日本標準商品分類番号	871319
医薬品リスク管理計画対象製品	



総合製品情報概要

（2026年6月改訂）

眼科用VEGF※）阻害剤

薬価基準収載

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]

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者
[眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]

2.3 眼内に重度の炎症のある患者[炎症が悪化するおそれがある。]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

Bayer バイエル薬品株式会社

Santen 参天製薬株式会社

Contents

Ⅰ. 開発の経緯 …… 1

1 開発の経緯 …… 1

Ⅱ. 特徴 …… 4

Ⅲ. 製品情報 …… 7

1 アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL …… 7

禁忌 …… 7

組成・性状 …… 7

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 7

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 …… 8

重要な基本的注意 …… 9

特定の背景を有する患者に関する注意 …… 10

副作用 …… 11

過量投与 …… 11

適用上の注意 …… 12

その他の注意 …… 12

2 アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL …… 13

禁忌 …… 13

組成・性状 …… 13

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 13

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 …… 14

重要な基本的注意 …… 15

特定の背景を有する患者に関する注意 …… 16

副作用 …… 17

過量投与 …… 17

適用上の注意 …… 18

その他の注意 …… 18

Ⅳ. 臨床成績 …… 19

1 第Ⅱ相試験：CLEAR-IT Ⅱ試験（用法・用量探索試験；海外データ） …… 19

2 第Ⅲ相試験：VIEW1試験（海外データ）、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIEW2試験（ラニビズマブに対する非劣性の検証） …… 23

3 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験、第Ⅲ相試験：COPERNICUS試験（海外データ）（偽注射に対する優越性の検証） …… 37

4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIBRANT試験（レーザー治療に対する優越性の検証） 56
5 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験（偽注射に対する優越性の検証） 68
6 第Ⅱ相試験：DA VINCI試験（用法・用量探索試験；海外データ） 77
7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIVID-DME試験、第Ⅲ相試験：VISTA-DME試験（海外データ）（レーザー治療に対する優越性の検証） 83
8 国内第Ⅲ相試験：VIVID-Japan試験（日本人患者の安全性の確認） 101
9 国内第Ⅲ相試験：VEGA試験（偽注射に対する優越性の検証）、VENERA試験（VEGA試験の有効性の確認） 104
10 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：FIREFLEYE試験（奏効割合の閾値66%に対する優越性の検証またはレーザー治療に対する非劣性の検証） 117
11 日本人を含む第Ⅲb相国際共同試験：FIREFLEYE NEXT試験（長期安全性および視機能の評価）[中間解析、1歳時] 133
12 副作用 142

Ⅴ. 薬物動態 146
1 吸収・分布 146
2 代謝・排泄 151

Ⅵ. 薬効薬理 152
1 アフリベルセプトの構造と作用機序 152
2 薬効薬理 154

Ⅶ. 安全性薬理試験および毒性試験 160
1 安全性薬理試験 160
2 毒性試験 161

Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見 165

Ⅸ. 製剤学的事項 165

Ⅹ. 取扱い上の注意 166

Ⅺ. 包装 169

Ⅻ. 関連情報 170

XIII. 主要文献 171

XIV. 製造販売業者の名称および住所（文献請求先および問い合わせ先を含む） 172

Ⅰ. 開発の経緯

1 開発の経緯

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

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)]および日本を含む第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試験および海外での第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100以上の国・地域で販売承認を取得している(2026年4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)]および日本を含む第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100以上の国・地域で承認を取得している(2026年4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月に世界で最初の承認を日本で取得した。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（2026年4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)]および国内第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100以上の国・地域で承認を取得している（2026年4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（2026年4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)]およびVENERA試験[注14)]）が実施され、初回投与およびその後の再投与基準に従った投与（VEGA試験）または単回投与（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、医療上の必要性およ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。

Ⅰ. 開発の経緯

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、初回投与およ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（2026年4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」および「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、有効性およ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です。投与間隔は症状に応じて適宜調整が可能ですが、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います。
＊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いました。
‡ 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ます。「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ません。

注1）VIEW1試験：米国およびカナダの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

Ⅱ. 特徴

●薬効薬理

1 アフリベルセプトは、VEGFファミリー（VEGF-A、VEGF-B、およびPlGF）との結合メカニズムを有します。
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）が示されました。

（152～155頁参照）

●臨床成績

nAMD 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

2 ・アイリーア2mgを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ました（主要評価項目）。（第Ⅲ相試験：VIEW1試験、VIEW2試験）

（23～36頁参照）

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※が実施されました。

RVO CRVO 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

3 ・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文字変化しました。（第Ⅲ相試験：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文字変化しました。24週から52週までの追加投与回数は、平均2.5回でした。（第Ⅲ相試験：GALILEO試験）

（37～55頁参照）

※ 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です。投与間隔は症状に応じて適宜調整が可能ですが、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います。

Ⅱ. 特徴

RVO BRVO 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫

4

・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文字変化しました。(第Ⅲ相試験：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文字変化しました。(第Ⅲ相試験：VIBRANT試験)

(56～67頁参照)

mCNV 病的近視における脈絡膜新生血管

5

・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群では平均+12.1文字変化しました。24週までの投与回数は平均2.9回でした。(第Ⅲ相試験：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文字変化しましたが、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文字の変化でした。(第Ⅲ相試験：MYRROR試験)

(68～76頁参照)

DME 糖尿病黄斑浮腫

6

・52週時点において、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ました。(第Ⅲ相試験：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ました。(第Ⅲ相試験：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)

(83～100頁参照)

NVG 血管新生緑内障※1

7

・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※2しました。(第Ⅲ相試験：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、眼圧が平均8.3mmHg下降し、81.3%の患者で虹彩新生血管グレードが改善※2しました。(第Ⅲ相試験：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)

(104～116頁参照)

ROP 未熟児網膜症※3

8

・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ました(検証的解析結果)。(第Ⅲ相試験：FIREFLEYE試験)

・日本以外の国また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)※4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ませんでした(検証的解析結果)。(第Ⅲ相試験：FIREFLEYE試験)

・1歳時※5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%でした※6。(第Ⅲb相試験：FIREFLEYE NEXT試験中間解析)

(117～141頁参照)

●安全性

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、硝子体出血、網膜色素上皮裂孔、網膜裂孔、網膜はく離、網膜色素上皮はく離、網膜血管炎)、脳卒中、心筋虚血、主な副作用として結膜出血、眼痛などがあらわれることがあります。
電子添文の副作用および臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

注)投与手技に起因する有害事象を含む。

※1 前緑内障期における有効性およ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ません。
※2 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
※3 アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLのみ承認取得
※4 ベイズ統計モデルにより推定
※5 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いました。
※6 FIREFLEYE NEXT試験では試験治療を行っていません。

Ⅲ. 製品情報

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

**2026年 4 月改訂（第6版）
*2024年12月改訂（第5版）

1 アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL

❷禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］

2.3 眼内に重度の炎症のある患者［炎症が悪化するおそれがある。］

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

❸組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射液 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バイアル（0.278mL）中アフリベルセプト（遺伝子組換え）※　11.12mg
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

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

3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

❹効能又は効果

○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
○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

❺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。

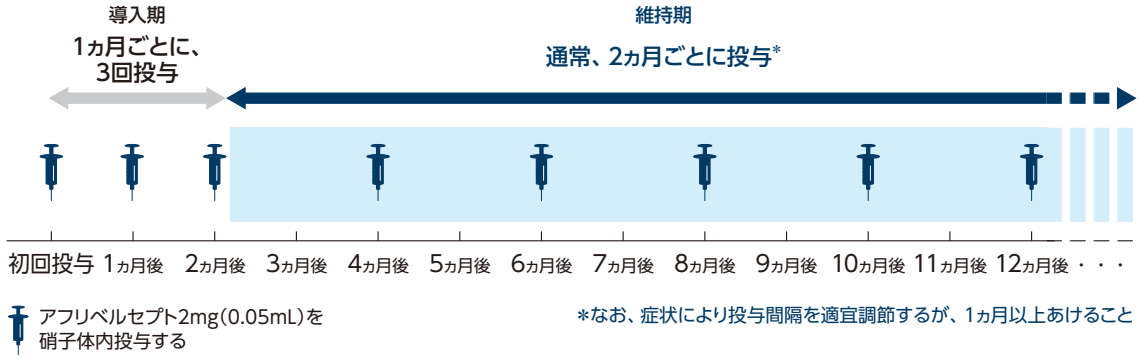
〈未熟児網膜症〉

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]

❻用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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。

❼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〉

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]

❽重要な基本的注意

〈効能共通〉

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。

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。

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。

〈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。

〈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。

⑨特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4、11.1.1参照]

9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後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。

9.7 小児等

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。

⓫副作用

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

11.1 重大な副作用

***11.1.1 眼障害

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（3.5%）、硝子体はく離（1.0%）、外傷性白内障（0.5%）、網膜出血（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜色素上皮裂孔（0.3%）、網膜裂孔（0.07%）、網膜はく離（0.05%）、網膜色素上皮はく離（0.02%）、網膜血管炎（0.02%）があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1参照]

11.1.2 脳卒中（0.2%）、心筋虚血**（0.03%）

[9.1.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
**眼注）（前眼部）	結膜出血（14.1%）	眼充血	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血、点状角膜炎
眼注）（後眼部）		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼注）（注射部位）		注射部位疼痛	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫、注射部位出血
眼注）（その他）		眼痛、眼の異物感、眼刺激、流涙増加	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下、霧視、眼部不快感
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注）[8.3参照]

⓭過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

⑭適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。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 正しい濃度の製剤であることをバイアルのラベルで確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

⑮その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

****15.1.1** 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死、心筋虚血等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に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%(1824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]

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で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。

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

**2026年4月改訂（第7版）
*2025年3月改訂（第6版）

2 アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL

❷禁忌

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

❸組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
有効成分	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シリンジ（0.165mL）中アフリベルセプト（遺伝子組換え）※　6.6mg
添加剤	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。

3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

❹効能又は効果

○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
○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

❺効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患･病態による視力、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。

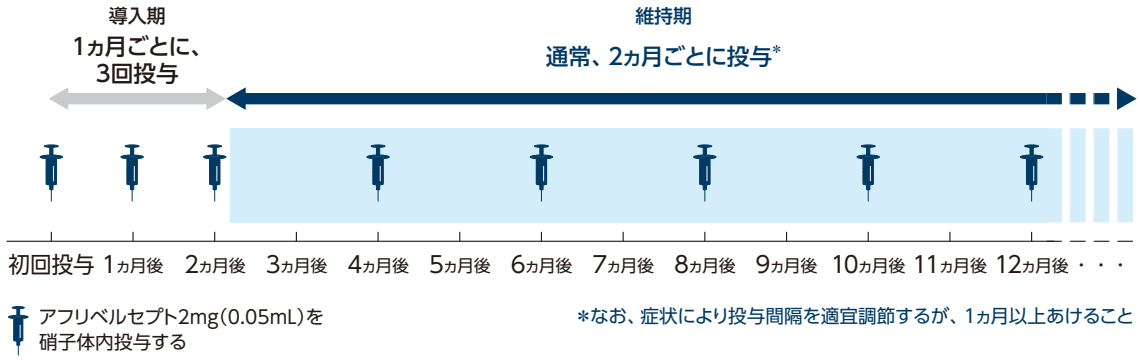
〈血管新生緑内障〉

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。

❻用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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。

❼用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈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。

❽重要な基本的注意

〈効能共通〉

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。

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。

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。

〈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。

〈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。

⑨特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4、11.1.1参照]

9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後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。

9.7 小児等

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

⓫副作用

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

11.1 重大な副作用

**** 11.1.1 眼障害**

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（3.5%）、硝子体はく離（1.0%）、外傷性白内障（0.5%）、網膜出血（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜色素上皮裂孔（0.3%）、網膜裂孔（0.07%）、網膜はく離（0.05%）、網膜色素上皮はく離（0.02%）、網膜血管炎（0.02%）があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1参照]

**** 11.1.2 脳卒中**（0.2%）、**心筋虚血**（0.03%）

[9.1.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
** 眼[注]（前眼部）	結膜出血（14.1%）	眼充血	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血、点状角膜炎
眼[注]（後眼部）		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼[注]（注射部位）		注射部位疼痛	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫、注射部位出血
眼[注]（その他）		眼痛、眼の異物感、眼刺激、流涙増加	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下、霧視、眼部不快感
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注）[8.3参照]

⓭過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

⑭適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。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 正しい濃度の製剤であることをシリンジのラベルで確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

⑮その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊＊15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に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%（1824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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で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。

Ⅳ. 臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、7～18頁をご参照ください。

滲出型加齢黄斑変性

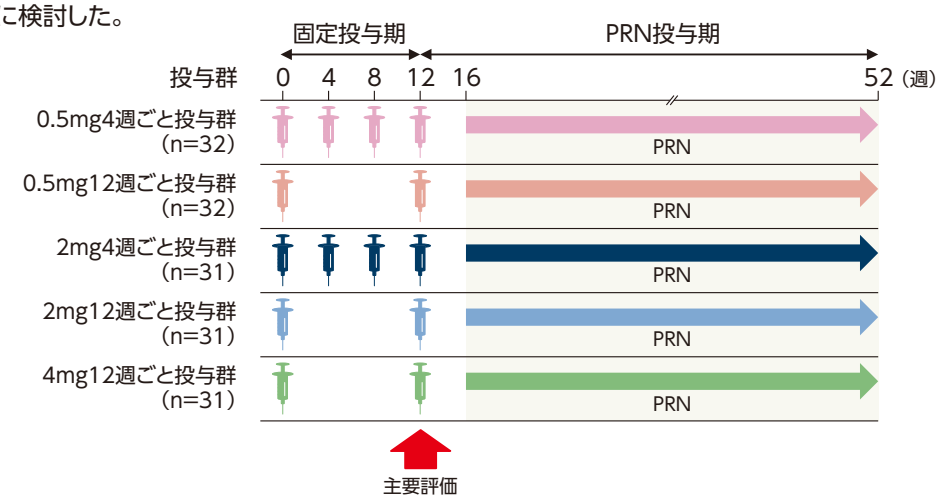
本剤は海外で実施された第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験の結果および海外第Ⅲ相試験、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験を基に承認されました。承認時に評価されたデータを紹介しますが、一部国内の承認内容と異なる用法及び用量が含まれています。

1 第Ⅱ相試験：CLEAR-IT Ⅱ試験（用法・用量探索試験；海外データ）[1)]

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

CLEAR-IT Ⅱ試験は、滲出型加齢黄斑変性（AMD）患者を対象に、アイリーアの安全性、忍容性、および生物学的作用を検討する目的で実施されました。

試験概要

目的	アイリーアの安全性、忍容性、および生物学的作用を検討する
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
試験デザイン	無作為化二重遮蔽試験
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、アイリーア0.5mg、2mgを4週ごとまたは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または遷延性の漏出性変化 ・新たな黄斑部の出血

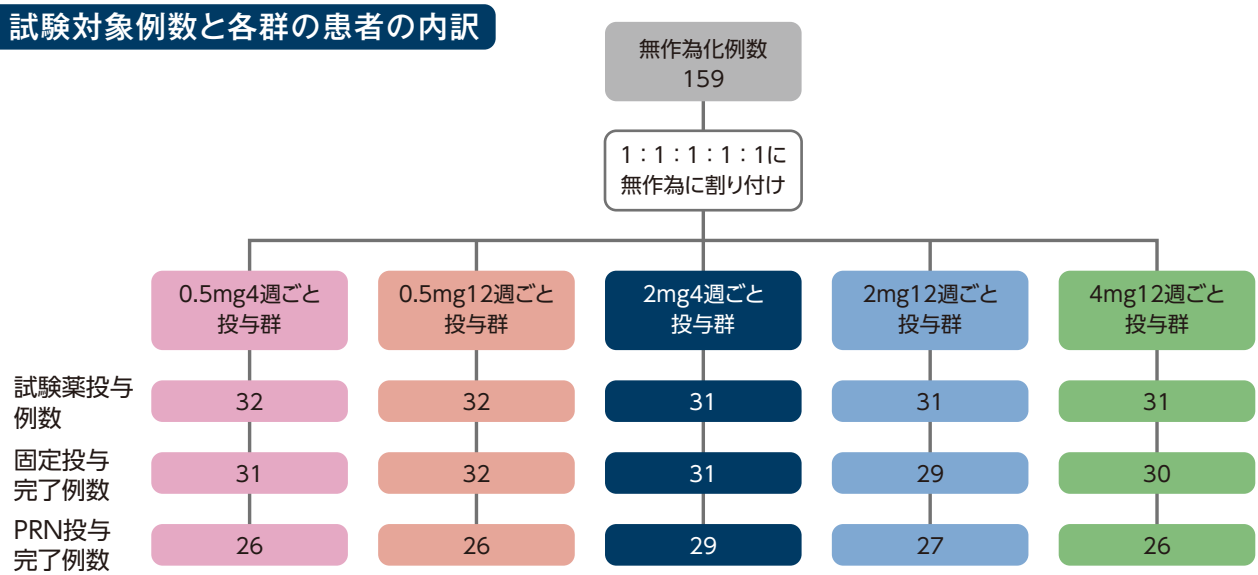
中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として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。

主な有効性評価項目	**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 **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(最高矯正視力文字数の増加が15文字以上)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 **探索的評価項目** 視力が維持(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、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

試験対象例数と各群の患者の内訳



患者背景および特性(FAS)

項目(n=157)		
性別	女性	98(62%)
	男性	59(38%)
人種	白人	156(99%)
	その他※1	1(<1%)
年齢(歳)		78.2±8.2
ETDRS最高矯正視力文字数(n=156)		55.6±12.6
網膜中心部(病変)厚CR/LT(μm)(n=153)		456±142
CNV面積(mm²)(n=150)		5.7±4.6
CNV病変サブタイプ	occult	60(38.2%)
	minimally classic	37(23.6%)
	predominantly classic※2	60(38.2%)

※1 白人/黒人/アジア人以外の人種
※2 classicを含む

例数(%)または平均値±標準偏差

参考）ETDRS視力表



1段につき5文字が並んでおり、最上段から読んだ文字数によって視力をスコア化

形態学的評価

網膜中心部（病変）の厚さ（CR/LT）

CR/LTの減少は1週目までに投与群全体で認められました。12週目の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）でした[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でした[p<0.0001（名目上のp値）：1標本t検定]。

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

投与群		0.5mg4週ごと	0.5mg12週ごと	2mg4週ごと	2mg12週ごと	4mg12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）

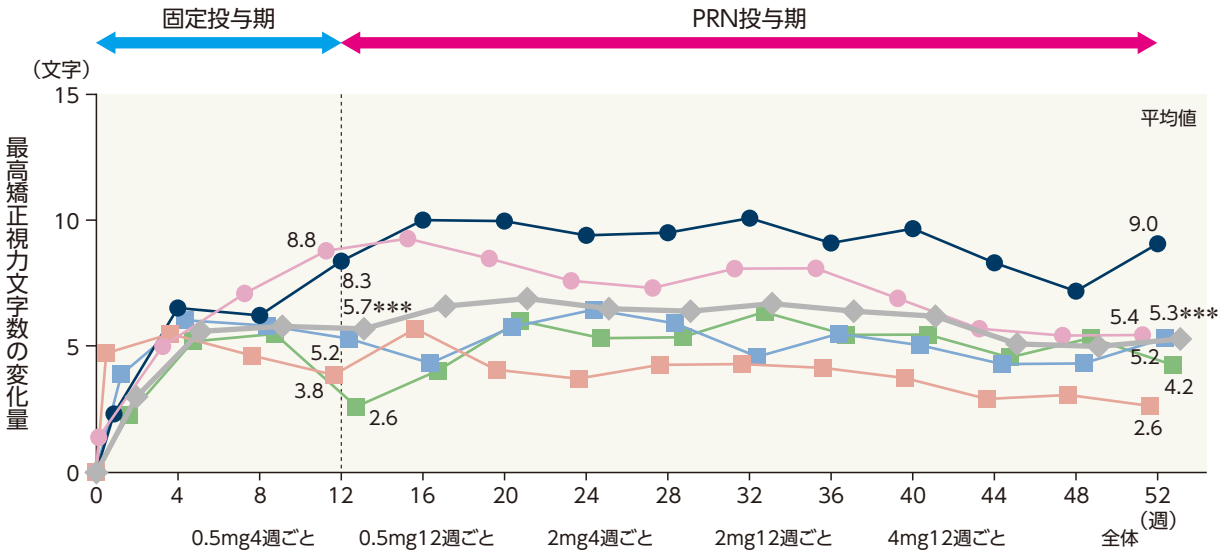
視力評価

最高矯正視力

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または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）でした。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）でした[p<0.0001（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の推移（LOCF、FAS）：各観察時点（副次評価項目）



	n	32	32	31	31	31	157
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***

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）

本試験の主要評価時点（12週目）において、全体で視力および形態学的な改善が認められました。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文字でした。また、4mg投与群では、2mg投与群を上回る効果は認められませんでした。さらに、52週目においても全体で視力およ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文字でした。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ありませんでした。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ました。

安全性

本試験［試験全期間（延長観察期間含む）］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%）に認められました。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%）でした。

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%）などでした。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%）などでした。

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および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

※ 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

本剤は海外で実施された第I相試験、第II相試験の結果および海外第III相試験、日本人を含む第III相国際共同試験を基に承認されました。承認時に評価されたデータを紹介しますが、一部国内の承認内容と異なる用法及び用量が含まれています。

2 第III相試験：VIEW1試験（海外データ）、日本人を含む第III相国際共同試験：VIEW2試験[2-5]（ラニビズマブに対する非劣性の検証）

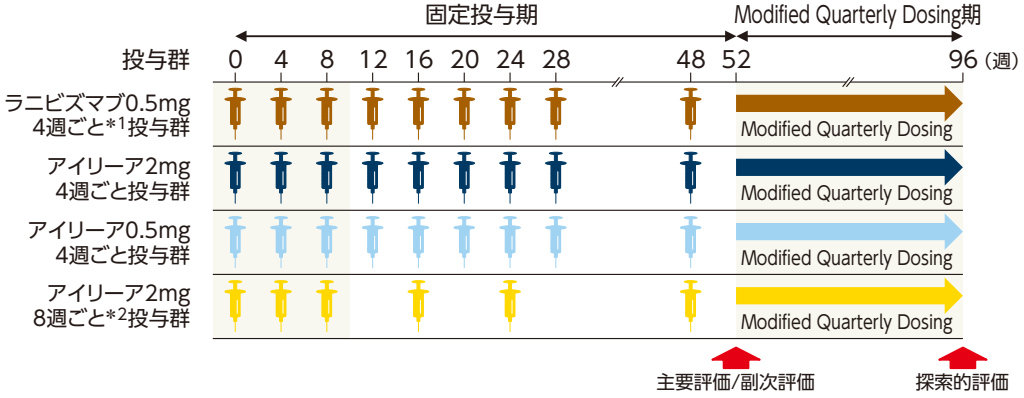
2）バイエル薬品社内資料［海外第III相試験：VIEW1試験（外国人）］承認時評価資料、3）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第III相国際共同試験：VIEW2試験］承認時評価資料
4）バイエル薬品社内資料［VIEW1、VIEW2試験併合解析、2年間］承認時評価資料、5）バイエル薬品社内資料［VIEW2試験日本人部分集団解析、2年間］承認時評価資料

海外第II相試験（CLEAR-IT II試験）の結果から、アイリーア投与群として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、アイリーア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ました。

【実施地域】VIEW1試験：米国およびカナダの2ヵ国、154施設
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

試験概要

目的	中心窩下CNVを伴う滲出型加齢黄斑変性（AMD）患者を対象として、アイリーアの有効性についてラニビズマブ0.5mg4週ごと投与に対する非劣性を検証するとともに、安全性および忍容性についても検討する
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、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30.5mm^{2}とし、病変には出血、瘢痕、新生血管を含む）を超える ・試験眼に、病的近視、眼ヒストプラズマ症候群、網膜色素線条、脈絡膜破裂また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）または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
試験デザイン	無作為化二重遮蔽実薬対照比較試験
投与方法	対象患者を、アイリーア2mg4週ごと投与群、0.5mg4週ごと投与群、2mg8週ごと投与群、およびラニビズマブ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）。



投与方法（続き）	[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また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また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
主な有効性評価項目	**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 **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） **追加評価項目**：中心網膜厚（CRT）の変化量　など **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）：アイリーア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（アイリーア2mg4週ごと投与群、アイリーア0.5mg4週ごと投与群、アイリーア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）：アイリーア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、すべてのアイリーア投与群において、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（アイリーア2mg4週ごと投与群の①②③、アイリーア0.5mg4週ごと投与群の①②③、アイリーア2mg8週ごと投与群の①②③、各群の④）に従い検定を行う。 VIEW1試験：アイリーア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：アイリーア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

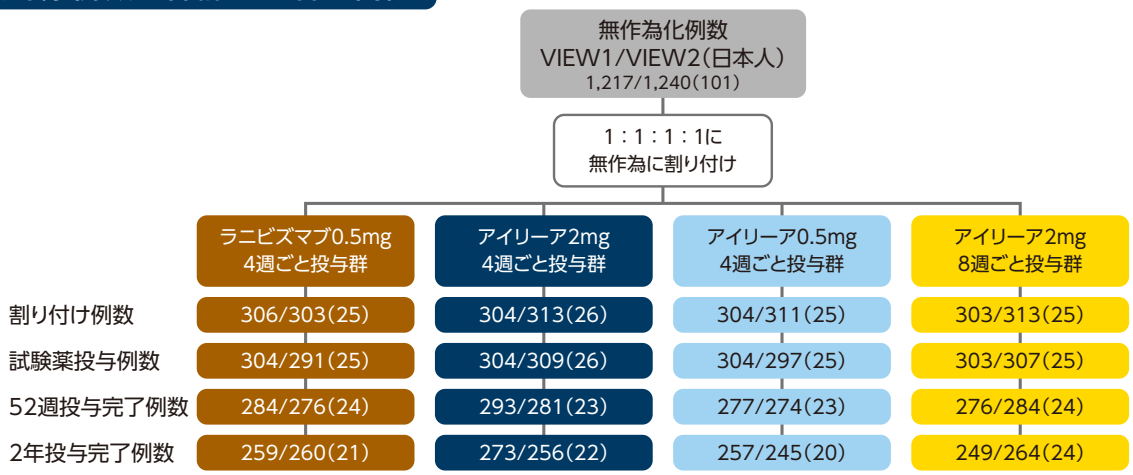
＊1 日本におけるラニビズマブの中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する承認用法及び用量は「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。」

＊2 固定投与期において、実薬投与時以外は偽注射投与を実施した。

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

※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

試験対象例数と各群の患者の内訳



中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として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。

患者背景および特性（FAS）

VIEW1試験およびVIEW2試験において、各投与群のベースライン時の人口統計学的特性は以下の通りでした。

■VIEW1試験

項目		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと (n=304)	アイリーア			合計 (n=1,210)
			2mg4週ごと (n=304)	0.5mg4週ごと (n=301)	2mg8週ごと (n=301)	
性別：例数(%)	女性	172(56.6)	194(63.8)	167(55.5)	178(59.1)	711(58.8)
	男性	132(43.4)	110(36.2)	134(44.5)	123(40.9)	499(41.2)
人種：例数(%)	白人	296(97.4)	295(97.0)	291(96.7)	287(95.3)	1,169(96.6)
	黒人	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.3)	3(0.2)
	アジア人	0	3(1.0)	5(1.7)	4(1.3)	12(1.0)
	その他	3(1.0)	0	2(0.7)	3(1.0)	8(0.7)
	不明	4(1.3)	5(1.6)	3(1.0)	6(2.0)	18(1.5)
年齢(歳)：平均値±標準偏差		78.2±7.6	77.7±7.9	78.4±8.1	77.9±8.4	78.1±8.0
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		54.0±13.4	55.2±13.2	55.6±13.1	55.7±12.8	55.1±13.1
CRT(μm)	例数	304	303	300	301	1,208
	平均値±標準偏差	315.3±108.3	313.6±103.4	313.2±106.0	323.9±111.1	316.5±107.2
CNV面積(mm^2)	例数	298	302	300	300	1,200
	平均値±標準偏差	6.5±5.3	6.6±5.1	6.5±4.5	6.6±5.1	6.6±5.0
CNV病変サブタイプ：例数(%)	occult	115(37.8)	110(36.2)	121(40.2)	118(39.2)	464(38.3)
	minimally classic	101(33.2)	105(34.5)	97(32.2)	110(36.5)	413(34.1)
	predominantly classic	82(27.0)	87(28.6)	81(26.9)	71(23.6)	321(26.5)

■VIEW2試験

項目		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと (n=291)	アイリーア			合計 (n=1,202)
			2mg4週ごと (n=309)	0.5mg4週ごと (n=296)	2mg8週ごと (n=306)	
性別：例数(%)	女性	169(58.1)	176(57.0)	147(49.7)	175(57.2)	667(55.5)
	男性	122(41.9)	133(43.0)	149(50.3)	131(42.8)	535(44.5)
人種：例数(%)	白人	213(73.2)	226(73.1)	219(74.0)	217(70.9)	875(72.8)
	黒人	1(0.3)	0	1(0.3)	2(0.7)	4(0.3)
	アジア人	60(20.6)	67(21.7)	61(20.6)	69(22.5)	257(21.4)
	不明	17(5.8)	16(5.2)	15(5.1)	18(5.9)	66(5.5)
年齢(歳)：平均値±標準偏差		73.0±9.0	74.1±8.5	74.7±8.6	73.8±8.6	73.9±8.7
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		53.8±13.5	52.8±13.9	51.6±14.2	51.6±13.9	52.4±13.9
CRT(μm)	例数	290	308	294	302	1,194
	平均値±標準偏差	325.9±111.0	334.6±119.8	326.5±116.5	342.6±124.0	332.5±118.0
CNV面積(mm^2)	例数	291	308	296	305	1,200
	平均値±標準偏差	7.6±5.3	8.3±5.8	7.7±5.3	7.8±5.5	7.8±5.5
CNV病変サブタイプ：例数(%)	occult	116(39.9)	123(39.8)	113(38.2)	110(35.9)	462(38.4)
	minimally classic	104(35.7)	112(36.2)	103(34.8)	106(34.6)	425(35.4)
	predominantly classic	70(24.1)	72(23.3)	80(27.0)	88(28.8)	310(25.8)
	不明	1(0.3)	2(0.6)	0	2(0.7)	5(0.4)

投与回数

52週目までに要した投与回数は、アイリーア2mg8週ごと投与群で7.5回、他の投与群では12.1～12.5回でした。また、96週目までに要した投与回数においても、アイリーア2mg8週ごと投与群で11.1～11.3回、他の投与群では15.7～16.8回でした。

■平均投与回数（安全性解析対象集団）

		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	アイリーア		
			2mg4週ごと	0.5mg4週ごと	2mg8週ごと[a)]
0～52週	VIEW1試験	12.1	12.5	12.1	7.5
	VIEW2試験	12.4	12.2	12.3	7.5
0～96週	VIEW1試験	16.1	16.3	16.1	11.3
	VIEW2試験	16.8	15.7	16.3	11.1

a）偽注射を除く投与回数

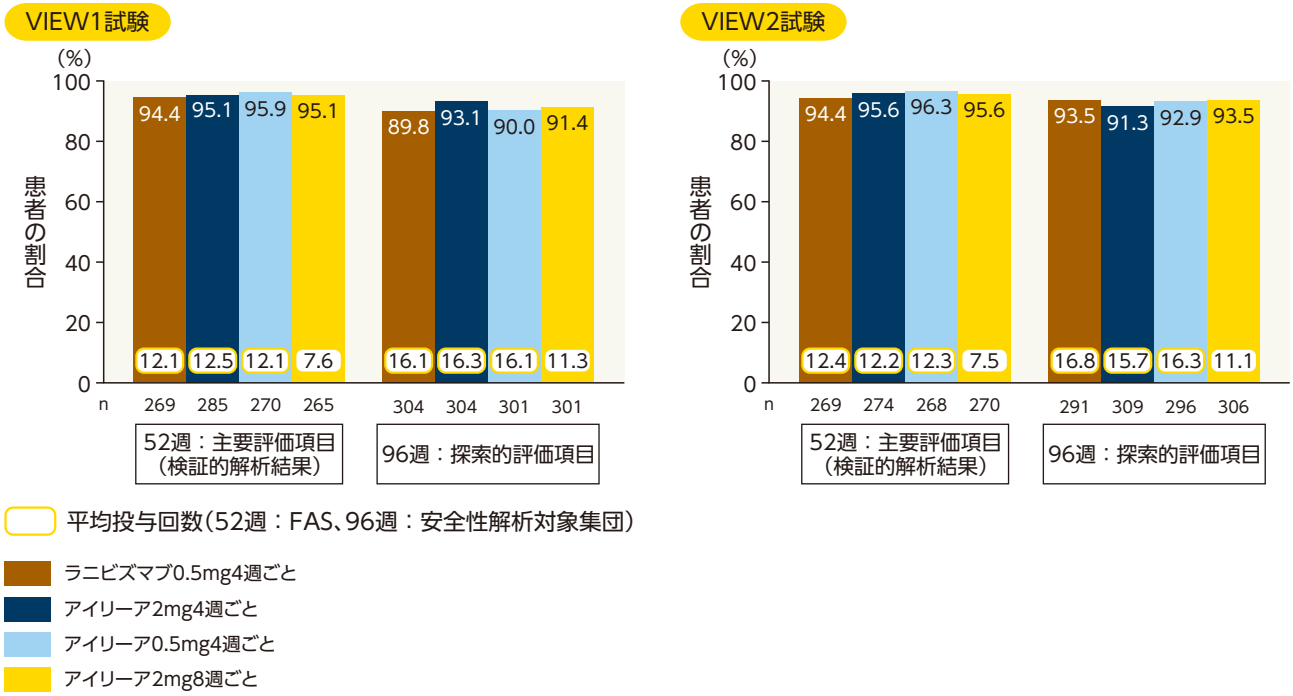
視力評価

(1)視力の維持

52週目に視力が維持※された患者の割合は、アイリーア2mg8週ごと投与群では、VIEW1試験およびVIEW2試験のいずれにおいても95%以上でした。ラニビズマブ投与群と各アイリーア投与群との差は、両側95.1%(VIEW1試験)または両側95%(VIEW2試験)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、アイリーア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ました。また、アイリーア投与群で96週目に視力を維持した患者割合は、90.0%～93.5%でした。

※ 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(PPS)および96週目(FAS)に視力が維持された患者の割合(LOCF)



■52週目に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	アイリーア		
			2mg4週ごと	0.5mg4週ごと	2mg8週ごと
VIEW1試験 (検証的解析結果)		n=269	n=285	n=270	n=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(両側95.1%信頼区間)[a,b]	–	-0.7(-4.4–3.1)	-1.5(-5.1–2.1)	-0.7(-4.5–3.1)
VIEW2試験 (検証的解析結果)		n=269	n=274	n=268	n=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(両側95%信頼区間)[a,b]	–	-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−各アイリーア投与群(信頼区間は正規近似を用いた)
b) 非劣性限界値10%

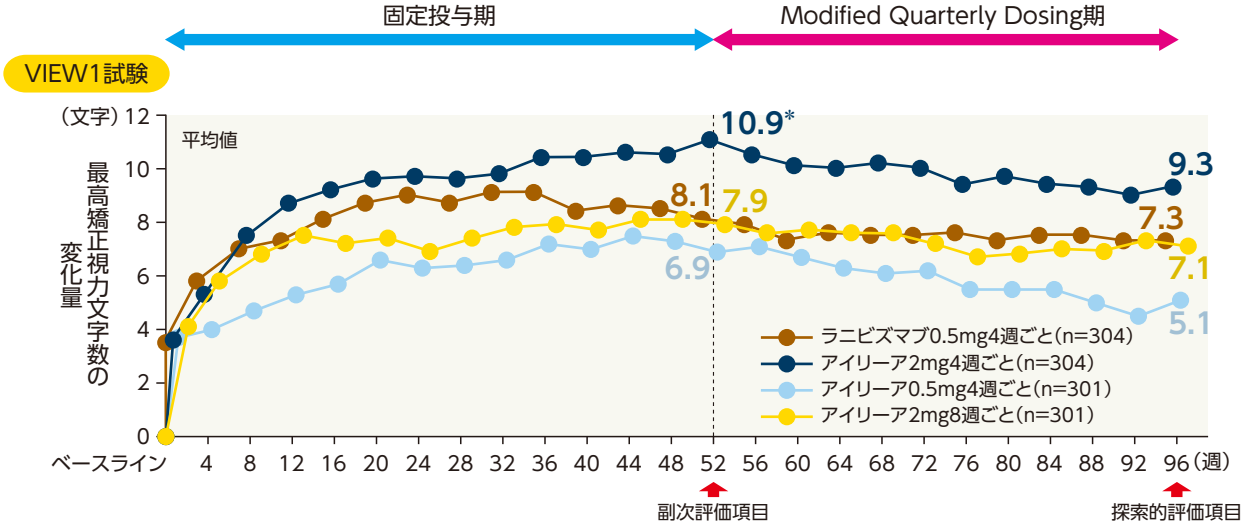
LOCF(last observation carried forward)：最終評価スコア外挿法

(2)最高矯正視力

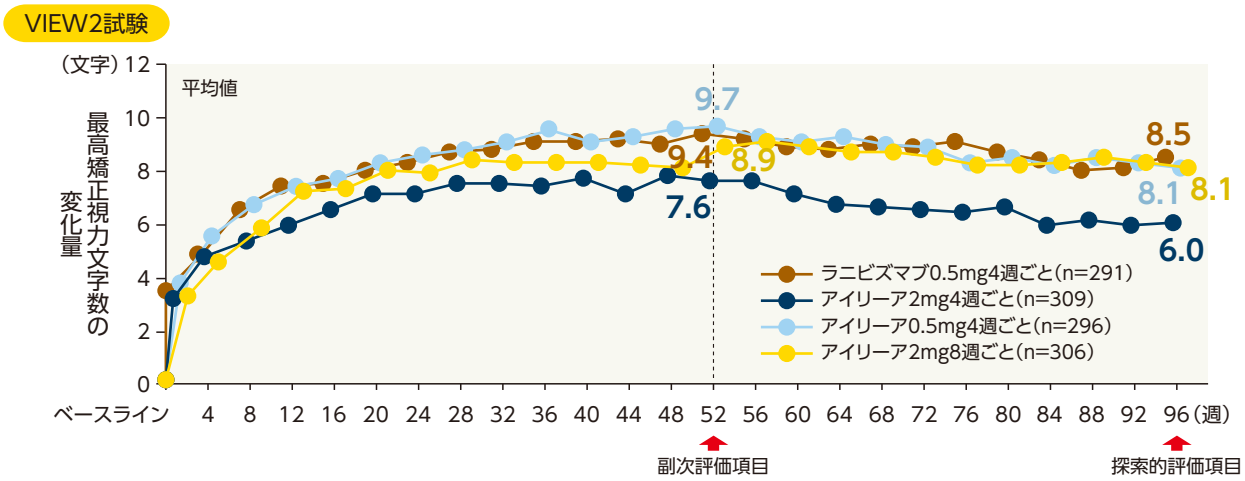
VIEW1試験およびVIEW2試験における最高矯正視力文字数の変化量は、以下の通りに推移しました。
VIEW1試験では、52週目においてアイリーアの2mg4週ごと投与群(+10.9文字)でラニビズマブ投与群(+8.1文字)に対する有意差(p=0.0054：ANCOVA※)が認められ優越性が示されました。VIEW2試験では、52週目においてアイリーア2mg4週ごと投与群(+7.6文字)のラニビズマブ投与群(+9.4文字)に対する優越性が示されなかったため、事前に定めた順序に従った検定を終了しました。

※ 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

■最高矯正視力文字数の変化量の推移(LOCF、FAS)



＊：p=0.0054 vs ラニビズマブ0.5mg4週ごと投与群。アイリーア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)

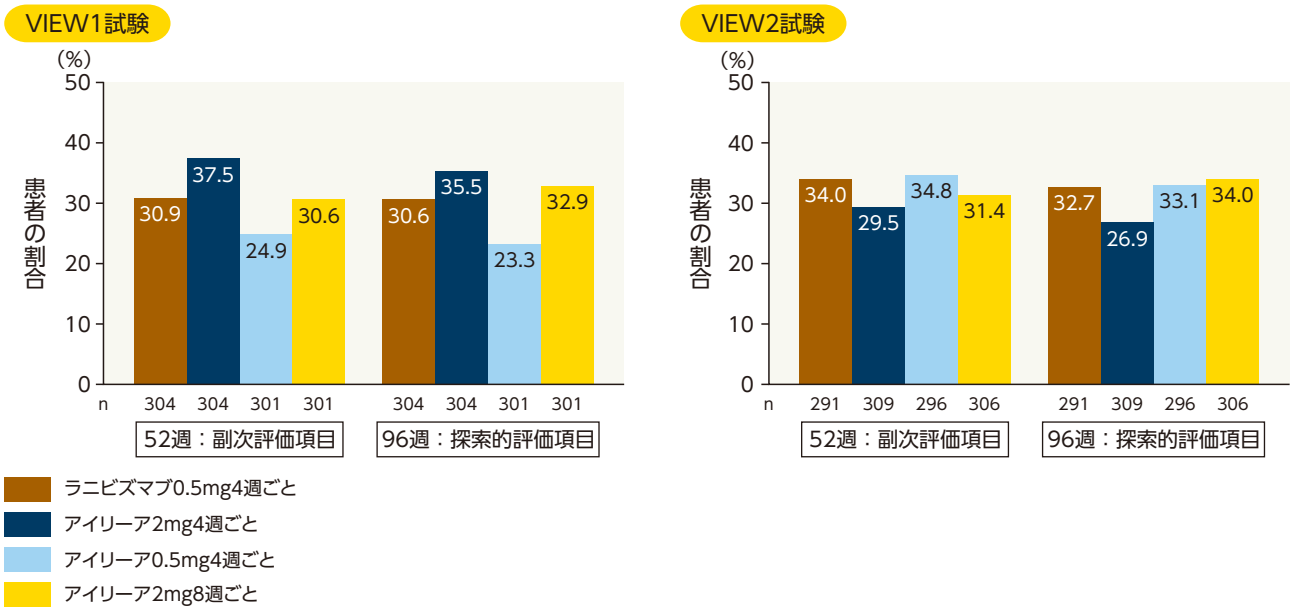


(3)視力の改善

VIEW1試験において、52週目に視力が改善※した患者の割合はラニビズマブ投与群で30.9%、アイリーア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アイリーア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ました。

※ 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

■52週目および96週目に視力が改善した患者の割合(LOCF、FAS)



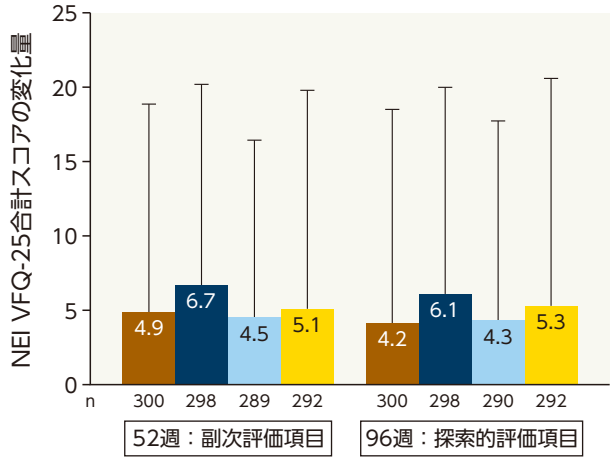
QOLに関する評価

【参考情報】NEI VFQ-25合計スコア

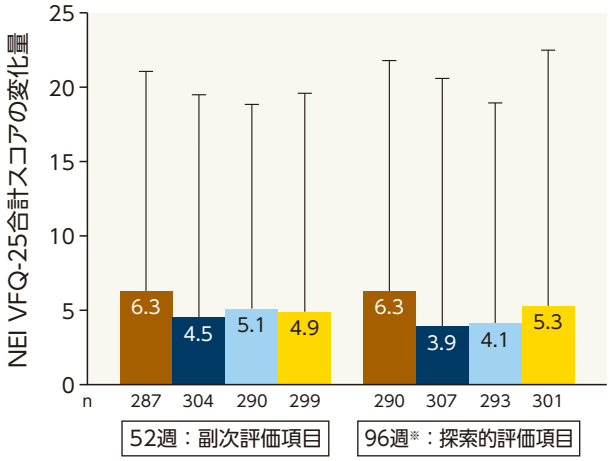
VIEW1試験およびVIEW2試験において52週目のすべての投与群で、4.5～6.7ポイントのNEI VFQ-25合計スコアの変化が認められました。

■ベースライン値からのNEI VFQ-25合計スコアの変化量（LOCF、FAS）

VIEW1試験



VIEW2試験



ラニビズマブ0.5mg4週ごと
アイリーア2mg4週ごと
アイリーア0.5mg4週ごと
アイリーア2mg8週ごと

平均値+標準偏差

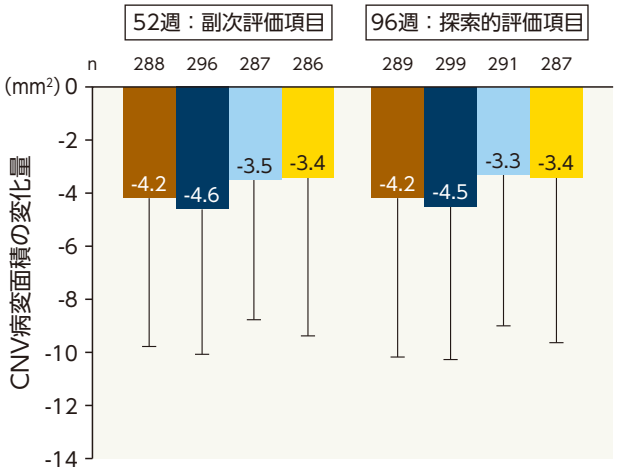
※ VIEW2試験において、92週目に再投与が行われた患者では、100週目の結果を最終評価として用いた

形態学的評価

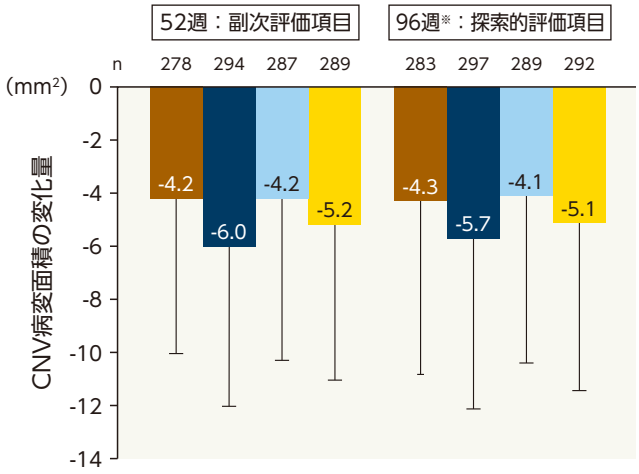
(1)CNV病変面積

■ベースライン値からのCNV病変面積の変化量(LOCF、FAS)

VIEW1試験



VIEW2試験



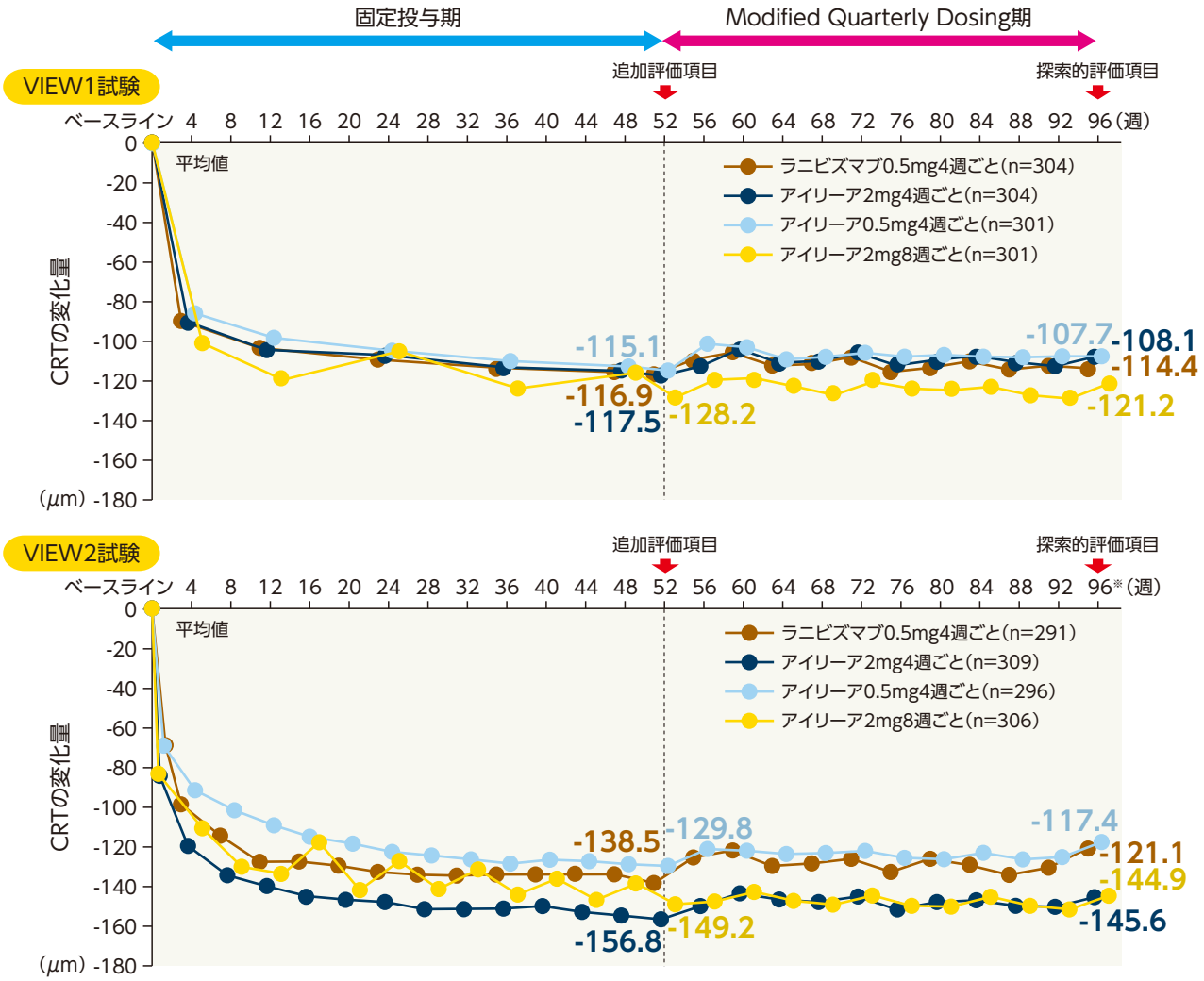
ラニビズマブ0.5mg4週ごと
アイリーア2mg4週ごと
アイリーア0.5mg4週ごと
アイリーア2mg8週ごと

平均値－標準偏差

※ 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

(2)中心網膜厚(CRT)

■ベースライン値からのCRTの変化量(LOCF、FAS)



※ 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

安全性（2年間の有害事象発現率）

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、アイリーア投与群で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%）に認められました。主な副作用は、アイリーア投与群で結膜出血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%）などでした。

VIEW1試験において、試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア投与群で白内障、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例に認められました。なお、試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

VIEW2試験において、試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア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例に認められました。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、アイリーア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例に認められました。なお、試験薬に関連する死亡は、アイリーア投与群で脳血管発作と虚血性脳卒中が各1例に認められました。

＊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例と歩行障害および会話障害は同一症例

VIEW1試験

	アイリーア[a)]（n=911）	ラニビズマブ（n=304）
すべての有害事象	880（96.6）	297（97.7）
眼に関連する有害事象	807（88.6）	280（92.1）
試験眼の有害事象	756（83.0）	264（86.8）
試験薬に関連する有害事象	30（3.3）	19（6.3）
投与手技に関連する有害事象	505（55.4）	189（62.2）
試験眼の重篤な有害事象	23（2.5）	15（4.9）
試験薬に関連する有害事象	1（0.1）	2（0.7）
投与手技に関連する有害事象	5（0.5）	7（2.3）
全身性の有害事象	795（87.3）	271（89.1）
試験薬に関連する有害事象	8（0.9）	2（0.7）
全身性の重篤な有害事象	248（27.2）	94（30.9）
試験薬に関連する有害事象	1（0.1）	0（0.0）
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[b)]	33（3.6）	12（3.9）
非致死性心筋梗塞	12（1.3）	8（2.6）
非致死性脳卒中	8（0.9）	3（1.0）
血管死	13（1.4）	2（0.7）

発現例数（発現率%）

a）アイリーア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

VIEW2試験

	アイリーア[a](n=913)	ラニビズマブ(n=291)
すべての有害事象	864(94.6)	270(92.8)
眼に関連する有害事象	741(81.2)	243(83.5)
試験眼の有害事象	669(73.3)	222(76.3)
試験薬に関連する有害事象	93(10.2)	25(8.6)
投与手技に関連する有害事象	318(34.8)	105(36.1)
試験眼の重篤な有害事象	42(4.6)	11(3.8)
試験薬に関連する有害事象	4(0.4)	1(0.3)
投与手技に関連する有害事象	8(0.9)	4(1.4)
全身性の有害事象	747(81.8)	223(76.6)
試験薬に関連する有害事象	34(3.7)	8(2.7)
全身性の重篤な有害事象	189(20.7)	52(17.9)
試験薬に関連する有害事象	9(1.0)	0(0.0)
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[b]	27(3.0)	7(2.4)
非致死性心筋梗塞	13(1.4)	4(1.4)
非致死性脳卒中	5(0.5)	2(0.7)
血管死	11(1.2)	1(0.3)

発現例数(発現率%)

併合解析

	アイリーア[a](n=1,824)	ラニビズマブ(n=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%)

