2025年3月改訂（第19版）

日本標準商品分類番号
871319

医薬品インタビューフォーム

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

眼科用VEGF※）阻害剤

アイリーア® 硝子体内注射液 40mg/mL 硝子体内注射用キット 40mg/mL

EYLEA® solution for IVT inj. 40mg/mL　EYLEA® IVT inj. KIT 40mg/mL

［アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液］

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品　（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1回の投与量（0.05mL）中、アフリベルセプト（遺伝子組換え）※1を2mg含有※2 1バイアル（0.278mL）中、アフリベルセプト（遺伝子組換え）※1を11.12mg含有 1シリンジ（0.165mL）中、アフリベルセプト（遺伝子組換え）※1を6.6mg含有 ※1：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンクの保存用培地成分としてウシ胎児血清を使用している。 ※2：未熟児網膜症［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］では、1回の投与量（0.01mL）中、アフリベルセプト（遺伝子組換え）を0.4mg含有
一般名	和名：アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Aflibercept（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 製造販売一部変更承認年月日：2013年11月22日（網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の効能又は効果の追加） 製造販売一部変更承認年月日：2014年 9月19日（病的近視における脈絡膜新生血管の効能又は効果の追加） 製造販売一部変更承認年月日：2014年11月18日（糖尿病黄斑浮腫の効能又は効果の追加） 製造販売一部変更承認年月日：2015年 6月26日（網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の効能又は効果の追加） 製造販売一部変更承認年月日：2020年 3月25日（血管新生緑内障の効能又は効果の追加） 製造販売一部変更承認年月日：2022年 9月26日（未熟児網膜症の効能又は効果の追加）［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL］　2012年11月22日 ［アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL］　2020年 5月27日
販売開始年月日	販売開始年月日：［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL］　2012年11月27日 ［アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL］　2020年 6月 5日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社 発　売　元：参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター　TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ ：https://pharma-navi.bayer.jp/ 参天製薬株式会社　製品情報センター TEL　0120-921-839　06-7664-8624 受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ：https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本ＩＦは 2024年12月改訂の電子添文（アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL）及び2025年3月改訂の電子添文（アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL）の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．ＩＦとは

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

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

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

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

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

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

４．利用に際しての留意点

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

目　次

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

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 7
(1)和名..... 7
(2)洋名 7
(3)名称の由来..... 7
２．一般名 7
(1)和名（命名法）..... 7
(2)洋名（命名法）..... 7
(3)ステム..... 7
３．構造式又は示性式 7
４．分子式及び分子量 8
５．化学名（命名法）又は本質..... 8
６．慣用名、別名、略号、記号番号 8

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 9
(1)外観・性状..... 9
(2)溶解性 9
(3)吸湿性..... 9
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 9
(5)酸塩基解離定数..... 9
(6)分配係数..... 9
(7)その他の主な示性値..... 9
２．有効成分の各種条件下における安定性..... 9
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 9

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 10
(1)剤形の区別..... 10
(2)製剤の外観及び性状..... 10
(3)識別コード..... 10
(4)製剤の物性..... 10
(5)その他..... 10
２．製剤の組成 11
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤... 11
(2)電解質等の濃度..... 11
(3)熱量..... 11
３．添付溶解液の組成及び容量..... 11
４．力価 11
５．混入する可能性のある夾雑物..... 11
６．製剤の各種条件下における安定性..... 11
７．調製法及び溶解後の安定性..... 12
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 12
９．溶出性 12
10．容器・包装 12
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 12
(2)包装..... 12
(3)予備容量..... 12
(4)容器の材質..... 13
11．別途提供される資材類 13
12．その他 13

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 14
２．効能又は効果に関連する注意 14
３．用法及び用量 15
(1)用法及び用量の解説..... 15
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 15
４．用法及び用量に関連する注意..... 19
５．臨床成績 22
(1)臨床データパッケージ..... 22
(2)臨床薬理試験..... 24
(3)用量反応探索試験..... 25
(4)検証的試験..... 31
1)有効性検証試験 31
2)安全性試験 107
(5)患者・病態別試験..... 107
(6)治療的使用..... 108
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 108
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 120
(7)その他..... 120

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.. 121
２．薬理作用 121
(1)作用部位・作用機序..... 121
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 122
(3)作用発現時間・持続時間..... 129

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 130
(1)治療上有効な血中濃度..... 130
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 130
(3)中毒域..... 134
(4)食事・併用薬の影響..... 134
２．薬物速度論的パラメータ 134
(1)解析方法 134
(2)吸収速度定数..... 134
(3)消失速度定数..... 135

目　次

(4)クリアランス 135
(5)分布容積 135
(6)その他 135
3．母集団（ポピュレーション）解析 136
(1)解析方法 136
(2)パラメータ変動要因..... 136
4．吸収 136
5．分布 136
(1)血液－脳関門通過性..... 136
(2)血液－胎盤関門通過性..... 136
(3)乳汁への移行性 136
(4)髄液への移行性 136
(5)その他の組織への移行性..... 137
(6)血漿蛋白結合率..... 137
6．代謝 137
(1)代謝部位及び代謝経路..... 137
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の
分子種、寄与率 137
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 137
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率. 138
7．排泄 138
8．トランスポーターに関する情報 138
9．透析等による除去率 138
10．特定の背景を有する患者..... 138
11．その他 138

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
1．警告内容とその理由 139
2．禁忌内容とその理由 139
3．効能又は効果に関連する注意とその理由.. 139
4．用法及び用量に関連する注意とその理由.. 139
5．重要な基本的注意とその理由..... 140
6．特定の背景を有する患者に関する注意.... 142
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 142
(2)腎機能障害患者..... 142
(3)肝機能障害患者..... 142
(4)生殖能を有する者..... 143
(5)妊婦 144
(6)授乳婦..... 144
(7)小児等..... 144
(8)高齢者..... 144
7．相互作用 144
(1)併用禁忌とその理由..... 144
(2)併用注意とその理由..... 144
8．副作用 145
(1)重大な副作用と初期症状..... 145
(2)その他の副作用..... 146
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 150
10．過量投与 150
11．適用上の注意 151
12．その他の注意 152
(1)臨床使用に基づく情報..... 152
(2)非臨床試験に基づく情報..... 154

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 155
(1)薬効薬理試験..... 155
(2)安全性薬理試験 155
(3)その他の薬理試験 156
2．毒性試験 156
(1)単回投与毒性試験..... 156
(2)反復投与毒性試験..... 157
(3)遺伝毒性試験..... 157
(4)がん原性試験..... 157
(5)生殖発生毒性試験..... 157
(6)局所刺激性試験..... 158
(7)その他の特殊毒性..... 158

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 160
2．有効期間 160
3．包装状態での貯法..... 160
4．取扱い上の注意..... 160
5．患者向け資材..... 160
6．同一成分・同効薬..... 160
7．国際誕生年月日..... 160
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日.... 160
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 161
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 162
11．再審査期間 162
12．投薬期間制限に関する情報..... 162
13．各種コード 162
14．保険給付上の注意 162

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 163
2．その他の参考文献 166

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 167
2．海外における臨床支援情報..... 172
(1)妊婦等への投与に関する海外情報..... 172

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 175
(1)粉砕..... 175
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 175
2．その他の関連資料 176

略語表

略語	略語内容
^{125}I	^{125}Iで標識した
AMD	加齢黄斑変性（Age-related macular degeneration）
ANCOVA	共分散分析（Analysis of covariance）
ANOVA	分散分析（Analysis of variance）
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration
BCVA	最高矯正視力（Best corrected visual acuity）
BRVO	網膜静脈分枝閉塞症（Branch retinal vein occlusion）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CNV	脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization）
CR/LT	OCTによる網膜中心部（病変）の厚さ（Central retinal/Lesion thickness）
CRT	中心網膜厚（Central retinal thickness）
CRVO	網膜中心静脈閉塞症（Central retinal vein occlusion）
DME	糖尿病黄斑浮腫（Diabetic macular edema）
DR	糖尿病網膜症（Diabetic retinopathy）
ETDRS	糖尿病網膜症早期治療研究（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）
FA	フルオレセイン蛍光眼底造影（Fluorescein angiography）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
Ig	免疫グロブリン（Immunoglobulin）
INN	国際一般名（International nonproprietary name）
IVT	硝子体内投与（Intravitreal injection）
JAN	日本医薬品一般的名称（Japanese accepted names for pharmaceuticals）
LLOQ	定量下限値（Lower limits of quantification）
LOCF	最終評価スコア外挿法（Last observation carried forward）
mCNV	病的近視における脈絡膜新生血管（myopic CNV）
MedDRA	ICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MRT	平均滞留時間（Mean residence time）
NVA	隅角新生血管（Neovascularization of the angle）
NVG	血管新生緑内障（Neovascular glaucoma）
NVI	虹彩新生血管（Neovascularization of the iris）
OCT	光干渉断層計（Optical coherence tomography）
PDR	増殖糖尿病網膜症（Proliferative diabetic retinopathy）
PlGF	胎盤成長因子（Placental growth factor）
PM	病的近視（Pathologic myopia）
PPS	治験実施計画書に適合した患者集団（Per protocol set）
PRN	必要に応じ、随時（Pro re nata）
PRP	汎網膜光凝固（Panretinal photocoagulation）
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk management plan）
ROP	未熟児網膜症（Retinopathy of prematurity）
RVO	網膜静脈閉塞症（Retinal vein occlusion）
SAF	安全性解析対象集団（Safety analysis set）
VEGF	血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor）
VEGFR	VEGF受容体（Vascular endothelial growth factor receptor）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アイリーア®［一般名：アフリベルセプト（遺伝子組換え）］は、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）との優れた結合親和性を有する薬剤の創出を目的に、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1のFcドメインにヒトVEGF受容体（VEGFR）の細胞外ドメインを結合した遺伝子組換え融合糖蛋白質で、Regeneron Pharmaceuticals Inc.（Regeneron社）で創製された。『アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL』及び『アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL』は、硝子体内投与用に特別に精製したアフリベルセプトの等張性注射剤であり、Regeneron社及びBayer Pharma AG（Bayer Pharma社）によって共同開発された眼科用VEGF阻害剤である。

第1に、中心窩下脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization：CNV）を伴う滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）患者を対象に、海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）[注1)]及び日本を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）[注2)]が実施され、導入期は1ヵ月ごとに1回、連続3回硝子体内投与し、その後の維持期は2ヵ月ごとに1回のプロアクティブ投与※によって*、視力改善・維持効果が認められた。

VIEW1試験、VIEW2試験及び海外での第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「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製造販売承認申請を行い、2012年9月に承認を取得した。なお、世界各国でも同時期に製造販売承認申請が行われており、2011年11月に米国で、欧州では2012年11月に販売承認を取得後、これまでに110以上の国・地域で販売承認を取得している（2024年11月時点）。

第2に、網膜静脈閉塞症（retinal vein occlusion：RVO）の一つの病型である、網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion：CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）[注3)]及び日本を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）[注4)]が実施され、1ヵ月ごとに1回、連続6回硝子体内投与し、その後は再投与基準に従った投与によって*、視力改善・維持効果が認められた。

COPERNICUS試験、GALILEO試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「網膜中心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、2013年11月に承認を取得した。なお、本効能又は効果については、米国では2012年9月、欧州では2013年8月に承認され、これまでに110の国・地域で承認を取得している（2024年11月時点）。

第3に、病的近視における脈絡膜新生血管（myopic CNV：mCNV）を有する患者を対象に、日本を含むアジア地域で第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）[注5)]が実施され、初回投与後は再投与基準に従った投与によって*、視力改善・維持効果が認められた。

MYRROR試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「病的近視における脈絡膜新生血管」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、2014年9月に日本が世界で最初の承認を取得した。なお、本効能又は効果については、欧州では2015年10月に承認され、これまでに100以上の国・地域で承認を取得している（2024年11月時点）。

第4に、糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema：DME）を有する患者を対象に、海外第Ⅲ相試験（VISTA-DME試験）[注6)]、日本を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME試験）[注7)]及び国内第Ⅲ相試験（VIVID-Japan試験）[注8)]が実施され、1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与し、その後は2ヵ月ごとに1回の投与によって*、視力改善・維持効果が認められた。

VISTA-DME試験、VIVID-DME試験、VIVID-Japan試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「糖尿病黄斑浮腫」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、2014年11月に承認を取得した。なお、本効能又は効果については、米国では2014年7月[注9)]、欧州では2014年8月に承認され、これまでに110以上の国・地域で承認を取得している（2024年11月時点）。

第2のCRVOに伴う黄斑浮腫に加えて、RVOのもう一つの病型である網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion：BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、日本を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）[注10)]が実施され、1ヵ月ごとに1回、連続6回硝子体内投与し、

その後は24週目の投与以降、2ヵ月ごとに1回の投与によって*、視力改善・維持効果が認められた。
VIBRANT試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社は既に承認を取得している「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とあわせ「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、2015年6月に承認を取得した。なお、本効能又は効果については、米国では2014年10月[注11)]、欧州では2015年2月[注12)]に承認され、これまでに100以上の国・地域で承認を取得している（2024年11月時点）。
第5に、血管新生緑内障（neovascular glaucoma：NVG）を有する患者を対象に、国内第Ⅲ相試験（VEGA試験[注13)]及びVENERA試験[注14)]）が実施され、初回投与及びその後の再投与基準に従った投与（VEGA試験）又は単回投与（VENERA試験）によって*、眼圧下降効果と虹彩・隅角新生血管の改善が認められた。
VEGA試験、VENERA試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「血管新生緑内障」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、2020年3月に日本において世界で最初の承認を取得した。なお、本効能又は効果については、疾患の希少性、医療上の必要性及び開発可能性に基づき、2019年6月に希少疾病用医薬品に指定された。
第6に、未熟児網膜症（retinopathy of prematurity：ROP）患者を対象に、日本を含む第Ⅲ相国際共同試験（FIREFLEYE試験）[注15)]が実施され、初回投与及びその後の再投与基準に従った投与によって*、ROPに対する奏効（活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない状態）が認められた。また、長期経過の評価を目的としたFIREFLEYE試験の継続試験である、日本を含む第Ⅲb相国際共同試験（FIREFLEYE NEXT試験）[注16)]を継続中であるが、1歳時†の中間解析で一部の副次評価項目等について評価を実施している。
FIREFLEYE試験、FIREFLEYE NEXT試験（中間解析、1歳時）の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「未熟児網膜症」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、2022年9月に承認を取得した‡。なお、2022年12月に欧州で、米国では2023年2月に承認され、これまでに30以上の国・地域で承認を取得している（2024年11月時点）。
「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」及び「糖尿病黄斑浮腫」の特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2022年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

※プロアクティブ投与とは、事前に計画された適切な間隔で継続的に投与する方法。投与間隔は症状に応じて適宜調整が可能であるが、病態の悪化を避けるために、事前に定められた日には必ず投与を行う。
＊ 承認された用法及び用量は電子添文をご参照ください。
† 組入れられた患者の50%以上で1歳時データが得られた時点でデータカットオフを行った。
‡ 未熟児網膜症は「アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL」の効能又は効果として承認されている。
「アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL」の効能又は効果としては承認されていない。

注1） VIEW1試験：米国及びカナダの2ヵ国、154施設、1,217例
注2） VIEW2試験：インド、アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州連合、ラテンアメリカ、イスラエルの26ヵ国、186施設、1,240例
注3） COPERNICUS試験：米国、カナダ、インド、イスラエル、コロンビアの5ヵ国、55施設、189例
注4） GALILEO試験：アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州連合の10ヵ国、63施設、177例
注5） MYRROR試験：日本、韓国、台湾、香港、シンガポールの5ヵ国・地域、20施設、122例
注6） VISTA-DME試験：米国、54施設、466例
注7） VIVID-DME試験：日本、オーストラリア、欧州連合の11ヵ国、73施設、406例
注8） VIVID-Japan試験：日本、17施設、73例
注9） 米国では、糖尿病黄斑浮腫と同じ用法及び用量で、効能又は効果「糖尿病網膜症」が2019年5月に追加された。

注10） VIBRANT試験：米国、カナダ、日本の3ヵ国、62施設、183例
注11） 承認時、既承認効能又は効果「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として承認された。
注12） 承認時、既承認効能又は効果「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」とあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」として承認された。
注13） VEGA試験：日本、19施設、54例
注14） VENERA試験：日本、7施設、16例
注15） FIREFLEYE試験：アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の27ヵ国、64施設、118例
注16） FIREFLEYE NEXT試験：アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の24ヵ国、55施設、89例

２．製品の治療学的特性

（1）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性患者において、アイリーア2ヵ月に1回投与群の有効性は、ラニビズマブ毎月投与群に対して非劣性であることが検証された。（VIEW1試験、VIEW2試験）

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

52週目に視力が維持された患者の割合（検証的解析結果）
【VIEW1試験】アイリーア2mg8週ごと投与群95.1% vs ラニビズマブ投与群94.4%［群間差（両側95.1%信頼区間）：-0.7（-4.5, 3.1）］であった（非劣性限界値10%）
【VIEW2試験】アイリーア2mg8週ごと投与群95.6% vs ラニビズマブ投与群94.4%［群間差（両側95%信頼区間）：-1.1（-4.8, 2.6）］であった（非劣性限界値10%）

・導入期は1ヵ月ごとに1回、連続3回硝子体内投与し、その後の維持期は2ヵ月に1回のプロアクティブ投与※1が実施された。

（2）網膜静脈閉塞症のうち、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者において、アイリーア毎月投与により、24週時点で60.2%の患者が15文字以上改善し、全体では平均+18.0文字変化した。（GALILEO試験）

24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、アイリーア群で60.2%であり、偽注射群（22.1%）に対する優越性が検証された（p＜0.0001、両側CMH検定、検証的解析結果）

52週時点でも60.2%の患者が15文字以上改善し、全体では平均+16.9文字変化した。
24週から52週までの追加投与回数は、平均2.5回であった。（GALILEO試験）

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験〔2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〕」の項参照）

（3）網膜静脈閉塞症のうち、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者において、アイリーア毎月投与により、24週時点で52.7%の患者が15文字以上改善し、全体では平均+17.0文字変化した。（VIBRANT試験）

24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、アイリーア投与群で52.7%であり、レーザー治療群（26.7%）に対する優越性が検証された（p=0.0003、両側CMH検定、検証的解析結果）

24週目の投与以降は2ヵ月に1回の投与により、52週時点で57.1%の患者が15文字以上改善し、全体では平均+17.1文字変化した。（VIBRANT試験）

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験〔2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〕」の項参照）

（4）病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者において、疾患活動性に基づくアイリーア投与により、24週時点でアイリーア投与群では平均+12.1文字変化した。24週までの投与回数は平均2.9回であった。（MYRROR試験）

24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、アイリーア群で＋12.1文字であり、偽注射群（-2.0文字）に対する優越性が検証された（p＜0.0001、ANCOVA、検証的解析結果）

48週時点には、アイリーア投与群では50.0%の患者で15文字以上改善し、全体では平均+13.5文字変化したが、24週遅れてアイリーア投与が開始された偽注射群では平均+3.9文字の変化であった。（MYRROR試験）

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験〔3. 病的近視における脈絡膜新生血管〕」の項参照）

（5）糖尿病黄斑浮腫を有する患者において、52週時点で、アイリーア4週ごと投与群で平均+10.5文字、8週ごと投与群で平均+10.7文字であり、レーザー治療群（+1.2文字）に対するアイリーア投与群の優越性が検証された。（VIVID-DME試験）

52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、アイリーア4週ごと投与群で＋10.5文字、8週ごと投与群で＋10.7文字であり、レーザー治療群（＋1.2文字）に対する優越性が検証された（p＜0.0001、ANCOVA、検証的解析結果）

52週目におけるCRTのベースラインからの変化量の平均値は、アイリーア4週ごと投与群で-195.0μm、8週ごと投与群で-192.4μmであり、いずれのアイリーア投与群もレーザー治療群（-66.2μm）に対する優越性が示された。（VIVID-DME試験）

52週目におけるCRTのベースラインからの変化量は、アイリーア4週ごと投与群で-195.0μm、8週ごと投与群で-192.4μmであり、レーザー治療群（-66.2μm）に対する優越性が示された（p＜0.0001、ANCOVA）

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験〔4. 糖尿病黄斑浮腫〕」の項参照）

（6）血管新生緑内障※2を有する患者において、アイリーア投与1週後に、眼圧は平均-8.5mmHg変化し、70.4%の患者で虹彩新生血管グレードが改善※3した。（VEGA試験）

1週目における眼圧のベースラインからの変化量は、アイリーア群で-8.5mmHg、偽注射群で-4.9mmHg、変化量の調整済平均の群間差は-4.9mmHg（両側95%信頼区間：-10.2, 0.3）であり、両側95%信頼区間の上限が0を上回ったことから、アイリーア群の偽注射群に対する優越性は検証されなかった（p=0.0644、ANCOVA、検証的解析結果）

追加試験においても、アイリーア投与1週後に、眼圧が8.3mmHg下降し、81.3%の患者で虹彩新生血管グレードが改善※3した。（VENERA試験）

1週目における眼圧のベースラインからの変化量は、-8.3mmHg（両側95%信頼区間：-12.2, -4.4）であり、両側95%信頼区間の上限が閾値である0mmHgを下回ったことから、アイリーアの有効性が検証された（p=0.0004、1標本t検定、検証的解析結果）

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験〔5. 血管新生緑内障〕」の項参照）

（7）未熟児網膜症患者※4において、日本の有効性主要解析について、アイリーア投与により、24週時点で活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合（奏効割合）は82.7％であり、アイリーア投与による奏効割合の両側95％信頼区間の下限値は72.2％で、事前に規定した奏効割合の閾値（66%）を超えており、アイリーア投与群の奏効割合の閾値に対する優越性が検証された（検証的解析結果）。（FIREFLEYE試験）
日本以外の国又は地域の有効性主要解析について、アイリーア投与により、24週時点で活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合（奏効確率）※5はアイリーア投与群で85.5％であり、レーザー治療群に対するアイリーア投与群の群間差が-5％以上となる確率は88.4％で、事前に規定した基準（95％以上）を下回っており、レーザー治療群に対するアイリーア投与群の非劣性は検証されなかった（検証的解析結果）。（FIREFLEYE試験）
1歳時※6に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合は97.4％であった※7。（FIREFLEYE NEXT試験中間解析）

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験〔6. 未熟児網膜症〕」の項参照）

(8) アイリーアは、新たな構造とVEGFファミリー（VEGF-A、VEGF-B、及びPIGF）との結合メカニズムを有する。
VEGF-Aとの結合親和性（*in vitro*）と眼内半減期（サル、ウサギ）に基づき、眼内における抗VEGF活性の持続性（シミュレーションモデル）が示された。

（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）

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

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

注）投与手技に起因する有害事象を含む。

※1 プロアクティブ投与とは、事前に計画された適切な間隔で継続的に投与する方法。投与間隔は症状に応じて適宜調整が可能であるが、病態の悪化を避けるために、事前に定められた日には必ず投与を行う。
※2 前緑内障期における有効性及び安全性は確立していないため、前緑内障期の患者に対するアイリーアの投与は推奨されない。
※3 改善の定義：ベースラインと比較して少なくとも1段階のグレードの改善
※4 アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLのみ承認取得
※5 ベイズ統計モデルにより推定
※6 組入れられた患者の50%以上で1歳時データが得られた時点でデータカットオフを行った。
※7 FIREFLEYE NEXT試験では試験治療を行っていない。

３．製品の製剤学的特性

バイアルのほか、採液針による採液が不要なキット製剤がある。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」及び「ⅩⅢ. 備考」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
留意事項通知	無	

本剤は「血管新生緑内障」を予定効能・効果として2019年6月27日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定を受けている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

＜アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL＞
〈血管新生緑内障、未熟児網膜症〉
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）。
＜アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL＞
〈血管新生緑内障〉
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2025年3月5日提出†）

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
眼内炎症反応 眼圧上昇 網膜裂孔及び網膜剥離 外傷性白内障	動脈血栓塞栓事象 胚・胎児毒性 ROP患者での神経発達遅延	ROP患者における長期の安全性
1.2. 有効性に関する検討事項		
ROP患者における長期の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査（NVG）-血管新生緑内障- ・アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験20090）においてROPの治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験20275） ・特定使用成績調査（ROP）-未熟児網膜症-
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
・アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験20090）においてROPの治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験20275）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

† アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL及びアイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mLに関連するRMPの概要のみ抜粋
最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL
アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL

(2) 洋名

EYLEA® solution for IVT inj. 40mg/mL
EYLEA® IVT inj. KIT 40mg/mL

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

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

(3) ステム

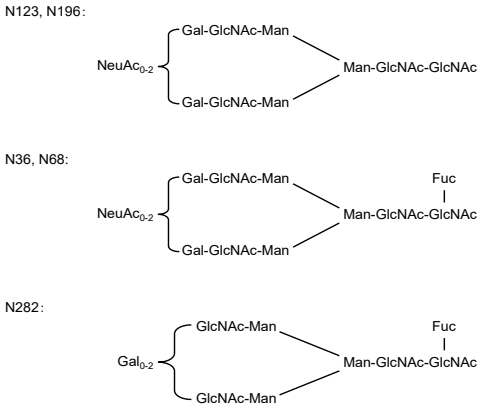
-bercept

３．構造式又は示性式

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

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

図Ⅱ-1　アフリベルセプトのアミノ酸配列及びジスルフィド結合



図Ⅱ-2　アフリベルセプトの主な糖鎖の推定構造

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$（タンパク質部分、2量体）
分子量：約115,000

５．化学名（命名法）又は本質

本質記載
（日本名）アフリベルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、432アミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質である。1～102番目のアミノ酸残基はヒト血管内皮増殖因子（VEGF）受容体1の第2 Igドメイン、105～205番目はヒトVEGF受容体2の第3 Igドメイン、また220～432番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞より産生される。
（英名）Aflibercept is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 1 in positions 1 - 102, the third Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 2 in positions 105 - 205, and the Fc domain of human IgG1 in positions 220 - 432. Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary cells. Aflibercept is a glycoprotein (molecular weight: ca. 115,000) composed of 2 subunit molecules consisting of 432 amino acid residues each.

６．慣用名、別名、略号、記号番号

別名：VEGF Trap Eye
記号番号：BAY 86-5321
CAS登録番号：862111-32-8

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色澄明の液

(2) 溶解性

リン酸ナトリウム塩緩衝液（pH6.2）において100mg/mL以上

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：5.9～6.5

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験		-80℃	36ヵ月	規格内
加速試験		5℃	6ヵ月	品質の変化を認めたが、3ヵ月まで規格内であった
苛酷試験	温度	25℃	6ヵ月	規格外（純度低下）
	光	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	120万lx･hr及び200W･h/m²	規格外（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) ペプチドマップ法

(2) ウェスタンブロッティング

定量法

紫外可視吸光度測定法

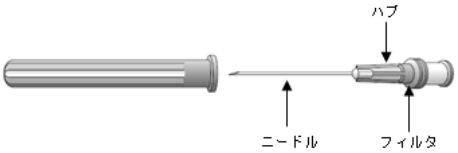
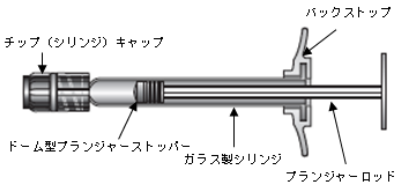
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

販売名	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL	アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL
剤形の区別	注射剤：硝子体内注射液 （バイアル製剤） （コンビネーション製品）	注射剤：硝子体内注射液 （プレフィルドシリンジ製剤） （コンビネーション製品）
デバイス	専用フィルター付き採液針1本添付	溶液を充填したガラスシリンジ

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL	アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL
外観	 専用フィルター付き採液針 （18ゲージ、5ミクロン）  	 
色・性状	無色～微黄色澄明の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL	アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL
pH	5.9～6.5	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

(5) その他

［アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL］ブリスター包装は滅菌されている。

Ⅳ．製剤に関する項目

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL	アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL
有効成分	1 回の投与量（0.05mL又は0.01mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 2mg又は0.4mg	1回の投与量（0.05mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 2mg
	1バイアル（0.278mL注））中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 11.12mg	1シリンジ（0.165mL注））中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 6.6mg
添加剤	1バイアル中 リン酸二水素ナトリウム：0.307mg リン酸一水素ナトリウム：0.149mg 塩化ナトリウム：0.65mg 精製白糖：13.9mg ポリソルベート20：0.083mg	1シリンジ中 リン酸二水素ナトリウム：0.182mg リン酸一水素ナトリウム：0.089mg 塩化ナトリウム：0.386mg 精製白糖：8.25mg ポリソルベート20：0.05mg

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

注）両剤形ともに調製時の損失を考慮に入れ過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

凝集体及び分解物

６．製剤の各種条件下における安定性

＜アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL＞

試験項目	保存条件	保存形態		保存期間	試験結果
長期保存試験	2～8℃	バイアル製剤	ガラス製バイアル	24ヵ月	規格内
加速試験	25℃	バイアル製剤	ガラス製バイアル	6ヵ月	品質の変化を認めたが、1ヵ月まで規格内であった
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	バイアル製剤	ガラス製バイアル	120万lx･hr及び200W・h/m²	規格外（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

＜アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL＞

試験項目	保存条件	保存形態		保存期間	試験結果
長期保存試験	2～8℃	キット製剤	ガラス製シリンジ	24ヵ月	規格内
加速試験	25℃	キット製剤	ガラス製シリンジ	6ヵ月	品質の変化を認めたが、1ヵ月まで規格内であった
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	キット製剤	ガラス製シリンジ	120万lx･hr及び200W・h/m²	規格外（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

７．調製法及び溶解後の安定性

調製法

「Ⅷ.11.適用上の注意」及び「ⅩⅢ.備考」の項参照。

溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

10．容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

＜アイリーア®硝子体内注射液40mg/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®硝子体内注射用キット40mg/mL＞

1キット

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

＜アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL＞

バイアル：ホウケイ酸ガラス
ゴム栓：フッ素化樹脂ポリマーでコーティングしたブチルゴム

専用フィルター付き採液針
ニードル：ステンレス鋼
ニードルハブ：ポリカーボネート
5ミクロン専用フィルター：アクリル共重合体、ナイロン
※販売名：BD ブラントフィルターニードル
届出番号：13B1X10407000138
製造販売業者：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

＜アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL＞

シリンジ：ホウケイ酸ガラス
プランジャーストッパー（ゴム栓）：臭化ブチルゴム
チップシール（キャップ）：スチレンブタジエンゴム（薬液との接触部分）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
○網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
○病的近視における脈絡膜新生血管
○糖尿病黄斑浮腫
○血管新生緑内障
○未熟児網膜症※

※ アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、血管新生緑内障＞

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、視野等の予後を考慮し、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中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

＜血管新生緑内障＞

5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

＜未熟児網膜症＞［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］

5.4 自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.13 参照］

【解説】

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

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CRVO患者では、既に視機能の回復が見込めないことが多く、本剤による視力改善効果の期待が極めて低いと考えられるため、このような患者においては本剤の投与を避けること。

5.3 前緑内障期は前眼部に新生血管を認めるが、眼圧上昇をきたしていないため、本剤のNVGを対象とした臨床試験の投与対象から除外されている。前緑内障期に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

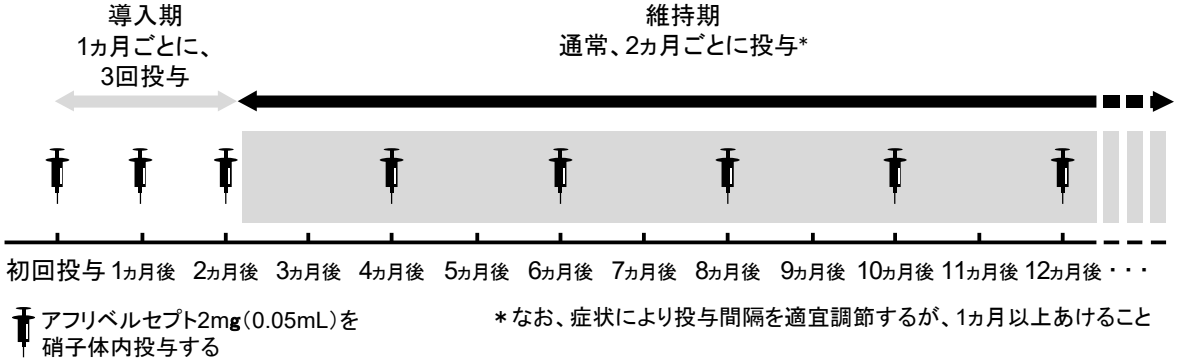
5.4 自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例のROP患者はFIREFLEYE試験の対象外であり、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されておらず、投与意義も明確ではない。このことから、本剤投与の要否について、患者の状態、病変の位置、病期、病型による重症度等に基づき、医師の裁量により本剤投与の要否を判断すること。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。



網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

糖尿病黄斑浮腫

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。

血管新生緑内障

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

未熟児網膜症［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性＞

用量について

第Ⅱ相用法・用量探索試験（CLEAR-IT Ⅱ試験[1)]）において、本剤の12週ごと4mg投与（4Q12）群では、12週ごと0.5mg投与（0.5Q12）群及び12週ごと2mg投与（2Q12）群を上回る効果は認められなかったことから、第Ⅲ相試験（VIEW1試験[2)]とVIEW2試験[3)]）では本剤0.5mg及び2mgを選択した。

第Ⅱ相用法・用量探索試験及び第Ⅲ相試験の結果を総合すると、本剤を4週ごとに投与した場合、0.5mgと2mgの両用量は、12週目までの視力における有効性指標に関してほぼ同程度であると考えられた。しかしながら、4週ごと0.5mg投与（0.5Q4）群と4週ごと2mg投与（2Q4）群を比較したとき、12週目以降の効果の持続性において2Q4群が上回っていると考えられたこと、また、用量による有害事象発現状況に大きな違いは認められなかったことから設定された。

用法について

第Ⅱ相用法・用量探索試験の結果から、第Ⅲ相試験では、0.5Q4群、2Q4群に加え、投与開始初期は本剤2mgを4週ごとに連続3回投与、以後8週ごと投与（2Q8）群を設定した。

第Ⅲ相試験の結果、BCVA文字数の変化量は投与12週目までに大きく増加し、その後は緩やかに推移したことを踏まえ、本剤2mgを4週ごとに連続3回投与する導入期が設定された。

さらに、8週ごと2mg投与（2Q8）群の投与52週目における視力を維持した患者の割合は、0.5Q4群及び2Q4群と同様であり、かつラニビズマブ0.5mgの4週ごと投与群に対する非劣性が検証されたこと、第Ⅱ相用法・用量探索試験のPRN投与期及び第Ⅲ相試験の固定投与期において投与12～52週目までに認められた有害事象をみると、固定投与期の安全性は再投与基準に基づきPRN投与した場合と比較して大きな違いはないことから、より確実な視力維持ができるよう、維持期には本剤2mgを8週ごとに投与することが支持された。一方、第Ⅲ相試験のPRN投与期には、2Q4群及び2Q8群では約50％の症例で12週ごとの投与でも視力が良好に維持される傾向が認められた。

以上の結果から、維持期に必ずしも2ヵ月ごとの投与を必要としない場合があることが示唆され、患者の症状により投与間隔を適宜調節できるよう用法を設定し、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旨を注意喚起することとなった。

＜網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫＞

用量について

RVOに伴う黄斑浮腫は、滲出型AMDと同様に視力低下をきたす過程でVEGFが重要な役割を果たしているという点は共通している。また、類薬である他の抗VEGF薬でも滲出型AMDと同じ用量がRVOに伴う黄斑浮腫に対しても用いられ、有効性が示されている。

以上のような背景より、滲出型AMDにおける推奨用量である2mgを用いて、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（GALILEO試験[4,5]及びCOPERNICUS試験[6]）、及びBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（VIBRANT試験[7]）を行った結果、本剤2mg投与群の有効性が示され、安全性についても特段の問題は認められなかったことから設定された。

用法について

GALILEO試験及びCOPERNICUS試験における用法を投与開始初期は本剤2mgを4週ごとに連続6回投与、以後はPRN投与と設定し、VIBRANT試験における用法を投与開始から20週目までは本剤2mgを4週ごとに投与し、24週目の投与以後は8週ごとに1回投与と設定した。

その結果、本剤群におけるBCVA文字数は、投与開始初期に急速な改善を示し、その後は概ね一定に維持された。投与開始初期（4、8又は12週目）にBCVA文字数が10文字以上改善した患者はGALILEO試験：75.7%、COPERNICUS試験：71.9%、VIBRANT試験：67.0%であった。これらの患者において、視力の改善がその後も一定に維持されたと判断された時期別（12週目、16週目、20週目又は24週目）のBCVA文字数を評価すると、判断された時期は患者ごとに異なっていたものの、BCVA文字数のベースラインからの変化量は視力の改善が一定に維持されたと判断された時期によらず、判断された時期と24週目で大きな差はなかった。従って、本剤の投与により急速に改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は、患者ごとに異なる可能性がある。

以上の結果から、用法として最低限必要な投与間隔を規定した上で、患者ごとに視力等に基づく有効性評価を行い、その結果等を踏まえて本剤の投与の可否を判断する旨、及び投与開始後は視力が安定するまでは1ヵ月に1回の投与が望ましい旨を注意喚起することとなった。

＜病的近視における脈絡膜新生血管＞

用量について

mCNVは、滲出型AMDにおけるCNVの発現機序とは異なるものの、いずれの病態においてもCNVの発現にはVEGFが関与している点は病態生理学的に共通している。また、類薬である他の抗VEGF薬でも滲出型AMDと同じ用量がmCNVに対しても用いられ、有効性が示されている。以上のような背景より、滲出型AMDにおける推奨用量である2mgを用いて、mCNVを有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（MYRROR試験[8]）を行った結果、本剤2mg投与群の有効性が示され、安全性についても特段の問題は認められなかったことから設定された。

用法について

第Ⅲ相試験では、本剤の単回投与後に個々の患者ごとに判断し必要に応じて追加投与を行うPRN用法を設定した。

その結果、初回投与のみで視力及び網膜の形態学的変化に良好な改善が得られる被験者がいた一方で、ベースライン時にCNV病変サイズの大きい被験者ではより頻回な追加投与が必要である傾向がみられた。

以上の結果から、用法として最低限必要な投与間隔を規定したうえで、定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤の投与の可否を判断する旨、及び疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合には投与することが望ましい旨を注意喚起することとなった。

＜糖尿病黄斑浮腫＞

用量について

DMEを有する患者を対象とした第Ⅱ相用法・用量探索試験（DA VINCI試験[9]）では、本剤2mg投与群が0.5mg投与群より視力低下がみられた患者割合が少ない傾向が示され、用量による有害事象発現状況に大きな違いは認められなかったことから、第Ⅲ相試験（VIVID-DME試験[10,11]及びVISTA-DME試験[12]）の用量は2mgと設定した。

その結果、本剤2mg投与群の有効性が示され、安全性についても特段の問題は認められなかったことから設定された。

用法について

第Ⅱ相用法・用量探索試験の結果から、第Ⅲ相試験では、投与開始初期は本剤2mgを4週ごと投与（2Q4群）、又は、本剤2mgを4週ごと連続5回投与、以後8週ごと投与（2Q8群）を設定した。

その結果、2Q4群と2Q8群の有効性及び安全性に明らかな差異は認められなかった。

以上の結果、及びDMEでは個々の患者の症状に応じて投与の要否を判断することが重要であることから、症状により投与間隔を適宜調節することを用法として設定した上で、全効能共通として、本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮して本剤投与の要否を判断する旨を注意喚起することとなった。

＜血管新生緑内障＞

用量について

類薬である他の抗VEGF薬の臨床研究から、本剤においても滲出型AMDやCRVOに伴う黄斑浮腫、DMEと同じ用量でNVGに対する有効性が得られると考え、NVGを対象とした第Ⅲ相試験（VEGA試験[13]、VENERA試験[14]）の用量は2mgと設定した。

その結果、本剤2mg投与群の有効性が示され、安全性についても特段の問題は認められなかったことから設定された。

用法について

VEGA試験では、本剤2mgを単回投与し、患者の症状により追加投与する用法が妥当であると考え、1週目の主要評価後は4週ごとに13週まで観察することとし、再投与基準を設定した。なお、VENERA試験は、本剤の1週目の眼圧下降効果を再確認することが目的であり、試験期間を投与後5週目までとした。

その結果、本剤2mg投与による速やかな眼圧下降効果及び前眼部新生血管の退縮効果が示された。VEGA試験における偽注射群を含む本剤の投与回数は、1回が75.9%（41/54例：本剤群21/27例及び偽注射群20/27例）、2回が14.8%（8/54例：本剤群6/27例及び偽注射群2/27例）、3回が1.9%（1/54例：偽注射群1/27例）であり、その多くが1回のみであった。

以上の結果、及びNVGにおいては、既承認効能のように長期間にわたり定期的な投与を継続するものではないことを踏まえて用法を設定した。また、標準治療との併用を考慮する旨、及び疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合に再投与を検討する旨を注意喚起することとなった。

＜未熟児網膜症＞［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］

用量について

ROPの治療に本剤を用いた臨床研究では、1眼につき0.4～1.0mg（成人患者を対象とした既承認効能の用量である2mgの1/5～1/2）を投与した結果、重大な安全性の懸念はなく、有効性が認められたと報告されている。この報告を基に、ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験（FIREFLEYE試験[15]）では、良好な有効性が報告された最少の投与量である0.4mgを試験用量として選択した。

FIREFLEYE試験で本剤0.4mgのROPに対する有効性が示され、FIREFLEYE試験及びFIREFLEYE試験の継続試験である第Ⅲb相試験（FIREFLEYE NEXT試験[16]）の中間解析（1歳時）で安全性についても特段の問題は認められなかったことから設定された。

用法について

抗VEGF療法後に疾患の活動性が再燃する場合があるとの報告に基づき、FIREFLEYE試験において本剤投与後に治療を要するROPが認められ、再投与基準を満たした場合に各眼につき2回まで本剤の再投与を行ってよいものとした。ROPに対する本剤の用法について、ROPは活動期を過ぎると自然に鎮静化することから、長期継続的な投与は想定されていない。しかしながら、前述のように本剤投与後にROPの疾患活動性が再燃した場合には、本剤を再投与する必要があると考えられる。FIREFLEYE試験においては、本剤投与群の75例146眼に対し本剤が計172回投与された。

以上の結果、疾患の活動性が認められた場合に、再投与を検討する旨を注意喚起することとなった。

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、血管新生緑内障＞

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。

＜網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫＞

7.2 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。

7.3 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

＜病的近視における脈絡膜新生血管＞

7.4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

7.5 疾患の活動性を示唆する所見（視力、形態学的所見等）が認められた場合には投与することが望ましい。

＜血管新生緑内障＞

7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。

7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

＜未熟児網膜症＞［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］

7.8 本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。［17.1.13 参照］

7.9 本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮すること。［17.1.13 参照］

【解説】

＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、血管新生緑内障＞

7.1　DMEを有する患者を対象とした第Ⅲ相試験では、両眼に本剤を投与された患者が存在し、これらの患者の有効性及び安全性が評価されたが、初回治療における両眼同日投与の実施例はなかった。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療の際は、両眼の同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

＜網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫＞

RVOに伴う黄斑浮腫に対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載した。

7.2　CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした臨床試験では、視力の推移、黄斑浮腫の再発又は改善の程度は、個々の患者で異なる傾向がみられた。また、BRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした臨床試験においても同様に、本剤投与後の視力の安定が認められる時期は、患者ごとに異なる可能性が示唆された。従って、疾患の活動性、黄斑浮腫のコントロール状況を考慮した上で、視力等に基づき、患者ごとに本剤投与の可否を判断することは重要である。視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、本剤投与の要否は、1回の来院時における視力又は黄斑浮腫等の結果のみで判断するのではなく、測定結果及び患者の状態を継続的に観察し、結果の推移及び安全性を評価した上で、慎重に判断するこ

と。

7.3　CRVO又はBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした臨床試験では、本剤投与後の視力の安定が認められる時期は患者ごとに異なる可能性が示されていることから、本剤投与により改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は個々の患者で異なることが考えられる。そのため、本剤の投与開始後、定期的な有効性の評価により視力が安定し一定に維持されたと判断されるまでは、1ヵ月に1回投与すること。

＜病的近視における脈絡膜新生血管＞

mCNVに対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載した。

7.4　mCNV患者を対象とした第Ⅲ相試験では、本剤の初回投与のみで視力及び網膜の形態学的な改善が認められた患者が存在した一方で、複数回の投与が必要な患者も存在した。治療開始後における病変の再燃又は新たな活動性病変の発症の有無を治療開始前に予測することは困難であると考えられることから、治療開始後には定期的に視力等の測定を行い、その結果及び患者の状態を考慮して本剤投与の要否を判断すること。

7.5　mCNV患者を対象とした第Ⅲ相試験では、初回投与後は再投与基準[注)]に従い疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合に追加投与を行うことにより、良好な視力改善が得られた。従って、疾患の活動性を示唆する所見（視力、形態学的所見等）が認められた場合には、本剤を投与すること。

注）参考として、mCNV患者を対象とした第Ⅲ相試験のMYRROR試験では、以下の基準のうち1項目以上を満たす場合に再投与が行われた。

□最高矯正視力文字数が前回の検査から5文字以上低下
□中心網膜厚（CRT）が前回の検査よりも50μm超増加
□新規又は遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剥離
□新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
□治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

＜血管新生緑内障＞

NVGに対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載した。

7.6　緑内障治療の原則は、原因治療を実施することであり、NVGでは遠因である網膜虚血に対して汎網膜光凝固術（PRP）が標準治療として実施されている。また、NVGは失明のリスクが高いため、日常診療ではPRPと並行して既存の眼圧下降薬による治療が行われている。

本剤は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法のための薬剤である。NVGに対する標準的な治療法との併用を十分に考慮し、本剤併用の有益性と危険性を慎重に評価した上で治療を行うこと。

7.7　NVG患者を対象とした第Ⅲ相試験（VEGA試験）では、初回投与後、再投与基準を満たした場合、5週目及び9週目に再投与を認めていた。本剤の初回投与のみで眼圧の改善が認められた患者が存在した一方で、複数回の投与が必要な患者も存在した。また、単回投与の第Ⅲ相試験（VENERA試験）では、眼圧をコントロールできた患者の割合は1週目、2週目、5週目となるにつれて上昇した。

また、VEGA試験では、初回投与後は再投与基準[注)] に従い疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合に追加投与を行うことにより、良好な疾患所見の改善（眼圧下降及び前眼部新生血管の退縮など）が得られる患者が存在していた。治療開始後には定期的に眼圧等の測定を行い、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合には，本剤を投与することが望ましいと考えられる。

注）参考として、NVG患者を対象とした第Ⅲ相試験のVEGA試験では、以下の基準のすべてを満たす場合に投与が行われた。
□眼圧が21mmHg超
□NVI（虹彩新生血管）の退縮が不十分（NVIスコアのグレードが0以外）
□本剤の硝子体内投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

＜未熟児網膜症＞［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］

ROPに対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載した。

7.8　ROPは活動期を過ぎると自然に鎮静化するため、本剤の長期継続的な投与は想定されない。しかしながら、本剤投与後に疾患の活動性が再燃する場合があるため、本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。なおROP患者を対象とした第Ⅲ相試験（FIREFLEYE試験）では再投与基準を満たした場合に各眼につき2回まで本剤の再投与が可能であり、本剤投与群75例146眼に対し本剤が計172回投与された[注1)]。

7.9　ROPは疾患進行が早く、また失明に至る可能性もあることから、本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は他の治療への切替えを検討すること。なお、ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験のFIREFLEYE試験では本剤投与群75例146眼のうち、5例7眼が本剤投与後に網膜光凝固術による治療に切替えた[注2)]。

注1）参考として、ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験のFIREFLEYE試験では、以下の基準の両方を満たす場合に再投与が行われた。
□治療を要するROPが存在
□前回の本剤の硝子体内投与から28日以上経過

注2）参考として、ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験のFIREFLEYE試験では、以下の基準のいずれかを満たす場合に網膜光凝固術によるレスキュー治療が行われた。
□前回の本剤の硝子体内投与から27日以内に、前回の投与前に実施された検査時と比較してROP所見が悪化
□本剤の硝子体内投与が計3回実施され、最後の硝子体内投与から28日以上経過した時点で治療を要するROPが存在

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜評価資料＞

相	試験番号 （試験の略称）	実施地域	試験目的 （デザイン）	対象、 用法及び用量[a)]
Ⅰ	502試験 パートA	米国	安全性、有効性及び薬物動態検討試験 （非遮蔽用量漸増試験）	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者21例：単回投与 0.05mg～4mg
	502試験 パートB[注1)]		安全性検討試験（ペガプタニブ対照無作為化二重遮蔽試験）	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者1例：単回投与 2mg
	502試験 パートC		安全性、有効性及び薬物動態検討試験 （無作為化二重遮蔽試験）	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者28例：最大2回投与 0.15mg又は4mg
	603試験[注2)]	米国	安全性、有効性及び薬物動態検討製剤比較試験 （無作為化二重遮蔽試験）	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者20例：ITV-1製剤又はITV-2製剤4mgを4週ごとに3回、12週以降PRN投与[b)]
	512試験	米国	安全性、忍容性及び生物学的作用を検討する探索試験（オープンラベル試験）	DMEを有する患者5例： 単回投与 4mg
Ⅱ	702PK試験	米国	702試験におけるPK評価 （延長非遮蔽試験）	702試験の中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者6例：2mgをPRN投与[b)]
	CLEAR-IT Ⅱ試験（508試験）	米国	有効性、安全性、薬物動態検討試験並びに用法・用量探索試験 （無作為化二重遮蔽試験）	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者157例：0.5mg、2mg、4mgのいずれかの用量で4週又は12週ごとに1回、12週間投与後、52週までPRN投与[b)]
	DA VINCI試験（706試験）	米国、カナダ、オーストリア	有効性、安全性、忍容性、薬物動態検討試験並びに用法・用量探索試験 （無作為化二重遮蔽比較対照試験）	DMEを有する患者221例：①0.5mgを4週ごとに投与、②2mgを4週ごとに投与、③2mgを4週ごとに3回投与し、その後は8週ごとに投与、④2mgを4週ごとに3回投与し、その後はPRN投与[d)]
Ⅲ	VIEW1試験	米国、カナダ	有効性、安全性及び忍容性検討試験 （ラニビズマブに対する非劣性の検証、無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験）	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者1,217例：0.5mg、2mgを4週ごと12週間投与後、0.5mg4週ごと、2mg4週ごと、及び2mg8週ごと投与を52週間行い、以降はModified Quarterly Dosing[c)]
	VIEW2試験	欧州、日本、他の計26ヵ国		中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者1,240例（うち日本人101例）：VIEW1試験に同じ
	GALILEO試験	欧州、日本、他の計10ヵ国	有効性、安全性及び忍容性検討試験（偽注射に対する優越性の検証、無作為化二重遮蔽比較対照試験）	CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者177例（うち日本人21例）：2mgを1日～20週目は4週ごと、24週目以降はExtended dosing[d)]（24～48週目は4週ごと、52週目以降は8週ごとに診察）
	COPERNICUS試験	米国、カナダ、他の計5ヵ国		CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者189例：2mgを1日～20週目は4週ごと、24週目以降はExtended dosing[d)]（24～48週目は4週ごと、52週目以降は12週ごとに診察）

