

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2023-135646

(P2023-135646A)

(43)公開日 令和5年9月28日(2023.9.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 7 6
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	Z N A	4 C 0 8 5
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18		
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		
審査請求 未請求 請求項の数 94		O L		外国語出願 (全255頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-39398(P2023-39398)	(71)出願人	597160510		
(22)出願日	令和5年3月14日(2023.3.14)		リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド		
(31)優先権主張番号	63/319,869		REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.		
(32)優先日	令和4年3月15日(2022.3.15)		アメリカ合衆国10591-6707ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(71)出願人	507021757		
(31)優先権主張番号	63/404,512		バイエル・ヘルスケア・エルエルシー		
(32)優先日	令和4年9月7日(2022.9.7)		Bayer HealthCare LLC		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、ニュージャージー 07981-0915、ホイッパニー、バイエル・ブルバード100		
(31)優先権主張番号	63/404,893	(74)代理人	100127926		
(32)優先日	令和4年9月8日(2022.9.8)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	63/411,594				
最終頁に続く		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 血管新生性眼障害の処置のための長期高用量VEGFアンタゴニストレジメン

(57)【要約】 (修正有)

【課題】血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)を処置または予防するための方法を提供する。

【解決手段】ある間隔および量でアフリベルセプトの1回又は複数回の用量を投与することを含み、眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスが、アフリベルセプトの硝子体内注射後に約0.3、0.4、0.41、または0.37~0.46mL/日であるか、アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限(LLoQ)に到達する時間が約1.5週間であるか、および/または、アフリベルセプトの硝子体内注射後に前記被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限(LLoQ)に到達する時間が、約3.8、3.5または3.5~3.8週間である、方法とする。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための方法であって、ある間隔および量でアフリベルセプトの1回又は複数回の用量を投与することを含み、

- ・ 眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスが、アフリベルセプトの硝子体内注射後に約0.3、0.4、0.41、または0.37～0.46 mL／日である、

- ・ 前記アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLoQ）に到達する時間が約15週間である、および／または

- ・ 前記アフリベルセプトの硝子体内注射後に前記被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限（LLoQ）に到達する時間が、約3.8、3.5または3.5～3.8週間である、方法。

10

【請求項 2】

硝子体内注射後の眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスを、2 mg または 4 mg 以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後の眼コンパートメントからのアフリベルセプトのクリアランス速度と比較して遅らせるための方法であって、

必要とする被験者の眼に、

- 約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、

- 約 8 mg 以上の前記アフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、

- 約 8 mg 以上の前記アフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、

- 二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

- 三次用量の各々が、直前の用量の約12～20週間後に投与される、方法。

20

【請求項 3】

眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトの前記クリアランスが、2 mg または 4 mg 以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後の前記眼コンパートメントからのクリアランスよりも約34%遅い、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスが、8 mg 以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後、約0.37～0.46 mL／日または0.41 mL／日である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 5】

アフリベルセプトの硝子体内注射後に有効性の持続時間および／または被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLoQ）に到達する時間を、約2 mg または 4 mg 以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量がLLoQに到達する時間と比較して増加させるための方法であって、必要とする被験者の眼に、

- 約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、

- 約 8 mg 以上の前記アフリベルセプトの1回または複数回の二次用量、続いて、

- 約 8 mg 以上の前記アフリベルセプトの1回または複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、

- 二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

- 三次用量の各々が、直前の用量の約12～20週間後に投与される、方法。

40

【請求項 6】

前記アフリベルセプトの硝子体内注射後に有効性の持続時間および／または被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLoQ）に到達する時間が、約2 mg または 4 mg 以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量がLLoQに到達する時間と比較して

50

約 5 または 6 週間増加する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間が、約 2 mg または 4 mg 以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が LLOQ に到達する時間と比較して約 1、2、1.2、または 1.3 週間増加する、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間が約 15 週間である、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間が、約 8、8.7、8.71、9、9.2、9.21、または 10 週間超である、請求項 5 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間を、約 2 mg または 4 mg 以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトの量が LLOQ に到達する時間と比較して増加させるための方法であって、必要とする被験者の眼に、

約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、

約 8 mg 以上の前記アフリベルセプトの 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 mg 以上の前記アフリベルセプトの 1 回または複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約 12 ～ 20 週間後に投与される、方法。

【請求項 11】

血漿中で測定された遊離アフリベルセプトの前記 LLOQ が、約 0.0156 mg / L である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間が、約 2 mg のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトの量が LLOQ に到達する時間と比較して約 2 週間増加する、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限（LLOQ）に到達する時間が、約 3、3.5、3.8、または 4 週間である、請求項 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限（LLOQ）に到達する時間が、約 1.5 または 1.6 週間超である、請求項 10 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

4 mg 以下が、約 2 mg または 2 ～ 4 mg である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記被験者が、血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）に罹患している、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、ヒスチジン系緩衝液を含む水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、アルギニンを含む水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、約 5.8 の pH を有する水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、糖またはポリオールを含む水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 21】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、スクロースを含む水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、水性医薬製剤中にあり、前記アフリベルセプトが、製造および精製直後に約 3.5 % 未満の高分子量種および／または約 2 ～ 8 °C で約 24 ヶ月間保存した後に約 6 % 以下の高分子量種を有する、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

20

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、水性医薬製剤中にあり、前記製剤が、VEGFR1 の免疫グロブリン様 (Ig) ドメイン 2、VEGFR2 の Ig ドメイン 3、および多量体化成分を各々含む 2 つのポリペプチドを含む少なくとも約 100 mg / ml の VEGF 受容体融合タンパク質と、約 10 ～ 100 mM の L-アルギニンと、スクロースと、ヒスチジン系緩衝液と、界面活性剤とを含み、前記製剤が、約 5.0 ～ 約 6.8 の pH を有し、前記 VEGF 受容体融合タンパク質が、製造および精製直後に約 3.5 % 未満の高分子量種および／または約 2 ～ 8 °C で約 24 ヶ月間保存した後に約 6 % 以下の高分子量種を有する、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

ー必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法、

30

ー nAMD を有する必要とする被験者において最良矯正視力を向上させるための方法、又は

ー nAMD を有する必要とする被験者において網膜乾燥を促進するための方法であって、

前記被験者の眼に、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20、または 12 ～ 20、または 12 ～ 16、または 16 ～ 20 週間毎に 1 回、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の用量を投与することを含む、方法。

【請求項 25】

前記被験者の眼に、

40

約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約 12 ～ 20 週間後に投与される、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

50

前記被験者の眼に、
約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、
約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、
約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、
二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、
三次用量の各々が、直前の用量の約 12 週間後に投与される、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 27】
前記被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、
約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、
約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、
二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、
三次用量の各々が、直前の用量の約 16 週間後に投与される、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 28】
前記被験者の眼に、
約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、
約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、
約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、
二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、
三次用量の各々が、直前の用量の約 20 週間後に投与される、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 29】
必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための方法であって、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質（0.07 mL または 70 マイクロリットル）を最初の 3 回の用量について 4 週間毎（およそ 28 日＋／－ 7 日毎、毎月）に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mg のアフリベルセプト（0.07 mL）を 8 ～ 16 週間（2 ～ 4 カ月＋／－ 7 日）毎に 1 回硝子体内注射によって投与することを含む、方法。

40

【請求項 30】
必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための方法であって、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質（0.07 mL または 70 マイクロリットル）を最初の 3 回の用量について 4 週間毎（およそ 28 日＋／－ 7 日毎、毎月）に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質（0.07 mL）を 12 週間（2 ～ 4 カ月＋／－ 7 日）毎に 1 回硝子体内注射によって投与することを含む、方法。

【請求項 31】
必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための方法であって、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質（0.07 mL または 70 マイクロリットル）を最初の 3 回の用量について 4 週間毎（およそ 28 日＋／－ 7 日毎

50

、毎月）に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質（0.07 mL）を16週間（2～4カ月＋／－7日）毎に1回硝子体内注射によって投与することを含む、方法。

【請求項32】

必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための方法であって、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質（0.07 mLまたは70マイクロリットル）を最初の3回の用量について4週間毎（およそ28日＋／－7日毎、毎月）に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質（0.07 mL）を20週間（＋／－7日）毎に1回硝子体内注射によって投与することを含む、方法。

10

【請求項33】

8 mgのアフリベルセプト（70マイクロリットルの注射用溶液に相当）の用量で、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための方法であって、前記8 mgのアフリベルセプトの3回の連続用量について月に1回（4週間毎）注射を投与することを含み、前記注射間隔を、視覚的および／または解剖学的結果に関する医師の判断に基づいて最大16週間毎に延長することができる、方法。

【請求項34】

必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防するための方法であって、

（1）前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、1カ月後に、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

20

（2）前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

30

（3）前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

（4）前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後12または16または20週間毎に、HD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、全てのさらなる8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

40

（5）前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その1カ月後に、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

50

(6) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(7) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

10

(8) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

(9) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その1カ月後に、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

20

(10) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

30

(11) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

40

(12) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その2カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

50

(13) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その1カ月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

10

(14) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

20

(15) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、2回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

30

(16) 前記被験者が2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、2 mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、1回目の8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

40

(i) 前記HDq12投与レジメンが、

約8 mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8 mg以上の前記VEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、

約8 mg以上の前記VEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約12週間後に投与され、

(ii) 前記HDq16投与レジメンが、

約8 mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8 mg以上の前記VEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続

50

いて、

約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約 16 週間後に投与され、

および

(iii) 前記 HDq20 投与レジメンが、

約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を含み、

前記二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

前記三次用量の各々が、直前の用量の約 20 週間後に投与される、方法。

【請求項 35】

必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法であって、

(a) 前記被験者が、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(b) 前記被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(c) 前記被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量と、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、12 または 16 または 20 週間後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、全てのさらなる 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

又は

(d) 前記被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量と、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、前記被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、VEGF 受容体融合タンパク質の最後の維持用量から 12 または 16 または 20 週間後に、VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の 8 mg の維持用量を投与し、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、全てのさらなる 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

(i) 前記 HDq12 投与レジメンが、

約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約 8 mg 以上の前記 VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続

10

20

30

40

50

いて、

約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を含み、

前記二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

前記三次用量の各々が、直前の用量の約 1 2 週間後に投与され、

(i i) 前記 H D q 1 6 投与レジメンが、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を含み、

前記二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

前記三次用量の各々が、直前の用量の約 1 6 週間後に投与され、

および

(i i i) 前記 H D q 2 0 投与レジメンが、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を含み、

前記二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

前記三次用量の各々が、直前の用量の約 2 0 週間後に投与される、方法。

【請求項 3 6】

必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (n A M D) を処置または予防するための方法であって、

前記被験者が、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を要求する前記 n A M D を処置または予防するための投与レジメン中であり、二次用量の各々が直前の用量の約 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 8 週間後に投与され、前記被験者が前記 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質投与レジメンのいずれかの段階にあり、前記方法が、

前記被験者の眼に、

8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の用量を投与することと、

前記投与することの約 8 または 1 0 または 1 2 週間後に前記被験者を評価し、処置医師の判断において 1 2 週間毎または 1 6 週間毎の投与が適切である場合、1 2 週間毎または 1 6 週間毎に 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質を前記被験者に投与し続けること、又は

前記投与することの約 8 または 1 0 または 1 2 週間後に前記被験者を評価し、処置医師の判断において 1 2 週間毎の投与が適切である場合、さらに 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の用量を投与し、約 1 2 週間後に前記被験者を再評価し、処置医師の判断において 1 6 週間毎の投与が適切である場合、1 6 週間毎に 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質を前記被験者に投与し続けることと、を含む、方法。

【請求項 3 7】

前記被験者が、

約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 2 回の二次用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量の血管新生加齢性黄斑変性症を処置または予防するための投与レジメン中であり、

二次用量の各々が、直前の用量の約 4 週間後に投与され、

10

20

30

40

50

三次用量の各々が、直前の用量の約 8 週間後に投与される、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記被験者の眼に、
約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、
約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 または 1 6 週間後に投与され、

直前の用量の約 1 2 または 1 6 週間後に 1 回または複数回の前記三次用量を投与された後に、三次用量間隔を、直前の用量後の

- ・ 1 2 週間から 1 6 週間に、
- ・ 1 2 週間から 2 0 週間に、又は
- ・ 1 6 週間から 2 0 週間に延長することをさらに含む、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（n A M D）を処置または予防するための請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記三次用量間隔が、処置の開始後約 4 8 または 6 0 週間後に調整される、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記延長することの前に、前記被験者が、
（a）5 文字未満の B C V A 喪失、および／または
（b）3 0 0 または 3 2 0 μ m 未満の C R T を呈する、請求項 3 8 又は 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記被験者において B V C A および／または C R T を評価することと、前記被験者が、
（a）5 文字未満の B C V A 喪失、および／または
（b）3 0 0 または 3 2 0 μ m 未満の C R T を呈する場合、
前記三次用量間隔を延長することとをさらに含む、請求項 3 8 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記被験者の眼に、
約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、
約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 m g 以上の前記 V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、

前記二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

前記三次用量の各々が、直前の用量の約 1 2 または 1 6 または 2 0 週間後に投与され、

前記直前の用量の約 1 2 または 1 6 または 2 0 週間後に 1 回または複数回の前記三次用量を投与された後に、前記三次用量間隔を、

- ・ 1 2 週間から 8 週間に、
- ・ 1 6 週間から 1 2 週間に、
- ・ 1 6 週間から 8 週間に、
- ・ 2 0 週間から 8 週間に、
- ・ 2 0 週間から 1 2 週間に、または
- ・ 2 0 週間から 1 6 週間に短縮することをさらに含む、必要とする被験者において n A M D を処置または予防するための請求項 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記短縮することの前に、前記被験者が、

(a) ベースラインと比較して10文字超のBCVA喪失、および／または

(b) ベースラインと比較してCRTの50 μ m超の増加を呈する、請求項42に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記被験者のBCVAおよび／またはCRTを評価することと、前記被験者が、

(a) ベースラインと比較して10文字超のBCVA喪失、および／または

(b) ベースラインと比較してCRTの50 μ m超の増加を呈する場合、

前記三次用量間隔を短縮することと、をさらに含む、請求項42又は43に記載の方法

10

【請求項 4 5】

処置の開始後16週または20週目に、

(a) 処置の開始後約12週目に観察されるBCVAと比較して、BCVA (ETDRS) において5文字超が失われている、

(b) 処置の開始後約12週目に観察されるCRTと比較して、25マイクロメートル超のCRT増加が観察される、および／または

(c) 新たに発症した中心窩血管新生または中心窩出血が存在する、場合、

前記三次用量間の間隔を12週間または16週間から8週間に短縮する、又は

処置の開始後24週目に、

(a) 処置の開始後約12週目に観察されたBCVAと比較して、BCVA (ETDRS) において5文字超が低下している、

(b) 処置の開始後約12週目に観察されるCRTと比較して、25マイクロメートル超のCRTの増加が観察される、および／または

(c) 新たに発症した中心窩血管新生または中心窩出血が存在する、場合、

前記三次用量間の間隔を16週間から12週間に短縮する、請求項1～44のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 4 6】

約114.3 mg / mlのVEGF受容体融合タンパク質を含む製剤中の約8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の3回用量を4週間に1回の間隔で被験者の眼に投与すること、および前記3回用量の後、VEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の用量を最大12、16または20週間に延長された間隔で投与することを含む、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症を処置または予防するための請求項1～45のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 7】

必要とする被験者においてnAMDを処置または予防するための方法であって、前記被験者の眼に、

約8 mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8 mg以上の前記VEGF受容体融合タンパク質の2回の二次用量を投与することであって、

40

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与される、ことと、前記用量後、

a) 前記被験者が、前記VEGF受容体融合タンパク質の投与間の1つまたは複数の間隔を2週間、3週間、4週間、または2～4週間低減または延長するための少なくとも1つの基準を満たすかどうかを判定することと、

b) 前記判定がなされた場合、前記低減または延長された用量間隔で前記VEGF受容体融合タンパク質のさらなる用量を投与することとを含み、

前記間隔を低減するための基準が、

1. 5文字超のBCVA喪失、

2. 25マイクロメートル超の中心網膜厚 (CRT) 増加、

3. 新たな中心窩出血、および／または

50

4. 新たな中心窩血管新生、を含み、
前記間隔を延長するための基準が、
1. 5文字未満のBCVA喪失、
2. 中心サブフィールドに流体なし、
3. 新たな中心窩出血の発症なし、および／または
4. 中心窩血管新生なし、を含む、方法。

【請求項48】

- 前記間隔を延長するための基準が、
1. 12週目から5文字未満のBCVA喪失、
2. OCTの中心サブフィールドに流体なし、および
3. 中心窩出血または中心窩血管新生の新たな発症なし、を含む、
および／または、前記間隔を短縮するための基準が、
1. 12週目から5文字超のBCVA喪失、および

10

2. 12週目からの中心網膜厚(CRT)の25マイクロメートル超の増加または新たな中心窩出血もしくは新たな中心窩血管新生の両方を含む、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

前記基準が満たされる場合、前記間隔が12、16または20週間に延長される、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

2mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の用量で前処置された必要とする被験者において、前記被験者の眼に、

20

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8mg以上の前記VEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、

約8mg以上の前記VEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約12～20週間後に投与される、血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)を処置または予防するための請求項1～49のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項51】

必要とする被験者において血管新生性眼障害を処置または予防するための方法であって、前記被験者の眼に、

(1) 約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を投与することであって、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約8週間後に投与される、こと、又は

(2) 約4週間毎に8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の用量を投与することを含む、方法。

40

【請求項52】

前記血管新生性眼障害が、nAMDである、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

1回または複数回の二次用量が2、3、または4回の二次用量であり、および／または約2～4週間が約4週間である、請求項51～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

眼もしくは眼周囲の感染、

活動性眼内炎症、および／または

過敏症のいずれか1つまたは複数を含む被験者が、

処置または予防から除外される、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 55】

眼もしくは眼周囲の感染、
活動性眼内炎症、および／または
過敏症について前記被験者を評価する工程と、
任意の1つまたは複数が前記被験者において見出される場合、前記被験者の処置または
予防を除外する工程とをさらに含む、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記処置または予防の間に、結膜出血、白内障、硝子体剥離、硝子体飛蚊症、角膜上皮
欠損、および／または眼圧上昇について前記被験者を監視することをさらに含む、請求項
1～55のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 57】

任意の投与の前に、
・ 約70マイクロリットル中に8mgのVEGF受容体融合タンパク質を含む水性製
剤を収容する、保護プラスチックキャップおよびストッパを有する1つの単回用量ガラス
バイアル、

- ・ ベベルを含む1つの18ゲージ×1.5インチ、5ミクロンのフィルタ針、
- ・ 1つの30ゲージ×1/2インチの注射針、および
- ・ 70マイクロリットルの容量用の目盛りマークを有する1つの1mLルアーロック
シリンジ、

を一緒に包装して提供することと、次いで、

(1) 前記VEGF受容体融合タンパク質が提供される前記水性製剤を視覚的に検査し
、微粒子、曇り、または変色が見える場合、水性製剤の別のバイアルを使用することと、

(2) 前記バイアルから前記保護プラスチックキャップを取り外すことと、

(3) 前記バイアルの上部をアルコールワイプで洗浄することと、次いで、

無菌技術を使用して、

(4) 前記18ゲージ×1.5インチ、5ミクロンのフィルタ針および前記1mLシリ
ンジをそれらの包装から取り出すことと、

(5) 前記ルアーロックシリンジ先端上で前記フィルタ針をねじることによって、前記
フィルタ針を前記シリンジに取り付けることと、

(6) 前記針が前記バイアルに完全に挿入され、前記先端が前記バイアルの底部または
底縁に接触するまで、前記フィルタ針をバイアルストッパの中心に押し込むことと、

(7) VEGF受容体融合タンパク質バイアル内容物の全てを前記シリンジに抜き取り
、前記フィルタ針の前記ベベルが前記液体中に浸漬されることを確実にしつつ、前記バイ
アルを直立位置に保持し、わずかに傾斜させることと、

(8) 抜き取り中に前記バイアルを傾け続けて、前記フィルタ針の前記ベベルを前記製
剤中に沈めたままにすることと、

(9) 前記フィルタ針を完全に空にするために、前記バイアルを空にするときにプラン
ジャロッドを十分に引き戻すことと、

(10) 前記シリンジから前記フィルタ針を取り外し、前記フィルタ針を廃棄すること
と、

(11) 前記30ゲージ×1/2インチの注射針をその包装から取り出し、前記注射針
を前記ルアーロックシリンジ先端でしっかりとねじることによって、前記注射針を前記シ
リンジに取り付けることと、

(12) 前記針を上に向けて前記シリンジを保持し、前記シリンジに気泡がないかチェ
ックし、気泡がある場合には、前記気泡が上に上がるまで前記シリンジを指で軽くたたく
ことと、

(13) 前記プランジャ先端が前記シリンジ上の70マイクロリットルをマークする線
と整列するように、前記プランジャをゆっくりと押し下げることと、を含む、請求項1～
56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

V E G F 阻害剤が V E G F 受容体融合タンパク質であり、V E G F 受容体融合タンパク質の注射が制御された無菌条件下で行われ、前記無菌条件が外科的手消毒ならびに滅菌手袋、滅菌ドレープ、および滅菌開瞼器（または同等物）の使用を含み、麻酔および局所広域スペクトル殺微生物剤が前記注射前に投与される、請求項 1 ～ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記被験者が、

約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 2 回の二次用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を要求する、n A M D を処置または予防するための投与レジメン中であり、二次用量の各々が直前の用量の約 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 8 週間後に投与され、

前記被験者が、前記 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質投与レジメンのいずれかの段階（初期用量、二次用量、または三次用量）にある、請求項 1 ～ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

－ 1 回又は複数回の二次用量が、2 回の二次用量である、

－ 2 ～ 4 週間が約 4 週間である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 2 週間である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 6 週間である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 2 0 週間である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 2 ～ 1 6 週間である、

－ 8 ～ 1 6 週間が約 1 2 週間である、

－ 8 ～ 1 6 週間が約 1 6 週間である、

－ 8 ～ 1 6 週間が約 1 2 ～ 1 6 週間である、

－ 2 ～ 4 週間が約 4 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 2 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 6 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 2 0 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量である、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 2 ～ 1 6 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量である、

－ 2 ～ 4 週間が約 4 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 2 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 6 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 2 0 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、および／または

－ 1 2 ～ 2 0 週間が約 1 2 ～ 1 6 週間であり、1 回又は複数回の二次用量が 2 回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質はアフリベルセプトである、請求項 1 ～ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記 V E G F 受容体融合タンパク質が、

（ i ）（ 1 ）配列番号 2 のアミノ酸 2 7 ～ 1 2 9 を含む V E G F R 1 成分、（ 2 ）配列番号 2 のアミノ酸 1 3 0 ～ 2 3 1 を含む V E G F R 2 成分、および（ 3 ）配列番号 2 のアミノ酸 2 3 2 ～ 4 5 7 を含む多量体化成分、を含む 2 つのポリペプチドを含む、

(i i) V E G F R 1 の免疫グロブリン様 (l g) ドメイン 2、V E G F R 2 の l g ドメイン 3、および多量体化成分を含む 2 つのポリペプチドを含む、

(i i i) V E G F R 1 の免疫グロブリン様 (l g) ドメイン 2、V E G F R 2 の l g ドメイン 3、V E G F R 2 の l g ドメイン 4、および多量体化成分を含む 2 つのポリペプチドを含む、

(v i) 配列番号 1 の核酸配列によってコードされた 2 つの V E G F R 1 R 2 - F c Δ C 1 (a) ポリペプチドを含む、又は

(v) アフリベルセプトおよびコンベルセプトからなる群から選択される、請求項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 V E G F 受容体融合タンパク質が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列のアミノ酸 2 7 ～ 4 5 7 を含む、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質が、A ～ K K K K からなる群から選択される水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質が、約 1 1 4 . 3 m g / m l の V E G F 受容体融合タンパク質を含む水性医薬製剤で投与される、請求項 1 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

V E G F 受容体融合タンパク質が、シリンジまたはプレフィルドシリンジから硝子体内投与される、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記シリンジまたはプレフィルドシリンジが、ガラスもしくはプラスチックである、および／または無菌である、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

V E G F 受容体融合タンパク質が、3 0 ゲージ× 1 / 2 インチの注射針で硝子体内注射される、請求項 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記被験者が、2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の用量を以前に投与されている、請求項 1 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

1 回又は複数回のさらなる用量が投与される、請求項 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 0】

2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質が、4 0 m g / m l の V E G F 受容体融合タンパク質を含む水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質が、
p H 6 . 2 で、4 0 m g / m l の V E G F 受容体融合タンパク質、1 0 m M のリン酸ナトリウム、4 0 m M の N a C l、0 . 0 3 % のポリソルベート 2 0、および 5 % のスクロースを含む医薬製剤中にある、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質が、糖またはポリオールを含む水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 3】

8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質が、スクロースを含む水性医薬製剤中にある、請求項 1 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質が、約 5 . 8 の p H を有する水性医薬製剤中に

10

20

30

40

50

ある、請求項 1～73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 75】

8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質が、約 103～126 mg/ml の VEGF 受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、およびアルギニンを含む水性医薬製剤中にある、請求項 1～74 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 76】

8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質が、約 114.3 mg/ml の VEGF 受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、およびアルギニンを含む水性医薬製剤中にある、請求項 1～75 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 77】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが、水性医薬製剤中にあり、前記アフリベルセプトが、製造および精製直後に約 3.5 %未満の高分子量種および／または約 2～8℃で約 24ヶ月間保存した後に約 6 %以下の高分子量種を有する、請求項 1～76 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 78】

前記 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質が、
 少なくとも約 100 mg/ml の VEGF 受容体融合タンパク質と、
 約 10～100 mM の L-アルギニンと、
 スクロースと、
 ヒスチジン系緩衝液と、
 界面活性剤とを含む水性医薬製剤中にあり、
 前記製剤が、約 5.0～約 6.8 の pH を有し、前記 VEGF 受容体融合タンパク質が、
 製造および精製直後に約 3.5 %未満の高分子量種および／または約 2～8℃で約 24ヶ月間保存した後に約 6 %以下の高分子量種を有する、請求項 1～77 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 79】

8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質が、
 ・ 100 mg/ml 以上の VEGF 受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、および L-アルギニン、
 ・ 140 mg/ml のアフリベルセプト、20 mM のヒスチジン系緩衝液、5 %のスクロース、0.03 %のポリソルベート 20、10 mM のアルギニン、pH 5.8、
 ・ 150±15 mg/ml のアフリベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、8±0.8 % (w/v) のスクロース、0.02～0.04 % (w/v) のポリソルベート 20、50 mM の L-アルギニン、pH 5.9～6.5、
 ・ 103～126 mg/ml のアフリベルセプト、10±1 mM のヒスチジン系緩衝液、5±0.5 % (w/v) のスクロース、0.02～0.04 % (w/v) のポリソルベート 20、50±5 mM の L-アルギニン、pH 5.5～6.1、
 ・ 140 mg/ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、2.5 % (w/v) のスクロース、2.0 % (w/v) のプロリン、0.03 % (w/v) のポリソルベート 20、および 50 mM の L-アルギニン、pH 5.8、
 ・ 114.3 mg/ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、5 % (w/v) のスクロース、0.03 % (w/v) のポリソルベート 20、50 mM の L-アルギニン、pH 5.8、
 ・ 100 mg/ml 超のアフリベルセプト、ヒスチジン系緩衝液、および L-アルギニン、
 ・ 前記製剤が 5℃で 2ヶ月間のインキュベーション後に 3 %未満の HMW 凝集物を形成する、100 mg/ml 超のアフリベルセプト、pH 約 5.8、
 ・ 約 114.3 mg/ml のアフリベルセプト、10 mM～50 mM のヒスチジン系緩衝液、糖、非イオン性界面活性剤、L-アルギニン、pH 5.8、又は
 ・ 約 114.3 mg/ml のアフリベルセプト、10 mM の His/His-HCl

10

20

30

40

50

ベースの緩衝液、5%のスクロース、0.03%のポリソルベート20、50mMのL-アルギニン、pH5.8、を含む水性医薬製剤中にある、請求項1~78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

8mgのVEGF受容体融合タンパク質が、約100μl以下、約75μl以下、約70μl以下、または約50μl、51μl、52μl、53μl、54μl、55μl、56μl、57μl、58μl、59μl、60μl、61μl、62μl、63μl、64μl、65μl、66μl、67μl、68μl、69μl、70μl、71μl、72μl、73μl、74μl、75μl、76μl、77μl、78μl、79μl、80μl、81μl、82μl、83μl、84μl、85μl、86μl、87μl、88μl、89μl、90μl、91μl、92μl、93μl、94μl、95μl、96μl、97μl、98μl、99μl、または100μlで投与される、請求項1~79のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項81】

前記VEGF受容体融合タンパク質が約70±4または5マイクロリットルで投与される、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記VEGF受容体融合タンパク質を前記被験者の両眼に投与することを含む、請求項1~81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

20

前記被験者が、

- ・ 最良矯正視力（BCVA）における5文字以上、10文字以上、15文字以上、または20文字以上の増加、
- ・ 最良矯正視力（BCVA）の低下なし、
- ・ 網膜液の消失、
- ・ 網膜内液（IRF）および／または網膜下液の消失、
- ・ 全病変脈絡膜新生血管（CNV）面積の減少、
- ・ 網膜内液の喪失または減少、
- ・ 網膜下液の喪失または減少、
- ・ 中心サブフィールド網膜厚（CST）の減少、
- ・ 視覚関連の生活の質の向上、
- ・ 処置下発現有害事象（AE）および／または重篤なAE（SAE）の欠如、
- ・ 少なくとも69のETDRS文字スコア（約20／40スネレン相当表）、
- ・ 早期処置糖尿病性網膜症検査（ETDRS）視力表によって測定される、5文字以上、10文字以上、15文字以上、もしくは20文字以上のBCVAの向上、または処置過程中的BCVA喪失の欠如、

30

- ・ 12週間の期間にわたる平均BCVAの向上、
- ・ 網膜内液（IRF）および網膜下液なし、
- ・ 脈絡膜新生血管（CNV）サイズの減少、
- ・ ベースラインからの全病変CNV面積の減少、
- ・ IRFおよび／またはSRFの喪失、
- ・ 中心サブフィールド網膜厚（CST）の減少、
- ・ 国立眼科研究所視覚機能アンケート-25（NEI-VFQ-25）によって測定される視覚関連の生活の質の向上、

40

- ・ 処置下発現有害事象（AE）および／または重篤なAE（SAE）の欠如、
- ・ nAMDに罹患している被験者において、最初の3カ月間は約4週間毎に2mg、続いて、約8週間毎に1回または2カ月毎に1回2mgを硝子体内投与されるアフリベルセプトと同様の有効性および／または安全性であって、有効性はBCVAの向上および／または中心網膜厚の減少として測定され、安全性は血圧上昇、眼内圧上昇、視力障害、硝子体性疾患、硝子体剥離、虹彩血管新生、および／または硝子体出血などの有害事象の発

50

生率として測定される、有効性および／または安全性、

- ・ 処置を受けている間の抗薬物抗体の未検出、
- ・ 処置の開始（ベースライン）から4週目、8週目、12週目、16週目、20週目、24週目、28週目、32週目、36週目、40週目、44週目、48週目、52週目、56週目、または60週目までに最良矯正視力（BCVA）の改善、
- ・ 前記早期処置糖尿病性網膜症検査（ETDRS）視力表またはスネレン相当表によって測定される、2文字以上、3文字以上、4文字以上、5文字以上、6文字以上、または7文字以上のBCVAの向上、
- ・ 処置の開始後4週目までに、HDq12レジメンの場合には約2または3文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約3文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後8週目までに、HDq12レジメンの場合には約5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約4または5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後12週目までに、HDq12レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後16週目までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後20週目までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後24週目までに、HDq12レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合には約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後52週目までに、HDq12レジメンの場合には約7または8文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
- ・ 処置の開始後56週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、

10

20

30

40

50

- ・ 処置の開始後 60 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、
- ・ 処置の開始後 48 ~ 約 60 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、
- ・ 処置の開始後 60 週目までに、HD q 1 2 レジメンまたは HD q 1 6 レジメンの場合には約 5、10、または 15 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、
- ・ 処置の開始後約 8、9、10、11、または 12 週目までの B C V A の改善が、(約 ± 1 または ± 2 E T D R S 文字またはスネレン相当表内) 達成され、その後の処置レジメン中維持される、
- ・ 処置の開始後 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 63 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 63 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 65 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 65 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 12 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 16 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 20 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 24 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 28 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 32 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 36 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 40 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 44 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 68 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 48 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、
- ・ 処置の開始後 52 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 または 68 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には

10

20

30

40

50

約 66 または 67 文字の B C V A (E T D R S または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 56 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の B C V A (E T D R S または スネレン 相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の B C V A (E T D R S または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 60 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の B C V A (E T D R S または スネレン 相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の B C V A (E T D R S または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 48 ~ 約 60 週目の間に、H D q 1 2 レジメンの場合には約 66 ~ 約 72 文字の B C V A (E T D R S または スネレン 相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 66 ~ 約 70 文字の B C V A (E T D R S または スネレン 相当表)、

- ・ 中央サブフィールドに流体 (総流体、網膜内液 [I R F] および / または網膜下液 [S R F]) のない網膜、

- ・ 非網膜下色素上皮液の欠如、

- ・ フルオレセイン血管造影法 (F A) での流体漏出の欠如、

- ・ 少なくとも約 100、125、130、135、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、または 150 マイクロメートルの中心網膜厚 (C R T) の減少、

- ・ 処置の開始後 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 120 もしくは - 121 もしくは - 122 もしくは - 122.4 もしくは - 120.2 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 126 もしくは - 127 もしくは - 126.6 もしくは - 126.3 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 132、- 133、- 134、- 135 もしくは - 136 もしくは - 136.2 もしくは - 132.8 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 139 もしくは - 140 もしくは - 139.5 もしくは - 139.6 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 12 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 136、- 137、- 138、- 139、- 140、もしくは - 141 もしくは - 140.9 もしくは - 136.6 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 144 もしくは - 143 もしくは - 143.5 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 16 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 120 もしくは - 121 もしくは - 122 もしくは - 123 もしくは - 124 もしくは - 123.4 もしくは - 120.1 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 132 もしくは - 133 もしくは - 132.1 もしくは - 133.1 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 20 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 110 もしくは - 111 もしくは - 112 もしくは - 113 もしくは - 114 もしくは - 113.6 もしくは - 110.9 マイクロメートル - マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 115 もしくは - 116 もしくは - 117 もしくは - 118 もしくは - 115.8 もしくは - 117.7 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 24 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 134、- 135、- 136 もしくは - 137 もしくは - 138 もしくは - 137.6 もしくは - 134.9 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 105 もしくは - 106 もしくは - 107 もしくは - 108 もしくは - 105.3 もしくは - 107.8 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは

10

20

30

40

50

は12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合には約-130、-131もしくは-132もしくは-133もしくは-134もしくは-133.7もしくは-130.7マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-144もしくは-145もしくは-146もしくは-147もしくは-148もしくは-144.7もしくは-147.2マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約-118もしくは-119もしくは-120もしくは-121もしくは-120.4もしくは-118.1マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レ
10
ジメンの場合には約-141もしくは-142もしくは-143もしくは-144もしくは-141.5もしくは-144マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約-142もしくは-143もしくは-144もしくは-144.2もしくは-142.2マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-126もしくは-127、-128もしくは-129もしくは-130もしくは-131もしくは-126.4もしくは-130.5マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約-131、-132、-133もしくは-134もしくは-133.8もしくは-131.2マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-127、-128もしくは-127.5マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、
20

・ 処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約-120もしくは-121もしくは-122もしくは-123もしくは-124もしくは-125もしくは-124.7もしくは-120.3マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-143、-144もしくは-145もしくは-144.8マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、
30

・ 処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合には約-142もしくは-143もしくは-144もしくは-144.4もしくは-142.3マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-143もしくは-144もしくは-145もしくは-146もしくは-147もしくは-148もしくは-143.8もしくは-147.1マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後52週目までに、HDq12レジメンの場合には約-143.2マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-139.6マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、
40

・ 処置の開始後56週目までに、HDq12レジメンの場合には約-136.3マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-137.5マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後60週目までに、HDq12レジメンの場合には約-151.8マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)またはHDq16レジメンの場合には約-148.8マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後4週目までに、HDq12レジメンの場合には約248.2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約244.1マイクロメートルの中心網膜
50

厚、

・ 処置の開始後 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 4 . 4 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 3 1 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 1 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 9 . 7 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 6 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 1 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 4 7 . 2 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 3 8 . 6 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 2 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 5 7 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 5 4 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 2 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 3 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 6 5 . 4 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 2 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 6 . 9 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 6 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 3 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 5 0 . 2 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 9 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 3 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 6 . 4 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 4 4 . 3 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 4 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 6 . 8 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 4 3 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 4 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 4 5 . 9 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 7 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 4 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 6 . 2 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 6 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 5 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 7 . 4 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 3 1 . 1 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 5 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 4 . 3 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 3 3 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 6 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 1 8 . 8 マイクロメートルまたは H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 1 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後約 4、5、6、7、もしくは 8 週目までの C R T、または処置の開始後 4、5、6、7、もしくは 8 週目までの C R T の減少が、その後の前記処置レジメン中（約 ± 1 0、± 1 1、または ± 1 2 マイクロメートル内に）維持される、

・ H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始から約 4 時間後に、約 0 . 0 4 0 9（± 0 . 0 6 0 5）または 0 m g / L（または 0 . 0 1 5 6 m g / L 未満）の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始から約 8 時間後に、約 0 . 0 5（± 3 .

10

20

30

40

50

78)、0.0973 (±0.102)、または0.0672 mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約2日目に、約0.11 (±2.21)、0.146 (±0.110)、または0.0903 mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約3日目に、約0.11 (±2.06)、0.137 (±0.0947)、または0.112 mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約5日目に、約0.08 (±1.86)、0.0933 (±0.0481)、または0.0854 mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約8日目に、約0.07 (±1.75)、0.0794 (±0.0413)または0.0682 mg/L血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約15日目に、約0.04 (±1.76)、0.0435 (±0.0199)または0.0385 mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約22日目に、約0.02 (±1.76)、0.0213 (±0.0148)、または0.0232 mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約29日目に、約0.00766 (±0.00958)または0 mg/L (または0.0156 mg/L未満)の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後の投与の約4時間後に、約0.00 mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後の投与の約8時間後に、約0.00 mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約2日目に、約0.06 (±3.50)または0.124 (±0.186) mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約3日目に、約0.13 (±2.07)または0.173 (±0.155) mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約5日目に、約0.18 (±1.88)または0.223 (±0.157) mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約8日目に、約0.31 (±1.56)または0.334 (±0.135) mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約15日目に、約0.37 (±1.50)または0.393 (±0.130) mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約22日目に、約0.25 (±3.00)または0.335 (±0.155) mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2またはHD q 1 6の処置の開始後約29日目に、約0.32 (±1.39)または0.331 (±0.0953) mg/Lの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ 最初の5回の注射については約4週間毎に2 mg、続いて、約8週間毎に1回または2ヶ月毎に1回2 mgで硝子体内投与されるアフリベルセプトの場合と比較して非劣性

10

20

30

40

50

B V C A、

- ・ 最初の3回または4回または5回の注射に対しておよそ4週間毎に2mg、続いて、約8週間毎に1回または2ヶ月毎に1回2mgで硝子体内投与されるアフリベルセプトの場合と同様の、DMEに罹患している被験者における眼および非眼の安全性または死亡率、

- ・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、または48週目までに最良矯正視力の改善、

- ・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに、早期処置糖尿病性網膜症検査(ETDRS)視力表またはスネレン相当表によって測定される、2文字以上、3文字以上、4文字以上、5文字以上、6文字以上、または7文字以上の最良矯正視力の向上、

- ・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに、中心サブフィールドに流体(総流体、網膜液[IRF]、および／または網膜下液[SRF])を含まない網膜、

- ・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに、少なくとも100、125、130、135、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、または150マイクロメートルの中心網膜厚(CRT)の減少、のうちの1つまたは複数を達成および／または維持する、請求項1～82のいずれか一項に記載の方法。

【請求項84】

乾燥網膜は、網膜内液および／または網膜下液を欠いている、請求項83に記載の方法。

【請求項85】

前記乾燥網膜が、前記被験者の前記眼に網膜内液(IRF)および網膜下液(SRF)がないことによって特徴付けられる、請求項83に記載の方法。

【請求項86】

前記乾燥網膜が、前記被験者が3回の月毎用量のVEGF受容体融合タンパク質を投与された後に、前記被験者の眼に網膜内液(IRF)および網膜下液(SRF)がないことによって特徴付けられる、請求項83に記載の方法。

【請求項87】

- ・ 前記8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回の初期用量、2回の二次用量、および3回の三次用量が、1年目に前記被験者に投与される、

- ・ 前記8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回の初期用量、2回の二次用量、および2回の三次用量が、2年目に前記被験者に投与される、又は

- ・ 前記8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回の初期用量、2回の二次用量、および3回の三次用量が、1年目に前記被験者に投与され、続いて、2～4回の三次用量が2年目に投与される、請求項1～86のいずれか一項に記載の方法。

【請求項88】

前記投与間の間隔が、視覚的および／または解剖学的結果に基づいて調整(増加／維持／減少)される、請求項1～87のいずれか一項に記載の方法。

【請求項89】

12～20週間が、12、13、14、15、16、17、18、19、または20週間であり、2～4週間が、2、3、4、または5週間である、請求項1～88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項90】

必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)を処置または予防するための方法であって、

前記被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を

10

20

30

40

50

投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約 12 ～ 16 週間後に投与され、

前記 VEGF 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトであり、

アフリベルセプトの硝子体内半減期が、40 mg/mL のアフリベルセプト、10 mM のリン酸緩衝液、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、40 mM の NaCl、pH 6.2 ～ 6.3 の硝子体内適用後のアフリベルセプトの硝子体内半減期と比較して増加している、方法。

【請求項 91】

前記 8 mg 以上のアフリベルセプトが水性医薬製剤中にあり、37℃で28日間のインキュベーション後に3～20%の高分子量（HMW）凝集体を形成し、5℃で2ヶ月間のインキュベーション後に3%未満のHMW凝集体を形成する、請求項1～90のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 92】

pro re nata（PRN）、capped PRNまたはtreat and extend（T&E）投与の1つまたは複数の期間をさらに含む、請求項1～91のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 93】

VEGF 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、請求項1～92のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 94】

キットであって、

- ・ VEGF 受容体融合タンパク質を収容する容器と、
- ・ VEGF 受容体融合タンパク質の使用のための指示書とを備え、

前記容器が、バイアルまたはプレフィルドシリンジであり、

前記容器が100 mg/mL以上のVEGF受容体融合タンパク質を収容し、または前記容器が114.3 mg/mL以上のVEGF受容体融合タンパク質を収容し、

前記指示書が、nAMD患者へのVEGF受容体融合タンパク質の投与のための指示書を含み、

前記指示書が、8 mgのVEGF受容体融合タンパク質の処置が3回の連続用量で月1回（4週間毎）の注射で開始されるという指示書を含み、

30

前記指示書が、前記最初の3回の連続用量の後に、前記注射間隔を最大16週間毎または20週間毎に延長することができるという指示書を含み、

前記指示書が、視覚的および／または解剖学的結果に関する医師の判断に基づいて前記処置間隔を調整することができるという指示書を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2022年3月15日に出願された米国仮特許出願第63/319,869号、2022年9月7日に出願された米国仮特許出願第63/404,512号、2022年9月8日に出願された米国仮特許出願第63/404,893号、2022年9月29日に出願された米国仮特許出願第63/411,594号、2022年9月30日に出願された米国仮特許出願第63/412,165号、2022年11月1日に出願された米国仮特許出願第63/421,298号、2022年12月22日に出願された米国仮特許出願第63/434,920号、2023年2月9日に出願された米国仮特許出願第63/444,480号、2023年2月22日に出願された米国仮特許出願第63/447,582号、および2023年2月22日に出願されたカナダ特許出願第3,190,733号に関連し、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

配列表の参照

50

本出願は、2023年3月13日に作成され、5,464バイトを含む、11193WO01__Sequenceと題されたST.26XMLフォーマットのコンピュータ可読配列表を参照により組み込む。

【0003】

本発明の分野は、VEGFアンタゴニストを投与することによって、血管新生性眼障害を処置または予防する方法に関する。

【背景技術】

【0004】

血管新生（滲出型）AMD（nAMD）は、世界的に高齢集団における重大な健康問題である。nAMDにおける視力喪失は、黄斑における血管の異常増殖および漏出に起因する。nAMDに罹患した高齢の被験者では、視力喪失は、関節炎および骨粗鬆症などの他の年齢関連共存症による機能障害の視覚補償を実質的に減少させるため、さらに大きな影響を及ぼすことが多い。

【0005】

EYLEA（登録商標）のような硝子体内（IVT）投与される抗血管内皮増殖因子（VEGF）治療は、網膜における新生血管成長および漏出を阻害し、それらは現在、nAMDを有する被験者の標準治療である。それらの治療は、視覚機能を維持するだけでなく、臨床的に意味のある視覚的改善をもたらす。nAMDの処置は、網膜浮腫および脈絡膜血管新生（CNV）の再発を抑制するために、ほとんどの被験者において慢性的であり、生涯にわたる。現在承認されているIVT抗VEGF治療は有効であり、良好に許容されているが、特に初期相および処置の維持中に4～8週間毎にIVT注射を行う必要があることは、医師、被験者、および介護者にとって大きな負担となる。手順は簡単であり、実行するのが比較的容易であるが、重要な試験において見られる結果と同様の結果を被験者で達成するために適切な注射頻度を確実にするための容量の問題は、個人の診療および医療システム全体に対する課題の増大を表す。さらに、高頻度投与は、例えば、交通手段を見つけて欠勤するなど、被験者への負担の増加につながる。この負担の二次的効果は、処方された処置レジメンの非コンプライアンスの可能性が低いことである。

【0006】

現在承認されているVEGFアンタゴニスト療法の有効性および安全性は、nAMDの処置のために確立されているが、現在利用可能な標準治療に対して少なくとも同様のまたはさらには改善された視覚的結果を提供しながら、処置の負担を軽減する可能性を有する治療の開発に対する満たされていない医学的必要性が依然として存在する。

【0007】

投与製剤中のVEGFアンタゴニスト治療タンパク質のモル濃度を増加させることは、nAMDを含む脈絡網膜性血管疾患を有する被験者にさらなる利益をもたらす可能性のある方法である。より高用量のアフリベルセプトのIVT投与は、薬物の治療効果を延長する可能性がある。処置の開始後、早期に12週間または16週間毎に処置間隔を延長する結果として、最初の処置年における注射の回数が減少する。より少ない注射回数による、注射関連の処置負担の潜在的な減少および安全事象は、患者／被験者のケアおよびヘルスケアサービスに大きく貢献する可能性がある。EYLEA（2mg用量、40mg/mLの濃度で投与、硝子体内アフリベルセプト注射[IAI]とも呼ばれる）は、現在、nAMDの処置のために合衆国（US）において承認されており、網膜静脈閉塞症（RVO）後の黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、および糖尿病性網膜症（DR）の処置のためにも承認されている。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、血管新生加齢性黄斑変性症を処置または予防するための方法を提供し、該方法は、アフリベルセプトの硝子体内注射後に眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスが約0.367～0.458mL/日（例えば、0.41mL/日）であり、上記アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおいて

10

20

30

40

50

遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達するまでの時間が約15週間であり、上記アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限（LLOQ）（例えば、約0.0156mg/L）に到達するまでの時間が約3.5週間であるように、アフリベルセプトの1回又は複数回の用量（例えば、8mg以上）を投与することを含み、例えば、アフリベルセプトは水性医薬製剤中にあり、アフリベルセプトは、製造および精製直後に約3.5%未満の高分子量種および／または約2～8℃で約24ヶ月間保存した後に約6%以下の高分子量種を有する。本発明の一実施形態では、水性医薬製剤は、VEGFR1の免疫グロブリン様（Ig）ドメイン2、VEGFR2のIgドメイン3、および多量体化成分を各々含む2つのポリペプチドを含む少なくとも約100mg/mLのVEGF受容体融合タンパク質と、約10～100mMのL-アルギニンと、スクロースと、ヒスチジン系緩衝液と、界面活性剤とを含む水性医薬製剤を含み、製剤は、約5.0～約6.8のpHを有し、VEGF受容体融合タンパク質は、製造および精製直後に約3.5%未満の高分子量種および／または約2～8℃で約24ヶ月間保存した後に約6%以下の高分子量種を有する。本発明の一実施形態では、本方法は、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間（好ましくは4週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間（好ましくは、12、16、又は20週間）後に投与される。

10

20

30

40

50

【0009】

本発明は、4mg以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後の眼コンパートメントからのアフリベルセプトのクリアランス速度と比較して、硝子体内注射後の眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスを遅らせるための方法を提供し、本方法は、必要とする被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間後に投与される。本発明の一実施形態では、眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスは、4mg以下のアフリベルセプトの硝子体内注射後の眼コンパートメントからのクリアランスよりも約34%遅く、例えば、眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスは、8mg以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後に約0.367～0.458mL/日または0.41mL/日である。

【0010】

本発明はまた、アフリベルセプトの硝子体内注射後の被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間を、約2mgのアフリベルセプトの硝子体内注射後の被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量のLLOQに到達する時間に対して、1.3週間超、例えば約6週間～10週間超、例えば約15週間まで増加させる方法を提供し、本方法は、必要とする被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間後に投与される。

【0011】

本発明はまた、アフリベルセプトの硝子体内注射後の被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限（LLOQ）（例えば、約0.0156mg/L）LLOQに到達する時間を、約2mgのアフリベルセプトの硝子体内注射後に血漿中の遊離アフリベルセプトがLLOQに到達する時間に対して、1.5週間超、例えば、約2週間～約3.5週間増加させるための方法を提供し、本方法は、必要とする被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数

回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間後に投与される。本発明の一実施形態では、8 mg 以上のアフリベルセプトは、ヒスチジン系緩衝液、アルギニン（例えば、L-アルギニン HCl などの L-アルギニン）、糖またはスクロースなどのポリオールの中の 1 つまたは複数を含み、約 5.8 の pH を有する、アフリベルセプトを含む水性医薬製剤で投与される。本発明の一実施形態では、アフリベルセプトが、製造および精製直後に約 3.5 % 未満の高分子量種および／または約 2 ～ 8 °C で約 24 ヶ月間保存した後に約 6 % 以下の高分子量種を有し、例えば、8 mg 以上のアフリベルセプトが、水性医薬製剤中にあり、製剤は、VEGFR1 の免疫グロブリン様 (Ig) ドメイン 2、VEGFR2 の Ig ドメイン 3、および多量体化成分を各々含む 2 つのポリペプチドを含む少なくとも約 100 mg / ml の VEGF 受容体融合タンパク質と、約 10 ～ 100 mM の L-アルギニンと、スクロースと、ヒスチジン系緩衝液と、界面活性剤とを含み、製剤が、約 5.0 ～ 約 6.8 の pH を有し、VEGF 受容体融合タンパク質は、製造および精製直後に約 3.5 % 未満の高分子量種および／または約 2 ～ 8 °C で約 24 ヶ月間保存した後に約 6 % 以下の高分子量種を有する。

10

【0012】

本発明は、血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を有する必要とする被験者において最良矯正視力を改善するために、または nAMD を有する必要とする被験者において網膜乾燥を促進するために、必要とする被験者において nAMD を処置または予防するための方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20、または 12 ～ 20、または 12 ～ 16、または 16 ～ 20 週間毎に 1 回、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の用量を投与することを含む。

20

【0013】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防する方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間（好ましくは 4 週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間後に投与される。

30

【0014】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防する方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間（好ましくは 4 週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後に投与される。

40

【0015】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防する方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間（好ましくは 4 週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 16 週間後に投与される。

【0016】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置ま

50

または予防する方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 20 週間後に投与される。

【0017】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法を提供し、本方法は、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプト (0.07 mL または 70 マイクロリットル) を最初の 3 回の用量について 4 週間毎 (およそ 28 日 + / - 7 日毎、毎月) に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mg のアフリベルセプト (0.07 mL) を 8 ～ 16 週間 (2 ～ 4 カ月 + / - 7 日) 毎に 1 回硝子体内注射によって投与することを含む。

10

【0018】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法を提供し、該方法は、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプト (0.07 mL または 70 マイクロリットル) を最初の 3 回の用量について 4 週間毎 (およそ 28 日 + / - 7 日毎、毎月) に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質 (0.07 mL) を 12 週間 (2 ～ 4 カ月 + / - 7 日) 毎に 1 回硝子体内注射によって投与することを含む。

20

【0019】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法を提供し、本方法は、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプト (0.07 mL または 70 マイクロリットル) を最初の 3 回の用量について 4 週間毎 (およそ 28 日 + / - 7 日毎、毎月) に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質 (0.07 mL) を 16 週間 (2 ～ 4 カ月 + / - 7 日) 毎に 1 回硝子体内注射によって投与することを含む。

【0020】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法を提供し、該方法は、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプト (0.07 mL または 70 マイクロリットル) を最初の 3 回の用量について 4 週間毎 (およそ 28 日 + / - 7 日毎、毎月) に硝子体内注射によって投与し、続いて、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質 (0.07 mL) を 20 週間 (+ / - 7 日) 毎に 1 回硝子体内注射によって投与することを含む。

30

【0021】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法を提供し、(1) 被験者が 2 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その 1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、(2) 被験者が 2 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、(3) 被験者が 2 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、

40

50

50

50

mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後に投与され、(ii) 上記 HDq16 投与レジメンが、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 16 週間後に投与され、(iii) 上記 HDq20 投与レジメンが、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を含み、各二次用量が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、各三次用量が直前の用量の約 20 週間後に投与され、好ましくは、VEGF 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトであり、2～4 週間が好ましくは 4 週間である。
【0022】

本発明はまた、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための方法を提供し、(a) 被験者が、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、(b) 被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、(c) 被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量と、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、12 または 16 または 20 週間後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、全てのさらなる 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、または (d) 被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量と、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、被験者が 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、VEGF 受容体融合タンパク質の最後の維持用量から 12 または 16 または 20 週間後に、8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与し、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、HDq12 または HDq16 または HDq20 投与レジメンに従って、全てのさらなる 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、(i) 上記 HDq12 投与レジメンが、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後に投与され、(ii) 上記 HDq16 投与レジメンが、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg

以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 6 週間後に投与され、(i i i) 上記 H D q 2 0 投与レジメンが、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を含み、各二次用量が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、各三次用量が直前の用量の約 2 0 週間後に投与され、好ましくは、V E G F 受容体融合タンパク質がアフリベルセプトであり、2 ～ 4 週間が好ましくは 4 週間である。

10

【 0 0 2 3 】

本発明はまた、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (n A M D) を処置または予防するための方法を提供し、被験者は、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を必要とする、n A M D を処置または予防するための投与レジメン中であり、二次用量の各々は、直前の用量の約 4 週間後に投与され、三次用量の各々は、直前の用量の約 8 週間後に投与され、被験者は、2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質投与レジメンの任意の段階にあり、本方法は、被験者の眼に 8 m g 用量の V E G F 受容体融合タンパク質を投与することと、上記投与することの約 8 または 1 0 または 1 2 週間後に被験者を評価することと、処置医師の判断において、1 2 週間毎または 1 6 週間毎の投与が適切である場合、8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質を 1 2 週間毎または 1 6 週間毎に被験者に投与し続けること、または投与することの約 8 または 1 0 または 1 2 週間後に被験者を評価し、処置医師の判断において 1 2 週間毎の投与が適切である場合、さらに 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の用量を投与し、約 1 2 週間後に被験者を再評価し、処置医師の判断において 1 6 週間毎の投与が適切である場合、1 6 週間毎に 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質を被験者に投与し続けることと、を含む。

20

【 0 0 2 4 】

本発明の一実施形態では、被験者は、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 2 回の二次用量、続いて、約 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量の血管新生加齢性黄斑変性症を処置または予防するための投与レジメン中であり、二次用量の各々が直前の用量の約 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 8 週間後に投与される。

30

【 0 0 2 5 】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (n A M D) を処置または予防する方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間 (好ましくは 4 週間) 後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 または 1 6 週間後に投与され、直前の用量の約 1 2 または 1 6 週間後に 1 回または複数回の上記三次用量を投与された後に、三次用量間隔を、直前の用量後の 1 2 週間から 1 6 週間に、1 2 週間から 2 0 週間に、または 1 6 週間から 2 0 週間に延長することをさらに含み、例えば、上記三次用量間隔が、処置の開始後の約 4 8 または 6 0 週間後に調整される。本発明の一実施形態では、上記延長することの前に、被験者は、(a) 5 文字未満の B C V A 喪失、および／または (b) 3 0 0 もしくは 3 2 0 μ m 未満の C R T を呈する。本発明の一実施形態では、本方法は、被験者の B V C A および／または C R T を評価することと、被験者が (a) 5 文字未満の B C V A 喪失、および／または

40

50

(b) 300または320 μm 未満のCRTを呈する場合、三次用量間隔を延長することをさらに含む。

【0026】

本発明は、必要とする被験者においてnAMDを処置または予防する方法を提供し、該方法は、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間（好ましくは4週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12または16または20週間後に投与され、直前の用量の約12または16または20週間後に1回または複数回の上記三次用量を投与された後に、三次用量間隔を、12週間から8週間に、16週間から12週間に、16週間から8週間に、20週間から8週間に、20週間から12週間に、または20週間から16週間に短縮することをさらに含む。本発明の一実施形態では、上記短縮することの前に、被験者は、(a) ベースラインと比較して10文字超のBCVA喪失、および／または(b) ベースラインと比較してCRTの50 μm 超の増加を示す。本発明の一実施形態では、本方法は、被験者のBVCAおよび／またはCRTを評価し、被験者が(a) ベースラインと比較して10文字超のBCVA喪失、および／または(b) ベースラインと比較して50 μm 超のCRT増加を示す場合、三次用量間隔を短縮することをさらに含む。

10

20

【0027】

本発明の一実施形態では、(a) 処置の開始後約12週目に観察されたBCVAと比較して、BCVA (ETDRS) において5文字超の文字が失われている、(b) 処置の開始後約12週目に観察されたCRTと比較して、25マイクロメートル超のCRT増加が観察される、および／または(c) 例えば、処置の開始後16週目または20週目に、新たに発症した中心窩血管新生または中心窩出血がある場合、三次用量間の間隔が12週間または16週間から8週間に短縮される、または(a) 処置の開始後約12週目に観察されたBCVAと比較して、BCVA (ETDRS) において5文字超の文字が失われている、(b) 処置の開始後約12週目に観察されたCRTと比較して、25マイクロメートル超のCRT増加が観察される、および／または(c) 例えば、処置の開始後24週目に、新たに発症した中心窩血管新生または中心窩出血がある場合、三次用量間の間隔が16週間から12週間に短縮される。

30

【0028】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症を処置または予防するための方法を提供し、本方法は、約114.3mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトを含む製剤中の約8mgのVEGF受容体融合タンパク質の3回用量を4週間に1回の間隔で被験者の眼に投与すること、および3回用量の後、VEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の用量を最大12、16、または20週間に延長された間隔で投与することを含む。

【0029】

本発明は、必要とする被験者においてnAMDを処置または予防するための方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の2回の二次用量を投与することを含み、各二次用量は直前の用量の約2～4（好ましくは4）週間後に投与され、用量の後、(a) 被験者が、VEGF受容体融合タンパク質の用量間の2週間、3週間、4週間、または2～4週間の1つまたは複数の間隔を短縮または延長（延長）するための少なくとも1つの基準を満たすかどうかを決定することと、(b) 決定が行われた場合、短縮または延長された用量間の間隔でVEGF受容体融合タンパク質のさらなる用量を投与することを含み、間隔を短縮するための基準が以下を含む方法を提供する。5文字超のBCVA喪失、2. 中心網膜厚 (CRT) の25マイクロメートル超の増加、3. 新たな中心窩出血、および／または4. 間隔を延長する基準が以

40

50

下を含む、新しい中心窩血管新生。1. 5文字未満のBCVA喪失、2. OCTの中心サブフィールドに流体なし、3. 新たな中心窩出血の発症なし、および／または4. 中心窩血管新生なし。本発明の一実施形態では、間隔を延長するための基準は以下を含む、1. 12週目から5文字未満のBCVA喪失、2. OCTの中心サブフィールドに流体なし、および3. 新たに発症した中心窩出血または中心窩血管新生なし、および／または間隔を短縮するための基準が以下の両方を含む：1. 12週目から5文字超のBCVA喪失、および2. 12週目からの25マイクロメートル超の中心網膜厚（CRT）増加、または新たな中心窩出血もしくは新たな中心窩血管新生。本発明の一実施形態では、上記基準が満たされる場合、上記間隔は12、16、または20週間に延長される。

【0030】

本発明は、必要とする被験者において1回又は複数回の2mg用量のVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトで前処置された、血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防する方法を提供し、本方法は、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間（好ましくは4週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間（例えば、12、16、又は20週間）後に投与される。

【0031】

本発明は、必要とする被験者において血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を処置または予防する方法を提供し、該方法は、被験者の眼に、（1）約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回（例えば、2、3、又は4回）の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することであって、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間（好ましくは4週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約8週間後に投与される、こと、または（2）約4週間毎に8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の用量を投与することを含む。

【0032】

本発明の一実施形態では、眼または眼周囲の感染症、活動性眼内炎症、および／または過敏症のうちの1つまたは複数を含む被験者は、処置または予防から除外される。そのような基準を欠く被験者を除外する必要はない。本発明の一実施形態では、本明細書の方法は、被験者を眼または眼周囲の感染症、活動性眼内炎症、および／または過敏症について被験者を評価する工程と、任意の1つまたは複数が被験者において見出される場合、被験者の処置又は予防を除外する工程と、をさらに含む。

【0033】

本発明の一実施形態では、被験者は、結膜出血、混濁、硝子体剥離、硝子体飛蚊症、角膜上皮欠損、および／または眼圧上昇などの有害事象について監視される。そのようなAEが特定される場合、特定されたAEは処置され得る、および／またはそのような処置もしくは予防は中止され得る。

【0034】

本発明の一実施形態では、方法は、VEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの投与前の調製を含む。例えば、本方法は、各投与の前に、約70マイクロリットル中に8mgのVEGF受容体融合タンパク質を含む水性製剤を収容する、保護プラスチックキャップおよびストッパを有する1つの単回用量ガラスバイアルと、先端およびベベルを含む、例えば1つの18ゲージ×1.5インチ、5ミクロンのフィルタ針と、本発明の針、例えば、1本の30ゲージ×1/2インチ注射針、およびシリンジ、例えば、70マイクロリットルの容量のための目盛線マーキングを有する1本の1mLルアーロックシリンジと、を一緒に包装して提供する、又は利用可能にすることと、次いで、（1）バイアル中の水性製剤を視覚的に検査し、微粒子、曇り、または変色が見える場合、VE

10

20

30

40

50

G F 受容体融合タンパク質を収容する水性製剤の別のバイアルを使用することと、(2) バイアルから保護プラスチックキャップを取り外すことと、(3) バイアルの上部をアルコールワイプで洗浄することと、次いで、無菌技術を使用して、(4) 18ゲージ×1.5インチ、5ミクロンのフィルタ針および1mLシリンジをそれらの包装から取り出すことと、(5) ルアーロックシリンジ先端上でフィルタ針をねじることによって、フィルタ針をシリンジに取り付けることと、(6) 針がバイアルに完全に挿入され、先端がバイアルの底部または底縁に接触するまで、フィルタ針をバイアルストッパの中心に押し込むことと、(7) V E G F 受容体融合タンパク質バイアル内容物の全てをシリンジに抜き取り、フィルタ針のベベルが液体中に浸漬されることを確実にしつつ、バイアルを直立位置に保持し、わずかに傾斜させることと、(8) 抜き取り中にバイアルを傾け続けて、フィルタ針のベベルを製剤中に沈めたままにすることと、(9) フィルタ針を完全に空にするために、バイアルを空にするときにプランジャロッドを十分に引き戻すことと、(10) シリンジからフィルタ針を取り外し、フィルタ針を廃棄することと、(11) 30ゲージ×1/2インチの注射針をその包装から取り出し、注射針をルアーロックシリンジ先端でしっかりとねじることによって、注射針をシリンジに取り付けることと、(12) 針を上に向けてシリンジを保持し、シリンジを気泡がないかチェックし、気泡が存在する場合、気泡が上部に上昇するまでシリンジを指で軽くたたくことと、(13) プランジャ先端がシリンジ上に70マイクロリットルをマークする目盛線と整列するように、プランジャをゆっくりと押し下げることと、を含む。本発明の一実施形態では、V E G F 受容体融合タンパク質の注射が制御された無菌条件下で行われ、無菌条件が外科的手消毒ならびに滅菌手袋、滅菌ドレープ、および滅菌開眼器（または同等物）の使用を含み、麻酔および局所広域スペクトル殺微生物剤が注射前に投与される。

10

20

30

40

50

【0035】

本発明の一実施形態では、被験者は、約2mgのV E G F 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約2mgのV E G F 受容体融合タンパク質の2回の二次用量、続いて、約2mgのV E G F 受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を必要とする、nAMDを処置または予防するための投与レジメン中であり、二次用量の各々が直前の用量の約4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約8週間後に投与され、被験者は、2mgのV E G F 受容体融合タンパク質投与レジメンの任意の段階（初期用量、二次用量または三次用量）にある。

【0036】

本発明の一実施形態では、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量である、2～4週間は約4週間である、12～20週間は約12週間である、12～20週間は約16週間である、12～20週間は約20週間である、12～20週間は約12～16週間である、8～16週間は約12週間である、8～16週間は約16週間である、8～16週間は約12～16週間である、2～4週間は約4週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量である、12～20週間は約12週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量である、12～20週間は約16週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量である、12～20週間は約20週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量である、12～20週間は約12～16週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量である、2～4週間は約4週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質はアフリベルセプトである、12～20週間は約12週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質はアフリベルセプトである、12～20週間は約16週間であり、1回又は複数回の二次用量は2回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質はアフリベルセプトである、12～20週間は約20週間であり、1回または複数回の二次用量は2回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質はアフリベルセプトである、および／または12～20週間は約12～16週間であり、1回または複数回の二次用量は2回の二次用量であり、V E G F 受容体融合タンパク質はアフリベルセプトである。

【0037】

本発明の一実施形態では、VEGF受容体融合タンパク質は、(i) (1) 配列番号2のアミノ酸27～129を含むVEGFR1成分、(2) 配列番号2のアミノ酸130～231を含むVEGFR2成分、および(3) 配列番号2のアミノ酸232～457を含む多量体化成分、を含む2つのポリペプチドを含む、(ii) VEGFR1の免疫グロブリン様(lg)ドメイン2、VEGFR2のlgドメイン3、および多量体化成分、を含む2つのポリペプチドを含む、(iii) VEGFR1の免疫グロブリン様(lg)ドメイン2、VEGFR2のlgドメイン3、VEGFR2のlgドメイン4、および多量体化成分を含む2つのポリペプチドを含む、(iv) 配列番号1の核酸配列によってコードされた2つのVEGFR1R2-FcΔC1(a)ポリペプチドを含む、または(v) アフリベルセプトおよびコンベルセプトからなる群から選択される。本発明の実施形態では、VEGF受容体融合タンパク質が、配列番号2に示されるアミノ酸配列のアミノ酸27～457を含む。

10

【0038】

本発明の実施形態では、8mgのVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトが、A-KKKKからなる群から選択される水性医薬製剤中にある。

【0039】

本発明の実施形態では、8mgのVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトが、約114.3mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質を含む水性医薬製剤で投与される。

20

【0040】

本発明の一実施形態では、VEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトが、例えば、ガラスもしくはプラスチック、および／または無菌であるシリンジまたは充填済みシリンジから硝子体内投与される。本発明の一実施形態では、VEGF受容体融合タンパク質は、30ゲージ×1/2インチの滅菌注射針を用いて硝子体内注射される。

【0041】

本発明の一実施形態では、被験者は、2mgのVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプト、例えば、Eyleaを1回又は複数回以前に投与されている。

【0042】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載される方法は、投与される1つまたは複数のさらなる用量をさらに含む。

30

【0043】

本発明の一実施形態では、2mgのVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトは、40mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質を含む水性医薬製剤、例えば、40mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質、10mMのリン酸ナトリウム、40mMのNaCl、0.03%ポリソルベート20、および5%スクロースを含む水性医薬製剤中にあり、pHは6.2である。

【0044】

本発明の一実施形態では、8mgのVEGF受容体融合タンパク質は、100mg/ml以上のVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプト、ヒスチジン系緩衝液およびアルギニン(例えば、L-アルギニン)を含む水性医薬製剤中にある。本発明の一実施形態では、8mgのVEGF受容体融合タンパク質が、糖またはポリオール、例えばスクロースを含む水性医薬製剤中にある。本発明の一実施形態では、8mgのVEGF受容体融合タンパク質が、約5.8のpHを有する水性医薬製剤中にある。本発明の一実施形態では、8mgのVEGF受容体融合タンパク質が、約103～126mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、およびアルギニンを含む水性医薬製剤、例えば、約114.3mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、およびアルギニンを含む水性医薬製剤中にある。

40

【0045】

本発明の一実施形態では、8mgのVEGF受容体融合タンパク質は、約100μl 1

50

以下、約75 μ l以下、約70 μ l以下、または約50 μ l、51 μ l、52 μ l、53 μ l、54 μ l、55 μ l、56 μ l、57 μ l、58 μ l、59 μ l、60 μ l、61 μ l、62 μ l、63 μ l、64 μ l、65 μ l、66 μ l、67 μ l、68 μ l、69 μ l、70 μ l、71 μ l、72 μ l、73 μ l、74 μ l、75 μ l、76 μ l、77 μ l、78 μ l、79 μ l、80 μ l、81 μ l、82 μ l、83 μ l、84 μ l、85 μ l、86 μ l、87 μ l、88 μ l、89 μ l、90 μ l、91 μ l、92 μ l、93 μ l、94 μ l、95 μ l、96 μ l、97 μ l、98 μ l、99 μ l、または100 μ l、例えば、約70 $\pm$ 4または5マイクロリットルで投与される。

【0046】

本発明の一実施形態では、本明細書の方法は、VEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトを被験者の両眼に、例えば、硝子体内投与する工程を含む。

【0047】

本発明の一実施形態では、被験者は、以下のうちの1つまたは複数を達成および／または維持する：5文字以上、10文字以上、15文字以上、または20文字以上の最良矯正視力（BCVA）の向上、最良矯正視力（BCVA）の低下なし、網膜液の消失、網膜内液（IRF）および／または網膜下液の消失、総病変脈絡膜血管新生（CNV）面積の減少、網膜内液の喪失または減少、網膜下液の喪失または減少、中心サブフィールド網膜厚（CST）の減少、視覚関連する生活の質の向上、処置下で発現した有害事象（AE）および／または重篤なAE（SAE）の欠如、少なくとも69のETDRS文字スコア（約20／40スネレン相当表）、早期処置糖尿病性網膜症検査（ETDRS）視力表によって測定されるBCVAの5文字以上、10文字以上、15以上、もしくは20文字以上の向上、または処置過程中的BCVAの低下の欠如、12週間の期間にわたる平均BCVAの向上、網膜内液（IRF）および網膜下液の欠如、脈絡膜新生血管（CNV）サイズの減少、ベースラインからの全病変CNV面積の減少、IRFおよび／またはSRFの喪失、中心サブフィールド網膜厚（CST）の減少、国立眼科研究所視覚機能アンケートー25（NEI-VFQ-25）によって測定される視覚関連の生活の質の向上、処置下発現有害事象（AE）および／または重篤なAE（SAE）の欠如、nAMDに罹患している被験者において、最初の3カ月間は約4週間毎に2mg、続いて、約8週間毎に1回または2カ月毎に1回2mgを硝子体内投与されるアフリベルセプトと同様の効力および／または安全性であり、効力はBCVAの向上および／または中心網膜厚の減少として測定され、安全性は血圧上昇、眼内圧上昇、視力障害、硝子体性疾患、硝子体剥離、虹彩血管新生、および／または硝子体出血などの有害事象の発生率として測定される、処置を受けている間の抗薬物抗体の未検出、処置の開始（ベースライン）から4週目、8週目、12週目、16週目、20週目、24週目、28週目、32週目、36週目、40週目、44週目、48週目、52週目、56週目、または60週目までに最良矯正視力（BCVA）の改善、早期処置糖尿病性網膜症検査（ETDRS）視力表またはスネレン相当表によって測定される、2文字以上、3文字以上、4文字以上、5文字以上、6文字以上、または7文字以上のBCVAの向上、処置の開始後4週目までに、HDq12レジメンの場合には約2または3文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）、またはHDq16レジメンの場合には約3文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、処置の開始後8週目までに、HDq12レジメンの場合には約5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約4または5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、処置の開始後12週目までに、HDq12レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、処置の開始後16週目までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、処置の開始後20週目までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRS

10

20

30

40

50

50

メンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q
 16 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、処
 置の開始後 32 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T
 D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 67 文字の B C V
 A (E T D R S またはスネレン相当表)、処置の開始後 36 週目までに、H D q 12 レジ
 メンの場合には約 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q
 16 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、処
 置の開始後 40 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T
 D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 66 文字の B C V
 A (E T D R S またはスネレン相当表)、処置の開始後 44 週目までに、H D q 12 レジ
 メンの場合には約 68 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q
 16 レジメンの場合には約 66 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、処
 置の開始後 48 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 67 文字の B C V A (E T
 D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 66 文字の B C V
 A (E T D R S またはスネレン相当表)、処置の開始後 52 週目までに、H D q 12 レジ
 メンの場合には約 67 または 68 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) ま
 たは H D q 16 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の B C V A (E T D R S または
 スネレン相当表)、処置の開始後 56 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 66
 または 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメ
 ンの場合には約 66 または 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、処
 置の開始後 60 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の B C
 V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 66 ま
 たは 67 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、処置の開始後 48 ~ 約 6
 0 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 66 ~ 約 72 文字の B C V A (E T D R
 S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 66 ~ 約 70 文字の B
 C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、中央サブフィールドに流体 (総流体、網膜
 内液 [I R F] および / または網膜下液 [S R F]) を伴わない網膜、非網膜下色素上皮
 液の欠如、フルオレセイン血管造影法 (F A) での流体漏出の欠如、中心網膜厚 (C R T)
 の少なくとも約 100、125、130、135、140、141、142、143、
 144、145、146、147、148、149、または 150 マイクロメートルの減
 少、処置の開始後 4 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -120 もしくは -1
 21 もしくは -122 もしくは -122.4 もしくは -120.2 マイクロメートル (±
 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 16 レジメンの場合には約
 -126 もしくは -127 もしくは -126.6 もしくは -126.3 マイクロメートル
 (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後
 8 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -132、-133、-134、-13
 5 もしくは -136 もしくは -136.2 もしくは -132.8 マイクロメートル (± 約
 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 16 レジメンの場合には約 -
 139 もしくは -140 もしくは -139.5 もしくは -139.6 マイクロメートル (±
 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 1
 2 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -136、-137、-138、-13
 9、-140 もしくは -141 もしくは -140.9 もしくは -136.6 マイクロメー
 トル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 16 の場合には約
 -144 もしくは -143 もしくは -143.5 マイクロメートル (± 約 10、11、も
 しくは 12 マイクロメートル) の中央網膜厚の変化、処置の開始後 16 週目までに、H D
 q 12 レジメンの場合には約 -120 もしくは -121 もしくは -122 もしくは -12
 3 もしくは -124 もしくは -123.4 もしくは -120.1 マイクロメートル (± 約
 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または H D q 16 レジメンの場合には約 -
 132 もしくは -133 もしくは -132.1 もしくは -133.1 マイクロメートル (±
 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 2

10

20

30

40

50

0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 1 0 もしくは - 1 1 1 もしくは - 1 1 2 もしくは - 1 1 3 もしくは - 1 1 4 もしくは - 1 1 3 . 6 もしくは - 1 1 0 . 9 マイクロメートル - マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 1 5 もしくは - 1 1 6 もしくは - 1 1 7 もしくは - 1 1 8 もしくは - 1 1 5 . 8 もしくは - 1 1 7 . 7 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 2 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 3 4 、 - 1 3 5 、 - 1 3 6 もしくは - 1 3 7 もしくは - 1 3 8 もしくは - 1 3 7 . 6 もしくは - 1 3 4 . 9 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 0 5 もしくは - 1 0 6 もしくは - 1 0 7 もしくは - 1 0 8 もしくは - 1 0 5 . 3 もしくは - 1 0 7 . 8 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 2 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 3 0 、 - 1 3 1 もしくは - 1 3 2 もしくは - 1 3 3 もしくは - 1 3 4 もしくは - 1 3 3 . 7 もしくは - 1 3 0 . 7 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 4 4 もしくは - 1 4 5 もしくは - 1 4 6 もしくは - 1 4 7 もしくは - 1 4 8 もしくは - 1 4 4 . 7 もしくは - 1 4 7 . 2 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 3 2 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 1 8 もしくは - 1 9 もしくは - 1 2 0 もしくは - 1 2 1 もしくは - 1 2 0 . 4 もしくは - 1 1 8 . 1 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 4 1 もしくは - 1 4 2 もしくは - 1 4 3 もしくは - 1 4 4 もしくは - 1 4 1 . 5 もしくは - 1 4 4 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 3 6 週目までの、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 4 2 もしくは - 1 4 3 もしくは - 1 4 4 もしくは - 1 4 4 . 2 もしくは - 1 4 2 . 2 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) 、または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 2 6 もしくは - 1 2 7 、 - 1 2 8 もしくは - 1 2 9 もしくは - 1 3 0 もしくは - 1 3 1 もしくは - 1 2 6 . 4 もしくは - 1 3 0 . 5 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 4 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 3 1 、 - 1 3 2 、 - 1 3 3 もしくは - 1 3 4 もしくは - 1 3 3 . 8 もしくは - 1 3 1 . 2 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 2 7 、 - 1 2 8 もしくは 1 2 7 . 5 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 4 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 2 0 もしくは - 1 2 1 もしくは - 1 2 2 もしくは - 1 2 3 もしくは - 1 2 4 もしくは - 1 2 5 もしくは - 1 2 4 . 7 もしくは 1 2 0 . 3 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 4 3 、 - 1 4 4 もしくは - 1 4 5 もしくは - 1 4 4 . 8 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 4 8 週目までの、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 4 2 もしくは - 1 4 3 もしくは - 1 4 4 もしくは - 1 4 4 . 4 もしくは - 1 4 2 . 3 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) 、または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 4 3 もしくは - 1 4 4 もしくは - 1 4 5 もしくは - 1 4 6 もしくは - 1 4 7 もしくは - 1 4 8 もしくは - 1 4 3 . 8 もしくは - 1 4 7 . 1 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

処置の開始後 5 2 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 4 3 . 2 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 3 9 . 6 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、処置の開始後 5 6 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 3 6 . 3 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1 、 もしくは 1 2 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 3 7 . 5 マイクロメートル (± 約 1 0 、 1 1

10

20

30

40

50

、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、処置の開始後60週目までの、HDq12レジメンの場合には約-151.8マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)、またはHDq16レジメンの場合には約-148.8マイクロメートル(±約10、11、もしくは12マイクロメートル)の中心網膜厚の変化、処置の開始後4週目までに、HDq12レジメンの場合には約248.2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約244.1マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後8週目までに、HDq12レジメンの場合には約234.4マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約231.2マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後12週目までに、HDq12レジメンの場合には約229.7マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約226.7マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後16週目までに、HDq12レジメンの場合には約247.2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約238.6マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後20週目までに、HDq12レジメンの場合には約257マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約254.9マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後24週目までに、HDq12レジメンの場合には約233マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約265.4マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合には約236.9マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約226マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約250.2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約229.2マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約226.4マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約244.3マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約236.8マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約243.7マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約245.9マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約227.7マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合には約226.2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約226.9マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後52週目までに、HDq12レジメンの場合には約227.4マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約231.1マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後56週目までに、HDq12レジメンの場合には約234.3マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約233.2マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後60週目までに、HDq12レジメンの場合には約218.8マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約221.9マイクロメートルの中心網膜厚、処置の開始後約4、5、6、7、もしくは8週目までのCRT、または処置の開始後4、5、6、7、もしくは8週目までのCRTの減少(約±10、±11、または±12マイクロメートル内)達成され、その後の処置レジメン中維持される、HDq12またはHDq16の処置の開始から約4時間後に、約0.0409(±0.0605)または0mg/L(または0.0156mg/L未満)の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HDq12またはHDq16の処置の開始から約8時間後に、約0.05(±3.78)、0.0973(±0.102)、または0.0672mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HDq12またはHDq16の処置の開始後約2日目に、約0.11(±2.21)、0.146(±0.110)、または0.0903mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HDq12またはHDq16の処置の開始後約3日目に、約0.11(±2.06)、0.137(±0.0947)、または0.112mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HDq12またはHDq16の処置の開始後約5日目に、約0.08(±1.86)、0.0933(±0.0481)または0.0854mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HDq12またはHDq16の処置の開始後約8日目に、約0.07(±1.75)、0.0794(±0.0413)、または0.0682mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HDq12またはHDq16の処置の開始後約15日目に

