**2026年3月改訂（第4版、効能変更、用法及び用量変更）
*2025年8月改訂（第3版）

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
*有効期間：24ヵ月

眼科用VEGF※）阻害剤
アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	販売開始
30700AMX00057000	2025年5月

アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL

EYLEA 8mg kit for IVT inj. 114.3mg/mL

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

D5

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

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］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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シリンジ（0.184mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※21.03mg
添加剤	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。

3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL
色・性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.5～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 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
**○ 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

**5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

6. 用法及び用量

〈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〉

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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

**アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり8mg（0.07mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、4週以上あけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

〈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〉

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］

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

**7.3 4週ごとに1回投与で開始した後、治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、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、投与間隔の短縮を考慮すること。［17.1.3 参照］

8. 重要な基本的注意

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。
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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 眼障害

眼内炎(0.2%)、眼圧上昇(3.5%)、硝子体はく離(1.0%)、外傷性白内障(0.5%)、網膜出血(0.4%)、硝子体出血(0.4%)、網膜色素上皮裂孔(0.3%)、網膜裂孔(0.07%)、網膜はく離(0.05%)、網膜色素上皮はく離(0.02%)、網膜血管炎(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%)、心筋虚血(0.03%)

[9.1.2、15.1.1 参照]

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(14.1%)	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]

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。

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 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 1シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。

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、心筋虚血等)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。網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する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1.5%(591例中9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。
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Cmax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Cmax及びAUC推定値のそれぞれ2.3倍及び1.4倍に相当した。

16. 薬物動態
**16.1 血中濃度
外国人滲出型加齢黄斑変性患者にアフリベルセプト2mg又は本剤8mgを単回硝子体内投与したときの血漿中の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

測定対象	投与量	Cmax (ng/mL)	tmax (day)[a)]	AUC(0-28day) (ng・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
遊離型アフリベルセプト	2mg	29.8±25.6	1.92 (0, 4.01)	187±257[b)]	8.22, 11.3[c)]
	8mg	286±269	1.05 (0.147, 4.02)	1700±782[d)]	8.44±4.95[e)]
結合型アフリベルセプト	2mg	177±131	14.1 (1.92, 21.1)	2240±612[f)]	−
	8mg	456±173	21.0 (6.96, 28.1)	9810±3330[g)]	28.5, 31.5[c)]

平均値±標準偏差、−:算出せず、評価例数:各15例
a)中央値(範囲)、b)8例、c)2例(個別値)、d)14例、e)13例、f)6例、g)8例

日本人糖尿病黄斑浮腫患者に本剤8mgを単回硝子体内投与したときの血漿中の遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

測定対象	Cmax (ng/mL)	AUC(0-28day) (ng・day/mL)
遊離型アフリベルセプト	376±140	2310±477
結合型アフリベルセプト	425±66.9	9790±1610

平均値±標準偏差、評価例数:各6例

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者に本剤8mgを硝子体内投与したとき、血漿中の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の推移は、滲出型加齢黄斑変性患者及び糖尿病黄斑浮腫患者と同様であった。
16.2 吸収
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複合体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。
16.3 分布
有色ウサギにアフリベルセプト1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491μg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8μg/g及び36.2μg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115〜132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(PULSAR試験)
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、本剤12週群(本剤8mgを4週ごとに3回硝子体内投与し、その後は12週ごとに投与)、本剤16週群(本剤8mgを4週ごとに3回硝子体内投与し、その後は16週ごとに投与)及び対照群(アフリベルセプト2mgを4週ごとに3回硝子体内投与し、その後は8週ごとに投与)の3群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短8週ごとに短縮することが可能とされた。疾患の活動性が安定している場合は、52週目以降の投与間隔を4週単位で延長することも可能とされた。
※:疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。
主要評価項目であるETDRS視力表による48週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤12週群では−0.97文字(95%信頼区間:−2.87〜0.92文字)、本剤16週群では−1.14文字(95%信頼区間:−2.97〜0.69文字)であり、本剤投与群と対照群の群間差の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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。
ETDRS視力表による60週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群

間差は、本剤12週群では－0.86文字(95%信頼区間：－2.57～0.84文字)、本剤16週群では－0.92文字(95%信頼区間：－2.51～0.66文字)であり、本剤投与群と対照群の群間差の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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

