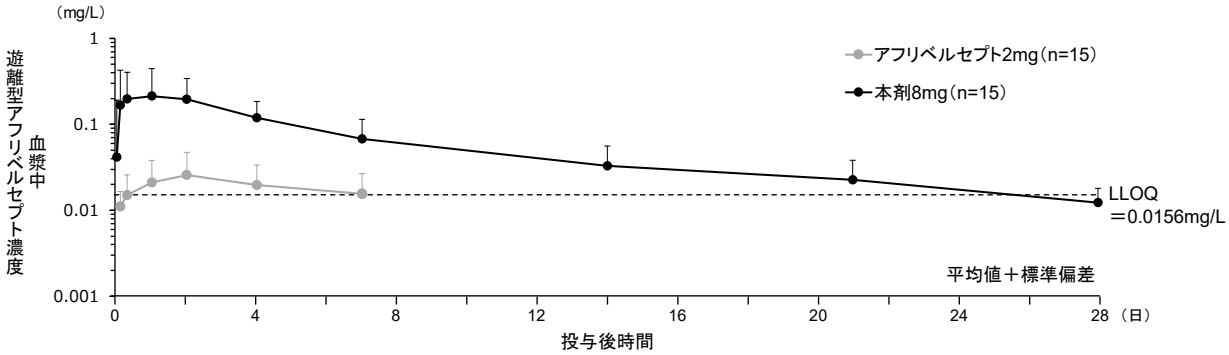
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度（第Ⅱ相試験：CANDELA試験、dense PKサブスタディ、外国人データ）[1)]

外国人のnAMD患者にアフリベルセプト2mg（15例）及び本剤8mg（15例）を単回硝子体内投与したとき、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は投与1～2日目に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した後、指数関数的に低下した。



LLOQ未満の値はLLOQの1/2の値で示した。
LLOQ（lower limits of quantification）：定量下限

図Ⅶ-1　アフリベルセプト2mg及び本剤8mg単回硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移

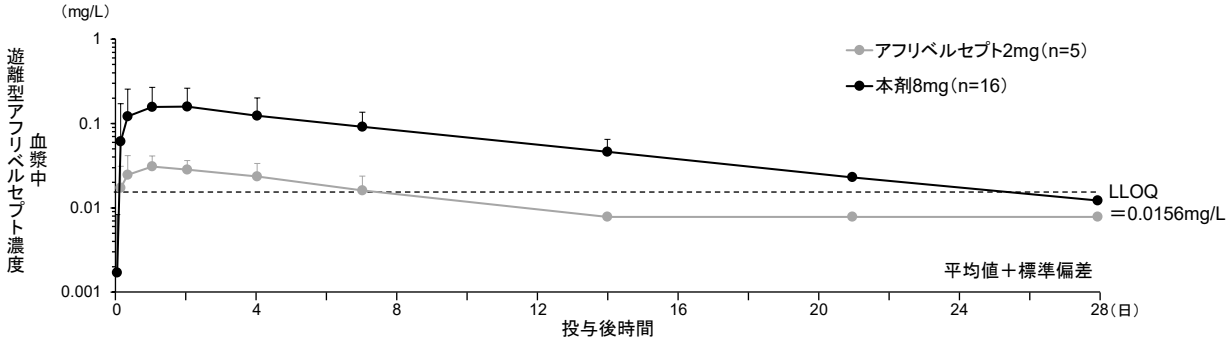
表Ⅶ-1　血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	アフリベルセプト2mg（n=15）			本剤8mg（n=15）		
	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）
AUC(0-28day)（mg･day/L）	8	0.187±0.257	0.121（0-0.783）	14	1.70±0.782	1.63（0.521-2.98）
C_{max}（mg/L）	15	0.0298±0.0256	0.0242（0-0.0861）	15	0.286±0.269	0.220（0.0180-0.953）
$t_{1/2}$（day）	2	9.77±NE	9.77（8.22-11.3）	13	8.44±4.95	8.17（1.28-17.6）
t_{max}（day）	15	－	1.92（0-4.01）	15	－	1.05（0.147-4.02）
t_{last}（day）	11	－	6.94（1.92-21.1）	15	－	21.0（3.95-29.0）

NE（not evaluable）
方法：多数点採血による全身薬物濃度測定及び薬物動態評価のために、各群15例の患者からの血液採取を特定の実施医療機関において行った。検体はベースラインの投与前、投与4時間後、8時間後、2、3、5、8、15、22、29、57、61、85、113、141、169、225、309日目に採取した。

2) 単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験、dense PKサブスタディ、日本人及び外国人データ）[2)]

日本人及び外国人のnAMD患者にアフリベルセプト2mg（7例）及び本剤8mg（16例）を単回硝子体内投与したとき、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は投与1～2日目にC_{max}に達した後、指数関数的に低下した。



LLOQ未満の値はLLOQの1/2の値で示した。
28日目までに僚眼に投与を受けた患者は除外
アフリベルセプト2mgを投与した1例において平均値より10倍以上の外れ値が検出されたため解析から除外した。

図Ⅶ-2　アフリベルセプト2mg及び本剤8mg単回硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移

表Ⅶ-2　血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態学的パラメータ

（外国人データ）

パラメータ	アフリベルセプト2mg（n=6）			本剤8mg（n=11）		
	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）
AUC(0-28day)（mg･day/L）	3	0.706±0.660	0.351（0.300-1.47）	9	1.50±0.318	1.60（0.972-1.89）
C_{max}（mg/L）	6	0.0758±0.103	0.0357（0.0223-0.286）	11	0.137±0.0755	0.111（0.0288-0.231）
$t_{1/2}$（day）	2	5.94±0.220	5.94（5.78-6.09）	9	13.3±13.1	10.6（5.21-47.3）
t_{max}（day）	6	—	1.05（0.333-1.95）	11	—	1.93（0.333-4.03）
t_{last}（day）	6	—	6.98（2.00-26.9）	11	—	21.1（7.05-28.1）

48週目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

（日本人データ）

解析対象となった症例は本剤8mgを投与した2例中1例であり、AUC(0-28day)が3.51mg･ day/L、C_{max}が0.393mg/L、$t_{1/2}$が6.03日、t_{max}が1.02日、t_{last}が27.9日であった。

48週目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

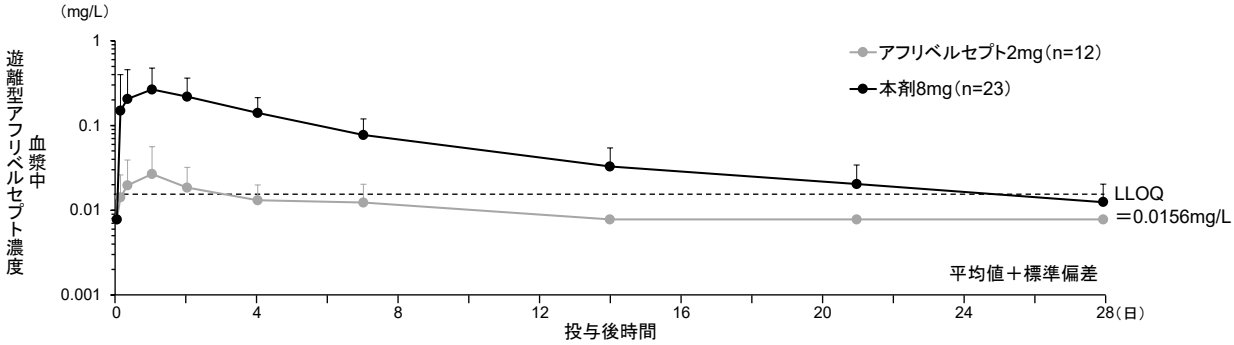
方法：多数点採血による全身薬物濃度測定及び薬物動態評価のために、2mg8週間隔投与群7例、本剤8mg投与群併合16例の患者からの血液採取を行った。検体はスクリーニング、ベースラインの投与前、投与4時間後（±30分以内）、及び8時間後（±2時間以内）、並びに2、3、5、8、15、及び22日目（±2時間以内）に採取した。

1）バイエル薬品社内資料［海外第Ⅱ相試験：CANDELA試験］承認時参考資料
2）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験］承認時評価資料

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」である。

3) 単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度（日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験、dense PKサブスタディ、日本人及び外国人データ※）[4)]

日本人及び外国人のDME患者にアフリベルセプト2mg（12例）及び本剤8mg（23例）を単回硝子体内投与したとき、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は投与1～2日目にC_{max}に達した後、指数関数的に低下した。



LLOQ未満の値はLLOQの1/2の値で示した。
28日目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

図Ⅶ-3　アフリベルセプト2mg及び本剤8mg単回硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移

表Ⅶ-3　血漿中遊離型アフリベルセプトの薬物動態学的パラメータ

（外国人データ）

パラメータ	アフリベルセプト2mg（n=9）			本剤8mg（n=17）		
	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）
AUC(0-28day)（mg･day/L）	5	0.182±0.135	0.215（0-0.358）	13	1.65±0.902	1.96（0-2.89）
C_{max}（mg/L）	9	0.0325±0.0362	0.0239（0-0.109）	17	0.287±0.294	0.166（0-1.08）
$t_{1/2}$（day）	1	17.3±NE	17.3（17.3-17.3）	9	6.82±3.37	7.32（1.41-11.0）
t_{max}（day）	9	—	0.275（0-7.04）	17	—	0.947（0-4.01）
t_{last}（day）	6	—	6.94（1.98-7.04）	15	—	13.9（2.00-29.1）

48週目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

（日本人データ）

パラメータ	アフリベルセプト2mg（n=3）			本剤8mg（n=6）		
	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）	例数	平均値±標準偏差	中央値（範囲）
AUC(0-28day)（mg･day/L）	1	0.109±NE	0.109（0.109-0.109）	6	2.31±0.477	2.31（1.68-2.87）
C_{max}（mg/L）	3	0.00903±0.0156	0（0-0.0271）	6	0.376±0.140	0.352（0.184-0.547）
$t_{1/2}$（day）	0	—	—	6	10.8±5.31	9.22（6.48-20.4）
t_{max}（day）	3	—	0（0-1.08）	6	—	0.981（0.952-1.93）
t_{last}（day）	1	—	4.07（4.07-4.07）	6	—	25.5（20.9-32.0）

48週目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

方法：多数点採血による全身薬物濃度測定及び薬物動態評価のために、2mg8週間隔投与群12例、本剤8mg投与群併合23例の患者からの血液採取を行った。検体はスクリーニング、ベースラインの投与前、投与4時間

後（±30分以内）、及び8時間後（±2時間以内）、並びに2、3、5、8、15、及び22日目（±2時間以内）に採取した。

※ PHOTON試験のdense PKサブスタディの解析対象集団（35例）には、治験実施計画書からの逸脱例1例（本剤8mg投与、外国人）が含まれていた。当該逸脱例を解析に含めたことによる本剤8mgの薬物動態の解析結果に対する影響を評価したところ、解析結果への影響は限定的であり、薬物動態評価の結論に対する影響はないと判断し、データセットの修正は行わなかった。

4）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験］承認時評価資料

注）糖尿病黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

硝子体内投与及び静脈内投与、皮下投与後の血漿中アフリベルセプト濃度－時間データ解析はコンパートメントモデルに依存しない方法で解析した。

アフリベルセプトは循環血中において、遊離型とVEGF－結合型の2種類の存在形態をとる。遊離型は持続的に生成される内因性VEGFと速やかに結合してVEGF－結合型となる。VEGF－結合型の血漿中濃度は、アフリベルセプトの用量に伴って上昇し、遊離型がすべてのVEGFに結合すると最高濃度に到達する。アフリベルセプトの用量がさらに増加すると遊離型の血漿中濃度は用量に応じて上昇するがVEGF－結合型の血中濃度がさらに上昇することはない。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

