

アフリベルセプト（遺伝子組換え）の「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	アイリーア 8 mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL（バイエル薬品株式会社）
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 糖尿病黄斑浮腫	
改訂の概要	「臨床成績」等の項に、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 20968、以下、「PULSAR 試験」）及び糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 21091、以下、「PHOTON 試験」）の投与開始後 96 週までの試験成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	PULSAR 試験及び PHOTON 試験の結果を踏まえ、改訂することは可能と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前				改訂後			
11.副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 眼障害 眼内炎 (0.2%)、眼圧上昇 (<u>3.4%</u>)、硝子体はく離 (1.0%)、外傷性白内障 (<u>0.5%</u>)、網膜出血 (0.5%)、網膜色素上皮裂孔 (0.4%)、硝子体出血 (<u>0.3%</u>)、網膜はく離 (0.04%)、網膜裂孔 (0.06%)、網膜色素上皮はく離 (0.02%) があらわれることがある。 [8.3、8.4、9.1.1 参照] 11.1.2 脳卒中 (0.2%) (略) 11.2 その他の副作用				11.副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 眼障害 眼内炎 (0.2%)、眼圧上昇 (<u>3.6%</u>)、硝子体はく離 (1.0%)、外傷性白内障 (<u>0.6%</u>)、網膜出血 (0.5%)、網膜色素上皮裂孔 (0.4%)、硝子体出血 (<u>0.4%</u>)、網膜はく離 (0.04%)、網膜裂孔 (0.06%)、網膜色素上皮はく離 (0.02%) があらわれることがある。 [8.3、8.4、9.1.1 参照] 11.1.2 脳卒中 (0.2%) (略) 11.2 その他の副作用			
	5%以上	1~5%未満	1%未満		5%以上	1~5%未満	1%未満
眼 ^{注)} (前眼部)	結膜出血 (<u>16.0%</u>)	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)} (前眼部)	結膜出血 (<u>16.2%</u>)	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
(略)				(略)			
注) [8.3 参照]				注) [8.3 参照]			
15.その他の注意				15.その他の注意			

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 0.4%（673 例中 3 例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象に実施された国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 4.5%（491 例中 22 例）であった。[9.1.2、11.1.2 参照]

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（PULSAR 試験）

（略）

本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短 8 週ごとに短縮することが可能とされた（2 年目は投与間隔の延長も可能とされた）。

※：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

（略）

また、ETDRS 視力表による 60 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（最小二乗平均値、FAS）は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では -0.86 文字（95%信頼区間：-2.57~0.84 文字）、本剤 16 週群では -0.92 文字（95%信頼区間：-2.51~0.66 文字）であり、本剤投与群と対照群の群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4 文字）を上回ったことから、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 1.8%（673 例中 12 例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象に実施された国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 6.7%（491 例中 33 例）であった。[9.1.2、11.1.2 参照]

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（PULSAR 試験）

（略）

本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短 8 週ごとに短縮することが可能とされた。疾患の活動性が安定している場合は、52 週目以降の投与間隔を 4 週単位で延長することも可能とされた。

※：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

（略）

ETDRS 視力表による 60 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（最小二乗平均値、FAS）は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では -0.86 文字（95%信頼区間：-2.57~0.84 文字）、本剤 16 週群では -0.92 文字（95%信頼区間：-2.51~0.66 文字）であり、本剤投与群と対照群の群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4 文字）を上回ったことから、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

ETDRS 視力表による 96 週目における最高矯正視力のベース

なお、本剤 12 週群では、79.4%及び 77.8%の患者が 12 週の投与間隔を、本剤 16 週群では 76.6%及び 74.1%の患者が 16 週の投与間隔を 48 週目及び 60 週目まで維持した。

		対照群	本剤 12 週群	本剤 16 週群
48 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量(最小二 乗平均値±標準誤 差) (FAS) *	全集団	7.03±0.74 (336)	6.06±0.77 (335)	5.89±0.72 (338)
	日本人 集団	4.30±2.58 (33)	6.14±2.63 (31)	7.49±1.40 (33)
60 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量(最小二 乗平均値±標準誤 差) (FAS) *	全集団	7.23±0.68 (336)	6.37±0.74 (335)	6.31±0.66 (338)
	日本人 集団	5.58±2.09 (33)	5.86±2.49 (31)	7.17±1.18 (33)
48 週目までの投 与回数(平均値± 標準偏差) (SAF)	全集団	6.7±0.8 (336)	5.9±0.8 (335)	5.1±0.8 (338)
	日本人 集団	6.9±0.2 (33)	5.8±1.1 (31)	4.9±0.7 (33)

