アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40mg/mL「NIT」
アフリベルセプト BS 硝子体内注射用キット 40mg/mL「NIT」
臨床成績

第Ⅲ相国際共同試験－ALVOEYE 試験－

日東メディック株式会社

2025 年 10 月作成

第Ⅲ相国際共同試験－ALVOEYE 試験－

【目的】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性患者（日本人を含む）を対象に、アフリベルセプト BS 硝子体内注射液 40mg/mL「NIT」（以下、本剤）の有効性及び安全性について、アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射用キット 40mg/mL（以下、先行バイオ医薬品）を対照として、同等性を評価した。

【試験方法】

I.　対象

以下の選択基準を満たす中心窩下脈絡膜新生血管※を伴う滲出型加齢黄斑変性患者（50 歳以上）

※未治療、活動性の中心窩に及ぶ傍中心窩病変［フルオレセイン蛍光眼底造影（fluorescein angiography：FA）で漏出、及び/又はスペクトラルドメイン光干渉断層撮影（spectrum domain optical coherence tomography：SD-OCT）で網膜内液又は網膜下液を確認］

●主な選択基準（試験対象眼）

＜スクリーニング時＞

・病変［血液漏出部位、瘢痕（中心窩中央部は除く）及び新生血管を含む］の総面積が 9.0Disc Areas 以下

・活動性脈絡膜新生血管が総病変面積の 50％以上

・SD-OCT により中心領域網膜厚に活動性脈絡膜新生血管に起因する網膜内液及び/又は網膜下液が認められる

・SD-OCT により測定した中心網膜厚 300μm 以上

＜スクリーニング時及び投与開始日＞

・無作為化前、ETDRS（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）視力表により評価した最高矯正視力 20/40～20/200（73～34 文字）など

●主な除外基準

＜試験対象眼＞

・中心窩に瘢痕、線維化又は萎縮を認める

・黄斑部に網膜色素上皮裂孔を認める

・スクリーニング及び無作為化来院時にコントロール不良の高眼圧症（緑内障治療薬の投与にもかかわらず眼圧が 25mmHg 以上と定義）が認められる

・中心視野又は本剤および先行バイオ医薬品（以下、試験薬）の有効性に影響を及ぼす可能性のある滲出型加齢黄斑変性以外の黄斑異常を併発している　など

＜スクリーニング時及び投与開始日に確認する事項＞

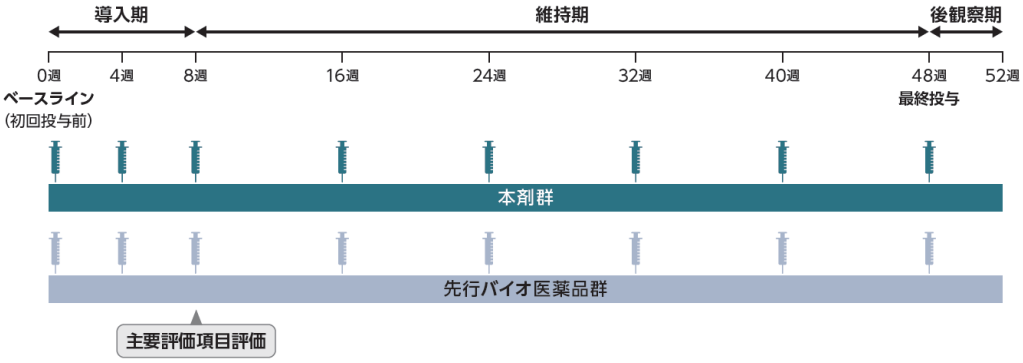
・僚眼で、ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力が 20/200 以下（34 文字以下）など

II.　試験デザイン

多施設共同、無作為化、二重遮蔽、並行群間比較試験

III. 投与方法

本剤又は先行バイオ医薬品(それぞれアフリベルセプト(遺伝子組換え)として 2mg/0.05mL)を 4 週間ごとに 1 回、連続 3 回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、8 週間ごとに 1 回、48 週目まで(合計 8 回投与)硝子体内投与した。



IV. 評価項目

主要評価項目(検証的解析項目)