10

20

30

40

50

、約 0.04 (±1.76、0.0435 (±0.0199) または 0.0385 mg/L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 22 日目に、約 0.02 (±1.76、0.0213 (±0.0148)、または 0.0232 mg/L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 29 日目に、約 0.00766 (±0.00958) または 0 mg/L (または 0.0156 mg/L 未満) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後の投与の約 4 時間後に、約 0.00 mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後の投与の約 8 時間後に、約 0.00 mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 2 日目に、約 0.06 (±3.50) または 0.124 (±0.186) mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 3 日目に、約 0.13 (±2.07) または 0.173 (±0.155) mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 5 日目に、約 0.18 (±1.88) または 0.223 (±0.157) mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 8 日目に、約 0.31 (±1.56) または 0.334 (±0.135) mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 15 日目に、約 0.37 (±1.50) または 0.393 (±0.130) mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 22 日目に、約 0.25 (±3.00) または 0.335 (±0.155) mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 29 日目に、約 0.32 (±1.39) または 0.331 (±0.0953) mg/L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、最初の 5 回の注射については約 4 週間毎に 2 mg、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 ヶ月毎に 1 回 2 mg で硝子体内投与されるアフリベルセプトの場合と比較して非劣性 B V C A、最初の 3 回または 4 回または 5 回の注射に対しておよそ 4 週間毎に 2 mg、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 ヶ月毎に 1 回 2 mg で硝子体内投与されるアフリベルセプトの場合と同様の、D M E に罹患している被験者における眼および非眼の安全性または死亡率、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、または 48 週目までに最良矯正視力の改善、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに、早期処置糖尿病性網膜症検査 (E T D R S) 視力表またはスネレン相当表によって測定される、2 文字以上、3 文字以上、4 文字以上、5 文字以上、6 文字以上、または 7 文字以上の最良矯正視力の向上、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56 または 60 週目までに、中心サブフィールドの流体 (総流体、網膜内液 [I R F] および/または網膜下液 [S R F]) を伴わない網膜、および/または処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに、少なくとも 100、125、130、135、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、または 150 マイクロメートルの中心網膜厚 (C R T) の減少。本発明の一実施形態では、乾燥網膜は、網膜内液および/または網膜下液を欠く、または乾燥網膜は、被験者の眼に網膜内液 (I R F) および網膜下液 (S R F) がないことによって特徴付けられる。本発明の一実施形態では、乾燥網膜は、被験者が V E G F 受容体融合タンパク質を月 3 回投与された後に、被験者の眼に網膜内液 (I R F) および網膜下液 (S R F) がないことによって特徴付けられる。

【0048】

本発明の一実施形態では、1 回の初期用量、2 回の二次用量、および 3 回の三次用量が、1 年目に被験者に投与される、1 回の初期用量、2 回の二次用量、および 2 回の三次用量が、1 年目に被験者に投与される、または 1 回の初期用量、2 回の二次用量、および 3 回の三次用量が、1 年目に被験者に投与され、続いて、2 年目に 2 ~ 4 回の三次用量が投与される。

10

20

30

40

50

【0049】

本発明の一実施形態では、投与間の間隔は、例えば、図3および／または図4に記載される基準に従って、視覚的および／または解剖学的結果に基づいて調整される（増加／維持／減少される）。

【0050】

本発明の一実施形態では、12～20週間は、12、13、14、15、16、17、18、19、または20週間であり、2～4週間は、2、3、4、または5週間である。

【0051】

好ましくは、本明細書におけるVEGF受容体融合タンパク質は、アフリベルセプトである。

【0052】

本発明は、VEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトを収容する容器、およびVEGF受容体融合タンパク質の使用のための指示書を含むキットを提供し、容器はバイアルまたはプレフィルドシリンジであり、容器は100mg/mL以上のVEGF受容体融合タンパク質を収容し、容器は114.3mg/mL以上のVEGF受容体融合タンパク質を収容し、指示書はDME／AMD患者へのVEGF受容体融合タンパク質の投与のための指示書を含み、指示書はVEGF受容体融合タンパク質8mg処置が3連続用量で月1回注射（4週間毎）で開始されるという指示書を含み、指示書は最初の3連続用量後に注射間隔を最大16週間毎または20週間毎に延長し得るという指示書を含み、指示書は視覚的および／または解剖学的結果に関する医師の判断に基づいて処置間隔を調整し得るという指示書を含む。

【0053】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）の処置または予防に使用するためのアフリベルセプトを提供し、ある間隔および量でアフリベルセプトの1回又は複数回の用量を投与することを含み、眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスが、アフリベルセプトの硝子体内注射後に約0.37～0.46mL／日であり、アフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間が約15週間である、および／またはアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限（LLOQ）に到達する時間が、約3.5週間である。

【0054】

本発明は、4mg未満のアフリベルセプトの硝子体内注射後の眼コンパートメントからのアフリベルセプトのクリアランス速度と比較して、硝子体内注射後の眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスを遅延させるための方法において使用するためのアフリベルセプトを提供し、本方法は、必要とする被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間後に投与される。

【0055】

本発明は、約2mgのアフリベルセプトの硝子体内注射後の被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が定量下限（LLOQ）に到達する時間と比較して、アフリベルセプトの硝子体内注射後の被験者の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量がLLOQに到達する時間を増加させる方法において使用するためのアフリベルセプトを提供し、本方法は、必要とする被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を硝子体内注射することを含む。二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約12～20週間後に投与される。

【0056】

本発明は、約 2 mg のアフリベルセプトの硝子体内注射後の被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが定量下限 (LLQ) に到達する時間と比較して、アフリベルセプトの硝子体内注射後の被験者の血漿中の遊離アフリベルセプトが LLQ に到達する時間を増加させるための方法において使用するためのアフリベルセプトを提供し、

本方法は、必要とする被験者の眼に、

約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、

約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回または複数回の二次用量、続いて、

約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回または複数回の三次用量を硝子体内注射することを含み、

二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間後に投与される。

【0057】

本発明は、

－必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) を処置または予防するための、

－nAMD を有する必要とする被験者において最良矯正視力を改善するための、又は

－nAMD を有する必要とする被験者において網膜乾燥を促進するための方法において使用するための VEGF 受容体融合タンパク質を提供し、

本方法は、被験者の眼に、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20、または 12 ～ 20、または 12 ～ 16、または 16 ～ 20 週間毎に 1 回、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の用量を投与することを含む。

【0058】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置または予防に使用するためのアフリベルセプトを提供し、処置または予防は、3 回の連続用量で 1 ヶ月当たり 8 mg のアフリベルセプトの 1 回の注射 (4 週間毎)、続いて 8 ～ 16 週間または 8 ～ 20 週間毎に 1 回の 1 回又は複数回の注射による処置を開始することを含み、各上記用量のアフリベルセプトの濃度は 114.3 mg/mL である、または各上記用量の適用体積は 70 µL である。本発明の一実施形態では、8 mg 以上のアフリベルセプトの 2 回の連続投与間の処置間隔は、BCVA の文字獲得または文字喪失、CRT の増加または減少、網膜下液の有無、または出血の有無、などであるがこれらに限定されない視覚的および／または解剖学的結果に基づいて調整 (増加／維持／減少) される。本発明の一実施形態では、上記被験者が、処置間隔の短縮についての以下の基準のうちの少なくとも 1 つ：5 文字超の BCVA 喪失、中心網膜厚 (CRT) の 25 マイクロメートル超の増加、新たな中心窩出血、または新しい中心窩血管新生、を満たすものとして特定された場合、処置間隔は、以前の処置間隔と比較して 2 ～ 4 週間、2 週間、3 週間、または 4 週間短縮される。本発明の一実施形態では、上記被験者が、処置間隔の短縮についての以下の基準のうちの少なくとも 1 つ：5 文字未満の BCVA 喪失、中心サブフィールドに流体なし、新たに発症する中心窩出血なし、または新しい中心窩血管新生なし、を満たすものとして特定された場合、処置間隔は、以前の処置間隔と比較して 2 ～ 4 週間、2 週間、3 週間、または 4 週間延長される。

【0059】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置または予防に使用するための VEGF 受容体融合タンパク質を提供し、本方法は、最初の 3 回の用量について 4 週間毎 (およそ 28 日 + / - 7 日毎、毎月) に硝子体内注射によって投与される 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質 (0.07 mL または 70 マイクロリットル) を投与し、続いて 8 ～ 16 週間毎 (2 ～ 4 ヶ月、+ / - 7 日) または 8 ～ 20 週間毎 (2 ～ 5 ヶ月、+ / - 7 日) に 1 回硝子体内注射によって 8 mg の VEGF 受容体融合タンパク質 (0.07 mL) を投与することを含む。

【0060】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置ま

10

20

30

40

50

たは予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、本方法は、最初の 3 回の用量について 4 週間毎（およそ 28 日＋／－ 7 日毎、毎月）に硝子体内注射によって投与される 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質（0.07 m L または 70 マイクロリットル）を投与し、続いて 12 週間毎（2～4 ヶ月、＋／－ 7 日）に 1 回硝子体内注射によって 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質（0.07 m L）を投与することを含む。
【0061】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（n A M D）の処置または予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、本方法は、最初の 3 回の用量について 4 週間毎（およそ 28 日＋／－ 7 日毎、毎月）に硝子体内注射によって投与される 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質（0.07 m L または 70 マイクロリットル）を投与し、続いて 16 週間毎（2～4 ヶ月、＋／－ 7 日）に 1 回硝子体内注射によって 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質（0.07 m L）を投与することを含む。
【0062】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（n A M D）の処置または予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、本方法は、最初の 3 回の用量について 4 週間毎（およそ 28 日＋／－ 7 日毎、毎月）に硝子体内注射によって投与される 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質（0.07 m L または 70 マイクロリットル）を投与し、続いて 20 週間毎（2～4 ヶ月、＋／－ 7 日）に 1 回硝子体内注射によって 8 m g の V E G F 受容体融合タンパク質（0.07 m L）を投与することを含む。
【0063】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（n A M D）の処置または予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、

（1）被験者が 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その 1 カ月後に、1 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、H D q 12 または H D q 16 または H D q 20 投与レジメンに従って、8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

（2）被験者が 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、1 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、H D q 12 または H D q 16 または H D q 20 投与レジメンに従って、8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

（3）被験者が 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、2 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、H D q 12 または H D q 16 または H D q 20 投与レジメンに従って、8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

（4）被験者が 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、1 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後 12 または 16 または 20 週間毎に、H D q 12 または H D q 16 または H D q 20 投与レジメンに従って、全てのさらなる V E G F 受容体融合タンパク質の 8 m g 以上の維持用量を投与することを含み、

（5）被験者が 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 2 m g の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その 1 カ月後に、8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その 1 カ月後に、1 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパ

ク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(6) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

10

(7) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(8) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

20

(9) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1カ月後に、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その1カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

30

(10) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(11) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

40

(12) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その2カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質

50

の維持用量を投与し、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

(13) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の初期用量を投与し、その1カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

10

(14) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、2mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

20

(15) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、2mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

30

(16) 被験者が2mgのVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その8週間後に、2mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の最大2か月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

40

(i) HDq12投与レジメンが、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約12週間後に投与され、

50

(i i) H D q 1 6 投与レジメンが、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて

、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約 1 6 週間後に投与され、

および

(i i i) H D q 2 0 投与レジメンが、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の二次用量、続いて

、

約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の三次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約 2 0 週間後に投与される。

【 0 0 6 4 】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (n A M D) の処置または予防において使用するためのアフリベルセプトを提供し、被験者の眼に、 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、三次用量の各々が、直前の用量の約 8 、 1 2 、 1 6 、または 2 0 週間後に投与される。本発明の一実施形態では、被験者は処置未経験の被験者ではない、または被験者は V E G F アンタゴニストで前処置されている、または好ましくは、被験者は 8 m g のアフリベルセプトまたは 2 m g のアフリベルセプトで前処置されている。

【 0 0 6 5 】

本発明は、 2 m g のアフリベルセプトで前処置された被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (n A M D) の処置または予防において使用するためのアフリベルセプトを提供し、被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 8 、 1 0 、 1 2 、 1 4 、 1 6 、 1 8 または 2 0 週間後に投与される。本発明の一実施形態では、被験者の眼への 8 m g のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の用量の投与は、 H D q 1 2 、 H D q 1 6 、 H D q 2 0 、または処置および程度投与レジメンに従う。

【 0 0 6 6 】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (n A M D) の処置または予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、被験者は n A M D を処置または予防するための投与レジメン中であり、

(a) 被験者が 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、 1 カ月後に、 1 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与すること、その 1 カ月後に、 2 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量を投与すること、次いで、その後 1 2 または 1 6 または 2 0 週間毎に、 H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 投与レジメンに従って、 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

又は

(b) 被験者が 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の初期用量と、 1 カ月後に、 1 回目の 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、

10

20

30

40

50

次いで、本方法は、被験者に、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

又は

(c) 被験者が8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その12または16または20週間後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与し、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

10

又は

(d) 被験者が8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の初期用量と、1カ月後に、1回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その1カ月後に、2回目の8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の二次用量と、その12または16または20週間後に、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、VEGF受容体融合タンパク質の最後の用量の12または16または20週間後に、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の維持用量を投与し、次いで、その後12または16または20週間毎に、HDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の維持用量を投与することを含み、

20

(i) 上記HDq12投与レジメンは、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて

、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

30

三次用量の各々が、直前の用量の約12週間後に投与され、

(ii) 上記HDq16投与レジメンは、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて

、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約16週間後に投与され、

および

(iii) 上記HDq20投与レジメンは、

40

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて

、

約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の約20週間後に投与される。

【0067】

本発明はまた、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)の処置または予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質の使用を提供し、被験者は、約2mgのVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約2mgのVEG

50

F受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約2mgのVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を要求する、nAMDを処置または予防するための投与レジメン中であり、二次用量の各々は、直前の用量の約4週間後に投与され、三次用量の各々は、直前の用量の約8週間後に投与され、被験者は、2mgのVEGF受容体融合タンパク質投与レジメンの任意の段階にあり、本方法は、被験者の眼に8mg以上の用量のVEGF受容体融合タンパク質を投与することと、上記投与することの約8または10または12週間後に被験者を評価することと、処置医師の判断において、12週間毎または16週間毎の投与が適切である場合、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質を12週間毎または16週間毎に被験者に投与し続けること、または投与することの約8または10または12週間後に被験者を評価し、処置医師の判断において12週間毎の投与が適切である場合、さらに8mgのVEGF受容体融合タンパク質の用量を投与し、約12週間後に被験者を再評価し、処置医師の判断において16週間毎の投与が適切である場合、16週間毎に8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質を被験者に投与し続けることと、を含む。

10

【0068】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)の処置および予防をににおいて使用するためのVEGF受容体融合タンパク質を提供し、処置または予防は、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、好ましくは2回用量を投与し、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含む。各二次用量が、直前の用量の約2~4週間後に投与され、各三次用量が、直前の用量の約12または16週間後に投与され、

20

直前の用量の約12または16週間後に1回または複数回の三次用量を投与された後に、三次用量間隔を、直前の用量後の

- ・ 12週間から16週間に、
- ・ 12週間から20週間に、又は
- ・ 16週間から20週間に、延長することをさらに含む。

【0069】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)の処置および予防を血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)の処置および予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質を提供し、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12または16または20週間後に投与され、

30

直前の用量の約12または16または20週間後に1回または複数回の三次用量を投与された後に、三次用量間隔を、

- ・ 12週間から8週間に、
- ・ 16週間から12週間に、
- ・ 16週間から8週間に、
- ・ 20週間から8週間に、
- ・ 20週間から12週間に、または
- ・ 20週間から16週間に、短縮することをさらに含む。

40

【0070】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症(nAMD)の処置および予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質を提供し、約114.3mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質を含む製剤中の約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の3回の用量を4週間に1回の間隔で被験者の眼に投与することを含み、上記3回の用量後、最大12、16、または20週に延長された間隔でVEGF受容体融合タ

50

ンパク質の1回又は複数回用量を投与することを含む。

【0071】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）の処置および予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質を提供し、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の2回の二次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間後に投与される、ことと、上記用量後、

a) 被験者が、VEGF受容体融合タンパク質の投与間の1つまたは複数の間隔を2週間、3週間、4週間、または2～4週間低減または延長するための少なくとも1つの基準を満たすかどうかを判定することと、

b) 上記判定がなされた場合、上記低減または延長された用量間隔でVEGF受容体融合タンパク質のさらなる用量を投与することと、を含み、

間隔を延長するための基準は以下を含む。

1. 5文字超のBCVAの減少、
2. 中心網膜厚（CRT）の25マイクロメートル超の増加、
3. 新たな中心窩出血、および／または
4. 新たな中心窩血管新生、

間隔を短縮するための基準は以下を含む。

1. 5文字未満のBCVAの減少、
2. OCTの中心サブフィールドに流体なし、
3. 新たな中心窩出血の発症なし、および／または
4. 中心窩血管新生なし。

【0072】

本発明は、1回又は複数回の2mg用量のVEGF受容体融合タンパク質で前処置された、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）の処置および予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質を提供し、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、

二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間後に投与される。

【0073】

本発明は、必要とする被験者において血管新生眼疾患の処置および予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質を提供し、被験者の眼に、

(1) 約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を投与することであって、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約8週間後に投与される、こと、又は

(2) 約4週間毎に8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の用量を投与することを含む。

【0074】

血管新生性眼障害の処置および予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質であって、処置または予防が、各投与の前に、

・ 約70マイクロリットル中に8mgのVEGF受容体融合タンパク質を含む水性製剤を収容する、保護プラスチックキャップおよびストッパを有する1つの単回用量ガラスバイアル、

・ 先端およびベベルを含む1つの18ゲージ×1.5インチ、5ミクロンのフィルタ針、

を一まとめにして提供することと、次いで、

(1) バイアル中の水性製剤を視覚的に検査し、微粒子、曇り、または変色が見える場合、V E G F 受容体融合タンパク質を収容する水性製剤の別のバイアルを使用することと、

(2) バイアルから保護プラスチックキャップを取り外すことと、

(3) バイアルの上部をアルコールワイプで洗浄することと、次いで、

無菌技術を使用して、

(4) 18 ゲージ×1.5 インチ、5 ミクロンのフィルタ針および1 mL シリンジをそれらの包装から取り出すことと、

(5) ルアーロックシリンジ先端上でフィルタ針をねじることによって、フィルタ針をシリンジに取り付けることと、

(6) 針がバイアルに完全に挿入され、先端がバイアルの底部または底縁に接触するまで、フィルタ針をバイアルストッパの中心に押し込むことと、

(7) V E G F 受容体融合タンパク質バイアル内容物の全てをシリンジに抜き取り、フィルタ針のベベルが液体中に浸漬されることを確実にしつつ、バイアルを直立位置に保持し、わずかに傾斜させることと、

(8) 抜き取り中にバイアルを傾け続けて、フィルタ針のベベルを製剤中に沈めたままにすることと、

(9) フィルタ針を完全に空にするために、バイアルを空にするときにプランジャロッドを十分に引き戻すことと、

(10) シリンジからフィルタ針を取り外し、フィルタ針を廃棄することと、

(11) 30 ゲージ×1/2 インチの注射針をその包装から取り出し、注射針をルアーロックシリンジ先端でしっかりとねじることによって、注射針をシリンジに取り付けることと、

(12) 針を上に向けてシリンジを保持し、シリンジに気泡がないかチェックし、気泡がある場合には、気泡が上に上がるまでシリンジを指で軽くたたくことと、

(13) プランジャ先端がシリンジ上の70 マイクロリットルをマークする線と整列するように、プランジャをゆっくりと押し下げることと、を含む。

【0075】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置および予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、8 mg 以上の V E G F 受容体融合タンパク質が、約 103 ~ 126 mg / mL の V E G F 受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、およびアルギニンを含む水性医薬製剤中にある。

【0076】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置および予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、8 mg 以上の V E G F 受容体融合タンパク質が、約 114.3 mg / mL の V E G F 受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、およびアルギニンを含む水性医薬製剤中にある。

【0077】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置および予防に使用するためのアフリベルセプトを提供し、8 mg 以上のアフリベルセプトが水性医薬製剤中にあり、アフリベルセプトは、製造および精製直後に約 3.5 % 未満の高分子量種を有し、および / または約 2 ~ 8 °C で約 24 ヶ月間の保存後に約 6 % 以下の高分子量種を有する。

【0078】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置および予防に使用するための V E G F 受容体融合タンパク質を提供し、8 mg 以上の V E G F 受容体融合タンパク質は、

少なくとも約 100 mg / mL の V E G F 受容体融合タンパク質と、

約 10 ~ 100 mM の L - アルギニンと、

スクロースと、

10

20

30

40

50

ヒスチジン系緩衝液と、

界面活性剤と、以下を含む水性医薬製剤中にあり、

製剤が、約 5.0 ～ 約 6.8 の pH を有し、VEGF 受容体融合タンパク質は、製造および精製直後に約 3.5 % 未満の高分子量種および／または約 2 ～ 8 °C で約 24 ヶ月間保存した後に約 6 % 以下の高分子量種を有する。

【0079】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置および予防に使用するための VEGF 受容体融合タンパク質を提供し、8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質は、以下を含む水性医薬製剤中にある：

- ・ 100 mg / ml 超の VEGF 受容体融合タンパク質、ヒスチジン系緩衝液、および L-アルギニン、

- ・ 140 mg / ml のアフリベルセプト、20 mM のヒスチジン系緩衝液、5 % のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、10 mM のアルギニン、pH 5.8、

- ・ 150 + 15 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、8 + 0.8 % (w / v) のスクロース、0.02 ～ 0.04 % (w / v) のポリソルベート 20、50 mM の L-アルギニン、pH 5.9 ～ 6.5、

- ・ 103 ～ 126 mg / ml のアフリベルセプト、10 + 1 mM のヒスチジン系緩衝液、5 + 0.5 % (w / v) のスクロース、0.02 ～ 0.04 % (w / v) のポリソルベート 20、50 + 5 mM の L-アルギニン、pH 5.5 ～ 6.1、

- ・ 140 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、2.5 % (w / v) のスクロース、2.0 % (w / v) のプロリン、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、および 50 mM の L-アルギニン、pH 5.8、

- ・ 114.3 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、50 mM の L-アルギニン、pH 5.8、

- ・ 100 mg / ml 超のアフリベルセプト、ヒスチジン系緩衝液、および L-アルギニン、

- ・ 製剤が 5 °C で 2 ヶ月間のインキュベーション後に 3 % 未満の HMW 凝集物を形成する、100 mg / ml 超のアフリベルセプト、pH 約 5.8、

- ・ 約 114.3 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM ～ 50 mM のヒスチジン系緩衝液、糖、非イオン性界面活性剤、L-アルギニン、pH 5.8、

- ・ 約 114.3 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM の His / His-HCl 系緩衝液、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM の L-アルギニン、pH 5.8、又は

- ・ 約 114.3 mg / ml のアフリベルセプト、アルギニン塩酸塩、ヒスチジン、塩酸ヒスチジン水和物、ポリソルベート 20、スクロース、および注射用水。

- ・ 最良矯正視力 (BCVA) の向上、

- ・ 最良矯正視力 (BCVA) における 5 文字以上、10 文字以上、15 文字以上、または 20 文字以上の増加、

- ・ 最良矯正視力 (BCVA) の低下なし、

- ・ 網膜液の消失、

- ・ フルオレセイン血管造影法による網膜液漏出なし、

- ・ 脈絡膜血管新生サイズの減少、

- ・ 中央サブフィールドに網膜内液 (IRF) および／または網膜下液なし、

- ・ 総病変脈絡膜血管新生 (CNV) 面積の減少、

- ・ 網膜内液の喪失または減少、

- ・ 網膜下液の喪失または減少、

- ・ 中心サブフィールド網膜厚 (CST) の減少、

- ・ 視覚関連の生活の質の向上 (例えば、NEI-VFQ-25 総スコアによって測定

10

20

30

40

50

される)、

- ・ 処置下で発現した有害事象 (AE) および／または重篤な AE (SAE) の欠如、
- ・ 少なくとも 69 の E T D R S 文字スコア (約 20 / 40 スネレン相当表)、
- ・ 早期処置糖尿病性網膜症検査 (E T D R S) 視力表によって測定される B C V A の 5 文字超、10 文字超、15 文字超、もしくは 20 文字超の向上、または処置過程中的 B C V A の減少なし、

- ・ 12 週間の期間にわたる平均 B C V A の向上、
- ・ 網膜内液 (I R F) および網膜下液の欠如、
- ・ 脈絡膜血管新生 (C N V) サイズの減少、
- ・ ベースラインからの総病変 C N V 面積の減少、
- ・ I R F および／または S R F の喪失、
- ・ 中心サブフィールド網膜厚 (C S T) の減少、
- ・ 国立眼科研究所視覚機能アンケートー 25 (N E I - V F Q - 25) によって測定される視覚関連の生活の質の向上、

- ・ 処置下で発現した有害事象 (AE) および／または重篤な AE (SAE) の欠如、
- ・ n A M D に罹患している被験者における、最初の 3 カ月間は約 4 週間毎に 2 m g、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 カ月毎に 1 回 2 m g を硝子体内投与されるアフリベルセプトと同様の効力および／または安全性であり、効力は B C V A の向上および／または中心網膜厚の減少として測定され、安全性は血圧上昇、眼内圧上昇、視力障害、硝子体性疾患、硝子体剥離、虹彩血管新生、および／または硝子体出血などの有害事象の発生率として測定される、

- ・ 処置を受けている間の抗薬物抗体の未検出、
- ・ 処置の開始 (ベースライン) から 4 週目、8 週目、12 週目、16 週目、20 週目、24 週目、28 週目、32 週目、36 週目、40 週目、44 週目、48 週目、52 週目、56 週目、または 60 週目までに最良矯正視力 (B V C A) の改善、
- ・ 早期処置糖尿病性網膜症検査 (E T D R S) 視力表またはスネレン相当表によって測定される、2 文字以上、3 文字以上、4 文字以上、5 文字以上、6 文字以上、または 7 文字超の B C V A の向上、

- ・ 処置の開始後 4 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 2 または 3 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 3 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 8 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 5 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 4 または 5 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 12 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 5 または 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 5 または 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 16 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 20 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 24 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 5 または 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 5 または 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 28 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 16 レジメンの場合には約 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 32 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の

BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 3 6 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 4 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 5 または 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 4 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 5 または 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 4 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 5 2 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 7 または 8 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 5 6 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 6 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 4 8 ~ 約 6 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 6 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンまたは HD q 1 6 レジメンの場合には約 5、1 0、または 1 5 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後約 8、9、1 0、1 1、または 1 2 週目までに BCVA の改善 (約 + 1 または + 2 ETDRS 文字または スネレン 相当表内) が達成され、その後の処置レジメン中維持される、

- ・ 処置の開始後 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 3 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 3 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 5 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 5 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 1 2 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 1 6 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 2 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 2 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

10

20

30

40

50

- ・ 処置の開始後 28 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 32 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 36 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 40 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 44 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 68 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 48 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 52 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 67 または 68 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 56 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 60 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 または 67 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 処置の開始後 48 ~ 約 60 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 66 ~ 約 72 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 66 ~ 約 70 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、
- ・ 中央サブフィールドに流体 (総流体、網膜内液 [IRF] および / または 網膜下液 [SRF]) を伴わない網膜、
- ・ 非網膜下色素上皮液の欠如、
- ・ フルオレセイン血管造影法 (FA) での流体漏出の欠如、
- ・ 中心網膜厚 (CRT) の少なくとも約 100、125、130、135、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、または 150 マイクロメートルの減少、
- ・ 処置の開始後 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 -120 もしくは -121 もしくは -122 もしくは -122.4 もしくは -120.2 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 -126 もしくは -127 もしくは -126.6 もしくは -126.3 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、
- ・ 処置の開始後 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 -132、-133、-134、-135、もしくは -136、もしくは -136.2、もしくは -132.8 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 -139 もしくは -140 もしくは -139.5 もしくは -139.6 マイクロメートル (± 約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、
- ・ 処置の開始後 12 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 -136、-137、-138、-139、-140、もしくは -141 もしくは -140.9 もしくは -

10

20

30

40

50

136. 6マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-144もしくは-143もしくは-143.5マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後16週目までに、HDq12レジメンの場合には約-120もしくは-121もしくは-122もしくは-123もしくは-124もしくは-123.4もしくは-120.1マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-132もしくは-133もしくは-132.1もしくは-133.1マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後20週目までに、HDq12レジメンの場合には約-110もしくは-111もしくは-112もしくは-113もしくは-114もしくは-113.6もしくは-110.9マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-115もしくは-116もしくは-117もしくは-118もしくは-115.8もしくは-117.7マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後24週目までに、HDq12レジメンの場合には約-134、-135、-136もしくは-137もしくは-138もしくは-137.6もしくは-134.9マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-105もしくは-106もしくは-107もしくは-108もしくは-105.3もしくは-107.8マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合には約-130、-131もしくは-132もしくは-133もしくは-134もしくは-133.7もしくは-130.7マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-144もしくは-145もしくは-146もしくは-147もしくは-148もしくは-144.7もしくは-147.2マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約-118もしくは-119もしくは-120もしくは-121もしくは-120.4もしくは-118.1マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-141もしくは-142もしくは-143もしくは-144もしくは-141.5もしくは-144マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約-142もしくは-143もしくは-144もしくは-144.2もしくは-142.2マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-126もしくは-127、-128もしくは-129もしくは-130もしくは-131もしくは-126.4もしくは-130.5マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約-131、-132、-133もしくは-134もしくは-133.8もしくは-131.2マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-127、-128もしくは-127.5マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約-120もしくは-121もしくは-122もしくは-123もしくは-124もしくは-125もしくは-124.7もしくは-120.3マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）またはHDq16レジメンの場合には約-143、-144もしくは-145もしくは-144.8マイクロメートル（±約10、11、もしくは12マイクロメートル）の中心網膜厚の変化、

10

20

30

40

50

・ 処置の開始後 48 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -142 もしくは -143 もしくは -144 もしくは -144.4 もしくは -142.3 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または HD q 16 レジメンの場合には約 -143 もしくは -144 もしくは -145 もしくは -146 もしくは -147 もしくは -148 もしくは -143.8 もしくは -147.1 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後 52 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -143.2 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または HD q 16 レジメンの場合には約 -139.6 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後 56 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -136.3 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または HD q 16 レジメンの場合には約 -137.5 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後 60 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -151.8 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) または HD q 16 レジメンの場合には約 -148.8 マイクロメートル (±約 10、11、もしくは 12 マイクロメートル) の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後 4 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 248.2 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 244.1 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 8 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 234.4 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 231.2 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 12 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 229.7 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 226.7 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 16 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 247.2 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 238.6 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 20 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 257 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 254.9 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 24 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 233 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 265.4 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 28 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 236.9 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 226 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 32 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 250.2 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 229.2 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 36 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 226.4 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 244.3 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 40 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 236.8 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 243.7 マイクロメートルの中心網膜厚、

・ 処置の開始後 44 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 245.9 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 227.7 マイクロメートルの中心網

10

20

30

40

50

膜厚、

- ・ 処置の開始後 4 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 6 . 2 マイクロメートルまたは HD q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 6 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚、

- ・ 処置の開始後 5 2 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 7 . 4 マイクロメートルまたは HD q 1 6 レジメンの場合には約 2 3 1 . 1 マイクロメートルの中心網膜厚、

- ・ 処置の開始後 5 6 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 4 . 3 マイクロメートルまたは HD q 1 6 レジメンの場合には約 2 3 3 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚、

- ・ 処置の開始後 6 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 2 1 8 . 8 マイクロメートルまたは HD q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 1 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚、

- ・ 処置の開始後約 4、5、6、7、もしくは 8 週目までの CRT、または処置の開始後 4、5、6、7、もしくは 8 週目までの CRT の減少（約 ± 1 0、± 1 1、または ± 1 2 マイクロメートル内）が達成され、その後の処置レジメン中維持される、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始から約 4 時間後に、約 0 . 0 4 0 9 （± 0 . 0 6 0 5）または 0 m g / L （または 0 . 0 1 5 6 m g / L 未満）の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始から約 8 時間後に、約 0 . 0 5 （± 3 . 7 8）、0 . 0 9 7 3 （± 0 . 1 0 2）、または 0 . 0 6 7 2 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 2 日目に、約 0 . 1 1 （± 2 . 2 1）、または 0 . 1 4 6 （± 0 . 1 1 0）、または 0 . 0 9 0 3 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 3 日目に、約 0 . 1 1 （± 2 . 0 6）、0 . 1 3 7 （± 0 . 0 9 4 7）または 0 . 1 1 2 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 5 日目に、約 0 . 0 8 （± 1 . 8 6）、0 . 0 9 3 3 （± 0 . 0 4 8 1）または 0 . 0 8 5 4 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 8 日目に、約 0 . 0 7 （± 1 . 7 5）、0 . 0 7 9 4 （± 0 . 0 4 1 3）または 0 . 0 6 8 2 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 1 5 日目に、約 0 . 0 4 （± 1 . 7 6）、0 . 0 4 3 5 （± 0 . 0 1 9 9）または 0 . 0 3 8 5 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 2 2 日目に、約 0 . 0 2 （± 1 . 7 6）、0 . 0 2 1 3 （± 0 . 0 1 4 8）または 0 . 0 2 3 2 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 2 9 日目に、約 0 . 0 0 7 6 6 （± 0 . 0 0 9 5 8）または 0 m g / L （または 0 . 0 1 5 6 m g / L 未満）の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後の投与の約 4 時間後に、約 0 . 0 0 m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後の投与の約 8 時間後に、約 0 . 0 0 m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 2 日目に、約 0 . 0 6 （± 3 . 5 0）または 0 . 1 2 4 （± 0 . 1 8 6）m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト、

- ・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 3 日目に、約 0 . 1 3 （± 2 . 0 7

10

20

30

40

50

）または $0.173 (\pm 0.155) \text{ mg/L}$ の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 5 日目に、約 $0.18 (\pm 1.88)$ または $0.223 (\pm 0.157) \text{ mg/L}$ の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 8 日目に、約 $0.31 (\pm 1.56)$ または $0.334 (\pm 0.135) \text{ mg/L}$ の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 15 日目に、約 $0.37 (\pm 1.50)$ または $0.393 (\pm 0.130) \text{ mg/L}$ の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 22 日目に、約 $0.25 (\pm 3.00)$ または $0.335 (\pm 0.155) \text{ mg/L}$ の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 29 日目に、約 $0.32 (\pm 1.39)$ または $0.331 (\pm 0.0953) \text{ mg/L}$ の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ 最初の 5 回の注射については約 4 週間毎に 2 mg 、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 ヶ月毎に 1 回 2 mg で硝子体内投与されるアフリベルセプトと比較して非劣性 B V C A、

・ 最初の 3 回または 4 回または 5 回の注射に対しておよそ 4 週間毎に 2 mg 、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 ヶ月毎に 1 回 2 mg で硝子体内投与されるアフリベルセプトの場合と同様の、DME に罹患している被験者における眼および非眼の安全性または死亡率、

・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、または 48 週目までに最良矯正視力の改善、

・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56 または 60 週目までに、早期処置糖尿病性網膜症検査 (ETDRS) 視力表またはスネレン相当表によって測定される、2 文字以上、3 文字以上、4 文字以上、5 文字以上、6 文字以上、または 7 文字超の最良矯正視力の向上、

・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに、中心サブフィールドに流体 (総流体、網膜液 [IRF]、および／または網膜下液 [SRF]) を含まない網膜、

・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに、少なくとも 100、125、130、135、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、または 150 マイクロメートルの中心網膜厚 (CRT) の減少。

【0080】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置および予防に使用するための VEGF 受容体融合タンパク質を提供し、

・ 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回の初期用量、2 回の二次用量、および 3 回の三次用量が、1 年目に被験者に投与される、

・ 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回の初期用量、2 回の二次用量、および 2 回の三次用量が、1 年目に被験者に投与される、又は

・ 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回の初期用量、2 回の二次用量、および 3 回の三次用量が、1 年目に被験者に投与され、続いて、2～4 回の三次用量が 2 年目に投与される。

【0081】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症 (nAMD) の処置および予防に使用するための VEGF 受容体融合タンパク質を提供し、 8 mg 以上の VEGF

10

20

30

40

50

F 受容体融合タンパク質の投与間の間隔が、視覚的および／または解剖学的結果に基づいて調整（増加／維持／減少）される。

【0082】

本発明は、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）の処置および予防に使用するためのVEGF受容体融合タンパク質を提供し、8mg以上の用量のVEGF受容体融合タンパク質が、pro re nata（PRN）、capped PRN、またはtreat and extend（T&E）投与レジメンに従って投与される。

【0083】

本発明はまた、i) VEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトを収容する容器と、ii) VEGF融合タンパク質の使用のための指示書と、を含むキットを提供する。本発明の一実施形態では、容器は、バイアルまたはプレフィルドシリンジである。バイアルは、硝子体内注射のための約0.26mL溶液の公称充填体積を収容するI型ガラスバイアルである。本発明の一実施形態では、容器は、100mg/mL以上の濃度のVEGF受容体融合タンパク質を収容する、または容器は、約114.3mg/mLの濃度のアフリベルセプトを収容する。本発明の一実施形態では、使用のための指示書は、DMEおよび／またはAMDの処置のためのVEGF融合タンパク質またはアフリベルセプトの使用のための指示書を含む。本発明の一実施形態では、使用のための指示書は、i) 容器が8mg以上（114.3mg/mL）のアフリベルセプト硝子体内注射溶液を収容する、ii) 各単回用量バイアルが、成人患者に8mgのアフリベルセプトを含む70マイクロリットルの単回用量を送達するために使用可能な量を提供する、iii) 推奨用量が8mg以上のアフリベルセプト（注射用70マイクロリットル溶液に相当）である、iv) 8mg以上のアフリベルセプト処置が3回連続用量で月1回の注射（4週間毎）で開始される、v) 注射間隔は、次いで最大16週間毎または20週間毎に延長され得る、vi) 処置間隔は、視覚的および／または解剖学的結果に関する医師の判断に基づいて調整され得る、および／またはvii) 8mg以上のアフリベルセプト／0.07mLが、アルギニン塩酸塩、ヒスチジン、塩酸ヒスチジン水和物、ポリソルベート20スクロース、および注射用水を含む無菌水溶液として提供される、という情報を含む。

【図面の簡単な説明】

【0084】

【図1】PULSAR臨床試験の概要を示す。

【図2】PULSAR臨床試験の主要適格性基準（包含基準および除外基準）を示す。

【図3】PULSAR臨床試験のための投与スケジュールおよび投与レジメン修正（DRM）基準を示す。

【図4】PULSAR臨床試験の用量レジメン修正（DRM）の基準を示す。

【図5】PULSAR臨床試験における48週目の患者の内訳を示す。

【図6】PULSAR臨床試験における被験者のベースライン人口統計を示す。

【図7】PULSAR臨床試験における被験者の試験眼のベースライン特性を示す。

【図8】PULSAR臨床試験における48週目までの平均注射回数を示す。

【図9】*PULSAR臨床試験における48週目までの最良矯正視力（BCVA）の平均変化を示す。48週目のベースラインからの最小二乗平均変化を示す（以下のデータを参照されたい）。

10

20

30

40

50

【表 1】

週	2q8	HDq12	HDq16
0	0.0	0.0	0.0
4	4.6	2.7	3.2
8	6.3	5	4.8
12	6.6	5.5	5.8
16	6.7	6	6.5
20	7.7	6	6.3
24	7.4	5.9	5.8
28	8.1	7.2	6.3
32	7.6	6.8	7.3
36	8.2	6.7	6.4
40	7.8	6.9	5.7
44	8	7.2	5.9
48	7.6	6.7	6.2

10

20

* 本発明は、浸出型AMDを処置するための示された処置レジメンを受けた場合に、示された時点までにBVCAの示された改善をほぼ達成するための方法を含む。

30

【図10】PULSAR臨床試験における48週目までQ12およびQ16週間隔を維持した被験者のパーセンテージを示す。

【図11】PULSAR臨床試験における16週目の中心サブフィールドにおいて網膜液を有さない被験者のパーセンテージの重要な二次エンドポイントを示す。

【図12】PULSAR臨床試験における48週目の中心サブフィールドに網膜液を有さない被験者のパーセンテージを示す。

【図13A】48週目までの中心網膜厚のベースラインからの平均変化を示す（図13A）。

40

50

【表 2】

週	2q8	HDq12	HDq16
0	0	0	0.0
4	-119.1	-120.2	-126.3
8	-131.8	-132.8	-139.6
12	-137.2	-136.6	-143.5
16	-114.7	-120.1	-133.1
20	-137.8	-110.9	-117.7
24	-115.5	-134.9	-107.8
28	-138.2	-130.7	-147.2
32	-121.1	-118.1	-144
36	-137.5	-142.2	-130.5
40	-121.4	-131.2	-127.5
44	-140	-120.3	-144.8
48	-126.3	-142.3	-147.1

10

20

30

40

50

* 本発明は、浸出型AMDを処置するための示された処置レジメンを受ける場合に、示された時点までに、示された中心網膜厚のおよその減少を達成するための方法を含む。

【図13B】PULSAR臨床試験（以下のデータを参照されたい）における48週目までの中心網膜厚を示す（図13B）。

【表 3】

週	2q8	HDq12	HDq16
0	367. 1	370. 6	370. 7
4	246. 6	248. 2	244. 1
8	235. 7	234. 4	231. 2
12	231	229. 7	226. 7
16	252	247. 2	238. 6
20	228. 7	257	254. 9
24	247. 3	233	265. 4
28	224. 6	236. 9	226
32	242. 5	250. 2	229. 2
36	224. 1	226. 4	244. 3
40	240. 3	236. 8	243. 7
44	220. 9	245. 9	227. 7
48	236. 3	226. 2	226. 9

10

20

30

40

50

* 本発明は、浸出型AMDを処置するための示された処置レジメンを受ける場合に、示された時点までに、示された中心網膜厚をおおよそ達成するための方法を含む。

【図14A】48週目までの眼の重篤な処置下発現有害事象（TEAE）を示す（図14A）。PULSAR臨床試験における48週目までの最多の眼有害事象（AE）を示す（図14B）。

【図14B】48週目までの眼の重篤な処置下発現有害事象（TEAE）を示す（図14A）。PULSAR臨床試験における48週目までの最多の眼有害事象（AE）を示す（図14B）。

【図15】PULSAR臨床試験における48週目までの処置下発現眼内炎症を示す。

【図16】PULSAR臨床試験における48週目までの眼圧のベースラインからの平均変化を示す。

【図17】PULSAR臨床試験における眼圧基準を満たす被験者のパーセンテージを示す。

【図18】PULSAR臨床試験における48週目までの0.5%以上の非眼重篤TEAEを示す。

【図19A】48週目までの処置下発現抗血小板被験者協力（APTC）事象（図19A）、PULSAR臨床試験における48週目までの非眼安全性（図19B）を示す。

【図19B】48週目までの処置下発現抗血小板被験者協力（APTC）事象（図19A）、PULSAR臨床試験における48週目までの非眼安全性（図19B）を示す。

【図20】PULSAR臨床試験における48週目までの処置下発現高血圧事象を示す。

【図21】PULSAR臨床試験における48週目までの血圧についての潜在的臨床有意値（PCSV）を示す。

【図 2 2】PULSAR 臨床試験における 48 週目までの収縮期血圧のベースラインからの平均変化を示す。ベースラインから 9 週目までの平均変化および平均ベースライン圧を挿入図に示す。

【図 2 3】PULSAR 臨床試験における 48 週目までの拡張期血圧のベースラインからの平均変化を示す。ベースラインから 9 週目までの平均変化および平均ベースライン圧を挿入図に示す。

【図 2 4】PULSAR 臨床試験における 48 週目までの死亡を示す。

【図 2 5】60 週目までの PULSAR 投与スケジュールを示す。投与レジメン修正基準を挿入図に示す。

【図 2 6】絶対 BCVA および 60 週目までのベースラインからの BCVA の変化 (ETDRS 文字) を示す。60 週目のベースラインからの最小二乗平均変化を示す。 10

【図 2 7】60 週目まで HD q 1 2 (8 q 1 2) 間隔および HD q 1 6 (8 q 1 6) 間隔を維持している患者の割合を示す。

【図 2 8】各群における 60 週目までの平均注射回数を示す。

【図 2 9 A】中心網膜厚 (CRT) およびベースラインから 60 週目までの変化を示す。

(A) 経時的な中心網膜厚 (マイクロメートル) (観察値 - ICE 後の打ち切りデータ)、(B) 60 週目までの来院時のベースラインからの CST (中心サブフィールド網膜厚 (CRT と互換可能)) (マイクロメートル) の平均変化最大の解析対象集団における ICE 前の OC、(C) 来院時のベースラインからの LSmean (95% CI) 変化、最大の解析対象集団の (48 週目までの) MMRM (反復測定混合モデル)。 20

【図 2 9 B】中心網膜厚 (CRT) およびベースラインから 60 週目までの変化を示す。

(A) 経時的な中心網膜厚 (マイクロメートル) (観察値 - ICE 後の打ち切りデータ)、(B) 60 週目までの来院時のベースラインからの CST (中心サブフィールド網膜厚 (CRT と互換可能)) (マイクロメートル) の平均変化最大の解析対象集団における ICE 前の OC、(C) 来院時のベースラインからの LSmean (95% CI) 変化、最大の解析対象集団の (48 週目までの) MMRM (反復測定混合モデル)。

【図 2 9 C】中心網膜厚 (CRT) およびベースラインから 60 週目までの変化を示す。

(A) 経時的な中心網膜厚 (マイクロメートル) (観察値 - ICE 後の打ち切りデータ)、(B) 60 週目までの来院時のベースラインからの CST (中心サブフィールド網膜厚 (CRT と互換可能)) (マイクロメートル) の平均変化最大の解析対象集団における ICE 前の OC、(C) 来院時のベースラインからの LSmean (95% CI) 変化、最大の解析対象集団の (48 週目までの) MMRM (反復測定混合モデル)。 30

【図 3 0 A】安全性データ概要を示す。(図 3 0 A) 60 週目までの 2% 以上の眼 TEAE、(図 3 0 B) 60 週目までの眼の重篤な TEAE、(図 3 0 C) 60 週目までの 2% 以上の非眼 TEAE、(図 3 0 D) 60 週目までの 0.5% 以上の非眼重篤 TEAE、(図 3 0 E) 60 週目までの死亡、(図 3 0 F) 60 週目での収縮期血圧の平均変化、および (図 3 0 G) PULSAR についての 60 週目の拡張期血圧の平均変化。

【図 3 0 B】安全性データ概要を示す。(図 3 0 A) 60 週目までの 2% 以上の眼 TEAE、(図 3 0 B) 60 週目までの眼の重篤な TEAE、(図 3 0 C) 60 週目までの 2% 以上の非眼 TEAE、(図 3 0 D) 60 週目までの 0.5% 以上の非眼重篤 TEAE、(図 3 0 E) 60 週目までの死亡、(図 3 0 F) 60 週目での収縮期血圧の平均変化、および (図 3 0 G) PULSAR についての 60 週目の拡張期血圧の平均変化。 40

【図 3 0 C】安全性データ概要を示す。(図 3 0 A) 60 週目までの 2% 以上の眼 TEAE、(図 3 0 B) 60 週目までの眼の重篤な TEAE、(図 3 0 C) 60 週目までの 2% 以上の非眼 TEAE、(図 3 0 D) 60 週目までの 0.5% 以上の非眼重篤 TEAE、(図 3 0 E) 60 週目までの死亡、(図 3 0 F) 60 週目での収縮期血圧の平均変化、および (図 3 0 G) PULSAR についての 60 週目の拡張期血圧の平均変化。

【図 3 0 D】安全性データ概要を示す。(図 3 0 A) 60 週目までの 2% 以上の眼 TEAE、(図 3 0 B) 60 週目までの眼の重篤な TEAE、(図 3 0 C) 60 週目までの 2% 以上の非眼 TEAE、(図 3 0 D) 60 週目までの 0.5% 以上の非眼重篤 TEAE、(50

図 30E) 60 週目までの死亡、(図 30F) 60 週目での収縮期血圧の平均変化、および (図 30G) PULSAR についての 60 週目の拡張期血圧の平均変化。

【図 30E】安全性データ概要を示す。(図 30A) 60 週目までの 2 % 以上の眼 TEAE、(図 30B) 60 週目までの眼の重篤な TEAE、(図 30C) 60 週目までの 2 % 以上の非眼 TEAE、(図 30D) 60 週目までの 0.5 % 以上の非眼重篤 TEAE、(図 30E) 60 週目までの死亡、(図 30F) 60 週目での収縮期血圧の平均変化、および (図 30G) PULSAR についての 60 週目の拡張期血圧の平均変化。

【図 30F】安全性データ概要を示す。(図 30A) 60 週目までの 2 % 以上の眼 TEAE、(図 30B) 60 週目までの眼の重篤な TEAE、(図 30C) 60 週目までの 2 % 以上の非眼 TEAE、(図 30D) 60 週目までの 0.5 % 以上の非眼重篤 TEAE、(図 30E) 60 週目までの死亡、(図 30F) 60 週目での収縮期血圧の平均変化、および (図 30G) PULSAR についての 60 週目の拡張期血圧の平均変化。

【図 30G】安全性データ概要を示す。(図 30A) 60 週目までの 2 % 以上の眼 TEAE、(図 30B) 60 週目までの眼の重篤な TEAE、(図 30C) 60 週目までの 2 % 以上の非眼 TEAE、(図 30D) 60 週目までの 0.5 % 以上の非眼重篤 TEAE、(図 30E) 60 週目までの死亡、(図 30F) 60 週目での収縮期血圧の平均変化、および (図 30G) PULSAR についての 60 週目の拡張期血圧の平均変化。

【図 31】60 週目での 5、10、および 15 文字の変化を示す。観察 (OC) (ICE 後の打ち切りデータ)

【図 32】60 週目までの来院 (週およびスケジュール用量を示す) による中央サブフィールドに網膜液のない被験者の % を示す。LOCF (ICE 後の打ち切りデータ)

【図 33】アフリベルセプトの IV、SC、および IVT 投与後の集団薬物動態モデルの構造を示す。CMT = コンパートメント、IV = 静脈内、IVT = 硝子体内、K20 = 遊離アフリベルセプトの消失速度定数、K40 = 調整結合アフリベルセプトの消失速度定数、K62 = 皮下注射デポコンパートメントからの吸収速度、K70 = 組織 (血小板) コンパートメントからの消失速度定数、QE = 遊離アフリベルセプトの眼コンパートメントと中心コンパートメントとの間のコンパートメント間クリアランス、QF1 および QF2 = 遊離アフリベルセプトのコンパートメント間クリアランス、VMK24、KM = 遊離アフリベルセプトと VEGF との飽和性ミカエリス-メンテン型結合、VMK27、KMK27 = 血漿コンパートメントから組織コンパートメント (血小板) への飽和可能な消失。CMT2 および CMT4 は両方とも血漿コンパートメントを表し、体積は等しいと仮定される。

【図 34】密 PK サブスタディ (DPKS、Log-Scaled) における nAMD または DME 中のアフリベルセプトの単回 2 mg および 8 mg IVT 用量について 28 日間にわたる遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの平均 ($\pm$ SD) 濃度 (mg / L) を示す。LQ = 定量下限未満、DME = 糖尿病性黄斑浮腫、DPKS = 密薬物動態サブスタディ、HDq12 = 3 回の最初の毎月の注射後に 8 mg のアフリベルセプトが 12 週間毎に投与される、HDq16 = 3 回の最初の毎月の注射後に 8 mg のアフリベルセプトが 16 週間毎に投与される、IVT = 硝子体内、LLOQ = 定量下限、N = 参加者数、nAMD = 血管新生加齢性黄斑変性症、SD = 標準偏差、調整結合アフリベルセプト = $0.717 \times$ 結合アフリベルセプト注: LLOQ (遊離アフリベルセプトについては $0.0156 \text{ mg} / \text{L}$ および調整結合アフリベルセプトについては $0.0224 \text{ mg} / \text{L}$) 未満の濃度は LLOQ / 2 に設定した。注: 最初の 28 日間の 8 mg の HD アフリベルセプトデータ (PULSAR または PHOTON から得られる) は、HDq12 または HDq16 を受けた参加者からのデータの組み合わせである。28 日目に平均濃度の 10 倍を超える外れ値遊離アフリベルセプト濃度を有する PULSAR の 1 人の参加者は除外される。他眼処置後の記録は除外する。データソース: PULSAR および PHOTON については 48 週目のデータベースロックならびに CANDELA についての最終ロックからの薬物濃度データ。

【図 35】用量および集団毎に層別化された、密 PK サブスタディ (DPKS) における

nAMDまたはDMEを有する参加者についての単回IVT注射後28日間にわたる血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの観察およびモデル予測濃度(mg/L)を示す。DME=糖尿病性黄斑浮腫、IVT=硝子体内、LLOQ=定量下限、nAMD=血管新生加齢性黄斑変性症、PK=薬物動態、定量下限(LLOQ、遊離アフリベルセプトについては0.0156mg/Lおよび調整結合アフリベルセプトについては0.0224mg/L)未満の観察濃度はLLOQ/2に設定した。データソース:PHOTON、PULSAR、およびCANDLEAにおける密PKサブスタディからの薬物濃度データ。

【図36】nAMDおよびDME合同集団についての血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの観察およびモデル予測濃度(mg/L)のオーバーレイを示す。2q8=4週間隔で3回の初回注射後に2mgのアフリベルセプトが8週間毎に投与される、2q12=4週間隔で3回の初回注射後に2mgのアフリベルセプトが12週間毎に投与される、DME=糖尿病性黄斑浮腫、HDq12=3回の初回毎月注射後に8mgのアフリベルセプトが12週間毎に投与される、HDq16=3回の初回毎月注射後に8mgのアフリベルセプトが16週間毎に投与される、IVT=硝子体内、LLOQ=定量下限、nAMD=血管新生加齢性黄斑変性症、定量下限(LLOQ、遊離アフリベルセプトについて0.0156mg/Lおよび調整結合アフリベルセプトについて0.0224mg/L)未満の濃度はLLOQ/2に設定した。データソース:CANDLEA、PHOTON、およびPULSARからの薬物濃度データ。

【図37】nAMDおよびDMEの両方を有する参加者における投与レジメンによって層別化された、単回IVT注射後のアフリベルセプト曝露のモデル予測量(mg)を示す。DME=糖尿病性黄斑浮腫、HD=アフリベルセプト8mg、IVT=硝子体内、nAMD=神経血管性加齢性黄斑変性症、PI=予測区間、PK=薬物動態、QE=遊離アフリベルセプトの眼コンパートメントと中心コンパートメントとの間のコンパートメント間クリアランス、調整LLOQ(0.0624μg)は、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度のLLOQ(すなわち、0.0156mg/L)にPKモデルにおける試験眼コンパートメントの想定体積(すなわち、4mL)を乗じたものとして設定した。(遊離または結合)アフリベルセプトの濃度は、集団PK解析データセットに含まれる治験で試験眼において測定されなかったため、この標的は、血漿中のLLOQに基づいて任意に選択され、投与レジメンにわたる比較のための参照として、およびQEに対するHDアフリベルセプトの効果の効果を評価するために使用された。

【図38】平均(±SD)密PKサブスタディ(DPKS、Log-Scaled)におけるnAMDを有する参加者におけるアフリベルセプトの単回2mgおよび8mg IVT用量について28日間にわたる遊離および調整結合アフリベルセプトの濃度(mg/L)を示す—外れ値なし。DME=糖尿病性黄斑浮腫、DPKS=密薬物動態サブスタディ、HDq12=3回の最初の毎月の注射後に8mgのアフリベルセプトが12週間毎に投与される、HDq16=3回の最初の毎月の注射後に8mgのアフリベルセプトが16週間毎に投与される、IVT=硝子体内、LLOQ=定量下限、N=参加者数、nAMD=血管新生加齢性黄斑変性症、PK=薬物動態、SD=標準偏差、調整結合アフリベルセプト=0.717*限界アフリベルセプト。注:LLOQ未満の濃度(遊離アフリベルセプトについては0.0156mg/L、調整結合アフリベルセプトについては0.0224mg/L)はLLOQ/2に設定した。注記:最初の28日間の8mgデータ(PULSARまたはPHOTONから得られる)は、HDq12またはHDq16を受けた参加者からのデータの組合せである。データソース:PULSARおよびPHOTONについては48週目ロックならびにCANDLEAについては最終ロックからの薬物濃度。他眼処置後の記録は除外する。

【図39】平均(±SD)密PKサブスタディ(DPKS、Log-Scaled)におけるnAMDを有する参加者におけるアフリベルセプトの単回2mgおよび8mg IVT用量について28日間にわたる遊離および調整結合アフリベルセプトの濃度(mg/L)を示す—外れ値を含む。DME=糖尿病性黄斑浮腫、DPKS=密薬物動態サブスタディ

10

20

30

40

50

イ、HD q 1 2 = 3 回の最初の毎月の注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 2 週間毎に投与される、HD q 1 6 = 3 回の最初の毎月の注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 6 週間毎に投与される、I V T = 硝子体内、L L O Q = 定量下限、N = 参加者数、n A M D = 血管新生加齢性黄斑変性症、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、調整結合アフリベルセプト = 0 . 7 1 7 * 限界アフリベルセプト。注：定量下限（L L O Q、遊離アフリベルセプトについて 0 . 0 1 5 6 m g / L および調整結合アフリベルセプトについて 0 . 0 2 2 4 m g / L）未満の濃度は L L O Q / 2 に設定した。データソース：P U L S A R については 4 8 週目のロック C A N D E L A については最終ロックからの薬物濃度。V G F T O D - 0 7 0 2 からのデータは、参照として含まれる（P K サブスタディにおける濃度は、それが L L O Q 超である場合、投与前濃度によって減算される）。他眼処置後の記録は除外する。

【図 4 0】平均（± S D）密 P K サブスタディ（D P K S、L o g - S c a l e d）における D M E を有する参加者におけるアフリベルセプトの単回 2 m g および 8 m g I V T 用量について 2 8 日間にわたる遊離および調整結合アフリベルセプトの濃度（m g / l）を示す。B L Q = 定量下限未満、D M E = 糖尿病性黄斑浮腫、D P K S = 密薬物動態解析対象集団、HD q 1 2 = 3 回の最初の毎月の注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 2 週間毎に投与される、HD q 1 6 = 3 回の最初の毎月の注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 6 週間毎に投与される、I V T = 硝子体内、L L O Q = 定量下限、N = 参加者数、n A M D = 血管新生加齢性黄斑変性症、S D = 標準偏差、注：L L O Q（遊離アフリベルセプトについては 0 . 0 1 5 6 m g / L および調整結合アフリベルセプトについては 0 . 0 2 2 4 m g / L）未満の濃度は L L O Q / 2 に設定した。調整結合アフリベルセプト = 0 . 7 1 7 * 結合アフリベルセプト。注：最初の 2 8 日間の 8 m g データ（P U L S A R または P H O T O N から得られる）は、HD q 1 2 または HD q 1 6 を受けた参加者からのデータの組み合わせである。注：参加者が 1 2 週間以内に試験薬を開始する前にアフリベルセプトを服用し、ベースライン濃度が B L Q 超である場合、濃度からベースライン濃度を差し引く。データソース：P H O T O N 用の 4 8 週目ロックからの薬物濃度データ。V G F T - O D - 0 7 0 6 からの薬物濃度データ（過去のデータ）を参照として含める。他眼処置後の記録は除外する。

【図 4 1】n A M D を有する参加者についての血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの観察およびモデル予測濃度（m g / l）のオーバーレイを示す。2 q 8 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 2 m g のアフリベルセプトが 8 週間毎に投与される、2 q 1 2 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 2 m g のアフリベルセプトが 1 2 週間毎に投与される、D M E = 糖尿病性黄斑浮腫、HD q 1 2 = 3 回の初回毎月注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 2 週間毎に投与される、HD q 1 6 = 3 回の初回毎月注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 6 週間毎に投与される、I V T = 硝子体内、L L O Q = 定量下限、n A M D = 血管新生加齢性黄斑変性症、P K = 薬物動態、定量下限（L L O Q、遊離アフリベルセプトについて 0 . 0 1 5 6 m g / L および調整結合アフリベルセプトについて 0 . 0 2 2 4 m g / L）未満の観察濃度は L L O Q / 2 に設定した。P U L S A R および C A N D E L A からのデータ。

【図 4 2】試験 P H O T O N における糖尿病黄斑浮腫を有する参加者についての血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの観察およびモデル予測濃度（m g / l）のオーバーレイを示す。2 q 8 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 2 m g のアフリベルセプトが 8 週間毎に投与される、HD q 1 2 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 2 週間毎に投与される、HD q 1 6 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 6 週間毎に投与される、I V T = 硝子体内、L L O Q = 定量下限、P H O T O N からのデータ。

【発明を実施するための形態】

【0085】

本発明は、部分的に、少なくとも同様の機能的結果および潜在的に改善された解剖学的結果を伴って、8 週間を超えて維持投与間隔を延長する安全かつ有効な高用量アフリベル

セプト I V T 注射を提供する。レジメンは、より多くのアフリベルセプトの投与に単純に基づいて予想されるよりも予想外に高いレベルの耐久力を被験者において発揮した。

【0086】

E Y L E A は、標準治療 n A M D となっている。E y l e a は、n A M D に対して、2 m g の用量で 1 ヶ月に 1 回、3 用量にわたって処方され、続いて、8 週間毎に維持投与される。本発明の投与レジメンは、顕著に高い割合の被験者が、12 週間および 16 週間の投与間隔で維持され得ることを実証した。これらの投与レジメンを試験する治験において、糖尿病性黄斑浮腫を有する被験者の約 90 % が、16 週間の投与レジメンを維持することができた。これらの耐久力データは、E Y L E A の安全性プロファイルと一致する安全性プロファイルと相まって、高用量アフリベルセプトを n A M D などの血管新生性眼障害における潜在的な新しい標準治療として支持する。本明細書に提示されるデータは、アフリベルセプト 8 m g の 12 週間および 16 週間投与レジメンが、n A M D を有する被験者において 48 週間にわたって視力および網膜液の解剖学的尺度の改善を維持する高いハードルを実現したことを実証した。これらの結果は全て、延長された投与間隔で迅速に開始された被験者において達成され、大多数はレジメンの変更を必要としなかった。要するに、極めて重要なデータが裏付けているように、アフリベルセプト 8 m g は、E Y L E A と同様の安全性プロファイルを維持しながら、より長い作用持続時間を提供するものである。

10

【0087】

H D アフリベルセプト臨床開発プログラムを開始する前に、1 コンパートメント眼モデルを使用したヒト硝子体における遊離アフリベルセプト濃度-時間プロファイルの薬物動態シミュレーションにより、8 m g の I V T 用量のアフリベルセプトは、2 m g の I V T 用量と比較して約 20 日（2 半減期）投与間隔を延長し得ることが予測された。アフリベルセプト H D q 12 および H D q 16 レジメンは、予測よりも長い H D 治験における有効性の持続期間を示した。C A N D E L A P H O T O N および P U L S A R 第 3 相試験からのデータを統合したその後の集団 P K 解析は、遊離アフリベルセプトの眼クリアランスが、E y l e a 製剤として投与された 2 m g の I V T アフリベルセプトと比較して、H D アフリベルセプト製剤では 34 % 遅く、H D アフリベルセプトについてのより遅い眼クリアランスは、2 m g と比較して、眼における遊離アフリベルセプトのより長い持続性および約 6 週間長い有効性の持続期間の両方をもたらすと予測された。2 m g の E y l e a 製剤と比較した H D アフリベルセプト製剤についての眼クリアランスの減少の大きさは、予想よりも大きく、2 m g から 8 m g への用量の増加だけでは説明できない集団 P K モデルにおける非常に統計的に有意な効果である「H D アフリベルセプト製剤効果」に起因した。

20

30

【0088】

2 m g のアフリベルセプト I V T 後に血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が定量下限（L L O Q）に到達するための集団 P K 予測中央時間は、8 m g の H D アフリベルセプトの 3.5 週間と比較して 1.5 週間であると推定された。H D アフリベルセプトレジメンについて、眼からの遊離アフリベルセプトの移動を表す、遊離アフリベルセプトへの全身曝露のより長い持続時間は、より高い用量および非線形全身標的介在性消失だけでなく、遊離アフリベルセプトの 34 % 遅い眼クリアランスにも起因した。H D アフリベルセプト製剤のより遅い眼クリアランスは、8 週間の投与間隔の終了時に 2 q 8 レジメンについて眼コンパートメント中の遊離アフリベルセプト量を達成するための集団 P K 推定時間が H D アフリベルセプト製剤について 6 週間後に生じるので、2 m g アフリベルセプト製剤のものと比較して 6 週間長い有効性の持続期間を提供すると予測された。曝露-反応解析は、H D 製剤の効果に起因する、8 m g のアフリベルセプトについてのより遅い眼クリアランスが、H D 製剤が 2 m g のアフリベルセプトと同じ眼クリアランスを有する場合に予想されるよりも 20.6 % 低い投与レジメン修正率（D R M）をもたらしたと推定した。

40

【0089】

免疫沈降、クロマトグラフィ、電気泳動、遠心分離、および結晶化を含むタンパク質精

50

製のための一般的な方法が記載されている (Coligan et al. (2000) J. Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York)。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の産生、タンパク質のグリコシル化が記載されている (例えば、Coligan et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York、Ausubel et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, N. Y., pp. 16. 0. 5-16. 22. 17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, Mo., pp. 45-89、Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N. J., pp. 384-391を参照されたい)。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の産生、精製、および断片化が記載されている (Coligan et al. (2001) J. Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York、Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y.、Harlow and Lane、前出)。リガンド／受容体相互作用を特徴付けるための標準的な技術が利用可能である (例えば、Coligan et al. (2001) J. Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New Yorkを参照されたい)。

10

20

【0090】

蛍光活性化細胞選別 (FACS) を含むフローサイトメトリーの方法が利用可能である (例えば、Owens et al. (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, N. J.、Givan (2001) Flow Cytometry, 第2版、Wiley-Liss, Hoboken, N. J.、Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJを参照されたい)。例えば、診断試薬として使用するための、核酸プライマーおよびプローブを含む核酸、ポリペプチド、および抗体を修飾するのに適した蛍光試薬が利用可能である Molecular Probes (2003) J. カタログ、Molecular Probes, Inc., Eugene, Oreg. Sigma-Aldrich (2003) Catalogue、ミズーリ州セントルイス)。

30

【0091】

免疫系の組織学の標準的な方法が記載されている (例えば、Muller-Harmelink (ed.) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, N. Y.、Hiatt et al. (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins、ペンシルバニア州フィラデルフィア、Louis et al. (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill、ニューヨーク州ニューヨークを参照されたい)。

40

【0092】

「単離された」VEGFアンタゴニストおよびVEGF受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ならびにベクターは、それらが生成される細胞または細胞培養物からの他の生物学的分子を少なくとも部分的に含まな

50

い。このような生物学的分子には、核酸、タンパク質、他の V E G F アンタゴニストおよび V E G F 受容体融合タンパク質、脂質、炭水化物、または細胞破片および増殖培地などの他の材料が含まれる。単離された V E G F アンタゴニストまたは V E G F 受容体融合タンパク質はさらに、宿主細胞からの生物学的分子などの発現系構成成分またはその増殖培地を少なくとも部分的に含まない場合がある。一般に、「単離された」という用語は、このような生物学的分子（例えば、微量または無視できるほど少量の不純物が存在してもよい）が完全に存在しないこと、または水、緩衝液、若しくは塩、または V E G F アンタゴニストまたは V E G F 受容体融合タンパク質を含む医薬製剤の構成成分が存在しないことを指すことを意図するものではない。

【0093】

「単離された」V E G F アンタゴニストおよび V E G F 受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ならびにベクターは、それらが生成される細胞または細胞培養物からの他の生物学的分子を少なくとも部分的に含まない。このような生物学的分子には、核酸、タンパク質、他の V E G F アンタゴニストおよび V E G F 受容体融合タンパク質、脂質、炭水化物、または細胞破片および増殖培地などの他の材料が含まれる。単離された V E G F アンタゴニストまたは V E G F 受容体融合タンパク質はさらに、宿主細胞からの生物学的分子などの発現系構成成分またはその増殖培地を少なくとも部分的に含まない場合がある。一般に、「単離された」という用語は、このような生物学的分子（例えば、微量または無視できるほど少量の不純物が存在してもよい）が完全に存在しないこと、または水、緩衝液、若しくは塩、または V E G F アンタゴニストまたは V E G F 受容体融合タンパク質を含む医薬製剤の構成成分が存在しないことを指すことを意図するものではない。

【0094】

本明細書で言及される用量、例えば、8 m g は、特定の量の $\pm 10\%$ 、例えば、8 m g (± 0.8 m g) を含む実施形態を包含する。例えば、製剤賦形剤の本明細書で言及される濃度または量は、特定の量の $\pm 10\%$ を含む実施形態も包含する。

【0095】

被験者および患者は、本明細書において互換的に使用される。被験者または患者は、哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ウサギ、サル、または非ヒト霊長類、好ましくはヒトである。被験者または患者は、n A M D などの血管新生性眼障害に「罹患している」と言うことができる。そのような被験者または患者は、片眼または両眼に障害を有する。本発明の一実施形態では、被験者又は患者（好ましくはヒト）は、（現在又は過去において）以下の特徴のうちの1つまたは複数を含む。

1. 50 歳以上、例えば、61、62、63、74 または 75 歳。

2. 例えば、眼の中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む、全病変面積の 50 % 超の総面積を有する、n A M D に続発する活動性中心窩下 C N V を有する。

3.

例えば、D M E または n A M D による、約 78 ~ 24、73 ~ 78、73 未満、58、59、60、61、または 62 の (20 / 40、20 / 63、20 / 50、20 / 32、または 20 / 320 のスネレン相当表) の最良矯正視力 (B C V A) 早期処置糖尿病性網膜症検査 (E T D R S) 文字スコア) を有する、

4. 300 マイクロメートル以上もしくは 320 マイクロメートル以上、または約 367、368、369、370、450、451、452、453、454、もしくは 455 マイクロメートルの中心網膜厚、および / または C R T 300 マイクロメートル以上 (またはスペクトラリス上で 320 マイクロメートル以上) の眼に主に関与する D M E、

5. 例えば、病変タイプが不顕性 (occult) であり、優勢古典的 (predominantly classic) であり、または最小古典的 (minimally classic) である、約 6 または 7 m m² の総病変面積

6. レベル 43 以上、レベル 47 以下の D R S S スコア、

7. 1 型または 2 型真性糖尿病、および / または

10

20

30

40

50

8. 眼における OCT 上の中心サブフィールドの網膜内および／または網膜下液の存在、
9. 約 27 または 28 以上のボディマス指数、および／または
10. 高血圧、および／または
11. 白内障、乾性加齢性黄斑変性症、硝子体剥離、ドライアイ、白内障核、緑内障、乱視、老眼、脈絡膜血管新生、開放隅角緑内障、遠視、黄斑変性症、近眼、後囊混濁、黄斑前膜、網膜変性症、皮膚弛緩症、網膜症高血圧、網膜ドルーゼン、落屑症候群、硝子体飛蚊症、皮質白内障、眼瞼下垂、網膜裂傷、硝子体障害、翼状片、硝子体変性、眼精疲労、白内障手術、眼内レンズ挿入物、水晶体嚢切開術、眼瞼形成術、角膜曲率形成術、レーザ治療、新生物（良性、悪性および不特定（嚢胞およびポリープを含む））、または眼球母斑のうちのいずれか 1 つまたは複数の病歴、
- および／または
- 以下の特徴のうちのいずれか 1 つまたは複数を含むまたは欠く：
1. 総病変面積の 50 % 以上である眼の網膜下出血、
 2. 25 mmHg 以上の眼圧、
 3. 眼における感染性眼瞼炎、角膜炎、強膜炎または結膜炎の形跡、
 4. 任意の眼内炎症および／または眼感染症、
 5. 眼におけるステージ 2 以上の黄斑円孔の任意の病歴、
 6. 目に見える、現在の虹彩血管新生、硝子体出血、または牽引性網膜剥離
 7. 制御されていない BP（140 mmHg 超の収縮期または 90 mmHg 超の拡張期として定義される）、
 8. 3 つの BP 測定値に 10 % 超の変動、
 9. 脳血管発作／一過性脳虚血発作または心筋梗塞／急性冠動脈症候群の病歴、
 10. 腎不全、透析、または腎移植歴、
 11. アフリベルセプトに対する既知の感受性、
 12. 妊娠中または授乳中の女性
 13. 高い避妊効果を発揮することを望まない出産可能な女性、
 14. 12 週間（84 日）以内の眼内手術、ならびに／または
 15. 眼における角膜移植手術または角膜ジストロフィーの病歴。
- 【0096】
- したがって、本発明は、以下の必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を処置または予防する方法を含む。
1. 年齢が 50 歳以上である、
 2. nAMD に続発する活動性中心窩下 CNV を有する、
 3. 約 78 ～ 24 の最良矯正視力（BCVA）早期処置糖尿病性網膜症検査（ETDRS）文字スコアを有する、
 4. 300 マイクロメートル以上または 320 マイクロメートル以上の中心網膜厚を有する、
 5. 約 6 または 7 mm² の病変面積を有する、
 6. レベル 43 以上、レベル 47 以下の DRSS スコアを有する、および／または
 7. 1 型または 2 型真性糖尿病を有する、
- ならびに／または
1. 目に全病変面積の 50 % 以上である網膜下出血を眼に有していない、
 2. 眼に 25 mmHg 以上の眼圧を有さない、
 3. 眼に感染性眼瞼炎、角膜炎、強膜炎、または結膜炎の形跡がない、
 4. 眼に眼内炎症および／または眼感染症を有していない、
 5. 眼にステージ 2 以上の黄斑円孔の病歴がない、
 6. 目に見える現在の虹彩血管新生、硝子体出血、または牽引性網膜剥離を有していない、

10

20

30

40

50

7. 制御されていないBPを有していない、
8. 3つのBP測定値に10%超の変動がない、
9. 脳血管発作／一過性脳虚血発作または心筋梗塞症／急性冠動脈症候群の病歴を有していない、
10. 腎不全、透析、および／または腎移植歴を有していない、
11. アフリベルセプトに対する既知の感受性を有していない、
12. 妊娠していない、または授乳中でない、
13. 高い避妊効果を発揮することを望まない出産可能な女性ではない、
14. 12週間（84日）以内に眼内手術を受けていない、ならびに／または
15. 眼に角膜移植手術または角膜ジストロフィーの病歴がない、

10

被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間後に投与される。

【0097】

VEGFアンタゴニスト

本発明は、血管新生性眼障害を処置または予防するためにVEGFアンタゴニストを使用するための方法を含む。VEGFアンタゴニストは、VEGFと天然のVEGF受容体との間の相互作用を干渉する分子を含み、例えば、VEGFまたはVEGF受容体と結合し、VEGFとVEGF受容体との間の相互作用を防止または妨害する。特定の例示的なVEGFアンタゴニストとしては、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、およびVEGF受容体融合タンパク質が挙げられる。アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質は、本明細書に記載される方法に関連して使用するのに好ましいが、本発明の範囲は、本明細書に記載されるVEGFアンタゴニスト（例えば、scFv、DARPin、抗VEGF抗体）のいずれかがそのような融合タンパク質の代わりに使用される方法も含む。

20

【0098】

本明細書の目的のために、「VEGF受容体融合タンパク質」は、VEGFと天然VEGF受容体との間の相互作用を妨害する、別のポリペプチドに融合された1つまたは複数のVEGF受容体またはそのドメインを含む分子を指し、例えば、このような融合ポリペプチドのうちの2つが結合し、それによってホモ二量体または他の多量体を形成する。このようなVEGF受容体融合タンパク質は、「VEGFトラップ」または「VEGFトラップ」と呼ばれる場合もある。この定義に含まれる本開示の文脈内のVEGF受容体融合タンパク質には、VEGFR1（Flt1としても知られる）および／またはVEGFR2（Flk1またはKDRとしても知られる）などのVEGF受容体の2つ以上の免疫グロブリン（Ig）様ドメインを含むキメラポリペプチドが含まれ、また、多量体化ドメイン（例えば、Fcドメイン）を含む場合もある。

30

【0099】

例示的なVEGF受容体融合タンパク質は、配列番号1の核酸配列またはそのヌクレオチド79-1374または79-1371によってコードされるVEGF1R2-FcΔC1(a)と呼ばれる分子である。

40

【0100】

VEGF1R2-FcΔC1(a)は3つの成分、すなわち、

- (1) 配列番号2のアミノ酸27～129を含むVEGFR1成分、
- (2) 配列番号2のアミノ酸130～231を含むVEGFR2成分、および
- (3) 配列番号2のアミノ酸232～457を含む多量体化成分（「FcΔC1(a)」）（配列番号2のC末端アミノ酸、すなわち、K458は、VEGF受容体融合タンパク質に含まれる場合と含まれない場合があり、あらゆる目的のために本明細書に組み込まれる米国特許第7,396,664号または同第7,354,579号を参照されたい）

50

、を含む。配列番号 2 のアミノ酸 1 ～ 2 6 がシグナル配列であることに留意されたい。

【 0 1 0 1 】

V E G F 受容体融合タンパク質の多量体化成分 (M C) が I g G (例えば、I g G 1) F c ドメインに由来する場合、M C は、配列番号 2 のアミノ酸 2 3 2 ～ 4 5 7 よりも少ないアミノ酸を有する。したがって、M C の I g G は、2 2 6 アミノ酸より短くなるように切断することができない。

【 0 1 0 2 】

本発明の実施形態では、V E G F 受容体融合タンパク質は、配列番号 2 の (例えば、ホモ二量体の形態で) アミノ酸 2 7 ～ 4 5 8 または 2 7 ～ 4 5 7 を含む。

【 0 1 0 3 】

【 表 4 】

```
atggtcagctactgggacaccggggtcctgctgtgcgcgctgctcagctgtctgcttctcacaggatctagttccgg
aagtgataccggtagaccttttcgtagagatgtacagtgaatccccgaaattatacacatgactgaaggaaggaggc
tcgtcattccctgcccgggttacgtcacctaacaatcactgttactttaaaaaagtttccacttgacactttgatccct
gatggaaaacgcataatctgggacagtagaaagggttcatcatatcaaagtcaacgtacaaagaaatagggtcttct
gacctgtgaagcaacagtcattggtgataagacaaactatctcacacatcgacaaaccaatacaatcatag
atgtggttctgagtcctgtcatggaattgaactatctgttgagaaaagcttgtcttaaattgtacagcaagaact
gaactaaatgtggggattgacttcaactgggaatacccttcttgaagcatcagcataagaaacttgtaaaccgaga
cctaaaaacccagtcctgggagtgagatgaagaaatTTTTGAGCACCTTAAGTATAGATGGTGTAAACCGGAGTGACC
aaggattgtacacctgtgcagcatccagtggtgatgaccaagaagaacagcacatttgcagggtccatgaaaag
gacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttcttccccccaaa
acccaaggacacccctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctg
agggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacccgtcctgcaccaggactgggtgaatggcaaggagtacaagtgaagggt
ctccaacaaagccctcccgaccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgt
acaccctgcccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatccc
agcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactc
cgacggctccttcttctctacagcaagctcacccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgct
ccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga
```

(配列番号 1)

