

貯法：2～8℃で保存

有効期間：24ヵ月

眼科用VEGF<sup>注</sup> 阻害剤  
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体一本鎖Fv断片)  
ブロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 30200AMX00429000 |
| 販売開始 | 2020年5月          |

# ベオビュ® 硝子体内注射用キット 120mg/mL

## Beovu® kit for intravitreal injection 120mg/mL

劇薬、処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

注) VEGF：VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR（血管内皮増殖因子）

NOVARTIS

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- 2.3 活動性の眼内炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

|                |                                      |                       |  |
|----------------|--------------------------------------|-----------------------|--|
| 販売名            | ベオビュ硝子体内注射用キット120mg/mL               |                       |  |
| 有効成分           | 1キット（0.165mL）中の含有量：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）   | 19.8mg                |  |
|                | 1回の投与量である0.05mL中の含有量：ブロルシズマブ（遺伝子組換え） | 6mg                   |  |
| 添加剤<br>(1キット中) | 精製白糖                                 | 9.6mg                 |  |
|                | クエン酸ナトリウム水和物                         | 0.43mg <sup>(注)</sup> |  |
|                | ポリソルベート80                            | 0.03mg                |  |
|                | その他、pH調節剤を含有する。                      |                       |  |

注) クエン酸ナトリウム水和物の量は、クエン酸ナトリウム水和物とクエン酸水和物の合計量である。

#### 3.2 製剤の性状

|     |                        |
|-----|------------------------|
| 販売名 | ベオビュ硝子体内注射用キット120mg/mL |
| 性状  | 無色～微褐色の澄明又はわずかに混濁した液   |
| pH  | 7.1～7.4                |
| 浸透圧 | 240～340mOsm/kg         |

### 4. 効能又は効果

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
- 糖尿病黄斑浮腫

#### \* \* ○増殖糖尿病網膜症

### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

### 6. 用法及び用量

#### \* \* 〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を導入期においては4週ごとに1回、連続3回硝子体内投与する。または、6週ごとに1回、連続2回硝子体内投与するが、症状により1回追加投与できる。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

#### 〈糖尿病黄斑浮腫〉

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を6週ごとに1回、通常、連続5回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

#### \* \* 〈増殖糖尿病網膜症〉

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を6週ごとに1回、通常、連続3回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜増減する。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

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

#### 〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

\* \* 7.2 導入期において投与間隔を6週とする場合は、連続2回投与後に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、3回目の投与を考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。〔16.8、17.1.1、17.1.2参照〕

#### 〈糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 導入期における投与回数については、治療反応性に応じて5回未満とすることも考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。〔17.1.3、17.1.4参照〕

#### 〈増殖糖尿病網膜症〉

\* \* 7.4 導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づいて3回未満とすることや、追加投与も考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。〔17.1.5参照〕

\* \* 7.5 本剤投与後は定期的に眼底検査等を行い、硝子体出血、牽引性網膜剥離、増殖膜等の増殖糖尿病網膜症の病態悪化の徴候が認められた場合には、本剤投与継続の可否を検討するとともに、汎網膜光凝固、硝子体手術等の代替治療の実施を考慮すること。

### 8. 重要な基本的注意

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗感染薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うこと。

8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）

8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。

8.3.3 眼内炎、網膜剥離、眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。〔11.1.1参照〕

8.4 硝子体内注射により眼圧が一過性に上昇することがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に観察及び管理すること。〔9.1.1参照〕

- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に視覚障害があらわれることがあるため、視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- 8.6 定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4参照]

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

[11.1.2、15.1.1参照]

9.1.3 眼内炎症の既往歴のある患者

[11.1.1参照]

\* \* 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

\* \* 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（3又は6mg/眼を妊娠20日から分娩まで4週間に1回、片眼に硝子体内投与）において、プロルシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎児発生、出生児の出生、成長、出生後発達に影響は認められなかった<sup>1)</sup>。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物の乳汁中にプロルシズマブは検出されなかった<sup>1)</sup>。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

\* \* 11.1.1 眼障害

眼内炎（0.4%）、眼内炎症（ぶどう膜炎等）（3.4%）、網膜色素上皮裂孔（0.6%）、網膜剥離（0.1%）、網膜裂孔（0.5%）、網膜血管炎（0.3%）、網膜動脈閉塞（0.3%）、網膜血管閉塞（0.3%）、硝子体出血（0.7%）があらわれることがある。