VIEW2試験における日本人の部分集団解析

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

【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186施設

●患者背景および特性（FAS）

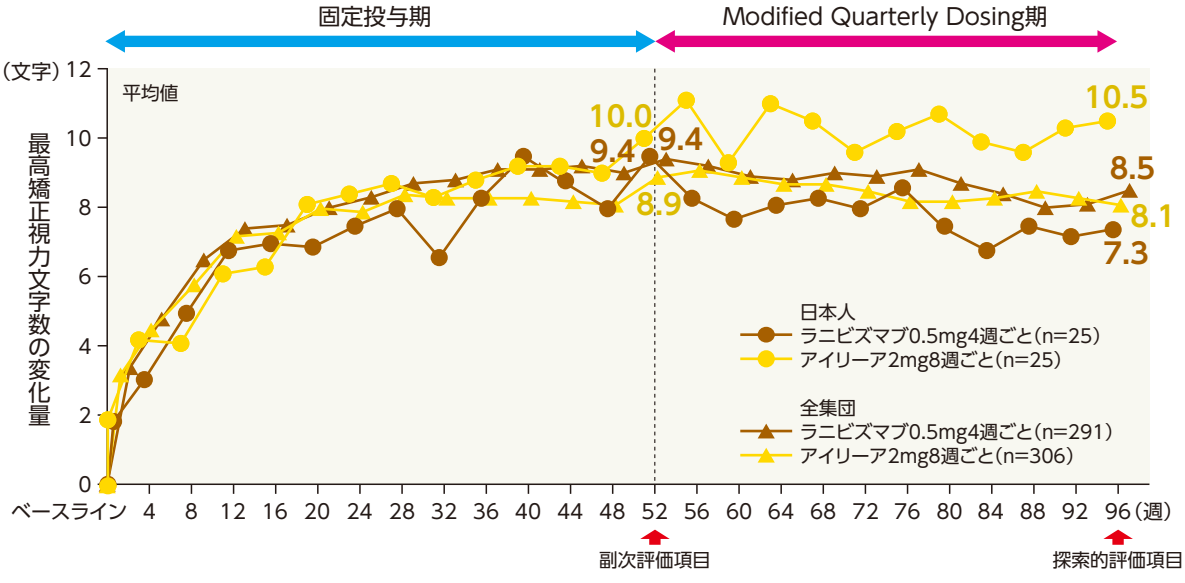
項目		日本人集団		VIEW2全集団	
		ラニビズマブ0.5mg 4週ごと（n=25）	アイリーア2mg 8週ごと（n=25）	ラニビズマブ0.5mg 4週ごと（n=291）	アイリーア2mg 8週ごと（n=306）
性別：例数（%）	女性	5（20.0）	6（24.0）	169（58.1）	175（57.2）
	男性	20（80.0）	19（76.0）	122（41.9）	131（42.8）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		72.0±6.6	70.6±7.8	73.0±9.0	73.8±8.6
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		56.2±11.7	54.2±14.5	53.8±13.5	51.6±13.9
CRT（μm）	例数	25	25	290	302
	平均値±標準偏差	321.2±113.8	345.4±185.9	325.9±111.0	342.6±124.0
CNV面積（mm^2）	例数	25	25	291	305
	平均値±標準偏差	8.1±7.5	6.9±4.4	7.6±5.3	7.8±5.5
CNV病変サブタイプ：例数（%）	occult	10（40.0）	12（48.0）	116（39.9）	110（35.9）
	minimally classic	12（48.0）	7（28.0）	104（35.7）	106（34.6）
	predominantly classic	3（12.0）	6（24.0）	70（24.1）	88（28.8）
	不明	0	0	1（0.3）	2（0.7）

●有効性

アイリーア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%でした。また、52週目の最高矯正視力のベースライン値からの変化量についても、全集団で+8.9文字、日本人集団では+10.0文字であり、その後96週目まで以下の通りに推移しました。

※ 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

■最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）



■その他の有効性（LOCF、FAS）

		日本人集団		VIEW2全集団	
		ラニビズマブ0.5mg 4週ごと（n=25）	アイリーア2mg 8週ごと（n=25）	ラニビズマブ0.5mg 4週ごと（n=291）	アイリーア2mg 8週ごと（n=306）
52週	視力が維持※1された患者：例数a)（%）	24（96.0）	24（100）	254（94.4）	258（95.6）
	群間差（両側95%信頼区間）b)	–	-4.0（-11.7−3.7）	–	-1.1（-4.8−2.6）
	最高矯正視力文字数の変化量	9.4±13.0	10.0±11.1	9.4±13.5	8.9±14.4
	視力が改善※2した患者：例数（%）	10（40.0）	10（40.0）	99（34.0）	96（31.4）
	CNV病変面積の変化量（mm^2）	-3.1±5.0（23）	-4.3±5.7（24）	-4.2±5.9（278）	-5.2±5.9（289）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-131.4±145.2（25）	-152.8±179.2（25）	-138.5±122.2（290）	-149.2±119.7（302）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量	2.0±11.9（25）	5.5±9.6（24）	6.3±14.8（287）	4.9±14.7（299）
	平均投与回数c)	12.8	7.7	12.4	7.5
96週※3	視力が維持※1された患者：例数（%）	23（92.0）	24（96.0）	272（93.5）	286（93.5）
	最高矯正視力文字数の変化量	7.3±18.2	10.5±13.2	8.5±15.0	8.1±15.6
	視力が改善※2した患者：例数（%）	10（40.0）	11（44.0）	95（32.7）	104（34.0）
	CNV病変面積の変化量（mm^2）	-3.1±7.3（25）	-3.4±6.1（25）	-4.3±6.6（283）	-5.1±6.4（292）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-113.4±169.3（25）	-172.8±181.8（25）	-121.1±130.4（290）	-144.9±118.4（302）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量	2.8±11.3（25）	5.5±9.7（25）	6.3±15.5（290）	5.3±17.2（301）
	平均投与回数c)（SAFd)）	17.0	11.0	16.8	11.1

平均値±標準偏差（評価例数）

a）52週の視力維持のみ、解析対象はPPS。日本人および全集団における対象症例数はラニビズマブ投与群で25例および269例、アイリーア2mg8週ごと投与群で24例および270例、b）ラニビズマブ投与群−アイリーア投与群（信頼区間は正規近似を用いた）
c）偽注射を除く投与回数、d）SAF（safety analysis set）：安全性解析対象集団
※1 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
※2 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
※3 VIEW2試験において、92週目に再投与が行われた患者では、形態学的評価およびQOL評価は100週目の結果を最終評価として用いた

●安全性

■96週間の有害事象発現率

		日本人集団※		VIEW2全集団	
		ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	アイリーア 2mg8週ごと	ラニビズマブ 0.5mg4週ごと	アイリーア 2mg8週ごと
0〜52週	評価例数	25	25	291	307
	すべての有害事象	19（76.0）	22（88.0）	251（86.3）	275（89.6）
	試験眼の有害事象	15（60.0）	15（60.0）	189（64.9）	196（63.8）
	対側眼の有害事象	7（28.0）	4（16.0）	126（43.3）	123（40.1）
	眼以外の有害事象	13（52.0）	13（52.0）	179（61.5）	210（68.4）
	試験薬に関連するすべての有害事象	1（4.0）	0（0.0）	22（7.6）	32（10.4）
	投与手技に関連する試験眼の有害事象	11（44.0）	11（44.0）	92（31.6）	86（28.0）
52〜96週	評価例数a)	24	24	276	284
	すべての有害事象	18（75.0）	15（62.5）	221（80.1）	231（81.3）
	試験眼の有害事象	10（41.7）	11（45.8）	135（48.9）	147（51.8）
	対側眼の有害事象	5（20.8）	3（12.5）	87（31.5）	89（31.3）
	眼以外の有害事象	14（58.3）	9（37.5）	159（57.6）	171（60.2）
	試験薬に関連するすべての有害事象	2（8.3）	0（0.0）	11（4.0）	16（5.6）
	投与手技に関連する試験眼の有害事象	1（4.2）	0（0.0）	35（12.7）	32（11.3）

発現例数（発現率%）

a）投与52週目に再投与基準の評価が行われた症例

※ 滲出型AMD患者を対象として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、アイリーア投与群に割り付けられた日本人症例76例（2mg4週ごと投与：26例、0.5mg4週ごと投与：25例、2mg8週ごと投与：25例）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およ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）

＊ 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。

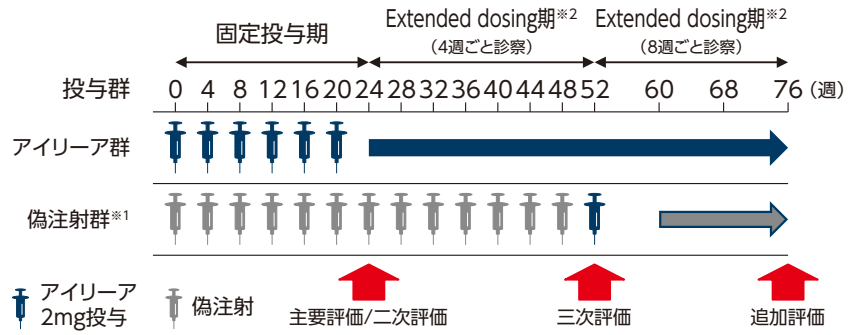
3 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験、第Ⅲ相試験：COPERNICUS試験（海外データ）[6-9]（偽注射に対する優越性の検証）

6）バイエル薬品社内資料［日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験］承認時評価資料、7）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
8）バイエル薬品社内資料［GALILEO、COPERNICUS試験併合解析］承認時評価資料、9）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

滲出型加齢黄斑変性（AMD）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CLEAR-IT Ⅱ試験）および国内外で実施された第Ⅲ相試験（VIEW1試験およびVIEW2試験）の結果から、アイリーアの用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する」と設定し、アイリーアの偽注射に対する優越性を検証しました。

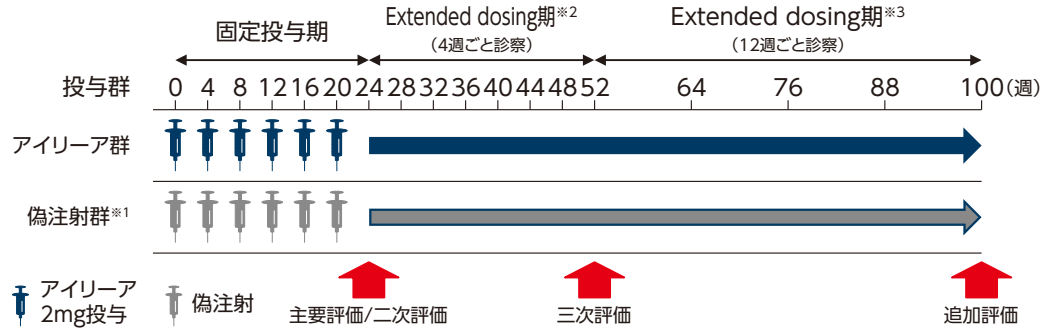
【実施地域】 GALILEO試験：アジア太平洋地域（日本含む）、オーストラリアおよび欧州連合の10ヵ国、63施設
COPERNICUS試験：米国、カナダ、インド、イスラエルおよびコロンビアの5ヵ国、55施設

試験概要

目的	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に、アイリーアの有効性について偽注射に対する優越性を検証するとともに、安全性および忍容性についても検討する
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阻害剤また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また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、牽引性網膜剥離または黄斑を含む網膜前線維症を有する ・初回投与日の6ヵ月以内に脳血管障害または心筋梗塞の既往を有する　など
試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較試験
投与方法	対象患者を、アイリーア群（アイリーア2mg投与）および偽注射群の2群に無作為に割り付けた。 GALILEO試験： 1日～20週目は4週ごとにアイリーア投与または偽注射を行った（固定投与期）。24～48週目は、アイリーア群は4週ごとに評価を行い、再投与基準に従ってアイリーアを投与し、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）〕。52週目以降は、アイリーア群は8週ごとに評価を行い、再投与基準に従ってアイリーアを投与し、偽注射群では52週目は原則アイリーアを投与し、それ以降は8週ごとに評価を行い、再投与基準に従ってアイリーアを投与し、両群ともに76週目まで評価した〔Extended dosing期（8週ごと診察）〕。  ※1 Extended dosing期（52～76週目）は、偽注射+アイリーア群とする ※2 アイリーア群のExtended dosing期（24～68週目）ならびに偽注射群のExtended dosing期（60および68週目）は、再投与基準に従ってアイリーア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

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり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。

投与方法（続き）	COPERNICUS試験： 1日～20週目は4週ごとにアイリーア投与または偽注射を行った（固定投与期）。24～48週目は、両群ともに4週ごとに評価を行い、再投与基準に従ってアイリーアを投与した〔Extended dosing期（4週ごと診察）〕。52週目以降は、両群ともに12週ごとに評価を行い、再投与基準に従ってアイリーアを投与し、100週目まで評価した〔Extended dosing期（12週ごと診察）〕。  ※1 Extended dosing期（24～100週目）は、偽注射+アイリーア群とする ※2 両群ともに、再投与基準に従ってアイリーア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 ※3 両群ともに、再投与基準に従ってアイリーアの硝子体内投与を行い、投与しないときには偽注射も行わない。また、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また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文字以上改善ならびに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）
主な有効性評価項目	**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 **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 **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）およびNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量ならびに眼内新生血管へと進行した患者の割合　など **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）およびNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量なら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）** 主要評価項目の主解析（FAS）：アイリーア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）** 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の患者の割合およ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およ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

試験対象例数と各群の患者の内訳



※1 Extended dosing期（52～76週目）は、偽注射+アイリーア群
※2 Extended dosing期（24～100週目）は、偽注射+アイリーア群

患者背景および特性（FAS）

GALILEO試験およびCOPERNICUS試験において、各投与群のベースライン時の人口統計学的特性は以下の通りでした。

GALILEO試験

項目		偽注射群（n=68）	アイリーア群（n=103）	合計（n=171）
性別：例数（%）	女性	31（45.6）	45（43.7）	76（44.4）
	男性	37（54.4）	58（56.3）	95（55.6）
人種：例数（%）	白人	49（72.1）	74（71.8）	123（71.9）
	アジア人	15（22.1）	26（25.2）	41（24.0）
	不明	4（5.9）	3（2.9）	7（4.1）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		63.8±13.3	59.9±12.4	61.5±12.9
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		50.9±15.4	53.6±15.8	52.5±15.7
網膜灌流状態：例数（%）	非虚血型※	54（79.4）	89（86.4）	143（83.6）
	虚血型	7（10.3）	7（6.8）	14（8.2）
	分類不能	7（10.3）	7（6.8）	14（8.2）
CRT（μm）	例数	68	103	171
	平均値±標準偏差	638.7±224.7	683.2±234.5	665.5±231.0
NEI VFQ-25 合計スコア	例数	67	103	170
	平均値±標準偏差	78.9±14.0	79.8±13.1	79.5±13.4
CRVO罹病期間（日）	例数	68	101	169
	平均値±標準偏差	87.6±79.1	78.0±89.6	81.8±85.4
CRVO罹病期間：例数（%）	2ヵ月未満	35（51.5）	55（53.4）	90（52.6）
	2ヵ月以上	33（48.5）	46（44.7）	79（46.2）
	不明	0	2（1.9）	2（1.2）

※ 10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

■COPERNICUS試験

項目		偽注射群 (n=73)	アイリーア群 (n=114)	合計 (n=187)
性別：例数(%)	女性	35(47.9)	45(39.5)	80(42.8)
	男性	38(52.1)	69(60.5)	107(57.2)
人種：例数(%)	白人	59(80.8)	88(77.2)	147(78.6)
	黒人	5(6.8)	5(4.4)	10(5.3)
	アジア人	2(2.7)	7(6.1)	9(4.8)
	その他〔不明含む〕	7(9.6)	14(12.3)	21(11.2)
年齢(歳)：平均値±標準偏差		67.5±14.3	65.5±13.6	66.3±13.9
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		48.9±14.4	50.7±13.9	50.0±14.1
網膜灌流状態：例数(%)	非虚血型※	50(68.5)	77(67.5)	127(67.9)
	虚血型	12(16.4)	17(14.9)	29(15.5)
	分類不能	11(15.1)	20(17.5)	31(16.6)
CRT(μm)	例数	69	112	181
	平均値±標準偏差	672.4±245.3	661.7±237.4	665.8±239.8
NEI VFQ-25 合計スコア	例数	73	114	187
	平均値±標準偏差	77.4±16.6	77.4±16.2	77.4±16.3
CRVO罹病期間(月)	例数	73	113	186
	平均値±標準偏差	1.9±2.2	2.7±3.1	2.4±2.8
CRVO罹病期間：例数(%)	2ヵ月未満	52(71.2)	64(56.1)	116(62.0)
	2ヵ月以上	21(28.8)	49(43.0)	70(37.4)
	欠測	0	1(0.9)	1(0.5)

※ 10乳頭面積(Disc Area：DA)未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

投与回数

固定投与期直後のExtended dosing期（24～52週目）のアイリーアの平均投与回数は、GALILEO試験のアイリーア群は2.5回、COPERNICUS試験では偽注射+アイリーア群は3.9回、アイリーア群は2.7回でした。

■Extended dosing期におけるアイリーアの平均投与回数（24週完了例）

		偽注射+アイリーア群	アイリーア群
24～52週	GALILEO試験	—	2.5±1.7（97）
	COPERNICUS試験	3.9±2.0（60）	2.7±1.7（110）
52～76週	GALILEO試験	1.7±1.1（52）※1	1.3±1.1（91）※1
24～100週	COPERNICUS試験	7.1±3.4（50）※2	6.0±3.4（102）※2

平均値±標準偏差（例数）

※1 52週完了例
※2 100週完了例

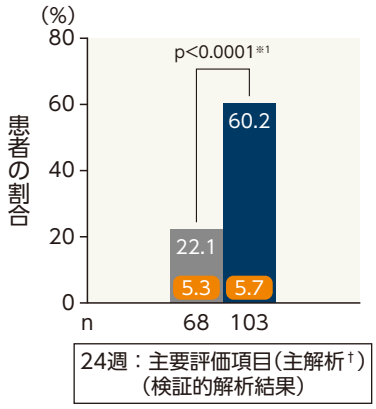
視力評価

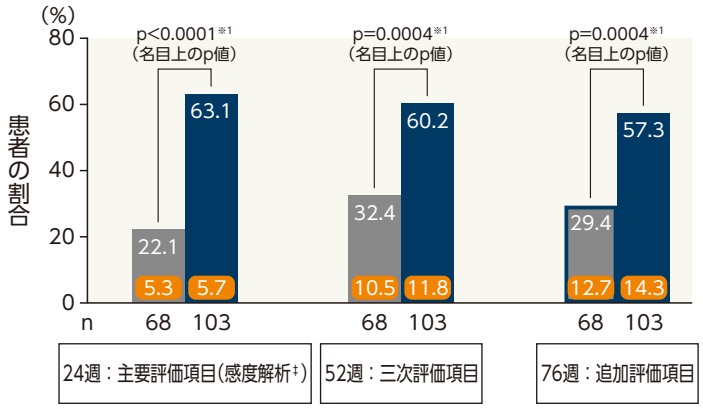
（1）視力の改善

GALILEO試験では、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60.2%、偽注射群22.1%であり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が検証されました。
COPERNICUS試験では、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56.1%、偽注射群12.3%であり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が検証されました。

■24、52および76/100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS)

GALILEO試験





†：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

	アイリーア群−偽注射群 24週(主解析)
調整済群間差(%) (両側95%信頼区間)※2	38.3 (24.4−52.1)
p値※1	<0.0001

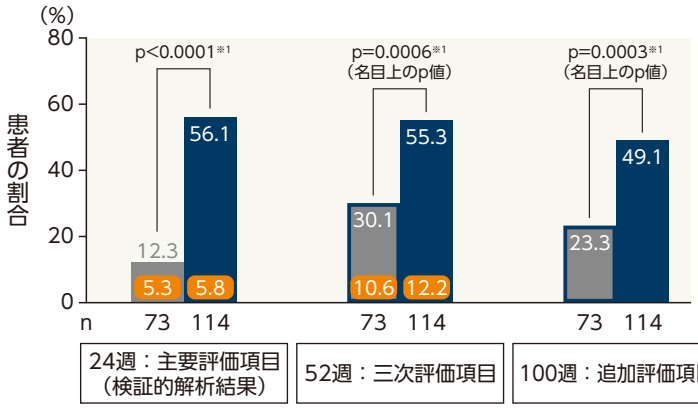
アイリーア群：n=103、偽注射群：n=68

	アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群		
	24週(感度解析)	52週	76週
調整済群間差(%) (両側95%信頼区間)※2	41.1 (27.4−54.9)	27.9 (13.0−42.7)	28.0 (13.3−42.6)
名目上のp値※1	<0.0001	0.0004	0.0004

アイリーア群：n=103、偽注射(+アイリーア)群：n=68

※1 地域およびベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
※2 地域およ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

COPERNICUS試験



偽注射を含む平均注射回数(FAS)
偽注射群
偽注射+アイリーア群
アイリーア群

注：24週目までに早期中止し、かつアイリーア投与または偽注射の回数が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

	アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群		
	24週	52週	100週
調整済群間差(%) (両側95%信頼区間)※2	44.8 (33.0−56.6)	25.9 (11.8−40.1)	26.7 (13.1−40.3)
p値※1,3	<0.0001	0.0006	0.0003

アイリーア群：n=114、偽注射(+アイリーア)群：n=73

※1 地域およびベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
※2 地域およ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 52週および100週は名目上のp値

● 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

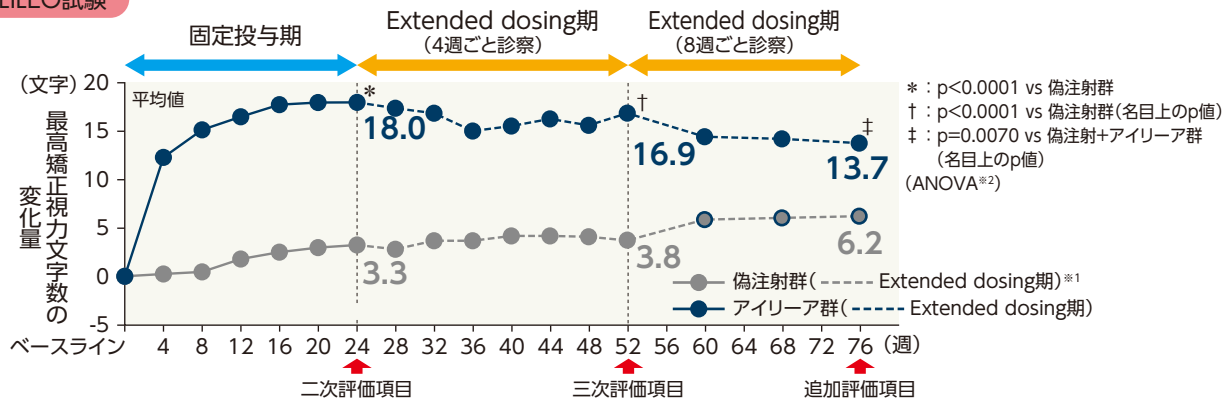
(2)視力の変化

GALILEO試験では、24週目の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+18.0文字、偽注射群+3.3文字であり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が示されました。

COPERNICUS試験では、24週目の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+17.3文字、偽注射群-4.0文字であり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が示されました。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移(LOCF、FAS)

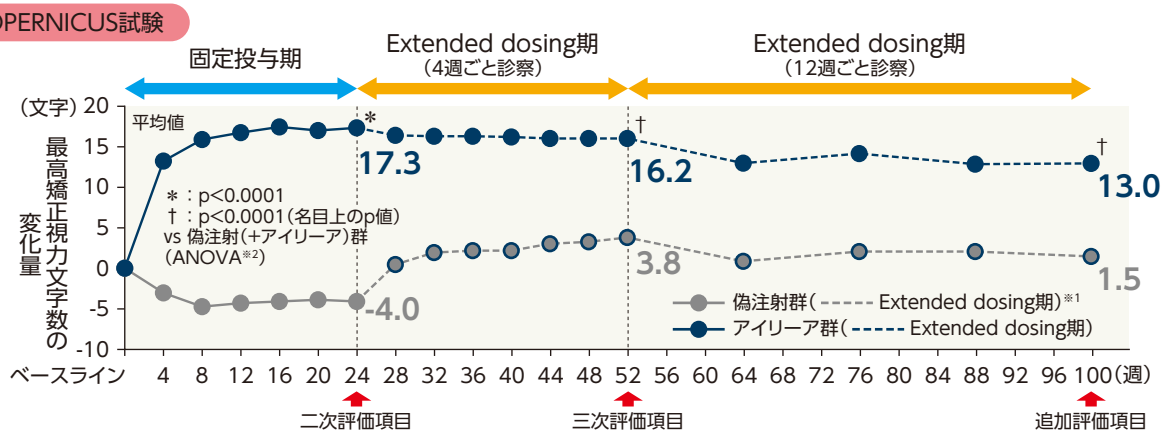
GALILEO試験



	各評価時点における最高矯正視力文字数の実測値[平均値±標準偏差(例数)](LOCF、FAS)			
	ベースライン	24週	52週	76週
偽注射群※1	50.9±15.4(68)	54.3±20.2(68)	54.7±21.8(68)	57.1±21.3(68)
アイリーア群	53.6±15.8(103)	71.6±17.1(103)	70.4±18.6(103)	67.3±21.4(103)
変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3	–	14.7 (10.8–18.7)	13.2 (8.2–18.2)	7.6 (2.1–13.1)

※1 Extended dosing期(52～76週目)は、偽注射+アイリーア群(--●--)
※2 投与群、地域およ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、※3 アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群

COPERNICUS試験



	各評価時点における最高矯正視力文字数の実測値[平均値±標準偏差(例数)](LOCF、FAS)			
	ベースライン	24週	52週	100週
偽注射群※1	48.9±14.4(73)	44.8±23.8(73)	52.7±22.7(73)	50.4±23.4(73)
アイリーア群	50.7±13.9(114)	68.0±14.3(114)	66.8±18.2(114)	63.6±19.4(114)
変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3	–	21.7 (17.4–26.0)	12.7 (7.7–17.7)	11.8 (6.7–17.0)

※1 Extended dosing期(24～100週目)は、偽注射+アイリーア群(--●--)
※2 投与群、地域およ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、※3 アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群

形態学的評価

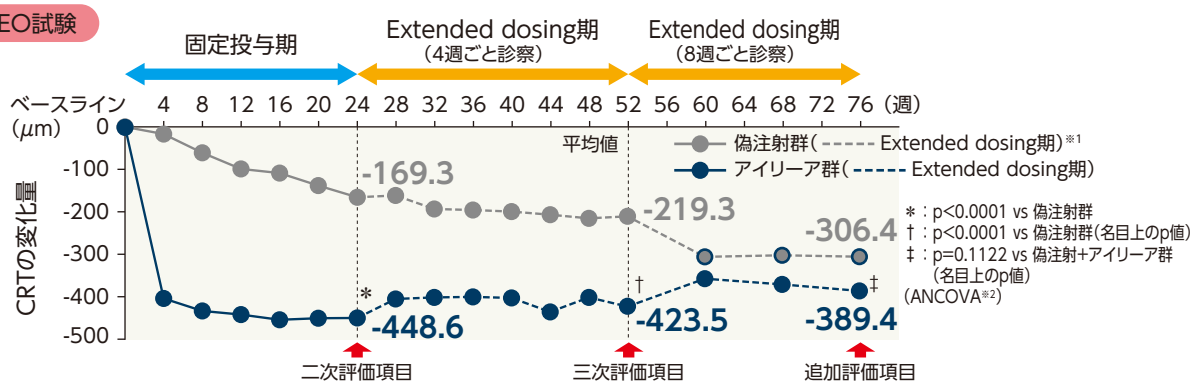
(1)中心網膜厚(CRT)の変化

GALILEO試験では、24週目のCRTのベースラインからの変化量は、アイリーア群-448.6μm、偽注射群-169.3μmであり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が示されました。

COPERNICUS試験では、24週目のCRTのベースラインからの変化量は、アイリーア群-457.2μm、偽注射群-144.8μmであり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が示されました。

■CRTの変化量の推移(LOCF、FAS)

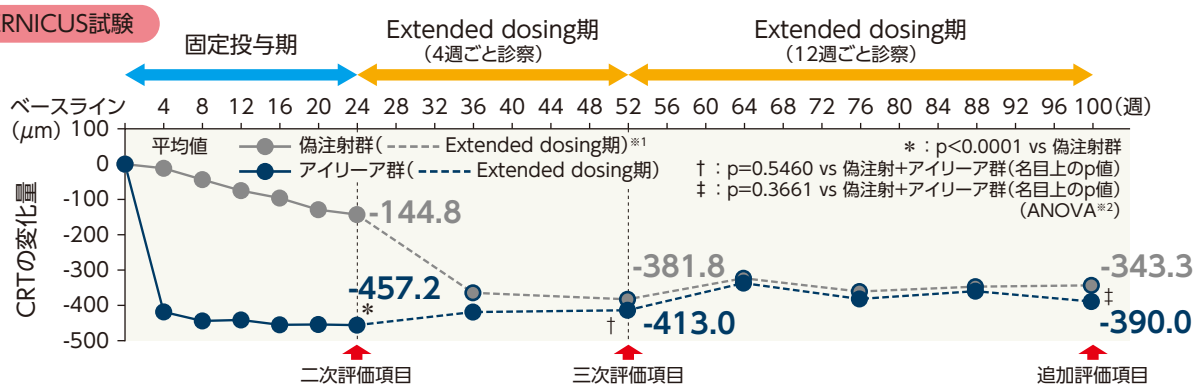
GALILEO試験



	各評価時点におけるCRTの実測値(μm)[平均値±標準偏差(例数)](LOCF、FAS)			
	ベースライン	24週	52週	76週
偽注射群※1	638.7±224.7(68)	464.9±205.5(67)	414.9±203.0(67)	327.8±191.6(67)
アイリーア群	683.2±234.5(103)	234.6±109.3(103)	259.7±136.4(103)	293.9±173.0(103)
変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3	–	-239.4 (-286.3– -192.5)	-167.5 (-216.6– -118.3)	-44.2 (-98.8–10.4)

※1 Extended dosing期(52～76週目)は、偽注射+アイリーア群(-●-)
※2 投与群、地域およ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、※3 アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群

COPERNICUS試験



	各評価時点におけるCRTの実測値(μm)[平均値±標準偏差(例数)](LOCF、FAS)			
	ベースライン	24週	52週	100週
偽注射群※1	672.4±245.3(69)	526.8±294.3(69)	283.8±249.3(69)	316.5±268.8(69)
アイリーア群	661.7±237.4(112)	204.0±43.4(113)	247.7±146.3(113)	269.7±176.7(114)
変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3	–	-311.9 (-389.4– -234.4)	-28.4 (-121.2–64.3)	-44.6 (-141.8–52.6)

※1 Extended dosing期(24～100週目)は、偽注射+アイリーア群(-●-)
※2 投与群、地域およ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、※3 アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群

(2)【参考情報】眼内新生血管へと進行した患者の割合

GALILEO試験では、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はアイリーア群2.9%、偽注射群4.4%であり、アイリーア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ました。

COPERNICUS試験では、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は、アイリーア群0%、偽注射群6.8%であり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が示されました。また、52週目までに新たな眼内新生血管の発現はみられませんでしたが、100週目にはアイリーア群5.3%、偽注射+アイリーア群11.0%に認められました。

■眼内新生血管へと進行した患者の割合(FAS)

GALILEO試験

	眼内新生血管へと進行した患者：例数(%)					
	24週(二次評価項目)		52週(三次評価項目)		76週(追加評価項目)	
	偽注射群 (n=68)	アイリーア群 (n=103)	偽注射群 (n=68)	アイリーア群 (n=103)	偽注射+ アイリーア群 (n=68)	アイリーア群 (n=103)
眼内新生血管へと進行した患者	3(4.4)	3(2.9)	6(8.8)	6(5.8)	6(8.8)	8(7.8)
調整済群間差(%) (両側95%信頼区間)※1	-1.5 (-7.4−4.4)		-2.5 (-10.8−5.8)		-0.6 (-9.3−8.1)	
p値※2,3	0.5947		0.5185		0.8887	
前眼部の新生血管	1(1.5)	2(1.9)	1(1.5)	5(4.9)※5	1(1.5)	7(6.8)※7
乳頭上新生血管	0	0	1(1.5)	0	2(2.9)※6	1(1.0)※7
その他の網膜新生血管	2(2.9)	1(1.0)	4(5.9)	2(1.9)※5	4(5.9)※6	2(1.9)※7
PRP施行※4	3(4.4)	1(1.0)	3(4.4)	2(1.9)	3(4.4)	2(1.9)

PRP(panretinal photocoagulation)：汎網膜光凝固
※1 アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群(地域およ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)
※2 地域およびベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
※3 52週および76週は名目上のp値
※4 PRPによる救済措置は、試験中に眼内新生血管へと進行が認められた時点で実施した
※5 52週目におけるアイリーア群の1例は前眼部の新生血管およびその他の網膜新生血管へと進行した
※6 76週目における偽注射+アイリーア群の1例は乳頭上新生血管およびその他の網膜新生血管へと進行した
※7 76週目におけるアイリーア群の2例は前眼部の新生血管とその他の網膜新生血管、および乳頭上新生血管とその他の網膜新生血管へと進行した

COPERNICUS試験

	眼内新生血管へと進行した患者：例数(%)					
	24週(二次評価項目)		52週(三次評価項目)		100週(追加評価項目)	
	偽注射群 (n=73)	アイリーア群 (n=114)	偽注射+ アイリーア群 (n=73)	アイリーア群 (n=114)	偽注射+ アイリーア群 (n=73)	アイリーア群 (n=114)
眼内新生血管へと進行した患者	5(6.8)	0	5(6.8)	0	8(11.0)	6(5.3)
調整済群間差(%) (両側95%信頼区間)※1	-6.8 (-12.4−-1.2)		-6.8 (-12.4−-1.2)		−	
p値※2,3	0.0059		0.0059		0.1810	
前眼部の新生血管	5(6.8)	0	5(6.8)	0	5(6.8)	1(0.9)
乳頭上新生血管	0	0	0	0	3(4.1)	6(5.3)
その他の網膜新生血管	0	0	0	0	0	0
PRP施行※4	4(5.5)	0	4(5.5)	0	4(5.5)	0

PRP(panretinal photocoagulation)：汎網膜光凝固
※1 アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群(地域およ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)
※2 地域およびベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
※3 52週および100週は名目上のp値
※4 PRPによる救済措置は、試験中に眼内新生血管へと進行が認められた時点で実施した

QOLに関する評価

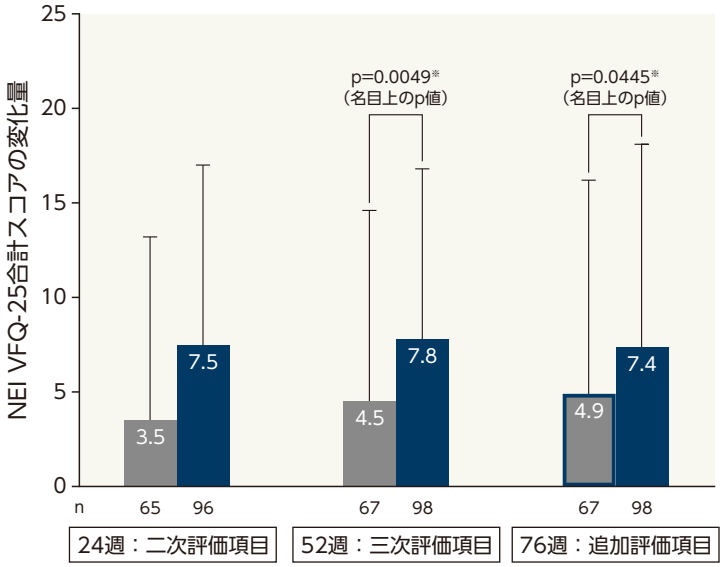
【参考情報】NEI VFQ-25合計スコア

GALILEO試験では、24週目のNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量は、アイリーア群7.5ポイント、偽注射群3.5ポイントでした。

COPERNICUS試験では、24週目のNEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量は、アイリーア群7.2ポイント、偽注射群0.8ポイントであり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が示されました。

■NEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量（LOCF、FAS）

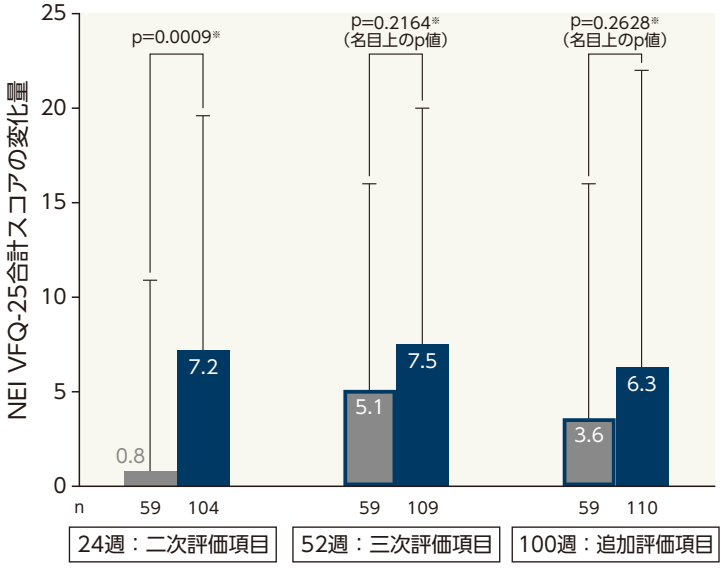
GALILEO試験



	アイリーア群−〔偽注射（+アイリーア）〕群		
	24週	52週	76週
変化量の調整済平均の群間差（両側95%信頼区間）※	4.2（1.7−6.8）	3.6（1.1−6.0）	2.9（0.1−5.7）

※ 投与群、地域およ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

COPERNICUS試験



	アイリーア群−〔偽注射（+アイリーア）〕群		
	24週	52週	100週
変化量の調整済平均の群間差（両側95%信頼区間）※	6.3（2.6−9.9）	2.4（-1.4−6.2）	2.7（-2.0−7.3）

※ 投与群、地域およ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

部分集団解析（ベースラインの網膜灌流状態〔非虚血型※／虚血型〕†）

※ 10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

† 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。

（1）視力の改善

■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）

GALILEO試験

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（%）（両側95%信頼区間）※	例数（%）	群間差（%）（両側95%信頼区間）※
非虚血型	偽注射群（n=54）	14（25.9）	35.9（19.3−50.9）	21（38.9）	21.8（4.8−37.8）
	アイリーア群（n=89）	55（61.8）		54（60.7）	
虚血型	偽注射群（n=7）	0	57.1（-1.6−90.7）	0	42.9（-16.2−83.2）
	アイリーア群（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）
	アイリーア群（n=7）	6		5	

※ アイリーア群−偽注射群（信頼区間は正確な方法を用いた）

COPERNICUS試験

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（%）（両側95%信頼区間）※	例数（%）	群間差（%）（両側95%信頼区間）※
非虚血型	偽注射（+アイリーア）群（n=50）	8（16.0）	43.7（26.7−58.8）	15（30.0）	29.7（12.2−46.0）
	アイリーア群（n=77）	46（59.7）		46（59.7）	
虚血型	偽注射（+アイリーア）群（n=12）	0	41.2（4.6−70.6）	5（41.7）	11.3（-26.2−46.3）
	アイリーア群（n=17）	7（41.2）		9（52.9）	
分類不能	偽注射（+アイリーア）群（n=11）	1（9.1）	55.9（19.2−83.3）	2（18.2）	31.8（-6.2−63.7）
	アイリーア群（n=20）	13（65.0）		10（50.0）	

※ アイリーア群−〔偽注射（+アイリーア）〕群（信頼区間は正確な方法を用いた）

(2)視力の変化

■最高矯正視力文字数の変化に関する部分集団解析(LOCF、FAS)

GALILEO試験

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※1	調整済群間差(両側95%信頼区間)※2	変化量※1	調整済群間差(両側95%信頼区間)※2
非虚血型	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)
	アイリーア群(n=89)	56.2	17.8±12.0		16.8±14.7	
虚血型	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)
	アイリーア群(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)
	アイリーア群(n=7)	40.0	22.1±11.3		22.0±12.1	

※1 平均値±標準偏差

※2 アイリーア群−偽注射群(ベースラインの網膜灌流状態の分類、投与群およ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)

COPERNICUS試験

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※1	調整済群間差(両側95%信頼区間)※2	変化量※1	調整済群間差(両側95%信頼区間)※2
非虚血型	偽注射(+アイリーア)群(n=50)	51.9	-4.8±19.7	22.3 (17.0−27.6)	2.9±18.3	13.7 (7.6−19.8)
	アイリーア群(n=77)	53.4	17.1±12.7		16.3±17.1	
虚血型	偽注射(+アイリーア)群(n=12)	45.9	1.5±11.5	11.4 (0.5−22.4)	9.2±11.9	3.1 (-9.5−15.8)
	アイリーア群(n=17)	44.1	13.3±12.6		12.8±22.8	
分類不能	偽注射(+アイリーア)群(n=11)	38.4	-6.5±15.1	29.6 (18.6−40.6)	2.3±16.6	18.3 (5.6−31.0)
	アイリーア群(n=20)	45.5	21.6±12.7		18.7±12.7	

※1 平均値±標準偏差

※2 アイリーア群−〔偽注射(+アイリーア)〕群(ベースラインの網膜灌流状態の分類、投与群およ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)

その他の評価

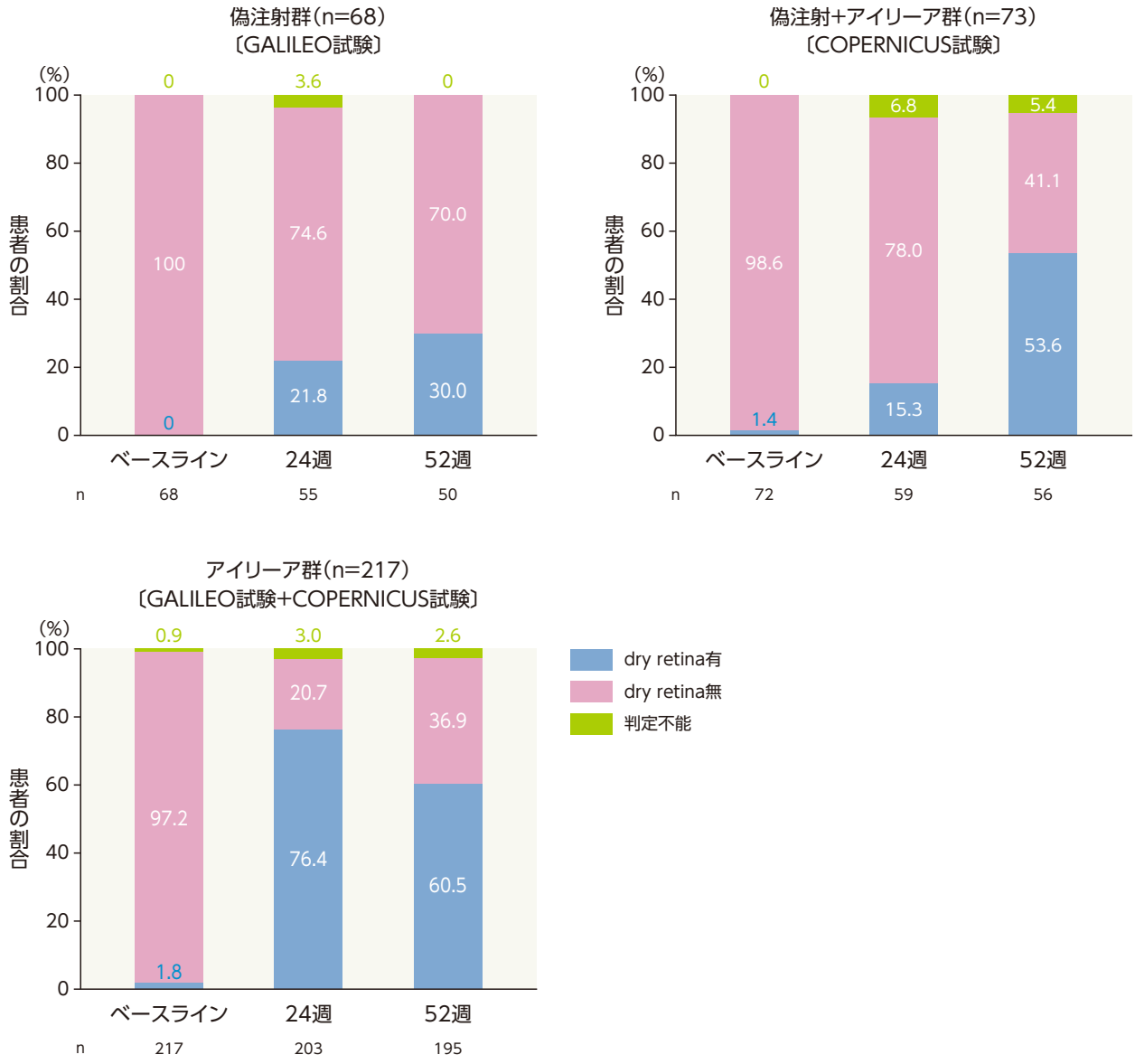
dry retinaの患者の割合

GALILEO試験およびCOPERNICUS試験の併合解析におけるdry retina※の患者は、ベースラインでは0%～1.8%でしたが、24週目ではアイリーア群で76.4%となり、52週目では偽注射群の30.0%に対し、アイリーア群で60.5%、偽注射+アイリーア群で53.6%でした。

※ OCTで網膜内嚢胞様浮腫および網膜下液を認めない

■dry retinaの患者の割合（観察値、FAS）：三次評価項目

併合解析



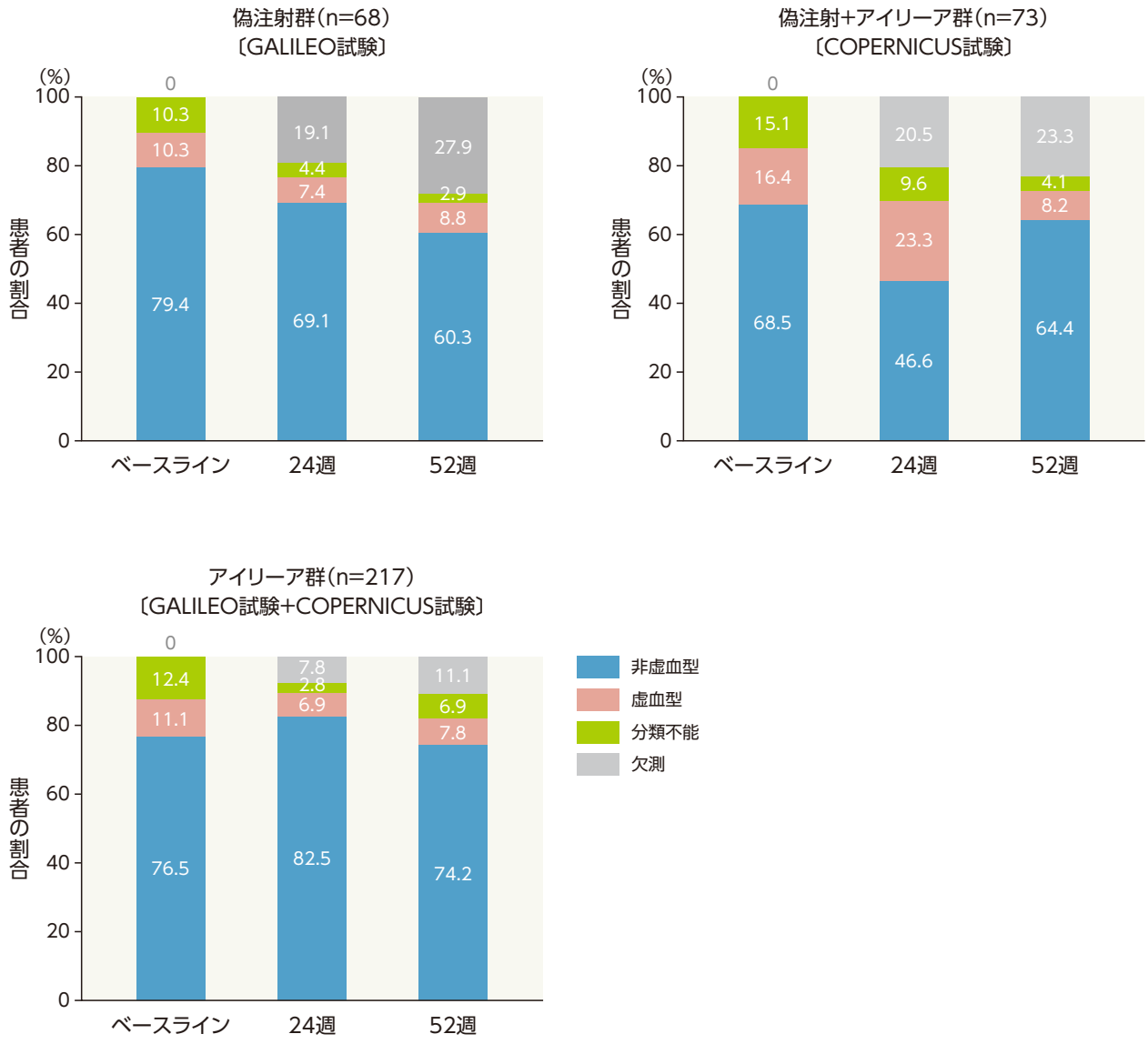
【参考情報】網膜灌流状態

GALILEO試験およびCOPERNICUS試験の併合解析における網膜灌流状態は、ベースラインでは68.5%～79.4%が非虚血型※でした。24週目および52週目の非虚血型の割合は、偽注射群でそれぞれ69.1%、60.3%に対し、偽注射+アイリーア群では46.6%、64.4%、アイリーア群では82.5%、74.2%でした。

※ 10乳頭面積(Disc Area：DA)未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

■網膜灌流状態(観察値、FAS)：三次評価項目

併合解析



安全性（76/100週間の有害事象発現率）

GALILEO試験では、76週目において、すべての有害事象はアイリーア群で104例中91例（87.5%）、偽注射+アイリーア群で68例中61例（89.7%）に認められました。主な有害事象は、52週目までにアイリーア群で黄斑浮腫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+アイリーア群で黄斑浮腫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にアイリーア群で黄斑浮腫18例（19.8%）などでした。副作用※2は、アイリーアを投与された146例※3中53例（36.3%）に認められました。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%）などでした。試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア群で黄斑浮腫、黄斑虚血が各1例に認められ、偽注射+アイリーア群で腎不全が1例に認められました。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、アイリーア群で黄斑虚血が1例に認められました。試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

COPERNICUS試験では、100週目において、すべての有害事象はアイリーア群で114例中112例（98.2%）、偽注射+アイリーア群で74例中70例（94.6%）に認められました。主な有害事象は、52週目までにアイリーア群で視力低下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+アイリーア群で視力低下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にアイリーア群で視力低下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+アイリーア群で眼圧上昇8例（14.0%）、網膜色素上皮症・視力低下・高血圧が各7例（12.3%）などでした。副作用は、アイリーアを投与された171例※5中64例（37.4%）に認められました。主な副作用は、結膜出血29例（17.0%）、眼痛17例（9.9%）などでした。試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア群で網膜動脈閉塞が1例、偽注射+アイリーア群で白内障・急性心筋梗塞が各1例に認められました。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、アイリーア群で網膜動脈閉塞が1例に認められました。試験薬に関連する死亡は、偽注射+アイリーア群で急性心筋梗塞が1例に認められました。

※1 52週完了例（アイリーア群91例、偽注射+アイリーア群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 アイリーア群104例、偽注射+アイリーア群42例
※4 52週完了例（アイリーア群107例、偽注射+アイリーア群57例）を評価対象とした
※5 アイリーア群114例、偽注射+アイリーア群57例

GALILEO試験（76週間）

	偽注射群（n=68）	偽注射+アイリーア群[a]（n=68）	アイリーア群（n=104）
	0～52週	0～76週	
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週目以降はアイリーア投与または偽注射を行った
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

COPERNICUS試験（100週間）

	偽注射群（n=74）	偽注射+アイリーア群[a]（n=74）	アイリーア群（n=114）
	0～24週	0～100週	
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週目以降はアイリーア投与または偽注射を行った
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

GALILEO試験における日本人の部分集団解析

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

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

●患者背景および特性（FAS）

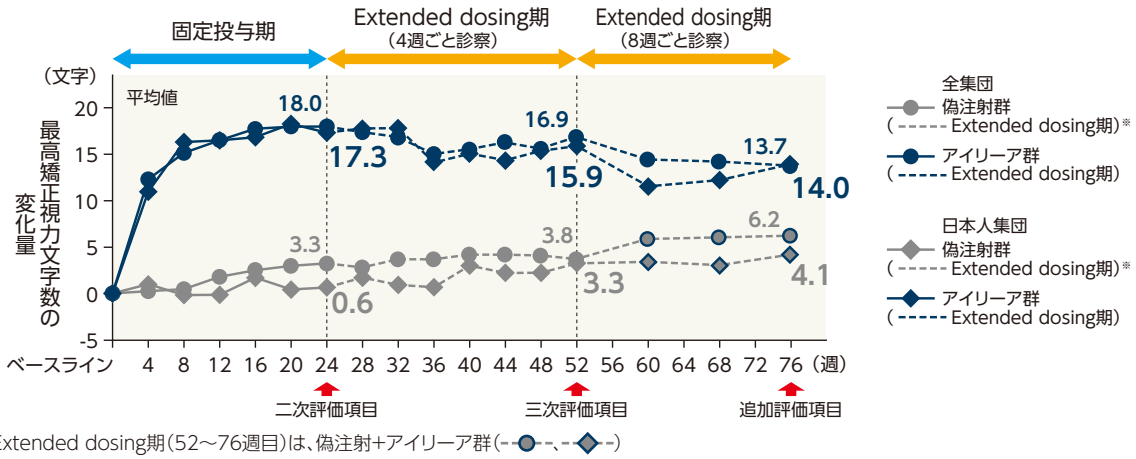
項目		日本人集団		GALILEO全集団	
		偽注射群（n=8）	アイリーア群（n=13）	偽注射群（n=68）	アイリーア群（n=103）
性別：例数（%）	女性	2（25.0）	4（30.8）	31（45.6）	45（43.7）
	男性	6（75.0）	9（69.2）	37（54.4）	58（56.3）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		64.3±15.3	60.4±9.5	63.8±13.3	59.9±12.4
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		58.6±13.0	53.4±16.7	50.9±15.4	53.6±15.8
網膜灌流状態：例数（%）	非虚血型※	5（62.5）	11（84.6）	54（79.4）	89（86.4）
	虚血型	1（12.5）	2（15.4）	7（10.3）	7（6.8）
	分類不能	2（25.0）	0	7（10.3）	7（6.8）
CRT（μm）	例数	8	13	68	103
	平均値±標準偏差	675.6±317.9	743.9±172.6	638.7±224.7	683.2±234.5
NEI VFQ-25合計スコア	例数	8	13	67	103
	平均値±標準偏差	70.7±10.3	73.4±13.6	78.9±14.0	79.8±13.1
CRVO罹病期間（日）	例数	8	13	68	101
	平均値±標準偏差	71.1±71.7	37.6±31.6	87.6±79.1	78.0±89.6
CRVO罹病期間：例数（%）	2ヵ月未満	5（62.5）	11（84.6）	35（51.5）	55（53.4）
	2ヵ月以上	3（37.5）	2（15.4）	33（48.5）	46（44.7）
	不明	0	0	0	2（1.9）