【 0 1 0 4 】

【 表 5 】

```
MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVT S
PNITVTLLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYT
HRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVNGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRD
LKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

(配列番号 2)

【 0 1 0 5 】

本発明の実施形態では、V E G F 受容体融合タンパク質は、

(1) 第 1 の V E G F 受容体 (例えば、V E G F R 1) の免疫グロブリン様 (I g) ドメイン 2、および

10

20

30

40

50

(2) 第2のVEGF受容体(例えば、VEGFR2)のIgドメイン3、

(3) および、必要に応じて、第2のVEGF受容体(例えば、VEGFR2)のIgドメイン4、および

(4) 多量体化成分(例えば、ヒンジ、CH2およびCH3ドメインを含むIgGのFcドメイン)をさらに含む。

【0106】

例えば、本発明の実施形態では、VEGF受容体融合タンパク質は、前記ドメインの以下の配置を有する：

・ [VEGFR1 Igドメイン2] - [VEGFR2 Igドメイン3] - [MC] (例えば、そのホモ二量体) または

・ [VEGFR1 Igドメイン2] - [VEGFR2 Igドメイン3] - [VEGFR2 Igドメイン4] - [MC] (例えば、そのホモ二量体)。

【0107】

本開示はまた、その範囲内に、VEGF受容体融合タンパク質の代わりに、VEGF結合分子および抗VEGF抗体ならびにそれらの抗原結合断片またはそのバイオポリマーコンジュゲート(例えば、KSI-301)、例えば、

・ ベバシズマブ(例えば、約80~90または88mg/mlの濃度)、

・ ラニズマブ(例えば、約20~40mg/mlの濃度、例えば、21~35、21または35mg/ml)、

・ ペガブタニブ(例えば、ペガブタニブナトリウム)などの抗VEGFアブタマー、

・ ブロルシズマブなどの一本鎖(例えば、VL-VH)抗VEGF抗体(例えば、約200~400または200、210、400または420mg/mlの濃度)、

・ アビシパーペゴルDARPin(例えば、約70~140、70または140mg/mlの濃度)などの抗VEGFダーピン、または

・ RG7716(ファリシマブ)などのANG2にも結合する二重特異性抗VEGF抗体(例えば、約100~400、100、105、400または420mg/mlの濃度)、を含む高濃度製剤を含むことに留意されたい。

【0108】

本明細書で論じられる実施形態の反復性を最小限にするために、本明細書で論じられる製剤のいずれかが、VEGF受容体融合タンパク質の代わりに、抗VEGF抗体もしくは抗体フラグメントまたは本明細書で論じられる濃度のいずれかでの本明細書で論じられる(例えば、抗VEGF DARPinで置換された)他のVEGF結合分子を含む実施形態を、本発明の範囲が含むことが企図される。例えば、本発明は、35または80mg/mlのラニズマブ、緩衝液、熱安定剤、粘度低下剤および界面活性剤を有する製剤を含む。

【0109】

DARPinは設計されたアンキリンリピートタンパク質である。DARPinには、一般に、約33個のアミノ酸残基の密に詰まったリピート3~4つが含まれ、各リピートにはβターンおよび2つの逆平行αヘリックスが含まれる。この堅固なフレームワークは、タンパク質の安定性を提供すると同時に、ターゲット認識のために、通常はリピート毎に6つのアミノ酸残基を含む可変領域の提示を可能にする。

【0110】

「抗VEGF」抗体または抗体の抗原結合フラグメントは、VEGFに特異的に結合する抗体またはフラグメントを指す。

【0111】

例示的なVEGF受容体融合タンパク質には、アフリベルセプト(EYLEA(登録商標)、Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)またはコンベルセプト(Chengdu Kanghong Biotechnology Co., Ltd.によって商業的に販売されている)が含まれる。国際特許出願公開番号WO2005/121176またはWO2007/112675を参照されたい。「アフリベルセ

10

20

30

40

50

プト」および「コンベルセプト」という用語は、それらのバイオシミラーバージョンを含む。参照生成物（例えば、アフリベルセプト）のバイオシミラーバージョンは、一般に、同一のアミノ酸配列を含む生成物を指すが、米国生物製剤価格競争および革新法の下でバイオシミラーである生成物を含む。

【0112】

本発明はまた、VEGFアンタゴニストに加えて、さらなる治療薬を1回又は複数回投与すること、例えば、第2のVEGFアンタゴニスト（の1つまたは複数の用量）、抗生物質、麻酔薬（例えば、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ステロイド（例えば、コルチコステロイド、デキサメタゾン）、トリアムシノロンアセトニド（TA）、メトトレキサート、ラパマイシン、抗腫瘍壊死因子アルファ薬（例えば、インフリキシマブ）、ダクリズマブ、および／または補体成分（例えば、C3またはC5）阻害剤）の1回又は複数回の用量を投与することを含む。

10

【0113】

医薬製剤

本発明は、被験者の眼に投与されるVEGFアンタゴニストが医薬製剤内に含まれる方法を含む。医薬製剤は、薬学的に許容される担体と共にVEGFアンタゴニストを含む。他の薬剤は、改善された移動、送達、耐性などを提供するために、医薬製剤に組み込まれ得る。「薬学的に許容される」という用語は、動物、より具体的にはヒトにおける使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認されているか、または米国薬局方もしくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。「担体」という用語は、VEGFアンタゴニストと共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。多くの適切な製剤は、薬剤師全員に既知の処方集：Remington's Pharmaceutical Sciences（第15版、MacK Publishing Company、ペンシルバニア州イーストン、1975）、例えば、Blaug, Seymourによって87章において認めることができる。

20

【0114】

本発明の方法において使用される医薬製剤は、「高濃度」であり得る。本発明の高濃度医薬製剤は、少なくとも41mg/ml、少なくとも80mg/ml、少なくとも100mg/ml、少なくとも125mg/ml、少なくとも140mg/ml、少なくとも150mg/ml、少なくとも175mg/ml、少なくとも200mg/ml、少なくとも225mg/ml、少なくとも250mg/ml、または少なくとも275mg/mlの濃度のVEGFアンタゴニスト、例えば、VEGF受容体融合タンパク質を含む。「高濃度」は、約140mg/ml～約160mg/ml、少なくとも約140mg/ml、しかし160mg/ml未満、41mg/ml～約275mg/ml、約70mg/ml～約75mg/ml、または約80mg/ml～約250mg/mlのVEGFアンタゴニストの濃度を含む製剤を指し得る。いくつかの態様では、製剤中のVEGFアンタゴニスト濃度は、およそ以下の濃度のいずれかである：41mg/ml、42mg/ml、43mg/ml、44mg/ml、45mg/ml、46mg/ml、47mg/ml、48mg/ml、49mg/ml、50mg/ml、51mg/ml、52mg/ml、53mg/ml、54mg/ml、55mg/ml、56mg/ml、57mg/ml、58mg/ml、59mg/ml、60mg/ml、61mg/ml、62mg/ml、63mg/ml、64mg/ml、65mg/ml、66mg/ml、67mg/ml、68mg/ml、69mg/ml、70mg/ml、71mg/ml、72mg/ml、73mg/ml、74mg/ml、75mg/ml、76mg/ml、77mg/ml、78mg/ml、79mg/ml、80mg/ml、81mg/ml、82mg/ml、83mg/ml、84mg/ml、85mg/ml、86mg/ml、87mg/ml、88mg/ml、89mg/ml、90mg/ml、91mg/ml、92mg/ml、93mg/ml、94mg/ml、95mg/ml、96mg/ml、97mg/ml、98mg/ml、99mg/ml、100mg/ml、101mg/ml、102mg/ml、103mg/ml、104mg/ml、105mg/ml、106mg/ml、10

30

40

50

7 mg/ml、108 mg/ml、109 mg/ml、110 mg/ml、111 mg/ml、112 mg/ml、113 mg/ml、113.3 mg/ml、114 mg/ml、114.1 mg/ml、114.2 mg/ml、114.3 mg/ml、114.4 mg/ml、114.5 mg/ml、114.6 mg/ml、114.7 mg/ml、114.8 mg/ml、114.9 mg/ml、115 mg/ml、116 mg/ml、117 mg/ml、118 mg/ml、119 mg/ml、120 mg/ml、121 mg/ml、122 mg/ml、123 mg/ml、124 mg/ml、125 mg/ml、126 mg/ml、127 mg/ml、128 mg/ml、129 mg/ml、130 mg/ml、131 mg/ml、132 mg/ml、133 mg/ml、133.3 mg/ml、133.4 mg/ml、134 mg/ml、135 mg/ml、136 mg/ml、137 mg/ml、138 mg/ml、139 mg/ml、140 mg/ml、141 mg/ml、142 mg/ml、143 mg/ml、144 mg/ml、145 mg/ml、146 mg/ml、147 mg/ml、148 mg/ml、149 mg/ml、150 mg/ml、151 mg/ml、152 mg/ml、153 mg/ml、154 mg/ml、155 mg/ml、156 mg/ml、157 mg/ml、158 mg/ml、159 mg/ml、160 mg/ml、161 mg/ml、162 mg/ml、163 mg/ml、164 mg/ml、165 mg/ml、166 mg/ml、167 mg/ml、168 mg/ml、169 mg/ml、170 mg/ml、171 mg/ml、172 mg/ml、173 mg/ml、174 mg/ml、175 mg/ml、176 mg/ml、177 mg/ml、178 mg/ml、179 mg/ml、180 mg/ml、181 mg/ml、182 mg/ml、183 mg/ml、184 mg/ml、185 mg/ml、186 mg/ml、187 mg/ml、188 mg/ml、189 mg/ml、190 mg/ml、191 mg/ml、192 mg/ml、193 mg/ml、194 mg/ml、195 mg/ml、196 mg/ml、197 mg/ml、198 mg/ml、199 mg/ml、200 mg/ml、201 mg/ml、202 mg/ml、203 mg/ml、204 mg/ml、205 mg/ml、206 mg/ml、207 mg/ml、208 mg/ml、209 mg/ml、210 mg/ml、211 mg/ml、212 mg/ml、213 mg/ml、214 mg/ml、215 mg/ml、216 mg/ml、217 mg/ml、218 mg/ml、219 mg/ml、220 mg/ml、221 mg/ml、222 mg/ml、223 mg/ml、224 mg/ml、225 mg/ml、226 mg/ml、227 mg/ml、228 mg/ml、229 mg/ml、230 mg/ml、231 mg/ml、232 mg/ml、233 mg/ml、234 mg/ml、235 mg/ml、236 mg/ml、237 mg/ml、238 mg/ml、239 mg/ml、240 mg/ml、241 mg/ml、242 mg/ml、243 mg/ml、244 mg/ml、245 mg/ml、246 mg/ml、247 mg/ml、248 mg/ml、249 mg/ml、250 mg/ml、251 mg/ml、252 mg/ml、253 mg/ml、254 mg/ml、255 mg/ml、256 mg/ml、257 mg/ml、258 mg/ml、259 mg/ml、260 mg/ml、261 mg/ml、262 mg/ml、263 mg/ml、264 mg/ml、265 mg/ml、266 mg/ml、267 mg/ml、268 mg/ml、269 mg/ml、270 mg/ml、271 mg/ml、272 mg/ml、273 mg/ml、274 mg/ml、または275 mg/ml。濃度が本明細書の実施形態に従って機能する限り、他の VEGF アンタゴニスト濃度が本明細書において企図される。

【0115】

本発明の一実施形態では、本発明の方法において使用される医薬製剤は、約4、6、8、10、12、14、16、18、または20 mgのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）を含有するような濃度、または本明細書において考察されるこれらの許容される用量のいずれかにおけるそのようなタンパク質の量、約100 μl以下、約75 μl以下または約70 μl以下、例えば、約50 μl、51 μl、52 μl、53 μl、54 μl、55 μl、56 μl、57 μl、58 μl、59 μl、60 μl、

10

20

30

40

50

61 μ l、62 μ l、63 μ l、64 μ l、65 μ l、66 μ l、67 μ l、68 μ l、69 μ l、70 μ l、71 μ l、72 μ l、73 μ l、74 μ l、75 μ l、76 μ l、77 μ l、78 μ l、79 μ l、80 μ l、81 μ l、82 μ l、83 μ l、84 μ l、85 μ l、86 μ l、87 μ l、88 μ l、89 μ l、90 μ l、91 μ l、92 μ l、93 μ l、94 μ l、95 μ l、96 μ l、97 μ l、98 μ l、99 μ l、または100 μ lの量の医薬製剤である。

【0116】

本発明は、本明細書の「例示的な製剤」に記載される製剤のいずれかを（本明細書で記載されるように）使用する方法を含むが、VEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）の濃度は、このセクションに記載されている濃度（「VEGF受容体融合タンパク質および他のVEGF阻害剤」）で置換される。

10

【0117】

本発明の方法において使用され得る本明細書中の医薬製剤における使用のための緩衝液は、酸-塩基結合体の使用によるpH変化に抵抗する溶液をいう。緩衝液は、約5.0～約6.8、より典型的には約5.8～約6.5、最も典型的には約6.0～約6.5の範囲でpHを維持することができる。場合によっては、本発明の製剤のpHは、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、または約6.8である。本明細書における製剤に含めるための例示的な緩衝液には、ヒスチジン系緩衝液、例えば、ヒスチジン塩酸塩およびヒスチジン酢酸塩を含むヒスチジンが含まれる。本明細書の製剤に含めるための緩衝液は、代替的には、例えばリン酸ナトリウムを含むリン酸系緩衝液、例えば酢酸ナトリウムもしくは酢酸を含む酢酸塩系緩衝液、または例えば、クエン酸ナトリウムもしくはクエン酸を含むクエン酸系緩衝液であり得る。緩衝液が上記のpH範囲で製剤を緩衝化するように機能する限り、緩衝液は上記の混合物であり得ることも認識される。場合によっては、緩衝液は約5mM～約25mM、またはより典型的には約5mM～約15mMである。緩衝液は、約5mM、約6mM、約7mM、約8mM、約9mM、約10mM、約11mM、約12mM、約13mM、約14mM、約15mM、約16mMであり得る。、約17mM、約18mM、約19mM、約20mM、約21mM、約22mM、約23mM、約24mM、または約25mMであり得る。

20

30

【0118】

本発明の一実施形態では、ヒスチジン系緩衝液は、ヒスチジンおよびヒスチジン-塩酸塩を使用して調製される。

【0119】

本明細書で使用するための界面活性剤は、様々な表面および界面によって誘発されるストレスからVEGFアンタゴニスト、例えば、高濃度VEGF受容体融合タンパク質を保護する成分を指す。そのため、界面活性剤は、VEGF受容体融合タンパク質の凝集を制限または最小化し、タンパク質の溶解性を促進するように使用され得る。本明細書の適切な界面活性剤は、非イオン性であることが示されていて、ポリオキシエチレン部分を有する界面活性剤を含み得る。このカテゴリーにおける例示的な界面活性剤には、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポロキサマー188、ポリエチレングリコール3350、およびそれらの混合物が含まれる。製剤中の界面活性剤は、容量あたり約0.02%～約0.1%の重量(w/v)、より典型的には、約0.02%～約0.04%(w/v)で存在し得る。場合によっては、界面活性剤は、約0.02%(w/v)、約0.03%(w/v)、約0.04%(w/v)、約0.05%(w/v)、約0.06%(w/v)、約0.07%(w/v)、約0.08%(w/v)、約0.09%(w/v)、または約0.1%(w/v)である。

40

【0120】

本明細書に記載の方法で使用され得る医薬製剤で使用するための熱安定剤は、VEGF受容体融合タンパク質の熱変性に対して熱安定性を提供し、並びにVEGFアンタゴニス

50

ト、例えば、VEGF受容体融合タンパク質の効力または活性の喪失から保護する成分を指す。適切な熱安定剤には糖が含まれ、スクロース、トレハロース、ソルビトールまたはマンニトールであり得るか、またはアミノ酸、例えば、L-プロリン、L-アルギニン（例えば、L-アルギニン塩酸塩）、またはタウリンであり得る。さらに、熱安定剤はまた、置換アクリルアミドまたはプロパンスルホン酸を含み得るか、またはグリセロールのような化合物であり得る。

【0121】

場合によっては、本明細書の方法で使用するための医薬製剤は、糖およびタウリン、糖およびアミノ酸、糖およびプロパンスルホン酸、糖およびタウリン、グリセロールおよびタウリン、グリセロールおよびプロパンスルホン酸、アミノ酸およびタウリン、またはア

10

【0122】

本明細書の実施形態は、単独で存在する熱安定剤を有し、各々は独立して、約2% (w/v) ~ 約10% (w/v) もしくは4% (w/v) ~ 約10% (w/v)、または約4% (w/v) ~ 約9% (w/v)、または約5% (w/v) ~ 約8% (w/v) で存在し得る。製剤中の熱安定剤は、約2% (w/v)、約2.5% (w/v)、約3% (w/v)、約4% (w/v)、約5% (w/v)、約6% (w/v)、約7% (w/v)、約8% (w/v)、約9% (w/v)、約10% (w/v)、または約20% (w/v) の濃度であり得る。

20

【0123】

タウリンおよびプロパンスルホン酸に関して、本発明の一実施形態では、これらの熱安定剤は、製剤中に約25 mM ~ 約100 mM、より典型的には約50 mM ~ 約75 mM で存在し得る（他の熱安定剤と比較して）。

【0124】

粘度低下剤は、典型的には、タンパク質の凝集を低減または防止するために使用される。本明細書に含めるための粘度低下剤には、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、D-またはL-アルギニン（例えば、L-アルギニン塩酸塩）、リジン、またはそれらの混合物が含まれる。本明細書に存在する場合、粘度低下剤は、約10 mM ~ 約100 mM、より典型的には約30 mM ~ 約75 mM、さらにより典型的には約40 mM ~ 約70 mM で存在し得る。場合によっては、粘度低下剤は、約10 mM、約15 mM、約20 mM、約25 mM、約30 mM、約35 mM、約40 mM、約45 mM、約50 mM、約55 mM、約60 mM、約65 mM、約70 mM、約75 mM、約80 mM、約85 mM、約90 mM、約95 mM、または約100 mM で存在する。

30

【0125】

本明細書に記載される方法において使用するための医薬製剤はまた、眼投与、例えば硝子体内注射のための薬学的に許容される粘度を有し得る。粘度は、一般に、剪断応力または引張応力のいずれかによって変形されている流体の抵抗の尺度（典型的には、例えば、当該技術分野で知られている技術、粘度計またはレオメーターによって測定される）を指す。本明細書に記載される方法で使用するための製剤の典型的な粘度は、約5.0 cP（センチポアズ）~ 約15 cP、約11 cP ~ 約14 cP、約12 cP ~ 約15 cP、または約11 cP ~ 約12 cPである。したがって、本明細書の製剤の粘度は、約5.0 cP、約6.0、約7.1 cP、約7.2 cP、約7.3 cP、約7.4 cP、約7.5 cP、約7.6 cP、約10 cP、約10.5 cP、約11.0 cP、約11.5 cP、約12.0、約12.5 cP、約13.0 cP、約13.5 cP、約14.0 cP、約14.5 cP、または約15.0 cP（例えば、20°Cで測定した場合）であり得る。

40

【0126】

本明細書の様々な実施形態は、これらの非常に有用な粘度を維持するために、無機塩または他の粘度低下剤を含めることを必要としない。典型的には、高濃度のタンパク質溶液

50

は、タンパク質の凝集および高粘度を回避するために粘度低下剤を必要とし、硝子体内注射を困難にし、VEGF受容体融合タンパク質の効力を低下させる。したがって、本明細書の実施形態には、塩化ナトリウム（NaCl）、塩化マグネシウム（MgCl₂）、D-またはL-アルギニン（例えば、D-またはL-アルギニン塩酸塩）、リシンまたは他の粘度低下剤を実質的に全く有しないまたは全く添加していない製剤を用いる方法が含まれる。

【0127】

オスモル濃度は、本発明の方法において使用するための注射可能な医薬製剤にとって重要な属性である。生成物が生理学的浸透条件に一致することが望ましい。さらに、浸透圧は溶液中の可溶性含有量の確認を提供する。本発明の実施形態では、本発明の方法で使用するための製剤の浸透圧は、約506mmol/Kg以下または約250～約506mmol/Kg、例えば、約250、260、270、280、290、299、300、310、314、315、316、324、343、346、349、369、384、403、426、430、または506mmol/Kgである。本発明の一実施形態では、浸透圧は約250mmol/Kgよりも低い。

【0128】

本発明の方法で使用するための例示的な医薬製剤としては、以下が挙げられる：

製剤A：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および40mMの塩化ナトリウム、

製剤B：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのリン酸塩系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および40mMの塩化ナトリウム、

製剤C：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのクエン酸系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および40mMの塩化ナトリウム、

製剤D：pH6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート80、および40mMの塩化ナトリウム、

製剤E：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのリン酸塩系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート80、および40mMの塩化ナトリウム、

製剤F：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのクエン酸系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート80、および40mMの塩化ナトリウム；

製剤G：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのヒスチジン系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート20であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤H：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのリン酸塩系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート20であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤I：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのクエン酸系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート20であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤J：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのヒスチジン系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート80であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤K：pH5.8～6.2を有する、80mg/mlのアフリベルセプト、10mMのリン酸塩系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート80であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 L : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、80 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、8 % (w / v) のスクロース、および 0.03 % (w / v) のポリソルベート 80 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 M : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 N : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 O : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 P : pH 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 Q : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 R : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 S : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、8 % (w / v) のスクロース、および 0.03 % (w / v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 T : pH 5.8 ~ 6.2 (例えば、6.2) を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、8 % (w / v) のスクロース、および 0.03 % (w / v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 U : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、8 % (w / v) のスクロース、および 0.03 % (w / v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 V : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、8 % (w / v) のスクロース、および 0.03 % (w / v) のポリソルベート 80 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 W : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、8 % (w / v) のスクロース、および 0.03 % (w / v) のポリソルベート 80 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 X : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、150 mg / ml のアフリベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、8 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 80 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 Y : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、80 mg / ml のコンベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 Z : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、80 mg / ml のコンベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 AA : pH 5.8 ~ 6.2 を有する、80 mg / ml のコンベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、5 % (w / v) のスクロース、0.03 % (w / v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 BB : pH 6.2 を有する、80 mg / ml のコンベルセプト、10 mM のヒスチ

10

20

30

40

50

ジン系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 CC：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 DD：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 EE：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 FF：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 GG：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 HH：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 80 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 II：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 80 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 JJ：pH 5.8～6.2 を有する、80 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 80 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 KK：pH 5.8～6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 LL：pH 5.8～6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 MM：pH 5.8～6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 20、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 NN：pH 6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 OO：pH 5.8～6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 PP：pH 5.8～6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のクエン酸系緩衝液、5% (w/v) のスクロース、0.03% (w/v) のポリソルベート 80、および 40 mM の塩化ナトリウム、

製剤 QQ：pH 5.8～6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のヒスチジン系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤 RR：pH 5.8～6.2 を有する、150 mg/ml のコンベルセプト、10 mM のリン酸塩系緩衝液、8% (w/v) のスクロース、および 0.03% (w/v) のポリソルベート 20 であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

10

20

30

40

50

製剤SS：pH5.8～6.2を有する、150mg/mlのコンベルセプト、10mMのクエン酸系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート20であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤TT：pH5.8～6.2を有する、150mg/mlのコンベルセプト、10mMのヒスチジン系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート80であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤UU：pH5.8～6.2を有する、150mg/mlのコンベルセプト、10mMのリン酸塩系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート80であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤VV：pH5.8～6.2を有する、150mg/mlのコンベルセプト、10mMのクエン酸系緩衝液、8%（w/v）のスクロース、および0.03%（w/v）のポリソルベート80であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

製剤WW：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのタウリン、

製剤XX：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン系緩衝液、4%（w/v）のプロリン、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのアルギニン（例えば、アルギニン塩酸塩）、

製剤YY：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン系緩衝液、2.5%（w/v）のスクロース、2.0%（w/v）のプロリン、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのタウリン、

製剤ZZ：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10mMのヒスチジン系緩衝液、2.5%（w/v）のスクロース、2.0%（w/v）のプロリン、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのアルギニン塩酸塩、

製剤AAA：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのPSA、

製剤BBB：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン系緩衝液、2.5%（w/v）のスクロース、2.0%（w/v）のプロリン、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのPSA、

製剤CCC：pH5.8を有する、80、100、120、または140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのアルギニン（例えば、アルギニン塩酸塩）、

製剤DDD：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10mMのヒスチジン系緩衝液、4%（w/v）のプロリン、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのPSA、

製剤EEE：pH5.8を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20であり、必要に応じて、熱安定剤なし、

製剤FFF：pH6.2を有する、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10mMのリン酸ナトリウム、5%（w/v）のスクロース、および0.03%のポリソルベート20、

製剤GGG：140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン、pH5.8、5%のスクロース、0.03%のポリソ

10

20

30

40

50

ルベート 20、50 mM の硫酸ナトリウム

製剤 H H H : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のチオシアン酸ナトリウム

製剤 I I I : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、40 mM のクエン酸ナトリウム

製剤 J J J : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のグリシン

製剤 K K K : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM の塩化ナトリウム

製剤 L L L : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のリジン

製剤 M M M : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のアスパラギン酸ナトリウム

製剤 N N N : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のグルタミン酸ナトリウム

製剤 O O O : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のクエン酸ナトリウム、50 mM のアルギニン (例えば、アルギニン塩酸塩)

製剤 P P P : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のグリシン、50 mM のアルギニン (例えば、アルギニン塩酸塩)

製剤 Q Q Q : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のアスパラギン酸ナトリウム、50 mM のアルギニン (例えば、アルギニン塩酸塩)

製剤 R R R : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、50 mM のグルタミン酸ナトリウム、50 mM のアルギニン (例えば、アルギニン塩酸塩)

製剤 S S S : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、10 mM の L - アルギニン (例えば、L - アルギニン塩酸塩)

製剤 T T T : 140 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 mM のヒスチジン、pH 5.8、5 % のスクロース、0.03 % のポリソルベート 20、100 L - アルギニン (L - アルギニン塩酸塩)

製剤 U U U : pH 6.2 の、30 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、10 % のスクロース、10 mM のリン酸塩、0.03 % のポリソルベート 20、

製剤 V V V : pH 6.2 の、30 mg / ml の V E G F 受容体融合タンパク質 (例えば、アフリベルセプト)、20 % のスクロース、10 mM のリン酸塩、0.03 % のポリソルベート 20、

10

20

30

40

50

製剤WWW：pH6.2の、60mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10%のスクロース、10mMのリン酸塩、0.03%のポリソルベート20、

製剤XXX：pH6.2の、60mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20%のスクロース、10mMのリン酸塩、0.03%のポリソルベート20、

製剤YYY：pH6.2の、120mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10%のスクロース、10mMのリン酸塩、0.03%のポリソルベート20、

製剤ZZZ：pH6.2の、120mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20%のスクロース、10mMのリン酸塩、0.03%のポリソルベート20、

製剤AAAA：pH6.2の、120mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10%のスクロース、10mMのリン酸塩、0.03%のポリソルベート20、50mMのNaCl、

製剤BBBB：pH6.2の、120mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20%のスクロース、10mMのリン酸塩、0.03%のポリソルベート20、50mMのNaCl、

製剤CCCC：pH6.2の、140mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、10mMのリン酸ナトリウム、5%のスクロース、40mMの塩化ナトリウム、0.03%のPS20、

製剤DDDD：pH5.8を有する、80mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、20mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのL-アルギニン塩酸塩、

製剤EEEE：pH5.8（例えば、5.6～6.0または5.5～6.1）を有する、120.0mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）（例えば、±12mg/ml）、20mMのヒスチジン系緩衝液（例えば、±2mM）、5%（w/v）のスクロース（例えば、±0.5%）、0.03%（w/v）のポリソルベート20（例えば、0.02～0.04%）、および50mMのL-アルギニン塩酸塩（例えば、±5mM）、

製剤FFFF：pH5.8（例えば、5.6～6.0または5.5～6.1）を有する、113.3mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）（例えば、102～125mg/ml）、20mMのヒスチジン系緩衝液（例えば、±2mM）、5%（w/v）のスクロース（例えば、±0.5%）、0.03%（w/v）のポリソルベート20（例えば、0.02～0.04%）、および50mMのL-アルギニン（L-アルギニン塩酸塩）（例えば、±5mM）、

製剤GGGG：pH5.8（例えば、5.6～6.0または5.5～6.1）を有する、114.3mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）（例えば、103～126mg/ml）、例えば、ヒスチジンおよびヒスチン-HClを含む10mMのヒスチジン系緩衝液（例えば、±1mM）、5%（w/v）のスクロース（例えば、±0.5%）、0.03%（w/v）のポリソルベート20（例えば、0.02～0.04%）、および50mMのL-アルギニン（L-アルギニン塩酸塩）（例えば、±5mM）、

製剤HHHH：pH5.8（例えば、5.6～6.0または5.5～6.1）を有する、100.0mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）（例えば、±10mg/ml）、20mMのヒスチジン系緩衝液（例えば、±2mM）、5%（w/v）のスクロース（例えば、±0.5%）、0.03%（w/v）のポリソルベート20（例えば、0.02～0.04%）、および50mMのL-アルギニン（L-アルギニン塩酸塩）（例えば、±5mM）、

10

20

30

40

50

製剤ⅠⅠⅠⅠ：pH 5.8（例えば、5.6～6.0または5.5～6.1）を有する、133.3 mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）（例えば、±13 mg/ml）、20 mMのヒスチジン系緩衝液（例えば、±2 mM）、5%（w/v）のスクロース（例えば、±0.5%）、0.03%（w/v）のポリソルベート20（例えば、0.02～0.04%）、および50 mMのL-アルギニン（L-アルギニン塩酸塩）（例えば、±5 mM）、

製剤ⅡⅡⅡⅡ：pH 6.2（例えば、6.0～6.4または5.9～6.5）を有する、150 mg/mlのアフリベルセプト（例えば、アフリベルセプト）（例えば、±15 mg/ml）、10 mMのリン酸ナトリウム、8%（w/v）のスクロース（例えば、±0.8%）、0.03%（w/v）のポリソルベート20（例えば、0.02～0.04%）、および50 mMのL-アルギニン（L-アルギニン塩酸塩）、

製剤ⅢⅢⅢⅢ：pH 5.8（例えば、5.6～6.0または5.5～6.1）を有する、114.3 mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）（例えば、±14 mg/ml）、20 mMのヒスチジン系緩衝液（例えば、±2 mM）、5%（w/v）のスクロース（例えば、±0.5%）、0.03%（w/v）のポリソルベート20（例えば、0.02～0.04%）、および50 mMのL-アルギニン塩酸塩（例えば、±5 mM）、

国際特許出願公開第WO 2019/217927号を参照されたい。

【0129】

本発明の一実施形態では、8 mg以上のVEGF受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトは、投与される場合、少なくとも約100 mg/mlの濃度で、VEGFR1の免疫グロブリン様（Ig）ドメイン2、VEGFR2のIgドメイン3、および多量体化成分（例えば、配列番号2のアミノ酸27～457を含む）を各々含む2つのポリペプチドを含むVEGF受容体融合タンパク質と、約5%のスクロースと、L-アルギニン（例えば、L-アルギニン塩酸塩）と、ヒスチジン系緩衝液（例えば、ヒスチジンHClを含む）と、約0.03%の界面活性剤と、を含む水性医薬製剤中にあり、製剤は、約5.0～約6.8（例えば、5.8～6.5、例えば、5.8）のpHを有する。好ましくは、製剤は、硝子体内投与に適している。含まれ得る他の成分は、硫酸ナトリウム、チオシアン酸ナトリウム、グリシン、NaCl、アスパラギン酸ナトリウム、および／またはグルタミン酸ナトリウムである。本発明の一実施形態では、VEGF受容体融合タンパク質は、約100 mg/ml、約111.5 mg/ml、約112.0 mg/ml、約113.3 mg/ml、約114.3 mg/ml、約115.6 mg/ml、約116.3 mg/ml、約120 mg/ml、約133 mg/ml、約140 mg/ml、約150 mg/ml、約200 mg/ml、または約250 mg/mlの濃度である。製剤は、（i）約299～約506 mmol/Kgのオスモル濃度、および／または（ii）20℃で約6～15 cPの粘度によって特徴付けられ得る。界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポロキサマー188、ポリエチレングリコール3350、またはそれらの混合物などの非イオン性界面活性剤であってもよい。ヒスチジン系緩衝液は、約10 mM～20 mMの濃度であってもよい。本発明の一実施形態では、VEGF受容体融合タンパク質が、製造および精製直後に約3.5%未満の高分子量種および／または約2～8℃で約24ヶ月間保存した後に約6%以下の高分子量種を有する。

【0130】

本発明の一実施形態では、8 mg以上のVEGF受容体融合タンパク質は、水性医薬製剤で投与され、水性医薬製剤は、VEGFR1の免疫グロブリン様（Ig）ドメイン2、VEGFR2のIgドメイン3、および多量体化成分を各々含む2つのポリペプチドを含む少なくとも約100 mg/mlのVEGF受容体融合タンパク質、約10～100 mMのL-アルギニン、スクロース、ヒスチジン系緩衝液、および界面活性剤を含み、製剤は約5.0～約6.8のpHを有し、VEGF受容体融合タンパク質は、製造および精製直後に約3.5%未満の高分子量種および／または約2～8℃で約24ヶ月間保存した後に約6%以下の高分子量種を有する。

10

20

30

40

50

【0131】

本発明の一実施形態では、水性製剤は、

- ・ 約100mg/ml以上のVEGF受容体融合タンパク質（例えば、アフリベルセプト）、ヒスチジン系緩衝液、およびL-アルギニン、
- ・ 約140mg/mlのアフリベルセプト、20mMのヒスチジン系緩衝液、5%のスクロース、0.03%のポリソルベート2010mMのアルギニン、pH5.8、
- ・ 約150±15mg/mlのアフリベルセプト、10mMのリン酸塩系緩衝液、8±0.8%（w/v）のスクロース、0.02～0.04%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのL-アルギニン、pH5.9～6.5、
- ・ 約103～126mg/mlのアフリベルセプト、10±1mMのヒスチジン系緩衝液、5±0.5%（w/v）のスクロース、0.02～0.04%（w/v）のポリソルベート20、および50±5mMのL-アルギニン、pH5.5～6.1、
- ・ 約140mg/mlのアフリベルセプト、10mMのヒスチジン系緩衝液、2.5%（w/v）のスクロース、2.0%（w/v）のプロリン、0.03%（w/v）のポリソルベート20、および50mMのL-アルギニン、pH5.8、
- ・ 約114.3mg/mlのアフリベルセプト、10mMのヒスチジン系緩衝液、5%（w/v）のスクロース、0.03%（w/v）のポリソルベート20、50mMのL-アルギニン、pH5.8、
- ・ 約100mg/ml以上のアフリベルセプト、ヒスチジン系緩衝液、およびL-アルギニン、
- ・ 製剤が5℃で2ヶ月間のインキュベーション後に3%未満のHMW凝集物を形成する、約100mg/ml以上のアフリベルセプト、pH約5.8、
- ・ 約114.3mg/mlのアフリベルセプト、10mM～50mMのヒスチジン系緩衝液、糖、非イオン性界面活性剤、L-アルギニン、pH5.8、

又は

- ・ 約114.3mg/mlアフリベルセプト、10mMのHis/His-HClベースの緩衝液、5%のスクロース、0.03%のポリソルベート20、50mMのL-アルギニン、pH5.8、を含む。

【0132】

本発明の一実施形態では、8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質は、水性医薬製剤で投与される場合、水性医薬製剤は、

少なくとも約100mg/ml（例えば、約111.5mg/ml、112.0mg/ml、113.3mg/ml、約114.3mg/ml、約115.6mg/ml、または約116.3mg/ml）の濃度のアフリベルセプト、

糖、アミノ酸、スクロース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、L-プロリン、グリシン、グリセロール、タウリン、またはプロパンスルホン酸（例えば、約2%（w/v）～約10%（w/v）、例えば、5%（w/v））、

ヒスチジン系緩衝液、リン酸系緩衝液、酢酸系緩衝液である緩衝液（例えば、約5～25mM、例えば、10mMまたは20mMの濃度）、またはクエン酸塩系緩衝液、

例えば、ポリオキシエチレン系、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポロキサマー188、またはポリエチレングリコール3350などの非イオン性界面活性剤（例えば、約0.02%～約0.1%（w/v）、例えば、約0.03%（w/v）の濃度）、および

NaCl、MgCl₂、D-アルギニン、L-アルギニンまたはリジンである粘度低下剤（例えば、約10～100mM、例えば、50mMの濃度）、を含み、

製剤は約5.0～約6.8（例えば、5.0～6.0または5.8）のpHを有する。

【0133】

本発明の一実施形態では、アフリベルセプトは、水性医薬製剤中、約100mg/ml、101mg/ml、102mg/ml、103mg/ml、104mg/ml、105mg/ml、106mg/ml、107mg/ml、108mg/ml、109mg/ml

l、110mg/ml、111mg/ml、112mg/ml、113mg/ml、113.3mg/ml、114mg/ml、114.1mg/ml、114.2mg/ml、114.3mg/ml、114.4mg/ml、114.5mg/ml、114.6mg/ml、114.7mg/ml、114.8mg/ml、114.9mg/ml、115mg/ml、116mg/ml、117mg/ml、118mg/ml、119mg/ml、120mg/ml、121mg/ml、122mg/ml、123mg/ml、124mg/ml、125mg/ml、126mg/ml、127mg/ml、128mg/ml、129mg/ml、130mg/ml、131mg/ml、132mg/ml、133mg/ml、133.3mg/ml、133.4mg/ml、134mg/ml、135mg/ml、136mg/ml、137mg/ml、138mg/ml、139mg/ml、140mg/ml、141mg/ml、142mg/ml、143mg/ml、144mg/ml、145mg/ml、146mg/ml、147mg/ml、148mg/ml、149mg/ml、150mg/ml、151mg/ml、152mg/ml、153mg/ml、154mg/ml、155mg/ml、156mg/ml、157mg/ml、158mg/ml、159mg/ml、160mg/ml、161mg/ml、162mg/ml、163mg/ml、164mg/ml、165mg/ml、166mg/ml、167mg/ml、168mg/ml、169mg/ml、170mg/ml、171mg/ml、172mg/ml、173mg/ml、174mg/ml、175mg/ml、176mg/ml、177mg/ml、178mg/ml、179mg/ml、180mg/ml、181mg/ml、182mg/ml、183mg/ml、184mg/ml、185mg/ml、186mg/ml、187mg/ml、188mg/ml、189mg/ml、190mg/ml、191mg/ml、192mg/ml、193mg/ml、194mg/ml、195mg/ml、196mg/ml、197mg/ml、198mg/ml、199mg/ml、200mg/ml、201mg/ml、202mg/ml、203mg/ml、204mg/ml、205mg/ml、206mg/ml、207mg/ml、208mg/ml、209mg/ml、210mg/ml、211mg/ml、212mg/ml、213mg/ml、214mg/ml、215mg/ml、216mg/ml、217mg/ml、218mg/ml、219mg/ml、220mg/ml、221mg/ml、222mg/ml、223mg/ml、224mg/ml、225mg/ml、226mg/ml、227mg/ml、228mg/ml、229mg/ml、230mg/ml、231mg/ml、232mg/ml、233mg/ml、234mg/ml、235mg/ml、236mg/ml、237mg/ml、238mg/ml、239mg/ml、240mg/ml、241mg/ml、242mg/ml、243mg/ml、244mg/ml、245mg/ml、246mg/ml、247mg/ml、248mg/ml、249mg/ml、250mg/ml、251mg/ml、252mg/ml、253mg/ml、254mg/ml、255mg/ml、256mg/ml、257mg/ml、258mg/ml、259mg/ml、260mg/ml、261mg/ml、262mg/ml、263mg/ml、264mg/ml、265mg/ml、266mg/ml、267mg/ml、268mg/ml、269mg/ml、270mg/ml、271mg/ml、272mg/ml、273mg/ml、274mg/ml、または275mg/mlの濃度である。

【0134】

本発明の一実施形態では、水性医薬製剤は、少なくとも約100mg/mlの濃度のアフリベルセプトと、スクロース、マンニトール、ソルビトール、トレハロースと、ヒスチジン系緩衝液と、ポリソルベート20またはポリソルベート80と、L-アルギニンとを、約5.0～約6.8のpHで含み、アフリベルセプトが、製造および精製直後に約3.5%未満の高分子量種および／または約2～8℃で約24ヶ月間保存した後に約6%以下の高分子量種を有する。

【0135】

本発明の一実施形態では、スクロース、マンニトール、ソルビトール、またはトレハロ

10

20

30

40

50

ースは、約 2 ～ 10 % (w / v) の濃度であり、L-アルギニンは、約 10 ～ 100 mM の濃度であり、ポリソルベート 20 またはポリソルベート 80 は、約 0.02 ～ 0.1 % (w / v) の濃度であり、ヒスチジン系緩衝液は、約 5 ～ 25 mM の濃度であり、約 5.0 ～ 約 6.8 の pH である。

【0136】

処置および投与

本発明は、初期負荷用量（例えば、2 mg 以上、4 mg 以上、または好ましくは 8 mg 以上の VEGF アンタゴニストまたは阻害剤、例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）を（例えば、約 2 ～ 4 または 3 ～ 5 週間毎に）投与し、続いて 12 ～ 20 週間、好ましくは 12 ～ 16 週間、12 週間、16 週間、または 20 週間毎に追加用量を順次投与することによって、血管新生性眼障害（例えば、血管新生性加齢性黄斑変性症（nAMD））を処置する方法を提供する。例えば、本発明は、約 2 ～ 4 または 3 ～ 5 週間毎、例えば月毎（または約 28 日、28 ± 5 日、または約 4 週間毎）に約 8 mg 以上の用量の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）を 1 回又は複数回（例えば、3 回または 4 回または 5 回）連続投与し、続いて、約 8 mg 以上の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の 1 回又は複数回の用量を、12 週間毎（または約 3 ヶ月または約 1 / 4 年または約 84 日毎）または 16 週間毎（または約 4 ヶ月または約 1 / 3 年または約 112 日毎）または 20 週間毎に投与することによって、血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）などの血管新生性眼障害を処置または予防する方法を提供する。12 週間の三次用量間隔を含む投与レジメンは、本明細書において、12 週間投与レジメンまたは 8 q 12 もしくは HD q 12 と称され得る。16 週間の三次用量間隔を含む投与レジメンは、本明細書において、16 週間の投与レジメンまたは 8 q 16 または HD q 16 と称され得、20 週間の三次用量間隔を含む投与レジメンは、本明細書において、20 週間の投与レジメンまたは 8 q 20 または HD q 20 と称され得る。12 ～ 20 週間の三次用量間隔を含む投与レジメンは、本明細書において、12 ～ 20 週間投与レジメンまたは 8 q 12 - 20 または HD q 12 - 20 と称され得る。

10

20

【0137】

加えて、本発明は、8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトを、4 週間、8 週間、12 ～ 20 週間、12 ～ 16 週間、12 週間、または 16 週間毎に、ならびに最初の 3、4、または 5 回の投与については 4 週間毎に、続いて、約 8 週間毎に、1 回又は複数回投与することによって、血管新生性眼障害（例えば、血管新生性加齢性黄斑変性症（nAMD））を処置する方法を含む。

30

【0138】

本発明の一実施形態では、被験者は、8 mg 以上の毎月の負荷用量の後、介入用量なしで、8 mg 以上の維持用量を 12 または 16 または 20 週間毎に投与され始める。被験者は、負荷用量段階の直後に維持用量段階に入る。本発明の一実施形態では、被験者は、いかなる介入用量も伴わずに、12 ～ 20、12 または 16 または 20 週間毎に 8 mg 以上の用量を投与され続ける。

【0139】

本発明の一実施形態では、被験者は、少なくとも 1、2、3、4、または 5 年間、投与レジメン修正（DRM）を受けない、または処置を終了しない。

40

【0140】

「初期用量」、「二次用量」、および「三次用量」という用語は、VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の投与の時系列を指す。したがって、「初期用量」は、治療レジメンの開始時に投与される用量（「ベースライン用量」とも呼ばれる）である。「二次用量」は、初期投与後に投与される用量であり、「三次用量」は、二次用量後に投与される用量である。一次用量、二次用量、および三次用量は全て、同じ量の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）を含み得るが、一般には投与頻度の点から互いに異なり

50

得る。しかしながら、ある特定の実施形態では、初期用量、二次用量、および／または三次用量に含まれる VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の量は、処置経過中、互いに異なる（例えば、必要に応じて上下に調整される）。

【0141】

したがって、本発明の投与レジメンは以下のように表すことができる。

【0142】

必要とする被験者において血管新生性眼障害（例えば、nAMD）を処置するための方法（I）は、必要とする被験者に、

約 8mg 以上の単回初期用量（約 100 μ l 以下、約 75 μ l 以下または約 70 μ l 以下、例えば、約 50 μ l、51 μ l、52 μ l、53 μ l、54 μ l、55 μ l、56 μ l、57 μ l、58 μ l、59 μ l、60 μ l、61 μ l、62 μ l、63 μ l、64 μ l、65 μ l、66 μ l、67 μ l、68 μ l、69 μ l、70 μ l、71 μ l、72 μ l、73 μ l、74 μ l、75 μ l、76 μ l、77 μ l、78 μ l、79 μ l、80 μ l、81 μ l、82 μ l、83 μ l、84 μ l、85 μ l、86 μ l、87 μ l、88 μ l、89 μ l、90 μ l、91 μ l、92 μ l、93 μ l、94 μ l、95 μ l、96 μ l、97 μ l、98 μ l、99 μ l、または 100 μ l）の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）、続いて、

VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の 1 回又は複数回（例えば、2 回、または 3 回または 4 回、好ましくは 2 回）の二次用量、続いて、

VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の 1 回又は複数回の三次用量を（例えば、硝子体内で）投与することを含み、

二次用量の各々が、直前の用量の約 2～4 週間（好ましくは 4 週間）後に投与され、

三次用量の各々が、直前の用量の少なくとも 12 又は 16 又は 20 週間（好ましくは、12～20、12～16、12、又は 16 週間）後に投与される。

【0143】

本発明は、VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）のスケジュールされた初期、二次、および／または三次用量のいずれかに加えて、1 つまたは複数の追加のスケジュールされていない用量が被験者に投与される方法を含む。このような用量は、代表的には、被験者の特定の必要性に依存して、処置医師の裁量で投与される。本発明はまた、必要とする被験者に、約 8mg 以上（例えば、約 100 μ l 以下、約 75 μ l 以下、または約 70 μ l 以下、例えば、約 50 μ l、51 μ l、52 μ l、53 μ l、54 μ l、55 μ l、56 μ l、57 μ l、58 μ l、59 μ l、60 μ l、61 μ l、62 μ l、63 μ l、64 μ l、65 μ l、66 μ l、67 μ l、68 μ l、69 μ l、70 μ l、71 μ l、72 μ l、73 μ l、74 μ l、75 μ l、76 μ l、77 μ l、78 μ l、79 μ l、80 μ l、81 μ l、82 μ l、83 μ l、84 μ l、85 μ l、86 μ l、87 μ l、88 μ l、89 μ l、90 μ l、91 μ l、92 μ l、93 μ l、94 μ l、95 μ l、96 μ l、97 μ l、98 μ l、99 μ l、または 100 μ l）の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）を提供することによって、PRN に基づいて血管新生性眼障害を処置する方法を提供する。

【0144】

pro re nata (PRN) 処置プロトコルは、固定された医師診察間の間隔（例えば、2、3、4、8、12、16、または 20 週間毎に 1 回）、および各来院時の解剖学的所見に基づく VEGF 受容体融合タンパク質の注射を行うための決定を必要とする。capped PRN 投与レジメンは、被験者が特定の最小頻度で、例えば少なくとも 2 カ月または 3 カ月または 4 カ月毎に 1 回処置されなければならない PRN である。

【0145】

Treat & Extend (T&E) レジメンは、患者の臨床経過に基づいて医師

診察間の時間間隔を調整することを必要とし、例えば、被験者が活動性疾患の徴候を示さない（例えば、黄斑が乾燥したままであり、漏出がない）場合、次の1つまたは複数の間隔を延長することができる。流体蓄積がある場合、次の間隔は短縮される。T & E後の各来院時に、VEGF受容体融合タンパク質の注射が行われ、現在の臨床状態のみが、次の注射間隔の持続時間に影響を及ぼす。

【0146】

本発明は、HDq12-20、HDq12、HDq16、またはHDq20処置レジメン中の任意の時点で、患者をPRN、capped PRN、またはT & Eレジメンに切り替えることができる実施形態を含む。PRN、capped PRN、および／またはT & Eは、無期限に継続されてもよく、または任意の時点で停止されることができ、次いで、HDq12、HDq16、またはHDq20レジメンは、任意の段階で再開される。任意のHDq12-20、HDq12、HDq16またはHDq20レジメンの前または後に、PRN、capped PRN、および／またはT & Eの期間があってもよい。

10

【0147】

本発明は、HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20レジメンの必要用量を投与することを含む方法であって、三次用量の各々が直前の用量の12~20または12または16または20週間後に投与され、疾患活動性または視覚障害の徴候が悪化または再発するまで、2回の三次用量間の処置間隔が（例えば、12週間から13、14、15、16、または20週間に、または16週間から17、18、19、または20週間に）延長され、次いで、使用された最後の三次間隔または使用された最後から2番目の三次間隔で投与を継続することを含む。本発明の一実施形態では、被験者は、初期、二次、次いで、12または16週の三次間隔を受け、次いで、約1年後、三次間隔を約20週まで延長する。

20

【0148】

本発明は、HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20レジメンの必要用量を投与することを含む方法を含み、任意の2回の三次用量間の処置間隔は、疾患活動性または視力障害の徴候が改善するまで（例えば、BCVAが安定化もしくは改善する、および／またはCRTが安定化もしくは低減するまで）（例えば、20週間から8、12、または16週間に、または16週間から15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、もしくは2週間に、または12週間から11、10、9、8、7、6、5、4、3、もしくは2週間に）短縮され、その後、任意選択的に、用量間の間隔は、例えば、より長い間隔長に戻して延長され得る。

30

【0149】

例えば、本発明の一実施形態では、例えば、12~20、12週間または16週間または20週間の投与段階中、用量間隔は、

- ・ 例えば、持続的なまたは悪化するAMDにより、（例えば、処置の開始後、約12週目に観察されたBCVAと比較して）、5文字超のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）が失われている、および／または

- ・ 25マイクロメートル超のCRT増加が観察される（例えば、処置の開始後、約12週目に観察されたCRTと比較して）、および／または、新たに発症した中心窩血管新生または中心窩出血が観察される場合に（例えば、8週間に）短縮することができる。

40

【0150】

本発明の一実施形態では、16週目または20週目にHDq12レジメンを受ける被験者において投与間の間隔を短縮するための基準が満たされる場合、投与間の間隔は8週間に短縮される。

【0151】

本発明の一実施形態では、16週目または20週目にHDq16レジメンを受けている被験者で用量間の間隔を短縮する基準が満たされる場合、用量間の間隔は8週間に短縮され、24週目にHDq16レジメンを受けている被験者で用量間の間隔を短縮する基準が満たされる場合、用量間の間隔は12週間に短縮される。

50

【0152】

本発明の一実施形態では、間隔は、8週間未満には減少されない。

【0153】

例えば、本発明の一実施形態では、例えば、12～20、12週間または16週間または20週間の投与段階中の用量間の間隔は、以下の場合、（例えば、4週間）、例えば12週間から16週間にまたは16週間から20週間に延長することができる。

- ・ 5文字未満のBCVAの減少（例えば、12週目から）、
- ・ 中央サブフィールド、例えば、OCTに流体なし、および／または
- ・ 新たに発症した中心窩出血または中心窩血管新生なし
（例えば、全ての3つの基準が満たされる場合）。

10

【0154】

図3または図4を参照されたい。

【0155】

本発明はまた、

約8mg以上の用量（例えば、約100μl以下、約75μl以下、または約70μl以下、例えば、約50μl、51μl、52μl、53μl、54μl、55μl、56μl、57μl、58μl、59μl、60μl、61μl、62μl、63μl、64μl、65μl、66μl、67μl、68μl、69μl、70μl、71μl、72μl、73μl、74μl、75μl、76μl、77μl、78μl、79μl、80μl、81μl、82μl、83μl、84μl、85μl、86μl、87μl、88μl、89μl、90μl、91μl、92μl、93μl、94μl、95μl、96μl、97μl、98μl、99μl、または100μl）を、4、5、6、7、8、12、16、または20週間毎に約1回投与すること、

20

又は

単回初期用量（例えば、約8mg以上、例えば、約100μl以下、約75μl以下、または約70μl以下、例えば、約50μl、51μl、52μl、53μl、54μl、55μl、56μl、57μl、58μl、59μl、60μl、61μl、62μl、63μl、64μl、65μl、66μl、67μl、68μl、69μl、70μl、71μl、72μl、73μl、74μl、75μl、76μl、77μl、78μl、79μl、80μl、81μl、82μl、83μl、84μl、85μl、86μl、87μl、88μl、89μl、90μl、91μl、92μl、93μl、94μl、95μl、96μl、97μl、98μl、99μl、または100μl）のVEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）、続いて、

30

VEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の1回又は複数回（例えば、2回または3回または4回、好ましくは2回または4回）の二次用量、続いて、

VEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の1回又は複数回の三次用量を、投与することであって、

二次用量の各々が、直前の用量の約2～4週間（好ましくは4週間）後に投与され、

40

三次用量の各々が、直前の用量の約4、5、6、7、または8（例えば、8）週間後に投与されること、

又は

約8mg以上（例えば、約100μl以下、約75μl以下、または約70μl以下、（例えば、約50μl、51μl、52μl、53μl、54μl、55μl、56μl、57μl、58μl、59μl、60μl、61μl、62μl、63μl、64μl、65μl、66μl、67μl、68μl、69μl、70μl、71μl、72μl、73μl、74μl、75μl、76μl、77μl、78μl、79μl、80μl、81μl、82μl、83μl、84μl、85μl、86μl、87μl、88μl、89μl、90μl、91μl、92μl、93μl、94μl、95μl、96μl

50

、 $97\mu\text{l}$ 、 $98\mu\text{l}$ 、 $99\mu\text{l}$ 、または $100\mu\text{l}$ ）のVEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）を約4週間毎に1回（q4w）を投与すること、

又は

約8用量未満（例えば、約5用量または6用量）、約8mg以上（例えば、約 $100\mu\text{l}$ 以下、約 $75\mu\text{l}$ 以下、または約 $70\mu\text{l}$ 以下、例えば、約 $50\mu\text{l}$ 、 $51\mu\text{l}$ 、 $52\mu\text{l}$ 、 $53\mu\text{l}$ 、 $54\mu\text{l}$ 、 $55\mu\text{l}$ 、 $56\mu\text{l}$ 、 $57\mu\text{l}$ 、 $58\mu\text{l}$ 、 $59\mu\text{l}$ 、 $60\mu\text{l}$ 、 $61\mu\text{l}$ 、 $62\mu\text{l}$ 、 $63\mu\text{l}$ 、 $64\mu\text{l}$ 、 $65\mu\text{l}$ 、 $66\mu\text{l}$ 、 $67\mu\text{l}$ 、 $68\mu\text{l}$ 、 $69\mu\text{l}$ 、 $70\mu\text{l}$ 、 $71\mu\text{l}$ 、 $72\mu\text{l}$ 、 $73\mu\text{l}$ 、 $74\mu\text{l}$ 、 $75\mu\text{l}$ 、 $76\mu\text{l}$ 、 $77\mu\text{l}$ 、 $78\mu\text{l}$ 、 $79\mu\text{l}$ 、 $80\mu\text{l}$ 、 $81\mu\text{l}$ 、 $82\mu\text{l}$ 、 $83\mu\text{l}$ 、 $84\mu\text{l}$ 、 $85\mu\text{l}$ 、 $86\mu\text{l}$ 、 $87\mu\text{l}$ 、 $88\mu\text{l}$ 、 $89\mu\text{l}$ 、 $90\mu\text{l}$ 、 $91\mu\text{l}$ 、 $92\mu\text{l}$ 、 $93\mu\text{l}$ 、 $94\mu\text{l}$ 、 $95\mu\text{l}$ 、 $96\mu\text{l}$ 、 $97\mu\text{l}$ 、 $98\mu\text{l}$ 、 $99\mu\text{l}$ 、または $100\mu\text{l}$ ）のVEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）を約48週間にわたって投与することによって、血管新生性眼障害（例えば、nAMD）を処置するための方法を提供する。

10

【0156】

「月」毎または「月」後の投与は、約28日、約4週間、または約28（ ± 5 日）後の投与を指し、最大5週間（ ± 5 日）を包含し得る。

【0157】

「4週間」毎または「4週間」後の投与は、約28日（ ± 5 日）、約1ヶ月または約28日（ ± 5 日）後の投与を指し、最大5週間（ ± 5 日）毎までを包含し得る。

20

【0158】

「2～4週間」毎または「2～4週間」後の投与は、約2週間（ ± 5 日）、3週間（ ± 5 日間）、または4週間（ ± 5 日）後の投与を指す。

【0159】

「8週間」毎または「8週間」後の投与は、約2ヶ月後（ ± 5 日）または約56（ ± 5 日）後の投与を指す。

【0160】

「12週間」毎または「12週間」後の投与は、約3カ月、約84日後（ ± 5 日）、約90日間（ ± 5 日）、または約84日間（ ± 5 日）後の投与を指す。

30

【0161】

「16週間」毎または「16週間」後の投与は、約4ヶ月後または約112日後（ ± 5 日）後の投与を指す。

【0162】

「12～20週間」毎または「12～20週間」後の投与は、約12、13、14、15、16、17、18、19、または20週間（ ± 5 日）、好ましくは約12～16週間（ ± 5 日）、約12週間（ ± 5 日）、約16週間（ ± 5 日）、または約20週間（ ± 5 日）後の投与を指す。

【0163】

「12～20週間」毎の投与とは、約12、13、14、15、16、17、18、19、または20週間（ ± 5 日）、好ましくは約12～16週間（ ± 5 日）、約12週間（ ± 5 日）、約16週間（ ± 5 日）、または約20週間（ ± 5 日）後の投与を指す。

40

【0164】

8mg以上の用量は、約8mgの用量または8mg超の用量、例えば、約9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20mgを包含する。

【0165】

本明細書で特定される任意の投与頻度は、本発明の一実施形態では、投与頻度「 ± 5 日」と表され得る。（例えば、「4週間」と記載されている場合、本発明は、4週間 ± 5 日などの実施形態も含む）。 ± 5 日という文言は、 ± 1 、 ± 2 、 ± 3 、 ± 4 、および／または ± 5 日を含む。

50

【0166】

本発明で使用する場合、「連続的に投与する」は、VEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の各用量が、異なる時点、例えば、所定の間隔（例えば、数時間、数日、数週間、または数か月）によって分けられた異なる日に、被験者へ投与されることを意味する。本発明は、被験者の眼に、VEGFアンタゴニスト（例えばアフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の単回初期用量、続いて、VEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の1回または複数回の2次用量、続いて、VEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の1回または複数回の三次用量を連続的に投与することを含む方法を含む。

10

【0167】

血管新生性眼障害を処置または予防するためのVEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の有効または治療上の有効用量は、そのような徴候および／もしくは症状の退行もしくは排除を誘導することによるか、またはそのような徴候および／もしくは症状の進行を阻害することによるかにかかわらず、処置される被験者における疾患または状態の1つまたは複数の徴候および／または症状を緩和するのに十分なVEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の量を指す。本発明の一実施形態では、VEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）の有効な用量または治療上有効な用量は、約8mg以上を毎月3回、続いて12～20週間毎に1回である。本発明の一実施形態では、徴候および／または症状の緩和は、例えば、1年までに、（ベースラインに対して）5文字以上、10文字、または15文字のBCVAの獲得（例えば、nAMD患者／被験者における5以上の文字の改善および／またはDME患者／被験者における8～14文字の改善）の達成、69文字以上のBCVAの達成、中心窩中心の流体なしの達成、中心網膜厚（CRT）の約150マイクロメートル以上の減少（例えば、nAMD被験者／患者において300マイクロメートル未満の減少、および／またはDRもしくはRVO患者／被験者において少なくとも約200マイクロメートルの減少）または正常なCRTの達成（例えば、約300マイクロメートル以下の減少）、および／またはフルオレセイン血管造影法において漏出なしの達成である。

20

【0168】

本発明の一実施形態では、例えば、処置の開始後、60週目までに、HDq12-20、HDq16、またはHDq16を受ける被験者は、2q8レジメンを投与される被験者よりも、1ヶ月または1／4カ月毎に、より少ない回数の注射を受ける。例えば、HDq12を受ける被験者は、60週間にわたって約7回の注射を受け、および／またはHDq16レジメンを受ける被験者は、60週間にわたって約6回の注射を受ける。

30

【0169】

「血管新生性眼障害」は、血管の成長もしくは増殖によってまたはそれに関連して、および／または血管漏出によって引き起こされる眼の任意の疾患を意味する。本明細書の製剤および方法を使用して処置可能または予防可能な血管新生性眼障害の非限定的な例には、以下が含まれる：

40

- ・ 加齢性黄斑変性症（新生血管（nAMD））、
- ・ 黄斑浮腫（ME）、
- ・ 網膜静脈閉塞症後の黄斑浮腫（ME-RVO）、
- ・ 網膜静脈閉塞症（RVO）、
- ・ 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）、
- ・ 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）、
- ・ 糖尿病性黄斑浮腫（DME）、
- ・ 脈絡膜血管新生（CNV）、
- ・ 虹彩血管新生、
- ・ 血管新生緑内障、

50

- ・ 緑内障の術後線維症、
- ・ 増殖性硝子体網膜症（PVR）、
- ・ 視神経乳頭血管新生、
- ・ 角膜血管新生、
- ・ 網膜血管新生、
- ・ 硝子体血管新生、
- ・ パンヌス、
- ・ 任意選択で、被験者がnAMDも有する、ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）、
- ・ 翼状片、
- ・ 血管性網膜症、
- ・ 糖尿病性網膜症（例えば、非増殖性糖尿病性網膜症（例えば、約47または53の糖尿病性網膜症重症度スケール（DRSS）レベルを特徴とする）または増殖性糖尿病性網膜症、例えば、DMEに罹患していない被験者）、および
- ・ 糖尿病性黄斑浮腫（DME）を有する被験者の糖尿病性網膜症。

10

【0170】

本発明は、必要とする被験者において血管新生性眼障害（例えば、nAMD）を処置するための方法を提供し、本方法は、初期負荷用量（例えば、2mg以上、4mg以上、または好ましくは約8mg以上のVEGFアンタゴニストまたは阻害剤、例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質）を（例えば、約2～4または3～5週間毎、好ましくは4週間毎、好ましくは、3回の初期負荷用量）、続いて、12～20週間、好ましくは12～16週間、12週間、16週間、又は20週間毎に連続投与することを含み、被験者は、処置の開始後、例えば、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目まで、以下を達成および／または維持する、

20

- ・ 早期処置糖尿病性網膜症検査（ETDRS）視力表によって測定される、（例えば、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに）1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10文字、または5文字以上、10文字以上、15文字以上、もしくは20文字以上のBCVA増加、または処置の過程中的BCVA喪失の欠如、

30

- ・ 用量レジメンの修正を受けない、例えば、用量（例えば、三次用量）間の間隔が、いったん開始されたら、例えば、少なくとも48、60、または96週間、HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20処置レジメンから減少される。

- ・ 例えば、少なくとも48、60または96週間、全てのスケジュールされた用量の100%を投与される、

- ・ 12週間の期間にわたって、例えば、36週目または48週目までに平均したBCVAの増加、

- ・ 被験者がnAMDおよびPCVを有する場合、（例えば、第4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに）網膜内液（IRF）なしおよび／または網膜下液なしおよび／または網膜下上皮液なし、

40

- ・ 例えば、被験者がnAMDおよびPCVを有する場合、（例えば、処置の開始後、例えば約4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92または96週目までに）中心サブフィールドに流体（総流体、網膜内液[IRF]および／または網膜下液[SRF]および／または網膜下上皮流体）のない網膜、

- ・ （例えば、処置の開始後、約4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92または96週目までに）網膜下色素上皮液なし、

- ・ （例えば、処置の開始後、約4、8、12、16、20、24、28、32、36

50

、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに)フルオレセイン血管造影法(F A)による流体漏出の欠如、

・ 例えば、ベースラインサイズが約6または6.5mm²である場合、(例えば、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに)約2.9、3、3.5、3.65、または4mm²の脈絡新生血管(CNV)サイズの減少、

・ (例えば、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに)ベースラインからの全病変CNV面積の減少、

・ (例えば、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92または96週目までに)例えば、中央サブフィールドのIRFおよび/またはSRFの喪失、

・ (例えば、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに)例えば、約125、150、175、または200マイクロメートルの中心サブフィールド網膜厚(CST)の減少、

・ (例えば、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに)例えば、国立眼科研究所視覚機能アンケート-25(NEI-VFQ-25)によって測定される、例えば、約3または4ポイントの視力関連の生活の質の向上(例えば、ベースラインスコアは約76または77である)、

・ (例えば、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までの)血圧上昇、眼内圧上昇、視力障害、硝子体飛蚊症、硝子体剥離、虹彩新生血管形成、および/または硝子体出血などの、処置下発現有害事象(AE)および/または重篤なAE(SAE)、例えば、注射後30日以内の任意の時点で起こる処置下発現有害事象の欠如、

・ (例えば、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに)少なくとも69のETDRS文字スコア(約20/40スネレン相当表)、ならびに/または

・ nAMDに罹患している被験者における、最初の3カ月間は約4週間毎に2mg、続いて、約8週間毎に1回または2カ月毎に1回2mgを硝子体内投与されるアフリベルセプトと同様の効力および/または安全性であり、例えば、効力はBCVAの向上および/または中心網膜厚の減少として測定され、安全性は血圧上昇、眼内圧上昇、視力障害、硝子体性疾患、硝子体剥離、虹彩血管新生、および/または硝子体出血などの有害事象(注射後30日以内のいずれかの時点で発生する処置下発現事象)の発生率として測定される、

【0171】

本発明は、必要とする被験者において血管新生性眼障害(例えば、nAMD)を処置するための方法を提供し、本方法は、初期負荷用量(例えば、2mg以上、4mg以上、または好ましくは約8mg以上のVEGFアンタゴニストまたは阻害剤、例えば、アフリベルセプトなどのVEGF受容体融合タンパク質)を(例えば、約2~4または3~5週間毎、好ましくは4週間毎、好ましくは、3回の初期負荷用量)、続いて、12~20週間、好ましくは12~16週間、12週間、16週間、又は20週間毎に連続投与することを含み、被験者は、処置の開始後、例えば、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84

10

20

30

40

50

- ・ 88、92、または96週目までに、以下を達成および／または維持する、
 - ・ 処置を受けている間の抗薬物抗体（例えば、抗アフリベルセプト）の未検出、
 - ・ 処置の開始後4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに最良矯正視力（BCVA）の改善、
 - ・ （例えば、処置の開始後4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80、84、88、92、または96週目までに）例えば、早期処置糖尿病性網膜症検査（ETDRS）視力表またはスネレン等価物によって測定される、2文字以上、3文字以上、4文字以上、5文字以上、6文字以上または7文字以上のBCVAの向上、
 - ・ 処置の開始後4週目までに、HDq12レジメンの場合には約2または3文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約3文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後8週目までに、HDq12レジメンの場合には約5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約4または5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後12週目までに、HDq12レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後16週目までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後20週目までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後24週目までに、HDq12レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合には約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後52週目までに、HDq12レジメンの場合には約7または8文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善、
 - ・ 処置の開始後56週目までに、HDq12レジメンの場合には約6または7文字の

BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 6 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 または 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 3 6 ~ 約 4 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 もしくは 7 文字の BCVA の改善、または最大 4 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 もしくは 7 文字の BCVA の改善、または最大 4 0 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 4 8 ~ 約 6 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 もしくは 7 文字の BCVA の改善、または最大 4 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 もしくは 7 文字の BCVA の改善、または最大 4 0 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 4 8 または 6 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンまたは HD q 1 6 レジメンの場合には少なくとも約 5、1 0、または 1 5 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 4 8 または 6 0 または 9 6 週までに、HD q 1 2 レジメンまたは HD q 1 6 レジメンの場合には 5、1 0 または 1 5 文字の BCVA (ETDRS 文字または スネレン 相当表) を喪失しない、

- ・ 処置の開始後、約 8、9、1 0、1 1、または 1 2 週目までに BCVA の改善 (約 ± 1 または ± 2 ETDRS 文字または スネレン 相当表内) が達成され、その後の処置レジメン中、例えば少なくとも 4 8 週まで維持される、

- ・ 約 4 8 週目または 6 0 週目までに、HD q 1 2 または HD q 1 6 レジメンを受けた場合には少なくとも 6 9 文字の BCVA (ETDRS 文字または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 3 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 3 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 5 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 5 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 1 2 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 1 6 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 2 0 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 2 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 2 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 3 2 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表)、

- ・ 処置の開始後 3 6 週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約 6 7 文字の BCVA (ETDRS または スネレン 相当表) または HD q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字

10

20

30

40

50

の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 40 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 6 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 44 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 6 8 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 48 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 6 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 36 週目～48 週目の、H D q 1 2 レジメンの場合には約 6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、もしくは 7 2 文字または最大 9 1 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 36 週目～48 週目の、H D q 1 6 レジメンの場合には約 6 6、6 7、6 8、6 9、もしくは 7 0 文字または最大 9 4 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 48 週目～60 週目の、H D q 1 2 レジメンの場合には約 6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、もしくは 7 2 文字または最大 9 1 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 48 週目～60 週目の、H D q 1 6 レジメンの場合には約 6 6、6 7、6 8、6 9、もしくは 7 0 文字または最大 9 4 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が 5 4 文字以下である場合、約 7、8、9、10、または 11 文字の B C V A の改善 (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が 5 5～7 3 文字以下である場合、約 5、6、または 7 文字の B C V A の改善 (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が約 7 4 文字以上である場合、約 1、2、または 3 文字の B C V A の改善 (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が約 6 3 文字以下であり、ベースライン C R T が 400 マイクロメートル未満である場合、約 4、5、または 6 文字の B C V A の改善 (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が約 5 2～5 3 文字以下であり、ベースライン C R T が 400 マイクロメートル以上である場合、約 5、6、7、8、または 9 文字の B C V A の改善 (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が約 5 6、5 7、または 5 8 文字であり、被験者が最小古典的 C N V を有する場合、約 2、3、4、5、または 6 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が約 6 2、6 3、または 6 4 文字であり、被験者が不顕性 C N V を有する場合、約 5 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 約 48 週目までに、例えば、ベースライン B C V A が約 5 3 文字または 5 4 文字であり、被験者が優勢古典的 C N V を有する場合、約 6、7、8、9、または 10 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善、