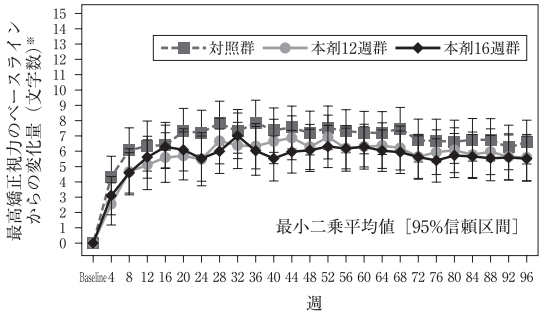
ETDRS視力表による96週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤12週群では－1.01文字(95%信頼区間：－2.82～0.80文字)、本剤16週群では－1.08文字(95%信頼区間：－2.87～0.71文字)であった。

なお、本剤12週群では、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、本剤12週群の291例中219例(75.3%)の患者が12週以上の投与間隔を、本剤16週群の292例中205例(70.2%)の患者が16週以上の投与間隔を96週目まで維持した。本剤12週群の291例中89例(30.6%)、本剤16週群の292例中136例(46.6%)の患者が、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。

		対照群	本剤12週群	本剤16週群
48週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※	全集団	7.03±0.74 (336)	6.06±0.77 (335)	5.89±0.72 (338)
	日本人集団	4.30±2.58 (33)	6.14±2.63 (31)	7.49±1.40 (33)
60週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※	全集団	7.23±0.68 (336)	6.37±0.74 (335)	6.31±0.66 (338)
	日本人集団	5.58±2.09 (33)	5.86±2.49 (31)	7.17±1.18 (33)
96週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※	全集団	6.60±0.73 (336)	5.59±0.77 (335)	5.52±0.75 (338)
	日本人集団	4.95±2.09 (33)	5.95±2.80 (31)	4.52±2.06 (33)
48週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	6.7±0.8 (336)	5.9±0.8 (335)	5.1±0.8 (338)
	日本人集団	6.9±0.2 (33)	5.8±1.1 (31)	4.9±0.7 (33)
60週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	8.5±1.3 (336)	6.9±1.1 (335)	6.0±1.1 (337)
	日本人集団	8.8±0.7 (33)	6.7±1.4 (31)	5.8±0.9 (33)
96週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	11.9±2.4 (336)	9.2±1.9 (335)	7.8±2.0 (337)
	日本人集団	12.5±1.7 (33)	8.7±2.4 (31)	7.3±1.2 (33)

( )内は評価例数

※：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、反復測定混合効果モデル(MMRM)による解析



※：MMRMによる解析

96週目までの安全性は、本剤8mgを投与された673例中114例(16.9%)に副作用(注射手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、眼圧上昇14例(2.1%)、結膜出血13例(1.9%)、硝子体浮遊物9例(1.3%)であった。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(PHOTON試験)

糖尿病黄斑浮腫患者を対象に、本剤12週群(本剤8mgを4週ごとに3回硝子体内投与し、その後は12週ごとに投与)、本剤16週群(本剤8mgを4週ごとに3回硝子体内投与し、その後は16週ごとに投与)及び対照群(アフリベルセプト2mgを4週ごとに5回硝子体内投与し、その後は8週ごとに投与)の3群による無作為化二重遮蔽第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短8週ごとに短縮することが可能とされた。疾患の活動性が安定している場合は、52週目以降の投与間隔を4週単位で延長することも可能とされた。

※：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

主要評価項目であるETDRS視力表による48週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤12週群では－0.57文字(95%信頼区間：－2.26～1.13文字)、本剤16週群では－1.44文字(95%信頼区間：－3.27～0.39文字)であり、本剤投与群と対照群の群間差の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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

ETDRS視力表による60週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤12週群では－0.88文字(95%信頼区間：－2.67～0.91文字)、本剤16週群では－1.76文字(95%信頼区間：－3.71～0.19文字)であり、本剤投与群と対照群の群間差の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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

ETDRS視力表による96週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤12週群では0.45文字(95%信頼区間：－1.55～2.45文字)、本剤16週群では－1.11文字(95%信頼区間：－3.27～1.05文字)であった。