＜参考：静脈内投与（外国人データ）＞

●単回静脈内投与（健康成人男性）の遊離型アフリベルセプトの消失半減期（$t_{1/2}$）[21,22]：4.8～5.3日（2mg/kg）、5.8日（4mg/kg）

●反復静脈内投与（nAMD患者）の遊離型アフリベルセプトの消失半減期（$t_{1/2}$）[23]：1.9日（0.3mg/kg）、3.7日（1mg/kg）、5.8日（3mg/kg）

本剤8mgのCANDELA試験、PULSAR試験、PHOTON試験における消失半減期は「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移（2）1）～3）」（70～73頁）を参照のこと。

(4) クリアランス

該当資料なし

＜参考：静脈内投与（外国人データ）＞

●単回静脈内投与（健康成人男性）の遊離型アフリベルセプトの平均クリアランス推定値[22]：1.2L/日（1mg/kg）、0.78L/日（4mg/kg）

●反復静脈内投与（nAMD患者）の遊離型アフリベルセプトの平均クリアランス推定値[23]：1.8L/日（0.3mg/kg）、0.9L/日（3mg/kg）

(5) 分布容積

該当資料なし

＜参考：静脈内投与（外国人データ）＞

外国人の健康成人男性20例及び18例にアフリベルセプト2mg/kgを単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積（Vss）は5.74L及び5.69Lであった[21]。

外国人の健康成人男性にアフリベルセプト1mg/kg（12例）、2mg/kg（12例）、4mg/kg（12例）を単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積（Vss）は、それぞれ5.77L、5.91L、6.26Lであった[22]。

外国人のnAMD患者にアフリベルセプト0.3mg/kg（7例）、1mg/kg（7例）、3mg/kg（5例）を単回静脈内投与したときの分布容積（Vz）は、5.09L、4.56L、7.32Lであった[24]。

(6) その他

該当しない

3．母集団（ポピュレーション）解析[25]

(1) 解析方法

遊離型アフリベルセプトが中心コンパートメントにおいてMichaelis-Menten機構に基づいてVEGFに結合する3-コンパートメントモデルを用いて解析した。

(2) パラメータ変動要因

本剤8mg及びアフリベルセプト2mgを硝子体内投与したCANDELA試験、PULSAR試験及びPHOTON試験の3試験のほか、これまでにnAMD及びDME患者、健康成人並びにがん患者を対象としてアフリベルセプトを硝子体内又は静脈内、皮下投与した13試験［VGFT-OD-0305、VGFT-OD-0306、VGFT-OD-0502パートA及びパートC、VGFT-OD-0603、VGFT-OD-0702.PK（試験702のdense PKサブスタディ）、311523（VIEW2試験）、VGFT-OD-0307、VGFT-OD-0512、VGFT-OD-0706.PK（試験706のdense PKサブスタディ）、91745（VIVID-DME試験）、PDY6655、PDY6656、VGFT-ST-0103］の計16試験［計2,743例（健康成人76例、がん患者38例、nAMD患者1,662例、DME患者967例）の31,154検体（遊離型アフリベルセプト濃度15,571検体、結合型アフリベルセプト濃度15,583検体）］の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

最終母集団薬物動態モデルによる遊離型アフリベルセプトの消失速度定数は0.0807（1/day）、分布容積（V）は約7Lと推定された。母集団薬物動態解析の結果から、眼コンパートメントからの遊離型アフリベルセプトのクリアランスはアフリベルセプト2mgで0.624mL/day、本剤8mgで0.41mL/dayと推定された。

また、母集団薬物動態解析の結果、体重、年齢、アルブミン及び投与量が遊離型及び結合型ア

フリベルセプトの全身曝露量に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として特定された。各共変量の影響は以下のとおりであった。

①体重が全身曝露量に及ぼす影響は大きくないことが示唆された。
体重の増加により遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量（C_{max}及びAUC_{τ}）は減少した。参照集団（73.5～83.5kg）と比較した最高体重集団（97.5～167kg）の全身曝露量の推定値は、遊離型アフリベルセプトで16～31%、結合型アフリベルセプトで23～27%低かった。一方、参照集団と比較した最低体重集団（38.1～64.5kg）の全身曝露量の推定値は、遊離型アフリベルセプトで27～39%、結合型アフリベルセプトで25～27%高かった。

②年齢、アルブミン、人種、試験対象集団（nAMD患者 vs DME患者）が遊離型及び結合型アフリベルセプトの全身曝露量に及ぼす影響は小さく、本剤8mgの用量調節は必要ないと考えられた。

母集団薬物動態解析において、外因性因子としての本剤8mgの影響を検討した結果、本剤8mgは遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスに影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であり、アフリベルセプト4mg以下と比較して遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスが34.3%低く、眼内におけるアフリベルセプトの曝露期間の延長に寄与すると考えられた。さらに、本剤8mg及びアフリベルセプト2mgを硝子体内投与したCANDELA試験、PULSAR試験及びPHOTON試験の3試験の母集団薬物動態解析に基づき、アフリベルセプトの両眼投与（試験眼への本剤8mg投与と同時に僚眼へのアフリベルセプト2mg投与）と試験眼のみに本剤8mgの片眼投与を受けたnAMD及びDME患者の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を比較した。その結果、両眼投与患者における遊離型アフリベルセプト濃度は、片眼投与患者と比較して、C_{max}及びAUCの平均値はいずれも約1.3倍高く、結合型アフリベルセプト濃度のC_{max}及びAUCの平均値はいずれも約1.2倍高かった。

4．吸収[25)]

アフリベルセプト投与後の血漿中遊離型濃度－時間推移は、アフリベルセプトが眼から体循環中へ移行し血漿中濃度が上昇する吸収相と、それに続く指数関数的に血漿中濃度が低下する消失相によって特徴付けられた。

母集団薬物動態解析における本剤8mg硝子体内投与後の遊離型アフリベルセプトのバイオアベイラビリティは約72%、t_{max}（中央値）は2.89日、C_{max}（平均値）は0.304mg/Lと推定された。

アフリベルセプト2mg及び本剤8mgの単回硝子体内投与後の全身曝露量は、遊離型アフリベルセプトで用量比を上回った増加、結合型アフリベルセプトで用量比を下回った増加が示された。これらの結果は、既知のアフリベルセプトの薬物動態の非線形性と合致していた。本剤8mgの静脈内投与後の遊離型アフリベルセプトの分布容積（V）は約7Lと少なく、大部分が血管コンパートメントに分布していることが示唆された。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ウサギ＞

ウサギの胚・胎児毒性試験において、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形増加の報告（「Ⅸ. 2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）、及び羊水中遊離型アフリベルセプトの検出により、アフリベルセプト2mgの胎盤通過性が示唆されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[26)]

ラット（SD系雌性ラット）（1時点あたりn=3）に［^{125}I］-アフリベルセプト1mg/kgを単回静脈内投与し、放射能の臓器・組織分布を検討したところ、投与5分後における放射能は投与量の約75%が血清中に存在し、最も高濃度の放射能が検出された臓器・組織は肝臓で、次いで腎臓、脾臓、肺、心臓など血流量の多い臓器・組織に分布が認められた。投与168時間後（7日目）に肝臓で検出された濃度は投与量の0.16%であったことから、アフリベルセプトは主に循環血中に局在し、組織中に残留する可能性は低いことが示唆された。

表Ⅶ-4　[^{125}I]-アフリベルセプト（1mg/kg）単回静脈内投与5分後における組織中放射能

臓器/組織	投与量%[注)]
心臓	0.19
肺	0.34
肝臓	11.42
腎臓	1.33
副腎	0.02
脾臓	0.42
小腸	0.04
大腸	0.04
結腸	0.01
脂肪体	0.04
大腿筋	0.02
甲状腺	0.03

注）各臓器・組織における放射能濃度/総放射能濃度

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（参考）投与されたアフリベルセプトは、遊離型又は結合型アフリベルセプトとして血液中に存在し、それらは非特異的なタンパク分解酵素によって小ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

（参考）アフリベルセプトは肝チトクロームP450等による代謝を受けないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

排泄部位及び経路

該当資料なし

（参考）アフリベルセプトは、比較的遅い非飽和性の消失機序（タンパク質分解酵素など）によって消失すると考えられる。タンパク質分解を受ける部位については特定されていない。アフリベルセプトの消失過程における腎排泄の寄与は小さいことが示唆された（ラット）[26]。

排泄率

該当資料なし

（参考）非常に少量のIgが胆汁中に認められるが、その胆汁排泄率はIgAの場合で消失分の3%である[27,28]。

排泄速度

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

（参考）本剤はタンパク質製剤であることから、透析で除去されるとは考えられない。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］
2.3 眼内に重度の炎症のある患者［炎症が悪化するおそれがある。］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

【解説】

2.1 一般的な「注意事項等情報」の記載に準じて、本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者を禁忌とした。

2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者に本剤の硝子体内投与を行った場合、眼内炎等の重篤な副作用が発現する可能性があることから禁忌とした。

2.3 眼内に重度の炎症のある患者では、本剤の硝子体内投与を行った場合、炎症が悪化する可能性があることから禁忌とした。

2.4 本剤の臨床試験においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、妊婦に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

アフリベルセプトを用いたウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。また、別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。さらに、妊娠ウサギにおいて、羊水中に遊離型アフリベルセプトが検出され、本剤の胎盤通過性が認められた。

本剤は、血管形成等に重要な役割を果たしているVEGFに対する阻害作用を有し、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1のFcドメインを有する構造的特徴から、妊娠ウサギにおいて、免疫グロブリンと類似した胎盤通過性が確認されている。また、ヒトIgGの胎盤通過性は第2妊娠三半期の初期から増加し、第3妊娠三半期の後期に最大となる。以上を考慮すると、本剤が胎児発生又は新生児の発育に影響を及ぼす可能性は完全には否定できない。

以上より、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌とした。なお、妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう患者を指導すること（「Ⅷ. 6.（5）妊婦」の項参照）。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL・アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL共通］

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL］

8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。［11.1.1、11.2参照］

・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
・添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
・過量投与を防ぐため、投与量が0.07mLであることを投与前に確認すること。
・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

［アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL］

8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。［11.1.1、11.2参照］

・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
・説明書に従って投与量を0.07mLに設定すること。
・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL・アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL共通］

8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。［9.1.1、11.1.1参照］

8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

【解説】

8.1 本剤は、硝子体内に直接投与することで治療効果が得られるため、網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験を有する眼科医のみが本剤による治療を行う必要がある。

8.2 本剤だけでなく、硝子体内注射に際して使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）に対する過敏症の発現を避けるため、過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行う必要がある。

8.3 本剤の臨床試験において、本剤による作用ではなく、投与手技に起因する有害事象が報告されている。その中でも、“結膜出血”、“眼痛”及び“硝子体浮遊物”が比較的多く認められている。投与手技に起因する眼局所の有害事象を予防するために、注意事項を列記した（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）。

・術前術後の感染予防処置として、硝子体内注射に際しての一般的な注意事項を記載した。

・バイアル製剤に関し、硝子体内注射用の眼科用針に関する注意事項を記載した。バイアル製剤の箱に同梱されている専用フィルター付き採液針（18ゲージ、5ミクロン）はバイアルから注射液を採取するためのものである。硝子体内注射には絶対に使用しないこと。硝子体内注射には、30ゲージの眼科用針を使用すること。

・投与液量に関する注意事項を記載した。本剤は気泡の除去などの薬液調製のため、1バイアル又は1シリンジあたりに含まれている液量が定められた投与量（8mg/0.07mL）より多く充填されている。「ⅩⅢ. 備考」を確認の上、定められた液量（0.07mL）が適切に投与されるように、バイアル製剤では投与前に投与液量を確認すること。キット製剤は標線がなく、シリンジの投与量設定機構を用いて投与量を設定するため、説明書に従って投与量を0.07mLに設定すること。

