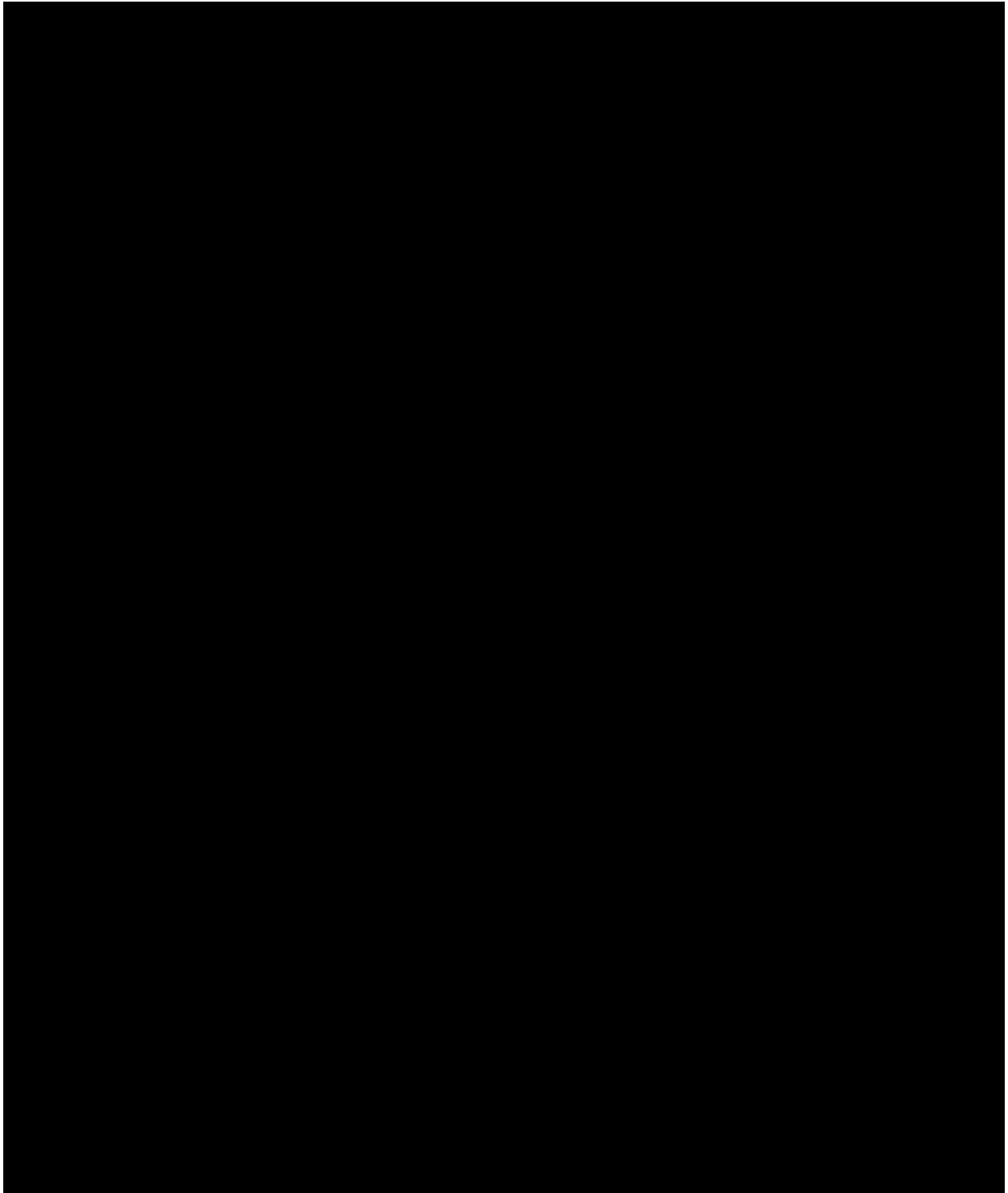


アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
及び
アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
バイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

1.4 特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	加齢黄斑変性（AMD）について.....	3
1.5.2.1	滲出型 AMD 患者の治療について.....	4
1.5.3	開発の経緯.....	5
1.5.3.1	品質に関する試験.....	5
1.5.3.2	非臨床試験.....	6
1.5.3.2.1	薬理試験.....	6
1.5.3.2.2	薬物動態試験.....	7
1.5.3.2.3	毒性試験.....	7
1.5.3.2.4	非臨床試験結果のまとめ.....	8
1.5.3.3	臨床試験.....	8
1.5.3.3.1	各国規制当局との相談の経緯.....	8
1.5.3.3.2	対面助言.....	8
1.5.3.3.3	初期の臨床開発プログラム.....	9
1.5.3.3.4	滲出型 AMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 （VGFT-OD-0605（VIEW 1）試験及び 311523（VIEW 2）試 験）.....	10
1.5.3.3.5	臨床データパッケージ.....	11
1.5.3.4	医薬品製造販売承認申請.....	13
1.5.3.5	その他の眼科領域の適応症に関する臨床開発状況.....	14
1.5.4	本剤の特徴及び有用性.....	16
1.5.4.1	非臨床的特徴及び有用性.....	16
1.5.4.2	臨床的特徴及び有用性.....	16

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アフリベルセプト〔一般名 aflibercept (INN) /アフリベルセプト (遺伝子組換え) (JAN)、以下、本文書中では VEGF Trap と表記〕は、新規の血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor) 阻害薬 (以下、抗 VEGF 薬) であり、ヒト免疫グロブリン (Ig) G1 の Fc ドメインにヒト VEGF 受容体 (VEGFR) の細胞外ドメインを結合した組換え糖融合たん白質である (図 1.5- 1)。アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL は、硝子体内 (Intravitreal: IVT) 投与用に特別に精製したアフリベルセプトの等張性注射剤 (以下、VEGF Trap-Eye と表記) である。米国 Regeneron Pharmaceuticals Inc. (以下、Regeneron 社) は、20██年に滲出型加齢黄斑変性 (AMD) を適応症として VEGF Trap の開発に着手し、20██年██月に、Schering AG [現 Bayer Pharma AG/Bayer HealthCare Group (以下、BHC) 社] は、VEGF Trap の眼科領域の適応症について Regeneron 社と共同開発契約を締結し、臨床開発を開始した (2.2 参照)。

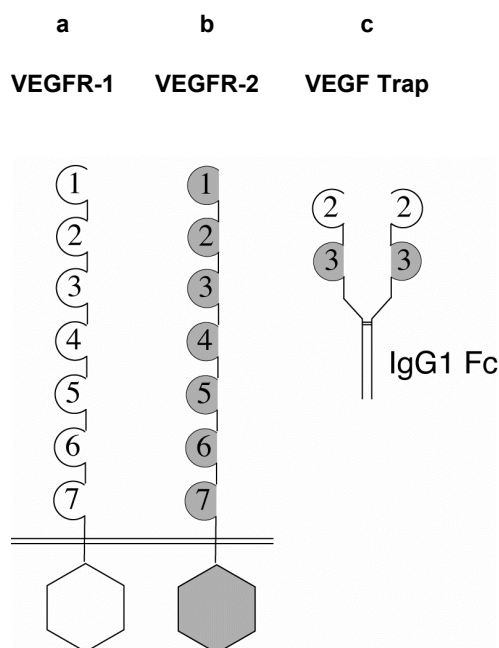


図 1.5- 1 VEGF Trap の構造

VEGFR-1 (a) 及び VEGFR-2 (b) は、細胞外の 7 つの Ig ドメインと細胞内のチロシンキナーゼドメインからなる受容体である。VEGFR-1 (a) の第 2 Ig ドメイン、VEGFR-2 (b) の第 3 Ig ドメイン及び IgG1 の Fc ドメインからなる VEGF Trap (c) は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞により分泌たん白質として産生される。VEGF Trap は、二量体の糖たん白質として存在し、たん白質部分の分子量は 97 kDa、██%程度の糖鎖部分を含めると総分子量は約 115 kDa である (2.3.S.1.2、2.6.1.2 参照)。

VEGF Trap は、VEGF 受容体 1 (VEGFR-1) と VEGF 受容体 2 (VEGFR-2)、それぞれのリガンド結合に重要なドメインを融合することによって、すべての VEGF アイソフォーム (2.6.1.1 参照)

に結合するようにデザインされている。実際に、様々な非臨床試験において、VEGF Trap が、高い結合親和性で VEGF に結合し、その作用を阻害することが確認されている。また、VEGFR-1 のリガンドであり、血管透過性の亢進や血管新生に関与していると考えられている胎盤増殖因子 (PlGF) にも、VEGF Trap は高い結合親和性を有している。VEGF Trap は、硝子体内において VEGF 及び PlGF と結合し複合体を形成することにより、それらリガンドと VEGF 受容体との相互作用を阻害し、異常な血管新生及び血管漏出を抑制すると考えられる (2.6.1.2 参照)。

1.5.2 加齢黄斑変性 (AMD) について

加齢黄斑変性 (AMD) は、高齢者に特有の網膜黄斑部の変性疾患であり、先進国における法的盲の主要な原因となっている難治性眼科疾患である。

AMD は、萎縮型及び滲出型の 2 つの型に大別される。欧米諸国においては、萎縮型 AMD は AMD の全症例の 90% を占めるが、進行が緩徐で視力予後も比較的良好なため、視力喪失にまで進行するのは萎縮型 AMD のうちの 10% である。一方、滲出型 AMD は AMD 患者の 10% にすぎないが、進行が速く、無治療では急速に重度の視覚障害を来し、法的盲に至る。本邦における住民を対象とした疫学調査では、AMD の有病率は約 1.0% であり増加傾向にあることが明らかになっている。2010 年における国内の滲出型 AMD の受療患者数は約 6 万例と推定される (2.5.1.1.1 参照)。

新生血管型 AMD とも呼ばれる滲出型 AMD では、局所的な炎症反応に伴ってブルッフ膜が破損し、VEGF が放出され、脈絡膜新生血管 (CNV) の形成が誘発される。CNV は、脈絡膜からブルッフ膜の破損部を超え網膜色素上皮 (RPE) 及び網膜の下まで増殖することがある。また、CNV は漏出を起こしやすい異常血管であり、脂質、水分、血液が漏出することから、網膜の浮腫及び漿液性剥離の原因となり、霧視及び視界の歪みなどの症状をもたらす。滲出型 AMD における視覚機能障害は急激に発症して数週間以内に進展し、特に出血を伴う場合はさらに急速に進行する。網膜下の出血あるいは持続性の浮腫がある場合、中心視力の喪失は永久的なものとなる (2.5.1.1.1 参照)。

1990 年代以降、動物試験及び臨床試験の結果から、眼内の血管新生に VEGF が重要な役割を果たしていることが示されてきた。VEGF は、内皮細胞の増殖を促進し、CNV の血管透過性を亢進させる因子であり、VEGFR-1 及び VEGFR-2 と結合することにより、その生物学的活性を発現する。VEGF により血管新生を促進する経路が活性化されると、血管内皮細胞が増殖・遊走し、脆弱で透過性の亢進した異所性の血管が形成される。この異常な新生血管が、滲出型 AMD の病態に深く関わっている (2.5.1.1.3 参照)。

PlGF は、VEGFR-1 を介して、特に病的な状況下での病的血管新生、血管透過性の亢進に関与していることが知られている。また、炎症細胞に対して走化性因子として作用し、障害された網膜へ炎症細胞を遊走させ、さらに VEGF 及びその他の炎症性メディエーター放出の亢進に関与していると考えられている。このように、PlGF は VEGF の局所産生を増加させ、産生された VEGF により惹起された血管新生と炎症を PlGF がさらに加速するといった滲出型 AMD の病態の進行に関与していると考えられる (2.5.1.1.3 参照)。

1.5.2.1 滲出型 AMD 患者の治療について

滲出型 AMD の治療方針は、近年の抗 VEGF 療法の導入以降大きく変化した。その結果、従来の熱レーザー光凝固、あるいはバルテポルフィンを用いた光線力学療法（PDT）などの治療法は、限定された症例のみに適用されるようになった（2.5.1.2.1 参照）。

滲出型 AMD 患者の治療において、現在、抗 VEGF 療法が標準的治療法となっている。抗 VEGF 療法は、滲出型 AMD の病態の主要因である VEGF のシグナル伝達経路を直接遮断し、異常新生血管からの漏出と新たな血管新生を抑制することにより、患者の視力を改善し維持する（2.5.1.2.2 参照）。

本邦では、抗 VEGF 薬として、ペガプタニブナトリウム（以下、ペガプタニブと略す）（マクジェン、ファイザー株式会社）及びラニビズマブ（ルセンティス、ノバルティス ファーマ株式会社）の 2 剤が、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果として、それぞれ 2008 年及び 2009 年に製造販売承認されている（2.5.1.2.2 参照）。

6 週ごとに 1 回 IVT 投与するペガプタニブは、硝子体内において VEGF-A₁₆₅ アイソフォームと結合する RNA アプタマーである。第Ⅲ相試験である VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) 試験では、ペガプタニブを 6 週ごとに 1 回投与した結果、滲出型 AMD 患者の視力低下を遅延させ、BCVA 文字数が 15 文字以上増加した患者の割合は、ペガプタニブ群の 6%に対し、対照群は 2%であった（2.5.1.2.2 参照）。

ラニビズマブは、VEGF-A（2.6.1.1 参照）のすべてのアイソフォームと結合する抗 VEGF 抗体のフラグメントであり、滲出型 AMD 患者を対象にした第Ⅲ相試験 2 試験（MARINA 及び ANCHOR 試験）では、ラニビズマブを 1 ヶ月ごとに IVT 投与した結果、12 ヶ月後に視力を維持していた被験者（15 文字未満の視力低下と定義）の割合は、ラニビズマブ群の約 95%に対し、対照群で 62%（MARINA 試験の偽注射群）と 64%（ANCHOR 試験の PDT 群）であった。また、3 分の 1 以上の被験者で BCVA 文字数が 15 文字以上増加し、糖尿病網膜症早期治療試験（ETDRS）チャートにおける視力の改善は、MARINA 試験では平均 6.5～7.2 文字（偽注射群では -10.4 文字）、ANCHOR 試験では 8.5～11.3 文字（PDT 群では -9.5 文字）であった（2.5.1.2.2 参照）。

MARINA 試験及び ANCHOR 試験の結果から、初回投与後に視力が最も顕著に改善し、さらに 2 回の追加投与を行なった 3 ヶ月目まで〔この時期を導入期（induction phase）と呼ぶ〕に視力の改善はほぼプラトーに達し、その後の維持期（maintenance phase）に毎月投与を継続することでラニビズマブの視力改善/維持効果が示された。この投与方法で 2 年の経過後も治療開始後 3 ヶ月目でみられる視力改善効果のピークをほぼ維持できたことが確認されている（2.5.1.2.3 参照）。

抗 VEGF 療法、特にラニビズマブによる治療は、それまでの治療法とは異なり、実際に多くの滲出型 AMD 患者で低下した視力を改善させたことは画期的であり、滲出型 AMD 治療の第一選択薬となっている。（2.5.1.2.2 参照）。

本邦で承認されているラニビズマブの用法及び用量（2011 年添付文書より）は、「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5mg（0.05mL）を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 1. 維持期においては、1 ヶ月に 1 回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。また、定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。」とされている。しかしながら、再投与の必要性を判断するための毎月のモニタリングは、滲出型 AMD の治療が長期にわたることから、患者、眼科医を含む医療現場において、大きな負担となる。そこで、

導入期の後の維持期において 12 週ごとにラニビズマブの投与を行う PIER 試験が実施された。しかし、導入期間に得られた平均視力が徐々に低下し、次の 1 年でほぼ投与前の視力となった。すなわち、再投与基準に従い、必要に応じ、随時 (PRN) 投与に切り替えることにより、ラニビズマブの投与間隔を延長し、滲出型 AMD 治療の投与頻度を減らすことには限界があると考えられた。しかしながら、前述のように、視力改善効果の維持が期待できるラニビズマブの 1 ヶ月に 1 回投与を長期にわたって継続することは、IVT 投与に伴うリスクと、患者、介護者、及び眼科医にとっても負担が増大する可能性がある。したがって、再投与の必要性を決定するための毎月のモニタリングも必要なく、1 ヶ月に 1 回投与よりも長い投与間隔で定期的に投与を継続する用法で、視力の改善を確実に達成でき、改善した視力を維持できるならば、患者及び医療関係者の負担を軽減することが可能となることから、そのような用法が、本邦の滲出型 AMD の治療現場における医療ニーズとして求められている (2.5.1.2.3 参照)。

1.5.3 開発の経緯

Regeneron 社は、20 年より、滲出型 AMD 患者を対象に、本剤の眼科領域における臨床開発を開始した。BHC 社は、Regeneron 社との共同開発契約に基づき、20 年より第Ⅲ相試験に参画した。脈絡膜新生血管を伴う AMD 患者を対象として国際共同第Ⅲ相臨床試験、2 試験が実施された。Regeneron 社が治験依頼者である VGFT-OD-0605 (VIEW 1) 試験は、主に北米の患者を対象に実施され、BHC 社が治験依頼者である 311523 (VIEW 2) 試験は、ヨーロッパ、オーストラリア、中南米諸国及び日本を含むアジアで実施された。バイエル薬品株式会社(以下 BYL 社)は、20 年 月に実施した対面助言 (相談) における独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の助言を踏まえ、国外第Ⅰ相試験、国外第Ⅱ相試験の結果に基づいて、20 年 月に、本邦においても国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VIEW 2 試験) を開始した。これらの国際共同第Ⅲ相臨床試験の 1 年目の主要評価項目の解析結果に基づき、滲出型加齢黄斑変性を適応症とする製造販売承認申請を行なうこととした。なお、申請後 20 年に、これら 2 試験の 2 年間の試験期間は、終了している。

開発の経緯図を、図 1.5- 2に示す。

また、本剤は、「滲出型加齢黄斑変性」の治療薬として、2011 年 11 月に米国で、2012 年 3 月にオーストラリアで販売承認を受けている (20 年 月末現在、1.6.1 参照)。

1.5.3.1 品質に関する試験

IVT 投与用に開発された VEGF Trap (原薬) の製造方法、構造、特性、規格及び試験方法並びに安定性に関しては、 社において検討された。申請製剤の処方、製造工程、規格及び試験方法並びに安定性については、2.3.P に詳述した。滲出型 AMD 患者を対象とした臨床開発プログラム進行中に、原薬の製造方法は 2 回変更され (IVT P1、IVT P2 及び IVT P3)、更に、実生産用に IVT P3 が改良された。また、製剤開発においては 2 種類の製剤処方 (ITV-1 及び ITV-2) の IVT 投与用製剤が検討された。原薬製造方法及び製剤処方の違いについて、これまでに実施した多くの臨床試験の結果を評価したとき、これらの違いは、VEGF Trap の薬理効果 (ベースラインからの CR/LT 変化量の評価)、全身曝露量 (遊離型 VEGF Trap 及び結合型 VEGF Trap の血漿中濃度の評価)、並びに免疫原性に影響を及ぼさないと考えられた。申請製剤の処方は、国際

共同第Ⅲ相臨床試験 2 試験 (VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験) で用いられた製剤 (IVT P3 により製造された原薬を用いた ITV-2 製剤) と同一であり、1 回の投与量 (0.05mL) 中、アフリベルセプト (遺伝子組換え) 2mg を含む (2.3.S、2.3.P、2.7.1、2.5.2 参照)。

製剤の容器及び施栓系開発については、バイアルに加えてプレフィルドシリンジ (PFS) の開発も検討された。バイアル製剤及び PFS 製剤を用いた比較臨床試験の結果では、両製剤共に安全性に対する懸念は認められなかった。PFS を用いることによって、VEGF Trap-Eye を取り扱う際の正確さ、容易さ、利便性が高まり、かつ眼の感染リスクの低下が期待される (2.5.5.10 参照)。

原薬の貯蔵方法及び有効期間は、長期保存試験 (■℃) 及び苛酷試験 (光: 白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ、■℃) で得られた結果から、「遮光し、■℃で■ヵ月間」と設定した (2.3.S.7 参照)。

製剤の貯蔵方法及び有効期間は、バイアル製剤及び PFS 製剤いずれにおいても、「遮光し、凍結を避け、2~8℃で 18 ヶ月間」と設定した (2.3.P.8 参照)。現在、長期保存試験 (2~8℃) を継続実施中である。また、今後、■について 2~8℃条件下の安定性試験を実施予定である。

VEGF Trap-Eye の添加物であるリン酸二水素ナトリウム一水和物及びポリソルベート 20 は、本邦において IVT 投与の使用前例があるものの、投与量又は投与濃度が使用前例を上回る。また、精製白糖は、本邦において IVT 投与の使用前例がない。このため、それぞれ新添加物に該当する (1.13.4、2.3.A.3 参照)。

1.5.3.2 非臨床試験

20■年より、薬理、薬物動態及び毒性学的プロファイルを評価する非臨床開発プログラムが、Regeneron 社によって計画・実施された (図 1.5- 2)。このプログラムは、ICH S6 バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 (1997) 及び ICH M3 (2009) に準拠した (2.4.1 参照)。

1.5.3.2.1 薬理試験

VEGF Trap は、血管新生及び血管透過性亢進に関与するヒト VEGF-A、VEGF-B、PlGF-1、及び PlGF-2 に対して、*in vitro* で高い結合親和性を示したが、主にリンパ管新生に関与するヒト VEGF-C 及び VEGF-D に対する結合は認められなかった。また、VEGF Trap は、VEGF 依存性受容体リン酸化及びカルシウム動員を阻害したが、補体依存性細胞傷害作用 (CDC) 及び抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) は誘導しなかったことから、VEGF 受容体に対するリガンドの結合を阻害することによって、VEGF Trap は機能すると考えられた。続いて、眼性血管疾患の動物モデルを用いて、VEGF Trap の病的血管新生や異常な血管漏出に対する効果について検討した。VEGF Trap の単回 IVT 投与により、サルレーザー誘発 CNV 病変の血管漏出が速やかに回復したのを始め、検討したすべての眼性血管疾患動物モデルにおいて、VEGF Trap の IVT 投与又は全身投与は、血管新生及び異常な血管透過性亢進を効果的に抑制した。以上の薬理試験成績から、VEGF Trap-Eye を IVT 投与したとき、滲出型 AMD の治療薬として、有効性が臨床においても十分期待できると考えられた (2.4.1、2.4.2、2.6.1.2 参照)。

血圧上昇は、抗 VEGF 薬を全身投与した際のクラスエフェクトとして知られていることから、VEGF Trap の血圧に及ぼす影響について評価した。副次的薬理試験の成績から、血中の遊離型

VEGF Trap 濃度が VEGF Trap 複合体の定常状態濃度（約 $1\sim 2\mu\text{g/mL}$ ）を上回る場合に、血圧上昇が誘発、維持されることが示唆された。また、ウサギの創傷治癒モデルでは、創傷治癒の抑制が認められた。しかし、*in vivo* 試験において、眼で薬理効果が発揮される用量を IVT 投与したときの眼外組織における遊離型 VEGF Trap の曝露量は、検出されないか又は極めて低濃度であり、VEGF Trap-Eye をヒトに IVT 投与したとき、全身作用が現れる可能性は極めて低いと考えられる。また、VEGF Trap の安全性薬理評価の結果、VEGF Trap は、中枢神経系又は心血管系、静脈及び動脈の血栓形成、及び呼吸機能に影響を及ぼさなかった（2.4.1、2.4.2.3 参照）。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

VEGF Trap の IVT 投与後の眼組織における分布、並びに硝子体と血漿における薬物動態を評価した。また、遊離型 VEGF Trap 及び VEGF Trap 複合体の血漿中濃度を測定して、IVT 投与後の全身曝露量及び薬物動態プロファイルを評価した（2.4.1 参照）。

ウサギの単回投与試験では、眼球各組織（硝子体～網膜）における遊離型 VEGF Trap の消失半減期 $t_{1/2}$ は同様であり、硝子体では投与 28 日後にも遊離型 VEGF Trap が検出された。遊離型 VEGF Trap は主に硝子体に存在し、網膜及び脈絡膜では細胞間隙のみに分布すると考えられる。IVT 投与後、VEGF Trap は眼から循環血中に緩慢に移行し、投与後 28 日目の血漿中にも検出された。遊離型 VEGF Trap の最高血漿中濃度は硝子体の 1000 分の 1 であった（2.4.1、2.4.3.1 参照）。

サルを用いた反復投与試験では、VEGF Trap の硝子体内濃度はほぼ投与用量に比例して高くなったが、 $t_{1/2}$ には用量依存性は認められなかった。遊離型 VEGF Trap の血漿中濃度は、低用量では予測よりも低かったが、これは循環血中の内因性 VEGF への VEGF Trap の結合動態を反映した結果であると考えられた。VEGF Trap 複合体の血漿中濃度は、VEGF Trap の投与用量にほぼ比例して増加し、試験用量域では、循環血中における VEGF Trap は多くが内因性 VEGF と結合して存在することが示唆された（2.4.1、2.4.3.2 参照）。

また、VEGF Trap 全身投与時の薬物動態を明らかにするため、マウス、ラット、及びカニクイザルに単回静脈内投与あるいは皮下投与後の遊離型 VEGF Trap 濃度を測定した（2.4.3 参照）。

VEGF Trap は、循環血中において、未変化の遊離型 VEGF Trap と、VEGF-VEGF Trap 複合体の 2 種類の存在形態をとる。循環血中の遊離型 VEGF Trap は、持続的に産生される内因性 VEGF と速やかに結合して複合体となる。VEGF Trap 複合体の血漿中濃度は、VEGF Trap の用量に伴って増加し、遊離型の VEGF Trap がすべての VEGF に結合すると最高濃度に到達する。VEGF Trap の用量がさらに増加すると、遊離型 VEGF Trap の血漿中濃度は用量に応じて増加するが、VEGF Trap 複合体の血漿中濃度がさらに増加することはない（2.4.1 参照）。

静脈内投与後における VEGF Trap の分布を検討するために、雌性 Sprague-Dawley ラットに [^{125}I]-VEGF Trap を静脈内投与し、臓器・組織における放射能の分布を検討した。[^{125}I]-VEGF Trap は主に循環血中に局在し、組織中に残留する可能性は低いことが示唆された（2.4.3.4 参照）。

1.5.3.2.3 毒性試験

毒性試験プログラムでは、VEGF Trap の IVT 投与による臨床開発計画を支持するために、異なる投与量（0.05～4mg/eye）、投与スケジュール（2～6 週毎の投与）、投与期間（最長 8 カ月間の反復投与毒性試験）及び製剤（最大濃度 80mg/mL）による IVT 投与毒性試験を実施した。IVT

投与毒性試験には、ヒトの眼と構造的及び生理学的に最も類似しているカニクイザルを用いた（2.4.1 参照）。

さらに、VEGF Trap が全身投与される適応症を対象とした臨床試験を支持するために、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた全身投与（静脈内投与、皮下投与）による単回及び反復投与毒性試験を行った。VEGF Trap は週 1～3 回の投与頻度で、4 週間～6 ヶ月間にわたり投与した。サルにおける 6 ヶ月間静脈内反復投与毒性試験の一部として、妊孕性に関するパラメータについて評価した。生殖発生毒性試験はウサギを用いて実施した。また、眼科領域以外の適応症に関する開発計画の一環として、若年サルにおける 3 ヶ月間静脈内投与毒性試験を実施した（2.4.1 参照）。

本毒性試験プログラムにより、VEGF Trap をカニクイザルの硝子体内に 4 週間に 1 回最長 8 ヶ月間反復投与したときの忍容性は良好であることが示された。IVT 投与時の全身曝露量を大きく上回る投与量の VEGF Trap が全身投与されたときに、顕著な全身性の毒性変化が発現することから、2mg/eye をヒトに IVT 投与した場合に全身毒性が発現する可能性は極めて低いと考えられる。しかし、生殖発生毒性試験の結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する、VEGF Trap の IVT 投与は推奨できない（2.6.6.9 参照）。

以上より、VEGF Trap の安全性試験の結果は、概して滲出型 AMD の治療における VEGF Trap の IVT 投与を支持するものとする（2.6.6.9 参照）。

1.5.3.2.4 非臨床試験結果のまとめ

VEGF Trap の非臨床薬理、薬物動態及び毒性試験成績、並びに動物及びヒトに臨床用量を IVT 投与したときの VEGF Trap の全身曝露量が極めて小さいことを総合的に考え、VEGF Trap は滲出型 AMD 患者に有効かつ安全に投与可能であると結論できる（2.4.5 参照）。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 各国規制当局との相談の経緯

Regeneron 社は、20 年 に第 I 相試験を、20 年 に第 II 相試験をそれぞれ開始した。国際共同第 III 相臨床試験（VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験）の 2 試験は、Regeneron 社と BHC 社により、それぞれ 20 年 及び 20 年 に開始された。これらの第 III 相臨床試験は、各国の規制当局の科学的助言に基づいてデザインされた（2.5.1.4 参照）。

1.5.3.3.2 対面助言

VEGF Trap-Eye の開発に関して実施された PMDA との対面助言について、表 1.5- 1 にまとめた。

今回の予定適応症の開発にあたって、BYL 社は、20 年 月 に対面助言（ 相談）を実施し、得られた PMDA の助言を踏まえ、国外第 I 相試験、国外第 II 相試験の結果に基づいて、第 III 相国際共同臨床試験（VIEW 2 試験） について合意し、本邦においても 20 年 月 に VIEW 2 試験を開始した。しかしながら、 から、20 年 月 に PMDA と を行った。その結果、

について了承された（1.13、2.5.1.4 参照）。

表 1.5- 1 VEGF Trap-Eye に関する対面助言

実施年月日	受付番号	予定適応症	相談区分
20 年 月 日		滲出型加齢黄斑変性	相談
20 年 月 日		滲出型加齢黄斑変性	
20 年 月 日			相談
20 年 月 日			相談
20 年 月 日			相談

1.5.3.3.3 初期の臨床開発プログラム

20 年 月より、滲出型 AMD 患者を対象とした静脈内投与による第 I 相試験が実施され、眼科領域の適応症における安全性の検討が開始された。VEGF Trap を全身投与した際に、一過性の血圧上昇などの全身性作用が認められたが、安全性及び忍容性はおおむね良好であった（図 1.5- 2、2.7.2.2.3、2.7.6.5、2.7.6.6 参照）。

眼科領域の適応症において、VEGF Trap の有効性を確保しながら全身性作用を最小限に抑えるために、滲出型 AMD 患者を対象とした第 I 相試験（VGFT-OD-0502 試験 パート A 及びパート C）により、IVT 投与の安全性の検討が、20 年 月より開始された。この第 I 相試験で、滲出型 AMD 患者に 4mg（VEGF Trap として、以下省略）までの VEGF Trap-Eye を IVT 投与した時、全身性作用を伴うことなく、用量依存的な CR/LT の減少が認められ、単眼に 2mg 又は 4mg 投与した際に最大効果に達した。その後、VEGF Trap を全身投与した時の全身性作用と薬物動態について詳細に検討するため、20 年 月より健康男性被験者を対象とした静脈内投与又は皮下投与による第 I 相試験（PDY6656 試験、PDY6655 試験）が実施された。また、VGFT-OD-0603 試験では、ITV-1 製剤と申請製剤である ITV-2 製剤が用いられたが、1.5.3.1に述べたように、臨床試験を通じて使用された VEGF Trap-Eye の原薬製造方法及び製剤処方の変更は、VEGF Trap-Eye の薬理効果、薬物動態、及び免疫原性に影響を及ぼさないことが示された（図 1.5-2、2.5.2、2.5.3、2.5.4.1、2.7.2.2.4 参照）。

20 年 月、滲出型 AMD 患者を対象とした無作為化二重盲検第 II 相試験（VGFT-OD-0508 試験）では、VEGF Trap-Eye の IVT 反復投与における安全性、忍容性、及び生物学的作用を指標として、VEGF Trap-Eye の用法・用量の設定が検討された。その結果、投与初期（導入期）には 4 週ごとの投与が眼に対する効果の維持に必要であること、0.5mg 投与時から眼に対する効果が認められるが 2mg 投与と 4mg 投与時で認められた改善は同程度であったこと、至適投与間隔は 12 週未満であることが示唆された（図 1.5-2、2.5.4.1.1、2.7.6.10 参照）。

1.5.3.3.4 滲出型 AMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VGFT-OD-0605 (VIEW 1) 試験及び 311523 (VIEW 2) 試験)

滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験) は、VEGF Trap-Eye を IVT 投与した時の有効性、安全性及び忍容性について、実薬対照であるラニビズマブの 4 週ごと 0.5mg 投与に対する非劣性を検証する試験として計画された。これら 2 試験の実施方法及び解析方法は、実施地域及び信頼区間の調整等以外統一されている。VIEW 1 試験は 2011 年 1 月から、VIEW 2 試験は 2012 年 1 月からそれぞれ開始された (図 1.5- 2、2.5.4.2.1、2.7.6.11、2.7.6.12 参照)。

第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験) では、有効性の主要評価項目である「52 週目に視力を維持 (ベースライン値と比較した場合の視力低下が ETDRS チャートによる判読文字数 15 文字未満と定義) している被験者の割合」において、VEGF Trap-Eye のすべての投与群においてラニビズマブ群に対する非劣性が一貫して示された。各試験におけるすべての比較において、ラニビズマブ群と各 VEGF Trap-Eye 群の差の信頼区間 (CI) の上限値 (3.1%以下) は、あらかじめ設定された非劣性の限界値 (10%) より低かった。副次評価項目も含めた視力に関する評価項目では、VEGF Trap-Eye 8 週ごと (VEGF Trap として) 2mg 投与 (2Q8) 群 (以下、同様) の有効性が、ラニビズマブ 4 週ごと 0.5mg 投与 (RQ4) 群と同程度の有効性であることが明確に示された。VEGF Trap-Eye 2mg を高頻度に投与したほうが一部の患者によりよい結果をもたらす可能性は否定できないものの、2Q8 群の多くの被験者の視力及び CNV 病変の形態学的変化において良好で持続的な改善が認められた。このデータより、ラニビズマブによる治療では、再投与基準による評価あるいは投与のために毎月の来院が必要であるのに対し、VEGF Trap-Eye による治療では 2 ヶ月ごとの来院が可能であることが示された (2.5.4.2、2.5.4.3 参照)。

また、第Ⅲ相試験における 2 年間の結果から、いずれの投与群においても 52 週～96 週までの間に BCVA 文字数がわずかに低下する傾向が見られ、固定用法によって能動的に治療をおこなう (proactive treatment) 投与方法のほうが、症状や検査所見の悪化に伴い治療をおこなう (reactive treatment) よりも、有効性の維持に関しては優れていることが示唆された。さらに、VEGF Trap-Eye 2mg 投与を受けた被験者の約半数は、2 年目には 12 週ごとの投与によって良好な視力の維持が可能であったことから、病状の安定した患者では 3 ヶ月ごとの投与で治療が可能であると考えられた (2.5.4.3 参照)。

第Ⅲ相試験から得られた安全性プロファイルは他の試験から得られたものと同様であり、VEGF Trap-Eye の忍容性は良好で、安全性プロファイルは容認可能なものであり、VEGF Trap-Eye 各群の、眼あるいは眼以外の試験治療下で発現した有害事象 (Treatment-emergent adverse event、以下 TEAE) に、ラニビズマブ (RQ4) 群との差はみられなかった。また、2 年間でみられた TEAE は 1 年目にみられた TEAE とほぼ同様であり、VEGF Trap-Eye の長期投与継続によって新たに報告された事象又は高頻度に認められた事象はなかった (2.5.5.12 参照)。

有効性評価における内因性及び外因性の民族的要因について詳細に検討した結果、日本人と外国人で著しく異なる民族的要因はないと考えられた。よって、本邦においては、国内では第Ⅰ相試験及び用量設定試験を実施せず、国外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の成績を基に設定された用法・用量で国際共同第Ⅲ相試験に参加し、得られた試験結果から、本剤の日本人被験者における有効性及び安全性を評価することは可能であると判断し、PMDA に相談を行った。その助言も踏まえ、本邦からも VIEW 2 試験に参加することとした (2.5.1.3.3、2.5.4.1.2.3 参照)。

VIEW 2 試験に割り付けられた被験者 (以下、日本人) 101 例について、部分集団解析を行った。有効性の主要評価項目である 52 週目に視力を維持している被験者の割合は、VEGF Trap-Eye の投与群 (0.5Q4、2Q4、2Q8) すべてにおいて、いずれも 100%で、RQ4 群では 96%であった。ラ

ニビズマブ群と各投与群の差の 95%信頼区間の上限は 3.68%で、非劣性の限界値 10%を下回った。薬食審査発第 0928010 号『国際共同試験に関する基本的考え方について』に基づいて全集団での結果の各地域への外挿性について評価したとき、有効性の主要な解析結果において、日本人被験者集団と VIEW 2 試験全体の集団で、結果の一貫性が確認された。また、すべての副次評価項目において VEGF Trap-Eye 3 群のいずれかの投与群がラニビズマブ群に対して、一貫して数値的又は統計学的に優れていることを示す結果は得られなかった。安全性に関しても、日本人に特有の有害事象は報告されておらず、その忍容性は良好であり、VIEW 2 試験全体の集団と比べて臨床的に意味のある差は認められなかった (2.5.4.2.3、2.5.4.3、2.5.5.11、2.5.5.12 参照)。

以上より、日本人を含む滲出型 AMD 患者を対象として、VEGF Trap-Eye (VEGF Trap として 2mg) を、導入期の投与後の維持期において 2 ヶ月 (8 週) ごとに 1 回 IVT 投与したとき、ラニビズマブ 0.5mg を 1 ヶ月 (4 週) ごとに 1 回投与で得られる有効性と同程度の有効性を示し、また、眼あるいは眼以外の試験治療下で発現した有害事象 (TEAE) に差は認められず、高い安全性と忍容性を示すことが確認された (2.5.6 参照)。

1.5.3.3.5 臨床データパッケージ

本剤の承認申請資料として提出する臨床データパッケージは、表 1.5- 2に示す臨床試験及びそれらの併合解析の成績を評価資料として構成される (2.5.1.3.2、2.7.3.1.1、2.7.4.1.1.2 参照)。

