

ベオビュを適正に ご使用いただくために

眼科用VEGF^{注)}阻害剤 薬価基準収載

ベオビュ® 硝子体内注射用
キット120mg/mL

(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体一本鎖Fv断片)

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

Beovu® ブロルシズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

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



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。]

本資材は、ベオビュの第Ⅲ相試験〔日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（HAWK：C001試験）及び海外第Ⅲ相試験（HARRIER：C002試験）、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（KESTREL：B2301試験）及び海外第Ⅲ相試験（KITE：B2302試験）〕における安全性情報をまとめたものです。

Contents

I. 加齢黄斑変性	P3
1. 眼内炎症の発現状況	P4
2. 眼内炎の発現状況	P9
3. 網膜動脈塞栓事象の発現状況	P12
4. 安全性評価委員会 (SRC：Safety Review Committee) による第Ⅲ相試験 (HAWK：C001試験、HARRIER：C002試験) のレビュー結果について	P14
II. 糖尿病黄斑浮腫	P16
1. 注目すべき被験眼の有害事象の発現状況	P17
2. 眼内炎症の発現状況	P18
網膜血管炎の発現状況	P21
3. 網膜血管閉塞の発現状況	P23
4. 眼内炎の発現状況	P25
III. 引用文献	P26

I. 加齢黄斑変性

活動性脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) を伴う滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (HAWK: C001 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (HARRIER: C002 試験) において、活動性の眼内炎症が認められる患者は除外されるとともに、治験期間中、ベオビュ投与前の検査等で活動性の眼内炎症が認められた場合は治験薬を投与しない規定としていました。また、これらの第Ⅲ相試験の投与96週時までのデータより、ベオビュ投与群で初回の眼内炎症発現以降にベオビュが投与された35例中12例 (34.3%) で眼内炎症の再発が確認され、ベオビュ投与により眼内炎症が生じた患者に対して再投与したときの眼内炎症の再発割合が、初発の眼内炎症の発現割合より高い傾向にありました。

ベオビュ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ます。網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現にはベオビュ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、ベオビュを再投与しないでください。これらの事象は眼内炎症に併発することがあるため、眼内炎症があらわれた場合、患者の状態を十分に観察してください。

1. 眼内炎症の発現状況^{1, 2)}

第Ⅲ相試験 (HAWK: C001試験とHARRIER: C002試験の併合解析)における被験眼の眼内炎症の発現率は、ベオビュ3mg群4.5% (16/358例)、ベオビュ併合6mg群4.4% (32/730例)、アフリベルセプト併合2mg群0.8% (6/729例)でした。

いずれかのベオビュ群で発現率が1%以上の事象は、ぶどう膜炎 (ベオビュ3mg群1.4% (5/358例)、ベオビュ併合6mg群1.5% (11/730例))、虹彩炎 (ベオビュ3mg群0.8% (3/358例)、ベオビュ併合6mg群1.2% (9/730例))でした。

また、発現時期に関しては、最終投与から1週間以内に発現したのは23件、2週間以内は6件、3週間以内は8件、1ヵ月以内は12件、2ヵ月以内は14件、3ヵ月以内は4件、それ以上は2件でした。

HAWK試験及びHARRIER試験のうち、日本はHAWK試験のみに参加し、合計154例の日本人が参加しました。日本人患者数は全患者 (HAWK試験1078例、HARRIER試験739例)と比べて少なく、単純な比較は困難であるものの、HAWK試験での日本人の被験眼の眼内炎症の発現率はベオビュ3mg群で12.2%、ベオビュ6mg群で11.7%、アフリベルセプト2mg群で0%でした。全患者の眼内炎症の発現率はそれぞれ4.5%、5.8%、0.6%であり、ベオビュ群の発現率は全患者と比べて日本人で高い傾向にありましたが、日本人サブグループは無作為割り付けされた集団ではありません。

眼内炎症の発現率は男性と比較して女性で高く、ベオビュ3mg群では男性2.0%、女性6.2%、ベオビュ併合6mg群では男性3.2%、女性5.3%でした。

ベオビュ群で眼内炎症と診断された48例の患者のうち、24例は軽度^{*}、20例は中等度^{*}であり、標準的な治療としてステロイド点眼等の処置が用いられました。4例は重度^{*}と診断され、ステロイド点眼に加えてステロイド経口投与が用いられた症例もありました。

※ 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度 中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快 重度: 日常生活または仕事が可能

注) ベオビュ6mg群はHAWK試験及びHARRIER試験の両方に投与群が存在するため、「ベオビュ併合6mg群」として集計・記載しています。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量 (抜粋)

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

プロルシズマブ (遺伝子組換え)として6mg (0.05mL)を4週ごとに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、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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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 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。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

第Ⅲ相試験 (HAWK: C001試験とHARRIER: C002試験の併合解析)における被験眼の眼内炎症 (事象別)
(ベオビュ3mg群/ベオビュ併合6mg群/アフリベルセプト併合2mg群)

	発現例数 (%)			
	ベオビュ3mg群 (n=358)	ベオビュ併合6mg群 (n=730)	アフリベルセプト併合2mg群 (n=729)	
被験眼での有害事象	218 (60.9)	394 (54.0)	377 (51.7)	
重篤な有害事象	7 (2.0)	25 (3.4)	11 (1.5)	
治験薬との関連あり	3 (0.8) ^{※1}	13 (1.8) ^{※2}	3 (0.4) ^{※3}	
治験薬投与手技との関連あり	2 (0.6) ^{※4}	7 (1.0) ^{※5}	3 (0.4) ^{※6}	
投与中止に至った有害事象	14 (3.9)	24 (3.3)	18 (2.5)	
眼内炎症	16 (4.5)	32 (4.4)	6 (0.8)	
事象別	眼障害	16 (4.5)	31 (4.2)	6 (0.8)
	ぶどう膜炎	5 (1.4)	11 (1.5)	1 (0.1)
	虹彩炎	3 (0.8)	9 (1.2)	2 (0.3)
	硝子体炎	3 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.4)
	前房の炎症	2 (0.6)	3 (0.4)	0
	虹彩毛様体炎	2 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.1)
	前房内細胞	0	3 (0.4)	0
	前房のフレア	0	2 (0.3)	0
	眼の炎症	2 (0.6)	1 (0.1)	0
	角膜後面沈着物	2 (0.6)	0	0
	網膜血管炎	1 (0.3)	0	0
	硝子体ヘイズ	0	0	1 (0.1)
	感染症及び寄生虫症	1 (0.3)	2 (0.3)	0
	脈絡網膜炎	1 (0.3)	2 (0.3)	0

(MedDRA/J version 20.1基本語)

出典: CTD 2.7.6 - 4.1.1、CTD 2.7.6 - 4.1.2、CTD 2.7.4 - 2.1.5.2.1

1症例で複数の事象を発現したケースを含むため、総和が一致しないことがあります

※1 ぶどう膜炎1例、網膜動脈閉塞1例、眼内炎2例

※2 ぶどう膜炎5例、網膜色素上皮裂孔2例、網膜動脈血栓症2例、増殖性網膜炎、硝子体炎、視力低下、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈血栓症、前房の炎症各1例