・患者への指導事項を記載した。本剤の硝子体内投与により、眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから、早期に発見し適切な治療を行えるように、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には、直ちに連絡するように患者を指導すること。なお、本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、眼内炎が0.2%に認められた。

8.4 本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、眼圧上昇が3.6%に認められた。一過性の眼圧上昇により視神経乳頭の血流障害や視神経障害をきたし、視野障害に至る可能性もあるため、本剤投与後は、視神経乳頭の血流及び眼圧上昇の有無を確認し、眼圧上昇が認められた場合は、必要に応じて前房穿刺、眼圧降下剤の投与等の適切な処置を行うことが重要である（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項9.1.1及び「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項11.1.1参照）。

8.5 本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、霧視が0.9%に認められた。本剤投与後にこのような症状があらわれた場合には、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事しないように患者を指導すること。

8.6 本剤の投与においては、視力等による定期的な有効性の評価を行う必要がある。定期的な有効性の評価に基づき、本剤の投与継続の要否を判断し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者 ［8.4、11.1.1参照］ 9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者 ［11.1.2、15.1.1参照］

【解説】

9.1.1 緑内障又は高眼圧症の患者では、本剤の投与により一過性に眼圧上昇が助長される可能性があることから、緑内障や高眼圧症の程度、治療上の有益性及び眼圧上昇の危険性を評価し、本剤投与の適否を慎重に判断する必要がある。

なお、本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、眼圧上昇が3.6%に認められた（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.4及び「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項11.1.1参照）。

9.1.2 本剤はVEGF阻害作用を有するため、その投与によりVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象が発現する可能性がある。そのため、本剤を脳卒中の危険因子を有する患者に投与した場合に、脳卒中が発現する可能性は完全には否定できない。従って、“脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者”に対しては、本剤を慎重に投与する必要がある。

なお、本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、脳卒中が0.2%に認められた。なお、PULSAR試験及びPHOTON試験においては、“スクリーニング来院前24週以内に脳血管発作又は心筋梗塞の既往歴を有する患者”は試験対象から除外されている。既承認のアフリベルセプト2mgについては、CRVO又はBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者、mCNV患者及びDMEを有する患者を対象とした各臨床試験において、“初回投与日の前6ヵ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する患者”は試験対象から除外されている。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項11.1.2及び「Ⅷ. 12. その他の注意」の項（1）参照）

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後4ヵ月以上）、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。［9.5参照］

【解説】

アフリベルセプトを用いたウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）

において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。また、別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。避妊期間については、本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果、薬理学的に活性のある血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が定量下限（0.0156mg/L）未満になるのは、本剤投与後10週（中央値の99%信頼区間の上限）で、安全を期するため、さらに少なくとも1ヵ月の間隔をおき「最終投与後4ヵ月以上」とした。
なお、ウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）では、最低用量（0.1mg/kg）でも胎児奇形が認められ、安全域が明確になっていないため、毒性試験に基づく適切な避妊期間は明らかではない。胎児奇形がみられた最小用量である0.1mg/kgを投与後の遊離型アフリベルセプトのC_{max}及びAUCは、ヒトに8mg/眼を反復硝子体内投与した場合の曝露量（CANDELA試験、PULSAR試験及びPHOTON試験の母集団薬物動態解析により推定）のそれぞれ1.7倍及び0.6倍であった。（「Ⅷ. 6.（5）妊婦 」の項9.5参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。［2.4、9.4参照］

【解説】
本剤の臨床試験においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、妊婦に対する使用経験はない（「Ⅸ. 2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

【解説】
本剤のヒトでの乳汁移行は不明であるため、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】
小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

７．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

８．副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 眼障害 眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（3.6%）、硝子体はく離（1.0%）、外傷性白内障（0.6%）、網膜出血（0.5%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.04%）、網膜裂孔（0.06%）、網膜色素上皮はく離（0.02%）があらわれることがある。［8.3、8.4、9.1.1参照］ 11.1.2 脳卒中（0.2%） ［9.1.2、15.1.1参照］

【解説】

11.1.1 本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、治験責任医師あるいは治験分担医師により副作用とされた事象（投与手技に起因する有害事象を含む）のうち、重篤な障害につながる可能性が考えられる眼障害と、その発現頻度を記載した（「Ⅷ. 8. 表：国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験（14試験）において報告された副作用」参照）。

11.1.2 本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、脳血管発作が4,957例中7例（0.1%）、虚血性脳卒中が2例（0.1%未満）、ラクナ梗塞が2例（0.1%未満）及び一過性脳虚血発作が1例（0.1%未満）に認められた。これらの事象を併せて集計し、脳卒中（0.2%）として記載した（「Ⅷ. 8. 表：国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験（14試験）において報告された副作用」及び「Ⅷ. 12. その他の注意」の項（1）参照）。

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
眼[注)]（前眼部）	結膜出血（16.2%）	眼充血	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血、点状角膜炎
眼[注)]（後眼部）		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼[注)]（注射部位）		注射部位疼痛	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫、注射部位出血
眼[注)]（その他）	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下、霧視、眼部不快感
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注）［8.3参照］

【解説】

第Ⅲ相試験（PULSAR試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）（96週目までのデータ）において、本剤投与群とアフリベルセプト2mg投与群とで副作用の発現状況に差は認められず、本剤の安全性プロファイルは、アフリベルセプト2mgの既知の安全性プロファイルと一致していた。そのため、本剤の副作用として記載する事象は既承認のアフリベルセプト2mg†（40mg/mL）製剤と同一とし、第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の併合解析により、副作用の発現頻度を更新した。本剤投与後にこのような事象があらわれた場合には、症状に応じて本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うことが必要である（「Ⅷ. 8. 表：国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験（14試験）において報告された副作用」参照）。

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

副作用一覧表

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表：国内外で実施された第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）において報告された副作用[注)]（本剤8mg）（96週間）

注）投与手技に起因する有害事象を含む。

	全集団			日本人集団	
	合計	PULSAR試験	PHOTON試験	PULSAR試験	PHOTON試験
安全性評価対象例数	1,164例	673例	491例	64例	54例
副作用発現例数	183例	114例	69例	17例	8例
副作用発現割合	15.7%	16.9%	14.1%	26.6%	14.8%

副作用名	発現例数（発現割合%）			
	全集団		日本人集団	
	PULSAR試験 N=673 (100%)	PHOTON試験 N=491 (100%)	PULSAR試験 N=64 (100%)	PHOTON試験 N=54 (100%)
UNCODED	2 (0.3)	0	1 (1.6)	0
心臓障害	2 (0.3)	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.3)	0	0	0
眼障害	84 (12.5)	55 (11.2)	10 (15.6)	7 (13.0)
加齢黄斑変性	2 (0.3)	0	0	0
一過性黒内障	1 (0.1)	0	0	0
閉塞隅角緑内障	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0
一過性失明	1 (0.1)	0	0	0
白内障	4 (0.6)	0	0	0
核性白内障	1 (0.1)	0	0	0
結膜出血	13 (1.9)	18 (3.7)	6 (9.4)	2 (3.7)
結膜刺激	1 (0.1)	0	0	0
結膜溢血	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
角膜びらん	4 (0.6)	1 (0.2)	0	0
網膜上膜	1 (0.1)	0	0	0
上強膜炎	1 (0.1)	0	0	0
眼刺激	5 (0.7)	4 (0.8)	0	0
眼痛	5 (0.7)	9 (1.8)	0	2 (3.7)
眼そう痒症	1 (0.1)	0	0	0
眼の異物感	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
緑内障	2 (0.3)	0	0	0
虹彩毛様体炎	2 (0.3)	0	0	0
虹彩炎	0	1 (0.2)	0	0
角膜症	0	1 (0.2)	0	0
流涙増加	0	1 (0.2)	0	0
黄斑変性	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0
新生血管加齢黄斑変性	2 (0.3)	0	0	0
眼部不快感	3 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (1.9)
高眼圧症	6 (0.9)	1 (0.2)	1 (1.6)	0
オキュラーサーフェス疾患	1 (0.1)	0	0	0
眼動脈閉塞	0	1 (0.2)	0	1 (1.9)
視神経乳頭血管障害	0	1 (0.2)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.1)	0	0	0
羞明	1 (0.1)	0	0	0
色素性黄斑症	1 (0.1)	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (1.9)
網膜動脈閉塞	0	1 (0.2)	0	0
網膜出血	3 (0.4)	0	1 (1.6)	0
網膜微小血管症	0	1 (0.2)	0	0
網膜色素上皮裂孔	5 (0.7)	0	0	0
網膜血管障害	0	1 (0.2)	0	0
裂孔原性網膜剥離	1 (0.1)	0	0	0
網膜下線維症	1 (0.1)	0	0	0
網膜下液	1 (0.1)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	2 (0.3)	0	0	0
霧視	0	2 (0.4)	0	0
視力低下	6 (0.9)	0	1 (1.6)	0
視力障害	0	2 (0.4)	0	0
硝子体剥離	4 (0.6)	2 (0.4)	0	0
硝子体浮遊物	9 (1.3)	8 (1.6)	0	0

副作用名	発現例数（発現割合%）			
	全集団		日本人集団	
	PULSAR試験 N=673 (100%)	PHOTON試験 N=491 (100%)	PULSAR試験 N=64 (100%)	PHOTON試験 N=54 (100%)
硝子体出血	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (1.6)	0
硝子体混濁	2 (0.3)	0	0	0
硝子体炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
眼球乾燥症	2 (0.3)	0	0	0
胃腸障害	0	1 (0.2)	0	0
悪心	0	1 (0.2)	0	0
嘔吐	0	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	13 (1.9)	5 (1.0)	1 (1.6)	0
萎縮	1 (0.1)	0	0	0
胸痛	1 (0.1)	0	0	0
注射部位出血	2 (0.3)	0	0	0
注射部位炎症	0	1 (0.2)	0	0
注射部位刺激感	0	1 (0.2)	0	0
注射部位疼痛	4 (0.6)	3 (0.6)	1 (1.6)	0
疼痛	1 (0.1)	0	0	0
異物感	5 (0.7)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.1)	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	1 (0.1)	0	0	0
結膜炎	1 (0.1)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	6 (0.9)	3 (0.6)	0	0
角膜擦過傷	3 (0.4)	2 (0.4)	0	0
眼内注射合併症	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0
皮膚裂傷	1 (0.1)	0	0	0
臨床検査	16 (2.4)	10 (2.0)	4 (6.3)	1 (1.9)
血圧上昇	1 (0.1)	0	0	0
眼圧上昇	14 (2.1)	10 (2.0)	4 (6.3)	1 (1.9)
視力検査異常	1 (0.1)	0	0	0
神経系障害	4 (0.6)	4 (0.8)	0	0
脳虚血	1 (0.1)	0	0	0
脳血管発作	0	1 (0.2)	0	0
頭部不快感	1 (0.1)	0	0	0
頭痛	2 (0.3)	2 (0.4)	0	0
ラクナ梗塞	0	1 (0.2)	0	0
三叉神経痛	1 (0.1)	0	0	0
腎及び尿路障害	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0
蛋白尿	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.1)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.1)	0	0	0
外科及び内科処置	1 (0.1)	0	0	0
眼部液空気置換	1 (0.1)	0	0	0
血管障害	2 (0.3)	0	1 (1.6)	0
高血圧	2 (0.3)	0	1 (1.6)	0

MedDRA ver. 26.0

表：国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験（14試験※）において報告された副作用注）
（本剤8mg及びアフリベルセプト2mg†）

