

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できません。

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	病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）の現状.....	3
1.5.2.1	mCNV について.....	3
1.5.2.2	mCNV の治療法.....	4
1.5.3	開発の経緯.....	4
1.5.3.1	mCNV を適応症とする開発の経緯.....	5
1.5.3.1.1	各国規制当局との相談の経緯.....	5
1.5.3.1.2	臨床開発.....	6
1.5.3.1.2.1	mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験〔MYRROR 試験 （15170）〕.....	6
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.....	7
1.5.4	各国における追加効能・効果の申請・承認状況.....	10
1.5.5	mCNV 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.....	10
1.5.5.1	本剤の mCNV に対する有用性について.....	10

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 IgG1 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融合糖たん白質である (図 1.5- 1)。

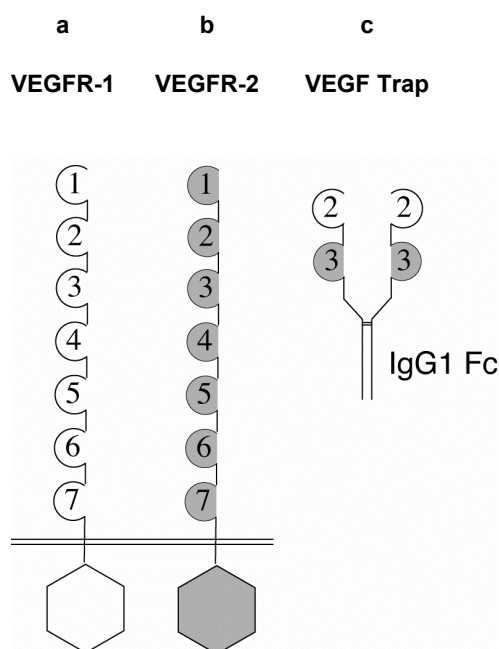


図 1.5- 1 VEGF Trap の構造

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 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 (Placental Growth Factor : 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-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する解離定数 (K_D) は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった〔滲出型加齢黄斑変性の承認申請書添付資料 (以下、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、VEGF Trap は局所投与とし、硝子体内（Intravitreal：IVT）投与用に製剤化した。VEGF Trap 製剤〔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、等張化されている。本剤は、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（AMD CTD 2.5.1.3.1 参照）。

1.5.2 病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）の現状

1.5.2.1 mCNV について

病的近視とは、眼軸長が過度に延長することにより、屈折異常が高度になるだけでなく、網膜色素上皮の菲薄化や欠損、ブルッフ膜の断裂（lacquer crack）、脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization：CNV）、網膜下出血及び網脈絡膜萎縮のような病理組織学的変化を伴う近視をいう。病的近視についての国際的に統一された診断基準はないが、日本では厚生省（現厚生労働省）特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班が、強度近視〔屈折度 $-6D$ （ディオプター）超（日本学術振興会及び近視共同研究協議会）〕のうち視機能障害を伴うものを病的近視として、「屈折度 $-8D$ 超で矯正視力 0.6 以下（9 歳以上）」を病的近視の診断基準としている（2.5.1.1.1 参照）。

病的近視における脈絡膜新生血管（Myopic choroidal neovascularization：mCNV）は、眼球の過度な伸展に伴うブルッフ膜の機械的な断裂により発症し、脈絡毛細管板及び脈絡膜血管の菲薄化や脱落などによって生じる脈絡膜血流変化が、血管新生を促進すると考えられている。この CNV は比較的小型で、そのほとんどが蛍光眼底血管造影（Fluorescein Angiography：FA）で新生血管がはっきり確認できる classic 型である。mCNV は再発を繰り返しながら徐々に活動性は低下し、多くの症例において CNV 病変は網膜色素上皮による囲い込みを伴い、色素沈着を呈するフックス斑と呼ばれる病態となる。同時に mCNV 周囲には網脈絡膜萎縮が徐々に発症し、経時的に拡大することにより、長期にわたり視力が低下する原因となる。mCNV は、若年以降の幅広い年代の男女いずれにも発症し、自然経過では発症後 10 年で患者の 96.3%が矯正視力 20/200（0.1）以下に至るとの報告がある（2.5.1.1.1、2.5.1.1.3、2.5.1.1.4、2.5.1.1.5 参照）。

mCNV における CNV の活動性及び治療の要否の判断には、光干渉断層計（Optical Coherence Tomography：OCT）検査が有効である。OCT 検査のみによる判定が困難な場合は、眼底所見による出血や浮腫の有無及び FA により総合的に判断する（2.5.1.1.5 参照）。