本剤投与により眼内炎症があらわれた患者に対して再投与した場合に、眼内炎症が再発した症例が報告されている。網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現には本剤への免疫応答が関与していることが報告されており、網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた患者では、再発するおそれがあるため、本剤を再投与しないこと。これらの事象は眼内炎症（ぶどう膜炎、虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎等）に併発することがあるため、眼内炎症があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察すること。[8.3.3、9.1.3、15.1.2参照]

\* \* 11.1.2 動脈血栓塞栓症

脳卒中（0.2%）及び心筋虚血（頻度不明）があらわれることがある。[9.1.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

|         | 1～5%未満                    | 1%未満                                                                                      | 頻度不明     |
|---------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| * * 眼障害 | 結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物、眼圧上昇、硝子体剥離 | 霧視、白内障、眼の異常感、虹彩炎、角膜擦過傷、前房の炎症、失明、結膜充血、流涙増加、網膜出血、視力低下、前房のフレア、硝子体炎、虹彩毛様体炎、点状角膜炎、角膜浮腫、結膜炎、強膜炎 | 網膜色素上皮剥離 |
| 免疫系障害   | —                         | 過敏症（蕁麻疹、発疹、そう痒症、紅斑）                                                                       | —        |

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

過量投与が起こった際には眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態ですべて室温で保存できるが、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用すること。

14.1.2 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。

14.1.3 プリスター包装内は滅菌されているため、使用直前まで開封しないこと。

14.1.4 プリスター包装又はプレフィルドシリンジが破損、又は期限切れの場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

\* \* 15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.0%（22/730例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）において、本剤の52週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%（12/368例）であった。増殖糖尿病網膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験（D2301試験）において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群で4.6%（16/347例）であった。[9.1.2、11.1.2参照]

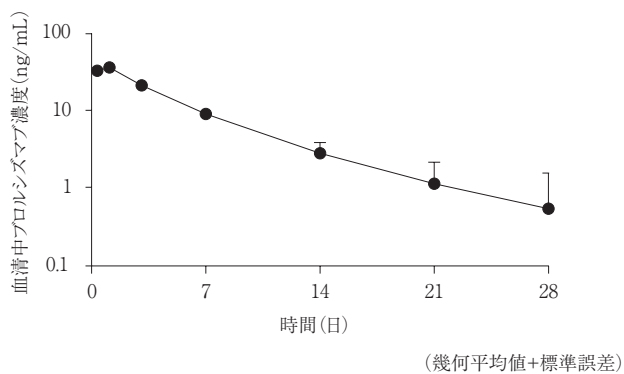
15.1.2 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤投与前における抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は35%～52%であった。本剤の88週間投与後における薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は23%～25%であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）において、本剤投与前における抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は64%であった。本剤の52週間投与後における薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は12%～18%であった。薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人及び外国人加齢黄斑変性患者に本剤6mgを単回硝子体内投与したとき、血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、本剤6mgを4週ごとに3回投与したとき、血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度の累積は認められなかった<sup>2)</sup>。





血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度推移

血清中VEGF非結合形プロルシズマブの薬物動態パラメータ

| 投与量        | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr)        | AUCinf<br>(hr·ng/mL) | T1/2<br>(hr)   |
|------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------|
| 6mg (n=25) | 49.0<br>(1.21)  | 21.7<br>(5.05-73.0) | 6000<br>(1.22)*      | 103<br>(52.5)* |

Tmaxは中央値（範囲）、T1/2は調和平均値（標準偏差）、その他は幾何平均値（標準誤差）、\*：n=24

#### 16.4 代謝

プロルシズマブはモノクローナル抗体フラグメントであり、ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる<sup>3)</sup>。

#### 16.5 排泄

プロルシズマブは、VEGFへの結合により標的介在性の消失を示すとともに、腎排泄及び代謝により消失すると考えられる。

#### \* 16.8 その他

母集団薬物動態／薬力学モデルによるシミュレーションにおいて、滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、本剤6mgを導入期として6週毎に2回硝子体内投与、2回投与後に疾患活動性が認められた場合<sup>注)</sup>は1回追加投与し、その後の維持期において12週又は疾患活動性が認められた場合は8週毎に投与した際の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量は、本剤6mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において12週又は疾患活動性が認められた場合は8週毎に投与した際と同様の推移を示すことが予測された<sup>4)</sup>。[7.2参照]

