日本標準商品分類番号	871319
医薬品リスク管理計画対象製品	

総合製品情報概要

（2026年3月改訂）

適応追加
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

眼科用VEGF※）阻害剤

薬価基準収載

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]

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）

※）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]

Bayer バイエル薬品株式会社

Santen 参天製薬株式会社

X00822 06

Contents

Ⅰ. 開発の経緯 …… 1
1 開発の経緯 …… 1
Ⅱ. 特徴 …… 3
Ⅲ. 製品情報 …… 7
1 アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL …… 7
禁忌 …… 7
組成・性状 …… 7
効能又は効果 …… 7
効能又は効果に関連する注意 …… 7
用法及び用量 …… 8
用法及び用量に関連する注意 …… 8
重要な基本的注意 …… 8
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 9
副作用 …… 9
過量投与 …… 10
適用上の注意 …… 10
その他の注意 …… 10
2 アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL …… 11
禁忌 …… 11
組成・性状 …… 11
効能又は効果 …… 11
効能又は効果に関連する注意 …… 11
用法及び用量 …… 12
用法及び用量に関連する注意 …… 12
重要な基本的注意 …… 12
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 13
副作用 …… 13
過量投与 …… 14
適用上の注意 …… 14
その他の注意 …… 14

Ⅳ. 臨床成績 …… 15
1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験（アフリベルセプト2mgに対する非劣性の検証） …… 15
2 日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験（アフリベルセプト2mgに対する非劣性の検証） …… 43
3 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：QUASAR試験（アフリベルセプト2mgに対する非劣性の検証） …… 71
4 副作用 …… 91
Ⅴ. 薬物動態 …… 97
1 吸収・分布 …… 97
2 代謝・排泄 …… 105
Ⅵ. 薬効薬理 …… 106
1 アフリベルセプトの構造と作用機序 …… 106
2 薬効薬理 …… 108
Ⅶ. 安全性薬理試験および毒性試験 …… 116
1 安全性薬理試験 …… 116
2 毒性試験 …… 117
Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見 …… 121
Ⅸ. 製剤学的事項 …… 122
Ⅹ. 取扱い上の注意 …… 123
Ⅺ. 包装 …… 127
Ⅻ. 関連情報 …… 128
ⅩⅢ. 主要文献 …… 129
ⅩⅣ. 製造販売業者の名称および住所（文献請求先および問い合わせ先を含む） …… 130

Ⅰ. 開発の経緯

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』および『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』および『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社および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)および『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)および糖尿病黄斑浮腫(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、介護者およ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』および『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)]およびDME患者を対象としたPHOTON試験[注2)]が実施され、アイリーア8mgのnAMD患者および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」および「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。

その後、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。

さらに、網膜静脈閉塞症(retinal vein occlusion：RVO)に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象としたQUASAR試験[注3)]が実施され、アイリーア8mgのRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者に対する有用性が確認されたことから、2025年5月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を効能又は効果として承認事項一部変更承認申請を行い、2026年3月に承認を取得した。

注1) PULSAR試験：アジア太平洋地域(日本含む)、オーストラリア、欧州、中東、南米、北米の27ヵ国、251施設、1,012例(48および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
注3) QUASAR試験：アジア太平洋地域(日本含む)、オーストラリア、欧州、中東、北米の27ヵ国、237施設、894例

Ⅱ. 特徴

薬理特性

1 アフリベルセプトは、VEGFファミリー（VEGF-A、VEGF-B、およびPlGF）との結合メカニズムを有します。 （106、107頁参照）

製剤特性

2 アイリーア8mg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す。 （7～14頁参照）

※ 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］

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

nAMD

3 nAMD患者において、アイリーア8mg12週間隔投与群および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ました。48週目までの平均投与回数は、アイリーア8mg12週間隔投与群および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回でした（第Ⅲ相試験：PULSAR試験）。 （20、33頁参照）

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］
- アイリーア8mg12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）
- アイリーア8mg16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およびSRFが認められなかった患者の割合に関して、アイリーア8mg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ました（第Ⅲ相試験：PULSAR試験）。 （24頁参照）

16週目に中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合は、アイリーア8mg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）

アイリーア8mg12週間隔投与群および16週間隔投与群では、4週間隔で連続3回投与後、12週間隔および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。

糖尿病黄斑浮腫

DME

4 DME患者において、アイリーア8mg12週間隔投与群および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ました。48週目までの平均投与回数は、アイリーア8mg12週間隔投与群および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回でした（第Ⅱ/Ⅲ相試験：PHOTON試験）。 （48、61頁参照）

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］
・アイリーア8mg12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）
・アイリーア8mg16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）

アイリーア8mg12週間隔投与群および16週間隔投与群では、4週間隔で連続3回投与後、12週間隔および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。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

RVO

5 RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者において、アイリーア8mg4週間隔3回群および5回群の36週目の視力改善効果は、アフリベルセプト2mg群に対して非劣性であることが検証されました（第Ⅲ相試験：QUASAR試験）。 （75頁参照）

36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］
・アイリーア8mg4週間隔3回群+17.4文字 vs アフリベルセプト2mg群+17.5文字［群間差（両側95%信頼区間）：-0.1（-2.0, 1.9）］であった（非劣性限界値：-4文字）
・アイリーア8mg4週間隔5回群+18.3文字 vs アフリベルセプト2mg群+17.5文字［群間差（両側95%信頼区間）：0.8（-1.1, 2.7）］であった（非劣性限界値：-4文字）

64週目までの実薬投与回数に関して、アイリーア8mg4週間隔3回群および5回群のアフリベルセプト2mg群に対する優越性が示されました（第Ⅲ相試験：QUASAR試験）。 （79頁参照）

64週目までの実薬投与回数（最小二乗平均値）
・アイリーア8mg4週間隔3回群8.5回 vs アフリベルセプト2mg群11.7回であった（p<0.0001、優越性の両側検定）
・アイリーア8mg4週間隔5回群9.5回 vs アフリベルセプト2mg群11.7回であった（p<0.0001、優越性の両側検定）

アイリーア8mg4週間隔3回群および5回群では、4週間隔で連続3回および連続5回硝子体内投与後、原則、8週間隔で連続3回投与し、DRM基準に従い投与間隔を4週幅で調節した。アフリベルセプト2mg群では、4週間隔で連続9回硝子体内投与後、DRM基準に従い投与間隔を4週幅で調節した。

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

6 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す※。

nAMD患者において、アイリーア8mg16週間隔投与群の48週目および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%でした（第Ⅲ相試験：PULSAR試験）。（29、30頁参照）

DME患者において、アイリーア8mg16週間隔投与群の48週目および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%でした（第Ⅱ/Ⅲ相試験：PHOTON試験）。（57、58頁参照）

※ 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。

RVOに伴う黄斑浮腫においては、最短4週ごとの投与が可能です※。

RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者において、アイリーア8mg4週間隔3回群の64週目の投与間隔が12週間隔以上または16週間隔であった患者の割合はそれぞれ81.4%、56.1%でした（第Ⅲ相試験：QUASAR試験）。（80頁参照）

※ 網膜静脈閉塞症に伴う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。

安全性

7 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、硝子体出血、網膜色素上皮裂孔、網膜裂孔、網膜はく離、網膜色素上皮はく離、網膜血管炎）、脳卒中、心筋虚血、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ります。

電子添文の副作用および臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

注）投与手技に起因する有害事象を含む。

Ⅲ. 製品情報

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

**2026年3月改訂（第4版、効能変更、用法及び用量変更）
*2024年12月改訂（第3版）

1 アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL

❷禁忌

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］

❸組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア8mg硝子体内注射液 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バイアル（0.263mL）中アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 30.1mg
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

※：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硝子体内注射液 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）

❹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**

❺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。

❻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。

❼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]

❽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。
- 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。

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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バイアル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バイアルは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。

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

＊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）

2 アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL

❷禁忌

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］

❸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）

❹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**

❺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。

❻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。

❼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]

❽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

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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。

Ⅳ. 臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、
7～14頁をご参照ください。

1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：PULSAR試験[1,2]（アフリベルセプト2mgに対する非劣性の検証）

1）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
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］電子添文改訂時評価資料（96週）

高濃度製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とから、海外第Ⅱ相試験（CANDELA試験[3]）が実施され、さらに、本試験において、アイリーア8mgの用法及び用量を「8mgを4週間隔で連続3回投与後、12週間隔で硝子体内投与する群」および「8mgを4週間隔で連続3回投与後、16週間隔で硝子体内投与する群」の2群に設定し、アフリベルセプト2mgに対する非劣性を検証しました。

† 照会事項への回答

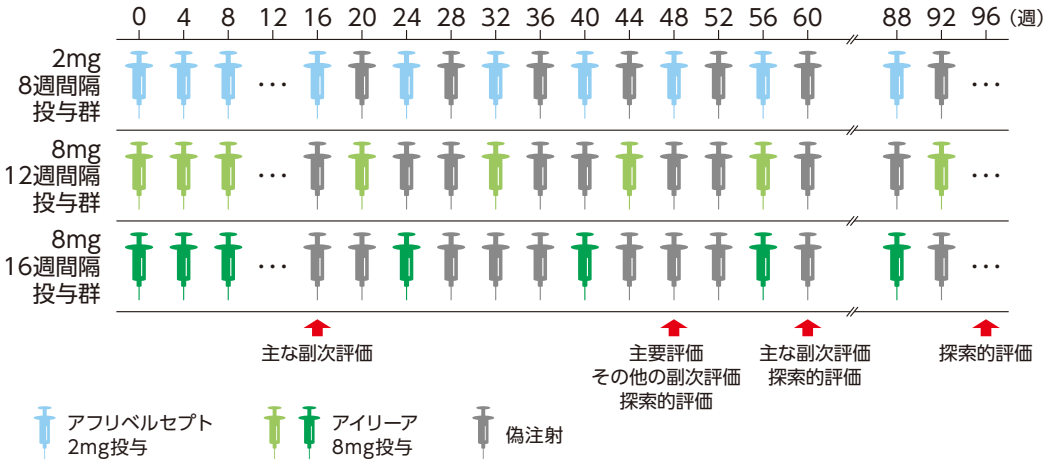
【実施地域】アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州、中東、南米、北米の27ヵ国、251施設

試験概要

目的	中心窩下CNVを伴うnAMD患者を対象に、アイリーア8mg12週間隔または16週間隔投与による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するとともに、安全性についても検討する
試験対象	中心窩下CNVを伴うnAMD患者1,012例※（うち日本人：98例） ※ 48および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および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および/または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30.5mm^{2}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 ・試験眼に特発性また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、眼内の炎症または感染を有する ・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、糖尿病黄斑浮腫またはnAMD以外の網膜血管疾患の既往歴また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超または拡張期血圧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または心筋梗塞の既往歴を有する　など
試験デザイン	無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の用法及び用量

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。

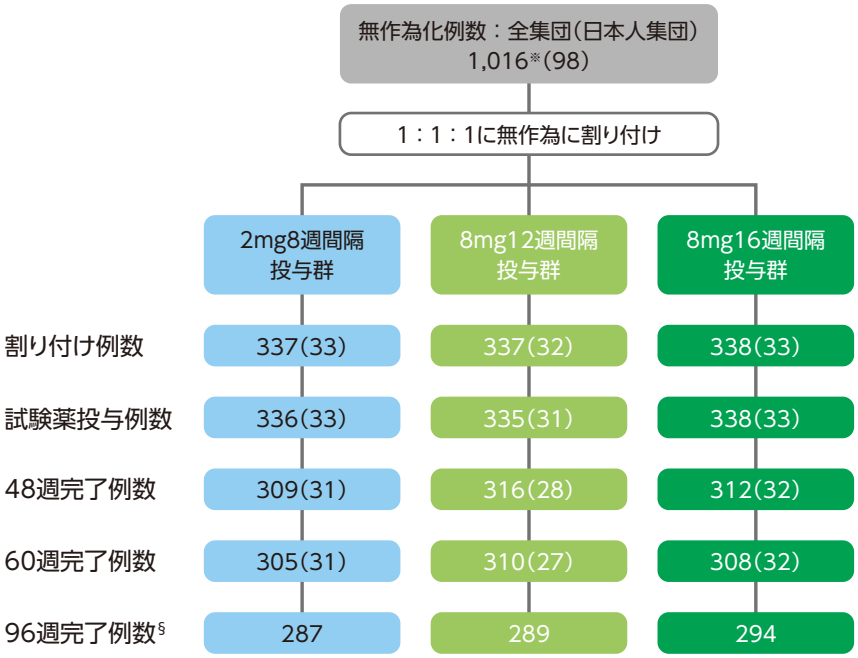
投与方法	対象患者をアフリベルセプト2mg8週間隔投与群、アイリーア8mg12週間隔投与群、アイリーア8mg16週間隔投与群の3群に1:1:1の比で無作為に割り付け※1、硝子体内投与した。試験薬の投与は片眼のみに実施した。 ・2mg8週間隔投与群：アフリベルセプト2mgを4週間隔で連続3回投与後、8週間隔で投与※2 ・8mg12週間隔投与群：アイリーア8mgを4週間隔で連続3回投与後、12週間隔で投与※3 ・8mg16週間隔投与群：アイリーア8mgを4週間隔で連続3回投与後、16週間隔で投与※3,4 ただし、8mg12週間隔投与群および16週間隔投与群では、16週目以降、DRM基準※5,6に従い投与間隔を変更した。  ※1 地域（日本、その他の地域）およ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。 ※2 試験期間を通じて8週間隔で投与を継続した。 ※3 16週目または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週目以降のアイリーア投与来院日に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週幅で短縮または延長した。なお、投与間隔は最短8週間隔、最長24週間隔とした。 ※4 16週目または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。 ※5 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、または中心窩に新たな出血、または新たな新生血管が発現」 ※6 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および新生血管の発現がない」
主な有効性評価項目	**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およびSRFが認められなかった患者の割合 **その他の副次評価項目**： ・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および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 **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週目および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 ・8mg12週間隔投与群において48、60および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 ・8mg16週間隔投与群において48、60および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週目および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	・8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群において16週目または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 ・8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群において48、60および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 ・8mg12週間隔投与群において48、60および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 ・8mg16週間隔投与群において48、60および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および96週目までの投与回数　など
解析計画	主要評価項目およ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。主要評価項目およ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※。 階層的検定手順 ① 8mg12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 8mg12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 8mg16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 8mg16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 8mg投与群併合の中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の16週目における優越性 ⑥ 8mg12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 8mg12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 8mg16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 8mg16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（または早期中止）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。 ※ 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）：8mg12週間隔投与群および8mg16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およびSRFが認められなかった患者の割合」は8mg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†	8mg12週間隔投与群および8mg16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）

- 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。

試験対象例数と各群の患者の内訳



※ うち4例は米国のHIPAA（医療保険の携行性と責任に関する法律）に関する署名が得られなかったため、データベースから除外し、1,012例を解析対象とした。
§ 96週完了例数は全集団までの解析を完了している。

患者背景および特性（FAS）

PULSAR試験において、各群のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は以下の通りでした。

項目		2mg8週間隔投与群（n=336）	8mg12週間隔投与群（n=335）	8mg16週間隔投与群（n=338）	8mg投与群併合（n=673）	合計（n=1,009）
性別：例数（%）	女性	188（56.0）	182（54.3）	180（53.3）	362（53.8）	550（54.5）
	男性	148（44.0）	153（45.7）	158（46.7）	311（46.2）	459（45.5）
人種：例数（%）	アジア人	83（24.7）	74（22.1）	77（22.8）	151（22.4）	234（23.2）
	中国人	40（11.9）	31（9.3）	31（9.2）	62（9.2）	102（10.1）
	日本人	34（10.1）	31（9.3）	33（9.8）	64（9.5）	98（9.7）
	韓国人	9（2.7）	11（3.3）	12（3.6）	23（3.4）	32（3.2）
	その他	0	1（0.3）	1（0.3）	2（0.3）	2（0.2）
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	2（0.6）	2（0.6）	0	2（0.3）	4（0.4）
	白人	249（74.1）	256（76.4）	260（76.9）	516（76.7）	765（75.8）
	混血	0	1（0.3）	0	1（0.1）	1（0.1）
	不明	2（0.6）	2（0.6）	1（0.3）	3（0.4）	5（0.5）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		74.2±8.8	74.7±7.9	74.5±8.5	74.6±8.2	74.5±8.4
僚眼にnAMDの既往歴あり：例数（%）		15（4.5）	11（3.3）	12（3.6）	23（3.4）	38（3.8）
最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差		58.9±14.0	59.9±13.4	60.0±12.4	59.9±12.9	59.6±13.3
地図状萎縮※1：例数（%）	なし	328（97.6）	326（97.3）	326（96.4）	652（96.9）	980（97.1）
	あり	3（0.9）	3（0.9）	6（1.8）	9（1.3）	12（1.2）
	不明	5（1.5）	6（1.8）	6（1.8）	12（1.8）	17（1.7）
PCV※1,2：例数（%）	なし	53（15.8）	54（16.1）	46（13.6）	100（14.9）	153（15.2）
	あり	54（16.1）	45（13.4）	42（12.4）	87（12.9）	141（14.0）
	不明	1（0.3）	2（0.6）	0	2（0.3）	3（0.3）
	欠測	228（67.9）	234（69.9）	250（74.0）	484（71.9）	712（70.6）
CRT※1（μm）	例数	335	335	336	671	1,006
	平均値±標準偏差	367.1±133.6	370.3±123.7	370.7±132.7	370.5±128.2	369.3±130.0
CNV病変面積※1（mm^2）	例数	336	335	337	672	1,008
	平均値±標準偏差	6.4±5.0	6.0±4.8	6.5±5.5	6.3±5.2	6.3±5.1
総病変面積※1（mm^2）	例数	336	335	336	671	1,007
	平均値±標準偏差	6.9±5.4	6.4±5.1	6.9±5.7	6.6±5.4	6.7±5.4
CNV病変サブタイプ※1,3：例数（%）	CNVが病変の50%未満	0	0	2（0.6）	2（0.3）	2（0.2）
	predominantly classic	71（21.1）	71（21.2）	67（19.8）	138（20.5）	209（20.7）
	minimally classic	61（18.2）	56（16.7）	68（20.1）	124（18.4）	185（18.3）
	occultのみ	192（57.1）	197（58.8）	186（55.0）	383（56.9）	575（57.0）
	RAP	5（1.5）	4（1.2）	5（1.5）	9（1.3）	14（1.4）
	PCV	2（0.6）	1（0.3）	3（0.9）	4（0.6）	6（0.6）
	グレード不可	0	0	1（0.3）	1（0.1）	1（0.1）
	該当なし	5（1.5）	6（1.8）	6（1.8）	12（1.8）	17（1.7）

※1 読影施設で評価した　※2 適切な装置を有する施設においてインドシアニングリーン蛍光眼底造影により任意で評価した
※3 フルオレセイン蛍光眼底造影/眼底撮影を用いて評価した
PCV（polypoidal choroidal vascularization）：ポリープ状脈絡膜血管症、RAP（retinal angiomatous proliferation）：網膜血管腫状増殖

視力評価

●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）］

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、8mg12週間隔投与群で+6.1文字、8mg16週間隔投与群で+5.9文字、2mg8週間隔投与群で+7.0文字でした。8mg12週間隔投与群および8mg16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、8mg12週間隔投与群および8mg16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、8mg12週間隔投与群および8mg16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ました。

●最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量［60週：主な副次評価項目］

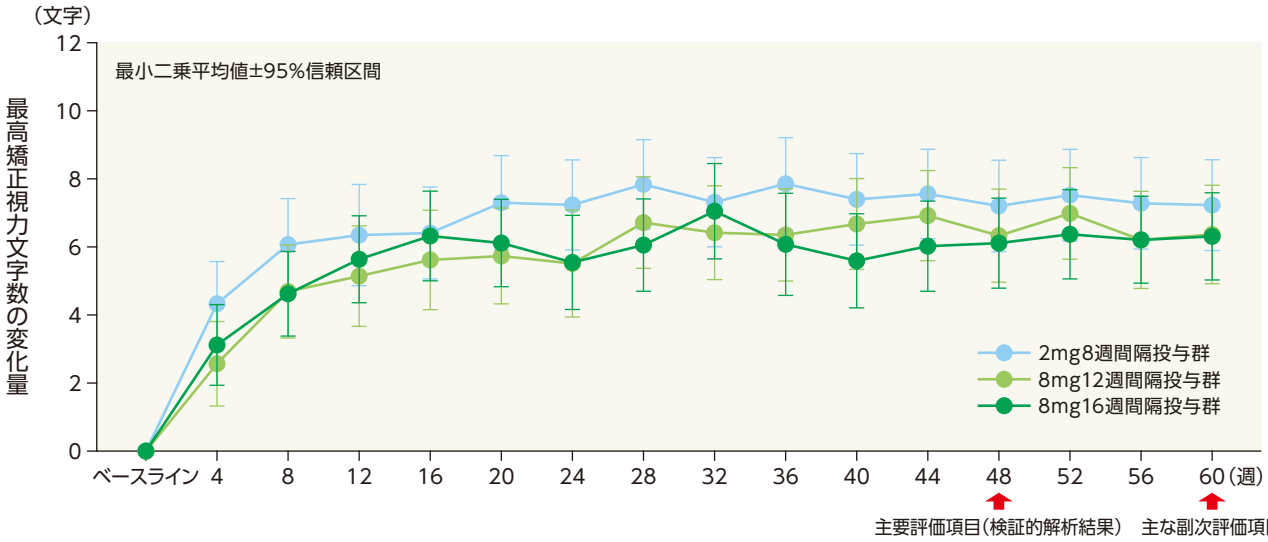
60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が示されました。

■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	—	—
8mg12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
8mg16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「8mg投与群併合の中心窩領域にIRFおよび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「8mg12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。

■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、来院および層別因子［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］

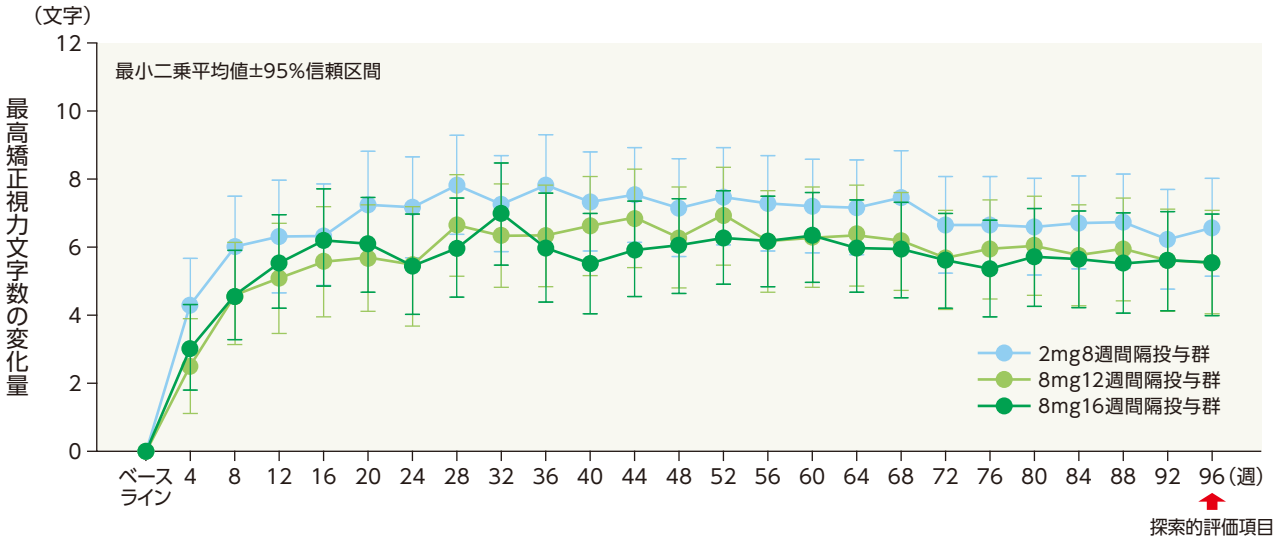
96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8mg12週間隔投与群で+5.6文字、8mg16週間隔投与群で+5.5文字、2mg8週間隔投与群で+6.6文字でした。

■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	—
8mg12週間隔投与群（n=335）	256	5.6±0.8	-1.0 (-2.8, 0.8)
8mg16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

■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）

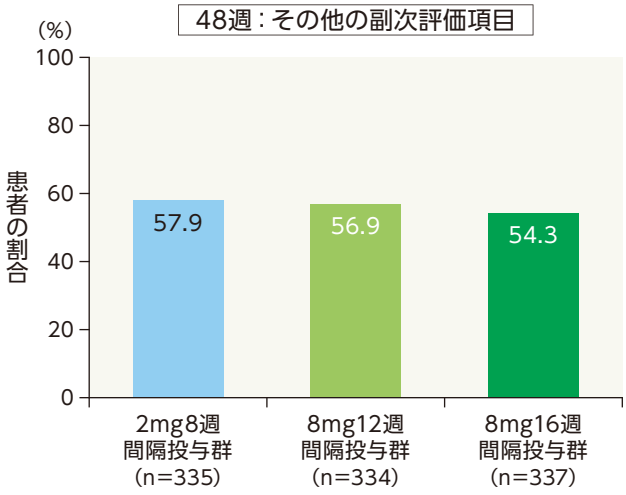


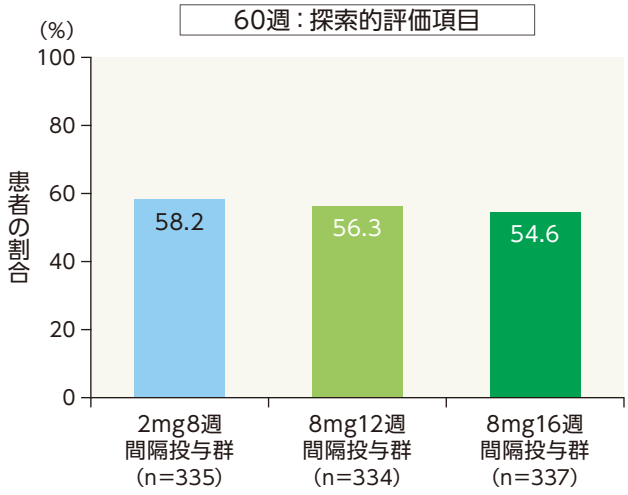
● MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院および層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

●最高矯正視力文字数が69文字以上であった患者の割合 ［48週：その他の副次評価項目、60週・96週：探索的評価項目］

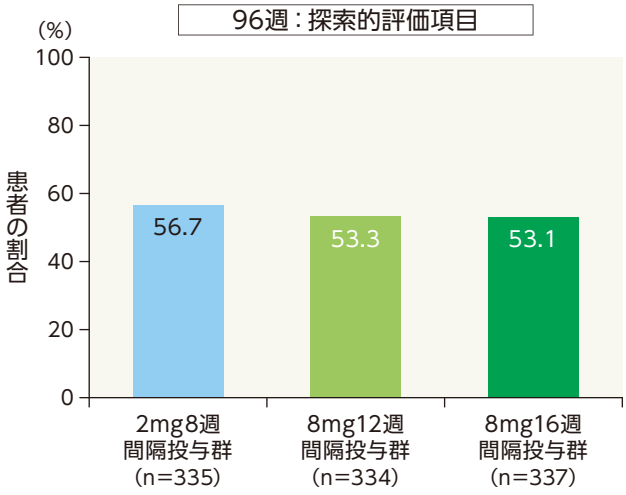
最高矯正視力文字数が69文字以上であった患者の割合は、48週目では8mg12週間隔投与群で56.9%、8mg16週間隔投与群で54.3%、2mg8週間隔投与群で57.9%でした。また、60週目ではそれぞれ56.3%、54.6%、58.2%、96週目ではそれぞれ53.3%、53.1%、56.7%でした。

■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）





	8mg12週間隔投与群 (n=334)	8mg16週間隔投与群 (n=337)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	-0.2 (-6.6, 6.2)	-2.2 (-8.4, 4.0)



	8mg12週間隔投与群 (n=334)	8mg16週間隔投与群 (n=337)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	-2.7 (-9.4, 4.0)	-2.4 (-9.1, 4.2)

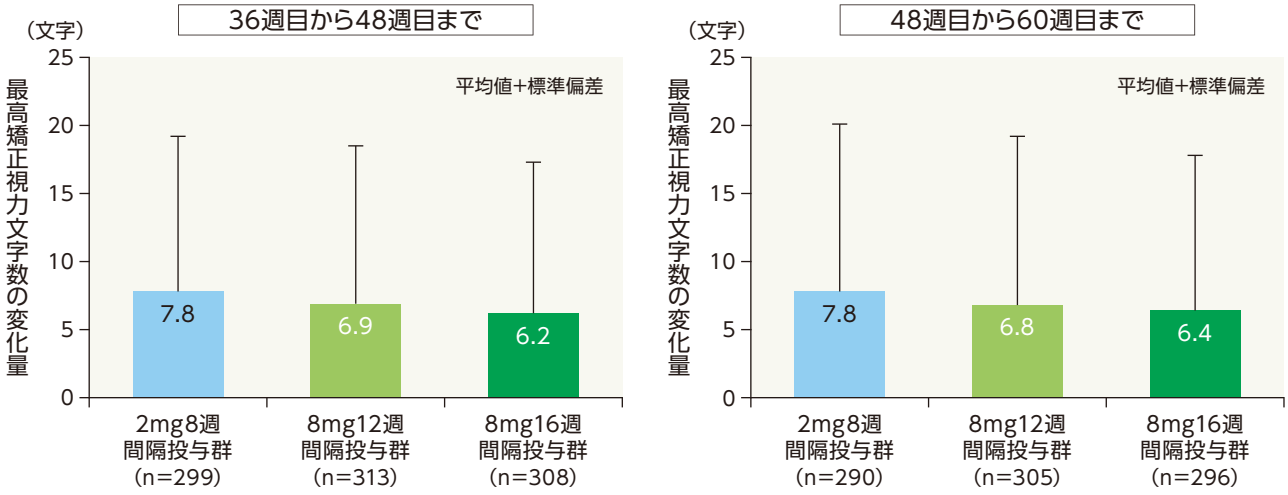
※ 各群−2mg8週間隔投与群［地域（日本、その他の地域）およびベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］

● 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

●36週目から48週目および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［探索的評価項目］

36週目から48週目および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は、8mg12週間隔投与群でそれぞれ+6.9文字、+6.8文字、8mg16週間隔投与群でそれぞれ+6.2文字、+6.4文字、2mg8週間隔投与群でそれぞれ+7.8文字、+7.8文字でした。

■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（中間事象※前のOC、FAS）



■最高矯正視力文字数の平均値（中間事象※前のOC、FAS）

	2mg8週間隔投与群		8mg12週間隔投与群		8mg16週間隔投与群	
	例数	最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差	例数	最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差	例数	最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差
ベースライン	336	58.9±14.0	335	59.9±13.4	338	60.0±12.4
36週目から48週目まで	299	66.9±15.6	313	66.9±15.0	308	66.2±14.9
48週目から60週目まで	290	66.8±16.2	305	67.0±15.4	296	66.6±15.2

【参考】投与スケジュール（8mg投与群はDRM基準による投与間隔の変更が行われなかった場合）

	1日	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週	56週	60週
2mg8週間隔投与群	●	●	●	---	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○
8mg12週間隔投与群	●	●	●	---	○	●	○	○	●	○	○	●	○	○	●	○
8mg16週間隔投与群	●	●	●	---	○	○	●	○	○	○	●	○	○	○	●	○

●：実薬投与
○：偽注射

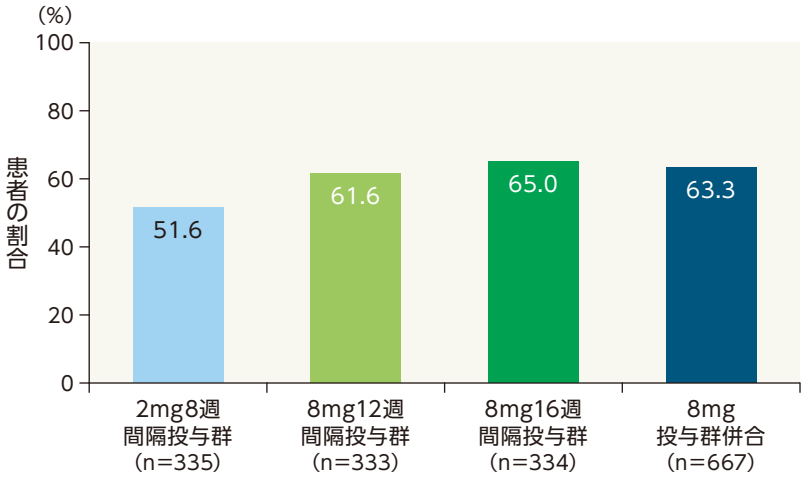
※ 試験薬の投与中止など
OC(observed case)

形態学的評価

●16週目に中心窩領域にIRFおよび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およびSRFが認められなかった患者の割合について、8mg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、8mg投与群併合の2mg8週間隔投与群に対する優越性が示されました。

■中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）



	8mg投与群併合（n=667）
群間差（%） （両側95%信頼区間）※1	11.7（5.3, 18.2）
p値※2	0.0002

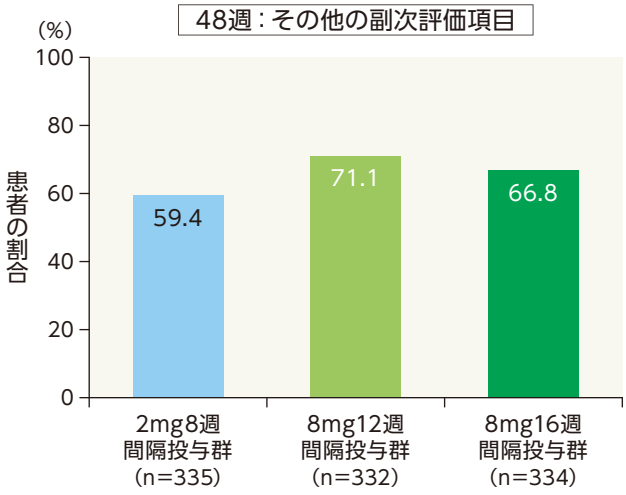
※1 8mg投与群併合−2mg8週間隔投与群［地域（日本、その他の地域）およびベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］

※2 地域（日本、その他の地域）およ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

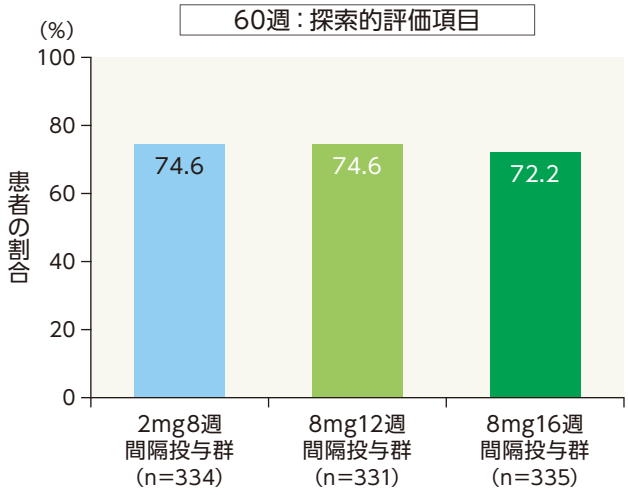
●中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合
［48週：その他の副次評価項目、60週・96週：探索的評価項目］

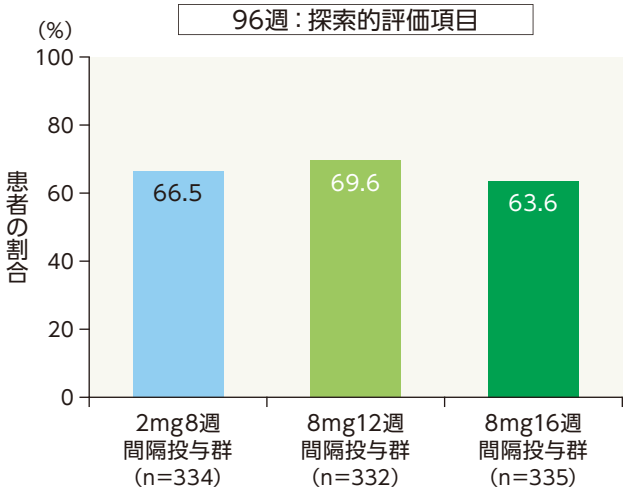
中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合は、48週目では8mg12週間隔投与群で71.1%、8mg16週間隔投与群で66.8%、2mg8週間隔投与群で59.4%でした。また、60週目ではそれぞれ74.6%、72.2%、74.6%、96週目ではそれぞれ69.6%、63.6%、66.5%でした。

■中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）



	8mg12週間隔投与群 (n=332)	8mg16週間隔投与群 (n=334)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	11.7 (4.5, 18.9)	7.5 (0.1, 14.8)





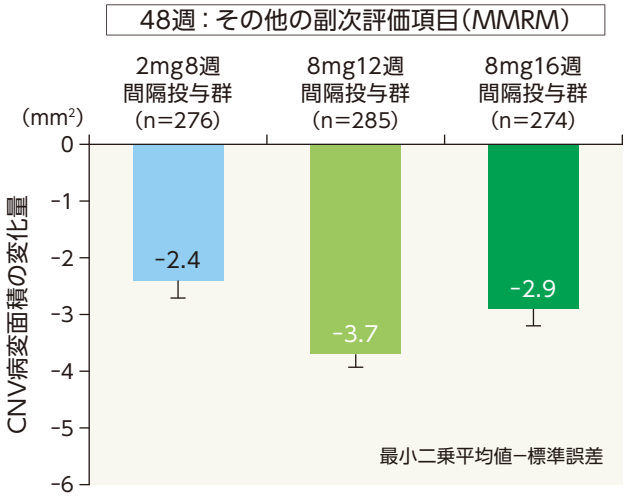
	8mg12週間隔投与群 (n=332)	8mg16週間隔投与群 (n=335)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	3.0 (-4.1, 10.1)	-3.0 (-10.2, 4.2)