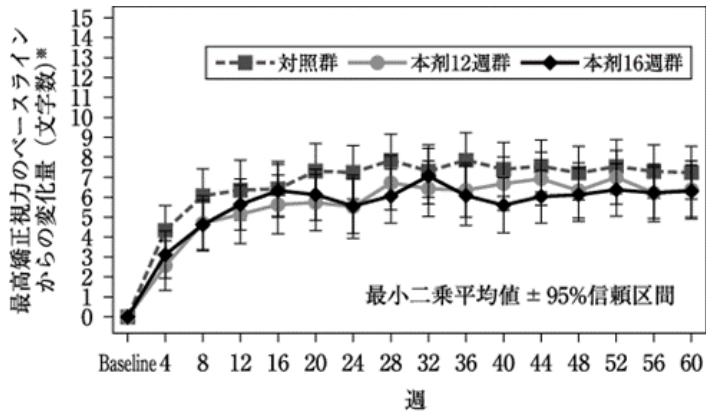
ラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では -1.01 文字(95%信頼区間: -2.82~0.80 文字)、本剤 16 週群では -1.08 文字(95%信頼区間: -2.87~0.71 文字)であった。

なお、本剤 12 週群では、79.4%及び 77.8%の患者が 12 週の投与間隔を、本剤 16 週群では 76.6%及び 74.1%の患者が 16 週の投与間隔を 48 週目及び 60 週目まで維持した。また、本剤 12 週群の 291 例中 219 例(75.3%)の患者が 12 週以上の投与間隔を、本剤 16 週群の 292 例中 205 例(70.2%)の患者が 16 週以上の投与間隔を 96 週目まで維持した。本剤 12 週群の 291 例中 89 例(30.6%)、本剤 16 週群の 292 例中 136 例(46.6%)の患者が、52 週目以降に投与間隔を 20 週まで延長し、96 週目まで 20 週以上の投与間隔を維持した。

		対照群	本剤 12 週群	本剤 16 週群
48 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量(最小二 乗平均値±標準誤 差) (FAS) *	全集団	7.03±0.74 (336)	6.06±0.77 (335)	5.89±0.72 (338)
	日本人 集団	4.30±2.58 (33)	6.14±2.63 (31)	7.49±1.40 (33)
60 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量(最小二 乗平均値±標準誤 差) (FAS) *	全集団	7.23±0.68 (336)	6.37±0.74 (335)	6.31±0.66 (338)
	日本人 集団	5.58±2.09 (33)	5.86±2.49 (31)	7.17±1.18 (33)
	全集団	6.60±0.73 (336)	5.59±0.77 (335)	5.52±0.75 (338)

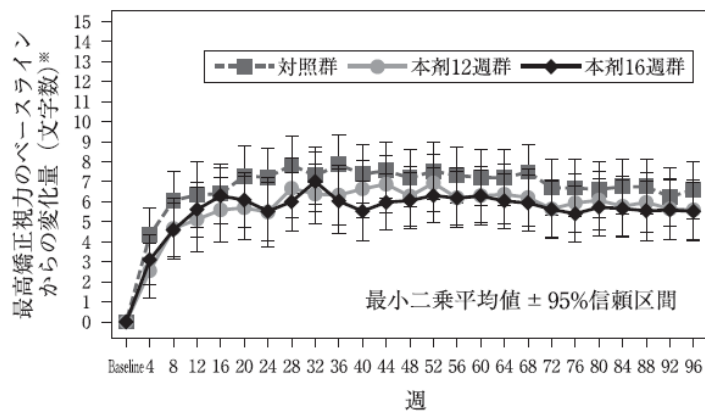
60 週目までの投与回数 (平均値±標準偏差) (SAF)	全集団	8.5±1.3 (336)	6.9±1.1 (335)	6.0±1.1 (337)
	日本人集団	8.8±0.7 (33)	6.7±1.4 (31)	5.8±0.9 (33)

