(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公開特許公報(A)　　(11)公開番号
特開2023-135645
(P2023-135645A)
(43)公開日　令和5年9月28日(2023.9.28)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	ＺＮＡ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		

審査請求　未請求　請求項の数　98　ＯＬ　外国語出願　（全237頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-39397(P2023-39397)
(22)出願日　令和5年3月14日(2023.3.14)
(31)優先権主張番号　63/319,865
(32)優先日　令和4年3月15日(2022.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/404,511
(32)優先日　令和4年9月7日(2022.9.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/404,889
(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　63/411,589
最終頁に続く

(71)出願人　597160510
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
ＲＥＧＥＮＥＲＯＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
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
(71)出願人　507021757
バイエル・ヘルスケア・エルエルシー
Ｂａｙｅｒ　ＨｅａｌｔｈＣａｒｅ　ＬＬＣ
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・ブールバード１００
(74)代理人　100127926
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】糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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回また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１５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糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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回また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、
・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。
【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、２ｍｇまたは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８ｍｇ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３】
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、２ｍｇまたは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、８ｍｇ以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後、約０．３７～０．４６ｍＬ／日または０．４１ｍＬ／日である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【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２ｍｇまたは４ｍｇ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８ｍｇ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２ｍｇまたは４ｍｇ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２ｍｇまたは４ｍｇ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８ｍｇ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８ｍｇ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が定量下限（ＬＬＯＱ）に到達する時間を、約２ｍｇまたは４ｍｇ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８ｍｇ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０．０１５６ｍｇ／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前記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２ｍｇのアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の前記血漿中の遊離アフリベルセプトが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または１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記８ｍｇ以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の前記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８ｍｇ以上のアフリベルセプトの硝子体内注射後に被験者の前記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】
４ｍｇ以下が、約２ｍｇまたは２～４ｍｇ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、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫に罹患している、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】

前記８ｍｇ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８ｍｇ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８ｍｇ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８ｍｇ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。
【請求項２１】
前記８ｍｇ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８ｍｇ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１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記８ｍｇ以上のアフリベルセプトが、水性医薬製剤中にあり、前記水性医薬製剤が、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それぞれ含む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、前記製剤は、約５．０～約６．８のｐＨを有し、前記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、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
－必要とする被験者において、糖尿病性網膜症（ＤＲ）および／または糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）を処置または予防するため、
－ＤＲおよび／またはＤＭＥ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、または
－ＤＲおよび／またはＤＭＥ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。
【請求項２５】
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、必要とする被験者において血管新生加齢性黄斑変性症（ＤＭＥ）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】

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（ＤＭＥ）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２７】
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１６週間後に投与される、必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）および／または血管新生加齢性黄斑変性症（ＤＭＥ）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２８】
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２０週間後に投与される、必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）および／または血管新生加齢性黄斑変性症（ＤＭＥ）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２９】
必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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。

【請求項３０】
必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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。

【請求項３１】
必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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３２】
必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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３３】
必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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３４】
必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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３５】
必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）を２０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３６】
必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）を処置または予防するための方法であって、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）を２０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３７】
８ｍｇ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糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）または糖尿病性網膜症（ＤＲ）を処置または予防するための方法であって、前記８ｍｇ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）の注射を前記被験者に投与することと、次いで、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間隔で、前記８ｍｇのアフリベルセプトの注射を投与することとを含む、方法。
【請求項３８】
必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を治療または予防する方法であって、
（１）前記被験者が２ｍｇ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、８ｍｇの前記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）前記被験者が２ｍｇ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８ｍｇ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）前記被験者が２ｍｇ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８ｍｇ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２ｍｇ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８ｍｇ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、

（５）前記被験者が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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、８ｍｇ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）前記被験者が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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、１回目の８ｍｇ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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、２回目の８ｍｇ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）前記被験者が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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、１回目の８ｍｇ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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、８ｍｇ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）前記被験者が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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、１回目の８ｍｇ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）前記被験者が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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、２回目の８ｍｇ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、

（１２）前記被験者が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、前記方法は、前記被験者に、その２カ月後に、１回目の８ｍｇ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）前記被験者が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１カ月後に、３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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、８ｍｇ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、

（１４）前記被験者が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１カ月後に、３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、前記方法は、前記被験者に、その１カ月後に、１回目の８ｍｇ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、

（１５）前記被験者が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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、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８ｍｇ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、

（１６）前記被験者が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１カ月後に、３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、前記方法は、前記被験者に、その２カ月後に、１回目の８ｍｇ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、

（１７）前記被験者が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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、その１カ月後に、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を投与されており、次いで、前記方法は、その２カ月後に、８ｍｇ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、

（１８）前記被験者が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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、その１カ月後に、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、２カ月後に、１回目の８ｍｇ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、

（１９）前記被験者が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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、次いで、前記方法は、前記被験者に、２カ月後に、２回目の８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その１２または１６または２０週間後に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、１２または１６週間毎に８ｍｇ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）前記被験者が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１カ月後に、３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、４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、前記方法は、前記被験者に、その２カ月後に、１回目の８ｍｇ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、
（２１）前記被験者が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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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の２か月後に、８ｍｇ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、
（２２）前記被験者が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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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の２か月後に、１回目の８ｍｇ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、
（２３）前記被験者が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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、最後のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の維持用量の２カ月後に、２回目の８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その後１２または１６または２０週間後に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、１２または１６または２０週間毎に８ｍｇ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、
または
（２４）前記被験者が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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、最後のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の維持用量の２カ月後に、１回目の８ｍｇ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週間後に投与され、
（ｉｉ）前記ＨＤｑ１６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１６週間後に投与され、
および
（ｉｉｉ）前記ＨＤｑ２０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２０週間後に投与される、方法。
【請求項３９】
糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための方法であって、前記障害を処置または予防するための投薬レジメンを受けている、それを必要とする被験者において、
（ａ）前記被験者が８ｍｇ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８ｍｇのＶＥＧＦ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８ｍｇのＶＥＧＦ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、
または
（ｂ）前記被験者が８ｍｇ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８ｍｇ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、
または
（ｃ）前記被験者が８ｍｇ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１２または１６または２０週間後に、１回目の８ｍｇ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）前記被験者が８ｍｇ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維持用量の１２または１６または２０週間後に、８ｍｇ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週間後に投与され、

（ｉｉ）前記ＨＤｑ１６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１６週間後に投与され、

および

（ｉｉｉ）前記ＨＤｑ２０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２０週間後に投与される、方法。

【請求項４０】

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

前記被験者が、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２ｍｇ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要求する前記血管新生眼障害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２ｍｇのＶＥＧＦ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、

８ｍｇのＶＥＧＦ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１０または１２週間後に前記被験者を評価し、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、１２週間毎または１６週間毎に８ｍｇのＶＥＧＦ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、または

前記投与することの約８または１０または１２週間後に前記被験者を評価し、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週間後に前記被験者を再評価し、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のＶＥＧＦ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４１】

前記被験者が、

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の前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の４回の二次用量、続いて、約２ｍｇ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要求する、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４２】

必要とする被験者において糖尿病性網膜症または糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法であって、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または１６週間後に投与され、

直前の用量の約１２または１６週間後に１回または複数回の前記三次用量を投与された後に、前記三次用量の間隔を、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、または

・１６週間から２０週間に延長することを含む、方法。

【請求項４３】

前記処置中に、前記被験者が、

（ａ）５文字未満のＢＣＶＡの喪失、および／または

（ｂ）３００または３２０μｍ未満のＣＲＴを呈する、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】

前記被験者のＢＶＣＡおよび／またはＣＲＴを評価することと、前記被験者が、

（ａ）５文字未満のＢＣＶＡの喪失、および／または

（ｂ）３００または３２０μｍ未満のＣＲＴを呈する場合、

前記三次用量の間隔を延長することとをさらに含む、請求項４２～４３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４５】

必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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回または複数回の前記三次用量を投与された後に、前記三次用量の間隔を、

・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、方法。

【請求項４６】

前記処置中に、前記被験者が、
（ａ）ベースラインと比較して１０文字超のＢＣＶＡの喪失、および／または
（ｂ）ベースラインと比較してＣＲＴの５０μｍ超の増加を呈する、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記被験者のＢＶＣＡ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の喪失、および／または
（ｂ）ベースラインと比較してＣＲＴの５０μｍ超の増加を呈する場合、
前記三次用量の間隔を短縮することと、をさらに含む、請求項４５～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
処置の開始後１６週または２０週目に、
（ａ）処置の開始後約１２週目に観察されたＢＣＶＡと比較して、ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）において５文字超が喪失している、
（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、
前記三次用量の間隔を１２週間または１６週間から８週間に短縮する、または
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、
前記三次用量の間隔を１６週間から１２週間に短縮する、請求項１～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫の処置または予防を必要とするための方法であって、前記被験者の眼に、３回の用量の約８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を、約１１４．３ｍｇ／ｍｌのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を含む製剤中で４週間に１回の間隔で投与することを含み、前記３回の用量後、１２、１６、または２０週目まで延長された間隔で前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の１回または複数回用量を投与することを含む、方法。
【請求項５０】
必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を処置および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、
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の間隔で前記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、
前記間隔を延長するための基準が、
１．５文字未満のＢＣＶＡの喪失、および／または
２．３００または３２０マイクロメートル未満のＣＲＴを含み、
前記間隔を短縮するための基準が、
１．１０文字超のＢＣＶＡの喪失、
持続的なもしくは悪化するＤＭＥ、および／または

３．５０マイクロメートル超のＣＲＴの増加を含む、方法。
【請求項５１】
前記間隔を延長するための基準が、
１．１２週目からの５文字未満のＢＣＶＡ、および
ＳＤ－ＯＣＴで測定される、３００または３２０マイクロメートル未満のＣＲＴの両方を含み、
および／または、前記間隔を短縮するための基準が、
持続的なまたは悪化するＤＭＥによる１２週目からの１０文字超のＢＣＶＡの喪失、および
２．１２週目からの５０マイクロメートル超のＣＲＴの増加を含む、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
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４９～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
１回または複数回の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、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防する方法であって、前記被験者の眼に、約８ｍｇ以上の前記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、方法。
【請求項５４】
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、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回または複数回の用量を投与することを含む、方法。
【請求項５５】
前記血管新生性眼障害が、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫である、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
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５４～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
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つまたは複数を有する被験者が、
前記眼へのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の投与から除外される、請求項１～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
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、
いずれか１つまたは複数が前記被験者において見出される場合、前記被験者を前記投与

から除外する工程とをさらに含む、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
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１～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
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、
●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）前記バイアル中の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、前記ＶＥＧＦ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）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）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）前記ルアーロックシリンジの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、前記フィルタ針を前記バイアルのストッパの中心に押し込むことと、
（７）前記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、前記フィルタ針のベベルが液体中に沈む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の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）前記プランジャの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１～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
ＶＥＧＦ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１～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記被験者が、
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の前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の４回の二次用量、続いて、約２ｍｇ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要求する、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための投与レジメンを受けており、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２ｍｇのＶＥＧＦ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１～６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
－１回また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、
－１２～２０週間が約１２週間である、
－１２～２０週間が約１６週間である、
－１２～２０週間が約２０週間である、
－１２～２０週間が約１２～１６週間である、
－８～１６週間が約１２週間である、
－８～１６週間が約１６週間である、
－８～１６週間が約１２～１６週間である、
－２～４週間が約４週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量である、
－１２～２０週間が約１２週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量である、
－１２～２０週間が約１６週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量である、
－１２～２０週間が約２０週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量である、
－１２～２０週間が約１２～１６週間であり、１回また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回または複数回の二次用量が２回の二次用量であり、前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、
－１２～２０週間が約１２週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量であり、前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、
－１２～２０週間が約１６週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量であり、前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質がアフリベルセプトである、
－１２～２０週間が約２０週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量であり、前記ＶＥＧＦ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
－１２～２０週間が約１２～１６週間であり、１回または複数回の二次用量が２回の二次用量であり、ＶＥＧＦ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１～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記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、請求項１～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
前記８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、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１～６４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６６】
前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、
（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、または
（ｖｉ）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、請求項１～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、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、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、Ａ～ＫＫＫＫからなる群から選択される水性医薬製剤中にある、請求項１～６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、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中にある、請求項１～６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
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１～６９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、プレフィルドシリンジから投与される、請求項１～７０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】
前記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７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、３０ゲージ×１／２インチの無菌注射針で硝子体内注射される、請求項１～７２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
前記被験者が、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を以前に投与されている、請求項１～７３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７５】
１回または複数回のさらなるＶＥＧＦ受容体融合タンパク質用量が投与される、請求項１～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７６】
２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、４０ｍｇ／ｍｌのＶＥＧＦ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１～７４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、
ｐＨ６．２で、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％のポリソルベート２０、および５％のスクロースを含む医薬製剤中にある、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
８ｍｇのＶＥＧＦ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１～７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７９】
８ｍｇのＶＥＧＦ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１～７８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５．８のｐＨを有する水性医薬製剤中にある、請求項１～７９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
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中にある、請求項１～８０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８２】
８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、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、請求項１～８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８３】
前記８ｍｇ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１～８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８４】
前記８ｍｇ以上のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、
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、以下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、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、請求項１～８３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８５】
８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、
●１００ｍｇ／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、
●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２０、１０ｍＭのアルギニン、ｐＨ５．８、
●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、５０ｍＭのＬ－アルギニン、ｐＨ５．９～６．５、
●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、５０＋５ｍＭのＬ－アルギニン、ｐＨ５．５～６．１、
●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、
●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、
●１００ｍｇ／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℃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、１００ｍｇ／ｍｌ超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、若しくは
●約１１４．３ｍｇ／ｍＬのアフリベルセプト、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、を含む水性医薬製剤中にある、請求項１～８４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
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の量で投与される、請求項１～８５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】
前記ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、約７０±４または５マイクロリットルの量で投与される、請求項８６に記載の方法。
【請求項８８】
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１～８７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８９】
前記被験者が、
・糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）の改善、
・最良矯正視力の改善、
・乾燥網膜、
・最良矯正視力における獲得、
・少なくとも６９文字のＢＣＶＡ、
・流体のない中心窩中心、
・２５マイクロメートル超の中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少、
・フルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される血管漏出なし、
・国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、
・中心窩中心および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］）を伴わない網膜、
・流体（中心窩中心および中心サブフィールドにおける総流体、ＩＲＦ、および／またはＳＲＦ）を伴わない網膜の維持、
・黄斑浮腫の欠如、
・スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上で流体を伴わない網膜、および／または
・開始されるとＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６処置レジメンから逸脱しない、のうちの１つ以上を達成および／または維持する、請求項１～８８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９０】
前記被験者が、
●最初の３、４、または５回の注射については約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と比較して

非劣性ＢＶＣＡ、
●ベースラインＢＣＶＡが約６１、６２、または６３である、処置の開始から６０週目までの約７、８、または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の増加、
●処置の開始から４８または６０週目までに少なくとも約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週間後に５、１０、１５、または６９文字以上のＢＣＶＡを喪失していない、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までのＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の改善、
●処置の開始から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、または４８週目までに最良矯正視力（ＢＶＣＡ）の改善、
●４８週目～６０週目の間に、約６９、７０、７１、７２、または７３のＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●３６週目～４８週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化が約７、８、または９であり、３６週目～４８週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６０または７０である、
●４８週目～６０週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化が約７、８、または９であり、４８週目～６０週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６９、７０、７１、７２、または７３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、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によって測定される、４文字以上、５文字以上、６文字以上、７文字以上、８文字以上、９文字以上、または１０文字以上のＢＣＶＡの増加、
●処置の開始から４８または６０週目までに５文字、１０文字、または１５文字を喪失しない（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●処置の開始から４８または６０週目までに少なくとも５文字、１０文字、または１５文字を獲得する（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約４もしくは５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約４もしくは５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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）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）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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７文字のＢＣＶＡ（

ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）の改善、
●処置の開始後約８週目までのＢＣＶＡの改善が達成され、その後、処置レジメンの間、少なくとも４８週目まで維持される、
●３６週目から４８週目の間に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６レジメンの場合には処置の開始から最大３８文字までのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の改善、
●処置の開始後４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）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）、
●処置の開始後８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、
●処置の開始後１２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後１６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後２０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後２４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、
●処置の開始後２８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後３２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後３６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後４０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後４４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢ

ＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後４８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７３文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●３６週目と４８週目の間に、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１、７２、７３、もしくは７４文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）または３６週目と４８週目の間に、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９、７０、７１、７２、もしくは７３文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字以下であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字以下であるとき、処置の開始後４８週目までに、約８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約４または５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約７または８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル以上であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル以上であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに５文字以上、１０文字以上、または１５文字以上のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の獲得、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）において２段階以上または３段階以上の改善、
●処置の開始から４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、または４８週までの糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）における２段階以上の改善、
●光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、中心窩中心および中心サブフィールドに流体（総流体、網膜内流体［ＩＲＦ］および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない網膜、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までにフルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される血管漏出なし、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までの、流体（中心窩中心および中心サブフィールドにおける全液体、ＩＲＦおよび／またはＳＲＦ）を伴わない網膜の維持、

●フルオレセイン血管造影法によって測定される、４８週目または６０週目におけるＥＴＤＲＳグリッド（ｍｍ^2）内のフルオレセイン漏出の総面積の約１２、１３、または１４ｍｍ^{2}以上の減少、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上で流体を伴わない網膜、
●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、中心窩中心に流体（総流体、網膜液［ＩＲＦ］、および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない網膜、
●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに乾燥網膜、
●光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに流体を伴わない中心窩、
●処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８もしくは－１１８．３マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．９もしくは－１２５．５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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１３７もしくは－１３７．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１３９もしくは－１４０もしくは－１３９．６もしくは－１４０．３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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１５０もしくは－１５０．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１５２もしくは－１５３もしくは－１５２．７もしくは－１５３．４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－１３９または－１３９．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．５もしくは－１４６．４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－１１７もしくは－１１７．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１１２もしくは－１１３もしくは－１１２．５もしくは－１１３．３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－１５８もしくは－１５８．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１０３もしくは－１０４もしくは－１０３．８もしくは－１０４．３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－１４６もしくは－１４７もしくは－１４６．７マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６２もしくは－１６２．３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－１３２マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．８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－１６８もしくは－１６８．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．７もしくは－１２５．２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－１６３マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２２もしくは－１２３もしくは－１２２．５もしくは－１２３．１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－１４７もしくは－１４８もしくは－１４７．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６４もしくは－１６４．１もしくは－１６４．３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－１７１もしくは－１７２もしくは－１７１．７マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４８もしくは－１４９もしくは－１４８．３もしくは－１４９．４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－１８１．９５もしくは－１７６．２４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６６．２６もしくは－１６７．１８マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

●処置の開始（０週目）から４週目との間の、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８または－１１９または－１１８．３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－１９、－２０、または－１９．１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－１２、－１３、または－１２．７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－４０または－４１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－３６、－３７、または－３６．１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－２４、－２５、または－２４．３マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

●４８週目と６０週目との間の、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－４、－５、または－４．５マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

●処置の開始（０週目）と４週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４、－１２５、または－１２４．９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－１４、－１５、または－１４．７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－１３、－１４、または－１３．１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－５８、－５９、または－５８．５マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

●４０週目と４４週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－４１、－４２、または－４１．６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週目までの中心網膜厚の減少が＋１７、＋１８、または＋１９マイクロメートル内に維持され、その後、処置の開始から少なくとも４８週目まで維持される、

●処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、約１００、１２５、１５０、１７５、または２００マイクロメートルの中心網膜厚の減少、

●ベースラインＣＲＴが約４４９、４５０、４５５、または４６０マイクロメートルである、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から約４８または６０週目までの約１４８～１８２マイクロメートルの中心網膜厚の減少、

●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、１４５、１４９、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、または１７５マイクロメートル中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少、

●初回投与の約０．１６６７日後に、の血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．１４９（±０．２４９）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、遊離アフリベルセプトが血漿で検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、

●初回投与の約０．３３３３日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２０５（±０．２５０）ｍｇ／ｌであり、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不

能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２６６（±０．２１１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約２日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２１８（±０．１４５）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．１４０（±０．０７４１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約７日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０７６７（±０．０４３６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約１４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０３０９（±０．０２４１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０１７１（±０．０１７１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約２８日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．００７３０（±０．０１１３）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約０．１６６７日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．００６９８（±０．０２７６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約０．３３３３日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．００７３１（±０．０２７９）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約１日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．０６７８（±０．０４８６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．１３８（±０．０６１８）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．２５９（±０．１２６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約７日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．３４６（±０．１５１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約１４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．３７４（±０

．１１０）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２１日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．３４３（±０．１２８）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２８日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．２６９（±０．１４９）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約０．９６５日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトの最大濃度が到達する、
●血漿中の遊離アフリベルセプトが、約０．３１０ｍｇ／ｌ（±０．２６３）の最大レベルに到達する、
●約０～約１．０８ｍｇ／Ｌの血漿中の遊離アフリベルセプト、
●約０．３８８（±０．０３２８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中最大遊離アフリベルセプト（ｍｇ／ｌ）、
●初回投与の約１４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトの最大濃度が到達する、
●血漿中の約０．３８７ｍｇ／ｌ（±０．１３５）の調整結合アフリベルセプトの最大レベルに到達する、
●約０．１３７～約０．７７４ｍｇ／Ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、
●約０．４８３（±０．０１６８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中の最大調整結合アフリベルセプト（ｍｇ／ｌ）、
●処置の４８または６０週間後にアフリベルセプトに対する抗薬物抗体を有していない、
●国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、および／または
●黄斑浮腫の欠如、のうちの１つ以上を達成および／または維持する、請求項１～８９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９１】
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８９または９０に記載の方法。
【請求項９２】
網膜乾燥が、前記被験者が３回の月毎用量の前記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８９～９１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９３】
処置の開始から４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、または６０週までが、処置の開始から約４８週または６０週である、請求項８９～９２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９４】
・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、１年目に前記被験者に投与される、または
・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１～９３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９５】
前記用量の間隔が、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１～９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９６】
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１～９５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９７】
前記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１～９６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９８】
キットであって、
・ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を含む容器と、
・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１００ｍｇ／ｍＬ以上のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を含み、または前記容器が１１４．３ｍｇ／ｍＬ以上のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を含み、
前記指示書が、ＤＭＥおよび／またはＤＲ患者へのアフリベルセプトの投与のための指示書を含み、
前記指示書が、８ｍｇのアフリベルセプトの処置が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、
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１６週間毎または２０週間毎まで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６３／３１９，８６５号、２０２２年０９月７日に出願された米国仮特許出願第６３／４０４，５１１号、２０２２年０９月８日に出願された米国仮特許出願第６３／４０４，８８９号、２０２２年０９月２９日に出願された米国仮特許出願第６３／４１１，５８９号、２０２２年０９月３０日に出願された米国仮特許出願第６３／４１２，１５８号、２０２２年１１月１日に出願された米国仮特許出願第６３／４２１，２９６号、２０２２年１２月２２日に出願された米国仮特許出願第６３／４３４，９１８号、２０２３年０２月９日に出願された米国仮特許出願第６３／４４４，４７０号、２０２３年２月２２日に出願された米国仮特許出願第６３／４４７，５７７号、および２０２３年２月２２日に出願されたカナダ特許出願第３，１９０，７２６号に関し、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。
【０００２】
配列表の参照
本出願は、２０２３年３月１３日に作成され、５，４６４バイトを含む、１１１９２ＷＯ０１＿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】
糖尿病性網膜症（ＤＲ）は、最も一般的な微小血管糖尿病合併症である。糖尿病性網膜

症の徴候である糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）は、糖尿病を有する対象における視力喪失および失明の主な原因であり、若年および中年成人における失明の最も多い原因である。治療せずに放置すると、ＤＭＥを有する対象の約半数は、２年以内に２本以上の視力（ＶＡ）線を失う。糖尿病を有する対象のうち、臨床的に有意な黄斑浮腫（ＣＳＭＥ）の有病率は、２．７７％～７．６％の範囲である。

【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、ＤＭＥ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ももたらす。ＤＭＥ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、ＤＭＥ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、ＤＭＥ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、対象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。

【０００８】

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】

【０００９】

本発明は、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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回または複数回の用量（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それぞれ含む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回また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（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。

【００１０】

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回また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。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。

【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回また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。

【００１２】

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回また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。本発明の一実施形態では、８ｍｇ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うちの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℃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、８ｍｇ以上のアフリベルセプトが、水性医薬製剤中にあり、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それぞれ含む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℃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。

【００１３】

本発明は、血糖尿病性網膜症（ＤＲ）および／または糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＡ）を有する必要とする被験者において最良矯正視力（ＢＣＶＡ）を改善するために、またはＤＲおよび／またはＤＭＥ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ＤＲおよび／またはＤＭＥ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１回または複数回の用量を投与することを含む。本発明の一実施形態では、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（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。

【００１４】

本発明はまた、必要とする被験者において血糖尿病性網膜症（ＤＲ）および／または糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）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、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（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。

【００１５】

本発明はまた、必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）または糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）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、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（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糖尿病性網膜症（ＤＲ）または糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）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、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（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２０週間後に投与される、こと、

本発明の一実施形態では、必要とする被験者においてＤＲおよび／またはＤＭＥを処置または予防するための方法は、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（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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。本発明の一実施形態では、本方法は、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（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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。本発明の一実施形態では、本方法は、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（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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。本発明の一実施形態では、本方法は、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（０．０７ｍＬ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、８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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。

【００１７】

本発明はまた、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための方法を提供し、（１）被験者が２ｍｇ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、８ｍｇ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２ｍｇ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８ｍｇ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２ｍｇ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、２回目の８ｍｇ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）被験者が２ｍｇ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８ｍｇ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、（５）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、８ｍｇ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）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）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）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、（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１カ月後に、３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二次用量の最大２か月後に、８ｍｇ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、（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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質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８ｍｇ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、（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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質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８ｍｇ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、（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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質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、（１７）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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量、その１カ月後に、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、次いで、本方法は、その２カ月後に、８ｍｇ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、（１８）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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量、その１カ月後に、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、２カ月後に、１回目の８ｍｇ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、（１９）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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量、その１カ月後に、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、２カ月後に、２回目の８ｍｇ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１２または１６または２０週間後に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、１２または１６週間毎に８ｍｇ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）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１カ月後に、３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、４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、

（２１）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、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の２か月後に、８ｍｇ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、（２２）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、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の２か月後に、１回目の８ｍｇ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、（２３）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、方法は、被験者に、最後のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の維持用量の２カ月後に、２回目の８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その後１２または１６または２０週間後に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、１２または１６または２０

週間毎に８ｍｇ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、（２４）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、方法は、被験者に、最後のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の維持用量の２カ月後に、１回目の８ｍｇ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（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。（ｉｉ）上記ＨＤｑ１６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（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、（ｉｉｉ）上記ＨＤｑ２０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含み、二次用量の各々が直前の用量の約２～４（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る。

【００１８】

本発明はまた、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を治療または予防するための方法を提供し、被験者は、上記障害を治療または予防するための投薬レジメンを受けており、（ａ）被験者は８ｍｇ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、本方法は、被験者に、１ヶ月後に、１回目の８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その１ヶ月後に、２回目の８ｍｇ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、または（ｂ）被験者が８ｍｇ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、方法は、被験者に、その１カ月後に、２回目の８ｍｇ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、または（ｃ）被験者が８ｍｇ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、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８ｍｇ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維持用量の１２または１６または２０週間後に、８ｍｇ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（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。（ｉｉ）上記ＨＤｑ１６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（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、（ｉｉｉ）上記ＨＤｑ２０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含み、二次用量の各々が直前の用量の約２～４（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る。

【００１９】

本発明はまた、必要とする被験者において血管新生性眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を処置または予防するための方法を提供し、被験者は、約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の単回初期用量、続いて、約２ｍｇ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２ｍｇ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必要とする障害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。

【００２０】

本発明の一実施形態では、本発明の方法における被験者は、約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の単回初期用量、続いて、約２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の４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回または複数回の三次用量の糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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。

【００２１】

本発明はまた、必要とする被験者において糖尿病性網膜症または糖尿病性黄斑浮腫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（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週間後に投与され、直前の用量の約１２または１６週間後に１回または複数回の上記三次用量を投与された後に、三次用量の間隔を、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、または１６週間から２０週間に延長することをさらに含む。例えば、本発明の一実施形態では、上記処置中に、被験者は、（ａ）５文字未満のＢＣＶＡの喪失、および／または（ｂ）３００もしくは３２０μｍ未満の中心網膜厚（ＣＲＴ）を呈する。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を評価することと、被験者が（ａ）５文字未満のＢＣＶＡ喪失、および／または（ｂ）３００または３２０μｍ未満のＣＲＴを呈する場合、三次用量の間隔を延長することをさらに含む。

【００２２】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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（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、三次用量の間隔を、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、上記処置中に、被験者は、（ａ）ベースラインと比較して１０文字超のＢＣＶＡの喪失、および／または（ｂ）ベースラインと比較してＣＲＴの５０μｍ超の増加を示す。例えば、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の喪失、および／または（ｂ）ベースラインと比較して５０μｍ超のＣＲＴ増加を示す場合、三次用量の間隔を短縮することをさらに含む。

【００２３】

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文字超が喪失している、（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文字超が喪失している、（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、三次用量の間隔が１６週間から１２週間に短縮される。

【００２４】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫を処置または予防するための方法を提供し、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、好ましくはアフリベルセプトの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、１２、１６、または２０週目まで延長された間隔でＶＥＧＦ受容体

融合タンパク質の１回または複数回用量を投与することを含む。
【００２５】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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、二次用量の各々は直前の用量の約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つたは複数の間隔を短縮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決定することと、
ｂ）判定がなされた場合、短縮または延長された用量の間隔で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文字未満のＢＣＶＡの喪失、および／または２．３００または３２０マイクロメートル未満のＣＲＴ。間隔を短縮するための基準は以下を含む。１．１０文字超のＢＣＶＡの喪失、および／または２．持続的な若しくは悪化するＤＭＥ、および／または３．５０マイクロメートル超のＣＲＴの増加。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週目からの５文字未満のＢＣＶＡの喪失、および２．ＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合、３００または３２０マイクロメートル未満のＣＲＴ、および／または間隔を短縮させるための基準は以下を含む。１．持続するもしくは悪化するＤＭＥに関連した、例えば、１２週目からの１０文字超のＢＣＶＡの喪失、および２．例えば、１２週目からの５０マイクロメートル超のＣＲＴの増加。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。
【００２６】
本発明は、１回または複数回の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必要とする被験者において、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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（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。
【００２７】
本発明は、必要とする被験者において血管新生性眼障害、好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ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（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回または複数回の用量を投与することを含む。
【００２８】
本発明の一実施形態において、特定の除外基準を有する被験者は、治療から除外されるか、または除外基準が満たされない場合には治療から除外されない。例えば、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つまたは複数を有する被験者は、眼へのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の投与から除外される。本発明の一実施形態では、本明細書の方法は、眼または眼周囲の感染症、活動性眼内炎症、および／または過敏症について被験者を評価する工程と、いずれか１つまたは複数が被験者において見出される場合、被験者の処置または予防を除外する工程と、をさらに含む。

【００２９】
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。
【００３０】
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、ＶＥＧＦ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の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の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シリンジに抜き取り、フィルタ針のベベルが液体中に沈む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の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）プランジャの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、ＶＥＧＦ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。
【００３１】
本発明の一実施形態では、被験者は、約２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、アフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の４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回または複数回の三次用量を必要とする、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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ＶＥＧＦ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。
【００３２】
本発明の一実施形態では、１回また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回また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回また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回また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回また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回また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回または複数回の二次用量は２回の二次用量であり、ＶＥＧＦ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回または複数回の二次用量は２回の二次用量であり、ＶＥＧＦ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回または複数回の二次用量は２回の二次用量であり、ＶＥＧＦ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、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質はアフリベルセプトである。

【００３３】

本発明の一実施形態では、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、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、（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、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、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、または配列番号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。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。

【００３４】

本発明の実施形態では、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、Ａ－ＫＫＫＫからなる群から選択される水性医薬製剤中にある。本発明の実施形態では、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、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水性医薬製剤で投与される。

【００３５】

本発明の一実施形態では、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質は、被験者の両眼に投与される。

【００３６】

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、例えば、３０ゲージ×１／２インチの滅菌注射針を用いて硝子体内投与される。

【００３７】

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、例えば、Ｅｙｌｅａを１回または複数回以前に投与されている。具体的に言及されたものよりも１つ以上のさらなる用量が被験者に投与されてもよい。

【００３８】

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を投与された被験者は、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ｐＨ６．２の水性医薬製剤中のタンパク質を投与された。

【００３９】

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）を含み、例えば、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において、製剤は約５．８のｐＨを有する。例えば、製剤は、約１０３～１２６ｍｇ／ｍｌのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、ヒスチジンベースの緩衝液、およびアルギニンを含み得る。本発明の一実施形態では、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。

【００４０】

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、例えば、約７０±４または５マイクロリットルの量で投与される。

【００４１】

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。

【００４２】

本発明の一実施形態では、被験者は、以下のうちの１つ以上を達成および／または維持する。糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）の改善、最良矯正視力の改善、乾燥網膜、最良矯正視力における獲得、少なくとも６９文字のＢＣＶＡ、流体のない中心窩中心、中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少、フルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される血管漏出なし、国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、中心窩中心および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］）を伴わない網膜、流体を伴わない網膜（中心窩中心および中心サブフィールドにおける全流体、ＩＲＦ、および／またはＳＲＦ）の維持、黄斑浮腫の欠如、スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上で流体を伴わない網膜、開始されるとＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０処置レジメンから逸脱しない、最初の３、４、または５回の注射については約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と比較して非劣性ＢＶＣＡ、ベースラインＢＣＶＡが約６１、６２、または６３である、処置の開始から６０週目までの約７、８、または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の増加、処置の開始から４８または６０週目までに少なくとも約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週間後に５、１０、１５、または６９文字以上のＢＣＶＡを喪失しない、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までのＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の改善、処置の開始から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、または４８週目までに最良矯正視力（ＢＶＣＡ）の改善、４８週目と６０週目の間に、約６９、７０、７１、７２、または７３のＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、３６週目と４８週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化が約７、８、または９であり、３６週目と４８週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６０または７０である、４８週目から６０週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化が約７

、８、または９であり、４８週目から６０週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６９、７０、７１、７２または７３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、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によって測定される、４文字以上、５文字以上、６文字以上、７文字以上、８文字以上、９文字超、または１０文字超のＢＣＶＡの増加、処置の開始から４８または６０週目までに５文字、１０文字、または１５文字を喪失しない（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、処置の開始から４８または６０週目までに少なくとも５文字、１０文字、または１５文字を獲得する（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２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）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）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６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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６または７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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または７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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）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）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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または８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）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８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）の改善、処置の開始後約８週目までのＢＣＶＡの改善が達成され、その後、処置レジメンの間、少なくとも４８週目まで維持される、処置の開始後４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）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）、処置の開始後８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、処置の開始後１２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、処置の開始後１６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメ

ンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、処置の開始後２０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、処置の開始後２４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、処置の開始後２８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、処置の開始後３２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、処置の開始後３６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、処置の開始後４０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、処置の開始後４４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、処置の開始後４８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７３文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約４または５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約７または８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに５文字超、１０文字超、または１５文字以上のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の獲得、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までの、糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）における２段階以上または３段階以上の改善、処置の開始から４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、または４８週までの糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）における２段階以上の改善、処置の開始後、約１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、光干渉断層法（ＯＣＴ）によって測定される、中心窩中心および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］）を伴わない網膜、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までにフルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される血管漏出なし、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２

、８４、９０、または９６週目までの、流体（中心窩中心および中心サブフィールドにおける全液体、ＩＲＦおよび／またはＳＲＦ）を伴わない網膜の維持、フルオレセイン血管造影法によって測定される、４８週目または６０週目におけるＥＴＤＲＳグリッド（ｍｍ２）内のフルオレセイン漏出の総面積の約１２、１３、または１４ｍｍ^{2}以上の減少、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上で流体を伴わない網膜、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、中心窩中心に流体（総流体、網膜液［ＩＲＦ］、および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない網膜、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに乾燥網膜、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに流体を伴わない中心窩、処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８もしくは－１１８．３マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．９もしくは－１２５．５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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１３７もしくは－１３７．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１３９もしくは－１４０もしくは－１３９．６もしくは－１４０．３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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１５０もしくは－１５０．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１５２もしくは－１５３もしくは－１５２．７もしくは－１５３．４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－１３９もしくは－１３９．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．５もしくは－１４６．４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－１１７もしくは－１１７．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１１２もしくは－１１３もしくは－１１２．５もしくは－１１３．３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－１５８もしくは－１５８．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１０３もしくは－１０４もしくは－１０３．８もしくは－１０４．３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－１４６もしくは－１４７もしくは－１４６．７マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６２もしくは－１６２．３マイクロメートルの中心網膜厚の変化を、処置の開始後３２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１３２マイクロメートルの中心網膜厚の変化、またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．８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－１６８もしくは－１６８．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．７もしくは－１２５．２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－１６３マイクロメートルの中心網膜厚の変化、またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２２もしくは－１２３もしくは－１２２．５もしくは－１２３．１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－１４７　ｏｒ　－１４８　ｏｒ　－１４７．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６４もしくは－１６４．１もしくは－１６４．３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－－１７１もしくは－１７２もしくは－１７１．７マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４８もしくは－１４９もしくは－１４８．３もしくは－１４９．４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１８１．９５もしくは－１７６．２４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６６．２６もしくは－１６７．１８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

の中心網膜厚の減少が＋１７、＋１８、または＋１９マイクロメートル内に維持され、その後、処置の開始から少なくとも４８週目まで維持される、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、約１００、１２５、１５０、１７５、または２００マイクロメートルの中心網膜厚の減少、ベースラインＣＲＴが約４４９、４５０、４５５、または４６０マイクロメートルである、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から約４８または６０週目までの約１４８～１８２マイクロメートルの中心網膜厚の減少、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、１４５、１４９、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、または１７５マイクロメートル中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少、初回投与の約０．１６６７日後に、約０．１４９（±０．２４９）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプト濃度であり、

ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、初回投与の約０．３３３３日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２０５（±０．２５０）ｍｇ／ｌであり、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２６６（±０．２１１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、初回投与の約２日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２１８（±０．１４５）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、初回投与の約４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．１４０（±０．０７４１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、初回投与の約７日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０７６７（±０．０４３６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、初回投与の約１４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０３０９（±０．０２４１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約２１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０１７１（±０．０１７１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、初回投与の約２８日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．００７３０（±０．０１１３）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、初回投与の約０．１６６７日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．００６９８（±０．０２７６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約０．３３３３日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．００７３１（±０．０２７９）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約１日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．０６７８（±０．０４８６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約２日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．１３８（±０．０６１８）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±

０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．２５９（±０．１２６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約７日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．３４６（±０．１５１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約１４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．３７４（±０．１１０）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約２１日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．３４３（±０．１２８）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約２８日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．２６９（±０．１４９）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、初回投与の約０．９６５日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトの最大濃度が到達する、血漿中の遊離アフリベルセプトの最大濃度が約０．３１０ｍｇ／ｌ（±０．２６３）に到達する。約０～約１．０８ｍｇ／Ｌの血漿中の遊離アフリベルセプト、約０．０３８８（±０．０３２８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中の遊離アフリベルセプト最大濃度（ｍｇ／ｌ）、初回投与の約１４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト最大濃度が到達する。血漿中の約０．３８７ｍｇ／ｌ（±０．１３５）の調整結合アフリベルセプトの最大濃度に到達する、約０．１３７～約０．７７４ｍｇ／Ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、約０．０４８３（±０．０１６８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中の最大調整結合アフリベルセプト（ｍｇ／ｌ）、処置の４８または６０週間後にアフリベルセプトに対する抗薬物抗体を有していない、国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、および／または黄斑浮腫の欠如。例えば、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、または乾燥網膜が、被験者が３回の月毎用量のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、好ましくはアフリベルセプトを投与された後に、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。

【００４３】

本発明の一実施形態において、処置の開始から４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６または６０週間への言及は、処置の開始から約４８週間または６０週間である。

【００４４】

本発明の一実施形態では、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、例えば、アフリベルセプトの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、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、例えば、アフリベルセプトの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、または、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質、例えば、アフリベルセプトの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。

【００４５】

本発明の一実施形態では、投与の間隔は、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／低減される）。

【００４６】
本発明は、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を含む容器、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含み、容器は１１４．３ｍｇ／ｍＬ以上のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質を含み、指示書はＤＭＥ／ＡＭＤ患者へのアフリベルセプトの投与のための指示書を含み、指示書はアフリベルセプト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１６週間毎または２０週間毎まで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。

【００４７】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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回また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０．３６７～０．４５８ｍＬ／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。

【００４８】
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ら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回また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。

【００４９】
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中の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回また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。

【００５０】
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血漿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血漿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回また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。

【００５１】

本発明は、

－必要とする対象において、糖尿病性網膜症（ＤＲ）および／または糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）を処置または予防するため、

－ＤＲおよび／またはＤＭＥ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、または

－ＤＲおよび／またはＤＭＥ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。

【００５２】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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８ｍｇ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回また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１１４．３ｍｇ／ｍＬである、または各上記用量の適用体積は７０μＬである。本発明の一実施形態では、８ｍｇ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、または出血または持続するもしくは悪化するＤＭＥの有無を含むが、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き調整（増加／維持／低減）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つを含む：５文字超または１０文字超のＢＣＶＡの喪失、３００または３２０μｍ超のＣＲＴ、５０μｍ超のＣＲＴの増加、または２．持続的なもしくは悪化するＤＭＥを満たすと特定された場合に、前の処置間隔と比較して、処置間隔が２～４週間、２週間、３週間、または４週間低減される。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、１０文字未満のＢＣＶＡの喪失、３００または３２０μｍ未満のＣＲＴ、５０μｍ超のＣＲＴの減少、網膜下液の欠如、または出血の欠如、を満たすとして特定された場合、処置間隔が、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。

【００５３】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）を投与することを含む。

【００５４】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（

０．０７ｍＬ）を投与することを含む。
【００５５】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）を投与することを含む。
【００５６】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症（ＤＲ）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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）を投与することを含む。
【００５７】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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糖尿病性網膜症（ＤＲ）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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）を投与することを含む。
【００５９】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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糖尿病性網膜症症（ＤＲ）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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ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８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質（０．０７ｍＬ）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糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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、
（１）被験者が２ｍｇ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、８ｍｇ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２ｍｇ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８ｍｇ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、ＨＤｑ１
２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、８ｍｇ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２ｍｇ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、２回目の８ｍｇ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、ＨＤｑ１
２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、８ｍｇ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）被験者が２ｍｇ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８ｍｇ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、

（５）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、８ｍｇ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ＨＤ
ｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、８ｍｇ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）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ＨＤ
ｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、全てのさらなる８ｍｇ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）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）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、

（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１カ月後に、３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、

（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１カ月後に、３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、

（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１カ月後に、３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、

（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１カ月後に、３回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質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、

（１７）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、次いで、本方法は、その２カ月後に、８ｍｇ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、

（１８）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、２カ月後に、１回目の８ｍｇ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、

（１９）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与されており、次いで、本方法は、被験者に、２カ月後に、２回目の８ｍｇ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週間後に、１２または１６週間毎に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、８ｍｇ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）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１カ月後に、３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、４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、
（２１）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、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の２か月後に、８ｍｇ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、
（２２）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、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の２か月後に、１回目の８ｍｇ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、
（２３）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、方法は、被験者に、最後のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の維持用量の２カ月後に、２回目の８ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量を投与し、その後１２または１６または２０週間後に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、１２または１６または２０週間毎に８ｍｇ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、
または
（２４）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の二次用量と、その後８週間毎に２ｍｇ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、方法は、被験者に、最後のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の維持用量の２カ月後に、１回目の８ｍｇ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）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、
（ｉｉ）ＨＤｑ１６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１６週間後に投与され、
および
（ｉｉｉ）ＨＤｑ２０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２０週間後に投与される。

【００６２】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫または糖尿病性網膜症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、８ｍｇのアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約８ｍｇのアフリベルセプトの１回また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、１２、１６、または２０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ＶＥＧＦ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８ｍｇのアフリベルセプトまたは２ｍｇのアフリベルセプトで前処置されている。

【００６３】

本発明は、２ｍｇのアフリベルセプトで前処置された被験者において糖尿病性黄斑浮腫または糖尿病性網膜症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８ｍｇのアフリベルセプトの単回初期用量、続いて、約８ｍｇ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８ｍｇのアフリベルセプトの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、１０、１２、１４、１６、１８または２０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８ｍｇのアフリベルセプトの１回または複数回の用量の投与は、ＨＤｑ１２、ＨＤｑ１６、ＨＤｑ２０、または処置および程度投与レジメンに従う。

【００６４】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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、被験者は上記眼障害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８ｍｇ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８ｍｇのＶＥＧＦ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８ｍｇのＶＥＧＦ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、
または

（ｂ）被験者が８ｍｇ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、方法は、被験者に、その１カ月後に、２回目の８ｍｇ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、

または

（ｃ）被験者が８ｍｇ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８ｍｇ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維持用量の１２または１６または２０週間後に、８ｍｇ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）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、

（ｉｉ）ＨＤｑ１６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１６週間後に投与され、

および

（ｉｉｉ）ＨＤｑ２０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２０週間後に投与される。

【００６５】

本発明はまた、必要とする被験者において血管新生眼障害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２ｍｇ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要求する、障害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。

【００６６】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症または糖尿病性黄斑浮腫の処置および予防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回また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または１６週間後に投与され、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、三次用量の間隔を、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、若しくは

●１６週間から２０週間に、延長することをさらに含む。

【００６７】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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回または複数回の三次用量を投与された後に、三次用量の間隔を、

●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。

【００６８】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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、１２、１６、または２０週目まで延長された間隔でＶＥＧＦ受容体融