※ 10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

●有効性

アイリーア群では、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60.2%、日本人集団では61.5%でした。また24週目の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+18.0文字、日本人集団では+17.3文字であり、52週目ではそれぞれ+16.9文字、+15.9文字、76週目ではそれぞれ+13.7文字、+14.0文字でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）



※ Extended dosing期（52～76週目）は、偽注射+アイリーア群（--●--、--◆--）

■その他の有効性（LOCF※1、FAS）

		日本人集団		GALILEO全集団	
		偽注射群※6 (n=8)	アイリーア群 (n=13)	偽注射群※6 (n=68)	アイリーア群 (n=103)
24週	偽注射を含む平均注射回数	4.1	6.0	5.3	5.7
	アイリーアの平均投与回数	0	6.0	0	5.7
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合※2：例数（%）	1	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	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	-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：例数（%）	2	0	3（4.4）	3（2.9）
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量	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	7.6	12.2	10.5	11.8
	アイリーアの平均投与回数※4	0	2.3	0	2.5
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	2	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	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	-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：例数（%）	2	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	4.6±8.0（8）	9.2±14.2（13）	4.5±10.1（67）	7.8±9.0（98）
76週	偽注射を含む平均注射回数	9.1	14.8	12.7	14.3
	アイリーアの平均投与回数※5	1.0	1.0	1.7	1.3
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	1	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	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	-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：例数（%）	2	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	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（例数）

※1「15文字以上の視力改善がみられた患者の割合」および「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 アイリーア群−〔偽注射（+アイリーア）〕群
※4 24週完了例における24～52週目のアイリーアの平均投与回数
※5 52週完了例における52～76週目のアイリーアの平均投与回数
※6 Extended dosing期（52～76週目）は、偽注射+アイリーア群
※7 信頼区間は正確な方法を用いた
※8 地域およ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

●安全性

■76週間の有害事象発現率

	日本人集団※		GALILEO全集団	
	偽注射+アイリーア群[a] (n=8)	アイリーア群 (n=13)	偽注射+アイリーア群[a] (n=68)	アイリーア群 (n=104)
すべての有害事象	6(75.0)	11(84.6)	61(89.7)	91(87.5)
眼に関連する有害事象	3(37.5)	9(69.2)	52(76.5)	82(78.8)
試験眼の有害事象	3(37.5)	9(69.2)	51(75.0)	82(78.8)
試験薬に関連する有害事象	0	0	5(7.4)	10(9.6)
投与手技に関連する有害事象	0	1(7.7)	27(39.7)	44(42.3)
試験眼の重篤な有害事象	0	1(7.7)	6(8.8)	11(10.6)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	2(1.9)※1
投与手技に関連する有害事象	0	0	1(1.5)	1(1.0)
全身性の有害事象	3(37.5)	3(23.1)	50(73.5)	71(68.3)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0
全身性の重篤な有害事象	0	1(7.7)	10(14.7)	12(11.5)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[b]	0	0	0	0
非致死性心筋梗塞	0	0	0	0
非致死性脳卒中	0	0	0	0
血管死	0	0	0	0

発現例数(発現率%)

a) 0～48週目は偽注射を行い、52週目以降はアイリーア投与または偽注射を行った
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

※1 黄斑浮腫、黄斑虚血(各1例)

※ CRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象として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〕において、アイリーアを投与された日本人症例16例(アイリーア群13例、偽注射+アイリーア群3例)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)

＊ 投与手技に起因する有害事象を含む

4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIBRANT試験[10)]（レーザー治療に対する優越性の検証）

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：VIBRANT試験］承認時評価資料

滲出型加齢黄斑変性（AMD）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CLEAR-IT Ⅱ試験）および糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（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試験およびVIEW2試験、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COPERNICUS試験およびGALILEO試験）］の結果等を参考に、アイリーアの用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する」と設定し、アイリーアのレーザー治療に対する優越性を検証しました。

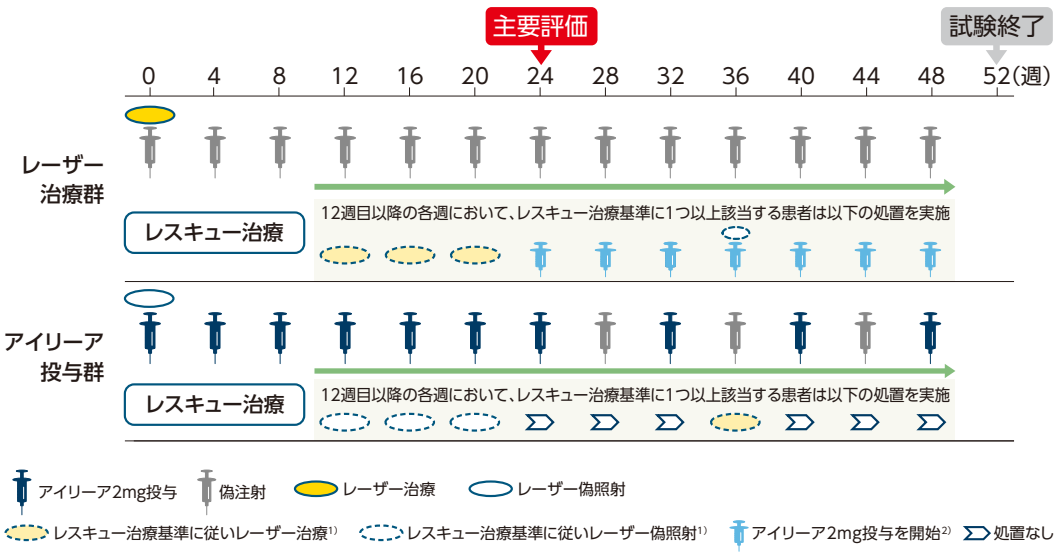
【実施地域】米国、カナダ、日本の3ヵ国、62施設

試験概要

目的	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に、アイリーアの有効性について黄斑レーザー光凝固術に対する優越性を検証するとともに、安全性および忍容性についても検討する ※ BRVOは、網膜出血または網膜静脈閉塞症（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（また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と同じように投与および治療を行った。
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） ［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 ・スクリーニング時およ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または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またはVEGF阻害剤の眼内投与歴を有する、また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または汎網膜光凝固術、局所光凝固術、また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、また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、脳血管障害または心筋梗塞の既往を有する など
試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較対照試験
投与方法	対象患者を、アイリーア投与群（アイリーア2mg投与）およびレーザー治療群の2群に無作為に割り付けた。アイリーア投与群ではアイリーア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アイリーア投与を開始した。 ※ 硝子体内出血、乳頭新生血管また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またはHRVOが認められる象限に対してのみ行うこととした。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の用法及び用量

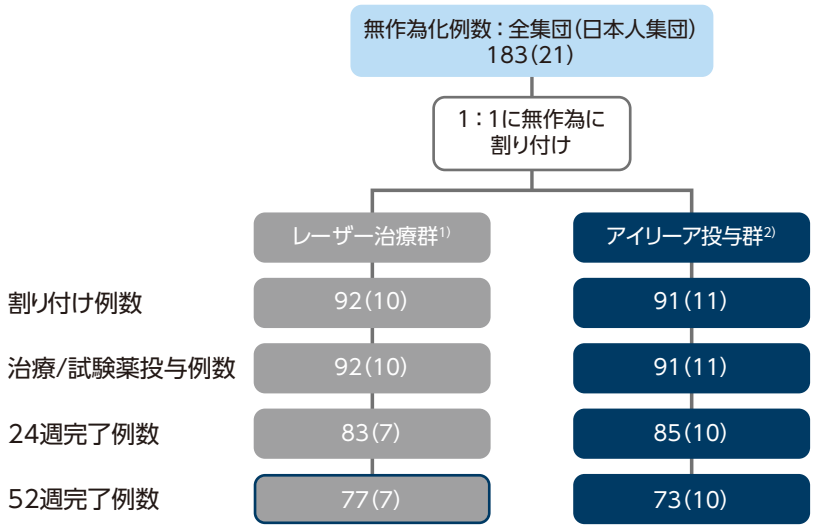
アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

投与方法（続き）	 1）レーザー治療/偽照射間隔は少なくとも12週間あけること 2）4週ごとに3回投与し、以降8週ごと投与 [レスキュー治療基準]：12週目以降 ・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または遷延性の網膜内嚢胞様変化または網膜下液、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
主な有効性評価項目	**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 **二次評価項目：** ①24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 ②24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 ③24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 **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のベースラインからの変化量 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 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 24週目および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）：アイリーア投与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およ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

試験対象例数と各群の患者の内訳



1）24週目以降レスキュー治療基準に従ってアイリーア2mg投与を開始
2）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

患者背景および特性（FAS）

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

■VIBRANT試験

項目		レーザー治療群（n=90）	アイリーア投与群（n=91）	合計（n=181）
性別：例数（%）	女性	36（40.0）	47（51.6）	83（45.9）
	男性	54（60.0）	44（48.4）	98（54.1）
人種：例数（%）	白人	62（68.9）	70（76.9）	132（72.9）
	黒人/アフリカ系アメリカ人	11（12.2）	8（8.8）	19（10.5）
	アジア人	11（12.2）	12（13.2）	23（12.7）
	その他/不明	6（6.7）	1（1.1）	7（3.9）
年齢（歳）		63.9±11.4	67.0±10.4	65.5±11.0
最高矯正視力文字数（文字）		57.7±11.3	58.6±11.4	58.2±11.3
CRT（μm）		553.5±188.1	558.9±185.9	556.2±186.5
NEI VFQ-25合計スコア（ポイント）		75.6±16.4	77.8±15.4	76.7±15.9
網膜灌流状態：例数（%）	非虚血型1)	62（68.9）	55（60.4）	117（64.6）
	虚血型	16（17.8）	20（22.0）	36（19.9）
	分類不能	10（11.1）	16（17.6）	26（14.4）
	欠測	2（2.2）	0	2（1.1）
BRVO罹病期間（日）		43.1±38.8（n=83）	42.4±43.4（n=82）	42.8±41.0（n=165）

平均値±標準偏差（性別、人種、網膜灌流状態以外）

1）10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

レーザー治療/投与回数

アイリーア投与群におけるアイリーアの平均投与回数は24週目までが5.7回、52週目までは9.0回であり、24～52週目では3.6回でした。アイリーア投与群でレスキュー治療としてレーザー治療を受けた患者は9例で、レーザー治療回数はいずれも1回でした。レーザー治療群における52週目までの平均レーザー治療回数は1.7回でした。レーザー治療群では24週目を完了した83例のうち67例がレスキュー治療としてアイリーアの投与を受け、その平均投与回数は4.4回でした。

■レーザー平均治療回数およびアイリーアの平均投与回数（FAS）

		レーザー治療群[1)]	アイリーア投与群
0～24週	アイリーア投与回数	—	5.7±0.8（91）
	レーザー治療回数	1.7±0.5（90）[2)]	—
0～52週	アイリーア投与回数	4.4±1.0（67）	9.0±1.8（91）[3)]
	レーザー治療回数	1.7±0.5（90）	1.0±0.0（9）

平均値±標準偏差（例数）

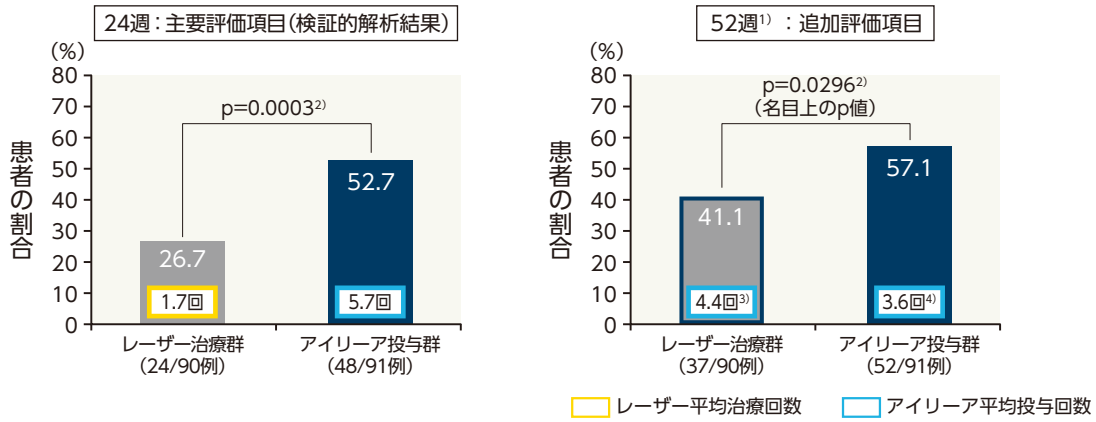
1）24週目以降レスキュー治療基準に従ってアイリーア2mg投与を開始
2）レーザー治療を2回受けた患者は61例（67.8%）
3）24～52週目にアイリーア投与を受けた患者（84例）の平均投与回数は3.6±0.8回

視力評価

(1)視力の改善

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52.7%、レーザー治療群26.7%であり、アイリーア投与群のレーザー治療群に対する優越性が検証されました。24週目以降レーザー治療群ではレスキュー治療としてアイリーアの投与が開始されましたが、52週目におけるベースラインから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57.1%、レーザー治療群41.1%でした。

■24および52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(LOCF、FAS)



	アイリーア投与群−レーザー治療群	
	24週	52週[1]
調整済群間差(%)(両側95%信頼区間)[5]	26.6 (13.0, 40.1)	16.2 (2.0, 30.5)
p値[2,6]	0.0003	0.0296

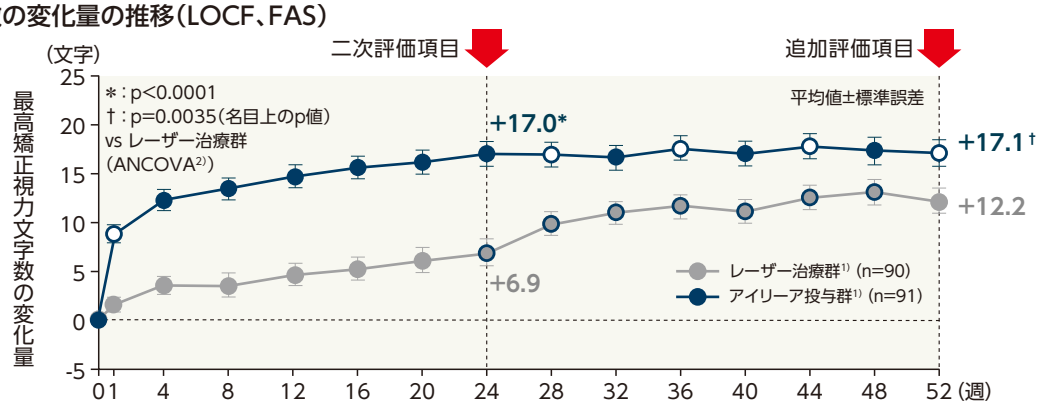
1) 24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2) 地域およびベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定
3) レスキュー治療を受けた67例の24週から52週目までの平均投与回数
4) 24週目以降に投与を受けた84例の24週から52週目までの平均投与回数
5) 地域およびベースライン最高矯正視力を層としたCMH型の重みを用いて調整した
6) 52週は名目上のp値

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

(2)視力の変化

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、アイリーア投与群+17.0文字、レーザー治療群+6.9文字であり、アイリーア投与群のレーザー治療群に対する優越性が示されました。また、レーザー治療群では24週目以降レスキュー治療としてアイリーアの投与が開始されましたが、52週目においても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投与群+17.1文字、レーザー治療群+12.2文字でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移(LOCF、FAS)



	ベースライン	24週		52週1)	
	実測値(文字、平均値)	実測値(文字、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)2,3)	実測値(文字、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)2,3)
レーザー治療群(n=90)	57.7	64.6	10.5 (7.1, 14.0)	69.9	5.2 (1.7, 8.7)
アイリーア投与群(n=91)	58.6	75.6		75.7	

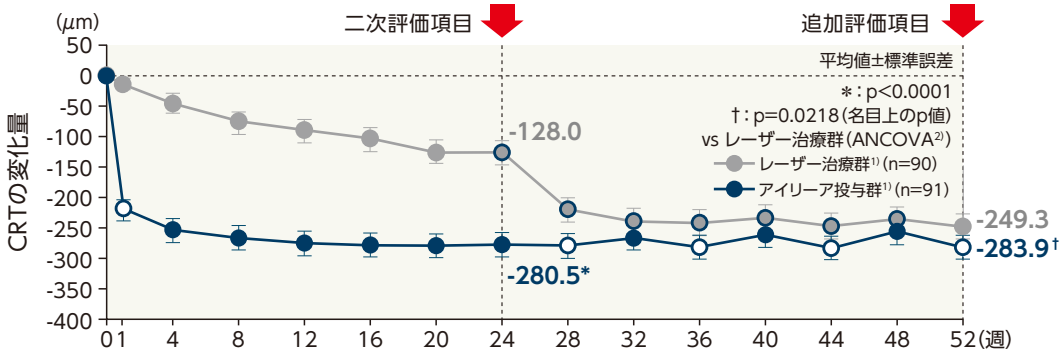
1) 24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2) 治療群、地域およびベースライン最高矯正視力を固定効果、最高矯正視力文字数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデル
3) アイリーア投与群−レーザー治療群

形態学的評価

中心網膜厚(CRT)の変化

24週目におけるCRTのベースラインからの変化量は、アイリーア投与群-280.5μm、レーザー治療群-128.0μmであり、アイリーア投与群のレーザー治療群に対する優越性が示されました。また、レーザー治療群では24週目以降レスキュー治療としてアイリーアの投与が開始されましたが、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投与群-283.9μm、レーザー治療群-249.3μmでした。

■CRTの変化量の推移(LOCF、FAS)



	ベースライン	24週		52週1)	
	実測値(μm、平均値)	実測値(μm、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)2,3)	実測値(μm、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)2,3)
レーザー治療群(n=90)	553.5	425.5	-148.6 (-179.8, -117.4)	304.2	-29.5 (-54.7, -4.4)
アイリーア投与群(n=91)	558.9	278.5		275.0	

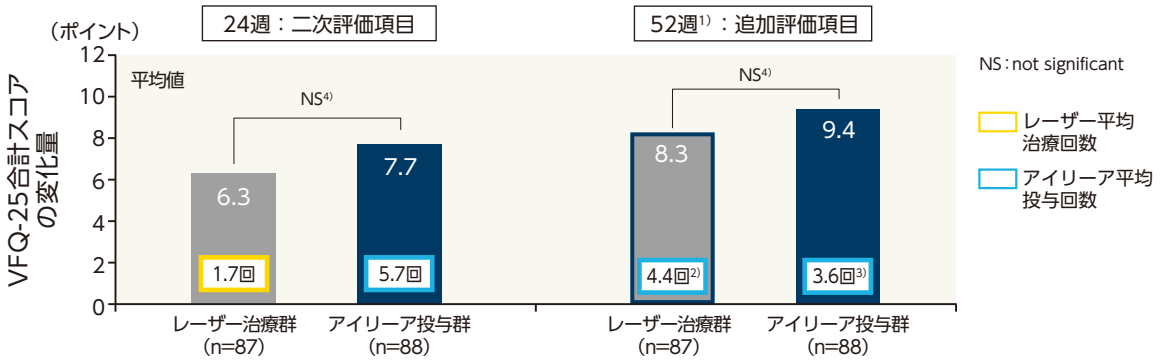
1) 24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2) 治療群、地域およびベースライン最高矯正視力を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル、3) アイリーア投与群−レーザー治療群

QOLに関する評価

【参考情報】NEI VFQ-25合計スコア

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は、アイリーア投与群7.7ポイント、レーザー治療群6.3ポイントであり、アイリーア投与群のレーザー治療群に対する優越性は示されませんでした。52週目におけるベースラインからの変化量はアイリーア投与群9.4ポイント、レーザー治療群8.3ポイントでした。

■NEI VFQ-25合計スコアのベースラインからの変化量（LOCF、FAS）



	ベースライン	24週		52週[1]	
	実測値（ポイント、平均値）	実測値（ポイント、平均値）	変化量の調整済平均の群間差（両側95%信頼区間）[4,5]	実測値（ポイント、平均値）	変化量の調整済平均の群間差（両側95%信頼区間）[4,5]
レーザー治療群（n=87）	75.4	81.7	2.6（-0.3, 5.5）	83.7	2.5（-0.5, 5.4）
アイリーア投与群（n=88）	77.5	85.2		86.9	

1）24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2）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
3）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
4）治療群、地域およ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
5）アイリーア投与群−レーザー治療群

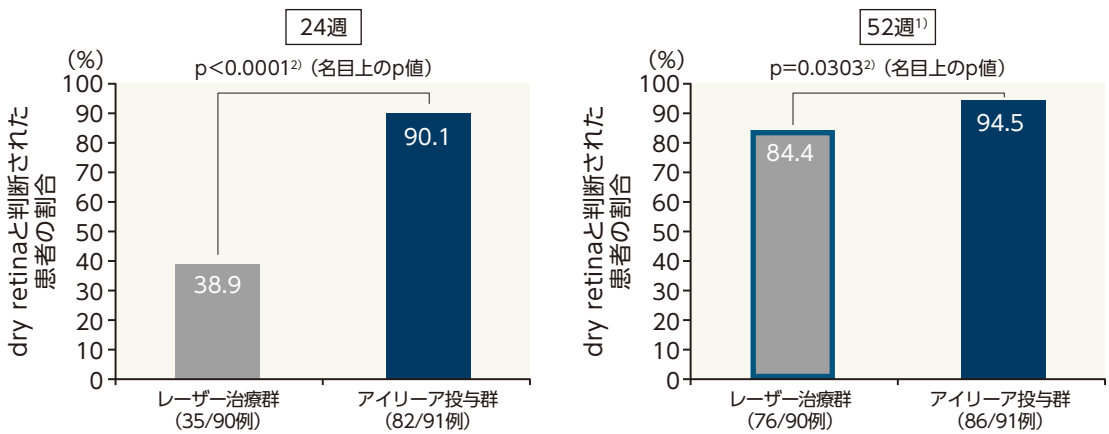
その他の評価

中心窩における網膜内の液体成分※1の状態

中心窩における網膜内の液体成分の状態において、24週目に網膜内に液体成分を認めない（dry）と判定された患者の割合はアイリーア投与群で90.1%、レーザー治療群で38.9%でした。52週目にdryと判定された患者の割合はアイリーア投与群で94.5%、24週目以降レスキュー治療としてアイリーアの投与が開始されたレーザー治療群では84.4%でした。

※1 中心窩（foveal center）において、スペクトラルドメインOCTにより網膜内液および網膜下液がいずれもみられない状態をdryと判定した

■中心窩における網膜内の液体成分の状態（LOCF、FAS）：追加評価項目



1）24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2）地域およびベースライン最高矯正視力で調整した両側CMH検定

部分集団解析（ベースラインの網膜灌流状態〔非虚血型／虚血型〕）

（1）視力の改善

■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）
	アイリーア投与群（n=55）	24（43.6）		26（47.3）	
虚血型	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）
	アイリーア投与群（n=20）	12（60.0）		13（65.0）	

1）24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2）アイリーア投与群−レーザー治療群（地域およ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。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

（2）視力の変化

■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（両側95%信頼区間）[2]	平均値	変化量の平均値	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）	59.4	65.1	5.7	9.1（4.9, 13.3）	71.3	11.9	1.7（-2.2, 5.7）
	アイリーア投与群（n=55）	61.0	75.3	14.3		74.7	13.7	
虚血型	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）
	アイリーア投与群（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例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2）アイリーア投与群−レーザー治療群（治療群、地域およ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）
3）10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

安全性（52週間の有害事象発現率）

VIBRANT試験の52週目において、すべての有害事象はアイリーア投与群で91例中76例（83.5%）、レーザー治療群で92例中75例（81.5%）に認められました。主な有害事象はアイリーア投与群で結膜出血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%）などでした。副作用※1は、アイリーアを投与された158例※2中43例（27.2%）に認められました。主な副作用は、結膜出血26例（16.5%）などでした。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、アイリーア投与群で眼圧上昇が1例に認められました。試験薬に関連する重篤な有害事象および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

※1 投与手技に起因する有害事象を含む
※2 アイリーア投与群91例、レーザー治療群67例

VIBRANT試験

	レーザー治療群[1)]（n=92）	アイリーア投与群[1,2)]（n=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[3)]	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%）

1）24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2）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
3）すべての有害事象のうち、APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）定義により判定された動脈血栓塞栓事象

VIBRANT試験における日本人の部分集団解析

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

【VIBRANT試験実施地域】米国、カナダ、日本の3ヵ国、62施設

●患者背景および特性（FAS）

項目		日本人集団			全集団		
		レーザー治療群（n=9）	アイリーア投与群（n=11）	合計（n=20）	レーザー治療群（n=90）	アイリーア投与群（n=91）	合計（n=181）
性別：例数（%）	女性	3（33.3）	3（27.3）	6（30.0）	36（40.0）	47（51.6）	83（45.9）
	男性	6（66.7）	8（72.7）	14（70.0）	54（60.0）	44（48.4）	98（54.1）
年齢（歳）		67.4±10.3	70.5±8.7	69.1±9.3	63.9±11.4	67.0±10.4	65.5±11.0
最高矯正視力文字数（文字）		54.4±14.0	57.6±12.6	56.2±13.0	57.7±11.3	58.6±11.4	58.2±11.3
CRT（μm）		657.7±193.7	587.4±110.7	619.0±153.4	553.5±188.1	558.9±185.9	556.2±186.5
NEI VFQ-25合計スコア（ポイント）		69.2±13.2	74.4±15.1	72.0±14.1	75.6±16.4	77.8±15.4	76.7±15.9
網膜灌流状態：例数（%）	非虚血型[1)]	4（44.4）	8（72.7）	12（60.0）	62（68.9）	55（60.4）	117（64.6）
	虚血型	4（44.4）	2（18.2）	6（30.0）	16（17.8）	20（22.0）	36（19.9）
	分類不能	0	1（9.1）	1（5.0）	10（11.1）	16（17.6）	26（14.4）
	欠測	1（11.1）	0	1（5.0）	2（2.2）	0	2（1.1）
BRVO罹病期間（日）		44.2±32.4（n=6）	48.3±22.7（n=8）	46.5±26.2（n=14）	43.1±38.8（n=83）	42.4±43.4（n=82）	42.8±41.0（n=165）

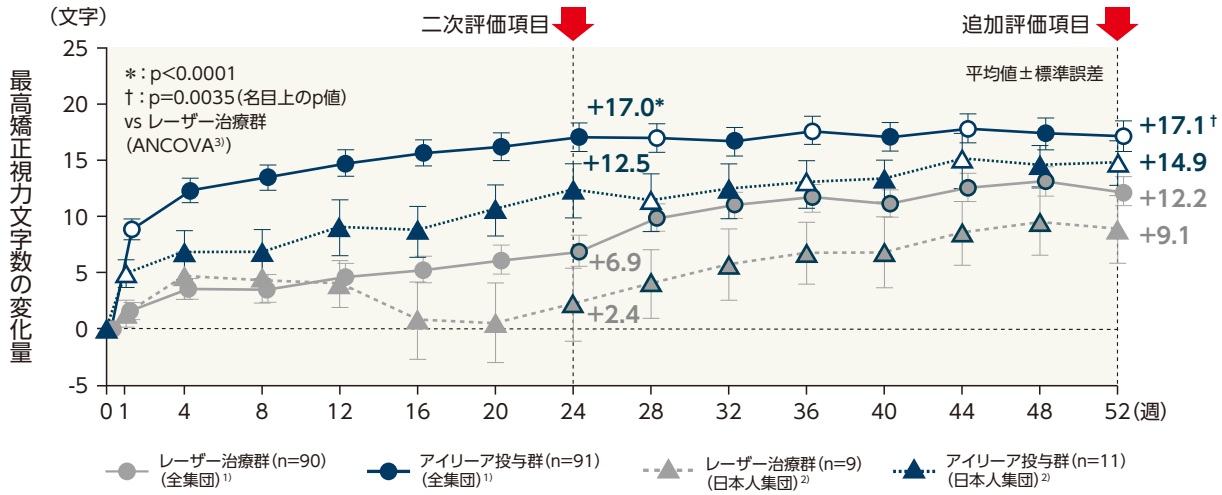
平均値±標準偏差（性別、網膜灌流状態以外）

1）10乳頭面積（Disc Area：DA）未満の毛細血管閉塞と定義。なお、虚血型は10DA以上の毛細血管閉塞と定義

●有効性

アイリーア投与群では、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%でした。また、日本人集団の24週目および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、アイリーア投与群でそれぞれ+12.5文字および+14.9文字、レーザー治療群でそれぞれ+2.4文字および+9.1文字でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）



1）24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
2）24週目以降、レーザー治療群の7例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を受け、アイリーア投与群ではレーザー治療によるレスキュー治療を受けた患者はいなかった
3）治療群、地域およ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

■その他の有効性（LOCF、FAS）

		日本人集団1）		VIBRANT全集団2）	
		レーザー治療群（n=9）	アイリーア投与群（n=11）	レーザー治療群（n=90）	アイリーア投与群（n=91）
24週	レーザー平均治療回数（回）3）	1.6±0.5	—	1.7±0.5	—
	アイリーアの平均投与回数（回）3）	—	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：例数（%）	1	4（36.4）	24（26.7）	48（52.7）
	群間差（%）（両側95%信頼区間）4）	25.3（-19.1, 62.5）5）		26.6（13.0, 40.1）6）	
	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）	1.2±12.5（n=8）	1.5±6.5	6.3±12.3（n=87）	7.7±11.1（n=88）
52週	レーザー平均治療回数（回）7）	1.6±0.5	—8）	1.7±0.5	1.0±0.0（n=9）
	アイリーアの平均投与回数（回）7）	4.9±0.4（n=7）	9.4±1.8	4.4±1.0（n=67）	9.0±1.8
	15文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	3	5（45.5）	37（41.1）	52（57.1）
	群間差（%）（両側95%信頼区間）4）	12.1（-32.4, 53.6）5）		16.2（2.0, 30.5）6）	
	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）	-0.7±17.1（n=8）	3.5±8.6	8.3±12.7（n=87）	9.4±12.4（n=88）

平均値±標準偏差

1）24週目以降、レーザー治療群の7例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を受け、アイリーア投与群ではレーザー治療によるレスキュー治療を受けた患者はいなかった
2）24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
3）0～24週
4）アイリーア投与群−レーザー治療群
5）信頼区間は正確な方法を用いた
6）地域およ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
7）0～52週
8）レーザー治療を受けた患者はいなかった

●安全性

■52週間の有害事象発現率

	日本人集団[1),※]		全集団[2)]	
	レーザー治療群（n=10）	アイリーア投与群[3)]（n=11）	レーザー治療群（n=92）	アイリーア投与群[3)]（n=91）
すべての有害事象	6(60.0)	8(72.7)	75(81.5)	76(83.5)
眼に関連する有害事象	4(40.0)	2(18.2)	48(52.2)	52(57.1)
試験眼の有害事象	3(30.0)	2(18.2)	44(47.8)	45(49.5)
試験薬に関連する有害事象	0	1(9.1)	2(2.2)	2(2.2)
投与手技に関連する有害事象	1(10.0)	0	18(19.6)	27(29.7)
レーザー照射に関連する有害事象	0	0	5(5.4)	2(2.2)
試験眼の重篤な有害事象	0	0	0	1(1.1)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0
全身性の有害事象	5(50.0)	8(72.7)	63(68.5)	61(67.0)
試験薬に関連する有害事象	0	1(9.1)	2(2.2)	3(3.3)
全身性の重篤な有害事象	1(10.0)	1(9.1)	10(10.9)	13(14.3)
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[4)]	0	0	2(2.2)	0
非致死性心筋梗塞	0	0	1(1.1)	0
非致死性脳卒中	0	0	1(1.1)	0

発現例数（発現率%）

1）24週目以降、レーザー治療群の7例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を受け、アイリーア投与群ではレーザー治療によるレスキュー治療を受けた患者はいなかった
2）24週目以降、レーザー治療群の67例がアイリーア2mg投与によるレスキュー治療を、アイリーア投与群の9例がレーザー治療によるレスキュー治療を受けた
3）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
4）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

※ BRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者を対象として国内外で実施された第Ⅲ相試験（52週間）において、アイリーアを投与された日本人症例18例（アイリーア投与群11例、レーザー治療群7例）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、アイリーア投与群で眼圧上昇が1例に認められた。（効能追加承認時）

＊ 投与手技に起因する有害事象を含む

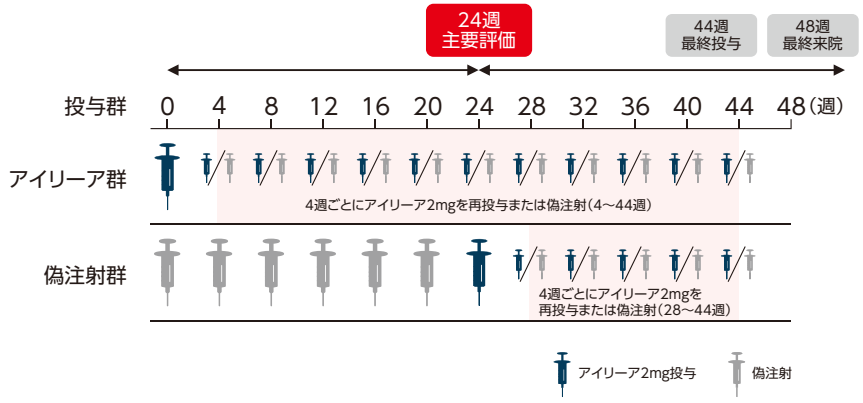
5 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験[11]（偽注射に対する優越性の検証）

11）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

滲出型加齢黄斑変性（AMD）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CLEAR-IT Ⅱ試験）および糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（706試験）の結果、ならびに他のVEGF阻害剤（ベバシズマブ、ラニビズマブ）の病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）における臨床研究報告を参考に、アイリーアの用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する」と設定し、アイリーアの偽注射に対する優越性を検証しました。

【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

試験概要

目的	mCNVを有する患者を対象に、アイリーアの有効性について偽注射に対する優越性を検証するとともに、安全性および忍容性についても検討する
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また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、または-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、または既往歴がある ・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または全身性の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また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または心筋梗塞の既往を有する　など
試験デザイン	無作為化二重遮蔽偽注射対照比較試験
投与方法	対象患者を、アイリーア群および偽注射群の2群に無作為に割り付けた。 アイリーア群は、アイリーア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アイリーア2mgの再投与または偽注射を行った。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週目にアイリーア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アイリーア2mgの再投与または偽注射を行った。  ［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 ・新規または遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剥離 ・新規または遷延性の脈絡膜新生血管または出血 ・治験担当医師の印象および/または標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

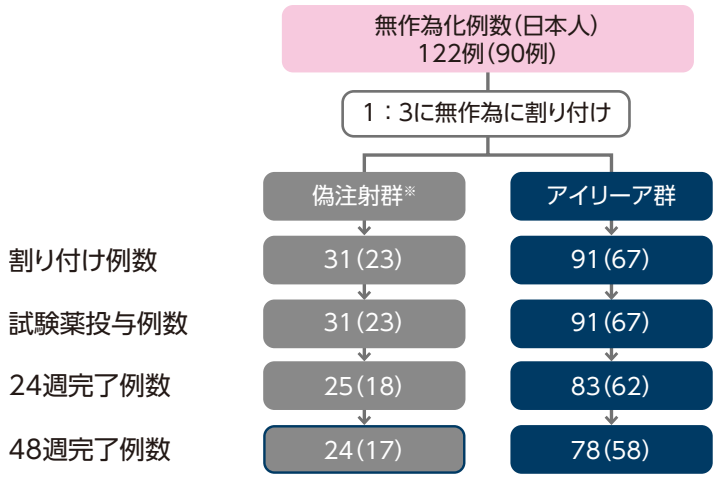
病的近視における脈絡膜新生血管の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり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。

主な有効性評価項目	**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 **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週目および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 24週目および48週目までの各観察時点における5、10または15文字以上の視力改善または視力低下がみられた患者の割合 24週目および48週目におけるCRTのベースラインからの変化量 24週目および48週目におけるCNV病変サイズのベースラインからの変化量 24週目および48週目におけるFAによる蛍光漏出量のベースラインからの変化量 24週目および48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　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）：アイリーア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

mCNV（myopic choroidal neovascularization）：病的近視における脈絡膜新生血管
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

試験対象例数と各群の患者の内訳



※ 偽注射群では24週目以降アイリーア投与

患者背景および特性（FAS）

MYRROR試験において、各投与群のベースライン時の人口統計学的特性は以下の通りでした。

■MYRROR試験

項目		偽注射群（n=31）	アイリーア群（n=90）	合計（n=121）
性別：例数（%）	女性	27（87.1）	65（72.2）	92（76.0）
	男性	4（12.9）	25（27.8）	29（24.0）
人種：例数（%）	アジア人	31（100）	90（100）	121（100）
国：例数（%）	日本	23（74.2）	67（74.4）	90（74.4）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		57.5±12.1	58.5±13.7	58.2±13.3
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		56.6±8.9	56.4±9.8	56.5±9.5
CRT（μm）：平均値±標準偏差		354.2±107.2	349.7±91.3	350.9±95.2
CNV病変の位置：例数（%）	中心窩下	20（64.5）	54（60.0）	74（61.2）
	≦200μm（傍中心窩）	11（35.5）	35（38.9）	46（38.0）
	>200μm（中心窩外）	0	1（1.1）	1（0.8）
CNV病変サイズ（DA）：平均値±標準偏差		0.3334±0.3413	0.4086±0.5028	0.3894±0.4666
眼軸長（mm）：平均値±標準偏差		28.610±1.696	28.791±1.524	28.745±1.564
屈折度（ディオプター）：平均値±標準偏差		-8.161±6.138	-8.064±5.563	-8.089±5.690
mCNV罹病期間（月）：平均値±標準偏差		5.90±17.07	4.85±14.58	5.12±15.19
mCNV罹病期間：例数（%）	2ヵ月未満	24（77.4）	73（81.1）	97（80.2）
	2ヵ月以上	7（22.6）	17（18.9）	24（19.8）
FAIによる漏出面積（DA）：平均値±標準偏差		0.6867±0.5563	0.7005±0.6830	0.6970±0.6507

投与回数

アイリーア群におけるアイリーアの平均投与回数は、24週目までで2.9回、48週目までで4.2回でした。偽注射群※における24～48週目までのアイリーアの平均投与回数は3.0回でした。

※ 24週目以降アイリーア投与

■アイリーアの平均投与回数（FAS）

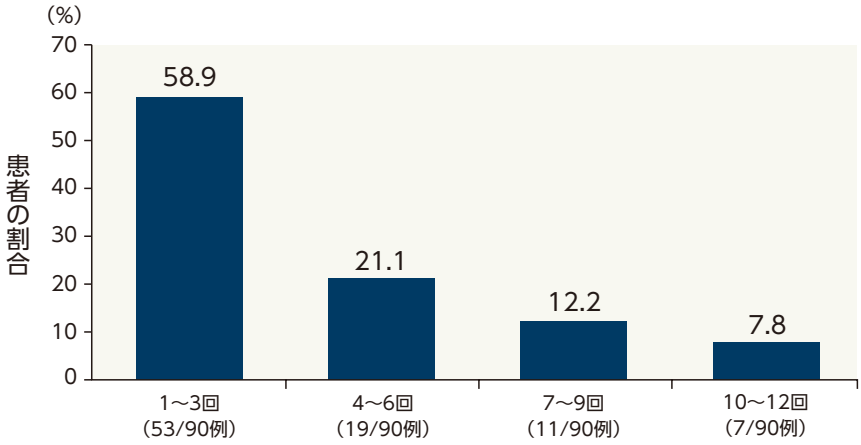
	偽注射群※（n=31）	アイリーア群（n=90）
0～24週	–	2.9±1.6（3.0）
0～48週	3.0±2.2（3.0）	4.2±3.1（3.0）

平均値±標準偏差（中央値）

投与回数の内訳

アイリーア群における48週目までのアイリーアの投与回数は、1～3回が58.9%、4～6回が21.1%、7～9回が12.2%、10～12回が7.8%でした。

■投与回数の内訳（FAS）

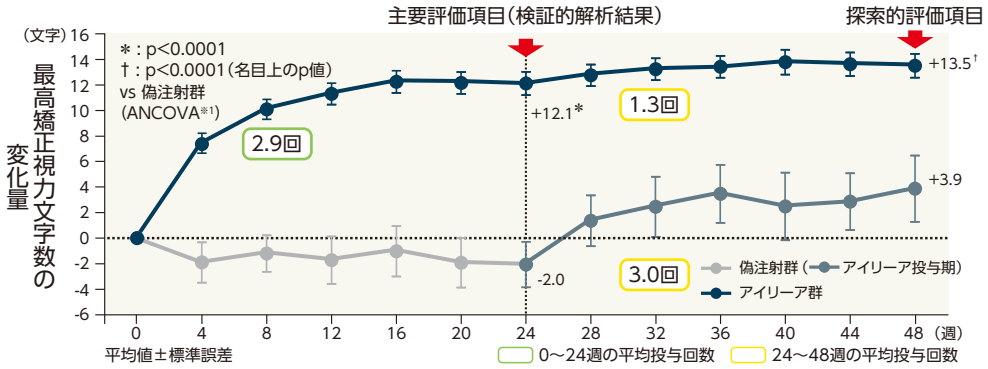


視力評価

(1)視力の変化

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文字であったのに対し、偽注射群では-2.0文字であり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が検証されました。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、アイリーア群では+13.5文字、偽注射群では+3.9文字でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移(LOCF、FAS)



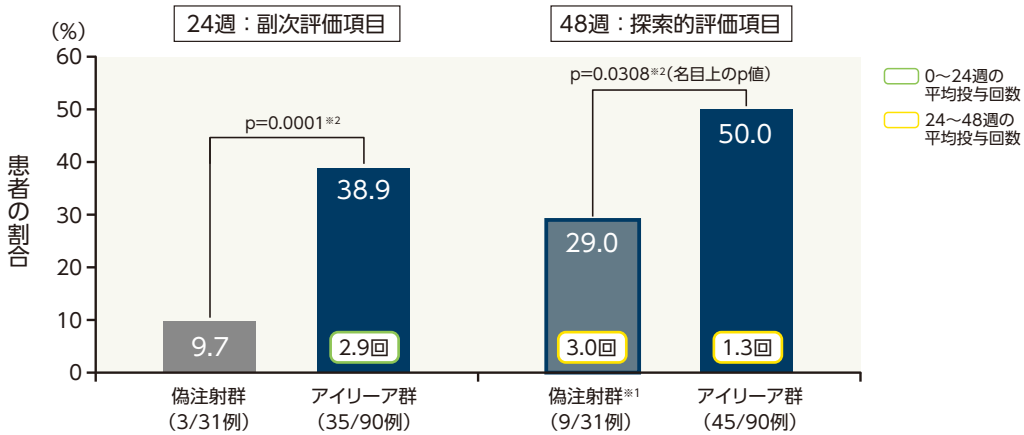
	ベースライン	24週		48週	
	実測値(文字、平均値±標準偏差)	実測値(文字、平均値±標準偏差)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※1,2	実測値(文字、平均値±標準偏差)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※1,2
偽注射群(n=31)	56.6±8.9	54.6±9.8	14.1 (10.8, 17.4)	60.5±14.4	9.5 (5.4, 13.7)
アイリーア群(n=90)	56.4±9.8	68.5±10.8		69.9±11.1	

※1 投与群および国を固定効果、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、※2 アイリーア群−偽注射群

(2)視力の改善

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、アイリーア群では38.9%、偽注射群では9.7%であり、アイリーア群の偽注射群に対する優越性が示されました。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アイリーア群では50.0%であり、24週目にアイリーアの投与が開始された偽注射群では29.0%でした。

■15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(LOCF、FAS)



	24週	48週
調整済群間差(両側95%信頼区間)※3	29.2(14.4, 44.0)	21.0(1.9, 40.1)

※1 24週目以降アイリーア投与、※2 国で調整した両側CMH検定、※3 アイリーア群−偽注射群(国を層としたCMH型の重みを用いて調整した)

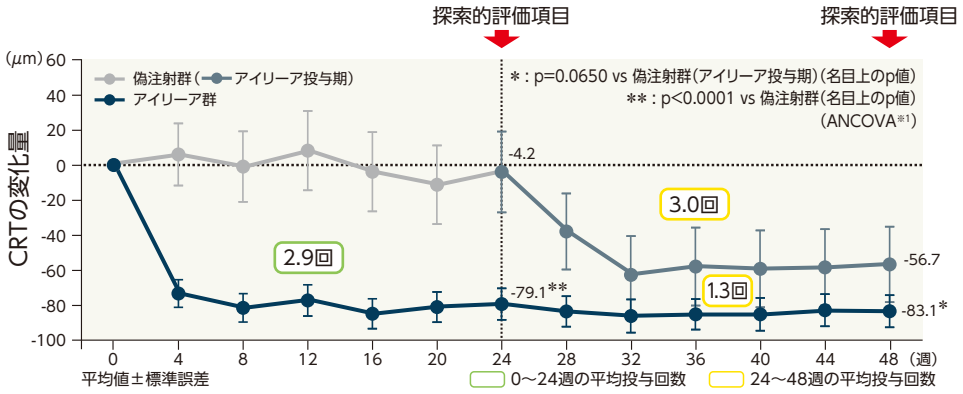
LOCF(last observation carried forward):最終評価スコア外挿法

形態学的評価

(1)中心網膜厚(CRT)の変化

アイリーア群のCRTの変化量は、24週目に-79.1μm、48週目に-83.1μmと推移しました。一方、偽注射群のCRTの変化量は、24週目に-4.2μm、48週目に-56.7μmでした。

■CRTの変化量の推移(LOCF、FAS)

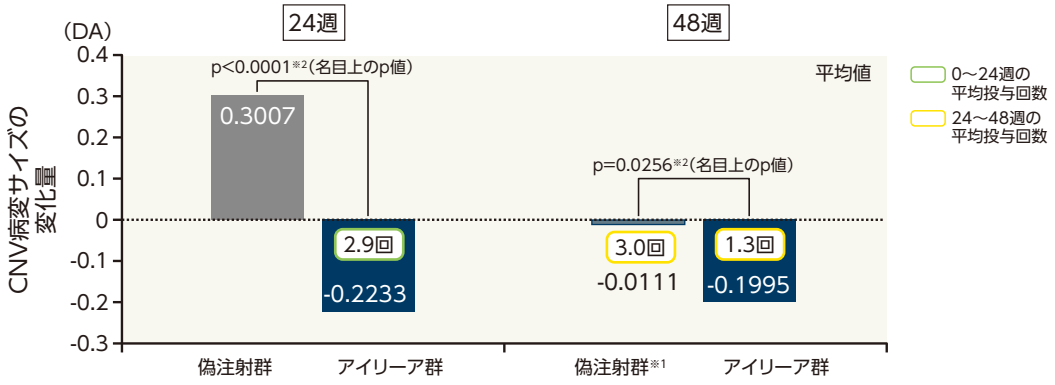


	ベースライン	24週		48週	
	実測値(μm、平均値)	実測値(μm、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※1,2	実測値(μm、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※1,2
偽注射群(n=31)	354.2	350.0	-77.9 (-108.9, -46.9)	297.5	-29.3 (-60.4, 1.8)
アイリーア群(n=90)	349.7	270.6		266.6	

※1 投与群および国を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル、※2 アイリーア群−偽注射群

(2)脈絡膜新生血管(CNV)病変サイズの変化

■CNV病変サイズの変化量(LOCF、FAS):探索的評価項目



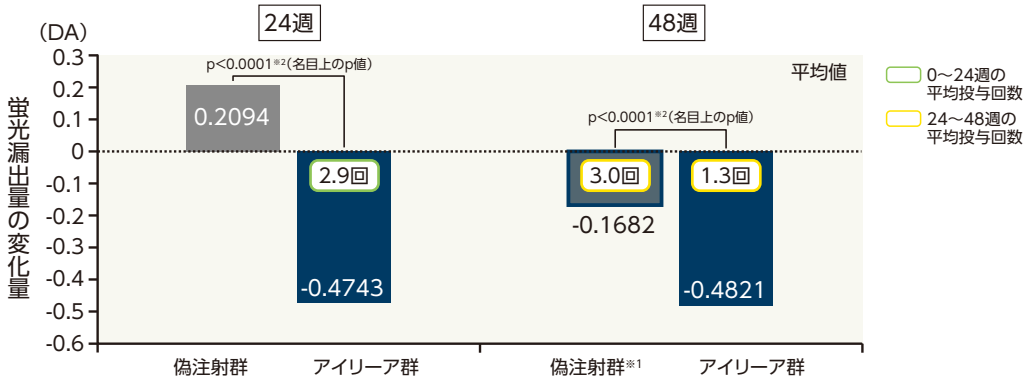
	ベースライン	24週	
	実測値(DA、平均値)	実測値(DA、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3
偽注射群(n=30)	0.3401	0.6408	-0.4808 (-0.5990, -0.3626)
アイリーア群(n=82)	0.4346	0.2112	

	ベースライン	48週	
	実測値(DA、平均値)	実測値(DA、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3
偽注射群(n=30)	0.3401	0.3290	-0.1346 (-0.2525, -0.0167)
アイリーア群(n=85)	0.4216	0.2221	

※1 24週目以降アイリーア投与
※2 投与群および国を固定効果、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
※3 アイリーア群−偽注射群

(3)フルオレセイン蛍光眼底造影(FA)による蛍光漏出量の変化

■FAによる蛍光漏出量の変化量(LOCF、FAS):探索的評価項目



	ベースライン	24週	
	実測値(DA、平均値)	実測値(DA、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3
偽注射群(n=30)	0.7063	0.9157	-0.6648 (-0.8056, -0.5239)
アイリーア群(n=82)	0.7424	0.2681	

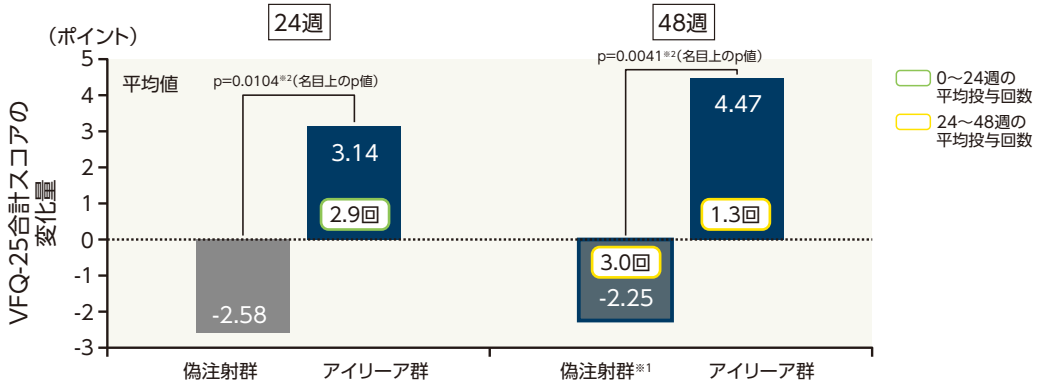
	ベースライン	48週	
	実測値(DA、平均値)	実測値(DA、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3
偽注射群(n=30)	0.7063	0.5381	-0.3036 (-0.4446, -0.1627)
アイリーア群(n=85)	0.7232	0.2411	

※1 24週目以降アイリーア投与
※2 投与群および国を固定効果、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
※3 アイリーア群−偽注射群

QOLに関する評価

【参考情報】NEI VFQ-25合計スコア

■NEI VFQ-25合計スコアの変化量(LOCF、FAS):探索的評価項目



	ベースライン	24週		48週	
	実測値(ポイント、平均値)	実測値(ポイント、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3	実測値(ポイント、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※2,3
偽注射群(n=31)	72.73	70.14	5.21 (1.25, 9.18)	70.48	6.21 (2.01, 10.42)
アイリーア群(n=89)	70.72	73.86		75.19	

※1 24週目以降アイリーア投与
※2 投与群および国を固定効果、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
※3 アイリーア群−偽注射群

安全性（48週間の有害事象発現率）

MYRROR試験（48週間）において、すべての有害事象はアイリーア群で91例中64例（70.3%）、偽注射群で31例中18例（58.1%）に認められました。主な有害事象はアイリーア群で鼻咽頭炎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%）などでした。副作用※1は、アイリーアを投与された116例※2中25例（21.6%）に認められました。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%）などでした。試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア群で黄斑円孔が1例に認められました。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

※1 投与手技に起因する有害事象を含む
※2 アイリーア群91例、偽注射群25例

MYRROR試験

	偽注射群[a]（n=31）	アイリーア群（n=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週目にアイリーアを単回投与後、28～44週目は4週ごとにアイリーア投与または偽注射を行った
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

MYRROR試験における日本人の部分集団解析

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

【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

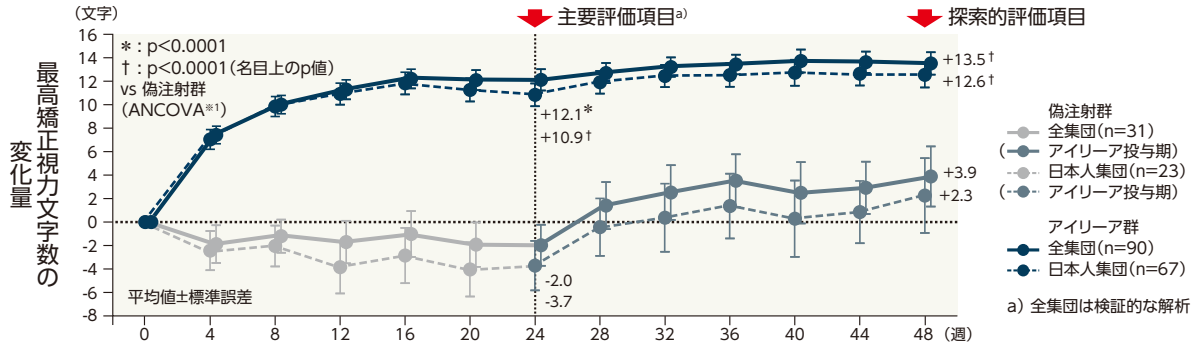
●患者背景および特性（FAS）

項目		日本人集団		全集団	
		偽注射群（n=23）	アイリーア群（n=67）	偽注射群（n=31）	アイリーア群（n=90）
性別：例数（%）	女性	21（91.3）	50（74.6）	27（87.1）	65（72.2）
	男性	2（8.7）	17（25.4）	4（12.9）	25（27.8）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		59.1±10.6	59.8±13.5	57.5±12.1	58.5±13.7
最高矯正視力文字数：平均値±標準偏差		56.5±8.4	57.3±9.6	56.6±8.9	56.4±9.8
CRT（μm）：平均値±標準偏差		372.4±97.7	357.4±94.6	354.2±107.2	349.7±91.3
CNV病変の位置：例数（%）	中心窩下	16（69.6）	38（56.7）	20（64.5）	54（60.0）
	≦200μm（傍中心窩）	7（30.4）	28（41.8）	11（35.5）	35（38.9）
	＞200μm（中心窩外）	0	1（1.5）	0	1（1.1）
CNV病変サイズ（DA）：平均値±標準偏差		0.3463±0.3778	0.4387±0.5415	0.3334±0.3413	0.4086±0.5028
眼軸長（mm）：平均値±標準偏差		28.250±1.560	28.863±1.415	28.610±1.696	28.791±1.524
屈折度（ディオプター）：平均値±標準偏差		-7.196±5.620	-8.463±5.599	-8.161±6.138	-8.064±5.563
mCNV罹病期間（月）：平均値±標準偏差		2.08±4.01	4.92±16.18	5.90±17.07	4.85±14.58
mCNV罹病期間：例数（%）	2ヵ月未満	20（87.0）	55（82.1）	24（77.4）	73（81.1）
	2ヵ月以上	3（13.0）	12（17.9）	7（22.6）	17（18.9）
FAによる漏出面積（DA）：平均値±標準偏差		0.7145±0.5858	0.7657±0.7375	0.6867±0.5563	0.7005±0.6830