96 週目での最高矯正視力文字数の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) (FAS) ※	日本人集団	4.95±2.09 (33)	5.95±2.80 (31)	4.52±2.06 (33)
48 週目までの投与回数 (平均値±標準偏差) (SAF)	全集団	6.7±0.8 (336)	5.9±0.8 (335)	5.1±0.8 (338)
	日本人集団	6.9±0.2 (33)	5.8±1.1 (31)	4.9±0.7 (33)
60 週目までの投与回数 (平均値±標準偏差) (SAF)	全集団	8.5±1.3 (336)	6.9±1.1 (335)	6.0±1.1 (337)
	日本人集団	8.8±0.7 (33)	6.7±1.4 (31)	5.8±0.9 (33)
96 週目までの投与回数 (平均値±標準偏差) (SAF)	全集団	11.9±2.4 (336)	9.2±1.9 (335)	7.8±2.0 (337)
	日本人集団	12.5±1.7 (33)	8.7±2.4 (31)	7.3±1.2 (33)



※：MMRM による解析

安全性は 60 週目までのデータで評価した。本剤 8mg を投与さ



※：MMRM による解析

96 週目までの安全性は、本剤 8mg を投与された 673 例中 114

れた 673 例中 96 例 (14.3%) に副作用 (注射手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、眼圧上昇 11 例 (1.6%)、結膜出血 9 例 (1.3%)、硝子体浮遊物 8 例 (1.2%) であった。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (PHOTON 試験)

(略)

本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短 8 週ごとに短縮することが可能とされた (2 年目は投与間隔の延長も可能とされた)。

※：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

(略)

また、ETDRS 視力表による 60 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値、FAS) は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では -0.88 文字 (95%信頼区間：-2.67~0.91 文字)、本剤 16 週群では -1.76 文字 (95%信頼区間：-3.71~0.19 文字) であり、本剤投与群と対照群の群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4 文字) を上回ったことから、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

なお、本剤 12 週群では、91.0%及び 90.3%の患者が 12 週の投与間隔を、本剤 16 週群では 89.1%及び 85.5%の患者が 16 週の投与間隔を 48 週目及び 60 週目まで維持した。

例 (16.9%) に副作用 (注射手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、眼圧上昇 14 例 (2.1%)、結膜出血 13 例 (1.9%)、硝子体浮遊物 9 例 (1.3%) であった。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (PHOTON 試験)

(略)

本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短 8 週ごとに短縮することが可能とされた。疾患の活動性が安定している場合は、52 週目以降の投与間隔を 4 週単位で延長することも可能とされた。

※：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

(略)

ETDRS 視力表による 60 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値、FAS) は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では -0.88 文字 (95%信頼区間：-2.67~0.91 文字)、本剤 16 週群では -1.76 文字 (95%信頼区間：-3.71~0.19 文字) であり、本剤投与群と対照群の群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4 文字) を上回ったことから、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

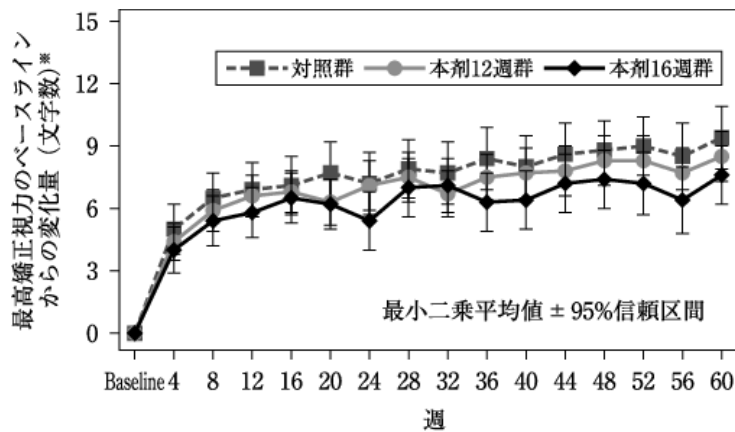
ETDRS 視力表による 96 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値、FAS) は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では 0.45 文字 (95%信頼区間：-1.55~2.45 文字)、本剤 16 週群では -1.11 文字 (95%信頼区間：-3.27~1.05 文字) であった。

なお、本剤 12 週群では、91.0%及び 90.3%の患者が 12 週の投与間隔を、本剤 16 週群では 89.1%及び 85.5%の患者が 16 週の投与間隔を 48 週目及び 60 週目まで維持した。また、本剤 12

週群の 256 例中 224 例 (87.5%) の患者が 12 週以上の投与間隔を、本剤 16 週群の 139 例中 116 例 (83.5%) の患者が 16 週以上の投与間隔を 96 週目まで維持した。本剤 12 週群の 256 例中 75 例 (29.3%)、本剤 16 週群の 139 例中 57 例 (41.0%) の患者が、52 週目以降に投与間隔を 20 週まで延長し、96 週目まで 20 週以上の投与間隔を維持した。

