

**アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL  
及び  
アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/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出来ません。

**バイエル薬品株式会社**

## 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	網膜中心静脈閉塞症（CRVO）の現状.....	3
1.5.2.1	CRVO について.....	3
1.5.2.2	CRVO の治療法.....	3
1.5.3	開発の経緯.....	4
1.5.3.1	「CRVO に伴う黄斑浮腫」を適応症とする開発の経緯.....	4
1.5.3.1.1.1	各国規制当局との相談の経緯.....	5
1.5.3.1.1.2	本邦における対面助言.....	5
1.5.3.1.2	臨床開発.....	5
1.5.3.1.2.1	CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験〔COPERNICUS 試験 (VGFT-OD-819) 及び GALILEO 試験 (14130)〕.....	5
1.5.3.1.2.2	その他の眼科領域の適応症に関する臨床開発状況.....	6
1.5.4	各国における追加効能・効果の申請・承認状況.....	8
1.5.5	本邦における「CRVO に伴う黄斑浮腫」を追加効能・効果とする製造販売承認事項の一部変更承認申請.....	8
1.5.5.1	本剤の「CRVO に伴う黄斑浮腫」に対する有用性について.....	8

## 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)。

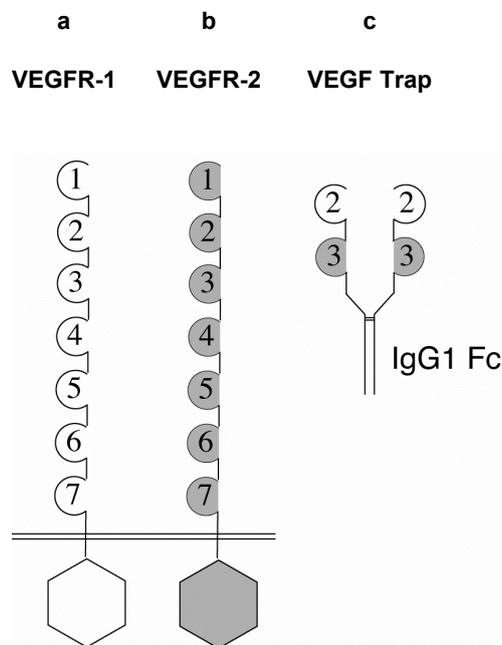


図 1.5-1 VEGF Trap の構造

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〔滲出型加齢黄斑変性の承認申請書添付資料 (以下、AMD CTD) 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) でそれぞれのリガンド結合に重要なドメインを融合した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おけ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) に本来の受容体よりも高い親和性で結合し、VEGF-A 及び PlGF を不活性化させることで、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告されている VEGF-B にも結合し、不活性化させる。本薬のヒト VEGF-A<sub>165</sub>、VEGF-A<sub>121</sub>、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する解離定数 ( $K_D$ ) は、それぞれ 0.5、0.36、1.9pM 及び 39pM であった (AMD CTD 2.6.2.2.1.1 参照)。

治療の標的組織である網膜及び脈絡膜近くで薬剤の治療濃度を最も高め、その一方で全身曝露を最小限にするために、本薬の投与経路は硝子体内（IVT）投与とした。VEGF Trap の IVT 注射用製剤である VEGF Trap-Eye(以下、本剤)は、原薬に IVT 注射用に適した添加剤を加えて調製した等張性製剤であり、単回投与製剤としてバイアル製剤及びプレフィルドシリンジ（PFS）製剤が開発された（2.5.1.3.1 参照）。

## 1.5.2 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）の現状

### 1.5.2.1 CRVO について

網膜静脈閉塞症（Retinal Vein Occlusion：RVO）は、血栓形成により網膜静脈が閉塞する疾患であり、閉塞部位により網膜中心静脈閉塞症（Central Retinal Vein Occlusion:CRVO）、または、網膜静脈分枝閉塞症（Branch Retinal Vein Occlusion:BRVO）に大別される。RVO は、特に慢性黄斑浮腫を合併した場合に、視力低下の重要な原因となる。RVO の有病率（及び発生率）は加齢と強い関係があり、50 歳未満では稀であるが 80 歳以上では最大 5%が罹患し、男女別有病率は同程度と報告されている。世界では約 250 万人が CRVO に罹患し、その有病率は 0.1～0.5%と推定されている。本邦でも 40 歳以上の地域住民を対象とした久山町あるいは 35 歳以上の地域住民を対象とした舟形町のコホート研究において CRVO の有病率は 0.06～0.29%との報告があり、CRVO 有病率は、地域・人種を問わず、明らかな民族間差はないと考えられる（2.5.1.1.1、2.5.1.1.2 参照）。

CRVO では網膜虚血の程度が予後を決定する主要な要因の 1 つであるとされ、フルオレセイン蛍光造影検査（Fluorescein Angiography:FA）による毛細血管の脱落程度により、「虚血型」、「非虚血型」に分類される。CRVO の視力障害及び合併症の主な原因は、黄斑浮腫、硝子体出血、眼内新生血管及び血管新生緑内障（Neovascular Glaucoma:NVG）である。黄斑浮腫は CRVO 患者の大部分で認められ、視力低下の主な原因である。CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者の視力予後は一般的に不良で、虚血型患者では特に不良である。また、CRVO の最も重要な合併症は眼内新生血管であり、特に、虚血型 CRVO では、虹彩ルベオースス又は隅角新生血管を発症し、その結果、NVG の発生を引き起こす可能性がある。網膜虚血の重症度と眼内新生血管の発症リスクとの間には直接的な相関関係があるとされている（2.5.1.1.3、2.5.1.1.4 参照）。

### 1.5.2.2 CRVO の治療法

従来、CRVO に伴う黄斑浮腫の治療法は、病態が前眼部の血管新生の進行に至るまでは経過観察、進行が認められたら汎網膜光凝固術（Panretinal Photocoagulation:PRP）を施行するのが標準療法であった。しかし、近年、RVO に伴う黄斑浮腫の新たな治療薬として、コルチコステロイド剤であるデキサメタゾン硝子体内インプラントが米国及び欧州連合（European Union:EU）でそれぞれ 2009 年 6 月及び 2010 年 7 月に、また、抗 VEGF 薬であるラニズマブは米国及び EU でそれぞれ 2010 年 6 月及び 2011 年 6 月に承認され、2013 年 8 月には本邦でも承認された。しかしながら、レーザー光凝固術等の既存の治療法も含め、これらを直接比較した研究はない。

現状では、コルチコステロイド剤での白内障及び眼圧上昇のリスクと抗 VEGF 療法での有効性を比較考量し、抗 VEGF 療法が CRVO に伴う黄斑浮腫に対する新たな第一選択療法として推奨されつつある。（2.5.1.2 参照）。

### 1.5.3 開発の経緯

Regeneron Pharmaceutical Inc. (以下、Regeneron 社)は、20■年 に滲出型加齢黄斑変性 (Age-related Macular Degeneration:AMD) を適応症として VEGF Trap の開発に着手した。20■年 ■月には、Schering AG [現 Bayer Pharma AG/Bayer HealthCare Group (以下、BHC) 社] が 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、第Ⅲ相臨床試験の計画より参画した。両社は滲出型 AMD 患者を対象として第Ⅲ相臨床試験 2 試験を計画し、VGFT-OD-0605 (VIEW 1) 試験は主に北米の患者を対象に実施され、311523 (VIEW 2) 試験はヨーロッパ、オーストラリア、中南米諸国及びアジアで実施された。日本人の滲出型 AMD 患者は 20■年 ■月より VIEW 2 試験に組み入れられた (AMD CTD 1.5 参照)。

これらの結果に基づき、「新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性」の効能・効果において米国で 2011 年 2 月に最初の承認申請を行ない、以後、ヨーロッパを含めた世界各国で申請を行なった。2011 年 11 月に米国で承認され、2013 年 9 月現在、EU、本邦を含む世界各国で承認されている (1.6 参照)。

本邦では 2011 年 6 月 24 日に「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」の製造販売承認申請を行ない (初回申請)、2012 年 9 月 28 日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として承認された (初回承認)。初回承認事項の概略を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 初回承認事項概略

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	aflibercept (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。
貯蔵方法及び有効期間	原薬：遮光し、-80℃で 36 ヶ月間 製剤 (バイアル、PFS)：遮光し、凍結を避け、2~8℃で 18 ヶ月間

なお、製剤 (バイアル、PFS) の有効期間を 18 ヶ月から 24 ヶ月に延長するため、2012 年 10 月 31 日に製造販売承認事項の一部変更承認申請を行ない、2013 年 5 月 14 日に承認された。

#### 1.5.3.1 「CRVO に伴う黄斑浮腫」を適応症とする開発の経緯

Regeneron 社は、本剤の適応症として滲出型 AMD、糖尿病黄斑浮腫 (Diabetic Macular Edema : DME) の臨床開発計画に次いで、BHC 社と共に CRVO に伴う黄斑浮腫に対する臨床開発を計画し、実施した。

開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。なお、網膜血管新生モデルを含む眼内血管新生のモデルにおける本剤の薬理効果及び動物における薬物動態は、滲出型 AMD の申請資料において明らかにされ

ており（AMD CTD 2.6.2.2 及び 2.6.4 参照）、その他の非臨床試験についても、滲出型 AMD の審査時に提出した試験成績に新たに追加するものはないため、開発の経緯図より割愛した。

#### 1.5.3.1.1.1 各国規制当局との相談の経緯

Regeneron 社及び BHC 社は、24 週目における本剤の視力改善を有効性主要評価とし、2 年目では長期安全性のフォローアップを行うデザインの第Ⅲ相臨床試験 2 試験〔VGFT-OD-819 試験（COPERNICUS 試験）、14130 試験（GALILEO 試験）〕を計画し、20 年 月に米国 FDA、同年 月 EMEA（現 EMA）との相談をおこなった。特に EMEA には、 についても相談し、了承された。

#### 1.5.3.1.1.2 本邦における対面助言

CRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした臨床開発計画について、20 年 月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）との 相談を行った。 について相談を行い、PMDA の了承を得た。 で合意を得た。

また、20 年 月には 相談を行い、 について相談を行い、助言を得た。

#### 1.5.3.1.2 臨床開発

##### 1.5.3.1.2.1 CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験〔COPERNICUS 試験（VGFT-OD-819）及び GALILEO 試験（14130）〕

CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験として、2 試験（COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験）が計画された。これらの試験の目的は、本剤を IVT 投与した時の有効性、安全性及び忍容性について検討する無作為化二重遮蔽試験で、経過観察としての偽注射に対する本剤 2mg 投与の優越性を検証することであった。COPERNICUS 試験は 20 年 月より、GALILEO 試験は同年 月よりそれぞれ実施された。本邦では GALILEO 試験に参加し、日本人症例登録は 20 年 月から開始された（2.7.6.1、2.7.6.2 参照）。

主要評価項目である「（ETDRS 視力表により）24 週目における最高矯正視力（Best Corrected Visual Acuity：BCVA）文字数がベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた被験者の割合（FAS 解析）」では、いずれの試験でも VTE 2Q4 群（1 日目から 20 週目までは 4 週ごとに本剤 2mg を投与）の Sham（偽注射）群に対する優越性が示された。また、VTE 2Q4+PRN 群（20 週目まで 4 週ごとに本剤 2mg を投与後、24 から 52 週目までは 4 週ごとに評価し、本剤 2mg を PRN 投与）では、BCVA 文字数の平均変化量は 4 週目に急速な改善を示し、16 週目まで緩やかに改善し、その後は 52 週目まで、改善した文字数はおおむね良好に維持された。また、52 週目における VTE 2Q4+PRN 群の BCVA 文字数のベースラインから変化量は、Sham 群及び Sham+PRN 群（20 週目までは Sham 投与、24 から 52 週目までは 4 週ごとに評価を行い、本剤 2mg を PRN 投与）での変化量を上回っていた。一方、中心網膜厚（Central Retinal Thickness：CRT）の平均変化量は、VTE 2Q4+PRN 群において 4 週目に急速な改善を示し、その後は 24 週目まで良好に維持され、PRN 投与



		実施	
品質試験	物理化学的性質	国外	
	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	
臨床試験	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-0502 (502 試験)	国外	
	第I相試験(AMD) / VGFT-OD-0603 (603 試験)	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相試験(AMD) / VGFT-OD-0508 (508 試験)	国外	
	第II相長期投与試験(AMD) / VGFT-OD-0702	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	
	第III相長期投与試験(AMD) / VGFT-OD-0910	国外	
	第III相試験(AMD) / 14416 (SIGHT 試験)	国外	
	第III相試験(CRVO) / VGFT-OD-0819 (COPERNICS試験)	国外	
	第III相試験(CRVO) / 14130 (GALILEO試験)	国外・国内	
	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(DME) / 97145 (VIVID-DME試験)	国外	
	第III相試験(DME) / 15657 (VIVID-Japan試験)	国内	
	第III相試験(DME) / VGFT-OD-1009 (VISTA-DME試験)	国外	
第III相試験(DME) / 15161 (VIVID-EAST試験)	国外		
第III相試験( ) /	国外・国内		
第III相試験( ) /	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。

#### 1.5.4 各国における追加効能・効果の申請・承認状況

「CRVO に伴う黄斑浮腫」の適応症に関して、米国では、COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験の 24 週目までの結果にもとづいて、本効能・効果を追加する申請 (Supplemental Biologics License Application) を 2011 年 11 月に行ない、2012 年 9 月に承認された。EU では、2013 年 8 月 27 日に承認された。

米国、EU 以外で「CRVO に伴う黄斑浮腫」を追加効能・効果とする申請・承認状況については、1.6 に示す。

その他の適応症に関しては、20██年 █月時点で臨床試験実施中であり、いずれの国においても申請はまだ行われていない。

#### 1.5.5 本邦における「CRVO に伴う黄斑浮腫」を追加効能・効果とする製造販売承認事項の一部変更承認申請

##### 1.5.5.1 本剤の「CRVO に伴う黄斑浮腫」に対する有用性について

CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の結果、有効性及び安全性について以下の点が確認された。

- 24 週目の主要評価において、経過観察としての偽注射に対し、本剤 2mg を 4 週ごとに連続 6 回硝子体内投与の優越性が示された (2.5.4.2 参照)。
- 本剤 2mg を CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に 4 週ごとに、連続 6 回硝子体内投与することにより、その後、PRN に切り替えても、治療開始後速やかに得られた有効性を維持できることが確認された (2.5.4.2 参照)。
- CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対する第Ⅲ相臨床試験において、報告された安全性に関連する事象はいずれも予測された範囲のものであり、本剤の忍容性は全般的に良好であった (2.5.5.10 参照)。
- CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者における安全性プロファイルは、滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (VIEW 1 及び VIEW 2) の安全性データから得られたものと類似又は予測可能なものであった (2.5.5.10 参照)。

以上、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対する本剤の有効性と安全性が確認されたことから、「CRVO に伴う黄斑浮腫」を本剤の追加効能・効果とすることで、本邦における治療の新たな選択肢になり得ると考えられる。

なお、投与開始初期 (4、8 又は 12 週目) に BCVA 文字数が 10 文字以上改善した患者が 70%以上認められた。これらの患者において視力の改善がその後も一定に維持されたと判断された時期別の BCVA 文字数は、判断された時期と 24 週目で大差ないことから、急速に改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は患者ごとに異なると考えられた。さらに投与 24 週目までの完了例のうち、投与回数が 6 回未満であった若干例の患者において、投与 24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられたことから、投与開始初期の投与が 6 回未満であり、その後投与間隔

を延長しても本剤の有効性が維持される患者が存在する可能性が示唆された。これらの結果から、本剤の投与開始初期には4週間に1回の投与を継続することが推奨されるが、4週ごとに投与を行う回数は一律連続6回と規定するのではなく、疾患の活動性、黄斑浮腫のコントロール状況を考慮した上で視力等に基づき本剤の安定した有効性が認められるか評価を行い、患者ごとに判断することが適切と考えた。また、これまでの臨床試験では4週未満の短い間隔の用法による評価は行っていないことから、追加投与を行う場合は4週以上間隔をあけて行うことが適切と考え、予定用法・用量を、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。」とすることが妥当であると判断した（2.5.4.2.6.2参照）。

以下に、「CRVOに伴う黄斑浮腫」を予定追加効能・効果とする製造販売承認事項の一部変更承認申請の概略を示す（表1.5-3参照）。

**表 1.5-3 本申請の概略**（下線部は本申請による追加部分）

本申請区分	医療用医薬品、新効能医薬品及び新用量医薬品
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
用法・用量	<p><b>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</b> 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。</p> <p><b>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</b> <u>アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。</u></p>

## 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 【網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫】  
(2013年9月2日現在)

## 欧米主要国での承認

国または地域	申請年月日	承認年月日	用法・用量	効能・効果
米国	2011年11月23日	2012年9月21日	EYLEAの推奨用量は、アフリバルセプトとして2mg (0.05mLまたは50 $\mu$ L)である。 4週ごと（1ヵ月）に1回硝子体内注射する。	網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
欧州連合 (European Union: EU)	2012年11月28日	2013年8月27日	EYLEAの推奨用量は、アフリバルセプトとして2mg（注射液として50 $\mu$ L）である。  初回投与後は1ヵ月ごとに1回投与し、それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。  3回投与しても視力及び形態学的検査結果に改善がみられない場合、継続投与は推奨されない。  1ヵ月ごとの投与は、月1回の視力及び形態学的検査結果で安定した評価が3回得られるまで継続する。その後は、投与継続の必要性について再度検討すること。  必要に応じて、安定した視力及び形態学的反応を維持するために投与間隔を徐々に延長しながら投与を継続することができる。投与を中止した場合は、（中止後の）視力及び形態学的検査結果をモニタリングし、症状が悪化した場合には投与を再開すること。  モニタリングは、通常、投与のために来院した際に行う。治療継続中で投与間隔を延長している場合は、担当医師が個々の患者の反応に応じて、モニタリングのスケジュールを決めること。投与よりもモニタリングの方が頻回になることがある。	

注) 欧州連合 (European Union: EU) 加盟国: 2013年9月2日現在、以下の28か国  
オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、ドイツ、ギリシャ、フィンランド、フランス、ブルガリア、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルグ、マルタ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、オランダ、英国、クロアチア

表 1.6-1 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】  
(2013年9月2日現在) (続き)

その他の承認国

国または地域	承認年月日	国または地域	承認年月日
チリ	2013年2月20日	カザフスタン	2013年7月26日
コロンビア	2013年6月14日	エクアドル	2013年8月7日

審査中

国または地域	申請年月日	国または地域	申請年月日
■■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■■	20■■年■■月■■日		

表 1.6-2 外国での申請・使用状況 【滲出型加齢黄斑変性】(2013年9月2日現在)

## 欧米主要国での承認

国または地域	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、アフリバルセプトとして2mg(0.05mLまたは50 $\mu$ L)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、アフリバルセプトとして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50 $\mu$ L(アフリバルセプトとして2mg)である。 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。	
欧州連合(EU)	2011年5月31日	2012年11月22日	EYLEAの推奨用量は、アフリバルセプトとして2mg(50 $\mu$ L)である。 月1回、連続3回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。それぞれの投与の間にはモニタリングは不要である。	

## その他の承認国

国または地域	承認年月日	国または地域	承認年月日
コロンビア	2012年6月19日	アルゼンチン	2013年4月26日
チリ	2012年10月12日 (シリンジ) 2012年10月22日 (バイアル)	シンガポール	2013年4月29日 (バイアル) 2013年7月18日 (シリンジ)
ブラジル	2012年10月15日	エクアドル	2013年5月21日
スイス	2012年10月29日	フィリピン	2013年5月22日
ウクライナ	2012年11月9日	香港	2013年6月7日 (バイアルのみ)
ノルウェー	2012年12月6日	エルサルバドル	2013年6月13日
アイスランド	2012年12月13日	マケドニア	2013年6月18日
リヒテンシュタイン	2013年1月15日	台湾*	2013年6月20日
マカオ	2013年2月8日	メキシコ	2013年7月5日
ニュージーランド	2013年2月14日	ウルグアイ	2013年7月8日
韓国	2013年3月20日	カザフスタン	2013年7月26日
マレーシア	2013年3月28日	グアテマラ	2013年8月1日

\* 台湾での効能・効果：ポリープ状脈絡膜新生血管ではない新生血管を伴う(滲出型)加齢黄斑変性

表 1.6-2 外国での申請・使用状況 【滲出型加齢黄斑変性】(2013年9月2日現在)(続き)  
審査中

国または地域	申請年月日	国または地域	申請年月日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日
■■■■	20■■年■■月■■日	■■■■	20■■年■■月■■日

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
- － EU での添付文書



**Table of Contents**

1.	[REDACTED]	3
2.	[REDACTED]	3
3.	[REDACTED]	3
4.	[REDACTED]	3
4.1	[REDACTED]	3
4.2	[REDACTED]	3
4.3	[REDACTED]	5
4.4	[REDACTED]	5
4.5	[REDACTED]	5
4.6	[REDACTED]	6
4.7	[REDACTED]	6
4.8	[REDACTED]	7
4.9	[REDACTED]	10
5.	[REDACTED]	10
5.1	[REDACTED]	10
5.2	[REDACTED]	10
5.3	[REDACTED]	10
6.	[REDACTED]	11
6.1	[REDACTED]	11
6.2	[REDACTED]	11
6.3	[REDACTED]	11
6.4	[REDACTED]	11
6.5	[REDACTED]	11
6.6	[REDACTED]	12
7.	[REDACTED]	17
7.1	[REDACTED]	17
7.2	[REDACTED]	19

## 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**

### RECENT MAJOR CHANGES

- Indications and Usage, Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (1.2) 09/2012
- Dosage and Administration, Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (2.3) 09/2012
- Dosage and Administration, Preparation for Administration (2.4) 09/2012
- Contraindications, Hypersensitivity (4.3) 09/2012
- Warnings and Precautions, Thromboembolic Events (5.3) 09/2012

### INDICATIONS AND USAGE

EYLEA is indicated for the treatment of patients with:

- Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD) (1.1)
- Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (1.2)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

For ophthalmic intravitreal injection only. (2.1)

#### Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)

- 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)

#### Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

- The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL) administered by intravitreal injection once every 4 weeks (monthly). (2.3)

### 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)
- There is a potential risk of arterial thromboembolic events following intravitreal use of VEGF inhibitors. (5.3)

### 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](http://www.fda.gov/medwatch).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 06/2013

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 1.2 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Information
- 2.2 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 2.3 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)
- 2.4 Preparation for Administration
- 2.5 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

- 14.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 14.2 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

### 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:

#### 1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)

#### 1.2 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

### 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 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)

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 (14.1)*].

#### 2.3 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection once every 4 weeks (monthly) [see *Clinical Studies (14.2)*].

#### 2.4 Preparation for Administration

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

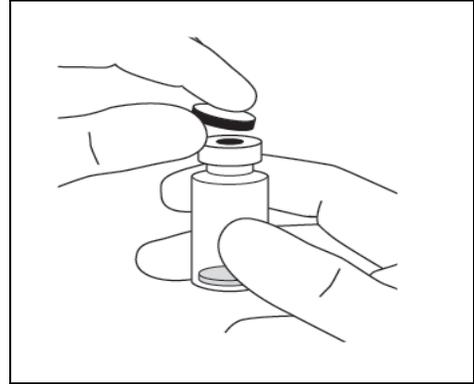
Using aseptic technique, the intravitreal injection should be performed with a 30-gauge x ½-inch injection needle.

#### Vial

The glass vial is for single use only.

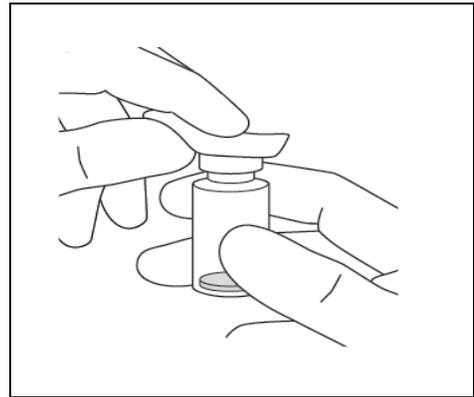
1. Remove the protective plastic cap from the vial (see [Figure 1](#)).

**Figure 1:**



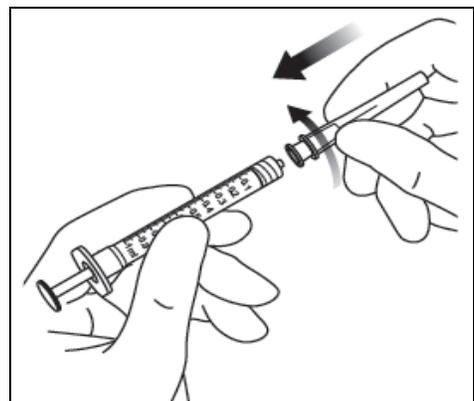
2. Clean the top of the vial with an alcohol wipe (see [Figure 2](#)).

**Figure 2:**



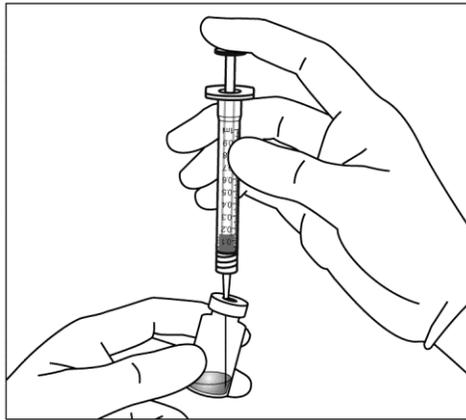
3. Remove the 19-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle from its pouch and remove the 1-mL syringe supplied in the carton from its pouch. Attach the filter needle to the syringe by twisting it onto the Luer lock syringe tip (see [Figure 3](#)).

**Figure 3:**

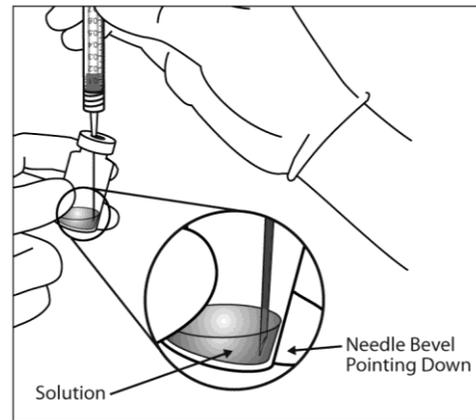


4. Push the filter needle into the center of the vial stopper until the needle is completely inserted into the vial and the tip touches the bottom or bottom edge of the vial.
5. Using aseptic technique withdraw all of the EYLEA vial contents into the syringe, keeping the vial in an upright position, slightly inclined to ease complete withdrawal. To deter the introduction of air, ensure the bevel of the filter needle is submerged into the liquid. Continue to tilt the vial during withdrawal keeping the bevel of the filter needle submerged in the liquid (see [Figures 4a](#) and [4b](#)).

**Figure 4a:**

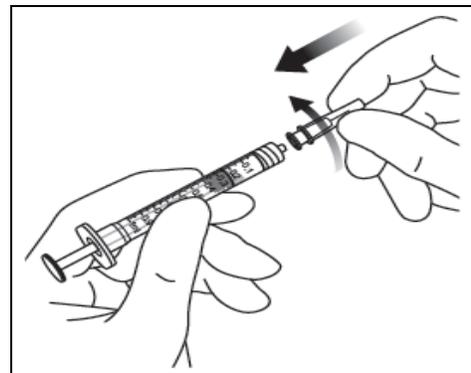


**Figure 4b:**



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 ½-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.

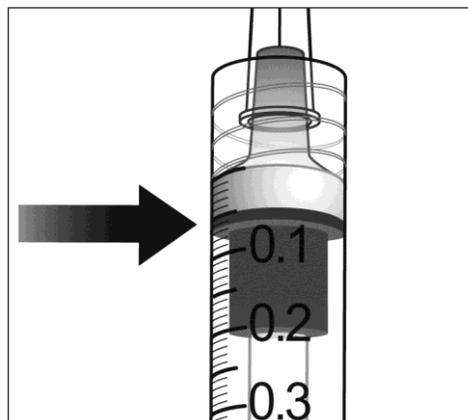
10. Holding the syringe with the needle pointing up, check the syringe for bubbles. If there are bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top (see [Figure 6](#)).

**Figure 6:**

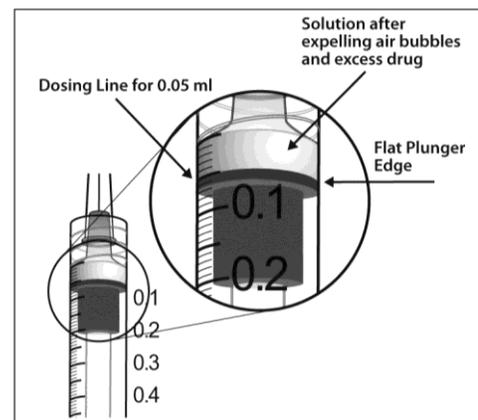


11. To eliminate all of the bubbles and to expel excess drug, SLOWLY depress the plunger so that the plunger tip aligns with the line that marks 0.05 mL on the syringe (see [Figures 7a](#) and [7b](#)).

**Figure 7a:**



**Figure 7b:**



## 2.5 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. Hypersensitivity reactions may manifest as severe intraocular inflammation.

### **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 (2.5) 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 (2.5)*].

### **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 (14.1)*]. The incidence in the COPERNICUS and GALILEO CRVO studies during the first 6 months was 0% (0/218) in patients treated with EYLEA 2 mg every 4 weeks compared with 1.4% (2/142) in patients receiving sham treatment [see *Clinical Studies (14.2)*].

## **6 ADVERSE REACTIONS**

The following adverse reactions are discussed in greater detail in the *Warnings and Precautions (5)* section of the labeling:

- Endophthalmitis and retinal detachments
- Increased intraocular pressure
- Thromboembolic events

The most common adverse reactions ( $\geq 5\%$ ) 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, increased intraocular pressure, and vitreous detachment.

### **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 other clinical trials of the same or another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 2042 patients treated with EYLEA constituted the safety population in four phase 3 studies. Among those, 1441 patients were treated with the recommended dose of 2 mg.

#### **Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)**

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 (14.1)*].

**Table 1: Most Common Adverse Reactions ( $\geq 1\%$ ) in Wet AMD Studies**

<b>Adverse Reactions</b>	<b>EYLEA (N=1824)</b>	<b>Active Control (ranibizumab) (N=595)</b>
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%
Intraocular inflammation	2%	3%
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.

## Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

The data described below reflect exposure to EYLEA in 218 patients with macular edema following CRVO treated with 2 mg dose in 2 double-masked, controlled clinical studies (COPERNICUS and GALILEO) for 6 months [see *Clinical Studies (14.2)*].

**Table 2: Most Common Adverse Reactions ( $\geq 1\%$ ) in CRVO Studies**

Adverse Reactions	EYLEA (N=218)	Control (N=142)
Eye pain	13%	5%
Conjunctival hemorrhage	12%	11%
Intraocular pressure increased	8%	6%
Corneal erosion	5%	4%
Vitreous floaters	5%	1%
Conjunctival hyperemia	5%	3%
Foreign body sensation in eyes	3%	5%
Vitreous detachment	3%	4%
Lacrimation increased	3%	4%
Injection site pain	3%	1%
Vision blurred	1%	<1%
Intraocular inflammation	1%	1%

Less common adverse reactions reported in <1% of the patients treated with EYLEA were cataract, eyelid edema, corneal edema, retinal tear, hypersensitivity, and endophthalmitis.

### 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 wet AMD and CRVO studies, the pre-treatment incidence of immunoreactivity to EYLEA was 1% to 3% across treatment groups. After dosing with EYLEA for 52 weeks (wet AMD), or 24 weeks (CRVO), antibodies to EYLEA were detected in a similar percentage range of patients. Both in the wet AMD and in the CRVO studies, 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 every three days during organogenesis to pregnant rabbits at intravenous doses  $\geq 3$  mg per kg, or every six days at subcutaneous doses  $\geq 0.1$  mg per kg. Adverse embryo-fetal effects included increased incidences of postimplantation loss and fetal malformations, including anasarca, umbilical hernia, diaphragmatic hernia, gastroschisis, cleft palate, ectrodactyly, intestinal atresia, spina bifida, encephalomeningocele, heart and major vessel defects, and skeletal malformations (fused vertebrae, sternebrae, and ribs; supernumerary vertebral arches and ribs; and incomplete ossification). The maternal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) in these studies was 3 mg per kg. Aflibercept produced fetal malformations at all doses assessed in rabbits and the fetal NOAEL was less than 0.1 mg per kg. Administration of the lowest dose assessed in rabbits (0.1 mg per kg) resulted in systemic exposure (AUC) that was approximately 10 times the systemic exposure 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 85% (1728/2034) of patients randomized to treatment with EYLEA were  $\geq 65$  years of age and approximately 58% (1177/2034) were  $\geq 75$  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**

#### **Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)**

In the clinical 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. [see *Clinical Studies (14.1)*].

#### **Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)**

Reductions in mean retinal thickness were observed in COPERNICUS and GALILEO at Week 24 compared to baseline. Anatomic data were not used to influence treatment decisions. [see *Clinical Studies (14.2)*].

### **12.3 Pharmacokinetics**

EYLEA is administered intravitreally to exert local effects in the eye. In patients with wet AMD or CRVO, 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 and CRVO, the mean  $C_{max}$  of free aflibercept in the plasma was 0.02 mcg/mL (range: 0 to 0.054 mcg/mL) and 0.05 mcg/mL (range 0 to 0.081 mcg/mL), respectively 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 wet AMD 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. Similar results were seen in patients in a CRVO study. No dose adjustment based on renal impairment status is needed for either wet AMD or CRVO patients.

## **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 weekly doses ranging from 3 to 30 mg per 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. Intravenous administration of the lowest dose of aflibercept assessed in monkeys (3 mg per kg) resulted in systemic exposure (AUC) that was approximately 1500 times higher than the systemic exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. All changes were reversible within 20 weeks after cessation of treatment.

### **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 per eye. At the NOAEL of 0.5 mg per eye in monkeys, the systemic exposure (AUC) was 56 times higher 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

### 14.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)

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 3](#) and [Figure 8](#) below.

**Table 3: Efficacy Outcomes at Week 52 (Full Analysis Set with LOCF) in VIEW1 and VIEW2 Studies**

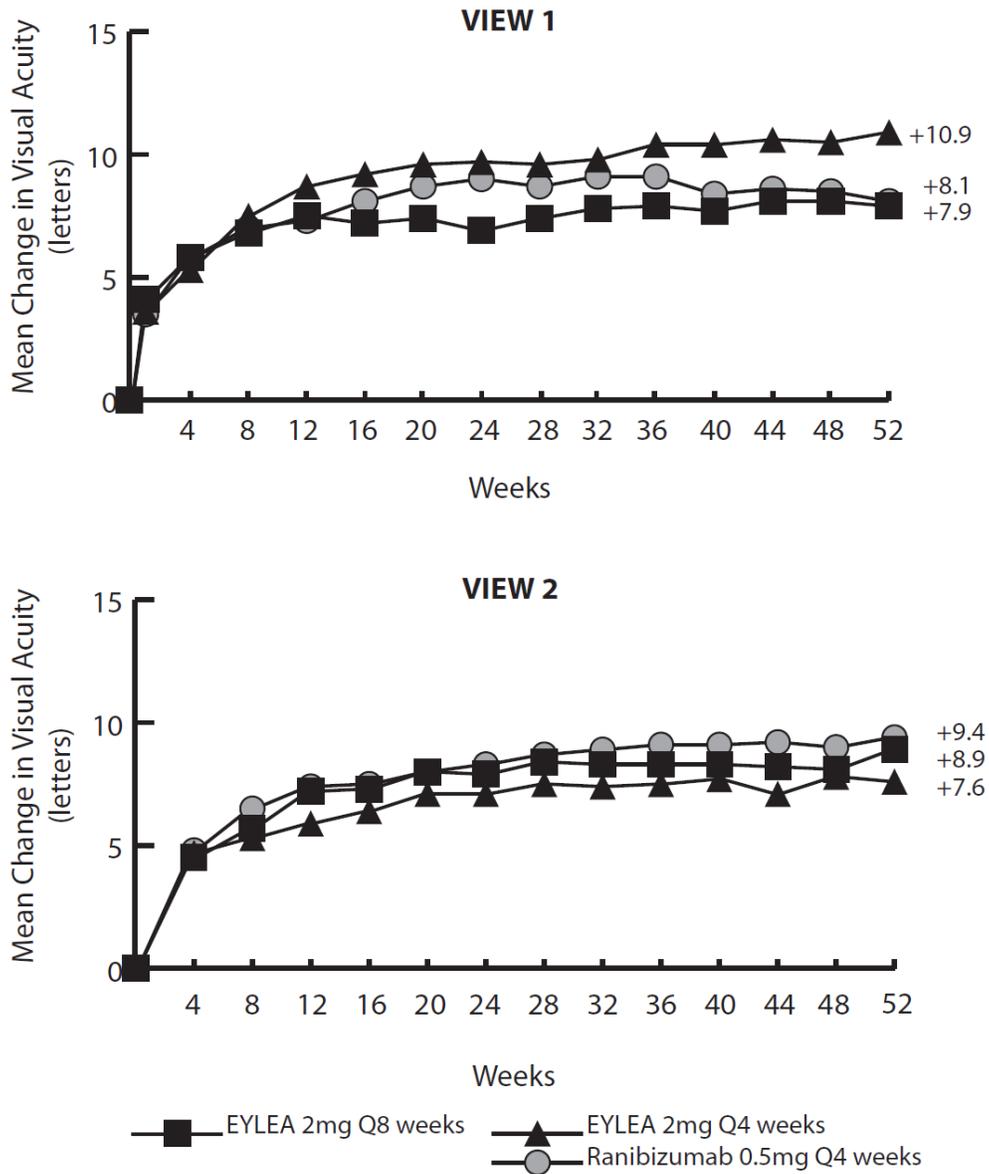
	VIEW1			VIEW2		
	EYLEA 2 mg Q8 weeks <sup>a</sup>	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizu- mab 0.5 mg Q4 weeks	EYLEA 2 mg Q8 weeks <sup>a</sup>	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizu- mab 0.5 mg Q4 weeks
Full Analysis Set	N=301	N=304	N=304	N=306	N=309	N=291
<b>Efficacy Outcomes</b>						
Proportion of patients who maintained visual acuity (%) (<15 letters of BCVA loss)	94%	95%	94%	95%	95%	95%
Difference <sup>b</sup> (%) (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 <sup>b</sup> 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 <sup>b</sup> (%) (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.

<sup>a</sup> After treatment initiation with 3 monthly doses

<sup>b</sup> EYLEA group minus the ranibizumab group

**Figure 8: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 52 in VIEW1 and VIEW2 Studies**



## 14.2 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

The safety and efficacy of EYLEA were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, sham-controlled studies in patients with macular edema following CRVO. A total of 358 patients were treated and evaluable for efficacy (217 with EYLEA) in the two studies (COPERNICUS and GALILEO). In both studies, patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to either 2 mg EYLEA administered every 4 weeks (2Q4), or sham injections (control group) administered every 4 weeks for a total of 6 injections. Patient ages ranged from 22 to 89 years with a mean of 64 years.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA compared to baseline. At week 24, the EYLEA 2 mg Q4 group was superior to the control group for the primary endpoint.

Results from the analysis of the COPERNICUS and GALILEO studies are shown in [Table 4](#) and [Figure 9](#) below.

**Table 4: Efficacy Outcomes at Week 24 (Full Analysis Set with LOCF) in COPERNICUS and GALILEO Studies**

	COPERNICUS		GALILEO	
	Control	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control	EYLEA 2 mg Q4 weeks
	N=73	N=114	N=68	N=103
<b>Efficacy Outcomes</b>				
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	12%	56%	22%	60%
Weighted Difference <sup>a,b</sup> (%) (95.1% CI)		44.8% <sup>c</sup> (32.9, 56.6)		38.3% <sup>c</sup> (24.4, 52.1)
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)
Difference in LS mean <sup>a,d</sup> (95.1% CI)		21.7 <sup>c</sup> (17.3, 26.1)		14.7 <sup>c</sup> (10.7, 18.7)

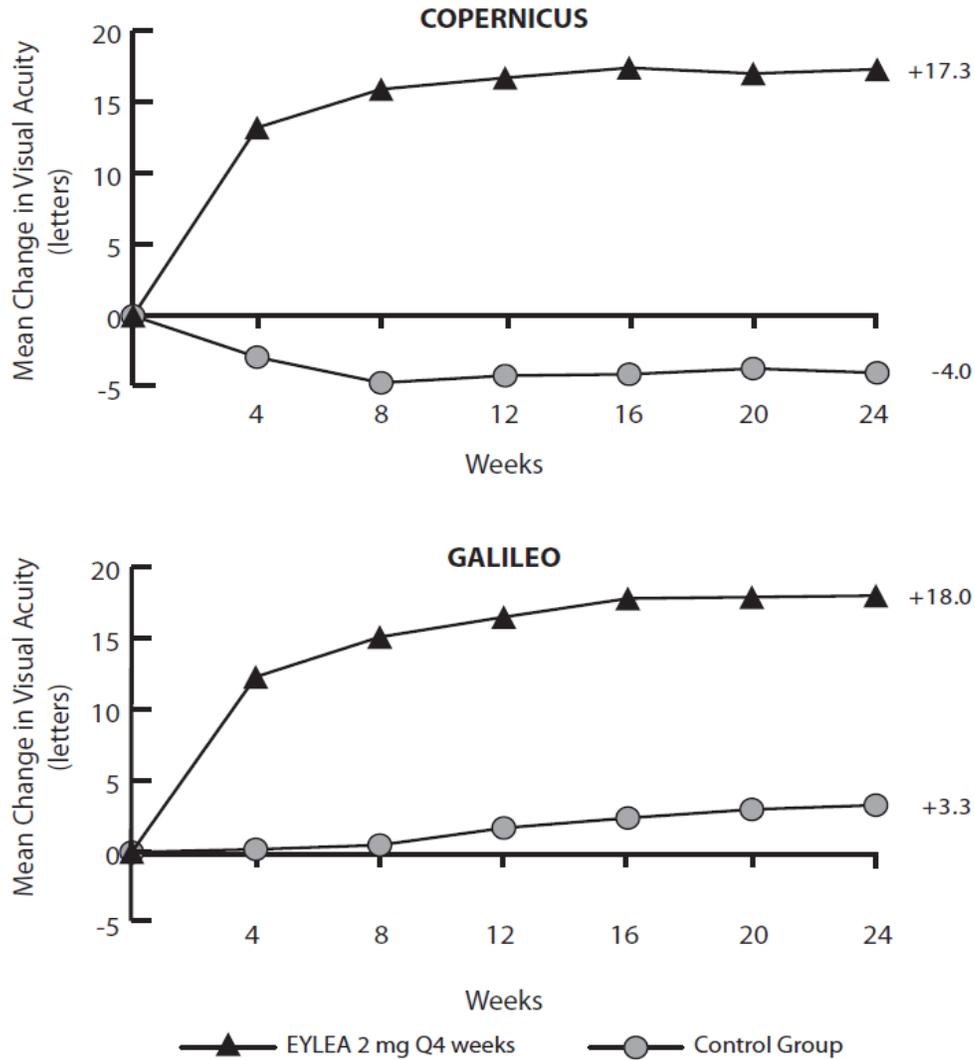
<sup>a</sup> Difference is EYLEA 2 mg Q4 weeks minus Control

<sup>b</sup> Difference and CI are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for baseline factors; 95.1% confidence intervals were presented to adjust for the multiple assessments conducted during the study.