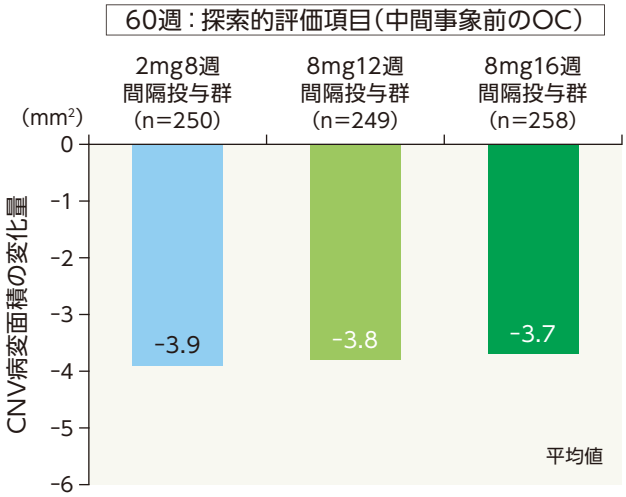
※ 各群−2mg8週間隔投与群［地域（日本、その他の地域）およびベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］

●CNV病変面積のベースラインからの変化量
[48週：その他の副次評価項目、60週：探索的評価項目]

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（最小二乗平均値）は、8mg12週間隔投与群で-3.7mm²、8mg16週間隔投与群で-2.9mm²、2mg8週間隔投与群で-2.4mm²でした。また、60週目のベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ-3.8mm²、-3.7mm²、-3.9mm²でした。

■CNV病変面積のベースラインからの変化量（FAS）





	2mg 8週間隔 投与群 (n=336)	8mg 12週間隔 投与群 (n=335)	8mg 16週間隔 投与群 (n=338)
ベースライン（mm²）：平均値※1	6.4	6.0	6.5
例数	276	285	274
群間差（mm²）（両側95%信頼区間）※2	—	-1.2 (-1.9, -0.5)	-0.5 (-1.2, 0.3)

※1 実測値　※2 各群−2mg8週間隔投与群

- MMRM：ベースラインのCNV病変面積を共変量、投与群、来院および層別因子［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［48週：その他の副次評価項目、60週：探索的評価項目］

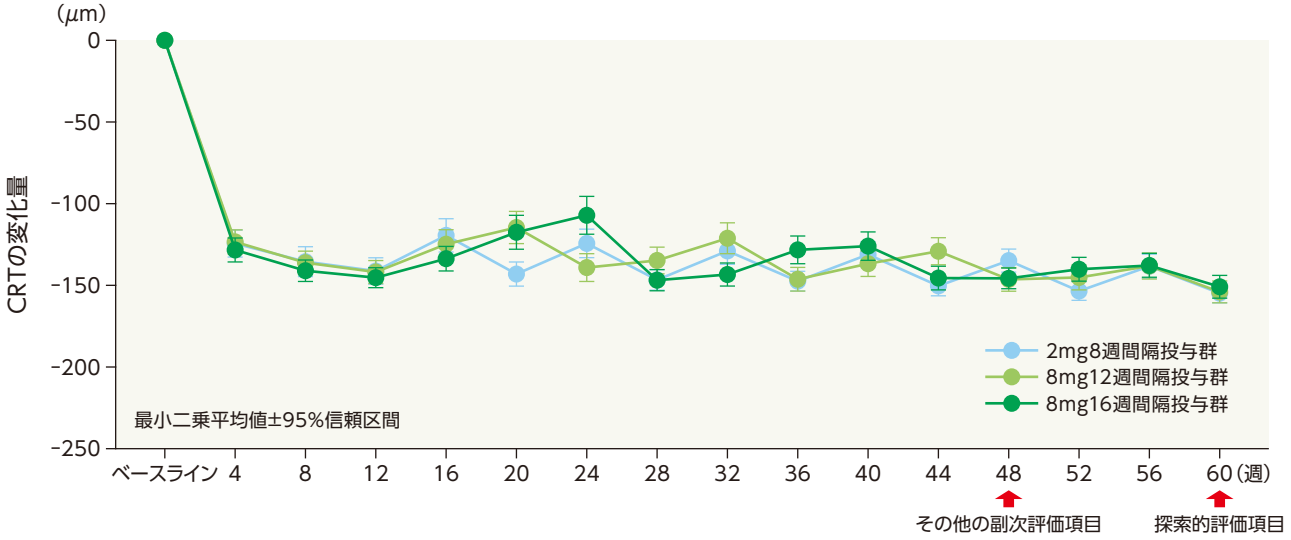
CRTのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、48週目では8mg12週間隔投与群で-147.4μm、8mg16週間隔投与群で-146.8μm、2mg8週間隔投与群で-136.3μmでした。また、60週目ではそれぞれ-153.7μm、-150.7μm、-154.8μmでした。

■CRTのベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

	ベースライン	48週：その他の副次評価項目			60週：探索的評価項目		
	平均値※1（μm）	例数	CRTの変化量（μm）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（μm）（両側95%信頼区間）※2	例数	CRTの変化量（μm）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（μm）（両側95%信頼区間）※2
2mg8週間隔投与群（n=336）	367.1	273	-136.3±4.2	—	258	-154.8±3.1	—
8mg12週間隔投与群（n=335）	370.3	289	-147.4±4.0	-11.1（-21.1, -1.2）	273	-153.7±3.5	1.2（-6.8, 9.1）
8mg16週間隔投与群（n=338）	370.7	282	-146.8±3.8	-10.5（-20.1, -0.9）	273	-150.7±3.6	4.1（-3.9, 12.1）

※1 実測値　※2 各群−2mg8週間隔投与群

■CRT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CRTを共変量、投与群、来院および層別因子［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。

●CRTのベースラインからの変化量［96週：探索的評価項目］

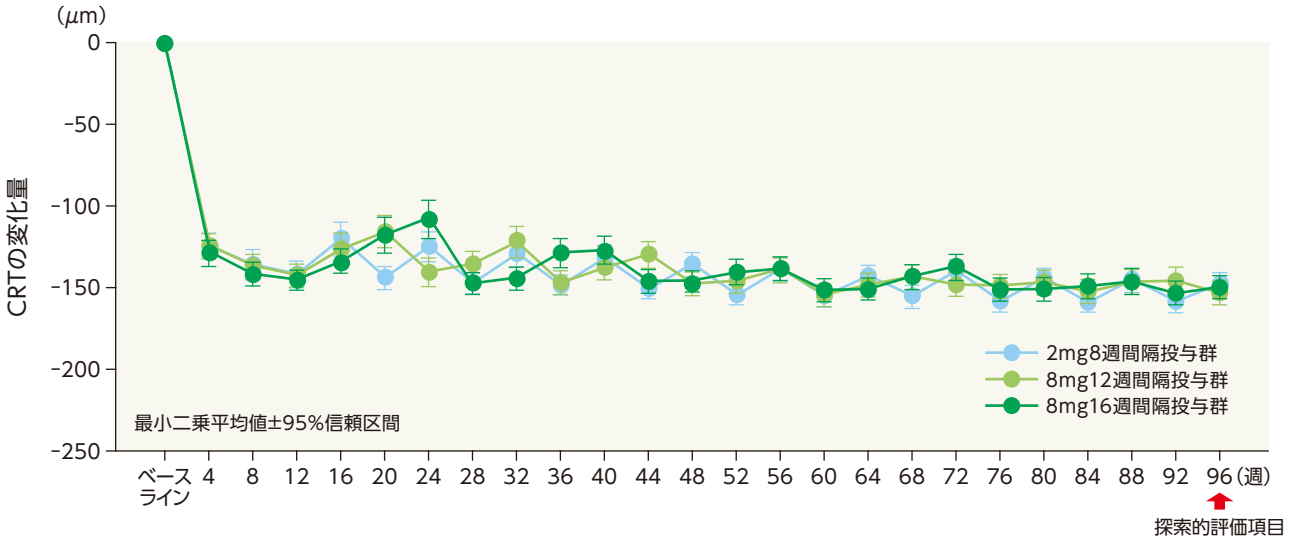
96週目におけるCRTのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8mg12週間隔投与群で-152.0μm、8mg16週間隔投与群で-148.8μm、2mg8週間隔投与群で-146.8μmでした。

■CRT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	CRTの変化量（μm）： 最小二乗平均値±標準誤差	群間差（μm） （両側95%信頼区間）※
2mg8週間隔投与群 （n=336）	233	-146.8±3.7	—
8mg12週間隔投与群 （n=335）	250	-152.0±3.8	-5.2 （-14.6, 4.3）
8mg16週間隔投与群 （n=338）	257	-148.8±3.7	-1.9 （-11.2, 7.3）

※ 各群-2mg8週間隔投与群

■CRTのベースラインからの変化量の推移（MMRM、FAS）



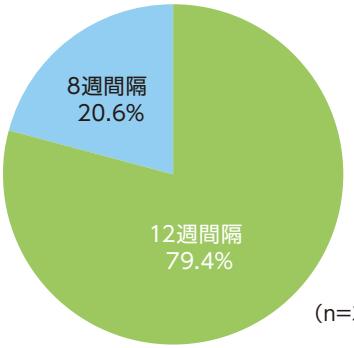
● MMRM：ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院および層別因子［地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］を固定効果とし、ベースラインのCRTと来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

投与に関する評価

●48週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合／投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合［探索的評価項目］

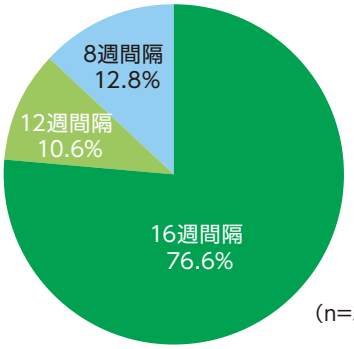
8mg12週間隔投与群において48週目まで投与間隔が12週間隔であった患者の割合は79.4%、8mg16週間隔投与群において48週目まで投与間隔が16週間隔であった患者の割合は76.6%でした。

■8mg12週間隔投与群における48週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



（n=316）

■8mg16週間隔投与群における48週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



（n=312）

※ SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ

●48週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合／次回予定された投与間隔別の患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目］

■48週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合、次回予定された投与間隔別の患者の割合（SAF※1）

		8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
48週完了例数		316	312
16週目または20週目に投与間隔を8週間隔に短縮	16週目に短縮	17（5.4）	10（3.2）
	20週目に短縮	25（7.9）	21（6.7）
いずれかの時点で投与間隔を短縮	8週間隔または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）
次回予定された投与間隔※2	12週間隔以上	251（79.4）	271（86.9）
	16週間隔	―	239（76.6）

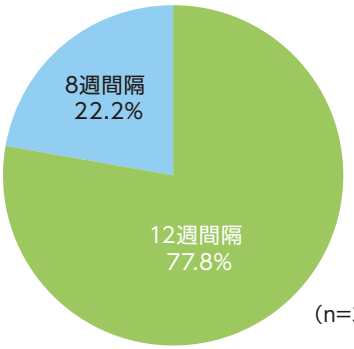
例数（%）

※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

●60週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合／投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合［探索的評価項目］

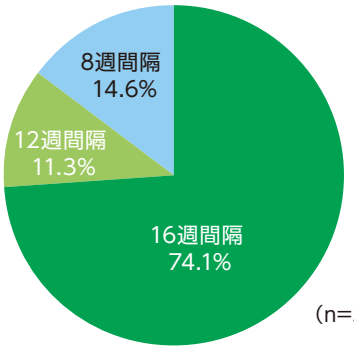
8mg12週間隔投与群において60週目まで投与間隔が12週間隔であった患者の割合は77.8%、8mg16週間隔投与群において60週目まで投与間隔が16週間隔であった患者の割合は74.1%でした。

■8mg12週間隔投与群における60週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



（n=311）

■8mg16週間隔投与群における60週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



（n=309）

※ SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ

●60週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合／次回予定された投与間隔別の患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目］

■60週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合、次回予定された投与間隔別の患者の割合（SAF※1）

		8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
60週完了例数		311	309
16週目または20週目に投与間隔を8週間隔に短縮	16週目に短縮	17(5.5)	10(3.2)
	20週目に短縮	25(8.0)	20(6.5)
いずれかの時点で投与間隔を短縮	8週間隔または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)
次回予定された投与間隔※2	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)

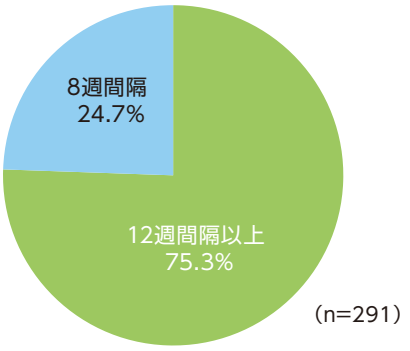
例数（%）

※1 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ　※2 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

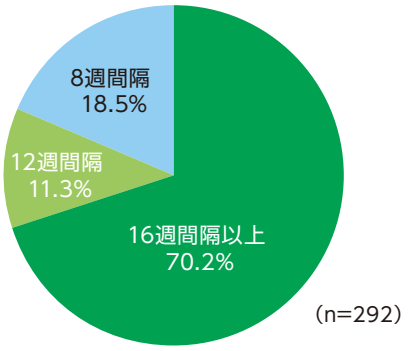
●96週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合／投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合［探索的評価項目］

8mg12週間隔投与群において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は75.3%、8mg16週間隔投与群において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は70.2%でした。

■8mg12週間隔投与群における96週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



■8mg16週間隔投与群における96週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



※ SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ

●96週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合／次回予定された投与間隔別の患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目］

■96週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合、次回予定された投与間隔別の患者の割合（SAF※1）

		8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
96週完了例数		291	292
いずれかの時点で投与間隔を短縮	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	—※2	33(11.3)
次回予定された投与間隔※3	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)

例数（%）

※1 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
※2 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
※3 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）

●96週目まで20週以上の投与間隔を維持した患者の割合［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。

■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）

	8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
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

参考）PULSAR試験におけるアイリーア8mg投与群2群の52週目以降の用法用量の変更

52週目以降、投与来院日にDRM基準を満たした場合、

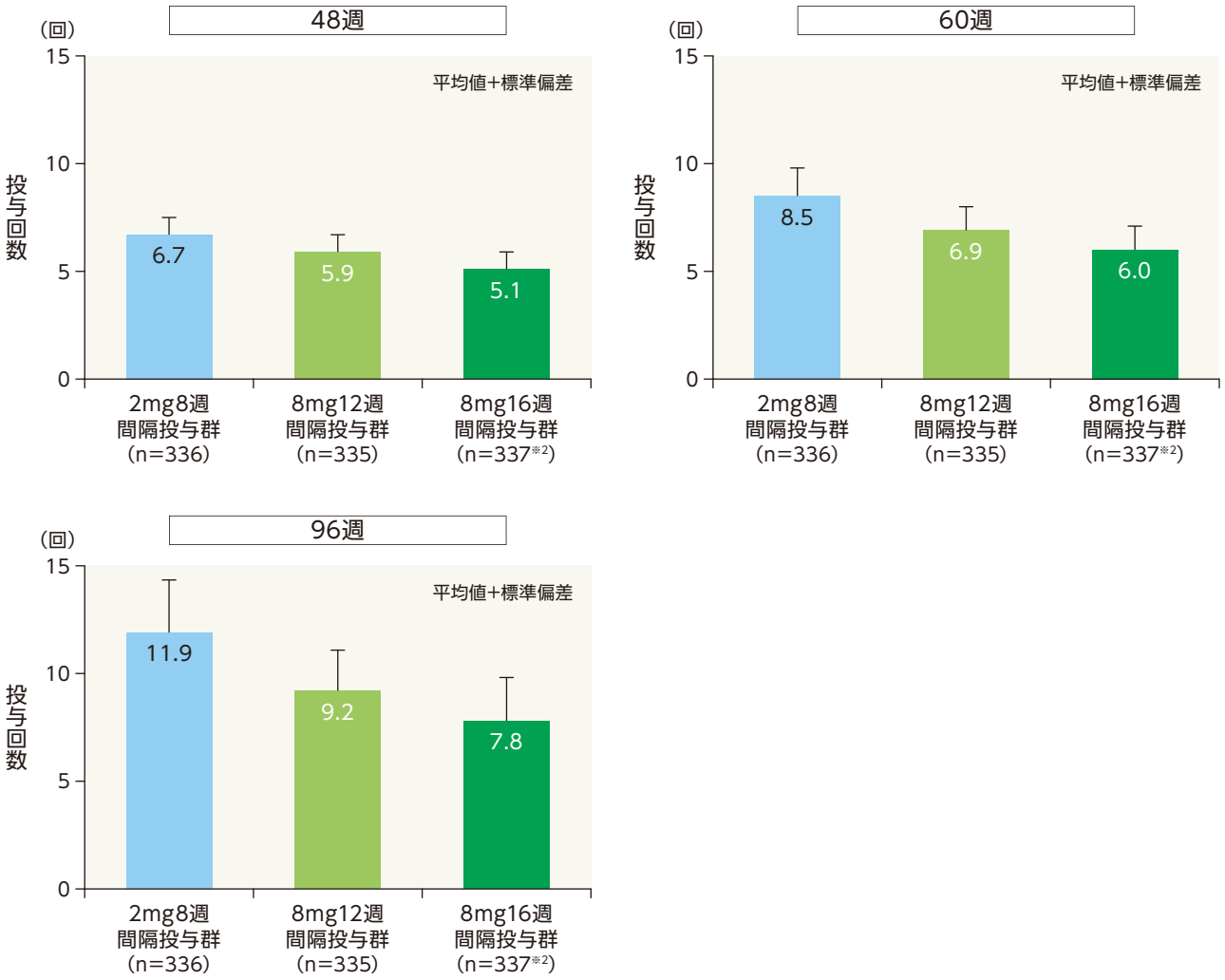
- DRM基準（短縮）：投与間隔を4週幅で短縮した（最短8週間隔）
- DRM基準（延長）：投与間隔を4週幅で延長した（最長24週間隔※）

※ 96週目までの期間内に実際の投与の完了が可能であった間隔は最長20週であった

●48、60および96週目までの投与回数［事前に規定されたその他の評価項目］

試験眼に対する投与回数（平均値）は、48週目では8mg12週間隔投与群で5.9回、8mg16週間隔投与群で5.1回、2mg8週間隔投与群で6.7回、60週目ではそれぞれ6.9回、6.0回、8.5回、96週目ではそれぞれ9.2回、7.8回、11.9回でした。

■投与回数※1（試験眼、SAF）



※1 偽注射を除く投与回数　※2 SAF（n=338）のうち1例が欠測

安全性

●有害事象[96週間]

PULSAR試験(96週間)において、すべての有害事象は8mg12週間隔投与群で335例中292例(87.2%)、8mg16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%)に認められました。

主な有害事象は、8mg12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、8mg16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%)などでした。

試験薬に関連する重篤な有害事象は、8mg16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例に認められました。

試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、8mg16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例に認められました。

本試験において、試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

MedDRA ver.26.0

SAF

		2mg8週間隔投与群 (n=336)	8mg12週間隔投与群 (n=335)	8mg16週間隔投与群 (n=338)	8mg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[96週間]

アイリーア[40mg/mL(2mg)]†の臨床開発、および医薬品リスク管理計画ならびに定期的安全性最新報告で検討された項目に基づき、アイリーア8mg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‡を定義しました。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は、以下の通りでした。

† 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、眼以外の出血事象および鼻粘膜障害事象

SAF

	2mg8週間隔投与群 (n=336)	8mg12週間隔投与群 (n=335)	8mg16週間隔投与群 (n=338)	8mg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, 投与前または投与後測定※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
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%)または例数(%)

※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

PULSAR試験における日本人の部分集団解析

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）として実施されました。そのため、事前に日本人の部分集団解析を行うことを計画し、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討しました。

【PULSAR試験実施地域】アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州、中東、南米、北米の27ヵ国、251施設

患者背景および特性（FAS）

項目		日本人集団					全集団				
		2mg 8週間隔投与群 (n=33)	8mg 12週間隔投与群 (n=31)	8mg 16週間隔投与群 (n=33)	8mg 投与群 併合 (n=64)	合計 (n=97)	2mg 8週間隔投与群 (n=336)	8mg 12週間隔投与群 (n=335)	8mg 16週間隔投与群 (n=338)	8mg 投与群 併合 (n=673)	合計 (n=1,009)
性別：例数（%）	女性	9 (27.3)	8 (25.8)	5 (15.2)	13 (20.3)	22 (22.7)	188 (56.0)	182 (54.3)	180 (53.3)	362 (53.8)	550 (54.5)
	男性	24 (72.7)	23 (74.2)	28 (84.8)	51 (79.7)	75 (77.3)	148 (44.0)	153 (45.7)	158 (46.7)	311 (46.2)	459 (45.5)
年齢（歳）：平均値±標準偏差		71.2 ±9.4	73.8 ±7.4	74.7 ±7.8	74.3 ±7.6	73.2 ±8.3	74.2 ±8.8	74.7 ±7.9	74.5 ±8.5	74.6 ±8.2	74.5 ±8.4
僚眼にnAMDの既往歴あり：例数（%）		1 (3.0)	0	0	0	1 (1.0)	15 (4.5)	11 (3.3)	12 (3.6)	23 (3.4)	38 (3.8)
最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差		60.6 ±14.6	61.5 ±12.8	59.5 ±12.7	60.5 ±12.7	60.5 ±13.3	58.9 ±14.0	59.9 ±13.4	60.0 ±12.4	59.9 ±12.9	59.6 ±13.3
地図状萎縮※1：例数（%）	なし	33 (100)	30 (96.8)	31 (93.9)	61 (95.3)	94 (96.9)	328 (97.6)	326 (97.3)	326 (96.4)	652 (96.9)	980 (97.1)
	あり	0	0	0	0	0	3(0.9)	3(0.9)	6(1.8)	9(1.3)	12(1.2)
	不明	0	1(3.2)	2(6.1)	3(4.7)	3(3.1)	5(1.5)	6(1.8)	6(1.8)	12(1.8)	17(1.7)
PCV※1,2：例数（%）	なし	8 (24.2)	9 (29.0)	11 (33.3)	20 (31.3)	28 (28.9)	53 (15.8)	54 (16.1)	46 (13.6)	100 (14.9)	153 (15.2)
	あり	15 (45.5)	14 (45.2)	14 (42.4)	28 (43.8)	43 (44.3)	54 (16.1)	45 (13.4)	42 (12.4)	87 (12.9)	141 (14.0)
	不明	0	1(3.2)	0	1(1.6)	1(1.0)	1(0.3)	2(0.6)	0	2(0.3)	3(0.3)
	欠測	10 (30.3)	7 (22.6)	8 (24.2)	15 (23.4)	25 (25.8)	228 (67.9)	234 (69.9)	250 (74.0)	484 (71.9)	712 (70.6)
CRT※1（μm）	例数	33	31	33	64	97	335	335	336	671	1,006
	平均値±標準偏差	320.3 ±111.7	348.5 ±112.0	341.6 ±86.7	344.9 ±99.0	336.6 ±103.6	367.1 ±133.6	370.3 ±123.7	370.7 ±132.7	370.5 ±128.2	369.3 ±130.0
CNV病変面積※1（mm^2）	例数	33	31	33	64	97	336	335	337	672	1,008
	平均値±標準偏差	5.3 ±4.0	6.1 ±5.6	5.5 ±5.1	5.8 ±5.3	5.6 ±4.9	6.4 ±5.0	6.0 ±4.8	6.5 ±5.5	6.3 ±5.2	6.3 ±5.1
総病変面積※1（mm^2）	例数	33	31	33	64	97	336	335	336	671	1,007
	平均値±標準偏差	5.7 ±4.5	6.5 ±6.0	5.8 ±5.2	6.1 ±5.5	6.0 ±5.2	6.9± 5.4	6.4 ±5.1	6.9 ±5.7	6.6 ±5.4	6.7 ±5.4
CNV病変サブタイプ※1,3：例数（%）	CNVが病変の50%未満	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.2)
	predomi-nantly classic	4 (12.1)	3 (9.7)	3 (9.1)	6 (9.4)	10 (10.3)	71 (21.1)	71 (21.2)	67 (19.8)	138 (20.5)	209 (20.7)
	minimally classic	6 (18.2)	7 (22.6)	5 (15.2)	12 (18.8)	18 (18.6)	61 (18.2)	56 (16.7)	68 (20.1)	124 (18.4)	185 (18.3)
	occultのみ	21 (63.6)	19 (61.3)	21 (63.6)	40 (62.5)	61 (62.9)	192 (57.1)	197 (58.8)	186 (55.0)	383 (56.9)	575 (57.0)
	RAP	1(3.0)	0	0	0	1(1.0)	5(1.5)	4(1.2)	5(1.5)	9(1.3)	14(1.4)
	PCV	1(3.0)	1(3.2)	2(6.1)	3(4.7)	4(4.1)	2(0.6)	1(0.3)	3(0.9)	4(0.6)	6(0.6)
	グレード不可	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
	該当なし	0	1(3.2)	2(6.1)	3(4.7)	3(3.1)	5(1.5)	6(1.8)	6(1.8)	12(1.8)	17(1.7)

※1 読影施設で評価した　※2 適切な装置を有する施設においてインドシアニングリーン蛍光眼底造影により任意で評価した
※3 フルオレセイン蛍光眼底造影/眼底撮影を用いて評価した

有効性

●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］

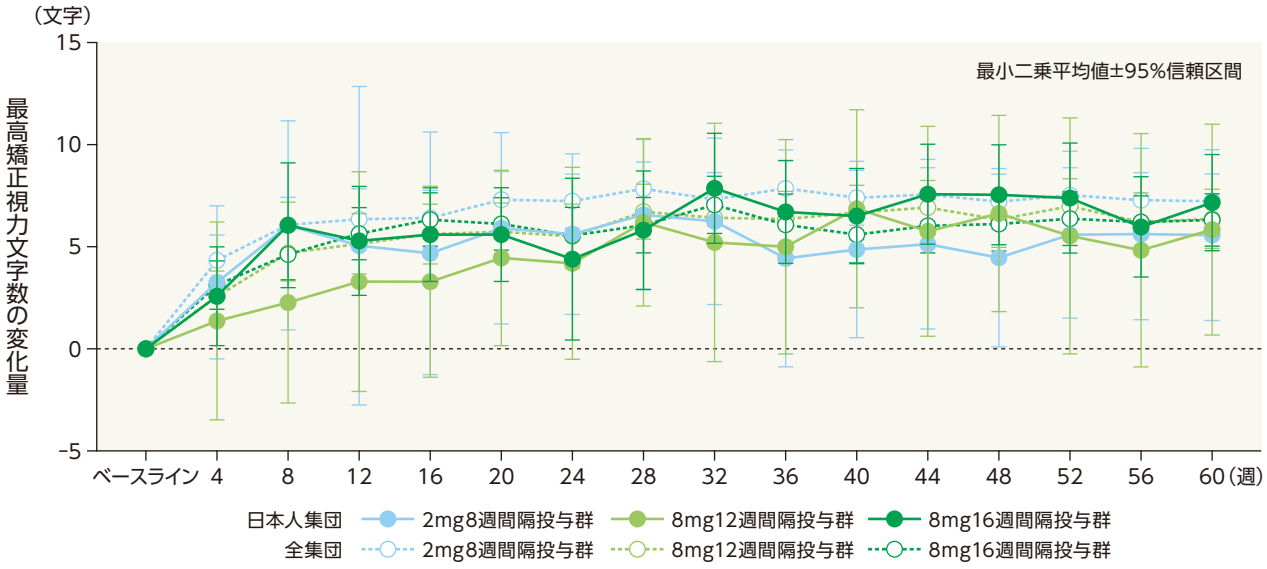
48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8mg12週間隔投与群の全集団、日本人集団ともに+6.1文字、8mg16週間隔投与群の全集団で+5.9文字、日本人集団で+7.5文字、2mg8週間隔投与群の全集団で+7.0文字、日本人集団で+4.3文字でした。

■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	—	—
	8mg12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)	—
	8mg16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	—	—
	8mg12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
	8mg16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

■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、来院および層別因子［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、8mg12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、8mg16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文字でした。

■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	—
	8mg12週間隔投与群（n=31）	23	6.0±2.8	1.0 (-6.0, 8.0)
	8mg16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	—
	8mg12週間隔投与群（n=335）	256	5.6±0.8	-1.0 (-2.8, 0.8)
	8mg16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、来院および層別因子［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。

●その他の有効性評価項目[16週・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)	8mg 12週間隔投与群 (n=31)	8mg 16週間隔投与群 (n=33)	2mg 8週間隔投与群 (n=336)	8mg 12週間隔投与群 (n=335)	8mg 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)
	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※1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
16週目に中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合(LOCF、FAS)		例数	33	30	33	335	333	334
		割合：例数(%)	22(66.7)	19(63.3)	29(87.9)	173(51.6)	205(61.6)	217(65.0)
中心窩領域にIRFおよび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)
	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
	60週目(中間事象※1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
	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
8mg12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※2)	例数	—	28	—	—	316	—
		割合：例数(%)	—	23(82.1)	—	—	251(79.4)	—
	60週目まで(SAF※3)	例数	—	27	—	—	311	—
		割合：例数(%)	—	23(85.2)	—	—	242(77.8)	—
8mg16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※2)	例数	—	—	32	—	—	312
		割合：例数(%)	—	—	30(93.8)	—	—	239(76.6)
	60週目まで(SAF※3)	例数	—	—	32	—	—	309
		割合：例数(%)	—	—	30(93.8)	—	—	229(74.1)

※1 試験薬の投与中止など　※2 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ　※3 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：<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、来院および層別因子[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、来院および層別因子[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。

●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	
		8mg12週間隔投与群（n=31）	8mg16週間隔投与群（n=33）	8mg12週間隔投与群（n=335）	8mg16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週間隔または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週間隔以上または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週間隔または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週間隔以上または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）	8mg 12週間隔投与群（n=31）	8mg 16週間隔投与群（n=33）	2mg 8週間隔投与群（n=336）	8mg 12週間隔投与群（n=335）	8mg 16週間隔投与群（n=338）
48、60および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

安全性

●有害事象[60週間：日本人部分集団解析]§

PULSAR試験（60週間）の日本人集団において、すべての有害事象は8mg12週間隔投与群で31例中26例（83.9%）、8mg16週間隔投与群で33例中26例（78.8%）、2mg8週間隔投与群で33例中26例（78.8%）に認められました。

主な有害事象は、8mg12週間隔投与群で結膜出血、関節痛、高血圧が各3例（9.7%）、視力低下、悪心、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、発熱が各2例（6.5%）、8mg16週間隔投与群で眼圧上昇、上咽頭炎が各4例（12.1%）、湿疹、高血圧が各3例（9.1%）、結膜出血、便秘、嘔吐、変形性関節症、無症候性COVID-19、歯肉炎、接触皮膚炎が各2例（6.1%）、2mg8週間隔投与群で視力低下、ドライアイが各4例（12.1%）、背部痛、浮動性めまいが各3例（9.1%）、網膜出血、季節性アレルギー、齲歯が各2例（6.1%）でした。

試験薬に関連する重篤な有害事象は、8mg16週間隔投与群で閉塞隅角緑内障が1例、2mg8週間隔投与群で高血圧が1例に認められました。

本試験の日本人集団において、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

MedDRA ver.25.0

SAF

	日本人集団				全集団			
	2mg 8週間隔投与群 (n=33)	8mg 12週間隔投与群 (n=31)	8mg 16週間隔投与群 (n=33)	8mg 投与群併合 (n=64)	2mg 8週間隔投与群 (n=336)	8mg 12週間隔投与群 (n=335)	8mg 16週間隔投与群 (n=338)	8mg 投与群併合 (n=673)
すべての有害事象	26 (78.8)	26 (83.9)	26 (78.8)	52 (81.3)	260 (77.4)	256 (76.4)	273 (80.8)	529 (78.6)
試験眼の有害事象	15 (45.5)	11 (35.5)	13 (39.4)	24 (37.5)	152 (45.2)	142 (42.4)	143 (42.3)	285 (42.3)
試験薬に関連する有害事象	0	2 (6.5)	4 (12.1)	6 (9.4)	12 (3.6)	18 (5.4)	13 (3.8)	31 (4.6)
投与手技に関連する有害事象	1 (3.0)	3 (9.7)	7 (21.2)	10 (15.6)	41 (12.2)	32 (9.6)	39 (11.5)	71 (10.5)
試験眼の重篤な有害事象	1 (3.0)	0	2 (6.1)	2 (3.1)	4 (1.2)	7 (2.1)	7 (2.1)	14 (2.1)
試験薬に関連する有害事象	0	0	1 (3.0)	1 (1.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
投与手技に関連する有害事象	0	0	1 (3.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
全身性の有害事象	20 (60.6)	23 (74.2)	21 (63.6)	44 (68.8)	201 (59.8)	199 (59.4)	207 (61.2)	406 (60.3)
試験薬に関連する有害事象	1 (3.0)	2 (6.5)	0	2 (3.1)	5 (1.5)	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.7)
全身性の重篤な有害事象	4 (12.1)	5 (16.1)	5 (15.2)	10 (15.6)	53 (15.8)	41 (12.2)	41 (12.1)	82 (12.2)
試験薬に関連する有害事象	1 (3.0)	0	0	0	4 (1.2)	0	2 (0.6)	2 (0.3)

§ 96週間までの安全性情報は全集団までの解析を完了している。

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［60週間：日本人部分集団解析］§

SAF

	日本人集団				全集団			
	2mg 8週間隔投与群 (n=33)	8mg 12週間隔投与群 (n=31)	8mg 16週間隔投与群 (n=33)	8mg 投与群併合 (n=64)	2mg 8週間隔投与群 (n=336)	8mg 12週間隔投与群 (n=335)	8mg 16週間隔投与群 (n=338)	8mg 投与群併合 (n=673)
眼内炎症反応※1	0	1(3.2)	0	1(1.6)	4(1.2)	4(1.2)	1(0.3)	5(0.7)
脈絡網膜炎	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
眼内炎	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
前房蓄膿	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.1)
虹彩炎	0	1(3.2)	0	1(1.6)	0	1(0.3)	0	1(0.1)
硝子体細胞	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.1)
硝子体炎	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
眼圧上昇事象※1	1(3.0)	0	5(15.2)	5(7.8)	10(3.0)	13(3.9)	13(3.8)	26(3.9)
眼圧上昇	1(3.0)	0	4(12.1)	4(6.3)	9(2.7)	11(3.3)	10(3.0)	21(3.1)
高眼圧症	0	0	1(3.0)	1(1.6)	1(0.3)	3(0.9)	4(1.2)	7(1.0)
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	0	0	1(3.0)	1(1.6)	8(2.4)	6(1.8)	4(1.2)	10(1.5)
>21mmHg, 投与前測定	1(3.0)	0	4(12.1)	4(6.3)	27(8.0)	32(9.6)	33(9.8)	65(9.7)
≧25mmHg, 投与前測定	1(3.0)	0	0	0	6(1.8)	9(2.7)	5(1.5)	14(2.1)
≧35mmHg, 投与前または投与後測定※2	0	0	1(3.0)	1(1.6)	1(0.3)	3(0.9)	1(0.3)	4(0.6)
高血圧事象	2(6.1)	3(9.7)	3(9.1)	6(9.4)	16(4.8)	23(6.9)	22(6.5)	45(6.7)
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
血圧上昇	1(3.0)	0	0	0	2(0.6)	3(0.9)	4(1.2)	7(1.0)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	1(0.3)	2(0.6)	0	2(0.3)
拡張期高血圧	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
高血圧	1(3.0)	3(9.7)	3(9.1)	6(9.4)	12(3.6)	19(5.7)	18(5.3)	37(5.5)
収縮期高血圧	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
白衣性高血圧	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象※3	1(3.0)	0	0	0	8(2.4)	1(0.3)	2(0.6)※4	3(0.4)※4
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心停止	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	1(0.1)
死亡	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
心筋梗塞	1(3.0)	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.1)
進行性脳卒中	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)

発現例数（発現割合%）または例数（%）

※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、60週目の投与後のデータは除外
※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
※4 データベースに表示されなかった1例を含む
§ 96週間までの安全性情報は全集団までの解析を完了している。
MedDRA ver.25.0

2 日本人を含む第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験：PHOTON試験[4,5]（アフリベルセプト2mgに対する非劣性の検証）

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）

高濃度製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とから、本試験ではアイリーア8mgの用法及び用量を「8mgを4週間隔で連続3回投与後、12週間隔で硝子体内投与する群」および「8mgを4週間隔で連続3回投与後、16週間隔で硝子体内投与する群」の2群に設定し、アフリベルセプト2mgに対する非劣性を検証しました。