相	試験番号 （試験の略称）	実施地域	試験目的 （デザイン）	対象、 用法及び用量[a)]
	VIBRANT試験	米国、カナダ、日本の3ヵ国	有効性、安全性及び忍容性検討試験 （レーザー治療に対する優越性の検証、無作為化二重遮蔽比較対照試験）	BRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者183例（うち日本人21例）：2mgを20週目まで4週ごと、その後は24週目の投与以降、8週ごとに投与
	MYRROR試験	日本、韓国、台湾、香港、シンガポールの 5ヵ国・地域	有効性、安全性及び忍容性検討試験（偽注射に対する優越性の検証、無作為化二重遮蔽偽注射対照比較試験）	mCNV患者122例（うち日本人90例）：2mgを単回投与後は4週ごとに再投与基準に従い投与
	VIVID-DME試験	日本、オーストラリア、欧州連合の11ヵ国	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態検討試験 （レーザー治療に対する優越性の検証、無作為化二重遮蔽比較対照試験）	DMEを有する患者406例（うち日本人77例）：①2mgを4週ごとに投与、②2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与
	VISTA-DME試験	米国	有効性、安全性及び忍容性検討試験 （レーザー治療に対する優越性の検証、無作為化二重遮蔽比較対照試験）	DMEを有する患者466例：VIVID-DME試験に同じ
	VIVID-Japan試験	日本	安全性、忍容性、有効性[注3)]及び薬物動態検討試験 （非無作為化非遮蔽単一群試験）	DMEを有する患者73例：2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与
	VEGA試験	日本	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態検討試験 （偽注射に対する優越性の検証、無作為化二重遮蔽偽注射対照比較試験）	NVG患者54例：2mgを単回投与後は、再投与基準を満たした場合、5週目及び9週目に2mgを投与
	VENERA試験	日本	有効性、安全性及び忍容性検討試験（非無作為化非遮蔽単群試験）	NVG患者16例：2mgを単回投与
	FIREFLEYE試験※	欧州、日本、他の計27ヵ国	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態検討試験（奏効割合の閾値66%に対する優越性の検証又はレーザー治療に対する非劣性の検証、無作為化非遮蔽網膜光凝固術対照比較試験）	ROP患者118例（うち日本人17例）：0.4mgを単回投与後は、再投与基準及びレスキュー治療基準に従い治療
Ⅲb	FIREFLEYE NEXT試験※	欧州、日本、他の計24ヵ国	有効性、安全性検討試験（長期安全性及び視機能の評価、非無作為化非遮蔽網膜光凝固術対照比較試験）	ROP患者89例（うち日本人11例）：投与の実施はなし

a）すべての評価資料の投与経路：硝子体内投与
b）再投与基準に従って、必要に応じて投与する方法
c）12週に1回を基本とし、再投与基準に合致した場合はそれ以前（4週あるいは8週）に投与する方法
d）再投与基準に従って、投与する方法
注1）502試験 パートBは本剤とペガプタニブナトリウムを単回硝子体内投与したときの効果を比較する無作為化二重遮蔽試験として計画されていたが、ペガプタニブナトリウムより優れた有効性を有するラニビズマブが承認されたため、試験目的の妥当性がなくなり、2例の患者に治験薬が投与されたものの、試験中止となり、有効性評価も行われなかった。
注2）603試験は処方及び有効成分濃度の異なるITV-1製剤とITV-2製剤を比較しているが、これらの違いは本剤のPK/PDに影響を及ぼさないことが認められた。
注3）副次的な目的として有効性評価を実施した。
※ アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得

＜参考資料＞

相	試験番号 （試験の略称）	実施地域	試験目的 （デザイン）	対象、 用法及び用量
Ⅰ	PDY6656試験	ドイツ	単回静脈内投与による心血管の薬力学と薬物動態評価試験 （無作為化二重遮蔽プラセボ対照用量漸増試験）	健康成人男性48例：1、2、4mg/kg又はプラセボを1時間かけて単回静脈内投与
	PDY6655試験	南アフリカ	皮下投与又は単回静脈内投与による心血管の薬力学と薬物動態評価試験 （単一施設非遮蔽単回投与クロスオーバー試験）	健康成人男性40例：2mg/kgを1時間かけて単回静脈内投与又は単回皮下投与
	305試験	米国	静脈内投与の安全性、忍容性及び生物学的活性評価試験 （二重遮蔽プラセボ対照用量漸増試験）	滲出型AMD患者25例：0.3、1、3mg/kg又はプラセボを1時間かけて反復静脈内投与（8週間にわたり4回）
	306試験	米国	静脈内投与の長期安全性及び忍容性評価試験 （非遮蔽長期試験）	滲出型AMD患者7例：0.3、1mg/kgを1時間かけて反復静脈内投与（2週ごとに試験継続が推奨できなくなるまで）
	307試験	米国	静脈内投与の安全性、忍容性及び生物学的活性評価試験 （二重遮蔽プラセボ対照用量漸増試験）	DMEを有する患者9例：0.3、1、3mg/kg又はプラセボを反復静脈内投与（2週間おきに投与し計6週間）
Ⅱ	702試験	米国	硝子体内投与の長期安全性及び忍容性検討試験 （非遮蔽長期延長試験）	滲出型AMD患者157例（502、508、又は603試験を終了した症例）：2mgを硝子体内PRN投与

(2) 臨床薬理試験

〔1．中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕

1）単回硝子体内投与試験（502試験パートA、B及びC）[17)]

＜パートA＞外国人滲出型AMD患者21例を対象に、本剤0.05、0.15、0.5、1.0、2.0及び4.0mgの単回硝子体内投与を行った。本剤との因果関係を認めた有害事象は認められなかった。

＜パートC＞外国人滲出型AMD患者28例を対象に、本剤0.15mg又は4.0mgの単回硝子体内投与（57日目に任意で2回目の投与可；各群1例ずつ計2例に投与）を行った。本剤との関連性を認めた有害事象は2/28例で、その内訳は眼圧上昇（1例）、前房内細胞・前房のフレア（1例）でいずれも非重篤であり、そのほか臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

＜パートA、B、C併合＞薬物動態の評価において、単回投与による血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度は測定法の定量下限値に近く、2.0mg以下では半数以上の症例が定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。また、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図も臨床上問題となる変動はみられなかった。

以上の結果から、本剤の忍容性は良好であると考えられた。

17）バイエル薬品社内資料［第Ⅰ相試験:単回硝子体内投与試験（外国人）］承認時評価資料

2）反復硝子体内投与試験（603試験）[18)]

外国人滲出型AMD患者20例を対象に、処方及び有効成分濃度が異なるITV-1製剤（初期臨床試験用製剤）[a)]及びITV-2製剤（申請製剤、高濃度製剤）[a)]各4mgを4週ごとに12週間の反復硝子体内投与（計3回）を行い、安全性と血漿中遊離型又は結合型アフリベルセプト濃度

を検討した。両製剤の安全性に差は認められず、忍容性は良好であった。血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度は製剤間で大きな違いは認められず、また、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はほとんどの症例で定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。

a）製剤開発において2種類の製剤処方（ITV-1及びITV-2）の硝子体内投与製剤が検討された。

18）バイエル薬品社内資料［第Ⅰ相試験:反復硝子体内投与試験（外国人）］承認時評価資料

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

(3) 用量反応探索試験

〔1．中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕

第Ⅱ相用法・用量探索試験：CLEAR-ITⅡ試験（508試験）（海外データ）[1)]

【試験概要】

外国人滲出型AMD患者を対象に、本剤の反復硝子体内投与による眼及び全身性の安全性、忍容性及び生物学的作用を検討し、また、有効性、安全性から本剤の用法及び用量を検討する目的で実施された。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽試験
対象	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者157例（米国33施設）
主な選択基準	・滲出型AMDに伴う中心窩下CNVによる視力低下を有する50歳以上の男女 ・OCTによる網膜中心部（病変）の厚さ（CR/LT）が300μm以上 ・ETDRS視力表による最高矯正視力文字数が73～34文字 ・FAによる病変の最大直線径が5,400μm以下 ・網膜下出血が病変の大きさの50%以下で中心窩にはないこと ・瘢痕面積が病変の大きさの25%以下　など
投与方法	患者を各群約30例ずつ5群に無作為に割り付け、本剤0.5mg、2mgを4週ごと又は12週ごと、4mgを12週ごとに12週間硝子体内投与した（固定投与期）。続く16～52週目までは、再投与基準に従い、それぞれの用量のPRN（必要に応じ、随時）投与を行った（PRN投与期）。PRN投与の要否は4週ごとに検討した。 ＜PRN投与期の再投与基準＞ ・OCTで中心網膜厚（CRT）が100μm以上増加 ・OCTで網膜に貯留液が認められ、かつ最高矯正視力文字数が5文字以上低下 ・OCTにより検出される遷延性の網膜の貯留液 ・新たなclassic型新生血管 ・FAにより検出される新規又は遷延性の漏出性変化 ・新たな黄斑部の出血
有効性主要評価項目	12週目におけるOCTによるCR/LTのベースライン値からの変化量
有効性副次評価項目	ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の変化量、視力が改善※1した患者の割合、CR/LTのベースライン値からの変化量　など
有効性探索的評価項目	視力が維持※2された患者の割合、CNV病変面積の変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量　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　など
解析計画	探索的な解析※ 主要評価項目（FAS） 副次評価項目（FAS） 探索的評価項目（FAS）　など ※ 各評価項目について、記述統計量を算出した。また適切であれば両側検定によるp値を算出し、α=0.049と比較した。

CNV（choroidal neovascularization）：脈絡膜新生血管
OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計
FA（fluorescein angiography）：フルオレセイン蛍光眼底造影
FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
NEI VFQ-25（National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire）：米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート
※1 視力の改善：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の増加が15文字以上
※2 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満

【結果】

＜12週目におけるCR/LTのベースライン値からの変化量（主要評価項目）＞

CR/LTの減少は1週目までに投与群全体で認められた。12週目におけるCR/LTのベースライン値からの変化量は、投与群全体で-118.4±155.2μm（平均値±標準偏差）であった［p<0.0001（名目上のp値）：1標本t検定］。また、PRN投与期である52週目では-129.3±150.4μmであった［p<0.0001（名目上のp値）：1標本t検定］。

表Ⅴ-1　CR/LTのベースライン値からの変化量：12週（主要評価項目）、12週以外（副次評価項目）（LOCF、FAS）

投与群		0.5mg 4週ごと	0.5mg 12週ごと	2mg 4週ごと	2mg 12週ごと	4mg 12週ごと	全体
1週	n	31	32	31	31	28	153
	変化量（μm）	-87.7±101.4	-107.1±86.1	-96.1±102.0	-69.5±94.5	-157.6±160.4	-102.6±113.0***
12週	n	32	32	31	31	31	157
	変化量（μm）	-152.0±112.7	-75.1±111.0	-169.2±138.5	-56.3±133.1	-139.8±228.6	-118.4±155.2***
16週	n	32	32	31	31	31	157
	変化量（μm）	-161.8±107.7	-139.1±126.6	-182.7±146.8	-107.4±112.2	-208.6±202.1	-159.8±145.3***
52週	n	32	32	31	31	31	157
	変化量（μm）	-123.5±118.2	-108.0±106.7	-143.0±156.2	-111.6±135.8	-161.4±215.7	-129.3±150.4***

平均値±標準偏差
***：p＜0.0001 vs ベースライン値（名目上のp値）（1標本t検定）
LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法

＜最高矯正視力文字数の変化量、視力が改善※した患者割合、CR/LTのベースライン値からの変化量（副次評価項目）＞

最高矯正視力の12週目のベースライン値からの変化量は投与群全体で+5.7±9.9文字（平均値±標準偏差）であり［p<0.0001（名目上のp値）：1標本t検定］、0.5mg又は2mgの4週ごと投与で、それぞれ+8.8±9.2文字、+8.3±10.1文字（平均値±標準偏差）であった。また、PRN投与期である52週目では+5.3±13.5文字（平均値±標準偏差）であった［p<0.0001（名目上のp値）：1標本t検定］。

本試験の主要評価時点（12週目）において、全体で視力及び形態学的な改善が認められた。全体の視力の変化量が＋5.7文字であったのに対し、0.5mgと2mgの4週ごと投与群ではそれぞれ＋8.8文字、＋8.3文字であった。また、4mg投与群では、2mg投与群を上回る効果は認められなかった。さらに、52週目においても全体で視力及び形態学的な改善が認められ、全体の視力の変化量が＋5.3文字であったのに対し、固定投与期に2mgの4週ごと投与を受けた群の視力の変化量は＋9.0文字であった。8週目の視力の変化量は、各投与群において臨床上明らかな違いはなかった。これらのことから、導入期に2mgの4週ごと3回連続投与を行い、その後は8週ごとに投与する方法を第Ⅲ相試験で検討することとした。

※ 視力の改善：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の増加が15文字以上

表Ⅴ-2　12週目及び52週目における最高矯正視力文字数の変化量、視力が改善※した患者割合、CR/LTのベースライン値からの変化量（副次評価項目）（LOCF、FAS）

		0.5mg 4週ごと (n=32)	0.5mg 12週ごと (n=32)	2mg 4週ごと (n=31)	2mg 12週ごと (n=31)	4mg 12週ごと (n=31)	全体 (n=157)
最高矯正視力文字数の変化量	12週	8.8±9.2	3.8±11.6	8.3±10.1	5.2±8.5	2.6±8.7	5.7±9.9***
	52週	5.4±17.1	2.6±15.5	9.0±10.6	5.2±13.5	4.2±9.2	5.3±13.5***
視力が改善※した患者割合：%	12週	18.8	21.9	25.8	16.1	9.7	18.5
	52週	18.8	21.9	29.0	29.0	9.7	21.7
CR/LT 変化率：%	12週	-32.2±18.9	-15.0±22.6	-33.2±19.6	-10.3±25.5	-21.1±31.6	-22.4±25.4***
	52週	-25.4±19.9	-22.7±20.1	-25.9±28.1	-22.0±23.2	-25.9±29.9	-24.4±24.2***

平均値±標準偏差

***：p＜0.0001 vs ベースライン値（名目上のp値）（1標本t検定）

※ 視力の改善：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の増加が15文字以上

＜視力が維持※された患者の割合、CNV病変面積の変化量、NEI VFQ-25 合計スコアの変化量など（探索的評価項目）＞

表Ⅴ-3　12週目及び52週目（又は48週目）における視力が維持※された患者の割合、総病変面積の変化量、CNV病変面積の変化量、NEI VFQ- 25 合計スコアの変化量（探索的評価項目）（LOCF、FAS）

		0.5mg 4週ごと (n=32)	0.5mg 12週ごと (n=32)	2mg 4週ごと (n=31)	2mg 12週ごと (n=31)	4mg 12週ごと (n=31)	全体 (n=157)
視力が維持※された患者割合：%	12週	100	93.8	96.8	100	96.8	97.5
	52週	87.5	87.5	100	90.3	96.8	92.4
総病変面積の変化量：mm^2	12週	n=31 -0.1±2.2	n=32 1.3±3.6	n=30 -0.8±4.2	n=31 0.4±5.2	n=31 0.2±3.7	n=155 0.2±3.9
	48週	n=31 -0.01±4.8	n=32 0.9±4.6	n=31 -1.8±4.5	n=31 -0.04±4.2	n=31 -1.0±4.2	n=156 -0.4±4.5
CNV病変面積の変化量	12週	n=31 -1.3±3.2	n=32 0.5±4.2	n=30 -1.6±4.6	n=31 -0.7±6.1	n=31 -0.4±4.4	n=155 -0.7±4.6
	48週	n=31 -1.4±3.9	n=32 -1.4±3.9	n=31 -3.4±4.9	n=31 -2.3±5.2	n=31 -2.6±6.0	n=156 -2.2±4.9
【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量	12週	n=30 2.6±8.5	n=29 3.1±10.1	n=27 4.3±10.8	n=25 2.3±8.1	n=28 6.5±10.1	n=139 3.8±9.6***
	52週	n=31 3.4±9.4	n=31 5.4±12.2	n=28 4.5±11.6	n=27 1.3±9.3	n=28 7.1±13.8	n=145 4.4±11.4***

平均値±標準偏差

***：p＜0.0001 vs ベースライン値（名目上のp値）（1標本t検定）

※ 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満

＜安全性＞

CLEAR-ITⅡ試験［試験全期間（延長観察期間を含む）］におけるすべての有害事象は157例中、全身性で129例（82.2%）、試験眼で134例（85.4%）に認められた。そのうち試験薬に関連する有害事象※は全身性で1例（0.6%）、試験眼で19例（12.1%）であった。

発現率が最も高かった全身性の有害事象は尿路感染16例（10.2%）、試験眼の主な有害事象は結膜出血60例（38.2%）、眼圧上昇30例（19.1%）などであった。全身性の試験薬に関連する有害事象は睡眠障害1例（0.6%）、試験眼の試験薬に関連する主な有害事象は結膜出血8例（5.1%）、眼圧上昇7例（4.5%）などであった。

本試験において、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及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

※ 投与手技に関連する有害事象は、試験薬に関連する有害事象に含まれる

1）バイエル薬品社内資料［第Ⅱ相用法・用量探索試験：CLEAR-IT Ⅱ試験（外国人）］承認時評価資料

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

〔2. 糖尿病黄斑浮腫〕

第Ⅱ相用法・用量探索試験：DA VINCI試験（706試験）（海外データ）[9)]

【試験概要】

外国人のDMEを有する患者を対象に、本剤の様々な用量及び投与間隔で硝子体内投与を行い、安全性及び忍容性を検討するとともに、最高矯正視力に及ぼす影響を探索的に検討する目的で実施された。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較対照試験
対象	DMEを有する患者：221例（米国、カナダ、オーストリアの3ヵ国、39施設）
主な選択基準	1型あるいは2型糖尿病を有する18歳以上の男女かつ ・試験眼にOCTで中心網膜厚（CRT）が250μm以上の中心窩に及ぶ臨床的に問題となるDMEを有する ・スクリーニング時における試験眼の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）　など
主な除外基準	・試験眼に網膜硝子体手術による治療歴を有する ・試験眼にスクリーニングの前3ヵ月以内に汎網膜光凝固術又は黄斑レーザー光凝固術による治療歴を有する ・試験眼にスクリーニングの前3ヵ月以内に副腎皮質ステロイド剤の眼内又は眼周囲投与による治療歴を有する ・いずれかの眼にスクリーニングの前3ヵ月以内にVEGF阻害剤による治療歴を有する ・試験眼に活動性のPDRを有する ・コントロール不良の糖尿病を有する ・最適な薬物治療でも血圧コントロール不良（1回測定で収縮期血圧が180mmHg超、2回連続測定で収縮期血圧が160mmHg超、もしくは拡張期血圧が100mmHg超） ・初回投与日の前6ヵ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する ・透析又は腎移植を必要とする腎不全を有する　など
投与方法	対象患者を本剤投与群（用量及び投与間隔別に4群）*1及びレーザー治療群の5群に無作為に割り付けた ・本剤0.5mg4週ごと投与群：本剤0.5mgを4週ごとに48週目まで投与した ・本剤2mg4週ごと投与群：本剤2mgを4週ごとに48週目まで投与した ・本剤2mg8週ごと投与群：本剤2mgを4週ごとに3回投与した後、16～48週目まで8週ごとに投与した ・本剤2mg PRN投与群：本剤2mgを4週ごとに3回投与した後、12～48週目まで本剤再投与基準に従って4週ごとに評価し、PRN（必要に応じ、随時）投与した ・レーザー治療群：黄斑レーザー光凝固術による治療を1週目に1回行い、16～48週目まではレーザー再治療基準に従い再治療を16週間に1回以下の頻度で実施した（4週ごとに偽注射も実施） ＊1 本剤投与群では、1週目にレーザー偽照射を実施し、24週目以降にレーザー再治療基準を満たす場合は、16週間に1回以下の頻度でレーザーによるレスキュー治療を実施した

	＜本剤再投与基準＞ ・OCTで中心網膜厚（CRT）がそれまでの最低値よりも50μm超増加 ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性の嚢胞性変化あるいは網膜下液、もしくは中心網膜厚（CRT）が250μm以上の遷延性びまん性浮腫 ・OCTによる中心網膜厚（CRT）の増加が認められ、かつ最高矯正視力文字数がそれまでの最高文字数から5文字以上低下 ・最高矯正視力文字数が前回来院時から5文字以上改善並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない
	＜レーザー再治療基準＞ レーザー再治療が患者にとって有用であると遮蔽医師が判断し、かつ少なくとも以下のいずれか1つに該当する場合： ・黄斑中心窩の網膜肥厚が500μm以内 ・黄斑中心窩の硬性白斑が500μm以内（隣接した網膜肥厚と関連する場合） ・網膜肥厚の範囲が1視神経乳頭以上で、いずれの肥厚も黄斑中心窩の1視神経乳頭の直径以内 レーザー再治療が患者にとって有用でないと遮蔽医師が判断した場合は実施しない
有効性主要評価項目	24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
有効性副次評価項目	52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、24週目及び52週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、24週目及び52週目における中心網膜厚（CRT）のベースラインからの変化量、レーザー治療の回数
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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
解析計画	検証的な解析 主要評価項目（FAS）：本剤投与群のレーザー治療群に対する優越性の検証。多重比較に際し、第１種の過誤を調整するためHochbergの手順を用いる。 探索的な解析 副次評価項目（FAS）：同上。ただし、52週目の解析では、多重性の調整は行わない。

OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計
PDR（proliferative diabetic retinopathy）：増殖糖尿病網膜症
FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
●偽注射：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法
●レーザー偽照射：黄斑治療用のレンズを装着し、細隙灯顕微鏡のスイッチを入れ、レーザー治療群と同じ治療時間、レーザーのスイッチを切ったまま（PASCALレーザーの場合は出力を0）、レーザー照射と同じ音を出す方法
●中心網膜厚（CRT：central retinal thickness）：中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）の網膜厚

【結果】

＜24週目における最高矯正視力文字数の変化量（主要評価項目、検証的解析結果）＞

24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、いずれの本剤投与群（+8.5～11.4文字）もレーザー治療群（+2.5文字）より有意に改善し（p<0.0001～0.01、ANCOVA※）、本剤投与群のレーザー治療群に対する優越性が検証された。

※　治療群を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

＜52週目における最高矯正視力文字数の変化量、15文字以上の視力改善のみられた患者の割合、CRTの変化量、レーザー治療の回数（副次評価項目）＞

52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、本剤投与群では+9.7～13.1文字、レーザー治療群では-1.3文字であった［p≦0.0001（名目上のp値）、ANCOVA※］。

※　治療群を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

表Ⅴ-4　24週目及び52週目における最高矯正視力文字数の変化量（24週：主要評価項目、検証的解析結果・52週：副次評価項目）、15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、CRTの変化量、レーザー治療の回数（副次評価項目）（LOCF、FAS）

			レーザー治療群	本剤※1			
				0.5mg4週ごと投与群	2mg4週ごと投与群	2mg8週ごと投与群	2mg PRN投与群
		n	44	44	44	42	45
本剤の平均投与回数		24週	0.0	5.6±0.8	5.5±1.1	3.8±0.6	4.4±1.3
		52週	0.0	11.7±2.5	10.8±2.9	7.2±1.7	7.4±3.2
レーザー治療の平均回数		24週	1.7±0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
		52週	2.5±0.9	0.8±0.8	0.5±0.7	0.8±0.9	0.7±0.8
24週	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）		2.5±16.1	8.6±14.6	11.4±8.7	8.5±7.5	10.3±7.5
	群間差※2 p値 （検定方法）		—	6.6±2.4 0.0054 （ANCOVA※3）	9.6±2.4 <0.0001 （ANCOVA※3）	6.3±2.4 0.0085 （ANCOVA※3）	8.4±2.3 0.0004 （ANCOVA※3）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		9 (20.5)	15 (34.1)	14 (31.8)	7 (16.7)	12 (26.7)
	名目上のp値 （検定方法）		—	0.2311 (Fisher's Exact Test)	0.3320 (Fisher's Exact Test)	0.7836 (Fisher's Exact Test)	0.6189 (Fisher's Exact Test)
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（例数）		-67.9±135.2 （43）	-144.6±110.7 （44）	-194.5±143.0 （43）	-127.3±141.8 （41）	-153.3±132.2 （44）
	群間差※2 名目上のp値 （検定方法）		—	-84.9 0.0002 （ANCOVA※4）	-116.6 <0.0001 （ANCOVA※4）	-63.2 0.0066 （ANCOVA※4）	-93.8 <0.0001 （ANCOVA※4）
52週	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）		-1.3±20.7	11.0±15.4	13.1±10.5	9.7±8.9	12.0±11.1
	群間差※2 名目上のp値 （検定方法）		—	12.9±2.9 <0.0001 （ANCOVA※3）	15.2±2.9 <0.0001 （ANCOVA※3）	11.4±2.9 0.0001 （ANCOVA※3）	14.0±2.8 <0.0001 （ANCOVA※3）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		5 (11.4)	18 (40.9)	20 (45.5)	10 (23.8)	19 (42.2)
	名目上のp値 （検定方法）		—	0.0031 (Fisher's Exact Test)	0.0007 (Fisher's Exact Test)	0.1608 (Fisher's Exact Test)	0.0016 (Fisher's Exact Test)
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（例数）		-58.4±177.6 （43）	-165.4±135.7 （44）	-227.4±149.0 （43）	-187.8±135.0 （41）	-180.3±124.4 （44）
	群間差※2 名目上のp値 （検定方法）		—	-117.3 <0.0001 （ANCOVA※4）	-156.4 <0.0001 （ANCOVA※4）	-134.2 <0.0001 （ANCOVA※4）	-132.5 <0.0001 （ANCOVA※4）

平均値±標準偏差

※1　24週目以降、レーザー再治療基準を満たす場合は、16週間に1回以下の頻度でレーザーによるレスキュー治療を実施した。
※2　本剤投与群－レーザー治療群
※3　治療群を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※4　治療群を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法

＜安全性＞

DA VINCI試験（52週間）において、すべての有害事象は本剤投与群で175例中160例（91.4%）、レーザー治療群で44例中39例（88.6%）に認められた。主な有害事象は本剤投与群で結膜出血50例（28.6%）、眼痛26例（14.9%）、眼圧上昇24例（13.7%）、高血圧22例（12.6%）、血中ブドウ糖増加・尿中タンパク/クレアチニン比増加が各19例（10.9%）、硝子体出血・グリコヘモグロビン増加が各18例（10.3%）、レーザー治療群で硝子体出血9例（20.5%）、結膜出血8例（18.2%）、眼痛・硝子体剥離・高血圧が各5例（11.4%）などであった。試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤投与群の1例に急性心筋梗塞・胸水・呼吸不全が認められ、投与中止に至った。試験薬に関連する死亡は認められなかった。

9）バイエル薬品社内資料［第Ⅱ相用法・用量探索試験：DA VINCI試験（外国人）］承認時評価資料

注）糖尿病黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〔1．中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIEW2試験[3)]

第Ⅲ相試験：VIEW1試験（海外データ）[2)]

【試験概要】

VIEW1試験、VIEW2試験は、滲出型AMD患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施された。海外第Ⅱ相用法・用量探索試験（CLEAR-ITⅡ試験）の結果から、本剤投与群として3つの用法及び用量（0.5mg4週ごと、2mg4週ごと、2mg8週ごと）を設定し、VIEW1試験とVIEW2試験の各々の結果により、本剤の有効性についてラニビズマブに対する非劣性を検証した。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験
対象	中心窩下CNVを伴う滲出型AMD患者2,457例 VIEW1試験：1,217例、VIEW2試験：1,240例（うち日本人：101例）
主な選択基準	・試験眼において、FAにより確認されたAMDに伴う初発の中心窩下CNVの活動性病変（傍中心窩CNV病変を含む）を有する50歳以上の男女 ・CNV病変面積が病変全体の50%以上 ・試験眼のETDRS視力表による最高矯正視力文字数が73～25文字（スネレン視力で20/40～20/320）　など
主な除外基準	・試験眼においてFAにより評価した総病変面積が12視神経乳頭面積（12視神経乳頭面積は30.5mm²とし、病変には出血、瘢痕、新生血管を含む）を超える ・試験眼に、病的近視、眼ヒストプラズマ症候群、網膜色素線条、脈絡膜破裂又は多巣性脈絡膜炎等の他の原因によるCNVを有する ・いずれかの眼に、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫（DME）又はAMD以外の網膜に及ぶその他の血管性疾患を有する ・試験眼にVEGF阻害剤による治療歴を有する　など

投与方法	対象患者を、本剤2mg4週ごと投与群、0.5mg4週ごと投与群、2mg8週ごと投与群、及びラニビズマブ0.5mg4週ごと*投与群の4群に無作為に割り付け、硝子体内投与を行った。治療開始時は全群4週ごと投与を3回連続行い、その後は各群の投与スケジュールに従い投与した（固定投与期）。 52週経過後は、各群ともに投与間隔を12週に1回を基本とし、再投与基準に合致した場合は、それ以前（4週あるいは8週）に投与できることとした（Modified Quarterly Dosing期）。 ＜Modified Quarterly Dosing期の再投与基準＞ ・OCTで中心網膜厚（CRT）がそれまでの最低値よりも100μm以上増加 ・OCTで網膜の貯留液が認められ、かつ最高矯正視力文字数がそれまでの最高文字数から5文字以上低下 ・OCTにより検出される新規又は遷延性の網膜の貯留液 ・新たなclassic型新生血管 ・FAにより検出される新規又は遷延性の漏出性変化 ・新たな黄斑部の出血 ・前回の試験薬投与から12週間以上が経過
有効性主要評価項目	52週目に視力が維持（ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満）された患者の割合
有効性副次評価項目	以下の項目の52週目におけるベースラインからの変化量（①最高矯正視力文字数、②視力が改善（最高矯正視力文字数が15文字以上増加）した患者の割合、③NEI VFQ-25合計スコア、④CNV病変面積）
有効性追加評価項目	中心網膜厚（CRT）の変化量　など
有効性探索的評価項目	96週目（2年目）終了時のすべての評価※1
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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
解析計画	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（PPS）：本剤投与群のラニビズマブ投与群に対する非劣性の検証（限界値※2 10%）。検定の多重性を考慮し、事前に定めた順序（本剤2mg4週ごと投与群、本剤0.5mg4週ごと投与群、本剤2mg8週ごと投与群）に従い検定を行う。 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） 副次評価項目（FAS）：本剤投与群のラニビズマブ投与群に対する優越性の検討。ただし、検定の多重性を考慮し、すべての本剤投与群において、主要評価項目で非劣性が検証された場合に限り、事前に定めた順序（本剤2mg4週ごと投与群の①②③、本剤0.5mg4週ごと投与群の①②③、本剤2mg8週ごと投与群の①②③、各群の④）に従い検定を行う。 VIEW1試験：本剤2mg4週ごと投与群の②において優越性が示されなかったため、検定を終了した。 VIEW2試験：本剤2mg4週ごと投与群の①において優越性が示されなかったため、検定を終了した。 探索的な解析 追加評価項目（FAS）、探索的評価項目（FAS）、部分集団解析：VIEW2試験における日本人の部分集団解析　など

CNV（choroidal neovascularization）：脈絡膜新生血管
FA（fluorescein angiography）：フルオレセイン蛍光眼底造影
OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計
PPS（per protocol set）：治験実施計画書に適合した患者集団
FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
NEI VFQ-25（National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire）：米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート

＊　日本におけるラニビズマブの中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する承認用法及び用量は「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。」

※1 VIEW2試験において、92週目に再投与が行われた患者では、100週目の結果を最終評価として用いた

（CNV病変面積、NEI VFQ-25合計スコア、CRT）
※2 VIEW1試験：両側95.1%信頼区間、VIEW2試験：両側95%信頼区間

【結果】

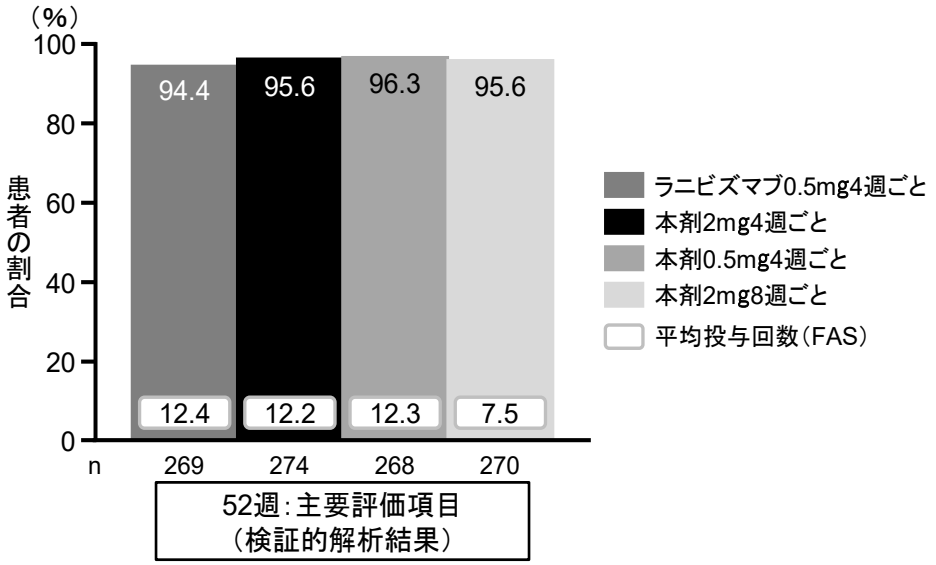
① 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIEW2試験[3)]

VIEW2試験は、インド、アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州連合、ラテンアメリカ、イスラエルの26ヵ国、186施設で実施された。

＜52週目に視力が維持※された患者の割合（主要評価項目、検証的解析結果）＞

52週目において視力が維持※された患者の割合は、本剤2mg8週ごと投与群で95.6%であった。ラニビズマブ投与群と各本剤投与群との差は、両側95%信頼区間の上限値がいずれも2.6%以下であり、限界値の10%を下回ったことから、本剤のすべての投与群でラニビズマブに対する非劣性が検証された。

※ 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満



図Ⅴ-1　視力が維持された患者の割合（LOCF、PPS）

表Ⅴ-5　視力が維持※された患者の群間差（LOCF、PPS）

投与群	ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤		
		2mg4週ごと	0.5mg4週ごと	2mg8週ごと
n	269	274	268	270
視力が維持※された患者：例数（%）	254（94.4）	262（95.6）	258（96.3）	258（95.6）
群間差[a,b)]（両側95%信頼区間）	－	-1.2（-4.9－2.5）	-1.8（-5.4－1.7）	-1.1（-4.8－2.6）

a）ラニビズマブ投与群－本剤投与群（信頼区間は正規近似を用いた）
b）非劣性限界値10%
※ 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満
LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法

＜52週目における最高矯正視力文字数の変化量、視力が改善※した患者の割合、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、CNV病変面積の変化量（副次評価項目）、CRTの変化量（追加評価項目）、96週目における各評価項目（探索的評価項目）＞

最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量は、図Ⅴ-2のとおりに推移した。52週目において本剤2mg4週ごと投与群（+7.6文字）のラニビズマブ投与群（+9.4文字）に対する優越性が示されなかったため、事前に定めた順序に従った検定を終了した。

※ 視力の改善：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の増加が15文字以上

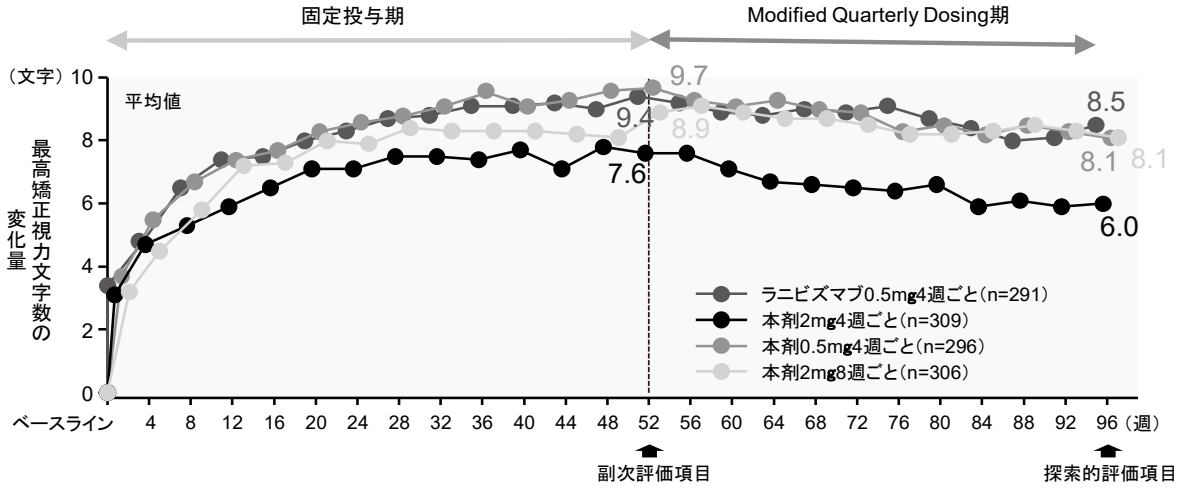
表Ⅴ-6　52週目における最高矯正視力文字数の変化量、視力が改善※1した患者の割合、CNV病変面積の変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（副次評価項目）、CRTの変化量（追加評価項目）、96週目における各評価項目（探索的評価項目）（LOCF、FAS）

投与群		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤 2mg4週ごと	本剤 0.5mg4週ごと	本剤 2mg8週ごと
	n	291	309	296	306
52週	1年目の平均投与回数[a]	12.4±1.8	12.2±2.2	12.3±2.1	7.5±1.2
	最高矯正視力文字数の変化量	9.4±13.5	7.6±12.6	9.7±14.1	8.9±14.4
	群間差[b] （両側95%信頼区間）	－	-2.0 (-4.1－0.2)	-0.1 (-2.2－2.1)	-0.9 (-3.1－1.3)
	視力が改善※1した患者：例数（%）	99（34.0）	91（29.5）	103（34.8）	96（31.4）
	群間差[c] （両側95%信頼区間）	－	-4.6 (-12.0－2.9)	0.8 (-6.9－8.5)	-2.7 (-10.2－4.9)
	CNV病変面積 n 変化量：mm²	 278 -4.2±5.9	 294 -6.0±6.1	 287 -4.2±6.1	 289 -5.2±5.9
	群間差[b] （両側95%信頼区間）	－	-1.2 (-2.0－-0.4)	0.2 (-0.6－1.0)	-0.7 (-1.5－0.1)
	【参考情報】 NEI VFQ-25合計スコア n 変化量	 287 6.3±14.8	 304 4.5±15.0	 290 5.1±13.7	 299 4.9±14.7
	群間差[b] （両側95%信頼区間）	－	-2.8 (-4.9－-0.7)	-0.9 (-3.1－1.2)	-2.0 (-4.1－0.2)
	CRT n 変化量：μm	 290 -138.5±122.2	 307 -156.8±122.8	 293 -129.8±114.8	 302 -149.2±119.7
	群間差[c] （両側95%信頼区間）	－	-10.7 (-21.2－-0.1)	9.3 (-1.4－19.9)	3.6 (-7.0－14.2)
96週	2年目の平均投与回数[a] （2年目に入った患者）	4.7±2.3	3.9±1.9	4.5±2.3	4.0±1.8
	最高矯正視力文字数の変化量	8.5±15.0	6.0±14.9	8.1±15.8	8.1±15.6
	群間差[b] （両側95%信頼区間）	－	-2.8 (-5.2－-0.4)	-0.9 (-3.3－1.6)	-0.9 (-3.3－1.5)
	視力が維持※2された患者： 例数（%）	272（93.5）	282（91.3）	275（92.9）	286（93.5）
	群間差[c] （両側95%信頼区間）	－	2.2 (-2.0－6.5)	0.6 (-3.5－4.6)	0.0 (-4.0－4.0)
	視力が改善※1した患者：例数（%）	95（32.7）	83（26.9）	98（33.1）	104（34.0）
	群間差[c] （両側95%信頼区間）	－	-5.8 (-13.1－1.5)	0.5 (-7.1－8.1)	1.3 (-6.2－8.9)

投与群		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤 2mg4週ごと	本剤 0.5mg4週ごと	本剤 2mg8週ごと
96週	CNV病変面積※3				
	n	283	297	289	292
	変化量：mm²	-4.3±6.6	-5.7±6.5	-4.1±6.3	-5.1±6.4
	群間差b)（両側95%信頼区間）	—	-0.8 (-1.6－0.1)	0.4 (-0.5－1.2)	-0.6 (-1.4－0.2)
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコア※3				
	n	290	307	293	301
	変化量	6.3±15.5	3.9±16.7	4.1±14.8	5.3±17.2
	群間差b)（両側95%信頼区間）	—	-3.4 (-5.7－-1.1)	-1.7 (-4.1－0.6)	-1.6 (-3.9－0.8)
	CRT※3				
	n	290	307	293	302
	変化量：μm	-121.1±130.4	-145.6±127.6	-117.4±119.8	-144.9±118.4
	群間差c)（両側95%信頼区間）	—	-17.0 (-29.0－-5.0)	4.3 (-7.8－16.4)	-9.7 (-21.8－2.4)

平均値±標準偏差

a）投与可能回数は、ラニビズマブ投与群、本剤2mg4週ごと投与群、0.5mg4週ごと投与群は13回、2mg8週ごと投与群は8回である
b）変化量の最小二乗平均による推定値：本剤投与群－ラニビズマブ投与群
c）本剤投与群－ラニビズマブ投与群
※1 視力の改善：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の増加が15文字以上
※2 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満
※3 VIEW2試験において、92週目に再投与が行われた患者では、100週目の結果を最終評価として用いた



図Ⅴ-2　VIEW2試験における最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

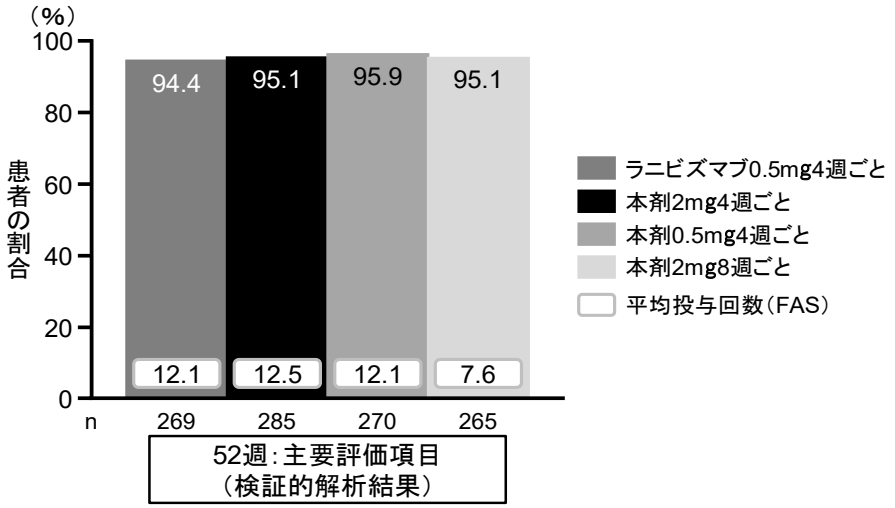
② 海外第Ⅲ相試験：VIEW1試験[2)]

VIEW1試験は、米国、カナダの2ヵ国、154施設で実施された。

＜52週目に視力が維持※された患者の割合（主要評価項目、検証的解析結果）＞

52週目において視力が維持※された患者の割合は、本剤2mg8週ごと投与群で95.1%であった。ラニビズマブ投与群と各本剤投与群との差は、両側95.1%信頼区間の上限値がいずれも3.1%以下であり、限界値の10%を下回ったことから、本剤のすべての投与群でラニビズマブに対する非劣性が検証された。

※ 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満



図Ⅴ-3　視力が維持された患者の割合（LOCF、PPS）

表Ⅴ-7　視力が維持※された患者の群間差（LOCF、PPS）

投与群	ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤		
		2mg4週ごと	0.5mg4週ごと	2mg8週ごと
n	269	285	270	265
視力が維持※された患者：例数（%）	254（94.4）	271（95.1）	259（95.9）	252（95.1）
群間差[a,b)]（両側95.1%信頼区間）	－	-0.7（-4.4－3.1）	-1.5（-5.1－2.1）	-0.7（-4.5－3.1）

a）ラニビズマブ投与群－本剤投与群（信頼区間は正規近似を用いた）

b）非劣性限界値10%

※ 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満

＜52週目における最高矯正視力文字数の変化量、視力が改善※1した患者の割合、CNV病変面積の変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（副次評価項目）、CRTの変化量（追加評価項目）、96週目における各評価項目（探索的評価項目）＞

最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量は、図Ⅴ-4のとおりに推移した。52週目において本剤2mg4週ごと投与群（+10.9文字）でラニビズマブ投与群（+8.1文字）に対する有意差（p=0.0054：ANCOVA※2）が認められ優越性が示された。視力が改善※1した患者の割合は、ラニビズマブ投与群で30.9%、本剤2mg4週ごと投与群では37.5%であり、ラニビズマブ投与群に対する本剤2mg4週ごと投与群の優越性が示されなかったため、事前に定めた順序に従った検定を終了した。また、52週目のすべての投与群で、4.5

～6.7ポイントのNEI VFQ-25合計スコアの変化が認められた。
※1 視力の改善：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の増加が15文字以上
※2 投与群を固定効果、最高矯正視力文字数を共変量としたANCOVAモデル

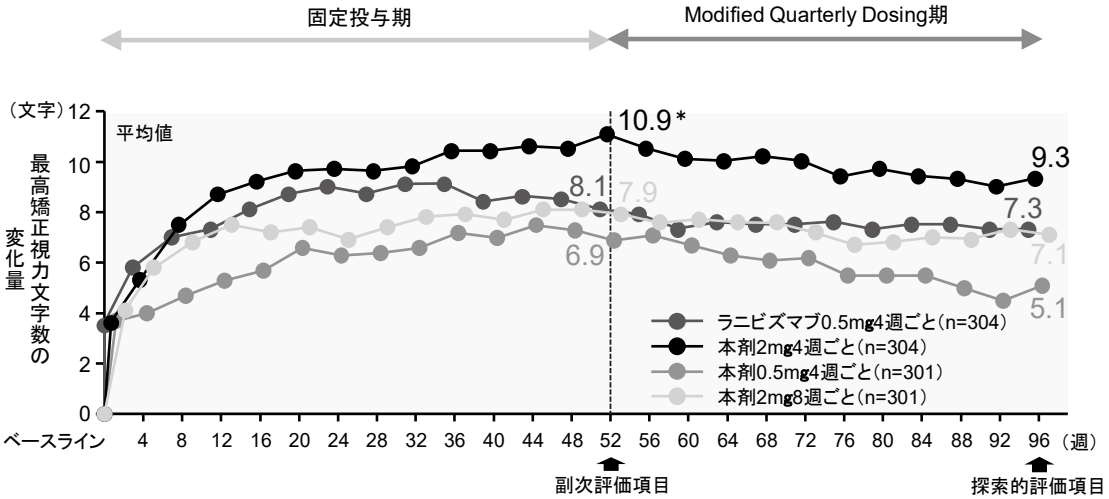
表Ⅴ-8　52週目における最高矯正視力文字数の変化量、視力が改善※1した患者の割合、CNV病変面積の変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（副次評価項目）、CRTの変化量（追加評価項目）、96週目における各評価項目（探索的評価項目）（LOCF、FAS）

投与群		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤 2mg4週ごと	本剤 0.5mg4週ごと	本剤 2mg8週ごと
	n	304	304	301	301
52週	1年目の投与回数a)	12.1±2	12.5±1	12.1±2	7.6±1
	最高矯正視力文字数の変化量	8.1±15.3	10.9±13.8	6.9±13.4	7.9±15.0
	群間差b) （両側95.1%信頼区間） p値c)	—	3.2 （0.9－5.4） 0.0054	-0.8 （-3.0－1.4）	0.3 （-2.0－2.5）
	視力が改善※1した患者： 例数（%）	94（30.9）	114（37.5）	75（24.9）	92（30.6）
	群間差d) （両側95.1%信頼区間）	—	6.6 （-1.0－14.1）	-6.0 （-13.2－1.2）	-0.4 （-7.7－7.0）
	CNV病変面積 n 変化量：mm²	288 -4.2±5.6	296 -4.6±5.5	287 -3.5±5.3	286 -3.4±6.0
	群間差b) （両側95.1%信頼区間）	—	-0.3 （-1.0－0.4）	0.7 （-0.0－1.4）	0.9 （0.2－1.6）
	【参考情報】 NEI VFQ-25合計スコア n 変化量	300 4.9±14.0	298 6.7±13.5	289 4.5±11.9	292 5.1±14.7
	群間差b) （両側95.1%信頼区間）	—	1.3 （-0.7－3.3）	-0.7 （-2.7－1.4）	-0.6 （-2.6－1.4）
	CRT n 変化量：μm	284 -116.9±108.4	285 -117.5±97.8	278 -115.1±105.8	285 -128.2±112.8
96週	2年目の投与回数 （2年目に入った患者）	4.5±2.2	4.0±1.8	4.5±2.2	4.2±1.7
	最高矯正視力文字数の変化量	7.3±17.1	9.3±15.9	5.1±14.6	7.1±16.8
	群間差b) （両側95.1%信頼区間）	—	2.4 （-0.1－4.9）	-1.7 （-4.2－0.8）	0.4 （-2.1－2.9）
	視力が維持※2された患者： 例数（%）	273（89.8）	283（93.1）	271（90.0）	275（91.4）
	群間差d) （両側95.1%信頼区間）	—	-3.3 （-7.7－ 1.2）	-0.2 （-5.1－4.6）	-1.6 （-6.2－3.1）
	視力が改善※1した患者： 例数（%）	93（30.6）	108（35.5）	70（23.3）	99（32.9）
	群間差d) （両側95.1%信頼区間）	—	4.9 （-2.6－12.4）	-7.3 （-14.4－-0.3）	2.3 （-5.2－9.7）
	CNV病変面積 n 変化量：mm²	289 -4.2±6.0	299 -4.5±5.8	291 -3.3±5.8	287 -3.4±6.3
	群間差b) （両側95.1%信頼区間）	—	-0.2 （-0.9－0.6）	0.9 （0.1－1.6）	0.8 （0.1－1.6）

投与群		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤 2mg4週ごと	本剤 0.5mg4週ごと	本剤 2mg8週ごと
96週	【参考情報】 NEI VFQ-25合計スコア				
	n	300	298	290	292
	変化量	4.2±14.3	6.1±13.9	4.3±13.4	5.3±15.3
	群間差b) （両側95.1%信頼区間）	—	1.4 （-0.7－3.5）	-0.2 （-2.4－1.9）	0.3 （-1.8－2.5）
	CRT				
	n	284	286	279	285
	変化量：μm	-114.4±110.2	-108.1±106.2	-107.7±112.2	-121.2±115.8

平均値±標準偏差

a）投与可能回数は、ラニビズマブ投与群、本剤2mg4週ごと投与群、0.5mg4週ごと投与群は13回、2mg8週ごと投与群は8回である
b）変化量の最小二乗平均による推定値：本剤投与群－ラニビズマブ投与群
c）投与群を固定効果、最高矯正視力文字数を共変量としたANCOVAモデル（vs ラニビズマブ投与群）
d）本剤投与群－ラニビズマブ投与群
※1 視力の改善：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の増加が15文字以上
※2 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満



＊：p＝0.0054 vs ラニビズマブ0.5mg4週ごと投与群。本剤2mg4週ごと投与群－ラニビズマブ0.5mg4週ごと投与群の群間差（両側95.1%信頼区間）：3.15（0.92－5.37）（投与群を固定効果、最高矯正視力文字数を共変量としたANCOVAモデル）

図Ⅴ-4　VIEW1試験における最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

③　日本人における部分集団解析（VIEW2試験部分集団解析）[19]

日本人滲出型AMD患者を対象とした第Ⅲ相試験は、国際共同試験（VIEW2試験）として実施されていることから、日本人における本剤の有効性及び安全性を本試験成績に基づいて評価するにあたり、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討するため、部分集団解析を行った。

VIEW2試験実施地域：インド、アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア、欧州連合、ラテンアメリカ、イスラエルの26ヵ国、186施設

＜52週目に視力が維持※された患者の割合＞

本剤2mg8週ごと投与により、52週目に視力が維持※された患者の割合は、全集団では95.6%、日本人集団では100%であった。

表Ⅴ-9　視力が維持※された患者の割合（LOCF、PPS）

投与群	日本人集団		VIEW2全集団	
	ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤 2mg8週ごと	ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	本剤 2mg8週ごと
n	25	24	269	270
視力が維持※された患者：例数（%）	24（96.0）	24（100）	254（94.4）	258（95.6）
群間差a)（両側95%信頼区間）	－	-4.0（-11.7－3.7）	－	-1.1（-4.8－2.6）

a）ラニビズマブ投与群－本剤投与群（信頼区間は正規近似を用いた）

※ 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満

＜52週目における最高矯正視力文字数の変化量、視力が維持※された患者の割合、96週目における最高矯正視力文字数の変化量＞

52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、全集団で+8.9文字、日本人集団では+10.0文字であった。