注) 疾患活動性の有無はシミュレーションされた中心サブフィールド厚に基づき評価された。

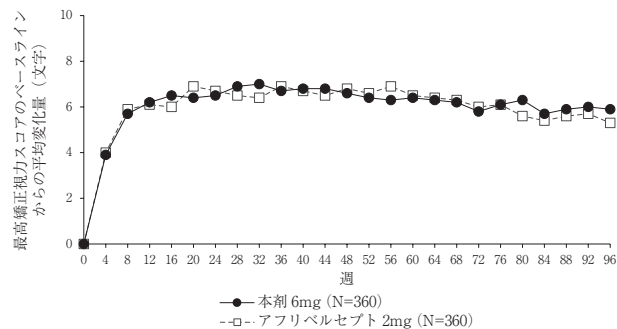
### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

##### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（C001試験）

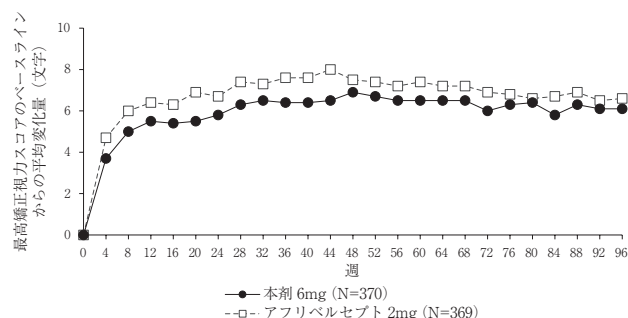
滲出型加齢黄斑変性患者720例（日本人113例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤6mg又はアフリベルセプト2mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価<sup>注1)</sup>に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（360例）は6.6±0.71文字、アフリベルセプト投与群（360例）は6.8±0.71文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.1文字～1.8文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.0001、分散分析）。なお、本剤投与群では、56%の患者が48週目まで、45%の患者が96週目まで12週毎の投与を継続した。本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用は、結膜出血7.2%（26/360例）であった。また、眼内炎症（虹彩炎、ぶどう膜炎等）の日本人集団での発現頻度は11.7%（7/60例）、外国人集団での発現頻度は4.7%（14/300例）であった<sup>5-7)</sup>。[7.2参照]



C001試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

##### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験（C002試験）

滲出型加齢黄斑変性患者739例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤6mg又はアフリベルセプト2mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価<sup>注1)</sup>に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコア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、本剤投与群（370例）は6.9±0.61文字、アフリベルセプト投与群（369例）は7.6±0.61文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.4文字～1.0文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.0001、分散分析）。なお、本剤投与群では、51%の患者が48週目まで、39%の患者が96週目まで12週毎の投与を継続した。本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用はなかった<sup>5,6,8)</sup>。[7.2参照]



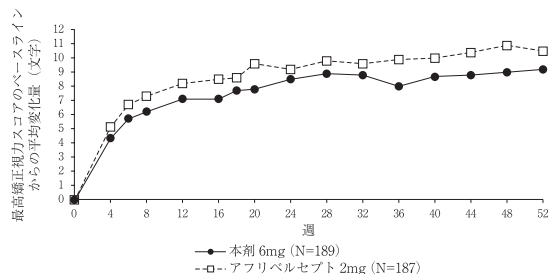
C002試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

注1) 疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下、網膜色素上皮下）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。

##### 〈糖尿病黄斑浮腫〉

##### 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）

糖尿病黄斑浮腫患者376例（日本人41例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。導入期として本剤6mgを6週毎又はアフリベルセプト2mgを4週毎に5回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に52週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価<sup>注2)</sup>に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与52週時の最高矯正視力スコア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、本剤投与群（189例）は9.2±0.57文字、アフリベルセプト投与群（187例）は10.5±0.57文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.9文字～0.3文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.001、分散分析）。なお、本剤投与群では、55%の患者が52週目まで12週毎の投与を継続した。本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用は、結膜出血5.3%（10/189例）であった。また、眼内炎症（虹彩炎、ぶどう膜炎等）の日本人集団での発現頻度は5.3%（1/19例）、外国人集団での発現頻度は3.5%（6/170例）であった<sup>9)</sup>。[7.3参照]

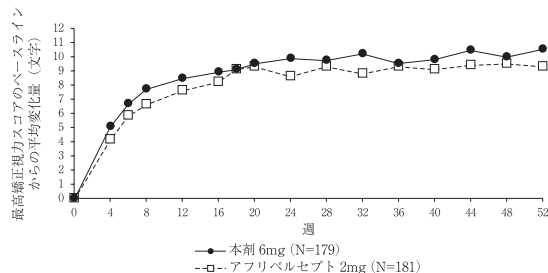


B2301試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

#### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験（B2302試験）

糖尿病黄斑浮腫患者360例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。導入期として本剤6mgを6週毎又はアフリベルセプト2mgを4週毎に5回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に52週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価<sup>注2)</sup>に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与52週時の最高矯正視力スコア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、本剤投与群（179例）は $10.6 \pm 0.66$ 文字、アフリベルセプト投与群（181例）は $9.4 \pm 0.66$ 文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-0.6文字～3.1文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（ $p < 0.001$ 、分散分析）。なお、本剤投与群では、50%の患者が52週目まで12週毎の投与を継続した。