† 照会事項への回答

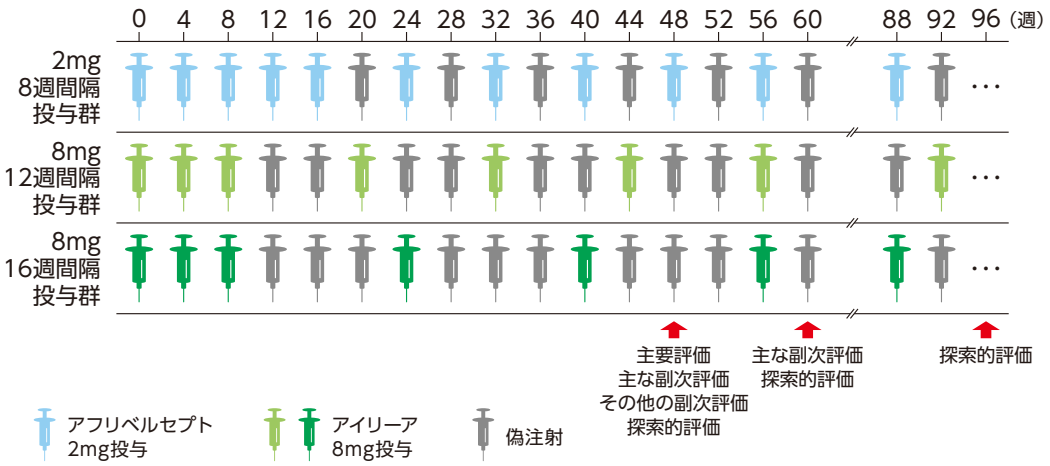
【実施地域】日本、欧州、北米の7ヵ国、138施設

試験概要

目的	DME患者を対象に、アイリーア8mg12週間隔または16週間隔投与による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するとともに、安全性についても検討する
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（またはSpectralis SD-OCTで320μm以上）、中心窩に及ぶDMEを有する、1型または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また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または眼周囲投与、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※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 ・試験眼に特発性また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、眼内の炎症または感染を有する ・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超または拡張期血圧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または心筋梗塞の既往歴を有する ・腎不全、透析または腎移植歴を有する　など ※ 本邦において未承認かつ未発売
試験デザイン	無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験

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。

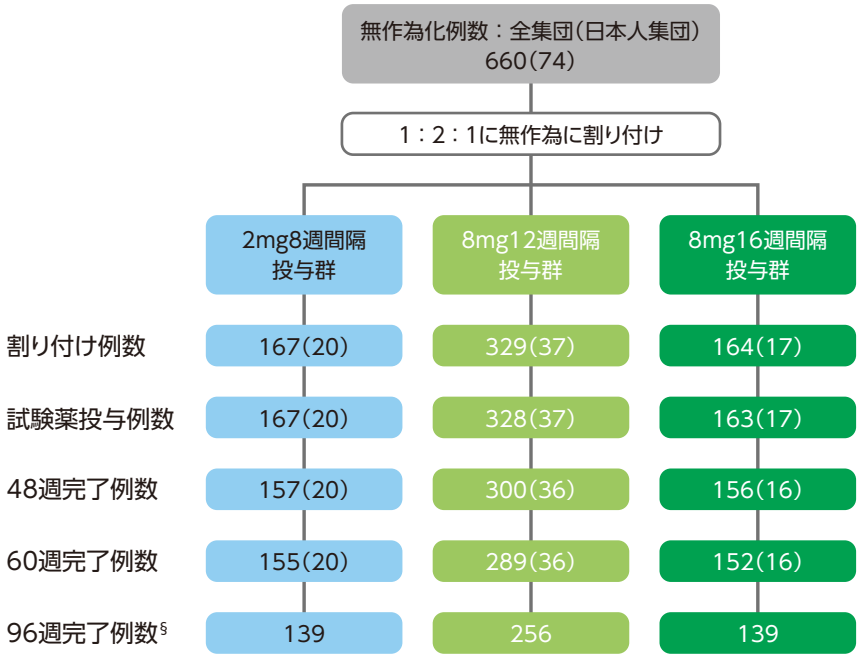
投与方法	対象患者をアフリベルセプト2mg8週間隔投与群、アイリーア8mg12週間隔投与群、アイリーア8mg16週間隔投与群の3群に1:2:1の比で無作為に割り付け※1、硝子体内投与した。試験薬の投与は片眼のみに実施した。 ・2mg8週間隔投与群：アフリベルセプト2mgを4週間隔で連続5回投与後、8週間隔で投与※2 ・8mg12週間隔投与群：アイリーア8mgを4週間隔で連続3回投与後、12週間隔で投与※3 ・8mg16週間隔投与群：アイリーア8mgを4週間隔で連続3回投与後、16週間隔で投与※3,4 ただし、8mg12週間隔投与群および16週間隔投与群では、16週目以降、DRM基準※5,6に従い投与間隔を変更した。  ※1 ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（日本、その他の地域）に基づき層別化した。 ※2 試験期間を通じて8週間隔で投与を継続した。 ※3 16週目または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週目以降のアイリーア投与来院日に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週幅で短縮または延長した。なお、投与間隔は最短8週間隔、最長24週間隔とした。 ※4 16週目または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。 ※5 DRM基準（短縮：16週目以降）：「DMEの遷延また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」 ※6 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（またはSpectralis SD-OCTで320μm未満）」
主な有効性評価項目	**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および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 **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週目および60週目に中心窩領域にIRFおよび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週目および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 ・8mg12週間隔投与群において48、60および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 ・8mg16週間隔投与群において48、60および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週目および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	・8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群において16週目または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 ・8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群において48、60および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 ・8mg12週間隔投与群において48、60および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 ・8mg16週間隔投与群において48、60および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および96週目までの投与回数　など
解析計画	主要評価項目およ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。主要評価項目およ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※。 階層的検定手順 ① 8mg12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 8mg12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 8mg16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 8mg16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 8mg12週間隔投与群のDRSSの48週目における非劣性 ⑥ 8mg16週間隔投与群のDRSSの48週目における非劣性 ⑦ 8mg12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 8mg12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 8mg16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 8mg16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（または早期中止）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。 ※ 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）：8mg12週間隔投与群および8mg16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8mg12週間隔投与群および8mg16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†	8mg12週間隔投与群および8mg16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）

- 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。

試験対象例数と各群の患者の内訳



§ 96週完了例数は全集団までの解析を完了している。

患者背景および特性（FAS）

PHOTON試験において、各群のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は以下の通りでした。

項目		2mg8週間隔投与群（n=167）	8mg12週間隔投与群（n=328）	8mg16週間隔投与群（n=163）	8mg投与群併合（n=491）	合計（n=658）
性別：例数（%）	女性	75（44.9）	118（36.0）	64（39.3）	182（37.1）	257（39.1）
	男性	92（55.1）	210（64.0）	99（60.7）	309（62.9）	401（60.9）
地域：例数（%）	日本	20（12.0）	37（11.3）	17（10.4）	54（11.0）	74（11.2）
	その他	147（88.0）	291（88.7）	146（89.6）	437（89.0）	584（88.8）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		63.0±9.8	62.1±11.1	61.9±9.5	62.0±10.6	62.3±10.4
糖尿病罹病期間※1（年）	例数	167	327	162	489	656
	平均値±標準偏差	15.9±10.0	15.1±10.0	15.7±10.7	15.3±10.2	15.5±10.2
糖尿病の病型：例数（%）	1型	11（6.6）	18（5.5）	9（5.5）	27（5.5）	38（5.8）
	2型	156（93.4）	310（94.5）	154（94.5）	464（94.5）	620（94.2）
HbA1c※2（%）	例数	166	326	161	487	653
	平均値±標準偏差	8.1±1.5	7.9±1.5	7.8±1.5	7.9±1.5	8.0±1.5
HbA1cカテゴリー※2：例数（%）	≦8%	90（53.9）	193（58.8）	106（65.0）	299（60.9）	389（59.1）
	>8%	76（45.5）	133（40.5）	55（33.7）	188（38.3）	264（40.1）
	欠測	1（0.6）	2（0.6）	2（1.2）	4（0.8）	5（0.8）
DME治療歴あり※3,4：例数（%）		74（44.3）	143（43.6）	71（43.6）	214（43.6）	288（43.8）
最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差		61.5±11.2	63.6±10.1	61.4±11.8	62.9±10.7	62.5±10.9
CRT（μm）	例数	167	327	163	490	657
	平均値±標準偏差	457.2±144.0	449.1±127.4	460.3±117.8	452.9±124.3	454.0±129.5
CRTカテゴリー※5：例数（%）	<400μm	72（43.1）	134（40.9）	65（39.9）	199（40.5）	271（41.2）
	≧400μm	95（56.9）	194（59.1）	98（60.1）	292（59.5）	387（58.8）
DRSSスコア：例数（%）	10	0	1（0.3）	2（1.2）	3（0.6）	3（0.5）
	12	0	2（0.6）	0	2（0.4）	2（0.3）
	14	1（0.6）	1（0.3）	1（0.6）	2（0.4）	3（0.5）
	15	1（0.6）	0	0	0	1（0.2）
	20	3（1.8）	13（4.0）	2（1.2）	15（3.1）	18（2.7）
	35	66（39.5）	121（36.9）	66（40.5）	187（38.1）	253（38.4）
	43	34（20.4）	59（18.0）	36（22.1）	95（19.3）	129（19.6）
	47	17（10.2）	46（14.0）	15（9.2）	61（12.4）	78（11.9）
	53	22（13.2）	34（10.4）	11（6.7）	45（9.2）	67（10.2）
	61	9（5.4）	20（6.1）	9（5.5）	29（5.9）	38（5.8）
	65	4（2.4）	11（3.4）	9（5.5）	20（4.1）	24（3.6）
	71	1（0.6）	1（0.3）	2（1.2）	3（0.6）	4（0.6）
	75	0	1（0.3）	0	1（0.2）	1（0.2）
	90（分類不能）	9（5.4）	18（5.5）	10（6.1）	28（5.7）	37（5.6）
FAのETDRSグリッド内漏出が認められた総面積（mm^2）	例数	164	319	153	—	—
	平均値±標準偏差	24.6±13.2	24.4±13.2	24.6±11.7	—	—

※1 無作為化された日-糖尿病診断日　※2 SAFを対象とする　※3 EDC調べ
※4 96週目解析では8mg12週間隔投与群の3例においてDME治療歴が「なし」から「あり」に変更された
※5 読影施設で評価した
EDC（electronic data capture）：電子データ収集

視力評価

●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）］

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、8mg12週間隔投与群で+8.1文字、8mg16週間隔投与群で+7.2文字、2mg8週間隔投与群で+8.7文字でした。8mg12週間隔投与群および8mg16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、8mg12週間隔投与群および8mg16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、8mg12週間隔投与群および8mg16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ました。

●最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量［60週：主な副次評価項目］

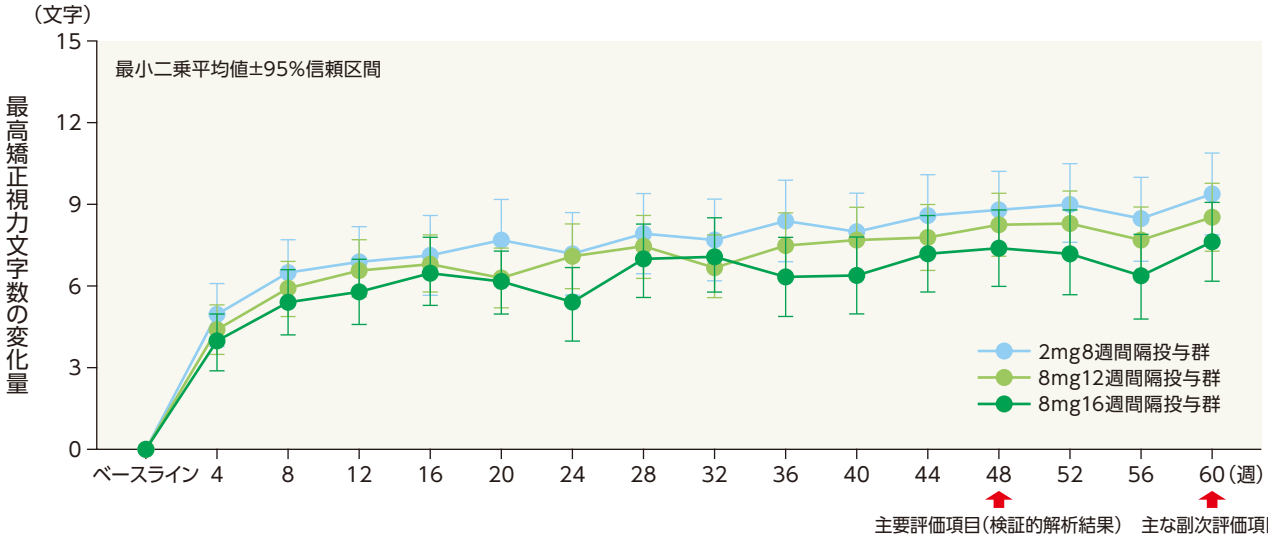
60週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群と2mg8週間隔投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、8mg12週間隔投与群および8mg16週間隔投与群の2mg8週間隔投与群に対する非劣性が示されました。

■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	—	—
8mg12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
8mg16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

■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、来院および層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（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］

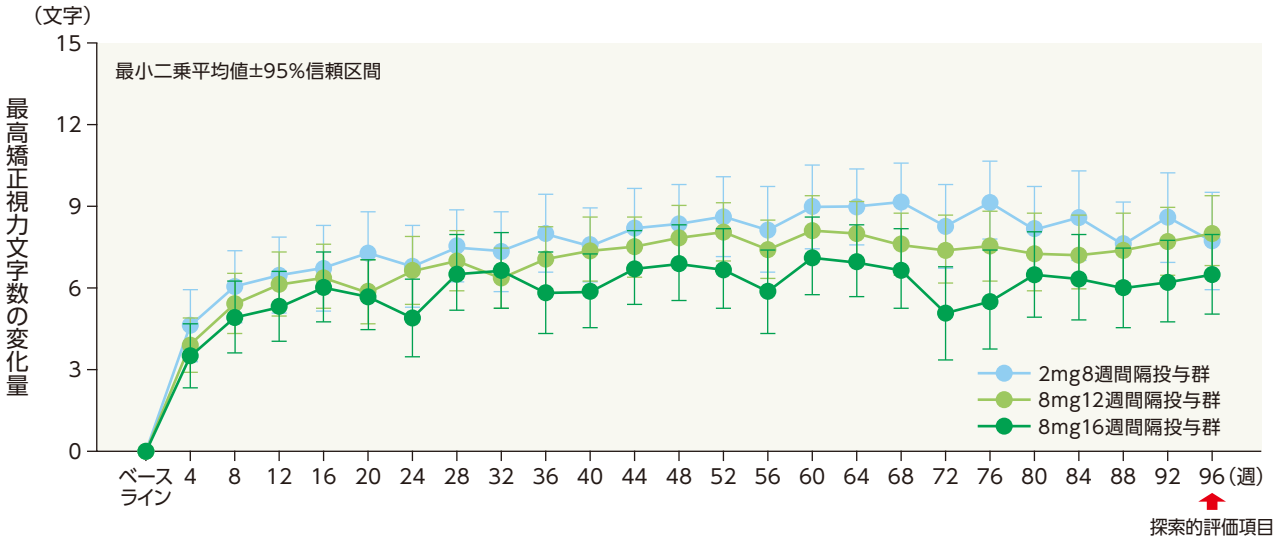
96週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8mg12週間隔投与群で+8.2文字、8mg16週間隔投与群で+6.6文字、2mg8週間隔投与群で+7.7文字でした。

■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	—
8mg12週間隔投与群（n=328）	222	8.2±0.6	0.5 (-1.6, 2.5)
8mg16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

■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）



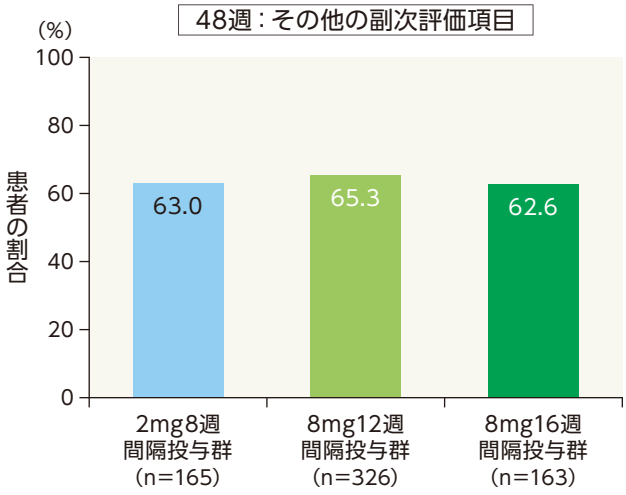
● MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院および層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

●最高矯正視力文字数が69文字以上であった患者の割合 ［48週：その他の副次評価項目、60週・96週：探索的評価項目］

最高矯正視力文字数が69文字以上であった患者の割合は、48週目では8mg12週間隔投与群で65.3%、8mg16週間隔投与群で62.6%、2mg8週間隔投与群で63.0%でした。また、60週目ではそれぞれ64.7%、62.0%、60.6%、96週目ではそれぞれ66.9%、61.3%、63.0%でした。

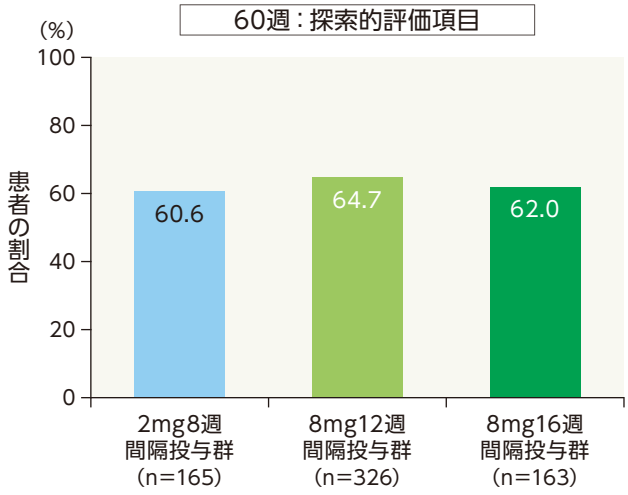
■最高矯正視力文字数が69文字（スネレン視力で20/40）以上であった患者の割合（LOCF、FAS）

48週：その他の副次評価項目



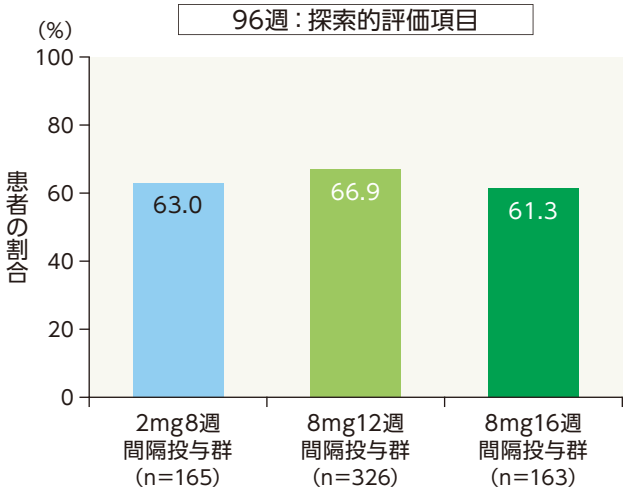
	8mg12週間隔投与群 (n=326)	8mg16週間隔投与群 (n=163)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	2.5 (-6.5, 11.4)	-0.7 (-11.2, 9.8)

60週：探索的評価項目



	8mg12週間隔投与群 (n=326)	8mg16週間隔投与群 (n=163)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	4.3 (-4.7, 13.4)	1.6 (-8.9, 12.2)

96週：探索的評価項目



	8mg12週間隔投与群 (n=326)	8mg16週間隔投与群 (n=163)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	4.0 (-5.0, 13.0)	-1.5 (-11.9, 8.9)

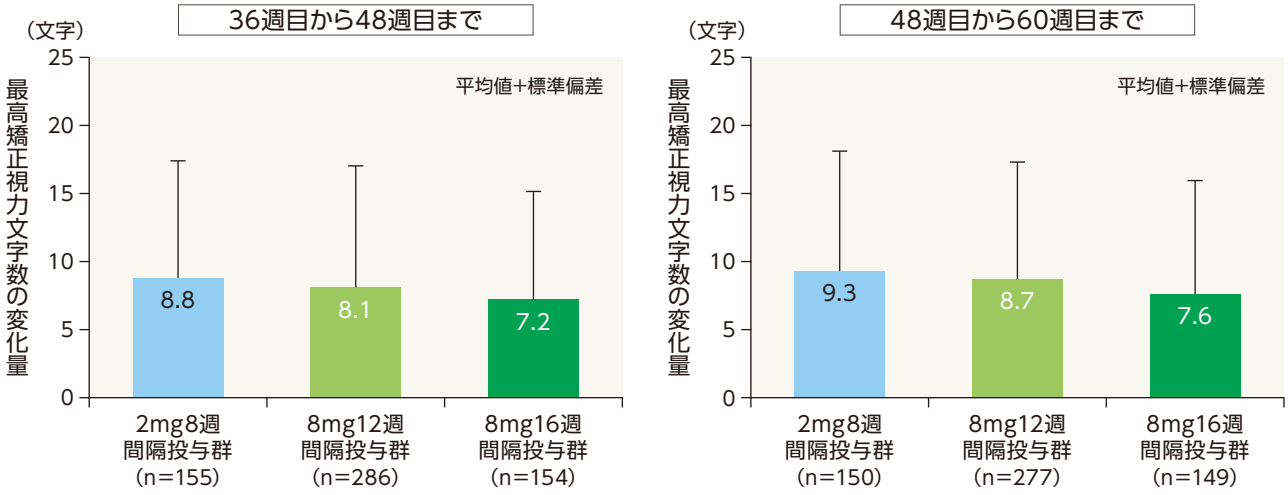
※ 各群−2mg8週間隔投与群［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（日本、その他の地域）で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて調整した］

● 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

●36週目から48週目および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［探索的評価項目］

36週目から48週目および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は、8mg12週間隔投与群でそれぞれ+8.1文字、+8.7文字、8mg16週間隔投与群でそれぞれ+7.2文字、+7.6文字、2mg8週間隔投与群で+8.8文字、+9.3文字でした。

■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（中間事象※前のOC、FAS）



■最高矯正視力文字数の平均値（中間事象※前のOC、FAS）

	2mg8週間隔投与群		8mg12週間隔投与群		8mg16週間隔投与群	
	例数	最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差	例数	最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差	例数	最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差
ベースライン	167	61.5±11.2	328	63.6±10.1	163	61.4±11.8
36週目から48週目まで	155	70.5±11.8	286	71.8±11.4	154	69.1±12.8
48週目から60週目まで	150	71.2±11.7	277	72.5±10.7	149	69.5±13.0

【参考】投与スケジュール（8mg投与群はDRM基準による投与間隔の変更が行われなかった場合）

	1日	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週	56週	60週
2mg8週間隔投与群	●	●	●	●	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○
8mg12週間隔投与群	●	●	●	○	○	●	○	○	●	○	○	●	○	○	●	○
8mg16週間隔投与群	●	●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	○	○	○	●	○

●：実薬投与
○：偽注射

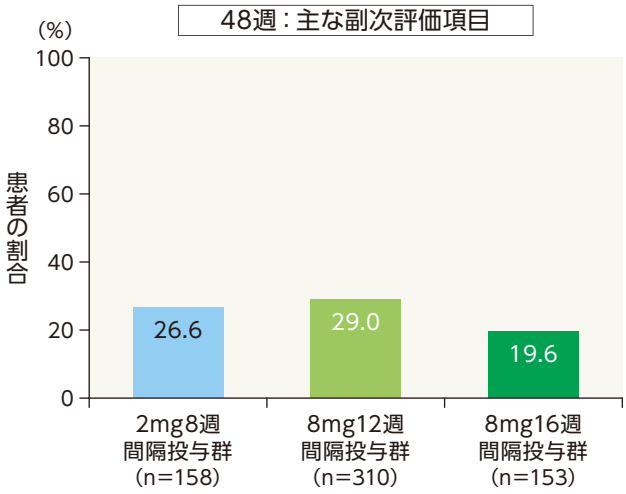
※ 試験薬の投与中止など
OC(observed case)

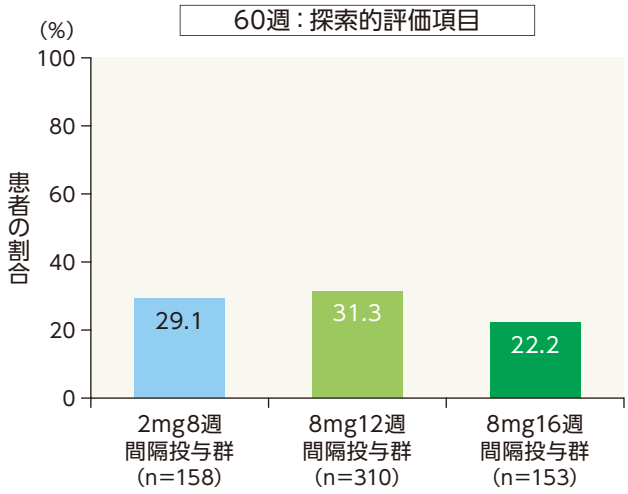
その他の評価

●【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、8mg12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、8mg12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ました。8mg16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ました。

■DRSSの2段階以上の低下を示した患者の割合（LOCF、FAS）





	8mg12週間隔投与群 (n=310)	8mg16週間隔投与群 (n=153)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	2.0 (-6.6, 10.6)	-7.5 (-16.9, 1.8)

	8mg12週間隔投与群 (n=310)	8mg16週間隔投与群 (n=153)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	1.9 (-6.9, 10.6)	-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）および地域（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］

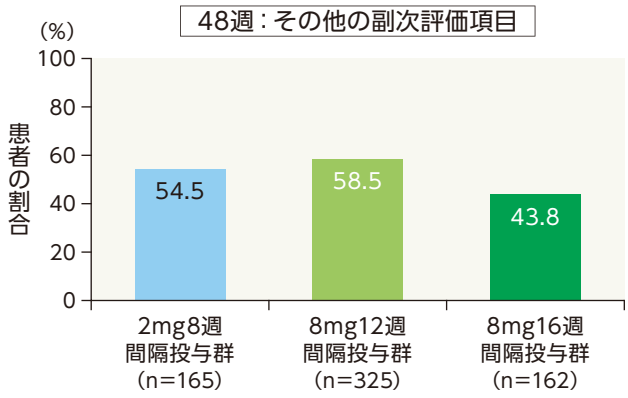
8mg16週間隔投与群のDRSSの48週目における非劣性が示されなかったため、事前に定めた階層的検定手順に従った検定を終了した。

形態学的評価

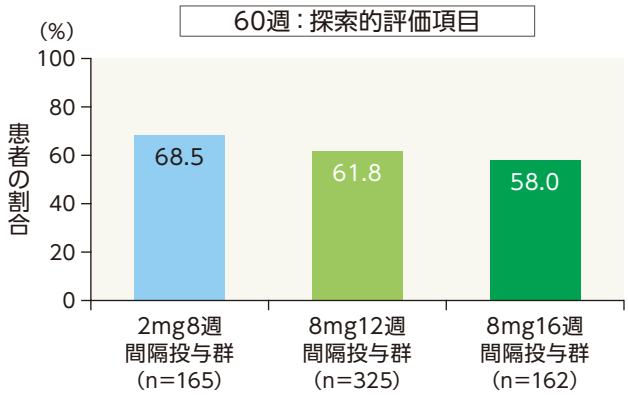
●中心窩にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合［48週：その他の副次評価項目、60週：探索的評価項目］

中心窩にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合は、48週目では8mg12週間隔投与群で58.5%、8mg16週間隔投与群で43.8%、2mg8週間隔投与群で54.5%でした。また、60週目ではそれぞれ61.8%、58.0%、68.5%でした。

■中心窩にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）



	8mg12週間隔投与群 (n=325)	8mg16週間隔投与群 (n=162)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	4.3 (-4.7, 13.4)	-9.7 (-20.3, 0.9)



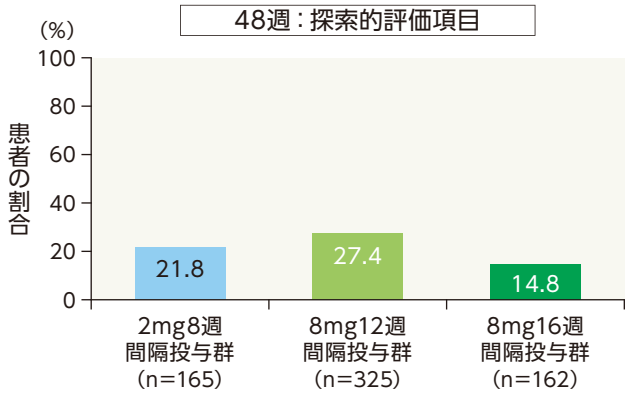
	8mg12週間隔投与群 (n=325)	8mg16週間隔投与群 (n=162)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	-6.0 (-14.7, 2.8)	-9.9 (-20.3, 0.6)

※ 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）および地域（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］

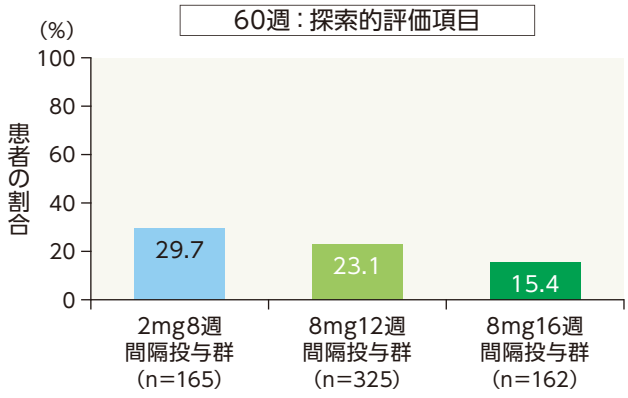
●中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合［探索的評価項目］

中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合は、48週目では8mg12週間隔投与群で27.4%、8mg16週間隔投与群で14.8%、2mg8週間隔投与群で21.8%でした。また、60週目ではそれぞれ23.1%、15.4%、29.7%でした。

■中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）



	8mg12週間隔投与群 (n=325)	8mg16週間隔投与群 (n=162)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	5.8 (-2.0, 13.7)	-6.8 (-14.9, 1.4)



	8mg12週間隔投与群 (n=325)	8mg16週間隔投与群 (n=162)
群間差(%) (両側95%信頼区間)※	-6.5 (-14.8, 1.9)	-14.2 (-23.0, -5.4)

※ 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）および地域（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］

●CRTのベースラインからの変化量［48週：その他の副次評価項目、60週：探索的評価項目］

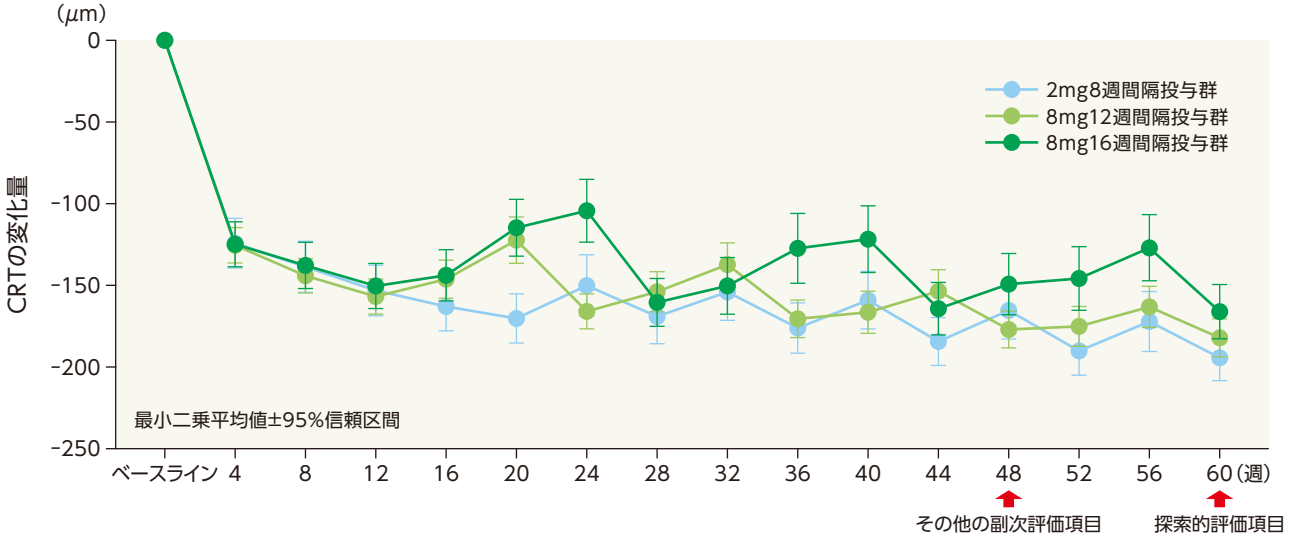
CRTのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、48週目では8mg12週間隔投与群で-176.8μm、8mg16週間隔投与群で-148.8μm、2mg8週間隔投与群で-164.9μmでした。また、60週目ではそれぞれ-182.0μm、-166.3μm、-194.2μmでした。

■CRTのベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

	ベースライン	48週：その他の副次評価項目			60週：探索的評価項目		
	平均値※1（μm）	例数	CRTの変化量（μm）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（μm）（両側95%信頼区間）※2	例数	CRTの変化量（μm）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（μm）（両側95%信頼区間）※2
2mg8週間隔投与群（n=167）	457.3	148	-164.9±8.8	—	131	-194.2±7.2	—
8mg12週間隔投与群（n=328）	449.2	276	-176.8±5.7	-11.9（-30.3, 6.5）	251	-182.0±6.1	12.2（-3.7, 28.2）
8mg16週間隔投与群（n=163）	460.3	149	-148.8±9.5	16.0（-7.5, 39.5）	137	-166.3±8.6	27.9（8.1, 47.7）

※1 実測値　※2 各群−2mg8週間隔投与群

■CRT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CRTを共変量、投与群、来院および層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（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。

●CRTのベースラインからの変化量［96週：探索的評価項目］

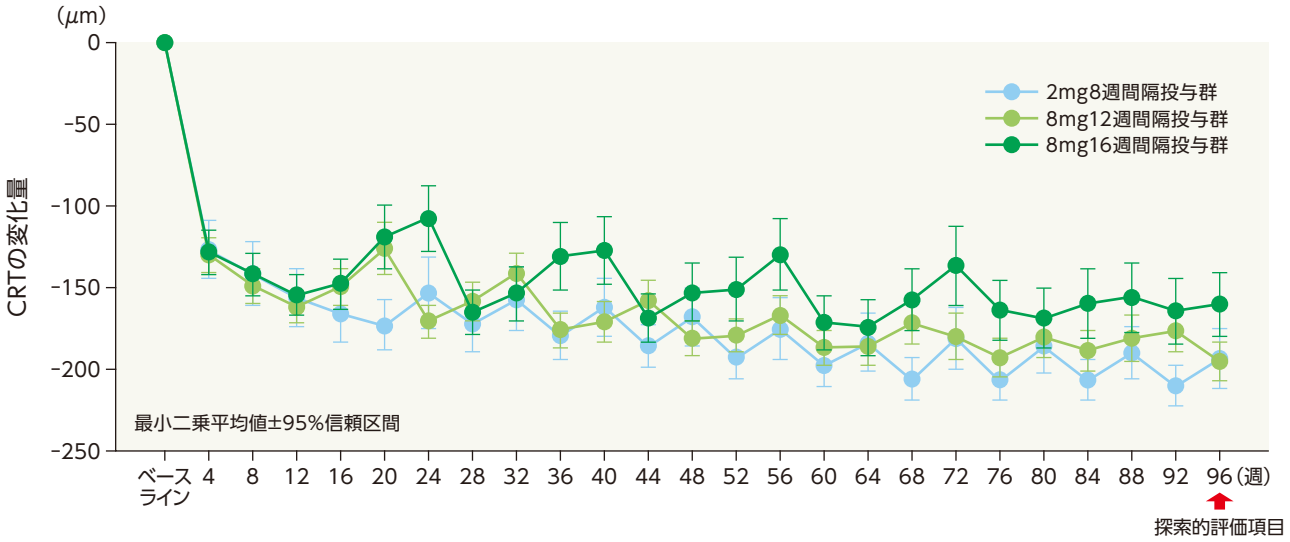
96週目におけるCRTのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8mg12週間隔投与群で-194.0μm、8mg16週間隔投与群で-158.4μm、2mg8週間隔投与群で-191.3μmでした。

■CRT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	CRTの変化量（μm）： 最小二乗平均値±標準誤差	群間差（μm） （両側95%信頼区間）※
2mg8週間隔投与群 （n=167）	122	-191.3±9.1	—
8mg12週間隔投与群 （n=328）	215	-194.0±6.1	-2.7 （-23.1, 17.6）
8mg16週間隔投与群 （n=163）	124	-158.4±9.7	32.9 （7.8, 58.0）