※3 黄斑円孔、視力低下、乾性加齢黄斑変性各1例

※4 網膜剥離1例、眼内炎2例

※5 眼内炎4例、網膜裂孔2例、外傷性白内障1例

※6 網膜剥離、黄斑円孔、眼内炎各1例

第Ⅲ相試験 (HAWK: C001試験とHARRIER: C002試験の併合解析)における被験者の眼内炎症
(ベオビュ3mg群/ベオビュ併合6mg群)

重症度※1	重篤性※2		関連		処置			転帰			前房フレア※3				前房セル※3, ※4				硝子体混濁※3					
	重篤	非重篤	治療薬	投与手技	投与中断	投与中止	処置なし	該当なし	未回復	回復	回復 (後遺症あり)	なし	軽度	中等度	重度	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	混濁なし	わずかな混濁	中程度の混濁	散在性の混濁	多くの混濁
			関連あり	関連あり																				
軽度 (8例14件)	0	11	6	1	4	1	7	2	1	9	2	9	2	1	0	6	3	1	1	6	3	2	2	0
中等度 (7例10件)	1	8	8	1	4	1	4	1	1	8	0	4	3	1	0	3	4	3	0	3	3	2	1	0
重度 (1例1件)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
軽度 (16例24件)	1	17	13	2	1	1	16	1	1	17	1	14	4	0	0	7	8	6	1	11	3	1	5	0
中等度 (13例17件)	3	11	9	2	3	6	6	0	2	11	1	10	4	0	0	8	5	2	0	7	2	2	2	2
重度 (3例3件)	3	0	3	0	0	3	0	0	0	2	1	1	2	0	0	1	2	0	0	0	1	0	2	0

例数

出典: CTD 2.7.4 - 2.1.5.2.1、治験総括報告書

※1 有害事象の判定基準 (重症度)
 軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度
 中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快
 重度: 日常生活または仕事に不可能
 ※2 重篤な有害事象 (以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)
 ・死亡
 ・生命を脅かすもの
 ・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの
 ・入院または入院期間の延長が必要となるもの
 ・先天異常または出産時欠損
 ・医学的に重要な医学的事象

※3 発現日当または発現日以降直近の評価日における検査値
 ※4 Grade 0: 細胞数1以下 Grade 1: 細胞数2-10 Grade 2: 細胞数11-20 Grade 3: 細胞数21-50
 ※5 同一症例において異なる重症度で複数回事象が報告された場合は、例数においては重症度の高い方を集計しており、件数においてはすべての事象を集計しております

日本人の眼内炎症の発現率は、ベオビュ3mg群で12.2% (5/41例)、ベオビュ6mg群で11.7% (7/60例)、アフリベルセプト2mg群で0% (0/53例) でした。

第Ⅲ相試験 (HAWK: C001試験とHARRIER: C002試験の併合解析)における被験者の眼内炎症
(ベオビュ3mg群/ベオビュ併合6mg群)

眼内炎症に対する併用薬/投与経路 a: 国内未承認の薬剤を含む b: 国内承認の投与経路を含む

重症度※1	ステロイド		抗菌薬		抗ウイルス薬		非ステロイド性 抗炎症薬	解熱 鎮痛剤	炭酸脱水酵素 阻害薬		β 遮断薬	α ² 刺激薬	散瞳薬 ^a	RHO キナーゼ 阻害薬	プロスタ マイド 誘導体	配合剤 ※3 a	その他 ※4 a
	局所/ 点眼 ^b	眼注 ^b / 結膜下 注射/ 硝子体内	局所 ^b / 点眼	硝子体 内	経口	点眼			経口	点眼							
ベオビュ 3mg群 (16例25件)※2 (日本人5例7件)	軽度 (8例14件)	5	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	中等度 (7例10件)	7	1	0	3	1	0	0	1	0	1	1	3	1	0	2	0
	重度 (1例1件)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ベオビュ 併合6mg群 (32例44件)※2 (日本人7例7件)	軽度 (16例24件)	12	0	0	6	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3	1
	中等度 (13例17件)	13	2	0	3	0	0	1	2	1	0	1	1	0	1	5	2
	重度 (3例3件)	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0

例数
出典: 治験総括報告書

※1 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度

中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快

重度: 日常生活または仕事が可能

※2 同一症例において異なる重症度で複数回事象が報告された場合は、例数においては重症度の高い方を集計しており、件数においてはすべての事象を集計しております

※3 抗菌薬/ステロイド^a、プロスタグランジンF2α誘導体/β遮断薬、β遮断薬/α²刺激薬、炭酸脱水酵素阻害薬/α²刺激薬、炭酸脱水酵素阻害薬/β遮断薬

※4 ビタミンA、粘稠化剤^a、Antiseptic agent^a

日本において承認されたベオビュの用法及び用量 (抜粋)

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

プロルニスズマブ (遺伝子組換え)として6mg (0.05mL)を4週ごとに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、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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関する注意 (抜粋)

〈初回共通〉

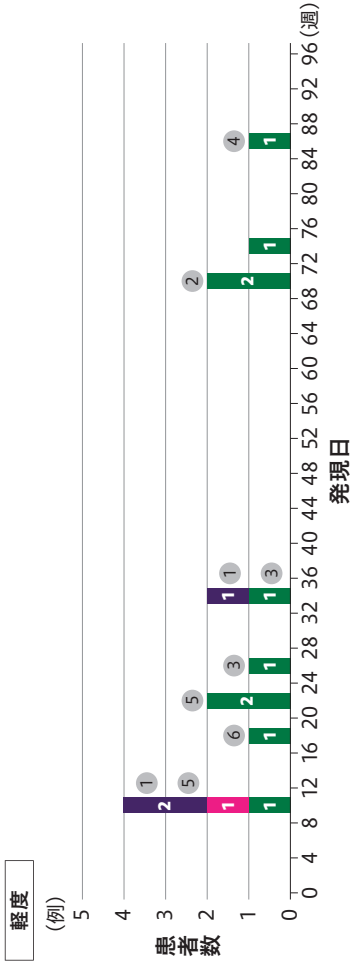
7.1 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側の眼の治療を行うこと。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

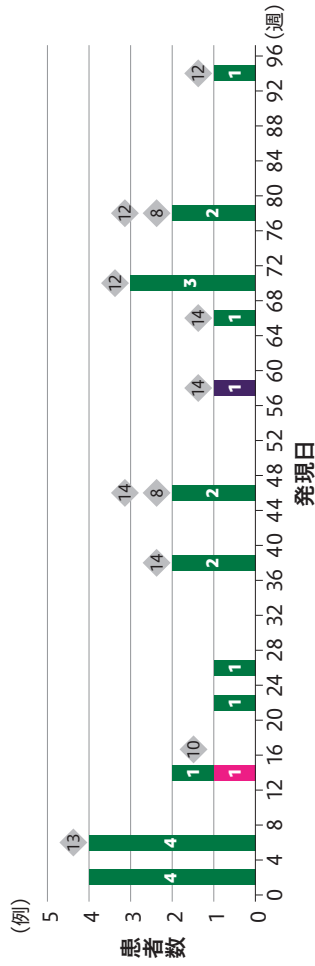
7.2 維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。[電子添文 17.1.1、17.1.2 参照]

第Ⅲ相試験(HAWK:C001試験とHARRIER:C002試験の併合解析)における被験眼の眼内炎症の発現時期
(ベオビュ3mg群/ベオビュ併合6mg群)

ベオビュ3mg群



ベオビュ併合6mg群



軽度

(例)

患者数

発現日

中等度

(例)

患者数

発現日

重度

(例)