表Ⅴ-10　52/96週目における最高矯正視力文字数の変化量、52週目に視力が維持※された患者の割合

		ラニビズマブ 0.5mg投与群	本剤4週ごと 2mg投与群	本剤4週ごと 0.5mg投与群	本剤8週ごと 2mg投与群
52週目（1年）に視力が維持された患者の割合（%）（PPS）	全集団	94.4（254/269）	95.6（262/274）	96.3（258/268）	95.6（258/270）
	日本人集団	96.0（24/25）	100（24/24）	100（23/23）	100（24/24）
52週目（1年）での最高矯正視力文字数の変化量（FAS、LOCF）	全集団	9.4±13.5（291）	7.6±12.6（309）	9.7±14.1（296）	8.9±14.4（306）
	日本人集団	9.4±13.0（25）	8.5±8.4（26）	15.9±10.6（25）	10.0±11.1（25）
96週目（2年）での最高矯正視力文字数の変化量（FAS、LOCF）	全集団	8.5±15.0（291）	6.0±14.9（309）	8.1±15.8（296）	8.1±15.6（306）
	日本人集団	7.3±18.2（25）	5.3±15.9（26）	16.0±11.3（25）	10.5±13.2（25）
1年目の投与回数（FAS）	全集団	12.4±1.8	12.2±2.2	12.3±2.1	7.5±1.2
	日本人集団	12.8±0.8	12.5±1.3	12.4±2.1	7.7±1.2
2年目の投与回数（2年目に入った患者）	全集団	4.7±2.3	3.9±1.9	4.5±2.3	4.0±1.8
	日本人集団	4.5±2.4	3.1±0.7	3.8±1.7	3.4±0.7

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

平均値±標準偏差

※ 視力の維持：ETDRS視力表による最高矯正視力文字数の低下が15文字未満

④　安全性（VIEW1試験、VIEW2試験併合解析）[20)]

国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析（2年間）〕において、副作用*1は、本剤投与群で1,824例中896例（49.1%）、ラニビズマブ投与群で595例中311例（52.3%）に認められた。主な副作用は、本剤投与群で結膜出血480例（26.3%）、眼痛158例（8.7%）、眼圧上昇89例（4.9%）、ラニビズマブ投与群で結膜出血171例（28.7%）、眼痛54例（9.1%）、眼圧上昇39例（6.6%）などであった。

VIEW1試験において、試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤投与群で白内障、脳血

管発作が各1例、ラニビズマブ投与群で視力低下、偽眼内炎が各1例に認められ、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、ラニビズマブ投与群で偽眼内炎が1例に認められた。なお、試験薬に関連する死亡は認められなかった。

VIEW2試験において、試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤投与群で脳血管発作が3例、網膜出血、視力低下、網膜色素上皮裂孔、白内障、一過性脳虚血発作、急性冠動脈症候群、ラクナ梗塞、心筋梗塞、虚血性脳卒中、腎不全が各1例に認められ、ラニビズマブ投与群で網膜色素上皮裂孔が1例に認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤投与群で脳血管発作*2 3例、黄斑変性、視力低下、網膜出血、薬疹、急性冠動脈症候群、ラクナ梗塞、虚血性脳卒中、腎不全、歩行障害*2、会話障害*2が各1例に認められた。なお、試験薬に関連する死亡は、本剤投与群で脳血管発作と虚血性脳卒中が各1例に認められた。

2試験の併合解析（2年間）において、本剤投与群に割り付けられた日本人症例76例*3中31例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血16例（21.1%）、眼痛、点状角膜炎が各4例（5.3%）であった。試験薬に関連する重篤な有害事象及び試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は認められなかった。（承認時）

＊1 投与手技に起因する有害事象を含む。電子添文に準じ、併合での集計結果を記載した。
＊2 脳血管発作の1例と歩行障害及び会話障害は同一症例
＊3 本剤2mg4週ごと投与群26例、本剤0.5mg4週ごと投与群25例、本剤2mg8週ごと投与群25例

表Ⅴ-11　2年間の有害事象発現率：併合解析

	本剤a)	ラニビズマブ
n	1,824	595
すべての有害事象	1,744（95.6）	567（95.3）
眼に関連する有害事象	1,548（84.9）	523（87.9）
試験眼の有害事象	1,425（78.1）	486（81.7）
試験薬に関連する有害事象	123（ 6.7）	44（ 7.4）
投与手技に関連する有害事象	823（45.1）	294（49.4）
試験眼の重篤な有害事象	65（ 3.6）	26（ 4.4）
試験薬に関連する有害事象	5（ 0.3）	3（ 0.5）
投与手技に関連する有害事象	13（ 0.7）	11（ 1.8）
全身性の有害事象	1,542（84.5）	494（83.0）
試験薬に関連する有害事象	42（ 2.3）	10（ 1.7）
全身性の重篤な有害事象	437（24.0）	146（24.5）
試験薬に関連する有害事象	10（ 0.5）	0（ 0.0）
APTC定義による動脈血栓塞栓事象b)	60（ 3.3）	19（ 3.2）
非致死性心筋梗塞	25（ 1.4）	12（ 2.0）
非致死性脳卒中	13（ 0.7）	5（ 0.8）
血管死	24（ 1.3）	3（ 0.5）

発現例数（発現率%）

a）本剤2mg4週ごと、0.5mg4週ごと、2mg8週ごと投与群の3群合算により検討
b）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

3）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験:VIEW2試験］承認時評価資料
2）バイエル薬品社内資料［海外第Ⅲ相試験:VIEW1試験（外国人）］承認時評価資料
19）バイエル薬品社内資料［VIEW2試験日本人部分集団解析、2年間］承認時評価資料
20）バイエル薬品社内資料［VIEW1、VIEW2試験併合解析、2年間］承認時評価資料

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

〔2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〕

2.1 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験[4,5]

第Ⅲ相試験：COPERNICUS試験（海外データ）[6]

【試験概要】

GALILEO試験及びCOPERNICUS試験は、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施された。滲出型AMD患者を対象とした海外第Ⅱ相用法・用量探索試験（CLEAR-ITⅡ試験）及び国内外で実施された第Ⅲ相試験（VIEW1試験及びVIEW2試験）の結果から、本剤の用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する」と設定した。GALILEO試験及びCOPERNICUS試験の各々の結果から、本剤の偽注射に対する優越性を検証した。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較対照試験
対象	CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者 GALILEO試験：177例（うち日本人：21例） COPERNICUS試験：189例
主な選択基準	・CRVO（罹病期間9ヵ月未満）に伴う黄斑浮腫を有する18歳以上の男女 ・OCTで中心網膜厚（CRT）が250μm以上 ・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）　など
主な除外基準	・試験眼にVEGF阻害剤又は副腎皮質ステロイド剤の眼内投与による治療歴を有する ・試験眼に網膜硝子体手術、PRP又は黄斑レーザー光凝固による治療歴を有する ・いずれかの眼に、虹彩新生血管、硝子体出血、牽引性網膜剥離又は黄斑を含む網膜前線維症を有する ・初回投与日の前6ヵ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する　など
投与方法	対象患者を、本剤群（本剤2mg投与）及び偽注射群の2群に無作為に割り付けた。 GALILEO試験： 1日～20週目は4週ごとに本剤投与又は偽注射を行った（固定投与期）。24～48週目は、本剤群は4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与し、偽注射群は4週ごとに偽注射を行った〔Extended dosing期（4週ごと診察）※1〕。52週目以降は、本剤群は8週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与し、偽注射群では52週目は原則本剤を投与し、それ以降は8週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与し、両群ともに76週目まで評価した〔Extended dosing期（8週ごと診察）※1〕。 ※1 本剤群のExtended dosing期（24～68週目）ならびに偽注射群のExtended dosing期（60及び68週目）は、再投与基準に従って本剤の硝子体内投与を行い、投与しないときには偽注射を行う COPERNICUS試験： 1日～20週目は4週ごとに本剤投与又は偽注射を行った（固定投与期）。両群ともに、24～48週目は4週ごと、52週目以降は12週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与し※2、100週目まで評価した（Extended dosing期）。 ※2 52週以降も頻回な投与が必要と判断された場合は投与間隔を4週間まで短縮可能
	＜Extended dosing期の再投与基準＞ 悪化した場合： ・OCTで中心網膜厚（CRT）がそれまでの最低値よりも50μm超増加 ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性の嚢胞性変化あるいは網膜下液、もしくは中心網膜厚（CRT）250μm以上の遷延性びまん性浮腫 ・OCTによる中心網膜厚（CRT）増加が認められ、かつ最高矯正視力文字数がそれまでの最高文字数から5文字以上低下 改善した場合： ・最高矯正視力が前回来院時から5文字以上改善並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない（GALILEO試験のみ）

	・最高矯正視力が前回来院時から5文字以上改善（COPERNICUS試験のみ）
有効性主要評価項目	24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合
有効性二次評価項目	24週目における①最高矯正視力文字数のベースラインからの変化量、②中心網膜厚（CRT）のベースラインからの変化量、③眼内新生血管へと進行した患者の割合、④NEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量
有効性三次評価項目	52週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、52週目における最高矯正視力文字数、中心網膜厚（CRT）及びNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量並びに眼内新生血管へと進行した患者の割合　など
有効性追加評価項目	GALILEO試験では76週目、COPERNICUS試験では100週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、GALILEO試験では76週目、COPERNICUS試験では100週目における最高矯正視力文字数、中心網膜厚（CRT）及びNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量並びに眼内新生血管へと進行した患者の割合　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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
解析計画	検証的な解析（第1種の過誤を考慮し、検出力を考慮し例数設計された解析） 主要評価項目（FAS）：本剤群の偽注射群に対する優越性の検証 （主解析：24週までに中止した患者を非改善として解析） 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） 二次評価項目（FAS）：同上。ただし、検定の多重性を考慮し、主要評価項目で優越性が検証された場合に限り、事前に定めた順序（①から昇順）に従い検定を行う。 GALILEO試験：③において優越性が示されなかったため、検定を終了した。 探索的な解析 主要評価項目の感度解析※（GALILEO試験：FAS） 三次評価項目（FAS） 追加評価項目（FAS） 併合解析：dry retinaの患者の割合及び網膜灌流状態の変化（三次評価項目）など 部分集団解析：ベースラインの網膜灌流状態別の主要評価項目及び二次評価項目の解析、GALILEO試験における日本人の部分集団解析　など ※　欠測値はLOCF法によって補完

FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
NEI VFQ-25（National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire）
：米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート
OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計
PRP（panretinal photocoagulation）：汎網膜光凝固
VEGF（vascular endothelial growth factor）：血管内皮増殖因子
●偽注射：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法
●中心網膜厚（CRT：central retinal thickness）：中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）の網膜厚
●最終評価スコア外挿法（LOCF：Last Observation Carried Forward）：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

【結果】

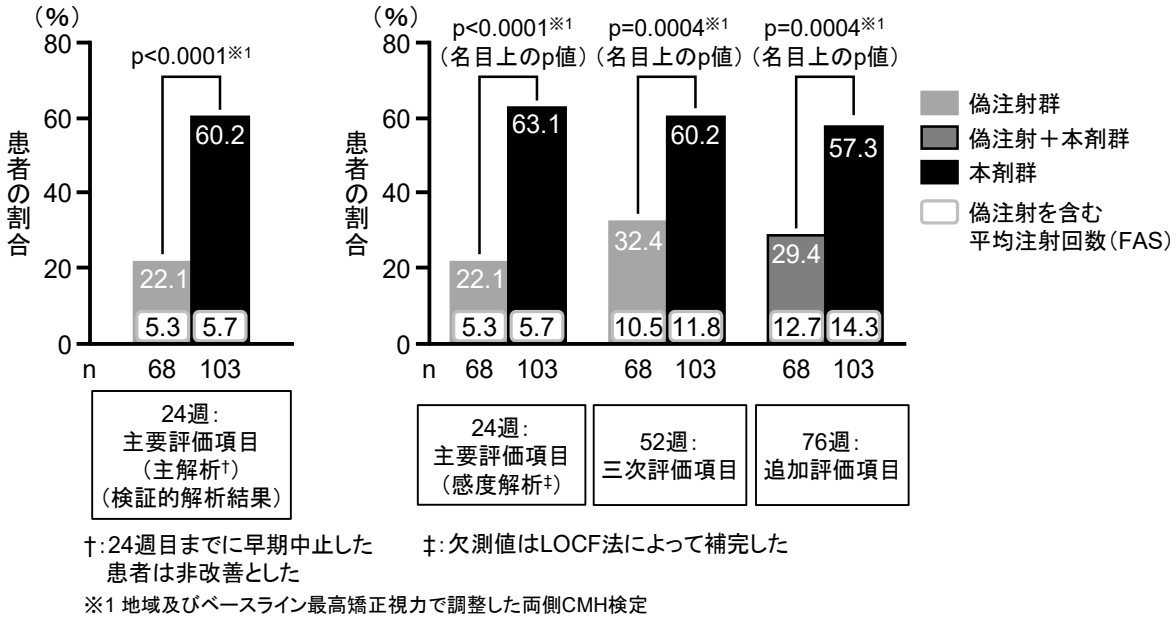
① 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験（76週までの成績）[4)]

GALILEO試験は、アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア及び欧州連合の10ヵ国、63施設で実施された。

＜24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（主要評価項目、検証的解析結果）、24週目の最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、眼内新生血管へと進行した患者の割合、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（二次評価項目）、52週目における各評価項目（三次評価項目）、76週目における各評価項目（追加評価項目）＞

24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、本剤群で60.2%、偽注射群で22.1%であり、本剤の偽注射に対する優越性が検証された（p<0.0001、両側CMH検定※）。

※ 地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定



†:24週目までに早期中止した患者は非改善とした　‡:欠測値はLOCF法によって補完した

※1 地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定

図Ⅴ-5　15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS）

表Ⅴ-12　24/52/76週目における15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（24週：主要評価項目、検証的解析結果・52週：三次評価項目・76週：追加評価項目）、最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、眼内新生血管へと進行した患者の割合（24週：二次評価項目・52週：三次評価項目・76週：追加評価項目）（LOCF※1、FAS）

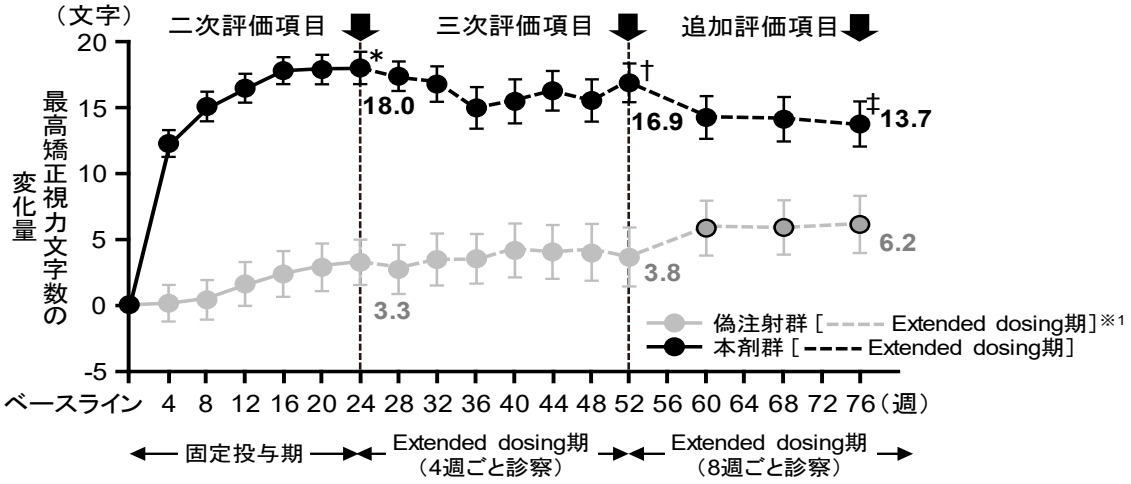
		偽注射群※5	本剤群	調整済群間差※6、p値※7（検定方法）
	n	68	103	－
24週	偽注射を含む平均注射回数（n）	5.3（68）	5.7（103）	－
	本剤の平均投与回数（n）	0（68）	5.7（103）	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合※2：n（%）	15（22.1）	62（60.2）	38.3※8、<0.0001（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	3.3±14.1（68）	18.0±12.2（103）	14.7、<0.0001（ANOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-169.3±224.7（67）	-448.6±256.0（103）	-239.4、<0.0001（ANCOVA※11）
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	3（4.4）	3（2.9）	-1.5※8、0.5947（両側CMH検定※9）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	3.6±9.7（65）	7.5±9.6（96）	4.2※12
52週	偽注射を含む平均注射回数（n）	10.5（68）	11.8（103）	－
	本剤の平均投与回数※3（n）	0（57）	2.5（97）	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）	22（32.4）	62（60.2）	27.9※8、0.0004（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	3.8±18.1（68）	16.9±14.8（103）	13.2、<0.0001（ANOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-219.3±233.9（67）	-423.5±250.3（103）	-167.5、<0.0001（ANCOVA※11）
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	6（8.8）	6（5.8）	-2.5※8、0.5185（両側CMH検定※9）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	4.5±10.1（67）	7.8±9.0（98）	3.6、0.0049（ANCOVA※12）
76週	偽注射を含む平均注射回数（n）	12.7（68）	14.3（103）	－
	本剤の平均投与回数※4（n）	1.7（52）	1.3（91）	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）	20（29.4）	59（57.3）	28.0※8、0.0004（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	6.2±17.7（68）	13.7±17.8（103）	7.6、0.0070（ANOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-306.4±246.9（67）	-389.4±273.7（103）	-44.2、0.1122（ANCOVA※11）
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	6（8.8）	8（7.8）	-0.6※8、0.8887（両側CMH検定※9）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	4.9±11.3（67）	7.4±10.7（98）	2.9、0.0445（ANCOVA※12）

平均値±標準偏差

※1　「15文字以上の視力改善がみられた患者の割合」及び「眼内新生血管へと進行した患者の割合」を除く
※2　24週目までに早期中止した患者は非改善とした
※3　24週完了例における24～52週目の本剤の平均投与回数
※4　52週完了例における52～76週目の本剤の平均投与回数
※5　Extended dosing期（52～76週目）は、偽注射＋本剤群
※6　本剤群－［偽注射（＋本剤）］群
※7　52週及び76週は名目上のp値
※8　地域及びベースライン最高矯正視力を層としたCMH型の重みを用いて調整した

※9　地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
※10　投与群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果としたANOVAモデル
※11　投与群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※12　投与群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果、NEI VFQ-25合計スコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

24週目までにいずれかの眼内新生血管へと進行した患者の割合において、本剤群の偽注射群に対する優越性が示されなかったため、事前に定めた順序に従った検定を終了した。



平均値±標準誤差
＊：p<0.0001 vs 偽注射群
†：p＜0.0001 vs 偽注射群（名目上のp値）
‡：p＝0.0070 vs 偽注射＋本剤群（名目上のp値）
ANOVA※2
※1 Extended dosing期（52～76週目）は、偽注射＋本剤群（　）
※2 投与群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果としたANOVAモデル
・24～52週：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与した。
・52～76週：8週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与した。

図Ⅴ-6　最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

＜ベースラインの網膜灌流状態による部分集団解析＞

表Ⅴ-13　ベースラインの網膜灌流状態による部分集団解析

15文字以上の視力改善がみられた患者の割合に関する部分集団解析（LOCF、FAS）

ベースラインの網膜灌流状態	投与群	24週		52週	
		例数（%）	群間差（%）※1（両側95%信頼区間）	例数（%）	群間差（%）※1（両側95%信頼区間）
非虚血型※2	偽注射群（n=54）	14（25.9）	35.9（19.3－50.9）	21（38.9）	21.8（4.8－37.8）
	本剤群（n=89）	55（61.8）		54（60.7）	
虚血型※3	偽注射群（n=7）	0	57.1（-1.6－90.7）	0	42.9（-16.2－83.2）
	本剤群（n=7）	4		3	
分類不能	偽注射群（n=7）	1	71.4（14.4－96.4）	1	57.1（-1.6－90.7）
	本剤群（n=7）	6		5	

注）当初の解析計画では、ベースラインの網膜灌流状態を、非虚血型と虚血型（分類不能を含む）の2群に分けて解析する予定であったが、照会事項での回答に従い、審査報告書には非虚血型、虚血型、分類不能の3群に分類した結果が記載された。

最高矯正視力文字数の変化に関する部分集団解析（LOCF、FAS）

ベースラインの網膜灌流状態	投与群	ベースライン	24週		52週	
		平均値	変化量※4	調整済群間差※5（両側95%信頼区間）	変化量※4	調整済群間差※5（両側95%信頼区間）
非虚血型※2	偽注射群（n=54）	52.0	6.0 ±13.4	12.5（8.3－16.8）	6.8 ±17.5	11.2（5.9－16.4）
	本剤群（n=89）	56.2	17.8 ±12.0		16.8 ±14.7	
虚血型※3	偽注射群（n=7）	45.9	-11.7 ±12.9	26.7（13.7－39.8）	-13.0 ±13.2	22.4（6.2－38.6）
	本剤群（n=7）	34.1	17.1 ±16.1		12.7 ±19.1	
分類不能	偽注射群（n=7）	47.6	-2.1 ±9.6	22.9（9.9－35.9）	-3.0 ±17.5	22.9（6.7－39.0）
	本剤群（n=7）	40.0	22.1 ±11.3		22.0 ±12.1	

※1　本剤群－偽注射群（信頼区間は正確な方法を用いた）
※2　10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義
※3　10DA以上の毛細血管閉塞と定義
※4　平均値±標準偏差
※5　本剤群－偽注射群（ベースラインの網膜灌流状態の分類、投与群及びベースラインの網膜灌流状態の分類と投与群の交互作用を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル）

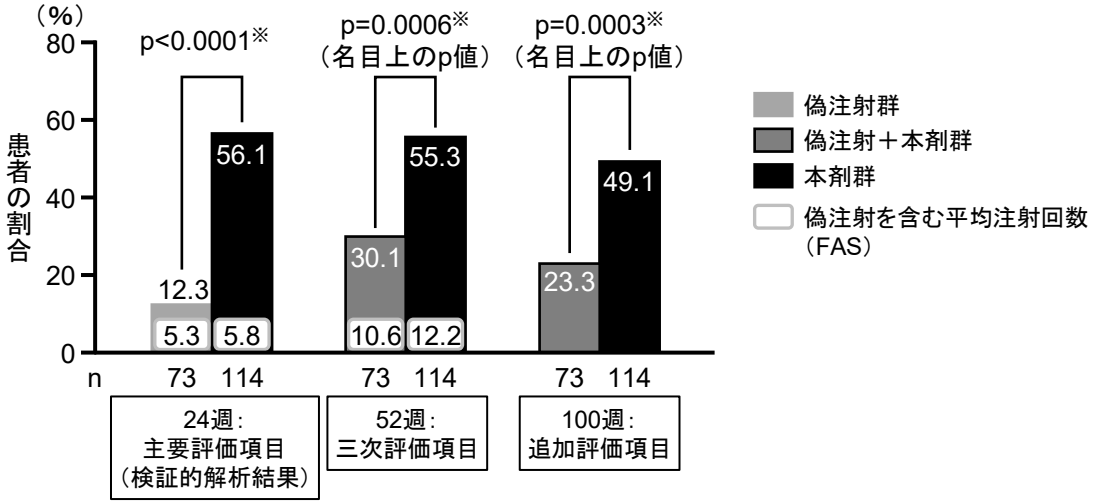
② 海外第Ⅲ相試験：COPERNICUS試験（100週までの成績）[6)]

COPERNICUS試験は、米国、カナダ、インド、イスラエル及びコロンビアの5ヵ国、55施設で実施された。

＜24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（主要評価項目、検証的解析結果）、24週目の最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、眼内新生血管へと進行した患者の割合、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（二次評価項目）、52週目における各評価項目（三次評価項目）、100週目における各評価項目（追加評価項目）＞

24週目においてベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、本剤群で56.1%、偽注射群で12.3%であり、本剤の偽注射に対する優越性が検証された（p<0.0001、両側CMH検定※）。

※ 地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定



注：24週目までに早期中止し、かつ本剤投与又は偽注射の回数が5回未満の患者は非改善とし、それ以外はLOCF法によって補完した

※ 地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定

図Ⅴ-7　15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS）

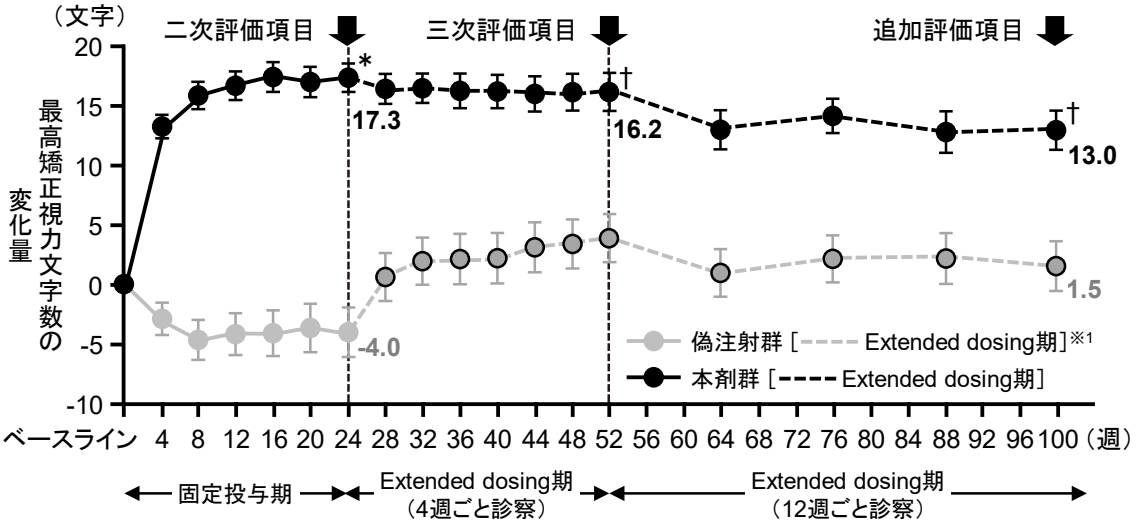
表Ⅴ-14　24/52/100週目における15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（24週：主要評価項目、検証的解析結果・52週：三次評価項目・100週：追加評価項目）、最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、眼内新生血管へと進行した患者の割合（24週：二次評価項目・52週：三次評価項目・100週：追加評価項目）（LOCF※1、FAS）

		偽注射群※5	本剤群	調整済群間差※6（両側95％信頼区間）、p値※7（検定方法）
	n	73	114	－
24週	偽注射を含む平均注射回数（n）	5.3±1.3（73）	5.8±0.7（114）	－
	本剤の平均投与回数（n）	0（73）	5.8（114）	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合※2：n（%）	9（12.3）	64（56.1）	44.8（33.0－56.6）※8、<0.0001（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	-4.0±18.0（73）	17.3±12.8（114）	21.7、<0.0001（ANOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-144.8±291.1（65）	-457.2±238.2（112）	-311.9、<0.0001（ANOVA※10）
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	5（6.8）	0	-6.8※8、0.0059（両側CMH検定※9）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	0.8±9.8（59）	7.2±12.1（104）	6.3、0.0009（ANOVA※10）
52週	偽注射を含む平均注射回数（n）	10.6±3.9（73）	12.2±2.1（114）	－
	本剤の平均投与回数※3（n）	3.9（60）	2.7（110）	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合※2：n（%）	22（30.1）	63（55.3）	25.9（11.8－40.1）※8、0.0006（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	3.8±17.1（73）	16.2±17.4（114）	12.7、<0.0001（ANOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-381.8±369.2（65）	-413.0±261.7（112）	-28.4、0.5460（ANOVA※10）
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	5（6.8）	0	-6.8※8、0.0059（両側CMH検定※9）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	5.1±10.9（59）	7.5±12.5（109）	2.4、0.2164（ANOVA※10）
100週	偽注射を含む平均注射回数（n）	－	－	－
	本剤の平均投与回数※4（n）	7.1（50）	6.0（102）	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合※2：n（%）	17（23.3）	56（49.1）	26.7（13.1－40.3）※8、0.0003（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	1.5±17.7（73）	13.0±17.7（114）	11.8、<0.0001（ANOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-343.3±385.7（65）	-390.0±277.4（112）	-44.6、0.3661（ANOVA※10）
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	8（11.0）	6（5.3）	－
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	3.6±12.4（59）	6.3±15.7（110）	2.7、0.2628（ANOVA※10）

平均値±標準偏差

※1　「眼内新生血管へと進行した患者の割合」を除く
※2　24週目までに早期中止し、かつ本剤投与又は偽注射の回数が5回未満の患者は非改善とし、それ以外はLOCF法によって補完した
※3　24週完了例における24～52週目の本剤の平均投与回数

※4　100週完了例における24～100週目の本剤の平均投与回数
※5　Extended dosing期（24～100週目）は、偽注射＋本剤群
※6　本剤群－［偽注射（＋本剤）］群
※7　52週及び100週は名目上のp値
※8　地域及びベースライン最高矯正視力を層としたCMH型の重みを用いて調整した
※9　地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
※10　投与群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果としたANOVAモデル



平均値±標準誤差
＊：p＜0.0001、†：p＜0.0001（名目上のp値）vs 偽注射（＋本剤）群（ANOVA※2）
※1 Extended dosing期（24～100週目）は、偽注射＋本剤群（－●－）
※2 投与群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果としたANOVAモデル
・24～52週：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与した。
・52～100週：12週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与した。

図Ⅴ-8　最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

＜ベースラインの網膜灌流状態による部分集団解析＞

表Ⅴ-15　ベースラインの網膜灌流状態による部分集団解析

15文字以上の視力改善がみられた患者の割合に関する部分集団解析（LOCF、FAS）

ベースラインの網膜灌流状態	投与群	24週		52週	
		例数（%）	群間差（%）※1（両側95%信頼区間）	例数（%）	群間差（%）※1（両側95%信頼区間）
非虚血型※2	偽注射（+本剤）群※4（n=50）	8（16.0）	43.7（26.7－58.8）	15（30.0）	29.7（12.2－46.0）
	本剤群（n=77）	46（59.7）		46（59.7）	
虚血型※3	偽注射（+本剤）群※4（n=12）	0	41.2（4.6－70.6）	5（41.7）	11.3（-26.2－46.3）
	本剤群（n=17）	7（41.2）		9（52.9）	
分類不能	偽注射（+本剤）群※4（n=11）	1（9.1）	55.9（19.2－83.3）	2（18.2）	31.8（-6.2－63.7）
	本剤群（n=20）	13（65.0）		10（50.0）	

注）当初の解析計画では、ベースラインの網膜灌流状態を、非虚血型と虚血型（分類不能を含む）の2群に分けて解析する予定であったが、照会事項での回答に従い、審査報告書には非虚血型、虚血型、分類不能の3群に分類した結果が記載された。

最高矯正視力文字数の変化に関する部分集団解析（LOCF、FAS）

ベースラインの網膜灌流状態	投与群	ベースライン	24週		52週	
		平均値	変化量※5	調整済群間差※6（両側95%信頼区間）	変化量※5	調整済群間差※6（両側95%信頼区間）
非虚血型※2	偽注射（+本剤）群※4（n=50）	51.9	-4.8 ±19.7	22.3（17.0－27.6）	2.9 ±18.3	13.7（7.6－19.8）
	本剤群（n=77）	53.4	17.1 ±12.7		16.3 ±17.1	
虚血型※3	偽注射（+本剤）群※4（n=12）	45.9	1.5 ±11.5	11.4（0.5－22.4）	9.2 ±11.9	3.1（-9.5－15.8）
	本剤群（n=17）	44.1	13.3 ±12.6		12.8 ±22.8	
分類不能	偽注射（+本剤）群※4（n=11）	38.4	-6.5 ±15.1	29.6（18.6－40.6）	2.3 ±16.6	18.3（5.6－31.0）
	本剤群（n=20）	45.5	21.6 ±12.7		18.7 ±12.7	

※1　本剤群－［偽注射（＋本剤）］群（信頼区間は正確な方法を用いた）
※2　10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義
※3　10DA以上の毛細血管閉塞と定義
※4　Extended dosing期（24～52週目）は、偽注射＋本剤群
※5　平均値±標準偏差
※6　本剤群－〔偽注射（＋本剤）〕群（ベースラインの網膜灌流状態の分類、投与群及びベースラインの網膜灌流状態の分類と投与群の交互作用を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル）

③　日本人における部分集団解析（GALILEO試験部分集団解析）[4,5]

CRVO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、日本人を含む国際共同試験（GALILEO試験）として実施されていることから、日本人患者21例［偽注射（＋本剤）群8例、本剤群13例］における部分集団解析を行った。

GALILEO試験実施地域：アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリア及び欧州連合の10ヵ国、63施設

＜24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、24週目の最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、眼内新生血管へと進行した患者の割合、52週目における各評価項目、76週目における各評価項目＞

24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、全集団では60.2%、日本人集団では61.5%であった。

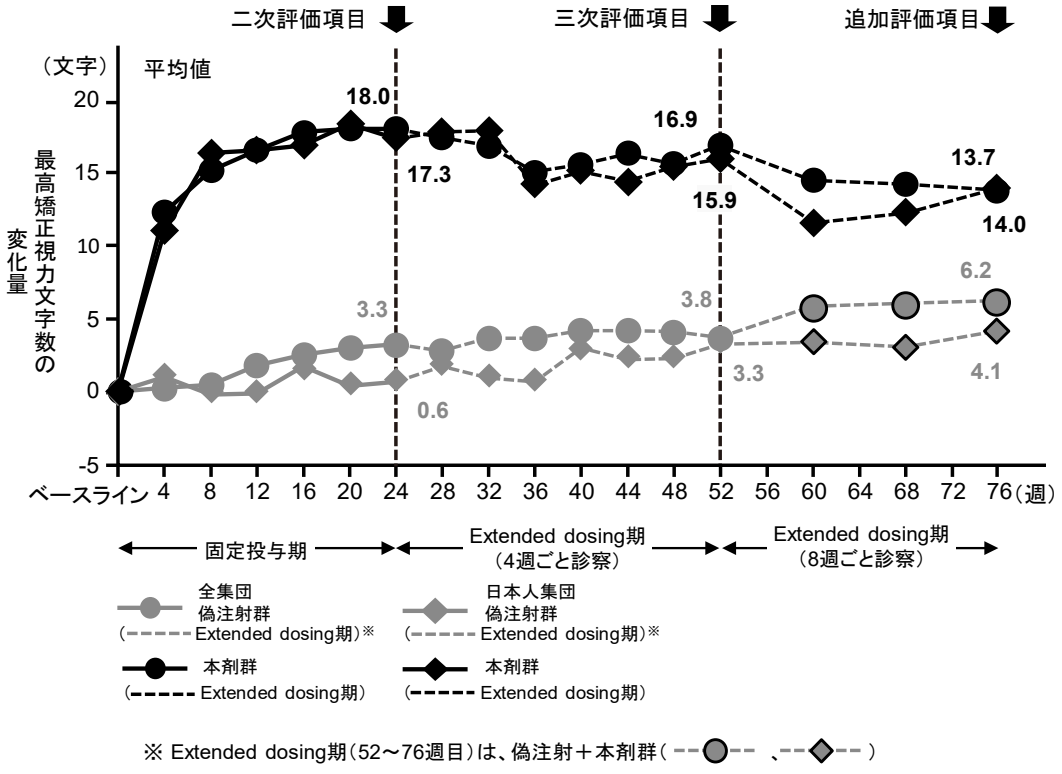
表Ⅴ-16　24/52/76週目における15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、眼内新生血管へと進行した患者の割合（LOCF※1、FAS）

		日本人集団		GALILEO全集団	
		偽注射群※6	本剤群	偽注射群※6	本剤群
	n	8	13	68	103
24週	偽注射を含む平均注射回数（n）	4.1±2.1 (8)	6.0±0.0 (13)	5.3±1.5 (68)	5.7±0.9 (103)
	本剤の平均投与回数（n）	0（8）	6.0（13）	0（68）	5.7（103）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合※2：n(%)	1（12.5）	8（61.5）	15（22.1）	62（60.2）
	群間差 （両側95%信頼区間）※3	－	49.0 （3.9－80.0）※7	－	38.3 （24.4－52.1）※8
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-267.1±208.9 (8)	-518.2±225.7 (13)	-169.3±224.7 (67)	-448.6±256.0 (103)
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	2（25.0）	0	3（4.4）	3（2.9）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	4.4±8.0 (8)	9.4±13.7 (13)	3.6±9.7 (65)	7.5±9.6 (96)
52週	偽注射を含む平均注射回数（n）	7.6±5.8 (8)	12.2±1.9 (13)	10.5±4.2 (68)	11.8±2.8 (103)
	本剤の平均投与回数※4（n）	0（4）	2.3（13）	0（57）	2.5（97）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）	2（25.0）	9（69.2）	22（32.4）	62（60.2）
	群間差 （両側95%信頼区間）※3	－	44.2 （-1.6－77.4）※7	－	27.9 （13.0－42.7）※8
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-325.1±180.7 (8)	-546.2±192.3 (13)	-219.3±233.9 (67)	-423.5±250.3 (103)
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	2（25.0）	1（7.7）	6（8.8）	6（5.8）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	4.6±8.0 (8)	9.2±14.2 (13)	4.5±10.1 (67)	7.8±9.0 (98)

		日本人集団		GALILEO全集団	
		偽注射群※6	本剤群	偽注射群※6	本剤群
	n	8	13	68	103
76週	偽注射を含む平均注射回数（n）	9.1±7.4 （8）	14.8±3.0 （13）	12.7±5.5 （68）	14.3±3.8 （103）
	本剤の平均投与回数※5（n）	1.0（4）	1.0（11）	1.7（52）	1.3（91）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）	1（12.5）	7（53.8）	20（29.4）	59（57.3）
	群間差（両側95%信頼区間）※3	－	41.3 （-3.8－75.5）※7	－	28.0 （13.3－42.6）※8
	最高矯正視力文字数の変化量（n）	4.1±14.6 （8）	14.0±17.1 （13）	6.2±17.7 （68）	13.7±17.8 （103）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（n）	-366.0±164.0 （8）	-485.1±241.5 （13）	-306.4±246.9 （67）	-389.4±273.7 （103）
	【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合：n（%）	2（25.0）	1（7.7）	6（8.8）	8（7.8）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（n）	8.3±8.6 （8）	7.9±15.5 （13）	4.9±11.3 （67）	7.4±10.7 （98）

平均値±標準偏差

※1　「15文字以上の視力改善がみられた患者の割合」及び「眼内新生血管へと進行した患者の割合」を除く
※2　24週目までに早期中止した患者は非改善とした
※3　本剤群－［偽注射（＋本剤）］群
※4　24週完了例における24～52週目の本剤の平均投与回数
※5　52週完了例における52～76週目の本剤の平均投与回数
※6　Extended dosing期（52～76週目）は、偽注射＋本剤群
※7　信頼区間は正確な方法を用いた
※8　地域及びベースライン最高矯正視力を層としたCMH型の重みを用いて調整した



・24～52週：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与した。
・52～76週：8週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤を投与した。

図Ⅴ-9　最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

④　安全性（GALILEO試験、COPERNICUS試験）[4-6]

GALILEO試験では、76週目において、すべての有害事象は本剤群で104例中91例（87.5%）、偽注射+本剤群で68例中61例（89.7%）に認められた。主な有害事象は、52週目までに本剤群で黄斑浮腫35例（33.7%）、眼圧上昇19例（18.3%）、眼痛・網膜出血・鼻咽頭炎が各15例（14.4%）、結膜出血13例（12.5%）、網膜血管障害12例（11.5%）、黄斑虚血・視力低下・頭痛が各11例（10.6%）、偽注射+本剤群で黄斑浮腫16例（23.5%）、鼻咽頭炎15例（22.1%）、網膜出血9例（13.2%）、網膜血管障害・視力低下が各8例（11.8%）、眼刺激・網膜滲出物が各7例（10.3%）など、52～76週目※1に本剤群で黄斑浮腫18例（19.8%）などであった。副作用※2は、本剤を投与された146例※3中53例（36.3%）に認められた。主な副作用は、結膜出血20例（13.7%）、眼圧上昇15例（10.3%）、眼痛14例（9.6%）、眼刺激8例（5.5%）などであった。試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤群で黄斑浮腫、黄斑虚血が各1例に認められ、偽注射+本剤群で腎不全が1例に認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤群で黄斑虚血が1例に認められた。試験薬に関連する死亡は認められなかった。

COPERNICUS試験では、100週目において、すべての有害事象は本剤群で114例中112例（98.2%）、偽注射+本剤群で74例中70例（94.6%）に認められた。主な有害事象は、52週目までに本剤群で視力低下22例（19.3%）、結膜出血19例（16.7%）、眼痛18例（15.8%）、高血圧17例（14.9%）、眼圧上昇15例（13.2%）、視神経乳頭血管障害・網膜出血が各13例（11.4%）、黄斑浮腫12例（10.5%）、偽注射+本剤群で視力低下16例（21.6%）、結膜出血15例（20.3%）、網膜出血・眼圧上昇が各10例（13.5%）、硝子体出血9例（12.2%）など、52～100週目※4に本剤群で視力低下21例（19.6%）、黄斑浮腫14例（13.1%）、網膜出血12例（11.2%）、結膜出血11例（10.3%）、偽注射+本剤群で眼圧上昇8例（14.0%）、網膜色素上皮症・視力低下・高血圧が各7例（12.3%）などであった。副作用は、本剤を投与された171例※5中64例（37.4%）に認められた。主な副作用は、結膜出血29例（17.0%）、眼痛17例（9.9%）などであった。試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤群で網膜動脈閉塞が1例、偽注射+本剤群で白内障・急性心筋梗塞が各1例に認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤群で網膜動脈閉塞が1例に認められた。試験薬に関連する死亡は、偽注射+本剤群で急性心筋梗塞が1例に認められた。

2試験（76週間と100週間）の併合解析において、本剤を投与された日本人症例16例※6中1例に副作用（結膜出血：6.3%）が認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は認められなかった。（効能追加承認時）

※1 52週完了例（本剤群91例、偽注射+本剤群52例）を評価対象とした
※2 投与手技に起因する有害事象を含む
※3 本剤群104例、偽注射+本剤群42例
※4 52週完了例（本剤群107例、偽注射+本剤群57例）を評価対象とした
※5 本剤群114例、偽注射+本剤群57例
※6 本剤群13例、偽注射+本剤群3例

表Ⅴ-17　GALILEO試験（76週間）における有害事象発現率

	偽注射群	偽注射＋本剤群[a)]	本剤群
	0～52週	0～76週	
n	68	68	104
すべての有害事象	59（86.8）	61（89.7）	91（87.5）
眼に関連する有害事象	49（72.1）	52（76.5）	82（78.8）
試験眼の有害事象	49（72.1）	51（75.0）	82（78.8）
試験薬に関連する有害事象	5（ 7.4）	5（ 7.4）	10（ 9.6）
投与手技に関連する有害事象	21（30.9）	27（39.7）	44（42.3）
試験眼の重篤な有害事象	6（ 8.8）	6（ 8.8）	11（10.6）
試験薬に関連する有害事象	0	0	2（ 1.9）
投与手技に関連する有害事象	1（ 1.5）	1（ 1.5）	1（ 1.0）
全身性の有害事象	45（66.2）	50（73.5）	71（68.3）
試験薬に関連する有害事象	1（ 1.5）	0	0
全身性の重篤な有害事象	9（13.2）	10（14.7）	12（11.5）
試験薬に関連する有害事象	1（ 1.5）	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[b)]	0	0	0
非致死性心筋梗塞	0	0	0
非致死性脳卒中	0	0	0
血管死	0	0	0

発現例数（発現率%）

a）0～48週目は偽注射を行い、52週目以降は本剤投与又は偽注射を行った
b）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

表Ⅴ-18　COPERNICUS試験（100週間）における有害事象発現率

	偽注射群	偽注射＋本剤群[a)]	本剤群
	0～24週	0～100週	
n	74	74	114
すべての有害事象	62（83.8）	70（94.6）	112（98.2）
眼に関連する有害事象	51（68.9）	65（87.8）	103（90.4）
試験眼の有害事象	50（67.6）	63（85.1）	100（87.7）
試験薬に関連する有害事象	2（ 2.7）	5（ 6.8）	3（ 2.6）
投与手技に関連する有害事象	14（18.9）	21（28.4）	45（39.5）
試験眼の重篤な有害事象	10（13.5）	12（16.2）	10（ 8.8）
試験薬に関連する有害事象	0	1（ 1.4）	1（ 0.9）
投与手技に関連する有害事象	0	0	2（ 1.8）
全身性の有害事象	38（51.4）	60（81.1）	88（77.2）
試験薬に関連する有害事象	1（ 1.4）	1（ 1.4）	1（ 0.9）
全身性の重篤な有害事象	6（ 8.1）	19（25.7）	24（21.1）
試験薬に関連する有害事象	1（ 1.4）	1（ 1.4）	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[b)]	2（ 2.7）	2（ 2.7）	2（ 1.8）
非致死性心筋梗塞	0	0	1（ 0.9）
非致死性脳卒中	0	0	1（ 0.9）
血管死	2（ 2.7）	2（ 2.7）	0

発現例数（発現率%）

a）0～20週目は偽注射を行い、24週目以降は本剤投与又は偽注射を行った
b）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）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：GALILEO試験］承認時評価資料
5）バイエル薬品社内資料［GALILEO試験日本人部分集団解析］承認時評価資料
6）バイエル薬品社内資料［海外第Ⅲ相試験：COPERNICUS試験（外国人）］承認時評価資料

注）網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。」である。

2.2 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIBRANT試験[7)]

【試験概要】

VIBRANT試験は、BRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施された。滲出型AMD患者を対象とした海外第Ⅱ相用法・用量探索試験（CLEAR-IT Ⅱ試験）及びDME患者を対象とした海外第Ⅱ相用法・用量探索試験（DA VINCI試験）、国内外で実施された第Ⅲ相試験（滲出型AMD患者を対象としたVIEW1試験及びVIEW2試験、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象としたCOPERNICUS試験及びGALILEO試験）の結果等を参考に、本剤の用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する」と設定した。VIBRANT試験の結果から、本剤のレーザー治療に対する優越性を検証した。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較対照試験
対象	BRVO※に伴う黄斑浮腫を有する患者183例（うち日本人：21例） ※BRVOは、網膜出血又は網膜静脈閉塞症（retinal vein occlusion：RVO）を示唆するその他の検眼鏡的所見（毛細血管拡張性毛細血管床など）があり、閉塞静脈の灌流領域（眼底の1象限以下）に静脈の拡張がみられる（又は以前から静脈の拡張が存在していた）ものと定義した。半側網膜静脈閉塞症（hemi-retinal vein occlusion：HRVO）は、上側もしくは下側の2象限に閉塞が及ぶRVOである。本試験では、HRVO患者にもBRVOと同じように投与及び治療を行った。
主な選択基準	・スクリーニング前12ヵ月以内にBRVOに伴う中心窩を含む黄斑浮腫を有する18歳以上の男女 ・スクリーニング時及び初回投与日における試験眼の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）　など
主な除外基準	・試験眼に硝子体手術歴を有する ・試験眼に副腎皮質ステロイド又はVEGF阻害剤の眼内投与歴を有する ・初回投与日前3ヵ月以内に、試験眼の眼周囲に副腎皮質ステロイドの治療歴を有する ・僚眼に、初回投与日前3ヵ月以内に副腎皮質ステロイド又はVEGF阻害剤の眼内投与歴を有する、又はこれらの眼周囲使用歴を有する ・試験眼に周辺部散乱光凝固術又は汎網膜光凝固術、局所光凝固術、又は格子状網膜光凝固術の治療歴を有する ・いずれかの眼に虹彩新生血管、硝子体内出血、牽引性網膜剥離が認められる、又はいずれかの眼に黄斑に及ぶ網膜前線維症を認める ・初回投与日前6ヵ月以内に、脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する　など
投与方法	対象患者を本剤群※1（本剤2mg投与）及びレーザー治療群※2の2群に無作為に割り付けた。本剤群では本剤2mgを20週目まで4週ごとに、その後は24週目の投与以降、48週目まで8週ごとに投与した。また、レスキュー治療基準に従い、36週目にレーザー治療を行った。レーザー治療群では初回治療日に黄斑レーザー光凝固術による治療を実施した。また、レスキュー治療基準に従い、12、16、20週目のいずれかにレーザー治療を行い、24週目以降はレスキュー治療基準に該当した時点より本剤投与を開始した※3。 ※1　二重遮蔽を維持するために、初回投与日にレーザー偽照射を実施し、28～44週目は偽注射を8週ごとに本剤2mgの投与と交互に実施 ※2　二重遮蔽を維持するために、48週目まで4週ごとに偽注射を実施 ※3　4週ごとに3回投与し、以降8週ごと投与

	※硝子体内出血、乳頭新生血管又は前眼部新生血管を併発した5乳頭径以上の網膜新生血管など臨床的に意味のある眼内新生血管が認められた場合は、すべての患者に対し、試験期間中のいずれの時点でも周辺部散乱光凝固術を行うことができることとした。なお、周辺部散乱光凝固術は、BRVO又はHRVOが認められる象限に対してのみ行うこととした。
	＜レスキュー治療基準＞：12週目以降 以下の基準のうち1つ以上該当する： ・OCTで中心網膜厚（CRT）が前回までの最低値よりも50μm超増加 ・OCTにより検出される新規又は遷延性の網膜内嚢胞様変化又は網膜下液、もしくは中心サブフィールドにおける遷延性のびまん性浮腫 ・BRVOが原因で、最高矯正視力文字数が前回までの最高値と比べて5文字以上低下し、かつOCTで中心網膜厚（CRT）が前回までの最低値よりも増加
有効性主要評価項目	24週目に最高矯正視力文字数でベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合
有効性二次評価項目	24週目における①最高矯正視力文字数、②中心網膜厚（CRT）及び③NEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量
有効性追加評価項目	52週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、52週目における最高矯正視力文字数、中心網膜厚（CRT）及びNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量、24週目及び52週目の中心窩における網膜内の液体成分の状態　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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
解析計画	検証的な解析（第1種の過誤を考慮し、検出力を考慮し例数設計された解析） 主要評価項目（FAS）：本剤群のレーザー治療群に対する優越性の検証 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） 二次評価項目（FAS）：同上。ただし、検定の多重性を考慮し、主要評価項目で優越性が検証された場合に限り、事前に定めた順序（①から昇順）に従い検定を行う。 ③において優越性が示されなかった。 探索的な解析 追加評価項目（FAS） 部分集団解析：ベースラインの網膜灌流状態別の主要評価項目及び二次評価項目の解析、日本人の部分集団解析　など

OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計
FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
NEI VFQ-25（National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire）
：米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート

●偽注射：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法
●レーザー偽照射：黄斑治療用のレンズを装着し、細隙灯顕微鏡のスイッチを入れ、レーザー治療群と同じ治療時間、レーザーのスイッチを切ったまま（PASCALレーザーの場合は出力を0）、レーザー照射と同じ音を出す方法
●中心網膜厚（CRT：central retinal thickness）：中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）の網膜厚

【結果】

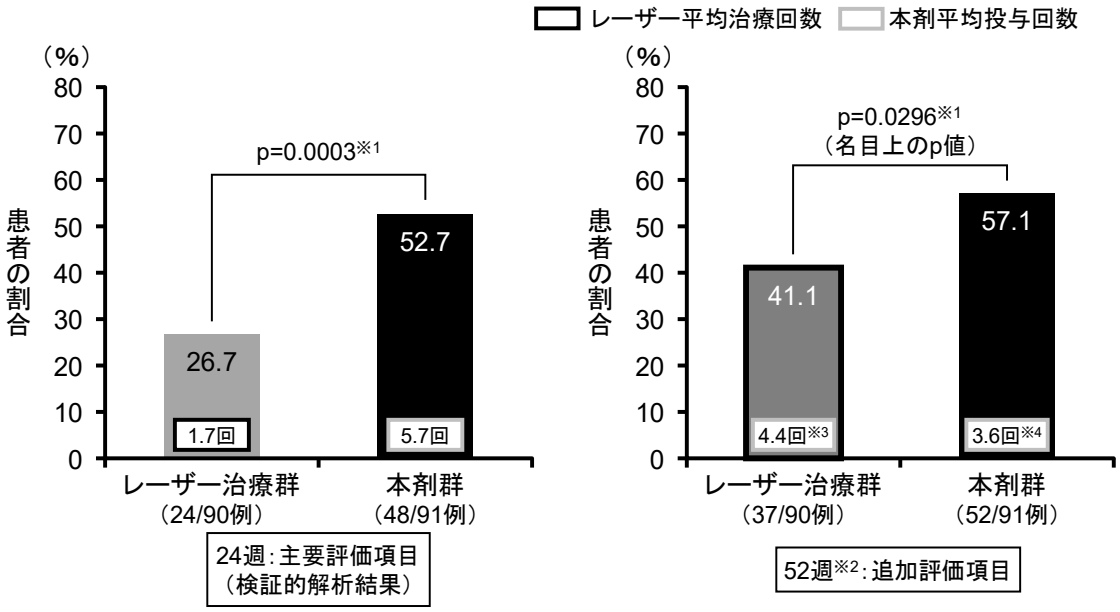
① 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIBRANT試験（52週までの成績）[7)]