本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用はなかった<sup>10)</sup>。[7.3参照]



B2302試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

注2) 疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。

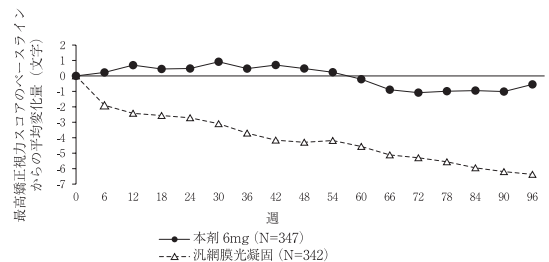
〈増殖糖尿病網膜症〉

#### \* \* 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（D2301試験）

増殖糖尿病網膜症患者689例（日本人50例を含む）を対象に、汎網膜光凝固を対照としたランダム化単遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は導入期として本剤6mgを6週毎に3回投与し、その後の維持期において、48週時までは12週毎に投与することとされた。48週時以降は、疾患活動性評価<sup>注3)</sup>に基づき12週毎、18週毎、24週毎の範囲内で投与間隔が調節された。また、6週毎の来院時における疾患活動性評価<sup>注3)</sup>に基づき追加投与も可能とされた。汎網膜光凝固群は初回治療を1～4セッションに分けて12週目までに終了し、その後は疾患活動性評価<sup>注3)</sup>に基づき必要に応じて汎網膜光凝固を追加で実施することが可能とされた。主要評価項目である54週時の最高矯正視力スコア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、本剤投与群（342例）は $0.2 \pm 0.72$ 文字、汎網膜光凝固群（337例）は $-4.2 \pm 0.73$ 文字であった。本剤投与群と汎網膜光凝固群の群間差の95%信頼区間は2.4文字～6.4文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群の汎網膜光凝固群に対する非劣性が示された（ $p < 0.001$ 、共分散分析：投与群、ベースラインにおける中央評価によるDiabetic

retinopathy severity scaleに基づく糖尿病網膜症重症度分類（非増殖糖尿病網膜症、中等度以下の増殖糖尿病網膜症、高リスク以上の増殖糖尿病網膜症、分類不能）、年齢（55歳未満、55歳以上）、地域（米国及びカナダ、東アジア、その他）及びベースラインの最高矯正視力スコアを共変量とする）。なお、本剤投与群では75%の患者が54週時まで12週毎の投与を継続した。また、47%の患者では96週時までの最終投与間隔が12週より長く、最終間隔での投与時から投与間隔完了時まで疾患活動性が認められなかった。

本剤投与群の96週間投与後において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用はなかった。また、眼内炎症（ぶどう膜炎等）の日本人集団での発現頻度は4.8%（1/21例）、外国人集団での発現頻度は5.5%（18/326例）であった<sup>11)</sup>。[7.4参照]



D2301試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

注3) 疾患活動性は、視力や網膜画像に基づき評価された。

## 18. 薬効薬理

### \* \* 18.1 作用機序

プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、分子量が約26kDaのヒト化一本鎖抗体フラグメントで、眼の病的血管新生や血管漏出に重要な役割を果たすVEGF-Aを阻害することで、滲出型加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、及び増殖糖尿病網膜症に対して治療効果を発揮する。

### 18.2 VEGF-Aに対する阻害作用

プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-Aのアイソフォーム（VEGF<sub>110</sub>、VEGF<sub>121</sub>及びVEGF<sub>165</sub>）に対して高い結合親和性を示し、VEGF-AとVEGF受容体（VEGFR1及びVEGFR2）の結合を阻害した<sup>12,13)</sup>。プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-Aによって誘発された血管内皮細胞の増殖を抑制した<sup>14)</sup>（*in vitro*）。

### 18.3 動物モデルにおける作用

プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、ラット酸素誘発網膜症モデル及びマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、病的血管新生の形成を阻害した<sup>15,16)</sup>。また、ラットVEGF 誘発網膜血管透過性亢進モデルにおいて、血管透過性の亢進を抑制した<sup>17)</sup>（*in vivo*）。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