患者数

発現日

■ 回復/後遺症あり ■ 未回復 ■ 回復

● 同じ数字は同一症例

同一症例に複数の同じ事象が報告されていた場合、各発現日で1例とカウントしました

◆ 同じ数字は同一症例

■ 回復/後遺症あり ■ 未回復 ■ 回復

出典：治験総括報告書

2. 眼内炎の発現状況^{1, 2)}

第Ⅲ相試験 (HAWK: C001試験とHARRIER: C002試験の併合解析) における被験眼の眼内炎の発現率は、ベオビュ3mg群 1.1% (4/358例)、ベオビュ併合6mg群 0.7% (5/730例)、アフリベルセプト併合2mg群 0.1% (1/729例) でした。治験薬との関連ありと判断された患者はベオビュ3mg群2例でした。

HAWK試験のベオビュ3mg群3例、ベオビュ併合6mg群1例がベオビュ投与中止に至りましたが、その他の患者は、休薬を要することなく、ベオビュの投与継続が可能でした。また、ベオビュ6mg群1例の最終評価時の転帰は未回復でしたが、その他の患者は回復しており、後遺症を伴った患者は3例でした。これら眼内炎を発症した9例に対して、ステロイド (局所/点眼) 11件、ステロイド (眼注/硝子体内) 3件、ステロイド (経口) 2件、抗菌薬 (眼注/点眼/静注) 2件、抗菌薬 (局所/点眼) 16件、抗菌薬 (眼注/硝子体内) 11件、抗菌薬 (静注) 3件、抗菌薬 (経口) 2件、炭酸脱水酵素阻害薬 (点眼) 1件、 β 遮断薬/炭酸脱水酵素阻害薬配合剤 (点眼) 1件、 α_2 刺激薬 (点眼) 1件、散瞳薬 (局所/点眼) 5件、非ステロイド性抗炎症薬 (点眼) 2件、非ステロイド性抗炎症薬 (経口) 1件の処置が行われました (同一症例に対して行われた異なる処置については重複して集計しております)。

また、発現日は初回投与後38~369日の範囲でした。投与手技のみに関連ありとされた7例は、直前のベオビュ投与翌日から約1週間後までに眼内炎が発現しました。治験薬と投与手技の両方に関連あり、治験薬のみに関連ありとされた2例については、それぞれ直前のベオビュ投与当日及び18日後に眼内炎が発現しました。

ベオビュ併合6mg群における眼内炎と判断された事象のうち、感染性の眼内炎と特定され硝子体手術を要した症例は2例でした。

注) アフリベルセプト併合2mg群の試験成績は対照薬群のため、安全性に関する試験成績からは削除しました。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量 (抜粋)

(中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性)

プロルシズマブ (遺伝子組換え) として6mg (0.05mL) を4週ごとに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、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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関する注意 (抜粋)

(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 維持期においては、定期的な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。[電子添文 17.1.1、17.1.2参照]

第Ⅲ相試験(HAWK: C001試験、HARRIER: C002試験)における被験眼に眼内炎を発現した患者一覧

ベオピュの 用量	重症度※1	年齢	性別	発現日 (日)	消失日 (日)	持続期間 (日)	重篤※2	治験薬 との関連 あり	投与手技 との関連 あり	処置	転帰	起炎菌培養	前房 フレア※4	前房 セル※4, ※5	硝子体混濁※4
3 mg	軽度	70歳代	女性	38	204	167	いいえ	いいえ	はい	投与中止	回復	陰性	軽度	Grade 1	中程度
	中等度	60歳代※3	男性	337	512	176	はい	はい	いいえ	投与中止	回復	未実施	なし	Grade 0	混濁なし
	中等度	60歳代※3	男性	75	81	7	はい	はい	はい	用量 変更なし	回復	未実施	なし	Grade 0	中程度
	重度	70歳代	男性	56	113	58	はい	いいえ	はい	投与中止 硝子体手術	回復 (後遺症あり)	陽性 (Streptococcus mitis)	重度	Grade 3	多い
	中等度	70歳代	男性	120	142	23	はい	いいえ	はい	用量 変更なし	回復	陰性	なし	Grade 2	多い
	中等度	70歳代	女性	369	395	27	いいえ	いいえ	はい	用量 変更なし	回復 (後遺症あり)	陰性	なし	Grade 4	密度の高い
	重度	70歳代※3	男性	227	—	—	はい	いいえ	はい	用量 変更なし 硝子体手術	未回復	陽性 (Streptococcus mitis、NOS+)	重度	Grade 4	記載なし
	重度	70歳代	男性	231	254	24	はい	いいえ	はい	投与中止 硝子体手術	回復 (後遺症あり)	未実施	重度	Grade 3	中程度
	重度	80歳代	女性	339	365	27	はい	いいえ	はい	用量 変更なし	回復	回復 (後遺症あり)	実施したが 解釈できず	Grade 1	密度の高い

出典:CTD 2.7.4 - 2.1.5.2.2、治験総括報告書

※1 有害事象の判定基準(重症度)

軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度

中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快

重度: 日常生活または仕事に不可能

※2 重篤な有害事象(以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)

・死亡

・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの

・先天性異常または出生時欠損

・医学的に重要な医学的事象

※3 日本人

※4 発現日当日または発現日以降直近の評価日における検査値

※5 Grade 0: 細胞数 1以下 Grade 1: 細胞数 2-10 Grade 2: 細胞数 11-20 Grade 3: 細胞数 21-50 Grade 4: 細胞数 51以上

「眼内炎」と「眼内炎症」の違いについて

第Ⅲ相試験（HAWK：C001試験、HARRIER：C002試験）における「眼内炎」には、細菌または真菌による眼内の感染症であることが明らかなカンジダ性眼内炎、眼内炎、真菌性眼内炎または全眼球炎に加え、非感染性眼内炎または偽眼内炎といった、起因する病原体が分離または同定できない（すなわち、培養陰性眼内炎である）事象を含め、以下の検索語（MedDRA/J version 20.1基本語）に基づき集計しています。

カンジダ性眼内炎、眼内炎、真菌性眼内炎、非感染性眼内炎、全眼球炎、偽眼内炎

また、細菌または真菌による感染とは無関係な眼内の炎症を「眼内炎症」に含め、以下の検索語（MedDRA/J version 20.1基本語）に基づき集計しています。

前房内細胞、前房のフィブリン、前房のフレア、前房の炎症、房水のフィブリン、脈絡網膜炎、脈絡膜炎、コーガン症候群、毛様体膜、毛様体炎、眼内感染、眼の炎症、前房蓄膿、特発性眼窩炎症、感染性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、角膜後面沈着物、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、眼類天疱瘡、眼血管炎、皮膚粘膜眼症候群、眼呼吸器症候群、新生児眼炎、視神経炎、網膜血管炎、網膜炎、中毒性前眼部症候群、尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群、ぶどう膜炎、ぶどう膜炎-緑内障-前房出血症候群、ウイルス性角膜ぶどう膜炎、ウイルス性ぶどう膜炎、硝子体膿瘍、硝子体ヘイズ、硝子体炎、フォークト・小柳・原田症候群

日本において承認されたベオビュの用法及び用量（抜粋）

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

プロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を4週ごとに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、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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈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 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。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