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

注）投与手技に起因する有害事象を含む。

	全集団	日本人集団
安全性評価対象例数	4,957例	570例
副作用発現例数	1,677例	132例
副作用発現割合	33.8%	23.2%

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
UNCODED	3 (<0.1)	1 (0.2)
心臓障害	8 (0.2)	3 (0.5)
急性冠動脈症候群	1 (<0.1)	0
急性心筋梗塞	2 (<0.1)	1 (0.2)
高血圧性心疾患	1 (<0.1)	1 (0.2)
心筋梗塞	3 (<0.1)	0
心筋虚血	1 (<0.1)	1 (0.2)
耳及び迷路障害	4 (<0.1)	1 (0.2)
難聴	1 (<0.1)	1 (0.2)
感音性難聴	1 (<0.1)	0
回転性めまい	2 (<0.1)	0
眼障害	1,426 (28.8)	102 (17.9)
眼の異常感	5 (0.1)	1 (0.2)
加齢黄斑変性	3 (<0.1)	0
一過性黒内障	1 (<0.1)	0
閉塞隅角緑内障	2 (<0.1)	1 (0.2)
前房内細胞	7 (0.1)	0
前房のフレア	6 (0.1)	0
前房の炎症	1 (<0.1)	0
眼瞼炎	5 (0.1)	0
眼瞼痙攣	1 (<0.1)	0
失明	1 (<0.1)	0
一過性失明	3 (<0.1)	0
片側失明	1 (<0.1)	0
白内障1)	24 (0.5)	1 (0.2)
皮質白内障1)	2 (<0.1)	0
核性白内障1)	5 (0.1)	0
嚢下白内障1)	7 (0.1)	0
眼球コレステロール沈着症	1 (<0.1)	0
色視症	1 (<0.1)	0
毛様充血	1 (<0.1)	0
結膜濾過胞	1 (<0.1)	0
結膜出血	802 (16.2)	62 (10.9)
結膜充血	28 (0.6)	1 (0.2)
結膜刺激	9 (0.2)	0
結膜浮腫	7 (0.1)	0
結膜溢血	4 (<0.1)	0
アレルギー性結膜炎	4 (<0.1)	0
コンタクトレンズ不耐性	1 (<0.1)	0
角膜欠損	1 (<0.1)	0
角膜障害	6 (0.1)	0
角膜上皮欠損	14 (0.3)	1 (0.2)
角膜びらん	27 (0.5)	2 (0.4)
角膜刺激	1 (<0.1)	0
角膜病変	1 (<0.1)	0
角膜浮腫	16 (0.3)	1 (0.2)
角膜混濁	1 (<0.1)	0
網膜色素上皮剥離	1 (<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
糖尿病性網膜浮腫	1 (<0.1)	0
複視	1 (<0.1)	0
乾性加齢黄斑変性	2 (<0.1)	0
ドライアイ	12 (0.2)	0
異常３色覚	1 (<0.1)	0
眼瞼湿疹	1 (<0.1)	0
網膜上膜	4 (<0.1)	0
上強膜充血	1 (<0.1)	0
上強膜炎	1 (<0.1)	0
眼脂	13 (0.3)	0
眼の炎症	4 (<0.1)	1 (0.2)
眼刺激	98 (2.0)	1 (0.2)
眼痛	269 (5.4)	12 (2.1)
眼そう痒症	18 (0.4)	1 (0.2)
眼部腫脹	10 (0.2)	0
眼瞼出血	1 (<0.1)	0
眼瞼刺激	2 (<0.1)	0
眼瞼縁痂皮	8 (0.2)	0
眼瞼浮腫	6 (0.1)	0
眼瞼痛	7 (0.1)	0
眼瞼知覚障害	1 (<0.1)	0
眼瞼そう痒症	1 (<0.1)	0
眼の異物感	85 (1.7)	1 (0.2)
緑内障	4 (<0.1)	0
虹彩毛様体炎	7 (0.1)	0
虹彩分離	1 (<0.1)	0
虹彩炎	2 (<0.1)	0
角膜後面沈着物	1 (<0.1)	0
角膜炎	5 (0.1)	1 (0.2)
角膜症	3 (<0.1)	0
涙器出血	1 (<0.1)	0
流涙増加	74 (1.5)	1 (0.2)
水晶体混濁1)	4 (<0.1)	0
黄斑変性2)	14 (0.3)	2 (0.4)
黄斑線維症	4 (<0.1)	0
黄斑円孔	5 (0.1)	1 (0.2)
黄斑虚血	1 (<0.1)	0
黄斑浮腫	5 (0.1)	0
黄斑偽円孔	1 (<0.1)	0
黄斑部瘢痕	2 (<0.1)	0
黄斑症	1 (<0.1)	0
変視症	6 (0.1)	0
新生血管加齢黄斑変性	6 (0.1)	0
眼部不快感	39 (0.8)	1 (0.2)
眼充血	86 (1.7)	2 (0.4)
高眼圧症	27 (0.5)	2 (0.4)
オキュラーサーフェス疾患	1 (<0.1)	0
眼動脈閉塞	1 (<0.1)	1 (0.2)

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
視神経萎縮	1 (<0.1)	0
視神経乳頭出血	1 (<0.1)	0
視神経乳頭血管障害	4 (<0.1)	0
眼窩周囲浮腫	2 (<0.1)	0
眼窩周囲痛	6 (0.1)	0
眼窩周囲腫脹	1 (<0.1)	0
羞明	18 (0.4)	0
光視症	4 (<0.1)	0
色素性黄斑症	1 (<0.1)	0
後嚢部混濁	3 (<0.1)	0
点状角膜炎	38 (0.8)	16 (2.8)
網膜動脈閉塞	3 (<0.1)	0
網膜動脈狭窄	1 (<0.1)	1 (0.2)
網膜変性	4 (<0.1)	2 (0.4)
網膜色素脱失	2 (<0.1)	0
網膜剥離	2 (<0.1)	0
網膜滲出物	1 (<0.1)	1 (0.2)
網膜出血	25 (0.5)	4 (0.7)
網膜微小血管症	1 (<0.1)	0
網膜浮腫	2 (<0.1)	0
網膜色素上皮裂孔	20 (0.4)	1 (0.2)
網膜色素上皮症	2 (<0.1)	0
網膜裂孔	3 (<0.1)	0
網膜血管障害	6 (0.1)	0
網膜分離症	3 (<0.1)	1 (0.2)
裂孔原性網膜剥離	1 (<0.1)	0
強膜出血	1 (<0.1)	0
漿液性網膜剥離	1 (<0.1)	0
網膜下線維症	4 (<0.1)	0
網膜下液	5 (0.1)	0
突然視力消失	1 (<0.1)	0
眼瞼腫脹	20 (0.4)	0
涙管腫脹	1 (<0.1)	0
潰瘍性角膜炎	3 (<0.1)	0
ぶどう膜炎	3 (<0.1)	0
霧視	46 (0.9)	1 (0.2)
視力低下	28 (0.6)	1 (0.2)
視野欠損	2 (<0.1)	0
視力障害	20 (0.4)	1 (0.2)
硝子体細胞	10 (0.2)	0
硝子体網膜牽引症候群	1 (<0.1)	0
硝子体変性	2 (<0.1)	0
硝子体剥離	50 (1.0)	1 (0.2)
硝子体障害	1 (<0.1)	0
硝子体浮遊物	151 (3.0)	4 (0.7)
硝子体出血	19 (0.4)	1 (0.2)
硝子体ヘイズ	2 (<0.1)	0
硝子体混濁	13 (0.3)	2 (0.4)
硝子体炎	3 (<0.1)	0
眼球乾燥症	2 (<0.1)	0
胃腸障害	5 (0.1)	0
下痢	1 (<0.1)	0
口内乾燥	1 (<0.1)	0
悪心	3 (<0.1)	0
嘔吐	1 (<0.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	186 (3.8)	5 (0.9)
適用部位刺激感	1 (<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
萎縮	1 (<0.1)	0
胸痛	1 (<0.1)	0
不快感	2 (<0.1)	0
顔面痛	1 (<0.1)	0
疲労	2 (<0.1)	0
歩行障害	1 (<0.1)	0
注射部位分泌	1 (<0.1)	0
注射部位不快感	4 (<0.1)	0
注射部位乾燥	2 (<0.1)	0
注射部位紅斑	4 (<0.1)	0
注射部位血腫	2 (<0.1)	0
注射部位出血	47 (0.9)	0
注射部位炎症	3 (<0.1)	0
注射部位損傷	2 (<0.1)	0
注射部位刺激感	13 (0.3)	0
注射部位浮腫	2 (<0.1)	0
注射部位疼痛	99 (2.0)	5 (0.9)
注射部位そう痒感	1 (<0.1)	0
注射部位反応	1 (<0.1)	0
注射部位腫脹	2 (<0.1)	0
倦怠感	1 (<0.1)	0
疼痛	2 (<0.1)	0
異物感	11 (0.2)	0
免疫系障害	6 (0.1)	0
薬物過敏症	5 (0.1)	0
ヨウ素アレルギー	1 (<0.1)	0
感染症及び寄生虫症	23 (0.5)	1 (0.2)
結膜炎	10 (0.2)	1 (0.2)
医療機器関連感染	1 (<0.1)	0
眼内炎	10 (0.2)	0
前房蓄膿	1 (<0.1)	0
上咽頭炎	2 (<0.1)	0
傷害、中毒及び処置合併症	66 (1.3)	2 (0.4)
外傷性白内障	1 (<0.1)	0
角膜擦過傷	40 (0.8)	1 (0.2)
眼挫傷	1 (<0.1)	0
眼内異物	1 (<0.1)	0
前房出血	2 (<0.1)	1 (0.2)
眼内注射合併症	3 (<0.1)	0
眼処置合併症	1 (<0.1)	0
過量投与[3]	3 (<0.1)	0
眼窩周囲血腫	1 (<0.1)	0
持続性角膜上皮欠損	1 (<0.1)	0
処置後不快感	1 (<0.1)	0
処置後血腫	1 (<0.1)	0
処置後出血	1 (<0.1)	0
処置による疼痛	9 (0.2)	0
皮膚裂傷	1 (<0.1)	0
サンバーン	1 (<0.1)	0
臨床検査	197 (4.0)	15 (2.6)
血中クレアチニン増加	3 (<0.1)	0
血中カリウム増加	1 (<0.1)	0
血圧上昇	3 (<0.1)	0
収縮期血圧上昇	3 (<0.1)	0
好酸球数増加	1 (<0.1)	0
尿中ブドウ糖	1 (<0.1)	1 (0.2)
眼圧低下	2 (<0.1)	2 (0.4)
眼圧上昇	178 (3.6)	11 (1.9)