合タンパク質の１回または複数回用量を投与することを含む。
【００６９】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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、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、上記投与後、
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文字未満のＢＣＶＡの喪失、および／または
２．３００または３２０マイクロメートル未満のＣＲＴ。
間隔を低減するための基準は以下を含む。
１．１０文字超のＢＣＶＡの喪失、
２．持続的な若しくは悪化するＤＭＥ、および／または
３．３．５０マイクロメートル超のＣＲＴの増加。
【００７０】
本発明は、１回または複数回の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糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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。
【００７１】
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、若しくは
（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。
【００７２】
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、ＶＥＧＦ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の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の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シリンジに抜き取り、フィルタ針のベベルが液体中に沈む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の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）プランジャの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。

【００７３】
本発明はまた、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の４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回または複数回の三次用量を要求する、糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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ＶＥＧＦ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。

【００７４】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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中にある。

【００７５】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質が、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。

【００７６】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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、８ｍｇ超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℃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。

【００７７】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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超のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質は、
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、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℃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。
【００７８】
本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質は、
●１００ｍｇ／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、
●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％（ｗ／ｖ）のポリソルベート２０、１０ｍＭのアルギニン、ｐＨ５．８、
●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、５０ｍＭのＬ－アルギニン、ｐＨ５．９～６．５、
●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、５０＋５ｍＭのＬ－アルギニン、ｐＨ５．５～６．１、
●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、
●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、
●１００ｍｇ／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℃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、１００ｍｇ／ｍｌ超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、
●約１１４．３ｍｇ／ｍＬのアフリベルセプト、１０ｍＭ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、５０ｍＭのＬ－アルギニン、ｐＨ５．８、若しくは
●約１１４．３ｍｇ／ｍＬのアフリベルセプト、アルギニン一塩酸塩、ヒスチジン、塩酸ヒスチジン一水和物、ポリソルベート２０、スクロース、および注射用水。
【００７９】
本発明は、必要とする被験者における糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫の治療および予防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、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。
●糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）における、例えば、少なくとも２または３段階の改善、

●最良矯正視力の改善、
●乾燥網膜、
●最良矯正視力における獲得、
●最良矯正視力（ＢＣＶＡ）の、少なくとも５文字、１０文字、または１５文字以の獲得、
●少なくとも６９文字のＢＣＶＡ、
●中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少、
●フルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される血管漏出なし、
●国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ－２５）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、
●中心窩中心および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］）を伴わない網膜、
●流体を伴わない網膜（中心窩中心および中心サブフィールドにおける全流体、ＩＲＦ、および／またはＳＲＦ）の維持、
●黄斑浮腫の欠如、
●スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上で流体を伴わない網膜、および／または
●開始されるとＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６処置レジメンから逸脱しない。

【００８０】

本発明は、必要とする被験者における糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫の治療および予防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、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。
●最初の３、４、または５回の注射については約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と比較して非劣性ＢＶＣＡ、
●ベースラインＢＣＶＡが約６１、６２、または６３である、処置の開始から６０週目までの約７、８、または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の増加、
●処置の開始から４８または６０週目までに少なくとも約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週間後に５、１０、１５、または６９文字以上のＢＣＶＡを喪失していない、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までのＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の改善、
●処置の開始から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、または４８週目までのＢＶＣＡの改善、
●４８週目と６０週目の間に、約６９、７０、７１、７２、または７３のＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●３６週目と４８週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化が約７、８、または９であり、３６週目と４８週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６０または７０である、
●４８週目と６０週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化が約７、８、または９であり、４８週目と６０週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６９、７０、７１、７２、または７３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、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によって測定される、４文字以上、５文字以上、６文字以上、７文字以上、８文字以上、９文字以上、または１０文字以上のＢＣＶＡの増加、
●処置の開始から４８または６０週目までに５文字、１０文字、または１５文字を喪失しない（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●処置の開始から４８または６０週目までに少なくとも５文字、１０文字、または１５

文字を獲得する（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、
●処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約４もしくは５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約４もしくは５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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）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）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）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８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）の改善、
●処置の開始後約８週目までのＢＣＶＡの改善が達成され、その後、処置レジメンの間、少なくとも４８週目まで維持される、
●処置の開始後４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）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）、
●処置の開始後８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、
●処置の開始後１２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後１６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢ

ＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後２０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後２４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、
●処置の開始後２８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後３２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後３６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後４０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後４４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後４８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７３文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約４または５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約７または８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までに

５文字超、１０文字超、または１５文字以上のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の獲得、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までに、糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）において２段階以上または３段階以上の改善、
●処置の開始から４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、または４８週までの糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）における２段階以上の改善、
●光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までに、中心窩中心および中心サブフィールドに流体（総流体、網膜内流体［ＩＲＦ］および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない網膜、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までにフルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される血管漏出なし、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までの、流体（中心窩中心および中心サブフィールドにおける全液体、ＩＲＦおよび／またはＳＲＦ）を伴わない網膜の維持、
●フルオレセイン血管造影法によって測定される、４８週目または６０週目におけるＥＴＤＲＳグリッド（ｍｍ２）内のフルオレセイン漏出の総面積の約１２、１３、または１４ｍｍ２以上の減少、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までに、スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上で流体を伴わない網膜、
●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、中心窩中心に流体（総流体、網膜液［ＩＲＦ］、および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない網膜、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までに乾燥網膜、
●光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までに流体を伴わない中心窩、
●処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８もしくは－１１８．３マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．９もしくは－１２５．５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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１３７もしくは－１３７．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１３９もしくは－１４０もしくは－１３９．６もしくは－１４０．３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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１５０もしくは－１５０．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１５２もしくは－１５３もしくは－１５２．７もしくは－１５３．４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－１３９または－１３９．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．５もしくは－１４６．４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－１１７もしくは－１１７．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１１２もしくは－１１３もしくは－１１２．５もしくは－１１３．３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－１５８もしくは－１５８．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１０３もしくは－１０４もしくは－１０３．８もしくは－１０４．３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－１４６もしくは－１４７もしくは－１４６．７マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６２もしくは－１６２．３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－１３２マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．８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－１６８もしくは－１６８．１マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．７もしくは－１２５．２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－１６３マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２２もしくは－１２３もしくは－１２２．５もしくは－１２３．１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－１４７もしくは－１４８もしくは－１４７．４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６４もしくは－１６４．１もしくは－１６４．３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－１７１もしくは－１７２もしくは－１７１．７マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４８もしくは－１４９もしくは－１４８．３もしくは－１４９．４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－１８１．９５もしくは－１７６．２４マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６６．２６もしくは－１６７．１８マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
●処置の開始（０週目）から４週目との間の、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８または－１１９または－１１８．３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－１９、－２０、または－１９．１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－１２、－１３、または－１２．７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－４０または－４１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－３６、－３７、または－３６．１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－２４、－２５、または－２４．３マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
●４８週目と６０週目との間の、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－４、－５、または－４．５マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
●処置の開始（０週目）と４週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４、－１２５、または－１２４．９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－１４、－１５、または－１４．７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－１３、－１４、または－１３．１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－５８、－５９、または－５８．５マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
●４０週目と４４週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－４１、－４２、または－４１．６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週目までの中心網膜厚の減少が＋１７、＋１８、または＋１９マイクロメートル内に維持され、その後、処置の開始から少なくと

も４８週目まで維持される、
●処置の開始から１２、２４、３６、４９、６０、７２、８４、または９０週目までに、約１００、１２５、１５０、１７５、または２００マイクロメートルの中心網膜厚の減少、
●ベースラインＣＲＴが約４４９、４５０、４５５、または４６０マイクロメートルである、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から約４８または６０週目までの約１４８～１８２マイクロメートルの中心網膜厚の減少、
●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、１４５、１４９、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、または１７５マイクロメートル中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少、
●初回投与の約０．１６６７日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．１４９（±０．２４９）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、遊離アフリベルセプトが血漿で検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約０．３３３３日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２０５（±０．２５０）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２６６（±０．２１１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約２日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．２１８（±０．１４５）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．１４０（±０．０７４１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約７日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０７６７（±０．０４３６）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約１４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０３０９（±０．０２４１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．０１７１（±０．０１７１）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約２８日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトが約０．００７３０（±０．０１１３）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて、血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けていない、
●初回投与の約０．１６６７日後に、約０．００６９８（±０．０２７６）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約０．３３３３日後に、約０．００７３１（±０．０２７９）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間

硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約１日後に、約０．０６７８（±０．０４８６）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２日後に、約０．１３８（±０．０６１８）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約４日後に、約０．２５９（±０．１２６）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約７日後に、約０．３４６（±０．１５１）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約１４日後に、約０．３７４（±０．１１０）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２１日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．３４３（±０．１２８）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約２８日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトが約０．２６９（±０．１４９）ｍｇ／ｌであり、ベースラインにおいて約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けていない、
●初回投与の約０．９６５日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトの最大濃度が到達する、
●血漿中の遊離アフリベルセプトが、約０．３１０ｍｇ／ｌ（±０．２６３）の最大濃度に到達する、
●約０～約１．０８ｍｇ／Ｌの血漿中の遊離アフリベルセプト、
●約０．３８８（±０．０３２８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中の最大遊離アフリベルセプト（ｍｇ／ｌ）、
●第１の用量の約１４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトの最大濃度が到達する、
●血漿中の約０．３８７ｍｇ／ｌ（±０．１３５）の調整結合アフリベルセプトの最大濃度に到達する、
●約０．１３７～約０．７７４ｍｇ／Ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト、
●約０．４８３（±０．０１６８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中の最大調整結合アフリベルセプト（ｍｇ／ｌ）、
●処置の４８または６０週間後にアフリベルセプトに対する抗薬物抗体を有していない、
●国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、および／または
●黄斑浮腫の欠如。

【００８１】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫

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超の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、
●８ｍｇ超の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、または
●８ｍｇ超の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。

【００８２】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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のＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の投与の間隔が、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。

【００８３】

本発明は、必要とする被験者において糖尿病性網膜症および／または糖尿病性黄斑浮腫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。

【００８４】

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含む容器と、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含む、または容器は、約１１４．３ｍｇ／ｍＬの濃度のアフリベルセプトを含む。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（１１４．３ｍｇ／ｍＬ）のアフリベルセプト硝子体内注射溶液を含む、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１６週間毎または２０週間毎まで延長され得る、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のアフリベルセプト／０．０７ｍＬが、アルギニン一塩酸塩、ヒスチジン、塩酸ヒスチジン一水和物、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】

【００８５】

【図１】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験の概要を示す。
【図２】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験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】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験の用量レジメン修正の基準を示す。
【図５】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目の患者の内訳を示す。
【図６】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ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。

【表１】

週	2q8	HDq12	HDq16
0	0.0	0.0	0.0
4	5.3	4.5	4.4
8	6.9	6	5.9
12	7.3	6.7	6.2
16	7.5	6.8	7
20	7.9	6.4	6.3
24	7.6	7.3	5.8
28	8.4	7.6	7.8
32	8.2	7.1	7.5
36	8.9	8	6.7
40	8.4	8.4	6.8
44	8.6	8.3	7.7
48	9.2	8.8	7.9

＊本発明は、ＤＲおよび／またはＤＭＥ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。

【図１０】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目までＱ１２週および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】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目での糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）における２段階以上の改善を有する被験者のパーセンテージの主要二次エンドポイントを示す。

【図１２】ＰＨＯＴＯＮ臨床治験における４８週目の中心窩中心に網膜液を伴わない被験者のパーセンテージを示す。

【図１３】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における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。様々な一致した区間が３つの挿入図において強調されている。

【表２】

週	2q8	HDq12	HDq16
0	0	0	0.0
4	−121.2	−118.3	−124.9
8	−135.6	−137.4	−139.6
12	−150.1	−150.1	−152.7
16	−164.2	−139.4	−145.5
20	−168.5	−117.1	−112.5
24	−148.5	−158.1	−103.8
28	−169.8	−146.7	−162.3
32	−152.1	−132	−145
36	−176.7	−168.1	−124.7
40	−160.6	−163	−122.5
44	−178.6	−147.4	−164.1
48	−165.3	−171.7	−148.3

＊本発明は、ＤＲおよび／またはＤＭＥ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１４Ａ】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目までの眼の重篤な処置下発現有害事象（ＴＥＡＥ）（図１４Ａ）、４８週目までの最多の眼有害事象（ＡＥ）（図１４Ｂ）、４８週目までの非眼安全性（図１４Ｃ）を示す。
【図１４Ｂ】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目までの眼の重篤な処置下発現有害事象（ＴＥＡＥ）（図１４Ａ）、４８週目までの最多の眼有害事象（ＡＥ）（図１４Ｂ）、４８週目までの非眼安全性（図１４Ｃ）を示す。
【図１４Ｃ】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目までの眼の重篤な処置下発現有害事象（ＴＥＡＥ）（図１４Ａ）、４８週目までの最多の眼有害事象（ＡＥ）（図１４Ｂ）、４８週目までの非眼安全性（図１４Ｃ）を示す。
【図１５】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目までの１％以上の非眼重篤ＴＥＡＥを示す。
【図１９】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目までの処置下発現抗血小板治験責任医師協力（ＡＰＴＣ）事象を示す。
【図２０】ＰＨＯＴＯＮ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】ＰＨＯＴＯＮ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２２】ＰＨＯＴＯＮ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週目までおよび平均ベースラインを挿入図に示す。
【図２３】ＰＨＯＴＯＮ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週目までおよび平均ベースラインを挿入図に示す。
【図２４】ＰＨＯＴＯＮ臨床試験における４８週目までの死亡を示す。
【図２５Ａ】（Ａ）第６０週までの試験眼におけるＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字）のベースラインからの平均変化、ＯＣ（最大の解析対象集団）、（Ｂ）６０週目までの試験眼におけるＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字）のベースラインからの最小二乗平均変化（最大の解析対象集団）を示す。略語：２ｑ８：４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＢＣＶＡ＝最良矯正視力、ＥＴＤＲＳ＝早期処置糖尿病性網膜症検査、ＨＤ＝高用量、ＯＣ＝観察される症例、ＳＥ＝標準誤差。ＯＣ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥ後の観察は除外した。
【図２５Ｂ】（Ａ）第６０週までの試験眼におけるＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字）のベースラインからの平均変化、ＯＣ（最大の解析対象集団）、（Ｂ）６０週目までの試験眼におけるＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字）のベースラインからの最小二乗平均変化（最大の解析対象集団）を示す。略語：２ｑ８：４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＢＣＶＡ＝最良矯正視力、ＥＴＤＲＳ＝早期処置糖尿病性網膜症検査、ＨＤ＝高用量、ＯＣ＝観察される症例、ＳＥ＝標準誤差。ＯＣ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥ後の観察は除外した。
【図２６Ａ】（Ａ）６０週目までの来院による中心網膜厚（ミクロン）のベースラインからの平均変化、ＯＣ（最大の解析対象集団）、（Ｂ）６０週目までの来院による中心網膜

厚（ミクロン）のベースラインからの最小二乗平均変化、ＯＣ（最大の解析対象集団）を示す。略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＩＣＥ＝中間事象、ＯＣ＝観察される症例、ＳＥ＝標準誤差。ＯＣ＝一次推定値に対して定義されたＩＣＥ後の観察は除外した。

【図２６Ｂ】（Ａ）６０週目までの来院による中心網膜厚（ミクロン）のベースラインからの平均変化、ＯＣ（最大の解析対象集団）、（Ｂ）６０週目までの来院による中心網膜厚（ミクロン）のベースラインからの最小二乗平均変化、ＯＣ（最大の解析対象集団）を示す。略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＩＣＥ＝中間事象、ＯＣ＝観察される症例、ＳＥ＝標準誤差。ＯＣ＝一次推定値に対して定義されたＩＣＥ後の観察は除外した。

【図２７】密ＰＫサンプリングサブスタディ（試験ＶＧＦＴｅ－ＨＤ－ＤＭＥ－１９３４、ログスケーリング、［ＤＰＫＳ］）における片側処置を伴うＤＭＥを有する参加者における名目時間および処置による血漿中の遊離アフリベルセプトの平均（±．ＳＤ）濃度を示す。Ｎ＝被験者の数、ＳＤ＝標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、ＬＬＯＱ＝定量下限；Ｄ＝日、Ｈ＝時間。注：図の下の表は、対応する来院／時点および処置についての統計に寄与する被験者の数を示す。ＬＬＯＱ未満の濃度をＬＬＯＱ／２に設定した。ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６＝処置群ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６からの合同データ。密ＰＫサブスタディの患者は、片側にのみアフリベルセプト注射を受けた。

【図２８】密ＰＫサンプリングサブスタディ（試験ＶＧＦＴｅ－ＨＤ－ＤＭＥ－１９３４、ログスケーリング、［ＤＰＫＳ］）における片側処置を伴うＤＭＥを有する参加者における名目時間および処置による血漿中の調整結合アフリベルセプトの平均（±ＳＤ）濃度を示す。Ｎ＝被験者の数、ＳＤ＝標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、ＬＬＯＱ＝定量下限、Ｄ＝日、Ｈ＝時間。注：図下の表は、対応する来院／点および処置についての統計に寄与する被験者の数を示す。ＬＬＯＱ未満の濃度をＬＬＯＱ／２に設定した。調整結合アフリベルセプト＝０．７１７＊結合アフリベルセプト。ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６＝処置群ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６からの合同データ。密ＰＫサブスタディの患者は、片側にのみアフリベルセプト注射を受けた。

【図２９】疎ＰＫサンプリング試験（試験ＶＧＦＴｅ－ＨＤ－ＤＭＥ－１９３４、ログスケーリング、［ＰＫＡＳ］）におけるＤＭＥを有する参加者における名目上の時間および処置群別の血漿中の遊離アフリベルセプトの平均（±ＳＤ）濃度（ｍｇ／ｌ）を示す。Ｎ：被験者の数、ＳＤ：標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、ＬＬＯＱ＝定量下限、ＰＫＡＳ＝薬物動態解析対象集団。注：図下の表は、対応する来院／点および処置群についての統計に寄与する

被験者の数を示す。ＬＬＯＱ未満の濃度をＬＬＯＱ／２に設定した。投与後サンプルおよび密ＰＫサブスタディ（０日目の投与後から２１日目まで）間に収集したサンプルは除外した。

【図３０】疎ＰＫサンプリング試験（試験ＶＧＦＴｅ－ＨＤ－ＤＭＥ－１９３４、ログスケーリング、［ＰＫＡＳ］）におけるＤＭＥを有する参加者における名目上の時間および処置群別の血漿中の調整結合アフリベルセプトの平均（±ＳＤ）濃度（ｍｇ／ｌ）を示す。Ｎ＝被験者の数、ＳＤ＝標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、ＬＬＯＱ：３／４定量下限。注：図下の表は、対応する来院／点および処置群についての統計に寄与する被験者の数を示す。ＬＬＯＱ未満の濃度をＬＬＯＱ／２に設定した。調整結合アフリベルセプト＝０．７１７＊結合アフリベルセプト。投与後サンプルおよび密ＰＫサブスタディ（０日目の投与後から２１日目まで）間に収集したサンプルは除外した。

【図３１】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３２】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２ｍｇおよび８ｍｇ　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（±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、ＳＤ＝標準偏差、調整結合アフリベルセプト＝０．７１７＊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０．０１５６ｍｇ／Ｌおよび調整結合アフリベルセプトについては０．０２２４ｍｇ／Ｌ）未満の濃度はＬＬＯＱ／２に設定した。注：最初の２８日間の８ｍｇ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３３】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ＣＡＮＤＥＬＡにおける密ＰＫサブスタディからの薬物濃度データ。
【図３４】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：ＣＡＮＤＥＬＡ、ＰＨＯＴＯＮ、およびＰＵＬＳＡＲからの薬物濃度データ。
【図３５】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３６】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：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ＣＡＮＤＥＬＡ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３７】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、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：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０．０２２

４ｍｇ／Ｌ）未満の濃度はＬＬＯＱ／２に設定した。データソース：ＰＵＬＳＡＲについては４８週目のロックＣＡＮＤＥＬＡについては最終ロックからの薬物濃度。ＶＧＦＴＯＤ－０７０２からのデータは、参照として含まれる（ＰＫサブスタディにおける濃度は、それがＬＬＯＱ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３８】平均（±ＳＤ）密ＰＫサブスタディ（ＤＰＫＳ、Ｌｏｇ－Ｓｃａｌｅｄ）におけるＤＭＥ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。ＢＬＱ＝定量下限未満、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＤＰＫＳ＝密薬物動態解析対象集団、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、ＳＤ＝標準偏差、注：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）未満の濃度はＬＬＯＱ／２に設定した。調整結合アフリベルセプト＝０．７１７＊結合アフリベルセプト。注：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み合わせである。注：参加者が１２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ＢＬＱ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：ＰＨＯＴＯＮ用の４８週目ロックからの薬物濃度データ。ＶＧＦＴ－ＯＤ－０７０６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３９】ｎＡＭＤ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（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、ＰＫ＝薬物動態、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）未満の観察濃度はＬＬＯＱ／２に設定した。ＰＵＬＳＡＲおよびＣＡＮＤＥＬＡからのデータ。

【図４０】試験ＰＨＯＴＯＮ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（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、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が１２週間毎に投与される、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が１６週間毎に投与される、ＩＶＴ＝硝子体内、ＬＬＯＱ＝定量下限、ＰＨＯＴＯＮからのデータ。

【発明を実施するための形態】

【００８６】

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ＩＶＴ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。

【００８７】

ＥＹＬＥＡは、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）および糖尿病性網膜症（ＤＲ）の標準治療となっている。Ｅｙｌｅａは、ＤＭＥおよびＤＲに対して、２ｍｇの用量で１ヶ月に１回、５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。これらの耐久性データは、ＥＹＬＥＡのものと一致する安全プロファイルと相まって、ＤＲまたはＤＭＥ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の高用量アフリベルセプトの裏付けとなる。本明細書に提示されるデータは、アフリベルセプト８ｍｇの１２週間および１６週間投与レジメンが、糖尿病黄斑浮腫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バーを達成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８ｍｇは、ＥＹＬＥＡ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。

【００８８】

ＨＤ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、８ｍｇのＩＶＴ用量のアフリベルセプトは、２ｍｇのＩＶＴ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ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６レジメンは、予測よりも長いＨＤ治験における有効性の持続期間を示した。ＣＡＮＤＥＬＡ　ＰＨＯＴＯＮおよびＰＵＬＳＡＲ第３相試験からのデータを統合したその後の集団ＰＫ解析は、遊離アフリベルセプトの眼クリアランスが、Ｅｙｌｅａ製剤として投与された２ｍｇのＩＶＴアフリベルセプトと比較して、ＨＤアフリベルセプト製剤では３４％遅く、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、２ｍｇ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。２ｍｇのＥｙｌｅａ製剤と比較したＨＤ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、２ｍｇから８ｍｇへの用量の増加だけでは説明できない集団ＰＫモデルにおける非常に統計的に有意な効果である「ＨＤアフリベルセプト製剤効果」に起因した。

【００８９】

２ｍｇのアフリベルセプトＩＶＴ後に血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が定量下限（ＬＬＯＱ）に到達するための集団ＰＫ予測中央時間は、８ｍｇのＨＤアフリベルセプトの３．５０週間と比較して１．５週間であると推定された。ＨＤ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。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ための集団ＰＫ推定時間が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、２ｍｇ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、ＨＤ製剤の効果に起因する、８ｍｇ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、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％低い投与レジメン修正率（ＤＲＭ）をもたらしたと推定した。

【００９０】

分子生物学における標準的な方法は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈ ａｎｄ Ｍａｎｉａｔｉｓ（１９８２＆１９８９ ２ｎｄＥｄｉｔｉｏｎ，２００１ ３ｒｄＥｄｉｔｉｏｎ）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ、Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ａｎｄ Ｒｕｓｓｅｌｌ（２００１）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，３ｒｄｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉ

ｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．、Ｗｕ（１９９３）Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＤＮＡ，Ｖｏｌ．２１７，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）に記載されている。標準的な方法は、Ａｕｓｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌｓ．１－４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．にも見出され、本文献は、細菌細胞におけるクローニングおよびＤＮＡ突然変異誘発（第１巻）、哺乳動物細胞および酵母におけるクローニング（第２巻）、複合糖質およびタンパク質発現（第３巻）、ならびにバイオインフォマティクス（第４巻）を記載している。

【００９１】

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 Ｐｒｏｔｃｏｌｓ 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）。

【００９２】

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）。

【００９３】

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： Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌ

ｏｇｙ 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）。

【００９４】

「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い。このような生物学的分子には、核酸、タンパク質、他のＶＥＧＦアンタゴニストおよびＶＥＧＦ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ＶＥＧＦアンタゴニストまたはＶＥＧＦ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ＶＥＧＦアンタゴニストまたはＶＥＧＦ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。

【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、ｎＡＭＤ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つまたは複数を有する。

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、ｎＡＭＤに続発する活性中心窩下ＣＮＶを有する、

３．例えば、ＤＭＥまたは浸出型ＡＭＤによる、約７８～２４、７３～７８、７３未満、５８、５９、６０、６１、６２、または６３の（２０／４０、２０／６３、２０／５０、２０／３２、または２０／３２０のスネレン相当）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ＣＲＴ３００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ＤＭＥ、

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７mm^2の総病変面積

６．レベル４３以上、レベル４７以下のＤＲＳＳスコア、

７．１型または２型真性糖尿病（インスリン依存性または非インスリン依存性）（例えば、約１５年以上の間）、

８．約７または８以上のヘモグロビンＡ１Ｃ（％）、

９．約３０または３１以上のボディマス指数、および／または

１０．糖尿病性網膜浮腫、糖尿病性網膜症、ドライアイ、硝子体剥離、網膜症過敏症、眼底出血、白内障手術、網膜レーザ凝固、および眼内レンズインプラント、高血圧、

以下の特徴のうちのいずれか１つまたは複数を有するまたは欠く。

１．眼における真性糖尿病以外の任意の原因による黄斑浮腫の証拠、

２．眼における２５ｍｍＨｇ以上のＩＯＰ、

３．過去の緑内障濾過手術の病歴、または将来の眼の濾過手術を必要とする可能性が高い、
４．４週間（２８日間）の処置以内のいずれかの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、
５．処置の１２週間（８４日）以内の眼における任意の眼内炎症および／または眼感染、
６．眼における特発性または自己免疫性ブドウ膜炎の病歴、
７．中心視力に影響を及ぼすと考えられる、例えば、生体顕微鏡またはＯＣＴで明らかな眼における硝子体黄斑牽引または黄斑前膜、
８．眼の黄斑を含む前網膜線維症、
９．眼におけるステージ２以上の黄斑円孔の任意の病歴、
１０．眼におけるスクリーニング評価で見える、現在の虹彩血管新生、硝子体出血、または牽引性網膜剥離、
１１．眼の角膜移植手術または角膜ジストロフィーの病歴、
１２．処置医師の意見では、ＩＶＴ注射の標準手順から予想を超えて被験者に対するリスクを増加させる、またはそうでなければＶＥＧＦアンタゴニスト注射手順に干渉する可能性がある、眼における併発の眼の症状、
１３．ＶＥＧＦアンタゴニストの使用を禁忌にする疾患もしくは状態の妥当な疑いを与える、他の疾患の病歴、代謝機能不全、身体検査所見、もしくは臨床検査所見、
１４．任意の事前の全身性（ＩＶ）抗ＶＥＧＦ投与、
１５．１２％超のヘモグロビンＡ１ｃ（ＨｂＡ１ｃ）によって定義される未制御の真性糖尿病、
１６．未制御血圧（収縮期１６０ｍｍＨｇ超または拡張期９５ｍｍＨｇ超と定義される）、
１７．治療の２４週間（１６８日）以内の脳血管発作または心筋梗塞の病歴、
１８．腎不全、透析、または腎移植歴、
１９．処置において投与される化合物のいずれかに対する既知の感受性、および／または
２０．妊娠中または授乳中の女性。

【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ＤＲおよび／またはＤＭＥ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．活性中心窩下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７mm^2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、
および／または
１．眼における真性糖尿病以外の任意の原因による黄斑浮腫の証拠がない、
２．眼に２５ｍｍＨｇ以上のＩＯＰを有していない、
３．過去に緑内障濾過手術の病歴を有していないか、または眼において将来濾過手術を必要とする可能性がない、
４．治療の４週間（２８日）以内にいずれかの眼に感染性眼瞼炎、角膜炎、強膜炎、または結膜炎の証拠を有していない、
５．治療の１２週間（８４日）以内に眼に眼内炎症および／または眼感染症を有していない、

６．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、
７．眼に硝子体黄斑牽引または黄斑前膜を有していない、
８．眼に黄斑を含む網膜前線維症を有していない、
９．眼にステージ２以上の黄斑円孔の病歴がない、
１０．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、
１１．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、
１２．処置医師の意見では、ＩＶＴ注射の標準手順から予想を超えて被験者に対するリスクを増加させる、またはそうでなければＶＥＧＦアンタゴニスト注射手順に干渉する可能性がある、併存的な眼の症状を有していない、
１３．ＶＥＧＦアンタゴニストの使用を禁忌とする疾患もしく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を有していない、
１４．以前に全身性（ＩＶ）抗ＶＥＧＦ投与を受けていない、
１５．１２％超のヘモグロビンＡ１ｃ（ＨｂＡ１ｃ）によって定義される未制御の真性糖尿病を有していない、
１６．未制御の血圧（収縮期１６０ｍｍＨｇ超または拡張期９５ｍｍＨｇ超と定義される）を有していない、
１７．治療の２４週間（１６８日）以内にＣＶＡまたは心筋梗塞症の病歴を有していない、
１８．腎不全、透析、および／または腎移植歴を有していない、
１９．治療において投与される化合物のいずれに対しても既知の感受性を有していない、および／または
２０．妊娠していない、または授乳中でない、
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。

【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。

【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。

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）、を含む。配列番号２のアミノ酸１～２６がシグナル配列であることに留意されたい。

【０１００】

ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質の多量体化成分（ＭＣ）がＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１）Ｆｃドメインに由来する場合、ＭＣは、配列番号２のアミノ酸２３２～４５７よりも少ないアミノ酸を有する。したがって、ＭＣのＩｇＧは、２２６アミノ酸より短くなるように切断することができない。

【０１０１】

本発明の実施形態では、ＶＥＧＦ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２７～４５８または２７～４５７を含む。

ａｔｇｇｔｃａｇｃｔａｃｔｇｇｇａｃａｃｃｇｇｇｇｔｃｃｔｇｃｔｇｔｇｃｇｃｇ
ｃｔｇｃｔｃａｇｃｔｇｔｃｔｇｃｔｔｃｔｃａｃａｇｇａｔｃｔａｇｔｔｃｃｇｇａａ
ｇｔｇａｔａｃｃｇｇｔａｇａｃｃｔｔｔｃｇｔａｇａｇａｔｇｔａｃａｇｔｇａａａｔ
ｃｃｃｃｇａａａｔｔａｔａｃａｃａｔｇａｃｔｇａａｇｇａａｇｇｇａｇｃｔｃｇｔｃ
ａｔｔｃｃｃｔｇｃｃｇｇｇｔｔａｃｇｔｃａｃｃｔａａｃａｔｃａｃｔｇｔｔａｃｔｔ
ｔａａａａａａｇｔｔｔｃｃａｃｔｔｇａｃａｃｔｔｔｇａｔｃｃｃｔｇａｔｇｇａａａ
ａｃｇｃａｔａａｔｃｔｇｇｇａｃａｇｔａｇａａａｇｇｇｃｔｔｃａｔｃａｔａｔｃａ
ａａｔｇｃａａｃｇｔａｃａａａｇａａａｔａｇｇｇｃｔｔｃｔｇａｃｃｔｇｔｇａａｇ
ｃａａｃａｇｔｃａａｔｇｇｇｃａｔｔｔｇｔａｔａａｇａｃａａａｃｔａｔｃｔｃａｃ
ａｃａｔｃｇａｃａａａｃｃａａｔａｃａａｔｃａｔａｇａｔｇｔｇｇｔｔｃｔｇａｇｔ
ｃｃｇｔｃｔｃａｔｇｇａａｔｔｇａａｃｔａｔｃｔｇｔｔｇｇａｇａａａａｇｃｔｔｇ
ｔｃｔｔａａａｔｔｇｔａｃａｇｃａａｇａａｃｔｇａａｃｔａａａｔｇｔｇｇｇｇａｔ
ｔｇａｃｔｔｃａａｃｔｇｇｇａａｔａｃｃｃｔｔｃｔｔｃｇａａｇｃａｔｃａｇｃａｔ
ａａｇａａａｃｔｔｇｔａａａｃｃｇａｇａｃｃｔａａａａａｃｃｃａｇｔｃｔｇｇｇａ
ｇｔｇａｇａｔｇａａｇａａａｔｔｔｔｔｇａｇｃａｃｃｔｔａａｃｔａｔａｇａｔｇｇ
ｔｇｔａａｃｃｃｇｇａｇｔｇａｃｃａａｇｇａｔｔｇｔａｃａｃｃｔｇｔｇｃａｇｃａ
ｔｃｃａｇｔｇｇｇｃｔｇａｔｇａｃｃａａｇａａｇａａｃａｇｃａｃａｔｔｔｇｔｃａ
ｇｇｇｔｃｃａｔｇａａａａｇｇａｃａａａａｃｔｃａｃａｃａｔｇｃｃｃａｃｃｇｔｇ
ｃｃｃａｇｃａｃｃｔｇａａｃｔｃｃｔｇｇｇｇｇｇｇａｃｃｇｔｃａｇｔｃｔｔｔｃｃｔｃ
ｔｔｃｃｃｃｃｃａａａａｃｃｃａａｇｇａｃａｃｃｃｔｃａｔｇａｔｃｔｃｃｃｇｇａ
ｃｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａｃａｔｇｃｇｔｇｇｔｇｇｔｇｇａｃｇｔｇａｇｃｃａｃｇａ
ａｇａｃｃｃｔｇａｇｇｔｃａａｇｔｔｃａａｃｔｇｇｔａｃｇｔｇｇａｃｇｇｃｇｔｇ
ｇａｇｇｔｇｃａｔａａｔｇｃｃａａｇａｃａａａｇｃｃｇｃｇｇｇａｇｇａｇｃａｇｔ
ａｃａａｃａｇｃａｃｇｔａｃｃｇｔｇｔｇｇｔｃａｇｃｇｔｃｃｔｃａｃｃｇｔｃｃｔ
ｇｃａｃｃａｇｇａｃｔｇｇｃｔｇａａｔｇｇｃａａｇｇａｇｔａｃａａｇｔｇｃａａｇ
ｇｔｃｔｃｃａａｃａａａａｇｃｃｃｔｃｃｃａｇｃｃｃｃｃａｔｃｇａｇａａａａｃｃａ
ｔｃｔｃｃａａａｇｃｃａａａｇｇｇｃａｇｃｃｃｃｇａｇａａｃｃａｃａｇｇｔｇｔａ
ｃａｃｃｃｔｇｃｃｃｃｃａｔｃｃｃｇｇｇａｔｇａｇｃｔｇａｃｃａａｇａａｃｃａｇ

gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcg
acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaa
caactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc
tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagca
ggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgca
tgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc
ctgtctccgggtaaatga

（配列番号１）

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSE
IPEIIHMTEGRELVIPCRVTS

PNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKE
IGLLTCEATVNGHLYKTNYLT

HRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVG
IDFNWEYPSSKHQHKKLVNRD

LKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNSTFVRVHEKDKTHTCPPC

PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT

KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号２）

【０１０２】

本発明の実施形態では、ＶＥＧＦ受容体融合タンパク質は、

（１）第１のＶＥＧＦ受容体（例えば、ＶＥＧＦＲ１）の免疫グロブリン様（Ｉｇ）ドメイン２、および

（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。

【０１０３】

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、当該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）。

【０１０４】

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）、

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

・ペガプタニブ（例えば、ペガプタニブナトリウム）などの抗ＶＥＧＦアプタマー、

・ブロルシズマブなどの一本鎖（例えば、V_L-V_H）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の濃度で）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。

【０１０５】

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のラニビズマブ、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。

【０１０６】

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。

【０１０７】

「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。

【０１０８】

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。

【０１０９】

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。

【０１１０】

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：Ｒｅｍｉ

ｎｇｔｏｎ’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よって８７章において認めることができる。

【０１１１】

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、１０７ｍｇ／ｍｌ、１０８ｍｇ／ｍｌ、１０９ｍｇ／ｍｌ、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、１９０

ｍｇ／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。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。

【０１１２】

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２０ｍｇ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そ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の量の医薬製剤である。

【０１１３】

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。

【０１１４】

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、ヒスチジンおよびヒスチジン塩酸塩またはヒスチジン酢酸塩を含む。本明細書の製剤に含めるための緩衝液は、代替的には、リン酸系緩衝液、例えばリン酸ナトリウム、酢酸塩系緩衝液、例えば酢酸ナトリウムまたは酢酸であり得

、またはクエン酸系、例えば、クエン酸ナトリウムまたはクエン酸であり得る。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、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。

【０１１５】

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一塩酸塩を使用して調製される。

【０１１６】

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。

【０１１７】

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－アルギニン一塩酸塩）、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。

【０１１８】

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、またはアミノ酸およびプロパンスルホン酸の両方を含む。さらに、製剤には、糖、タウリンおよびプロパンスルホン酸、グリセロール、タウリンおよびプロパンスルホン酸、ならびにＬ－プロリン、タウリンおよびプロパンスルホン酸を含み得る。

【０１１９】

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。

【０１２０】

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２５ｍＭ～約１００ｍＭ、より典型的には約５０ｍＭ～約７５ｍＭで存在し得る（他の熱安定剤と比較して）。

【０１２１】

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－アルギニン一塩酸塩）、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１０ｍＭ～約１００ｍＭ、より典型的には約３０ｍＭ～約７５ｍＭ、さらにより典型的には約４０ｍＭ～約７０ｍＭで存在し得る。場合によっては、粘度低下剤は、約１０ｍＭ、約１５ｍＭ、約２０ｍＭ、約２５ｍＭ、約３０ｍＭ、約３５ｍＭ、約４０ｍＭ、約４５ｍＭ、約５０ｍＭ、約５５ｍＭ、約６０ｍＭ、約６５ｍＭ、約７０ｍＭ、約７５ｍＭ、約８０ｍＭ、約８５ｍＭ、約９０ｍＭ、約９５ｍＭ、または約１００ｍＭで存在する。

【０１２２】

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５．０ｃＰ（センチポアズ）～約１５ｃＰ、約１１ｃＰ～約１４ｃＰ、約１２ｃＰ～約１５ｃＰ、または約１１ｃＰ～約１２ｃＰである。したがって、本明細書の製剤の粘度は、約５．０ｃＰ、約６．０、約７．１ｃＰ、約７．２ｃＰ、約７．３ｃＰ、約７．４ｃＰ、約７．５ｃＰ、約７．６ｃＰ、約１０ｃＰ、約１０．５ｃＰ、約１１．０ｃＰ、約１１．５ｃＰ、約１２．０、約１２．５ｃＰ、約１３．０ｃＰ、約１３．５ｃＰ、約１４．０ｃＰ、約１４．５ｃＰ、または約１５．０ｃＰ（例えば、２０℃で測定した場合）であり得る。

【０１２３】

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（$MgCl_2$）、Ｄ－またはＬ－アルギニン（例えば、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。

【０１２４】

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。

【０１２５】

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：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：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｎ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｏ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｐ：ｐＨ６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｑ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｒ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｓ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｔ：ｐＨ５．８～６．２（例えば、６．２）を有する、１５０ｍｇ／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Ｕ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｖ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｗ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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Ｘ：ｐＨ５．８～６．２を有する、１５０ｍｇ／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、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：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／ｍｌのコンベルセプト、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Ｚ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／ｍｌのコンベルセプト、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ＡＡ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／ｍｌのコンベルセプト、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ＢＢ：ｐＨ６．２を有する、８０ｍｇ／ｍｌのコンベルセプト、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ＣＣ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／ｍｌのコンベルセプト、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ＤＤ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／ｍｌのコンベルセプト、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ＥＥ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／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：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／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：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／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ＨＨ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／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ＩＩ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／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ＪＪ：ｐＨ５．８～６．２を有する、８０ｍｇ／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ＫＫ：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、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ＬＬ：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、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ＭＭ：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、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ＮＮ：ｐＨ６．２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、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ＯＯ：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、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ＰＰ：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、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ＱＱ：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：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２０であり、必要に応じて、特に粘度低下剤を含まない、

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％のポリソルベート２０、５０ｍＭの硫酸ナトリウム

製剤ＨＨＨ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのチオシアン酸ナトリウム

製剤ＩＩＩ：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％のポリソルベート２０、４０ｍＭのクエン酸ナトリウム

製剤ＪＪＪ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのグリシン

製剤ＫＫＫ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭの塩化ナトリウム

製剤ＬＬＬ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのリジン

製剤ＭＭＭ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのアスパラギン酸ナトリウム

製剤ＮＮＮ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのグルタミン酸ナトリウム

製剤ＯＯＯ：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

ルベート２０、５０ｍＭのクエン酸ナトリウム、５０ｍＭのアルギニン（例えば、アルギニン塩酸塩）
製剤ＰＰＰ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのグリシン、５０ｍＭのアルギニン（例えば、アルギニン塩酸塩）
製剤ＱＱＱ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのアスパラギン酸ナトリウム、５０ｍＭのアルギニン（例えば、アルギニン塩酸塩）
製剤ＲＲＲ：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％のポリソルベート２０、５０ｍＭのグルタミン酸ナトリウム、５０ｍＭのアルギニン（例えば、アルギニン塩酸塩）
製剤ＳＳＳ：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％のポリソルベート２０、１０ｍＭのＬ－アルギニン（例えば、Ｌ－アルギニン塩酸塩）
製剤ＴＴＴ：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％のポリソルベート２０、１００ｍＭのＬ－アルギニン（例えば、Ｌ－アルギニン塩酸塩）
製剤ＵＵＵ：ｐＨ６．２の、３０ｍｇ／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ＶＶＶ：ｐＨ６．２の、３０ｍｇ／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

（例えば、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（例えば、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（例えば、Ｌ－アルギニン一塩酸塩）（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（例えばＬ－アルギニン一塩酸塩）（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（例えばＬ－アルギニン一塩酸塩）（例えば、±５ｍＭ）、
製剤ＩＩＩＩ：ｐＨ５．８（例えば、５．６～６．０または５．５～６．１）を有する、１３３．３ｍｇ／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、±１３ｍｇ／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（例えばＬ－アルギニン一塩酸塩）（例えば、±５ｍＭ）、
製剤ＪＪＪＪ：ｐＨ６．２（例えば、６．０～６．４または５．９～６．５）を有する、１５０ｍｇ／ｍｌのアフリベルセプト（例えば、アフリベルセプト）（例えば、±１５ｍｇ／ｍｌ）、１０ｍＭ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５０ｍＭのＬ－アルギニン（例えばＬ－アルギニン塩酸塩）、
製剤ＫＫＫＫ：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、±１４ｍｇ／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（例えばＬ－アルギニン一塩酸塩）（例えば、±５ｍＭ）、
【０１２６】
国際特許出願公開第ＷＯ２０１９／２１７９２７号を参照されたい。
【０１２７】
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、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１００ｍｇ／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）をそれぞれ含む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－アルギニン一塩酸塩）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１００ｍｇ／ｍｌ、約１１１．５ｍｇ／ｍｌ、約１１２．０ｍｇ／ｍｌ、約１１３．３ｍｇ／ｍｌ、約１１４．３ｍｇ／ｍｌ、約１１５．６ｍｇ／ｍｌ、約１１６．３ｍｇ／ｍｌ、約１２０ｍｇ／ｍｌ、約１３３ｍｇ／ｍｌ、約１４０ｍｇ／ｍｌ、約１５０ｍｇ／ｍｌ、約２００ｍｇ／ｍｌ、または約２５０ｍｇ／ｍｌの濃度である。製剤は、（ｉ）約２９９～約５０６ｍｍｏｌ／Ｋｇのオスモル濃度、および／または（ｉｉ）２０℃で約６～１５ｃＰ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１０ｍＭ～２０ｍＭ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。

【０１２８】

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、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それぞれ含む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（例えば、アフリベルセプト）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。

【０１２９】

本発明の一実施形態では、水性医薬製剤は、

・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２０、１０ｍＭ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、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、
若しくは
・約１１４．３ｍｇ／ｍＬのアフリベルセプト、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。

【０１３０】

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、$MgCl_2$、Ｄ－アルギニン、Ｌ－アルギニンまたはＬ－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。

【０１３１】

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、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。

【０１３２】

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。

【０１３３】

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、またはトレハロースは、約２～１０％（ｗ／ｖ）の濃度であり、Ｌ－アルギニンは、約１０～１００ｍＭ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５～２５ｍＭの濃度であり、約５．０～約６．８のｐＨである。

【０１３４】

処置および投与

本発明は、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、ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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８ｍｇ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回または複数回（例えば、３回または４回または５回）連続投与し、続いて、約８ｍｇ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、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）および／または糖尿病性網膜症（ＤＲ）などの血管新生眼障害を処置または予防する方法を提供する。１２週間の三次用量の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８ｑ１２もしくはＨＤｑ１２と称され得る。１６週間の三次用量の間

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８ｑ１６またはＨＤｑ１６と称され得、２０週間の三次用量の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８ｑ２０またはＨＤｑ２０と称され得る。

【０１３５】

加えて、本発明は、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回また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、ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を処置する方法を含む。

【０１３６】

本発明の一実施形態では、被験者は、８ｍｇの毎月の負荷用量の後、介入用量なしで、８ｍｇ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または１６または２０週間毎に８ｍｇ以上の用量を投与され続ける。