3. 網膜動脈塞栓事象の発現状況^{1、2)}

第Ⅲ相試験(HAWK:C001試験とHARRIER:C002試験の併合解析)における被験眼の網膜動脈塞栓事象の発現率は、ベオビュ3mg群1.1%(4/358例)、ベオビュ併合6mg群0.8%(6/730例)、アフリベルセプト併合2mg群0.2%(1/729例)でした。治験薬との関連ありと判断された患者は4例(ベオビュ3mg群1例、ベオビュ併合6mg群3例)でした。ベオビュ3mg群の3例(網膜動脈閉塞)及びベオビュ併合6mg群の3例(網膜動脈血栓症2例、網膜動脈塞栓症1例)がベオビュ投与中止または投与中断に至りましたが、その他の患者は特に処置を要することなく、ベオビュの投与継続が可能でした。ベオビュ3mg群2例(網膜動脈閉塞)及びベオビュ併合6mg群4例(網膜動脈血栓症、網膜動脈塞栓症各2例)の転帰は未回復でしたが、不明の1例を除いたその他の患者は回復しました。

発現日は初回投与後33～414日の範囲であり、初回発現時期に一定の傾向はみられませんでした。

また、これら10例中7例に眼内炎症の発現がみられました。内訳は虹彩炎4件、虹彩毛様体炎3件、ぶどう膜炎4件、硝子体炎1件、前房の炎症1件であり、2例の患者はそれぞれ4回ずつ眼内炎症を発現していました。

現時点でリスク因子については同定されていませんが、網膜動脈塞栓事象を発現した患者10例のうち8例は高血圧の背景因子を有していました。

ベオビュ併合6mg群における網膜動脈塞栓事象の発現頻度は1%未満でしたが、重度^{*}と判断された事象がベオビュを投与された1088例中6例にみられました。

※ 有害事象の判定基準(重症度)

軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度 中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快 重度: 日常生活または仕事が可能

日本において承認されたベオビュの用法及び用量(抜粋)

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

プロルシズマブ(遺伝子組換え)として6mg(0.05mL)を4週ごとに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、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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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 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。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

第Ⅲ相試験 (HAWK : C001試験、HARRIER : C002試験) における被験眼に網膜動脈塞栓事象を発現した患者一覧

ベオビュの 用量	重症度※1	年齢	性別	事象名	発現日 (日)	消失日 (日)	持続期間 (日または 秒)	重篤※2	治験薬 との関連 あり	投与手技 との関連 あり	処置	転帰
3mg	軽度	70歳代	男性	網膜動脈 閉塞※5	57	—	—	いいえ	いいえ	いいえ	投与中断	未回復
	軽度	80歳代※3	男性	網膜動脈 閉塞※5	371	414	44日	いいえ	いいえ	いいえ	用量変更 なし	回復/ 消失
	重度	70歳代	男性	網膜動脈 閉塞※6	119	119	1秒	はい	はい	いいえ	投与中止	回復/ 消失
	重度	80歳代※3	男性	網膜動脈 閉塞※7	414	421	8日	はい	いいえ	いいえ	用量変更 なし	回復/ 消失
	重度	80歳代	男性	網膜動脈 閉塞※7	217	—	—	はい	いいえ	いいえ	投与中止	未回復
6mg	軽度	60歳代※4	男性	網膜動脈 閉塞※5	47	653	607日	いいえ	いいえ	いいえ	用量変更 なし	回復/ 消失
	中等度	80歳代	女性	網膜動脈 塞栓症	202	—	—	いいえ	いいえ	いいえ	用量変更 なし	未回復
	中等度	90歳代	女性	網膜動脈 閉塞※5	109	—	—	いいえ	いいえ	いいえ	用量変更 なし	不明
	重度	70歳代	女性	網膜動脈 血栓症	49	—	—	はい	はい	いいえ	投与中止	未回復
	重度	80歳代	女性	網膜動脈 血栓症	33	—	—	はい	はい	いいえ	投与中止	未回復
	重度	80歳代	女性	網膜動脈 塞栓症	65	—	—	はい	はい	いいえ	投与中止	未回復

(MedDRA/J version 20.1基本語)
出典 : CTD 2.7.4 - 2.1.5.1

※1 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度 : 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度

中等度 : 日常生活に支障を及ぼす程度に不快

重度 : 日常生活または仕事が不可能

※2 重篤な有害事象 (以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)

・死亡

・生命を脅かすもの

・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの

・入院または入院期間の延長が必要となるもの

・先天異常または出産時欠損

・医学的に重要な医学的事象

※3 同一症例

※4 日本人

※5 網膜動脈分枝閉塞症 (branch retinal artery occlusion : BRAO)

※6 網膜動脈分枝閉塞症 / 網膜中心動脈閉塞症の分類不明

※7 網膜中心動脈閉塞症 (central retinal artery occlusion : CRAO)

4. 安全性評価委員会 (SRC: Safety Review Committee) による 第Ⅲ相試験 (HAWK: C001試験、HARRIER: C002試験) の レビュー結果について^{3、4)}

背景

米国において、2019年10月の米国食品医薬品局 (FDA) によるベオビュの承認^{注)}後、ノバルティス (スイス・バーゼル / 以下、弊社) は閉塞性網膜血管炎を含む血管炎の症例報告を受けました。また、2020年2月及び3月の米国網膜専門医学会 (ASRS: American Society of Retina Specialists) はその学会員に対し、市販後に報告された有害事象に関する最新情報を共有しました。

それを受け、弊社は、安全性に関する市販後症例報告の社内調査を開始するとともに、独立した客観的かつ完全な科学的レビューの提供を目的とした外部の安全性評価委員会 (SRC: Safety Review Committee) を設立し、ベオビュの市販後に報告された有害事象を、ベオビュの第Ⅲ相試験 (HAWK: C001試験、HARRIER: C002試験 / 以下、第Ⅲ相試験) で認められた事象と比較しました。SRCが定義した用語を用いた社内調査の結果、重度の視力低下の原因となる可能性のある「網膜血管炎」や「網膜血管閉塞」といった有害事象の徴候が確認されました。これらの事象の多くは、眼内炎症 (IOI: intraocular inflammation) も併発していました。

また、SRCは第Ⅲ相試験の画像データの調査を実施し、第Ⅲ相試験においても同様の有害事象が数件発現しており、眼内炎症、血管炎、及び失明に至る場合もある血管閉塞等が発現していることが判明しました。

注) 日本におけるベオビュの承認日は2020年3月25日、販売開始日は2020年5月25日

それぞれの事象の定義は下記の通りです。病変の場所と炎症の程度によって、これらはすべて重度の視力低下をもたらす可能性があります。

- 網膜血管炎^{*1}: 網膜血管の炎症。単独で網膜血管炎と診断されることもあるが、眼内炎症の一部、または全身性の炎症疾患の一部として診断されることもある。
- 網膜血管閉塞^{*1}: 網膜への血流を担う血管の閉塞。血液やその他の滲出液を増大させ、網膜が適切に機能することを阻害することで視力低下を引き起こす可能性がある。
- 網膜動脈閉塞^{*1}: 炎症を含めた様々な原因により生じる網膜動脈の閉塞。網膜血管閉塞の一部である。
- 閉塞性網膜血管炎^{*2}: 炎症による網膜血管の閉塞。米国において医療従事者がこの名称で報告を行ったが、標準的な医学用語集 (MedDRA/J version 20.1基本語) には掲載されていないため、代わりに網膜血管炎及び網膜血管閉塞という用語を使用している。