表 1.5- 2 臨床データパッケージを構成する臨床試験 評価資料一覧

相	試験番号 (試験の略称)	実施地域	試験目的 (デザイン)	原薬製造方法 及び 製剤	被験者数 ^[a] 及び 用法 ^[b] ・用量	報告書
I	VGFT-OD-0502 (502 試験) パート A	米国	安全性、忍容性及 び生物学的作用 検討試験（非盲検 試験）	原薬：IVT P1 又は IVT P2 製剤：ITV-1	21 例：単回 0.05mg ～ 4mg	5.3.3.2-2、 VGFT-OD-0502 パート A
	VGFT-OD-0502 (502 試験) パート B		ペガブタニブとの 安全性比較試験 （無作為化二重盲 検試験）		1 例：単回 2mg 1 例：ペガブタニブ 0.3mg	5.3.3.2-3、 同上/ パート B
	VGFT-OD-0502 (502 試験) パート C		安全性、忍容性及 び生物学的作用 検討試験（無作為 化二重盲検試験）		28 例：最大 2 回投与 0.15mg 又は 4mg	5.3.3.2-4、 同上/ パート C
	VGFT-OD-0603 (603 試験)	米国	安全性・忍容性、 PK 及び生物学的作 用による製剤比較 試験（無作為化二 重盲検試験）	原薬：IVT P2 又は IVT P3 製剤：ITV-1 又は ITV-2	20 例：ITV-1 製剤又は ITV-2 製剤 4mg を 4 週 ごとに計 3 回、12 週 以降 PRN 投与	5.3.3.2-5、 VGFT-OD-0603
II	VGFT-OD-0508 (508 試験)	米国	有効性・安全性に よる用法・用量検 討試験（無作為化 二重盲検試験）	原薬：IVT P2 製剤：ITV-1	159 例：0.5mg、2mg、 4mg のいずれかの用量 で 4 週又は 12 週ごと に 12 週まで投与後、 16～52 週まで PRN 投 与	5.3.5.1-1、 VGFT-OD-0508 /14394
III	VGFT-OD-0605 ^[c] (VIEW 1 試験)	米国、 カナダ	ラニビズマブに対 する非劣性の検証 的試験（無作為化 二重盲検実薬対照 試験）	原薬：IVT P3 製剤：ITV-2	1217 例：0.5mg 又は 2mg を 4 週ごとに 12 週まで投与後、0.5mg 又は 2mg を 4 週ごと あるいは 2mg を 8 週ご とに 16 週～52 週まで 投与 52 週以降は PRN 投与	5.3.5.1-2、 5.3.5.1-5、 VGFT-OD-0605
	311523 ^[c] (VIEW 2 試験)	欧州、 日本、 他 9 カ国			1240 例：VIEW 1 試験 に同じ。	5.3.5.1-3、 5.3.5.1-5、 5.3.5.1-6、 /311523

[a] すべての評価資料の対象患者は、中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD。

[b] すべての評価資料の投与経路は、IVT 投与。

[c] VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験は、1 年目の主要評価をもって 2011 年 6 月に医薬品製造販売承認申請後、
2011 年 6 月に試験終了。

以上の評価資料の他、臨床評価に係わる参考資料として、健康被験者を対象とした全身投与第 I 相試験（PDY6656 試験、PDY6655 試験）、滲出型 AMD 患者を対象とした全身投与試験（VGFT-OD-0305 試験、VGFT-OD-0306 試験）、滲出型 AMD 患者を対象とした長期安全性試験（VGFT-OD-0702 試験、VGFT-OD-0910 試験）及びその PK サブスタディ（VGFT-OD-0702PK 試験）、滲出型 AMD 以外の適応症の患者を対象とした試験（VGFT-OD-0307 試験、VGFT-OD-0512 試験、VGFT-OD-0706 試験、VGFT-OD-0819（COPERNICS）試験、14130（GALILEO）試験）を用いた（2.5.1.3.2、2.7.2.2.1、2.7.3.1.1、2.7.4.1.1.2 参照）。

1.5.3.4 医薬品製造販売承認申請

2011 年 6 月に、非臨床試験成績及び国内外の臨床試験成績等を踏まえ医薬品製造販売承認申請を行った。

販売名、効能・効果及び用法・用量については、審査過程における照会事項の内容、さらに日本の眼科診療における医療環境等を踏まえて検討を行った。以下に本承認申請の概略を示す（表 1.5- 3、1.8 参照）。

表 1.5- 3 承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品、新有効成分含有医薬品
販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL（バイアル製剤）、 アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL（PFS 製剤）
一般名	afibercept（INN）/アフリベルセプト（遺伝子組換え）（JAN）
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
用法・用量	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg（0.05mL）を 1 ヶ月ごとに 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、2 ヶ月ごとに 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。

1.5.3.5 その他の眼科領域の適応症に関する臨床開発状況

本剤に関しては、今回の承認申請適応症である「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」の他に、Regeneron 社と BHC 社の共同開発により、表 1.5- 4に示す眼科領域の適応症に対して国際的な臨床開発が進められている。

表 1.5- 4 BHC 社及び Regeneron 社の共同開発により現在開発中の眼科領域の適応症*

適応症
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 (CRVO) [a]
[b]
糖尿病黄斑浮腫 (DME) [c]
[d]

*: 20 年 月末現在

[a] 20 年 月より、 「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 (CRVO) 」患者を対象とした である。

[b] 20 年 月より、 である。

[c] 20 年 月より、 「糖尿病黄斑浮腫 (DME) 」患者を対象とした である。また、20 年 月より、 である。

[d] 20 年 月より、 である。

開発の経緯図

品質試験	物理化学的性質		実施
	規格・試験方法		国外
	安定性試験	原薬	国外
		製剤(シリンジ)	国外
		製剤(バイアル)	国外
非臨床試験	薬効薬理試験		国外
	安全性薬理試験		国外
	ADME試験		国外
	単回投与毒性試験		国外
	反復投与毒性試験		国外
	その他(生殖発生・局所刺激性試験)		国外
臨床試験	評価資料	第Ⅰ相試験(AMD) / VGFT-OD-0502 (502 試験)	国外
		第Ⅰ相試験(AMD) / VGFT-OD-0603 (603 試験)	国外
		第Ⅱ相試験(AMD) / VGFT-OD-0508 (508 試験)	国外
		第Ⅲ相試験(AMD) / VGFT-OD-0605 (VIEW 1 試験)	国外
		第Ⅲ相試験(AMD) / 311523 (VIEW 2 試験)	国外・国内
	参考資料	第Ⅰ相試験(健康成人) / PDY6655	国外
		第Ⅰ相試験(健康成人) / PDY6656	国外
		第Ⅰ相試験(AMD) / VGFT-OD-0305	国外
		第Ⅰ相試験(AMD) / VGFT-OD-0306	国外
		第Ⅱ相長期投与試験(AMD) / VGFT-OD-0702	国外
		第Ⅰ相試験(DME) / VGFT-OD-0512	国外
		第Ⅰ相試験(DME) / VGFT-OD-0307	国外
		第Ⅱ相試験(DME) / VGFT-OD-0706	国外
		第Ⅲ相試験(CRVO) / VGFT-OD-0819 (COPERNICS)	国外
		第Ⅲ相試験(CRVO) / 14130 (GALILEO)	国外・国内

図 1.5- 2 VEGF Trap-Eye 開発の経緯図

(注) 図内の数字は、各試験・研究の開始月及び終了月を示し、臨床試験の場合は被験者の初回来院月及び最終来院月を示す。(20 年 月末現在)

1.5.4 本剤の特徴及び有用性

1.5.4.1 非臨床的特徴及び有用性

- VEGF Trap は、検討した VEGF-A のすべてのアイソフォーム、VEGF-B 及び PlGF に特異的に結合し、VEGF 及び PlGF を不活化する新規の抗 VEGF 薬である。

VEGF Trap は、現在利用可能な抗 VEGF 薬であるラニビズマブ及びペガブタニブとは異なり、検討した VEGF-A のすべてのアイソフォーム及び VEGF-B に結合するばかりでなく、PlGF にも結合し、これらを特異的に不活化する新規の抗 VEGF 薬である。ヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B₍₁₀₋₁₀₈₎ 及びヒト PlGF-2 と結合するときの VEGF Trap の解離定数 (K_D) は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.92pM 及び 39 pM であり、高い結合親和性を示した (2.5.1.3.1、2.6.2.1 参照)。PlGF は VEGF と相乗的に血管の透過性を高め、眼の血管新生の病態に一定の役割を果たすことが知られている (2.5.1.1.3 参照)。

- VEGF Trap は、眼血管新生モデル及び血管漏出モデルを用いた非臨床試験において、病的な血管新生又は血管漏出による浮腫形成を効果的に抑制し、それらの実験モデルに付随する眼の炎症を回復させた。

VEGF Trap は、げっ歯類の糖尿病性及び虚血性網膜症モデル、角膜傷害モデル、並びに滲出型 AMD に類似した CNV のげっ歯類及び霊長類モデルなど、検討したすべての眼血管新生モデル及び血管漏出モデルを用いた非臨床薬理試験において、病的な血管新生又は血管漏出による浮腫形成を効果的に抑制することが確認された。特に、VEGF Trap を IVT 投与することにより、げっ歯類糖尿病モデルの網膜における血管漏出、及び霊長類モデルにおけるレーザー誘発活動性 CNV の速やかな回復が示された。また、VEGF Trap は、眼血管新生モデル及び血管漏出モデルに付随する眼の炎症を回復させた (2.6.2.6 参照)。

- VEGF Trap は、IVT 投与により、抗 VEGF 薬に特有な全身性の作用を発現させることなく、網膜の病的な血管漏出及び血管新生を局所的に抑制する。

VEGF Trap を低用量で IVT 投与したときの全身曝露量は低いことから、血圧の上昇又は創傷治癒の抑制といった抗 VEGF 薬に特有な全身性の作用を発現させることなく、網膜の病的な血管漏出及び血管新生を効果的に抑制する (2.6.2.6 参照)。

1.5.4.2 臨床的特徴及び有用性

- 滲出型 AMD の患者に、VEGF Trap-Eye 2mg を、導入期の投与後の維持期において 8 週ごとに IVT 投与することにより、ラニビズマブ 0.5mg を 4 週ごとに IVT 投与したときと同程度の視力の維持効果を 52 週目において示した (2.5.4.2.2.1 参照)。
- 滲出型 AMD の患者に、VEGF Trap-Eye 2mg を、導入期の投与後の維持期において 8 週ごとに IVT 投与することにより、ラニビズマブ 0.5mg を 4 週ごとに IVT 投与したときと同程度の「視力が 15 文字以上改善した被験者の割合」を 52 週目において示した (2.5.4.2.2.2 参照)。

- 滲出型 AMD の患者に、VEGF Trap-Eye 2mg を、導入期の投与後の維持期において 8 週ごとに IVT 投与することにより、ラニビズマブ 0.5mg を 4 週ごとに IVT 投与したときと同程度の最高矯正視力 (BCVA) の改善を 52 週目において示した (2.5.4.2.2.2 参照)。
- 滲出型 AMD の患者に、VEGF Trap-Eye 2mg を、導入期の投与後の維持期において 8 週ごとに 52 週間 IVT 投与した後、再投与基準に従って必要に応じ、随時 (PRN) 投与 (ただし、投与間隔は最長 12 週を超えない) したとき、52 週～96 週までの間に BCVA 文字数がわずかに低下する傾向が認められた。その結果、症状や検査所見の悪化に伴い治療をおこなう (reactive treatment) よりも、固定用法によって能動的に治療をおこなう (proactive treatment) 投与方法のほうが、有効性の維持に関しては優れていることが示唆された (2.5.4.3 参照)。
- 滲出型 AMD の患者に、VEGF Trap-Eye 2mg を、導入期の投与後の維持期において 8 週ごとに 52 週間 IVT 投与した後、再投与基準に従って必要に応じ、随時 (PRN) 投与 (ただし、投与間隔は最長 12 週を超えない) したとき、52 週～96 週まで VEGF Trap-Eye 2mg 投与を受けた被験者の約半数は、2 年目には 12 週ごとの投与によって良好な視力の維持が可能であったことから、病状の安定した患者では 3 ヶ月ごとの投与で治療が可能であると考えられた (2.5.4.3 参照)。
- 滲出型 AMD の患者に、VEGF Trap-Eye 2mg を、導入期の投与後の維持期において 8 週ごとに IVT 投与する用法・用量は、ラニビズマブ 0.5mg を 4 週ごとに IVT 投与したときと同程度の安全性及び忍容性を示した (2.5.5.12 参照)。
- VEGF Trap-Eye は、腎機能、肝機能あるいは糖尿病の状態に関係なく、滲出型 AMD に対して有効であることが示された (2.5.6.1 参照)。
- VEGF Trap-Eye の PFS 製剤である「アイリーア硝子体内注射用キット」では、IVT 投与をより簡便かつ衛生的に行うことを可能にし、IVT 投与における感染リスクの軽減が期待される (2.5.5.10、2.5.5.12 参照)。

以上より、VEGF Trap-Eye は、新規の抗 VEGF 薬として、現在、国内外で滲出型 AMD に対する最も有効な治療とされているラニビズマブと同程度の有効性と安全性を示したことから、医療現場における滲出型 AMD 治療の新たな選択肢と成り得ると考えられる。さらに、本剤の用法・用量 (案) 「アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2mg (0.05mL) を 1 ヶ月ごとに 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、2 ヶ月ごとに 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。」に従い IVT 投与することにより、有効性を維持したまま、1 ヶ月ごとの投与よりも IVT 投与頻度及び来院頻度を減らせることから、患者及び医療現場の負担を軽減できる。また、毎月 1 回の IVT 投与よりも、IVT 投与に関連する有害事象発現リスクの低下が期待できることから、当該適応における第 1 選択薬となりうると考えられる。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

外国での申請 及び 承認取得状況を以下に示す。

表 1.6-1 外国での申請・使用状況 【滲出型加齢黄斑変性】（20 年 月 日現在）

国名	申請年月日	承認年月日	用法・用量	効能・効果
米国	2011 年 2 月 17 日	2011 年 11 月 18 日	EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg (0.05mL または50μL) である。 最初の12週間（3ヵ月間）は4週ごと（1ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与し、その後、8週ごと（2ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与する。 EYLEA は、アフリベルセプトとして 2mgを4週ごと（1ヵ月）の間隔で投与することもできるが、8週ごと（2ヵ月）の間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果は示されていない。	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性
オーストラリア	2011 年 3 月 7 日	2012 年 3 月 7 日	EYLEAの用量は50μL（アフリベルセプトとして2mg）である。 月 1 回、連続 3 ヶ月間の硝子体内注射から開始し、その後、2 ヶ月ごとに 1 回硝子体内注射する。	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性
コロンビア	2011 年 9 月 16 日	2012 年 6 月 19 日	EYLEAの用量は50μL（アフリベルセプトとして2mg）である。 月 1 回、連続 3 ヶ月間の硝子体内注射から開始し、その後、2 ヶ月ごとに 1 回硝子体内注射する。	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性

表 1.6-1 外国での申請・使用状況 【滲出型加齢黄斑変性】 (20 年 月 日現在) [続き]

国名	申請年月日	承認年月日	用法・用量	効能・効果
EU (中央審査方式)	20 年 月 日	審査中	EYLEAの推奨用量は、50 μ L (アフリベルセプトとして2mg) である。	新生血管を伴う (滲出型) 加齢 黄斑変性
	20 年 月 日	審査中	月1回、連続3ヵ月間の硝子体内注射から開始し、その後、2ヵ月ごとに1回硝子体内注射する。	
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 日	審査中		
	20 年 月 月	審査中	#	#
	20 年 月 日	審査中	#	#

表 1.6-2 外国での申請・使用状況 【網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫】 (20 年 月 日現在)

国名	申請年月日	承認年月日	用法・用量	効能・効果
米国	20 年 月 日	審査中	【申請時：第Ⅲ相試験の24週間のデータに基づく】 EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg (0.05mL) である。4週ごと(1ヵ月)に1回硝子体内注射により投与する。	網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

1.6.2 主たる使用国での添付文書

- － 企業中核データシート
- － 米国での添付文書

Company Core Data Sheet

EYLEA^{*)}

Aflibercept

2 mg / 0.05 mL solution for injection

Version ■

dated: ■ 20■

■
■
■

^{*)} Also marketed under the following national trade names: Eylia

Table of Contents

1.		3
2.		3
3.		3
4.		3
4.1		3
4.2		3
4.3		4
4.4		5
4.5		5
4.6		5
4.7		6
4.8		6
4.9		8
5.		9
5.1		9
5.2		9
5.3		9
6.		10
6.1		10
6.2		10
6.3		10
6.4		10
6.5		10
6.6		11
7.		16
7.1		16
7.2		22

1. [REDACTED]

[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

4.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.2 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.3 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3 [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

4.4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5

[REDACTED]

4.6

[REDACTED]

[REDACTED]

4.6.1

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.6.2

[REDACTED]

[REDACTED]

4.6.3

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.7

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

4.8

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

4.9

5.1

5.1.1

5.1.2

5.1.3

5.2

5.3

[REDACTED]

6. [REDACTED]

6.1 [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

6.2 [REDACTED]

[REDACTED]

6.3 [REDACTED]

[REDACTED]

6.4 [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

6.5 [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.6

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

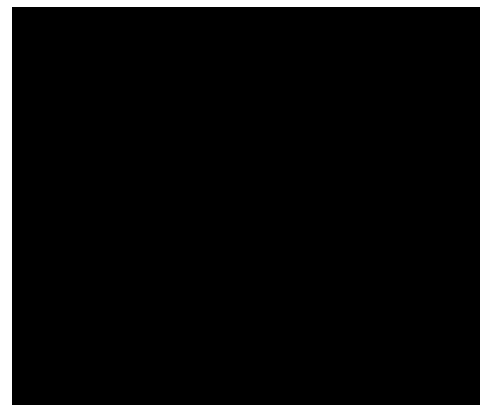


■ [REDACTED]

■ [REDACTED]
[REDACTED]

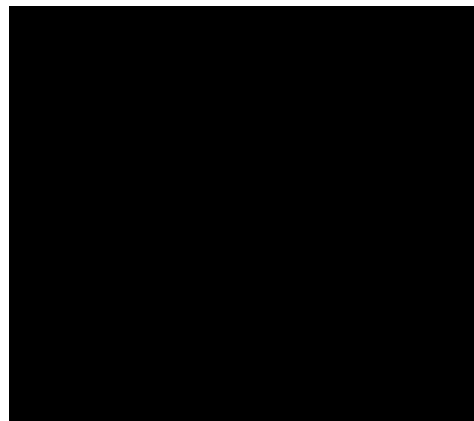
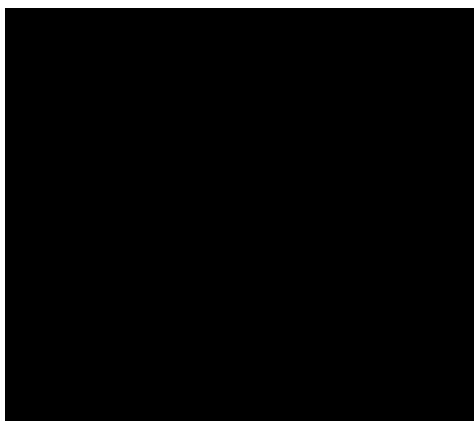


■ [REDACTED]
[REDACTED]



■ [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]



7. [REDACTED]

7.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EYLEA safely and effectively. See full prescribing information for EYLEA.

EYLEA™ (afibercept) Injection For Intravitreal Injection

Initial U.S. Approval: 2011

INDICATIONS AND USAGE

EYLEA is indicated for the treatment of patients with Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For ophthalmic intravitreal injection only. (2.1)
- The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL) administered by intravitreal injection every 4 weeks (monthly) for the first 3 months, followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). (2.2)
- Although EYLEA may be dosed as frequently as 2 mg every 4 weeks (monthly), additional efficacy was not demonstrated when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

40 mg/mL solution for intravitreal injection in a single-use vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Ocular or periocular infection (4.1)
- Active intraocular inflammation (4.2)
- Hypersensitivity (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Endophthalmitis and retinal detachments may occur following intravitreal injections. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay and should be managed appropriately. (5.1)
- Increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of an intravitreal injection. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥5%) reported in patients receiving EYLEA were conjunctival hemorrhage, eye pain, cataract, vitreous detachment, vitreous floaters, and increased intraocular pressure. (6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Regeneron at 1-855-395-3248 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 11/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Information
- 2.2 Dosing
- 2.3 Preparation for Administration
- 2.4 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Ocular or Periocular Infections
- 4.2 Active Intraocular Inflammation
- 4.3 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments
- 5.2 Increase in Intraocular Pressure
- 5.3 Thromboembolic Events

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Injection Procedure

- 6.2 Clinical Studies Experience

- 6.3 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EYLEA is indicated for the treatment of patients with Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Information

FOR OPHTHALMIC INTRAVITREAL INJECTION ONLY. EYLEA must only be administered by a qualified physician.

2.2 Dosing

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection every 4 weeks (monthly) for the first 12 weeks (3 months), followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). Although EYLEA may be dosed as frequently as 2 mg every 4 weeks (monthly), additional efficacy was not demonstrated when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks [see *Clinical Studies* (14)].

2.3 Preparation for Administration

EYLEA should be inspected visually prior to administration. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, the vial must not be used.

Using aseptic technique, the intravitreal injection should be performed with a 30-gauge x ½-inch injection needle.

Vial

The glass vial is for single use only.

- Remove the protective plastic cap from the vial (see Figure 1).

Figure 1



- Clean the top of the vial with an alcohol wipe (see Figure 2).

Figure 2



- Remove the 19-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle from its pouch and remove the 1-mL syringe supplied in the carton from its pouch. Attach the filter needle to the syringe by twisting it onto the Luer lock syringe tip (see Figure 3).

Figure 3



4. Push the filter needle into the center of the vial stopper until the needle touches the bottom edge of the vial.
5. Using aseptic technique withdraw all of the EYLEA vial contents into the syringe, keeping the vial in an upright position, slightly inclined to ease complete withdrawal (see Figure 4).

Figure 4



6. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
7. Remove the filter needle from the syringe and properly dispose of the filter needle. **Note:** Filter needle is **not** to be used for intravitreal injection.
8. Remove the 30-gauge x 1/2-inch injection needle from the plastic pouch and attach the injection needle to the syringe by firmly twisting the injection needle onto the Luer lock syringe tip (see Figure 5).

Figure 5



9. When ready to administer EYLEA, remove the plastic needle shield from the needle.
10. Holding the syringe with the needle pointing up, check the syringe for bubbles. If there are bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top (see Figure 6).

Figure 6



11. To eliminate all of the bubbles and to expel excess drug, SLOWLY depress the plunger so that the plunger tip aligns with the line that marks 0.05 mL on the syringe (see Figures 7 and 8).

Figure 7

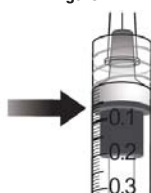
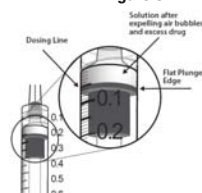


Figure 8



2.4 Administration

The intravitreal injection procedure should be carried out under controlled aseptic conditions, which include surgical hand disinfection and the use of sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent). Adequate anesthesia and a topical broad-spectrum microbicide should be given prior to the injection.

Immediately following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation

in intraocular pressure. Appropriate monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head or tonometry. If required, a sterile paracentesis needle should be available.

Following intravitreal injection, patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment (e.g., eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay [see *Patient Counseling Information* (17)].

Each vial should only be used for the treatment of a single eye. If the contralateral eye requires treatment, a new vial should be used and the sterile field, syringe, gloves, drapes, eyelid speculum, filter, and injection needles should be changed before EYLEA is administered to the other eye.

After injection, any unused product must be discarded.

No special dosage modification is required for any of the populations that have been studied (e.g., gender, elderly).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Single-use, glass vial designed to provide 0.05 mL of 40 mg/mL solution for intravitreal injection.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Ocular or Periocular Infections

EYLEA is contraindicated in patients with ocular or periocular infections.

4.2 Active Intraocular Inflammation

EYLEA is contraindicated in patients with active intraocular inflammation.

4.3 Hypersensitivity

EYLEA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to aflibercept or any of the excipients in EYLEA.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments

Intravitreal injections, including those with EYLEA, have been associated with endophthalmitis and retinal detachments [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Proper aseptic injection technique must always be used when administering EYLEA. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay and should be managed appropriately [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Patient Counseling Information* (17)].

5.2 Increase in Intraocular Pressure

Acute increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of intravitreal injection, including with EYLEA [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Sustained increases in intraocular pressure have also been reported after repeated intravitreal dosing with VEGF inhibitors. Intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head should be monitored and managed appropriately [see *Dosage and Administration* (2.4)].

5.3 Thromboembolic Events

There is a potential risk of arterial thromboembolic events (ATEs) following intravitreal use of VEGF inhibitors, including EYLEA. ATEs are defined as nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, or vascular death (including deaths of unknown cause). The incidence in the VIEW1 and VIEW2 wet AMD studies during the first year was 1.8% (32 out of 1824) in the combined group of patients treated with EYLEA [see *Clinical Studies* (14)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in detail in other sections of the labeling:

- Endophthalmitis and retinal detachments [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Increased intraocular pressure [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Thromboembolic events [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

The most common adverse reactions (≥5%) reported in patients receiving EYLEA were conjunctival hemorrhage, eye pain, cataract, vitreous detachment, vitreous floaters, and increased intraocular pressure.

6.1 Injection Procedure

Serious adverse reactions related to the injection procedure have occurred in <0.1% of intravitreal injections with EYLEA including endophthalmitis, traumatic cataract, and increased intraocular pressure.

6.2 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect exposure to EYLEA in 1824 patients with wet AMD, including 1223 patients treated with the 2-mg dose, in 2 double-masked, active-controlled clinical studies (VIEW1 and VIEW2) for 12 months [see *Clinical Studies* (14)].

Table 1: Most Common Adverse Reactions (≥1%) in Phase 3 wet AMD studies

Adverse Reactions	EYLEA (N=1824)	Active Control (ranibizumab) (N=595)
Conjunctival hemorrhage	25%	28%
Eye pain	9%	9%
Cataract	7%	7%
Vitreous detachment	6%	6%
Vitreous floaters	6%	7%
Intraocular pressure increased	5%	7%
Conjunctival hyperemia	4%	8%
Corneal erosion	4%	5%
Detachment of the retinal pigment epithelium	3%	3%
Injection site pain	3%	3%
Foreign body sensation in eyes	3%	4%
Lacrimation increased	3%	1%
Vision blurred	2%	2%
Retinal pigment epithelium tear	2%	1%
Injection site hemorrhage	1%	2%
Eyelid edema	1%	2%
Corneal edema	1%	1%

Less common serious adverse reactions reported in <1% of the patients treated with EYLEA were retinal detachment, retinal tear, and endophthalmitis. Hypersensitivity has also been reported in less than 1% of the patients treated with EYLEA.

6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for an immune response in patients treated with EYLEA. The immunogenicity of EYLEA was evaluated in serum samples. The immunogenicity data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to EYLEA in immunoassays. The detection of an immune response is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assays used, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to EYLEA with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

In the phase 3 studies, the pre-treatment incidence of immunoreactivity to EYLEA was 1% to 3% across treatment groups. After dosing with EYLEA for 52 weeks, antibodies to EYLEA were detected in a similar percentage range of patients. There were no differences in efficacy or safety between patients with or without immunoreactivity.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. Aflibercept produced embryo-fetal toxicity when administered during organogenesis in pregnant rabbits at intravenous doses of 3 to 60 mg/kg. A series of external, visceral, and skeletal malformations were observed in the fetuses. The maternal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was 3 mg/kg, whereas the fetal NOAEL was below 3 mg/kg. At this dose, the systemic exposures based on C_{max} and AUC for free aflibercept were approximately 2900 times and 600 times higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. EYLEA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

It is unknown whether aflibercept is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, a risk to the breastfed child cannot be excluded. EYLEA is not recommended during breastfeeding. A decision must be made whether to discontinue nursing or to discontinue treatment with EYLEA, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EYLEA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In the clinical studies, approximately 89% (1616/1817) of patients randomized to treatment with EYLEA were ≥65 years of age and approximately 63% (1139/1817) were ≥75 years of age. No significant differences in efficacy or safety were seen with increasing age in these studies.

11 DESCRIPTION

EYLEA (aflibercept) is a recombinant fusion protein consisting of portions of human VEGF receptors 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1 formulated as an iso-osmotic solution for intravitreal administration. Aflibercept is a dimeric glycoprotein with a protein molecular weight of 97 kilodaltons (kDa) and contains glycosylation, constituting an additional 15% of the total molecular mass, resulting in a total molecular weight of 115 kDa. Aflibercept is produced in recombinant Chinese hamster ovary (CHO) cells.

EYLEA is a sterile, clear, and colorless to pale yellow solution. EYLEA is supplied as a preservative-free, sterile, aqueous solution in a single-use, glass vial designed to deliver 0.05 mL (50 microliters) of EYLEA (40 mg/mL in 10 mM sodium phosphate, 40 mM sodium chloride, 0.03% polysorbate 20, and 5% sucrose, pH 6.2).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and placental growth factor (PlGF) are members of the VEGF family of angiogenic factors that can act as mitogenic, chemotactic, and vascular permeability factors for endothelial cells. VEGF acts via two receptor tyrosine kinases, VEGFR-1 and VEGFR-2, present on the surface of endothelial cells. PlGF binds only to VEGFR-1, which is also present on the surface of leucocytes. Activation of these receptors by VEGF-A can result in neovascularization and vascular permeability.

Aflibercept acts as a soluble decoy receptor that binds VEGF-A and PlGF, and thereby can inhibit the binding and activation of these cognate VEGF receptors.

12.2 Pharmacodynamics

In the phase 3 studies anatomic measures of disease activity improved similarly in all treatment groups from baseline to week 52. Anatomic data were not used to influence treatment decisions.

12.3 Pharmacokinetics

EYLEA is administered intravitreally to exert local effects in the eye. In patients with wet AMD, following intravitreal administration of EYLEA, a fraction of the administered dose is expected to bind with endogenous VEGF in the eye to form an inactive aflibercept: VEGF complex. Once absorbed into the systemic circulation, aflibercept presents in the plasma as free aflibercept (unbound to VEGF) and a more predominant stable inactive form with circulating endogenous VEGF (i.e., aflibercept: VEGF complex).

Absorption/Distribution

Following intravitreal administration of 2 mg per eye of EYLEA to patients with wet AMD, the mean C_{max} of free aflibercept in the plasma was 0.02 mcg/mL (range: 0 to 0.054 mcg/mL) and was attained in 1 to 3 days. The free aflibercept plasma concentrations were undetectable two weeks post-dosing in all patients. Aflibercept did not accumulate in plasma when administered as repeated doses intravitreally every 4 weeks. It is estimated that after intravitreal administration of 2 mg to patients, the mean maximum plasma concentration of free aflibercept is more than 100 fold lower than the concentration of aflibercept required to half-maximally bind systemic VEGF.

The volume of distribution of free aflibercept following intravenous (I.V.) administration of aflibercept has been determined to be approximately 6L.

Metabolism/Elimination

Aflibercept is a therapeutic protein and no drug metabolism studies have been conducted. Aflibercept is expected to undergo elimination through both target-mediated disposition via binding to free endogenous VEGF and metabolism via proteolysis. The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of free aflibercept in plasma was approximately 5 to 6 days after I.V. administration of doses of 2 to 4 mg/kg aflibercept.

Specific Populations

Renal Impairment

Pharmacokinetic analysis of a subgroup of patients (n=492) in one Phase 3 study, of which 43% had renal impairment (mild n=120, moderate n=74, and severe n=16), revealed no differences with respect to plasma concentrations of free aflibercept after intravitreal administration every 4 or 8 weeks. No dose adjustment based on renal impairment status is needed.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been conducted on the mutagenic or carcinogenic potential of aflibercept. Effects on male and female fertility were assessed as part of a 6-month study in monkeys with intravenous administration of aflibercept at doses ranging from 3 to 30 mg/kg. Absent

or irregular menses associated with alterations in female reproductive hormone levels and changes in sperm morphology and motility were observed at all dose levels. In addition, females showed decreased ovarian and uterine weight accompanied by compromised luteal development and reduction of maturing follicles. These changes correlated with uterine and vaginal atrophy. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. Based on C_{max} and AUC for free aflibercept observed at the lowest dose used of 3 mg/kg, the systemic exposures were approximately 4900 times and 1500 times higher, respectively, than the exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. All changes were reversible.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Erosions and ulcerations of the respiratory epithelium in nasal turbinates in monkeys treated with aflibercept intravitreally were observed at intravitreal doses of 2 or 4 mg/eye. At the NOAEL of 0.5 mg/eye in monkeys, the systemic exposure was 42 times and 56 times higher based on C_{max} and AUC, respectively, than the exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. Similar effects were not seen in clinical studies [see *Clinical Studies* (14)].

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of EYLEA were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, active-controlled studies in patients with wet AMD. A total of 2412 patients were treated and evaluable for efficacy (1817 with EYLEA) in the two studies (VIEW1 and VIEW2). In each study, patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to 1 of 4 dosing regimens: 1) EYLEA administered 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses (EYLEA 2Q8); 2) EYLEA administered 2 mg every 4 weeks (EYLEA 2Q4); 3) EYLEA 0.5 mg administered every 4 weeks (EYLEA 0.5Q4); and 4) ranibizumab administered 0.5 mg every 4 weeks (ranibizumab 0.5 mg Q4). Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who maintained vision, defined as losing fewer than 15 letters of visual acuity at week 52 compared to baseline. Data are available through week 52. Both EYLEA 2Q8 and EYLEA 2Q4 groups were shown to have efficacy that was clinically equivalent to the ranibizumab 0.5 mg Q4 group.

Detailed results from the analysis of the VIEW1 and VIEW2 studies are shown in Table 2 and Figure 9 below.

Table 2: Efficacy Outcomes at Week 52 (Full Analysis Set with LOCF) in VIEW1 and VIEW2 Studies

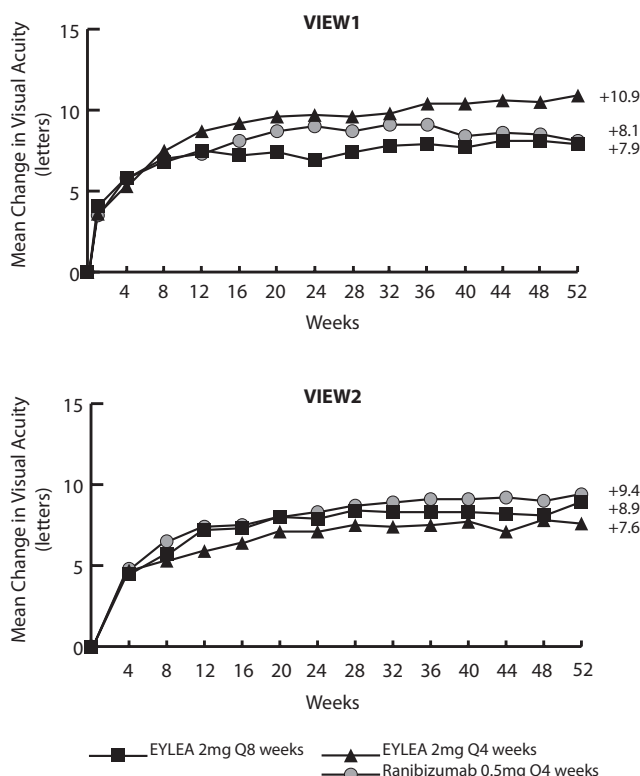
	VIEW1			VIEW2		
	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizumab 0.5 mg Q4 weeks	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizumab 0.5 mg Q4 weeks
Full Analysis Set	N=301	N=304	N=304	N=306	N=309	N=291
Efficacy Outcomes						
Proportion of patients who maintained visual acuity (%) (<15 letters of BCVA loss)	94%	95%	94%	95%	95%	95%
Difference ^b (%) (95.1% CI)	0.6 (-3.2, 4.4)	1.3 (-2.4, 5.0)		0.6 (-2.9, 4.0)	-0.3 (-4.0, 3.3)	
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline	7.9	10.9	8.1	8.9	7.6	9.4
Difference ^b in LS mean (95.1% CI)	0.3 (-2.0, 2.5)	3.2 (0.9, 5.4)		-0.9 (-3.1, 1.3)	-2.0 (-4.1, 0.2)	
Number of patients who gained at least 15 letters of vision from Baseline (%)	92 (31%)	114 (38%)	94 (31%)	96 (31%)	91 (29%)	99 (34%)
Difference ^b (%) (95.1% CI)	-0.4 (-7.7, 7.0)	6.6 (-1.0, 14.1)		-2.6 (-10.2, 4.9)	-4.6 (-12.1, 2.9)	

BCVA = Best Corrected Visual Acuity; CI = Confidence Interval; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LOCF = Last Observation Carried Forward (baseline values are not carried forward); 95.1% confidence intervals were presented to adjust for safety assessment conducted during the study.

^a After treatment initiation with 3 monthly doses

^b EYLEA group minus the ranibizumab group

Figure 9: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 52 in VIEW1 and VIEW2 Studies



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each Vial is for single eye use only. EYLEA is supplied in the following presentation [see *Dosage and Administration* (2.3) and (2.4)].

NDC NUMBER	CARTON TYPE	CARTON CONTENTS
61755-005-02	Vial	one single-use, sterile, 3-mL, glass vial containing a 0.278 mL fill of 40 mg/mL EYLEA one 19-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle for withdrawal of the vial contents one 30-gauge x ½-inch injection needle for intravitreal injection one 1-mL syringe for administration one package insert

Storage

EYLEA should be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do Not Freeze. Do not use beyond the date stamped on the carton and container label. Protect from light. Store in the original carton until time of use.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients may experience temporary visual disturbances after an intravitreal injection with EYLEA and the associated eye examinations [see *Adverse Reactions* (6)]. Patients should be advised not to drive or use machinery until visual function has recovered sufficiently.