- ・ 処置の開始後 52 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 6 7 または 6 8 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 または 6 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

- ・ 処置の開始後 56 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 6 6 または 6 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 6 6 または 6 7 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表)、

10

20

30

40

50

・ 処置の開始後60週目までに、HDq12レジメンの場合には約66または67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66または67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）、

・ 処置の開始後48～約60週目までに、HDq12レジメンの場合には約66～約72文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66～約70文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）、

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約4週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約59文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

10

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約8週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約63文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約65文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約12週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約63文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約66文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

20

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約16週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約67文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約20週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約68文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

30

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約24週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約67文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約28週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約65文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約68文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

40

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約32週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約71文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約60文字である）、

・ ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）および血管新生加齢性黄斑変性症（nAMD）を有する被験者において、処置の開始後約36週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA（ETDRS）（例えば、ベースラインBCVAが約57文字である）、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約71文字のBCVA

50

(E T D R S) の B C V A (例 えば、こ こ で、ベ ース ライン B C V A は 約 6 0 文 字 で あ る) 、

- ・ ポリープ状脈絡膜血管症 (P C V) および血管新生加齢性黄斑変性症 (n A M D) を有する被験者において、処置の開始後約 4 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 6 5 文字の B C V A (E T D R S) (例 えば、ベ ース ライン B C V A が 約 5 7 文字である) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 6 9 文字の B C V A (E T D R S) (例 えば、ベ ース ライン B C V A が 約 6 0 文字である) 、

- ・ ポリープ状脈絡膜血管症 (P C V) および血管新生加齢性黄斑変性 (n A M D) を有する被験者において、処置の開始後約 4 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 6 5 文字の B C V A (E T D R S) (例 えば、ベ ース ライン B C V A が 約 5 7 文字である) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 6 8 文字の B C V A (E T D R S) (例 えば、ベ ース ライン B C V A が 約 6 0 文字である) 、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 3 . 0 文字 (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 3 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 6 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 5 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 1 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 7 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 6 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 1 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 7 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 7 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 2 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 7 . 0 文字の B C V A (E T D R S) の B C V A の増加、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 7 . 0 文字の増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 2 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 7 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 5 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 2 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 9 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 7 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 3 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 8 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 1 0 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 3 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 8 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 1 0 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 9 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 8 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 9 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 8 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 9 . 0 文字の B C V A (E T D R S) 、および / または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 9 . 0 文字の B C V A 増加、

- ・ ポリープ状脈絡膜血管症 (P C V) および血管新生加齢性黄斑変性 (n A M D) を有する被験者において、処置の開始後約 4 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた

場合の約 65 文字の B C V A (E T D R S) (例えば、ベースライン B C V A が約 57 文字である)、および／または H D q 16 レジメンを受けた場合の約 69 文字の B C V A (E T D R S) (例えば、ベースライン B C V A が約 60 文字である)、

- ・ 処置の開始後約 12 週目までに、H D q 12 レジメンを受ける場合に約 0.45 (± 2.3) または 0.5 (± 2.3) または 0.23 mm² または最大 11 mm² または H D q 16 レジメンを受ける場合に約 0.40 (± 2.6) または 0.13 mm² または最大 17 mm² の総病変サイズの減少 (例えば、ベースライン総病変面積が約 5 または 6 または 7 mm² である)、

- ・ 処置の開始後約 48 週目までに、H D q 12 レジメンを受ける場合に約 0.36 または 0.4 または 0.46 または 0.26 (± 2.9 または ± 0.19) mm² または H D q 16 レジメンを受ける場合に約 0.2、0.2856、0.3、または 0.04 (± 3.2 または ± 0.2) mm² または最大 16 mm² の総病変サイズの減少 (例えば、ベースライン総病変面積が約 5 または 6 または 7 mm² である)、

- ・ 処置の開始後約 60 週目までに、H D q 12 レジメンを受ける場合に約 0.52 または 0.6 または 0.32 (± 2.8) mm² または最大 14 mm² または H D q 16 レジメンを受ける場合に約 0.35 または 0.4 または 0.14 (± 3.2) mm² または最大 17 mm² の総病変サイズの減少 (例えば、ベースライン総病変面積が約 5 または 6 または 7 mm² である)、

- ・ 処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、または 48 週目までに、例えば、少なくとも約 100、125、130、135、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、または 150 マイクロメートル中心網膜厚 (C R T) の減少、

- ・ 処置の開始後 4 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -120 もしくは -121 もしくは -122 もしくは -122.4 もしくは -120.2 マイクロメートルまたは H D q 16 レジメンの場合には約 -126 もしくは -127 もしくは -126.6 もしくは -126.3 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 8 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -132、-133、-134、-135 もしくは -136 もしくは -136.2 もしくは -132.8 マイクロメートルまたは H D q 16 レジメンの場合には約 -139 もしくは -140 もしくは -139.5 もしくは -139.6 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 12 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -136、-137、-138、-139、-140、もしくは -141 もしくは -140.9 もしくは -136.6 マイクロメートルまたは H D q 16 レジメンの場合には約 -144 もしくは -143 もしくは -143.5 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 16 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -120 もしくは -121 もしくは -122 もしくは -123 もしくは -124 もしくは -123.4 もしくは -120.1 マイクロメートルまたは H D q 16 レジメンの場合には約 -132 もしくは -133 もしくは -132.1 もしくは -133.1 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 20 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -110 もしくは -111 もしくは -112 もしくは -113 もしくは -114 もしくは -113.6 もしくは -110.9 マイクロメートルまたは H D q 16 レジメンの場合には約 -115 もしくは -116 もしくは -117 もしくは -118 もしくは -115.8 もしくは -117.7 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 24 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -134、-135、-136、もしくは -137、もしくは -138、もしくは -137.6、もしくは -134.9 マイクロメートルまたは H D q 16 レジメンの場合には約 -105 もしくは -106 もしくは -107 もしくは -108 もしくは -105.3 もしくは -107.8 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後 28 週目までに、H D q 12 レジメンの場合には約 -130、-13

1、もしくは－132もしくは－133もしくは－134もしくは－133．7もしくは－130．7マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約－144もしくは－145もしくは－146もしくは－147もしくは－148もしくは－144．7もしくは－147．2マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約－118もしくは－19もしくは－120もしくは－121もしくは－120．4もしくは－118．1マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約－141もしくは－142もしくは－143もしくは－144もしくは－141．5もしくは－144マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約－142もしくは－143もしくは－144もしくは－144．2もしくは－142．2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約－126もしくは－127、－128もしくは－129もしくは－130もしくは－131もしくは－126．4もしくは－130．5マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約－131、－132、－133、もしくは－134、もしくは－133．8、もしくは－131．2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約－127、－128もしくは－127．5マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約－120もしくは－121もしくは－122もしくは－123もしくは－124もしくは－125もしくは－124．7もしくは－120．3マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約－143、－144もしくは－145もしくは－144．8マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合には約－141、－141．9、－142、－142．3、－143、－144、－144．4、－145、－146、－147、－147．37、もしくは－148マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約370マイクロメートルである）またはHDq16レジメンの場合には約－143、－144、－145、－146、－146．76、－147、－147．1、－148、－143．8、もしくは－147．1マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後60週目までに、HDq16レジメンの場合には約－153マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

・ 処置の開始後4週目までに、HDq12レジメンの場合には約248．2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には244．1マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、

・ 処置の開始後8週目までに、HDq12レジメンの場合には約234．4マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には231．2マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、

・ 処置の開始後12週目までに、HDq12レジメンの場合には約229．7マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約226．7マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、

・ 処置の開始後16週目までに、HDq12レジメンの場合には約247．2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約238．6マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、

・ 処置の開始後20週目までに、HDq12レジメンの場合には約257マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約254．9マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、

・ 処置の開始後24週目までに、HDq12レジメンの場合には約233マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約265．4マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、

10

20

30

40

50

- ・ 処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合には約236.9マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約226マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約250.2マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約229.2マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約226.4マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約244.3マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約236.8マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約243.7マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約245.9マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約227.7マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合には約226マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約226.9マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後52週目までに、HDq12レジメンの場合には約227.4マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約231.1マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後56週目までに、HDq12レジメンの場合には約234.3マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約233.2マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 処置の開始後60週目までに、HDq12レジメンの場合には約218.8マイクロメートルまたはHDq16レジメンの場合には約221.9マイクロメートル（例えば初期CRTは約370マイクロメートルである）の中心網膜厚、
- ・ 0週目（処置の開始）から4週目の間の、HDq12レジメンの場合には約-112もしくは-113もしくは-112.4マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 4週目と8週目との間の、HDq12レジメンの場合には約-13または-14または-13.8マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 8週目と12週目との間の、HDq12レジメンの場合には約-4または-5または-4.7マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 20週目と24週目との間の、HDq12レジメンの場合には約-24または-25マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 32週目と36週目との間の、HDq12レジメンの場合には約-23または-24または-23.8マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 44週目と48週目との間の、HDq12レジメンの場合には約-19または-20または-19.7マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 0週目と4週目との間の、HDq16レジメンの場合には約-126、-127、または-126.6マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 4週目と8週目との間の、HDq16レジメンの場合には約-12、-13、または-12.9マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 8週目と12週目との間の、HDq16レジメンの場合には約-4または-5または-4.5マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 24週目と28週目との間の、HDq16レジメンの場合には約-39、-40、または-39.4マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ 36週目～40週目の間の、HDq16レジメンの場合には約0または-1または-0.6マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
- ・ H40週目と44週目との間の、HDq16レジメンの場合には約-15または-

10

20

30

40

50

1 6 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 4 4 週目と 4 8 週目との間の、H D q 1 6 レジメンの場合には約 0 または - 1 または - 0 . 8 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 5 6 週目から 6 0 週目の間の、H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 1、- 1 2、または - 1 1 . 3 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

- ・ 処置の開始後約 4、5、6、7、もしくは 8 週目までの C R T、または処置の開始後 4、5、6、7、もしくは 8 週目までの C R T 減少が、その後の前記処置レジメン中、例えば、少なくとも 4 8 週間まで（約 ± 1 0、± 1 1、または ± 1 2 マイクロメートル内に）維持される、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 3 0 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 1 1 . 6 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 5 2 . 5 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 3 4 . 5 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 1 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 6 0 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 4 7 . 7 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 1 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 5 0 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 4 1 . 1 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 2 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 3 5 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 2 8 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 2 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 6 2 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 1 5 . 7 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 2 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 6 3 . 4 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 4 7 . 9 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 3 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 4 8 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 4 2 . 3 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 3 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 6 7 . 4 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 3 2 . 6 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 5 9 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚（C R T）の変化および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 2 1 . 1 マイクロメートルの C R T の変化、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 4 週目までに

10

20

30

40

50

、HDq12レジメンを受けた場合の約-146.7マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約-143.9マイクロメートルのCRTの変化、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約48週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約-170.6マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約-146.1マイクロメートルのCRTの変化、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約4週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約260.2マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約263.6マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約8週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約237.9マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約240.7マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約12週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約229.5マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約227.5マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約16週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約240.4マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約234.1マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約20週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約254.5マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約247.2マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約24週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約227.7マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約259.5マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約28週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約227マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約227.3マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約32週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約242.2マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約232.9マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、

- ・ PCVおよびnAMDを有する被験者において、処置の開始後約36週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約223マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／または

10

20

30

40

50

H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 2 4 2 . 6 マイクロメートル（例えば、ベースライン C R T は約 3 7 5 . 2 マイクロメートルである）の C R T、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 2 3 1 . 2 マイクロメートル（例えば、ベースライン C R T は約 3 9 0 . 4 マイクロメートルである）の中心網膜厚（C R T）および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 2 5 4 . 1 マイクロメートル（例えば、ベースライン C R T は約 3 7 5 . 2 マイクロメートルである）の C R T、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 2 4 3 . 7 マイクロメートル（例えば、ベースライン C R T は約 3 9 0 . 4 マイクロメートルである）の中心網膜厚（C R T）および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 2 3 1 . 3 マイクロメートル（例えば、ベースライン C R T は約 3 7 5 . 2 マイクロメートルである）の C R T、

- ・ P C V および n A M D を有する被験者において、処置の開始後約 4 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンを受けた場合の約 2 1 9 . 8 マイクロメートル（例えば、ベースライン C R T は約 3 9 0 . 4 マイクロメートルである）の中心網膜厚（C R T）および／または H D q 1 6 レジメンを受けた場合の約 2 2 9 . 1 マイクロメートル（例えば、ベースライン C R T は約 3 7 5 . 2 マイクロメートルである）の C R T、

- ・ H D q 1 2 レジメンを受けた場合の 1 2 週目までに、（例えば、処置の開始時のベースラインサイズが約 4、5、または 6 mm² である場合）約 0 . 6、1 . 5、1、または 2 mm²（± 3 . 7 mm²）、または最大約 1 1 または 1 2 mm² の脈絡膜新生血管サイズの減少、

- ・ H D q 1 2 レジメンを受けた場合の 4 8 週目までに、（例えば、処置の開始時のベースラインサイズが約 4、5 または 6 mm² である場合）約 2、3、4、3 . 5、または 2 . 5 mm²（± 5 mm²）、または最大約 1 5 または 1 6 mm² の脈絡膜新生血管サイズの減少、

- ・ H D q 1 2 レジメンを受けた場合の 6 0 週目までに、（例えば、処置の開始時のベースラインサイズが約 4、5、または 6 mm² である場合）約 2、3、4、3 . 8、2 . 8 mm²（± 5 mm²）、または最大 1 3 mm² の脈絡膜新生血管サイズの減少、

- ・ H D q 1 6 レジメンを受けた場合の 1 2 週目までに、（例えば、処置の開始時のベースラインサイズが約 4、4 . 5、5、6、6 . 5、または 7 mm² である場合）約 1、2、0 . 5、または 1 . 5 mm²（± 4 . 2 mm²）、または最大 1 7 mm² の脈絡膜新生血管サイズの減少。

- ・ H D q 1 6 レジメンを受けた場合の 4 8 週目までに、（例えば、処置の開始時のベースラインサイズが約 4、4 . 5、5、6、6 . 5、または 7 mm² である場合）約 1、2、1 . 4、または 3 mm²（± 5 mm²）、または最大 1 6 mm² の脈絡膜新生血管サイズ（mm²）の減少、

- ・ H D q 1 6 レジメンを受けた場合の 6 0 週目までに、（例えば、処置の開始時のベースラインサイズが約 4、4 . 5、5、6、6 . 5、または 7 mm² である場合）約 2、3、4、または 3 . 7 mm²（± 5 . 7 mm²）、または最大 1 7 mm² の脈絡膜新生血管サイズの減少、

- ・ ベースラインでは、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度は約 0 m g / L（または 0 . 0 1 5 6 m g / L 未満）である、

- ・ H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始から約 4 時間後に、約 0 . 0 4（± 0 . 0 6）または 0 m g / L（または 0 . 0 1 5 6 m g / L 未満）の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始から約 8 時間後に、約 0 . 0 5（± 3 . 8）、0 . 1（± 0 . 1 0 2）、または 0 . 0 6 7 m g / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

- ・ H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始後約 2 日目に、約 0 . 1 1（± 2 . 2 1）、0 . 1 4 6（± 0 . 1 1 0）、または 0 . 0 9 0 3 m g / L の血漿中の遊離アフリベ

10

20

30

40

50

ルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 3 日目に、約 0.11 (± 2.06)、0.137 (± 0.0947)、または 0.112 mg / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 5 日目に、0.08 (± 1.86)、0.09 (± 0.048)、または 0.085 mg / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 8 日目に、約 0.07 (± 1.75)、0.0794 (± 0.041)、または 0.068 mg / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 15 日目に、約 0.04 (± 1.76)、0.044 (± 0.0199)、または 0.039 mg / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 22 日目に、約 0.02 (± 1.76)、0.021 (± 0.0148)、または 0.023 mg / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 29 日目に、約 0.0077 (± 0.0096) または 0 mg / L (または 0.0156 mg / L 未満) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 48 週目に、約 0.014 mg / L (± 0.018) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 48 週目に、約 0.00056 mg / L (± 0.0038) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 28 週目に、約 0.00088 mg / L (± 0.0053) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 28 週目に、約 0.015 mg / L (± 0.016) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 12 週目に、約 0.02 mg / L (± 2) または約 0.028 mg / L (± 0.023) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 12 週目に、約 0.02 mg / L (± 2) または約 0.029 mg / L (± 0.023) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 4 週目に、約 0.017 mg / L (± 0.016) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 4 週目に、約 0.017 mg / L (± 0.016) の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始から投与の約 4 時間後に、約 0.00 mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始から投与の約 8 時間後、約 0.00 mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 2 日目に、約 0.06 (± 3.50) または 0.12 (± 0.19) mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 3 日目に、約 0.13 (± 2.07) または 0.17 (± 0.155) mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 5 日目に、約 0.18 (± 1.9) または 0.22 (± 0.157) mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 8 日目に、約 0.31 (± 1.56) または 0.33 (± 0.135) mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 15 日目に、約 0.37 (± 1.50) または 0.39 (± 0.130) mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

、

10

20

30

40

50

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 2 2 日目に、約 0 . 2 5 (± 3 . 0 0) または 0 . 3 4 (± 0 . 1 5 5) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 または HD q 1 6 の処置の開始後約 2 9 日目に、約 0 . 3 2 (± 1 . 3 9) または 0 . 3 3 (± 0 . 0 9 5 3) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 4 8 週目に、約 0 . 3 または 0 . 3 8 m g / l (± 2 . 4 または 0 . 1 8) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 4 8 週目に、約 0 . 1 7 または 0 . 2 m g / l (± 2 または 0 . 1 1) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 2 8 週目に、約 0 . 2 または 0 . 2 2 m g / l (± 1 . 8 または 0 . 1 2) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 2 8 週目に、約 0 . 3 2 または 0 . 3 7 m g / l (± 2 または 0 . 1 5) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 1 2 週目に、約 0 . 6 m g / l (± 1 . 5 または 0 . 2 2) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 1 2 週目に、約 0 . 6 m g / l (± 1 . 6 または 0 . 2 2) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 2 の処置の開始後約 4 週目に、約 0 . 3 4 または 0 . 3 8 m g / l (± 1 . 7 または 0 . 1 3) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

・ HD q 1 6 の処置の開始後約 4 週目に、約 0 . 3 3 または 0 . 3 6 m g / l (± 1 . 7 または 0 . 1 4) の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度

・ 最初の 5 回の注射については約 4 週間毎に 2 m g 、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 ヶ月毎に 1 回 2 m g で硝子体内投与されるアフリベルセプトと比較して非劣性 B V C A 、

・ 最初の 3 回または 4 回または 5 回の注射に対しておよそ 4 週間毎に 2 m g 、続いておよそ 8 週間毎に 1 回または 2 カ月毎に 1 回 2 m g で硝子体内投与されるアフリベルセプトの場合と同様の、D M E に罹患している被験者における眼内安全（例えば、眼内圧）および非眼内安全（例えば、高血圧事象または A P T C 事象）または死亡率、

・ 翼状片、n A M D に罹患している被験者における、最初の 3 回の注射は約 4 週間毎に 2 m g 、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 カ月毎に 1 回 2 m g を硝子体内投与されるアフリベルセプトと同様の効力および／または安全性であり、例えば、効力は B C V A の向上および／または中心網膜厚の減少として測定され、例えば、安全性は血圧上昇、眼内圧上昇、視力障害、硝子体性疾患、硝子体剥離、虹彩血管新生、および／または硝子体出血などの有害事象（注射後 3 0 日以内のいずれかの時点で発生する処置下発現事象）の発生率として測定される、

・ 処置の開始後約 1 、 1 . 5 、 2 、または 3 日目の血漿中ピーク遊離アフリベルセプト濃度、

・ 約 0 . 1 、 0 . 1 2 、 0 . 1 3 、 0 . 1 4 、または 0 . 2 m g / l の血漿中の最大遊離アフリベルセプト濃度、

・ 約 1 0 、 1 1 、 1 2 または 1 3 日目の遊離アフリベルセプトの血漿中半減期、

・ 処置の開始後約 1 4 日目の血漿中ピーク調整結合アフリベルセプト濃度、

・ 約 0 . 4 m g / l の血漿中の最大遊離アフリベルセプト濃度、および／または

・ 約 2 8 1 日目の遊離アフリベルセプトの血漿中半減期。

【 0 1 7 2 】

すなわち、本発明は以下を提供する。

・ P C V および n A M D を有する必要とする被験者において、処置の開始後約 4 週目までに、HD q 1 2 レジメンを受けた場合の約 - 1 3 0 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚 (C R T) の変化および／または HD q 1 6 レジメンを受けた場合の約 - 1 1 1 . 6 マイクロメートルの C R T の変化、処置の開始後約 8 週目までに、HD q 1 2 レジメンを受

10

20

30

40

50

けた場合の約－152.5マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約－134.5マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約12週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－160.9マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約－147.7マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約16週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－150マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約－141.1マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約20週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－135.9マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約－128マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約24週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－162.7マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合、約－115.7マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約28週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－163.4マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約－147.9マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約32週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－148.2マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約－142.3マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約36週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－167.4マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合、約－132.6マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約40週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－159.2マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約－121.1マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約44週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－146.7マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合、約－143.9マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約48週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約－170.6マイクロメートルの中心網膜厚（CRT）の変化および／またはHDq16レジメンを受けた場合、約－146.1マイクロメートルのCRTの変化、処置の開始後約4週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約260.2マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約263.6マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、処置の開始後約8週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約237.9マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約240.7マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、処置の開始後約12週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約229.5マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約227.5マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、処置の開始後約16週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約240.4マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約234.1マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、処置の開始後約20週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約254.5マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである）の中心網膜厚（CRT）および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約247.2マイクロメートル（例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである）のCRT、処置の開始後約24週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約227.7マイクロメートル（

10

20

30

40

50

例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである)の中心網膜厚(CRT)および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約259.5マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである)のCRT、処置の開始後約28週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約227マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである)の中心網膜厚(CRT)および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約227.3マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである)のCRT、処置の開始後約32週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約242.2マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである)の中心網膜厚(CRT)および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約232.9マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである)のCRT、処置の開始後約36週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約223マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである)の中心網膜厚(CRT)および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約242.6マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである)のCRT、処置の開始後約40週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約231.2マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである)の中心網膜厚(CRT)および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約254.1マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである)のCRT、処置の開始後約44週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約243.7マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである)の中心網膜厚(CRT)および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約231.3マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである)のCRT、および/または処置の開始後約48週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約219.8マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約390.4マイクロメートルである)の中心網膜厚(CRT)および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約229.1マイクロメートル(例えば、ベースラインCRTは約375.2マイクロメートルである)のCRT、を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後(HDq12レジメン)または16週間後(HDq16レジメン)に投与される、方法。

10

20

30

40

50

【0173】

・ PCVおよびnAMDを有する必要とする被験者において、処置の開始後約4週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約3.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約3.0文字の増加、処置の開始後約8週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約6.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約5.0文字の増加、処置の開始後約12週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約7.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約6.0文字の増加、処置の開始後約16週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約7.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約7.0文字の増加、処置の開始後約20週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約7.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約7.0文字の増加、処置の開始後約24週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約7.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約5.0文字の増加、処置の開始後約28週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約

9.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約7.0文字の増加、処置の開始後約32週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約8.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約10.0文字の増加、処置の開始後約36週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約8.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約10.0文字の増加、処置の開始後約40週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約9.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約10.0文字の増加、処置の開始後約44週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約9.0文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約8.0文字の増加、処置の開始後約48週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約9.0もしくは10文字のBCVA(ETDRS)のBCVAの増加および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約9.0文字の増加、を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間後(HDq12-20)または約12週間後(HDq12レジメン)または16週間後(HDq16レジメン)に投与される、方法。

10

20

【0174】

・ ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)およびnAMDを有する必要とする被験者において、処置の開始後約4週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約59文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAは約57文字である)および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAは約60文字である)、処置の開始後約8週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約63文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約57文字である)および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約65文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処置の開始後約12週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約63文字のBCVA(ETDRS)のBCVA(例えば、ベースラインBCVAは約57文字である)および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約66文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処置の開始後約16週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約57文字である)および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約67文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処置の開始後約20週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約57文字である)および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約68文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処置の開始後約24週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約57文字である)、および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約67文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処置の開始後約28週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約65文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約57文字である)および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約68文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処置の開始後約32週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約57文字である)および／またはHDq16レジメンを受けた場合の約71文字のBCVA(ETDRS)(例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処

30

40

50

置の開始後約36週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約64文字のBCVA (ETDRS) (例えば、ベースラインBCVAが約57文字である) および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約71文字のBCVA (ETDRS) のBCVA (例えば、ここで、ベースラインBCVAは約60文字である)、処置の開始後約40週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約65文字のBCVA (ETDRS) (例えば、ベースラインBCVAが約57文字である) および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約69文字のBCVA (ETDRS) (例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、処置の開始後約44週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約65文字のBCVA (ETDRS) (例えば、ベースラインBCVAが約57文字である) および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約68文字のBCVA (ETDRS) (例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、および/または処置の開始後約44週目までに、HDq12レジメンを受けた場合の約65文字のBCVA (ETDRS) (例えば、ベースラインBCVAが約57文字である) および/またはHDq16レジメンを受けた場合の約69文字のBCVA (ETDRS) (例えば、ベースラインBCVAが約60文字である)、を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回または複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後 (HDq12レジメン) または16週間後 (HDq16レジメン) に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害 (好ましくはnAMD) を有する必要とする被験者において、処置の開始後約12週目までに、HDq12レジメンを受ける場合に約0.4475 (±2.3) または0.5 (±2.3) mm² またはHDq16レジメンを受ける場合に約0.3923 (±2.6) または0.4 (±2.6) mm² の総病変サイズの減少、処置の開始後約48週目までに、HDq12レジメンを受ける場合に約0.3628 (±2.9) または0.4 (±2.9) mm² またはHDq16レジメンを受ける場合に約0.2856 (±3.2) または0.3 (±3.2) mm² の総病変サイズの減少、および/または処置の開始後約60週目までに、HDq12レジメンを受ける場合に約0.5199 (±2.8) または0.6 (±2.8) mm² またはHDq16レジメンを受ける場合に約0.3530 (±3.2) または0.4 (±3.2) mm² の総病変サイズの減少を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後 (HDq12レジメン) または16週間後 (HDq16レジメン) または約20週間後 (HDq20レジメン) に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害 (好ましくはnAMD) を有する必要とする被験者において、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに、血管新生早期治療糖尿病性網膜症検査 (ETDRS) 視力表によって測定される、5文字以上、10文字以上、15文字以上、または20文字以上のBCVAの増加を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12~20週間 (HDq12~20) または12週間 (HDq12レジメン) または16週間 (HDq16レジメン) または20週間 (HDq20レジメン) 後に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害 (好ましくはnAMD) を有する必要とする被験者において、投与開始後4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに網膜内液 (IRF) および網膜下液なしを達成するための方

法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12～20 週間（HD q 12～20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

- ・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに脈絡膜血管新生（CNV）サイズの減少を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12～20 週間（HD q 12～20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

10

- ・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までにベースラインからの総病変 CNV 面積の減少を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12～20 週間（HD q 12～20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

20

- ・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに中央サブフィールドの IRF および／または SRF の喪失を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12～20 週間（HD q 12～20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

30

- ・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに、中心サブフィールド網膜厚（CST）の減少を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12～20 週間（HD q 12～20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

40

- ・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、治療の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに、国立眼科研究所視覚機能アンケートー 25（NEI-

50

V F Q - 2 5) によって測定される視覚関連の生活の質の向上を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 ~ 2 0 週間 (H D q 1 2 ~ 2 0) または 1 2 週間 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間 (H D q 1 6 レジメン) または 2 0 週間 (H D q 2 0 レジメン) 後に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56 または 60 週目までに、B C V A の少なくとも 6 9 の E T D R S 文字スコア (約 2 0 / 4 0 スネレン相当表) を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 ~ 2 0 週間 (H D q 1 2 ~ 2 0) または 1 2 週間 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間 (H D q 1 6 レジメン) または 2 0 週間 (H D q 2 0 レジメン) 後に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または 60 週目までに最良矯正視力 (B V C A) の改善を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 ~ 2 0 週間 (H D q 1 2 ~ 2 0) または 1 2 週間 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間 (H D q 1 6 レジメン) または 2 0 週間 (H D q 2 0 レジメン) 後に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56 または 60 週目までに、早期処置糖尿病性網膜症検査 (E T D R S) 視力表またはスネレン相当表によって測定される、2 文字以上、3 文字以上、4 文字以上、5 文字以上、6 文字以上、または 7 文字以上の B C V A 増加を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 ~ 2 0 週間 (H D q 1 2 ~ 2 0) または 1 2 週間 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間 (H D q 1 6 レジメン) または 2 0 週間 (H D q 2 0 レジメン) 後に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 または 3 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) または H D q 1 6 レジメンの場合には約 3 文字の B C V A (E T D R S またはスネレン相当表) の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

10

20

30

40

50

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始の8週間後までに、HDq12レジメンの場合には約5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約4または5文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後12週目までに、HDq12レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後16週までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始の20週間後までに、HDq12レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

40

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後24週目までに、HDq12レジメンの場合、約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

50

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合、約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合、約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合、約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合、約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合、約7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約5または6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、

処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合、約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、各二次用量は、直前の用量の約2～4週間後に投与され、各三次用量は、直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後52週目までに、HDq12レジメンの場合、約7または8文字（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、各二次用量は、直前の用量の約2～4週間後に投与され、各三次用量は、直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後56週目までに、HDq12レジメンの場合、約6または7文字（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、各二次用量は、直前の用量の約2～4週間後に投与され、各三次用量は、直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後60週目までに、HDq12レジメンの場合、約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、処置の開始後約48～約60週目までに、HDq12レジメンの場合、約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約6または7文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）の改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生性眼障害（好ましくはnAMD）を有する、必要とする被験者において、

処置の開始後60週目までに、HDq12レジメンまたはHDq16レジメンの場合、約5、10、または15文字（ETDRSまたはスネレン相当表）のBCVAの改善を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

- ・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有するそれを必要とする被験者において、処置の開始後約8、9、10、11または12週目までに約±1または±2ETDRS文字（またはスネレン相当表）のBCVAの改善を達成し、その後の処置レジメン中、少なくとも48または60週まで維持する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間（HDq12～20）または12週間（HDq12レジメン）または16週間（HDq16レジメン）または20週間（HDq20レジメン）後に投与される、方法。

- ・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後4週目までに、HDq12レジメンの場合には約63文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）、またはHDq16レジメンの場合には約63文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

- ・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後8週目までに、HDq12レジメンの場合には約65文字（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約65文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

- ・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後12週目までに、HDq12レジメンの場合には約66文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）、またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

- ・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後16週目までに、HDq12レジメンの場合には約66文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA

(ETDRSまたはスネレン相当表)を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後(HDq12レジメン)または16週間後(HDq16レジメン)に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後20週目までに、HDq12レジメンの場合には約66文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後(HDq12レジメン)または16週間後(HDq16レジメン)に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後24週目までに、HDq12レジメンの場合には約66文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後(HDq12レジメン)または16週間後(HDq16レジメン)に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後28週目までに、HDq12レジメンの場合には約67文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後(HDq12レジメン)または16週間後(HDq16レジメン)に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後32週目までに、HDq12レジメンの場合には約67文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)またはHDq16レジメンの場合には約67文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後(HDq12レジメン)または16週間後(HDq16レジメン)に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後36週目までに、HDq12レジメンの場合には約67文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA(ETDRSまたはスネレン相当表)を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF

50

受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後40週目までに、HDq12レジメンの場合には約67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後44週目までに、HDq12レジメンの場合には約68文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後48週目までに、HDq12レジメンの場合には約67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後52週目までに、HDq12レジメンの場合には約67または68文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66または67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後56週目までに、HDq12レジメンの場合には約66または67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66または67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

50

に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後60週目までに、HDq12レジメンの場合には約66または67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）またはHDq16レジメンの場合には約66または67文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後48～約60週目までに、HDq12レジメンの場合には約66～約72文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）、またはHDq16レジメンの場合には約66～70文字のBCVA（ETDRSまたはスネレン相当表）を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、約4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに、中心サブフィールドに流体（総流体、網膜液[IRF]、および／または網膜下液[SRF]）を含まない網膜を達成する方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、各二次用量は、直前の用量の約2～4週間後に投与され、各三次用量は、直前の用量の約12～20週間後（HDq12-20）または12週間後（HDq12レジメン）または16週間後（HDq16レジメン）または20週間後（HDq20レジメン）に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、約4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに網膜下色素上皮液がないことを達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間（HDq12～20）または12週間（HDq12レジメン）または16週間（HDq16レジメン）または20週間（HDq20レジメン）後に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、約4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、または60週目までに、網膜におけるフルオレセイン血管造影法（FA）で流体漏出がないことを達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12～20週間（HD

50

q 1 2 ~ 2 0) または 1 2 週間 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間 (H D q 1 6 レジメン) または 2 0 週間 (H D q 2 0 レジメン) 後に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48 または 60 週目までに、少なくとも約 100、125、130、135、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、または 150 マイクロメートルの中心網膜厚 (C R T) の減少を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 ~ 2 0 週間 (H D q 1 2 ~ 2 0) または 1 2 週間 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間 (H D q 1 6 レジメン) または 2 0 週間 (H D q 2 0 レジメン) 後に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 2 0 もしくは - 1 2 1 もしくは - 1 2 2 もしくは - 1 2 2 . 4 もしくは - 1 2 0 . 2 マイクロメートル、または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 2 6 もしくは - 1 2 7 もしくは - 1 2 6 . 6 もしくは - 1 2 6 . 3 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 3 2、- 1 3 3、- 1 3 4、- 1 3 5 もしくは - 1 3 6 もしくは - 1 3 6 . 2 もしくは - 1 3 2 . 8 マイクロメートル、または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 3 9 もしくは - 1 4 0 もしくは - 1 3 9 . 5 もしくは - 1 3 9 . 6 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 1 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 3 6、- 1 3 7、- 1 3 8、- 1 3 9、- 1 4 0 もしくは - 1 4 1 もしくは - 1 4 0 . 9 もしくは - 1 3 6 . 6 マイクロメートル、または H D q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 4 4 もしくは - 1 4 3 もしくは - 1 4 3 . 5 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成するための方法であって、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を被験者の眼に投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、H D q 1 2 レジメンの場合には処置の開始後 1 6 週目までに、約 - 1 2 0 もしくは - 1 2 1 もしくは - 1 2 2 もしくは - 1 2 3 もしくは - 1 2 4 もしくは - 1 2 3 . 4 もしくは - 1 2

50

0. 1 マイクロメートル、またはHD q 1 6 レジメンの場合には約-1 3 2 もしくは-1 3 3 もしくは-1 3 2. 1 もしくは-1 3 3. 1 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約1 2週間後(HD q 1 2 レジメン)または1 6週間後(HD q 1 6 レジメン)に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後20週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約-1 1 0 もしくは-1 1 1 もしくは-1 1 2 もしくは-1 1 3 もしくは-1 1 4 もしくは-1 1 3. 6 もしくは-1 1 0. 9 マイクロメートル、またはHD q 1 6 レジメンの場合には約-1 1 5 もしくは-1 1 6 もしくは-1 1 7 もしくは-1 1 8 もしくは-1 1 5. 8 もしくは-1 1 7. 7 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約1 2週間後(HD q 1 2 レジメン)または1 6週間後(HD q 1 6 レジメン)に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後24週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約1 3 4、-1 3 5、-1 3 6 もしくは-1 3 7 もしくは-1 3 8 もしくは-1 3 7. 6 もしくは-1 3 4. 9 マイクロメートル、またはHD q 1 6 レジメンの場合には約-1 0 5 もしくは-1 0 6 もしくは-1 0 7 もしくは-1 0 8 もしくは-1 0 5. 3 もしくは-1 0 7. 8 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約1 2週間後(HD q 1 2 レジメン)または1 6週間後(HD q 1 6 レジメン)に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後28週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約1 3 0、-1 3 1 もしくは-1 3 2 もしくは-1 3 3 もしくは-1 3 4 もしくは-1 3 3. 7 もしくは-1 3 0. 7 マイクロメートル、またはHD q 1 6 レジメンの場合には約-1 4 4 もしくは-1 4 5 もしくは-1 4 6 もしくは-1 4 7 もしくは-1 4 8 もしくは-1 4 4. 7 もしくは-1 4 7. 2 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成する方法であって、被験者の眼に、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の二次用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2~4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約1 2週間後(HD q 1 2 レジメン)または1 6週間後(HD q 1 6 レジメン)に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害(好ましくはnAMD)を有する必要とする被験者において、処置の開始後32週目までに、HD q 1 2 レジメンの場合には約-1 1 8 もしくは-1 9 もしくは-1 2 0 もしくは-1 2 1 もしくは-1 2 0. 4 もしくは-1 1 8. 1 マイクロメートル、またはHD q 1 6 レジメンの場合には約-1 4 1 もしくは-1 4 2 もしくは-1 4 3 もしくは-1 4 4 もしくは-1 4 1. 5 もしくは-1 4 4 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成する方法であって、被験者の眼に、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約8 mg 以上のVEGF受容体融合タンパク質の1回