●有効性

アイリーア群の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文字でした。また、アイリーア群の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%でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）



		ベースライン	24週		48週	
		実測値（文字、平均値±標準偏差）	実測値（文字、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	実測値（文字、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
日本人集団	偽注射群（n=23）	56.5±8.4	52.8±9.1	14.8（10.8, 18.8）	58.8±13.6	10.6（5.7, 15.6）
	アイリーア群（n=67）	57.3±9.6	68.2±11.2		69.9±11.2	
全集団	偽注射群（n=31）	56.6±8.9	54.6±9.8	14.1（10.8, 17.4）	60.5±14.4	9.5（5.4, 13.7）
	アイリーア群（n=90）	56.4±9.8	68.5±10.8		69.9±11.1	

※1 投与群（日本人集団）または投与群および国（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
※2 アイリーア群−偽注射群

■その他の有効性（LOCF、FAS）

項目		日本人集団		全集団	
		偽注射群※1 (n=23)	アイリーア群 (n=67)	偽注射群※1 (n=31)	アイリーア群 (n=90)
24週	アイリーアの平均投与回数（回）：平均値±標準偏差	–	3.2±1.7	–	2.9±1.6
	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）	3（9.7）	35（38.9）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-4.5	-80.0	-4.2	-79.1
	CNV病変サイズの変化量（DA）	0.3193	-0.2317	0.3007	-0.2233
	FAによる蛍光漏出量の変化量（DA）	0.2346	-0.5098	0.2094	-0.4743
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（ポイント）	-4.51	2.95	-2.58	3.14
48週	アイリーアの平均投与回数（回）※2：平均値±標準偏差	3.3±2.5	4.7±3.3	3.0±2.2	4.2±3.1
	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）	9（29.0）	45（50.0）
	中心網膜厚（CRT）の変化量（μm）	-58.2	-84.9	-56.7	-83.1
	CNV病変サイズの変化量（DA）	0.0244	-0.2191	-0.0111	-0.1995
	FAによる蛍光漏出量の変化量（DA）	-0.1069	-0.5270	-0.1682	-0.4821
	【参考情報】NEI VFQ-25合計スコアの変化量（ポイント）	-3.43	4.22	-2.25	4.47

※1 0～20週目は4週ごとに偽注射を行い、24週目にアイリーアを単回投与後、28～44週目は4週ごとにアイリーア投与または偽注射を行った
※2 0～48週の平均投与回数

●安全性

■48週間の有害事象発現率

	日本人集団※		全集団	
	偽注射群a) (n=23)	アイリーア群 (n=67)	偽注射群a) (n=31)	アイリーア群 (n=91)
すべての有害事象	15（65.2）	49（73.1）	18（58.1）	64（70.3）
眼に関連する有害事象	9（39.1）	23（34.3）	12（38.7）	34（37.4）
試験眼の有害事象	8（34.8）	20（29.9）	11（35.5）	29（31.9）
試験薬に関連する有害事象	0	2（3.0）	1（3.2）	6（6.6）
投与手技に関連する有害事象	3（13.0）	12（17.9）	4（12.9）	18（19.8）
試験眼の重篤な有害事象	0	2（3.0）	0	3（3.3）
試験薬に関連する有害事象	0	1（1.5）※1	0	1（1.1）※1
投与手技に関連する有害事象	0	1（1.5）	0	1（1.1）
全身性の有害事象	10（43.5）	44（65.7）	12（38.7）	53（58.2）
試験薬に関連する有害事象	1（4.3）	3（4.5）	1（3.2）	3（3.3）
全身性の重篤な有害事象	0	4（6.0）	0	4（4.4）
試験薬に関連する有害事象	0	0	0	0
APTC定義による動脈血栓塞栓事象b)	0	1（1.5）	0	1（1.1）
非致死性心筋梗塞	0	0	0	0
非致死性脳卒中	0	1（1.5）	0	1（1.1）
血管死	0	0	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週目にアイリーアを単回投与後、28～44週目は4週ごとにアイリーア投与または偽注射を行った
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

※1 黄斑円孔

※ mCNVを有する患者を対象として国内外で実施された第Ⅲ相試験（48週間）において、アイリーアを投与された日本人症例85例（アイリーア群67例、偽注射群18例）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）

＊ 投与手技に起因する有害事象を含む

本剤は海外で実施された第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験の結果および海外第Ⅲ相試験、日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験を基に承認されました。承認時に評価されたデータを紹介しますが、一部国内の承認内容と異なる用法及び用量が含まれています。

6 第Ⅱ相試験：DA VINCI試験(用法・用量探索試験；海外データ)[12)]

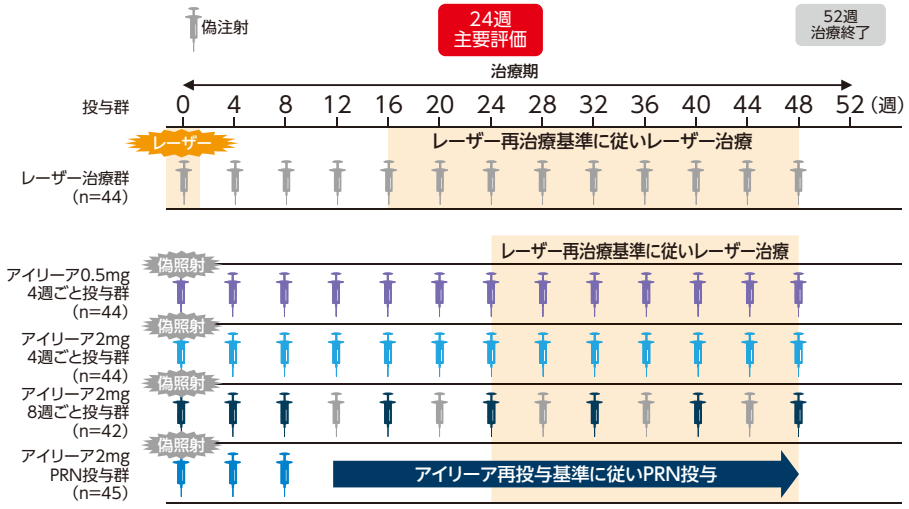
12) バイエル薬品社内資料[第Ⅱ相用法・用量探索試験：DA VINCI試験(外国人)]承認時評価資料

DA VINCI試験は、糖尿病黄斑浮腫(DME)を有する患者を対象に、アイリーアの安全性および忍容性とともに、有効性を検討する目的で実施されました。

【実施地域】米国、カナダ、オーストリアの3ヵ国、39施設

試験概要

目的	DMEを有する患者を対象に、アイリーアの様々な用量および投与間隔で硝子体内投与を行い、安全性およ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。
試験対象	DMEを有する患者：221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また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また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または心筋梗塞の既往を有する ・透析または腎移植を必要とする腎不全を有する　など
試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較対照試験
投与方法	対象患者をアイリーア投与群(用量および投与間隔別に4群)*1およびレーザー治療群の5群に無作為に割り付けた。 ・アイリーア0.5mg4週ごと投与群：アイリーア0.5mgを4週ごとに48週目まで投与した。 ・アイリーア2mg4週ごと投与群：アイリーア2mgを4週ごとに48週目まで投与した。 ・アイリーア2mg8週ごと投与群：アイリーア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。 ・アイリーア2mgPRN投与群：アイリーア2mgを4週ごとに3回投与した後、12～48週目までアイリーア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)。



レーザー治療はmodified ETDRS法で実施した。

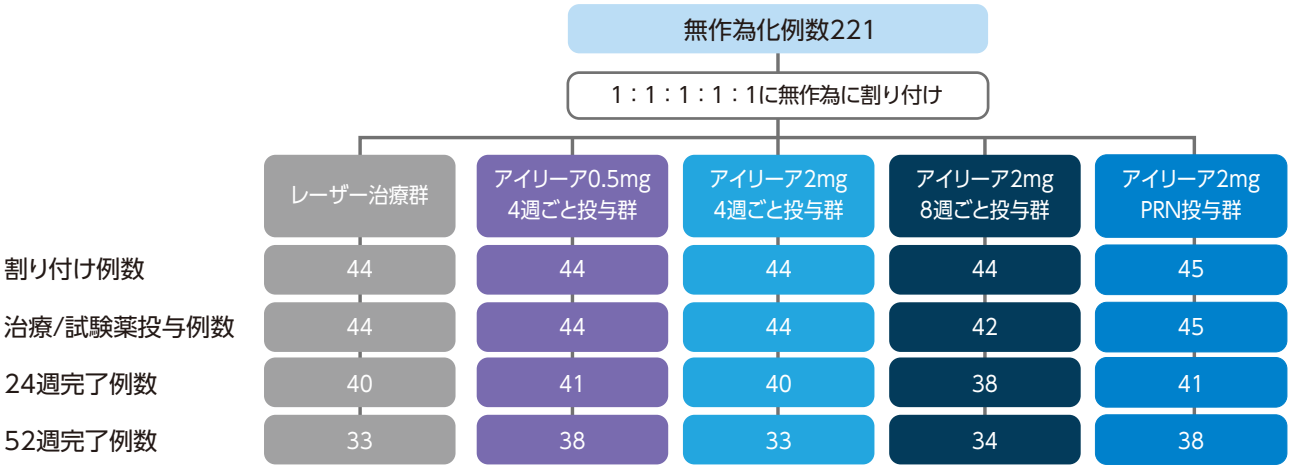
*1 アイリーア投与群では、1週目にレーザー偽照射を実施し、24週目以降にレーザー再治療基準を満たす場合は、16週間に1回以下の頻度でレーザーによるレスキュー治療を実施した。

投与方法（続き）	[アイリーア再投与基準] ・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または遷延性の嚢胞性変化または網膜下液、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）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 ・最高矯正視力が前回来院時から5文字以上改善ならびに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
主な有効性評価項目	**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 **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週目および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週目および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）：アイリーア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

試験対象例数と各群の患者の内訳



糖尿病黄斑浮腫の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として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。

患者背景および特性（FAS）

項目		レーザー治療群（n=44）	アイリーア			
			0.5mg4週ごと投与群（n=44）	2mg4週ごと投与群（n=44）	2mg8週ごと投与群（n=42）	2mgPRN投与群（n=45）
性別：例数（%）	女性	17（38.6）	20（45.5）	17（38.6）	20（47.6）	16（35.6）
	男性	27（61.4）	24（54.5）	27（61.4）	22（52.4）	29（64.4）
人種：例数（%）	白人	38（86.4）	41（93.2）	41（93.2）	36（85.7）	41（91.1）
	黒人	4（9.1）	3（6.8）	1（2.3）	2（4.8）	1（2.2）
	アジア人	1（2.3）	0	0	1（2.4）	2（4.4）
	その他	1（2.3）	0	2（4.5）	3（7.1）	1（2.2）
年齢（歳）		64.0±8.1	62.3±10.7	62.1±10.5	62.5±11.5	60.7±8.7
最高矯正視力文字数（文字）		57.6±12.5	59.3±11.2	59.9±10.1	58.8±12.2	59.6±11.1
CRT（μm）		440.6±145.4	426.1±128.3	456.6±135.0	434.8±111.8	426.6±152.4
糖尿病網膜症重症度スコア：例数（%）	なし	1（2.3）	0	3（6.8）	0	0
	軽度	1（2.3）	2（4.5）	4（9.1）	3（7.1）	5（11.1）
	中等度	29（65.9）	20（45.5）	25（56.8）	21（50.0）	25（55.6）
	高度	12（27.3）	20（45.5）	11（25.0）	11（26.2）	14（31.1）
	増殖性[a)]	1（2.3）	2（4.5）	1（2.3）	7（16.7）	1（2.2）
HbA1c（%）		7.9±1.8	8.1±1.9	8.1±1.9	7.9±1.7	8.0±1.7（n=44）
糖尿病型：例数（%）	1型	5（11.4）	1（2.3）	3（6.8）	4（9.5）	2（4.4）
	2型[b)]	39（88.6）	43（97.7）	41（93.2）	38（90.5）	43（95.6）

平均値±標準偏差（性別、人種、重症度スコア、糖尿病型以外）

a）活動性が高い増殖糖尿病網膜症は除外
b）2型糖尿病またはインスリン依存型2型糖尿病患者を含む

前治療歴（SAF）

	レーザー治療群（n=44）	アイリーア			
		0.5mg4週ごと投与群（n=44）	2mg4週ごと投与群（n=44）	2mg8週ごと投与群（n=42）	2mgPRN投与群（n=45）
試験眼に対する前治療あり	24（54.5）	25（56.8）	25（56.8）	30（71.4）	29（64.4）
VEGF阻害剤	10（22.7）	5（11.4）	10（22.7）	6（14.3）	6（13.3）
ベバシズマブ	8（18.2）	4（9.1）	8（18.2）	6（14.3）	5（11.1）
レーザー治療	22（50.0）	21（47.7）	23（52.3）	28（66.7）	26（57.8）
黄斑レーザー光凝固術	19（43.2）	20（45.5）	18（40.9）	26（61.9）	24（53.3）
汎網膜光凝固術	4（9.1）	4（9.1）	3（6.8）	9（21.4）	2（4.4）
ステロイド薬	12（27.3）	8（18.2）	7（15.9）	10（23.8）	9（20.0）
トリアムシノロン	12（27.3）	7（15.9）	6（13.6）	10（23.8）	9（20.0）

例数（%）

レーザー治療/投与回数

アイリーア各投与群における平均投与回数は、24週目までは3.8回（2mg8週ごと投与群）～5.6回（0.5mg4週ごと投与群）でした。52週目までは7.2回（2mg8週ごと投与群）～11.7回（0.5mg4週ごと投与群）であり、2mg8週ごと投与群7.2回に対し、2mgPRN投与群では7.4回でした。

24週目以降はアイリーア投与群の患者はレスキュー治療としてレーザー治療が受けられることになっており、48週目までのアイリーア投与群における平均レーザー治療回数は1回未満でした。一方、レーザー治療群における平均レーザー治療回数は2.5回でした。

■アイリーアの平均投与回数(FAS)

	レーザー治療群(n=44)	アイリーア			
		0.5mg4週ごと投与群(n=44)	2mg4週ごと投与群(n=44)	2mg8週ごと投与群(n=42)	2mgPRN投与群(n=45)
0～24週	0.0	5.6±0.8	5.5±1.1	3.8±0.6	4.4±1.3
0～52週	0.0	11.7±2.5	10.8±2.9	7.2±1.7	7.4±3.2

平均値±標準偏差

■レーザー治療の平均治療回数(FAS):副次評価項目

	レーザー治療群(n=44)	アイリーア			
		0.5mg4週ごと投与群(n=44)	2mg4週ごと投与群(n=44)	2mg8週ごと投与群(n=42)	2mgPRN投与群(n=45)
0～24週	1.7±0.5	0.0	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

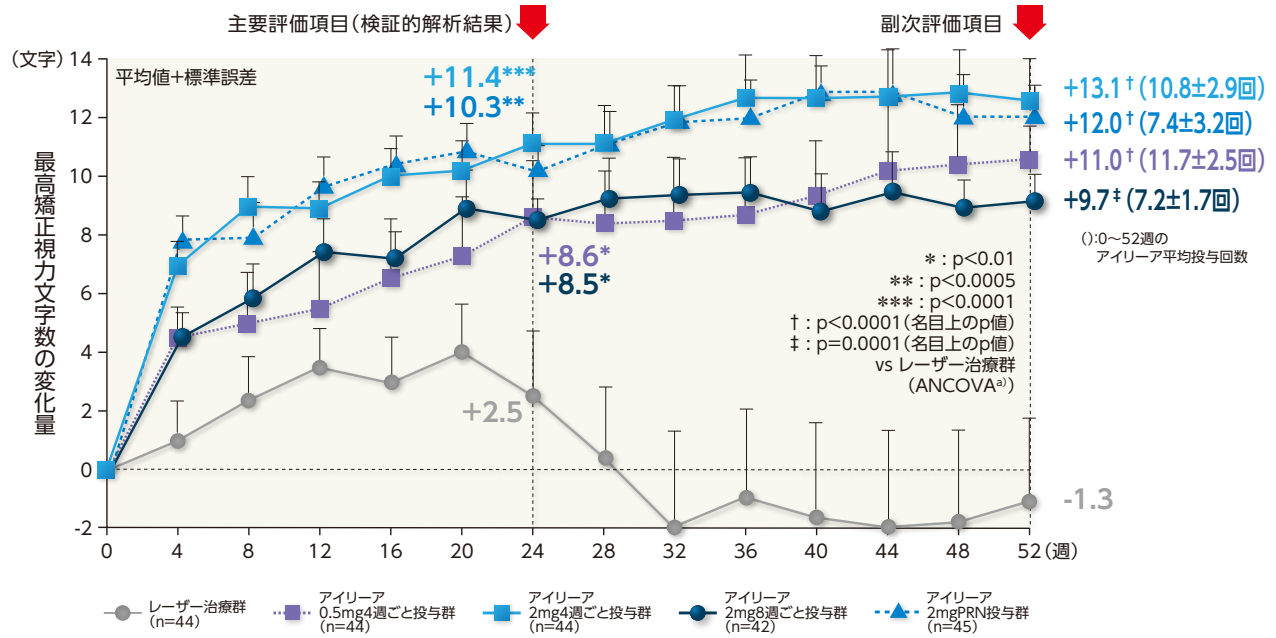
平均値±標準偏差

視力評価

(1)視力の変化

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、いずれのアイリーア投与群(+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、アイリーア投与群のレーザー治療群に対する優越性が検証されました。また、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文字でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移(LOCF、FAS)



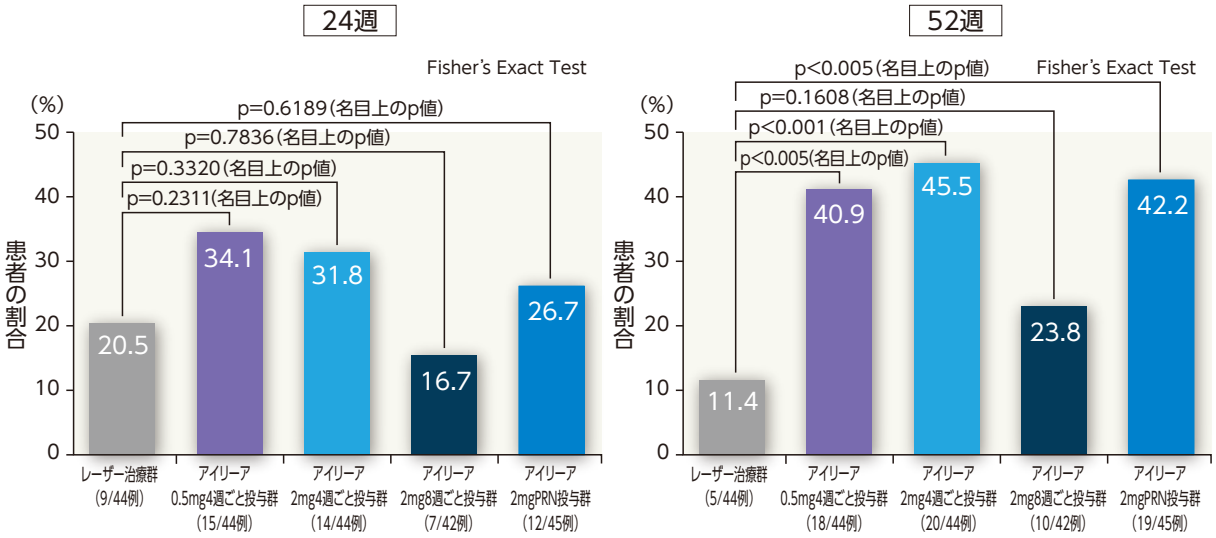
	ベースライン	24週		52週	
	実測値(文字、平均値±標準偏差)	実測値(文字、平均値±標準偏差)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)[a,b]	実測値(文字、平均値±標準偏差)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)[a,b]
レーザー治療群(n=44)	57.6±12.5	60.1±17.6	–	56.3±21.0	–
アイリーア0.5mg4週ごと投与群(n=44)	59.3±11.2	67.9±14.9	6.6(2.0, 11.3)	70.3±15.1	12.9(7.3, 18.6)
アイリーア2mg4週ごと投与群(n=44)	59.9±10.1	71.3±11.0	9.6(5.0, 14.2)	73.0±11.5	15.2(9.6, 20.9)
アイリーア2mg8週ごと投与群(n=42)	58.8±12.2	67.3±12.4	6.3(1.6, 11.0)	68.5±13.6	11.4(5.7, 17.1)
アイリーア2mgPRN投与群(n=45)	59.6±11.1	69.9±10.9	8.4(3.8, 13.0)	71.6±12.7	14.0(8.4, 19.6)

a) 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
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

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

(2)視力の改善

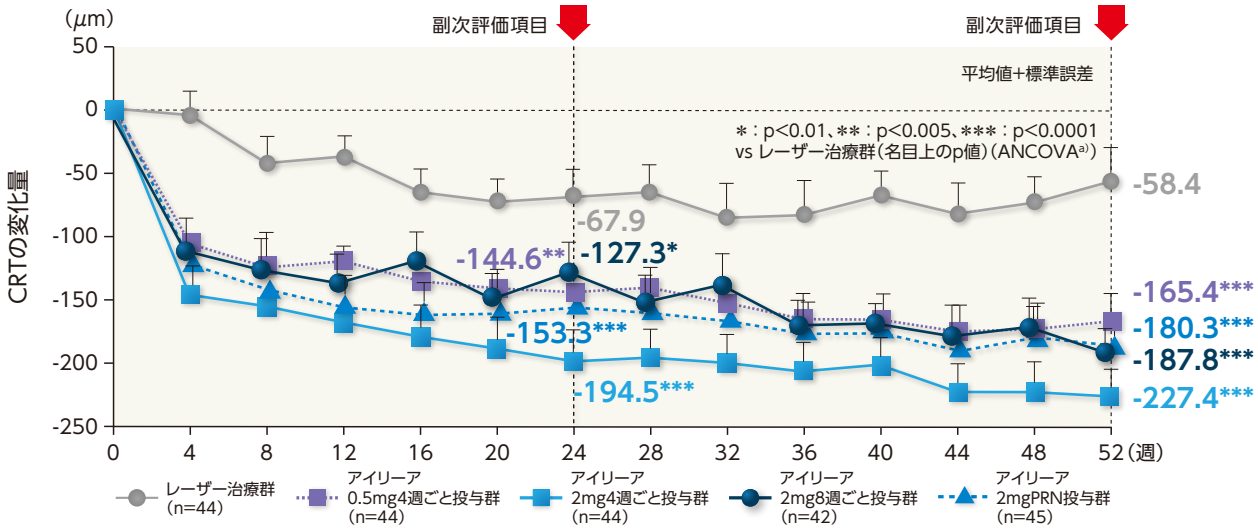
■15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(LOCF、FAS):副次評価項目



形態学的評価

中心網膜厚(CRT)の変化

■CRTの変化量の推移(LOCF、FAS)



a) 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

安全性（52週間の有害事象発現率）

DA VINCI試験（52週間）において、すべての有害事象はアイリーア投与群で175例中160例（91.4%）、レーザー治療群で44例中39例（88.6%）に認められました。主な有害事象はアイリーア投与群で結膜出血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・尿中蛋白/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%）などでした。試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア投与群の1例に急性心筋梗塞・胸水・呼吸不全が認められ、投与中止に至りました。試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

■DA VINCI試験

		レーザー治療群（n=44）	アイリーア				
			0.5mg4週ごと投与群（n=44）	2mg4週ごと投与群（n=44）	2mg8週ごと投与群（n=42）	2mgPRN投与群（n=45）	合計（n=175）
すべての有害事象		39(88.6)	42(95.5)	38(86.4)	40(95.2)	40(88.9)	160(91.4)
眼に関連する有害事象	試験眼	27(61.4)	30(68.2)	26(59.1)	28(66.7)	29(64.4)	113(64.6)
	僚眼	20(45.5)	21(47.7)	19(43.2)	19(45.2)	22(48.9)	81(46.3)
試験眼の有害事象		27(61.4)	30(68.2)	26(59.1)	28(66.7)	29(64.4)	113(64.6)
試験薬に関連する有害事象		1(2.3)	2(4.5)	1(2.3)	1(2.4)	2(4.4)	6(3.4)
投与手技に関連する有害事象		13(29.5)	19(43.2)	14(31.8)	21(50.0)	16(35.6)	70(40.0)
眼に関連する重篤な有害事象	試験眼	5(11.4)	1(2.3)	2(4.5)	1(2.4)	1(2.2)	5(2.9)
	僚眼	2(4.5)	1(2.3)	1(2.3)	2(4.8)	1(2.2)	5(2.9)
全身性の有害事象		33(75.0)	35(79.5)	33(75.0)	38(90.5)	33(73.3)	139(79.4)
試験薬に関連する有害事象		0	1(2.3)	0	0	1(2.2)	2(1.1)
投与手技に関連する有害事象		2(4.5)	0	1(2.3)	1(2.4)	2(4.4)	4(2.3)
全身性の重篤な有害事象		10(22.7)	14(31.8)	13(29.5)	12(28.6)	6(13.3)	45(25.7)
APTC定義による動脈血栓塞栓事象[a)]		2(4.5)	4(9.0)	4(9.0)	1(2.4)	0	9(5.1)
非致死性心筋梗塞		0	2(4.5)	1(2.3)	0	0	3(1.7)
非致死性脳卒中		1(2.3)	1(2.3)	2(4.5)	0	0	3(1.7)
血管死		1(2.3)	1(2.3)	2(4.5)	1(2.4)	0	4(2.3)

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

7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIVID-DME試験、第Ⅲ相試験：VISTA-DME試験（海外データ）[13-16]（レーザー治療に対する優越性の検証）

13）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、14）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
15）バイエル薬品社内資料［VIVID-DME試験、VISTA-DME試験併合解析、52週］承認時評価資料、16）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

糖尿病黄斑浮腫（DME）を有する患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（DA VINCI試験）の結果から、アイリーアの用法及び用量を「2mgを4週ごとに硝子体内投与する群」および「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、アイリーアのレーザー治療に対する優越性を検証しました。

【実施地域】VIVID-DME試験：日本、オーストラリア、欧州連合の11ヵ国、73施設
VISTA-DME試験：米国、54施設

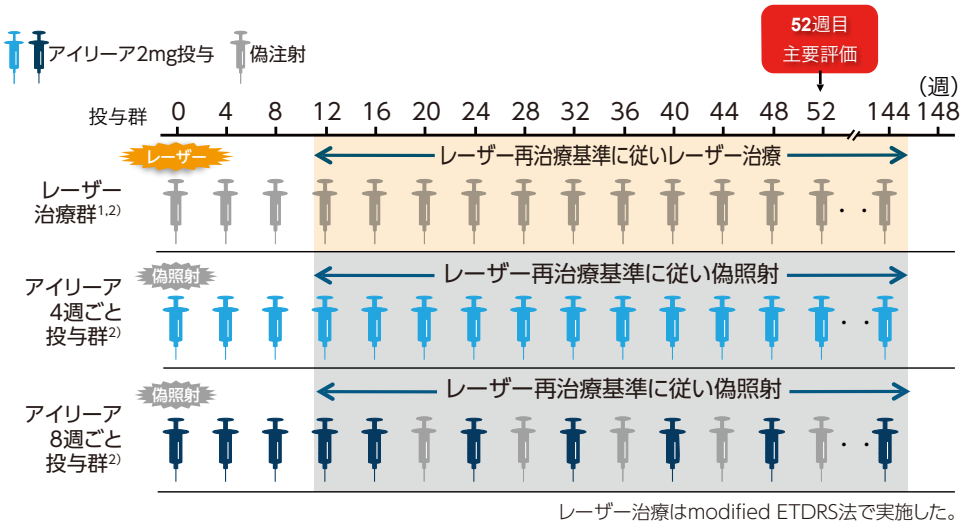
試験概要

目的	中心窩に及ぶDMEを有する患者を対象に、アイリーアの有効性について黄斑レーザー光凝固術に対する優越性を検証するとともに、安全性および忍容性についても検討する
試験対象	VIVID-DME試験：DMEを有する患者：406例（うち日本人：77例）、 VISTA-DME試験：DMEを有する患者：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、汎網膜光凝固術また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）、また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、眼内また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、または拡張期血圧95mmHg超）を有する ・初回投与日の前180日以内に、脳血管障害または心筋梗塞の既往を有する ・透析または腎移植を必要とする腎不全を有する　など
試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較対照試験

糖尿病黄斑浮腫の用法及び用量
アフリベルセプト（遺伝子組換え）として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。

投与方法

対象患者を、アイリーア投与群（4週ごと投与群、8週ごと投与群）※およびレーザー治療群の3群に無作為に割り付けた。アイリーア4週ごと投与群ではアイリーア2mgを4週ごとに投与した。アイリーア8週ごと投与群では、アイリーア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）。



レーザー治療はmodified ETDRS法で実施した。

※ アイリーア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。
1）100週目以降、レーザー治療に加え、アイリーア再投与基準に従い、必要に応じてアイリーア2mgを投与
2）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アイリーア2mg投与（4週ごと5回投与後、以降8週ごとに投与）、アイリーア投与群にはレーザー治療を実施

［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また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）
・アイリーア投与群：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：アイリーア2mgを8週ごと投与群と同様に、まず4週ごとにアイリーアを5回投与し、その後4週ごとにアイリーア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及び用量に基づいた治療および遮蔽下での検査を継続することとした。

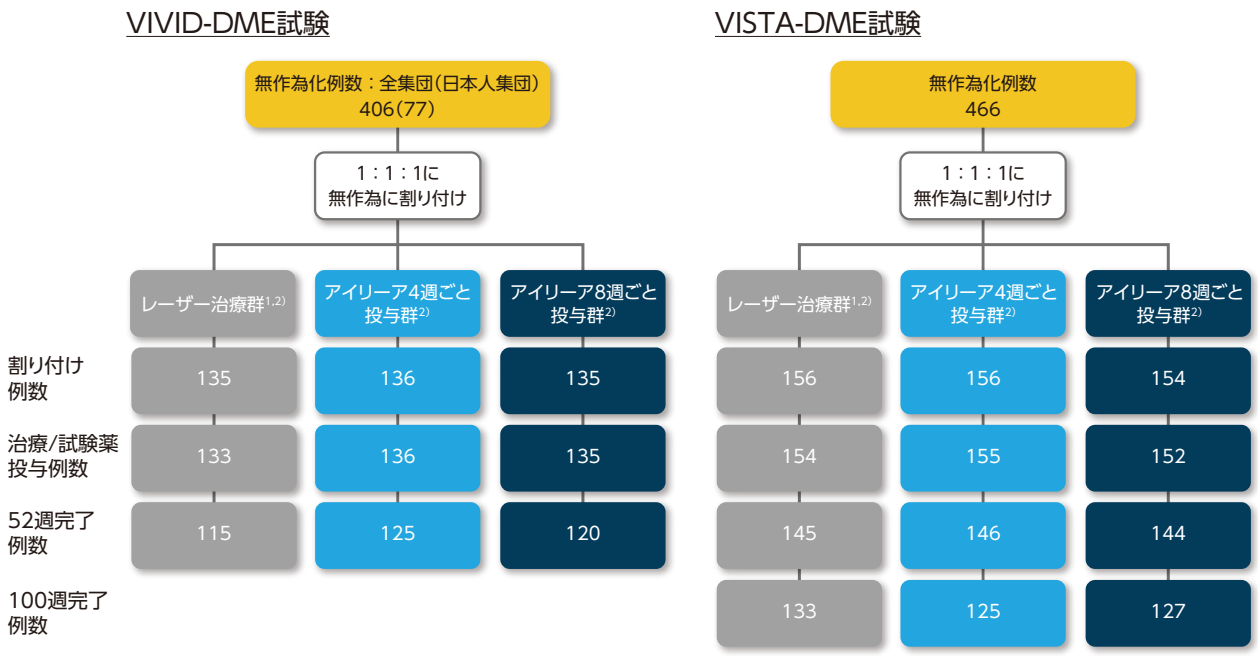
［アイリーア再投与基準］：100週目以降
・OCTで中心網膜厚（CRT）がそれまでの最低値よりも50μm超増加
・OCTにより検出される新規または持続性の網膜の嚢胞様変化または網膜下液、もしくは中心窩網膜における持続性びまん性浮腫
・OCTによる中心網膜厚（CRT）の増加と併せ、最高矯正視力文字数が既存の最高値から5文字以上低下した場合
・来院時の最高矯正視力文字数が、前回来院時より5文字以上改善

主な有効性評価項目	**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 **副次評価項目：** ① 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 ② 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 ③ 52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 ④ 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 ⑤ 52週目における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からの変化量 ⑥ 52週目における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からの変化量 **追加評価項目**（VISTA-DME試験）：100週目にベースラインから10または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」および「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）：アイリーア投与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

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
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

試験対象例数と各群の患者の内訳



1）100週目以降、レーザー治療に加え、アイリーア再投与基準に従い、必要に応じてアイリーア2mgを投与
2）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アイリーア2mg投与（4週ごと5回投与、以降8週ごとに投与）、アイリーア投与群にはレーザー治療を実施

患者背景および特性（FAS）

VIVID-DME試験およびVISTA-DME試験において、各群のベースライン時の人口統計学的特性は以下の通りでした。

■VIVID-DME試験

項目		レーザー治療群（n=132）	アイリーア			合計（n=403）
			4週ごと投与群（n=136）	8週ごと投与群（n=135）	合計（n=271）	
性別：例数（%）	女性	54（40.9）	53（39.0）	47（34.8）	100（36.9）	154（38.2）
	男性	78（59.1）	83（61.0）	88（65.2）	171（63.1）	249（61.8）
人種：例数（%）	白人	106（80.3）	109（80.1）	106（78.5）	215（79.3）	321（79.7）
	黒人	1（0.8）	0	1（0.7）	1（0.4）	2（0.5）
	アジア人	25（18.9）	27（19.9）	28（20.7）	55（20.3）	80（19.9）
国：例数（%）	日本	25（18.9）	26（19.1）	25（18.5）	51（18.8）	76（18.9）
年齢（歳）		63.9±8.6	62.6±8.6	64.2±7.8	63.4±8.2	63.6±8.3
最高矯正視力文字数（文字）		60.8±10.6	60.8±10.7	58.8±11.2	59.8±11.0	60.1±10.9
CRT（μm）		540.3±152.4	501.9±143.7	518.4±147.4	510.1±145.6	520.0±148.3
ETDRS糖尿病網膜症の重症度スコア：例数（%）	20	1（0.8）	0	0	0	1（0.2）
	35	2（1.5）	0	1（0.7）	1（0.4）	3（0.7）
	43	36（27.3）	31（22.8）	28（20.7）	59（21.8）	95（23.6）
	47	24（18.2）	18（13.2）	27（20.0）	45（16.6）	69（17.1）
	53	35（26.5）	44（32.4）	42（31.1）	86（31.7）	121（30.0）
	61	1（0.8）	2（1.5）	2（1.5）	4（1.5）	5（1.2）
	65	0	2（1.5）	1（0.7）	3（1.1）	3（0.7）
	グレード不可*	33（25.0）	39（28.7）	34（25.2）	73（26.9）	106（26.3）
NEI VFQ-25（ポイント）	合計スコア	77.5±15.2（n=131）	77.3±16.2（n=136）	71.2±17.8（n=135）	74.3±17.3（n=271）	75.3±16.7（n=402）
	近見視力による行動スコア	67.4±22.2（n=131）	68.0±22.9（n=136）	60.8±23.5（n=135）	64.4±23.5（n=271）	65.4±23.1（n=402）
	遠見視力による行動スコア	77.0±20.9（n=131）	76.7±21.8（n=136）	67.8±22.9（n=135）	72.2±22.8（n=271）	73.8±22.2（n=402）
HbA1c（%）		7.7±1.3（n=131）	7.8±1.5（n=135）	7.7±1.4（n=135）	7.8±1.4（n=270）	7.7±1.4（n=401）
HbA1c >8%：例数（%）		42（31.8）	55（40.4）	44（32.6）	99（36.5）	141（35.0）
HbA1c ≦8%：例数（%）		89（67.4）	80（58.8）	91（67.4）	171（63.1）	260（64.5）
不明：例数（%）		1（0.8）	1（0.7）	0	1（0.4）	2（0.5）
糖尿病罹病期間（年）		14.5±9.8（n=105）	14.3±9.2（n=100）	14.1±8.9（n=99）	14.2±9.0（n=199）	14.3±9.3（n=304）

平均値±標準偏差（性別、人種、国、重症度スコア、糖尿病コントロール以外）

*スコア値90はグレード不可に分類

VISTA-DME試験

項目		レーザー治療群 (n=154)	アイリーア			合計 (n=459)
			4週ごと投与群 (n=154)	8週ごと投与群 (n=151)	合計 (n=305)	
性別：例数(%)	女性	69(44.8)	67(43.5)	73(48.3)	140(45.9)	209(45.5)
	男性	85(55.2)	87(56.5)	78(51.7)	165(54.1)	250(54.5)
人種：例数(%)	白人	131(85.1)	128(83.1)	125(82.8)	253(83.0)	384(83.7)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	16(10.4)	16(10.4)	19(12.6)	35(11.5)	51(11.1)
	アジア人	3(1.9)	5(3.2)	2(1.3)	7(2.3)	10(2.2)
	その他	4(2.6)	5(3.2)	5(3.3)	10(3.3)	14(3.1)
年齢(歳)		61.7±8.7	62.0±11.2	63.1±9.4	62.5±10.3	62.2±9.8
最高矯正視力文字数(文字)		59.7±11.0	58.9±10.8	59.4±10.9	59.1±10.8	59.3±10.9
CRT(μm)		483.4±152.9	485.4±156.5	479.0±154.0	482.2±155.0	482.6±154.2
ETDRS糖尿病網膜症の重症度スコア：例数(%)	10	1(0.6)	4(2.6)	4(2.6)	8(2.6)	9(2.0)
	20	3(1.9)	5(3.2)	3(2.0)	8(2.6)	11(2.4)
	35	5(3.2)	7(4.5)	9(6.0)	16(5.2)	21(4.6)
	43	60(39.0)	49(31.8)	52(34.4)	101(33.1)	161(35.1)
	47	26(16.9)	26(16.9)	32(21.2)	58(19.0)	84(18.3)
	53	42(27.3)	52(33.8)	40(26.5)	92(30.2)	134(29.2)
	61	1(0.6)	1(0.6)	2(1.3)	3(1.0)	4(0.9)
	65	10(6.5)	4(2.6)	5(3.3)	9(3.0)	19(4.1)
	71	1(0.6)	4(2.6)	1(0.7)	5(1.6)	6(1.3)
	75	1(0.6)	0	0	0	1(0.2)
	グレード不可*	4(2.6)	1(0.6)	3(2.0)	4(1.3)	8(1.7)
	不明	0	1	0	1	1
NFI VFQ-25(ポイント)	合計スコア	68.7±18.1	69.5±19.9	70.5±17.1	70.0±18.5	69.6±18.4
	近見視力による行動スコア	56.6±23.1 (n=154)	60.1±23.9 (n=154)	58.1±22.9 (n=150)	59.1±23.4 (n=304)	58.3±23.3 (n=458)
	遠見視力による行動スコア	63.7±23.3	65.3±23.5	66.8±22.5	66.0±23.0	65.3±23.1
HbA1c(%)		7.6±1.7 (n=153)	7.9±1.7 (n=151)	7.9±1.6 (n=151)	7.9±1.6 (n=302)	7.8±1.6 (n=455)
HbA1c >8%：例数(%)		45(29.2)	57(37.0)	57(37.7)	114(37.4)	159(34.6)
HbA1c ≦8%：例数(%)		108(70.1)	94(61.0)	94(62.3)	188(61.6)	296(64.5)
不明：例数(%)		1(0.6)	3(1.9)	0	3(1.0)	4(0.9)
糖尿病罹病期間(年)		17.2±9.6 (n=153)	16.5±9.9 (n=154)	17.6±11.5 (n=151)	17.1±10.7 (n=305)	17.1±10.3 (n=458)

平均値±標準偏差(性別、人種、重症度スコア、糖尿病コントロール以外)

*スコア値90はグレード不可に分類

レーザー治療/投与回数および追加治療回数

VIVID-DME試験およびVISTA-DME試験において、52週目までのアイリーア投与群の平均投与回数は、4週ごと投与群で12.2および11.8回、8週ごと投与群で8.7および8.4回でした。VISTA-DME試験において、100週目までのアイリーア投与群の平均投与回数は、4週ごと投与群で21.3回、8週ごと投与群で13.5回でした。

■レーザー平均治療回数およびアイリーアの平均投与回数(SAF)

		レーザー治療群 (レーザー治療)	アイリーア	
			4週ごと投与群 (アイリーア投与)	8週ごと投与群 (アイリーア投与)
0～52週	VIVID-DME試験	2.1±1.1(132)	12.2±2.6(136)	8.7±1.2(135)
	VISTA-DME試験	2.7±1.2(154)	11.8±2.6(155)	8.4±1.4(152)
0～100週	VISTA-DME試験	3.5±2.0(154)	21.3±5.8(155)	13.5±2.9(152)

平均値±標準偏差(例数)

VIVID-DME試験およびVISTA-DME試験のいずれにおいても、24週目以降、追加治療基準を満たした場合は、追加治療としてレーザー治療群ではアイリーア投与を、アイリーア投与群ではレーザー治療を行うことができました。52週目までに追加治療を行った患者の割合は、アイリーア4週ごと投与群で4.4および2.6%、8週ごと投与群で8.1および0.7%であり、レーザー治療群では24.1および31.2%でした。VISTA-DME試験における100週目までの結果においてもアイリーア4週ごと投与群3.2%、8週ごと投与群8.6%、レーザー治療群40.9%の患者割合で追加治療が実施されました。

■追加治療の平均回数(SAF)

			レーザー治療群 (アイリーア投与)	アイリーア	
				4週ごと投与群 (レーザー治療)	8週ごと投与群 (レーザー治療)
24～52週	VIVID-DME試験	追加治療例数/対象例数(%)	32/133(24.1)	6/136(4.4)	11/135(8.1)
		追加治療回数	4.2±1.8	1.7±0.5	1.5±0.5
	VISTA-DME試験	追加治療例数/対象例数(%)	48/154(31.2)	4/155(2.6)	1/151(0.7)
		追加治療回数	4.4±1.6	1.0±0.0	1.0
24～100週	VISTA-DME試験	追加治療例数/対象例数(%)	63/154(40.9)	5/155(3.2)	13/151(8.6)
		追加治療回数	8.9±2.7	1.6±0.9	1.2±0.6

平均値±標準偏差

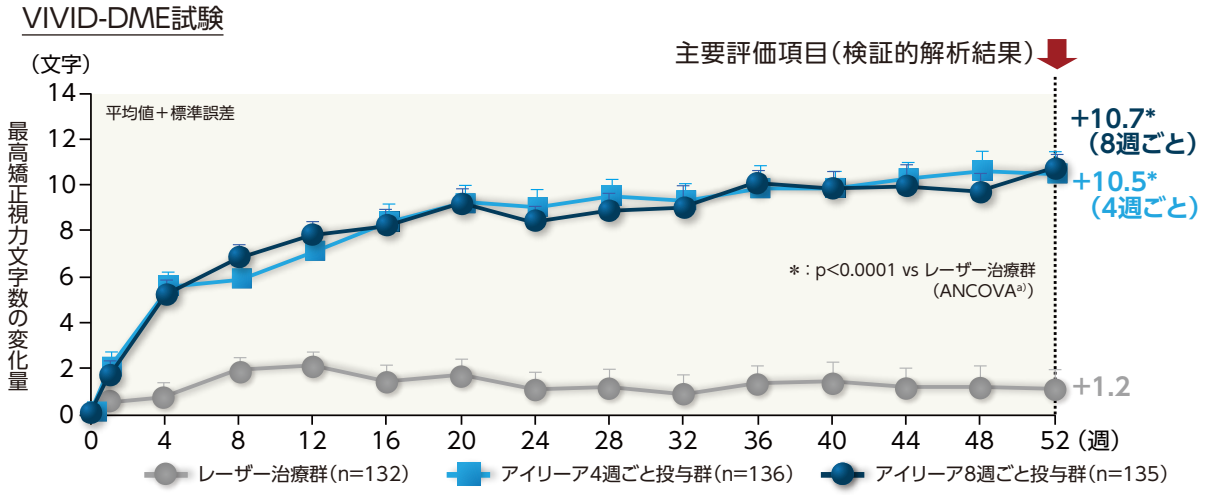
視力評価

(1)視力の変化

VIVID-DME試験では、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)に対するアイリーア投与群の優越性が検証されました。

VISTA-DME試験でも同様に、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+12.5文字、8週ごと投与群で+10.7文字であり、レーザー治療群(+0.2文字)に対するアイリーア投与群の優越性が検証されました。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、アイリーア4週ごと投与群で+11.5文字、8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文字でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移(LOCF、FAS)

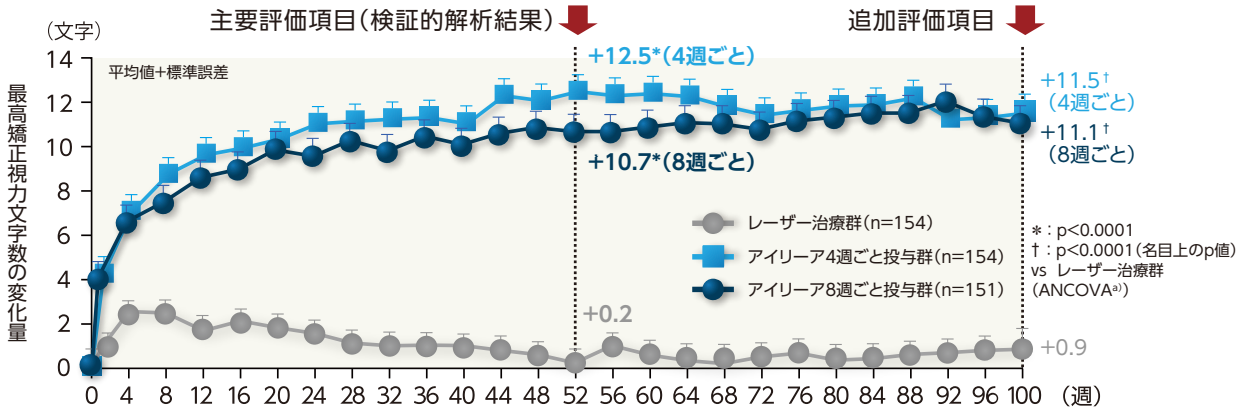


	実測値 (文字、平均値±標準偏差)		変化量の調整済平均の群間差(両側97.5%信頼区間)[a,b]	平均投与(治療)回数(回、平均値±標準偏差)
	ベースライン	52週		
レーザー治療群(n=132)	60.8±10.6	62.0±14.3	−	2.1±1.1
アイリーア4週ごと投与群(n=136)	60.8±10.7	71.2±12.8	9.3(6.5, 12.0)	12.2±2.6
アイリーア8週ごと投与群(n=135)	58.8±11.2	69.5±11.9	9.1(6.3, 11.8)	8.7±1.2

a) 治療群および地域を固定効果、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
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

● 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により補完した。

VISTA-DME試験



	実測値（文字、平均値±標準偏差）			変化量の調整済平均の群間差（両側97.5%信頼区間）a,b)		平均投与（治療）回数（回、平均値±標準偏差）	
	ベースライン	52週	100週	52週	100週	52週	100週
レーザー治療群（n=154）	59.7±11.0	60.0±16.5	60.6±17.7	–	–	2.7±1.2	3.5±2.0
アイリーア4週ごと投与群（n=154）	58.9±10.8	71.4±12.7	70.4±16.2	12.2(9.4, 15.0)	10.6(7.1, 14.2)	11.8±2.6	21.3±5.8
アイリーア8週ごと投与群（n=151）	59.4±10.9	70.1±12.6	70.5±13.4	10.5(7.7, 13.2)	10.1(7.0, 13.3)	8.4±1.4	13.5±2.9

a）治療群および心筋梗塞また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
b）各アイリーア投与群−レーザー治療群

（2）視力の改善

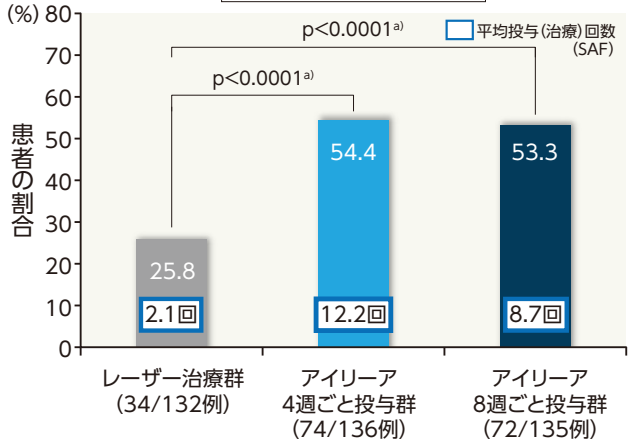
VIVID-DME試験では、52週目における最高矯正視力文字数でベースラインから10文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、アイリーア4週ごと投与群で54.4%、8週ごと投与群で53.3%であり、いずれもレーザー治療群の25.8%に対して優越性が示されました。また、52週目における最高矯正視力文字数でベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合においても、アイリーア4週ごと投与群で32.4%、8週ごと投与群で33.3%と、いずれもレーザー治療群の9.1%に対して優越性が示されました。

VISTA-DME試験では、52週目における最高矯正視力文字数でベースラインから10文字以上の視力改善がみられた患者の割合は、アイリーア4週ごと投与群で64.9%、8週ごと投与群で58.3%であり、いずれもレーザー治療群の19.5%に対して優越性が示されました。また、52週目における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においても、アイリーア4週ごと投与群で41.6%、8週ごと投与群で31.1%と、いずれもレーザー治療群の7.8%に対して優越性が示されました。

VIVID-DME試験

■10文字以上の視力改善がみられた患者の割合（LOCF、FAS）

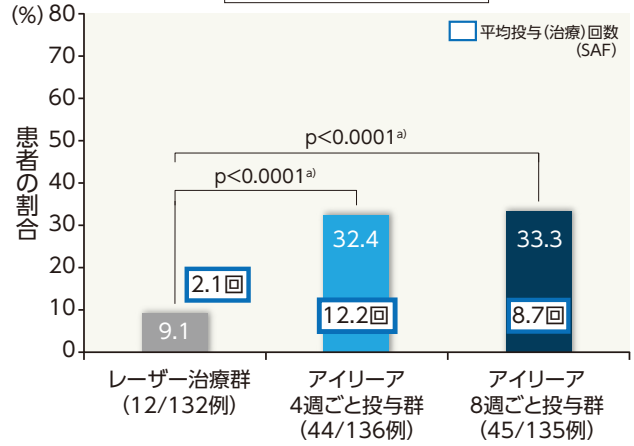
52週：副次評価項目



レーザー治療群との調整済群間差（両側97.5%信頼区間）b)	28.7（15.8, 41.6）	27.5（14.6, 40.5）

■15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（LOCF、FAS）

52週：副次評価項目



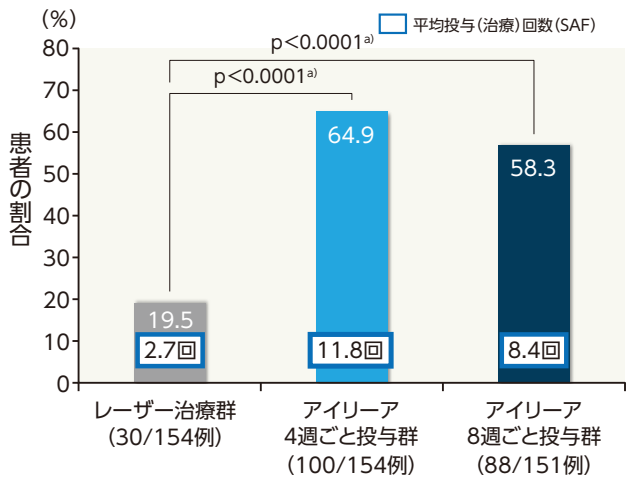
レーザー治療群との調整済群間差（両側97.5%信頼区間）b)	23.3（12.6, 33.9）	24.2（13.5, 34.9）

a）地域で調整した両側CMH検定、b）各アイリーア投与群−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）

VISTA-DME試験

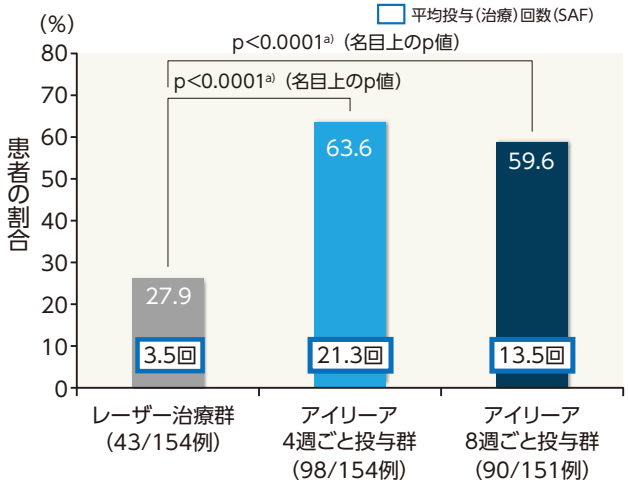
■10文字以上の視力改善がみられた患者の割合(LOCF、FAS)