In the days following EYLEA administration, patients are at risk of developing endophthalmitis or retinal detachment. If the eye becomes red, sensitive to light, painful, or develops a change in vision, the patient should seek immediate care from an ophthalmologist [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

REGENERON

Manufactured by:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591-6707
U.S. License Number 1760

EYLEA™ is a trademark of
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
© 2011, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
All rights reserved.
V1.0
Issue Date: November/2011
Initial U.S. Approval: 2011
Regeneron U.S. Patents 7,306,799; 7,531,173;
7,608,261; 7,070,959; 7,374,757; 7,374,758, and
other pending patents

主要な処方情報

以下の処方情報の要約には、EYLEA を安全かつ有効に使用するために必要な情報が全て記載されているわけではありません。EYLEA 全処方情報を参照ください。

EYLEA™（アフリベルセプト）注射液

硝子体内投与用

米国における承認：2011 年

効能・効果

EYLEA は新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）患者への治療に用いられる。(1)

用法・用量

- ・ 硝子体内投与のみ。(2.1)
- ・ EYLEA の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg (0.05mL) である。最初の 3 ヶ月間は 4 週ごと（1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与する。(2.2)
- ・ EYLEA は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと（1 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごとの間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果は示されていない。(2.2)

剤型及び濃度

バイアル（単回使用用注射液）40mg/mL

硝子体内投与 (3)

禁忌

- ・ 眼又は眼周囲の感染症 (4.1)
- ・ 活動性眼内炎 (4.2)
- ・ 過敏症 (4.3)

警告及び使用上の注意

- ・ 硝子体内投与後、眼内炎及び網膜剥離があらわれることがあるので、眼内炎及び網膜剥離を示唆する症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に指導し、管理を適切に行うこと。(5.1)
- ・ 硝子体内投与後 60 分以内に眼圧上昇が認められている。(5.2)

副作用

EYLEA 投与後に報告されている主な副作用（5%以上）は、結膜出血、眼痛、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、及び眼圧上昇であった。（6.2）

副作用と疑われる症状があらわれた場合は、以下の連絡先に報告すること。

Regeneron：1-855-395-3248

又は

FDA：1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch

セクション 17：患者への情報提供も併せて参照すること。

2011 年 11 月改訂

全処方情報：目次*

- 1 効果・効能
- 2 用法・用量
 - 2.1 一般投与情報
 - 2.2 用法・用量
 - 2.3 投与前準備
 - 2.4 投与时
- 3 剤形及び濃度
- 4 禁忌
 - 4.1 眼又は眼周囲の感染症
 - 4.2 活動性眼内炎
 - 4.3 過敏症
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 眼内炎及び網膜剥離
 - 5.2 眼圧上昇
 - 5.3 血栓塞栓症
- 6 副作用
 - 6.1 投与手技
 - 6.2 臨床試験での経験
 - 6.3 免疫原性
- 8 特殊な集団への投与
 - 8.1 妊婦
 - 8.3 授乳婦

8.4 小児

8.5 高齢者

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 がん原性・変異原性・生殖能障害

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

14 臨床試験

16 剤形・包装／貯法及び取り扱い方法

17 患者への情報提供

*全処方情報に記載されていないセクション及びサブセクションは表示されていません

全処方情報

1 効果・効能

EYLEA は新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）の患者の治療に適応される。

2 用法・用量

2.1 一般投与情報

硝子体内投与に限る。資格を有する医師のみが本剤を投与すること。

2.2 用法・用量

EYLEA の推奨用量はアフリベルセプトとして 2mg（0.05mL 又は 50 μ L）である。最初の 12 週間（3 ヶ月間）は 4 週ごと（1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、を硝子体内注射により投与する。EYLEA は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと（1 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごとの間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果は示されていない。[臨床試験(14)を参照]

2.3 投与前準備

EYLEA は投与前に目視による確認を行い、微粒子、混濁、又は変色が認められる場合には使用しないこと。

30 ゲージ×0.5 インチの眼科用針を使用し、無菌的操作により硝子体内投与すること。

バイアル

ガラス製バイアルは単回使用のみとする。

1. バイアルからプラスチック製のキャップを取る。(図 1)



図 1

2. バイアルのゴム栓の外側をアルコール綿でふく。(図 2)



図 2

3. 19 ゲージ×1.5 インチ、5 ミクロンのフィルター針と 1mL シリンジをそれぞれ袋から取り出し、フィルター針をルアーロックシリンジの先にねじって取り付ける。(図 3)

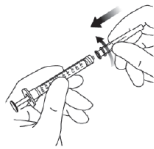


図 3

4. フィルター針をゴム栓の中心部に差し、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。
5. 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てをシリンジに吸引する。バイアルは正立させ、完全に注射液を吸引しやすいように若干傾ける。(図 4)



図 4

6. フィルター針に注射液が残らないよう、プランジャーを十分にひく。
 7. フィルター針をシリンジから取り外し、適切な方法で廃棄する。
- 注意：フィルター針は硝子体内注射用の針ではない。

8. 30 ゲージ×0.5 インチの注射針をプラスチックの袋から取り出し、針をルアーロックシリンジの先にねじってしっかりと取り付ける。(図 5)

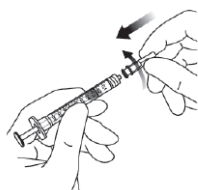


図 5

9. 投与準備ができたなら、プラスチック製の注射針保護キャップを外す。
10. 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まで移動させる。(図 6)



図 6

11. 全ての気泡と余剰な薬液を排出するため、プランジャーの先端がシリンジの 0.05mL の標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押し上げる。(図 7 及び 8)

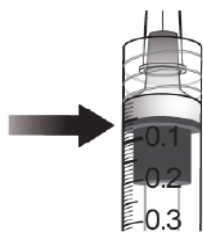


図 7

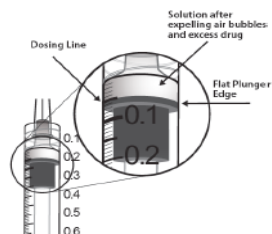


図 8

2.4 投与時

硝子体内投与は、管理された無菌条件下で行うこと。手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、滅菌ドレープ、滅菌開瞼器（又はそれと同様の機器）を使用すること。注射前に、麻酔及び局所的広域抗菌点眼剤の投与を適切に行うこと。

硝子体内投与直後に患者をモニタリングし、眼圧上昇を確認すること。モニタリングでは、視神経乳頭血流の確認又は眼圧測定をする場合がある。必要に応じ、滅菌穿刺針を使用すること。

硝子体内投与後に眼内炎又は網膜剥離を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には、直ちに報告するよう患者に指導すること。[患者への情報提供(17)を参照]
各バイアルは片眼の治療にのみ使用すること。対側眼の治療が必要な場合には新たなバイアルを使用し、EYLEA 投与前に滅菌野、シリンジ、手袋、ドレープ、開瞼器、フィルター、及び注射針を取り替えること。

投与後、使用しなかった薬剤は廃棄すること。

試験結果では、特別な用量調節を要する集団（性別、高齢者等）はなかった。

3 剤形及び濃度

硝子体内投与用注射液（40mg/mL）0.05mL 単回投与用
ガラス製バイアル

4 禁忌

4.1 眼又は眼周囲の感染症

眼又は眼周囲に感染のある患者には投与しないこと。

4.2 活動性眼内炎

眼内に活動性炎症のある患者には投与しないこと。

4.3 過敏症

アフリベルセプト又は EYLEA の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

5 警告及び使用上の注意

5.1 眼内炎及び網膜剥離

EYLEA も含めた薬剤の硝子体内投与は、眼内炎及び網膜剥離との関連が認められている[副作用(6.1)を参照]。EYLEA 投与の際には常に適切な無菌的投与手技を用いること。眼内炎又は網膜剥離を示唆する症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導し、適切な管理を行うこと[用法・用量(2.4)及び患者への情報提供(17)を参照]。

5.2 眼圧上昇

EYLEA も含めた薬剤の硝子体内投与後 60 分以内に、急激な眼圧上昇が認められている[副作用 (6.1)を参照]。また VEGF 阻害剤の反復的硝子体内投与後に、持続的な眼圧上昇も報告されている。眼圧及び視神経乳頭血流をモニタリングし、適切な管理を行うこと[用法・用量 (2.4)を参照]。

5.3 血栓塞栓症

EYLEA も含めた VEGF 阻害剤の硝子体内投与後に、動脈血栓塞栓症 (ATE) が発現するおそれがある。ATE とは、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、又は心血管死 (死因が不明なものも含む) と定義されている。VIEW 1 及び VIEW 2 滲出型 AMD 試験 1 年目での ATE 発現率は、EYLEA 投与を受けた患者の併合集団において 1.8% (例数 1824 例中 32 例) であった[臨床試験 (14)を参照]。

6 副作用

以下の副作用については、標記の別セクションに詳細が記載されている。

- ・ 眼内炎及び網膜剥離 [警告及び使用上の注意 (5.1)]
- ・ 眼圧上昇 [警告及び使用上の注意 (5.2)]
- ・ 血栓塞栓症 [警告及び使用上の注意 (5.3)]

EYLEA 投与を受けた患者に報告された主な副作用 (5%以上) は、結膜出血、眼痛、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、及び眼圧上昇であった。

6.1 投与手技

EYLEA の硝子体内投与手技に関連した重篤な副作用 (眼内炎、外傷性白内障及び眼圧上昇を含む) は 0.1%未満であった。

6.2 臨床試験での経験

臨床試験の実施条件は多種多様であるため、異なる薬剤の臨床試験で認められたそれぞれの副作用発生率を直接比較することは不可能であり、実施医療における発現率を反映していない可能性がある。

以下のデータは EYLEA 投与を受けた滲出型 AMD 患者 1824 人のデータを反映したものであり、うち 1223 人が 2 つの二重盲検無作為化対照試験 (VIEW 1 及び VIEW 2) において、12 ヶ月にわたって 2mg の投与を受けた[臨床試験 (14)を参照]。

表 1：第Ⅲ相滲出型 AMD 試験における主な副作用（1%以上）

副作用	EYLEA (N=1824)	対照薬 (Ranibizumab) (N=595)
結膜出血	25%	28%
眼痛	9%	9%
白内障	7%	7%
硝子体剥離	6%	6%
硝子体浮遊物	6%	7%
眼圧上昇	5%	7%
結膜充血	4%	8%
角膜びらん	4%	5%
網膜色素上皮剥離	3%	3%
注射部位疼痛	3%	3%
眼の異物感	3%	4%
流涙増加	3%	1%
霧視	2%	2%
網膜色素上皮裂孔	2%	1%
注射部位出血	1%	2%
眼瞼浮腫	1%	2%
角膜浮腫	1%	1%

EYLEA の治療を受けた患者の 1%未満にまれに見られる重篤な副作用として、網膜剥離、網膜裂孔、及び眼内炎が報告されている。また、過敏症も 1%未満の患者に認められた。

6.3 免疫原性

他の治療用たん白質の治療を受けた患者と同様に、EYLEA 治療を受けた患者は免疫反応を起こす可能性がある。EYLEA の免疫原性を血清試料により検討した。免疫原性のデータは、免疫測定において EYLEA の抗体に対し陽性とみなされた患者の割合を反映している。免疫反応の検出は、使用する測定の感度及び特異度、サンプルの取り扱い、サンプル収集のタイミング、併用薬、及び基礎疾患に大きく影響を受けるため、EYLEA に対する抗体とその他製品に対する抗体の比較は誤解を招くおそれがある。

第Ⅲ相試験において、EYLEA に対する治療前の免疫活性の発生率は、全ての治療群で 1%～3%であった。また EYLEA 投与 52 週目においても同様の割合で抗体が検出された。免疫反応性の有無にかかわらず、患者に対する安全性及び有効性に差異はなかった。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦

胎児危険度分類 C：妊娠したウサギの器官形成期に、3～60mg/kg のアフリベルセプトを静脈内投与した場合、胚・胎児毒性が認められた。一連の外表、内臓、骨格奇形が胎児に観察された。したがって、母動物に対する無毒性量（NOAEL）は 3mg/kg、一方胎児に対する NOAEL は 3mg/kg 未満とした。この用量を投与した場合の C_{max} 及び AUC に基づく遊離型アフリベルセプトの全身曝露量は、ヒトに 2mg を硝子体内投与した後に観察された曝露量と比較して、それぞれ約 2900 倍及び約 600 倍高かった。

妊婦に対する適切かつ十分に管理された試験はない。妊婦に対しては、有益性が胎児への危険性を上回る場合にのみ使用すること。

8.3 授乳婦

アフリベルセプトのヒト母乳中への移行は不明である。薬剤の多くがヒト母乳中へ移行していることから、母乳栄養児への危険性は排除できない。したがって、授乳中の女性に対する EYLEA の投与は推奨しない。授乳中止あるいは治療中止の選択については、母親に対する EYLEA の必要性を考慮して判断すること。

8.4 小児

小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

臨床試験では、EYLEA 投与群に無作為割付された患者の約 89% (1616/1817 例) が 65 歳以上、約 63% (1139/1817 例) が 75 歳以上であった。これら試験において、年齢の上昇に伴う有効性及び安全性の差異は認められなかった。

11 組成・性状

EYLEA（アフリベルセプト）は、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに融合した組換えたん白質であり、硝子体内投与用に精製された等張性溶液である。アフリベルセプトはたん白質の分子量が 97kDa の二量体糖たん白質で、総分子量の 15%に相当する糖鎖付加分を含めると総分子量は 115kDa になる。またアフリベルセプトは遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巢細胞（CHO 細胞）を用いて製造される。

EYLEA は、無菌性の無色から微黄色澄明の水溶液で、保存剤は使用されておらず、単回投与用のガラス製バイアルに入っている。1 回の投与量は 0.05mL (50 μ L) である。(1 バイアル

中の濃度は 40mg/mL。添加物としてリン酸ナトリウムが 10mM、塩化ナトリウムが 40mM、ポリソルベート 20 が 0.03%、ショ糖が 5%含まれており、pH は 6.2 である)

12 臨床薬理

12.1 作用機序

血管内皮増殖因子 A (VEGF-A) 及び胎盤増殖因子 (PlGF) は血管新生因子 VEGF ファミリーのメンバーであり、内皮細胞の増殖、化学走化性、血管透過を促す。VEGF は内皮細胞表面上にある VEGFR-1 及び VEGFR-2 という 2 つの受容体型チロシンキナーゼを介して活動する。VEGFR-1 は白血球上にも存在し、PlGF はこの VEGFR-1 にのみ結合する。VEGF-A によるこれら受容体の活性化により、血管新生及び血管透過が引き起こされる。

アフリベルセプトは VEGF-A 及び PlGF に結合する可溶性デコイ受容体であり、同ファミリーの VEGF 受容体への結合及び活性を阻害する。

12.2 薬力学

第Ⅲ相試験において、52 週目の疾患活動性を表す解剖学的測定値は、ベースラインと比較して全ての群で同様に改善したが、この解剖学的データは治療の決定には用いられなかった。

12.3 薬物動態

EYLEA は硝子体内投与することにより、眼部の局所で効力を発揮する。滲出型 AMD 患者に EYLEA を硝子体内投与したとき、その一部は眼部の内因性 VEGF と結合し、不活性化したアフリベルセプトである VEGF 複合体を形成する。アフリベルセプトが全身循環血中に移行すると、遊離型アフリベルセプト (VEGF と非結合) 及び、内因的 VEGF の循環を伴ったより安定した不活性形 (アフリベルセプト : VEGF 複合体) となって血漿内に存在する。

吸収・分布

滲出型 AMD 患者に EYLEA をアフリベルセプトとして 2mg/眼、硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後 1～3 日目に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達する。 C_{max} の平均値は 0.02mcg/mL (範囲 : 0～0.054mcg/mL) であった。投与 2 週間後に、血漿中に遊離型アフリベルセプトが検出された患者はいなかった。また 4 週ごとに反復投与した場合もアフリベルセプトは血漿内に蓄積されなかった。EYLEA をアフリベルセプトとして 2mg 硝子体内投与したときの、遊離型アフリベルセプトの最大血漿中濃度の平均値は、全身性 VEGF の最大半減結合に必要な濃度の 100 分の 1 未満になると推定される。

アフリベルセプト静脈内（IV）投与後の遊離型アフリベルセプトの分布容積は、約 6L と決定された。

代謝・排泄

アフリベルセプトは治療用たん白質であり、薬物代謝についての試験は実施されていない。アフリベルセプトは、遊離型内因性 VEGF を介した標的介在性の薬物動態及びたん白質分解を介した代謝により排泄されると考えられている。血漿中遊離型アフリベルセプトの最終消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、アフリベルセプト 2～4mg/kg を静脈内投与後、約 5～6 日目であった。

特殊な集団

腎機能障害

1 つの第Ⅲ相試験で薬物動態のサブグループ解析が行われ（492 例）、うち 43%が腎機能障害を持つ患者（軽度 120 例、中等度 74 例、重度 16 例）であったが、4 週ごと及び 8 週ごとの投与群間で、硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度に差異は認められなかった。腎機能障害の状況による投与量の調節は必要ない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性・変異原性・生殖能障害

アフリベルセプトによる発癌及び突然変異の可能性についての試験は実施されていない。雌雄の生殖機能への影響については、投与量 3～30mg/kg で行ったサルを用いたアフリベルセプトの 6 ヶ月静脈投与試験で評価した。雌の生殖ホルモンレベルに伴う異常月経又は月経不順、及び精子形態及び精子の運動性の変化が全ての投与量レベルで認められた。さらに、雌には黄体発育障害及び成熟卵胞の減少を伴う卵巢及び子宮重量の減少が見られた。これらの変化は、子宮及び膣萎縮と関係していた。無毒性量（NOAEL）は特定されなかった。最小投与量 3mg/kg における遊離型アフリベルセプトの C_{max} 及び AUC 基づくと、サルにおける全身曝露量はヒトに 2mg 硝子体内投与した場合に認められた全身曝露量と比較して、それぞれ約 4900 倍及び約 1500 倍高かった。すべての変化は可逆性であった。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

サルにアフリベルセプトを 2 又は 4mg/眼の用量で硝子体内投与した時、鼻甲介の呼吸上皮にびらん及び潰瘍が認められた。サルにおける無毒性量（NOAEL）は 0.5mg/眼で、 C_{max} 及び AUC に基づく全身曝露量は、アフリベルセプトを 2mg 硝子体内投与したヒトに認められた全身曝露量と比較して、それぞれ 42 倍～56 倍高かった。臨床試験では同様の結果は見られなかった[臨床試験(14)]。

14 臨床試験

滲出型 AMD 患者を対象に多施設で実施された 2 つの無作為化二重盲検実薬対照試験により、EYLEA の安全性及び有効性を評価した。2412 人の患者（うち 1817 人に EYLEA を投与）を対象に、2 試験（VIEW 1 及び VIEW 2）で有効性を評価した。それぞれの試験で、患者は 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に次の 1~4 の投与群に割り付けられた：1)EYLEA をアフリベルセプトとして 2mg、4 週ごとに連続 3 回投与し、その後は 8 週ごとに投与（2Q8）；2)EYLEA をアフリベルセプトとして 2mg、4 週ごとに投与（2Q4）；EYLEA をアフリベルセプトとして 0.5mg、4 週ごとに投与（0.5Q4）；Ranibizumab 0.5mg を 4 週ごとに投与（R0.5Q4）。患者の年齢は 49~99 歳の範囲にわたり、平均年齢は 76 歳であった。

両試験において、有効性の主要評価項目は視力を維持した患者の割合、すなわち 52 週目における視力の低下がベースラインと比較して 15 文字未満であった患者の割合とした。データは 52 週目までを入手した。2Q8 群及び 2Q4 群で、R0.5Q4 群と臨床的に同等の有効性が示された。

VIEW 1 及び VIEW 2 の詳細な解析結果を以下の表 2 及び図 9 に示す。

表 2：VIEW 1 及び VIEW 2 試験における 52 週目の有効性結果（LOCF 法による FAS=最大解析集団）

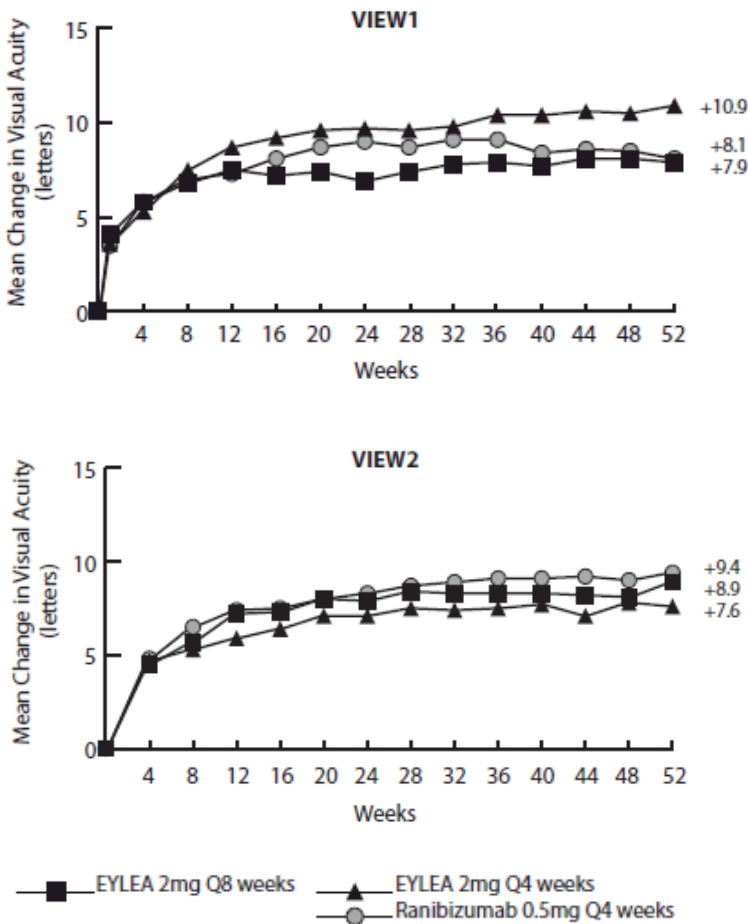
	VIEW 1			VIEW 2		
	EYLEA 2Q8 ^a	EYLEA 2Q4	Ranibizumab 0.5Q4	EYLEA 2Q8 ^a	EYLEA 2Q4	Ranibizumab 0.5Q4
FAS	N=301	N=304	N=304	N=306	N=309	N=291
有効性結果						
視力を維持した患者の割合（%）（BCVA スコアで 15 文字未満の低下）	94%	95%	94%	95%	95%	95%
差異 ^b （%） （95.1%CI）	0.6 （-3.2, 4.4）	1.3 （-2.4, 5.0）		0.6 （-2.9, 4.0）	-0.3 （-4.0, 3.3）	
ETDRS 文字スコアによる ベースラインからの BCVA 平均変化量	7.9	10.9	8.1	8.9	7.6	9.4
最小二乗平均での差異 ^b （95.1%CI）	0.3 （-2.0, 2.5）	3.2 （0.9, 5.4）		-0.9 （-3.1, 1.3）	-2.0 （-4.1, 0.2）	
ベースラインから 15 文字 以上増加した患者例数（%）	92 （31%）	114 （38%）	94 （31%）	96 （31%）	91 （29%）	99 （34%）
差異 ^b （%） （95.1%CI）	-0.4 （-7.7, 7.0）	6.6 （-1.0, 14.1）		-2.6 （-10.2, 4.9）	-4.6 （-12.1, 2.9）	

BCVA：最高矯正視力； CI：信頼区間； ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（糖尿病網膜症早期治療試験）； LOCF：Last Observation Carried Forward（最終評価スコア外挿法。ただし、ベースライン値の場合は外挿しない）； 95.1%信頼区間は試験中に実施された安全性評価を調整するために記載した。

^a 最初の 3 回は 4 週間ごとの投与

^b EYLEA 群－Ranibizumab 群

図 9 : VIEW 1 及び VIEW 2 試験におけるベースラインから 52 週目までの平均視力変化



16 剤形・包装／貯法及び取り扱い方法

各バイアルは片眼のみに使用する。EYLEA の剤形・包装は以下の通り[用法・用量(2.3)及び(2.4)]。

NDC 番号	種類	内容物
61755-005-02	バイアル	単回使用用の滅菌済み、3-mL ガラス製バイアル 1 バイアルの含量 0.278mL、濃度 40mg/mL バイアル内の溶液吸引用 19 ゲージ×1.5 インチ、5 ミクロンの フィルター針 硝子体内注射用 30 ゲージ×0.5 インチ注射針 投与用 1-mL シリンジ 添付文書

貯法

EYLEA は凍結を避け、2～8℃（36～46°F）で保存すること。外箱及び容器ラベルに表示されている期限内に使用すること。遮光すること。使用するまで、EYLEA は外箱に入れた状態で保存すること。

17 患者への情報提供

EYLEA の硝子体内投与及び関連する眼検査を実施した後、一時的な視力障害を起こすおそれがある[副作用(6)参照]。視覚機能が十分に回復するまで、自動車等の運転又は機械類の操作に従事させないよう患者に指導すること。

EYLEA 投与後、眼内炎又は網膜剥離を発現する可能性がある。充血、羞明、眼痛、視力変化があらわれた場合には、直ちに眼科医の診察を受けること[警告及び使用上の注意(5.1)]。

製造元

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591-6707
米国許可番号 1760

EYLEA™ は Regeneron 社の商標です。
無断複写・転載を禁じます。

V1.0

発行日：2011 年 11 月

米国における承認：2011 年

Regeneron 米国特許 7,306,799 ; 7,531,173 ; 7,608,261 ; 7,070,959 ; 7,374,757 ; 7,374,758
及びその他出願中の特許

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品については表 1.7- 1及び表 1.7- 2に示す。

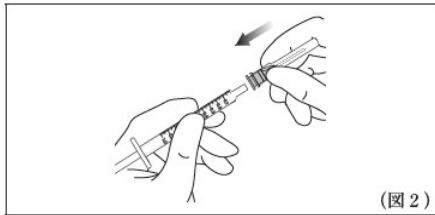
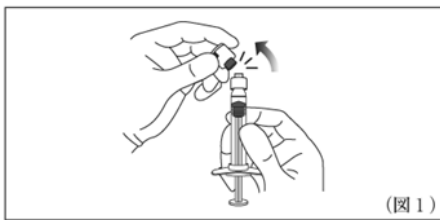
表 1.7- 1 同種同効品一覧表

一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	-	-
再審査年月日 再評価年月日	-	-
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式等	一般名：アフリベルセプト(遺伝子組換え) Aflibercept(Genetical Recombination) 分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂ (蛋白質部分，2 量体) 分子量：約 115,000 本 質：ヒト VEGF 受容体 1 の第 2 Ig ドメイン， ヒト VEGF 受容体 2 の第 3 Ig ドメイン， 及びヒト IgG1 の Fc ドメインからなる 432 アミノ酸残基のサブユニット 2 分子 から構成される遺伝子組換え融合糖蛋白 質	一般名：アフリベルセプト(遺伝子組換え) Aflibercept(Genetical Recombination) 分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂ (蛋白質部分，2 量体) 分子量：約 115,000 本 質：ヒト VEGF 受容体 1 の第 2 Ig ドメイン， ヒト VEGF 受容体 2 の第 3 Ig ドメイン， 及びヒト IgG1 の Fc ドメインからなる 432 アミノ酸残基のサブユニット 2 分子 から構成される遺伝子組換え融合糖蛋白 質
剤型・含量	1 回の投与量(0.05mL)中，アフリベルセプト(遺 伝子組換え)* 2mg 1 バイアル(0.278mL)中，アフリベルセプト(遺 伝子組換え)* 11.12mg ※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製 造される。	1 回の投与量(0.05mL)中，アフリベルセプト(遺 伝子組換え)* 2mg 1 シリンジ(0.165mL)中，アフリベルセプト(遺 伝子組換え)* 6.6mg ※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製 造される。
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
用法・用量	アフリベルセプト(遺伝子組換え)として 2mg(0.05mL)を 1 ヶ月ごとに 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，2 ヶ月ごとに 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。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)定期的に視力等に基づき有効性を評価し，本 剤の投与継続の要否を判断すること。有効性 が認められない場合には漫然と投与しないこ と。 (2)臨床試験では，両眼治療について体系的な評 価は行われていない。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。	アフリベルセプト(遺伝子組換え)として 2mg(0.05mL)を 1 ヶ月ごとに 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，2 ヶ月ごとに 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。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)定期的に視力等に基づき有効性を評価し，本 剤の投与継続の要否を判断すること。有効性 が認められない場合には漫然と投与しないこ と。 (2)臨床試験では，両眼治療について体系的な評 価は行われていない。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。
禁忌	(次の患者には投与しないこと) (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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。〕 (3)眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化す るおそれがある。〕 (4)妊婦又は妊娠している可能性のある女性	(次の患者には投与しないこと) (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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。〕 (3)眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化す るおそれがある。〕 (4)妊婦又は妊娠している可能性のある女性

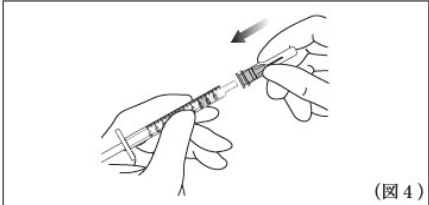
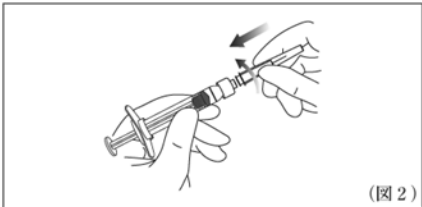
一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
	[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 緑内障、高眼圧症の患者〔一過性に眼圧が上昇することがある。〕(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照) (2) 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手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。 (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。 (3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「副作用」の項参照) 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瞼器等を使用すること。) 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。) 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。(「適用上の注意」の項参照) 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「適用上の注意」の項参照) 5) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。 (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 緑内障、高眼圧症の患者〔一過性に眼圧が上昇することがある。〕(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照) (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〔脳卒中があらわれることがある。〕(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (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。 (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。 (3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「副作用」の項参照) 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瞼器等を使用すること。) 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。) 3) 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャードーム先端の底面を標線に合わせ、投与量を確認すること。(「適用上の注意」の項参照) 4) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。 (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。

一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)				アフリベルセプト(遺伝子組換え)																																							
使用上の注意 (つづき)	(5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が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。				(5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が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。																																							
	3. 副作用 ^{注1)} 国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析(2 年間)〕において、本剤に割り付けられた1,824例(8週ごと2mg投与:610例,4週ごと2mg投与:613例,4週ごと0.5mg投与:601例)中896例(49.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血480例(26.3%)、眼痛158例(8.7%)、眼圧上昇89例(4.9%)であった。 うち本剤に割り付けられた日本人症例76例(8週ごと2mg投与:25例,4週ごと2mg投与:26例,4週ごと0.5mg投与:25例)中31例(40.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血16例(21.1%)、眼痛4例(5.3%)、点状角膜炎4例(5.3%)であった。 (承認時)				3. 副作用 ^{注1)} 国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析(2 年間)〕において、本剤に割り付けられた1,824例(8週ごと2mg投与:610例,4週ごと2mg投与:613例,4週ごと0.5mg投与:601例)中896例(49.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血480例(26.3%)、眼痛158例(8.7%)、眼圧上昇89例(4.9%)であった。 うち本剤に割り付けられた日本人症例76例(8週ごと2mg投与:25例,4週ごと2mg投与:26例,4週ごと0.5mg投与:25例)中31例(40.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血16例(21.1%)、眼痛4例(5.3%)、点状角膜炎4例(5.3%)であった。 (承認時)																																							
	(1) 重大な副作用 1)眼障害: 眼内炎(0.3%)、眼圧上昇(4.9%)、外傷性白内障(0.8%)、網膜出血(0.9%)、網膜色素上皮裂孔(0.7%)、硝子体出血(0.3%)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し、適切な処置を行うこと。 2) 脳卒中(0.4%): 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し、適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)				(1) 重大な副作用 1)眼障害: 眼内炎(0.3%)、眼圧上昇(4.9%)、外傷性白内障(0.8%)、網膜出血(0.9%)、網膜色素上皮裂孔(0.7%)、硝子体出血(0.3%)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し、適切な処置を行うこと。 2) 脳卒中(0.4%): 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し、適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)																																							
	(2) その他の副作用				(2) その他の副作用																																							
	<table><tr><td></td><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>0.1～1%未満</td></tr><tr><td rowspan="3">眼</td><td>前眼部</td><td>結膜出血(26.3%)</td><td>眼充血、結膜充血</td><td>白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁</td></tr><tr><td>後眼部</td><td></td><td>硝子体浮遊物、硝子体剥離</td><td>硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症</td></tr><tr><td>注射部位</td><td></td><td>注射部位疼痛、注射部位出血</td><td>注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫</td></tr></table>						5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	眼	前眼部	結膜出血(26.3%)	眼充血、結膜充血	白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁	後眼部		硝子体浮遊物、硝子体剥離	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症	注射部位		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫	<table><tr><td></td><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>0.1～1%未満</td></tr><tr><td rowspan="3">眼</td><td>前眼部</td><td>結膜出血(26.3%)</td><td>眼充血、結膜充血</td><td>白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁</td></tr><tr><td>後眼部</td><td></td><td>硝子体浮遊物、硝子体剥離</td><td>硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症</td></tr><tr><td>注射部位</td><td></td><td>注射部位疼痛、注射部位出血</td><td>注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫</td></tr></table>						5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	眼	前眼部	結膜出血(26.3%)	眼充血、結膜充血	白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁	後眼部		硝子体浮遊物、硝子体剥離	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症	注射部位		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫
		5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満																																								
眼	前眼部	結膜出血(26.3%)	眼充血、結膜充血	白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁																																								
	後眼部		硝子体浮遊物、硝子体剥離	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症																																								
	注射部位		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫																																								
		5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満																																								
眼	前眼部	結膜出血(26.3%)	眼充血、結膜充血	白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁																																								
	後眼部		硝子体浮遊物、硝子体剥離	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症																																								
	注射部位		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫																																								

一般的名称 使用上の注意 (つづき)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)				アフリベルセプト(遺伝子組換え)			
	その他	眼痛	眼の異物感、 眼刺激、流涙 増加、霧視、 眼瞼浮腫、眼 部不快感、視 力低下	眼脂、眼乾燥、眼 痒痒症、眼の異常 感、眼瞼縁痂皮、 眼瞼痛、眼瞼炎、 眼窩周囲血腫、眼 部腫脹、高眼圧 症、羞明、視力障 害、変視症、光視 症、処置による疼 痛	その他	眼痛	眼の異物感、 眼刺激、流涙 増加、霧視、 眼瞼浮腫、眼 部不快感、視 力低下	眼脂、眼乾燥、眼 痒痒症、眼の異常 感、眼瞼縁痂皮、 眼瞼痛、眼瞼炎、 眼窩周囲血腫、眼 部腫脹、高眼圧 症、羞明、視力障 害、変視症、光視 症、処置による疼 痛
	皮膚			痒痒症	皮膚			痒痒症
	循環器			高血圧、収縮期血 圧上昇	循環器			高血圧、収縮期血 圧上昇
	精神神経系			会話障害、頭痛	精神神経系			会話障害、頭痛
	消化器			悪心	消化器			悪心
	泌尿器			蛋白尿	泌尿器			蛋白尿
	その他			不快感、鼻出血、 薬物過敏症、針恐 怖	その他			不快感、鼻出血、 薬物過敏症、針恐 怖
注 1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現例数及び発現頻度は、特に記載のない限り、第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕での結果(日本人症例を含む)をあらわす。					注 1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現例数及び発現頻度は、特に記載のない限り、第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕での結果(日本人症例を含む)をあらわす。			
4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。					4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。			
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔ウサギの胚・胎児毒性試験(3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〕 (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕					5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔ウサギの胚・胎児毒性試験(3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〕 (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕			
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕					6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕			
7. 過量投与 臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、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。					7. 過量投与 臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、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。			

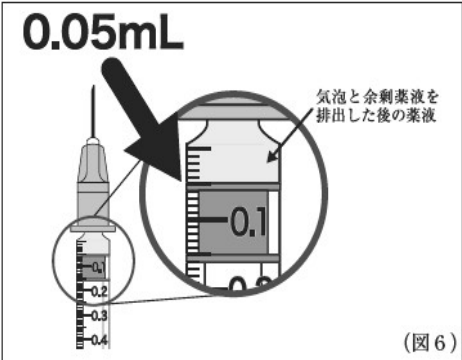
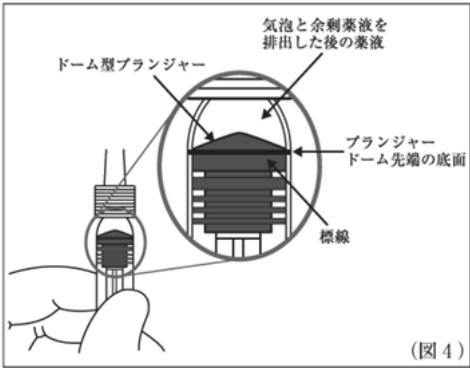
一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
使用上の注意 (つづき)	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が 24 時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が 24 時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。 (3) 投与时 30 ゲージの眼科用針を使用すること。 (4) 使用方法 1) 1 バイアルは 1 回(片眼)のみの使用とすること。 2) プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。(図 1)  (図 1) 3) 箱に同梱された専用フィルター付き採液針(18G, 5 ミクロンのフィルター針)(以下、採液針)を滅菌された 1mL シリンジに取り付ける。(図 2)* 注意：採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。  (図 2)	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が 24 時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が 24 時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。 (3) 投与时 30 ゲージの眼科用針を使用すること。 (4) 使用方法 1) 1 シリンジは 1 回(片眼)のみの使用とすること。 2) 本剤投与の準備ができたら、外箱を開封し、ブリスター包装(滅菌)を取り出す。無菌状態を保ちながら、注意してブリスター包装を開封する。シリンジは組立の準備が整うまで取り出さないこと。 3) 無菌的操作により、シリンジを滅菌のブリスター包装から取り出す。 4) シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップを折ってはずす。 注意：シリンジキャップは回したりねじったりせず、折ること。(図 1)  (図 1) 5) 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
使用上の注意 (つづき)	4) 採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。 5) 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。(図3)^{*1}  (図3) 6) 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。シリンジを採液針から取りはずす。 7) 採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄する。 注意：採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。1回のみの使用で再滅菌・再使用しないこと。 8) 無菌的操作により 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。(図4)^{*2}  (図4) 9) 投与準備ができれば、注射針のキャップをはずす。	6) 無菌的操作により 30 ゲージの眼科用針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。(図2)  (図2) 7) 注射針のキャップをはずす。

*1；新薬承認情報提供時に図のみ置き換えた。

*2；新薬承認情報提供時に置き換えた。

一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
使用上の注意 (つづき)	10) 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。(図5)*  (図5) 11) 気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジの 0.05mL の標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図6)*  (図6) 9. その他の注意 (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に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%(1,824 例中 60 例)であった。 (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。 (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されおらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。	8) 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。(図3)  (図3) 9) 気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャードーム先端の底面がシリンジに印字された標線(0.05mL に相当)に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図4)  (図4) 9. その他の注意 (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に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%(1,824 例中 60 例)であった。 (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。 (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されおらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

* ; 新薬承認情報提供時に図のみ置き換えた。

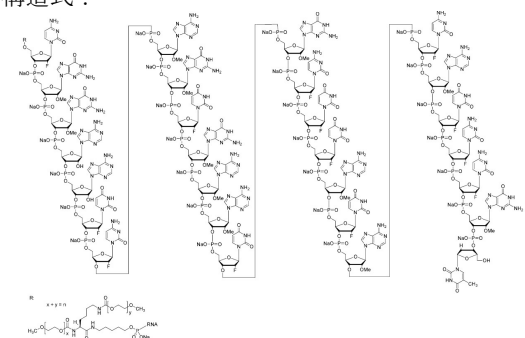
1.7 同種同効品一覧表

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 9 of 17

一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
使用上の注意 (つづき)	(4) サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与した時の定常状態における C_{max} 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。	(4) サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与した時の定常状態における C_{max} 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。
参照した 添付文書の 作成年月日		
備考欄		