又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 36 週までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -142 もしくは -143 もしくは -144 もしくは -144.2 もしくは -142.2 マイクロメートル、または HD q 16 レジメンの場合には約 -126 もしくは -127、-128 もしくは -129 もしくは -130 もしくは -131 もしくは -126.4 もしくは -130.5 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 40 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -131、-132、-133 または -134 または -133.8 または -131.2 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 -127、-128 もしくは -127.5 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 44 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -120 もしくは -121 もしくは -122 もしくは -123 もしくは -124 もしくは -125 もしくは -124.7 もしくは -120.3 マイクロメートル、または HD q 16 レジメンの場合には約 -143、-144 もしくは -145 もしくは -144.8 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 48 週までに、HD q 12 レジメンの場合には約 -142 または -143 または -144 または -144.4 または -142.3 マイクロメートルまたは HD q 16 レジメンの場合には約 -143 もしくは -144 もしくは -145 もしくは -146 もしくは -147 もしくは -148 もしくは -143.8 もしくは -147.1 マイクロメートルの網膜中心厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4 週目までに、HD q 12 レジメンの場合には約 248.2 マイクロメートル、HD q 16 レジメンの場合には約 244.1 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方

10

20

30

40

50

法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq 12 レジメン）または 16 週間後（HDq 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 8 週目までに、HDq 12 レジメンの場合には約 234.4 マイクロメートル、HDq 16 レジメンの場合には約 231.2 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq 12 レジメン）または 16 週間後（HDq 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 12 週目までに、HDq 12 レジメンの場合には約 229.7 マイクロメートル、または HDq 16 レジメンの場合には約 226.7 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq 12 レジメン）または 16 週間後（HDq 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 16 週目までに、HDq 12 レジメンの場合には約 247.2 マイクロメートル、または HDq 16 レジメンの場合には約 238.6 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq 12 レジメン）または 16 週間後（HDq 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 20 週目までに、HDq 12 レジメンの場合には約 257 マイクロメートル、HDq 16 レジメンの場合には約 254.9 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq 12 レジメン）または 16 週間後（HDq 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 24 週目までに、HDq 12 レジメンの場合には約 233 マイクロメートル、または HDq 16 レジメンの場合には約 265.4 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq 12 レジメン）または 16 週間後（H

10

20

30

40

50

D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 2 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 6 . 9 マイクロメートル、または H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 6 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 3 2 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 5 0 . 2 マイクロメートル、H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 9 . 2 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 3 6 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 6 . 4 マイクロメートル、または H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 4 4 . 3 マイクロメートルの中心網膜厚、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4 0 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 3 6 . 8 マイクロメートル、または H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 4 3 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4 4 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 4 5 . 9 マイクロメートル、または H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 7 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ~ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、処置の開始後 4 8 週目までに、H D q 1 2 レジメンの場合には約 2 2 6 マイクロメートル、H D q 1 6 レジメンの場合には約 2 2 6 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上の V E G F 受容体融合タンパク質の単回初期用量

50

、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq12 レジメン）または 16 週間後（HDq16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 52 週目までに、HDq12 レジメンの場合には約 227.4 マイクロメートル、HDq16 レジメンの場合には約 231.1 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq12 レジメン）または 16 週間後（HDq16 レジメン）に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 56 週目までに、HDq12 レジメンの場合には約 234.3 マイクロメートル、HDq16 レジメンの場合には約 233.2 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq12 レジメン）または 16 週間後（HDq16 レジメン）に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後 60 週目までに、HDq12 レジメンの場合には約 218.8 マイクロメートル、HDq16 レジメンの場合には約 221.9 マイクロメートルの中心網膜厚を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HDq12 レジメン）または 16 週間後（HDq16 レジメン）に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後約 4、5、6、7、もしくは 8 週目までに中心網膜厚を達成するか、または処置の開始後 4、5、6、7、もしくは 8 週目までに CRT を減少させ、その後少なくとも 48 週目までに処置レジメン中に維持する約 ±10、±11、もしくは ±12 マイクロメートル以内）方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF 受容体融合タンパク質の 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12～20 週間（HDq12～20）または 12 週間（HDq12 レジメン）または 16 週間（HDq16 レジメン）または 20 週間（HDq20 レジメン）後に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、HDq12 または HDq16 の処置の開始から約 4 時間後に、約 0.0409（±0.0605）、定量下限未満（BLQ）、または 0 mg/L（または 0.0156 mg/L 未満）の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2～4 週間後に投与され

50

、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HD q 12レジメン）または16週間後（HD q 16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12またはHD q 16の処置の開始から約8時間後に、約0.05（±3.78）、0.0973（±0.102）、または0.0672mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上アフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HD q 12レジメン）または16週間後（HD q 16レジメン）に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12またはHD q 16の処置の開始後約2日目に、約0.11（±2.21）、0.146（±0.110）または0.0903mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上アフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HD q 12レジメン）または16週間後（HD q 16レジメン）に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12またはHD q 16の処置の開始後約3日目に、約0.11（±2.06）、0.137（±0.0947）または0.112mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上アフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HD q 12レジメン）または16週間後（HD q 16レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12またはHD q 16の処置の開始後約5日目に、約0.08（±1.86）、0.0933（±0.0481）または0.0854mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約8mg以上アフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HD q 12レジメン）または16週間後（HD q 16レジメン）に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12またはHD q 16の処置の開始後約8日目に、約0.07（±1.75）、0.0794（±0.0413）、または0.0682mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約8mg以上のアフリベルセプトの単回初期用量の、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の二次用量、続いて、約8mg以上のアフリベルセプトの1回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約2～4週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約12週間後（HD q 12レジメン）または16週間後（HD q 16レジメン）に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害（好ましくはnAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12またはHD q 16の処置の開始後約15日目に、約0.04（±1.76）、0.0435（±0.0199）または0.0385mg/Lの血漿中の遊離アフリベルセ

50

ト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 22 日目に、約 0.02（±1.76）、0.0213（±0.0148）または 0.0232 mg / L の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 29 日目に、約 0.00766（±0.00958）または BLQ または 0 mg / L（または 0.0156 mg / L 未満）の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後の投与の約 4 時間後に、約 0.00 mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後の投与の約 8 時間後に、約 0.00 mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、HD q 12 または HD q 16 の処置の開始後約 2 日目に、約 0.06（±3.50）または 0.124（±0.186）mg / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、HD

q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始後約 3 日目に、約 0 . 1 3 (± 2 . 0 7) または 0 . 1 7 3 (± 0 . 1 5 5) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始後約 5 日目に、約 0 . 1 8 (± 1 . 8 8) または 0 . 2 2 3 (± 0 . 1 5 7) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

10

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始後約 8 日目に、約 0 . 3 1 (± 1 . 5 6) または 0 . 3 3 4 (± 0 . 1 3 5) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

20

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始後約 1 5 日目に、約 0 . 3 7 (± 1 . 5 0) または 0 . 3 9 3 (± 0 . 1 3 0) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

30

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始後約 2 2 日目に、約 0 . 2 5 (± 3 . 0 0) または 0 . 3 3 5 (± 0 . 1 5 5) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後 (H D q 1 2 レジメン) または 1 6 週間後 (H D q 1 6 レジメン) に投与される、方法。

40

・ 血管新生眼障害 (好ましくは n A M D) を有する必要とする被験者において、H D q 1 2 または H D q 1 6 の処置の開始後約 2 9 日目に、約 0 . 3 2 (± 1 . 3 9) または 0 . 3 3 1 (± 0 . 0 9 5 3) m g / L の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用

50

量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 週間後（HD q 12 レジメン）または 16 週間後（HD q 16 レジメン）に投与される、方法。

- 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、最初の 5 回の注射については約 4 週間毎に 2 mg、続いて、約 8 週間毎に 1 回または 2 ヶ月毎に 1 回 2 mg で硝子体内投与されるアフリベルセプトと比較して非劣性 BVC A を達成する方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間（HD q 12 ～ 20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

10

- 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後約 1、1.5、2 または 3 日目に、血漿中のピーク遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間（HD q 12 ～ 20 レジメン）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

20

- 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、約 0.1、0.12、0.13、0.14、または 0.2 mg / l の血漿中の最大遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間（HD q 12 ～ 20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

30

- 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、処置の開始後約 14 日目に血漿中のピーク調整結合アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間（HD q 12 ～ 20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

および

- 血管新生眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、約 0.4 mg / l の血漿中の最大遊離アフリベルセプト濃度を達成するための方法であって、被験者の眼に、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 mg 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間（HD q 12 ～ 20）または 12 週間（HD q 12 レジメン）または 16 週間（HD q 16 レジメン）または 20 週間（HD q 20 レジメン）後に投与される、方法。

40

- 血管新生性眼障害（好ましくは nAMD）を有する必要とする被験者において、0 週目（処置の開始）から 4 週目の間の、HD q 12 レジメンの場合には約 -112 または -113 または -112.4 マイクロメートルの変化、

50

4 週目と 8 週目との間の、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 3 または - 1 4 または - 1 3 . 8 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

8 週目と 1 2 週目との間の、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 4 または - 5 または - 4 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

2 0 週目と 2 4 週目との間の、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 2 4 または - 2 5 マイクロメートルの中心網膜厚の中心網膜厚の変化、

3 2 週目と 3 6 週目との間の、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 2 3 または - 2 4 または - 2 3 . 8 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

4 4 週目と 4 8 週目との間の、HD q 1 2 レジメンの場合には約 - 1 9 または - 2 0 または - 1 9 . 7 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

0 週目と 4 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 2 6、- 1 2 7、または - 1 2 6 . 6 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

4 週目と 8 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 2、- 1 3、または - 1 2 . 9 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

8 週目と 1 2 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 4 または - 5 または - 4 . 5 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

2 4 週目と 2 8 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 3 9、- 4 0、または - 3 9 . 4 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

3 6 週目～4 0 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 0 または - 1 または - 0 . 6 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

4 0 週目と 4 4 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 5 または - 1 6 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

4 4 週目から 4 8 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 0 または - 1 または - 0 . 8 マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

5 6 週目と 6 0 週目との間の、HD q 1 6 レジメンの場合には約 - 1 1、- 1 2、または - 1 1 . 3 マイクロメートルの中心網膜厚の変化を達成する方法であって、

被験者の眼に、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約 8 m g 以上アフリベルセプトの 1 回又は複数回の二次用量、続いて、約 8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の三次用量を投与することを含み、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 1 2 週間後（HD q 1 2 レジメン）または 1 6 週間後（HD q 1 6 レジメン）に投与される、方法。

【0 1 7 5】

本発明の一実施形態では、CRT および／または網膜液は、スペクトル領域光干渉断層撮影（SD-OCT）で測定される。本発明の一実施形態では、そのような成果のいずれも、被験者が処置レジメンを受けている限り維持される。

【0 1 7 6】

結合アフリベルセプト（調整結合アフリベルセプト）の分子量調整濃度は、本明細書で考察される濃度-時間プロファイルにおける血漿中の複合体中の標的 VEGF 重量を説明するために、観察された濃度に 0 . 7 1 7 を掛けることによって計算される。

【0 1 7 7】

本発明の一実施形態では、血管新生性眼障害、例えば、nAMD の処置を受けている被験者は、処方された投与レジメン（2 q 8）に従って Eylea を受けている被験者に比べて、以下を経験しないか、または以下を経験する可能性が低い：

- ・ 眼の重篤な TEAE（例えば、処置の開始後 4 8 週まで）、例えば、嚢下白内障、網膜剥離、潰瘍性角膜炎、硝子体出血もしくは眼圧上昇、閉塞隅角緑内障、白内障、脈絡膜剥離、網膜剥離、網膜出血、皮膚裂傷および／または硝子体出血、

- ・ TEAE 眼内炎（例えば、処置の開始後 4 8 週目まで）、例えば、脈絡網膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、ブドウ膜炎、硝子体細胞、および／または硝子体炎、

- ・ 非眼重篤 TEAE（例えば、処置の開始後 4 8 週まで）、例えば、急性左心室不全、急性心筋梗塞症、心臓停止、冠状動脈疾患、心筋梗塞症、Covid-19 肺炎、壊疽

10

20

30

40

50

、肺炎、低ナトリウム血症、急性腎損傷、急性呼吸不全、狭心症、胸痛、蜂巣炎、肺炎、急性腎盂腎炎、尿路感染症、上肢骨折、低ナトリウム血症、骨関節症、膀胱腫瘍および／または脳血管発作、

- ・ 処置下発現 A P T C 事象（例えば、処置の開始後 48 週目まで）、例えば、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、および／または血管死、

- ・ 処置下発現高血圧症事象（例えば、処置の開始後 48 週まで）、例えば、血圧上昇（拡張期および／または収縮期）、高血圧症、拡張期高血圧症、収縮期高血圧症、高血圧性クレーゼ、高血圧性緊急症、高血圧性切迫症、不安定高血圧症、および／または白衣高血圧症、

- ・ 潜在的臨床有意値（例えば、処置の開始後 48 週まで）、例えば、収縮期血圧 160 mmHg 以上およびベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇、および／または拡張期血圧 110 mmHg 以上およびベースラインからの 10 mmHg 以上の上昇、および／または

- ・ （例えば、処置の開始後 48 週まで）例えば、心臓停止、心呼吸停止、左心室不全、心筋硬塞、死亡、突然死、c o v i d - 19、肺炎、糖尿病代謝代償不全、子宮内膜癌、急性腎損傷、腹部絞扼性ヘルニア、肺炎吸引、頭蓋骨骨折、転移性新生物、および／または非小細胞肺癌による死亡。

【0178】

本発明は、nAMDに罹患している被験者において薬物動態効果を達成するための方法をさらに含み、本方法は、被験者の眼に、

約 8 mg 以上の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）少なくとも 1 回の用量（例えば、1 回目の用量）を投与することを含む。薬物動態効果は、以下に示す 1 つまたは複数であり得る。

- ・ 遊離 VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の眼クリアランスを、2 mg の用量の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の眼クリアランスと比較して約 34 % 減少させる、

- ・ 例えば、1 回目の用量の約 1、2 または 3 日以内に、血漿中の 0.2 ~ 0.3（例えば、0.310 または 0.245）mg / l の遊離 VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）、

- ・ 例えば、1 回目の用量の約 14、15、または 16 日以内に、血漿中の 0.38 または 0.5 mg / l の調整結合 VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）、

- ・ 1 回目の用量の約 3 または 4 週目までに、血漿中の遊離 VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）が LLOQ（約 15.6 ng / ml）に到達する、

- ・ 1 回目の用量の約 15 週目までに、眼コンパートメントにおいて遊離 VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）が LLOQ の（約 15.6 ng / ml）に到達する、

- ・ 遊離 VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）が、2 mg 用量のアンタゴニストよりも約 6 週間長く LLOQ（約 15.6 ng / ml）に到達する、

- ・ 約 0.41 ml / 日の眼コンパートメントからの VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）のクリアランス、

例えば、被験者に、

約 8 mg 以上の VEGF アンタゴニストの VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）、続いて、約 8 mg 以上の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の 1 回または複数回の二次用量、続いて、約 8 mg 以上の VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）の 1 回または複数回の三次用量が投

10

20

30

40

50

与され、二次用量の各々が直前の用量の約 2 ～ 4 週間（好ましくは 4 週間）後に投与され、三次用量の各々が直前の用量の約 12 ～ 20 週間（好ましくは、12、16、又は 20 週間）後に投与される。

【0179】

本発明の一実施形態では、必要とする被験者において nAMD を処置または予防するための方法は、最初の 3 回の用量について 4 週間毎（およそ 28 日 + / - 7 日毎、毎月）に硝子体内注射によって 8 mg 以上のアフリベルセプト（0.07 mL または 70 マイクロリットル）を投与し、その後、8 ～ 16 週間毎（2 ～ 4 カ月、+ / - 7 日）に 1 回、硝子体内注射によって 8 mg 以上のアフリベルセプト（0.07 mL）を投与することを含む。

10

【0180】

一部の被験者は、例えば、特定の除外基準の存在に基づいて投与から除外され得る。例えば、本発明の一実施形態では、基準は、眼感染症、眼周囲感染症、活動性眼内炎症、および／または、例えば、アフリベルセプトまたはその製剤の任意の成分に対する過敏症のうちの 1 つまたは複数である。本明細書に提示される方法は、そのような除外基準について被験者を評価し、被験者においていずれか 1 つまたは複数が見出される場合、被験者を投与から除外する工程と、除外基準が見出されない場合、投与を進める工程とを含み得る。

【0181】

本発明の一実施形態では、VEGF アンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどの VEGF 受容体融合タンパク質）を投与されている被験者は、結膜出血、混濁、硝子体剥離、硝子体飛蚊症、角膜上皮欠損および／または眼圧上昇などの有害事象（AE）について監視される。AE が見出された場合、被験者において AE を処置することができ、処置を中断または継続することができる。

20

【0182】

本発明の方法は、一まとめにされた、

- ・ 約 70 マイクロリットル中に 8 mg 以上のアフリベルセプトを含む水性製剤を収容する、保護プラスチックキャップおよびストッパを有する 1 つの単回用量ガラスバイアル、
- ・ 先端およびベベルを含む 1 つの 18 ゲージ × 1.5 インチ、5 ミクロンのフィルタ針、
- ・ 1 つの 30 ゲージ × 1 / 2 インチの注射針、および
- ・ 70 マイクロリットルの容量用の目盛り線マークを有する 1 つの 1 mL ルアーロックシリンジ、

30

の使用を含む調製工程を含むことができる（上記のアイテムを備えるキットは本発明の一部を形成する）。これらの工程は、例えば、（1）バイアル中の水性製剤を視覚的に検査し、微粒子、曇り、または変色が見える場合、アフリベルセプトを収容する水性製剤の別のバイアルを使用することと、（2）バイアルから保護プラスチックキャップを取り外すことと、（3）バイアルの上部をアルコールワイプで洗浄することと、次いで、無菌技術を使用して、（4）18 ゲージ × 1.5 インチ、5 ミクロンのフィルタ針および 1 mL シリンジをそれらの包装から取り出すことと、（5）ルアーロックシリンジ先端上でフィルタ針をねじることによって、フィルタ針をシリンジに取り付けることと、（6）針がバイアルに完全に挿入され、先端がバイアルの底部または底縁に接触するまで、フィルタ針をバイアルストッパの中心に押し込むことと、（7）アフリベルセプトバイアル内容物の全てをシリンジに抜き取り、フィルタ針のベベルが液体中に浸漬されることを確実にしつつ、バイアルを直立位置に保持し、わずかに傾斜させることと、（8）抜き取り中にバイアルを傾け続けて、フィルタ針のベベルを製剤中に沈めたままにすることと、（9）フィルタ針を完全に空にするために、バイアルを空にするときにプランジャロッドを十分に引き戻すことと、（10）シリンジからフィルタ針を取り外し、フィルタ針を廃棄することと、（11）30 ゲージ × 1 / 2 インチの注射針をその包装から取り出し、注射針をルアー

40

50

ーロックシリンジ先端でしっかりとねじることによって、注射針をシリンジに取り付けることと、(12)針を上に向けてシリンジを保持し、シリンジを気泡がないかチェックし、気泡が存在する場合、気泡が上部に上昇するまでシリンジを指で軽くたたくことと、(13)プランジャ先端がシリンジ上に70マイクロリットルをマークする目盛線と整列するように、プランジャをゆっくりと押し下げることと、を含む。

【0183】

好ましくは、本発明の方法において実行されるアフリベルセプトの注射は、注射が制御された無菌条件下で行われ、無菌条件が外科的手消毒ならびに滅菌手袋、滅菌ドレープ、および滅菌開瞼器（または同等物）の使用を含み、麻酔および局所広域スペクトル殺微生物剤が注射前に投与される。

【0184】

切り替え

本発明は、被験者が、アフリベルセプトまたは任意の他のVEGFアンタゴニストの1回または複数回の用量（例えば、2mgのEyleaなどのアフリベルセプト（例えば、2q8レジメン）または約8mgのアフリベルセプトの1回または複数回の用量）を受けた履歴を有し、次いでレジメンの任意の工程で開始される本発明の投与レジメン、例えば、HDq12、HDq16、HDq20、HDq12-20、またはHDq16-20に切り替えられる実施形態を含む。

【0185】

例えば、被験者は、最初に、第1のプロセスによって製造されたアフリベルセプト（第1のアフリベルセプト）を投与されていてもよく、次いで、異なるプロセスによって製造されたアフリベルセプト（例えば、バイオシミラーアフリベルセプトなどの第2のアフリベルセプトに切り替えられ、例えば、各プロセスは異なる製造業者によって実施される。

【0186】

被験者は、最初に3回の最初の月1回用量を投与することを含む2q8投与レジメンに従ってアフリベルセプトを投与され、続いて8週間毎に1回又は複数回の維持用量（例えば、Eylea）を投与され、次いで、HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに切り替えられてもよい。HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンで投与されるアフリベルセプトは、異なるプロセスによって、例えば、異なる製造業者によって製造されたものであってもよい。

【0187】

加えて、被験者は、アフリベルセプトと共にHDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメン中であり、次いで、HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンを維持しながら、異なるプロセスによって、例えば、異なる製造業者によって製造されたアフリベルセプトに切り替えられてもよい。

【0188】

本発明は、血管新生眼疾患、好ましくはnAMDを処置する方法であって、被験者が、HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20レジメンで使用するための（1つのプロセスによって製造される）第1のアフリベルセプトから、HDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20レジメンで使用するための（別のプロセスによって製造される）第2のアフリベルセプトに切り替えられる方法を含むが、これらに限定されない。本発明は、被験者が、第1のアフリベルセプトHDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20レジメンの初期用量、1回または複数回の二次用量、または1回または複数回の三次／維持用量を投与された後、任意の投与段階－初期、二次または三次／維持段階－で、第2のアフリベルセプトHDq12またはHDq16レジメンの処置を開始する実施形態を含む。したがって、本発明は、被験者が、第1のHDq12-20またはHDq12またはHDq16またはHDq20レジメンの任意の段階から、第2のHDq12-20またはHDq12またはHDq1

10

20

30

40

50

6 または H D q 2 0 レジメンの任意の段階に切り替えられる実施形態を含む。好ましくは、被験者は、第 1 の H D q 1 2 - 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 レジメンで投与が停止されたところに対応する投与段階で、第 2 のアフリベルセプト H D q 1 2 - 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 レジメンを受けることになり、例えば、特定の二次用量が第 1 のアフリベルセプト治療の期限であった場合、被験者は、第 2 のアフリベルセプトと同じ二次用量を適時に受け、例えば、その後必要に応じて H D q 1 2 - 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 レジメンに従って第 2 のアフリベルセプトを受け続ける。

【0189】

本発明はまた、被験者が、2 q 8 レジメンで使用するための第 1 のアフリベルセプトから、H D q 1 2 - 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 レジメンで使用するための第 2 のアフリベルセプトに切り替えられる、血管新生眼障害を処置するための方法を包含するが、これに限定されない。本発明は、被験者が、第 1 のアフリベルセプト 2 q 8 レジメンの初期用量、1 回または複数回の二次用量または 1 回または複数回の三次／維持用量を投与された後、初回、二次、または三次／維持の任意の投与段階で、第 2 のアフリベルセプト H D q 1 2 ~ 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 レジメンの処置を開始する実施形態を含む。したがって、本発明は、例えば、被験者が、第 1 のアフリベルセプトを用いた 2 q 8 レジメンにおいて初期用量および単回二次用量を投与された後に、第 2 のアフリベルセプトを用いた H D q 1 2 - 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 レジメンの維持段階に直接切り替えられる実施形態を含む。

【0190】

本発明の一実施形態では、処方された投与レジメンに従って、2 m g のアフリベルセプトの初期用量、1 回または複数回の二次用量、および／または 1 回または複数回の三次用量（例えば、E y l e a）治療（例えば、2 q 8）を投与された被験者は、8 m g 以上の用量のアフリベルセプトを投与され、約 8 週間または 10 週間または 12 週間で処置医による評価を受けて、処置医の判断において、12 週間毎または 16 週間毎または 20 週間毎の投与が適切である場合（例えば、B C V A の過度の損失および／または C R T の増加がない）、被験者に 8 m g 以上のアフリベルセプトを 12 ~ 20 週間毎または 12 週間毎または 16 週間毎または 20 週間毎に投与し続けることができる。

【0191】

本発明は、必要とする被験者に 8 m g 以上のアフリベルセプトを投与することによって、被験者において血管新生性眼障害、好ましくは n A M D を処置または予防するための方法を含み、

・ 被験者が、8 m g 以上の初期用量のアフリベルセプトを投与されており、次いで、本方法は、1 カ月後に、被験者に 1 回目の 8 m g 以上の二次用量のアフリベルセプトを投与すること、その 1 カ月後に、被験者に 2 回目の 8 m g 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与すること、次いで、その後 12 ~ 20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、H D q 1 2 ~ 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 投与レジメンに従って、8 m g 以上の維持用量のアフリベルセプトを 1 回又は複数回投与することを含む、

又は

・ 被験者がアフリベルセプトの 8 m g 以上の初期用量と、1 カ月後に、アフリベルセプトの 1 回目の 8 m g 以上の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その 1 カ月後に、2 回目の 8 m g 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後 12 ~ 20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、H D q 1 2 ~ 2 0 または H D q 1 2 または H D q 1 6 または H D q 2 0 投与レジメンに従って、8 m g 以上のアフリベルセプトの 1 回または複数回の維持用量を投与することを含む、

又は

・ 被験者が、8 m g 以上のアフリベルセプトの初期用量、1 カ月後に、1 回目の 8 m

g 以上のアフリベルセプトの二次用量、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、12～20 または 12 または 16 または 20 週間後に、1 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの維持用量を投与し、12～20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12～20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、全てのさらなる 8 mg 以上の維持用量のアフリベルセプトを投与することを含む、

又は

・ 被験者が、8 mg 以上のアフリベルセプトの初期用量、1 カ月後に、1 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量、次いで、その後 12～20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、8 mg 以上の 1 回又は複数回の維持用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、アフリベルセプトの最後の維持用量から 12～20 または 12 または 16 または 20 週間後に、8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回又は複数回の維持用量を投与し、12～20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12～20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、全てのさらなる 8 mg 以上の維持用量のアフリベルセプトを投与することを含む。

10

【0192】

被験者は、基準 2 mg アフリベルセプト投与レジメンから、HD q 12-20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンにおける特定の工程に切り替え得る。例えば、被験者は、参照の最初の 2 mg の用量のみを投与され得、次いで、HD q 12-20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンの初期および二次用量をスキップして、HD q 12-20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 維持用量の投与を開始し得る。本発明は、必要とする被験者に約 8 mg 以上のアフリベルセプトを投与することによって、被験者において血管新生性眼障害、好ましくは nAMD を処置または予防するための方法を含み、

20

(1) 被験者が 2 mg のアフリベルセプトの初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、8 mg 以上のアフリベルセプトの初期用量を投与し、その 1 カ月後に、1 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後 12～20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12～20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

30

(2) 被験者が 2 mg のアフリベルセプトの初期用量を投与されており、本方法は、被験者に、1 カ月後に、1 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その 1 カ月後に、2 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後 12～20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12～20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(3) 被験者が 2 mg のアフリベルセプトの初期用量を投与されており、本方法は、被験者に、1 カ月後に、2 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後 12～20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12～20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの 1 回または複数回の維持用量を投与することを含み、

40

(4) 被験者が 2 mg のアフリベルセプトの初期用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、1 カ月後に、1 回目の 8 mg 以上のアフリベルセプトの維持用量を投与し、12～20 または 12 または 16 または 20 週間毎に、HD q 12～20 または HD q 12 または HD q 16 または HD q 20 投与レジメンに従って、全てのさらなる 8 mg 以上の維持用量のアフリベルセプトを投与することを含む、

(5) 被験者が 2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、1 回目の 2 mg のアフリベルセプトの二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その

50

1 カ月後に、8 mg 以上のアフリベルセプトの初期用量を投与し、その1 カ月後に、1 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その1 カ月後に、2 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HD q 12～20またはHD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(6) 被験者が2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、アフリベルセプトの1 回目の2 mg の二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1 カ月後に、1 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その1 カ月後に、2 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HD q 12～20またはHD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

10

(7) 被験者が2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、1 回目の2 mg のアフリベルセプトの二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1 カ月後に、2 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HD q 12～20またはHD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(8) 被験者が2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、1 回目の2 mg のアフリベルセプトの二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1 カ月後に、1 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの維持用量を投与し、12～20または12または16または20週間毎に、HD q 12～20またはHD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、全てのさらなる8 mg 以上のアフリベルセプトの維持用量を投与することを含み、

20

(9) 被験者が2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、1 回目の2 mg のアフリベルセプトの二次用量と、その1 カ月後に、2 回目の2 mg のアフリベルセプトの二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1 カ月後に、8 mg 以上のアフリベルセプトの初期用量を投与し、その1 カ月後に、1 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その1 カ月後に、2 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HD q 12～20またはHD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

30

(10) 被験者が2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、1 回目の2 mg のアフリベルセプトの二次用量と、その1 カ月後に、2 回目の2 mg のアフリベルセプトの二次用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1 カ月後に、1 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その1 カ月後に、2 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HD q 12～20またはHD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

40

(11) 被験者が2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、アフリベルセプトの1 回目の2 mg の二次用量と、その1 カ月後に、アフリベルセプトの2 回目の2 mg の二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その1 カ月後に、2 回目の8 mg 以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HD q 12～20またはHD q 12またはHD q 16またはHD q 20投与レジメンに従って、8 mg 以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(12) 被験者が2 mg のアフリベルセプトの初期用量と、1 カ月後に、1 回目の2 mg

50

gのアフリベルセプトの二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、その2カ月後に、1回目の8mg以上のアフリベルセプトの維持用量を投与し、12～20または12または16または20週間毎に、HDq12～20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8mg以上のアフリベルセプトの維持用量を投与することを含み、

(13) 被験者が2mgのアフリベルセプトの初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その8週間後に1回目の2mgのアフリベルセプトの維持用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、アフリベルセプトの最後の用量の最大2か月後に、8mg以上のアフリベルセプトの初期用量を投与し、その1カ月後に、1回目の8mg以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その1カ月後に、2回目の8mg以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HDq12～20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(14) 被験者が2mgのアフリベルセプトの初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その8週間後に、2mgのアフリベルセプトの1回又は複数回の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、アフリベルセプトの最後の用量の最大2か月後に、1回目の8mg以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、その1か月後に、2回目の8mg以上のアフリベルセプトの二次用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HDq12～20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含む。

(15) 被験者が2mgのアフリベルセプトの初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その8週間後に、2mgのアフリベルセプトの1回又は複数回の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、アフリベルセプトの最後の用量の最大2か月後に、2回目の8mg以上のアフリベルセプトの維持用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HDq12～20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、8mg以上のアフリベルセプトの1回または複数回の維持用量を投与することを含み、

(16) 被験者が2mgのアフリベルセプトの初期用量と、1カ月後に、1回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その1カ月後に、2回目の2mgのアフリベルセプトの二次用量と、その8週間後に、2mgのアフリベルセプトの1回又は複数回の維持用量とを投与されており、次いで、本方法は、被験者に、アフリベルセプトの最後の用量の最大2か月後に、1回目の8mg以上のアフリベルセプトの維持用量を投与し、次いで、その後12～20または12または16または20週間毎に、HDq12～20またはHDq12またはHDq16またはHDq20投与レジメンに従って、全てのさらなる8mg以上のアフリベルセプトの維持用量を投与することを含む。

【0193】

正確な用量の薬物送達

本発明は、本明細書に記載の方法を提供し、VEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプト）は、予め充填されているかまたはバイアルから充填可能であるかにかかわらず、薬物送達デバイス（DDD）（例えば、0.5mL容量を有する）を用いて高精度で送達され、平均容量が約81または82または81～82マイクロリットル、例えば、標準偏差が約4または5または4～5マイクロリットル（例えば、約4.5または4.46マイクロリットル）以下である70～100マイクロリットルの容量を送達する。本発明の一実施形態では、DDDは、例えば、30ゲージ、1/2インチ針を有するシリンジで

ある。

【0194】

シリンジなどのデバイスで送達される用量の精度を保証するための1つの手段は、用量体積がデバイスによって決定されるシリンジの使用である。用量体積がデバイスによって決定される場合、デバイスは、単一体積（例えば、87マイクロリットル）、または限られた量の許容可能な誤差（±4～5マイクロリットル）を有する単一体積のみを送達するように設計される。したがって、適切に使用された場合、ユーザは誤った用量を送達することができない（例えば、デバイスから意図されたよりも多くの体積を送達することができない）。

【0195】

本発明は、約8mg以上の正確な投与量が、約9、9.3、9.33、9.7、9.8、9.9、9.7～9.9mg以上±約0.5、または±約0.51mgの用量であり、被験者の眼に送達される実施形態を含む。用量が送達される体積は、例えば、約70、81、82、81.7、85、86、87、85～87マイクロリットル±約4、4.45、4.5、または5マイクロリットルとすることができる。用量は、シリンジである用量送達デバイス（DDDD）を用いて送達され得る。

【0196】

高度に正確な用量のVEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプト）は、例えば、デバイスによって決定される体積で（デバイスはシリンジである）、以下の工程を含む方法によって送達され得る：（a）シリンジ（例えば、プレフィルドシリンジ）をプライミングし、それによってシリンジから空気を除去することによって、プランジャロッドの前進が停止部によって抵抗されるまで、シリンジ本体内に所定の距離だけプランジャロッドを前進させることにより、眼への空気の注入を回避する工程、（b）長手方向軸の周りでプランジャロッドを回転させる工程、および（c）プランジャロッドを作動させて、所定の（デバイスによって決定された体積（例えば、約70、81、82、81.7、85、86、87、85～87マイクロリットル±約4、4.45、4.5、または5マイクロリットル）の製剤を分配する工程を含む。

【0197】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイス（DDDD）は、

- ・ 長手方向軸、近位端領域、および遠位端領域を含むバレルであって、近位端領域は開口部を含み、バレルはその中に薬物を受容するように構成されている、バレルと、

- ・ バレルの内側に少なくとも部分的に配置され、開口部から突出するプランジャロッドであって、複数の歯を有するラックを含む、プランジャロッドと、

- ・ ラックの複数の歯と係合するように構成された複数の歯を有するピニオンとを備え、ラックに対するピニオンの回転が、バレルの長手方向軸に沿ってプランジャロッドの少なくとも一部を移動させ、例えば、デバイスは、ピニオンに固定されたシャフトをさらに備え、シャフトの回転は、シャフトに固定されたノブを含み得るラックに対してピニオンを回転させる。本発明の一実施形態では、DDDDは、バレルの遠位端領域に配置された拡大鏡をさらに含む。本発明の一実施形態では、DDDDは、バレルの内側にストッパをさらに含み、ストッパは、プランジャロッドの遠位端に取り付けられる。本発明の一実施形態では、DDDDは、ピニオンと同軸に配置された円形ラチェットであって、ピニオンの直径よりも小さい直径を有する円形ラチェットと、ピニオンの内周に配置されたばね式爪であって、ラチェットに係合するように構成される、ばね式爪と、ラチェットに固定されたシャフトとをさらに含み、一方向へのシャフトの回転がピニオンの回転を引き起こし、第2の方向へのシャフトの回転がピニオンの回転を引き起こさず、例えば、ラチェットがピニオンの内側に配置される。本発明の一実施形態では、ピニオンは、第1の高さを有する複数の歯と、第1の高さよりも高い第2の高さを有するストッパ歯とを含み、例えば、ストッパ歯の第2の高さは、ピニオンがラックの複数の歯に係合することを防止し、および／またはストッパ歯の第2の高さは、プランジャロッドおよびラックの一方に接触してピニオンの回転を停止させるように構成される。本発明の一実施形態では、プランジャロッド

10

20

30

40

50

は、内側コラムおよび外側ルーメンを含み、ラックは、内側コラム上に配置され、例えば、ラックに対するピニオンの回転は、外側ルーメンとは独立してプランジャロッドの内側コラムを移動させ、および／またはピニオンに取り外し可能に取り付けられたシャフトをさらに含み、シャフトは、バレルに対するプランジャロッドの外側ルーメンの移動を防止し、シャフトの取り外しは、バレルに対するプランジャロッドの外側ルーメンの移動を可能にする。本発明の一実施形態では、プランジャロッドは、本体およびフランジをさらに含み、フランジは、本体の長手方向長さに部分的に沿って延在し、本体の幅よりも大きい幅を有し、バレルは、プランジャロックをさらに備え、プランジャロックは、フランジが特定の向きで第2のプランジャロックを通過することを可能にするように構成された貫通孔を含む。

10

【0198】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイス（DDDD）は、

- ・ 長手方向軸、近位端領域、遠位端領域、および内部を含むバレルであって、近位端領域が開口部を含み、内部がねじ領域を含む、バレルと、
- ・ バレルの内側に少なくとも部分的に配置され、開口部から突出するプランジャロッドであって、バレル内部のねじ領域に係合するように構成されたねじ領域を含む、プランジャロッドとを備え、

薬物送達デバイスの長手方向軸の周りのプランジャロッドの回転が、長手方向軸に沿ってプランジャロッドを移動させる。本発明の一実施形態では、プランジャロッドは、プランジャロッドから第1の方向に突出し、プランジャロッドのねじ領域から近位に位置するタブをさらに含み、バレルの内部のねじ領域は、タブがバレルの内部のねじ領域を通過することを可能にするようにサイズ決定および構成されたスロットをさらに含み、例えば、スロットは、薬物送達デバイスの長手方向軸に平行な第1のセグメントと、薬物送達デバイスの長手方向軸に垂直な第2のセグメントとを含み、スロットは、薬物送達デバイスの長手方向軸に平行な第3のセグメントを含んでもよく、第2のセグメントは、第1のセグメントと第3のセグメントとの間にある。本発明の一実施形態では、タブは第1のタブであり、プランジャロッドは、第1の方向とは反対の第2の方向にプランジャロッドから突出する第2のタブをさらに含み、バレルの内部のねじ領域は、第2のタブがバレルの内部のねじ領域を通過することを可能にするようにサイズ設定および構成された第2のスロットをさらに含む。

20

30

【0199】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

- ・ 近位端領域と、遠位端領域と、近位端領域の開口部と、内部と、内部のねじ領域とを有するバレルと、
- ・ バレルの内側に部分的に配置され、バレルの近位端領域の開口部から突出するスリーブであって、バレル内部のねじ領域に係合するねじ領域を含むスリーブと、
- ・ スリーブの内側に少なくとも部分的に配置されたプランジャロッドと、
- ・ バレルの内側にあり、スリーブから遠位に位置するストッパであって、プランジャロッドの遠位端に接続されるストッパとを備え、

薬物送達デバイスの長手方向軸の周りの第1の方向へのスリーブの回転が、外筒の遠位端領域に向かってスリーブを移動させる。本発明の一実施形態では、第1の方向へのスリーブの回転は、ストッパをバレルの遠位端領域に向かって移動させる。本発明の一実施形態では、スリーブは、内部通路を含み、ストッパは、内部通路の直径よりも大きい直径を有し、および／またはスリーブは、スリーブの外部に配置されたタブを含み、タブは、バレル内部のねじ領域から近位に位置し、タブは、バレルの遠位端領域に向かうスリーブの移動を停止させ、例えば、タブは、薬物送達デバイスがプライミングされた後にバレルの遠位端領域に向かうスリーブの移動を停止させるように構成され、またはタブは、第1のタブであり、スリーブは、スリーブの外部に配置された第2のタブをさらに含み、第2のタブは、バレル内部のねじ領域から遠位に位置し、第2のタブは、バレルの近位端領域に向かうスリーブの移動を停止させる。

40

50

【0200】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

- ・ 近位端領域および遠位端領域を含むバレルであって、近位端領域が開口部を含む、バレルと、
- ・ 本体およびフランジを含むプランジャロッドであって、フランジは、本体の長手方向長さに部分的に沿って延在し、本体の幅よりも大きい幅を有し、プランジャロッドは、少なくとも部分的にバレルの内側に配置され、開口部から突出する、プランジャロッドと、
- ・ バレル上に配置され、フランジがバレルに入るのを阻止するように構成された第1のプランジャロックと、
- ・ バレル内に配置された第2のプランジャロックであって、フランジが特定の向きで第2のプランジャロックを通過することを可能にするように構成された貫通孔を含む、第2のプランジャロックと、を備える。

10

【0201】

例えば、本発明の一実施形態では、第1のプランジャロックは取り外し可能である、および／または脆弱である。本発明の一実施形態では、第1のプランジャロックと第2のプランジャロックとの間の距離は、ストッパが薬物送達デバイスをプライミングするために移動しなければならない距離に等しく、および／またはプランジャロッドは、薬物送達デバイスの長手方向軸の周りで回転可能である。

【0202】

プランジャロッドおよびバレルを有する、そのようなDDDからの物質（例えば、本明細書に記載されるようなアフリベルセプトを含む製剤）は、以下のように分配され得る。

20

- ・ プランジャロッドの前進が停止部によって抵抗を受けるまで、バレル内に所定の距離プランジャロッドを前進させる
- ・ 停止部を無効にする、および
- ・ プランジャロッド（例えば、フランジを含み、停止部が、フランジがバレルに入ることを防止するロックを含む、またはフランジを含み、停止部が、フランジがバレルに入るのを防止するロックを含む）を作動させて、物質を送達する。

【0203】

プランジャロッドを前進させることは、プランジャロッド上に配置されたラックに対してピニオンを回転させる工程を含んでもよく、例えば、停止部は、ピニオンに取り外し可能に取り付けられたシャフトを備え、停止部を無効にすることは、ピニオンからシャフトを取り外すことを含む。停止部を無効にすることは、プランジャロッドを回転させる工程を含んでもよい。本発明の一実施形態では、停止部を無効にすることは、ロックを取り外す工程および／またはロックを破壊する工程を含む。

30

【0204】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

- ・ 長手方向軸と、近位端領域と、遠位端領域とを含むバレルであって、近位端領域は開口部と、バレルの内部に配置されたラックとを含み、ラックは複数の歯を有し、バレルはその中に薬物を受容するように構成されている、バレルと、
- ・ バレルの内側に少なくとも部分的に配置され、開口部から突出するプランジャロッドであって、複数の歯を有するラックを含む、プランジャロッドと、
- ・ プランジャロッドラックの複数の歯と係合するように構成された複数の歯を有するピニオンと、
- ・ ロッドによってピニオンに連結された内側プランジャであって、プランジャロッドラックに対するピニオンの回転が、バレルの長手方向軸に沿った内側プランジャの移動をもたらす、内側プランジャとを含み、

40

例えば、ピニオンの歯は、バレル上に配置されたラックの複数の歯と係合するようにさらに構成される。本発明の一実施形態では、ピニオンは第1のピニオンであり、第1のピニオンと同軸に配置された第2のピニオンをさらに含み、第2のピニオンは、第1のピニオンの直径よりも小さい直径と、バレル上に配置されたラックの複数の歯と係合するよう

50

に構成された複数の歯とを有し、第1のピニオンの回転は、バレル上に配置されたラックに対する第2のピニオンの回転と、バレルの長手方向軸に沿った内側プランジャの移動とをもたらす。

【0205】

国際特許出願公開番号WO2019/118588を参照されたい。

【0206】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイス（DDD）は、

- ・ 本体と、
- ・ 本体の内部に部分的に配置されたプランジャロッドと、
- ・ プランジャロッドから延在する突出部と、
- ・ 本体の近位端部分に結合された阻止構成要素であって、フランジ部品である阻止構成要素とを含み、

10

突出部が阻止構成要素に対して第1の位置にあるとき、阻止構成要素は、プランジャロッドの遠位移動を第1の停止点に制限し、突出部が阻止構成要素に対して第2の位置にあるとき、阻止構成要素は、プランジャロッドの遠位移動を第2の停止点に制限する。本発明の一実施形態では、DDDは、本体内に配置されたストッパであって、プランジャロッドの遠位移動がストッパを遠位に移動させるストッパと、本体内のストッパと本体の遠位端との間に配置された薬剤物質とをさらに含み、プランジャロッドの第1の停止点への遠位移動が薬物送達デバイスをプライミングし、プランジャロッドの第2の停止点への遠位移動がデバイスの遠位端から所定の体積の薬剤物質を分配する。

20

【0207】

本発明の一実施形態では、突出部を第1の位置から第2の位置に移動させることは、プランジャロッドを阻止構成要素に対してねじることを含む。本発明の一実施形態では、DDDは、阻止構成要素の近位側に空洞をさらに含み、空洞は、突出部の一部を受容するようにサイズ決定および構成され、突出部が阻止構成要素に対して第2の位置にあるとき、突出部は、プランジャロッドの遠位移動が突出部を空洞内に移動させるように、空洞から近位に位置付けられ、例えば、空洞は第1の空洞であり、阻止構成要素の近位側に第2の空洞をさらに含み、第2の空洞は、突出部の一部を受容するようにサイズ設定および構成され、第1および第2の空洞は、薬物送達デバイスの中心長手方向軸の両側に位置する。本発明の一実施形態では、プランジャロッドは、阻止構成要素の開口部を通過する。本発明の一実施形態では、DDDは、プランジャロッドの近位端部に作動部をさらに含み、突出部は、作動部から延在し、例えば、作動部は、プランジャロッドの残りの部の幅よりも大きい直径を有する略円筒形状を含み、突出部は、略円筒形状の側面から延在し、作動部は、作動部の近位端上の親指パッドと、略円筒形状の側面上の外面上のリングとをさらに備え、例えば、阻止構成要素上に近位カラーをさらに含み、作動部が近位カラーの内側に部分的に嵌合し、例えば、プランジャロッドは、作動部および阻止構成要素から遠位に突出する一対の延長部をさらに含み、例えば、阻止構成要素は、阻止構成要素の底壁に沿って形成された1つまたは複数の窪みを含み、各延長部の一部は、プランジャロッドが阻止構成要素に対して遠位に移動すると1つまたは複数の窪みによって受け入れられて、プランジャロッドが第2の停止点まで遠位に移動することを可能にするように構成され、阻止構成要素は、阻止構成要素の底壁に沿って形成された1つまたは複数の窪みを含み、各延長部の一部が、阻止構成要素に対するプランジャロッドの遠位移動時に1つまたは複数の窪みによって受容されて、プランジャロッドの第2の停止点への遠位移動を可能にするように構成され、または、阻止構成要素は、阻止要素の側壁に沿って形成された一対の内部溝を含み、各延長部の一部は、阻止要素に対するプランジャロッドの回転時に、一対の内部溝のうちの少なくとも1つによって受容されて、延長部を圧縮状態から弛緩状態に半径方向外向きに拡張するように構成され、阻止構成要素は、一対の開口部を含み、各延長部の一部は、第1の停止点において一対の開口部のうちの1つによって受容されるように構成される。本発明の一実施形態では、突出部は第1の突出部であり、第1の突出部と反対の方向にプランジャロッドから延びる第2の突出部をさらに含む。本発明の一実施形態で

30

40

50

は、阻止構成要素は、本体に摺動可能に結合され、第3の空洞と、第3の空洞内に延在する一対のリブとを含み、本体は、上部フランジを含み、一対のリブは、第3の空洞内に受け入れられた上部フランジに係合するように構成され、一対の内部リブは、遠位方向の力を上部フランジに加えるように構成されている。本発明の一実施形態では、阻止構成要素は、本体に摺動可能に結合され、本体に係合するように構成された一対の可動タブを含み、一対の可動タブは、阻止構成要素内に本体を受容すると横方向に偏向可能であり、半径方向内向きの力を本体に加えるように構成される。本発明の一実施形態では、阻止構成要素は、一対のフィンガフランジをさらに含み、フィンガフランジの各々は、阻止構成要素の把持力を増大させる所定のパターンを有するテクスチャ表面を含む。

【0208】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイス（DDD）は、

- ・ 本体と、
- ・ 本体内のストッパに接触する遠位端と、親指パッドを有する作動部を含む近位端とを有するプランジャロッドと、
- ・ 作動部から延在する複数の突出部と、
- ・ 本体上に配置された阻止構成要素であって、複数のスロットを有する近位カラーを含む、阻止構成要素とを含み、

突出部およびスロットが互いに対して第1の構成にあるとき、阻止構成要素は、プランジャロッドの遠位移動を第1の停止点に制限し、突出部およびスロットが第2の構成にあるとき、阻止構成要素は、プランジャロッドの遠位移動を第2の停止点に制限し、第2の構成において、スロットは、プランジャロッドの遠位移動時に突出部を受容するように構成される。本発明の一実施形態では、突出部およびスロットは、阻止構成要素に対して長手方向軸を中心とした作動部の回転によって第1の構成から第2の構成に移動可能であり、突出部およびスロットが第2の構成にあるとき、突出部およびスロットは第1の構成に移動可能ではない、および／または

第1の停止点と第2の停止点との間の差は、本体の遠位端から所定の量の製剤を放出するためにストッパが移動しなければならない距離に等しく、プランジャロッドは、第2の停止点から第1の停止点へ移動することを防止され、および／または、複数の突出部は、作動部の周りに対称に配置された2つの突出部を含み、および／または、阻止構成要素は、一対のフィンガフランジをさらに備え、および／または、薬物送達デバイスは、プレフィールドシリンジであり、および／または、薬物送達デバイスは、（a）プランジャロッドを長手方向に移動させることによって、プランジャロッドが第1の停止点に到達するまで、使用前状態からプライミング状態に（例えば、プランジャロッドは、作動部から遠位に配置されたネックを含み、ネックは、プランジャロッドの近位移動を防止するために阻止構成要素内の開口部と相互作用し、例えば、ネックは、薬物送達デバイスの送達状態からプライミング状態への移動を防止するために阻止構成要素内の開口部とさらに相互作用する）、（b）突出部と素子構成要素が第2の構成になるまで、素子構成要素に対してプランジャロッドを回転させることによってプライミング状態から送達状態に、および（c）プランジャが第2の停止点に到達するまでプランジャロッドを長手方向に移動させることによって送達状態から使用済み状態に変更可能であり、薬物送達デバイスは、使用済み状態から送達状態に、送達状態からプライミング状態に、またはプライミング状態から使用前状態に変更可能ではない。本発明の一実施形態では、

プランジャロッドが第2の停止点にあるとき、ストッパは本体の遠位端に接触しない。

【0209】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

- ・ 本体と、
- ・ プランジャロッドであって、
- ・ 本体の内側でストッパに接触する遠位部と、
- ・ 本体の外側に配置された略円筒形の作動部を含む近位端と、
- ・ 作動部の両側から対称構成で延在する2つの突出部とを含む、プランジャロッドと、

・ 本体に結合された阻止構成要素であって、作動部の遠位部を受け入れるように構成されたカラーと、近位に面する開口部を有するカラー内の２つの空洞であって、各空洞が２つの突出部のうちの１つの遠位部を受け入れるように構成されている、２つの空洞と、を含む、阻止構成要素とを含む、

プランジャロッドは、阻止構成要素に対して長手方向に移動可能であり、長手方向軸を中心に回転可能であり、

薬物送達デバイスが使用前状態にあるとき、突出部および空洞開口部は長手方向に整列されず、薬物送達デバイスが送達状態にあるとき、突出部および空洞開口部は長手方向に整列される。本発明の一実施形態では、阻止構成要素は、フィンガフランジをさらに含み、作動部の側部にリブ表面をさらに含む。本発明の一実施形態では、プランジャロッドは、作動部から遠位に突出する２つの延長部と、阻止構成要素のカラー内の複数の開口部とをさらに含み、各延長部の一部は、阻止構成要素に対するプランジャロッドの遠位移動時に複数の開口部のうちの１つによって受容されるように構成される。

【０２１０】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

・ 本体と、
・ 本体の内側に配置されたストッパと、
・ 近位端および遠位端を有するスリーブであって、遠位端がストッパから近位に本体内に配置されている、スリーブと、

・ スリーブの内側に少なくとも部分的に配置されたプランジャロッドとを含む、

ストッパが準備完了位置にあるとき、（a）スリーブのみ、（b）プランジャロッドのみ、または（c）スリーブおよびプランジャロッドの両方のうちの１つの、本体に対する遠位前進は、ストッパをプライミング位置に前進させ、ストッパがプライミング位置にあるとき、（a）スリーブのみ、（b）プランジャロッドのみ、または（c）スリーブおよびプランジャロッドの両方のうちの１つの、本体に対する遠位前進は、ストッパを用量完了位置に前進させる。例えば、本発明の一実施形態では、ＤＤＤは、スリーブの近位部と本体の近位端との間に配置された取り外し可能な阻止構成要素（例えば、阻止構成要素は、スリーブの少なくとも一部の周りに取り外し可能に固定されたクリップである）をさらに含み、阻止構成要素は、本体に対するスリーブの遠位前進を遮断し、阻止構成要素の取り外し後の本体に対するスリーブの遠位前進は、ストッパをプライミング位置に前進させる。本発明の一実施形態では、ＤＤＤは、プランジャロッドをスリーブに連結する取り外し可能な係止構成要素（例えば、ピン、タブ、またはバー）をさらに含み、スリーブおよびプランジャロッドの両方を一緒に本体に対して遠位に前進させると、ストッパがプライミング位置に前進し、係止構成要素を取り外した後にプランジャロッドのみを本体に対して遠位に前進させると、ストッパが用量完了位置に前進する。本発明の一実施形態では、用量完了位置において、プランジャロッドの近位端がスリーブの遠位端に当接し、プランジャロッドが本体に対してそれ以上遠位方向に前進することが防止される。本発明の一実施形態では、ＤＤＤは、プランジャロッド上に配置された突出部と、プランジャロッドの突出部に対して遠位にスリーブの内壁上に配置された内側突出部とをさらに含み、本体に対するプランジャロッドのみの遠位前進は、ストッパをプライミング位置に前進させて、プランジャロッドの突出部をスリーブの内側突出部に接触させ、本体に対するプランジャロッドおよびスリーブの両方の遠位前進は、プランジャロッドの突出部がスリーブの内側突出部に接触した後に、ストッパを用量完了位置に前進させる。本発明の一実施形態では、スリーブはフィンガフランジを含む。本発明の一実施形態では、ＤＤＤは、本体の近位端に配置された停止部をさらに含み、停止部は、いったん完了位置にくると、スリーブまたはプランジャロッドの遠位方向への前進を阻止するようにサイズ決めされる。

【０２１１】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

・ 本体と、
・ 本体の内側に配置された遠位部と、本体の近位端の外側に配置された近位部とを有

するプランジャロッドであって、近位部が、遠位部の幅よりも大きい幅を有する、プランジャロッドと、

・ プランジャロッドに対する遮断位置において、プライミング位置から用量完了位置へのプランジャロッドの遠位前進を防止する遮断部と、

遮断位置からの遮断部の変位は、プランジャロッドの用量完了位置への遠位前進を可能にし、例えば、本体の近位端部に固定されたカラーであって、プランジャロッドの近位部を取り囲むカラーと、カラーから半径方向内向きに延在するカラー突出部とをさらに含み、プランジャロッドの近位部は、カラー突出部が突出するチャンネルを含み、チャンネルは、周方向経路および軸方向用量完了経路を含み、遮断部は、チャンネルの周方向経路内に配置されたときに、プランジャロッドの用量完了位置への遠位前進を防止するカラー突出部を含み、遮断位置からの遮断部の変位は、プランジャロッドを長手方向軸を中心に振って、カラー突出部を軸方向用量完了経路と位置合わせすることを含む。例えば、本発明の一実施形態では、チャンネルは、軸方向用量完了経路からオフセットされ、円周方向経路によって軸方向用量完了経路に接続された軸方向プライミング経路をさらに含み、カラー突出部が軸方向プライミング経路上を移動するようなプランジャロッドの遠位移動は、プランジャロッドをプライミング位置に前進させる。本発明の一実施形態では、D D Dはフィンガフランジをさらに含む。本発明の一実施形態では、プランジャロッドの近位部は、半径方向外向きに延びる突出部を含み、薬物送達デバイスは、プランジャロッドの近位部と本体との間に配置された回転可能位置合わせ構成要素をさらに含み、位置合わせ構成要素は、チャンネルを含み、チャンネルは、プランジャロッド突出部を収容するようにサイズ設定および構成され、遮断部は、プランジャロッドがプライミング位置にあるときにプランジャロッド突出部の遠位軸方向経路を阻止するチャンネルの壁を含み、遮断位置からの遮断部の変位は、位置合わせ構成要素を回転させて、チャンネルの壁をプランジャロッド突出部の遠位軸方向経路から取り外すことを含む、例えば、薬物送達デバイスは、本体の近位端部に結合されたフィンガフランジをさらに含み、回転可能位置合わせ構成要素は、フィンガフランジとプランジャロッドの近位部との間に配置される。本発明の一実施形態では、D D Dは、本体の近位端に配置されたフランジ片をさらに含み、遮断部は、プランジャロッドに対して遮断位置にあるとき、プランジャロッドの近位部とフランジ片との間に部分的に配置される取り外し可能なキャップを含む。本発明の一実施形態では、キャップの取り外しは、プランジャロッドの近位部が用量完了位置まで前進することを可能にし、用量完了位置では、プランジャロッドの近位部がフランジ片に接触する。本発明の一実施形態では、取り外し可能なキャップは、遮断位置にあるとき、プランジャロッドの近位部を覆う。本発明の一実施形態では、D D Dは、本体の近位端とプランジャロッドの近位部との間に配置されたカラーをさらに含み、カラーは、プランジャロッドがプライミング位置を越えて遠位に前進すると、プランジャロッドの近位部を収容するようにサイズ決めされた開口部を画定する。遮断部は、プランジャロッドの近位部から半径方向外向きに突出するタブを備え、タブは、プランジャロッドの近位部がカラーの開口部内に嵌合することを防止し、カラー開口部の深さは、プランジャロッドが用量完了位置まで遠位に前進するために移動しなければならない距離と一致し、例えば、遮断部の遮断位置からの変位は、タブを取り外すこと、またはタブをプランジャロッドの近位部の側部内に圧縮することのいずれかを含み、および／またはタブは第1のタブであり、遮断部は、第1のタブの突出方向の反対方向にプランジャロッドの近位部から半径方向外側に突出する第1のタブを更に備え、および／または遮断部は、遮断位置にあるとき、本体とプランジャロッドの近位部との間に配置されるタブを備え、プランジャロッドは、タブから近位に配置される形状を含み、形状は、タブが遮断位置にあるとき、タブを越えて遠位に前進することができない。例えば、遮断部の変位は、タブを引っ張ることによって薬物送達デバイスからタブを除去することを含み得る。本発明の一実施形態では、D D Dはフランジ片をさらに含み、タブの一部はフランジ片の空洞内に配置される。本発明の一実施形態では、遮断部の変位は、タブを破断することによって薬物送達デバイスからタブを取り外すことを含む。本発明の一実施形態では、遮断部は、遮断位置において、プランジャロッドの近位部と本体との間で本体

10

20

30

40

50

の近位端から近位に配置され、取り外し可能な阻止構成要素によって本体の近位端から離間されるフランジ片を含み、遮断位置からの遮断部の変位は、阻止構成要素を取り外すことと、フランジ片を本体の近位端に向かって遠位にシフトさせることを含む。本発明の一実施形態では、ランジャロッドは、半径方向外向きに延びる突出部を含み、遮断部は、遮断位置において、突出部から遠位に位置し、突出部の遠位移動、したがってランジャロッドの遠位移動を阻止する端部を有するレバーを含み、遮断位置からの遮断部の変位は、レバーを作動させて、レバーの端部を突出部から遠位の位置から移動させることを含む。本発明の一実施形態では、投与完了位置を越えるランジャロッドの遠位方向の前進は、ランジャロッドの近位部と本体に結合されたフランジ片の一部との間の接触によって防止される。

10

【0212】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

- ・ 本体と、
- ・ 本体に取り付けられたスリーブであって、近位端と、遠位端と、スリーブの周壁に配置された開口部とを含むスリーブと、
- ・ スリーブを通過するランジャロッドであって、本体の内側に配置される遠位端部と、半径方向に延在する突出部とを含む、ランジャロッドとを含む、

ランジャロッドは、準備完了位置からプライミング位置まで本体内に遠位に前進させられてもよく、プライミング位置において、ランジャロッドの突出部は、開口部の内側に配置され、ランジャロッドのさらなる遠位への前進は、突出部と開口部の壁との間の接触によって抵抗され、ランジャロッドのさらなる遠位への前進に対する抵抗を克服するために、突出部に圧力が加えられ得る。本発明の一実施形態では、スリーブ内の開口部は第2の開口部であり、スリーブは、第2の開口部から近位にスリーブの周壁に配置された第1の開口部と、第2の開口部から遠位にスリーブの周壁に配置された第3の開口部とをさらに含み、準備位置において、ランジャロッドの突出部は第1の開口部内に配置され、ランジャロッドのさらなる遠位前進は、突出部と第1の開口部の壁との間の接触によって抵抗され、ランジャロッドがプライミング位置を越えてさらに遠位に前進した後、ランジャロッドの突出部は第3の開口部内に配置され、ランジャロッドのさらなる遠位前進は防止される。本発明の一実施形態では、半径方向に延在する突出部は、第1の突出部であり、ランジャロッドは、第1の突出部に対向する第2の半径方向に延在する突出部をさらに含み、ランジャロッドに遠位方向に軸方向圧力を印加しながら、第1および第2の突出部を互いに向かって圧搾することは、ランジャロッドのさらなる遠位前進に対する抵抗を克服する。本発明の一実施形態では、突出部は、ランジャロッドの遠位方向への前進を助けるために、遠位方向にテーパ状の外形を含む。

20

30

【0213】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイスは、

- ・ 本体と、
- ・ 本体内に配置された遠位端部と回転可能要素とを含むランジャロッドと、
- ・ 本体に取り付けられたスリーブであって、ランジャロッドが前進させられ得る近位開口部を含む、スリーブとを含む、

40

回転可能要素の回転は、ランジャロッドのプライミング位置への遠位前進を引き起こし、いったんランジャロッドがプライミング位置にくると、回転可能要素のさらなる回転が阻止される。本発明の一実施形態では、DDDは、本体の近位端に配置されたカラーをさらに含み、カラーの内部は、近位螺旋経路を形成する近位ねじ部を含み、回転可能要素は、突出部を含むランジャロッドの近位部を備え、ランジャロッドの近位部は、突出部を近位螺旋経路に沿って遠位に移動させるように長手方向軸を中心に回転させることができ、いったん突出部がカラーの近位ねじ部の端部に到達すると、ランジャロッドはプライミング位置にあり、例えば、いったんランジャロッドがプライミング位置にくると、ランジャロッドを軸方向に本体内に押し下げて、ランジャロッドを用量完了位置まで前進させることができる、および／またはカラーの内部は、遠位ねじ部をさらに含み

50

、遠位ねじ部のねじ山は、近位螺旋経路からオフセットされ、かつ近位螺旋経路と反対の遠位螺旋経路を形成し、突出部が遠位螺旋経路と位置合わせされると、プランジャロッドがプライミング位置に配置され、突出部を遠位螺旋経路に沿って遠位に移動させるようにプランジャロッドの近位部を回転させると、プランジャロッドが用量完了位置に遠位に進する。

【0214】

物質は、プランジャロッドおよび本体を有するそのようなDDDを使用して分配され得、

(a) プランジャロッドの前進が停止部によって抵抗を受けるまで、バレル内に所定の距離プランジャロッドを前進させること、

10

(b) 長手方向軸を中心にプランジャロッドを回転させること、および

(c) プランジャロッドを作動させて、所定量の物質を分配することを含む方法によって行われ得、

工程(a)、(b)、および(c)のいずれも可逆的ではない。本発明の一実施形態では、DDDは、カラーを有するフランジ片をさらに含み、プランジャロッドを前進させることおよびプランジャロッドを作動させることは、プランジャロッドの作動部をフランジ片のカラー内に押し込むことを含む。例えば、プランジャロッドは突出部を備え、フランジ片のカラーは、プランジャロッドの前進に抵抗するために突出部に当接する。例えば、本発明の一実施形態では、プランジャロッドを回転させることは、プランジャロッド上の突出部がフランジ片のカラー内の空洞と長手方向に整列するまで、プランジャロッドの作動部をフランジ片に対してねじることを含み、これは、突出部が空洞の遠位側に当接するまで突出部を空洞内に前進させることをさらに含むことができ、突出部が空洞の遠位側に当接したときに所定量の物質が分配される。

20

【0215】

国際特許出願公開番号WO2020/247686を参照されたい。

【0216】

48週目までのPULSAR試験からのデータが提供される。PHOTON試験における患者の内訳データを図5に示し、ベースライン人口統計および試験眼特性データを図6および図7に示す。週毎の注射への平均患者曝露を図8に要約する。視力の変化に関する有効性データ(BCVA、図9)。耐久力(図10)、16週目および48週目の中心サブフィールド網膜液(それぞれ図11および図12)、および中心網膜厚(CRT)の変化(図13)も提供される。加えて、安全性データを図14~図24に示す。絶対BCVAおよび経時的なBCVAの変化に関する60週目のデータを図26に示す。耐久力を図27に要約し、各群で受けた注射の平均回数を図28に要約する。図29は、処置群における経時的な中心網膜厚を要約する。

30

【実施例】

【0217】

本発明は、HDq12-20、HDq12、HDq16またはHDq20処置レジメンを被験者に施すことによって、nAMDを有する被験者において、例えば、実施例のセクションに示されるように、示される処置の開始後の期間までに、個々の結果またはPKポイント(例えば、処置の開始後Y日目までにX ETRS文字によるBCVAの改善)のいずれかを達成する方法を含む。

40

【0218】

実施例1：血管新生加齢性黄斑変性(PULSAR)を有する患者における高用量アフリベルセプトの有効性および安全性の無作為化、二重盲検、実薬対照、第3相試験

この第3相、多施設、無作為化、二重盲検、実薬対照試験は、未処置nAMDを有する参加者におけるアフリベルセプト8mg(HD)対アフリベルセプト2mgのIVT投与の有効性、安全性、および忍容性を調査する。

【0219】

試験は、スクリーニング／ベースライン期間、92週間の処置期間、および96週目の

50

試験来院の終了からなる。試験介入は、96週目の試験来院の終了時には行われない。

【0220】

nAMDを有するおよそ960人の適格な参加者を、HDまたは2mgのIVT注射を受けるように、3つの並行処置群に1:1:1の比で無作為に割り当てる。

- ・ 2q8: 4週間隔で3回の最初の注射後に、2mgのアフリベルセプトを8週間毎に投与する。

- ・ HDq12: 4週間隔で3回の初回注射後に、8mgのアフリベルセプトを12週間毎に投与する。

- ・ HDq16: 4週間隔で3回の初回注射後に、8mgのアフリベルセプトを16週間毎に投与する。

図1、図3、および図25を参照されたい。

【0221】

参加者は、ベースラインBCVAおよび地理的領域に基づいて階層化され、各階層内の処置群のバランスのとれた分布を確保する。片眼のみを試験内で処置することができる。実注射が計画されていない場合、偽処置を来院時に行う。12週目の非処置来院時には、偽処置は行われない。その後の全ての来院時に、全ての参加者は、割り当てられた処置スケジュールおよび用量レジメン修正の適格性に応じて、実際の試験処置注射または偽手順（マスキング目的のため）のいずれかを受ける。

【0222】

安全性は、眼科検診、バイタルサイン（心拍数、血圧および体温を含む）、心電図検査（ECG）、AE、および検査室評価によって評価される。この治験で報告された全てのAEは、現在利用可能なバージョンのICH国際医薬用語集（the Medical Dictionary for Regulatory Activities）（MedDRA（登録商標））を使用してコード化される。

【0223】

全ての参加者において、薬物濃度（PKのための）の測定のための血液サンプルを、最初の処置の前に、および試験過程全体を通じて予め指定された時点で取得する。加えて、デオキシリボ核酸（DNA）血液サンプルを、任意選択のゲノムサブスタディのためにインフォームド Consent 用紙（ICF）に署名した者から採取する。

【0224】

本試験はまた、全身薬物濃度のための密PK血液サンプリング、ならびに（3つ全ての処置群にわたって分布される）日本の施設からのおよそ12人の日本人参加者および欧州または米国施設からの12人の非アジア人参加者についてのPK評価を伴う、PKサブスタディも含む。PKサブスタディの全ての参加者は、96週間の主試験に参加するが、追加の来院を有する。これらの参加者において、PKサンプリングと同じ時点で、血圧および心拍数の測定も行う。

【0225】

投与スケジュール（図3）

投与スケジュールを以下の表1-1に記載する。

【0226】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 1-1. 投与スケジュール

*													**
	Day 1	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 16	Wk 20	Wk 24	Wk 28	Wk 32	Wk 36	Wk 40	Wk 44	Wk 48
2q8	X	X	X		X	o	X	o	X	o	X	o	X
HDq12	X	X	X		o(a)	X(a)	o	o	X(c)	o	o	X(c)	o
HDq16	X	X	X		o(b)	o(b)	X(b)	o	o	o	X(c)	o	o
*													
	Wk 52	Wk 56	Wk 60	Wk 64	Wk 68	Wk 72	Wk 76	Wk 80	Wk 84	Wk 88	Wk 92	Wk 96	
2q8	o	X	o	X	o	X	o	X	o	X	o		
HDq12	o	X(d)	o	o	X(d)	o	o	X(d)	o	o	X(d)		
HDq16	o	X(d)	o	o	o	X(d)	o	o	o	X(d)	o		

10

* キー 2 ° 1 6 週目および 6 0 週目のエンドポイント

** 1 ° 4 8 週目のエンドポイント

マスキング目的のために、D R M 評価は、1 6 週目から開始する全ての来院（I X R S を通して）において全ての参加者において行われる。

a. H D q 1 2 群：D R M 基準が満たされる場合、参加者は q 8 レスキューレジメンを継続する。

b. H D q 1 6 群：D R M 基準が 1 6 週目または 2 0 週目に満たされる場合、参加者は q 8 レスキューレジメンを継続する。D R M 基準が 2 4 週目に満たされる場合、参加者は q 1 2 レジメンを継続する。

c. 2 4 週目の後に q 1 2 または q 1 6 週間の投与間隔で残っている参加者について、D R M 基準が実注射来院時に満たされる場合、次の投与間隔は（最短の q 8 まで）4 週間短縮される。

d. 5 2 週目から、H D 群の全ての参加者は、予め指定された D R M 基準に従って、投与間隔の短縮（最短 q 8 まで）または延長（4 週間の増分による）に適格である。D R M 基準が実注射来院時に満たされる場合、次の投与間隔は 4 週間変更される。

この表は、参加者の投与レジメンが短縮または延長されると、利用可能な投与選択肢の全てを反映しない。

X = 実注射、o = 偽処置、2 q 8 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 8 週間毎に 2 m g のアフリベルセプトが投与される、H D q 1 2 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 1 2 週間毎に 8 m g の高用量アフリベルセプトが投与される、H D q 1 6 = 4 週間隔で 3 回の初回注射後に 1 6 週間毎に 8 m g の高用量アフリベルセプトが投与される、1 ° = 一次、2 ° = 二次、D R M = 用量レジメン修正、H D = 高用量、q 8 = 8 週間毎、q 1 2 = 1 2 週間毎、q 1 6 = 1 6 週間毎、W k = 週。

【0 2 2 7】

一次エンドポイント

一次エンドポイントは以下の通りである。

・ 4 8 週目での早期処置糖尿病性網膜症検査（E T D R S）文字スコアによって測定されたベースラインからの B C V A の変化

【0 2 2 8】

二次エンドポイント

主要二次有効性エンドポイントは以下の通りである。

・ 6 0 週目における E T D R S 文字スコアによって測定されたベースラインからの B C V A の変化

・ 1 6 週目に中心サブフィールドにおいて網膜内液（I R F）および網膜下液（S R F）を有さない参加者の割合

【0 2 2 9】

20

30

40

50

追加の二次有効性エンドポイントは以下の通りである。

- ・ 48週目にベースラインから少なくとも15文字のBCVAを獲得する参加者の割合
- ・ 48週目に少なくとも69のETDRS文字スコア（およそ20／40スネレン相当表）を達成する参加者の割合
- ・ ベースラインから48週目までの脈絡膜血管新生（CNV）サイズの変化
- ・ ベースラインから48週目までの総病変面積の変化
- ・ 48週目に中央サブフィールドにIRFもSRFも有さない参加者の割合