<sup>c</sup> p<0.01 compared with control

<sup>d</sup> LS mean and CI based on an ANCOVA model

**Figure 9: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 24 in COPERNICUS and GALILEO Studies**



Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., age, gender, race, baseline visual acuity, retinal perfusion status, and CRVO duration) in each study and in the combined analysis were in general consistent with the results in the overall populations.

## 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 (2.4) and (2.5)*].

NDC NUMBER	CARTON TYPE	CARTON CONTENTS
61755-005-02	Vial	one single-use, sterile, 3-mL, glass vial designed to deliver 0.05 mL 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**

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, advise patient to seek immediate care from an ophthalmologist [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

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

## **REGENERON**

Manufactured by:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

U.S. License Number 1760

EYLEA is a registered trademark of Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

© 2013, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

All rights reserved.

Issue Date: June 2013

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、本剤 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。本剤 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

米国における初回承認：2011 年

#### 前版からの変更項目

- ・ [効能・効果] 網膜中心静脈閉塞症(CRVO)に伴う黄斑浮腫(1.2) 2012 年 9 月
- ・ [用法・用量] 網膜中心静脈閉塞症(CRVO)に伴う黄斑浮腫(2.3) 2012 年 9 月
- ・ [用法・用量] 投与準備(2.4) 2012 年 9 月
- ・ [禁忌] 過敏症(4.3) 2012 年 9 月
- ・ [警告及び使用上の注意] 血栓塞栓症(5.3) 2012 年 9 月

#### 効能・効果

本剤 は以下の適応症を有する患者への治療に用いられる。

- ・ 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）(1.1)
- ・ 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫（1.2）

#### 用法・用量

硝子体内投与のみ。(2.1)

##### 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）

- ・ 本剤 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)
- ・ 本剤 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)

##### 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫

- ・ 本剤 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 ヶ月）に1 回、硝子体内注射する。(2.3)

## 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)
- ・ 活動性眼内炎症(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)
- ・ VEGF 阻害剤の硝子体内投与後、動脈血栓塞栓症が発現するおそれがある。(5.3)

## 副作用

本剤 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](http://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。

2013 年 6 月改訂

## 全処方情報：目次\*

### 1 効果・効能

- 1.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
- 1.2 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫

### 2 用法・用量

- 2.1 一般投与情報
- 2.2 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
- 2.3 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫
- 2.4 投与準備
- 2.5 使用上の注意

### 3 剤形及び濃度

### 4 禁忌

- 4.1 眼又は眼周囲の感染症
- 4.2 活動性眼内炎症
- 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 臨床成績
- 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

- 14.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
- 14.2 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫

### 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：内容

### 1 効果・効能

本剤 は以下の適応症を有する患者の治療に用いられる。

- 1.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
- 1.2 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫

### 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 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）

本剤 の推奨用量はアフリベルセプトとして2mg（0.05mL 又は 50 $\mu$ L）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、を硝子体内注射により投与する。本剤 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。[臨床試験(14.1)を参照]

#### 2.3 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫

本剤 の推奨用量はアフリベルセプトとして2mg（0.05mL 又は 50 $\mu$ L）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。[臨床試験(14.2)を参照]

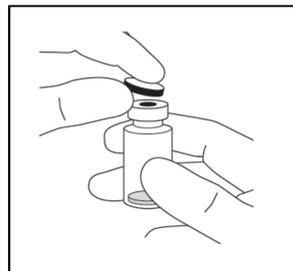
#### 2.4 投与準備

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 $\times$ 1/2 インチの注射針を使用し、無菌的操作により硝子体内注射すること。

##### バイアル

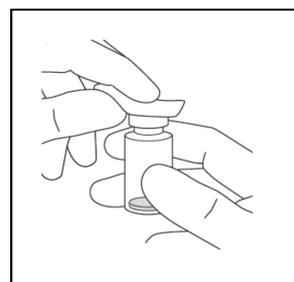
ガラス製バイアルは1回のみ使用とする。

1. プラスチック製の保護キャップを取る。（図1）



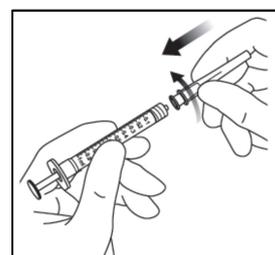
(図1)

2. バイアルのゴム栓の外側をアルコール綿でふく。(図 2)



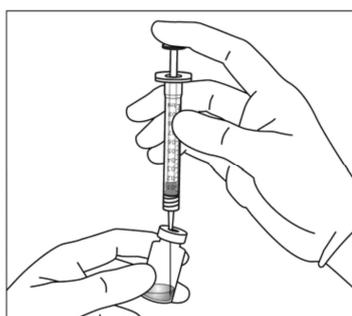
(図 2)

3. 19 ゲージ×1.5 インチ、5 ミクロンのフィルター付き採液針と 1mL シリンジをそれぞれ袋から取り出し、採液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)

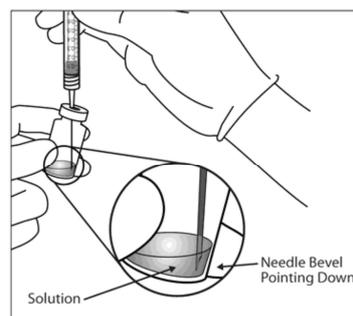


(図 3)

4. 採液針をバイアルのゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底 (又は底のふち) 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、完全に薬液を吸引しやすいように若干傾ける。シリンジに空気が入らないようにするため、バイアルを傾けたまま、採液針の先端の断面が常に薬液に浸る状態で吸引すること。(図 4a 及び 4b)

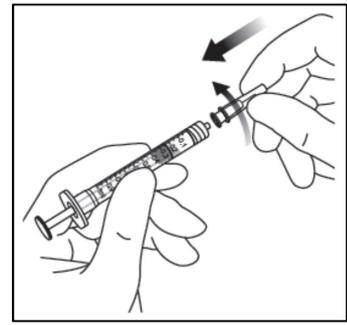


(図 4a)



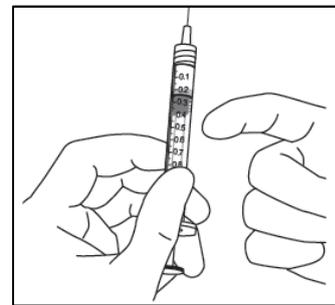
(図 4b)

6. 採液針に薬液が残らないよう、プランジャーロッドを十分にひく。
7. 採液針を取り外し、適切な方法で廃棄する。  
注意：採液針は硝子体内投与には使用しないこと。
8. 30 ゲージ×0.5 インチの眼科用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端にねじってしっかりと装着する。(図 5)



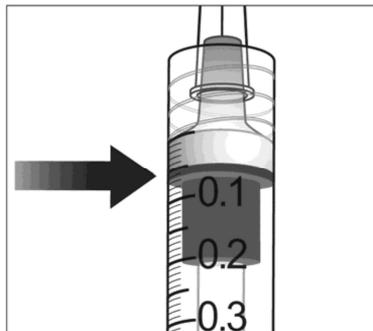
(図 5)

9. 投与準備ができたなら、プラスチック製の注射針キャップを取りはずす。
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 6)

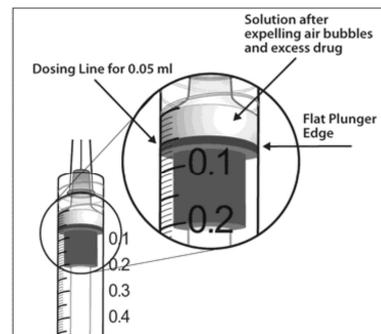


(図 6)

11. 気泡と余剰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す。(図 7a 及び 7b)



(図 7a)



(図 7b)

## 2.5 使用上の注意

硝子体内注射は、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、滅菌開眼器（又はこれに相当するもの）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。

硝子体内注射の直後に、患者の眼圧上昇の有無を観察すること。視神経乳頭血流の確認又は眼圧測定などが適切な観察方法として挙げられる。穿刺針を必要に応じて用意しておくこと。

硝子体内注射後、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）が認められた場合には、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]

1バイアルは1回（片眼）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、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。

注射後、未使用の注射液は廃棄すること。

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（1回の投与量 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本剤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。過敏症から重度の眼内炎症を引き起こす可能性がある。

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 眼内炎及び網膜剥離

本剤の投与を含め、硝子体内注射と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]。常に適切な無菌的操作により、本剤の注射を行うこと。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、直ちに報告するよう患者に指導し、適切な管理を行うこと[用法・用量(2.5)及び患者への情報提供(17)を参照]。

#### 5.2 眼圧上昇

本剤の投与も含め、硝子体内投与後 60 分以内に急激な眼圧の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、持続的な眼圧の上昇も報告されている。眼圧及び視神経乳頭血流を観察し、適切な管理を行うこと[用法・用量(2.5)を参照]。

### 5.3 血栓塞栓症

本剤の投与も含め、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、非致死的な脳卒中、非致死的な心筋梗塞、又は血管死（死因が不明なものも含む）と定義されている。滲出型 AMD での VIEW 1 及び VIEW 2 試験 1 年目における ATE の発現率は、本剤 投与を受けた患者の併合集団において 1.8%（例数 1,824 例中 32 例）であった[臨床試験(14.1)を参照]。CRVO での COPERNICUS 及び GALILEO 試験 6 ヶ月目における発現率は、本剤 2mg4 週ごとの投与群で 0%（218 例中 0 例）、Sham 投与群で 1.4%（142 例中 2 例）であった[臨床試験(14.2)参照]。

## 6 副作用

以下の副作用については、警告及び使用上の注意(5)の項に詳細を記述。

- ・ 眼内炎及び網膜剥離
- ・ 眼圧上昇
- ・ 血栓塞栓性事象

本剤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

本剤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 臨床成績

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。

本剤投与を行った 4 つの第 III 相試験において、安全性解析対象集団計 2,042 例のうち、1,441 例が推奨用量である 2mg の投与を受けた。

#### 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）

以下のデータは本剤投与を受けた滲出型 AMD 患者 1,824 例のデータを反映したものであり、うち 1,223 例が 2 つの二重遮蔽対照試験（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(14.1)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=1,824)	対照薬 (ラニズマブ) (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%
眼内炎症	2%	3%
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%

本剤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。

#### 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫

以下のデータは、2つの二重遮蔽対照試験（COPERNICUS 及び GALILEO）において本剤2mg投与を6ヵ月間受けたCRVOに伴う黄斑浮腫患者218例のデータを反映したものである[臨床試験(14.2)を参照]。

表2：CRVO試験における主な副作用（1%以上）

副作用	EYLEA (N=218)	Sham (N=142)
眼痛	13%	5%
結膜出血	12%	11%
眼圧上昇	8%	6%
角膜びらん	5%	4%
硝子体浮遊物	5%	1%
結膜充血	5%	3%
眼の異物感	3%	5%
硝子体剥離	3%	4%
流涙増加	3%	4%
注射部位疼痛	3%	1%
霧視	1%	<1%
眼内炎症	1%	1%

本剤の投与を受けた被験者の1%未満にまれにみられる副作用として、白内障、眼瞼浮腫、角膜浮腫、網膜裂孔、過敏症及び眼内炎が報告されている。

### 6.3 免疫原性

全ての治療用タンパク質と同様に、本剤に対し免疫反応が生じる可能性がある。本剤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、免疫測定において本剤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、本剤に対する抗体とその他製品に対する抗体の発現の比較は誤解を招くおそれがある。

滲出型 AMD 及び CRVO 試験において、本剤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。また本剤投与 52 週目 (AMD) 又は 24 週目 (CRVO) においても同様の割合で抗体が検出された。いずれの試験においても免疫反応性の有無にかかわらず、また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、アフリベルセプト 3mg/kg 以上を 3 日ごとに静脈内投与、又は 0.1mg/kg 以上を 6 日ごとに皮下投与したとき、胚・胎児毒性が認められた。胚・胎児への有害作用として着床後損失率の増加、及び(重症)全身浮腫、臍ヘルニア、横隔膜ヘルニア、腹壁破裂、口蓋裂、欠指、腸管閉鎖、二分脊髄、脳髄膜瘤、心臓・主要血管障害などの胎児奇形、さらに骨格奇形(脊椎、胸骨分節及び肋骨の癒合、過剰椎弓及び過剰助骨、不完全骨化)が認められた。これらの試験における母動物に対する無毒性量 (NOAEL) は 3mg/kg であった。ウサギにアフリベルセプトを投与したとき、すべての用量で胎児毒性が認められ、胎児に対する NOAEL は 0.1mg/kg 未満であった。ウサギに最低用量 0.1mg/kg を投与した場合の全身曝露量 (AUC) は、臨床で 2mg を硝子体内投与した時の曝露量の約 10 倍であった。

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されること。

### 8.3 授乳婦

アフリベルセプトがヒトの母乳へ移行するかどうかは不明である。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本剤の投与は推奨されない。授乳中止あるいは治療中止の選択については、母親に対する本剤の必要性を考慮して判断されること。

## 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、本剤投与群に無作為割付された患者の約 85% (1728/2034 例) が 65 歳以上、約 58% (1,177/2,034 例) が 75 歳以上であった。これらの試験において、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

本剤(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巣細胞 (CHO 細胞) を用いて製造される。

本剤は、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充填されている。1 回の投与量は 0.05mL (50 $\mu$ 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、走化性、血管透過性を促す。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作用する。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生じる。

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

#### 新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性 (AMD)

臨床試験において、52 週目の疾患活動性を表す形態学的測定値は、ベースラインと比較して全ての群で同様に改善したが、この形態学的データは治療の決定には用いられなかった[臨床試験(14.1)を参照]。

#### 網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫

COPERNICUS 及び GALILEO 試験において、24 週目の平均網膜厚はベースラインと比較して減少したが、この形態学的データは治療の決定には用いられなかった [臨床試験(14.2)を参照]。

### 12.3 薬物動態

本剤 は硝子体内投与することにより、眼において局所的に作用する。滲出型 AMD 又は CRVO 患者に本剤 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、循環する内因的 VEGF と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 又は CRVO 患者に本剤 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 (Cmax) に達する。Cmax の平均値はそれぞれ 0.02mcg/mL (範囲: 0~0.054mcg/mL) 及び 0.05 mcg/mL (範囲: 0~0.081mcg/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。本剤 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 (t1/2) 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

滲出型 AMD の臨床試験で行われた薬物動態のサブグループ解析において (492 例)、被験者の 43%が腎機能障害を有していたが (軽度 120 例、中等度 74 例、重度 16 例)、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。また CRVO の臨床試験でも

同様の結果が得られた。滲出型 AMD 又は CRVO 患者のいずれにおいても、腎機能障害の状況による投与量の調節は不要である。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性・変異原性・生殖能障害

アフリベルセプトの変異原性又は癌原性の有無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、サルにアフリベルセプト 3~30mg/kg を 1 週間間隔で 6 ヶ月静脈投与する非臨床試験で評価した。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巣及び子宮重量の減少が見られた。これらの変化は、子宮及び陰萎縮と関係していた。無毒性量 (NOAEL) は特定されなかった。サルに最低投与量 3mg/kg を硝子体内投与したとき、全身曝露量 (AUC) は臨床で 2mg 硝子体内投与した場合の約 1500 倍であった。治療終了後 20 週間目まで、変化はすべて可逆性であった。

### 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、全身曝露量 (AUC) は臨床でアフリベルセプト 2mg を硝子体内投与した場合の 56 倍だった。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

### 14.1 新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性 (AMD)

滲出型 AMD 患者を対象とした 2 つの無作為化、多施設共同、二重遮蔽、実薬対照試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。これら 2 試験 (VIEW 1 及び VIEW 2) で投与及び有効性の評価を受けた患者は 2,412 例 (本剤投与は 1,817 例) であった。各試験において、患者は以下の 4 つのうちいずれかの投与群に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられた: 1) 本剤 2mg を 1 ヶ月ごとに連続 3 回投与し、その後は 8 週ごとに投与 (2Q8) ; 2) 本剤 2mg を 4 週ごとに投与 (2Q4) ; 3) 本剤 0.5mg を 4 週ごとに投与 (0.5Q4) ; 4) ラニビズマブ 0.5mg を 4 週ごとに投与 (R0.5Q4)。被験者の年齢は 49~99 歳、平均 76 歳であった。

いずれの試験においても、主要な有効性評価項目は 52 週目に視力を維持していた患者の割合とした。ここで「視力の維持」とは、ベースラインと比較して視力低下が 15 文字未満の場合とした。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 3 及び図 8 に示す。

表 3: 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)

	VIEW1			VIEW2		
	EYLEA 2 mg Q8*	EYLEA 2 mg Q4	Ranibizumab 0.5 mg Q4	EYLEA 2 mg Q8*	EYLEA 2 mg Q4	Ranibizumab 0.5 mg Q4
最大解析集団 (FAS)	N= 301	N= 304	N= 304	N= 306	N= 309	N= 291
<b>有効性の結果</b>						
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%	954%
群間差 <sup>b</sup> (%) (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 <sup>b</sup> (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%)
群間差 <sup>b</sup> (%) (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 本剤投与群ーラニビズマブ 群

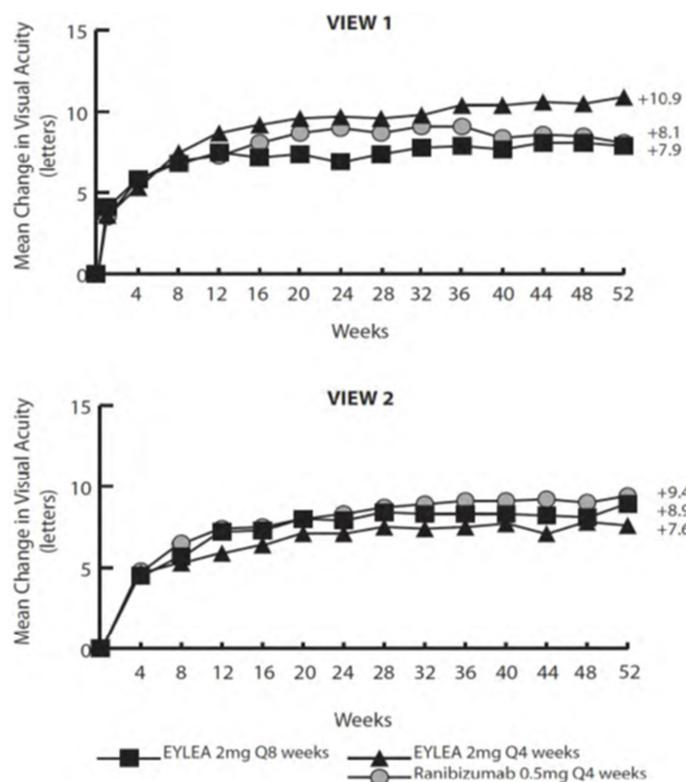


図 8 : VIEW 1 及び VIEW 2 試験におけるベースラインから 52 週目までの平均視力変化

## 14.2 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫

CRVOに伴う黄斑浮腫患者を対象とした2つの無作為化二重遮蔽 Sham 対照試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。2試験（COPERNICUS 及び GALILEO）で投与及び有効性評価を受けた患者は 358 例（本剤 217 例）であった。各試験において、患者は本剤 2mg4 週ごと（2Q4）又は Sham 投与（対照群）のいずれかの群に、3：2 の割合で無作為に割り付けられ、それぞれ 4 週ごとに計 6 回の投与を受けた。被験者の年齢は 22～89 歳、平均 64 歳であった。

両試験における有効性の主要評価項目は、ベースラインと比較して BCVA で 15 文字以上視力改善した患者の割合であった。24 週目の主要評価項目は、2Q4 群が対照群と比べて優位であった。

COPERNICUS 及び GALILEO 試験の詳細な解析結果を以下の表 4 及び図 9 に示す。

表 4：COPERNICUS 及び GALILEO 試験における 24 週目の有効性結果（LOCF 法による FAS=最大解析集団）

	COPERNICUS		GALILEO	
	対照群	EYLEA 2mgQ4	対照群	EYLEA 2mgQ4
	N=73	N=114	N=68	N=103
有効性結果				
ベースラインから BCVA で 15 文字以上視力改善した被験者の割合(%)	12%	56%	22%	60%
群間差 <sup>a,b</sup> (95.1%CI)		44.8% <sup>c</sup> (32.9, 56.6)		38.3% <sup>c</sup> (24.4, 52.1)
BCVA 文字スコアによる BCVA の平均変化量 (SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)
LS 平均変化量の群間差 <sup>a,d</sup> (95.1%CI)		21.7 <sup>e</sup> (17.3, 26.1)		14.7 <sup>e</sup> (10.8, 18.7)

a：本剤 2Q4 群 – 対照群

b：差異及び信頼区間はベースライン要素を調整したコクラン–マンテル–ヘンツェル法を用いて算出する：95.1%CI により試験中で行われた複数の評価を調整した。

c：対照群と比較した場合、 $p < 0.01$

d：LS 平均値及び CI は ANCOVA モデルに基づく

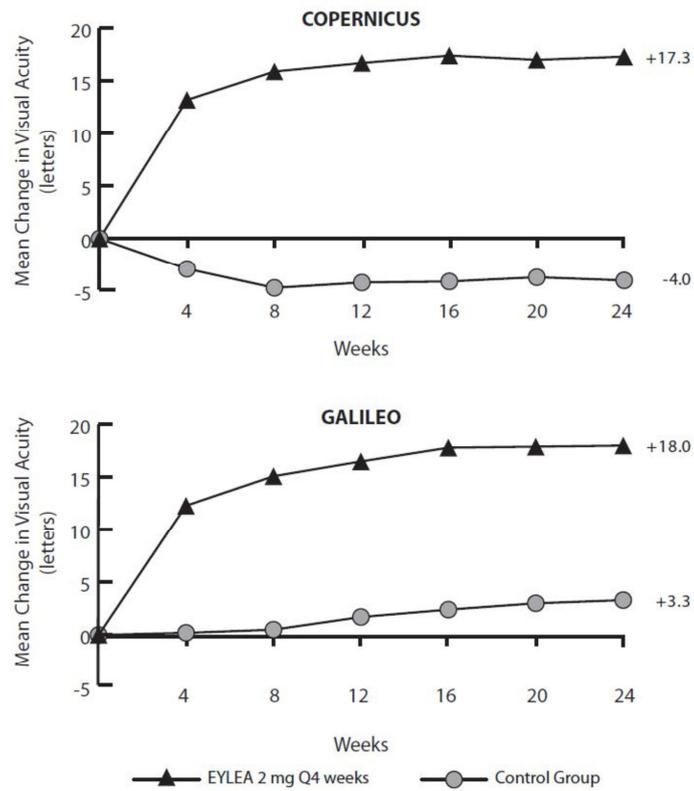


図 9 : COPERNICUS 及び GALILEO 試験におけるベースラインから 24 週目までの ETRS による BCVA の平均変化量

各試験及び両試験の併合解析における、全ての評価可能な有効性のサブグループ解析結果（年齢、性別、人種、ベースラインの視力、網膜のかん流状態、CRVO の継続期間など）は、集団全体で得られた結果と一致した。

## 16 剤形・包装／貯法及び取り扱い方法

1 バイアルは片眼のみに使用する。本剤 の剤形・包装は以下の通り[用法・用量(2.4)及び(2.5)]。

NDC 番号種類内容物	種別	内容物
61755-005-02	バイアル	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付き採液針

		硝子体内注射用 30 ゲージ×0.5 インチ眼科 用針  投与用 1-mL シリンジ  添付文書 1 部
--	--	---

## 貯法

凍結を避け、2～8℃（36～46℉）で冷蔵保存すること。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、外箱に入れた状態で保存すること。

## 17 患者への情報提供

本剤投与後、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よう患者に指導すること[警告及び使用上の注意(5.1)]。

本剤硝子体内投与後又は関連する眼科検査後、一時的に視力障害があらわれることがある[副作用の項参照(6)]。視覚機能が回復するまで、運転や機械類の操作に従事させないようにすること。

## 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。

©2012, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

無断複写・転載を禁ずる。

発行日：2012 年 9 月 12 日

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

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eylea 40 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml solution for injection contains 40 mg aflibercept\*.

One pre-filled syringe contains 90 microlitres, equivalent to 3.6 mg aflibercept. This provides a usable amount to deliver a single dose of 50 microlitres containing 2 mg aflibercept.

\*Fusion protein consisting of portions of human VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) receptors 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary (CHO) K1 cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

The solution is a clear, colourless to pale yellow and iso-osmotic solution.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Eylea is indicated for adults for the treatment of

- neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) (see section 5.1).
- visual impairment due to macular oedema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) (see section 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

Eylea is for intravitreal injection only.

Eylea must only be administered by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections.

#### Posology

##### *wet AMD*

The recommended dose for Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent to 50 microlitres.

Eylea treatment is initiated with one injection per month for three consecutive doses, followed by one injection every two months. There is no requirement for monitoring between injections.

After the first 12 months of treatment with Eylea, the treatment interval may be extended based on visual and anatomic outcomes. In this case the schedule for monitoring should be determined by the treating physician and may be more frequent than the schedule of injections.

#### *Macular Oedema secondary to CRVO*

The recommended dose for Eylea is 2 mg aflibercept equivalent to 50 microlitres.

After the initial injection, treatment is given monthly. The interval between two doses should not be shorter than one month.

If there is no improvement in visual and anatomic outcomes over the course of the first three injections, continued treatment is not recommended.

Monthly treatment continues until visual and anatomic outcomes are stable for three monthly assessments. Thereafter the need for continued treatment should be reconsidered.

If necessary, treatment may be continued with gradually increasing treatment intervals to maintain a stable visual and anatomic outcome. If treatment has been discontinued, visual and anatomic outcomes should be monitored and treatment should be resumed if these deteriorate.

Usually, monitoring should be done at the injection visits. During treatment interval extension through to completion of therapy, the monitoring schedule should be determined by the treating physician based on the individual patient's response and may be more frequent than the schedule of injections.

#### Special population

##### *Hepatic and/or renal impairment*

No specific studies in patients with hepatic and/or renal impairment have been conducted with Eylea.

Available data do not suggest a need for a dose adjustment with Eylea in these patients (see section 5.2).

##### *Elderly population*

No special considerations are needed.

##### *Paediatric population*

Safety and efficacy have not been established in children and adolescents. There is no relevant use of Eylea in the paediatric population in the indications wet AMD and CRVO.

#### Method of administration

Intravitreal injections must be carried out according to medical standards and applicable guidelines by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections. In general, adequate anaesthesia and asepsis, including topical broad spectrum microbicide (e.g. povidone iodine applied to the periocular skin, eyelid and ocular surface), have to be ensured. Surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent) are recommended.

The injection needle should be inserted 3.5-4.0 mm posterior to the limbus into the vitreous cavity, avoiding the horizontal meridian and aiming towards the centre of the globe. The injection volume of 0.05 ml is then delivered; a different scleral site should be used for subsequent injections.

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, sterile equipment for paracentesis should be available.

Following intravitreal injection patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis (e.g. eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay.

Each pre-filled syringe should only be used for the treatment of a single eye.

The pre-filled syringe contains more than the recommended dose of 2 mg aflibercept. The extractable volume of the syringe (90 microlitres) is not to be used in total. The excess volume should be expelled before injecting.

Injecting the entire volume of the prefilled syringe could result in overdose. To expel the air bubble along with excess medicinal product, slowly depress the plunger to align the cylindrical base of the dome plunger with the black dosing line on the syringe (equivalent to 50 microlitres i.e. 2 mg aflibercept).

After injection any unused product must be discarded.

For handling of the medicinal product, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance aflibercept or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active or suspected ocular or periocular infection.

Active severe intraocular inflammation.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Endophthalmitis

Intravitreal injections, including those with aflibercept, have been associated with endophthalmitis (see section 4.8). Proper aseptic injection techniques must always be used when administering Eylea. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis without delay, and these should be managed appropriately.

#### Increase in intraocular pressure

Increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of intravitreal injection, including those with Eylea (see section 4.8). Special precaution is needed in patients with poorly controlled glaucoma (do not inject Eylea while the intraocular pressure is  $\geq 30$  mmHg). In all cases, both the intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head must therefore be monitored and managed appropriately.

#### Immunogenicity

As this is a therapeutic protein, there is a potential for immunogenicity with Eylea (see section 4.8). Patients should be instructed to report any signs or symptoms of intraocular inflammation, e.g. pain, photophobia, or redness, which may be a clinical sign attributable to hypersensitivity.

#### Systemic effects

Systemic adverse events including non-ocular haemorrhages and arterial thromboembolic events have been reported following intravitreal injection of VEGF inhibitors, and there is a theoretical risk that these may relate to VEGF inhibition.

#### Other

As with other intravitreal anti-VEGF treatments for AMD and CRVO the following also applies:

- The safety and efficacy of Eylea therapy administered to both eyes concurrently have not been systematically studied.
- Risk factors associated with the development of a retinal pigment epithelial tear after anti-VEGF therapy for wet AMD, include a large and/or high pigment epithelial retinal detachment.

When initiating Eylea therapy, caution should be used in patients with these risk factors for retinal pigment epithelial tears.

- Treatment should be withheld in patients with rhegmatogenous retinal detachment or stage 3 or 4 macular holes.
- In the event of a retinal break the dose should be withheld and treatment should not be resumed until the break is adequately repaired.
- The dose should be withheld and treatment should not be resumed earlier than the next scheduled treatment in the event of:
  - a decrease in best-corrected visual acuity (BCVA) of  $\geq 30$  letters compared with the last assessment of visual acuity;
  - a subretinal haemorrhage involving the centre of the fovea, or, if the size of the haemorrhage is  $\geq 50\%$ , of the total lesion area.
- The dose should be withheld within the previous or next 28 days in the event of a performed or planned intraocular surgery.
- Eylea should not be used in pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus (see section 4.6).
- Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of aflibercept (see section 4.6).
- There is limited experience with treatment of patients with ischemic, chronic CRVO. In patients presenting with clinical signs of irreversible ischemic visual function loss, the treatment is not recommended.
- There is limited clinical data with Eylea in patients with diabetic retinopathy.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed.

Adjunctive use of verteporfin photodynamic therapy (PDT) and Eylea has not been studied, therefore, a safety profile is not established.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of aflibercept (see section 4.4).

##### Pregnancy

There are no data on the use of aflibercept in pregnant women.

Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity (see section 5.3).

Although the systemic exposure after ocular administration is very low, Eylea should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

##### Breastfeeding

It is unknown whether aflibercept is excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

Eylea is not recommended during breastfeeding. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to abstain from Eylea therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

##### Fertility

Results from animal studies with high systemic exposure indicate that aflibercept can impair male and female fertility (see section 5.3). Such effects are not expected after ocular administration with very low systemic exposure.

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Injection with Eylea has minor influence on the ability to drive and use machines due to possible temporary visual disturbances associated either with the injection or the eye examination. Patients should not drive or use machines until their visual function has recovered sufficiently.

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

#### *wet AMD*

A total of 1,824 patients constituted the safety population in the two phase 3 studies with up to 96 weeks of exposure to Eylea, of which 1,223 patients were treated with the 2 mg dose.

Serious adverse reactions related to the injection procedure have occurred in less than 1 in 1,000 intravitreal injections with Eylea and included endophthalmitis, traumatic cataract and transient increased intraocular pressure (see section 4.4).

The most common adverse reactions (in at least 5% of patients treated with Eylea) were conjunctival haemorrhage (26.7%), eye pain (10.3%), vitreous detachment (8.4%), cataract (7.9%), vitreous floaters (7.6%) and increased intraocular pressure (7.2%).

#### *Macular Oedema secondary to CRVO*

A total of 317 patients treated with at least one dose of Eylea constituted the safety population in the two phase III studies with up to 100 weeks exposure.

Serious adverse reactions related to the injection procedure occurred in 3 out of 2,728 intravitreal injections with Eylea and included endophthalmitis (see section 4.4), cataract and vitreous detachment.

The most common adverse reactions (in at least 5% of patients treated with Eylea) were conjunctival haemorrhage (15.8%), increased intraocular pressure (12.9%), eye pain (12.6%), vitreous detachment (6.9%), vitreous floaters (5.7%), increased lacrimation (5.0%) and ocular hyperaemia (5.0%).

### Tabulated list of adverse reactions

The safety data described below include all adverse reactions from the wet AMD and/or CRVO phase III studies with a reasonable possibility of causality to the injection procedure or medicinal product.

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency using the following convention:

Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

**Table 1:** Adverse drug reactions reported in the wet AMD and CRVO phase III studies

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
<b>Immune system disorders</b>			Hypersensitivity***	
<b>Eye disorders</b>	Conjunctival haemorrhage, Eye pain	Retinal pigment epithelium tear*, Detachment of the retinal pigment epithelium*, Retinal degeneration, Vitreous haemorrhage, Cataract, Cataract nuclear, Cataract subcapsular, Corneal erosion, Corneal abrasion, Intraocular pressure increased, Vision blurred, Vitreous floaters, Corneal oedema, Vitreous detachment, Injection site pain, Foreign body sensation in eyes, Lacrimation increased, Eyelid oedema, Injection site haemorrhage, Conjunctival hyperaemia, Ocular hyperaemia	Endophthalmitis**, Retinal detachment, Retinal tear, Iritis, Iridocyclitis, Cataract cortical, Lenticular opacities, Corneal epithelium defect, Injection site irritation, Abnormal sensation in eye, Eyelid irritation, Anterior chamber flare	Vitritis Uveitis, Hypopyon

\* Conditions known to be associated with wet AMD. Observed in the wet AMD studies only.

\*\* Culture positive and culture negative endophthalmitis

\*\*\* including allergic reactions

#### *Description of selected adverse reactions*

In the wet AMD phase III studies, there was an increased incidence of conjunctival haemorrhage in patients receiving anti-thrombotic agents. This increased incidence was comparable between patients treated with ranibizumab and Eylea.

Arterial thromboembolic events (ATEs) are adverse events potentially related to systemic VEGF inhibition. There is a theoretical risk of arterial thromboembolic events following intravitreal use of VEGF inhibitors.

ATEs, as defined by Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) criteria, include nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or vascular death (including deaths of unknown cause). The incidence in the phase 3 wet AMD studies (VIEW1 and VIEW2) during the 96 weeks study duration was 3.3% (60 out of 1,824) in the combined group of patients treated with Eylea compared with 3.2% (19 out of 595) in patients treated with ranibizumab (see section 5.1).

The incidence of ATEs in the CRVO studies (GALILEO and COPERNICUS) during the 76/100 weeks study duration was 0.6% (2 out of 317) in patients treated with at least one dose of Eylea compared to 1.4% (2 out of 142) in the group of patients receiving only sham treatment.

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with Eylea.

## Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V\*.

### **4.9 Overdose**

In clinical trials, doses of up to 4 mg in monthly intervals have been used and isolated cases of overdoses with 8 mg occurred.

Overdosing with increased injection volume may increase intraocular pressure. Therefore, in case of overdose, intraocular pressure should be monitored and if deemed necessary by the treating physician, adequate treatment should be initiated.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals / Antineovascularisation agents

ATC code: S01LA05

Aflibercept is a recombinant fusion protein consisting of portions of human VEGF receptor 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1.

Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary (CHO) K1 cells by recombinant DNA technology.

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

#### 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 potent 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. Excessive activation of these receptors by VEGF-A can result in pathological neovascularisation and excessive vascular permeability. PlGF can synergize with VEGF-A in these processes, and is also known to promote leucocyte infiltration and vascular inflammation.

#### Pharmacodynamic effects

##### *wet AMD*

Wet AMD is characterised by pathological choroidal neovascularisation (CNV). Leakage of blood and fluid from CNV may cause retinal thickening or oedema and/or sub-/intra-retinal haemorrhage, resulting in loss of visual acuity.

In patients treated with Eylea (one injection per month for three consecutive months, followed by one injection every 2 months), retinal thickness decreased soon after treatment initiation, and the mean CNV lesion size was reduced, consistent with the results seen with ranibizumab 0.5 mg every month.

In the VIEW1 study there were mean decreases in retinal thickness on optical coherence tomography (OCT) (-130 and -129 microns at week 52 for the Eylea 2 mg every two months and ranibizumab

0.5 mg every month study groups, respectively). Also at the 52 week time point, in the VIEW2 study there were mean decreases in retinal thickness on OCT (-149 and -139 microns for the Eylea 2 mg every two months and ranibizumab 0.5 mg every month study groups, respectively).

The reduction of CNV size and reduction in retinal thickness were generally maintained in the second year of the studies.

#### *Macular Oedema secondary to CRVO*

In CRVO, retinal ischaemia occurs and signals the release of VEGF which in turn destabilises the tight junctions and promotes endothelial cell proliferation. Up-regulation of VEGF is associated with the breakdown of the blood retina barrier and this increased vascular permeability results in retinal oedema, stimulation of endothelial cell growth and neovascularisation.

In patients treated with Eylea (one injection every month for six months), there was consistent, rapid and robust response in morphology (central retinal thickness [CRT] as assessed by OCT). Improvements in mean CRT were maintained through week 24.

Retinal thickness on OCT at week 24 compared to baseline was a secondary efficacy variable in both COPERNICUS and GALILEO study. In both studies, the mean change in retinal thickness from baseline to week 24 was statistically significant favouring Eylea.

**Table 2:** Pharmacodynamic parameter at week 24, week 52 and week 76/100 (Full Analysis Set with LOCF) in COPERNICUS and GALILEO studies

Efficacy Outcomes	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Weeks		52 Weeks		100 Weeks		24 Weeks		52 Weeks		76 Weeks	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>C)</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>C,D)</sup> (n = 65)	Eylea <sup>D)</sup> 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>E)</sup> (n = 67)	Eylea <sup>E)</sup> 2 mg (n = 103)
Mean change in retinal thickness from baseline	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Difference in LS mean <sup>A,B,C)</sup> (95% CI) p-value		-312 (-389, -234) p < 0.0001		-28 (-121, 64) p = 0.5460		-45 (-142, 53) p = 0.3661		-239 (-286, -193) p < 0.0001		-167 (-217, -118) p < 0.0001		-44 (-99, 10) p = 0.1122

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 minus control

B) LS: Least square mean difference and confidence interval (CI) based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

C) In COPERNICUS study, control group patients could receive Eylea on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks during week 24 to week 52

D) In COPERNICUS study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks starting from Week 52 to Week 88<sup>E)</sup>  
In GALILEO study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis every 8 weeks starting from Week 52 to Week 68.

## Clinical efficacy and safety

### *wet AMD*

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, active-controlled studies in patients with wet AMD. A total of 2,412 patients were treated and evaluable for efficacy (1,817 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 at 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administered at 2 mg every 4 weeks (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administered at 0.5 mg every 4 weeks (Eylea 0.5Q4); and
- 4) ranibizumab administered at 0.5 mg every 4 weeks (ranibizumab 0.5Q4).

Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years.

In the second year of the studies, patients continued to receive the dosage strength to which they were initially randomised but on a modified dosing schedule guided by assessment of visual and anatomic outcomes with a protocol-defined maximum dosing interval of 12 weeks.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients in the Per Protocol Set who maintained vision, defined as losing fewer than 15 letters of visual acuity at week 52 compared to baseline.

In the VIEW1 study, at week 52, 95.1% of patients in the Eylea 2Q8 treatment group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. Eylea treatment was shown to be non-inferior and clinically equivalent to the ranibizumab 0.5Q4 group.

In the VIEW2 study, at week 52, 95.6% of patients in the Eylea 2Q8 treatment group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. Eylea treatment was shown to be non-inferior and clinically equivalent to the ranibizumab 0.5Q4 group.

Detailed results from the combined analysis of both studies are shown in the Table and Figure below.

**Table 3:** Efficacy outcomes at week 52 (primary analysis) and week 96; combined data from the VIEW1 and VIEW2 studies<sup>B)</sup>

Efficacy Outcome	Eylea 2Q8 <sup>E)</sup> (Eylea 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses) (n = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0.5 mg every 4 weeks) (n = 595)	
	Week 52	Week 96 <sup>G)</sup>	Week 52	Week 96 <sup>G)</sup>
Mean number of injections from baseline	7.6	11.2	12.3	16.5
Mean number of injections during second year (Week 52 to 96)		4.2		4.7
Proportion of patients with maintained visual acuity (< 15 letters of BCVA <sup>A)</sup> loss) (Per Protocol Set)	95.33% <sup>B)</sup>	92.42%	94.42% <sup>B)</sup>	91.60%
Difference <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	0.9% (-1.7, 3.5) <sup>F)</sup>	0.8% (-2.3, 3.8) <sup>F)</sup>		
Mean change in BCVA as measured by ETDRS <sup>A)</sup> letter score from baseline	8.40	7.62	8.74	7.89
Difference in LS <sup>A)</sup> mean change (ETDRS letters) <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
Proportion of patients who gained at least 15 letters of vision from baseline	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
Difference <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

<sup>A)</sup> BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Least square means derived from ANCOVA

<sup>B)</sup> Full Analysis Set (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) for all analyses except proportion of patients with maintained visual acuity at week 52 which is Per Protocol Set (PPS)

<sup>C)</sup> The difference is the value of the Eylea group minus the value of the ranibizumab group. A positive value favours Eylea.

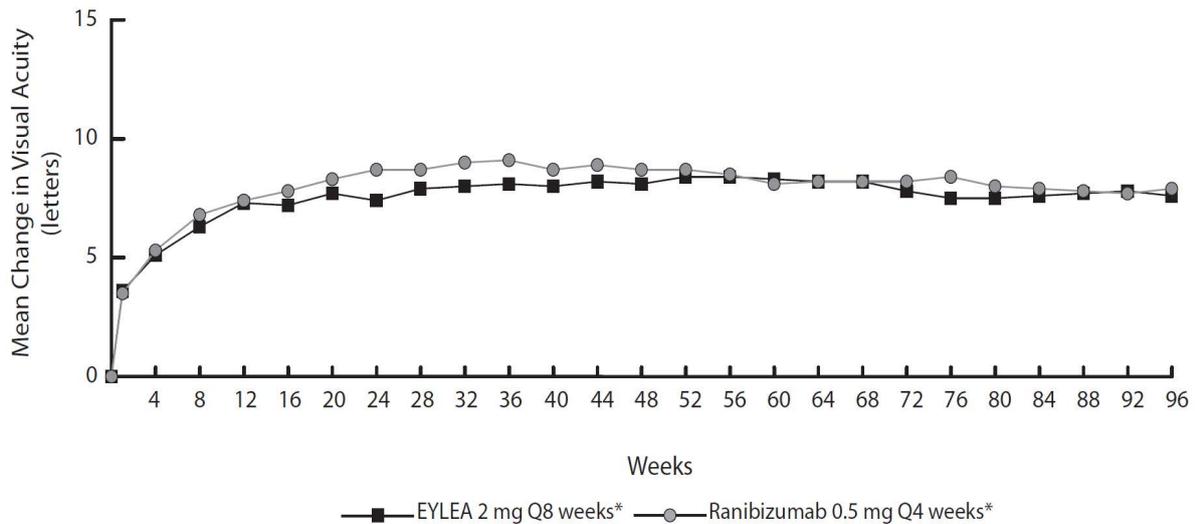
<sup>D)</sup> Confidence interval (CI) calculated by normal approximation

<sup>E)</sup> After treatment initiation with three monthly doses

<sup>F)</sup> A confidence interval lying entirely above -10% indicates a non-inferiority of Eylea to ranibizumab

<sup>G)</sup> Beginning at week 52, all groups were treated using a modified quarterly treatment paradigm where patients could be dosed as frequently as every 4 weeks but not less frequently than every 12 weeks based upon pre-specified retreatment criteria

**Figure 1.** Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 96 for the Combined Data from the View1 and View2 Studies



\*) From Baseline to Week 52, Eylea was dosed every 8 weeks following 3 initial monthly doses. From Baseline to Week 52, ranibizumab 0.5 mg was dosed every 4 weeks. Beginning at Week 52, all groups were treated using a modified quarterly treatment paradigm where patients could be dosed as frequently as every 4 weeks but not less frequently than every 12 weeks based upon pre-specified retreatment criteria.