表 1.7- 2 同種同効品一覧表

一般的名称	ラニビズマブ (遺伝子組換え)	ペガブタニブナトリウム
販売名	ルセンティス®硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL	マクジェン®硝子体内注射液用キット 0.3mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	2009 年 1 月 21 日	2008 年 7 月 16 日
再審査年月日 再評価年月日	-	-
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式等	一般名：ラニビズマブ (遺伝子組換え) Ranibizumab (Genetical Recombination) 分子式：C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂ 分子量：約 48,000 本質：ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の Fab 断片で、445 個のアミノ酸残基からなるたん白質	一般名：ペガブタニブナトリウム (Pegaptanib sodium) 化学名：Modified oligo RNA(molecular weight: ca. 50,000) consisting of 28 sodium salt of (2'-deoxy-2'-fluoro)C-Gm-Gm-A-A-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Am-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Gm-Am-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Gm-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Am-(2'-deoxy-2'-fluoro)U-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-(2'-deoxy-2'-fluoro)C-Gm-(3'→3')dT attached to α, α'-{[(1S)-1-{[5-(phosphonoxy)pentyl]carbamoyl}pentane-1,5-diyl]bis(iminocarbonyl)}bis[ω-methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)]in an ester linkage at the 5' end 分子式：C₂₉₄H₃₄₂F₁₃N₁₀₇Na₂₈O₁₈₈P₂₈[C₂H₄O]_n (n は約 900) 分子量：約 50,000 性状：白色～わずかに着色した粉末 構造式： 
剤型・含量	1 パイアル (0.23mL) 中の含有量：ラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.3mg 1 回の投与量である 0.05mL 中の含有量：ラニビズマブ (遺伝子組換え) 0.5mg (本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。)	1 シリンジ中：ペガブタニブナトリウム 0.3 mg/90 μL (ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして)
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
用法・用量	ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5mg (0.05mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期において	ペガブタニブナトリウム 0.3 mg (ペガブタニブのオリゴヌクレオチドとして) を 6 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	ペガブタニブナトリウム
	は、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ - 維持期においては、1 ヶ月に1 回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。また、定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。 - 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。	〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 - 本剤投与12 週間後（2 回投与後）及びその後の適切な時期に、定期的に視力等に基づき有効性を評価し、本剤の投与継続の可否について考慮すること。有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。 - 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治療は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対眼の治療を行うこと。
禁忌	■禁忌（次の患者には投与しないこと） - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 - 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。〕 - 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕	■禁忌（次の患者には投与しないこと） - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 - 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。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕（「2．重要な基本的注意」の項参照） - 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〔脳卒中があらわれることがある。〕（「3．副作用(1)重大な副作用」、「9．その他の注意」の項参照） 2. 重要な基本的注意 - 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。 - 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。（「3．副作用」の項参照） - 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。（「3．副作用」の項参照） - 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。） - 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3 日前から投与後3 日まで投与すること。） - 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕 2. 重要な基本的注意 - 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。 - 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。〔「重大な副作用」の項参照〕 - 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、点状角膜炎及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。〔「副作用」の項参照〕 - 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。） - 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3 日前から投与後2 日まで投与すること。） - 患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	ペガブタニブナトリウム
使用上の注意 （つづき）	（「8．適用上の注意」の項参照） 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。 （「8．適用上の注意」の項参照） 5) 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常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。 (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。 (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が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。 3. 副作用 国内臨床試験では総症例 88 例中 21 例（23.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇 8 例（9.1%）、視力低下 3 例（3.4%）、眼痛 3 例（3.4%）、網膜出血 2 例（2.3%）、一過性視力低下 2 例（2.3%）であった。 外国で実施した比較対照試験では、874 例中 477 例（54.6%）に眼に発現した副作用が認められた。主な副作用は、眼痛 189 例（21.6%）、眼圧上昇 142 例（16.2%）、結膜出血 117 例（13.4%）、硝子体浮遊物 107 例（12.2%）、眼の異物感 73 例（8.4%）、流涙増加 61 例（7.0%）、眼刺激 56 例（6.4%）、眼充血 47 例（5.4%）、硝子体炎 46 例（5.3%）、虹彩炎 40 例（4.6%）、眼部不快感 35 例（4.0%）、霧視 33 例（3.8%）、眼そう痒症 31 例（3.5%）、視覚障害 31 例（3.5%）、硝子体剥離 19 例（2.2%）、結膜充血 15 例（1.7%）、硝子体出血 15 例（1.7%）、視力低下 14 例（1.6%）、虹彩毛様体炎 12 例（1.4%）、眼脂 11 例（1.3%）、眼瞼浮腫 11 例（1.3%）、角膜擦過傷 11 例（1.3%）、注射部位出血 10 例（1.1%）であった。また、874 例中 32 例（3.7%）に眼以外の副作用が認められた。主なものは、頭痛 9 例（1.0%）、悪心 2 例（0.2%）、予期不安 2 例（0.2%）、不安 2 例（0.2%）であった。 （承認時までの集計）	痛、眼脂等）があらわれた場合には直ちに連絡するよう指導すること。 4) 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャーストッパー最後部のヒダを標線に合わせ、投与量を確認すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。 (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視があらわれることがあるため、その症状が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。 3. 相互作用 本剤のヒトにおける薬物相互作用に関する試験は行われていない。 本剤は、ヌクレアーゼで代謝され、<i>in vitro</i>においてチトクロム P450 に対する阻害作用は認められなかった。〔「薬物動態」の項参照〕 ベルテポルフィンによる光線力学療法併用時において、本剤の薬物動態は影響を受けなかった。 〔「薬物動態」の項参照〕 4. 副作用 国内で実施された二重盲検試験（試験期間 1 年間）において、0.3 mg を投与した調査対象例数 47 例中 15 例（32%）に副作用が認められた。その主なものは角膜浮腫 3 例（6%）、前房の炎症 2 例（4%）、飛蚊症 2 例（4%）、硝子体混濁 2 例（4%）であった。また、47 例中 41 例（87%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは結膜出血 37 例（79%）、点状角膜炎 14 例（30%）、表層角膜炎 11 例（23%）であった。 二重盲検試験に引き続き国内で実施された非盲検試験（2 年目の中間解析）において、0.3 mg を投与した調査対象例数 61 例中 11 例（18%）に副作用が認められた。その主なものは網膜出血 3 例（5%）、前房の炎症 2 例（3%）であった。また、61 例中 33 例（54%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは結膜出血 14 例（23%）、表層角膜炎 11 例（18%）、結膜充血 10 例（16%）であった。 海外で実施された sham^{注)} 対照二重盲検試験の 1 年目において、0.3 mg を投与した調査対象例数 295 例中 79 例（27%）に副作用が認められた。その主なものは硝子体混濁 15 例（5%）、視力低下 14 例（5%）、硝子体浮遊物 13 例（4%）であった。また、295 例中 248 例（84%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは

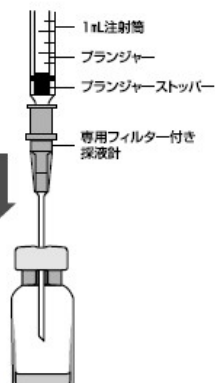
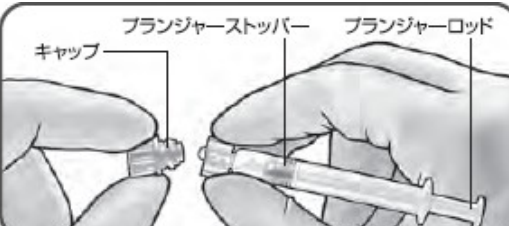
1.7 同種同効品一覧表

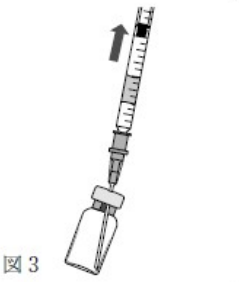
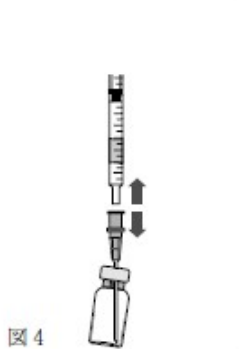
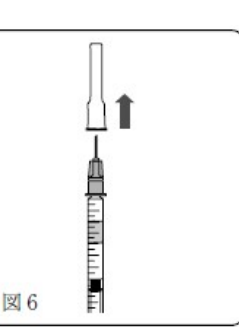
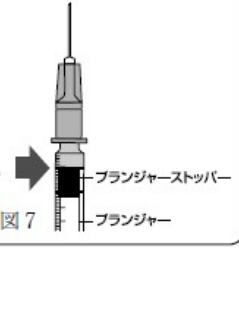
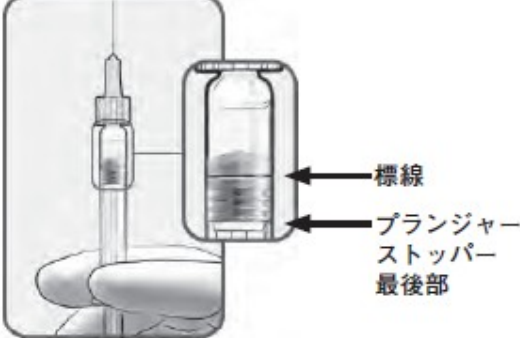
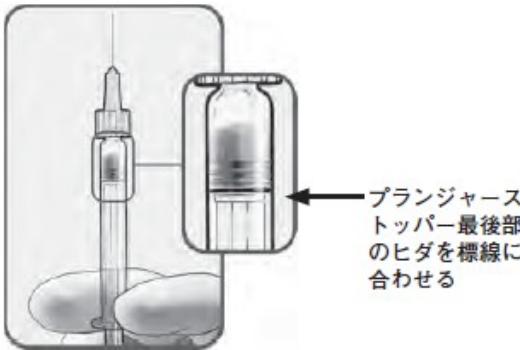
Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 13 of 17

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	ペガブタニブナトリウム
使用上の注意 （つづき）	(1) 重大な副作用（頻度不明^{注3)}） 1) 眼障害：網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明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し、適切な処置を行うこと。 2) 脳卒中：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し、適切な処置を行うこと。（「9. その他の注意」の項参照）	のは眼痛 94 例（32%）、点状角膜炎 83 例（28%）、硝子体浮遊物 65 例（22%）であった。 海外で実施された上記の試験の 2 年目において、0.3 mg を投与した調査対象例数 128 例中 16 例（13%）に副作用が認められた。その主なものは硝子体混濁 3 例（2%）、硝子体浮遊物 3 例（2%）、白内障 2 例（2%）、眼圧上昇 2 例（2%）であった。また、128 例中 77 例（60%）に投与手技に起因する有害事象が認められた。その主なものは点状角膜炎 32 例（25%）、眼痛 27 例（21%）、硝子体浮遊物 25 例（20%）であった。 （承認時までの調査の集計） 注：sham 投与（コントロール群の一種）では、硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付けた。 (1) 重大な副作用 1) 眼障害：眼内炎（1.0%）、眼圧上昇（19.8%）、外傷性白内障（0.3%）、硝子体出血（1.3%）、網膜剥離（0.4%）、網膜裂孔（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。 2) ショック（頻度不明^{注)}）、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注)}）：ショック、アナフィラキシー様症状（発疹、蕁麻疹、痒疹、息切れ、血圧低下等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 注：自発報告のため頻度不明

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	ペガブタニブナトリウム																																																																																																																														
使用上の注意（つづき）	(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度不明^(注3)</td><td>5%以上</td><td>1%～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>感 染 症</td><td>鼻咽頭炎、インフルエンザ</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>血 液</td><td>貧血</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>—</td><td>—</td><td>頭痛</td><td>不安</td></tr><tr><td rowspan="10">眼 障 害</td><td>炎 症</td><td>—</td><td>眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）</td><td>眼内炎</td></tr><tr><td>視力・視覚障害</td><td>—</td><td>—</td><td>霧視、視力低下^(注4)、視覚障害</td><td>光視症、羞明</td></tr><tr><td>眼 腫</td><td>—</td><td>—</td><td>眼瞼浮腫</td><td>眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激</td></tr><tr><td>結 膜</td><td>—</td><td>結膜出血</td><td>結膜充血^(注4)</td><td>結膜炎、アレルギー性結膜炎</td></tr><tr><td>注 射 部</td><td>—</td><td>—</td><td>注射部位出血</td><td>注射部位疼痛、注射部位刺激感</td></tr><tr><td>網 膜</td><td>網膜変性</td><td>—</td><td>—</td><td>網膜障害</td></tr><tr><td>硝子体</td><td>—</td><td>—</td><td>硝子体浮遊物^(注4)</td><td>硝子体障害</td></tr><tr><td>角 膜</td><td>—</td><td>—</td><td>点状角膜炎、角膜擦過傷</td><td>点状角膜炎、角膜沈着物、角膜線状炎</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>—</td><td>眼圧上昇^(注4)、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血</td><td>眼痛^(注4)、後囊部混濁^(注4)、眼そう痒症、眼脂、眼都不快感</td><td>眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩障害</td></tr><tr><td>呼 吸 器</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>咳嗽</td></tr><tr><td>消 化 器</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>悪心</td></tr><tr><td>過 敏 症</td><td>そう痒症</td><td>—</td><td>—</td><td>発疹、蕁麻疹、紅斑</td></tr><tr><td>筋 骨 格 系</td><td>関節痛</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr></table> 国内臨床試験及び外国臨床試験（FVF2598g 試験、FVF2587g 試験、FVF3192g 試験の併合された24ヵ月間のデータ）で認められた副作用を、各々の試験の発現頻度に基づき記載した。 注3) 自発報告のため頻度不明。 注4) 国内臨床試験で認められた副作用。 4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊婦に対する使用経験がない。また、動物での生殖発生毒性試験は行われていない。抗 VEGF 作用を有する類薬（ベパシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kg を器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕		頻度不明 ^(注3)	5%以上	1%～5%未満	1%未満	感 染 症	鼻咽頭炎、インフルエンザ	—	—	—	血 液	貧血	—	—	—	精神神経系	—	—	頭痛	不安	眼 障 害	炎 症	—	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	眼内炎	視力・視覚障害	—	—	霧視、視力低下 ^(注4) 、視覚障害	光視症、羞明	眼 腫	—	—	眼瞼浮腫	眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激	結 膜	—	結膜出血	結膜充血 ^(注4)	結膜炎、アレルギー性結膜炎	注 射 部	—	—	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位刺激感	網 膜	網膜変性	—	—	網膜障害	硝子体	—	—	硝子体浮遊物 ^(注4)	硝子体障害	角 膜	—	—	点状角膜炎、角膜擦過傷	点状角膜炎、角膜沈着物、角膜線状炎	そ の 他	—	眼圧上昇 ^(注4) 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血	眼痛 ^(注4) 、後囊部混濁 ^(注4) 、眼そう痒症、眼脂、眼都不快感	眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩障害	呼 吸 器	—	—	—	咳嗽	消 化 器	—	—	—	悪心	過 敏 症	そう痒症	—	—	発疹、蕁麻疹、紅斑	筋 骨 格 系	関節痛	—	—	—	(2) その他の副作用^(注) <table><tr><td></td><td>1.0%～</td><td>0.1%～1.0%以下</td><td>0.1%以下</td></tr><tr><td rowspan="3">眼</td><td>前眼部</td><td>点状角膜炎、結膜出血、前房の炎症、白内障、角膜浮腫、結膜充血、流涙増加、角膜びらん、結膜浮腫、角膜上皮障害、表層角膜炎、眼充血、結膜炎</td><td>散瞳、角膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜沈着物、前房出血、角膜ジストロフィー、角膜擦過傷、角膜症、乾性角結膜炎</td><td>虹彩炎、ブドウ膜炎、角膜障害、瞳孔障害、瞳孔変形、注射部位小水疱、虹彩障害、瞳孔反射障害</td></tr><tr><td>後眼部</td><td>硝子体浮遊物、硝子体混濁、硝子体障害、硝子体剥離、網膜出血、飛蚊症、黄斑変性</td><td>網膜破綻、網膜剥離、黄斑浮腫、硝子体炎、網膜動脈閉塞、網膜色素脱失</td><td>視神経乳頭陥凹、硝子体剥離、網膜静脈閉塞</td></tr><tr><td>その他</td><td>眼痛、眼痒、視覚障害、眼刺激、眼の異物感、羞明、視力低下、眼瞼痒症、眼の異常感、霧視、光視症、眼瞼浮腫、眼乾燥</td><td>眼瞼腫脹、眼瞼下垂、眼瞼炎、眼血管障害、眼瞼痒症、眼の炎症、眼瞼下垂、眼沈着物、眼瞼紅斑、眼瞼刺激、眼出血、眼瞼出血、眼瞼液ドレーナージ、眼瞼周囲血腫、眼圧低下、視野欠損、眼精疲労</td><td>眼運動障害、黄斑眼、眼瞼外反、注射部位反応</td></tr><tr><td>皮 膚</td><td></td><td>接触性皮炎、発疹</td><td>湿疹、夜汗、痒疹症、毛髪変色</td></tr><tr><td>感 覚 器（眼を除く）</td><td></td><td></td><td>メニエール病、回転性めまい、感音性難聴</td></tr><tr><td>循 環 器</td><td>高血圧</td><td></td><td>大動脈瘤、動悸</td></tr><tr><td>消 化 器</td><td></td><td>悪心</td><td>嘔吐、胃不快感</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>不安</td><td>うつ病、悪夢</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td></td><td>鼻漏、疲労、薬物過敏症、顔面浮腫、発熱</td><td>γ-GTP増加、鼻咽頭炎、インフルエンザ様疾患、悪寒、圧痛、背部痛、胸痛、排泄痛</td></tr></table> 注：投与手技に起因する有害事象を含む 5. 高齢者への投与 高齢者では、加齢に伴う腎機能の低下に起因すると考えられる AUC の増加傾向が認められている。〔「薬物動態」の項参照〕 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物実験（マウス）で、本剤を静脈内投与した場合、胎盤を通過することが報告されている。〕 (2) 授乳婦 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕		1.0%～	0.1%～1.0%以下	0.1%以下	眼	前眼部	点状角膜炎、結膜出血、前房の炎症、白内障、角膜浮腫、結膜充血、流涙増加、角膜びらん、結膜浮腫、角膜上皮障害、表層角膜炎、眼充血、結膜炎	散瞳、角膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜沈着物、前房出血、角膜ジストロフィー、角膜擦過傷、角膜症、乾性角結膜炎	虹彩炎、ブドウ膜炎、角膜障害、瞳孔障害、瞳孔変形、注射部位小水疱、虹彩障害、瞳孔反射障害	後眼部	硝子体浮遊物、硝子体混濁、硝子体障害、硝子体剥離、網膜出血、飛蚊症、黄斑変性	網膜破綻、網膜剥離、黄斑浮腫、硝子体炎、網膜動脈閉塞、網膜色素脱失	視神経乳頭陥凹、硝子体剥離、網膜静脈閉塞	その他	眼痛、眼痒、視覚障害、眼刺激、眼の異物感、羞明、視力低下、眼瞼痒症、眼の異常感、霧視、光視症、眼瞼浮腫、眼乾燥	眼瞼腫脹、眼瞼下垂、眼瞼炎、眼血管障害、眼瞼痒症、眼の炎症、眼瞼下垂、眼沈着物、眼瞼紅斑、眼瞼刺激、眼出血、眼瞼出血、眼瞼液ドレーナージ、眼瞼周囲血腫、眼圧低下、視野欠損、眼精疲労	眼運動障害、黄斑眼、眼瞼外反、注射部位反応	皮 膚		接触性皮炎、発疹	湿疹、夜汗、痒疹症、毛髪変色	感 覚 器（眼を除く）			メニエール病、回転性めまい、感音性難聴	循 環 器	高血圧		大動脈瘤、動悸	消 化 器		悪心	嘔吐、胃不快感	精神神経系	頭痛	不安	うつ病、悪夢	そ の 他		鼻漏、疲労、薬物過敏症、顔面浮腫、発熱	γ-GTP増加、鼻咽頭炎、インフルエンザ様疾患、悪寒、圧痛、背部痛、胸痛、排泄痛
	頻度不明 ^(注3)	5%以上	1%～5%未満	1%未満																																																																																																																												
感 染 症	鼻咽頭炎、インフルエンザ	—	—	—																																																																																																																												
血 液	貧血	—	—	—																																																																																																																												
精神神経系	—	—	頭痛	不安																																																																																																																												
眼 障 害	炎 症	—	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	眼内炎																																																																																																																												
	視力・視覚障害	—	—	霧視、視力低下 ^(注4) 、視覚障害	光視症、羞明																																																																																																																											
	眼 腫	—	—	眼瞼浮腫	眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激																																																																																																																											
	結 膜	—	結膜出血	結膜充血 ^(注4)	結膜炎、アレルギー性結膜炎																																																																																																																											
	注 射 部	—	—	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位刺激感																																																																																																																											
	網 膜	網膜変性	—	—	網膜障害																																																																																																																											
	硝子体	—	—	硝子体浮遊物 ^(注4)	硝子体障害																																																																																																																											
	角 膜	—	—	点状角膜炎、角膜擦過傷	点状角膜炎、角膜沈着物、角膜線状炎																																																																																																																											
	そ の 他	—	眼圧上昇 ^(注4) 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血	眼痛 ^(注4) 、後囊部混濁 ^(注4) 、眼そう痒症、眼脂、眼都不快感	眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩障害																																																																																																																											
	呼 吸 器	—	—	—	咳嗽																																																																																																																											
消 化 器	—	—	—	悪心																																																																																																																												
過 敏 症	そう痒症	—	—	発疹、蕁麻疹、紅斑																																																																																																																												
筋 骨 格 系	関節痛	—	—	—																																																																																																																												
	1.0%～	0.1%～1.0%以下	0.1%以下																																																																																																																													
眼	前眼部	点状角膜炎、結膜出血、前房の炎症、白内障、角膜浮腫、結膜充血、流涙増加、角膜びらん、結膜浮腫、角膜上皮障害、表層角膜炎、眼充血、結膜炎	散瞳、角膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜沈着物、前房出血、角膜ジストロフィー、角膜擦過傷、角膜症、乾性角結膜炎	虹彩炎、ブドウ膜炎、角膜障害、瞳孔障害、瞳孔変形、注射部位小水疱、虹彩障害、瞳孔反射障害																																																																																																																												
	後眼部	硝子体浮遊物、硝子体混濁、硝子体障害、硝子体剥離、網膜出血、飛蚊症、黄斑変性	網膜破綻、網膜剥離、黄斑浮腫、硝子体炎、網膜動脈閉塞、網膜色素脱失	視神経乳頭陥凹、硝子体剥離、網膜静脈閉塞																																																																																																																												
	その他	眼痛、眼痒、視覚障害、眼刺激、眼の異物感、羞明、視力低下、眼瞼痒症、眼の異常感、霧視、光視症、眼瞼浮腫、眼乾燥	眼瞼腫脹、眼瞼下垂、眼瞼炎、眼血管障害、眼瞼痒症、眼の炎症、眼瞼下垂、眼沈着物、眼瞼紅斑、眼瞼刺激、眼出血、眼瞼出血、眼瞼液ドレーナージ、眼瞼周囲血腫、眼圧低下、視野欠損、眼精疲労	眼運動障害、黄斑眼、眼瞼外反、注射部位反応																																																																																																																												
皮 膚		接触性皮炎、発疹	湿疹、夜汗、痒疹症、毛髪変色																																																																																																																													
感 覚 器（眼を除く）			メニエール病、回転性めまい、感音性難聴																																																																																																																													
循 環 器	高血圧		大動脈瘤、動悸																																																																																																																													
消 化 器		悪心	嘔吐、胃不快感																																																																																																																													
精神神経系	頭痛	不安	うつ病、悪夢																																																																																																																													
そ の 他		鼻漏、疲労、薬物過敏症、顔面浮腫、発熱	γ-GTP増加、鼻咽頭炎、インフルエンザ様疾患、悪寒、圧痛、背部痛、胸痛、排泄痛																																																																																																																													

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	ペガブタニブナトリウム
使用上の注意 （つづき）	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 7. 過量投与 国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。過量投与が起こった際には眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。 2) 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。 (3) 投与时 30 ゲージの眼科用針を使用すること。 (4) 使用方法 1) 1 バイアルは1 回のみの使用とすること。 2) 硝子体内注射液の調製法 ①添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1mL注射筒に取り付ける。 - 採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。 - 採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。 - 採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。  ②バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図1） 図1 ③バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。（図2） 図2 	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 冷所から本剤（袋に入った状態）を取り出した後は、10 時間以内に使用すること。室温に放置した時間が10 時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。 2) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。 3) 薬液に不溶物や混濁が認められる場合、注射筒に破損が認められる場合、又は本剤がプラスチック製のホルダーから外れている場合には使用しないこと。 (3) 投与时 1) 30 ゲージの眼科用針を使用する。 2) アルミ袋内は滅菌しているため、使用時まで開封しないこと。 (4) 使用方法 1) 投与时は、本剤をプラスチック製ホルダーから取り外し、注射筒の先端のキャップを外し、眼科用針を取り付ける（図1）。  図1 2) 注射針の先端側を上に向け、気泡の有無を確認し、気泡が認められた場合には、注射筒を指で軽くたたいて気泡を注射筒上端まで上昇させた（図2）後、プランジャーロッドをゆっくり押し上げ、気泡を排出する。

一般的名称	ラニズマブ（遺伝子組換え）	ペガブタニブナトリウム
使用上の注意 （つづき）	④採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図3）  図3 ⑤採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。（図4） ⑥バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。 ・硝子体内注射には絶対に使用しないこと。 ・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。  図4 ⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。（図5）  図5 ⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）  図6 ⑨注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が0.05mLになるように、プランジャーを押す。（図7）  図7	ペガブタニブナトリウム  図2 3) プランジャーストッパーは引き戻さないこと。また、プランジャーストッパーの最後部のヒダ（プランジャーロッドに最も近い部分のヒダ）が、注射筒に印字されている標線を超えないように注意すること。定められた投与量が注入できるよう、投与直前にプランジャーストッパーの最後部のヒダを標線に合わせた（図3）後、全量を投与すること。  図3 4) 開封後の使用は1回限りである。

1.7 同種同効品一覧表

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 17 of 17

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	ペガブタニブナトリウム
使用上の注意 （つづき）	9. その他の注意 (1) 本剤投与により、VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。 外国第Ⅲ相・第Ⅲb 相臨床試験の 3 試験併合解析において、本剤投与群及び対照群^{注 5)}における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群^{注 5)}の 1.1%（5 例/441 例）に比べ、本剤 0.5mg 群では 1.8%（8 例/440 例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。 注 5) シャム注射^{※)} 群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群 ※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。 (2) 本剤投与により、抗ラニビズマブ抗体が発現することがある。 (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。	
参照した 添付文書の 作成年月日	2011 年 10 月改訂	2009 年 6 月改訂
備考欄	対照薬	

1.8 添付文書（案）の目次

1.8	添付文書（案）の目次.....	1
1.8	添付文書（案）	2
1.8.1	効能・効果/用法・用量及びその設定根拠.....	2
1.8.2	使用上の注意（案） 及びその設定根拠.....	6
1.8.2.1	用法・用量に関連する使用上の注意	6
1.8.2.2	使用上の注意（案） の設定根拠.....	6
1.8.2.2.1	バイアル製剤.....	6
1.8.2.2.2	プレフィルドシリンジ（キット） 製剤.....	17
1.8.3	添付文書（案）	23

1.8 添付文書（案）

本剤は、バイアル製剤とプレフィルドシリンジ（キット）製剤の2品目を以下の予定販売名で製造販売承認申請するため、添付文書案はそれぞれの品目ごとに作成した。

バイアル製剤：アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL

プレフィルドシリンジ（キット）製剤：アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL

1.8.1 効能・効果/用法・用量及びその設定根拠

効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
用法・用量	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg (0.05mL) を 1 ヶ月ごとに 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、2 ヶ月ごとに 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。

〔設定根拠〕

アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL（以下、本剤と記載）の効能・効果及び用法・用量を以下の試験成績に基づき設定した。

滲出型加齢黄斑変性（AMD）患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（VGFT-OD-0502 試験。以下、「502 試験」）

502 試験では、中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う滲出型 AMD 被験者にアフリベルセプト（遺伝子組換え）（以下、本剤） 0.05～4.0 mg を単回硝子体内（IVT）投与したところ、生物学的作用に用量反応性があることが示唆された。0.5mg 未満の単回投与では十分な効果が得られないが、高用量（2mg 又は 4mg）での単回投与では視力及び CNV 病変の形態学的改善が投与後少なくとも 4 週間は認められ、効果は持続的であることが示唆された（2.5.4.1.1 参照）。

滲出型 AMD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（VGFT-OD-0508 試験。以下、「508 試験」）

508 試験は用量設定を目的とした試験で、中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 被験者に、本剤として 0.5mg 及び 2mg を 4 週ごと又は 12 週ごと、さらに 4mg を 12 週ごとに IVT 投与した。12 週目の主要評価の時点では 0.5mg 群と 2mg 群では同等の有効性が認められたが、必要に応じ投与した PRN 期（16 週目から 52 週目）では 0.5mg の用量では 2mg に比べ投与間隔を延長すると効果が減弱する可能性が示唆され、また用量を 4mg に増加しても明らかな有効性の向上又は効果の延長は

認められなかった。更に、最初の 3 回は 4 週ごとに投与する用法が単回投与と比べて視力改善に関して良好な経過が示され、2mg 群間(2mg を 4 週ごと又は 12 週ごと)の比較では 8 週目における視力の改善効果はほぼ同程度であった。このことから、至適用量は 2mg、投与間隔は 2 ヶ月(8 週)であることが示唆された。また、導入期(最初の 3 回は 4 週ごとに投与)を設けるほうが、12 週間の間隔で投与するより効果が優れていることが示唆された(2.5.4.1.1 参照)。

滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (VGFT-0D-0605 試験及び 311523 試験。以下、それぞれ「VIEW 1 試験」及び「VIEW 2 試験」)

第Ⅲ相試験〔VIEW 1 試験(海外試験)及び VIEW 2 試験(日本人を含む国際共同試験)〕は、中心窩下 CNV を伴う滲出型 AMD 被験者を対象として、本剤 2mg 本剤を 8 週ごと(ただし、最初の 3 回は 4 週ごと)、2mg を 4 週ごと、0.5mg を 4 週ごと、又はラニビズマブ 0.5mg を 4 週ごとに IVT 投与した無作為化二重遮蔽 4 群並行実薬対照比較試験である。VIEW 2 試験においては日本人患者も試験対象として登録し、結果について部分集団解析を行った〔合計解析対象例数(Full analysis set)による〕: 2412 例〔日本人: 101 例〕、うち本剤投与群合計: 1817 例〔日本人: 76 例〕。有効性の主要評価項目である 52 週目(1 年目)に視力を維持(ベースラインと比較した場合の視力低下が判別文字数 15 文字未満と定義)している被験者の割合において、ラニビズマブ投与群と本剤投与各群の差の信頼区間上限値(3.1%以下)は、いずれの試験においても非劣性の限界値(10%)より低く、本剤のすべての投与群でラニビズマブ投与群に対する非劣性が示された。副次評価項目も含めた視力に関する評価項目では、本剤 2mg を 8 週ごとに投与した群の有効性が、現在の標準治療とされるラニビズマブ 0.5mg の月 1 回の投与と同程度の有効性を示すことが確認された。このデータより、ラニビズマブによる治療では、再投与基準による評価あるいは投与のために毎月の来院が必要であるのに対し、本剤による治療では 2 ヶ月ごとの来院で十分であることが示された(2.5.4.2、2.5.4.3 参照)。52 週以降(2 年目)は、再投与基準に従い 4 週ごとに評価し、4 週、8 週、あるいは 12 週ごとの投与間隔で、1 年目と同じ治験薬・用量を投与した。2 年間終了時(96 週目)には、視力が維持された被験者の割合、BCVA 文字数の変化量、及び CRT 等の形態学的評価等の探索的評価項目において、すべての VEGF Trap-Eye 投与群で 1 年目に達成した改善をおおむね維持していたが、視力に関する有効性変数にわずかながらも低下が認められた。2 年間の平均実薬投与回数は本剤 2mg を 8 週ごとに投与した群が他の投与群よりも少なかった。2 年目の実薬投与回数が 3 回以下であった被験者の割合は、本剤 2mg 投与群がラニビズマブ投与群及び本剤 0.5mg 投与群を上回っていたが、本剤 2mg 投与群の投与間隔に影響を与える指標は特定できなかった。

安全性の評価において、2 つの第Ⅲ相試験(VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験)を併合した安全性データをもとに検討したところ、本剤の高い忍容性が示され、安全性プロファイルは許容範囲内であった。試験治療下で発現した有害事象(TEAE)には、眼あるいは眼以外においてもラニビズマブ投与群との間に差はみられなかった。死亡例は、すべての投与群において同程度の頻度で報告された。そのうち、本剤投与群における 2 例(脳血管発作、虚血性脳卒中各 1 例)は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されていない。全身性の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓関連事象を Antiplatelet Trialists' Collaboration の定義により分類し評価したところ、発現頻度は低く、投与群間で同程度であり、本剤投与との関連性が示唆される特定のパターンはみられなかった。免疫原性については、ADA(Anti-drug antibody)分析の結果、陽性反応率は低く、ラニビズマブ投与群を含む各投与群で同程度(1~3%)であり、ADA 陽性例と陰性例の比較では TEAE の発現頻度到大差はなく、ADA 陽性例に高頻度で発現した事象はなかった。VEGF 阻害作用から予測される全身性の有害事象の発現頻度は低く、各投与群で同程度であった。また、治験薬との因果関係が否定できない事象で、類薬から予測された以上のものは観察されなかった。

日本人での有効性と安全性は、本邦で VIEW 2 試験に割り付けられた被験者（合計 101 例）を対象とした部分集団解析により検討された。有効性の主要評価項目である 52 週目に視力を維持していた被験者の割合は、本剤投与 3 群いずれもが 100%であり（ラニビズマブ投与群は 96%）、またラニビズマブ投与群と本剤投与各群間の差の 95%信頼区間の上限は 3.68%で、非劣性の限界値 10%を下回った。また、有効性の副次評価項目において本剤投与 3 群のいずれかの投与群が、ラニビズマブ投与群に対して、一貫して数値的又は統計学的に優れていることを示す結果は得られなかった（2.5.4.2.3 参照）。安全性においても、日本人に特異的な有害事象の報告はなく、その忍容性は良好であり、VIEW 2 試験全体の集団と比べて大きな差は認められなかった。

さらに、第Ⅱ相試験（508 試験）及び第Ⅲ相試験（VIEW 1 試験及び VIEW 2）試験の有効性について、「導入期（12 週目まで）」及び、「12 週目以降」の期間に分けて評価し、申請用法用量の適切性を以下のように検討した。

導入期（12 週目まで）の用法・用量（2.7.3.4 参照）

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果を総合すると、本剤を 4 週ごとに投与した場合、2mg と 0.5mg の両用量は、12 週目までの視力における有効性指標に関してほぼ同程度であると考えられた。しかしながら、4 週ごと 2mg 投与（2Q4）群と 4 週ごと 0.5mg 投与（0.5Q4）群を比較したとき、12 週目以降の効果の持続性において 2Q4 群が上回っていると考えられた。また、12 週目までの形態学的な評価項目において、0.5Q4 群が 2Q4 群よりも好ましいことを示す結果は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を通じて一貫して認められなかったことも考慮すると、有効性の観点から導入期の用量として、2mg を用いることが適切であると考えられた。本導入期の用量は、VIEW 2 試験において日本人集団の 2mg 用量群が、視力及び形態学的な有効性評価項目に関して、全体集団及び外国人集団の 2mg 用量群と大差ない有効性の結果を示したことから、日本人にも適用可能であると考えた。

第Ⅱ相試験では、0.5Q4 群及び 2Q4 群において、16 週目で BCVA 文字数の最大値が達成され、その大部分は 12 週目までに獲得されていた。第Ⅲ相試験においては、本剤のいずれの投与群においても、平均 BCVA 文字数は概ね 12 週目までに急速な改善を示し、12 週目から 16 週目までは 1 文字未満の僅かな変化にとどまった。これらの結果から、本剤の導入期には、4 週ごと 2mg を 12 週間にわたり投与することが妥当であると考えられた。また、VIEW 2 試験における日本人集団においても、12 週目までの視力の改善は、全体集団及び外国人集団とおおむね同様の傾向が認められたことから、日本人においても同様に設定した。

投与開始後 12 週目以降の用法・用量（2.7.3.4 参照）

第Ⅱ相試験の結果から、第Ⅲ相試験では、0.5Q4 群、2Q4 群に加え、8 週ごと 2mg 投与（2Q8）群が設定された。第Ⅲ相試験（VIEW 1 試験と VIEW 2 試験）の 12 週から 52 週までの結果から、本剤 2Q8 群は 2Q4 群と同程度に視力が維持され、また最も有効な既存の治療法と考えられている 4 週ごとラニビズマブ投与（RQ4）群とも同程度の有効性及び安全性が得られることが示された。また、2 年目の結果から、疾患に悪化の兆候が認められてから VEGF Trap-Eye を投与するのではなく、あらかじめ定められた投与間隔で投与する固定用法が推奨されたと共に、投与間隔は疾患の状態により適宜調節することも可能であることが示された。

ラニビズマブと同程度の有効性と良好な安全性プロファイルを維持しながら、硝子体内投与の頻度を減らすことができる本剤 8 週（2 ヶ月）ごと 2mg 投与の用法・用量は、投与手技に関連する有害事象のリスクを軽減させ、中間モニタリング来院も不要となる可能性を有することから、患者、その介護者、及び医師、並びに医療制度全体への負担を軽減する可能性を有すると考えられた。また、日本人集団における有効性の結果は、試験全体の結果と矛盾しないと考えられたことから、日本人における 12 週目以降の用法・用量を同様に設定した。

まとめ

第Ⅱ相試験の結果より、12 週目以降の効果の持続性が優れていることから、導入期（12 週目まで）の用量として 2mg が適切と考えられた。また 12 週目における視力の改善効果から、1 ヶ月ごとに連続 3 回（3 ヶ月間）投与が、導入期（12 週目まで）の用法として適切とされた。

既存の最も有効な治療方法であるラニビズマブ 4 週ごと 0.5mg 投与を対照とした第Ⅲ相試験の結果より、12 週目（導入期）以降の維持期において、本剤 8 週（2 ヶ月）ごと 2mg 投与により、ラニビズマブ 4 週ごとよりも少ない投与回数で同等の効果が示されたことから、本剤 8 週（2 ヶ月）ごと 2mg 投与の用法・用量が推奨された。また、2 年目以降の結果から、VEGF Trap-Eye の投与間隔は、疾患の状態により適宜調節することが可能であると考えられた。

安全性については、実施された臨床開発プログラムの結果から、本剤は忍容性が高く、安全性プロファイルも許容可能なものであると結論づけられた。

以上の結果から、本邦における本剤の予定効能・効果を「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」とし、また、予定用法・用量については、以下のように「用法・用量に関連する使用上の注意」を付記した上で「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg（0.05mL）を 1 ヶ月ごとに 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、2 ヶ月ごとに 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。」を設定することは妥当であるとする。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意

用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、本剤の投与継続の可否を判断すること。有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
------------------	--

〔設定根拠〕

臨床試験の結果から、本剤はあらかじめ定められた投与間隔で投与する固定用法が推奨されたと共に、投与間隔は、疾患の状態により適宜調節することが可能であると考えられた。医師は固定用法で漫然と投与するのではなく、疾患の活動性や視力等の安定性を評価し、適宜、投与間隔の調節、あるいは投与継続の可否を判断する必要がある旨を注意喚起した。

用法・用量に関連する使用上の注意	(2) 臨床試験では、両眼治療について体系的な評価は行われていない。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。
------------------	---

〔設定根拠〕

本剤の臨床試験では、両眼治療について体系的な評価は行われていないため、類薬の用法・用量に関連する使用上の注意を参考に設定した。

1.8.2.2 使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 バイアル製剤

使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと）	
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の投与により、過敏性反応を示す可能性があるため。

使用上の注意(案)	設定根拠
(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．〕	眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため。
(3) 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化するおそれがある．〕	本剤の投与により、炎症が悪化するおそれがあるため。
(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕	本薬は血管形成等に重要な役割を果たしている VEGF に対する阻害作用を有し、ヒト IgG1 の Fc ドメインを有する構造的特徴から、免疫グロブリンと類似した胎盤通過性を有すること、及びヒト IgG の胎盤通過性は第 2 妊娠三半期の初期から増加し、第 3 妊娠三半期の後期に最大となることを考慮すると、本薬が出生前及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性を完全には否定できないため。
使用上の注意	
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)	
(1) 緑内障，高眼圧症の患者〔一過性に眼圧が上昇することがある．〕(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)	本剤投与により、眼圧が上昇することがあるため。
(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〔脳卒中があらわれることがある．〕(「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)	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に関連する有害事象が発現する可能性があり、脳卒中の危険因子がある患者に投与した場合に類薬と同様に脳卒中があらわれる可能性は否定できないため。
2. 重要な基本的注意	
(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．	専門知識及び十分な知識・経験を有する眼科医のみが本剤を投与する必要があるため。
(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．	本剤を含めて、硝子体内注射に際して使用される薬剤に対する過敏症の発現を避けるため。