- ・ 48週目のベースラインからの中心サブフィールド網膜厚（CST）の変化。
- ・ 48週目のベースラインからの国立眼科研究所視覚機能アンケート-25（NEI-VFQ-25）総スコアの変化

10

【0230】

探索的エンドポイント

探索的エンドポイントは以下の通りである。

- ・ 96週目におけるETDRS文字スコアによって測定されたベースラインからのBCVAの変化
- ・ 36週目～48週目および48週目～60週目の期間にわたって平均したベースラインからのBCVAの変化
- ・ 60週目および96週目にベースラインから少なくとも15文字のBCVAを獲得する参加者の割合
- ・ 60週目および96週目に少なくとも69（およそ20／40スネレン相当表）のETDRS文字スコアを達成する参加者の割合
- ・ 48週目、60週目、および96週目にベースラインから少なくとも5文字または少なくとも10文字のBCVAを獲得および喪失する参加者の割合
- ・ 48週目、60週目および96週目にベースラインから少なくとも15文字のBCVAを喪失する参加者の割合
- ・ ベースラインから60週目および96週目までのCNVサイズの変化
- ・ ベースラインから60週目および96週目までの総病変面積の変化
- ・ 60週目および96週目のベースラインからのCSTの変化
- ・ 96週目に中央サブフィールドにIRFもSRFもない参加者の割合
- ・ 48週目、60週目、および96週目の中央サブフィールドに網膜液（総体液、IRF、および／またはSRF）および網膜下色素上皮液のない参加者の割合
- ・ 48週間、60週間、および96週間にわたり網膜に網膜液（中央サブフィールドの総流体、IRF、および／またはSRF）がなくなるまでの時間
- ・ 48週間、60週間、および96週間にわたり網膜に網膜液（中央サブフィールドの総流体、IRF、および／またはSRF）がない状態が持続した参加者の割合
- ・ 流体結果に関する各来院時のベースラインからのBCVAの変化
- ・ 60週目および96週目のベースラインからのNEI-VFQ-25総スコアの変化

20

30

【0231】

計画された患者数

本試験は、nAMDを有するおよそ960人の適格な参加者を登録し、これらの参加者は、3つの並行処置群において1：1：1の比で8mgまたは2mgのIVT注射を受けられるように無作為に割り当てられる。

40

【0232】

試験集団

試験集団は、nAMDを有する処置未経験患者からなる。

【0233】

包含基準（図2）

以下の基準の全てがスクリーニングおよびベースラインの両方で適用される場合にのみ、参加者は試験に含まれる資格がある。

1. インフォームドコンセントに署名した時点で少なくとも50歳。

50

2. 試験眼において評価されるように、中心窩に影響を及ぼす傍中心窩病変を含む、nAMDに続発する活動性中心窩下CNV。

3. CNVの総面積（古典的および不顕性成分の両方を含む）が、試験眼における総病変面積の50%超を占めなければならない。

4. 試験眼における78～24のBCVA ETD RS文字スコア（約20／32～20／320のスネレン相当表に対応する）。

5. 主に試験眼におけるnAMDの結果であると決定されたBCVAの減少。

6. OCTにおける試験眼の中心サブフィールドに影響を及ぼすIRFおよび／またはSRFの存在。中心サブフィールドは、中心窩を中心とする直径1mmの円として定義される。

7. 男性または女性。

8. 男性または女性による避妊手段の使用は、治験の参加者のための避妊法に関する地域の規制と一致すべきである。

a. 男性参加者：出産可能なパートナーと共に性的に活発である男性は、初期用量／初回処置の開始前、試験中、および試験介入の最後の投与後少なくとも3ヶ月間、非常に効果的な避妊を使用することに同意しなければならない。

b. 女性参加者：出産可能な女性（WOCBP）は、最初の処置の最初の投与／開始前、試験中、および試験介入の最後の投与後少なくとも3か月間、非常に効果的な避妊を実行しなければならない。妊娠検査および避妊は、WOCBPとみなされない女性には必要ではない。

9. ICFおよびこのプロトコルに列挙された要件および制限のコンプライアンスを含む、署名されたインフォームドコンセントを与えることができる。

【0234】

除外基準（図2）

以下の基準のいずれかがスクリーニングまたはベースラインのいずれかに適用される場合、参加者は試験から除外される。

【0235】

医学的状态－眼毎

1. 試験眼におけるnAMD以外のCNVの原因。

2. 試験眼の事前または付随条件：

a. 全病変面積の少なくとも50%である網膜下出血、または中心窩下の血液が試験眼において1つまたは複数の円板面積のサイズである。

b. 試験眼における全病変の50%超を占める瘢痕または線維症。

c. 試験眼における中心サブフィールドを含む瘢痕、線維症、または萎縮。

d. 試験眼における中心サブフィールドを含む網膜色素上皮の断裂または裂傷の存在。

e. 試験眼においてFAによって評価された12超の円板面積の総病変サイズ（30.5mm²、血液、瘢痕、および血管新生を含む）。

f. 試験眼における未制御緑内障（抗緑内障薬による処置にもかかわらず25mmHg超のIOPと定義される）。

g. 試験眼における特発性または自己免疫性ブドウ膜炎の病歴。

h. 中心視力に影響を及ぼすと考えられる、生体顕微鏡またはOCTで明らかな試験眼における硝子体黄斑牽引または黄斑前膜。

i. 試験眼におけるステージ2以上の黄斑円孔の病歴。

j. 網膜色素上皮の萎縮、網膜液線維症または瘢痕または有意な黄斑虚血を含むがこれらに限定されない、網膜下の消散後のBCVAの改善を妨げる可能性が高い、試験眼における黄斑の中心に対する構造的損傷。

k. 試験眼に対する濾過またはチューブシャント手術の病歴、または将来必要となる可能性がある。

l. （スクリーニングの4週間（28日）前に実施されたイットリウム－アルミニウム－ガーネット[YAG]後囊切開の結果として生じたものでない限り）試験眼における無

10

20

30

40

50

水晶体症、または後嚢が存在しない偽水晶体症。

m. 任意の屈折矯正手術または白内障手術の前の試験眼における少なくとも 8 ジオプトリの等価球面度数の近視。

n. 試験眼における B C V A 評価、眼底撮影、または O C T 撮像を妨げる、白内障を含む有意な中膜混濁。

o. 試験眼における角膜移植手術または角膜ジストロフィーの病歴。

p. 試験眼における B C V A の慢性的制限を伴う不正乱視または弱視の病歴。

医学的状态－参加者毎

3. 事前条件または同時条件：

a. いずれかの眼における糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、または n A M D 以外の任意の網膜血管疾患の病歴または臨床的証拠。

b. スクリーニング／無作為化時のいずれかの眼における眼外または眼周囲の感染または炎症（感染性眼瞼炎、角膜炎、強膜炎、または結膜炎を含む）の証拠。

c. スクリーニング来院の 1 2 週間（8 4 日）以内のいずれかの眼における眼内炎症／感染。

d. たとえ他の点では試験に適格であったとしても、機能的な眼が 1 つのみである（例えば、視力が悪い方の眼における指数弁以下の B C V A）。

e. 他眼における予後不良の眼症状。

4. 未制御血圧（収縮期 1 6 0 mm H g 超または拡張期 9 5 mm H g 超と定義される）。参加者は、適切な血圧制御を達成するために、動脈性高血圧に対して降圧効果を有することが既知である最大 3 種の薬剤で処置され得る。この制限は、たとえ参加者における主な適応症が血圧制御のためではなかったとしても、高血圧を処置するために使用することができる薬物に適用される。血圧に影響を及ぼすことが既知である薬物治療の直近の変化が、スクリーニング前の 1 2 週間安定している必要がある。

5. スクリーニング来院前 2 4 週間（1 6 8 日）以内の脳血管発作または心筋梗塞の病歴。

6. スクリーニング時またはおそらくは試験中に透析または腎移植を必要とする腎不全。

7. 試験介入製剤中の化合物／賦形剤のいずれかに対するアレルギーまたは過敏症。

8. アフリベルセプトについての現地承認ラベルに示される禁忌の存在。

9. 治験薬の使用を禁忌とする疾患または状態の妥当な疑いを与える他の疾患、代謝機能不全、理学的検査所見、または臨床検査所見の病歴は、試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があり、または参加者を処置合併症の高いリスクにさらす。

1 0. 治験依頼者による事前の承認がない限り、臨床現場試験チームのメンバーおよび／またはその近親者。

1 1. 妊娠中または授乳中の女性。

事前治療

1 2. 栄養補助食品またはビタミンを除く、以前のまたは同時の、n A M D のための任意の眼（試験眼）または全身処置（治験用または承認された抗 V E G F または他の薬剤による）または手術。

1 3. ベースライン来院（1 日目）前に、以下の薬物（任意の眼科投与経路）または手順のいずれかによる試験眼の以前の処置：

a. （例えば、抗アンジオポエチン／抗 V E G F 二重特異性モノクローナル抗体を用いる）調査的治療を含む任意の時点での抗血管新生薬。

b. スクリーニング来院前 1 6 週間（1 1 2 日）以内の長時間作用型ステロイド、または任意の時点での I V T 移植、遺伝子治療、もしくは細胞治療による任意の処置。

c. 任意の時点でのオクリプラスミン（J e t r e a（登録商標））。

d. 硝子体網膜手術および／または任意の時点での強膜折り込みを含む。

e. スクリーニング来院前 9 0 日以内の任意の他の眼内手術。

f. スクリーニング来院前 9 0 日以内の汎網膜レーザ光凝固または黄斑レーザー光凝固

10

20

30

40

50

。

g. スクリーニング来院前 30 日以内の試験眼における YAG 囊切開。

14. 以下のいずれかによる他眼の事前処置：

a. スクリーニング来院前 180 日以内の（例えば、抗アングリオポエチン／抗 VEGF 二重特異性モノクローナル抗体を用いる）調査的治療。

b. 任意の時点での IVT 移植、遺伝子治療、または細胞治療。

承認された抗 VEGF 治療による他眼の事前処置は許可される。ベバシズマブ（承認されていないが、一部の国では標準処置の構成要素である）による他眼の事前処置も許可される。

15. スクリーニング時に、または以前の試験介入の投与の 30 日以内もしくは 5 半減期以内のいずれか長い方で、調査的処置（ビタミンおよびミネラル以外）の投与を必要とする他の臨床試験への参加。

10

【0236】

密 PK サブスタディのための追加除外基準

以下の基準のいずれかを満たす参加者は、密 PK サブスタディに適格ではない。

1. スクリーニング来院前の 12 週間（84 日）以内の他眼における IVT アフリベルセプトによる事前処置。

2. スクリーニング来院時に抗 VEGF 処置を必要とする他眼における活動性 CNV。

3. スクリーニング来院前の 4 週間（28 日）以内の他眼における他の IVT 抗 VEGF 処置（ラニズマブ、ベバシズマブ、プロルシズマブ、コンベルセプト、ペガプタニブナトリウム）。

20

4. 140 mmHg 超の収縮期血圧または 90 mmHg 超の拡張期血圧。

5. 病歴および／またはスクリーニング時の ECG の結果に基づく既知の心不整脈。

6. スクリーニング来院時および無作為化時に記録された 3 つの無作為化前血圧測定における 10 % を超える変動。

7. 治験責任医師の意見において、試験の過程にわたって安定した血圧を有する可能性が低い参加者（例えば、薬物療法への非コンプライアンスが分かっている、または疑われるため）。

【0237】

治験処置および規準処置

30

HD は、バイアル中の液体製剤として提供される。アフリベルセプトの標的濃度は、114.3 mg/mL である。用量は、70 µL の注入量で送達される。IAI は、バイアル中の液体製剤として提供される。アフリベルセプトの目標濃度は 40 mg/mL である。用量は、50 µL の注入量で送達される。

【0238】

試験評価および手順

試験手順およびそのタイミングを以下の表に要約する。

【0239】

40

50

【表 7 - 1】

表 1 ～ 2 . 活動のスケジュールー 1 年目

来院	1 スク ーニン グ	2 ベース ライン	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
週			4	8		12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
日	ー 21 ー ー 1	1	29	57	60 ~ 64	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337
時間 枠 (日) ^a			± 5	± 5		± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5	± 5
管理:															
インフォームドコ ンセント (ICF)	X														
密 PK サブスタデ ィ ICF ^c	X														
ゲノムサブスタデ ィ ICF ^d	X														
FBR ICF ^e	X														
包含 / 除外適格 性	X	X ^f													
病歴	X														
人口統計	X														
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為化		x													
試験介入 ^g :															
試験介入 (有効ま たは偽)		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
DRM 評価 ^h							X	X	X	X	X	X	X	X	X
眼の有効性および安全性 (示されない限り両側):															
NEI-VFQ-2 5 ⁱ		X							X						X
BCVA (ETDRS) および屈折力	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IOP ^j	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯検査 ^k	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
間接検眼鏡検査 ^l	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FA, FP ^m	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SD-OCT ^m	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ICGA ⁿ	X														X
OCT-A ^o	X					X			X			X			X

【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

表 1 ～ 2 . 活動のスケジュールー 1 年目

来院	1 スク ーニ ング	2 ベース ライン	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
週			4	8		12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
日	ー 21 ー ー 1	1	29	57	60 ~ 64	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337
時間枠(日) ^a			±5	±5	b	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5
非眼安全性:															
身体検査	X														
バイタルサイン ^p	X	X	X	X	X ^o	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X														X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
実験室試験 ^q :															
血液学	X														X
血液化学	X														X
妊娠検査(WOC BP)	X血清	X尿	X尿	X尿		X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿
尿検査、UPCR	X														X
薬物動態および他のサンプリング:															
PKサンプル(疎) ^s		X	X		X	X				X					X
PKサンプル(密) ^c		表 1 ~ 3 を参 照され たい。													
抗薬物抗体血清 サンプル ^{q, t}		X													X
ゲノムDNAサン プル(任意選択) ^d		X													

10

20

30

B C V A = 最良矯正視力、D N A ワクチン = デオキシリボ核酸、D R M = 投与レジメン修正、E C G = 心電図、E T D R S = 早期処置糖尿病性網膜症検査、F A = フルオレセイン血管撮影、F B R = 将来の生物医学研究、F P = 眼底撮影、I C F = インフォームドコンセント用紙、I C G A = インドシアニングリーン血管撮影、I O P = 眼内圧、N E I - V F Q - 2 5 = 国立眼科研究所視覚機能アンケート - 2 5、O C T - A = 光干渉断層撮影血管撮影、P K = 薬物動態、S D - O C T = スペクトラルドメイン光干渉断層撮影、U P C R = 尿タンパク: クレアチニン比、W O C B P = 出産可能な女性

【 0 2 4 1 】

40

50

【表 8】

表 1～3. 活動のスケジュールー 2 年目

来院	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27 EOS または ED
週	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96
日	365	393	421	449	477	505	533	561	589	617	645	673
時間枠(日) ^a	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5
管理:												
併用薬	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
試験介入 ^g												
試験介入(有効または偽)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DRM評価 ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
眼の有効性および安全性(示されない限り両側):												
NEI-VFQ-25 ⁱ			X									X
BCVA(ETDRS)および屈折力	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IOP ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯検査 ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
間接検眼鏡検査 ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FA, FP ^m			X									X
SD-OCT ^m	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ICGA ⁿ												X
OCT-A ^o			X									X
非眼安全性:												
身体検査												X
バイタルサイン ^p	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG												X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
実験室試験 ^q :												
血液学												X
血液化学												X
妊娠検査出産の可能性のある女性、 ^r	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿	X尿
尿検査、UPCR												X
抗薬物抗体血清サンプル ^{q,t}												X

BCVA = 最良矯正視力、DNA ワクチン = デオキシリボ核酸、DRM = 投与レジメン修正、ECG = 心電図、ED = 早期中止、EOS = 試験終了、ETDRS = 早期処置糖尿病性網膜症検査、FA = フルオレセイン血管撮影、FP = 眼底撮影、ICF = インフォームドコンセント用紙、ICGA = インドシアニングリーン血管撮影、IOP = 眼内圧、NEI-VFQ-25 = 国立眼科研究所視覚機能アンケート-25、OCT-A = 光干渉断層撮影血管撮影、PK = 薬物動態、SD-OCT = スペクトラルドメイン光干渉断層撮影、UPCR = 尿タンパク:クレアチニン比、WOCBP = 出産可能な女性

【0242】

活動スケジュール表の脚注

a 来院スケジュールは、最大±5日ずれてもよい。設定スケジュール来院(来院5を除く)は、計算のためにベースラインを使用する。各来院時に必要とされる手順は、3日以内に完了しなければならない。すなわち、分割来院が許容される。さらに、全ての手順は、5日の時間枠内で完了しなければならない。細隙灯(前眼部)、IOP測定、および間接検眼鏡検査は、IVT注射と同じ日に行うことが推奨される。

b 来院5は、8週目の注射後3～7日以内でなければならない。この来院は、計算の

ために来院 4 の日付を使用する。

c 密 P K サンプルングは、日本および非アジアの施設の参加者を含むサブグループにおいて行われる。密 P K サブスタディ I C F は、スクリーニング来院時に提示され、署名されるべきである。表 1 ～ 3 を参照されたい。密 P K サブスタディの参加者は、余分な来院を有するが、それ以外では 9 6 週間の継続期間を有する本試験に参加する。

d 任意選択のゲノムサブスタディ I C F は、スクリーニング来院時に参加者に提示されるべきであり、参加者がスクリーニング後に参加すると選択する後続の来院時に署名され得る。ゲノム D N A 血液サンプルは、1 日目／ベースライン（注射前）に、または試験中の任意の時点で、ゲノムサブスタディに参加することに同意した参加者のみから採取されるべきである。中国からの参加者は、この任意選択のサブスタディに登録されない。

e 任意選択の F B R I C F が参加者に提示され、スクリーニング来院時に署名されるべきである。追加の血液サンプルは必要とされず、（例えば、P K または抗薬物抗体 [A D A] サンプルングからの）残りの血液サンプルが使用され得る。

f 包含／除外基準は、被験者の適格性を確認するためにスクリーニングおよびベースラインで評価される。治験責任医師は、スクリーニングとベースラインとの間のいかなる変化も参加者の適格性に影響を及ぼさないことを確認する責任がある。

g 試験介入注射または偽処置の後、参加者を少なくとも 3 0 分間観察する。

h マスキング目的のために、用量レジメン修正（D R M）またはレスキューレジメン（8 m g q 8）への潜在的な短縮についての評価を、1 6 週目から開始する全ての来院時に全参加者において実施する。実際の D R M が実施される（図 3、図 4、および図 2 5 を参照されたい）。

i N E I - V F Q - 2 5 は、好ましくは他の来院手順が実施される前に、この種のアンケートを実施するように訓練されたマスクされた試験関係者によって静かな部屋で行われる。

全ての試験来院時に I O P を測定する（両側）。試験介入が適用される日に、I O P は、注射前（両側）および試験介入の投与の約 3 0 分後（試験眼のみ）に測定されるべきである。I O P は、ゴールドマン圧平眼圧測定、リバウンド眼圧測定アイケア、またはトノペンを使用して測定され、同じ測定方法が、試験全体を通して各参加者において使用されなければならない。

k 細隙灯検査は両側で行われる。

l 全ての来院時に、間接検眼鏡検査を両側で実施する。試験介入が適用される日には、間接検眼鏡検査は、試験介入の投与直後にも実施されるべきである（試験眼のみ）。

m スクリーニングおよび 1 日目に使用された同じ S D - O C T / F A / F P 撮像システムが、各参加者における全てのフォローアップ来院時に使用されなければならない。（有効または偽注射）前に両眼で画像を撮影する。

n 任意選択で、全ての施設は関連機器を有する。I C G A は、n A M D のポリープ状脈絡膜血管新生（P C V）サブタイプを診断および特徴付けるために使用される。I C G A をスクリーニング来院時に行うことができない場合、ベースライン来院時に行うことができる。

o O C T - A は、関連機器を有する全ての施設において任意選択である。スクリーニング来院時に O C T - A を行うことができない場合、ベースライン来院時に行うことができる。

バイタルサイン（体温、血圧、心拍数）は、試験マニュアルに概説された手順に従って測定されるべきである。来院 5 では、血圧および心拍数のみが必要とされる。バイタルサインは、注射および任意の血液サンプルングの前に測定されるべきである。可能な場合、全ての血圧評価のタイミングは、1 日目の投与のクロックタイムの 2 時間以内であるべきである。投与（有効または偽注射）前に測定を行う。

q 実験室評価のために収集された全てのサンプルは、フルオレセインおよび／またはインドシアニングリーンの投与前、ならびに試験介入の投与前に取得されるべきである。

r 出産可能な女性については、適格性のためにスクリーニング時の血清妊娠検査が陰

10

20

30

40

50

性であることが必要とされる。陰性の尿妊娠検査が、その後の来院時に任意の処置（レスキューレジメンを含む）が施される前に必要とされる。

s 疎 P K サンプリングは、全ての参加者において実施される（中国の参加者については任意選択）。サンプリング時点で予定されている場合、任意の P K サンプリングが投与前に行われる。

t 抗薬物抗体サンプル収集は、中国の参加者に対して任意選択である。

【0243】

【表9】

表1～4. 活動スケジュール-密 P K サブスタディ

来院	用量	評価日	評価時間(時間)	PKサンプル	心拍数および血圧 ^a
スクリーニング2 ^b		-21~-1	±2h		X
来院2 (ベースライン)		1	投与前 ^c	X(プレ噴射)	X
	X		4 ^c	X	
			8 ^c	X	
		2	±2h ^c	X	X
		3	±2h ^c	X	X
		5	±2h ^c	X	X
		8	±2h ^c	X	X
		15	±2h ^c	X	X
		22	±2h ^c	X	X

P K : 薬物動態

密 P K サブスタディに登録された参加者はまた、サブスタディ内の各来院時に血圧および心拍数が評価される。

密 P K サブスタディに登録された参加者はまた、サブスタディ内の各来院時に血圧および心拍数が評価される。

a 全ての血圧評価のタイミングは、1日目の投与のクロック時間の±2時間以内でなければならない。密 P K サブスタディの参加者の血圧評価は、オムロンモデル H E M 907 X L（またはその同等物）を用いた自動オフィス血圧（A O B P）測定を使用して、血液サンプル採取の前に行われる。測定は電子症例報告書（e C R F）に記録される。詳細な指示は、試験マニュアルに見出すことができる。

b 密 P K サブスタディにおける参加者の適格性を確認するための、スクリーニングとベースラインとの間の追加の血圧評価スクリーニング2は、スクリーニング来院と同日に行い得る。

c 1日目、4時間および8時間の P K サンプリングは、スケジュールされた時間のそれぞれ±30分および±2時間以内である。その後の日については、P K サンプリングは、1日目の投与のクロックタイムの±2時間以内に実施される。

【0244】

眼科検査および一般検査

全ての眼科検診は、それらが有効性のために使用されるか安全性評価のために使用されるかどうかにかかわらず、記載される。全ての眼科検診は、特に指示がない限り、両眼の注射前および試験眼のみの注射後に行われるべきである。任意の来院時、このプロトコルによって規定されていない眼科検診が、治験責任医師の裁量でこのプロトコル外で行われ得る。

【0245】

最良矯正視力（B C V A）-視覚機能は、4メートルで開始される E T D R S プロトコル（2）を使用して評価される。屈折力評価は各来院時に行われる。視力検査者は、B C V A の一貫した測定を保証するために認定を受けていなければならない。認定され訓練された試験スタッフ（眼科医、検眼士、または技術者を含むが、これらに限定されない）がこの評価を実施することができ、処置割り当てに対してマスクされたままでなければなら

ない。各参加者について、可能なときはいつでも、同じ検査者が全ての評価を行わなければならない。BCVAは、任意の他の眼手技が実施される前に行われるべきである。

【0246】

眼内圧（IOP）－IOPは、ゴールドマン圧平眼圧測定、リバウンド眼圧測定アイケア、またはトノペンを使用して測定され、同じ測定方法が、試験全体を通して各参加者において使用されなければならない。全ての来院時に、IOPは、マスクされた治験責任医師（または被指名者）によって両側で測定されるべきである。試験介入が適用される日に、IOPはまた、マスクされていない治験責任医師（または指名された人）によって、試験介入（試験眼のみ）の適用の約30分後に測定されるべきである。複数回の注射後測定が行われる場合、参加者が去る前の最終測定は、eCRFに文書化されるべきである。IOP（および処置）における任意の注射関連の増加は、マスクされて記録されるべきである。

10

【0247】

細隙灯検査－細隙灯検査は、現地の医療行為および現場で適用可能な医療基準に従って行われる。参加者の前眼部構造および眼付属器は、細隙灯を使用して、各試験来院時に両側で検査される（実注射を伴う来院時の投与前）。

【0248】

間接検眼鏡検査－間接検眼鏡検査は、現地の医療行為および現場で適用可能な医療基準に従って行われる。参加者の後極および周辺網膜を、盲検化された治験責任医師による投与前（両側）および投与後（試験眼）の各試験来院時に、間接検眼鏡検査によって調べる。投与後の評価は注射直後に行わなければならない。

20

【0249】

眼底撮影（FP）およびフルオレセイン血管造影法（FA）－試験眼の網膜血管系の解剖学的状態をFPおよびFAによって評価する。処置する治験責任医師は、自身の医学的判断および標準処置に基づいて、試験中の他の時点で追加のFA／FPを実施してもよい。写真家は、画像取得における一貫性および品質を保証するために、処置割り当てに対してマスクされなければならない、リーディングセンターによって認証されなければならない。FPおよびFA画像は、個々の処置決定のために治験責任医師によって読み出され、独立したリーディングセンターに送られ、そこで画像は、マスクされたリーダーによって読まれる。FAに関する試験に参加する参加者の適格性は、無作為化の前に中央リーディングセンターによって確認される。スクリーニングおよび1日目に使用したのと同じFA／FP画像化システムを、各参加者のその後の全ての来院時に使用しなければならない。（有効または偽注射）前に両眼で画像を撮影する。

30

【0250】

スペクトル領域光干渉断層撮影（SD-OCT）－網膜および病変の特徴は、SD-OCTを使用して評価される。SD-OCT手順が予定されている全ての来院について、画像は、個々の処置決定のために技術者および治験責任医師によって捕捉および読み取られ、独立した読み取りセンターに送られる。SD-OCTに関する試験に参加する参加者の適格性は、無作為化の前に中央リーディングセンターによって確認される。スクリーニングおよび1日目に使用したのと同じSD-OCT画像化システムを、各参加者の全てのフォローアップ来院時に使用しなければならない。（有効または偽注射）前に両眼で画像を撮影する。

40

【0251】

インドシアニングリーン血管造影法（ICGA）－ICGAは任意であり、適切な装置を用いて部位で実施される。ICGAは、nAMDのPCVサブタイプを診断および特徴付けるために使用される。スクリーニング時に使用されたのと同じ撮像様式が、各参加者の全てのフォローアップ来院時に使用されなければならない。（有効または偽注射）前に両眼で画像を撮影する。

【0252】

光干渉断層撮影血管造影法（OCT-A）－光干渉断層撮影血管造影法（OCT-A）

50

は任意選択であり、関連機器を用いて現場で実施される。スクリーニング時に使用されたのと同じ撮像様式が、各参加者の全てのフォローアップ来院時に使用されなければならない。（有効または偽注射）前に両眼で画像を撮影する。

【0253】

国立眼科研究所視覚機能アンケート-25（NEI-VFQ-25）-視覚関連の生活の質（QoL）は、面接官管理フォーマットのNEI-VFQ-25アンケート（3）を使用して評価される。これは、51項目のNEI-VFQの信頼できる有効な25項目バージョンである。

【0254】

用量レジメン修正（DRM）

マスキング目的のために、用量レジメン修正（DRM）についての評価は、16週目から開始する全ての来院時に全ての参加者において実施される。これらの評価に基づいて、HD群の参加者は、処置間隔が短縮または延長され得る。注射間の最小間隔は8週間であり、これは、8週間毎より長い投与間隔に耐えることができない、HDアフリベルセプトに無作為化された参加者のためのレスキューレジメンと考えられる。アフリベルセプト2mg群の参加者は、試験を通して固定q8投与のままである（すなわち、DRM評価の結果にかかわらず、彼らの処置間隔は修正されない）。

【0255】

48週目までのベースライン-16週目に開始して、HD群の参加者は、以下のDRM基準の両方が満たされる場合、（以下に記載される来院時に）投与間隔が短縮される。

【0256】

1. 12週目から5文字超のBCVA喪失、および
2. 12週目から中心網膜厚（CRT）の25 μ m超の増加または新たな中心窩出血または新たな中心窩血管新生。HDq12群またはHDq16群の参加者が、16週目または20週目に両方の基準を満たす場合、参加者は、その来院時に8mgのアフリベルセプトを投与され、レスキューレジメン（8週間毎に8mgのアフリベルセプト）を継続する。

【0257】

16週目または20週目に基準を満たさなかったHDq16群の参加者が、24週目に両方の基準を満たす場合、参加者は、その来院時に8mgのアフリベルセプトを投与され、q12投与を継続する。

【0258】

間隔が24週目またはその前にq8投与に短縮されなかった参加者については、DRM基準がその後の来院時に実注射で満たされる場合、間隔は短縮される。基準を満たすHDq12群の参加者は、その来院時に計画された用量を投与され、次いで、レスキューレジメン（8週間毎にアフリベルセプト8mg）を継続する。これらの基準を満たすHDq16群の参加者は、その来院時に計画された用量を投与され、次いで、彼らが16週間隔であった場合、12週間毎に投与を継続するか、または彼らが12週間隔であった場合、レスキューレジメン（アフリベルセプト8mg、8週間毎）に切り替える。したがって、注射間隔がq12に短縮されたHDq16に無作為化された参加者は、これらの基準が任意のその後の評価において満たされる場合、注射間隔をq8にさらに短縮させる。

【0259】

52週目～96週目（試験の終わり）-52週目から試験の終わり（2年目）まで、HD群の全ての参加者は、短縮のためのDRM基準が、1年目について上で記載された基準を使用して、実注射を伴う来院時に満たされる場合、4週間隔で（q8の最小値まで）短縮された間隔を有し続ける。

【0260】

間隔の短縮に加えて、HD群の全参加者（1年目の間に間隔が短縮されたHD群参加者を含む）は、（以下のDRM基準が2年目の実注射を伴う来院時に満たされる場合）間隔延長（4週間刻み）に適格であり得る。

1. 12週目から5文字未満のBCVA喪失、および
2. OCT上の中央サブフィールドに流体なし、
3. 中心窩出血または中心窩血管新生の新たな発症なし。

【0261】

間隔の短縮または延長の基準を満たさない参加者については、投与間隔を維持する。

【0262】

1年目と同様に、全ての処置群（2q8群を含む）における全ての参加者は、全ての来院時に両方のDRM基準に対して評価される。しかし、投与スケジュールに対する変更は、上記のように実施されるだけである。投与スケジュールに対する変更は、2q8処置群に対してはいかなる時点でも行われるわけではない。全ての解剖学的基準は、リーディングセンターの評価ではなく、施設の評価／OCT評価に基づく。

10

【0263】

試験介入の終了後の介入は、試験の終了後には提供されない。参加者は、nAMDのための利用可能な承認された処置を追跡することに関して制限されない。

【0264】

処置群の説明

2q8：4週間隔で3回の最初の注射後に、2mgのアフリベルセプトを8週間毎に投与する。

【0265】

HDq12：4週間隔で3回の初回注射後に、高用量の8mgのアフリベルセプトを12週間毎に投与する。

20

【0266】

HDq16：4週間隔で3回の初回注射後に、高用量の8mgのアフリベルセプトを16週間毎に投与する。

【0267】

全HD：4週間隔で3回の初回注射後に、プールされた高用量アフリベルセプト8mgを12週間毎または16週間毎に投与した。

【0268】

48週目の結果

視覚的結果

ベースラインからのBCVAの変化の一次解析は、2q8、HDq12、およびHDq16群についてそれぞれ7.03、6.06、および5.89文字の、ベースラインから48週目までのLSmean変化（すなわち、推定された調整平均変化）をもたらした（表1～5）。

30

【0269】

HDq12対2q8では、48週目までのベースラインからのBCVA（対応する95%CIを有する）のLSmean変化の推定差は、-0.97（-2.87、0.92）文字であり、HDq16対2q8では、-1.14（-2.97、0.69）文字であった（表1～5）。4文字のマージンにおける非劣性検定のp値は、HDq12対2q8では0.0009であり、HDq16対2q8では0.0011であった。優位性検定につ

40

【0270】

48週目までのベースラインからのBCVAの算術平均（SD）変化（すなわち、観察された、未調整の平均変化）は、2q8、HDq12、およびHDq16群において、48週目のデータで、すなわち、仮説戦略によって処理されたICE後のデータを除いて、それぞれ285人、299人、および289人の参加者で7.6（12.2）、6.7（12.6）、および6.2（11.7）文字であった（表1～5）。

【0271】

50

【表 10】

表 1～5. 試験眼における 48 週目および 60 週目の E T D R S 文字スコアによって測定されるベースラインからの B C V A の変化、MMRM (最大の解析対象集団)

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
第48週(一次エンドポイント)			
ベースライン平均	58.9	59.9	60.0
48週目のデータを有する被験者の数	285	299	289
ベースラインからの算術平均(SD)変化(a)	7.6(12.2)	6.7(12.6)	6.2(11.7)
ベースラインからのLS平均(SE)変化	7.03(0.74)	6.06(0.77)	5.89(0.72)
DF	/	622.1	647.7
対比(b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t値	/	3.14	3.07
4文字の-marginでの非劣性についての片側検定のp値	/	0.0009	0.0011
対比および両側95%CIの推定値(c)	/	-0.97(-2.87、0.92)	-1.14(-2.97、0.69)
60週目(主要二次エンドポイント)			
ベースライン平均(a)	58.9	59.9	60.0
60週目のデータを有する被験者の数	268	283	282
ベースラインからの算術平均(SD)変化(a)	7.8(12.6)	6.6(13.6)	6.6(11.7)
ベースラインからのLS平均(SE)変化	7.23(0.68)	6.37(0.74)	6.31(0.66)
DF	/	896.3	928.7
対比(b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t値	/	3.61	3.81
4文字の-marginでの非劣性についての片側検定のp値	/	0.0002	<0.0001
対比および両側95%CIの推定値(c)	/	-0.86(-2.57、0.84)	-0.92(-2.51、0.66)

10

20

30

40

50

B C V A = 最良矯正視力、C I = 信頼区間、D F = 自由度、E T D R S = 早期処置糖尿病性網膜症検査、L S = 最小二乗、S A P = 統計解析計画、S D = 標準偏差、S E = 標準誤差。

【0272】

反復測定混合モデル(MMRM)が、共変量としてベースラインB C V A測定値、固定因子として処置群、来院、および層別化変数(地理的領域[日本対世界の残り]、ベースライン時B C V A[60未満対60以上])、ならびにベースラインB C V Aと来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用についての項と共に使用された。

【0273】

ケンワードロージャー近似を分母自由度に使用した。被験者内誤差をモデル化するために、以下の共分散構造を使用した。非構造化(48週目)および不均一性を有するテプリッツ(60週目)。

【0274】

中間事象(I C E)を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。

(a): 観察された評価に基づく。

(b): 対比はまた、処置×来院についての相互作用項を含む。

(c): MMRMモデルに基づく推定値を、H D q 1 2 - 2 q 8 および H D q 1 6 - 2 q 8 の差についてそれぞれ両側95%CIで計算した。

【0275】

F A S においてL O C Fを使用して、48週目にベースラインからB C V Aにおいて少なくとも15文字を獲得した参加者の割合は、3つの処置群にわたって同様であった。処置群間の小さな数値差は、臨床的に有意ではなかった(表1～6)。I C E 前のO C に基づく対応する解析について得られた割合および処置間の差は、L O C Fを用いた結果と一

致した。

【0276】

【表11】

表1～6. 48週目にベースラインからBCVAが少なくとも15文字増加した参加者の割合、LOCF（最大の解析対象集団）

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
48週目（追加の二次有効性変数）			
15文字以上獲得した被験者 Num/Den(%)	74/335(22.1%)	69/334(20.7%)	73/337(21.7%)
対比	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
差(a)%(両側95%CI)	/	-1.748(-7.784、 4.287)	-0.939(-6.997、 5.119)
CMH検定(b)p値	/	0.5704	0.7611

10

【0277】

69以上のBCVA

FASにおいてLOCFを使用して48週目に少なくとも69のETDRS文字スコア（約20/40スネレン相当表）を達成する参加者の割合は、3つの処置群にわたって同様であった。処置群間の小さな数値差は、臨床的に有意ではなかった。ICE前のOCに基づく対応する解析について得られた割合および処置間の差は、LOCFを用いた結果と一致した。

20

【0278】

【表12】

表1～7. 48週目に少なくとも69のETDRS文字スコアを達成した参加者の割合、LOCF（最大の解析対象集団）

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
69文字以上を達成した被験者 Num/Den(%)	194/335(57.9%)	190/334(56.9%)	183/337(54.3%)
対比	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
差(a)%(両側95%CI)	/	-0.182(-6.565、 6.200)	-2.221(-8.435、 3.994)
CMH検定(b)p値	/	0.9554	0.4834

30

BCVA＝最良矯正視力、CI＝信頼区間、ETDRS＝早期処置糖尿病性網膜症検査、LOCF＝最終観察繰越、Num/Den＝分子/分母、SAP＝統計解析計画。ICEの前の最終利用可能観測値についてのLOCF法は、欠落データを補完するために繰越された。中間事象（ICE）を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。（a）差は、HD群マイナス2q8であり、CIは、地理的領域およびベースラインBCVA（60未満対60以上）によって調整されたマンテル・ヘンツェル重み付けスキームを使用して計算され、両側95%CIで表示される。（b）両側コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）検定についての公称p値。

40

【0279】

少なくとも15文字を獲得する。

FASにおいてLOCFを使用して、48週目にベースラインからBCVAにおいて少なくとも15文字を獲得した参加者の割合は、3つの処置群にわたって同様であった。処置群間の小さな数値差は、臨床的に有意ではなかった（以下の表1～15を参照）。ICE前のOCに基づく対応する解析について得られた割合および処置間の差は、LOCFを用いた結果と一致した。

【0280】

試験処置のコンプライアンス

50

HD q 1 2 群の患者の 7 9 % および HD q 1 6 群の患者の 7 7 %、ならびに HD q 1 2 および HD q 1 6 群 (1 2 週以上) の合計患者の 8 3 % は、試験の 4 8 週目までこれらの群において維持された。安全性解析対象集団における処置コンプライアンスを表 1 ~ 8 に要約する。表 1 ~ 4 6 を参照されたい。

【 0 2 8 1 】

【表 1 3】

表 1 ~ 8 . 試験処置のコンプライアンス : 4 8 週目まで (安全性解析対象集団)

	2q8 N=336 (100%)	HDq12 N=335 (100%)	HDq16 N=338 (100%)	全HD N=673 (100%)
100% 投与された被験者の数	275 (81. 8%)	287 (85. 7%)	284 (84. 0%)	571 (84. 8%)
48 週間以内に計画された注射 処置コンプライアンス (%)				
n	336	335	337	672
平均 (SD)	97. 69 (5. 80)	98. 03 (5. 48)	98. 02 (5. 16)	98. 03 (5. 32)
中央	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00
最小、最大	63. 6、100	63. 6、100	63. 6、100	63. 6、100
コンプライアンスカテゴリ、n (%)				
90 超 ~ 100% 以下	321 (95. 5%)	317 (94. 6%)	321 (95. 0%)	638 (94. 8%)
80 超 ~ 90% 以下	7 (2. 1%)	12 (3. 6%)	12 (3. 6%)	24 (3. 6%)
80% 以下	8 (2. 4%)	6 (1. 8%)	4 (1. 2%)	10 (1. 5%)

S D : 標準偏差

コンプライアンス = (4 8 週目以前または早期中止までの期間中に受けた実際の試験介入の数) /

(4 8 週目より前または早期中止までの期間中の計画された試験介入の数) × 1 0 0

【 0 2 8 2 】

網膜液

4 8 週目に中央サブフィールドに網膜液のない (I R F も S R F も有さない) 参加者の割合は、F A S における L O C F に基づいて、2 q 8 処置群 5 9 . 4 % と比較して、HD q 1 2 および HD q 1 6 群において数値的に高かった (それぞれ 7 1 . 1 % および 6 6 . 8 %) 。 HD q 1 2 対 2 q 8 についての 1 1 . 7 2 5 % ポイント (4 . 5 2 7 % 、 1 8 . 9 2 3 %) および HD q 1 6 対 2 q 8 についての 7 . 4 5 1 % ポイント (0 . 1 4 2 % 、 1 4 . 7 6 0 %) の、地理的領域およびベースライン B C V A (6 0 未満対 6 0 以上) によって調整されたマンテル・ヘンツェル重み付けスキームを使用する両側検定についてのペア差 (9 5 % C I) は、両方とも HD 処置に有利であった。

【 0 2 8 3 】

F A S におけるペア比較のために I C E の前に O C を使用して、HD 処置に有利なさらに大きな差が得られ、HD q 1 2 対 2 q 8 について 1 5 . 4 1 7 % ポイント (7 . 6 6 4 % 、 2 3 . 1 7 0 %) および HD q 1 2 対 2 q 8 について 1 1 . 3 9 7 % ポイント (3 . 4 5 2 % 、 1 9 . 3 4 3 %) の差を提供した。表 1 ~ 9 を参照されたい。

【 0 2 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1～9. 48週目に中央サブフィールドにIRFもSRFもない参加者の割合、LOCF（最大の解析対象集団）

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
IRFもSRFもない被験者、 Num/Den(%)	199/335 (59.4%)	236/332 (71.1%)	223/334 (66.8%)
対比	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
差(a)%(両側95%CI)	/	11.725(4.527、 18.923)	7.451(0.142、 14.760)
CMH検定(b)p値	/	0.0015	0.0458

10

BCVA = 最良矯正視力、CI = 信頼区間、CMH = コクラン・マンテル・ヘンツェル、IRF = 網膜内液、LOCF = 最終観察繰越、Num/Den = 分子/分母、SAP = 統計解析計画、SRF = 網膜下液

ICEの前の最終利用可能観測値についてのLOCF法は、欠落データを補完するために繰り越された。

中間事象(ICE)は、バイナリエンドポイントのための一次推定戦略に従って処理された。

(a) 差は、HD群マイナス2q8であり、CIは、地理的領域およびベースラインBCVA(60未満対60以上)によって調整されたマンテル・ヘンツェル重み付けスキームを使用して計算され、両側95%CIで表示される。

20

(b) 両側コクラン・マンテル・ヘンツェル(CMH)検定についての公称p値。

【0285】

網膜厚

ベースラインでのCSTの平均値は同様であり、3つの処置群にわたって367.1～370.7μmの範囲であった。ベースラインからの平均減少が、48週目に全ての処置群において観察され、これは、2q8群よりもHD群において高かった。FASにおいてMMRMを用いた両側検定についての推定対比(95%CI)は、HDq12対2q8については-11.12(-21.06, -1.18)μmであり、HDq16対2q8については-10.51(-20.12, -0.90)μmであり、両方とも数値的にHD処置に有利であった(表1～10)。

30

【0286】

FASにおけるLOCFを用いたANCOVAを使用した対応する解析は、ベースラインから48週目までの平均変化、およびHD群と2q8群との間の両側検定についての推定対比(95%CI)を提供し、これらは数値的にもHD処置に有利であり、したがってMMRMを使用した解析からの結果と一致した。

【0287】

40

50

【表 15】

表 1～10. 48週目のベースラインからの変化（CST（ μm ））、MMRM（最大の解析対象集団）

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
ベースラインからのLS平均(SE)変化	-136.25(4.24)	-147.37(4.01)	-146.76(3.76)
ベースラインからの算術平均(SD)変化(a)	-126.3(124.3)	-141.9(120.1)	-147.1(131.2)
ベースライン平均(a)	367.1	370.3	370.7
48週目のデータを有する被験者の数	273	289	282
DF	/	626.1	608.6
対比(b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t値	/	-2.20	-2.15
P値(c)	/	0.0283	0.0321
対比および両側95%CIの推定値(d)	/	-11.12(-21.06, -1.18)	-10.51(-20.12, -0.90)

10

BCVA = 最良矯正視力、CI = 信頼区間、CST = 中心サブフィールド網膜厚、DF = 自由度、LS = 最小二乗、SAP = 統計解析計画、SD = 標準偏差、SE = 標準誤差
反復測定混合モデル（MMRM）が、共変量としてベースラインCST、固定因子として処置群、来院、および層別化変数（地理的領域 [日本対世界の残り]、ベースライン時BCVA [60未満対60以上]）、ならびにベースラインCSTと来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用についての項と共に使用された。

20

【0288】

ケンワードロージャー近似を分母自由度に使用した。被験者内誤差をモデル化するために、以下の共分散構造を使用した。非構造化。

【0289】

中間事象（ICE）を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。

（a）観察された評価に基づく。

（b）対比はまた、処置×来院についての相互作用項を含む。

（c）両側検定についてのP値。

30

（d）MMRMモデルに基づく推定値を、HDq12-2q8およびHDq16-2q8の差についてそれぞれ両側95%CIで計算した。

【0290】

患者の報告結果

ベースラインでのNEI-VFQ-25総スコアの平均値は、3つの処置群にわたって類似しており、76.4～77.8の範囲であった。ベースラインからの平均増加が48週目に全ての群で観察され、これは、2q8群よりもHD群において数値的に低かった。FASにおいてMMRMを使用した両側検定の推定対比（95%CI）は小さく、HDq12対2q8およびHDq16対2q8の両方の比較について臨床的に有意ではなかった（表1-11）。

40

【0291】

FASにおけるLOCFを用いたANCOVAを使用した対応する解析は、ベースラインから48週目までの平均変化を提供し、HD群と2q8群との間の両側検定についての推定対比（95%CI）は、MMRMに基づくものと同様であり、したがって臨床的にも有意ではなかった。

【0292】

50

【表 16】

表 1～11. 48週目のNEI-VFQ-25総スコアのベースラインからの変化、MMRM（最大の解析対象集団）

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
ベースライン平均(a)	77.8	76.4	77.7
48週目のデータを有する被験者の数	266	285	266
ベースラインからの算術平均(SD)変化(a)	4.6(11.0)	4.1(10.4)	3.4(10.8)
ベースラインからのLS平均(SE)変化	4.22(0.70)	3.50(0.70)	3.35(0.72)
DF	/	571.7	540.3
対比(b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t値	/	-0.88	-1.02
P値(c)	/	0.3817	0.3070
対比および両側95%CIの推定値(d)	/	-0.72(-2.35、0.90)	-0.87(-2.55、0.80)

10

CI = 信頼区間、DF = 自由度、LS = 最小二乗、NEI-VFQ-25 = 国立眼科研究所視覚機能アンケート-25、SAP = 統計解析計画、SD = 標準偏差、SE = 標準誤差。

【0293】

反復測定のための混合モデル(MMRM)を、共変量としてのベースライン総病変面積、処置群、来院および層別化変数(地理的領域[日本対世界の残り]、ベースライン時BCVA[60未満対60以上])、ならびにベースラインNEI-VFQ-25総スコアと来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用についての項と共に使用された。

20

【0294】

ケンワードロージャー近似を分母自由度に使用した。被験者内誤差をモデル化するために、以下の共分散構造を使用した。非構造化。

【0295】

中間事象(ICE)を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。

(a) 観察された評価に基づく。

(b) 対比はまた、処置×来院についての相互作用項を含む。

(c) 両側検定についての公称p値。

(d) MMRMモデルに基づく推定値を、HDq12-2q8およびHDq16-2q8の差についてそれぞれ両側95%CIで計算した。

30

【0296】

CNVサイズ

ベースラインでの平均CNVサイズは、3つの処置群にわたって6.0～6.5mm²の範囲で同様であった。48週目のベースラインからの平均変化は、HD群および2q8群において平均減少を示した。FASにおいてMMRMを使用した両側検定の推定対比(95%CI)は、HDq12対2q8について-1.22(-1.94、-0.51)mm²であり、HDq16対2q8について-0.48(-1.22、0.27)mm²であり、両方とも数値的にHDに有利であった(表1-12)。

40

【0297】

FASにおけるLOCFを用いたANCOVAを使用した対応する解析は、ベースラインから48週目までの平均変化、およびHD群と2q8群との間の両側検定についての推定対比(95%CI)を提供し、これらは数値的にもHD処置に有利であり、したがってMMRMを使用した解析からの結果と一致した。

【0298】

50

【表 17】

表 1～12. 48週目のCNVサイズ (mm²) のベースラインからの変化、MMRM (最大の解析対象集団)

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
ベースラインからのLS平均(SE)変化	-2.43(0.31)	-3.65(0.28)	-2.91(0.29)
ベースラインからの算術平均(SD)変化(a)	-2.4(5.3)	-3.5(5.0)	-2.9(5.3)
ベースライン平均(a)	6.4	6.0	6.5
48週目のデータを有する被験者の数	276	285	274
DF	/	614.0	609.2
対比(b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t値	/	-3.35	-1.26
P値(c)	/	0.0009	0.2076
対比および両側95%CIの推定値(d)	/	-1.22(-1.94, -0.48)	-1.22(-1.22, 0.27)

10

BCVA = 最良矯正視力、CI = 信頼区間、CNV = 脈絡膜血管新生、DF = 自由度、LS = 最小二乗、SAP = 統計解析計画、SD = 標準偏差、SE = 標準誤差

反復測定混合モデル (MMRM) が、共変量としてベースラインCNV測定値、固定因子として処置群、来院、および層別化変数 (地理的領域 [日本対世界の残り]、ベースライン時BCVA [60未満対60以上])、ならびにベースラインCNVと来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用についての項と共に使用された。

20

【0299】

ケンワードロージャー近似を分母自由度に使用した。被験者内誤差をモデル化するために、以下の共分散構造を使用した。非構造化。

【0300】

中間事象 (ICE) を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。

(a) 観察された評価に基づく。

(b) 対比はまた、処置×来院についての相互作用項を含む。

(c) 両側検定についてのp値。

(d) MMRMモデルに基づく推定値を、HDq12-2q8およびHDq16-2q8の差についてそれぞれ両側95%CIで計算した。

30

【0301】

総病変面積

ベースラインでの平均総病変面積は、3つの処置群にわたって同様であり、6.4～6.9mm²の範囲であった。48週目におけるベースラインからの平均変化は、HD群では平均減少を示したが、2q8群では平均増加を示した。FASにおいてMMRMを使用した両側検定の推定対比 (95%CI) は、HDq12対2q8について-0.55 (-1.04, -0.06) mm²、およびHDq16対2q8について-0.44 (-0.94, 0.06) mm²であり、HD処置に対して数値的に有利であった (表1-13)。

40

【0302】

FASにおけるLOCFを用いたANCOVAを使用した対応する解析は、ベースラインから48週目までの平均変化、およびHD群と2q8群との間の両側検定についての推定対比 (95%CI) を提供し、これらは数値的にもHD処置に有利であり、したがってMMRMを使用した解析からの結果と一致した。

【0303】

50

【表 18】

表 1～13. 48 週目までのベースラインからの総病変面積 (mm^2) の変化、MMRM (最大の解析対象集団)

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
ベースライン平均(a)	6.9	6.4	6.9
48週目のデータを有する被験者の数	277	285	273
ベースラインからの算術平均(SD)変化(a)	0.1(3.6)	-0.4(2.9)	-0.2(3.1)
ベースラインからのLS平均(SE)変化	0.09(0.22)	-0.46(0.19)	-0.35(0.20)
DF	/	631.4	640.4
対比(b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t値	/	-2.19	-1.71
P値(c)	/	0.0287	0.0870
対比および両側95%CIの推定値(d)	/	-0.55(-1.04、 -0.06)	-0.44(-0.94、 0.06)

10

BCVA = 最良矯正視力、CI = 信頼区間、DF = 自由度、LS = 最小二乗、SAP = 統計解析計画、SD = 標準偏差、SE = 標準誤差

反復測定混合モデル(MMRM)が、共変量としてベースライン総病変面積測定値、固定因子として処置群、来院、および層別化変数(地理的領域[日本対世界の残り]、ベースライン時BCVA[60未満対60以上])、ならびにベースライン総病変面積と来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用についての項と共に使用された。

20

【0304】

ケンワードロージャー近似を分母自由度に使用した。被験者内誤差をモデル化するために、以下の共分散構造を使用した。非構造化。

【0305】

中間事象(ICE)は、連続エンドポイントに対する一次推定戦略に従って処理された。

(a) 観察された評価に基づく。

(b) 対比はまた、処置×来院についての相互作用項を含む。

30

(c) 両側検定についての公称p値。

(d) MMRMモデルに基づく推定値を、HDq12-2q8およびHDq16-2q8の差についてそれぞれ両側95%CIで計算した。

【0306】

安全性

8mg用量のアフリベルセプトを投与されている患者についての眼および非眼の安全性は、最初の5回の注射についておよそ4週間毎に2mg、続いておよそ8週間毎に1回または2ヶ月毎に1回2mgを硝子体内投与されたアフリベルセプトを投与されている患者と同様であった。

【0307】

40

まとめ

48週目に、PULSARは、EYLEAに対するアフリベルセプト8mgの非劣性の一次エンドポイントを満たし、ベースラインからのBCVA改善は、投与群にわたって実証された(全て $p \leq 0.003$)。滲出型AMDにおけるEYLEAの結果は、以前の臨床試験経験と一致した。16週間毎の投与レジメン群において、PULSARの滲出型AMD患者の77%が、この投与間隔を維持し、1年目に平均5回の注射を行った。12週間毎の投与レジメン群において、PULSARの滲出型AMD患者の79%が、この投与間隔を維持し、1年目に平均6回の注射を行った。アフリベルセプト8mg投与群のプール解析では、PULSARにおける滲出型AMD患者の83%が12週間以上の投与を維持した。これらのデータは、顕著に高い割合の患者が12週間および16週間の投与間

50

隔で維持され得ることを実証した。

【0308】

48週目の主要有効性所見を表1～14に示す。

【0309】

【表19】

表1～14. 48週目の主要有効性所見

	高用量アフリベルセプト 12週間レジメン	高用量アフリベルセプト 16週間レジメン	EYLEA 8週間レジメン
PULSAR(浸出型AMD)	n=335	n=338	n=336
平均BCVA改善、一次エンド ポイント	6.7文字	6.2文字	7.6文字
非劣性p値	0.0009	0.0011	該当なし
絶対BCVA	66.9文字	66.3文字	66.5文字
投与間隔を維持した患者	79%	77%	該当なし
16週目に中心サブフィールドに 流体を有さない患者、二 次エンドポイント	63% (片側優位性p=0.0002)		52%

10

DRSS：糖尿病性網膜症重症度スケール、N/A：適用不可

【0310】

48週目のBLからのBCVAの平均変化は、より低いBL BCVA（54文字以下）を有する患者において数値的により大きく、より高いBL BCVA（74文字以上）を有する患者においてより小さかった。BLサブグループ内で、48週目での平均変化および絶対BCVA文字スコアは、HDq12、HDq16および2q8処置群において同様であった。HDq12、HDq16、および2q8を用いたBLからのBCVAの平均増加も、重複するCIで、BL中心サブフィールド網膜厚（CRT）400μm未満および400μm以上を有する患者において同様であり、この場合もやはり、処置群にかかわらず、48週目に同様の絶対BCVA文字スコアが得られた。同じ傾向が、最小古典的、不顕性、および優勢古典的な疾患を有する患者のサブグループにおいても観察された。データは、人種別を含む追加の患者サブグループについても提示される。nAMDを有する患者では、ベースラインBCVA、CRT、および病変タイプに基づいて、48週目におけるベースラインからのBCVA増加が全てのサブグループにおいて見られ、8mgおよび2mgのアフリベルセプトを用いて、48週目に同等のBCVA文字スコアが達成された。表1～15を参照されたい。

20

30

【0311】

40

50

【表 20】

表 1～15. 48 週の BL BCVA、CRT c v a、CRT、または病変タイプによる BCVA 文字スコアの平均変化

	N	平均±SD 絶対 BL BCVA	平均(95%CI) 48 週目の BL からの変化	平均 SD 48 週目の絶対 BCVA
54 以下のベースライン BCVA				
8q12	97	42.6±9.3	+10.2(7.2、13.2)	52.8±16.5
8q16	99	44.3±8.1	+7.1(3.9、10.3)	51.4±16.5
2q8	106	41.4±9.2	+11.1(8.2、14.0)	52.4±16.5
ベースライン BCVA 55～73				
8q12	196	65.0±5.7	+5.1(3.4、6.9)	70.1±13.0
8q16	191	64.3±5.3	+6.1(4.7、7.5)	70.4±10.4
2q8	181	64.7±5.1	+6.9(5.3、8.4)	71.6±11.5
ベースライン BCVA 74 以上				
8q12	42	75.9±1.5	+1.5(−1.8、4.7)	77.4±10.4
8q16	48	75.6±1.5	+2.9(0.8、4.9)	78.5±7.6
2q8	49	75.6±1.5	+2.3(0.2、4.4)	77.9±7.9
400 μm 未満のベースライン CRT				
8q12	228	63.4±11.6	+4.6(3.1、6.2)	68.1±15.5
8q16	226	63.4±10.9	+6.3(4.9、7.6)	69.7±12.9
2q8	231	62.9±11.6	+6.2(4.8、7.7)	69.2±15.1
400 μm 以上のベースライン CRT				
8q12	107	52.2±13.7	+9.4(6.4、12.3)	61.6±17.3
8q16	110	53.0±12.4	+5.2(2.5、8.0)	58.1±17.9
2q8	104	49.9±14.7	+10.3(7.7、12.9)	60.2±16.7
最小古典的 CNV				
8q12	56	57.9±12.9	+2.6(−2.2、7.4)	60.5±20.3
8q16	68	56.3±11.7	+5.9(2.5、9.4)	62.2±15.9
2q8	61	54.4±13.7	+6.4(2.6、10.2)	60.8±17.0
不顕性 CNV				
8q12	197	62.9±12.5	+5.3(3.8、6.9)	68.3±15.2
8q16	186	63.7±11.3	+5.1(3.7、6.5)	68.8±14.1
2q8	192	63.6±11.8	+7.2(5.7、8.6)	70.8±13.7
優勢古典的 CNV				
8q12	71	53.5±12.8	+10.4(7.2、13.6)	63.9±15.3
8q16	67	53.8±12.5	+6.6(3.1、10.1)	60.2±18.4
2q8	71	50.9±15.0	+9.2(5.9、12.5)	60.1±17.9

【0312】

高用量（HD）アフリベルセプトの安全性は、EYLEA と同様であり、EYLEA の安全性プロファイルと一致していた。高用量のアフリベルセプトおよび EYLEA について新たな安全性シグナルはなく、網膜血管炎、閉塞性網膜炎、または眼内炎の症例もなかった。12 週および 16 週高用量アフリベルセプト群についてプールしたデータを EYLEA 群と比較すると、以下の割合が観察された。

- ・ 重篤な眼有害事象（AE）：PULSAR における 0.6% 対 1.6%、
- ・ 眼内炎症：PULSAR における 0.6% 対 0.7%、
- ・ 眼圧基準を満たす患者：PULSAR における 1.3% 対 2.1%
- ・ 重篤な非眼 AE：PULSAR における 9.8% 対 13.7%

【0313】

60 週目の結果

27 カ国／地域（欧州、北アメリカ、ラテンアメリカ、オーストラリア、およびアジア

太平洋) の 2 5 1 拠点に 1 3 9 5 人の登録参加者がおり、そのうちの 3 8 3 人の参加者がスクリーニングを完了しなかった。1 人の参加者は誤って無作為化されたが、彼／彼女はスクリーニングを完了せず、同意を撤回した。したがって、この参加者は、4 8 週目のデータセットにおいて無作為化されたとはみなされず、したがって、2 2 3 の施設における 1 0 1 1 人の参加者が無作為化された。

【 0 3 1 4 】

被験者の内訳

いずれの試験処置も受けなかった 2 人の参加者を除いて、全ての他の無作為化された参加者を F A S および S A F に含めた (N = 1 0 0 9) 。これらのうち、9 3 7 人の参加者が 4 8 週目まで試験処置段階を完了し、9 2 5 人の参加者が 6 0 週目まで完了した。最後の参加である最後の 4 8 週目および最後の 6 0 週目の来院時に、それぞれ 6 6 人および 8 0 人の参加者が試験処置を完了せず、早期中止の理由に関して処置群間に顕著な差はなかった。6 人および 4 人の参加者について、それぞれ 4 8 週目および 6 0 週目まで試験処置を完了したかどうかは不明であった。表 1 ～ 1 6 を参照されたい。

【 0 3 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1】

表 1 ～ 1 6 . 試験全体における内訳：48 週目および 6 0 週目（全ての登録参加者）

N:被験者の数	2q8	HDq12	HDq16	全HD	合計
48 週目					
登録済み、n					1395
無作為化、n(%)	337 (100%)	336 (100%)	338 (100%)	674 (100%)	1011 (100%)
処理済み、n(%)	336 (99.7%)	335 (99.7%)	338 (100%)	673 (99.9%)	1009 (99.8%)
48 週目までに試験を完了、n(%)	309 (91.7%)	316 (94.0%)	312 (92.3%)	628 (93.2%)	937 (92.7%)
48 週目まで試験が完了した場合は不明 ^a 、 n(%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	6 (0.6%)
48 週目まで試験を完了しなかったn(%)。主 な理由 ^b	25 (7.4%)	18 (5.4%)	25 (7.4%)	43 (6.4%)	68 (6.7%)
有害事象	5 (1.5%)	1 (0.3%)	5 (1.5%)	6 (0.9%)	11 (1.1%)
医師の決定	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)	6 (0.6%)
試験処置の非コンプライアンス	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0
プロトコル逸脱	0	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.3%)	2(0.2%)
追跡不能	1(0.3%)	1(0.3%)	0	1(0.1%)	2(0.2%)
治験依頼者による試験の中止	0	0	0	0	0
有効性の欠如	2(0.6%)	0	0	0	2(0.2%)
技術的課題	0	0	0	0	0
兵站上の問題	0	0	0	0	0
被験者による離脱	5(1.5%)	5(1.5%)	12 (3.6%)	17 (2.5%)	22 (2.2%)
妊娠希望	0	0	0	0	0
死亡	5(1.5%)	3(0.9%)	1(0.3%)	4(0.6%)	9(0.9%)
その他	4(1.2%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	8(0.8%)
COVID-19パンデミック	2(0.6%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	6(0.6%)
被験者の決定:COVID-19 パンデミック関連	2(0.6%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	6(0.6%)
医師の決定:COVID-19 パンデミック関連	0	0	0	0	0
兵站上の理由:COVID-19 パンデミック関連	0	0	0	0	0
その他:COVID-19パンデミック関連。	0	0	0	0	0
60 週目					
登録済み、n					1395
無作為化、n(%)	337 (100%)	336 (100%)	338 (100%)	674 (100%)	1011 (100%)
処理済み、n(%)	336 (99.7%)	335 (99.7%)	338 (100%)	673 (99.9%)	1009 (99.8%)
60 週目までに試験を完了、n(%)	305 (90.5%)	310 (92.3%)	308 (91.1%)	618 (91.7%)	923 (91.3%)
60 週目まで試験が完了した場合は不明 ^c 、	3(0.9%)	3(0.9%)	1(0.3%)	4(0.6%)	7(0.7%)

【0 3 1 6】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

(表 1 ~ 1 6 の続き)

N:被験者の数 n(%)	2q8	HDq12	HDq16	全HD	合計
60週目まで試験を完了しなかった、n(%)	29	23	29	52	81
主な理由 ^d	(8.6%)	(6.8%)	(8.6%)	(7.7%)	(8.0%)
有害事象	6(1.8%)	2(0.6%)	5(1.5%)	7(1.0%)	13 (1.3%)
医師の決定	1(0.3%)	4(1.2%)	1(0.3%)	5(0.7%)	6(0.6%)
試験処置の非コンプライアンス	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0
プロトコル逸脱	0	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.3%)	2(0.2%)
追跡不能	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.6%)	3(0.4%)	4(0.4%)
治験依頼者による試験の中止	0	0	0	0	0
有効性の欠如	2(0.6%)	0	0	0	2(0.2%)
技術的課題	0	0	0	0	0
兵站上の問題	0	0	0	0	0
被験者による離脱	6(1.8%)	8(2.4%)	14 (4.1%)	22 (3.3%)	28 (2.8%)
妊娠希望	0	0	0	0	0
死亡	5(1.5%)	3(0.9%)	2(0.6%)	5(0.7%)	10 (1.0%)
その他	6(1.8%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	10 (1.0%)
COVID-19パンデミック	2(0.6%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	6(0.6%)
被験者の決定:COVID-19	2(0.6%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	6(0.6%)
パンデミック関連					
医師の決定:COVID-19	0	0	0	0	0
パンデミック関連					
被験者の数	2q8	HDq12	HDq16	全HD	合計
兵站上の理由:COVID-19	0	0	0	0	0
パンデミック関連					
その他:COVID-19パンデミック関連	0	0	0	0	0

C O V I D - 1 9 = コ ロ ナ ウ イ ル ス 疾 患 2 0 1 9

a 48週目の情報が欠落している6人の参加者（すなわち、48週目の時間枠中に中断していない、または48週目の来院を実施していない、または未実施とマークされていない）は、48週目までに試験を完了した場合、不明と要約された。

b 一部の参加者について、試験の早期中止の理由が一貫して報告されなかった。

c 60週目の情報が欠落している7人の参加者（すなわち、60週目の時間枠中に中断していない、または60週目の来院を実施していない、または未実施とマークされていない）は、60週目までに試験を完了した場合、不明と要約された。

d 一部の参加者については、試験の早期中止の理由が一貫して報告されなかった。

60週目までに試験完了の定義=60週目の来院前に「試験終了」フォーム上の質問「被験者が試験を完了したか？」にNOと回答しなかった。

登録された被験者の数は、インフォームドコンセントに署名した被験者の数である。

【0317】

プロトコル逸脱

60週目までに重要なプロトコル逸脱を有する参加者の頻度は、処置群にわたって同様であった（表1~17）。

【0318】

全体として、355人（35.1%）の参加者が、重要なプロトコル逸脱を報告した。最多の（5%以上）重要なプロトコル逸脱は、カテゴリ「手順逸脱」、「処置逸脱」、「タイムスケジュール逸脱」、および「インフォームドコンセント」に関連した。

【0319】

インフォームドコンセントに関連した重要なプロトコル逸脱を有する計59人の参加者のうち、57人のスクリーニング失敗参加者が、彼らのデータの使用について十分な認可を提供しなかったが、データベースに含まれていた。これらの逸脱、およびデータベースから除外された同様の逸脱を有する4人の無作為化され処置された参加者に関する逸脱、ならびにそのために取られた予防および是正措置は、Note to File（治験実施計画書）により詳細に記載されている。

【0320】

カテゴリ「包含／除外基準を満たさなかったが、被験者が処置に入った」の最多の重要な逸脱は、除外基準4（参加者は、未制御血圧[160mmHg超の収縮期血圧または95mmHg超の拡張期と定義される]を有した）に関連し、これは、20人（2.0%）の参加者について報告された。このカテゴリについての全ての他の重要なプロトコル逸脱は、1人または2人の参加者で報告された。

10

【0321】

注目すべきことに、除外基準を満たした3人の参加者における3つの追加のプロトコル逸脱が遅れて報告され、したがって、48週目データベースの一部ではなく、48週目についての解析に含まれなかった。これらの追加のプロトコル逸脱のうちの2つは重要であると判断され、それらのうちの1つは、48週目の解析のためのPPSから参加者を除外したはずのものである。この参加者は、「被験者が全病変面積の少なくとも50%である網膜下出血を有するか、または中心窩下の血が試験眼において1つ以上の円板面積のサイズである」という除外基準を満たし、60週目のPPS解析から除外した。したがって、一次および主要二次有効性エンドポイント（それぞれ、48週目におけるベースラインからのBCVAの変化、ならびに16週目における中心サブフィールドにIRFおよびSRFのない被験者の割合）の補足解析のために使用された48週目データベースにおけるPPSは、合計970人（95.9%）の参加者を含み、60週目における主要二次エンドポイント（60週目におけるベースラインからのBCVAの変化）の補足解析のために使用された60週目データベースにおけるPPSは、合計969人（95.8%）の参加者を含んだ。重要であると考えられるが48週目データベースに含まれていない他の逸脱は、誤って入力されたので削除した。重要でないと判断された第3のプロトコル逸脱は、60週目のデータベースおよび解析にまだ含まれていなかった。この第3の参加者は、48週目および60週目のPPSに含まれた。重要でないと判断された逸脱は、PPSへの包含に影響を及ぼさなかった。

20

30

【0322】

加えて、48週目データベースに含まれなかった、来院15の欠落のための「タイムスケジュール逸脱」に関連する5つのプロトコル逸脱があった。これらのプロトコル逸脱のうちの4つは、解決されたか、または60週目のデータベースおよび解析に含まれたが、残りの1つのプロトコル逸脱は、依然として現場で照会され、したがって60週目のデータベースに含まれなかった。

【0323】

40

【表 2 2 - 1】

表 1 ～ 1 7. 6 0 週目までの重要なプロトコル逸脱を有する参加者の数（全ての無作為化参加者）

プロトコル逸脱カテゴリ	2q8 N=337 (100%)	HDq12 N=336 (100%)	HDq16 N=338 (100%)	全HD N=674 (100%)	合計 N=1011 (100%)
除外される併用薬処置	1 (0. 3%)	1 (0. 3%)	1 (0. 3%)	2 (0. 3%)	3 (0. 3%)
被験者が試験眼において、このプロトコルで指定されるIVTアフリベルセプト以外の、nAMDの治療用の標準的または調査的薬物を投与された	1 (0. 3%)	1 (0. 3%)	1 (0. 3%)	2 (0. 3%)	3 (0. 3%)
包含／除外基準は満たされないが被験者が処置に入った ^a	8 (2. 4%)	9 (2. 7%)	11 (3. 3%)	20 (3. 0%)	28 (2. 8%)
除外基準:	0	1 (0. 3%)	0	1 (0. 1%)	1 (0. 1%)
被験者が試験眼において、全病変領域の少なくとも50%の網膜下出血を有する、または中心窩の下に血液が、試験眼において1つ以上の円板領域のサイズである ^b					
除外基準:	1 (0. 3%)	1 (0. 3%)	0	1 (0. 1%)	2 (0. 2%)
被験者が試験眼において、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫またはnAMD以外の網膜血管疾患の病歴または臨床的証拠を有する。					
除外基準:	1 (0. 3%)	1 (0. 3%)	0	1 (0. 1%)	2 (0. 2%)
被験者が、病歴および／またはスクリーニング時のECGの結果に基づき心不整脈に気づいている。 (密PKサブスタディ)					
除外基準:	5 (1. 5%)	6 (1. 8%)	9 (2. 7%)	15 (2. 2%)	20 (2. 0%)
被験者が未制御の血圧 (160mmHg超の収縮期血圧、95mmHg超の拡張期血圧) を有する。					
包含基準:	1 (0. 3%)	0	0	0	1 (0. 1%)
被験者が試験眼 (左眼) において、ベースラインで78～24のBCVA ETDRS文字スコア (約20/32～20/320のスネレンに対応) を有する。					
包含基準:	0	0	1 (0. 3%)	1 (0. 1%)	1 (0. 1%)
被験者が試験眼 (右眼) において、ベースラインで78～24のBCVA ETDRS文字スコア (約20/32のスネレンに対応) を有する。					
包含基準:	0	0	1 (0. 3%)	1 (0. 1%)	1 (0. 1%)
患者がOCTにおける試験眼の中心サブフィールドに影響を及ぼすIRFおよび／またはSRFの証拠を有する。					
インフォームドコンセント	22 (6. 5%)	20 (6. 0%)	17 (5. 0%)	37 (5. 5%)	59 (5. 8%)
インフォームドコンセントプロセスに適切に従わなかった。	0	0	1 (0. 3%)	1 (0. 1%)	1 (0. 1%)
インフォームドコンセントが不完全である。	21 (6. 2%)	20 (6. 0%)	16 (4. 7%)	36 (5. 3%)	57 (5. 6%)
被験者の署名／署名日が欠落している、または署名が部分的である、または正しくないなど。					
被験者が試験への参加開始後にICFに署名した (ICF日付は評価日より後である)。	1 (0. 3%)	0	0	0	1 (0. 1%)

【 0 3 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

(表 1 ~ 1 7 の続き)

プロトコル逸脱カテゴリ	2q8 N=337 (100%)	HDq12 N=336 (100%)	HDq16 N=338 (100%)	全HD N=674 (100%)	合計 N=1011 (100%)
他のプロトコル逸脱 ^c	13 (3.9%)	14 (4.2%)	11 (3.3%)	25 (3.7%)	38 (3.8%)
手順逸脱 ^c	38 (11.3%)	55 (16.4%)	48 (14.2%)	103 (15.3%)	141 (13.9%)
タイムスケジュール逸脱 ^{c, d}	23 (6.8%)	20 (6.0%)	29 (8.6%)	49 (7.3%)	72 (7.1%)
処置逸脱	44 (13.1%)	20 (6.0%)	25 (7.4%)	45 (6.7%)	89 (8.8%)
期限切れの治験薬が患者に投与された。	8(2.4%)	0	0	0	8(0.8%)
間違った治験薬キットが患者に適用された。	0	1(0.3%)	4(1.2%)	5(0.7%)	5(0.5%)
患者					
患者を間違った層に無作為化した。	1(0.3%)	1(0.3%)	0	1(0.1%)	2(0.2%)
プロトコル逸脱カテゴリ	2q8 N=337 (100%)	HDq12 N=336 (100%)	HDq16 N=338 (100%)	全HD N=674 (100%)	合計 N=1011 (100%)
治験薬が、文書化された医学的問題以外の理由のために投与されなかった。	16 (4.7%)	6(1.8%)	3(0.9%)	9(1.3%)	25 (2.5%)
誤った用量の処置を受けた(低用量の代わりに高用量、またはその逆;実注射の代わりに偽注射、またはその逆)	19(5.6%)	12(3.6%)	13(3.8%)	25(3.7%)	44(4.4%)
地域危機で試験薬が投与されなかった。	2(0.6%)	0	6(1.8%)	6(0.9%)	8(0.8%)
被験者が不正確な試験処置を受けた。	0	1(0.3%)	2(0.6%)	3(0.4%)	3(0.3%)

10

20

30

40

50

B C V A = 最良矯正視力、E C G = 心電図検査、E T D R S = 早期処置糖尿病性網膜症検査、I C F = インフォームドコンセントフォーム、I R F = 網膜内液、n A M D = 血管新生(浸出型)加齢性黄斑変性症、I V T = 硝子体内、O C T = 光干渉断層撮影、P K = 薬物動態、P P S = プロトコルセット毎、S R F = 網膜下液。

被験者は、2つ以上のプロトコル逸脱を有し得るが、各逸脱カテゴリ内で1回のみカウントされる。

a 無作為化され、1日目の評価を完了したが、治験薬を投与されず、後に除外基準13を満たすことが見出された1人の参加者についてのプロトコル逸脱は、60週目のデータベースに含まれなかった。

b 48週目の解析には含まれなかったが、60週目の解析には含まれたこのプロトコル逸脱により、この参加者はP P Sから除外された。

c サブカテゴリはソーステーブルに提供される。

d C O V I D - 1 9 パンデミックに関連する15回目の来院の欠落のために「タイムスケジュール逸脱」に関連する1つのプロトコル逸脱があり、これは60週目の解析に含まれなかった。

【0325】

60週目までの平均処置コンプライアンスは、3つの処置群のそれぞれにおいて97%超であった(表1~18)。

【0326】

【表 2 3】

表 1 ～ 1 8 . 試験処置のコンプライアンス：60週目まで（安全性解析対象集団）

	2q8 =336 (100%)	HDq12 N=335 (100%)	HDq16 N=338 (100%)	全HD N=673 (100%)
60週間以内に100%の計画された 注射を受けた被験者の数 処置コンプライアンス(%)				
n	336	335	337	672
平均(SD)	97.24 (5.99)	97.60 (5.80)	97.93 (4.89)	97.77 (5.36)
中央	100.00	100.00	100.00	100.00
最小、最大	64.3、100	57.1、100	66.7、100	57.1、100
コンプライアンスカテゴリ、n(%)				
90超～100%以下	306(91.1%)	308(91.9%)	314(92.9%)	622(92.4%)
80超～90%以下	15(4.5%)	16(4.8%)	15(4.4%)	31(4.6%)
80%以下	15(4.5%)	11(3.3%)	8(2.4%)	19(2.8%)

M a x = 最大、M i n = 最小、S D = 標準偏差

コンプライアンス = (60週目の前または早期中止までの期間中に受けた実際の試験介入の数) / (60週目の前または早期中止までの期間中に計画された試験介入の数) × 100

【0327】

視覚的結果

ベースラインからのBCVAの変化の一次解析は、2q8、HDq12、およびHDq16群についてそれぞれ7.03、6.06、および5.89文字の、ベースラインから48週目までのLSmean変化（すなわち、推定された調整平均変化）をもたらした（表1～19）。

【0328】

HDq12対2q8では、48週目までのベースラインからのBCVA（対応する95%CIを有する）のLSmean変化の推定差は、-0.97（-2.87、0.92）文字であり、HDq16対2q8では、-1.14（-2.97、0.69）文字であった（表1～19）。4文字のマージンにおける非劣性検定のp値は、HDq12対2q8では0.0009であり、HDq16対2q8では0.0011であった。優位性検定についてのp値は、HDq12対2q8では0.8437であり、HDq16対2q8では0.8884であった。

【0329】

48週目までのベースラインからのBCVAの算術平均（SD）変化（すなわち、観察された未調整の平均変化）は、2q8、HDq12、およびHDq16群において、48週目のデータで、すなわち、仮説戦略によって処理されたICE後のデータを除いて、それぞれ285人、299人、および289人の参加者で7.6（12.2）、6.7（12.6）、および6.2（11.7）文字であった（表1～19）。

【0330】

主要二次有効性変数（60週目のETDRS文字スコアによって測定されるベースラインからのBCVAの変化）の解析は、2q8、HDq12、およびHDq16群について、それぞれ、7.23、6.37、および6.31文字の、ベースラインから60週目までのLSmean変化（すなわち、推定された調整平均変化）をもたらした（表1～19）。

【0331】

HDq12対2q8では、60週目までのベースラインからのBCVA（対応する95%CIを有する）のLSmean変化の推定差は、-0.86（-2.57、0.84）文字であり、HDq16対2q8では、-0.92（-2.51、0.66）文字であっ

た（表 1～19）。4 文字のマージンにおける非劣性検定の p 値は、HDq12 対 2q8 では 0.0002 であり、HDq16 対 2q8 では 0.0001 未満であった。優位性検定についての p 値は、HDq12 対 2q8 では 0.8393 であり、HDq16 対 2q8 では 0.8731 であった。

【0332】

60 週目までのベースラインからの BCVA の算術平均 (SD) 変化 (すなわち、観察された未調整の平均変化) は、2q8、HDq12、および HDq16 群において、60 週目のデータで、すなわち、仮説戦略によって処理された ICE 後のデータを除いて、それぞれ 268 人、283 人、および 282 人の参加者で 7.8 (12.6)、6.6 (13.6)、および 6.6 (11.7) 文字であった (表 1～19)。

【0333】

【表 24】

表 1～19. 試験眼における 48 週目および 60 週目の ETD RS 文字スコアによって測定されるベースラインからの BCVA の変化、MMRM (最大の解析対象集団) (表 1～5 を参照)。

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338
48 週目 (一次エンドポイント)			
ベースライン平均 (a)	58.9	59.9	60.0
48 週目のデータを有する被験者の数	285	299	289
ベースライン (a) からの算術平均 (SD) 変化	7.6 (12.2)	6.7 (12.6)	6.2 (11.7)
ベースラインからの LS 平均 (SE) 変化	7.03 (0.74)	6.06 (0.77)	5.89 (0.72)
DF	/	622.1	647.7
対比 (b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t 値	/	3.14	3.07
4 文字マージンでの非劣性についての片側検定の p 値	/	0.0009	0.0011
対比および両側 95% CI の推定値 (c)	/	-0.97 (-2.87, 0.92)	-1.14 (-2.97, 0.69)
60 週目 (EP-SAP による主要二次エンドポイント)			
ベースライン平均 (a)	58.9	59.9	60.0
60 週目のデータを有する被験者の数	268	283	282
ベースラインからの算術平均 (SD) 変化 (a)	7.8 (12.6)	6.6 (13.6)	6.6 (11.7)
ベースラインからの LS 平均 (SE) 変化	7.23 (0.68)	6.37 (0.74)	6.31 (0.66)
DF	/	896.3	928.7
対比 (b)	/	HDq12-2q8	HDq16-2q8
t 値	/	3.61	3.81
4 文字マージンでの非劣性についての片側検定の p 値	/	0.0002	<0.0001
対比および両側 95% CI の推定値 (c)	/	-0.86 (-2.57, 0.84)	-0.92 (-2.51, 0.66)

BCVA = 最良矯正視力、CI = 信頼区間、DF = 自由度、ETDRS = 早期処置糖尿病性網膜症検査、LS = 最小二乗、SAP = 統計解析計画、SD = 標準偏差、SE = 標準誤差

反復測定のための混合モデル (MMRM) を、共変量としてのベースライン BCVA 測定値、処置群、来院、および層別化変数 (地理的領域 [日本対世界の残り]、ベースライン時 BCVA [60 未満対 60 以上]) を固定因子として、ならびにベースライン BCVA と来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用についての項を示す。

【0334】

ケンワードロージャー近似を分母自由度に使用した。被験者内誤差をモデル化するため

に、以下の共分散構造を使用した。非構造化（４８週目）および不均一性を有するテプリッツ（６０週目）。

中間事象（ＩＣＥ）を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。

（ａ）：観察された評価に基づく。

（ｂ）：対比はまた、処置×来院（４８週目または６０週目）についての相互作用項を含む。

（ｃ）：MMRMモデルに基づく推定値を、それぞれHDq12－2q8およびHDq16－2q8の差について、両側９５％CIで計算した。

【０３３５】

BCVAの平均（SD）値は、全ての処置群にわたって、ベースラインでのFASにおける処置群間で類似していた。３６週目～４８週目および４８週目～６０週目の期間にわたって平均されたベースラインからのBCVAの観察された平均（SD）変化は、主要エンドポイントについてのもと同様であった（表１～２０）。FASにおいてLOCFを使用して、３６週目～４８週目および４８週目～６０週目の期間にわたって平均したベースラインからの同様の平均変化も観察された。

【０３３６】

【表２５】

表１～２０．ETDRS文字スコアにおける平均化BCVAの要約統計、ICE前のOC（最大の解析対象集団）

期間の平均値			ベースラインからの変化						
処置	来院／期間	n	平均 (SD)	中央	最少 Max	n	平均(SD)	中央	最少 Max
2q8 (N=336)	ベースライン	336	58.94 (14.02)	62.00	24.00、 78.00	／	／	／	／
	期間にわたる平均 BCVA	299	66.88	72.25	10.50、	299	7.78	8.25	-44.75、
	36週目～48週目		(15.59)		92.00		(11.42)		47.50
	期間にわたる平均 BCVA	300	66.93	72.25	10.50、	300	7.88	8.25	-44.75、
	48週目～60週目		(15.60)		92.00		(11.53)		47.50
HDq12 (N=335)	ベースライン	335	59.85 (13.37)	62.00	24.00、 78.00	／	／	／	／
	期間にわたる平均 BCVA	313	66.87	71.50	13.25、	313	6.85	6.25	-58.75、
	36週目～48週目		(15.02)		91.00		(11.58)		46.25
	期間にわたる平均 BCVA	313	66.87	71.50	13.25、	313	6.85	6.25	-58.75、
	48週目～60週目		(15.02)		91.00		(11.58)		46.25
HDq16 (N=338)	ベースライン	338	60.04 (12.38)	61.00	24.00、 78.00	／	／	／	／
	期間にわたる平均 BCVA	308	66.21	69.75	6.75、	308	6.21	6.75	-43.25、
	36週目～48週目		(14.85)		94.00		(11.14)		39.50
	期間にわたる平均 BCVA	308	66.20	69.75	6.75、	308	6.20	6.75	-43.25、
	48週目～60週目		(14.85)		94.00		(11.15)		39.50

BCVA＝最良矯正視力、ETDRS＝早期処置糖尿病性網膜症検査、Max＝最大、Min＝最小、SAP＝統計解析計画、SD＝標準偏差

ICE前のOC（観察事例）：SAPに記載されているように除外された一次推定に対して定義された中間事象（ICE）後の観察。

中間事象（ICE）を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。

【０３３７】

全体として、４８週目にベースラインから少なくとも５文字または１０文字のBCVA

を獲得または喪失した参加者の割合は、表 1～21 から分かるように、2 q 8 群に有利な小さな数値差を伴って、処置群にわたって同様であった。これは、HD q 1 2 群および HD q 1 6 群における 48 週目および 60 週目までの BCVA の全体的な変化が、2 q 8 群における変化に対して非劣性であることを示した一次エンドポイントデータと一致する。

【0338】

48 週目にベースラインから BCVA において少なくとも 10 文字または少なくとも 5 文字を獲得した参加者の割合は、FAS における LOCF に基づいて、HD q 1 2 処置群および HD q 1 6 処置群よりも 2 q 8 群において数値的に高かった。対照的に、ベースラインからの BCVA の何らかの獲得（0 文字超）を示した参加者の割合は、HD q 1 6 群および 2 q 8 群において同様であり、HD q 1 2 群においてより低かった。ベースラインから少なくとも 10 文字、少なくとも 5 文字、または任意の BCVA の獲得（0 文字超）を得た参加者の割合についての同様の結果が、60 週目に観察された。

10

【0339】