VIBRANT試験は、米国、カナダ、日本の3ヵ国、62施設で実施された。

＜24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（主要評価項目、検証的解析結果）、24週目の最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（二次評価項目）、52週目の各評価項目（追加評価項目）＞

24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、本剤群52.7%、レーザー治療群26.7%であり、本剤群のレーザー治療群に対する優越性が検証された（p＝0.0003、両側CMH検定※）。

※ 地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定



※1 地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定

※2 24週目以降、レーザー治療群の67例が本剤2mg投与によるレスキュー治療を、本剤群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた

※3 レスキュー治療を受けた67例の24週から52週目までの平均投与回数

※4 24週目以降に投与を受けた84例の24週から52週目までの平均投与回数

図Ⅴ-10 15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（LOCF、FAS）

LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法

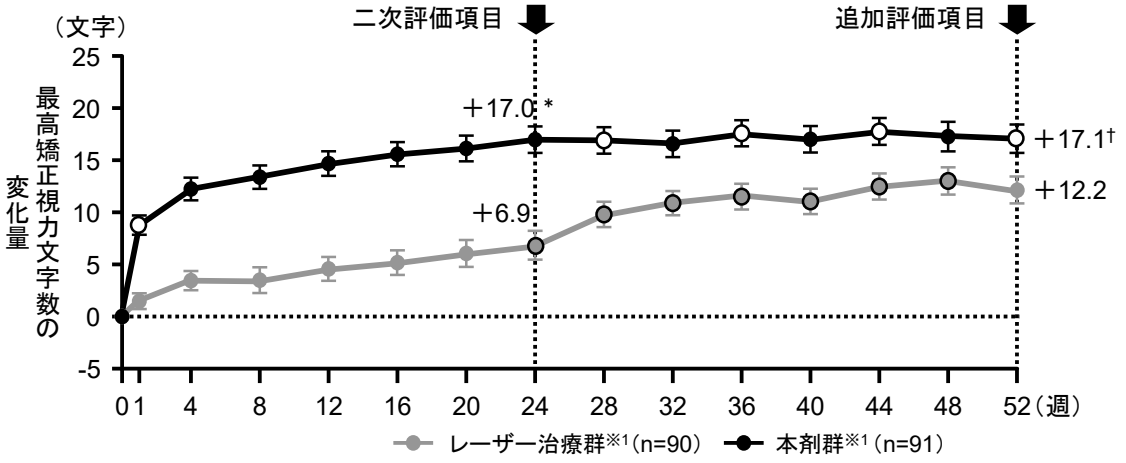
表Ⅴ-19　24/52週目における15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（24週：主要評価項目、検証的解析結果・52週：追加評価項目）、最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（24週：二次評価項目・52週：追加評価項目）、網膜内の液体成分の状態（追加評価項目）（LOCF、FAS）

			レーザー治療群※4	本剤群※4,5	調整済群間差※6、p値※7（検定方法）
	n		90	91	－
24週	レーザー平均治療回数※1：回		1.7±0.5	－	－
	本剤の平均投与回数※1：回		－	5.7±0.8	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）		24（26.7）	48（52.7）	26.6※8、0.0003（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量：文字数		6.9±12.9	17.0±11.9	10.5、<0.0001（ANCOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm		-128.0±195.0	-280.5±189.7	-148.6、<0.0001（ANCOVA※11）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量：ポイント（n）		6.3±12.3（87）	7.7±11.1（88）	2.6※12
	中心窩における網膜内の液体成分の状態※2：n（%）	dry retina有	35（38.9）	82（90.1）	－、<0.0001（両側CMH検定※9）
		dry retina無	55（61.1）	9（9.9）	－
52週	レーザー平均治療回数※3：回（n）		1.7±0.5（90）	1.0±0.0（9）	－
	本剤の平均投与回数※3：回（n）		4.4±1.0（67）	9.0±1.8（91）	－
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）		37（41.1）	52（57.1）	16.2※8、0.0296（両側CMH検定※9）
	最高矯正視力文字数の変化量：文字数		12.2±11.9	17.1±13.1	5.2、0.0035（ANCOVA※10）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm		-249.3±189.8	-283.9±189.1	-29.5、0.0218（ANCOVA※11）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量：ポイント（n）		8.3±12.7（87）	9.4±12.4（88）	2.5※12
	中心窩における網膜内の液体成分の状態※2：n（%）	dry retina有	76（84.4）	86（94.5）	－、0.0303（両側CMH検定※9）
		dry retina無	14（15.6）	5（5.5）	－

平均値±標準偏差

※1　0～24週
※2　中心窩（foveal center）において、スペクトラルドメインOCTにより網膜内液及び網膜下液がいずれもみられない状態をdryと判定した
※3　0～52週
※4　24週目以降、レーザー治療群の67例が本剤2mg投与によるレスキュー治療を、本剤群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
※5　20週目までは4週ごと投与、その後は24週目の投与以降8週ごと投与
※6　本剤群－レーザー治療群
※7　24週の「中心窩における網膜内の液体成分の状態」及び52週は名目上のp値
※8　地域及びベースライン最高矯正視力を層としたCMH型の重みを用いて調整した
※9　地域及びベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
※10　治療群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※11　治療群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※12　治療群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果、NEI VFQ-25合計スコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

24週目におけるNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量において、本剤群のレーザー治療群に対する優越性は示されなかった。



平均値±標準誤差
＊p：＜0.0001 、†：p=0.0035（名目上のp値）vs レーザー治療群（ANCOVA※2）
※1 24週目以降、レーザー治療群の67例が本剤2mg投与によるレスキュー治療を、本剤群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
※2 治療群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

図Ⅴ-11　VIBRANT試験における最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

＜ベースラインの網膜灌流状態による部分集団解析＞

表Ⅴ-20　ベースラインの網膜灌流状態による部分集団解析

15文字以上の視力改善がみられた患者の割合に関する部分集団解析（LOCF、FAS）

ベースラインの網膜灌流状態	投与群	24週		52週※1	
		例数（%）	調整済群間差（両側95%信頼区間）※2	例数（%）	調整済群間差（両側95%信頼区間）※2
非虚血型※3	レーザー治療群（n=62）	15（24.2）	20.1（3.6－36.6）	26（41.9）	4.6（-13.3－22.5）
	本剤群（n=55）	24（43.6）		26（47.3）	
虚血型※4	レーザー治療群（n=16）	6（37.5）	18.2（-13.1－49.4）	7（43.8）	18.5（-9.8－46.8）
	本剤群（n=20）	12（60.0）		13（65.0）	

最高矯正視力文字数の変化に関する部分集団解析（LOCF、FAS）

ベースラインの網膜灌流状態	投与群	ベースライン	24週			52週※1		
		平均値	平均値	変化量の平均値	調整済群間差※5（両側95%信頼区間）	平均値	変化量の平均値	調整済群間差※5（両側95%信頼区間）
非虚血型※3	レーザー治療群（n=62）	59.4	65.1	5.7	9.1（4.9－13.3）	71.3	11.9	1.7（-2.2－5.7）
	本剤群（n=55）	61.0	75.3	14.3		74.7	13.7	
虚血型※4	レーザー治療群（n=16）	53.1	64.4	11.3	7.0（-1.4－15.3）	68.8	15.6	3.8（-5.7－13.3）
	本剤群（n=20）	54.2	73.3	19.1		74.2	20.0	

※1　24週目以降、レーザー治療群の67例が本剤2mg投与によるレスキュー治療を、本剤群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
※2　本剤群－レーザー治療群（地域及びベースライン最高矯正視力を層としたCMH型の重みを用いて調整した）
※3　10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義
※4　10DA以上の毛細血管閉塞と定義
※5　本剤群－レーザー治療群（治療群、地域及びベースライン最高矯正視力を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル）

②　日本人における部分集団解析（VIBRANT試験部分集団解析）[7)]

日本人のBRVO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（VIBRANT試験）として実施されていることから、日本人患者20例（レーザー治療群9例、本剤群11例）における部分集団解析を行った。

VIBRANT試験実施地域：米国、カナダ、日本の3ヵ国、62施設

＜24週目に15文字以上の改善がみられた患者の割合、最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、52週目の各評価項目＞

本剤群では、24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、全集団では52.7%、日本人集団では36.4%であった。また、日本人集団の24週目及び52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、本剤群でそれぞれ+12.5文字及び+14.9文字、レーザー治療群でそれぞれ+2.4文字及び+9.1文字であった。

表Ⅴ-21　24/52週における15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、最高矯正視力文字数の変化量、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（LOCF、FAS）

		日本人集団		VIBRANT全集団	
		レーザー治療群※4	本剤群※5	レーザー治療群※6	本剤群※5,6
	n	9	11	90	91
24週	レーザー平均治療回数※1：回	1.6±0.5	－	1.7±0.5	－
	本剤の平均投与回数※1：回	－	5.7±0.6	－	5.7±0.8
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）	1（11.1）	4（36.4）	24（26.7）	48（52.7）
	群間差（%）（両側95%信頼区間）※2	25.3（-19.1－62.5）※7		26.6（13.0－40.1）※8	
	最高矯正視力文字数の変化量：文字	2.4±9.7	12.5±8.0	6.9±12.9	17.0±11.9
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm	-93.1±116.2	-317.9±121.3	-128.0±195.0	-280.5±189.7
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量：ポイント（n）	1.2±12.5（8）	1.5±6.5	6.3±12.3（87）	7.7±11.1（88）
52週	レーザー平均治療回数※3：回（n）	1.6±0.5（9）	―※9	1.7±0.5（90）	1.0±0.0（9）
	本剤の平均投与回数※3：回（n）	4.9±0.4（7）	9.4±1.8（11）	4.4±1.0（67）	9.0±1.8（91）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：n（%）	3（33.3）	5（45.5）	37（41.1）	52（57.1）
	群間差（%）（両側95%信頼区間）※2	12.1（-32.4－53.6）※7		16.2（2.0－30.5）※8	
	最高矯正視力文字数の変化量：文字	9.1±9.1	14.9±6.6	12.2±11.9	17.1±13.1
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm	-271.7±195.1	-319.3±120.5	-249.3±189.8	-283.9±189.1
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量：ポイント（n）	-0.7±17.1（8）	3.5±8.6	8.3±12.7（87）	9.4±12.4（88）

平均値±標準偏差

※1　0～24週
※2　本剤群－レーザー治療群
※3　0～52週
※4　24週目以降、レーザー治療群の7例が本剤2mg投与によるレスキュー治療を受けた
※5　20週目までは4週ごと投与、その後は24週目の投与以降8週ごと投与
※6　24週目以降、レーザー治療群の67例が本剤2mg投与によるレスキュー治療を、本剤群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
※7　信頼区間は正確な方法を用いた
※8　地域及びベースライン最高矯正視力を層としたCMH型の重みを用いて調整した
※9　レーザー治療を受けた患者はいなかった

③　安全性（VIBRANT試験）[7)]

VIBRANT試験の52週目において、すべての有害事象は本剤群で91例中76例（83.5%）、レーザー治療群で92例中75例（81.5%）に認められた。主な有害事象は本剤群で結膜出血22例（24.2%）、高血圧10例（11.0%）、レーザー治療群で結膜出血・高血圧が各15例（16.3%）などであった。副作用※1は、本剤を投与された158例※2中43例（27.2%）に認められた。主な副作用は、結膜出血26例（16.5%）などであった。

試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤群で眼圧上昇が1例に認められた。

試験薬に関連する重篤な有害事象及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

本剤を投与された日本人症例18例※3中3例（16.7%）に副作用〔眼圧上昇、眼痛、尿中血陽性、尿中ブドウ糖陽性、蛋白尿：各1例（5.6%）〕が認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤群で眼圧上昇が1例に認められた。（効能追加承認時）

※1 投与手技に起因する有害事象を含む
※2 本剤群91例、レーザー治療群67例
※3 本剤群11例、レーザー治療群7例

表Ⅴ-22　VIBRANT試験（52週間）における有害事象発現率

	レーザー治療群[a)]	本剤群[a,b)]
n	92	91
すべての有害事象	75（81.5）	76（83.5）
眼に関連する有害事象	48（52.2）	52（57.1）
試験眼の有害事象	44（47.8）	45（49.5）
試験薬に関連する有害事象	2（ 2.2）	2（ 2.2）
投与手技に関連する有害事象	18（19.6）	27（29.7）
レーザー照射に関連する有害事象	5（ 5.4）	2（ 2.2）
試験眼の重篤な有害事象	0	1（ 1.1）
試験薬に関連する有害事象	0	0
全身性の有害事象	63（68.5）	61（67.0）
試験薬に関連する有害事象	2（ 2.2）	3（ 3.3）
全身性の重篤な有害事象	10（10.9）	13（14.3）
試験薬に関連する有害事象	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[c)]	2（ 2.2）	0
非致死性心筋梗塞	1（ 1.1）	0
非致死性脳卒中	1（ 1.1）	0

発現例数（発現率%）

a）24週目以降、レーザー治療群の67例が本剤2mg投与によるレスキュー治療を、本剤群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
b）20週目までは4週ごと投与、その後は24週目の投与以降8週ごと投与
c）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

7）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：VIBRANT試験］承認時評価資料

注）網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。」である。

〔3. 病的近視における脈絡膜新生血管〕
日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験[8)]

【試験概要】
MYRROR試験は、mCNVを有する患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施された。滲出型AMD患者を対象とした海外第Ⅱ相用法・用量探索試験（CLEAR-ITⅡ試験）及びDME患者を対象とした海外第Ⅱ相用法・用量探索試験（DA VINCI試験）の結果、並びに他のVEGF阻害剤（ベバシズマブ、ラニビズマブ）のmCNVにおける臨床研究報告を参考に、本剤の用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する」と設定し、本剤の偽注射に対する優越性を検証した。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽偽注射対照比較試験
対象	mCNVを有する患者122例（うち日本人：90例）
主な選択基準	・病的近視における活動性の中心窩下又は傍中心窩の脈絡膜新生血管を有する18歳以上の男女 ・眼軸長26.5mm以上、又は-6ディオプター以上の近視 ・試験眼のETDRS視力表による最高矯正視力文字数が73～35文字（スネレン視力で20/40～20/200）　など
主な除外基準	・試験眼に病的近視以外の原因によるCNVを認める、又は既往歴がある ・試験眼に他の治験薬、汎網膜光凝固術、レーザー温熱療法、光線力学的療法（PDT）による治療歴を有する ・いずれかの眼にVEGF阻害剤による治療歴又は全身性のVEGF阻害剤の治療歴を有する、あるいは過去3ヵ月以内に副腎皮質ステロイド剤の眼内又は眼周囲注射による治療歴を有する ・過去6ヵ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する　など
投与方法	対象患者を、本剤群及び偽注射群の2群に無作為に割り付けた。 本剤群は、本剤2mgを単回投与後、44週目まで4週ごとに再投与基準に従い本剤2mgの再投与又は偽注射を行った。偽注射群は、偽注射を単回投与後、20週目まで4週ごとに偽注射を繰り返し、24週目に本剤2mgを単回投与後、44週目まで4週ごとに再投与基準に従い本剤2mgの再投与又は偽注射を行った。 ＜再投与基準＞ 以下の基準のうち1項目以上を満たす： ・最高矯正視力文字数が前回の検査から5文字以上低下 ・中心網膜厚（CRT）が前回の検査よりも50μm超増加 ・新規又は遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剥離 ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血 ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合
有効性主要評価項目	24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
有効性副次評価項目	24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合
探索的評価項目	24週目及び48週目までの各観察時点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、5、10又は15文字以上の視力改善又は視力低下がみられた患者の割合、24週目及び48週目におけるCRTのベースラインからの変化量、CNV病変サイズのベースラインからの変化量、FAによる蛍光漏出量のベースラインからの変化量、NEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量　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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
解析計画	検証的な解析（第1種の過誤を考慮し、検出力を考慮し例数設計された解析） 主要評価項目（FAS）：本剤群の偽注射群に対する優越性の検証 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） 副次評価項目（FAS）：同上。ただし主要評価項目で優越性が検証された場合に限り実施 探索的な解析 探索的評価項目（FAS） 部分集団解析：日本人の部分集団解析　など

FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
FA（fluorescein angiography）：フルオレセイン蛍光眼底造影

NEI VFQ-25（National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire）
：米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート
●偽注射：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

【結果】

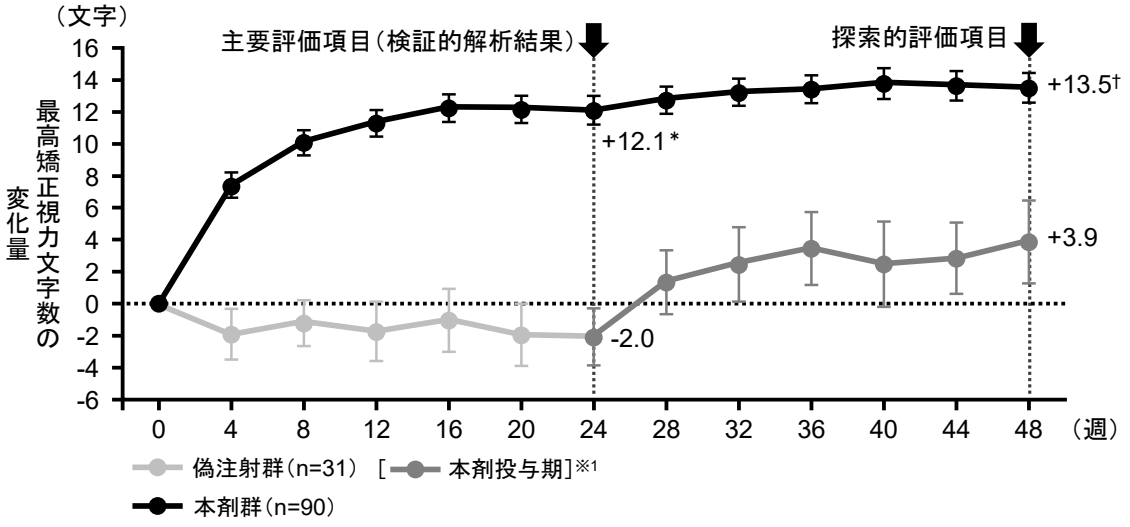
① 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験（48週までの成績）[8)]

MYRROR試験は、日本、韓国、台湾、香港、シンガポールの5ヵ国・地域、20施設で実施された。

＜24週目の最高矯正視力文字数の変化量（主要評価項目、検証的解析結果）＞

24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、本剤群で+12.1文字であったのに対し、偽注射群で-2.0文字であり、本剤の偽注射に対する優越性が検証された（p<0.0001、ANCOVA※）。また、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は、本剤群では+13.5文字、偽注射群では+3.9文字であった。

※ 投与群及び国を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル



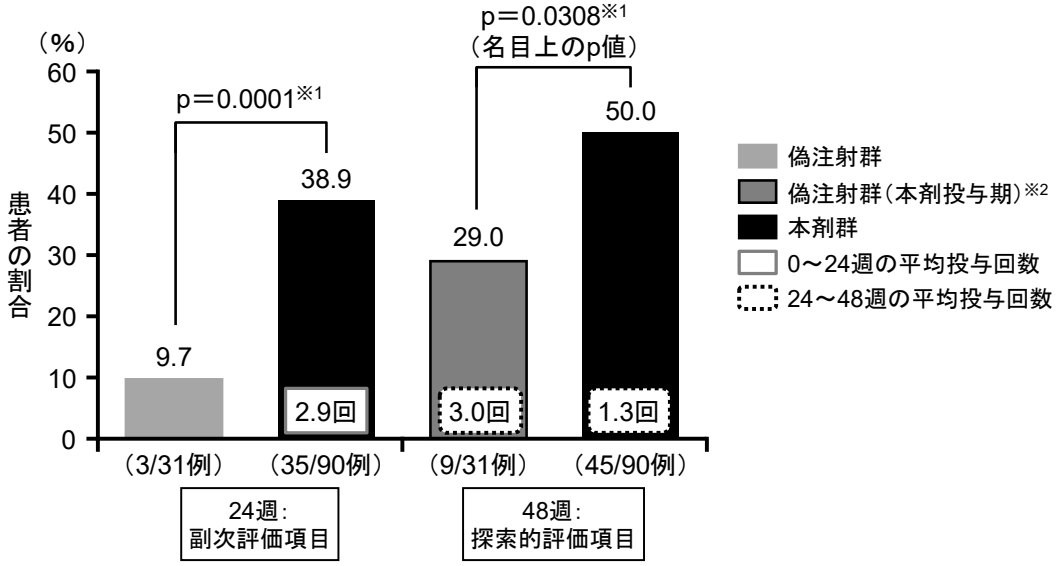
平均値±標準誤差
＊：p＜0.0001、†：p＜0.0001（名目上のp値）vs 偽注射群（ANCOVA※2）
※1　偽注射群では24週目以降本剤投与
※2　投与群及び国を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

図Ⅴ-12　最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法

＜24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（副次評価項目）、24週目のCRT、CNV、蛍光漏出量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、48週目の各評価項目（探索的評価項目）＞

24週目においてベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、本剤群では38.9%、偽注射群では9.7%であり、本剤群の偽注射群に対する優越性が示された。なお、偽注射群では24週目から本剤による治療が開始されたが、48週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は本剤群では50.0%であり、24週目に本剤の投与が開始された偽注射群では29.0%であった。



※1 国で調整した両側CMH検定

※2 24週目以降本剤投与

図Ⅴ-13　15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（LOCF、FAS）

表Ⅴ-23　24/48週における最高矯正視力文字数の変化量（24週：主要評価項目、検証的解析結果・48週：探索的評価項目）、15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（24週：副次評価項目・48週：探索的評価項目）、CRTの変化量、CNV病変サイズの変化量、蛍光漏出量の変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（探索的評価項目）（LOCF、FAS）

		偽注射群※1	本剤群	調整済群間差（両側95％信頼区間）※4、p値※5（検定方法）
	n	31	90	－
24週	本剤の平均投与回数（回）	－	2.9±1.6	－
	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）	-2.0±9.7	12.1±8.3	14.1（10.8－17.4）、<0.0001（ANCOVA※6）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	3（9.7）	35（38.9）	29.2※7、0.0001（両側CMH検定※8）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-4.2	-79.1	-77.9、<0.0001（ANCOVA※9）
	CNV病変サイズの変化量（DA）	0.3007	-0.2233	-0.4808、<0.0001（ANCOVA※10）
	FAによる蛍光漏出量の変化量（DA）	0.2094	-0.4743	-0.6648、<0.0001（ANCOVA※11）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（ポイント）	-2.58	3.14	5.21、0.0104（ANCOVA※12）
48週	本剤の平均投与回数※2（回）	3.0±2.2	4.2±3.1※3	－
	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）	3.9±14.3	13.5±8.8	9.5（5.4－13.7）、<0.0001（ANCOVA※6）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	9（29.0）	45（50.0）	21.0※7、0.0308（両側CMH検定※8）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-56.7	-83.1	-29.3、0.0650（ANCOVA※9）
	CNV病変サイズの変化量（DA）	-0.0111	-0.1995	-0.1346、0.0256（ANCOVA※10）
	FAによる蛍光漏出量の変化量（DA）	-0.1682	-0.4821	-0.3036、<0.0001（ANCOVA※11）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（ポイント）	-2.25	4.47	6.21、0.0041（ANCOVA※12）

平均値±標準偏差

※1　0～20週目は4週ごとに偽注射を行い、24週目に本剤を単回投与後、28～44週目は4週ごとに本剤投与又は偽注射を行った
※2　0～48週の平均投与回数
※3　1～3回が58.9%、4～6回が21.1%、7～9回が12.2%、10～12回が7.8%であった
※4　本剤群－偽注射群
※5　24週の「最高矯正視力文字数の変化量」及び「15文字以上の視力改善がみられた患者の割合」を除き名目上のp値
※6　投与群及び国を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※7　国を層としたCMH型の重みを用いて調整した
※8　国で調整した両側CMH検定
※9　投与群及び国を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※10　投与群及び国を固定効果、CNV病変サイズのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

※11　投与群及び国を固定効果、FAによる蛍光漏出量のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※12　投与群及び国を固定効果、NEI VFQ-25合計スコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

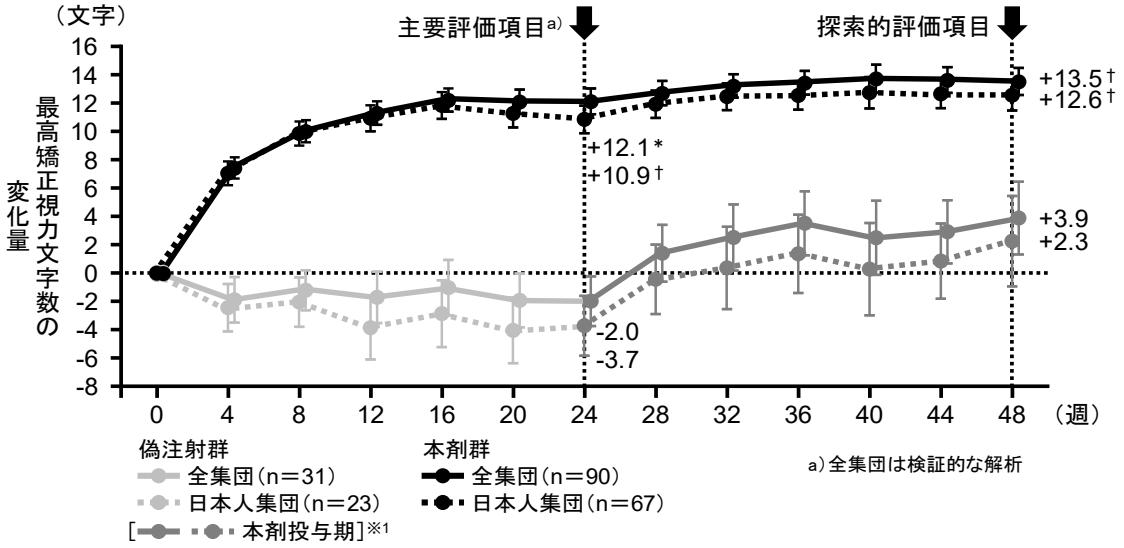
② 日本人における部分集団解析（MYRROR試験部分集団解析）[8)]

mCNV患者を対象とした第Ⅲ相試験は、日本人を含む国際共同試験（MYRROR試験）として実施されていることから、日本人患者90例（偽注射群23例、本剤群67例）における部分集団解析を行った。

MYRROR試験実施地域：日本、韓国、台湾、香港、シンガポールの5ヵ国・地域、20施設

＜24週目の最高矯正視力文字数の変化量、24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合＞

本剤群の24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、全集団では+12.1文字、日本人集団では+10.9文字であった。また、本剤群の24週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、全集団では38.9%、日本人集団では35.8%であった。



平均値±標準誤差
＊：p＜0.0001、†：p＜0.0001（名目上のp値）vs 偽注射群（ANCOVA※2）
※1 偽注射群では24週目以降本剤投与
※2 投与群（日本人集団）又は投与群及び国（全集団）を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

図Ⅴ-14　最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）

表Ⅴ-24　24/48週における最高矯正視力文字数の変化量、15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、CRTの変化量、CNV病変サイズの変化量、蛍光漏出量の変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量（LOCF、FAS）

		偽注射群※1	本剤群	調整済群間差（両側95%信頼区間）※3、p値※4（検定方法）
	n	23	67	－
24週	本剤の平均投与回数（回）	0	3.2±1.7	－
	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）	-3.7±10.1	10.9±8.0	14.8（10.8－18.8）、<0.0001（ANCOVA※5）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	2（8.7）	24（35.8）	27.1、0.0013（両側CMH検定）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-4.5	-80.0	-85.7、<0.0001（ANCOVA※6）
	CNV病変サイズの変化量（DA）	0.3193	-0.2317	-0.5017、<0.0001（ANCOVA※7）
	FAによる蛍光漏出量の変化量（DA）	0.2346	-0.5098	-0.7102、<0.0001（ANCOVA※8）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（ポイント）	-4.51	2.95	6.73、0.0063（ANCOVA※9）
48週	本剤の平均投与回数※2（回）	3.3±2.5	4.7±3.3	－
	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）	2.3±15.3	12.6±8.8	10.6（5.7－15.6）、<0.0001（ANCOVA※5）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	5（21.7）	32（47.8）	26.0、0.0153（両側CMH検定）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-58.2	-84.9	-36.1、0.0854（ANCOVA※6）
	CNV病変サイズの変化量（DA）	0.0244	-0.2191	-0.1786、0.0226（ANCOVA※7）
	FAによる蛍光漏出量の変化量（DA）	-0.1069	-0.5270	-0.3906、<0.0001（ANCOVA※8）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（ポイント）	-3.43	4.22	6.89、0.0066（ANCOVA※9）

平均値±標準偏差

※1　0～20週目は4週ごとに偽注射を行い、24週目に本剤を単回投与後、28～44週目は4週ごとに再投与基準に従い本剤投与又は偽注射を行った
※2　0～48週の平均投与回数
※3　本剤群－偽注射群
※4　名目上のp値
※5　投与群を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※6　投与群を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※7　投与群を固定効果、CNV病変サイズのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※8　投与群を固定効果、FAによる蛍光漏出量のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※9　投与群を固定効果、NEI VFQ-25合計スコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

③　安全性（MYRROR試験）[8)]

MYRROR試験（48週間）において、すべての有害事象は本剤群で91例中64例（70.3%）、偽注射群で31例中18例（58.1%）に認められた。主な有害事象は本剤群で鼻咽頭炎17例（18.7%）、結膜出血10例（11.0%）、偽注射群で点状角膜炎4例（12.9%）などであった。副作用※1は、本剤を投与された116例※2中25例（21.6%）に認められた。主な副作用は、結膜出血10例（8.6%）、点状角膜炎7例（6.0%）、眼痛6例（5.2%）などであった。

試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤群で黄斑円孔が1例に認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

本剤を投与された日本人症例85例※3中18例（21.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血10例（11.8%）、点状角膜炎7例（8.2%）であった。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は認められなかった。（効能追加承認時）

※1　投与手技に起因する有害事象を含む
※2　本剤群91例、偽注射群25例
※3　本剤群67例、偽注射群18例

表Ⅴ-25　MYRROR試験（48週間）における有害事象発現率

	偽注射群[a)]	本剤群
n	31	91
すべての有害事象	18（58.1）	64（70.3）
眼に関連する有害事象	12（38.7）	34（37.4）
試験眼の有害事象	11（35.5）	29（31.9）
試験薬に関連する有害事象	1（ 3.2）	6（ 6.6）
投与手技に関連する有害事象	4（12.9）	18（19.8）
試験眼の重篤な有害事象	0	3（ 3.3）
試験薬に関連する有害事象	0	1（ 1.1）
投与手技に関連する有害事象	0	1（ 1.1）
全身性の有害事象	12（38.7）	53（58.2）
試験薬に関連する有害事象	1（ 3.2）	3（ 3.3）
全身性の重篤な有害事象	0	4（ 4.4）
試験薬に関連する有害事象	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[b)]	0	1（ 1.1）
非致死性心筋梗塞	0	0
非致死性脳卒中	0	1（ 1.1）
血管死	0	0

発現例数（発現率%）

a）0～20週目は4週ごとに偽注射を行い、24週目に本剤を単回投与後、28～44週目は4週ごとに再投与基準に従い本剤投与又は偽注射を行った
b）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

8）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：MYRROR試験］承認時評価資料

注）病的近視における脈絡膜新生血管において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。」である。

〔4．糖尿病黄斑浮腫〕

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIVID-DME試験[10,11]

第Ⅲ相試験：VISTA-DME試験（海外データ）[12]

【試験概要】

VIVID-DME試験及びVISTA-DME試験は、DMEを有する患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施された。DMEを有する患者を対象とした海外第Ⅱ相用法・用量探索試験（DA VINCI試験）の結果から、本剤の用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する群」及び「2mgを4週ごと5回投与後、以降8週ごとに硝子体内投与する群」の2群に設定した。VIVID-DME試験及びVISTA-DME試験の各々の結果から、本剤のレーザー治療に対する優越性を検証した。

試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較対照試験
対象	DMEを有する患者 VIVID-DME試験：406例（うち日本人：77例） VISTA-DME試験：466例
主な選択基準	1型あるいは2型糖尿病を有する18歳以上の男女かつ ・試験眼に、黄斑の中心窩（OCTで測定される黄斑の中心部領域）に及ぶDMEを有する ・試験眼にDMEが原因の視力低下を有する ・スクリーニング時における試験眼の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OCTによる網膜厚が300μm以上（VIVID-DME試験のみ）　など
主な除外基準	・試験眼に網膜硝子体手術や強膜バックリング（VIVID-DME試験のみ）による治療歴を有する ・試験眼に初回投与日の前90日以内に、汎網膜光凝固術又は黄斑レーザー光凝固術による治療歴を有する ・試験眼に黄斑レーザー治療を過去3回以上実施（VIVID-DME試験のみ）、又はレーザー治療による効果が期待できないと試験担当医師が判断 ・試験眼に初回投与日の前120日以内に、眼内又は眼周囲に副腎皮質ステロイド剤による治療歴を有する ・試験眼（VIVID-DME試験ではいずれかの眼）に初回投与日の前90日以内に、VEGF阻害剤による治療歴を有する ・試験眼に活動性のPDRを有する ・コントロール不良の糖尿病を有する（VIVID-DME試験：HbA1c 12%超、VISTA-DME試験：試験担当医師の判断） ・コントロール不良の高血圧（座位での収縮期血圧160mmHg超、又は拡張期血圧95mmHg超）を有する ・初回投与日の前180日以内に、脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する ・透析又は腎移植を必要とする腎不全を有する　など
投与方法	対象患者を、本剤投与群（本剤2mg4週ごと投与群、本剤2mg8週ごと投与群）※及びレーザー治療群の3群に無作為に割り付けた。本剤2mg4週ごと投与群では本剤2mgを4週ごとに投与した。本剤2mg8週ごと投与群では、本剤2mgを4週ごとに5回投与した後、24週目以降は8週ごとに投与した。レーザー治療群では黄斑レーザー光凝固術による治療をベースライン時に1回行い、12週目以降はレーザー再治療基準に従い再治療を12週間に1回を超えない頻度で必要に応じて実施した（4週ごとに偽注射も実施）（100週目以降、レーザー治療に加え、本剤再投与基準に従い、必要に応じて本剤2mgを投与）。なお、3群とも24週目以降は追加治療基準に従い、必要に応じてレーザー治療群には本剤2mgを投与（4週ごと5回投与後、以降8週ごとに投与）、本剤投与群にはレーザー治療を実施した。 ※本剤投与群は初回投与日にレーザー偽照射を実施し、12週目以降にレーザー再治療基準を満たす場合はレーザー偽照射を実施した。

	＜レーザー再治療基準＞：12週目以降 レーザー再治療が患者にとって有用であると遮蔽医師が判断し、かつ少なくとも以下のいずれか1つに該当する場合： ・黄斑中心窩の網膜肥厚が500μm以内 ・黄斑中心窩の硬性白斑が500μm以内（隣接した網膜肥厚と関連する場合） ・網膜肥厚の範囲が1視神経乳頭以上で、いずれの肥厚も黄斑中心窩の1視神経乳頭の直径以内 レーザー再治療が患者にとって有用でないと遮蔽医師が判断した場合は実施しない
	＜追加治療基準＞：24週目以降 追加治療の必要性（遮蔽医師による評価） 24週目以降、遮蔽医師は、以下の条件のいずれか又は両方が満たされる場合は、追加治療を考慮することとした。 ・最高矯正視力文字数が前回までの最高値と比べて15文字以上低下し、かつベースラインよりも低下 ・最高矯正視力文字数が前回までの最高値と比べて続けて10文字以上低下し、かつベースラインよりも低下（来院間隔は7日以上で、規定外来院の場合も含む） 追加治療の実施（非遮蔽医師） ・本剤投与群：レーザー再治療基準に従い、黄斑レーザー光凝固術を実施（ただし、偽照射は行わない） ・レーザー治療群：本剤2mgを8週ごと投与群と同様に、まず4週ごとに本剤2mgを5回投与し、その後4週ごとに本剤2mgの投与と偽注射を交互に（それぞれ8週ごとに）実施 追加治療を受ける患者は、遮蔽性を保つために最終来院まで割り付けられた用法・用量に基づいた治療及び遮蔽下での検査を継続することとした。
	＜本剤再投与基準＞：100週目以降 ・OCTで中心網膜厚（CRT）がそれまでの最低値よりも50μm超増加 ・OCTにより検出される新規又は持続性の網膜の嚢胞様変化又は網膜下液、もしくは中心窩網膜における持続性びまん性浮腫 ・OCTによる中心網膜厚（CRT）の増加と併せ、最高矯正視力文字数が既存の最高値から5文字以上低下 ・来院時の最高矯正視力文字数が、前回来院時より5文字以上改善
有効性主要評価項目	52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
有効性副次評価項目	①52週目にベースラインから10文字以上の視力改善がみられた患者の割合、②52週目にベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、③52週目におけるETDRS糖尿病網膜症の重症度スコアが2段階以上低下した患者の割合、④52週目における中心網膜厚（CRT）のベースラインからの変化量、⑤52週目におけるNEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアのベースラインからの変化量、及び⑥52週目におけるNEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアのベースラインからの変化量
有効性追加評価項目	＜VISTA-DME試験＞100週目にベースラインから10又は15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、100週目におけるETDRS糖尿病網膜症の重症度スコアが2段階以上低下した患者の割合ならびに最高矯正視力文字数、中心網膜厚（CRT）、NEI VFQ-25の「近見視力による行動」及び「遠見視力による行動」サブスケールスコアのベースラインからの変化量
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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
解析計画	検証的な解析（第1種の過誤を考慮し、検出力を考慮し例数設計された解析） 主要評価項目（FAS）：本剤群のレーザー治療群に対する優越性の検証（両側有意水準2.5%） 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） 副次評価項目（FAS）：同上。ただし、検定の多重性を考慮し、主要評価項目で優越性が検証された場合に限り、事前に定めた順序（①から昇順）に従い検定を行う。 VIVID-DME 試験：⑤において優越性が示されなかったため、検定を終了した。 VISTA-DME 試験：⑥において優越性が示されなかった。 探索的な解析 追加評価項目（FAS）

	部分集団解析：VIVID-DME試験における日本人の部分集団解析　など

FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計
PDR（proliferative diabetic retinopathy）：増殖糖尿病網膜症
NEI VFQ-25（National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire）
：米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート

●偽注射：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法
●レーザー偽照射：黄斑治療用のレンズを装着し、細隙灯顕微鏡のスイッチを入れ、レーザー治療群と同じ治療時間、レーザーのスイッチを切ったまま（PASCALレーザーの場合は出力を0）、レーザー照射と同じ音を出す方法
●中心網膜厚（CRT：central retinal thickness）：中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）の網膜厚

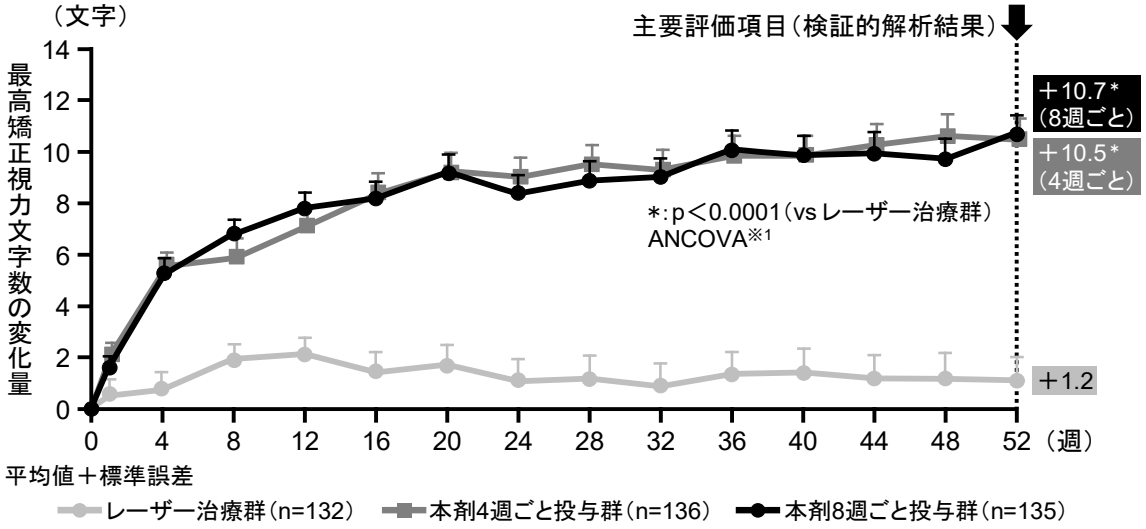
【結果】

① 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIVID-DME試験（52週までの成績）[10)]

VIVID-DME試験は、日本、オーストラリア、欧州連合の11ヵ国、73施設で実施された。

＜52週目の最高矯正視力文字数の変化量（主要評価項目、検証的解析結果）、10・15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、糖尿病網膜症の重症度スケールが2段階以上低下した患者の割合、CRTの変化量、NEI VFQ-25のサブスケールスコアの変化量（副次評価項目）＞

52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、本剤2mg4週ごと投与群で+10.5文字、本剤2mg8週ごと投与群で+10.7文字であり、レーザー治療群（+1.2文字）に対する本剤投与群の優越性が検証された。



図Ⅴ-15　最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF※2、FAS）

※1　治療群及び地域を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※2　最終評価スコア外挿法（LOCF：Last Observation Carried Forward）：欠測値は欠測前の最後の測定値を用いて補完した。なお、追加治療を受けた患者では、追加治療を受ける直前の測定値より補完した。

表Ⅴ-26　52週における最高矯正視力文字数の変化量（主要評価項目、検証的解析結果）、10・15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、糖尿病網膜症の重症度スケールが2段階以上低下した患者の割合、CRTの変化量、NEI VFQ-25のサブスケールスコアの変化量（副次評価項目）（LOCF、FAS）

		レーザー治療群※1	本剤※1	
			2mg4週ごと投与群	2mg8週ごと投与群
n		132	136	135
レーザー治療の平均回数、又は本剤の平均投与回数（例数）※2		2.1±1.1 （132）	12.2±2.6 （136）	8.7±1.2 （135）
追加治療※2	追加治療例数（%）	32/133 （24.1）	6/136（4.4）	11/135（8.1）
	平均回数	4.2±1.8	1.7±0.5	1.5±0.5
最高矯正視力文字数の変化量（文字数）		1.2±10.7	10.5±9.6	10.7±9.3
群間差※3（両側97.5%信頼区間） p値（検定方法）		—	9.3（6.5－12.0） ＜0.0001（ANCOVA※5）	9.1（6.3－11.8） ＜0.0001（ANCOVA※5）
10文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		34（25.8）	74（54.4）	72（53.3）
群間差※4（両側97.5%信頼区間） p値（検定方法）		—	28.7（15.8－41.6） ＜0.0001（両側CMH検定※6）	27.5（14.6－40.5） ＜0.0001（両側CMH検定※6）
15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		12（9.1）	44（32.4）	45（33.3）
群間差※4（両側97.5%信頼区間） p値（検定方法）		—	23.3（12.6－33.9） ＜0.0001（両側CMH検定※6）	24.2（13.5－34.9） ＜0.0001（両側CMH検定※6）
中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（例数）		-66.2±139.0 （132）	-195.0±146.6 （135）	-192.4±149.9 （135）
群間差※3（両側97.5%信頼区間） p値（検定方法）		—	-157.0（-190.9－-123.1） ＜0.0001（ANCOVA※7）	-142.8（-179.3－-106.3） ＜0.0001（ANCOVA※7）
【参考情報】ETDRS糖尿病網膜症の重症度スコアが2段階以上低下した患者の割合：例数（%）		6/80（7.5）	27/81（33.3）	23/83（27.7）
群間差※4（両側97.5%信頼区間） p値（検定方法）		—	25.8（12.2－39.4） ＜0.0001（両側CMH検定※6）	19.3（6.6－32.1） 0.0006（両側CMH検定※6）
【参考情報】NEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）		3.5±16.8 （120）	5.7±18.9 （128）	5.3±19.1 （134）
群間差※3（両側97.5%信頼区間） p値（検定方法）		—	2.4（-2.0－6.8） 0.2208（ANCOVA※8）	-1.2（-5.8－3.4） 0.5537（ANCOVA※8）
【参考情報】NEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）		2.3±15.9 （120）	0.9±16.5 （128）	5.3±18.5 （134）
群間差※3,9（両側97.5%信頼区間）		—	-1.2（-5.3－2.9）	-0.4（-4.8－4.1）

平均値±標準偏差

※1　24週目以降、追加治療基準に従い、必要に応じてレーザー治療群には本剤2mg投与（4週ごと5回投与後、以降8週ごとに投与）を、本剤投与群にはレーザー治療を実施した
※2　SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団（無作為に割り付けされ、試験薬を受けたすべての患者）
※3　本剤投与群－レーザー治療群
※4　本剤投与群－レーザー治療群（地域を層としたCMH型の重みを用いて調整した）
※5　治療群及び地域を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※6　地域で調整した両側CMH検定
※7　治療群及び地域を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※8　治療群及び地域を固定効果、NEI VFQ-25「近見視力による行動」サブスケールスコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

※9　治療群及び地域を固定効果、NEI VFQ-25「遠見視力による行動」サブスケールスコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

52週目におけるNEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアのベースラインからの変化量において、2mg4週ごと投与群及び2mg8週ごと投与群のいずれもレーザー治療群に対する優越性が示されなかったため、事前に定めた順序に従った検定を終了した。

② 日本人における部分集団解析（VIVID-DME試験部分集団解析）[11)]

VIVID-DME試験は日本人のDMEを有する患者を含む国際共同第Ⅲ相試験として実施されていることから、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討するため、日本人患者76例（レーザー治療群：25例、本剤2mg4週ごと投与群：26例、本剤2mg8週ごと投与群：25例）における部分集団解析を行った。

VIVID-DME試験実施地域：日本、オーストラリア、欧州連合の11ヵ国、73施設

＜52週目の最高矯正視力文字数の変化量、10・15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、糖尿病網膜症の重症度スケールが2段階以上低下した患者の割合、CRTの変化量、NEI VFQ-25のサブスケールスコアの変化量＞

VIVID-DME試験における日本人集団76例において、52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、本剤2mg8週ごと投与群では+9.5文字であり、レーザー治療群では+1.1文字であった［p＝0.0006（名目上のp値）、ANCOVA※］。この結果は、全集団の結果［本剤8週ごと投与群：+10.7文字、レーザー治療群：+1.2文字（p＜0.0001、ANCOVA※）］と整合していた。

※　治療群（日本人集団）又は治療群及び地域（全集団）を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

表Ⅴ-27 52週における最高矯正視力文字数の変化量、10・15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、糖尿病網膜症の重症度スケールが2段階以上低下した患者の割合、CRTの変化量、NEI VFQ-25のサブスケールスコアの変化量（LOCF、FAS）

		日本人集団			VIVID-DME全集団		
		レーザー治療群※1	本剤2mg 4週ごと投与群※1	本剤2mg 8週ごと投与群※1	レーザー治療群※1	本剤2mg 4週ごと投与群※1	本剤2mg 8週ごと投与群※1
n		25	26	25	132	136	135
レーザー治療の平均回数、又は本剤の平均投与回数（例数）※2		1.9±1.2 (25)	12.0±2.8 (26)	8.9±0.3 (25)	2.1±1.1 (132)	12.2±2.6 (136)	8.7±1.2 (135)
追加治療※2	追加治療例数（%）	5/25 (20.0)	1/26（3.8）	0/25（0）	32/133 (24.1)	6/136（4.4）	11/135（8.1）
	平均回数	4.6±2.2	1.0±（—）	—	4.2±1.8	1.7±0.5	1.5±0.5
最高矯正視力文字数の変化量（文字数）		1.1±9.4	9.8±6.1	9.5±7.3	1.2±10.7	10.5±9.6	10.7±9.3
群間差※3（両側97.5%信頼区間）p値※4（検定方法）		—	9.0 (3.9－14.0) 0.0001 (ANCOVA※6)	8.4 (3.0－13.8) 0.0006 (ANCOVA※6)	—	9.3 (6.5－12.0) <0.0001 (ANCOVA※6)	9.1 (6.3－11.8) ＜0.0001 (ANCOVA※6)
10文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		5（20.0）	12（46.2）	12（48.0）	34 (25.8)	74（54.4）	72（53.3）
群間差※5（両側97.5%信頼区間）p値※4（検定方法）		—	26.2 (-3.9－54.9) 0.0746 (Fisher's Exact Test)	28.0 (-5.6－57.3) 0.0718 (Fisher's Exact Test)	—	28.7 (15.8－41.6) ＜0.0001 (両側CMH検定※7)	27.5 (14.6－40.5) ＜0.0001 (両側CMH検定※7)
15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		2（8.0）	6（23.1）	6（24.0）	12（9.1）	44（32.4）	45（33.3）
群間差※5（両側97.5%信頼区間）p値※4（検定方法）		—	15.1 (-15.6－44.8) 0.2485 (Fisher's Exact Test)	16.0 (-17.5－47.0) 0.2467 (Fisher's Exact Test)	—	23.3 (12.6－33.9) ＜0.0001 (両側CMH検定※7)	24.2 (13.5－34.9) ＜0.0001 (両側CMH検定※7)
中心網膜厚（CRT）の変化量：μm（例数）		-56.4±121.6 (25)	-218.2±154.6 (26)	-180.7±84.3 (25)	-66.2±139.0 (132)	-195.0±146.6 (135)	-192.4±149.9 (135)
群間差※3（両側97.5%信頼区間）p値※4（検定方法）		—	-192.3(-261.8－-122.8) ＜0.0001 (ANCOVA※8)	-189.5(-257.7－-121.3) ＜0.0001 (ANCOVA※8)	—	-157.0(-190.9－-123.1) ＜0.0001 (ANCOVA※8)	-142.8(-179.3－-106.3) ＜0.0001 (ANCOVA※8)
【参考情報】ETDRS糖尿病網膜症の重症度スコアが2段階以上低下した患者の割合：例数（%）		3/15 (20.0)	5/16（31.3）	9/19（47.4）	6/80 (7.5)	27/81（33.3）	23/83（27.7）
群間差※5（両側97.5%信頼区間）p値※4（検定方法）		—	11.3 (-26.8－49.6) 0.6851 (Fisher's Exact Test)	27.4 (-11.5－60.8) 0.1518 (Fisher's Exact Test)	—	25.8 (12.2－39.4) <0.0001 (両側CMH検定※7)	19.3 (6.6－32.1) 0.0006 (両側CMH検定※7)

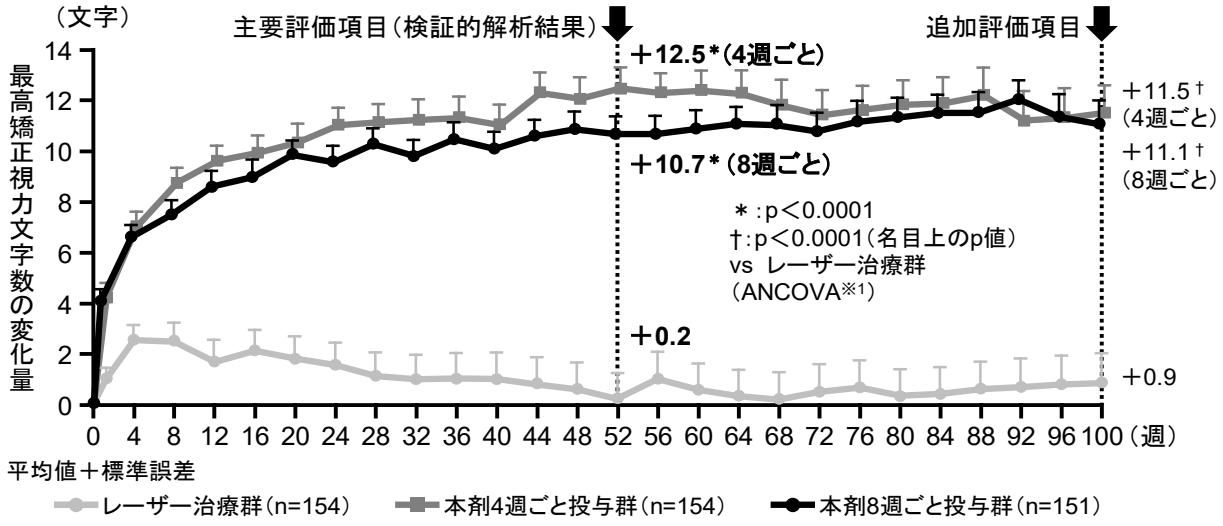
	日本人集団			VIVID-DME全集団		
	レーザー治療群※1	本剤2mg 4週ごと投与群※1	本剤2mg 8週ごと投与群※1	レーザー治療群※1	本剤2mg 4週ごと投与群※1	本剤2mg 8週ごと投与群※1
【参考情報】NEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）	10.0±18.6（23）	-1.7±20.4（24）	1.5±16.1（25）	3.5±16.8（120）	5.7±18.9（128）	5.3±19.1（134）
群間差※3（両側97.5%信頼区間）p値※4（検定方法）	－	-8.8（-20.5－3.0）0.0923（ANCOVA※9）	-11.2（-21.4－-0.9）0.0149（ANCOVA※9）	－	2.4（-2.0－6.8）0.2208（ANCOVA※9）	-1.2（-5.8－3.4）0.5537（ANCOVA※9）
【参考情報】NEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）	-1.1±13.4（23）	-4.9±17.4（24）	1.3±16.7（25）	2.3±15.9（120）	0.9±16.5（128）	5.3±18.5（134）
群間差※3,10（両側97.5%信頼区間）	－	-4.3（-13.2－4.6）	-1.8（-11.6－8.1）	－	-1.2（-5.3－2.9）	-0.4（-4.8－4.1）