※1 MedDRA/J version 23.0基本語より引用

※2 Haug SJ, et al. Am J Ophthalmol Case Rep. 2020; 18: 100680より引用

SRCのレビュー結果について

- SRCによる第Ⅲ相試験 (HAWK : C001 試験、HARRIER : C002 試験) のレビューでは、眼内炎症の発現が薬剤と関連性があるであろうと判断された症例の割合は4.6% (50/1088例)、網膜血管炎を併発していた症例の割合は3.3% (36/1088例)、網膜血管炎併発例で網膜血管閉塞へ至った症例の割合は2.1% (23/1088例) と報告されました。
- 網膜血管炎により15文字以上視力が低下した症例の割合は0.7% (8/1088例)、30文字以上視力が低下した症例の割合は0.5% (5/1088例) と報告されました。
- 眼内炎症の74%は初回投与から6ヵ月以内に発現したと報告されました。

注目すべき事象 (眼内炎症/網膜血管炎/ 網膜血管閉塞)	各事象の発現割合 (n=1088)	15文字以上 視力が低下 ^{*1} した割合 (n=1088)	各事象における 15文字以上 視力が低下 ^{*1} した割合 (事象ごとのn数)	30文字以上 視力が低下 ^{*2} した割合 (n=1088)	各事象における 30文字以上 視力が低下 ^{*2} した割合 (事象ごとのn数)
眼内炎症	50/1088例 (4.6%)	8/1088例 (0.7%)	8/50例 (16.0%)	5/1088例 (0.5%)	5/50例 (10.0%)
眼内炎症 + 網膜血管炎	36/1088例 (3.3%)	8/1088例 (0.7%)	8/36例 (22.2%)	5/1088例 (0.5%)	5/36例 (13.9%)
眼内炎症 + 網膜血管炎 + 網膜血管閉塞	23/1088例 (2.1%)	7/1088例 (0.6%)	7/23例 (30.4%)	5/1088例 (0.5%)	5/23例 (21.7%)

※1 網膜血管炎併発の8例に中等度の視力低下が発現。うち7例が網膜血管閉塞を併発

※2 網膜血管炎及び網膜血管閉塞併発の5例に重度の視力低下が発現

	ベオピュ初回投与後の時期				
	0～3ヵ月	0～6ヵ月	>6～12ヵ月	>12～18ヵ月	>18～24ヵ月
眼内炎症を発現した 50症例	24/50例 (48.0%)	37/50例 (74.0%)	7/50例 (14.0%)	6/50例 (12.0%)	0/50例 (0.0%)
15文字以上 視力が低下した8症例	5/8例	7/8例	1/8例	0/8例	0/8例
上記8症例中 30文字以上 視力が低下した5症例	3/5例	4/5例	1/5例	0/5例	0/5例

日本において承認されたベオピュの用法及び用量 (抜粋)

(中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性)

プロルシズマブ (遺伝子組換え) として6mg (0.05mL) を4週ごとに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、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。

日本において承認されたベオピュの用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

(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 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。[電子添文 17.1.1、17.1.2参照]

II. 糖尿病黄斑浮腫

糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (KESTREL : B2301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (KITE : B2302 試験) において、活動性の眼内炎症が認められる患者は除外されるとともに、治験期間中、ベオビュ投与前の検査等で活動性の眼内炎症が認められた場合は治験薬を投与しない規定としていました。また、これらの第Ⅲ相試験の投与52週時までのデータより、ベオビュ投与群で眼内炎症を認めた19例のうち初回の眼内炎症発現以降にベオビュが投与された13例中5例 (38.5%) で眼内炎症の再発が確認され、ベオビュ投与により眼内炎症が生じた患者に対して再投与したときの眼内炎症の再発割合が、初発の眼内炎症の発現割合より高い傾向にありました。

ベオビュ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ます。網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現にはベオビュ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、ベオビュを再投与しないでください。これらの事象は眼内炎症に併発することがあるため、眼内炎症があらわれた場合、患者の状態を十分に観察してください。

1. 注目すべき被験眼の有害事象の発現状況^{5, 6)}

第Ⅲ相試験 (KESTREL: B2301試験とKITE: B2302試験の併合解析)における被験眼の眼内炎症の発現率は、ベオビュ3mg群4.7% (9/190例)、ベオビュ併合6mg群2.7% (10/368例)、アフリベルセプト併合2mg群1.1% (4/368例)でした。眼内炎症のうち網膜血管炎の発現率は、ベオビュ3mg群1.6% (3/190例)、ベオビュ併合6mg群0.3% (1/368例)で、アフリベルセプト併合2mg群での発現はありませんでした。被験眼の網膜血管閉塞の発現率は、ベオビュ3mg群1.1% (2/190例)、ベオビュ併合6mg群0.5% (2/368例)、アフリベルセプト併合2mg群0.3% (1/368例)、被験眼の眼内炎の発現率は、ベオビュ3mg群1.1% (2/190例)、ベオビュ併合6mg群0.3% (1/368例)、アフリベルセプト併合2mg群0.5% (2/368例)でした。

ベオビュ投与群で注目すべき被験眼の有害事象を発現し、52週時の最高矯正視力スコアがベースラインから「15文字以上」低下した患者は、ベオビュ3mg群3例 ((事象: 虹彩毛様体炎2件及び硝子体炎、減少した文字数: 22文字、以下同順)、(眼内炎、74文字)及び(虹彩毛様体炎3件及び網膜静脈血栓症、39文字))、ベオビュ併合6mg群2例 ((虹彩毛様体炎及びぶどう膜炎、16文字)及び(網膜動脈閉塞、75文字))でした。

眼内炎症の発現率は、ベオビュ3mg群4.7% (9/190例)、ベオビュ併合6mg群2.7% (10/368例)でした。網膜血管炎は4例(ベオビュ3mg群3例、ベオビュ併合6mg群1例)に発現し、このうち2例(ベオビュ3mg群1例、ベオビュ併合6mg群1例)は網膜血管閉塞を併発しました。

第Ⅲ相試験 (KESTREL: B2301試験、KITE: B2302試験)における注目すべき被験眼の有害事象			
	発現例数 (%) [発現件数]		
	ベオビュ3mg群 (n=190)	ベオビュ併合6mg群 (n=368)	アフリベルセプト併合2mg群 (n=368)
眼内炎症	9 (4.7) [17]	10 (2.7) [13]	4 (1.1) [5]
網膜血管炎	3 (1.6) [3]	1 (0.3) [1]	0 (0.0) [0]
網膜血管閉塞	2 (1.1) [2]	2 (0.5) [2]	1 (0.3) [1]
眼内炎	2 (1.1) [2]	1 (0.3) [1]	2 (0.5) [2]

同一の患者が同一の事象の中で複数のPT (基本語) を発現した場合、1例とカウント

(MedDRA/J version 23.1基本語)
出典: CTD 2.7.4 - 2.1.5.1

注) ベオビュ6mg群はKESTREL試験及びKITE試験の両方に投与群が存在するため、「ベオビュ併合6mg群」として集計・記載しています。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量 (抜粋)

〈糖尿病黄斑浮腫〉

プロルシズマブ (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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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。

〈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。[電子添文17.1.3、17.1.4参照]