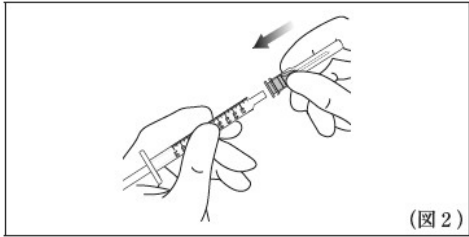
使用上の注意(案)	設定根拠
(3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。（「副作用」の項参照） 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。） 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与 3 日前から投与後 3 日まで投与すること。） 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。（「適用上の注意」の項参照） 4) 過量投与を防ぐため、投与量が 0.05mLであることを投与前に確認すること。（「適用上の注意」の項参照） 5) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。	本剤の硝子体内注射における投与手技に関連する有害事象の発現を避けるため。
(4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。	本剤投与により、眼圧が上昇することがあるため。
(5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が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。	本剤投与後、一時的に霧視等があらわれる可能性があるため。

使用上の注意(案)	設定根拠
3. 副作用^{注1)} 注 1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現例数及び発現頻度は、特に記載のない限り、第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析（2 年間）〕での結果（日本人症例を含む）をあらわす。	
国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析（2 年間）〕において、本剤に割り付けられた 1,824 例（8 週ごと 2mg 投与：610 例，4 週ごと 2mg 投与：613 例，4 週ごと 0.5mg 投与：601 例）中 896 例（49.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 480 例（26.3%），眼痛 158 例（8.7%），眼圧上昇 89 例（4.9%）であった。 うち本剤に割り付けられた日本人症例 76 例（8 週ごと 2mg 投与：25 例，4 週ごと 2mg 投与：26 例，4 週ごと 0.5mg 投与：25 例）中 31 例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 16 例（21.1%），眼痛 4 例（5.3%），点状角膜炎 4 例（5.3%）であった。（承認時）	本剤の第Ⅲ相試験 2 試験〔VIEW 1 試験（海外試験）及び VIEW 2 試験（日本人を含む国際共同試験）〕の 2 年間の併合解析結果から、治験責任医師あるいは治験分担医師により副作用とされたもの（投与手技に起因する有害事象を含む）を記載した（「表 1.8-1：第Ⅲ相試験 2 試験で発現した副作用の一覧」参照）。
(1) 重大な副作用 1) 眼障害：眼内炎（0.3%），眼圧上昇（4.9%），外傷性白内障（0.8%），網膜出血（0.9%），網膜色素上皮裂孔（0.7%），硝子体出血（0.3%）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し、適切な処置を行うこと。	本剤の第Ⅲ相試験 2 試験で報告された副作用（上述の定義による）より、本邦における類薬の添付文書も参照して事象を選定し、記載した。 例数と発現頻度は、「表 1.8-1：第Ⅲ相試験 2 試験で発現した副作用の一覧」に示す。
2) 脳卒中（0.4%）：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し、適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）	本剤の第Ⅲ相試験 2 試験で副作用（上述の定義による）として、脳血管発作 4 例、虚血性脳卒中 1 例、ラクナ梗塞 1 例、一過性脳虚血発作 1 例が認められたことから、類薬と同様に「脳卒中」〔全集団での発現頻度 0.4%（7/1,824 例）〕についての注意喚起を行うこととした。

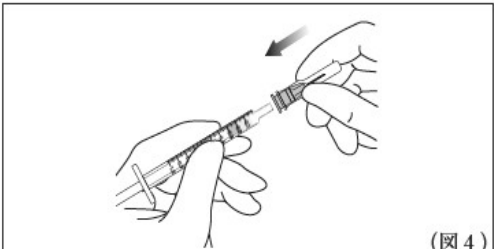
使用上の注意(案)				設定根拠	
(2) その他の副作用				本剤の第Ⅲ相試験 2 試験で報告された副作用（上述の定義による。別表参照）より、発現率 0.1%以上のものについて、上記で「重大な副作用」とされたものを除き、発現頻度別に記載した。	
眼		5%以上	1～5%未満		0.1～1%未満
	前眼部	結膜出血 (26.3%)	眼充血，結膜充血		白内障，点状角膜炎，角膜擦過傷，角膜浮腫，角膜びらん，角膜上皮欠損，角膜障害，角膜炎，前房内細胞，前房のフレア，結膜刺激，結膜浮腫，結膜炎，アレルギー性結膜炎，後囊部混濁
	後眼部		硝子体浮遊物，硝子体剥離		硝子体細胞，硝子体混濁，黄斑症，黄斑浮腫，黄斑円孔，黄斑部癒痕，網膜変性，網膜浮腫，網膜下線維症
	注射部位		注射部位疼痛，注射部位出血		注射部位刺激感，注射部位紅斑，注射部位不快感，注射部位乾燥，注射部位炎症，注射部位浮腫
	その他	眼痛	眼の異物感，眼刺激，流涙増加，霧視，眼瞼浮腫，眼部不快感，視力低下		眼脂，眼乾燥，眼痒痒症，眼の異常感，眼瞼縁痂皮，眼瞼痛，眼瞼炎，眼窩周囲血腫，眼部腫脹，高眼圧症，羞明，視力障害，変視症，光視症，処置による疼痛
皮膚					痒痒症
循環器					高血圧，収縮期血圧上昇
精神神経系					会話障害，頭痛
消化器					悪心
泌尿器					蛋白尿
その他					不快感，鼻出血，薬物過敏症，針恐怖
4. 高齢者への投与					
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。					高齢者への一般的な注意喚起として記載した。

使用上の注意(案)	設定根拠
5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔ウサギの胚・胎児毒性試験(3～60mg/kg を器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1～1mg/kg を妊娠 1 日～器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〕	ウサギの胚・胎児毒性試験(3～60mg/kg を器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加(4.2.3.5.2-3 参照)が報告されていること、別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1～1mg/kg を妊娠 1 日～器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加(4.2.3.5.2-4、5 参照)が報告されていること、それらに加え、妊娠ウサギにおいて、羊水中に遊離型アフリベルセプトが検出され、本剤の胎盤通過性が認められたこと(4.2.3.5.2-2 参照)等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌(禁忌の項 4 参照)であること、また妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導することを注意喚起することとした。
(2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕	ヒトでの乳汁移行は不明であるため(2.7.4.5.4 参照)。
6. 小児等への投与	
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	小児等への本剤投与に関する臨床データはないため。
7. 過量投与	
臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、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。	臨床試験において、過量投与による一時的な眼圧上昇が報告されたため(2.7.4.5.5 参照)。

使用上の注意(案)	設定根拠
8. 適用上の注意	
(1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること.	投与経路を限定されているため、設定した。
(2) 投与前 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が 24 時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が 24 時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。	投与前の一般的な注意事項として記載した。
(3) 投与时 30 ゲージの眼科用針を使用すること。	投与时は 30 ゲージの眼科用針を使用する必要があるため。

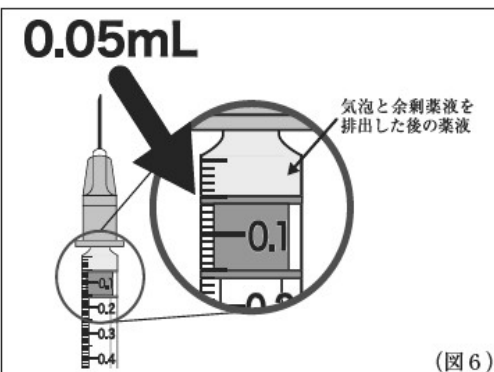
使用上の注意(案)	設定根拠
(4) 使用方法 1) 1 バイアルは 1 回(片眼)のみの使用とすること。 2) プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。(図 1)  (図 1) 3) 箱に同梱された専用フィルター付き採液針(18G, 5 ミクロンのフィルター針)(以下, 採液針)を滅菌された 1mL シリンジに取り付ける。(図 2)* 注意: 採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。採液針の包装が破損, 汚損している場合, 及び製品に破損, 変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。  (図 2) 4) 採液針をゴム栓の中心部に, 針先がバイアルの底に着くまで差し込む。	使用方法について、図及び文章にて詳細に説明した。 1 バイアルは 1 回(片眼)のみの使用とするよう注意を喚起した。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

使用上の注意(案)	設定根拠
5) 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。(図3)^{*1}  (図3) 6) 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。シリンジを採液針から取りはずす。 7) 採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄する。 注意：採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。1回のみで使用で再滅菌・再使用しないこと。 8) 無菌的操作により 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。(図4)^{*2}  (図4) 9) 投与準備ができたなら、注射針のキャップをはずす。	箱に同梱された専用フィルター付き採液針は、採液終了後に適切に廃棄し、硝子体内注射に誤用しないよう注意を喚起した。

^{*1}；新薬承認情報提供時に図のみ置き換えた。

^{*2}；新薬承認情報提供時に置き換えた。

使用上の注意(案)	設定根拠
10) 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。(図5)*  (図5) 11) 気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジの 0.05mL の標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図6)*  (図6)	過量投与を防ぐため、プランジャーをシリンジの標線に合わせる手順を詳細に図示した。

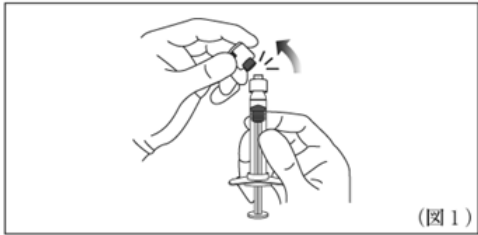
* ; 新薬承認情報提供時に図のみ置き換えた。

使用上の注意(案)	設定根拠
9. その他の注意	
(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に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析(2 年間)〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%(1,824 例中 60 例)であった。	本剤の第Ⅲ相試験 2 試験〔VIEW 1 試験、VIEW 2 試験(2 年間)〕の併合解析におけるデータに基づいて設定した(5.3.5.1-5 In-Text Table 115 参照)。
(2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。	本剤の第Ⅲ相試験 2 試験(VIEW 1 試験、VIEW 2 試験。1 年目の主要評価まで)の解析におけるデータに基づいて設定した(2.7.2.3.4 参照)。
(3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。	臨床現場においてベルテポルフィンによる光線力学的療法との併用が想定されるが、併用療法に係る検討が行われていないため、注意を喚起した。
(4) サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与した時の定常状態における C_{max} 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。	サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与した後の病理組織学的検査で、2 及び 4mg/眼投与群で鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が認められた。この所見は可逆性変化ではあったが、眼局所以外で認められていることから、非臨床試験で認められた所見として注意喚起した。

1.8.2.2.2 プレフィルドシリンジ(キット) 製剤

上述のバイアル製剤と異なる「2. 重要な基本的注意」の(3)、及び「8. 適用上の注意」のみを以下に示す。

使用上の注意(案)	設定根拠
2. 重要な基本的注意	
(3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。（「副作用」の項参照） 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瞼器等を使用すること。） 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与 3 日前から投与後 3 日まで投与すること。） 3) 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャードーム先端の底面を標線に合わせ、投与量を確認すること。（「適用上の注意」の項参照） 4) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。	本剤の硝子体内注射における投与手技に関連する有害事象の発現を避けるため。
8. 適用上の注意	
(1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。	投与経路を限定されているため。

使用上の注意(案)	設定根拠
(2) 投与前 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が 24 時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が 24 時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。	投与前の一般的な注意事項として記載した。
(3) 投与时 30 ゲージの眼科用針を使用すること。	投与时は 30 ゲージの眼科用針を使用する必要があるため。
(4) 使用方法 1) 1 シリンジは 1 回(片眼)のみの使用とすること。 2) 本剤投与の準備ができたなら、外箱を開封し、ブリスター包装(滅菌)を取り出す。無菌状態を保ちながら、注意してブリスター包装を開封する。シリンジは組立の準備が整うまで取り出さないこと。 3) 無菌的操作により、シリンジを滅菌のブリスター包装から取り出す。 4) シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップを折ってはずす。 注意：シリンジキャップは回したりねじったりせず、折ること。（図 1）  (図 1)	使用方法について、図及び文章にて詳細に説明した。 1 シリンジは 1 回(片眼)のみの使用とするよう注意を喚起した。

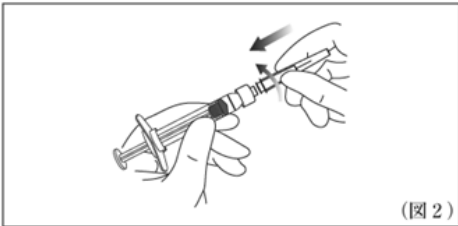
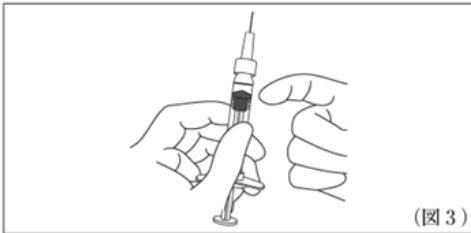
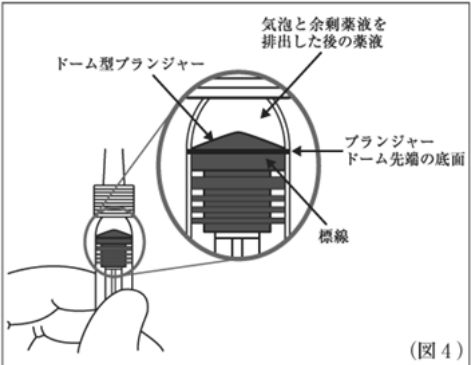
使用上の注意(案)	設定根拠
5) 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。 6) 無菌的操作により 30 ゲージの眼科用針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。(図 2)  (図 2) 7) 注射針のキャップをはずす。 8) 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。(図 3)  (図 3) 9) 気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャードーム先端の底面がシリンジに印字された標線(0.05mL に相当)に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図 4)  (図 4)	(前ページ参照) 過量投与を防ぐため、プランジャーをシリンジの標線に合わせる手順を詳細に図示した。

表 1.8-1：第Ⅲ相試験 2 試験で発現した副作用の一覧（全集団 N=1,824、うち日本人集団 N=76）

全副作用発現例数（発現頻度）：全集団 896/1,824 例（49.1%）、日本人集団 31/76 例（40.8%）

副作用名	例数（頻度）		副作用名	例数（頻度）	
	全集団（N=1,824）	うち日本人（N=76）		全集団（N=1,824）	うち日本人（N=76）
結膜出血	480（26.3%）	16（21.1%）	結膜炎	5（0.3%）	1（1.3%）
眼痛	158（8.7%）	4（5.3%）	眼瞼痛	5（0.3%）	－
眼圧上昇	89（4.9%）	1（1.3%）	黄斑症	5（0.3%）	－
硝子体浮遊物	74（4.1%）	3（3.9%）	変視症	5（0.3%）	－
注射部位疼痛	63（3.5%）	－	網膜変性	5（0.3%）	2（2.6%）
眼の異物感	53（2.9%）	1（1.3%）	硝子体出血	5（0.3%）	－
眼充血	52（2.9%）	2（2.6%）	核性白内障 ²⁾	4（0.2%）	－
眼刺激	42（2.3%）	－	黄斑浮腫	4（0.2%）	－
流涙増加	41（2.2%）	－	網膜浮腫	4（0.2%）	－
注射部位出血	35（1.9%）	－	脳血管発作（脳卒中） ¹⁾	4（0.2%）	－
霧視	29（1.6%）	－	そう痒症	4（0.2%）	－
硝子体剥離	28（1.5%）	－	薬物過敏症	4（0.2%）	－
眼部不快感	21（1.2%）	－	加齢黄斑変性 ³⁾	3（0.2%）	－
眼瞼浮腫	20（1.1%）	－	眼瞼炎	3（0.2%）	－
視力低下	20（1.1%）	－	角膜障害	3（0.2%）	－
結膜充血	19（1.0%）	－	角膜炎	3（0.2%）	－
網膜出血	16（0.9%）	1（1.3%）	黄斑円孔	3（0.2%）	－
点状角膜炎	15（0.8%）	4（5.3%）	光視症	3（0.2%）	－
角膜擦過傷	15（0.8%）	－	網膜下線維症	3（0.2%）	－
白内障 ²⁾	14（0.8%）	1（1.3%）	注射部位紅斑	3（0.2%）	－
角膜浮腫	14（0.8%）	1（1.3%）	収縮期血圧上昇	3（0.2%）	－
黄斑変性 ³⁾	14（0.8%）	1（1.3%）	過量投与 ⁴⁾	3（0.2%）	－
網膜色素上皮裂孔	13（0.7%）	1（1.3%）	アレルギー性結膜炎	2（0.1%）	－
角膜びらん	12（0.7%）	1（1.3%）	水晶体混濁 ²⁾	2（0.1%）	－
角膜上皮欠損	11（0.6%）	－	黄斑部瘢痕	2（0.1%）	－
眼脂	11（0.6%）	－	後囊部混濁	2（0.1%）	－
眼乾燥	9（0.5%）	－	不快感	2（0.1%）	－
眼そう痒症	9（0.5%）	－	注射部位不快感	2（0.1%）	－
視力障害	9（0.5%）	－	注射部位乾燥	2（0.1%）	－
注射部位刺激感	9（0.5%）	－	注射部位炎症	2（0.1%）	－
硝子体細胞	8（0.4%）	－	注射部位浮腫	2（0.1%）	－
硝子体混濁	8（0.4%）	1（1.3%）	眼窩周囲血腫	2（0.1%）	－
眼の異常感	7（0.4%）	1（1.3%）	頭痛	2（0.1%）	－
結膜浮腫	7（0.4%）	－	会話障害	2（0.1%）	－
羞明	7（0.4%）	－	悪心	2（0.1%）	－
処置による疼痛	7（0.4%）	－	鼻出血	2（0.1%）	1（1.3%）
高血圧	7（0.4%）	－	針恐怖	2（0.1%）	－
前房内細胞	6（0.3%）	－	蛋白尿	2（0.1%）	1（1.3%）
結膜刺激	6（0.3%）	－	閉塞隅角緑内障	1（＜0.1%）	－
眼部腫脹	6（0.3%）	－	眼瞼痙攣	1（＜0.1%）	－
眼瞼縁痂皮	6（0.3%）	－	失明	1（＜0.1%）	－
高眼圧症	6（0.3%）	1（1.3%）	一過性失明	1（＜0.1%）	－
眼内炎	6（0.3%）	－	網脈絡膜萎縮	1（＜0.1%）	－
眼内注射 ⁴⁾	6（0.3%）	1（1.3%）	色視症	1（＜0.1%）	－
前房のフレア	5（0.3%）	－	コンタクトレンズ不耐性	1（＜0.1%）	－
囊下白内障 ²⁾	5（0.3%）	－	角膜欠損	1（＜0.1%）	－

表 1.8-1：第Ⅲ相試験 2 試験で発現した副作用の一覧（続き）

副作用名	例数（頻度）		副作用名	例数（頻度）	
	全集団（N=1,824）	うち日本人（N=76）		全集団（N=1,824）	うち日本人（N=76）
網膜色素上皮剥離	1（＜0.1%）	－	好酸球数増加	1（＜0.1%）	－
複視	1（＜0.1%）	－	尿中蛋白陽性	1（＜0.1%）	－
上強膜充血	1（＜0.1%）	－	尿中蛋白／クレアチニン比増加	1（＜0.1%）	－
眼瞼刺激	1（＜0.1%）	－	眼内異物	1（＜0.1%）	－
眼瞼知覚障害	1（＜0.1%）	－	処置後不快感	1（＜0.1%）	－
眼瞼そう痒症	1（＜0.1%）	－	処置後血腫	1（＜0.1%）	－
緑内障	1（＜0.1%）	－	処置後出血	1（＜0.1%）	－
前房出血	1（＜0.1%）	－	サンバーン	1（＜0.1%）	－
虹彩毛様体炎	1（＜0.1%）	－	医療機器関連感染	1（＜0.1%）	－
虹彩分離	1（＜0.1%）	－	前房蓄膿	1（＜0.1%）	－
乾性角結膜炎	1（＜0.1%）	－	味覚異常	1（＜0.1%）	－
角膜症	1（＜0.1%）	－	不全片麻痺	1（＜0.1%）	－
涙器出血	1（＜0.1%）	－	虚血性脳卒中（脳卒中） ¹⁾	1（＜0.1%）	－
角膜輪部充血	1（＜0.1%）	－	ラクナ梗塞（脳卒中） ¹⁾	1（＜0.1%）	－
黄斑偽円孔	1（＜0.1%）	－	一過性脳虚血発作（脳卒中） ¹⁾	1（＜0.1%）	－
視神経乳頭出血	1（＜0.1%）	－	薬疹	1（＜0.1%）	－
視神経乳頭血管障害	1（＜0.1%）	－	紅斑	1（＜0.1%）	－
眼窩周囲浮腫	1（＜0.1%）	－	苔癬様角化症	1（＜0.1%）	－
網膜剥離	1（＜0.1%）	－	アレルギー性そう痒症	1（＜0.1%）	－
網膜色素上皮症	1（＜0.1%）	－	発疹	1（＜0.1%）	－
網膜血管障害	1（＜0.1%）	－	皮膚病変	1（＜0.1%）	－
網膜分離症	1（＜0.1%）	－	下痢	1（＜0.1%）	－
涙管腫脹	1（＜0.1%）	－	口内乾燥	1（＜0.1%）	－
閃輝性融解	1（＜0.1%）	－	アレルギー性咳嗽	1（＜0.1%）	－
潰瘍性角膜炎	1（＜0.1%）	－	咳嗽	1（＜0.1%）	－
ブドウ膜炎	1（＜0.1%）	－	鼻痛	1（＜0.1%）	－
硝子体癒着	1（＜0.1%）	－	鼻漏	1（＜0.1%）	－
硝子体変性	1（＜0.1%）	－	喘鳴	1（＜0.1%）	－
硝子体障害	1（＜0.1%）	－	不眠症	1（＜0.1%）	－
硝子体炎	1（＜0.1%）	－	涙ぐむ	1（＜0.1%）	－
疲労	1（＜0.1%）	－	腎不全	1（＜0.1%）	－
歩行障害	1（＜0.1%）	－	急性冠動脈症候群	1（＜0.1%）	－
注射部位分泌物	1（＜0.1%）	－	心筋梗塞	1（＜0.1%）	－
注射部位血腫	1（＜0.1%）	－	回転性めまい	1（＜0.1%）	－
注射部位損傷	1（＜0.1%）	－	背部痛	1（＜0.1%）	－
注射部位そう痒感	1（＜0.1%）	－	筋痙縮	1（＜0.1%）	－
注射部位腫脹	1（＜0.1%）	－	色盲	1（＜0.1%）	－
倦怠感	1（＜0.1%）	－	葉酸欠乏	1（＜0.1%）	－
血中クレアチニン増加	1（＜0.1%）	－	眼瞼乳頭腫	1（＜0.1%）	－
血圧上昇	1（＜0.1%）	－			

本剤の第Ⅲ相試験 2 試験〔VIEW 1 試験（海外試験）及び VIEW 2 試験（日本人を含む国際共同試験）。2 年間の併合解析〕の結果から、治験責任医師あるいは治験分担医師により副作用とされたもの（投与手技に起因する有害事象を含む）を記載した（事象名は、MedDRA Version 14.0 による）。

1.8 添付文書（案）

- 1) 「脳卒中」の事象名で、重大な副作用に記載した
- 2) 「白内障」、「皮質白内障」、「核性白内障」、「嚢下白内障」、「水晶体混濁」をグループ化し、うち「投与手技との因果関係が否定できない有害事象（治験薬との因果関係は問わない）」ものを「外傷性白内障」の事象名で、「投与手技との因果関係は否定できるが治験薬との因果関係は否定できない有害事象」を「白内障」の事象名でまとめて集計し、掲載した。内訳は以下のとおり；

集計されたターム 添付文書の事象名		白内障	皮質白内障*	核性白内障	嚢下白内障	水晶体混濁	合計
外傷性白内障	全集団 (N=1,824)	9 (0.5%)	0	3 (0.2%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)	15 (0.8%)
	日 本 人 集 団 (N=76)	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
白内障	全集団 (N=1,824)	5 (0.3%)	0	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	0	7 (0.4%)
	日 本 人 集 団 (N=76)	0	0	0	0	0	0

*：対照群では発現例があったが、本剤投与群での発現例なし

- 3) 本剤の適応症である原疾患（悪化も含む）とした
- 4) 「使用上の注意」の別の項で注意喚起した

1.8.3 添付文書（案）

次ページ（別紙）参照。

(案)

2012 年●月作成 (第 1 版)

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注)}

貯法：遮光し、凍結を避け、
2 ～ 8 ℃ に保存すること
使用期限：外箱に表示

眼科用 VEGF[※]阻害剤

アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL

アフリベルセプト (遺伝子組換え) 硝子体内注射液

日本標準商品分類番号 871319

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2011 年 11 月

EYLEA

D1

※) VEGF : vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。]
- (3) 眼内に重度の炎症のある患者 [炎症が悪化するおそれがある。]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、本剤の投与継続の可否を判断すること。有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (2) 臨床試験では、両眼治療について体系的な評価は行われていない。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。

■組成・性状

販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
成分・含量	1 回の投与量 (0.05mL) 中、アフリベルセプト (遺伝子組換え) [※] 2mg 1 バイアル (0.278mL) 中、アフリベルセプト (遺伝子組換え) [※] 11.12mg
添加物 (1 バイアル中)	リン酸二水素ナトリウム : 0.222mg リン酸一水素ナトリウム : 0.313mg 塩化ナトリウム : 0.65mg 精製白糖 : 13.9mg ポリソルベート 20 : 0.083mg
色・性状	無色～微黄色澄明の液
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)
pH	5.9～6.5

※ : チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

■効能・効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

■用法・用量

アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 2mg (0.05mL) を 1 ヶ月ごとに 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、2 ヶ月ごとに 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。

■使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 緑内障、高眼圧症の患者 [一過性に眼圧が上昇することがある。] (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
 - (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 [脳卒中があらわれることがある。] (「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (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。
 - (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。
 - (3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。
(「副作用」の項参照)
 - 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瞼器等を使用すること。)
 - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

投与 3 日前から投与後 3 日まで投与すること。）

- 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。（「適用上の注意」の項参照）
 - 4) 過量投与を防ぐため、投与量が **0.05mL** であることを投与前に確認すること。（「適用上の注意」の項参照）
 - 5) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が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。

3. 副作用^{注1)}

国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析（2 年間）〕において、本剤に割り付けられた 1,824 例（8 週ごと 2mg 投与:610 例, 4 週ごと 2mg 投与:613 例, 4 週ごと 0.5mg 投与:601 例）中 896 例（49.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 480 例（26.3%）、眼痛 158 例（8.7%）、眼圧上昇 89 例（4.9%）であった。

うち本剤に割り付けられた日本人症例 76 例（8 週ごと 2mg 投与:25 例, 4 週ごと 2mg 投与:26 例, 4 週ごと 0.5mg 投与:25 例）中 31 例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 16 例（21.1%）、眼痛 4 例（5.3%）、点状角膜炎 4 例（5.3%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **眼障害**：眼内炎（0.3%）、眼圧上昇（4.9%）、外傷性白内障（0.8%）、網膜出血（0.9%）、網膜色素上皮裂孔（0.7%）、硝子体出血（0.3%）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し、適切な処置を行うこと。
- 2) **脳卒中**（0.4%）：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し、適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

(2) その他の副作用

		5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼	前眼部	結膜出血 (26.3%)	眼充血、結膜充血	白内障、点状角膜炎、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁
	後眼部		硝子体浮遊物、硝子体剥離	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症
	注射部位		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫
	その他	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、眼瞼浮腫、眼部不快感、視力低下	眼脂、眼乾燥、眼痒痒症、眼の異常感、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛
皮膚				痒痒症
循環器				高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系				会話障害、頭痛
消化器				悪心
泌尿器				蛋白尿
その他				不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注 1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現例数及び発現頻度は、特に記載のない限り、第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析（2 年間）〕での結果（日本人症例を含む）をあらわす。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kg を器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kg を妊娠 1 日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〕
- (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、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。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が 24 時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が 24 時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
- 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

(3) 投与时

30 ゲージの眼科用針を使用すること。

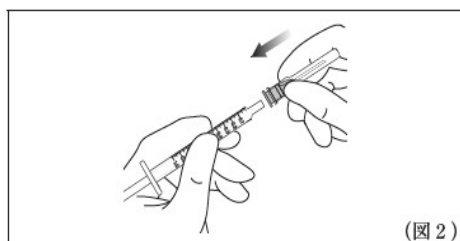
(4) 使用方法

- 1) 1 バイアルは 1 回(片眼)のみの使用とすること。
- 2) プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。(図 1)



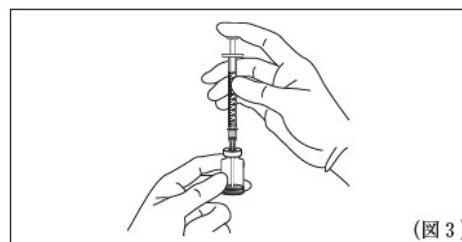
- 3) 箱に同梱された専用フィルター付き採液針 (18G, 5 ミクロンのフィルター針) (以下、採液針)を滅菌された 1mL シリンジに取り付ける。(図 2)

注意：採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。



- 4) 採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。

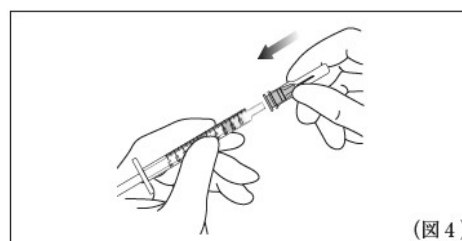
- 5) 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。(図 3)



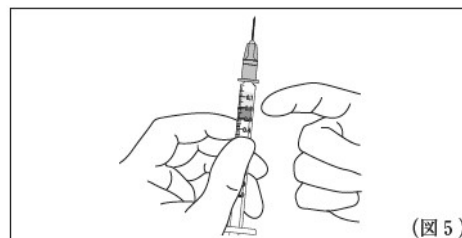
- 6) 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。シリンジを採液針から取りはずす。
- 7) 採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄する。

注意：採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。1 回のみの使用で再滅菌・再使用しないこと。

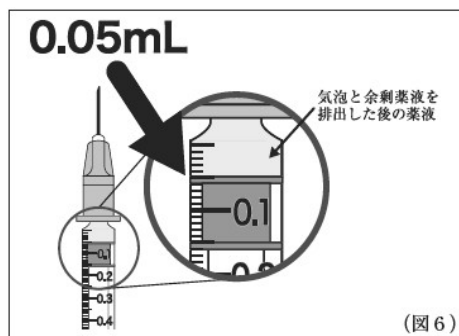
- 8) 無菌的操作により 30 ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。(図 4)



- 9) 投与準備ができれば、注射針のキャップをはずす。
- 10) 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。(図 5)



- 11) 気泡と余剰薬液を排出するため、シリンジの 0.05mL の標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図6)



9. その他の注意

- 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析(2 年間)〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%(1,824 例中 60 例)であった。
- 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
- 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与した時の定常状態における C_{max} 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。

■薬物動態

吸収・分布

アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定な VEGF 複合体としてほとんどが存在する。なお、内因性 VEGF と結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである。

外国人滲出型加齢黄斑変性患者(6 例)に本剤 2mg を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後 1~3 日目に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、 C_{max} の平均値は約 20ng/mL(0~54ng/mL)であった¹⁾。血漿中遊離

型アフリベルセプトは、6 例中 3 例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与 2 週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態学的パラメータの要約を以下に示す。

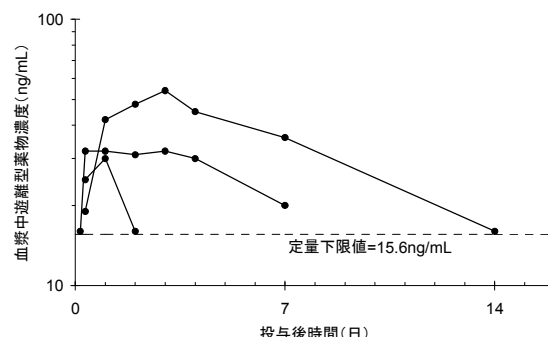


図 本剤2mgを硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移 (N=3, 定量下限値を上回った症例)

表 本剤2mgを硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータ (N=6)

パラメータ	N / N>LLQ ^{※1}	平均±標準偏差 (範囲)
C_{max} (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 ^{※2} (0-54.0)
t_{max} (day)	3	1.43±1.46 (0.253-3.07)
AUC(0- t_{last}) (ng·day/mL)	6/3	119±190 ^{※2} (0-474)
MRT(0- t_{last}) (day)	6/3	1.66±2.37 ^{※2} (0-5.75)

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与 1 週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ 2.21±6.24ng/mL(範囲:0-19.6ng/mL, N/N>LLQ^{※1}=26/3)及び 5.20±9.32ng/mL(範囲:0-35.0ng/mL, N/N>LLQ^{※1}=143/36)であった²⁾。4 週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。

※1: 被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値(15.6ng/mL)を上回った被験者数

※2: 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の被験者を 0 として算出した平均±標準偏差

<参考>

分布

有色ウサギにアフリベルセプト 1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は 491 µg/mL,

網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ 20.8 μ g/g 及び 36.2 μ g/g であった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様に 115～132 時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ 1,000 分の 1 であった³⁾。

■臨床成績

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1 年目は本剤 8 週ごと 2mg 投与（ただし、最初の 3 回は 4 週ごとに投与）、4 週ごと 2mg 投与、4 週ごと 0.5mg 投与、及びランビズマブ 4 週ごと 0.5mg 投与の 4 群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験 2 試験を実施した。その後 2 年目は、4 週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも 12 週間を超えないように 1 年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。[VIEW 1 試験（海外第Ⅲ相試験）、VIEW 2 試験（日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験）]。

1. 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW 2 試験）^{2, 5, 6)}

主要評価項目である ETDRS 視力表により 1 年目に視力が維持^{*}されていた患者の割合（PPS 解析）は、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 95.6% [日本人 100%]、ランビズマブ 4 週ごと 0.5mg 投与群では 94.4% [日本人 96.0%] であった（下表参照）。ランビズマブ 0.5mg 投与群と本剤 8 週ごと 2mg 投与群の群間差とその 95.0% 信頼区間は -1.1% [-4.8%～2.6%] であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤 8 週ごと 2mg 投与群のランビズマブ 0.5mg 投与群に対する非劣性が示された。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が 15 文字未満

表 VIEW2 試験における有効性及び投与回数（1 年目及び 2 年目の成績）

		本剤 8 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 0.5mg 投与群	ランビズマブ 0.5mg 投与群
52 週目（1 年）に視力が維持されていた患者の割合（%）（PPS）	全集団	95.6 (258/270)	95.6 (262/274)	96.3 (258/268)	94.4 (254/269)
	日本人集団	100 (24/24)	100 (24/24)	100 (23/23)	96.0 (24/25)
52 週目（1 年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS, LOCF）	全集団	8.9 ± 14.4 (306)	7.6 ± 12.6 (309)	9.7 ± 14.1 (296)	9.4 ± 13.5 (291)
	日本人集団	10.0 ± 11.1 (25)	8.5 ± 8.4 (26)	15.9 ± 10.6 (25)	9.4 ± 13.0 (25)
96 週目（2 年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS, LOCF）	全集団	8.1 ± 15.6 (306)	6.0 ± 14.9 (309)	8.1 ± 15.8 (296)	8.5 ± 15.0 (291)
	日本人集団	10.5 ± 13.2 (25)	5.3 ± 15.9 (26)	16.0 ± 11.3 (25)	7.3 ± 18.2 (25)
1 年目の投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	7.5 ± 1.2	12.2 ± 2.2	12.3 ± 2.1	12.4 ± 1.8
	日本人集団	7.7 ± 1.2	12.5 ± 1.3	12.4 ± 2.1	12.8 ± 0.8
2 年目の投与回数±標準偏差（2 年目に入った患者）	全集団	4.0 ± 1.8	3.9 ± 1.9	4.5 ± 2.3	4.7 ± 2.3
	日本人集団	3.4 ± 0.7	3.1 ± 0.7	3.8 ± 1.7	4.5 ± 2.4

（）内は該当例数/評価例数又は評価例数

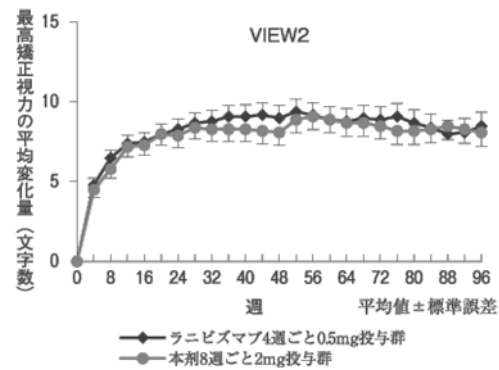


図 VIEW 2 試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

2. 海外第Ⅲ相試験（VIEW 1 試験）^{4, 5)}

主要評価項目である ETDRS 視力表により 1 年目に視力が維持^{*}されていた患者の割合（PPS 解析）は、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 95.1%、ランビズマブ 4 週ごと 0.5mg 投与群では 94.4% であった（下表参照）。ランビズマブ 0.5mg 投与群と本剤 8 週ごと 2mg 投与群の群間差とその 95.1% 信頼区間は -0.7% [-4.5%～3.1%] であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤 8 週ごと 2mg 投与群のランビズマブ 0.5mg 投与群に対する非劣性が示された。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が 15 文字未満

表 VIEW1 試験における有効性及び投与回数（1 年目及び 2 年目の成績）

		本剤 8 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 0.5mg 投与群	ランビズマブ 0.5mg 投与群
52 週目（1 年）に視力が維持されていた患者の割合（%）（PPS）	全集団	95.1 (252/265)	95.1 (271/285)	95.9 (259/270)	94.4 (254/269)
52 週目（1 年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS, LOCF）	全集団	7.9 ± 15.00 (301)	10.9 ± 13.77 (304)	6.9 ± 13.41 (301)	8.1 ± 15.25 (304)
96 週目（2 年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS, LOCF）	全集団	7.1 ± 16.8 (301)	9.3 ± 15.9 (304)	5.1 ± 14.6 (301)	7.3 ± 17.1 (304)
1 年目の投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	7.6 ± 1	12.5 ± 1	12.1 ± 2	12.1 ± 2
2 年目の投与回数±標準偏差（2 年目に入った患者）	全集団	4.2 ± 1.73	4.0 ± 1.77	4.5 ± 2.18	4.5 ± 2.17