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
尿中蛋白陽性	1 (<0.1)	0
トロポニンⅠ増加	1 (<0.1)	1 (0.2)
尿潜血陽性	1 (<0.1)	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	1 (<0.1)	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	3 (<0.1)	0
視力検査異常	2 (<0.1)	0
代謝及び栄養障害	2 (<0.1)	0
糖尿病	1 (<0.1)	0
葉酸欠乏	1 (<0.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (<0.1)	0
背部痛	1 (<0.1)	0
筋痙縮	1 (<0.1)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1 (<0.1)	0
眼瞼乳頭腫	1 (<0.1)	0
神経系障害	28 (0.6)	2 (0.4)
灼熱感	1 (<0.1)	0
脳虚血	1 (<0.1)	0
脳血管発作[4]	7 (0.1)	0
浮動性めまい	1 (<0.1)	0
味覚不全	2 (<0.1)	0
頭部不快感	1 (<0.1)	0
頭痛	10 (0.2)	2 (0.4)
不全片麻痺	1 (<0.1)	0
虚血性脳卒中[4]	2 (<0.1)	0
ラクナ梗塞[4]	2 (<0.1)	0
会話障害	2 (<0.1)	0
一過性脳虚血発作[4]	1 (<0.1)	0
三叉神経痛	1 (<0.1)	0
精神障害	4 (<0.1)	0
注射恐怖[5]	2 (<0.1)	0
不眠症	1 (<0.1)	0
涙ぐむ	1 (<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
腎及び尿路障害	7 (0.1)	5 (0.9)
糖尿病性腎症	1 (<0.1)	1 (0.2)
蛋白尿	4 (<0.1)	3 (0.5)
腎不全	2 (<0.1)	1 (0.2)
腎機能障害	1 (<0.1)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9 (0.2)	2 (0.4)
アレルギー性咳嗽	1 (<0.1)	0
喘息	1 (<0.1)	1 (0.2)
咳嗽	1 (<0.1)	0
鼻出血	2 (<0.1)	1 (0.2)
肺塞栓症	1 (<0.1)	0
鼻痛	1 (<0.1)	0
鼻漏	3 (<0.1)	0
喘鳴	1 (<0.1)	0
皮膚及び皮下組織障害	11 (0.2)	0
薬疹	1 (<0.1)	0
紅斑	2 (<0.1)	0
苔癬様角化症	1 (<0.1)	0
色素沈着障害	1 (<0.1)	0
そう痒症	4 (<0.1)	0
アレルギー性そう痒症	1 (<0.1)	0
発疹	1 (<0.1)	0
皮膚病変	1 (<0.1)	0
外科及び内科処置	9 (0.2)	1 (0.2)
眼内注射[3]	8 (0.2)	1 (0.2)
眼部液空気置換	1 (<0.1)	0
血管障害	20 (0.4)	7 (1.2)
高血圧	18 (0.4)	6 (1.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<0.1)	1 (0.2)
血管炎	1 (<0.1)	0

MedDRA ver. 26.0

※ 滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者を対象とした試験：VIEW1、VIEW2（アフリベルセプト2mg）
網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした試験：GALILEO、COPERNICUS（アフリベルセプト2mg）
網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした試験：VIBRANT（アフリベルセプト2mg）
病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）を有する患者を対象とした試験：MYRROR（アフリベルセプト2mg）
糖尿病黄斑浮腫（DME）を有する患者を対象とした試験：VISTA-DME、VIVID-DME、VIVID-Japan（アフリベルセプト2mg）
血管新生緑内障（NVG）患者を対象とした試験：VEGA、VENERA（アフリベルセプト2mg）
未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした試験：FIREFLEYE（アフリベルセプト0.4mg）
滲出型加齢黄斑変性（nAMD） 患者を対象とした本剤8mgの試験：PULSAR
糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした本剤8mgの試験：PHOTON

1）「白内障」、「皮質白内障」、「核性白内障」、「嚢下白内障」、「水晶体混濁」をグループ化し、うち「投与手技との因果関係が否定できない有害事象（試験薬との因果関係は問わない）」を「外傷性白内障」の事象名で、「投与手技との因果関係は否定できるが試験薬との因果関係は否定できない有害事象」を「白内障」の事象名でまとめて集計し、重大な副作用とその他の副作用にそれぞれ記載した。
内訳は以下のとおり；

電子添文の事象名＼集計された事象名		白内障	外傷性白内障	皮質白内障	核性白内障	嚢下白内障	水晶体混濁	合計
外傷性白内障	全集団（4,957例）	16 (0.3%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	28 (0.6%)
	日本人集団（570例）	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
白内障	全集団（4,957例）	8 (0.2%)	0	0	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)	1 (<0.1%)	12 (0.2%)
	日本人集団（570例）	0	0	0	0	0	0	0

2）[黄斑変性]：本剤の適応症のうち、nAMDの原疾患（悪化も含む）とした。
3）[過量投与、眼内注射]：過量投与と適用上の注意の項にそれぞれ記載した。
4）[脳血管発作、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作]をまとめて「脳卒中」の事象名で集計し〔0.2%（12例/4,957例）〕、重大な副作用に記載した。
5）[注射恐怖]：電子添文のその他の副作用では、「針恐怖」と記載。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがある。

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【解説】

13.1 本剤の臨床試験では過量投与の報告はないが、アフリベルセプト2mg†の臨床試験において、過量投与による一時的な眼圧上昇が報告されているため設定した。

13.2 投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うことが必要である。

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。
14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。
14.1.3 包装又は製品に破損や開封された跡がある場合、又は期限切れの場合には使用しないこと。
14.1.4 ［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL］
正しい濃度の製剤であることをバイアルのラベルで確認すること。
［アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL］
正しい濃度の製剤であることをシリンジのラベルで確認すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。
14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。
14.2.3 ［アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL］
1バイアルは1回（片眼）のみの使用とすること。
［アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL］
1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

【解説】

14.1 本剤の投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.1.1 本剤の貯法は、「凍結を避け、2～8℃で保存」とされている。注射前に室温に戻し、24時間以内に使用すること。

14.1.2 注射液に微粒子、混濁又は変色が認められたり、容器に破損等が認められたり、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.1.3 投与前の一般的な注意事項として設定した。

14.1.4 バイアル製剤及びキット製剤にはそれぞれ異なる濃度（40mg/mL）の製剤があるため注意喚起した。

14.2 本剤の投与時の注事事項として記載した。

14.2.1 本剤の投与経路は硝子体内投与のみに限定されている。

14.2.2 本剤の硝子体内注射時は、30ゲージの眼科用針を使用する必要がある。なお、バイアル製剤の箱に同梱されている針は、専用フィルター付き採液針（18ゲージ、5ミクロン）でバイアルから注射液を採取するためのものである。硝子体内注射には絶対に使用しないこと。

14.2.3 微生物混入等を避けるため、1バイアル又は1シリンジは、1回（片眼）のみの使用とすること（「ⅩⅢ. 備考」の項参照）。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤8mg投与群で1.8%（673例中12例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象に実施された国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤8mg投与群で6.7%（491例中33例）であった。［9.1.2、11.1.2参照］
15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

【解説】

15.1.1 本剤はVEGF阻害作用を有するため、本剤投与によりVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓関連事象が発現する可能性がある。PULSAR試験及びPHOTON試験において認められたAntiplatelet Trialists’Collaboration（APTC）の定義により定められた心筋梗塞、脳卒中、血管死等の動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、以下の通りであった。
nAMD患者を対象に国内外で実施されたPULSAR試験の96週目までのデータにおいて発現が認められた動脈血栓塞栓事象は、本剤8mg投与群で1.8%（12例/673例）及び対照群（アフリベルセプト2mg）で3.3%（11例/336例）注）であった。DME患者を対象に国内外で実施されたPHOTON試験の96週目までのデータにおいて発現が認められた動脈血栓塞栓事象は、本剤8mg投与群で6.7%（33例/491例）及び対照群（アフリベルセプト2mg）で7.2%（12例/167例）注）であった。

注）Antiplatelet Trialists’Collaboration（APTC）の定義により定められた動脈血栓塞栓関連事象として、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、血管死（原因不明の死亡を含む）がある。社内外の心臓病専門医からなるAPTC判定委員会において、動脈血栓塞栓関連事象と判定され、上記の3分類のいずれかに該当すると判断された有害事象である。

15.1.2 PULSAR試験の96週目における抗アフリベルセプト抗体陽性の患者の割合は、本剤8mg投与群で4.6%（27例/590例）、アフリベルセプト2mg投与群で2.8%（8例/284例）であった。PHOTON試験の96週目における抗アフリベルセプト抗体陽性の患者の割合は、本剤8mg投与群で2.5%（11例/439例）、アフリベルセプト2mg投与群で1.3%（2例/151例）であった。
本剤の安全性プロファイルに対するADA陽性反応の明らかな影響は認められなかった。臨床試験においては、抗アフリベルセプト抗体陽性例の割合は低く、抗アフリベルセプト抗体による薬物動態、有効性及び安全性に明らかな影響は認められなかった。従って、現時点では抗体産生は臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

15.1.3 本剤とベルテポルフィンによる光線力学的療法との併用療法に係る検討は行われていないため、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性は確立されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で片眼に本剤8mgを3回硝子体内反復投与したときのC_{max}及びAUC推定値のそれぞれ5.2倍及び3.3倍、両眼に本剤8mgを3回硝子体内反復投与したときのC_{max}及びAUC推定値のそれぞれ2.3倍及び1.4倍に相当した。

【解説】

サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与した後に、病理組織学的検査を実施したところ、アフリベルセプト2及び4mg/眼投与群で鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が認められた。この所見は休薬により回復する可逆性変化であった。なお、本剤の第Ⅲ相試験（PULSAR試験）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）及び既承認のアフリベルセプト2mg†の各適応症を対象とした第Ⅲ相試験（12試験）の計14試験の合算において、鼻粘膜のびらんや潰瘍は認められなかったが、同様の事象が臨床において発現する可能性は否定できないため、注意喚起した。

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

アフリベルセプトは高度に標的化されたバイオテクノロジー応用医薬品であり、硝子体内への局所投与であることから、「安全性薬理試験ガイドライン」（平成13年6月21日付医薬審発第902号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）に基づく、中枢神経系及び心血管系に及ぼす影響に関する試験は実施されておらず、GLP非準拠で実施された血圧に及ぼす影響を検討した試験及びGLPに準拠した*in vivo*試験の結果から評価された。

1) 中枢神経系機能（サル）[29-31]

アフリベルセプトの中枢神経系に及ぼす影響については、毒性試験で得られた成績から一般症状、直腸温など安全性薬理のエンドポイントにより評価した。

カニクイザルにアフリベルセプト3、10及び30mg/kgを1～15週目は週1回、16～27週目は2週間に1回、6ヵ月間（計21回）静脈内投与、又は1.5、5、15及び30mg/kgを1週間に2回、13週間（計26回）皮下投与したとき、いずれの投与群においても中枢神経系への影響は認められなかった。

また、カニクイザルにアフリベルセプト4及び7mg/眼（濃度80及び140mg/mL、投与容量0.05mL）を4週間に1回両眼へ、6ヵ月間（計7回）反復硝子体内投与したとき、中枢神経系への影響は認められなかった。

2) 心血管系機能（ラット、マウス、サル）[29-32]

ラット（WKYラット）にアフリベルセプト（0.05、0.15、0.5、1、2.5、5、10及び25mg/kg）をそれぞれ単回皮下投与したとき、0.5mg/kg以上で収縮期血圧及び拡張期血圧の用量依存的な上昇が認められ、10mg/kg以上の用量で最大となった。血圧上昇は投与後2～4日に最大となり、持続期間は用量依存的に延長し、血清中遊離型アフリベルセプト濃度が約1μg/mLを下回るまで持続した。マウスにおける検討でも、これらと同様の結果が得られた。

カニクイザルにアフリベルセプト3、10及び30mg/kgを1～15週目は週1回、16～27週目は2週間に1回、6ヵ月間（計21回）静脈内投与、又は1.5、5、15及び30mg/kgを1週間に2回、13週間（計26回）皮下投与したとき、心拍数及び心電図パラメータに明らかな影響は認められなかった。

また、カニクイザルにアフリベルセプト4及び7mg/眼（濃度80及び140mg/mL、投与容量0.05mL）を4週間に1回両眼へ、6ヵ月間（計7回）反復硝子体内投与したとき、心血管機能（脈拍数、血圧及び心電図）への影響は認められなかった。

3) その他の安全性薬理試験[31,33-37]