【０１３７】

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。

【０１３８】

本発明はまた、１型または２型真性糖尿病を有する被験者（例えば、糖尿病性黄斑浮腫または糖尿病性網膜症を有する被験者）において、１回または複数回（例えば、３または４または５回）用量を約毎月（または約２８日毎、２８±５日毎または約４週間毎）、続いて、１回または複数回用量を１２週間毎（または約３カ月毎または約４年毎または約８４日毎）または１６週間毎（または約４カ月毎または約１／３年毎または約１１２日毎）または２０週間毎に逐次投与することによって視力を改善するための方法を提供する。

【０１３９】

「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）。

【０１４０】

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。

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

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（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回また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１２または１６または２０週間（好ましくは、約１２～１６、１２または１６または２０週間）後に投与される。

【０１４１】

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）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。

【０１４２】

ｐｒｏ ｒｅ ｎａｔａ（ＰＲＮ）処置プロトコルは、固定された医師診察の間隔（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。

【０１４３】

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。

【０１４４】

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、ＨＤｑ１２－２０、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。

【０１４５】

本発明は、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６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または１６週間後に投与され、例えば、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。

【０１４６】

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１９、１８、１７、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、用量の間隔は、例えば、より長い間隔長に戻して延長することができる。

【０１４７】

例えば、本発明の一実施形態では、例えば、１２週間または１６週間の投薬段階の間の間隔は、例えば、以下の場合、必要に応じて４週間隔だけ（例えば、１２週間から１６週間へ、または１６週間から２０週間へ）延長することができる。

・例えば、第１２週から、ＢＣＶＡの５文字未満の喪失、および／または

・ＳＤ－ＯＣＴ上での３００μｍ未満のＣＲＴ（またはスペクトラリスＳＤ－ＯＣＴ上で３２０μｍ未満）。

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。

【０１４８】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載のＤＲまたはＤＭＥなどの血管新生性眼障害を処置する方法は、ＢＣＶＡおよび／またはＣＲＴを評価する工程と、基準の一方または両方が満たされる場合に記載されるように間隔を延長する工程とを含む。

【０１４９】

例えば、本発明の一実施形態では、例えば、１２～２０週間または１２週間または１６週間または２０週間の投与段階中、用量の間隔は、以下の場合、（例えば、１２もしくは１６もしくは２０週間から８週間へ、１６もしくは２０週間から１２週間へ、または２０週間から１６週間へ）短縮することができる。

・例えば、持続的なまたは悪化するＤＲまたはＤＭＥにより、（例えば、処置の開始後、約１２または１６週目に観察されたＢＣＶＡと比較して）、５または１０文字超のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）が喪失している、および／または

・（例えば、処置の開始後約１２週目に観察されるＣＲＴと比較して）、２５または５０マイクロメートル超のＣＲＴの増加が観察される。

【０１５０】

本発明の一実施形態では、例えば、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の間隔を短縮するための基準が満たされる場合、投与の間隔は８週間に短縮される。本発明の一実施形態では、例えば、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の間隔を短縮する基準が満たされる場合、用量の間隔は８週間に短縮され、例えば、２４週目にＨＤｑ１６レジメンを受けている被験者で用量の間隔を短縮する基準が満たされる場合、用量の間隔は１２週間に短縮される。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。本発明の一実施形態では、本明細書に記載のＤＲまたはＤＭＥなどの血管新生性眼障害を処置する方法は、ＢＣＶＡおよび／またはＣＲＴを評価する工程と、基準の一方または両方が満たされる場合に記載されるように間隔を短縮する工程とを含む。

【０１５１】

図３または図４を参照されたい。

【０１５２】

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、

または

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、

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（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（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４、５、６、７、または８（例えば、８）週間後に投与され、

または

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、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）を約４週間毎に１回（ｑ４ｗ）を投与すること、

または

約８または９用量未満（例えば、約５用量または６用量）の約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１００μμｌ）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（好ましくは、ＤＭＥまたはＤＲ）を処置するための方法を提供する。
【０１５３】
「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。「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。
【０１５４】
「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。「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。
【０１５５】
「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。「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。
【０１５６】
「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。
【０１５７】
「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。
【０１５８】
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。
【０１５９】
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。
【０１６０】
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。
【０１６１】
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。

【０１６２】

ベースライン値は、処置の開始前（投与前）の値を指す。

【０１６３】

「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：

・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、
・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、
・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。

【０１６４】

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、ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、または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週目までに、以下を達成および／または維

持する、
●糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）における、例えば、少なくとも２または３ステップの改善、
●最良矯正視力の改善、
●乾燥網膜、
●最良矯正視力における獲得、
●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、もしくは１５文字以上の最良矯正視力の獲得、
●少なくとも６９文字のＢＣＶＡ、
●中心網膜厚（ＣＲＴ）の、例えば、約１００、１２５、１５０、１７５、または２００マイクロメートルの減少、
●フルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される血管漏出なし、
●国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ－２５）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、
●中心窩中心および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］）を伴わない網膜、
●流体を伴わない網膜（中心窩中心および中心サブフィールドにおける全流体、ＩＲＦ、および／またはＳＲＦ）の維持、
●黄斑浮腫の欠如、
●スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上で流体を伴わない網膜、および／または
●開始されるとＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６処置レジメンから逸脱しない。
【０１６５】
本発明の一実施形態において、本明細書に記載される血管新生性眼障害（例えば、ＤＲおよび／またはＤＭＥ）のためのＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０治療を受けている被験者は、以下のうちの１つまたは複数を達成する。
●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）の間隔が、開始されると、例えば、少なくとも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。
●全てのスケジュールされた用量の１００％を、例えば、少なくとも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週間投与される、
●最初の３、４、または５回の注射については約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と比較して非劣性ＢＶＣＡ、
●例えば、ベースラインＢＣＶＡが約６１、６２および６３である、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週目までの約７、８、または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の増加、
●処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約４もしくは５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約４もしくは５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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）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）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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８もしくは９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当、例えば、ベースラインＢＣＶＡは、約６１、６２、もしくは６３文字（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●処置の開始後６０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約８もしくは９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当の改善、例えば、ベースラインＢＣＶＡは、約６１、６２、もしくは６３文字である（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、

●４８週目と６０週目との間に、例えば、ベースラインＢＣＶＡが約６３または６４であるとき、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約８文字もしくは９文字もしくは最大４０文字（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）のＢＣＶＡまたは４８週目と６０週目との間に、例えば、ベースラインＢＣＶＡが約６１または６２であるとき、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約７文字もしくは８文字もしくは最大４０文字（ＥＴＤＲＳもしくはスネレン相当）のＢＣＶＡの改善、

●処置の開始後、約８週目までにＢＣＶＡの改善（例えば、±１または±２ＥＴＤＲＳ文字またはスネレン相当内）が達成され、その後の処置レジメン中、例えば、少なくとも４８週まで維持される、

●（例えば、処置の開始後、１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに）最良矯正視力（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の改善、

●処置の開始から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、または４８週目までに最良矯正視力（ＢＶＣＡ）の改善、

●（例えば、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、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によって測定される、５文字以上、６文字以上、４文字以上、７文字以上、８文字以上、９文字以上または１０文字以上のＢＣＶＡの増加、

●３６週目と４８週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の約７、８、または９の変化、例えば、３６週目と４８週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡは約６０または７０である、

●３６週目と４８週目の間に、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６レジメンの場合には処置の開始から最大３８文字のＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化、例えば、ベースラインでのＢＣＶＡは約２７～７９である、

●４８週目と６０週目の間に、処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の約７、８、または９の変化、例えば、４８週目と６０週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡは、約６９、７０、７１、７２、または７３である、

●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字以下であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字以下であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約４または５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約７または８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル以上であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル以上であるとき、例えば、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）の改善、

●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５、１０、または１５文字を喪失しなかった（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、

●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５、１０、または１５文字獲得する（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、

●（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週目までに）５、１０、１５、または６９文字以上のＥＴＤＲＳを喪失していない、

●４８～６０週目の間に、約６９、７０、７１、７２、または７３のＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、

●例えば、４８または６０週目までに、少なくとも約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）、

●処置の開始後４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）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）、

●処置の開始後８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、
●処置の開始後１２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後１６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後２０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後２４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）、
●処置の開始後２８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後３２週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後３６週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）、
●処置の開始後４０週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後４４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●処置の開始後４８週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７３文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）、
●３６週目と４８週目との間に、例えば、ベースラインＢＣＶＡが約５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、もしくは６４であるとき、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約７１、７２、７３、もしくは７４（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）のＢＣＶＡまたは例えば、３６週目と４８週目との間に、ベースラインＢＣＶＡが約５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、もしくは６２であるとき、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９、７０、７１、７２、もしくは７３（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）のＢＣＶＡ、
●４８週目と６０週目との間に、例えば、ベースラインＢＣＶＡが約６３もしくは６４であるとき、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約６９もしくは７０もしくは最大９４（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）のＢＣＶＡまたは４８週目と６０週目との間に、例えば、ベースラインＢＣＶＡが約６１もしくは６２であるとき、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約７２もしくは７３もしくは最大８９（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）のＢＣＶＡ、
●（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）５文字以上、１０文字以上、または１５文字以上のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の獲得、
●（例えば、治療の開始から４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに）糖尿病

性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）において２段階以上の改善、
●（例えば、治療の開始から４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに）糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）において３段階以上の改善、
●光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、（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）中心窩中心および中心サブフィールドに流体（総流体、網膜内流体［ＩＲＦ］および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない網膜、
●（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）フルオレセイン血管造影法（ＦＡ）による血管漏出なし、
●網膜液（中央サブフィールドの総流体、ＩＲＦ、および／またはＳＲＦ）（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）、
●４８週目または６０週目におけるＥＴＤＲＳグリッド（mm^2）内のフルオレセイン漏出の総面積の約１２、１２．６、１３、１３．６、１３．９、もしくは１４mm^2以上の減少、または最大約５７もしくは６８mm^2までの減少（例えば、フルオレセイン血管造影法によって測定される）、
●ＨＤｑ１２レジメンの場合には、４８週目におけるＥＴＤＲＳグリッド（mm^2）内のフルオレセイン漏出の総面積の約１３、１３．３、１３．９、または１４mm^2以上（例えば、最大約５２mm^2）の減少（例えば、フルオレセイン血管造影法によって測定される）、
●ＨＤｑ１６レジメンの場合には、４８週目におけるＥＴＤＲＳグリッド（mm^2）内のフルオレセイン漏出の総面積の約７、７．７、８、９、９．４、または１０mm^2またはそれ以上（例えば、最大約５５mm^2）の減少（例えば、フルオレセイン血管造影法によって測定される）、
●（例えば、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０または９６週目までに）スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上の流体を伴わない網膜、
●（例えば、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）中心窩中心に流体（総流体、網膜液［ＩＲＦ］、および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない網膜、
●（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）乾燥網膜、
●（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）光干渉断層撮影法（ＯＣＴ）によって測定される流体を伴わない中心窩中心、
●処置の開始後４週目までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８もしくは－１１８．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．９もしくは－１２５．５マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１３７もしくは－１３７．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１３９もしくは－１４０もしくは－１３９．６もしくは－１４０．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１５０もしくは－１５０．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１５２もしくは－１５３もしくは－１５２．７もしくは－１５３．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１３９もしくは－１３９．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．５もしくは－１４６．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１１７もしくは－１１７．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１１２もしくは－１１３もしくは－１１２．５もしくは－１１３．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１５８もしくは－１５８．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１０３もしくは－１０４もしくは－１０３．８もしくは－１０４．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１４６もしくは－１４７もしくは－１４６．７マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６２もしくは－１６２．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１３２マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．８マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１６８もしくは－１６８．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．７もしくは－１２５．２マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１６３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２２もしくは－１２３もしくは－１２２．５もしくは－１２３．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１４７もしくは－１４８もしくは－１４７．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６４もしくは－１６４．１もしくは－１６４．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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－１７１もしくは－１７２もしくは－１７１．７、－１７２、－１７３、－１７４、－１７５、－１７６、もしくは－１７６．７７マイクロメートル（±５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４８もしくは－１４９もしくは－１４８．３もしくは－１４９．４（±９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）（例えば、ベースラインＣＲＴは約４４９、４５０、４５５、もしくは

４６０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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１８１、－１８２、－１８１．９５、－１７６、－１７６．２４、またはー１７７（±６、１０、１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）（例えば、ベースラインＣＲＴは約４６０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－１６６、－１６６．２６、－１６７、もしくは－１６７．１８（±８、９、１０、１７、１８、もしくは１９マイクロメートル（例えば、ベースラインＣＲＴは約４５７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（０週目）から４週目との間の、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８または－１１９または－１１８．３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－１９、－２０、または－１９．１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－１２、－１３、または－１２．７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－４０または－４１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－３６、－３７、または－３６．１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－２４、－２５、または－２４．３マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
●処置の開始（０週目）と４週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４、－１２５、または－１２４．９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－１４、－１５、または－１４．７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－１３、－１４、または－１３．１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－５８、－５９、または－５８．５マイクロメートルの中心網膜厚の変化、
●４０週目と４４週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－４１、－４２、または－４１．６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、または８週目までに、ＣＲＴの減少（例えば、約±１７、±１８もしくは±１９マイクロメートル以内）が達成され、その後、処置レジメン中に少なくとも４８週目まで維持される、
●中心網膜厚（ＣＲＴ）の、例えば、約１００、１２５、１５０、１７５、または２００マイクロメートルの減少（例えば、治療の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに）、
●４８週目または６０週目までに（例えば、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される）ＣＲＴの約１４８～１８２マイクロメートル（例えば、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３マイクロメートル）の減少、ベースラインＣＲＴは、約４４９、４５０、４５５または４６０マイクロメートルである、
●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、１４５、１４９、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、または１７５マイクロメートルの中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少、
●最初の３、４、または５回の注射に対しておよそ４週間毎に２ｍｇ、続いておよそ８週間毎に１回または２カ月毎に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、血管新生眼障害、例えば、ＤＲまたはＤＭＥ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ＡＰＴＣ事象）または死亡率、

●初回投与の約０．１６６７日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．１４９（±０．２４９）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約０．３３３３日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．２０５（±０．２５０）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．２６６（±０．２１１）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約２日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．２１８（±０．１４５）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．１４０（±０．０７４１）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約７日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．０７６７（±０．０４３６）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約１４日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．０３０９（±０．０２４１）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約２１日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．０１７１（±０．０１７１）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約２８日後に、血漿中の遊離アフリベルセプト濃度が約０．００７３０（±０．０１１３）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースライン血漿中遊離アフリベルセプト濃度が検出不能であり、例えば、被験者が硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約０．１６６７日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．００６９８（±０．０２７６）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約０．３３３３日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．００７３１（±０．０２７９）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約１日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．０６７８（±０．０４８６）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍ

ｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約２日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．１３８（±０．０６１８）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．２５９（±０．１２６）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約７日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．３４６（±０．１５１）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約１４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．３７４（±０．１１０）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約２１日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．３４３（±０．１２８）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約２８日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度が約０．２６９（±０．１４９）ｍｇ／ｌであり、例えば、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプト濃度が存在し、例えば、被験者が、硝子体内ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、アフリベルセプト）処置を少なくとも１２週間受けていない、

●初回投与の約０．９６５（例えば、１）日後に、血漿中の遊離アフリベルセプトの最大濃度が到達する、

●血漿中の遊離アフリベルセプトの最大濃度が約０．３１０ｍｇ／ｌ（±０．２６３）に到達する、

●約０～約１．０８ｍｇ／Ｌ（０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０または１．１ｍｇ／ｌ）の血漿中の個々の遊離アフリベルセプト濃度（C_{max}）、

●約０．０３８８（±０．００３２８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中の最大遊離アフリベルセプト（ｍｇ／ｌ）、

●初回投与の約１４日後に、血漿中の調整結合アフリベルセプトの最大濃度が到達する、

●血漿中の約０．３８７ｍｇ／ｌ（±０．１３５）の調整結合アフリベルセプトの最大濃度に到達する、

●約０．１３７～約０．７７４ｍｇ／Ｌ（０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８ｍｇ／ｌ）の血漿中の調整結合アフリベルセプト濃度、

●約０．０４８３（±０．０１６８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中の最大調整結合アフリベルセプト濃度（ｍｇ／ｌ）、

●処置の４８または６０週間後にアフリベルセプトに対する抗薬物抗体を有していない、

●（例えば、治療の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２週目まで、８４、９０、または９６週目までに）例えば、ＨＤｑ１２レジメンである場合は約４、５、もしくは６、またはＨＤｑ１６レジメンである場合は約２、３、もしくは４の国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ－２５）総スコアにおける治療前ベースラインからの改善、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、治療の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに）黄斑浮腫の欠如および／または

●翼状片、ＤＲまたはＤＭＥに罹患している被験者における、最初の５回の注射は約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、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。

【０１６６】

すなわち、本発明は以下を提供する。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、最初の３、４、または５回の注射については約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と比較して非劣性ＢＶＣＡ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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＢＣＶＡが約６１、６２および６３である、６０週目までに約７、８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する被験者において、４８週目または６０週目までに少なくとも約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週間後に５、１０、１５または６９文字以上の喪失がないＢＣＶＡ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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに最良矯正視力（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、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、または６０週目までに最良矯正視力（ＢＶＣＡ）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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始から４８週目と６０週目の間に、約６９、７０、７１、７２、または７３のＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、３６週目と４８週目の間に、３６週目と４８週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６０または７０である、約７、８、または９の処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者

において、４８週目と６０週目の間に、４８週目～６０週目の間の任意の時点でのＢＣＶＡが約６９、７０、７１、７２または７３である、約７、８、または９の処置の開始からのＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の変化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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、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によって測定される、４文字以上、５文字以上、６文字以上、７文字以上、８文字以上、９文字以上、または１０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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、４８週目または６０週目までに５、１０、または１５文字の喪失がない（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）ＢＣＶＡ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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、４８週目または６０週目までに少なくとも５文字、１０文字または１５文字（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、約４もしくは５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、ａＨＤｑ１２レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約５もしくは６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６もしくは７文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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８もしくは９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７もしくは８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、約８週目までにＢＣＶＡの改善（約±１または±２ＥＴＤＲＳ文字またはスネレン相当内）が達成され、その後の処置レジメン中、少なくとも４８または６０週まで維持される、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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＡ）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６８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＡ）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７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＡ）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７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７１文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６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）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約６９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７２文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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７３文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約７０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１２レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字以下であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）に投与される、方法。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ＨＤｑ１２レジメンでベースラインＢＣＶＡが約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始から４８週後までに、約５または６文字（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）のＢＣＶＡ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）に投与される、方法。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字以下であるとき、処置の開始後４８週目までに、約８または９文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＢＣＶＡがＨＤｑ１６レジメンの場合に約７３ＥＴＤＲＳ文字超であるとき、処置の開始後４８週目までに、約４または５文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約７または８文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）に投与される、方法。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１２レジメンの場合に約４００マイクロメートル以上であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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）に投与される、方法。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル未満であるとき、処置の開始後４８週目までに、約５または６文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＣＲＴがＨＤｑ１６レジメンの場合に約４００マイクロメートル以上であるとき、処置の開始後４８週目までに、約９または１０文字のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳまたはスネレン相当）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ＤＲおよび／またはＤＭＡ）を有する必要とする被験者において、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、５文字以上、１０文字以上、または１５文字以上のＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字スコアによる）の獲得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）または約２０週間後（ＨＤｑ２０レジメン）に投与される、方法。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）において２段階以上または３段階以上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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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。

【０１６７】

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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週目までに最良矯正視力（ＤＲＳＳ）の２段階以上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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、約１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、中心窩中心および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］）を伴わ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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、フルオレセイン血管造影法（ＦＡ）によって測定される網膜からの血管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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、治療の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、流体（中心窩中心および中心サブフィールドにおける総流体、ＩＲＦ、および／またはＳＲＦ）を伴わない網膜の維持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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、フルオレセイン血管造影法によって測定される、４８週目または６０週目におけるＥＴＤＲＳグリッド（mm^2）内のフルオレセイン漏出の総面積の約１２、１３、または１４mm^2以上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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、治療の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）において流体を伴わない網膜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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、または４８週目までに、中心窩中心に流体（総流体、網膜液［ＩＲＦ］、および

／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わ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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに乾燥網膜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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、流体を伴わない中心窩中心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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後４週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８または－１１８．３マイクロメートル（±１７もしくは１８もしくは１９マイクロメートルまたはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．９もしくは－１２５．５マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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－１３７もしくは－１３７．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１３９もしくは－１４０もしくは－１３９．６もしくは－１４０．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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－１５０もしくは－１５０．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１５２もしくは－１５３もしくは－１５２．７もしくは－１５３．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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－１３９もしくは－１３９．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．５もしくは－１４６．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後２０週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１７または－１１７．１マイクロメートル（±１７もしくは１８もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１１２もしくは－１１３もしくは－１１２．５もしくは－１１３．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後２４週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１５８または－１５８．１マイクロメートル（±１７もしくは１８もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１０３もしくは－１０４もしくは－１０３．８もしくは－１０４．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後２８週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１４６または－１４７または－１４６．７マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６２もしくは－１６２．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後３２週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１３２マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４５もしくは－１４６もしくは－１４５．８マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１６８または－１６８．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２４もしくは－１２５もしくは－１２４．７もしくは－１２５．２マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後４０週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１６３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１２２もしくは－１２３もしくは－１２２．５もしくは－１２３．１マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後４４週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１４７もしくは－１４８もしくは－１４７．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６４もしくは－１６４．１もしくは－１６４．３マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＡ）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、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１７１または

－１７２または－１７１．７マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１４８もしくは－１４９もしくは－１４８．３もしくは－１４９．４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後６０週までに、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１８１．９５もしくは－１７６．２４マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９マイクロメートル）またはＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１６６．２６もしくは－１６７．１８マイクロメートル（±１７、１８、もしくは１９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。

・血管新生眼障害（好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、または８週目までに、ＣＲＴの減少（約±１７、±１８もしくは±１９マイクロメートル以内）が達成され、その後、処置レジメン中に少なくとも４８または６０週目まで維持される方法であって、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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、約１００、１２５、１５０、１７５、または２００マイクロメートルの中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、ベースラインＣＲＴが約４４９、４５０、４５５、または４６０マイクロメートルである、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、４８週目または６０週目までに約１４８～１８２マイクロメートルのＣＲＴの低減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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）または１２週間（ＨＤｑ

１２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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）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、１４５、１４９、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、または１７５マイクロメートルの中心網膜厚（ＣＲＴ）の減少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１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約０．１６６７日後に、約０．１４９（±０．２４９）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約０．３３３３日後に、約０．２０５（±０．２５０）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、例えば、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約１日後に、約０．２６６（±０．２１１）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約２日後に、約０．２１８（±０．１４５）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフ

リベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約４日後に、約０．１４０（±０．０７４１）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約７日後に、約０．０７６７（±０．０４３６）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約１４日後に、約０．０３０９（±０．０２４１）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約２１日後に、約０．０１７１（±０．０１７１）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約２８日後に、約０．００７３０（±０．０１１３）ｍｇ／ｌの血漿中の遊離アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインで血漿中の遊離アフリベルセプトが検出不能であり、被験者が少なくとも１２週間硝子体内アフリベルセプト処置を受けておらず、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回また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回または複数回の三次用量を投与することを含み、各三次用量が、直前の用量の約１２～２０週間（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約０．１６６７日後に、約０．００６９８（±０．０２７６）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約０．３３３３日後に、約０．００７３１（±０．０２７９）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、例えば、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者は、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約１日後に、約０．０６７８（±０．０４８６）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、例えば、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者は、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約２日後に、約０．１３８（±０．０６１８）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者は、少なくとも１２週間、硝子体内アフリベルセプトタンパク質治療を受けておらず、

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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約４日後に、約０．２５９（±０．１２６）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約７日後に、約０．３４６（±０．１５１）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約１４日後に、約０．３７４（±０．１１０）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約２１日後に、約０．３４３（±０．１２８）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約２８日後に、約０．２６９（±０．１４９）ｍｇ／ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプトを達成するための方法であって、ベースラインにおいて、約０．００５８３ｍｇ／ｌ（±０．０２８０）の調整結合アフリベルセプトが存在し、被験者が、硝子体内アフリベルセプト処置を少なくとも１２週間受けておらず、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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量後約０．９６５日目に、血漿中の遊離アフリベルセプトの最大レベル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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、約０．３１０ｍｇ／ｌ（±０．２６３）の血漿中の遊離アフリベルセプト最大レベル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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、約０～約１．０８ｍｇ／Ｌ（０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０または１．１ｍｇ／Ｌ）の血漿中の遊離アフリベルセプト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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、約０．３８８（±０．０３２８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中最大（ｍｇ／ｌ）遊離アフリベルセプト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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、第１の用量の約１４日後に血漿中の調整結合アフリベルセプトの最大レベルを

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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、約０．３８７ｍｇ／ｌ（±０．１３５）の血漿中の調整結合アフリベルセプトの最大レベル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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、約０．１３７～約０．７７４ｍｇ／Ｌの血漿中の調整結合アフリベルセプト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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、約０．４８３（±０．０１６８）ｍｇ／ｌ／ｍｇのアフリベルセプトの用量（ｍｇ）当たりの血漿中最大（ｍｇ／ｌ）の調整結合アフリベルセプト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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の４８または６０週間後に、アフリベルセプトに対する抗薬物抗体の検出不能な血漿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回また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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始から１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０または９６週目までに、国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ－ＶＦＱ）総スコアにおける処置前ベースラインから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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、処置の開始後、１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９０、または９６週目までに、黄斑浮腫の欠如を達成する方法であって、本発明は、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（ＨＤｑ１２～２０レジメン）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ＤＲおよび／またはＤＭＥ）を有する必要とする被験者において、

処置の開始（０週目）と４週目との間の、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－１１８または－１１９または－１１８．３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－１９、－２０、または－１９．１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－１２、－１３、または－１２．７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－４０または－４１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－３６、－３７、または－３６．１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－２４、－２５、または－２４．３マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

４８週目と６０週目との間の、ＨＤｑ１２レジメンの場合には約－４、－５、または－４．５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－１２４、－１２５、または－１２４．９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－１４、－１５、または－１４．７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－１３、－１４、または－１３．１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－５８、－５９、または－５８．５マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

４０週目と４４週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－４１、－４２、または－４１．６マイクロメートルの中心網膜厚の変化、

４８週目と６０週目との間の、ＨＤｑ１６レジメンの場合には約－１８、－１９、または－１８．９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。

【０１６８】

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０．７１７を掛けることによって計算される。

【０１６９】

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。

本発明の一実施形態では、血管新生性眼障害、例えば、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）および／または糖尿病性網膜症（ＤＲ）の処置を受けている被験者は、処方された投与レジメン（２ｑ８）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４８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４８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４８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、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ＡＰＴＣ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、高血圧性クリーゼ、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１６０ｍｍＨｇ以上およびベースラインからの２０ｍｍＨｇ以上の上昇、および／または拡張期血圧１１０ｍｍＨｇ以上およびベースラインからの１０ｍｍＨｇ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、ｃｏｖｉｄ－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。

【０１７０】

本発明は、ＤＲおよび／またはＤＭＡ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８ｍｇ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、２ｍｇ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、初回投与の約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、初回投与の約１４、１５、または１６日以内に、血漿中の０．３８または０．５ｍｇ／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）、

・初回投与の約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１５．６ｎｇ／ｍｌ）に到達する、
・初回投与の約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１５．６ｎｇ／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、２ｍｇ用量のアンタゴニストよりも約６週間長くＬＬＯＱ（約１５．６ｎｇ／ｍｌ）に到達する、
・約０．４１ｍｌ／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８ｍｇ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８ｍｇ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８ｍｇ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、または２０週間）後に投与される。

【０１７１】
本発明の一実施形態では、必要とする被験者において糖尿病性黄斑浮腫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８ｍｇ以上のアフリベルセプト（０．０７ｍＬ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８ｍｇ以上のアフリベルセプト（０．０７ｍＬ）を投与することを含む。

【０１７２】
本発明の一実施形態では、必要とする被験者において糖尿病性網膜症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８ｍｇ以上のアフリベルセプト（０．０７ｍＬ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８ｍｇ以上のアフリベルセプト（０．０７ｍＬ）を投与することを含む。

【０１７３】
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。

【０１７４】
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。

【０１７５】
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８ｍｇ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１ｍＬルアーロックシリンジ、
の使用を含む調製工程を含むことができる（上記のアイテムを含む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の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の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沈む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の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）プランジャの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。

好ましくは、本発明の方法において実行される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。

【０１７６】

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。

【０１７７】

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。

【０１７８】

被験者は、最初に５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回また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ＨＤ

ｑ１６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。

【０１７９】

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。

【０１８０】

本発明は、血管新生眼疾患、好ましくはＤＲおよび／またはＤＭＥ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包含するが、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のＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６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のＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０または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ＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６レジメンの任意の段階から、第２のＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６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ＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６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のＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６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ＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６レジメンに従って第２のアフリベルセプトを投与され続ける。

【０１８１】

本発明はまた、被験者が、２ｑ８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、ＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６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の２ｑ８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のＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０または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、例えば、被験者が、第１のアフリベルセプトを用いた２ｑ８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ＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６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。

【０１８２】

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、２ｍｇ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、Ｅｙｌｅａ）治療（例えば、２ｑ８）を投与された被験者は、８ｍｇ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、ＢＣＶＡの過度の損失および／またはＣＲＴの増加がない）、被験者に８ｍｇ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。

【０１８３】

本発明は、必要とする被験者に８ｍｇ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ＤＲまたはＤＭＡを処置または予防するための方法を含み、

・被験者が８ｍｇ以上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、

または

・被験者がアフリベルセプトの８ｍｇ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８ｍｇ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、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、

または

・被験者が８ｍｇ以上のアフリベルセプトの初期用量と、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と、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されており、次いで、本方法は、１２～２０または１２または１６または２０週後に、被験者に、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、

または

・被験者が８ｍｇ以上のアフリベルセプトの初期用量と、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と、その１カ月後に、２回目の８ｍｇ以上のＶＥＧＦアフリベルセプトの二次用量と、その１２～２０または１２または１６または２０週間毎に、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維持用量の１２～２０または１２または１６または２０週間後に、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。

【０１８４】

患者は、基準２ｍｇアフリベルセプト投与レジメンから、ＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０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２ｍｇの用量のみを投与され得、次いで、ＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンの初期および二次用量をスキップして、ＨＤｑ１２－２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０維持用量の投与を開始し得る。本発明は、８ｍｇ以上のアフリベルセプトを投与することによって、必要とする被験者において、ＤＲおよび／またはＤＭＡを処置または予防するための方法を含み、

（１）被験者が２ｍｇ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、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、

（２）被験者が２ｍｇ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、

（３）被験者が２ｍｇ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、

（４）被験者が２ｍｇ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、

（６）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、アフリベルセプトの１回目の２ｍｇ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、

（７）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、

（８）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、

（９）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、

（１０）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、

（１１）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、アフリベルセプトの１回目の２ｍｇ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２ｍｇ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、

（１２）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１カ月後に、３回目の２ｍｇ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、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１カ月後に、３回目の２ｍｇ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、

（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１カ月後に、３回目の２ｍｇ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、

（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１カ月後に、３回目の２ｍｇ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、

（１７）被験者が、２ｍｇのアフリベルセプトの初期用量、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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇ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、２カ月後に、初回の８ｍｇ以上のアフリベルセプトの用量を投与し、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、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、

（１８）被験者が、２ｍｇのアフリベルセプトの初期用量、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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇ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、２カ月後に、被験者に１回目の８ｍｇ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８ｍｇ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、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以上の維持用量のアフリベルセプトを１回または複数回投与することを含み、

（１９）被験者が、２ｍｇのアフリベルセプトの初期用量、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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇ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、２カ月後に、被験者に２回目の８ｍｇ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１２～２０または１２または１６または２０週間後に、ＨＤｑ１２～２０またはＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６またはＨＤｑ２０投与レジメンに従って、１２－２０または１２または１６または２０週間毎に８ｍｇ以上の維持用量のアフリベルセプトを１回または複数回投与することを含み、

（２０）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇ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、
（２１）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのアフリベルセプトの二次用量と、その後、８週間毎に１回または複数回の２ｍｇ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の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、
（２２）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのアフリベルセプトの二次用量と、その後、８週間毎に１回または複数回の２ｍｇ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の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む。
（２３）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのアフリベルセプトの二次用量と、その後８週間ごとに２ｍｇ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、アフリベルセプトの最後の維持用量の２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１２～２０または１２または１６または２０週間後に、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、
または
（２４）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１カ月後に、３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、４回目の２ｍｇのアフリベルセプトの二次用量と、その後８週間ごとに２ｍｇの維持用量とを１回又は複数回投与されており、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の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。

【０１８５】
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。

【０１８６】

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）。

【０１８７】

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（ＤＤＤ）を用いて送達され得る。

【０１８８】

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。

【０１８９】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイス（ＤＤＤ）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、ＤＤＤ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、ＤＤＤ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、ＤＤＤ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。

【０１９０】

本発明の一実施形態では、薬物送達デバイス（ＤＤＤ）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。

【０１９１】

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と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。

【０１９２】

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。

【０１９３】

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。

【０１９４】

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。

●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。

【０１９５】

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。

【０１９６】

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、

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。

【０１９７】

国際特許出願公開番号ＷＯ２０１９／１１８５８８を参照されたい。

【０１９８】

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、

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。

【０１９９】

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。

【０２００】

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。

【０２０１】

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み、
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。
【０２０２】
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み、
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、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。
【０２０３】
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ネルを含み、チャネルは、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捩って、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、ＤＤＤ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、チャネルを含み、チャネルは、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み、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、ＤＤＤ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、ＤＤＤ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第２のタブを備え、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、ＤＤＤ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とを含む。本発明の一実施形態では、プランジャロッドは、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、したがってプ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プランジャロッドの遠位方向の前進は、プ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。

【０２０４】

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プ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、プランジャロッドとを含み、

プランジャロッドは、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、プランジャロッドの突出部は、開口部の内側に配置され、プ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、プ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、プランジャロッドの突出部は第１の開口部内に配置され、プ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、プ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、プランジャロッドの突出部は第３の開口部内に配置され、プ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、プランジャロッドは、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、プ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、プ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、プ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。

【０２０５】

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プランジャロッドと、

●本体に取り付けられたスリーブであって、プランジャロッドが前進させられ得る近位開口部を含む、スリーブとを含み、

回転可能要素の回転は、プ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、プ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、突出部を含むプランジャロッドの近位部を備え、プ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、突出部がカラーの近位ねじ部の端部に到達すると、プランジャロッドはプライミング位置にあり、例えば、プランジャロッドがプライミング位置にくると、プランジャロッドを軸方向に本体内に押し下げて、プ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、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前進する。

【０２０６】

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、

（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。

国際特許出願公開番号ＷＯ２０２０／２４７６８６を参照されたい。

【０２０７】

４８週目までのＰＨＯＴＯＮ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（ＢＣ　ＶＡ、図９）。耐久力（図１０）、ＤＲＳＳへの変化（図１１）、網膜液（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。

【実施例】

【０２０８】

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、ＤＲおよび／またはＤＭＥ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　ＥＴＤＲＳ文字によるＢＣＶＡの改善）のいずれかを達成する方法を含む。

【０２０９】

実施例１：糖尿病性黄斑浮腫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（ＰＨＯＴＯＮ）

これは、ＨＤ対２ｍｇのアフリベルセプトに対するの有効性および安全性を調査するために、黄斑の中心を含むＤＭＥ患者における第２／３相、多施設、無作為化、二重盲検試験である。

約６４０人の適格患者を、以下の３つの処置群に対して１：２：１の比率で３つの処置群に無作為化した。

１）２ｑ８：５回の最初の毎月の注射後、２ｍｇのアフリベルセプトを８週間毎に投与する（ｎ＝１６０）、

２）ＨＤｑ１２：３回の最初の毎月の注射後、ＨＤアフリベルセプト（８ｍｇ）を１２週間毎に投与する（ｎ＝３２０）、

３）ＨＤｑ１６：３回の最初の毎月の注射後、ＨＤアフリベルセプト（８ｍｇ）を１６週間毎に投与する（ｎ＝１６０）。

図１を参照されたい。

【０２１０】

約２４人の患者が、密ＰＫサブスタディに含まれる（１群当たりｎ＝８、１群当たり半分が日本人、半分が非日本人）。全ての患者において、薬物濃度（ＡＤＡ）及び抗薬物抗体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。

【０２１１】

投与スケジュール

投与スケジュールを図３に記載する。

【０２１２】

一次エンドポイント

一次エンドポイントは、４８週目におけるＢＣＶＡのベースラインからの変化である。

【０２１３】

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。

●１２週目に中心窩中心に網膜液を伴わない患者の割合

●４８週目に糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）が２段階以上改善する患者の割合

●６０週目のベースラインからのＢＣＶＡの変化

【０２１４】

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週目の１５文字以上獲得する患者の割合

●４８週目の６９文字以上のＢＣＶＡを有する患者の割合

●４８週目の中心窩中心に流体を伴わない患者の割合

●４８週目のベースラインからの中心網膜厚（ＣＲＴ）の変化

●４８週目のフルオレセイン血管造影（ＦＡ）で漏出のない患者の割合

●４８週目の国立眼科学会視覚機能質問票（ＮＥＩ　ＮＥＩ－ＶＦＱ）総スコアにおけるベースラインからの変化

●ベースラインから４８週目までに評価されたアフリベルセプトの全身薬物動態

●試験終了（ＥＯＳ）週（９６週目）までのアフリベルセプトに対する免疫原性の評価

【０２１５】

二次安全エンドポイントは以下の通りである。

●４８、６０、および９６週目までのＡＥおよび重篤な有害事象（ＳＡＥ）の評価による安全性評価

【０２１６】

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。

●４８および９６週目に中心窩中心および中心サブフィールドに網膜液（総流体、網膜内流体［ＩＲＦ］、および／または網膜下液［ＳＲＦ］）を伴わない患者の割合

●４８週間および９６週間にわたり網膜に網膜液（中心窩中心および中心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週および９６週にわたって持続した流体（中心窩および中心サブフィールドにおける総流体、ＩＲＦおよび／またはＳＲＦ）を伴わない網膜を有する患者の割合

●４８週目および９６週目にＣＳＭＥ（臨床的に有意な黄斑浮腫）を有していない患者の割合。

●スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上の流体

●４８週目および９６週目にＤＲＳＳが３段階以上改善した患者の割合

●４８週目および９６週目に５文字以上または１０文字以上を獲得および喪失する患者

の割合
●４８週目および９６週目に１５文字以上を喪失した患者の割合
●４８、６０、および９６週目までのｑ１６投薬間隔以上を維持するＨＤｑ１６に無作為化された患者の割合
●４８、６０、および９６週目までのｑ１２投薬間隔以上を維持するＨＤｑ１２に無作為化された患者の割合
●最後の注射来院時の評価で１６週以上または２０週以上の注射間隔が割り当てられた患者の割合
上で特定したものに加えて、全ての一次、二次、および探索的エンドポイントは、６０週目および９６週目に探索的に分析され得る。

【０２１７】
有効性変数
主要一次エンドポイントに関連する有効性変数は、視力である。

【０２１８】
二次エンドポイントに関連する有効性変数は以下の通りである。
●ＢＣＶＡ
●スペクトル領域光干渉断層撮影（ＳＤ－ＯＣＴ）上での網膜液レベルおよび網膜厚の評価
●投与間隔
●ＮＥＩ　ＶＦＱ－２５を用いた生活の質
●ＤＲＳＳを使用した糖尿病性網膜症重症度レベル

【０２１９】
探索的エンドポイントに関連する有効性変数は以下の通りである。
●ＳＤ－ＯＣＴ上での網膜液レベルおよび網膜厚の評価
●ＢＣＶＡ
●投与間隔

【０２２０】
安全性変数
安全性は、ＡＥおよびＳＡＥ、眼検査、ＩＯＰ、バイタルサイン（ＢＰ、心拍数、および体温を含む）、ならびに臨床検査値の評価によって評価される。

【０２２１】
薬物動態変数
ＰＫ変数は、各時点での血漿中の遊離、結合、調整結合、および総アフリベルセプトの濃度である。

【０２２２】
免疫原性変数
免疫原性変数は、各試験来院時点での抗薬物抗体（ＡＤＡ）状態、力価、および中和抗体（ＮＡｂ）状態である。

【０２２３】
計画された患者数
本試験は、およそ６４０人の患者を登録して、１：２：１に無作為化する（２ｑ８およびＨＤｑ１６群でそれぞれ１６０人の患者、ならびにＨＤｑ１２群で３２０人の患者）。

【０２２４】
試験集団
試験集団は、中心障害を伴うＤＭＥ患者を含む。

【０２２５】
包含基準（図２を参照）
患者は、本試験への参加に適格であるためには、スクリーニングおよび無作為化来院（示されている場合を除く）の両方において以下の基準を満たさなければならない。
１．１型または２型糖尿病を有する年齢が１８歳以上の男性または女性（または法定年

齢が１８歳超である場合、国の法定成人年齢）。
２．スクリーニング来院時にリーディングセンターによって判定される際、３００μｍ以上のＣＲＴ（またはスペクトラリス上で３２０μｍ以上）を有する試験眼において中心障害を伴うＤＭＥ。
３．主にＤＭＥの結果であると判定された視力低下を有する試験眼における、７８～２４のＢＣＶＡ早期処置糖尿病性網膜症検査（ＥＴＤＲＳ）文字スコア
（約２０／３２～２０／３２０のスネレン相当）。
４．来診および治験関連手順を順守する意思があり、順守することができる。
５．試験患者または法定代理人によって署名されたインフォームドコンセントを提供する。

【０２２６】
除外基準（図２を参照）
スクリーニングまたは無作為化訪問のいずれかにおいて以下の基準のいずれかを満たす患者は、試験から除外される。
１．いずれかの眼の真性糖尿病以外の任意の原因による黄斑浮腫の証拠。
２．試験眼における活性増殖性糖尿病性網膜症。
３．スクリーニング来院の１２週間（８４日）以内の試験眼における汎網膜レーザ光凝固（ＰＲＰ）または黄斑レーザ光凝固。
４．スクリーニング来院の１２週間（８４日）以内の試験眼におけるＩＶＴ抗ＶＥＧＦ処置（アフリベルセプト、ラニビズマブ、ベバシズマブ、ブロシズマブ
ペガプタニブナトリウム）。
５．いずれかの時点でのいずれかの眼における以前のＩＶＴ治験薬（例えば、抗ａｎｇ－２／抗ＶＥＧＦ二重特異性
モノクローナル抗体、遺伝子治療など）。
６．任意の時点での試験眼におけるオクリプラスミン（ＪＥＴＲＥＡ（登録商標））による処置。
７．スクリーニング来院の１６週間（１１２日）以内の試験眼における眼内コルチコステロイドもしくは眼周囲コルチコステロイドの以前の使用、または任意の時点でのＩＬＵＶＩＥＮ（登録商標）もしくはＯＺＵＲＤＥＸ（登録商標）ＩＶＴインプラントの使用。
８．試験眼における硝子体網膜手術（強膜バックルを含む）の履歴。
９．スクリーニング来院前１２週間（８４日）以内の任意の他の眼内手術。
１０．スクリーニング来院４週間（２８日）以内の試験眼におけるイットリウム－アルミニウム－ガーネット（ＹＡＧ）レーザー嚢切開。
１１．試験眼における２５ｍｍＨｇ以上のＩＯＰ。
１２．過去の緑内障濾過手術の履歴、または将来の眼の濾過手術を必要とする可能性が高い。
１３．４週間（２８日間）の処置以内のいずれかの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。
１４．スクリーニング来院の１２週間（８４日）以内のいずれかの眼における眼内炎症／感染。
１５．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。
１６．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。
１７．試験眼における黄斑を含む前網膜線維症。
１８．試験眼におけるステージ２以上の黄斑円孔の病歴。
１９．眼におけるスクリーニング評価で見える、現在の虹彩血管新生、硝子体出血、または牽引性網膜剥離。
２０．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
２１．治験責任医師の意見では、ＩＶＴ注射の標準手順から予想を超えて被験者に対するリスクを増加させる、またはそうでなければＶＥＧＦアンタゴニスト注射手順に干渉す