（）内は該当例数/評価例数又は評価例数

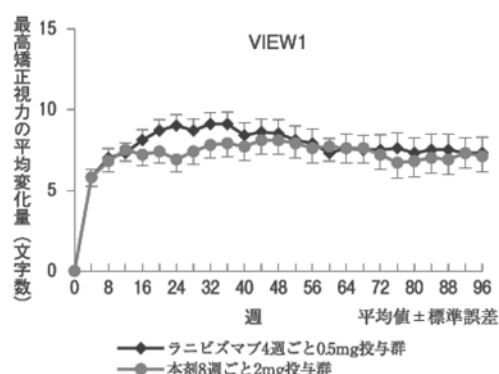


図 VIEW 1 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

■薬効薬理

1. 作用機序

アフリベルセプト (遺伝子組換え) は、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに結合した組換え融合糖蛋白質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子 (PlGF)^{7,8)} に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告⁹⁾ されている VEGF-B にも結合する。アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数 (K_D) は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった (*in vitro*)^{10,11)}。

2. 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサル の眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した^{12,13,14)}。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管 (CNV) の形成が抑制され、また既に形成された CNV 病変の血管漏出が改善した¹⁴⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アフリベルセプト (遺伝子組換え)

Aflibercept (Genetical Recombination)

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

(蛋白質部分、2 量体)

分子量：約 115,000

本 質：ヒト VEGF 受容体 1 の第 2 Ig ドメイン、ヒト VEGF 受容体 2 の第 3 Ig ドメイン、及びヒト IgG1 の Fc ドメインからなる 432 アミノ酸残基のサブユニット 2 分子から構成される遺伝子組換え融合糖蛋白質

■取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

■包装

アイリニア硝子体内注射液 40mg/mL

1 バイアル

(専用フィルター付き採液針 1 本添付)

■主要文献

- 1) Dicioccio, T. et al. : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (外国人)] (2010)
- 2) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料 [日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2011)
- 3) Struble, C. et al. : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (分布)] (2008)
- 4) Vitti, R. L. : バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相試験 (海外データ)] (2011)
- 5) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相試験 (2 年間, 併合解析)] (2012)
- 6) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料 [第Ⅲ相試験 (2 年間, 日本人)] (2012)
- 7) Luttun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428 (2002)
- 8) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : re1 (2009)
- 9) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492 (2011)
- 10) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2008)
- 11) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2011)
- 12) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666 (2004)
- 13) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009 (2010)
- 14) Nork, T. M. et al. : Arch. Ophthalmol. 129 : 1042 (2011)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

(案)

2012 年●月作成(第 1 版)

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注)}

眼科用 VEGF^{※)}阻害剤

日本標準商品分類番号 871319

貯法：遮光し、凍結を避け、
2 ～ 8 ℃ に保存すること
使用期限：外箱に表示

アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL

アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2011 年 11 月

EYLEA

D1

※) VEGF : vascular endothelial growth factor(血管内皮増殖因子)

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。]
- (3) 眼内に重度の炎症のある患者[炎症が悪化するおそれがある。]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、本剤の投与継続の可否を判断すること。有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (2) 臨床試験では、両眼治療について体系的な評価は行われていない。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。

■組成・性状

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
成分・含量	1 回の投与量(0.05mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え) [*] 2mg 1 シリンジ(0.165mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え) [*] 6.6mg
添加物 (1 シリンジ中)	リン酸二水素ナトリウム : 0.132mg リン酸一水素ナトリウム : 0.186mg 塩化ナトリウム : 0.386mg 精製白糖 : 8.25mg ポリソルベート 20 : 0.05mg
色・性状	無色～微黄色澄明の液
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)
pH	5.9～6.5

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

■効能・効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

■用法・用量

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として 2mg(0.05mL)を 1 ヶ月ごとに 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、2 ヶ月ごとに 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。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 緑内障、高眼圧症の患者 [一過性に眼圧が上昇することがある。] (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
 - (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[脳卒中があらわれることがある。] (「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (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。
 - (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。
 - (3) 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「副作用」の項参照)
 - 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瞼器等を使用すること。)
 - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

投与 3 日前から投与後 3 日まで投与すること。）

- 3) 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャー
ドーム先端の底面を標線に合わせ、投与量を
確認すること。（「適用上の注意」の項参照）
 - 4) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、
充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には
直ちに連絡するように指導すること。
- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させる
おそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流
の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわ
れることがあるため、その症状が回復するまで機
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。

3. 副作用^{注1)}

国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析
(2 年間)〕において、本剤に割り付けられた 1,824
例(8 週ごと 2mg 投与:610 例, 4 週ごと 2mg 投与:613
例, 4 週ごと 0.5mg 投与:601 例)中 896 例(49.1%)に
副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 480
例(26.3%), 眼痛 158 例(8.7%), 眼圧上昇 89 例(4.9%)
であった。

うち本剤に割り付けられた日本人症例 76 例(8 週ご
と 2mg 投与:25 例, 4 週ごと 2mg 投与:26 例, 4 週
ごと 0.5mg 投与:25 例)中 31 例(40.8%)に副作用が
認められた。主な副作用は、結膜出血 16 例(21.1%),
眼痛 4 例(5.3%), 点状角膜炎 4 例(5.3%)であった。
(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **眼障害**：眼内炎(0.3%), 眼圧上昇(4.9%), 外傷
性白内障(0.8%), 網膜出血(0.9%), 網膜色素上
皮裂孔(0.7%), 硝子体出血(0.3%)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し、適切な処置を
行うこと。
- 2) **脳卒中**(0.4%)：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し、適切な処置を行
うこと。（「その他の注意」の項参照）

(2) その他の副作用

		5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼	前眼部	結膜出血 (26.3%)	眼充血, 結膜 充血	白内障, 点状角膜炎, 角膜擦過 傷, 角膜浮腫, 角膜びらん, 角 膜上皮欠損, 角膜障害, 角膜炎, 前房内細胞, 前房のフレア, 結 膜刺激, 結膜浮腫, 結膜炎, ア レルギー性結膜炎, 後囊部混濁
	後眼部		硝子体浮遊 物, 硝子体剥 離	硝子体細胞, 硝子体混濁, 黄斑 症, 黄斑浮腫, 黄斑円孔, 黄斑 部瘢痕, 網膜変性, 網膜浮腫, 網膜下線維症
	注射部位		注射部位疼 痛, 注射部位 出血	注射部位刺激感, 注射部位紅斑, 注射部位不快感, 注射部位乾燥, 注射部位炎症, 注射部位浮腫
	その他	眼痛	眼の異物感, 眼刺激, 流涙 増加, 霧視, 眼瞼浮腫, 眼部不快感, 視力低下	眼脂, 眼乾燥, 眼痒痒症, 眼の 異常感, 眼瞼縁痂皮, 眼瞼痛, 眼瞼炎, 眼窩周囲血腫, 眼部腫 脹, 高眼圧症, 羞明, 視力障害, 変視症, 光視症, 処置による疼 痛
皮膚				掻痒症
循環器				高血圧, 収縮期血圧上昇
精神神経系				会話障害, 頭痛
消化器				悪心
泌尿器				蛋白尿
その他				不快感, 鼻出血, 薬物過敏症, 針恐怖

注 1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現
例数及び発現頻度は、特に記載のない限り、第Ⅲ相試験〔2
試験の併合解析（2 年間）〕での結果(日本人症例を含む)
をあらわす。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、
注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投
与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中、
適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔ウサ
ギの胚・胎児毒性試験(3～60mg/kg を器官形成期
に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流
産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び
骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ
胚・胎児毒性試験(0.1～1mg/kg を妊娠 1 日～器
官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、
内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊
娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められ
た。〕
- (2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせ
ること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対
する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告され
ている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇するこ
とがあるので、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。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が 24 時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が 24 時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
- 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

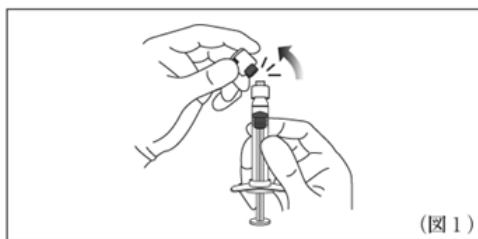
(3) 投与时

30 ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

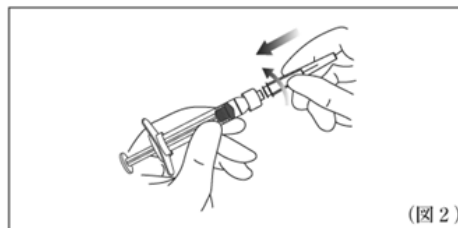
- 1) 1 シリンジは 1 回(片眼)のみの使用とすること。
- 2) 本剤投与の準備ができたなら、外箱を開封し、プリスター包装(滅菌)を取り出す。無菌状態を保ちながら、注意してプリスター包装を開封する。シリンジは組立の準備が整うまで取り出さないこと。
- 3) 無菌的操作により、シリンジを滅菌のプリスター包装から取り出す。
- 4) シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップを折ってはらず。

注意：シリンジキャップは回したりねじったりせず、折ること。(図 1)



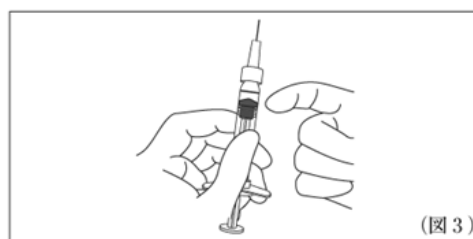
(図 1)

- 5) 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。
- 6) 無菌的操作により 30 ゲージの眼科用針をルーアロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。(図 2)



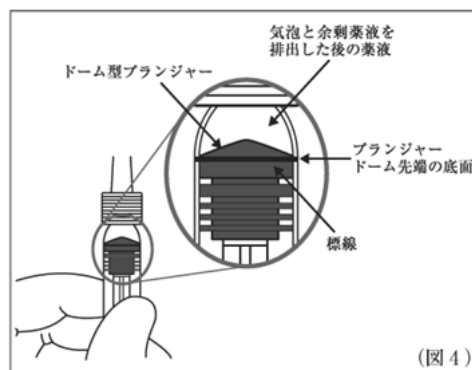
(図 2)

- 7) 注射針のキャップをはずす。
- 8) 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。(図 3)



(図 3)

- 9) 気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャードーム先端の底面がシリンジに印字された標線(0.05mL に相当)に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図 4)



(図 4)

9. その他の注意

- (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に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析(2 年間)〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%(1,824 例中 60 例)であった。
- (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- (4) サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休業により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与した時の定常状態における C_{max} 及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

■薬物動態

吸収・分布

アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定なVEGF複合体としてほとんどが存在する。なお、内因性VEGFと結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである。

外国人滲出型加齢黄斑変性患者(6例)に本剤2mgを硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後1～3日目に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、 C_{max} の平均値は約20ng/mL(0～54ng/mL)であった¹⁾。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6例中3例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与2週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態学的パラメータの要約を以下に示す。

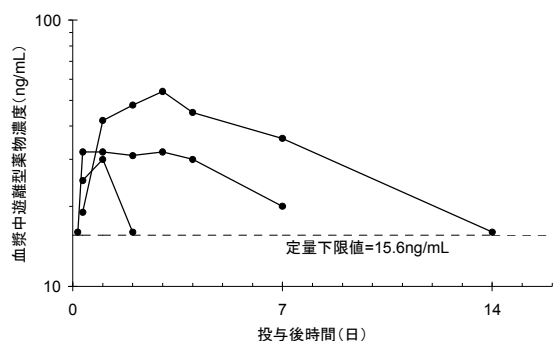


図 本剤2mgを硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移(N=3、定量下限値を上回った症例)

表 本剤2mgを硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータ(N=6)

パラメータ	N / N>LLQ ^{※1}	平均±標準偏差 (範囲)
C_{max} (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 ^{※2} (0-54.0)
t_{max} (day)	3	1.43±1.46 (0.253-3.07)
AUC(0- t_{last}) (ng·day/mL)	6/3	119±190 ^{※2} (0-474)
MRT(0- t_{last}) (day)	6/3	1.66±2.37 ^{※2} (0-5.75)

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL(範囲:0-19.6ng/mL, N/N>LLQ^{※1}=26/3)及び5.20±9.32ng/mL(範囲:0-35.0ng/mL, N/N>LLQ^{※1}=143/36)であった²⁾。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。

※1: 被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値(15.6ng/mL)を上回った被験者数

※2: 血漿中遊離型薬物濃度が定量下限未満の被験者を0として算出した平均±標準偏差

<参考>

分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491μg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8μg/g及び36.2μg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様に115～132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1,000分の1であった³⁾。

■臨床成績

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験2試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。[VIEW1試験(海外第Ⅲ相試験)、VIEW2試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)]。

1. 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験)^{2,5,6)}

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持[※]されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8

週ごと 2mg 投与群では 95.6%[日本人 100%], ラニビズマブ 4 週ごと 0.5mg 投与群では 94.4%[日本人 96.0%]であった(下表参照)。ラニビズマブ 0.5mg 投与群と本剤 8 週ごと 2mg 投与群の群間差とその 95.0%信頼区間は-1.1% [-4.8%~2.6%]であり, 信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから, 本剤 8 週ごと 2mg 投与群のラニビズマブ 0.5mg 投与群に対する非劣性が示された。

※:ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が 15 文字未満

表 VIEW2 試験における有効性及び投与回数
(1 年目及び 2 年目の成績)

		本剤 8 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 0.5mg 投与群	ラニビズマブ 0.5mg 投与群
52 週目 (1 年) に視力が維持されていた患者の割合 (%) (PPS)	全集団	95.6 (258/270)	95.6 (262/274)	96.3 (258/268)	94.4 (254/269)
	日本人	100 (24/24)	100 (24/24)	100 (23/23)	96.0 (24/25)
52 週目 (1 年) での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	全集団	8.9 ± 14.4 (306)	7.6 ± 12.6 (309)	9.7 ± 14.1 (296)	9.4 ± 13.5 (291)
	日本人	10.0 ± 11.1 (25)	8.5 ± 8.4 (26)	15.9 ± 10.6 (25)	9.4 ± 13.0 (25)
96 週目 (2 年) での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	全集団	8.1 ± 15.6 (306)	6.0 ± 14.9 (309)	8.1 ± 15.8 (296)	8.5 ± 15.0 (291)
	日本人	10.5 ± 13.2 (25)	5.3 ± 15.9 (26)	16.0 ± 11.3 (25)	7.3 ± 18.2 (25)
1 年目の投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	7.5 ± 1.2	12.2 ± 2.2	12.3 ± 2.1	12.4 ± 1.8
	日本人	7.7 ± 1.2	12.5 ± 1.3	12.4 ± 2.1	12.8 ± 0.8
2 年目の投与回数±標準偏差 (2 年目に入った患者)	全集団	4.0 ± 1.8	3.9 ± 1.9	4.5 ± 2.3	4.7 ± 2.3
	日本人	3.4 ± 0.7	3.1 ± 0.7	3.8 ± 1.7	4.5 ± 2.4

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

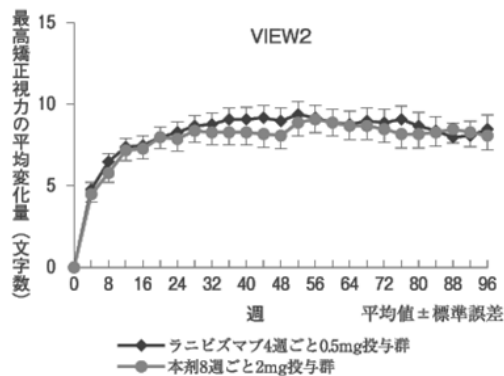


図 VIEW2 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

2. 海外第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験) ^{4,5)}

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合 (PPS解析) は, 本剤8週ごと2mg投与群では95.1%, ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった(下表参照)。ラニビズマブ 0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその 95.1%信頼区間は-0.7% [-4.5%~3.1%]であり, 信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから, 本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された。

※:ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が 15 文字未満

表 VIEW1 試験における有効性及び投与回数
(1 年目及び 2 年目の成績)

		本剤 8 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 2mg 投与群	本剤 4 週ごと 0.5mg 投与群	ラニビズマブ 0.5mg 投与群
52 週目 (1 年) に視力が維持されていた患者の割合 (%) (PPS)	全集団	95.1 (252/265)	95.1 (271/285)	95.9 (259/270)	94.4 (254/269)
52 週目 (1 年) での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	全集団	7.9 ± 15.00 (301)	10.9 ± 13.77 (304)	6.9 ± 13.41 (301)	8.1 ± 15.25 (304)
96 週目 (2 年) での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (FAS, LOCF)	全集団	7.1 ± 16.8 (301)	9.3 ± 15.9 (304)	5.1 ± 14.6 (301)	7.3 ± 17.1 (304)
1 年目の投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	7.6 ± 1	12.5 ± 1	12.1 ± 2	12.1 ± 2
2 年目の投与回数±標準偏差 (2 年目に入った患者)	全集団	4.2 ± 1.73	4.0 ± 1.77	4.5 ± 2.18	4.5 ± 2.17

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

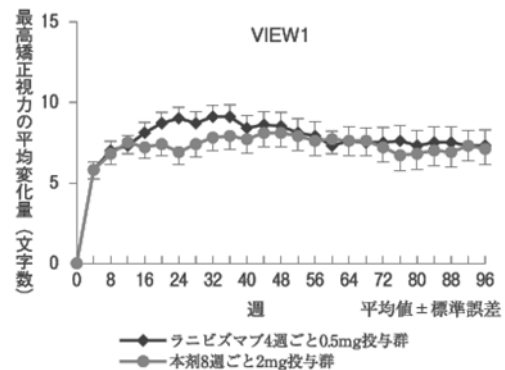


図 VIEW 1 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

■薬効薬理

1. 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は, ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに結合した組換え融合糖蛋白質であり, 可溶性のデコイ受容体として, 滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子 (PlGF)^{7,8)}に, 本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより, その作用を阻害する。また, 同様に眼疾患への関与が報告⁹⁾されている VEGF-B にも結合する。アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅, VEGF-A₁₂₁, VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数 (K_d) は, それぞれ 0.5pM, 0.36pM, 1.9pM 及び 39pM であった (*in vitro*)^{10,11)}。

2. 動物モデルにおける作用

マウス, ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて, アフリベルセプトは, 眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した^{12,13,14)}。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは, アフリベルセプトの硝子体内投与により, レーザー傷害後の脈絡膜

新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成された CNV 病変の血管漏出が改善した¹⁴⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アフリベルセプト(遺伝子組換え)

Aflibercept(Genetical Recombination)

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

(蛋白質部分，2 量体)

分子量：約 115,000

本 質：ヒト VEGF 受容体 1 の第 2 Ig ドメイン，ヒト VEGF 受容体 2 の第 3 Ig ドメイン，及びヒト IgG1 の Fc ドメインからなる 432 アミノ酸残基のサブユニット 2 分子から構成される遺伝子組換え融合糖蛋白質

■取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

■包装

アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL

1 キット

■主要文献

- 1) Dicioccio, T. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)](2010)
- 2) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2011)
- 3) Struble, C. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)](2008)
- 4) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)](2011)
- 5) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2 年間, 併合解析)](2012)
- 6) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2 年間, 日本人)](2012)
- 7) Luttun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428(2002)
- 8) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : re1(2009)
- 9) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492(2011)
- 10) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2008)
- 11) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2011)
- 12) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666(2004)
- 13) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009(2010)
- 14) Nork, T.M. et al. : Arch. Ophthalmol. 129 : 1042(2011)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

■製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

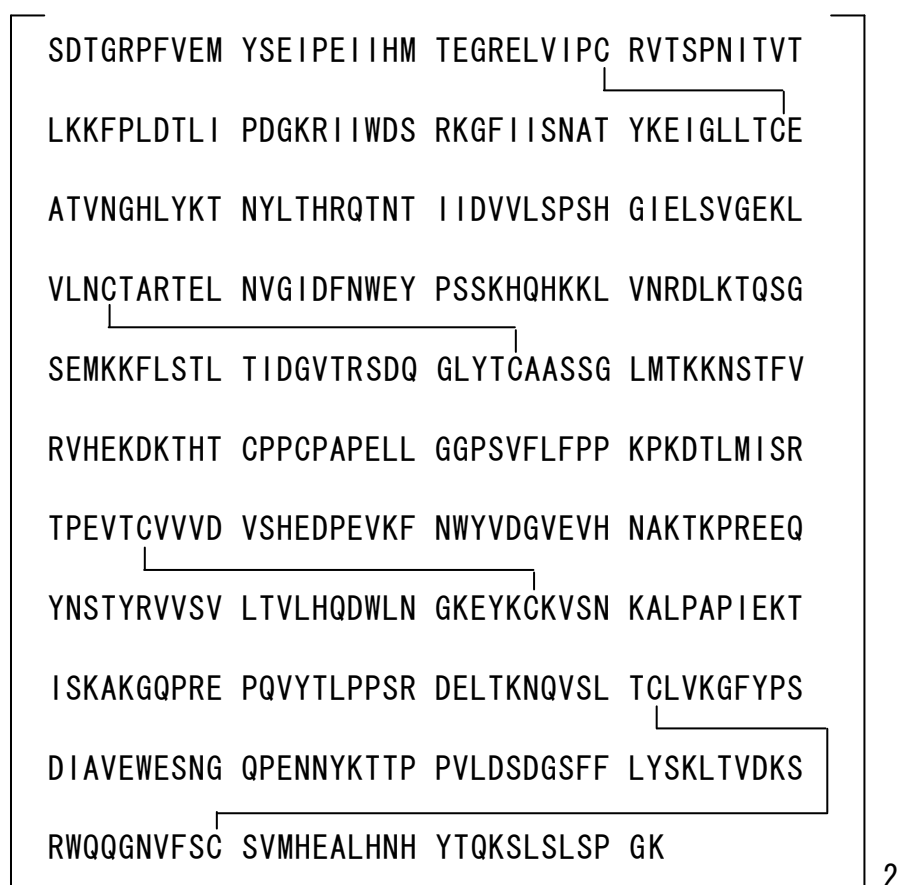
1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成■■年■■月■■日付で医薬品一般的名称について届出書を提出し、平成 23 年 4 月 15 日付の薬食審査発 0415 第 12 号により通知された。

JAN	(日本名) アフリベルセプト(遺伝子組換え) (英 名) Aflibercept (Genetical Recombination)
化学名 又は 本質記載	(日本名) アフリベルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 1 の第 2 Ig ドメイン、105～205 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の第 3 Ig ドメイン、また 220～432 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプトは、432 アミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 115,000）である。 (英 名) Aflibercept is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 1 in positions 1 - 102, the third Ig domain of the human vascular endothelial growth factor receptor 2 in positions 105 - 205, and the Fc domain of human IgG1 in positions 220 - 432. Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary cells. Aflibercept is a glycoprotein (molecular weight: ca. 115,000) composed of 2 subunit molecules consisting of 432 amino acid residues each.
化学構造式 又は アミノ酸配列等	別紙のとおり
分子式 及び 分子量	C ₄₃₃₀ H ₆₈₁₂ N ₁₁₆₈ O ₁₃₀₆ S ₃₂ : 97,153.54 (タンパク質部分, 2 量体) 単量体 C ₂₁₆₅ H ₃₄₀₈ N ₅₈₄ O ₆₅₃ S ₁₆ : 48,578.79

別紙



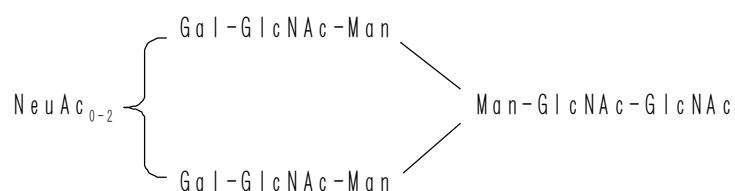
N36, N68, N123, N196, N282 : 糖鎖結合 ; K432 : 部分的プロセッシング

C211-C211, C214-C214 : サブユニット間ジスルフィド結合

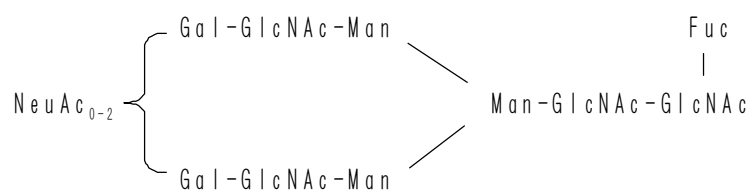
図 1. 9- 1 アフリベルセプトのアミノ酸配列及びジスルフィド結合

別紙

N123, N196 :



N36, N68 :



N282 :

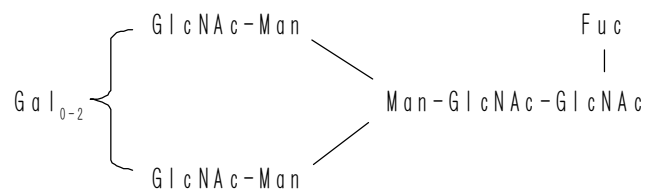


図 1. 9- 2 アフリベルセプトの主な糖鎖の推定構造

1.9.2 INN

INN	aflibercept r-INN List 57, WHO Drug Information Vol. 21, No.1, p.55, 2007
-----	--

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10-2 生物由来製品の指定審査資料のまとめ

1. 10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	アフリベルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 1 の第 2 Ig ドメイン、105～205 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の第 3 Ig ドメイン、また 220～432 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプトは、432 アミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 115, 000）である。
構 造 式	アフリベルセプトのアミノ酸配列及びジスルフィド結合 <pre> SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI PDGKRIIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK </pre> 2 N36, N68, N123, N196, N282 : 糖鎖結合 ; K432 : 部分的プロセシング C211-C211, C214-C214 : サブユニット間ジスルフィド結合

構 造 式 (続 き)	アフリベルセプトの主な糖鎖の推定構造 N123, N196 : N36, N68 : N282 :					
効 能 ・ 効 果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性					
用 法 ・ 用 量	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg（0.05mL）を 1 ヶ月ごとに 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、2 ヶ月ごとに 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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：アフリベルセプト（遺伝子組換え） 製剤： バイアル製剤 <table border="1" data-bbox="438 1796 1353 1975"> <tr> <td>予定販売名</td><td>アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL</td></tr> <tr> <td rowspan="2">成分・含量</td><td>1 回の投与量（0.05mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg</td></tr> <tr> <td>1 バイアル（0.278mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg</td></tr> </table>	予定販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL	成分・含量	1 回の投与量（0.05mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg	1 バイアル（0.278mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg
予定販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL					
成分・含量	1 回の投与量（0.05mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg					
	1 バイアル（0.278mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg					

市販名及び有効成分・分量 (続 き)	キット製剤					
	予定販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL				
	成分・含量	1 回の投与量 (0.05mL) 中、 アフリベルセプト (遺伝子組換え) 2mg 1 シリンジ (0.165mL) 中、 アフリベルセプト (遺伝子組換え) 6.6mg				
毒 性	急性					
	概略の致死用量 (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈内
	ラット ♂		-	-	-	>500
	♀		-	-	-	>500
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	カニクイザル	13 週 (1 回/4 週)	硝子体内	0.05, 0.25, 0.5 (mg/eye)	0.5	0.05 以上：眼の一過性の軽度炎症 (前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等) ←毒性と判断せず 全身への影響なし
	カニクイザル	13 週 (1 回/ 4 週 ^a) ^a 高用量 4mg/eye は 1 回/6 週	硝子体内	1, 2, 4 (mg/eye)	1	1 以上：眼の一過性の軽度炎症 (前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等) ←毒性と判断せず 2mg/eye の 1 例で抗 VEGF Trap 抗体産生及び眼の重度の炎症 全身への影響なし
	カニクイザル	4 週 (3 回/週)	皮下	1.5, 5, 15 (mg/kg)	<1.5	1.5 以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓 (糸球体メサンギウム基質増加) 及び副腎 (束状帯細胞空胞形成減少) の組織学的変化 5 以上：大腿骨 (成長板異常) 及び卵巣 (成熟卵胞・顆粒膜細胞・莢膜細胞の減少) の組織学的変化
	カニクイザル	13 週 (2 回/週)	皮下	1.5, 5, 15, 30 (mg/kg)	<1.5	1.5 以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓 (糸球体メサンギウム基質増加)、副腎 (束状帯細胞空胞形成減少)、大腿骨 (成長板異常) 及び卵巣 (成熟卵胞・顆粒膜細胞・莢膜細胞の減少) の組織学的変化 15 以上：体重減少、摂餌量減少、血圧上昇 (雌)

毒 (続 き)	亜急性 (続き)				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量
	カニク イザル	4 週 (1 回/週)	静脈 内	2, 10, 30 (mg/kg)	<2
	主な所見				
	2 以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）及び大腿骨（成長板異常）の組織学的変化				
	10 以上：血清たん白質減少、BUN 増加、尿たん白増加、卵巣（顆粒膜細胞・莢膜細胞の減少）の組織学的変化				
	カニク イザル	13 週 (1 回/週)	静脈 内	3, 10, 30 (mg/kg)	<3
	主な所見				
	3 以上：円背位、赤色鼻汁、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）、骨（成長板異常）、卵巣（成熟卵胞の減少・黄体の消失）、諸臓器の血管（血管炎）の組織学的変化				
	10 以上：脊柱後弯症、体重及び体重増加量減少傾向、摂餌量減少、尿たん白・ミクロアルブミン増加、卵巣（顆粒膜細胞・莢膜細胞の減少）の組織学的変化				
	慢性				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量
	カニク イザル	8 カ月 (1 回/4 週)	硝子 体内	0.5, 2, 4 (mg/eye)	0.5
	主な所見				
	カニク イザル	6 カ月 (15 週までは 1 回/週、その 後の 12 週は 1 回/2 週)	静脈 内	3, 10, 30 (mg/kg)	<3
	主な所見				
	0.5 以上：眼の一過性の軽度炎症（前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等）←毒性と判断せず				
	2 以上：鼻甲介呼吸上皮のびらん／潰瘍				
	3 以上：体重減少、円背位・姿勢異常、消瘦、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、フィブリノーゲン増加、C-反応性たん白増加、血液生化学パラメータ増加（コレステロール、γ GTP、ALT、AST、ALP）、尿たん白・ミクロアルブミン増加、鼻腔・洞（鼻中隔／鼻甲介の萎縮・消失、炎症、上皮の変性・再生、出血等）、堆骨（骨軟骨性外骨腫等）、長骨（骨端軟骨層肥厚等）、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加等）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）、卵巣（成熟卵胞・顆粒膜細胞・莢膜細胞の減少）、子宮（内膜・筋層の萎縮）等の組織学的変化				

副作用	国内外で実施された二重盲検無作為化第Ⅲ相国際共同臨床試験（VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験）の併合解析結果				
	[副作用*：5%以上を表示（2 年間）。臨床検査値異常：5%以上を表示（1 年目の主要評価まで）]				
	*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象				
	副作用発現率		臨床検査値異常		
	896/1824=49.1%				
	副作用の種類		基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類		
	例数（発現率）		例数（発現率）		
	結膜出血		血中ブドウ糖		
	480 例（26.3%）		411/1465 例（28.1%）		
	眼痛		尿タンパク/クレアチニン比		
158 例（8.7%）		79/554 例（14.3%）			
		好中球数			
		146/1628 例（9.0%）			
		BUN			
		136/1671 例（8.1%）			
		総白血球数			
		102/1660 例（6.1%）			
		ALT			
		90/1646 例（5.5%）			
		平均赤血球容積			
		90/1635 例（5.5%）			
		血中クレアチニン			
		92/1674 例（5.5%）			
		ナトリウム			
		85/1674 例（5.1%）			
		表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数（%）を示す。			
		基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類			
		例数（発現率）			
		ヘモグロビン			
		70/796 例（8.8%）			
		単球数			
		145/1661 例（8.7%）			
		赤血球数			
		124/1660 例（7.5%）			
		平均赤血球ヘモグロビン			
		113/1642 例（6.9%）			
		ヘマトクリット			
		111/1658 例（6.7%）			
		アミラーゼ			
		98/1553 例（6.3%）			
		リンパ球数			
		102/1659 例（6.1%）			
		血中ブドウ糖			
		93/1723 例（5.4%）			
		表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者数（%）を示す。			
会社	バイエル薬品株式会社 製剤：製造販売（輸入）				

1. 10-2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

添付資料の構成

別紙様式 1 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ
別紙様式 2 使用した生物由来原料又は材料の名称： チャイニーズハムスター卵巣細胞
別紙 1 生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容
別紙 2 製造工程の概要（フローチャート）
別紙 3 ウイルスクリアランス試験結果の概要
別紙様式 2 使用した生物由来原料又は材料の名称： ヒトインスリン（遺伝子組換え）の製造工程で使用するブタ膵臓由来のトリプシン
別紙 4 生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容
別紙 5 生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
販売名：	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
申請者：	バイエル薬品株式会社
効能・効果：	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
用法・用量：	アフリベルセプト(遺伝子組換え)として 2mg (0.05mL) を1ヵ月ごとに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、2ヵ月ごとに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。
生物由来原料又は材料の使用の有無 ^{注1)}	☒ 使用 ^{注2)} ☐ 不使用
指定の案*	☐ 該当せず・ ☐ 生物由来製品・ ☐ 特定生物由来製品
備考欄*	

注1) 動物由来原料基準(1)において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準(1)に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注2) 生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式2に記載する。

* 事務局記入欄

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1), 注2)}	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	別紙 1 に示す。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	実施せず。
製造工程の概要(フローチャート) ^{注5) 注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 2 に示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 3 に示す。

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1

生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容

1) マスターセルバンク (MCB) の純度試験結果

「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 329 号)(以下、ICH Q5A)に準じて実施した、MCB のウイルス試験、レトロウイルス試験及び微生物学的純度(無菌、マイコプラズマ、静マイコプラズマ作用、静菌性及び静真菌性試験)の結果を表 1-1 に示す。

表 1-1 MCB (ロット番号 XXXXXXXXXX) の純度試験結果

目的	試験 (試験方法)	結果
ウイルス試験	<i>In vivo</i> 試験	陰性
	<i>In vitro</i> 試験 (MRC-5、Vero、A9 及び CHO-K1 を指標細胞として使用)	陰性
	ハムスター抗体産生試験 ^a	陰性
	マウス抗体産生試験 ^b (リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスを接種)	陰性
	ブタウイルス試験 (ブタ精巣及び Vero 細胞の細胞溶解液を使用)	陰性
	ウシウイルス試験 (ウシ鼻甲介及び Vero 細胞の細胞溶解液を使用)	陰性
	ウシポリオーマウイルスの試験	陰性
	マウス微小ウイルス	陰性
レトロウイルス試験	延長ミンク S ⁺ L ⁻ アッセイ	陰性
	レトロウイルス逆転写酵素活性	陰性
	透過型電子顕微鏡観察	CHO 細胞で存在の知られたレトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めなかった ^c
微生物学的純度	無菌	発育を認めなかった
	マイコプラズマ	陰性
	静マイコプラズマ作用	陰性/発育阻止作用を認めなかった
	静菌性及び静真菌性試験	発育阻止作用を認めなかった

a : ハンタンウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウス微小ウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス 3 型、センダイウイルス及びシミアンウイルス 5 を検出対象とした。

b : マウス肝炎ウイルス、センダイウイルス、マウス肺炎ウイルス、レオウイルス 3 型、マウス脳脊髄炎ウイルス、エクトメリアウイルス、マウスアデノウイルス、ポリオーマウイルス、ハンタンウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、幼若マウス伝染性下痢症ウイルス、K ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウス微小ウイルス及びマウス胸腺ウイルスを検出対象とした。

c : 表 1-2 参照。

細胞の透過型電子顕微鏡（TEM）観察の結果、レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子は認められなかった。■■■■個の細胞について評価し、ウイルス様の形態を持つ全種類の粒子の有無を調べた。観察されたレトロウイルス粒子の種類の一覧を表 1-2 に示す。

表 1-2 MCB（ロット番号■■■■■）の TEM 観察の結果

粒子の種類	粒子を含む細胞の数			
	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
A 型	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
B 型	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
出芽 C 型	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
D 型	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
R 型	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
細胞外 C 型	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