2. 眼内炎症の発現状況^{5,6)}

第Ⅲ相試験 (KESTREL: B2301試験とKITE: B2302試験の併合解析) における被験眼の眼内炎症はベオビュ3mg群の9例17件、ベオビュ併合6mg群の10例13件に発現しました。いずれかのベオビュ群で発現率が1%以上の事象は、虹彩毛様体炎 (ベオビュ3mg群2.1% (4/190例)、ベオビュ併合6mg群0.8% (3/368例)、以下同順)、ぶどう膜炎 (1.1% (2/190例)、1.1% (4/368例))、網膜血管炎 (1.6% (3/190例)、0.3% (1/368例))、硝子体炎 (1.6% (3/190例)、0% (0/368例)) でした。

ベオビュ3mg群2例 (網膜血管炎、虹彩毛様体炎各1例)、ベオビュ併合6mg群4例 (ぶどう膜炎3例、眼の炎症1例) が眼内炎症によりベオビュの投与中止に至りました。

投与52週時までベオビュ群で眼内炎症を認めた19例のうち17例で眼内炎症に対する治療が実施され、ベオビュ3mg群の1例 (虹彩炎及び網膜血管炎)、ベオビュ併合6mg群の2例 (いずれもぶどう膜炎) の最終評価時の転帰は未回復、ベオビュ併合6mg群の1例 (眼の炎症) は転帰不明でしたが、その他の15例は、回復あるいは軽快 (13例)、又は後遺症を伴うものの回復あるいは軽快 (2例) しました。

眼内炎症の発現日は初回投与後34~373日、最終投与後1~202日の範囲でした。

KESTREL試験及びKITE試験のうち、日本はKESTREL試験のみに参加し、合計61例の日本人が参加しました。日本人の被験眼の眼内炎症は2例 (ベオビュ3mg群5.0% (1/20例)、ベオビュ併合6mg群5.3% (1/19例)) に発現しました。

眼内炎症の発現率は、ベオビュ併合6mg群では男性と比較して女性で高く、ベオビュ3mg群では男性5.0%、女性4.2%、ベオビュ併合6mg群では男性1.7%、女性4.3%でした。

重度^{*}と判断された事象は ベオビュ3mg群で網膜血管炎 (2例)、ぶどう膜炎、前房蓄膿 (各1例)、ベオビュ併合6mg群でぶどう膜炎 (2例)、虹彩毛様体炎 (1例) でした。

ベオビュ3mg群の1例 (虹彩炎及び網膜血管炎)、ベオビュ併合6mg群の2例 (いずれもぶどう膜炎) の最終評価時の転帰は未回復、ベオビュ併合6mg群の1例 (眼の炎症) は転帰不明でしたが、その他の15例は、回復あるいは軽快、又は後遺症を伴うものの回復あるいは軽快しました。

※ 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度 中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快 重度: 日常生活または仕事が不可能

注) アフリベルセプト併合2mg群の試験成績は対照薬群のため、安全性に関する試験成績からは削除しました。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量 (抜粋)

〈糖尿病黄斑浮腫〉

プロルシズマブ (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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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。

〈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。[電子添文17.1.3、17.1.4参照]

第Ⅲ相試験 (KESTREL: B2301 試験、KITE: B2302 試験) における被験眼に眼内炎症を発生した患者一覧

ペオピュの用量	重症度 ^{*1}	年齢	性別	事象名	発現日 (日)	直近のペオピュ投与日から発現日までの日数	消失日 (日)	持続期間 (日)	重篤 ^{**2}	治験薬との関連あり	投与手技との関連あり	処置	転帰
3mg	軽度	50歳代	男性	虹彩毛様体炎	352	19	356	5	いいえ	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	軽度	60歳代	男性	虹彩毛様体炎	127	41	540	414	いいえ	いいえ	はい	投与中止	回復あるいは軽快
	軽度	60歳代 ^{**3a}	女性	虹彩炎	94	8	—	—	いいえ	いいえ	いいえ	投与継続	未回復
	軽度	60歳代 ^{**3a}	女性	網膜血管炎	115	29	—	—	はい	はい	いいえ	投与中止	未回復
	軽度	70歳代 ^{**4b}	男性	硝子体炎	203	35	310	108	はい	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	中等度	60歳代 ^{**4c}	女性	虹彩毛様体炎	56	7	78	23	いいえ	はい	はい	休薬	回復あるいは軽快
	中等度	60歳代 ^{**4c}	女性	虹彩毛様体炎	168	2	174	7	いいえ	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	中等度	60歳代 ^{**4c}	女性	虹彩毛様体炎	223	1	230	8	いいえ	はい	はい	投与継続	回復あるいは軽快
	中等度	70歳代 ^{**d}	男性	虹彩毛様体炎	101	1	150	50	いいえ	いいえ	はい	休薬	回復あるいは軽快したが後遺症あり
	中等度	70歳代 ^{**d}	男性	虹彩毛様体炎	211	20	255	45	いいえ	いいえ	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	中等度	60歳代	男性	硝子体炎	225	58	252	28	いいえ	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快したが後遺症あり
	中等度	70歳代 ^{**d}	男性	硝子体炎	255	1	339	85	いいえ	いいえ	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	中等度	70歳代 ^{**4b}	男性	ぶどう膜炎	141	15	169	29	いいえ	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	重度	50歳代	女性	前房蓄膿	125	5	147	23	いいえ	いいえ	はい	休薬	回復あるいは軽快
	重度	70歳代 ^{**e}	男性	ぶどう膜炎	95	11	167	73	はい	はい	はい	休薬	回復あるいは軽快
	重度	70歳代 ^{**e}	男性	網膜血管炎	95	11	167	73	はい	はい	はい	休薬	回復あるいは軽快
重度	70歳代 ^{**4b}	男性	網膜血管炎	203	35	310	108	はい	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快	

— 継続

(MedDRA/J version 23.1 基本語)
出典: CTD 2.7.4 - 2.1.5.1.1

※1 有害事象の判定基準 (重症度)
軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度
中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快
重度: 日常生活または仕事が不可能
※2 重篤な有害事象 (以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)
・死亡
・生命を脅かすもの
・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの
・入院または入院期間の延長が必要となるもの
・先天異常または出産時欠損
・医学的に重要な医学的事象

※3 日本人

※4 網膜血管閉塞を併発

※a~eはそれぞれ同一症例

第Ⅲ相試験 (KESTREL : B2301 試験、KITE : B2302 試験) における被験眼に眼内炎症を発生した患者一覧													
ベオピブの 用量	重症度※1	年齢	性別	事象名	発現日 (日)	直近のベオピブ 投与日から発現日 までの日数	消失日 (日)	持続期間 (日)	重篤※2	治験薬 との関連 あり	投与手技 との関連 あり	処置	転帰
6mg	軽度	30歳代	女性	虹彩炎	232	61	235	4	いいえ	いいえ	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	軽度	50歳代※4	男性	網膜血管炎	114	27	197	84	いいえ	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	軽度	50歳代	女性	眼の炎症	328	76	—	—	いいえ	はい	いいえ	投与中止	不明
	軽度	70歳代	女性	虹彩毛様体炎	86	2	407	322	いいえ	いいえ	はい	休業	回復あるいは軽快
	軽度	70歳代※3	男性	ぶどう膜炎	266	14	—	—	いいえ	はい	いいえ	投与中止	未回復
	中等度	60歳代	男性	ぶどう膜炎	113	25	282	170	いいえ	いいえ	いいえ	休業	回復あるいは軽快
	中等度	60歳代※f	女性	虹彩毛様体炎	115	31	127	13	いいえ	はい	はい	休業	回復あるいは軽快
	中等度	60歳代※f	女性	虹彩毛様体炎	129	3	169	41	いいえ	はい	はい	休業	回復あるいは軽快
	中等度	70歳代	女性	虹彩炎	81	40	84	4	いいえ	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快
	中等度	70歳代	男性	虹彩炎	373	202	387	15	いいえ	いいえ	いいえ	その他	回復あるいは軽快
	重度	60歳代※g	女性	虹彩毛様体炎	34	34	132	99	いいえ	はい	はい	休業	回復あるいは軽快
	重度	60歳代※g	女性	ぶどう膜炎	139	8	—	—	いいえ	はい	はい	投与中止	未回復
	重度	60歳代※f	女性	ぶどう膜炎	169	43	274	106	はい	はい	いいえ	投与中止	回復あるいは軽快