52週：副次評価項目



レーザー治療群との調整済群間差(両側97.5%信頼区間)b)	45.9 (34.7, 57.0)	38.8 (27.2, 50.3)

100週：追加評価項目

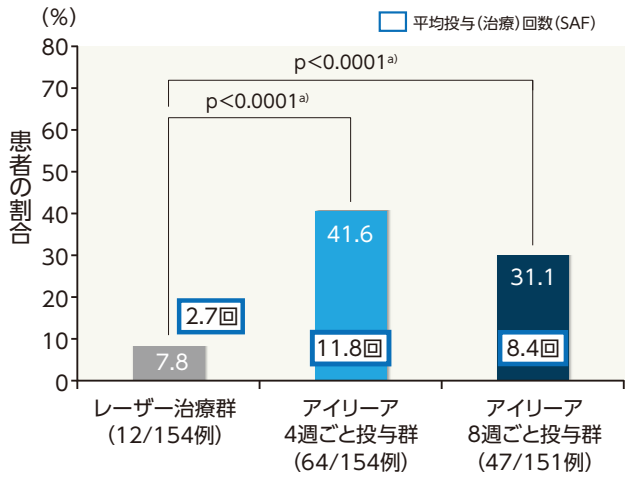


レーザー治療群との調整済群間差(両側97.5%信頼区間)b)	36.2 (24.3, 48.1)	31.6 (19.5, 43.7)

a) 心筋梗塞または脳血管障害の既往歴で調整した両側CMH検定
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群(心筋梗塞また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)

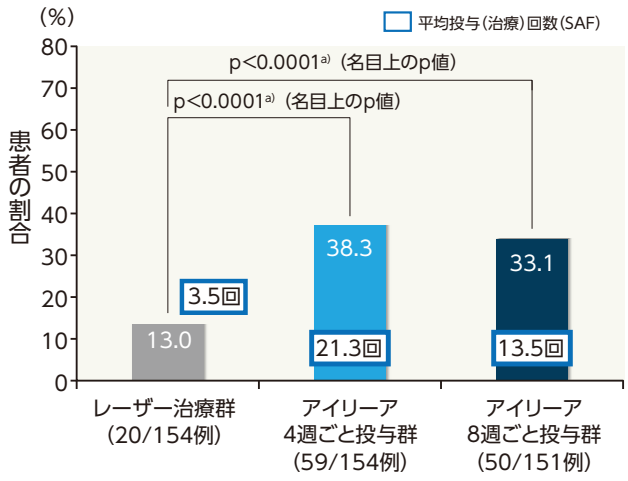
■15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(LOCF、FAS)

52週：副次評価項目



レーザー治療群との調整済群間差(両側97.5%信頼区間)b)	34.2 (24.1, 44.4)	23.3 (13.5, 33.1)

100週：追加評価項目



レーザー治療群との調整済群間差(両側97.5%信頼区間)b)	25.8 (15.1, 36.6)	20.1 (9.6, 30.6)

a) 心筋梗塞または脳血管障害の既往歴で調整した両側CMH検定
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群(心筋梗塞また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)

その他の評価

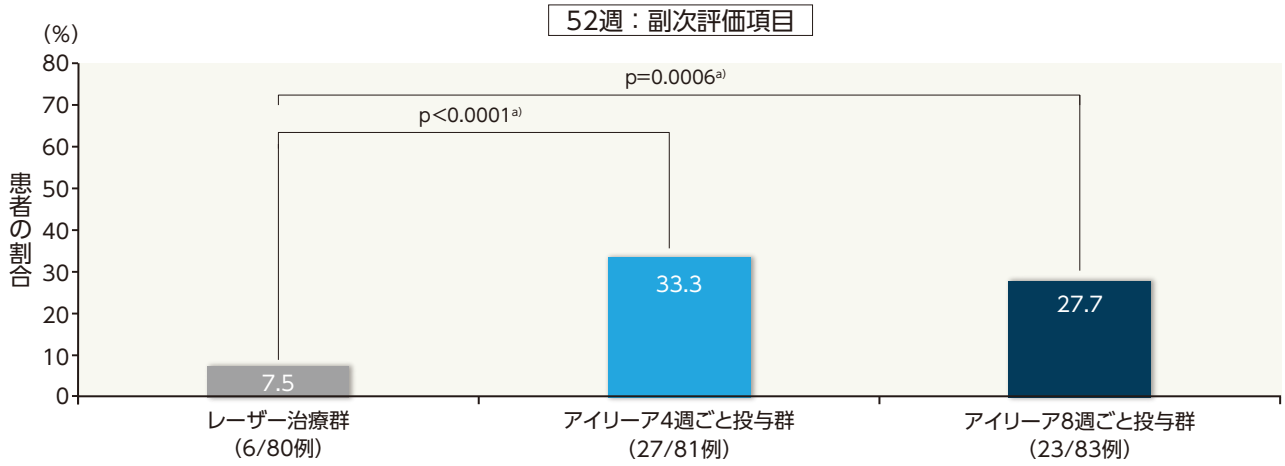
【参考情報】糖尿病網膜症の重症度

VIVID-DME試験では、52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は、アイリーア4週ごと投与群で33.3%、8週ごと投与群で27.7%であり、いずれもレーザー治療群（7.5%）に対して優越性が示されました。

VISTA-DME試験では、52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は、アイリーア4週ごと投与群で33.8%、8週ごと投与群で29.1%であり、いずれもレーザー治療群（14.3%）に対して優越性が示されました。

■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（LOCF、FAS）

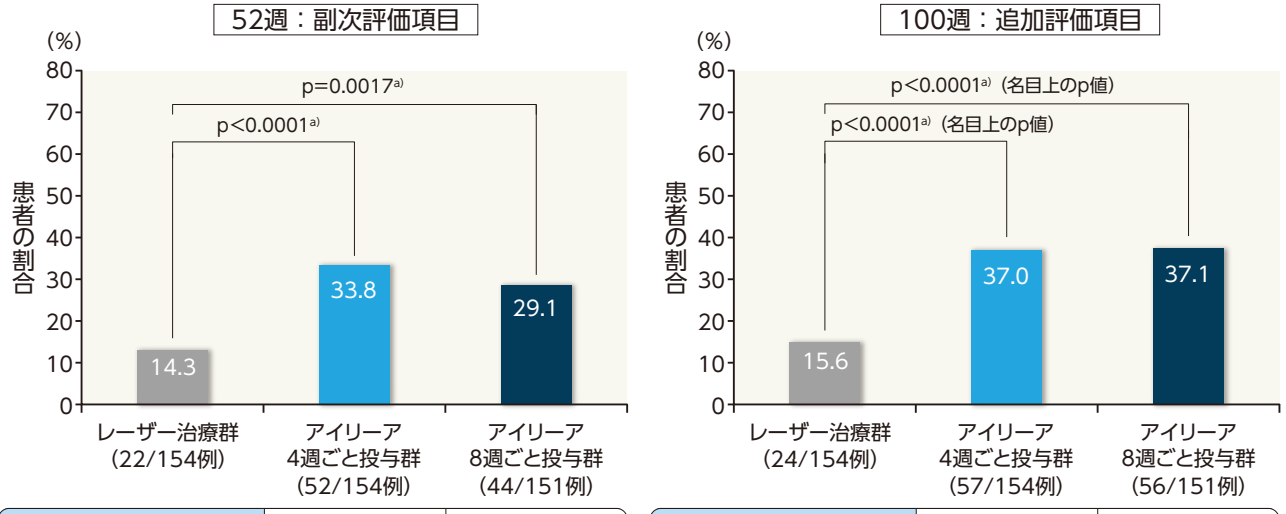
VIVID-DME試験



	アイリーア4週ごと投与群	アイリーア8週ごと投与群
レーザー治療群との調整済群間差（両側97.5%信頼区間）b)	25.8（12.2, 39.4）	19.3（6.6, 32.1）

a）地域で調整した両側CMH検定
b）各アイリーア投与群−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）

VISTA-DME試験



	アイリーア4週ごと投与群	アイリーア8週ごと投与群
レーザー治療群との調整済群間差（両側97.5%信頼区間）b)	19.7（9.0, 30.4）	14.9（4.4, 25.4）

	アイリーア4週ごと投与群	アイリーア8週ごと投与群
レーザー治療群との調整済群間差（両側97.5%信頼区間）b)	21.7（10.8, 32.6）	21.5（10.4, 32.5）

a）心筋梗塞または脳血管障害の既往歴で調整した両側CMH検定
b）各アイリーア投与群−レーザー治療群（心筋梗塞また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）

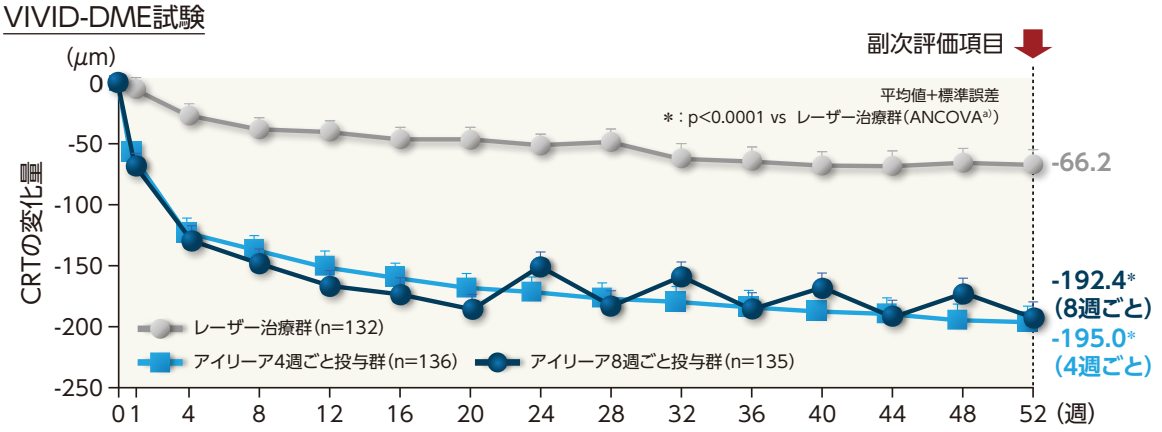
形態学的評価

中心網膜厚(CRT)の変化

VIVID-DME試験では、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、いずれのアイリーア投与群もレーザー治療群の-66.2μmに対して優越性が示されました。VISTA-DME試験では、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-185.9μm、8週ごと投与群で-183.1μmであり、いずれのアイリーア投与群もレーザー治療群の-73.3μmに対して優越性が示されました。また、100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-191.4μm、8週ごと投与群で-191.1μmであり、レーザー治療群で-83.9μmでした。

■CRTの変化量の推移(LOCF、FAS)

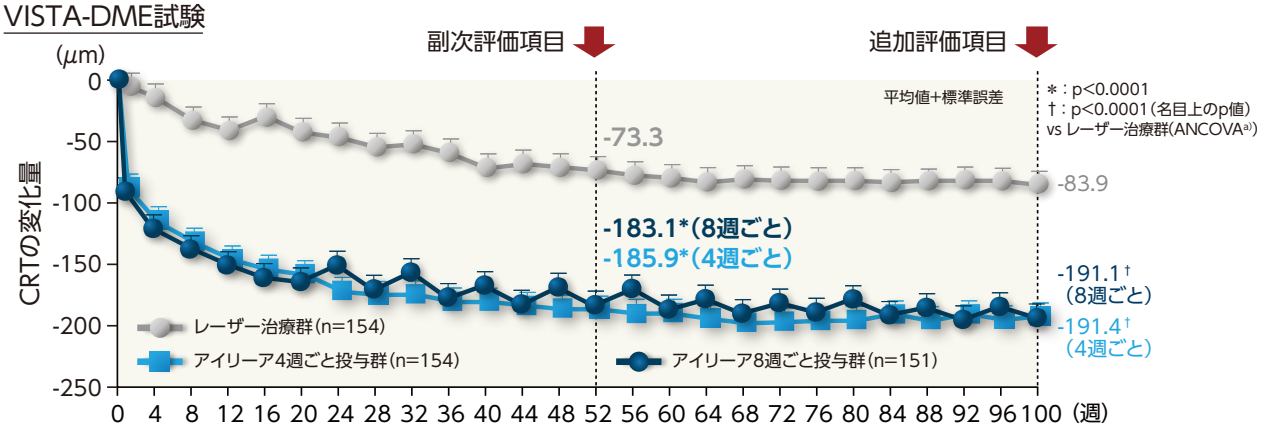
VIVID-DME試験



	実測値(μm、平均値±標準偏差)		変化量の調整済平均の群間差(両側97.5%信頼区間)[a,b]	平均投与(治療)回数(回、平均値±標準偏差)
	ベースライン	52週		
レーザー治療群(n=132)	540.3±152.4	474.2±177.6	–	2.1±1.1
アイリーア4週ごと投与群(n=136)	501.9±143.7	308.1±73.0(n=135)	-157.0(-190.9, -123.1)	12.2±2.6
アイリーア8週ごと投与群(n=135)	518.4±147.4	326.0±109.3	-142.8(-179.3, -106.3)	8.7±1.2

a) 治療群および地域を固定効果、CRTのベースライン値を共変量としたANCOVAモデル、b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

VISTA-DME試験



	実測値(μm、平均値±標準偏差)			変化量の調整済平均の群間差(両側97.5%信頼区間)[a,b]		平均投与(治療)回数(回、平均値±標準偏差)	
	ベースライン	52週	100週	52週	100週	52週	100週
レーザー治療群(n=154)	483.4±152.9	410.1±155.7	399.5±160.4	–	–	2.7±1.2	3.5±2.0
アイリーア4週ごと投与群(n=154)	485.4±156.5	299.5±84.8	294.1±114.8	-110.8 (-141.3, -80.2)	-104.9 (-139.6, -70.2)	11.8±2.6	21.3±5.8
アイリーア8週ごと投与群(n=151)	479.0±154.0	295.9±84.3	287.9±87.0	-113.5 (-144.2, -82.8)	-111.0 (-142.9, -79.0)	8.4±1.4	13.5±2.9

a) 治療群および心筋梗塞また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
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

QOLに関する評価

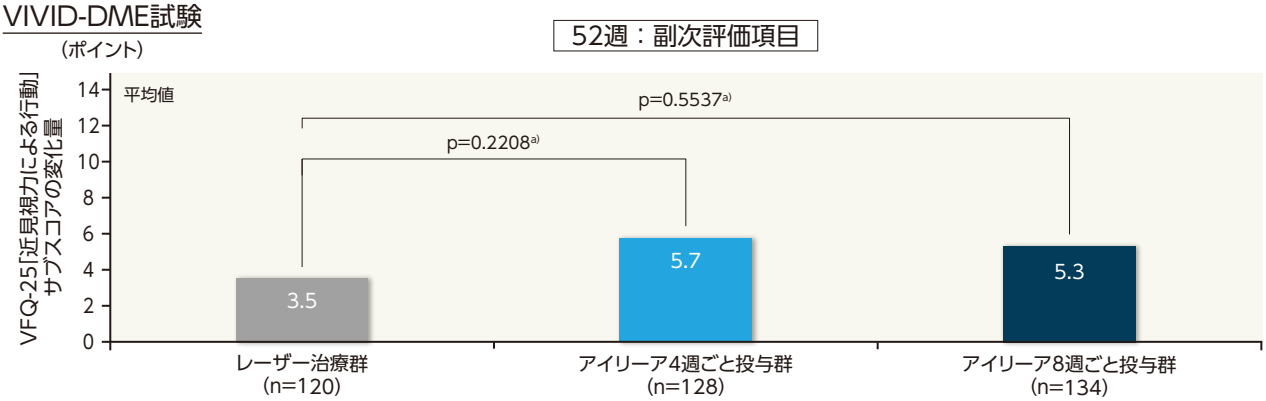
(1)【参考情報】NEI VFQ-25の「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化

VIVID-DME試験では、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は、アイリーア4週ごと投与群で5.7ポイント、8週ごと投与群で5.3ポイントであり、いずれもレーザー治療群の3.5ポイントに対して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ました。

VISTA-DME試験では、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は、アイリーア4週ごと投与群で9.0ポイント、8週ごと投与群で9.4ポイントであり、いずれもレーザー治療群の5.4ポイントに対して優越性が示されました。

■NEI VFQ-25「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化量(LOCF、FAS)

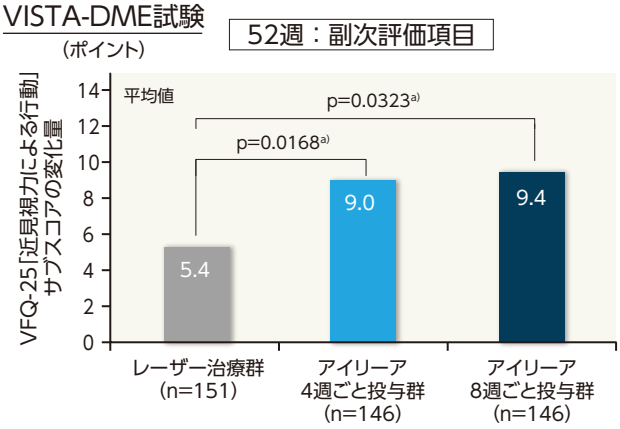
VIVID-DME試験

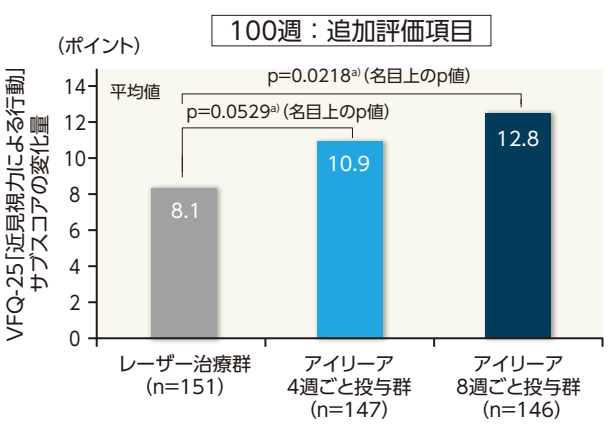


	実測値(ポイント、平均値±標準偏差)		変化量の調整済平均の群間差(両側97.5%信頼区間)a,b)
	ベースライン	52週	
レーザー治療群	67.4±22.2(n=131)	71.4±20.4(n=120)	–
アイリーア4週ごと投与群	68.0±22.9(n=136)	74.2±20.5(n=128)	2.4(-2.0, 6.8)
アイリーア8週ごと投与群	60.8±23.5(n=135)	65.8±23.2(n=134)	-1.2(-5.8, 3.4)

a) 治療群および地域を固定効果、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
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

VISTA-DME試験





	実測値(ポイント、平均値±標準偏差)			変化量の調整済平均の群間差(両側97.5%信頼区間)a,b)	
	ベースライン	52週	100週	52週	100週
レーザー治療群	56.6±23.1(n=154)	62.1±23.5(n=151)	64.8±24.0(n=151)	–	–
アイリーア4週ごと投与群	60.1±23.9(n=154)	69.0±24.1(n=146)	70.6±25.5(n=147)	5.2(0.3, 10.0)	4.6(-0.7, 9.9)
アイリーア8週ごと投与群	58.1±22.9(n=150)	67.3±22.4(n=147)	70.7±22.6(n=147)	4.4(-0.2, 8.9)	5.1(0.1, 10.0)

a) 治療群および心筋梗塞また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
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

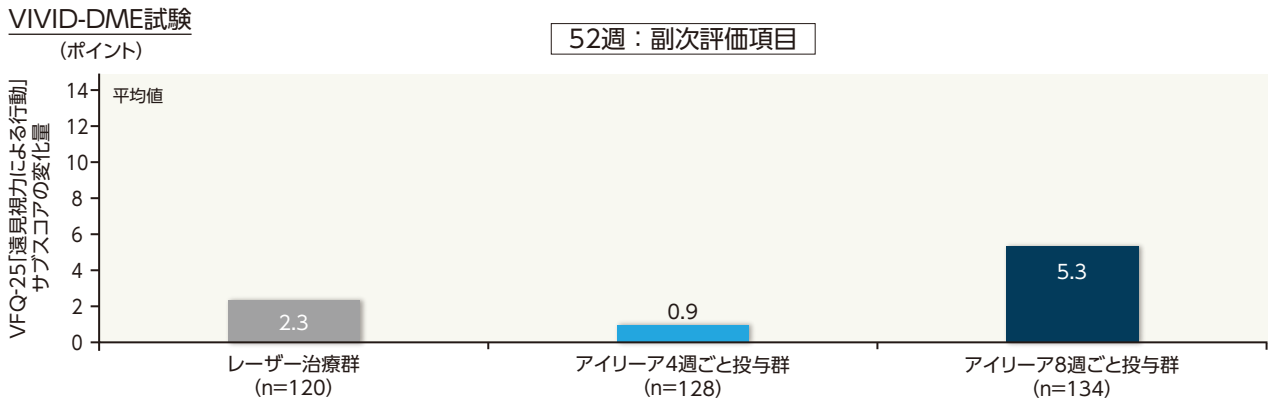
(2)【参考情報】NEI VFQ-25の「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化

VIVID-DME試験では、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は、アイリーア4週ごと投与群で0.9ポイント、8週ごと投与群で5.3ポイントであり、レーザー治療群では2.3ポイントでした。

VISTA-DME試験では、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は、アイリーア4週ごと投与群で8.6ポイント、8週ごと投与群で7.3ポイントであり、レーザー治療群の6.7ポイントに対して優越性は示されませんでした。

■NEI VFQ-25「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化量(LOCF、FAS)

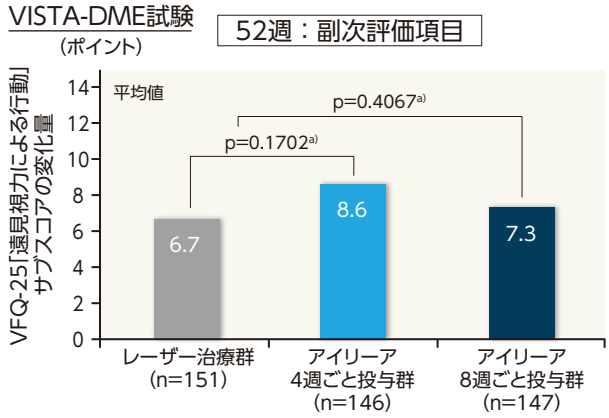
VIVID-DME試験

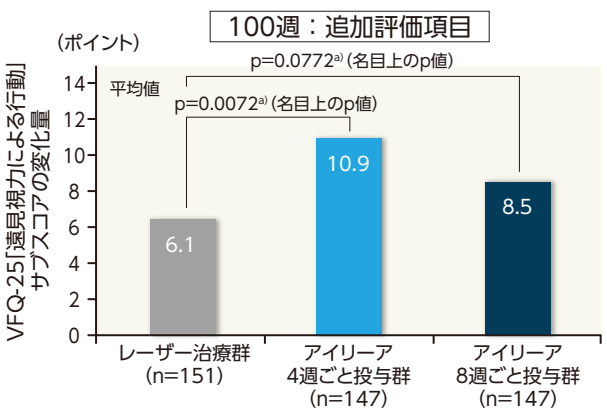


	実測値(ポイント、平均値±標準偏差)		変化量の調整済平均の群間差(両側97.5%信頼区間)[a,b]
	ベースライン	52週	
レーザー治療群	77.0±20.9(n=131)	79.1±20.8(n=120)	–
アイリーア4週ごと投与群	76.7±21.8(n=136)	78.2±20.0(n=128)	-1.2(-5.3, 2.9)
アイリーア8週ごと投与群	67.8±22.9(n=135)	72.9±22.1(n=134)	-0.4(-4.8, 4.1)

a) 治療群および地域を固定効果、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
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

VISTA-DME試験





	実測値(ポイント、平均値±標準偏差)			変化量の調整済平均の群間差(両側97.5%信頼区間)[a,b]	
	ベースライン	52週	100週	52週	100週
レーザー治療群	63.7±23.3(n=154)	70.4±22.5(n=151)	69.8±22.6(n=151)	–	–
アイリーア4週ごと投与群	65.3±23.5(n=154)	73.8±22.4(n=146)	75.9±23.2(n=147)	2.9(-1.8, 7.5)	5.8(1.0, 10.6)
アイリーア8週ごと投与群	66.8±22.5(n=151)	73.9±22.8(n=147)	75.2±22.1(n=147)	1.7(-2.8, 6.1)	3.6(-1.0, 8.1)

a) 治療群および心筋梗塞また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
b) 各アイリーア投与群−レーザー治療群

安全性（52/100週間の有害事象発現率）

VIVID-DME試験（52週間）において、すべての有害事象はアイリーア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%）に認められました。主な有害事象はアイリーア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%）などでした。試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア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例に認められました。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、アイリーア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例に認められました。試験薬に関連する死亡は、アイリーア8週ごと投与群で高血圧性心疾患が1例に認められました。

VISTA-DME試験（52週間）において、すべての有害事象はアイリーア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%）に認められました。主な有害事象は、アイリーア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%）などでした。VISTA-DME試験（100週間）において、すべての有害事象はアイリーア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%）に認められました。試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア4週ごと投与群で脳幹卒中·脳血管発作·心停止が各1例、アイリーア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例に認められました。試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、アイリーア4週ごと投与群で脳幹卒中が1例に認められました。試験薬に関連する死亡は、アイリーア4週ごと投与群で心停止·脳血管発作が各1例に認められました。

VIVID-DME試験およびVISTA-DME試験の併合解析（52週間）

		レーザー治療群（n=287）	アイリーア		
			4週ごと投与群（n=291）	8週ごと投与群（n=287）	合計（n=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%）

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

VISTA-DME試験（100週間）

		レーザー治療群（n=154）	アイリーア		
			4週ごと投与群（n=155）	8週ごと投与群（n=152）	合計（n=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%）

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

VIVID-DME試験における日本人の部分集団解析

日本人DME患者を対象とした第Ⅲ相試験は、国際共同試験（VIVID-DME試験）として実施されました。そのため、事前に日本人の部分集団解析（レーザー治療群：25例、アイリーア4週ごと投与群：26例、アイリーア8週ごと投与群：25例）を行うことを計画し、全集団と日本人集団の試験成績の一貫性を検討しました。

【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

●患者背景および特性（FAS）

項目		日本人集団		全集団	
		レーザー治療群（n=25）	アイリーア8週ごと投与群（n=25）	レーザー治療群（n=132）	アイリーア8週ごと投与群（n=135）
性別：例数（%）	女性	11（44.0）	3（12.0）	54（40.9）	47（34.8）
	男性	14（56.0）	22（88.0）	78（59.1）	88（65.2）
年齢（歳）		64.4±9.4	65.6±8.0	63.9±8.6	64.2±7.8
最高矯正視力文字数（文字）		57.8±12.5	58.1±10.7	60.8±10.6	58.8±11.2
CRT（μm）		566.8±130.5	478.7±101.2	540.3±152.4	518.4±147.4
ETDRS糖尿病網膜症の重症度スコア：例数（%）	20	0	0	1（0.8）	0
	35	0	1（4.0）	2（1.5）	1（0.7）
	43	5（20.0）	3（12.0）	36（27.3）	28（20.7）
	47	4（16.0）	4（16.0）	24（18.2）	27（20.0）
	53	8（32.0）	12（48.0）	35（26.5）	42（31.1）
	61	1（4.0）	0	1（0.8）	2（1.5）
	65	0	1（4.0）	0	1（0.7）
	グレード不可*	7（28.0）	4（16.0）	33（25.0）	34（25.2）
NEI VFQ-25（ポイント）	合計スコア	70.6±17.1（n=25）	67.2±13.9（n=25）	77.5±15.2（n=131）	71.2±17.8（n=135）
	近見視力による行動スコア	55.2±25.0（n=25）	50.8±20.3（n=25）	67.4±22.2（n=131）	60.8±23.5（n=135）
	遠見視力による行動スコア	69.0±19.0（n=25）	59.7±19.2（n=25）	77.0±20.9（n=131）	67.8±22.9（n=135）
HbA1c（%）		7.4±1.2（n=25）	7.4±1.1（n=25）	7.7±1.3（n=131）	7.7±1.4（n=135）
HbA1c >8%：例数（%）		5（20.0）	6（24.0）	42（31.8）	44（32.6）
HbA1c ≦8%：例数（%）		20（80.0）	19（76.0）	89（67.4）	91（67.4）
不明：例数（%）		0	0	1（0.8）	0
糖尿病罹病期間（年）		12.0±9.4（n=23）	12.3±8.9（n=23）	14.5±9.8（n=105）	14.1±8.9（n=99）

平均値±標準偏差（性別、重症度スコア、糖尿病コントロール以外）

*スコア値90はグレード不可に分類

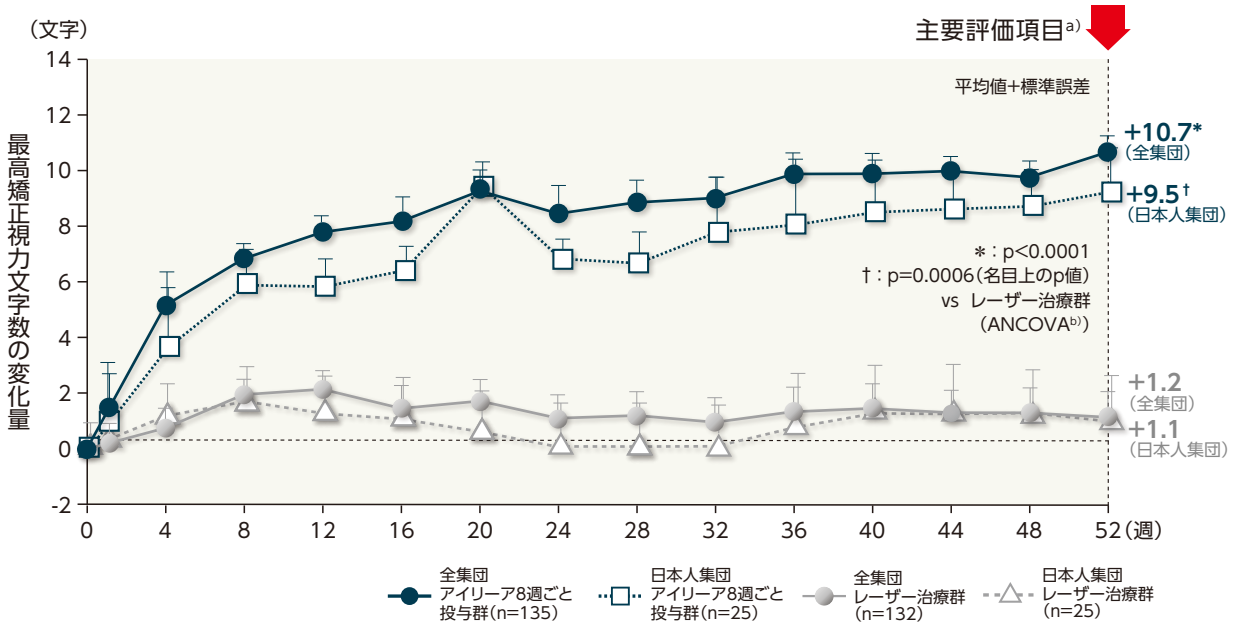
●有効性

日本人集団において、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、アイリーア8週ごと投与群で+9.5文字であり、レーザー治療群で+1.1文字でした[調整済群間差：8.4文字(両側97.5%信頼区間：3.0～13.8文字)、p=0.0006(名目上のp値)(ANCOVA)※]。

この結果は、全集団の結果[アイリーア8週ごと投与群：+10.7文字、レーザー治療群：+1.2文字、調整済群間差：9.1文字(両側97.5%信頼区間：6.3～11.8文字)、p<0.0001(ANCOVA)※]と整合していました。

※ 治療群(日本人集団)または治療群および地域(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

■最高矯正視力文字数の変化量の推移(LOCF、FAS)



a) 全集団は検証的な解析

b) 治療群(日本人集団)または治療群および地域(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

■その他の有効性：52週目（LOCF、FAS）

	日本人集団		全集団	
	レーザー治療群（n=25）	アイリーア8週ごと投与群（n=25）	レーザー治療群（n=132）	アイリーア8週ごと投与群（n=135）
レーザー平均治療回数およびアイリーアの平均投与回数※1：平均値±標準偏差	1.9±1.2	8.9±0.3	2.1±1.1	8.7±1.2
追加治療：例数（%）	5（20.0）※2	0※3	32（24.1）※2	11（8.1）※3
追加治療の平均回数：平均値±標準偏差	4.6±2.2※2	－※3	4.2±1.8※2（n=133）	1.5±0.5※3
最高矯正視力文字数でベースラインから10文字以上の視力改善がみられた患者の割合：例数（%）	5（20.0）	12（48.0）	34（25.8）	72（53.3）
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：例数（%）	2（8.0）	6（24.0）	12（9.1）	45（33.3）
CRTのベースラインからの変化量の平均値（μm）	-56.4	-180.7	-66.2	-192.4
【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（20.0）（n=15）	9（47.4）（n=19）	6（7.5）（n=80）	23（27.7）（n=83）
【参考情報】NEI VFQ-25「近見視力による行動」サブスケールスコアの変化量の平均値（ポイント）	10.0（n=23）	1.5（n=25）	3.5（n=120）	5.3（n=134）
【参考情報】NEI VFQ-25「遠見視力による行動」サブスケールスコアの変化量の平均値（ポイント）	-1.1（n=23）	1.3（n=25）	2.3（n=120）	5.3（n=134）

※1 0～52週（SAF）
※2 24～52週のアイリーア投与（SAF）
※3 24～52週のレーザー治療（SAF）
●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）

●安全性

■52週間の有害事象発現率

		日本人集団※		全集団（VIVID-DME試験およびVISTA-DME試験）	
		レーザー治療群（n=25）	アイリーア8週ごと投与群（n=25）	レーザー治療群（n=287）	アイリーア8週ごと投与群（n=287）
すべての有害事象		19（76.0）	23（92.0）	258（89.9）	258（89.9）
眼に関連する有害事象	試験眼	9（36.0）	12（48.0）	185（64.5）	167（58.2）
	僚眼	8（32.0）	8（32.0）	145（50.5）	147（51.2）
試験眼の有害事象		9（36.0）	12（48.0）	185（64.5）	167（58.2）
試験眼の重篤な有害事象		0	0	12（4.2）	5（1.7）
試験薬に関連する有害事象		0	0	0	1（0.3）※1
全身性の有害事象		13（52.0）	20（80.0）	213（74.2）	217（75.6）
試験薬に関連する有害事象		1（4.0）	4（16.0）	4（1.4）	6（2.1）
全身性の重篤な有害事象		3（12.0）	1（4.0）	65（22.6）	64（22.3）
試験薬に関連する有害事象		1（4.0）※2	1（4.0）※3	1（0.3）※2	1（0.3）※3
APTC定義による動脈血栓塞栓事象a）		1（4.0）	1（4.0）	8（2.8）	10（3.5）
非致死性心筋梗塞		1（4.0）	0	5（1.7）	3（1.0）
非致死性脳卒中		0	0	2（0.7）	5（1.7）
血管死		0	1（4.0）	2（0.7）	2（0.7）

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
※1 眼圧上昇、※2 腸炎、※3 高血圧性心疾患*　*高血圧性心疾患は死亡に至る有害事象であった。

※ 本試験の日本人集団において、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象は、レーザー治療群の1例（腸炎）、およびアイリーア8週ごと投与群の1例（腎機能障害）に認められた。

8 国内第Ⅲ相試験：VIVID-Japan試験[17)]（日本人患者の安全性の確認）

17）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

VIVID-DME試験でアイリーア投与を受けた日本人集団は51例（アイリーア4週ごと投与群：26例、8週ごと投与群：25例）と少数であったことから、日本人の糖尿病黄斑浮腫（DME）を有する患者に対するアイリーア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）においてアイリーア2mg単一群による多施設共同非無作為化非遮蔽試験（第Ⅲ相試験）を実施しました。

試験概要

目的	DMEを有する日本人患者に対するアイリーアの硝子体内投与の安全性および忍容性を検討するとともに、有効性についても検討する。
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
試験デザイン	非無作為化非遮蔽単一群試験
投与方法	対象患者に、アイリーア2mgを0～16週目まで4週ごとに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） 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

患者背景および特性（FAS）

項目		アイリーア群（n=72）
性別：例数（%）	女性	26（36.1）
	男性	46（63.9）
年齢（歳）		63.5±9.5
最高矯正視力文字数（文字）		56.4±12.1
CRT（μm）		514.2±129.0
HbA1c（%）		7.2±1.1
HbA1c >8%：例数（%）		12（16.7）
HbA1c ≦8%：例数（%）		59（81.9）
不明：例数（%）		1（1.4）
糖尿病罹病期間（年）		9.4±8.4

平均値±標準偏差（性別、糖尿病コントロール以外）

糖尿病黄斑浮腫の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として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。

安全性（52週間の有害事象発現率）

VIVID-Japan試験（52週間）において、すべての有害事象は72例中57例（79.2%）に認められました。主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（12.5%）などでした。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例に認められました。試験薬に関連する死亡は認められませんでした（主要評価項目、SAF）。

		アイリーア群（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%）

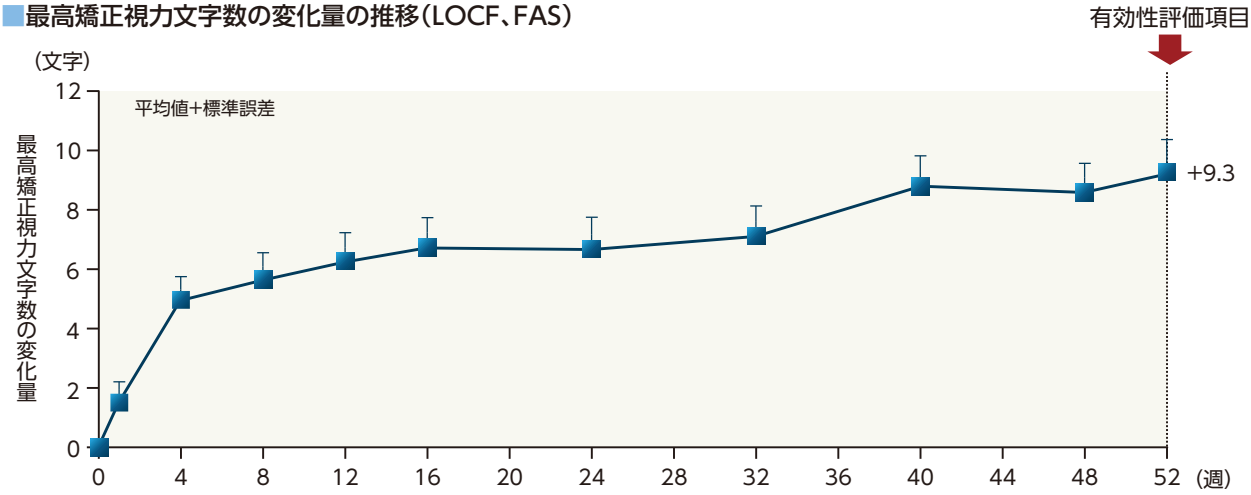
a）すべての有害事象のうち、APTC（Antiplatelet Trialists' Collaboration）定義により判定された動脈血栓塞栓事象

視力評価

視力の変化

52週目での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文字でした。

■最高矯正視力文字数の変化量の推移（LOCF、FAS）



	実測値（文字、平均値±標準偏差）		平均投与回数（回）
	ベースライン	52週	
アイリーア群（n=72）	56.4±12.1	65.7±11.3	8.7±1.2

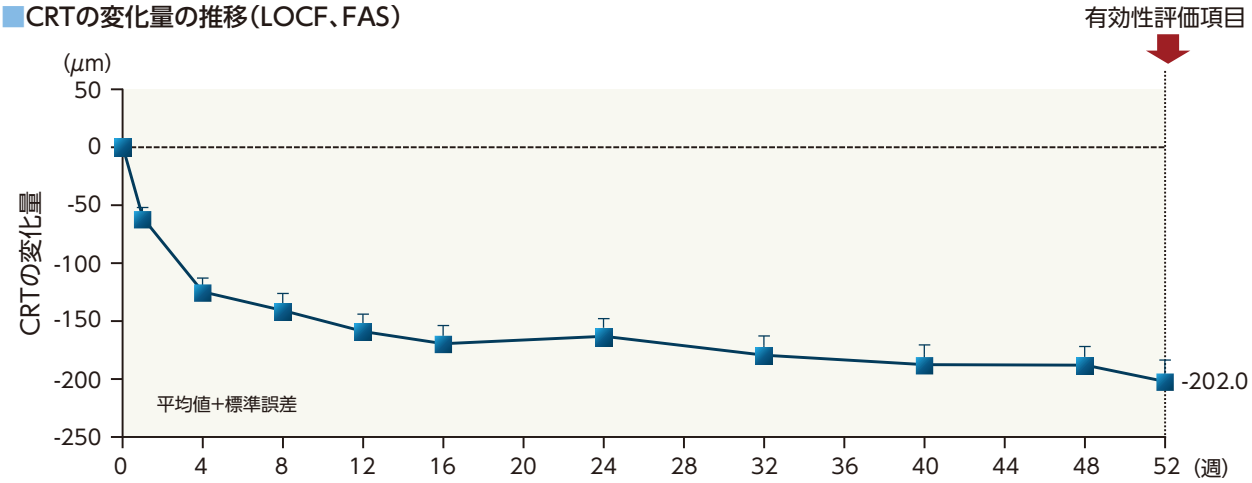
LOCF（last observation carried forward）：最終評価スコア外挿法

形態学的評価

中心網膜厚（CRT）の変化

52週目におけるCRTのベースラインからの変化量は-202.0μmでした。

■CRTの変化量の推移（LOCF、FAS）



	実測値（μm、平均値±標準偏差）	
	ベースライン	52週
アイリーア群（n=72）	514.2±129.0	312.2±103.6

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、アイリーア2mgを投与された730例※2中276例（37.8%）に副作用※3が認められました。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%）でした。うちアイリーアを投与された日本人症例128例（アイリーア群123例、レーザー治療群5例）中35例（27.3%）に副作用が認められました。主な副作用は、結膜出血23例（18.0%）でした。（効能追加承認時）

※1 VIVID-DME試験、VISTA-DME試験、VIVID-Japan試験
※2 アイリーア2mgを投与された症例（アイリーア群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

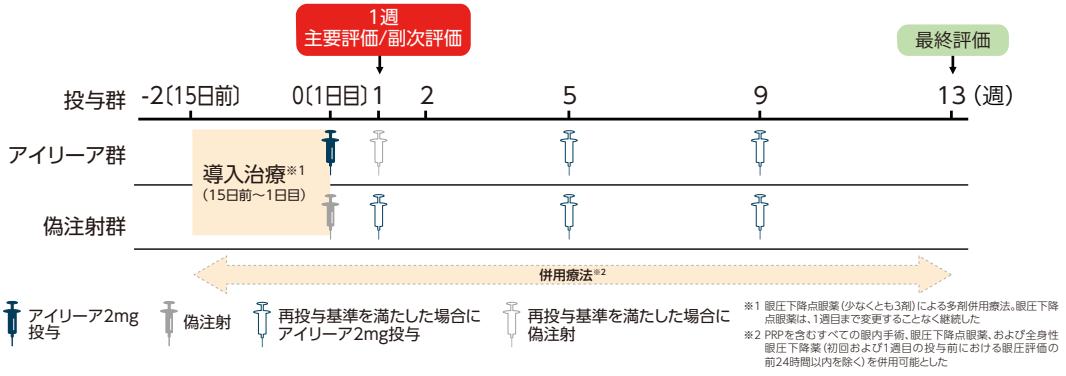
9 国内第Ⅲ相試験：VEGA試験[18]（偽注射に対する優越性の検証）、VENERA試験[19]（VEGA試験の有効性の確認）

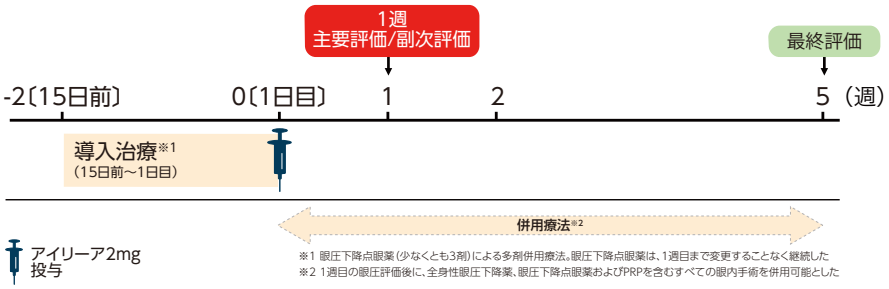
18）バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VEGA試験］承認時評価資料、19）バイエル薬品社内資料［国内第Ⅲ相試験：VENERA試験］承認時評価資料

VEGA試験では、偽注射に対するアイリーア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ました。

【実施地域】VEGA試験：日本、19施設　VENERA試験：日本、7施設

試験概要

目的	血管新生緑内障（NVG）患者におけるアイリーアの有効性について眼圧の変化を用いて検討し、安全性および忍容性についても検討する
試験対象	NVGを有する患者　VEGA試験：54例、VENERA試験：16例 ［主な選択基準］ ・虹彩新生血管（NVI）および隅角新生血管（NVA）が認められ、それに伴い眼圧が25mmHg超の成人NVG患者 ［主な除外基準（VEGA試験、VENERA試験共通）］ ・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 ・試験眼またはその周囲に、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）または懸濁液〕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 相違点 ［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 ［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
試験デザイン	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
投与方法	VEGA試験： 対象患者を、アイリーア群および偽注射群の2群に無作為に割り付けた。 初回投与日（1日目）にアイリーア群ではアイリーア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週目および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週目にはアイリーア群に偽注射、偽注射群にアイリーア2mg投与を行い、5週目および9週目にはいずれの投与群でもアイリーア2mg投与を行った。  ［VEGA試験における再投与基準］　以下の基準のすべてを満たす： ・眼圧が21mmHg超　・NVIの退縮が不十分（NVIグレードが0以外） ・アイリーア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

投与方法（続き）	VENERA試験： 初回投与日（1日目）にアイリーア2mgを単回硝子体内投与し、1週目および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。 
主な有効性評価項目	**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 **副次評価項目**：1週目における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 **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および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、各来院時点におけるNVIおよび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）：アイリーア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）：アイリーア群の有効性の検証（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。

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す。したがって、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アイリーアの有効性および安全性は確立していません。そのため、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ません。

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

参考）NVIおよびNVAグレード[a,b]

NVIおよび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ました。試験眼におけるNVIおよびNVAの程度は、以下に示すスコア表に従ってスコア化しました。

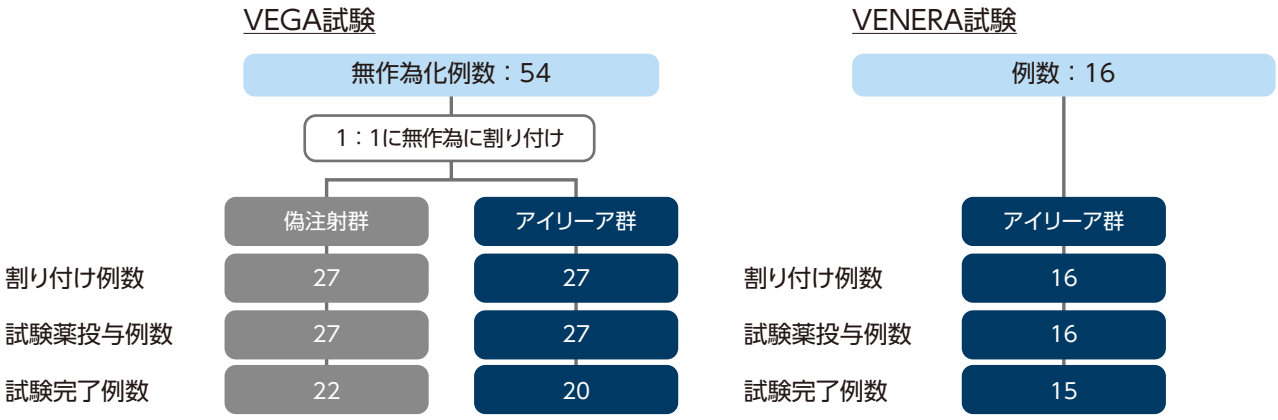
グレード	虹彩新生血管（NVI）	隅角新生血管（NVA）
0	NVIなし	NVAなし
1	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が2象限以下	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が2象限以下
2	虹彩の瞳孔部の表面の新生血管が2象限超	強膜岬を越えて線維柱帯上に分岐する新生血管の枝管が2象限超
3	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が1～3象限	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が1～3象限
4	瞳孔部の血管新生に加え、虹彩の毛様体部の血管新生/ブドウ膜外反が3象限超	線維柱帯の血管新生に加え、周辺虹彩前癒着が3象限超

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

血管新生緑内障の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、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。

試験対象例数と各群の患者の内訳



患者背景および特性（FAS）

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

VEGA試験

項目		偽注射群（n=27）	アイリーア群（n=27）
性別：例数（%）	女性	4（14.8）	5（18.5）
	男性	23（85.2）	22（81.5）
年齢（歳）		66.2±13.7	68.1±12.7
原疾患：例数（%）	網膜中心静脈閉塞症	5（18.5）	11（40.7）
	増殖糖尿病網膜症	13（48.1）	10（37.0）
	眼虚血症候群	5（18.5）	4（14.8）
	その他	4（14.8）	2（7.4）
VEGF阻害剤の使用歴有り：例数（%）		6（22.2）	7（25.9）
NVGステージ：例数（%）	開放隅角	23（85.2）	23（85.2）
	閉塞隅角※	4（14.8）	4（14.8）
罹病期間（日）		38.4±65.1	45.7±94.3
眼圧（mmHg）		36.7±9.1	33.0±9.9
NVIグレード：例数（%）	グレード0	1（3.7）	0
	グレード1	7（25.9）	8（29.6）
	グレード2	12（44.4）	6（22.2）
	グレード3	4（14.8）	9（33.3）
	グレード4	3（11.1）	4（14.8）
NVAグレード：例数（%）	グレード0	0	0
	グレード1	2（7.4）	3（11.1）
	グレード2	10（37.0）	5（18.5）
	グレード3	10（37.0）	12（44.4）
	グレード4	5（18.5）	7（25.9）

※ 周辺虹彩前癒着（PAS）があり、隅角が270°を超えて閉塞している。また、隅角新生血管スコアでグレード4に該当するもの
平均値±標準偏差（年齢、罹病期間、眼圧）

■VENERA試験

項目		アイリーア群(n=16)
性別：例数(%)	女性	4(25.0)
	男性	12(75.0)
年齢(歳)		65.6±12.9
原疾患：例数(%)	網膜中心静脈閉塞症	3(18.8)
	増殖糖尿病網膜症	10(62.5)
	眼虚血症候群	1(6.3)
	その他	2(12.5)
NVGステージ：例数(%)	開放隅角	16(100.0)
	閉塞隅角※	0
罹病期間(日)		60.8±133.7
眼圧(mmHg)		34.1±6.7
NVIグレード：例数(%)	グレード0	0
	グレード1	6(37.5)
	グレード2	5(31.3)
	グレード3	4(25.0)
	グレード4	1(6.3)
NVAグレード：例数(%)	グレード0	0
	グレード1	3(18.8)
	グレード2	4(25.0)
	グレード3	9(56.3)
	グレード4	0

※ 周辺虹彩前癒着(PAS)があり、隅角が270°を超えて閉塞している。また、隅角新生血管スコアでグレード4に該当するもの
平均値±標準偏差(年齢、罹病期間、眼圧)

投与回数

■VEGA試験におけるアイリーアの平均投与回数(FAS)

	偽注射群‡(n=27)	アイリーア群(n=27)
0～13週	1.0±0.6(1.0)	1.2±0.4(1.0)

‡ 1週目以降、再投与基準に従ってアイリーア2mg投与を実施
平均値±標準偏差(中央値)

眼圧評価

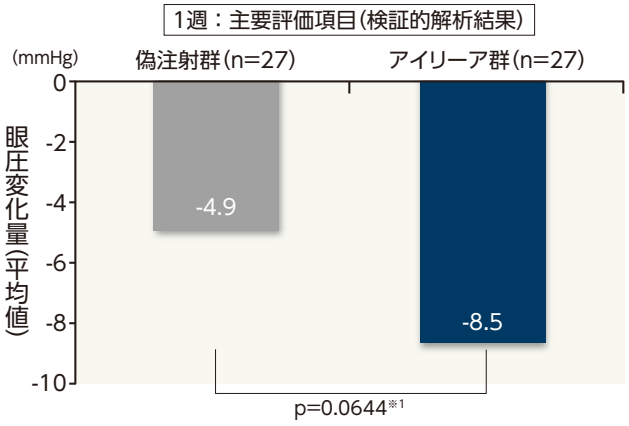
(1)眼圧の変化

VEGA試験では、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、アイリーア群で-8.5mmHg、偽注射群で-4.9mmHgでした。変化量の調整済平均の群間差(アイリーア群-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、偽注射に対するアイリーアの優越性は検証されませんでした(p=0.0644、ANCOVA※)。一方、PPSを対象とした補足的解析では、アイリーア群で平均-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(アイリーア群-偽注射群)は-5.5mmHg(両側95%信頼区間：-10.8～-0.2)であり、信頼区間の上限が0を下回りました。VENERA試験では、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、アイリーアの有効性が検証されました(p=0.0004、1標本t検定)。

※ 投与群および割り付け時の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

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(LOCF、FAS)

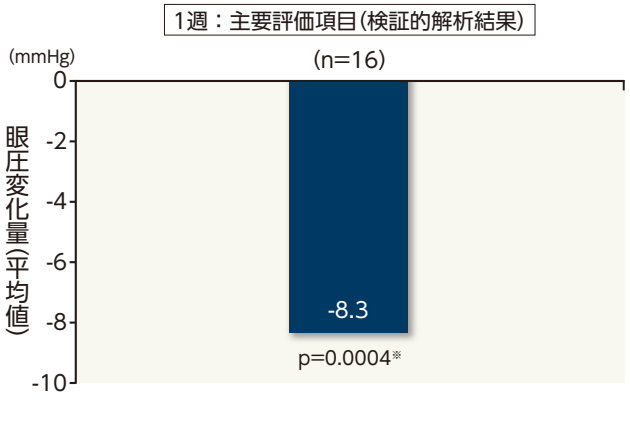


	ベースライン	1週	
	実測値(mmHg、平均値)	実測値(mmHg、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※1,2
偽注射群(n=27)	36.7	31.8	-4.9 (-10.2, 0.3)
アイリーア群(n=27)	33.0	24.5	

※1 投与群および割り付け時の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 アイリーア群ー偽注射群
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

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(LOCF、PPS)