The proportion of patients at week 96 gaining at least 15 letters from baseline was 33.44% in the Eylea 2Q8 group, and 31.60% in the ranibizumab 0.5Q4 group.

In combined data analysis of the VIEW1 and VIEW2 studies, Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). The magnitude of these changes was similar to that seen in published studies, which corresponded to a 15-letter gain in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

No clinically meaningful differences were found between Eylea and the reference product ranibizumab in changes of NEI VFQ-25 total score and subscales (near activities, distance activities, and vision-specific dependency) at week 52 from baseline.

Decreases in mean CNV area were evident in all dose groups in both studies.

Efficacy results in all evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, lesion type, lesion size) in each study and in the combined analysis were consistent with the results in the overall populations.

In the second year of the studies, efficacy was generally maintained through the last assessment at week 96.

In the second year of the studies, 2-4% of patients required all injections on a monthly basis, and a third of patients required at least one injection with a treatment interval of only one month.

#### Elderly Population

In the clinical studies, approximately 89% (1,616/1,817) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older and approximately 63% (1,139/1,817) were 75 years of age or older.

### *Macular Oedema secondary to CRVO*

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, sham-controlled studies in patients with macular oedema secondary to CRVO. A total of 358 patients were treated and evaluable for efficacy (217 with Eylea) in the two studies COPERNICUS and GALILEO. In both studies, patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to either 2 mg Eylea administered every 4 weeks (2Q4) or the control group receiving sham injections every 4 weeks for a total of 6 injections.

After 6 monthly injections, patients received treatment only if they met pre-specified retreatment criteria, except for patients in the control group in the GALILEO study who continued to receive sham (control to control) until week 52. Starting from this timepoint all patients were offered treatment if they met pre-specified criteria.

Patient ages ranged from 22 to 89 years with a mean of 64 years.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA at week 24 compared to baseline.

Change in visual acuity at week 24 compared to baseline was a secondary efficacy variable in both COPERNICUS and GALILEO studies.

The difference between treatment groups was statistically significant in favour of Eylea in both studies. In both pivotal studies the maximal improvement in visual acuity has been achieved at month 3 with subsequent stabilisation of the effect on visual acuity and central retinal thickness until month 6. The statistically significant difference was maintained through week 52.

Detailed results from the analysis of both studies are shown in the Table and Figure below.

**Table 4:** Efficacy outcomes at week 24, week 52 and week 76/100 (Full Analysis Set with LOCF<sup>C)</sup> in COPERNICUS and GALILEO studies

Efficacy Outcomes	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Weeks		52 Weeks		100 Weeks		24 Weeks		52 Weeks		76 Weeks	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>E)</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>E,F)</sup> (n = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>G)</sup> (n = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (n = 103)
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA <sup>C)</sup> from baseline	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
Weighted difference <sup>A,B,E)</sup> (95% CI) p-value		44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p=0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p=0.0004
Mean change in BCVA as measured by ETDRS <sup>C)</sup> letter score from baseline (SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	1.5 (17.7)	13.0 (17.7)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)	6.2 (17.7)	13.7 (17.8)
Difference in LS mean <sup>A,C,D,E)</sup> (95% CI) p-value		21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 ( 6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p=0.0070

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 weeks minus control

B) Difference and confidence interval (CI) are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standard deviation

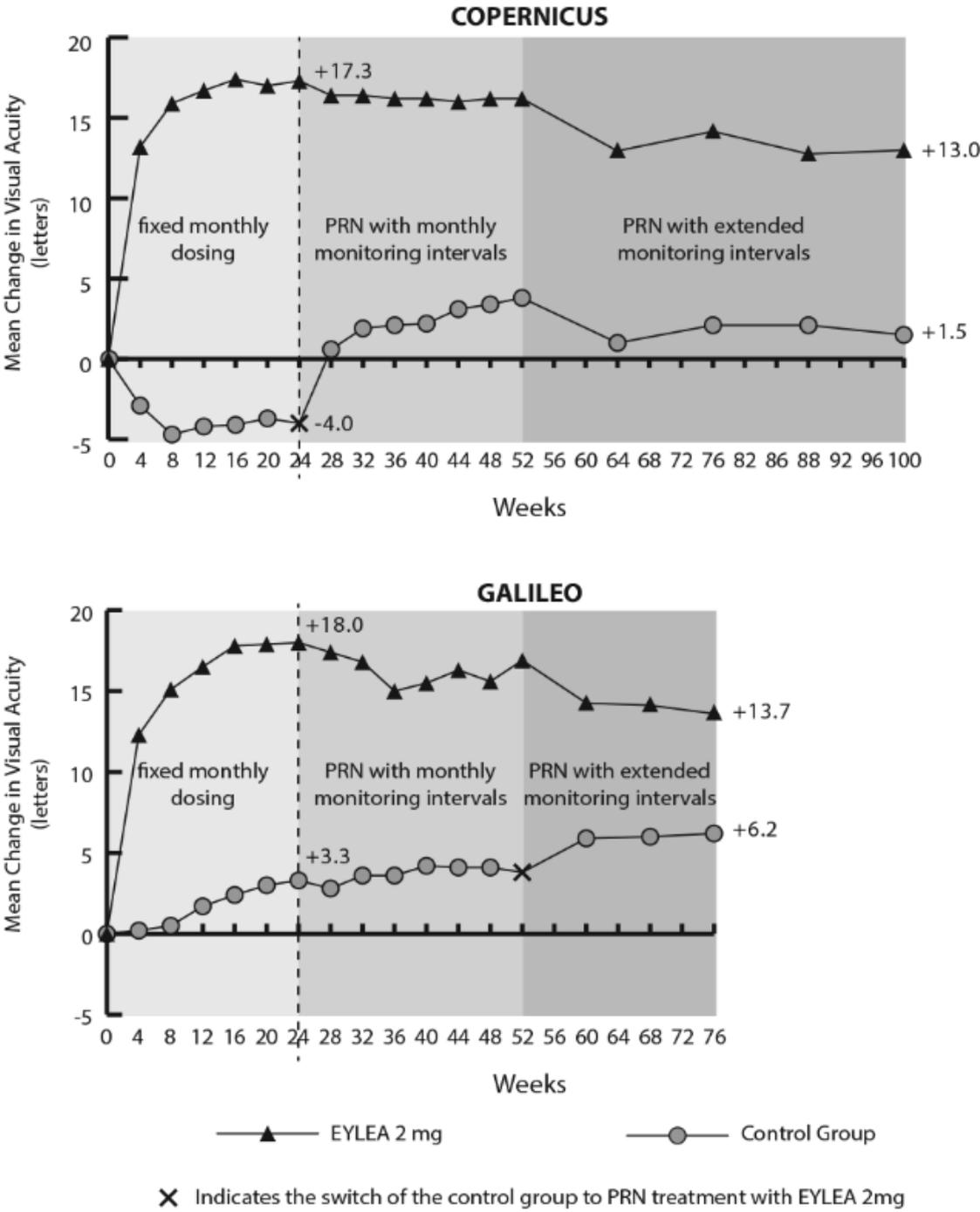
LS: Least square means derived from ANCOVA

D) LS mean difference and confidence interval based on an ANCOVA model with factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

E) In COPERNICUS study, control group patients could receive Eylea on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks during week 24 to week 52

F) In COPERNICUS study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks starting from Week 52 to Week 88<sup>G)</sup>  
In GALILEO study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis every 8 weeks starting from Week 52 to Week 68.

**Figure 2:** Mean change from baseline to week 52 in visual acuity by treatment group for the COPERNICUS and GALILEO studies (Full Analysis Set)



The proportion of perfused patients in the Eylea group was high in the GALILEO study at baseline (86.4%; n = 89). Perfusion at week 24 primary endpoint was 91.8% (n = 89). The patients were largely able to maintain their perfusion status until week 76 (84.3%; n = 75). The number of perfused patients that started on sham was 79.4% (n = 54) at baseline. Perfusion at week 24 primary endpoint was 85.5% (n = 47). Patients in the sham group were switched to Eylea according to pre-specified criteria at week 52, 83.7% (n = 41) were perfused at this time. The patients were able to maintain their perfusion status until week 76 (84.0%; n = 42).

The proportion of perfused patients in the Eylea group in the COPERNICUS study at baseline was 67.5% (n = 77). Perfusion at week 24 primary endpoint was 87.4%; (n = 90). After week 24, patients in the Eylea group were treated according to pre-specified criteria. At week 100 76.8 % (n = 76) of patients were perfused. The percentage of perfused patients that started on sham was 68.5% (n = 50) at baseline. Perfusion at week 24 primary endpoint was 58.6% (n = 34). Patients in the sham arm were eligible to receive Eylea from week 24. The proportion of perfused patients increased to 83.9% (n = 47) at week 52 and was largely maintained until week 100 (78%; n = 39).

The beneficial effect of Eylea treatment on visual function was similar in the baseline subgroups of perfused and non-perfused patients.

In combined data analysis of the GALILEO and COPERNICUS studies, Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). The magnitude of these changes was similar to that seen in published studies, which corresponded to a 15-letter gain in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

Treatment effects in all evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, retinal perfusion status, CRVO duration) in each study were in general consistent with the results in the overall populations.

#### Elderly population

In the CRVO studies, approximately 52% (112/217) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 18% (38/217) were 75 years of age or older.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Eylea in all subsets of the paediatric population in wet AMD and CRVO (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Eylea is administered directly into the vitreous to exert local effects in the eye.

#### Absorption / Distribution

Aflibercept is slowly absorbed from the eye into the systemic circulation after intravitreal administration and is predominately observed in the systemic circulation as an inactive, stable complex with VEGF; however only “free aflibercept” is able to bind endogenous VEGF.

In a pharmacokinetic sub-study in 6 patients with frequent sampling, maximum plasma concentrations of free aflibercept (systemic  $C_{max}$ ) were low, with a mean of approximately 0.02 microgram/ml (range 0 to 0.054) within 1 to 3 days after a 2 mg intravitreal injection, and were undetectable two weeks following dosage in almost all patients. Aflibercept does not accumulate in the plasma when administered intravitreally every 4 weeks.

The mean maximum plasma concentration of free aflibercept is approximately 50 to 500 times below the aflibercept concentration required to inhibit the biologic activity of systemic VEGF by 50% in animal models, in which blood pressure changes were observed after circulating levels of free aflibercept attained approximately 10 microgram/ml and returned to baseline when levels fell below approximately 1 microgram/ml. 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 (2.91 microgram/ml) in a study of healthy volunteers. Therefore, systemic pharmacodynamic effects such as blood pressure changes are unlikely.

These pharmacokinetic results were confirmed in a pharmacokinetic sub-study in patients with CRVO (mean  $C_{max}$  of free aflibercept in plasma 0.046 microgram/ml (range: 0 to 0.081 microgram/ml); undetectable concentrations reached within 1 week).

### Elimination

As Eylea is a protein-based therapeutic, no metabolism studies have been conducted.

Free aflibercept binds VEGF to form a stable, inert complex. As with other large proteins, both free and bound aflibercept are expected to be cleared by proteolytic catabolism.

### Renal impairment

No special studies in patients with renal impairment have been conducted with Eylea.

Pharmacokinetic analysis of patients in the VIEW2 study, of which 40% had renal impairment (24% mild, 15% moderate, and 1% severe), revealed no differences with respect to plasma concentrations of active drug after intravitreal administration every 4 or 8 weeks. Similar results were seen in patients with CRVO in the GALILEO study.

## **5.3 Preclinical safety data**

Effects in non-clinical studies on repeated dose toxicity were observed only at systemic exposures considered substantially in excess of the maximum human exposure after intravitreal administration at the intended clinical dose indicating little relevance to clinical use.

Erosions and ulcerations of the respiratory epithelium in nasal turbinates in monkeys treated with aflibercept intravitreally were observed at systemic exposures in excess of the maximum human exposure. The systemic exposure based on  $C_{max}$  and AUC for free aflibercept were approximately 200- and 700-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. At the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of 0.5 mg/eye in monkeys the systemic exposure was 42- and 56-fold higher based on  $C_{max}$  and AUC, respectively.

No studies have been conducted on the mutagenic or carcinogenic potential of aflibercept.

An effect of aflibercept on intrauterine development was shown in embryo-fetal development studies in pregnant rabbits with intravenous (3 to 60 mg/kg) as well as subcutaneous (0.1 to 1 mg/kg) administration. The maternal NOAEL was at the dose of 3 mg/kg or 1 mg/kg, respectively. A developmental NOAEL was not identified. At the 0.1 mg/kg dose, the systemic exposures based on  $C_{max}$  and cumulative AUC for free aflibercept were approximately 17- and 10-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg.

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. Based on  $C_{max}$  and AUC for free aflibercept observed at the 3 mg/kg intravenous dose, the systemic exposures were approximately 4,900-fold and 1,500-fold higher, respectively, than the exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. All changes were reversible.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Polysorbate 20

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (for pH adjustment)

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (for pH adjustment)

Sodium chloride  
Sucrose  
Water for injection

## **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

## **6.3 Shelf life**

2 years

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in its blister and in the outer carton in order to protect from light.

Prior to usage, the unopened blister of Eylea may be kept at room temperature (below 25°C) for up to 24 hours. After opening the blister, proceed under aseptic conditions.

## **6.5 Nature and contents of container**

90 microlitres of solution in pre-filled syringe (type I glass) marked with a black dosing line, with a plunger stopper (elastomeric rubber) and a Luer lock adaptor with a tip cap (elastomeric rubber). Pack size of 1.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

The pre-filled syringe is for single use only.

Do not open sterile pre-filled blister outside the clean administration room.

Since the pre-filled syringe contains more volume (90 microlitres) than the recommended dose (50 microlitres), a part of the volume contained in the syringe has to be discarded prior to the administration.

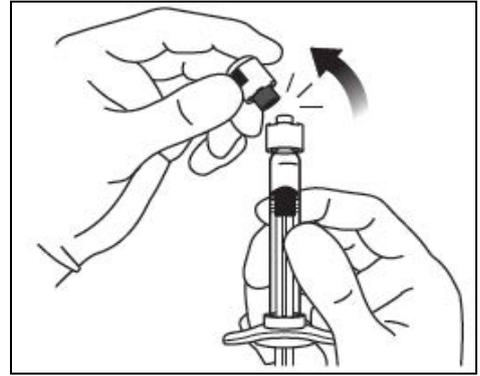
The solution should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or discolouration or any variation in physical appearance prior to administration. In the event of either being observed, discard the medicinal product.

For the intravitreal injection, a 30 G x ½ inch injection needle should be used.

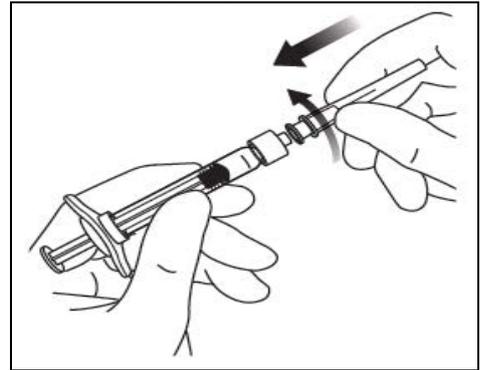
### ***Instructions for use of pre-filled syringe:***

1. When ready to administer Eylea, open the carton and remove the sterilised blister. Carefully peel open the blister ensuring the sterility of its contents. Keep the syringe in the sterile tray until you are ready for assembly.
2. Using aseptic technique, remove the syringe from the sterilised blister.

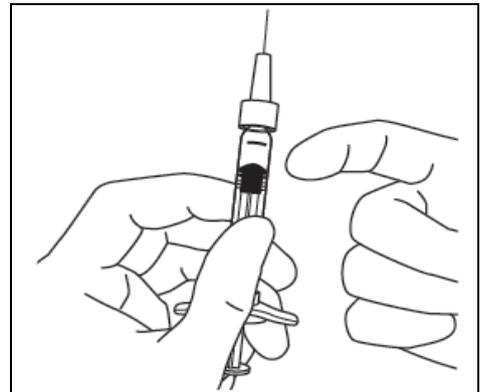
3. To remove the syringe cap, hold the syringe in one hand while using the other hand to grasp the syringe cap with the thumb and fore finger. Please note: Snap off (do not turn or twist) the syringe cap.



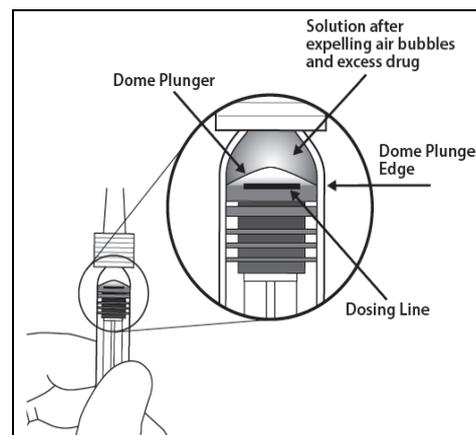
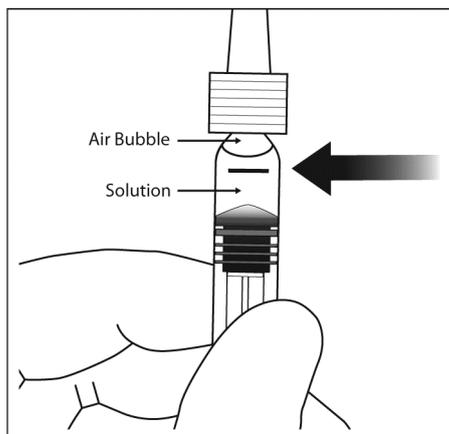
4. To avoid compromising the sterility of the product, do not pull back on the plunger.
5. Using aseptic technique, firmly twist the injection needle onto the Luer-lock syringe tip.



6. Remove the plastic needle shield.
7. 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.



8. To eliminate all bubbles and to expel excess medicinal product, slowly depress the plunger to align the cylindrical base of the dome plunger with the black dosing line on the syringe (equivalent to 50 microlitres).



9. The pre-filled syringe is for single use only.  
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germany

## 8. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/12/797/001

## 9. **DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 22 November 2012

## 10. **DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eylea 40 mg/ml solution for injection in a vial.

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml solution for injection contains 40 mg aflibercept\*.

Each vial contains 100 microlitres, equivalent to 4 mg aflibercept. This provides a usable amount to deliver a single dose of 50 microlitres containing 2 mg aflibercept.

\*Fusion protein consisting of portions of human VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) receptors 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary (CHO) K1 cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

The solution is a clear, colourless to pale yellow and iso-osmotic solution.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Eylea is indicated for adults for the treatment of

- neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) (see section 5.1).
- visual impairment due to macular oedema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) (see section 5.1).

### 4.2 Posology and method of administration

Eylea is for intravitreal injection only.

Eylea must only be administered by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections.

#### Posology

##### *wet AMD*

The recommended dose for Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent to 50 microlitres.

Eylea treatment is initiated with one injection per month for three consecutive doses, followed by one injection every two months. There is no requirement for monitoring between injections.

After the first 12 months of treatment with Eylea, the treatment interval may be extended based on visual and anatomic outcomes. In this case the schedule for monitoring should be determined by the treating physician and may be more frequent than the schedule of injections.

#### *Macular Oedema secondary to CRVO*

The recommended dose for Eylea is 2 mg aflibercept equivalent to 50 microlitres.

After the initial injection, treatment is given monthly. The interval between two doses should not be shorter than one month.

If there is no improvement in visual and anatomic outcomes over the course of the first three injections, continued treatment is not recommended.

Monthly treatment continues until visual and anatomic outcomes are stable for three monthly assessments. Thereafter the need for continued treatment should be reconsidered.

If necessary, treatment may be continued with gradually increasing treatment intervals to maintain a stable visual and anatomic outcome. If treatment has been discontinued, visual and anatomic outcomes should be monitored and treatment should be resumed if these deteriorate.

Usually, monitoring should be done at the injection visits. During treatment interval extension through to completion of therapy, the monitoring schedule should be determined by the treating physician based on the individual patient's response and may be more frequent than the schedule of injections.

#### Special populations

##### *Hepatic and/or renal impairment*

No specific studies in patients with hepatic and/or renal impairment were conducted with Eylea.

Available data do not suggest a need for a dose adjustment with Eylea in these patients (see section 5.2).

##### *Elderly population*

No special considerations are needed.

##### *Paediatric population*

Safety and efficacy have not been established in children and adolescents. There is no relevant use of Eylea in the paediatric population in the indications wet AMD and CRVO.

#### Method of administration

Intravitreal injections must be carried out according to medical standards and applicable guidelines by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections. In general, adequate anaesthesia and asepsis, including topical broad spectrum microbicide (e.g. povidone iodine applied to the periocular skin, eyelid and ocular surface), have to be ensured. Surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent) are recommended.

The injection needle should be inserted 3.5-4.0 mm posterior to the limbus into the vitreous cavity, avoiding the horizontal meridian and aiming towards the centre of the globe. The injection volume of 0.05 ml is then delivered; a different scleral site should be used for subsequent injections.

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, sterile equipment for paracentesis should be available.

Following intravitreal injection patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis (e.g. eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay.

Each vial should only be used for the treatment of a single eye.

The vial contains more than the recommended dose of 2 mg aflibercept. The extractable volume of the vial (100 microlitres) is not to be used in total. The excess volume should be expelled before injecting. Injecting the entire volume could result in overdose. To expel the air bubble along with excess medicinal product, slowly depress the plunger to align the cylindrical base of the dome plunger with the black dosing line on the syringe (equivalent to 50 microlitres i.e. 2 mg aflibercept).

After injection any unused product must be discarded.

For handling of the medicinal product, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance aflibercept or to any of the excipients listed in section 6.1.  
Active or suspected ocular or periocular infection.  
Active severe intraocular inflammation.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Endophthalmitis

Intravitreal injections, including those with aflibercept, have been associated with endophthalmitis (see section 4.8). Proper aseptic injection techniques must always be used when administering Eylea. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis without delay, and these should be managed appropriately.

#### Increase in intraocular pressure

Increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of intravitreal injection, including those with Eylea (see section 4.8). Special precaution is needed in patients with poorly controlled glaucoma (do not inject Eylea while the intraocular pressure is  $\geq 30$  mmHg). In all cases, both the intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head must therefore be monitored and managed appropriately.

#### Immunogenicity

As this is a therapeutic protein, there is a potential for immunogenicity with Eylea (see section 4.8). Patients should be instructed to report any signs or symptoms of intraocular inflammation, e.g. pain, photophobia, or redness, which may be a clinical sign attributable to hypersensitivity.

#### Systemic effects

Systemic adverse events including non-ocular haemorrhages and arterial thromboembolic events have been reported following intravitreal injection of VEGF inhibitors, and there is a theoretical risk that these may relate to VEGF inhibition.

#### Other

As with other intravitreal anti-VEGF treatments for AMD and CRVO the following also applies:

- The safety and efficacy of Eylea therapy administered to both eyes concurrently have not been systematically studied.
- Risk factors associated with the development of a retinal pigment epithelial tear after anti-VEGF therapy for wet AMD, include a large and/or high pigment epithelial retinal detachment. When initiating Eylea therapy, caution should be used in patients with these risk factors for retinal pigment epithelial tears.

- Treatment should be withheld in patients with rhegmatogenous retinal detachment or stage 3 or 4 macular holes.
- In the event of a retinal break the dose should be withheld and treatment should not be resumed until the break is adequately repaired.
- The dose should be withheld and treatment should not be resumed earlier than the next scheduled treatment in the event of:
  - a decrease in best-corrected visual acuity (BCVA) of  $\geq 30$  letters compared with the last assessment of visual acuity;
  - a subretinal haemorrhage involving the centre of the fovea, or, if the size of the haemorrhage is  $\geq 50\%$ , of the total lesion area.
- The dose should be withheld within the previous or next 28 days in the event of a performed or planned intraocular surgery.
- Eylea should not be used in pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus (see section 4.6).
- Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of aflibercept (see section 4.6).
- There is limited experience with treatment of patients with ischemic, chronic CRVO. In patients presenting with clinical signs of irreversible ischemic visual function loss, the treatment is not recommended.
- There is limited clinical data with Eylea in patients with diabetic retinopathy.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed.

Adjunctive use of verteporfin photodynamic therapy (PDT) and Eylea has not been studied, therefore, a safety profile is not established.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of aflibercept (see section 4.4).

##### Pregnancy

There are no data on the use of aflibercept in pregnant women.

Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity (see section 5.3).

Although the systemic exposure after ocular administration is very low, Eylea should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

##### Breastfeeding

It is unknown whether aflibercept is excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

Eylea is not recommended during breastfeeding. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to abstain from Eylea therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

## Fertility

Results from animal studies with high systemic exposure indicate that aflibercept can impair male and female fertility (see section 5.3). Such effects are not expected after ocular administration with very low systemic exposure.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Injection with Eylea has minor influence on the ability to drive and use machines due to possible temporary visual disturbances associated either with the injection or the eye examination. Patients should not drive or use machines until their visual function has recovered sufficiently.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

#### *wet AMD*

A total of 1,824 patients constituted the safety population in the two phase 3 studies with up to 96 weeks of exposure to Eylea, of which 1,223 patients were treated with the 2 mg dose.

Serious adverse reactions related to the injection procedure have occurred in less than 1 in 1,000 intravitreal injections with Eylea and included endophthalmitis, traumatic cataract and transient increased intraocular pressure (see section 4.4).

The most common adverse reactions (in at least 5% of patients treated with Eylea) were conjunctival haemorrhage (26.7%), eye pain (10.3%), vitreous detachment (8.4%), cataract (7.9%), vitreous floaters (7.6%) and increased intraocular pressure (7.2%).

#### *Macular Oedema secondary to CRVO*

A total of 317 patients treated with at least one dose of Eylea constituted the safety population in the two phase III studies with up to 100 weeks exposure.

Serious adverse reactions related to the injection procedure occurred in 3 out of 2,728 intravitreal injections with Eylea and included endophthalmitis (see section 4.4), cataract and vitreous detachment.

The most common adverse reactions (in at least 5% of patients treated with Eylea) were conjunctival haemorrhage (15.8%), increased intraocular pressure (12.9%), eye pain (12.6%), vitreous detachment (6.9%), vitreous floaters (5.7%), increased lacrimation (5.0%) and ocular hyperemia (5.0%).

### Tabulated list of adverse reactions

The safety data described below include all adverse reactions from the wet AMD and/or CRVO phase III studies with a reasonable possibility of causality to the injection procedure or medicinal product.

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency using the following convention:

Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

**Table 1:** Adverse drug reactions reported in the wet AMD and CRVO phase III studies

<b>System Organ Class</b>	<b>Very common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>
<b>Immune system disorders</b>			Hypersensitivity***	
<b>Eye disorders</b>	Conjunctival haemorrhage, Eye pain	Retinal pigment epithelium tear*, Detachment of the retinal pigment epithelium*, Retinal degeneration, Vitreous haemorrhage, Cataract, Cataract nuclear, Cataract subcapsular, Corneal erosion, Corneal abrasion, Intraocular pressure increased, Vision blurred, Vitreous floaters, Corneal oedema, Vitreous detachment, Injection site pain, Foreign body sensation in eyes, Lacrimation increased, Eyelid oedema, Injection site haemorrhage, Conjunctival hyperaemia, Ocular hyperaemia	Endophthalmitis**, Retinal detachment, Retinal tear, Iritis, Iridocyclitis, Cataract cortical, Lenticular opacities, Corneal epithelium defect, Injection site irritation, Abnormal sensation in eye, Eyelid irritation Anterior chamber flare,	Vitritis Uveitis, Hypopyon

\* Conditions known to be associated with wet AMD. Observed in the wet AMD studies only.

\*\* Culture positive and culture negative endophthalmitis

\*\*\* including allergic reactions

#### *Description of selected adverse reactions*

In the wet AMD phase III studies, there was an increased incidence of conjunctival haemorrhage in patients receiving anti-thrombotic agents. This increased incidence was comparable between patients treated with ranibizumab and Eylea.

Arterial thromboembolic events (ATEs) are adverse events potentially related to systemic VEGF inhibition. There is a theoretical risk of arterial thromboembolic events following intravitreal use of VEGF inhibitors.

ATEs, as defined by Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) criteria, include nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or vascular death (including deaths of unknown cause). The incidence in the phase 3 wet AMD studies (VIEW1 and VIEW2) during the 96 weeks study duration was 3.3% (60 out of 1,824) in the combined group of patients treated with Eylea compared with 3.2% (19 out of 595) in patients treated with ranibizumab (see section 5.1).

The incidence of ATEs in the CRVO studies (GALILEO and COPERNICUS) during the 76/100 weeks study duration was 0.6% (2 out of 317) in patients treated with at least one dose of Eylea compared to 1.4% (2 out of 142) in the group of patients receiving only sham treatment.

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with Eylea.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions **via the national reporting system listed in Appendix V\***.

### **4.9 Overdose**

In clinical trials doses of up to 4 mg in monthly intervals have been used and isolated cases of overdoses with 8 mg occurred.

Overdosing with increased injection volume may increase intraocular pressure. Therefore, in case of overdose intraocular pressure should be monitored and if deemed necessary by the treating physician, adequate treatment should be initiated.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals / Antineovascularisation agents  
ATC code: S01LA05

Aflibercept is a recombinant fusion protein consisting of portions of human VEGF receptor 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1.

Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary (CHO) K1 cells by recombinant DNA technology.

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

#### 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 potent 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. Excessive activation of these receptors by VEGF-A can result in pathological neovascularisation and excessive vascular permeability. PlGF can synergize with VEGF-A in these processes, and is also known to promote leucocyte infiltration and vascular inflammation.

#### Pharmacodynamic effects

##### *wet AMD*

Wet AMD is characterised by pathological choroidal neovascularisation (CNV). Leakage of blood and fluid from CNV may cause retinal thickening or oedema and/or sub-/intra-retinal haemorrhage, resulting in loss of visual acuity.

In patients treated with Eylea (one injection per month for three consecutive months, followed by one injection every 2 months), retinal thickness decreased soon after treatment initiation, and the mean CNV lesion size was reduced, consistent with the results seen with ranibizumab 0.5 mg every month.

In the VIEW1 study there were mean decreases in retinal thickness on optical coherence tomography (OCT) (-130 and -129 microns at week 52 for the Eylea 2 mg every two months and ranibizumab 0.5 mg every month study groups, respectively). Also at the 52 week time point, in the VIEW2 study there were mean decreases in retinal thickness on OCT (-149 and -139 microns for the Eylea 2 mg every two months and ranibizumab 0.5 mg every month study groups, respectively).

The reduction of CNV size and reduction in retinal thickness were generally maintained in the second year of the studies.

#### *Macular Oedema secondary to CRVO*

In CRVO retinal ischaemia occurs and signals the release of VEGF which in turn destabilises the tight junctions and promotes endothelial cell proliferation. Up-regulation of VEGF is associated with the breakdown of the blood retina barrier and this increased vascular permeability results in retinal oedema, stimulation of endothelial cell growth and neovascularisation.

In patients treated with Eylea (one injection every month for six months) there was consistent, rapid and robust response in morphology (central retinal thickness [CRT] as assessed by OCT). Improvements in mean CRT were maintained through week 24.

Retinal thickness on OCT at week 24 compared to baseline was a secondary efficacy variable in both COPERNICUS and GALILEO study. In both studies, the mean change in retinal thickness from baseline to week 24 was statistically significant favouring Eylea.

**Table 2:** Pharmacodynamic parameter at week 24, week 52 and week 76/100 (Full Analysis Set with LOCF) in COPERNICUS and GALILEO studies

Efficacy Outcomes	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Weeks		52 Weeks		100 Weeks		24 Weeks		52 Weeks		76 Weeks	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>C)</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>C,D)</sup> (n = 65)	Eylea <sup>D)</sup> 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>E)</sup> (n = 67)	Eylea <sup>E)</sup> 2 mg (n = 103)
Mean change in retinal thickness from baseline	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Difference in LS mean <sup>A,B,C)</sup> (95% CI)		-312 (-389, -234)		-28 (-121, 64)		-45 (-142, 53)		-239 (-286, -193)		-167 (-217, -118)		-44 (-99, 10)
p-value		p < 0.0001		p = 0.5460		p=0.3661		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.1122

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 minus control

B) LS: Least square mean difference and confidence interval (CI) based on an ANCOVA model with baseline value as covariate and factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

C) In COPERNICUS study, control group patients could receive Eylea on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks during week 24 to week 52

D) In COPERNICUS study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks starting from Week 52 to Week 88

E) In GALILEO study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis every 8 weeks starting from Week 52 to Week 68.

## Clinical efficacy and safety

### *wet AMD*

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, active-controlled studies in patients with wet AMD. A total of 2,412 patients were treated and evaluable for efficacy (1,817 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 at 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administered at 2 mg every 4 weeks (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administered at 0.5 mg every 4 weeks (Eylea 0.5Q4); and
- 4) ranibizumab administered at 0.5 mg every 4 weeks (ranibizumab 0.5Q4).

Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years.

In the second year of the studies, patients continued to receive the dosage strength to which they were initially randomised but on a modified dosing schedule guided by assessment of visual and anatomic outcomes with a protocol-defined maximum dosing interval of 12 weeks.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients in the Per Protocol Set who maintained vision, defined as losing fewer than 15 letters of visual acuity at week 52 compared to baseline.

In the VIEW1 study, at week 52, 95.1% of patients in the Eylea 2Q8 treatment group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. Eylea treatment was shown to be non-inferior and clinically equivalent to the ranibizumab 0.5Q4 group.

In the VIEW2 study, at week 52, 95.6% of patients in the Eylea 2Q8 treatment group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. Eylea treatment was shown to be non-inferior and clinically equivalent to the ranibizumab 0.5Q4 group.

Detailed results from the combined analysis of both studies are shown in the Table and Figure below.

**Table 3:** Efficacy outcomes at week 52 (primary analysis) and week 96; combined data from the VIEW1 and VIEW2 studies<sup>B)</sup>

Efficacy Outcome	Eylea 2Q8 <sup>E)</sup> (Eylea 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses) (n = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0.5 mg every 4 weeks) (n = 595)	
	Week 52	Week 96 <sup>G)</sup>	Week 52	Week 96 <sup>G)</sup>
Mean number of injections from baseline	7.6	11.2	12.3	16.5
Mean number of injections during second year (Week 52 to 96)		4.2		4.7
Proportion of patients with maintained visual acuity (< 15 letters of BCVA <sup>A)</sup> loss) (Per Protocol Set)	95.33% <sup>B)</sup>	92.42%	94.42% <sup>B)</sup>	91.60%
Difference <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	0.9% (-1.7, 3.5) <sup>F)</sup>	0.8% (-2.3, 3.8) <sup>F)</sup>		
Mean change in BCVA as measured by ETDRS <sup>A)</sup> letter score from baseline	8.40	7.62	8.74	7.89
Difference in LS <sup>A)</sup> mean change (ETDRS letters) <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
Proportion of patients who gained at least 15 letters of vision from baseline	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
Difference <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Least square means derived from ANCOVA

B) Full Analysis Set (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) for all analyses except proportion of patients with maintained visual acuity at week 52 which is Per Protocol Set (PPS)

C) The difference is the value of the Eylea group minus the value of the ranibizumab group. A positive value favours Eylea.

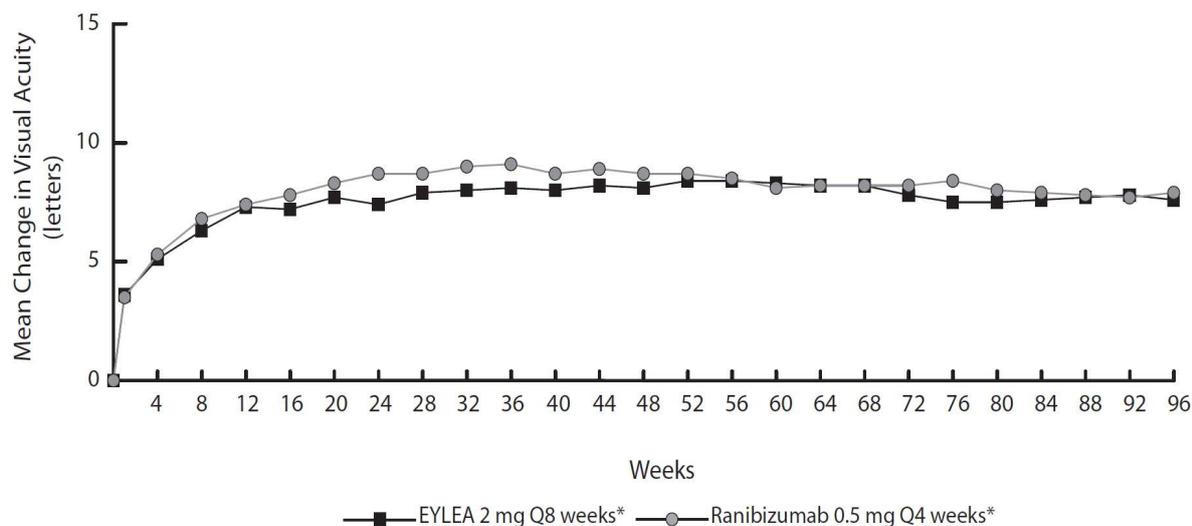
D) Confidence interval (CI) calculated by normal approximation

E) After treatment initiation with three monthly doses

F) A confidence interval lying entirely above -10% indicates a non-inferiority of Eylea to ranibizumab

G) Beginning at week 52, all groups were treated using a modified quarterly treatment paradigm where patients could be dosed as frequently as every 4 weeks but not less frequently than every 12 weeks based upon pre-specified retreatment criteria

**Figure 1.** Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 96 for the Combined Data from the View1 and View2 Studies



\*) From Baseline to Week 52, Eylea was dosed every 8 weeks following 3 initial monthly doses. From Baseline to Week 52, ranibizumab 0.5 mg was dosed every 4 weeks. Beginning at Week 52, all groups were treated using a modified quarterly treatment paradigm where patients could be dosed as frequently as every 4 weeks but not less frequently than every 12 weeks based upon pre-specified retreatment criteria.

The proportion of patients at week 96 gaining at least 15 letters from baseline was 33.44% in the Eylea 2Q8 group, and 31.60% in the ranibizumab 0.5Q4 group.

In combined data analysis of the VIEW1 and VIEW2 studies Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). The magnitude of these changes was similar to that seen in published studies, which corresponded to a 15-letter gain in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

No clinically meaningful differences were found between Eylea and the reference product ranibizumab in changes of NEI VFQ-25 total score and subscales (near activities, distance activities, and vision-specific dependency) at week 52 from baseline.

Decreases in mean CNV area were evident in all dose groups in both studies.

Efficacy results in all evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, lesion type, lesion size) in each study and in the combined analysis were consistent with the results in the overall populations.

In the second year of the studies, efficacy was generally maintained through the last assessment at week 96.

In the second year of the studies, 2-4% of patients required all injections on a monthly basis, and a third of patients required at least one injection with a treatment interval of only one month.

#### Elderly Population

In the clinical studies, approximately 89% (1,616/1,817) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older and approximately 63% (1,139/1,817) were 75 years of age or older.

### *Macular Oedema secondary to CRVO*

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, sham-controlled studies in patients with macular oedema secondary to CRVO. A total of 358 patients were treated and evaluable for efficacy (217 with Eylea) in the two studies COPERNICUS and GALILEO. In both studies, patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to either 2 mg Eylea administered every 4 weeks (2Q4) or the control group receiving sham injections every 4 weeks for a total of 6 injections.

After 6 monthly injections, patients received treatment only if they met pre-specified retreatment criteria, except for patients in the control group in the GALILEO study who continued to receive sham (control to control) until week 52. Starting from this timepoint all patients were offered treatment if they met pre-specified criteria.

Patient ages ranged from 22 to 89 years with a mean of 64 years.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA at week 24 compared to baseline.

Change in visual acuity at week 24 compared to baseline was a secondary efficacy variable in both COPERNICUS and GALILEO studies.

The difference between treatment groups was statistically significant in favour of Eylea in both studies. In both pivotal studies the maximal improvement in visual acuity has been achieved at month 3 with subsequent stabilisation of the effect on visual acuity and central retinal thickness until month 6. The statistically significant difference was maintained through week 52.

Detailed results from the analysis of both studies are shown in the Table and Figure below.

**Table 4:** Efficacy outcomes at week 24, week 52 and week 76/100 (Full Analysis Set with LOCF<sup>C</sup>) in COPERNICUS and GALILEO studies

Efficacy Outcomes	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Weeks		52 Weeks		100 Weeks		24 Weeks		52 Weeks		76 Weeks	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>E</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>E,F</sup> (n = 73)	Eylea <sup>F</sup> 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>G</sup> (n = 68)	Eylea <sup>G</sup> 2 mg (n = 103)
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA <sup>C</sup> from baseline	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
Weighted difference <sup>A,B,E</sup> (95% CI)		44.8% (33.0, 56.6)		25.9% (11.8, 40.1)		26.7% (13.1, 40.3)		38.3% (24.4, 52.1)		27.9% (13.0, 42.7)		28.0% (13.3, 42.6)
p-value		p < 0.0001		p = 0.0006		p=0.0003		p < 0.0001		p = 0.0004		p=0.0004
Mean change in BCVA as measured by ETDRS <sup>C</sup> letter score from baseline (SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	1.5 (17.7)	13.0 (17.7)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)	6.2 (17.7)	13.7 (17.8)
Difference in LS mean <sup>A,C,D,E</sup> (95% CI)		21.7 (17.4, 26.0)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 ( 6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)
p-value		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.0070

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 weeks minus control

B) Difference and confidence interval (CI) are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standard deviation

LS: Least square means derived from ANCOVA

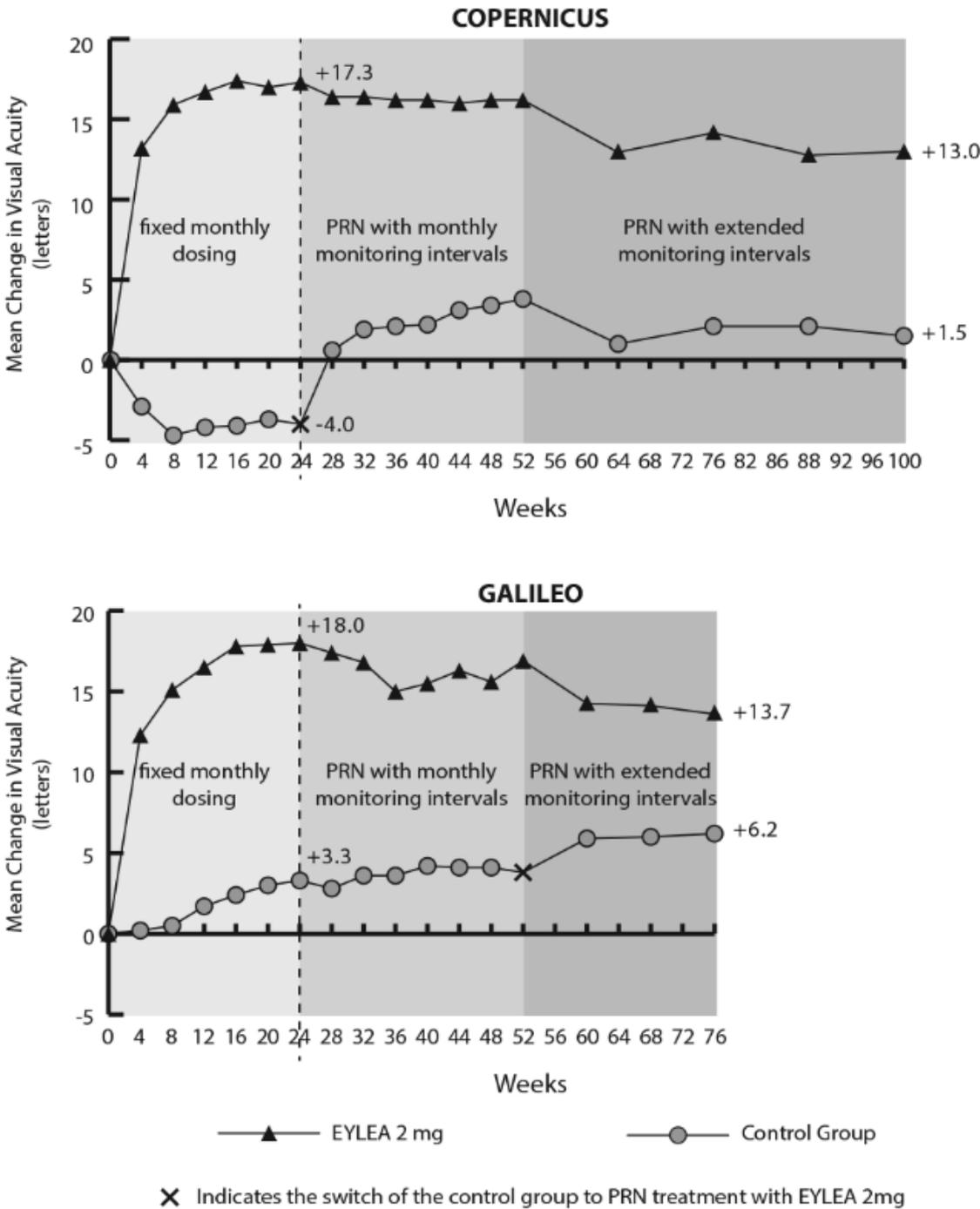
D) LS mean difference and confidence interval based on an ANCOVA model with factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

E) In COPERNICUS study, control group patients could receive Eylea on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks during week 24 to week 52

F) In COPERNICUS study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks starting from Week 52 to Week 88

G) In GALILEO study, both control group and Eylea 2mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis every 8 weeks starting from Week 52 to Week 68.