※ 各群-2mg8週間隔投与群

■CRTのベースラインからの変化量の推移（MMRM、FAS）

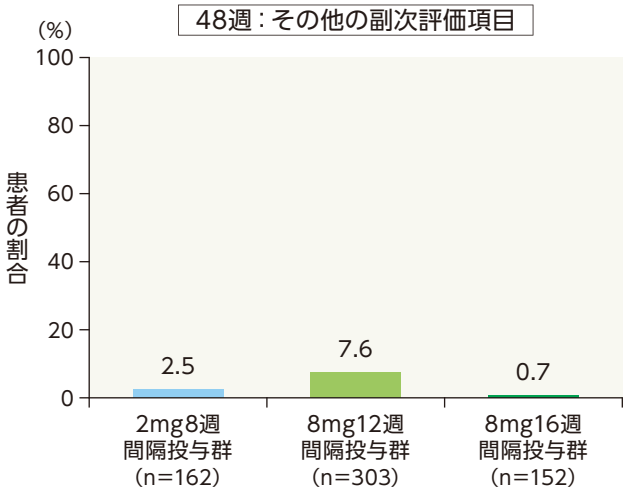


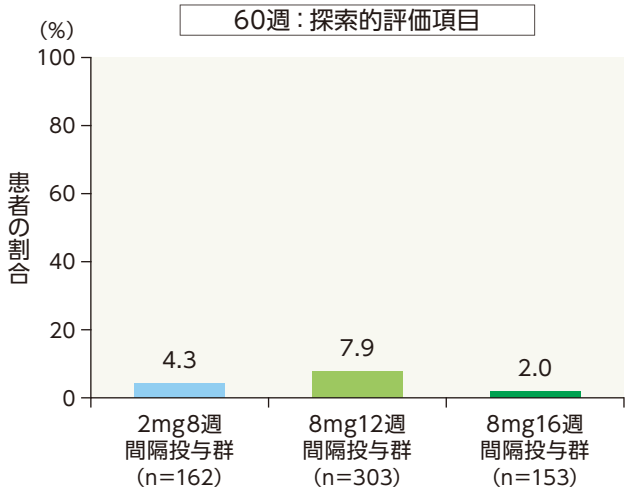
● MMRM：ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院および層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（日本、その他の地域）］を固定効果とし、ベースラインのCRTと来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む。

●FAで漏出が認められなかった患者の割合[48週：その他の副次評価項目、60週：探索的評価項目]

FAで漏出が認められなかった患者の割合は、48週目では8mg12週間隔投与群で7.6%、8mg16週間隔投与群で0.7%、2mg8週間隔投与群で2.5%でした。また、60週目ではそれぞれ7.9%、2.0%、4.3%でした。

■FAで漏出が認められなかった患者の割合（LOCF、FAS）



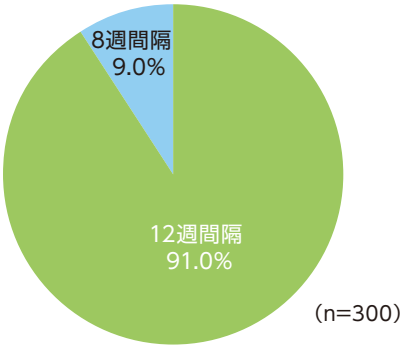


投与に関する評価

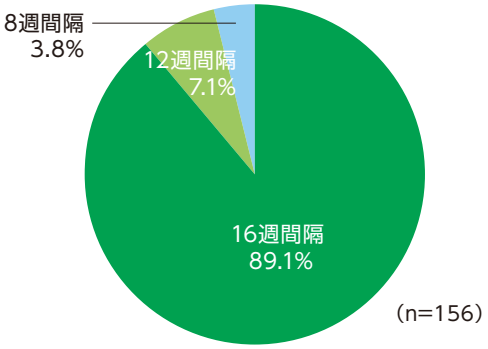
●48週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合／投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合［探索的評価項目］

8mg12週間隔投与群において48週目まで投与間隔が12週間隔であった患者の割合は91.0%、8mg16週間隔投与群において48週目まで投与間隔が16週間隔であった患者の割合は89.1%でした。

■8mg12週間隔投与群における48週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



■8mg16週間隔投与群における48週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



※ SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ

●48週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合／次回予定された投与間隔別の患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目］

■48週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合、次回予定された投与間隔別の患者の割合（SAF※1）

		8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
48週完了例数		300	156
16週目または20週目に投与間隔を8週間隔に短縮	16週目に短縮	3(1.0)	1(0.6)
	20週目に短縮	12(4.0)	3(1.9)
いずれかの時点で投与間隔を短縮	8週間隔または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)
次回予定された投与間隔※3	12週間隔以上	262(87.3)	146(93.6)
	16週間隔	—	136(87.2)

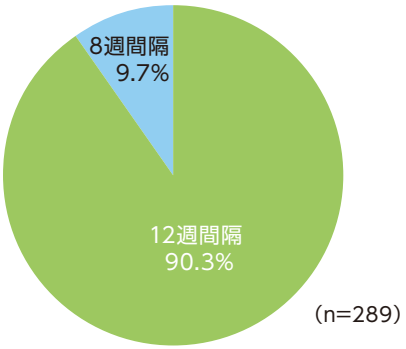
例数(%)

※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、および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

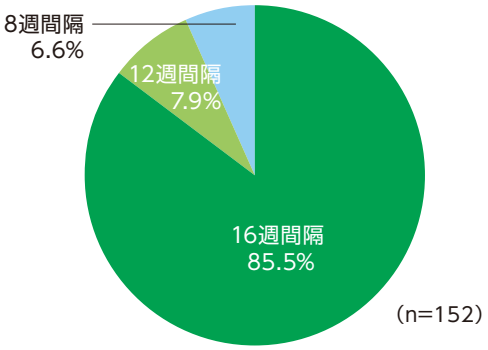
●60週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合／投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合［探索的評価項目］

8mg12週間隔投与群において60週目まで投与間隔が12週間隔であった患者の割合は90.3%、8mg16週間隔投与群において60週目まで投与間隔が16週間隔であった患者の割合は85.5%でした。

■8mg12週間隔投与群における60週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



■8mg16週間隔投与群における60週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



※ SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ

●60週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合／次回予定された投与間隔別の患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目］

■60週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合、次回予定された投与間隔別の患者の割合（SAF※1）

		8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
60週完了例数		289	152
16週目または20週目に投与間隔を8週間隔に短縮	16週目に短縮	3(1.0)	1(0.7)
	20週目に短縮	12(4.2)	3(2.0)
いずれかの時点で投与間隔を短縮	8週間隔または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)
次回予定された投与間隔※2	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)

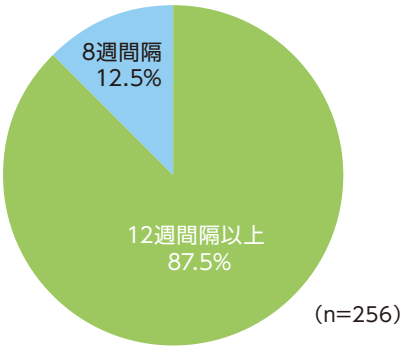
例数（%）

※1 SAFのうち60週目までの投与を完了した患者のみ　※2 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

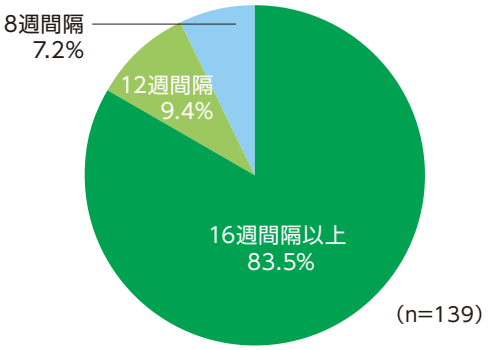
●96週目まで投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合／投与間隔が16週間隔以上であった患者の割合［探索的評価項目］

8mg12週間隔投与群において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は87.5%、8mg16週間隔投与群において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は83.5%でした。

■8mg12週間隔投与群における96週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



■8mg16週間隔投与群における96週目までの最終投与間隔の分布（SAF※）



※ SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ

●96週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合／次回予定された投与間隔別の患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目］

■96週目までに投与間隔が短縮となった患者の割合、次回予定された投与間隔別の患者の割合（SAF※1）

		8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
96週完了例数		256	139
いずれかの時点で投与間隔を短縮	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	—※2	13(9.4)
次回予定された投与間隔※3	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)

例数(%)

※1 SAFのうち96週目までの投与を完了した患者のみ
※2 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
※3 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）

●96週目まで20週以上の投与間隔を維持した患者の割合［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。

■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）

	8mg12週間隔投与群	8mg16週間隔投与群
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

参考）PHOTON試験におけるアイリーア8mg投与群2群の52週目以降の用法用量の変更

52週目以降、投与来院日にDRM基準を満たした場合、

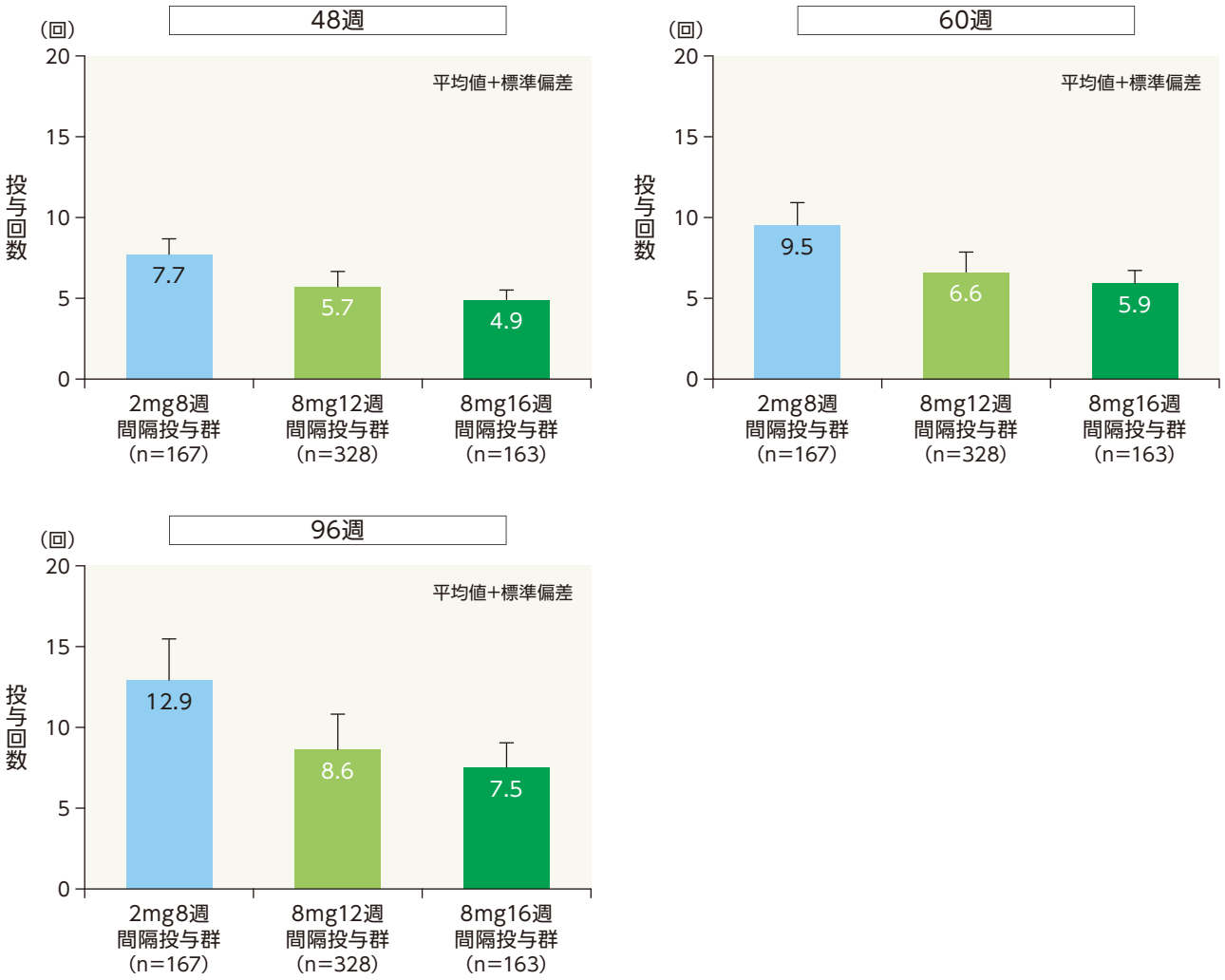
- DRM基準（短縮）：投与間隔を4週幅で短縮した（最短8週間隔）
- DRM基準（延長）：投与間隔を4週幅で延長した（最長24週間隔※）

※ 96週目までの期間内に実際の投与の完了が可能であった間隔は最長20週であった

●48、60および96週目までの投与回数［事前に規定されたその他の評価項目］

試験眼に対する投与回数（平均値）は、48週目では8mg12週間隔投与群で5.7回、8mg16週間隔投与群で4.9回、2mg8週間隔投与群で7.7回、60週目ではそれぞれ6.6回、5.9回、9.5回、96週目ではそれぞれ8.6回、7.5回、12.9回でした。

■投与回数※（試験眼、SAF）



※ 偽注射を除く投与回数

安全性

●有害事象[96週間]

PHOTON試験(96週間)において、すべての有害事象は8mg12週間隔投与群で328例中277例(84.5%)、8mg16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%)に認められました。

主な有害事象は、8mg12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、8mg16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%)などでした。

試験薬に関連する重篤な有害事象は、8mg16週間隔投与群で脳血管発作が1例に認められました。

試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、8mg12週間隔投与群で虹彩炎、硝子体炎が各1例に認められました。

本試験において、試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

MedDRA ver.26.0

SAF

		2mg8週間隔投与群 (n=167)	8mg12週間隔投与群 (n=328)	8mg16週間隔投与群 (n=163)	8mg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[96週間]

アイリーア[40mg/mL(2mg)]†の臨床開発、および医薬品リスク管理計画ならびに定期的安全性最新報告で検討された項目に基づき、アイリーア8mg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‡を定義しました。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は、以下の通りでした。

† 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、眼以外の出血事象および鼻粘膜障害事象

SAF

	2mg8週間隔投与群 (n=167)	8mg12週間隔投与群 (n=328)	8mg16週間隔投与群 (n=163)	8mg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, 投与前または投与後測定※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)
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%)または例数(%)

※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

PHOTON試験における日本人の部分集団解析

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）として実施されました。そのため、事前に日本人の部分集団解析を行うことを計画し、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討しました。

【PHOTON試験実施地域】日本、欧州、北米の7ヵ国、138施設

患者背景および特性（FAS）

項目		日本人集団					全集団				
		2mg 8週間隔投与群 (n=20)	8mg 12週間隔投与群 (n=37)	8mg 16週間隔投与群 (n=17)	8mg 投与群併合 (n=54)	合計 (n=74)	2mg 8週間隔投与群 (n=167)	8mg 12週間隔投与群 (n=328)	8mg 16週間隔投与群 (n=163)	8mg 投与群併合 (n=491)	合計 (n=658)
性別：例数（%）	女性	8 (40.0)	10 (27.0)	8 (47.1)	18 (33.3)	26 (35.1)	75 (44.9)	118 (36.0)	64 (39.3)	182 (37.1)	257 (39.1)
	男性	12 (60.0)	27 (73.0)	9 (52.9)	36 (66.7)	48 (64.9)	92 (55.1)	210 (64.0)	99 (60.7)	309 (62.9)	401 (60.9)
年齢（歳）：平均値±標準偏差		65.9 ±11.1	62.5 ±13.9	65.1 ±11.9	63.3 ±13.3	64.0 ±12.7	63.0 ±9.8	62.1 ±11.1	61.9 ±9.5	62.0 ±10.6	62.3 ±10.4
糖尿病罹病期間※1（年）	例数	20	36	17	53	73	167	327	162	489	656
	平均値±標準偏差	15.3 ±12.1	12.3 ±10.3	10.7 ±9.4	11.8 ±10.0	12.7 ±10.6	15.9 ±10.0	15.1 ±10.0	15.7 ±10.7	15.3 ±10.2	15.5 ±10.2
糖尿病の病型：例数（%）	1型	1(5.0)	3(8.1)	1(5.9)	4(7.4)	5(6.8)	11(6.6)	18(5.5)	9(5.5)	27(5.5)	38(5.8)
	2型	19 (95.0)	34 (91.9)	16 (94.1)	50 (92.6)	69 (93.2)	156 (93.4)	310 (94.5)	154 (94.5)	464 (94.5)	620 (94.2)
HbA1c※2（%）	例数	20	37	17	54	74	166	326	161	487	653
	平均値±標準偏差	7.3 ±0.7	7.4 ±1.0	7.4 ±0.7	7.4 ±0.9	7.4 ±0.9	8.1 ±1.5	7.9 ±1.5	7.8 ±1.5	7.9 ±1.5	8.0 ±1.5
HbA1cカテゴリー※2：例数（%）	≦8	16 (80.0)	28 (75.7)	15 (88.2)	43 (79.6)	59 (79.7)	90 (53.9)	193 (58.8)	106 (65.0)	299 (60.9)	389 (59.1)
	>8%	4 (20.0)	9 (24.3)	2 (11.8)	11 (20.4)	15 (20.3)	76 (45.5)	133 (40.5)	55 (33.7)	188 (38.3)	264 (40.1)
	欠測	0	0	0	0	0	1(0.6)	2(0.6)	2(1.2)	4(0.8)	5(0.8)
DME治療歴あり※3：例数（%）		11 (55.0)	21 (56.8)	9 (52.9)	30 (55.6)	41 (55.4)	74 (44.3)	143 (43.6)	71 (43.6)	214 (43.6)	288 (43.8)
最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差		58.2 ±12.4	63.2 ±9.6	62.0 ±12.2	62.8 ±10.4	61.6 ±11.1	61.5 ±11.2	63.6 ±10.1	61.4 ±11.8	62.9 ±10.7	62.5 ±10.9
CRT（μm）	例数	20	37	17	54	74	167	327	163	490	657
	平均値±標準偏差	454.2 ±120.8	446.1 ±108.2	453.9 ±104.2	448.6 ±106.1	450.1 ±109.4	457.2 ±144.0	449.1 ±127.4	460.3 ±117.8	452.9 ±124.3	454.0 ±129.5
CRTカテゴリー※4：例数（%）	<400μm	9 (45.0)	16 (43.2)	8 (47.1)	24 (44.4)	33 (44.6)	72 (43.1)	134 (40.9)	65 (39.9)	199 (40.5)	271 (41.2)
	≧400μm	11 (55.0)	21 (56.8)	9 (52.9)	30 (55.6)	41 (55.4)	95 (56.9)	194 (59.1)	98 (60.1)	292 (59.5)	387 (58.8)
DRSSスコア：例数（%）	10	0	1(2.7)	0	1(1.9)	1(1.4)	0	1(0.3)	2(1.2)	3(0.6)	3(0.5)
	12	0	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.4)	2(0.3)
	14	0	1(2.7)	1(5.9)	2(3.7)	2(2.7)	1(0.6)	1(0.3)	1(0.6)	2(0.4)	3(0.5)
	15	1(5.0)	0	0	0	1(1.4)	1(0.6)	0	0	0	1(0.2)
	20	0	2(5.4)	0	2(3.7)	2(2.7)	3(1.8)	13(4.0)	2(1.2)	15(3.1)	18(2.7)
	35	10 (50.0)	17 (45.9)	8 (47.1)	25 (46.3)	35 (47.3)	66 (39.5)	121 (36.9)	66 (40.5)	187 (38.1)	253 (38.4)
	43	3 (15.0)	5 (13.5)	3 (17.6)	8 (14.8)	11 (14.9)	34 (20.4)	59 (18.0)	36 (22.1)	95 (19.3)	129 (19.6)
	47	2(10.0)	5(13.5)	2(11.8)	7(13.0)	9(12.2)	17(10.2)	46(14.0)	15(9.2)	61(12.4)	78(11.9)
	53	1(5.0)	2(5.4)	1(5.9)	3(5.6)	4(5.4)	22(13.2)	34(10.4)	11(6.7)	45(9.2)	67(10.2)
	61	2(10.0)	2(5.4)	1(5.9)	3(5.6)	5(6.8)	9(5.4)	20(6.1)	9(5.5)	29(5.9)	38(5.8)
	65	0	0	0	0	0	4(2.4)	11(3.4)	9(5.5)	20(4.1)	24(3.6)
	71	1(5.0)	0	0	0	1(1.4)	1(0.6)	1(0.3)	2(1.2)	3(0.6)	4(0.6)
	75	0	1(2.7)	0	1(1.9)	1(1.4)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	1(0.2)
	90（分類不能）	0	1(2.7)	1(5.9)	2(3.7)	2(2.7)	9(5.4)	18(5.5)	10(6.1)	28(5.7)	37(5.6)
FAのETDRSグリッド内漏出が認められた総面積（mm^2）	例数	20	36	17	—	—	164	319	153	—	—
	平均値±標準偏差	24.3 ±12.7	27.9 ±16.0	25.7 ±12.1	—	—	24.6 ±13.2	24.4 ±13.2	24.6 ±11.7	—	—

※1 無作為化された日-糖尿病診断日　※2 SAFを対象とする　※3 EDC調べ　※4 読影施設で評価した

有効性

●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］

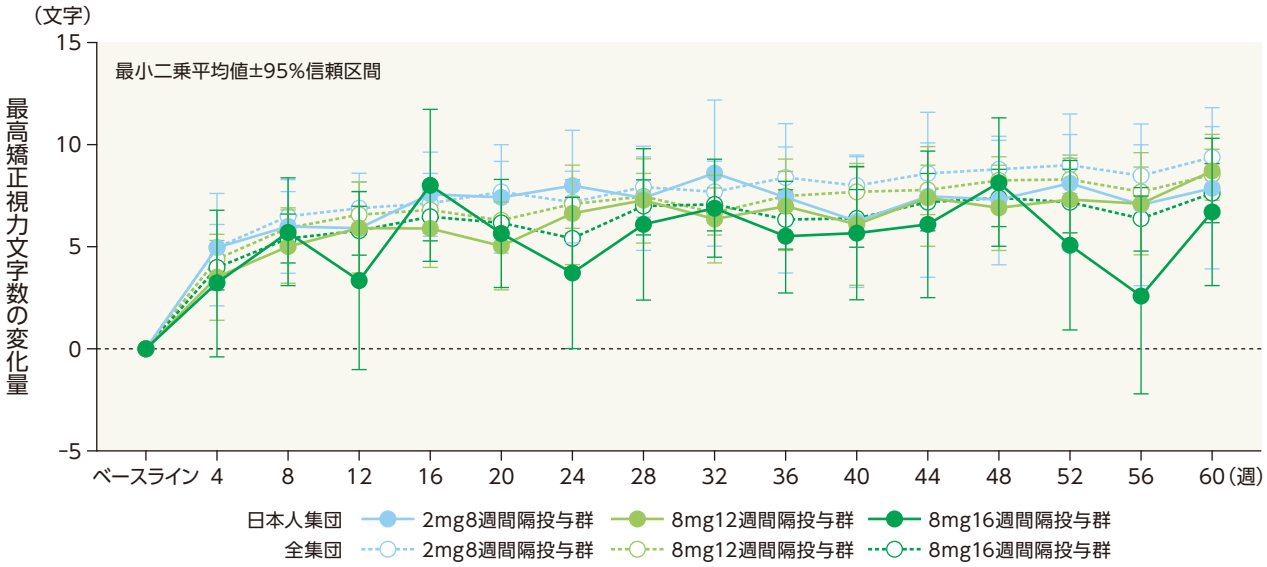
48週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8mg12週間隔投与群の全集団で+8.1文字、日本人集団で+7.1文字、8mg16週間隔投与群の全集団で+7.2文字、日本人集団で+7.5文字、2mg8週間隔投与群の全集団で+8.7文字、日本人集団で+7.4文字でした。

■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	—	—
	8mg12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)	—
	8mg16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	—	—
	8mg12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
	8mg16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

■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、来院および層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（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、8mg12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、8mg16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文字でした。

■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	—
	8mg12週間隔投与群（n=37）	35	8.4±1.2	-0.8 (-4.7, 3.2)
	8mg16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	—
	8mg12週間隔投与群（n=328）	222	8.2±0.6	0.5 (-1.6, 2.5)
	8mg16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、来院および層別因子［ベースラインのCRT（400μm未満、400μm以上）、過去のDME治療（あり、なし）および地域（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[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)	8mg 12週間隔投与群 (n=37)	8mg 16週間隔投与群 (n=17)	2mg 8週間隔投与群 (n=167)	8mg 12週間隔投与群 (n=328)	8mg 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)
	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)
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※1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)
	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)
中心窩にIRFおよび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)
	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)
中心窩領域にIRFおよび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)
	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)
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
	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
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)
8mg12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※2)	例数	—	36	—	—	300	—
		割合：例数(%)	—	32(88.9)	—	—	273(91.0)	—
	60週目まで(SAF※3)	例数	—	36	—	—	289	—
		割合：例数(%)	—	32(88.9)	—	—	261(90.3)	—
8mg16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※2)	例数	—	—	16	—	—	156
		割合：例数(%)	—	—	14(87.5)	—	—	139(89.1)
	60週目まで(SAF※3)	例数	—	—	16	—	—	152
		割合：例数(%)	—	—	13(81.3)	—	—	130(85.5)

※1 試験薬の投与中止など　※2 SAFのうち48週目までの投与を完了した患者のみ　※3 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、来院および層別因子[ベースラインのCRT(400μm未満、400μm以上)、過去のDME治療(あり、なし)および地域(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。

●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	
		8mg12週間隔投与群(n=37)	8mg16週間隔投与群(n=17)	8mg12週間隔投与群(n=328)	8mg16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週間隔または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週間隔以上または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週間隔または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週間隔以上または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)	8mg 12週間隔投与群(n=37)	8mg 16週間隔投与群(n=17)	2mg 8週間隔投与群(n=167)	8mg 12週間隔投与群(n=328)	8mg 16週間隔投与群(n=163)
48、60および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、および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

安全性

●有害事象[60週間：日本人部分集団解析]§

PHOTON試験（60週間）の日本人集団において、すべての有害事象は8mg12週間隔投与群で37例中28例（75.7%）、8mg16週間隔投与群で17例中15例（88.2%）、2mg8週間隔投与群で20例中16例（80.0%）に認められました。

主な有害事象は、8mg12週間隔投与群で結膜出血3例（8.1%）、悪心、上咽頭炎、節足動物刺傷、関節痛、糖尿病性腎症が各2例（5.4%）、8mg16週間隔投与群で角膜びらん、角膜炎、結膜炎、発熱、糖尿病、背部痛、糖尿病性腎症が各2例（11.8%）、2mg8週間隔投与群で高血圧5例（25.0%）、発熱、筋痙縮、頭痛が各2例（10.0%）でした。

本試験の日本人集団において、試験薬に関連する重篤な有害事象、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

MedDRA ver.25.0

SAF

	日本人集団				全集団			
	2mg 8週間隔投与群 (n=20)	8mg 12週間隔投与群 (n=37)	8mg 16週間隔投与群 (n=17)	8mg 投与群併合 (n=54)	2mg 8週間隔投与群 (n=167)	8mg 12週間隔投与群 (n=328)	8mg 16週間隔投与群 (n=163)	8mg 投与群併合 (n=491)
すべての有害事象	16 (80.0)	28 (75.7)	15 (88.2)	43 (79.6)	123 (73.7)	245 (74.7)	126 (77.3)	371 (75.6)
試験眼の有害事象	7 (35.0)	13 (35.1)	6 (35.3)	19 (35.2)	49 (29.3)	118 (36.0)	56 (34.4)	174 (35.4)
試験薬に関連する有害事象	2 (10.0)	0	0	0	3 (1.8)	6 (1.8)	0	6 (1.2)
投与手技に関連する有害事象	1 (5.0)	5 (13.5)	1 (5.9)	6 (11.1)	16 (9.6)	42 (12.8)	13 (8.0)	55 (11.2)
試験眼の重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与手技に関連する有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
全身性の有害事象	14 (70.0)	22 (59.5)	13 (76.5)	35 (64.8)	96 (57.5)	195 (59.5)	104 (63.8)	299 (60.9)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
全身性の重篤な有害事象	2 (10.0)	3 (8.1)	2 (11.8)	5 (9.3)	32 (19.2)	61 (18.6)	27 (16.6)	88 (17.9)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合%）

EDCの設定上の不具合とデータハンドリング上の問題により、外国人患者における2例6件※の有害事象（いずれも非重篤、試験薬または投与手技との関連なし）がデータセットに反映されなかった。これらの事象は有害事象の集計に含まれていないものの、安全性の評価に影響はないと判断した。

※ 2例：1例[白内障2件（うち1件が試験眼）、硝子体剥離2件（うち1件が試験眼）、および副鼻腔炎1件]、1例[鼻閉1件]

§ 96週間までの安全性情報は全集団までの解析を完了している。

●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［60週間：日本人部分集団解析］§

SAF

	日本人集団				全集団			
	2mg 8週間隔投与群 (n=20)	8mg 12週間隔投与群 (n=37)	8mg 16週間隔投与群 (n=17)	8mg 投与群併合 (n=54)	2mg 8週間隔投与群 (n=167)	8mg 12週間隔投与群 (n=328)	8mg 16週間隔投与群 (n=163)	8mg 投与群併合 (n=491)
眼内炎症反応※1	0	0	0	0	1(0.6)	4(1.2)	1(0.6)	5(1.0)
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)	1(0.2)
虹彩炎	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
硝子体細胞	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
硝子体炎	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
眼圧上昇事象※1	1(5.0)	2(5.4)	0	2(3.7)	7(4.2)	11(3.4)	1(0.6)	12(2.4)
眼圧上昇	1(5.0)	1(2.7)	0	1(1.9)	6(3.6)	7(2.1)	1(0.6)	8(1.6)
高眼圧症	0	1(2.7)	0	1(1.9)	1(0.6)	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	1(5.0)	0	0	0	4(2.4)	12(3.7)	6(3.7)	18(3.7)
>21mmHg, 投与前測定	3(15.0)	7(18.9)	4(23.5)	11(20.4)	31(18.6)	57(17.4)	28(17.2)	85(17.3)
≧25mmHg, 投与前測定	0	2(5.4)	3(17.6)	5(9.3)	2(1.2)	12(3.7)	3(1.8)	15(3.1)
≧35mmHg, 投与前または投与後測定※2	1(5.0)	1(2.7)	0	1(1.9)	2(1.2)	1(0.3)	0	1(0.2)
高血圧事象	5(25.0)	1(2.7)	1(5.9)	2(3.7)	23(13.8)	42(12.8)	28(17.2)	70(14.3)
血圧上昇	0	0	1(5.9)	1(1.9)	4(2.4)	9(2.7)	4(2.5)	13(2.6)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	2(0.6)	0	2(0.4)
高血圧	5(25.0)	1(2.7)	0	1(1.9)	18(10.8)	30(9.1)	25(15.3)	55(11.2)
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0
高血圧緊急症	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.2)
高血圧切迫症	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)	1(0.2)
不安定高血圧	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
白衣性高血圧	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.2)
APTC定義による動脈血栓塞栓事象※3	0	0	0	0	6(3.6)	13(4.0)	9(5.5)	22(4.5)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	2(1.2)	5(1.5)	2(1.2)	7(1.4)
心停止	0	0	0	0	2(1.2)	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	2(0.6)	3(1.8)※4	5(1.0)※4
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
死亡	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.2)
心筋梗塞	0	0	0	0	2(1.2)	4(1.2)	3(1.8)	7(1.4)
突然死	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.2)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)

発現例数（発現割合%）または例数（%）

※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、60週目の投与後のデータは除外
※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
※4 60週目の最終投与から30日以上経過後に発現した1例を除く
§ 96週間までの安全性情報は全集団までの解析を完了している。
MedDRA ver.25.0

3 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：QUASAR試験[6)]（アフリベルセプト2mgに対する非劣性の検証）

6）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：QUASAR試験］承認時評価資料

RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、「アイリーア8mgを4週間隔で連続3回または5回投与後、原則、8週間隔で連続3回投与し、DRM基準に従い投与間隔を4週幅で調節する群」の2群を設定し、アイリーア8mgの有効性についてアフリベルセプト2mgに対する非劣性を検証しました。

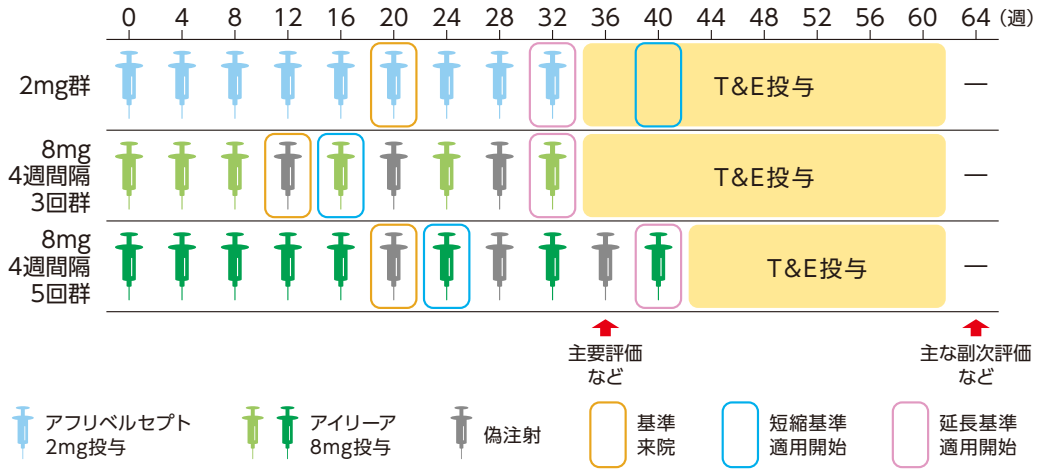
【実施地域】アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州、中東、北米の27ヵ国、237施設

試験概要

目的	RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、アイリーア8mg8週間隔投与による有効性についてアフリベルセプト2mg4週間隔投与に対する非劣性を検証するとともに、安全性についても検討する
試験対象	未治療のRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者894例（うち日本人：97例） ［主な選択基準］ ・試験眼にスクリーニング来院前16週以内にRVO（CRVO/HRVO、BRVO）に伴う未治療の中心窩に及ぶ黄斑浮腫を有する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73～24文字（スネレン視力で20/40～20/320） ・試験眼の最高矯正視力文字数の低下の主な原因がRVO ・スクリーニング来院時に読影施設およびベースライン来院時に施設によってOCTで測定した試験眼のCRTの平均値が、ブルッフ膜を含む場合（例：Heidelberg Spectralis）は320μm以上、ブルッフ膜を除く場合（例：CirrusまたはTopcon）は300μm以上　など ［主な除外基準］ ・試験眼のRVOに対する眼または全身（試験中または既承認の抗VEGF薬またはその他の薬剤）の治療歴あるいは手術歴を有する ・試験眼に網膜硝子体手術（強膜バックリングを含む）あるいは網膜レーザー光凝固による治療歴を有する ・試験眼にスクリーニング来院前16週以内のステロイド薬あるいは時期を問わずステロイドインプラント※の使用歴を有する ・試験眼に前眼部血管新生、硝子体出血、または網膜剥離を有する ・いずれかの眼に特発性または自己免疫性ぶどう膜炎を有する ・スクリーニング来院前12週以内にいずれかの眼に眼内炎/眼内感染症（ごくわずかまたはそれを上回る程度の、前房および/または硝子体細胞を認める場合を含む）を有する ・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超）を有する、もしくは試験眼に緑内障の手術歴、または緑内障手術が将来必要となる可能性がある ・コントロール不良の高血圧（収縮期血圧160mmHg超または拡張期血圧95mmHg超）を有する ・スクリーニング来院時にコントロール不良の糖尿病（HbA1c 12%超）を有する ・スクリーニング来院前24週以内、またはスクリーニング来院とベースライン来院の間に脳血管発作または心筋梗塞の既往歴を有する　など ※ 本邦において未承認かつ未発売
試験デザイン	無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験

網膜静脈閉塞症に伴う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。

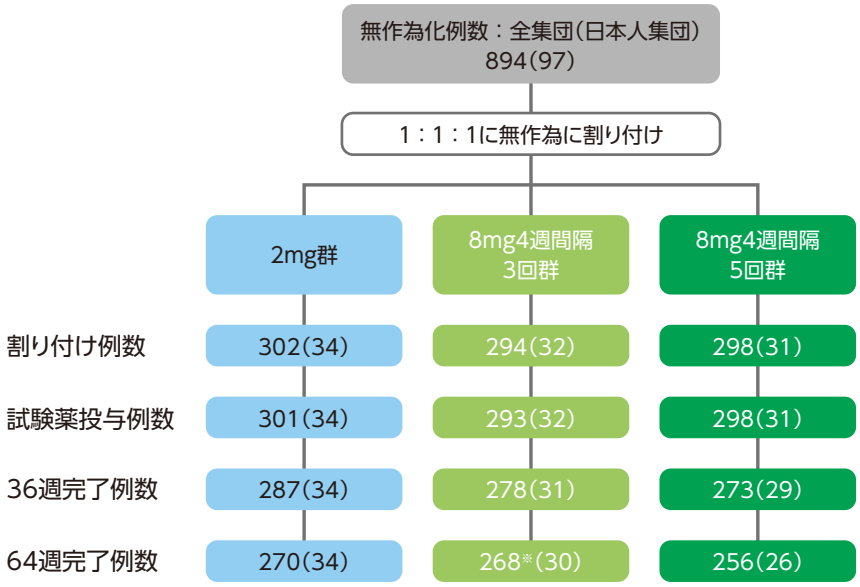
投与方法	対象患者をアフリベルセプト2mg群、アイリーア8mg4週間隔3回群、アイリーア8mg4週間隔5回群の3群に1:1:1の比で無作為に割り付け※、硝子体内投与した。 ・2mg群：アフリベルセプト2mgを4週間隔で連続9回投与後、DRM基準に従い投与間隔を4週幅で調節 ・8mg4週間隔3回群：アイリーア8mgを4週間隔で連続3回投与後、原則、8週間隔で連続3回投与し、DRM基準に従い投与間隔を4週幅で調節 ・8mg4週間隔5回群：アイリーア8mgを4週間隔で連続5回投与後、原則、8週間隔で連続3回投与し、DRM基準に従い投与間隔を4週幅で調節  DRM基準（短縮）：「最高矯正視力文字数が基準来院から5文字超低下」かつ「CRTが基準来院から50μm超増加」 DRM基準（延長）：「最高矯正視力文字数の低下が基準来院から5文字未満」かつ「OCTで測定したCRTが、ブルッフ膜を含む場合は320μm未満、ブルッフ膜を除く場合は300μm未満」 ※ RVO分類（CRVO/HRVO、BRVO）、地域（日本、日本以外のアジア太平洋、米国、欧州）およ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
主な有効性評価項目	**主要評価項目：** 36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 **主な副次評価項目：** 64週目までの実薬投与回数 **副次評価項目：** ・36週目までの実薬投与回数 ・44週目※および64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週目および64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 ・36週目および64週目に中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合 ・36週目および64週目におけるCRTのベースラインからの変化量　など ※ 2mg群および8mg4週間隔5回群のみ
事前に規定されたその他の評価項目	**副次評価項目：** ・8mg群において36週目まで8週の投与間隔を維持した患者の割合 ・64週目の投与間隔が12週間隔以上または16週間隔であった患者の割合 ・64週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上、16週間隔以上または20週間隔であった患者の割合　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