病的近視は、米国において失明に至る頻度が 7 番目に多い疾患である。ヨーロッパでの病的近視の有病率は 0.5%であり、近視の 2%を占めると推定されている。香港でのコホート研究では、 $-6D$ 以上の無症候性の強度近視眼のうち網膜周辺部病変が 56.1%、後極部病変が 11.3%に認められたと報告されている。日本での住民ベースの疫学研究である久山町研究で近視性黄斑変性の有病率を調査したところ、病的近視、近視性眼底病変、近視性黄斑変性（近視によると考えられる CNV 又は瘢痕形成を黄斑部に有する）の有病率がそれぞれ、5.7%、5.1%、0.3%であったと報告されている。mCNV の有病率を調査した報告はないが、日本人で屈折異常が $-8D$ 以上の病的近視 218 例 325 眼を対象とした後ろ向きコホート研究において、3 年以上（平均経過観察期間 130.2 ヶ月）経過観察した結果、10.2%が mCNV を発症したと報告されている（2.5.1.1.1 参照）。

1.5.2.2 mCNV の治療法

mCNV の治療法としてベルテポルフィンによる光線力学療法 (Photodynamic therapy : PDT) が、欧米、中国（香港を含む）、シンガポール、台湾、韓国などで承認されているが、日本では承認されていない。ベバシズマブやラニビズマブといった抗 VEGF 薬の硝子体内投与による mCNV への有効性を示唆する臨床研究が近年報告されてきたが、ラニビズマブは、mCNV 患者に対して滲出型 AMD 患者と同じ 0.5mg の用量での検証試験が実施され、2013 年 7 月に欧州連合 (European Union : EU)、また同年 8 月には日本において mCNV の追加効能・効果での承認を取得した。この他、ステロイド投与、温熱レーザー照射、外科手術なども試みられているが、極めて実験的であり、適切な症例数で検討されていない (2.5.1.2 参照)。

1.5.3 開発の経緯

Regeneron Pharmaceuticals Inc. (以下、Regeneron 社) は、20 年 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 月には、Bayer HealthCare (以下 Bayer HealthCare 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 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い、以後、ヨーロッパを含めた世界各国で申請を行った。2011 年 11 月に米国、2012 年 11 月に EU で承認され、世界各国で承認されている。また、他の追加効能・効果について、20 年 月 月現在、「網膜中心静脈閉塞症 (Central retinal vein occlusion : CRVO) に伴う黄斑浮腫」は米国、EU を含めて各国で承認されつつあり、さらに「糖尿病黄斑浮腫 (Diabetic macular edema : DME)」についても米国及びコロンビアで承認された。

は、及び で承認審査中である。

日本では 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、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。また、「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を追加効能・効果として、2012 年 12 月 26 日に承認事項一部変更申請を行い、2013 年 11 月 22 日に承認された。承認事項の概略を表 1.5- 1 に示す。

表 1.5- 1 現在の承認事項概略

区分	医療用医薬品
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	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。 網膜中心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 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 ヶ月以上あけること。
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 24 ヶ月間

1.5.3.1 mCNV 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、DME、CRVO に伴う黄斑浮腫の臨床開発計画に次いで、Bayer HealthCare 社と共に mCNV に対する臨床開発を計画し、実施した。「病的近視における脈絡膜新生血管 (mCNV)」の追加効能・効果については、20 年 月 に 及び で申請され、承認申請中である。

開発の経緯図を図 1.5- 2 に示す。なお、脈絡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示したとおりであり (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、開発の経緯図には記載しなかった。