**Figure 2:** Mean change from baseline to week 52 in visual acuity by treatment group for the COPERNICUS and GALILEO studies (Full Analysis Set)



The proportion of perfused patients in the Eylea group was high in the GALILEO study at baseline (86.4%; n = 89). Perfusion at week 24 primary endpoint was 91.8% (n = 89). The patients were largely able to maintain their perfusion status until week 76 (84.3%; n = 75). The number of perfused patients that started on sham was 79.4% (n = 54) at baseline. Perfusion at week 24 primary endpoint was 85.5% (n = 47). Patients in the sham group were switched to Eylea according to pre-specified criteria at week 52, 83.7% (n = 41) were perfused at this time. The patients were able to maintain their perfusion status until week 76 (84.0%; n = 42).

The proportion of perfused patients in the Eylea group in the COPERNICUS study at baseline was 67.5% (n = 77). Perfusion at week 24 primary endpoint was 87.4%; (n = 90). After week 24, patients in the Eylea group were treated according to pre-specified criteria. At week 100 76.8 % (n = 76) of patients were perfused. The percentage of perfused patients that started on sham was 68.5% (n = 50) at baseline. Perfusion at week 24 primary endpoint was 58.6% (n = 34). Patients in the sham arm were eligible to receive Eylea from week 24. The proportion of perfused patients increased to 83.9% (n = 47) at week 52 and was largely maintained until week 100 (78%; n = 39).

The beneficial effect of Eylea treatment on visual function was similar in the baseline subgroups of perfused and non-perfused patients.

In combined data analysis of the GALILEO and COPERNICUS studies, Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). The magnitude of these changes was similar to that seen in published studies, which corresponded to a 15-letter gain in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

Treatment effects in all evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, retinal perfusion status, CRVO duration) in each study were in general consistent with the results in the overall populations.

#### Elderly population

In the CRVO studies, approximately 52% (112/217) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 18% (38/217) were 75 years of age or older.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Eylea in all subsets of the paediatric population in wet AMD and CRVO (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Eylea is administered directly into the vitreous to exert local effects in the eye.

#### Absorption / Distribution

Aflibercept is slowly absorbed from the eye into the systemic circulation after intravitreal administration and is predominately observed in the systemic circulation as an inactive, stable complex with VEGF; however only “free aflibercept” is able to bind endogenous VEGF.

In a pharmacokinetic sub-study in 6 patients with frequent sampling, maximum plasma concentrations of free aflibercept (systemic  $C_{max}$ ) were low, with a mean of approximately 0.02 microgram/ml (range 0 to 0.054) within 1 to 3 days after a 2 mg intravitreal injection, and were undetectable two weeks following dosage in almost all patients. Aflibercept does not accumulate in the plasma when administered intravitreally every 4 weeks.

The mean maximum plasma concentration of free aflibercept is approximately 50 to 500 times below the aflibercept concentration required to inhibit the biologic activity of systemic VEGF by 50% in animal models, in which blood pressure changes were observed after circulating levels of free aflibercept attained approximately 10 microgram/ml and returned to baseline when levels fell below approximately 1 microgram/ml. 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 (2.91 microgram/ml) in a study of healthy volunteers. Therefore, systemic pharmacodynamic effects such as blood pressure changes are unlikely.

These pharmacokinetic results were confirmed in a pharmacokinetic sub-study in patients with CRVO (mean  $C_{max}$  of free aflibercept in plasma 0.046 microgram/ml (range: 0 to 0.081 microgram/mL); undetectable concentrations reached within 1 week).

### Elimination

As Eylea is a protein-based therapeutic, no metabolism studies have been conducted.

Free aflibercept binds VEGF to form a stable, inert complex. As with other large proteins, both free and bound aflibercept are expected to be cleared by proteolytic catabolism.

### Renal impairment

No special studies in patients with renal impairment were conducted with Eylea.

Pharmacokinetic analysis of patients in the VIEW2 study, of which 40% had renal impairment (24% mild, 15% moderate, and 1% severe), revealed no differences with respect to plasma concentrations of active drug after intravitreal administration every 4 or 8 weeks.

Similar results were seen in patients with CRVO in the GALILEO study.

## **5.3 Preclinical safety data**

Effects in non-clinical studies on repeated dose toxicity were observed only at systemic exposures considered substantially in excess of the maximum human exposure after intravitreal administration at the intended clinical dose indicating little relevance to clinical use.

Erosions and ulcerations of the respiratory epithelium in nasal turbinates in monkeys treated with aflibercept intravitreally were observed at systemic exposures in excess of the maximum human exposure. The systemic exposure based on  $C_{max}$  and AUC for free aflibercept were approximately 200- and 700-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. At the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of 0.5 mg/eye in monkeys the systemic exposure was 42- and 56-fold higher based on  $C_{max}$  and AUC, respectively.

No studies have been conducted on the mutagenic or carcinogenic potential of aflibercept.

An effect of aflibercept on intrauterine development was shown in embryo-fetal development studies in pregnant rabbits with intravenous (3 to 60 mg/kg) as well as subcutaneous (0.1 to 1 mg/kg) administration. The maternal NOAEL was at the dose of 3 mg/kg or 1 mg/kg, respectively. A developmental NOAEL was not identified. At the 0.1 mg/kg dose, the systemic exposures based on  $C_{max}$  and cumulative AUC for free aflibercept were approximately 17- and 10-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg.

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. Based on  $C_{max}$  and AUC for free aflibercept observed at the 3 mg/kg intravenous dose, the systemic exposures were approximately 4,900-fold and 1,500-fold higher, respectively, than the exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. All changes were reversible.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Polysorbate 20

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (for pH adjustment)

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (for pH adjustment)  
Sodium chloride  
Sucrose  
Water for injection

## 6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

## 6.3 Shelf life

2 years

## 6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).  
Do not freeze.  
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Prior to usage, the unopened vial of Eylea may be kept at room temperature (below 25°C) for up to 24 hours. After opening the vial, proceed under aseptic conditions.

## 6.5 Nature and contents of container

100 microlitres of solution in a vial (type I glass) with a stopper (elastomeric rubber), and an 18 G filter needle. Pack size of 1.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

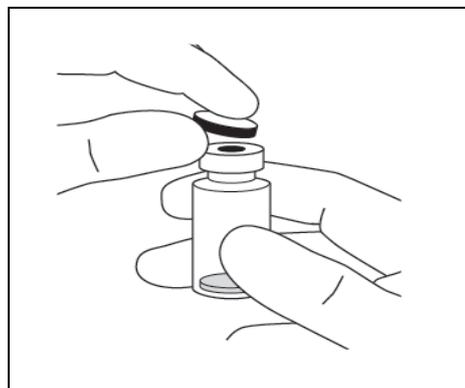
The vial is for single use only.  
Since the vial contains more volume (100 microlitres) than the recommended dose (50 microlitres), a part of the volume contained in the vial has to be discarded prior to the administration.

The solution should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or discolouration or any variation in physical appearance prior to administration. In the event of either being observed, discard the medicinal product.

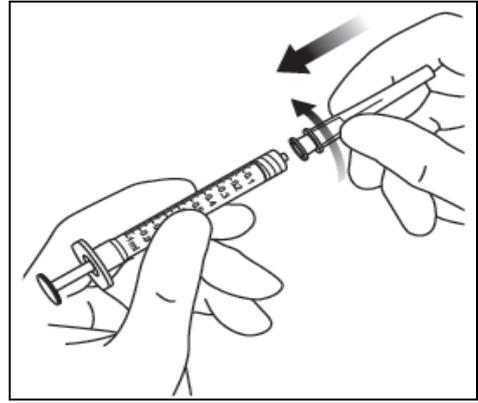
For the intravitreal injection, a 30 G x ½ inch injection needle should be used.

### *Instructions for use of vials:*

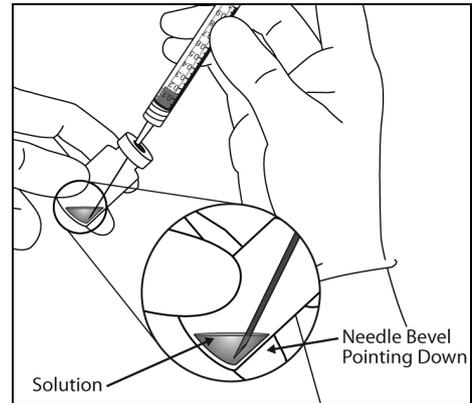
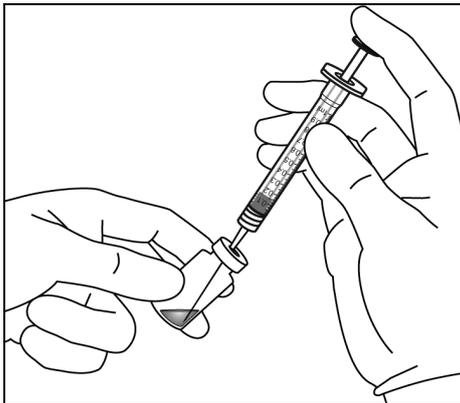
1. Remove the plastic cap and disinfect the outer part of the rubber stopper of the vial.



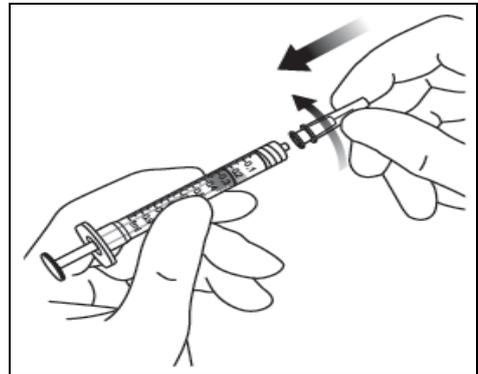
2. Attach the 18 G, 5-micron filter needle supplied in the carton to a 1-ml sterile, Luer-lock syringe.



3. Push the filter needle into the centre of the vial stopper until the needle is completely inserted into the vial and the tip touches the bottom or bottom edge of the vial.
4. 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. To deter the introduction of air, ensure the bevel of the filter needle is submerged into the liquid. Continue to tilt the vial during withdrawal keeping the bevel of the filter needle submerged in the liquid.

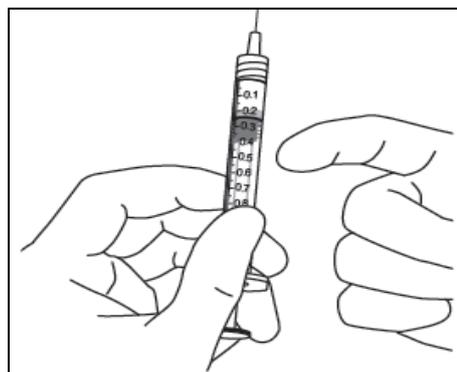


5. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
6. Remove the filter needle and properly dispose of it.  
Note: Filter needle is not to be used for intravitreal injection.
7. Using aseptic technique, firmly twist a 30 G x ½ inch injection needle to the Luer-lock syringe tip.

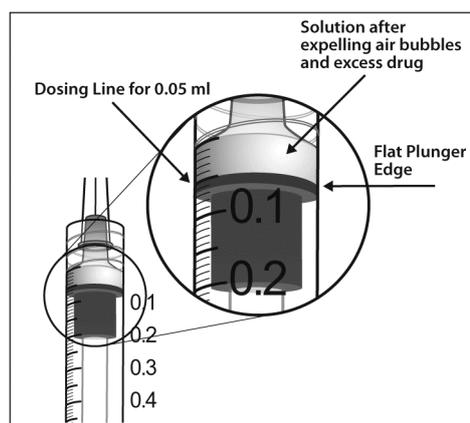
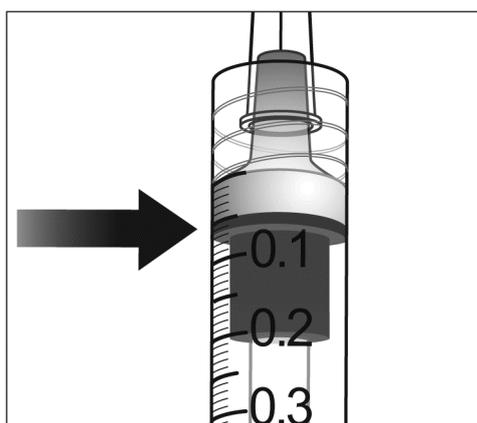


8. When ready to administer Eylea, remove the plastic needle shield.

9. 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.



10. Eliminate all bubbles and expel excess drug by slowly depressing the plunger so that the plunger tip aligns with the line that marks 0.05 ml on the syringe.



11. The vials are for single use only.  
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germany

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/797/002

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 November 2012

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

添付資料 I

製品概要

本医薬品は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングにより、新しい安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は副作用が疑われるもの全てについて報告するよう求められている。報告手順については、4.8項参照すること。

### 1. 医薬品の名称

Eylea 40mg/mL 注射液 プレフィルドシリンジ入り

### 2. 組成（成分及び含量）

注射液1mL中、アフリベルセプト40mgを含有する\*。

プレフィルドシリンジ1本には90 $\mu$ L（アフリベルセプトとして3.6mg）の注射液が充填されている。プレフィルドシリンジ1本から1回の投与量である50 $\mu$ L（アフリベルセプトとして2mg）が使用できる。

\*ヒトVEGF（血管内皮増殖因子）受容体1及び2の細胞外ドメイン領域をヒトIgG1のFc領域に結合した組換え融合たん白質であり、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）K1細胞内で産生される。

添加物の詳細については、6.1項参照。

### 3. 剤型

注射液（注射）

無色～微黄色澄明の等張溶液

### 4. 臨床的特徴

#### 4.1 効能・効果

本剤は以下を有する成人の治療に用いられる：

- 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）（5.1項参照）
- 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）を伴う黄斑浮腫による視力障害（5.1項参照）

#### 4.2 用法・用量及び投与方法

硝子体内投与に限る。

硝子体内投与に関する十分な経験・資格を有する医師のみが投与すること。

#### 用法・用量

##### 滲出型AMD

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（50 $\mu$ L）である。

月1回、連続3回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。それぞれの投与の間にモニタリングは不要である。

投与開始から12ヵ月を超えれば、視力及び形態学的検査結果により投与間隔を延長することができるが、延長する場合は担当医がモニタリングのスケジュールを決定すること。モニタリングの頻度は投与スケジュールより多くなる可能性がある。

### CRVOを伴う黄斑浮腫

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として50 $\mu$ L）である。

初回投与後は1ヵ月ごとに1回投与し、それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。

最初の3回を投与しても視力及び形態学的検査結果に改善がみられない場合、継続投与は推奨されない。

1ヵ月ごとの投与は、月1回の視力及び形態学的検査結果で安定した評価が3回得られるまで継続する。その後は、投与継続の必要性について再度検討すること。

必要に応じて、安定した視力及び形態学的反応を維持するために投与間隔を徐々に延長しながら投与を継続することができる。投与を中止した場合は、（中止後の）視力及び形態学的検査結果をモニタリングし、症状が悪化した場合には投与を再開すること。

モニタリングは、通常、投与のために来院した際に行う。治療継続中で投与間隔を延長している場合は、担当医師が個々の患者の反応に応じて、モニタリングのスケジュールを決めること。投与よりもモニタリングの方が頻回になることがある。

### 特定集団

肝機能障害及び／又は腎機能障害を有する患者

肝機能障害及び／又は腎機能障害を有する患者を対象とした試験は行われていない。

現在あるデータからは、これらの患者に対する用量調節の必要性は示されていない（5.2項参照）。

### 高齢者集団

特別な配慮は必要としない。

### 小児集団

小児及び若年者に対する安全性及び有効性は確立されていない。滲出型AMD及びCRVOの適応症では、小児集団での本剤使用経験はない。

### 投与方法

硝子体内注射は、標準的な手技及び関連ガイドラインに従い、硝子体内投与に関する十分な経験・資格を有する医師が行うこと。通常、十分な麻酔下、及び広域抗菌外用剤（例、眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面に使用するポビドンヨード）の局所的投与などを含めた無菌下で行わなければならない。手術用手指消毒、滅菌手袋、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器（又はこれに相当するもの）の使用が推奨される。

角膜輪部の後方3.5～4.0mmから硝子体腔に向かって注射針をさしこむ。この時、水平経線方向を避け、眼球中心に向けて針をさすこと。注射液0.05mlを注入する。各投与時には、以前投与した部位とは別の強膜部位から注射すること。

硝子体内注射の直後に、患者の眼圧上昇の有無を観察すること。視神経乳頭血流の確認又は眼圧測定などが適切な観察方法として挙げられる。穿刺用に滅菌した医療器具を必要に応じて用意しておくこと。

硝子体内注射後、眼内炎（眼痛、充血、羞明、霧視など）を示唆する症状が認められた場合は、直ちに報告するよう患者に指導すること。

1プレフィルドシリンジは、1回（片眼）にのみ使用すること。

プレフィルドシリンジには、推奨用量である2mgを超える容量が充填されている。1シリンジに充填された放出可能な量（90μL）を全て使用しないこと。余剰薬液は注射前に排出すること。

プレフィルドシリンジに充填された注射液を全て注入した場合、過量投与になる。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部分の円筒状底面が、シリンジに黒字で印字された標線（50μL、アフリベルセプト2mgに相当）に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。

注射後、未使用の注射液は廃棄すること。

製品の取り扱いについては、6.6項参照すること。

#### 4.3 禁忌

本剤の有効成分（アフリベルセプト）又は6.1項に記載した添加物のいずれかに対し、過敏症のある患者

眼又は眼周囲に感染のある又は感染が疑われる患者

眼内に重度の炎症のある患者

#### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

##### 眼内炎

本剤の投与を含め、硝子体内注射による眼内炎の発現が認められている（4.8項参照）。常に適切な無菌的操作により、本剤の注射を行うこと。眼内炎を示唆する症状があらわれた場合には直ちに報告するよう患者に指導し、適切な管理を行うこと。

##### 眼圧上昇

本剤の投与を含め、硝子体内投与後60分以内に眼圧の上昇が認められている（4.8項参照）。コントロール不良の緑内障を有する患者に対し、特別な注意が必要である（眼圧が30mmHg以上の場合には本剤を投与しない）。したがって、すべての症例について、眼圧及び視神経乳頭血流を観察し、適切な管理を行うこと。

##### 免疫原性

アフリベルセプトは治療用タンパク質であるため、本剤に対する免疫原性が生じる可能性がある（4.8項参照）。眼痛、羞明、又は充血などの眼内炎症の兆候又は症状があらわれた場合には、それが過敏症に起因する臨床的兆候である可能性があるため、患者に対し連絡するように指導すること。

##### 全身的作用

VEGF阻害剤の硝子体内注射による、眼以外の出血や動脈血栓塞栓症を含む全身性の有害事象が報告されており、これらがVEGF阻害に関連する可能性が理論上のリスクとしてある。

##### その他

AMD及びCRVOにおける他の抗VEGF療法と同様に、本剤においても下記事項が該当する。

- 本剤を両眼同時に投与した場合の、安全性及び有効性評価に関する体系的な試験は行われていない。

- ・ 滲出型AMDに対する抗VEGF治療を行った場合、網膜色素上皮裂孔の発現に伴うリスク因子。広範囲にわたる網膜色素上皮剥離を含む。本剤による治療を開始する場合、これらの網膜色素上皮裂孔に関するリスク要因を有する患者には注意すること。
- ・ 裂孔原性網膜剥離、並びにステージ3又は4の黄斑円孔を有する患者には、治療を行わないこと。
- ・ 網膜裂孔を生じた場合は投与を中止し、裂孔が十分に治癒するまでは治療を再開しないこと。
- ・ 以下の場合には投与を中止し、少なくとも次回の治療予定日までは治療を再開しないこと。
  - ・ 最高矯正視力（BCVA）で、前回の評価から30文字以上の視力低下
  - ・ 中心窩下を含む網膜下出血、又は出血範囲が総病変面積の50%以上
- ・ 眼内手術を行った場合又は行う予定がある場合には、手術日の前後28日以内に投与を行わないこと。
- ・ 妊婦に対しては、本剤の潜在的有益性が胎児への潜在的リスクを上回る場合を除き、使用しないこと。
- ・ 妊娠可能な女性は、本剤での治療中及び本剤の硝子体内最終投与から3か月間は、適切に避妊すること。（4.6項参照）
- ・ 慢性虚血性CRVOでの経験は限られている。不可逆性の虚血性視機能喪失の臨床的兆候が認められた患者には、本剤の治療は推奨されない。
- ・ 糖尿病性網膜症に対する本剤の臨床データは限られている。

#### 4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は行われていない。

ベルテポルフィンによる光線力学的療法（PDT）と本剤の併用に関する試験は行われていないため、その安全性プロファイルは確立されていない。

#### 4.6 生殖能力、妊婦及び授乳婦

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、治療中及び本剤を最後に投与した時から3か月間は、適切に避妊すること。（4.4項参照）

妊婦

アフリベルセプトの妊婦への投与に関するデータはない。

動物試験では高用量での全身曝露後に胚・胎児毒性が認められた（5.3項参照）。

眼内投与後の全身曝露は非常に低いですが、妊婦に対しては、治療上の有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回る場合を除き、本剤の使用は推奨されない。

授乳婦

アフリベルセプトがヒトの母乳に移行するかどうかは不明である。母乳栄養児に対する危険性は排除できない。

授乳婦への本剤の投与は推奨されない。授乳をする場合と治療を受ける場合の両方の有益性を考慮し、授乳を中止するか本剤による治療を控えるかのいずれかの選択がされること。

生殖能力

高用量での全身曝露に関する動物試験の結果から、アフリベルセプトが雌雄の生殖能力に障

害をもたらす可能性のあることが示唆された（5.3項参照）。このような影響は、眼内投与後の全身曝露が非常に低い場合には見られないと考えられる。

#### 4.7 運転及び機械の操作能力に対する影響

本剤投与により、注射又は眼検査のいずれかに関連した一時的な視覚障害があらわれることがあるため、運転及び機械の操作は若干影響を受ける。その場合、視覚機能が十分に回復するまで自動車の運転又は機械の操作は行わないこと。

#### 4.8 有害作用

##### 安全性プロファイルの概要

##### 滲出型AMD

2つの第III相臨床試験において、最長96週間の本剤投与を受けた安全性解析対象集団計1,824例のうち、1,223例が本剤2mgでの投与を受けた。

本剤を硝子体内投与した際の注射手技に関連する重篤な副作用の発現は、投与回数1,000回に対して1件未満で、眼内炎、外傷性白内障及び一過性の眼圧上昇が含まれていた（4.4項参照）。

主な副作用（本剤が投与された患者の5%以上で発現）は、結膜出血（26.7%）、眼痛（10.3%）、硝子体剥離（8.4%）、白内障（7.9%）、硝子体浮遊物（7.6%）、及び眼圧上昇（7.2%）であった。

##### CRVOに伴う黄斑浮腫

2つの第III相臨床試験において、最長100週目までに本剤の投与を少なくとも1回以上受けた患者計317例で安全性解析対象集団を構成した。

本剤を硝子体内投与した際の注射手技に関連する重篤な副作用の発現は、投与回数2,728回に対して3件で、眼内炎（4.4項参照）、白内障及び硝子体剥離が含まれていた。

主な副作用（本剤が投与された患者の5%以上で発現）は、結膜出血（15.8%）、眼圧上昇（12.9%）、眼痛（12.6%）、硝子体剥離（6.9%）、硝子体浮遊物（5.7%）、流涙増加（5.0%）、及び眼充血（5.0%）であった。

##### 副作用の一覧表

以下の安全性データには、滲出型AMD及び/又はCRVOでの第III相臨床試験において発現し、注射手技又は治験薬と合理的に関連性があり得ると考えられる全ての副作用が記載されている。

器官別大分類及び以下の発現頻度別に、副作用を表にまとめた：

非常に高い（10%以上）、高い（1%以上10%未満）、低い（0.1%以上1%未満）、非常に低い（0.01%以上0.1%未満）

表1：滲出型AMD及びCRVOの第III相臨床試験で報告された副作用

器官別大分類	非常に高い	高い	低い	非常に低い
免疫系障害			過敏症 <sup>***)</sup>	
眼障害	結膜出血 眼痛	網膜色素上皮裂孔 <sup>*)</sup> 、 網膜色素上皮剥離 <sup>*)</sup> 、 網膜変性、 硝子体出血、 白内障、 核性白内障、 嚢下白内障、 角膜びらん、 角膜擦過傷、 眼圧上昇、 霧視、 硝子体浮遊物、 角膜浮腫、 硝子体剥離 注射部位疼痛、 眼の異物感、 流涙増加、 眼瞼浮腫、 注射部位出血、 結膜充血 眼充血	眼内炎 <sup>**)</sup> 、 網膜剥離、 網膜裂孔、 虹彩炎、 虹彩毛様体炎、 皮質白内障、 水晶体混濁、 角膜上皮欠損、 注射部位刺激感、 眼の異常感、 眼瞼刺激、 前房のフレア	硝子体炎、 ブドウ膜炎、 前房蓄膿

\*) 滲出型AMDに関連する症状。滲出型AMD試験にのみ発現

\*\*\*) 培養陽性及び培養陰性の眼内炎

\*\*\*) アレルギー反応を含む

#### 副作用における特記事項

滲出型AMDでの第III相試験では、抗血栓剤を投与した患者における結膜出血の発現率が増加した。ラニビズマブ投与及び本剤投与を受けた患者で、同様の発現率が見られた。

動脈血栓塞栓症（ATE）は、全身性VEGF阻害に関連して生じる可能性のある有害事象である。したがって、VEGF阻害剤の硝子体内投与により動脈血栓塞栓症が発現するリスクが理論上ある。

Antiplatelet Trialists' Collaboration（APTC）の定義によるATEには、非致命的な心筋梗塞、非致命的な脳卒中又は血管死（原因不明の死亡を含む）が含まれる。滲出型AMDの第III相試験（VIEW 1及びVIEW 2）におけるATEの発現率は、試験期間の96週間で、本剤投与群全体では3.3%（1,824例中60例）であったのに対し、ラニビズマブを投与した患者では3.2%（595例中19例）であった（5.1項参照）。

CRVOの第III相試験（COPERNICUS及びGALILEO）における試験期間中76/100週間のATE発現率は、本剤の投与を最低1回受けた患者群で0.6%（317例中2例）であったのに対し、シヤム投与のみを受けた患者群では1.4%（142例中2例）であった。

全ての治療用タンパク質と同様に、本剤においても免疫原性が生じる可能性がある。

#### 副作用が疑われるものについての報告

本医薬品の市販後において、副作用が疑われるものについての報告は重要であり、この報告により本医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的モニタリングが可能となる。医療従事者は付録5に記載されているNational Reporting System\*を通して副作用が疑われるものは全て報告することが求められている。

#### **4.9 過量投与**

臨床試験において、1ヵ月間隔で最大4mgを投与したが、8mgを過剰投与した特殊なケースがあった。

投与容量の増加による過量投与は眼圧を上昇させる可能性がある。したがって、過量投与した場合には眼圧を観察し、医師が必要と判断した場合には適切な治療を開始すること。

### **5. 薬理学的特性**

#### **5.1 薬力学的特性**

薬効分類：眼科用剤／抗血管新生薬

ATCコード：S01LA05

アフリベルセプトは、ヒトVEGF受容体1及び2の細胞外ドメイン領域をヒトIgG1のFc領域に結合した組換え融合たん白質である。

アフリベルセプトは、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）K1細胞内で産生される。

アフリベルセプトは可溶性デコイ受容体として作用し、本来の受容体よりも高い親和性でVEGF-AとPlGFに結合する。その結果、これら関連するVEGF受容体の結合及び活性化を阻害することができる。

#### 作用機序

血管内皮増殖因子-A（VEGF-A）及び胎盤成長因子（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、走化性、血管透過性を促す。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作用する。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によるこれらの受容体の過剰な活性化により、病的な血管新生や血管透過性の亢進が生じる。PlGFはこうしたプロセスの過程でVEGF-Aに相乗的に作用し、白血球の浸潤及び血管の炎症を促進することが知られている。

#### 薬力学的効果

##### 滲出型AMD

滲出型AMDは病的な脈絡膜血管新生（CNV）を特徴とする。CNVからの血液及び滲出液の漏出により、網膜浮腫や網膜下及び網膜内出血が引き起こされる可能性があり、その結果、視力喪失をもたらす。

本剤を投与した患者では（月1回、連続3回の注射から開始し、その後は2ヵ月ごとに1回注射）、投与開始直後に網膜厚が減少し、CNV病変面積の平均値が低下した。これは、ラニビズマブ0.5mgの月1回投与でみられた結果と一致した。

VIEW1試験において、光干渉断層撮影（OCT）で測定した網膜厚に減少がみられた（本剤2

ヵ月ごと2mg投与群及びラニビズマブ1ヵ月ごと0.5mg投与群の52週目の網膜厚の平均減少値は、それぞれ、-130及び-129ミクロンであった)。また、VIEW2試験でも、52週目にOCTで測定した網膜厚に減少がみられた(本剤2ヵ月ごと2mg投与群及びラニビズマブ1ヵ月ごと0.5mg投与群の網膜厚の平均減少値は、それぞれ、-149及び-139ミクロンであった)。

CNV病変面積及び網膜厚の減少は試験2年目においても概ね維持された。

#### *CRVOに伴う黄斑浮腫*

CRVOでは網膜虚血に起因してVEGFが放出され、血管内皮細胞のタイトジャンクションが不安定となり、増殖が促進される。VEGFの増加により、血液網膜関門が破壊されて血液透過性が亢進し、その結果、網膜浮腫、血管内皮細胞の増殖刺激、及び血管新生が起こる。

本剤投与を受けた患者(1ヵ月ごとの投与を6ヵ月間)において、一貫して急速且つ頑健な形態学的検査反応(OCTによる中心網膜厚[CRT])が24週間にわたってみられた。

COPERNICUS及びGALILEO試験の副次的評価項目であるベースラインと比較した24週目におけるOCTについて、両試験において、24週目におけるベースラインからの網膜厚の平均変化量は、本剤群が統計的に有意に好ましいものであった。

表 2 : 24 週目、52 週目、及び 76/100 週目における薬力学的パラメータ (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS、LOCF)

有効性の結果	COPERNICUS						GALILEO					
	24 週		52 週		100 週		24 週		52 週		76 週	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>C)</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>C,D)</sup> (n = 65)	Eylea <sup>D)</sup> 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>E)</sup> (n = 67)	Eylea <sup>E)</sup> 2 mg (n = 103)
ベースラインからの網膜厚の平均変化量	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
LS 平均 <sup>A,B,C)</sup> の群間差 (95% CI)		-312 (-389, -234)		-28 (-121, 64)		-45 (-142, 53)		-239 (-286, -193)		-167 (-217, -118)		-44 (-99, 10)
P 値		p < 0.0001		p = 0.5460		p = 0.3661		p < 0.0001		p < 0.0001		p = 0.1122

A) 群間差は本剤 2 mg Q4 群-対照群とする。

B) LS (最小 2 乗) 平均値の群間差及び信頼区間 (CI) はベースライン値を共変量として、投与群、地域 (COPERNICUS : 米国 vs. その他地域、GALILEO : EU vs. アジア・パシフィック) 及びベースライン BCVA カテゴリー (> 20/200 及び ≤ 20/200) を固定効果とした ANCOVA モデルに基づく。

C) COPERNICUS 試験において、対照群は 24~52 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

D) COPERNICUS 試験において、対照群及び本剤 2mg 群共に 52~88 週目の間、本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

E) GALILEO 試験において、52~68 週目の間は対照群・本剤 2mg 群ともに本剤の PRN 投与を 8 週ごとに受けることができた。

## 臨床的有効性及び安全性

### 滲出型AMD

滲出型AMD患者を対象とした2つの無作為化、多施設共同、二重遮蔽、実薬対照試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。これら2つの試験（VIEW 1 及びVIEW 2）で投与及び有効性の評価を受けた患者は2,412例（本剤投与は1,817例）であった。各試験において、患者は以下の4つのうちいずれかの投与群に1：1：1：1の割合で無作為に割り付けられた。

- 1) 本剤2mgを1ヵ月ごとに連続3回投与し、その後は8週ごとに投与（本剤 2Q8）
- 2) 本剤2mgを4週ごとに投与（本剤 2Q4）
- 3) 本剤0.5mgを4週ごとに投与（本剤 0.5Q4）
- 4) ラニビズマブ0.5mgを4週ごとに投与（ラニビズマブ0.5Q4）。

患者の年齢は49歳から99歳、平均76歳であった。

試験2年目では、患者は引き続き投与開始時に無作為割り付けされた用量の投与を受けたが、投与間隔は、視力及び解剖学的検査結果から評価して変更した。この場合、投与間隔は治験実施計画書の規定により最長で12週間とした。

いずれの試験においても、有効性の主要評価項目はPPS集団(治験実施計画書適合解析対象集団)において52週目に視力を維持していた患者の割合とした。ここで「視力の維持」とは、ベースラインと比較して視力低下が15文字未満の場合と定義した。

VIEW1試験では、52週目に視力を維持した患者の割合は、本剤2Q8群が95.1%であったのに対し、ラニビズマブ0.5Q4群では94.4%であった。従って、本剤投与群のラニビズマブ0.5Q4群に対する非劣性及び臨床的同等性が示された。

VIEW2試験では、52週目に視力を維持した患者の割合は、本剤2Q8群が95.6%であったのに対し、ラニビズマブ0.5Q4群では94.4%であった。従って、本剤投与群のラニビズマブ0.5Q4群に対する非劣性及び臨床的同等性が示された。

両試験の併合解析結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 3 : 52 週目（主要解析）及び 96 週目における有効性の結果 ; VIEW1 及び VIEW2 試験の  
併合データ<sup>B)</sup>

有効性の結果	本剤 2Q8 <sup>E)</sup> (本剤2mg 1ヵ月ごと 連続3回、その後8週ごと)  (n = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ラニビズマブ0.5 mg 4週ごと)  (n = 595)	
	52週	96週 <sup>G)</sup>	52週	96週 <sup>G)</sup>
ベースラインからの平均投与回数	7.6	11.2	12.3	16.5
2年目の平均投与回数 (52週目から96週目)		4.2		4.7
視力を維持した患者の割合 (BCVA <sup>A)</sup> の低下が15文字未満) (PPS)	95.33% <sup>B)</sup>	92.42%	94.42% <sup>B)</sup>	91.60%
群間差 <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	0.9% (-1.7, 3.5) <sup>F)</sup>	0.8% (-2.3, 3.8) <sup>F)</sup>		
ETDRS <sup>A)</sup> 文字スコアによるベースラインからのBCVAの平均変化量	8.40	7.62	8.74	7.89
LS <sup>A)</sup> 平均の群間差(ETDRS文字数) <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
ベースラインから15文字以上視力改善した患者の割合	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
群間差 <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

A) BCVA : 最高矯正視力

ETDRS : 糖尿病網膜症早期治療試験

LS : ANCOVA (共分散分析) の定義に基づく最小2乗 (least square)

B) 52週目における視力を維持した被験者の割合のみ、治験実施計画書適合解析集団 (PPS) で解析。それ以外の解析は全て最大解析対象集団 (FAS) 及び最終評価スコア外挿法 (LOCF) を採用。

C) 群間差は本剤投与群ーラニビズマブ群で算出。正の値になる場合、本剤の優位が示される。

D) 正規近似を用いて算出した信頼区間(CI)

E) 導入期 (1ヵ月ごとに1回、連続3回投与) 後

F) 信頼区間の下限値が-10%未満の場合、本剤のラニビズマブに対する非劣性が示唆される。

G) 52週目以降は、事前に規定された再投与基準に従い、全投与群に対し投与間隔を4週以上12週以下とする変更12週 (Quarterly) 投与パラダイムで行った。

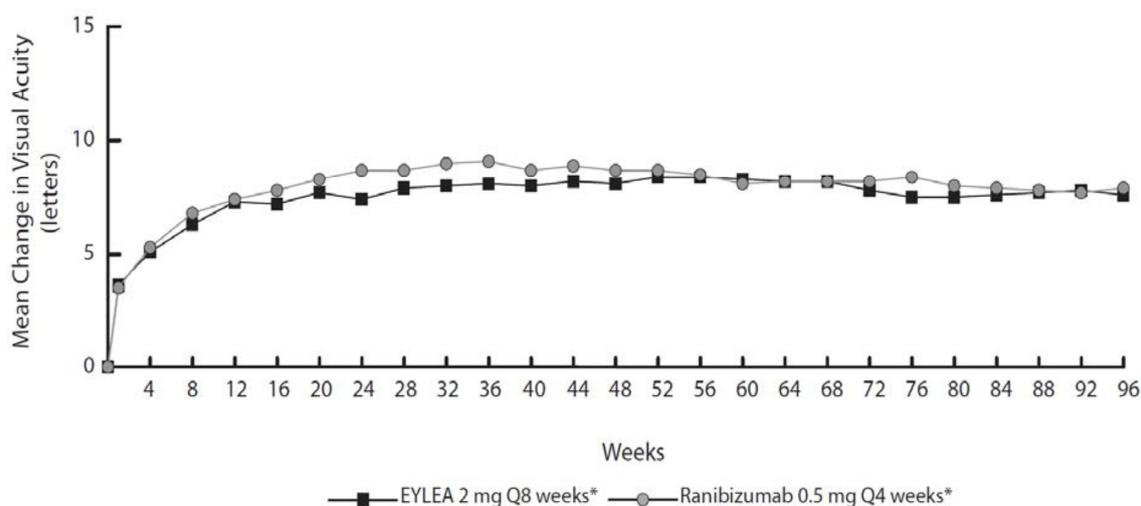


図1：ベースラインから96週目までの視力の平均変化量；  
VIEW1とVIEW2試験の併合データ

\*) ベースラインから52週目までは、本剤については1ヵ月ごとに1回、連続3回投与し、その後は8週ごとに1回投与した。ラニビズマブについてはベースラインから52週目までは0.5mgを4週ごとに投与した。52週目以降は、全投与群に対し、事前に規定された再投与基準に従い、投与間隔を4週以上12週以下とした変更12週（Quarterly）投与パラダイムで行った。

96週目にベースラインと比較して15文字以上視力改善した患者の割合は、本剤2Q8群で33.44%、ラニビズマブ0.5Q4群で31.60%であった。

VIEW1及びVIEW2試験の併合データ解析では、事前に規定した有効性の副次評価項目である米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート（NEI VFQ-25）において、本剤によるベースライン値からの臨床的に有意な変化が示された。これらの変化量の大きさは、すでに公表されている試験結果と同様で、最高矯正視力（BCVA）における15文字増加に対応するものであった。

52週目におけるNEI VFQ-25の合計スコア及び下位尺度（近見視力による行動、遠見視力による行動及び見え方による自立）のベースライン値からの変化量について、本剤と対照薬のラニビズマブとの間に、臨床的に有意な差は認められなかった。

両試験において、全投与群で平均CNV病変面積の減少が認められた。

各試験及び両試験の併合解析における、全ての評価可能な有効性のサブグループ解析結果（年齢、性別、人種、ベースラインの視力、病変の種類、病変の大きさなど）は、集団全体で得られた結果と一致した。

試験2年目において、有効性は96週目の最終評価まで概ね維持された。

試験2年目の期間中、2～4%の患者で毎月投与が必要であり、3分の1の患者では少なくとも1回は1ヵ月ごとの投与が必要であった。

## 高齢集団

2つの試験において、本剤による治療に無作為に割り付けられた被験者の約89% (1,616/1,817例) が65歳以上、また約63% (1,139/1,817例) が75歳以上であった。

## CRVOに伴う黄斑浮腫

CRVOに伴う黄斑浮腫患者を対象とした2つの無作為化、多施設共同、二重遮蔽、シヤム注射対照試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。これら2つの試験 (COPERNICUS及びGALILEO) で投与及び有効性の評価を受けた患者は358例 (本剤投与は217例) であった。各試験において、患者は3:2の割合で本剤2mgを1ヵ月ごとに投与する群 (2Q4) 又はシヤム注射を1ヵ月ごとに投与する群に無作為に割り付けられた (両群とも計6回投与)。

1ヵ月ごとの投与を計6回受けた後、事前に規定されている再投与基準を満たした患者のみに本剤の投与を行ったが、GALILEOの対照群では52週目まで引き続きシヤム注射の投与が行われた (対照群→対照群)。52週目以降は、事前の再投与基準を満たした患者の全てが本剤の投与を受けた。

患者の年齢は22歳から89歳、平均64歳であった。

両試験の有効性の主要評価項目は、24週目におけるBCVAがベースラインと比較して15文字以上改善した患者の割合とした。

また両試験の有効性の副次評価項目は、24週目におけるベースラインからの視力変化量とした。

いずれの試験においても、その群間差から本剤の統計的な優越性が示された。またいずれの試験でも、投与3ヵ月後に視力改善は最大に達し、その後6ヵ月目まで視力及び網膜厚への効果は安定した。本剤の統計的有意差は52週目まで維持された。

両試験の併合解析結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 4 : 24 週目、52 週、及び 76/100 週目における有効性結果 (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS、LOCF<sup>o</sup>)

有効性の結果	COPERNICUS						GALILEO					
	24 週		52 週		100 週		24 週		52 週		76 週	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>E)</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>E,F)</sup> (n = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>G)</sup> (n = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (n = 103)
ベースラインからの BCVA <sup>o</sup> が 15 文字以上改善した患者の割合	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
統計的に重みづけを行った後の群間差 <sup>A,B,E)</sup> (95% CI)		44.8% (33.0, 56.6)		25.9% (11.8, 40.1)		26.7% (13.1, 40.3)		38.3% (24.4, 52.1)		27.9% (13.0, 42.7)		28.0% (13.3, 42.6)
p 値		p < 0.0001		p = 0.0006		p = 0.0003		p < 0.0001		p = 0.0004		p = 0.0004
ETDRS <sup>c)</sup> 文字スコアによるベースラインからの BCVA 平均変化量(SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	1.5 (17.7)	13.0 (17.7)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)	6.2 (17.7)	13.7 (17.8)
LS <sup>E)</sup> 平均の群間差 <sup>A,C,D,E)</sup> (95% CI)		21.7 (17.4, 26.0)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)
p 値		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p = 0.0070