解析計画	階層的検定手順を用い、主要評価項目および主な副次評価項目において、検定全体のfamily-wiseの第1種の過誤確率を制御した。より上位の階層にランク付けされた検定での帰無仮説を棄却した後にのみ続く下位の仮説の検定を可能とした※。 階層的検定手順 ① 主要評価項目について8mg4週間隔5回群の非劣性 ② 主要評価項目について8mg4週間隔3回群の非劣性 ③ 主な副次評価項目について8mg4週間隔3回群の優越性 ④ 主な副次評価項目について8mg4週間隔5回群の優越性 ⑤ 主要評価項目について8mg4週間隔5回群の優越性 ⑥ 主要評価項目について8mg4週間隔3回群の優越性 いずれも2mg群に対する比較検定 ①②⑤⑥：有意水準0.025（片側検定）　③④：有意水準0.05（両側検定） ※ ⑤の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種の過誤や検出力を考慮した上で例数設計された解析）** 主要評価項目（FAS）：8mg4週間隔3回群および5回群の2mg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）：8mg4週間隔3回群および5回群の2mg群に対する優越性の検討 主要評価項目（FAS）：8mg4週間隔3回群および5回群の2mg群に対する優越性の検討 **探索的な解析** 副次評価項目（FAS）、事前に規定されたその他の評価項目（SAF） 部分集団解析：RVO分類別の部分集団解析、日本人の部分集団解析　など ・主要および副次Estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した。 ・対象集団の特性（ベースライン時の人口統計学的・疾患特性等）や治療曝露量（実薬投与回数等）は、記述統計量を算出した。 ・有効性評価項目について、36週の結果は36週のデータセット†、44/64週の結果は64週のデータセットを用いた。 † 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き（電子添文「17. 臨床成績」参照）、事後的に感度分析も実施した

DRM（dose regimen modification）：用法用量変更、CRVO（central retinal vein occlusion）：網膜中心静脈閉塞症、
HRVO（hemi-retinal vein occlusion）：半側網膜静脈閉塞症、BRVO（branch retinal vein occlusion）：網膜静脈分枝閉塞症、
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、
T&E：treat and extend、IRF（intraretinal fluid）：網膜内液、SRF（subretinal fluid）：網膜下液、APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）、
SAP（statistical analysis plan）：統計解析計画書

- CRT（central retinal thickness）：中心網膜厚［中心窩領域（中心窩から直径1mmの範囲）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。
- Estimand：試験の目的によって提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明
- 中間事象：Estimandにおける治療効果の解釈に影響を及ぼす事象（早期投与中止など）

試験対象例数と各群の患者の内訳



※ 60週目の試験治療（試験薬投与）を完了したが、64週目までの試験を完遂しなかった1例は含まない

患者背景および特性（FAS）

QUASAR試験において、各群のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は以下の通りでした。

項目		2mg群 (n=301)	8mg4週間隔3回群 (n=293)	8mg4週間隔5回群 (n=298)
性別：例数（%）	女性	144（47.8）	136（46.4）	146（49.0）
	男性	157（52.2）	157（53.6）	152（51.0）
人種：例数（%）	白人	178（59.1）	173（59.0）	177（59.4）
	アジア人	101（33.6）	91（31.1）	97（32.6）
	黒人またはアフリカ系アメリカ人	8（2.7）	7（2.4）	9（3.0）
	アメリカ先住民または アラスカ先住民	0	0	2（0.7）
	ネイティブ・ハワイアンまたは その他の太平洋諸島系住民	0	0	1（0.3）
	混血	1（0.3）	0	1（0.3）
	不明	13（4.3）	22（7.5）	11（3.7）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		65.9±11.7	65.8±11.5	65.8±11.5
最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差		54.1±14.3	55.2±13.6	55.4±13.4
CRT（μm）：平均値±標準偏差		651.0±240.0※1	626.1±230.2	609.2±213.3
RVO分類※2： 例数（%）	CRVO	117（38.9）	99（33.8）	102（34.2）
	HRVO	35（11.6）	35（11.9）	37（12.4）
	BRVO	149（49.5）	159（54.3）	159（53.4）

※1 n=300　※2 読影施設の評価に基づく（読影施設のデータが欠測の患者については治験担当医師の評価を使用した）

実薬投与回数（SAF）

		2mg群 (n=301)	8mg4週間隔3回群 (n=293)	8mg4週間隔5回群 (n=298)
平均値±標準偏差	36週※1	8.5±1.4	6.0±0.8	6.7±1.1
	64週※2	11.2±2.4	8.2±1.7	8.8±1.9

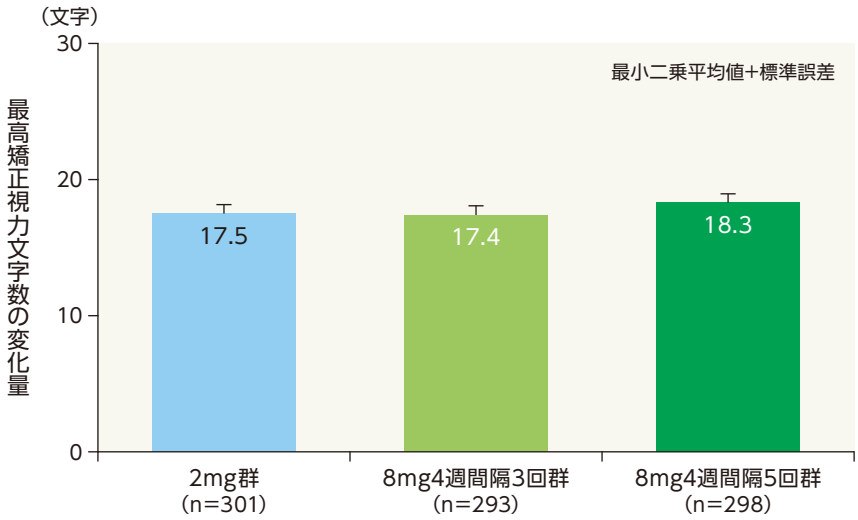
※1 36週のデータセット　※2 64週のデータセット

視力評価

●最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量［36週：主要評価項目（検証的解析結果）］

36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、8mg4週間隔3回群で+17.4文字、8mg4週間隔5回群で+18.3文字、2mg群で+17.5文字でした。8mg4週間隔3回群および5回群と2mg群の群間差（両側95%信頼区間）はそれぞれ-0.1（-2.0，1.9）文字、0.8（-1.1，2.7）文字であり、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、8mg4週間隔3回群および5回群の2mg群に対する非劣性が検証されました。

■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：平均値（文字）	
2mg群	54.1
8mg4週間隔3回群	55.2
8mg4週間隔5回群	55.4

	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※1	p値	
		非劣性の片側検定※2,3（検証的解析結果）	優越性の片側検定※2
8mg4週間隔3回群-2mg群	-0.1（-2.0，1.9）	<0.0001	—※4
8mg4週間隔5回群-2mg群	0.8（-1.1，2.7）	<0.0001	0.2067

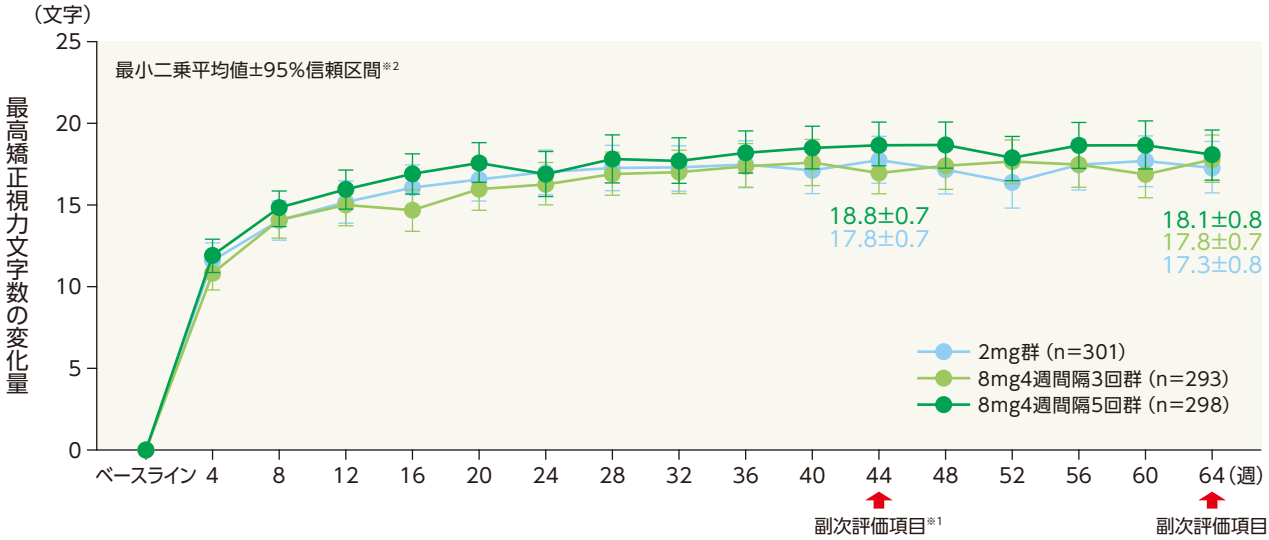
※1 投与群と来院の交互作用項を含む　※2 有意水準0.025　※3 非劣性限界値-4文字
※4「⑤主要評価項目について8mg4週間隔5回群の優越性」が示されなかったため、階層的検定手順に従い検定を終了した
主要estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した。最高矯正視力文字数の欠測メカニズムはmissing at random（MAR）であると仮定した。

- 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、来院および層別因子［RVO分類（CRVO/HRVO、BRVO）、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［44※1・64週：副次評価項目］

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、44週目では8mg4週間隔5回群で+18.8文字、2mg群で+17.8文字、64週目では8mg4週間隔3回群で+17.8文字、8mg4週間隔5回群で+18.1文字、2mg群で+17.3文字でした。

■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：平均値（文字）	
2mg群	54.1
8mg4週間隔3回群	55.2
8mg4週間隔5回群	55.4

群間差（文字）（両側95%信頼区間）※3	44週	64週
8mg4週間隔3回群−2mg群	—	0.5（-1.6, 2.7）
8mg4週間隔5回群−2mg群	1.0（-1.0, 2.9）	0.7（-1.5, 2.9）

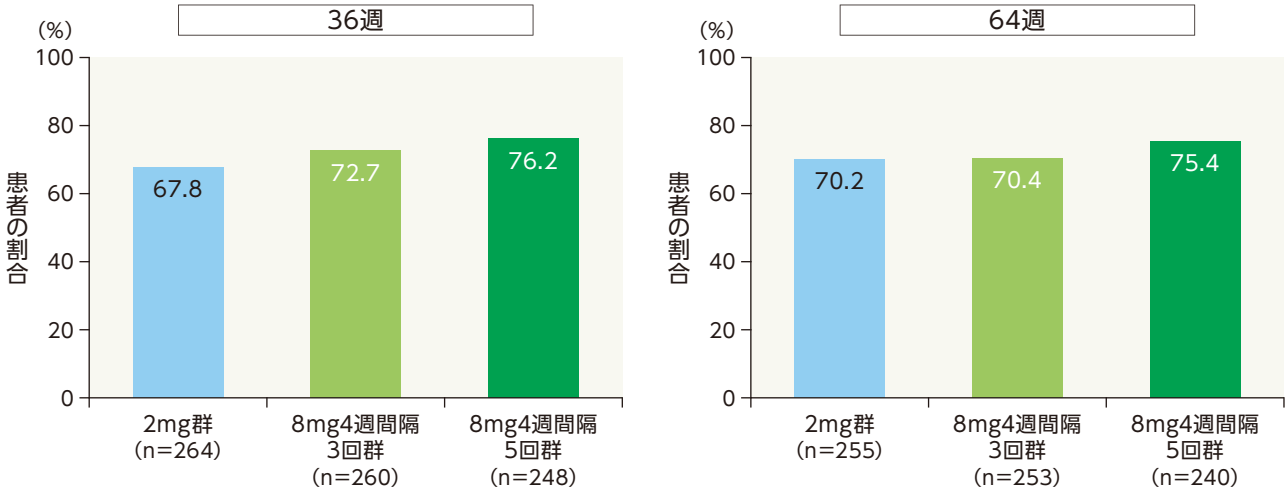
※1 2mg群および8mg4週間隔5回群のみ
※2 折れ線およびエラーバーは最小二乗平均値±95%信頼区間、44/64週に記載の数値は最小二乗平均値±標準誤差を示す
※3 投与群と来院の交互作用項を含む
主要estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した。最高矯正視力文字数の欠測メカニズムはMARであると仮定した。

- MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院および層別因子［RVO分類（CRVO/HRVO、BRVO）、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が69文字以上であった患者の割合［36・64週：副次評価項目］

最高矯正視力文字数が69文字以上であった患者の割合は、36週目では8mg4週間隔3回群で72.7%、8mg4週間隔5回群で76.2%、2mg群で67.8%、64週目ではそれぞれ70.4%、75.4%、70.2%でした。

■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（中間事象※前のOC、FAS）



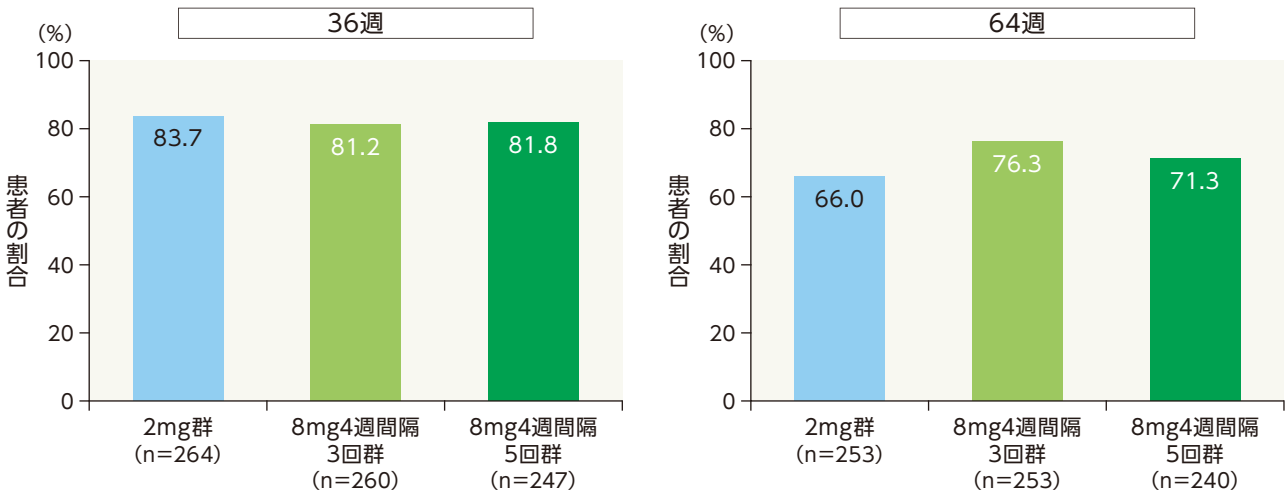
※ 主要estimandに基づく中間事象
OC（observed case）

形態学的評価

●中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合［36・64週：副次評価項目］

中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合は、36週目では8mg4週間隔3回群で81.2%、8mg4週間隔5回群で81.8%、2mg群で83.7%、64週目ではそれぞれ76.3%、71.3%、66.0%でした。

■中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合（中間事象※前のOC、FAS）

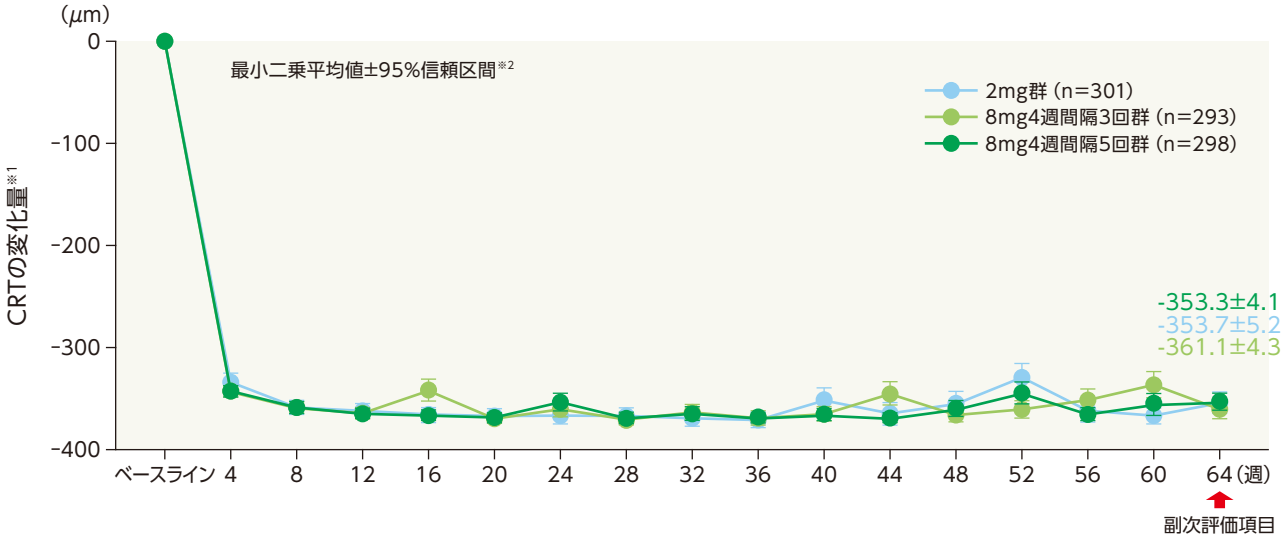


※ 主要estimandに基づく中間事象

●CRTのベースラインからの変化量［36・64週：副次評価項目］

CRTのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、36週目では8mg4週間隔3回群で-370.9μm、8mg4週間隔5回群で-369.5μm、2mg群で-370.8μm、64週目ではそれぞれ-361.1μm、-353.3μm、-353.7μmでした。

■CRTのベースラインからの変化量（MMRM、FAS）



	ベースライン	36週※3		64週※1
	平均値（μm）	変化量（μm）：最小二乗平均値±標準誤差	群間差（μm）（両側95%信頼区間）※4	群間差（μm）（両側95%信頼区間）※4
2mg群	651.0	-370.8±3.9	—	—
8mg4週間隔3回群	626.1	-370.9±3.1	-0.1（-10.0, 9.8）	-7.4（-20.7, 5.9）
8mg4週間隔5回群	609.2	-369.5±2.3	1.2（-7.7, 10.2）	0.5（-12.6, 13.5）

※1 64週のデータセット　※2 折れ線およびエラーバーは最小二乗平均値±95%信頼区間、64週に記載の数値は最小二乗平均値±標準誤差を示す
※3 36週のデータセット　※4 各群-2mg群（投与群と来院の交互作用項を含む）
主要estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した。CRTの欠測メカニズムはMARであると仮定した。

- MMRM：ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院および層別因子［RVO分類（CRVO/HRVO、BRVO）、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

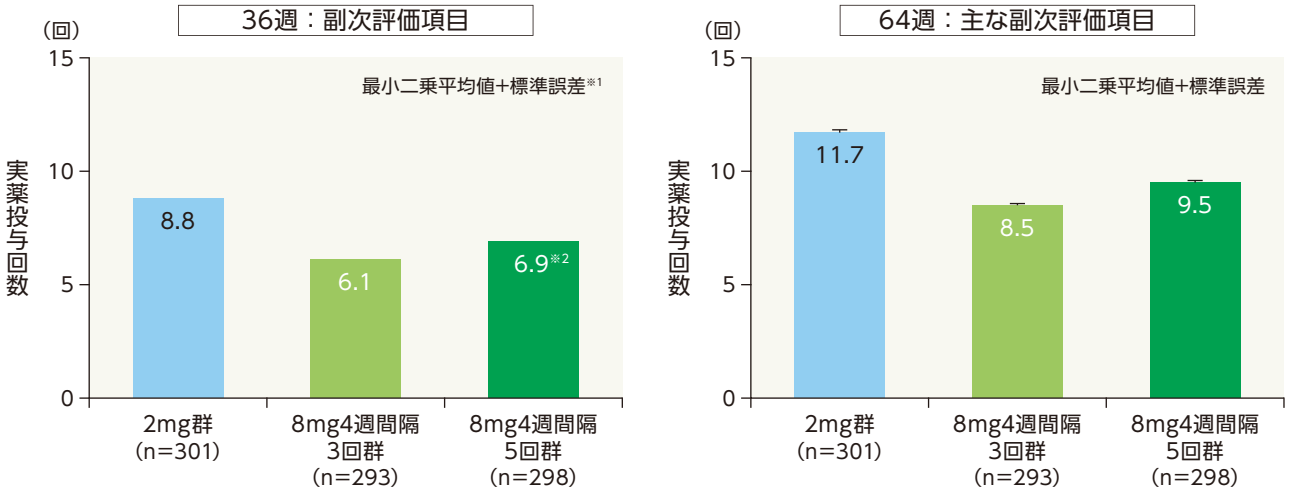
●実薬投与回数[36週：副次評価項目]

36週目までの実薬投与回数(最小二乗平均値)は、8mg4週間隔3回群で6.1回、8mg4週間隔5回群で6.9回、2mg群で8.8回でした。

●実薬投与回数[64週：主な副次評価項目]

64週目までの実薬投与回数(最小二乗平均値)は、8mg4週間隔3回群で8.5回、8mg4週間隔5回群で9.5回、2mg群で11.7回でした。8mg4週間隔3回群および5回群と2mg群の群間差(両側95%信頼区間)はそれぞれ-3.2(-3.5, -3.0)回、-2.2(-2.4, -2.0)回であり、8mg4週間隔3回群および5回群の2mg群に対する優越性が示されました。

■実薬投与回数(線形回帰モデル、FAS)



	36週※3	64週※4	
	群間差(回) (両側95%信頼区間)	群間差(回) (両側95%信頼区間)	p値※5
8mg4週間隔3回群-2mg群	-2.7(-2.8, -2.6)	-3.2(-3.5, -3.0)	<0.0001
8mg4週間隔5回群-2mg群	-1.8(-1.9, -1.7)	-2.2(-2.4, -2.0)	<0.0001

※1 36週の標準誤差はいずれの群も0　※2 事後的な感度分析(64週データベース)では7.0　※3 36週のデータセット　※4 64週のデータセット
※5 優越性の両側検定
副次estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した[例：試験薬に関連する有害事象による投与中止は治療不成功とみなされ、想定される最大の投与回数(36週目までは9回、64週目までは16回)とした]。

- 線形回帰モデル：欠測を多重補完した各補完済データセットに対して、ノンパラメトリック順位ANCOVAを用いて、ベースラインの最高矯正視力文字数、ベースラインのCRT、および層別因子[RVO分類(CRVO/HRVO、BRVO)、地域(日本を含むアジア太平洋、米国、欧州)、最高矯正視力文字数(60文字未満、60文字以上)]で調整した。Rubinのルールに従い結果を統合した。

●8mg群において36週目まで8週の投与間隔を維持した患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目（副次評価項目）］

8mg群において36週目まで8週の投与間隔を維持した患者の割合は、8mg4週間隔3回群で88.5%、8mg4週間隔5回群で93.4%でした。

■8mg群において36週目まで8週の投与間隔を維持した患者の割合（SAF）

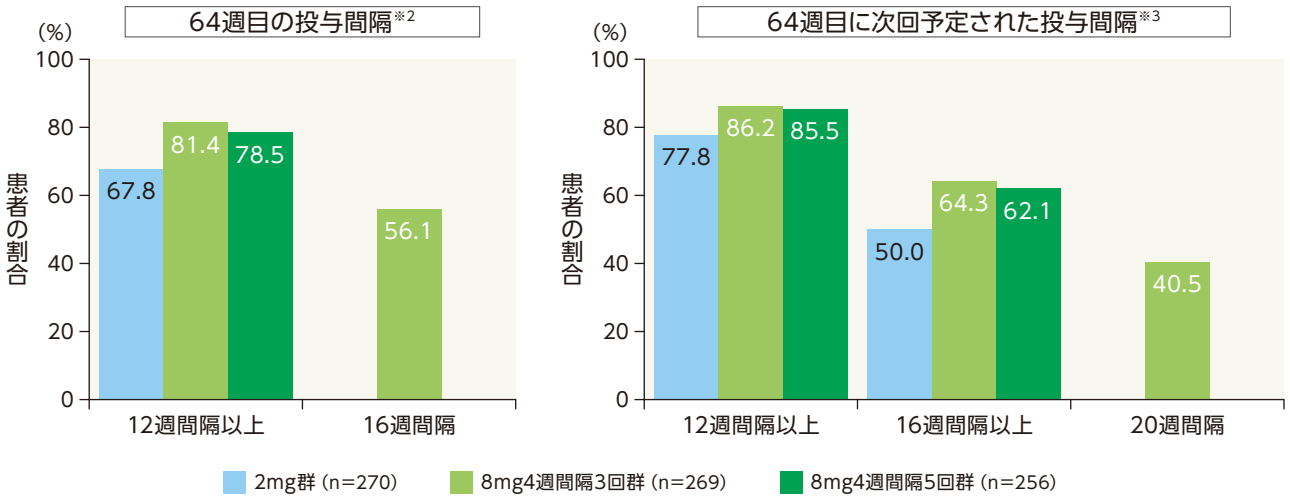
	8mg4週間隔3回群	8mg4週間隔5回群
36週完了例数	278	273
8週の投与間隔を維持※：例数（%）	246（88.5）	255（93.4）

※ 32週目までのDRM基準の評価に基づき次回投与間隔を4週に短縮すると判断された患者を除く

●64週目の投与間隔が12週間隔以上または16週間隔であった患者の割合／64週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上、16週間隔以上または20週間隔であった患者の割合［事前に規定されたその他の評価項目（副次評価項目）］

64週目の投与間隔が12週間隔以上であった患者の割合は、8mg4週間隔3回群で81.4%、8mg4週間隔5回群で78.5%、2mg群で67.8%、16週間隔は8mg4週間隔3回群で56.1%でした。
64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は、8mg4週間隔3回群で86.2%、8mg4週間隔5回群で85.5%、2mg群で77.8%、16週間隔以上はそれぞれ64.3%、62.1%、50.0%、20週間隔は8mg4週間隔3回群で40.5%でした。

■64週目の投与間隔が12週間隔以上または16週間隔であった患者の割合／64週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上、16週間隔以上または20週間隔であった患者の割合（SAF※1）



※1 64週完了例　※2 64週目までの最後の実薬投与来院時に完了した投与間隔
※3 64週目までの最後の実薬投与来院時にDRM基準に基づき評価された投与間隔

RVO分類別の部分集団解析（CRVO／HRVO、BRVO）

■最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

		CRVO/HRVO			BRVO		
		2mg群 (n=152)	8mg 4週間隔 3回群 (n=134)	8mg 4週間隔 5回群 (n=139)	2mg群 (n=149)	8mg 4週間隔 3回群 (n=159)	8mg 4週間隔 5回群 (n=159)
ベースライン	平均値（文字）	51.0	51.3	51.8	57.3	58.6	58.5
36週※1	変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	15.9±1.2	16.6±1.1	17.2±1.2	19.0±0.8	18.3±0.8	19.2±0.7
	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※3	—	0.6 (-2.6, 3.9)	1.3 (-2.0, 4.5)	—	-0.8 (-2.9, 1.4)	0.2 (-1.9, 2.2)
64週※2	変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差	15.2±1.3	17.2±1.2	17.2±1.4	19.6±0.8	18.4±0.9	18.8±0.9
	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※3	—	2.0 (-1.5, 5.6)	2.1 (-1.7, 5.8)	—	-1.1 (-3.5, 1.2)	-0.8 (-3.1, 1.5)

※1 36週のデータセット　※2 64週のデータセット　※3 各群-2mg群（投与群と来院の交互作用項を含む）
主要estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した。最高矯正視力文字数の欠測メカニズムはMARであると仮定した。

- MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院および層別因子［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。

■実薬投与回数（線形回帰モデル、FAS）

		CRVO/HRVO			BRVO		
		2mg群 (n=152)	8mg 4週間隔 3回群 (n=134)	8mg 4週間隔 5回群 (n=139)	2mg群 (n=149)	8mg 4週間隔 3回群 (n=159)	8mg 4週間隔 5回群 (n=159)
36週※1	最小二乗平均値±標準誤差	8.7±0.1	6.1±0	6.9±0	8.8±0.1	6.1±0	6.9±0
64週※2	最小二乗平均値±標準誤差	12.0±0.2	8.4±0.1	9.6±0.1	11.4±0.1	8.5±0.1	9.4±0.1
	群間差（両側95%信頼区間）※3	—	-3.5 (-3.9, -3.2)	-2.4 (-2.8, -2.0)	—	-2.9 (-3.2, -2.7)	-2.0 (-2.3, -1.8)

※1 36週のデータセット　※2 64週のデータセット　※3 各群-2mg群
副次estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した［例：試験薬に関連する有害事象による投与中止は治療不成功とみなされ、想定される最大の投与回数（36週目までは9回、64週目までは16回）とした］。

- 線形回帰モデル：欠測を多重補完した各補完済データセットに対して、ノンパラメトリック順位ANCOVAを用いて、ベースラインの最高矯正視力文字数、ベースラインのCRT、および層別因子［地域（日本を含むアジア太平洋、米国、欧州）、最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］で調整した。Rubinのルールに従い結果を統合した。

■CRTのベースラインからの変化量（中間事象※1前のOC、FAS）

		CRVO/HRVO			BRVO		
		2mg群	8mg 4週間隔 3回群	8mg 4週間隔 5回群	2mg群	8mg 4週間隔 3回群	8mg 4週間隔 5回群
ベースライン	例数	151	134	139	149	159	159
	平均値（μm）	748.0	717.9	687.7	552.6	548.8	540.6
36週※2	例数	131	120	113	131	140	134
	変化量（μm）：平均値	-498.8	-461.2	-429.0	-295.8	-284.1	-285.1
64週※3	例数	126	117	111	126	136	129
	変化量（μm）：平均値	-462.8	-449.5	-422.3	-283.2	-274.7	-268.8

※1 主要estimandに基づく中間事象　※2 36週のデータセット　※3 64週のデータセット

安全性

●有害事象［64週間］

QUASAR試験（64週間）において、すべての有害事象は8mg4週間隔3回群で293例中230例（78.5%）、8mg4週間隔5回群で298例中225例（75.5%）、2mg群で301例中236例（78.4%）に認められました。
試験薬に関連する有害事象は、8mg4週間隔3回群で眼圧上昇6例（2.0%）、視力低下2例（0.7%）、前眼房障害、角膜炎、黄斑浮腫、黄斑肥厚、硝子体剥離、眼内注射合併症、第一度房室ブロック、心筋梗塞、頭痛が各1例（0.3%）、8mg4週間隔5回群で眼圧上昇4例（1.3%）、失明、結膜出血、緑内障、網膜血管障害、網膜血管炎、心筋虚血、発疹が各1例（0.3%）、2mg群で視力低下、眼圧上昇、慢性腎臓病が各2例（0.7%）、網膜上膜、眼の炎症、黄斑変性、眼内炎が各1例（0.3%）でした。
試験薬に関連する重篤な有害事象は、8mg4週間隔3回群で心筋梗塞1例、8mg4週間隔5回群で網膜血管炎、心筋虚血が各1例、2mg群で視力低下、眼内炎が各1例に認められました。
試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、8mg4週間隔5回群で網膜血管炎、心筋虚血が各1例に認められました。
試験薬に関連する死亡は、8mg4週間隔5回群で心筋虚血が1例に認められました。

MedDRA ver.28.0

SAF

		2mg群 (n=301)	8mg4週間隔 3回群 (n=293)	8mg4週間隔 5回群 (n=298)	8mg群併合 (n=591)
すべての有害事象		236(78.4)	230(78.5)	225(75.5)	455(77.0)
眼に関連する有害事象	試験眼	127(42.2)	134(45.7)	118(39.6)	252(42.6)
	僚眼	69(22.9)	65(22.2)	63(21.1)	128(21.7)
試験眼の有害事象		127(42.2)	134(45.7)	118(39.6)	252(42.6)
試験薬に関連する有害事象		6(2.0)	14(4.8)	8(2.7)	22(3.7)
投与手技に関連する有害事象		24(8.0)	44(15.0)	34(11.4)	78(13.2)
試験眼の重篤な有害事象		8(2.7)	5(1.7)	5(1.7)	10(1.7)
試験薬に関連する有害事象		2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.2)
投与手技に関連する有害事象		5(1.7)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
全身性の有害事象		189(62.8)	181(61.8)	187(62.8)	368(62.3)
試験薬に関連する有害事象		2(0.7)	3(1.0)	2(0.7)	5(0.8)
全身性の重篤な有害事象		36(12.0)	33(11.3)	33(11.1)	66(11.2)
試験薬に関連する有害事象		0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)

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［64週間］

アイリーア［40mg/mL（2mg）］†およびアイリーア8mgの臨床開発、医薬品リスク管理計画ならびに定期的安全性最新報告で検討された項目に基づき、より詳細な検討のために追加で安全性を評価する事象‡を定義しました。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は、以下の通りでした。

† 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、眼以外の出血事象および鼻粘膜障害事象

SAF

	2mg群（n=301）	8mg4週間隔3回群（n=293）	8mg4週間隔5回群（n=298）	8mg群併合（n=591）
眼内炎症反応	5(1.7)	4(1.4)	2(0.7)	6(1.0)
前房内細胞	1(0.3)	0	0	0
眼の炎症	1(0.3)	0	0	0
虹彩炎	0	1(0.3)	0	1(0.2)
ぶどう膜炎	0	0	2(0.7)	2(0.3)
硝子体炎	0	2(0.7)	0	2(0.3)
眼内炎	3(1.0)	1(0.3)	0	1(0.2)
眼圧上昇事象	13(4.3)	24(8.2)	19(6.4)	43(7.3)
高眼圧症	5(1.7)	5(1.7)	3(1.0)	8(1.4)
眼圧上昇	8(2.7)	19(6.5)	16(5.4)	35(5.9)
眼圧上昇の程度				
投与前の眼圧がベースラインより≧10mmHg上昇	8(2.7)	19(6.5)	13(4.4)	32(5.4)
>21mmHg, 投与前測定	25(8.3)	49(16.7)	47(15.8)	96(16.2)
≧25mmHg, 投与前測定	9(3.0)	16(5.5)	17(5.7)	33(5.6)
≧35mmHg, 投与前または投与後測定	2(0.7)	3(1.0)	4(1.3)	7(1.2)
高血圧事象	21(7.0)	38(13.0)	29(9.7)	67(11.3)
高血圧性心疾患	2(0.7)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1(0.3)	2(0.7)	2(0.7)	4(0.7)
血圧上昇	3(1.0)	6(2.0)	4(1.3)	10(1.7)
収縮期血圧上昇	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
高血圧性腎症	1(0.3)	0	0	0
本態性高血圧症	1(0.3)	0	0	0
高血圧	15(5.0)	31(10.6)	25(8.4)	56(9.5)
高血圧クリーゼ	0	1(0.3)	0	1(0.2)
高血圧緊急症	1(0.3)	0	0	0
高血圧切迫症	1(0.3)	0	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象※	6(2.0)	2(0.7)	7(2.3)	9(1.5)
急性冠動脈症候群	0	0	1(0.3)	1(0.2)
急性心筋梗塞	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
心筋梗塞	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
心筋虚血	0	0	1(0.3)	1(0.2)
一過性黒内障	0	1(0.3)	0	1(0.2)
脳ヘルニア	0	0	1(0.3)	1(0.2)
小脳梗塞	1(0.3)	0	0	0
小脳卒中	1(0.3)	0	0	0
脳梗塞	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
脳卒中	1(0.3)	0	0	0
出血性卒中	0	0	1(0.3)	1(0.2)

発現例数（発現割合%）または例数（%）

※ APTCが作成した基準に従い盲検下の判定委員会が評価した潜在的な動脈血栓塞栓事象。
非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、非致死性出血性脳卒中、血管死、または原因不明の死亡が含まれる。
MedDRA ver.28.0