平均値±標準偏差

※1　24週目以降、追加治療基準に従い、必要に応じてレーザー治療群には本剤2mg投与（4週ごと5回投与後、以降8週ごとに投与）を、本剤投与群にはレーザー治療を実施した
※2　SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団（無作為に割り付けされ、試験薬を受けたすべての患者）
※3　本剤投与群－レーザー治療群
※4　日本人集団は名目上のp値
※5　本剤投与群－レーザー治療群（全集団では地域を層としたCMH型の重みを用いて調整した）
※6　治療群（日本人集団）又は治療群及び地域（全集団）を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※7　地域で調整した両側CMH検定
※8　治療群（日本人集団）又は治療群及び地域（全集団）を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※9　治療群（日本人集団）又は治療群及び地域（全集団）を固定効果、NEI VFQ-25「近見視力による行動」サブスケールスコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※10 治療群（日本人集団）又は治療群及び地域（全集団）を固定効果、NEI VFQ-25「遠見視力による行動」サブスケールスコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

③　海外第Ⅲ相試験：VISTA-DME試験（100週までの成績）[12)]
VISTA-DME試験は、米国、54施設で実施された。

＜52週目の最高矯正視力文字数の変化量（主要評価項目、検証的解析結果）、52週目の10・15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、糖尿病網膜症の重症度スケールが2段階以上低下した患者の割合、CRTの変化量、NEI VFQ-25のサブスケールスコアの変化量（副次評価項目）、100週目の各評価項目（追加評価項目）＞
52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、本剤2mg4週ごと投与群で+12.5文字、本剤2mg8週ごと投与群で+10.7文字、レーザー治療群（+0.2文字）に対する本剤投与群の優越性が検証された。100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、本剤2mg4週ごと投与群で+11.5文字、本剤2mg8週ごと投与群で+11.1文字であり、レーザー治療群では+0.9文字であった。



図Ⅴ-16　最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF※2、FAS）

※1　治療群及び心筋梗塞又は脳血管障害の既往歴を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※2　最終評価スコア外挿法（LOCF：Last Observation Carried Forward）：欠測値は欠測前の最後の測定値を用いて補完した。なお、追加治療を受けた患者では、追加治療を受ける直前の測定値より補完した。

表Ⅴ-28　52/100週における最高矯正視力文字数の変化量（52週：主要評価項目、検証的解析結果・100週：追加評価項目）、10・15文字以上の視力改善がみられた患者の割合、糖尿病網膜症の重症度スケールが2段階以上低下した患者の割合、CRTの変化量、NEI VFQ-25のサブスケールスコアの変化量（52週：副次評価項目・100週：追加評価項目）（LOCF、FAS）

			レーザー治療群※1	本剤※1 2mg4週ごと投与群	本剤※1 2mg8週ごと投与群
	n		154	154	151
52週	レーザー治療の平均回数、又は本剤の平均投与回数（例数）※2		2.7±1.2（154）	11.8±2.6（155）	8.4±1.4（152）
	追加治療※2	追加治療例数（%）	48/154（31.2）	4/155（2.6）	1/151（0.7）
		平均回数	4.4±1.6	1.0±0.0	1.0
	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）		0.2±12.5	12.5±9.5	10.7±8.2
	群間差※3（両側97.5%信頼区間）p値（検定方法）		－	12.2（9.4－15.0）＜0.0001（ANCOVA※5）	10.5（7.7－13.2）＜0.0001（ANCOVA※5）
	10文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		30（19.5）	100（64.9）	88（58.3）
	群間差※4（両側97.5%信頼区間）p値（検定方法）		－	45.9（34.7－57.0）＜0.0001（両側CMH検定※6）	38.8（27.2－50.3）＜0.0001（両側CMH検定※6）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		12（7.8）	64（41.6）	47（31.1）
	群間差※4（両側97.5%信頼区間）p値（検定方法）		－	34.2（24.1－44.4）＜0.0001（両側CMH検定※6）	23.3（13.5－33.1）＜0.0001（両側CMH検定※6）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm		-73.3±176.7	-185.9±150.7	-183.1±153.5
	群間差※3（両側97.5%信頼区間）p値（検定方法）		－	-110.8（-141.3－-80.2）＜0.0001（ANCOVA※7）	-113.5（-144.2－-82.8）＜0.0001（ANCOVA※7）
	【参考情報】ETDRS糖尿病網膜症の重症度スコアが2段階以上低下した患者の割合：例数（%）		22（14.3）	52（33.8）	44（29.1）
	群間差※4（両側97.5%信頼区間）p値（検定方法）		－	19.7（9.0－30.4）＜0.0001（両側CMH検定※6）	14.9（4.4－25.4）0.0017（両側CMH検定※6）
	【参考情報】NEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）		5.4±20.4（151）	9.0±20.6（146）	9.4±18.5（146）
	群間差※3（両側97.5%信頼区間）p値（検定方法）		－	5.2（0.3－10.0）0.0168（ANCOVA※8）	4.4（-0.2－8.9）0.0323（ANCOVA※8）
	【参考情報】NEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）		6.7±19.9（151）	8.6±21.0（146）	7.3±19.3（147）
	群間差※3（両側97.5%信頼区間）p値（検定方法）		－	2.9（-1.8－7.5）0.1702（ANCOVA※9）	1.7（-2.8－6.1）0.4067（ANCOVA※9）

			レーザー治療群※1	本剤※1	
				2mg4週ごと投与群	2mg8週ごと投与群
100週	レーザー治療の平均回数、又は本剤の平均投与回数（例数）※2		3.5±2.0（154）	21.3±5.8（155）	13.5±2.9（152）
	追加治療※2	追加治療例数（%）	63/154（40.9）	5/155（3.2）	13/151（8.6）
		平均回数	8.9±2.7	1.6±0.9	1.2±0.6
	最高矯正視力文字数の変化量（文字数）		0.9±13.9	11.5±13.8	11.1±10.7
	群間差※3（両側97.5%信頼区間） 名目上のp値（検定方法）		－	10.6（7.1－14.2）< ＜0.0001（ANCOVA※5）	10.1（7.0－13.3）< ＜0.0001（ANCOVA※5）
	10文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		43（27.9）	98（63.6）	90（59.6）
	群間差※4（両側97.5%信頼区間） 名目上のp値（検定方法）		－	36.2（24.3－48.1） ＜0.0001（両側CMH検定※6）	31.6（19.5－43.7） ＜0.0001（両側CMH検定※6）
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）		20（13.0）	59（38.3）	50（33.1）
	群間差※4（両側97.5%信頼区間） 名目上のp値（検定方法）		－	25.8（15.1－36.6） ＜0.0001（両側CMH検定※6）	20.1（9.6－30.6） ＜0.0001（両側CMH検定※6）
	中心網膜厚（CRT）の変化量：μm		-83.9±179.3	-191.4±180.0	-191.1±160.7
	群間差※3（両側97.5%信頼区間） 名目上のp値（検定方法）		－	-104.9（-139.6－-70.2） ＜0.0001（ANCOVA※7）	-111.0（-142.9－-79.0） ＜0.0001（ANCOVA※7）
	【参考情報】ETDRS糖尿病網膜症の重症度スコアが2段階以上低下した患者の割合：例数（%）		24（15.6）	57（37.0）	56（37.1）
	群間差※4（両側97.5%信頼区間） 名目上のp値（検定方法）		－	21.7（10.8－32.6） ＜0.0001（両側CMH検定※6）	21.5（10.4－32.5） ＜0.0001（両側CMH検定※6）
	【参考情報】NEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）		8.1±22.1（151）	10.9±23.1（147）	12.8±21.4（146）
	群間差※3（両側97.5%信頼区間） 名目上のp値（検定方法）		－	4.6（-0.7－9.9） 0.0529（ANCOVA※8）	5.1（0.1－10.0） 0.0218（ANCOVA※8）
	【参考情報】NEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）		6.1±20.4（151）	10.9±22.1（147）	8.5±20.4（147）
	群間差※3（両側97.5%信頼区間） 名目上のp値（検定方法）		－	5.8（1.0－10.6） 0.0072（ANCOVA※9）	3.6（-1.0－8.1） 0.0772（ANCOVA※9）

平均値±標準偏差

※1　24週目以降、追加治療基準に従い、必要に応じてレーザー治療群には本剤2mg投与（4週ごと5回投与後、以降8週ごとに投与）を、本剤投与群にはレーザー治療を実施した。
※2　SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団（無作為に割り付けされ、試験薬を受けたすべての患者）
※3　本剤投与群－レーザー治療群
※4　本剤投与群－レーザー治療群（心筋梗塞又は脳血管障害の既往歴を層としたCMH型の重みを用いて調整した）
※5　治療群及び心筋梗塞又は脳血管障害の既往歴を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※6　心筋梗塞又は脳血管障害の既往歴で調整した両側CMH検定
※7　治療群及び心筋梗塞又は脳血管障害の既往歴を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※8　治療群及び心筋梗塞又は脳血管障害の既往歴を固定効果、NEI VFQ-25「近見視力による行動」サブスケールスコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※9　治療群及び心筋梗塞又は脳血管障害の既往歴を固定効果、NEI VFQ-25「遠見視力による行動」サブスケー

ルスコアのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
52週目におけるNEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアのベースラインからの変化量において、2mg4週ごと投与群及び2mg8週ごと投与群のレーザー治療群に対する優越性は示されなかった。

④　安全性（VIVID-DME試験、VISTA-DME試験）[10~12,21]

VIVID-DME試験（52週間）において、すべての有害事象は本剤4週ごと投与群で136例中119例（87.5%）、8週ごと投与群で135例中119例（88.1%）、レーザー治療群で133例中112例（84.2%）に認められた。主な有害事象は本剤4週ごと投与群で結膜出血33例（24.3%）、鼻咽頭炎25例（18.4%）、糖尿病性網膜浮腫23例（16.9%）、視力低下19例（14.0%）、高血圧16例（11.8%）、眼圧上昇14例（10.3%）、8週ごと投与群で結膜出血34例（25.2%）、鼻咽頭炎22例（16.3%）、視力低下21例（15.6%）、高血圧19例（14.1%）、糖尿病性網膜浮腫17例（12.6%）、網膜出血15例（11.1%）、網膜滲出物14例（10.4%）、レーザー治療群で視力検査異常25例（18.8%）、視力低下22例（16.5%）、鼻咽頭炎20例（15.0%）、高血圧17例（12.8%）などであった。試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤4週ごと投与群で虚血性脳卒中が1例、8週ごと投与群で高血圧性心疾患が1例、レーザー治療群で腸炎が1例に認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤4週ごと投与群で虚血性脳卒中・心筋虚血・脳梗塞が各1例、8週ごと投与群で腎機能障害・末梢動脈閉塞性疾患が各1例、レーザー治療群で腸炎・突然視力消失・非感染眼内炎が各1例に認められた。試験薬に関連する死亡は、本剤8週ごと投与群で高血圧性心疾患が1例に認められた。VISTA-DME試験（52週間）において、すべての有害事象は本剤4週ごと投与群で155例中142例（91.6%）、8週ごと投与群で152例中139例（91.4%）、レーザー治療群で154例中146例（94.8%）に認められた。主な有害事象は、本剤4週ごと投与群で結膜出血60例（38.7%）、高血圧38例（24.5%）、眼痛23例（14.8%）、硝子体浮遊物19例（12.3%）、8週ごと投与群で結膜出血45例（29.6%）、高血圧28例（18.4%）、眼痛19例（12.5%）、黄斑線維症17例（11.2%）、レーザー治療群で結膜出血55例（35.7%）、高血圧34例（22.1%）などであった。

VISTA-DME試験（100週間）において、すべての有害事象は本剤4週ごと投与群で155例中152例（98.1%）、8週ごと投与群で152例中148例（97.4%）、レーザー治療群で154例中150例（97.4%）に認められた。試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤4週ごと投与群で脳幹卒中・脳血管発作・心停止が各1例、本剤8週ごと投与群で眼圧上昇・脳血管発作が各1例、レーザー治療群で脳血管発作が1例に認められた。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、本剤4週ごと投与群で脳幹卒中が1例に認められた。試験薬に関連する死亡は、本剤4週ごと投与群で心停止・脳血管発作が各1例に認められた。

表Ⅴ-29　VIVID-DME試験及びVISTA-DME試験の併合解析（52週間）における有害事象発現率

		レーザー治療群※1	本剤※1		
			2mg4週ごと投与群	2mg8週ごと投与群	合計
n		287	291	287	578
すべての有害事象		258（89.9）	261（89.7）	258（89.9）	519（89.8）
眼に関連する有害事象	試験眼	185（64.5）	172（59.1）	167（58.2）	339（58.7）
	僚眼	145（50.5）	154（52.9）	147（51.2）	301（52.1）
試験眼の有害事象		185（64.5）	172（59.1）	167（58.2）	339（58.7）
試験薬に関連する有害事象		3（1.0）	21（7.2）	8（2.8）	29（5.0）
投与手技に関連する有害事象		76（26.5）	125（43.0）	112（39.0）	237（41.0）
レーザー照射に関連する有害事象		16（5.6）	6（2.1）	10（3.5）	16（2.8）
試験眼の重篤な有害事象		12（4.2）	5（1.7）	5（1.7）	10（1.7）
試験薬に関連する有害事象		0	0	1（0.3）	1（0.2）
全身性の有害事象		213（74.2）	217（74.6）	217（75.6）	434（75.1）
試験薬に関連する有害事象		4（1.4）	4（1.4）	6（2.1）	10（1.7）
全身性の重篤な有害事象		65（22.6）	67（23.0）	64（22.3）	131（22.7）
試験薬に関連する有害事象		1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）	2（0.3）
APTC定義による動脈血栓塞栓事象a)		8（2.8）	9（3.1）	10（3.5）	19（3.3）
非致死性心筋梗塞		5（1.7）	4（1.4）	3（1.0）	7（1.2）
非致死性脳卒中		2（0.7）	3（1.0）	5（1.7）	8（1.4）
血管死		2（0.7）	2（0.7）	2（0.7）	4（0.7）

発現例数（発現率%）

※1　24週目以降、追加治療基準に従い、必要に応じてレーザー治療群には本剤2mg投与（4週ごと5回投与後、以降8週ごとに投与）を、本剤投与群にはレーザー治療を実施した

a)　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

表Ⅴ-30　VISTA-DME試験（100週間）における有害事象発現率

		レーザー治療群※1	本剤※1		
			2mg4週ごと投与群	2mg8週ごと投与群	合計
n		154	155	152	307
すべての有害事象		150（97.4）	152（98.1）	148（97.4）	300（97.7）
眼に関連する有害事象	試験眼	120（77.9）	113（72.9）	108（71.1）	221（72.0）
	僚眼	106（68.8）	105（67.7）	105（69.1）	210（68.4）
試験眼の有害事象		120（77.9）	113（72.9）	108（71.1）	221（72.0）
試験薬に関連する有害事象		3（1.9）	5（3.2）	2（1.3）	7（2.3）
投与手技に関連する有害事象		67（43.5）	77（49.7）	70（46.1）	147（47.9）
レーザー照射に関連する有害事象		6（3.9）	3（1.9）	0	3（1.0）
試験眼の重篤な有害事象		7（4.5）	9（5.8）	4（2.6）	13（4.2）
試験薬に関連する有害事象		0	0	1（0.7）	1（0.3）
全身性の有害事象		143（92.9）	142（91.6）	142（93.4）	284（92.5）
試験薬に関連する有害事象		3（1.9）	4（2.6）	2（1.3）	6（2.0）
全身性の重篤な有害事象		67（43.5）	67（43.2）	56（36.8）	123（40.1）
試験薬に関連する有害事象		1（0.6）	3（1.9）	1（0.7）	4（1.3）
APTC定義による動脈血栓塞栓事象a)		9（5.8）	13（8.4）	11（7.2）	24（7.8）
非致死性心筋梗塞		5（3.2）	6（3.9）	5（3.3）	11（3.6）
非致死性脳卒中		3（1.9）	5（3.2）	4（2.6）	9（2.9）
血管死		2（1.3）	3（1.9）	3（2.0）	6（2.0）

発現例数（発現率%）

※1　24週目以降、追加治療基準に従い、必要に応じてレーザー治療群には本剤2mg投与（4週ごと5回投与後、以降8週ごとに投与）を、本剤投与群にはレーザー治療を実施した

a）　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

10）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：VIVID-DME試験］承認時評価資料
11）バイエル薬品社内資料［VIVID-DME試験日本人部分集団解析、52週］承認時評価資料
12）バイエル薬品社内資料［海外第Ⅲ相試験：VISTA-DME試験（外国人）］承認時評価資料
21）バイエル薬品社内資料［VIVID-DME、VISTA-DME試験併合解析、52週］承認時評価資料

注）糖尿病黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

国内第Ⅲ相試験：VIVID-Japan試験 [22)]

【試験概要】

VIVID-DME試験で本剤投与を受けた日本人集団は51例（本剤2mg4週ごと投与群：26例、本剤2mg8週ごと投与群：25例）と少数であったことから、日本人のDMEを有する患者に対する本剤硝子体内投与の安全性評価の確認を主目的とし、日本国内（17施設）において本剤2mg単一群による多施設共同非無作為化非遮蔽試験（VIVID-Japan試験：国内第Ⅲ相試験）を実施した。

試験デザイン	非無作為化非遮蔽単一群試験
対象	DMEを有する患者：73例
主な選択基準	1型あるいは2型糖尿病を有する18歳以上の男女かつ ・試験眼に、黄斑の中心窩（OCTで測定される黄斑の中心部領域）に及ぶDMEを有する ・試験眼にDMEが原因の視力低下を有する ・試験眼のOCTによる網膜厚が300μm以上 ・スクリーニング時における試験眼の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）　など
投与方法	対象患者に、本剤2mgを0～16週目まで4週ごとに連続5回投与し〔0週目（1日目）、4、8、12、16週目〕、その後48週まで8週ごとに硝子体内投与を行い、52週目に最終評価を行った。
主な評価項目	安全性（主要評価項目、SAF） 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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など 有効性 52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（FAS） 52週目における中心網膜厚（CRT）のベースラインからの変化量（FAS） 52週目にベースラインから10文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS） 52週目におけるNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量（FAS） 52週目におけるNEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアのベースラインからの変化量（FAS） 52週目におけるNEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアのベースラインからの変化量（FAS）　など

OCT（optical coherence tomography）：光干渉断層計
SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団
FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
●中心網膜厚（CRT：central retinal thickness）：中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）の網膜厚

【結果】

国内第Ⅲ相試験：VIVID-Japan試験（52週までの成績）[22)]

VIVID-Japan試験は、日本の17施設で実施された。

＜安全性（主要評価項目）＞

VIVID-Japan試験では、52週間において、すべての有害事象は72例中57例（79.2%）に認められた。主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（12.5%）などであった。試験薬に関連する重篤な有害事象は、急性心筋梗塞・腎不全が1例（同一症例）に認められ、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、急性心筋梗塞が1例に認められた。試験薬に関連する死亡は認められなかった（主要評価項目、SAF）。

表Ⅴ-31　VIVID-Japan試験（52週間）における有害事象発現率（SAF）

		本剤群
	n	72
すべての有害事象		57（79.2）
眼に関連する有害事象	試験眼	15（20.8）
	僚眼	17（23.6）
試験眼の有害事象		15（20.8）
試験薬に関連する有害事象		0
投与手技に関連する有害事象		10（13.9）
試験眼の重篤な有害事象		0
試験薬に関連する有害事象		0
全身性の有害事象		51（70.8）
試験薬に関連する有害事象		2（ 2.8）
全身性の重篤な有害事象		8（11.1）
試験薬に関連する有害事象		1（ 1.4）
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[a)]		2（ 2.8）
非致死性心筋梗塞		1（ 1.4）
非致死性脳卒中		0
血管死		1（ 1.4）

発現例数（発現率%）

a）　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

＜有効性評価項目＞

52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+9.3文字であり、52週目における中心網膜厚（CRT）のベースラインからの変化量は-202.0μmであった。

表Ⅴ-32　最高矯正視力文字数の変化量、10文字以上の視力改善がみられた患者の割合、CRTの変化量、NEI VFQ-25合計スコアの変化量、サブスケールスコアの変化量（LOCF、FAS）

	本剤群
n	72
本剤の平均投与回数※	8.7±1.2
最高矯正視力文字数の変化量（文字数）	9.3±9.3
10文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	29（40.3）
中心網膜厚（CRT）の変化量：μm	-202.0±150.8
【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量：ポイント（例数）	3.1±11.3 （70）
【参考情報】NEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）	4.9±20.6 （70）
【参考情報】NEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化量：ポイント（例数）	2.4±16.1 （70）

平均値±標準偏差

※ SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団

＜国内外で実施された第Ⅲ相試験3試験※1の安全性併合解析（1年間）＞

国内外で実施された第Ⅲ相試験3試験※1の安全性併合解析（1年間）の結果、本剤2mgを投与された730例※2中276例（37.8%）に副作用※3が認められた。主な副作用は、結膜出血178例（24.4%）、眼痛51例（7.0%）、硝子体浮遊物33例（4.5%）であった。うち本剤を投与された日本人症例128例※4中35例（27.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血23例（18.0%）であった。（効能追加承認時）

※1　VIVID-DME試験、VISTA-DME試験、VIVID-Japan試験
※2　本剤2mgを投与された症例（本剤群650例、レーザー治療群80例）を評価対象とした
※3　投与手技に起因する有害事象を含む
※4　本剤群123例、レーザー治療群5例

22）バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VIVID-Japan試験］承認時評価資料

注）糖尿病黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

〔5. 血管新生緑内障※〕

国内第Ⅲ相試験：VEGA試験[13)]

国内第Ⅲ相試験：VENERA試験[14)]

※ VEGA試験、VENERA試験は、眼圧の変化を主要評価として、前眼部新生血管に伴う眼圧上昇が認められるNVG患者を対象とした試験である。従って、試験の対象とは異なる、眼圧上昇が認められない前緑内障期の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。そのため、前緑内障期の患者に対する本剤の投与は推奨されない。

【試験概要】

VEGA試験及びVENERA試験は、血管新生緑内障（NVG）を有する患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施した。VEGA試験では、滲出型AMDやCRVOに伴う黄斑浮腫の承認用量である2mgと設定し、本剤群の用法及び用量を2mg単回投与後、再投与基準に従って5週目及び9週目に2mgを投与し、眼圧の変化を偽注射群と比較検討した。

VEGA試験では偽注射に対する本剤の優越性を検証できなかったため、その要因を考慮して計画したVENERA試験を追加で実施した。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td colspan="2">VEGA試験：無作為化二重遮蔽偽注射対照比較試験
VENERA試験：非無作為化非遮蔽単群試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td colspan="2">NVGを有する患者
VEGA試験：54例、VENERA試験：16例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td colspan="2">虹彩新生血管（NVI）及び隅角新生血管（NVA）が認められ、それに伴い眼圧が25mmHg超の成人NVG患者</td></tr>
<tr><td rowspan="3">主な除外基準</td><td colspan="2">・NVG以外の原因による閉塞隅角を有する
・試験眼に、初回投与日の前60日以内にVEGF阻害剤の治療歴を有する
・試験眼又はその周囲に、初回投与日の前60日以内に副腎皮質ステロイド剤〔溶液（非懸濁液）又は懸濁液〕の治療歴を有する（副腎皮質ステロイド点眼薬は可）
・試験眼に、PRPを除く有効性評価に影響を与える眼内手術歴を有する　など</td></tr>
<tr><td colspan="2">相違点</td></tr>
<tr><td>＜VEGA試験の除外基準＞
・初回投与日の投与前に行う眼圧評価の前24時間以内に、全身性の眼圧下降薬の治療歴を有する
・試験眼に、初回投与日の前30日以内にPRPを除く有効性評価に影響を与える眼内手術以外の眼内手術の治療歴を有する
・試験眼に、初回投与日の後15日以内にPRPを除くすべての眼内手術が予定されている</td><td>＜VENERA試験の除外基準＞
・初回投与日の前3日以内に、全身性の眼圧下降薬の治療歴を有する
・試験眼に、初回投与日の前30日以内にPRPを含む有効性評価に影響を与える眼内手術以外の眼内手術の治療歴を有する
・試験眼に、初回投与日の後8日以内にPRPを含むすべての眼内手術が予定されている
・NVGが原因の完全閉塞隅角を有する</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与方法</td><td colspan="2">VEGA試験：
対象患者を、本剤群及び偽注射群の2群に無作為に均等割り付けした。
初回投与日（1日目）に本剤群では本剤2mgを単回硝子体内投与し、偽注射群では偽注射を行った。その後、2週目及び13週目を除く各来院時に再投与基準を満たした場合のみ、1週目には本剤群に偽注射、偽注射群に本剤2mg投与を行い、5週目及び9週目にはいずれの投与群でも本剤2mg投与を行った。</td></tr>
<tr><td colspan="2">＜再投与基準＞
以下の再投与基準のすべてを満たした場合、再投与する。
・眼圧が21mmHg超の場合
・NVIの退縮が不十分の場合（NVIスコアのグレードが0以外）
・本剤の硝子体内投与が必要であると治験担当医師が判断した場合</td></tr>
</table>

	VENERA試験： 初回投与日（1日目）に本剤2mgを単回硝子体内投与し、1週目及び2週目に検査を行った。5週目には試験終了時の検査を行った。
有効性主要評価項目	1週目における眼圧のベースラインからの変化量
有効性副次評価項目	1週目におけるNVIグレード注）がベースラインと比較して改善した患者の割合
有効性探索的評価項目	・各来院時点における眼圧のベースラインからの変化量 ・各来院時点において眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた患者の割合 ・各来院時点においてNVI及びNVAグレード注）がベースラインと比較して改善した患者の割合 ・各来院時点におけるNVI及びNVAグレードの割合　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、APTC定義による動脈血栓塞栓事象　など
解析計画	検証的な解析 VEGA試験：主要評価項目（FAS）：本剤群の偽注射群に対する優越性の検証（変化量の調整済平均の群間差の両側95%信頼区間の上限が0を下回る） VENERA試験：主要評価項目（PPS）：本剤群の有効性の検証（両側95%信頼区間の上限が閾値[0mmHg]を下回る） 探索的な解析： 主要評価項目の補足的解析（VEGA試験：PPS） 副次評価項目（VEGA試験：FAS、VENERA試験：PPS） 探索的評価項目（VEGA試験：FAS、VENERA試験：PPS）　など

事後部分集団解析†	VEGA試験における全身性眼圧下降薬使用の有無別の解析　など † 本事後部分集団解析は、承認審査過程において評価を受けた解析です。

NVG（neovascular glaucoma）：血管新生緑内障
NVI（neovascularization of the iris）：虹彩新生血管
NVA（neovascularization of the angle）：隅角新生血管
PRP（panretinal photocoagulation）：汎網膜光凝固
FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団
PPS（per protocol set）：治験実施計画書に適合した解析対象集団
●偽注射：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

注）NVI 及びNVAグレード[a,b)]
NVI及びNVAの発現の有無について、細隙灯顕微鏡と隅角鏡検査により評価した。試験眼におけるNVI及びNVAの程度は、以下に示すスコア表に従ってスコア化した。

グレード	虹彩新生血管（NVI）	隅角新生血管（NVA）
0	NVI なし	NVA なし
1	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限以下	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限以下
2	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が 2 象限超	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が 2 象限超
3	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が 1～3 象限	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 1～3 象限
4	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が 3 象限超	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が 3 象限超

a）Weiss DI, et al.: Ann Ophthalmol 1978; 10: 488-491.
b）Teich SA, et al.: Ophthalmology 1981; 88: 1102-1106.

【結果】

① 国内第Ⅲ相試験：VEGA試験[13)]

VEGA試験は、国内19施設で実施された。

＜1週目における眼圧のベースラインからの変化量（主要評価項目、検証的解析結果）、主要評価項目の補足的解析、各来院時点における眼圧のベースラインからの変化量（探索的評価項目）＞

1週目における眼圧のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-8.5mmHg、偽注射群で-4.9mmHgであった。変化量の調整済平均の群間差（本剤群－偽注射群）は-4.9mmHg（両側95%信頼区間：-10.2～0.3）であり、両側95%信頼区間の上限が0を上回ったことから、偽注射に対する本剤の優越性は検証されなかった（p=0.0644、ANCOVA※）。

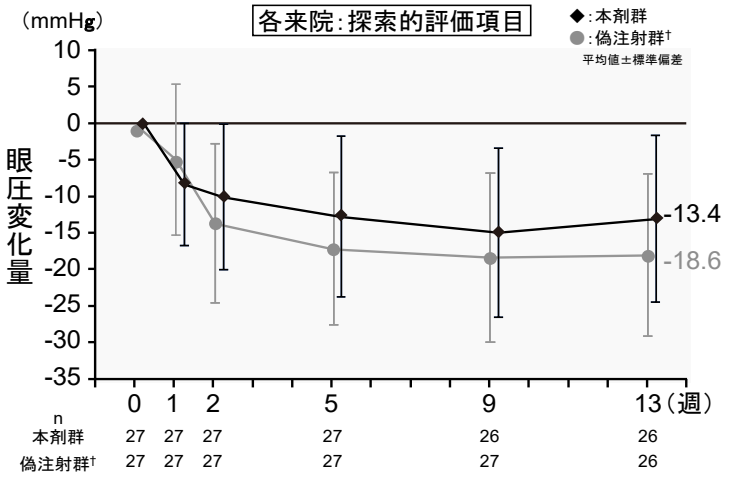
一方、PPSを対象とした補足的解析では、本剤群で平均-8.9mmHg、偽注射群で平均-4.3mmHgの眼圧変化が認められ、変化量の調整済平均の群間差（本剤群－偽注射群）は-5.5mmHg（両側95%信頼区間：-10.8～-0.2）であり、両側95%信頼区間の上限が0を下回った。

※ 投与群及び割り付け時のNVGステージを固定効果、眼圧のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル

表Ⅴ-33　1週目における眼圧のベースラインからの変化量（主要評価項目、検証的解析結果）（LOCF、FAS）

投与群	ベースライン	1週目			p値※1
	実測値（mmHg、平均値）	実測値（mmHg、平均値）	変化量（mmHg、平均値±標準偏差）	変化量の調整済平均の群間差（両側95%信頼区間）※1,2	
本剤群 (n=27)	33.0	24.5	-8.5±8.7	-4.9	0.0644
偽注射群 (n=27)	36.7	31.8	-4.9±10.8	(-10.2, 0.3)	

※1 投与群及び割り付け時のNVGステージを固定効果、眼圧のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
※2 本剤群－偽注射群
優越性の検証の基準：変化量の調整済平均の群間差の両側95%信頼区間の上限が0を下回る
LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法



図Ⅴ-17　眼圧変化量の推移（観察値、FAS）

† 1週目以降、再投与基準に従って、本剤2mg投与を実施

＜1週目のNVIグレードがベースラインと比較して改善した患者の割合（副次評価項目）、各来院時点においてNVI及びNVAグレードがベースラインと比較して改善した患者の割合（探索的評価項目）＞

1週目にNVIグレードが改善した患者の割合は、本剤群で70.4%、偽注射群で11.5%であり、調整済群間差（本剤群－偽注射群）は59.1%（両側95%信頼区間：37.0～81.2）であった。また最終評価時（13週目）では、本剤群で100.0%、偽注射群†で92.3%の患者にNVIグレードの改善が認められた。

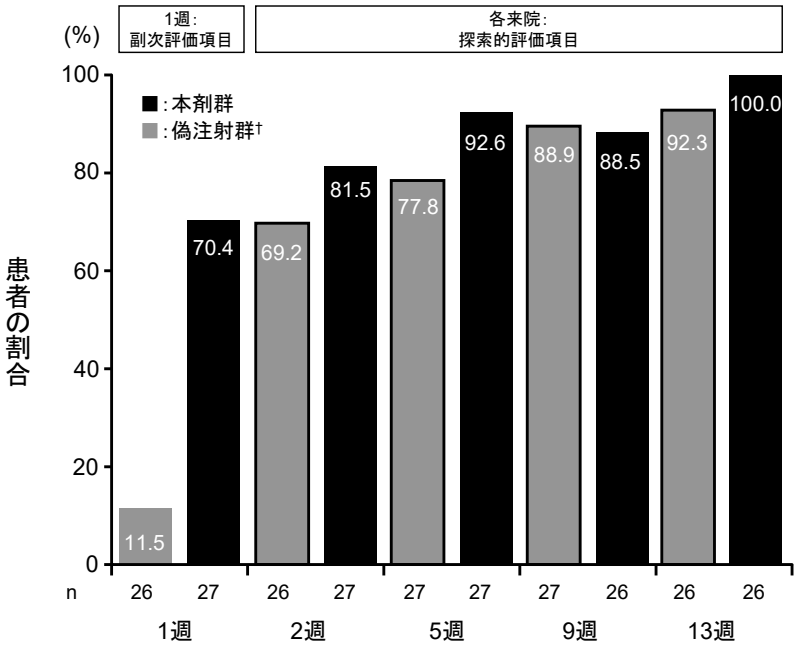
1週目にNVAグレードが改善した患者の割合は、本剤群で59.3%、偽注射群で11.5%であり、調整済群間差（本剤群－偽注射群）は48.3%（両側95%信頼区間：26.4～70.1）であった。また最終評価時（13週目）では、本剤群で80.8%、偽注射群†で80.8%の患者にNVAグレードの改善が認められた。

† 1週目以降、再投与基準に従って、本剤2mg投与を実施

表Ⅴ-34　1週目においてNVIグレードが改善した患者の割合（副次評価項目）、NVAグレードが改善した患者の割合（探索的評価項目）（LOCF、FAS）

項目	本剤群 （n=27）	偽注射群 （n=26）	本剤群－偽注射群 調整済群間差（%） （両側95%信頼区間）※
NVIグレードが改善した患者の割合（%）	70.4 （19/27例）	11.5 （3/26例）	59.1 （37.0～81.2）
NVAグレードが改善した患者の割合（%）	59.3 （16/27例）	11.5 （3/26例）	48.3 （26.4～70.1）

※ 割り付け時の NVG ステージを層とした Mantel-Haenszel 型重みによる推定



図Ⅴ-18　NVIグレードが改善した患者の割合（LOCF‡、FAS）

† 1週目以降、再投与基準に従って、本剤2mg投与を実施

‡ 1週目のみLOCF、それ以降は観察値

＜眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた患者の割合（探索的評価項目）＞
1週目に眼圧をコントロールできた患者割合は、本剤群で44.4%、偽注射群で7.4%であり、群間差（本剤群－偽注射群）は36.7%（両側95%信頼区間：16.4～57.0）であった。また最終評価時（13週目）では、本剤群で73.1%、偽注射群†で84.6%の患者で眼圧がコントロールできた。

表Ⅴ-35　1週目及び13週目に眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた患者の割合（探索的評価項目）（FAS）

項目	時点	本剤群	偽注射群†
眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた患者の割合（%）	1週目（LOCF）	44.4 （12/27例）	7.4 （2/27例）
	13週目（観察値）	73.1 （19/26例）	84.6 （22/26例）

† 1週目以降、再投与基準に従って、本剤2mg投与を実施

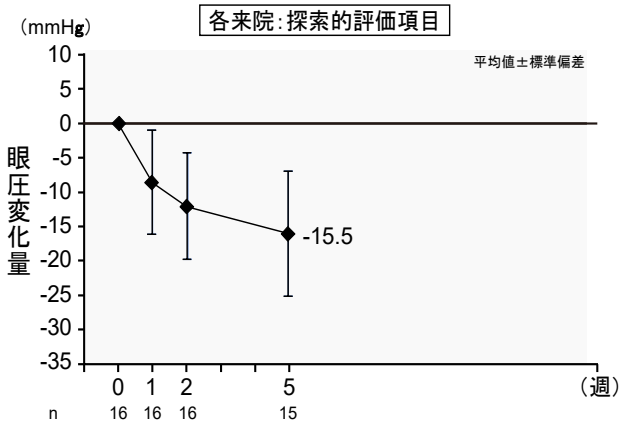
② 国内第Ⅲ相試験：VENERA試験[14)]
VENERA試験は、国内7施設で実施された。

＜1週目における眼圧のベースラインからの変化量（主要評価項目、検証的解析結果）、各来院時点における眼圧のベースラインからの変化量（探索的評価項目）＞
1週目における眼圧のベースラインからの変化量の平均値は、-8.3mmHg（両側95%信頼区間：-12.2～-4.4）であり、両側95%信頼区間の上限が閾値である0mmHgを下回ったことから、本剤の有効性が検証された（p=0.0004、1標本t検定）。
また、5週目における眼圧の変化量は、-15.5mmHgであった。

表Ⅴ-36　1週目における眼圧のベースラインからの変化量（主要評価項目、検証的解析結果）（LOCF、PPS）

投与群	ベースライン	1週			p値※
	実測値（mmHg、平均値）	実測値（mmHg、平均値）	変化量（mmHg、平均値±標準偏差）	平均変化量の両側95%信頼区間※	
本剤群（n=16）	34.1	25.8	-8.3±7.3	-12.2 ～ -4.4	0.0004

※ 1標本t検定
有効性の検証の基準：両側95%信頼区間の上限が閾値［0mmHg］を下回る
LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法



図Ⅴ-19　眼圧変化量の推移（観察値、PPS）

＜1週目のNVIグレードがベースラインと比較して改善した患者の割合（副次評価項目）、各来院時点においてNVI及びNVAグレードがベースラインと比較して改善した患者の割合（探索的評価項目）＞

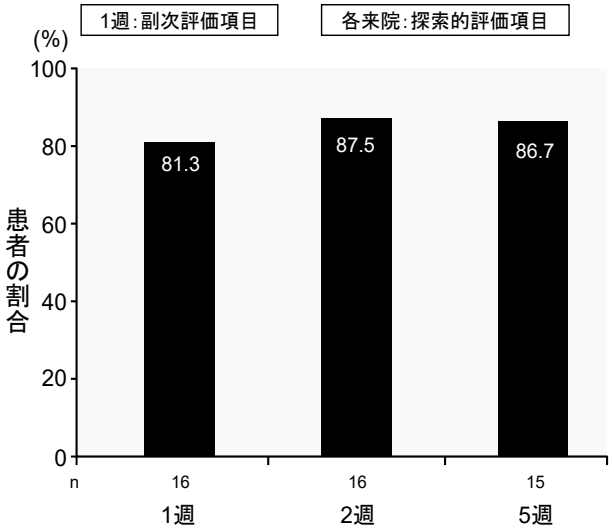
1週目にNVIグレードが改善した患者の割合は、81.3%（両側95%信頼区間※：54.4～96.0）であり、2週目では87.5%、最終評価時（5週目）では86.7%であった。

1週目にNVAグレードが改善した患者の割合は、50.0%（両側95%信頼区間※：24.7～75.3）であり、2週目では50.0%、最終評価時（5週目）では66.7%であった。

※ Clopper-Pearson法による推定

表Ⅴ-37　1週目においてNVIグレードが改善した患者の割合（副次評価項目）、1週目においてNVAグレードが改善した患者の割合（探索的評価項目）（LOCF、PPS）

項目	本剤群
NVIグレードが改善した患者の割合（%）	81.3 （13/16例）
NVAグレードが改善した患者の割合（%）	50.0 （8/16例）



図Ⅴ-20　NVIグレードが改善した患者の割合（LOCF‡、PPS）

‡ 1週目のみLOCF、それ以降は観察値

＜眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた患者の割合（探索的評価項目）＞

1週目に眼圧をコントロールできた患者の割合は43.8%であり、最終評価時（5週目）では86.7%であった。

表Ⅴ-38　1週目及び5週目に眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた患者の割合（探索的評価項目）（PPS）

項目	時点	本剤群
眼圧をコントロール（≦21mmHg）できた患者の割合（%）	1週目（LOCF）	43.8 （7/16例）
	5週目（観察値）	86.7 （13/15例）

③　安全性（VEGA試験、VENERA試験）[13,14]

VEGA試験（13週間）において、すべての有害事象は本剤群で27例中13例（48.1%）、偽注射群†で27例中20例（74.1%）に認められた。主な有害事象は、本剤群で処置による疼痛3例（11.1%）、結膜出血・点状角膜炎・下痢・注射部位疼痛が各2例（7.4%）など、偽注射群†で眼痛4例（14.8%）、点状角膜炎3例（11.1%）、前房出血・便秘・眼圧上昇・頭痛が各2例（7.4%）などであった。副作用※1は、本剤2mgを投与された50例※2中12例（24.0%）に認められ、主な副作用は、結膜出血3例（6.0%）、注射部位疼痛3例（6.0%）であった。試験薬に関連する重篤な有害事象として、偽注射群†で心筋虚血が1例に認められた。VEGA試験において、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

※1 投与手技に起因する有害事象を含む

※2 本剤2mgを投与された症例（本剤群27例、偽注射群†23例）を評価対象とした

表Ⅴ-39　VEGA試験（13週間）における有害事象発現率

		偽注射群†（n=27）		本剤群
		0～1週	0～13週	（n=27）
すべての有害事象		6（22.2）	20（74.1）	13（48.1）
眼に関連する有害事象	試験眼	4（14.8）	15（55.6）	11（40.7）
	僚眼	0	5（18.5）	3（11.1）
試験眼の有害事象		4（14.8）	15（55.6）	11（40.7）
試験薬に関連する有害事象		0	1（3.7）	1（3.7）
投与手技に関連する有害事象		0	3（11.1）	6（22.2）
試験眼の重篤な有害事象		0	1（3.7）	2（7.4）
試験薬に関連する有害事象		0	0	0
全身性の有害事象		2（7.4）	11（40.7）	8（29.6）
試験薬に関連する有害事象		0	1（3.7）	0
投与手技に関連する有害事象		0	1（3.7）	0
全身性の重篤な有害事象		0	2（7.4）	1（3.7）
試験薬に関連する有害事象		0	1（3.7）	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象a)		0	1（3.7）	0
非致死性心筋梗塞		0	1（3.7）	0
非致死性脳卒中		0	0	0
血管死		0	0	0

発現例数（発現率%）

† 1週目以降、再投与基準に従って、本剤2mg投与を実施

a）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

VENERA試験（5週間）において、すべての有害事象は16例中6例（37.5%）に認められ、副作用※は16例中3例（18.8%）に認められた。副作用の内訳は、眼痛2例（12.5%）、眼そう痒症及び頭痛が各1例（6.3%）であった。VENERA試験において、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及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

※ 投与手技に起因する有害事象を含む

表Ⅴ-40　VENERA試験（5週間）における有害事象発現率

		n=16
すべての有害事象		6（37.5）
眼に関連する有害事象	試験眼	4（25.0）
	僚眼	0
試験眼の有害事象		4（25.0）
試験薬に関連する有害事象		0
投与手技に関連する有害事象		2（12.5）
試験眼の重篤な有害事象		0
試験薬に関連する有害事象		0
全身性の有害事象		3（18.8）
試験薬に関連する有害事象		1（6.3）
投与手技に関連する有害事象		0
全身性の重篤な有害事象		1（6.3）
試験薬に関連する有害事象		0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[a)]		0
非致死性心筋梗塞		0
非致死性脳卒中		0
血管死		0

発現例数（発現率%）

a）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

13）バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VEGA試験］承認時評価資料
14）バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VENERA試験］承認時評価資料

注）血管新生緑内障において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

〔6. 未熟児網膜症〕［アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得］
日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：FIREFLEYE試験[15)]

【試験概要】

FIREFLEYE試験は、ROP患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で実施された。ROPの治療に本剤を用いた臨床研究及び抗VEGF療法後に疾患の活動性が再燃する場合があるとの報告に基づき、FIREFLEYE試験では本剤投与群の用法及び用量を「0.4mgを単回硝子体内投与する。再投与基準に適合した場合は、本剤の追加投与を各眼につき2回まで実施できる。」と設定した。試験計画の検討が国内外で並行して進められた結果、FIREFLEYE試験は、最終的に日本を含めて対照群としてレーザー治療群を設定した試験として実施されることになったが、日本と日本以外の国又は地域で異なる有効性主要解析が実施されることになった。日本では本剤投与群の奏効割合の閾値（66%）に対する優越性を検証した。奏効割合の閾値は、ラニビズマブの第Ⅲ相比較試験におけるレーザー網膜光凝固療法群の治療成功率※（66.2%）を参考に設定した。一方、日本以外の国又は地域では本剤投与群の奏効確率のレーザー治療群に対する非劣性を検証した。

※ 治療開始24週後に両眼ともに活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合
なお、患者が死亡、又は治療を切り替えた場合、治療成功には含まれない

試験デザイン	無作為化非遮蔽網膜光凝固術対照比較試験
対象	ROP患者118例（うち日本人：17例）
主な選択基準	・在胎週数が32週以下又は出生体重が1500g以下 ・ROP国際分類[a)]による下記のいずれかの所見を少なくとも片眼に有し、未治療 　・zoneⅠ stage1+、2＋、3又は3+、もしくは 　・zoneⅡ stage2+又は3+、もしくは 　・Aggressive posterior ROP（AP-ROP）※1 ・試験治療日の体重が800g以上　など
主な除外基準	患者単位： ・染色体異常、遺伝子疾患又は遺伝的症候群を有する、もしくはそれらが疑われる ・臨床的に留意すべき神経疾患（グレード3以上の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、留意すべき視神経機能障害を及ぼす先天的脳病変、又は留意すべき頭蓋内圧亢進を伴う重度の水頭症、など）を有する　など 眼単位： ・部分的又は完全な網膜剥離に進行したROP（stage4又は5）を有する ・zoneⅢにのみROP病変を有する ・試験治療又は主要評価項目の判定に影響を及ぼす可能性のある眼の異常がある ・ROPに対して外科的又は非外科的な治療（抗VEGF薬の硝子体内投与、網膜光凝固術又は冷凍凝固術、硝子体手術）の既往がある
投与方法	対象患者を、本剤投与群及びレーザー治療群の2群に2：1の比で無作為に割り付けた。本剤投与群では適格と判定された片眼又は両眼に、初回治療として1眼につき本剤0.4mg/0.01mLの単回硝子体内投与を行った。両眼への投与が必要な場合は、同日に行った。再投与基準に適合した場合は、28日以上の間隔をあけて各眼につき2回まで追加投与を実施できた。また、レスキュー治療基準に適合した場合は、網膜光凝固術によるレーザー治療を実施した。レーザー治療群では適格と判定された片眼又は両眼に網膜光凝固術によるレーザー治療を実施した。治験担当医師の判断に基づき、可能な限り治療を完遂するが、試験治療開始から1週間以内に複数回の治療が必要となった場合は、1回の治療として取り扱った。再治療基準に適合した場合はレーザー治療を実施し、レスキュー治療基準に適合した場合は本剤投与を実施した。
	＜本剤投与群の再投与基準＞ 以下の両方に適合する場合： ・治療を要するROPが存在 ・前回の本剤の硝子体内投与から28日以上経過

	＜本剤投与群のレスキュー治療基準＞ 以下のいずれかに適合する場合： ・前回の本剤の硝子体内投与から27日以内に、前回の投与前に実施された検査時と比較してROP所見が悪化 ・本剤の硝子体内投与が計3回実施され、最後の硝子体内投与から28日以上経過した時点で治療を要するROPが存在
	＜レーザー治療群の再治療基準＞ 以下の両方に適合する場合： ・治療を要するROPが存在 ・眼底検査の結果、治験担当医師によって網膜光凝固術が不十分であると判定
	＜レーザー治療群のレスキュー治療基準＞ 眼底検査の結果、治験担当医師によって網膜光凝固術が十分であったと判定され、かつ以下のいずれかに適合する場合： ・網膜光凝固術の前に実施された検査時と比較してROP所見が悪化 ・網膜光凝固術から28日以上経過した後も治療を要するROPが持続
有効性主要評価項目	試験治療開始から24週目に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合（奏効割合、奏効確率※2）
有効性副次評価項目	・試験治療開始から24週目までの二次治療の必要性※3 ・試験治療開始から24週目までのROPの再発※4 ・試験治療開始から24週目までに本剤を投与した回数 ・試験治療開始から24週目までにレーザー治療を実施した回数　など
事前に規定したその他の有効性評価項目	・試験治療の所要時間※5 ・鎮静又は全身麻酔の必要性※6 ・2回以上の本剤投与の必要性※7 ・試験治療開始から24週目にかけてのplus diseaseの退縮※8、網膜前面の血管形成隆起の退縮※9、及び隆起部位を超えての網膜血管の発達※10 ・試験治療開始から24週目にかけてのstage4又は5のROPへの進行※11 ・24週目までの必要来院回数　など
その他の探索的有効性評価項目	試験治療開始から24週目までにROPが完全に退縮した後の再発※12
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　など
解析計画	日本の検証的な解析 主要評価項目（FAS）：本剤投与群における奏効割合の閾値に対する優越性の検証（両側95%信頼区間の下限値が閾値［66%］を超える） 日本以外の国又は地域の検証的な解析 主要評価項目（FAS）：本剤投与群における奏効確率※2のレーザー治療群に対する非劣性の検証（群間差が-5%以上となる確率が95%以上） 探索的な解析 主要評価項目（FAS）：本剤投与群及びレーザー治療群の奏効割合の差 副次評価項目（FAS） 事前に規定したその他の評価項目（FAS） その他の探索的評価項目（FAS） 部分集団解析：医師判定による試験治療開始時のROPのzone別の主要評価項目の解析、日本人の部分集団解析

FAS（full analysis set）：いずれかの試験治療を受け、試験治療開始時及び試験治療開始後に少なくとも1回、有効性が評価されたすべての患者

※1　本試験は国際分類第2版に基づき実施されたためAP-ROPと表記されている〔国際分類第3版ではAggressive ROP（AROP）〕
※2　奏効確率はベイズ統計モデルにより推定した
※3　必要であった確率（事後分布の中央値）、必要であった患者の割合、必要であった眼の割合
※4　再発した確率（事後分布の中央値）、再発した患者の割合、再発した眼の割合
※5　本剤の投与に要した総時間、レーザー治療に要した総施行時間
※6　全身麻酔を受けた患者の割合、全身麻酔を受けた眼の割合、鎮静剤投与を受けた患者の割合、鎮静剤投与を受けた眼の割合、局所麻酔を受けた患者の割合、局所麻酔を受けた眼の割合
※7　必要であった患者の割合、必要であった眼の割合
※8　24週目にplus diseaseの退縮を認めた眼の割合
※9　試験治療開始時にROPありで、24週目にROPなしと判定された眼の割合

※10 試験治療開始時にzone Ⅰ又はⅡで、24週目にROPなしと判定された眼の割合
※11 試験治療開始後のいずれかの評価時期にstage4又は5のROPに進行した眼の割合
※12 再発した確率（事後分布の中央値）、再発した患者の割合、再発した眼の割合
a）An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-999.