A) 群間差は本剤 2 mg Q4 群-対照群とする。

B) 群間差及び信頼区間 (CI) は 地域 (COPERNICUS では米国 vs その他地域、GALILEO では EU vs アジアパシフィック) 及びベースラインにおける BCVA カテゴリー (>20/200 及び ≤20/200) で調整後、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて算出

C) BCVA: 最強矯正視力

ETDRS: 糖尿病網膜症早期治療試験

LOCF: 最終観察値による補完法

SD: 標準偏差

LS: ANCOVA (共分散分析) の定義に基づく最小 2 乗

D) LS (最小 2 乗) 平均値の群間差及び信頼区間 (CI) は、投与群、地域 (COPERNICUS : 米国 vs. その他地域、GALILEO : EU vs. アジア・パシフィック) 及びベースライン BCVA カテゴリー (>20/200 及び ≤20/200) を固定効果とした ANCOVA モデルに基づく。

E) COPERNICUS 試験において、対照群は 24~52 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

F) COPERNICUS 試験において、対照群及び本剤 2mg 群は 52~88 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

G) GALILEO 試験において、52~68 週目の間は対照群・本剤 2mg 群ともに本剤の PRN 投与を 8 週ごとに受けることができた。

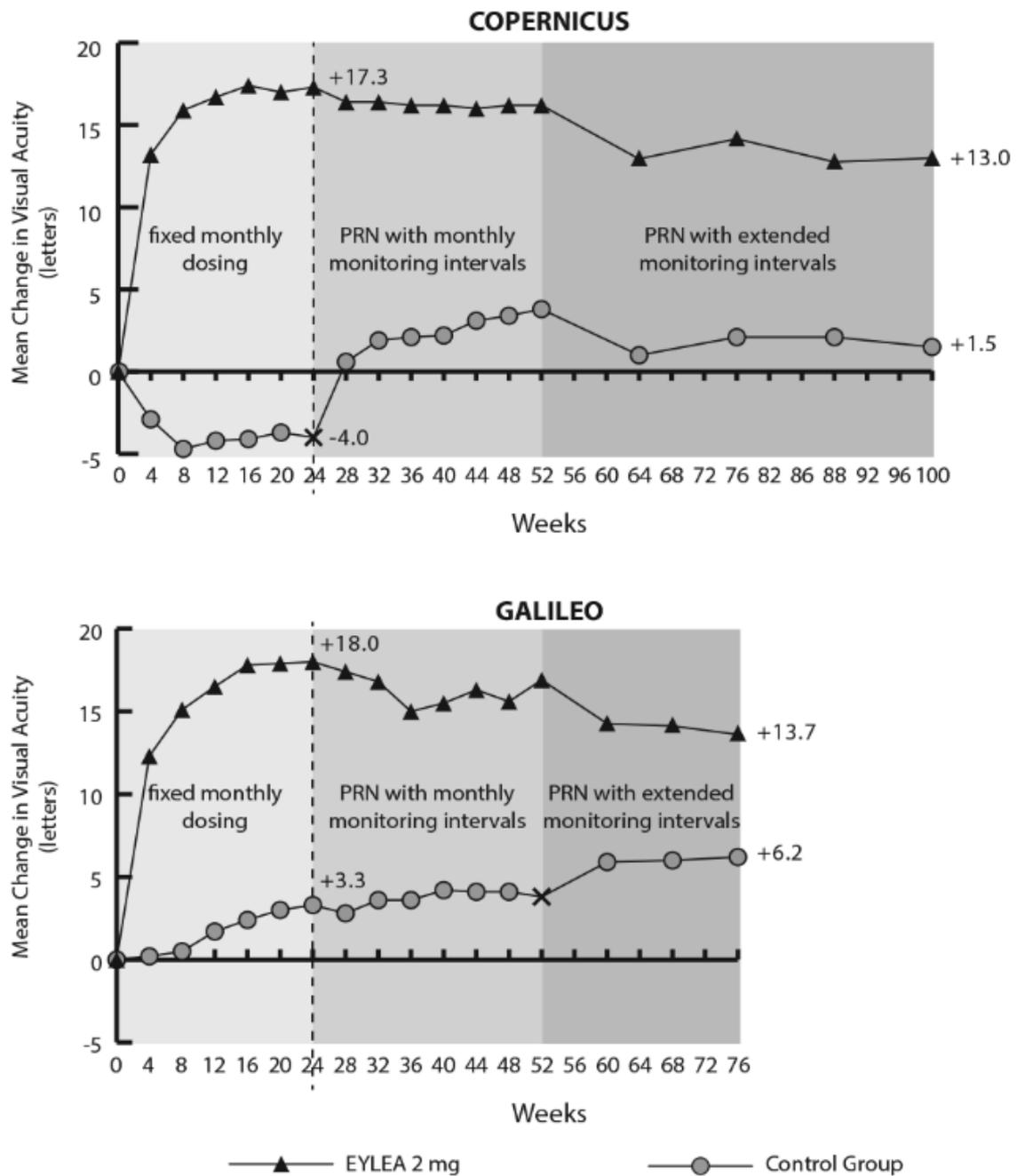


図 2: 52 週目における治療群別のベースラインからの視力平均変化量 (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS)

GALILEO試験では、ベースライン時において本剤群における非虚血型患者の割合は高かった (86.4%; 89例)。24週目の主要評価において、非虚血型患者の割合は91.8%であった (89例)。これら患者の多くは76週目まで非虚血状態を維持した (84.3%; 75例)。シヤム群におけるベースライン時の非虚血型患者の割合は79.4% (54例) で、24週目の主要評価では

85.5% (47例) であった。シヤム群の患者は52週目以降、事前に規定された基準に従い本剤投与に変更した。52週目における非虚血症患者の割合は83.7% (41例) であった。これら患者は76週目まで非虚血症状態を維持した (84.0% ; 42例)

COPERNICUS試験では、本剤投与群のベースライン時における非虚血症患者の割合は67.5% (77例) 、24週目の主要評価で87.4% (90例) であった。24週目以降は、本剤投与群は事前に規定された基準に従い治療が行われた。100週目における非虚血症患者の割合は76.8% (76例) だった。シヤム群のベースライン時における非虚血症患者の割合は68.5% (50例) 、24週目の主要評価で58.6% (34例) であった。シヤム群の患者は24週目以降、本剤投与も可とした。非虚血症患者の割合は52週目で83.9% (47例) と増加し、うち多数の患者で100週目まで非虚血症状態を維持した (78% ; 39例)

ベースラインで虚血症と非虚血症との患者部分集団の間において、視覚機能に対する本剤投与の有用性は変わらなかった。

GALILEO及びCOPERNICUS試験の併合解析データでは、事前に定義された有効性の副次的評価項目であるNEI VFQ-25において、本剤によるベースライン値からの臨床的に有意な変化が示された。これら変化量の大きさは、すでに公表されている試験結果と同様で、BCVAにおける15文字増加に対応するものであった。

各試験における評価可能な全サブグループ (年齢、性別、人種、ベースライン視力、網膜灌流状態、CRVOの罹患期間) の解析結果は、全集団における解析結果と概ね一致した。

#### 高齢集団

CRVO試験では、無作為割付された患者の約52% (112/217例) が65歳以上、18% (38/217例) が75歳以上であった。

#### 小児集団

欧州医薬品庁 (EMA) は、滲出型AMDおよびCRVOにおける全小児部分集団について、本剤に対する試験結果の提出を免除した。

## 5.2 薬物動態学的特性

本剤は、硝子体へ直接投与することにより、眼において局所的に作用する。

### 吸収／分布

アフリベルセプトは、硝子体内に投与後、眼から緩徐に吸収されて全身循環に移行し、全身循環血中では主にVEGFと結合した不活性で安定した複合体として観察される。内因性VEGFと結合が可能なのは「遊離型アフリベルセプト」のみである。

薬物動態試験のサブスタディ (6例) において血液試料を頻回採取したところ、遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度 (全身性C<sub>max</sub>) は低く、2mgを硝子体内投与後1日目から3日目の平均値は約0.02µg/mL (0~0.054µg/mL) であった。また投与2週間後には、ほとんどの患者に遊離型アフリベルセプトは検出されなかった。アフリベルセプトは4週ごとに硝子体内投与しても、血漿中に蓄積は認められなかった。

遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度の平均値は、動物モデルでの全身のVEGFの生物活性を50%阻害するのに必要な濃度のおよそ1/50~1/500である。遊離型アフリベルセプトの血中濃度が約10µg/mLに到達すると血圧に変化が認められたが、濃度が約1µg/mL以下に下

がると元に戻った。患者の硝子体内に2mgを投与した時の遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は、健常人の臨床試験での全身のVEGFの最大半減結合に必要なアフリベルセプトの濃度 (2.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の1/100未満であると推測される。したがって、血圧変化など全身に薬力学的影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

これらの薬物動態試験結果はCRVO患者を対象とした薬物動態サブスタディにおいても確認された (血漿中遊離型アフリベルセプトの平均 $C_{\text{max}}$  : 0.046 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (範囲0~0.081 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ; 1週間後には検出不可)。

#### 消失

本剤はたん白質を主成分とする治療薬であるため、代謝試験は行っていない。

遊離型アフリベルセプトはVEGFと結合し、安定で不活性の複合体を形成する。他の巨大タンパク質と同様に、遊離型及び結合型アフリベルセプトはいずれもタンパク質を分解する異化作用により除去されると考えられる。

#### 腎機能障害患者

腎機能障害患者に対してアイリーアに関する特別な試験は行わなかった。

VIEW 2試験の患者のうち40%が腎機能障害 (軽度24%、中等度15%、重度1%) を有していた。これら全患者を対象に薬物動態解析を行ったところ、4週又は8週ごとに硝子体内投与を行った後の血漿中濃度に差は認められなかった。

CRVOを対象としたGALILEO試験においても、同様の結果が示された。

### **5.3 前臨床安全性データ**

非臨床試験において、反復投与による毒性は全身曝露の場合にのみ観察されたが、この時の曝露量は、臨床予定用量を硝子体内投与した後のヒトの最大曝露量をはるかに上回ると考えられることから、臨床使用との関連性はほとんどないことが示唆された。

アフリベルセプトを硝子体内投与したサルにおいて、ヒトの最大曝露量を上回って全身曝露した場合に、鼻甲介呼吸上皮のびらん及び潰瘍が認められた。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場合の $C_{\text{max}}$ 及びAUCのそれぞれ約200倍及び700倍に相当した。また無毒性量 (サルに0.5mg/眼) での全身曝露量は、 $C_{\text{max}}$ 及びAUCでそれぞれ42倍及び56倍であった。

アフリベルセプトの変異原性又は癌原性の有無についての試験は行われていない。

妊娠ウサギを用いてアフリベルセプトを静脈内投与 (3~60mg/kg) 及び皮下投与 (0.1~1mg/kg) した胚・胎児発生試験において、胚・胎児への発育に対する影響が認められた。母動物の無毒性量はそれぞれ3mg/kg及び1mg/kgであった。胚・胎児の発育に対する無毒性量は求められなかった。0.1mg/kgを皮下投与時、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場合の $C_{\text{max}}$ 及びAUCのそれぞれ約17倍及び約10倍であった。

サルを用いた6ヵ月間静脈内投与試験の一部として、アフリベルセプトを3mg/kg~30mg/kgの用量範囲で投与したときの雌雄生殖能力に対する影響を評価した。雌の生殖ホルモンレベルの変化に関連した無月経又は月経不順、雄の精子形態及び精子運動性の変化が全用量で認められた。3mg/kgを静脈内投与したときに観察された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場合の $C_{\text{max}}$ 及びAUCのそれぞれ約4900倍及び1500倍で

あった。変化はすべて可逆性であった。

## 6. 薬剤についての関連事項

### 6.1 添加剤リスト

ポリソルベート20

リン酸二水素ナトリウム一水和物 (pH調整剤)

リン酸一水素ナトリウム七水和物 (pH調整剤)

塩化ナトリウム

精製白糖

注射用水

### 6.2 配合禁忌

適合性試験は行われていないため、本製品を他の医薬品と混合しないこと。

### 6.3 有効期限

2年間

### 6.4 保存時の注意

冷蔵庫で保存すること。(2°C to 8°C)

凍結を避けること。

遮光のためブリスター包装及び外箱に入れたまま保存すること。

使用前に、ブリスター包装を未開封のまま室温(25°C以下)で保存できるが、24時間を超えないように使用すること。

ブリスター包装を開封後は、無菌条件下で操作をすること。

### 6.5 容器の性質及び内容

1包装につき、90µLの注射液が充填されたType-1ガラス製シリンジ(表面には黒色で標線が印字されている)、プランジャーストッパー(エラストマーゴム)及びチップキャップ付きルアーロックアダプター(エラストマーゴム)。

### 6.6 適用上/取扱い上の注意

プレフィルドシリンジは1回のみ使用とすること。

無菌ブリスターパックは、無菌室以外で開封しないこと。

1プレフィルドシリンジには推奨投与量(50µL)以上の容量(90µL)が充填されているため、投与前に余剰の薬液は廃棄すること。

投与前に目視により、異物・微粒子及び/又は変色や外観の変化を確認すること。前述のいずれかが認められる場合、シリンジごと廃棄すること。

硝子体内投与には、30G x 1/2インチの注射針を使用すること。

## 使用方法

1. 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。包装内の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滅菌トレイに置いておく。

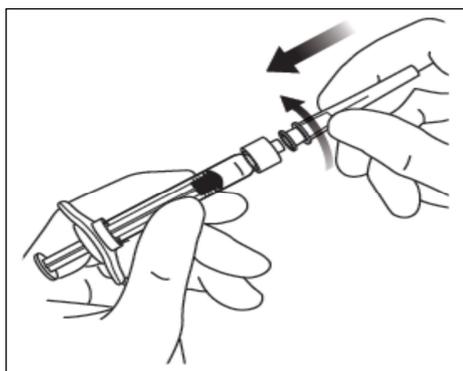
2. 無菌的操作により、シリンジを滅菌のプリスター包装から取り出す。

3. シリンジ先端のキャップを外すため、シリンジを片手に持ち、もう一方の手の親指と人差し指を使ってシリンジキャップをしっかりと掴む。注意：シリンジキャップは折る（回したりねじったりしない）こと。



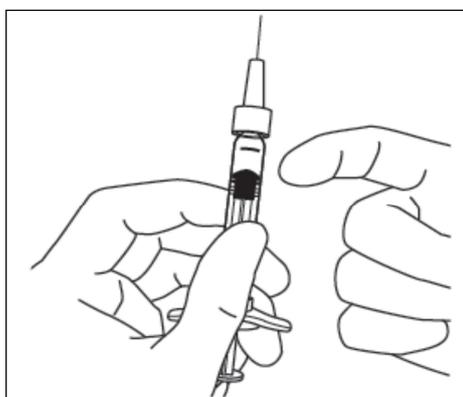
4. 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。

5. 無菌的操作により、注射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。

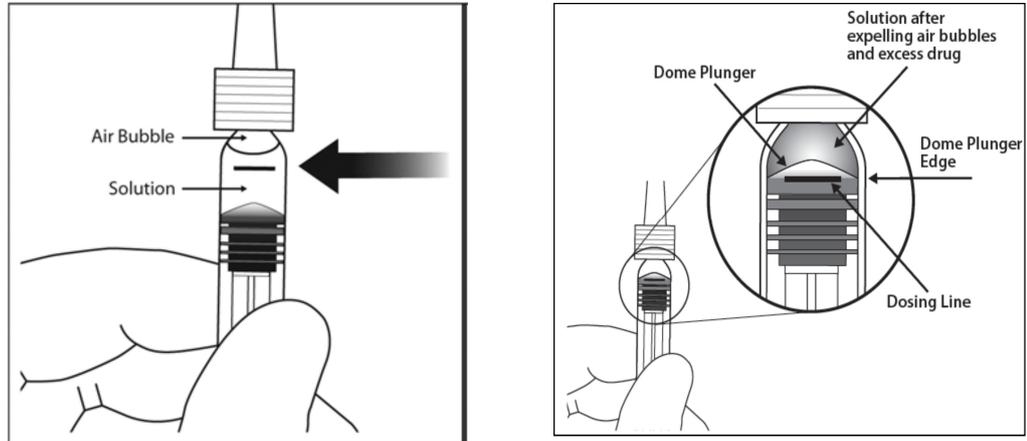


6. プラスチック製の注射針キャップを取りはずす。

7. 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。



8. 気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャードーム先の底面がシリンジに黒色で印字された標線（50 $\mu$ Lに相当）に並ぶまでプランジャーをゆっくりと押す。



9. プレフィルドシリンジは1回のみでの使用とすること。  
使用しなかった薬液及び不要な資材は、それぞれの地域の規制事項に従って廃棄すること。

**7. 医薬品市販承認取得者**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germany

**8. 医薬品市販承認許可番号**

EU/1/12/797/001

**9. 初回承認日／承認更新日**

初回承認日：2012年11月22日

**10. テキスト改訂日**

本医薬品に関する詳細情報については、以下の EMA の HP に掲載されている。<http://www.ema.europa.eu>

本医薬品は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングにより、新しい安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は副作用が疑われるもの全てについて報告するよう求められている。報告手順については、4.8項参照すること。

### 1. 医薬品の名称

Eylea 40 mg/mL 注射液 バイアル入り

### 2. 組成（成分及び含量）

注射液1mL中、アフリベルセプト40mgを含有する\*。

バイアル1本には100 $\mu$ L（アフリベルセプトとして4mg）の注射液が充填されている。バイアル1本から1回の投与量である50 $\mu$ L（アフリベルセプトとして2mg）が使用できる。

\*ヒトVEGF（血管内皮増殖因子）受容体1及び2の細胞外ドメイン領域をヒトIgG1のFc領域に結合した組換え融合たん白質であり、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）K1細胞内で産生される。

添加物の詳細については、6.1項参照。

### 3. 剤型

注射液（注射）

無色～微黄色澄明の等張溶液

### 4. 臨床的特徴

#### 4.1 効能・効果

本剤は以下を有する成人の治療に用いられる：

- 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）（5.1項参照）
- 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）を伴う黄斑浮腫による視力障害（5.1項参照）

#### 4.2 用法・用量及び投与方法

硝子体内投与に限る。

硝子体内投与に関する十分な経験・資格を有する医師のみが投与すること。

#### 用法・用量

##### 滲出型AMD

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg(50 $\mu$ L)である。

月1回、連続3回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。それぞれの投与の間にモニタリングは不要である。

投与開始から12ヵ月を超えれば、視力及び形態学的検査結果により投与間隔を延長することができるが、延長する場合は担当医がモニタリングのスケジュールを決定すること。モニタリングの頻度は投与スケジュールより多くなる可能性がある。

### CRVOを伴う黄斑浮腫

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として50 $\mu$ L）である。

初回投与後は1ヵ月ごとに1回投与し、それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。

最初の3回を投与しても視力及び形態学的検査結果に改善がみられない場合、継続投与は推奨されない。

1ヵ月ごとの投与は、月1回の視力及び形態学的検査結果で安定した評価が3回得られるまで継続する。その後は、投与継続の必要性について再度検討すること。

必要に応じて、安定した視力及び形態学的反応を維持するために投与間隔を徐々に延長しながら投与を継続することができる。投与を中止した場合は、（中止後の）視力及び形態学的検査結果をモニタリングし、症状が悪化した場合には投与を再開すること。

モニタリングは、通常、投与のために来院した際に行う。治療継続中で投与間隔を延長している場合は、担当医師が個々の患者の反応に応じて、モニタリングのスケジュールを決めること。投与よりもモニタリングの方が頻回になることがある。

### 特定集団

肝機能障害及び／又は腎機能障害を有する患者

肝機能障害及び／又は腎機能障害を有する患者を対象とした試験は行われていない。

現在あるデータからは、これらの患者に対する用量調節の必要性は示されていない（5.2項参照）。

### 高齢者集団

特別な配慮は必要としない。

### 小児集団

小児及び若年者に対する安全性及び有効性は確立されていない。滲出型AMD及びCRVOの適応症では、小児集団での本剤使用経験はない。

### 投与方法

硝子体内注射は、標準的な手技及び関連ガイドラインに従い、硝子体内投与に関する十分な経験・資格を有する医師が行うこと。通常、十分な麻酔下、及び広域抗菌外用剤（例、眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面に使用するポビドンヨード）の局所的投与などを含めた無菌下で行わなければならない。手術用手指消毒、滅菌手袋、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器（又はこれに相当するもの）の使用が推奨される。

角膜輪部の後方3.5～4.0mmから硝子体腔に向かって注射針をさしこむ。この時、水平経線方向を避け、眼球中心に向けて針をさすこと。注射液0.05mlを注入する。各投与時には、以前投与した部位とは別の強膜部位から注射すること。

硝子体内注射の直後に、患者の眼圧上昇の有無を観察すること。視神経乳頭血流の確認又は眼圧測定などが適切な観察方法として挙げられる。穿刺用に滅菌した医療器具を必要に応じて用意しておくこと。

硝子体内注射後、眼内炎（眼痛、充血、羞明、霧視など）を示唆する症状が認められた場合は、直ちに報告するよう患者に指導すること。

1バイアルは、1回（片眼）にのみ使用すること。

バイアルには、推奨用量である2mgを超える容量が充填されている。1バイアルに充填された放出可能な量（100 $\mu$ L）を全て使用しないこと。余剰薬液は注射前に排出すること。バイアルに充填された注射液を全て注入した場合、過量投与になる。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部分の円筒状底面が、シリンジに黒字で印字された標線（50 $\mu$ L、アフリベルセプト2mgに相当）に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。

注射後、未使用の注射液は廃棄すること。

製品の取り扱いについては、6.6項参照すること。

### 4.3 禁忌

本剤の有効成分（アフリベルセプト）又は6.1項に記載した添加物のいずれかに対し、過敏症のある患者

眼又は眼周囲に感染のある、又は感染が疑われる患者

眼内に重度の炎症のある患者

### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

#### 眼内炎

本剤の投与を含め、硝子体内注射による眼内炎の発現が認められている（4.8項参照）。常に適切な無菌的操作により、本剤の注射を行うこと。眼内炎を示唆する症状があらわれた場合には直ちに報告するよう患者に指導し、適切な管理を行うこと。

#### 眼圧上昇

本剤の投与を含め、硝子体内投与後60分以内に眼圧の上昇が認められている（セクション4.8を参照）。コントロール不良の緑内障を有する患者に対し、特別な注意が必要である（眼圧が30mmHg以上の場合は本剤を投与しない）。したがって、すべての症例について、眼圧及び視神経乳頭血流を観察し、適切な管理を行うこと。

#### 免疫原性

アフリベルセプトは治療用タンパク質であるため、本剤に対する免疫原性が生じる可能性がある（4.8項参照）。眼痛、羞明、又は充血などの眼内炎症の兆候又は症状があらわれた場合には、それが過敏症に起因する臨床的兆候である可能性があるため、患者に対し連絡するように指導すること。

#### 全身的作用

VEGF阻害剤の硝子体内注射による、眼以外の出血や動脈血栓塞栓症を含む全身性の有害事象が報告されており、これらがVEGF阻害に関連する可能性が理論上のリスクとしてある。

#### その他

AMD及びCRVOにおける他の抗VEGF療法と同様に、本剤においても下記事項が該当する。

- 本剤を両眼同時に投与した場合の、安全性及び有効性評価に関する体系的な試験は行われていない。
- 滲出型AMDに対する抗VEGF治療を行った場合、網膜色素上皮裂孔の発現に伴うリスク因子。広範囲にわたる網膜色素上皮剥離を含む。本剤による治療を開始する場合、

これらの網膜上皮色素裂孔に関するリスク要因を有する患者には注意すること。

- ・ 裂孔原性網膜剥離、並びにステージ3又は4の黄斑円孔を有する患者には、治療を行わないこと。
- ・ 網膜裂孔を生じた場合は投与を中止し、裂孔が十分に治癒するまでは治療を再開しないこと。
- ・ 以下の場合は投与を中止し、少なくとも次回の治療予定日までは治療を再開しないこと。
  - ・ 最高矯正視力（BCVA）で、前回の評価から30文字以上の視力低下
  - ・ 中心窩下を含む網膜下出血、又は出血範囲が総病変面積の50%以上
- ・ 眼内手術を行った場合又は行う予定がある場合には、手術日の前後28日以内に投与を行わないこと。
- ・ 妊婦に対しては、本剤の潜在的有益性が胎児への潜在的リスクを上回る場合を除き、使用しないこと。
- ・ 妊娠可能な女性は、本剤での治療中及び本剤の硝子体内最終投与から3か月間は、適切に避妊すること。（4.6項参照）
- ・ 慢性虚血性CRVOでの経験は限られている。不可逆性の虚血性視機能喪失の臨床的兆候が認められた患者には、本剤の治療は推奨されない。
- ・ 糖尿病性網膜症に対する本剤の臨床データは限られている。

#### 4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は行われていない。

ベルテポルフィンによる光線力学的療法（PDT）と本剤の併用に関する試験は行われていないため、その安全性プロファイルは確立されていない。

#### 4.6 生殖能力、妊婦及び授乳婦

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、治療中及び本剤を最後に投与した時から3か月間は、適切に避妊すること。（4.4項参照）

妊婦

アフリベルセプトの妊婦への投与に関するデータはない。

動物試験では高用量での全身曝露後に胚・胎児毒性が認められた（5.3項参照）。

眼内投与後の全身曝露は非常に低いが、妊婦に対しては、治療上の有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回る場合を除き、本剤の使用は推奨されない。

授乳婦

アフリベルセプトがヒトの母乳に移行するかどうかは不明である。母乳栄養児に対する危険性は排除できない。

授乳婦への本剤投与は推奨されない。授乳をする場合と治療を受ける場合の両方の有益性を考慮し、授乳を中止するか本剤による治療を控えるかのいずれかの選択がされること。

生殖能力

高用量での全身曝露に関する動物試験の結果から、アフリベルセプトが雌雄の生殖能力に障害をもたらす可能性のあることが示唆された（5.3項参照）。このような影響は、眼内投与後の全身曝露が非常に低い場合には見られないと考えられる。

#### 4.7 運転及び機械の操作能力に対する影響

本剤投与により、注射又は眼検査のいずれかに関連した一時的な視覚障害があらわれることがあるため、運転及び機械の操作は若干影響を受ける。その場合、視覚機能が十分に回復するまで自動車の運転又は機械の操作は行わないこと。

#### 4.8 有害作用

##### 安全性プロファイルの概要

##### 滲出型AMD

2つの第III相臨床試験において、最長96週間の本剤投与を受けた安全性解析対象集団計1,824例のうち、1,223例が本剤2mgでの投与を受けた。

本剤を硝子体内投与した際の注射手技に関連する重篤な副作用の発現は、投与回数1,000回に対して1件未満で、眼内炎、外傷性白内障及び一過性の眼圧上昇が含まれていた（4.4項参照）。

主な副作用（本剤が投与された患者の5%以上で発現）は、結膜出血（26.7%）、眼痛（10.3%）、硝子体剥離（8.4%）、白内障（7.9%）、硝子体浮遊物（7.6%）、及び眼圧上昇（7.2%）であった。

##### CRVOに伴う黄斑浮腫

2つの第III相臨床試験において、最長100週目までに本剤の投与を少なくとも1回以上受けた患者計317例で安全性解析対象集団を構成した。

本剤を硝子体内投与した際の注射手技に関連する重篤な副作用の発現は、投与回数2,728回に対して3件で、眼内炎（4.4項参照）、白内障及び硝子体剥離が含まれていた。

主な副作用（本剤が投与された患者の5%以上で発現）は、結膜出血（15.8%）、眼圧上昇（12.9%）、眼痛（12.6%）、硝子体剥離（6.9%）、硝子体浮遊物（5.7%）、流涙増加（5.0%）、及び眼充血（5.0%）であった。

##### 副作用の一覧表

以下の安全性データには、滲出型AMD及び/又はCRVOでの第III相臨床試験において発現し、注射手技又は治験薬と合理的に関連性があり得ると考えられる全ての副作用が記載されている。

器官別大分類及び以下の発現頻度別に、副作用を表にまとめた：

非常に高い（10%以上）、高い（1%以上10%）、低い（0.1%以上1%未満）、非常に低い（0.01%以上0.1%未満）

表1：滲出型AMD及びCRVOの第Ⅲ相臨床試験で報告された副作用

器官別大分類	非常に高い	高い	低い	非常に低い
免疫系障害			過敏症 <sup>***)</sup>	
眼障害	結膜出血 眼痛	網膜色素上皮裂孔 <sup>*)</sup> 、 網膜色素上皮剥離 <sup>*)</sup> 、 網膜変性、 硝子体出血、 白内障、 核性白内障、 嚢下白内障、 角膜びらん 角膜擦過傷、 眼圧上昇、 霧視、 硝子体浮遊物、 角膜浮腫、 硝子体剥離 注射部位疼痛、 眼の異物感、 流涙増加、 眼瞼浮腫、 注射部位出血、 結膜充血 眼充血	眼内炎 <sup>**)</sup> 、 網膜剥離、 網膜裂孔、 虹彩炎、 虹彩毛様体炎、 皮質白内障、 水晶体混濁、 角膜上皮欠損、 注射部位刺激感、 眼の異常感、 眼瞼刺激、 前房のフレア	硝子体炎、 ブドウ膜炎、 前房蓄膿

<sup>\*)</sup> 滲出型AMDに関連する症状。滲出型AMD試験にのみ発現

<sup>\*\*)</sup> 培養陽性及び培養陰性の眼内炎

<sup>\*\*\*)</sup> アレルギー反応を含む

#### 副作用における特記事項

滲出型AMDでの第Ⅲ相試験では、抗血栓剤を投与した患者における結膜出血の発現率が増加した。ラニビズマブ投与及び本剤投与を受けた患者で、同様の発現率が見られた。

動脈血栓塞栓症（ATE）は、全身性VEGF阻害に関連して生じる可能性のある有害事象である。したがって、VEGF阻害剤の硝子体内投与により動脈血栓塞栓症が発現するリスクが理論上ある。

Antiplatelet Trialists' Collaboration（APTC）の定義によるATEには、非致命的な心筋梗塞、非致命的な脳卒中又は血管死（原因不明の死亡を含む）が含まれる。滲出型AMDの第Ⅲ相試験（VIEW 1及びVIEW 2）におけるATEの発現率は、試験期間の96週間で、本剤投与群全体では3.3%（1,824例中60例）であったのに対し、ラニビズマブを投与した患者では3.2%（595例中19例）であった（5.1項参照）。

CRVOの第Ⅲ相試験（COPERNICUS及びGALILEO）における試験期間中76/100週間のATE発現率は、本剤の投与を最低1回受けた患者群で0.6%（317例中2例）であったのに対し、シヤム投与のみを受けた患者群では1.4%（142例中2例）であった。

全ての治療用タンパク質と同様に、本剤においても免疫原性が生じる可能性がある。

#### 副作用が疑われるものについての報告

本医薬品の市販後において、副作用が疑われるものについての報告は重要であり、この報告により本医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的モニタリングが可能となる。医療従事者は付録5に記載されているNational Reporting System\*を通して副作用が疑われるものは全て報告することが求められている。

#### **4.9 過量投与**

臨床試験において、1ヵ月間隔で最大4mgを投与したが、8mgを過剰投与した特殊なケースがあった。

投与容量の増加による過量投与は眼圧を上昇させる可能性がある。したがって、過量投与した場合には眼圧を観察し、医師が必要と判断した場合には適切な治療を開始すること。

### **5. 薬理学的特性**

#### **5.1 薬力学的特性**

薬効分類：眼科用剤／抗血管新生薬

ATCコード：S01LA05

アフリベルセプトは、ヒトVEGF受容体1及び2の細胞外ドメイン領域をヒトIgG1のFc領域に結合した組換え融合たん白質である。

アフリベルセプトは、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）K1細胞内で産生される。

アフリベルセプトは可溶性デコイ受容体として作用し、本来の受容体よりも高い親和性でVEGF-AとPlGFに結合する。その結果、これら関連するVEGF受容体の結合及び活性化を阻害することができる。

#### 作用機序

血管内皮増殖因子-A（VEGF-A）及び胎盤成長因子（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、走化性、血管透過性を促す。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によるこれらの受容体の過剰な活性化により、病的な血管新生や血管透過性の亢進が生じる。PlGFはこうしたプロセスの過程でVEGF-Aに相乗的に作用し、白血球の浸潤及び血管の炎症を促進することが知られている。

#### 薬力学的効果

##### 滲出型AMD

滲出型AMDは病的な脈絡膜血管新生（CNV）を特徴とする。CNVからの血液及び滲出液の漏出により、網膜浮腫や網膜下及び網膜内出血が引き起こされる可能性があり、その結果、視力喪失をもたらす。

本剤を投与した患者では（月1回、連続3回の注射から開始し、その後は2ヵ月ごとに1回投与）、投与開始直後に網膜厚が減少し、CNV病変面積の平均値が低下した。これは、ラニビズマブ0.5mgの月1回投与でみられた結果と一致した。

VIEW1試験において、光干渉断層撮影（OCT）で測定した網膜厚に減少がみられた（本剤2

ヵ月ごと2mg投与群及びラニビズマブ1ヵ月ごと0.5mg投与群の52週目の網膜厚の平均減少値は、それぞれ、-130及び-129ミクロンであった)。また、VIEW2試験でも、52週目にOCTで測定した網膜厚に減少がみられた(本剤2ヵ月ごと2mg投与群及びラニビズマブ1ヵ月ごと0.5mg投与群の網膜厚の平均減少値は、それぞれ、-149及び-139ミクロンであった)。

CNV病変面積及び網膜厚の減少は試験2年目においても概ね維持された。

#### *CRVOに伴う黄斑浮腫*

CRVOでは網膜虚血に起因してVEGFが放出され、血管内皮細胞のタイトジャンクションが不安定となり、増殖が促進される。VEGFの増加により、血液網膜関門が破壊されて血液透過性が亢進し、その結果、網膜浮腫、血管内皮細胞の増殖刺激、及び血管新生が起こる。

本剤投与を受けた患者(1ヵ月ごとの投与を6ヵ月間)において、一貫して急速且つ頑健な形態学的検査反応(OCTによる中心網膜厚[CRT])が24週間にわたってみられた。

COPERNICUS及びGALILEO試験の副次的評価項目であるベースラインと比較した24週目におけるOCTについて、両試験において、24週目におけるベースラインからの網膜厚の平均変化量は、本剤群が統計的に有意に好ましいものであった。

表 2 : 24 週目、52 週目、及び 76/100 週目における薬力学的パラメータ (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS、LOCF)

有効性の結果	COPERNICUS						GALILEO					
	24 週		52 週		100 週		24 週		52 週		76 週	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>C)</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>C,D)</sup> (n = 65)	Eylea <sup>D)</sup> 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>E)</sup> (n = 67)	Eylea <sup>E)</sup> 2 mg (n = 103)
ベースラインからの網膜厚の平均変化量	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
LS 平均 <sup>A,B,C)</sup> の群間差 (95% CI)		-312 (-389, -234)		-28 (-121, 64)		-45 (-142, 53)		-239 (-286, -193)		-167 (-217, -118)		-44 (-99, 10)
P 値		p < 0.0001		p = 0.5460		p = 0.3661		p < 0.0001		p < 0.0001		p = 0.1122

A) 群間差は本剤 2 mg Q4 群 - 対照群とする。

B) LS (最小 2 乗) 平均値の群間差及び信頼区間 (CI) はベースライン値を共変量として、投与群、地域 (COPERNICUS : 米国 vs. その他地域、GALILEO : EU vs. アジア・パシフィック) 及びベースライン BCVA カテゴリー (> 20/200 及び ≤ 20/200) を固定効果とした ANCOVA モデルに基づく。

C) COPERNICUS 試験において、対照群は 24~52 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

D) COPERNICUS 試験において、対照群及び本剤 2mg 群共に 52~88 週目の間、本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

E) GALILEO 試験において、52~68 週目の間は対照群・本剤 2mg 群ともに本剤の PRN 投与を 8 週ごとに受けることができた。

## 臨床的有効性及び安全性

### 滲出型AMD

滲出型AMD患者を対象とした2つの無作為化、多施設共同、二重遮蔽、実薬対照試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。これら2つの試験（VIEW 1 及びVIEW 2）で投与及び有効性の評価を受けた患者は2,412例（本剤投与は1,817例）であった。各試験において、患者は以下の4つのうちいずれかの投与群に1：1：1：1の割合で無作為に割り付けられた。

- 1) 本剤2mgを1ヵ月ごとに連続3回投与し、その後は8週ごとに投与（本剤 2Q8）
- 2) 本剤2mgを4週ごとに投与（本剤 2Q4）
- 3) 本剤0.5mgを4週ごとに投与（本剤 0.5Q4）
- 4) ラニビズマブ0.5mgを4週ごとに投与（ラニビズマブ0.5Q4）。

患者の年齢は49歳から99歳、平均76歳であった。

試験2年目では、患者は引き続き投与開始時に無作為割り付けされた用量の投与を受けたが、投与間隔は視力及び解剖学的検査結果評価して変更した。この場合、投与間隔は治験実施計画書の規定により最長で12週間とした。

いずれの試験においても、有効性の主要評価項目はPPS集団(治験実施計画書適合解析対象集団)において52週目に視力を維持していた患者の割合とした。ここで「視力の維持」とは、ベースラインと比較して視力低下が15文字未満の場合と定義した。

VIEW1試験では、52週目に視力を維持した患者の割合は、本剤2Q8群で95.1%であったのに対し、ラニビズマブ0.5Q4群では94.4%であった。従って、本剤投与群のラニビズマブ0.5Q4群に対する非劣性及び臨床的同等性が示された。

VIEW2試験では、52週目に視力を維持した患者の割合は本剤2Q8群で95.6%であったのに対し、ラニビズマブ0.5Q4群では94.4%であった。従って、本剤投与群のラニビズマブ0.5Q4群に対する非劣性及び臨床的同等性が示された。

両試験の併合解析結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 3 : 52 週目（主要解析）及び 96 週目における有効性の結果 ; VIEW1 及び VIEW2 試験の  
併合データ<sup>B)</sup>

有効性の結果	本剤 2Q8 <sup>E)</sup> (本剤2mg 1ヵ月ごと 連続3回、その後8週ごと)  (n = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ラニビズマブ0.5 mg 4週ごと)  (n = 595)	
	52週	96週 <sup>G)</sup>	52週	96週 <sup>G)</sup>
ベースラインからの平均投与回数	7.6	11.2	12.3	16.5
2年目の平均投与回数 (52週目から96週目)		4.2		4.7
視力を維持した患者の割合 (BCVA <sup>A)</sup> の低下が15文字未満) (PPS)	95.33% <sup>B)</sup>	92.42%	94.42% <sup>B)</sup>	91.60%
群間差 <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	0.9% (-1.7, 3.5) <sup>F)</sup>	0.8% (-2.3, 3.8) <sup>F)</sup>		
ETDRS <sup>A)</sup> 文字スコアによるベースラインからのBCVAの平均変化量	8.40	7.62	8.74	7.89
LS <sup>A)</sup> 平均の群間差(ETDRS文字数) <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
ベースラインから15文字以上視力改善した患者の割合	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
群間差 <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

A) BCVA : 最高矯正視力

ETDRS : 糖尿病網膜症早期治療試験

LS : ANCOVA (共分散分析) の定義に基づく最小2乗 (least square)

B) 52週目における視力を維持した被験者の割合のみ、治験実施計画書適合解析集団 (PPS) で解析。それ以外の解析は全て最大解析対象集団 (FAS) 及び最終評価スコア外挿法 (LOCF) を採用。

C) 群間差は本剤投与群ーラニビズマブ群で算出。正の値になる場合、本剤の優位が示される。

D) 正規近似を用いて算出した信頼区間(CI)

E) 導入期 (1ヵ月ごとに1回、連続3回投与) 後

F) 信頼区間の下限値が-10%未満の場合、本剤のラニビズマブに対する非劣性が示唆される。

G) 52週目以降は、事前に規定された再投与基準に従い、全投与群に対し投与間隔を4週以上12週以下とする変更12週 (Quarterly) 投与パラダイムで行った。

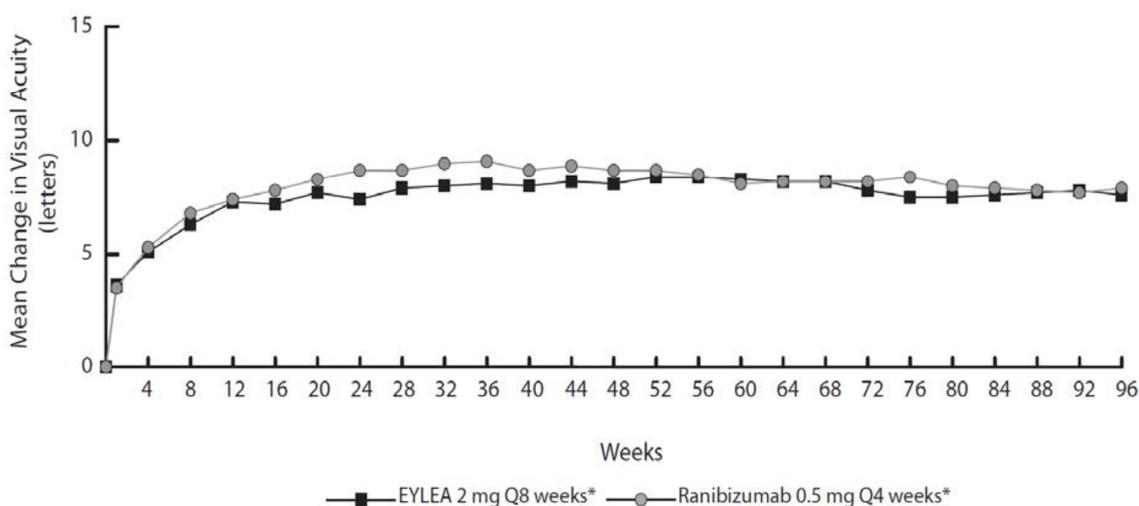


図1：ベースラインから96週目までの視力の平均変化量；  
VIEW1とVIEW2試験の併合データ

\*) ベースラインから52週目までは、本剤については1ヵ月ごとに1回、連続3回投与し、その後は8週ごとに1回投与した。ラニビズマブについてはベースラインから52週目までは0.5mgを4週ごとに投与した。52週目以降は、全投与群に対し、事前に規定された再投与基準に従い、投与間隔を4週以上12週以下とした変更12週（Quarterly）投与パラダイムで行った。

96週目にベースラインと比較して15文字以上視力改善した患者の割合は、本剤2Q8群で33.44%、ラニビズマブ0.5Q4群で31.60%であった。

VIEW1及びVIEW2試験の併合データ解析では、事前に規定した有効性の副次評価項目である米国国立眼病研究所の25項目からなる視覚機能についてのアンケート（NEI VFQ-25）において、本剤によるベースライン値からの臨床的に有意な変化が示された。これらの変化量の大きさは、すでに公表されている試験結果と同様で、最高矯正視力(BCVA)における15文字増加に対応するものであった。

52週目におけるNEI VFQ-25の合計スコア及び下位尺度（近見視力による行動、遠見視力による行動及び見え方による自立）のベースライン値からの変化量について、本剤と対照薬のラニビズマブとの間に、臨床的に有意な差は認められなかった。