QUASAR試験における日本人の部分集団解析

日本人のRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験は、国際共同試験（QUASAR試験）として実施されました。そのため、事前に日本人の部分集団解析を行うことを計画し、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討しました。

【QUASAR試験実施地域】アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州、中東、北米の27ヵ国、237施設

患者背景および特性（FAS）

項目		日本人集団			全集団		
		2mg群（n=34）	8mg4週間隔3回群（n=32）	8mg4週間隔5回群（n=31）	2mg群（n=301）	8mg4週間隔3回群（n=293）	8mg4週間隔5回群（n=298）
性別：例数（%）	女性	18（52.9）	16（50.0）	16（51.6）	144（47.8）	136（46.4）	146（49.0）
	男性	16（47.1）	16（50.0）	15（48.4）	157（52.2）	157（53.6）	152（51.0）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		70.8±9.1	68.2±10.8	67.6±10.8	65.9±11.7	65.8±11.5	65.8±11.5
最高矯正視力文字数（文字）：平均値±標準偏差		53.5±14.3	56.0±11.0	57.4±11.6	54.1±14.3	55.2±13.6	55.4±13.4
CRT（μm）：平均値±標準偏差		615.8±213.6	627.6±169.5	586.0±208.9	651.0±240.0※1	626.1±230.2	609.2±213.3
RVO分類※2：例数（%）	CRVO	10（29.4）	10（31.3）	6（19.4）	117（38.9）	99（33.8）	102（34.2）
	HRVO	2（5.9）	2（6.3）	3（9.7）	35（11.6）	35（11.9）	37（12.4）
	BRVO	22（64.7）	20（62.5）	22（71.0）	149（49.5）	159（54.3）	159（53.4）

※1 n=300　※2 読影施設の評価に基づく（読影施設のデータが欠測の患者については治験担当医師の評価を使用した）

実薬投与回数（SAF）

		日本人集団			全集団		
		2mg群（n=34）	8mg4週間隔3回群（n=32）	8mg4週間隔5回群（n=31）	2mg群（n=301）	8mg4週間隔3回群（n=293）	8mg4週間隔5回群（n=298）
平均値±標準偏差	36週※1	9.0±0.2	6.1±0.4	6.8±0.7	8.5±1.4	6.0±0.8	6.7±1.1
	64週※2	11.3±0.8	8.3±1.3	8.7±1.3	11.2±2.4	8.2±1.7	8.8±1.9

※1 36週のデータセット　※2 64週のデータセット

有効性

●最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量［36・44・64週：日本人部分集団解析］

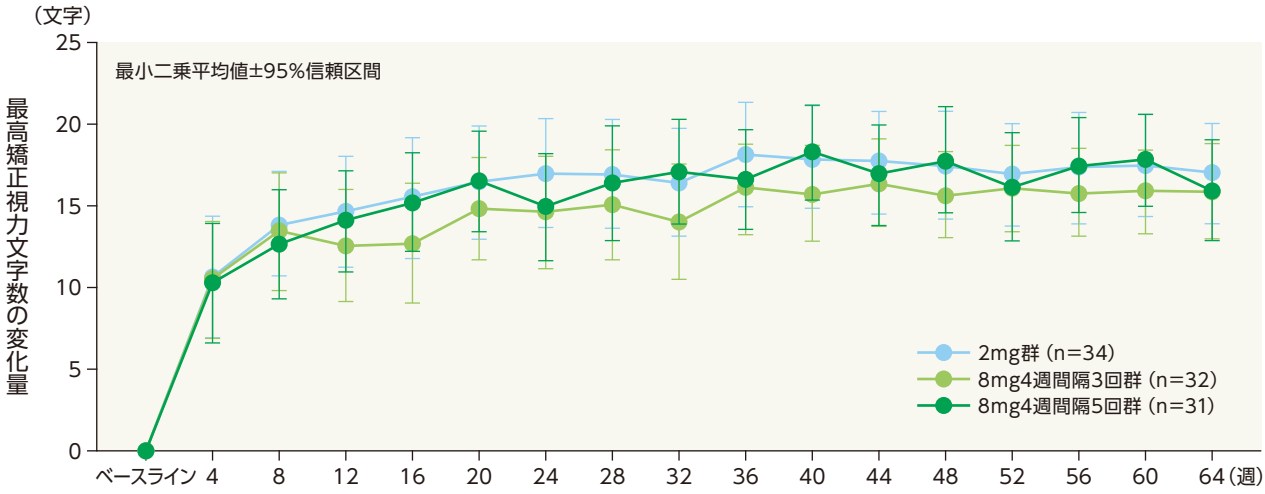
36週目における最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8mg4週間隔3回群の全集団で+17.4文字、日本人集団で+16.1文字、8mg4週間隔5回群の全集団で+18.3文字、日本人集団で+17.1文字、2mg群の全集団で+17.5文字、日本人集団で+18.1文字でした。

■最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量（MMRM、FAS）

			日本人集団			全集団		
			2mg群 (n=34)	8mg4週間隔3回群 (n=32)	8mg4週間隔5回群 (n=31)	2mg群 (n=301)	8mg4週間隔3回群 (n=293)	8mg4週間隔5回群 (n=298)
ベースライン	平均値（文字）		53.5	56.0	57.4	54.1	55.2	55.4
36週※1	変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差		18.1±1.8	16.1±1.6	17.1±1.5	17.5±0.7	17.4±0.7	18.3±0.6
	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※3		—	-2.0 (-6.8, 2.8)	-1.0 (-5.6, 3.7)	—	-0.1 (-2.0, 1.9)	0.8 (-1.1, 2.7)
	p値	非劣性の片側検定※4,5（検証的解析結果）	—	—	—	—	<0.0001	<0.0001
		優越性の片側検定※4	—	—	—	—	—	0.2067
44週※2	変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差		17.6±1.7	—	17.6±1.5	17.8±0.7	—	18.8±0.7
	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※3		—	—	0 (-4.6, 4.7)	—	—	1.0 (-1.0, 2.9)
64週※2	変化量（文字）：最小二乗平均値±標準誤差		17.1±1.5	16.0±1.4	16.0±1.5	17.3±0.8	17.8±0.7	18.1±0.8
	群間差（文字）（両側95%信頼区間）※3		—	-1.1 (-5.3, 3.1)	-1.0 (-5.4, 3.3)	—	0.5 (-1.6, 2.7)	0.7 (-1.5, 2.9)

※1 36週のデータセット　※2 64週のデータセット　※3 各群-2mg群（投与群と来院の交互作用項を含む）　※4 有意水準0.025　※5 非劣性限界値-4文字

■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）［日本人部分集団解析］



主要estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した。最高矯正視力文字数の欠測メカニズムはMARであると仮定した。

- MMRM：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院および層別因子［RVO分類（CRVO/HRVO、BRVO）、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、日本以外のアジア太平洋、米国、欧州）」は含まれない。

●その他の有効性評価項目［36・64週：日本人部分集団解析］

			日本人集団			全集団		
			2mg群（n=34）	8mg 4週間隔 3回群（n=32）	8mg 4週間隔 5回群（n=31）	2mg群（n=301）	8mg 4週間隔 3回群（n=293）	8mg 4週間隔 5回群（n=298）
実薬投与回数（線形回帰モデル、FAS）	36週※2	最小二乗平均値±標準誤差	9.0±0	6.1±0	7.0±0	8.8±0	6.1±0	6.9±0※7
		群間差（両側95%信頼区間）※4	—	-2.9（-3.0, -2.7）	-2.0（-2.1, -1.9）	—	-2.7（-2.8, -2.6）	-1.8（-1.9, -1.7）
	64週※3	最小二乗平均値±標準誤差	11.3±0.1	8.3±0.2	9.4±0.2	11.7±0.1	8.5±0.1	9.5±0.1
		群間差（両側95%信頼区間）※4	—	-3.0（-3.5, -2.5）	-1.9（-2.5, -1.4）	—	-3.2（-3.5, -3.0）	-2.2（-2.4, -2.0）
		p値※5	—	—	—	—	<0.0001	<0.0001
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（中間事象※1前のOC、FAS）	36週※2	例数	34	32	28	264	260	248
		割合：例数（%）	23（67.6）	22（68.8）	21（75.0）	179（67.8）	189（72.7）	189（76.2）
	64週※3	例数	33	29	26	255	253	240
		割合：例数（%）	24（72.7）	17（58.6）	19（73.1）	179（70.2）	178（70.4）	181（75.4）
中心窩領域にIRFおよびSRFが認められなかった患者の割合（中間事象※1前のOC、FAS）	36週※2	例数	34	32	28	264	260	247
		割合：例数（%）	31（91.2）	27（84.4）	25（89.3）	221（83.7）	211（81.2）	202（81.8）
	64週※3	例数	33	29	26	253	253	240
		割合：例数（%）	24（72.7）	22（75.9）	19（73.1）	167（66.0）	193（76.3）	171（71.3）
CRTのベースラインからの変化量（μm）（MMRM、FAS）	ベースライン	平均値	615.8	627.6	586.0	651.0	626.1	609.2
	36週※2	変化量：最小二乗平均値±標準誤差	-359.5±8.3	-363.4±7.8	-363.6±4.4	-370.8±3.9	-370.9±3.1	-369.5±2.3
		群間差（両側95%信頼区間）※6	—	-3.9（-26.7, 18.9）	-4.1（-23.1, 14.9）	—	-0.1（-10.0, 9.8）	1.2（-7.7, 10.2）
	64週※3	変化量：最小二乗平均値±標準誤差	-341.8±9.8	-363.3±10.3	-338.8±8.6	-353.7±5.2	-361.1±4.3	-353.3±4.1
		群間差（両側95%信頼区間）※6	—	-21.6（-49.7, 6.6）	3.0（-22.8, 28.9）	—	-7.4（-20.7, 5.9）	0.5（-12.6, 13.5）

※1 主要estimandに基づく中間事象　※2 36週のデータセット　※3 64週のデータセット　※4 各群-2mg群
※5 優越性の両側検定　※6 各群-2mg群（投与群と来院の交互作用項を含む）　※7 事後的な感度分析（64週データベース）では7.0±0
<実薬投与回数>
副次estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した［例：試験薬に関連する有害事象による投与中止は治療不成功とみなされ、想定される最大の投与回数（36週目までは9回、64週目までは16回）とした］。
<CRTのベースラインからの変化量>
主要estimandに基づく中間事象は、SAPに規定されたストラテジーに従い対処した。CRTの欠測メカニズムはMARであると仮定した。

- 線形回帰モデル：欠測を多重補完した各補完済データセットに対して、ノンパラメトリック順位ANCOVAを用いて、ベースラインの最高矯正視力文字数、ベースラインのCRT、および層別因子［RVO分類（CRVO/HRVO、BRVO）、地域（日本を含むアジア太平洋、米国、欧州）、最高矯正視力文字数（60文字未満、60文字以上）］で調整した。Rubinのルールに従い結果を統合した。日本人部分集団解析では層別因子に「地域（日本を含むアジア太平洋、米国、欧州）」は含まれない。

- MMRM：ベースラインのCRTを共変量、投与群、来院および層別因子［RVO分類（CRVO/HRVO、BRVO）、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、日本以外のアジア太平洋、米国、欧州）」は含まれない。

●事前に規定されたその他の評価項目[36・64週：日本人部分集団解析]

		日本人集団			全集団		
		2mg群	8mg 4週間隔 3回群	8mg 4週間隔 5回群	2mg群	8mg 4週間隔 3回群	8mg 4週間隔 5回群
36週完了例数(SAF)※1		—	31	29	—	278	273
8mg群において36週目まで8週の投与間隔を維持した患者の割合※2：例数(%)		—	29(93.5)	29(100)	—	246(88.5)	255(93.4)
64週完了例数(SAF)※3		34	30	26	270	269	256
64週目の投与間隔が12週間隔以上または16週間隔であった患者の割合※4：例数(%)	12週間隔以上	30(88.2)	26(86.7)	25(96.2)	183(67.8)	219(81.4)	201(78.5)
	16週間隔	—	20(66.7)	—	—	151(56.1)	—
64週目に次回予定された投与間隔が12週間隔以上、16週間隔以上または20週間隔であった患者の割合※5：例数(%)	12週間隔以上	31(91.2)	26(86.7)	25(96.2)	210(77.8)	232(86.2)	219(85.5)
	16週間隔以上	25(73.5)	24(80.0)	18(69.2)	135(50.0)	173(64.3)	159(62.1)
	20週間隔	—	15(50.0)	—	—	109(40.5)	—

※1 36週のデータセット　※2 32週目までのDRM基準の評価に基づき次回投与間隔を4週に短縮すると判断された患者を除く
※3 64週のデータセット　※4 64週目までの最後の実薬投与来院時に完了した投与間隔
※5 64週目までの最後の実薬投与来院時にDRM基準に基づき評価された投与間隔

安全性

●有害事象［64週間：日本人部分集団解析］

QUASAR試験（64週間）の日本人集団において、すべての有害事象は8mg4週間隔3回群で32例中27例（84.4%）、8mg4週間隔5回群で31例中22例（71.0%）、2mg群で34例中27例（79.4%）に認められました。
試験薬に関連する有害事象は、8mg4週間隔3回群で角膜炎、心筋梗塞が各1例（3.1%）、8mg4週間隔5回群で心筋虚血1例（3.2%）、2mg群で慢性腎臓病2例（5.9%）でした。
試験薬に関連する重篤な有害事象は、8mg4週間隔3回群で心筋梗塞が1例、8mg4週間隔5回群で心筋虚血が1例に認められました。
試験薬に関連する投与中止に至った有害事象および試験薬に関連する死亡は、8mg4週間隔5回群で心筋虚血が1例に認められました。

MedDRA ver.28.0

SAF

	日本人集団				全集団			
	2mg群 (n=34)	8mg 4週間隔 3回群 (n=32)	8mg 4週間隔 5回群 (n=31)	8mg群 併合 (n=63)	2mg群 (n=301)	8mg 4週間隔 3回群 (n=293)	8mg 4週間隔 5回群 (n=298)	8mg群 併合 (n=591)
すべての有害事象	27 (79.4)	27 (84.4)	22 (71.0)	49 (77.8)	236 (78.4)	230 (78.5)	225 (75.5)	455 (77.0)
試験眼の有害事象	13 (38.2)	14 (43.8)	8 (25.8)	22 (34.9)	127 (42.2)	134 (45.7)	118 (39.6)	252 (42.6)
試験薬に関連する有害事象	0	1 (3.1)	0	1 (1.6)	6 (2.0)	14 (4.8)	8 (2.7)	22 (3.7)
投与手技に関連する有害事象	4 (11.8)	10 (31.3)	4 (12.9)	14 (22.2)	24 (8.0)	44 (15.0)	34 (11.4)	78 (13.2)
試験眼の重篤な有害事象	0	0	0	0	8 (2.7)	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
投与手技に関連する有害事象	0	0	0	0	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
全身性の有害事象	24 (70.6)	23 (71.9)	20 (64.5)	43 (68.3)	189 (62.8)	181 (61.8)	187 (62.8)	368 (62.3)
試験薬に関連する有害事象	2 (5.9)	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (3.2)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
全身性の重篤な有害事象	1 (2.9)	4 (12.5)	5 (16.1)	9 (14.3)	36 (12.0)	33 (11.3)	33 (11.1)	66 (11.2)
試験薬に関連する有害事象	0	1 (3.1)	1 (3.2)	2 (3.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

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［64週間：日本人部分集団解析］

SAF

	日本人集団				全集団			
	2mg群 (n=34)	8mg 4週間隔 3回群 (n=32)	8mg 4週間隔 5回群 (n=31)	8mg群 併合 (n=63)	2mg群 (n=301)	8mg 4週間隔 3回群 (n=293)	8mg 4週間隔 5回群 (n=298)	8mg群 併合 (n=591)
眼内炎症反応	0	0	0	0	5(1.7)	4(1.4)	2(0.7)	6(1.0)
前房内細胞	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
眼の炎症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	0	2(0.7)	2(0.3)
硝子体炎	0	0	0	0	0	2(0.7)	0	2(0.3)
眼内炎	0	0	0	0	3(1.0)	1(0.3)	0	1(0.2)
眼圧上昇事象	2(5.9)	5(15.6)	2(6.5)	7(11.1)	13(4.3)	24(8.2)	19(6.4)	43(7.3)
高眼圧症	2(5.9)	3(9.4)	1(3.2)	4(6.3)	5(1.7)	5(1.7)	3(1.0)	8(1.4)
眼圧上昇	0	2(6.3)	1(3.2)	3(4.8)	8(2.7)	19(6.5)	16(5.4)	35(5.9)
眼圧上昇の程度								
投与前の眼圧がベースラインより≧10mmHg上昇	1(2.9)	3(9.4)	3(9.7)	6(9.5)	8(2.7)	19(6.5)	13(4.4)	32(5.4)
>21mmHg, 投与前測定	2(5.9)	5(15.6)	5(16.1)	10(15.9)	25(8.3)	49(16.7)	47(15.8)	96(16.2)
≧25mmHg, 投与前測定	2(5.9)	4(12.5)	2(6.5)	6(9.5)	9(3.0)	16(5.5)	17(5.7)	33(5.6)
≧35mmHg, 投与前または投与後測定	0	2(6.3)	1(3.2)	3(4.8)	2(0.7)	3(1.0)	4(1.3)	7(1.2)
高血圧事象	0	3(9.4)	2(6.5)	5(7.9)	21(7.0)	38(13.0)	29(9.7)	67(11.3)
高血圧性心疾患	0	0	0	0	2(0.7)	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1(0.3)	2(0.7)	2(0.7)	4(0.7)
血圧上昇	0	0	0	0	3(1.0)	6(2.0)	4(1.3)	10(1.7)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
高血圧性腎症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
本態性高血圧症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
高血圧	0	3(9.4)	2(6.5)	5(7.9)	15(5.0)	31(10.6)	25(8.4)	56(9.5)
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
高血圧緊急症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
高血圧切迫症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象※	0	1(3.1)	2(6.5)	3(4.8)	6(2.0)	2(0.7)	7(2.3)	9(1.5)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
心筋梗塞	0	1(3.1)	0	1(1.6)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
心筋虚血	0	0	1(3.2)	1(1.6)	0	0	1(0.3)	1(0.2)
一過性黒内障	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.2)
脳ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
小脳梗塞	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
小脳卒中	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
脳梗塞	0	0	1(3.2)	1(1.6)	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
脳卒中	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)

発現例数(発現割合%)または例数(%)

※ APTCが作成した基準に従い盲検下の判定委員会が評価した潜在的な動脈血栓塞栓事象。
非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、非致死性出血性脳卒中、血管死、または原因不明の死亡が含まれる。

MedDRA ver.28.0

4 副作用[注)]

注) 投与手技に起因する有害事象を含む。

●国内外で実施された第Ⅲ相試験(PULSAR／QUASAR試験)、第Ⅱ/Ⅲ相試験(PHOTON試験)において報告された副作用(アイリーア8mg)[PULSAR／PHOTON試験:96週間、QUASAR試験：64週間]

	全集団			日本人集団		
	PULSAR試験	PHOTON試験	QUASAR試験	PULSAR試験	PHOTON試験	QUASAR試験
安全性評価対象例数	673例	491例	591例	64例	54例	63例
副作用発現例数	114例	69例	86例	17例	8例	14例
副作用発現割合	16.9%	14.1%	14.6%	26.6%	14.8%	22.2%

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%)	QUASAR試験 N=591(100%)	PULSAR試験 N=64(100%)	PHOTON試験 N=54(100%)	QUASAR試験 N=63(100%)
UNCODED	2(0.3)	0	0	1(1.6)	0	0
心臓障害	2(0.3)	0	3(0.5)	0	0	2(3.2)
第一度房室ブロック	0	0	1(0.2)	0	0	0
心筋梗塞	2(0.3)	0	1(0.2)	0	0	1(1.6)
心筋虚血	0	0	1(0.2)	0	0	1(1.6)
眼障害	84(12.5)	55(11.2)	57(9.6)	10(15.6)	7(13.0)	12(19.0)
加齢黄斑変性	2(0.3)	0	0	0	0	0
一過性黒内障	1(0.1)	0	0	0	0	0
閉塞隅角緑内障	1(0.1)	0	0	1(1.6)	0	0
前眼房障害	0	0	1(0.2)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1(0.2)	0	0	0
一過性失明	1(0.1)	0	0	0	0	0
失明	0	0	1(0.2)	0	0	0
白内障	4(0.6)	0	1(0.2)	0	0	0
核性白内障	1(0.1)	0	0	0	0	0
結膜出血	13(1.9)	18(3.7)	19(3.2)	6(9.4)	2(3.7)	5(7.9)
結膜充血	0	0	1(0.2)	0	0	0
結膜刺激	1(0.1)	0	0	0	0	0
結膜溢血	1(0.1)	1(0.2)	2(0.3)	0	0	0
角膜びらん	4(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0
角膜障害	0	0	1(0.2)	0	0	0
ドライアイ	0	0	1(0.2)	0	0	0
網膜上膜	1(0.1)	0	2(0.3)	0	0	0
上強膜炎	1(0.1)	0	0	0	0	0
眼刺激	5(0.7)	4(0.8)	0	0	0	0
眼痛	5(0.7)	9(1.8)	5(0.8)	0	2(3.7)	1(1.6)
眼そう痒症	1(0.1)	0	0	0	0	0
眼の異物感	1(0.1)	1(0.2)	0	0	0	0
緑内障	2(0.3)	0	1(0.2)	0	0	0
虹彩毛様体炎	2(0.3)	0	0	0	0	0
虹彩炎	0	1(0.2)	0	0	0	0
角膜症	0	1(0.2)	0	0	0	0
角膜炎	0	0	1(0.2)	0	0	1(1.6)
水晶体混濁	0	0	1(0.2)	0	0	0
流涙増加	0	1(0.2)	0	0	0	0
黄斑変性	1(0.1)	0	0	1(1.6)	0	0
黄斑浮腫	0	0	1(0.2)	0	0	0
黄斑肥厚	0	0	1(0.2)	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性	2(0.3)	0	0	0	0	0
眼部不快感	3(0.4)	2(0.4)	0	0	1(1.9)	0
高眼圧症	6(0.9)	1(0.2)	3(0.5)	1(1.6)	0	2(3.2)
オキュラーサーフェス疾患	1(0.1)	0	0	0	0	0
眼動脈閉塞	0	1(0.2)	0	0	1(1.9)	0
視神経乳頭血管障害	0	1(0.2)	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1(0.1)	0	0	0	0	0
羞明	1(0.1)	0	0	0	0	0
色素性黄斑症	1(0.1)	0	0	0	0	0
点状角膜炎	1(0.1)	1(0.2)	2(0.3)	0	1(1.9)	2(3.2)
網膜動脈閉塞	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0	1(1.6)
網膜出血	3(0.4)	0	0	1(1.6)	0	0
網膜微小血管症	0	1(0.2)	0	0	0	0
網膜色素上皮裂孔	5(0.7)	0	0	0	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%）	QUASAR試験 N=591（100%）	PULSAR試験 N=64（100%）	PHOTON試験 N=54（100%）	QUASAR試験 N=63（100%）
網膜裂孔	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
網膜血管障害	0	1（ 0.2）	1（ 0.2）	0	0	0
裂孔原性網膜剥離	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
網膜下線維症	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
網膜下液	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
網膜血管炎	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
潰瘍性角膜炎	2（ 0.3）	0	0	0	0	0
霧視	0	2（ 0.4）	0	0	0	0
視力低下	6（ 0.9）	0	2（ 0.3）	1（ 1.6）	0	0
視力障害	0	2（ 0.4）	0	0	0	0
硝子体網膜牽引症候群	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
硝子体剥離	4（ 0.6）	2（ 0.4）	5（ 0.8）	0	0	0
硝子体浮遊物	9（ 1.3）	8（ 1.6）	2（ 0.3）	0	0	0
硝子体出血	1（ 0.1）	2（ 0.4）	2（ 0.3）	1（ 1.6）	0	0
硝子体混濁	2（ 0.3）	0	2（ 0.3）	0	0	1（ 1.6）
硝子体炎	1（ 0.1）	1（ 0.2）	0	0	0	0
眼球乾燥症	2（ 0.3）	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1（ 0.2）	0	0	0	0
悪心	0	1（ 0.2）	0	0	0	0
嘔吐	0	1（ 0.2）	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13（ 1.9）	5（ 1.0）	8（ 1.4）	1（ 1.6）	0	1（ 1.6）
萎縮	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
胸痛	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
注射部位出血	2（ 0.3）	0	0	0	0	0
注射部位炎症	0	1（ 0.2）	0	0	0	0
注射部位刺激感	0	1（ 0.2）	3（ 0.5）	0	0	0
注射部位疼痛	4（ 0.6）	3（ 0.6）	1（ 0.2）	1（ 1.6）	0	0
疼痛	1（ 0.1）	0	3（ 0.5）	0	0	0
異物感	5（ 0.7）	0	1（ 0.2）	0	0	1（ 1.6）
免疫系障害	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1（ 0.1）	0	2（ 0.3）	0	0	0
結膜炎	1（ 0.1）	0	1（ 0.2）	0	0	0
眼内炎	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6（ 0.9）	3（ 0.6）	5（ 0.8）	0	0	1（ 1.6）
角膜擦過傷	3（ 0.4）	2（ 0.4）	1（ 0.2）	0	0	0
角膜損傷	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
眼内注射合併症	2（ 0.3）	1（ 0.2）	3（ 0.5）	0	0	1（ 1.6）
皮膚裂傷	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
臨床検査	16（ 2.4）	10（ 2.0）	19（ 3.2）	4（ 6.3）	1（ 1.9）	2（ 3.2）
血圧上昇	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
眼圧上昇	14（ 2.1）	10（ 2.0）	19（ 3.2）	4（ 6.3）	1（ 1.9）	2（ 3.2）
視力検査異常	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
神経系障害	4（ 0.6）	4（ 0.8）	3（ 0.5）	0	0	0
脳虚血	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	1（ 0.2）	0	0	0	0
頭部不快感	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
頭痛	2（ 0.3）	2（ 0.4）	1（ 0.2）	0	0	0
ラクナ梗塞	0	1（ 0.2）	0	0	0	0
三叉神経痛	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
筋緊張低下	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
腎および尿路障害	1（ 0.1）	0	0	1（ 1.6）	0	0
蛋白尿	1（ 0.1）	0	0	1（ 1.6）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
発疹	0	0	1（ 0.2）	0	0	0
外科および内科処置	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
眼部液空気置換	1（ 0.1）	0	0	0	0	0
血管障害	2（ 0.3）	0	0	1（ 1.6）	0	0
高血圧	2（ 0.3）	0	0	1（ 1.6）	0	0

PULSAR／PHOTON試験：MedDRA ver. 26.0
QUASAR試験：MedDRA ver. 28.0

●国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験（15試験※）において報告された副作用（アイリーア8mgおよ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）

	全集団	日本人集団
安全性評価対象例数	5,849例	667例
副作用発現例数	1,793例	150例
副作用発現割合	30.7%	22.5%

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
UNCODED	1(<0.1)	0
心臓障害	11(0.2)	5(0.7)
急性冠動脈症候群	1(<0.1)	0
急性心筋梗塞	2(<0.1)	1(0.1)
第一度房室ブロック	1(<0.1)	0
高血圧性心疾患	1(<0.1)	1(0.1)
心筋梗塞	4(<0.1)	1(0.1)
心筋虚血	2(<0.1)	2(0.3)
耳および迷路障害	4(<0.1)	1(0.1)
難聴	1(<0.1)	1(0.1)
感音性難聴	1(<0.1)	0
回転性めまい	2(<0.1)	0
眼障害	1,505(25.7)	119(17.8)
眼の異常感	5(<0.1)	1(0.1)
加齢黄斑変性	4(<0.1)	1(0.1)
一過性黒内障	1(<0.1)	0
閉塞隅角緑内障	3(<0.1)	1(0.1)
前房内細胞	7(0.1)	0
前眼房障害	1(<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	6(0.1)	0
眼瞼痙攣	1(<0.1)	0
失明	2(<0.1)	0
一過性失明	3(<0.1)	0
片側失明	1(<0.1)	0
白内障[1)]	25(0.4)	1(0.1)
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	827(14.1)	68(10.2)

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
結膜充血	29(0.5)	1(0.1)
結膜刺激	10(0.2)	0
結膜浮腫	8(0.1)	0
結膜溢血	6(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(0.2)	1(0.1)
角膜びらん	27(0.5)	2(0.3)
角膜刺激	1(<0.1)	0
角膜病変	1(<0.1)	0
角膜浮腫	16(0.3)	1(0.1)
角膜混濁	1(<0.1)	0
角膜線条	1(<0.1)	0
網膜色素上皮剥離	1(<0.1)	0
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	13(0.2)	0
異常3色覚	1(<0.1)	0
眼瞼湿疹	1(<0.1)	0
網膜上膜	7(0.1)	0
上強膜充血	1(<0.1)	0
上強膜炎	1(<0.1)	0
眼脂	13(0.2)	0
眼の炎症	5(<0.1)	1(0.1)
眼刺激	99(1.7)	1(0.1)
眼痛	276(4.7)	14(2.1)
眼そう痒症	18(0.3)	1(0.1)
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(0.1)	0
眼瞼浮腫	6(0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
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(1.5)	1(0.1)
緑内障	5(<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	6(0.1)	2(0.3)
角膜症	3(<0.1)	0
涙器出血	1(<0.1)	0
流涙増加	74(1.3)	1(0.1)
水晶体混濁[1)]	5(<0.1)	0
黄斑変性[2)]	15(0.3)	2(0.3)
黄斑線維症	4(<0.1)	0
黄斑円孔	6(0.1)	1(0.1)
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
黄斑肥厚	1(<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(0.7)	1(0.1)
眼充血	86(1.5)	2(0.3)
高眼圧症	30(0.5)	4(0.6)
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(0.1)
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(0.3)	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	43(0.7)	19(2.8)
網膜動脈閉塞	4(<0.1)	1(0.1)
網膜動脈狭窄	1(<0.1)	1(0.1)

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
網膜変性	4(<0.1)	2(0.3)
網膜色素脱失	2(<0.1)	0
網膜剥離	3(<0.1)	0
網膜滲出物	1(<0.1)	1(0.1)
網膜出血	25(0.4)	4(0.6)
網膜微小血管症	2(<0.1)	0
網膜浮腫	2(<0.1)	0
網膜色素上皮裂孔	20(0.3)	1(0.1)
網膜色素上皮症	2(<0.1)	0
網膜裂孔	4(<0.1)	0
網膜血管障害	7(0.1)	0
網膜血管炎	1(<0.1)	0
網膜分離症	3(<0.1)	1(0.1)
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	6(0.1)	0
突然視力消失	1(<0.1)	0
眼瞼腫脹	20(0.3)	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(0.8)	1(0.1)
視力低下	32(0.5)	1(0.1)
視野欠損	2(<0.1)	0
視力障害	20(0.3)	1(0.1)
硝子体細胞	10(0.2)	0
硝子体網膜牽引症候群	2(<0.1)	0
硝子体変性	2(<0.1)	0
硝子体剥離	56(1.0)	1(0.1)
硝子体障害	1(<0.1)	0
硝子体浮遊物	156(2.7)	6(0.9)
硝子体出血	21(0.4)	1(0.1)
硝子体ヘイズ	2(<0.1)	0
硝子体混濁	15(0.3)	3(0.4)
硝子体炎	3(<0.1)	0
眼球乾燥症[3)]	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

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	195(3.3)	6(0.9)
適用部位刺激感	1(<0.1)	0
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(0.8)	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	17(0.3)	0
注射部位浮腫	2(<0.1)	0
注射部位疼痛	100(1.7)	5(0.7)
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	5(<0.1)	0
異物感	12(0.2)	1(0.1)
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
感染症および寄生虫症	28(0.5)	1(0.1)
結膜炎	11(0.2)	1(0.1)
医療機器関連感染	1(<0.1)	0
眼内炎	14(0.2)	0
前房蓄膿	1(<0.1)	0
上咽頭炎	2(<0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	73(1.2)	4(0.6)
外傷性白内障	1(<0.1)	0
角膜擦過傷	41(0.7)	1(0.1)
眼挫傷	1(<0.1)	0
眼内異物	1(<0.1)	0
前房出血	2(<0.1)	1(0.1)
角膜損傷	1(<0.1)	0
眼内注射合併症	8(0.1)	2(0.3)

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
過量投与[4]	4(<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	222(3.8)	17(2.5)
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(0.1)
眼圧低下	2(<0.1)	2(0.3)
眼圧上昇	203(3.5)	13(1.9)
尿中蛋白陽性	1(<0.1)	0
トロポニンⅠ増加	1(<0.1)	1(0.1)
尿潜血陽性	1(<0.1)	1(0.1)
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
代謝および栄養障害	2(<0.1)	0
糖尿病	1(<0.1)	0
葉酸欠乏	1(<0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2(<0.1)	0
背部痛	1(<0.1)	0
筋痙縮	1(<0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(<0.1)	0
眼瞼乳頭腫	1(<0.1)	0
神経系障害	33(0.6)	3(0.4)
灼熱感	1(<0.1)	0
脳虚血	1(<0.1)	0
脳卒中[5]	7(0.1)	0
浮動性めまい	2(<0.1)	0
味覚不全	2(<0.1)	0
頭部不快感	1(<0.1)	0
頭痛	13(0.2)	3(0.4)
不全片麻痺	1(<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
筋緊張低下	1(<0.1)	0
虚血性脳卒中[5]	2(<0.1)	0
ラクナ梗塞[5]	2(<0.1)	0
会話障害	2(<0.1)	0
一過性脳虚血発作[5]	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[6]	2(<0.1)	0
不眠症	1(<0.1)	0
涙ぐむ	1(<0.1)	0
腎および尿路障害	9(0.2)	7(1.0)
慢性腎臓病	2(<0.1)	2(0.3)
糖尿病性腎症	1(<0.1)	1(0.1)
蛋白尿	4(<0.1)	3(0.4)
腎不全	2(<0.1)	1(0.1)
腎機能障害	1(<0.1)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(0.2)	2(0.3)
アレルギー性咳嗽	1(<0.1)	0
喘息	1(<0.1)	1(0.1)
咳嗽	1(<0.1)	0
鼻出血	2(<0.1)	1(0.1)
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

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
皮膚および皮下組織障害	12(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	2(<0.1)	0
皮膚病変	1(<0.1)	0
外科および内科処置	9(0.2)	1(0.1)
眼内注射[4]	8(0.1)	1(0.1)
眼部液空気置換	1(<0.1)	0
血管障害	20(0.3)	7(1.0)
高血圧	18(0.3)	6(0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1(<0.1)	1(0.1)
血管炎	1(<0.1)	0

MedDRA ver.28.0

※ 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）患者を対象とした試験：PULSAR
糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした試験：PHOTON
網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした試験：QUASAR

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。
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）[眼球乾燥症]：電子添文のその他の副作用では、「眼乾燥」と記載。
4）[過量投与、眼内注射]：「使用上の注意」の別の項で記載した。
5）[脳卒中、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/5,849例）〕、重大な副作用に記載した。
6）[注射恐怖]：電子添文のその他の副作用では、「針恐怖」と記載。

Ⅴ. 薬物動態

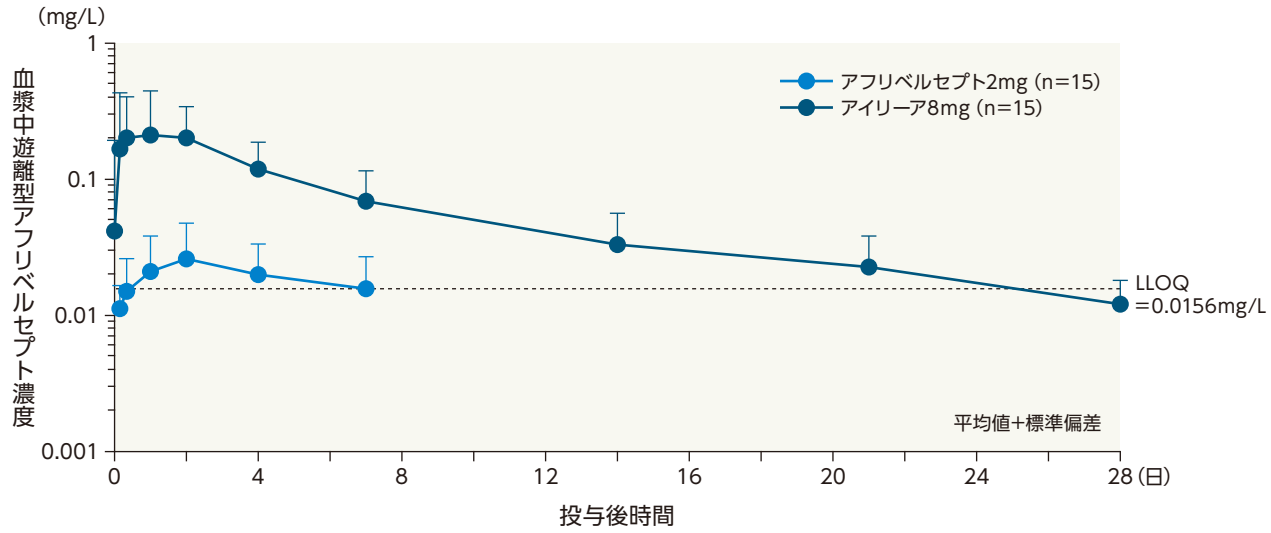
1 吸収・分布

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します。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します。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す。