処置群にわたって少なくとも 5 または 10 文字を喪失した参加者の割合における数値差は、概して小さく、最も低い割合は、48 週目ならびに 60 週目に 2 q 8 群において観察された。

【0340】

48 週目および 60 週目における ICE 前の OC を使用した同じエンドポイントについての解析の結果は、FAS における LOCF に基づくものと一致した。

【0341】

20

【表 26】

表 1～21. 48 週目および 60 週目にベースラインから少なくとも 5、10 または 15 文字の BCVA を獲得又は喪失した参加者の割合、LOCF（最大の解析対象集団）

反応カテゴリ	処置	反応を有する被験者		カテゴリ、Num/Den(%)
		48 週目	60 週目	
15 文字以上獲得	2q8 (N=336)	74/335 (22.1%)	78/335 (23.3%)	
	HDq12 (N=335)	69/334 (20.7%)	79/334 (23.7%)	
	HDq16 (N=338)	73/337 (21.7%)	78/337 (23.1%)	
10 文字以上獲得	2q8 (N=336)	142/335 (42.4%)	143/335 (42.7%)	30
	HDq12 (N=335)	130/334 (38.9%)	137/334 (41.0%)	
	HDq16 (N=338)	130/337 (38.6%)	126/337 (37.4%)	
5 文字以上獲得	2q8 (N=336)	213/335 (63.6%)	216/335 (64.5%)	
	HDq12 (N=335)	186/334 (55.7%)	191/334 (57.2%)	
	HDq16 (N=338)	196/337 (58.2%)	204/337 (60.5%)	
0 文字超の向上 (任意の向上)	2q8 (N=336)	255/335 (76.1%)	266/335 (79.4%)	
	HDq12 (N=335)	240/334 (71.9%)	233/334 (69.8%)	
	HDq16 (N=338)	258/337 (76.6%)	253/337 (75.1%)	
5 文字以上の喪失	2q8 (N=336)	37/335 (11.0%)	35/335 (10.4%)	
	HDq12 (N=335)	44/334 (13.2%)	45/334 (13.5%)	
	HDq16 (N=338)	48/337 (14.2%)	50/337 (14.8%)	
10 文字以上の喪失	2q8 (N=336)	21/335 (6.3%)	26/335 (7.8%)	40
	HDq12 (N=335)	27/334 (8.1%)	30/334 (9.0%)	
	HDq16 (N=338)	31/337 (9.2%)	30/337 (8.9%)	
15 文字以上の喪失	2q8 (N=336)	14/335 (4.2%)	14/335 (4.2%)	
	HDq12 (N=335)	18/334 (5.4%)	22/334 (6.6%)	
	HDq16 (N=338)	18/337 (5.3%)	17/337 (5.0%)	

BCVA = 最良矯正視力、Num/Den = 分子/分母、SAP = 統計解析計画 LOCF（最終観察繰越）：ICE 前の最終利用可能観察値を使用して、欠落データを補完した。中間事象（ICE）は、連続エンドポイントに対する感度推定戦略に従って処理した。

【0342】

50

ベースラインから少なくとも15文字のBCVAを喪失した参加者の割合は、FASにおけるLOCFに基づいて、3つの処置群全てにおいて、48週目に6.0%未満であり、60週目に7.0%未満であり、処置群にわたってわずかな数値差しかなかった。

【0343】

FASにおいてICEの前にOCを使用する同じエンドポイントの解析は、2q8、HDq12、およびHDq16群においてそれぞれ4.2%、4.3%、および4.8%の、48週目にベースラインから少なくとも15文字のBCVAを喪失した参加者の割合を提供した。2q8、HDq12、およびHDq16群において、それぞれ4.1%、6.0%、および4.3%の同様の割合が60週目に観察された。これは、FASにおけるLOCFに基づく結果とほぼ一致した。

【0344】

69以上のBCVA ETDRS文字スコア

少なくとも69のETDRS文字スコアを達成する参加者の割合は、ベースラインでの29.5% (2q8)、34.0% (HDq12)、および28.4% (HDq16)の値から、8週目 (2q8)、12週目 (HDq12)、または16週目 (HDq16)で50%超の値まで増加し、48週目 (54.3%~57.9%) および60週目 (54.6%~58.2%) で3つ全ての処置群において同様の値で50%超のままであった。

【0345】

網膜液

この主要二次有効性エンドポイントである、16週目に中央サブフィールドにIRFもSRFもない参加者の割合は、リーディングセンターによって評価された、16週目に中央サブフィールドにIRFもSRFもない全参加者の割合を表す。

【0346】

HD群および2mg群の両方を、16週目に先立って3回の最初の毎月の用量で全て同様に処置したので、プールされたHDq12およびHDq16を、このエンドポイントについて2q8群と比較した。16週目に、プールされたHD群における参加者の63.3%は、2q8処置群における51.6%と比較して、網膜液を有さなかった (IRFもSRFも有さなかった)。プールされたHD群と2q8処置との間の差 (95%CI) は、11.733%ポイント (5.263%、18.204%) の優位性であった。優位性についての片側コクランマンテルヘンツェル検定のp値は0.0002であった。表1~22Aを参照されたい。

【0347】

注目すべきことに、FAS基準6はIRFおよび／またはSRFの存在を必要としたが、FASにおける2q8群およびプールされたHD群それぞれの参加者の3.6%が、スクリーニング時にベースライン時と同様の割合で中央サブフィールドにIRFおよびSRFを有さなかったという観察は、適格性基準が予備データに基づいてスクリーニング時に治験責任医師によって評価されたのに対して、一部の参加者における網膜液なし (IRFなしおよびSRFなし) という上記観察は更新されたリーディングセンターデータに基づいていたという事実によって説明することができる。リーディングセンターは、スクリーニング時に実施された画像検査に基づいて全参加者に適格性評価を提供し、治験責任医師は無作為化時に実施された画像検査に基づいて適格性を確認した。スクリーニング時、ベースライン時、および1回おきの来院時に実施された画像検査は、その後、適格性チェックとは独立して、リーディングセンターによって詳細に等級付けされた。この詳細な等級付けに基づいて、OCCTのスクリーニングにおける流体の評価に、非常に少数の不一致が認められた。これらは、初期適格性チェックが全ての場合において陽性であったので、プロトコル逸脱を表さない。

【0348】

この観察は、結果に大きな影響を及ぼすようには思われなかった。この主要二次エンドポイントの解析を、補助解析としてPPSに対して繰り返し、ここで、ベースライン時に中心サブフィールドにIRFおよびSRFを有さない参加者を除外し、その結果は、FAS

10

20

30

40

50

Sにおいて得られた結果と一致した。

【0349】

16週目に、プールされたHD群における参加者の62.5%は、2q8処置群における50.3%と比較して、網膜液を有さなかった（IRFもSRFも有さなかった）。プールされたHD群と2q8群との間の差（95%CI）は、地理的領域およびベースラインBCVA（60未満対60以上）によって調整されたマンテルーヘンツェル重み付けスキームを使用して、12.327%ポイント（5.726%、18.929%）であった。

【0350】

【表27】

表1-22A. 16週目に中央サブフィールドにIRFもSRFもない参加者の割合、LOCF（最大の解析対象集団）

	2q8 N=336	HDq12 N=335	HDq16 N=338	全HD N=673
IRFもSRFもなかった被験者 Num/Den(%)	173/335 (51.6%)	205/333 (61.6%)	217/334 (65.0%)	422/667 (63.3%)
対比	/	/	/	全HD-2q8
差(a)%(両側95%CI)	/	/	/	11.733 (5.263, 18.204)
CMH検定(b)p値	/	/	/	0.0002

【0351】

FASについてLOCFを使用して、ベースライン、16週目、48週目、および60週目において中央サブフィールドにIRFもSRFもない参加者の割合についての要約統計値を表1-22Bに示す。この表から分かるように、網膜液のない参加者の割合は、16週目および48週目の両方で50%超であり、3つ全ての処置群およびプールされたHD群において、16週目よりも48週目で数値的に高かった。60週目に、網膜液のない参加者の割合は、70%超であり、3つ全ての処置群およびプールされたHD群において同様であった。

【0352】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 1-22B. 60 週目までの来院時に中央サブフィールドに I R F も S R F もない参加者の割合についての要約統計、L O C F (最大の解析対象集団)

来院	流体状態	2q8 N=336 Num/Den (%)	HDq12 N=335 Num/Den (%)	HDq16 N=338 Num/Den (%)	全HD N=673 Num/Den (%)
ベースライン	乾燥 ^a	13/336 (3.9%)	8/335 (2.4%)	9/336 (2.7%)	17/671 (2.5%)
	乾燥 ^b	323/336 (96.1%)	327/335 (97.6%)	327/336 (97.3%)	654/671 (97.5%)
16週目	欠落または不明	0	0	2	2
	乾燥 ^a	173/335 (51.6%)	205/333 (61.6%)	217/334 (65.0%)	422/667 (63.3%)
	未乾燥 ^b	162/335 (48.4%)	128/333 (38.4%)	117/334 (35.0%)	245/667 (36.7%)
48週目	欠落または不明	1	2	4	6
	乾燥 ^a	199/335 (59.4%)	236/332 (71.1%)	223/334 (66.8%)	459/666 (68.9%)
	未乾燥 ^b	136/335 (40.6%)	96/332 (28.9%)	111/334 (33.2%)	207/666 (31.1%)
60週目	欠落または不明	1	3	4	7
	乾燥 ^a	249/334 (74.6%)	247/331 (74.6%)	242/335 (72.2%)	489/666 (73.4%)
	未乾燥 ^b	85/334 (25.4%)	84/331 (25.4%)	93/335 (27.8%)	177/666 (26.6%)
	欠落または不明	2	4	3	7

10

20

I C E = 中間事象、I R F = 網膜内液、L O C F = 最終観察繰越、N u m / D e n = 分子 / 分母、S A P = 統計解析計画、S R F = 網膜下液

I C E の前の最後の利用可能観測値についての L O C F 法は、欠落データを補完するために繰り越された。

中間事象 (I C E) は、バイナリエンドポイントのための一次推定戦略に従って処理された。

a 乾燥 = I R F も S R F も検出されないと定義される

b 未乾燥 = I R F および / または S R F が検出されると定義される

30

【0353】

F A S における 48 週間にわたって、H D 処置群と 2 q 8 群との間には、無流体網膜 (I R F および S R F なし) までの時間の中央値、無 I R F 網膜までの時間の中央値、または無 S R F 網膜までの時間の中央値において、臨床的に意味のある対毎の差はなかった。

【0354】

また、F A S における 60 週間にわたって、H D 処置群と 2 q 8 群との間には、無流体網膜 (I R F および S R F なし) までの時間の中央値、無 I R F 網膜までの時間の中央値、または無 S R F 網膜までの時間の中央値において、臨床的に意味のある対毎の差はなかった。

40

【0355】

F A S における 48 週間にわたって、H D 処置群と 2 q 8 群との間には、持続的な無流体網膜 (I R F および S R F なし) までの時間の中央値、無 I R F 網膜までの時間の中央値、または無 S R F 網膜までの時間の中央値において、臨床的に意味のある対毎の差はなかった。

【0356】

また、F A S における 60 週間にわたって、H D 処置群と 2 q 8 群との間には、持続的な無流体網膜 (I R F および S R F なし) までの時間の中央値、無 I R F 網膜までの時間の中央値、または無 S R F 網膜までの時間の中央値において、臨床的に意味のある対毎の差はなかった。

50

【0357】

FASにおいてLOCFを使用した48週目の中心サブフィールドに網膜下液のない参加者の割合は、両方のHD処置群において90%超の値に増加し、2q8群において86.2%に増加した。60週目に、中心サブフィールドに網膜下液のない参加者の割合は、全ての処置群において90%超の値に増加した（表1～23）。

【0358】

網膜下液も網膜液もない（IRFもSRFもない）参加者の割合は、ベースライン時の各処置群における約2%から、48週目に、両方のHD処置群における割合60%超および2q8群における54.6%まで増加した。60週目に、中心サブフィールドに網膜下液および網膜液の両方がない参加者の割合は、全ての処置群において約69%～71%の値にさらに増加した（表1～23）。

【0359】

10

20

30

40

50

【表 29】

表 1～23. 来院までに中心サブフィールドに網膜液および網膜下色素上皮液のない参加者の割合、L O C F（最大の解析対象集団）

来院	流体状態	2q8	HDq12	HDq16
		N=336	N=335	N=338
		Num/Den(%)	Num/Den(%)	Num/Den(%)
ベースライン	網膜下液なし	237/335 (70.7%)	225/334 (67.4%)	236/336 (70.2%)
	乾燥	7/335(2.1%)	5/334(1.5%)	6/336(1.8%)
	未乾燥(IRFおよび／またはSRF)	230/335 (68.7%)	220/334 (65.9%)	230/336 (68.5%)
	IRFおよびSRFの両方の欠落または不明	0/335	0/334	0/336
	網膜下液あり	98/335 (29.3%)	109/334 (32.6%)	100/336 (29.8%)
	乾燥	6/335(1.8%)	3/334(0.9%)	3/336(0.9%)
	未乾燥(IRFおよび／またはSRF)	92/335 (27.5%)	106/334 (31.7%)	97/336 (28.9%)
	IRFおよびSRFの両方の欠如または不明	0/335	0/334	0/336
	網膜下液の欠如または不明	1	1	2
	網膜下液なし	281/326 (86.2%)	298/325 (91.7%)	308/330 (93.3%)
48週目	乾燥	178/326 (54.6%)	216/325 (66.5%)	207/330 (62.7%)
	未乾燥(IRFおよび／またはSRF)	103/326 (31.6%)	82/325 (25.2%)	100/330 (30.3%)
	IRFおよびSRFの両方の欠如または不明	0/326	0/325	0/330
	網膜下液あり	45/326 (13.8%)	27/325 (8.3%)	22/330 (6.7%)
	乾燥	17/326 (5.2%)	16/325 (4.9%)	14/330 (4.2%)
	未乾燥(IRFおよび／またはSRF)	28/326 (8.6%)	11/325 (3.4%)	8/330(2.4%)
	IRFおよびSRFの両方の欠如または不明	0/326	0/325	0/330
	網膜下液の欠如または不明	10	10	8
	網膜下液なし	296/326 (90.8%)	305/328 (93.0%)	309/331 (93.4%)
	乾燥	226/326 (69.3%)	232/328 (70.7%)	228/331 (68.9%)
60週目	未乾燥(IRFおよび／またはSRF)	70/326 (21.5%)	72/328 (22.0%)	81/331 (24.5%)
	IRFおよびSRFの両方の欠如または不明	0/326	0/328	0/331
	網膜下液あり	30/326 (9.2%)	23/328 (7.0%)	22/331 (6.6%)
	乾燥	18/326(5.5%)	12/328(3.7%)	13/331(3.9%)
	未乾燥(IRFおよび／またはSRF)	12/326(3.7%)	11/328(3.4%)	9/331(2.7%)
	IRFおよびSRFの両方の欠如または不明	0/326	0/328	0/331
	網膜下液の欠如または不明	10	7	7

10

20

30

40

IRF＝網膜内液、L O C F＝最終観察繰越、Num/Den＝分子/分母、SAP＝統計解析計画、SRF＝網膜下液、subRPE＝網膜下色素上皮液。ICE前にL O C F：最終利用可能観察値を使用して、欠落データを補完した。中間事象（ICE）は、バイナリエンドポイントのための一次推定戦略に従って処理された。乾燥＝中央サブフィールドにIRFもSRFも検出されないと定義される。未乾燥＝検出された中心サブフィールドにIRFおよび／またはSRFが検出されると定義される。

【0360】

流体漏出

FAに対する漏出のない参加者の割合は、全ての群において経時的に増加し、48週目

50

にHDq16群および2q8群において40%超の値に達し、HDq12群において60%超の値に到達した。60週目に、FAで漏出のない参加者の割合はさらに増加し、HDq16および2q8群において50%超の値に達し、HDq12群において60%超の値に値到達した。不明の漏出状態を有する参加者の数は、概して少なく、経時的に処置群にわたって同様であった(表1~24)。

【0361】

FAにおけるOCに基づく同じエンドポイントについての解析は、LOCFを使用した結果と一致する結果を提供した。

【0362】

【表30】

10

表1~24. 来院までにFAに漏出のない参加者の割合、LOCF(最大の解析対象集団)

来院	漏れ状態	2q8 N=336 Num/Den(%)	HDq12 N=335 Num/Den(%)	HDq16 N=338 Num/Den(%)
ベースライン	漏出なし	0/336	0/335	1/337(0.3%)
	漏出あり	336/336(100%)	335/335(100%)	336/337(99.7%)
	不明	0	0	1
12週目	漏出なし	61/308(19.8%)	70/305(23.0%)	67/307(21.8%)
	漏出あり	247/308(80.2%)	235/305(77.0%)	240/307(78.2%)
	不明	9	8	7
48週目	漏出なし	136/322(42.2%)	193/319(60.5%)	140/319(43.9%)
	漏出あり	186/322(57.8%)	126/319(39.5%)	179/319(56.1%)
	不明	8	9	8
60週目	漏出なし	178/320(55.6%)	195/318(61.3%)	169/316(53.5%)
	漏出あり	142/320(44.4%)	123/318(38.7%)	147/316(46.5%)
	不明	10	10	10

20

ICE=中間事象、FA=フルオレセイン血管造影、LOCF=最終観察繰越、Num/Den=分子/分母、SAP=統計解析計画。

30

ICE前にLOCF:最終利用可能観察値を使用して、欠落データを補完した。

ICEは、バイナリエンドポイントのための一次推定戦略に従って取り扱われた。

【0363】

脈絡膜血管新生

FAにおけるICE前のOCに基づく、ベースライン、12週目、48週目、および60週目におけるCNVサイズについての要約統計値を表1~25に示す。

【0364】

ベースラインでの平均(SD)CNVサイズは、3つの処置群にわたって5.9768(4.8306)mm²~6.5459(5.5315)mm²の範囲であった。ベースラインからの数平均および中央値の減少が、12週目、48週目、および60週目に3つの処置群全てにおいて観察された。60週目に、ベースラインからのCNVサイズの平均(SD)減少は、3つ全ての処置群において同程度で、-3.6610(5.6624)mm²~-3.8795(5.4295)mm²の範囲であった。

40

【0365】

50

【表 3 1】

表 1 ～ 2 5 . 来院時の脈絡膜血管新生サイズ (mm²) についての要約統計、ICE 前の OC (最大の解析対象集団)

処置	来院時の値					ベースラインからの変化				
	来院	n	平均(SD)	中央	最小、最大	n	平均(SD)	中央	最小、最大	
2q8 (N=336)	ベースライン	336	6.3593 (5.0394)	4.9970	0.148、 24.129	/	/	/	/	/
	12週目	314	5.2107 (5.4069)	3.7455	0.000、 29.362	314	-1.1702 (3.4604)	-0.4930	-22.149、 11.671	
	48週目	280	4.1366 (5.5680)	1.6195	0.000、 27.675	280	-2.3934 (5.2421)	-1.3125	-24.129、 16.636	
	60週目	250	2.7613 (4.5855)	0.0000	0.000、 24.233	250	-3.8795 (5.4295)	-2.5440	-24.129、 12.664	
HDq12 (N=335)	ベースライン	335	5.9768 (4.8306)	4.8990	0.115、 30.023	/	/	/	/	/
	12週目	312	4.3936 (4.6561)	3.0690	0.000、 30.212	312	-1.4886 (3.6500)	-0.5530	-21.998、 11.890	
	48週目	287	2.4733 (4.6964)	0.0000	0.000、 27.034	287	-3.5530 (5.0074)	-2.5760	-21.998、 15.501	
	60週目	249	2.1483 (4.2820)	0.0000	0.000、 26.051	249	-3.8080 (4.9944)	-2.7740	-21.998、 12.783	
HDq16 (N=338)	ベースライン	337	6.5459 (5.5315)	4.6980	0.000、 28.650	/	/	/	/	/
	12週目	313	4.8923 (5.1756)	3.3660	0.000、 27.081	313	-1.5729 (4.2200)	-0.4950	-25.133、 16.628	
	48週目	279	3.5367 (5.1716)	0.7110	0.000、 28.936	279	-2.9790 (5.3189)	-1.4060	-25.354、 15.869	
	60週目	258	2.6576 (4.7255)	0.0000	0.000、 30.991	258	-3.6610 (5.6624)	-2.1700	-26.231、 16.769	

Max = 最大、Min = 最小、SAP = 統計解析計画、SD = 標準偏差

ICE 前の OC (観察事例) : SAP に記載されているように除外された一次推定に対して定義された中間事象 (ICE) 後の観察中間事象 (ICE) を、連続エンドポイントのための一次推定戦略に従って処理した。

【0366】

総病変面積

FAS における ICE 前の OC に基づくベースライン、12週目、48週目、および60週目での総病変面積についての要約統計値を表1～26に示す。ベースラインでの平均(SD)総病変面積は、3つの処置群にわたって6.3820(5.0664)mm²～

10

20

30

40

50

6.8814 (5.6514) mm² の範囲であった。

【0367】

ベースラインからの総病変面積の数平均および中央値の減少が、48週目の2q8群における数平均の増加を除いて、12週目から60週目までの3つの処置群全てにおいて観察された。60週目に、ベースラインからの総病変面積の平均(SD)減少は、3つ全ての処置群において同程度で、-0.3095 (3.1708) mm² ~ -0.5199 (2.8399) mm² の範囲であった。

【0368】

【表32】

表1~26. 来診時の総病変面積(mm²についての要約統計、ICE前のOC(最大の解析対象集団)

来院時の値						ベースラインからの変化			
処置	来院	n	平均(SD)	中央	最小、最大	n	平均(SD)	中央	最小、最大
2q8 (N=336)	ベースライン	336	6.8647 (5.4145)	5.4120	0.148、 27.409	/	/	/	/
	12週目	314	6.6722 (5.4651)	4.8480	0.271、 29.362	314	-0.2130 (2.4653)	-0.1510	-11.233、 13.520
	48週目	281	7.2282 (6.1106)	5.5800	0.271、 35.332	281	0.1110 (3.5498)	-0.2690	-11.242、 24.641
	60週目	250	6.8963 (5.7963)	5.1360	0.379、 30.953	250	-0.3095 (3.1708)	-0.3715	-11.494、 15.885
HDq12 (N=335)	ベースライン	335	6.3820 (5.0664)	5.0260	0.185、 30.023	/	/	/	/
	12週目	312	5.8133 (4.7055)	4.9645	0.154、 30.212	312	-0.4475 (2.2635)	-0.2345	-8.654、 10.872
	48週目	287	6.0700 (5.2298)	4.9800	0.110、 30.259	287	-0.3628 (2.8917)	-0.2550	-8.719、 13.190
	60週目	249	5.8150 (5.2904)	4.4550	0.138、 31.583	249	-0.5199 (2.8399)	-0.3180	-11.011、 14.006
HDq16 (N=338)	ベースライン	336	6.8814 (5.6514)	5.0685	0.180、 28.650	/	/	/	/
	12週目	312	6.3994 (5.2627)	5.0060	0.180、 27.081	312	-0.3923 (2.6320)	-0.1355	-11.856、 16.628
	48週目	278	6.5391 (5.5705)	4.9190	0.137、 28.936	278	-0.2856 (3.1628)	-0.0460	-13.105、 15.869
	60週目	257	6.2872 (5.6288)	4.5190	0.134、 34.294	257	-0.3530 (3.2158)	-0.1350	-12.755、 16.769

Max = 最大、Min = 最小、SAP = 統計解析計画、SD = 標準偏差

ICE前のOC(観察事例): SAPに記載されているように除外された一次推定値に対して定義された中間事象(ICE)後の観察

中間事象(ICE)は、連続エンドポイントに対する一次推定戦略に従って処理された。

10

20

30

40

50

【0369】

中心網膜厚

ICE 前の OC に基づく、経時的な CST におけるベースラインからの平均および L S mean 減少は、48 週目まで全ての群にわたって類似しており、処置群間の概して小さな数値差は臨床的に有意であるとみなされなかった。ベースラインからの平均 (S D) 減少は、60 週目まで維持され、2 q 8 群では $-143.0 (120.9) \mu\text{m}$ 、HD q 16 群では $-153.4 (134.1) \mu\text{m}$ の間の値に達した。

【0370】

FAS における ICE 前の OC に基づく、来院時の 60 週目までのベースラインからの CST (μm) の平均変化を、事後図 29 (B) にグラフで示す。FAS における MMRM に基づく、来院時の 48 週目までのベースラインからの CST (μm) の L S 平均 (95% CI) 変化を、事後図 29 (C) にグラフで示す。

【0371】

患者の報告結果

ベースラインでの平均 NEI-VFQ-25 総スコアは、3つの処置群にわたって同様であり、76.36~77.81 の範囲であった。ICE 前の OC に基づく、経時的な NEI-VFQ-25 総スコアにおけるベースラインからの平均変化は、全て平均増加であり、これは、24 週目、48 週目、および 60 週目において、2 q 8 群よりも HD 群において数値的に低かった。HD q 12 群での 3.65 (12.08) から 2 q 8 群での 5.10 (11.38) の範囲である 60 週目におけるベースラインからの平均 (S D) 増加は、48 週目と同様であり、処置群間のわずかな差は臨床的に有意ではなかった。

【0372】

薬物動態評価

PKS は、一般的 (疎) PK 評価の記述統計のために使用され、全体で 934 人 (92.4%) の参加者および片側性処置を受けた 641 人 (63.4%) の参加者を含んだ。PKS のサブセットは、密サンプリングによる PK サブスタディ (DPKS) の解析のために使用され、48 週目までのアフリベルセプトの最初の投与後に評価された片側性処置を有する 19 人 (1.9%) の参加者を含んだ。ノンコンパートメント解析 (NCA) を用いて、PK サブスタディのデータを解析した。

【0373】

DPKS における参加者についての遊離アフリベルセプト濃度の概要を、表 1~27 で処置別に提示する。2 mg または 8 mg (HD q 16 とプールされた HD q 12) のアフリベルセプトの初期 IVT 投与後、遊離アフリベルセプトの濃度-時間プロファイルは、眼空間からの初期吸収および眼空間から全身循環への初期分布を反映する漸増濃度の初期相、続いて単一指数関数的消失相によって特徴付けられた。

【0374】

密 PK サブスタディに登録され、アフリベルセプト 2 mg (N=6) を投与され、48 週目まで片側性処置を受けた参加者について、遊離アフリベルセプトの血漿濃度は、8 日目に 4 人の参加者において検出可能であったが、15 日目には 1 人の参加者においてのみ検出可能であり、値は LLOQ のわずか 2 倍であった。アフリベルセプト 8 mg 処置 (N=13) では、遊離アフリベルセプト濃度は、29 日目の密 PK サンプリングの終了時に 38% の参加者 (N=5) において検出可能であった (表 1~27)。2 q 8 DPKS の参加者の大部分は、2 日目に遊離アフリベルセプトの濃度が 0.04 mg/L 未満であり、これは予想最大濃度に相当する。しかしながら、DPKS (2 q 8) には 1 人の参加者がいたが、その濃度は許容できないほど高かった (この群の残りの参加者よりも最大 15 倍高かった)。単一の参加者におけるこれらの高い値は、算術平均に大きく影響する。これらの値は、薬物動態学的に妥当でないようであったが、解析アーチファクトが証明されなかったため、このデータ提示に残した。したがって、中央値がより有意であり、比較のために使用したが、算術平均はデータ提示のための一般的な基礎のままであった。

【0375】

【表 3 3】

表 1 ～ 2 7. 2 9 日目までの片側処置を受けた n AMD を有する参加者における時間および処置毎の血漿中の遊離アフリベルセプトの濃度 (mg/L) の概要—密 P K サブスタディ (D P K S)

処置	時間	n total n ≥	LLOQ	遊離アフリベルセプト		
				幾何平均± SD	算術平均± SD	中央
2q8 (N=6)	1 日目、 投与前	4	0	N. C.	0. 00 (0. 00)	0. 00
2q8 (N=6)	1 日目、 4 時間 投与後	6	3	N. C.	0. 0182 (0. 0210)	0. 0127
2q8 (N=6)	1 日目、 8 時間 投与後	5	4	0. 03 (3. 31)	0. 0549 (0. 0742)	0. 0282
2q8 (N=6)	2 日目	6	6	0. 04 (2. 68)	0. 0734 (0. 105)	0. 0357
2q8 (N=6)	3 日目	6	6	0. 04 (2. 49)	0. 0622 (0. 0835)	0. 0320
2q8 (N=6)	5 日目	6	5	0. 03 (2. 67)	0. 0451 (0. 0580)	0. 0283
2q8 (N=6)	8 日目	5	4	0. 02 (1. 66)	0. 0187 (0. 0110)	0. 0212
2q8 (N=6)	15 日目	5	1	N. C.	0. 00624 (0. 0140)	0. 00
2q8 (N=6)	22 日目	5	0	N. C.	0. 00 (0. 00)	0. 00
2q8 (N=6)	29 日目	5	1	N. C.	0. 00330 (0. 00738)	0. 00
HDq12+H Dq16 (N=13)	1 日目、 投与前	12	0	N. C.	0. 00 (0. 00)	0. 00
HDq12+H Dq16 (N=13)	1 日目、 4 時間 投与後	13	6	N. C.	0. 0409 (0. 0605)	0. 00
HDq12+H Dq16 (N=13)	1 日目、 8 時間 投与後	12	9	0. 05 (3. 78)	0. 0973 (0. 102)	0. 0672
HDq12+H Dq16 (N=13)	2 日目	12	12	0. 11 (2. 21)	0. 146 (0. 110)	0. 0903
HDq12+H Dq16 (N=13)	3 日目	12	12	0. 11 (2. 06)	0. 137 (0. 0947)	0. 112
HDq12+H Dq16 (N=13)	5 日目	11	11	0. 08 (1. 86)	0. 0933 (0. 0481)	0. 0854
HDq12+H Dq16 (N=13)	8 日目	13	13	0. 07 (1. 75)	0. 0794 (0. 0413)	0. 0682
HDq12+H Dq16 (N=13)	15 日目	13	12	0. 04 (1. 76)	0. 0435 (0. 0199)	0. 0385
HDq12+H Dq16 (N=13)	22 日目	11	9	0. 02 (1. 76)	0. 0213 (0. 0148)	0. 0232
HDq12+H Dq16 (N=13)	29 日目	12	5	N. C.	0. 00766 (0. 00958)	0. 00

A r i t h m. = 算術、D P K S = 密薬物動態解析対象集団、L L O Q = 定量下限、g e o m. = 幾何、N = 48 週目まで片側処置を受けた参加者の数、n = 観察数、n A M D = 血管新生（滲出型）加齢性黄斑変性症、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、N. C. : 計算されなかった（時点あたりの値の 2 / 3 未満が、幾何平均計算で L L O Q 以上である）。L L O Q (0. 0156 mg/L) 未満の値を、幾何統計の計算については 1 / 2 L L O Q、算術統計および中央値については 0 で置き換えた。最小および最大は小数点以下 4 桁に丸められている。

【0 3 7 6】

D P K S における参加者についての遊離アフリベルセプトについての P K パラメータの

概要を、非日本人（世界の残り）の参加者については表 1 ～ 2 8 に、日本人の参加者については表 1 ～ 2 9 に処置別に提示する。

【0377】

非日本人参加者における最初の毎月のアフリベルセプト用量 2 mg（2 q 8）または 8 mg（HD q 1 6 と プールされた HD q 1 2）の後、遊離アフリベルセプトのピーク濃度までの時間の中央値（ t_{max} ）は、アフリベルセプト 2 mg および 8 mg 処置についてそれぞれ 1.05 日および 1.93 日であった。アフリベルセプトの IVT 用量が 2 mg から 8 mg（4 倍比）に増加するにつれて、遊離アフリベルセプトについてのピーク濃度中央値（ C_{max} ）は、時間 0 から最後の測定可能な濃度の時間までの血漿濃度－時間曲線下面積中央値（ AUC_{last} ）について、わずかに用量比例未満で増加し（約 3 倍）、用量比例よりも大きく（約 7 倍）増加した。

10

【0378】

12 週目対 4 週目のアフリベルセプト濃度の比（ $C_{Week 12} / C_{Week 4}$ ）に基づき、アフリベルセプトの 3 回目の最初の毎月の IVT 投与後、遊離アフリベルセプトの蓄積比は、HD q 1 2 + HD q 1 6 について 1.17 であった（表 1 ～ 2 8）。12 週目の全てのアフリベルセプト濃度値が LLOQ 未満であったため、遊離アフリベルセプトの蓄積比を 2 q 8 について決定することはできなかった。

【0379】

概して、1 人の日本人参加者（HD q 1 2 + HD q 1 6 群）における遊離アフリベルセプトの濃度ならびに PK パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{last} ）は、アフリベルセプト 8 mg の投与後に非日本人参加者において見られた値と同じ範囲であった。

20

【0380】

30

40

50

【表 3 4 - 1】

表 1 ～ 2 8 . プール領域からの片側処置を受けた参加者における血漿中の遊離アフリベルセプト薬物動態パラメータの要約統計：世界の残りー密 P K サブスタディ (D P K S) の残り。

プール領域	PKパラメータ(単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均(95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
の残り 世界	Cmax(mg/L)	2q8 (N=6)	6	0.0469 (2.51)	0.02、 0.12	116	0.0758 (0.103)	136	0.0357	0.0223、 0.286
		HDq12+HDq16 (N=11)	11	0.115 (1.95)	0.06、 0.22	74.8	0.137 (0.0755)	55.0	0.111	0.0288、 0.231
		2q8 (N=6)	6	0.0235 (2.51)	0.01、 0.06	116	0.0379 (0.0517)	136	0.0179	0.0112、 0.143
	Cmax/用量 (mg/L/mg)	HDq12+HDq16 (N=11)	11	0.0144 (1.95)	0.01、 0.03	74.8	0.0171 (0.00943)	55.0	0.0139	0.0036、 0.0289
		2q8 (N=6)	6	0.0202 (1.12)	0.02、 0.02	11.5	0.0203 (0.00226)	11.1	0.0202	0.0165、 0.0235
		HDq12+HDq16 (N=11)	11	0.0217 (1.44)	0.02、 0.03	37.6	0.0233 (0.0113)	48.7	0.0183	0.0164、 0.0549
	Ctrough(mg/L) 29日目	2q8 (N=6)	5	0.0165 (NE)	NE	NE	0.00330 (0.00738)	224	0.00	0.00、 0.0165
		HDq12+HDq16 (N=11)	10	0.0186 (1.14)	0.02、 0.02	13.3	0.00750 (0.00980)	131	0.00	0.00、 0.0226
		AUClast(日*mg/L)2q8 (N=6)	6	0.188 (3.17)	0.06、 0.60	167	0.362 (0.538)	149	0.18	0.0532、 1.45
	AUCinf(日*mg/L)2q8 (N=6)	HDq12+HDq16 (N=11)	11	1.12 (1.99)	0.56、 2.23	78.0	1.28 (0.476)	37.1	1.31	0.156、 1.85
		2q8 (N=6)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=11)	7	1.73 (1.19)	1.46、 2.05	17.2	1.749 (0.26879)	15.4	1.83	1.22、 1.98

【 0 3 8 1】

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

(表 1 ～ 2 8 の続き)

ブール領域	PKパラメータ(単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均(95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
AUCinf/用量 (日*mg/L/mg)	2q8 (N=6)	HDq12+HDq16 (N=11)	0	/	/	/	/	/	/	/
			7	0.216 (1.19)	0.18、 0.26	17.2	0.219 (0.0336)	15.4	0.229	0.153、 1.98
	AUC(0-28d)規準2q8 by WT (日*mg/L/kg)	HDq12+HDq16 (N=11)	3	0.0059 (2.26)	0.00、 0.01	96.9	0.00753 (0.00656)	87.1	0.00413	0.0034、 0.0151
			9	0.0172 (1.32)	0.01、 0.02	27.9	0.0177 (0.00441)	24.9	0.0161	0.0098、 0.0232
	蓄積比2q8 (C _{Week12} /C _{Week4})	HDq12+HDq16 (N=11)	1	NE (NE)	NE	NE	0.00 (NE)	NE	0.00	0.00、 0.00
			4	1.16 (1.11)	1.05、 1.29	10.2	1.165 (0.118)	10.1	1.17	1.04、 1.28
	t1/2(日)	2q8 (N=6)	2	5.93 (1.04)	5.72、 6.16	3.71	5.94 (0.220)	3.71	5.94	5.78、 6.09
			9	10.3 (1.95)	5.30、 20.1	74.7	13.3 (13.1)	98.6	10.6	5.21、 47.3
	tmax(日)	2q8 (N=6)	6	/	/	/	/	/	1.05	0.333、 1.95
			11	/	/	/	/	/	1.93	0.333、 4.03
	tlast(日)	2q8 (N=6)	6	/	/	/	/	/	6.98	2.00、 26.9
			11	/	/	/	/	/	21.1	7.05、 28.1

10

20

30

40

A r i t h m . = 算術、A U C i n f = 時間 0 から無限大までの曲線下面積、A U C l a s t = 最終定量可能濃度までの曲線下面積、C I = 信頼区間、C l a s t = 最終濃度、C m a x = 最大濃度、C t r o u g h = トラフ濃度、C V = 変動係数、g e o m . = 幾何、D P K S = 密薬物動態解析対象集団、L L O Q = 定量下限、M a x = 最大、M i n = 最小、N = 48 週目までの片側処置を受けた参加者の数、n = 観察数、N E = 評価不能、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、t₁/2 = 半減期、t_{l a s t} = 最終濃度までの時間、t_{m a x} = 最大濃度までの時間、W T = 体重。/ は、適用されないカテゴリを示す。

C l a s t については、L L O Q 未満の値を、幾何学的統計の計算については 1 / 2 L L O Q に、算術統計については 0 に置き換えた。

50

【 0 3 8 2 】
【 表 3 5 - 1 】

表 1 ～ 2 9 . プール領域からの片側処置を受けた参加者における血漿中の遊離アフリベルセプト薬物動態パラメータの要約統計：日本ー密

P K サブスタディ (D P K S)

プール領域	P K パラメータ (単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均 (95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
日本	Cmax (mg/L)	2q8 (N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.393 (NE)	NE	NE	0.393 (NE)	NE	0.39300	0.393、 0.393
	Cmax/用量 (mg/L/mg)	2q8 (N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.0491 (NE)	NE	NE	0.0491 (NE)	NE	0.0491	0.0491、 0.0491
	Clast (mg/L)	2q8 (N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.0169 (NE)	NE	NE	0.0169 (NE)	NE	0.01690	0.0169、 0.0169
		2q8 (N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
	Ctrough (mg/L) 2q8	HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.0169 (NE)	NE	NE	0.0169 (NE)	NE	0.01690	0.0169、 0.0169
		2q8 (N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
	AUClast (日*mg/L) 2q8	HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.0169 (NE)	NE	NE	0.0169 (NE)	NE	0.01690	0.0169、 0.0169
		2q8 (N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	3.51 (NE)	NE	NE	3.51 (NE)	NE	3.51	3.51、 3.51
	AUCinf (日*mg/L) 2q8	HDq12+HDq16 (N=2)	1	3.66 (NE)	NE	NE	3.66 (NE)	NE	3.66	3.66、 3.66
		2q8 (N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	3.66 (NE)	NE	NE	3.66 (NE)	NE	3.66	3.66、 3.66

【 0 3 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

(表 1 ~ 2 9 の続き)

ブール領域	PKパラメータ(単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均(95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
AUCinf/用量 (日*mg/L/kg)	2q8 (N=0)	HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
			1	0.457 (NE)	NE	NE	0.457 (NE)	NE	0.457	0.457、 0.457
	AUC(0-28d)規準2q8 by WT (日*mg/L/kg)	HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
			1	0.0807 (NE)	NE	NE	0.0807 (NE)	NE	0.0807	0.0807、 0.0807
蓄積比2q8 (CWeek12/CWeek4)	(N=0)	HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
			1	1.37 (NE)	NE	NE	1.37 (NE)	NE	1.37	1.37、 1.37
	2q8 (N=0)	HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
			1	6.03 (NE)	NE	NE	6.03 (NE)	NE	6.03	6.03、 6.03
tmax(日)	2q8 (N=0)	HDq12+HDq16 (N=1)	0	/	/	/	/	/	/	/
			1	/	/	/	/	/	1.02	1.02、 1.02
	2q8 (N=0)	HDq12+HDq16 (N=1)	0	/	/	/	/	/	/	/
			1	/	/	/	/	/	27.9	27.9、 27.9

10

20

30

40

A r i t h m . = 算術、A U C i n f = 時間 0 から無限大までの曲線下面積、A U C l a s t = 最終定量可能濃度までの曲線下面積、C I = 信頼区間、C l a s t = 最終濃度、C m a x = 最大濃度、C t r o u g h = トラフ濃度、C V = 変動係数、g e o m . = 幾何、D P K S = 密薬物動態解析対象集団、g e o m . = 幾何、L L O Q = 定量下限、M a x = 最大、M i n = 最小、N = 48 週目まで片側処置を受けた参加者の数、n = 観察数、N E = 評価不可能、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、t_{1/2} = 半減期、t_{l a s t} = 最終濃度までの時間、t_{m a x} = 最大濃度までの時間、W T = 体重。

/ は、適用されないカテゴリを示す。C l a s t については、L L O Q 未満の値を、幾何学的統計の計算については 1 / 2 L L O Q に、算術統計については 0 に置き換えた。

50

【0384】

D P K Sにおける参加者についての調整結合アフリベルセプト濃度の概要を、表1～30で処置別に提示する。2 mgまたは8 mgのアフリベルセプト（HD q 16とプールされたHD q 12）の最初のIVT投与後、調整結合アフリベルセプト濃度－時間プロファイルは、遊離アフリベルセプトと比較してピーク濃度のより遅い到達によって特徴付けられた。C_{max}の達成後、濃度－時間プロファイルのわずかな減少が、両方の用量群について4週間の投与間隔の終わりまで観察された。

【0385】

アフリベルセプト2 mg（N＝6）を投与され、密PKサブスタディに登録され、片側処置された参加者について、調整結合アフリベルセプトの濃度は、密PKサンプリングの終了まで、ほぼ全参加者において検出可能であった。アフリベルセプト8 mg処置（N＝13）について、調整結合アフリベルセプト濃度は、29日目の密PKサンプリングの終了まで、ほぼ全参加者において検出可能であった（表1～30）。

【0386】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 1 ～ 3 0. 2 9 日目までの片側処置群を有する参加者における時間および処置別の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度 (mg/L) - 密 PK サブスタディ (DPKS)

処置	時間	ntotal	n ≥ LLOQ	幾何平均 ± SD	算術平均 ± SD
2q8 (N=6)	1 日目、投与前	4	0	N. C.	0. 00 (0. 00)
2q8 (N=6)	1 日目、投与後 4 時間	6	0	N. C.	0. 00 (0. 00)
2q8 (N=6)	1 日目、投与後 8 時間	5	0	N. C.	0. 00 (0. 00)
2q8 (N=6)	2 日目	6	4	0. 02 (1. 91)	0. 0249 (0. 0216)
2q8 (N=6)	3 日目	6	6	0. 06 (1. 57)	0. 0638 (0. 0343)
2q8 (N=6)	5 日目	6	6	0. 10 (1. 52)	0. 104 (0. 0518)
2q8 (N=6)	8 日目	5	5	0. 16 (1. 55)	0. 179 (0. 0990)
2q8 (N=6)	15 日目	5	5	0. 16 (1. 65)	0. 181 (0. 108)
2q8 (N=6)	22 日目	5	5	0. 16 (1. 53)	0. 169 (0. 0773)
2q8 (N=6)	29 日目	5	5	0. 12 (1. 90)	0. 149 (0. 124)
HDq12+HD q16 (N=13)	1 日目、投与前	12	0	N. C.	0. 00 (0. 00)
HDq12+HD q16 (N=13)	1 日目、投与後 4 時間	13	0	N. C.	0. 00 (0. 00)
HDq12+HD q16 (N=13)	1 日目、投与後 8 時間	12	0	N. C.	0. 00 (0. 00)
HDq12+HD q16 (N=13)	2 日目	12	10	0. 06 (3. 50)	0. 124 (0. 186)
HDq12+HD q16 (N=13)	3 日目	12	12	0. 13 (2. 07)	0. 173 (0. 155)
HDq12+HD q16 (N=13)	5 日目	11	11	0. 18 (1. 88)	0. 223 (0. 157)
HDq12+HD q16 (N=13)	8 日目	13	13	0. 31 (1. 56)	0. 334 (0. 135)
HDq12+HD q16 (N=13)	15 日目	13	13	0. 37 (1. 50)	0. 393 (0. 130)
HDq12+HD q16 (N=13)	22 日目	11	10	0. 25 (3. 00)	0. 335 (0. 155)
HDq12+HD q16 (N=13)	29 日目	12	12	0. 32 (1. 39)	0. 331 (0. 0953)

10

20

30

40

A r i t h m. = 算術、D P K S = 密薬物動態解析対象集団、g e o m. = 幾何、L L O Q = 定量下限、N = 4 8 週目までの片側処置を受けた参加者の数、n = 観察数、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差。

N. C. : 計算されなかった (時点あたりの値の 2 / 3 未満が、幾何平均計算で L L O Q 以上である)。L L O Q (0. 022442 mg/L) 未満の値を、幾何統計の計算については 1 / 2 L L O Q、算術統計および中央値については 0 で置き換えた。

【0 3 8 7】

D P K S における参加者についての調整結合アフリベルセプトについての P K パラメータの概要を、非日本人参加者については表 1 ～ 3 1 に、日本人参加者については表 1 ～ 3 2 に、処置別に提示する。

【0 3 8 8】

50

2 mg (2 q 8) または 8 mg (HD q 1 6 とプールされた HD q 1 2) の最初の毎月のアフリベルセプト用量の後、調整結合アフリベルセプト中央値 t_{max} は、アフリベルセプト 2 mg および 8 mg 処置について 1 4 日であった。アフリベルセプトの IV T 用量が 2 mg から 8 mg (4 倍用量) に増加するにつれて、調整結合アフリベルセプトの平均 C_{max} および平均 AUC_{last} は、用量比例未満で増加した (約 2 ~ 2.5 倍) (表 1 ~ 3 1)。

【0389】

アフリベルセプトの 3 回目の最初の毎月の IV T 投与後、1 2 週目と 4 週目のアフリベルセプト濃度の比 ($C_{week 1 2} / C_{week 4}$) に基づき、調整結合アフリベルセプトの蓄積比は、2 q 8 および HD q 1 2 + HD q 1 6 についてそれぞれ 1.83 および 1.72 であった (表 1 ~ 3 1)。

10

【0390】

一般に、2 人の日本人参加者 (HD q 1 2 + HD q 1 6 群においてそれぞれ 1 人、そのうちの 1 人のみが PK パラメータのデータを提供する) における調整結合アフリベルセプト濃度ならびに PK パラメータ (C_{max} 、 AUC_{last}) は、アフリベルセプト 8 mg の投与後に非日本人参加者において見られた値と同じ範囲内であった。

【0391】

20

30

40

50

【表 3 7 - 1】

表 1 ～ 3 1. プール領域についての片側処置を受けた参加者における血漿中の調整結合アフリペルセプト薬物動態パラメータの要約統計：
世界の残りー密 P K サブスタディ (D P K S)

プール領域	PKパラメータ(単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均 (95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
の残り 世界	Cmax(mg/L)	2q8 (N=6)	6	0.164 (1.54)	0.11、 0.25	44.9	0.179 (0.0950)	53.0	0.158	0.108、 0.368
		HDq12+HDq16 (N=11)	11	0.415 (1.50)	0.28、 0.62	42.6	0.441 (0.138)	31.3	0.424	0.143、 0.611
	Cmax/用量 (mg/L/mg)	2q8 (N=6)	6	0.0821 (1.54)	0.05、 0.13	44.9	0.0897 (0.0475)	53.0	0.0789	0.0541、 0.184
		HDq12+HDq16 (N=11)	11	0.0519 (1.50)	0.03、 0.08	42.6	0.0552 (0.0173)	31.3	0.0531	0.0178、 0.0764
	Clast(mg/L)	2q8 (N=6)	6	0.120 (1.78)	0.07、 0.21	63.1	0.142 (0.112)	78.5	0.106	0.0739、 0.368
		HDq12+HDq16 (N=11)	11	0.325 (1.40)	0.23、 0.46	34.8	0.341 (0.0966)	28.4	0.338	0.143、 0.512
	Ctrough(mg/L) 29日目	2q8 (N=6)	5	0.122 (1.90)	0.06、 0.23	71.8	0.149 (0.124)	82.7	0.105	0.0739、 0.368
		HDq12+HDq16 (N=11)	10	0.317 (1.41)	0.22、 0.45	35.4	0.332 (0.0970)	29.3	0.336	0.143、 0.512
	AUClast(日*mg/L)2q8 (N=6)	6	3.42 (1.66)	2.06、 5.68	54.2	3.84 (2.21)	57.6	3.34	1.77、 8.08	
		HDq12+HDq16 (N=11)	11	7.98 (1.47)	5.43、 11.7	39.8	8.45 (2.64)	31.3	8.00	3.12、 12.3
	AUCinf(日*mg/L)2q8 (N=6)	0	/	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=11)	0	/	/	/	/	/	/	/

【 0 3 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 2】

(表 1 ～ 3 1 の続き)

ブール領域	PKパラメータ(単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均(95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
AUCinf/用量 (日*mg/L/mg)	2q8 (N=6)	HDq12+HDq16 (N=11)	0	/	/	/	/	/	/	/
			0	/	/	/	/	/	/	/
	AUC(0-28d)規準2q8 by WT (日*mg/L/kg)	HDq12+HDq16 (N=11)	2	0.0379 (1.19)	0.03、 0.05	17.9	0.0382 (0.00673)	17.6	0.0382	0.0334、 0.0429
			5	0.118 (1.55)	0.08、 0.18	46.2	0.127 (0.0514)	40.3	0.140	0.069、 0.190
	蓄積比2q8 (C _{Week12} /C _{Week4})	HDq12+HDq16 (N=11)	5	1.68 (1.63)	1.04、 2.74	51.6	1.83 (0.766)	41.8	1.66	0.790、 2.75
			10	1.59 (1.53)	1.04、 2.42	44.2	1.72 (0.774)	45.0	1.58	0.707、 3.55
	t1/2(日)	2q8 (N=6)	1	25.3 (NE)	NE	NE	25.3 (NE)	NE	25.3	25.3、 25.3
			1	281 (NE)	NE	NE	281 (NE)	NE	281	281、 281
	tmax(日)	2q8 (N=6)	6	/	/	/	/	/	14.0	7.05、 21.0
			11	/	/	/	/	/	14.1	1.03、 28.1
	tlast(日)	2q8 (N=6)	6	/	/	/	/	/	28.0	21.0、 29.2
			11	/	/	/	/	/	27.9	21.0、 32.0

A r i t h m . = 算術、A U C i n f = 時間 0 から無限大までの曲線下面積、A U C l a s t = 最終定量可能濃度までの曲線下面積、C I = 信頼区間、C l a s t = 最終濃度、C m a x = 最大濃度、C t r o u g h = トラフ濃度、C V = 変動係数、g e o m . = 幾何、D P K S = 密薬物動態解析対象集団、L L O Q = 定量下限、M a x = 最大、M i n = 最小、N = 48 週目までの片側処置を受けた参加者の数、n = 観察の数、N E = 評価不可能、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、t 1 / 2 = 半減期、t l a s t = 最終濃度までの時間、t m a x = 最大濃度までの時間、W T = 体重。/ は、適用されないカテゴリを示す。

C l a s t については、L L O Q 未満の値を、幾何学的統計の計算については 1 / 2 L L O Q に、算術統計については 0 に置き換えた。

10

20

30

40

50

【 0 3 9 3 】
【 表 3 8 - 1 】

表 1 ～ 3 2 . プール領域について片側処置を受けた参加者における血漿中の調整結合アフリベルセプト薬物動態パラメータの要約統計：日本ー密 P K サブスタディ (D P K S)

プール領域	PKパラメータ(単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均(95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
日本	Cmax(mg/L)	2q8 (N=0)HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
		2q8 (N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.567 (NE)	NE	NE	0.567 (NE)	NE	0.567	0.567、 0.567
	Cmax/用量 (mg/L/mg)	2q8 (N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
		2q8 (N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.0709 (NE)	NE	NE	0.0709 (NE)	NE	0.0709	0.0709、 0.0709
	Clast(mg/L)	2q8 (N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
		2q8 (N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.412 (NE)	NE	NE	0.412 (NE)	NE	0.412	0.412、 0.412
	Ctrough(mg/L) 29日目	2q8(N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
		2q8(N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	1	0.412 (NE)	NE	NE	0.412 (NE)	NE	0.412	0.412、 0.412
	AUClast (日*mg/L)	2q8(N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
		2q8(N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	1	11.7 (NE)	NE	NE	11.7 (NE)	NE	11.7	11.7、 11.7
	AUCinf (日*mg/L)	2q8(N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
		2q8(N=0) HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/

【 0 3 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 2】

(表 1 ~ 3 2 の続き)

ブール領域	PKパラメータ(単位)	処置	n	幾何平均 (SD)	幾何 平均 (95%CI)	幾何CV (%)	算術平均 (SD)	算術CV (%)	中央	最小、最大
	AUCinf/用量 (日*mg/L/kg)	2q8(N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
	AUC(0-28d) WTによる基準 (日*mg/L/kg)	2q8(N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
	蓄積 比 (C _{Week12} /C _{Week4})	2q8(N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	1.47 (NE)	NE	NE	1.47 (NE)	NE	1.47	1.47、 1.47
	t _{1/2} (日)	2q8(N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	0	/	/	/	/	/	/	/
	t _{max} (日)	2q8(N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	/	/	/	/	/	14.0	14.0 14.0
	t _{last} (日)	2q8(N=0)	0	/	/	/	/	/	/	/
		HDq12+HDq16 (N=2)	1	/	/	/	/	/	27.9	27.9 27.9

10

20

30

40

A r i t h m . = 算術、A U C i n f = 時間 0 から無限大までの曲線下面積、A U C l a s t = 最終定量可能濃度までの曲線下面積、C I = 信頼区間、C l a s t = 最終濃度、C m a x = 最大濃度、C t r o u g h = トラフ濃度、C V = 変動係数、g e o m . = 幾何、D P K S = 密薬物動態解析対象集団、L L O Q = 定量下限、M a x = 最大、M i n = 最小、N = 4 8 週目までの片側処置を受けた参加者の数、n = 観察数、N E = 評価不可能、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、t_{1/2} = 半減期、t_{last} = 最終濃度までの時間、t_{max} = 最大濃度までの時間、W T = 体重。/ は、適用されないカテゴリを示す。

C l a s t については、L L O Q 未満の値を、幾何学的統計の計算については 1 / 2 L L O Q に、算術統計については 0 に置き換えた。

50

【0395】

表1～33は、3つの異なる投与群における疎サンプリングのサンプリング時点の概要を示す。表1～34は、それぞれ、2q8、HDq12、およびHDq16レジメンにおけるアフリベルセプトのIVT投与後の片側処置（疎PKサンプリング、PKS）を受けた参加者における遊離アフリベルセプトの血漿濃度－時間データを要約する。

【0396】

血漿中の遊離アフリベルセプト濃度は、平均して、2q8処置群よりもHDq12およびHDq16処置群で高かった。平均遊離アフリベルセプト濃度は、ベースラインから来院5（最初の投与の60～64日後）まで増加した。その後、遊離アフリベルセプトの平均濃度は、3つの用量群全てにおいて減少した。遊離アフリベルセプトの平均濃度は、2q8処置群では処置後4週間目にほぼ全ての参加者において、HD群では処置後8週間目に（HDq12については28週、HDq16については48週）、LLOQに近い値またはそれ未満の値に減少した（表1～34）。

【0397】

【表39】

表1～33. 異なる投与群（PKS）についてのサンプリング時点の概要

サンプリング時点	2q8	HDq12	HDq16
ベースライン	最初の投与前		
4週目	最初の投与から4週間後		
来院5	3回目の毎月投与の4～7日後		
12週目	3回目の投与の4週間後		
28週目	24週目投与の4週間後	20週目投与の8週間後	24週目投与の4週間後
48週目	40週目投与の4週間後	44週目投与の4週間後	40週目投与の8週間後

【0398】

トラフ値ではなく予想 C_{max} 付近の時点とみなすことができる来院5時の遊離アフリベルセプトの平均濃度の比較は、アフリベルセプトのIVT用量が2mgから8mg（4倍用量）に増加するにつれて、濃度が約6倍増加することを示した。12週目対29日目のアフリベルセプト濃度の比（ C_{week12} / C_{day29} ）に基づき、遊離アフリベルセプトの蓄積比は、2q8、HDq12、およびHDq16についてそれぞれ1.06、1.69、および1.92であった。

【0399】

年齢、肥満度指数（BMI）、腎機能障害の病歴（クレアチニンクリアランスによって決定される）、肝機能障害の病歴、民族（ラテン系／ヒスパニック対非ラテン系／ヒスパニック）、人種（白人対アジア人）、および処置下発現抗体状態に関するサブグループの探索的解析は、遊離アフリベルセプト濃度についていかなる有意差も明らかにしなかった。

【0400】

【表 40】

表 1～34. 48週目までに片側処置を受けDRMのない参加者における時間および処置別の血漿中の遊離アフリベルセプト濃度 (mg/L) の概要—一般的PK (PKS)

遊離アフリベルセプト					
時間	処置	ntotal	n≥LLOQ	幾何平均±SD	算術平均±SD
ベースライン(来院2)	2q8(N=237)	228	3	N. C.	0.00033(0.00303)
	HDq12(N=203)	189	0	N. C.	0.00(0.00)
	HDq16(N=193)	178	0	N. C.	0.00(0.00)
4週目(来院3)	2q8(N=237)	219	4	N. C.	0.00044(0.00371)
	HDq12(N=203)	192	121	N. C.	0.0172(0.0157)
	HDq16(N=193)	182	117	N. C.	0.0170(0.0163)
来院5	2q8(N=237)	203	167	0.02(1.83)	0.0256(0.0165)
	HDq12(N=203)	176	173	0.13(1.97)	0.157(0.101)
	HDq16(N=193)	165	161	0.13(2.02)	0.151(0.0810)
12週目(来院6)	2q8(N=237)	221	11	N. C.	0.00133(0.00654)
	HDq12(N=203)	191	155	0.02(1.98)	0.0284(0.0227)
	HDq16(N=193)	188	149	0.02(2.02)	0.0293(0.0226)
28週目(来院10)	2q8(N=237)	203	4	N. C.	0.00068(0.00601)
	HDq12(N=203)	187	6	N. C.	0.00088(0.00525)
	HDq16(N=193)	179	101	N. C.	0.0152(0.0160)
48週目(来院15)	2q8(N=237)	202	2	N. C.	0.00087(0.0100)
	HDq12(N=203)	180	87	N. C.	0.0136(0.0179)
	HDq16(N=193)	165	4	N. C.	0.00056(0.00375)

10

20

A r i t h m. = 算術、D R M = 投与レジメン修正、g e o m. = 幾何、L L O Q = 定量下限、N = 片側処置を施し、48週目までにDRMのない参加者の数、n = 観察の数、P K S = 薬物動態解析対象集団、S D = 標準偏差、N. C. : 計算されなかった(時点あたりの値の2/3未満が、幾何平均計算でLLOQ以上である)。LLOQ (0.0156 mg/L) 未満の値を、幾何統計の計算については1/2 LLOQ、算術統計および中央値については0で置き換えた。

30

【0401】

表 1～35は、それぞれ、2q8、HDq12、およびHDq16レジメンにおけるアフリベルセプトのIVT投与後の全参加者(疎PKサンプリング、PKS)における調整結合アフリベルセプトについての血漿濃度—時間データを要約する。血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度は、平均して、HDq12およびHDq16処置群について、2q8処置群よりも高かった。平均調整結合アフリベルセプト濃度は、ベースラインから来院5(最初の投与の60～64日後)まで増加した。その後、観察期間の終わり(48週目)まで、濃度—時間プロファイルのわずかな減少が観察された。

40

【0402】

トラフ値ではなく予想C_{max}付近の時点とみなすことができる来院5時の調整結合アフリベルセプトの平均濃度の評価は、アフリベルセプトのIVT用量が2mgから8mg(4倍用量)に増加するにつれて、濃度が約3倍増加することを示した。12週目対29日目のアフリベルセプト濃度の比(C_{Week12}/C_{Day29})に基づき、調整結合アフリベルセプトの蓄積比は、2q8、HDq12、およびHDq16についてそれぞれ1.83、2.03、および2.22であった。

【0403】

年齢、BMI、腎機能障害の病歴(クレアチニンクリアランスによって決定される)、肝機能障害の病歴、民族(ラテン系/ヒスパニック対非ラテン系/ヒスパニック)、人種(白人対アジア人)、および処置下発現抗体状態に関するサブグループの探索的解析は、調整結合アフリベルセプト濃度についていかなる有意差も明らかにしなかった。

50

【0404】

【表 4 1】

表 1 ～ 3 5. 4 8 週目までに片側処置を受け D R M のない参加者における時間および処置別の血漿中の結合調整アフリベルセプト濃度 (m g / L) の概要— 一般的 P K (P K S)

調整結合アフリベルセプト					
時間	処置	ntotal	n ≥ LLOQ	幾何平均 ± SD	算術平均 ± SD
ベースライン (来院 2)	2q8 (N = 237)	228	7	N. C.	0. 0109 (0. 0915)
	HDq12 (N = 203)	189	1	N. C.	0. 00029 (0. 00404)
	HDq16 (N = 193)	178	2	N. C.	0. 00081 (0. 00923)
4 週目 (来院 3)	2q8 (N = 237)	219	215	0. 12 (1. 67)	0. 130 (0. 0839)
	HDq12 (N = 203)	192	191	0. 34 (1. 65)	0. 375 (0. 132)
	HDq16 (N = 193)	182	181	0. 33 (1. 72)	0. 362 (0. 141)
来院 5	2q8 (N = 237)	203	201	0. 24 (1. 59)	0. 255 (0. 0920)
	HDq12 (N = 203)	176	174	0. 65 (1. 77)	0. 710 (0. 249)
	HDq16 (N = 193)	165	164	0. 64 (1. 63)	0. 687 (0. 222)
12 週目 (来院 6)	2q8 (N = 237)	221	219	0. 18 (1. 72)	0. 208 (0. 119)
	HDq12 (N = 203)	191	191	0. 58 (1. 46)	0. 615 (0. 216)
	HDq16 (N = 193)	188	187	0. 56 (1. 63)	0. 610 (0. 220)
28 週目 (来院 10)	2q8 (N = 237)	203	203	0. 15 (1. 57)	0. 168 (0. 107)
	HDq12 (N = 203)	187	185	0. 19 (1. 81)	0. 222 (0. 119)
	HDq16 (N = 193)	179	174	0. 32 (2. 04)	0. 372 (0. 145)
48 週目 (来院 15)	2q8 (N = 237)	202	184	0. 06 (2. 10)	0. 0775 (0. 0703)
	HDq12 (N = 203)	180	171	0. 30 (2. 44)	0. 375 (0. 178)
	HDq16 (N = 193)	165	161	0. 17 (1. 97)	0. 204 (0. 107)

10

20

30

40

50

A r i t h m. = 算術、D R M = 投与レジメン修正、g e o m. = 幾何、L L O Q = 定量下限、N = 4 8 週目まで片側処置を受け D R M のない参加者の数、n = 観察の数、P K S = 薬物動態解析対象集団、S D = 標準偏差、N. C. : 計算されなかった (時点あたりの値の 2 / 3 未満が、幾何平均計算で L L O Q 以上である)。L L O Q (0. 0 2 2 4 4 2 m g / L) 未満の値を、幾何統計の計算については 1 / 2 L L O Q、算術統計および中央値については 0 で置き換えた。

【0 4 0 5】

拡張集団 P K 解析 (集団 P K モデルまたは P o p P K と称される)。

本明細書に列挙される他の試験からの P K データと共に、C A N D E L A、P U L S A R、および P H O T O N からの遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプト濃度データを利用して、包括的な P o p P K モデルを開発した。この後者の P o p P K モデルにおいて、I V、S C、または I V T 投与後の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの P K は、ミカエリス-メンテン速度論によって記載される中心コンパートメントからの遊離アフリベルセプトの V E G F への結合を有する 3 コンパートメント P o p P K モデルによって適切に記載された。血小板を表し得る追加の組織コンパートメント (S o b o l e w s k a e t a l., Human Platelets Take up Anti-VEGF Agents. J. Ophthalmol 2021, 2021: 8811672) を追加し、遊離アフリベルセプトの中心コンパートメントから血小板コンパートメントへの消失速度は、ラニビズマブ、ベバシズマブ、およびアフリベルセプトなどの抗 V E G F 剤を取り込むことができた血小板数に依存した (図 3 3)。

【0 4 0 6】

血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトについての P K パラメータは、ノンコンパートメント解析 (N C A) によって決定され、個々の試験報告のレベルで報告されたが、集団 P K 解析によって決定された P K パラメータは、より正確な推定値であると考えられ、したがって、決定的な P K パラメータは、集団 P K モデルによって

評価されたものである。

【0407】

3つ全ての試験（CANDELA、PULSAR、およびPHOTON）にわたって、薬物動態解析対象集団（PKAS）は、任意の量の試験薬（アフリベルセプトまたはHDアフリベルセプト）を投与され、試験薬の最初の用量後に少なくとも1つの非欠落アフリベルセプトまたは調整結合アフリベルセプト測定値を有した全ての処置参加者を含む。PKASは、無作為化されたものとしてではなく、実際に受けた処置（処置されたものとして）に基づく。PKAS-密（PK-密）解析対象集団は、PKASのサブセットであり、全身薬物濃度のための密血液サンプル採取を行った参加者を含む。

【0408】

CANDELA、PULSAR、およびPHOTONはそれぞれ、最大約30人の参加者において、第1の投与間隔中の密血液サンプル採取スケジュールおよびその後の低密度PKサンプル採取を使用して薬物濃度データが収集されたPKサブスタディを含んだ。薬物濃度データもまた、44週間（CANDELA）または48週間（PHOTON、PULSAR）の処置を通じて、疎サンプリングスケジュールを使用して、全参加者について各試験で収集した。

【0409】

個々の試験についての薬物動態パラメータを、これらの3つの試験において密サンプリングスケジュールで参加者から収集した遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプト濃度データについてノンコンパートメント解析によって計算した。

【0410】

さらに、これらの3つの試験からの全濃度データを集団PKデータセットに組み込んだ。

【0411】

IVT投与によるHDアフリベルセプトの初期用量後の血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度時間プロファイルは、nAMDまたはDMEを有する参加者における全試験間で一貫していた。nAMD集団とDME集団との間の血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度-時間プロファイルの一貫性は、集団PK解析によってさらに裏付けられる（図35および図36）。

【0412】

2mgのアフリベルセプトまたはHDアフリベルセプトの単回IVT投与後のnAMDおよびDME合同集団についての集団PK推定事後濃度-時間プロファイルおよびPKパラメータを、図35および図36ならびに表1～36および表1～39に提供する。

【0413】

アフリベルセプト2mgまたはHDアフリベルセプトの単回IVT投与後、それぞれアフリベルセプト2mgまたはHDアフリベルセプトの初回投与後に全身薬物濃度についての密サンプル収集（密PKサブスタディ）を受けた参加者における血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度-時間プロファイルは、nAMDまたはDMEを有する参加者における3つの試験間で一貫していた（図34）。注目すべきことに、PULSAR密サンプリングPKサブスタディにおいて、その試験における平均濃度-時間プロファイルよりもおよそ10倍高い経時的な遊離アフリベルセプト濃度を有する1人の参加者が除外された。

【0414】

nAMD集団とDME集団との間の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度-時間プロファイルの一貫性は、集団PK解析によってさらに裏付けられる（図35）。2mgのアフリベルセプトまたはHDアフリベルセプトの単回IVT投与後のnAMDおよびDME合同集団についての集団PK推定事後濃度-時間プロファイルおよびPKパラメータを、以下の図35ならびに表1～37および表1～38に提供する。

【0415】

nAMDおよびDMEを有する参加者についての対応する観察された集団PK推定事後

10

20

30

40

50

濃度－時間プロファイルおよびPKパラメータを、図38、図39、および図40、ならびに表1～39、表1～40に提供する。

【0416】

2mgのアフリベルセプトまたはHDアフリベルセプトの単回IVT投与後、遊離アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルは、薬物が眼空間から全身循環に移動するにつれて濃度が増加する初期相、その後の単一指数関数的消失相によって特徴付けられる。血漿中の調整結合アフリベルセプトの濃度時間プロファイルは、遊離アフリベルセプトと比較してC_{max}のより遅い到達によって特徴付けられる。C_{max}の達成に続いて、血漿中の調整結合アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルの持続的なプラトーが、第1の投与間隔のほぼ終わりまで観察された（図34、図35）。

10

【0417】

CANDELA、PULSAR、およびPHOTON試験にわたって全身薬物濃度のための密血液サンプル採取を受けた参加者について、2mgのIVTアフリベルセプトの初期投与後（n=34）、遊離アフリベルセプトの観察濃度は、15人（44.1%）の参加者において1週目までに検出可能であり、3人（8.8%）の参加者において2週目までに検出可能であった。

【0418】

8mgのIVTアフリベルセプトの初期投与後に全身薬物濃度のための密血液サンプル採取を受けた参加者（n=54）について、遊離アフリベルセプトの観察濃度は、46人（85.2%）の参加者において1週目までに検出可能であり、44人（77.8%）の参加者において2週目までに検出可能であった。nAMDおよびDME合同集団（図36）、ならびにnAMD（図41）およびDME（図42）集団について、48週間までの血漿中の観察されたおよび集団PKシミュレーションされた遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプト濃度を示す。集団PK解析に基づいて、HDq12またはHDq16後に血漿中の遊離アフリベルセプト濃度がLLOQに到達する時間の中央値は、アフリベルセプト2q8後にLLOQに到達するのに必要な時間の中央値（3.50週間対1.5週間）の2倍超である（表1～41）。

20

【0419】

2mgのアフリベルセプトと比較して、HDq12およびHDq16後の遊離アフリベルセプトへの全身曝露のより長い持続時間は、より高い用量および非線形全身標的介在性消失だけでなく、遊離アフリベルセプトの34%遅い眼クリアランスにも起因する。HDアフリベルセプトに対する遊離アフリベルセプトのより遅い眼クリアランスは、集団PKモデルにおいて統計的に有意な共変量として同定されたHD薬剤効果に起因する。

30

【0420】

集団PK密血液サンプルは、nAMD集団とDME集団との間のPKにおける関連する差異がないことを確認し、したがって、全てのその後の解析は、nAMDおよびDME合同集団について提示される。

【0421】

上記の薬物動態（PK）データは、各個々の試験について、遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトについて観察された全身濃度－時間プロファイルおよび関連するPKパラメータを要約する。各個々の試験においてPKパラメータを推定するために利用した解析は、ノンコンパートメント解析によって実行された。個々のPHOTON試験結果は、血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの観察された全身濃度－時間プロファイルおよび関連するPKパラメータを記載しているが、CANDELA（NCT04126317）、PULSAR（NCT04423718）、およびPHOTON（欧州治験データベース（EudraCT）：2019-003851-12）試験において観察されたHDアフリベルセプトについての予想外の薬力学的（PD）および有効性結果に寄与するHD 8mgアフリベルセプト製剤のPK特性を具体的に同定していない。

40

【0422】

50

H D 治験ならびに 13 の以前の試験からの血漿データにおける遊離濃度および調整結合濃度を利用した拡張 P o p P K d e n s e b l o o d s a m p l e。

【0423】

D M E 集団

・ V G F T - O D - 0307 : D M E を有する被験者における V E G F トラップの静脈内 (I V) 投与後の安全、忍容性および生物学的効果を評価する、二重盲検無作為化用量漸増試験。被験者は、2 週間に 1 回 (1 日目、15 日目、29 日目、および 43 日目)、0.3 m g / k g、1 m g / k g、もしくは 3 m g / k g の用量レベルの V E G F トラップ、またはプラセボの 4 回の I V 注射を受けるように計画された。しかしながら、A M D (V G F T - O D - 0305) を有する被験者における別の第 1 相用量漸増試験において用量制限毒性 (1 人の被験者におけるグレード 2 タンパク尿症および 1 人の被験者におけるグレード 4 処置関連の悪性高血圧症) が観察されたため、計画された逐次用量漸増の前に投与を停止した。試験 V G F T - O D - 0305 において観察された用量制限毒性は、3 m g / k g I V 用量で生じた。したがって、試験薬物の最低用量 (0.3 m g / k g) のみを調査した。9 人の被験者を無作為化し、処置した (3 人はプラセボ、6 人は V E G F トラップ 0.3 m g / k g)。遊離および結合 V E G F トラップの濃度を、用量投与後の選択された時間間隔で決定した (スクリーニング、1 日目 [投与前]、8 日目、15 日目、29 日目、43 日目、57 日目、71 日目、85 日目、および 133 日目 [最後の投与の 3 ヶ月後])。

10

・ V G F T - O D - 0512 : D M E を有する対象における V E G F トラップ I V T 投与の安全、忍容性、および生物学的効果を評価する非盲検概念実証試験。D M E を有する 5 人の被験者を登録した。被験者は、試験眼に 4 m g の V E G F トラップの単回 I V T 注射を受けた。注射後最初の 6 週間の間、バイタルサインならびに眼および全身の有害事象 (A E) を記録した。血漿中の遊離および結合 V E G F トラップ濃度の血液サンプルを、単回 I V T 投与後のスクリーニング、1 日目 (投与前)、3 日目、8 日目、15 日目、29 日目、43 日目、および 155 日目に採取した。

20

・ V G F T - O D - 0706 . P K (V G F T - O D 0706 の P K サブスタディ) : D M E および V E G F トラップ - アイ [硝子体内アフリベルセプト注射 (I A I)、E Y L E A (登録商標)、B A Y 86 - 5321] 臨床影響の調査 (ダビンチ) - C l i n i c a l t r i a l s . g o v 識別子 N C T 00789477、および

30

・ 91745 : D M E による視力障害 (V I V I D - D M E) における硝子体内アフリベルセプト注射 - C l i n i c a l T r i a l s . g o v 識別子 N C T 01331681、

【0424】

A M D 集団

・ V G F T - O D - 0305 : 安全性およびバイオ効果の二重盲検プラセボ対照連続群用量漸増 (0.3 m g / k g、1 m g / k g、3 m g / k g、5 m g / k g、7 m g / k g、および 10 m g / k g) 試験。試験には、血管新生 A M D に関連する視力障害の診断を有する被験者が含まれた。被験者は、A M D に続発する中心窩下脈絡膜血管新生 (C N V) に起因する視力喪失を有し、50 歳以上であり、I 型または I I 型糖尿病の病歴を有さず、有意な心臓、肝臓または腎臓疾患、またはうっ血性心不全 (C H F) を有さず、混乱させる眼の問題がないことを必要とした。試験処置は以下の通りであった : 1 . V E G F トラップ 0.3 m g / k g、2 . V E G F トラップ 1 m g / k g、および 3 . V E G F トラップ 3 m g / k g

40

・ V G F T - O D - 0306 : 試験 V E G F - O D - 0305 に含まれていた血管新生 A M D を有する被験者における静脈内 V E G F トラップの非盲検長期安全および忍容性延長試験。試験処置は、2 週間毎の静脈内投与による、被験者が試験 V E G F - O D - 0305 で処置されたのと同じ用量レベルの V E G F トラップ : 0.3 m g / k g または 1 m g / k g のいずれかであった。試験 V G F T - O D - 0305 からのプラセボ患者を、試験 V G F T - O D - 0305 に登録された用量レベルで V E G F トラップに割り当てた

50

。有効性評価項目は、視力（ETDRS）、網膜厚（OCT）、眼底検査、眼底撮影、およびFAとした。安全性評価項目は、AE、臨床検査、および眼科検査とした。処置期間は最大106日であった。7人の被験者が存在し、4人の被験者が0.3mg/kgで処置され、3人の被験者が1mg/kgで処置された。女性が5人、男性が2人であり、年齢範囲は68～84歳であった。7人の被験者のうち6人は、試験眼においてERTがわずかに減少し、7人の被験者のうち6人は、試験眼において黄斑体積がわずかに減少した。

- ・ VGFT-OD-0502パートA：新生血管AMDを有する患者における硝子体内VEGFトラップ投与の安全および忍容性試験—ClinicalTrials.gov 識別子：NCT00320775、

- ・ VGFT-OD-0502パートC：ClinicalTrials.gov 識別子：NCT00320775、

- ・ VGFT-OD-0603：血管新生AMDを有する被験者における硝子体内VEGFトラップ製剤の安全性および忍容性—ClinicalTrials.gov 識別子：NCT00383370、

- ・ VGFT-OD-0702.PK（VGFT-OD-0702のPKサブスタディ）：AMDの眼におけるVEGFトラップの無作為化単一マスク長期安全および忍容性試験—ClinicalTrials.gov 識別子：NCT00527423、および

- ・ 311523（VIEW2）：多施設二重マスク無作為化実薬対照並行群非劣性有効性および安全性試験。試験は、試験VGFT-OD-0605/14393（VIEW1）と設計がほぼ同一であった。提出物には、試験の最初の52週間の報告を含めた。試験は、26カ国の186センターで行った。

【0425】

包含基準、除外基準、および試験処置は、試験VGFT-OD-0605/14393（VIEW1）と同一とした。有効性評価項目は、追加の評価項目である52週目のスクリーニングからのEQ-5Dアンケートのスコアの変化を除いて同じであった。

【0426】

癌集団

- ・ VGFT-ST-0103（TED6113としても知られる）：再発性もしくは難治性固形腫瘍または非ホジキンリンパ腫を有する患者の処置におけるVEGFトラップ—ClinicalTrials.gov 識別子：NCT00036946、

【0427】

健常者参加者集団

- ・ PDY6655：アフリベルセプトの静脈内および皮下投与の薬物動態および薬力学的（PD）を比較するための、健常ボランティアにおける第I相、単一施設無作為化単回投与クロスオーバー薬物動態（PK）試験。試験は、18～45歳の40人の健康な男性被験者を含めた。試験処置は、1時間にわたる静脈内注射および皮下注射としてのアフリベルセプト2.0mg/kgであった。アフリベルセプトは、4mLの25mg/mL溶液として提示した。処置は、単回用量として投与され、続いて6週間の観察期間を設けた。処置期間は、1～2週間空けた。PK評価項目は、Cmax、AUC、定常状態での見かけの分布容積（Vss）、クリアランス、および半減期（t1/2）とした。PD評価項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、平均動脈圧、血漿レニン活性、アンジオテンシンI、アルドステロン、および遊離内因性VEGFとした。安全性評価項目は、AE、臨床検査、注射部位反応、および抗アフリベルセプト抗体とした。AUCおよびCmaxは、期間2についてわずかに高く、いくつかの持ち越しを示した。期間1では、遊離アフリベルセプト平均（共分散（CV%））静脈内ではAUCは177（33）μg・日/mLであり、ピーク血漿濃度（Cmax）は44.4（36）μg/mLであり、皮下ではAUCは84.9（30）μg・日/mLであり、Cmaxは7.76（39）μg/mLであった。期間1では、結合アフリベルセプト平均（CV%）AUCは、静脈内について57.7（19）μg・日/mLであり、Cmaxは1.84（22）μg/mLで

10

20

30

40

50

あり、AUCは、皮下について47.3(27) $\mu\text{g} \cdot \text{日} / \text{mL}$ であり、Cmaxは1.60(27) $\mu\text{g} / \text{mL}$ であった。皮下／静脈内AUCの平均(90%CI)比は、0.51(0.46～0.56)〔(範囲)〕であった。

・ PDY6656：静脈内アフリベルセプトの単一施設第I相無作為化二重盲検プラセボ対照逐次漸増用量試験。試験は、18～45歳、非喫煙者、18以下のボディマス指数(BMI)28 kg / m^2 以下、正常なバイタルサインを有し、症候性低血圧を有さない、健康な男性被験者を含めた。試験処置は、アフリベルセプト1 mg / kg 、2 mg / kg および4 mg / kg 、ならびにプラセボを使用した。アフリベルセプトで処置された12人およびプラセボで処置された4人の計16人の被験者の3つのコホートが存在した：。処置は、1時間にわたる静脈内注射による単回用量として投与した。薬力学的評価項目は、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、平均動脈圧(MAP)、血漿活性レニン、アルドステロンおよびアンジオテンシンI、内皮機能不全のマーカー(血漿エンドセリン-1、E-セレクトイン、環状グアノシン3',5'-リン酸(cGMP)、および尿亜硝酸塩／硝酸塩)、腎機能、およびVEGFとした。安全性評価項目は、AEおよび実験室試験とした。試験は、48人の被験者を含め、12人は1 mg / kg で処置し、12人は2 mg / kg で処置し、12人は4 mg / kg で処置し、12人はプラセボで処置した。年齢範囲は21～45歳であった。遊離アフリベルセプトについて、平均(CV%)Cmaxは、1 mg / kg 用量について18.2(18) $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、2 mg / kg 用量について39.7(27) $\mu\text{g} / \text{mL}$ 、および4 mg / kg 用量について78.6(15) $\mu\text{g} / \text{mL}$ であり、平均(CV%)AUCは、1 mg / kg 用量について64.8(20) $\mu\text{g} / \text{日} / \text{mL}$ 、2 mg / kg 用量について180(20)、および4 mg / kg 用量について419(21)であった。結合アフリベルセプト濃度は用量依存的ではなく、結合アフリベルセプトの割合は用量の増加とともに減少した。しかしながら、総アフリベルセプトについてのCmaxおよびAUCは用量に比例していた〔(範囲)〕。(Aflibercept, Auspar Eylea Aflibercept Bayer Australia LtdのAustralian Public Assessment Report; PM-2010-03802-3-5最終2012年7月30日、およびAssessment Report, Eylea, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2014年6月26日EMA/430291/2014; FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Approval Package for:

出願番号：125387Orig1s048, Eylea, 2015年3月25日を参照されたい)。

静脈内(IV)、皮下(SC)、または硝子体内(IVT)投与後に、DMEおよびnAMD集団、健康な参加者、ならびに腫瘍疾患を有する参加者においてアフリベルセプト2 mg を実行して、血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度-時間プロファイルを特徴付け、nAMDおよびDME患者におけるアフリベルセプトの集団および個々のPKパラメータを推定し、アフリベルセプトPKパラメータにおける変動性を説明し得る関連共変量の影響を調査し、薬物動態／薬力学(PK/PD)解析の基礎をなした最終PopPKモデルから、nAMDおよびDME患者における個々の曝露メトリクスの事後推定値を導出した。

【0428】

この拡張されたPopPK解析からの重要な知見は、眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランス(眼クリアランス)が、2 mg のIVTアフリベルセプト参照製剤よりもHD製剤について34.3%遅く、「HDアフリベルセプト製剤効果」に起因することである。最終的に、予想よりも長い眼滞留時間をもたらし、q12およびq16のより長い投与間隔で維持することができる患者の割合が予想よりも多くなったのは、眼クリアランスの遅延に対するこのHD製剤の効果である。

【0429】

P o p P K解析において同定された、H D (8 m g) アフリベルセプトについてのより遅い眼クリアランスの結果を、異なる投与シナリオ下での眼 (眼コンパートメント) における遊離アフリベルセプトの時間経過を予測するためのP o p P Kモデルベースのシミュレーションを介して、および眼クリアランスのP o p P K推定値が用量レジメン修正 (D R M) に必要な時間を予測するかどうかを評価するための曝露－反応解析を介してさらに評価した。