表Ⅸ-1　安全性薬理試験一覧

試験項目		動物種	投与量	結果
血栓形成[33]（電気的傷害誘発血栓症モデル）		ウサギ/NZW 雄：n=6-11/群	0.3、3.0及び30mg/kg、30分間持続静注（全3回）	静脈及び動脈の血栓形成に対する影響なし
呼吸系機能[31,34]		ラット/SD系 雄：n=8/群	10、50及び250mg/kg、30分間単回持続静注	呼吸機能パラメータ（呼吸数、1回換気量等）に影響なし
		カニクイザル 雌雄：各n=5/群	4及び7mg/眼（濃度80及び140mg/mL、投与容量0.05mL）、両眼1回/4週間、6ヵ月間硝子体内投与（全7回）	呼吸機能パラメータ（呼吸数及びパルスオキシメトリー評価）に影響なし
創傷治癒	切開創治癒[35]	ウサギ/NZW 雄：n=12/群	0.3、3及び30mg/kg、30分間持続静注（全4回）	用量依存的な血管密度の低下及び創傷の伸長強度の低下が認められた
	切除創治癒[36]	ウサギ/NZW 雄：n=9/群	0.3、3及び30mg/kg、30分間持続静注（全4回）	用量依存的な線維化反応、血管新生の低下及び表皮過形成の減少が認められた

（参考）全身投与による遊離型アフリベルセプト及び結合型アフリベルセプトの血中濃度及び腫瘍増殖への影響（マウス）[37]

B16F1マウス黒色腫細胞株、A673ヒト横紋筋肉腫細胞株又はMMTマウス乳癌細胞株を皮下に移植したSCIDマウスにアフリベルセプト0、0.5、1、2.5、10及び25mg/kgを週2回皮下投与（1～2週間）し、血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの濃度をELISA法で測定した。遊離型アフリベルセプト濃度は、腫瘍の種類によらず用量依存的に上昇し、2.5mg/kgで約10μg/mLのレベルに、25mg/kgで約100μg/mLに達した。一方、結合型アフリベルセプト濃度は低用量域で漸増し、2.5mg/kg以上の用量で最大濃度である1～2μg/mLに達した。また、2.5mg/kg以上の用量で腫瘍の増殖を抑制した。腫瘍増殖を抑制した用量では、遊離型アフリベルセプト濃度は結合型アフリベルセプトの最大血漿中濃度を超えていた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) 硝子体内投与（サル）[38]

アフリベルセプトの硝子体内投与による単回投与毒性試験は実施されていないため、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として、硝子体内単回投与時の急性毒性を検討した。アフリベルセプト2mg/眼の単回硝子体内投与により、前房では投与後2日、硝子体では投与後1週をピークとする眼の軽度な炎症反応（前房細胞及び硝子体細胞の出現）が確認されたが、これらは前房で3週目までに、硝子体で71日目までに自然に回復した。本試験における最小致死量は>2mg/眼であった。

2) 全身投与（ラット）[39,40]

ラット（SD系ラット）にアフリベルセプト50～500mg/kgを30分かけて尾部分から単回静脈内投与したところ、50mg/kg以上の用量で投与部位における一過性の皮膚病変及び変色、体重増加の中等度抑制及び摂餌量の軽度減少が認められた。本試験における最小致死量は>500mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 硝子体内投与（サル）

＜13週間硝子体内投与毒性試験（サル）＞[38,41-43]

カニクイザルにアフリベルセプト0.05～4mg/眼を2～6週間に1回（最大7回）反復硝子体内投与したところ、死亡例は認められず、アフリベルセプト投与に関連する一般状態の変化、眼科学的検査、及び病理組織学的検査における毒性所見は認められなかった。

＜8ヵ月間硝子体内投与毒性試験（サル）＞[31,44]

カニクイザルにアフリベルセプト0.5～4mg/眼を4週間に1回、8ヵ月間（計9回）反復硝子体内投与したところ、死亡例は認められなかった。眼の所見はカニクイザルを用いた13週間反復硝子体内投与試験でみられた所見と類似しており、主に軽度で一過性の眼の炎症反応であった。2mg/眼以上の投与群で鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で片眼に8mgを3回反復硝子体内投与したときのC_{max}及びAUC推定値※1のそれぞれ5.2倍及び3.3倍、両眼に8mgを3回反復硝子体内投与したときのC_{max}及びAUC推定値※1のそれぞれ2.3倍及び1.4倍に相当した。無毒性量は、カニクイザルを用いた8ヵ月間反復硝子体内投与試験において、全身に対して0.5mg/眼（1mg）、眼に対して4mg/眼と判断された。

※1 CANDELA試験、PULSAR試験及びPHOTON試験の母集団薬物動態解析により推定

＜高濃度製剤を用いた6ヵ月間硝子体内投与毒性試験（サル）＞[31]

カニクイザルにアフリベルセプト4及び7mg/眼※2を4週間に1回両眼へ、6ヵ月間（計7回）反復硝子体内投与したところ、死亡例は認められなかった。眼の所見は、軽度で一過性の炎症徴候が観察されたが、病理組織学的検査所見に関連した変化は認められなかった。眼局所以外では鼻甲介呼吸上皮のびらん・潰瘍などが認められたが、休薬により回復又は軽減する可逆性変化であった。

※2 サルに対する4mg/眼及び7mg/眼投与は、それぞれヒトへの8mg/眼及び14mg/眼投与に相当する

＜高濃度高分子量分子種を含む高濃度製剤を用いた3ヵ月間硝子体内投与毒性試験（サル）＞[31]

カニクイザルに高濃度の高分子量分子種（凝集体）を含むアフリベルセプト5.6mg/眼を4週間に1回両眼へ、13週間（計4回）反復硝子体内投与したところ、軽度で可逆的な眼の炎症徴候（硝子体細胞の出現）が認められたが、鼻粘膜病変（びらん・潰瘍など）は認められなかった。本試験での無毒性量は5.6mg/眼であった。

2) 全身投与（サル）[29,30, 45-47]

カニクイザルにアフリベルセプト1.5～30mg/kgを週2～3回の頻度で4～13週間皮下投与[29,45]、あるいは2～30mg/kgを週1回又は2週間に1回の頻度で4週間～6ヵ月間静脈内投与[30,46,47]した反

復投与毒性試験を実施し、アフリベルセプトの毒性を検討した。
硝子体内投与と比べて高い遊離型アフリベルセプトへの曝露が認められ、全身毒性（骨、腎臓、副腎、卵巣及び鼻腔の所見）が発現した。

(3) 遺伝毒性試験

アフリベルセプトは高分子であるため、DNAや他の染色体物質との直接相互作用は予期されないことから、遺伝毒性試験は実施されなかった。

(4) がん原性試験

これまでに実施されたアフリベルセプト又は他のVEGF阻害剤の試験において、成長促進作用や免疫抑制作用を示す知見はなく、アフリベルセプトのがん原性を疑わせる要因はみられていないことから、がん原性試験は実施されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊孕性に関する試験（サル）[30]

カニクイザル（雌雄各6例/群、うち雌雄各2例/群で回復性を検討）にアフリベルセプト3、10及び30mg/kgを1～15週目は週1回、16～27週目は2週間に1回、6ヵ月間（計21回）静脈内投与したとき、雌では3mg/kg以上の群で卵巣ホルモン（エストラジオール、プロゲステロン、インヒビンB）の低値、卵胞刺激ホルモンの上昇を伴う無月経及び不規則な月経、卵巣重量の低値、顆粒膜細胞又は莢膜細胞の減少、子宮内膜及び筋層の萎縮、10mg/kg以上の群で子宮重量低値、膣上皮萎縮、30mg/kg群で成熟卵胞の減少が認められた。また、雄では3mg/kg以上の群で精子の運動性低下及び形態異常が認められた。これらはいずれも5ヵ月間の回復期間中に回復した。
妊孕性に関する無毒性量は求められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）[31,48,49]

交配後の雌性ウサギ（NZWウサギ）を用いて、妊娠6～18日目にアフリベルセプト3～60mg/kgを3日に1回（計5回）静脈内投与した試験では、3mg/kg以上で胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の用量依存的な増加、60mg/kgで流産及び早期吸収胚数の増加が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められなかった。
また、雌性ヒマラヤウサギを用いてアフリベルセプト0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期（妊娠1、7及び13日目）に計3回皮下投与した試験において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められなかった。
胎児奇形がみられた最小用量である0.1mg/kgを投与後の遊離型アフリベルセプトのC_{max}及びAUCは、ヒトに8mg/眼を反復硝子体内投与した場合の曝露量※のそれぞれ1.7倍及び0.6倍であった。
※ CANDELA試験、PULSAR試験及び PHOTON試験の母集団薬物動態解析により推定

(6) 局所刺激性試験

1) 硝子体内投与（サル）[31,44]

アフリベルセプトを硝子体内投与したときの局所刺激性については、カニクイザルを用いた8ヵ月間反復硝子体内投与毒性試験により検討した。
カニクイザルにアフリベルセプト4mg/眼を4週間に1回、8ヵ月間（計9回）反復硝子体内投与したときの忍容性は良好であった。アフリベルセプトは申請製剤※（リン酸ナトリウム10mM、塩化ナトリウム40mM、0.03%（w/v）ポリソルベート20、5%（w/v）精製白糖、pH6.2）を用いた。また、前房及び硝子体に軽度の炎症反応が認められたが、前房の反応は各投与の2日後にピ

ークとなり、それ以降は自然に回復した。これらの炎症は4ヵ月間の回復期間中、持続する徴候はみられなかった。
また、高濃度アフリベルセプトを投与したときの局所刺激性については、カニクイザルを用いた6ヵ月間反復硝子体内投与試験により検討した。カニクイザルにアフリベルセプト4及び7mg/眼を4週間に1回両眼へ、6ヵ月間（計7回）反復硝子体内投与したところ、前眼部に炎症徴候（硝子体細胞及び房水フレア）がみられたが、軽度及び一過性の変化であり、眼圧検査及びフルフィールド網膜電図、その他の眼科学的検査及び眼の組織学的検査で関連する変化は認められなかった。

※「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」に対する、「アイリーア硝子体内注射液40mg/mL」及び「アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL」の初回承認申請時の申請製剤

2) 全身投与（ウサギ）[50]

アフリベルセプトをウサギの静脈内、筋肉内又は皮下に単回投与したときの局所刺激性を検討した結果、アフリベルセプトの投与部位に、アフリベルセプト投与に関連する局所反応は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 若年動物における試験（サル）[51]

アフリベルセプトの骨格系に及ぼす影響を検討するため、骨格が未成熟な（骨端軟骨が未閉鎖）若年カニクイザルを用いて検討した。
アフリベルセプト0.5、3又は30mg/kgを週1回3ヵ月間静脈内投与（30分間持続注入）し、5ヵ月間の回復期間を設けたところ、VEGF阻害作用を有する化合物で予想される骨への影響が認められた。すべての用量において骨、腎臓、卵巣、副腎の組織変化、並びに全身の様々な組織における血管の増殖又は変性が認められた。いずれも5ヵ月間の回復期間終了後に完全又は部分的に回復した。また、肝臓において、高用量群の1例で門脈周囲の壊死及び炎症が認められた。本試験において、無毒性量は求められなかった。

2) 溶血性試験（*in vitro*）[52]

*in vitro*試験の結果、サル及びヒトの全血、血清及び血漿にアフリベルセプトを0.50～8.0mg/mLとなるように添加したとき、溶血及び凝集又は沈殿物の形成は認められなかった。

3) ヒト組織との組織交差反応性（*ex vivo*）[53]

ヒトの組織及び器官に対するアフリベルセプトの毒性を予測するため、35種のヒト組織パネルにビオチン標識したアフリベルセプト（5及び25μg/mL）を添加したとき、アフリベルセプトと特異的に結合する組織はみられなかった。

4) 免疫原性（げっ歯類、ウサギ、サル）[54]

げっ歯類、ウサギ及びサルで実施したすべての毒性試験で、アフリベルセプトに対する特異的抗体濃度を測定し、アフリベルセプトの免疫原性を検討した。
正常免疫を有するげっ歯類において、アフリベルセプトの反復投与後に強い免疫反応がみられた。また、妊娠ウサギの数例で、計5回の静脈内投与により、遊離型アフリベルセプト濃度の低下を伴う抗アフリベルセプト抗体産生が認められた。サルでは、アフリベルセプトを4週間又は13週間、皮下又は静脈内投与したときに認められた抗アフリベルセプト抗体産生は軽微であったが、抗体産生を示す例数は投与期間が長期になるに従って増加し、6ヵ月間静脈内投与毒性試験においては、投与されたサルの約39%に抗体が認められた。しかしながら、この試験におけ