る可能性がある、試験眼において併存的な眼の症状を有していない。
２２．たとえその眼が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ＢＣＶＡ）
２３．網膜色素上皮の委縮、網膜下線維症もしくは瘢痕、有意な黄斑虚血、または組織化された硬質滲出物などの、黄斑浮腫の消散後のＢＣＶＡの改善を妨げる可能性のある試験眼における黄斑の中心への構造的損傷。
２４．他眼における予後不良の眼症状。
２５．例えば、中膜混濁、フルオレセイン色素に対するアレルギー、または静脈アクセスの欠如のために、試験眼において写真、ＦＡ、またはＳＤ－ＯＣＴを得ることができないこと。
２６．試験の結果の解釈に影響を及ぼす、または患者を治療合併症の高いリスクにさらす可能性のある治験薬の使用を禁忌にする疾患もしくは状態の妥当な疑いを与える、他の疾患の病歴、代謝機能不全、身体検査所見、または臨床検査所見。
２７．任意の事前の全身（ＩＶ）抗ＶＥＧＦ投与。
２８．１２％超のヘモグロビンＡ１ｃ（ＨｂＡ１ｃ）によって定義される未制御の真性糖尿病。
２９．未制御血圧（収縮期１６０ｍｍＨｇ超または拡張期９５ｍｍＨｇ超と定義される）。
患者は、適切な血圧制御を達成するための動脈高血圧に対する抗高血圧効果を有することが知られている最大３種の薬剤で治療することができる。
この制限は、
患者の主な適応症が血圧制御でない場合でも、高血圧を治療するために使用することができる薬物に適用される。
血液に影響を及ぼすことが既知である薬剤における直近の変化は、
スクリーニング前の１２週間（８４日間）安定していなければならない。
３０．スクリーニング来院前２４週間（１６８日）以内の脳血管発作または心筋梗塞の病歴。
３１．腎不全、透析、または腎移植歴。
３２．試験製剤の化合物のいずれかに対する既知の感受性。
３３．任意の薬物（ビタミンおよびミネラルを除く）またはデバイスによる治療に関与するスクリーニング来院前３０日以内の治験への参加。
３４．治験依頼者によって与えられる事前の承認がない限り、臨床施設試験チームのメンバーおよび／またはその近親者
３５．妊娠中または授乳中の女性。
３６．試験中および最後の投与後少なくとも３ヶ月間、初回投与／初回処置の開始前に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（ＷＯＣＢＰ）＊、
高い避妊効果のある手段は以下を含む：
ｂ．子宮内避妊具（ＩＵＤ）、子宮内ホルモン放出システム（ＩＵＳ）、
ｃ．両側卵管結紮、
ｄ．精管切除＊＊、
ｅ．コンドーム＋避妊用スポンジ、フォーム、もしくはゼリー、またはペッサリー＋
避妊用スポンジ、フォーム、またはゼリー、
ｆ．および／または性的禁欲†、ǂ。
＊出産の可能性を考慮しないために、閉経後の女性は、別の医学的原因なしで少なくとも１２ヶ月間、無月経でなければならない。
妊娠検査および避妊は、子宮摘出術又は卵管結紮術が記録されている女性には必要ない。
＊＊精管切除されたパートナーまたは精管切除された試験参加者は、
外科的成功の医学的評価を受けていなければならない。

†性的禁欲は、試験処置に関連するリスクの全期間中、異性間の性交を控えることとして定義される場合にのみ、非常に有効な方法と考えられる。
性的禁欲の信頼性は、
臨床試験の期間、ならびに被験者の好ましい生活様式および通常の生活様式に関連して評価される必要がある。
‡定期的禁欲（カレンダー法、症候体温法、排卵後法）、抜去
膣外射精）、殺精子剤のみ、および授乳期無月経法（ＬＡＭ）は、
許容可能な避妊法ではない。女性用コンドームおよび男性用コンドームは、
併用されるべきではない。
密ＰＫサブスタディのための追加除外基準
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．スクリーニング訪問の４週間（２８日）以内の他のＩＶＴ抗ＶＥＧＦ処置（ラニビズマブ、ベバシズマブ、ブロルシズマブ、ペガプタニブ
ナトリウム）。
３．１４０ｍｍＨｇ超の収縮期血圧または９０ｍｍＨｇ超の拡張期血圧を有する患者。
４．既知の心不整脈患者。
５．治験責任医師の意見で、試験期間にわたって（例えば、既知なまたは疑われる薬物の非遵守により）ＢＰが安定している可能性が低い患者。
６．スクリーニング来院および無作為化時に記録された３つの無作為化前ＢＰ測定値における１０％を超える変動。

【０２２７】

治験処置および規準処置
ＨＤ製剤は、７０μｌ（０．０７ｍＬ）の注射量で送達される１１４．３ｍｇ／ｍＬのアフリベルセプトの濃度で、ＩＶＴ投与用の無菌密封単回使用バイアル中の水溶液として本試験のために供給される。２ｍｇの硝子体内アフリベルセプト注射は、５０μＬ（０．０５ｍＬ）の注射体積で送達される４０ｍｇ／ｍＬの濃度で、ＩＶＴ投与用の滅菌密封単回使用バイアル中の水溶液として本研究のために供給される。

【０２２８】

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。

【０２２９】

【表３】

表１－１．ベースライン～４８週目

試験手順	スクリーニング来院１	ベースライン来院２	来院３	来院４	任意来院４．１[1]	来院５	来院６	来院７	来院８	来院９	来院１０	来院１１	来院１２	来院１３	来院１４
週		０	４	８		１２	１６	２０	２４	２８	３２	３６	４０	４４	４８
日	－２１～－１	１	２９	５７	６０～６４	８５	１１３	１４１	１６９	１９７	２２５	２５３	２８１	３０９	３３７
時間枠（日）			±５	±５		±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５
スクリーニングベースライン：															
インフォームドコンセント用紙（ICF）															
密PKサブスタディICF[2]	X														
ゲノムサブスタディICF[3]	X														
将来の生物医学研究ICF[4]	X														
包含排除	X	X													
病歴	X														
人口統計	X														
併用薬剤	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為化		X													
試験薬を投与する[5]															
試験薬（有効または偽）		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DRM評価							X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]
眼の有効性および安全性（示されない限り両側）：															
BCVA（ETDRS）および屈折力[7]	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IOP[8]	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯検査	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
間接検眼鏡検査[9]	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FA、P[10]	X					X			X			X			X
SD－OCT[10]	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

【０２３０】

【表４】

表１～２．ベースラインから４８週目（継続）

試験手順	スクリーニング来院１	ベースライン来院２	来院３	来院４	任意来院４．１[1]	来院５	来院６	来院７	来院８	来院９	来院１０	来院１１	来院１２	来院１３	来院１４
週		０	４	８		１２	１６	２０	２４	２８	３２	３６	４０	４４	４８
日	－２１～－１	１	２９	５７	６０～６４	８５	１１３	１４１	１６９	１９７	２２５	２５３	２８１	３０９	３３７
時間枠（日）			±５	±５		±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５	±５
OCTAサブスタディ[11]	X					X			X			X			X
NEI－VFQ－２５	X								X						X
非眼安全性:															
身体検査	X														
バイタルサイン[12]	X	X	X	X	X1	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[13]															
血液学	X														X
血液化学	X														X
HbAIc	X														X
妊娠検査（出産の可能性がある女性）[14]	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（密）[15, 17]		以下のスケジュールを参照されたい。	X		X[1]	X				X					X
PKサンプル（疎）[16, 17]		X	X		X[1]	X				X					X
ゲノムDNAサンプル[3]		X													
免疫原性サンプル[16, 17]		X													X

【０２３１】

【表５】

表１～３．５２週目～９６週目

試験手順	来院15	来院16	来院17	来院18	来院19	来院20	来院21	来院22	来院23	来院24	来院25	EOS来院[18]26
週	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96
日	365	393	421	44	477	505	533	561	589	617	645	673
時間枠（日）	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5
スクリーニングベースライン：												
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
試験薬を投与する												
試験薬（有効または偽）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DRM評価	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	
眼の有効性および安全性（示されない限り両側）：												
BCVA（ETDRS）および屈折力[7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IOP[8]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
間接 検眼鏡検査[9]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FA．FP[10]			X			X			X			X
SD－OCT[10]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OCTAサブスタディ[11]			X			X			X			X
NEI VFQ－25			X									X
非眼安全性：												
身体検査												
バイタルサイン[12]	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[13]												
血液学												X
血液化学												X
HbAlc												X

【０２３２】

【表６】

表１～４．試験手順

試験手順	来院15	来院16	来院17	来院18	来院19	来院20	来院21	来院22	来院23	来院24	来院25	EOS来院[18]26
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
妊娠検査（出産の可能性がある女性）[14]	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
薬物動態および他のサンプリング：												
PKサンプル（密）[15、17]												
PKサンプル（疎）[16、17]												
ゲノムDNAサンプル[3]												
免疫原性サンプル[16、17]												X

ＢＣＶＡ＝最良矯正視力、ＤＲＭ＝投与計画修正、ＥＣＧ＝心電図、ＥＴＤＲＳ＝早期処置糖尿病性網膜症検査、

ＦＡ＝フルオレセイン血管造影、ＦＰ＝眼底撮影、ＩＯＰ＝眼内圧、ＯＣＴＡ＝光干渉断層撮影血管造影、ＰＫ＝薬物動態、

ＳＤ－ＯＣＴ＝スペクトル領域光干渉断層撮影、ＵＰＣＲ＝尿蛋白：クレアチニン比、ＵＷＦＡ＝超広視野フルオレセイン血管造影法。

【０２３３】

表１－１～１－３の脚注：

１．６０～６４日目（３回目の注射の後）に全ての患者について任意選択の来院で、ＰＫ
サンプルを収集し、心拍数およびＢＰ（温度測定は必要とされない）ならびに併用薬およびＡＥを評価する。

２．試験ＩＣＦに加えて、密ＰＫサブスタディに参加した患者のみが署名した。

３．任意のゲノムサブスタディＩＣＦが、スクリーニング来院時に患者に対して提示され、
患者がスクリーニング後に参加することを選択する任意のその後の来院時に署名されるべきである。
ゲノムＤＮＡサンプルは、１日目／ベースライン（投与前）任意の試験来院時に、サブスタディＩＣＦに署名した患者から収集されるべきである。

４．任意選択の将来の生物医学的研究サブスタディＩＣＦが、スクリーニング来院時に患者に提示され、
署名されるべきである。

５．試験薬注射ガイドラインについては薬局マニュアルを参照されたい。試験薬
注射後、患者を約３０分間観察する。

６．ＤＲＭ基準の評価は、マスキング目的のために１６週目に開始される全ての来院時に全ての患者において行われる。

７．任意の視覚機能サブスタディに参加する施設に登録された患者は、
さらなる視覚機能試験を受ける場合がある。詳細については研究手順マニュアルを参照されたい。

８．全ての試験来院時に眼圧を測定する（両側）。試験薬が投与される日、
ＩＯＰは、盲検化された治験責任医師（または被指名人）によって投与前（両側）、
および盲検化されていない治験責任医師によって治験薬の投与（試験眼のみ）の約３０分後に測定されるべきである。
ＩＯＰは、
ゴールドマン圧平眼圧測定またはＴｏｎｏ－ｐｅｎ（商標）を用いて測定され、同じ測定方法が、
試験を通じて各患者に使用されなければならない。

９．全ての来院時に、マスクされた治験責任医師によって、間接検眼鏡検査を両側で実施する。
試験薬の投与日、それは
試験薬の投与直後（試験眼のみ）に実施されるべきである。

１０．スクリーニングおよび１日目に使用された同じＳＤ－ＯＣＴ／ＦＡ／ＦＰ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。
必要な各来院時に、投与前に両眼の画像を撮影する。
ＦＡの場合、試験眼は通過眼であり、
画像は可能な最も広い視野を使用して収集されるべきである。入手可能であれば、施設はまた
任意選択の超広視野カラー写真も提出すべきである。

１１．ＯＣＴＡを評価する任意選択のサブスタディに関する詳細は、研究手順マニュアルで提供される。
画像は、ＦＡ／ＦＰと同じ時点で収集する。

１２．バイタルサイン（ＢＰ、心拍数、体温）は、注射および任意の血液サンプリング前に測定されるべきである。
可能であれば、全てのＢＰ評価のタイミングは、１日目の投与のクロック時間から２時

間以内であるべきである。
１３．実験室評価のために収集される全てのサンプルは、
フルオレセインの投与および試験薬の投与前に取得すべきである。
１４．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性であることが必要とされる。
処置が以後の来院時に施される前に、尿妊娠検査が陰性であることが必要である。
１５．表１～２に示されるように、密ＰＫサンプリングは、約２４人の患者（ｎ＝８／群）において実行される。
表１～３に定義される密ＰＫサブスタディスケジュールに従って追加のサンプルを採取する。
投薬来院時に、ＰＫサンプリングは、
試験薬の投与の前、および１日目の投与のクロックタイムの２時間以内に実施すべきである。
１６．投薬来院時に、投与前にＰＫおよびＡＤＡサンプリングを行う。
１７．ＰＫおよびＡＤＡサンプルはまた、患者が予想外のＳＡＥを経験する場合、任意の特定されていないスケジュールされた来院または任意のスケジュールされていない来院時に採取してもよい。
１８．ＥＯＳは、早期終了来院を表す。
【０２３４】
密ＰＫサブスタディについての事象のスケジュールを、以下の表１～５に示す。
【０２３５】
【表７】
表１～５．密ＰＫサブスタディについての事象のスケジュール

来院	用量	評価 日	評価時間 （h）	PKサンプル	心拍数および 血圧[3]
スクリーニング2[1]		－20～4	±2h		X[2]
来院2		1	投与前[3]	X	X[2]
	X		4時間±30分	X	
			8時間＋2時間	X	
		2	±21[3]	X	X[2]
		3	±21[3]	X	X[2]
		5	±21[3]	X	X[2]
		8	±21[3]	X	X[2]
		15	±21[3]	X	X[2]
		22	±21[3]	X	X[2]

密ＰＫサブスタディの脚注
１．スクリーニングとベースラインとの間の密ＰＫサブスタディにおける患者の適格性を確認するための追加のＢＰ評価。
２．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。
血液サンプルの回収の前に、Ｏｍｒｏｎ　Ｍｏｄｅｌ　ＨＥＭ　９０７ＸＬ（またはその同等物）での自動診察室血圧（ＡＯＢＰ）測定を用いて、密ＰＫサブスタディにおける患者の血圧評価を得る。
デバイスによって表示される測定値は、
電子データ取り込み（ＥＤＣ）に記録される。詳細な指示は
試験手順マニュアルに見出すことができる。
３．ＰＫ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。
【０２３６】
眼の手順
眼の試験手順（有効性および安全性）は、以下を含む。

【０２３７】
眼内圧－試験眼の眼内圧を、ゴールドマン圧平眼圧計またはＴｏｎｏ－ｐｅｎ（登録商標）を使用して、来院毎に両眼で測定する。ＩＯＰ測定の同じ方法が、各個々の患者に対して研究全体を通じて使用されなければならない。眼圧は、マスクされた医師（または被指名人）によって投与前（両側性）に、およびマスクされていない医師（または被指名人）によって投与後約３０分（試験眼）に測定される。
【０２３８】
細隙灯検査－患者の前眼部構造および眼付属器を、マスクされた治験責任医師によって細隙灯を使用して、各試験来院時に投与前に両側で検査する。
【０２３９】
間接検眼鏡検査－参加者の後極および周辺網膜を、表２に指定されるように、マスク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検査する。投与後の評価は注射直後に行わなければならない。
【０２４０】
眼底撮影／フルオレセイン血管造影－ＤＲＳＳレベル、漏出、および灌流状態を含む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。眼底撮影およびＦＡが捕捉され、両眼について独立したリーディングセンターに送信される。ＦＡの場合、試験眼は通過眼であり、画像は、可能な最も広い視野を使用して収集されるべきである。入手可能であれば、施設は任意選択の超広視野カラー写真も提出すべきである。眼底画像および血管造影画像は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み取られる。
【０２４１】
スペクトル領域光干渉断層撮影－網膜特性は、ＳＤ－ＯＣＴを使用して、表２に指定される各試験来院時に評価される。画像が捕捉され、両眼について送信される。画像は独立した読み取りセンターに送られ、そこでマスクされたリーダーによって読み取られる。
【０２４２】
最良矯正視力－ＥＴＤＲＳプロトコル（早期処置糖尿病性網膜症検査研究グループ、１９８５）を使用して、各試験来院時に４メートルで評価する。最良矯正視力は、任意の他の眼の処置が行われる前に評価されるべきである。
【０２４３】
生活の質質問票－視力に関連する生活の質（ＱｏＬ）は、来院時に面接官管理フォーマットでＮＥＩ　ＶＦＱ－２５を使用して評価される。
【０２４４】
投与レジメンの修正／レスキューレジメン
マスキングのために、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（１年または２年目）または延長（２年目）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、試験全体を通じて固定された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、それぞれの処置間隔は修正されない）。
【０２４５】
１年目：ベースラインから５２週目まで
【０２４６】
１６週目に開始して、ＨＤ群の参加者は、以下の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：
１．持続的なまたは悪化するＤＭＥによる１２週目からの１０文字超のＢＣＶＡの喪失および２．１２週目からの５０μｍ超のＣＲＴの増加（これらの基準に対するＣＲＴの変化は施設で評価されることに留意されたい）。

【０２４７】
ＨＤｑ１２群またはＨＤｑ１６群の患者が、１６週目または２０週目に両方の基準を満たす場合、患者は、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週間毎にアフリベルセプト８ｍｇ）を継続する。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、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。
【０２４８】
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基準がその後の投与来院時に満たされる場合、間隔は短縮される。基準を満たすＨＤｑ１２群の参加者は、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、来院時に計画された用量を投与され、次いで、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１２週間隔に予め短縮されていた場合、レスキューレジメン（８週間毎にアフリベルセプト８ｍｇ）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にさらに短縮する。
【０２４９】
２年目：５２週目～９６週目（試験の終了）
【０２５０】
５２週目～試験の終わり（２年目）まで、ＨＤ群の全ての患者は、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、投与来院時に満たされる場合、４週間隔で短縮された間隔を有し続ける。１年目と同様に、全ての処置群における患者の最小投与間隔は、８週間毎である。
【０２５１】
間隔の短縮に加えて、ＨＤ群の全患者（１年目の間に間隔が短縮されたＨＤ群参加者を含む）は、以下の基準が２年目の投与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。
【０２５２】
１．１２週目からの５文字未満のＢＣＶＡの、およびおよび
２．Ｃｉｒｒｕｓ　ＳＤ－ＯＣＴの場合、ＣＲＴ３００μｍ未満のＣＲＴ（またはスペクトラリスＳＤ－ＯＣＴの場合、３２０μｍ未満）。
【０２５３】
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。
【０２５４】
１年目と同様に、全ての処置群（２ｑ８群を含む）における全参加者は、全ての来院時に両方のＤＲＭ基準に対して評価される。しかしながら、投与スケジュールの変更は、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６処置群に無作為化された参加者に対してのみ上記のように実施される。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ない。
【０２５５】
４８週目の結果
アフリベルセプトのＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６投薬レジメンは、糖尿病黄斑浮腫患者において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バーを達成した。大多数の患者は、レジメンの修正を必要としなかった。データはまた、ＥＹＬＥＡと同様の安全性プロファイルを維持しながら、これらのレジメンを裏付けている。
【０２５６】
視覚的結果
ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６の両方が、２ｑ８群における８．６７文字に対して、８．１０文字（ＨＤｑ１２）および７．２３文字（ＨＤｑ１６）のＢＣＶＡにおけるベースラインからのＬＳ$_{mean}$変化を伴う４文字の非劣性マージンを使用して、主要有効性エン

ドポイント（４８週目におけるＢＣＶＡにおけるベースラインからの変化）に関して２ｑ８に対する非劣性を実証した（表１～６）。ＢＣＶＡ（９５％ＣＩ）におけるベースラインからのＬＳmean変化の差は、２ｑ８と比較して、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６についてそれぞれ－０．５７（－２．２６、１．１３）および－１．４４（－３．２７、０．３９）であった（表１～６）。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０．０００１未満であり、ＨＤｑ１６対２ｑ８では０．００３１であった。信頼下限は－４より大きく、４８週目の時点で非劣性の結論を可能にした。

【０２５７】

【表８】

表１～６．一次エンドポイント－試験眼における４８週目でのＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字）のベースラインからの変化、ＭＭＲＭ（最大の解析対象集団）

処置	BLからのLSmean（SE）	BLからの平均（SD）変化	BL平均	48週目のデータを有する患者の数	DF	対比[a]	t値	片側NI p値[b]	片側優位性p値	対比および両側95% CI[c]の推定値
HDq12（N＝328）	8.10（0.61）	8.77（8.95）	63.63	277	351.5	HDq12－2q8	3.9881	＜0.0001	0.7447	－0.57（－2.26、1.13）
HDq16（N＝163）	7.23（0.71）	7.86（8.38）	61.44	149	315.0	HDq16－2q8	2.7533	0.0031	0.9388	－1.44（－3.27、0.39）
2q8（N＝167）	8.67（0.73）	9.21（8.99）	61.47	150						

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＢＣＶＡ＝最良矯正視力、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＥＴＤＲＳ＝早期処置糖尿病性網膜症

検査、ＥＤＣ＝電子データ取り込み、ＢＬ＝ベースライン、ＣＩ＝信頼区間、ＤＦ＝自由度、ＮＩ＝非劣性、ＬＳ＝最小二乗、ＳＡＰ＝統計解析計画、ＳＥ、標準誤差、ＳＤ＝標準偏差、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、および層別化変数

（地理的領域［日本対世界の残り］；リーディングセンターからのベースラインＣＲＴ［４００μｍ未満対４００μｍ以上］、固定因子としてのＥＤＣによるＤＭＥについての事前処置；［はい対いいえ］）、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と共に使用した。ケンワードーロジャー近似を分母自由度に使用した。

ａ対比は、処置×来院についての相互作用項も含めた。

ｂ４文字のマージンにおける片側非劣性（ＮＩ）検定についてのｐ値。

ｃ．ＭＭＲＭモデルに基づく推定値を、それぞれＨＤｑ１２と２ｑ８およびＨＤｑ１６と２ｑ８の差について、両側９５％ＣＩで計算した。

【０２５８】

３６週目から４８週目まで平均したＢＣＶＡスコアの平均値は、処置群にわたって類似しており、ベースラインからの変化は、処置群にわたって類似していた（表１～７）。

【０２５９】

表１～７．平均ＢＣＶＡスコアの概要：３６週目～４８週目（ＯＣ）（最大の解析対象集団）

【０２６０】
【表９】

来院時の値　ベースラインからの変化

処置	来院	n	平均	SD	SE	Q1	中央	Q3	最小、最大	平均	SD	SE	Q1	中央	Q3	最小、最大
2q8(N=167)	ベースライン	167	61.5	11.22	0.87	54.0	63.0	70.0	24、78							
36週～48週		155	70.5	11.75	0.94	64.0	73.0	79.0	23、90	155	8.8	8.60	0.69	4.0	9.3	13.5	−26、48
HDq12(n=328)ベースライン		328	63.6	10.10	0.56	57.0	65.0	72.0	27、79							
36週～48週		286	71.8	11.35	0.67	65.3	73.9	80.0	22、92	286	8.1	8.93	0.53	3.0	7.9	12.5	−50、38
HDq16n=163(ベースライン)		163	61.4	11.76	0.92	55.0	64.0	71.0	29、78							
36週～48週		154	69.1	12.77	1.03	62.5	72.6	78.3	21、92	154	7.2	7.95	0.64	2.8	6.3	10.3	−12、38

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＩＣＥ＝中間事象、ｎ＝数、Ｑ＝四分位数、ＳＡＰ＝統計解析計画、ＳＤ＝標準偏差、ＳＥ＝標準誤差、ＯＣ：一次推定値に対して定義された併発事象（ＩＣＥ）後の観察は除外した。

【０２６１】

ベースラインから４８週目までにＢＣＶＡを１５文字以上獲得した参加者の割合は、２

ｑ８群における２３．０％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ１８．７％および１６．６％であった（表１～８）。

【０２６２】

ＯＣを用いた４８週目にベースラインからＢＣＶＡを１５文字以上獲得した参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０２６３】

【表１０】

表１～８．４８週目にベースラインからＢＣＶＡを１５文字以上獲得した参加者の割合、ＬＯＣＦ（最大の解析対象集団）

処置	48 週目までにベースラインから BCVA を 15 文字以上獲得した患者、n(%)	調整差(%)(95%CI)[a]	CMH 試験[b] p 値
HDq12(N=328)	61/326(18.7%)	-4.64(-12.30、3.02)	0.2231
HDq16(N=163)	27/163(16.6%)	-7.14(-15.45、1.17)	0.0960
2q8(N=167)	38/165(23.0%)		

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。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、ＣＲＴ＝中心網膜厚（または、中心サブフィールド網膜厚）、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＩＣＥ＝中間事象、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察Ｎ、ｎ＝患者の数、ＳＡＰ＝統計解析計画。ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。欠落しているデータは分母に含めなかった。

【０２６４】

ａ　ＣＩとの差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。

【０２６５】

ｂ両側ＣＭＨ優位性検定の公称ｐ値。

【０２６６】

４８週目にＢＣＶＡにおいて６９文字以上（２０／４０以上のスネレン当量）を達成した参加者の割合は、処置群にわたって同様であった（６３．０～６５．３％参加者）（表１～９）。

【０２６７】

ＯＣを用いた４８週目にＢＣＶＡにおいて６９文字以上を達成した参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０２６８】

【表１１】

表１～９．４８週目に６９文字以上のＢＣＶＡ（ＬＯＣＦ）（ＦＡＳ）を有する参加者の割合

処置	48週目に69文字以上のBCVAを有する患者、n（%）	調整差（%）（95%CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	213／326（65．3%）	2．45（－6．47，11．36）	0．5917
HDq16（N＝163）	102／163（62．6%）	－0．67（－11．16、9．82）	0．8998
2q8（N＝167）	104／165（63．0%）		

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＢＣＶＡ＝最良矯正視力、ＣＭＨ＝コクラン－マンテル－ヘンツェル、ＣＲＴ＝中心網膜厚（または、中心サブフィールド網膜厚）、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＦＡＳ＝最大の解析対象集団、ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落データを補完した。Ｎ、ｎ＝患者の数。

ａ．信頼区間（ＣＩ）との差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、ＤＭＥの事前処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。

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。

【０２６９】

ベースラインから４８週目までに５文字以上、１０文字以上、または１５文字以上を獲得または喪失した参加者の割合を表１～１０に示す。全ての処置群にわたって、より多くの参加者が文字を獲得し、５文字以上を獲得した割合が最も高かった（全ての処置群にわたって約６５％～７１％）。１０文字以上または１５文字以上を獲得したＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群の参加者の割合は、２ｑ８群と比較して数的に低かった。少数の参加者（約１～６％）が、処置群にかかわらず、４８週目までに５文字以上を喪失した。

【０２７０】

【表１２】

表１～１０．４８週目にベースラインから少なくとも５、１０、または１５文字以上のＢＣＶＡを獲得または喪失した参加者の割合、ＬＯＣＦ（最大の解析対象集団）

エンドポイント		2q8（N＝167）	HDq12（N＝328）	HDq16（N＝163）
5文字以上獲得	48週目	113／165（68．5%）	231／326（70．9%）	107／163（65．6%）
10文字以上獲得	48週目	81／165（49．1%）	132／326（40．5%）	57／163（35．0%）
15文字以上獲得	48週目	38／165（23．0%）	61／326（18．7%）	27／163（16．6%）
5文字以上の喪失	48週目	5／165（3．0%）	21／326（6．4%）	10／163（6．1%）
10文字以上の喪失	48週目	2／165（1．2%）	11／326（3．4%）	2／163（1．2%）
15文字以上の喪失	48週目	2／165（1．2%）	7／326（2．1%）	1／163（0．6%）

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＢＣＶＡ＝最良矯正視力、ＩＣＥ＝中間事象、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察ＳＡＰ＝統計解析計画。ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落データを補完した。欠落しているデータは分母に含めなかった。

【０２７１】

ＤＲＳＳ

４８週目にＤＲＳＳが３段階以上改善した参加者の割合は、２ｑ８群の１４．６％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群でそれぞれ１１．９％および９．２％であった（表１～１１）。

【０２７２】

ＯＣを用いた４８週目にＤＲＳＳスコアが３段階以上改善した参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０２７３】

【表１３】

表１～１１．４８週目（ＬＯＣＦ）におけるベースラインからのＤＲＳＳの３段階以上の改善を有する参加者の割合解析（最大の解析対象集団）

処置	48週目にDRSSがベースラインから3段階以上改善した患者、n（%）	調整差（%）（95%CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	37／310（11．9%）	－2．79（－9．50、3．91）	0．3920
HDq16（N＝163）	14／153（9．2%）	－5．59（－12．88、1．70）	0．1310
2q8（N＝167）	23／158（14．6%）		

２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＤＲＳＳ＝糖尿病性網膜症重症度スケール、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。患者は、全てのベースライン後測定値が欠落しているか、または等級付けできない場合、非応答者とみなされた。欠落しているか、または等級付け不可能なベースラインは分母に含めなかった。

ａ．信頼区間との差（ＣＩ）を、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［＜４００μｍ、＞＝４００μｍ］、ＤＭＥについての事前処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）について調整したマンテル－ヘンツェル重み付けスキームを使用して計算した。

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。

【０２７４】

ＨＤｑ１２は、このエンドポイントに関して２ｑ８に劣らなかった（ＤＲＳＳにおける２段階以上の改善）。しかしながら、これはＨＤｑ１６群については示すことができなかった。非劣性マージンを１５％で予め指定したが、ＨＤｑ１２も１０％ＮＩマージンを満たした。ＤＲＳＳスコアが２段階以上改善した参加者の割合は、２ｑ８群、ＨＤｑ１２群、およびＨＤｑ１６群それぞれにおいて、１２週目で２５．７％、２４．７％、および２０．７％であり、４８週目で２６．６％、２９．０％、および１９．６％であった。コクラン－マンテル－ヘンツェル（ＣＭＨ）重み付け推定において、調整差（９５％ＣＩ）は、それぞれ、２ｑ８に対して、ＨＤｑ１２では１．９８％（－６．６１、１０．５７）およびＨＤｑ１６では７．５２％（－１６．８８、１．８４）であった（表１～１２）。観察された症例（ＯＣ）を用いて感度解析を実施し、これは一次解析と一致した。

【０２７５】

【表１４】

表１～１２．主要二次エンドポイント－４８週目におけるベースラインからのＤＲＳＳの２段階以上の改善を有する参加者の割合（ＬＯＣＦ）（最大の解析対象集団）

処置	ベースラインからDRSSが2段階以上改善された患者－－n（%）	調整差（%）両側95%CI[a]
HDq12（N＝328）	90／310（29．0%）	1．98（－6．61，－－10．57）
HDq16（N＝163）	30／153（19．6%）	－7．52（－16．88，－－1．84）
2q8（N＝167）	42／158（26．6%）	

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＣＩ＝信頼区間、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＤＲＳＳ＝糖尿病性網膜症重症度スケール、Ｎ、ｎ＝患者の数、ＳＡＰ＝統計解析計画。中間事象（ＩＣＥ）は、ＳＡＰ（付録１６．１．９．１）の表１に従って処理した。ＬＯＣＦ＝一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。患者は、全てのベースライン後測定値が欠落しているかまたは等級付け不能であった場合、非応答者とみなされた。a信頼区間との差（ＣＩ）は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、前ＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。非劣性マージンを１５％に設定した。欠落しているか、または等級付け不可能なベースラインは分母に含めなかった。

【０２７６】

一次エンドポイントおよび６０週目におけるＢＣＶＡのベースラインからの変化（主要二次エンドポイント）についての試験は、両方のＨＤ群について有意であったので、試験シーケンスは、主要二次有効性エンドポイントである４８週目におけるＤＲＳＳスコア（中央リーディングセンターによって評価される）において２段階以上の改善を有する参加者の割合を試験することによって継続することができた。ＨＤｑ１２は、このエンドポイントに関して２ｑ８よりも劣っていなかった。しかしながら、これはＨＤｑ１６群については示すことができなかった。非劣性マージンを１５％で予め指定したが、ＨＤｑ１２も１０％ＮＩマージンを満たした。ＤＲＳＳスコアが２段階以上改善した参加者の割合は、２ｑ８群、ＨＤｑ１２群、およびＨＤｑ１６群それぞれにおいて、１２週目で２５．７％、２４．７％、および２０．７％であり、４８週目で２６．６％、２９．０％、および１９．６％であった。コクラン－マンテル－ヘンツェル（ＣＭＨ）重み付け推定において、調整差（９５％ＣＩ）は、それぞれ、２ｑ８に対して、ＨＤｑ１２では１．９８％（－６．６１、１０．５７）およびＨＤｑ１６では７．５２％（－１６．８８、１．８４）であった。

【０２７７】

網膜液

４８週目に（中央リーディングセンターによって評価される）中心窩中心に流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者の割合は、２ｑ８群における５４．５％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ５８．５％および４３．８％であった（表１～１３）。

【０２７８】

ＯＣを使用した４８週目の中心窩中心における流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０２７９】

【表１５】

表１～１３．４８週目に中心窩中心に流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者の割合、ＬＯＣＦ（最大の解析対象集団）

処置	流体を伴わない患者、n（%）	調整差（%）（95% CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	190／325（58．5%）	4．32（－4．72、13．36）	0．3491
HDq16（N＝163）	71／162（43．8%）	－9．73（－20．34、0．87）	0．0757
2q8（N＝167）	90／165（54．5%）		

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。

ＣＩ＝信頼区間、ＣＭＨ＝コクラン－マンテル－ヘンツェル、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＩＣＥ＝中間事象、ＩＲＦ＝網膜内液、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察Ｎ＝参加者の数、ＳＲＦ＝網膜下液。

ＬＯＣＦ＝一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。

欠落している、または未確定のデータは分母に含めなかった。

ａ．ＣＩとの差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。

ｂ．両側ＣＭＨ優位性検定の公称ｐ値。

【０２８０】

４８週目での中心サブフィールドに流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者の割合は、２ｑ８群における２１．８％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ２７．４％および１４．８％であった（表１～１４）。

【０２８１】

ＯＣを使用した４８週目の中心サブフィールドに流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者のサブセットについての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０２８２】

【表１６】

表１～１４．４８週目に中心サブフィールドにＩＲＦもＳＲＦも伴わない参加者の割合（ＬＯＣＦ）（最大の解析対象集団）

処置	流体を伴わない患者、－n（%）	調整差（%）（95%CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	89／325（27．4%）	5．84（－2．02，－－13．71）	0．1610
HDq16（N＝163）	24／162（14．8%）	－6．75（－14．94、－1．44）	0．1110
2q8（N＝167）	36／165（21．8%）		

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＣＩ＝信頼区間、ＣＭＨ＝コクラン－マンテル－ヘンツェル、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＩＣＥ＝中間事象、ＩＲＦ＝網膜内液、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察Ｎ、ｎ＝患者の数、ＳＡＰ＝統計解析計画、ＳＲＦ＝網膜下液。ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値が、後続のデータおよび／または欠落データを補完するために使用され

た。欠落または未確定データは、分母に含めなかった。
ａ．ＣＩとの差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。
ｂ両側ＣＭＨ優位性検定の公称ｐ値。
【０２８３】
解剖学的結果
全体として、（中央リーディングセンターによって評価される）４８週目でのＣＲＴにおけるベースラインからのＬＳmean（ＳＥ）変化は、２ｑ８群における－１６４．８５（８．７９）と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ－１７６．７７（５．７３）および－１４８．８４（９．４５）であった（表１～１５）。
【０２８４】
ＯＣを用いたＣＲＴにおけるベースラインからの平均変化を図２６Ａにグラフで示し、ＦＡＳにおいてＭＭＲＭを用いたＣＲＴにおけるベースラインからの対応するＬＳmean変化を図２６Ｂに示す。
【０２８５】
ＬＯＣＦを用いた４８週目のＣＲＴにおけるベースラインからの変化についての感度解析は、ＭＭＲＭ解析と一致した。
【０２８６】
【表１７】
表１～１５．４８週目における中心網膜厚（ミクロン）のベースラインからの変化の統計解析（ＭＭＲＭ）（ＦＡＳ）

処置	ベースラインからのLSmean(SE)変化	ベースラインからの平均(SD)変化	BL平均	48週目のデータを有する患者の数	DF	対比[a]	t値	p値[b]	対比および両側95%CIの推定値[c]
HDq12（N＝328）	－176．77（5．73）	－171．65（141．52）	449．15	276	254．9	HDq12－2q8	－1．2768	0．2028	－11．92（－30．30、6．47）
HDq16（N＝163）	－148．84（9．45）	－148．30（133．20）	460．32	149	295．3	HDq16－2q8	1．3386	0．1817	16．01（－7．53、39．54）
2q8（N＝167）	－164．85（8．79）	－165．31（140．22）	457．25	148					

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＣＩ＝信頼区間、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＳＥ＝標準誤差、ＳＤ＝標準偏差、ＤＦ＝自由度、ＦＡＳ＝最大の解析対象集団、ＬＳ＝最小二乗、ＢＬ＝ベースライン、ＭＭＲＭ＝反復測定用の混合モデル、ＳＡＰ＝統計解析計画。ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＥＤＣ＝電子データ取り込み、反復測定用の混合モデル（ＭＭＲＭ）を、共変量としてのベースラインＣＲＴ測定値、処置群、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ＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満対４００μｍ以上］、固定因子としてのＤＭＥ（ＥＤＣによる）についての事前処置［はい対いいえ］）、ならびにベースライン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した。ケンワードーロジャー近似を分母自由度に使用した。非構造化共分散構造を使用して、被験者内誤差をモデル化した。

ａ．対比は、処置×来院についての相互作用項も含めた。
ｂ両側優位性試験についての公称ｐ値
ｃ．ＭＭＲＭモデルに基づく推定値を、それぞれＨＤｑ１２と２ｑ８およびＨＤｑ１６と２ｑ８の差について、両側９５％ＣＩで計算した。

【０２８７】
流体漏出
全体として、４８週目（中央リーディングセンターによって評価される）にフルオレセイン血管造影で漏出のない参加者の割合（ＬＯＣＦ）は、３つ全ての処置群で、２ｑ８群における２．５％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ７．６％および０．７％と非常に低かった。

【０２８８】
ＯＣを用いた４８週目のフルオレセイン血管造影で漏出のない参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０２８９】
４８週目におけるＥＴＤＲＳグリッド内のフルオレセイン漏出の総面積のベースラインからの変化の概要を表１～１６に示す。

【０２９０】
【表１８】
表１～１６．４８週目（ＯＣ）におけるＥＴＤＲＳグリッド（mm^2）内のフルオレセイン漏出の総面積のベースラインからの変化の概要（最大の解析対象集団）

統計	2q8 N＝167	HDq12 N＝328	HDq16 N＝163
ベースラインn	164	319	153
ベースライン平均（SD）	24.6(13.20)	24.4(13.22)	24.6(11.73)
48週目	131	224	129
48週目のベースラインからの平均（SD）変化。	−9.2(12.11)	−13.9(13.91)	−9.4(11.50)
48週目のベースラインからの中央値変化	−6.8	−13.3	−7.7
最小、最大	−85、18	−88、52	−39、55

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＳＡＰ＝統計解析計画。ＥＴＤＲＳ：早期処置糖尿病性網膜症検査、ＯＣ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥ後の観察は除外した。ＳＤ：標準偏差。

【０２９１】
患者の報告結果
全体として、４８週目におけるＮＥＩ－ＶＦＱ－２５総スコアにおけるベースラインからのＬＳ$_{mean}$変化は、２ｑ８群における２．８２と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ４．０６および２．９４であった（表１～１７）。

【０２９２】
ＡＮＣＯＶＡ、ＬＯＣＦを用いた４８週目でのＮＥＩ－ＶＦＱ－２５総スコアにおけるベースラインからの変化についての感度解析は、ＭＭＲＭ解析と一致した。

【０２９３】

【表１９】

表１～１７．４８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）

処置	BLからのLS$_{mean}$（SE）変化	BLからの平均（SD）変化	BL平均	48週目のデータを有する患者の数	DF	対比[a]	t値	p値[b]	対比および両側95% CI[c]
HDq12（N＝328）	4.06（0.80）	5.64（12.56）	76.79	276	251.4	HDq12－2q8	1.0515	0.2941	1.25（－1.09、3.58）
HDq16（N＝163）	2.94（0.93）	4.16（10.94）	77.86	149	261.8	HDq16－2q8	0.0995	0.9208	0.13（－2.37、2.62）
2q8（N＝167）	2.82（1.10）	4.41（13.84）	76.65	150					

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＣＩ＝信頼区間、ＳＥ＝標準誤差、ＳＤ＝標準偏差、ＤＦ＝自由度、ＬＳ、最小二乗、ＢＬ＝ベースライン。ＭＭＲＭ＝反復測定用の混合モデル。ＳＡＰ＝統計解析計画、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、反復測定用の混合モデル（ＭＭＲＭ）を、共変量としてのベースラインＮＥＩ－ＶＦＱ－２５総スコア測定値、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ＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満対４００μｍ以上］、固定因子としてのＤＭＥ（ＥＤＣ当たり）についての前処置［はい対いいえ］）、ならびにベースライン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した。ケンワードーロジャー近似を分母自由度に使用した。非構造化共分散構造を使用して、被験者内誤差をモデル化した。

ａ．対比は、処置×来院についての相互作用項も含めた。

ｂ．両側優位性試験についての公称ｐ値

ｃ．ＭＭＲＭモデルに基づく推定値を、それぞれＨＤｑ１２と２ｑ８およびＨＤｑ１６と２ｑ８の差について、両側９５％ＣＩで計算した。

【０２９４】

安全性

全体として、同様の割合の参加者が、ＨＤ群においてＴＥＡＥを有し、２ｑ８群の７３．７％（参加者１２３人）と比較して、７４．７％（参加者２４５人、ＨＤｑ１２）および７７．３％（参加者１２６人、ＨＤｑ１６）であった。

【０２９５】

眼ＴＥＡＥを有する参加者の割合は、群にわたって同様であり、２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、４３．７％（参加者７３人）、４４．８％（参加者１４７人）、および４４．８％（参加者７３人）であった。全ての処置群にわたって、試験薬に関連する眼および非眼ＴＥＡＥはほとんど存在しなかった。試験実施関連ＴＥＡＥおよび他眼における２ｍｇのアフリベルセプトに関連するＴＥＡＥを有する参加者の割合は、群にわたって最小限に報告された（群全体にわたって２．０％未満）。注射手順に関連する眼ＴＥＡＥを有する参加者の割合は、処置群にわたって同様であった（群にわたって１４％未満）。

【０２９６】

報告された重篤なＡＥの大部分は、非眼ＴＥＡＥであった（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、１９．２％［参加者３２人］、１８．６％［参加者６１人］および１６．６％［参加者２７人］）であった。試験眼で１つの注射手順関連の

重篤な眼ＴＥＡＥ（眼内圧増加）が報告され、ＨＤｑ１２群において生じた（０．３％）。試験薬に関連する重篤なＴＥＡＥ、研究実施に関連する重篤なＴＥＡＥ、または他眼における２ｍｇのアフリベルセプトに関連する重篤なＴＥＡＥは報告されなかった。

【０２９７】

２ｑ８群の参加者３人（１．８％）、ＨＤｑ１２群の参加者９人（２．７％）、およびＨＤｑ１６群の参加者２人（１．２％）が、ＴＥＡＥのために試験薬を中止した。うち２人の参加者が眼ＴＥＡＥのために試験薬を中止した（両方ともＨＤｑ１２群において）。

【０２９８】

５人の死亡が２ｑ８群で報告され（３．０％）、９人の死亡がＨＤｑ１２群で報告され（２．７％）、４人の死亡がＨＤｑ１６群で報告された（２．５％）。全ての死亡は、治験責任医師による試験処置と無関係であるとみなされた。

【０２９９】

処置下で発現した裁定された抗血小板治験責任医師の協力（ＡＰＴＣ）事象を有する参加者の割合は低く、処置群にわたって概ね同様であった：２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、３．６％（参加者６人）、４．０％（参加者１３人）、および５．５％（参加者９人）。

【０３００】

高血圧を報告した参加者の頻度は、２ｑ８群（１３．８％、参加者２３人）およびＨＤｑ１２群（１２．８％、参加者４２人）と比較して、ＨＤｑ１６群でわずかに高かった（１７．２％、参加者２８人）。しかしながら、これは、明らかな用量関係（すなわち、ＨＤｑ１６対ＨＤｑ１２）が存在しないので、臨床的に意味があると解釈されなかった。

【０３０１】

６０週目まで、処置下発現鼻粘膜事象は報告されなかった。表３９は、６０週目までの任意の処置群の参加者の１．０％以上で生じる、試験眼に眼ＴＥＡＥを有する参加者の数を要約する。

【０３０２】

試験眼における眼ＴＥＡＥは、３群全てにおいて同様の頻度で報告された（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、２９．３％［参加者４９人］、３６．０％［参加者１１８人］、および３４．４％［参加者５６人］）であった。ＴＥＡＥのタイプまたはそれらの頻度において、ＨＤ処置群と２ｑ８処置群との間で臨床的に有意な差は観察されず、報告された事象は、ＩＶＴアフリベルセプトの公知の安全性プロファイルと一致した。

【０３０３】

全体として、他眼における眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者５２人（３１．１％）、ＨＤｑ１２群の参加者９１人（２７．７％）、およびＨＤｑ１６群の参加者５２人（３１．９％）において報告された。

【０３０４】

他眼における全ての眼ＴＥＡＥは、各処置群の参加者の６．０％未満で報告された。最も頻繁なＰＴは、白内障（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、４．２％［参加者７人］、３．０％［参加者１０人］、および５．５％［参加者９人］）、硝子体飛蚊症（４．３％、ＨＤｑ１６群の参加者７人）、糖尿病性網膜浮腫（ＨＤｑ１２群の３．４％［参加者１１人］）、および糖尿病性網膜症（２ｑ８群の３．６％［参加者６人］およびＨＤｑ１６群の３．７％［６人の参加者］）であった。

【０３０５】

眼ＴＥＡＥは、概ね、３つの処置群にわたってバランスがとれていた。

【０３０６】

非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者（５７．５％、参加者９６人）およびプールされたＨＤ群（６０．９％、参加者２９９人）において同様の割合で報告された。ＴＥＡＥの大部分は、感染および外寄生のＳＯＣ（器官別大分類）であった。しかしながら、最も一般的なＴＥＡＥは高血圧であった。高血圧を報告した参加者の頻度は、２ｑ８群（１０．８

％、参加者１８人）およびＨＤｑ１２群（９．１％、参加者３０人）と比較して、ＨＤｑ１６群でわずかに高かった（１５．３％、参加者２５人）。しかしながら、これは、明らかな用量関係（すなわち、ＨＤｑ１６対ＨＤｑ１２）が存在しないので、臨床的に意味があると解釈されなかった。