1.5.3.1.1 各国規制当局との相談の経緯

Regeneron 社及び Bayer HealthCare 社は、mCNV 患者を対象として 、20 年 月 に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との 相談を行った。 という計画について相談を行い、PMDA の了承を得た。また、 ことで合意を得た。

しかし、

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (2.5.1.6 参照)。

なお、mCNV の追加効能・効果とする臨床開発の開始にあたり、欧米では規制当局との相談は行っていない。

1.5.3.1.2 臨床開発

1.5.3.1.2.1 mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験〔MYRROR 試験 (15170) 〕

mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験として日本を含むアジア 5 カ国の国際共同試験である MYRROR 試験が計画され、20[REDACTED]年 [REDACTED]月に最初の症例が登録された。この試験は、mCNV 患者に本剤 2mg (VEGF Trap として 2mg。以下、同様) を IVT 単回投与後、4 週ごとに再投与基準に従い必要に応じて随時 (*pro re nata*: PRN) 投与を行った際の有効性、安全性及び忍容性について検討する無作為化二重遮蔽比較対照試験であり、経過観察である偽注射 (Sham) に対する本剤投与の優越性を検証することを目的とした (2.5.1.4.3.1 参照)。

MYRROR 試験の用量は、滲出型 AMD 患者と DME 患者で推定されていた本剤の推奨用量と同じ用量で計画された。滲出型 AMD 患者を対象とした VGFT-OD-0508 (508) 試験において、本剤 0.5 mg、2 mg 及び 4 mg をそれぞれ 1 回投与し 12 週目での視力を評価した結果、4 mg 投与群では 0.5 mg 投与群及び 2 mg 投与群を上回る視力改善効果は認められなかった。また、DME 患者を対象とした VGFT-OD-0706 (706) 試験の結果では、2 mg を 4 週ごとに投与した群は 0.5mg を 4 週ごとに投与した群に比べて視力改善及び中心網膜厚 (Central Retinal Thickness : CRT) において数値的に上回る結果を示した。抗 VEGF 薬の IVT 局所投与による眼内動態は、疾患によって大きく異なることが示唆されており、滲出型 AMD と同じ用量を mCNV 患者に IVT 投与した臨床研究でも良好な有効性及び安全性が報告されていた。抗 VEGF 薬は血管新生や滲出性変化である網膜浮腫や出血の原因となる血管透過性の亢進を阻害することから、本剤についても滲出型 AMD や DME の推奨用量として推定された 2mg (現時点では滲出型 AMD での承認用量) が、mCNV でも推奨用量となり得ると考えられた。

mCNV 患者を対象とした抗 VEGF 薬の臨床研究 (ベバシズマブ 1mg) において、4 週ごとに連続 3 回投与した後に PRN 投与する用法と単回投与後に PRN 投与する用法との間には視力改善効果で明らかな差は認められず、どちらも初回投与から 3、6、12 カ月後の視力は有意に改善したと報告されている。また、抗 VEGF 薬 (ベバシズマブ 1.25mg) の硝子体内単回投与によって半数を超える mCNV 患者で脈絡膜新生血管 (CNV) の閉塞 (FA において色素漏出が消失) が認められたとの報告がされている。よって、用法に関しては、単回投与後に 4 週ごとに検査を行い、CNV の再活性化が認められた時点で PRN 投与を施行することが適切であると考えられた。

これらを踏まえ、MYRROR 試験では本剤 2mg を単回投与後に PRN 投与する用法・用量が選択された (2.5.4 参照)。

MYRROR 試験の結果、主要評価項目である「24 週目における BCVA (Best corrected visual acuity) 文字数のベースラインからの変化量」において本剤投与群の Sham 群に対する優越性〔本剤投与群：12.1 文字、Sham 群：-2.0 文字、調整済平均変化量の群間差 14.1 (95%信頼区間 10.8～17.4) 文字 ($p < 0.0001$)〕が示された。また、副次評価項目である「24 週目にベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた被験者の割合」でも、本剤投与群 (38.9%) が Sham 群 (9.7%) を上回る結果であった (2.5.4.2.2、2.5.4.2.3 参照)。