両試験において、全投与群で平均CNV病変面積の減少が認められた。

各試験及び両試験の併合解析における、全ての評価可能な有効性のサブグループ解析結果（年齢、性別、人種、ベースラインの視力、病変の種類、病変の大きさなど）は、集団全体で得られた結果と一致した。

試験2年目において、有効性は96週目の最終評価まで概ね維持された。

試験2年目の期間中、2～4%の患者で毎月投与が必要であり、3分の1の患者では少なくとも1回は1ヵ月ごとの投与が必要であった。

## 高齢集団

2つの試験において、本剤による治療に無作為に割り付けられた被験者の約89% (1,616/1,817例) が65歳以上、また約63% (1,139/1,817例) が75歳以上であった。

## CRVOに伴う黄斑浮腫

CRVOに伴う黄斑浮腫患者を対象とした2つの無作為化、多施設共同、二重遮蔽、シヤム注射対照試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。これら2つの試験 (COPERNICUS及びGALILEO) で投与及び有効性の評価を受けた患者は358例 (本剤投与は217例) であった。各試験において、患者は3:2の割合で本剤2mgを1ヵ月ごとに投与する群 (2Q4) 又はシヤム注射を1ヵ月ごとに投与する群に無作為に割り付けられた (両群とも計6回投与)。

1ヵ月ごとの投与を計6回受けた後、事前に規定されている再投与基準を満たした患者のみに本剤の投与を行ったが、GALILEOの対照群では52週目まで引き続きシヤム注射の投与が行われた (対照群→対照群)。52週目以降は、事前の再投与基準を満たした患者の全てが本剤の投与を受けた。

患者の年齢は22歳から89歳、平均64歳であった。

両試験の有効性の主要評価項目は、24週目におけるBCVAがベースラインと比較して15文字以上改善した患者の割合とした。

また両試験の有効性の副次評価項目は、24週目におけるベースラインからの視力変化量とした。

いずれの試験においても、その群間差から本剤の統計的な優越性が示された。またいずれの試験でも、投与3ヵ月後に視力改善は最大に達し、その後6ヵ月目まで視力及び網膜厚への効果は安定した。本剤の統計的有意差は52週目まで維持された。

両試験の併合解析結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 4 : 24 週目、52 週、及び 76/100 週目における有効性結果 (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS、LOCF<sup>Q)</sup>)

有効性の結果	COPERNICUS						GALILEO					
	24 週		52 週		100 週		24 週		52 週		76 週	
	Control (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Control <sup>E)</sup> (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control <sup>E,F)</sup> (n = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control <sup>G)</sup> (n = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (n = 103)
ベースラインからの BCVA <sup>Q)</sup> が 15 文字以上改善した患者の割合	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
統計的に重みづけを行った後の群間差 <sup>A,B,E)</sup> (95% CI) p 値		44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p = 0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p = 0.0004
ETDRS <sup>C)</sup> 文字スコアによるベースラインからの BCVA 平均変化量(SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	1.5 (17.7)	13.0 (17.7)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)	6.2 (17.7)	13.7 (17.8)
LS <sup>E)</sup> 平均の群間差 <sup>A,C,D,E)</sup> (95% CI) p 値		21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p = 0.0070

A) 群間差は本剤 2 mg Q4 群-対照群とする。

B) 群間差及び信頼区間 (CI) は 地域 (COPERNICUS では米国 vs その他地域、 GALILEO では EU vs アジアパシフィック) 及びベースラインにおける BCVA カテゴリー (>20/200 及び ≤20/200) で調整後、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて算出

C) BCVA: 最強矯正視力

ETDRS: 糖尿病網膜症早期治療試験

LOCF: 最終観察値による補完法

SD: 標準偏差

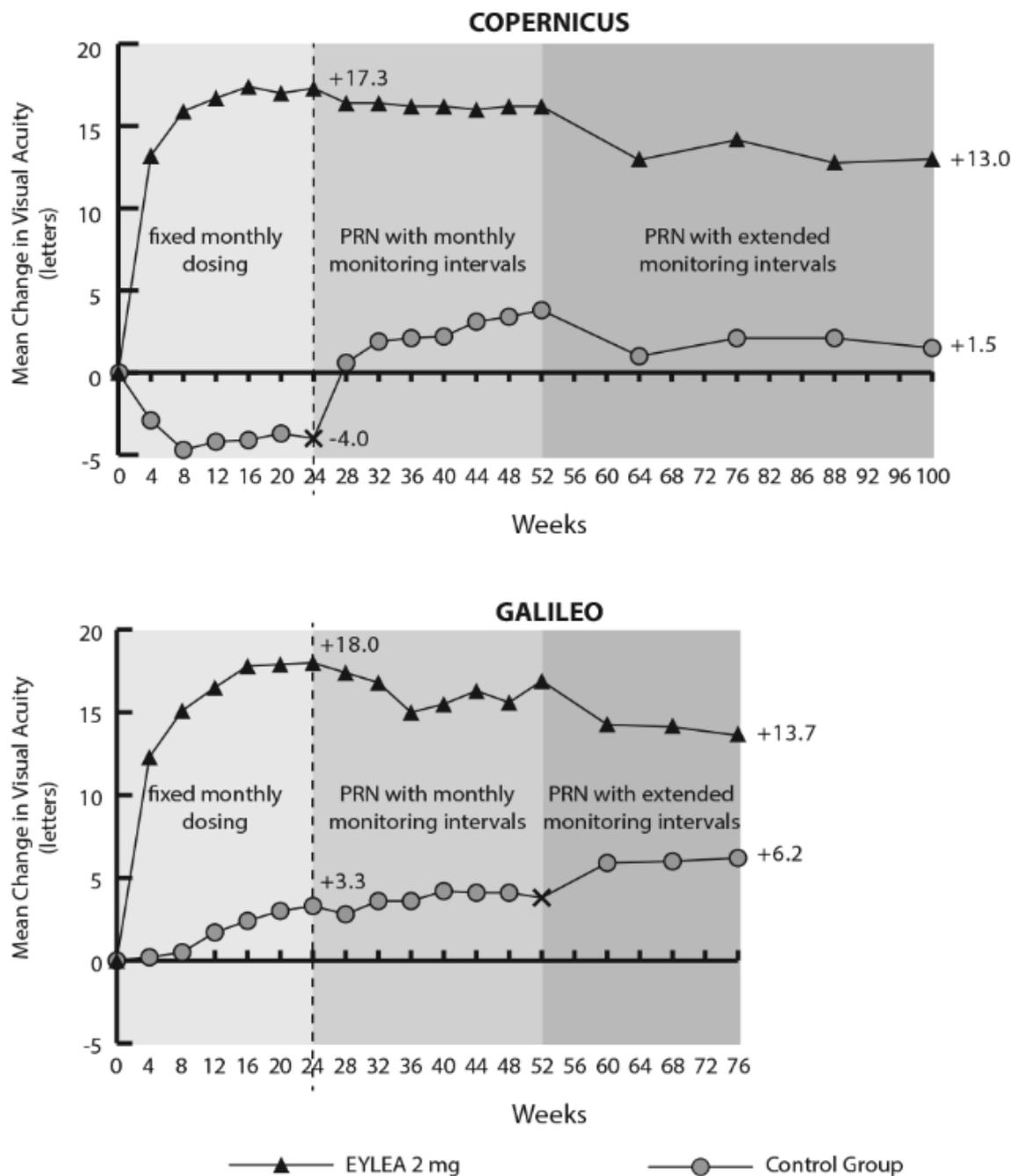
LS: ANCOVA (共分散分析) の定義に基づく最小 2 乗

D) LS (最小 2 乗) 平均値の群間差及び信頼区間 (CI) は、投与群、地域 (COPERNICUS : 米国 vs. その他地域、 GALILEO : EU vs. アジア・パシフィック) 及びベースライン BCVA カテゴリー (>20/200 及び ≤20/200) を固定効果とした ANCOVA モデルに基づく。

E) COPERNICUS 試験において、対照群は 24~52 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

F) COPERNICUS 試験において、対照群及び本剤 2mg 群は 52~88 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。

G) GALILEO 試験において、52~68 週目の間は対照群・本剤 2mg 群ともに本剤の PRN 投与を 8 週ごとに受けることができた。



✕ Indicates the switch of the control group to PRN treatment with EYLEA 2mg

図 2: 52 週目における治療群別のベースラインからの視力平均変化量 (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS)

GALILEO試験では、ベースライン時において本剤群における非虚血型患者の割合は高かった (86.4%; 89例)。24週目の主要評価において、非虚血型患者の割合は91.8%であった (89例)。これら患者の多くは76週目まで非虚血状態を維持した (84.3%; 75例)。シヤム群におけるベースライン時の非虚血型患者の割合は79.4% (54例) で、24週目の主要評価では

85.5% (47例) であった。シャム群の患者は52週目以降、事前に規定された基準に従い本剤投与に変更した。52週目における非虚血症患者の割合は83.7% (41例) であった。これら患者は76週目まで非虚血症状態を維持した (84.0% ; 42例)

COPERNICUS試験では、本剤投与群のベースライン時における非虚血症患者の割合は67.5% (77例) 、24週目の主要評価で87.4% (90例) であった。24週目以降は、本剤投与群は事前に規定された基準に従い治療が行われた。100週目における非虚血症患者の割合は76.8% (76例) だった。シャム群のベースライン時における非虚血症患者の割合は68.5% (50例) 、24週目の主要評価で58.6% (34例) であった。シャム群の患者は24週目以降、本剤投与も可とした。非虚血症患者の割合は52週目で83.9% (47例) と増加し、うち多数の患者で100週目まで非虚血症状態を維持した (78% ; 39例)

ベースラインで虚血症と非虚血症との患者部分集団の間において、視覚機能に対する本剤投与の有用性は変わらなかった。

GALILEO及びCOPERNICUS試験の併合解析データでは、事前に定義された有効性の副次的評価項目であるNEI VFQ-25において、本剤によるベースライン値からの臨床的に有意な変化が示された。これら変化量の大きさは、すでに公表されている試験結果と同様で、BCVAにおける15文字増加に対応するものであった。

各試験における評価可能な全サブグループ (年齢、性別、人種、ベースライン視力、網膜灌流状態、CRVOの罹患期間) の解析結果は、全集団における解析結果と概ね一致した。

#### 高齢集団

CRVO試験では、無作為割付された患者の約52% (112/217例) が65歳以上、18% (38/217例) が75歳以上であった。

#### 小児集団

欧州医薬品庁 (EMA) は、滲出型AMDおよびCRVOにおける全小児部分集団について、本剤に対する試験結果の提出を免除した。

## 5.2 薬物動態学的特性

本剤は、硝子体へ直接投与することにより、眼において局所的に作用する。

### 吸収／分布

アフリベルセプトは、硝子体内に投与後、眼から緩徐に吸収されて全身循環に移行し、全身循環血中では主にVEGFと結合した不活性で安定した複合体として観察される。内因性VEGFと結合が可能なのは「遊離型アフリベルセプト」のみである。

薬物動態試験のサブスタディ (6例) において血液試料を頻回採取したところ、遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度 (全身性C<sub>max</sub>) は低く、2mgを硝子体内投与後1日目から3日目の平均値は約0.02μg/mL (0~0.054μg/mL) であった。また投与2週間後には、ほとんどの患者に遊離型アフリベルセプトは検出されなかった。アフリベルセプトは4週ごとに硝子体内投与しても、血漿中に蓄積は認められなかった。

遊離型アフリベルセプトの最高血漿中濃度の平均値は、動物モデルでの全身のVEGFの生物活性を50%阻害するのに必要な濃度のおよそ1/50~1/500である。遊離型アフリベルセプトの血中濃度が約10μg/mLに到達すると血圧に変化が認められたが、濃度が約1μg/mL以下に下

がると元に戻った。患者の硝子体内に2mgを投与した時の遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は、健常人の臨床試験での全身のVEGFの最大半減結合に必要なアフリベルセプトの濃度 (2.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の1/100未満であると推測される。したがって、血圧変化など全身に薬力学的影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

これらの薬物動態試験結果はCRVO患者を対象とした薬物動態サブスタディにおいても確認された (血漿中遊離型アフリベルセプトの平均 $C_{\text{max}}$  : 0.046 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (範囲0~0.081 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ; 1週間後には検出不可)。

#### 消失

本剤はたん白質を主成分とする治療薬であるため、代謝試験は行っていない。

遊離型アフリベルセプトはVEGFと結合し、安定で不活性の複合体を形成する。他の巨大タンパク質と同様に、遊離型及び結合型アフリベルセプトはいずれもタンパク質を分解する異化作用により除去されると考えられる。

#### 腎機能障害患者

腎機能障害患者に対してアイリーアに関する特別な試験は行わなかった。

VIEW 2試験の患者のうち40%が腎機能障害 (軽度24%、中等度15%、重度1%) を有していた。これら全患者を対象に薬物動態解析を行ったところ、4週又は8週ごとに硝子体内投与を行った後の血漿中濃度に差は認められなかった。

CRVOを対象としたGALILEO試験においても、同様の結果が示された。

### **5.3 前臨床安全性データ**

非臨床試験において、反復投与による毒性は全身曝露の場合にのみ観察されたが、この時の曝露量は、臨床予定用量を硝子体内投与した後のヒトの最大曝露量をはるかに上回ると考えられることから、臨床使用との関連性はほとんどないことが示唆された。

アフリベルセプトを硝子体内投与したサルにおいて、ヒトの最大曝露量を上回って全身曝露した場合に、鼻甲介呼吸上皮のびらん及び潰瘍が認められた。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場合の $C_{\text{max}}$ 及びAUCのそれぞれ約200倍及び700倍に相当した。また無毒性量 (サルに0.5mg/眼) での全身曝露量は、 $C_{\text{max}}$ 及びAUCでそれぞれ42倍及び56倍であった。

アフリベルセプトの変異原性又は癌原性の有無についての試験は行われていない。

妊娠ウサギを用いてアフリベルセプトを静脈内投与 (3~60mg/kg) 及び皮下投与 (0.1~1mg/kg) した胚・胎児発生試験において、胚・胎児への発育に対する影響が認められた。母動物の無毒性量はそれぞれ3mg/kg及び1mg/kgであった。胚・胎児の発育に対する無毒性量は求められなかった。0.1mg/kgを皮下投与時、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場合の $C_{\text{max}}$ 及びAUCのそれぞれ約17倍及び約10倍であった。

サルを用いた6ヵ月間静脈内投与試験の一部として、アフリベルセプトを3mg/kg~30mg/kgの用量範囲で投与したときの雌雄生殖能力に対する影響を評価した。雌の生殖ホルモンレベルの変化に関連した無月経又は月経不順、雄の精子形態及び精子運動性の変化が全用量で認められた。3mg/kgを静脈内投与したときに観察された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場合の $C_{\text{max}}$ 及びAUCのそれぞれ約4900倍及び1500倍で

あった。変化はすべて可逆性であった。

## 6. 薬剤についての関連事項

### 6.1 添加剤リスト

ポリソルベート20

リン酸二水素ナトリウム一水和物 (pH調整剤)

リン酸一水素ナトリウム七水和物 (pH調整剤)

塩化ナトリウム

精製白糖

注射用水

### 6.2 配合禁忌

適合性試験は行われていないため、本製品を他の医薬品と混合しないこと。

### 6.3 有効期限

2年間

### 6.4 保存時の注意

冷蔵庫で保存すること。(2°C to 8°C).

凍結を避けること。

遮光のため外箱に入れたまま保存すること。

使用前に、バイアルを未開封のまま室温(25°C以下)で保存できるが、24時間を超えないように使用すること。

バイアル開封後は、無菌条件下で操作をすること。

### 6.5 容器の性質及び内容

1包装につき、100µLの注射液が充填されたType-1ガラス製バイアル、ゴム栓(エラストマーゴム)と18Gフィルター付き採液針。

### 6.6 適用上/取扱い上の注意

バイアルは1回のみ使用とすること。

1バイアルには推奨投与量(50µL)以上の容量(90µL)が充填されているため、投与前に余剰の薬液は廃棄すること。

投与前に目視により、異物・微粒子及び/又は変色や外観の変化を確認すること。前述のいずれかが認められる場合、バイアルを廃棄すること。

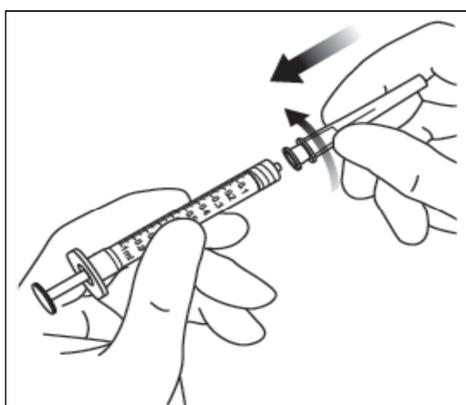
硝子体内投与には、30G x 1/2インチの注射針を使用すること。

## 使用方法

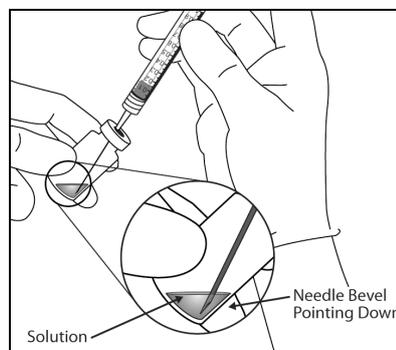
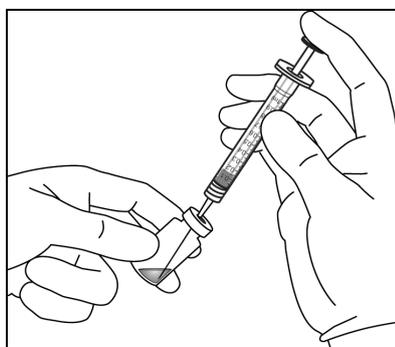
1. プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。



2. 箱に同梱されたフィルター付き採液針(18G、5ミクロン)を滅菌された1mLルアーロックシリンジに取り付ける。



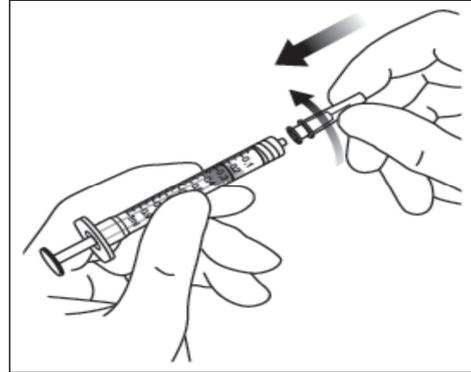
3. 採液針をバイアルのゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底又は底の淵に着くまで差し込む。
4. 無菌的操作により、バイアル中の注射液全てをシリンジに吸引する。バイアルは正立させ、完全に薬液を吸引しやすいように若干傾ける。シリンジに空気が入らないようにするため、バイアルを傾けたまま、採液針の先端の断面が常に薬液に浸る状態で吸引すること。



5. 採液針に注射液が残らないよう、プランジャーロッドを十分に引く。

6. 採液針を取り外し、適切な方法で廃棄する。  
注意：採液針は硝子体内投与には使用しないこと。

7. 無菌的操作により、30G x 1/2 インチ (約 12.7 ミリ) の注射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。

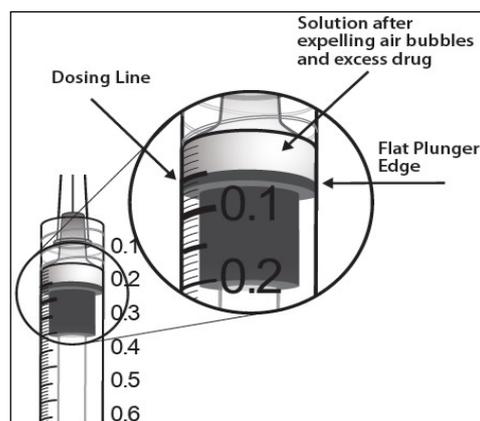
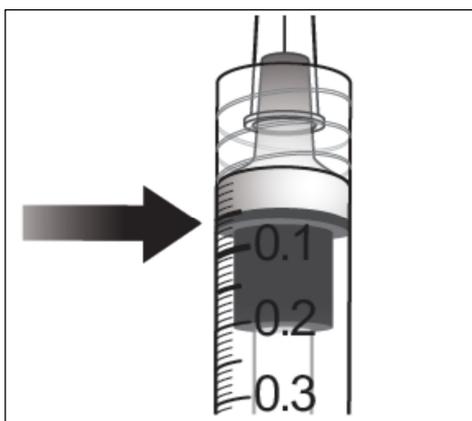


8. 投与準備ができたなら、プラスチック製の注射針のキャップを取りはずす。

9. 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。



10. 気泡と余剰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す。



11. バイアルは1回のみを使用とすること。  
使用しなかった薬液及び不要な資材は、それぞれの地域の規制事項に従って廃棄すること。

**7. 医薬品市販承認取得者**

Bayer Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germany

**8. 医薬品市販承認許可番号**

EU/1/12/797/002

**9. 初回承認日／承認更新日**

初回承認日：2012年11月22日

**10. テキスト改訂日**

本医薬品に関する詳細情報については、以下の EMA の HP に掲載されている。<http://www.ema.europa.eu>

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤（VEGF Trap-Eye）の同種同効品については表 1.7- 1に示す。

同種同効品としては、本剤と同様に VEGF 阻害作用を有するラニビズマブ（遺伝子組換え）を表 1.7-1 に示した。

1.7 同種同効品一覧表

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)	ラニビズマブ(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	ルセンチイス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	-	-	2009年1月21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	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：C <sub>4330</sub> H <sub>6812</sub> N <sub>1168</sub> O <sub>1306</sub> S <sub>32</sub> (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：C <sub>4330</sub> H <sub>6812</sub> N <sub>1168</sub> O <sub>1306</sub> S <sub>32</sub> (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：ラニビズマブ(遺伝子組換え) Ranibizumab (Genetical Recombination) 分子式：C <sub>2158</sub> H <sub>3282</sub> N <sub>562</sub> O <sub>681</sub> S <sub>12</sub> 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
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。	1 バイアル (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。)
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管
用法・用量	<b>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</b> 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。	<b>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</b> 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。	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 ラニビズマブ(遺伝子組換え)として0.5mg (0.05mL)を1ヵ月毎に連続3ヵ月間(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ヵ 月以上の間隔をあけること。

1.7 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)	ラニビズマブ (遺伝子組換え)
<p>用法・用量 (つづき)</p>	<p><b>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</b> アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。</p> <p><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b> <b>[網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]</b> (1) 視力等の測定は 1 ヶ月に 1 回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。</p> <p>(2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1 ヶ月に 1 回投与することが望ましい。</p> <p><b>[全効能共通]</b> (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。 (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。</p>	<p><b>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</b> アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。</p> <p><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b> <b>[網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]</b> (1) 視力等の測定は 1 ヶ月に 1 回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。</p> <p>(2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1 ヶ月に 1 回投与することが望ましい。</p> <p><b>[全効能共通]</b> (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。 (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。</p>	<p><b>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管</b> ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。</p> <p><b>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;</b> <b>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合</b> 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。</p> <p><b>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の場合</b> (1) 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。 (2) 投与開始後、視力が安定するまでは 1 ヶ月毎に投与することが望ましい。</p> <p><b>病的近視における脈絡膜新生血管の場合</b> (1) 定期的に視力等を測定し、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。 (2) 疾患の活動性を示唆する所見 (脈絡膜新生血管、視力低下等) が認められた場合に投与することが望ましい。</p> <p><b>全効能共通</b> (1) 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。 (2) 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。</p>

1.7 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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
用法・用量 (つづき)			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	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。〕</p> <p>3. 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。〕</p>
使用上の注意	<p>1. <b>慎重投与</b>(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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)</p> <p>(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)</p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒</p>	<p>1. <b>慎重投与</b>(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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)</p> <p>(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)</p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒</p>	<p>1. <b>慎重投与</b>(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 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)</p> <p>(2) 脳卒中(脳梗塞、脳出血等)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)</p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(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</p>

1.7 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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>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.</p> <p>(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)</p> <p>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.)</p> <p>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.)</p> <p>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)</p> <p>4) 過量投与を防ぐため, 投与量が <b>0.05mL</b>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)</p> <p>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.</p> <p>(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.</p>	<p>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.</p> <p>(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)</p> <p>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.)</p> <p>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.)</p> <p>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)</p> <p>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.</p> <p>(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.</p>	<p>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)</p> <p>(3) 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)</p> <p>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.)</p> <p>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.)</p> <p>3) 添付の専用フィルター付き採液針は, 硝子体内注射には使用しないこと. (「8. 適用上の注意」の項参照)</p> <p>4) 過量投与を防ぐため, 投与量が <b>0.05mL</b>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)</p> <p>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.</p> <p>(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. また, 持続性の眼圧上昇も報告されている. 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</p>

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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>(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。</p> <p>(6) <u>不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。</u></p> <p>3. 副作用<sup>注1)</sup> <u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u> 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。</p> <p>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)</p>	<p>(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。</p> <p>(6) <u>不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。</u></p> <p>3. 副作用<sup>注1)</sup> <u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u> 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。</p> <p>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)</p>	<p>と。</p> <p>(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。</p> <p>(6) 網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。</p> <p>(7) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。</p> <p>3. 副作用 <u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u> 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。</p> <p>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</p>

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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p><b>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</b>  <u>日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤 2mg を投与された 146 例 中 53 例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 20 例(13.7%)、眼圧上昇 15 例(10.3%)、眼痛 14 例(9.6%)、眼刺激 8 例(5.5%)であった。</u></p> <p><u>うち本剤を投与された日本人症例 16 例中 1 例に副作用(結膜出血：6.3%)が認められた。</u></p> <p><u>海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤 2mg を投与された 171 例 中 64 例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 29 例(17.0%)、眼痛 17 例(9.9%)であった。</u>                      (効能追加承認時)</p>	<p><b>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</b>  <u>日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤 2mg を投与された 146 例 中 53 例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 20 例(13.7%)、眼圧上昇 15 例(10.3%)、眼痛 14 例(9.6%)、眼刺激 8 例(5.5%)であった。</u></p> <p><u>うち本剤を投与された日本人症例 16 例中 1 例に副作用(結膜出血：6.3%)が認められた。</u></p> <p><u>海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤 2mg を投与された 171 例 中 64 例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 29 例(17.0%)、眼痛 17 例(9.9%)であった。</u>                      (効能追加承認時)</p>	<p>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)</p> <p><b>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</b>                      国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤 0.5mg が投与された 31 例中 11 例 (35.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 6 例 (19.4%)、点状角膜炎 4 例 (12.9%)であった。                      網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、264 例中 118 例 (44.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血 78 例 (29.5%)、眼痛 39 例 (14.8%)、眼圧上昇 15 例 (5.7%)、飛蚊症 13 例 (4.9%)、眼刺激 11 例 (4.2%)、眼充血 11 例 (4.2%)であった。                      網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、261 例中 96 例 (36.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血 63 例 (24.1%)、眼痛 30 例 (11.5%)、眼圧上昇 18 例 (6.9%)、飛蚊症 12 例 (4.6%)、眼刺激 11 例 (4.2%)であった。                      (効能又は効果の一変承認時までの集計)</p> <p><b>病的近視における脈絡膜新生血管</b>                      国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤 0.5mg が投与された 262 例 (日本人 47 例を含む) 中 60 例 (22.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 22 例 (8.4%)、点状角膜炎 9 例 (3.4%)、眼痛 7 例 (2.7%)であった。日本人</p>

1.7 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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
使用上の注意 (つづき)	<p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>眼障害</b>：眼内炎(0.3%)，眼圧上昇(5.0%)，<u>硝子体剥離(1.5%)</u>，外傷性白内障(0.7%)，網膜出血(0.7%)，網膜色素上皮裂孔(0.6%)，硝子体出血(0.3%)，<u>網膜剥離(0.05%)</u>，<u>網膜裂孔(0.05%)</u>，<u>網膜色素上皮剥離(0.05%)</u>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。</p> <p>2) <b>脳卒中</b>(0.3%)：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)</p>	<p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>眼障害</b>：眼内炎(0.3%)，眼圧上昇(5.0%)，<u>硝子体剥離(1.5%)</u>，外傷性白内障(0.7%)，網膜出血(0.7%)，網膜色素上皮裂孔(0.6%)，硝子体出血(0.3%)，<u>網膜剥離(0.05%)</u>，<u>網膜裂孔(0.05%)</u>，<u>網膜色素上皮剥離(0.05%)</u>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。</p> <p>2) <b>脳卒中</b>(0.3%)：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)</p>	<p>患者では47例中22例(46.8%)に副作用が認められ，主な副作用は，結膜出血9例(19.1%)，点状角膜炎9例(19.1%)，眼圧上昇5例(10.6%)であった。 (効能又は効果の一変承認時までの集計)</p> <p>(1) <b>重大な副作用</b>(頻度不明<sup>注3)</sup>)</p> <p>1) <b>眼障害</b>：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、眼内炎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。</p> <p>2) <b>脳卒中</b>：脳卒中(脳梗塞、脳出血等)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。(「9. その他の注意」の項参照)</p> <p>注3) 国内外臨床試験における日本人患者では報告されていない又は非重篤な副作用として報告されたため、頻度不明とした。</p>

1.7 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)					ラニビズマブ(遺伝子組換え)					
使用上の注意 (つづき)	(2) その他の副作用					(2) その他の副作用					(2) その他の副作用 <sup>注4)</sup>					
		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>		頻度不明 <sup>注3)</sup>	5%以上	1%~5%未満	1%未満	
眼	前眼部	結膜出血 (24.7%)	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、後嚢部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿	虹彩炎	眼	前眼部	結膜出血 (24.7%)	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、後嚢部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿	虹彩炎	眼 副 視 覚 器				
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘻痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎			後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘻痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎			炎症	-	-	-
	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、注射部位腫脹、注射部位血腫			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、注射部位腫脹、注射部位血腫			視力・視覚障害	-	-	畏視、視力低下 <sup>注5)</sup> 、視覚障害
	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	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、視力低下			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	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、視力低下			眩暈	-	-	-
	皮膚			痒痒症、紅斑			皮膚			痒痒症、紅斑			調節器	-	-	-
	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			消化器	-	-	-
	精神神経系			会話障害、頭痛			精神神経系			会話障害、頭痛			過敏症	-	-	-
	消化器			悪心			消化器			悪心			筋系	-	-	-
													その他	-	-	眼圧上昇 <sup>注5)</sup> 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血
													角膜炎	-	-	点状角膜炎 <sup>注5)</sup>
												角膜炎	-	-	角膜炎、角膜沈着物、角膜線炎、角膜浮腫 <sup>注5)</sup>	
												硝子体	-	-	硝子体障害、硝子体浮遊物 <sup>注5)</sup>	
												網膜	-	-	網膜変性	
												注射部	-	-	注射部位出血	
												結膜	-	-	結膜炎、アレルギー性結膜炎、結膜充血 <sup>注5)</sup>	
												眼	-	-	結膜出血 <sup>注5)</sup>	
												眼	-	-	眼痛 <sup>注5)</sup> 、眼そう痒症、眼窩、眼部不快感	
												角膜炎	-	-	角膜炎、角膜擦過傷	
												その他	-	-	眼瞼炎、白内障、嚢下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩毛様体炎、後嚢部混濁 <sup>注5)</sup>	

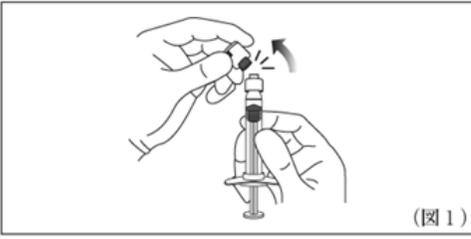
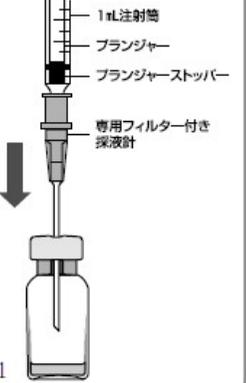
注4) 国内外臨床試験における日本人患者の成績及び外国臨床試験成績に基づき発現頻度を算出した。この内、日本人患者で認められた副作用については、日本人患者における発現頻度に基づき記載した。

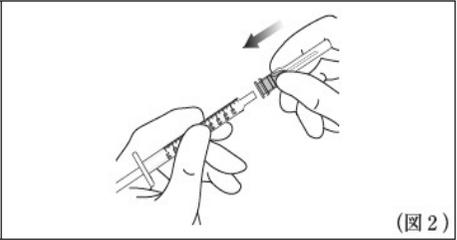
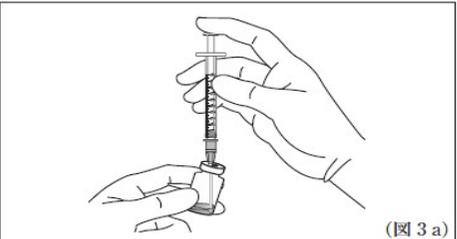
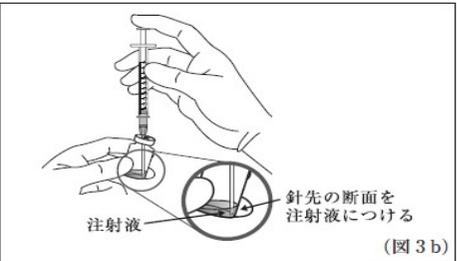
注5) 国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を

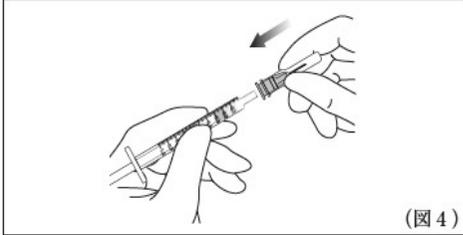
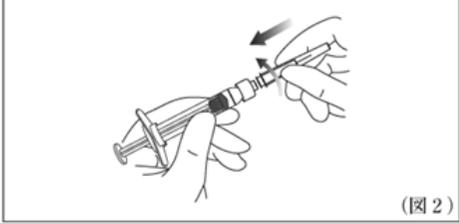
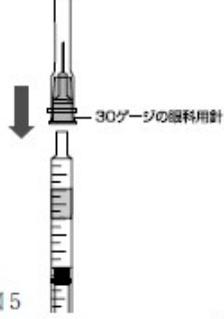
1.7 同種同効品一覧表

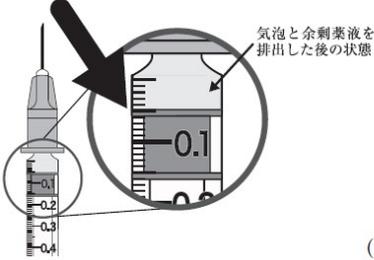
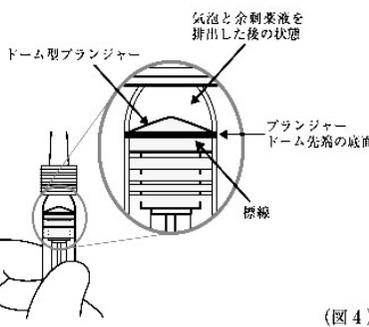
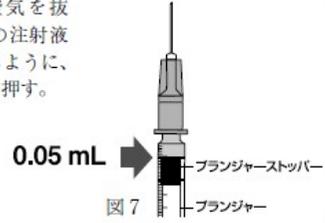
一般的名称	アフリベルセプト(遺伝子組換え)				アフリベルセプト(遺伝子組換え)				ラニズマブ(遺伝子組換え)			
使用上の注意 (つづき)	泌尿器		蛋白尿, 尿中蛋白/クレアチニン比増加		泌尿器		蛋白尿, 尿中蛋白/クレアチニン比増加		頻度不明とした。 注6) 日本人患者で認められた副作用。			
	その他		不快感, 鼻出血, 薬物過敏症, 針恐怖		その他		不快感, 鼻出血, 薬物過敏症, 針恐怖					
	<p>注1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)を合算した。</p> <p>注2) 自発報告のため頻度不明とした。</p>				<p>注1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)を合算した。</p> <p>注2) 自発報告のため頻度不明とした。</p>							
	<p><b>4. 高齢者への投与</b> 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。</p>				<p><b>4. 高齢者への投与</b> 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。</p>				<p><b>4. 高齢者への投与</b> 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。</p>			
	<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (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。〕</p>				<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (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。〕</p>				<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (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。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験(0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与)において、血清中ラニズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬(ベバシズマブ)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。〕</p>			

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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>(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。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b> 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。〕</p> <p><b>7. 過量投与</b> 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。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与前</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(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。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b> 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。〕</p> <p><b>7. 過量投与</b> 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。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与前</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>(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。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b> 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）。</p> <p><b>7. 過量投与</b> 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。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与前</p> <p>1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。</p> <p>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。</p>

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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>(3) 投与時 30 ゲージの眼科用針を使用すること.</p> <p>(4) 使用方法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1 バイアルは 1 回(片眼)のみの使用とすること.</li> <li>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)</li> </ol>  <p>(図 1)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ol> <p>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.</p>	<p>(3) 投与時 30 ゲージの眼科用針を使用すること.</p> <p>(4) 使用方法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1 シリンジは 1 回(片眼)のみの使用とすること.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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せず.</li> </ol> <p>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)</p>  <p>(図 1)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ol>	<p>(3) 投与時 30 ゲージの眼科用針を使用すること.</p> <p>(4) 使用方法</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので, 1 バイアルは 1 回(片眼)のみの使用とし, 再使用しないこと.</li> <li>2) 硝子体内注射液の調製法</li> </ol> <div data-bbox="1518 571 2033 1273" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採液針を取り扱う際には針管に触れないこと.</li> <li>・ 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.</li> <li>・ 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.</li> </ul>  <p>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</p> </div>

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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<div data-bbox="450 304 907 544">  <p>(図2)</p> </div> <p>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。</p> <p>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。なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意すること。(図3a, 3b)</p> <div data-bbox="427 863 884 1102">  <p>(図3a)</p> </div> <div data-bbox="427 1129 884 1390">  <p>(図3b)</p> </div>		<div data-bbox="1509 304 2033 533"> <p>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)</p>  <p>図2</p> </div> <div data-bbox="1509 544 2033 826"> <p>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)</p>  <p>図3</p> </div>

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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p>  <p>(図 4)</p> <p>9) 投与準備ができたなら、注射針のキャップをはずす。</p> <p>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)</p>	<p>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)</p>  <p>(図 2)</p> <p>7) 注射針のキャップをはずす。</p> <p>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)</p>	<p>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)</p> <p>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。</p>  <p>図 4</p> <p>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)</p>  <p>図 5</p> <p>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)</p>  <p>図 6</p>

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)	ラニズマブ (遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<div data-bbox="421 306 884 545" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">  <p style="text-align: right;">(図 5)</p> </div> <p>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)</p> <div data-bbox="414 689 913 1008" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">0.05mL</p>  <p style="text-align: right;">気泡と余剰薬液を排出した後の状態</p> <p style="text-align: right;">(図 6)</p> </div> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(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。<u>滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併</u></p>	<div data-bbox="1019 311 1456 550" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">  <p style="text-align: right;">(図 3)</p> </div> <p>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)</p> <div data-bbox="1019 778 1444 1117" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">  <p style="text-align: right;">(図 4)</p> </div> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(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。<u>滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併</u></p>	<p>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)</p> <div data-bbox="1512 311 2004 550" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">  <p style="text-align: right;">0.05 mL</p> <p style="text-align: right;">プランジャーストップバー</p> <p style="text-align: right;">プランジャー</p> <p style="text-align: right;">図 7</p> </div> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(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。 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</p>

1.7 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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>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。<u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析]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0.6%(317例中2例)であった。</u></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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<sub>max</sub>及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。</p>	<p>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。<u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析]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0.6%(317例中2例)であった。</u></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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<sub>max</sub>及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。</p>	<p>症患者を対象とした外国第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<sup>注7)</sup>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<sup>注7)</sup>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7) シャム注射<sup>※)</sup>群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群</p> <p>※) 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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。</p>

## 1.7 同種同効品一覧表

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 17 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)	ラニビズマブ(遺伝子組換え)
参照した 添付文書の 作成年月日			2013年8月改訂
備考欄			

**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.....	5
1.8.2.1	使用上の注意（案）の設定根拠.....	6
1.8.3	添付文書（案）.....	16

## 1.8 添付文書（案）

アフリベルセプト製剤は、本邦において2012年9月28日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として以下の販売名でバイアル製剤とプレフィルドシリンジ（キット）製剤の2品目が承認された。

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

今回、効能・効果追加のための製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うにあたり、それぞれの品目ごとの添付文書の改訂案を作成した。

### 1.8.1 効能・効果/用法・用量及びその設定根拠

今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に下線で示す。

効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u>
-------	---

#### [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)の網膜中心静脈閉塞症 (CRVO)に伴う黄斑浮腫に対する効能・効果を CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 [14130 試験 (GALILEO 試験)、VGFT-OD-0819 試験 (COPERNICUS 試験)] の試験成績に基づき設定した。

GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験は、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象として、本剤 (アフリベルセプトとして) 2mg (以下、本剤 2mg と表記) 投与群及び対照群の2群による第Ⅲ相無作為化二重遮蔽対照試験として計画された。COPERNICUS 試験は海外試験として、GALILEO 試験は日本を含む国際共同試験として実施され、GALILEO 試験では、日本人は本剤 2 mg投与群 13例、対照群 8例の計 21例が割り付けられた。

GALILEO 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに硝子体内 (IVT) 注射し、その後 52 週目までは 4 週ごとに PRN 投与 [再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射 (IVT 注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法) を行う]、対照群は 52 週目までは 4 週ごとに Sham 注射を行った。52 から 76 週目までは、本剤投与群、対照群ともに 8 週ごとに再投与基準に従って PRN 投与を行った。COPERNICUS 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに IVT 注射し、その後は PRN 投与、対照群は 20 週目までは 4 週ごとに Sham 注射を行い、その後は PRN 投与を行った。52 から 100 週目までは、本剤投与群、対照群ともに 12 週ごとに再投与基準に従って PRN 投与を行った。

いずれの試験においても、有効性の主要評価項目は、24 週目におけるベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた被験者の割合とした。本評価項目の試験ごと (GALILEO 試験及び

COPERNICUS 試験) の結果、並びに両試験の併合解析の結果においても本剤 2 mg 投与群の対照群に対する優越性が示された(2.5.4.2 参照)。

本剤の安全性評価は、GALILEO 試験、COPERNICUS 試験の各試験の 24 週間及び 52 週間の結果、長期投与 [76 週間 (GALILEO 試験) /100 週間 (COPERNICUS 試験)] の結果、並びに両試験を併合した結果をもとに検討した。COPERNICUS 試験における対照群は、24 から 52 週目において PRN 投与に切り替えられたが、GALILEO 試験では対照群は Sham 注射を継続した。長期投与した結果も含めて本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルも予測された範囲のものであった。また、滲出型加齢黄斑変性 (以下、滲出型 AMD) 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 [VGFT-OD-0605 試験 (以下、VIEW 1 試験)]、及び [311523 試験 (以下、VIEW 2 試験)] の安全性プロファイルとも大きな差はなかった (2.5.5.10 参照)。

以上の結果から、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者に対し、本剤の有効性と安全性が示されたことから、「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を新規効能・効果として追加することは妥当であると判断した。

用法・用量	<p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性          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。</p> <p><u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u>  <u>アフリベルセプト (遺伝子組換え) として 1 回あたり 2 mg (0.05 mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。</u></p>
-------	---

#### [設定根拠]

「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」に対する用法・用量については、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) の試験成績を考慮し、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (GALILEO 試験、COPERNICUS 試験) の試験成績に基づき設定した。以下に、その設定根拠を示す。