る抗体陽性例のうち、遊離型アフリベルセプトの曝露に明らかな影響を及ぼしたと判断された例は2例であった。ウサギ及びサルにおいて、抗アフリベルセプト抗体産生に関連づけられる毒性発現は認められなかった。

5) 新添加剤の安全性評価（硝子体内適用）[55)]

本剤中の添加剤のL-アルギニン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖及びポリソルベート20は、医薬品添加剤として硝子体内投与による使用前例がないか、本剤硝子体内投与時の1日最大投与量が使用前例を上回る。しかしこれらの添加剤について、本剤硝子体内投与での1日最大投与量を上回る量の静脈内投与による使用前例があることから、硝子体内投与による局所に対する影響については、追加実施されたサル6ヵ月間反復硝子体内投与試験におけるこれらの添加剤を含む溶媒対照群の成績に基づき評価した。対照溶媒を反復硝子体内投与したとき、まれに前房に軽微で一過性かつ可逆性の細胞反応がみられたが、眼圧検査、網膜電図検査、眼底検査、蛍光眼底造影及び病理組織学的検査では異常は認められず、問題となるような毒性及び局所刺激性は認められなかった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤　：アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL、アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：アフリベルセプト（遺伝子組換え）※
劇薬

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンクの保存用培地成分としてウシ胎児血清を使用している。

２．有効期間

＜アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL＞
24ヵ月

＜アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL＞
18ヵ月

３．包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

６．同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

７．国際誕生年月日

2011年11月18日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

＜アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL＞
製造販売承認年月日：2024年1月18日
承認番号：30600AMX00008000
薬価基準収載年月日：2024年4月17日
販売開始年月日：2024年4月17日

＜アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL＞
製造販売承認年月日：2025年2月27日
承認番号：30700AMX00057000
薬価基準収載年月日：2025年5月21日
販売開始年月日：2025年5月21日

Ⅹ．管理的事項に関する項目

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

4年：2024年1月18日～2028年1月17日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT番号	レセプト電算処理システム用コード
アイリーア®8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL	1319405A2023	1319405A2023	199284701	629928401
アイリーア®8mg 硝子体内注射用キット 114.3mg/mL	1319405G2026	1319405G2026	199339401	629933901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1）	バイエル薬品社内資料［海外第Ⅱ相試験：CANDELA試験］承認時参考資料　CTD 2.7.6.1（2024年1月18日承認）	－	EYLA905
2）	バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.2（2024年1月18日承認）	－	EYLA906
3）	バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験］電子添文改訂時評価資料（96週）	－	EYLA1431
4）	バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.3（2024年1月18日承認）	－	EYLA907
5）	バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験］電子添文改訂時評価資料（96週）	－	EYLA1432
6）	Crawford Y, et al.: Cell Tissue Res 2009; 335: 261-269.	18766380	EYL0088
7）	Dvorak H, et al.: Curr Top Microbiol Immunol 1999; 237: 97-132.	9893348	EYL0089
8）	Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun 2002; 295: 428-434.	12150967	EYL0090
9）	Cao Y: Sci Signal 2009; 2: re1.	19244214	EYL0091
10）	Papadopoulos N, et al.: Angiogenesis 2012; 15: 171-185.	22302382	EYL0249
11）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：リン酸化及びCa動員阻害作用（*in vitro*）］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3（2012年9月28日承認）	－	EYL0526
12）	Schubert W, et al.: Transl Vis Sci Technol 2022; 11: 36.	36282118	EYLA052
13）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：CDC及びADCC作用（*in vitro*）］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.1.4（2012年9月28日承認）	－	EYL0527
14）	Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 6009-6017.	20538989	EYL0080
15）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：サルレーザー誘発CNV形成モデル］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.2.3（2012年9月28日承認）	－	EYL0528
16）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：ラット糖尿病モデル］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.2.4（2012年9月28日承認）	－	EYL0529
17）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：ウサギDL-α-AAA誘発RNVモデル］アイリーア8mg承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.2.1（2024年1月18日承認）	－	EYLA909
18）	Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 2666-2673.	15277490	EYL0095
19）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：マウス網膜虚血モデル］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.2.5（2012年9月28日承認）	－	EYL0530
20）	Stewart MW, et al.: Br J Ophthalmol 2008; 92: 667-668.	18356264	EYL0015
21）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：単回静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.2.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0533
22）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：単回静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.2.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0534
23）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：反復静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.3.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0535
24）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.3.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0536
25）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：母集団薬物動態解析］アイリーア8mg承認時評価資料　CTD 2.7.2（2024年1月18日承認）	－	EYLA908
26）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：ラット単回静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.4.4.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0537
27）	Oliveira HB, et al.: Eur J Ophthalmol 2010; 20: 48-54.	19882518	EYL0093
28）	Delacroix DL, et al.: J Clin Invest 1982; 70: 230-241.	7096566	EYL0546

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
29）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験、反復投与毒性試験：サル反復皮下投与］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.1、2.6.2.4.2.2、2.6.6.3.2.1.1、2.6.6.3.2.1.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0538
30）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験：サル反復静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.1、2.6.2.4.2.2、2.6.6.3.2.2.1、2.6.6.3.2.2.2、2.6.6.3.2.2.3、2.6.6.6.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0539
31）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験：サル硝子体内投与］アイリーア8mg承認時評価資料　CTD 2.6.2.4、2.6.6.3.1、2.6.6.3.2、2.6.6.7、2.6.6.9（2024年1月18日承認）	－	EYLA910
32）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：げっ歯類における血圧］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.2.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0540
33）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ウサギ血栓形成］承認時評価資料CTD 2.6.2.4.3（2012年9月28日承認）	－	EYL0541
34）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ラット呼吸機能］承認時評価資料CTD 2.6.2.4.4（2012年9月28日承認）	－	EYL0542
35）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ウサギ切開創治癒］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.5（2012年9月28日承認）	－	EYL0543
36）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ウサギ切除創治癒］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.5（2012年9月28日承認）	－	EYL0544
37）	Rudge JS, et al.: Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 18363-18370.	18000042	EYL0082
38）	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験、反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.1、2.6.6.2.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0545
39）	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験：ラット全身投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0547
40）	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験：ラット全身投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0548
41）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0549
42）	バイエル薬品社内資料［薬物動態、反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.3（2012年9月28日承認）	－	EYL0550
43）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.5（2012年9月28日承認）	－	EYL0551
44）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験、局所刺激性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.6、2.6.6.7（2012年9月28日承認）	－	EYL0552
45）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル皮下投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0553
46）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0554
47）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0555
48）	バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生］承認時評価資料　CTD 2.6.6.6.2.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0556
49）	バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生］承認時評価資料　CTD 2.6.6.6.2.2（2012年9月28日承認）	－	EYL0557
50）	バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験：ウサギ全身投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.7（2012年9月28日承認）	－	EYL0569

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
51）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：若年サル］承認時評価資料CTD 2.6.6.6.4.1（2012年9月28日承認）	－	EYL0558
52）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：溶血性試験（*in vitro*）］承認時評価資料　CTD 2.6.6.8.1～3（2012年9月28日承認）	－	EYL0559
53）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：組織交差反応性（*ex vivo*）］承認時評価資料　CTD 2.6.6.8.4（2012年9月28日承認）	－	EYL0560
54）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：免疫原性］承認時評価資料　CTD 2.6.6.8.5（2012年9月28日承認）	－	EYL0561
55）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：新添加剤の安全性評価］アイリーア8mg承認時評価資料　CTD2.6.6.8.1（2024年1月18日承認）	－	EYLA911

２．その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

主な外国での承認取得状況を以下に示す。（2025年3月現在）

国名等	米国（2024年10月時点）
販売名	EYLEA® HD (aflibercept)
承認年月日	2023年8月18日
効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** EYLEA HD is indicated for the treatment of: **1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)** **1.2 Diabetic Macular Edema (DME)** **1.3 Diabetic Retinopathy (DR)※**
用法及び用量	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1 Important Injection Instructions** For ophthalmic intravitreal injection. EYLEA HD must only be administered by a qualified physician. A 5-micron sterile filter needle (18-gauge × 1½-inch), a 1-mL Luer lock syringe and a 30-gauge × ½-inch sterile injection needle are needed. EYLEA HD is available packaged as follows: ・Vial Only ・Vial Kit with Injection Components (filter needle, syringe, injection needle) **2.2 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)** The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days +/- 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 16 weeks, +/- 1 week. **2.3 Diabetic Macular Edema (DME)** The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days +/- 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 16 weeks, +/- 1 week. **2.4 Diabetic Retinopathy (DR)※** The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days +/- 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 12 weeks, +/- 1 week.

国名等	欧州連合（EU）（2025年3月時点）
販売名	Eylea 114.3 mg/ml solution for injection Eylea 114.3 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe
承認年月日	2024年1月5日
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Eylea is indicated in adults for the treatment of - neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD) - visual impairment due to diabetic macular oedema (DME)
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Eylea must only be administered by a qualified physician experienced in intravitreal injections. Posology The recommended dose is 8 mg aflibercept, equivalent to 0.07 ml solution. The posology is the same for the nAMD and DME indications. The 8 mg dose requires use of Eylea 114.3 mg/ml. Eylea treatment is initiated with 1 injection per month for 3 consecutive doses. Injection intervals may then be extended up to every 4 months based on the physician's judgement of visual and/or anatomic outcomes. Subsequently, the treatment intervals may be further extended up to 5 months, such as with a treat-and-extend dosing regimen, while maintaining stable visual and/or anatomic outcomes. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly based on the physician's discretion. The shortest interval between 2 injections is 2 months in the maintenance phase. Eylea at monthly doses of 8 mg has not been studied for more than 3 consecutive doses. The frequency of monitoring visits should be based on the patient's status and at the physician's discretion.

※ただし、本邦においては〰〰部の効能又は効果は承認されていない。
　本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下の通りである。

4. 効能又は効果

〇中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

〇糖尿病黄斑浮腫

6. 用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

オーストラリアの分類（Definitions of the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy）（2025年3月現在）

Category D	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

注）FDAのPregnancy Categoryは2015年6月に廃止されている。

＜参考情報＞

米国の添付文書（2024年10月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with EYLEA HD have not been conducted in pregnant women. Aflibercept produced adverse embryofetal effects in rabbits, including external, visceral, and skeletal malformations. A fetal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects, systemic exposure (based on AUC for free aflibercept) was approximately 0.9-fold of the population pharmacokinetic estimated exposure in humans after an intravitreal dose of 8 mg.

Animal reproduction studies are not always predictive of human response, and it is not known whether EYLEA HD can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Based on the anti-VEGF mechanism of action for aflibercept, treatment with EYLEA HD may pose a risk to human embryofetal development. EYLEA HD should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In two embryofetal development studies, aflibercept produced adverse embryofetal effects when administered every three days during organogenesis to pregnant rabbits at intravenous doses ≥3 mg per kg, or every six days during organogenesis at subcutaneous doses ≥0.1 mg per kg.