		対照群	本剤 12 週群	本剤 16 週群
48 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量 (最小 二乗平均値±標 準誤差) (FAS) ※	全集団	8.67±0.73 (167)	8.10±0.61 (328)	7.23±0.71 (163)
	日本人 集団	7.37±1.72 (20)	7.07±1.07 (37)	7.54±1.47 (17)
60 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量 (最小 二乗平均値±標 準誤差) (FAS) ※	全集団	9.40±0.77 (167)	8.52±0.63 (328)	7.64±0.75 (163)
	日本人 集団	7.85±1.88 (20)	8.66±0.89 (37)	6.69±1.71 (17)
48 週目までの投 与回数 (平均値± 標準偏差) (SAF)	全集団	7.7±0.98 (167)	5.7±0.96 (328)	4.9±0.61 (163)
	日本人 集団	8.0±0.22 (20)	5.9±0.70 (37)	4.9±0.24 (17)
60 週目までの投 与回数 (平均値± 標準偏差) (SAF)	全集団	9.5±1.42 (167)	6.6±1.26 (328)	5.9±0.82 (163)
	日本人 集団	10.0±0.22 (20)	6.9±0.88 (37)	5.9±0.49 (17)

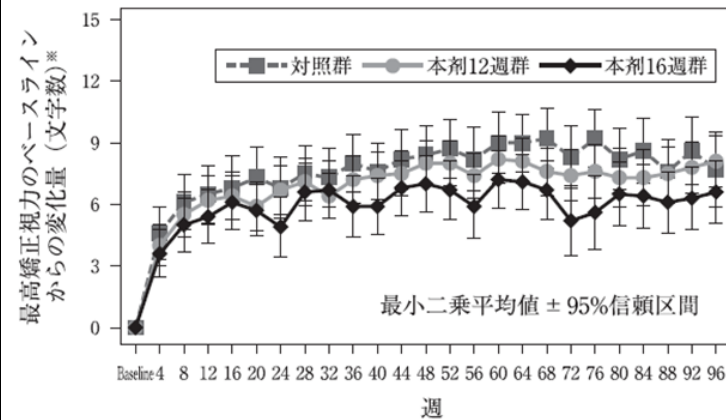
		対照群	本剤 12 週群	本剤 16 週群
48 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量 (最小 二乗平均値±標 準誤差) (FAS) ※	全集団	8.67±0.73 (167)	8.10±0.61 (328)	7.23±0.71 (163)
	日本人 集団	7.37±1.72 (20)	7.07±1.07 (37)	7.54±1.47 (17)
60 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量 (最小 二乗平均値±標 準誤差) (FAS) ※	全集団	9.40±0.77 (167)	8.52±0.63 (328)	7.64±0.75 (163)
	日本人 集団	7.85±1.88 (20)	8.66±0.89 (37)	6.69±1.71 (17)
96 週目での最高 矯正視力文字数 の変化量 (最小 二乗平均値±標 準誤差) (FAS) ※	全集団	<u>7.70±0.89</u> <u>(167)</u>	<u>8.15±0.63</u> <u>(328)</u>	<u>6.59±0.77</u> <u>(163)</u>
	日本人 集団	<u>9.19±1.54</u> <u>(20)</u>	<u>8.43±1.22</u> <u>(37)</u>	<u>4.64±2.01</u> <u>(17)</u>
48 週目までの投 与回数 (平均値± 標準偏差) (SAF)	全集団	7.7±0.98 (167)	5.7±0.96 (328)	4.9±0.61 (163)
	日本人 集団	8.0±0.22 (20)	5.9±0.70 (37)	4.9±0.24 (17)



※：MMRMによる解析

安全性は60週目までのデータで評価した。本剤8mgを投与された491例中57例(11.6%)に副作用(注射手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血15例(3.1%)、硝子体浮遊物8例(1.6%)、眼痛8例(1.6%)、眼圧上昇7例(1.4%)であった。

60週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	9.5±1.42 (167)	6.6±1.26 (328)	5.9±0.82 (163)
	日本人集団	10.0±0.22 (20)	6.9±0.88 (37)	5.9±0.49 (17)
96週目までの投与回数(平均値±標準偏差)(SAF)	全集団	12.9±2.53 (167)	8.6±2.20 (328)	7.5±1.55 (163)
	日本人集団	13.9±0.31 (20)	9.5±1.63 (37)	7.5±1.18 (17)



※：MMRMによる解析

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