【０３０７】

他の非眼ＴＥＡＥは、ＣＯＶＩＤ－１９（８．６％、プールされたＨＤ群の参加者４２人）を除いて、２ｑ８およびプールされたＨＤ群の参加者の５．０％以下で報告された。

【０３０８】

試験眼における眼試験薬関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者３人（１．８％）、ＨＤｑ１２群の参加者６人（１．８％）で報告され、ＨＤｑ１６群の参加者では報告されなかった。

【０３０９】

眼圧の上昇は、２人以上の参加者（ＨＤｑ１２群の参加者３人［０．９％］）で報告された唯一のＰＴであった。

【０３１０】

試験眼における全ての眼試験薬関連ＴＥＡＥは、参加者の１．０％未満で報告された。いずれの処置群においても、６０週目まで、他眼における眼試験薬関連ＴＥＡＥは報告されなかった。

【０３１１】

１つの非眼試験薬関連ＴＥＡＥが６０週目までに報告された。ＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）で腺窩性梗塞が報告された。

【０３１２】

２ｑ８またはＨＤｑ１２群において、６０週目までに非眼試験薬物関連ＴＥＡＥは報告されなかった。

【０３１３】

眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者１６人（９．６％）、ＨＤｑ１２群の参加者４２人（１２．８％）、およびＨＤｑ１６群の参加者１３人（８．０％）において報告された。３つの処置群のいずれかにおいて２人を超える参加者において報告された眼のＩＶＴ注射に関連するＴＥＡＥには、結膜出血、硝子体飛蚊症、眼痛、および眼内圧上昇が含まれ、これらは、３つの処置群にわたって同様の割合の参加者において報告された。

【０３１４】

試験眼における全ての他の眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、各群で２人以下の参加者において報告された。第６０週までの他眼の眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者５人（３．０％）、ＨＤｑ（Ｂ）群の参加者７人（２．１％）で報告された。

【０３１５】

６０週目までの非眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、プールされたＨＤ群の３人（０．６％）の参加者において報告された。ＨＤ群において報告されたＴＥＡＥは、悪心、嘔吐、および頭痛を含んでいた。２ｑ８群において、非眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥを報告した参加者はいなかった。

【０３１６】

６０週目までの眼および非眼試験実施関連ＴＥＡＥ他の試験手順に対するＴＥＡＥの関係は、盲検化された治験責任医師によって評価され、全ての利用可能な情報に基づく臨床的な判断であった。

【０３１７】

試験実施関連ＴＥＡＥは、ＨＤｑ１２群の２人（０．６％）の参加者において報告された。これらのＴＥＡＥは、結膜出血および注射部位刺激であった。試験実施関連ＴＥＡＥは、２ｑ８またはＨＤｑ１６群において報告されなかった。

【０３１８】

いずれの処置群においても、６０週目まで、他眼における眼試験実施関連ＴＥＡＥは報

告されなかった。
【０３１９】
試験実施関連の非眼ＴＥＡＥ。６０週目までの非眼研究実施関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の３人（１．８％）の参加者およびプールされたＨＤ群の４人（０．８％）の参加者において報告された。これらのＴＥＡＥは、悪心、血管穿刺部位血腫、造影剤アレルギー、処置後掻痒、発疹、および静脈破裂であった。
【０３２０】
他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する眼および非眼ＴＥＡＥ。他眼が試験中に２ｍｇのアフリベルセプト処置を受けると、ＴＥＡＥおよび重篤なＴＥＡＥも、他方の眼における２ｍｇのアフリベルセプト処置に関連する／関連しないとして評価し、試験薬（試験眼に送達された）、ＩＶＴ注射、および他のプロトコル指定手順に関連する／関連しないとして評価した。
【０３２１】
６０週目までの他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する試験眼における眼ＴＥＡＥは、いずれの処置群においても報告されなかった。
【０３２２】
６０週目までの他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する他眼における眼ＴＥＡＥは、少数の参加者、２ｑ８群の参加者２人（１．２％）、ＨＤｑ１２群の参加者１人（０．３％）の、およびＨＤｑ１６群の参加者２人（１．２％）で報告された。これらのＴＥＡＥは、結膜出血、輪状視、および眼内圧上昇であった。
【０３２３】
他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する１つの非眼ＴＥＡＥが６０週目までに報告された。ＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）において腺窩性梗塞が報告された。同じ事象は、試験薬にも関連すると考えられた。
【０３２４】
他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８またはＨＤｑ１２群において６０週目まで報告されなかった。
【０３２５】
６０週目までの眼および非眼ＴＥＡＥの強度「強度」は、本明細書において、ＡＥの「重症度」と並行して、かつ同義的に使用される。
【０３２６】
試験眼における眼のＴＥＡＥの大部分は、軽度（２２．８％［参加者３８人、２ｑ８群］、２６．２％［参加者８６人、ＨＤｑ１２群］、および２８．２％［参加者４６人、ＨＤｑ１６群］）から中程度（６．０％［参加者１０人、２ｑ８群］、９．１％［参加者３０人、ＨＤｑ１２群］、および５．５％［参加者９人、ＨＤｑ１６群］）であった。
【０３２７】
試験眼における重度の眼ＴＥＡＥは、少数の参加者、２ｑ８群の参加者１人（０．６％）、ＨＤｑ１２群の参加者２人（０．６％）、およびＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）において報告された。試験眼において重度であると報告された眼のＴＥＡＥは、（２ｑ８群の１人の参加者によって報告された）核性白内障および嚢下白内障、（ＨＤｑ１２群の各１人の参加者によって報告された）嚢下白内障および網膜血管障害、ならびに（ＨＤｑ１６群の１人の参加者によって報告された）網膜剥離および硝子体出血であった。
【０３２８】
他方の眼における眼ＴＥＡＥの大部分は、軽度（２２．２％［参加者３７人、２ｑ８群］、２１．０％［参加者６９人、ＨＤｑ１２群］、および２２．１％［参加者３６人、ＨＤｑ１６群］）から中程度（７．２％［参加者１２人、２ｑ８群］、５．８％［参加者１９人、ＨＤｑ１２群］、９．８％［参加者１６人、ＨＤｑ１６群］）であった。
【０３２９】
他眼における重度の眼ＴＥＡＥは、少数の参加者、２ｑ８群の参加者３人（１．８％）およびＨＤｑ１２群の参加者３人（０．９％）で報告され、ＨＤｑ１６群の参加者では報

告されなかった。他眼における重度の眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群では３人の参加者によって報告された嚢下白内障、核性白内障、糖尿病性網膜症、および網膜動脈閉塞症（それぞれ１人の参加者によって報告された）であり、ＨＤｑ１２群では糖尿病性網膜症（１人の参加者によって報告された）および硝子体出血（３人の参加者によって報告された）であった。

【０３３０】

非眼ＴＥＡＥの大部分は、軽度（２５．７％［参加者４３人、２ｑ８群］および２６．９％［参加者１３２人、プールされたＨＤ群］）から中程度（１８．０％［参加者３０人、２ｑ８群］および２１．６％［参加者１０６人、プールされたＨＤ群］）であった。重度の非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者２３人（１３．８％）、およびプールされたＨＤ群の参加者６１人（１２．４％）において報告された。

【０３３１】

６０週目までの試験眼における重篤な眼ＴＥＡＥ。試験眼における合計５つの重篤な眼ＴＥＡＥが４人の参加者において報告された。試験眼における重篤なＴＥＡＥは、潰瘍性角膜炎（参加者１人［０．６％］、２ｑ８群）、白内障嚢下および眼圧上昇（それぞれ［０．３％］参加者１人、ＨＤｑ１２群の両方）、ならびに網膜剥離および硝子体出血（［０．６％］参加者１人、ＨＤｑ１６群）であった。いずれの事象も試験薬に関連するとは考えられず、１つの事象（眼内圧上昇）は注射手順に関連すると考えられた。

【０３３２】

他眼の合計１１の眼重篤ＴＥＡＥが、参加者９人で報告された。これらの事象はいずれも試験薬に関連するとは考えられなかった。これらのＴＥＡＥの大部分は、単一の参加者においてのみ報告された。２ｑ８およびプールされたＨＤ群にわたって、（３人以上の参加者において報告される）頻繁な重篤な非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群における急性左心室不全（参加者３人［１．８％］）、およびプールされたＨＤ群における急性心筋梗塞（参加者７人［１．４％］）、心停止（参加者３人［０．６％］）、冠状動脈疾患（参加者４人［０．８％］）、心筋梗塞（参加者７人［１．４％］）、Ｃｏｖｉｄ－１９（参加者４人［０．８％］）、Ｃｏｖｉｄ－１９肺炎（参加者３人［０．６％］）、肺炎（参加者４人［０．８％］）、低血糖（参加者３人［０．６％］）、ＣＶＡ（参加者５人［１．０％］）、急性腎損傷（参加者６人［１．２％］）、および急性呼吸不全（参加者３人［０．６％］）であった。これらの事象はいずれも試験に関連するとは考えられなかった。

【０３３３】

試験薬の中止をもたらす他眼における眼ＴＥＡＥは報告されなかった。

【０３３４】

２ｑ８群の参加者３人（１．８％）およびプールされたＨＤ群の参加者９人（１．８％）で試験薬の中止をもたらす非眼ＴＥＡＥが報告された。試験薬の中止をもたらす非眼ＴＥＡＥには、失血性貧血、急性心筋梗塞症、心臓停止、死亡、多臓器不全症候群、急性胆のう炎、股関節骨折、子宮内膜がん、消化管腫瘍、ＣＶＡ、脳障害、急性腎損傷、腎症毒性、および大動脈弁狭窄が含まれた。特定の安全性の傾向は観察されず、ほとんどの事象は単一の参加者において報告された。

【０３３５】

他眼における眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、概ね、３つの処置群間でバランスがとれていた。

【０３３６】

６０週目までに、この試験で１８人の死亡が報告され、処置群にわたって均一に分布しており、全てがＳＡＥと関連していた。いずれの死亡も、試験薬または試験手順に関連するとは考えられなかった。全体として、報告された死亡は、併発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。

【０３３７】

眼内炎症に関連するＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者１人（０．６％）で虹彩毛様体炎が報告され、ＨＤｑ１２群の参加者４人（１．２％）で、それぞれが以下のうちの１つ：虹

彩炎、ブドウ膜炎、硝子体細胞、および硝子体炎が報告され、ならびにＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）で虹彩毛様体炎が報告された。いずれの事象も重篤ではなかった。

【０３３８】

潜在的な動脈血栓塞栓事象は、ＡＰＴＣによって以前に適用され公開された基準に従って、盲検化された判定委員会によって評価された。ＡＰＴＣ基準によって定義される動脈血栓塞栓事象としては、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中（虚血性もしくは出血性）、または血管もしくは未知の原因に起因する死亡が含まれる。低い割合（６．０％未満）および同様の割合の参加者が、処置群にわたって判定されたＡＰＴＣ事象を報告した。

【０３３９】

処置下発現高血圧事象は、いずれの処置群においても参加者の２０％未満で報告された。２ｑ８群およびＨＤｑ１２群と比較してＨＤｑ１６群では、わずかに高い割合の参加者が高血圧を報告した。しかしながら、これは、明らかな用量関係（すなわち、ＨＤｑ１６対ＨＤｑ１２）が存在しないので、臨床的に意味があると解釈されなかった。全処置群の参加者の約７６％が高血圧の病歴を有していた。

【０３４０】

ＨＤについての前臨床毒性試験からの知見に起因して、鼻粘膜に関連する事象について臨床プログラムにおいて評価を行った。いずれの参加者も鼻粘膜所見と一致するＴＥＡＥを経験しなかった。

【０３４１】

全体として、報告された処置下発現眼科手術は、この試験に登録された集団の病歴および併発の医学的状態と一致した。具体的な安全性の懸念は観察されなかった。試験眼における眼の処置下発現手術は、２ｑ８群およびプールされたＨＤ群のそれぞれ６人（３．６％）および２０人（４．１％）の参加者において報告された。最も頻繁な手術は、白内障手術であった（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群で、それぞれ、３人［１．８％］、１０人［３．０％］、および２人［１．２％］の参加者）。他眼における他眼の処置下発現手術は、２ｑ８およびプールされたＨＤ群において、それぞれ１５人（９．０％）および５３人（１０．８％）の参加者で報告された。全ての処置群にわたって最も頻繁な手術は、網膜レーザー凝固であった（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、５人［３．０％］、１５人［４．６％］、および７人［４．３％］の参加者）。

【０３４２】

非眼処置下発現手術は、２ｑ８群およびプールされたＨＤ群において、それぞれ３８人（２２．８％）および７２人（１４．７％）の参加者で報告された（本文後の表１４．３．３．３ａ）。最も頻繁な処置下発現手術は抜歯（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、４人［２．４％］、３人［０．９％］、および２人［１．２％］の参加者）、心臓カテーテル挿入（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、３人［１．８％］、４人［１．２％］、および０人の参加者）、ならびに冠動脈バイパス（それぞれ、２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において３［１．８％］、２［０．６％］、および２［１．２％］）であった。

【０３４３】

４８週目に、ＰＨＯＴＯＮ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の改善は、投与群にわたって実証された（全てｐ＝≦０．００３）。滲出型ＤＭＥ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、ＰＨＯＴＯＮでの滲出型ＤＭＥ患者の８９％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、ＰＨＯＴＯＮでの滲出型ＤＭＥ患者の９１％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、ＰＨＯＴＯＮでの滲出型ＤＭＥ患者の９３％が１２週間以上の投与を維持した。

【０３４４】

４８週目の主要有効性所見を表１～１８に示す。

【０３４５】

【表２０】

表１～１８．４８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
PHOTON（DME）	n＝328	n＝163	n＝167
平均BCVA改善、一次エンドポイント	8．8文字	7．9文字	9．2文字
非劣性p値	＜0．0001	0．0031	該当なし
絶対BCVA	72．6文字	69．8文字	71．0文字
投与間隔を維持した患者	91%	89%	該当なし
2段階以上のDRSSを有する患者、主要二次エンドポイント	29%*	20%*	27%

ＤＲＳＳ：糖尿病性網膜症重症度スケール、Ｎ／Ａ：適用不可

＊１２週の高用量アフリベルセプト群は１５％の非劣性限界を満たしたが、１６週群は満たさなかった。

【０３４６】

高用量（ＨＤ）アフリベルセプトの安全性は、ＥＹＬＥＡと同様であり、以前の臨床試験からの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）：ＰＨＯＴＯＮにおける０．６％対０．６％

●眼内炎症：ＰＨＯＴＯＮにおける０．８％対０．６％

●眼圧基準を満たす患者：ＰＨＯＴＯＮにおける３．７％対２．４％

●重篤な非眼ＡＥ：ＰＨＯＴＯＮにおける１４．７％対１５．６％

【０３４７】

６０週目の結果

この試験は、様々な国の参加者を無作為化した１３８のセンターで行われた。合計９７０人の参加者がスクリーニングされた。３１０人がスクリーン不良であり、包含／除外基準を満たさないことがスクリーン不良の最頻の理由であった。全体として、６６０人の参加者を表１～１９に示すように無作為化した。３群（２ｑ８：９２．８％、ＨＤｑ１２：８７．８％、およびＨＤｑ１６：９２．７％）の各々のほとんどの参加者が、６０週間の解析来院を完了した（表１～１９）。中止理由で試験を中止した参加者の数を処置群別に表１～１９に示す。中止の最も一般的な理由は、死亡および参加者による同意の撤回であった。

【０３４８】

【表２１】

表１～１９．６０週目までの参加者内訳の概要（無作為化された参加者全員）

	2q8 （N＝167）	HDq12 （N＝329）	HDq16 （N＝164）	全HD （N＝493）	合計 （N＝660）
48週目 48週目を完了した患者の数	157 （94．0%）	300 （91．2%）	156 （95．1%）	456 （92．5%）	613 （92．9%）
48週目前に中止した患者の数	10 （6．0%）	29 （8．8%）	8（4．9%）	37 （7．5%）	47 （7．1%）
48週目前の中止の理由					
被験者によるプロトコルの非遵守	1（0．6%）	0	0	0	1（0．2%）
有害事象	0	4（1．2%）	1（0．6%）	5（1．0%）	5（0．8%）
治験責任医師／治験依頼者による決定	0	4（1．2%）	1（0．6%）	5（1．0%）	5（0．8%）
被験者による同意の撤回	4（2．4%）	7（2．1%）	2（1．2%）	9（1．8%）	13 （2．0%）
追跡不能	1（0．6%）	5（1．5%）	1（0．6%）	6（1．2%）	7（1．1%）
死亡	4（2．4%）	9（2．7%）	3（1．8%）	12（2．4%）	16（2．4%）
COVID－19起因	0	0	0	0	0
60週目 60週目を完了した患者の数	155 （92．8%）	289 （87．8%）	152 （92．7%）	441 （89．5%）	596 （90．3%）
60週目の前に中止した患者の数	12 （7．2%）	40 （12．2%）	12 （7．3%）	52 （10．5%）	64 （9．7%）
60週目前の中止の理由					
被験者によるプロトコルの非遵守	1（0．6%）	1（0．3%）	0	1（0．2%）	2（0．3%）
有害事象	0	4（1．2%）	2（1．2%）	6（1．2%）	6（0．9%）
治験責任医師／治験依頼者による決定	0	6（1．8%）	2（1．2%）	8（1．6%）	8（1．2%）
被験者による同意の撤回	4（2．4%）	12（3．6%）	2（1．2%）	14（2．8%）	18（2．7%）
追跡不能	2（1．2%）	8（2．4%）	2（1．2%）	10（2．0%）	12（1．8%）
死亡	5（3．0%）	9（2．7%）	4（2．4%）	13（2．6%）	18（2．7%）
COVID－19起因	0	0	0	0	0

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。全ＨＤ＝プールされたＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６群、ＣＯＶＩＤ－１９＝コロナウイルス疾患２０１９。パーセンテージは、分母としての各処置群における患者の数に基づいた。４８週目で試験完了の定義＝４８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？」にいいえと回答しなかった。６０週目で試験完了の定義＝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？」にいいえと回答しなかった。

【０３４９】

プロトコル逸脱

４８週目までの処置群別の重要なプロトコル逸脱の概要を表１～２０に示す。追加の重要なプロトコル逸脱は、４８週目と６０週目のデータベースロック間で特定されなかった

。全体として、３６人の参加者について３６の重要なプロトコル逸脱が報告された。重要な逸脱を有する参加者の割合は、全ての処置群にわたって同様であった。最も一般的な重要なプロトコル逸脱は、修正インフォームドコンセント用紙（ＩＣＦ）への参加者の再同意なしでの研究手順の開始（全体で１７人の参加者）、続いて、ＩＣＦへの参加者の同意なし／同意前の研究手順の開始（全体で９人の参加者）であった。全ての他の重要なプロトコル逸脱は、任意の処置群において５人以下の参加者において報告され、満たされない包含／除外基準を含んだ（表１～２０）。

【０３５０】

【表２２】

表１～２０．４８週目までの重要なプロトコール逸脱の概要（全て無作為化された参加者）

	2q8 （N＝167）	HDq12 （N＝329）	HDq16 （N＝164）	全HD （N＝493）	合計 （N＝660）
重要なプロトコル逸脱の数	7	18	11	29	36
任意の重要なプロトコル逸脱を有する患者 重要なプロトコル逸脱のタイプ	7（4．2%）	18 （5．5%）	11 （6．7%）	29 （5．9%）	36 （5．5%）
被験者は、修正ICFに再同意せず、試験手順が開始された（修正ICFに署名しなかった、または手順後に署名した）。	4（2．4%）	6（1．8%）	7（4．3%）	13 （2．6%）	17 （2．6%）
除外規準＃07は満たされたが、被験者は無作為化された。[a]	3（1．8%）	2（0．6%）	0	2（0．4%）	5（0．8%）
除外規準＃08は満たされたが、被験者は無作為化された。[b]	0	1（0．3%）	0	1（0．2%）	1（0．2%）
包含規準＃03は満たされなかったが、被験者は無作為化された。[c]	0	3（0．9%）	1（0．6%）	4（0．8%）	4（0．6%）
被験者はICFに署名しなかったが、試験手順が 開始された（ICFに署名しなかった、または手順の実行後に署名した）。	0	6（1．8%）	3（1．8%）	9（1．8%）	9（1．4%）

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、全ＨＤ＝プールされたＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６群、ＢＣＶＡ＝最良矯正視力、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＥＴＤＲＳ＝早期処置糖尿病性網膜症検査、Ｅｘ＝除外基準、ＩＣＦ＝インフォームドコンセント用紙、Ｉｎｃ＝包含基準、ＩＶＴ＝硝子体内。各解析対象集団についてのパーセンテージは、分母としての各処置群における無作為化患者の数に基づいた。

ａ除外基準＃７：スクリーニングの１６週間／１１２日以内の試験眼における眼内コルチコステロイドもしくは眼周囲コルチコステロイド、または任意の時点でのＩＬＵＶＩＥＮ（登録商標）もしくはＯＺＵＲＤＥＸ（登録商標）ＩＶＴインプラントの以前の使用。

ｂ除外基準＃８：試験眼における硝子体網膜手術（強膜バックルを含む）の履歴

ｃ包含基準＃３：被験者は、ＤＭＥの結果であると判定された視力減退を有する試験眼において、７８～２４のＢＣＶＡ　ＥＴＤＲＳスコア（２０／３２～２０／３２０のスネレン相当）を満たさなかった。

【０３５１】

上述の重要な逸脱に加えて、適格性基準に関する以下の小さな逸脱も報告された。

・ＨＤｑ１６への参加者１人が除外基準＃０１－他眼における真性糖尿病以外の任意の原因による黄斑浮腫の証拠を満たした、

・参加者５人が除外基準＃２８－１２％超のＨｂＡ１ｃによって定義される未制御の真性糖尿病を満たした（２ｑ８で３人、ＨＤｑ１２で１人、ＨＤｑ１６で１人）、

５人の参加者全員がベースライン時に確定されない値を有していた。
・参加者５２人が除外基準＃２９－未制御のＢＰ（１６０ｍｍＨｇ超の収縮期または９５ｍｍＨｇ超の拡張期）を満たした。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。ＢＰ投薬における変化は、１２週間（スクリーニング前８４日間）安定していなければならない。
参加者２６人が、プロトコル指定範囲を超えるＳＢＰまたはＤＢＰを有するにもかかわらず無作為化された（２ｑ８に３人、ＨＤｑ１２に１４人、ＨＤｑ１６に９人）、
２５人の参加者が、３つ超のＢＰ薬剤で処置されているにもかかわらず無作為化された（２ｑ８に７人、ＨＤｑ１２に１０人、ＨＤｑ１６に７人）、
スクリーニングの１２週間以内にＢＰ投薬レジメンを変更したにもかかわらず、２ｑ８群の参加者１人が無作為化された。

【０３５２】
この研究は、ＣＯＶＩＤ－１９パンデミックによって実質的に影響を受けなかった。１７人の参加者の計１８回の来院は実施されず、１回の来院は、ＣＯＶＩＤ－１９のために参加者が移動することができなかったため、またはＣＯＶＩＤ－１９による隔離のために参加者／保護者が移動することができなかったため、ハイブリッド訪問（部分的対面および遠隔訪問）として実施した。参加者のいずれもＣＯＶＩＤ－１９を起因に離脱しなかった。

【０３５３】
視覚的結果
ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６の両方は、２ｑ８群における９．４０文字に対して、８．５２文字（ＨＤｑ１２）および７．６４文字（ＨＤｑ１６）のＢＣＶＡにおけるベースラインからのＬＳ$_{mean}$変化を有する４文字の非劣性マージンを使用して、この重要な二次エンドポイント（６０週目におけるＢＣＶＡにおけるベースラインからの変化）に関して、２ｑ８に対する非劣性を実証した（表１～２１）。ベースラインからのＢＣＶＡのＬＳ$_{mean}$変化の差（９５％ＣＩ）は、２ｑ８と比較して、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６についてそれぞれ－０．８８（－２．６７、０．９１）文字および－１．７６（－３．７１、０．１９）文字であった。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０．０００３であり、ＨＤｑ１６対２ｑ８では０．０１２２であった。信頼下限は－４より大きく、６０週目の時点で非劣性の結論を可能にした。

【０３５４】
ＯＣを使用した来院によるＥＴＤＲＳ文字スコアによって測定したベースラインからのＢＣＶＡの平均変化を図２５Ａにグラフで示す。ＦＡＳにおいてＭＭＲＭを用いたＢＣＶＡにおけるベースラインからの対応するＬＳ$_{mean}$変化を図２５Ｂに示す。経時的なＢＣＶＡの平均増加は、全ての群にわたって同様であり、小さな数値差は、臨床的に関連するとは考えられなかった。

【０３５５】
６０週目までの試験眼におけるＢＣＶＡスコア（ＥＴＤＲＳ文字）のベースラインからの平均変化、ＯＣ（最大の解析対象集団）を図２５Ａにグラフで示す。

【０３５６】
ＰＰＳにおける解析の結果はＦＡＳと一致し、ＰＰＳにおける来院によるＢＣＶＡのベースラインからのＬＳ$_{mean}$変化もＦＡＳと一致した。

【０３５７】

【表２３】

表１～２１．主要二次エンドポイント－試験眼における６０週目でのＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ文字）のベースラインからの変化、ＭＭＲＭ（最大の解析対象集団）

処置	LS BLからの平均（SE)変化	BLからの平均（SD)変化	BL平均	60週目のデータを有する患者の数	DF	対比[a]	t値	片側NI p値[b]	片側優位性p値	対比および両側95%CIの推定値(c)
HDq12（N＝328）	8.52（0.63）	9.05（9.27）	63.63	252	342.4	HDq12－2q8	3.4242	0.0003	0.8325	－0.88（－2.67、0.91）
HDq16（N＝163）	7.64（0.75）	7.96（9.14）	61.44	138	315.5	HDq16－2q8	2.2625	0.0122	0.9619	－1.76（－3.71、0.19）
2q8(N＝167）	9.40（0.77）	9.62（9.58）	61.47	133						

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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の高用量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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。

ＢＬ＝ベースライン、ＣＩ＝信頼区間、ＣＲＴ＝中心網膜厚（または中心サブフィールド網膜厚）、ＤＦ＝自由度、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑

浮腫、ＮＩ＝非劣性、ＬＳ＝最小二乗、ＳＡＰ＝統計解析計画、ＳＥ、標準誤差、ＳＤ＝標準偏差

反復測定用の混合モデル（ＭＭＲＭ）を、共変量としてのベースラインＢＣＶＡ測定値、処置群、および層別化変数

（地理的領域［日本対世界の残り］；リーディングセンターからのベースラインＣＲＴ［４００μｍ未満対４００μｍ以上］、固定因子としてのＥＤＣによるＤＭＥについての事前処置；［はい対いいえ］）、

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と共に使用した。ケンワードーロジャー近似を分母自由度に使用した。

［ａ］対比は、処置×来院についての相互作用項も含めた。

［ｂ］４文字のマージンにおける片側非劣性（ＮＩ）検定についてのｐ値。

［ｃ］ＭＭＲＭモデルに基づく推定値を、それぞれＨＤｑ１２と２ｑ８およびＨＤｑ１６と２ｑ８の差について、両側９５％ＣＩで計算した。

【０３５８】

ベースラインから６０週目までにＢＣＶＡを１５文字以上獲得した参加者の割合は、２ｑ８群における２６．１％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ２１．５％および１６．０％であった（表１～２２）。このパラメータについて観察された低い値は、最大７８文字のベースラインＢＣＶＡを有する参加者を含めることによって生じた天井効果による可能性がある。ＨＤｑ１６群では低い値が見られたが（２ｑ８における２０．０％超と比較して１６．０％）、一次エンドポイントについてＨＤｑ１６と２ｑ８との間で非劣性が達成されたことを考慮すると、処置群間で獲得／喪失した文字の全体像を考慮しなければならない。

【０３５９】

ＯＣを用いた６０週目にベースラインからＢＣＶＡを１５文字以上獲得した参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０３６０】

【表２４】

表１～２２．６０週目にベースラインからＢＣＶＡを１５文字以上獲得した参加者の割合、ＬＯＣＦ（最大の解析対象集団）

処置	ベースラインから48週目までにBCVAを15文字以上獲得した患者、n（%）	調整差（%）（95% CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	70／326（21．5%）	－5．01（－13．04、3．02）	0．2112
HDq16（N＝163）	26／163（16．0%）	－10．78（－19．27、－2．29）	0．0143
2q8（N＝167）	43／165（26．1%）		

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。

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、ＩＣＥ＝中間事象、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察、Ｎ：参加者の数、

ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。

欠落しているデータは分母に含めなかった。

ａ．ＣＩとの差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。

ｂ．両側ＣＭＨ優位性検定の公称ｐ値。

【０３６１】

ベースラインから６０週目までに５文字以上、１０文字以上、または１５文字以上を獲得または喪失した参加者の割合を表１～２３に示す。全ての処置群にわたって、より多くの参加者が文字を獲得し、５文字以上を獲得した割合が最も高かった（全ての処置群にわたって約６４％～７２％）。１０文字以上または１５文字以上を獲得したＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群の参加者の割合は、２ｑ８群と比較して数的に低かった。少数の参加者（約３％～６％）が、処置群にかかわらず、６０週目までに５文字以上を喪失した。

【０３６２】

【表２５】

表１～２３．４８週目および６０週目にベースラインから５文字以上、１０文字以上、または１５文字以上のＢＣＶＡを獲得または喪失した参加者の割合、ＬＯＣＦ（最大の解析対象集団）

		2q8（N＝167）	HDq12（N＝328）	HDq16（N＝163）
5文字以上獲得	60週目	119／165（72．1%）	227／326（69．6%）	105／163（64．4%）
10文字以上獲得	60週目	82／165（49．7%）	133／326（40．8%）	56／163（34．4%）
15文字以上獲得	60週目	43／165（26．1%）	70／326（21．5%）	26／163（16．0%）
5文字以上の喪失	60週目	10／165（6．1%）	21／326（6．4%）	5／163（3．1%）
10文字以上の喪失	60週目	4／165（2．4%）	11／326（3．4%）	2／163（1．2%）
15文字以上の喪失	60週目	1／165（0．6%）	7／326（2．1%）	1／163（0．6%）

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１

２週間毎に投与する、
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。ＢＣＶＡ＝
最良矯正視力、ＩＣＥ＝中間事象、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察ＳＡＰ＝統計解析計画。
ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落データを補完した。
欠落しているデータは分母に含めなかった。

【０３６３】

６０週目にＢＣＶＡにおいて６９文字以上（２０／４０以上のスネレン相当）を達成した参加者の割合は、処置群にわたって同様であった（６０．６～６４．７％参加者）。ＯＣを用いた６０週目にＢＣＶＡにおいて６９文字以上を達成した参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。表１～２４を参照されたい。

【０３６４】

【表２６】

表１～２４．６０週目に６９文字以上のＢＣＶＡを有する患者の割合（ＬＯＣＦ）（ＦＡＳ）

処置	60週目に69文字以上のBCVAを有する患者、n（%）	調整差（%）（95% CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	211／326（64．7%）	4．34（－4．72、13．40）	0．3479
HDq16（N＝163）	101／163（62．0%）	1．63（－8．91、12．17）	0．7620

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。
ＢＣＶＡ：最良矯正視力、ＣＭＨ＝コクラン－マンテル－ヘンツェル、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＦＡＳ＝最大の解析対象集団、ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落データを補完した。Ｎ＝参加者の数。
ａ．信頼区間（ＣＩ）との差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。
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。
欠落データは分母に含めなかった。

【０３６５】

４８週目から６０週目まで平均したＢＣＶＡスコアの平均値は、処置群にわたって類似しており、ベースラインからの変化は、処置群にわたって類似していた（表１～２５）。

【０３６６】

ＦＡＳにおけるＬＯＣＦ解析を使用して４８週目～６０週目の期間にわたって平均されたＥＴＤＲＳ文字スコアによって測定されたＢＣＶＡについての感度解析は、ＯＣ解析と一致した。

【０３６７】

【表２７】

表１～２５．平均ＢＣＶＡスコアの概要：４８週目～６０週目（ＯＣ）（最大の解析対象集団）

処置	来院	来院時の値								ベースラインからの変化						
		n	平均	SD	SE	Q1	中央	Q3	最小、最大	n	平均	SD	SE	Q1	中央	Q3	最小、最大
2q8（N＝167）	ベースライン	167	61.5	11.22	0.87	54.0	63.0	70.0	24、78								
	48週～60週	150	71.2	11.71	0.96	65.0	72.0	79.8	20、88	150	9.3	8.81	0.72	4.3	9.3	14.8	−30、45
HDq12（N＝328）	ベースライン	328	63.6	10.10	0.56	57.0	65.0	72.0	27、79								
	48週～60週	277	72.5	10.72	0.64	66.0	74.3	81.0	30、94	277	8.7	8.61	0.52	3.8	8.0	13.0	−22、40
HDq16（N＝163）	ベースライン	163	61.4	11.76	0.92	55.0	64.0	71.0	29、78								
	48週～60週	149	69.5	12.95	1.06	62.5	73.3	79.3	20、89	149	7.6	8.35	0.68	3.0	7.5	11.3	−14、40

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＩＣＥ＝中間事象、ｍａｘ＝最大、ｍｉｎ＝最小、Ｎ，ｎ＝参加者の数、Ｑ１＝四分位数１、Ｑ３＝四分位数３、ＳＡＰ＝統計解析計画、ＳＤ：標準偏差、ＳＥ＝標準誤差、ＯＣ：一次推定値に対して定義された併発事象（ＩＣＥ）後の観察は除外した。

【０３６８】

視覚的結果サブグループ解析

一次エンドポイントに対するＨＤｑ１２及びＨＤｑ１６対２ｑ８の治療効果、第４８週目の最高矯正視力（ＢＣＶＡ）のベースラインからの平均変化を、ベースライン人口統計（性別、年齢、人種、及び民族）別に評価した。

【０３６９】

２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６による４８週目のベースラインからの平均ＢＣＶＡ変化は、それぞれ、男性患者（ｎ＝４０１）では＋８．７、＋８．４、および＋８．３文字、女性患者（ｎ＝２５７）では＋９．８、＋９．６、および＋７．２文字、５５歳未満の患者（ｎ＝１４４）では＋１３．０、＋１０．２、および＋１１．１文字。５５歳以上６５歳未満の患者（ｎ＝２２５）では＋１０．３、＋８．０、および＋７．１文字、６５歳以上７５歳未満の患者（ｎ＝２１８）では＋６．９、＋９．２、および＋７．０文字であった。結果は、概ね人種別（白人［ｎ＝４７１］：＋９．３、＋９．５、および＋８．３文字。アジア人［ｎ＝１０１］：＋７．３、＋５．９、および＋６．６文字）および民族別（ヒスパニックまたはラテン系［ｎ＝１１９］：＋８．９、＋８．３、および＋７．６文字、非ヒスパニックまたはラテン系［ｎ＝５２５］：＋９．４、＋８．８、および＋７．９文字）に比較可能であった。選択されたサブグループ（７５歳以上および黒人またはアフリカ系アメリカ人）は、サンプルサイズが小さいために評価することができなかった。

【０３７０】

アフリベルセプト８ｍｇは、性別、年齢、人種、および民族の評価可能なサブグループにわたって、ＤＭＥ患者において４８週目にベースラインからの有意なＢＣＶＡの増加を達成した。

【０３７１】

糖尿病性網膜症重症度スコア（ＤＲＳＳ）

ＤＲＳＳスコアが２段階以上改善した参加者の割合は、２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、１２週目で２５．７％、２４．６％、および２０．７％であり、６０週目で２９．１％、３１．３％、および２２．２％であった。ＣＭＨ重み付け推定において、調整差（９５％ＣＩ）は、２ｑ８に対して、それぞれ、ＨＤｑ１２では１．８７（－６．８８、１０．６３）およびＨＤｑ１６では－７．４７（－１７．０５、２．１２）であった（表１～２６）。ＯＣを用いて感度解析を行ったが、これは一次解析と一致した。

【０３７２】

【表２８】

表１～２６．探索的エンドポイント－６０週目のＤＲＳＳにおいてベースラインから２段階以上の改善を有する参加者の割合（ＬＯＣＦ）（最大の解析対象集団）

処置	ベースラインからDRSSが2段階以上改善した患者、n（%）	調整差（%）両側95%CI[a]
HDq12（N＝328）	97／310（31．3%）	1．87（－6．88、10．63）
HDq16（N＝163）	34／153（22．2%）	－7．47（－17．05、2．12）
2q8（N＝167）	46／158（29．1%）	

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。

ＣＩ＝信頼区間、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＤＲＳＳ＝糖尿病性網膜症重症度スケール、Ｎ＝参加者の数、ＳＡＰ＝統計解析計画

ＬＯＣＦ＝一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。参加者は、全てのベースライン後測定値が欠落しているか、または等級付け不可能である場合、非応答者とみなされた。

ａ．信頼区間（ＣＩ）との差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。非劣性マージンを１５％に設定した。

欠落しているか、または等級付け不可能なベースラインは分母に含めなかった。

【０３７３】

６０週目にＤＲＳＳが３段階以上改善した参加者の割合は、２ｑ８群の１７．７％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群ではそれぞれ１５．２％および１０．５％であった（表１～２７）。

【０３７４】

ＯＣを用いた６０週目にＤＲＳＳスコアが３段階以上改善した参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０３７５】

【表２９】

表１～２７．６０週目におけるベースラインからのＤＲＳＳの３段階以上の改善を有する参加者の割合解析（ＬＯＣＦ）（最大の解析対象集団）

処置	60週目にDRSSがベースラインから3段階以上改善した患者、n（%）	調整差（%）（95%CI）a	CMH試験b p値
HDq12（N＝328）	47／310（15．2%）	−2．73（−9．90、4．44）	0．4412
HDq16（N＝163）	16／153（10．5%）	−7．34（−15．16、0．47）	0．0660
2q8（N＝167）	28／158（17．7%）		

２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＤＲＳＳ＝糖尿病性網膜症重症度スケール、

ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。患者は、全てのベースライン後測定値が欠落しているか、または等級付けできない場合、非応答者とみなされた。

欠落しているか、または等級付け不可能なベースラインは分母に含めなかった。

ａ．信頼区間（ＣＩ）との差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。

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。

【０３７６】

網膜液

６０週目に（中央リーディングセンターによって評価される）中心窩中心に流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者の割合は、２ｑ８群における６８．５％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ６１．８％および５８．０％であった。ＯＣを使用した６０週目の中心窩中心における流体（ＩＲＦなしおよびＳＲＦ）を伴わない参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。表１～２８を参照されたい。

【０３７７】

【表３０】

表１～２８．６０週目に中心サブフィールドにＩＲＦもＳＲＦもない参加者の割合（ＬＯＣＦ）（最大の解析対象集団）

処置	流体を伴わない患者、ｎ（％）	調整差（％）（９５％ CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	201／325（61．8％）	－5．98（－14．71、2．75）	0．1878
HDq16（N＝163）	94／162（58．0％）	－9．88（－20．31、0．56）	0．0647
2q8（N＝167）	113／165（68．5％）		

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。

ＣＩ＝信頼区間、ＣＭＨ＝コクラン－マンテル－ヘンツェル、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＩＣＥ＝中間事象、ＩＲＦ＝網膜内液、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察Ｎ＝参加者の数、ＳＲＦ＝網膜下液。

ＬＯＣＦ＝一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続のデータおよび／または欠落しているデータもしくは等級付け不可能なデータを補完した。

欠落している、または未確定のデータは分母に含めなかった。

ａ．ＣＩとの差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。

ｂ．両側ＣＭＨ優位性検定の公称ｐ値。

【０３７８】

６０週目での中心サブフィールドに流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者の割合は、２ｑ８群における２９．７％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ２３．１％および１５．４％であった（表１－２９）。

【０３７９】

ＯＣを使用した６０週目の中心サブフィールドに流体（ＩＲＦおよびＳＲＦ）を伴わない参加者のサブセットについての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０３８０】

【表３１】

表１～２９．６０週目に中心サブフィールドにＩＲＦもＳＲＦも伴わない参加者の割合（ＬＯＣＦ）（最大の解析対象集団）

処置	流体なしの患者、ｎ（％）	調整差（％）（９５％CI）[a]	CMH試験[b] p値
HDq12（N＝328）	75／325（23．1％）	－6．45（－14．78、1．87）	0．1217
HDq16（N＝163）	25／162（15．4％）	－14．19（－23．03、－5．36）	0．0021
2q8（N＝167）	49／165（29．7％）		

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。

ＣＩ＝信頼区間、ＣＭＨ＝コクラン－マンテル－ヘンツェル、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、ＩＣＥ＝中間事象、ＩＲＦ＝網膜内液、ＬＯＣＦ＝繰り越した最後の観察、Ｎ＝参加者の数、ＳＡＰ＝統計解析計画、ＳＲＦ＝網膜下液。

ＬＯＣＦ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥの前の最後の観測値を使用して、後続

のデータおよび／または欠落データを補完した。
欠落している、または未確定のデータは分母に含めなかった。
ａ．ＣＩとの差は、層別因子（ベースラインＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満、４００μｍ以上］、以前のＤＭＥ処置［はい、いいえ］、地理的領域［世界の残り、日本］）につい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た。
ｂ．両側ＣＭＨ優位性試験のｐ値。
【０３８１】
中心網膜厚（ＣＲＴ）
全体として、（中央リーディングセンターによって評価される）６０週目でのＣＲＴにおけるベースラインからのＬＳ$_{mean}$（ＳＥ）変化は、２ｑ８群における－１９４．１６（７．１５）と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ－１８１．９５（６．０９）および－１６６．２６（８．５６）であった（表１～３０）。
【０３８２】
ＯＣを用いたＣＲＴにおけるベースラインからの平均変化を図２６Ａにグラフで示し、ＦＡＳにおいてＭＭＲＭを用いたＣＲＴにおけるベースラインからの対応するＬＳ$_{mean}$変化を図２６Ｂに示す。経時的なＣＲＴの平均およびＬＳ$_{mean}$変化の両方は、全ての群にわたって類似していた。ＣＲＴにおけるベースラインからの減少は、全ての時点で一貫して観察されたが、平均ＣＲＴにおけるいくらかの変動が、全ての処置群において見られ、６０週間の経過にわたって大きさが減衰した。全ての処置群において経時的に観察される小さな変動は、視力における非劣性の実証を考慮すると、臨床的に関連するとは考えられない。
【０３８３】
ＬＯＣＦを用いた６０週目のＣＲＴにおけるベースラインからの変化についての感度解析は、ＭＭＲＭ解析と一致した。
【０３８４】
【表３２】
表１～３０．６０週目における中心網膜厚（ミクロン）のベースラインからの変化の統計解析（ＭＭＲＭ）（ＦＡＳ）

	BLからのLS$_{mean}$(SE)変化	BLからの平均(SD)変化	BL平均	60週目のデータを有する患者の数	DF	対比[a]	t値	p値[b]	対比および両側95%CI[c]の推定
HDq12（N＝328）	－181．95（6．09）	－176．24（144．71）	449．15	251	346．8	HDq12－2q8	1．5051	0．1332	12．21（－3．74、28．16）
HDq16（N＝163）	－166．26（8．56）	－167．18（127．18）	460．32	137	283．4	HDq16－2q8	2．7685	0．0060	27．90（8．06、47．74）
2q8（N＝167）	－194．16（7．15）	－191．31（142．00）	457．25	131					

２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。
ＣＩ＝信頼区間、ＣＲＴ＝中心網膜厚、ＳＥ、標準誤差、ＳＤ＝標準偏差、ＤＦ＝自由度、ＦＡＳ＝最大の解析対象集団、ＬＳ＝最小二乗、ＢＬ＝ベースライン。ＭＭＲＭ＝反

復測定用の混合モデル。ＳＡＰ＝統計解析計画。

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ＣＲＴ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ＣＲＴ（リーディングセンターから）［４００μｍ未満対４００μｍ以上］、固定因子としてのＤＭＥ（ＥＤＣによる）についての事前処置［はい対いいえ］）、ならびにベースライン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した。ケンワードーロジャー近似を分母自由度に使用した。非構造化共分散構造を使用して、被験者内誤差をモデル化した。

ａ．対比は、処置×来院についての相互作用項も含めた。

ｂ．両側優位性検定についてのｐ値。

ｃ．ＭＭＲＭモデルに基づく推定値を、ＨＤｑ１２と２ｑ８およびＨＤｑ１６と２ｑ８の差についてそれぞれ両側９５％ＣＩで計算した。

【０３８５】

流体漏出

全体として、６０週目（中央リーディングセンターによって評価される）にフルオレセイン血管造影で漏出のない参加者の割合（ＬＯＣＦ）は、３つの処置群全てで、２ｑ８群における４．３％と比較して、ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ７．９％および２．０％と非常に低かった。

【０３８６】

ＯＣを用いた６０週目のフルオレセイン血管造影で漏出のない参加者の割合についての感度解析は、ＬＯＣＦ解析と一致した。

【０３８７】

６０週目におけるＥＴＤＲＳグリッド内のフルオレセイン漏出の総面積のベースラインからの変化の概要を表１～３１に示す。

【０３８８】

【表３３】

表１～３１．６０週目（ＯＣ）におけるＥＴＤＲＳグリッド（ｍｍ^2）内のフルオレセイン漏出の総面積のベースラインからの変化の概要（最大の解析対象集団）

統計	2q8 N＝167	HDq12 N＝328	HDq16 N＝163
ベースラインn	164	319	153
ベースライン平均(SD)	24.6(13.20)	24.4(13.22)	24.6(11.73)
60週目	112	202	110
60週目のベースラインからの平均(SD)変化	−14.4(12.89)	−13.9(13.54)	−12.0(13.26)
60週目のベースラインからの中央値変化	−12.3	−13.6	−12.6
最小、最大	−86、4	−80、57	−37、68

２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。ＥＴＤＲＳ：早期処置糖尿病性網膜症検査、ＯＣ：一次推定値に対して定義されたＩＣＥ後の観察は除外した。ＳＤ：標準偏差。