#### 用量について (2.5.4.2.6.1 参照)

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) において、投与 12 週目まで 4 週ごとに投与した場合、本剤 2 mg と 0.5 mg の効果は、ほぼ同程度であることが示された。しかしながら、その後 PRN 投与を行った 2 年目の試験成績において、本剤 2mg 投与群は、0.5 mg 投与群と比較して、平均投与回数が少なかったことが示され、2mg 用量において効果の持続性があると考えられた。さらに、本剤 2 mg 投与群と 0.5mg 投与群で安全性に大きな違いはみられなかった。これらの結果から、滲出型 AMD 患者に対する推奨用量は 2 mg と設定された。

黄斑浮腫は、滲出型 AMD における滲出性変化や CRVO における循環不全に起因する。滲出型 AMD 及び CRVO 両疾患とも黄斑浮腫の発症により視力低下をきたす過程で、VEGF が重要な役割を果たしていることから、抗 VEGF 薬の投与による視力の改善及び維持効果は、主に黄斑浮腫を改善することからもたらされるという点は共通していると考えられる。また、類薬である他の抗 VEGF 薬でも滲出型 AMD と同じ用量が CRVO に対しても用いられ、有効性が示されている。

以上、CRVO に伴う黄斑浮腫においても、滲出型 AMD における推奨用量である 2 mg を用いることは妥当であると判断した。

CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による第Ⅲ相無作為化二重遮蔽対照試験である GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験の試験成績において、本剤 2 mg 投与群の有効性及び安全性が確認された。

これらのことから、本剤の CRVO に伴う黄斑浮腫における用量として 2mg を選択することは妥当であると判断した。

#### 用法について（2.5.4 及び 2.5.4.2.6.2 参照）

CRVO に伴う黄斑浮腫は、網膜静脈閉塞を契機に急速に発症する急性虚血性疾患であり、疾患の活動性は発症後早期に最も高いと考えられることから、本剤投与初期に十分な頻度で本剤を投与する必要があると考えられる。また、類薬である他の抗 VEGF 薬の臨床研究からは、4 週ごとの投与を 3 回行った後に PRN 投与に切り替えて投与間隔が延長した場合、黄斑浮腫の再発が高頻度に生じることが報告されている。これらのことから、GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験における用法を投与開始初期は本剤 2 mg を 4 週ごとに連続 6 回投与、以後は PRN 投与と設定した。

その結果、有効性の主要評価項目である 24 週目におけるベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた割合は、本剤 2 mg 投与群が対照群に対して統計学的に有意であり、優越性が示された。また、二次的評価項目である 24 週目における BCVA 文字数の変化量も本剤 2 mg 投与群の対照群に対する統計学的に有意な差が示された。

本剤群における BCVA 文字数は、投与開始初期に急速な改善を示し、その後は概ね一定に維持された。投与開始初期（4、8 又は 12 週目）に BCVA 文字数が 10 文字以上改善した患者は 70% 以上認められた（GALILEO 試験：76%、COPERNICUS 試験：72%）。これらの患者において、視力の改善がその後も一定に維持されたと判断された時期別（12 週目、16 週目、20 週目又は 24 週目）の BCVA 文字数を評価すると、判断された時期は患者ごとに異なっていたものの、最初の PRN 投与までの期間及び BCVA 文字数のベースラインからの変化量が大きく異なる傾向は認められなかった。また、BCVA 文字数のベースラインからの変化量は視力の改善が一定に維持されたと判断された時期によらず、判断された時期と 24 週目で大きな差はなかった。したがって、本剤の投与により急速に改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は、患者ごとに異なると考えられる。

さらに、投与 24 週目までの完了例のうち、投与回数が 6 回未満であった患者が若干例存在し、それぞれ 5 例（GALILEO 試験）及び 9 例（COPERNICUS 試験）であった。そのうち、2 例及び 6 例は投与 24 週目に 15 文字以上の視力改善を示したことから、投与開始初期の 4 週ごとの投与が 6 回未満であり、その後投与間隔を延長しても本剤の有効性が維持される患者が存在する可能性が示唆された。

以上の結果から、本剤の投与開始初期には 4 週間に 1 回の投与を継続することが推奨されるが、4 週ごとに投与を行う回数是一律連続 6 回と規定するのではなく、疾患の活動性、黄斑浮腫のコントロール状況を考慮した上で視力等に基づき本剤の安定した有効性が認められるか評価を行い、患者ごとに判断することが適切と考えた。また、これまでの臨床試験では 4 週未満の短い間隔の用法による評価は行っていないことから、追加投与を行う場合は 4 週以上間隔をあけて行うことが適切と考え、予定用法・用量を、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回あたり 2 mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。」と設定した。

## 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(案)	設定根拠
<p>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</p> <p><u>(1) 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。</u></p>	<p>患者の安全性確保の観点から、1ヵ月に1回を目安に視力等の測定を行うことは重要と考えた。また、COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験の結果において、視力の推移、黄斑浮腫の再発又は改善の程度は一律でなく、個々の患者で異なる傾向がみられたことから、本剤投与の要否は、1回の来院時の視力等の検査結果のみで判断するのではなく、患者の状態を継続的に観察し、視力又は黄斑浮腫等の推移を評価した上で慎重に判断することが必要である旨を注意喚起した。</p>
<p><u>(2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。</u></p>	<p>本剤投与により急速に改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は患者で異なると考えられるが、視力が安定し一定に維持されたと判断されるまでは、1ヵ月ごとの連続投与が望ましいことを注意喚起した。</p>
<p><u>全効能共通</u></p> <p>(1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。</p>	<p>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要否を判断する必要がある旨を注意喚起した。</p>
<p>(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。</p>	<p>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。</p>

### 1.8.2.2 使用上の注意 (案) の設定根拠

今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に下線で示す。以下の変更は、バイアル製剤及びプレフィルドシリンジ (キット) 製剤とも同じである。なお、「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」での注意喚起の内容は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」と差はないと考えられたことから、合算に基づき副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) 頻度の更新を行い、必要に応じて記載整備を行った。

使用上の注意(案)	設定根拠
<p><b>3. 副作用<sup>注1)</sup></b></p> <p><sup>注1)</sup>投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、<u>滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析 (2 年間)] (日本人症例を含む) 及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2 試験 (76 週間と 100 週間) の併合解析] (日本人症例を含む)を合算した。</u></p> <p>注2) 自発報告のため頻度不明とした。</p>	<p>「滲出型加齢黄斑変性」患者を対象とした第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験 及び VIEW 2 試験) 結果に「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 (GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験) 結果を加えて発現頻度を更新し、注釈の内容を更新した。</p>
<p><u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(承認時)</p>	<p>今回承認事項一部変更承認申請を行う「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を有する患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験の結果を追記し、現行の記載に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」の表題を追加した。</p>

使用上の注意(案)	設定根拠
<p><u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u></p> <p><u>日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤2mgを投与された146例中53例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%)、眼圧上昇15例(10.3%)、眼痛14例(9.6%)、眼刺激8例(5.5%)であった。</u></p> <p><u>うち本剤を投与された日本人症例16例中1例に副作用(結膜出血：6.3%)が認められた。</u></p> <p><u>海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤2mgを投与された171例中64例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例(17.0%)、眼痛17例(9.9%)であった。</u> (効能追加承認時)</p>	<p>「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を有する患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験[GALILEO試験(76週間)または COPERNICUS試験(100週間)]のそれぞれの解析結果から、治験責任医師あるいは治験分担医師により副作用と判定されたもの(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:AMD又はCRVOの副作用の発現例数及び発現頻度」におけるCRVOの副作用参照)。</p>
<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <u>眼障害</u>：眼内炎(0.3%)、眼圧上昇(5.0%)、硝子体剥離(1.5%)、外傷性白内障(0.7%)、網膜出血(0.7%)、網膜色素上皮裂孔(0.6%)、硝子体出血(0.3%)、網膜剥離(0.05%)、網膜裂孔(0.05%)、網膜色素上皮剥離(0.05%)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。</p> <p>2) <u>脳卒中</u>(0.3%)：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)</p>	<p>「滲出型加齢黄斑変性」患者を対象とした第Ⅲ相試験(2試験の併合解析)結果に「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験(2試験の併合解析)結果を加えて発現頻度を更新した。</p> <p>また、類薬の最新の添付文書を参照し、眼障害として硝子体剥離、網膜剥離、網膜裂孔及び網膜色素上皮剥離を追加し、注意喚起を行うことにした。</p> <p>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験では、脳卒中に関連する副作用は認められなかった(表1.8-2参照)。</p>

使用上の注意(案)					設定根拠
(2) その他の副作用					本剤の網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者及び滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験 4 試験で報告された副作用(上述の定義による)より、1 例のみ認められたもの、並びに上記で「重大な副作用」に記載したものを除き、発現頻度別に記載した。また、上記 4 試験では報告されていないが、本邦での市販後に自発報告に基づき追記された副作用は頻度不明として記載した。
	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	
眼	前眼部	結膜出血 (24.7%)	眼充血、 結膜充血	虹彩炎	
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、 <u>黄斑線維症</u> 、 <u>黄斑浮腫</u> 、 <u>黄斑円孔</u> 、 <u>黄斑部癒痕</u> 、 <u>網膜変性</u> 、 <u>網膜浮腫</u> 、 <u>網膜下線維症</u> 、 <u>網膜色素脱失</u> 、 <u>網膜色素上皮症</u> 、 <u>網膜分離症</u> 、 <u>硝子体炎</u>	
	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、 <u>注射部位腫脹</u> 、 <u>注射部位血腫</u>	
	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	眼脂、眼乾燥、眼癢痒症、眼の異常感、 <u>眼瞼線痂皮</u> 、 <u>眼瞼痛</u> 、 <u>眼瞼炎</u> 、 <u>眼窩周囲血腫</u> 、 <u>眼部腫脹</u> 、 <u>高眼圧症</u> 、 <u>羞明</u> 、 <u>視力障害</u> 、 <u>変視症</u> 、 <u>光視症</u> 、 <u>処置による疼痛</u> 、 <u>視力低下</u>	
	皮膚			痒痒症、 <u>紅斑</u>	
	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、尿中蛋白/クレアチニン比増加	
	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、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、 <u>滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析 (2 年間)] (日本人症例を含む)</u> 及び <u>網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2 試験 (76 週間と 100 週間)の併合解析]</u> (日本人症例を含む)を合算した。					
注2) 自発報告のため頻度不明とした。					

使用上の注意(案)	設定根拠
<p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(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。<u>滲出型加齢黄斑変性患者を対象に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。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験(76 週間と 100 週間)の併合解析〕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 0.6%(317 例中 2 例)であった。</u></p>	<p>「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験 (76 週間と 100 週間) の併合解析におけるデータに基づいて追記し(企業中核データシート 4.8 参照)、現行の記載の対象が「滲出型加齢黄斑変性患者」である旨を追記した。</p>

表 1.8-1 : AMD 又は CRVO の副作用の発現例数及び発現頻度 (MedDRA ver. 14.1)

全副作用発現例数(発現頻度) : [AMD; 896/1,824 例 (49.1%)] [CRVO;117/317 例 (36.9%)]

	AMD		CRVO	
	(VIEW 1 及び VIEW 2)	(GALILEO)	(COPERNICUS)	
	0-96 週	0-76 週	0-100 週	
PT MedDRA 14.1	VTE Combined N=1,824 (100%)	VTE Combined N=146 (100%)	VTE Combined N=171 (100%)	
急性冠動脈症候群	1 (<0.1%)	0	0	
心筋梗塞	1 (<0.1%)	0	0	
色盲	1 (<0.1%)	0	0	
回転性めまい	1 (<0.1%)	0	0	
眼の異常感	7 (0.4%)	0	0	
加齢黄斑変性	5 (0.3%)	0	0	
閉塞隅角緑内障	1 (<0.1%)	0	0	
前房内細胞	6 (0.3%)	0	0	
前房のフレア	5 (0.3%)	0	0	
眼瞼炎	3 (0.2%)	0	0	
眼瞼痙攣	1 (<0.1%)	0	0	
失明	1 (<0.1%)	0	0	
一過性失明	1 (<0.1%)	0	0	
白内障	14 (0.8%)	0	2 (1.2%)	
核性白内障	4 (0.2%)	0	0	
囊下白内障	5 (0.3%)	1 (0.7%)	0	
網脈絡膜萎縮	1 (<0.1%)	0	0	
色視症	1 (<0.1%)	0	0	
結膜濾過胞	0	1 (0.7%)	0	
結膜出血	480 (26.3%)	20 (13.7%)	29 (17.0%)	
結膜充血	19 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	
結膜刺激	6 (0.3%)	0	1 (0.6%)	
結膜浮腫	7 (0.4%)	0	0	
結膜炎	5 (0.3%)	0	0	
アレルギー性結膜炎	2 (0.1%)	0	0	
コンタクトレンズ不耐性	1 (<0.1%)	0	0	
角膜欠損	1 (<0.1%)	0	0	
角膜障害	3 (0.2%)	1 (0.7%)	0	
角膜上皮欠損	11 (0.6%)	0	0	
角膜びらん	12 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.6%)	
角膜病変	0	1 (0.7%)	0	
角膜浮腫	14 (0.8%)	0	0	
網膜色素上皮剥離	1 (<0.1%)	0	0	
複視	1 (<0.1%)	0	0	
眼乾燥	10 (0.5%)	0	0	
上強膜充血	1 (<0.1%)	0	0	
眼脂	11 (0.6%)	1 (0.7%)	0	
眼刺激	42 (2.3%)	8 (5.5%)	7 (4.1%)	
眼痛	158 (8.7%)	14 (9.6%)	17 (9.9%)	
眼そう痒症	9 (0.5%)	1 (0.7%)	0	
眼部腫脹	6 (0.3%)	2 (1.4%)	0	
眼瞼刺激	1 (<0.1%)	0	0	
眼瞼縁痂皮	6 (0.3%)	0	0	
眼瞼出血	0	1 (0.7%)	0	
眼瞼浮腫	20 (1.1%)	0	1 (0.6%)	
眼瞼痛	5 (0.3%)	0	0	
眼瞼知覚障害	1 (<0.1%)	0	0	
眼瞼そう痒症	1 (<0.1%)	0	0	
眼の異物感	53 (2.9%)	7 (4.8%)	4 (2.3%)	
緑内障	1 (<0.1%)	0	0	
前房出血	1 (<0.1%)	0	0	
虹彩毛様体炎	1 (<0.1%)	1 (0.7%)	0	
虹彩分離	1 (<0.1%)	0	0	
角膜炎	3 (0.2%)	0	0	
角膜症	1 (<0.1%)	0	0	
涙器出血	1 (<0.1%)	0	0	
流涙増加	41 (2.2%)	5 (3.4%)	8 (4.7%)	
水晶体混濁	2 (0.1%)	0	0	
角膜輪部充血	1 (<0.1%)	0	0	
黄斑変性	12 (0.7%)	0	0	
黄斑線維症 <sup>1)</sup>	5 (0.3%)	0	1 (0.6%)	
黄斑円孔	3 (0.2%)	0	1 (0.6%)	
黄斑虚血	0	1 (0.7%)	0	

## 1.8 添付文書 (案)

PT MedDRA 14.1	AMD (VIEW 1 及び VIEW 2)		CRVO (GALILEO) (COPERNICUS)	
	0-96 週		0-76 週	
	VTE Combined N=1,824 (100%)		VTE Combined N=146 (100%)	
			0-100 週 VTE Combined N=171 (100%)	
黄斑浮腫	4 ( 0.2%)	1 ( 0.7%)	0	
黄斑偽凹孔	1 (<0.1%)	0	0	
黄斑部癍痕	2 ( 0.1%)	0	0	
変視症	5 ( 0.3%)	0	0	
眼部不快感	21 ( 1.2%)	0	6 ( 3.5%)	
眼充血	52 ( 2.9%)	7 ( 4.8%)	5 ( 2.9%)	
高眼圧症	6 ( 0.3%)	3 ( 2.1%)	0	
視神経乳頭出血	1 (<0.1%)	0	0	
視神経乳頭血管障害	1 (<0.1%)	0	0	
眼窩周囲浮腫	1 (<0.1%)	0	0	
羞明	7 ( 0.4%)	1 ( 0.7%)	2 ( 1.2%)	
光視症	3 ( 0.2%)	0	0	
後囊部混濁	2 ( 0.1%)	0	0	
点状角膜炎	15 ( 0.8%)	1 ( 0.7%)	3 ( 1.8%)	
網膜動脈閉塞	0	0	1 ( 0.6%)	
網膜変性	3 ( 0.2%)	0	0	
網膜色素脱失 <sup>2)</sup>	2 ( 0.1%)	0	0	
網膜剥離	1 (<0.1%)	0	0	
網膜出血	16 ( 0.9%)	0	0	
網膜浮腫	4 ( 0.2%)	0	0	
網膜色素上皮裂孔	13 ( 0.7%)	0	0	
網膜色素上皮症	1 (<0.1%)	1 ( 0.7%)	0	
網膜裂孔	0	1 ( 0.7%)	0	
網膜血管障害	1 (<0.1%)	0	0	
網膜分離症	1 (<0.1%)	1 ( 0.7%)	0	
突然視力消失	0	1 ( 0.7%)	0	
網膜下線維症	3 ( 0.2%)	0	0	
涙管腫脹	1 (<0.1%)	0	0	
閃輝性融解	1 (<0.1%)	0	0	
潰瘍性角膜炎	1 (<0.1%)	0	0	
ブドウ膜炎	1 (<0.1%)	0	0	
霧視	29 ( 1.6%)	1 ( 0.7%)	1 ( 0.6%)	
視力低下	20 ( 1.1%)	0	0	
視力障害	9 ( 0.5%)	2 ( 1.4%)	0	
硝子体細胞	8 ( 0.4%)	0	0	
硝子体癒着	1 (<0.1%)	0	0	
硝子体変性	1 (<0.1%)	0	0	
硝子体剥離	28 ( 1.5%)	2 ( 1.4%)	3 ( 1.8%)	
硝子体障害	1 (<0.1%)	0	0	
硝子体浮遊物	74 ( 4.1%)	4 ( 2.7%)	6 ( 3.5%)	
硝子体出血	5 ( 0.3%)	1 ( 0.7%)	0	
硝子体混濁	8 ( 0.4%)	0	2 ( 1.2%)	
硝子体炎	1 (<0.1%)	0	0	
下痢	1 (<0.1%)	0	0	
口内乾燥	1 (<0.1%)	0	0	
悪心	2 ( 0.1%)	0	0	
不快感	2 ( 0.1%)	0	0	
疲労	1 (<0.1%)	0	0	
歩行障害	1 (<0.1%)	0	0	
注射部位分泌物	1 (<0.1%)	0	0	
注射部位不快感	2 ( 0.1%)	0	1 ( 0.6%)	
注射部位乾燥	2 ( 0.1%)	0	0	
注射部位紅斑	3 ( 0.2%)	1 ( 0.7%)	0	
注射部位血腫	1 (<0.1%)	1 ( 0.7%)	0	
注射部位出血	35 ( 1.9%)	5 ( 3.4%)	0	
注射部位炎症	2 ( 0.1%)	0	0	
注射部位損傷	1 (<0.1%)	0	0	
注射部位刺激感	9 ( 0.5%)	0	1 ( 0.6%)	
注射部位浮腫	2 ( 0.1%)	0	0	
注射部位疼痛	63 ( 3.5%)	5 ( 3.4%)	4 ( 2.3%)	
注射部位そう痒感	1 (<0.1%)	0	0	
注射部位腫脹	1 (<0.1%)	1 ( 0.7%)	0	
倦怠感	1 (<0.1%)	0	0	
薬物過敏症	4 ( 0.2%)	1 ( 0.7%)	0	
医療機器関連感染	1 (<0.1%)	0	0	
眼内炎	6 ( 0.3%)	0	1 ( 0.6%)	

## 1.8 添付文書 (案)

PT	AMD	CRVO	
	(VIEW 1 及び VIEW 2)	(GALILEO)	(COPERNICUS)
MedDRA 14.1	0-96 週 VTE Combined N=1,824 (100%)	0-76 週 VTE Combined N=146 (100%)	0-100 週 VTE Combined N=171 (100%)
前房蓄膿	1 ( <0.1%)	0	0
角膜擦過傷	15 ( 0.8%)	1 ( 0.7%)	4 ( 2.3%)
眼内異物	1 ( <0.1%)	0	0
過量投与	3 ( 0.2%)	0	0
眼窩周囲血腫	2 ( 0.1%)	0	0
処置後不快感	1 ( <0.1%)	0	0
処置後血腫	1 ( <0.1%)	0	0
処置後出血	1 ( <0.1%)	0	0
処置による疼痛	7 ( 0.4%)	0	0
サンバーン	1 ( <0.1%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 ( <0.1%)	0	0
血圧上昇	1 ( <0.1%)	0	0
収縮期血圧上昇	3 ( 0.2%)	0	0
好酸球数増加	1 ( <0.1%)	0	0
眼圧上昇	89 ( 4.9%)	15 ( 10.3%)	3 ( 1.8%)
尿中蛋白陽性	1 ( <0.1%)	0	0
尿中蛋白/クレアチニン比増加	1 ( <0.1%)	0	1 ( 0.6%)
葉酸欠乏	1 ( <0.1%)	0	0
背部痛	1 ( <0.1%)	0	0
筋痙縮	1 ( <0.1%)	0	0
眼瞼乳頭腫	1 ( <0.1%)	0	0
脳血管発作	4 ( 0.2%)	0	0
味覚異常	1 ( <0.1%)	0	0
頭痛	2 ( 0.1%)	0	0
不全片麻痺	1 ( <0.1%)	0	0
虚血性脳卒中	1 ( <0.1%)	0	0
ラクナ梗塞	1 ( <0.1%)	0	0
会話障害	2 ( 0.1%)	0	0
一過性脳虚血発作	1 ( <0.1%)	0	0
視野欠損	0	1 ( 0.7%)	0
針恐怖	2 ( 0.1%)	0	0
不眠症	1 ( <0.1%)	0	0
涙ぐむ	1 ( <0.1%)	0	0
蛋白尿	2 ( 0.1%)	0	0
腎不全	1 ( <0.1%)	0	0
アレルギー性咳嗽	1 ( <0.1%)	0	0
咳嗽	1 ( <0.1%)	0	0
鼻出血	2 ( 0.1%)	0	0
鼻痛	1 ( <0.1%)	0	0
鼻漏	1 ( <0.1%)	0	0
喘鳴	1 ( <0.1%)	0	0
薬疹	1 ( <0.1%)	0	0
紅斑	1 ( <0.1%)	1 ( 0.7%)	0
苔癬様角化症	1 ( <0.1%)	0	0
そう痒症	4 ( 0.2%)	0	0
アレルギー性そう痒症	1 ( <0.1%)	0	0
発疹	1 ( <0.1%)	0	0
皮膚病変	1 ( <0.1%)	0	0
眼内注射	6 ( 0.3%)	1 ( 0.7%)	0
高血圧	7 ( 0.4%)	0	0

VTE: VEGF Trap-Eye, CRVO: CRVOに伴う黄斑浮腫, AMD: 滲出型加齢黄斑変性

\*: VEGF Trap-Eyeを一度でも投与された患者を含む

- 1) MedDRA14.0では黄斑症
- 2) MedDRA14.0では網膜変性

表1.8-2：AMD及びCRVO第Ⅲ相試験4試験で発現した副作用の一覧（全集団2,141例うち日本人集団92例）  
全副作用発現例数（発現頻度）：全集団1,013/2,141例（47.3%）日本人集団32/92例（34.8%）（MedDRA ver.14.1）

副作用名	例数（頻度）		副作用名	例数（頻度）	
	全集団(2,141例)	うち日本人(92例)		全集団(2,141例)	うち日本人(92例)
[心臓障害]	2（＜0.1%）	0	眼瞼痛	5（0.2%）	0
急性冠動脈症候群	1（＜0.1%）	0	黄斑浮腫	5（0.2%）	0
心筋梗塞	1（＜0.1%）	0	変視症	5（0.2%）	0
[先天性、家族性および遺伝性障害]	1（＜0.1%）	0	加齢黄斑変性 <sup>5)</sup>	5（0.2%）	0
色盲	1（＜0.1%）	0	前房のフレア	5（0.2%）	0
[耳および迷路障害]	1（＜0.1%）	0	結膜炎	5（0.2%）	1（1.1%）
回転性めまい	1（＜0.1%）	0	核性白内障 <sup>4)</sup>	4（0.2%）	0
[眼障害]	898（41.9%）	31（33.7%）	角膜障害	4（0.2%）	0
結膜出血	529（24.7%）	17（18.5%）	網膜浮腫	4（0.2%）	0
眼痛	189（8.8%）	4（4.3%）	黄斑円孔	4（0.2%）	0
硝子体浮遊物	84（3.9%）	3（3.3%）	角膜炎	3（0.1%）	0
眼の異物感	64（3.0%）	1（1.1%）	眼瞼炎	3（0.1%）	0
眼充血	64（3.0%）	2（2.2%）	光視症	3（0.1%）	0
眼刺激	57（2.7%）	0	網膜変性	3（0.1%）	2（2.2%）
流涙増加	54（2.5%）	0	網膜下線維症	3（0.1%）	0
硝子体剥離	33（1.5%）	0	アレルギー性結膜炎	2（＜0.1%）	0
霧視	31（1.4%）	0	虹彩毛様体炎	2（＜0.1%）	0
眼部不快感	27（1.3%）	0	水晶体混濁 <sup>4)</sup>	2（＜0.1%）	0
結膜充血	21（1.0%）	0	黄斑部癒痕	2（＜0.1%）	0
眼瞼浮腫	21（1.0%）	0	後囊部混濁	2（＜0.1%）	0
視力低下	20（0.9%）	0	網膜色素脱失 <sup>2)</sup>	2（＜0.1%）	0
点状角膜炎	19（0.9%）	4（4.3%）	網膜色素上皮症	2（＜0.1%）	0
網膜出血	16（0.7%）	1（1.1%）	網膜分離症	2（＜0.1%）	0
白内障 <sup>4)</sup>	16（0.7%）	1（1.1%）	閉塞隅角緑内障	1（＜0.1%）	0
角膜びらん	15（0.7%）	1（1.1%）	眼瞼痙攣	1（＜0.1%）	0
角膜浮腫	14（0.7%）	1（1.1%）	失明	1（＜0.1%）	0
網膜色素上皮裂孔	13（0.6%）	1（1.1%）	一過性失明	1（＜0.1%）	0
眼脂	12（0.6%）	0	網脈絡膜萎縮	1（＜0.1%）	0
黄斑変性 <sup>5)</sup>	12（0.6%）	1（1.1%）	色視症	1（＜0.1%）	0
角膜上皮欠損	11（0.5%）	0	結膜濾過胞	1（＜0.1%）	0
視力障害	11（0.5%）	0	コンタクトレンズ不耐性	1（＜0.1%）	0
眼乾燥	10（0.5%）	0	角膜欠損	1（＜0.1%）	0
眼そう痒症	10（0.5%）	0	角膜病変	1（＜0.1%）	0
羞明	10（0.5%）	0	網膜色素上皮剥離	1（＜0.1%）	0
硝子体混濁	10（0.5%）	1（1.1%）	複視	1（＜0.1%）	0
高眼圧症	9（0.4%）	1（1.1%）	上強膜充血	1（＜0.1%）	0
眼部腫脹	8（0.4%）	0	眼瞼出血	1（＜0.1%）	0
硝子体細胞	8（0.4%）	0	眼瞼刺激	1（＜0.1%）	0
眼の異常感	7（0.3%）	1（1.1%）	眼瞼知覚障害	1（＜0.1%）	0
結膜刺激	7（0.3%）	0	眼瞼そう痒症	1（＜0.1%）	0
結膜浮腫	7（0.3%）	0	緑内障	1（＜0.1%）	0
前房内細胞	6（0.3%）	0	前房出血	1（＜0.1%）	0
囊下白内障 <sup>4)</sup>	6（0.3%）	0	虹彩分離	1（＜0.1%）	0
眼瞼縁痂皮	6（0.3%）	0	角膜症	1（＜0.1%）	0
黄斑線維症 <sup>1)</sup>	6（0.3%）	0	涙器出血	1（＜0.1%）	0
硝子体出血	6（0.3%）	0	角膜輪部充血	1（＜0.1%）	0
			黄斑虚血	1（＜0.1%）	0

## 1.8 添付文書 (案)

副作用名	例数 (頻度)		副作用名	例数 (頻度)	
	全集団 (2,141 例)	うち日本人 (92 例)		全集団 (2,141 例)	うち日本人 (92 例)
黄斑偽円孔	1 (<0.1%)	0	[傷害、中毒および処置合併症]	36 (1.7%)	0
視神経乳頭出血	1 (<0.1%)	0	角膜擦過傷	20 (0.9%)	0
視神経乳頭血管障害	1 (<0.1%)	0	処置による疼痛	7 (0.3%)	0
眼窩周囲浮腫	1 (<0.1%)	0	過量投与 <sup>6)</sup>	3 (0.1%)	0
網膜血管障害	1 (<0.1%)	0	眼窩周囲血腫	2 (<0.1%)	0
突然視力消失	1 (<0.1%)	0	眼内異物	1 (<0.1%)	0
涙管腫脹	1 (<0.1%)	0	処置後不快感	1 (<0.1%)	0
閃輝性融解	1 (<0.1%)	0	処置後血腫	1 (<0.1%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (<0.1%)	0	処置後出血	1 (<0.1%)	0
ブドウ膜炎	1 (<0.1%)	0	サンバーン	1 (<0.1%)	0
硝子体癒着	1 (<0.1%)	0	[臨床検査]	115 (5.4%)	1 (1.1%)
硝子体変性	1 (<0.1%)	0	眼圧上昇	107 (5.0%)	1 (1.1%)
硝子体障害	1 (<0.1%)	0	収縮期血圧上昇	3 (0.1%)	0
硝子体炎	1 (<0.1%)	0	尿中蛋白ノクレアチニン比増加	2 (<0.1%)	0
網膜動脈閉塞	1 (<0.1%)	0	血中クレアチニン増加	1 (<0.1%)	0
網膜剥離	1 (<0.1%)	0	血圧上昇	1 (<0.1%)	0
網膜裂孔	1 (<0.1%)	0	[胃腸障害]	4 (0.2%)	0
[胃腸障害]	4 (0.2%)	0	悪心	2 (<0.1%)	0
悪心	2 (<0.1%)	0	下痢	1 (<0.1%)	0
下痢	1 (<0.1%)	0	口内乾燥	1 (<0.1%)	0
口内乾燥	1 (<0.1%)	0	[代謝および栄養障害]	1 (<0.1%)	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	129 (6.0%)	0	葉酸欠乏	1 (<0.1%)	0
注射部位疼痛	72 (3.4%)	0	[筋骨格系および結合組織障害]	2 (<0.1%)	0
注射部位出血	40 (1.9%)	0	背部痛	1 (<0.1%)	0
注射部位刺激感	10 (0.5%)	0	筋痙縮	1 (<0.1%)	0
注射部位紅斑	4 (0.2%)	0	[良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)]	1 (<0.1%)	0
注射部位不快感	3 (0.1%)	0	眼瞼乳頭腫	1 (<0.1%)	0
不快感	2 (<0.1%)	0	[神経系障害]	11 (0.5%)	0
注射部位乾燥	2 (<0.1%)	0	脳血管発作 <sup>3)</sup>	4 (0.2%)	0
注射部位血腫	2 (<0.1%)	0	頭痛	2 (<0.1%)	0
注射部位炎症	2 (<0.1%)	0	会話障害	2 (<0.1%)	0
注射部位浮腫	2 (<0.1%)	0	味覚異常	1 (<0.1%)	0
注射部位腫脹	2 (<0.1%)	0	不全片麻痺	1 (<0.1%)	0
疲労	1 (<0.1%)	0	虚血性脳卒中 <sup>3)</sup>	1 (<0.1%)	0
歩行障害	1 (<0.1%)	0	ラクナ梗塞 <sup>3)</sup>	1 (<0.1%)	0
注射部位分泌物	1 (<0.1%)	0	一過性脳虚血発作 <sup>3)</sup>	1 (<0.1%)	0
注射部位損傷	1 (<0.1%)	0	視野欠損	1 (<0.1%)	0
注射部位そう痒感	1 (<0.1%)	0	[精神障害]	4 (0.2%)	0
倦怠感	1 (<0.1%)	0	針恐怖	2 (<0.1%)	0
[免疫系障害]	5 (0.2%)	0	不眠症	1 (<0.1%)	0
薬物過敏症	5 (0.2%)	0	涙ぐむ	1 (<0.1%)	0
[感染症および寄生虫症]	8 (0.4%)	0	[腎および尿路障害]	3 (0.1%)	1 (1.1%)
眼内炎	7 (0.3%)	0	蛋白尿	2 (<0.1%)	1 (1.1%)
医療機器関連感染	1 (<0.1%)	0	腎不全	1 (<0.1%)	0
前房蓄膿	1 (<0.1%)	0			

副作用名	例数（頻度）		副作用名	例数（頻度）	
	全集団 (2,141 例)	うち日本人 (92 例)		全集団 (2,141 例)	うち日本人 (92 例)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	5 ( 0.2%)	1 ( 1.1%)	薬疹	1 ( <0.1%)	0
鼻出血	2 ( <0.1%)	1 ( 1.1%)	苔癬様角化症	1 ( <0.1%)	0
アレルギー性咳嗽	1 ( <0.1%)	0	アレルギー性そう痒症	1 ( <0.1%)	0
咳嗽	1 ( <0.1%)	0	発疹	1 ( <0.1%)	0
喘鳴	1 ( <0.1%)	0	皮膚病変	1 ( <0.1%)	0
鼻痛	1 ( <0.1%)	0	[外科および内科処置]	7 ( 0.3%)	1 ( 1.1%)
鼻漏	1 ( <0.1%)	0	眼内注射 <sup>6)</sup>	7 ( 0.3%)	1 ( 1.1%)
[皮膚および皮下組織障害]	10 ( 0.5%)	0	[血管障害]	7 ( 0.3%)	0
そう痒症	4 ( 0.2%)	0	高血圧	7 ( 0.3%)	0
紅斑	2 ( <0.1%)	0			

事象名は MedDRA ver. 14.1

- 1) AMDCTD 副作用一覧表では「黄斑症」として集計されていた 5 例。
- 2) AMDCTD 副作用一覧表では「網膜変性」として集計されていた 2 例。
- 3) 「脳卒中」の事象名で、重大な副作用に記載した。
- 4) 「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）」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た．内訳は以下のとおり；

添付文書の事象名		集計された事象名					合計
		白内障	皮質白内障	核性白内障	嚢下白内障	水晶体混濁	
外傷性白内障	全集団 (2,141 例)	10 (0.5%)	0	3 ( 0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	16 (0.7%)
	日本人集団 (92 例)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.1%)
白内障	全集団 (2,141 例)	6 (0.3%)	0	1 (<0.1%)	4 ( 0.2%)	0	9 (0.4%)
	日本人集団 (92 例)	0	0	0	0	0	0 (0.0%)

- 5) 本剤の適応症のうち、AMD の原疾患（悪化も含む）とした。
- 6) 「使用上の注意」の別の項で記載した。

CRVO : CRVO に伴う黄斑浮腫，AMD : 滲出型加齢黄斑変性

**1.8.3 添付文書（案）**

次ページ（別紙）参照。

最新の添付文書を参照すること。

## (案)

201X年●月改訂(第●版)  
2013年4月改訂

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

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<sup>®</sup>阻害剤  
**アイリーア<sup>®</sup>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

EYLEA<sup>®</sup> solution for IVT inj. 40mg/ml

日本標準商品分類番号 871319	
承認番号	22400AMX01389
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
効能追加	
国際誕生	2011年11月

D●

※) 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〕

### ■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) <sup>*</sup> 2mg 1バイアル(0.278mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え) <sup>*</sup> 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  
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

### ■用法・用量

**中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性**  
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。

### 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

#### 〔網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〕

- (1) 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

#### 〔全効能共通〕

- (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (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。

### ■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

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

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眼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。
- (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。
- (6) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

### 3. 副作用<sup>注1)</sup>

#### 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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)

#### 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤2mgを投与された146例中53例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%),眼圧上昇15例(10.3%),眼痛14例(9.6%),眼刺激8例(5.5%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例16例中1例に副作用(結膜出血:6.3%)が認められた。

海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤2mgを投与された171例中64例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例(17.0%),眼痛17例(9.9%)であった。

(効能追加承認時)

### (1) 重大な副作用

- 1) **眼障害**: 眼内炎(0.3%), 眼圧上昇(5.0%), 硝子体剥離(1.5%), 外傷性白内障(0.7%), 網膜出血(0.7%), 網膜色素上皮裂孔(0.6%), 硝子体出血(0.3%), 網膜剥離(0.05%), 網膜裂孔(0.05%), 網膜色素上皮剥離(0.05%)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(0.3%)**: 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	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
眼	前眼部	結膜出血(24.7%)	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、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿	虹彩炎
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、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、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎	
	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、注射部位腫脹、注射部位血腫	
	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	眼脂、眼乾燥、眼痒症、眼の不快感、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、視力低下	
皮膚			痒痒症、紅斑		
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、尿中蛋白クレアチニン比増加		
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、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する

患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2 試験（76 週間と 100 週間）の併合解析〕（日本人症例を含む）を合算した。

注2) 自発報告のため頻度不明とした。

#### 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

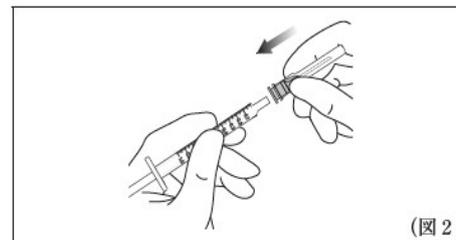
- 1) 1 バイアルは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

- 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）

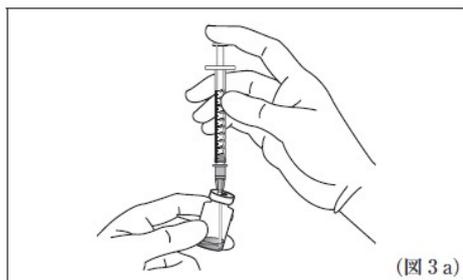


- 3) 箱に同梱された専用フィルター付き採液針（18G, 5 ミクロンのフィルター針）（以下、採液針）を滅菌された 1mL シリンジに取り付ける。（図 2）

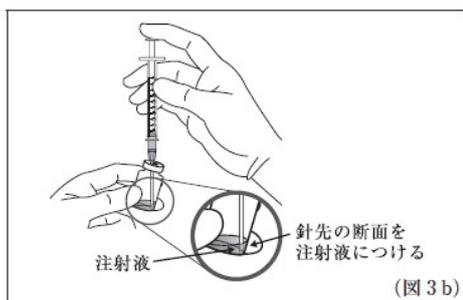
注意：採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。



- 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。なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意すること。（図 3a, 3b）



(図 3 a)

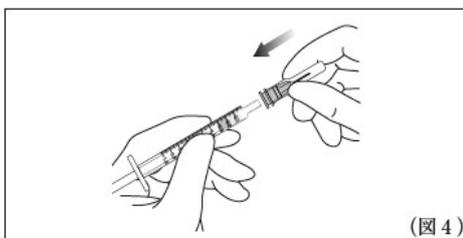


(図 3 b)

- 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。

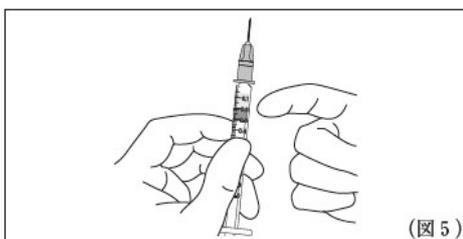
注意：採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。1 回のみでの使用で再滅菌・再使用しないこと。

- 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)



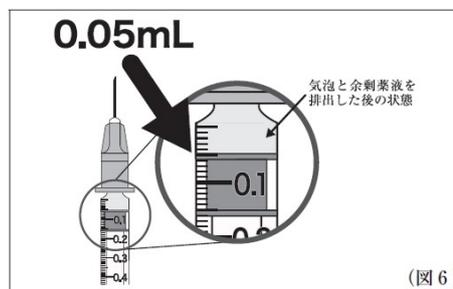
(図 4)

- 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)



(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。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に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。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2 試験(76 週間と 100 週間)の併合解析]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 0.6%(317 例中 2 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 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。

## ■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<sup>1)</sup>。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。

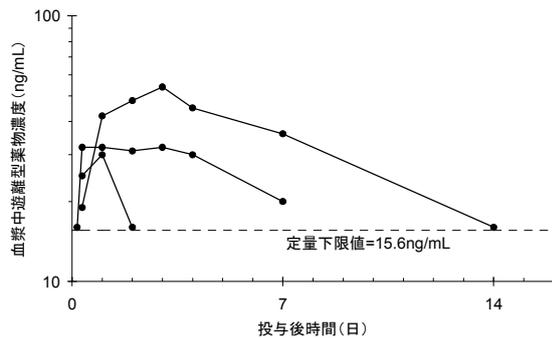


図 本剤2mgを硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移 (N=3, 定量下限値を上回った症例)

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>LLOQ <sup>※1</sup>	平均±標準偏差 (範囲)
$C_{max}$ (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 <sup>※2</sup> (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 <sup>※2</sup> (0-474)
MRT(0- $t_{last}$ ) (day)	6/3	1.66±2.37 <sup>※2</sup> (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  $2.21±6.24$ ng/mL(範囲:0-19.6ng/mL, N/N>LLOQ<sup>※1</sup>=26/3) 及び  $5.20±9.32$ ng/mL(範囲:0-35.0ng/mL, N/N>LLOQ<sup>※1</sup>=143/36)であった<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者に本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した<sup>3,4)</sup>。

※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  $491 \mu\text{g/mL}$ 、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ  $20.8 \mu\text{g/g}$  及び  $36.2 \mu\text{g/g}$  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<sup>5)</sup>。

## ■臨床成績

### 1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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、及びラニズマブ 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)<sup>2, 6, 7)</sup>

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<sup>※</sup>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 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

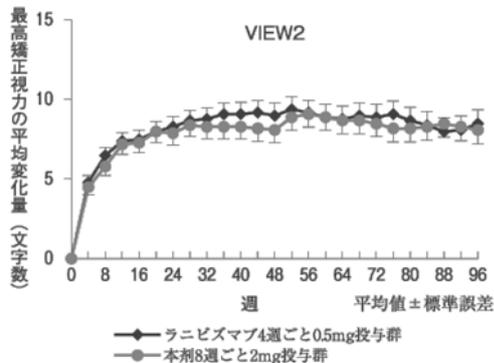


図 VIEW 2 試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

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)
	全集団	7.9 ± 15.0 (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)
	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

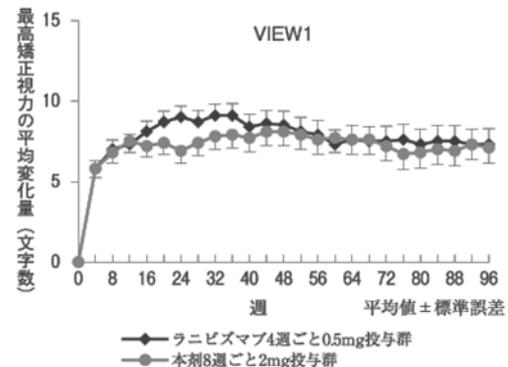


図 VIEW 1 試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

(2)海外第Ⅲ相試験(VIEW 1 試験) 6,8)

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<sup>※</sup>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、信頼区間の上限值が非劣性の限界値(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

2. 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験 2 試験を実施した [GALILEO 試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験, COPERNICUS 試験(海外第Ⅲ相試験)]. GALILEO 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与<sup>※1</sup>を行い、一方、対照群は 48 週目まで 4 週ごとに Sham 注射<sup>※2</sup>し、その後は PRN 投与<sup>※3</sup>を行った。COPERNICUS 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与<sup>※4</sup>を行い、一方、対照群は 20 週目までは 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与<sup>※4</sup>を行った。

※1: 24 から 48 週目までは 4 週ごとに、52 週目以降は 8 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射を行った

<再投与基準>

悪化した場合(両試験共通)

・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上の低下

- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50 $\mu$ mを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性の嚢胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250 $\mu$ m以上の遷延性びまん性浮腫

#### 改善した場合（GALILEO試験）

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない

#### 改善した場合（COPERNICUS試験）

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3：52週目においては、治験担当医師が投与すべきでない判断する場合を除いて、本剤2mgの投与を行った。その後、60週目と68週目は再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※4：24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は12週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与した。また、52週目以降は、本剤2mgを投与しなかった場合は、Sham注射は実施しなかった

### (1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験） 3.4.9)

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4～52.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された（ $p < 0.0001$ , Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)検定）。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93～80.04%）であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%（95%信頼区間：13.0～42.7%）であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%（95%信頼区間：-1.57～77.36%）であった（下表参照）。

表 GALILEO試験における有効性及び投与回数  
(24週目、52週目及び76週目の成績)

	対照群 <sup>※1</sup>	本剤2mg投与群 <sup>※2</sup>
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 <sup>※3</sup> (%) (FAS)	全集団 22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団 0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団 4.1±2.1	6.0±0.0
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	全集団 32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団 3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団 7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団 29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団 4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

- ※1：48週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与
- ※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与
- ※3：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした。

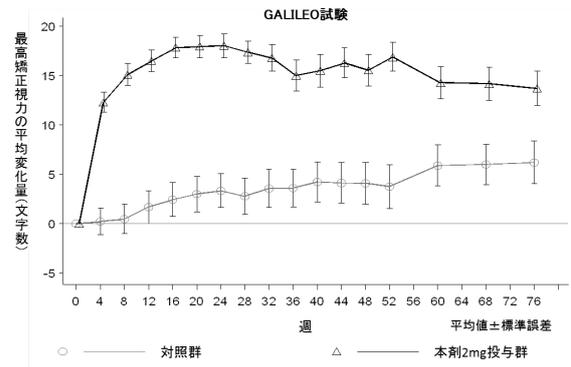


図 GALILEO試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

### (2) 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）<sup>10,11,12)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%（95%信頼区間：33.0～56.6%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された（ $p < 0.0001$ , CMH検定）。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%（95%信頼区間：11.8～40.1%）であった（下表参照）。

**表 COPERNICUS 試験における有効性及び投与回数  
(24 週目, 52 週目及び 100 週目の成績)**

		対照群 <sup>※1</sup>	本剤 2mg 投与群 <sup>※2</sup>
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF <sup>※3</sup> , FAS)	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF <sup>※3</sup> , FAS)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.6±3.85	12.2±2.07
100 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF <sup>※3</sup> , FAS)	全集団	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 20 週目まで 4 週ごとに Sham 注射し, その後は PRN 投与

※2: 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し, その後は PRN 投与

※3: 24 週目までに早期中止し, かつ本剤 2mg 投与又は Sham 注射の回数が 5 回未満の患者は「非改善」とした. それ以外の場合は, LOCF 法によって補完した.