【結果】

①　日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：FIREFLEYE試験[15)]

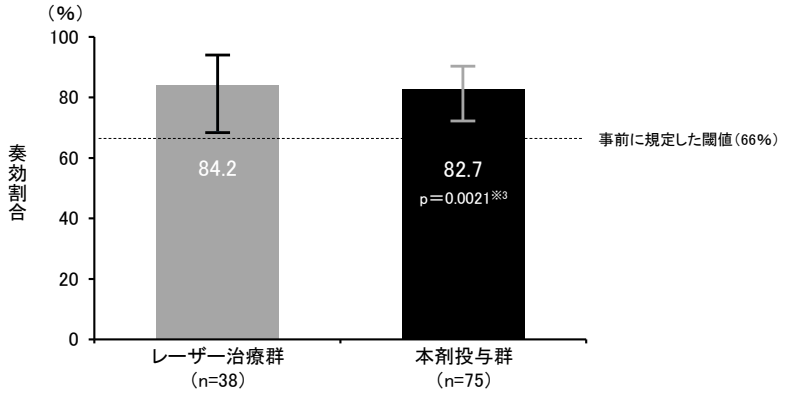
FIREFLEYE試験は、アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の27ヵ国、64施設で実施された。

＜試験治療開始から24週目に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合（奏効割合）※1,2（主要評価項目）（日本の検証的な解析）＞

24週目における奏効割合は本剤投与群で82.7%、レーザー治療群で84.2%であり、レーザー治療群に対する本剤投与群の奏効割合の差は-1.5%であった。本剤投与群における奏効割合の両側95%信頼区間の下限値は72.2%で、事前に規定した閾値（66%）を超えており、奏効割合の閾値に対する本剤投与群の優越性が検証された。

※1 活動性のROPを治療を要するROPと定義し、不良な形態学的転帰を網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織と定義した
試験治療開始から24週目に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない場合に奏効とみなした（試験治療を受けた眼が両眼の場合は、両眼とも奏効することが必要）
レスキュー治療を実施した場合、死亡した場合は無効例とし、死亡以外の理由による欠測が発生した場合は、試験中止の時期及び試験中止前の最終評価に応じて欠測の補完を行った
詳細は＜参考：欠測の補完方法＞を参照のこと

※2　点推定値



※3　閾値（66%）に対する両側正確二項検定

図Ⅴ-21　24週目の奏効割合（FAS）

表Ⅴ-41　24週目の奏効割合（FAS）

	レーザー治療群	本剤投与群
n	38	75
奏効割合（%） （両側95%信頼区間※1）	84.2 （68.7, 94.0）	82.7 （72.2, 90.4）
群間差*（%） （両側95%信頼区間※2）※3	-	-1.5 （-16.0, 12.9）

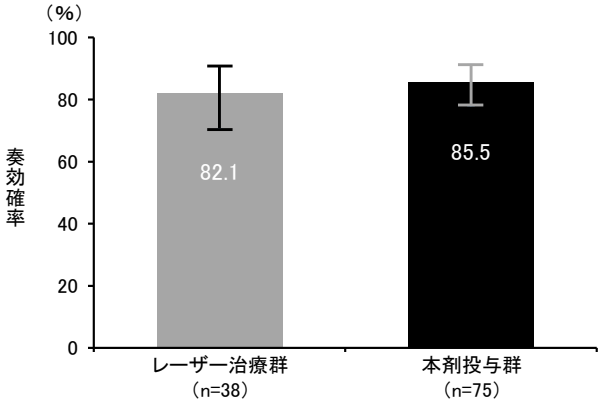
＊ 探索的な解析
※1　Clopper-Pearsonの正確な両側95%信頼区間
※2　漸近的な両側95%信頼区間
※3　本剤投与群－レーザー治療群

＜試験治療開始から24週目に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合（奏効確率）※1,2（主要評価項目）（日本以外の国又は地域の検証的な解析）＞

24週目における奏効確率は本剤投与群で85.5%、レーザー治療群で82.1%であり、レーザー治療群に対する本剤投与群の奏効確率の差は3.4%であった。レーザー治療群に対する本剤投与群の群間差が-5%以上となる確率は88.4%で、事前に規定した基準（95%以上）を下回っており、レーザー治療群に対する本剤投与群の非劣性は検証されなかった。

※1 活動性のROPを治療を要するROPと定義し、不良な形態学的転帰を網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織と定義した
試験治療開始から24週目に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない場合に奏効とみなした
レスキュー治療を実施した場合は無効眼、死亡した場合は24週時の評価は欠測として扱い、死亡の時期及び死亡前の最終評価に応じて欠測の補完を行った
詳細は＜参考：欠測の補完方法＞を参照のこと

※2 事後分布の中央値（1患者で両眼に奏効が認められる確率を、1眼の奏効確率に無情報事前確率分布を用いたベイズ統計モデルにより推定）



図Ⅴ-22　24週目の奏効確率（FAS）

表Ⅴ-42　24週目の奏効確率（FAS）

	レーザー治療群	本剤投与群
n	38	75
奏効確率（%） （両側90%信用区間）	82.1 （70.5, 90.8）	85.5 （78.0, 91.3）
群間差（%） （両側90%信用区間）※	-	3.4 （-8.0, 16.2）
群間差が-5%以上となる確率（%）	-	88.4

※ 本剤投与群－レーザー治療群
非劣性基準：群間差が-5%以上となる確率が95%以上

＜参考：欠測の補完方法＞

有効性主要解析の欠測の補完については、以下の取扱いとした。なお、試験中止前に不良な形態学的転帰が認められない眼又はレスキュー治療が行われなかった眼に限り適用となる。

・試験中止前の最終来院時に活動性のROPが認められず、zoneⅡに完全な血管形成が認められた場合（本剤投与群）又は網膜光凝固術が完了していた場合（レーザー治療群）は、その眼について奏効と判定した。
・16週目以降に中止となった場合は、中止前最後に認められたROPの病期を用いて補完し、その眼に対する効果を判定した。
・16週目より前に中止した場合は、欠測データを以下のとおり補完した。
  ・有効性の欠如が原因で中止となったことが明確に記録されている場合は、その眼について無効と判定した。
  ・それ以外の場合は、試験治療群及び最初のROPの病期判定（zoneⅠ、zoneⅡ又はAP-ROP）に基づき、多重補完法を用いた。

表Ⅴ-43　試験治療開始から24週目までのROPの再発（副次評価項目）、試験治療開始から24週目にかけてのplus diseaseの退縮、網膜前面の血管形成隆起の退縮、及び隆起部位を超えての網膜血管の発達、試験治療開始から24週目にかけてのstage4又は5のROPへの進行（事前に規定したその他の評価項目）、試験治療開始から24週目までにROPが完全に退縮した後の再発（その他の探索的評価項目）（FAS）

	患者別		眼別	
	レーザー治療群	本剤投与群	レーザー治療群	本剤投与群
n	38	75	72	146
試験治療開始から24週目までにROPを再発※1した割合	4（10.5）	20（26.7）	6（ 8.3）	32（21.9）
試験治療開始から24週目までにROPを再発した確率（%）（事後分布の中央値）※2	6.3	16.1	-	-
試験治療開始時にplus diseaseを認めた眼の割合	-	-	66（91.7）	132（90.4）
24週目にplus diseaseの退縮を認めた眼の割合	-	-	65（90.3）	118（80.8）
試験治療開始時にROPありで、24週目にROPなしと判定された眼の割合※3	-	-	62/69（89.9）	96/132（72.7）
試験治療開始時にzone Ⅰ又はⅡで、24週目にROPなしと判定された眼の割合※3	-	-	62/69（89.9）	96/132（72.7）
試験治療開始後のいずれかの評価時期にstage4又は5のROPに進行した眼の割合	-	-	2（ 2.8）	8（ 5.5）
試験治療開始から24週目までにROPが完全に退縮した後に再発した割合	4（10.5）	18（24.0）	5（ 6.9）	32（21.9）
試験治療開始から24週目までにROPが完全に退縮した後に再発した確率（%）（事後分布の中央値）※2	7.6	18.0	-	-

例数（%）又は眼数（%）

※1　「治療を要する活動性のROPなし」と治験担当医師により判定された後に再投与、再治療又はレスキュー治療が必要となった場合であり、ROPが過去に治療を必要としないstageに回復したが再度悪化し、ROPの追加治療が必要となった場合を指す

※2　ベイズ統計モデルにより推定

※3　試験治療開始時及び試験治療開始後の両方の検査結果がある眼のみ解析に含めた

表Ⅴ-44　試験治療開始から24週目までの二次治療の必要性、試験治療開始から24週目までに本剤を投与した回数、試験治療開始から24週目までにレーザー治療を実施した回数（副次評価項目）、試験治療の所要時間、鎮静又は全身麻酔の必要性、2回以上の本剤投与の必要性、24週目までの必要来院回数（事前に規定したその他の評価項目）（FAS）

		患者別		眼別	
		レーザー治療群	本剤投与群	レーザー治療群	本剤投与群
n		38	75	72	146
試験治療開始から24週目までに二次治療※1が必要であった割合		5（13.2）	8（10.7）	9（12.5）	12（ 8.2）
試験治療開始から24週目までに二次治療が必要であった確率（%）（事後分布の中央値）※2		9.6	7.2	－	－
試験治療開始から24週目までに本剤を投与した回数※3	0回	34（89.5）	0	64（88.9）	0
	1回	0	4（ 5.3）	7（ 9.7）	120（82.2）
	2回	3（ 7.9）	55（73.3）	1（ 1.4）	26（17.8）
	3回	1（ 2.6）	6（ 8.0）	0	0
	4回	0	10（13.3）	-	-
試験治療開始から24週目までにレーザー治療を実施した回数※4	0回	0	70（93.3）	0	139（95.2）
	1回	4（10.5）	3（ 4.0）	65（90.3）	7（ 4.8）
	2回	30（78.9）	2（ 2.7）	5（ 6.9）	0
	3回	1（ 2.6）	0	2（ 2.8）	0
	4回	2（ 5.3）	0	0	0
	5回	0	0	0	0
	6回	1（ 2.6）	0	0	0
本剤の投与に要した総時間（分）（平均値±標準偏差）※5		8.3±3.5	3.7±5.5	4.1±1.6	1.9±2.8
レーザー治療に要した総施行時間（分）（平均値±標準偏差）※6		121.5±85.4	76.4±30.1	64.1±43.1	54.6±32.2
全身麻酔を受けた割合		25（65.8）	33（44.0）	61（84.7）	79（54.1）
鎮静剤投与を受けた割合		10（26.3）	24（32.0）	23（31.9）	50（34.2）
局所麻酔を受けた割合		8（21.1）	24（32.0）	14（19.4）	50（34.2）
2回以上※7の本剤投与が必要であった割合		1（ 2.6）	16（21.3）	1（ 1.4）	26（17.8）
24週目までの必要来院回数（回）（中央値）※8		13.0	13.0	－	－

例数（%）又は眼数（%）

※1　治験実施計画書で定義したレスキュー治療及び他のROPに対する外科的又は非外科的治療（例：併用療法として記録された、抗VEGF薬の硝子体内投与、網膜光凝固術、冷凍凝固術又は硝子体手術）を含めた
※2　ベイズ統計モデルにより推定
※3　レーザー治療群では38例72眼中4例8眼に本剤をレスキュー治療として投与した
※4　本剤投与群では75例146眼中5例7眼にレーザー治療をレスキュー治療として実施した
※5　レーザー治療群ではレスキュー治療を実施した4例8眼の結果を示す
※6　本剤投与群ではレスキュー治療を実施した5例7眼の結果を示す
※7　1眼あたりの投与回数
※8　本剤投与群の52例（69.3%）、レーザー治療群の30例（78.9%）が11～13回であった
ただしFIREFLEYE試験では必須来院日が決められていたため、実臨床下での来院回数ではない

＜試験治療開始時のROPのzoneによる部分集団解析＞

表Ⅴ-45　試験治療開始時のROPのzoneによる部分集団解析
奏効割合に関する部分集団解析（FAS）

	レーザー治療群		本剤投与群	
n	38		75	
試験治療開始時のROPのzone	該当例数/評価例数	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※）	該当例数/評価例数	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※）
AP-ROP	4/5	80.0（28.4, 99.5）	10/14	71.4（41.9, 91.6）
zone Ⅰ	5/7	71.4（29.0, 96.3）	10/15	66.7（38.4, 88.2）
zone Ⅱ	23/26	88.5（69.8, 97.6）	42/46	91.3（79.2, 97.6）

※　Clopper-Pearsonの正確な両側95%信頼区間

② 日本人における部分集団解析（FIREFLEYE試験部分集団解析）[15)]

ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験は、日本人を含む国際共同試験（FIREFLEYE試験）として実施されていることから、日本人患者16例（本剤投与群10例、レーザー治療群6例）における部分集団解析を行った。

FIREFLEYE試験実施地域：アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の27ヵ国、64施設

＜24週目の奏効割合＞

24週目の奏効割合は、本剤投与群では全集団で82.7%、日本人集団で90.0%、レーザー治療群ではそれぞれ84.2%、83.3%であった。

表Ⅴ-46　24週目の奏効割合（FAS）

	レーザー治療群		本剤投与群	
	該当例数/評価例数	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※1）	該当例数/評価例数	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※1）
全集団（日本の検証的な解析）	32/38	84.2（68.7, 94.0）	62/75	82.7（72.2, 90.4）
日本人集団	5/6	83.3（35.9, 99.6）	9/10※2	90.0（55.5, 99.7）

※1　Clopper-Pearsonの正確な両側95%信頼区間
※2　日本人集団の本剤投与群の1例は試験治療開始後144日目（試験治療日を含む）に死亡したため、日本の有効性主要解析では無効例として取り扱った

表Ⅴ-47　試験治療開始から24週目までのROPの再発、試験治療開始から24週目までの二次治療の必要性、試験治療開始から24週目までに本剤を投与した回数、試験治療開始から24週目までにレーザー治療を実施した回数（FAS）

		日本人集団		全集団	
		レーザー治療群	本剤投与群	レーザー治療群	本剤投与群
n	患者数	6	10	38	75
	眼数	11	20	72	146
試験治療開始から24週目までにROPを再発※1した患者の割合		1（16.7）	7（70.0）	4（10.5）	20（26.7）
試験治療開始から24週目までにROPを再発した眼の割合		2（18.2）	11（55.0）	6（ 8.3）	32（21.9）
試験治療開始から24週目までに二次治療※2が必要であった患者の割合		0	0	5（13.2）	8（10.7）
試験治療開始から24週目までに二次治療が必要であった眼の割合		0	0	9（12.5）	12（ 8.2）
試験治療開始から24週目までに本剤を投与した回数（患者別）※3	0回	6（100.0）	0	34（89.5）	0
	1回	0	0	0	4（ 5.3）
	2回	0	3（30.0）	3（ 7.9）	55（73.3）
	3回	0	3（30.0）	1（ 2.6）	6（ 8.0）
	4回	0	4（40.0）	0	10（13.3）
試験治療開始から24週目までに本剤を投与した回数（眼別）※3	0回	11（100.0）	0	64（88.9）	0
	1回	0	9（45.0）	7（ 9.7）	120（82.2）
	2回	0	11（55.0）	1（ 1.4）	26（17.8）
試験治療開始から24週目までにレーザー治療を実施した回数（患者別）※4	0回	0	10（100.0）	0	70（93.3）
	1回	1（16.7）	0	4（10.5）	3（ 4.0）
	2回	4（66.7）	0	30（78.9）	2（ 2.7）
	3回	0	0	1（ 2.6）	0
	4回	1（16.7）	0	2（ 5.3）	0
	5回	0	0	0	0
	6回	0	0	1（ 2.6）	0
試験治療開始から24週目までにレーザー治療を実施した回数（眼別）※4	0回	0	20（100.0）	0	139（95.2）
	1回	9（81.8）	0	65（90.3）	7（ 4.8）
	2回	2（18.2）	0	5（ 6.9）	0
	3回	0	0	2（ 2.8）	0

例数（%）又は眼数（%）

※1　「治療を要する活動性のROPなし」と治験担当医師により判定された後に再投与、再治療又はレスキュー治療が必要となった場合であり、ROPが過去に治療を必要としないstageに回復したが再度悪化し、ROPの追加治療が必要となった場合を指す

※2　治験実施計画書で定義したレスキュー治療及び他のROPに対する外科的又は非外科的治療（例：併用療法として記録された、抗VEGF薬の硝子体内投与、網膜光凝固術、冷凍凝固術又は硝子体手術）を含めた

※3　レーザー治療群では、全集団で38例72眼中4例8眼に本剤をレスキュー治療として投与し、日本人集団でレスキュー治療を受けた患者はいなかった

※4　本剤投与群では、全集団で75例146眼中5例7眼にレーザー治療をレスキュー治療として実施し、日本人集団でレスキュー治療を受けた患者はいなかった

③　安全性（FIREFLEYE試験）[15)]

FIREFLEYE試験（24週間）において、すべての有害事象は本剤投与群で75例中56例（74.7%）、レーザー治療群で38例中28例（73.7%）に認められた。主な有害事象は、本剤投与群で網膜出血5例（6.7%）、網膜剥離、結膜出血が各4例（5.3%）、レーザー治療群で網膜出血5例（13.2%）、結膜炎4例（10.5%）、眼瞼浮腫、臍ヘルニア、無呼吸、皮下出血が各3例（7.9%）、網膜剥離、貧血、新生児貧血、細菌性疾患キャリアー、乳児無呼吸が各2例（5.3%）であった。副作用※は、本剤を投与された79例（本剤投与群75例、レーザー治療群4例）中17例（21.5%）に認められた。主な副作用は、結膜出血4例（5.1%）、網膜出血、注射部位出血、眼圧上昇が各3例（3.8%）であった。試験薬に関連する重篤な有害事象としてレーザー治療群で網膜剥離が1例に認められた。本試験において、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

※　投与手技に起因する有害事象を含む

表Ⅴ-48　FIREFLEYE試験（24週間）における有害事象発現率

		レーザー治療群	本剤投与群
n		38	75
すべての有害事象		28（73.7）	56（74.7）
眼に関連する有害事象	試験眼	14（36.8）	29（38.7）
	僚眼	0	1（ 1.3）
試験眼の有害事象		14（36.8）	29（38.7）
試験薬に関連する有害事象		1（ 2.6）[a)]	3（ 4.0）[b)]
投与手技に関連する有害事象		0	14（18.7）
レーザー照射に関連する有害事象		6（15.8）	1（ 1.3）
試験眼の重篤な有害事象		3（ 7.9）	6（ 8.0）
試験薬に関連する有害事象		1（ 2.6）[a)]	0
全身性の有害事象		24（63.2）	39（52.0）
試験薬に関連する有害事象		0	0
全身性の重篤な有害事象		7（18.4）	5（ 6.7）
試験薬に関連する有害事象		0	0

発現例数（発現率%）

a）網膜剥離1例（2.6%）
b）網膜動脈閉塞、網膜血管障害及び硝子体混濁 各1例（1.3%）

15）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：FIREFLEYE試験］承認時評価資料

注）未熟児網膜症において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

日本人を含む第Ⅲb相国際共同試験：FIREFLEYE NEXT試験（1歳時までの成績）[16)]

【試験概要】

FIREFLEYE NEXT試験は、試験治療を行わず、FIREFLEYE試験で試験治療を受けたROP患者を対象に、本剤の長期安全性、視機能、及び発達全般について検討する目的で実施された。本試験は患者が5歳になるまで追跡調査を行うが、承認事項一部変更承認申請時において試験実施中のため、対象患者の50%以上で1歳時データが得られた時点でデータカットオフを行い、中間解析を実施した。

試験デザイン	非無作為化非遮蔽網膜光凝固術対照比較試験
対象	データカットオフ時点で本試験に組入れられたROP患者89例 （うち日本人：11例）
主な選択基準	・FIREFLEYE試験で試験治療を受けた ・暦年齢が13ヵ月未満　など
除外基準	本試験への参加又は試験手順の実施を妨げる医学的状態を有する
投与方法	FIREFLEYE NEXT試験では、FIREFLEYE試験で試験治療を受けたROP患者が5歳になるまで追跡調査を行うこととした。本試験では試験治療を行わなかった。なお、ROP に対する治療が必要となった場合、治験担当医師の判断により、各国の標準治療に従って試験治療以外の治療を実施できた。
有効性主要評価項目	5歳時の両眼視での最高矯正視力（Snellen換算スコア）
有効性副次評価項目	・1、3及び5歳時に不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた患者の割合※1 ・1歳時に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合 ・本試験中にROPの治療を要した患者の割合 ・本試験中に眼科治療を要した患者の割合　など
事前に規定したその他の有効性評価項目	・5歳時までの視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価※1,2 ・5歳時までの斜視検査結果の解析※1,3 ・国際新生児コンソーシアムが提言したROP活動スケールに基づくROPの転帰の評価※4 ・5歳時までの倒像検眼鏡検査に基づき血管の発達の完了を認めた患者の割合※1 など
主な安全性評価項目	有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、理学的検査　など
解析計画	探索的な解析 主要評価項目（本試験に組入れられた患者） 副次評価項目（本試験に組入れられた患者） 事前に規定したその他の評価項目（本試験に組入れられた患者）

※1　1歳時の結果を掲載
※2　視機能、調節麻痺下での屈折検査
※3　眼球運動
※4　FIREFLEYE試験の試験治療開始時からFIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時までのROP活動スケールの変化量、FIREFLEYE試験の試験治療開始時から1歳時までのROP活動スケールの変化量

【結果】

① 日本人を含む第Ⅲb相国際共同試験：FIREFLEYE NEXT試験（1歳時までの成績）[16)]

FIREFLEYE NEXT試験は、アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の24ヵ国、55施設で実施された。

＜5歳時の両眼視での最高矯正視力（Snellen換算スコア）（主要評価項目）（本試験に組入れられた患者）＞

5歳時の両眼視での最高矯正視力（Snellen換算スコア）の結果は、承認事項一部変更承認申請時において試験実施中のため、申請時にデータは得られていない。

表Ⅴ-49 1、3及び5歳時に不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた患者の割合、1歳時に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合（副次評価項目）、国際新生児コンソーシアムが提言したROP活動スケールに基づくROPの転帰の評価、5歳時までの倒像検眼鏡検査に基づき血管の発達の完了を認めた患者の割合（事前に規定したその他の評価項目）（1歳時来院を完了した患者）

1歳時

	レーザー治療群	本剤投与群
n	21	39
1、3及び5歳時に不良な形態学的転帰を認めた患者の割合※1	1（ 4.8）※2	0
1歳時に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合※3	19（90.5）	38（97.4）
FIREFLEYE試験におけるROP活動スケールの試験治療開始時の値（平均値±標準偏差）	14.88±2.49	15.00±2.11
FIREFLEYE試験の試験治療開始時からFIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時までのROP活動スケールの変化量（平均値±標準偏差）	-13.90±3.71	-14.08±3.04
FIREFLEYE試験の試験治療開始時から1歳時までのROP活動スケールの変化量（平均値±標準偏差）	-14.35±3.72	-14.67±2.43
5歳時までの倒像検眼鏡検査に基づき血管の発達の完了※4を認めた患者の割合（眼数（%））※5	19/40（47.5）	52/75（69.3）

例数（%）

※1 各眼に対して複数の不良な形態学的転帰の報告が可能であった
※2 網膜剥離1例（4.8%）
※3 活動性のROPを治療を要するROP（FIREFLEYE試験の基準に従う）と定義し、不良な形態学的転帰を網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織と定義した
両眼が適格眼の場合には両眼ともに該当する患者とした
※4 鋸状縁から1乳頭径以内までの周辺網膜血管の発達の完了
※5 本評価項目は患者の割合を示すことが規定されているが、中間解析では患者の割合が算出されていないため、ここでは眼の割合を示す
解析には本試験のデータだけでなくFIREFLEYE試験で得られたデータも含めた

表Ⅴ-50　本試験中にROPの治療を要した患者の割合、本試験中に眼科治療を要した患者の割合（副次評価項目）（1歳時来院を完了した患者）

	レーザー治療群	本剤投与群
n	21	39
本試験中にROPの治療※を要した患者の割合	0	0
本試験中に眼科治療を要した患者の割合	1（4.8）	3（7.7）

例数（%）

※ FIREFLEYE NEXT試験では、各国の標準治療に従って治験担当医師が実施した試験治療以外の治療を指す

表Ⅴ-51　5歳時までの視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価、5歳時までの斜視検査結果の解析（事前に規定したその他の評価項目）（1歳時来院を完了した患者）

1歳時

		レーザー治療群	本剤投与群
	n	40	75
視機能	周辺網膜まで剥離していない正常な網膜	39（97.5）	75（100.0）
	視神経低形成及び視神経萎縮	0	0
	視神経乳頭陥凹拡大	0	5（ 6.7）
	白内障	0※	0
	固視－対応反射	40（100.0）	75（100.0）
	中心固視	39（97.5）	75（100.0）
	5cmの玩具を凝視し動きについていくこと	39（97.5）	75（100.0）
	視覚誘発電位	評価された12眼中10眼が正常、2眼が異常	評価された4眼すべてが正常
調節麻痺下での屈折検査	等価球面屈折度数（ディオプター）（球面屈折値＋1/2円柱屈折値）（平均値±標準偏差）	-0.56±2.88（範囲：-10.25～4.50）	-0.22±2.93（範囲：-13.00～3.50）
	屈折値－軸（度）（平均値±標準偏差）	87.65±74.98	112.89±67.21
眼球運動	顕性斜視なし	34（85.0）	72（96.0）
	第1眼位における眼振	2（ 5.0）	0

眼数（%）

視機能検査では、本剤投与群の1眼で第6脳神経（外転神経）の麻痺が認められた
※ FIREFLEYE試験の24週目に1眼で認められたが、水晶体摘出により1歳時には認められなかった

② 安全性（FIREFLEYE NEXT試験）[16)]

＜1歳時までの有害事象発現率＞

FIREFLEYE NEXT試験（1歳時まで）において、すべての有害事象は、本剤投与群で60例中56例（93.3%）、レーザー治療群で29例中26例（89.7%）に認められた。主な有害事象は、本剤投与群で発熱10例（16.7%）、近視9例（15.0%）、レーザー治療群で乱視6例（20.7%）、近視、網膜出血が各5例（17.2%）、斜視、結膜炎、臍ヘルニアが各3例（10.3%）であった。試験薬に関連する重篤な有害事象は、本剤投与群で網膜剥離が1例、レーザー治療群で網膜剥離が1例に認められた。本試験において、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象及び試験薬に関連する死亡は認められなかった。

表Ⅴ-52　FIREFLEYE NEXT試験（1歳時まで）における有害事象発現率

		レーザー治療群	本剤投与群
n		29	60
すべての有害事象		26（89.7）	56（93.3）
眼に関連する有害事象	試験眼	16（55.2）	34（56.7）
	僚眼	0	2（ 3.3）
試験眼の有害事象		16（55.2）	34（56.7）
試験薬に関連する有害事象		1（ 3.4）※1	3（ 5.0）※2
投与手技に関連する有害事象		0	11（18.3）
レーザー照射に関連する有害事象		9（31.0）	2（ 3.3）
試験眼の重篤な有害事象		2（ 6.9）	7（11.7）
試験薬に関連する有害事象		1（ 3.4）※1	1（ 1.7）※3
全身性の有害事象		24（82.8）	48（80.0）
試験薬に関連する有害事象		0	0
全身性の重篤な有害事象		13（44.8）	11（18.3）
試験薬に関連する有害事象		0	0

発現例数（発現率%）

※1　網膜剥離1例（3.4%）
※2　黄斑線維症、網膜動脈閉塞、網膜剥離、網膜出血、網膜血管新生、網膜血管障害及び硝子体混濁 各1例（1.7%）
※3　網膜剥離1例（1.7%）
出生日＋365日までに発現した事象を示した（集計結果にはFIREFLEYE試験において発現した有害事象を含めた）

＜理学的検査＞
体長は、FIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時では本剤投与群が64.52cm、レーザー治療群が63.09cmであり、1歳時ではそれぞれ69.61cm、70.44cmであった。頭囲は、FIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時ではそれぞれ41.09cm、41.85cm、1歳時では43.30cm、44.03cmであった。体重は、FIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時ではそれぞれ6.59kg、6.45kg、1歳時では7.86kg、7.62kgであった。

表Ⅴ-53　FIREFLEYE NEXT試験における理学的検査

		レーザー治療群	本剤投与群
	n	29	60
体長（cm）	FIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時	63.09±4.53	64.52±4.29
	1歳時	70.44±5.66	69.61±3.42
頭囲（cm）	FIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時	41.85±2.30	41.09±2.34
	1歳時	44.03±2.37	43.30±2.15
体重（kg）	FIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時	6.45±1.21	6.59±1.13
	1歳時	7.62±0.78	7.86±1.20

平均値±標準偏差

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

注）未熟児網膜症において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

①特定使用成績調査（AMD）

目的	AMD の使用実態下における副作用発現状況の把握、3 年間の長期観察下での安全性及び有効性について調査、初回投与後 6 ヵ月間の有害事象の調査、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	AMD の使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	2012 年 12 月～2018 年 12 月
目標症例数	4,000 症例
観察期間	最長 36 ヵ月間
実施施設数	177 施設
収集症例数	3,876 症例
安全性解析対象症例数	3,872 症例
有効性解析対象症例数	3,684 症例
主な結果	【安全性】 本調査における主な副作用の発現状況は表Ⅴ-54 のとおりであった。 本調査の副作用発現割合 は 2.8%（107/3,872 例）であった。 重篤な副作用の転帰は、硝子体出血 1 例が悪化、網膜色素上皮裂孔 3 例及び脳梗塞、脈絡膜出血及び硝子体出血各 1 例が未回復、網膜出血 5 例、脳梗塞 2 例並びに高眼圧症、硝子体出血及び心筋梗塞各 1 例が回復したが後遺症あり、脳梗塞 4 例並びに網膜色素上皮裂孔、心筋梗塞及び入院各 1 例が不明、死亡 3 例並びに心障害及び心臓死各 1 例が死亡であった。その他の重篤な副作用の転帰は、回復あるいは軽快であった。死亡、心障害及び心臓死と本剤との関連性については、情報不足、あるいは本剤以外の要因として合併症との関連性が疑われるなど、本剤との因果関係は明白ではなかった。 副作用発現までの期間は、副作用発現症例 107 例中 66 例が直近の本剤投与直後から 1 ヵ月以内に発現しており、眼障害は 71 例中 45 例が 1 ヵ月以内に発現していた。眼障害で 6 ヵ月後以降に発現した事象は、白内障が 1 年及び 2 年以内に各 2 例、高眼圧症及び網膜出血が 1 年以内に各 1 例、網膜剥離が 2 年以内に 1 例、後嚢部混濁が 3 年以内に 1 例であった。 安全性検討事項の結果は、表Ⅴ-55 のとおりであった。 動脈血栓塞栓事象 15 例はいずれも重篤であり、内訳は脳梗塞 9 例、心筋梗塞 3 例、小脳梗塞、ラクナ梗塞及び一過性黒内障各 1 例であった。転帰は、脳梗塞 9 例は、回復・軽快 2 例、未回復 1 例、回復したが後遺症あり 2 例、不明 4 例であった。心筋梗塞 3 例は、軽快、回復したが後遺症あり及び不明が各 1 例、小脳梗塞及びラクナ梗塞各 1 例はいずれも軽快、一過性黒内障は回復であった。なお、動脈血栓塞栓事象が発現した症例はいずれも 65 歳以上の高齢者であり、15 例中 5 例は本剤以外の要因として高血圧、糖尿病、高脂血症等の合併症が疑われる症例であった。 【有効性*】

対象眼における視力維持割合の経時的推移（表①）、視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移（表②）は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少した。

表① 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期（初回投与からの経過）	症例数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量（構成割合%）			維持割合（%）
		改善 logMAR≦-0.3	維持 -0.3＜logMAR＜0.3	悪化 0.3≦logMAR	
1 ヵ月	3,209	284（8.9）	2,805（87.4）	120（3.7）	96.3
2 ヵ月	2,585	339（13.1）	2,134（82.6）	112（4.3）	95.7
3 ヵ月	1,964	279（14.2）	1,605（81.7）	80（4.1）	95.9
6 ヵ月	1,485	251（16.9）	1,158（78.0）	76（5.1）	94.9
12 ヵ月	1,598	291（18.2）	1,188（74.3）	119（7.4）	92.6
24 ヵ月	1,425	260（18.2）	972（68.2）	193（13.5）	86.5
36 ヵ月	1,081	193（17.9）	695（64.3）	193（17.9）	82.1
LOCF	3,670	649（17.7）	2,530（68.9）	491（13.4）	86.6

LOCF：last observation carried forward

表② 視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移

	視力（logMAR 値）		中心網膜厚（μm）	
初回投与からの経過	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	3,678	0.452±0.434	2,233	359.7±164.0
1 ヵ月	3,212	0.409±0.425	1,942	265.6±107.6
2 ヵ月	2,588	0.375±0.419	1,561	250.1±94.1
3 ヵ月	1,966	0.363±0.425	1,188	245.5±94.5
6 ヵ月	1,485	0.333±0.412	1,013	255.1±87.2
12 ヵ月	1,600	0.351±0.422	951	257.3±88.6
24 ヵ月	1,427	0.378±0.440	861	259.9±99.9
36 ヵ月	1,082	0.403±0.448	648	256.3±106.2
LOCF	3,674	0.423±0.476	2,427	255.2±106.4

LOCF：last observation carried forward

②特定使用成績調査（AMD-QOL）

目的	QOL に対する本剤の有効性を評価する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	QOL は NEI VFQ-25 によって評価し、ベースラインと本剤投与開始 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目を比較する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「特定使用成績調査（AMD）」に登録されている、本剤を含めた抗 VEGF 薬の治療経験のない中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の患者のうち、インフォームドコンセントが取得された患者
実施期間	2012 年 12 月～2016 年 12 月
目標症例数	705 症例
観察期間	1 年間
実施施設数	61 施設
収集症例数	697 症例
安全性解析対象症例数	該当なし
有効性解析対象症例数	637 症例
備考	NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 項目版の日本語版（v.1.4-面接用）
主な結果	【安全性】 本調査の対象患者は、すべて特定使用成績調査〔長期使用の調査（AMD）〕の対象患者であり、安全性については評価していない。

	【有効性】 本調査は解析対象症例 637 例のうち、本剤投与後 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目の QOL 調査票が回収された 447 例について解析を行った。 平均 NEI-VFQ-25 合計スコア※（平均値±標準偏差）は、本剤投与開始前のベースライン：76.94±14.22、6 ヵ月目：80.11±13.92、12 ヵ月目：80.01±14.55 であった。NEI-VFQ-25 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、6 ヵ月目：3.10±11.13、12 ヵ月目：2.71±12.34 であり、合計スコアが増加し、QOL の改善が認められた。 全体で、logMAR 視力のベースラインからの平均変化量は、6 ヵ月目：-0.119±0.252、12 ヵ月目：-0.123±0.276 で減少し、視力の改善（logMAR 値の低下）が認められた。 ※「全体的見え方」や「目の痛み」などの 12 項目の患者状態について点数化したもので、合計点数が大きいほど状態がよいことを示す。

③特定使用成績調査（CRVO）

目的	CRVO に伴う黄斑浮腫の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価、副作用等（投与手技に起因する有害事象を含む）の情報収集、視力及び中心窩網膜厚に対する有効性の情報収集、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象、PRP との併用
有効性に関する検討事項	CRVO の使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	CRVO に伴う黄斑浮腫の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	2013 年 11 月～2018 年 5 月
目標症例数	300 症例
観察期間	最長 24 ヵ月間
実施施設数	66 施設
収集症例数	378 症例
安全性解析対象症例数	377 症例
有効性解析対象症例数	360 症例
主な結果	【安全性】 本調査における副作用発現状況は表Ⅴ-54 のとおりであった。 本調査の副作用発現割合は、1.3%（5/377 例）であり、重篤な副作用は 2 例（0.53%）に認められ、網膜静脈閉塞（転帰：不明）及び悪性緑内障（転帰：回復）であった。すべて眼局所に発現した副作用で感染症症例はなかった。 副作用発現までの期間は、副作用発現症例 5 例中 3 例が直近の本剤投与直後から 1 ヵ月以内に、1 例が 2 ヵ月以内に、1 例が 3 ヵ月以内に発現していた。 安全性検討事項の結果は、表Ⅴ-55 のとおりであった。 発現した副作用は重要な特定されたリスクである「眼圧上昇」3 例及び重要な不足情報である「汎網膜光凝固術（PRP）との併用」での悪性緑内障 1 例及び眼圧上昇 2 例（重要な特定されたリスクにも該当）で、特に問題となる点はみられなかった。 重要な不足情報について、安全性解析対象 377 例のうち PRP と併用された症例は 73 例あり、副作用は眼圧上昇が 2 例、悪性緑内障が 1 例にみられ、

悪性緑内障の 1 例は重篤であった。当該重篤症例は、両眼に緑内障の既往歴があり、初回投与された同日に重篤な悪性緑内障を発症し、転帰は投与開始 2 日後に回復した。

【有効性*】

対象眼における視力維持割合の経時的推移（表①）、視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移（表②）は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少した。

表① 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期（初回投与からの経過）	症例数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量（構成割合%）			維持割合（%）
	全症例	改善 logMAR≦-0.3	維持 -0.3＜logMAR＜0.3	悪化 0.3≦logMAR	
1 ヵ月	322	88（27.3）	224（69.6）	10（3.1）	96.9
2 ヵ月	194	59（30.4）	124（63.9）	11（5.7）	94.3
3 ヵ月	173	51（29.5）	107（61.8）	15（8.7）	91.3
6 ヵ月	144	49（34.0）	81（56.3）	14（9.7）	90.3
12 ヵ月	148	48（32.4）	86（58.1）	14（9.5）	90.5
24 ヵ月	97	31（32.0）	56（57.7）	10（10.3）	89.7
LOCF	355	114（32.1）	199（56.1）	42（11.8）	88.2

LOCF：last observation carried forward

表② 視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移

	視力（logMAR 値）		中心網膜厚（μm）	
初回投与からの経過	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	357	0.709±0.535	214	552.6±211.3
1 ヵ月	323	0.581±0.531	204	283.1±90.0
2 ヵ月	195	0.539±0.537	138	298.0±138.6
3 ヵ月	174	0.589±0.546	116	319.1±137.1
6 ヵ月	145	0.544±0.539	98	354.8±172.5
12 ヵ月	149	0.594±0.527	94	381.0±198.7
24 ヵ月	97	0.543±0.559	54	331.5±144.0
LOCF	357	0.592±0.577	240	330.2±169.1

LOCF：last observation carried forward

④特定使用成績調査（PMにおけるCNV）

目的	PM における CNV の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集・評価、副作用等（投与手技に起因する有害事象を含む）の情報収集、視力及び中心窩網膜厚に対する有効性の情報収集、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	PM における CNV の使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	mCNV の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	2014 年 9 月～2018 年 3 月
目標症例数	300 症例
観察期間	最長 12 ヵ月間
実施施設数	72 施設
収集症例数	348 症例
安全性解析対象症例数	348 症例
有効性解析対象症例数	342 症例
主な結果	【安全性】

本調査における副作用発現状況は表Ⅴ-54 のとおりで、いずれも非重篤であった。
本調査の副作用発現割合は 2.0%（7/348 例）であった。
副作用発現までの期間は、副作用発現症例 7 例中 5 例が直近の本剤投与直後から 1 ヵ月以内、2 例が 2 ヵ月以内、1 例が 6 ヵ月以内に発現していた。
安全性検討事項の結果は、表Ⅴ-55 のとおりで、重篤な症例はなかった。
【有効性*】
対象眼における視力維持割合の経時的推移（表①）、視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移（表②）は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少した。

表① 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期（初回投与からの経過）	症例数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量（構成割合%）			維持割合（%）
	全症例	改善 logMAR≦-0.3	維持 -0.3＜logMAR＜0.3	悪化 0.3≦logMAR	
1 ヵ月	285	65（22.8）	211（74.0）	9（3.2）	96.8
2 ヵ月	183	65（35.5）	111（60.7）	7（3.8）	96.2
3 ヵ月	146	60（41.1）	83（56.8）	3（2.1）	97.9
6 ヵ月	114	35（30.7）	74（64.9）	5（4.4）	95.6
12 ヵ月	117	38（32.5）	67（57.3）	12（10.3）	89.7
LOCF	341	126（37.0）	190（55.7）	25（7.3）	92.7

LOCF：last observation carried forward

表② 視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移

	視力（logMAR 値）		中心網膜厚（μm）	
初回投与からの経過	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	342	0.596±0.458	202	331.7±114.0
1 ヵ月	285	0.464±0.450	181	269.5±74.6
2 ヵ月	183	0.420±0.421	123	262.3±74.4
3 ヵ月	146	0.396±0.412	96	269.2±71.7
6 ヵ月	114	0.375±0.371	69	276.3±92.6
12 ヵ月	117	0.457±0.434	81	265.0±86.3
LOCF	341	0.419±0.450	221	266.4±81.0

LOCF：last observation carried forward

⑤特定使用成績調査（DME）

目的	DME の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集・評価、副作用等（投与手技に起因する有害事象を含む）の情報収集、視力及び中心窩網膜厚に対する有効性の情報収集、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因の探索
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象、PRP との併用
有効性に関する検討事項	DME の使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	DME の治療のために本剤が投与される患者で、本剤の使用経験のない患者
実施期間	2014 年 11 月～2019 年 4 月
目標症例数	600 症例
観察期間	最長 24 ヵ月間
実施施設数	75 施設
収集症例数	647 症例
安全性解析対象症例数	646 症例

有効性解析対象症例数	622 症例
主な結果	【安全性】 本調査における副作用の発現状況は表Ⅴ-54 のとおりであった。 本調査の副作用発現割合は 1.9%（12/646 例）であった。 12 例中 7 例が直近の本剤投与直後から 1 ヵ月以内に発現しており、眼障害でも 6 例中 4 例が 1 ヵ月以内に発現しており、眼障害はすべて 2 ヵ月以内の発現であった。最も遅い発現は、5 ヵ月までの心筋梗塞であった。 安全性検討事項の結果は、表Ⅴ-55 のとおりであった。 副作用として動脈血栓塞栓事象は 3 例発現し、脳梗塞 2 例、心筋梗塞 1 例でいずれも重篤であり、転帰は脳梗塞 2 例が回復で、心筋梗塞が軽快であった。なお、脳梗塞 2 例はいずれも 70 歳代の高齢者であり、このうち 1 例は本剤以外の要因として 2 型糖尿病及び高血圧症を合併する症例であった。心筋梗塞 1 例は 60 歳代で、本剤以外の要因として合併症との関連も疑われる症例であった。 重要な不足情報について、安全性解析対象 646 例のうち PRP と併用された症例は 81 例あり、副作用は重篤な水晶体損傷 1 例が本剤の投与当日に認められた。本症例は本剤以外の要因として硝子体内投与手技との関連や併用薬剤の関連が疑われ、白内障手術の処置により、発現後 114 日目に軽快した。 【有効性*】 対象眼における視力維持割合の経時的推移（表①）、視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移（表②）は下記のとおりであり、本剤投与により視力は維持され、中心網膜厚は減少した。 表① 対象眼における視力維持割合の経時的推移

評価時期（初回投与からの経過）	症例数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量（構成割合%）			維持割合（%）
	全症例	改善 logMAR≦-0.3	維持 -0.3＜logMAR＜0.3	悪化 0.3≦logMAR	
1 ヵ月	533	59（11.1）	453（85.0）	21（3.9）	96.1
2 ヵ月	347	44（12.7）	289（83.3）	14（4.0）	96.0
3 ヵ月	314	49（15.6）	257（81.8）	8（2.5）	97.5
6 ヵ月	245	47（19.2）	188（76.7）	10（4.1）	95.9
12 ヵ月	228	36（15.8）	172（75.4）	20（8.8）	91.2
24 ヵ月	177	33（18.6）	123（69.5）	21（11.9）	88.1
LOCF	617	102（16.5）	465（75.4）	50（8.1）	91.9

LOCF：last observation carried forward

表② 視力（logMAR 値）及び中心網膜厚の経時的推移

	視力（logMAR 値）		中心網膜厚（μm）	
初回投与からの経過	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与前	622	0.437±0.362	444	440.8±134.2
1 ヵ月	533	0.383±0.344	389	351.7±111.5
2 ヵ月	347	0.379±0.351	276	349.5±118.9
3 ヵ月	314	0.351±0.334	253	348.0±122.3
6 ヵ月	245	0.313±0.332	187	364.2±129.0
12 ヵ月	228	0.352±0.335	178	349.5±120.0
24 ヵ月	177	0.321±0.348	140	355.5±126.4
LOCF	617	0.368±0.370	459	345.9±117.8

LOCF：last observation carried forward

⑥製造販売後臨床試験（PCV：PLANET試験）

PCV 患者を対象に、アフリベルセプト硝子体内投与単独療法と、アフリベルセプト＋光線力学療法（PDT）（適応を有する場合にのみ実施）の有効性、安全性及び忍容性を比較検討する二重遮蔽無作為化第Ⅲb/Ⅳ相試験（試験 16995、PLANET 試験、国際共同試験）	
目的	AMD の一病態である PCV と診断された患者を対象として、アフリベルセプト単独療法とアフリベルセプト＋PDT の有効性及び安全性を検討する。

安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	アフリベルセプト単独療法とアフリベルセプト＋光線力学療法（PDT）の有効性
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、無作為化対照試験
対象患者	試験眼の症候性黄斑部 PCV の診断がインドシアニングリーン蛍光眼底造影（ICGA）により確認された 50 歳以上、病変最大径が 5,400 ㎛未満であるか 9 乳頭面積未満、最高矯正視力が ETDRS で 73~24 文字の患者
実施期間	2014 年 4 月～2017 年 7 月
用法・用量	導入期 8 週間は、アフリベルセプト（本剤）2mg（0.05mL）を 1 ヵ月に 1 回、計 3 回硝子体内投与し、12 週目に救済治療の実施基準を満たした患者を対象に、本剤＋PDT 偽治療群又は本剤＋PDT 治療群に 1：1 の割合で無作為化し、遮蔽にて投与。 ① 本剤＋PDT 偽治療（本剤単独療法）群： 本剤 2mg（0.05mL）を 1 ヵ月に 1 回硝子体内投与し、加えて PDT 偽治療を実施する。 ② 本剤＋PDT 治療群： 本剤 2mg（0.05mL）を 1 ヵ月に 1 回硝子体内投与し、加えて PDT 治療（ベルテポルフィン）を実施する。 52 週目まで 8 週間に 1 回投与し、52 週目以降は 96 週目まで試験担当医師の判断により投与間隔の延長可とする。
観察期間	スクリーニング期、導入期（0～8 週目）、無作為割付（12 週目）、治療継続期〔12～52 週目及び 52～96 週目（Treat and Extend 法による治療期間）〕、治療の終了（96 週目）、安全性評価のための来院（必要な場合、最終治療日から 4 週間後）
予定症例数	310 症例（このうち、日本人 200 例）
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目： ベースラインから 52 週目までの最高矯正視力の平均変化量 副次的評価項目： 52 週目のベースラインからの視力低下 15 文字未満 ＜安全性＞ 有害事象、眼圧、バイタルサイン、臨床検査等
投与症例数	333 症例
安全性解析対象症例数	333 症例（本剤単独療法群 157 例、本剤＋PDT 群 161 例）
有効性解析対象症例数	318 症例：日本人 152 例（本剤単独療法群 75 例、本剤＋PDT 群 77 例）を含む
主な結果	【安全性】 日本人の安全性解析対象症例 159 例において、副作用発現割合は 10.7%（17/159 例）であり、2 例以上（1.3%以上）発現した副作用は、不眠症、高眼圧症、網膜変性、網膜色素上皮裂孔及び下痢だった。各群の副作用発現割合は、本剤単独療法群 16.0%（12/75 例）、本剤＋PDT 群 3.9%（3/77 例）、本剤導入治療期（無作為化せず）28.6%（2/7 例）であった。 安全性検討事項においては、発現がみられたリスクはすべて本剤単独群にみられた。その内訳は、重要な特定されたリスクでは、眼内炎症反応 0.6%（1/159 例、非重篤）、眼圧上昇 1.3%（2/159 例、いずれも非重篤）及び外傷性白内障 1.3%（2/159 例、1 例は重篤、1 例は非重篤）であり、重要な潜在的リスクでは、動脈血栓塞栓事象 0.6%（1/159 例、重篤）であった。重篤なリスクの外傷性白内障及び動脈血栓塞栓事象の転帰はいずれも回復であった。 【有効性】

本調査における全症例群、日本人症例群と日本人症例以外の群での ETDRS 最高矯正視力の平均値及びその平均変化量は、表のとおりであった。

表 ETDRS 最高矯正視力の平均値及び平均変化量（LOCF）

	本剤単独療法群			本剤＋PDT 療法群		
	投与前	52 週目	96 週目	投与前	52 週目	96 週目
全体						
症例数	157	157	157	161	161	161
平均値 ±標準偏差 （文字数）	57.7 ±11.3	68.4 ±12.8	68.4 ±13.7	59.0 ±11.5	69.9 ±13.1	68.1 ±15.0
平均変化量 ±標準偏差 （文字数）	－	10.7 ±11.3	10.7 ±12.2	－	10.8 ±10.7	9.1 ±13.2
日本人						
症例数	75	75	75	77	77	77
平均値 ±標準偏差 （文字数）	58.3 ±10.1	67.4 ±11.5	68.0 ±12.1	59.8 ±10.7	70.4 ±12.3	69.3 ±12.8
平均変化量 ±標準偏差 （文字数）	－	9.1 ±10.3	9.7 ±10.9	－	10.6 ±10.5	9.5 ±11.8
日本人以外						
症例数	82	82	82	84	84	84
平均値 ±標準偏差 （文字数）	57.1 ±12.4	69.3 ±13.9	68.7 ±15.0	58.3 ±12.1	69.4 ±13.8	67.1 ±16.9
平均変化量 ±標準偏差 （文字数）	－	12.2 ±11.9	11.6 ±13.2	－	11.0 ±11.0	8.8 ±14.3

LOCF：last observation carried forward

⑦製造販売後臨床試験（wAMD：ALTAIR試験）

日本人 wAMD 患者に対するアフリベルセプト硝子体内投与の可変投与間隔による反復投与の有効性と安全性を評価する無作為化、オープンラベル、第 IV 相試験（試験 17668、ALTAIR 試験）	
目的	2 つの異なる Treat and Extend 法にて硝子体内投与したアフリベルセプトの、wAMD を有する日本人患者に対する有効性を評価する。 wAMD を有する日本人患者における、2 年間にわたるアフリベルセプト硝子体内投与の安全性を評価する。
安全性検討事項	眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象
有効性に関する検討事項	wAMD を有する日本人患者に対する有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、オープンラベル試験
対象患者	試験眼に wAMD による中心窩下脈絡膜新生血管（FA において中心窩下への影響が明確な傍中心窩脈絡膜新生血管を含む）を有し、試験眼の最高矯正視力が ETDRS による文字スコアで 73～25 文字（スネレン指標にて約 20/40～20/320）の患者
実施期間	2014 年 12 月～2018 年 1 月（2017 年 11 月 8 日終了）
用法・用量	導入期 8 週間は、アフリベルセプト（本剤）2mg（0.05mL）を 4 週ごとに 1 回、計 3 回硝子体内投与し、16 週目に 2 群（2 週幅調節群及び 4 週幅調節群）のいずれかに無作為に 1：1 の割合で割付け、非遮蔽にて投与する。 16 週目の硝子体内投与後、Treat and Extend 法に従い、試験担当医師が各来院時に次の来院日を決定する可変投与間隔で 96 週まで継続する。 ① 2 週幅調節群： 前回の投与間隔に対して 2 週間の延長又は短縮を行う。

<table>
<tr><td></td><td>② 4週幅調節群
投与間隔の短縮基準を満たす患者は、前回の投与間隔に対して2週間の短縮を行う。ただし、前回の投与間隔がその前の投与間隔から4週間延長した患者は、4週間の投与間隔の短縮とする。投与間隔の延長基準を満たす患者は、前回の投与間隔に対して4週間の延長を行う。ただし、試験期間を通して4週間の短縮を行った患者は、2週間の延長とする。
16週から96週の投与間隔は、8週以上かつ16週以下とする。</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>スクリーニング期（-21日～0週）、導入期（0～8週目）、無作為割付（16週目）、治療期（2つの異なるTreat and Extend法による治療期間）、治療の終了（96週目）、安全性評価のための来院（必要な場合、最終治療日から4週間後）</td></tr>
<tr><td>予定症例数</td><td>割付例として240症例（1：1の割合で2群に無作為割付される）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性＞
主要評価項目：
52週目の最高矯正視力のベースラインからの平均変化量
副次的評価項目：
52週目のベースラインからの視力低下15文字未満の患者の割合、52週目のベースラインからの視力改善15文字以上の患者の割合、52週目の中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量、52週目のOCTで滲出液を認めない患者の割合
＜安全性＞
有害事象、妊娠、理学的検査、バイタルサイン等</td></tr>
<tr><td>投与症例数</td><td>254症例</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象症例数</td><td>254症例（2週幅調節群124例、4週幅調節群123例、無作為割付前の中止7例）</td></tr>
<tr><td>有効性解析対象症例数</td><td>246症例（2週幅調節群123例、4週幅調節群123例）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>Treat and Extend法：網膜の機能的及び形態学的安定が得られている限りにおいて投与間隔を徐々に延長し、医師が患者の状態が悪化したと判断した場合に投与間隔を短縮する投与方法。</td></tr>
<tr><td>主な結果</td><td>【安全性】
本試験の副作用発現割合は6.7%（17/254例）であり、2例以上（0.8%以上）発現した副作用は、白内障1.6%（4/254例）、嚢下白内障1.2%（3/254例）及び網膜色素上皮裂孔1.2%（3/254例）だった。各群の副作用発現割合は、2週幅調節群4.8%（6/124例）、4週幅調節群8.9%（11/123例）であった。
安全性検討事項において、発現がみられたリスクは4週幅調節群でみられ、重要な特定されたリスクである眼圧上昇0.8%（2/254例、いずれも非重篤）のみであった。
【有効性】
2週幅調節群及び4週幅調節群におけるETDRS文字スコアによる最高矯正視力及び変化量は、表のとおりであった。