(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)[3)]

外国人のnAMD患者にアフリベルセプト2mg(15例)およびアイリーア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ました。

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア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



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

■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)			アイリーア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)

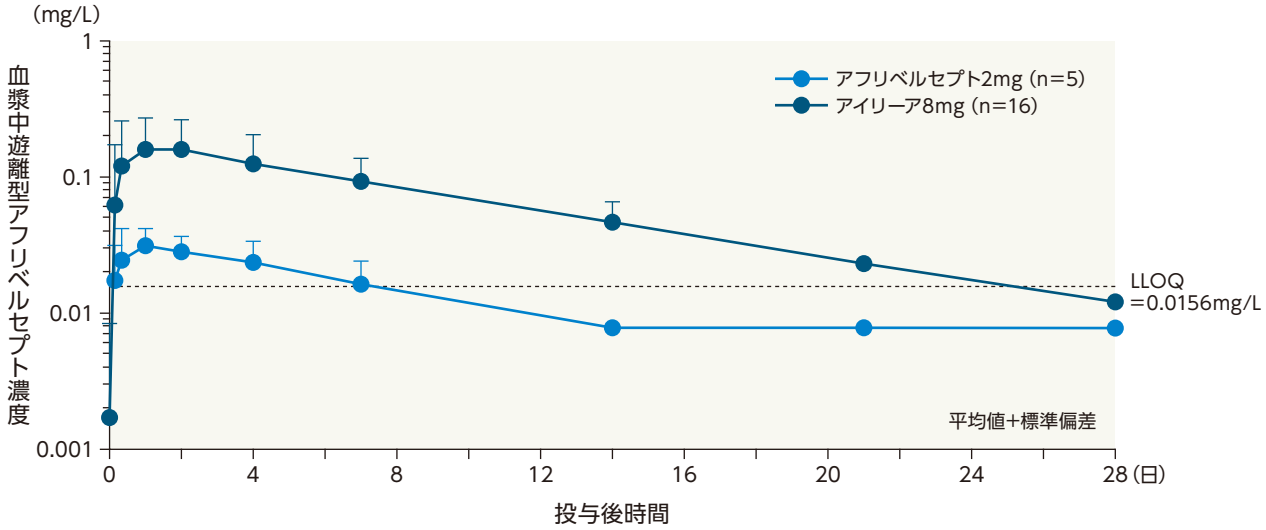
NE(not evaluable)

方法：多数点採血による全身薬物濃度測定およ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、日本人および外国人データ)[1)]

日本人および外国人のnAMD患者にアフリベルセプト2mg(7例)およびアイリーア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ました。

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア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



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。

■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)			アイリーア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アイリーア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日でした。

48週目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

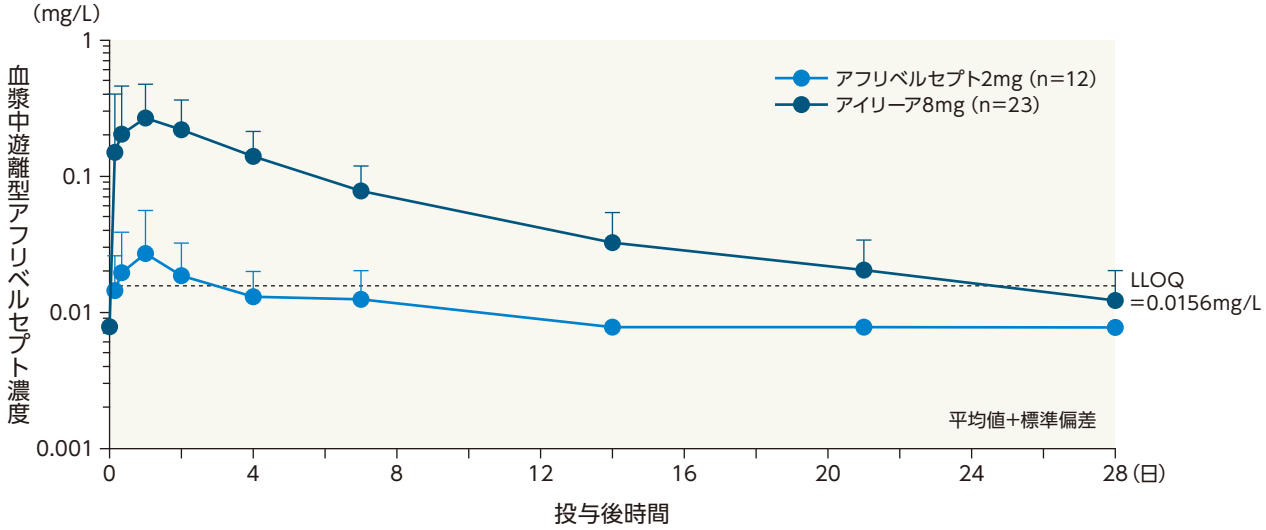
方法：多数点採血による全身薬物濃度測定および薬物動態評価のために、2mg8週間隔投与群7例、8mg投与群併合16例の患者からの血液採取を行った。検体はスクリーニング、ベースラインの投与前、投与4時間後(±30分以内)、および8時間後(±2時間以内)、ならびに2、3、5、8、15、および22日目(±2時間以内)に採取した。

(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、日本人および外国人データ※)[4)]

日本人および外国人のDME患者にアフリベルセプト2mg(12例)およびアイリーア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ました。

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア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



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

■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)			アイリーア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)			アイリーア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および薬物動態評価のために、2mg8週間隔投与群12例、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)、および8時間後(±2時間以内)、ならびに2、3、5、8、15、および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(アイリーア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アイリーア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。

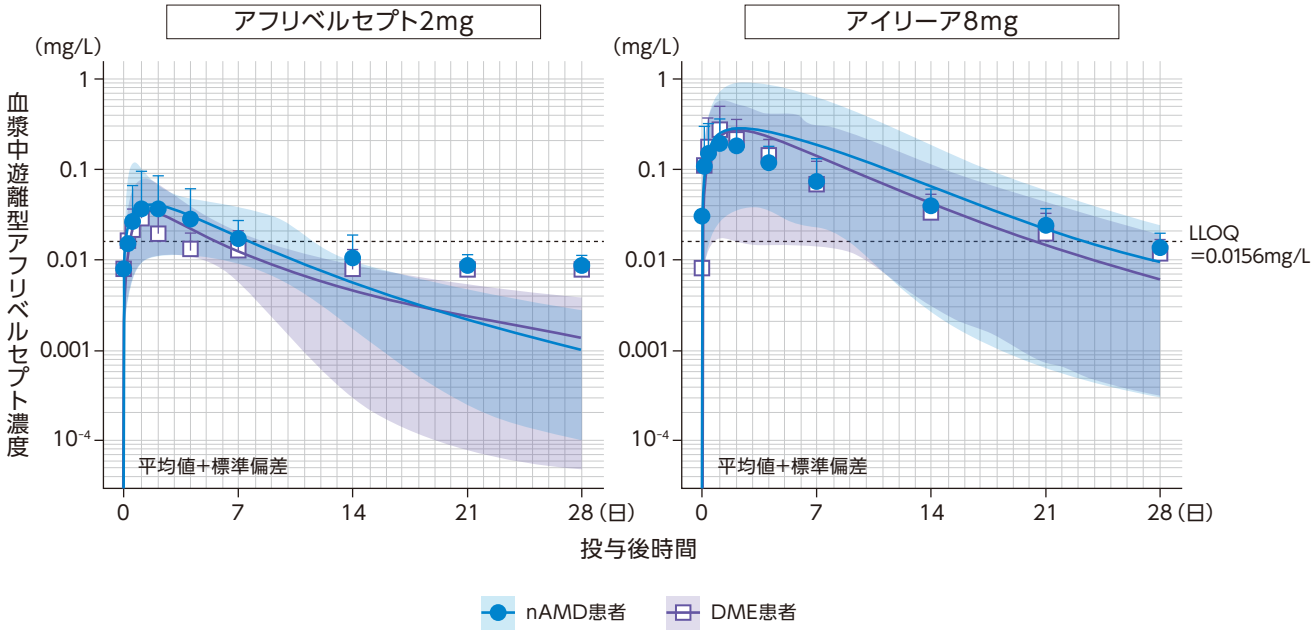
［母集団薬物動態解析］

アイリーア8mgで実施したCANDELA試験、PULSAR試験およびPHOTON試験の3試験のほか、これまでにnAMDおよびDME患者、健康成人ならびにがん患者を対象として実施した13試験の計16試験において、アフリベルセプトを単回静脈内投与（1～4mg/kg）、単回皮下投与（2mg/kg）、単回硝子体内投与（0.05～4mg）、反復静脈内投与（0.3～3mg/kg）、反復皮下投与（25～800μg/kg）および反復硝子体内投与（4週ごとに0.5～4mg、8週ごとに0.15～4mg、12週ごとに2～8mgおよび16週ごとに8mg）したとき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、アフリベルセプトの薬物動態を総括的に評価しました。
さらに、アイリーア8mgで実施したQUASAR試験のデータを追加した母集団薬物動態解析も実施しました。

（4）母集団薬物動態モデルに基づく単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度（日本人および外国人データ）[7)]

nAMDおよびDME患者の各集団におけるアフリベルセプト2mgおよびアイリーア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の実測値および母集団薬物動態モデルに基づく予測推移の結果、アフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mg単回硝子体内投与後の遊離型アフリベルセプト濃度－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ました。

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア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の実測値およびモデルに基づく予測推移



LLOQ未満の値はLLOQの1/2の値で示した。
ポイントおよびエラーバーはdense PKサブスタディ（nAMD：CANDELA試験およびPULSAR試験、DME：PHOTON試験）による実測値の平均値および標準偏差を示す。
曲線および網掛け部分は事後解析モデルによる予測データの平均値および90%予測区間を示す。

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。

網膜静脈閉塞症に伴う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。

■試験眼のみにアフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mgを単回硝子体内投与したときの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の事後推定値

（nAMD患者集団）

パラメータ	アフリベルセプト2mg（n=21）		アイリーア8mg（n=29）	
	平均値±標準偏差	中央値	平均値±標準偏差	中央値
AUC（0-28day）（mg·day/L）	0.302±0.223	0.258	2.77±2.77	1.95
C_{max}（mg/L）	0.0419±0.0439	0.0258	0.306±0.302	0.172
$C_{trough,28day}$（mg/L）	<LLOQ±0	<LLOQ	<LLOQ±0.0094	<LLOQ
t_{max}（day）	2.19±0.606	2.16	2.97±1.08	3.05

28日目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

（DME患者集団）

パラメータ	アフリベルセプト2mg（n=10）		アイリーア8mg（n=21）	
	平均値±標準偏差	中央値	平均値±標準偏差	中央値
AUC（0-28day）（mg·day/L）	0.238±0.0732	0.236	2.25±1.45	2.17
C_{max}（mg/L）	0.0343±0.0275	0.0212	0.302±0.216	0.265
$C_{trough,28day}$（mg/L）	<LLOQ±0	<LLOQ	<LLOQ±0.00732	<LLOQ
t_{max}（day）	2.41±1.09	2.23	2.56±1.06	2.36

28日目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

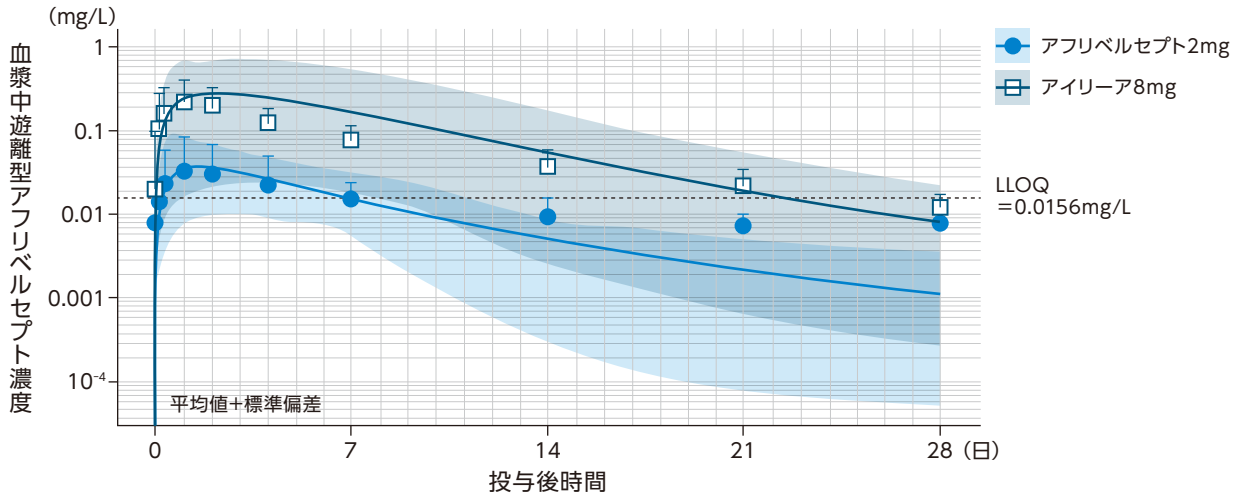
（5）母集団薬物動態モデルに基づく対象疾患別の薬物曝露量の検討（日本人および外国人データ）[7)]

母集団薬物動態モデルに基づく対象疾患別のアイリーア8mg12週間隔投与群における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量について、nAMD患者集団とDME患者集団の間の差異はわずかであり、母集団薬物動態モデルにおいて対象疾患（nAMD、DME）は統計学的に有意な共変量として特定されませんでした。DME患者集団のAUC_{τ}、$C_{max,week(56\text{-}60)}$および$C_{max,week(8\text{-}12)}$の幾何平均比の推定値は、いずれの投与群においても、nAMD患者集団と比較して、遊離型アフリベルセプトで6%の減少～16%の増加の範囲でした。

(6)母集団薬物動態モデルに基づく単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度（日本人および外国人データ）[7)]

nAMDおよびDME患者の併合集団におけるアフリベルセプト2mgおよびアイリーア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の実測値および母集団薬物動態モデルに基づく予測推移の結果、アイリーア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は、投与2.89日後に最高濃度に達し、3.5週間後にLLOQ（0.0156mg/L）に低下すると推定されました（中央値）。AUCおよびC_{max}の事後推定値はそれぞれ2.55±2.31mg·day/Lおよび0.304±0.267mg/Lでした。

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア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の実測値およびモデルに基づく予測推移



LLOQ未満の値はLLOQの1/2の値で示した。
ポイントおよびエラーバーはdense PKサブスタディ（nAMD：CANDELA試験およびPULSAR試験、DME：PHOTON試験）による実測値の平均値および標準偏差を示す。
曲線および網掛け部分は事後解析モデルによる予測データの平均値および90%予測区間を示す。

■試験眼のみにアフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mgを単回硝子体内投与したときの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の事後推定値

パラメータ	アフリベルセプト2mg（n=31）		アイリーア8mg（n=50）	
	平均値±標準偏差	中央値	平均値±標準偏差	中央値
AUC（0-28day）（mg·day/L）	0.282±0.189	0.238	2.55±2.31	2
C_{max}（mg/L）	0.0394±0.0391	0.0251	0.304±0.267	0.222
$C_{trough,28day}$（mg/L）	<LLOQ±0	<LLOQ	<LLOQ±0.00853	<LLOQ
t_{max}（day）	2.26±0.783	2.16	2.8±1.08	2.89

28日目までに僚眼に投与を受けた患者は除外

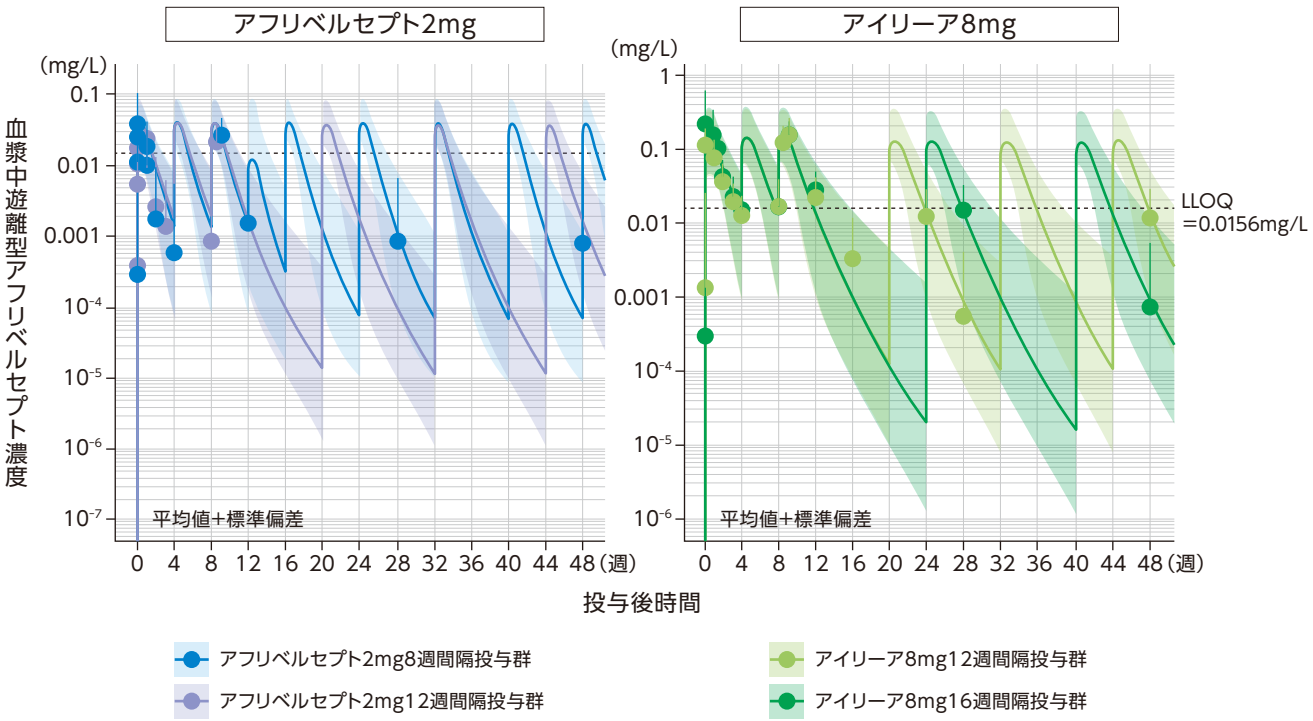
■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mg単回硝子体内投与後に血漿中遊離型アフリベルセプト濃度がLLOQに低下するまでの推定期間

	平均値±標準偏差（週）	中央値（90%予測区間）（週）
アフリベルセプト2mg	1.58±0.712	1.5（0.524, 2.82）
アイリーア8mg（12週間隔投与）	3.81±1.61	3.51（1.83, 6.81）
アイリーア8mg（16週間隔投与）	3.79±1.58	3.50（1.83, 6.73）

(7)母集団薬物動態モデルに基づく反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度（日本人および外国人データ）[7)]

nAMDおよびDME患者の併合集団におけるアフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mg反復硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度の実測値および母集団薬物動態モデルに基づく予測推移の結果、アイリーア8mgを4週間隔で3回投与したときの遊離型アフリベルセプトの推定曝露量は初回投与時と比較して約1.2倍に増加しました。

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mg反復硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度の実測値およびモデルに基づく予測推移



LLOQ未満の値はLLOQの1/2の値で示した。
ポイントおよびエラーバーは、CANDELA、PULSAR、PHOTON試験で得られた実測値の平均値および標準偏差を示す。
曲線および網掛け部分はシミュレーションデータによる中央値および90%予測区間を示す。

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mgの最初の4週ごとの3回硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプトの蓄積率

	曝露指標	平均値±標準偏差	中央値（90%予測区間）
アフリベルセプト2mg	蓄積率（$C_{max,week(8\text{-}12)}/C_{max,week(0\text{-}4)}$）	1.06±0.101	1.02（1, 1.27）
	蓄積率（$AUC_{week(8\text{-}12)}/AUC_{week(0\text{-}4)}$）	1.07±0.1	1.03（1.01, 1.27）
アイリーア8mg	蓄積率（$C_{max,week(8\text{-}12)}/C_{max,week(0\text{-}4)}$）	1.16±0.186	1.09（1.01, 1.56）
	蓄積率（$AUC_{week(8\text{-}12)}/AUC_{week(0\text{-}4)}$）	1.16±0.186	1.09（1.01, 1.56）

曝露指標は、薬物動態解析対象集団から無作為に再サンプリングして得られたnAMD患者5,000例、DME患者5,000例の仮想患者集団により予測した。

(8)母集団薬物動態モデルに基づく反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度（日本人および外国人データ）[8)]

アイリーア8mg4週ごと3回硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータの事後推定値（平均値）は、$C_{max,\ week8\text{-}12}$がRVO患者で0.188mg/L、nAMD患者で0.144mg/L、DME患者で0.132mg/L、$AUC_{week8\text{-}12}$はそれぞれ2.46mg·day/L、2.03mg·day/L、1.58mg·day/Lでした。

アフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mgの初回投与後4週目までに対する8～12週目（4週ごと3回投与後に相当）、および16～20週目（4週ごと5回投与後に相当）における血漿中遊離型アフリベルセプトのAUCを、RVO、nAMDおよびDME患者各5,000例の計15,000例の仮想患者集団において推定し、蓄積率を算出しました。アイリーア8mg4週ごと3回と5回投与後の血漿中遊離型アフリベルセプトの平均蓄積率は、それぞれ1.20、1.22でした。

母集団薬物動態モデルにおける遊離型アフリベルセプトの眼内からのクリアランスの推定値は、アイリーア8mgで0.387mL/day、アフリベルセプト2mgで0.596mL/day、消失速度はそれぞれ0.0966/day、0.149/day、消失半減期はそれぞれ7.17日、4.65日でした。

■アイリーア8mg4週ごと3回硝子体内投与後の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の事後推定値

パラメータ	平均値±標準偏差		
	RVO患者（n=584）	nAMD患者（n=678）	DME患者（n=485）
$C_{max,\ week8\text{-}12}$（mg/L）	0.188±0.112	0.144±0.0967	0.132±0.0979
$AUC_{week8\text{-}12}$（mg·day/L）	2.46±1.22	2.03±1.02	1.58±0.698
C_{week12}（mg/L）	0.0188±0.0142	0.0204±0.0136	0.0127±0.0118

■アフリベルセプト2mgおよびアイリーア8mgの4週ごと3回または5回硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプトの蓄積率（RVO、nAMDおよびDME患者の併合集団）

	曝露指標	平均値±標準偏差	中央値（90%予測区間）
アフリベルセプト2mg	蓄積率（$AUC_{week8\text{-}12}/AUC_{week0\text{-}4}$）	1.09±0.142	1.03（1.01, 1.38）
	蓄積率（$AUC_{week16\text{-}20}/AUC_{week0\text{-}4}$）	1.09±0.166	1.03（1.01, 1.40）
アイリーア8mg	蓄積率（$AUC_{week8\text{-}12}/AUC_{week0\text{-}4}$）	1.20±0.242	1.10（1.01, 1.73）
	蓄積率（$AUC_{week16\text{-}20}/AUC_{week0\text{-}4}$）	1.22±0.307	1.10（1.01, 1.86）

母集団薬物動態解析に用いられた患者データから無作為に再サンプリングして得られたRVO、nAMDおよびDME患者各5,000例の計15,000例の仮想患者集団により予測した。

■母集団薬物動態モデルにおける眼内からのクリアランス、消失速度および消失半減期の推定値

	推定値（95%信頼区間）		
	クリアランス（mL/day）	消失速度（/day）	消失半減期（日）
アフリベルセプト2mg	0.596（0.570, 0.624）	0.149（0.142, 0.156）	4.65（4.87, 4.44）
アイリーア8mg	0.387（0.362, 0.413）	0.0966（0.0905, 0.103）	7.17（7.66, 6.72）

網膜静脈閉塞症に伴う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。

2 代謝・排泄

アフリベルセプトは融合糖蛋白質であり、体内で非特異的な蛋白分解酵素により小ペプチドおよびアミノ酸に分解されると考えられています。遊離型アフリベルセプトやVEGFとの結合型は循環血中に移行し（サル）[9]、非飽和性の消失機序（蛋白分解酵素など）によって消失するため、肝チトクロームP450（CYP）代謝酵素による代謝は受けないと考えられています。

また、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ました（ラット）[10]。

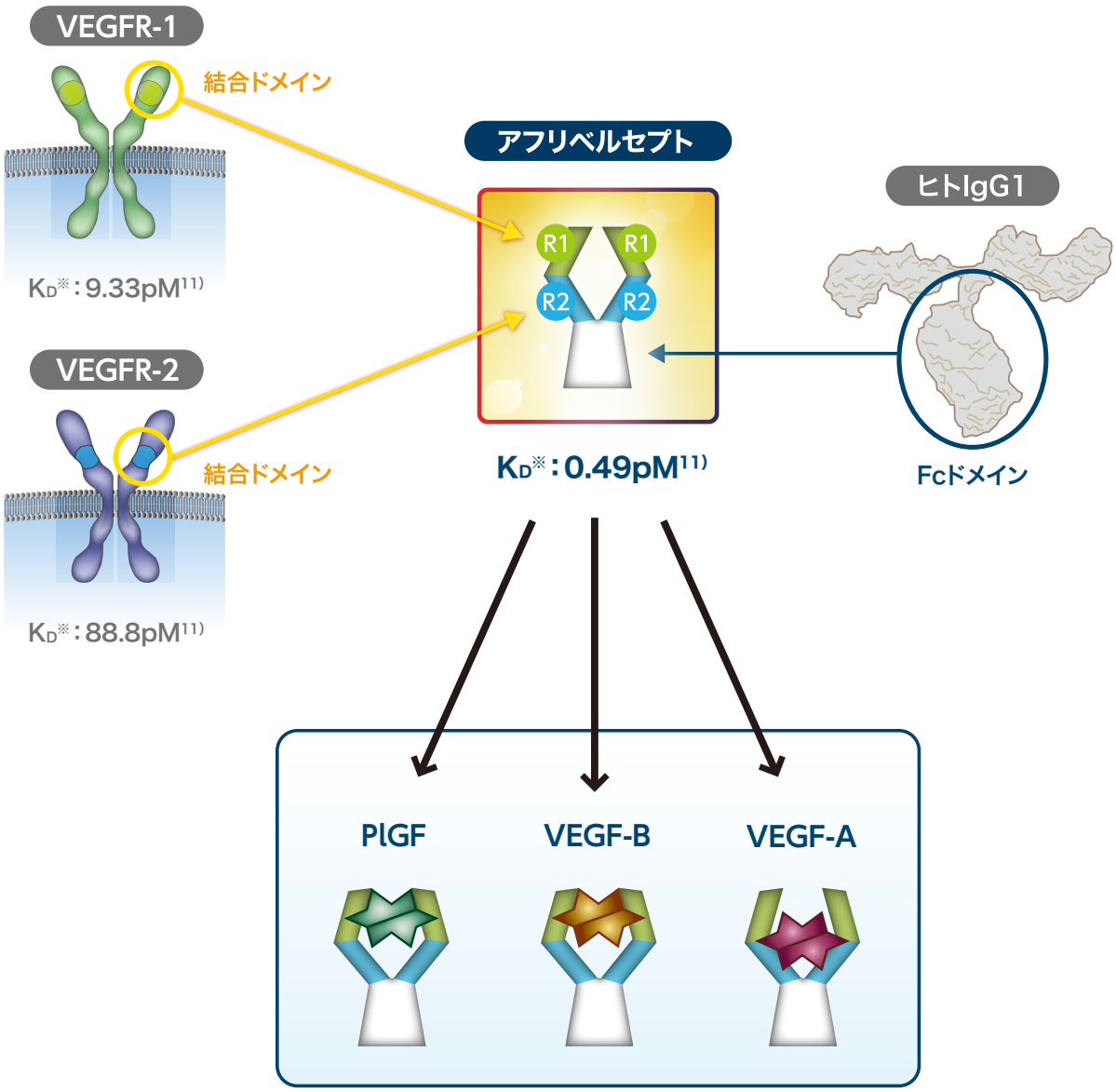
Ⅵ. 薬効薬理

1 アフリベルセプトの構造と作用機序

(1)アフリベルセプトの構造

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

アフリベルセプトは、VEGFR-1およびVEGFR-2の細胞外ドメインとヒトIgG1のFcドメインからなる、遺伝子組換え融合糖蛋白質です。アフリベルセプトは、新たな結合メカニズムを有し、VEGF-A、PlGFおよびVEGF-Bと1：1で結合します。



K_D（平衡解離定数）：値が小さいほど、リガンドとの結合親和性が高い
pM＝10^{-12}M

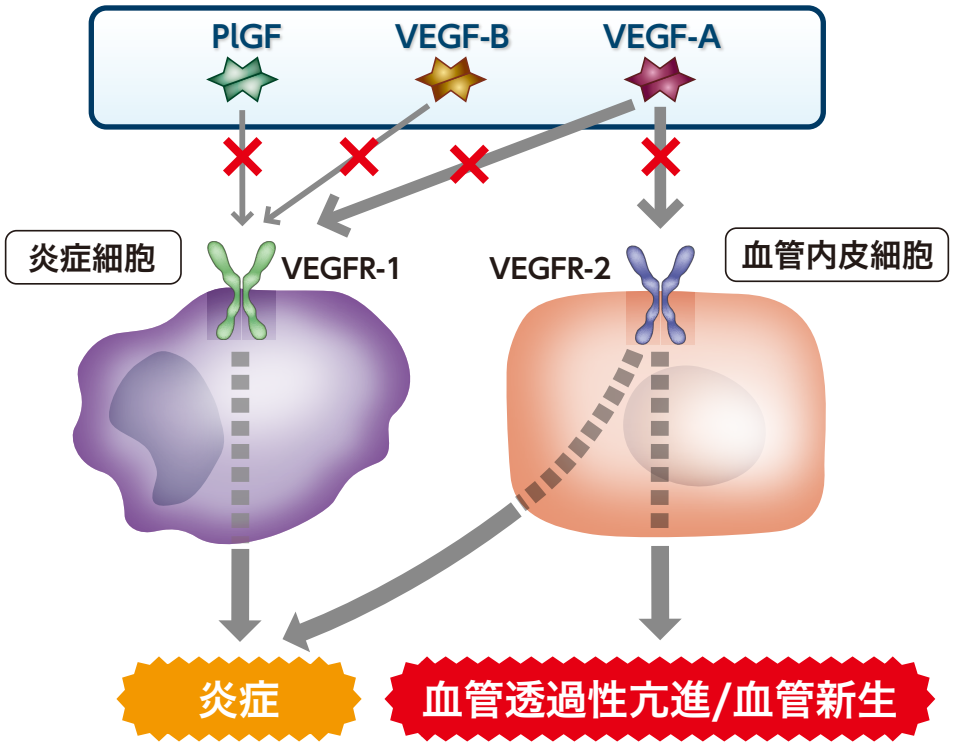
※ VEGF-A_{165}をリガンドとする

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

11）利益相反：本論文の著者は全てRegeneronの社員である。

(2)アフリベルセプトの作用機序

アフリベルセプトは、VEGF-A、PlGFおよびVEGF-Bと結合することで、VEGF受容体を介した血管新生や血管透過性亢進、炎症反応を抑制すると考えられます。



参考：眼内の炎症・血管新生・浮腫とVEGF

滲出型加齢黄斑変性(nAMD)でみられる脈絡膜新生血管の形成にはVEGF-Aが深く関与しています。また、VEGF-AはnAMD、網膜静脈閉塞症(RVO)、病的近視における脈絡膜新生血管(mCNV)および糖尿病黄斑浮腫(DME)における血管透過性亢進(網膜浮腫)、血管新生緑内障(NVG)における虹彩・隅角新生血管の形成や未熟児網膜症(ROP)における異常な網膜血管の増殖にも深く関与しています。さらに、VEGF-Aは炎症細胞の動員や血管内皮への接着を促進する炎症性サイトカインとしての機能も併せ持っています。

炎症・血管新生・浮腫に対するPlGFおよびVEGF-Bの関与

- PlGFは、VEGFR-1に結合し、モノサイト/マクロファージ系白血球の走化因子として働く[12)]
- PlGFは、脈絡膜新生血管の形成に関与する[13)]
- PlGFは、虹彩新生血管の形成に関与している可能性がある[14)]
- PlGF、VEGF-B、およびそれらの受容体は、ヒト脈絡膜新生血管に発現している[15)]
- PlGFは、RPEに作用しtight junctionを破綻させバリア機能を低下させる可能性がある[16)]
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者では眼内PlGF濃度が上昇しており、PlGFは黄斑浮腫の進展に関与している可能性がある[17,18)]
- 糖尿病黄斑浮腫および血管新生緑内障の患者の眼内PlGF濃度は増加している[19)]
- VEGF-Bは、正常発生における血管成長には必須でないが、病理的新生血管の生存に重要であり、眼内血管新生の治療ターゲットになりうる[20)]

RPE(retinal pigment epithelium)：網膜色素上皮

15) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。
16) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼を受領した者が含まれる。
17) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。
18) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。
19) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。

2 薬効薬理

(1)VEGFファミリーリガンドに対する結合親和性(*in vitro*)[11)]

11) 利益相反：本論文の著者は全てRegeneronの社員である。

アフリベルセプトの各種VEGFファミリーリガンドに対する親和性を表面プラズモン共鳴法を用いて平衡解離定数(K_D)により検討しました。アフリベルセプトのヒト(h)VEGF-A_{165}、hVEGF-A_{121}およびhVEGF-Bに対するK_Dは、それぞれ0.490、0.360、1.92pMで、hPlGF-1およびhPlGF-2に対するK_Dは、それぞれ392および38.9pMでした。一方、主にリンパ管新生に関与するhVEGF-CおよびhVEGF-Dには測定可能なレベルの結合を示しませんでした。

■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)
	アフリベルセプト
hVEGF-A_{165}	0.490
hVEGF-A_{121}	0.360
hPlGF-2	38.9
hPlGF-1	392
hVEGF-$B_{(10\text{-}108)}$	1.92
hVEGF-C	NB
hVEGF-D	NB

K_D：平衡解離定数
NB：no detectable binding

(2)ヒトVEGF受容体のリン酸化およびカルシウム動員に対する阻害作用(*in vitro*)[21)]

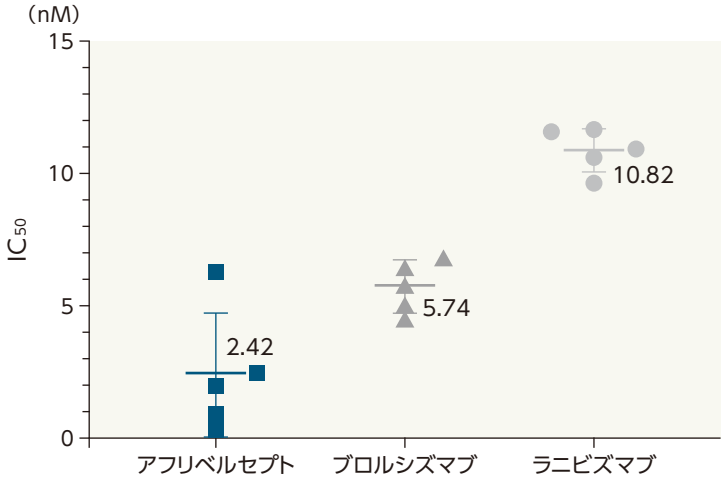
ヒト臍帯静脈内皮細胞(human umbilical vein endothelial cell：HUVEC)を用いて、VEGF-A_{165}によるVEGFR-2のリン酸化および細胞内カルシウム動員に対するアフリベルセプトの作用を検討しました。アフリベルセプト(0.5～3.0nM)は、ヒトVEGF-A_{165}(1.0nM)に対してモル比1：1以上となる1.0nM以上の濃度で、VEGFR-2のチロシンリン酸化の誘導を阻害しました。また、アフリベルセプト(55pM～40nM)はVEGF-A_{165}(50pM)による細胞内カルシウム動員を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度(IC_{50})は1.2～1.7nMでした。

(3)VEGFによる細胞内カルシウム動員に対する阻害作用(*in vitro*)[22)]

22) 利益相反：本試験はBayerおよびRegeneronの支援のもと実施、著者らは全てRegeneronもしくはBayerの社員(元社員を含む)である。

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でした。

■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*)



アフリベルセプト vs. ブロルシズマブ、p=0.0126
アフリベルセプト vs. ラニビズマブ、p<0.0001
ブロルシズマブ vs. ラニビズマブ、p=0.0005
Tukeyの多重比較検定

(4)VEGF-VEGF受容体結合に対する阻害作用(*in vitro*)[11)]

11) 利益相反：本論文の著者は全てRegeneronの社員である。

VEGFR-1または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および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ました。

■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

(5)VEGFに対する結合親和性(*in vitro*)[22)]