【 0 4 3 0 】

n A M D 集団における第 3 相 P U L S A R 試験からの有効性データは、H D q 1 2 および H D q 1 6 レジメンが、2 q 8 と比較して 4 8 週目でのベースラインからの B C V A の非劣性変化の有効性についての一次エンドポイントを両方のレジメンが満たしたので、4 8 週間の処置期間にわたって持続的な有効性を提供することを確認した。H D q 1 2 または H D q 1 6 に無作為化された参加者の大部分は、4 8 週間にわたって、D R M を必要とせずに、1 2 週間 (7 9 %) および 1 6 週間 (7 7 %) の投与間隔を維持した。

10

【 0 4 3 1 】

第 2 / 3 相 P H O T O N 試験からの結果はまた、D M E および D R を有する参加者における H D q 1 2 および H D q 1 6 レジメンの有効性が、2 q 8 と比較して 4 8 週目でのベースラインからの B C V A の非劣性変化の有効性について一次エンドポイントを両方とも満たしたことを確認し、参加者の大部分は、4 8 週間の処置期間の終わりまで、D R M を必要とせずに、H D q 1 2 (9 1 %) および H D q 1 6 (8 9 %) レジメンを維持した。

20

【 0 4 3 2 】

P H O T O N 試験に登録された参加者の大多数が根底に D R を有していたので、彼らはまた、彼らの根底にある網膜症の改善に関連する有効性エンドポイントについても評価された。H D q 1 2 レジメンは、予め指定された 1 5 % のマージンで、2 q 8 と比較して D R S S スコアが 2 段階以上改善した参加者の割合について、非劣性という重要な二次有効性エンドポイントを満たした。さらに、非劣性は、F D A 推奨の 1 0 % マージンを使用して実証された。H D q 1 6 については 1 5 % のマージンで非劣性は確立されなかった。H D q 1 6 群は、H D q 1 2 群および 2 q 8 群の両方よりも軽度から中程度の疾患を有する参加者が多く、これがこれらの所見に寄与した可能性がある。

【 0 4 3 3 】

安全性に関して、2 q 8 アフリベルセプトと比較して H D q 1 2 および H D q 1 6 について同様の眼および全身の安全性プロファイルが 3 つ全ての試験において観察され、H D アフリベルセプトについて新たな安全性シグナルは特定されなかった。

30

【 0 4 3 4 】

残留変動性を、相加 + 比例誤差モデルを使用して、遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトについて別々にモデル化した。遊離アフリベルセプトの推定バイオアベイラビリティは、I V T 投与後に 7 1 . 9 % であった (表 1 ~ 3 6) 。集団 P K モデルのパラメータ推定値を表 1 ~ 3 6 に示す。

【 0 4 3 5 】

40

50

【表 4 2】

表 1 ～ 3 6 . アフリベルセプトの最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	推定値	C. I. 95	RSE%	CV%
K20(1/日)[実行431推定値]	0.0807	0.0438~0.136	29.5	—
V2 V4(L)[実行431推定値]	4.99	4.71~5.25	2.79	—
V3(L)[実行431推定値]	1.08	0.816~1.58	17	—
QF1(L/日)[実行431推定値]	0.849	0.435~1.33	29.2	—
V8(L)[実行431推定値]	1.18	0.281~0.541	16.8	—
QF2(L/日)[実行431推定値]	0.0763	0.147~0.186	5.93	—
KM(mg/L)[実行431推定値]	0.411	0.293~0.442	10.5	—
VMK24(mg/日/L)[実行431推定値]	0.167	0.482~0.593	—	—
K40(1/日)[実行463推定値]	0.035	—	—	—
F1 & F5	0.719	0.706~0.731	—	—
QE(L/日)	0.000624	0.000577~0.000674	3.97	—
K62(1/日)[実行431推定値]	0.368	0.0165~0.0632	35.3	—
F6[実行431推定値]	0.536	0.00584~0.149	99	—
VMK27(mg/日/L)[実行431推定値]	0.031	4.17~340	159	—
K70(1/日)[実行431推定値]	0.0265	0.632~2.84	39.8	—
KMK27(mg)[実行431推定値]	42.7	0.0481~0.12	23.7	—
TWGT V2+V4[実行431推定値]	0.872	0.55~1.22	19.3	—
TWGT V3[実行431推定値]	1.08	-0.00762~2.45	51.3	—
TWGT V8[実行431推定値]	1.16	-2.97~6.58	135	—
TWGT K20[実行431推定値]	-0.192	-1.28~0.819	234	—
TWGT K40[実行463推定値]	-0.153	—	—	—
HD QE	0.657	0.607~0.712	4.08	—
AGE QE	-1.53	-1.76~-1.3	7.68	—
TALB K40[実行463推定値]	-0.767	—	—	—
IIV K20[実行431推定値]	0.207	-0.0147~0.508	54.1	48
IIV共分散(K20、V2およびV4)[実行431推定値]	-0.0727	-0.136~-0.0183	38.9	—
IIV V2 & V4[実行431推定値]	0.0618	0.0198~0.105	34.7	25.3
IIV VMK24[実行431推定値]	0.305	-0.083~0.67	65.4	59.8
IIV K40[実行463推定値]	0.0452	—	—	21.5
IIV QE	0.297	0.257~0.336	6.86	58.8
IIV K62[実行431推定値]	0.852	0.124~1.45	43	116
IIV F6[実行431推定値]	0.629	0.288~0.905	26.4	93.6
SD ADD LLOQ 0.0313(遊離、IV+SC) [実行463推定値]	0.025	—	—	—
SD PROP LLOQ 0.0313(遊離、IV+SC) [実行463推定値]	0.403	—	—	—
SD ADD LLOQ 0.0156(遊離)	0.00779	0.00624~0.00973	11.4	—
SD PROP LLOQ 0.0156(遊離)	0.433	0.418~0.448	1.72	—
SD ADD LLOQ 0.0315(結合調整)	0.0216	0.0177~0.0264	10.2	—
SD PROP LLOQ 0.0315(結合調整)	0.159	0.12~0.197	12.4	—
SD ADD LLOQ 0.0224(結合調整)	0.0291	0.0202~0.0419	18.8	—
SD PROP LLOQ 0.0224(結合調整)	0.214	0.194~0.234	4.83	—

A D D = 加法、年齢 = ベースライン年齢、C . I . 9 5 = 9 5 % 信頼区間、C V = 変動係数、F 1 および F 5 = 眼コンパートメントにおける硝子体内注射のバイオアベイラビリティ、F 6 = 皮下注射のバイオアベイラビリティ、H D = 高用量 (8 m g I V T コホート) 、I I V = 参加者間変動性、I V = 静脈内、K 2 0 = 遊離アフリベルセプトの消失速度、K 4 0 = 調整結合アフリベルセプトの消失速度定数、K 6 2 = 皮下注射投与コンパートメントからの吸収速度、K 7 0 = 組織 (血小板) コンパートメントからの消失速度、K M = V E G F との最大結合能力の半分での遊離アフリベルセプトの濃度。K M K 2 7 = 血小板への最大結合能力の半分における遊離アフリベルセプトの濃度、L L O Q = 定量下限、P R O P = 比例、Q E = 遊離アフリベルセプトの眼コンパートメントと中心コンパート

メントとの間のコンパートメント間クリアランス、 $Q F 1$ および $Q F 2$ = 遊離アフリベルセプトのコンパートメント間クリアランス、 $R S E \%$ = 相対標準誤差パーセント、 $S C$ = 皮下、 $T A L B$ = 時変アルブミン、 $T W G T$ = 時変体重、 $V 2$ = 血漿中の遊離アフリベルセプトの中心体積、 $V 3$ および $V 8$ = 組織中遊離アフリベルセプトの末梢体積、 $V 4$ = 血漿中の調整結合アフリベルセプトの中心体積、 $V M K 2 4$ = $V E G F$ への遊離アフリベルセプトの最大結合速度、 $V M K 2 7$ = 血小板へのアフリベルセプトの最大結合速度固定効果パラメータの推定値は、自然尺度で提示される。 $I I V$ は、パラメータの対数または $F 6$ のロジット付近の分散として報告される。 $L L O Q = 0.0156$ (加法 = 0.00786 、比例 = 0.357) および $L L O Q = 0.0315$ (加法 = 0.0206 、比例 = 0.167) について表に示されていない $I V$ および $S C$ データの残差を、最終モデルにおいて、実行 463 からの推定値に固定した。実行 431 についての $C. I. 95$ および $\% R S E \%$ をブートストラップから計算した。— 縮減: $K 20 = 54.2 \%$ 、 $V 2$ 、 $V 4 = 15.2 \%$ 、 $V M K 2 4 = 42.2 \%$ 、 $K 40 = 39.1 \%$ 、 $Q E = 31.6 \%$ 、 $K 62 = 1e-10 \%$ 、 $F 6 = 17.7 \%$ 。

10

【0436】

血漿中の遊離アフリベルセプトおよび結合アフリベルセプトの濃度を、検証された酵素結合免疫吸着アッセイ ($E L I S A$) 法を使用して測定した。結合アフリベルセプトについてのアッセイを、 $V E G F$: アフリベルセプト標準を使用して校正し、その結果は、結合アフリベルセプトについて、 $V E G F$: アフリベルセプト複合体の体積当たりの重量 (例えば、 ng/mL または mg/L として報告される。したがって、分子量の差を説明し、遊離アフリベルセプトと結合アフリベルセプトとの間の相対濃度を正規化するために、結合アフリベルセプト複合体の濃度は、結合アフリベルセプト濃度に 0.717 を掛けることによって調整される。これは、結合複合体中の $V E G F$ の存在を説明し、モル濃度に対して補正され、モル濃度と一致する mg/L (すなわち、質量/体積) に関して複合体を報告するためである (このモジュールでは、調整結合アフリベルセプトと呼ばれる)。本明細書では、アフリベルセプト: $V E G F$ 複合体の濃度は、調整結合濃度に限定される。

20

【0437】

結合アフリベルセプトの濃度を正規化して、結合アフリベルセプト複合体中に存在するアフリベルセプトの量を求めた。結合アフリベルセプト複合体は、各成分の分子量に基づいて 71.7% のアフリベルセプトおよび 28.3% のヒト $V E G F_{165}$ からなった。したがって、結合アフリベルセプト複合体の濃度に 0.717 を掛けて、調整結合アフリベルセプトの濃度を得た (式 1)。総アフリベルセプトは、遊離および調整結合アフリベルセプトの血漿濃度を合計することによって計算した (式 2)。

30

式 1: 調整結合アフリベルセプト (mg/L) = 結合アフリベルセプト (mg/L) $\times 0.717$

式 2: 総アフリベルセプト (mg/L) = 調整結合アフリベルセプト (mg/L) + 遊離アフリベルセプト (mg/L) の合計

時変体重は、遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの中心体積 ($V 2 = V 4$)、組織中の遊離アフリベルセプトの末梢体積 ($V 3$ および $V 8$)、ならびに遊離アフリベルセプト ($K 20$) および調整結合アフリベルセプト ($K 40$) の消失速度の予測因子であった。時変アルブミンの影響もまた、調整結合アフリベルセプト ($K 40$) の消失速度の予測因子であった。年齢および $H D$ 製剤対参照製剤として提示された $4 mg$ 以下の用量のアフリベルセプト群の効果は、眼コンパートメントからのクリアランス ($Q E$) の予測因子であった。眼コンパートメントからの遊離アフリベルセプトのクリアランスは、年齢とともに遅くなり、推定指数は -1.53 の関係にあり、眼コンパートメントからのクリアランスは、 71 歳 (解析集団における年齢の中央値) の参加者よりも 86 歳 (解析集団における年齢の 95 パーセンタイル) の参加者で約 25% 遅くなった。

40

【0438】

$I V T$ 投与後、 $H D$ 製剤は、 $4 mg$ 以下の用量について、参照 $I V T$ アフリベルセプト

50

製剤と比較して、眼コンパートメントからのクリアランスが34.3%遅いと推定された。このより遅い眼クリアランスは、HD製剤の眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトへのより長い持続時間の眼曝露をもたらした。PopPK共変量解析を通して、HD製剤についての遊離アフリベルセプト眼曝露の34%遅い眼クリアランス(QE)およびより長い持続時間は、「HDアフリベルセプト製剤効果」に統計的に起因する。減弱した眼クリアランスの原因であるHD製剤の正確な性質または属性は、用量を増加させるだけでは十分に説明することができない。

【0439】

曝露－反応解析 曝露－反応解析は、投与レジメン修正までの時間(TTDRM)を用いて行った。適応症によって層別化されたTTDRMのKM(カプラン－マイヤー)プロットは、ログランク検定によって、AMDを有する参加者とDMEを有する参加者との間のTTDRMにおける統計的に有意な($p < 0.00001$)差を示した。適応範囲内の眼クリアランス(QE)の四分位数によって層別化されたTTDRMのKMプロットは、より低い眼クリアランスパーセントイルによるより長いTTDRMの順位付けを示した。DRMの予測因子として適応症、ベースラインCRT、および眼クリアランスを含むコックス比例ハザードモデルは、HD製剤効果によるDRMの割合が、HD製剤が参照製剤として提示された2mgのアフリベルセプトと同じ眼クリアランスを有した場合に予想されたものよりも20.6%低いことを示した。

【0440】

DRMの必要性は、来院時に得られた臨床医の客観的測定値によって決定され、来院時には、最適以下の有効性のために参加者の投与レジメンを短縮することができる。眼から全身循環へのアフリベルセプトのより速い通過は、眼空間からの薬物のより早い枯渇をもたらし、したがって、有効性のより急速な喪失をもたらす。有効性に影響を及ぼす他の要因、例えば、疾患進行、併存症、または反応の変動性が存在し得るが、この解析は、眼からのアフリベルセプトの通過を説明する独立して決定されたPKパラメータ(眼クリアランス)と、BCVAおよびCRTを介した臨床評価に基づいて予測されるよりも早期の再処置(DRM)によって示される有効性の低減との間の統計的に有意な関係を示す。

【0441】

DRMを必要とする参加者について、コックス比例ハザードモデリングを実施して、投与間隔の短縮の必要性に寄与し得る因子を評価した。これらの解析の結果は、DMEおよびDRを有する参加者と比較して、nAMDを有する参加者のDRMについて260%高い率を推定する。適応症(nAMDまたはDMEおよびDR)を説明した後、遊離アフリベルセプトの眼クリアランスおよびベースラインCRTが、DRMの必要性に寄与する有意な共変量として特定された。適応症(nAMDまたはDMEおよびDR)内で、遊離アフリベルセプトの同じ眼クリアランスを有する参加者について、ベースラインCRTの25パーセントイルに対して75パーセントイルの参加者で52.8%高いDRM率が予測される。同様に、同じベースラインCRTを有する参加者について、遊離アフリベルセプトの眼クリアランスの25パーセントイルに対して75パーセントイルで参加者で32.9%高いDRM率が予測される。これらの解析の結果はまた、HD製剤についてのより低い眼クリアランスが、HD製剤が2mgのアフリベルセプトと同じ眼クリアランスを有する場合に予想されるよりも20.6%低いDRM率をもたらしたと推定する。

【0442】

血管新生加齢性黄斑変性症または糖尿病性黄斑浮腫を有する参加者における試験間の薬物動態の比較 AMDおよびDMEの処置用のHDアフリベルセプトの臨床開発において、治験CANDELA、PULSAR、およびPHOTONにおいて、8mg IVTの投与レジメン(3回の最初の月1回用量、続いてq12wまたはq16w IVT投与)を評価し、アフリベルセプト2mg IVT投与レジメン(3回または5回の最初の月1回用量、続いてq8wまたはq12w IVT投与)と比較した。これにより、3つの試験にわたる遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの全身曝露の直接比較が可能になった。CANDELAおよびPULSAR試験は、nAMDを有する参加者を含

10

20

30

40

50

めたが、PHOTON試験は、DMEおよびDRを有する参加者を含めた。

【0443】

HD製剤として提示されるアフリベルセプト2mgまたはHDアフリベルセプトの単回IVT投与後、それぞれアフリベルセプト2mgまたはHDアフリベルセプトの初回投与後に全身薬物濃度についての密サンプル収集（密PKサブスタディ）を受けた参加者における血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルは、nAMDまたはDMEを有する参加者における3つの試験間で一貫していた（図34）。

【0444】

nAMD集団とDME集団との間の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルの一貫性は、集団PK解析によってさらに裏付けられる（図35）。2mgのアフリベルセプトまたはHDアフリベルセプトの単回IVT投与後のnAMDおよびDME合同集団についての集団PK推定事後濃度－時間プロファイルおよびPKパラメータを、図35ならびに表1～37および表1～38に提供する。

【0445】

【表43】

表1～37．試験眼のみ処置されたnAMDおよびDME合同集団における密PKサブスタディ（DPKS）における試験眼投与修正なしで単回用量のIVT投与後の血漿中の遊離アフリベルセプトについてシミュレートされた事後薬物動態パラメータの要約

PKパラメータ	単位	アフリベルセプト		HDアフリベルセプト	
		2mg IVT (N=31)		8mg IVT (N=50)	
		平均(SD)	中央	平均(SD)	中央
AUC ₀₋₂₈	mg x日/L	0.282(0.189)	0.238	2.55(2.31)	2
C _{max}	mg/L	0.0394(0.0391)	0.0251	0.304(0.267)	0.222
C _{trough, 28}	mg/L	<LLOQ(0)	<LLOQ	<LLOQ(0.00853)	<LLOQ
t _{max}	日	2.26(0.783)	2.16	2.8(1.08)	2.89

AUC＝濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝投与後28日間の最大（ピーク）濃度、C_{トラフ}＝トラフ濃度、DME＝糖尿病性黄斑浮腫、DPKS＝密薬物動態サブスタディ、IVT＝硝子体内、LLOQ＝定量下限、n＝参加者数、nAMD＝血管新生加齢性黄斑変性症、PK＝薬物動態、SD＝標準偏差、t_{max}＝ピーク濃度までの時間の中央値。
注：28日目の前に他眼処置を受けた参加者は除外される。

【0446】

【表44】

表1～38．試験眼のみ処置されたnAMDおよびDME合同集団における密PKサブスタディ（DPKS）における試験眼投与修正なしで単回用量のIVT投与後の血漿中の調整結合アフリベルセプトについて、シミュレートされた事後薬物動態パラメータの要約

PKパラメータ	単位	アフリベルセプト		HDアフリベルセプト	
		2mg IVT (N=31)		8mg IVT (N=50)	
		平均(SD)	中央	平均(SD)	中央
AUC ₀₋₂₈	mg x日/L	3.07(1.31)	3.05	10.8(6.14)	9.03
C _{max}	mg/L	0.142(0.0616)	0.139	0.507(0.282)	0.434
C _{trough, 28}	mg/L	0.105(0.0393)	0.0994	0.386(0.21)	0.338
t _{max}	日	14.8(5.65)	13.7	15.5(5.22)	15.8

AUC＝濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝投与後28日間の最大（ピーク）濃度、C_{トラフ}＝トラフ濃度、DME＝糖尿病性黄斑浮腫、DPKS＝密薬物動態サブスタディ、

I V T = 硝子体内、n A M D = 血管新生加齢性黄斑変性症、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、 t_{max} = ピーク濃度までの時間の中央値、注：28日目の前に他眼処置を受けた参加者は除外される。

【0447】

n A M D または D M E を有する参加者についての対応する実測および集団 P K 推定事後濃度－時間プロファイルおよび P K パラメータを、図 38、図 39、図 40、表 1～39、および表 1 および 40 に提供する。

【0448】

【表 45】

表 1～39. 試験眼のみ処置された n A M D または D M E を有する参加者および試験眼を有さない参加者において、密 P K サブスタディ (D P K S) における試験眼投与修正なしで、単回用量 I V T 投与後の血漿中の遊離アフリベルセプトについてシミュレートされた薬物動態パラメータの要約

		2mg IVT			8mg IVT		
PKパラメータ	単位	N	平均(SD)	中央	N	平均(SD)	中央
nAMD参加者							
AUC ₀₋₂₈	mg x日/L	21	0.302 (0.223)	0.258	29	2.77(2.77)	1.95
C _{max}	mg/L		0.0419 (0.0439)	0.0258		0.306(0.302)	0.172
C _{trough, 28}	mg/L		<LLOQ(0)	<LLOQ		<LLOQ (0.0094)	<LLOQ
t _{max}	日		2.19 (0.606)	2.16		2.97(1.08)	3.05
DME参加者							
AUC ₀₋₂₈	mg x日/L	10	0.238 (0.0732)	0.236	21	2.25(1.45)	2.17
C _{max}	mg/L		0.0343 (0.0275)	0.0212		0.302(0.216)	0.265
C _{trough28}	mg/L		<LLOQ(0)	<LLOQ		<LLOQ (0.00732)	<LLOQ
t _{max}	日		2.41 (1.09)	2.23		2.56(1.06)	2.36

A U C _{0 ~ 28} = 濃度－時間曲線下面積、C _{max} = 投与後28日間の最大（ピーク）濃度、C _{trough, 28} = トラフ濃度、D M E = 糖尿病性黄斑浮腫、D P K S = 密薬物動態サブスタディ、I V T = 硝子体内、L L O Q = 定量下限、n = 参加者数、n A M D = 血管新生加齢性黄斑変性症、P K = 薬物動態、S D = 標準偏差、 t_{max} = ピーク濃度までの時間の中央値。注：28日目の前に他眼処置を受けた参加者は除外される。

【0449】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

表 1 ～ 4 0 . 試験眼のみ処置された nAMD または DME を有する参加者および試験眼を有さない参加者において、密 PK サブスタディ (DPKS) における試験眼投与修正なしで、単回用量 IVT 投与後の血漿中の調整結合アフリベルセプトについてシミュレートされた薬物動態パラメータの要約

		調整結合アフリベルセプト					
		2mg IVT			8mg IVT		
PKパラメータ	単位	N	平均(SD)	中央	N	平均(SD)	中央
nAMD参加者							
AUC ₀₋₂₈	mg x日/L	21	3.35(1.44)	3.16	29	11.8(7.17)	11
C _{max}	mg/L		0.155(0.0686)	0.144		0.558(0.329)	0.51
C _{trough, 28}	mg/L		0.113(0.0418)	0.113		0.439(0.23)	0.415
t _{max}	日		14.4(4.89)	13.1		16.9(5.26)	17.2
DME参加者							
AUC ₀₋₂₈	mg x日/L	10	2.46(0.726)	2.43	21	9.33(4.06)	8.39
C _{max}	mg/L		0.115(0.0317)	0.117		0.438(0.187)	0.4
C _{trough28}	mg/L		0.088(0.0281)	0.09		0.314(0.156)	0.25
t _{max}	日		15.6(7.21)	15.4		13.7(4.65)	12.9

10

20

AUC₀₋₂₈ = 濃度 - 時間曲線下面積、C_{max} = 投与後 28 日間の最大 (ピーク) 濃度、C_{trough, 28} = トラフ濃度、DME = 糖尿病性黄斑浮腫、DPKS = 密薬物動態サブスタディ、IVT = 硝子体内、LLOQ = 定量下限、n = 参加者数、nAMD = 血管新生加齢性黄斑変性症、SD = 標準偏差、t_{max} = ピーク濃度までの時間の中央値。注：28 日目の前に他眼処置を受けた参加者は除外される。

【0450】

2mg のアフリベルセプトまたは HD 製剤として提示される HD アフリベルセプトの単回 IVT 投与後、遊離アフリベルセプトの濃度 - 時間プロファイルは、薬物が眼空間から全身循環に移動するにつれて濃度が増加する初期相、それに続く単一指数関数的消失相によって特徴付けられる。血漿中の調整結合アフリベルセプトの濃度時間プロファイルは、遊離アフリベルセプトと比較して、C_{max} のより遅い達成によって特徴付けられる。C_{max} の達成に続いて、血漿中の調整結合アフリベルセプトの濃度 - 時間プロファイルの持続的なプラトーが、第 1 の投与間隔のほぼ終わりまで観察された (図 34、図 35)。

30

【0451】

CANDELA、PULSAR、および PHOTON 試験にわたって全身薬物濃度のための密血液サンプル採取を受けた参加者について、2mg の IVT アフリベルセプトの初期投与後 (n = 34)、遊離アフリベルセプトの観察濃度は、15 人 (44.1%) の参加者において 1 週目までに検出可能であり、3 人 (8.8%) の参加者において 2 週目までに検出可能であった。8mg の IVT アフリベルセプトの初期投与後に全身薬物濃度のための密血液サンプル採取を受けた参加者 (n = 54) について、遊離アフリベルセプトの観察濃度は、46 人 (85.2%) の参加者において 1 週目までに検出可能であり、44 人 (77.8%) の参加者において 2 週目までに検出可能であった。

40

【0452】

nAMD および DME 合同集団 (図 36)、ならびに nAMD (図 41) および DME (図 42) 集団について、48 週間までの血漿中の観察されたおよび集団 PK シミュレーションされた遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプト濃度を示す。集団 PK 解析に基づいて、HDq12 または HDq16 後に遊離アフリベルセプト濃度が LLOQ に到達する時間の中央値は 3.5 週間であり、これは、アフリベルセプト 2q8 後に LLOQ に到達するのに必要な時間の中央値 (1.5 週間) の 2 倍超である (表 1 ～ 41)。

50

【 0 4 5 3 】

【表 4 7】

表 1 ～ 4 1. nAMD および DME の両方を有する参加者についての I V T 後の血漿中の遊離アフリベルセプトが L L O Q に到達するまでのモデル予測時間の概要

レジメン	平均 (SD) 週	中央値 (90 %PI) 週
2q8	1. 58 (0. 712)	1. 5 (0. 524、2. 82)
HDq12	3. 81 (1. 61)	3. 51 (1. 83、6. 81)
HDq16	3. 79 (1. 58)	3. 50 (1. 83、6. 73)

10

モデル予測時間＝単回 I V T 投与後の 2 q 8、H D q 1 2、または H D q 1 6 レジメンの時間 2 q 8＝4 週間隔で 3 回の初回注射後に 2 m g のアフリベルセプトが 8 週間毎に投与される、D M E＝糖尿病性黄斑浮腫、H D q 1 2＝3 回の初回毎月注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 2 週間毎に投与される、H D q 1 6＝3 回の初回毎月注射後に 8 m g のアフリベルセプトが 1 6 週間毎に投与される、I V T＝硝子体内、L L O Q＝定量下限、n A M D＝血管新生加齢性黄斑変性症、P I＝予測区間、S D＝標準偏差。

【 0 4 5 4 】

2 m g のアフリベルセプトと比較して、H D q 1 2 および H D q 1 6 後の遊離アフリベルセプトへの全身曝露のより長い持続時間は、より高い用量および非線形全身標的介在性消失だけでなく、遊離アフリベルセプトの 3 4 % 遅い眼クリアランスにも起因する。H D アフリベルセプトに対する遊離アフリベルセプトの 3 4 % 遅い眼クリアランスは、集団 P K モデルにおいて統計的に有意な共変量として特定された H D 薬剤効果に起因する。

20

【 0 4 5 5 】

眼の消失集団 P K 解析に基づいて、H D 薬剤として提示された H D アフリベルセプトは、標準または参照薬剤として提示されたより低い I V T 用量のアフリベルセプト (4 m g 以下の用量) と比較して、眼コンパートメントからの 3 4 % 遅いクリアランスを有すると推定された。眼コンパートメントにおける遊離アフリベルセプトの量が調整 L L O Q [調整 L L O Q は、血漿中のアッセイからの遊離アフリベルセプトの L L O Q (すなわち、0 . 0 1 5 6 m g / L) × P K モデルにおける試験眼コンパートメントの想定体積 (すなわち、4 m L)] に到達する時間の中央値を、単回の 2 m g または 8 m g の I V T 投与後に、集団 P K シミュレーション解析を使用して推定した。n A M D 及び D M E 合同集団では、遊離アフリベルセプトの量が眼コンパートメントにおいて調整 L L O Q に到達する時間の中央値は、2 m g の I V T 投与後の 8 . 7 1 週間から 8 m g の I V T 投与後の 1 5 週間へ増加した (すなわち、H D 薬剤後の遊離アフリベルセプト眼曝露の期間は、2 m g 薬剤と比較して約 6 週間延長される)。H D アフリベルセプトについての遊離アフリベルセプト眼曝露のより遅い眼クリアランスおよびより長い持続時間は、H D アフリベルセプト薬剤効果に起因する。H D アフリベルセプト薬剤効果がないと仮定すると (すなわち、8 m g の I V T 用量が 2 m g の I V T 用量と同じ眼クリアランスを有する)、遊離アフリベルセプトの量が眼コンパートメントにおいて調整 L L O Q に到達するまでの集団 P K シミュレーション中央時間は、8 m g のアフリベルセプトについてわずか 1 0 週間であり、これは 2 m g のアフリベルセプトよりも 1 . 3 週間長いだけである (図 3 7)。

30

40

【 0 4 5 6 】

P U L S A R および P H O T O N 試験は、H D q 1 2 および H D q 1 6 レジメン対 2 q 8 レジメンの非劣性を評価するために設計されたため、H D q 1 2 および H D q 1 6 レジメンについての眼コンパートメント中の遊離アフリベルセプトの量が、8 週間の投与間隔 (2 q 8 標的) の終了時に 2 q 8 レジメンについての眼コンパートメント中に残る遊離アフリベルセプトの同じ量に到達するのにどれだけの時間がかかるかを推定することは興味深い。改変されたアプローチを使用し、n A M D および D M E 合同集団での集団 P K シミュレーション解析を使用して、単回 I V T 投与後に H D q 1 2 および H D q 1 6 レジメンが眼コンパートメント 2 q 8 標的に到達する時間の中央値は 1 4 週間であり、これは、H

50

D アフリベルセプトレジメンが、2 q 8 レジメンよりも6週間長い有効性の持続期間を提供し得ることを示唆している。対照的に、HD アフリベルセプト製剤効果がなかった場合、遊離アフリベルセプトの量が眼コンパートメントにおいて2 q 8 標的に到達するための集団PKシミュレーション中央時間は、8 mg 用量についてわずか9.21週間であり、これは2 q 8 レジメンに対してわずか1.21週間の延長を表し、先の例と一致する。

【0457】

高用量アフリベルセプト製剤8 mg 用量を送達するために使用されるHD製剤の組成物の全体は、2 mg アフリベルセプトIVT用量のものとは異なる。集団PK解析に基づいて、HDアフリベルセプト製剤は、遊離アフリベルセプトの眼クリアランスの統計的に有意な予測因子であり、IVT経路によって投与された場合の2 mg のアフリベルセプトに対して、HDアフリベルセプトについてより遅い眼クリアランスをもたらす。(表1～42)。HDアフリベルセプト製剤についてのより遅い眼クリアランスおよびより高いモル用量は、2 mg のIVT用量と比較して、遊離アフリベルセプトへのより長い持続時間の眼曝露をもたらす。HDアフリベルセプト製剤のより遅い眼クリアランスは、8週間の投与間隔の終了時に2 q 8 レジメンについて眼コンパートメント中の遊離アフリベルセプト量を達成する時間がHDアフリベルセプト製剤について6週間後に生じるので、2 q 8 と比較して6週間長い有効性の持続時間を提供すると予測される。これらの予測と一致して、PHOTON (DMEのみについて) およびPULSAR試験において、HD q 12 およびHD q 16 レジメンは、2 q 8 レジメンに対して非劣性を示した。それに応じて、HDアフリベルセプト製剤についてのより遅い眼クリアランスは、2 mg のIVT用量に対するHDアフリベルセプトについての遊離アフリベルセプトへの全身曝露のより長い持続時間に部分的に寄与する。HDアフリベルセプトについてのより遅い眼クリアランスは、2 mg から8 mg へのIVT用量の増加だけではなく、HDアフリベルセプト製剤における差異に起因する。これらの結果は、最終モデルにおいて行われた感度解析によってさらに確認された。

【0458】

【表48】

表1～42. HDアフリベルセプトおよび2 mg アフリベルセプトについてのアフリベルセプトの眼コンパートメントからのクリアランス(QE) (平均[95%CI]) の比較

用量群	眼コンパートメントからのクリアランス(QE) 平均 (95%CI) (mL/日)	$k = QE / 0.004$ 平均 (95%CI(日 ⁻¹))
2mgアフリベルセプト	0.624 (0.577～0.674)	0.156 (0.144～0.169)
HD 8mgアフリベルセプト	0.41 (0.367～0.458)	0.102 (0.0916～0.115)

QE = 遊離アフリベルセプトの眼コンパートメントと中心コンパートメントとの間のコンパートメント間クリアランス、95%CIのパラメータが提供される。

【0459】

薬物動態の結論IVT投与によるHDアフリベルセプトの初期用量後の血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの濃度時間プロファイルは、nAMDまたはDMEを有する参加者における全試験間で一貫していた。集団PK密血液サンプルは、nAMD集団とDME集団との間のPKにおける関連する差異がないことを確認し、したがって、全てのその後の解析は、nAMDおよびDME合同集団について提示される。

【0460】

最初の毎月のIVT投与後、血漿中の遊離アフリベルセプトの観察された濃度-時間プロファイルは、薬物が眼空間から全身循環に吸収されるにつれて濃度が増加する初期相、続いて単一指数関数的消失相によって特徴付けられる。HDアフリベルセプトについての遊離アフリベルセプトへの全身曝露のより長い持続時間は、より高い用量および非線形全

身標的介在性消失だけでなく、遊離アフリベルセプトの34%遅い眼クリアランスにも起因し、これは、拡大PopPKモデルにおける共変量としてのHD製剤に統計的に起因する。HDアフリベルセプト製剤として提示された場合の遊離アフリベルセプトのこの予想されるよりも遅い眼クリアランスは、8週間の投与間隔の終了時に2q8レジメンについて眼コンパートメント中の遊離アフリベルセプト量を達成する時間がHDアフリベルセプト製剤について6週間後に生じるので、2q8と比較して6週間長い有効性の持続期間を提供するようにシミュレートされる。HD製剤として提示された8mgについてのこれらのシミュレーションと一致して、HDq12およびHDq16レジメンは、PHOTON(DMEのみについて)およびPULSAR第3相試験の両方についての所定の統計解析計画において、参照製剤として提示された2q8レジメンに対して非劣性(より長い処置間隔で)を示した。

10

【0461】

拡大された集団PK解析に基づいて、2mgのアフリベルセプトおよびHDアフリベルセプトの単回IVT投与後、nAMDおよびDME合同集団における遊離アフリベルセプトの全身曝露(AUC_{0~28}およびC_{max})は、用量比例より大きく増加する(約9.0倍および7.7倍)。これらの結果は、遊離アフリベルセプトについての公知の非線形PKを実証し、これと一致する。IVT投与後の遊離アフリベルセプトのバイオアベイラビリティは、約72%であると推定され、IV投与後の遊離アフリベルセプトの分布の総体積は、約7Lであると推定される。

【0462】

20

3回の最初の毎月のHDアフリベルセプト投与後、AUCに基づく血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの集団PKシミュレーション平均蓄積比は、DMEおよびnAMD合同集団において1.16および2.28であった。HDアフリベルセプト(HD製剤として提示される)の3回の最初の毎月の用量の後、投与間隔が4週間毎から12週間毎または16週間毎に延長されるにつれて、血漿中の遊離または調整結合アフリベルセプトのいずれのさらなる蓄積も起こらず、遊離および調整結合アフリベルセプトの両方の全身濃度の低下をもたらす。

【0463】

集団PK解析において評価された共変量の中で、体重は、遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトへの全身曝露に対して最大の影響を有する共変量であった。体重の最も低い五分位数(38.1kg~64.5kg)の参加者について、全身曝露に対する予測される影響(C_{max}およびAUC_{tau})は中程度であり、参照体重範囲(73.5~83.5kg)と比較した場合、遊離アフリベルセプトへの曝露は27%~39%高く、調整結合アフリベルセプトへの曝露は25%~27%高かった。遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトに対する全身曝露(C_{max}、AUC_{tau})に対する他の共変量(年齢、アルブミン、疾患集団、および日本人種の評価を含む人種)の影響は小さく(共変量サブグループについて、参照群と比較して曝露の増加が25%未満)、これらの他の共変量効果のいくつかは、体重の一貫した傾向と相関した。これらの共変量は全て、眼クリアランスに対するHD製剤の効果とは無関係であり、眼クリアランスに対するHD製剤の効果の解釈を混乱させなかった。HDアフリベルセプトの用量調整は、評価された共変量に基づいて保証されない。

30

40

【0464】

軽度から重度の腎機能障害はまた、これらの参加者における遊離アフリベルセプトC_{max}およびAUC_{tau}の増加が、正常な腎機能を有する参加者と比較して約28%未満であったため、遊離アフリベルセプト全身曝露に対してわずかな影響しか及ぼさなかった。軽度から重度の腎機能障害を有する参加者における調整結合アフリベルセプト全身曝露は、正常な腎機能を有する参加者と比較して13%~39%高い範囲であった。ここでも、腎機能障害の認知された影響は、腎機能障害の増加に伴う体重の減少によって最も適切に説明される。軽度の肝機能障害は、遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトへの全身曝露に影響を及ぼさなかった。アフリベルセプトの用量調整は、これらの集

50

団に対して保証されない。

【0465】

投与レジメン修正を必要とする参加者の割合についてのモデルベースの曝露－反応分析Cox比例ハザードモデリングを実行して、投与間隔の短縮の必要性に寄与し得る因子を評価した。任意の1つの特定の患者集団内で、nAMD、DME（DRありおよびなし）、遊離アフリベルセプトの眼クリアランス、およびベースラインCRTが、DRMまでの時間の有意な予測因子として特定された。適応症（nAMDまたはDME（DRありまたはなし））内で、遊離アフリベルセプトの同じ眼クリアランスを有する参加者について、ベースラインCRTの25パーセンタイルに対して75パーセンタイルの参加者で52.8%高いDRM率がモデル化される。同様に、同じベースラインCRTを有する参加者について、遊離アフリベルセプトの眼クリアランスの25パーセンタイルに対して75パーセンタイルの参加者で32.9%高いDRM率がモデル化され、これは、眼において最も低いアフリベルセプト濃度を有すると予測される参加者に対応する。これらの結果を表1～43に要約する。これらの解析の結果はまた、HD製剤効果に起因するHDアフリベルセプトについてのより遅い眼クリアランスが、HD製剤が参照製剤として提示された2mgのアフリベルセプトと同じ眼クリアランスを有した場合に予想されるよりも20.6%低いDRM率をもたらすと推定する。

10

【0466】

【表49】

表1－43. 時間対DRMモデルのハザード比対比

20

効果	ハザード比
ベースラインCRT	1.53 (1.34～1.75)
眼クリアランス(QE)	1.33 (1.18～1.49)
適応症AMD参加者:DME参加者	3.6 (2.56～5.06)

AMD＝加齢性黄斑変性症、CRT＝中心網膜厚、DME＝糖尿病性黄斑浮腫、DRM＝投与レジメン修正、QE＝眼クリアランス。

【0467】

30

用量－反応および曝露－反応の結論IVT用量が2mgのアフリベルセプトから8mgのHDアフリベルセプトに増加するにつれて、PD効果のさらなる増加（CRTの減少）は、nAMD集団またはDME集団のいずれにおいても、各初回q4w用量の4週間後から12週間まで観察されなかった。2mgのアフリベルセプト（参照製剤として）および8mgのHDアフリベルセプト（HD製剤として）が、最初の3×q4w投与期間中に同様のPD効果を有するにもかかわらず、8mgのHD製剤は、2mgのアフリベルセプトと比較して、維持相においてより長い持続時間の薬理学的効果を提供した。nAMD参加者において、維持投与間隔中のCRTまたはCSTにおける小さな変動は、全投与レジメンについて経時的に減衰し、わずかな数値差のみが処置群間で観察された。DME参加者については、両方のHDアフリベルセプトレジメン（HDq12およびHDq16）と比較して、2q8について16週目から20週目までにCRTのより大きな減少が観察された。これは、8週目に最後の初回q4w用量を投与されたHDアフリベルセプトレジメンと比較して、12週目および16週目に2回の追加の初回q4w用量を投与される2q8レジメンによる、この期間中に投与される用量の数の差に起因する。CRTにおけるこれらの差異は、平均BCVA反応におけるいかなる有意な差異にもならなかった。維持投与間隔の過程にわたるCRT反応の変動は、全投与レジメンについて経時的に減衰した。nAMDまたはDMEを有する参加者について、HDq12およびHDq16レジメンは、48週間の処置にわたって、CRTおよびBCVAにおいて迅速かつ持続的反応を提供し、参加者の大部分は、DRMを必要とせずに、彼らの無作為化されたHDq12（79% nAMD、91% DME）およびHDq16（77% nAMD；89% DME）処置レジ

40

50

メンを維持した。遊離アフリベルセプトの眼クリアランスおよびベースラインC R Tは、D R Mの必要性に寄与する有意な共変量として特定された。遊離アフリベルセプトのより高い眼クリアランスおよびより高いベースラインC R T（より重度の疾患を示す）は、D R M率の増加と関連していた。H D製剤効果に起因するH Dアフリベルセプトについてのより遅い眼クリアランスは、参照製剤として提示されたときに2 m gのアフリベルセプトと同じ眼クリアランスが観察された場合、H Dアフリベルセプトと比較して20.6%低いD R M率をもたらすと推定される。

【0468】

全体的な臨床薬理学的結論アフリベルセプトの低血漿濃度で示された既知の標的介在性動態特性と一致して、遊離アフリベルセプトは、2 m g～8 m gのI V T用量範囲にわたって非線形全身P Kを示した。最初のI V T投与後、血漿中の遊離アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルは、薬物が眼空間から全身循環に移動する際の最初の吸収相によって特徴付けられる。この吸収相の後に、単指数関数的消失相が続く。最初のI V T投与後の血漿中の調整結合アフリベルセプトの濃度時間プロファイルは、遊離アフリベルセプトと比較して $C_{max}(t_{max})$ のより遅い到達によって特徴付けられ、その後、濃度は、投与間隔の終了まで持続するか、またはわずかに減少する。

【0469】

交差試験比較および集団P K解析による観察されたP Kの解析は、n A M DおよびD M E集団における類似の全身P Kを示唆した。I V T投与後、集団P K法は、8 m g用量のH Dアフリベルセプトについて、遊離アフリベルセプトのバイオアベイラビリティを72%、中央 t_{max} を2.89日、および平均 C_{max} を0.304 m g/Lと推定する。アフリベルセプトI V T用量が2 m gから8 m gに増加し、処置が（参照製剤として提示される）2 m gのアフリベルセプトから（H D製剤として提示される）8 m gのH Dアフリベルセプトに変化するにつれて、遊離アフリベルセプトの公知の標的介在性関連非線形P Kと一致して、遊離アフリベルセプトの平均A U C_{0~28}および C_{max} は用量比例より大きく増加した。I V投与後、遊離アフリベルセプトは、7 Lの低い総分布容積を有し、これは、大部分が血管コンパートメントに分布していることを示す。3回の最初の毎月のH DアフリベルセプトI V T投与後、A U Cに基づく血漿中の遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの平均蓄積比は、1.16および2.28である。H D製剤の3回の最初の毎月の用量の後、投与間隔が4週間毎から12週間または16週間毎に延長されるにつれて、血漿中の遊離アフリベルセプトまたは調整結合アフリベルセプトのいずれのさらなる蓄積も起こらず、遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトの両方の全身濃度の予想される低下がもたらされた。

【0470】

H Dアフリベルセプトに対する遊離アフリベルセプトへの全身曝露のより長い持続時間は、より高い投与用量および非線形全身標的介在性消失だけでなく、遊離アフリベルセプトの34%遅い眼クリアランスにも起因する。H Dアフリベルセプトに対する遊離アフリベルセプトの34%遅い眼クリアランスは、集団P Kモデルにおいて統計的に有意な共変量として同定されたH D薬剤効果に起因する。拡張P o p P Kモデルに基づいて、H Dアフリベルセプト製剤のより遅い眼クリアランスは、参照製剤として提示された場合の2 q 8と比較して、6週間長い有効性の持続期間を提供する。この予期せぬ明白でないより遅い眼クリアランスに起因して、予想される眼滞留時間よりも長くなり、H D製剤によるq 12およびq 16のより長い投与間隔で維持することができる患者の割合が予想される割合よりも大きくなった。これらの予測と一致して、P H O T O NおよびP U L S A R試験において、H D q 12およびH D q 16レジメンは、2 q 8レジメンに対して非劣性を示した。

【0471】

体重は、遊離および調整結合アフリベルセプトへの全身曝露に対する最大の影響を有する共変量であった。体重の最低五分位（38.1～64.5 k g）の参加者について、 C_{max} およびA U C_{t a u}に対する予測される影響は中程度であり、参照体重範囲（73

10

20

30

40

50

・5～83.5 kg)と比較した場合、遊離アフリベルセプトへの曝露は27%～39%高く、調整結合アフリベルセプトへの曝露は25%～27%高かった。遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトに対する全身曝露(C_{max} 、 AUC_{tau})に及ぼす他の共変量(年齢、アルブミン、疾患集団、および日本人種の評価を含む人種)の影響は小さかった(共変量サブグループについて、参照群と比較して曝露の増加が25%未満)。これらの他の共変量は、眼クリアランスに対するHD製剤の効果の評価を混乱させなかった。アフリベルセプトの用量調整は、上記の知見に基づいて保証されない。

【0472】

大部分の治療用タンパク質と同様に、アフリベルセプトの大きな分子量(約115 kDa)は、腎臓を介した消失を妨げることが予想され、その代謝は、小さなペプチドおよび個々のアミノ酸へのタンパク質分解異化に限定されることが予想されるため、特定の集団(例えば、腎臓または肝臓の障害を有する参加者)において正式な試験は行われなかった。軽度から重度の腎機能障害は、これらの参加者における遊離アフリベルセプト C_{max} および AUC_{tau} の増加が、正常な腎機能を有する参加者と比較して約28%未満であったため、遊離アフリベルセプト全身曝露に対してわずかな影響しか及ぼさなかった。軽度から重度の腎機能障害を有する参加者における調整結合アフリベルセプト全身曝露は、正常な腎機能を有する参加者と比較して13%～39%高い範囲であった。腎機能障害の認知される影響は、腎機能障害の増加に伴う体重の減少によって説明される。軽度の肝機能障害は、遊離アフリベルセプトおよび調整結合アフリベルセプトへの全身曝露に影響を及ぼさなかった。アフリベルセプトの用量調整は、これらの集団において保証されない。

【0473】

CANDELA、PULSAR、およびPHOTON試験において行われたCRTの用量-反応解析は、2 mgのアフリベルセプトおよびHDアフリベルセプトIVTについて、各初回q4W用量の4週間後から12週間まで、PD効果のさらなる増加を示さなかった。2 mgのアフリベルセプトおよびHDのアフリベルセプトが最初のq4w投与期間中に同様のPD効果を有するにもかかわらず、HDのアフリベルセプト製剤は、参照製剤として提示された2 mg用量(最大8週間)よりも長い持続期間(最大16週間)の維持相における薬理学的効果を提供した。

【0474】

nAMDまたはDMEを有する参加者について、HD q12およびHD q16レジメンは、48週間の処置にわたって、CRTおよびBCVAにおいて迅速かつ持続的反応を提供し、参加者の大部分は、DRMを必要とせずに、彼らの無作為化されたHD q12(79% nAMD、91% DME)およびHD q16(77% nAMD; 89% DME)処置レジメンを維持した。

【0475】

遊離アフリベルセプトの眼クリアランスおよびベースラインCRTは、DRMの必要性に寄与する有意な共変量として同定された。より高い眼クリアランスおよびより高いベースラインCRT(より重度の疾患を示す)は、DRM率の増加と関連していた。HDアフリベルセプトについて、HD製剤効果に起因する、遊離アフリベルセプトへのより遅い眼クリアランスおよびより長い持続時間の眼曝露は、曝露-反応解析において、20.6%のDRMの低減をもたらすことが特定されている。

【0476】

HDアフリベルセプト投与IVTの免疫原性は、nAMDおよびDME参加者の両方について、全ての処置群にわたって低かった。アフリベルセプト投与IVTによる48週間の処置の間、8 mgのHDアフリベルセプト併用処置群におけるADAの発生率は2.7%であった(nAMDまたはDMEを有する参加者937人中25人)。TE ADA陽性サンプルのいずれも、NAbアッセイにおいて陽性であることが見出されなかった。血漿中のアフリベルセプト濃度に対するADAの影響の欠如に基づいて、有効性に対する効果は予測されない。ADAアッセイにおける陽性反応は、有意なAEと関連しなかった。

【0477】

10

20

30

40

50

全体として、臨床薬理学データは、nAMD、DME（DRありおよびなし）を有する成人の処置のために、3回の最初の毎月の用量後、8～16週間毎の8mgのアフリベルセプト投与レジメン案を支持する。

【0478】

免疫原性

抗薬物抗体（ADA）検査のためのサンプルをベースラインおよびその後48週目に採取し、その結果を60週目のデータベースに基づいて提示する。ADAの存在を検出するために、検証された電気化学発光架橋アッセイを用いてサンプルを解析した。

【0479】

ADA解析対象集団（AAS）における833人の参加者のうち、合計43人の参加者が、任意の時点（ベースラインを含む）でADAアッセイにおいて陽性サンプルを有した；2q8群に11人の参加者、HDq12群に19人の参加者、およびHDq16群に13人の参加者（表1～44）。

【0480】

この試験に参加した合計24人の参加者（2q8群に4人、HDq12群に11人、HDq16群に9人）が、処置下発現ADA反応を示した。

2q8、HDq12、およびHDq16群における処置下発現免疫原性の発生率は、それぞれ約1.5%、3.9%、および3.2%であった。処置増強ADAは観察されず、全ての処置出現反応は低力価（＜1000）であった。ADAアッセイにおいて陽性であったサンプルはいずれも中和活性を示さなかった（表1～44）。

【0481】

【表50】

表1～44. 60週目までのADA状態、ADAカテゴリ、最大力価カテゴリ、およびNA b状態の概要

来院	カテゴリ	2q8 N=273 (100%)	HDq12 N=283 (100%)	HDq16 N=277 (100%)	全HD N=560 (100%)
48週目	総ADA被験者、n(%)	273(100%)	283(100%)	277(100%)	560(100%)
	陰性(a)	262(96.0%)	263(92.9%)	263(94.9%)	526(93.9%)
	既存の免疫活性(b)	7(2.6%)	8(2.8%)	4(1.4%)	12(2.1%)
	処置増強(c)	0	0	0	0
	処置下発現陽性(d)	4(1.5%)	11(3.9%)	9(3.2%)	20(3.6%)
	欠落	0	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.4%)
	処置下発現陽性または 処置増強				
	低(1000未満)	4	11	9	20
	中(1000～10000)	0	0	0	0
	高(10000超)	0	0	0	0

ADA = 抗薬物抗体、NA b = 中和抗体

(a) ADA陰性：全ての時点でのADAアッセイにおける陰性反応、および(b)において定義されるように、任意の欠落サンプルにかかわらず既存の反応を示したものの。

(b) 既存の免疫反応：ベースラインでのADAアッセイにおける陽性反応であって、全ての初回投与後ADA結果が陰性であるか、またはベースラインでの陽性反応であって、全ての初回投与後ADA応答がベースライン力価レベルの4倍未満であるかのいずれか。

(c) 処置増強ADA反応：ベースライン結果が陽性であった場合、ベースライン力価レベルの4倍以上である、初回投与後の陽性反応。

(d) 処置下発現陽性：ベースライン結果が陰性または欠落であった場合の初回用量後のADA陽性反応。

(e) A D Aについて陰性と試験されたサンプルは、N A bアッセイにおいてアッセイされず、対応するN A b結果は陰性とされ、N A b解析対象集団に含まれた。A D A陰性サンプルについて帰属N A b陰性結果（複数可）と、全てのA D A陽性結果（複数可）について欠落しているN A b結果のみとの両方からなる複数A D A結果を有するN A b A Sの参加者を、N A b陰性に設定した。少なくとも1つの投与後陽性N A b解析結果を有するN A b A Sの参加者は、他のN A b結果が欠落していたとしても、N A b陽性に設定した。

【0482】

全体として、低レベルの免疫原性は、臨床的に関連するとは考えられなかった。

処置下発現A D Aを有する参加者において、H D q 1 2群の1人の参加者は、軽度の虹彩炎のA Eを有し、これは、治験責任医師による試験処置に関連するとはみなされなかった。

10

【0483】

処置曝露

S A Fにおける試験処置への曝露および処置期間の概要を表1～45に示す。

【0484】

60週目までのS A F集団における実注射の平均数は、2 q 8、H D q 1 2、およびH D q 1 6処置群においてそれぞれ8.5、6.9、および6.0であった（表1～45）。60週間の試験処置の完了者とみなされたS A Fの925人の参加者

（すなわち、S A F完了者）について、実注射の平均回数は、2 q 8、H D q 1 2、およびH D q 1 6処置群においてそれぞれ8.8、7.1、および6.2回であった。2 q 8群からH D q 1 2およびH D q 1 6群への実注射の平均および中央値の観察された減少、ならびに偽注射の数の対応する増加は、これらの群にわたる処置間隔のプロトコル駆動性増加を反映している。

20

【0485】

30

40

50

【表 5 1 - 1】

表 1 ～ 4 5 . 試験処置への曝露：4 8 週目から 6 0 週目まで（安全性解析対象集団）

	2q8 N=336(100%)	HDq12 N=335(100%)	HDq16 N=338(100%)	全HD N=673(100%)
Week48				
実注射の総数n	2267	1986	1703	3689
偽注射の総数、n	1212	1515	1793	3308
実注射の数、n(%)				
1	1(0.3%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)
2	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	3(0.4%)
3	4(1.2%)	3(0.9%)	9(2.7%)	12(1.8%)
4	6(1.8%)	7(2.1%)	22(6.5%)	29(4.3%)
5	6(1.8%)	22(6.6%)	263(77.8%)	285(42.3%)
6	29(8.6%)	260(77.6%)	11(3.3%)	271(40.3%)
7	288(85.7%)	39(11.6%)	29(8.6%)	68(10.1%)
8	1(0.3%)	0	0	0
実注射の数n	336	335	337	672
平均(SD)	6.7(0.8)	5.9(0.8)	5.1(0.8)	5.5(0.9)
中央	7.0	6.0	5.0	6.0
最小、最大	1.8	1.7	1.7	1.7
偽注射の総数、n(%)				
1	7(2.1%)	4(1.2%)	3(0.9%)	7(1.0%)
2	15(4.5%)	4(1.2%)	8(2.4%)	12(1.8%)
3	46(13.7%)	17(5.1%)	5(1.5%)	22(3.3%)
4	258(76.8%)	63(18.8%)	40(11.8%)	103(15.3%)
5	1(0.3%)	240(71.6%)	45(13.3%)	285(42.3%)
6	0	0	229(67.8%)	229(34.0%)
偽注射の数n	327	328	330	658
平均(SD)	3.7(0.7)	4.6(0.7)	5.4(1.0)	5.0(1.0)
中央	4.0	5.0	6.0	5.0
最小、最大	1.5	1.5	1.6	1.6
処置期間(週間)				
n	336	335	337	672
平均(SD)	46.28(6.62)	46.54(6.56)	46.18(6.97)	46.36(6.77)
60週目				
中央	48.00	48.00	48.00	48.00
最小、最大	4.50.9	4.52	4.53.3	4.53.3
60週目				
実注射の数、n	2854	2324	2018	4342
偽注射の総数、n	1502	2080	2380	4460
実注射の数、n(%)				
1	1(0.3%)	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)
2	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	3(0.4%)
3	4(1.2%)	3(0.9%)	9(2.7%)	12(1.8%)
4	6(1.8%)	7(2.1%)	10(3.0%)	17(2.5%)
5	5(1.5%)	5(1.5%)	20(5.9%)	25(3.7%)
6	9(2.7%)	24(7.2%)	255(75.4%)	279(41.5%)
7	6(1.8%)	239(71.3%)	11(3.3%)	250(37.1%)
8	43(12.8%)	38(11.3%)	21(6.2%)	59(8.8%)
9	260(77.4%)	15(4.5%)	8(2.4%)	23(3.4%)
10	1(0.3%)	0	0	0

【0 4 8 6】

10

20

30

40

50

【表 5 1 - 2】

(表 1 ~ 4 5 の続き)

	2q8 N=336(100%)	HDq12 N=335(100%)	HDq16 N=338(100%)	全HD N=673(100%)
実注射の数、n	336	335	337	672
平均(SD)	8.5(1.3)	6.9(1.1)	6.0(1.1)	6.5(1.2)
中央	9.0	7.0	6.0	6.0
最小、最大	1, 10	1, 9	1, 9	1, 9
偽注射の数、n(%) 1	5(1.5%)	4(1.2%)	3(0.9%)	7(1.0%)
2	12(3.6%)	2(0.6%)	8(2.4%)	10(1.5%)
3	15(4.5%)	5(1.5%)	2(0.6%)	7(1.0%)
4	48(14.3%)	12(3.6%)	5(1.5%)	17(2.5%)
5	246(73.2%)	34(10.1%)	19(5.6%)	53(7.9%)
6	1(0.3%)	58(17.3%)	31(9.2%)	89(13.2%)
7	0	213(63.6%)	42(12.4%)	255(37.9%)
8	0	0	220(65.1%)	220(32.7%)
偽注射の数n	327	328	330	658
平均(SD)	4.6(0.9)	6.3(1.2)	7.2(1.5)	6.8(1.4)
中央	5.0	7.0	8.0	7.0
最小、最大	1, 6	1, 7	1, 8	1, 8
処置期間(週)				
n	336	335	337	672
平均(SD)	57.23(9.56)	57.74(9.12)	57.44(9.80)	57.59(9.46)
中央	60.00	60.00	60.00	60.00
最小、最大	4, 64.7	4, 63.3	4, 63.6	4, 63.6

Max = 最大、Min = 最小、SD = 標準偏差

期間(週) = [(最後の試験処置の日) - (最初の試験処置の日) + 28] / 7、28日が、試験における最小4週間の投与間隔のために追加された。60週目以降に与えられた試験介入は、この表に含まれない。

【0487】

探索エンドポイントの結果、SAFにおいて、HDq16群において48週目および60週目までq16以上の処置間隔を有し、HDq12およびHDq16群において48週目および60週目までq12以上の間隔を有し、HDq12およびHDq16群においてそれぞれ48週目および60週目に最後に意図される間隔としてq12またはq16以上の処置間隔を有する参加者の割合を、表1~46に示す。加えて、HDq16群における60週目の最後に意図される間隔としてq20処置間隔を有する参加者の割合、ならびにHDq12群およびHDq16群において処置間隔を短縮した参加者の割合を、この表に示す。

【0488】

全体として、q12またはq16のいずれかの標的処置間隔は、48週目までHD群の全参加者の4分の3超で維持され、60週目までのHD群の全参加者の4分の3で維持された。

【0489】

全体として、q12またはq16のいずれかの標的処置間隔は、48週目までHD群の全参加者の4分の3超で維持され、60週目までHD群の全参加者の約4分の3で維持された。

【0490】

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 1】

表 1 ～ 4 6 . 4 8 週目および 6 0 週目までの試験処置への曝露－投与間隔（安全性解析対象集団、参加者のみ 4 8 週目について完了者とみなされた）

48週目まで(a)				
	2q8 N=309 (100%)	HDq12 N=316 (100%)	HDq16 N=312 (100%)	全HD N=628 (100%)
q12以上の投与間隔を有する被験者(b)、n(%)	/	251(79.4%)	272(87.2%)	523(83.3%)
q16投与間隔を有する被験者(c)、n(%)	/	/	239(76.6%)	/
最後に意図される投与間隔q12より長い投与間隔を有する被験者(d)、n(%)	/	251(79.4%)	271(86.9%)	522(83.1%)
最後に意図された投与間隔としてq16投与間隔を有する被験者(d)、n(%)	/	/	239(76.6%)	/
16週目にq8投与間隔に短縮された被験者、n(%)	/	17(5.4%)	10(3.2%)	27(4.3%)
20週目にq8投与間隔に短縮された被験者、n(%)	/	25(7.9%)	21(6.7%)	46(7.3%)
任意の時点で短縮された被験者、n(%)	/	65(20.6%)	73(23.4%)	138(22.0%)
任意の時点でq8投与間隔に短縮された被験者、n(%)	/	65(20.6%)	40(12.8%)	105(16.7%)
任意の時点でq12投与間隔に短縮された被験者、n(%) (q8に短縮せず)	/	/	33(10.6%)	/
60週目まで(e)				
	2q8 N=305 (100%)	HDq12 N=311 (100%)	HDq16 N=309 (100%)	全HD N=620 (100%)
q12またはより長い投与間隔で維持された被験者(f)、n(%)	/	242(77.8%)	264(85.4%)	506(81.6%)
q16またはより長い投与間隔で維持された被験者(g)、n(%)	/	/	229(74.1%)	/
最後に意図される投与間隔としてq12またはそれより長い投与間隔を有する被験者(h)、n(%)	/	263(84.6%)	278(90.0%)	541(87.3%)
最後に意図される投与間隔としてq16以上の投与間隔を有する被験者(h)、n(%)	/	134(43.1%)	239(77.3%)	373(60.2%)
最後に意図される投与間隔としてq20投与間隔を有する被験者(h)、n(%)	/	/	119(38.5%)	/
16週目にq8投与間隔に短縮された被験者、n(%)	/	17(5.5%)	10(3.2%)	27(4.4%)
20週目にq8投与間隔に短縮された被験者、n(%)	/	25(8.0%)	20(6.5%)	45(7.3%)

【 0 4 9 1】

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 2】

(表 1 ~ 4 6 の続き)

60週目まで(e)	2q8 N=305 (100%)	HDq12 N=311 (100%)	HDq16 N=309 (100%)	全HD N=620 (100%)
任意の時点で短縮された被験者、n(%)	／	69(22.2%)	80(25.9%)	149(24.0%)
任意の時点でq8投与間隔に短縮された被験者、n(%)	／	69(22.2%)	45(14.6%)	114(18.4%)
任意の時点でq12投与間隔に短縮された被験者、n(%) (q8に短縮せず)	／	／	35(11.3%)	／
投与間隔を延長されなかった被験者、n(%) (i)	／	159(51.1%)	174(56.3%)	333(53.7%)
任意の時点で投与間隔を延長された被験者、n(%) (j)	／	152(48.9%)	135(43.7%)	287(46.3%)

D R M = 用量レジメン修正

／は、適用されないカテゴリを示す。

a 48週目以降に行われた試験介入は、この表に含まれない。

b 48週目の前に[44週目までD R M基準に従って]間隔をq8間隔に短縮するように計画されなかったq12またはq16間隔の全ての被験者。

c 48週目の前に[44週目までD R M基準に従って]間隔をq12またはq8間隔に短縮するように計画されなかったq16間隔の全ての被験者。

d 48週目またはそれ以前の最後の来院時に評価されたD R M基準に基づく。

e 60週目以降に行われた試験介入は、この表に含まれない。

f 60週目の前に[56週までD R M基準に従って]間隔をq8間隔に短縮することが計画されなかったq12またはq16間隔の全ての被験者。

g 60週目の前に[56週目までD R M基準に従って]間隔をq12またはq8間隔に短縮するように計画されなかったq16間隔の全ての被験者。

h 60週目またはそれ以前の最後の来院時に評価されたD R M基準に基づく。

i 60週目の前に[56週目までD R M基準に従って]間隔を延長するように計画されなかったq12またはq16間隔の全ての被験者。

j 60週目の前に[56週目までD R M基準に従って]間隔を延長するように計画されたq12またはq16間隔の全ての被験者。

【0492】

ポリブ状脈絡膜血管症 (P C V) :

全体として、1,009人の患者を無作為化し処置し、一次エンドポイントは、2q8に対してアフリベルセプト8mg (HDq12およびHDq16についてそれぞれ $p=0.0009$ および $p=0.0011$)で満たされた。BLからの観察されたBCVAの平均±SD変化は、+6.7±12.6 (HDq12)、+6.2±11.7 (HDq16)、および+7.6±12.2 (2q8)文字であった (BL:それぞれ59.9±13.4、60.0±12.4、および58.9±14.0)。P C Vは、I C G A (インディアニングリーン血管造影法 (I C G A))に基づいて、141人の患者に存在し (2q8: $n=54$ 、HDq12: $n=45$ HDq16: $n=42$)、153人に存在しなかった (715人が不明)。P C Vを有する患者において、48週目でのBLからの観察されたBCVAの平均±SD変化は、HDq12、HDq16、および2q8についてそれぞれ+9.3±13.2、+8.5±7.8、および+9.5±11.7文字であった (BL BCVA:それぞれ56.7±13.4、60.1±11.3、および57.6±15.4)。P C Vサブグループでは、プールされたアフリベルセプト8mg群の患者の67.8%が、16週目に中心サブフィールドにI R F / S R Fを有さなかったが、2q8群で

は 63.0% であった。48 週目に、HD q 12 に無作為化された PCV 患者の 33 / 42 (78.6%) が 12 週間の処置間隔を維持し、HD q 16 に無作為化された 33 / 38 (86.8%) が 16 週間の間隔を維持した。8 mg を投与された PCV 患者の 69 / 80 (86.3%) が、12 週間以上の処置間隔で維持された。アフリベルセプトの安全性プロファイルは、PCV を有する患者および全 PULSAR 集団において同様であった。

【0493】

PCV を有する患者において、アフリベルセプト 8 mg は、2 q 8 と比較して 48 週目で BCVA に同様の改善をもたらし、注射間隔は延長され、安全性プロファイルは同等である。

【0494】

結論

これは、未処置の nAMD を有する参加者における HD アフリベルセプト対アフリベルセプト 2 mg の IVT 投与の有効性、安全性、および忍容性を調査する進行中の第 3 相、多施設、無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。本明細書に提示されるのは、一次エンドポイントおよび主要二次エンドポイント、ならびに追加の二次有効性、PK、および安全性エンドポイントに関するデータの事前に計画された 48 週目および 60 週目の解析の結果である。試験参加者、マスクされた試験チーム、中央リーディングセンター、および運営委員会メンバーは、試験のマスクされた部分の終了まで (96 週目まで) マスクされたままである。

【0495】

27 の国 / 地域 (欧州、北アメリカ、ラテンアメリカ、オーストラリア、およびアジア太平洋) の 223 の施設で募集した合計 1011 人の参加者を、3 つの処置群のうちの 1 つにほぼ等しい数で無作為化し、そのうちの 1009 人の参加者が少なくとも 1 回の IVT 注射を受けた。これらの処置された参加者の全てを安全性解析 (SAF) に含めた。

【0496】

処置スケジュールへのコンプライアンスは全ての群で高く、48 週目から 60 週目までの平均処置コンプライアンスは全ての群で 97% 超であった。有効性の解析は、SAF と同一である FAS (n = 1009)、および全ての処置群において 95% 以上の群サイズを示した PPS (48 週目解析において n = 970、60 週目解析において n = 969) のデータに基づいた。一般的な PK 評価の解析は、PKS (n = 934) のデータに基づき、密 PK 試験の解析は、DPKS (n = 23) のデータに基づいた。

【0497】

FAS (および SAF) は、全体で 50 ~ 96 歳 (中央値: 75 歳) の男性参加者 459 人 (45.5%) および女性参加者 550 人 (54.5%) からなった。ほとんどの参加者は白人 (75.8%) またはアジア人 (23.2%) であった。ベースラインでの平均 (SD) 視力スコア BCVA は、59.6 (13.3) 文字であった。全ての病変タイプ、すなわち、不顕性、最小古典的、および優勢古典的な病変を表した。全体として、3 つの処置群は、人口統計および疾患特性に関して十分にバランスがとれていた。いくつかの比較における小さな数値的不均衡は、試験目的の評価に関連しないと考えられた。

【0498】

一次エンドポイント、48 週目の ETD RS 文字スコアによって測定されるベースラインからの BCVA の変化、および主要二次エンドポイント、60 週目の ETD RS 文字スコアによって測定されるベースラインからの BCVA の変化、ならびに 16 週目の中心サブフィールドに IRF も SRF もない参加者の割合を、FAS に基づく EP-SAP による階層的試験手順を使用して一緒に評価した。

【0499】

一次解析エンドポイントが満たされた。HD q 12 および HD q 16 による処置は、4 文字のマージンを使用して 2 q 8 に対する非劣性を示し、48 週目までのベースラインからの BCVA の L S m e a n 変化は、2 q 8 群では 7.03 文字であったのに対して、そ

10

20

30

40

50

れぞれ6.06文字(HDq12)および5.89文字(HDq16)であった。LSmean(95%CI)における処置の差は、2q8と比較して、HDq12およびHDq16についてそれぞれ-0.97(-2.87、0.92)文字および-1.14(-2.97、0.69)文字であった。60週目の対応する主要二次エンドポイントも満たされた。HDq12およびHDq16による処置は、4文字のマージンを使用して2q8に対する非劣性を実証し、ベースラインから60週目までのベースラインからのBCVAのLSmean変化は、それぞれ6.37文字(HDq12)および6.31文字(HDq16)であったのに対し、2q8群では7.23文字であった。LSmean(95%CI)における処置の差は、2q8と比較して、HDq12およびHDq16についてそれぞれ-0.86(-2.57、0.84)文字および-0.92(-2.51、0.66)文字であった。一次エンドポイントおよび対応する主要二次エンドポイントについてのこれらの結果のロバスト性は、PPSにおける補足的解析ならびにFASにおける感度解析によって裏付けられた。

10

【0500】

48週目および60週目のBCVAの平均変化の非劣性は、2q8群と比較して、HD群において延長された間隔で処置された参加者において達成された。さらに、HDq12群の完了者の79.4%および77.8%ならびにHDq16群の完了者の76.6%および74.1%が、それぞれ48週目および60週目まで無作為化処置間隔を維持した。これは、2q8群における8.5回と比較して、HDq12群における6.9回およびHDq16群における6.0回の、60週目までの実注射の数値的により低い平均回数をもたらした。全体として、プールされたHD群の参加者の82%は、60週目まで、HDアフリベルセプト処置を用いて12週間以上の投与間隔で維持することができ、したがって、残りの割合のHD参加者の18%が、8週間毎への投与間隔の短縮を必要とした。

20

【0501】

16週目に中央サブフィールドにIRFもSRFもない参加者の割合の主要二次エンドポイントについては、比較対照2q8に対するプールされたHD群の優位性が実証された。この解析は、2q8群における51.6%と比較して、プールされたHD群における参加者の63.3%において、16週目で網膜液状態なし(IRFなしおよびSRFなし)に到達しなかったことを示した。これは、プールされたHD群と2q8群との間に11.73%(5.26%、18.20%)の差(95%CI)をもたらし、優位性についての片側検定についての関連p値は0.0002であった。

30

【0502】

HDq12対2q8処置の一次エンドポイントにおける優位性についてのその後の試験は統計的に有意ではなかったやめ($p=0.8437$)、階層的試験戦略をこの時点で停止した。

【0503】

年齢、性別、地理的領域、民族性、人種、ベースラインBCVA文字、およびベースラインPCVによる記述的レベルで実施された、一次エンドポイントおよび主要二次エンドポイントについてのサブグループ解析は、サブグループ集団と全集団との間の臨床的に有意な差を示さなかった。

40

【0504】

48週目での追加の二次エンドポイント、ベースラインからのCNVサイズの変化、ベースラインからの総病変面積の変化、ベースラインからのCSTの変化、ならびに中心サブフィールドにIRFおよびSRFのない参加者の割合の記述的解析は、2q8処置に対してHDに有利である処置群間の差を提供した。60週目での同じエンドポイントの探索的記述解析は、60週目までの全ての処置群間で同様の結果を示唆した。

【0505】

48週目におけるベースラインからのCNVサイズの変化についての推定対比は、2q8処置と比較して、HDq12群において-1.22mm²およびHDq16群において-0.48mm²のより大きな減少を示唆した。48週目までのベースラインから総病変

50

面積の変化についての対応する推定対比は、それぞれ -0.55 mm^2 および 0.44 mm^2 であった。48週目のベースラインからのCSTの変化についての対応する対比は、それぞれ $-11.12\text{ }\mu\text{m}$ および $-10.51\text{ }\mu\text{m}$ であったが、経時的なCSTの平均減少は、全ての群にわたって同様であった。さらに、中心サブフィールドにIRFもSRFもない参加者の割合は、2q8処置と比較して、HDq12群において11.725%高く、HDq16群において7.451%高かった。

【0506】

48週目に評価された他の追加の二次エンドポイント（60週目に探索エンドポイントとして評価された）、ベースラインから少なくとも15文字のBCVAを獲得した参加者の割合、少なくとも69のETDRS文字スコア（およそ20/40スネレン相当表）を達成した参加者の割合、およびベースラインからのNEI-VFQ-25合計スコアの変化の記述的解析は、48週目および60週目にHD群および2q8群において同様の結果を提供した。

10

【0507】

SAF集団における実注射の平均数は、2q8、HDq12、およびHDq16処置群においてそれぞれ8.5、6.9、および6.0であった。60週の試験処置の完了者（すなわち、SAF完了者）とみなされたSAFの925人の参加者について、実注射の平均数は、2q8、HDq12、およびHDq16処置群においてそれぞれ8.8、7.1、および6.2であった。2q8群からHDq12およびHDq16群への実注射の平均および中央値の観察された減少、ならびに偽注射の数の対応する増加は、これらの群にわたる処置間隔のプロトコル駆動性増加を反映している。

20

【0508】

HD処置の安全性プロファイルは、比較処置（2mg）の安全性プロファイルと同様であった。60週目までに報告された眼および非眼のTEAEおよびSAEの全体的な割合は、処置群間で類似していた。報告されたTEAEのほとんどは軽度であると評価され、試験薬物の永続的な中断なしに観察期間内に消散した。試験薬物の中断をもたらした試験眼における眼TEAEは、少数の参加者：プールされたHD群における8人（1.2%）の参加者および2q8群における2人（0.6%）の参加者に影響を及ぼした。同様に、非眼TEAEは、プールされたHD群における3人（0.4%）の参加者および2q8群における6人（1.8%）の参加者において試験薬物の中止をもたらした。

30

【0509】

合計10人の死亡が60週目までの試験中に報告され、プールされたHD群において5人（0.7%）および2q8群において5人（1.5%）であった。これらの死亡のいずれも、試験薬物、他眼処置、注射手順、またはプロトコルに必要な手順に関連するとは考えられず、同時発生の医学的状態および高齢者集団に関連するこれらの状態の合併症と一致した。

【0510】

TEAEの発生率またはタイプにおける用量-反応関係は、HD群および2q8群の参加者間で明らかではなかった。TEAEのサブグループ解析の結果は、試験集団全体における結果と同様であり、処置群間の医学的に関連する差を示唆しなかった。

40

【0511】

検査データ、バイタルサイン、およびECGデータ（QT間隔を含む）の解析は、HD群および2q8群内での経時的な顕著な平均変化または群間の差を示さなかった。

【0512】

試験眼におけるベースラインから投与前IOPへの平均または中央値変化における臨床的に有意な傾向は、60週目までいずれの処置群においても観察されなかった。所定のIOP基準を満たす参加者の割合は、概して低く、処置群にわたって同様であった。他の技術的眼科検査（細隙灯）もまた、処置群間の差異またはベースラインから60週目までの処置群内の関連する変化に向かう顕著な傾向を示さなかった。

【0513】

50

密PK群における2mg（2q8）または8mg（HDq16とプールされたHDq12）のアフリベルセプトの初期IVT投与後、遊離アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルは、眼空間からの初期吸収および眼空間から全身循環への初期分布を反映する漸増濃度の初期相、続いて単一指数関数的消失相によって特徴付けられた。調整結合アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルは、遊離アフリベルセプトと比較して C_{max} のより遅い到達によって特徴付けられた。 C_{max} の達成に続いて、濃度－時間プロファイルのわずかな減少が、投与間隔のほぼ終了（29日目）まで観察された。

【0514】

アフリベルセプトのIVT用量が2mgから8mg（4倍用量）に増加するにつれて、遊離アフリベルセプトについての中央値 C_{max} および AUC_{last} は、 C_{max} についてはわずかに用量比例未満で増加し（約3倍）、 AUC_{last} については用量比例より大きく（約7倍）増加した。この AUC_{last} のより大きな増加は予想外であり、用量単独に基づいて説明することは困難であるが、アフリベルセプトの公知の非線形標的介在性動態と一致する。調整結合アフリベルセプトについての平均 C_{max} および AUC_{last} は、用量比例未満で増加し（約2～2.5倍）、これはまた、アフリベルセプトの公知の非線形動態と一致する。

【0515】

2mg投与後に蓄積は見られず、これは過去のデータと一致する。8mg処置についての遊離アフリベルセプトの蓄積は1.17であった。調整結合アフリベルセプトについて、蓄積は、2mgおよび8mg処置についてそれぞれ1.83～1.72の範囲であった。

【0516】

一般に、日本人参加者におけるPKは、非日本人参加者において見られるのと同じ範囲内であった。しかしながら、濃度およびPKパラメータは単一の参加者に基づいたので、これは注意して解釈されるべきである。

【0517】

主にトラフ濃度の一般的な（疎）PK評価（3回目の投与の4～8日後であった来院5を除く）において、平均遊離アフリベルセプト濃度のIVT投与は、ベースラインから来院5（最初の投与の60～64日後）まで増加した。

【0518】

その後、遊離アフリベルセプトの平均濃度は、3つの用量群全てにおいて減少した。遊離アフリベルセプトの平均濃度は、2q8処置群では処置後4週間目にほぼ全ての参加者において、HD群では処置後8週間目に（HDq12については28週、HDq16については48週）、LLOQに近い値またはそれ未満の値に減少した。来院5時の遊離アフリベルセプトの平均濃度の比較は、アフリベルセプトのIVT用量が2mgから8mg（4倍用量）に増加するにつれて、濃度が約6倍増加したことを示した。

【0519】

平均調整結合アフリベルセプト濃度は、ベースラインから来院5まで増加した。 C_{max} の達成後、濃度－時間プロファイルのわずかな減少が、両方の用量群について観察期間のほぼ終了まで観察された。来院5での調整結合アフリベルセプトの平均濃度の比較は、アフリベルセプトのIVT用量が2mgから8mg（4倍用量）に増加するにつれて、濃度が用量比例（3倍）近くまで増加することを示した。

【0520】

免疫原性は、全ての処置群にわたって低かった。ADA解析対象集団に含まれる833人の参加者のうち、2q8、HDq12、およびHDq16処置群におけるアフリベルセプト投与IVTによる48週間の処置の間の処置下発現ADAの発生率は、それぞれ、4/273（1.5%）、11/283（3.9%）、および9/277（3.2%）であった。これらの反応の全ては、低い最大力価であった。ADA陽性サンプルのいずれも、NAbアッセイにおいて陽性であることが見出されなかった。この試験で観察された免疫原性は、2mg用量で以前に観察されたものと一致しており、このより高い用量では免疫

10

20

30

40

50

原性の増加がないことを示唆している。

【0521】

全体的な結論

・ 12週間または16週間の間隔でのHDアフリベルセプトによる処置は、8週間毎に2mgのアフリベルセプトによる処置と比較して、48週目および60週目にベースラインからのBCVAの非劣性の増加をもたらした。

・ HDアフリベルセプトによる処置は、16週目に、プールされたHD群において、2q8群よりも11.7%多い参加者が、中央サブフィールドにIRFおよびSRFがなかったという点で、アフリベルセプト2mgによる処置よりも優れていた。

・ 2q8と比較したHDq12およびHDq16群における非劣性視力結果は、参加者の大部分が48週目まで（それぞれ79%および77%）および60週目まで（それぞれ78%および74%）無作為化処置間隔を維持した状態で達成された。投与スケジュールに基づいて、60週目の時点は、3回の最初の毎月の用量に続く、HDq12群についての4回の12週間隔およびHDq16群についての3回の16週間隔を表す。これは、8週間毎に2mgのアフリベルセプトによる処置と比較して、60週間にわたる注射回数の臨床的に有意な減少をもたらした。

・ 全体として、プールされたHD群の参加者の82%は、60週目までHDアフリベルセプト処置を用いて12週間以上の投与間隔で維持することができたが、参加者の18%は投与間隔をq8に短縮する必要があった。

・ 全体として、60週目に得られた有効性の結果は、48週目からの結果と一致した。

・ 免疫原性は、全ての処置群にわたって低かった。ADA陽性サンプルのいずれも、NAbアッセイにおいて陽性であることが見出されなかった。

・ 安全性データの審査は、2mg群と比較して、HDアフリベルセプト群においていかなる新しい安全性シグナルも有害な傾向も明らかにしなかった。アフリベルセプトHDの眼および全身の安全性プロファイルは、アフリベルセプト2mgの確立された安全性プロファイルと一致した。

【0522】

本明細書で引用された全ての参考文献は、各個々の出版物、データベースエントリ（例えば、Genbank配列又はGeneIDエントリ）、特許出願、又は特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に参照により組み込まれる。この参照による組み込みの記載は、申請者によって、このような引用が参照により組み込まれる特定の記載に直接隣接していない場合でも、各々がその中で明確に識別される個々の全ての出版物、データベースエントリ（例えば、Genbank配列またはGeneIDエントリ）、特許出願、または特許に関連することが意図される。本明細書内に、存在する場合、参照により組み込まれる特定の記載を包含することにより、参照により組み込まれるこの一般的な記載が弱められるものでは決してない。本明細書における参考文献の引用は、その参考文献が関連する先行技術であることの承認として意図されるものでも、これらの出版物又は文書の内容又は日付に関するいずれの承認を構成するものでもない。

10

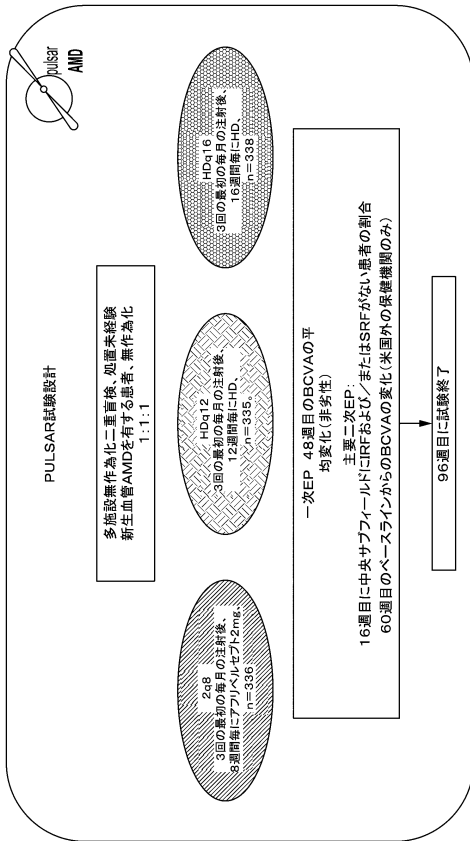
20

30

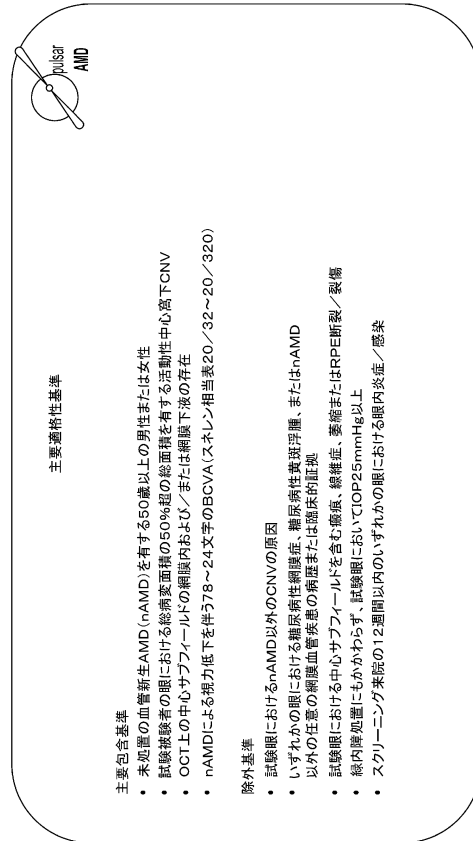
40

50

【図面】
【図 1】



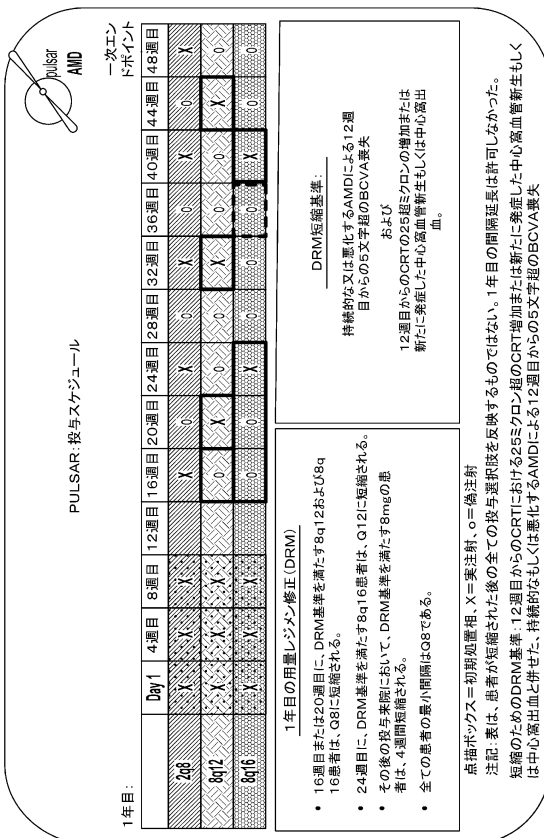
【図 2】



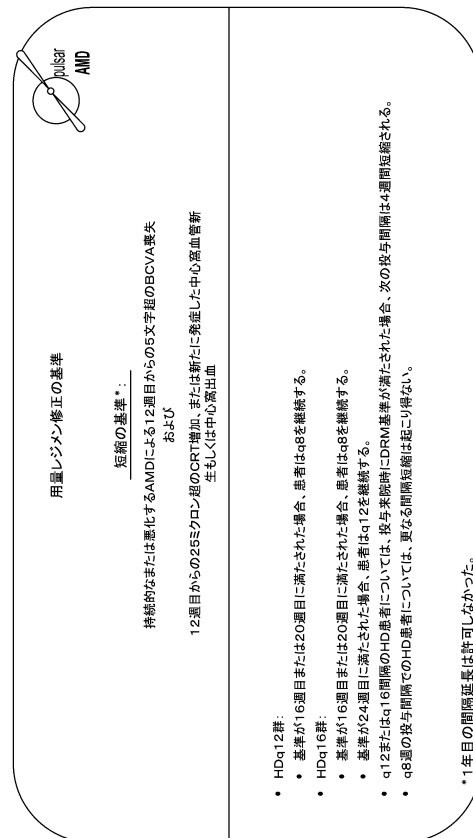
10

20

【図 3】



【図 4】

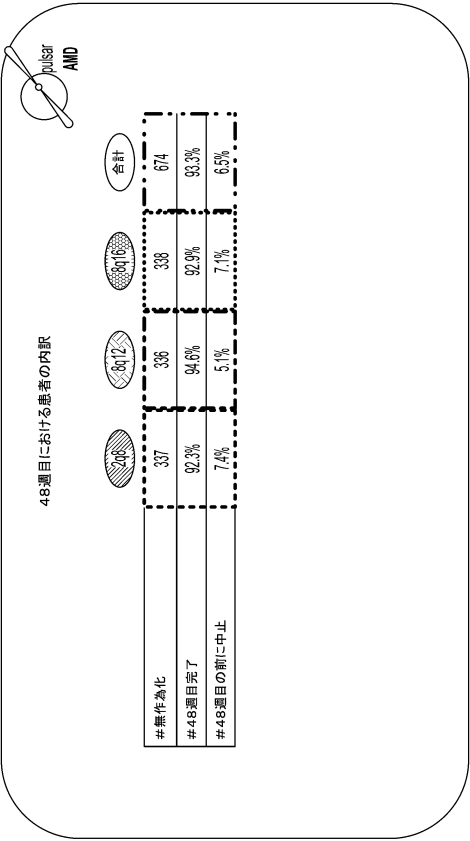


30

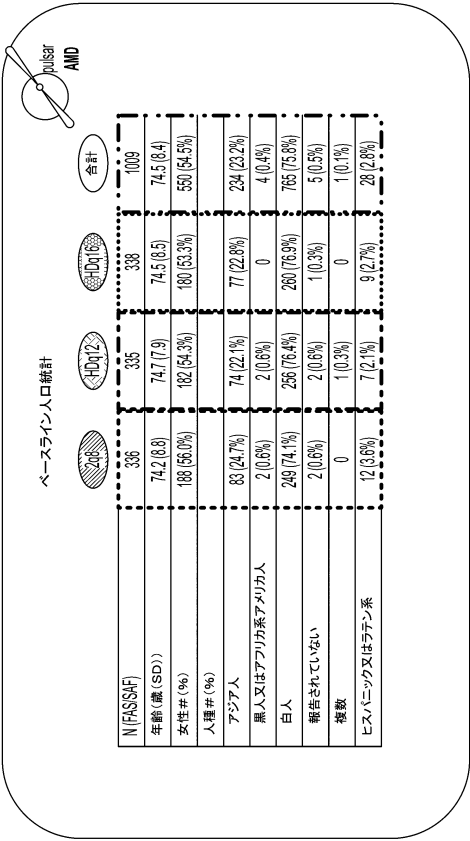
40

50

【図 5】



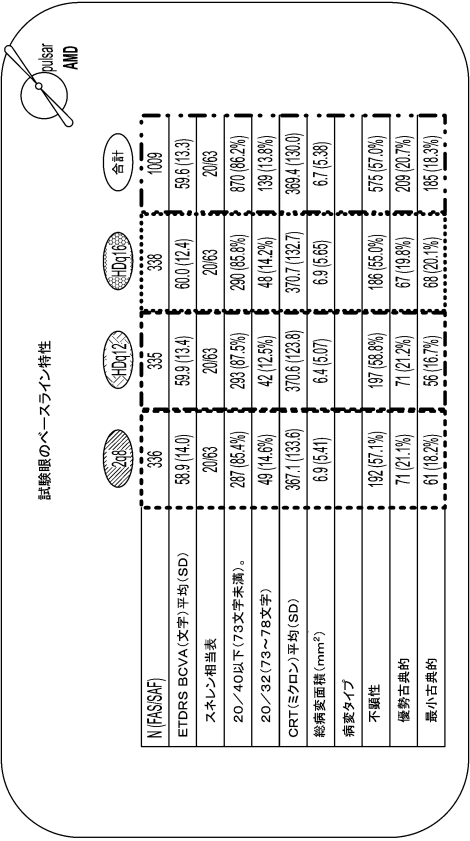
【図 6】



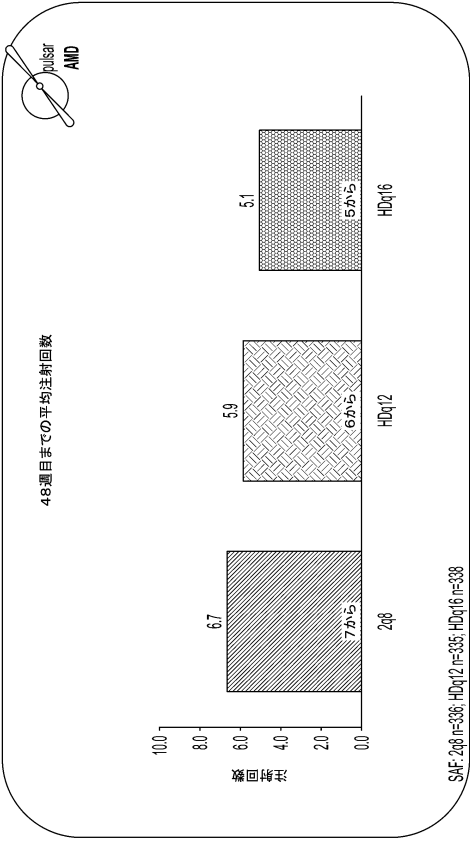
10

20

【図 7】



【図 8】

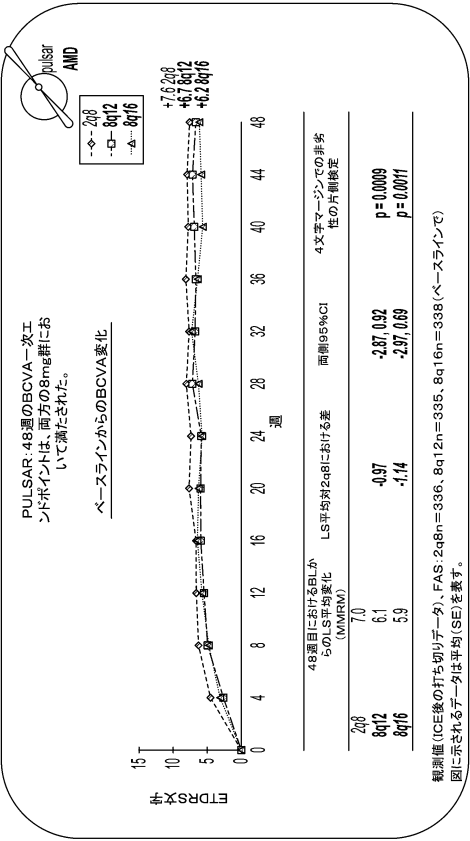


30

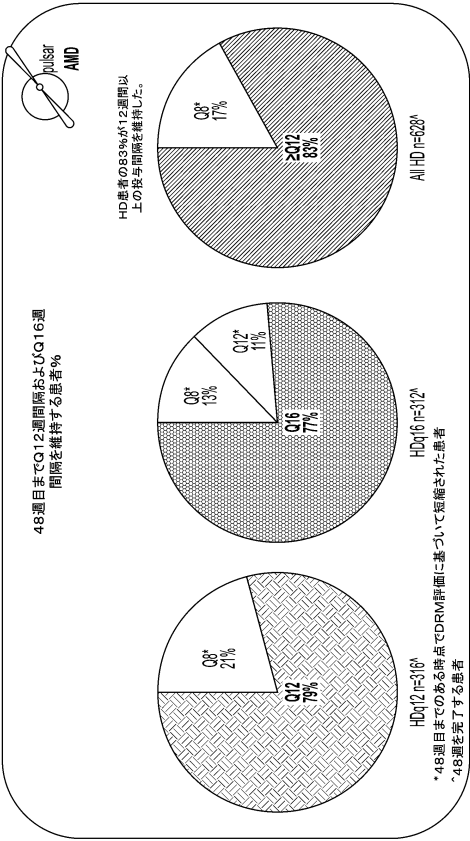
40

50

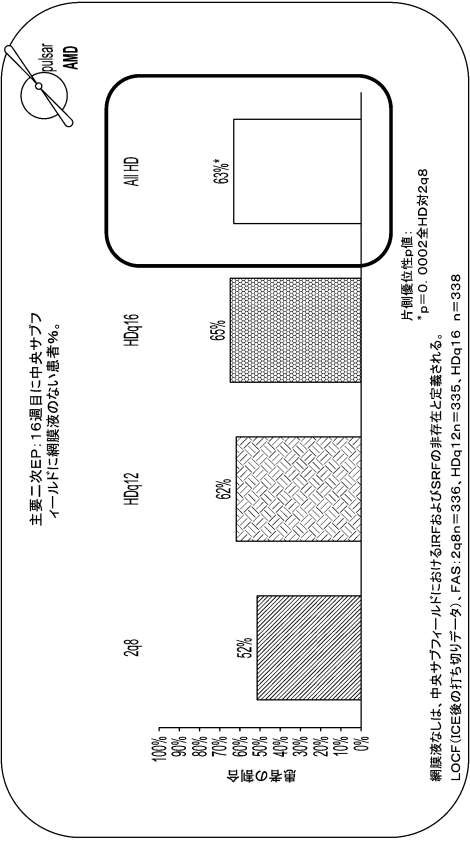
【図 9】



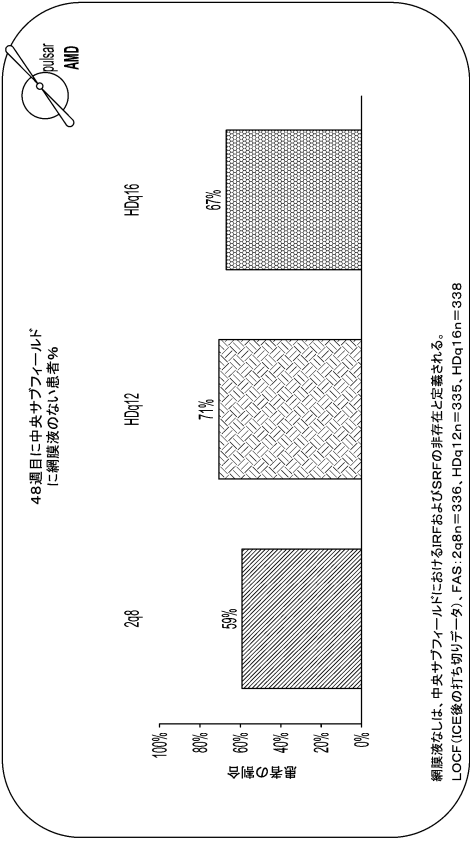
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

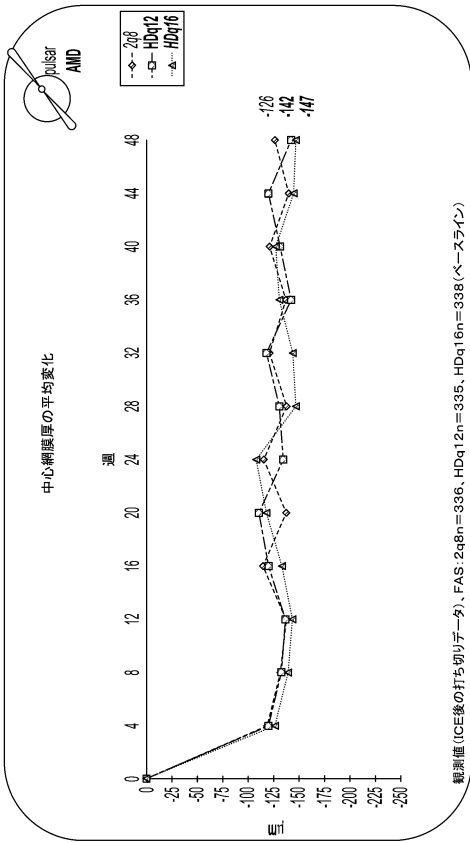
20

30

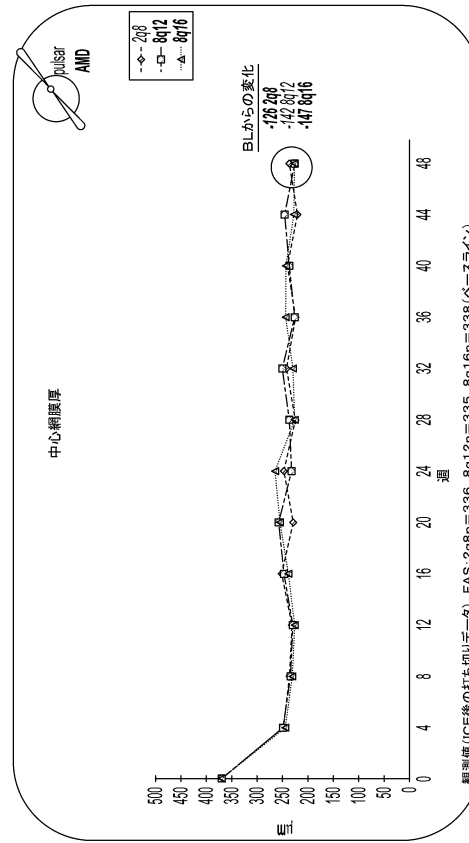
40

50

【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



【図 1 4 A】

48週目までの眼の重篤なTEAE

	2q8	HDq12	HDq16	全HD
N(SAF)	336	335	338	673
1以上のAEの患者数、n(%)	2(0.6%)	6(1.8%)	5(1.5%)	11(1.6%)
閉塞隅角緑内障	1(0.3%)	0	1(0.3%)	1(0.1%)
白内障	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)
脈絡膜剥離	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)
網膜剥離	0	3(0.9%)	1(0.3%)	4(0.6%)
網膜出血	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.3%)
皮膚裂傷	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
硝子体出血	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)
眼圧上昇	0	2(0.6%)	0	2(0.3%)

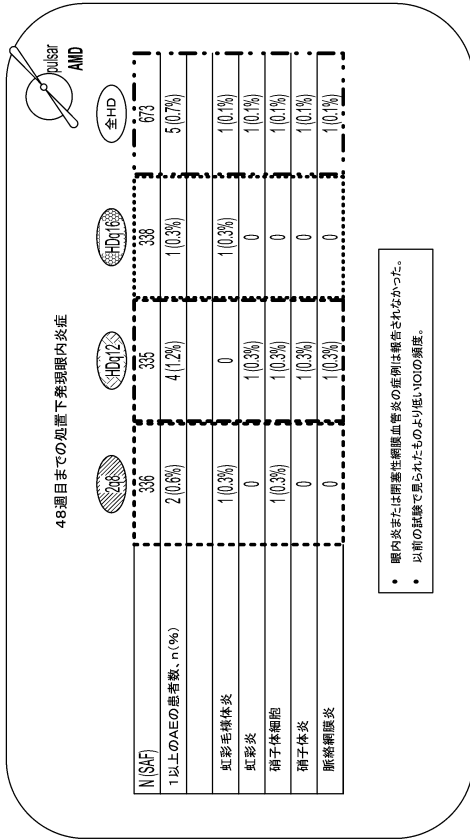
【図 1 4 B】

48週目までの最多眼AE

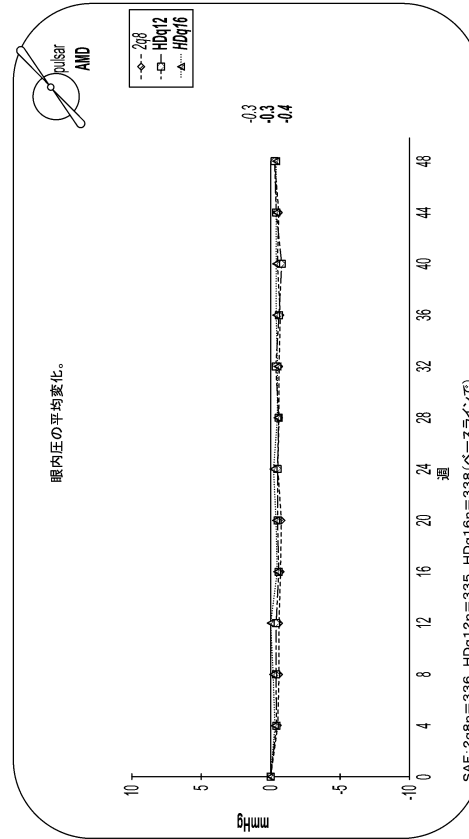
	2q8	HDq12	HDq16	全8mg
N(SAF)	336	335	338	673
1以上のAEの患者数(%)	39.9%	39.1%	38.5%	38.8%
白内障	3.0%	3.6%	3.6%	3.6%
眼圧上昇	1.8%	3.3%	2.7%	3.0%
網膜出血	4.5%	3.3%	3.0%	3.1%
網膜液	3.6%	3.0%	1.8%	2.4%
視力低下	6.3%	3.6%	5.9%	4.8%
硝子体液状化	3.3%	1.2%	3.6%	2.4%

*試験開始における任意の眼如置下検出AE
AE重篤な有害事象

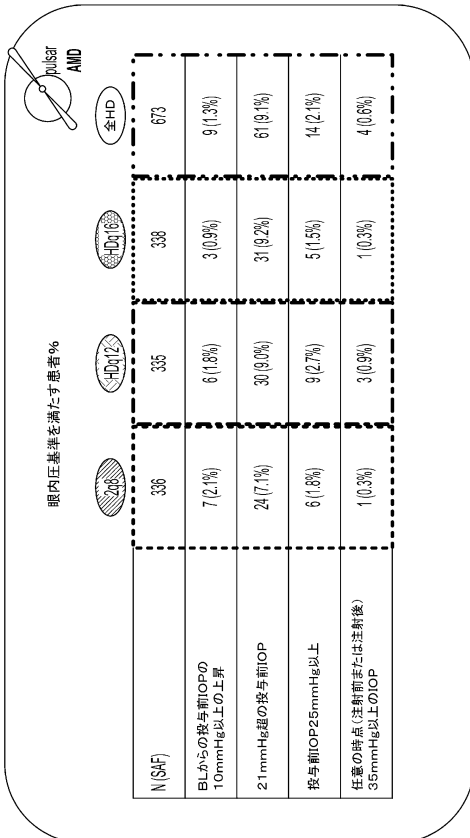
【図 15】



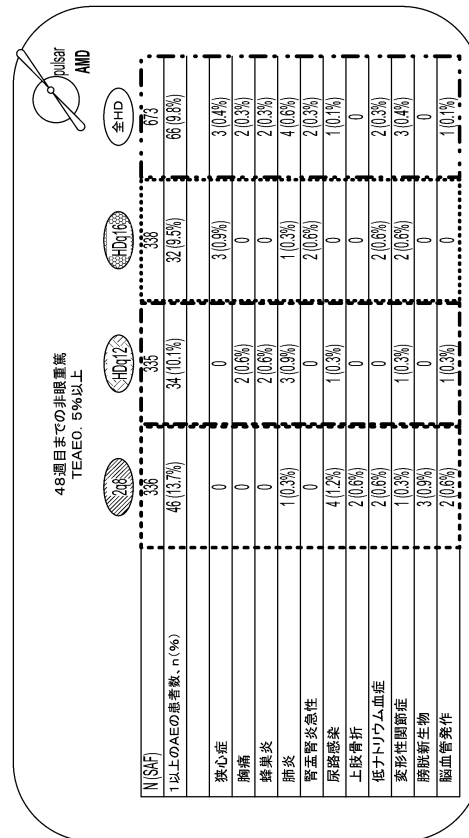
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

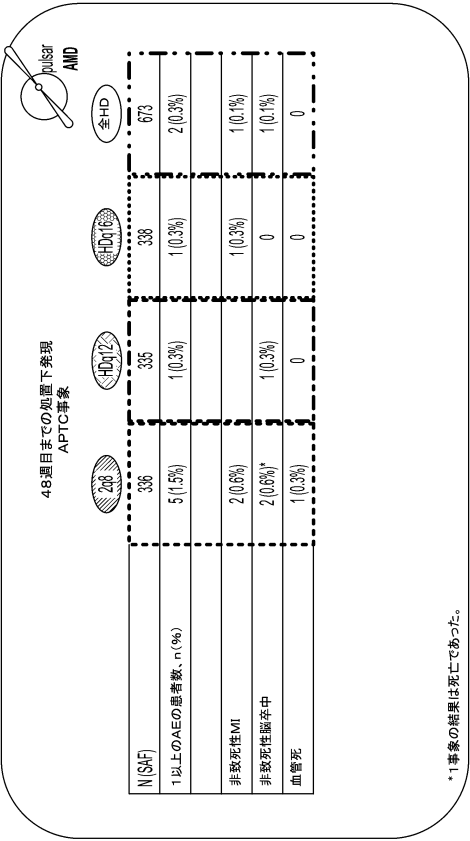
20

30

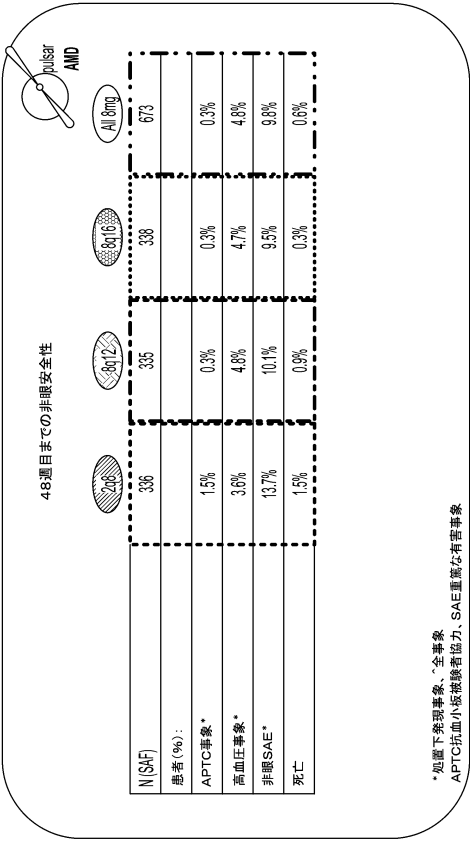
40

50

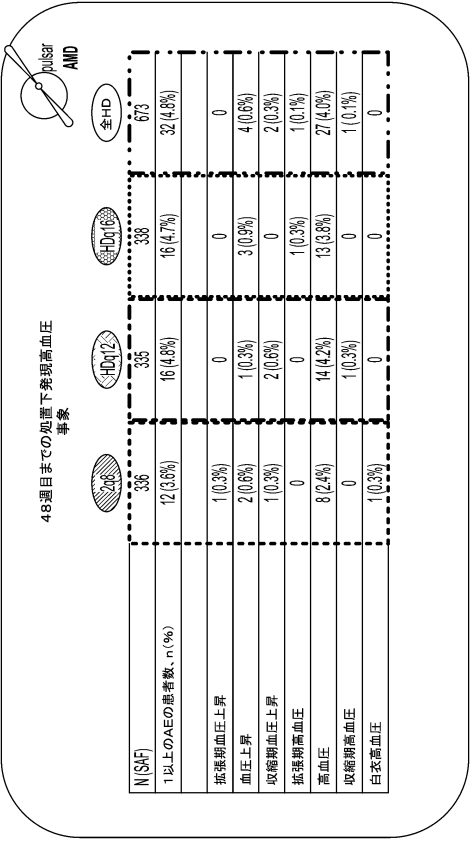
【図 19 A】



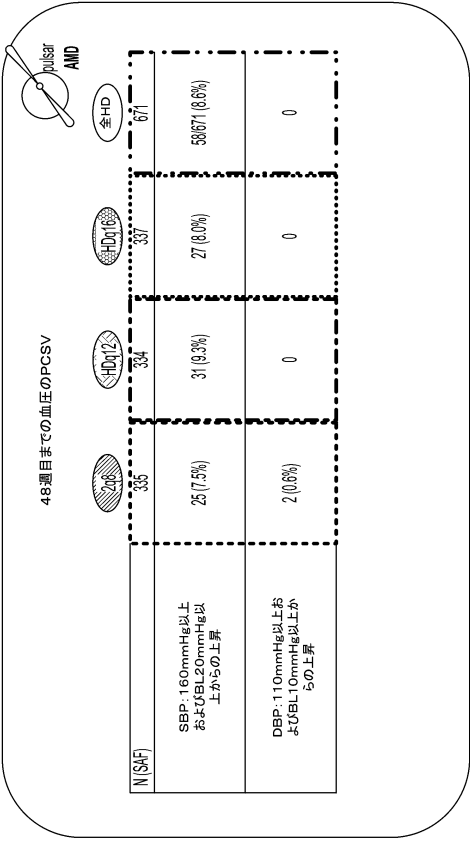
【図 19 B】



【図 20】



【図 21】



10

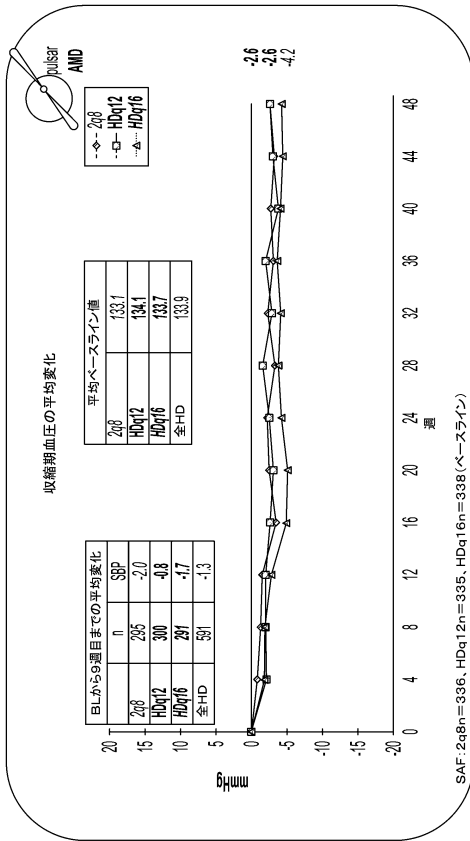
20

30

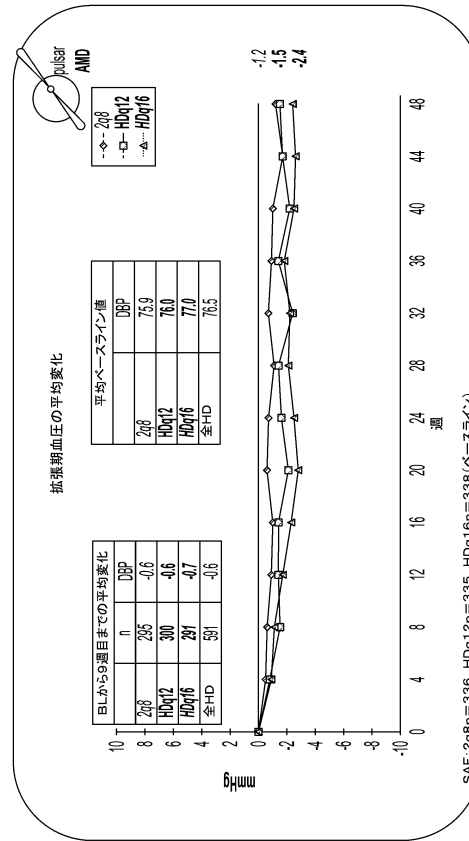
40

50

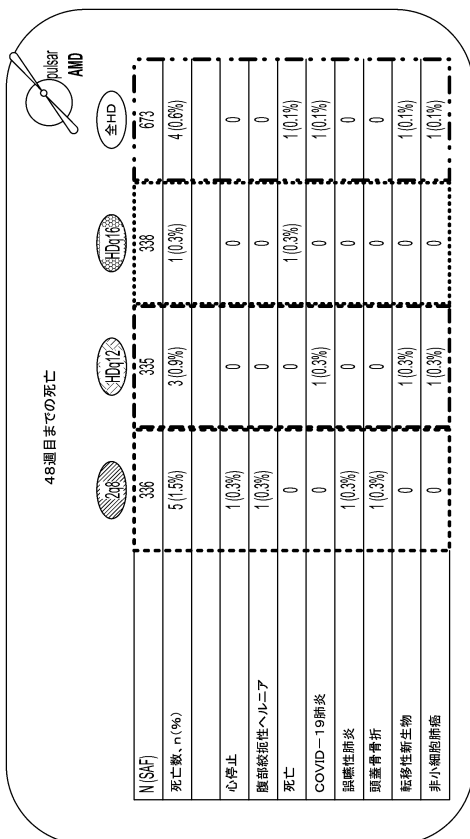
【図 2 2】



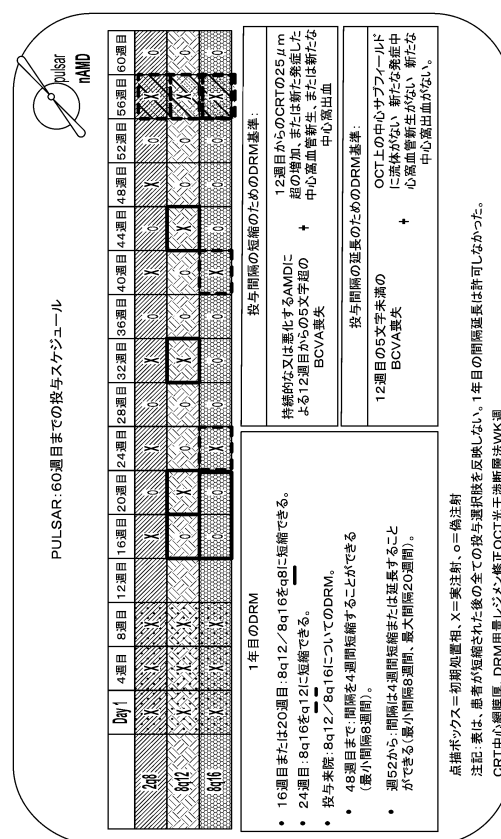
【図 2 3】



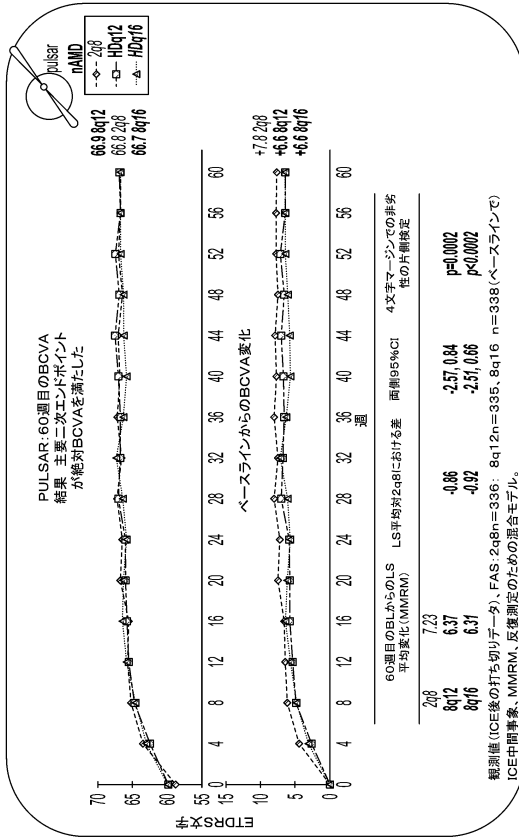
【図 2 4】



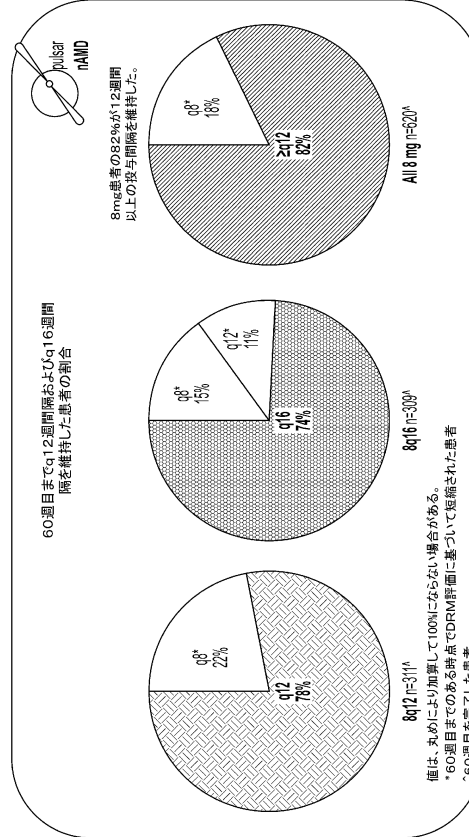
【図 2 5】



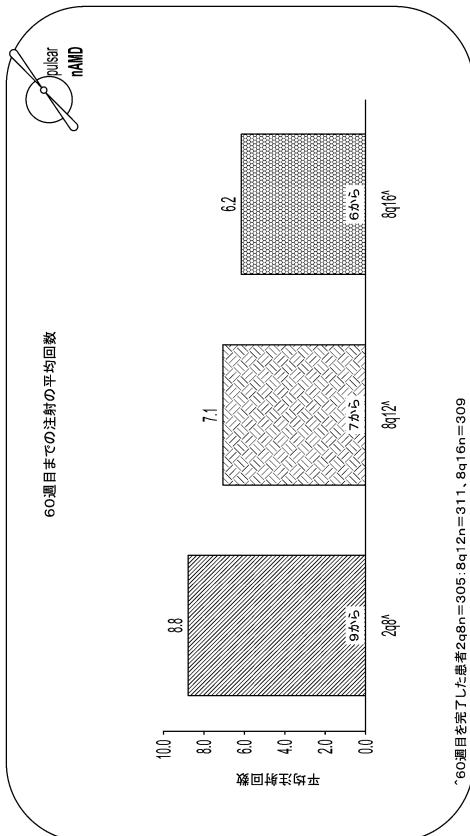
【図 2 6】



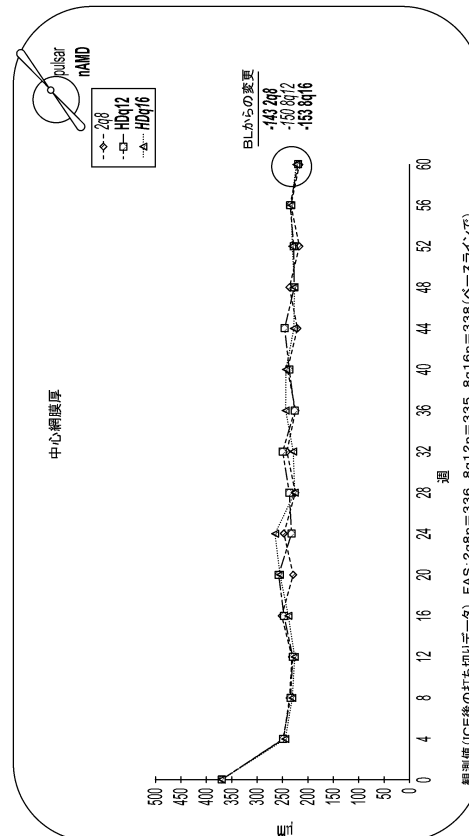
【図 2 7】



【図 2 8】



【図 2 9 A】



10

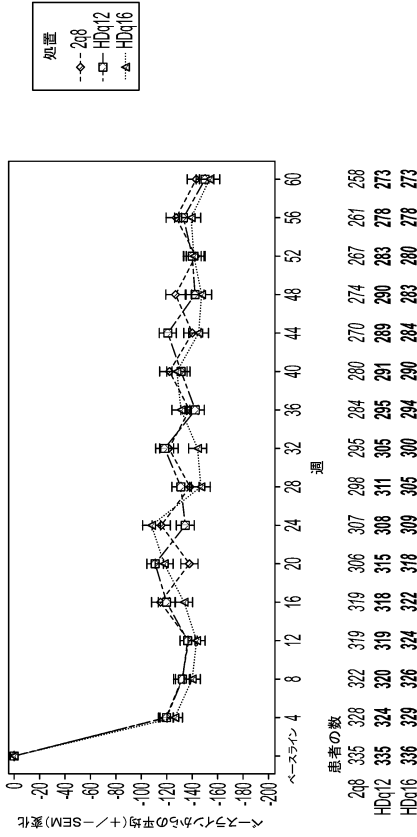
20

30

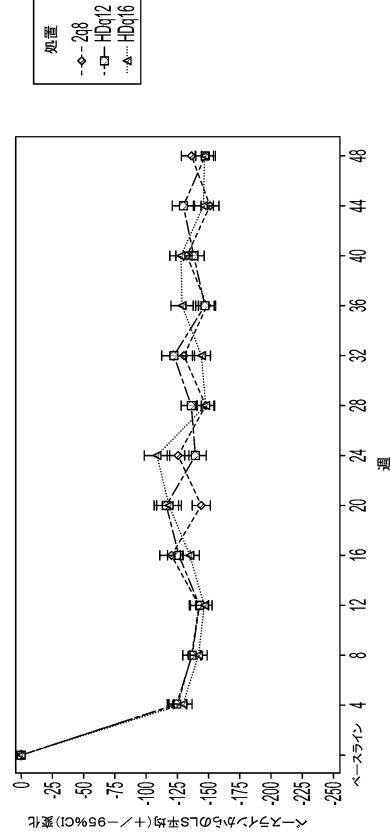
40

50

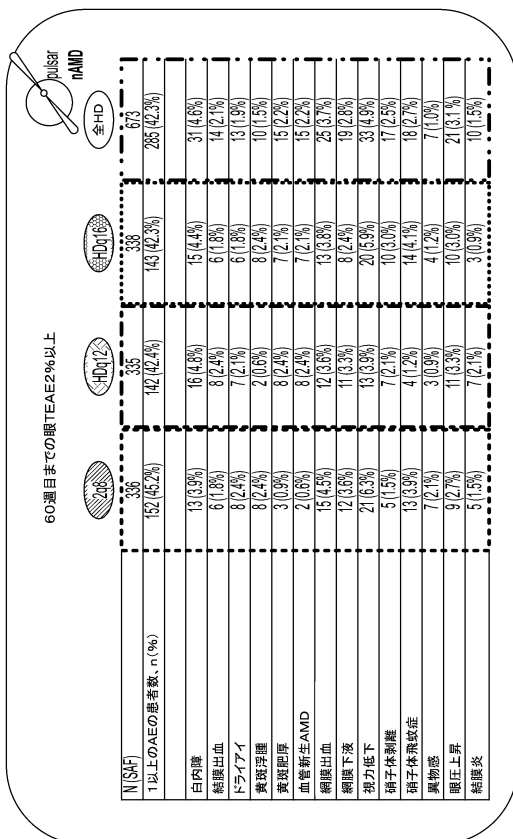
【図 29 B】



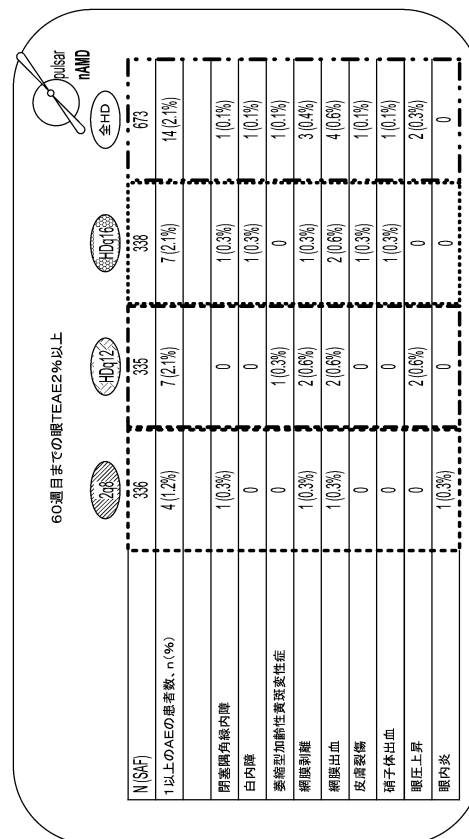
【図 29 C】



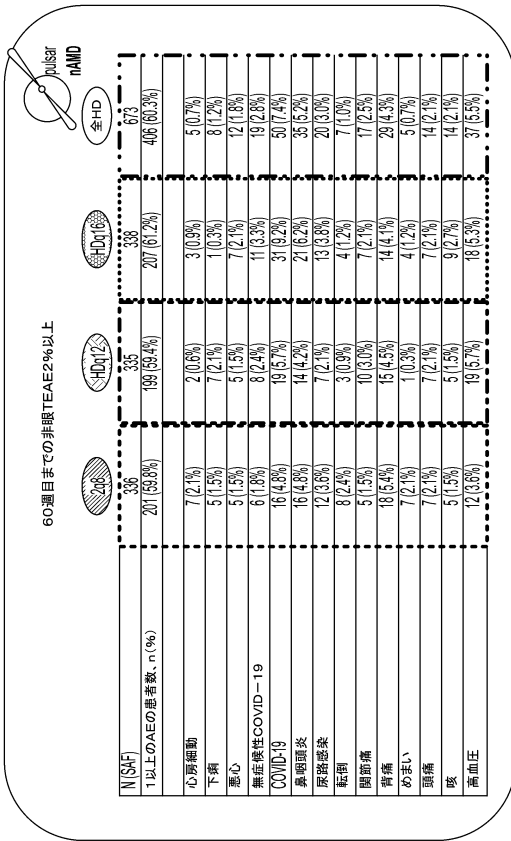
【図 30 A】



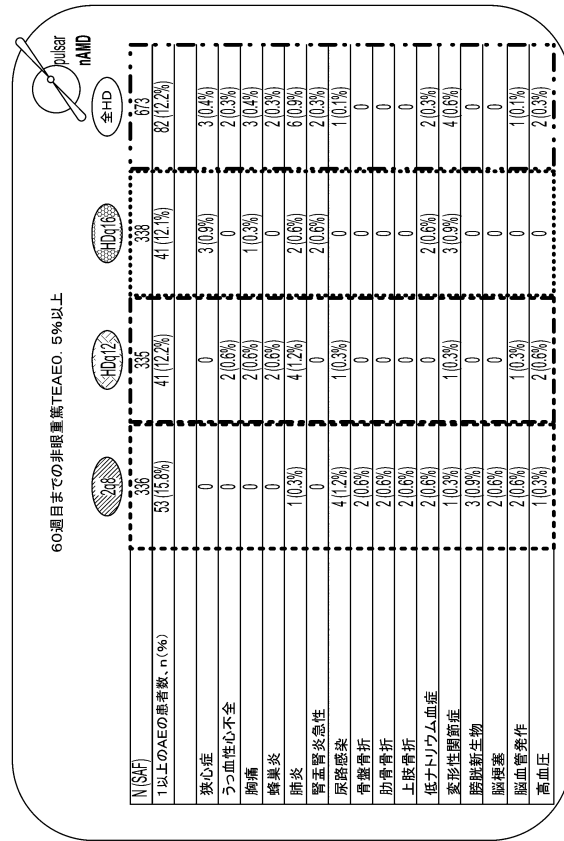
【図 30 B】



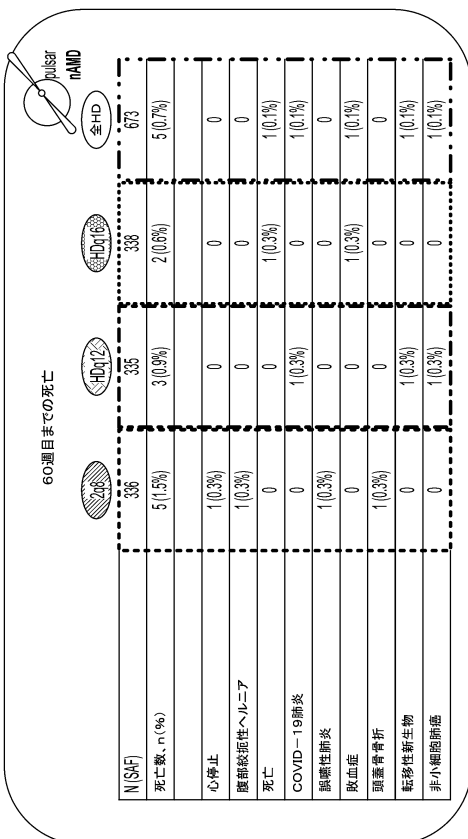
【図 30 C】



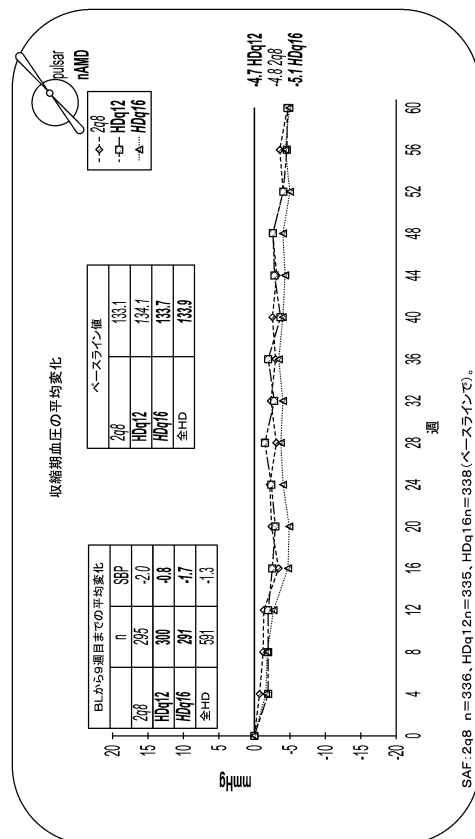
【図 30 D】



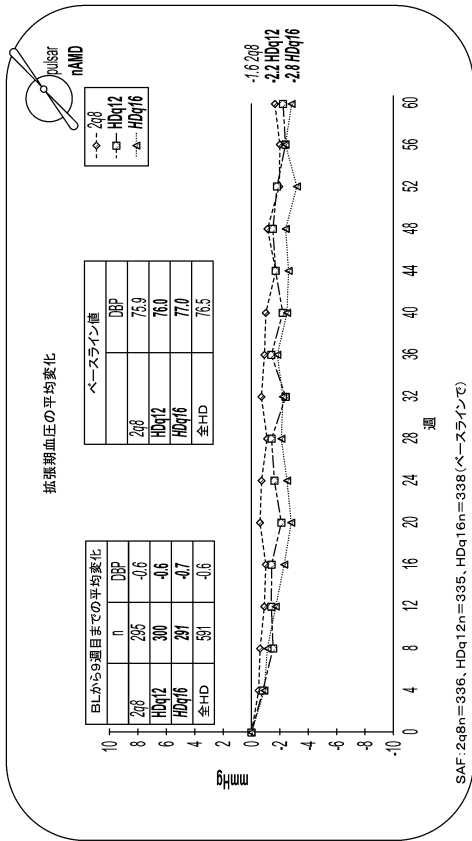
【図 30 E】



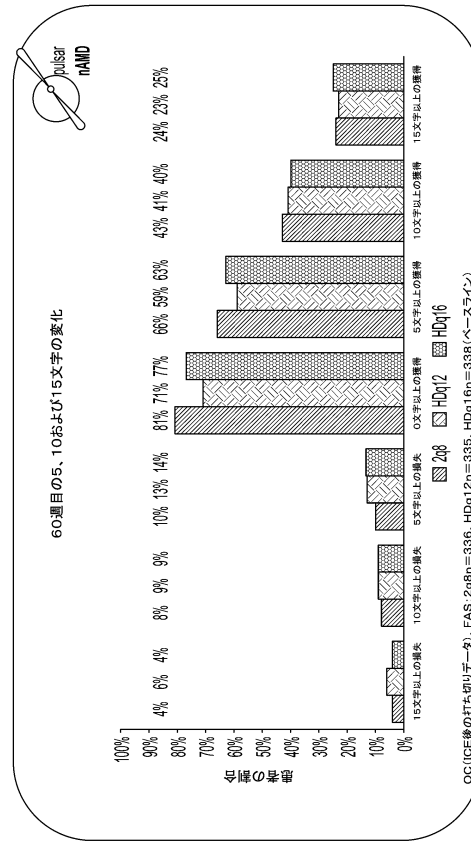
【図 30 F】



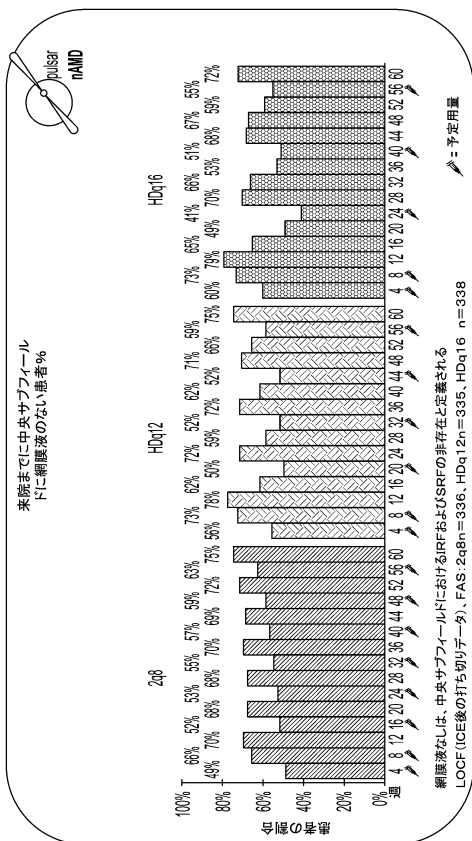
【 図 3 0 G 】



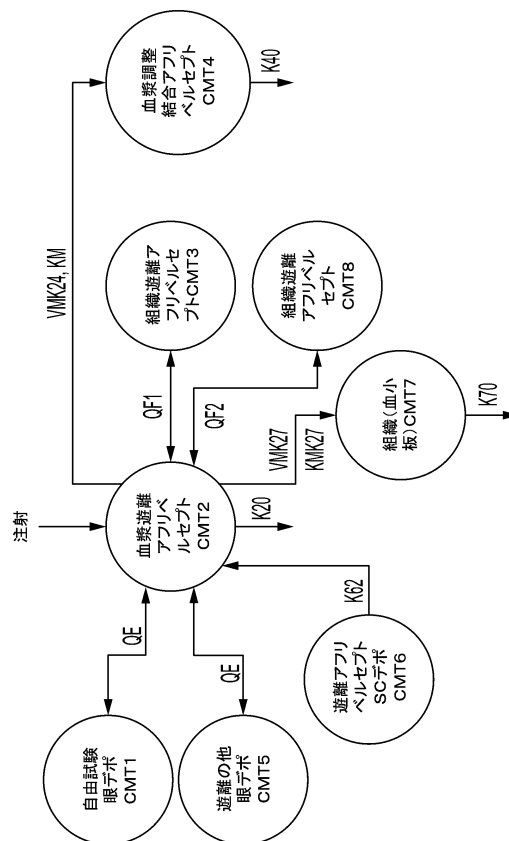
【図 3 1】



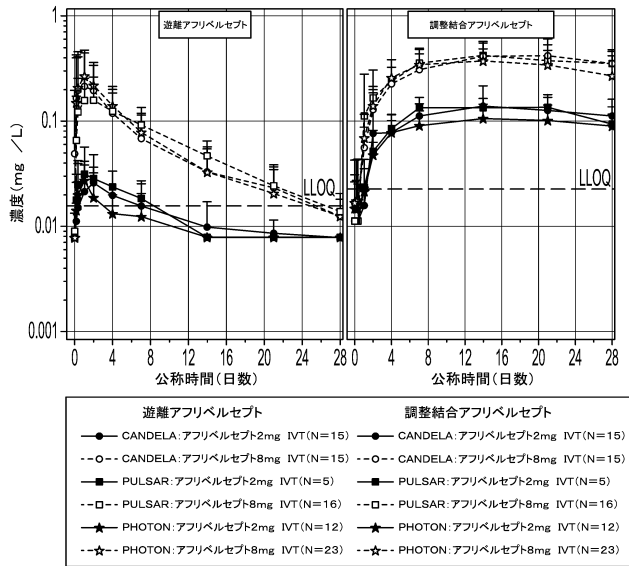
【図 3 2】



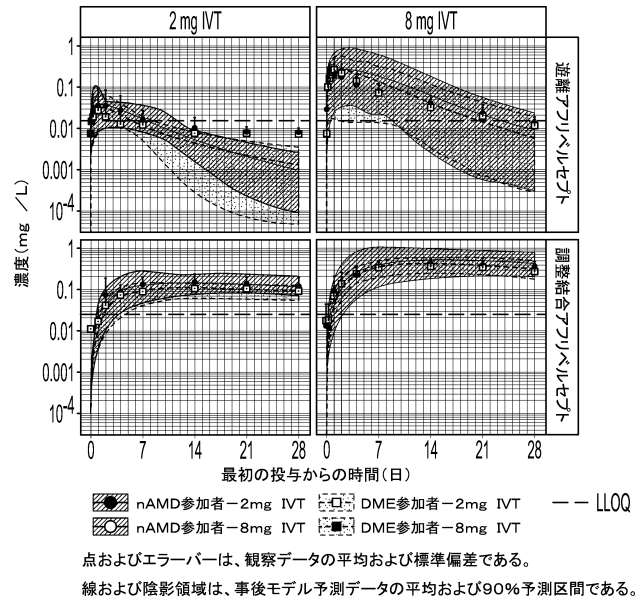
【圖 3 3】



【図 3 4】

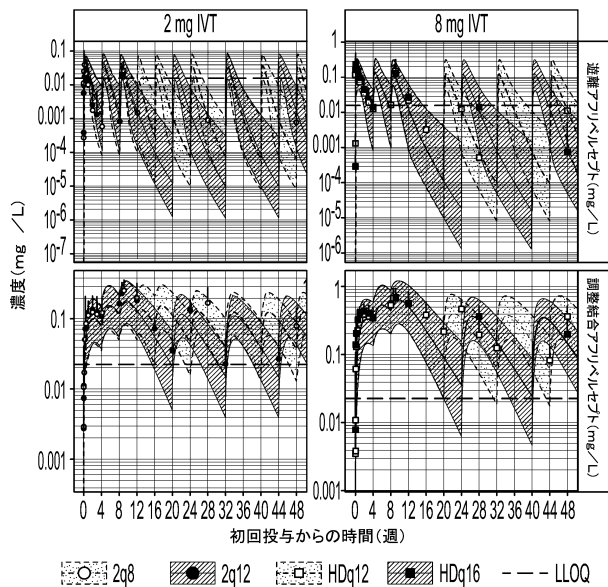


【図 3 5】

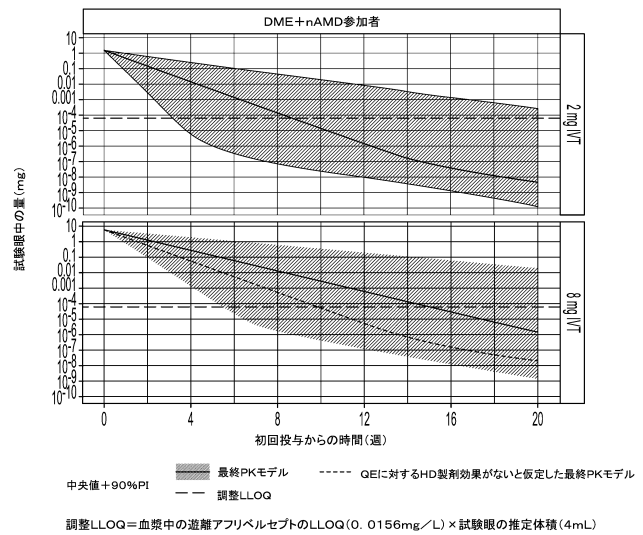


10

【図 3 6】



【図 3 7】



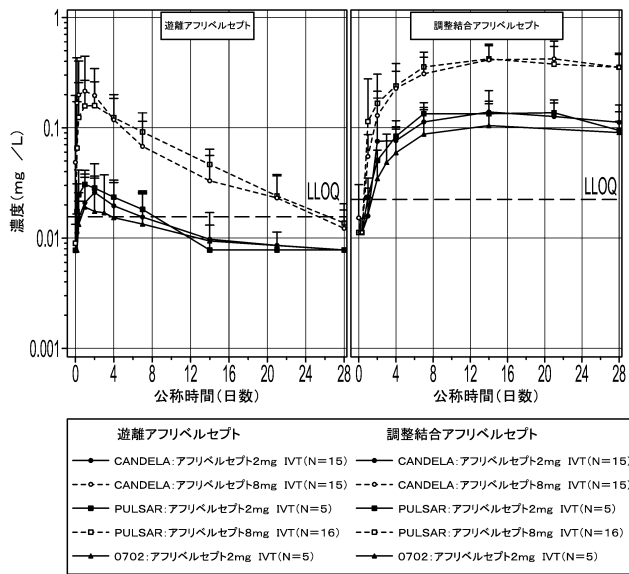
20

30

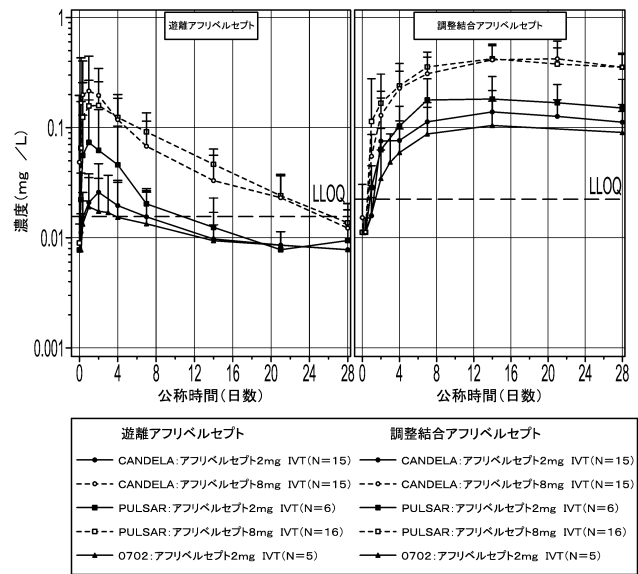
40

50

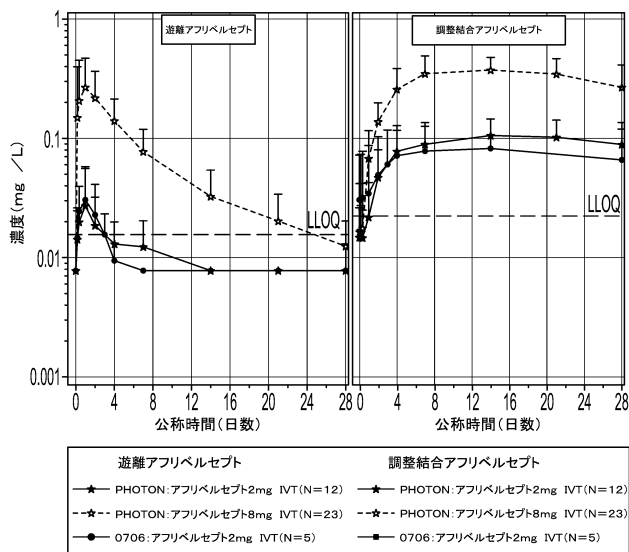
【図 38】



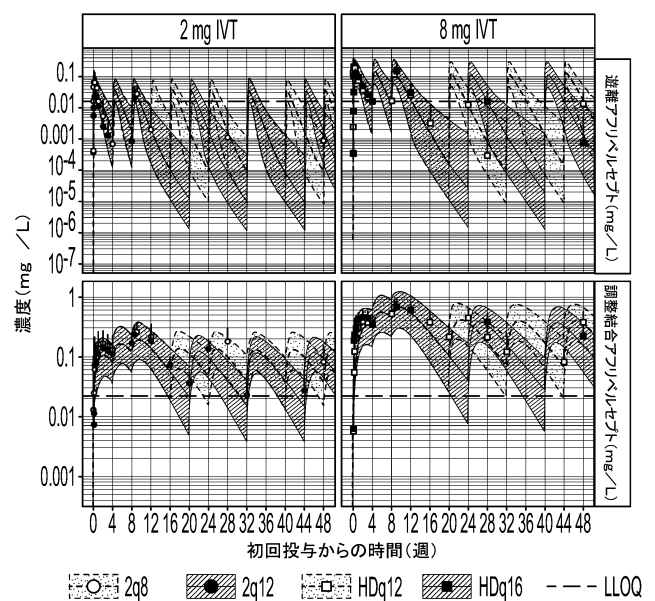
【図 39】



【図 40】



【図 41】



点およびエラーバーは、観察データの平均および標準偏差である。

線および陰影領域は、シミュレートされたデータの中央値および90%予測区間である。

10

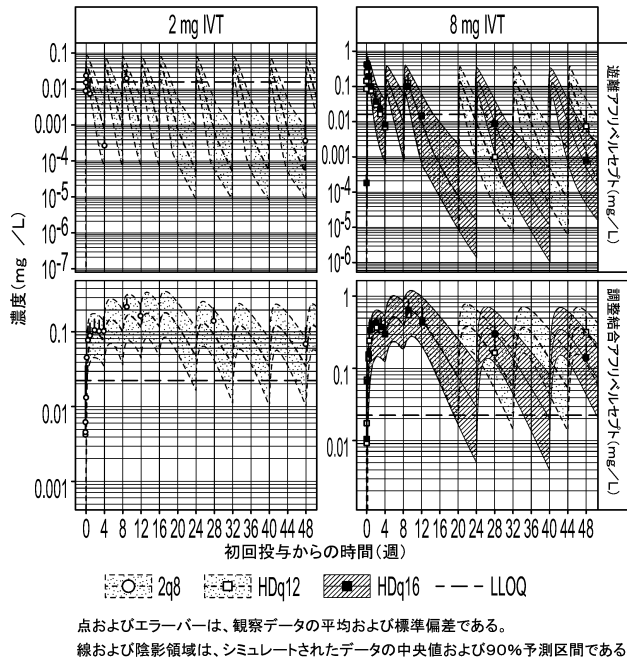
20

30

40

50

【図 4 2】



10

【配列表】

20

2023135646000001.xml

【外国語明細書】

2023135646000115.pdf

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C O 7 K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28	
C O 7 K 19/00 (2006.01)	C O 7 K 19/00	
(32)優先日 令和4年9月29日(2022.9.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/412,165		
(32)優先日 令和4年9月30日(2022.9.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/421,298		
(32)優先日 令和4年11月1日(2022.11.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/434,920		
(32)優先日 令和4年12月22日(2022.12.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/444,480		
(32)優先日 令和5年2月9日(2023.2.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 63/447,582		
(32)優先日 令和5年2月22日(2023.2.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 3,190,733		
(32)優先日 令和5年2月22日(2023.2.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 カナダ(CA)		
弁理士 結田 純次		
(74)代理人 100140132		
弁理士 竹林 則幸		
(74)代理人 100216105		
弁理士 守安 智		
(72)発明者 ロバート・エル・ヴィッティ アメリカ合衆国ニュージャージー州07675・オールド・タッパン・ウェストミンスター・ブレイス15		
(72)発明者 アリソン・ジェイ・バーライナー アメリカ合衆国ニューヨーク州10025・ニューヨーク・アパートメント10シー・ウェスト95ストリート215		
(72)発明者 カレン・チュー アメリカ合衆国ニューヨーク州10605・ホワイト・プレーンズ・リッチベル・ロード73		
(72)発明者 フリードリヒ・アスムス ドイツ連邦共和国ベルリン14129・アイテルーフリッツーシュトラッセ2		
(72)発明者 セルジョ・カシミロ・ダ・シルバ・リアル スイス国ライナハ4153・イン・デン・シュタインレーベン6アー		
(72)発明者 トーマス・アイシング ドイツ連邦共和国ランゲンフェルト40764・キルシュバウム15		

(72)発明者 ケイ・ディー・リッテンハウス

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 8 6 9 . ランドルフ . リッジウッド・ドライブ 1 5

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB11 CC10 DD51Z DD67 FF36 FF63

4C085 AA14 BB11 BB17 DD62 EE01 GG01

4H045 AA10 AA30 BA10 BA41 CA40 EA20