表 ETDRS最高矯正視力及び変化量（LOCF）
<table>
<tr><td rowspan="2">初回投与からの経過日</td><td colspan="3">2週幅調節群</td><td colspan="3">4週幅調節群</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>平均値
±標準偏差
（文字数）</td><td>平均変化量
±標準偏差
（文字数）</td><td>症例数</td><td>平均値
±標準偏差
（文字数）</td><td>平均変化量
±標準偏差
（文字数）</td></tr>
<tr><td>投与前</td><td>123</td><td>54.8±13.1</td><td>－</td><td>123</td><td>55.3±12.0</td><td>－</td></tr>
<tr><td>52週目</td><td>123</td><td>63.7±16.6</td><td>9.0±14.6</td><td>123</td><td>63.7±15.1</td><td>8.4±13.4</td></tr>
<tr><td>96週目</td><td>123</td><td>62.4±17.8</td><td>7.6±14.7</td><td>123</td><td>61.4±18.0</td><td>6.1±16.6</td></tr>
</table>
LOCF：last observation carried forward</td></tr>
</table>

＊ 有効性の評価は、視力維持割合、視力（logMAR値）の変化量及び中心網膜厚の変化量を用いた。各評価基準の取り扱いは以下のとおりである[†]。

①視力維持割合

初回治療対象眼を対象に最高矯正視力をlogMAR値（-1を乗じた小数視力の対数値）にて算出し、算出されたlogMAR値の変化量（投与後の値－治療開始前の値）について、「改善：logMAR値変化量≦-0.3」、「維持：-0.3＜logMAR値変化量＜0.3」、「悪化：0.3≦logMAR値変化量」の3段階で判定した。視力維持割合は「改善」又は「維持」と評価された例数の割合として算出した。なお、ETDRSスコアでの15文字の変化量は、logMAR値変化量0.3に相当する。

②視力（logMAR値）

初回治療対象眼を対象に最高矯正視力をlogMAR値（-1を乗じた小数視力の対数値）にて算出し、投与前及び投与後の視力の経時的推移を検討した。

③中心網膜厚

初回治療対象眼を対象に測定された中心網膜厚の経時的な推移を検討した。

† 初回に本剤を投与した治療対象眼(初回治療対象眼)を集計対象とし、両眼が治療対象眼で、かつ両眼とも同日に本剤の投与を開始している場合は、投与前視力の悪い方の眼を初回治療対象眼として採用し、両眼の投与前視力が等しい場合は右眼を初回治療対象眼として採用している。眼数の集計結果と症例数の集計結果とは一致する。

以上より、本剤の有効性について新たに検出された懸念はなく、現時点では特段の対策を講じる必要はないと判断した。

表Ⅴ-54　特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況※1

項目	特定使用成績調査（AMD）※2		特定使用成績調査（CRVO）		特定使用成績調査（PM における CNV）		特定使用成績調査（DME）	
安全性解析対象症例数	3,872		377		348		646	
副作用発現症例数	107	44	5	2	7	0	12	7
副作用発現割合（%）	2.8	1.1	1.3	0.5	2.0	0	1.9	1.1
副作用名	総計 発現症例数（%）	重篤 発現症例数（%）	総計 発現症例数（%）	重篤 発現症例数（%）	総計 発現症例数（%）	重篤 発現症例数（%）	総計 発現症例数（%）	重篤 発現症例数（%）
神経系障害	14（0.4）	12（0.3）	—	—	1（0.3）	—	3（0.5）	2（0.3）
小脳梗塞	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
脳梗塞	9（0.2）	9（0.2）	—	—	—	—	2（0.3）	2（0.3）
ラクナ梗塞	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
末梢神経麻痺	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
頭痛	—	—	—	—	1（0.3）	—	—	—
顔面麻痺	—	—	—	—	—	—	1（0.2）	—
眼障害	71（1.8）	23（0.6）	2（0.5）	2（0.5）	5（1.4）	—	6（0.9）	3（0.5）
一過性黒内障	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
白内障	16（0.4）	3（0.1）	—	—	—	—	3（0.5）	1（0.2）
結膜出血	3（0.1）	—	—	—	—	—	—	—
脈絡膜出血	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
ドライアイ	2（0.1）	—	—	—	—	—	—	—
眼痛	3（0.1）	—	—	—	—	—	1（0.2）	—
緑内障	2（0.1）	—	—	—	—	—	—	—
高眼圧症	7（0.2）	1（0.0）	—	—	1（0.3）	—	—	—
網膜剥離	3（0.1）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
網膜出血	7（0.2）	5（0.1）	—	—	—	—	—	—
網膜裂孔	2（0.1）	—	—	—	—	—	—	—
硝子体出血	4（0.1）	3（0.1）	—	—	—	—	—	—
黄斑円孔	3（0.1）	2（0.1）	—	—	—	—	—	—

項目	特定使用成績調査（AMD）※2		特定使用成績調査（CRVO）		特定使用成績調査（PM における CNV）		特定使用成績調査（DME）	
網膜色素上皮裂孔	7（0.2）	6（0.2）	—	—	—	—	—	—
網膜静脈閉塞	1（0.0）	1（0.0）	1（0.3）	1（0.3）	—	—	—	—
網膜動脈閉塞	—	—	—	—	—	—	1（0.2）	1（0.2）
悪性緑内障	—	—	1（0.3）	1（0.3）	—	—	—	—
虹彩炎	1（0.0）	—	—	—	3（0.9）	—	—	—
網膜分離症	—	—	—	—	2（0.6）	—	—	—
牽引性網膜剥離	—	—	—	—	—	—	1（0.2）	1（0.2）
心臓障害	5（0.1）	4（0.1）	—	—	—	—	1（0.2）	1（0.2）
心筋梗塞	3（0.1）	3（0.1）	—	—	—	—	1（0.2）	1（0.2）
心障害	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
筋骨格系及び結合組織障害	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
関節可動域低下	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	4（0.1）	4（0.1）	—	—	1（0.3）	—	—	—
死亡	3（0.1）	3（0.1）	—	—	—	—	—	—
心臓死	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
体調不良	—	—	—	—	1（0.3）	—	—	—
臨床検査	13（0.3）	—	3（0.8）	—	—	—	1（0.2）	—
血圧上昇	2（0.1）	—	—	—	—	—	—	—
眼圧上昇	11（0.3）	—	3（0.8）	—	—	—	1（0.2）	—
傷害、中毒及び処置合併症	—	—	—	—	—	—	1（0.2）	1（0.2）
水晶体損傷	—	—	—	—	—	—	1（0.2）	1（0.2）
外科及び内科処置	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—
入院	1（0.0）	1（0.0）	—	—	—	—	—	—

※1 各調査において使用したMedDRA/J version：特定使用成績調査（AMD）23.0、特定使用成績調査（CRVO）22.0、特定使用成績調査（PM におけるCNV）22.0、特定使用成績調査（DME）22.0

※2 特定使用成績調査（AMD）においては、総計2例以上、あるいは重篤症例1例以上の副作用の発現がみられた事象についてまとめた。

表Ⅴ-55　特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

項目	特定使用成績調査（AMD）		特定使用成績調査（CRVO）		特定使用成績調査（PM における CNV）		特定使用成績調査（DME）	
安全性解析対象症例数	3,872		377		348		646	
安全性検討事項	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク								
眼内炎症反応※1	0	1（0.0）	0	0	0	3（0.9）	0	0
眼圧上昇※2	1（0.0）	15（0.4）	0	3（0.8）	0	1（0.3）	0	1（0.2）
網膜裂孔及び網膜剥離※3	1（0.0）	5（0.1）	0	0	0	0	1（0.2）	0
外傷性白内障※4	1（0.0）	0	0	0	0	0	1（0.2）	0
重要な潜在的なリスク								
動脈血栓塞栓事象※5	15（0.4）	0	0	0	0	0	3（0.5）	0
胚・胎児毒性	0	0	0	0	0	0	0	0
汎網膜光凝固術との併用時の事象※6	—	—	1（1.4）	2（2.7）	—	—	1（1.2）	0

各調査において使用したMedDRA/J version：特定使用成績調査（AMD）23.0、特定使用成績調査（CRVO）22.0、特定使用成績調査（PM におけるCNV）22.0、特定使用成績調査（DME）22.0

下記リスクの定義において、MedDRA/Jの基本語をPT、標準検索式をSMQとする。

※1 眼内炎症反応PT：前房内細胞、前房のフィブリン、前房のフレア、前房の炎症、房水のフィブリン、自己免疫性ぶどう膜炎、カンジダ性眼内炎、脈絡膜炎、脈絡網膜炎、毛様体炎、眼内炎、眼感染、細菌性眼感染、クラミジア性眼感染、真菌性眼感染、眼内感染、ブドウ球菌性眼感染、眼の炎症、前房蓄膿、感染性虹彩毛様体炎、感染性虹彩炎、感染性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、真菌性眼内炎、非感染性眼内炎、非感染性脈絡網膜炎、偽眼内炎、ぶどう膜炎、硝子体細胞、硝子体のフィブリン、硝子体炎、壊死性網膜炎

※2 眼圧上昇PT：眼圧上昇、高眼圧症

※3 網膜裂孔及び網膜剥離PT：黄斑剥離、網膜裂孔、網膜剥離、裂孔原性網膜剥離、漿液性網膜剥離、牽引性網膜剥離

※4 外傷性白内障PT：アトピー性白内障、白内障、皮質白内障、糖尿病性白内障、核性白内障、白内障手術、嚢下白内障、外傷性白内障、眼内レンズ挿入、水晶体嚢切開、水晶体変色、水晶体摘出、水晶体損傷、水晶体混濁、水晶体手術、水晶体後嚢切開、放射線性白内障、中毒性白内障

※5 動脈血栓塞栓事象 SMQ：虚血性心疾患（広義）、虚血性中枢神経系血管障害（狭義）

※6 汎網膜光凝固術（PRP）との併用時の事象：PRPとの併用は、CRVOでは73例、DMEでは81例であった。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告された副作用は、未知※1・重篤404例490件、既知※2・重篤541例600件、未知・非重篤180例253件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の電子添文において未知の副作用※3のうち主なものは表Ⅴ-56のとおりであった。既往歴・合併症などの患者素因による可能性、生じた副作用の続発性の可能性や本剤の硝子体内投与手技に起因した可能性も考えられた。その他、死亡の症例などは、情報不足により、本剤投与との因果関係を評価することが困難な症例であったことから、現時点では電子添文の追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

※1 電子添文の記載から予測できない副作用

※2 電子添文の記載から予測できる副作用

※3 総計7例以上あるいは重篤5例以上の発現があった副作用をまとめた

表Ⅴ-56　「使用上の注意」から予測できない主な副作用（PT別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	559	743	404	490	180	253
神経系障害	79	99	48	59	36	40
頚動脈狭窄	5	5	5	5	0	0
浮動性めまい	15	15	1	1	14	14
片麻痺	5	5	5	5	0	0
感覚鈍麻	7	8	0	0	7	8
意識消失	7	7	7	7	0	0
眼障害	225	264	197	231	33	33
閉塞隅角緑内障	5	5	5	5	0	0
失明	6	6	6	6	0	0
網膜動脈閉塞	15	16	15	16	0	0
網膜動脈狭窄	5	5	5	5	0	0
網膜滲出物	22	22	21	21	1	1
網膜静脈閉塞	12	12	12	12	0	0
ぶどう膜炎	8	12	8	12	0	0
視力低下	5	5	5	5	0	0
黄斑円孔	39	39	39	39	0	0
加齢黄斑変性	7	7	7	7	0	0
耳及び迷路障害	14	16	6	6	8	10
突発性難聴	5	5	5	5	0	0
心臓障害	68	77	62	70	7	7
急性心筋梗塞	11	11	11	11	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
狭心症	5	5	5	5	0	0
心不全	7	7	7	7	0	0
心筋梗塞	27	27	27	27	0	0
皮膚及び皮下組織障害	32	41	4	4	28	37
発疹	12	15	1	1	11	14
一般・全身障害及び投与部位の状態	74	82	35	37	40	45
死亡	24	24	24	24	0	0
発熱	9	10	1	1	8	9

MedDRA/J version 23.0

以上より、本剤の安全性について新たに検出された懸念はなく、現時点では特段の対策を講じる必要はないと判断した。

調査・試験の名称	対象	目標症例数	実施状況
一般使用成績調査 (NVG)	血管新生緑内障患者	480 例	実施中
製造販売後臨床試験 (ROP※1)※2	未熟児網膜症患者	100 例 （うち日本人 13 例）	実施中
特定使用成績調査 (ROP※1)	未熟児網膜症患者	75 例	計画中

※1 アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得
※2 FIREFLEYE試験においてROPの治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験（FIREFLEYE NEXT試験）を製造販売一部変更承認日より製造販売後臨床試験として継続する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

眼科用VEGF阻害剤

ラニビズマブ、ブロルシズマブ

眼科用VEGF/Ang-2阻害剤

ファリシマブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

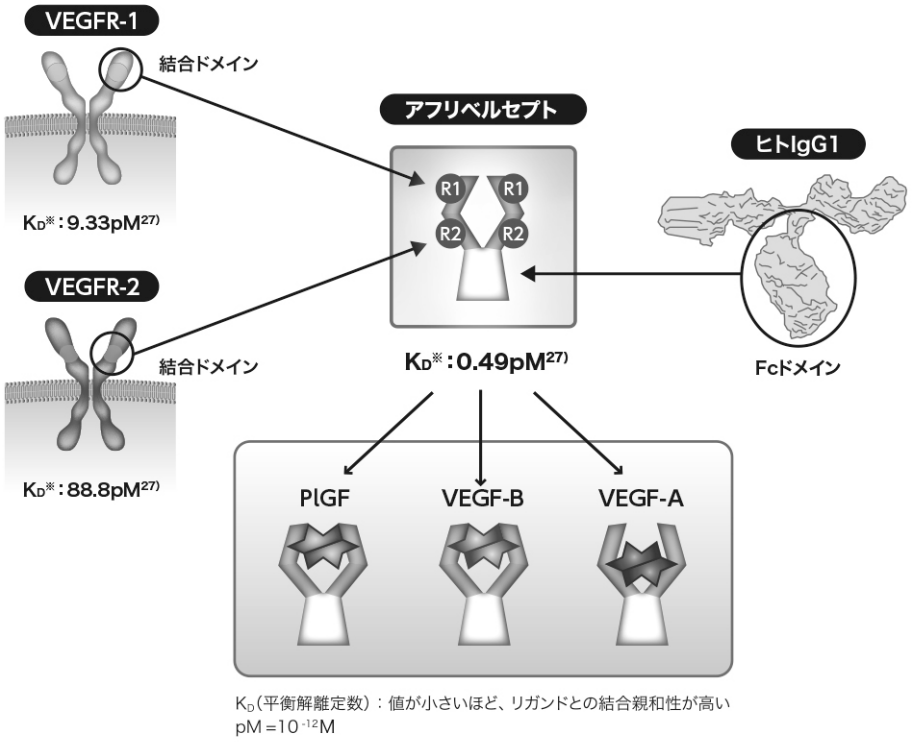
(1) 作用部位・作用機序

血管内皮増殖因子（VEGF）は、血管内皮細胞を増殖させ血管新生を促す成長因子であり、生理的及び病理的な血管新生に重要な役割を果たしている。VEGFが眼内血管新生の責任分子であること[23]、さらに血管透過性の亢進や浮腫を誘発することが明らかとなっている[24]。

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

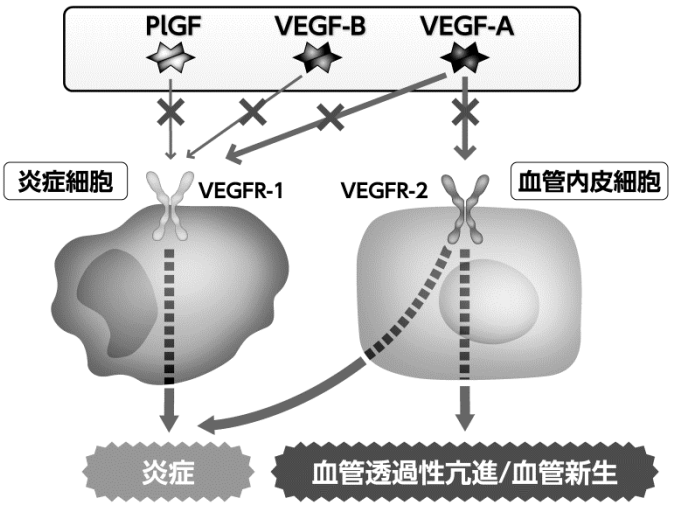
アフリベルセプト（遺伝子組換え）は、ヒトVEGF受容体-1（VEGFR-1）の第2ドメインとヒトVEGF受容体-2（VEGFR-2）の第3ドメインを、ヒトIgG1のFcドメインに融合した遺伝子組換え融合糖タンパク質である。そのため、可溶性のデコイ受容体として幅広いVEGFファミリーと結合し、その作用を抑制する。アフリベルセプトは、眼内での病的な血管新生[25]や血管漏出に関与すると考えられているVEGF-Aに本来の受容体よりも高い親和性で結合する。また胎盤成長因子（PlGF）[26]及びVEGF-Bにも結合する。

アフリベルセプトのヒト$VEGF\text{-}A_{165}$、$VEGF\text{-}A_{121}$、$VEGF\text{-}B_{(10\text{-}108)}$、及びPlGF-2に対する結合の平衡解離定数（$K_D$）は、それぞれ0.490pM、0.360pM、1.92pM及び38.9pMであった（*in vitro*）[27]。



※ $VEGF\text{-}A_{165}$をリガンドとする

図Ⅵ-1　アフリベルセプトの構造



図Ⅵ-2　アフリベルセプトの作用機序

VEGF（vascular endothelial growth factor）：血管内皮増殖因子
PlGF（placental growth factor）：胎盤成長因子
VEGFR-1（vascular endothelial growth factor receptor-1）：VEGF受容体-1
VEGFR-2（vascular endothelial growth factor receptor-2）：VEGF受容体-2
監修：北海道大学 大学院医学研究院 眼科学教室 教授　石田 晋 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）*in vitro*での試験

①　VEGFファミリーリガンドに対する結合親和性[27)]

アフリベルセプトとVEGFファミリーリガンドとの結合親和性について検討するため、表面プラズモン共鳴法（BiaCore法）を用いて平衡解離定数（K_D）を求めた。
アフリベルセプトは、ヒト（h）VEGF-A、hVEGF-B及びhPlGFに対し結合親和性を示した。なお、主にリンパ管新生に関与するhVEGF-C及びhVEGF-Dには測定可能なレベルの結合を示さなかった。

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

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

K_D：平衡解離定数
NB：no detectable binding

② HUVECにおけるヒトVEGF-A_{165}依存性受容体リン酸化の阻害作用[28)]

ヒト臍帯静脈内皮細胞（human umbilical vein endothelial cell：HUVEC）を用いてヒト（h）VEGF-A_{165}の結合により誘導されるVEGFR-2のチロシンリン酸化に対するアフリベルセプトの阻害作用を検討した。アフリベルセプト濃度が、hVEGF-A_{165}濃度（1.0nM）に対してモル比1：1以下では遊離型（非結合型）hVEGF-A_{165}により受容体リン酸化が誘導されたが、モル比が1：1以上では受容体リン酸化の阻害が認められた。

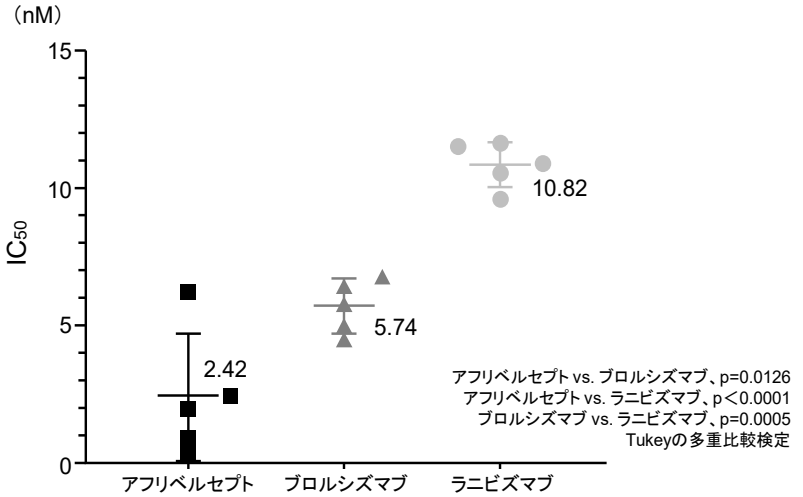
③ VEGF誘導カルシウム動員の阻害作用[28)]

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

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

④ VEGFによる細胞内カルシウム動員に対する阻害作用[29)]

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



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

⑤　VEGF-VEGF受容体結合に対する阻害作用[27)]

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

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

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

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

⑥　VEGFに対する結合親和性[29)]

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

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

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

*：原著から単位（fM→pM）を変更
K_D（equilibrium dissociation constant）：平衡解離定数（結合親和性の強さを示す値、数値が小さいほど結合しているリガンドと受容体の濃度が高いことを示す）
平衡解離定数は非線形回帰分析から求め、95%信頼区間は理想的なK_D曲線に当てはめることにより算出

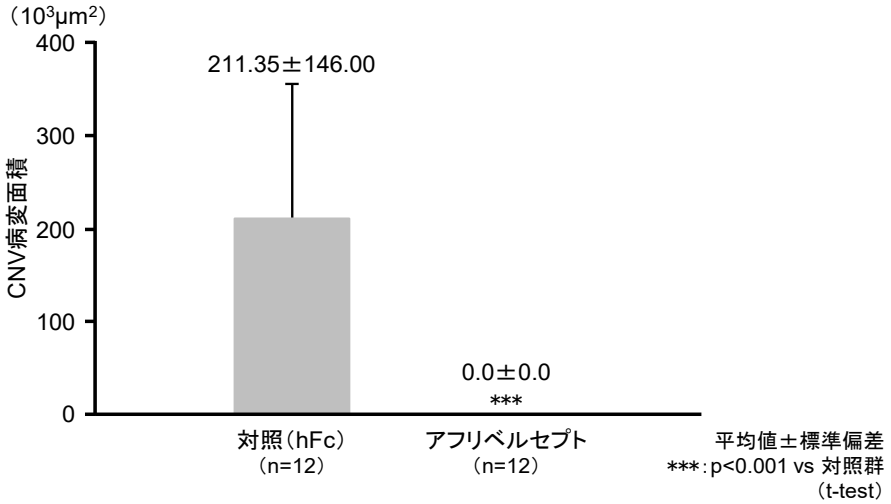
⑦　抗体依存性細胞傷害作用及び補体依存性細胞傷害作用[30)]

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

2）*in vivo*での試験

①　網膜下マトリゲル誘発CNV形成に対する抑制作用（ラット）[31)]

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



図Ⅵ-4　網膜下マトリゲル投与後10日目におけるCNV病変面積

② レーザー誘発CNV形成及び活動性CNV病変の血管漏出に対する抑制作用（サル）[32)]

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

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

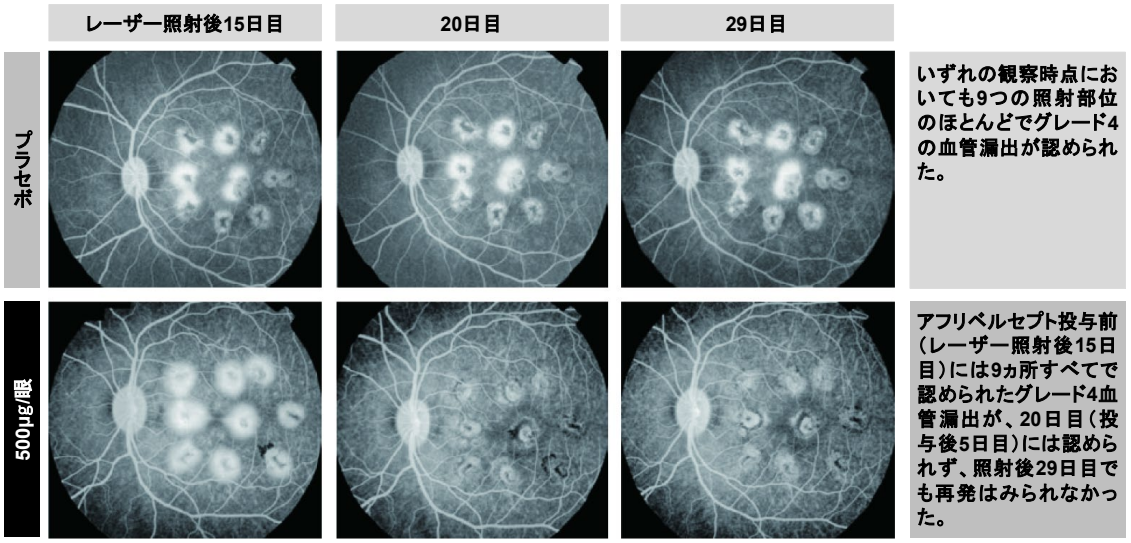
※グレード4：造影前期又は中期の鮮明な過蛍光とレーザー照射部位の境界を越えて広がる後期蛍光漏出を有する病変

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

表Ⅵ-4　レーザー照射により誘発されたCNV病変（グレード4）の割合

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

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



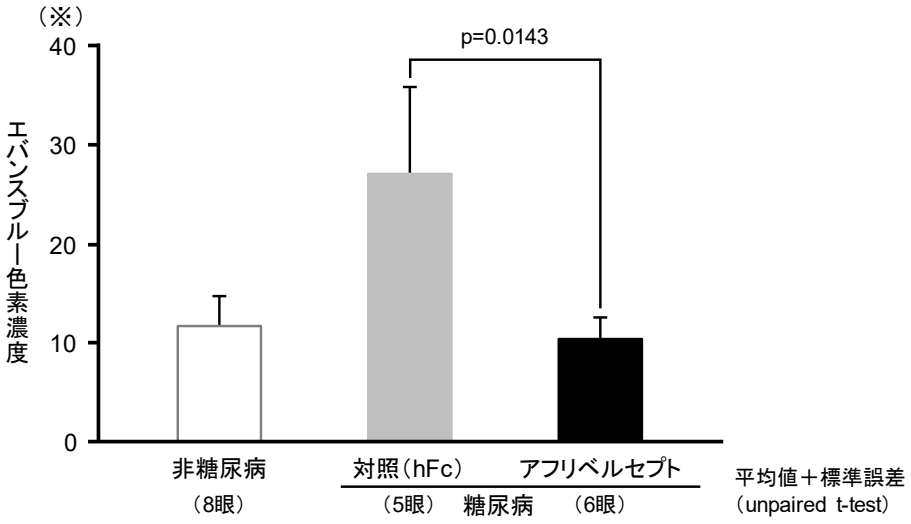
FA（fluorescein angiography）：フルオレセイン蛍光眼底造影

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

③　網膜血管漏出に対する抑制作用（ストレプトゾシン誘発糖尿病ラット）[33]

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

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



※ 時間あたりの漏出色素量（μL）を網膜乾燥重量（g）で除した値

図Ⅵ-6　網膜におけるエバンスブルー色素漏出（投与50時間後）

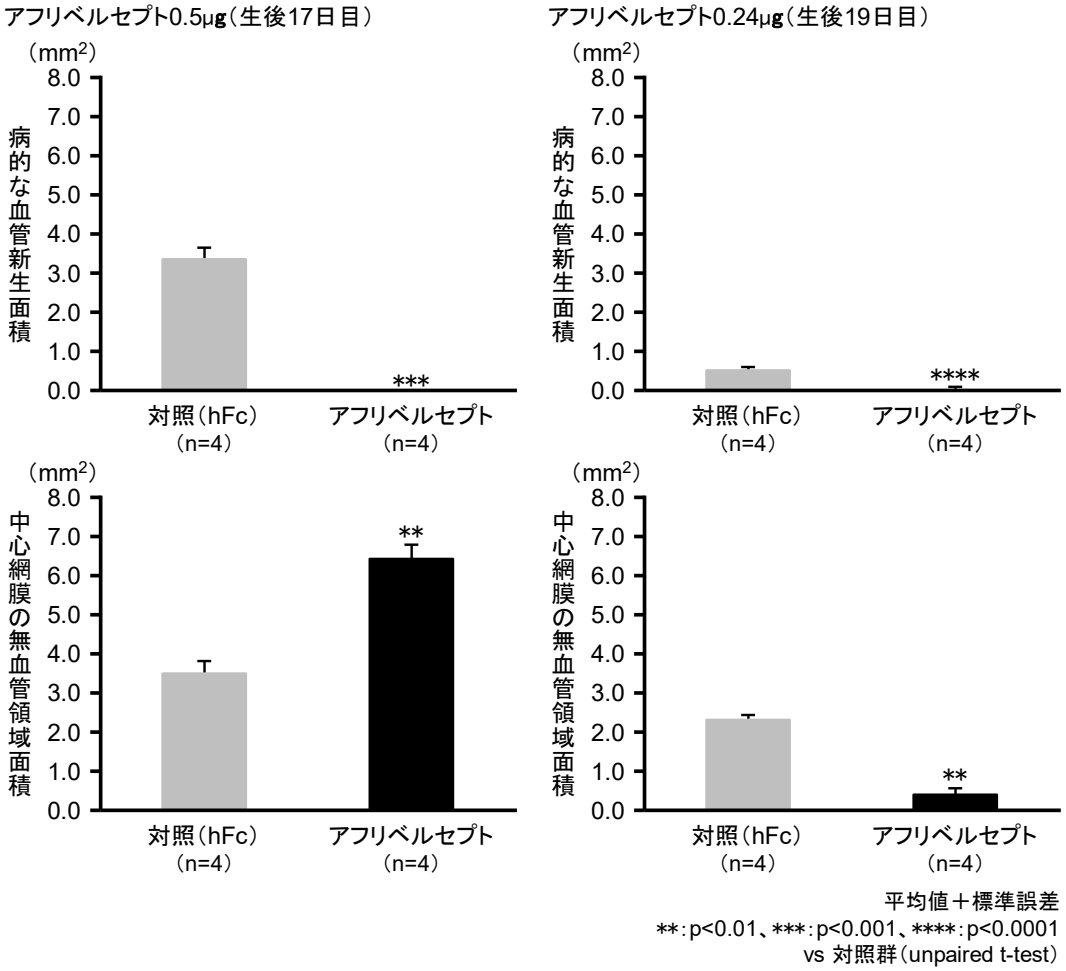
④　炎症及び血管新生に対する作用（角膜傷害マウス）[34)]

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

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

⑤　病的な血管新生及び血管再生に対する抑制作用（網膜虚血マウス）[35]

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



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

図Ⅵ-7　網膜の病的な血管新生及び中心網膜の無血管領域における血管再生面積

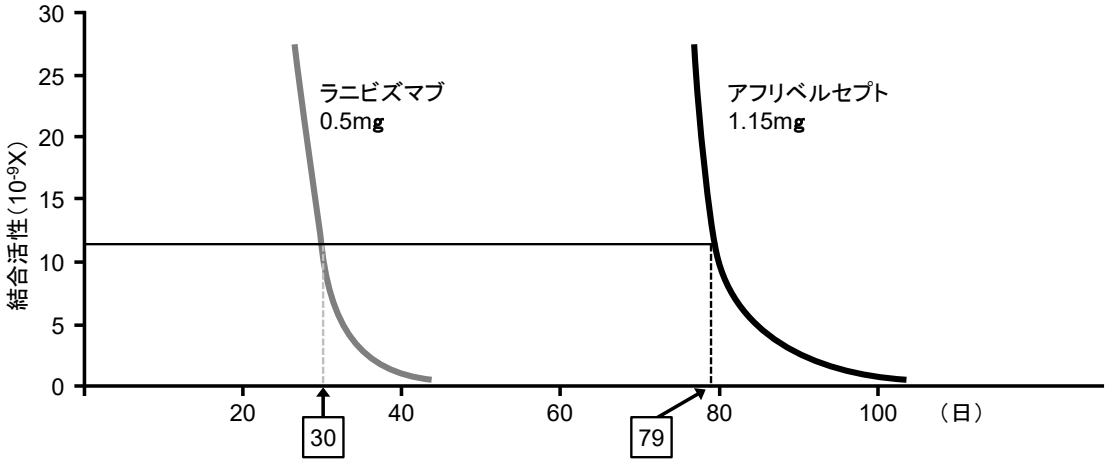
(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

＜参考：VEGF結合活性※の持続性（硝子体内消失半減期（サル、ウサギ）とVEGF結合親和性を用いたシミュレーションモデル）＞[36)]

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

※ 結合活性=硝子体液中の遊離型薬剤濃度×結合親和性



図Ⅵ-8　抗VEGF薬の硝子体内投与によるVEGF結合活性持続時間
＜動物データ（サル、ウサギ）を基にしたシミュレーションモデルによる解析＞

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

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

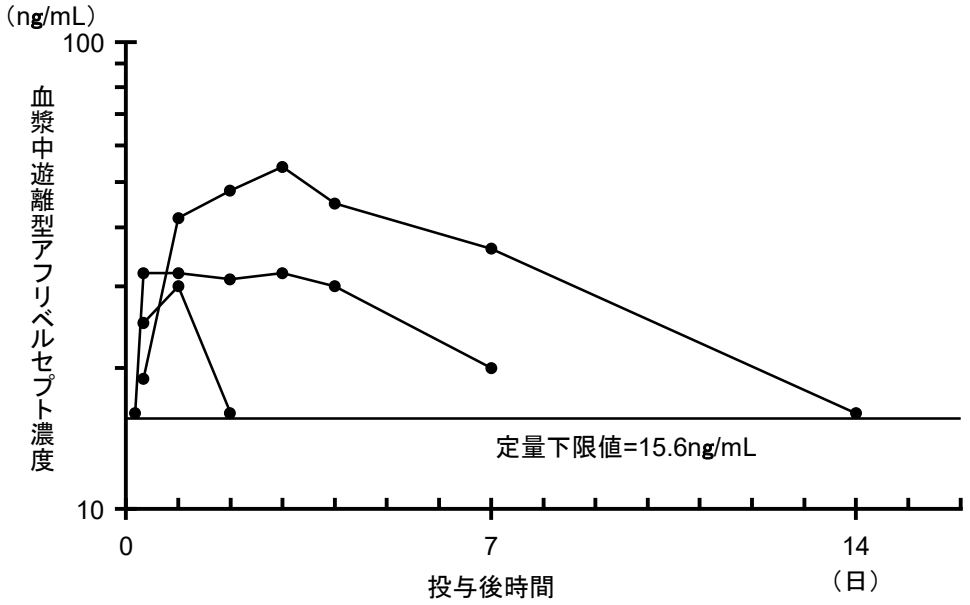
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回硝子体内投与（702PK試験、外国人データ）[37)]

外国人滲出型AMD患者6例に本剤2mgを単回硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後1～3日目に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、C_{max}の平均値は約20ng/mL（0～54ng/mL）であった。血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、6例中3例ではすべての測定時点で定量下限値（15.6ng/mL）未満であり、投与2週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。



（n=3、定量下限値を上回った症例）

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

表Ⅶ-1　薬物動態学的パラメータ（n=6）

パラメータ	N/N>LLOQ※1	平均値±標準偏差（範囲）
C_{max}（ng/mL）	6/3	19.3±22.8※2（0-54.0）
T_{max}（day）	3	1.43±1.46（0.253-3.07）
AUC（0-t_{last}）（ng・day/mL）	6/3	119±190※2（0-474）
MRT（0-t_{last}）（day）	6/3	1.66±2.37※2（0-5.75）

※1　患者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った患者数
※2　血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の値を0として算出した平均値±標準偏差
LLOQ：lower limits of quantification
対象：滲出型AMD患者6例
方法：本剤2mgを単回硝子体内投与し、投与後の血漿中遊離型薬物濃度を測定した

＜参考：ウサギ＞[38)]

ウサギ（NZ有色雄性ウサギ）（1時点あたりn=3）にアフリベルセプト1mg（0.5mg/眼）を単回硝子体内投与し、血漿及び眼組織における遊離型アフリベルセプト濃度を測定した。遊離型アフリベルセプトは主に硝子体内に存在し、硝子体内における最高濃度（C_{max}）は491μg/mLで投与6時間後に認められ、115時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。血漿中遊離型アフリベルセプト濃度のC_{max}は0.515μg/mLで、硝子体中濃度のおよそ1,000分の1であり、最高血中濃度到達時間（T_{max}）が72時間であった。また、眼組織及び血漿における$t_{1/2}$は115～157時間であった。

表Ⅶ-2　血漿中及び眼組織中における遊離型アフリベルセプト濃度の薬物動態パラメータ

臓器/組織	硝子体	網膜	脈絡膜	血漿
n	3	3	3	3
C_{max}（μg/mL）	491	20.8[a)]	36.2[a)]	0.515
T_{max}（h）	6.0	24	1.00[b)]	72
$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	66,053	3,295[c)]	3,045[c)]	213
$t_{1/2}$（h）	115	132	115	157
MRT（h）	153	161	156	244

a）μg/g
b）投与部位からの組織漏出により、時間が短い可能性がある
c）μg・h/g

2）単回硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験、外国人データ）[4)]

外国人のCRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者9例に本剤2mgを単回硝子体内投与したとき、薬物動態学的パラメータが評価可能であった7例の遊離型アフリベルセプトは投与0.94日後にC_{max}に達し、C_{max}の平均値は49ng/mLであった。血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、投与4日後には、評価可能であった患者8例中3例で定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。

表Ⅶ-3　薬物動態学的パラメータ（n=7）

パラメータ	平均値（変動係数%）	中央値（範囲）
C_{max}（ng/mL）	49（39.3）	－
AUC（$0\text{-}t_{last}$）（ng・day/mL）	133（51.3）	－
T_{max}（day）	－	0.94（0.33-3.0）
T_{last}（day）	－	4.01（2.95-6.95）

対象：CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者9例
方法：本剤2mgを単回硝子体内投与し、投与後の血漿中遊離型薬物濃度を測定した

3）単回硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験、日本人データ）[8)]

日本人のmCNV患者8例に本剤2mgを単回硝子体内投与したとき、3時点以上連続して定量下限値（15.6ng/mL）以上の測定値が得られ、薬物動態学的パラメータが評価可能であった1例の遊離型アフリベルセプトは投与後3.93日目にC_{max}に達し、C_{max}は27.3ng/mLであった。また、少なくとも1時点で定量下限値以上の測定値が得られた5例において、硝子体内投与2～7日後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は定量下限値未満であった。なお、3例ではすべての測定点で定量下限値未満であった。

4）単回硝子体内投与（海外第Ⅱ相用法・用量探索試験：DA VINCI試験、外国人データ）[9)]

外国人のDMEを有する患者8例に本剤2mgを単回硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与0.835日後にC_{max}に達し、C_{max}の平均値は32.0ng/mL（0～76.0ng/mL）であった。血漿中遊離型アフリベルセプトは、8例中2例ではすべての測定時点で定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。

表Ⅶ-4　薬物動態学的パラメータ（n=8）

パラメータ	N/N>LLOQ※1	平均値±標準偏差（範囲）
C_{max}（ng/mL）	8/6	32.0±25.5※2（0-76.0）
T_{max}（day）	6	0.835±0.680（0.326-2.06）
T_{last}（day）	6	3.68±1.99（0.974-7.03）
AUC（0-t_{last}）（ng・day/mL）	8/6	73.3±62.3※2（0-165）
MRT（0-t_{last}）（day）	8/6	1.74±1.08※2（0.568-3.77）

※1 患者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った患者数
※2 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の値を0として算出した平均値±標準偏差
LLOQ：lower limits of quantification
対象：DME患者8例
方法：本剤2mgを単回硝子体内投与し、投与後の血漿中遊離型薬物濃度を測定した

5）単回硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相試験：FIREFLEYE試験）[39)]

日本人及び外国人のROP患者（薬物動態評価例数75例、うち日本人10例）に本剤0.4mg/眼を両眼（71例）又は片眼（4例）に硝子体内投与したとき、投与約24時間後及び4週間後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ481±885※1ng/mL［範囲：0-4570ng/mL（片眼投与時の範囲：0-246ng/mL）、N/N＞LLOQ※2＝75/66］及び133±205※1ng/mL［範囲：0-923ng/mL（片眼投与時の範囲：0-38.4ng/mL）、N/N>LLOQ※2=68/54］であり、投与8週間後には全例が定量下限値（15.6ng/mL）未満もしくはその付近にまで低下した（範囲：0-16.1ng/mL、N/N>LLOQ※2=3/1）。投与約24時間後における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、外国人滲出型AMD患者に本剤2mgを硝子体内投与したときと比較して高値を示した。

※1 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の値を0として算出した平均値±標準偏差
※2 患者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った患者数
LLOQ：lower limits of quantification

注）未熟児網膜症において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

6）反復硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIEW2試験）[3)]

日本人及び外国人滲出型AMD患者（薬物動態評価例数169例、うち日本人26例）に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24※1ng/mL（範囲：0～19.6ng/mL、N/N>LLOQ※2＝26/3）及び5.20±9.32※1ng/mL（範囲：0～35.0ng/mL、N/N>LLOQ※2＝143/36）であった。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL（N/N>LLOQ※2＝164/2）、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値（15.6ng/mL）未満となったのは投与8週間後であった。

※1 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の値を0として算出した平均値±標準偏差
※2 患者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った患者数

注）中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

7）反復硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験）[4)]

日本人及び外国人のCRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与※したとき、頻回採血による薬物動態の詳細な検討が行われた外国人患者9例の20週目に測定された患者におけるC_{max}の平均値は44ng/mLであった。日本人及び外国人患者87例（うち日本人12例）の0、12、24、36及び52週目の投与前の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、測定された患者では定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。

※　24～48週目は4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

注）網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。」である。

8）反復硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIBRANT試験）[7)]

日本人のBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者11例に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、2～4日目及び8日目の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ49.7±35.7※1 ng/mL（範囲：0－136ng/mL、N/N>LLOQ※2＝11/10）及び14.7±14.8※1ng/mL（範囲：0－49.4ng/mL、N/N>LLOQ※2＝11/7）であった。12及び24週目の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、測定された患者では定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。

※1 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の値を0として算出した平均値±標準偏差
※2 患者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った患者数

注）網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。」である。

9）反復硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験）[8)]

日本人を含むアジア人のmCNV患者91例（うち日本人67例）に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与※したとき、0、4、12及び24週目の投与前の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、測定された患者では定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。

※ 初回投与後は4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

注）病的近視における脈絡膜新生血管において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。」である。

10）反復硝子体内投与（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIVID-DME試験）[10)]

日本人及び外国人のDMEを有する患者（薬物動態評価例数125例、うち日本人25例）に本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに硝子体内投与したとき、投与後3日目における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度（平均値±標準偏差）は21.1±24.9※1 ng/mL（範囲：0－121ng/mL、N/N>LLOQ※2 =125/73）であった。また、24及び52週目の投与前の血漿中遊離

型アフリベルセプト濃度は測定された患者では定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった。

※1 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の値を0として算出した平均値±標準偏差
※2 患者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った患者数

注）糖尿病黄斑浮腫において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。」である。

11）反復硝子体内投与（日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験：VEGA試験）[13)]

日本人のNVGを有する患者（薬物動態評価例数54例）に本剤2mgを4週あるいは5週ごとに硝子体内投与したとき※1、測定された患者における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度（平均値±標準偏差）は、本剤群（1週目）で7.92±12.9※2ng/mL（範囲：0－34.7ng/mL、N/N＞LLOQ※3＝27/8）、偽注射群（2週目）で7.03±11.1※2ng/mL（範囲：0－32.5ng/mL、N/N＞LLOQ※3＝22/7）であった。また5週目及び13週目における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、測定された患者ではすべての測定点で定量下限値（15.6ng/mL）未満であった。

※1 初回投与日（1日目）に本剤群では本剤2mgを投与し、偽注射群では偽注射を実施。その後、再投与基準を満たした場合のみ、1週目には本剤群に偽注射、偽注射群に本剤2mg投与を行い、5週目及び9週目にはいずれの投与群でも本剤2mgを投与
※2 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の値を0として算出した平均値±標準偏差
※3 患者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った患者数

注）血管新生緑内障において、本剤の承認された用法及び用量は、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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

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

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

＜参考：静脈内投与（外国人データ）＞

●単回静脈内投与（健康成人男性）の遊離型アフリベルセプトの消失半減期（$t_{1/2}$）[40,41]：4.8～5.3日（2mg/kg）、5.8日（4mg/kg）

●反復静脈内投与（滲出型AMD患者）の遊離型アフリベルセプトの消失半減期（$t_{1/2}$）[42]：1.9日（0.3mg/kg）、3.7日（1mg/kg）、5.8日（3mg/kg）

(4) クリアランス

該当資料なし

＜参考：静脈内投与（外国人データ）＞

●単回静脈内投与（健康成人男性）の遊離型アフリベルセプトの平均クリアランス推定値[41]：1.2L/日（1mg/kg）、0.78L/日（4mg/kg）

●反復静脈内投与（滲出型AMD患者）の遊離型アフリベルセプトの平均クリアランス推定値[42]：1.8L/日（0.3mg/kg）、0.9L/日（3mg/kg）

(5) 分布容積

該当資料なし

＜参考：静脈内投与（外国人データ）＞

外国人の健康成人男性20例及び18例にアフリベルセプト2mg/kgを単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積（Vss）は5.74L及び5.69Lであった[40]。

外国人の健康成人男性にアフリベルセプト1mg/kg（12例）、2mg/kg（12例）、4mg/kg（12例）を単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積（Vss）は、それぞれ5.77L、5.91L、6.26Lであった[41]。

外国人の滲出型AMD患者にアフリベルセプト0.3mg/kg（7例）、1mg/kg（7例）、3mg/kg（5例）を単回静脈内投与したときの分布容積（Vz）は、5.09L、4.56L、7.32Lであった[43]。

(6) その他

該当しない

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

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

(2) パラメータ変動要因

本剤2mgを単眼に硝子体内投与した335例を対象に行った。

日本とヨーロッパ地域における投与1週間後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度による部分集団解析[3)]では、明らかな差異は認められなかった。また同様に、年齢、性別、BMI、クレアチニンクリアランスは、遊離型及び結合型アフリベルセプトの血漿中濃度に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された。

４．吸収

硝子体内投与されたアフリベルセプトは眼内から放出され、全身循環血中に移行する。

滲出型AMD患者（6例）に本剤2mgを硝子体内投与したとき（702PK試験、外国人データ）[37)]、血漿中遊離型アフリベルセプトの最高濃度到達時間（T_{max}）は約1.43日であることから、硝子体内投与部位からの遊離型アフリベルセプトの吸収、すなわち全身循環血中への移行は緩やかであることが示唆される。なお、硝子体内投与による標準的なバイオアベイラビリティ試験は実施されていないが、本剤2mg/眼の硝子体内投与による遊離型アフリベルセプトの平均全身曝露量は0.153μg・day/mL[37)]～0.30μg・day/mL[17)]であり、また、本剤0.3㎎/kgの静脈内投与による遊離型アフリベルセプトの平均全身曝露量は11.6μg・day/mL[42)]であることから、本剤の硝子体内投与による遊離型アフリベルセプトの絶対的バイオアベイラビリティは15～30%近くと推定される。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ウサギ＞

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[44)]

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

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

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

注）各臓器・組織における放射能濃度/総放射能濃度

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

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

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

排泄部位及び経路

該当資料なし

（参考）アフリベルセプトは、比較的遅い非飽和性の消失機序（タンパク質分解酵素など）によって消失すると考えられる。タンパク質分解を受ける部位については特定されていない。アフリベルセプトの消失過程における腎排泄の寄与は小さいことが示唆された（ラット）[44]。

排泄率

該当資料なし

（参考）非常に少量のIgが胆汁中に認められるが、その胆汁排泄率はIgAの場合で消失分の3%である[45,46]。

排泄速度

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

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

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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

【解説】

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

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

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

2.4 本剤の臨床試験においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、妊婦に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
本剤を用いたウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。また、別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。さらに、妊娠ウサギにおいて、羊水中に遊離型アフリベルセプトが検出され、本剤の胎盤通過性が認められた。
本剤は、血管形成等に重要な役割を果たしているVEGFに対する阻害作用を有し、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1のFcドメインを有する構造的特徴から、妊娠ウサギにおいて、免疫グロブリンと類似した胎盤通過性が確認されている。また、ヒトIgGの胎盤通過性は第2妊娠三半期の初期から増加し、第3妊娠三半期の後期に最大となる。以上を考慮すると、本剤が胎児発生又は新生児の発育に影響を及ぼす可能性は完全には否定できない。
以上より、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌とした。なお、妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう患者を指導すること（「Ⅷ. 6.（5）妊婦」の項参照）。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL・アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL共通］

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

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

［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL］

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

・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）

・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。

・添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。

・過量投与を防ぐため、投与量が未熟児網膜症に対しては0.01mL、その他の効能に対しては0.05mLであることを投与前に確認すること。

・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

［アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL］

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

・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）

・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。

・過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。

・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL・アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL共通］

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

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

【解説】

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

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

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

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

・バイアル製剤に関し、硝子体内注射用の眼科用針に関する注意事項を記載した。バイア

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

・投与液量に関する注意事項を記載した。本剤は気泡の除去などの薬液調製のため、1バイアル又は1シリンジあたりに含まれている液量が定められた投与量（2mg/0.05mL又は0.4mg/0.01mL）より多く充填されている。「ⅩⅢ. 備考」を確認の上、定められた液量（0.05mL又は0.01mL）が適切に投与されるように、投与前に投与液量を確認すること。なお、アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLでは、未熟児網膜症に対しては投与量が0.01mLのため記載を整備した。

・患者への指導事項を記載した。本剤の硝子体内投与により眼内炎等の重篤な副作用が報告されていることから、早期に発見し適切な治療を行えるように、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には、直ちに連絡するように患者を指導すること。なお、本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした12試験）及びアフリベルセプト8mgの第Ⅲ相試験（PULSAR試験）並びに第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）の計14試験の合算において、眼内炎が0.2%に認められた。

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

8.5 本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした12試験）及びアフリベルセプト8mgの第Ⅲ相試験（PULSAR試験）並びに第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）の計14試験の合算において、霧視が0.9%に認められた。本剤投与後にこのような症状があらわれた場合には、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事しないように患者を指導すること。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉

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

【解説】

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

〈血管新生緑内障〉

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

【解説】

8.7 本剤は患者の症状や疾患の活動性によって再投与できるが、眼圧等による定期的な有効性の評価に基づき、本剤の再投与の要否を判断し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

【解説】

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

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

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

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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後3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、16.1.2参照］

【解説】

本剤を用いたウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。また、別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。また、滲出型AMD患者を対象とした第Ⅲ相試験〔VIEW2試験（日本人を含む国際共同試験）〕を含め、本剤の血漿中濃度が測定されている成人を対象とした臨床試験のデータから、薬理学的に活性のある血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が定量下限値（15.6ng/mL）未満になるのは、血漿中濃度を測定された全例において本剤投与後8週であった。妊娠可能な女性には、安全を期するため、さらに少なくとも1ヵ月の間隔をおいて、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月以上は、適切な避妊法を用いるよう患者を指導すること。

なお、ウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）では、最低用量（0.1mg/kg）でも胎児奇形が認められ、安全域が明確になっていないため、毒性試験に基づく適切な避妊期間は明らかではない。このウサギ胚・胎児毒性試験の最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLで、ヒトに2mgを硝子体内投与したときの最高血漿中濃度の19.3ng/mLに比べて、約10倍高値であった。

電子添文の薬物動態の項に、VIEW2試験において、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度を測定された全例が定量下限値（LLOQ：lower limits of quantification）の15.6ng/mL未満となったのは投与8週後であった旨を記載しているので、参照すること。（「Ⅷ. 6.（4）生殖能を有する者」の項16.1.2及び「Ⅷ. 6.（5）妊婦 」の項9.5参照）