【０３８９】

安全性

全体として、同様の割合の参加者が、ＨＤ群においてＴＥＡＥを有し、２ｑ８群では７３．７％（参加者１２３人）であったのに対して、７４．７％（参加者２４５人、ＨＤｑ１２）および７７．３％（参加者１２６人、ＨＤｑ１６）であった。眼ＴＥＡＥを有する参加者の割合は、群にわたって同様であり、２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、４３．７％（参加者７３人）、４４．８％（参加者１４７人）、およ

び４４．８％（参加者７３人）であった。全ての処置群にわたって、試験薬に関連する眼および非眼ＴＥＡＥはほとんど存在しなかった。試験実施関連ＴＥＡＥおよび他眼における２ｍｇのアフリベルセプトに関連するＴＥＡＥを有する参加者の割合は、群にわたって最小限に報告された（群全体にわたって２．０％未満）。注射手順に関連する眼ＴＥＡＥを有する参加者の割合は、処置群にわたって同様であった（群にわたって１４％未満）。報告された重篤なＡＥの大部分は、非眼ＴＥＡＥであった（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、１９．２％［参加者３２人］、１８．６％［参加者６１人］および１６．６％［参加者２７人］）であった。試験眼で１つの注射手順関連の重篤な眼ＴＥＡＥ（眼内圧増加）が報告され、ＨＤｑ１２群において生じた（０．３％）。試験薬に関連する重篤なＴＥＡＥ、研究実施に関連する重篤なＴＥＡＥ、または他眼における２ｍｇのアフリベルセプトに関連する重篤なＴＥＡＥは報告されなかった。２ｑ８群の参加者３人（１．８％）、ＨＤｑ１２群の参加者９人（２．７％）、およびＨＤｑ１６群の参加者２人（１．２％）が、ＴＥＡＥのために試験薬を中止した。うち２人の参加者が眼ＴＥＡＥのために試験薬を中止した（両方ともＨＤｑ１２群において）。

【０３９０】

５人の死亡が２ｑ８群で報告され（３．０％）、９人の死亡がＨＤｑ１２群で報告され（２．７％）、４人の死亡がＨＤｑ１６群で報告された（２．５％）。全ての死亡は、治験責任医師による試験処置と無関係であるとみなされた。

【０３９１】

処置下で発現した裁定された抗血小板治験責任医師の協力（ＡＰＴＣ）事象を有する参加者の割合は低く、処置群にわたって概ね同様であった：２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、３．６％（参加者６人）、４．０％（参加者１３人）、および５．５％（参加者９人）。高血圧を報告した参加者の頻度は、ＨＤｑ１６群（１７．２％、参加者２８人）では、２ｑ８群（１３．８％、参加者２３人）およびＨＤｑ１２群（１２．８％、参加者４２人）と比較してわずかに高かったしかし、これは、明らかな用量関係（すなわち、ＨＤｑ１６対ＨＤｑ１２）がなかったので、臨床的に有意であると解釈されなかった。

【０３９２】

６０週目まで、処置下発現鼻粘膜事象は報告されなかった。

【０３９３】

試験眼における眼ＴＥＡＥは、３群全てにおいて同様の頻度で報告された（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、２９．３％［参加者４９人］、３６．０％［参加者１１８人］、および３４．４％［参加者５６人］）であった。ＴＥＡＥのタイプまたはそれらの頻度において、ＨＤ処置群と２ｑ８処置群との間で臨床的に有意な差は観察されず、報告された事象は、ＩＶＴアフリベルセプトの公知の安全性プロファイルと一致した。全体として、他眼における眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者５２人（３１．１％）、ＨＤｑ１２群の参加者９１人（２７．７％）、およびＨＤｑ１６群の参加者５２人（３１．９％）において報告された。他眼における全ての眼ＴＥＡＥは、各処置群の参加者の６．０％未満で報告された。最も頻繁なＰＴは、白内障（２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６群において、それぞれ、４．２％［参加者７人］、３．０％［参加者１０人］、および５．５％［参加者９人］）、硝子体飛蚊症（４．３％、ＨＤｑ１６群の参加者７人）、糖尿病性網膜浮腫（ＨＤｑ１２群の３．４％［参加者１１人］）、および糖尿病性網膜症（２ｑ８群の３．６％［参加者６人］およびＨＤｑ１６群の３．７％［６人の参加者］）であった。眼ＴＥＡＥは、概ね、３つの処置群にわたってバランスがとれていた。

【０３９４】

非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者（５７．５％、参加者９６人）およびプールされたＨＤ群（６０．９％、参加者２９９人）において同様の割合で報告された。ＴＥＡＥの大部分は、感染および外寄生のＳＯＣであった。しかしながら、最も一般的なＴＥＡＥは高血圧であった。高血圧を報告した参加者の頻度は、２ｑ８群（１０．８％、参加者１８人

）およびＨＤｑ１２群（９．１％、参加者３０人）と比較して、ＨＤｑ１６群でわずかに高かった（１５．３％、参加者２５人）。しかし、これは、明らかな用量関係（すなわち、ＨＤｑ１６対ＨＤｑ１２）がなかったので、臨床的に有意であると解釈されなかった。

【０３９５】

他の非眼ＴＥＡＥは、ＣＯＶＩＤ－１９（８．６％、プールされたＨＤ群の参加者４２人）を除いて、２ｑ８およびプールされたＨＤ群の参加者の５．０％以下で報告された。

【０３９６】

試験眼における眼試験薬関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者３人（１．８％）、ＨＤｑ１２群の参加者６人（１．８％）で報告され、ＨＤｑ１６群の参加者では報告されなかった。眼圧の上昇は、２人以上の参加者（ＨＤｑ１２群の参加者３人［０．９％］）において報告された唯一のＰＴ（基本語）であった。試験眼における全ての眼試験薬関連ＴＥＡＥは、参加者の１．０％未満で報告された。１つの非眼試験薬関連ＴＥＡＥが６０週目までに報告された。ＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）で腺窩性梗塞が報告された。２ｑ８またはＨＤｑ１２群において、６０週目までに非眼試験薬物関連ＴＥＡＥは報告されなかった。

【０３９７】

眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者１６人（９．６％）、ＨＤｑ１２群の参加者４２人（１２．８％）、およびＨＤｑ１６群の参加者１３人（８．０％）において報告された。３つの処置群のいずれかにおいて２人を超える参加者において報告された眼のＩＶＴ注射に関連するＴＥＡＥには、結膜出血、硝子体飛蚊症、眼痛、および眼内圧上昇が含まれ、これらは、３つの処置群にわたって同様の割合の参加者において報告された。試験眼における全ての他の眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、各群で２人以下の参加者において報告された。６０週目までの他眼における眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者５人（３．０％）、ＨＤｑ１２群の参加者７人（２．１％）、およびＨＤｑ１６群の参加者５人（３．１％）において報告された。他眼における眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、概ね、３つの処置群間でバランスがとれていた。

【０３９８】

６０週目までの非眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥは、プールされたＨＤ群の３人（０．６％）の参加者において報告された。ＨＤ群において報告されたＴＥＡＥは、悪心、嘔吐、および頭痛を含んでいた。２ｑ８群において、非眼ＩＶＴ注射関連ＴＥＡＥを報告した参加者はいなかった。

【０３９９】

ＴＥＡＥと他の研究手順との関係は、盲検化された治験責任医師によって評価され、全ての利用可能な情報に基づく臨床的な判断であった。

【０４００】

試験実施関連ＴＥＡＥは、ＨＤｑ１２群の２人（０．６％）の参加者において報告された。これらのＴＥＡＥは、結膜出血および注射部位刺激であった。試験実施関連ＴＥＡＥは、２ｑ８またはＨＤｑ１６群において報告されなかった。

【０４０１】

いずれの処置群においても、６０週目まで、他眼における眼試験実施関連ＴＥＡＥは報告されなかった。

【０４０２】

６０週目までの非眼研究実施関連ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者３人（１．８％）およびプールされたＨＤ群の参加者４人（０．８％）において報告された。これらのＴＥＡＥは、悪心、血管穿刺部位血腫、造影剤アレルギー、処置後掻痒、発疹、および静脈であった。

【０４０３】

他眼が試験中に２ｍｇのアフリベルセプト処置を受けると、ＴＥＡＥおよび重篤なＴＥＡＥも、他方の眼における２ｍｇのアフリベルセプト処置に関連する／関連しないとして評価し、試験薬（試験眼に送達された）、ＩＶＴ注射、および他のプロトコル指定手順に

関連する／関連しないとして評価した。

【０４０４】

６０週目までの他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する試験眼における眼のＴＥＡＥは、いずれの処置群においても報告されなかった。

【０４０５】

６０週目までの他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する他眼における眼ＴＥＡＥは、少数の参加者、２ｑ８群の参加者２人（１．２％）、ＨＤｑ１２群の参加者１人（０．３％）の、およびＨＤｑ１６群の参加者２人（１．２％）で報告された。これらのＴＥＡＥは、結膜出血、輪状視、および眼内圧上昇であった。

【０４０６】

他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する１つの非眼ＴＥＡＥが６０週目までに報告された。ＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）において腺窩性梗塞が報告された。同じ事象は、試験薬にも関連すると考えられた。

【０４０７】

他眼の２ｍｇのアフリベルセプトに関連する非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８またはＨＤｑ１２群において６０週目まで報告されなかった。

【０４０８】

試験眼における眼のＴＥＡＥの大部分は、軽度（２２．８％［参加者３８人、２ｑ８群］、２６．２％［参加者８６人、ＨＤｑ１２群］、および２８．２％［参加者４６人、ＨＤｑ１６群］）から中程度（６．０％［参加者１０人、２ｑ８群］、９．１％［参加者３０人、ＨＤｑ１２群］、および５．５％［参加者９人、ＨＤｑ１６群］）であった。試験眼における重度の眼ＴＥＡＥは、少数の参加者、２ｑ８群の参加者１人（０．６％）、ＨＤｑ１２群の参加者２人（０．６％）、およびＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）において報告された。試験眼において重度であると報告された眼のＴＥＡＥは、（２ｑ８群の１人の参加者によって報告された）核性白内障および嚢下白内障、（ＨＤｑ１２群の各１人の参加者によって報告された）嚢下白内障および網膜血管障害、ならびに（ＨＤｑ１６群の１人の参加者によって報告された）網膜剥離および硝子体出血であった。

【０４０９】

他方の眼における眼ＴＥＡＥの大部分は、軽度（２２．２％［参加者３７人、２ｑ８群］、２１．０％［参加者６９人、ＨＤｑ１２群］、および２２．１％［参加者３６人、ＨＤｑ１６群］）から中程度（７．２％［参加者１２人、２ｑ８群］、５．８％［参加者１９人、ＨＤｑ１２群］、９．８％［参加者１６人、ＨＤｑ１６群］）であった。他眼における重度の眼ＴＥＡＥは、少数の参加者、２ｑ８群の参加者３人（１．８％）およびＨＤｑ１２群の参加者３人（０．９％）で報告され、ＨＤｑ１６群の参加者では報告されなかった。

【０４１０】

他眼における重度の眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群では３人の参加者によって報告された嚢下白内障、核性白内障、糖尿病性網膜症、および網膜動脈閉塞症（それぞれ１人の参加者によって報告された）であり、ＨＤｑ１２群では糖尿病性網膜症（１人の参加者によって報告された）および硝子体出血（３人の参加者によって報告された）であった。

【０４１１】

非眼ＴＥＡＥの大部分は、軽度（２５．７％［参加者４３人、２ｑ８群］および２６．９％［参加者１３２人、プールされたＨＤ群］）から中程度（１８．０％［参加者３０人、２ｑ８群］および２１．６％［参加者１０６人、プールされたＨＤ群］）であった。

【０４１２】

重度の非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者２３人（１３．８％）、およびプールされたＨＤ群の参加者６１人（１２．４％）において報告された。重度の非眼ＴＥＡＥは、主に心臓障害のＳＯＣにおいて報告された。

【０４１３】

試験眼における計５つの眼の重篤なＴＥＡＥが、参加者４人で報告された。試験眼にお

ける重篤なＴＥＡＥは、潰瘍性角膜炎（参加者１人［０．６％］、２ｑ８群）、白内障嚢下および眼圧上昇（それぞれ［０．３％］参加者１人、ＨＤｑ１２群の両方）、ならびに網膜剥離および硝子体出血（［０．６％］参加者１人、ＨＤｑ１６群）であった。いずれの事象も試験薬に関連するとは考えられず、１つの事象（眼内圧上昇）は注射手順に関連すると考えられた。

【０４１４】

他眼の合計１１の眼の重篤なＴＥＡＥが、参加者９人で報告された。これらの事象はいずれも試験薬に関連するとは考えられなかった。

【０４１５】

６０週目までのこれらの重篤な非眼ＴＥＡＥの大部分は、単一の参加者のみで報告された。２ｑ８およびプールされたＨＤ群にわたって、（３人以上の参加者において報告される）頻繁な重篤な非眼ＴＥＡＥは、２ｑ８群における急性左心室不全（参加者３人［１．８％］）、およびプールされたＨＤ群における急性心筋梗塞（参加者７人［１．４％］）、心停止（参加者３人［０．６％］）、冠状動脈疾患（参加者４人［０．８％］）、心筋梗塞（参加者７人［１．４％］）、Ｃｏｖｉｄ－１９（参加者４人［０．８％］）、Ｃｏｖｉｄ－１９肺炎（参加者３人［０．６％］）、肺炎（参加者４人［０．８％］）、低血糖（参加者３人［０．６％］）、ＣＶＡ（参加者５人［１．０％］）、急性腎損傷（参加者６人［１．２％］）、および急性呼吸不全（参加者３人［０．６％］）であった。これらの事象はいずれも試験薬に関連するとは考えられなかった。

【０４１６】

試験薬の中止につながる試験眼における眼ＴＥＡＥは、虹彩炎および視力障害であった。試験薬の中止をもたらす他眼における眼ＴＥＡＥは報告されなかった。

【０４１７】

同様に、非眼ＴＥＡＥは、プールされたＨＤ群における参加者３人（１．８％）および２ｑ８群における参加者９人（１．８％）の試験薬の中止をもたらした。試験薬の中止につながる非眼ＴＥＡＥには、失血貧血、急性心筋梗塞症、心臓停止、死亡、多臓器不全症候群、急性胆のう炎、股関節骨折、子宮内膜がん、胃腸腫瘍、ＣＶＡ、脳障害、急性腎損傷、中毒性腎症、および大動脈弁狭窄が含まれた。特定の安全性の傾向は観察されず、ほとんどの事象は単一の参加者において報告された。

【０４１８】

６０週目までに、この研究で報告された１８人の死亡があり、処置群にわたって均一に分布しており、全てがＳＡＥと関連していた。いずれの死亡も、試験薬または試験手順に関連するとは考えられなかった。全体として、報告された死亡は、併発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。

【０４１９】

眼内炎症に関連するＴＥＡＥは、２ｑ８群の参加者１人（０．６％）で虹彩毛様体炎が報告され、ＨＤｑ１２群の参加者４人（１．２％）で、それぞれが以下のうちの１つ：虹彩炎、ブドウ膜炎、硝子体細胞、および硝子体炎が報告され、ならびにＨＤｑ１６群の参加者１人（０．６％）で虹彩毛様体炎が報告された。いずれの事象も重篤ではなかった。

【０４２０】

潜在的な動脈血栓塞栓事象は、ＡＰＴＣによって以前に適用され公開された基準に従って、盲検化された判定委員会によって評価された。ＡＰＴＣ基準によって定義される動脈血栓塞栓事象としては、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中（虚血性もしくは出血性）、または血管もしくは未知の原因に起因する死亡が含まれる。

【０４２１】

低い割合（６．０％未満）および同様の割合の参加者が、処置群にわたって判定されたＡＰＴＣ事象を報告した。

【０４２２】

処置下発現高血圧事象は、いずれの処置群においても参加者の２０％未満で報告された。２ｑ８群およびＨＤｑ１２群と比較してＨＤｑ１６群では、わずかに高い割合の参加者

が高血圧を報告した。しかし、これは、明らかな用量関係（すなわち、ＨＤｑ１６対ＨＤｑ１２）がなかったので、臨床的に有意であると解釈されなかった。全処置群の参加者の約７６％が高血圧の病歴を有していた。

【０４２３】

ＨＤについての前臨床毒性試験からの知見に起因して、鼻粘膜に関連する事象について臨床プログラムにおいて評価を行った。いずれの参加者も鼻粘膜所見と一致するＴＥＡＥを経験しなかった。

【０４２４】

全体として、報告された処置下発現眼科手術は、この試験に登録された集団の病歴および併発の医学的状態と一致した。具体的な安全性の懸念は観察されなかった。

【０４２５】

薬物動態－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

用量および投与レジメンの選択ＨＤアフリベルセプト第２相および第３相試験の実施の前に、用量および投薬レジメンの選択は、経験的モデリングアプローチによって裏付けられた（Ｅｉｓｓｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｄｕｒａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ＶＥＧＦ Ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｗｉｔｈ Ｉｎｔｒａｖｉｔｒｅａｌ Ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ ａｎｄ Ｂｒｏｌｕｃｉｚｕｍａｂ：Ｕｓｉｎｇ Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ Ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｔｏ Ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｕｔｃｏｍｅｓ，Ｔｒａｎｓｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ Ｔｅｃｈｎｏｌ．２０２１年4月1日、１０（４）：９）．単純線形１コンパートメントモデルに基づくＰＫシミュレーションは、８ｍｇのＩＶＴ用量のアフリベルセプトが、２ｍｇのＩＶＴ用量のアフリベルセプトよりも最大２０日間長い薬理効果の持続時間を提供し得ることを予測した。しかしながら、第２相ＣＡＮＤＥＬＡおよび第３相（ＰＵＬＳＡＲ、ＰＨＯＴＯＮ）研究から観察された臨床データは、この最初の経験的モデルに基づくものよりも、ＨＤアフリベルセプトについての薬理学的効果の予想される期間が長いことを示す。

【０４２６】

ＨＤアフリベルセプト臨床プログラムの開始は、抗ＶＥＧＦ療法で現在治療されているか、または抗ＶＥＧＦ療法が指示されている増殖性血管新生眼疾患の患者が、有効性が劣ることなく、より少ない頻度のＩＶＴ投薬による治療選択肢を有するという継続的な必要性に基づいていた。２ｍｇのアフリベルセプトの十分に特徴付けられた好ましいリスク／利益プロファイルを考慮して、処置間隔を延長することができるより高い用量のアフリベルセプトが提案された。ＩＶＴを介して８ｍｇのアフリベルセプトを送達することができる新規薬剤（高用量アフリベルセプト［ＨＤアフリベルセプト］）を開発した。ＨＤ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、８ｍｇのＩＶＴ用量のアフリベルセプトは、２ｍｇのＩＶＴ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。

【０４２７】

密ＰＫ解析対象集団（ＤＰＫＳ）における参加者についての血漿中の遊離および調整結合アフリベルセプト濃度の概要を、表１～３２および表１～３３に処置別に示す。遊離および調整結合アフリベルセプトの平均（ＳＤ）濃度は、図２７および図２８においてＤＰＫＳにおける参加者についての名目時間によって示される（ログスケール）。２ｍｇの初期ＩＶＴアフリベルセプト用量またはプールされたＨＤアフリベルセプト（ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６アフリベルセプト、このセクションでは８ｍｇアフリベルセプトと称される）の後、遊離アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルは、薬物が眼空間から体循環に移動するにつれて濃度が増加する初期段階、続いて単一指数関数的排出段階によって特徴付けられた（図２７）。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、両用量群の投与間隔のほぼ終わりまで観察された（図２８）。

【０４２８】
密ＰＫサブスタディに登録され、２ｍｇのアフリベルセプトを投与されたた参加者（ｎ＝１２）について、遊離アフリベルセプトの濃度は、７日目に４人の参加者において検出可能であり、１４日目には全ての参加者において検出不能であった。調整結合アフリベルセプト濃度は、２ｍｇアフリベルセプト処置における１人の参加者において２８日目には検出不能であった（ｎ＝１２）。８ｍｇのアフリベルセプト処置（ｎ＝２１）について、遊離アフリベルセプト濃度は、２８日目に４人の参加者において検出不能であり、調整結合アフリベルセプト濃度は、２８日目に１人の参加者において検出不能であった（表１～３２、表１～３３）。
【０４２９】
２ｍｇまたは８ｍｇのアフリベルセプトの最初のアフリベルセプト用量の後、血漿中の遊離アフリベルセプトについての濃度－時間プロファイルは、密ＰＫサブスタディに登録された参加者における日本人集団および非日本人集団について同様であった。
【０４３０】
１２週目対４週目のアフリベルセプト濃度の比（C_{week12}／C_{week4}）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、ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６の場合、２．０および１．８であった。１２週目の全てのアフリベルセプト濃度値がＢＬＱ未満であったため、遊離アフリベルセプトの蓄積比を２ｑ８について判定することができなかった。調整結合アフリベルセプトの累積は、２ｑ８で１．７であり、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６の両方で１．５であった。
【０４３１】
ＰＫＡＳの参加者について、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（図２９および図３０）。
【０４３２】
遊離および調整結合アフリベルセプト濃度に対する２ｍｇのアフリベルセプトおよびＤＲＭの他眼処置の影響を、ＰＫＡＳの全参加者についての経時的な平均濃度を、４８週目まで片側アフリベルセプト注射のみを受けたＤＲＭなしのＰＫＡＳの参加者からの経時的な平均濃度と比較することによって評価した。遊離および調整結合アフリベルセプトの濃度は、集団全体よりも、片側アフリベルセプト注射を受けたＤＲＭのない参加者において低かった。注目すべきことに、投与間隔は、処置の最初の年でのみ短縮することが許された。
【０４３３】

【表３４】

表１～３２．２９日目までの片側処置を受けたＤＭＥ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ＰＫサブスタディ（ＤＰＫＳ）

	血漿中の遊離アフリベルセプトの濃度（mg／L）			
	2q8（N＝12）		HDq12＋HDq16（N＝23）	
サンプリング時間 初回投与後（日）	n	平均（SD）	n	平均（SD）
0	11	0（0）	23	0（0）
0．1667	12	0．00834（0．0154）	22	0．149（0．249）
0．3333	11	0．0147（0．0229）	22	0．205（0．250）
1	12	0．0229（0．0324）	22	0．266（0．211）
2	12	0．0146（0．0171）	22	0．218（0．145）
4	12	0．00858（0．0107）	22	0．140（0．0741）
7	12	0．00713（0．0114）	19	0．0767（0．0436）
14	12	0（0）	21	0．0309（0．0241）
21	12	0（0）	21	0．0171（0．0171）
28	12	0（0）	21	0．00730（0．0113）

略語：Ｎ、ｎ＝患者の数、ＳＤ＝標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、ＤＰＫＳ＝密ＰＫサンプリングサブスタディ注：ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６＝処置群ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６からの合同データ。密ＰＫサブスタディの患者は、片側にのみアフリベルセプト注射を受けた。

【０４３４】

【表３５】

表１～３３．高密度ＰＫサンプリングサブスタディにおける片側処置を伴うＤＭＥ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の濃度の概要（試験ＶＧＦＴｅ－ＨＤ－ＤＭＥ－１９３４、［ＤＰＫＳ］）

	血漿中の調整結合アフリベルセプトの濃度（mg／L）			
	2q8（N＝12）		HDq12＋HDq16（N＝23）	
サンプリング時間 初回投与後（日数）	n	平均（SD）	n	平均（SD）
0	11	0．00451（0．0150）	23	0．00583（0．0280）
0．1667	12	0．00452（0．0156）	22	0．00698（0．0276）
0．3333	11	0．00426（0．0141）	22	0．00731（0．0279）
1	12	0．0131（0．0260）	22	0．0678（0．0486）
2	12	0．0452（0．0357）	22	0．138（0．0618）
4	12	0．0765（0．0412）	22	0．259（0．126）
7	12	0．0885（0．0392）	19	0．346（0．151）
14	12	0．105（0．0414）	21	0．374（0．110）
21	12	0．101（0．0423）	21	0．343（0．128）
28	12	0．0873（0．0506）	21	0．269（0．149）

略語：Ｎ、ｎ＝患者の数、ＳＤ＝標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、

柱：調整結合アフリベルセプト＝０．７１７＊結合アフリベルセプト。ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６＝処置群ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６からの合同データ。密ＰＫサブスタディの患者は、片側にのみアフリベルセプト注射を受けた。

【０４３５】

ＤＰＫＳにおける参加者についての観察された遊離および調整結合アフリベルセプト濃度からのＰＫパラメータの概要を、処置別に表１～３５および表１～３５に提示する。最初の毎月のアフリベルセプト用量２ｍｇ（２ｑ８）または８ｍｇ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２ｍｇおよび８ｍｇ処置についてそれぞれ０．２６８日および０．９６５日であった。調整結合アフリベルセプト濃度についてのt_{max}の達成は、遊離アフリベルセプトと比較した場合、より遅かった。調整結合アフリベルセプトについて、中央値t_{max}は、２ｍｇおよび８ｍｇのアフリベルセプト処置の場合、１４日であった。アフリベルセプトのＩＶＴ用量が２ｍｇから８ｍｇに増加するにつれて（用量の４倍増加）、遊離アフリベルセプトについての時間０から最後の測定可能な濃度の時間までの濃度－時間曲線下の平均ピーク濃度（C_{max}）および平均面積（AUC_{last}）は、用量比例より大きく増加した（およそ１２～１４倍）。逆に、調整結合アフリベルセプトでは、平均AUC_{last}およびC_{max}は、用量比例に対してわずかに少なく増加した（約３～４倍）。これらの結果は、過去のデータおよびアフリベルセプトの既知の非線形動態と一致する（表１～３４および表１～３５）。

【０４３６】

【表３６】

表１～３４．密ＰＫサンプリングサブスタディ（試験ＶＧＦＴｅ－ＨＤ－ＤＭＥ－１９３４、［ＤＰＫＳ］）における片側処置でのＤＭＥを有する参加者の処置によって血漿中の遊離アフリベルセプトの濃度から計算された薬物動態パラメータの概要

		2q8（Ｎ＝12）				HDq12＋HDq16（Ｎ＝23）			
PKパラメータ	単位	n	平均（SD）	中央	最小:最大	n	平均（SD）	中央	最小:最大
AUC_{inf}	日*mg／L	0				13	2．26（0．714）	2．29	1．14:3．36
AUC_{inf}／用量	日*mg／L／mg	0				13	0．283（0．0892）	0．287	0．143:0．420
AUC_{last}	日*mg／L	7	0．126（0．0660）	0．146	0．0244:0．202	21	1．71（0．816）	1．85	0．230:2．82
AUC_{last}／用量	日*mg／L／mg	7	0．0628（0．0330）	0．0732	0．0122:0．101	21	0．214（0．102）	0．232	0．0287:0．352
$AUC_{0\sim28}$	日*mg／L	6	0．170（0．124）	0．162	0:0．358	19	1．86（0．840）	1．97	0:2．89
C_{max}	mg／L	12	0．0266（0．0333）	0．0198	0:0．109	23	0．310（0．263）	0．245	0:1．08
C_{max}／用量	mg／L／mg	12	0．0133（0．0167）	0．00990	0:0．0545	23	0．0388（0．0328）	0．0306	0:0．135
C_{last}	mg／L	7	0．0217（0．00619）	0．0195	0．0157:0．0335	21	0．0390（0．0399）	0．0223	0．0158:0．169
$C_{trough28}$	mg／L	12	0（0）	0	0 ： 0	21	0．00730（0．0113）	0	0:0．0371
$t_{1／2}$	日	1	NR[1]	NR[1]	NR[1]	15	8．43（4．55）	8．48	1．41:20．4
t_{max}	日	12	－－	0．268	0:7．04	23	－－	0．965	0:4．01
t_{last}	日	7	－－	6．94	1．98:7．04	21	－－	20．9	2．00:32．0

ＰＫ：薬物動態、Ｎ＝患者の数、ｎ＝各ＰＫパラメータに寄与する患者の数、ＳＤ＝標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、

注：ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６＝処置群ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６からの合同データ。密ＰＫサブスタディの患者は、片側にのみアフリベルセプト注射を受けた。提示されたデータは、密ＰＫサブスタディ（投与前０日目から２８日目まで）間に収集された。

１　ＮＲ＝報告されず、Ｎ＝１人の参加者が、１７．３日の報告可能なｔ$_{1／2}$値を有した。

【０４３７】

【表３７】

表１～３５．密ＰＫサンプリングサブスタディ（試験ＶＧＦＴｅ－ＨＤ－ＤＭＥ－１９３４、［ＤＰＫＳ］）における片側処置でのＤＭＥを有する参加者の処置によって血漿中の調整結合アフリベルセプトの濃度から計算された薬物動態パラメータの概要

		2q8（Ｎ＝12）				HDq12＋HDq16（Ｎ＝23）			
パラメータ	単位	n	平均（SD）	中央	最小:最大	n	平均（SD）	中央	最小:最大
AUC_{inf}	日*mg／L	0				0			
$AUC_{inf/用量}$	日*mg／L／mg	0				0			
AUC_{last}	日*mg／L	11	2.48（0.607）	2.52	1.33:3.67	23	8.30（3.05）	8.03	4.07:17.6
$AUC_{last/用量}$	日*mg／L／mg	11	1.24（0.303）	1.26	0.664:1.83	23	1.04（0.382）	1.00	0.509:2.20
$AUC_{0～28}$	日*mg／L	4	2.53（0.360）	2.49	2.14:3.00	14	8.71（3.65）	8.42	3.27:17.7
C_{max}	mg／L	12	0.115（0.0442）	0.124	0:0.154	23	0.387（0.135）	0.380	0.137:0.774
$C_{max/用量}$	mg／L／mg	12	0.0575（0.0221）	0.0618	0:0.0771	23	0.0483（0.0168）	0.0475	0.0171:0.0968
C_{last}	mg／L	11	0.104（0.0314）	0.0961	0.0551:0.154	23	0.287（0.136）	0.260	0.0649:0.599
$C_{trough28}$	mg／L	12	0.0873（0.0506）	0.0929	0:0.154	21	0.269（0.149）	0.252	0:0.599
t_{max}	日	12	－－	14.0	0:23.9	23	－－	14.0	3.96:37.1
t_{last}	日	11	－－	27.0	21.0:30.1	23	－－	27.9	20.9:43.0

略語：ＰＫ＝薬物動態、Ｎ、ｎ＝患者の数、ＳＤ＝標準偏差、ＤＭＥ＝糖尿病性黄斑浮腫、２ｑ８＝５回の最初の毎月の投与後、２ｍｇの硝子体内アフリベルセプトを８週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１２＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１２週間毎に硝子体内投与する、ＨＤｑ１６＝３回の最初の毎月の投与後、高用量（８ｍｇ）のアフリベルセプトを１６週間毎に硝子体内投与する、注：調整結合アフリベルセプト＝０．７１７＊結合アフリベルセプト。ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６＝処置群ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６からの合同データ。密ＰＫサブスタディの患者は、片側にのみアフリベルセプト注射を受けた。提示されたデータは、密ＰＫサブスタディ（投与前０日目から２８日目まで）間に収集された。

【０４３８】

拡張集団ＰＫ解析（集団ＰＫモデルまたはＰｏｐＰＫと称される）。

本明細書に列挙される他の試験からのＰＫデータと共に、ＣＡＮＤＥＬＡ、ＰＵＬＳＡＲ、およびＰＨＯＴＯＮ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ＰｏｐＰＫモデルを開発した。この後者のＰｏｐＰＫモデルにおいて、ＩＶ、ＳＣ、またはＩＶＴ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ＰＫ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ＶＥＧＦへの結合を有する３コンパートメントＰｏｐＰＫ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（Ｓｏｂｏｌｅｗｓｋａ ｅｔ ａｌ．，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ＶＥＧＦ剤を取り込むことができた血小板数に依存した（図３１）。

【０４３９】
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ＰＫパラメータは、ノンコンパートメント解析（ＮＣＡ）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ＰＫ解析によって決定されたＰＫ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ＰＫパラメータは、集団ＰＫモデルによって評価されたものである。
【０４４０】
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。
【０４４１】
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。
【０４４２】
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。
【０４４３】
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。
【０４４４】
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３３および図３４）。
【０４４５】
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３３および図３４ならびに表１～３６および表１～３９に提供する。
【０４４６】
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３２）。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。
【０４４７】
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３３）。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３３ならびに表１～３７および表１～３８に提供する。

【０４４８】

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推定事後濃度－時間プロファイルおよびＰＫパラメータを、図３６、図３７、および図３８、ならびに表１～３９、表１～４０に提供する。

【０４４９】

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Ｃｍａｘ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３２、図３３）。

【０４５０】

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。

【０４５１】

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３４）、ならびにｎＡＭＤ（図３９）およびＤＭＥ（図４０）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）。

【０４５２】

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。

【０４５３】

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。

【０４５４】

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。

【０４５５】

ＨＤ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ＰｏｐＰＫｄｅｎｓｅ　ｂｌｏｏｄ　ｓａｍｐｌｅ。

【０４５６】

ＤＭＥ集団

●ＶＧＦＴ－ＯＤ－０３０７：ＤＭＥを有する被験者におけるＶＥＧＦトラップの静脈内（ＩＶ）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）、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、もしくは３ｍｇ／ｋｇの用量レベルのＶＥＧＦトラップ、またはプラセボの４回のＩＶ注射を受けるように計画された。しかしながら、ＡＭＤ（ＶＧＦＴ－ＯＤ－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ＶＧＦＴ－ＯＤ－０３０５において観察された用量制限毒性は、３ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ用量で生じた。したがって、試験薬物の最低用量（０．３ｍｇ／ｋｇ）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ＶＥＧＦトラップ０．３ｍｇ／ｋｇ）。遊離および結合ＶＥＧＦ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］）。

●ＶＧＦＴ－ＯＤ－０５１２：ＤＭＥを有する対象におけるＶＥＧＦトラップＩＶＴ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。ＤＭＥを有する５人の被験者を登録した。被験者は、試験眼に４ｍｇのＶＥＧＦトラップの単回ＩＶＴ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（ＡＥ）を記録した。血漿中の遊離および結合ＶＥＧＦトラップ濃度の血液サンプルを、単回ＩＶＴ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。

●ＶＧＦＴ－ＯＤ－０７０６．ＰＫ（ＶＧＦＴ－ＯＤ０７０６のＰＫサブスタディ）：ＤＭＥおよびＶＥＧＦトラップ－アイ［硝子体内アフリベルセプト注射（ＩＡＩ）、ＥＹＬＥＡ（登録商標）、ＢＡＹ８６－５３２１）］臨床影響の調査（ダビンチ）－Ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別子ＮＣＴ００７８９４７７、および

●９１７４５：ＤＭＥによる視力障害（ＶＩＶＩＤ－ＤＭＥ）における硝子体内アフリベルセプト注射－ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ識別子ＮＣＴ０１３３１６８１、

【０４５７】

ＡＭＤ集団

●ＶＧＦＴ－ＯＤ－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（０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、および１０ｍｇ／ｋｇ）試験。試験には、血管新生ＡＭＤ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、ＡＭＤに続発する中心窩下脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）に起因する視力喪失を有し、５０歳以上であり、Ｉ型またはＩＩ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（ＣＨＦ）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．ＶＥＧＦトラップ０．３ｍｇ／ｋｇ、２．ＶＥＧＦトラップ１ｍｇ／ｋｇ、および３．ＶＥＧＦトラップ３ｍｇ／ｋｇ

●ＶＧＦＴ－ＯＤ－０３０６：試験ＶＥＧＦ－ＯＤ－０３０５に含まれていた血管新生

ＡＭＤを有する被験者における静脈内ＶＥＧＦ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ＶＥＧＦ－ＯＤ－０３０５で処置されたのと同じ用量レベルのＶＥＧＦトラップ：０．３ｍｇ／ｋｇまたは１ｍｇ／ｋｇのいずれかであった。試験ＶＧＦＴ－ＯＤ－０３０５からのプラセボ患者を、試験ＶＧＦＴ－ＯＤ－０３０５に登録された用量レベルでＶＥＧＦトラップに割り当てた。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。

【０４５８】

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。

【０４５９】

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、

【０４６０】

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、いくら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／ｍ

Ｌ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であり、ＡＵＣは、皮下について４７．３（２７）μｇ・日／ｍＬであり、Ｃｍａｘは１．６０（２７）μｇ／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）２８ｋｇ／ｍ２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１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇおよび４ｍｇ／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－セレクチン、環状グアノシン３’５’ーリン酸（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１ｍｇ／ｋｇで処置し、１２人は２ｍｇ／ｋｇで処置し、１２人は４ｍｇ／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、１ｍｇ／ｋｇ用量について１８．２（１８）μｇ／ｍＬ、２ｍｇ／ｋｇ用量について３９．７（２７）μｇ／ｍＬ、および４ｍｇ／ｋｇ用量について７８．６（１５）μｇ／ｍＬであり、平均（ＣＶ％）ＡＵＣは、１ｍｇ／ｋｇ用量について６４．８（２０）μｇ／日／ｍＬ、２ｍｇ／ｋｇ用量について１８０（２０）、および４ｍｇ／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）］。（Ａｆｉｂｅｒｃｅｐｔ、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２ｍｇ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。

【０４６１】

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、２ｍｇ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。

【０４６２】

ＰｏｐＰＫ解析において同定された、ＨＤ（８ｍｇ）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ＰｏｐＰＫ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ＰｏｐＰＫ推定値が用量レジメン修正（ＤＲＭ）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。

【０４６３】

ｎＡＭＤ集団における第３相ＰＵＬＳＡＲ試験からの有効性データは、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６レジメンが、２ｑ８と比較して４８週目でのベースラインからのＢＣＶＡ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、４８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。ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６に無作為化された参加者の大部分は、４８週間にわたって、ＤＲＭを必要とせずに、１２週間（７９％）および１６週間（７７％）の投与間隔を維持した。

【０４６４】

第２／３相ＰＨＯＴＯＮ試験からの結果はまた、ＤＭＥおよびＤＲを有する参加者におけるＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６レジメンの有効性が、２ｑ８と比較して４８週目でのベースラインからのＢＣＶＡ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、４８週間の処置期間の終わりまで、ＤＲＭを必要とせずに、ＨＤｑ１２（９１％）およびＨＤｑ１６（８９％）レジメンを維持した。

【０４６５】

ＰＨＯＴＯＮ試験に登録された参加者の大多数が根底にＤＲ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。ＨＤｑ１２レジメンは、予め指定された１５％のマージンで、２ｑ８と比較してＤＲＳＳ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、ＦＤＡ推奨の１０％マージンを使用して実証された。ＨＤｑ１６については１５％のマージンで非劣性は確立されなかった。ＨＤｑ１６群は、ＨＤｑ１２群および２ｑ８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。

【０４６６】

安全性に関して、２ｑ８アフリベルセプトと比較してＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６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、ＨＤ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。

【０４６７】

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、ＩＶＴ投与後に７１．９％であった（表１～３６）。集団ＰＫモデルのパラメータ推定値を表１～３６に示す。

【０４６８】

【表３８】

表１～３６．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]	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	

ＡＤＤ＝加法、年齢＝ベースライン年齢、Ｃ．Ｉ．９５＝９５％信頼区間、ＣＶ＝変動係数、Ｆ１およびＦ５＝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、Ｆ６＝皮下注射のバイオアベイラビリティ、ＨＤ＝高用量（８ｍｇ ＩＶＴコホート）、ＩＩＶ＝参加者間変動性、ＩＶ＝静脈内、Ｋ２０＝遊離アフリベルセプトの消失速度、Ｋ４０＝調整結合アフリベルセプトの消失速度定数、Ｋ６２＝皮下注射投与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、ＫＭ＝ＶＥＧＦ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。ＫＭＫ２７＝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、ＬＬＯＱ＝定量下限、ＰＲＯＰ＝比例、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、ＲＳＥ％＝相対標準誤差パーセント、ＳＣ＝皮下、ＴＡＬＢ＝時変アルブミン、ＴＷＧＴ＝時変体重、Ｖ２＝血漿中の遊離アフリベルセプトの中心体積、Ｖ３およびＶ８＝組織中遊離アフリベルセプトの末梢体積、Ｖ４＝血漿中の調整結合アフリベルセプトの中心体積、ＶＭＫ２４＝ＶＥＧＦへの遊離アフリベルセプトの最大結合速度、ＶＭＫ２７＝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。ＩＩＶは、パラメータの対数またはＦ６のロジット付近の分散として報告される。ＬＬＯＱ＝０．０１５６（加法＝０．００７８６、比例＝０．３５７）およびＬＬＯＱ＝０．０３１５（加法＝０．０２０６、比例＝０．１６７）について表に示されていないＩＶおよびＳＣ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％ＲＳＥ％をブートストラップから計算した。－縮減：Ｋ２０＝５４．２％、Ｖ２、Ｖ４＝１５．２％、ＶＭＫ２４＝４２．２％、Ｋ４０＝３９．１％、ＱＥ＝３１．６％、Ｋ６２＝１ｅ－１０％、Ｆ６＝１７．７％。

【０４６９】

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（ＥＬＩＳＡ）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、ＶＥＧＦ：アフリベルセプト標準を使用して較正し、その結果は、結合アフリベルセプトについて、ＶＥＧＦ：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ＶＥＧＦ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：ＶＥＧＦ複合体の濃度は、調整結合濃度に限定される。

【０４７０】

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ＶＥＧＦ$_{165}$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）。

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）×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（Ｖ２＝Ｖ４）、組織中の遊離アフリベルセプトの末梢体積（Ｖ３およびＶ８）、ならびに遊離アフリベルセプト（Ｋ２０）および調整結合アフリベルセプト（Ｋ４０）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（Ｋ４０）の消失速度の予測因子であった。年齢およびＨＤ製剤対参照製剤として提示された４ｍｇ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（ＱＥ）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。

【０４７１】

ＩＶＴ投与後、ＨＤ製剤は、４ｍｇ以下の用量について、参照ＩＶＴアフリベルセプト

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。

【０４７２】

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（カプランーマイヤー）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＜０．０００００１）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タ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。

【０４７３】

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。

【０４７４】

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パーセンタイルに対して７５パーセンタイルで参加者で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。

【０４７５】

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

めたが、ＰＨＯＴＯＮ試験は、ＤＭＥおよびＤＲを有する参加者を含めた。

【０４７６】

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３２）。

【０４７７】

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３３）。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３３ならびに表１～３７および表１～３８に提供する。

【０４７８】

【表３９】

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

		アフリベルセプト 2mg IVT （N＝31）		HDアフリベルセプト 8mg IVT （N＝50）	
PKパラメータ	単位	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、Ｃｍａｘ＝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、ｔｍａｘ＝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。

【０４７９】

【表４０】

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

		アフリベルセプト 2mg IVT （N＝31）		HDアフリベルセプト 8mg IVT （N＝50）	
PKパラメータ	単位	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、Ｃｍａｘ＝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、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。

【０４８０】

ｎＡＭＤまたはＤＭＥを有する参加者についての対応する実測および集団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３６、図３７、図３８、表１～３９、および表１～４０に提供する。

【０４８１】

【表４１】

表１～３９．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
$C_{trough,\ 28}$	mg／L		＜LLOQ(0)	＜LLOQ		＜LLOQ(0.00732)	＜LLOQ
t_{max}	日		2.41 (1.09)	2.23		2.56(1.06)	2.36

ＡＵＣ$_{0～28}$＝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、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。

【０４８２】

【表４２】

表１～４０．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
$C_{trough,\ 28}$	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

ＡＵＣ$_{0-28}$＝濃度－時間曲線下面積、Ｃｍａｘ＝投与後２８日間の最大（ピーク）濃度、Ｃｔｒｏｕｇｈ，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、ｔｍａｘ＝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。

【０４８３】

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、Ｃｍａｘのより遅い達成によって特徴付けられる。Ｃｍａｘ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３２、図３３）。

【０４８４】

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。

【０４８５】

ｎＡＭＤおよびＤＭＥ合同集団（図３４）、ならびにｎＡＭＤ（図３９）およびＤＭＥ（図４０）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）。

【０４８６】
【表４３】
表１～４１．ｎＡＭＤおよびＤＭＥの両方を有する参加者についてのＩＶＴ後の血漿中の遊離アフリベルセプトがＬＬＯＱ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）

モデル予測時間＝単回ＩＶＴ投与後の２ｑ８、ＨＤｑ１２、またはＨＤｑ１６レジメンの時間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、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、ＰＩ＝予測区間、ＳＤ＝標準偏差。
【０４８７】
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３４％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特定されたＨＤ薬剤効果に起因する。
【０４８８】
眼の消失集団ＰＫ解析に基づいて、ＨＤ製剤として提示されたＨＤアフリベルセプトは、標準または参照製剤として提示されたより低いＩＶＴ用量のアフリベルセプト（４ｍｇ以下の用量）と比較して、眼コンパートメントからの３４％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ＬＬＯＱ［調整ＬＬＯＱは、血漿中のアッセイからの遊離アフリベルセプトのＬＬＯＱ（すなわち、０．０１５６ｍｇ／Ｌ）×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）］に到達する時間の中央値を、単回の２ｍｇまたは８ｍｇのＩＶＴ投与後に、集団ＰＫシミュレーション解析を使用して推定した。ｎＡＭＤ及びＤＭＥ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ＬＬＯＱに到達する時間の中央値は、２ｍｇのＩＶＴ投与後の８．７１週間から８ｍｇのＩＶＴ投与後の１５週間へ増加した（すなわち、ＨＤ製剤後の遊離アフリベルセプト眼曝露の期間は、２ｍｇ製剤と比較して約６週間延長される）。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、ＨＤアフリベルセプト製剤効果に起因する。ＨＤアフリベルセプト製剤効果がないと仮定すると（すなわち、８ｍｇのＩＶＴ用量が２ｍｇのＩＶＴ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ＬＬＯＱに到達するまでの集団ＰＫシミュレーション中央時間は、８ｍｇのアフリベルセプトについてわずか１０週間であり、これは２ｍｇのアフリベルセプトよりも１．３週間長いだけである（図３５）。
【０４８９】
ＰＵＬＳＡＲおよびＰＨＯＴＯＮ試験は、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６レジメン対２ｑ８レジメンの非劣性を評価するために設計されたため、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６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（２ｑ８標的）の終了時に２ｑ８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、ｎＡＭＤおよびＤＭＥ合同集団での集団ＰＫシミュレーション解析を使用して、単回ＩＶＴ投与後にＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６レジメンが眼コンパートメント２ｑ８標的に到達する時間の中央値は１４週間であり、これは、ＨＤアフリベルセプトレジメンが、２ｑ８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２ｑ８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、８ｍｇ用量についてわずか９．２１週間であり、これは２ｑ８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。