22) 利益相反：本試験はBayerおよびRegeneronの支援のもと実施、著者らは全てRegeneronもしくはBayerの社員(元社員を含む)である。

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*でした。

■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

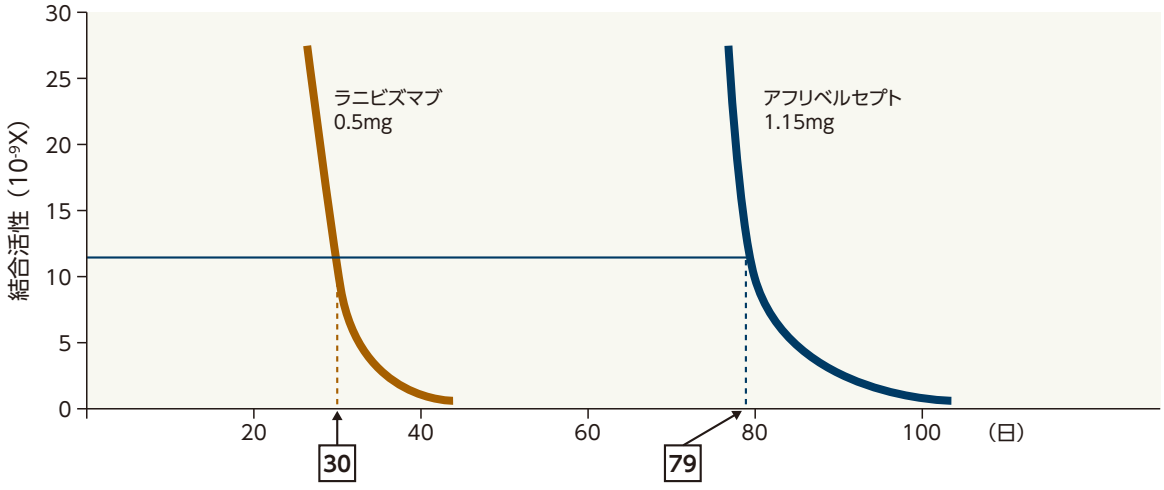
*：原著から単位(fM→pM)を変更
K_D：平衡解離定数
平衡解離定数は非線形回帰分析から求め、95%信頼区間は理想的なK_D曲線に当てはめることにより算出

(6)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)[23)]

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ました。サルまた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ました。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ました。

※ 結合活性=硝子体液中の遊離型薬剤濃度×結合親和性

■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>



(7)抗体依存性細胞傷害作用および補体依存性細胞傷害作用(*in vitro*)[24)]

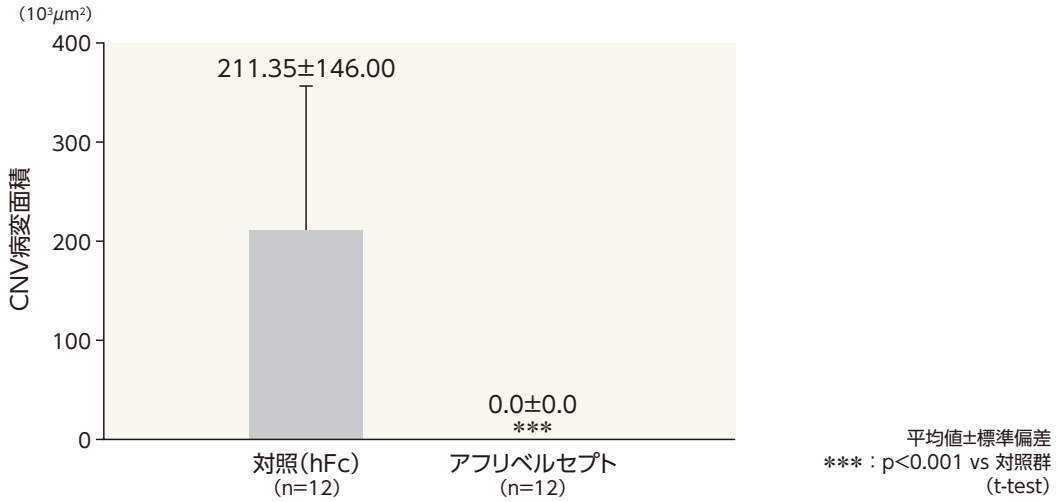
アフリベルセプトは数種の細胞アッセイにおいて、抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：ADCC)作用および補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity：CDC)作用を誘発しないことが確認されました。

(8)網膜下マトリゲル誘発CNV形成に対する抑制作用(ラット)[25)]

25) 利益相反：本論文の著者にRegeneronの社員が含まれる。

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日目および6日目にアフリベルセプト(12.5mg/kg)また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投与により評価しました。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ました(p<0.001：t-test)。

■網膜下マトリゲル投与後10日目におけるCNV病変面積



(9)レーザー誘発CNV形成および活動性CNV病変の血管漏出に対する抑制作用(サル)[26)]

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、誘発前およびCNV形成後にアフリベルセプトを投与し、CNV形成予防および治療への影響を検討しました。

<予防効果試験>アフリベルセプト(50、250および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および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および29日目に0.9%、500μg/眼群の29日目に5.6%でした。

<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%に変化しました。

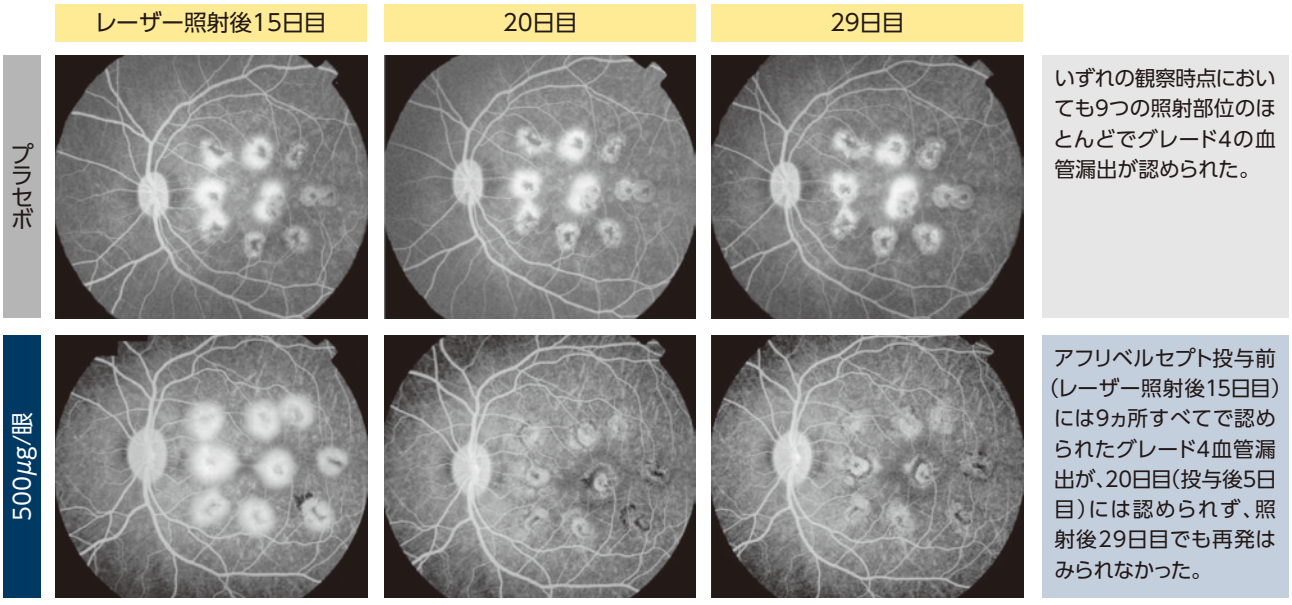
※ CNV病変(グレード4):造影前期または中期の鮮明な過蛍光とレーザー照射部位の境界を越えて広がる後期蛍光漏出を有する病変

■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。

■〈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



いずれの観察時点においても9つの照射部位のほとんどでグレード4の血管漏出が認められた。

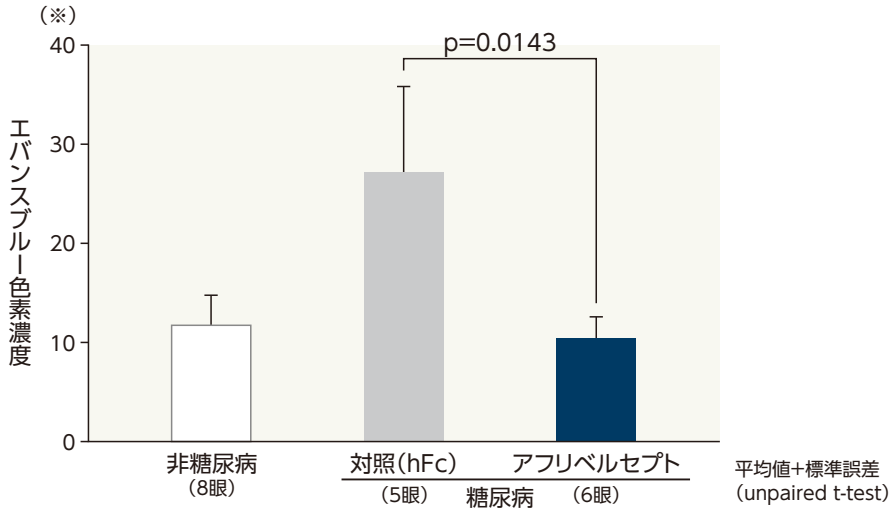
アフリベルセプト投与前(レーザー照射後15日目)には9ヵ所すべてで認められたグレード4血管漏出が、20日目(投与後5日目)には認められず、照射後29日目でも再発はみられなかった。

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

(10)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)[27)]

ストレプトゾシン腹腔内投与により作製した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、エバンスブルー色素の血管外漏出を指標として検討しました。片眼にアフリベルセプト(3μg/3μL)を単回硝子体内投与したとき、投与50時間後の網膜の血管漏出は、アフリベルセプト投与眼では対照(ヒトFc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ました。

■網膜におけるエバンスブルー色素漏出(投与50時間後)



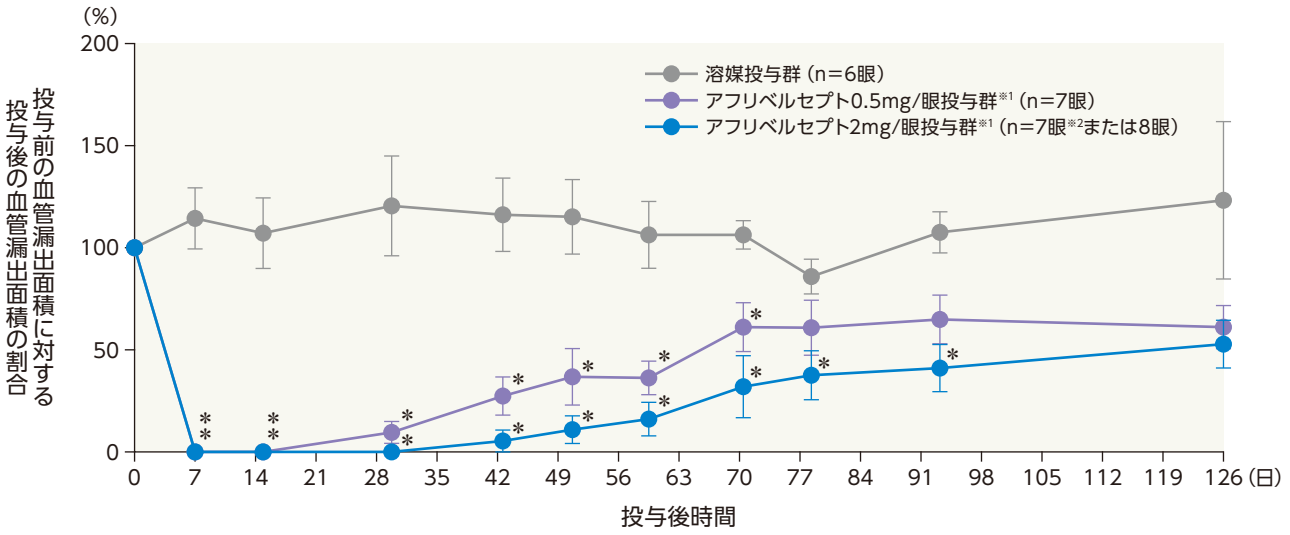
※ 時間あたりの漏出色素量(μL)を網膜乾燥重量(g)で除した値

(11)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)[28)]

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作用およびその作用時間について検討しました。
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/眼およ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および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ました(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ました。

RNV:retinal neovascularization

■網膜血管漏出面積の割合の経時的変化



平均値±標準誤差
※1 ウサギに対する0.5mg/眼および2mg/眼は、硝子体容積比を考慮すると、ヒトでは約2mg/眼および8mg/眼に相当する
※2 投与後71および79日目において8眼中1眼に欠損値が含まれた(いずれもn=7眼)
＊ p<0.05 vs 溶媒投与群(二元配置分散分析、混合効果分析を伴うTukey多重比較検定)

(12)炎症および血管新生に対する作用(角膜傷害マウス)[29)]

29) 利益相反:本論文の著者にRegeneronの社員が含まれる。

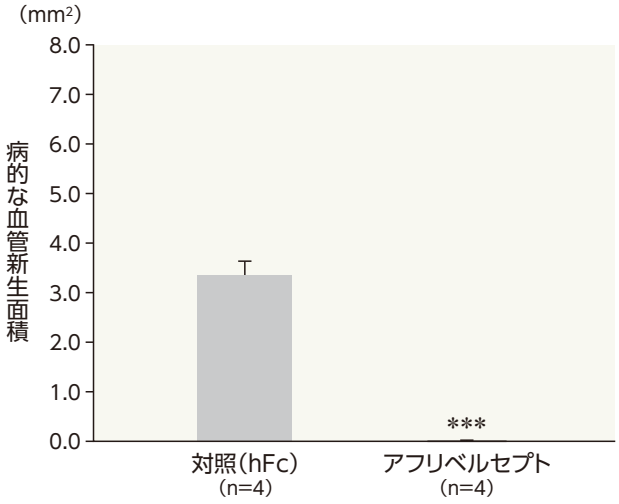
Balb/Cマウスの角膜実質内に留置した縫合糸により角膜傷害を誘発し、同時にアフリベルセプト(12.5mg/kg)または同量のヒトFc(hFc)を単回腹腔内投与し、7日後における角膜の血管新生およびリンパ管新生を検討したところ、アフリベルセプト投与群では血管新生およびリンパ管新生において対照群と比較して有意な差が認められました[血管新生面積:アフリベルセプト投与群15.8%±4.0%、対照群25.8%±4.4%;p<0.0001:Mann-Whitney test、リンパ管新生面積:アフリベルセプト投与群9.5%±9.4%、対照群21.5%±9.3%;p<0.0001:Mann-Whitney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

(13)病的な血管新生および血管再生に対する作用(網膜虚血マウス)[30)]

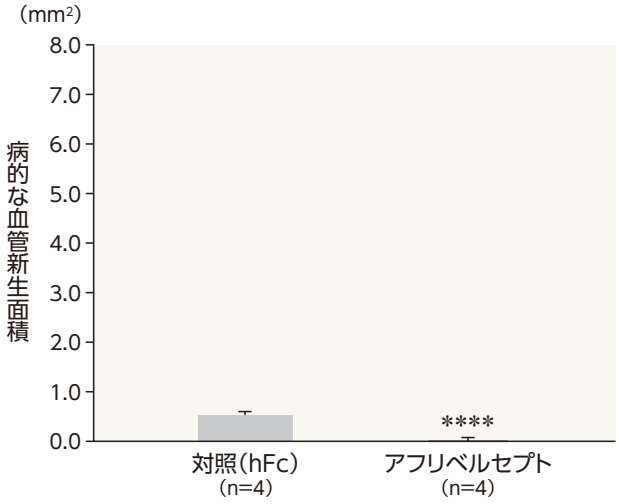
酸素誘発虚血性網膜症(oxygen-induced ischemic retinopathy：OIR)モデルマウスを用いて、生後14日目(高酸素状態から室内酸素に戻した2日後)にアフリベルセプト(0.5μg)を単回硝子体内投与し、3日後(生後17日目)に網膜を採取したところ、同量のヒトFc(hFc)を投与したOIRマウス(対照群)でみられた血管新生が認められず、網膜の病的な血管新生が抑制され、無血管領域における正常な血管再生の遅延がみられました。また、生後15日目に低用量のアフリベルセプト(0.24μg)を単回硝子体内投与したところ、生後19日目において病的な血管新生は抑制され、正常な網膜血管の再生遅延はみられませんでした。

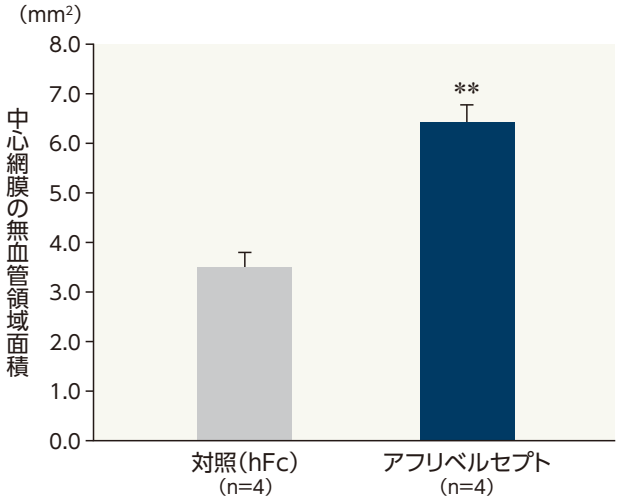
■網膜の病的な血管新生および中心網膜の無血管領域における血管再生面積※

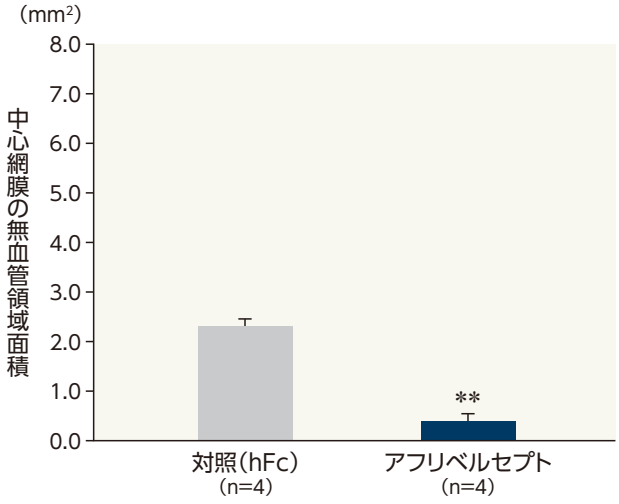
アフリベルセプト0.5μg(生後17日目)



アフリベルセプト0.24μg(生後19日目)







平均値+標準誤差
:p<0.01、*:p<0.001、****:p<0.0001
vs 対照群(unpaired t-test)

※ 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および中心網膜の無血管領域を定量化

Ⅶ. 安全性薬理試験および毒性試験

1 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、中枢神経系およ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およびGLPに準拠した*in vivo*試験の結果から評価されました。

（1）中枢神経系機能（サル）[31-33]

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ました。

カニクイザルにアフリベルセプト3、10および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、または1.5、5、15および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ませんでした。

また、カニクイザルにアフリベルセプト4および7mg/眼（濃度80および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ませんでした。

（2）心血管系機能（ラット、マウス、サル）[31-34]

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および25mg/kg）をそれぞれ単回皮下投与したとき、0.5mg/kg以上で収縮期血圧およ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りました。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ました。マウスにおける検討でも、これらと同様の結果が得られました。

カニクイザルにアフリベルセプト3、10および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、または1.5、5、15および30mg/kgを1週間に2回、13週間（計26回）皮下投与したとき、心拍数および心電図パラメータに明らかな影響は認められませんでした。

また、カニクイザルにアフリベルセプト4および7mg/眼（濃度80および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、血圧および心電図）への影響は認められませんでした。

（3）その他の安全性薬理試験[33,35-38]

■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[35]（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および30mg/kg、30分間持続静注（全3回）	静脈および動脈の血栓形成に対する影響なし
呼吸系機能[33,36]		ラット/SD系 雄：n=8/群	10、50および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および7mg/眼（濃度80および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（呼吸数およ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[37]	ウサギ/NZW 雄：n=12/群	0.3、3および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および創傷の伸長強度の低下が認められた
	切除創治癒[38]	ウサギ/NZW 雄：n=9/群	0.3、3および30mg/kg、30分間持続静注（全4回）	用量依存的な線維化反応、血管新生の低下および表皮過形成の減少が認められた

2 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

●硝子体内投与(サル)[39]

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ました。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(前房細胞および硝子体細胞の出現)が確認されましたが、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ました。本試験における最小致死量は>2mg/眼でした。

●全身投与(ラット)[40,41]

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および変色、体重増加の中等度抑制および摂餌量の軽度減少が認められました。本試験における最小致死量は>500mg/kgでした。

(2)反復投与毒性試験

●硝子体内投与

●13週間硝子体内投与毒性試験(サル)[9,39,42,43]

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、および病理組織学的検査における毒性所見は認められませんでした。

●8ヵ月間硝子体内投与毒性試験(サル)[33,44]

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、死亡例は認められませんでした。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した。2mg/眼以上の投与群で鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらんまたは潰瘍を示す動物が観察されましたが、休薬により回復する可逆性変化でした。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}およびAUC推定値※1のそれぞれ5.2倍および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}およびAUC推定値※1のそれぞれ2.3倍および1.4倍に相当しました。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/眼と判断されました。

※1 CANDELA試験、PULSAR試験および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)[33]

カニクイザルにアフリベルセプト4および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、死亡例は認められませんでした。眼の所見は、軽度で一過性の炎症徴候が観察されましたが、病理組織学的検査所見に関連した変化は認められませんでした。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ましたが、休薬により回復または軽減する可逆性変化でした。

※2 サルに対する4mg/眼および7mg/眼投与は、それぞれヒトへの8mg/眼および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)[33]

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)が認められましたが、鼻粘膜病変(びらん・潰瘍など)は認められませんでした。本試験での無毒性量は5.6mg/眼でした。

●全身投与(サル)[31,32,45-47]

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[31,45]、あるいは2～30mg/kgを週1回または2週間に1回の頻度で4週間～6ヵ月間静脈内投与[32,46,47]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ました。
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、卵巣および鼻腔の所見)が発現しました。

(3)生殖発生毒性試験

●妊孕性に関する試験(サル)[32]

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および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および不規則な月経、卵巣重量の低値、顆粒膜細胞または莢膜細胞の減少、子宮内膜および筋層の萎縮、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ました。また、雄では3mg/kg以上の群で精子の運動性低下および形態異常が認められました。これらはいずれも5ヵ月間の回復期間中に回復しました。妊孕性に関する無毒性量は求められませんでした。

●胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)[33,48,49]

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、内臓および骨格奇形)の用量依存的な増加、60mg/kgで流産および早期吸収胚数の増加が認められました。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められませんでした。
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および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、内臓および骨格奇形)の増加が報告されています。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められませんでした。
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}およびAUCは、ヒトに8mg/眼を反復硝子体内投与した場合の曝露量※1のそれぞれ1.7倍および0.6倍でした。
※1 CANDELA試験、PULSAR試験およびPHOTON試験の母集団薬物動態解析により推定

(4)局所刺激性試験

●硝子体内投与(サル)[33,44]

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ました。
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した。アフリベルセプトは申請製剤※2(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)を用いました。また、前房および硝子体に軽度の炎症反応が認められましたが、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ました。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ませんでした。
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ました。カニクイザルにアフリベルセプト4および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(硝子体細胞および房水フレア)がみられましたが、軽度および一過性の変化であり、眼圧検査およびフルフィールド網膜電図、その他の眼科学的検査および眼の組織学的検査で関連する変化は認められませんでした。
※2「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」および「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

●全身投与(ウサギ)[50]

アフリベルセプトをウサギの静脈内、筋肉内また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ませんでした。

(5)その他の毒性試験

●遺伝毒性、がん原性

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ませんでした。

また、これまでに実施されたアフリベルセプトまたは他の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ませんでした。

●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ました。

アフリベルセプト0.5、3または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ました。すべての用量において骨、腎臓、卵巣、副腎の組織変化、ならびに全身の様々な組織における血管の増殖または変性が認められました。いずれも5ヵ月間の回復期間終了後に完全または部分的に回復しました。また、肝臓において、高用量群の1例で門脈周囲の壊死および炎症が認められました。本試験において、無毒性量は求められませんでした。

●溶血性試験(*in vitro*)[52]

*in vitro*試験の結果、サルおよびヒトの血液に対し、アフリベルセプトは溶血性を示さず、また、血清および血漿ともに凝集や沈殿物を形成しませんでした。

●組織交差反応性(*ex vivo*)[53]

ヒトの組織およ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への結合性を検討した結果、アフリベルセプトは5および25μg/mLの濃度において、検討したヒト組織のいずれにも結合しませんでした。

●免疫原性(げっ歯類、ウサギ、サル)[54]

げっ歯類、ウサギおよ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ました。

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ました。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ました。サルでは、アフリベルセプトを4週間または13週間、皮下また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したが、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%に抗体が認められました。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例でした。ウサギおよびサルにおいて、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ませんでした。

●新添加剤の安全性評価（硝子体内適用）[55)]

アイリーア8mg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、精製白糖およびポリソルベート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、アイリーア8mg硝子体内投与時の1日最大投与量が使用前例を上回ります。しかしこれらの添加剤について、アイリーア8mg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ました。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ましたが、眼圧検査、網膜電図検査、眼底検査、蛍光眼底造影およ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および局所刺激性は認められませんでした。

Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見

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2 Igドメイン、ヒトVEGF受容体2の第3 Ig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

Ⅸ. 製剤学的事項

製剤学的事項

■製剤の安定性

[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および200W･h/m^2		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℃	24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

X. 取扱い上の注意

取扱い上の注意

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）

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存

有　効　期　間：24ヵ月

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。

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。

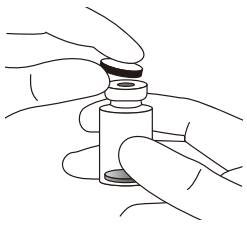
[アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL]

1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

使用方法(バイアル)

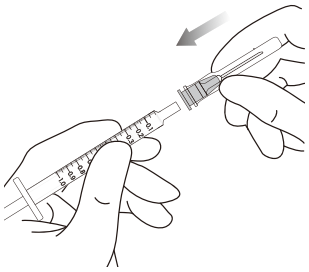
1 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

2



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。

3

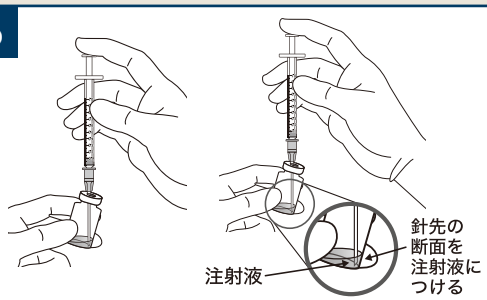


箱に同梱された専用フィルター付き採液針(以下、採液針)を滅菌された1mLのシリンジに取り付けてください。

注意:採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。

4 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んでください。

5



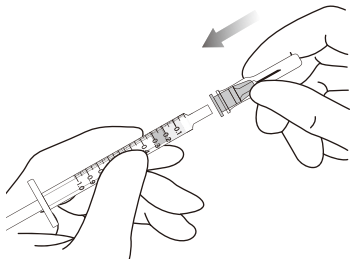
無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引してください。
バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾けてください。
なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意してください。

6 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。

7 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に使用しないこと。
1回のみの使用で再滅菌・再使用しないこと。

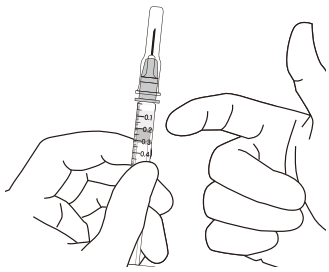
8



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。

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。

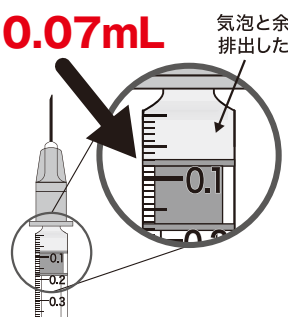
9



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

10



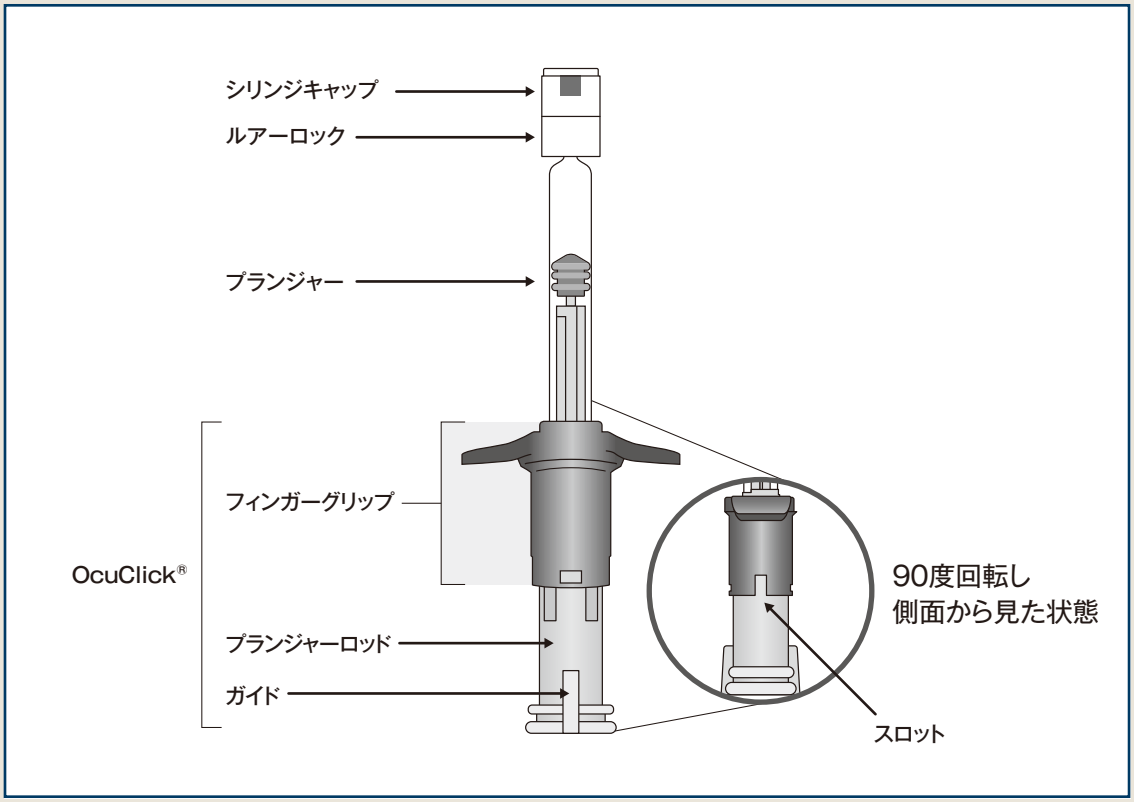
気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジの**0.07mL**の標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押してください。

1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

X. 取扱い上の注意

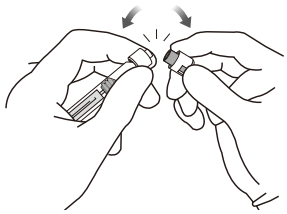
使用方法（シリンジ）

アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mLは、OcuClick®投与量設定機構付きプレフィルドシリンジ（以下、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。



1 1シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。

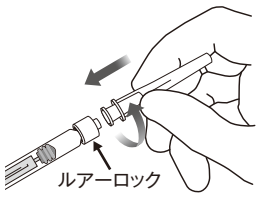
2



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。

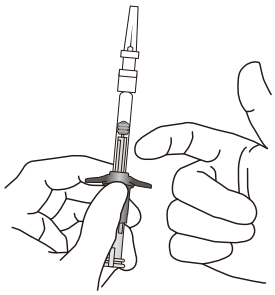
3



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。

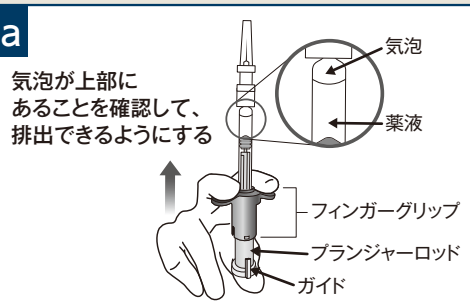
無菌状態を保つため、プランジャーロッドを引き戻さないこと。

4



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。

5a

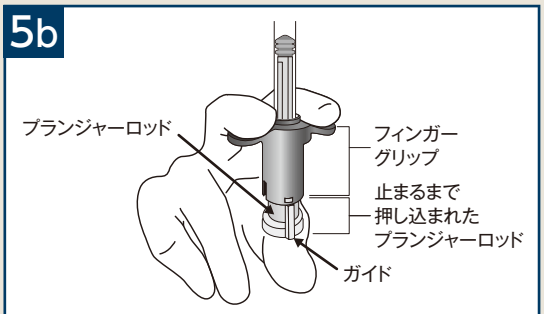


OcuClick®はシリンジに標線がなく、投与量を設定するための仕組みを備えています。次の手順に沿って、プライミングと投与量の設定を行ってください。

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。

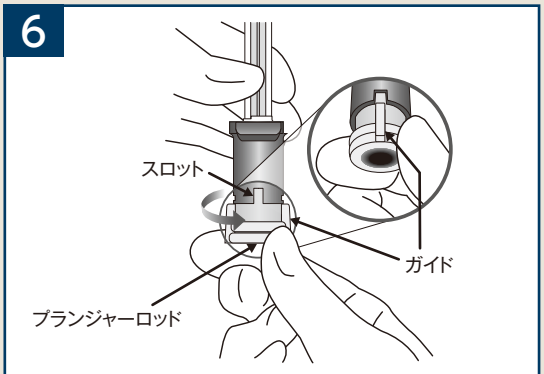
必ずOcuClick®で投与量を設定すること。

5b



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。

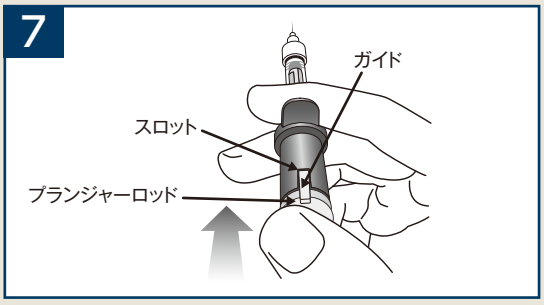
6



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。

7



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。

XI. 包装

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シリンジ

Ⅻ. 関連情報

関連情報

承認番号	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL 30600AMX00008000 アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL 30700AMX00057000
製造販売承認年月	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL 2024年1月 アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL 2025年2月
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の効能又は効果追加承認年月	2026年3月
国際誕生年月	2011年11月
薬価基準収載年月	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL 2024年4月 アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL 2025年5月
販売開始年月	アイリーア®8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL 2024年4月 アイリーア®8mg硝子体内注射用キット 114.3mg/mL 2025年5月
再審査期間満了年月	2028年1月
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。

Ⅻ. 主要文献

1)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 EYLA906
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]電子添文改訂時評価資料(96週) EYLA1431
3)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 EYLA905
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 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)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：QUASAR試験]承認時評価資料 EYLA2160
7)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 EYLA908
8)バイエル薬品社内資料[薬物動態：臨床薬理プログラム]アイリーア8mg効能追加承認時評価資料 EYLA2161
9)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 EYL0550
10)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 EYL0537
11)Papadopoulos N, et al.: Angiogenesis 2012; 15: 171-185. EYL0249
12)Clauss M, et al.: J Biol Chem 1996; 271: 17629-17634. EYL0567
13)Rakic JM, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 3186-3193. EYL0129
14)Boyd SR, et al.: Arch Ophthalmol 2002; 120: 1644-1650. EYL1205
15)Otani A, et al.: Microvasc Res 2002; 64: 162-169. EYL0568
16)Miyamoto N, et al.: Ophthalmic Res 2008; 40: 203-207. EYL2293
17)Noma H, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 3878-3885. EYL2205
18)Noma H, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2015; 56: 1122-1128. EYL2576
19)Ando R, et al.: Acta Ophthalmol 2014; 92: e245-e246. EYL2294
20)Zhang F, et al.: Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 6152-6157. EYL0285
21)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 EYL0526
22)Schubert W, et al.: Transl Vis Sci Technol 2022; 11: 36. EYLA052
23)Stewart MW, et al.: Br J Ophthalmol 2008; 92: 667-668. EYL0015
24)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 EYL0527
25)Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 6009-6017. EYL0080
26)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 EYL0528
27)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 EYL0529
28)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 EYLA909
29)Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 2666-2673. EYL0095
30)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 EYL0530
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：サル反復皮下投与]承認時評価資料 EYL0538
32)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 EYL0539
33)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 EYLA910
34)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 EYL0540
35)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 EYL0541
36)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 EYL0542
37)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 EYL0543
38)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 EYL0544
39)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 EYL0545
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 EYL0547
41)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 EYL0548
42)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 EYL0549
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 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 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 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 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 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 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 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 EYL0569
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 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 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 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 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 EYLA911

XIV. 製造販売業者の名称および住所
（文献請求先および問い合わせ先を含む）

1 製造販売業者の名称および住所

製造販売元

バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

発売元

参天製薬株式会社
〒530-8552（個別郵便番号） 大阪市北区大深町4-20

2 文献請求先および問い合わせ先

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

製品に関するお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター
電話 0120-106-398
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・当社休日を除く）

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）

MEMO

MEMO

アイリーア®8mg

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［文献請求先及び問い合わせ先］
参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20 〒530-8552
https://www.santen.com/jp
［製品情報センター］
0120-921-839
＜受付時間＞ 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

ミックス
責任ある木質資源を使用した紙
FSC® www.fsc.org

2026年3月改訂
（202603）EY8-1.5（IS/HH）

PP-EYL-JP-2473-17-02
資材記号 EY8262802