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.2 反復硝子体内投与（抜粋）

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL（範囲：0－19.6ng/mL、N/N>LLOQ※1＝26/3）及び5.20±9.32ng/mL（範囲：0－35.0ng/mL、N/N>LLOQ※1＝143/36）であった。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL（N/N>LLOQ※1＝164/2）、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値（15.6ng/mL）未満となったのは投与8週間後であった。［9.4参照］

※1：被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）を上回った被験者数

(5) 妊婦

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

【解説】

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

(6) 授乳婦

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

【解説】

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

(7) 小児等

9.7 小児等 ［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL］ 未熟児網膜症以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 ［アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL］ 未熟児網膜症※以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 ※：バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能

【解説】

ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施したことから、「未熟児網膜症以外の小児等」とした。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

８．副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

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

【解説】

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

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

注）［8.3参照］

【解説】

アフリベルセプト8mgの第Ⅲ相試験（PULSAR試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）（96週目までのデータ）において、アフリベルセプト8mg投与群とアフリベルセプト2mg投与群とで副作用の発現状況に差は認められず、アフリベルセプト8mgの安全性プロファイルは、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。そのため、本剤の副作用として記載する事象はアフリベルセプト8mg（114.3mg/mL）製剤と同一とし、本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした12試験）及びアフリベルセプト8mgの第Ⅲ相試験（PULSAR試験）並びに第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）の計14試験の併合解析により、副作用の発現頻度を更新した。本剤投与後にこのような事象があらわれた場合には、症状に応じて本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うことが必要である（「Ⅷ. 8. 表：国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験（14試験）において報告された副作用」参照）。

副作用一覧表

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

† 未熟児網膜症以外（未熟児網膜症：0.4mg）

注）投与手技に起因する有害事象を含む。

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

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

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
角膜浮腫	16 (0.3)	1 (0.2)
角膜混濁	1 (<0.1)	0
網膜色素上皮剥離	1 (<0.1)	0
糖尿病性網膜浮腫	1 (<0.1)	0
複視	1 (<0.1)	0
乾性加齢黄斑変性	2 (<0.1)	0
ドライアイ	12 (0.2)	0
異常３色覚	1 (<0.1)	0
眼瞼湿疹	1 (<0.1)	0
網膜上膜	4 (<0.1)	0
上強膜充血	1 (<0.1)	0
上強膜炎	1 (<0.1)	0
眼脂	13 (0.3)	0
眼の炎症	4 (<0.1)	1 (0.2)
眼刺激	98 (2.0)	1 (0.2)
眼痛	269 (5.4)	12 (2.1)
眼そう痒症	18 (0.4)	1 (0.2)
眼部腫脹	10 (0.2)	0
眼瞼出血	1 (<0.1)	0
眼瞼刺激	2 (<0.1)	0
眼瞼縁痂皮	8 (0.2)	0
眼瞼浮腫	6 (0.1)	0
眼瞼痛	7 (0.1)	0
眼瞼知覚障害	1 (<0.1)	0
眼瞼そう痒症	1 (<0.1)	0
眼の異物感	85 (1.7)	1 (0.2)
緑内障	4 (<0.1)	0
虹彩毛様体炎	7 (0.1)	0
虹彩分離	1 (<0.1)	0
虹彩炎	2 (<0.1)	0
角膜後面沈着物	1 (<0.1)	0
角膜炎	5 (0.1)	1 (0.2)
角膜症	3 (<0.1)	0
涙器出血	1 (<0.1)	0
流涙増加	74 (1.5)	1 (0.2)
水晶体混濁[1)]	4 (<0.1)	0
黄斑変性[2)]	14 (0.3)	2 (0.4)
黄斑線維症	4 (<0.1)	0
黄斑円孔	5 (0.1)	1 (0.2)
黄斑虚血	1 (<0.1)	0
黄斑浮腫	5 (0.1)	0
黄斑偽円孔	1 (<0.1)	0
黄斑部瘢痕	2 (<0.1)	0
黄斑症	1 (<0.1)	0
変視症	6 (0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
新生血管加齢黄斑変性	6 (0.1)	0
眼部不快感	39 (0.8)	1 (0.2)
眼充血	86 (1.7)	2 (0.4)
高眼圧症	27 (0.5)	2 (0.4)
オキュラーサーフェス疾患	1 (<0.1)	0
眼動脈閉塞	1 (<0.1)	1 (0.2)
視神経萎縮	1 (<0.1)	0
視神経乳頭出血	1 (<0.1)	0
視神経乳頭血管障害	4 (<0.1)	0
眼窩周囲浮腫	2 (<0.1)	0
眼窩周囲痛	6 (0.1)	0
眼窩周囲腫脹	1 (<0.1)	0
羞明	18 (0.4)	0
光視症	4 (<0.1)	0
色素性黄斑症	1 (<0.1)	0
後嚢部混濁	3 (<0.1)	0
点状角膜炎	38 (0.8)	16 (2.8)
網膜動脈閉塞	3 (<0.1)	0
網膜動脈狭窄	1 (<0.1)	1 (0.2)
網膜変性	4 (<0.1)	2 (0.4)
網膜色素脱失	2 (<0.1)	0
網膜剥離	2 (<0.1)	0
網膜滲出物	1 (<0.1)	1 (0.2)
網膜出血	25 (0.5)	4 (0.7)
網膜微小血管症	1 (<0.1)	0
網膜浮腫	2 (<0.1)	0
網膜色素上皮裂孔	20 (0.4)	1 (0.2)
網膜色素上皮症	2 (<0.1)	0
網膜裂孔	3 (<0.1)	0
網膜血管障害	6 (0.1)	0
網膜分離症	3 (<0.1)	1 (0.2)
裂孔原性網膜剥離	1 (<0.1)	0
強膜出血	1 (<0.1)	0
漿液性網膜剥離	1 (<0.1)	0
網膜下線維症	4 (<0.1)	0
網膜下液	5 (0.1)	0
突然視力消失	1 (<0.1)	0
眼瞼腫脹	20 (0.4)	0
涙管腫脹	1 (<0.1)	0
潰瘍性角膜炎	3 (<0.1)	0
ぶどう膜炎	3 (<0.1)	0
霧視	46 (0.9)	1 (0.2)
視力低下	28 (0.6)	1 (0.2)
視野欠損	2 (<0.1)	0
視力障害	20 (0.4)	1 (0.2)
硝子体細胞	10 (0.2)	0
硝子体網膜牽引症候群	1 (<0.1)	0
硝子体変性	2 (<0.1)	0
硝子体剥離	50 (1.0)	1 (0.2)
硝子体障害	1 (<0.1)	0
硝子体浮遊物	151 (3.0)	4 (0.7)
硝子体出血	19 (0.4)	1 (0.2)
硝子体ヘイズ	2 (<0.1)	0
硝子体混濁	13 (0.3)	2 (0.4)
硝子体炎	3 (<0.1)	0
眼球乾燥症	2 (<0.1)	0
胃腸障害	5 (0.1)	0
下痢	1 (<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
口内乾燥	1 (<0.1)	0
悪心	3 (<0.1)	0
嘔吐	1 (<0.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	186 (3.8)	5 (0.9)
適用部位刺激感	1 (<0.1)	0
萎縮	1 (<0.1)	0
胸痛	1 (<0.1)	0
不快感	2 (<0.1)	0
顔面痛	1 (<0.1)	0
疲労	2 (<0.1)	0
歩行障害	1 (<0.1)	0
注射部位分泌	1 (<0.1)	0
注射部位不快感	4 (<0.1)	0
注射部位乾燥	2 (<0.1)	0
注射部位紅斑	4 (<0.1)	0
注射部位血腫	2 (<0.1)	0
注射部位出血	47 (0.9)	0
注射部位炎症	3 (<0.1)	0
注射部位損傷	2 (<0.1)	0
注射部位刺激感	13 (0.3)	0
注射部位浮腫	2 (<0.1)	0
注射部位疼痛	99 (2.0)	5 (0.9)
注射部位そう痒感	1 (<0.1)	0
注射部位反応	1 (<0.1)	0
注射部位腫脹	2 (<0.1)	0
倦怠感	1 (<0.1)	0
疼痛	2 (<0.1)	0
異物感	11 (0.2)	0
免疫系障害	6 (0.1)	0
薬物過敏症	5 (0.1)	0
ヨウ素アレルギー	1 (<0.1)	0
感染症及び寄生虫症	23 (0.5)	1 (0.2)
結膜炎	10 (0.2)	1 (0.2)
医療機器関連感染	1 (<0.1)	0
眼内炎	10 (0.2)	0
前房蓄膿	1 (<0.1)	0
上咽頭炎	2 (<0.1)	0
傷害、中毒及び処置合併症	66 (1.3)	2 (0.4)
外傷性白内障	1 (<0.1)	0
角膜擦過傷	40 (0.8)	1 (0.2)
眼挫傷	1 (<0.1)	0
眼内異物	1 (<0.1)	0
前房出血	2 (<0.1)	1 (0.2)
眼内注射合併症	3 (<0.1)	0
眼処置合併症	1 (<0.1)	0
過量投与[3]	3 (<0.1)	0
眼窩周囲血腫	1 (<0.1)	0
持続性角膜上皮欠損	1 (<0.1)	0
処置後不快感	1 (<0.1)	0
処置後血腫	1 (<0.1)	0
処置後出血	1 (<0.1)	0
処置による疼痛	9 (0.2)	0
皮膚裂傷	1 (<0.1)	0
サンバーン	1 (<0.1)	0
臨床検査	197 (4.0)	15 (2.6)
血中クレアチニン増加	3 (<0.1)	0
血中カリウム増加	1 (<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=4,957 (100%)	日本人集団 N=570 (100%)
血圧上昇	3 (<0.1)	0
収縮期血圧上昇	3 (<0.1)	0
好酸球数増加	1 (<0.1)	0
尿中ブドウ糖	1 (<0.1)	1 (0.2)
眼圧低下	2 (<0.1)	2 (0.4)
眼圧上昇	178 (3.6)	11 (1.9)
尿中蛋白陽性	1 (<0.1)	0
トロポニンⅠ増加	1 (<0.1)	1 (0.2)
尿潜血陽性	1 (<0.1)	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	1 (<0.1)	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	3 (<0.1)	0
視力検査異常	2 (<0.1)	0
代謝及び栄養障害	2 (<0.1)	0
糖尿病	1 (<0.1)	0
葉酸欠乏	1 (<0.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (<0.1)	0
背部痛	1 (<0.1)	0
筋痙縮	1 (<0.1)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1 (<0.1)	0
眼瞼乳頭腫	1 (<0.1)	0
神経系障害	28 (0.6)	2 (0.4)
灼熱感	1 (<0.1)	0
脳虚血	1 (<0.1)	0
脳血管発作[4]	7 (0.1)	0
浮動性めまい	1 (<0.1)	0
味覚不全	2 (<0.1)	0
頭部不快感	1 (<0.1)	0
頭痛	10 (0.2)	2 (0.4)
不全片麻痺	1 (<0.1)	0
虚血性脳卒中[4]	2 (<0.1)	0
ラクナ梗塞[4]	2 (<0.1)	0
会話障害	2 (<0.1)	0
一過性脳虚血発作[4]	1 (<0.1)	0
三叉神経痛	1 (<0.1)	0

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

MedDRA ver. 26.0

※ 滲出型加齢黄斑変性（AMD）患者を対象とした試験：VIEW1、VIEW2
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
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
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
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
血管新生緑内障（NVG）患者を対象とした試験：VEGA、VENERA
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（AMD） 患者を対象とした試験：PULSAR（アフリベルセプト8mg）
糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした試験：PHOTON（アフリベルセプト8mg）

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

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

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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【解説】

13.1 本剤の成人を対象とした臨床試験において、被験者1例に本剤20mgを含有する500μLの液量（予定投与量は2mgを含有する50μLの液量）で単回硝子体内投与したところ、投与後1日継続する一過性の眼圧上昇が認められた。また本剤のROP患者を対象とした臨床試験において、被験者1例に本剤4.0mg（予定投与量は0.4mg）が誤って過量投与され、過量投与に関連して一過性の眼圧上昇と角膜浮腫が認められたが自然に消失した。

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

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
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®硝子体内注射液40mg/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®硝子体内注射用キット40mg/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®硝子体内注射液40mg/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®硝子体内注射用キット40mg/mL］
1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

【解説】

14.1 本剤の投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.1.1 本剤の貯法は、「凍結を避け、2～8℃で保存」とされている。注射前に室温に戻し、24時間以内に使用すること。外箱が未開封で室温に放置した時間が24時間以内であれば、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

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

14.1.3 投与前の一般的な注意事項として設定した。

14.1.4 バイアル製剤及びキット製剤にはそれぞれ異なる濃度（114.3mg/mL）の製剤があるため注意喚起した。

14.2 本剤の投与時の注事事項として記載した。

14.2.1 本剤の投与経路は硝子体内投与のみに限定されている。

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

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

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1

［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL］本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［2試験の併合解析（2年間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%（1,824例中60例）であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［2試験（76週間と100週間）の併合解析］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%（317例中2例）であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［1試験（52週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%（158例中1例）であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［1試験（48週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.9%（116例中1例）であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［3試験（1年間）の併合解析］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で2.9%（730例中21例）であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験［2試験（13週間と5週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で1.5%（66例中1例）であった。未熟児網膜症患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［1試験（24週間）］では動脈血栓塞栓関連事象（非重篤の脳出血、脳症）の発現率は、本剤投与群全体で5.1%（79例中4例）であった。［9.1.2、11.1.2参照］

［アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL］本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［2試験の併合解析（2年間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%（1,824例中60例）であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［2試験（76週間と100週間）の併合解析］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%（317例中2例）であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［1試験（52週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%（158例中1例）であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［1試験（48週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.9%（116例中1例）であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［3試験（1年間）の併合解析］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で2.9%（730例中21例）であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験［2試験（13週間と5週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で1.5%（66例中1例）であった。［9.1.2、11.1.2参照］

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

【解説】

15.1.1 本剤はVEGF阻害作用を有するため、本剤投与によりVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓関連事象が発現する可能性がある。成人の適応症を対象とした第Ⅲ相試験11試験において認められたAntiplatelet Trialists' Collaboration（APTC）の定義により定められた心筋梗塞、脳卒中、血管死等の動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、以下の通りであった。

滲出型AMD患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析（2年間）〕では、本剤投与群で3.3%（60例/1,824例）注1)、CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験（76週間と100週間）の併合解析〕では、本剤投与群で0.6%（2例/317例）注1)、BRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔1試験（52週間）〕では、本剤投与群で0.6%（1例/158例）注1)、mCNV患者を対象とした第Ⅲ相試験〔1試験（48週間）〕では、本剤投与群で0.9%（1例/116例）注1)、DMEを有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔3試験（1年間）の併合解析〕では、本剤投与群で2.9%（21例/730例）注1)、NVG患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験（13週間と5週間）〕では本剤投与群全体で1.5%（1例/66例）注1)であった。

なお、CRVO又はBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者、mCNV患者及びDMEを有する患者を対象とした臨床試験では、“初回投与日の前6ヵ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する患者”は試験対象から除外されている。

また、ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験［1試験（24週間）］では動脈血栓塞栓関連事象（非重篤の脳出血、脳症）の発現率は、本剤投与群全体で5.1%（79例中4例）注2)であったことから、アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL に追記した。

注1）Antiplatelet Trialists' Collaboration（APTC）の定義により定められた動脈血栓塞栓関連事象として、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、血管死（原因不明の死亡を含む）がある。成人の適応症を対象とした第Ⅲ相試験11試験において認められた有害事象のうち、社内外の心臓病専門医からなるAPTC判定委員会において、動脈血栓塞栓関連事象と判定され、上記の3分類のいずれかに該当すると判断された有害事象である。

注2）ROP患者を対象とした第Ⅲ相試験では、APTC判定委員会による評価は行っておらず、MedDRA標準検索式（SMQ）の「虚血性中枢神経系血管障害」及び「虚血性心疾患」により非重篤な脳出血及び脳症の症例が特定されたことから、「動脈血栓塞栓症（非重篤の脳出血、脳症）」とした。

15.1.2 本剤の第Ⅲ相試験2試験〔VIEW1試験、VIEW2試験の1年目の主要評価〕の解析結果に基づいて設定した。試験治療下での抗アフリベルセプト抗体測定における陽性反応は、VIEW1試験とVIEW2試験においてそれぞれの投与群全体で1～3%の被験者で認められた。抗体陽性例と抗体陰性例の比較において、投与開始1年後における視力の維持及び有害事象の発現に大きな差は認められなかった。

臨床試験においては、抗アフリベルセプト抗体陽性例の割合は低く、抗アフリベルセプト抗体による薬物動態、有効性及び安全性に明らかな影響は認められなかった。従って、現時点では抗体産生は臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

［アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL］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、臨床で加齢黄斑変性患者に2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるC_{max}及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当し、未熟児網膜症患者に0.4mgを硝子体内単回投与したときのC_{max}の2 倍に相当した。

［アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL］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2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるC_{max}及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

【解説】

サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与した後に、病理組織学的検査を実施したところ、アフリベルセプト2及び4mg/眼投与群で鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が認められた。この所見は休薬により回復する可逆性変化であった。なお、本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした12試験）及びアフリベルセプト8mgの第Ⅲ相試験（PULSAR試験）並びに第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON試験）の計14試験の合算において、鼻粘膜のびらんや潰瘍は認められなかったが、同様の事象が臨床において発現する可能性は否定できないため、注意喚起した。アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLでは、未熟児網膜症に対する曝露マージンを追記した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

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

1) 中枢神経系機能（サル）[47,48]

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

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

2) 心血管系機能（ラット、マウス、サル）[47-49]

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

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

3) その他の安全性薬理試験[50-54]

表Ⅸ-1　安全性薬理試験一覧

試験項目		動物種	投与量	結果
血栓形成[50]（電気的傷害誘発血栓症モデル）		ウサギ/NZW 雄：n=6-11/群	0.3、3.0及び30mg/kg、30分間持続静注（全3回）	静脈及び動脈の血栓形成に対する影響なし
呼吸系機能[51]		ラット/SD系 雄：n=8/群	10、50及び250mg/kg、30分間単回持続静注	呼吸機能パラメータ（呼吸数、1回換気量等）に影響なし
創傷治癒	切開創治癒[52]	ウサギ/NZW 雄：n=12/群	0.3、3及び30mg/kg、30分間持続静注（全4回）	用量依存的な血管密度の低下及び創傷の伸長強度の低下が認められた
	切除創治癒[53]	ウサギ/NZW 雄：n=9/群	0.3、3及び30mg/kg、30分間持続静注（全4回）	用量依存的な線維化反応、血管新生の低下及び表皮過形成の減少が認められた

（参考）全身投与による遊離型アフリベルセプト及び結合型アフリベルセプトの血中濃度及び腫瘍増殖への影響（マウス）[54]

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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) 硝子体内投与（サル）[55]

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

2) 全身投与（ラット）[56,57]

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

>500mg/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 硝子体内投与（サル）

＜13週間硝子体内投与毒性試験（サル）＞[55,58-60]

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

＜8ヵ月間硝子体内投与毒性試験（サル）＞[61]

カニクイザルにアフリベルセプト0.5～4mg/眼を4週間に1回、8ヵ月間（計9回）反復硝子体内投与したところ、死亡例は認められなかった。眼の所見はカニクイザルを用いた13週間反復硝子体内投与試験でみられた所見と類似しており、主に軽度で一過性の眼の炎症反応であった。2mg/眼以上の投与群で鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で加齢黄斑変性患者に2mgを反復硝子体内投与したときの定常状態におけるC_{max}及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当し、未熟児網膜症患者に0.4mgを単回硝子体内投与したときのC_{max}の2倍に相当した。無毒性量は、カニクイザルを用いた8ヵ月間反復硝子体内投与試験において、全身に対して0.5mg/眼（1mg）、眼に対して4mg/眼と判断された。

※ サルに対する4mg/眼投与は、ヒトに2mg/眼を投与した場合の6倍の用量に相当する

2) 全身投与（サル）[47,48,62-64]

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[47,62]、あるいは2～30mg/kgを週1回又は2週間に1回の頻度で4週間～6ヵ月間静脈内投与[48,63,64]した反復投与毒性試験を実施し、アフリベルセプトの毒性を検討した。

硝子体内投与と比べて高い遊離型アフリベルセプトへの曝露が認められ、全身毒性（骨、腎臓、副腎、卵巣及び鼻腔の所見）が発現した。

(3) 遺伝毒性試験

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

(4) がん原性試験

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

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊孕性に関する試験（サル）[48]

カニクイザル（雌雄各6例/群、うち雌雄各2例/群で回復性を検討）にアフリベルセプト3、10及び30mg/kgを1～15週目は週1回、16～27週目は2週間に1回、6ヵ月間（計21回）静脈内投与したとき、雌では3mg/kg以上の群で卵巣ホルモン（エストラジオール、プロゲステロン、

インヒビンB）の低値、卵胞刺激ホルモンの上昇を伴う無月経及び不規則な月経、卵巣重量の低値、顆粒膜細胞又は莢膜細胞の減少、子宮内膜及び筋層の萎縮、10mg/kg以上の群で子宮重量低値、膣上皮萎縮、30mg/kg群で成熟卵胞の減少が認められた。また、雄では3mg/kg以上の群で精子の運動性低下及び形態異常が認められた。これらはいずれも5ヵ月間の回復期間中に回復した。妊孕性に関する無毒性量は求められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）[65,66]

交配後の雌性ウサギ（NZWウサギ）を用いて、妊娠6～18日目にアフリベルセプト3～60mg/kgを3日に1回（計5回）静脈内投与した試験では、3mg/kg以上で胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の用量依存的な増加、60mg/kgで流産及び早期吸収胚数の増加が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められなかった。

また、雌性ヒマラヤウサギを用いてアフリベルセプト0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期（妊娠1、7及び13日目）に計3回皮下投与した試験において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められなかった。

胎児奇形がみられた最小用量である0.1mg/kgを投与後の遊離型アフリベルセプトのC_{max}及びAUCは、ヒトに2mg/眼を反復硝子体内投与した場合の曝露量のいずれも約10倍であった。

(6) 局所刺激性試験

1) 硝子体内投与（サル）[61]

アフリベルセプトを硝子体内投与したときの局所刺激性については、カニクイザルを用いた8ヵ月間反復硝子体内投与毒性試験により検討した。

カニクイザルにアフリベルセプト4mg/眼を4週間に1回、8ヵ月間（計9回）反復硝子体内投与したときの忍容性は良好であった。アフリベルセプトは申請製剤（リン酸ナトリウム10mM、塩化ナトリウム40mM、0.03%（w/v）ポリソルベート20、5%（w/v）精製白糖、pH6.2）を用いた。また、前房及び硝子体に軽度の炎症反応が認められたが、前房の反応は各投与の2日後にピークとなり、それ以降は自然に回復した。これらの炎症は4ヵ月間の回復期間中、持続する徴候はみられなかった。

2) 全身投与（ウサギ）[67]

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

(7) その他の特殊毒性

1) 若年動物における試験（サル）[68]

アフリベルセプトの骨格系に及ぼす影響を検討するため、骨格が未成熟な（骨端軟骨が未閉鎖）若年カニクイザルを用いて検討した。

アフリベルセプト0.5、3又は30mg/kgを週1回3ヵ月間静脈内投与（30分間持続注入）し、5ヵ月間の回復期間を設けたところ、VEGF阻害作用を有する化合物で予想される骨への影響が認められた。すべての用量において骨、腎臓、卵巣、副腎の組織変化、並びに全身の様々な組織における血管の増殖又は変性が認められた。いずれも5ヵ月間の回復期間終了後に完全又は部分的に回復した。また、肝臓において、高用量群の1例で門脈周囲の壊死及び炎症が認められた。本試験において、無毒性量は求められなかった。毒性所見が認められた最小用量で

ある0.5mg/kgの静脈内投与後の遊離型アフリベルセプトのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}168h}$は、ヒトに2mg/眼を硝子体内投与したときの全身曝露量と比べ、それぞれ503倍及び134倍であった。

2) 溶血性試験（*in vitro*）[69]

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

3) ヒト組織との組織交差反応性（*ex vivo*）[70]

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

4) 免疫原性（げっ歯類、ウサギ、サル）[71]

げっ歯類、ウサギ及びサルで実施したすべての毒性試験で、アフリベルセプトに対する特異的抗体濃度を測定し、アフリベルセプトの免疫原性を検討した。

正常免疫を有するげっ歯類において、アフリベルセプトの反復投与後に強い免疫反応がみられた。また、妊娠ウサギの数例で、計5回の静脈内投与により、遊離型アフリベルセプト濃度の低下を伴う抗アフリベルセプト抗体産生が認められた。サルでは、アフリベルセプトを4週間又は13週間、皮下又は静脈内投与したときに認められた抗アフリベルセプト抗体産生は軽微であったが、抗体産生を示す例数は投与期間が長期になるに従って増加し、6ヵ月間静脈内投与毒性試験においては、投与されたサルの約39%に抗体が認められた。しかしながら、この試験における抗体陽性例のうち、遊離型アフリベルセプトの曝露に明らかな影響を及ぼしたと判断された例は2例であった。ウサギ及びサルにおいて、抗アフリベルセプト抗体産生に関連づけられる毒性発現は認められなかった。

5) 新添加剤の安全性評価（硝子体内適用）[72]

本剤中の添加剤のポリソルベート20、精製白糖及びリン酸二水素ナトリウム一水和物は、硝子体内適用において新添加剤に該当する。これらの添加剤について、本剤硝子体内投与での1日最大投与量を上回る量の静脈内投与による使用前例があることから、硝子体内投与による局所に対する影響については、承認製剤と同じ製剤を用いて実施された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おけるプラセボ製剤投与群の成績に基づき評価した。

プラセボ製剤0.05mL/眼の4週間に1回計9回の硝子体内投与により、前房及び硝子体に軽度で一過性かつ可逆性の細胞反応が認められた。また、眼圧検査で一過性の眼内圧上昇が認められたが、ボーラス投与による二次的変化と考えられた。網膜電図検査、眼底検査、蛍光眼底造影及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤　：アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL、アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL
　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：アフリベルセプト（遺伝子組換え）※
　　劇薬

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

２．有効期間

24ヵ月

３．包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

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

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

６．同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

７．国際誕生年月日

2011年11月18日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

＜アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL＞

製造販売承認年月日：2012年9月28日
承認番号：22400AMX01389000
薬価基準収載年月日：2012年11月22日
販売開始年月日：2012年11月27日

＜アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL＞

製造販売承認年月日：2012年9月28日
承認番号：22400AMX01390000
薬価基準収載年月日：2020年5月27日
販売開始年月日：2020年6月5日

X．管理的事項に関する項目

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

年月日：2012年9月28日
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
用法及び用量：アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。

年月日：2013年11月22日
効能又は効果：網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
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2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

年月日：2014年9月19日
効能又は効果：病的近視における脈絡膜新生血管
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2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

年月日：2014年11月18日
効能又は効果：糖尿病黄斑浮腫
用法及び用量：アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。

年月日：2015年6月26日
効能又は効果：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫※1
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2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

年月日：2020年3月25日
効能又は効果：血管新生緑内障
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、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

年月日：2022年9月26日
効能又は効果：未熟児網膜症※2
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、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

※1　既承認効能又は効果である「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」をあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として承認された。
※2　アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLのみ承認取得

X．管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2022 年9月7日

再審査対象の効能・効果：「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」及び「糖尿病黄斑浮腫」

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

8年：2012年9月28日～2020年9月27日

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

残余期間：2013年11月22日～2020年9月27日

病的近視における脈絡膜新生血管

残余期間：2014年9月19日～2020年9月27日

糖尿病黄斑浮腫

残余期間：2014年11月18日～2020年9月27日

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

残余期間：2015年6月26日～2020年9月27日

血管新生緑内障

10年：2020年3月25日～2030年3月24日（希少疾病用医薬品）

未熟児網膜症※

4年：2022年9月26日～2026年9月25日

※ アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLのみ承認取得

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT番号	レセプト電算処理システム用コード
アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL	1319405A1027	1319405A1027	121994401	622199401
アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL	1319405G1020	1319405G1020	199064501	629906401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1）	バイエル薬品社内資料［第Ⅱ相用法・用量探索試験：CLEAR-IT Ⅱ試験（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.10（2012年9月28日承認）	–	EYL0525
2）	バイエル薬品社内資料［海外第Ⅲ相試験：VIEW1試験（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.11（2012年9月28日承認）	–	EYL0564
3）	バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIEW2試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.12（2012年9月28日承認）	–	EYL0563
4）	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：GALILEO試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.2（2013年11月22日承認）	–	EYL1207
5）	バイエル薬品社内資料［GALILEO試験日本人部分集団解析］承認時評価資料　CTD 2.7.6.2、CTD 2.7.3.2.5（2013年11月22日承認）	–	EYL1210
6）	バイエル薬品社内資料［海外第Ⅲ相試験：COPERNICUS試験（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.1（2013年11月22日承認）	–	EYL1208
7）	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：VIBRANT試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.1（2015年6月26日承認）	–	EYL2664
8）	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：MYRROR試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.1（2014年9月19日承認）	–	EYL1935
9）	バイエル薬品社内資料［第Ⅱ相用法・用量探索試験：DA VINCI試験（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.3（2014年11月18日承認）	–	EYL2275
10）	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：VIVID-DME試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.5（2014年11月18日承認）	–	EYL2276
11）	バイエル薬品社内資料［VIVID-DME試験日本人部分集団解析、52週］承認時評価資料　CTD 2.7.6.5（2014年11月18日承認）	–	EYL2279
12）	バイエル薬品社内資料［海外第Ⅲ相試験：VISTA-DME試験（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.4（2014年11月18日承認）	–	EYL2277
13）	バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VEGA試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.1（2020年3月25日承認）	–	EYL7778
14）	バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VENERA試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.2（2020年3月25日承認）	–	EYL7777
15）	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：FIREFLEYE試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.1（2022年9月26日承認）	–	EYL9918
16）	バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲb相国際共同試験：FIREFLEYE NEXT試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.2（2022年9月26日承認）	–	EYL9919
17）	バイエル薬品社内資料［第Ⅰ相試験：単回硝子体内投与試験（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0523
18）	バイエル薬品社内資料［第Ⅰ相試験：反復硝子体内投与試験（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.3（2012年9月28日承認）	–	EYL0524
19）	バイエル薬品社内資料［VIEW2試験日本人部分集団解析、2年間］承認時評価資料　CTD 2.7.6.19、CTD 2.7.3.2.3.4（2012年9月28日承認）	–	EYL0566
20）	バイエル薬品社内資料［VIEW1、VIEW2試験併合解析、2年間］承認時評価資料　CTD 2.7.4.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0565
21）	バイエル薬品社内資料［VIVID-DME、VISTA-DME試験併合解析、52週］承認時評価資料　CTD 2.7.4.2（2014年11月18日承認）	–	EYL2278
22）	バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VIVID-Japan試験］承認時評価資料　CTD 2.7.6.6（2014年11月18日承認）	–	EYL2280
23）	Crawford Y, et al.: Cell Tissue Res 2009; 335: 261-269.	18766380	EYL0088
24）	Dvorak H, et al.: Curr Top Microbiol Immunol 1999; 237: 97-132.	9893348	EYL0089
25）	Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun 2002; 295: 428-434.	12150967	EYL0090

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
26）	Cao Y: Sci Signal 2009; 2: re1.	19244214	EYL0091
27）	Papadopoulos N, et al.: Angiogenesis 2012; 15: 171-185.	22302382	EYL0249
28）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：リン酸化及びCa動員阻害作用（*in vitro*）］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3（2012年9月28日承認）	–	EYL0526
29）	Schubert W, et al.: Transl Vis Sci Technol 2022; 11: 36.	36282118	EYLA052
30）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：CDC及びADCC作用（*in vitro*）］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.1.4（2012年9月28日承認）	–	EYL0527
31）	Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 6009-6017.	20538989	EYL0080
32）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：サルレーザー誘発CNV形成モデル］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.2.3（2012年9月28日承認）	–	EYL0528
33）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：ラット糖尿病モデル］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.2.4（2012年9月28日承認）	–	EYL0529
34）	Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 2666-2673.	15277490	EYL0095
35）	バイエル薬品社内資料［薬効薬理：マウス網膜虚血モデル］承認時評価資料　CTD 2.6.2.2.2.5（2012年9月28日承認）	–	EYL0530
36）	Stewart MW, et al.: Br J Ophthalmol 2008; 92: 667-668.	18356264	EYL0015
37）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：単回硝子体内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.6.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0531
38）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：ウサギ単回硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.4.4.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0532
39）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：未熟児網膜症患者］承認時評価資料　CTD 2.7.2（2022年9月26日承認）	–	EYL9932
40）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：単回静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.2.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0533
41）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：単回静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.2.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0534
42）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：反復静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.3.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0535
43）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：静脈内投与（外国人）］承認時評価資料　CTD 2.7.2.2.3.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0536
44）	バイエル薬品社内資料［薬物動態：ラット単回静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.4.4.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0537
45）	Oliveira HB, et al.: Eur J Ophthalmol 2010; 20: 48-54.	19882518	EYL0093
46）	Delacroix DL, et al.: J Clin Invest 1982; 70: 230-241.	7096566	EYL0546
47）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験、反復投与毒性試験：サル反復皮下投与］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.1、2.6.2.4.2.2、2.6.6.3.2.1.1、2.6.6.3.2.1.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0538
48）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験：サル反復静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.1、2.6.2.4.2.2、2.6.6.3.2.2.1、2.6.6.3.2.2.2、2.6.6.3.2.2.3、2.6.6.6.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0539
49）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：げっ歯類における血圧］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.2.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0540
50）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ウサギ血栓形成］承認時評価資料CTD 2.6.2.4.3（2012年9月28日承認）	–	EYL0541
51）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ラット呼吸機能］承認時評価資料CTD 2.6.2.4.4（2012年9月28日承認）	–	EYL0542
52）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ウサギ切開創治癒］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.5（2012年9月28日承認）	–	EYL0543

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
53）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験：ウサギ切除創治癒］承認時評価資料　CTD 2.6.2.4.5（2012年9月28日承認）	–	EYL0544
54）	Rudge JS, et al.: Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 18363-18370.	18000042	EYL0082
55）	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験、反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.1、2.6.6.2.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0545
56）	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験：ラット全身投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0547
57）	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験：ラット全身投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0548
58）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0549
59）	バイエル薬品社内資料［薬物動態、反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.3（2012年9月28日承認）	–	EYL0550
60）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.5（2012年9月28日承認）	–	EYL0551
61）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験、局所刺激性試験：サル硝子体内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.2.2.6、2.6.6.7（2012年9月28日承認）	–	EYL0552
62）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル皮下投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0553
63）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0554
64）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験：サル静脈内投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.3.2.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0555
65）	バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生］承認時評価資料　CTD 2.6.6.6.2.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0556
66）	バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生］承認時評価資料　CTD 2.6.6.6.2.2（2012年9月28日承認）	–	EYL0557
67）	バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験：ウサギ全身投与］承認時評価資料　CTD 2.6.6.7（2012年9月28日承認）	–	EYL0569
68）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：若年サル］承認時評価資料　CTD 2.6.6.6.4.1（2012年9月28日承認）	–	EYL0558
69）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：溶血性試験（*in vitro*）］承認時評価資料　CTD 2.6.6.8.1～3（2012年9月28日承認）	–	EYL0559
70）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：組織交差反応性（*ex vivo*）］承認時評価資料　CTD 2.6.6.8.4（2012年9月28日承認）	–	EYL0560
71）	バイエル薬品社内資料［その他の毒性試験：免疫原性］承認時評価資料　CTD 2.6.6.8.5（2012年9月28日承認）	–	EYL0561
72）	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］承認時評価資料　CTD 2.6.6.8.6（2012年9月28日承認）	–	EYL0562

XI．文　献

２．その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

主な外国での承認取得状況を以下に示す。（2024年11月時点）

本剤は「滲出型加齢黄斑変性」の適応症で2011年11月、米国で承認されて以降、追加適応として「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、「病的近視における脈絡膜新生血管」、「糖尿病黄斑浮腫」、「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」及び「未熟児網膜症」が世界各国で承認されている。2024年11月時点で、外国では「血管新生緑内障」の申請及び承認はされていない。

国名等	米国（2024年10月時点）
承認年月日	①2011年11月18日、②2014年10月6日、③2014年7月29日、④2019年5月13日、⑤2023年2月8日
効能又は効果	①　新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD） ②　網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫*1 ③　糖尿病黄斑浮腫（DME） ④　糖尿病網膜症（DR）※ ⑤　未熟児網膜症（ROP）
用法及び用量	①　EYLEA の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL）である。 最初の12週間（3ヵ月）は4週ごと（約28日ごと、1ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与し、その後、8週ごと（2ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与する。 EYLEAは、アフリベルセプトとして2mgを4週ごと（約25日ごと、1ヵ月）の間隔で投与することもできるが、ほとんどの患者において8週ごとの間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果は示されていない。一部の患者においては、最初の12週間（3ヵ月）後に4週ごと（1ヵ月）に1回の投与が必要である可能性がある。 推奨される8週ごとの投与ほどの効果は示されていないが、1年間の有効な治療を行った後、12週ごとに投与することもできる。定期的な観察が必要である。 ②　EYLEA の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL）である。 4週ごと（約25日ごと、1ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与する。 ③④EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL）である。 最初の5回は4週ごと（約28日ごと、1ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与し、その後、8週ごと（2ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与する。 EYLEAは、アフリベルセプトとして2mgを4週ごと（約25日ごと、1ヵ月）の間隔で投与することもできるが、ほとんどの患者において8週ごとの間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果は示されていない。一部の患者においては、最初の20週間（5ヵ月）後に4週ごと（1ヵ月）に1回の投与が必要である可能性がある。 ⑤　EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして0.4mg（0.01mL）であり、硝子体内注射により投与する。片眼につき単回投与で開始し、同日に両眼に投与することができる。繰り返し投与ができ、同一眼に投与する場合は少なくとも10日の間隔をあける。

国名等	欧州連合（EU）あるいは欧州経済領域（EEA）の加盟国（2024年11月時点）
承認年月日	①2012年11月22日、②2015年2月25日、③2014年8月6日、④2015年10月28日、⑤2022年12月9日
効能又は効果	① 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD） ② 網膜静脈閉塞症［網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は網膜中心静脈閉塞症（CRVO）］に伴う黄斑浮腫による視力障害*2 ③ 糖尿病黄斑浮腫（DME）による視力障害 ④ 病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）による視力障害 ⑤ 未熟児網膜症（ROP）
用法及び用量	① EYLEA の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（注射液として 0.05mL）である。 月1回、連続3回の硝子体内注射から開始し、その後、2ヵ月ごとに1回硝子体内注射する。 視力及び（又は）形態学的検査結果に関する医師の判断に基づいて、投与間隔を2ヵ月に維持、あるいは「treat and extend」レジメンによって延長することができる。「treat and extend」レジメンでは、安定した視力及び（又は）形態学的状態を維持するために、投与間隔を2週又は4週ごとに延長する。視力及び（又は）形態学的状態が悪化した場合は、その都度投与間隔を短縮すること。 それぞれの投与の間のモニタリングは必須ではない。医師の判断により、モニタリングの頻度は投与頻度より多くなる可能性がある。4ヵ月を超える投与間隔あるいは4週より短い投与間隔については検討されていない。 ② EYLEA の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（注射液として 0.05mL）である。 初回投与後は1ヵ月ごとに1回硝子体内注射し、それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。 視力及び形態学的検査の結果から、投与継続による有効性が認められない場合は投与を中止すること。 1ヵ月ごとの投与は、視力検査結果で最高視力が得られる及び（又は）疾患の活動性を示唆する所見が認められなくなるまで継続する。本投与は3回以上継続が必要とされることがある。 その後、安定した視力及び（又は）形態学的状態を維持するために徐々に投与間隔を延長する「treat and extend」レジメンにより投与を継続することができるが、投与間隔を検討した十分なデータは得られていない。視力及び（又は）形態学的状態が悪化した場合は、その都度投与間隔を短縮すること。 担当医師が個々の患者の反応に応じて、モニタリング及び投与のスケジュールを決めること。 疾患活動性の観察には、臨床検査、機能性検査又は撮像法［例：光干渉断層撮影（OCT）、蛍光眼底造影検査（FA）］などが含まれる。 ③ EYLEA の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（注射液として 0.05mL）である。 月1回、連続5回の硝子体内注射から開始し、その後、2ヵ月ごとに1回硝子体内注射する。 視力及び（又は）形態学的検査結果に関する医師の判断に基づいて、投与間隔を2ヵ月に維持、あるいは安定した視力及び（又は）形態学的状態を維持するために、投与間隔を通常2週ごとに延長する「treat and extend」レジメンなどで個別に設定される。4ヵ月を超える投与間隔のデータは限られている。視力及び（又は）形態学的状態が悪化した場合は、その都度投与間隔を短縮すること。4週より短い投与間隔については検討されていない。 担当医師がモニタリングのスケジュールを決めること。 視力及び形態学的検査の結果から、投与継続による有効性が認められない場合は投与を中止すること。

	④　EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として0.05mL）の単回硝子体内投与である。 視力及び（又は）形態学的検査の結果から、疾患が持続していると認められた場合は追加の投与を実施することができる。再発は疾患の新たな症状として治療すること。 担当医師が、モニタリングのスケジュールを決めること。 それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。 ⑤　EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして0.4mg（注射液として0.01mL）の単回硝子体内投与である。 片眼につき単回投与で開始し、同日に両眼に投与することができる。疾患活動性の徴候がある場合は、治療開始後6ヵ月以内に片眼につき合計2回まで投与することができる。同一眼に2回投与する場合の投与間隔は、少なくとも4週とすること。

国名等	オーストラリア（2024年11月時点）
承認年月日	①2012年3月7日、②2013年11月7日、③2015年9月23日、④2015年2月2日、⑤2016年2月26日
効能又は効果	① 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD） ② 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫による視力障害 ③ 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫による視力障害 ④ 糖尿病黄斑浮腫（DME） ⑤ 病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）による視力障害
用法及び用量	EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として50μL）である。同じ眼への投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。 各適応症の初期及び維持期の投与については個別に記載する。一旦、視力検査結果で最適な視力が得られる及び（又は）疾患の活動性を示唆する所見が認められなくなると、その後、安定した視力及び（又は）形態学的状態を維持するために徐々に投与間隔を延長する「treat and extend」レジメンにより投与を継続することができる。疾患の活動性が持続又は再発する場合には、その都度、投与間隔を短くすること。モニタリングは投与来院時に実施すること。担当眼科医が個々の患者の反応に応じて、モニタリング及び投与のスケジュールを決めること。視力及び形態学的検査の結果から、投与継続による有効性が認められない場合は投与を中止すること。 ① 月1回、連続3ヵ月間の硝子体内注射から開始し、その後、2ヵ月ごとに1回硝子体内注射する。 視力及び（又は）形態学的検査結果に関する医師の判断に基づいて、投与間隔は、2ヵ月に維持、あるいは「treat and extend」レジメンを用いて、安定した視力及び（又は）形態学的状態を維持しながら、2週又は4週ごとにさらに延長することができる。視力及び（又は）形態学的状態が悪化した場合は、視力及び（又は）形態学的検査結果に基づいて投与間隔を最短4週まで短縮すること。 通常、一旦、視力検査結果で最適な視力が得られる及び（又は）疾患の活動性を示唆する所見が認められなくなると、視力及び形態学的検査結果により投与間隔を調節することができる。 4ヵ月（16週）を超える投与間隔については検討されていない。 ②③月1回、連続3ヵ月間の硝子体内注射から開始する。投与開始から3ヵ月を超えれば、投与間隔は視力及び（又は）形態学的検査結果により調節することができる。 ④ 月1回、連続5ヵ月間の硝子体内注射から開始し、その後、2ヵ月ごとに1回硝子体内注射する。開始期間後、視力及び（又は）形態学的検査結果に関する医師の判断に基づいて、投与間隔を2ヵ月に維持、あるいは安定した視力及び（又は）形態学的状態を維持しながら、投与間隔を2週又は4週ごとに延長する「treat and extend」レジメンなどで更に個別に設定される。視力及び（又は）形態学的状態が悪化した場合は、その都度投与間隔を短縮すること。4週より短い又は4ヵ月を超える投与間隔については検討されていない。 ⑤ 単回硝子体内投与で治療を開始する。 視力及び（又は）形態学的検査の結果から、疾患が持続していると認められた場合は追加の投与を実施することができる。再発は疾患の新たな症状として治療すること。

＊1 承認時、既承認効能又は効果「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」をあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として承認された。

＊2 承認時、既承認効能又は効果「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」と「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」をあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」として承認された。

また、EUにおける申請・承認は、欧州経済領域（European Economic Area: EEA）に加盟している3国：アイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインにおいても有効である。

※ただし、本邦においては〰部の効能又は効果は承認されていない。

本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下の通りである。

4. 効能又は効果

○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
○網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
○病的近視における脈絡膜新生血管
○糖尿病黄斑浮腫
○血管新生緑内障
○未熟児網膜症

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに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、1ヵ月以上あけること。

〈血管新生緑内障〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

〈未熟児網膜症〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

２．海外における臨床支援情報

（1）妊婦等への投与に関する海外情報

オーストラリアの分類（Definitions of the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy）（2025年1月時点）

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

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

＜参考情報＞

米国の添付文書（2024年10月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with EYLEA have not been conducted in pregnant women. Aflibercept produced adverse embryofetal effects in rabbits, including external, visceral, and skeletal malformations. A fetal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects, systemic exposures (based on AUC for free aflibercept) were approximately 6 times higher than AUC values observed in humans after a single intravitreal treatment at the recommended clinical dose.

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

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

Data

Animal Data

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

Adverse embryofetal effects included increased incidences of postimplantation loss and fetal malformations, including anasarca, umbilical hernia, diaphragmatic hernia, gastroschisis, cleft palate, ectrodactyly, intestinal atresia, spina bifida, encephalomeningocele, heart and major vessel defects, and skeletal malformations (fused vertebrae, sternebrae, and ribs; supernumerary vertebral arches and ribs; and incomplete ossification). The maternal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) in these studies was 3 mg per kg. Aflibercept produced fetal malformations at all doses assessed in rabbits and the fetal NOAEL was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects in rabbits (0.1 mg per kg), systemic exposure (AUC) of free aflibercept was approximately 6 times higher than systemic exposure (AUC) observed in adult patients after a single intravitreal dose of 2 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females of reproductive potential are advised to use effective contraception prior to the initial dose, during treatment, and for at least 3 months after the last intravitreal injection of EYLEA.

Infertility

There are no data regarding the effects of EYLEA on human fertility. Aflibercept adversely affected female and male reproductive systems in cynomolgus monkeys when administered by intravenous injection at a dose approximately 1500 times higher than the systemic level observed in adult patients with an intravitreal dose of 2 mg. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. These findings were reversible within 20 weeks after cessation of treatment.

EUの添付文書（2024年11月）

4. CLINICAL PARTICULARS

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of aflibercept.

Pregnancy

There are no data on the use of aflibercept in pregnant women.

Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity.

Although the systemic exposure after ocular administration is very low, Eylea should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

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

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

As a precautionary measure, breast-feeding is not recommended during the use of Eylea.

Fertility

Results from animal studies with high systemic exposure indicate that aflibercept can impair male and female fertility. Such effects are not expected after ocular administration with very low systemic exposure.

XⅡ．参考資料

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

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後3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、16.1.2参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

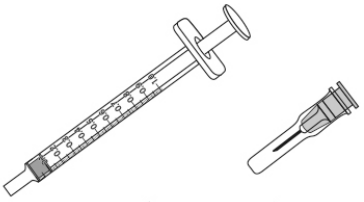
2．その他の関連資料
＜アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLの使用方法＞

● 医療施設でご用意いただくもの（準備）

箱に入っている「アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL」と「専用フィルター付き採液針*」を取り出してください。

別途1mLのシリンジと30ゲージの眼科用針を準備してください。

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



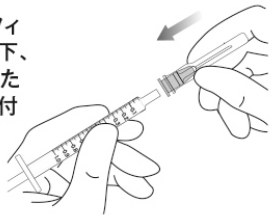
▲1mLのシリンジ　▲30ゲージの眼科用針

1

プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒してください。

2

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



3

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

バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾けてください。

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

4

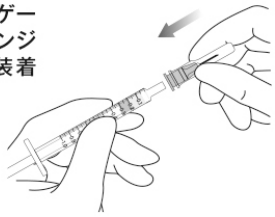
採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引き、シリンジを採液針から取りはずしてください。

採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄してください。

注意 採液針は硝子体内注射には絶対使用しないこと。

5

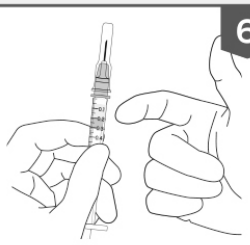
無菌的操作により30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着してください。



6

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

全量投与禁止



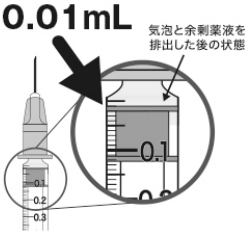
7

気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジのそれぞれ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。

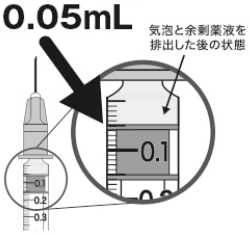
- 未熟児網膜症に対しては0.01mL（図A）
- その他の効能*に対しては0.05mL（図B）

1バイアルは1回（片眼）のみの使用とすること。

図A：未熟児網膜症
0.01mL



図B：その他の効能*
0.05mL



*：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、血管新生緑内障

＜アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mLの使用方法＞

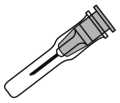
未熟児網膜症にはバイアル製剤をご使用ください。キットは適応外のためご使用いただけません。

● 投与前の注意点

- 本剤は、注射前に未開封の状態で室温に戻してください。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用してください。
- ブリスター包装内は滅菌されているため、組立の準備が整うまで取り出さないでください。
- 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合や、シリンジに破損や緩みがみられる、あるいはシリンジキャップがルアーロックから外れているなど容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないでください。
- 本剤の投与量である0.05mL（2mg）より多くの薬液が充填されています。投与前に、プランジャーを標線（0.05mLに相当）に合わせる必要があります。詳細は手順4を参照ください。
- 1シリンジは1回（片眼）のみの使用としてください。

● 医療施設でご用意いただくもの（準備）

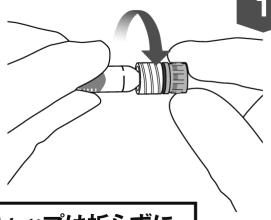
- 箱に入っている「アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL」を取り出してください。
- 別途30ゲージの眼科用針を準備してください。



▲ 30ゲージの眼科用針

1

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

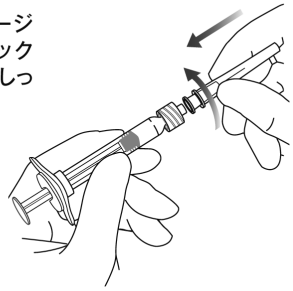


注意 **シリンジキャップは折らずに、ねじって切り取ること。**

2

無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。

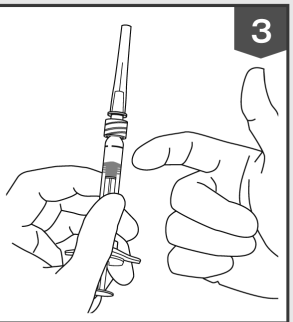
無菌的操作により30ゲージの眼科用針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着してください。



3

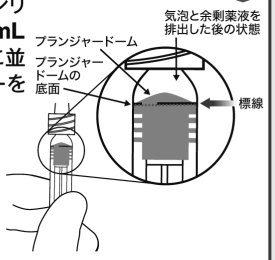
注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認し、気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させてください。

全量投与禁止



4

気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャードームの底面がシリンジに印字された標線（**0.05mL**に相当；赤点線に合わせる）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シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

プランジャーを正確に標線に合わせることは非常に重要です。プランジャーの配置が正確でないと、規定よりも多い又は少ない量が投与される可能性があります。

● 投与時の注意点

- 硝子体内に注入する際には、プランジャーを慎重に押し、一定（通常）の圧力で注入します。
  プランジャーがシリンジの先端に達した後は、追加の圧力を加えないでください。
  シリンジ内の残留薬液を追加投与しないでください。

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。

アイリーア硝子体内注射液
電子添文

(01)14987084200904

アイリーア硝子体内注射用キット
電子添文

(01)14987084200911

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

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

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

PP-EYL-JP-1936-17-02
(202503) EYL-1.6 (IS/HH)
資材記号 EYL252802