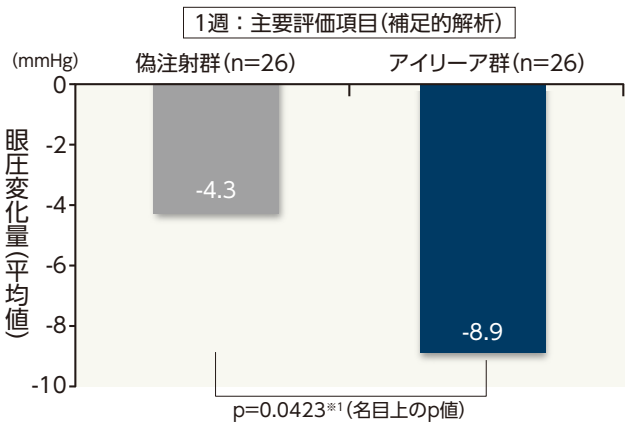


	ベースライン	1週	
	実測値(mmHg、平均値)	実測値(mmHg、平均値)	平均変化量の両側95%信頼区間※
アイリーア群(n=16)	34.1	25.8	(-12.2, -4.4)

※ 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

VEGA試験

■【補足的解析】1週目における眼圧のベースラインからの変化量(観察値、PPS)



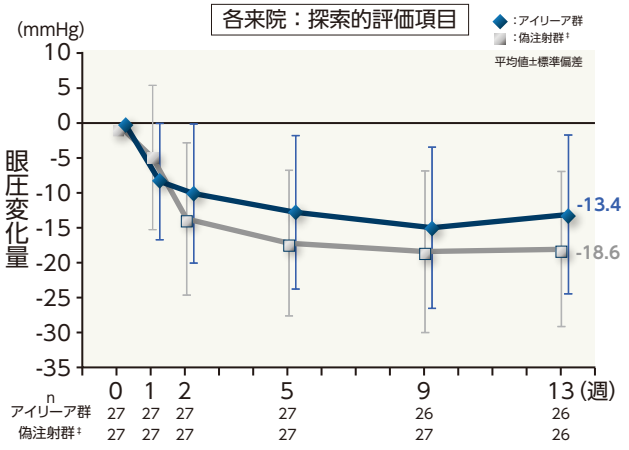
	ベースライン	1週	
	実測値(mmHg、平均値)	実測値(mmHg、平均値)	変化量の調整済平均の群間差(両側95%信頼区間)※1,2
偽注射群(n=26)	36.2	31.9	-5.5 (-10.8, -0.2)
アイリーア群(n=26)	33.3	24.4	

※1 投与群および割り付け時の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 アイリーア群ー偽注射群

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

VEGA試験

■眼圧変化量の推移（観察値、FAS）

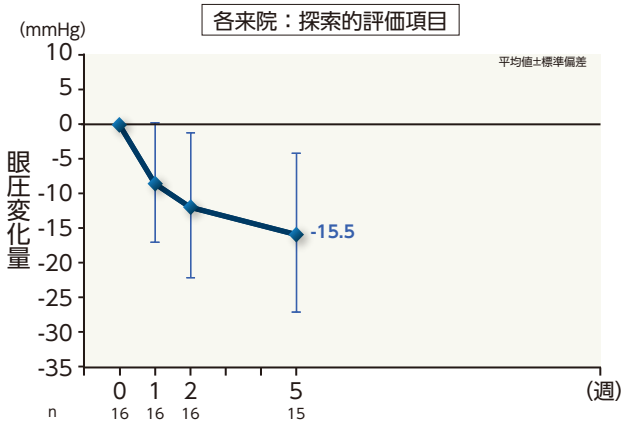


	実測値（mmHg、平均値）		
	ベースライン	1週（n=27）	13週（n=26）
偽注射群‡	36.7	31.8	17.6
アイリーア群	33.0	24.5	19.8

‡ 1週目以降、再投与基準に従ってアイリーア2mg投与を実施

VENERA試験

■眼圧変化量の推移（観察値、PPS）



	実測値（mmHg、平均値）			
	ベースライン	1週	2週	5週
アイリーア群	34.1	25.8	22.6	18.6

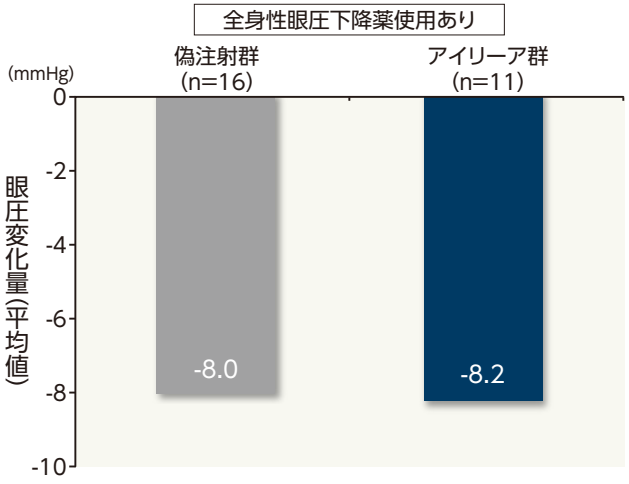
VEGA試験（眼圧変化の事後部分集団解析）

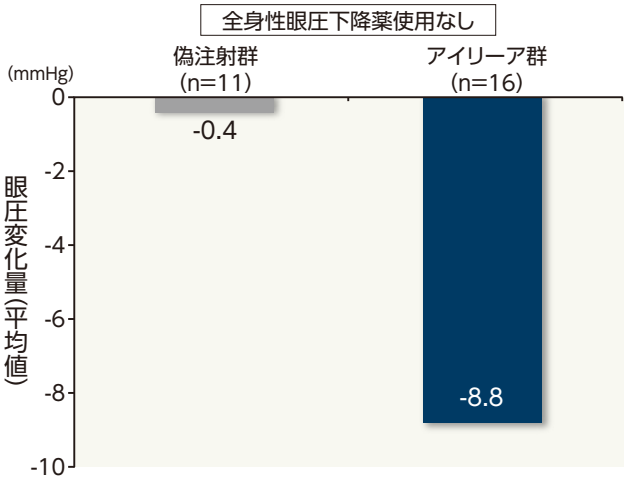
■1週目の眼圧変化量における全身性眼圧下降薬使用の有無別の部分集団解析（LOCF、FAS）

全身性眼圧下降薬の使用†によって、1週目の偽注射群においても眼圧下降（-8.0mmHg）が生じたことが、アイリーア群の偽注射群に対する統計学的優越性が示されなかった原因である可能性が考えられました。

なお、本事後解析の結果を踏まえて、追加試験であるVENERA試験が設計されました。

† ベースラインから1週目の投与前に行う眼圧評価の24時間前までの期間における全身性眼圧下降薬の使用





	ベースライン	1週	
	実測値（mmHg、平均値）	実測値（mmHg、平均値）	変化量の調整済平均の群間差（両側95%信頼区間）※
偽注射群（n=16）	41.2	33.2	-1.2 (-9.5, 7.1)
アイリーア群（n=11）	38.5	30.4	

	ベースライン	1週	
	実測値（mmHg、平均値）	実測値（mmHg、平均値）	変化量の調整済平均の群間差（両側95%信頼区間）※
偽注射群（n=11）	30.2	29.8	-8.3 (-15.1, -1.6)
アイリーア群（n=16）	29.3	20.5	

※ アイリーア群ー偽注射群（投与群および割り付け時の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）

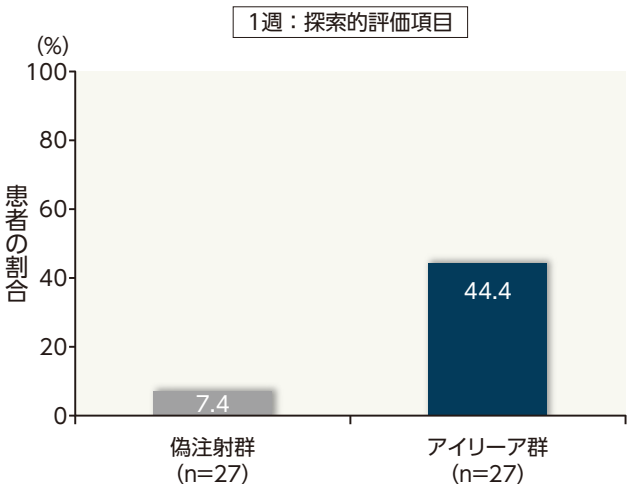
(2)眼圧のコントロール※

※ 眼圧≦21mmHg

VEGA試験において、1週目に眼圧をコントロールできた患者割合は、アイリーア群で44.4%、偽注射群で7.4%であり、調整済群間差(アイリーア群-偽注射群)は36.7%(両側95%信頼区間：16.4～57.0)でした。また最終評価時(13週目)では、アイリーア群で73.1%、偽注射群で84.6%の患者で眼圧がコントロールされました。
VENERA試験において、1週目に眼圧をコントロールできた患者割合は、43.8%(両側95%信頼区間：19.8～70.1)であり、2週目では56.3%、最終評価時(5週目)では86.7%でした。

VEGA試験

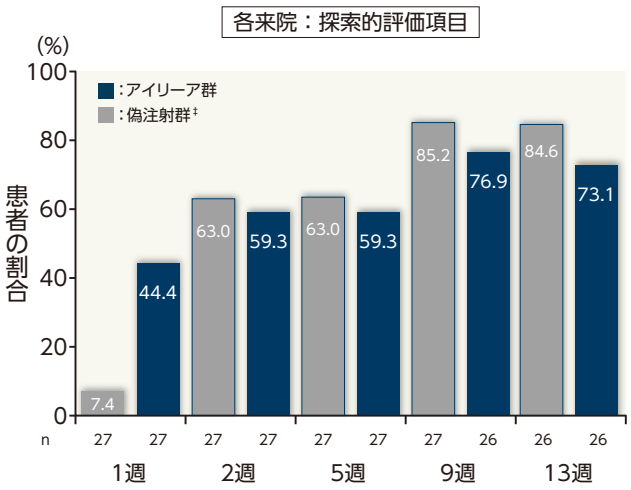
■1週目において眼圧をコントロールできた患者の割合(LOCF、FAS)



	アイリーア群-偽注射群
調整済群間差(%)(両側95%信頼区間)※	36.7 (16.4, 57.0)

※ 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

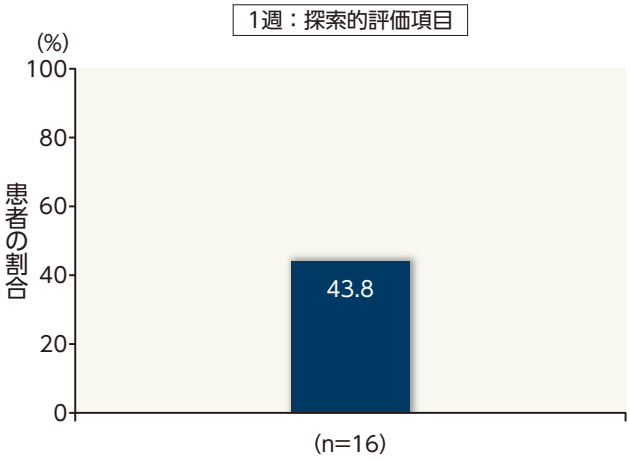
■眼圧をコントロールできた患者の割合(観察値、FAS)



‡ 1週目以降、再投与基準に従ってアイリーア2mg投与を実施

VENERA試験

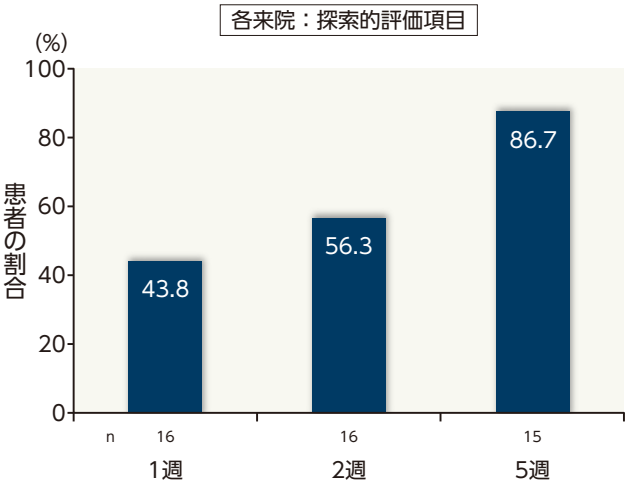
■1週目において眼圧をコントロールできた患者の割合(LOCF、PPS)



	患者割合(%)(両側95%信頼区間)※
アイリーア群(n=16)	43.8 (19.8, 70.1)

※ Clopper-Pearson法による推定

■眼圧をコントロールできた患者の割合(観察値、PPS)



虹彩・隅角新生血管の評価

(1)NVIグレードの改善※

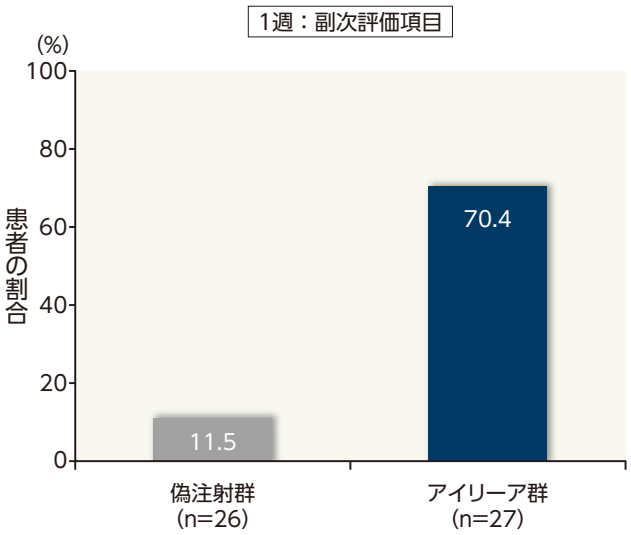
※ 改善の定義：ベースラインと比較して少なくとも1段階の改善

VEGA試験において、1週目にNVIグレードが改善した患者の割合は、アイリーア群で70.4%、偽注射群で11.5%であり、調整済群間差(アイリーア群-偽注射群)は59.1%(両側95%信頼区間：37.0～81.2)でした。また最終評価時(13週目)では、アイリーア群で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ました。

VENERA試験において、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%でした。

VEGA試験

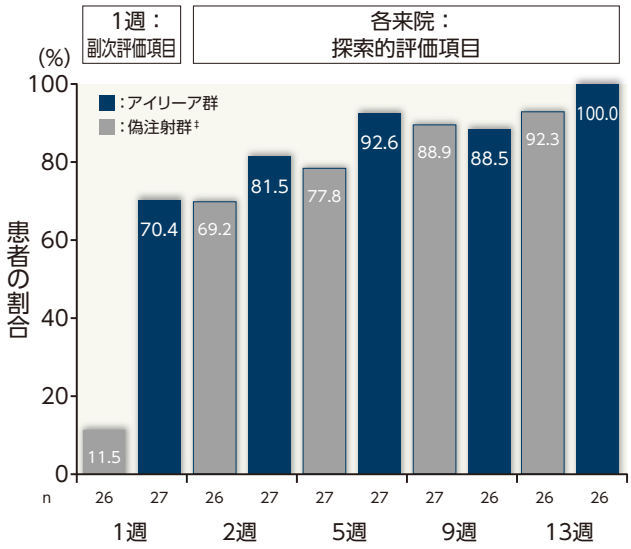
■1週目においてNVIグレードが改善した患者の割合(LOCF、FAS)



	アイリーア群-偽注射群
調整済群間差(%)(両側95%信頼区間)※	59.1 (37.0, 81.2)

※ 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

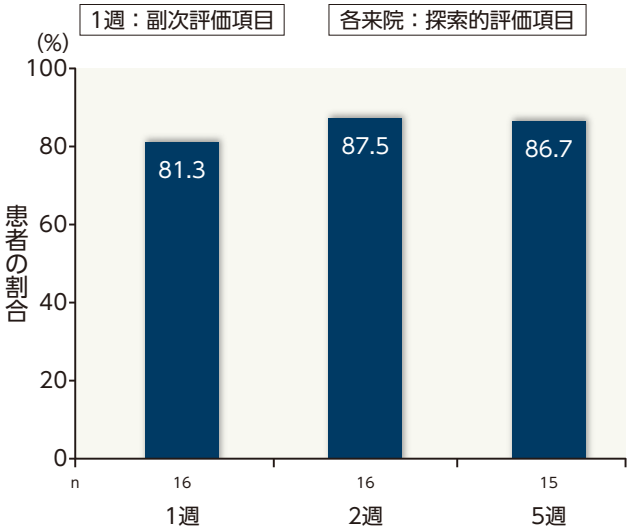
■NVIグレードが改善した患者の割合(LOCF†、FAS)



† 1週目のみLOCF、それ以降は観察値
‡ 1週目以降、再投与基準に従ってアイリーア2mg投与を実施

VENERA試験

■NVIグレードが改善した患者の割合(LOCF†、PPS)



	1週目における患者割合(%)(両側95%信頼区間)※
アイリーア群(n=16)	81.3 (54.4, 96.0)

† 1週目のみLOCF、それ以降は観察値
※ Clopper-Pearson法による推定

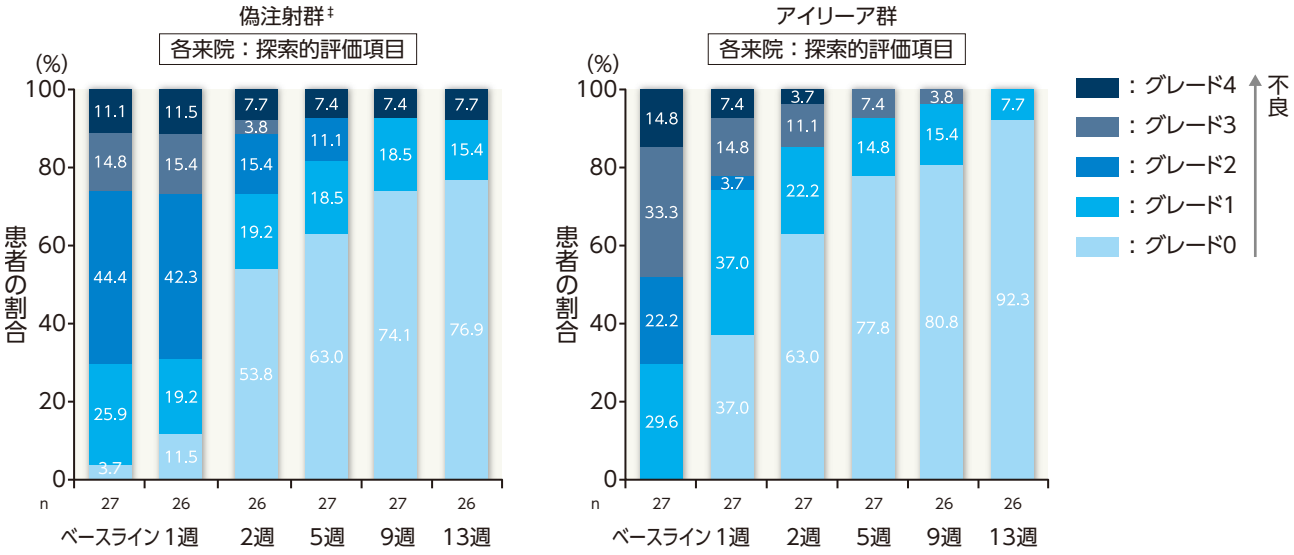
(2)NVIグレードの変化

VEGA試験において、ベースラインでNVIグレードが0(虹彩新生血管なし)であった患者割合は、アイリーア群で0.0%、偽注射群で3.7%であり、1週目ではアイリーア群で37.0%、偽注射群で11.5%でした。また、最終評価時(13週目)では、アイリーア群で92.3%、偽注射群で76.9%の患者でNVIグレードは0でした。

VENERA試験において、ベースラインでNVIグレードが0であった患者割合は0.0%でしたが、1週目では81.3%、最終評価時(5週目)では80.0%でした。

VEGA試験

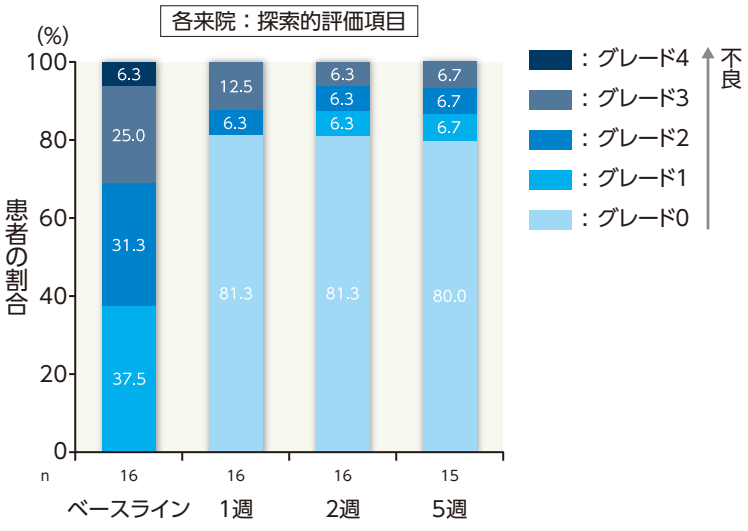
■NVIグレードの割合(観察値、FAS)



‡ 1週目以降、再投与基準に従ってアイリーア2mg投与を実施

VENERA試験

■NVIグレードの割合(LOCF†、PPS)



† 1週目のみLOCF、それ以降は観察値

(3)NVAグレードの改善※

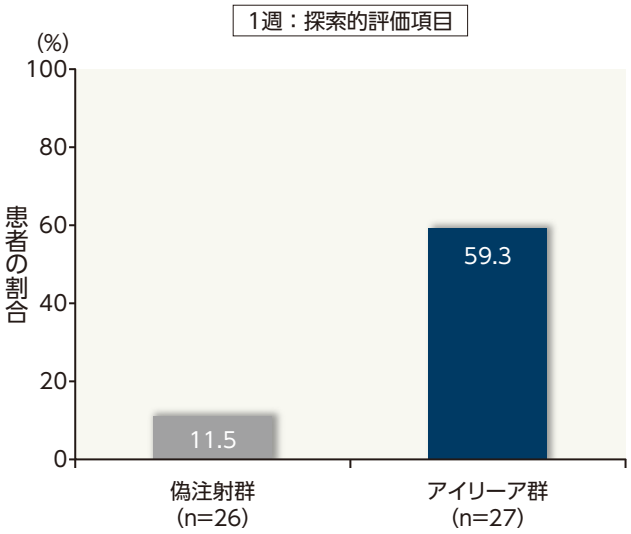
※ 改善の定義：ベースラインと比較して少なくとも1段階の改善

VEGA試験において、1週目にNVAグレードが改善した患者の割合は、アイリーア群で59.3%、偽注射群で11.5%であり、調整済群間差(アイリーア群-偽注射群)は48.3%(両側95%信頼区間：26.4～70.1)でした。また最終評価時(13週目)では、アイリーア群で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ました。

VENERA試験において、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%でした。

VEGA試験

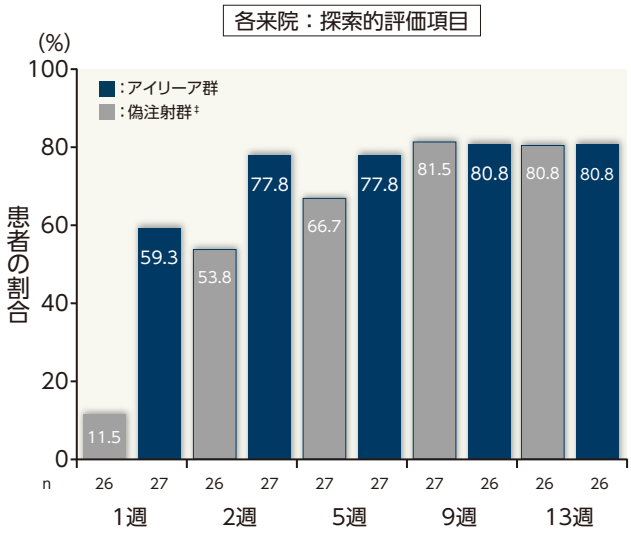
■1週目においてNVAグレードが改善した患者の割合(LOCF、FAS)



	アイリーア群-偽注射群
調整済群間差(%)(両側95%信頼区間)※	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

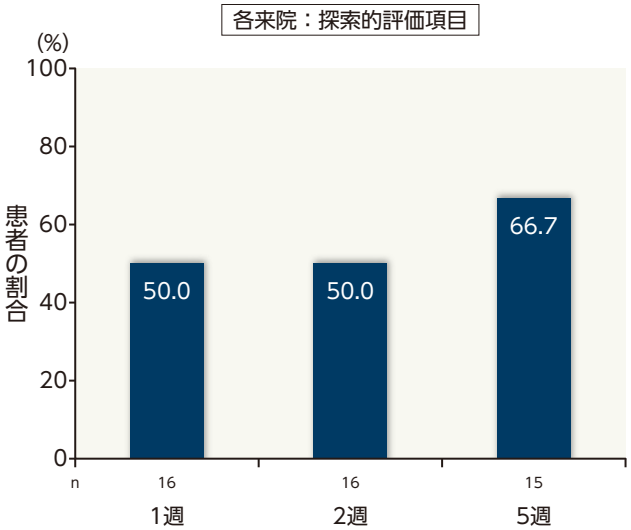
■NVAグレードが改善した患者の割合(観察値、FAS)



‡ 1週目以降、再投与基準に従ってアイリーア2mg投与を実施

VENERA試験

■NVAグレードが改善した患者の割合(LOCF†、PPS)



	1週目における患者割合(%)(両側95%信頼区間)※
アイリーア群(n=16)	50.0 (24.7, 75.3)

† 1週目のみLOCF、それ以降は観察値
※ Clopper-Pearson法による推定

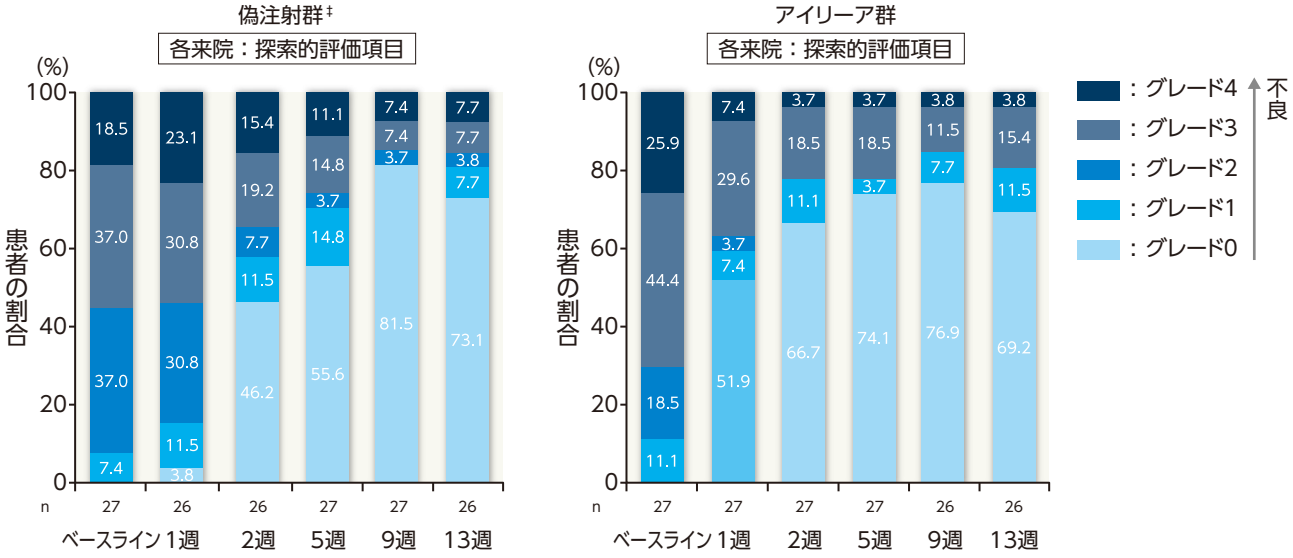
(4)NVAグレードの変化

VEGA試験において、ベースラインでNVAグレードが0(隅角新生血管なし)であった患者割合は、アイリーア群で0.0%、偽注射群で0.0%であり、1週目ではアイリーア群で51.9%、偽注射群で3.8%でした。また、最終評価時(13週目)では、アイリーア群で69.2%、偽注射群で73.1%の患者でNVAグレードは0でした。

VENERA試験において、ベースラインでNVAグレードが0であった患者割合は0.0%でしたが、1週目では50.0%、最終評価時(5週目)では60.0%でした。

VEGA試験

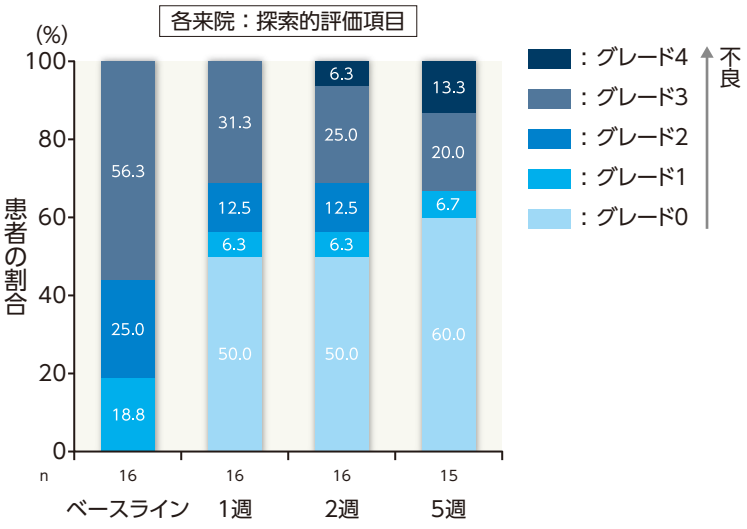
■NVAグレードの割合(観察値、FAS)



‡ 1週目以降、再投与基準に従ってアイリーア2mg投与を実施

VENERA試験

■NVAグレードの割合(LOCF†、PPS)



† 1週目のみLOCF、それ以降は観察値

安全性（13/5週間の有害事象発現率）

VEGA試験（13週間）において、すべての有害事象はアイリーア群で27例中13例（48.1%）、偽注射群で27例中20例（74.1%）に認められました。主な有害事象は、アイリーア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%）などでした。副作用※1は、アイリーア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%）でした。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例に認められました。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および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

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%）に認められました。副作用の内訳は、眼痛2例（12.5%）、眼そう痒症および頭痛が各1例（6.3%）でした。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および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

※1 投与手技に起因する有害事象を含む
※2 アイリーア2mgを投与された症例（アイリーア群27例、偽注射群23例）を評価対象とした

■VEGA試験（13週間）

		偽注射群* (n=27)		アイリーア群 (n=27)
		0～1週	0～13週	
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アイリーア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）

		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

10 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：FIREFLEYE試験[20]（奏効割合の閾値66%に対する優越性の検証またはレーザー治療に対する非劣性の検証）

20）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

未熟児網膜症（ROP）の治療にアイリーアを用いた臨床研究および抗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試験ではアイリーア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、アイリーアの追加投与を各眼につき2回まで実施できる。」と設定しました。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りましたが、日本と日本以外の国または地域で異なる有効性主要解析が実施されることになりました。日本ではアイリーア投与群の奏効割合の閾値（66%）に対する優越性を検証しました。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%）を参考に設定しました。一方、日本以外の国または地域ではアイリーア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ました。

※ 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、または治療を切り替えた場合、治療成功には含まれない。

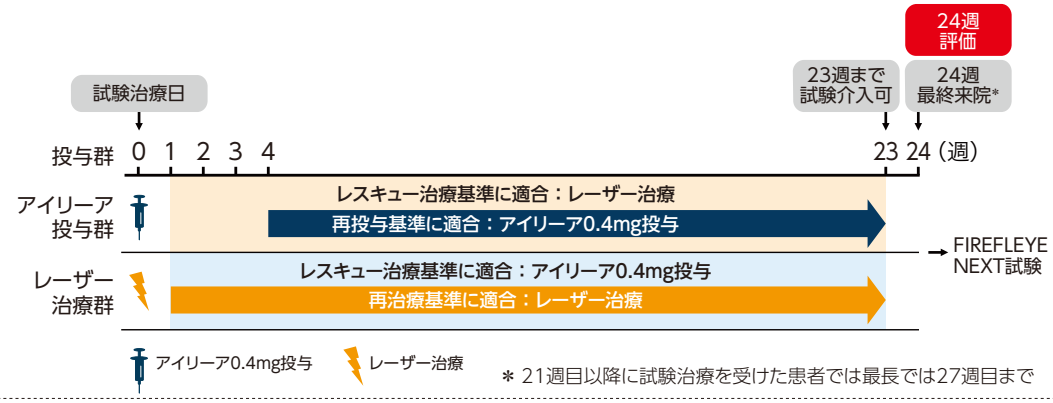
【実施地域】アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の27ヵ国、64施設

試験概要

目的	ROP患者におけるアイリーアと網膜光凝固術の有効性を比較するために、アイリーアの奏効割合の閾値に対する優越性もしくはレーザー治療に対する非劣性を検証するとともに、安全性および忍容性についても検討する
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週以下または出生体重が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または3+、もしくは ・zoneⅡ stage2+または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、遺伝子疾患また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、また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： ・部分的または完全な網膜剥離に進行したROP（stage4または5）を有する ・zoneⅢにのみROP病変を有する ・試験治療また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に対して外科的または非外科的な治療（抗VEGF薬の硝子体内投与、網膜光凝固術または冷凍凝固術、硝子体手術）の既往がある
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

未熟児網膜症の用法及び用量

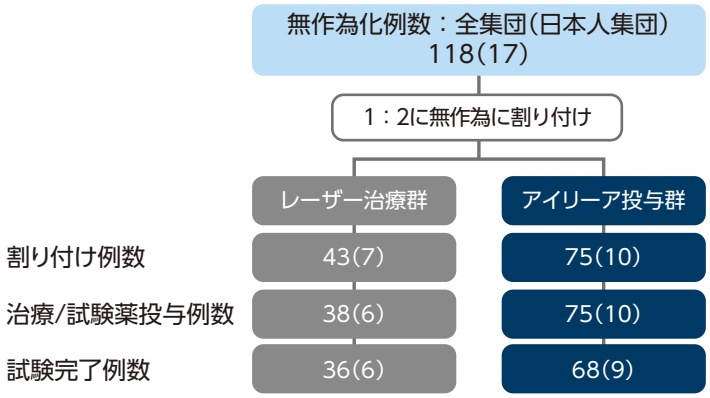
アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

投与方法	対象患者を、アイリーア投与群およ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。 ・アイリーア投与群:適格と判定された片眼または両眼に、初回治療として1眼につきアイリーア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:適格と判定された片眼また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アイリーア投与を実施した。  [アイリーア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 ・前回のアイリーアの硝子体内投与から28日以上経過 [アイリーア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： ・前回のアイリーア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 ・アイリーア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
主な有効性評価項目	**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) **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週目までにアイリーアを投与した回数 ・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評価項目**： ・試験治療の所要時間※5 ・鎮静または全身麻酔の必要性※6 ・2回以上のアイリーア投与の必要性※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、およ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または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)：アイリーア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) **日本以外の国または地域の検証的な解析** 主要評価項目(FAS)：アイリーア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)：アイリーア投与群およ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、試験治療開始時およ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 アイリーア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zoneⅠまたは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または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.

試験対象例数と各群の患者の内訳



試験完了：24週目または27週目(再投与/再治療またはレスキュー治療が実施された場合)における評価を完了した患者

患者背景および特性(SAF)

FIREFLEYE試験において、各群の試験治療開始時の人口統計学的特性は以下の通りでした。

■FIREFLEYE試験

項目		レーザー治療群(n=38)	アイリーア投与群(n=75)
性別：例数(%)	女性	19(50.0)	34(45.3)
	男性	19(50.0)	41(54.7)

項目		レーザー治療群 (n=38)	アイリーア投与群 (n=75)
人種：例数(%)	白人	28(73.7)	55(73.3)
	黒人または アフリカ系アメリカ人	0	2(2.7)
	アジア人	9(23.7)	17(22.7)
	アメリカ先住民または アラスカ先住民	1(2.6)	0
	混血	0	1(1.3)
国：例数(%)	日本	6(15.8)	10(13.3)
出生時の在胎期間(週)	平均値±標準偏差	26週0日±1.6	26週3日±2.1
試験治療開始時の暦年齢(週)	平均値±標準偏差	10.2±2.3	10.4±2.8
試験治療開始時の 月経後年齢(週)※	平均値±標準偏差	36.0±2.2	36.7±2.7
出生時体重(g)	平均値±標準偏差	824.6±230.8	881.1±305.6
出生時体重グループ： 例数(%)	<500g	3(7.9)	5(6.7)
	500g～<1000g	28(73.7)	49(65.3)
	1000g～<1500g	6(15.8)	18(24.0)
	1500g～<2000g	1(2.6)	3(4.0)
試験治療開始時の体重(g)	平均値±標準偏差	1842.1±554.18	2027.8±675.69
試験治療開始時の 体重グループ：例数(%)	500g～<1000g	1(2.6)	3(4.0)
	1000g～<1500g	9(23.7)	11(14.7)
	1500g～<2000g	14(36.8)	30(40.0)
	2000g～<2500g	12(31.6)	12(16.0)
	≧2500g	2(5.3)	19(25.3)
出生時体長(cm)	例数	37	70
	平均値±標準偏差	33.19±3.94	33.72±4.72
試験治療開始時の 体長(cm)	例数	37	70
	平均値±標準偏差	40.95±4.63	41.68±5.08
試験治療開始時の 頭囲(cm)	例数	36	73
	平均値±標準偏差	29.73±2.42	30.14±3.28

SAF(safety analysis set)：安全性解析対象集団
※ 試験治療開始時の月経後年齢=出生時の在胎期間+試験治療開始時の暦年齢

医師によるROP詳細分類	患者別※1		眼別	
	レーザー治療群 (n=38)	アイリーア投与群 (n=75)	レーザー治療群 (n=72)	アイリーア投与群 (n=146)
zoneⅠ※2	7(18.4)	15(20.0)	13(18.1)	28(19.2)
stage1+	0	1(1.3)	0	1(0.7)
stage2+	2(5.3)	2(2.7)	5(6.9)	4(2.7)
stage3	1(2.6)	3(4.0)	1(1.4)	6(4.1)
stage3+	4(10.5)	9(12.0)	7(9.7)	17(11.6)
zoneⅡ※2	26(68.4)	46(61.3)	49(68.1)	90(61.6)
stage2	1(2.6)	0	1(1.4)	0
stage2+	5(13.2)	7(9.3)	11(15.3)	17(11.6)
stage3+	20(52.6)	39(52.0)	37(51.4)	73(50.0)
AP-ROP	5(13.2)	14(18.7)	10(13.9)	28(19.2)
zoneⅠ	4(10.5)	12(16.0)	8(11.1)	23(15.8)
zoneⅡ	1(2.6)	2(2.7)	2(2.8)	5(3.4)

例数(%)または眼数(%)

※1 ROPの病期(zoneおよびstage)がより進行している眼に基づき分類した。
より進行している眼の選択基準:AP-ROPまたはzoneがより低い眼とし、同じ場合はstageがより高い眼を選択した。
主要解析に適合する眼のみ示した。
※2 AP-ROP患者を除く。

レーザー治療/投与回数および時間

アイリーア投与群では、75例146眼にアイリーアが計172回投与され、1回の投与に要した時間は平均1.7分、患者あたりの総時間は平均3.7分でした。また、5例7眼にレーザー治療が計7回レスキュー治療として実施され、1回の施行時間は平均54.6分、患者あたりの総施行時間は平均76.4分でした。レーザー治療群では、38例72眼にレーザー治療が計89回実施され、1回の施行時間は平均51.9分、患者あたりの総施行時間は平均121.5分でした。また、4例8眼にアイリーアが計9回レスキュー治療として投与され、1回の投与に要した時間は平均3.7分、患者あたりの総時間は平均8.3分でした。

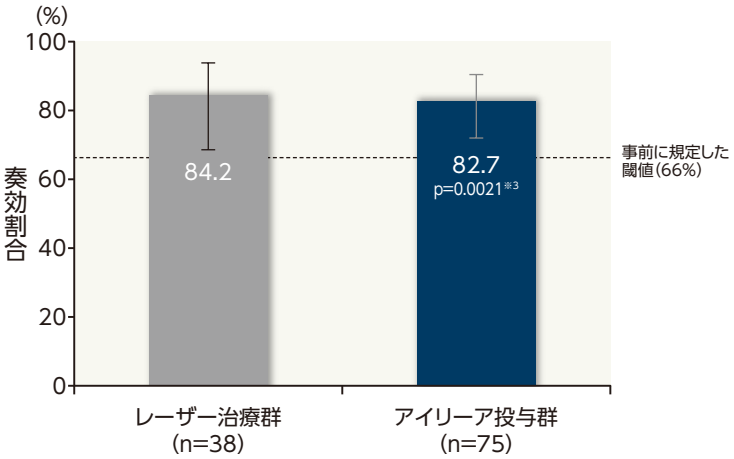
形態学的評価

(1)奏効割合

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はアイリーア投与群で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アイリーア投与群の奏効割合の差は-1.5%でした。アイリーア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アイリーア投与群の優越性が検証されました。

※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、黄斑皺襞また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、試験中止の時期およ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

■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)(FAS):主要評価項目(日本の検証的な解析)



	レーザー治療群(n=38)	アイリーア投与群(n=75)
奏効割合(%)(両側95%信頼区間※4)	84.2(68.7, 94.0)	82.7(72.2, 90.4)
群間差*(%)(両側95%信頼区間※5)※6	–	-1.5(-16.0, 12.9)

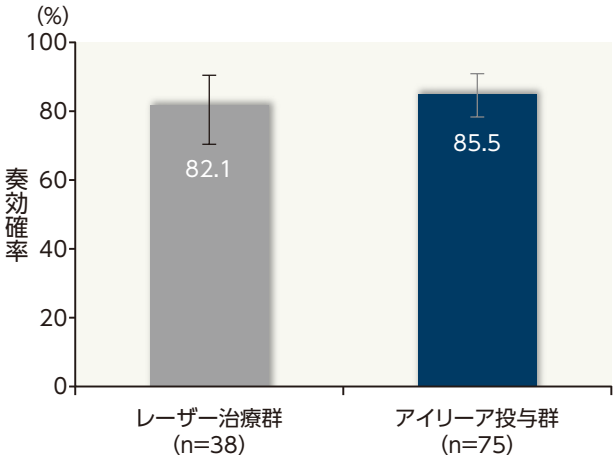
* 探索的な解析
※3 閾値(66%)に対する両側正確二項検定
※4 Clopper-Pearsonの正確な両側95%信頼区間
※5 漸近的な両側95%信頼区間
※6 アイリーア投与群−レーザー治療群

(2)奏効確率

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は、アイリーア投与群で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アイリーア投与群の奏効確率の差は3.4%でした。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ませんでした。

※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、黄斑皺襞また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、死亡の時期およ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)

■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)(FAS):主要評価項目(日本以外の国または地域の検証的な解析)



	レーザー治療群(n=38)	アイリーア投与群(n=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	–	3.4(-8.0, 16.2)
群間差が-5%以上となる確率(%)	–	88.4

※3 アイリーア投与群−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また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。

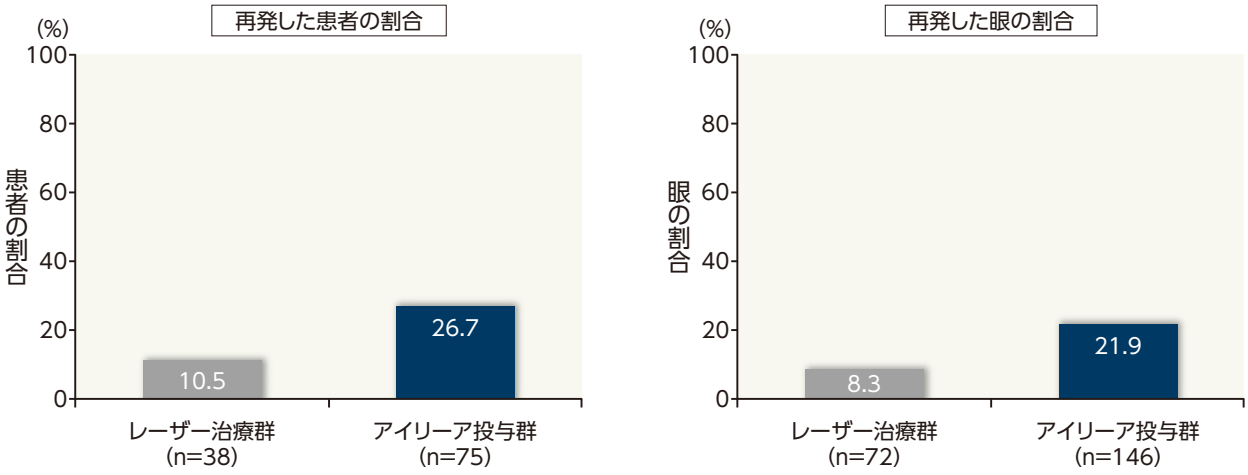
- 試験中止前の最終来院時に活動性のROPが認められず、zoneⅡに完全な血管形成が認められた場合(アイリーア投与群)または網膜光凝固術が完了していた場合(レーザー治療群)は、その眼について奏効と判定した。
- 16週目以降に中止となった場合は、中止前最後に認められたROPの病期を用いて補完し、その眼に対する効果を判定した。
- 16週目より前に中止した場合は、欠測データを以下のとおり補完した。
  - •有効性の欠如が原因で中止となったことが明確に記録されている場合は、その眼について無効と判定した。
  - •それ以外の場合は、試験治療群および最初のROPの病期判定(zoneⅠ、zoneⅡま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

(3)ROPの再発

試験治療開始から24週目までにROPを再発※1した患者の割合は、アイリーア投与群で26.7%、レーザー治療群で10.5%、眼の割合はそれぞれ21.9%、8.3%でした。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)は、アイリーア投与群で16.1%、レーザー治療群で6.3%でした。

※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、再治療また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。

■試験治療開始から24週目までのROPの再発(FAS):副次評価項目



	レーザー治療群(n=38)	アイリーア投与群(n=75)
再発した確率(%)(事後分布の中央値)※2	6.3	16.1

※2 ベイズ統計モデルにより推定

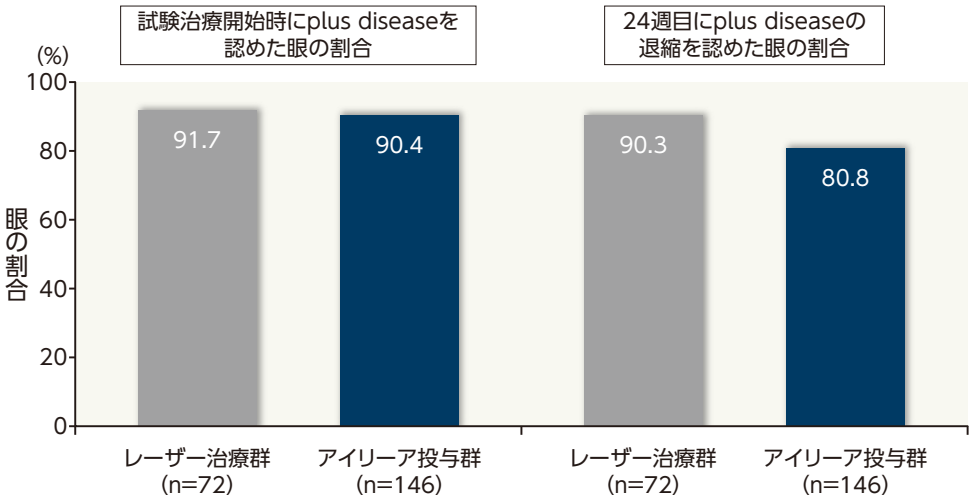
(4)plus diseaseの退縮、網膜前面の血管形成隆起の退縮、網膜血管の発達

試験治療開始時にplus diseaseを認めた眼の割合は、アイリーア投与群で90.4%、レーザー治療群で91.7%、24週目にplus diseaseの退縮を認めた眼の割合はそれぞれ80.8%、90.3%でした。

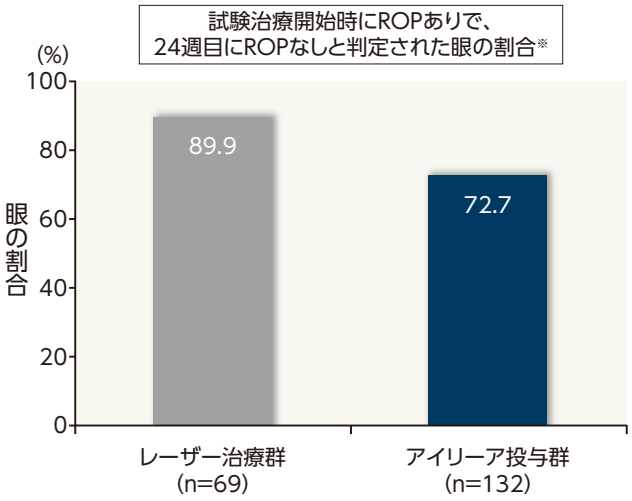
ROP国際分類による病期分類において、試験治療開始時にROPありで、24週目にROPなしと判定された眼の割合は、アイリーア投与群で72.7%、レーザー治療群で89.9%でした。

試験治療開始時にzoneⅠまたはⅡで、24週目にROPなしと判定された眼の割合は、アイリーア投与群で72.7%、レーザー治療群で89.9%でした。

■試験治療開始から24週目にかけてのplus diseaseの退縮(FAS):事前に規定したその他の評価項目

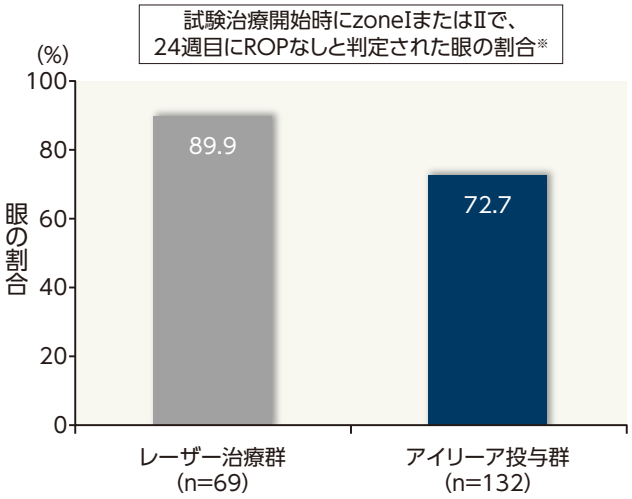


■試験治療開始から24週目にかけての網膜前面の血管形成隆起の退縮（FAS）：事前に規定したその他の評価項目



※ 試験治療開始時およ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。

■試験治療開始から24週目にかけての隆起部位を超えての網膜血管の発達（FAS）：事前に規定したその他の評価項目

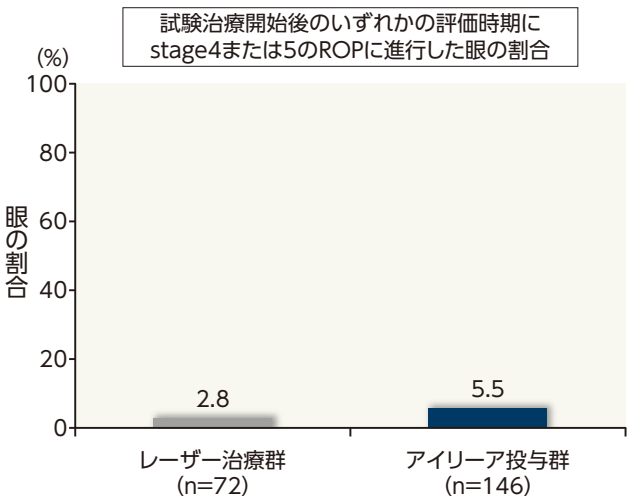


※ 試験治療開始時および試験治療開始後の両方の検査結果がある眼のみ解析に含めた。

（5）ROPの進行

試験治療開始後のいずれかの評価時期にstage4または5のROPに進行した眼の割合は、アイリーア投与群で5.5%、レーザー治療群で2.8%でした。

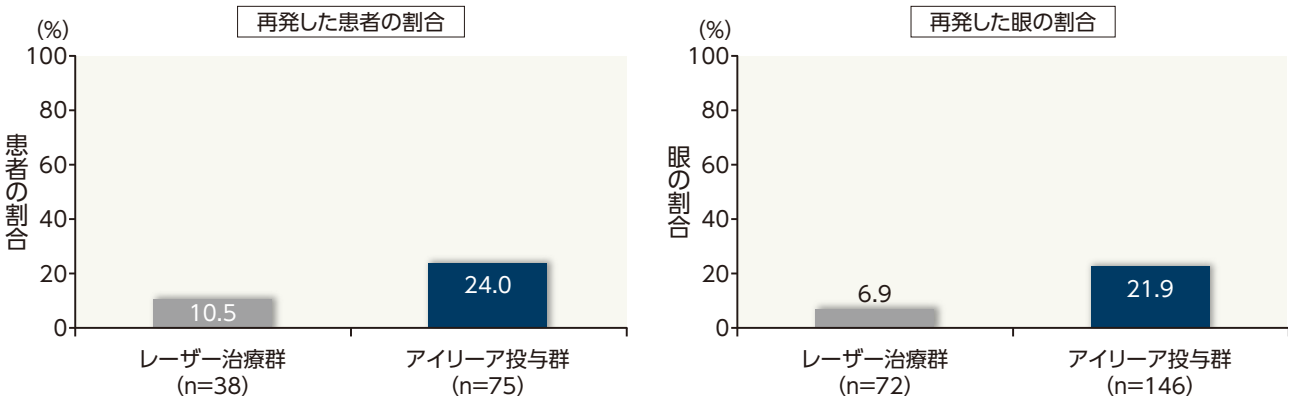
■試験治療開始から24週目にかけてのstage4または5のROPへの進行（FAS）：事前に規定したその他の評価項目



(6)ROPが完全に退縮した後の再発

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患者の割合は、アイリーア投与群で24.0%、レーザー治療群で10.5%、眼の割合はそれぞれ21.9%、6.9%でした。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)は、アイリーア投与群で18.0%、レーザー治療群で7.6%でした。