プロルシズマブ（遺伝子組換え）

Brolucizumab（Genetical Recombination）

本質

プロルシズマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv）であり、2-111番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体のL鎖の可変領域、133-252番目はヒト化抗ヒトVEGFモノクローナル抗体のH鎖の可変領域からなる。プロルシズマブは、252個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

## 20. 取扱い上の注意

遮光のため外箱のまま保存すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

1キット

23. 主要文献

- 1) 社内資料：カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6-6.1） [20200025]
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（E003試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6-2.3.1） [20200020]
- 3) 社内資料：全試験を通しての結果の比較と解析：薬物動態（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.-3.1） [20200026]
- \* \* 4) 社内資料：目標適応症に対する有効性（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性） [20250007]
- 5) 社内資料：有効性に関する概括評価（2020年3月25日承認、CTD2.5-4.3.3） [20200027]
- 6) 社内資料：全有効性試験結果の比較検討（2020年3月25日承認、CTD2.7.3-3.2） [20200028]
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（C001試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20200011]
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（C002試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20200012]
- 9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20220094]
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B2302試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20220095]
- \* \* 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（D2301試験） [20250006]
- 12) 社内資料：VEGF に対する結合親和性（2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.1.1） [20200014]
- 13) 社内資料：VEGFR1 及びVEGFR2 に対するVEGF 結合阻害作用（2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.1.1） [20200016]
- 14) 社内資料：VEGF誘発性の血管内皮細胞増殖に対する阻害作用（2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.1.2） [20200017]
- 15) 社内資料：ラット酸素誘発網膜症モデルにおける網膜血管新生抑制作用（2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.2） [20200019]
- 16) 社内資料：マウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおける血管新生抑制作用（2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.2） [20200021]
- 17) 社内資料：ラットVEGF 誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける血管透過性亢進抑制作用（2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.2） [20200018]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30  
(休日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

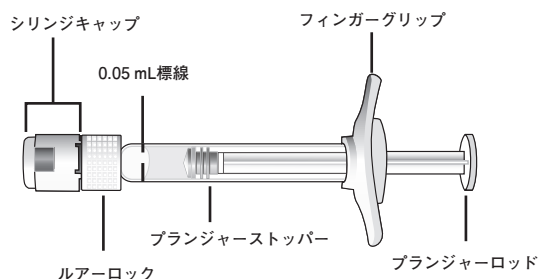
ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区虎ノ門 1－23－1

(08)

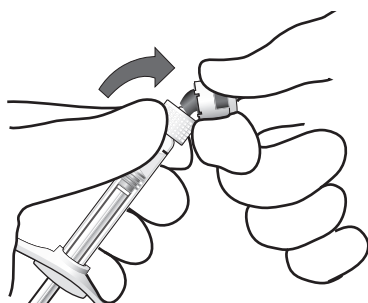
## プレフィルドシリンジキットの使用方法

以下は無菌的操作により実施すること。投与の準備（ステップ⑤）直後に注射すること。

- ① プリスター包装のふたを剥がし、無菌的操作でシリンジを取り出す。

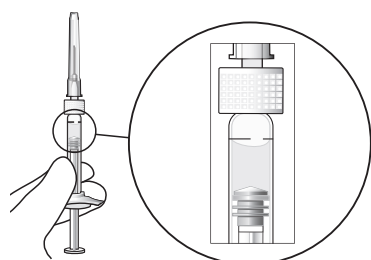


- ② シリンジキャップを折り取る。なお、回したりねじったりしないこと。

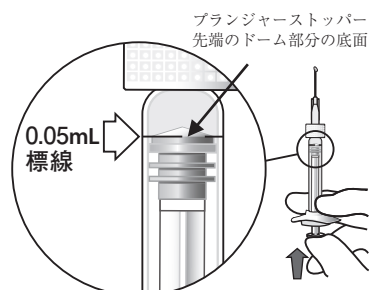


- ③ 30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。

- ④ 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。注意しながら注射針のキャップをまっすぐ引いてははずす。



- ⑤ シリンジを目の高さに持ち、プランジャーストッパー先端のドーム部分の底面が0.05mL標線に合うまで、注意しながらプランジャーを押す。これで注射用のシリンジの準備は完了となる。



- ⑥ シリンジの先端にプランジャーストッパーが到達するまで、0.05mLをゆっくりと投与する。プランジャーストッパーがシリンジバレルの先端に到達していることで、**全量の投与を確認する。**

注：未使用の本剤又は使用後の廃棄物は規制に従って処分すること。