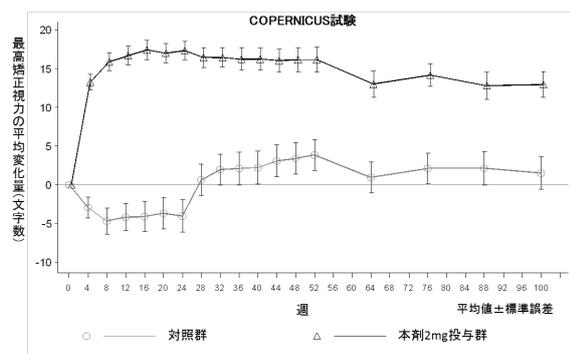


図 COPERNICUS 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

## ■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)<sup>13,14)</sup> 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<sup>15)</sup>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-A<sub>165</sub>, VEGF-A<sub>121</sub>, VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数(K<sub>d</sub>)は, それぞれ 0.5pM, 0.36pM, 1.9pM 及び 39pM であった(*in vitro*)<sup>16,17)</sup>.

### 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<sup>18,19,20)</sup>. サルのレーザー一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<sup>20)</sup>.

## ■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: C<sub>4336</sub>H<sub>6812</sub>N<sub>1168</sub>O<sub>1306</sub>S<sub>32</sub>

(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) Stemper, B.: バイエル薬品社内資料[24 週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 4) Stemper, B.: バイエル薬品社内資料[52 週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 5) Struble, C. et al.: バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)](2008)
- 6) 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)
- 7) Anderesi, M.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2 年間, 日本人)](2012)
- 8) Vitti, R.L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)](2011)
- 9) Stemper, B.: バイエル薬品社内資料[76 週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2013)
- 10) Vitti, R.L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(24 週, 海外データ)](2012)
- 11) Vitti, R.L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52 週, 海外データ)](2012)
- 12) Vitti, R.L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(100 週, 海外データ)](2012)
- 13) Luttun, A. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428(2002)
- 14) Cao, Y. et al.: Sci. Signal. 2 : re1(2009)
- 15) Zhong, X. et al.: Mol. Vis. 17 : 492(2011)

- 16) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2008)
- 17) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2011)
- 18) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666 (2004)
- 19) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009 (2010)
- 20) 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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室  
〒533-8651 (個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄  
3-9-19

#### ■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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室  
TEL 0120-921-839 06-6321-7056  
受付時間 9:00～17:00 (土・日・祝日を除く)

販売元 参天製薬株式会社  
大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

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)

201X年●月作成(第●版)

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

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<sup>※</sup>阻害剤

アイリーア<sup>®</sup>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

日本標準商品分類番号 871319

承認番号	22400AMX01390
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
効能追加	
国際誕生	2011年11月

EYLEA<sup>®</sup> IVT inj.KIT 40mg/mL

D●

※) 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]

## ■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) <sup>*</sup> 2mg
	1シリンジ(0.165mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え) <sup>*</sup> 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  
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

## ■用法・用量

**中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性**  
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。

### 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

### [網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]

- (1) 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

### [全効能共通]

- (1) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (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。

## ■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)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

- 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
  - 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。
- (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。
- (6) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

### 3. 副作用<sup>注1)</sup>

#### 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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)

#### 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤2mgを投与された146例中53例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%),眼圧上昇15例(10.3%),眼痛14例(9.6%),眼刺激8例(5.5%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例16例中1例に副作用(結膜出血:6.3%)が認められた。

海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤2mgを投与された171例中64例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例

(17.0%),眼痛17例(9.9%)であった。  
(効能追加承認時)

### (1) 重大な副作用

- 1) 眼障害:眼内炎(0.3%),眼圧上昇(5.0%),硝子体剥離(1.5%),外傷性白内障(0.7%),網膜出血(0.7%),網膜色素上皮裂孔(0.6%),硝子体出血(0.3%),網膜剥離(0.05%),網膜裂孔(0.05%),網膜色素上皮剥離(0.05%)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(0.3%):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	1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	
眼	前眼部	結膜出血(24.7%)	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,虹彩毛様体炎,ブドウ膜炎,前房蓄膿	虹彩炎
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞,硝子体混濁,黄斑線維症,黄斑浮腫,黄斑円孔,黄斑部瘻痕,網膜変性,網膜浮腫,網膜下線維症,網膜色素脱失,網膜色素上皮症,網膜分離症,硝子体炎	
	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,注射部位腫脹,注射部位血腫	
	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	眼脂,眼乾燥,眼痒症,眼の不快感,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,視力低下	
皮膚			痒症,紅斑		
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,尿中蛋白クレアチニン比増加		
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、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)を合算した。

注2) 自発報告のため頻度不明とした。

#### 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。

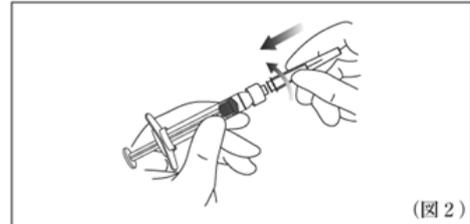
- 4) シリンジを片手に持ち、もう一方の手でシリンジキャップを折ってはせず。

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)

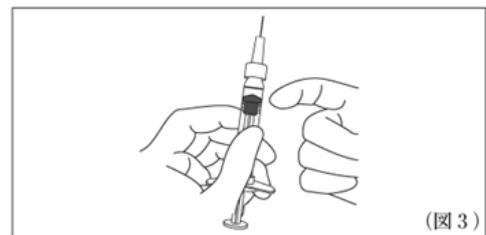
- 5) 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。
- 6) 無菌的操作により30ゲージの眼科用針をルーアロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。(図2)



(図2)

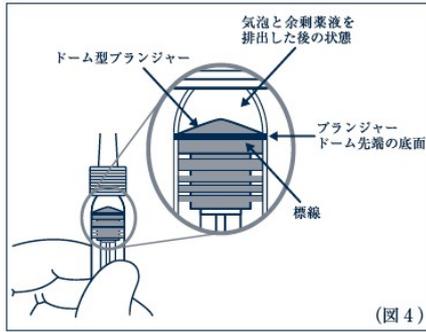
- 7) 注射針のキャップをはずす。

- 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)



## 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。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に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。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験 (76 週間と 100 週間)の併合解析]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 0.6%(317 例中 2 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 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。

### ■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<sup>1)</sup>。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。

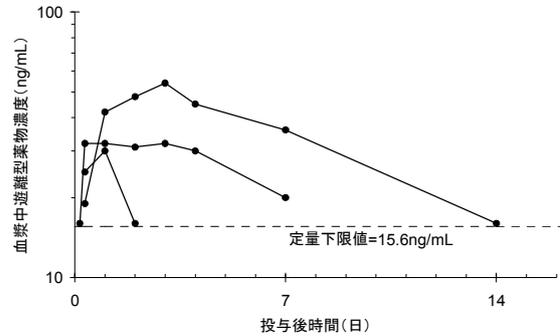


図 本剤 2mg を硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移 (N=3, 定量下限値を上回った症例)

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>LLOQ <sup>※1</sup>	平均±標準偏差 (範囲)
$C_{max}$ (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 <sup>※2</sup> (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 <sup>※2</sup> (0-474)
MRT(0- $t_{last}$ ) (day)	6/3	1.66±2.37 <sup>※2</sup> (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>LLOQ<sup>※1</sup>=26/3) 及び 5.20±9.32ng/mL (範囲: 0-35.0ng/mL, N/N>LLOQ<sup>※1</sup>=143/36)であった<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人及び外国人患者に本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した<sup>3,4)</sup>。

※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 μg/g 及び 36.2 μg/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<sup>5)</sup>。

■臨床成績

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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、及びラニズマブ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)<sup>2, 6, 7)</sup>

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<sup>\*</sup>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

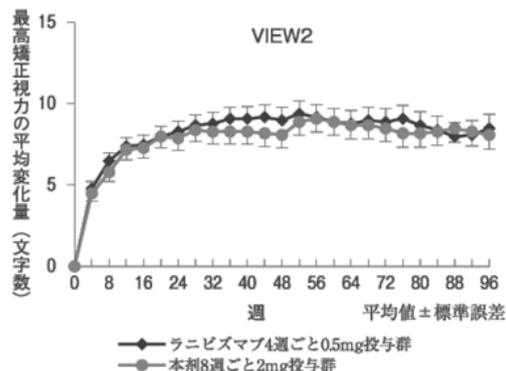


図 VIEW 2 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数)の推移

(2) 海外第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験)<sup>6, 8)</sup>

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<sup>\*</sup>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)	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)	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)	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)	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)	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

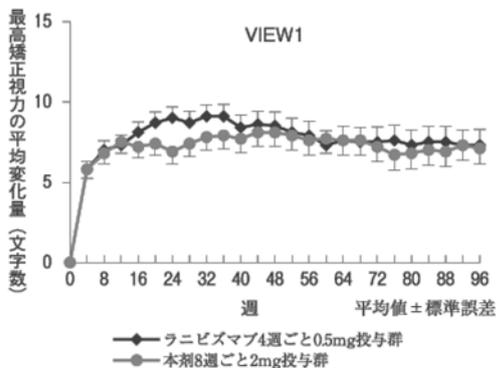


図 VIEW1 試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

## 2. 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験 2 試験を実施した [GALILEO 試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験), COPERNICUS 試験(海外第Ⅲ相試験)]. GALILEO 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与<sup>※1</sup>を行い、一方、対照群は 48 週目まで 4 週ごとに Sham 注射<sup>※2</sup>し、その後は PRN 投与<sup>※3</sup>を行った。COPERNICUS 試験では、本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与<sup>※4</sup>を行い、一方、対照群は 20 週目までは 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与<sup>※4</sup>を行った。

※1: 24 から 48 週目までは 4 週ごとに、52 週目以降は 8 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射を行った

### <再投与基準>

#### 悪化した場合(両試験共通)

・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上の低下

・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも 50µm を超える増加

・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性の囊胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が 250µm 以上の遷延性びまん性浮腫

### 改善した場合(GALILEO 試験)

・最高矯正視力スコアが前回来院時から 5 文字以上改善、並びに OCT の中心サブフィールド(中心窩から直径 1mm の範囲)に網膜浮腫が存在しない

### 改善した場合(COPERNICUS 試験)

・最高矯正視力スコアが前回来院時から 5 文字以上改善

※2: 硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3: 52 週目においては、治験担当医師が投与すべきでない判断する場合を除いて、本剤 2mg の投与を行った。その後、60 週目と 68 週目は再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射を行った

※4: 24 から 48 週目までは 4 週ごとに、52 週目以降は 12 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を投与した。また、52 週目以降は、本剤 2mg を投与しなかった場合は、Sham 注射は実施しなかった

### ( )日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO 試験) 3.4.9)

主要評価項目である ETDRS 視力表により 24 週目に最高矯正視力で 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS 解析)は、対照群 22.1%に対し、本剤 2mg 投与群で 60.2%、群間差は 38.3% (95%信頼区間: 24.4~52.1%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された [p<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]。日本人集団においても、対照群 12.5%に対し、本剤 2mg 投与群で 61.5%、群間差は 49.0% (95%信頼区間: 3.93~80.04%)であった。また 52 週目でも、対照群 32.4%に対し、本剤 2mg 投与群で 60.2%、群間差は 27.9% (95%信頼区間: 13.0~42.7%)であり、日本人集団においても、対照群 25.0%に対し、本剤 2mg 投与群で 69.2%、群間差は 44.2% (95%信頼区間: -1.57~77.36%)であった(下表参照)。

表 GALILEO 試験における有効性及び投与回数  
(24 週目、52 週目及び 76 週目の成績)

	対照群 <sup>※1</sup>	本剤 2mg 投与群 <sup>※2</sup>
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団 22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団 0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団 4.1±2.1	6.0±0.0
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF, FAS)	全集団 32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団 25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団 3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団 7.6±5.8	12.2±1.9
76 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団 29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団 12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団 6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団 4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 48 週目まで 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与

※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与  
 ※3：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした。

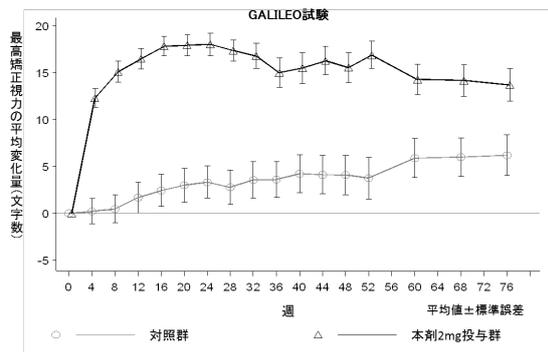


図 GALILEO試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

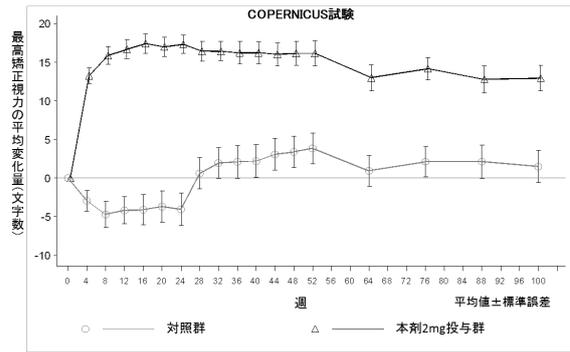


図 COPERNICUS試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

## (2) 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS 試験）<sup>10, 11, 12)</sup>

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%（95%信頼区間：33.0～56.6%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された（ $p < 0.0001$ , CMH検定）。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%（95%信頼区間：11.8～40.1%）であった（下表参照）。

表 COPERNICUS試験における有効性及び投与回数（24週目、52週目及び100週目の成績）

	対照群 <sup>※1)</sup>	本剤2mg投与群 <sup>※2)</sup>
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF <sup>※3)</sup> , FAS）	全集団 12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF, FAS）	全集団 -4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団 5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF <sup>※3)</sup> , FAS）	全集団 30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF, FAS）	全集団 3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団 10.6±3.85	12.2±2.07
100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF <sup>※3)</sup> , FAS）	全集団 23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF, FAS）	全集団 1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与  
 ※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与  
 ※3：24週目までに早期中止し、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した。

## ■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)<sup>13, 14)</sup> 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<sup>15)</sup> 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-A<sub>165</sub>, VEGF-A<sub>121</sub>, 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*)<sup>16, 17)</sup>。

### 2. 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルで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<sup>18, 19, 20)</sup>。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<sup>20)</sup>。

## ■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：C<sub>4330</sub>H<sub>6812</sub>N<sub>1168</sub>O<sub>1306</sub>S<sub>32</sub>  
 （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) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 4) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[52週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2012)
- 5) Struble, C. et al. : バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)](2008)
- 6) 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)
- 7) Anderesi, M. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間, 日本人)](2012)
- 8) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)](2011)
- 9) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[76週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験](2013)
- 10) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(24週, 海外データ)](2012)
- 11) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52週, 海外データ)](2012)
- 12) Vitti, R.L. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(100週, 海外データ)](2012)
- 13) Luttun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428(2002)
- 14) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : rel(2009)
- 15) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492(2011)
- 16) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2008)
- 17) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理](2011)
- 18) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666(2004)
- 19) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009(2010)
- 20) 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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室

〒533-8651 (個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19

## ■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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室

TEL 0120-921-839 06-6321-7056

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

販売元 参天製薬株式会社

大阪市東淀川区下新庄3-9-19

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

既提出資料概要参照

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [現行]

化学名・別名	<p>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。</p>
構造式	<p style="text-align: center;"><b>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</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <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 NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK </pre> </div> <p style="text-align: right;">2</p> <p>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</p>

構造式 ( 続 き )	<p style="text-align: center;"><b>アフリベルセプトの主な糖鎖の推定構造</b></p> <p>N123, N196 :</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>N36, N68 :</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>N282 :</p> <div style="text-align: center;"> </div>
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	原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

\* 新薬承認情報提供時に修正（修正前：空欄）

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	
	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
キット製剤		
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	

\* 新薬承認情報提供時に修正（修正前：予定販売名）

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 <sup>a</sup> )	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
	<sup>a</sup> 高用量 4mg/eye は 1 回/6 週				
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・莖膜細胞の減少）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・莖膜細胞の減少）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
カニク イザル	13 週 (1 回/週)	静脈 内	3, 10, 30 (mg/kg)	<3	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
毒 ( 続 き )	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 ヶ月 (1 回/4 週)	硝子 体内	0.5, 2, 4 (mg/eye)	0.5
カニク イザル	6 ヶ月 (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	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、 $\gamma$ 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	<p>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</p> <p>[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）]</p> <p>*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">副作用発現率</th> <th colspan="2">896/1824=49.1%</th> <th colspan="2">臨床検査値異常</th> </tr> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> <th>基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>結膜出血</td> <td>480 例</td> <td>(26.3%)</td> <td>血中ブドウ糖</td> <td>411/1465 例</td> <td>(28.1%)</td> </tr> <tr> <td>眼痛</td> <td>158 例</td> <td>( 8.7%)</td> <td>尿タンパク/クレアチニン比</td> <td>79/554 例</td> <td>(14.3%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>好中球数</td> <td>146/1628 例</td> <td>( 9.0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>BUN</td> <td>136/1671 例</td> <td>( 8.1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>総白血球数</td> <td>102/1660 例</td> <td>( 6.1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ALT</td> <td>90/1646 例</td> <td>( 5.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>平均赤血球容積</td> <td>90/1635 例</td> <td>( 5.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血中クレアチニン</td> <td>92/1674 例</td> <td>( 5.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ナトリウム</td> <td>85/1674 例</td> <td>( 5.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類</th> <th colspan="2">例数</th> <th colspan="2">(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>70/796 例</td> <td>( 8.8%)</td> <td>単球数</td> <td>145/1661 例</td> <td>( 8.7%)</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>124/1660 例</td> <td>( 7.5%)</td> <td>平均赤血球ヘモグロビン</td> <td>113/1642 例</td> <td>( 6.9%)</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>111/1658 例</td> <td>( 6.7%)</td> <td>アミラーゼ</td> <td>98/1553 例</td> <td>( 6.3%)</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数</td> <td>102/1659 例</td> <td>( 6.1%)</td> <td>血中ブドウ糖</td> <td>93/1723 例</td> <td>( 5.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	副作用発現率		896/1824=49.1%		臨床検査値異常		副作用の種類	例数	(発現率)	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)	結膜出血	480 例	(26.3%)	血中ブドウ糖	411/1465 例	(28.1%)	眼痛	158 例	( 8.7%)	尿タンパク/クレアチニン比	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%)	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%)
副作用発現率		896/1824=49.1%		臨床検査値異常																																																																																													
副作用の種類	例数	(発現率)	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)																																																																																												
結膜出血	480 例	(26.3%)	血中ブドウ糖	411/1465 例	(28.1%)																																																																																												
眼痛	158 例	( 8.7%)	尿タンパク/クレアチニン比	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%)																																																																																												
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%)																																																																																												
会社	バイエル薬品株式会社 製剤：製造販売（輸入）																																																																																																

**毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [追加]**

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
用法・用量	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	

副 作 用	<p>国内外で実施された二重遮蔽無作為化第Ⅲ相国際共同臨床試験 (COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験) の併合解析結果</p> <p>[副作用*: 5%以上を表示 (76 または 100 週間)。臨床検査値異常: 5%以上 を表示 (24 週の主要評価まで) ]</p> <p>*: 治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象</p>			
	副作用発現率	117/317=36.9%	臨床検査値異常	
	副作用の種類	例数 (発現率)	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)
	結膜出血	49 例 (15.5%)	平均赤血球容積 (f1)	28/171 例 (16.4%)
	眼痛	31 例 (9.8%)	ヘマトクリット (L/L)	15/194 例 (7.7%)
	眼圧上昇	18 例 (5.7%)	ALT (IU/L)	10/194 例 (5.2%)
			アミラーゼ (IU/L) *2	5/87 例 (5.7%)
			クロール (mmol/L)	10/201 例 (5.0%)
			血中クレアチニン (umol/l) *2	12/85 例 (14.1%)
			血中ブドウ糖 (mg/dL) *1	19/84 例 (22.6%)
			血中ブドウ糖 (mmol/L) *2	17/81 例 (21.0%)
			尿タンパク/クレアチニン比 (mg/mmol) *1	6/71 例 (8.5%)
			尿タンパク/クレアチニン比 (mg/mmol) *2	5/65 例 (7.7%)
			*1: COPERNICUS 試験 *2: GALILEO 試験 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)
			好酸球 (GIGA/L)	11/191 例 (5.8%)
			平均赤血球ヘモグロビン濃度 (mmol/L)	25/158 例 (15.8%)
			赤血球 (TI/L) *1	8/93 例 (8.6%)
			赤血球 (T/L) *2	13/75 例 (17.3%)
			ヘマトクリット (L/L)	16/190 例 (8.4%)
			ヘモグロビン (G/L)	14/180 例 (7.8%)
			単球 (GIGA/L)	15/181 例 (8.3%)
			アミラーゼ (分画不明) (IU/L) *1	8/97 例 (8.2%)
			クレアチニン (umol/l) *2	6/95 例 (6.3%)
			血中ブドウ糖 (mg/dL) *1	6/107 例 (5.6%)
			*1: COPERNICUS 試験 *2: GALILEO 試験 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				

**1.12 モジュール3 添付資料一覧 (PDF 形式)**

該当資料なし

## 1.12 モジュール4 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

添付資料番号	前回提出(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
5.3.5.1.1	変更なし	A Randomized, Double Masked, Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (COPERNICUS)	COPERNICUS-24W	■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	A Randomized, Double Masked, Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (COPERNICUS)	COPERNICUS-52W	■■■■	20■■.■■ - 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, Sham-controlled Phase-3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)	A52377	■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	Bayer HealthCare AG	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	変更なし	A Randomized, Double-masked, Sham-controlled Phase-3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)	A59664	■■■■	20■■.■■ - 20■■.■■	Bayer HealthCare AG	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.5	変更なし	VGFT-0D-0819 Additional analysis for Japan	COPERNICUS for Japan 1	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.6	変更なし	VGFT-0D-0819 2nd wave Analysis for Japan	COPERNICUS for Japan 2	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.7	変更なし	14130 24week Analysis for Japanese and non Japanese	GALILEO for J and non J 1	-	-	-	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.8	変更なし	14130 52week Analysis for Japanese and non Japanese	GALILEO for J and non J 2	-	-	-	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.9	変更なし	14130 2nd wave Analysis for Japanese and non Japanese	GALILEO for J and non J 3	-	-	-	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.10	変更なし	Concomitant for all, Japanese and non Japanese	GALIELO試験	-	-	-	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.11	変更なし	Disposition for Week 24	A52377_disposition	-	-	-	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.12	変更なし	Disposition for Week 52	A59664_disposition	-	-	-	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.13	変更なし	Posology tables for Supplement Analysis for COPERNICUS	Posology tables for COPERNICUS	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.14	変更なし	Post-hoc posology related tables (for Week 52) for GALILEO	Posology tables for GALILEO	-	-	-	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.15	変更なし	A randomized, double-masked, sham-controlled phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO)	SAP for Japan submission 1	■■■■	-	-	国内・海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出(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
5.3.5.1.16	変更なし	A randomized, double-masked, sham-controlled phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO)	SAP for Japan submission 2	■■■■	—	—	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.17	変更なし	Clinical CRVO Project (i.e. Galileo and Copernicus studies, as well as Integrated analysis)	SAP for Japan submission 3	■■■■	—	—	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.18	変更なし	A randomized, double-masked, sham-controlled phase 3 study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO)	SAP supplement 1 for Week 52	■■■■	—	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.19	変更なし	Clean Database Re-opening Decision Form	Clean Database Re-opening Decision Form for GALILEO	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.20	新規追加	Clean Database Re-opening Decision Form for PD	PD Clean Database Re-opening Decision Form for GALILEO	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.21	新規追加	24week Protocol deviation	A52377 PD	—	—	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.22	新規追加	52week Protocol deviation	A59664 PD	—	—	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.23	新規追加	14130 52week Protocol deviation for Japanese and non Japanese	GALILEO for J and non J_PD	—	—	—	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.24	新規追加	A Randomized, Double Masked, Controlled Phase 3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) (COPERNICUS)	COPERNICUS-100W	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.25	新規追加	A Randomized, Double-masked, Sham-controlled Phase-3 Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Subjects with Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)	GALILEO-76W	■■■■	20■■■■ - 20■■■■	Bayer HealthCare AG	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.26	新規追加	14130 76week Analysis for Japanese and non Japanese	GALILEO-76W for J and non J	—	—	—	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.27	新規追加	Figure with SD based on PMDA requirements for COPERNICUS-100W	Figure for COPERNICUS-100W	—	—	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.28	新規追加	Figure with SD based on PMDA requirements for GALILEO-76W	Figure for GALILEO-76W	—	—	—	国内・海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.29	新規追加	CRVO(Galileo24w)_pmda■■■■_29_30	A52377_subgroup and BCVA letters	—	—	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.30	新規追加	CRVO(Galileo52w)_pmda■■■■_29_30	A59664_subgroup and BCVA letters	—	—	—	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	前回提出(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
5.3.5.1.31	新規追加	Injection Justification for Dosing Recommendation	Justification	—	—	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.32	新規追加	Post-hoc posology related tables (for Week 52) according to SAP Supplement 1 for Week 52	Posology tables 2 for GALILEO	—	—	—	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.1	変更なし	Integrated analysis of efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye (VTE) in subjects with macular edema secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)	24week Integrated analysis SAP	■■■■■	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.3.2	変更なし	Integrated analysis of efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye (VTE) in subjects with macular edema secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)	24W-IA	■■■■■	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.3.3	変更なし	Integrated analysis of efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye (VTE) in subjects with macular edema secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)	52week Integrated analysis SAP	■■■■■	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.3.4	変更なし	Integrated analysis of efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye (VTE) in subjects with macular edema secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)	52W-IA	■■■■■	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.3.5	変更なし	Additional IA for Japan	IA for Japan 1	—	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.3.6	変更なし	2nd wave for Japan	IA for Japan 2	—	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.3.7	変更なし	Detailed Definition of Adverse Events of Interest (AEI) and Selected Subgroups	Definition of AEI	—	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.3.8	変更なし	IA of Adverse Drug Reaction	ADR	—	—	—	—	—	評価資料
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	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	—	—	—	—	—	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	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	—	—	—	—	—	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	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	—	—	—	—	—	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	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	—	—	—	—	—	評価資料
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	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	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	前回提出(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
5.4.1	変更なし	The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study	Klein R et al., Trans Am Ophthalmol Soc 2000;98:133-143, Discussion 141-143	Klein R	—	—	海外	Transactions of the American Ophthalmological Society, 2000;98:133-143	参考資料
5.4.2	変更なし	Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator	Campochiaro PA et al., Mol Ther 2008;16:791-799	Campochiaro PA	—	—	海外	Molecular Therapy, 2008;16(4):791-799	参考資料
5.4.3	変更なし	Anti-vascular endothelial growth factor for macular edema secondary to central retinal vein occlusion (Review)	Braithwaite T et al., Cochrane Database Syst Rev 2010;10:CD007325.pub2	Braithwaite T	—	—	海外	Cochrane Database of Systematic Reviews (Online), 2010;10:CD007325.pub2	参考資料
5.4.4	変更なし	The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature	Laouri M et al., Eye 2011;25:981-988	Laouri M	—	—	海外	Eye: The Scientific Journal of The Royal College of Ophthalmologists, 2011;25(8):981-988	参考資料
5.4.5	変更なし	Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence - based systematic review	McIntosh RL et al., Ophthalmology 2010;117:1113-1123	McIntosh RL	—	—	海外	Ophthalmology, 2010;117(6):1113-1123	参考資料
5.4.6	変更なし	The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia	Rogers S et al., Ophthalmology 2010;117:313-319	Rogers S	—	—	海外	Ophthalmology, 2010;117(2):313-319	参考資料
5.4.7	変更なし	Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: The Hisayama Study	Yasuda M et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:3205-3209	Yasuda M	—	—	海外	Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2010;51(6):3205-3209	参考資料
5.4.8	変更なし	Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: The Hisayama Study	Arakawa S et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:5905-5909	Arakawa S	—	—	海外	Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2011;52(8):5905-5909	参考資料
5.4.9	変更なし	Body mass index and vein occlusion (Letters to the Editor)	Kawasaki R et al., Ophthalmology 2008;115:917-919	Kawasaki R	—	—	海外	Ophthalmology, 2008;115(5):917-919	参考資料
5.4.10	変更なし	Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population	Lim LL et al., Br J Ophthalmol 2008;92:1316-1319	Lim LL	—	—	海外	British Journal of Ophthalmology, 2008;92(10):1316-1319	参考資料
5.4.11	変更なし	Retinal vein occlusions and mortality: The Beijing eye study	Xu L et al., Am J Ophthalmol 2007;144:972-973	Xu L	—	—	海外	American Journal of Ophthalmology, 2007;144(6):972-973	参考資料
5.4.12	変更なし	Management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: an evidence-based update	Aref AA et al., Adv Ther 2011;28:40-50	Aref AA	—	—	海外	Advances in Therapy, 2011;28(1):40-50	参考資料
5.4.13	変更なし	Retinal-Vein Occlusion	Wong TY et al., N Engl J Med 2010;363:2135-2144	Wong TY	—	—	海外	The New England Journal of Medicine, 2010;363(22):2135-2144	参考資料
5.4.14	変更なし	Management of Retinal Vein Occlusion - Consensus Document	Coscas G et al., Ophthalmologica 2011;226:4-28	Coscas G	—	—	海外	Ophthalmologica: International Journal of Ophthalmology, 2011;226(1):4-28	参考資料
5.4.15	変更なし	Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions	Channa R et al., Clin Ophthalmol 2011;5:705-713	Channa R	—	—	海外	Clinical Ophthalmology, 2011;5:705-713	参考資料

添付資料番号	前回提出(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
5.4.16	変更なし	Risk factors for central retinal vein occlusion	The Eye Disease Case-Control Study Group, Arch Ophthalmol 1996;114:545-554	The Eye Disease Case-Control Study Group	—	—	海外	Archives of Ophthalmology, 1996:114(5):545-554	参考資料
5.4.17	変更なし	Update and review of central retinal vein occlusion	London NJS et al., Curr Opin Ophthalmol 2011;22:159-165	London NJS	—	—	海外	Current Opinion in Ophthalmology, 2011;22(3):159-165	参考資料
5.4.18	変更なし	Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases	Yoshimura T et al., PLoS ONE 2009;4:e8158	Yoshimura T	—	—	海外	PLoS ONE, 2009;4(12):e8158	参考資料
5.4.19	変更なし	Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M Report	The Central Vein Occlusion Study Group, Ophthalmology 1995;102:1425-1433	The Central Vein Occlusion Study Group	—	—	海外	Ophthalmology, 1995;102(10):1425-1433	参考資料
5.4.20	変更なし	Management of central retinal vein occlusion	Hayreh SS, Ophthalmologica 2003;217:167-188	Hayreh SS	—	—	海外	Ophthalmologica: International Journal of Ophthalmology, 2003;217(3):167-188	参考資料
5.4.21	変更なし	Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders	Hayreh SS, Prog Retin Eye Res 2005;24:493-519	Hayreh SS	—	—	海外	Progress in Retinal and Eye Research, 2005;24(4):493-519	参考資料
5.4.22	変更なし	Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion	Hayreh SS et al., Ophthalmology 2011;118:119-133	Hayreh SS	—	—	海外	Ophthalmology, 2011;118(1):119-133	参考資料
5.4.23	変更なし	Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study	Brown DM et al., Ophthalmology 2010;117:1124-1133	Brown DM	—	—	海外	Ophthalmology, 2010;117(6):1124-1133	参考資料
5.4.24	変更なし	Sustained benefits from Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study	Campochiaro PA et al., Ophthalmology 2011;118:2041-2049	Campochiaro PA	—	—	海外	Ophthalmology, 2011;118(10):2041-2049	参考資料
5.4.25	変更なし	Intravitreal Bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: Six-month results of a prospective trial	Priglinger SG et al., Retina 2007;27:1004-1012	Priglinger SG	—	—	海外	Retina, 2007;27(8):1004-1012	参考資料
5.4.26	変更なし	A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: The standard care vs corticosteroid for retinal vein occlusion (SCORE) study report 5	Ip MS, The SCORE Study Research Group et al., Arch Ophthalmol 2009;127:1101-1114	Ip MS, The SCORE Study Research Group	—	—	海外	Archives of Ophthalmology, 2009;127(9):1101-1114	参考資料
5.4.27	変更なし	Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion	Tachi N et al., Doc Ophthalmol 1999;97(3-4):465-469	Tachi N	—	—	海外	Documenta Ophthalmologica, 1999;97(3-4):465-469	参考資料
5.4.28	変更なし	Influence of vitreous factors after vitrectomy for macular edema in patients with central retinal vein occlusion	Noma H et al., Int Ophthalmol 2011;31:393-402	Noma H	—	—	海外	International Ophthalmology, 2011;31(5):393-402	参考資料
5.4.29	変更なし	Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion	Murakami T et al., Am J Ophthalmol 2006;142:318-320	Murakami T	—	—	海外	American Journal of Ophthalmology, 2006;142(2):318-320	参考資料
5.4.30	変更なし	Simultaneous intravitreal injection of triamcinolone acetonide and tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion: a pilot study	Yamamoto T et al., Br J Ophthalmol 2011;95:69-73	Yamamoto T	—	—	海外	British Journal of Ophthalmology, 2011;95(1):69-73	参考資料

添付資料番号	前回提出(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
5.4.31	変更なし	Best practices for treatment of retinal vein occlusion	Hahn P et al., Curr Opin Ophthalmol 2012;23:175-181	Hahn P	—	—	海外	Current Opinion in Ophthalmology, 2012;23(3):175-181	参考資料
5.4.32	変更なし	VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects	Holash J et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:11393-11398	Holash J	—	—	海外	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002;99(17):11393-11398	参考資料
5.4.33	変更なし	Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab	Papadopoulos N et al., Angiogenesis 2012;15:171-185	Papadopoulos N	—	—	海外	Angiogenesis, 2012;15(2):171-185	参考資料
5.4.34	変更なし	Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today	Bressler NM, Ophthalmology 2009;116:S15-S23	Bressler NM	—	—	海外	Ophthalmology, 2009;116(10 Suppl):S15-S23	参考資料
5.4.35	変更なし	Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration	Ni Z et al., Ophthalmologica 2009;223:401-410	Ni Z	—	—	海外	Ophthalmologica: International Journal of Ophthalmology, 2009;223(6):401-410	参考資料
5.4.36	変更なし	Monitoring ocular drug therapy by analysis of aqueous samples	Campochiaro PA et al., Ophthalmology 2009;116:2158-2164	Campochiaro PA	—	—	海外	Ophthalmology, 2009;116(11):2158-2164	参考資料
5.4.37	変更なし	Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions	Pieramici DJ et al., Ophthalmology 2008;115:e47-54	Pieramici DJ	—	—	海外	Ophthalmology, 2008;115(10):e47-54	参考資料
5.4.38	変更なし	Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study	Kriechbaum K et al., Br J Ophthalmol 2008;92:518-522	Kriechbaum K	—	—	海外	British Journal of Ophthalmology, 2008;92(4):518-522	参考資料
5.4.39	変更なし	Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans	Krohne TU et al., Am J Ophthalmol 2008;146:508-512	Krohne TU	—	—	海外	American Journal of Ophthalmology, 2008;146(4):508-512	参考資料
5.4.40	変更なし	Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study	Iturralde D et al., Retina 2006;26:279-284	Iturralde D	—	—	海外	Retina, 2006;26(3):279-284	参考資料
5.4.41	変更なし	Intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion	Kim M et al., Ophthalmologica 2012;227:132-138	Kim M	—	—	海外	Ophthalmologica: International Journal of Ophthalmology, 2012;227(3):132-138	参考資料
5.4.42	変更なし	Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: results from the sham-controlled ROCC study	Kinge B et al., Am J Ophthalmol 2010;150:310-314	Kinge B	—	—	海外	American Journal of Ophthalmology, 2010;150(3):310-314	参考資料
5.4.43	変更なし	網膜中心静脈閉塞症	小椋祐一郎、医学のあゆみ 1992;160:975-978	Ogura Y	—	—	国内	医学のあゆみ, 1992;160(13):975-978	参考資料
5.4.44	変更なし	網膜中心静脈閉塞症の治療	小椋祐一郎、日眼会誌 2007;111:3-4	Ogura Y	—	—	国内	日本眼科学会雑誌, 2007;111(1):3-4	参考資料
5.4.45	変更なし	血管新生緑内障に対するbevacizumab硝子体内投与前後の前房内VEGF濃度変化	佐々本弦ら、日眼会誌 2009;第113回日本眼科学会総会講演抄録280	Sasamoto Y	—	—	国内	日本眼科学会雑誌, 2009;第113回日本眼科学会総会講演抄録280	参考資料

添付資料番号	前回提出(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
5.4.46	変更なし	網膜中心静脈閉塞症 104眼の統計学的検討	日下陽子ら、眼紀 1999:50:353-357	Kusaka Y	—	—	国内	日本眼科紀要, 1999:50(6):353-357	参考資料
5.4.47	変更なし	Ocular Neovascularization with Retinal Vascular Occlusion-III: Incidence of Ocular Neovascularization with Retinal Vein Occlusion	Hayreh SS et al., Ophthalmology 1983:90:488-506	Hayreh SS	—	—	海外	Ophthalmology, 1983:90(5):488-506	参考資料
5.4.48	変更なし	Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: The multiethnic study of atherosclerosis	Cheung N et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2008:49:4297-4302	Cheung N	—	—	海外	Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2008:49(10):4297-4302	参考資料
5.4.49	変更なし	Pegaptanib Treatment for CRVO: Significant improvement was seen on OCT among patients with macular edema following CRVO	Csaky KG, Retina Today 2008:67-69	Csaky KG	—	—	海外	Retina Today, 2008:67-69	参考資料
5.4.50	変更なし	網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対するbevacizumab硝子体内投与後6ヶ月の成績	太田将文ら、眼科手術 2008:22:第32回日本眼科手術学会総会講演抄録集40	Ota M	—	—	国内	日本眼科手術学会総会, 2008:22:第32回日本眼科手術学会総会講演抄録集40	参考資料
5.4.51	変更なし	黄斑浮腫を併発した網膜中心静脈閉塞症に対するベバシズマブの6ヶ月以上での治療経過	川村肇ら、日本臨床眼科学会 2007:第61回日本臨床眼科学会講演抄録67	Kawamura H	—	—	国内	日本臨床眼科学会, 2007:第61回日本臨床眼科学会講演抄録67	参考資料
5.4.52	変更なし	Ranibizumab for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions: Long-term Follow-up in the HORIZON Trial	Heier JS et al., Ophthalmology 2012:119:802-809	Heier JS	—	—	海外	Ophthalmology, 2012:119(4):802-809	参考資料
5.4.53	変更なし	Characterization of sterile intraocular inflammatory responses after intravitreal bevacizumab injection	Chong DY et al., Retina 2010:30:1432-1440	Chong DY	—	—	海外	Retina, 2010:30(9):1432-1440	参考資料
5.4.54	変更なし	Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration	Day S et al., Am J Ophthalmol 2011:152:266-272	Day S	—	—	海外	American Journal of Ophthalmology, 2011:152(2):266-272	参考資料
5.4.55	変更なし	Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists: A six-year experience at a university referral center	Moshfeghi AA et al., Retina 2011:31:662-668	Moshfeghi AA	—	—	海外	Retina, 2011:31(4):662-668	参考資料
5.4.56	変更なし	Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders	Aiello LP et al., N Eng J Med 1994:331:1480-1487	Aiello LP	—	—	海外	The New England Journal of Medicine, 1994:331(22):1480-1487	参考資料
5.4.57	変更なし	Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis	Dvorak HF et al., Curr Top Microbiol Immunol 1999:237:97-132	Dvorak HF	—	—	海外	Current Topics in Microbiology and Immunology, 1999:237:97-132	参考資料
5.4.58	変更なし	VEGF inhibition: insights from preclinical and clinical studies	Crawford Y et al., Cell Tissue Res 2009:335:261-269	Crawford Y	—	—	海外	Cell and Tissue Research, 2009:335(1):261-269	参考資料
5.4.59	変更なし	VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade	Rudge JS et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2007:104:18363-18370	Rudge JS	—	—	海外	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007:104(47):18363-18370	参考資料
5.4.60	変更なし	A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound aflibercept in healthy subjects	Thai HT et al., Br J Clin Pharmacol 2011:72:402-414	Thai HT	—	—	海外	British Journal of Clinical Pharmacology, 2011:72(3):402-414	参考資料