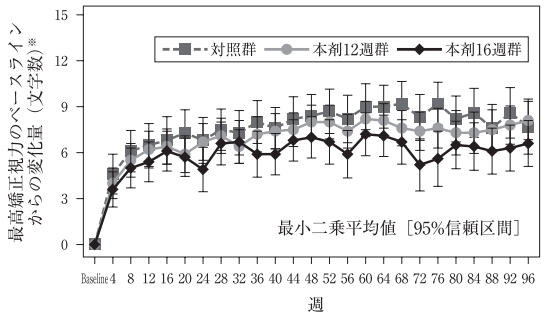
なお、本剤12週群では、91.0%及び90.3%の患者が12週の投与間隔を、本剤16週群では89.1%及び85.5%の患者が16週の投与間隔を48週目及び60週目まで維持した。また、本剤12週群の256例中224例(87.5%)の患者が12週以上の投与間隔を、本剤16週群の139例中116例(83.5%)の患者が16週以上

の投与間隔を96週目まで維持した。本剤12週群の256例中75例(29.3%)、本剤16週群の139例中57例(41.0%)の患者が、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。

		対照群	本剤12週群	本剤16週群
48週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※	全集団	8.67±0.73 (167)	8.10±0.61 (328)	7.23±0.71 (163)
	日本人集団	7.37±1.72 (20)	7.07±1.07 (37)	7.54±1.47 (17)
60週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※	全集団	9.40±0.77 (167)	8.52±0.63 (328)	7.64±0.75 (163)
	日本人集団	7.85±1.88 (20)	8.66±0.89 (37)	6.69±1.71 (17)
96週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※	全集団	7.70±0.89 (167)	8.15±0.63 (328)	6.59±0.77 (163)
	日本人集団	9.19±1.54 (20)	8.43±1.22 (37)	4.64±2.01 (17)
48週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	7.7±0.98 (167)	5.7±0.96 (328)	4.9±0.61 (163)
	日本人集団	8.0±0.22 (20)	5.9±0.70 (37)	4.9±0.24 (17)
60週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	9.5±1.42 (167)	6.6±1.26 (328)	5.9±0.82 (163)
	日本人集団	10.0±0.22 (20)	6.9±0.88 (37)	5.9±0.49 (17)
96週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	12.9±2.53 (167)	8.6±2.20 (328)	7.5±1.55 (163)
	日本人集団	13.9±0.31 (20)	9.5±1.63 (37)	7.5±1.18 (17)

( )内は評価例数

※：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〔ベースライン時の網膜中心厚(400μm未満、400μm以上)、過去の糖尿病黄斑浮腫治療(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、MMRMによる解析



※：MMRMによる解析

96週目までの安全性は、本剤8mgを投与された491例中69例(14.1%)に副作用(注射手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血18例(3.7%)、眼圧上昇10例(2.0%)、眼痛9例(1.8%)、硝子体浮遊物8例(1.6%)であった。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

**17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(QUASAR試験)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤8mg/3群(本剤8mgを4週ごとに3回硝子体内投与、その後は8週ごとに投与し、疾患活動性評価※1に基づき投与間隔を調節)、本剤8mg/5群(本剤8mgを4週ごとに5回硝子体内投与、その後は8週ごとに投与し、疾患活動性評価※1に基づき投与間隔を調節)及び対照群(アフリベルセプト2mgを4週ごとに9回硝子体内投与※2、その後は疾患活動性評価※1に基づき投与間隔を調節)の3群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。すべての投与群は疾患活動性評価※1に基づき投与間隔を最短4週ごとに短縮することが可能とされた。疾患の活動性が安定している場合は、本剤8mg/3群及び対照群では32週目、本剤8mg/5群では40週目以降、投与間隔を4週単位で延長することも可能とされた。

※1：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

※2：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の承認用法を基に設定された。

主要評価項目であるETDRS視力表による36週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤8mg/3群では−0.1文字(95%信頼区間：−2.0〜1.9文字)、本剤8mg/5群では0.8文字(95%信頼区間：−1.1〜2.7文字)であり、本剤投与群と対照群の群間差の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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

ETDRS視力表による64週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤8mg/3群では0.5文字(95%信頼区間：−1.6〜2.7文字)、本剤8mg/5群では0.7文字(95%信頼区間：−1.5〜2.9文字)であった。