— = 継続

※1 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度：症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度

中等度：日常生活に支障を及ぼす程度に不快

重度：日常生活または仕事が可能

※2 重篤な有害事象(以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)

・死亡 ・生命を脅かすもの ・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの ・入院または入院期間の延長が必要となるもの ・先天異常または出産時欠損 ・医学的に重要な医学的事象

※3 日本人

※4 網膜血管閉塞を併発

※f、※gはそれぞれ同一症例

(MedDRA/J version 23.1 基本語)

出典：CTD 2.7.4 - 2.1.5.1.1

網膜血管炎の発現状況

眼内炎症のうち網膜血管炎は4例（ベオビュ3mg群3例、ベオビュ併合6mg群1例）に発現しました。いずれの網膜血管炎も治験薬との関連ありと判断されました。

重度と判断された2例の最終評価時の転帰は回復あるいは軽快であり、このうち1例は休薬したものの、もう1例はベオビュの投与継続が可能でした。軽度と判断された2例の最終評価時の転帰は、1例は未回復でベオビュの投与中止、1例は回復あるいは軽快であり、ベオビュの投与継続が可能でした。

網膜血管炎の発現日は初回投与後95～203日、最終投与後11～35日の範囲で、初回発現時期は4例のうち3例で28週以前でした。

網膜血管炎が発現した4例のうち2例（ベオビュ3mg群1例、ベオビュ併合6mg群1例）は網膜血管閉塞を併発しました。ベオビュ3mg群の1例では、網膜血管炎発現の5日前に網膜動脈閉塞が発現し、52週時の最高矯正視力スコアはベースラインから2文字増加しました。ベオビュ併合6mg群1例では、網膜血管炎発現の22日後に網膜動脈閉塞が発現し、52週時の最高矯正視力スコアはベースラインから14文字増加しました。いずれの網膜血管閉塞も治験薬との関連ありと判断されました。網膜血管閉塞を併発していない2例（いずれもベオビュ3mg群、1例は治験薬との関連ありと判断されたぶどう膜炎が網膜血管炎と同日に発現、1例は網膜血管炎発現の21日前に治験薬との関連なしと判断された虹彩炎を発現）では、最高矯正視力スコアはベースラインから10文字及び2文字減少しました。

重度*と判断された網膜血管炎2例の最終評価時の転帰は回復あるいは軽快であり、このうち1例は休薬したものの、もう1例はベオビュの投与継続が可能でした。

※ 有害事象の判定基準（重症度）

軽度：症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度 中等度：日常生活に支障を及ぼす程度に不快 重度：日常生活または仕事に不可能

日本において承認されたベオビュの用法及び用量（抜粋）

〈糖尿病黄斑浮腫〉

プロルシズマブ（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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈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。

〈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。[電子添文17.1.3、17.1.4参照]

第Ⅲ相試験 (KESTREL : B2301 試験、KITE : B2302 試験) における被験眼に網膜血管炎を発現した患者一覧

ベオビユの用量	重症度※1	年齢	性別	発現日 (日)	直近のベオビユ投与日から発現日までの日数	消失日 (日)	持続期間 (日)	重篤※2	治療薬との関連あり	投与手技との関連あり	処置	転帰	52週時における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量 (文字)
3mg	軽度	60歳代※3	女性	115	29	—	—	はい	はい	いいえ	投与中止	未回復	-2※5
	重度	70歳代	男性	95	11	167	73	はい	はい	はい	休薬	回復あるいは軽快	-10
	重度	70歳代※4	男性	203	35	310	108	はい	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快	2
6mg	軽度	50歳代※4	男性	114	27	197	84	いいえ	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快	14

— = 継続

※1 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度：症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度

中等度：日常生活に支障を及ぼす程度に不快

重度：日常生活または仕事が可能

※2 重篤な有害事象 (以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)

・死亡 ・生命を脅かすもの ・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの ・入院または入院期間の延長が必要となるもの ・入院または入院期間の延長が必要となるもの ・先天性異常または出産時欠損 ・医学的に重要な医学的事象

※3 日本人

※4 網膜血管閉塞を併発

※5 試験中止時の最高矯正視力スコア

(MedDRA / version 23.1 基本語)
出典：CTD 2.7.4 - 2.1.5.1.1

3. 網膜血管閉塞の発現状況^{5, 6)}

第Ⅲ相試験 (KESTREL: B2301試験とKITE: B2302試験の併合解析) における被験眼の網膜血管閉塞 (網膜動脈閉塞、網膜静脈血栓症) はベオビュ3mg群の2例、ベオビュ併合6mg群の2例に発現しました。このうち網膜動脈閉塞1例 (ベオビュ併合6mg群) は中等度で、その他の3例は重度でした。治験薬との関連ありと判断された患者は3例 (ベオビュ3mg群2例、ベオビュ併合6mg群1例) でした。

2例 (ベオビュ3mg群1例、ベオビュ併合6mg群1例) の患者はベオビュの投与中止に至りましたが、その他の2例の患者はベオビュの投与継続が可能でした。ベオビュ併合6mg群の1例 (網膜動脈閉塞) でベオビュを投与継続したまま回復あるいは軽快しましたが、その他の患者の最終評価時の転帰は未回復でした。

網膜血管閉塞の発現日は初回投与後115~291日、最終投与後8~30日の範囲でした。

3例 (ベオビュ3mg群2例、ベオビュ併合6mg群1例) が眼内炎症 (網膜血管炎2例、虹彩毛様体炎1例) を併発しました。網膜動脈閉塞と網膜血管炎を併発した2例の詳細については、網膜血管炎の発現状況 (21ページ) を参照してください。虹彩毛様体炎と網膜静脈血栓症を併発した1例 (ベオビュ3mg群) では、網膜静脈血栓症の発現より前に虹彩毛様体炎が3回発現しており、3回目の虹彩毛様体炎は網膜静脈血栓症発現の61日前に回復あるいは軽快しました。また、治験薬との関連ありと判断された緑内障の併発もあり、52週時の最高矯正視力スコアはベースラインから39文字減少しました。

眼内炎症の併発はなかったベオビュ併合6mg群1例は、ベオビュ投与開始前から網膜血管障害を合併しており、16週の来院日に網膜動脈閉塞が認められ、ベオビュの投与が同日中止となりました。中止時の最高矯正視力スコアはベースラインから75文字減少しました。網膜動脈閉塞は、治験薬及び投与手技と関連なしと判断されました。