■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(FAS):その他の探索的評価項目



	レーザー治療群(n=38)	アイリーア投与群(n=75)
再発した確率(%)(事後分布の中央値)※	7.6	18.0

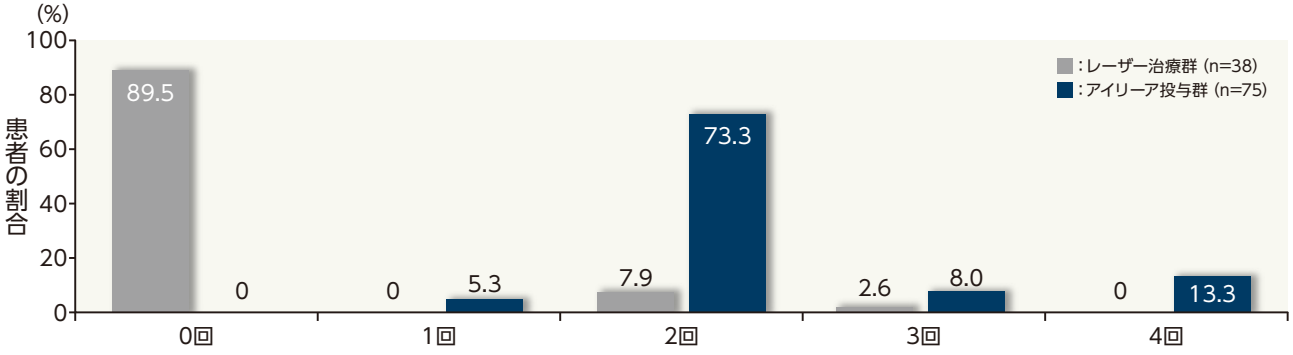
※ ベイズ統計モデルにより推定

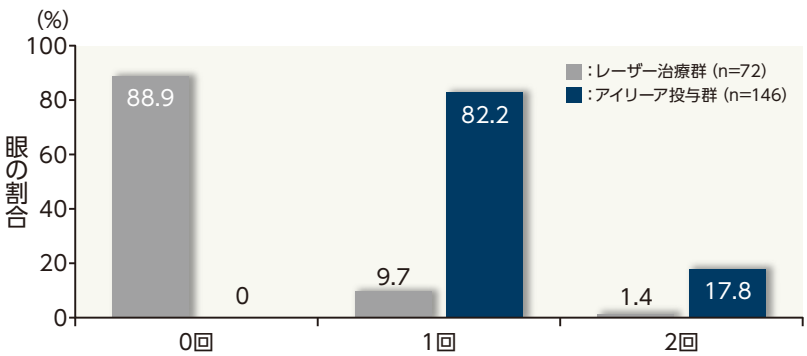
治療に関する評価

(1)投与回数

試験治療開始から24週目までにアイリーアを投与した回数は、アイリーア投与群では患者別で1～4回であり、1眼あたりの投与回数は1回が82.2%、2回が17.8%を占めました。レーザー治療群ではレスキュー治療として38例72眼中4例8眼にアイリーアが投与され、患者別の投与回数は2回または3回であり、1眼あたりの投与回数は1回が9.7%、2回が1.4%でした。1眼あたり3回までアイリーアの投与が可能でしたが、両群ともに3回の投与は行われませんでした。

■試験治療開始から24週目までにアイリーアを投与した回数(FAS):副次評価項目

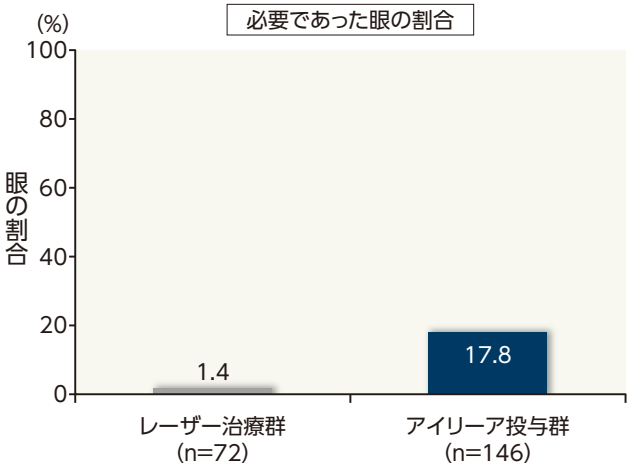




(2)2回以上のアイリーア投与

2回以上のアイリーア投与が必要であった眼の割合は、アイリーア投与群で17.8%、レーザー治療群で1.4%でした。

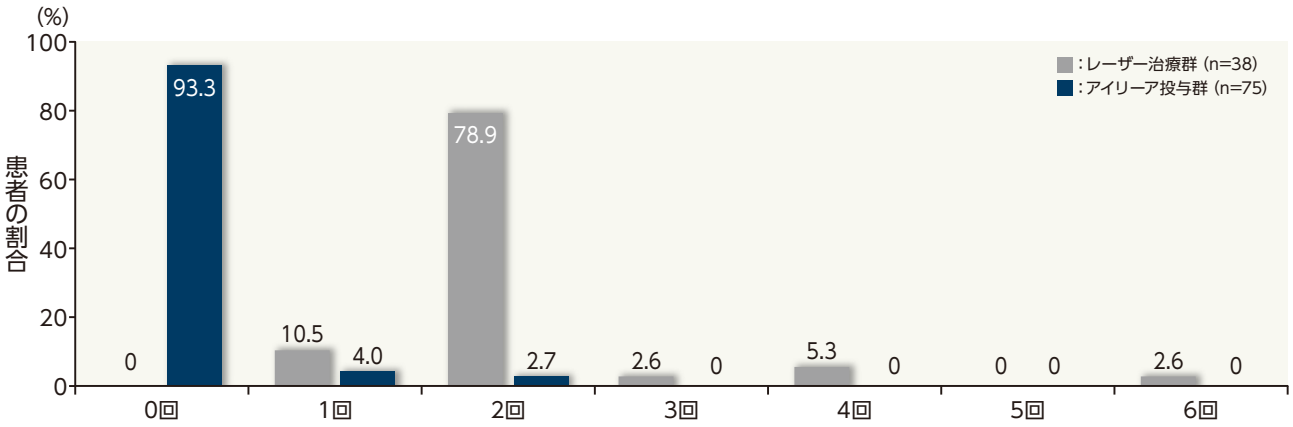
■2回以上のアイリーア投与の必要性(FAS):事前に規定したその他の評価項目

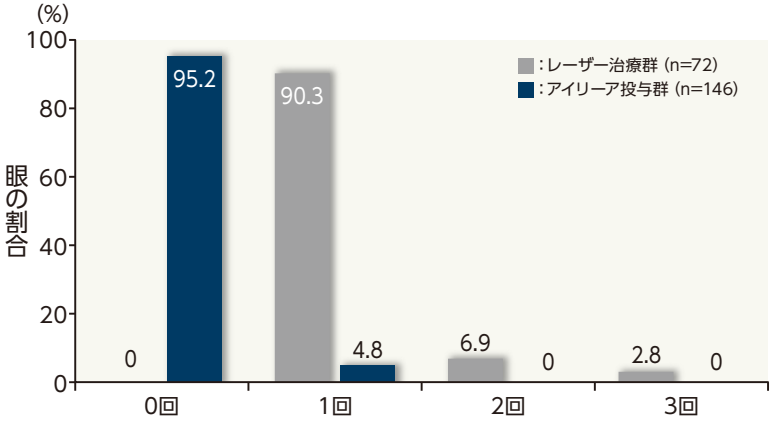


(3)レーザー治療回数

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は、アイリーア投与群ではレスキュー治療を実施した75例146眼中5例7眼のうち、患者別で1回または2回であり、1眼あたりの治療回数はすべて1回でした。レーザー治療群では患者別で1～6回であり、1眼あたりの治療回数は1回が90.3%を占めました。

■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):副次評価項目



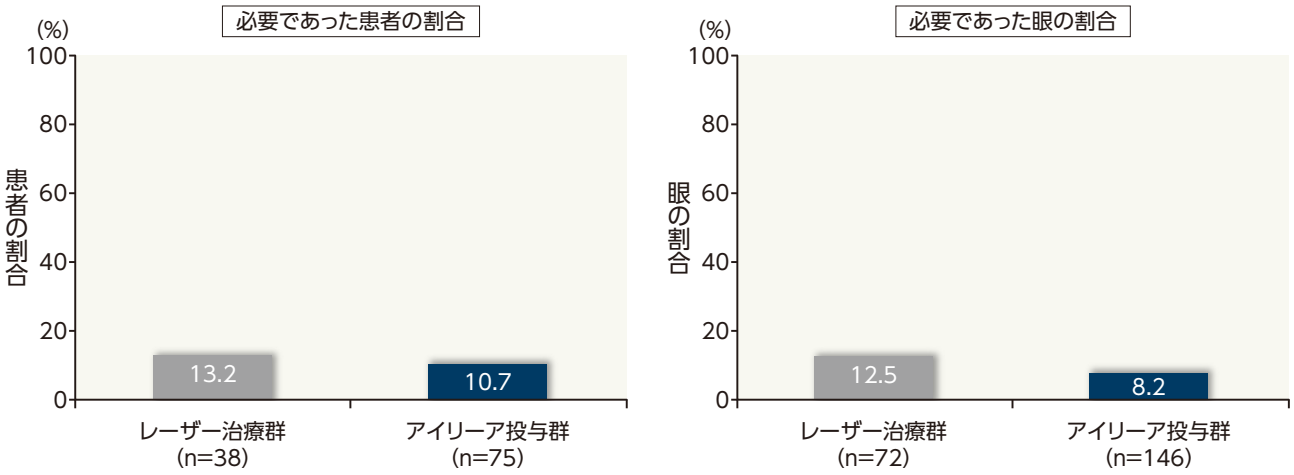


(4)二次治療の必要性

試験治療開始から24週目までに二次治療※1が必要であった患者の割合は、アイリーア投与群で10.7%、レーザー治療群で13.2%、眼の割合はそれぞれ8.2%、12.5%でした。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)は、アイリーア投与群で7.2%、レーザー治療群で9.6%でした。

※1 治験実施計画書で定義したレスキュー治療および他のROPに対する外科的または非外科的治療(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、冷凍凝固術または硝子体手術)を含めた。

■試験治療開始から24週目までの二次治療の必要性(FAS):副次評価項目



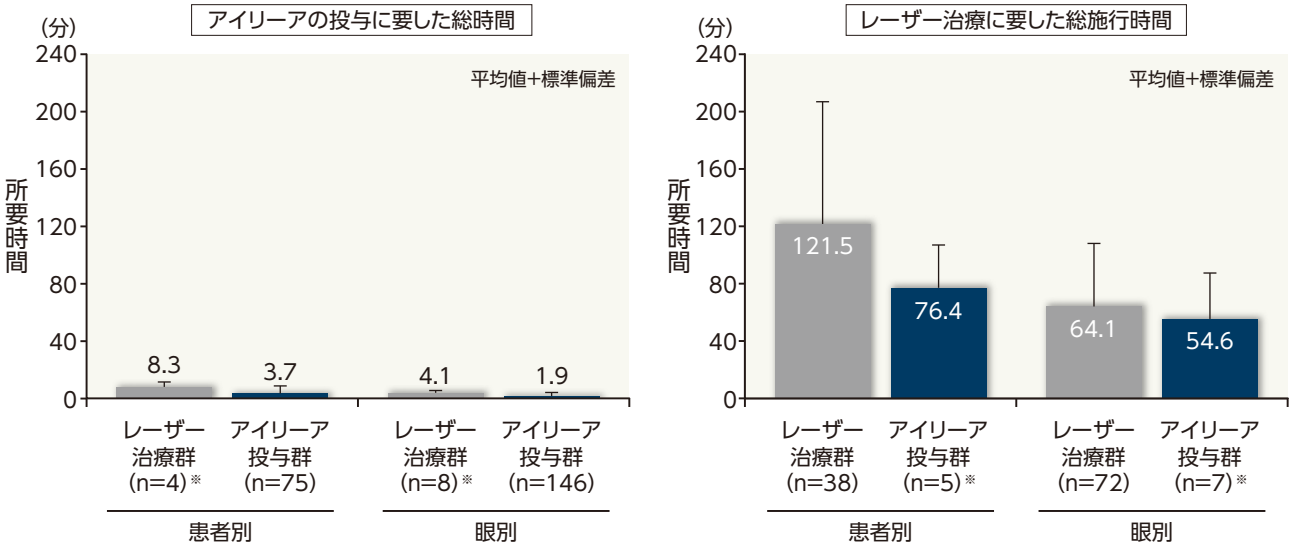
	レーザー治療群(n=38)	アイリーア投与群(n=75)
必要であった確率(%)(事後分布の中央値)※2	9.6	7.2

※2 ベイズ統計モデルにより推定

(5)試験治療の所要時間

アイリーアの投与に要した患者あたりの総時間は、アイリーア投与群が平均3.7分、レーザー治療群が平均8.3分でした。レーザー治療に要した患者あたりの総施行時間は、それぞれ平均76.4分、平均121.5分でした。

■試験治療の所要時間(FAS):事前に規定したその他の評価項目

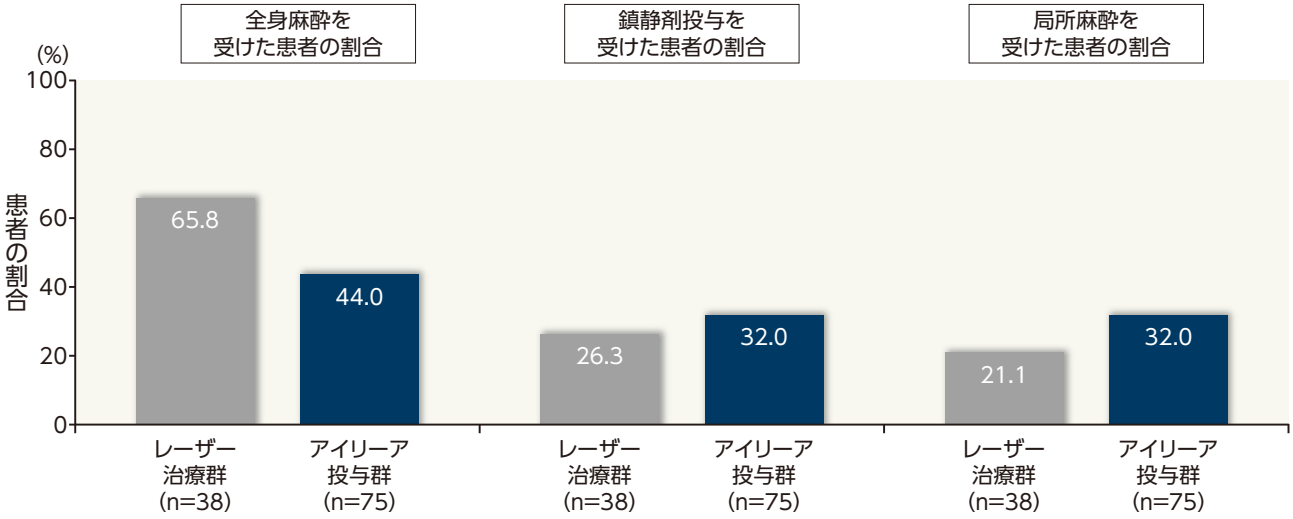


※ レスキュー治療として、レーザー治療群では38例72眼中4例8眼にアイリーアを投与し、アイリーア投与群では75例146眼中5例7眼にレーザー治療を実施した。

(6)鎮静または全身麻酔

全身麻酔を受けた患者の割合は、アイリーア投与群で44.0%、レーザー治療群で65.8%、鎮静剤投与を受けた患者の割合はそれぞれ32.0%、26.3%、局所麻酔を受けた患者の割合はそれぞれ32.0%、21.1%でした。

■鎮静または全身麻酔の必要性(FAS):事前に規定したその他の評価項目

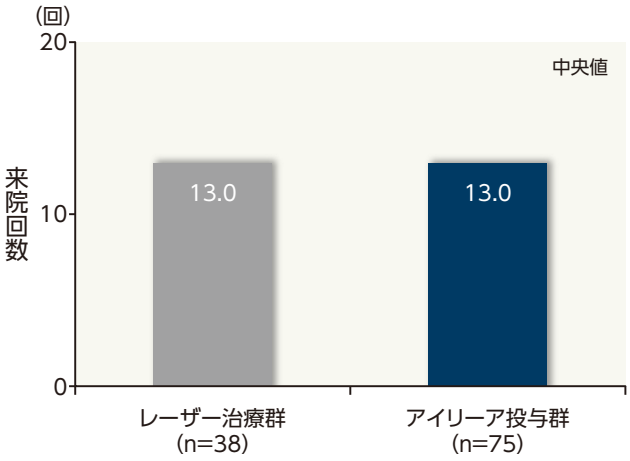


(7)必要来院回数

24週目までの必要来院回数は、両群ともに11～13回が多く、アイリーア投与群で52例(69.3%)、レーザー治療群で30例(78.9%)がこの範囲内であり、中央値は両群ともに13.0回でした※。

※ 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。

■24週目までの必要来院回数(FAS):事前に規定したその他の評価項目



部分集団解析（試験治療開始時のROPのzone〔AP-ROP／zoneⅠ／zoneⅡ〕）

奏効割合

試験治療開始時のzone別の奏効割合は、AP-ROPではアイリーア投与群で71.4%、レーザー治療群で5例中4例、zoneⅠではそれぞれ66.7%、7例中5例、zoneⅡではそれぞれ91.3%、88.5%でした。

■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患者の割合（奏効割合）（FAS）：主要評価項目の部分集団解析

試験治療開始時のROPのzone	レーザー治療群（n=38）		アイリーア投与群（n=75）	
	該当例数/評価例数※1	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※2）	該当例数/評価例数	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※2）
AP-ROP	4/5	–	10/14	71.4(41.9, 91.6)
zoneⅠ	5/7	–	10/15	66.7(38.4, 88.2)
zoneⅡ	23/26	88.5(69.8, 97.6)	42/46	91.3(79.2, 97.6)

※1 評価例数が10例未満の場合、%は記載していない。
※2 Clopper-Pearsonの正確な両側95%信頼区間

安全性（24週間の有害事象発現率）

FIREFLEYE試験（24週間）において、すべての有害事象はアイリーア投与群で75例中56例（74.7%）、レーザー治療群で38例中28例（73.7%）に認められました。主な有害事象は、アイリーア投与群で網膜出血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%）でした。副作用※は、アイリーアを投与された79例（アイリーア投与群75例、レーザー治療群4例）中17例（21.5%）に認められました。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%）でした。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例に認められました。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および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

※ 投与手技に起因する有害事象を含む

■FIREFLEYE試験

		レーザー治療群（n=38）	アイリーア投与群（n=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)※1	3(4.0)※2
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)※1	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%）

※1 網膜剥離1例（2.6%）
※2 網膜動脈閉塞、網膜血管障害および硝子体混濁 各1例（1.3%）

FIREFLEYE試験における日本人の部分集団解析

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

【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

●患者背景および特性（SAF）

項目		日本人集団		全集団	
		レーザー治療群（n=6）	アイリーア投与群（n=10）	レーザー治療群（n=38）	アイリーア投与群（n=75）
性別：例数（%）	女性	3（50.0）	6（60.0）	19（50.0）	34（45.3）
	男性	3（50.0）	4（40.0）	19（50.0）	41（54.7）
人種：例数（%）	アジア人	6（100.0）	10（100.0）	9（23.7）	17（22.7）
国：例数（%）	日本	6（100.0）	10（100.0）	6（15.8）	10（13.3）
出生時の在胎期間（週）	平均値±標準偏差	25週3日±1.4	25週0日±1.3	26週0日±1.6	26週3日±2.1
試験治療開始時の暦年齢（週）	平均値±標準偏差	11.5±2.7	9.7±1.7	10.2±2.3	10.4±2.8
出生時体重（g）	平均値±標準偏差	732.2±177.5	672.2±170.4	824.6±230.8	881.1±305.6
出生時体重グループ：例数（%）	<500g	1（16.7）	2（20.0）	3（7.9）	5（6.7）
	500g～<1000g	5（83.3）	7（70.0）	28（73.7）	49（65.3）
	1000g～<1500g	0	1（10.0）	6（15.8）	18（24.0）
	1500g～<2000g	0	0	1（2.6）	3（4.0）
試験治療開始時の体重（g）	平均値±標準偏差	1877.5±828.08	1452.3±491.87	1842.1±554.18	2027.8±675.69
試験治療開始時の体重グループ：例数（%）	500g～<1000g	0	2（20.0）	1（2.6）	3（4.0）
	1000g～<1500g	2（33.3）	5（50.0）	9（23.7）	11（14.7）
	1500g～<2000g	2（33.3）	2（20.0）	14（36.8）	30（40.0）
	2000g～<2500g	1（16.7）	0	12（31.6）	12（16.0）
	≧2500g	1（16.7）	1（10.0）	2（5.3）	19（25.3）

患者別

医師によるROP詳細分類	日本人集団		全集団	
	レーザー治療群 (n=6)	アイリーア投与群 (n=10)	レーザー治療群 (n=38)	アイリーア投与群 (n=75)
zoneⅠ※	3(50.0)	5(50.0)	7(18.4)	15(20.0)
stage1+	0	0	0	1(1.3)
stage2+	1(16.7)	1(10.0)	2(5.3)	2(2.7)
stage3	1(16.7)	2(20.0)	1(2.6)	3(4.0)
stage3+	1(16.7)	2(20.0)	4(10.5)	9(12.0)
zoneⅡ※	3(50.0)	4(40.0)	26(68.4)	46(61.3)
stage2	0	0	1(2.6)	0
stage2+	1(16.7)	0	5(13.2)	7(9.3)
stage3+	2(33.3)	4(40.0)	20(52.6)	39(52.0)
AP-ROP	0	1(10.0)	5(13.2)	14(18.7)
zoneⅠ	0	1(10.0)	4(10.5)	12(16.0)
zoneⅡ	0	0	1(2.6)	2(2.7)

例数(%)

ROPの病期(zoneおよびstage)がより進行している眼に基づき示した。
より進行している眼の選択基準:AP-ROPまたはzoneがより低い眼とし、同じ場合はstageがより高い眼を選択した。
主要解析に適合する眼のみ示した。
※ AP-ROP患者を除く。

眼別

医師によるROP詳細分類	日本人集団		全集団	
	レーザー治療群 (n=11)	アイリーア投与群 (n=20)	レーザー治療群 (n=72)	アイリーア投与群 (n=146)
zoneⅠ※	5(45.5)	9(45.0)	13(18.1)	28(19.2)
stage1+	0	0	0	1(0.7)
stage2+	2(18.2)	2(10.0)	5(6.9)	4(2.7)
stage3	1(9.1)	4(20.0)	1(1.4)	6(4.1)
stage3+	2(18.2)	3(15.0)	7(9.7)	17(11.6)
zoneⅡ※	6(54.5)	9(45.0)	49(68.1)	90(61.6)
stage2	0	0	1(1.4)	0
stage2+	2(18.2)	1(5.0)	11(15.3)	17(11.6)
stage3+	4(36.4)	8(40.0)	37(51.4)	73(50.0)
AP-ROP	0	2(10.0)	10(13.9)	28(19.2)
zoneⅠ	0	2(10.0)	8(11.1)	23(15.8)
zoneⅡ	0	0	2(2.8)	5(3.4)

眼数(%)

※ AP-ROP患者を除く。

●有効性

24週目の奏効割合は、アイリーア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%、6例中5例でした。

■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患者の割合（奏効割合）（FAS）：主要評価項目の部分集団解析

	レーザー治療群		アイリーア投与群	
	該当例数/評価例数※1	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※2）	該当例数/評価例数	奏効割合（%）（両側95%信頼区間※2）
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	–	9/10※3	90.0 (55.5, 99.7)

※1 評価例数が10例未満の場合、%は記載していない。
※2 Clopper-Pearsonの正確な両側95%信頼区間
※3 日本人集団のアイリーア投与群の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。

●安全性

FIREFLEYE試験（24週間）の日本人集団において、すべての有害事象はアイリーア投与群で10例中7例（70.0%）、レーザー治療群で6例中5例（83.3%）に認められました。有害事象は、アイリーア投与群でおむつ皮膚炎2例（20.0%）、頻脈、クッシング様症状、腹部膨満、口唇炎、胃出血、発熱、低カリウム血症、代謝性アシドーシス、四肢拘縮、脳室内出血、慢性呼吸疾患、肺高血圧症、皮膚炎、乳児湿疹が各1例（10.0%）、レーザー治療群で眼瞼浮腫、皮下出血が各3例（50.0%）、網膜出血2例（33.3%）、虹彩癒着、腸炎、気道感染、喉頭狭窄が各1例（16.7%）でした。本試験の日本人集団において、試験薬に関連する重篤な有害事象、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象、試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

■24週間の有害事象発現率

		日本人集団		全集団	
		レーザー治療群（n=6）	アイリーア投与群（n=10）	レーザー治療群（n=38）	アイリーア投与群（n=75）
すべての有害事象		5(83.3)	7(70.0)	28(73.7)	56(74.7)
眼に関連する有害事象	試験眼	5(83.3)	0	14(36.8)	29(38.7)
	僚眼	0	0	0	1(1.3)
試験眼の有害事象		5(83.3)	0	14(36.8)	29(38.7)
試験薬に関連する有害事象		0	0	1(2.6)※1	3(4.0)※2
投与手技に関連する有害事象		0	0	0	14(18.7)
レーザー照射に関連する有害事象		2(33.3)	0	6(15.8)	1(1.3)
試験眼の重篤な有害事象		0	0	3(7.9)	6(8.0)
試験薬に関連する有害事象		0	0	1(2.6)※1	0
全身性の有害事象		3(50.0)	7(70.0)	24(63.2)	39(52.0)
試験薬に関連する有害事象		0	0	0	0
全身性の重篤な有害事象		0	0	7(18.4)	5(6.7)
試験薬に関連する有害事象		0	0	0	0

発現例数（発現率%）

※1 網膜剥離1例（2.6%）
※2 網膜動脈閉塞、網膜血管障害および硝子体混濁 各1例（1.3%）

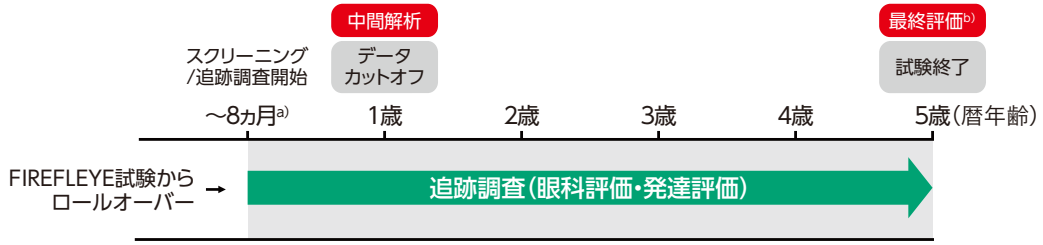
11 日本人を含む第Ⅲb相国際共同試験：FIREFLEYE NEXT試験[21)]（長期安全性および視機能の評価）[中間解析、1歳時]

21)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

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い、長期経過について検討することとしました。なお、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、中間解析を実施しました。

【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24ヵ国、55施設

試験概要

目的	FIREFLEYE試験で試験治療を受けたROP患者を対象に、アイリーアの長期安全性、視機能、および発達全般について検討する
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] 本試験への参加または試験手順の実施を妨げる医学的状態を有する
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
投与方法	FIREFLEYE NEXT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。  a) スクリーニング/追跡調査開始時来院は、FIREFLEYE試験の24週目の来院日または最終追跡調査来院日のうちいずれか遅い方の日と同日、もしくはこの日から患者の暦年齢が13ヵ月になるまでの期間のいずれかとした。 b) 承認事項一部変更承認申請時において評価時点未達
主な有効性評価項目	**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） **副次評価項目**： ・1、3および5歳時に不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞または水晶体後部組織）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評価項目**： ・5歳時までの視機能および屈折なら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

未熟児網膜症の用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、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。

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） 部分集団解析：日本人の部分集団解析

※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

参考）国際新生児コンソーシアムが提言したROP活動スケール

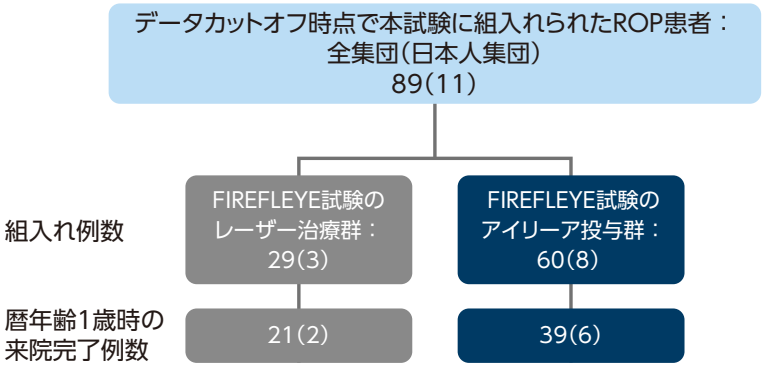
ROPの臨床試験における転帰の評価にあたっては、治療による疾患の小さな変化の識別が重要であることから、国際新生児コンソーシアムが開発したスケールを本試験では使用しました。本スケールは、ROPの重症度を定義している、zone、stageおよびplus diseaseの3つの要素の組み合わせによる計22パターンで構成されています。

zone	stage	ROP活動スケール	分類
none	none	0	軽度
Ⅲ	1	1	
Ⅲ	2	2	
Ⅱ	1	3	
Ⅲ	1+	4	
Ⅲ	3	5	
Ⅲ	2+	6	
Ⅱ	2	7	
Ⅱ	3	8	中等度
Ⅲ	3+	9	
Ⅰ	1	10	
Ⅱ	1+	11	
Ⅰ	2	12	

zone	stage	ROP活動スケール	分類
Ⅱ	2+	13	重度
Ⅱ	3+	14	
Ⅰ	1+	15	
Ⅰ	3	16	
Ⅰ	2+	17	
Ⅰ	3+	18	
Any zone	AP-ROP	19	
Any zone	4a	20	
Any zone	4b	21	
Any zone	5	22	

Smith LEH, et al.: JAMA Ophthalmol. 2019; 137: 305-311.より作成

試験対象例数と各群の患者の内訳



患者背景および特性（本試験に組入れられた患者）

FIREFLEYE NEXT試験

項目		レーザー治療群（n=29）	アイリーア投与群（n=60）
性別：例数（%）	女性	14（48.3）	27（45.0）
	男性	15（51.7）	33（55.0）
人種：例数（%）	白人	24（82.8）	44（73.3）
	黒人または アフリカ系アメリカ人	0	2（3.3）
	アジア人	5（17.2）	13（21.7）
	混血	0	1（1.7）
国：例数（%）	日本	3（10.3）	8（13.3）
FIREFLEYE試験での出生時の在胎期間（週）	平均値±標準偏差	25週6日±1.7	26週5日±2.1
FIREFLEYE試験での試験治療開始時の暦年齢（週）	平均値±標準偏差	10.3±2.3	10.3±3.0
FIREFLEYE試験での試験治療開始時の月経後年齢（週）※	平均値±標準偏差	36週1日±2.3	36週5日±2.8
FIREFLEYE NEXT試験開始時の暦年齢（月）	平均値±標準偏差	8.8±1.5	8.8±1.4
出生時体重（g）	平均値±標準偏差	820.4±252.9	907.0±309.9
出生時体重グループ：例数（%）	<500g	3（10.3）	3（5.0）
	500g～<1000g	21（72.4）	37（61.7）
	1000g～<1500g	4（13.8）	18（30.0）
	1500g～<2000g	1（3.4）	2（3.3）
FIREFLEYE試験での試験治療開始時の体重（g）	平均値±標準偏差	1882.4±579.96	2055.0±683.78
FIREFLEYE試験での試験治療開始時の体重グループ：例数（%）	500g～<1000g	1（3.4）	2（3.3）
	1000g～<1500g	5（17.2）	7（11.7）
	1500g～<2000g	12（41.4）	25（41.7）
	2000g～<2500g	9（31.0）	11（18.3）
	≧2500g	2（6.9）	15（25.0）
FIREFLEYE NEXT試験での追跡調査開始時の体重（kg）	例数	28	59
	平均値±標準偏差	6.45±1.21	6.59±1.13
出生時体長（cm）	例数	28	57
	平均値±標準偏差	32.98±4.22	34.06±4.61
FIREFLEYE試験での試験治療開始時の体長（cm）	例数	28	56
	平均値±標準偏差	41.13±5.08	41.88±4.78
FIREFLEYE NEXT試験での追跡調査開始時の体長（cm）	例数	28	59
	平均値±標準偏差	63.09±4.53	64.52±4.29
FIREFLEYE試験での試験治療開始時の頭囲（cm）	例数	27	58
	平均値±標準偏差	29.85±2.63	30.32±3.07
FIREFLEYE NEXT試験での追跡調査開始時の頭囲（cm）	例数	27	59
	平均値±標準偏差	41.8±2.3	41.1±2.3

※ FIREFLEYE試験での試験治療開始時の月経後年齢=FIREFLEYE試験での出生時の在胎期間+FIREFLEYE試験での試験治療開始時の暦年齢

医師によるROP詳細分類	患者別※1		眼別※2	
	レーザー治療群 (n=29)	アイリーア投与群 (n=60)	レーザー治療群 (n=54)	アイリーア投与群 (n=116)
zoneⅠ※3	5(17.2)	13(21.7)	9(16.7)	25(21.6)
stage1+	0	1(1.7)	0	1(0.9)
stage2+	1(3.4)	2(3.3)	2(3.7)	4(3.4)
stage3	1(3.4)	3(5.0)	1(1.9)	6(5.2)
stage3+	3(10.3)	7(11.7)	6(11.1)	14(12.1)
zoneⅡ※3	21(72.4)	35(58.3)	39(72.2)	67(57.8)
stage2	1(3.4)	0	1(1.9)	0
stage2+	4(13.8)	6(10.0)	8(14.8)	13(11.2)
stage3+	16(55.2)	29(48.3)	30(55.6)	54(46.6)
AP-ROP	3(10.3)	12(20.0)	6(11.1)	24(20.7)
zoneⅠ	2(6.9)	10(16.7)	4(7.4)	20(17.2)
zoneⅡ	1(3.4)	2(3.3)	2(3.7)	4(3.4)

例数(%)または眼数(%)

※1 ROPの病期(zoneおよびstage)がより進行している眼に基づき分類した。
より進行している眼の選択基準：AP-ROPまたはzoneがより低い眼とし、同じ場合はstageがより高い眼を選択した。
主要解析に適合する眼のみ示した。
※2 FIREFLEYE試験で試験治療を受けた眼のみ示した。
※3 AP-ROP患者を除く。

視力評価

最高矯正視力

■5歳時の両眼視での最高矯正視力(Snellen換算スコア)(本試験に組入れられた患者)：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)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ません。

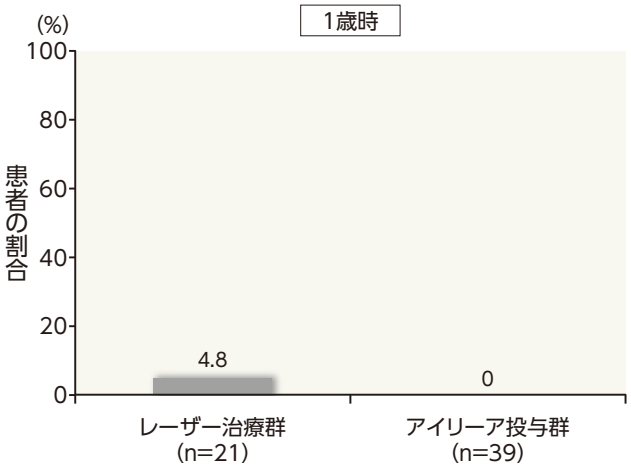
形態学的評価

(1)不良な形態学的転帰

1歳時での不良な形態学的転帰は、アイリーア投与群では認められず、レーザー治療群で1例(4.8%)に網膜剥離が認められました※。

※ 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。

■1、3および5歳時に不良な形態学的転帰(網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞または水晶体後部組織)を認めた患者の割合(1歳時来院を完了した患者)：副次評価項目

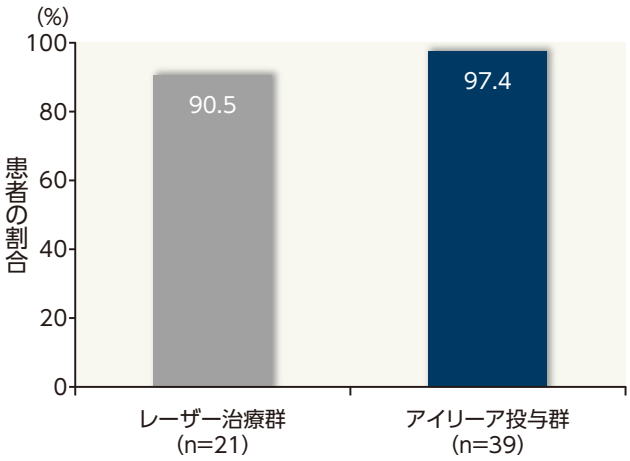


(2)活動性のROP

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※は、アイリーア投与群で97.4%、レーザー治療群で90.5%でした。

※ 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、黄斑皺襞また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。

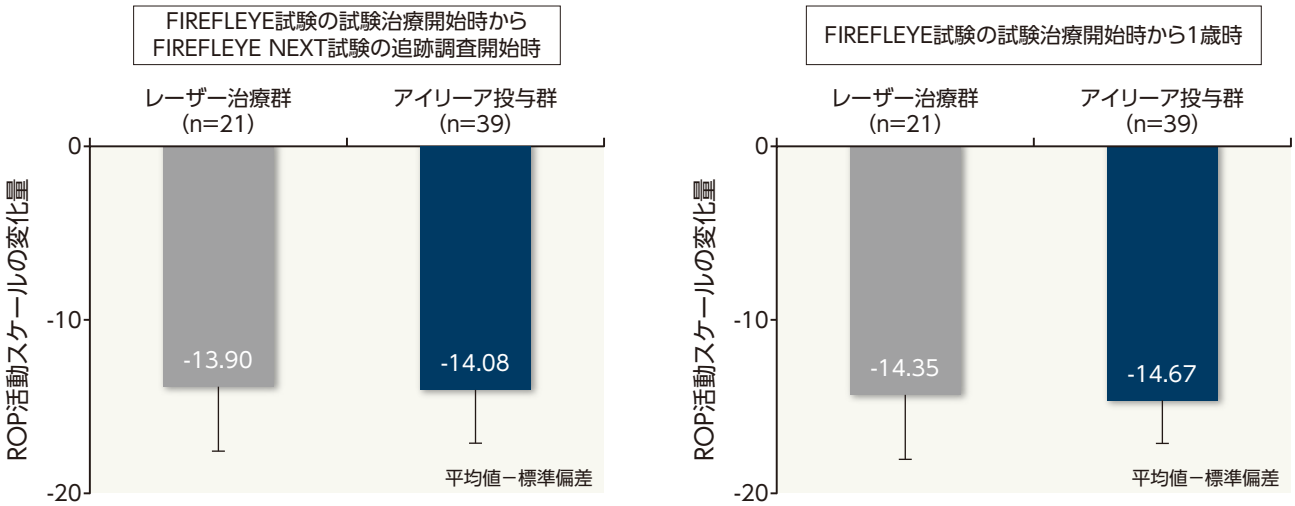
■1歳時に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合(1歳時来院を完了した患者):副次評価項目



(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

FIREFLEYE試験におけるROP活動スケールの試験治療開始時の値は、アイリーア投与群が15.00、レーザー治療群が14.88でした。ROP活動スケールの変化量は、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ではそれぞれ-14.08、-13.90、1歳時ではそれぞれ-14.67、-14.35でした。

■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(1歳時来院を完了した患者):事前に規定したその他の評価項目



	レーザー治療群(n=21)	アイリーア投与群(n=39)
FIREFLEYE試験におけるROP活動スケールの試験治療開始時の値	14.88±2.49	15.00±2.11

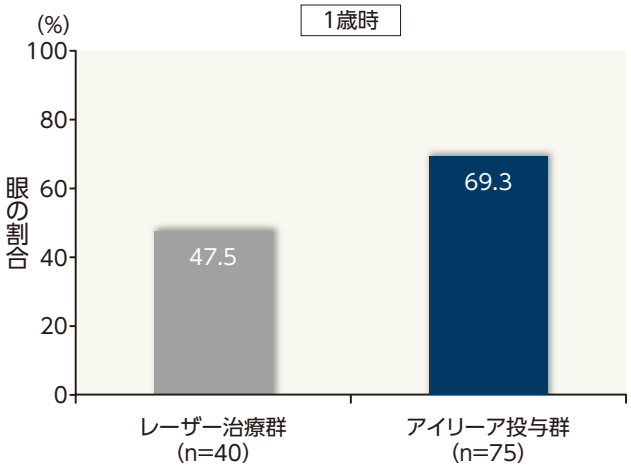
平均値±標準偏差

(4)血管の発達の完了

1歳時に血管の発達の完了※1を認めた眼の割合※2は、アイリーア投与群で69.3%、レーザー治療群で47.5%でした。

※1 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
※2 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。

■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歳時来院を完了した患者):事前に規定したその他の評価項目



治療に関する評価

(1)ROPの治療

■本試験中にROPの治療を要した患者の割合(1歳時来院を完了した患者):副次評価項目

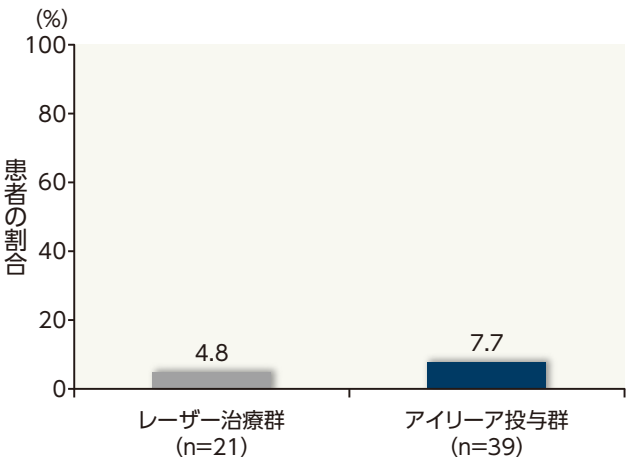
FIREFLEYE NEXT試験中、1歳時までにROPの治療※を要した患者は、両群ともに認められませんでした。

※ 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。

(2)眼科治療

FIREFLEYE NEXT試験中、1歳時までに眼科治療を要した患者の割合は、アイリーア投与群で7.7%、レーザー治療群で4.8%でした。

■本試験中に眼科治療を要した患者の割合(1歳時来院を完了した患者):副次評価項目



その他の評価

視機能および屈折ならびに形態学的転帰/斜視

1歳時において、周辺網膜まで剥離していない正常な網膜を有する眼の割合は、アイリーア投与群で100%、レーザー治療群で97.5%でした。視神経低形成および視神経萎縮は両群ともに認められませんでした。視神経乳頭陥凹拡大はアイリーア投与群で6.7%の眼に認められ、レーザー治療群では認められませんでした。白内障は、アイリーア投与群ではいずれの時期でも認められず、レーザー治療群ではFIREFLEYE試験の24週目に1眼で認められましたが、水晶体摘出により1歳時には認められませんでした。固視ー対応反射は、両群ともすべての眼で認められました。中心固視はレーザー治療群の1眼を除き、両群のすべての眼で認められました。5cmの玩具を凝視し動きについていくことは、レーザー治療群の1眼を除き、両群のすべての眼で可能でした。視覚誘発電位は、アイリーア投与群では評価された4眼すべてで正常であり、レーザー治療群では評価された12眼中2眼に異常が認められました。なお、視機能検査では、アイリーア投与群の1眼で第6脳神経（外転神経）の麻痺が認められました。等価球面屈折度数はアイリーア投与群で平均-0.22ディオプター、レーザー治療群で平均-0.56ディオプターでした。屈折値ー軸は、アイリーア投与群で平均112.89度、レーザー治療群で平均87.65度でした。顕性斜視が認められない眼の割合は、アイリーア投与群で96.0%、レーザー治療群で85.0%でした。第1眼位における眼振は、アイリーア投与群では認められず、レーザー治療群では2眼で認められました。

■5歳時までの視機能および屈折なら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（1歳時来院を完了した患者）：事前に規定したその他の評価項目

1歳時

		レーザー治療群 (n=40)	アイリーア投与群 (n=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)
	視神経低形成および視神経萎縮	0	0
	視神経乳頭陥凹拡大	0	5(6.7)
	白内障	0	0
	固視ー対応反射	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）
	屈折値ー軸（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（%）

安全性

(1)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、アイリーア投与群で60例中56例(93.3%)、レーザー治療群で29例中26例(89.7%)に認められました。主な有害事象は、アイリーア投与群で発熱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%)でした。試験薬に関連する重篤な有害事象は、アイリーア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例に認められました。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および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

■FIREFLEYE NEXT試験

		レーザー治療群 (n=29)	アイリーア投与群 (n=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、網膜血管障害および硝子体混濁 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)。

(2)理学的検査

体長は、FIREFLEYE NEXT試験の追跡調査開始時ではアイリーア投与群が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でした。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でした。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でした。

■FIREFLEYE NEXT試験

		レーザー治療群 (n=29)	アイリーア投与群 (n=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

FIREFLEYE NEXT試験における日本人の部分集団解析

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

【FIREFLEYE NEXT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24ヵ国、55施設

●安全性

FIREFLEYE NEXT試験（1歳時まで）の日本人集団において、すべての有害事象は、アイリーア投与群で8例中8例（100%）、レーザー治療群で3例中3例（100%）に認められました。有害事象は、アイリーア投与群で上咽頭炎、おむつ皮膚炎が各3例（37.5%）、皮脂欠乏性湿疹2例（25.0%）、硝子体出血、頻脈、口唇炎、便秘、胃出血、嘔吐、発熱、口腔カンジダ症、低カリウム血症、代謝性アシドーシス、四肢拘縮、大脳萎縮、上気道の炎症、皮膚炎、湿疹、乳児湿疹、汗疹、発疹が各1例（12.5%）で、レーザー治療群で眼瞼浮腫、虹彩癒着、網膜出血、腸炎、血便排泄、腸管脱、栄養障害、上気道の炎症、褥瘡性潰瘍、湿疹、皮下出血が各1例（33.3%）でした。本試験の日本人集団において、試験薬に関連する重篤な有害事象、試験薬に関連する投与中止に至った有害事象および試験薬に関連する死亡は認められませんでした。

■1歳時までの有害事象発現率

		日本人集団		全集団	
		レーザー治療群（n=3）	アイリーア投与群（n=8）	レーザー治療群（n=29）	アイリーア投与群（n=60）
すべての有害事象		3(100.0)	8(100.0)	26(89.7)	56(93.3)
眼に関連する有害事象	試験眼	2(66.7)※1	1(12.5)※2	16(55.2)	34(56.7)
	僚眼	0	0	0	2(3.3)
試験眼の有害事象		2(66.7)※1	1(12.5)※2	16(55.2)	34(56.7)
試験薬に関連する有害事象		0	0	1(3.4)	3(5.0)
投与手技に関連する有害事象		0	0	0	11(18.3)
レーザー照射に関連する有害事象		2(66.7)	0	9(31.0)	2(3.3)
試験眼の重篤な有害事象		0	0	2(6.9)	7(11.7)
試験薬に関連する有害事象		0	0	1(3.4)	1(1.7)
全身性の有害事象		3(100.0)	8(100.0)	24(82.8)	48(80.0)
試験薬に関連する有害事象		0	0	0	0
全身性の重篤な有害事象		1(33.3)※3	0	13(44.8)	11(18.3)
試験薬に関連する有害事象		0	0	0	0

発現例数（発現率%）

※1 眼瞼浮腫、虹彩癒着、網膜出血 各1例（33.3%）
※2 硝子体出血1例（12.5%）
※3 腸管脱1例（33.3%）
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）。

12 副作用注)

注）投与手技に起因する有害事象を含む。

■国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験および第Ⅲ相試験（15試験※）において報告された副作用（アイリーア2mg†およ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）

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

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
UNCODED	1(<0.1)	0
心臓障害	11(0.2)	5(0.7)
急性冠動脈症候群	1(<0.1)	0
急性心筋梗塞	2(<0.1)	1(0.1)
第一度房室ブロック	1(<0.1)	0
高血圧性心疾患	1(<0.1)	1(0.1)
心筋梗塞	4(<0.1)	1(0.1)
心筋虚血	2(<0.1)	2(0.3)
耳および迷路障害	4(<0.1)	1(0.1)
難聴	1(<0.1)	1(0.1)
感音性難聴	1(<0.1)	0
回転性めまい	2(<0.1)	0
眼障害	1,505(25.7)	119(17.8)
眼の異常感	5(<0.1)	1(0.1)
加齢黄斑変性	4(<0.1)	1(0.1)
一過性黒内障	1(<0.1)	0
閉塞隅角緑内障	3(<0.1)	1(0.1)
前房内細胞	7(0.1)	0
前眼房障害	1(<0.1)	0
前房のフレア	6(0.1)	0
前房の炎症	1(<0.1)	0
眼瞼炎	6(0.1)	0
眼瞼痙攣	1(<0.1)	0
失明	2(<0.1)	0
一過性失明	3(<0.1)	0
片側失明	1(<0.1)	0
白内障[1)]	25(0.4)	1(0.1)
皮質白内障[1)]	2(<0.1)	0
核性白内障[1)]	5(<0.1)	0
嚢下白内障[1)]	7(0.1)	0
眼球コレステロール沈着症	1(<0.1)	0
色視症	1(<0.1)	0
毛様充血	1(<0.1)	0
結膜濾過胞	1(<0.1)	0
結膜出血	827(14.1)	68(10.2)

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
結膜充血	29(0.5)	1(0.1)
結膜刺激	10(0.2)	0
結膜浮腫	8(0.1)	0
結膜溢血	6(0.1)	0
アレルギー性結膜炎	4(<0.1)	0
コンタクトレンズ不耐性	1(<0.1)	0
角膜欠損	1(<0.1)	0
角膜障害	6(0.1)	0
角膜上皮欠損	14(0.2)	1(0.1)
角膜びらん	27(0.5)	2(0.3)
角膜刺激	1(<0.1)	0
角膜病変	1(<0.1)	0
角膜浮腫	16(0.3)	1(0.1)
角膜混濁	1(<0.1)	0
角膜線条	1(<0.1)	0
網膜色素上皮剥離	1(<0.1)	0
糖尿病性網膜浮腫	1(<0.1)	0
複視	1(<0.1)	0
乾性加齢黄斑変性	2(<0.1)	0
ドライアイ	13(0.2)	0
異常3色覚	1(<0.1)	0
眼瞼湿疹	1(<0.1)	0
網膜上膜	7(0.1)	0
上強膜充血	1(<0.1)	0
上強膜炎	1(<0.1)	0
眼脂	13(0.2)	0
眼の炎症	5(<0.1)	1(0.1)
眼刺激	99(1.7)	1(0.1)
眼痛	276(4.7)	14(2.1)
眼そう痒症	18(0.3)	1(0.1)
眼部腫脹	10(0.2)	0
眼瞼出血	1(<0.1)	0
眼瞼刺激	2(<0.1)	0
眼瞼縁痂皮	8(0.1)	0
眼瞼浮腫	6(0.1)	0

副作用名	発現例数(発現割合%)	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
眼瞼痛	7(0.1)	0
眼瞼知覚障害	1(<0.1)	0
眼瞼そう痒症	1(<0.1)	0
眼の異物感	85(1.5)	1(0.1)
緑内障	5(<0.1)	0
虹彩毛様体炎	7(0.1)	0
虹彩分離	1(<0.1)	0
虹彩炎	2(<0.1)	0
角膜後面沈着物	1(<0.1)	0
角膜炎	6(0.1)	2(0.3)
角膜症	3(<0.1)	0
涙器出血	1(<0.1)	0
流涙増加	74(1.3)	1(0.1)
水晶体混濁[1)]	5(<0.1)	0
黄斑変性[2)]	15(0.3)	2(0.3)
黄斑線維症	4(<0.1)	0
黄斑円孔	6(0.1)	1(0.1)
黄斑虚血	1(<0.1)	0
黄斑浮腫	5(<0.1)	0
黄斑偽円孔	1(<0.1)	0
黄斑部瘢痕	2(<0.1)	0
黄斑肥厚	1(<0.1)	0
黄斑症	1(<0.1)	0
変視症	6(0.1)	0
新生血管加齢黄斑変性	6(0.1)	0
眼部不快感	39(0.7)	1(0.1)
眼充血	86(1.5)	2(0.3)
高眼圧症	30(0.5)	4(0.6)
オキュラーサーフェス疾患	1(<0.1)	0
眼動脈閉塞	1(<0.1)	1(0.1)
視神経萎縮	1(<0.1)	0
視神経乳頭出血	1(<0.1)	0
視神経乳頭血管障害	4(<0.1)	0
眼窩周囲浮腫	2(<0.1)	0
眼窩周囲痛	6(0.1)	0
眼窩周囲腫脹	1(<0.1)	0
羞明	18(0.3)	0
光視症	4(<0.1)	0
色素性黄斑症	1(<0.1)	0
後嚢部混濁	3(<0.1)	0
点状角膜炎	43(0.7)	19(2.8)
網膜動脈閉塞	4(<0.1)	1(0.1)
網膜動脈狭窄	1(<0.1)	1(0.1)