なお、本剤8mg/3群の269例中237例(88.1%)、本剤8mg/5群の256例中233例(91.0%)の患者が8週以上の投与間隔を64週目まで維持した。また、本剤8mg/3群の269例中214例(79.6%)、本剤8mg/5群の256例中199例(77.7%)の患者が、64週目まで12週以上の投与間隔を維持した。本剤8mg/3群の269例中140例(52.0%)の患者が、更に投与間隔を16週まで延長し、64週目まで16週以上の投与間隔を維持した。

		対照群	本剤8mg/3群	本剤8mg/5群
36週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※1	全集団	17.5±0.7 (301)	17.4±0.7 (293)	18.3±0.6 (298)
	日本人集団	18.1±1.8 (34)	16.1±1.6 (32)	17.1±1.5 (31)
64週目での最高矯正視力文字数の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※1	全集団	17.3±0.8 (301)	17.8±0.7 (293)	18.1±0.8 (298)
	日本人集団	17.1±1.5 (34)	16.0±1.4 (32)	16.0±1.5 (31)
36週目までの投与回数(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※2、3	全集団	8.8±0.0 (301)	6.1±0.0 (293)	7.0±0.0 (298)
64週目までの投与回数(最小二乗平均値±標準誤差)(FAS)※2	全集団	11.7±0.1 (301)	8.5±0.1 (293)	9.5±0.1 (298)

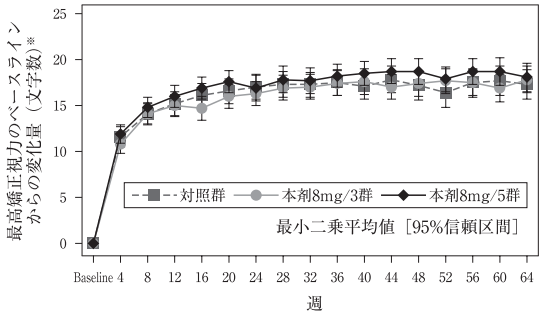
( )内は評価例数

※1：投与群、来院時点(36週目：36週時点まで、64週目：64週時点まで)、地域(日本、日本以外のアジア太平洋、米国、欧州)、ベースライン時の最高矯正視力文字数(60文字未満、60文字以上)、網膜静脈閉

塞症の分類(網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症又は半側網膜静脈閉塞症)、ベースライン時の最高矯正視力文字数(連続値)、ベースライン時の最高矯正視力文字数(連続値)と来院時点の交互作用及び投与群と来院時点の交互作用を共変量としたMMRMによる解析

※2:投与群、ベースライン時の最高矯正視力文字数(連続値)、ベースライン時の中心網膜厚、網膜静脈閉塞症の分類(網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症又は半側網膜静脈閉塞症)、地域(日本又は日本以外のアジア太平洋、米国、欧州)及びベースライン時の最高矯正視力文字数(60文字未満、60文字以上)を共変量とした線形回帰モデルによる解析

※3:64週データベースにおいて更新された36週目までのデータに基づく解析



※:MMRMによる解析

64週目までの安全性は、本剤8mgを投与された591例中86例(14.6%)に副作用(注射手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、眼圧上昇19例(3.2%)、結膜出血19例(3.2%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒトVEGF受容体1及び2の細胞外ドメインをヒトIgG1のFcドメインに結合した組換え融合糖タンパク質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられているVEGF-A及び胎盤増殖因子(PlGF)に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告されているVEGF-Bにも結合する。

18.2 VEGFファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒトVEGF-A_{165}、VEGF-A_{121}、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数(K_D)は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった(*in vitro*)。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アフリベルセプト(遺伝子組換え)
［Aflibercept(Genetical Recombination)］

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

本　質:ヒトVEGF受容体1の第2Igドメイン、ヒトVEGF受容体2の第3Igドメイン、及びヒトIgG1のFcドメインからなる432アミノ酸残基のサブユニット2分子から構成される遺伝子組換え融合糖タンパク質

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。

21. 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。

22. 包装

1キット

24. 文献請求先及び問い合わせ先

24.1 文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

参天製薬株式会社　製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号)大阪市北区大深町4-20

24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社
電話0120-106-398

参天製薬株式会社　製品情報センター
TEL0120-921-839　06-7664-8624
受付時間9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

26.2 発売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20