投与 8 週時における ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量

副次的評価項目

投与 8 週を除く投与開始日以降の各来院時における ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量

安全性評価項目

副作用、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡 など

V. 解析計画

主要評価項目

試験薬を 1 回以上投与された全患者を最大解析対象集団(FAS)とした。

投与 8 週における最高矯正視力のベースラインからの変化量について、投与群間の最小二乗平均値の差の両側 95%信頼区間が同等性許容域の範囲内である±3.5 文字に含まれていた場合に有効性が同等であると判断した。なお、最小二乗平均値はベースライン時の最高矯正視力を共変量、出生地域(欧州、米国、日本、その他)、虹彩色(薄い虹彩/薄くない虹彩)、治療、来院及び治療と来院の交互作用を固定効果とする反復測定混合効果モデル(mixed effect models for repeated measures:MMRM)を用いた。

副次評価項目

正式な統計学的評価は行わなかった。

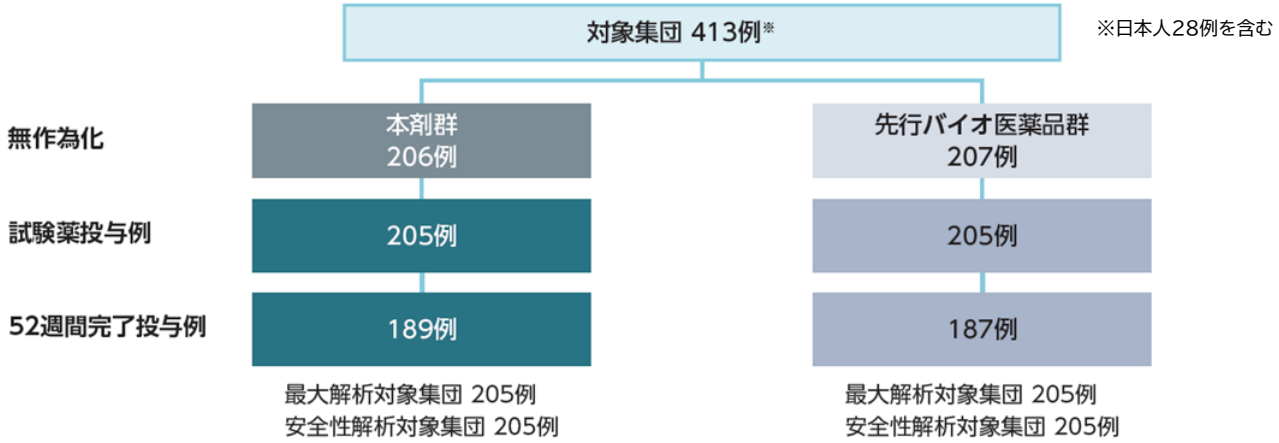
安全性評価項目

試験薬を 1 回以上投与された全患者を安全性解析対象集団(SAS)とした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集(MedDRA)version 27.0 を用いてコーディングし、器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)別に集計した。なお、因果関係が「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、又は「関連あるかもしれない」有害事象を副作用と定義した。

【結果】

I. 症例構成



II. 患者背景

症例数(%)

背景因子		本剤群(N=205)	先行バイオ医薬品群(N=205)
性別	男性	102(49.8)	89(43.4)
	女性	103(50.2)	116(56.6)
年齢※(歳)		73.7±9.11	74.3±8.04
最高矯正視力※(文字)		55.8±11.72	54.2±12.38
最高矯正視力	53文字以下	97(47.3)	99(48.3)
	54文字以上	108(52.7)	106(51.7)
中心領域網膜厚※(μm)		430.9±117.46	436.2±128.12
中心領域網膜面積※(mm²)		6.424±4.9527	6.469±4.6831

※平均値±標準偏差

III. 有効性

主要評価項目（検証的解析項目）

➢ 投与 8 週時における ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量

投与 8 週時における最高矯正視力のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で 5.11±0.677 文字、先行バイオ医薬品群で 4.34±0.687 文字であった。投与群の平均値の差（最小二乗平均値±標準誤差）は 0.77±0.829、95%信頼区間は－0.86～2.40 文字であった。