副作用名	発現例数(発現割合%)	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
網膜変性	4(<0.1)	2(0.3)
網膜色素脱失	2(<0.1)	0
網膜剥離	3(<0.1)	0
網膜滲出物	1(<0.1)	1(0.1)
網膜出血	25(0.4)	4(0.6)
網膜微小血管症	2(<0.1)	0
網膜浮腫	2(<0.1)	0
網膜色素上皮裂孔	20(0.3)	1(0.1)
網膜色素上皮症	2(<0.1)	0
網膜裂孔	4(<0.1)	0
網膜血管障害	7(0.1)	0
網膜血管炎	1(<0.1)	0
網膜分離症	3(<0.1)	1(0.1)
裂孔原性網膜剥離	1(<0.1)	0
強膜出血	1(<0.1)	0
漿液性網膜剥離	1(<0.1)	0
網膜下線維症	4(<0.1)	0
網膜下液	6(0.1)	0
突然視力消失	1(<0.1)	0
眼瞼腫脹	20(0.3)	0
涙管腫脹	1(<0.1)	0
潰瘍性角膜炎	3(<0.1)	0
ぶどう膜炎	3(<0.1)	0
霧視	46(0.8)	1(0.1)
視力低下	32(0.5)	1(0.1)
視野欠損	2(<0.1)	0
視力障害	20(0.3)	1(0.1)
硝子体細胞	10(0.2)	0
硝子体網膜牽引症候群	2(<0.1)	0
硝子体変性	2(<0.1)	0
硝子体剥離	56(1.0)	1(0.1)
硝子体障害	1(<0.1)	0
硝子体浮遊物	156(2.7)	6(0.9)
硝子体出血	21(0.4)	1(0.1)
硝子体ヘイズ	2(<0.1)	0
硝子体混濁	15(0.3)	3(0.4)
硝子体炎	3(<0.1)	0
眼球乾燥症[3)]	2(<0.1)	0
胃腸障害	5(<0.1)	0
下痢	1(<0.1)	0
口内乾燥	1(<0.1)	0
悪心	3(<0.1)	0
嘔吐	1(<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	195(3.3)	6(0.9)
適用部位刺激感	1(<0.1)	0
萎縮	1(<0.1)	0
胸痛	1(<0.1)	0
不快感	2(<0.1)	0
顔面痛	1(<0.1)	0
疲労	2(<0.1)	0
歩行障害	1(<0.1)	0
注射部位分泌	1(<0.1)	0
注射部位不快感	4(<0.1)	0
注射部位乾燥	2(<0.1)	0
注射部位紅斑	4(<0.1)	0
注射部位血腫	2(<0.1)	0
注射部位出血	47(0.8)	0
注射部位炎症	3(<0.1)	0
注射部位損傷	2(<0.1)	0
注射部位刺激感	17(0.3)	0
注射部位浮腫	2(<0.1)	0
注射部位疼痛	100(1.7)	5(0.7)
注射部位そう痒感	1(<0.1)	0
注射部位反応	1(<0.1)	0
注射部位腫脹	2(<0.1)	0
倦怠感	1(<0.1)	0
疼痛	5(<0.1)	0
異物感	12(0.2)	1(0.1)
免疫系障害	6(0.1)	0
薬物過敏症	5(<0.1)	0
ヨウ素アレルギー	1(<0.1)	0
感染症および寄生虫症	28(0.5)	1(0.1)
結膜炎	11(0.2)	1(0.1)
医療機器関連感染	1(<0.1)	0
眼内炎	14(0.2)	0
前房蓄膿	1(<0.1)	0
上咽頭炎	2(<0.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	73(1.2)	4(0.6)
外傷性白内障	1(<0.1)	0
角膜擦過傷	41(0.7)	1(0.1)
眼挫傷	1(<0.1)	0
眼内異物	1(<0.1)	0
前房出血	2(<0.1)	1(0.1)
角膜損傷	1(<0.1)	0
眼内注射合併症	8(0.1)	2(0.3)

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
過量投与[4]	4(<0.1)	0
眼窩周囲血腫	1(<0.1)	0
持続性角膜上皮欠損	1(<0.1)	0
処置後不快感	1(<0.1)	0
処置後血腫	1(<0.1)	0
処置後出血	1(<0.1)	0
処置による疼痛	9(0.2)	0
皮膚裂傷	1(<0.1)	0
サンバーン	1(<0.1)	0
臨床検査	222(3.8)	17(2.5)
血中クレアチニン増加	3(<0.1)	0
血中カリウム増加	1(<0.1)	0
血圧上昇	3(<0.1)	0
収縮期血圧上昇	3(<0.1)	0
好酸球数増加	1(<0.1)	0
尿中ブドウ糖	1(<0.1)	1(0.1)
眼圧低下	2(<0.1)	2(0.3)
眼圧上昇	203(3.5)	13(1.9)
尿中蛋白陽性	1(<0.1)	0
トロポニンI増加	1(<0.1)	1(0.1)
尿潜血陽性	1(<0.1)	1(0.1)
尿中ケトン体陽性	1(<0.1)	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	3(<0.1)	0
視力検査異常	2(<0.1)	0
代謝および栄養障害	2(<0.1)	0
糖尿病	1(<0.1)	0
葉酸欠乏	1(<0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2(<0.1)	0
背部痛	1(<0.1)	0
筋痙縮	1(<0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(<0.1)	0
眼瞼乳頭腫	1(<0.1)	0
神経系障害	33(0.6)	3(0.4)
灼熱感	1(<0.1)	0
脳虚血	1(<0.1)	0
脳卒中[5]	7(0.1)	0
浮動性めまい	2(<0.1)	0
味覚不全	2(<0.1)	0
頭部不快感	1(<0.1)	0
頭痛	13(0.2)	3(0.4)
不全片麻痺	1(<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
筋緊張低下	1(<0.1)	0
虚血性脳卒中[5]	2(<0.1)	0
ラクナ梗塞[5]	2(<0.1)	0
会話障害	2(<0.1)	0
一過性脳虚血発作[5]	1(<0.1)	0
三叉神経痛	1(<0.1)	0
精神障害	4(<0.1)	0
注射恐怖[6]	2(<0.1)	0
不眠症	1(<0.1)	0
涙ぐむ	1(<0.1)	0
腎および尿路障害	9(0.2)	7(1.0)
慢性腎臓病	2(<0.1)	2(0.3)
糖尿病性腎症	1(<0.1)	1(0.1)
蛋白尿	4(<0.1)	3(0.4)
腎不全	2(<0.1)	1(0.1)
腎機能障害	1(<0.1)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(0.2)	2(0.3)
アレルギー性咳嗽	1(<0.1)	0
喘息	1(<0.1)	1(0.1)
咳嗽	1(<0.1)	0
鼻出血	2(<0.1)	1(0.1)
肺塞栓症	1(<0.1)	0
鼻痛	1(<0.1)	0
鼻漏	3(<0.1)	0
喘鳴	1(<0.1)	0

副作用名	発現例数（発現割合%）	
	全集団 N=5,849 (100%)	日本人集団 N=667 (100%)
皮膚および皮下組織障害	12(0.2)	0
薬疹	1(<0.1)	0
紅斑	2(<0.1)	0
苔癬様角化症	1(<0.1)	0
色素沈着障害	1(<0.1)	0
そう痒症	4(<0.1)	0
アレルギー性そう痒症	1(<0.1)	0
発疹	2(<0.1)	0
皮膚病変	1(<0.1)	0
外科および内科処置	9(0.2)	1(0.1)
眼内注射[4]	8(0.1)	1(0.1)
眼部液空気置換	1(<0.1)	0
血管障害	20(0.3)	7(1.0)
高血圧	18(0.3)	6(0.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1(<0.1)	1(0.1)
血管炎	1(<0.1)	0

MedDRA ver.28.0

※ 滲出型加齢黄斑変性（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）
網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした試験：QUASAR（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。
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）[眼球乾燥症]：電子添文のその他の副作用では、「眼乾燥」と記載。
4）[過量投与、眼内注射]：「使用上の注意」の別の項で記載した。
5）[脳卒中、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作]をまとめて「脳卒中」の事象名で集計し〔0.2%（12例/5,849例）〕、重大な副作用に記載した。
6）[注射恐怖]：電子添文のその他の副作用では、「針恐怖」と記載。

Ⅴ. 薬物動態

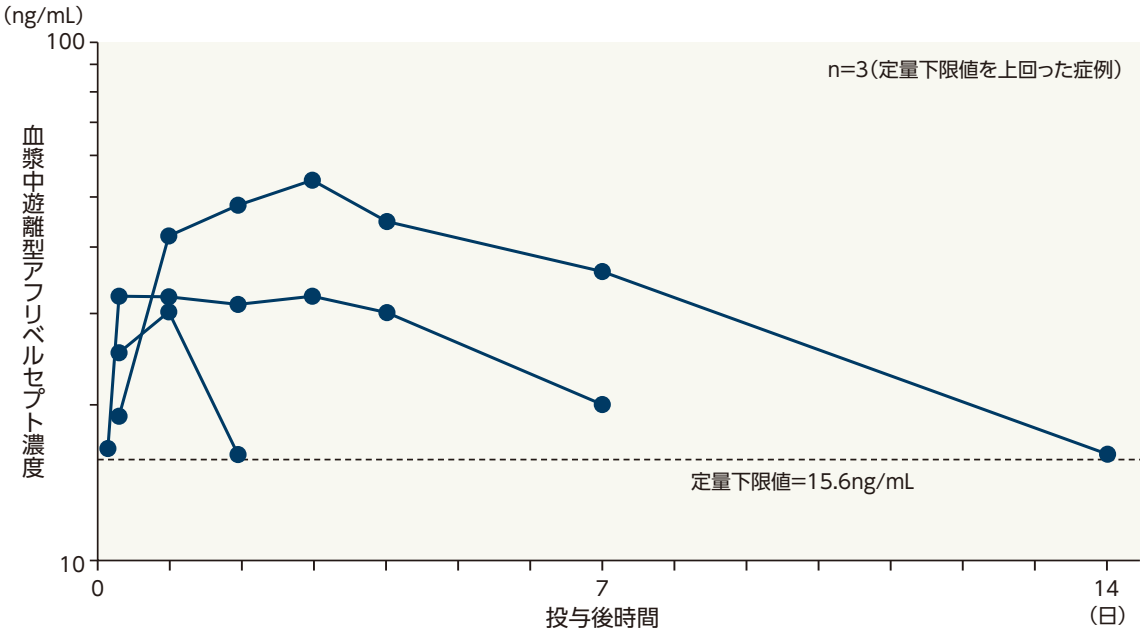
1 吸収・分布

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

(1)単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度(外国人データ)[22)]

滲出型AMD患者6例にアイリーア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)でした。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ませんでした。

■アイリーア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



■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：アイリーア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

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の用法及び用量

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として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。

(2)単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験、外国人データ)[6)]

外国人のCRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者9例にアイリーア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でした。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)未満でした。

■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-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：アイリーア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)単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験)[11)]

日本人のmCNV患者8例にアイリーア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でした。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した。なお、3例ではすべての測定点で定量下限値未満でした。

(4)単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度(海外第Ⅱ相試験：DA VINCI試験、外国人データ)[12)]

外国人のDMEを有する患者8例にアイリーア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)でした。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)未満でした。

■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：アイリーア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

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の用法及び用量

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり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。

糖尿病黄斑浮腫の用法及び用量

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。

(5)単回硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：FIREFLEYE試験)[23)]

日本人および外国人のROP患者(薬物動態評価例数75例、うち日本人10例)にアイリーア0.4mg/眼を両眼(71例)または片眼(4例)に硝子体内投与したとき、投与約24時間後および4週間後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]および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ました(範囲：0-16.1ng/mL、N/N>LLOQ※2=3/1)。

※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

(6)反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIEW2試験)[3)]

日本人および外国人滲出型AMD患者(薬物動態評価例数169例、うち日本人26例)にアイリーア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)および5.20±9.32※1ng/mL(範囲：0-35.0ng/mL、N/N>LLOQ※2=143/36)でした。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ませんでした。また、アイリーア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回または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

(7)反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験)[6)]

日本人および外国人のCRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者にアイリーア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でした。また、日本人および外国人患者87例(うち日本人12例)の0、12、24、36および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)未満でした。

※ 24～48週目は4週ごとに評価を行い、再投与基準に従ってアイリーア2mgを投与(37頁参照)

未熟児網膜症の用法及び用量

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回、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。

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の用法及び用量

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として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。

(8)反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIBRANT試験)[10)]

日本人のBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者11例にアイリーア2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、2～4日目および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※1ng/mL(範囲：0～136ng/mL、N/N>LLOQ※2=11/10)および14.7±14.8※1ng/mL(範囲 ： 0～49.4ng/mL、N/N>LLOQ※2=11/7)でした。12および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

(9)反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：MYRROR試験)[11)]

日本人を含むアジア人のmCNV患者91例(うち日本人67例)にアイリーア2mgを4週ごとに硝子体内投与※したとき、0、4、12および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)未満でした。

※ 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アイリーア2mgを投与(68頁参照)

(10)反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：VIVID-DME試験)[13)]

日本人および外国人のDMEを有する患者(薬物動態評価例数125例、うち日本人25例)にアイリーア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※1ng/mL(範囲：0-121ng/mL、N/N>LLOQ※2=125/73)でした。また、24および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)未満でした。アイリーア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ませんでした。

※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

(11)反復硝子体内投与による血漿中薬物濃度(日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験：VEGA試験)[18)]

日本人のNVGを有する患者(薬物動態評価例数54例)にアイリーア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、アイリーア群(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)でした。また5週目および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)未満でした。

※1 初回投与日(1日目)にアイリーア群ではアイリーア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週目にはアイリーア群に偽注射、偽注射群にアイリーア2mg投与を行い、5週目および9週目にはいずれの投与群でもアイリーア2mgを投与(104頁参照)
※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

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の用法及び用量

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり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。

糖尿病黄斑浮腫の用法及び用量

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。

血管新生緑内障の用法及び用量

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回、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。

(12)単回硝子体内投与による血漿中および眼組織中薬物濃度(ウサギ)[24)]

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、血漿およ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ました。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($t_{1/2}$)で消失しました。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})は72時間でした。また、眼組織および血漿における$t_{1/2}$は115～157時間でした。

■血漿中およ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

(13)反復硝子体内投与による血漿中および硝子体中薬物濃度(サル)[25)]

サル(雌雄カニクイザル)にアフリベルセプト50、250、500μg/眼を4週ごとに1回、計4回反復硝子体内投与したところ、いずれの投与群においても最終投与後7日目に投与量の15.1～16.1%が硝子体に残存していました。また、硝子体中の遊離型アフリベルセプト濃度の消失半減期は61.5～63.7時間と推定されました。
最終投与後1週目に血漿中に存在する総アフリベルセプト量(遊離型+結合型)は、投与量の39.1～41.1%であったことから、硝子体内に投与したアフリベルセプトの多くは循環血中に移行すると考えられました。

■最終投与後7日目における血漿中および硝子体中遊離型アフリベルセプト濃度と血漿中結合型アフリベルセプト濃度

用量(μg/眼)	n(雄/雌)	硝子体				血漿					
		遊離型アフリベルセプト			残存量%[a)]	遊離型アフリベルセプト		結合型アフリベルセプト[f)]			残存量%[b)]
		ng/mL	μg[d)]	$t_{1/2}$(h)		ng/mL	μg[e)]	ng/mL	μg[e)]	総量%[c)]	
50	4/4	5,321	16	63.4	16	0	n.c.	126	39.1	100	39.1
250	6/6	26,827	80.5	63.7	16.1	34.4	10.7	630	195	95	41.1
500	6/6	50,193	151	61.5	15.1	268	83.1	1,055	327	80	41

a)(硝子体内アフリベルセプト濃度×3.0mL/投与量)×100
b) 血漿中の総アフリベルセプト総量(遊離型アフリベルセプト(μg)+結合型アフリベルセプト(μg))/総投与量×100
c) 結合型アフリベルセプト(μg)/血漿中のアフリベルセプト総量
d) 硝子体内遊離型アフリベルセプト濃度(μg/mL)×3.0mL(サルの平均硝子体容積1.5mL/眼)
e) 総循環血量は体重5kg、分布容積(Vss)310mLとして推計した
f) 結合型アフリベルセプト濃度は体積当たりの重量(μg/mL)で評価され、0.717を乗じて補正を行い標準化した
n.c.：not calculated

(14)(参考)単回静脈内投与による全身性臓器・組織中薬物濃度(ラット)[26)]

ラット(SD系雌性ラット)(1時点あたりn=3)に[^{125}I]-アフリベルセプト1mg/kgを単回静脈内投与し、放射能の臓器・組織分布を検討したところ、投与5分後における放射能は投与量の約75%が血清中に存在し、最も高濃度の放射能が検出された臓器・組織は肝臓で、次いで腎臓、脾臓、肺、心臓など血流量の多い臓器・組織に分布が認められました。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ました。

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

2 代謝・排泄

アフリベルセプトは融合糖蛋白質であり、体内で非特異的な蛋白分解酵素により小ペプチドおよびアミノ酸に分解されると考えられています。遊離型アフリベルセプトやVEGFとの結合型は循環血中に移行し(サル)[25)]、非飽和性の消失機序(蛋白分解酵素など)によって消失するため、肝チトクロームP450(CYP)代謝酵素による代謝は受けないと考えられています。

また、アフリベルセプトの消失過程における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されました(ラット)[26)]。

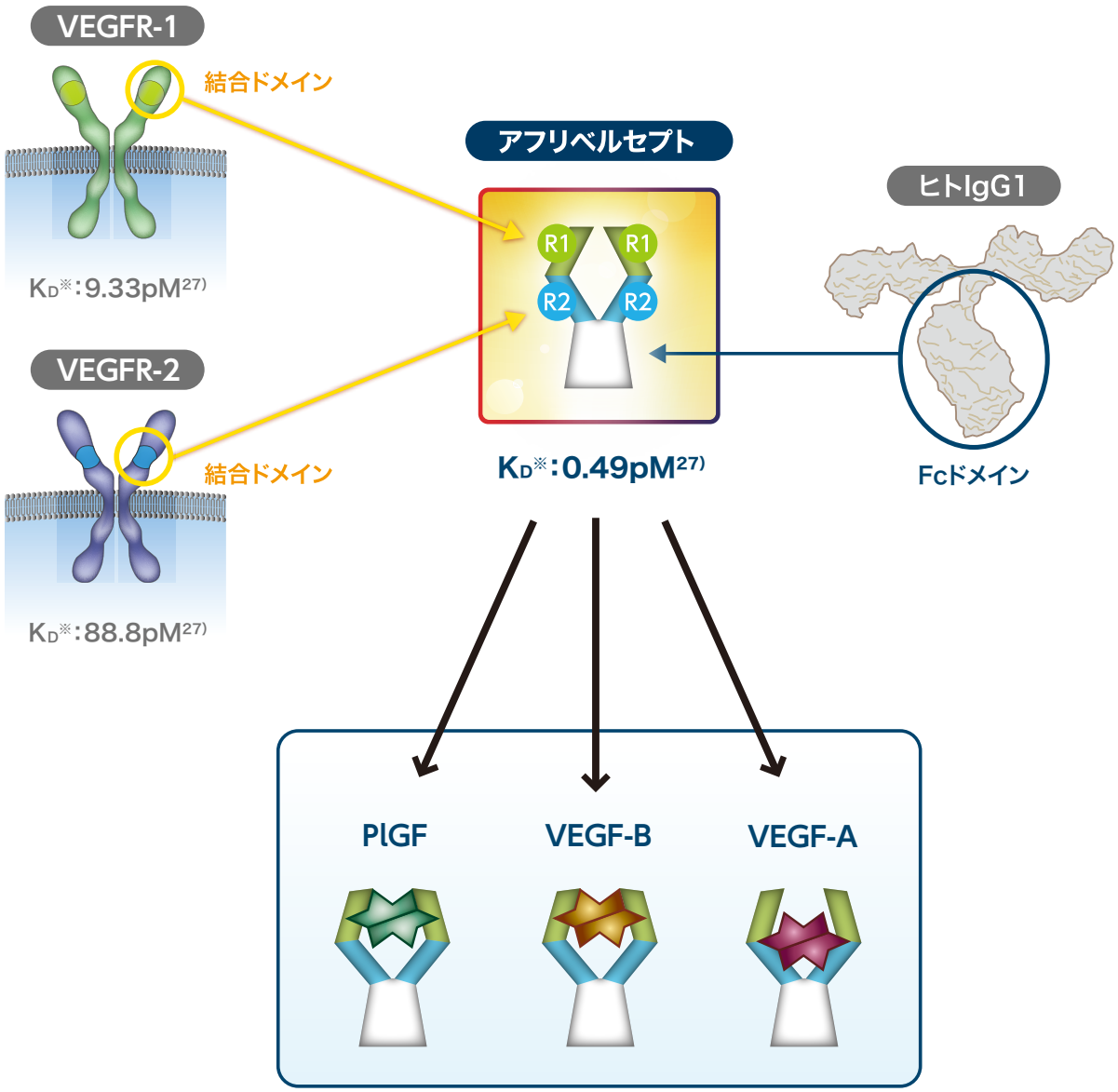
Ⅵ. 薬効薬理

1 アフリベルセプトの構造と作用機序

(1)アフリベルセプトの構造

監修：北海道大学 大学院医学研究院 眼科学教室 教授　石田 晋 先生

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



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

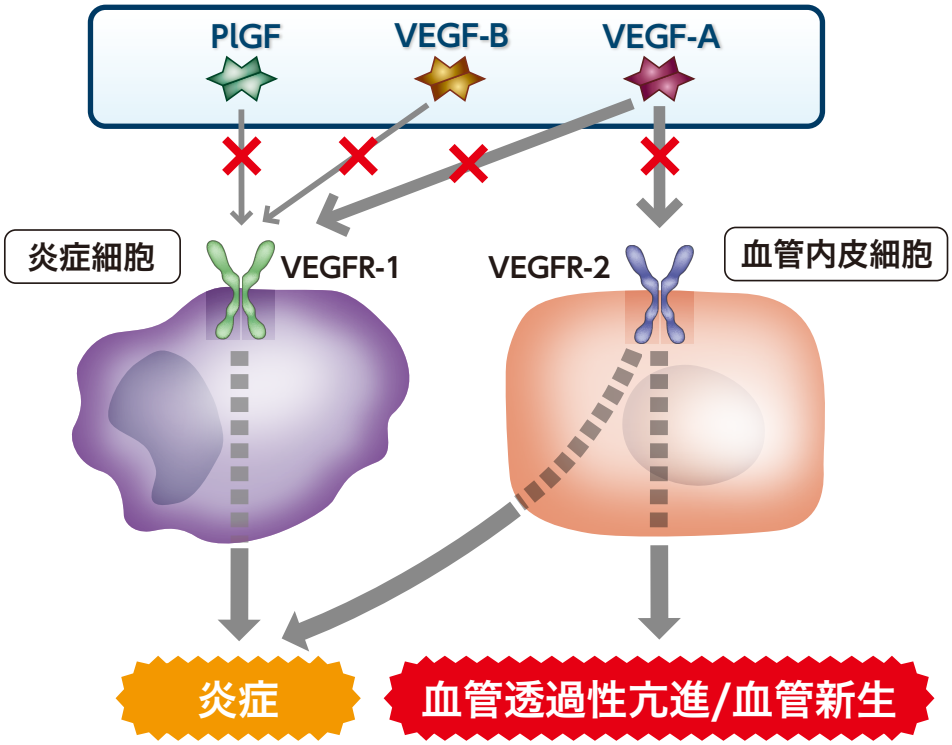
※ VEGF-A_{165}をリガンドとする

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

27) 利益相反：本論文の著者は全てRegeneronの社員である。

(2)アフリベルセプトの作用機序

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



参考：眼内の炎症・血管新生・浮腫とVEGF

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

炎症・血管新生・浮腫に対するPlGFおよびVEGF-Bの関与

- PlGFは、VEGFR-1に結合し、モノサイト/マクロファージ系白血球の走化因子として働く[28)]
- PlGFは、脈絡膜新生血管の形成に関与する[29)]
- PlGFは、虹彩新生血管の形成に関与している可能性がある[30)]
- PlGF、VEGF-B、およびそれらの受容体は、ヒト脈絡膜新生血管に発現している[31)]
- PlGFは、RPEに作用しtight junctionを破綻させバリア機能を低下させる可能性がある[32)]
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者では眼内PlGF濃度が上昇しており、PlGFは黄斑浮腫の進展に関与している可能性がある[33、34)]
- 糖尿病黄斑浮腫および血管新生緑内障の患者の眼内PlGF濃度は増加している[35)]
- VEGF-Bは、正常発生における血管成長には必須でないが、病理的新生血管の生存に重要であり、眼内血管新生の治療ターゲットになりうる[36)]

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

31) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。
32) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼を受領した者が含まれる。
33) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。
34) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。
35) 利益相反：本論文の著者にBayerより謝礼および研究費を受領した者が含まれる。

2 薬効薬理

(1)VEGFファミリーリガンドに対する結合親和性(*in vitro*)[27)]

27) 利益相反：本論文の著者は全てRegeneronの社員である。

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

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

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

K_D：平衡解離定数
NB：no detectable binding

(2)ヒトVEGF受容体のリン酸化およびカルシウム動員に対する阻害作用(*in vitro*)[37)]

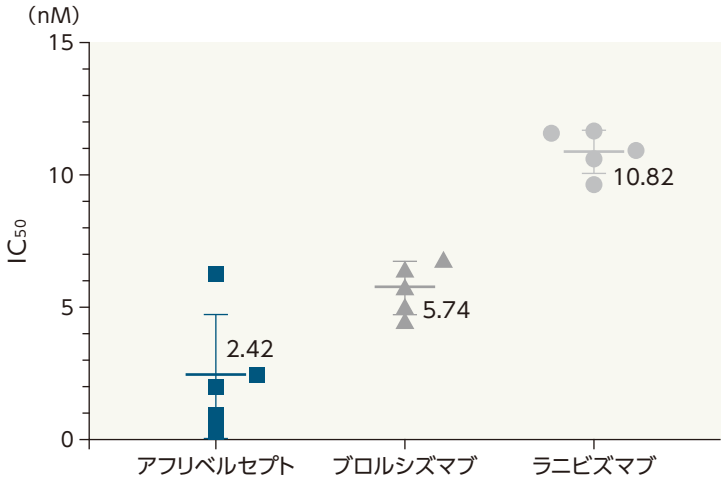
ヒト臍帯静脈内皮細胞(human umbilical vein endothelial cell：HUVEC)を用いて、VEGF-A_{165}によるVEGFR-2のリン酸化および細胞内カルシウム動員に対するアフリベルセプトの作用を検討しました。アフリベルセプト(0.5～3.0nM)は、ヒトVEGF-A_{165}(1.0nM)に対してモル比1：1以上となる1.0nM以上の濃度で、VEGFR-2のチロシンリン酸化の誘導を阻害しました。また、アフリベルセプト(55pM～40nM)はVEGF-A_{165}(50pM)による細胞内カルシウム動員を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度(IC_{50})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

(3)VEGFによる細胞内カルシウム動員に対する阻害作用(*in vitro*)[38)]

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

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

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



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

(4)VEGF-VEGF受容体結合に対する阻害作用(*in vitro*)[27)]

27) 利益相反：本論文の著者は全てRegeneronの社員である。

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

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

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

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

(5)VEGFに対する結合親和性(*in vitro*)[38)]

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

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

■抗VEGF薬のVEGFに対する結合親和性(K_D、*in vitro*)

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

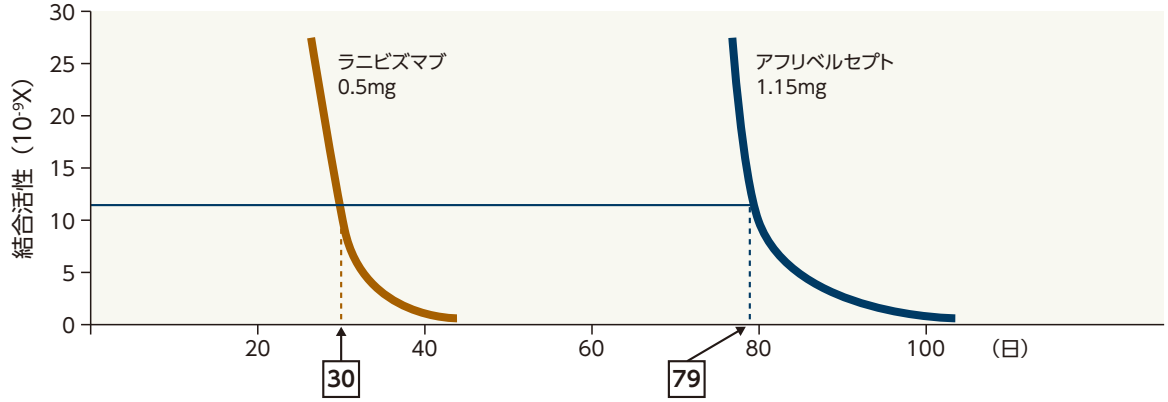
＊：原著から単位(fM→pM)を変更
K_D：平衡解離定数
平衡解離定数は非線形回帰分析から求め、95%信頼区間は理想的なK_D曲線に当てはめることにより算出

(6)VEGF結合活性※の持続性(硝子体内消失半減期(サル、ウサギ)とVEGF結合親和性を用いたシミュレーションモデル)[39)]

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

※ 結合活性＝硝子体液中の遊離型薬剤濃度×結合親和性

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



(7)抗体依存性細胞傷害作用および補体依存性細胞傷害作用(*in vitro*)[40)]

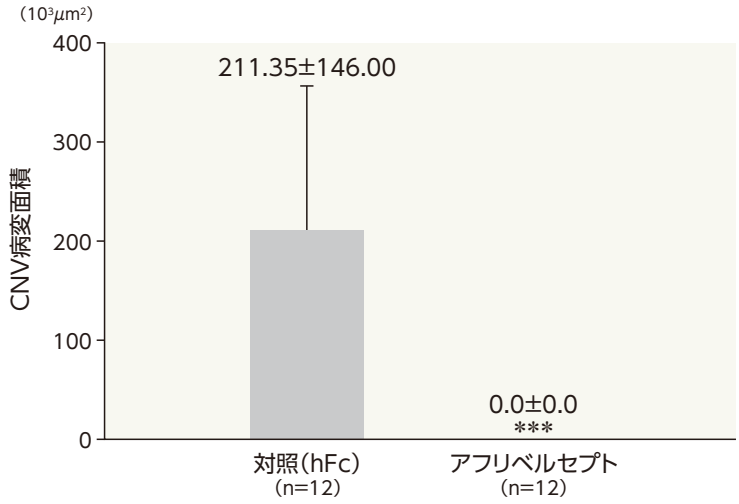
アフリベルセプトは数種の細胞アッセイにおいて、抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：ADCC)作用および補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity：CDC)作用を誘発しないことが確認されました。

(8)網膜下マトリゲル誘発CNV形成に対する抑制作用(ラット)[41)]

41) 利益相反：本論文の著者にRegeneronの社員が含まれる。

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

■網膜下マトリゲル投与後10日目におけるCNV病変面積



平均値±標準偏差
***：p<0.001 vs 対照群
(t-test)

(9)レーザー誘発CNV形成および活動性CNV病変の血管漏出に対する抑制作用(サル)[42)]

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

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

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

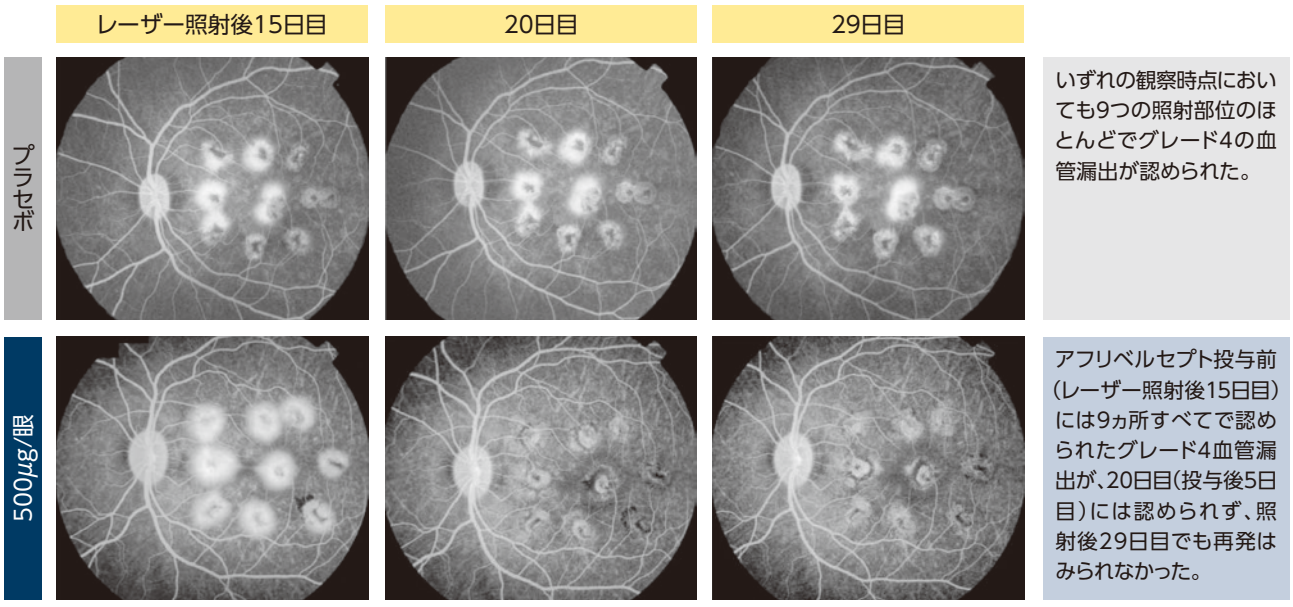
※ CNV病変(グレード4):造影前期または中期の鮮明な過蛍光とレーザー照射部位の境界を越えて広がる後期蛍光漏出を有する病変

■レーザー照射により誘発されたCNV病変(グレード4)の割合

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

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

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

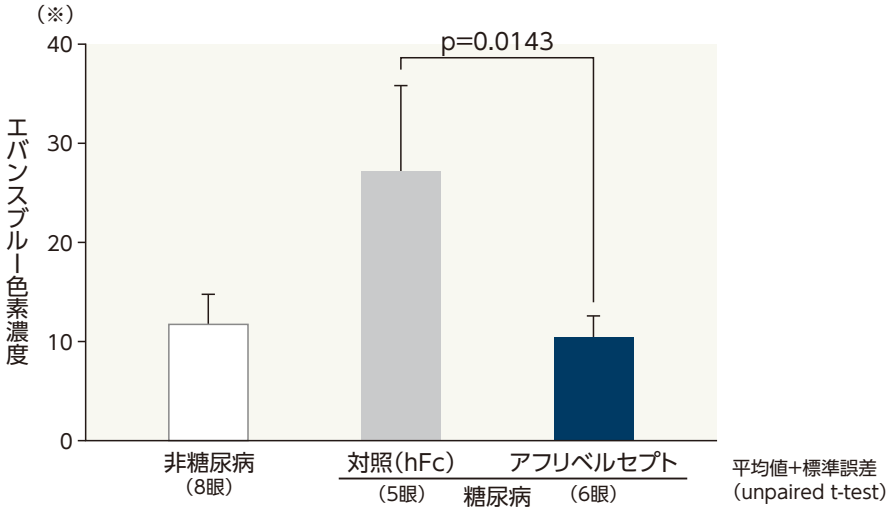


FA(fluorescein angiography):フルオレセイン蛍光眼底造影

(10)網膜血管漏出に対する抑制作用(ストレプトゾシン誘発糖尿病ラット)[43)]

ストレプトゾシン腹腔内投与により作製したラット糖尿病モデルを用いて、網膜血管透過性亢進に対するアフリベルセプトの作用を、エバンスブルー色素の血管外漏出を指標として検討しました。片眼にアフリベルセプト(3μg/3μL)を単回硝子体内投与したとき、投与50時間後の網膜の血管漏出は、アフリベルセプト投与眼では対照(ヒトFc投与)眼と比較して有意な差が認められ(p=0.0143：unpaired t-test)、その作用は投与1週間後においても認められました。

■網膜におけるエバンスブルー色素漏出(投与50時間後)



※ 時間あたりの漏出色素量(μL)を網膜乾燥重量(g)で除した値

(11)炎症および血管新生に対する作用(角膜傷害マウス)[44)]

44) 利益相反：本論文の著者にRegeneronの社員が含まれる。

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

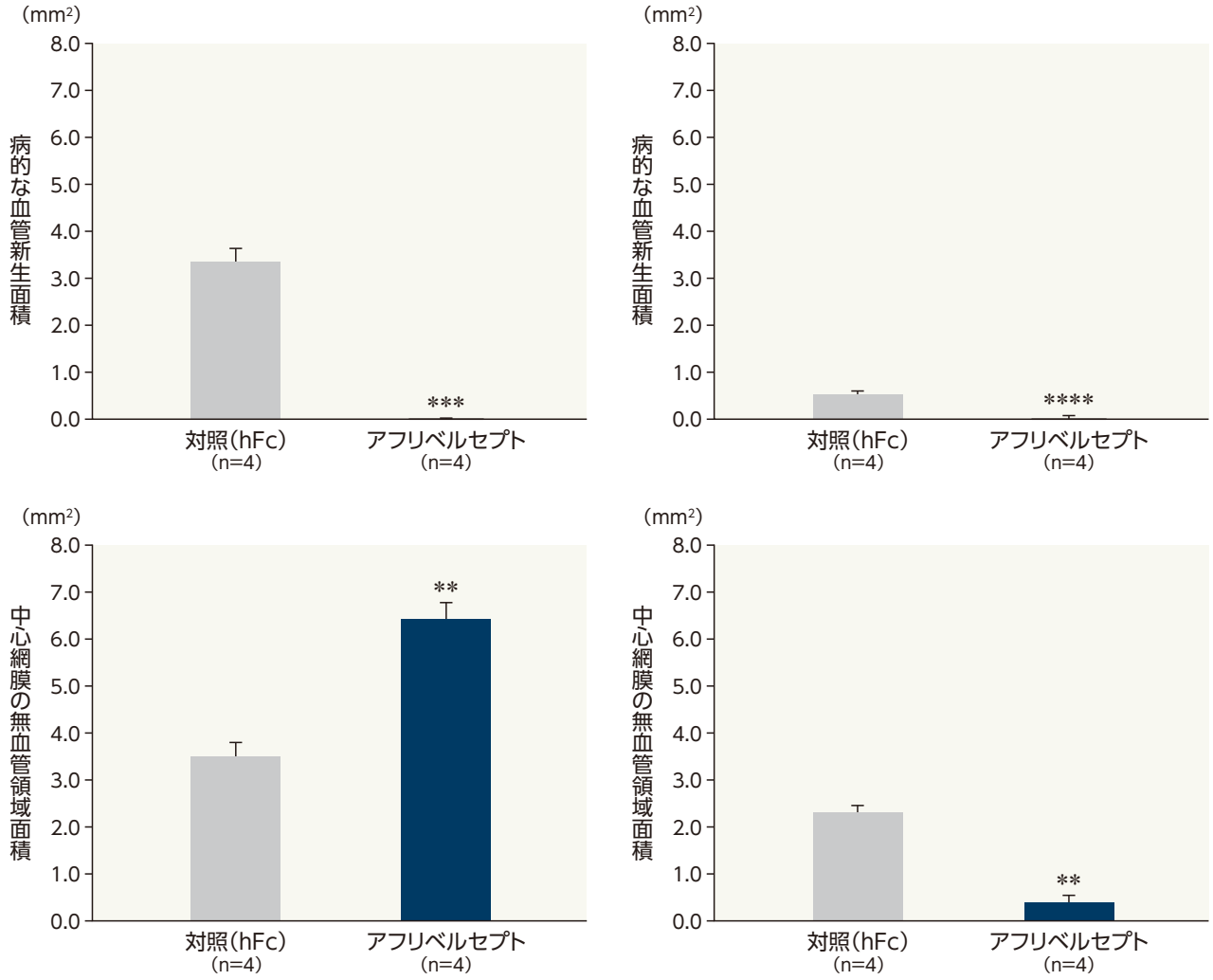
また、角膜切片中の炎症性細胞数は、対照群において909±167であったのに対しアフリベルセプト投与群で188±14でした。

(12)病的な血管新生および血管再生に対する作用(網膜虚血マウス)[45)]

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

■網膜の病的な血管新生および中心網膜の無血管領域における血管再生面積※

アフリベルセプト0.5μg(生後17日目)　　アフリベルセプト0.24μg(生後19日目)



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

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

Ⅶ. 安全性薬理試験および毒性試験

1 安全性薬理試験

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

（1）中枢神経系機能（サル）[46,47]

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

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

（2）心血管系機能（ラット、マウス、サル）[46-48]

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

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

（3）その他の安全性薬理試験[49-52]

■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[49]（電気的傷害誘発血栓症モデル）		ウサギ/NZW 雄：n=6-11/群	0.3、3.0および30mg/kg、30分間持続静注（全3回）	静脈および動脈の血栓形成に対する影響なし
呼吸系機能[50]		ラット/SD系 雄：n=8/群	10、50および250mg/kg、30分間単回持続静注	呼吸機能パラメータ（呼吸数、1回換気量等）に影響なし
創傷治癒	切開創治癒[51]	ウサギ/NZW 雄：n=12/群	0.3、3および30mg/kg、30分間持続静注（全4回）	用量依存的な血管密度の低下および創傷の伸長強度の低下が認められた
	切除創治癒[52]	ウサギ/NZW 雄：n=9/群	0.3、3および30mg/kg、30分間持続静注（全4回）	用量依存的な線維化反応、血管新生の低下および表皮過形成の減少が認められた

2 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

●硝子体内投与(サル)[53)]

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

●全身投与(ラット)[54,55)]

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

(2)反復投与毒性試験

●硝子体内投与

●13週間硝子体内投与毒性試験(サル)[25,53,56,57)]

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

●8ヵ月間硝子体内投与毒性試験(サル)[58)]

カニクイザルにアフリベルセプト0.5～4mg/眼を4週間に1回、8ヵ月間(計9回)反復硝子体内投与したところ、死亡例は認められませんでした。眼の所見はカニクイザルを用いた13週間反復硝子体内投与試験でみられた所見と類似しており、主に軽度で一過性の眼の炎症反応でした。2mg/眼以上の投与群で鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらんまたは潰瘍を示す動物が観察されましたが、休薬により回復する可逆性変化でした。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で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}およびAUCのそれぞれ42倍および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倍に相当しました。無毒性量は、カニクイザルを用いた8ヵ月間反復硝子体内投与試験において、全身に対して0.5mg/眼(1mg)、眼に対して4mg/眼と判断されました。

※ 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

●全身投与(サル)[46,47,59-61)]

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[46,59)]、あるいは2～30mg/kgを週1回または2週間に1回の頻度で4週間～6ヵ月間静脈内投与[47,60,61)]した反復投与毒性試験を実施し、アフリベルセプトの毒性を検討しました。

硝子体内投与と比べて高い遊離型アフリベルセプトへの曝露が認められ、全身毒性(骨、腎臓、副腎、卵巣および鼻腔の所見)が発現しました。

(3)生殖発生毒性試験

●妊孕性に関する試験(サル)[47]

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

●胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)[62,63]

交配後の雌性ウサギ(NZWウサギ)を用いて、妊娠6～18日目にアフリベルセプト3～60mg/kgを3日に1回(計5回)静脈内投与した試験では、3mg/kg以上で胎児奇形(外表、内臓および骨格奇形)の用量依存的な増加、60mg/kgで流産および早期吸収胚数の増加が認められました。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められませんでした。

また、雌性ヒマラヤウサギを用いてアフリベルセプト0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期(妊娠1、7および13日目)に計3回皮下投与した試験において、胎児奇形(外表、内臓および骨格奇形)の増加が報告されています。胚・胎児発生に対する無毒性量は求められませんでした。

胎児奇形がみられた最小用量である0.1mg/kgを投与後の遊離型アフリベルセプトのC_{max}およびAUCは、ヒトに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倍でした。

(4)局所刺激性試験

●硝子体内投与(サル)[58]

アフリベルセプトを硝子体内投与したときの局所刺激性については、カニクイザルを用いた8ヵ月間反復硝子体内投与毒性試験により検討しました。

カニクイザルにアフリベルセプト4mg/眼を4週間に1回、8ヵ月間(計9回)反復硝子体内投与したときの忍容性は良好でした。アフリベルセプトは申請製剤(リン酸ナトリウム10mM、塩化ナトリウム40mM、0.03%(w/v)ポリソルベート20、5%(w/v)精製白糖、pH6.2)を用いました。また、前房および硝子体に軽度の炎症反応が認められましたが、前房の反応は各投与の2日後にピークとなり、それ以降は自然に回復しました。これらの炎症は4ヵ月間の回復期間中、持続する徴候はみられませんでした。

●全身投与(ウサギ)[64]

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

(5)その他の毒性試験

●遺伝毒性、がん原性

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

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

●若年動物における試験(サル)[65]

アフリベルセプトの骨格系に及ぼす影響を検討するため、骨格が未成熟な(骨端軟骨が未閉鎖)若年カニクイザルを用いて検討しました。

アフリベルセプト0.5、3または30mg/kgを週1回3ヵ月間静脈内投与(30分間持続注入)し、5ヵ月間の回復期間を設けたところ、VEGF阻害作用を有する化合物で予想される骨への影響が認められました。すべての用量において骨、腎臓、卵巣、副腎の組織変化、ならびに全身の様々な組織における血管の増殖または変性が認められました。いずれも5ヵ月間の回復期間終了後に完全または部分的に回復しました。また、肝臓において、高用量群の1例で門脈周囲の壊死および炎症が認められました。本試験において、無毒性量は求められませんでした。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}および$AUC_{0\text{-}168h}$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倍および134倍でした。

●溶血性試験(*in vitro*)[66]

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

●組織交差反応性(*ex vivo*)[67]

ヒトの組織および器官に対するアフリベルセプトの毒性を予測するため、35種のヒト組織パネルへの結合性を検討した結果、アフリベルセプトは5および25μg/mLの濃度において、検討したヒト組織のいずれにも結合しませんでした。

●免疫原性(げっ歯類、ウサギ、サル)[68]

げっ歯類、ウサギおよびサルで実施したすべての毒性試験で、アフリベルセプトに対する特異的抗体濃度を測定し、アフリベルセプトの免疫原性を検討しました。

正常免疫を有するげっ歯類において、アフリベルセプトの反復投与後に強い免疫反応がみられました。また、妊娠ウサギの数例で、計5回の静脈内投与により、遊離型アフリベルセプト濃度の低下を伴う抗アフリベルセプト抗体産生が認められました。サルでは、アフリベルセプトを4週間または13週間、皮下または静脈内投与したときに認められた抗アフリベルセプト抗体産生は軽微でしたが、抗体産生を示す例数は投与期間が長期になるに従って増加し、6ヵ月間静脈内投与毒性試験においては、投与されたサルの約39%に抗体が認められました。しかしながら、この試験における抗体陽性例のうち、遊離型アフリベルセプトの曝露に明らかな影響を及ぼしたと判断された例は2例でした。ウサギおよびサルにおいて、抗アフリベルセプト抗体産生に関連づけられる毒性発現は認められませんでした。

●新添加剤の安全性評価（硝子体内適用）[69)]

アイリーアに含有される添加剤のポリソルベート20、精製白糖およ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します。これらの添加剤について、アイリーア硝子体内投与での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ました。

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、前房およ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ました。また、眼圧検査で一過性の眼内圧上昇が認められましたが、ボーラス投与による二次的変化と考えられました。網膜電図検査、眼底検査、蛍光眼底造影および病理組織学的検査では異常は認められませんでした。

Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見／Ⅸ. 製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子量：約115,000

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

製剤学的事項

■製剤の安定性

［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）	白色蛍光ランプおよ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および200W・h/m^2	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）	白色蛍光ランプおよ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および200W・h/m^2	規格外（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、含量等

X. 取扱い上の注意

取扱い上の注意

規　制　区　分：生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存

有　効　期　間：24ヵ月

取扱い上の注意：遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

適用上の注意：

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。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]

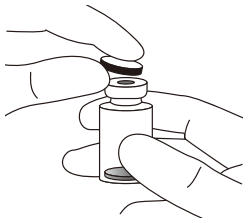
1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

X. 取扱い上の注意

使用方法(バイアル)

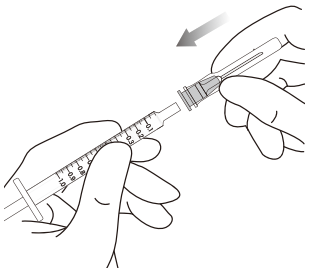
1 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

2



プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒してください。

3

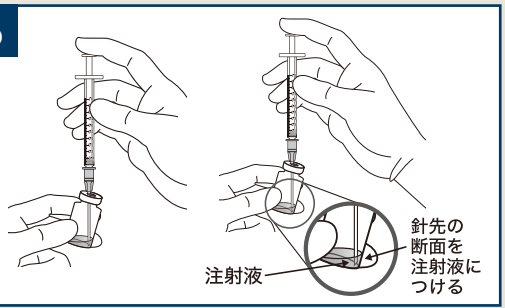


箱に同梱された専用フィルター付き採液針(以下、採液針)を滅菌された1mLのシリンジに取り付けてください。

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

4 採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底につくまで差し込んでください。

5



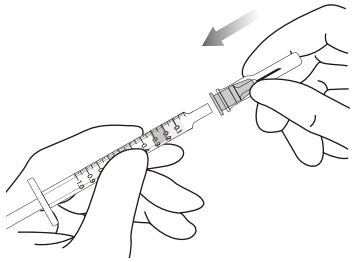
無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引してください。
バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾けてください。
なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意してください。

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

7 採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄してください。

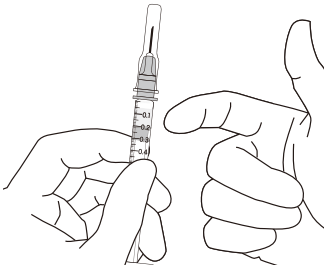
注意:採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
1回のみの使用で再滅菌・再使用しないこと。

8



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

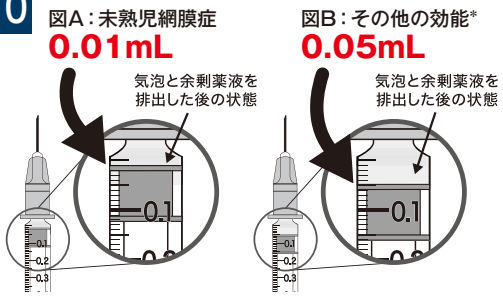
9



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

全量投与禁止

10



気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジの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)

*: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

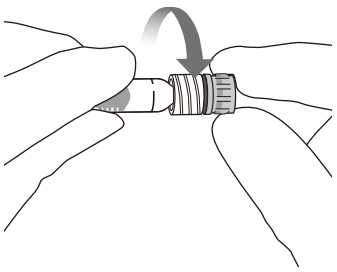
1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

使用方法(シリンジ)

未熟児網膜症にはバイアル製剤をご使用ください。キット製剤は適応外のためご使用いただけません。

1 1シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。

2

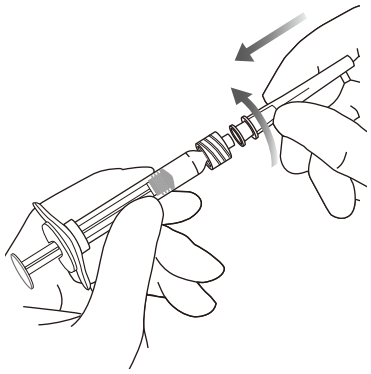


シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップをねじって外してください。

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。

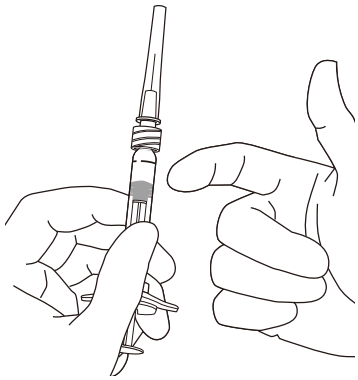
3 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。

4



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。

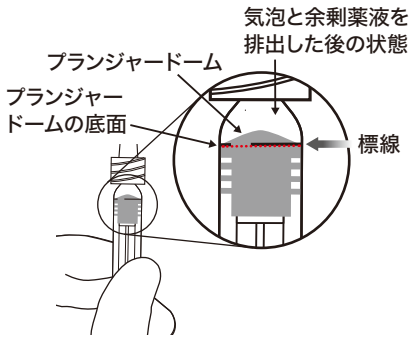
5



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

6



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。

XI. 包装

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シリンジ



Ⅻ. 関連情報

関連情報

承認番号	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL 22400AMX01389000 アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL 22400AMX01390000
製造販売承認年月日	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL 2012年9月28日 アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL 2012年9月28日
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の効能又は効果追加承認年月日	2013年11月22日
病的近視における脈絡膜新生血管の効能又は効果追加承認年月日	2014年9月19日
糖尿病黄斑浮腫の効能又は効果追加承認年月日	2014年11月18日
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の効能又は効果追加承認年月日	2015年6月26日
血管新生緑内障の効能又は効果追加承認年月日	2020年3月25日
未熟児網膜症※の効能又は効果追加承認年月日	2022年9月26日
国際誕生年月	2011年11月
薬価基準収載年月	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL 2012年11月 アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL 2020年5月
販売開始年月	アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL 2012年11月 アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL 2020年6月
再審査期間満了年月	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 2020年9月(8年) 血管新生緑内障 2030年3月(10年) 未熟児網膜症 2026年9月(4年)
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※ アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLのみ

Ⅻ. 主要文献

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
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
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
4)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
5)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
6)バイエル薬品社内資料[日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験：GALILEO試験]承認時評価資料
7)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
8)バイエル薬品社内資料[GALILEO、COPERNICUS試験併合解析]承認時評価資料
9)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
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：VIBRANT試験]承認時評価資料
11)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
12)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
13)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
14)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
15)バイエル薬品社内資料[VIVID-DME試験、VISTA-DME試験併合解析、52週]承認時評価資料
16)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
17)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
18)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
19)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
20)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
21)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
22)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
23)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
24)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
25)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
26)バイエル薬品社内資料[薬物動態：ラット単回静脈内投与]承認時評価資料
27)Papadopoulos N, et al.: Angiogenesis 2012; 15: 171-185.
28)Clauss M, et al.: J Biol Chem 1996; 271: 17629-17634.
29)Rakic JM, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 3186-3193.
30)Boyd SR, et al.: Arch Ophthalmol 2002; 120: 1644-1650.
31)Otani A, et al.: Microvasc Res 2002; 64: 162-169.
32)Miyamoto N, et al.: Ophthalmic Res 2008; 40: 203-207.
33)Noma H, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 3878-3885.
34)Noma H, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2015; 56: 1122-1128.
35)Ando R, et al.: Acta Ophthalmol 2014; 92: e245-e246.
36)Zhang F, et al.: Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 6152-6157.
37)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
38)Schubert W, et al.: Transl Vis Sci Technol 2022; 11: 36.
39)Stewart MW, et al.: Br J Ophthalmol 2008; 92: 667-668.
40)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
41)Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 6009-6017.
42)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
43)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
44)Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 2666-2673.
45)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
46)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
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、生殖発生毒性試験：サル反復静脈内投与]承認時評価資料
48)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
49)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
50)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
51)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
52)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
53)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
54)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
55)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
56)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
57)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
58)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
59)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
60)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
61)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
62)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
63)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
64)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
65)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
66)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
67)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
68)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
69)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

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

1 製造販売業者の名称および住所

製造販売元

バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

発売元

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

2 文献請求先および問い合わせ先

文献請求先

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

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

製品に関するお問い合わせ先

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

参天製薬株式会社　製品情報センター
TEL 0120-921-839　06-7664-8624
受付時間：9：00～17：00（土・日・祝日を除く）

アイリーア®

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

ミックス 責任ある木質資源を使用した紙 FSC www.fsc.org FSC®

2026年6月改訂
（202607）EYL-0.75（IS/HH）

PP-EYL-JP-1923-07-06
資材記号 EYL262801