有効性の探索的項目である 48 週目での BCVA 文字数のベースラインからの変化量について、本剤投与群では 24 週以降も 4 週ごとに再投与基準に従い PRN 投与を継続した結果、わずかな改善が認められ、その改善は 48 週目まで維持された。一方で、Sham 群は 24 週目に本剤 2mg を 1 回投与後、44 週目まで 4 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を PRN 投与した (Sham+VTE 群という) が、本剤投与群ほどの改善は認められなかった〔本剤投与群：13.5 文字、Sham+VTE 群：3.9 文字、調整済平均変化量の群間差 9.5 (95%信頼区間 5.4～13.7) 文字〕 (2.5.4.2.4 参照)。

mCNV 患者に対して、本剤の忍容性は全般的に良好で、48 週間を通じて良好な安全性プロファイルを示した (2.5.5 参照)。本剤投与群において 24 週目までに発現した眼の重篤な有害事象は報告されなかった。眼以外の重篤な有害事象は 3 例 (特発性血小板減少性紫斑病、脳出血、うつ病) であり、いずれも本剤及び注射手技との関連性は否定された。また、24 週目以降 48 週目までに新たに報告された眼の重篤な有害事象は黄斑円孔 2 例及び脈絡膜新生血管 1 例で、眼以外の重篤な有害事象はモラクセラ菌性肺炎が 1 例であった。これらのうち、黄斑円孔の 1 例のみが治験薬、注射手技及び治験手順との関連性があるとされた。また、死亡例は 48 週間を通じて報告されなかった (2.5.5.4、2.5.5.5、2.7.4.2.1.4.1 参照)。滲出型 AMD 患者での第Ⅲ相試験〔VGFT-OD-0605 (VIEW 1) 試験及び 311523 (VIEW 2) 試験 (いずれも 52 週間)〕、及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者での第Ⅲ相試験〔VGFT-OD-0819 (COPERNICUS) 試験及び 14130 (GALILEO) 試験 (いずれも 52 週間)〕と MYRROR 試験 (48 週間) との間で有害事象を比較したが、対象疾患による安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった (2.5.5.8、2.5.5.10 参照)。

MYRROR 試験において日本人集団における有効性及び安全性の部分集団解析結果は、全体集団と比較しても、特に異なる傾向はみられなかったことから、全体集団の結果は日本人集団にも適用可能であると判断した (2.5.4.3、2.5.5.10 参照)。

また、臨床薬理学的検討においても、mCNV 患者での臨床薬物動態及び免疫反応は滲出型 AMD 患者や CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者と同様の結果が認められたことから、滲出型 AMD を適応症とした承認申請時に示した臨床薬理に関する概要及び結論が mCNV 患者にも適用可能であると考えられた (2.5.3.2 参照)。

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

本剤に関しては、日本で既承認の滲出型 AMD 及び CRVO に伴う黄斑浮腫の他に、Regeneron 社と Bayer HealthCare 社の共同開発により、DME 及び [REDACTED] を適応症とする国際的な臨床開発が進められている。

表 1.5- 2 その他の適応症に関する臨床開発状況

適応症	開発状況
DME	20 年 月より、主に、及び日本で DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験を実施中である。また、日本人 DME 患者を対象とした安全性及び忍容性を検討する臨床試験を実施、20 年 月に終了した。
	20 年 月より、及びで を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験を実施中である。

			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) / 91745 (VIVID-DME試験)		国外・国内
	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(mCNV) / 15170 (MYRROR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

滲出型 AMD、CRVO に伴う黄斑浮腫、DME 及び ██████████ の申請・承認状況（2014 年 7 月現在）を 1.6 に示した。（1.6 参照）。