2) ワーキングセルバンク（WCB）の純度試験結果

WCB の純度試験（外来性ウイルス及び微生物汚染）の結果を表 1-3 に示す。

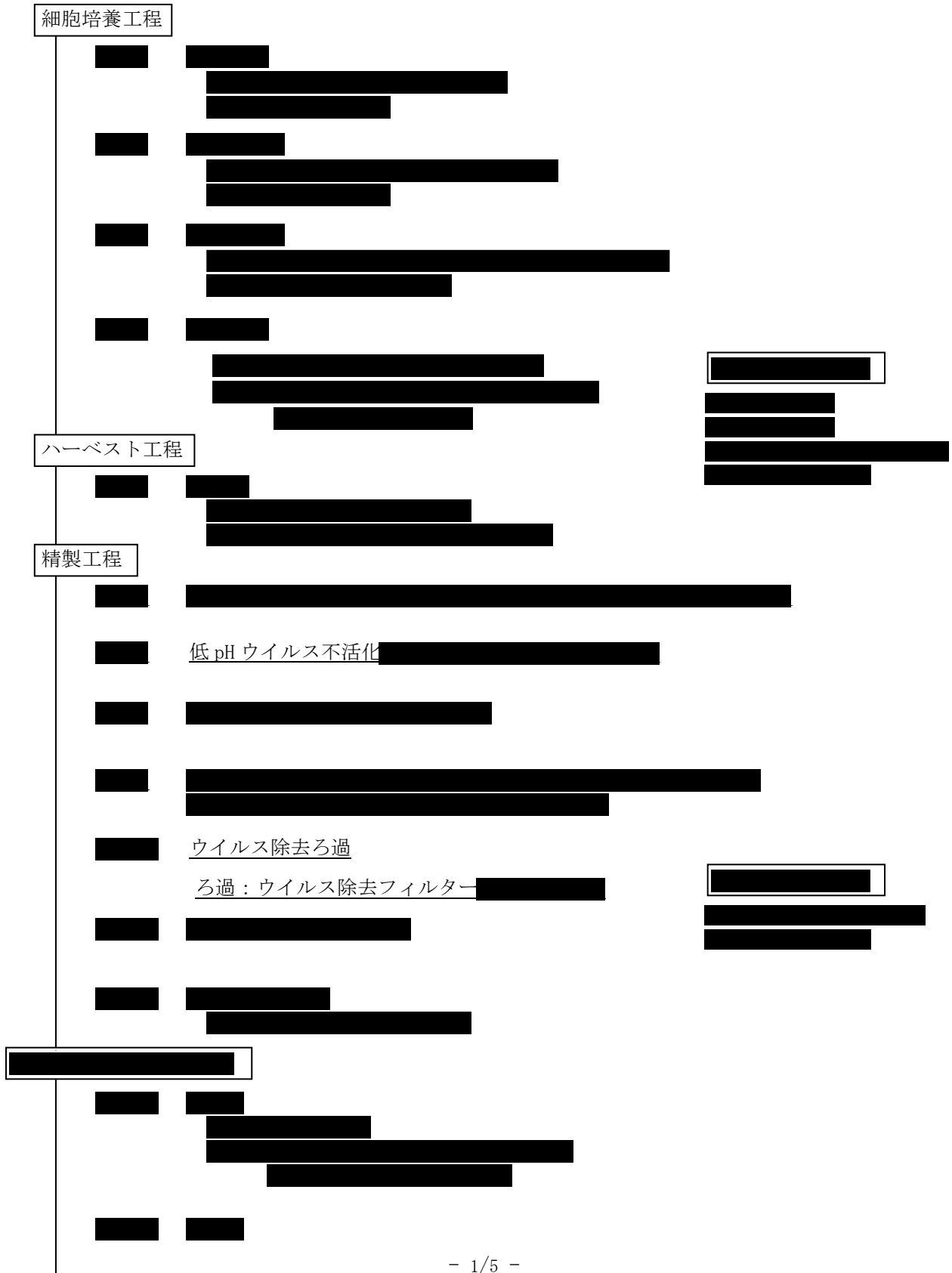
表 1-3 WCB（ロット番号■■■■■）の試験結果

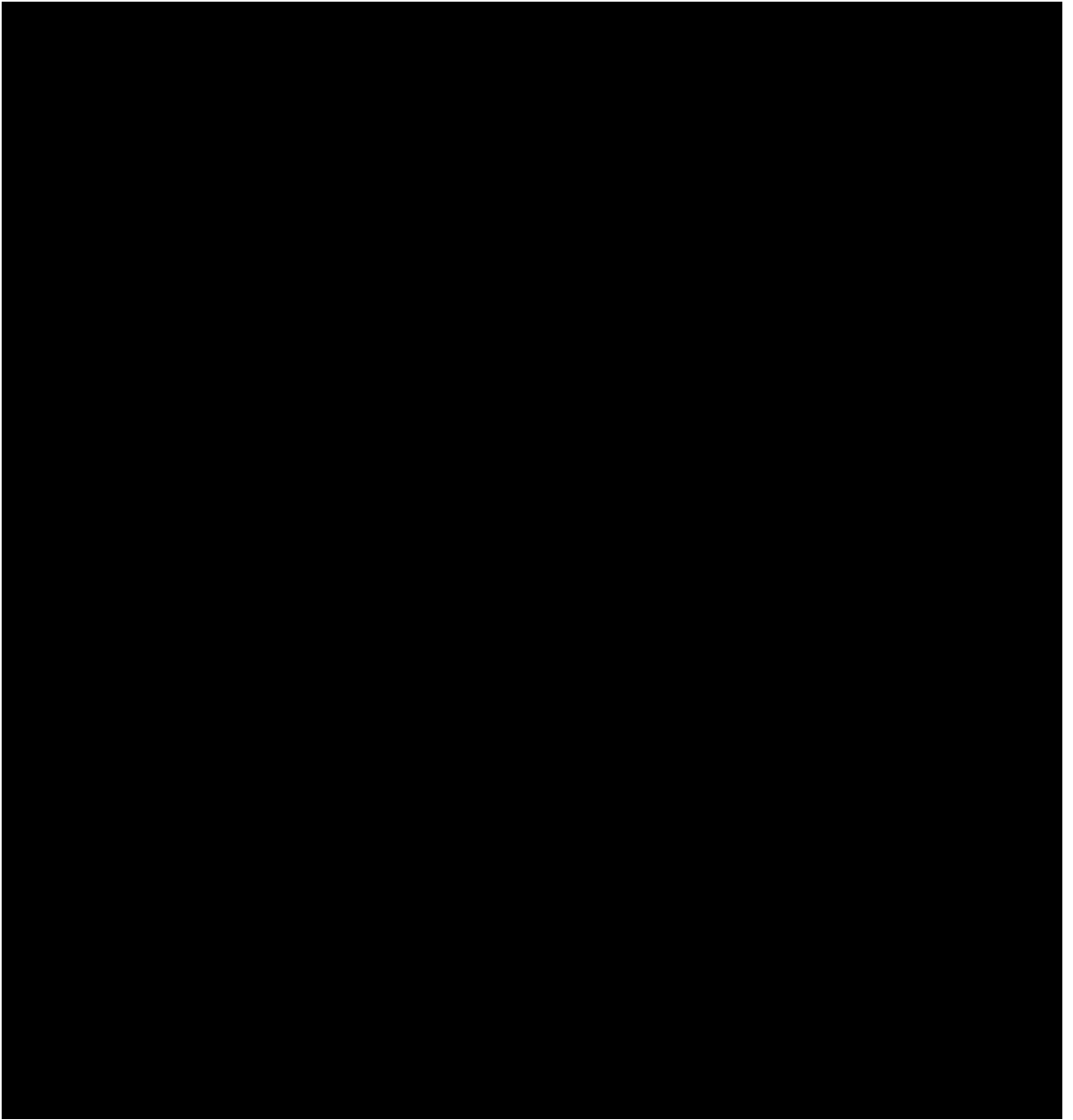
目的	試験	結果
外来性ウイルス 汚染の有無	ブタウイルス	細胞変性を認めなかった。 赤血球吸着は陰性であった。 ブタの病原体を検出しなかった。
	ウシウイルス	細胞変性を認めなかった。 赤血球吸着は陰性であった。 ウシの病原体を検出しなかった。
	ウシポリオーマウイルス	検出しなかった。
微生物汚染	無菌	発育を認めなかった。
	マイコプラズマ	発育を認めなかった。
	静マイコプラズマ作用	発育阻止作用を認めなかった。
	静菌性及び静真菌性	発育阻止作用を認めなかった。

別紙 2

製造工程の概要(フローチャート)

アフリバルセプト原薬の製造工程流れ図





別紙 3

ウイルスクリアランス試験結果の概要

アフリベルセプト原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果の概要を以下に示す。

ウイルスクリアランスの評価にはモデルウイルスとして以下の 5 種のウイルスを用いた。

- ・ X-MuLV：異種指向性マウス白血病ウイルス
- ・ MMV：マウス微小ウイルス
- ・ Reo3：レオウイルス 3 型
- ・ EMCV：脳心筋炎ウイルス
- ・ PRV：仮性狂犬病ウイルス

CHO 細胞は内在性の非感染性レトロウイルス様粒子を持つことが知られている。X-MuLV は、レトロウイルス様粒子や他のレトロウイルスのモデルウイルスとして選択した。MMV は非常に小型で耐性の高いパルボウイルスのモデルであり、培養工程でのウイルス混入に関与するウイルスとして選択した。Reo3 及び EMCV は、小型～中型の非エンベロープ RNA ウィルスで、化学的処理に中～高程度安定であり、一方、X-MuLV や PRV はエンベロープウイルスであり容易に不活化される。選択したこれらの 5 種類のモデルウイルスは、形態、サイズ、ゲノムの種類、エンベロープの有無及び化学処理耐性の点で異なった幅広い性質を持つ。したがって、これらのウイルスを用いたウイルスクリアランス試験により、アフリベルセプトの製造工程におけるレトロウイルスや種々の外来性感感染性物質の不活化／除去能及びその頑健性を評価することが可能である。

ウイルスクリアランス試験に用いたモデルウイルスの特徴を表 3-1 に示す。

表 3-1 ウイルスクリアランス試験に用いたモデルウイルスの特徴

ウイルス名	科	エンベロープの有無	直径 (nm)	ゲノムの種類	化学処理耐性
X-MuLV	レトロウイルス	有	80～110	RNA	低
MMV	パルボウイルス	無	18～24	ssDNA	高
Reo3	レオウイルス	無	60～80	dsRNA	中
EMCV	ピコルナウイルス	無	25～30	RNA	高
PRV	ヘルペスウイルス	有	120～200	DNA	低

ssDNA：一本鎖 DNA dsRNA：二本鎖 RNA

1) モデル実験系の妥当性

[Redacted text block]

2) ウイルス不活化工程の評価

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3) ウイルスクリアランス試験結果

アフリベルセプト原薬の製造工程におけるウイルススクリアランス試験の結果を表 3-3 に示す。

表 3-3 ウイルスクリアランス試験結果（クリアランス指数、 $\log_{10}$ ）

ウイルス	X-MuLV	MMV	PRV	EMCV	Reo 3
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	/
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総クリア ンス ^a	> 19.7	> 9.3	> 20.0	> 13.8	> 7.2

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1), 注2)}	ヒトインスリン(遺伝子組換え)の製造工程で使用される ブタ膵臓由来のトリプシン
使用した生物由来原料又は材料の分類	☐ 人血液由来成分、 ☐ 人細胞組織、 ☐ 人尿由来成分、 ☐ 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☐ 動物細胞組織、 ☒ 動物由来成分、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の使用目的	☐ 製剤有効成分、 ☐ 宿主細胞、 ☒ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料又は材料()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	別紙 4 に示す。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	別紙 5 に示す。
製造工程の概要(フローチャート) ^{注5) 注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	チャイニーズハムスター卵巣細胞と同じ。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	チャイニーズハムスター卵巣細胞と同じ。

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 4

生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容

ブタ腭臓由来トリプシンの原材料となる動物は、動物検疫により、健康であることを確認しており、生物由来原料基準に適合するものである。

別紙 5

生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容

ブタ膵臓由来トリプシンの製造工程において、105℃、20～40 秒間の加熱処理、及び pH1.5～3.0、8 時間以上でのアルコール抽出を行っている。

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.1.1-1	変更なし	General Information - Nomenclature / Aflibercept drug substance	S.1.1.01#005899288_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2-1	変更なし	General Information - Structure / Aflibercept drug substance	S.1.2.01#005355743_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2-2	変更なし	General Information - Nomenclature / Aflibercept drug substance	S.1.1.01#005899288_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2-3	変更なし (0003 時に改訂)	Structure Elucidation / Aflibercept drug substance	S.3.1.01#006576344_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3-1	変更なし	General Information - General Properties / Aflibercept drug substance	S.1.3.01#005551018_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1-1	変更なし	Manufacturer(s) / Aflibercept drug substance	S.2.1.01#005355779_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2-1	改訂	Manufacturing Process - Description / Aflibercept drug substance	S.2.2.02#006568104_05	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3-1	変更なし (0003 時に改訂)	Raw Materials / Aflibercept drug substance	S.2.3.01#005897633_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3-2	改訂	Manufacturing Process - Description / Aflibercept drug substance	S.2.2.02#006568104_05	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3-3	変更なし (0003 時に改訂)	Vir ological Safety / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	A.2.03#006556408_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3-4	変更なし (0003 時に改訂)	Process Validation - Summary / Aflibercept drug substance	S.2.5.01#006574712_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4-1	変更なし (0003 時に改訂)	Discussion and Control of Critical Steps / Aflibercept drug substance	S.2.4.01#006568105_06	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5-1	変更なし (0003 時に改訂)	Process Validation - Summary / Aflibercept drug substance	S.2.5.01#006574712_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5-2	変更なし (0003 時に改訂)	Vir ological Safety / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	A.2.03#006556408_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.5-3	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept drug substance	S.4.4.01#005912503_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6-1	変更なし (0003時に改訂)	Manufacturing Process Development / Aflibercept drug substance	S.2.6.01#006482628_04		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6-2	改訂	Manufacturing Process - Description / Aflibercept drug substance	S.2.2.02#006568104_05		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6-3	変更なし (0003時に改訂)	Structure Elucidation / Aflibercept drug substance	S.3.1.01#006576344_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6-4	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept drug substance	S.4.4.01#005912503_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1-1	変更なし (0003時に改訂)	Structure Elucidation / Aflibercept drug substance	S.3.1.01#006576344_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1-2	変更なし	General Information - Structure / Aflibercept drug substance	S.1.2.01#005355743_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1-3	変更なし	General Information - General Properties / Aflibercept drug substance	S.1.3.01#005551018_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1-4	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept drug substance	S.4.4.01#005912503_02		20██.██		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1-5	変更なし (0003時に改訂)	Reference Standard / Aflibercept drug substance	S.5.01#005897632_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1-6	変更なし (0003時に改訂)	Justification of Specification / Aflibercept drug substance	S.4.5.01#006540455_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1-7	変更なし	Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) and Antibody -Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) Activities of Aflibercept (AVE0005, VEGF Trap)	VGFT-MX-07014		20██.██ - 20██.██		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2-1	変更なし (0003時に改訂)	Potential Impurities / Aflibercept drug substance	S.3.2.01#006556406_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.3.2-2	変更なし (0003 時に改訂)	Justification of Specification / Aflibercept drug substance	S.4.5.01#006540455_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2-3	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept drug substance	S.4.4.01#005912503_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2-4	変更なし (0003 時に改訂)	Process Validation - Summary / Aflibercept drug substance	S.2.5.01#006574712_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2-5	変更なし (0003 時に改訂)	Virological Safety / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	A.2.03#006556408_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2-6	変更なし	Stability Data / Aflibercept drug substance	S.7.3.01#006464851_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1-1	変更なし (0003 時に改訂)	Specification / Aflibercept drug substance	S.4.1.01#006525179_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2-1	変更なし (0003 時に改訂)	Test Procedure / Aflibercept drug substance	S.4.2.01#005897636_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Aflibercept drug substance	S.4.3.01#005595431_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-2	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP551 (N-Terminal Sequence) for IVT Analysis	S.4.3.04#005727413_01	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-3	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP695 (Western Blot) for IVT Analysis VEGF Trap Identification by Western Blot Analysis	S.4.3.83#005741745_02	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-4	変更なし	Summary of Assay Validation Status: CTP650 (for IVT Analysis) Degree of Sialylation in Glycoproteins by Oligosaccharide Analysis	S.4.3.08#005733079_03	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-5	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP2393 (Sialic Acid Content) for IVT Analysis	S.4.3.08#005733756_04	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧ー第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.3-6	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP687 (SEC) for IVT Analysis VEGF Trap Purity by Size Exclusion Chromatography	S.4.3.81#005733753_03		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-7	変更なし	Evaluation of Assay Validation Status: CTP690 (for IVT Analysis) VEGF Trap Purity Analysis by SDS-PAGE	S.4.3.82#005741966_02		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-8	変更なし	Summary of Assay Validation Status (IVT): CTP722 Isoelectric Focusing (IEF) VEGF Trap Charged Variant Analysis by IEF	S.4.3.08#005741989_02		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-9	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP2146 (Content) for IVT Analysis Content of VEGF Trap	S.4.3.08#005742285_02		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-10	変更なし	Evaluation of Assay Validation Status: CTP676 (for IVT Analysis) CHO Host Cell Protein ELISA for VEGF Trap	S.4.3.84#005727418_04		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-11	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP2335 (CHO DNA content) for IVT Analysis CHO DNA Content for VEGF Trap	S.4.3.08#005733750_02		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-12	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP677 (content) for IVT Analysis for VEGF Trap	S.4.3.84#005742463_02		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-13	変更なし	Summary of Assay Validation Status: MI2608 Endotoxin Content (FOR IVT DRUG SUBSTANCE)	S.4.3.07#005742450_02		20. .		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-14	変更なし	Summary of Assay Validation Status: MI1004 Bioburden (FOR IVT DRUG SUBSTANCE)	S.4.3.06#005742422_02		20. .		海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.S.4.3-15	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP2090 (Potency by Bioassay) for IVT Analysis Potency by Bioassay for VEGF Trap	S.4.3.80#005742381_01	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-16	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP686 (Total Protein Content) for IVT Analysis VEGF Trap Concentration by ■■■ ■■■■■	S.4.3.80#005733745_02	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-17	変更なし (0003 時に新規追加)	Summary of Assay Validation Status of CTP2090 (Potency by Bioassay) for IVT Analysis Potency by Bioassay for VEGF Trap	S.4.3.80#005742381_05	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-18	変更なし (0003 時に新規追加)	VALIDATION SUMMARY REPORT / VEGF Binding Assay / AVR-QC-CTP721-VGT-1.0	S.4.3.84#006470079_01	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-19	変更なし (0003 時に新規追加)	VALIDATION SUMMARY REPORT / VEGF Binding Assay; ITV Formulation / AVR-QC-CTP721-VGT-1.1	S.4.3.84#006470080_01	■■■■■	20■■.■■	■■■■■	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3-20	変更なし (0003 時に新規追加)	Method Development / Aflibercept solution - Summay of Changes for Specifications and Test Methods	S.4.3.20#006525180_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4-1	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept drug substance	S.4.4.01#005912503_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4-2	改訂	Manufacturing Process - Description / Aflibercept drug substance	S.2.2.02#006568104_05	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5-1	変更なし (0003 時に改訂)	Justification of Specification / Aflibercept drug substance	S.4.5.01#006540455_03	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5-2	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept drug substance	S.4.4.01#005912503_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.5-3	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.2.2.01#005691319_01		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5-4	変更なし (0003時に改訂)	Potential Impurities / Aflibercept drug substance	S.3.2.01#006556406_02		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5-5	変更なし	Evaluation of Assay Validation Status: CTP690 (for ITV Analysis) VEGF Trap Purity Analysis by SDS-PAGE	S.4.3.82#005741966_02		2011.11		海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5-6	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Aflibercept drug substance	S.4.3.01#005595431_01		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5-1	変更なし (0003時に改訂)	Reference Standard / Aflibercept drug substance	S.5.01#005897632_02		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5-2	変更なし (0003時に改訂)	Structure Elucidation / Aflibercept drug substance	S.3.1.01#006576344_02		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6-1	変更なし	Packaging Materials / Aflibercept drug substance	S.6.01#005487930_01		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1-1	変更なし	Stability Summary / Aflibercept drug substance	S.7.1.01#005488221_03		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2-1	変更なし (0003時に改訂)	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Aflibercept drug substance	S.7.2.01#006571870_03		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3-1	変更なし	Stability Data / Aflibercept drug substance	S.7.3.01#006464851_03		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3-2	変更なし	Stability Summary / Aflibercept drug substance	S.7.1.01#005488221_03		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.1-1	変更なし	Description of the Drug Product / Aflibercept solution 40 mg/mL In Vial for Intravitreal Injection	P.1.01#005892024_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1-2	変更なし	Description of the Drug Product / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL For Intravitreal Injection	P.1.01#005892023_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1-3	変更なし (0003 時に改訂)	Packaging Materials / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.7.01#005892025_03	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1-4	変更なし (0003 時に改訂)	Packaging Materials / Aflibercept prefilled syringe for intravitreal injection	P.7.01#005899286_02	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.2.1.01#005444393_03	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1-2	変更なし	General Information - Nomenclature / Aflibercept drug substance	S.1.1.01#005899288_01	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.2.1.01#005444393_03	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.2.2.01#005691319_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1-2	変更なし	Batch Analysis /Aflibercept solution For Intravitreal Injection	P.5.4.01#005923630_01	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.2-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.2.2.01#005691319_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.2.2.2-2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.2.4.01#005640856_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.2-3	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.2.4.01#005691657_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.2.2.01#005691319_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3-2	改訂	Shelf Life Specification / Aflibercept solution 40 mg/mL In Vial For Intravitreal Injection	P.5.1.02#006557232_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3-3	変更なし (0003 時に改訂)	Shelf Life Specification / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.1.02#006556813_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3-4	変更なし (0003 時に改訂)	Shelf Life Specification / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.1.02#006556814_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3-5	変更なし	General Information - General Properties / Aflibercept drug substance	S.1.3.01#005551018_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.2.3.01#005691551_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3-2	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL For Intravitreal Injection	P.2.3.01#005660679_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧ー第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.2.3-3	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.2.3.01#005691590_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3-4	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.2.3.01#005691393_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.2.4.01#005640856_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4-2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.2.4.01#005691657_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4-3	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.2.4.01#005691690_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4-4	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.2.4.01#005691620_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4-5	変更なし (0003 時に改訂)	Packaging Materials / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.7.01#005892025_03	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4-6	変更なし (0003 時に改訂)	Packaging Materials / Aflibercept prefilled syringe for intravitreal injection	P.7.01#005899286_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.2.5-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.2.5.01#005585228_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5-2	変更なし	Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.2.5.01#005691726_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6-1	変更なし	Pharmaceutical Development - Compatibility / Aflibercept solution 40 mg/mL In Vial For Intravitreal Injection	P.2.6.01#005660646_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6-2	変更なし	Pharmaceutical Development - Compatibility / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.2.6.01#005691760_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1-1	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Sites / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.3.1.01#005861060_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1-2	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Sites / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.3.1.01#005861335_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1-3	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Sites / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.3.1.01#005861334_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2-1	変更なし	Batch Formula / Aflibercept solution 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.3.2.01#005448115_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-1	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Process / Aflibercept solution	P.3.3.01#006576345_03	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.3.3-2	変更なし	Manufacturing Process / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.3.3.01#005561302_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-3	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Process / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	P.3.3.01#006572330_03	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-4	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Process / Aflibercept prefilled syringe For Intravitreal Injection	P.3.3.01#006572329_05	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-5	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Process / Aflibercept prefilled syringe	P.3.3.01#006572332_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-6	変更なし	Manufacturing Process / Aflibercept prefilled syringe For Intravitreal Injection	P.3.3.01#005601547_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-7	変更なし (0003 時に改訂)	Manufacturing Process / Aflibercept drug product	P.3.3.01#006571871_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-8	変更なし	Manufacturing Process / Aflibercept prefilled syringe For Intravitreal Injection	P.3.3.01#005580703_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-9	変更なし (0003 時に新規追加)	Manufacturing Process / Aflibercept drug product	P.3.3.01#006568917_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	
3.2.P.3.4-1	変更なし (0003 時に改訂)	Control of Critical Steps / Aflibercept solution Formulated Bulk	P.3.4.01#006477172_02	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.3.4-2	変更なし	Control of Critical Steps / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	P.3.4.01#005585039_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4-3	変更なし	Control of Critical Steps / Aflibercept prefilled syringe For Intravitreal Injection	P.3.4.01#005584748_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5-1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Aflibercept solution 40 mg/mL Formulated Bulk For Intravitreal Injection	P.3.5.01#005660700_03	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5-2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Aflibercept solution 40 mg/mL In Vial For Intravitreal Injection	P.3.5.01#005642369_02	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5-3	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Aflibercept prefilled syringe 40mg/mL For Intravitreal Injection	P.3.5.01#005660694_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5-4	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.3.5.01#005691900_02	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5-5	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Aflibercept prefilled syringe 40mg/mL For Intravitreal Injection	P.3.5.01#005691859_01	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5-6	変更なし	Batch Analysis / Aflibercept solution 40 mg/mL In Vial for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005671456_01	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5-7	変更なし	Batch Analysis /Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005660664_01	■■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.3.5-8	変更なし	Batch Analysis /Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005671460_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1-1	変更なし	Excipients - Specification / Aflibercept excipient	P.4.1.02#005928003_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2-1	変更なし	Excipients - Specification / Aflibercept excipient	P.4.1.02#005928003_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3-1	変更なし	Excipients - Specification / Aflibercept excipient	P.4.1.02#005928003_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4-1	変更なし	Excipients - Specification / Aflibercept excipient	P.4.1.02#005928003_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5-1	変更なし	Excipients of Human or Animal Origin/ Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.4.5.01#005444476_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.6-1	変更なし (0003 時に改訂)	General Properties / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	A.3.1.03#005928004_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1-1	改訂	Shelf Life Specification / Aflibercept solution 40mg/mL In Vial for Intravitreal Injection	P.5.1.02#006557232_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1-2	変更なし (0003 時に改訂)	Shelf Life Specification / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.1.02#006556813_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1-3	変更なし (0003 時に改訂)	Shelf Life Specification / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.1.02#006556814_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧ー第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.2-1	変更なし (0003 時に改訂)	Test Procedure / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.5.2.01#006568100_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-2	変更なし (0003 時に改訂)	Test Procedure / Aflibercept prefilled syringe For Intravitreal Injection	P.5.2.01#006568103_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-3	変更なし (0003 時に改訂)	Test Procedure / Aflibercept prefilled syringe For Intravitreal Injection	P.5.2.01#006568101_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Aflibercept solution In Vial for Intravitreal Injection	P.5.3.01#005903399_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.5.3.01#005903402_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-3	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.5.3.01#005903401_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-4	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Aflibercept drug substance	S.4.3.01#005595431_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-5	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP695 (Western Blot) for IVT Analysis VEGF Trap Identification by Western Blot Analysis	S.4.3.83#005741745_02		20██.██		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-6	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP687 (SEC) for IVT Analysis VEGF Trap Purity by Size Exclusion Chromatography	S.4.3.81#005733753_03		20██.██		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-7	変更なし	Evaluation of Assay Validation Status: CTP690 (for IVT Analysis) VEGF Trap Purity Analysis by SDS-PAGE	S.4.3.82#005741966_02		20██.██		海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧―第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.3-8	変更なし	Summary of Assay Validation Status (IVT): CTP722 Isoelectric Focusing (IEF) VEGF Trap Charged Variant Analysis by IEF	S.4.3.08#005741989_02		2011.11		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-9	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP2146 (Content) for IVT Analysis Content of VEGF Trap	S.4.3.08#005742285_02		2011.11		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-10	変更なし	Summary of Assay Validation Status : MI2608 Endotoxin Content (FOR IVT DRUG PRODUCT)	P.5.3.07#005808084_01		2011.11		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-11	変更なし	Initial Validation / Sterility Test / VEGF Trap	P.5.3.05#005808083_01		2011.11	社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-12	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP2090 (Potency by Bioassay) for IVT Analysis Potency by Bioassay for VEGF Trap	S.4.3.80#005742381_01		2011.11		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-13	変更なし	Summary of Assay Validation Status of CTP686 (Total Protein Content) for IVT Analysis VEGF Trap Concentration by	S.4.3.80#005733745_02		2011.11		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4-1	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	P.5.4.01#005923630_01		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4-2	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 40 mg/mL In Vial for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005671456_01		2011.11	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.4-3	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005660658_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4-4	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005660664_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4-5	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL For Intravitreal Injection	P.5.4.01#005671460_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5-1	変更なし	Impurities in the Drug Product /Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.5.5.01#005660682_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5-2	変更なし	Impurities in the Drug Product / Aflibercept prefilled syringe in Vial for Intravitreal Injection	P.5.5.01#005703731_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5-3	変更なし	Impurities in the Drug Product / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.5.5.01#005703834 _01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-1	変更なし (0003 時に改訂)	Justification of Specification / Aflibercept solution 40 mg/mL in Vial For Intravitreal Injection	P.5.6.01#006572331_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-2	変更なし (0003 時に改訂)	Justification of Specification / Aflibercept drug product	P.5.6.01#006574709_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-3	変更なし (0003 時に改訂)	Justification of Specification / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.6.01#006572333_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.5.6-4	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	P.5.4.01#005923630_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-5	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 40 mg/mL In Vial for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005671456_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-6	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.5.4.01#005660658_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-7	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.2.2.01#005691319_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-8	変更なし (0003 時に改訂)	Potential Impurities / Aflibercept drug substance	S.3.2.01#006556406_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-9	変更なし	Evaluation of Assay Validation Status: CTP690 (for ITV Analysis) VEGF Trap Purity Analysis by SDS-PAGE	S.4.3.82#005741966_02		20██.██		海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-10	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Aflibercept drug substance	S.4.3.01#005595431_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-11	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.2.4.01#005640856_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6-12	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept prefilled syringe for Intravitreal Injection	P.2.4.01#005691657_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.6-1	変更なし	Reference Standard / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	P.6.01#005448001_01		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7-1	変更なし (0003 時に改訂)	Packaging Materials / Aflibercept solution In Vial For Intravitreal Injection	P.7.01#005892025_03		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7-2	変更なし (0003 時に改訂)	Packaging Materials / Aflibercept prefilled syringe for intravitreal injection	P.7.01#005899286_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1-1	変更なし	Stability Summary / Aflibercept solution 40 mg/mL For Intravitreal Injection	P.8.1.01#005903096_07		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1-2	変更なし	Stability Summary / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.8.1.01#005714594_05		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1-3	変更なし	Stability Summary / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.8.1.01#005898098_06		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2-1	変更なし (0003 時に改訂)	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment /Aflibercept solution 40 mg/mL in Vial for Intravitreal Injection	P.8.2.01#006563514_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2-2	変更なし (0003 時に改訂)	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment /Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.8.2.01#006563516_02		20██.██	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.P.8.2-3	変更なし（0003 時に改訂）	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.8.2.01#006563515_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-1	変更なし	Stability Data / Aflibercept solution 40 mg/mL in Vial for Intravitreal Injection	P.8.3.01#006479369_05	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-2	変更なし	Stability Data / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL For Intravitreal Injection	P.8.3.01#006458526_07	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-3	変更なし	Stability Data / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.8.3.01#006458103_07	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-4	変更なし	Stability Summary / Aflibercept solution 40 mg/mL For Intravitreal Injection	P.8.1.01#005903096_07	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-5	変更なし	Stability Summary / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.8.1.01#005714594_05	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-6	変更なし	Stability Summary / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL for Intravitreal Injection	P.8.1.01#005898098_06	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-7	変更なし	Stability Data / Aflibercept solution In Hollister Vial For Intravitreal Injection	P.8.3.01#005737577_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-8	変更なし	Stability Data / Aflibercept prefilled syringe 40 mg/mL	P.8.3.01#005718488_01	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1（アフ リベルセプト、 ■■■■■社）－ 1	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Substance / Aflibercept plant ■■■■■	A.1.01#005660667_02	■■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.A.1 (VEGF Trap-Eye 40mg/mL、 社) -1	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Substance / Aflibercept plant [redacted]	A.1.01#005660667_02	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1 (VEGF Trap-Eye 40mg/mL、 社) -1	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Product / Aflibercept plant [redacted] for vial	A.1.02#005691181_03	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1 (VEGF Trap-Eye 40mg/mL、 社) -2	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Product / Aflibercept plant [redacted] [redacted] for pre-filled syringe	A.1.02#005691009_01	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1 (VEGF Trap-Eye 40mg/mL、 社) -1	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Product / Aflibercept plant [redacted]	A.1.02#005691252_01	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1 (VEGF Trap-Eye 40mg/mL、 社) -1	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Product / Aflibercept plant [redacted] [redacted]	A.1.02#005612950_01	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2-1	変更なし (0003 時に改訂)	Virological Safety / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	A.2.03#006556408_03	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2-2	変更なし	Aflibercept solution Supporting Reports and Information / Aflibercept solution For Intravitreal Injection	A.2.01#005960089_01	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3 (リン 酸二水素ナトリ ウム水和物) - 1	変更なし (0003 時に改訂)	General Properties / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	A.3.1.03#005928004_03	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3 (精製 白糖) -1	変更なし (0003 時に改訂)	General Properties / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	A.3.1.03#005928004_03	[redacted]	20[redacted].[redacted]	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

Page 21 of 21

添付資料番号	前回提出「0003」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2.A.3 (ポリ ソルベート20) 1	変更なし (0003 時に改訂)	General Properties / Aflibercept solution for Intravitreal Injection	A.3.1.03#005928004_03	■■■■	20■■.■■	Bayer HealthCare社	海外	社内報告書	評価資料
3.3-1	変更なし	Crystal Structure at 1.7 Å Resolution of VEGF in Complex with Domain 2 of the Flt- 1 Receptor	Cell 1997:91:695-704	Wiesmann C	—	—	—	Cell 1997:91:695- 704	参考資料
3.3-2	変更なし	Crystallographic Structure of an Intact IgG1 Monoclonal Antibody	J Mol Biol 1998:275:861-872	Harris LJ	—	—	—	J Mol Biol 1998:275:861- 872	参考資料
3.3-3	変更なし	Glycosylation Variations with Expression Systems and Their Impact on Biological Activity of Therapeutic Immunoglobulins	BioProcess International 2003 April:44-53	Raju TS	—	—	—	BioProcess International 2003 April:44- 53	参考資料

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-1	変更なし	Determination of Equilibrium Binding Constants for the Interaction of Aflibercept with VEGF Family Related Ligands	VGFT-MX-08022		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-2	変更なし	Determination of Equilibrium Binding Constants for the Interaction of Human VEGF-A165 and Human PlGF-2 with Aflibercept Conformance and Production Lots	VGFT-MX-08021		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-3	変更なし	VEGFR2 Bioassays of Aflibercept: Blocking of VEGFR2 Phosphorylation and Calcium Mobilization in HUVE Cells	VGFT-MX-08016		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-4	変更なし	Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) and Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) Activities of Aflibercept (AVE0005, VEGF Trap)	VGFT-MX-07014		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-5	変更なし	VEGF-TrapR1R2 suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier	J Cell Physiol 2003-195-241	Saishin Y	2003	The Johns Hopkins University School of Medicine	海外	J Cell Physiol 2003-195-241	参考資料
4.2.1.1-6	変更なし	A subretinal matrigel rat choroidal neovascularization (CNV) model and inhibition of CNV and associated inflammation and fibrosis by VEGF Trap	Invest Ophthalmol Vis Sci 2010-51-6009	Cao J	2010	Regeneron Pharmaceuticals, Inc	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2010-51-6009	参考資料

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成21年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-7	変更なし	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VEGF Trap Administered by Intravitreal Injection and Intravenous Infusion in a Cynomolgus Monkey Model of Choroidal Neovascularization (CNV) Model of Age-Related Macular Degeneration	VGFT-TX-03027		2011.11 - 2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-8	改訂	Intravitreal Injection of VEGF Trap Reverses Breakdown of Blood-retinal Barrier in Diabetes	VGT-NC-007		2011.11 - 2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-9	改訂（内容変更なし、PDFファイルの置き換えのみ）	Intravitreal Administration of VEGF Trap Inhibits Pathological Retinal Neovascularization in a Mouse Model of Oxygen-induced Retinopathy	VGT-NC-013		2011.11 - 2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-10	変更なし	VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment	J Clin Invest 2004-113-1040	Cursiefen C	2004	The Schepens Eye Research Institute	海外	J Clin Invest 2004-113-1040	参考資料
4.2.1.1-11	新規追加	Determination of Equilibrium Binding Constants for the Interaction of VEGF Trap Lot C07003M500 with VEGF-B Ligand	VGFT-MX-11016		2011.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1-12	新規追加	Binding and Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Related Ligands by VEGF Trap, Ranibizumab and Bevacizumab	Papadopoulos manuscript Oct 31 2011		2011		海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成21年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

1.12 添付資料一覧－第4部に含まれる資料

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.2-1	変更なし	VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade	Proc Natl Acad Sci USA 2007-104-18363	Rudge JS	2007	Regeneron Pharmaceuticals, Inc	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2007-104-18363	参考資料
4.2.1.2-2	削除（注1）	Blood Pressure Effects of VEGF Trap (AVE0005) in Telemetered Mice and Rats	VGFT-MX-08018		2001.11-2001.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-1	変更なし	A 13-week subcutaneous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys followed by a 6-week recovery period	VGFT-TX-02037		2001.11-2001.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-2	削除（注2）	A 4-week i.v. toxicity study of VEGF Trap with a 6-week recovery period in cynomolgus monkey	VGFT-TX-02029		2001.11-2001.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-3	削除（注2）	A 13-week repeat-dose intravenous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys and a 13-week recovery period	VGFT-TX-03048		2001.11-2001.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-4	変更なし	A 6-month intravenous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys with a 5-month recovery period	VGFT-TX-05009		2001.11-2001.11		海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ3における削除：平成●年●月●日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成 年 月 日付及び平成 年 月 日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成 年 月 日付、初回面談後の照会事項により当該箇所へ移動させた資料（改訂版を当該箇所へ添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成●年●月●日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.3-5	変更なし	A study to determine the potential effects of VEGF-Trap (AVE0005) on venous and arterial thrombotic formation in an electrolytic injury model in rabbits	VGFT-TX-06012		2011.11.1 - 2012.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-6	変更なし	Effect on the respiratory function after a single 30-minute intravenous infusion in unrestrained conscious rats using whole body plethysmography	VGFT-TX-06009		2011.11.1 - 2012.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-7	変更なし	A study to determine the effects of VEGF-Trap on wound healing in an incisional wound model in rabbits	VGFT-TX-06010		2011.11.1 - 2012.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-8	変更なし	A study to determine the effects of VEGF-Trap on wound healing in an excisional wound model in rabbits	VGFT-TX-06011		2011.11.1 - 2012.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3-9	新規追加（注3）	Blood Pressure Effects of VEGF Trap (AVE0005) in Telemetered Mice and Rats	VGFT-MX-08018		2011.11.1 - 2012.11.1		海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.1-1	変更なし	Quantitative determination of VEGF Trap in mouse serum	VGFT-AS-01006-SA-01		2011.11.1 - 2012.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-2	変更なし	Quantitative determination of VEGF Trap in rat serum	VGFT-AS-00020-SA-01		2011.11.1 - 2012.11.1		海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成21年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.1-3	変更なし	Validation of a bioanalytical method for quantitative measurement of free VEGF Trap in rabbit plasma (EDTA)	VGFT-AV-06004-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-4	変更なし	Validation of a bioanalytical method for quantitative measurement of bound VEGF Trap in rabbit EDTA plasma	VGFT-AV-06035-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-5	変更なし	Validation of a bioanalytical method for the determination of VEGF Trap reactive antibodies in rabbit serum	VGFT-AV-07019-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-6	変更なし	Quantitative determination of VEGF Trap in monkey serum	VGFT-AS-01010-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-7	変更なし	Quantitative determination of VEGF Trap in monkey plasma	VGFT-AS-03033-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-8	変更なし	Partial validation of a bioanalytical method based on SOP PCL094.1: Measurement of free VEGF Trap in monkey plasma	VGFT-AV-03033-PV01-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-9	変更なし	Validation of a bioanalytical method for quantitative measurement of bound VEGF Trap in monkey plasma (CTAD and EDTA)	VGFT-AV-04018-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-10	変更なし	Analysis of VEGF Trap reactive antibodies in monkey serum	VGFT-AS-02042-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1-11	変更なし	Partial validation of a bioanalytical method in monkey serum based on SOP PCL075: Analysis of VEGF Trap reactive antibodies in monkey serum	VGFT-AS-02042-PV01-SA-01		20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2-1	変更なし	Pharmacokinetics and bioavailability of VEGF Trap following intravenous and subcutaneous administration to CD-1 mice	VGFT-PK-01007		20■■.■■.■■ 20■■.■■.■■		海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ3における削除：平成■■年■■月■■日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成■■年■■月■■日付及び平成■■年■■月■■日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成■■年■■月■■日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成■■年■■月■■日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2-2	変更なし	Pharmacokinetics and bioavailability of VEGF Trap following intravenous and subcutaneous administration to Sprague Dawley rats	VGFT-PK-01001		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2-3	変更なし	Pharmacokinetic dose ranging study of VEGF Trap administered as a single subcutaneous injection to Sprague-Dawley rats	VGFT-PK-01002		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2-4	変更なし	A single-dose intravenous and subcutaneous pharmacokinetic study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys	VGFT-PK-01012		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3-1	変更なし	Biodistribution of VEGF Trap in normal Sprague Dawley female rats	VGFT-PK-01005		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3-2	変更なし	Collection of samples for a pharmacokinetic study of VEGF Trap and mini-VEGF trap after intravitreal injection in pigmented rabbits	VGFT-PK-03028		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3-3	削除（注2）	13-week intravitreal toxicity and toxicokinetic study with VEGF Trap in Cynomolgus monkeys with a 10-week recovery	VGFT-TX-04019		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3-4	削除（注2）	An intravitreal toxicity and toxicokinetic study with VEGF Trap in Cynomolgus monkeys	VGFT-TX-04025		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3-5	削除（注2）	8-month intravitreal toxicity and toxicokinetic study with VEGF Trap in Cynomolgus monkeys with a 4-month recovery	VGFT-TX-05011		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料

（注1） ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

（注2） ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成20年11月11日付、照会事項により削除された資料