■ 投与 8 週時における ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS）〔MMRM〕

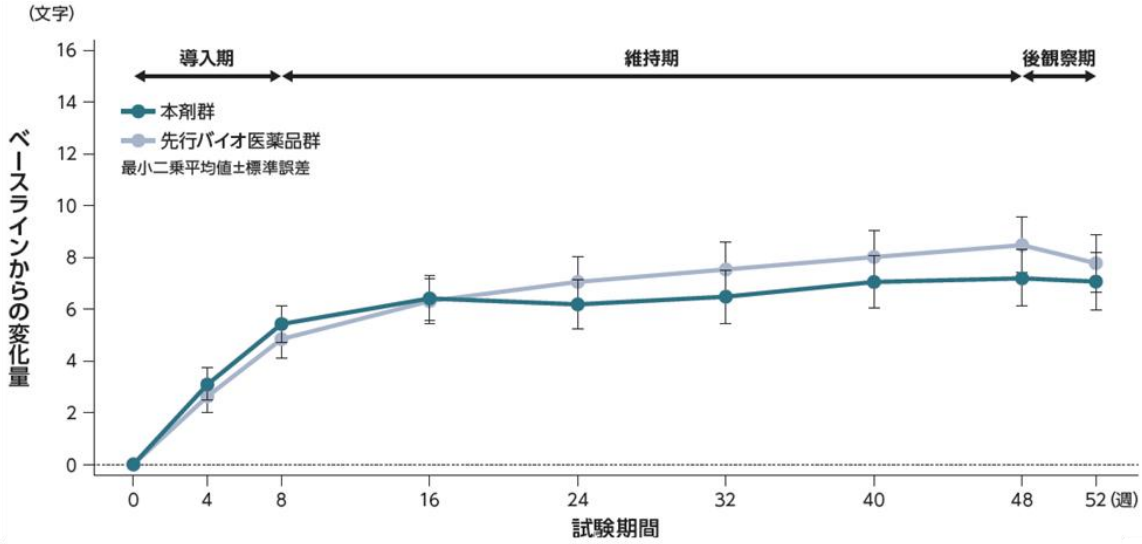
	本剤群（N＝205）	先行バイオ医薬品群（N＝205）
解析症例	203	201
ベースライン値（平均値±標準偏差）〔文字〕	55.8±11.72	54.2±12.38
ベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）〔文字〕	5.11±0.677	4.34±0.687
群間差（最小二乗平均値±標準誤差）〔文字〕	0.77±0.829	
［95%信頼区間］	［-0.86, 2.40］	

副次評価項目

➢ 投与 8 週を除く投与開始日以降の各来院時における ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量

本剤群と先行バイオ医薬品群の両群において、下図のとおり、すべての試験時点において最高矯正視力（最小二乗平均値）のベースラインからの上昇が認められ、視力の改善が示された。

■ ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量の推移（FAS）



(例数)									
本剤群	205	205	204	201	197	197	195	191	191
先行バイオ医薬品群	205	204	202	194	194	195	186	187	189

IV. 安全性

安全性評価項目

投与開始から投与 52 週時までに認められた副作用は、下表のとおりであった。
また、本剤群における投与中止例は網膜出血 1 例であり、重篤な副作用及び死亡例はなかった。

■ 副作用の発現状況（SAS）

発現例数（発現率%）発現件数

副作用の発現状況（SAS）	本剤群（N＝205）	先行バイオ医薬品群（N＝205）
副作用	10(4.9)14	7(3.4)11
眼障害	8(3.9)12	5(2.4)6
網膜色素上皮裂孔	2(1.0)2	2(1.0)2
結膜出血	2(1.0)2	0
結膜充血	1(0.5)3	0
眼刺激	1(0.5)2	0
虹彩毛様体炎	0	1(0.5)2
眼圧亢進	0	1(0.5)1
開放隅角緑内障	0	1(0.5)1
網膜出血	1(0.5)1	0
霧視	1(0.5)1	0
硝子体浮遊物	1(0.5)1	0
眼検査	1(0.5)1	1(0.5)2
眼圧上昇	1(0.5)1	1(0.5)2
感染症及び寄生虫症	1(0.5)1	0
眼内炎	1(0.5)1	0
血液検査	0	1(0.5)3
ALT上昇	0	1(0.5)2
γ-GT上昇	0	1(0.5)1

MedDRA version 27.0

【考察】

血管新生 AMD 患者に対し、主要評価項目であるベースラインから 8 週目までの ETDRS 視力表により評価した最高矯正視力の文字スコアの変化は両群とも視力の改善を示し、各群の平均値の差の 95%信頼区間は、事前に規定された同等性許容域の範囲内である±3.5 文字に含まれたため、本剤群の先行バイオ医薬品群に対する同等性が検証された。
また、安全性評価においても、本剤群の安全性プロファイルは先行バイオ医薬品と同様に、臨床的に意義のある変化は認められず、52 週目まで忍容性が確認された。