【０４９０】

高用量アフリベルセプト製剤８ｍｇ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、２ｍｇ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２ｍｇ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、２ｍｇ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、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６レジメンは、２ｑ８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、２ｍｇ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、２ｍｇから８ｍｇ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。

【０４９１】

【表４４】

表１～４２．ＨＤアフリベルセプトおよび２ｍｇ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。

【０４９２】

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。

【０４９３】

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。

【０４９４】

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（$AUC_{0\sim28}$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。

【０４９５】

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。

【０４９６】

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。

【０４９７】

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、これらの集団に対して保証されない。

【０４９８】

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。

【０４９９】

【表４５】

表１－４３．時間対ＤＲＭモデルのハザード比対比

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。

【０５００】

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ＣＲＴは、ＤＲＭ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は、参照製剤として提示されたときに２ｍｇ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、ＨＤアフリベルセプトと比較して２０．６％低いＤＲＭ率をもたらすと推定される。

【０５０１】

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、２ｍｇ～８ｍｇのＩＶＴ用量範囲にわたって非線形全身ＰＫを示した。最初のＩＶＴ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ＩＶＴ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。

【０５０２】

交差試験比較および集団ＰＫ解析による観察されたＰＫの解析は、ｎＡＭＤおよびＤＭＥ集団における類似の全身ＰＫを示唆した。ＩＶＴ投与後、集団ＰＫ法は、８ｍｇ用量のＨＤ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０．３０４ｍｇ／Ｌと推定する。アフリベルセプトＩＶＴ用量が２ｍｇから８ｍｇに増加し、処置が（参照製剤として提示される）２ｍｇのアフリベルセプトから（ＨＤ製剤として提示される）８ｍｇのＨＤ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ＰＫと一致して、遊離アフリベルセプトの平均$AUC_{0\sim28}$およびC_{max}は用量比例より大きく増加した。ＩＶ投与後、遊離アフリベルセプトは、７Ｌ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ＨＤアフリベルセプトＩＶＴ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平均蓄積比は、１．１６および２．２８である。ＨＤ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。

【０５０３】

ＨＤ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。ＨＤ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。拡張ＰｏｐＰＫモデルに基づいて、ＨＤ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２ｑ８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、ＨＤ製剤による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、ＰＨＯＴＯＮおよびＰＵＬＳＡＲ試験において、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６レジメンは、２ｑ８レジメンに対して非劣性を示した。

【０５０４】

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（３８．１～６４．５ｋｇ）の参加者について、C_{max}およびAUC_{tau}に対する予測される影響は中程度であり、参照体重範囲（７３．５～８３．５ｋｇ）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。

【０５０５】

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１１５ｋＤａ）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。

【０５０６】

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、２ｍｇ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。２ｍｇ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２ｍｇ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。

【０５０７】

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）処置レジメンを維持した。

【０５０８】

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。

【０５０９】

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、８ｍｇ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。

【０５１０】

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。

【０５１１】

４８週目まで無作為化された投与間隔を維持したか、または維持しなかった、アフリベ

ルセプト８ｍｇで処置された患者のベースライン特性
　ベースラインにおいて、最良矯正視力（ＢＣＶＡ）、中心網膜厚（ＣＲＴ）、および糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）スコアは、概ね、全集団中の３つ全ての処置群にわたってバランスがとれていた。４８週目の来院を完了した患者のうち、ＨＤｑ１２群の２７３／３００（９１．０％）およびＨＤｑ１６群の１３９／１５６（８９．１％）が、無作為化された投与間隔を維持した。ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６群では、それぞれ２７／３００（９．０％）および１７／１５６（１０．９％）の患者がＤＲＭ基準を満たし、それぞれの投与間隔を短縮した。投与間隔を維持した対短縮した眼における平均（ＳＤ）ベースラインＢＣＶＡは、ＨＤｑ１２群で６３．９（１０．１）対５９．４（１０．０）文字であり、ＨＤｑ１６群で６２．７（１１．２）対５３．７（１２．８）文字であった。ベースラインにおける平均（ＳＤ）網膜中心厚（ＣＲＴ）（維持された対短縮された投与間隔）は、ＨＤｑ１２群で４４４．９（１２９．８）対５１１．４（１１７．５）μｍであり、ＨＤｑ１６群で４４７．１（１１２．５）対５３４．８（１３４．３）μｍであった。ベースラインＤＲＳＳスコア（維持対短縮された投与間隔）は、ＨＤｑ１２群の患者の３３．７％対４０．７％、およびＨＤｑ１６群の患者の２６．６％対４１．２％で４７以下であった。ベースライン時の年齢、ＢＭＩ、またはＨｂＡ１ｃに基づいて、臨床的に有意な差は観察されなかった。
【０５１２】
　８ｍｇのアフリベルセプトを投与されたＤＭＥ患者の大多数は、１２週間または１６週間の投与を維持した。無作為化された投与間隔を維持しなかった患者は、無作為化された投与間隔を維持した患者よりも、ベースラインにおいてより重篤な疾患を有するようであり、この傾向はＨＤｑ１６群においてより顕著であった。
【０５１３】
　処置間隔
　マスキングのために、用量レジメン修正（ＤＲＭ）についての評価を、１６週目から始まる全ての来院時に全ての参加者においてウェブ応答システム［ＩＷＲＳ］を介して）全ての参加者において実施した。これらの評価に基づいて、ＨＤ群の参加者は、処置間隔を短縮（１年目および２年目）または延長（２年目）した可能性がある。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た。アフリベルセプト２ｍｇ群の参加者は、試験全体を通じて固定された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、それぞれの処置間隔は修正されない）。
【０５１４】
　１年目、１６週目に開始して、ＨＤ群の参加者は、以下の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。
　１．持続的なまたは悪化するＤＭＥによる１２週目からの１０文字超のＢＣＶＡの喪失および
　２．１２週目からの５０μｍ超のＣＲＴの増加
　（これらの基準に対するＣＲＴの変化は施設で評価されたことに留意されたい）。
【０５１５】
　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した場合、参加者は、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週間毎にアフリベルセプト８ｍｇ）を継続した。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、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。
【０５１６】
　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基準がその後の投与来院時に満たされる場合、間隔は短縮される。基準を満たすＨＤｑ１２群の参加者は、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、来院時に計画された用量を投与され、次いで、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１２週間隔に予め短縮されていた場合、レスキューレジメン（８週間毎にアフリベルセプト８ｍｇ）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投与来院時に満たされた場合、注射間隔をｑ８にさらに短縮させた。

【０５１７】

５２週目～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、投与来院時に満たされる場合、４週刻みで短縮された間隔を有し続ける。１年目と同様に、全ての処置群における参加者の最小投与間隔は、８週間毎である。

【０５１８】

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、以下の基準が２年目の投与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週目からの５文字未満のＢＣＶＡ、および

２．ＳＤ－ＯＣＴ上で３００μｍ未満のＣＲＴ（またはスペクトラリスＳＤ－ＯＣＴ上で３２０μｍ未満）。

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。

【０５１９】

１年目と同様に、全ての処置群（２ｑ８群を含む）の全ての参加者は、マスキング目的で、全ての来院時に両方のＤＲＭ基準に対して評価される。しかしながら、投与スケジュールの変更は、ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６処置群に無作為化された参加者に対してのみ上記のように実施される。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ない。

【０５２０】

任意選択的な延長段階は、ＥＯＳ来院時（９６週目）で全ての手順が完了した後、９６週目に開始され、１５６週目まで継続する。

【０５２１】

表１～４５は、それぞれの時点を完了した参加者のうち、割り当てられた投与間隔を４８週目および６０週目まで維持した参加者、間隔が４８週目～６０週目の間で短縮された参加者、および間隔が４８週目～６０週目の間で延長された参加者（探索的エンドポイント）の割合を示す。プールされたＨＤ群の参加者の大多数（９１％以上）は、６０週目まで１２週または１６週のいずれかの目標間隔を維持することができた（表１～４５）。

【０５２２】

【表４６】

表１～４５．試験眼における処置曝露の概要（それぞれ、４８週目および６０週目を完了する安全性解析対象集団）

		HD		
48週目まで	2q8 (N＝157)	HDq12 (N＝300)	HDq16 (N＝156)	全HD (N＝456)
q12以上の投与間隔で維持された患者、n（%）	－	273（91．0%）	150 （96．2%）	423 （92．8%）
q16投与間隔で維持された患者。	－	－	139 （89．1%）	－
最後の[a]意図される投与間隔としてq12以上の投与間隔を有する患者、n（%）	－	262 （87．3%）	146 （93．6%）	408 （89．5%）
最後の[a]意図される投与間隔としてq16投与間隔を有する患者、n（%）	－	－	136 （87．2%）	－
16週目にq8投与間隔に短縮された患者、n（%）	－	3（1．0%）	1（0．6%）	4（0．9%）
20週目にq8投与間隔に短縮された患者、n（%）	－	12（4．0%）	3（1．9%）	15 （3．3%）
任意の時点で投与間隔が短縮された患者	－	27（9．0%）	17 （10．9%）	44 （9．6%）
任意の時点で投与間隔がq8に短縮された患者	－	27（9．0%）	6（3．8%）	33 （7．2%）
任意の時点で投与間隔がq12に短縮された患者	－	－	13 （8．3%）	－

60週目まで	2q8 (N＝155)	HDq12 (N＝289)	HDq16 (N＝152)	全HD (N＝441)
q12以上の投与間隔で維持された患者、n（%）	－	261 （90．3%）	142 （93．4%）	403 （91．4%）
q16以上の投与間隔で維持された患者、n（%）	－	－	130 （85．5%）	－
最後の[c]意図される投与間隔としてq12以上の投与間隔を有する患者、n（%）	－	248 （85．8%）	136 （89．5%）	384 （87．1%）
最後の[c]意図される投与間隔としてq16以上の投与間隔を有する患者、n（%）	－	123 （42．6%）	124 （81．6%）	247 （56．0%）
最後の[c]意図される投与間隔としてq20以上の投与間隔を有する患者、n（%）	－	0	52 （34．2%）	52 （11．8%）
16週目にq8投与間隔に短縮された患者、n（%）	－	3（1．0%）	1（0．7%）	4（0．9%）
20週目にq8投与間隔に短縮された患者、n（%）	－	12（4．2%）	3（2．0%）	15 （3．4%）
任意の時点で短縮された投与間隔を有する患者、n（%）	－	28（9．7%）	22 （14．5%）	50 （11．3%）
任意の時点でq8に短縮された投与間隔を有する患者、n（%）	－	28（9．7%）	10 （6．6%）	38 （8．6%）
任意の時点でq12に短縮された投与間隔を有する患者、n（%）[b]	－	－	20 （13．2%）	20 （4．5%）
投与間隔を延長されなかった患者、n（%）	155 （100%）	156 （54．0%）	93 （61．2%）	249 （56．5%）
任意の時点で投与間隔を延長された患者、n（%）	0	133 （46．0%）	59 （38．8%）	192 （43．5%）

略語：２ｑ８＝４週間隔で５回の初回注射後に、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、高用量の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、高用量の８ｍｇのアフリベルセプトを１６週間毎に投与する。全ＨＤ＝プールされたＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６群、ｎ＝数、ｑ８＝８週間毎、ｑ１２＝１２週間毎、ｑ１６＝１６週間毎。

ハイフンは、適用されないカテゴリを示す。

ａ．４８週目の患者の割り当てられた間隔を指す。

ｂ．ｑ１２のみに短縮され参加者、ならびにｑ１２に短縮され、さらにｑ８に短縮され

た参加者を含む。
ｃ．６０週目の患者の割り当てられた間隔を指す。
４８週目以降に与えられた試験薬は、この表に含まれない。
６０週目以降に与えられた試験薬は、この表に含まれない。
【０５２３】
まとめ
これは、硝子体内（ＩＶＴ）ＨＤアフリベルセプト注射（８ｍｇ）の有効性および安全性を調査している、黄斑の中心に関与するＤＭＥを有する参加者における進行中の第２／３相、多施設、無作為化、二重盲検試験である。この試験の主な目的は、８週間毎に投与される２ｍｇのアフリベルセプト（２ｑ８）と比較して、１２週間または１６週間の間隔でのＨＤアフリベルセプト（ＨＤｑ１２またはＨＤｑ１６）による処置が非劣性ＢＣＶＡを提供するかどうかを判定することであった。
【０５２４】
合計６６０人の参加者を３つの処置群に無作為化し、そのうちの６５８人の参加者が少なくとも１用量の試験処置を受けた。これらの処置された参加者の全てを安全性解析対象集団（ＳＡＦ）に含めた。有効性の解析は、最大の解析対象集団（ＦＡＳ）（ｎ＝６５８、これはＳＡＦと同一であった）、および各処置群に無作為化された被験者の約９８％を含むプロトコル毎のセット（ＰＰＳ）（ｎ＝６４９）に基づいた。一般的なＰＫ評価の解析は、薬物動態解析対象集団（ＰＫＡＳ）（ｎ＝６４８）のデータに基づき、密ＰＫ試験の解析は、密薬物動態解析対象集団ＤＰＫＳ（ｎ＝３５）のデータに基づいた。
【０５２５】
ＦＡＳ（およびＳＡＦ）は、全体で２４～９０歳（中央値：６３歳）の男性参加者４０１人（６０．９％）および女性参加者２５７人（３９．１％）からなった。ほとんどの参加者は白人（７１．６％）またはアジア人（１５．３％）であった。ベースラインでの平均（ＳＤ）視力スコアＢＣＶＡは、６２．５（１０．８６）文字であった。参加者は、ＣＲＴカテゴリをスクリーニングすることによって層別化され、大多数（５８．１％）は４００ミクロン以上のＣＲＴを有し、平均ＣＲＴは群間でバランスがよく、４４９．１～４５７．２ミクロンの範囲であった。処置群は、概ね、人口統計に関して十分にバランスがとれていた。ベースラインにおいて、平均ＢＣＶＡ、ＩＯＰ、ＣＲＴ、ＤＭＥの事前処置、およびＤＲＳＳスコアは、群にわたって同等であった。
【０５２６】
一次エンドポイントは、４８週目におけるＢＣＶＡのベースラインからの変化（ＥＴＤＲＳ文字スコアによって測定される）であった。一次エンドポイントが満たされた。ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６群による処置は、４文字のマージンを使用して２ｑ８に対する非劣性を示し、４８週目までのベースラインからのＢＣＶＡの最少二乗（ＬＳ）変化は、２ｑ８群では８．６７文字であったのに対して、それぞれ８．１０文字（ＨＤｑ１２）および７．２３文字（ＨＤｑ１６）であった。２ｑ８（９５％ＣＩ）と比較したLS_{mean}差は、ＨＤｑ１２およびＨＤｑ１６では、それぞれ０．５７（－２．２６、１．１３）および－１．４４（－３．２７、０．３９）であった。一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、補助解析としての一次有効性エンドポイントについての感度解析およびＰＰＳ解析によって裏付けられた。
【０５２７】
ＢＣＶＡの平均変化における非劣性は、２ｑ８群と比較して、延長された投与間隔で処置されたＨＤ群における参加者の状況において達成された。参加者の大部分（ＨＤｑ１２群およびＨＤｑ１６群においてそれぞれ９０％および８５％）は、６０週目まで、用量レジメンの変更を必要とせずに、無作為化された投与間隔に従ってのみ処置された。
【０５２８】
主要二次有効性エンドポイントである、ＤＲＳＳスコアにおいて２段階以上の改善を有する参加者の割合は、４８週目にＨＤｑ１２について満たされた（２ｑ８に対して非劣性）。非劣性マージンは１５％で予め特定されたが、ＨＤｑ１２も１０％ＮＩマージンを満

たした。コクラン－マンテル－ヘンツェル（ＣＭＨ）重み付け推定において、調整差（９５％ＣＩ）は、それぞれ、２ｑ８に対して、ＨＤｑ１２では１．９８％（－６．６１、１０．５７）およびＨＤｑ１６では７．５２％（－１６．８８、１．８４）であった。非劣性は、ＨＤｑ１６群におけるこの主要二次エンドポイントについて満たされなかったので、階層的試験戦略をこの時点で停止した。ＨＤｑ１６群では、ベースライン時に中等度から軽度（レベル４７以上とは大きく異なりレベル４３以下）の網膜症を有する参加者がより多かった。したがって、この群では、ＤＲＳＳの２段階以上の改善を達成する参加者がより少ないことが予想されたであろう。このことは、全ての群が同じ回数の投与を受けた時点である１２週目に明らかであり、この来院時に、ＨＤｑ１６群では、他の処置群と比較して、ＤＲＳＳが２段階以上改善した参加者の割合が数値的に低かった。

【０５２９】

全体として、性別、年齢群、人種、民族性、ベースラインＢＣＶＡ、地理的領域、ベースラインＣＲＴカテゴリ、およびＤＭＥの事前処置を含む、人口統計および疾患特徴に基づいて分類された、解析のために予め指定されたサブグループの様々なレベルにわたって、記述的レベルで、一次エンドポイントおよび主要二次エンドポイントにおける関連差異は特定されなかった。

【０５３０】

４８週目および６０週目に評価された追加の二次エンドポイントおよび探索的エンドポイント（中心窩中心に網膜液を伴わない参加者の割合、ＣＲＴの平均変化、およびフルオレセイン血管造影法での漏出の平均変化を含む）の記述的解析は、２ｑ８と比較してＨＤアフリベルセプト投与のｑ１２またはｑ１６でも同様の結果を示唆し、２ｑ８と比較したＨＤの利益についてのさらなる証拠を提供した。ＣＲＴにおけるベースラインからの堅調な減少が、４週目から６０週目までの両方のＨＤ群において観察された。平均ＣＲＴにおけるいくらかの変動が、全ての処置群において見られ、６０週間にわたって大きさが減衰した。これらの変動にもかかわらず、同様の機能的および解剖学的結果が、処置群にわたって６０週目に観察された。

【０５３１】

ＨＤの安全性プロファイルは、２ｍｇのアフリベルセプトのものと同様であった。６０週目までに報告された眼および非眼ＴＥＡＥおよびＳＡＥの全体的な割合は、処置群間で同様であった。報告されたＴＥＡＥのほとんどは軽度であると評価され、試験薬の永続的な中断なしに観察期間内に消散した。試験薬の中止をもたらした研究眼における眼ＴＥＡＥは、参加者のほとんどに影響を及ぼさず、ＨＤｑ１２群の参加者２人（０．６％）に影響を及ぼし、２ｑ８群およびＨＤｑ１６群の参加者には影響を及ぼさなかった。同様に、非眼ＴＥＡＥは、参加者のほとんどに試験薬の中止をもたらさず、２ｑ８群の参加者３人（１．８％）およびプールされたＨＤ群の参加者９人（１．８％）が試験薬を中止した。

【０５３２】

この試験の間に合計１８人の死亡が報告された。いずれの死亡も、試験薬または試験手順に関連するとは考えられなかった。全ての死亡症例は、併発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ていた。

【０５３３】

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、検査されるサブグループのいずれにおいても処置群間の医学的に関連する差を示唆しなかった。

【０５３４】

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群内での経時的な臨床的に有意な平均変化または群間の差を示さなかった。

【０５３５】

４８６０週までのいずれの処置群においても、試験眼におけるベースラインからの投与

前眼圧（ＩＯＰ）の変化の平均値または中央値に臨床的に有意な傾向はなく、所定のＩＯＰ基準を満たす参加者の割合は、処置群間で同等であった。

【０５３６】

２ｍｇ（２ｑ８）または８ｍｇ（ＨＤｑ１２＋ＨＤｑ１６）の初期アフリベルセプト用量の後、遊離アフリベルセプトの濃度－時間プロファイルは、０．２６８～０．９６５日のピーク濃度までの時間中央値（t_{max}）で薬物が眼空間から体循環に移動するにつれて濃度が増加する初期段階と、それに続く単指数関数的排出段階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、中央値t_{max}が１４日の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持続したプラトーが、投与間隔のほぼ終了（２９日目）まで観察された。

【０５３７】

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、調整結合アフリベルセプトの平均C_{max}およびAUC_{last}は、用量比例未満で増加した（約１２～１４倍）。逆に、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、用量比例よりもわずかに少なく増加した（約３～４倍）。これらの知見は、過去のデータおよびアフリベルセプトの公知の非線形標的媒介動態と一致する。

【０５３８】

１２週目対４週目のアフリベルセプト濃度の比（C_{week12}／C_{week4}）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、８ｍｇ処置の場合、１．８～２．０であった。全ての１２週目のアフリベルセプト濃度が定量限界（ＢＬＱ）未満であったので、遊離アフリベルセプトの蓄積は、２ｍｇ処置について判定することができなかった。調整結合アフリベルセプトの蓄積は、２ｍｇおよび８ｍｇ処置について１．５～１．７の範囲であった。

【０５３９】

遊離および調整結合アフリベルセプトの薬物動態は、密ＰＫサブスタディに登録された日本人および非日本人参加者間で同様であった。

【０５４０】

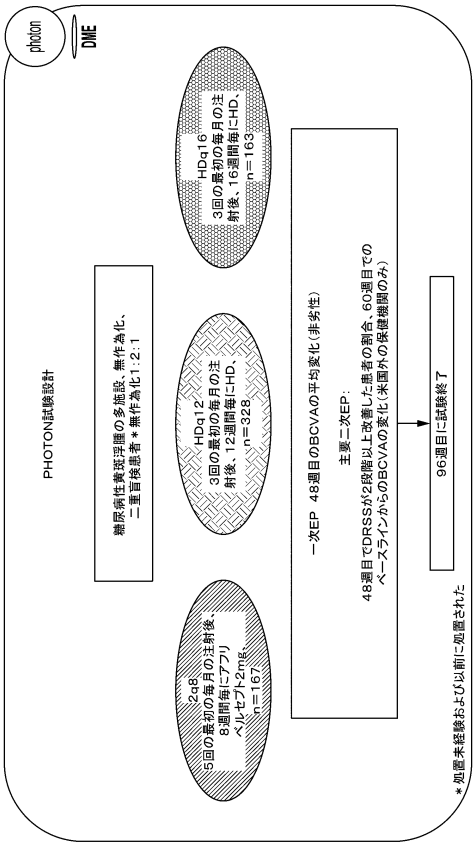
免疫原性は、全ての処置群にわたって低かった。抗薬物抗体解析対象集団（ＡＡＳ）に含まれる５４１人の参加者のうち、硝子体内投与されたアフリベルセプトによる４８週間の処置期間中の２ｑ８、ＨＤｑ１２、およびＨＤｑ１６処置群におけるＴＥ抗薬物抗体（ＡＤＡ）の発生率は、それぞれ０／１３７（０％）、３／２６３（１．１％）、および２／１４１（１．４％）であった。これらの反応の全ては、低い最大力価であった。ＡＤＡ陽性サンプルのいずれも、中和抗体（ＮＡｂ）アッセイにおいて陽性であることが見出されなかった。

【０５４１】

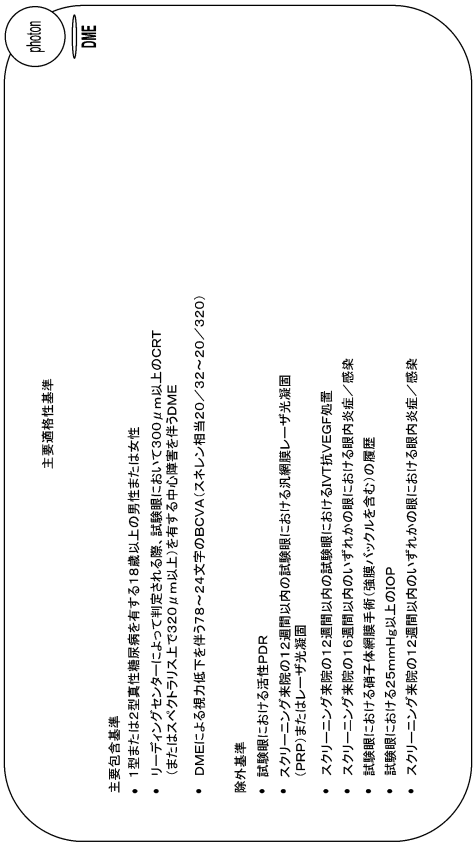
本明細書で引用された全ての参考文献は、各個々の出版物、データベースエントリ（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列又はＧｅｎｅＩＤエントリ）、特許出願、又は特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に参照により組み込まれる。この参照による組み込みの記載は、申請者によって、このような引用が参照により組み込まれる特定の記載に直接隣接していない場合でも、各々がその中で明確に識別される個々の全ての出版物、データベースエントリ（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列またはＧｅｎｅＩＤエントリ）、特許出願、または特許に関連することが意図される。本明細書内に、存在する場合、参照により組み込まれる特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。

【図面】

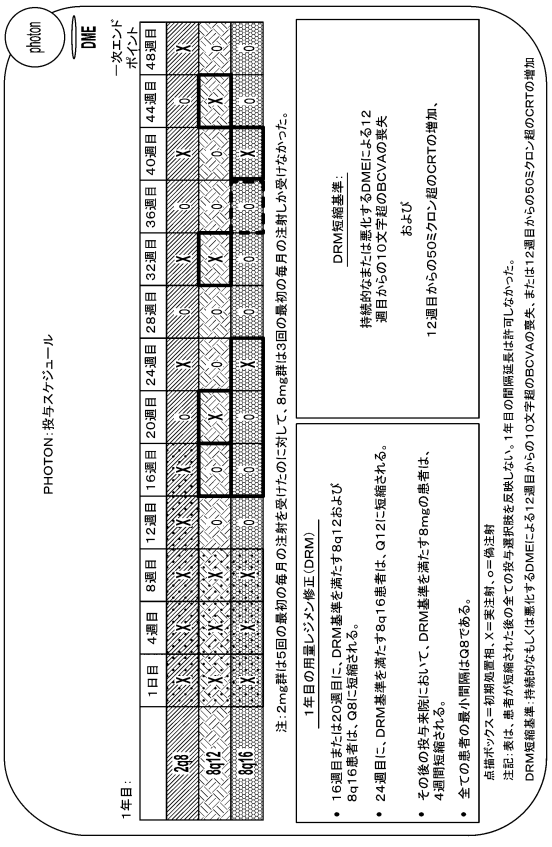
【図１】


photon
DME
PHOTON試験設計
糖尿病性黄斑浮腫の多施設、無作為化、二重盲検患者＊無作為化1：2：1
2q8
5回の最初の毎月の注射後、8週間毎にアフリベルセプト2mg、n＝167
HDq12
3回の最初の毎月の注射後、12週間毎にHD、n＝328
HDq16
3回の最初の毎月の注射後、16週間毎にHD、n＝163
一次EP 48週目のBCVAの平均変化（非劣性）
主要二次EP：
48週目でDRSSが2段階以上改善した患者の割合、60週目でのベースラインからのBCVAの変化（来館外の保健機関のみ）
96週目に試験終了
＊処置未経験および以前に処置された

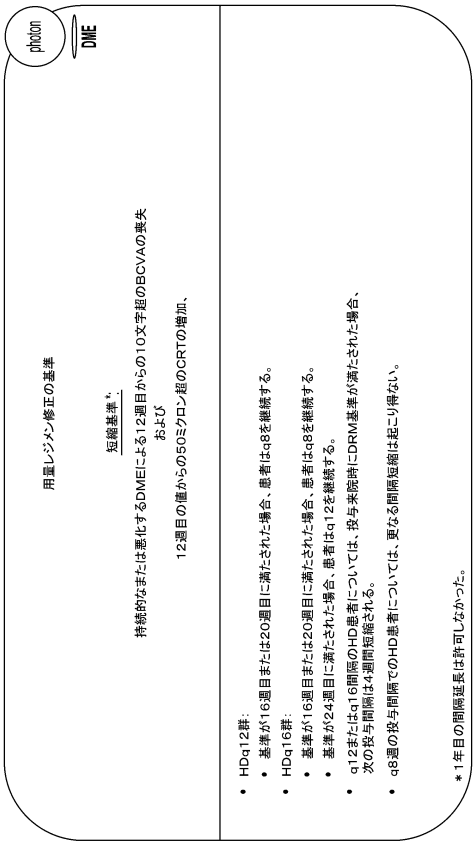
【図２】


photon
DME
主要適格性基準
主要包含基準
• 1型または2型真性糖尿病を有する18歳以上の男性または女性
• リーディングセンターによって判定される際、試験眼において300μm以上のCRT（またはスペクトラルス上で320μm以上）を有する中心線審を伴うDME
• DMEによる視力低下を伴う78～24文字のBCVA（スネレン相当20／32～20／320）
除外基準
• 試験眼における活性PDR
• スクリーニング来院の12週間以内の試験眼における汎網膜レーザ光凝固（PRP）またはレーザ光凝固
• スクリーニング来院の12週間以内の試験眼におけるIVT抗VEGF処置
• スクリーニング来院の16週間以内のいずれかの眼における眼内炎症／感染
• 試験眼における硝子体網膜手術（強膜バックルを含む）の履歴
• 試験眼における25mmHg以上のIOP
• スクリーニング来院の12週間以内のいずれかの眼における眼内炎症／感染

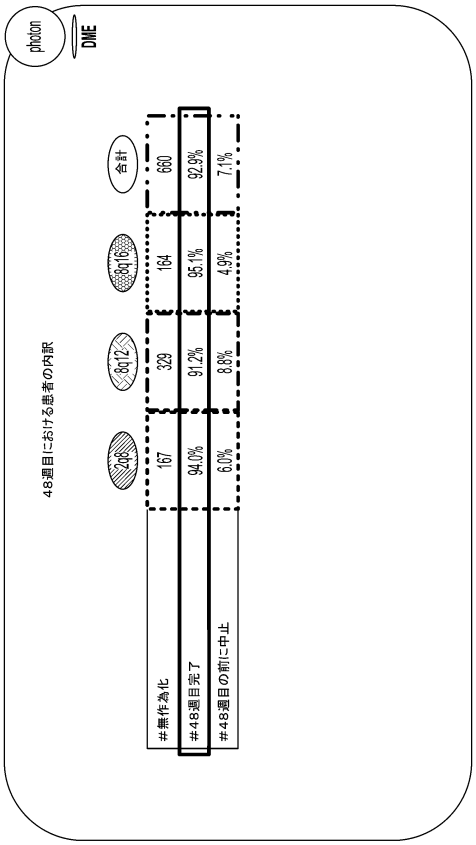
【図３】


photon
DME
PHOTON：投与スケジュール
一次エンドポイント
1年目：
1日目 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
2q8 X X X X X X X X X X X X X
8q12 X X X X O O X O O X O O X
8q16 X X X X O O X O O O X O O
注：2mg群は5回の最初の毎月の注射を受けたのに対して、8mg群は3回の最初の毎月の注射しか受けなかった。
1年目の用量レジメン修正（DRM）
• 16週目または20週目に、DRM基準を満たすt8q12およびt8q16患者は、Q8に短縮される。
• 24週目に、DRM基準を満たすt8q16患者は、Q12に短縮される。
• その後の投与来院において、DRM基準を満たすt8mgの患者は、4週間短縮される。
• 全ての患者の最小間隔はQ8である。
DRM短縮基準：
持続的なまたは悪化するDMEによる12週目からの10文字超のBCVAの喪失
および
12週目からの50ミクロン超のCRTの増加、
点描ボックス＝初期処置指、X＝実注射、o＝偽注射
注記：表は、患者が短縮された後の全ての投与選択肢を反映しない。1年目の間隔延長は許可しなかった。
DRM短縮基準：持続的なもしくは悪化するDMEによる12週目からの10文字超のBCVAの喪失、または12週目からの50ミクロン超のCRTの増加

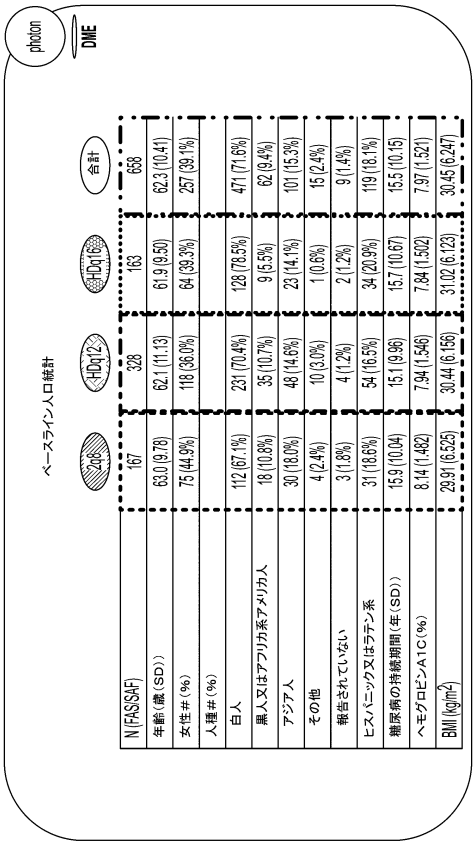
【図４】


photon
DME
用量レジメン修正の基準
短縮基準＊：
持続的なまたは悪化するDMEによる12週目からの10文字超のBCVAの喪失
および
12週目の値からの50ミクロン超のCRTの増加、
• HDq12群：
• 基準が16週目または20週目に満たされた場合、患者はq8を継続する。
• HDq16群：
• 基準が16週目または20週目に満たされた場合、患者はq8を継続する。
• 基準が24週目に満たされた場合、患者はq12を継続する。
• q12またはq16間隔のHD患者については、投与来院時にDRM基準が満たされた場合、次の投与間隔は4週間短縮される。
• q8週の投与間隔でのHD患者については、更なる間隔短縮は起こり得ない。
＊1年目の間隔延長は許可しなかった。

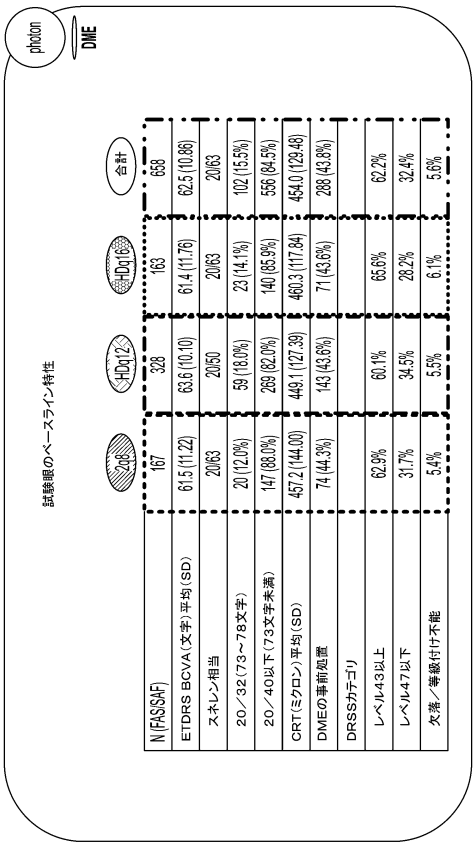
【図５】


photon
DME
48週目における患者の内訳
2q8
8q12
8q16
合計
#無作為化 167 329 164 660
#48週目完了 94.0% 91.2% 95.1% 92.9%
#48週目の前に中止 6.0% 8.8% 4.9% 7.1%

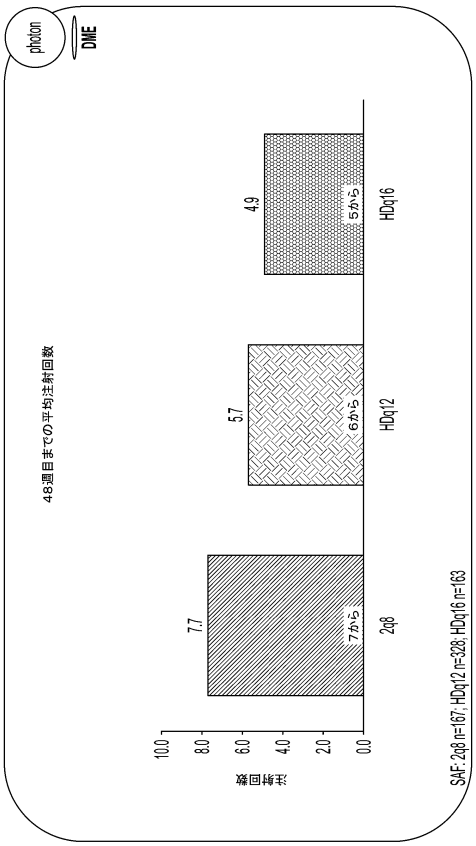
【図６】


photon
DME
ベースライン人口統計
2q8
HDq12
HDq16
合計
N (FAS/SAF) 167 328 163 658
年齢（歳（SD）） 63.0 (9.78) 62.1 (11.13) 61.9 (9.50) 62.3 (10.41)
女性＃（%） 75 (44.9%) 118 (36.0%) 64 (39.3%) 257 (39.1%)
人種＃（%）
白人 112 (67.1%) 231 (70.4%) 128 (78.5%) 471 (71.6%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人 18 (10.8%) 35 (10.7%) 9 (5.5%) 62 (9.4%)
アジア人 30 (18.0%) 48 (14.6%) 23 (14.1%) 101 (15.3%)
その他 4 (2.4%) 10 (3.0%) 1 (0.6%) 15 (2.4%)
報告されていない 3 (1.8%) 4 (1.2%) 2 (1.2%) 9 (1.4%)
ヒスパニック又はラテン系 31 (18.6%) 54 (16.5%) 34 (20.9%) 119 (18.1%)
糖尿病の持続期間（年（SD）） 15.9 (10.04) 15.1 (9.96) 15.7 (10.67) 15.5 (10.15)
ヘモグロビンA1C（%） 8.14 (1.482) 7.94 (1.546) 7.84 (1.502) 7.97 (1.521)
BMI (kg/m^2) 29.91 (6.525) 30.44 (6.156) 31.02 (6.123) 30.45 (6.247)

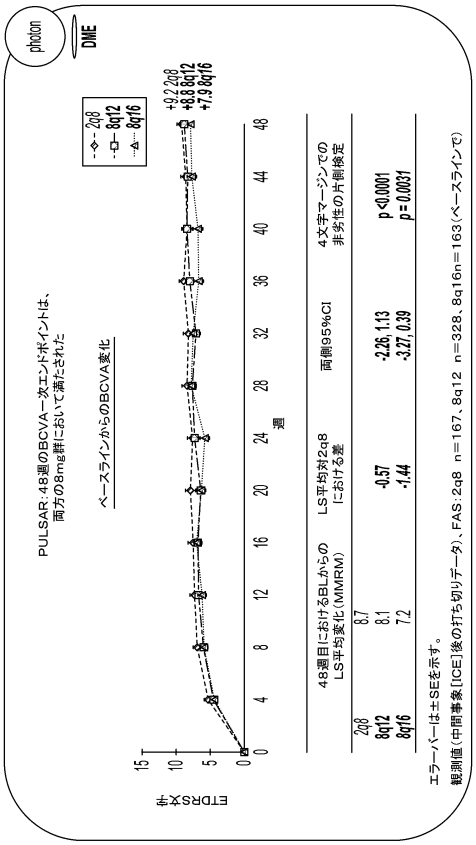
【図７】


photon
DME
試験眼のベースライン特性
2q8
HDq12
HDq16
合計
N (FAS/SAF) 167 328 163 658
ETDRS BCVA（文字）平均（SD） 61.5 (11.22) 63.6 (10.10) 61.4 (11.76) 62.5 (10.86)
スネレン相当 20/63 20/50 20/63 20/63
20／32（73～78文字） 20 (12.0%) 59 (18.0%) 23 (14.1%) 102 (15.5%)
20／40以下（73文字未満） 147 (88.0%) 269 (82.0%) 140 (85.9%) 556 (84.5%)
CRT（ミクロン）平均（SD） 457.2 (144.00) 449.1 (127.39) 460.3 (117.84) 454.0 (129.48)
DMEの事前処置 74 (44.3%) 143 (43.6%) 71 (43.6%) 288 (43.8%)
DRSSカテゴリ
レベル43以上 62.9% 60.1% 65.6% 62.2%
レベル47以下 31.7% 34.5% 28.2% 32.4%
欠落／等級付け不能 5.4% 5.5% 6.1% 5.6%

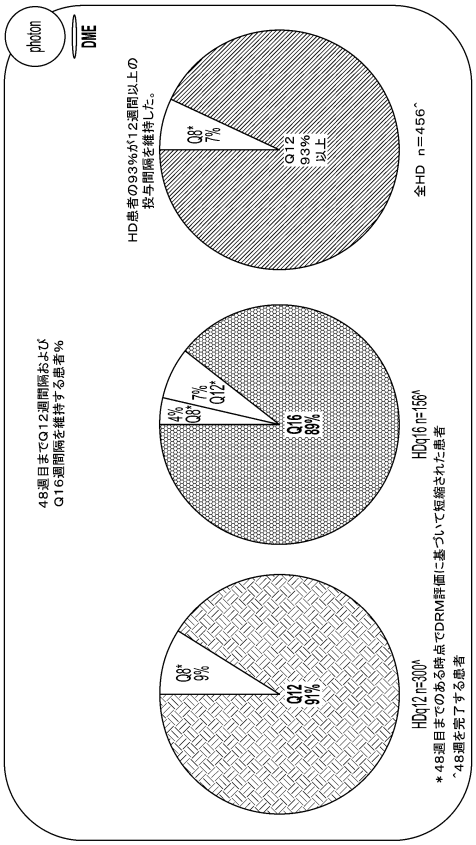
【図８】


photon
DME
48週目までの平均注射回数
注射回数
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
7.7
7から
2q8
5.7
6から
HDq12
4.9
5から
HDq16
SAF: 2q8 n=167; HDq12 n=328; HDq16 n=163