（注3） ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

（注4） 4.3 参考文献の追記

（注5） ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.3-6	削除（注2）	A 13-week exploratory formulation intravitreal toxicity and toxicokinetic study of a VEGF-Trap in Cynomolgus monkeys	VGFT-TX-05015		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7-1	変更なし	Pharmacokinetics of VEGF Trap following intravenous administration to Sham-operated and nephrectomized Sprague Dawley rats	VGFT-PK-01004		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1-1	変更なし	AVE0005:Exploratory single-dose intravenous (30-minute infusion) toxicity study in rats with a 2-week observation period	VGFT-TX-06007		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.1-2	変更なし	AVE0005:Single-dose intravenous (30-minute infusion) toxicity study in rats with a 2-week observation period	VGFT-TX-06008		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-1	変更なし	A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (10 and 15 mg/kg) on CD-1 mice three times per week for four weeks	PK01017		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2-2	変更なし	A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap on SCID mice (15 week V. 7 week old mice) for 4 or 8 weeks	VGFT3		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2-3	変更なし	A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (10 and 15 mg/kg) on Sprague Dawley rats three times per week for four weeks	PK01027		2011.11.1 - 2011.11.1		海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成20年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-4	変更なし	A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (2 and 5 mg/kg) on Sprague Dawley rats three times per week for four weeks	PK01034		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2-5	変更なし	A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (0.5 and 1 mg/kg) on Sprague Dawley rats three times per week for four weeks	PK01042		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2-6	変更なし	A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (25 mg/kg) on Nude (T-cell deficient) rats twice a week for four or eight weeks	PK01032		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2-7	変更なし	13-week exploratory intravitreal study of VEGF Trap and Mini-VEGF Trap in Cynomolgus monkeys	VGFT-TX-03053		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2-8	変更なし	13-week intravitreal toxicity and toxicokinetic study with VEGF Trap in Cynomolgus monkeys with a 10-week recovery	VGFT-TX-04019		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-9	変更なし	An intravitreal toxicity and toxicokinetic study with VEGF Trap in Cynomolgus monkeys	VGFT-TX-04025		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成21年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.2-10	変更なし	A 13-week exploratory formulation intravitreal toxicity and toxicokinetic study of a VEGF-Trap in Cynomolgus monkeys	VGFT-TX-05015		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-11	変更なし	8-month intravitreal toxicity and toxicokinetic study with VEGF Trap in Cynomolgus monkeys with a 4-month recovery	VGFT-TX-05011		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-12	変更なし	A 3-month toxicity study of VEGF Trap by subcutaneous injection in rats	VGFT-TX-02006		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-13	変更なし	A 4-week I.V. toxicity study of VEGF Trap with a 6-week recovery period in Cynomolgus monkey	VGFT-TX-02029		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-14	変更なし	A 13-week repeat-dose intravenous toxicity study of VEGF Trap in Cynomolgus monkeys and a 13-week recovery period	VGFT-TX-03048		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-15	変更なし	A 6-month intravenous toxicity study of VEGF Trap in Cynomolgus monkeys with a 5-month recovery period	VGFT-TX-05009		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-16	変更なし	A 4-week subcutaneous toxicity study of VEGF Trap in Cynomolgus monkeys followed by a 4-week recovery period	VGFT-TX-03004		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2-17	変更なし	A 13-week subcutaneous toxicity study of VEGF Trap in Cynomolgus monkeys followed by a 6-week recovery period	VGFT-TX-02037		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成20年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.5.1-1	変更なし	A 6-month intravenous toxicity study of VEGF Trap in Cynomolgus monkeys with a 5-month recovery period	VGFT-TX-05009		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2-1	変更なし	AVE0005: Exploratory 14-day intravenous (30-minute infusion) toxicity study in nonpregnant female rabbits	VGFT-TX-05007		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2-2	変更なし	AVE0005: Intravenous (30-minute infusion) range-finding toxicity study in pregnant rabbits	VGFT-TX-06001		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2-3	変更なし	AVE0005: Intravenous (30-minute infusion) embryo-fetal toxicity study in rabbits	VGFT-TX-06002		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2-4	新規追加 (注5)	Pharmacokinetics of BAY 86-5321 in female Himalayan rabbits after single subcutaneous administration	A56297		2011.11-2012.11	Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2-5	新規追加 (注5)	Prenatal Developmental Toxicity Study in Rabbits after Subcutaneous Administration	PH-36888		2011.11-2012.11	Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.4-1	変更なし	A 3-month intravenous toxicity study of VEGF Trap in Cynomolgus monkeys with a 5-month recovery period	VGFT-TX-05010		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.6-1	変更なし	AVE0005: Single-dose local intravenous, intramuscular and subcutaneous tolerance study in female rabbits	VGFT-TX-05008		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7-1	変更なし	Evaluation of VEGF Trap to induce hemolysis in monkey blood and to induce flocculation in monkey plasma and serum	Hem#1		2011.11-2012.11		海外	社内報告書	参考資料

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成21年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.3.7.7-2	変更なし	Evaluation of VEGF Trap to induce hemolysis in whole blood from humans and to induce flocculation in human plasma and serum	Hem#3		2011-2011		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7-3	変更なし	Evaluation of VEGF Trap to induce hemolysis in whole blood from humans and to induce flocculation in human plasma and serum	Hem#5		2011-2011		海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7-4	変更なし	Cross-reactivity of VEGF Trap with human tissue <i>ex vivo</i>	SPS 01-141		2011-2011		海外	社内報告書	評価資料
4.3-1	新規追加（注4）	The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions	Clin Sci 2005-109-227	Takahashi H	-	-	国内	Clin Sci 2005-109-227	-
4.3-2	新規追加（注4）	Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists	Prog Brain Res 2009-175-253	Schlingemann RO	-	-	海外	Prog Brain Res 2009-175-253	-
4.3-3	新規追加（注4）	VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects	Proc Natl Acad Sci USA 2002-99-11393	Holash J	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2002-99-11393	-
4.3-4	新規追加（注4）	Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease	Cancer Cell 2002-1-219	Alitalo K	-	-	海外	Cancer Cell 2002-1-219	-
4.3-5	新規追加（注4）	Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization	Invest Ophthalmol Vis Sci 2003-44-3186	Rakic JM	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2003-44-3186	-
4.3-6	新規追加（注4）	Vascular endothelial growth factor-B gene transfer exacerbates retinal and choroidal neovascularization and vasopermeability without promoting inflammation	Mol Vis 2011-17-492	Zhong X	-	-	海外	Mol Vis 2011-17-492	-

(注1) ページ3における削除：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成20年11月11日付及び平成21年11月11日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成20年11月11日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成20年11月11日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-7	新規追加（注4）	Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions	Nat Med 2001-7-575	Carmeliet P	-	-	海外	Nat Med 2001-7-575	-
4.3-8	新規追加（注4）	Loss of placental growth factor protects mice against vascular permeability in pathological conditions	Biochem Biophys Res Commun 2002-295-428	Luttun A	-	-	海外	Biochem Biophys Res Commun 2002-295-428	-
4.3-9	新規追加（注4）	Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target?	Oncologist 2010-15-130	Vaklavas C	-	-	海外	Oncologist 2010-15-130	-
4.3-10	新規追加（注4）	Pharmacokinetics of an antisense oligonucleotide injected intravitreally in monkeys	Drug Metab Disp 1998-26-670	Leeds JM	-	-	海外	Drug Metab Disp 1998-26-670	-
4.3-11	新規追加（注4）	Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration	Invest Ophthalmol Vis Sci 2005-46-726	Gaudreault J	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2005-46-726	-
4.3-12	新規追加（注4）	Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients	Ann Oncol 2009-20-807	Izzedine H	-	-	海外	Ann oncol 2009-20-807	-
4.3-13	新規追加（注4）	Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands	Sci Signal 2009-2-rel	Cao Y	-	-	海外	Sci Signal 2009-2-rel	-
4.3-14	新規追加（注4）	Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy	Diabetes Metab Rev 1997-13-37	Miller JW	-	-	海外	Diabetes Metab Rev 1997-13-37	-
4.3-15	新規追加（注4）	VEGF is major stimulator in model of choroidal neovascularization	Invest Ophthalmol Vis Sci 2000-41-3158	Kwak N	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2000-41-3158	-

(注1) ページ3における削除：平成 年 月 日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成 年 月 日付及び平成 年 月 日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成 年 月 日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成 年 月 日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-16	新規追加（注4）	Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment	Arch Ophthalmol 2002-120-338	Krzystolik MG	-	-	海外	Arch Ophthalmol 2002-120-338	-
4.3-17	新規追加（注4）	Suppression of retinal neovascularization <i>in vivo</i> by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins	Proc Natl Acad Sci USA 1995-92-10457	Aiello LP	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1995-92-10457	-
4.3-18	新規追加（注4）	VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes	Invest Ophthalmol Vis Sci 2001-42-2408	Qaum T	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2001-42-2408	-
4.3-19	新規追加（注4）	VEGF inhibition: insights from preclinical and clinical studies	Cell Tissue Res 2009-335-261	Crawford Y	-	-	海外	Cell Tissue Res 2009-335-261	-
4.3-20	新規追加（注4）	Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis	Curr Top Microbiol Immunol 1999-237-97	Dvorak HF	-	-	海外	Curr Top Microbiol Immunol 1999-237-97	-
4.3-21	新規追加（注4）	Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis	Blood 2003-102-161	Xia YP	-	-	海外	Blood 2003-102-161	-
4.3-22	新規追加（注4）	Promotion of graft survival by vascular endothelial growth factor A neutralization after high-risk corneal transplantation	Arch Ophthalmol 2008-126-71	Bachmann BO	-	-	海外	Arch Ophthalmol 2008-126-71	-
4.3-23	新規追加（注4）	VEGF Trap _{R1R2} suppresses experimental corneal angiogenesis	Eur J Ophthalmol 2010-20-48	Oliveira HB	-	-	海外	Eur J Ophthalmol 2010-20-48	-

(注1) ページ3における削除：平成■年■月■日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成■年■月■日付及び平成■年■月■日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成■年■月■日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成■年■月■日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-24	新規追加（注4）	Transient postoperative vascular endothelial growth factor (VEGF)-neutralisation improves graft survival in corneas with partly regressed inflammatory neovascularisation	Br J Ophthalmol 2009-93-1075	Bachmann BO	-	-	海外	Br J Ophthalmol 2009-93-1075	-
4.3-25	新規追加（注4）	Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival	Invest Ophthalmol Vis Sci 2004-45-2666	Cursiefen C	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2004-45-2666	-
4.3-26	新規追加（注4）	VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006-290-H560	Kamba T	-	-	海外	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006-290-H560	-
4.3-27	新規追加（注4）	Prevention of thecal angiogenesis, antral follicular growth, and ovulation in the primate by treatment with vascular endothelial growth factor trap R1R2	Endocrinology 2002-143-2797	Wulff C	-	-	海外	Endocrinology 2002-143-2797	-
4.3-28	新規追加（注4）	Administration of vascular endothelial growth factor Trap during the 'post-angiogenic' period of the luteal phase causes rapid functional luteolysis and selective endothelial cell death in the marmoset	Reproduction 2006-132-589	Fraser HM	-	-	海外	Reproduction 2006-132-589	-
4.3-29	新規追加（注4）	The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing	J Surg Res 2009-153-347	Bao P	-	-	海外	J Surg Res 2009-153-347	-
4.3-30	新規追加（注4）	Tumors in nonhuman primates: observations during a six-year period in the Yerkes primate center colony	Am J Phys Anthropol 1973-38-425	McClure HM	-	-	海外	Am J Phys Anthropol 1973-38-425	-

(注1) ページ3における削除：平成■年■月■日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成■年■月■日付及び平成■年■月■日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成■年■月■日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成■年■月■日付、照会事項による

添付資料番号	初回申請「0000」 時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3-31	新規追加（注 4）	Neurohypophyseal astrocytoma (pituicytoma) in a Rhesus monkey (Macaca mulatta)	Vet Pathol 1992-29-359	HogenEsch H	-	-	海外	Vet Pathol 1992-29-359	-
4.3-32	新規追加（注 4）	Astrocytoma in a Cynomolgus Monkey (Macaca fascicularis)	Vet Pathol 1992-29-569	Yanai T	-	-	海外	Vet Pathol 1992-29-569	-
4.3-33	新規追加（注 4）	Glioblastoma Multiforme in Three Baboons (Papio spp.)	Vet Pathol 2004-41-424	Porter BF	-	-	海外	Vet Pathol 2004-41-424	-
4.3-34	新規追加（注 4）	Single injections of vascular endothelial growth factor trap block ovulation in the macaque and produce a prolonged, dose-related suppression of ovarian function	J Clin Endocrinol Metab 2005-90- 1114	Fraser HM	-	-	海外	J Clin Endocrinol Metab 2005- 90-1114	-

(注1) ページ3における削除：平成■年■月■日付、初回面談後の照会事項により、他の箇所に移動させた資料

(注2) ページ3、4及び7における削除：平成■年■月■日付及び平成■年■月■日付、照会事項により削除された資料

(注3) ページ5における新規追加：平成■年■月■日付、初回面談後の照会事項により当該箇所に移動させた資料（改訂版を当該箇所に添付）

(注4) 4.3 参考文献の追記

(注5) ページ10における新規追加：平成■年■月■日付、照会事項による

1.12 添付資料一覧－第5部に含まれる資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4-1	変更なし	Quantitative Analysis of Free VEGF Trap in Human Plasma (CTAD)	VGFT-AS-01026-SA-01V2		20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-2	変更なし	Quantitative Analysis of Bound VEGF Trap in Human Plasma (CTAD)	VGFT-AS-02016-SA-01V2		20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-3	変更なし	Analysis of Anti-VEGF Trap Reactive Antibodies Using His-Tagged Receptor Domains in Human Serum	VGFT-AS-03019/03036-SA-01V6		20. . .-20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-4	変更なし	Partial Validation of a Bioanalytical Method Based on SOP PCL063.4: Quantitative Analysis of Free VEGF Trap in Human Plasma	VGFT-AV-01026-PV01-SA-01V3		20. . .-20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-5	変更なし	Partial Validation of a Bioanalytical Method Based on SOP PCL072.2: Quantitative Analysis of Bound VEGF Trap Human Plasma	VGFT-AV-02016-PV01-SA-01V2		20. . .-20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-6	変更なし	Validation of a Bioanalytical Method for detection of Neutralizing anti-VEGF Trap (afibercept) antibodies in Human Serum	VGFT-AV-07023-SA-01V1		20. . .-20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-7	変更なし	Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Aflibercept Reactive Antibodies in Acid Treated Human Serum using Electrochemiluminescence	VGFT-AV-08035-SA-01V2		20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-8	変更なし	Freeze/Thaw Stability of Free VEGF Trap in Human Plasma (CTAD) using SOP PCL113	VGFT-AV-01026-PV01-FT07004-SA-01V2		20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.1.4-9	変更なし	Freeze/Thaw Stability of Bound VEGF Trap in Human Plasma (CTAD) using SOP PCL2088	VGFT-AV-02016-PV01-FT07013-SA-01V2		20. . .-20. . .		海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.2-1	変更なし	An Open-Label, Long-Term, Safety, and Tolerability of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	0702. PK試験		20. . .-20. . .		海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.3.2-2	変更なし	An Exploratory Study of the Safety, Tolerability, and Biological Effect of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Part A of the Study	502試験パートA		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.2-3	変更なし	An Exploratory Study of the Safety, Tolerability, and Biological Effect of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Part B of the Study	502試験パートB		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.2-4	変更なし	An Exploratory Study of the Safety, Tolerability, and Biological Effect of Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Part C of the Study	502試験パートC		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.2-5	変更なし	A Trial to Assess the Safety and Tolerability of Repeated Doses of Intravitreal Administration of Two VEGF Trap Formulations in Subjects with Neovascular Age Related Macular Degeneration CL.E.A.R. - Clinical Evaluation of Anti-angiogenesis in the Retina Intravitreal Trial (CLEAR-IT 1b)	603試験		20■■.■■- 20■■.■■		海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.2-6	変更なし	An Exploratory Study of the Safety, Tolerability, and Biological Effect of a Single Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema	512試験		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.2-7	変更なし	An Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Biological Activity of Intravenously Administered VEGF Trap in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	305試験		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5. 3. 3. 2-8	変更なし	An Open Label, Long-Term, Safety and Tolerability Study of VEGF Trap Administered Intravenously in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	306試験		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	参考資料
5. 3. 3. 2-9	変更なし	An Open Label, Long-Term, Safety and Tolerability Study of VEGF Trap Administered Intravenously in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	305/306試験統合PK報告書		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	参考資料
5. 3. 3. 2-10	変更なし	An Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Biological Activity of Intravenously Administered VEGF Trap in Patients with Diabetic Macular Edema	307試験		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	参考資料
5. 3. 4. 1-1	変更なし	A Phase 1, Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Crossover Study to Compare the Cardiovascular Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Subcutaneous versus Intravenous AVE0005 (VEGF Trap) in Healthy Male Subjects	PDY6655試験		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	参考資料
5. 3. 4. 1-2	変更なし	A Phase 1, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending Dose Study to Assess the Cardiovascular Pharmacodynamics and the Pharmacokinetics of Single i.v. Infusion of AVE0005 (VEGF Trap) in Healthy Male Subjects	PDY6656試験		20■■.■■-■■		海外	社内報告書	参考資料
5. 3. 5. 1-1	変更なし	A Randomized, Controlled Study of the Safety, Tolerability and Biological Effect of Repeated Intravitreal administration of VEGF Trap I Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	508試験		20■■.■■-20■■.■■		海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1-2	変更なし	A Randomized, Double Masked, Active Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Doses of Intravitreal VEGF Trap in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	VIEW 1試験		20■■.■■-20■■.■■ (year 1 cut-off date:20■■.■■)		海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-3	変更なし	A Randomized, Double Masked, Active Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Doses of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) (Amendment 2)	VIEW 2試験 改訂2		20■■.■■-20■■.■■ (year 1 LPLV: 20■■.■■)	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-4	変更なし	Subgroup analysis results in subjects enrolled in Japan	311523_Japan		-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-5	変更なし	Summary Report for the studies VIEW 1 and VIEW 2:Two randomized, double masked, active controlled, phase 3 studies of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD)	A57933/VGFT-0D-0605 (VIEW 1), 311523 (VIEW 2)		20■■.■■-20■■.■■	Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-6	変更なし	Summary Report for Japanese in Study VIEW 2:Randomized, double masked, active controlled, phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD)	A58086/311523_2 Y Japan		20■■.■■-20■■.■■	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-7	変更なし	Additional listings for VIEW 1, 2 years	view1_aelisting ■■■■/view 1_death■■■■ ■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-8	変更なし	Additional listings for VIEW 2, 2 years	view2_aelisting ■■■■/view2 _death aelisting■■■■ ■■■■/view 2_death table■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.1-9	変更なし	Corrected tables for VIEW 2 for APTC	View2_psthoc_APTC	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-10	変更なし	Additional tables for VIEW 2 Japan, 2 years	view2_Japan_inj [REDACTED]	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-11	変更なし	Additional analysis for Section 2.7.3.6.3	query 54a	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-12	変更なし	VIEW 2 Year 1 analyses for Japan 1	section_l4	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-13	変更なし	VIEW 2 Year 1 analyses for Japan 2	Inquiry 1-2 (2-5)_view2_pmda_ [REDACTED]	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-14	変更なし	VIEW2 Year 1 analyses for Japan 3	Inquiry 1-2 (2-5)_view2_jnj_pmda_ [REDACTED]	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-15	変更なし	VIEW2 Year 1 analyses for Japan 4	Inquiry 1-2 (2-5)_view2_cutoff_pmda_ [REDACTED]	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-16	変更なし (0004時に新規追加)	A Randomized, Double Masked, Active Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Doses of Intravitreal VEGF Trap in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (2years)	VIEW 1試験 2years	[REDACTED]	20 [REDACTED]. [REDACTED]-20 [REDACTED]. [REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1-17	変更なし (0004時に新規追加)	A Randomized, Double Masked, Active Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Doses of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) (2years)	VIEW 2試験 2years	[REDACTED]	20 [REDACTED]. [REDACTED]-20 [REDACTED]. [REDACTED]	Bayer Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.3-1	変更なし	Detailed Definition of Adverse Events of Interest (AEI) and Selected Subgroups	Definition of AEI	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-2	変更なし	Integrated analysis plan of efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD)	Integrated Analysis SAP		-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-3	変更なし	Integrated analysis results of efficacy and safety of repeated doses of intravitreal VEGF Trap-Eye (VTE) in subjects with neovascular age-related macular degeneration (AMD), Mar 2012	Integrated Analysis		-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-4	変更なし	Additional Safety Tables by Geographical Region	AS by region	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-5	変更なし	SAE summary tables and listings for ongoing studies	SAE summary tables and listings for ongoing studies	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-6	変更なし	Justification Document for Adverse Drug Reactions (ADRs)	ADR Justification Document	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-7	変更なし	Additional tables for deaths for VIEW 1, VIEW 2 and pool 1, 2 years	aelisting_death -	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-8	変更なし	Corrected tables for Pool 1 for APTC	IA_psthoc_APTC	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-9	変更なし	Corrected intraocular inflammatory response for Pool 1	IA corrected tables for inflammatory response	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-10	変更なし	Systemic adverse events related to VEGF inhibition action	pmda_systemicae 70-1-	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-11	変更なし	Discontinuation of study drug	Inquiry 66_pmda-	-	-	バイエル薬品株式会社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.3-12	変更なし	TEAEs due to ITV injection	Inquiry 67_pmda_■■■■■ _Events	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-13	変更なし	Ocular TEAEs for all	p1- tables_pmda68_a 11_■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-14	変更なし	Ocular TEAEs for Japanese	Inquiry 68_jp_pmda_■■■■■ ■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-15	変更なし	AEI for IOP	pmda69_4_■■■■■ ■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-16	変更なし	IOP for all	p1- tables_pmda69_a 11_■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-17	変更なし	IOP for Japanese	Inquiry 69_jp_pmda_■■■■■ ■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-18	改訂	Additional analyses for dose justification	508study_BCVA/ Inquiry 52_pmda_■■■■■ ■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-19	変更なし	Year 2 additional analyses	■■■■■ p1- dosing- subgroups- adhoc/ figure27321_■■■■■ ■■■■■/ key_section_14j _■■■■■_2/CRT _BL_■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-20	変更なし	ADR for pool 1	Inquiry 65_2_pmda_■■■■■ ■■■■■	-	-	バイエル薬品株式会 社	国内	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.3-21	変更なし (0003時に新規追加)	AntiBody development flag re-analysis VIEW2	AB_VIEW2	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3-22	変更なし (0003時に新規追加)	AntiBody development flag re-analysis Pool1	AB_Pool1	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4-1	変更なし	A Randomized, Single-Masked, Long-Term, Safety, and Tolerability Study of Intravitreal VEGF Trap-Eye in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	VGFT-OD-0702		2011.11 - 2012.11 (cut-off date: 2012.11)		海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4-2	変更なし	A Double-Masked, Randomized, Controlled Study of the Safety, Tolerability and Biological Effect of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema (DME)	VGFT-OD-0706 (DAVINCI)		2011.11 - 2012.11		海外	社内報告書	参考資料
5.3.7.1	変更なし	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.2	変更なし	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	副作用が観察された症例の一覧表	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.3	変更なし	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.4	変更なし	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.7.5	変更なし	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	Bayer Schering Pharma AG	海外	社内報告書	参考資料
5.4-1	変更なし	Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy	Am J Ophthalmol 1994;118-445	Adamis AP	-	-	海外	Am J Ophthalmol 1994;118:445-450	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5. 4-2	変更なし	Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate	Arch Ophthalmol 1996-114-66	Adamis AP	－	－	海外	Arch Ophthalmol 1996:114:66-71	参考資料
5. 4-3	変更なし	Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2	Arch Ophthalmol 2001-119-198	Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group	－	－	海外	Arch Ophthalmol 2001:119:198-207	参考資料
5. 4-4	変更なし	Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins	Proc Natl Acad Sci USA 1995-92:10457	Aiello LP	－	－	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1995:92:10457-10461	参考資料
5. 4-5	変更なし	Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients	BMJ 1994-308-81	Antiplatelet Trialists' Collaboration	－	－	海外	BMJ 1994:308:81-106	参考資料
5. 4-6	変更なし	Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2.	Arch Ophthalmol 2001-119-198	Bressler NM	－	－	海外	Arch Ophthalmol 2001:119:198-207	参考資料
5. 4-7	変更なし	Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today	Ophthalmology 2009-116-S15	Bressler NM	－	－	海外	Ophthalmology 2009:116 (Suppl 10):S15-S23	参考資料
5. 4-8	変更なし	Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration	N Engl J Med 2006-355-1432	Brown DM	－	－	海外	N Engl J Med 2006:355 (14):1432-1444	参考資料
5. 4-9	変更なし	Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study	Ophthalmology 2009-116-57	Brown DM	－	－	海外	Ophthalmology 2009:116:57-65	参考資料
5. 4-10	変更なし	Relationship between Optical Coherence Tomography-Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema	Ophthalmology 2007-114-525	Browning DJ	－	－	海外	Ophthalmology 2007:114:525-536	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-11	変更なし	Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands	Sci Signal 2009:2-re1	Cao Y	-	-	海外	Sci Signal 2009:2(59):re1	参考資料
5.4-12	変更なし	Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions	Nat Med 2001:7-575	Carmeliet P	-	-	海外	Nat Med 2001:7(5):575-583	参考資料
5.4-13	変更なし	Structure-Function Correlation of the Human Central Retina	PLoS ONE 2010:5(9)-e12864	Charbel IP	-	-	海外	PLoS ONE 2010:5(9):e12864	参考資料
5.4-14	変更なし	Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration	Ophthalmology 2006:113-1508	Chakravarthy U	-	-	海外	Ophthalmology 2006:113(9):1508 e1-25	参考資料
5.4-15	変更なし	Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting	Am J Ophthalmol 2009:148-409	Cohen SY	-	-	海外	Am J Ophthalmol 2009:148:409-413	参考資料
5.4-16	変更なし	The application of the macular photocoagulation study eligibility criteria for laser treatment in age-related macular degeneration	Ophthalmic Surg Lasers 1997:28-823	Gelfand YA	-	-	海外	Ophthalmic Surg Lasers 1997:28:823-827	参考資料
5.4-17	変更なし	VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects	Proc Natl Acad Sci USA 2002:99:11393	Holash J	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2002:99:11393-11398	参考資料
5.4-18	変更なし	A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study	Am J Ophthalmol 2009:148-43	Lalwani GA	-	-	海外	Am J Ophthalmol 2009:148(1):43-58	参考資料
5.4-19	変更なし	Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo	Exp Eye Res 2007:85-425	Lowe J	-	-	海外	Exp Eye Res 2007:85(4):425-430	参考資料
5.4-20	変更なし	Lucentis EU Label	Lucentis EU Label	-	-	-	海外	-	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-21	変更なし	Lucentis US Label	Lucentis US Label	-	-	-	海外	-	参考資料
5.4-22	変更なし	Macugen (pegaptanib sodium injection) US package insert. Cedar Knolls, NJ: Eyetech Inc; August 2008	Macugen US package insert_Cedar Knolls NJ: Eyetech Inc_August 2008	-	-	-	海外	-	参考資料
5.4-23	変更なし	Macugen (pegaptanib sodium injection) EU Summary of Product Characteristics	Macugen EU SmPC	-	-	-	海外	-	参考資料
5.4-24	変更なし	Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography	Arch Ophthalmol 2001-119-1135	Massin P	-	-	海外	Arch Ophthalmol 2001:119:1135-1142	参考資料
5.4-25	変更なし	Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model	Am J Pathol 1994-145-574	Miller JW	-	-	海外	Am J Pathol 1994:145:574-584	参考資料
5.4-26	変更なし	Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration	Ophthalmologica 2009-223-401	Ni Z	-	-	海外	Ophthalmologica 2009:223:401-410	参考資料
5.4-27	変更なし	Multivitamin supplements, ageing, and loss of vision: seeing through the shadows	Arch Intern Med 2009-169-1180	Phillips CO	-	-	海外	Arch Intern Med 2009:169:1180-1182	参考資料
5.4-28	変更なし	Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization	Invest Ophthalmol Vis Sci 2003-44-3186	Rakic JM	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2003:44(7):3186-3193	参考資料
5.4-29	変更なし	Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1	Am J Ophthalmol 2008-145-239	Regillo CD	-	-	海外	Am J Ophthalmol 2008:145(2):239-248	参考資料
5.4-30	変更なし	Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration	N Engl J Med 2006-355-1419	Rosenfeld PJ	-	-	海外	N Engl J Med 2006:355(14):1419-1431	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-31	変更なし	VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade	Proc Natl Acad Sci USA 2007-104-18363	Rudge JS	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2007:104:18363-18370	参考資料
5.4-32	変更なし	Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap	Br J Ophthalmol 2008-92-667	Stewart MW	-	-	海外	Br J Ophthalmol 2008:92:667-668	参考資料
5.4-33	変更なし	Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two Phase 3 clinical trials	Invest Ophthalmol Vis Sci 2009-50-3629	Suner IJ	-	-	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2009:50:3629-3635	参考資料
5.4-34	変更なし	A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of aflibercept in healthy subjects	PAGE Annual Meeting 2010-1828	Thai HT	-	-	海外	PAGE Annual Meeting 2010 Berlin:Abstract 1828	参考資料
5.4-35	変更なし	Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate	Arch Ophthalmol 1996-114-964	Tolentino MJ	-	-	海外	Arch Ophthalmol 1996:114(8):964-970	参考資料
5.4-36	変更なし	Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate	Ophthalmology 1996-103-1820	Tolentino MJ	-	-	海外	Ophthalmology 1996:103:1820-1828	参考資料
5.4-37	変更なし	Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1	Arch Ophthalmol 1999-117-1329	Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group	-	-	海外	Arch Ophthalmol 1999:117:1329-1345	参考資料
5.4-38	変更なし	Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration (Review)	Cochrane Database Syst Rev 2008-CD005139	Vedula SS	-	-	海外	Cochrane Database Syst Rev 2008:2:CD005139	参考資料
5.4-39	変更なし	Prevalence of visual impairment in the adult Japanese population by cause and severity and future projections	Ophthalmic Epidemiol 2010-17-50	Yamada M	-	-	国内	Ophthalmic Epidemiol 2010:17(1):50-57	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-40	変更なし	Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study	Br J Ophthalmol 2001-85-1153	Oshima Y	-	-	国内	Br J Ophthalmol 2001:85:1153-1157	参考資料
5.4-41	変更なし	Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study	Ophthalmology 2008-115- 1376	Kawasaki R	-	-	国内	Ophthalmology 2008:115:1376-1381	参考資料
5.4-42	変更なし	Serum antioxidants and age-related macular degeneration among older Japanese	Asia Pac J Clin Nutr 2009-18-1	Michikawa T	-	-	国内	Asia Pac J Clin Nutr 2009:18(1):1-7	参考資料
5.4-43	変更なし	The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study	Invest Ophthalmol Vis Sci 2005-46-1907	Miyazaki M	-	-	国内	Invest Ophthalmol Vis Sci 2005:46(6):1907-1910	参考資料
5.4-44	変更なし	Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population: the Hisayama study	Ophthalmol 2009 116-2135	Yasuda M	-	-	国内	Ophthalmol 2009:116:2135-2140	参考資料
5.4-45	変更なし	Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography	Arch Ophthalmol 1995-113-1019	Hee MR	-	-	海外	Arch Ophthalmol 1995:113:1019-1029	参考資料
5.4-46	変更なし	VEGF inhibition: insights from preclinical and clinical studies	Cell Tissue Res 2009-335-261	Crawford Y	-	-	海外	Cell Tissue Res 2009:335:261-269	参考資料
5.4-47	変更なし	Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis	Curr Top Microbiol Immunol 1999-237-97	Dvorak HF	-	-	海外	Curr Top Microbiol Immunol 1999:237:97-132	参考資料
5.4-48	変更なし	A target-mediated model to describe the pharmacokinetics and hemodynamic effects of recombinant human vascular endothelial growth factor in humans	Clin Pharmacol Ther 2002-72-20	Eppler SM	-	-	海外	Clin Pharmacol Ther 2002:72(1):20-32	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-49	変更なし	VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade	Proc Natl Acad Sci USA 2007-104-18363	Rudge JS	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2007:104:18363-18370	参考資料
5.4-50	変更なし	Pharmacokinetics of CTLA4Ig fusion protein in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis	Acta Pharmacol Sin 2009-30-364	Ma Y	-	-	海外	Acta Pharmacol Sin 2009:30(3):364-371	参考資料
5.4-51	変更なし	Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis	Br J Clin Pharmacol 2006-62-435	Nestorov I	-	-	海外	Br J Clin Pharmacol 2006:62(4):435-445	参考資料
5.4-52	変更なし	Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders	N Engl J Med 1994-331-1480	Aiello LP	-	-	海外	N Engl J Med 1994:331:1480-1487	参考資料
5.4-53	変更なし	Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration	Clin Ophthal 2008-2-377	Emerson MV	-	-	海外	Clin Ophthal 2008:2(2):377-388	参考資料
5.4-54	変更なし	Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor	J Pharmacol Exp Ther 1999-288-371	Lin YS	-	-	海外	J Pharmacol Exp Ther 1999:288:371-378	参考資料
5.4-55	変更なし	Pharmacokinetics and Metabolism of Therapeutic and Diagnostic Antibodies	Protein Pharmacokinetics and Metabolism-1992-223	Trang JM	-	-	海外	Protein Pharmacokinetics and Metabolism. New York Plenum Press, 1992:223-270	参考資料
5.4-56	変更なし	General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition	J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2001-28-507	Mager DE	-	-	海外	J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2001:28:507-532	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-57	変更なし	Meeting Abstract: PK/PD analysis of VEGF Trap, a potent angiogenesis inhibitor	Meeting of Group of Metabolism and Pharmacokinetics (GMP). 2008 Jan 11.	Chevalier P	-	-	海外	Meeting of Group of Metabolism and Pharmacokinetics (GMP). 2008 Jan 11.	参考資料
5.4-58	変更なし	Selective transport of polymeric immunoglobulin A in bile. Quantitative relationships of monomeric and polymeric immunoglobulin A, immunoglobulin M, and other proteins in serum, bile, and saliva	J Clin Invest 1982-70-230	Delacroix DL	-	-	海外	J Clin Invest 1982:70:230-241	参考資料
5.4-59	変更なし	Fab-bound colchicine appears to adopt Fab fragment disposition in rats	J Pharm Pharmacol 1992-44-1015	Sabouraud AE	-	-	海外	J Pharm Pharmacol 1992:44:1015-1019	参考資料
5.4-60	変更なし	The protection receptor for IgG catabolism is the $\beta 2$ receptor-microglobulin-containing neonatal intestinal transport	Proc Natl Acad Sci USA 1996-93-5512	Junghans RP	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1996:93(11):5512-5516	参考資料
5.4-61	変更なし	Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation	Ann Oncol 2008-19-927	Mourad JJ	-	-	海外	Ann Oncol 2008:19(5):927-934	参考資料
5.4-62	変更なし	Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression	Hypertension 2009-54-652	Facemire CS	-	-	海外	Hypertension 2009:54:652-658	参考資料
5.4-63	変更なし	The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis	Ophthalmology 2010-117-921	Kawasaki R	-	-	国内	Ophthalmology 2010:117:921-927	参考資料
5.4-64	変更なし	The Cause-specific Prevalence of Visual Impairment in an Urban Population	Ophthalmology 1996-103-1721	Rahmani B	-	-	海外	Ophthalmology 1996:103:1721-1726	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4-65	変更なし	Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration	N Engl J Med 2004-351-2805	Gragoudas ES	-	-	海外	N Engl J Med 2004 : 351 : 2805-2816	参考資料
5.4-66	変更なし	Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin	Arch Ophthalmol 1999-117-1329	Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group	-	-	海外	Arch Ophthalmol 1999 : 117 : 1329-1345	参考資料
5.4-67	変更なし	Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions	Thorax 1999-54-707	Thickett DR	-	-	海外	Thorax 1999 : 54 : 707-710	参考資料
5.4-68	変更なし	Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy	BMJ 1994-308-159	Antiplatelet Trialists' Collaboration	-	-	海外	BMJ 1994 : 308 : 159-168	参考資料
5.4-69	変更なし	Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients	BMJ 2002-324-71	Antithrombotic Trialists' Collaboration	-	-	海外	BMJ 2002 : 324 : 71-86	参考資料
5.4-70	変更なし	A target-mediated model to describe the pharmacokinetics and hemodynamic effects of recombinant human vascular endothelial growth factor in humans	Clin Pharmacol Ther 2002-72-20	Eppler SM	-	-	海外	Clin Pharmacol Ther 2002 : 72 : 20-32	参考資料
5.4-71	変更なし	Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Patients With Age-Related Macular Degeneration	Arch Ophthalmol 2002-120-1443	Bressler NM	-	-	海外	Arch Ophthalmol 2002 : 120 : 1443-1454	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4-71	変更なし（0003時に新規追加）	Verteporfin Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Patients With Age-Related Macular Degeneration	Arch Ophthalmol 2002-120-1443	Bressler NM	-	-	海外	Arch Ophthalmol 2002 : 120 : 1443-1454	参考資料
5.4-72	変更なし（0003時に新規追加）	久山町研究	あたらしい眼科 2011-28-25	安田美穂	-	-	国内	あたらしい眼科 2011:28(1):25-29	参考資料
5.4-73	変更なし（0003時に新規追加）	A Variant of the HTRA1 Gene Increases Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration	Science 2006- 314-992	Yang Z	-	-	海外	Science 2006:314(5801): 992-993	参考資料
5.4-74	変更なし（0003時に新規追加）	加齢黄斑変性の分類と診断基準	日本眼科学会雑誌 2008-112- 1076	高橋寛二	-	-	国内	日本眼科学会雑誌 2008:112(12):1076-1084	参考資料
5.4-75	変更なし（0003時に新規追加）	加齢黄斑変性の疫学	あたらしい眼科 2008-:25-1191	安田美穂	-	-	国内	あたらしい眼科 2008:25(9):1191-1195	参考資料
5.4-76	変更なし（0003時に新規追加）	Prevalence of Age-related Maculopathy	Ophthalmology 1992-99-933	Klein R	-	-	海外	Ophthalmology 1992:99(6):933-943	参考資料
5.4-77	変更なし（0003時に新規追加）	The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study	Ophthalmology 1995-102-205	Vingerling JR	-	-	海外	Ophthalmology 1995:102:205-210	参考資料

添付資料番号	前回提出「0004」時 からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-78	変更なし（0003 時に新規追加）	Prevalence of Age-related Maculopathy in Australia	Ophthalmology 1995-102-1450	Mitchell P	-	-	海外	Ophthalmology 1995:102:1450- 1460	参考資料
5.4-79	変更なし（0003 時に新規追加）	Features of Age-Related Macular Degeneration in a Black Population	Arch Ophthalmol 1995-113-728	Schachat AP	-	-	海外	Arch Ophthalmol 1995:113:728- 735	参考資料
5.4-80	変更なし（0003 時に新規追加）	Genetic variants in three genes and smoking show strong associations with susceptibility to exudative age-related macular degeneration in a Chinese population	Chin Med J 2008 121-2525	Chu J	-	-	海外	Chin Med J 2008:121(24):25 25-2533	参考資料
5.4-81	変更なし（0003 時に新規追加）	糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症の遺伝子解 析：PEDFおよびCFH遺伝子を中心として	埼玉医科大学雑 誌 2008-35-16	栗田卓也	-	-	国内	埼玉医科大学雑 誌 2008:35(1):16- 18	参考資料