網膜血管閉塞 (網膜動脈閉塞、網膜静脈血栓症) は4例に発現し、網膜動脈閉塞1例 (ベオビュ併合6mg群) は中等度[※]で、その他は重度[※]でした。眼内炎症 (網膜血管炎2例、虹彩毛様体炎1例) を併発した患者は3例でした。

※ 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度: 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度 中等度: 日常生活に支障を及ぼす程度に不快 重度: 日常生活または仕事が不可能

日本において承認されたベオビュの用法及び用量 (抜粋)

〈糖尿病黄斑浮腫〉

プロルシズマブ (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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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。

〈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。[電子添文17.1.3、17.1.4参照]

第Ⅲ相試験 (KESTREL : B2301試験、KITE : B2302試験)における被験眼に網膜血管閉塞を発現した患者一覧

ベオビユの用量	重症度※1	年齢	性別	事象名	発現日 (日)	直近のベオビユ投与日から発現日までの日数	消失日 (日)	持続期間 (日)	重篤※2	治験薬との関連あり	投与手技との関連あり	処置	転帰	52週時における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量 (文字)
3mg	重度	60歳代	女性	網膜静脈血栓症	291	13	継続	継続	はい	はい	いいえ	投与継続	未回復	-39
	重度	70歳代※3	男性	網膜動脈閉塞	198	30	継続	継続	はい	はい	いいえ	投与中止	未回復	2
6mg	中等度	50歳代※3	男性	網膜動脈閉塞	136	8	367	232	はい	はい	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快	14
	重度	70歳代	女性	網膜動脈閉塞	115	29	継続	継続	はい	はい	いいえ	投与中止	未回復	-75※4

-- = 継続

※1 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度：症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度

中等度：日常生活に支障を及ぼす程度に不快

重度：日常生活または仕事に不可能

※2 重篤な有害事象 (以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)

・死亡

・生命を脅かすもの

・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの

・入院または入院期間の延長が必要となるもの

・先天的異常または出産時欠損

・医学的に重要な医学的事象

※3 網膜血管炎を併発

※4 試験中止時の最高矯正視力スコア

(MedDRA / version 23.1 基本語)

出典：CTD 2.7.4 - 2.1.5.1.1

4. 眼内炎の発現状況^{5、6)}

第Ⅲ相試験 (KESTREL : B2301試験とKITE : B2302試験の併合解析) における被験眼の眼内炎はベオビュ3mg群の2例、ベオビュ併合6mg群の1例に発現しました。いずれの眼内炎も重度で、このうちベオビュ3mg群1例が治験薬との関連あり、ベオビュ3mg群1例が治験薬投与手技との関連ありと判断されました。

眼内炎の発現によってベオビュの投与中止に至った患者はなく、全患者において最終評価時の転帰は回復あるいは軽快でした。眼内炎の発現日は初回投与後122～258日、最終投与後2～12日の範囲で、初回発現時期は3例のうち2例で28週以前でした。

治験薬との関連ありと判断された眼内炎は1例 (ベオビュ3mg群の1例) でした。

眼内炎の発現によってベオビュの投与中止に至った患者はなく、最終評価時の転帰は、すべての患者で回復あるいは軽快でした。

第Ⅲ相試験 (KESTREL : B2301試験、KITE : B2302試験) における被験眼に眼内炎を発現した患者一覧

ベオビュの用量	重症度 ^{※1}	年齢	性別	発現日 (日)	直近のベオビュ投与日から発現日までの日数	消失日 (日)	持続期間 (日)	重篤 ^{※2}	治験薬との関連あり	投与手技との関連あり	処置	転帰
3mg	重度	50歳代	女性	122	2	196	75	はい	いいえ	はい	休薬	回復あるいは軽快
	重度	70歳代	女性	258	3	294	37	はい	はい	いいえ	休薬	回復あるいは軽快
6mg	重度	40歳代	男性	136	12	166	31	はい	いいえ	いいえ	投与継続	回復あるいは軽快

(MedDRA/J version 23.1基本語)
出典 : CTD 2.7.4 - 2.1.5.1.3

※1 有害事象の判定基準 (重症度)

軽度 : 症状に気付かないか、気付いても大した苦痛はない程度

中等度 : 日常生活に支障を及ぼす程度に不快

重度 : 日常生活または仕事が不可能

※2 重篤な有害事象 (以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した)

・死亡

・生命を脅かすもの

・永続的または顕著な障害または機能不全に陥るもの

・入院または入院期間の延長が必要となるもの

・先天異常または出産時欠損

・医学的に重要な医学的事象

日本において承認されたベオビュの用法及び用量 (抜粋)

〈糖尿病黄斑浮腫〉

プロルシズマブ (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。

日本において承認されたベオビュの用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈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。

〈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。[電子添文 17.1.3、17.1.4 参照]

Ⅲ. 引用文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (C001試験) [20200011]承認時評価資料
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (C002試験) [20200012]承認時評価資料
- 3) https://prod.dol.brolucizumab.info/sites/brolucizumab_info/files/2020-07/ASRS_SRC_report.pdf
- 4) Monés J, et al. Ophthalmology 2021 ; 128 (7) : 1050-1059
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (B2301試験) [20220094]承認時評価資料
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (B2302試験) [20220095]承認時評価資料

Drug Information

眼科用 VEGF^注 阻害剤

(ヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体一本鎖 Fv 断片)

プロルシズマブ (遺伝子組換え) 硝子体内注射液

ベオビュ[®] 硝子体内注射用キット120mg/mL

Beovu[®] kit for intravitreal injection 120mg/mL

日本標準商品分類番号	8 7 1 3 1 9
貯法	2~8℃で保存
有効期間	24ヵ月
承認番号	30200AMX00429000
承認年月	2020年3月
薬価収載	2020年5月
販売開始	2020年5月
国際誕生	2019年10月
効能追加	-

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)

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: プロルシズマブ (遺伝子組換え)	19.8mg	
	1回の投与量である 0.05mL 中の含有量: プロルシズマブ (遺伝子組換え)	6mg	
添加剤 (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 (注)	
	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 剤形の性状

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

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、本剤投与の要否を判断すること。

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>

プロルシズマブ (遺伝子組換え) として 6mg (0.05mL) を 4 週ごとに 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、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>

プロルシズマブ (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調節する。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 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。[17.1.1、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]

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、抗菌点眼薬及び散瞳薬等) 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閉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の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 定期的な有効性を評価し、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

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与中止後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

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、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。

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。

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 (0.5%)、眼内炎症 (ぶどう膜炎等) (2.8%)、網膜色素上皮裂孔 (0.7%)、網膜剥離 (0.2%)、網膜裂孔 (0.6%)、網膜血管炎 (0.1%)、網膜動脈閉塞 (0.4%)、網膜血管閉塞 (0.4%) 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 (0.1% 未満) 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 その他副作用

	5% 以上	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、網膜色素上皮剥離、網膜血管炎、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、硝子体出血、角膜浮腫、結膜炎
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、使用前直前で開封しないこと。

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症 (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症の発現率は、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症の発現率は、本剤投与群全体で 3.3% (12/368 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]

20. 取扱い上の注意

避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

* * 2023年12月改訂 (第6版) ●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。●電子添文の改訂にご留意下さい。
* 2022年6月改訂 (第5版)

製造販売 (輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

製造販売(輸入) (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

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

BEO00001ZR0002

2023年12月改訂