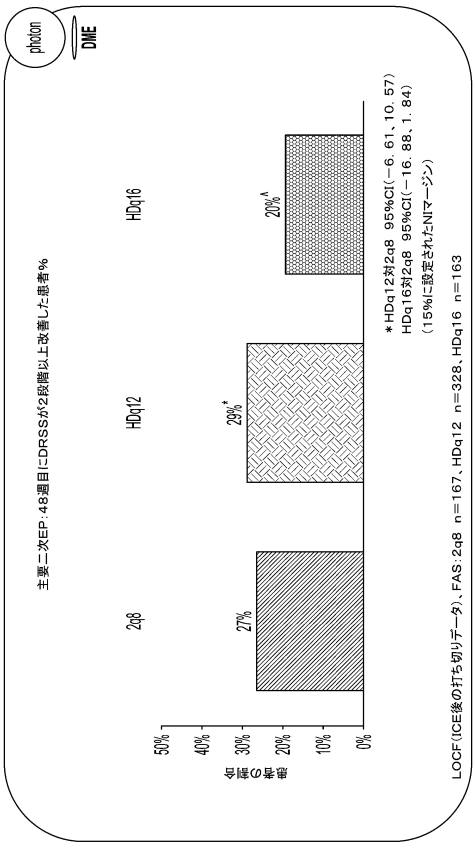
【図９】



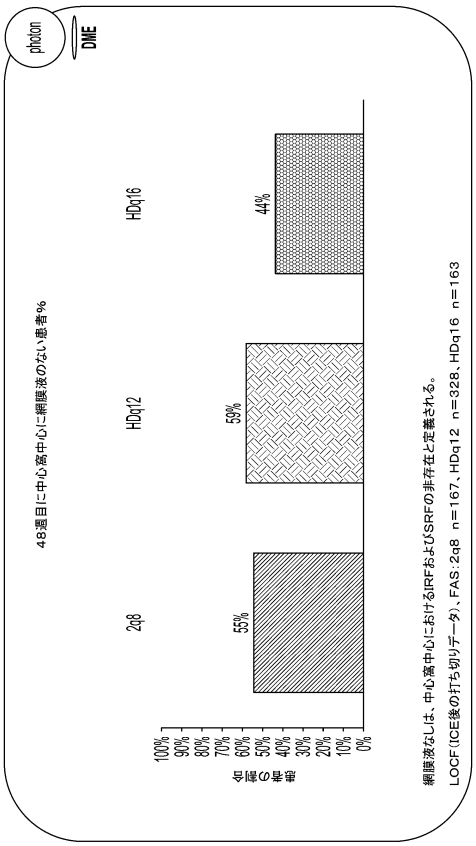
【図１０】



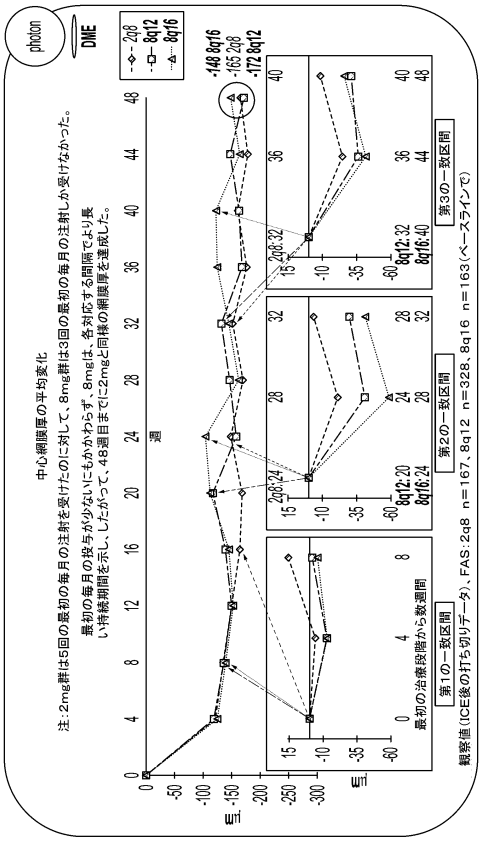
【図１１】



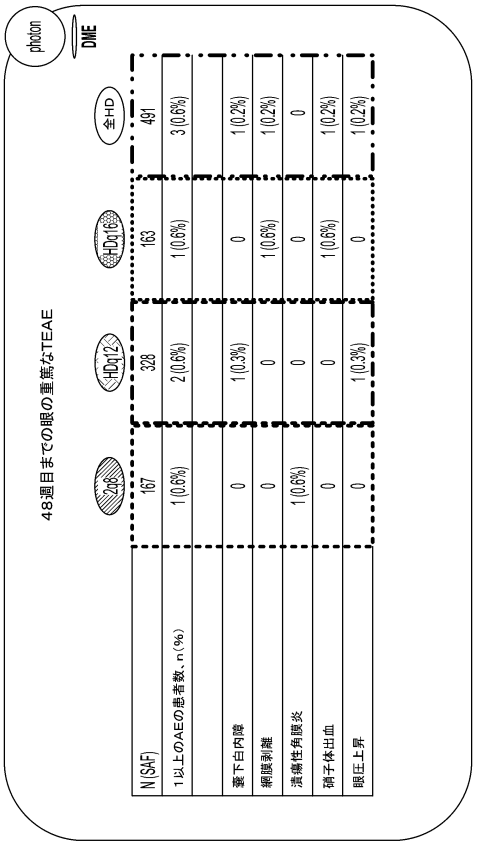
【図１２】



【図１３】

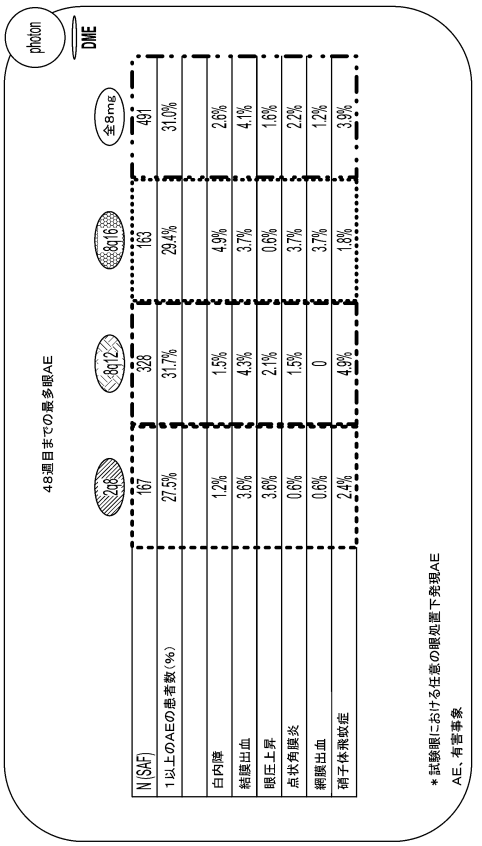


【図１４Ａ】



N (SAF)	2q8 167	8q12 328	8q16 163	全HD 491
1以上のAEの患者数、n（%）	1 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
硝子体出血	0	0	0	1 (0.2%)
網膜剥離	0	0	0	1 (0.2%)
漿下白内障	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
硝子体出血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
眼圧上昇	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

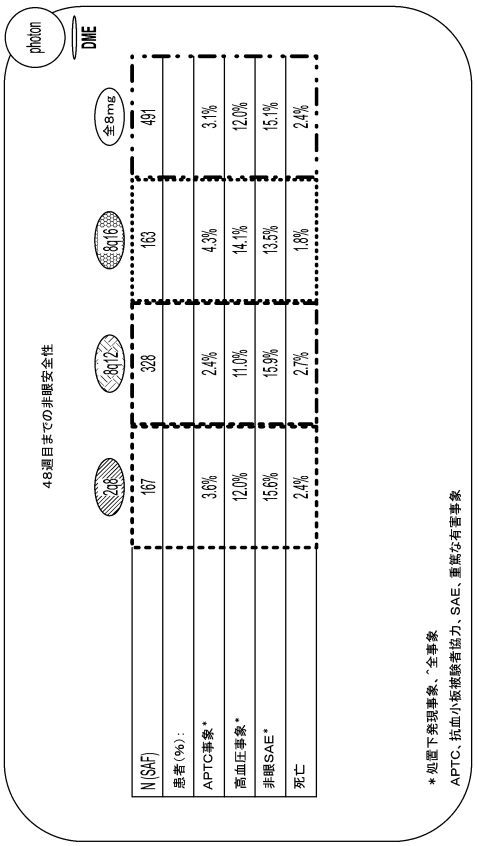
【図１４Ｂ】



N (SAF)	2q8 167	8q12 328	8q16 163	全8mg 491
1以上のAEの患者数（%）	27.5%	31.7%	29.4%	31.0%
白内障	1.2%	1.5%	4.9%	2.6%
結膜出血	3.6%	4.3%	3.7%	4.1%
眼圧上昇	3.6%	2.1%	0.6%	1.6%
点状角膜炎	0.6%	1.5%	3.7%	2.2%
網膜出血	0.6%	0	3.7%	1.2%
硝子体飛蚊症	2.4%	4.9%	1.8%	3.9%

＊試験眼における任意の眼処置下発現AE
AE、有害事象

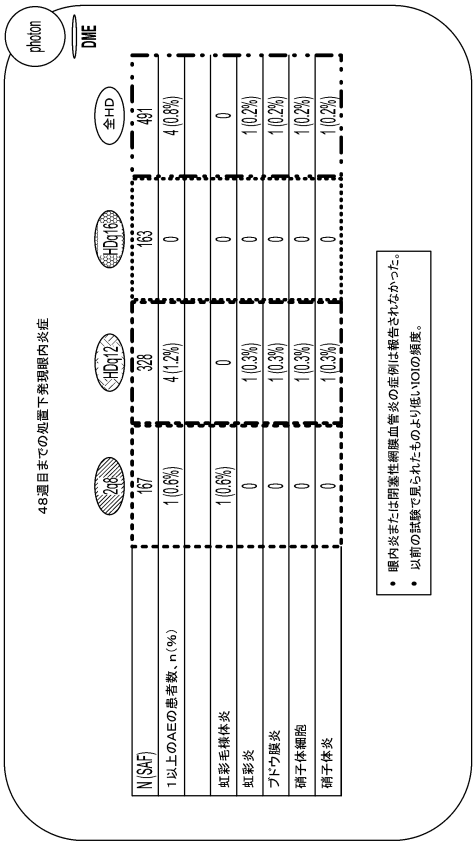
【図１４Ｃ】



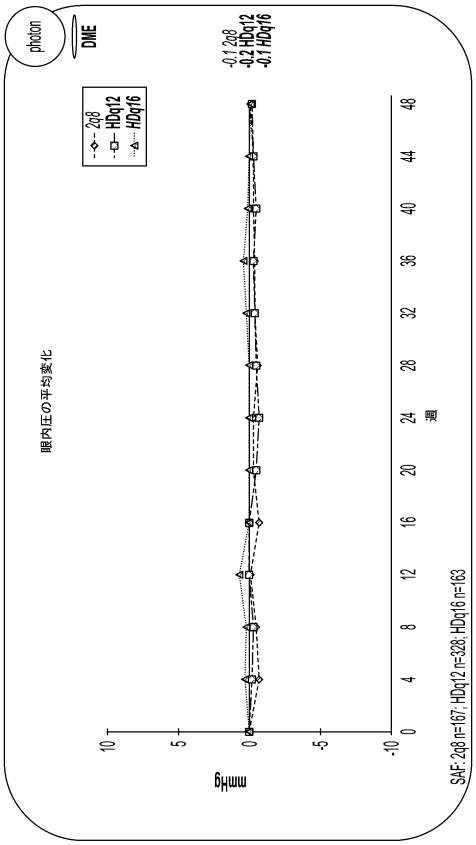
N (SAF)	2q8 167	8q12 328	8q16 163	全8mg 491
患者（%）：				
APTC事象＊	3.6%	2.4%	4.3%	3.1%
高血圧事象＊	12.0%	11.0%	14.1%	12.0%
非眼SAE＊	15.6%	15.9%	13.5%	15.1%
死亡	2.4%	2.7%	1.8%	2.4%

＊処置下発現事象、＾全事象
APTC、抗血小板被験者協力、SAE、重篤な有害事象

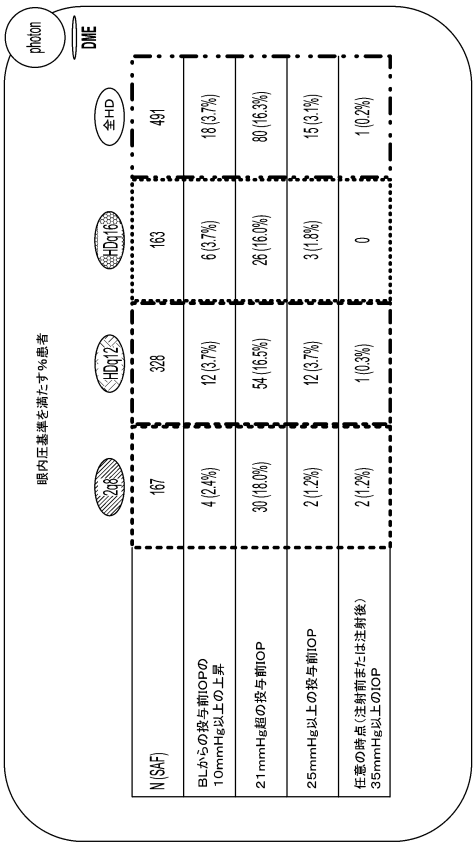
【図１５】



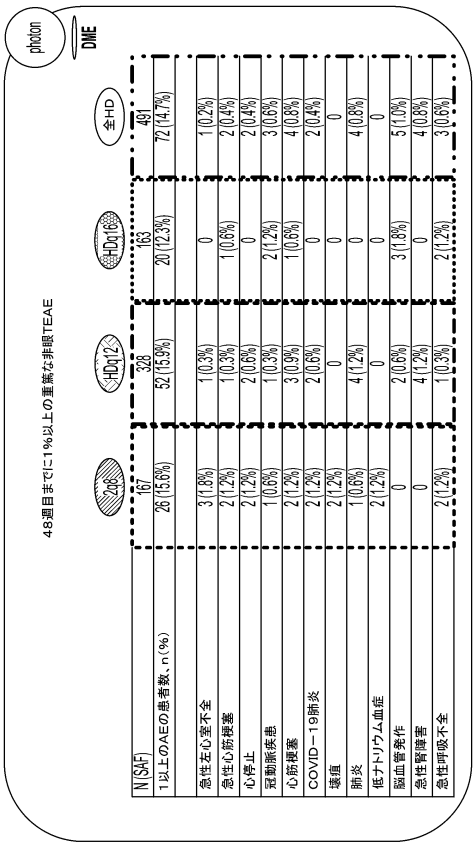
【図１６】



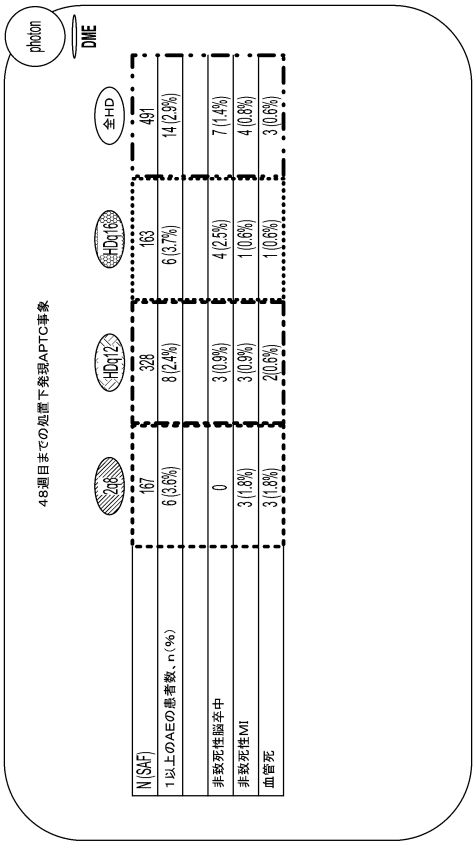
【図１７】



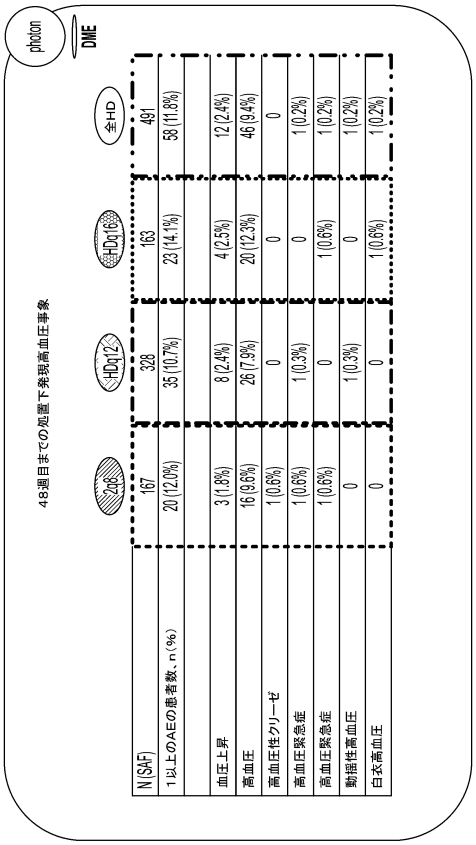
【図１８】



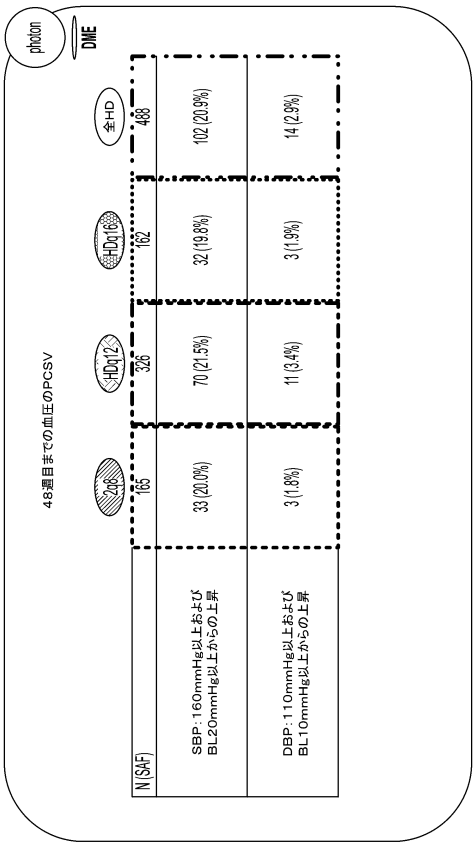
【図１９】



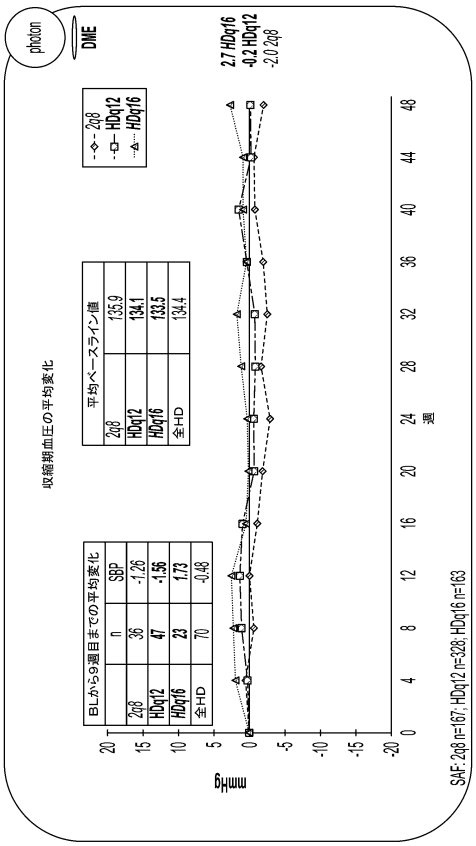
【図２０】



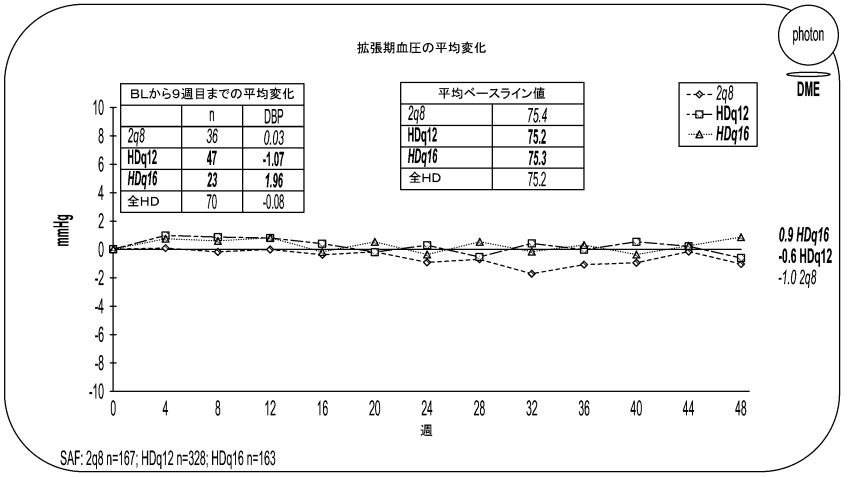
【図２１】



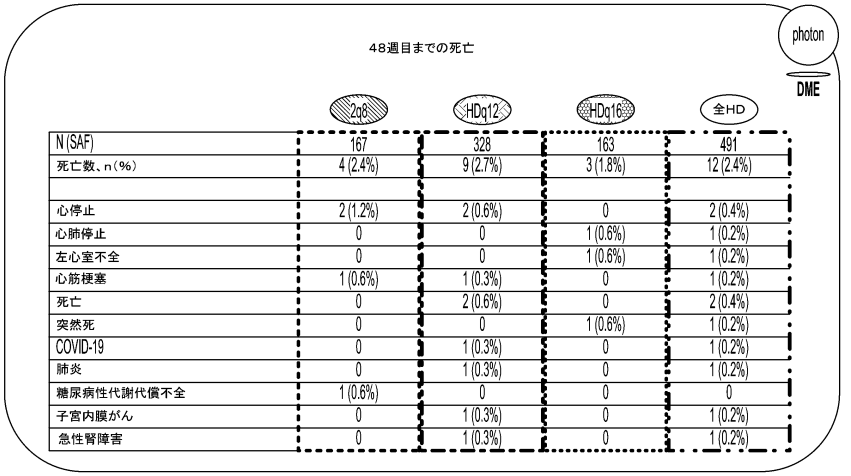
【図２２】



【図２３】

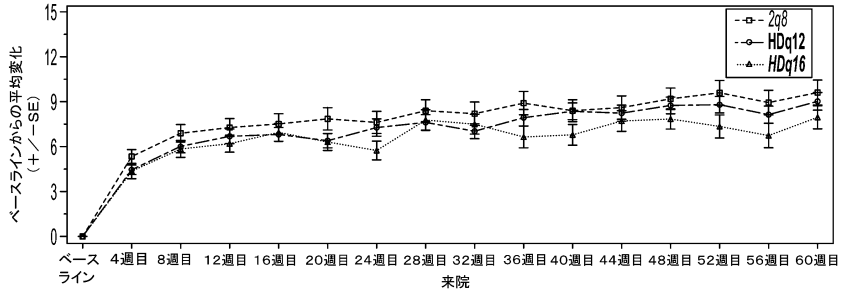


【図２４】



	2q8	HDq12	HDq16	全HD
N (SAF)	167	328	163	491
死亡数、n（%）	4 (2.4%)	9 (2.7%)	3 (1.8%)	12 (2.4%)
心停止	2 (1.2%)	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
心肺停止	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
左心室不全	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
心筋梗塞	1 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
死亡	0	2 (0.6%)	0	2 (0.4%)
突然死	0	0	1 (0.6%)	1 (0.2%)
COVID-19	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肺炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.6%)	0	0	0
子宮内膜がん	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
急性腎障害	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

【図２５Ａ】



患者数

	ベースライン	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	60週目
2q8	167	163	163	165	163	147	160	150	159	142	152	141	150	144	144	133
HDq12	328	326	317	314	299	304	272	285	287	271	267	280	277	255	266	252
HDq16	163	163	161	160	159	152	155	144	149	146	151	145	149	137	142	138

略語：2q8：4週間隔で5回の初回注射後に、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、高用量の8mgのアフリベルセプトを12週間毎に投与する、

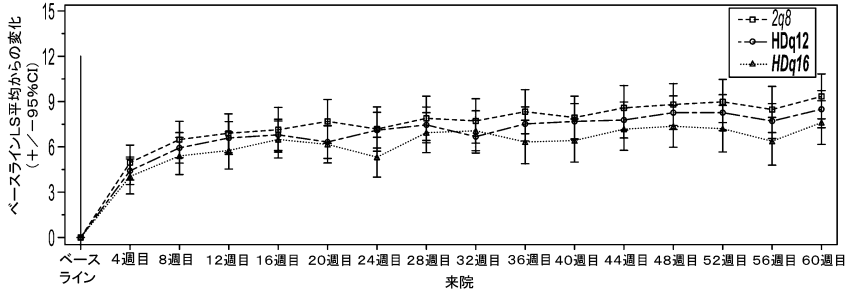
HDq16：4週間隔で3回の初回注射後に、高用量の8mgのアフリベルセプトを16週間毎に投与する。

BCVA＝最良矯正視力、ETDRS＝早期処置糖尿病性網膜症検査、HD＝高用量、

OC＝観察される症例、SE＝標準誤差。

OC：一次推定値に対して定義されたICE後の観察は除外した。

【図２５Ｂ】



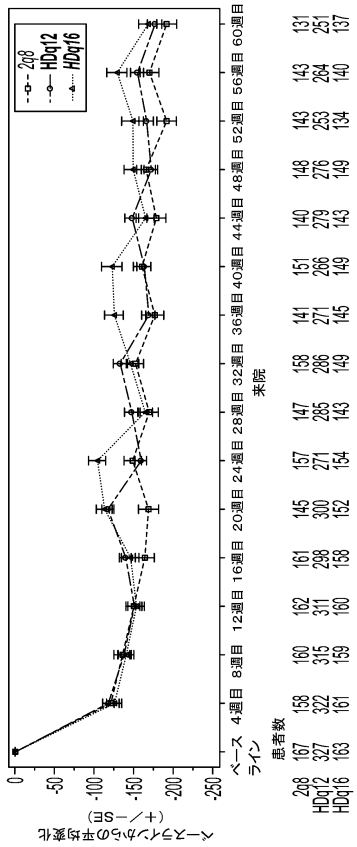
略語：2q8：4週間隔で5回の初回注射後に、2mgのアフリベルセプトを8週間毎に投与する、HDq12：4週間隔で3回の初回注射後に、高用量の8mgのアフリベルセプトを12週間毎に投与する、HDq16：4週間隔で3回の初回注射後に、高用量の8mgのアフリベルセプトを16週間毎に投与する。

BCVA＝最良矯正視力、ETDRS＝早期処置糖尿病性網膜症検査、HD＝高用量、OC＝観察される症例、CI、信頼区間。

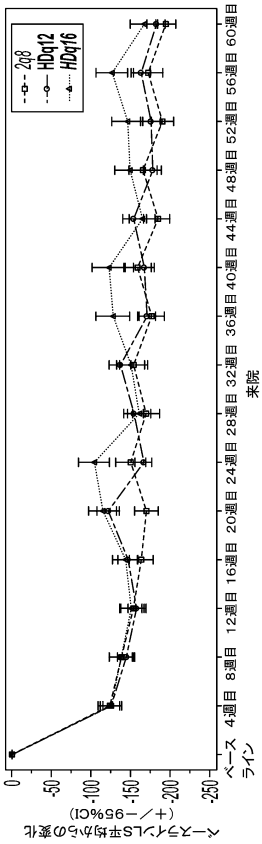
最少二乗平均（LSM）は、共変量としてのベースラインBCVA測定値、処置群、来院、および層別化変数（地理的領域［日本対世界の残り］；ベースラインCRT（リーディングセンターから）［400μm未満対400μm以上］、固定因子としてのDME（EDCによる）についての事前処置［はい対いいえ］）、ならびにベースラインと来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用についての項と共に、反復測定のための混合モデル（MMRM）から生成された。

ケンワード－ロジャー近似を分母自由度に使用した。非構造化共分散構造を使用して、被験者内誤差をモデル化した。

【図２６Ａ】



【図２６Ｂ】



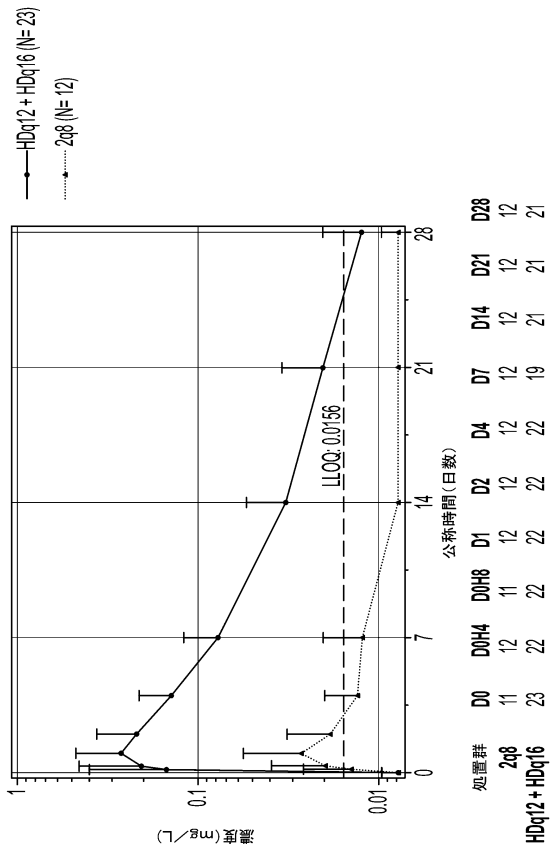
略語：2q8：4週間隔で5回の初回注射後に、2mgのアフリベルセプトを8週間毎に投与する、HDq12：4週間隔で3回の初回注射後に、高用量の8mgのアフリベルセプトを12週間毎に投与する、HDq16：4週間隔で3回の初回注射後に、高用量の8mgのアフリベルセプトを16週間毎に投与する。

BCVA＝最良矯正視力、CI＝信頼区間、CRT＝中心網膜厚、HD＝高用量、LS＝最小二乗、OC＝観察される症例。

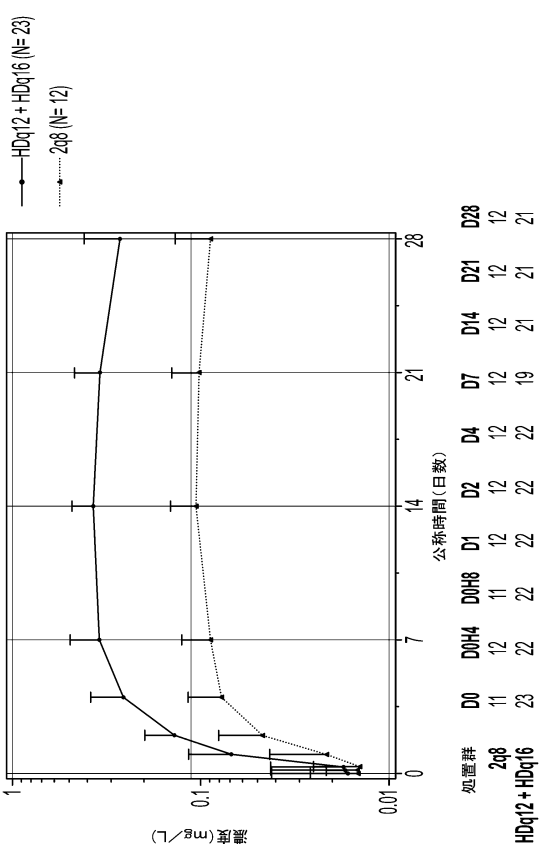
最小二乗平均（LSM）は、共変量としてのベースラインCRT測定値、処置群、来院、および層別化変数（地理的領域［日本対世界の残り］：固定因子としてのベースラインCRT（リーディングセンターから［400μm未満対400μm以上］、DME（EDC当たり）についての前処置［はい対いいえ］、ならびにベースラインと来院との間の相互作用および処置と来院との間の相互作用（MMRM）についての項と共に使用した。

ケンワードーロジャー近似を分母自由度に使用した。非構造化共分散構造を使用して、被験者内誤差をモデル化した。

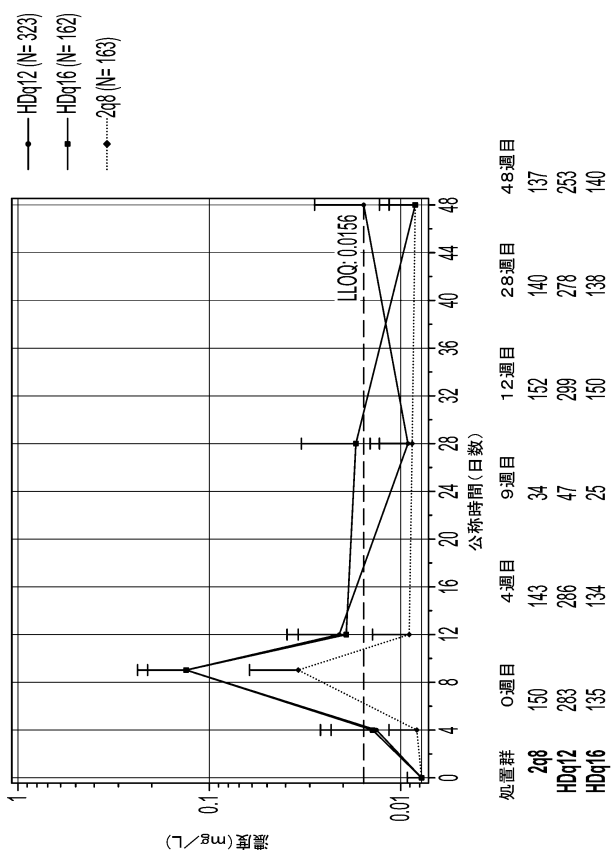
【図２７】



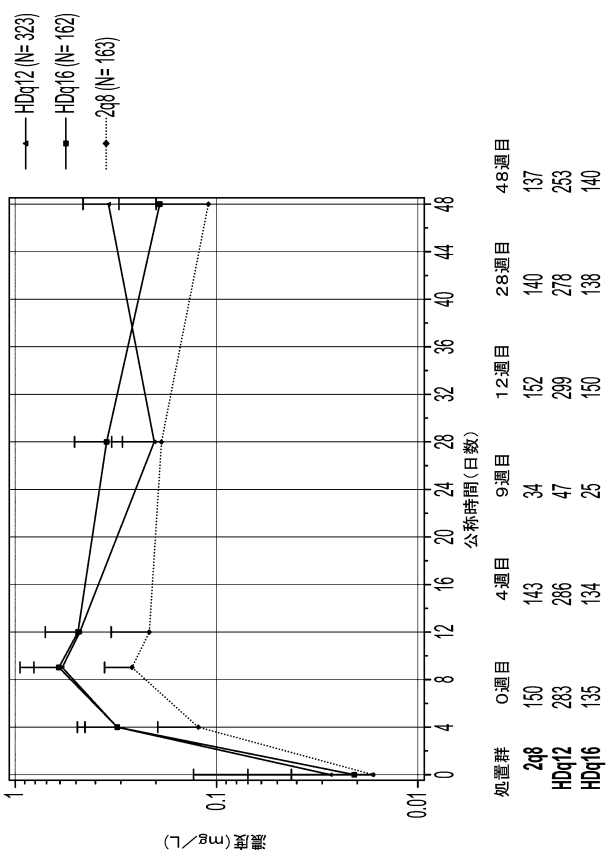
【図２８】



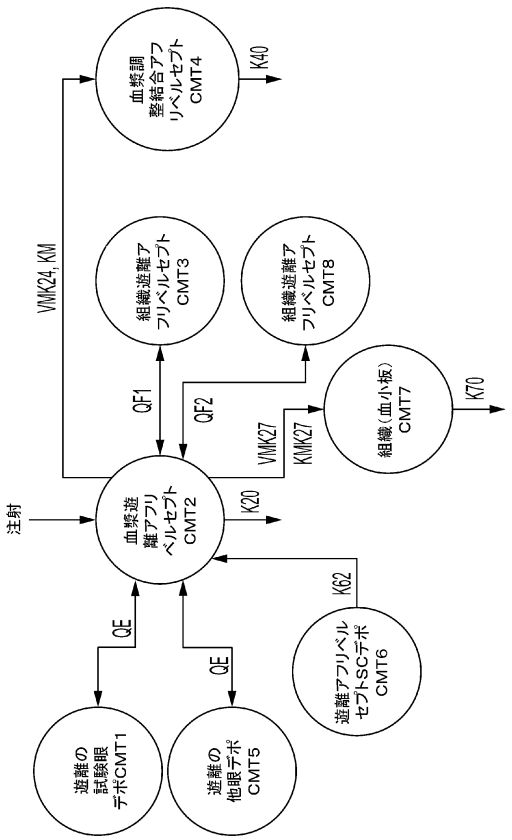
【図２９】



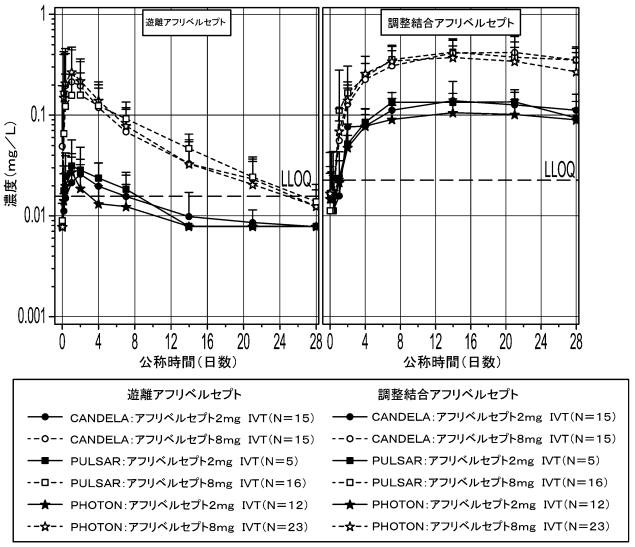
【図３０】



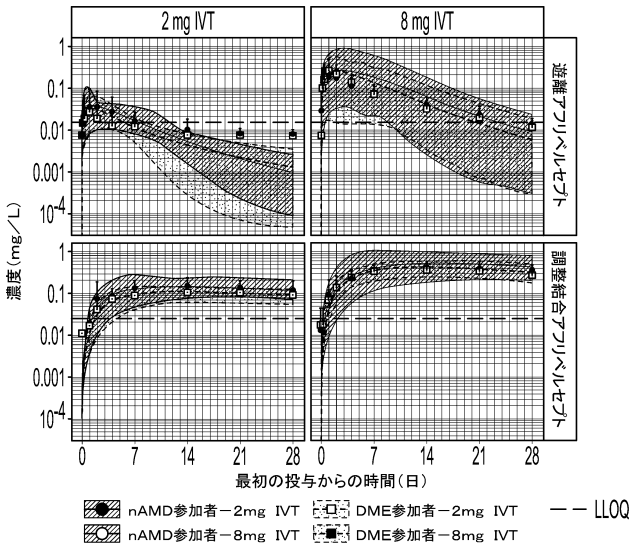
【図３１】



【図３２】

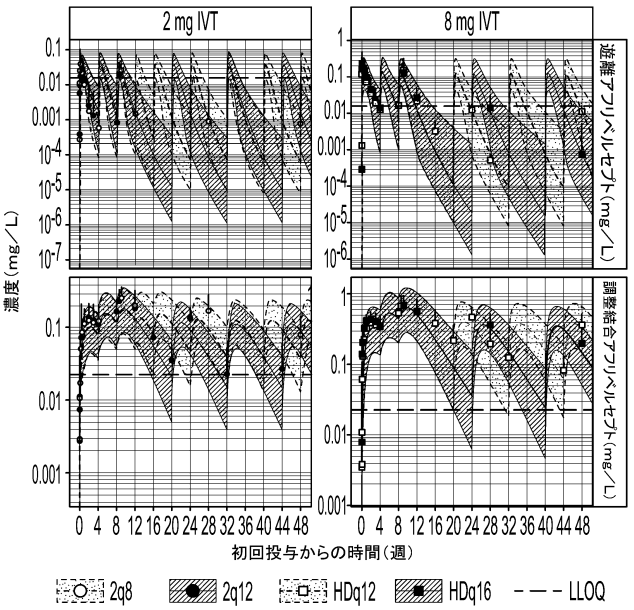


【図３３】



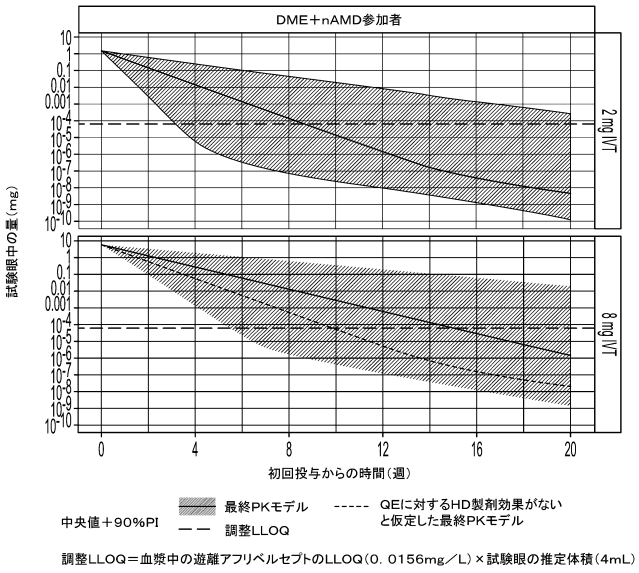
点およびエラーバーは、観察データの平均および標準偏差である。
線および陰影領域は、事後モデル予測データの平均および90%予測区間である。

【図３４】



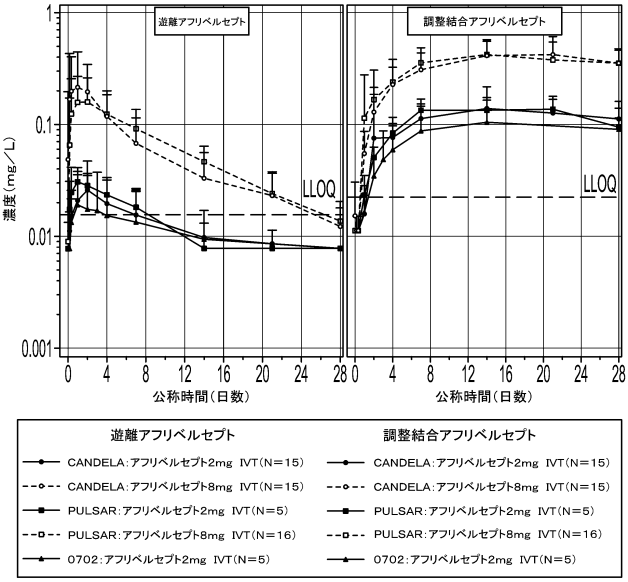
点およびエラーバーは、観察データの平均および標準偏差である。
線および陰影領域は、シミュレートされたデータの中央値および90%予測区間である。

【図３５】

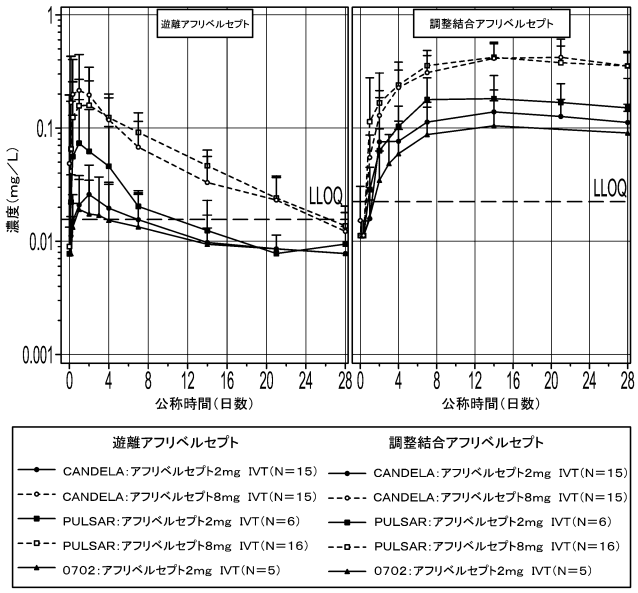


調整LLOQ＝血漿中の遊離アフリベルセプトのLLOQ（0．0156mg／L）×試験眼の推定体積（4mL）

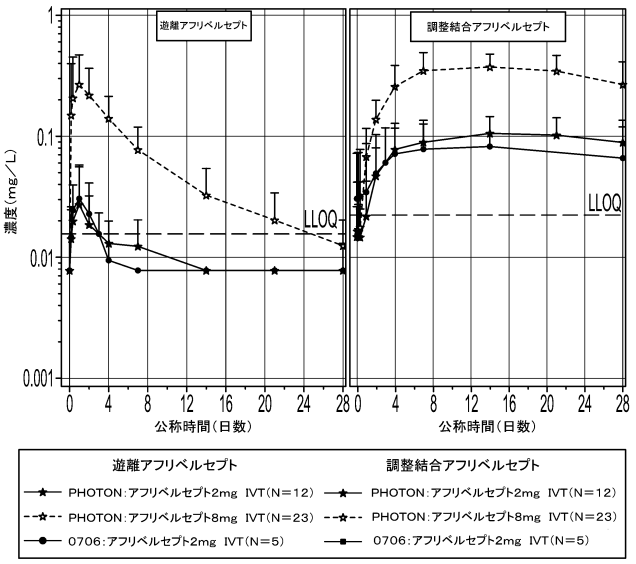
【図３６】



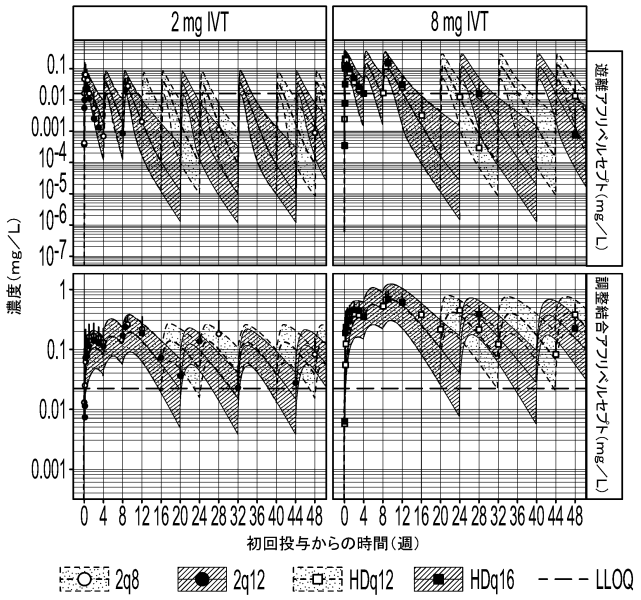
【図３７】



【図３８】

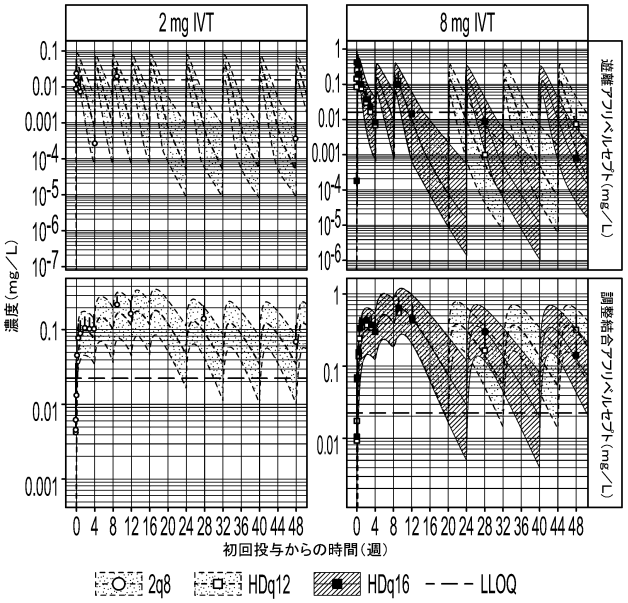


【図３９】



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。

【図４０】



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。

【配列表】

2023135645000001.xml

【外国語明細書】

2023135645000091.pdf

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ｃ０７Ｋ	*19/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｖ	
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	19/00		
			Ｃ０７Ｋ	16/28		

(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　63/412,158
(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　63/421,296
(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　63/434,918
(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　63/444,470
(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　63/447,577
(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　3,190,726
(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・プレイス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－フリッツ－シュトラーセ２
(72)発明者　セルジョ・カシミロ・ダ・シルバ・レアル
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０７８６９．ランドルフ．リッジウッド・ドライブ１５

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB11 CC10 DD38 DD51Z DD67
4C085　AA14 BB11 BB17 BB31 DD62
4H045　AA10 AA30 BA10 BA41 DA50 FA72 FA74