Adverse embryofetal effects included increased incidences of postimplantation loss and fetal malformations, including anasarca, umbilical hernia, diaphragmatic hernia, gastroschisis, cleft palate, ectrodactyly, intestinal atresia, spina bifida, encephalomeningocele, heart and major vessel defects, and skeletal malformations (fused vertebrae, sternebrae, and ribs; supernumerary vertebral arches and ribs; and incomplete ossification). The maternal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) in these studies was 3 mg per kg. Aflibercept produced fetal malformations at all doses assessed in rabbits and the fetal NOAEL was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects in rabbits (0.1 mg per kg), systemic exposure (AUC) of free aflibercept was approximately 0.9-fold of the population

pharmacokinetic estimated systemic exposure (AUC) in humans after an intravitreal dose of 8 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of aflibercept in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production/excretion. Because many drugs are excreted in human milk, and because the potential for absorption and harm to infant growth and development exists, EYLEA HD is not recommended during breastfeeding.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EYLEA HD and any potential adverse effects on the breastfed child from EYLEA HD.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females of reproductive potential are advised to use effective contraception prior to the initial dose, during treatment, and for at least 4 months after the last intravitreal injection of EYLEA HD.

Infertility

There are no data regarding the effects of EYLEA HD on human fertility. Aflibercept adversely affected female and male reproductive systems in cynomolgus monkeys when administered by intravenous injection at a dose 91 times higher (based on AUC of free aflibercept) than the corresponding systemic level estimated based on population pharmacokinetic analysis in humans following an intravitreal dose of 8 mg. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. These findings were reversible within 20 weeks after cessation of treatment.

EUの添付文書（2025年3月）

4. CLINICAL PARTICULARS

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the last intravitreal injection with Eylea 114.3 mg/ml.

Pregnancy

There are limited data on the use of aflibercept in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity.

Eylea 114.3 mg/ml should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

Based on very limited human data, aflibercept may be excreted in human milk at low levels.

Aflibercept is a large protein molecule and the amount of medication absorbed by the infant is expected to be minimal. The effect of aflibercept on a breast-fed newborn/infant is unknown.

As a precautionary measure breast-feeding is not recommended during the use of Eylea 114.3 mg/ml.

Fertility

There are no fertility data in humans. Results from animal studies with high systemic exposure indicate that aflibercept can impair male and female fertility.

XⅡ．参考資料

※本邦における「2.禁忌」、9.特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後4ヵ月以上）、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。［2.4、9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2．その他の関連資料

＜アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mLの使用方法＞

アイリーア®8mg
硝子体内注射液 114.3mg/mL
使用方法

注意

- 本製品は「アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL」（2mg製剤）ではありません。正しい濃度の製剤であることをバイアルのラベルでご確認ください。
- 包装または製品に破損や開封された跡がある場合、または期限切れの場合は使用しないでください。

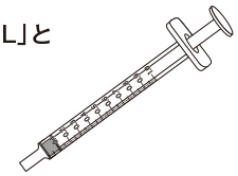
● 医療施設でご用意いただくもの（準備）

箱に入っている「アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL」と「専用フィルター付き採液針*」を取り出してください。

別途1mLのシリンジと30ゲージの眼科用針を準備してください。

30ゲージよりも細い眼科用針を使用すると、注入圧が上がるおそれがあります。

＊：販売名：BD ブラントフィルターニードル
届出番号：13B1X10407000138
製造販売業者：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社



▲1mLのシリンジ

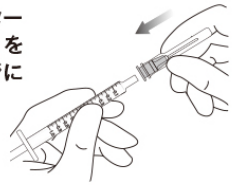
▲30ゲージの眼科用針

1

プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒してください。

2

箱に同梱された専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を滅菌された1mLのシリンジに取り付けてください。

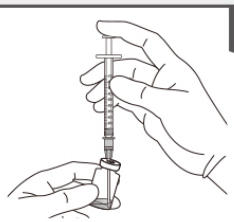


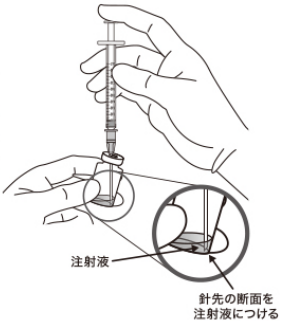
3

採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底につくまで差し込み、無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引してください。

バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾けてください。

なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意してください。





4

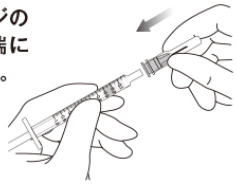
採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引き、シリンジを採液針から取りはずしてください。

採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄してください。

注意 採液針は硝子体内注射には絶対使用しないこと。

5

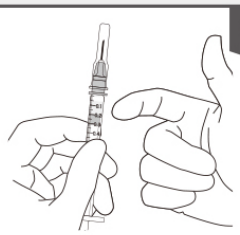
無菌的操作により30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着してください。



6

注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認し、気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させてください。

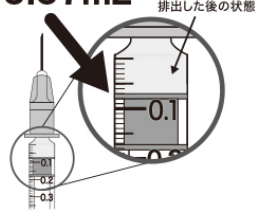
全量投与禁止



7

気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジの0.07mLの標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押してください。

1バイアルは1回（片眼）のみの使用とすること。



＜アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mLの使用方法＞

アイリーア®8mg
硝子体内注射用キット 114.3mg/mL
使用方法

注意

- 本製品は「アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL」（2mg製剤）ではありません。正しい濃度の製剤であることをシリンジのラベルでご確認ください。
- 包装または製品に破損や開封された跡がある場合、または期限切れの場合は使用しないでください。

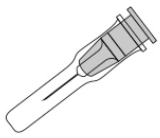
● 投与前の注意点

- 本剤は、注射前に未開封の状態で室温に戻してください。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用してください。
- ブリスター包装内は滅菌されているため、組立の準備が整うまで取り出さないでください。
- 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁または変色が認められる場合や、シリンジに破損や緩みがみられる、あるいはシリンジキャップがルアーロックから外れているなど容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないでください。
- 本剤の投与量より多くの薬液が充填されています。OcuClick®投与量設定機構付きプレフィルドシリンジ（以下、OcuClick®）を用いて1回投与量である0.07mL（8mg）の設定を行う必要があります。具体的な使用方法は下方および裏面の手順4～6を参照ください。
- 1シリンジは1回（片眼）のみの使用としてください。

● 医療施設でご用意いただくもの（準備）

- 箱に入っている「アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL」を取り出してください。
- 別途30ゲージの眼科用針を準備してください。

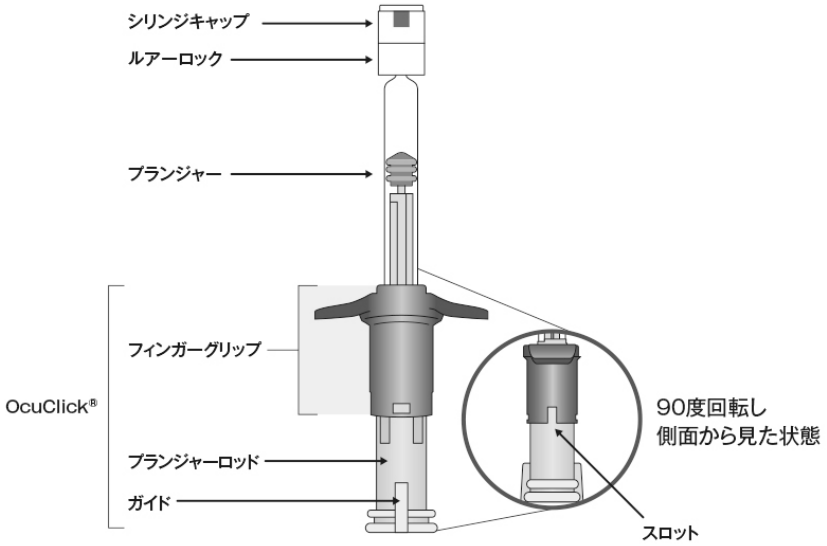
30ゲージよりも細い眼科用針を使用すると、注入圧が上がるおそれがあります。



▲30ゲージの眼科用針

● OcuClick®投与量設定機構付きプレフィルドシリンジ（OcuClick®）について

- 本剤はOcuClick®を採用しています。シリンジには標線がなく、投与量を設定するための仕組みを備えています。



これらの手順は無菌的操作により実施してください。

1

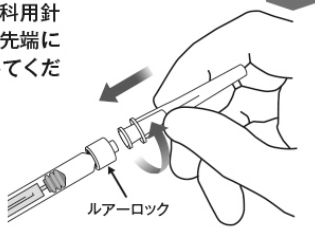
シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップを折って外してください。

注意 シリンジキャップはねじらずに、折って外すこと。

2

ルアーロック部を保持し、無菌的操作により30ゲージの眼科用針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着してください。

無菌状態を保つため、プランジャーロッドを引き戻さないこと。



3

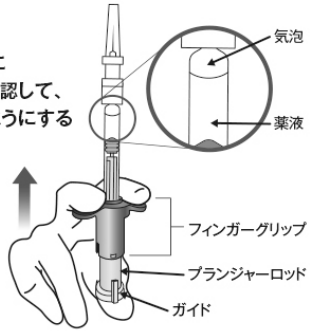
注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認し、気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させてください。

4a

OcuClick®はシリンジに標線がなく、投与量を設定するための仕組みを備えています。次の手順に沿って、プライミングと投与量の設定を行ってください。

すべての気泡を除去し、余剰薬液を排出するために、プランジャーロッドが止まるまでゆっくりと押し込んでください。

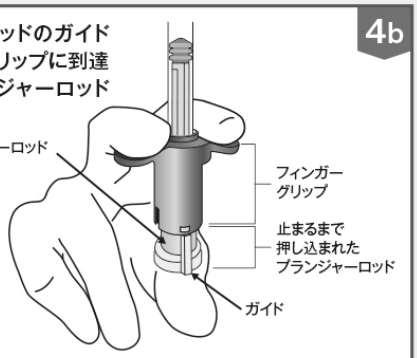
気泡が上部にあることを確認して、排出できるようにする



必ずOcuClick®で投与量を設定すること。

4b

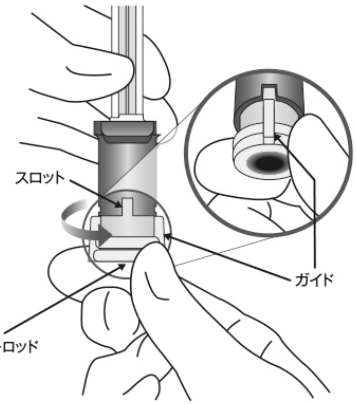
プランジャーロッドのガイドがフィンガーグリップに到達すると、プランジャーロッドが止まります。



5

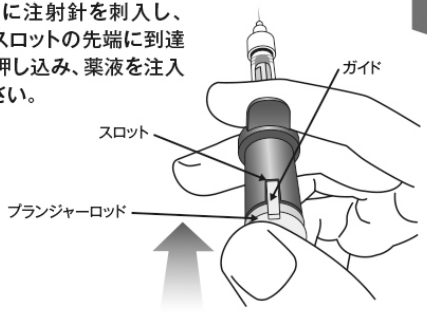
プランジャーロッドのガイドがスロットと一直線になるまで、プランジャーロッドの端を時計回りまたは反時計回りに90度回してください。90度回すとカチッとはまり、通常はクリック音が聞こえます。
これでシリンジの準備は完了です。

硝子体内に注入する前にプランジャーロッドを押さないこと。



6

硝子体内に注射針を刺入し、ガイドがスロットの先端に到達するまで押し込み、薬液を注入してください。



ガイドがスロット内に収まった後は、追加の圧力を加えないでください。シリンジ内に少量の薬液が残るのは正常です。

1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アイリーア8mg硝子体内注射液
電子添文

(01)14987084319774

アイリーア8mg硝子体内注射用キット
電子添文

(01)14987084320541

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

発売元
参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4－20
文献請求先及び問い合わせ先
製品情報センター

PP-EYL_8mg-JP-0014-07-04
(202505) EY8-2.0 (IS/HH)
資材記号 EY8252805