1.5.5 mCNV 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 mCNV に対する有用性について

mCNV 患者を対象とした MYRROR 試験の結果から、確認された本剤の有用性を以下に記載する。

- 24 週目の主要評価において、本剤 2mg 投与群の偽注射（Sham）群に対する優越性が示されたことから、本剤の mCNV に対する有効性が示された。
- 本剤 2mg 初回投与のみで視力及び網膜の形態学的変化の良好な改善が得られる被験者がいた一方で、ベースライン時に CNV 病変サイズの大きい被験者ではより頻回な追加投与が必要である傾向がみられた。このことから、本剤 2mg を単回投与後、患者の症状により追加投与を行うことが妥当であると考えられる。
- MYRROR 試験において報告された安全性に関連する事象は、滲出型 AMD 患者及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした臨床試験から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。また、mCNV 患者での臨床薬理学的検討では、滲出型 AMD 患者において得られた臨床薬理に関する概要及び結論が適用できることが示された。よって、mCNV 患者に対して特異的に安全性の上で注意を要するものは認めらなかった。

以上、mCNV 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、「病的近視における脈絡膜新生血管」を本剤の追加効能・効果として製造販売承認事項の一部変更申請を行うことは妥当であると判断した。

表 1.5- 3 本申請の概略（下線部は本申請による追加部分）

申請区分	医療用医薬品、新効能医薬品
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， <u>病的近視における脈絡膜新生血管</u>
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，病的近視における脈絡膜新生血管</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 ヶ月以上あけること．</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。（2014年7月現在）

表 1.6-1 外国での申請・使用状況 【病的近視における脈絡膜新生血管】

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

表 1.6-2 外国での申請・使用状況 【滲出型加齢黄斑変性】

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、アフリベルセプトとして 2mg (0.05mL) である。 最初の12週間（3ヵ月間）は4週ごと（1ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与し、その後、8週ごと（2ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与する。 EYLEA は、アフリベルセプトとして 2mgを4週ごと（1ヵ月）の間隔で投与することもできるが、8週ごと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
欧州連合 (European Union: EU)	2011年5月31日	2012年11月22日	EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（注射液として50μL）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。 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頻度よりも多くなる可能性がある。	

注）欧州連合（European Union: EU）加盟国：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 1.6-2 外国での申請・使用状況 【滲出型加齢黄斑変性】（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
オーストラリア	2012年3月7日	カザフスタン	2013年7月26日
コロンビア	2012年6月19日	グアテマラ	2013年8月1日
チリ	2012年10月12日 (シリンジ)	アルバニア	2013年8月13日
	2012年10月22日 (バイアル)	カナダ	2013年11月8日
ブラジル	2012年10月15日	パラグアイ	2013年11月13日
スイス	2012年10月29日	ホンジュラス	2013年11月20日
ウクライナ	2012年11月9日	セルビア	2013年11月22日 (バイアルのみ)
ノルウェー	2012年12月6日	レバノン	2013年12月1日
アイスランド	2012年12月13日	インドネシア	2013年12月4日
リヒテンシュタイン	2013年1月15日	イスラエル	2013年12月31日
マカオ	2013年2月8日	ボスニア・ヘルツェ ゴビナ	2014年1月13日
ニュージーランド	2013年2月14日	アゼルバイジャン	2014年2月11日
韓国	2013年3月20日	ジャマイカ	2014年2月17日
マレーシア	2013年3月28日	ボリビア	2014年3月31日
アルゼンチン	2013年4月26日	クウェート	2014年4月3日
シンガポール	2013年4月29日 (バイアル)	アルバ	2014年4月9日
	2013年7月18日 (シリンジ)	ニカラグア	2014年4月22日
エクアドル	2013年5月21日	コスタリカ	2014年5月9日
フィリピン	2013年5月22日 (バイアル)	イラク	2014年5月16日
	2013年7月8日 (シリンジ)	パナマ	2014年5月20日
香港	2013年6月7日 (バイアルのみ)	ペルー	2014年5月22日
エルサルバドル	2013年6月13日	モルドバ共和国	2014年5月28日
マケドニア	2013年6月18日	グルジア	2014年5月29日
台湾*	2013年6月20日	ヨルダン	2014年6月12日
メキシコ	2013年7月5日	タイ	2014年6月19日
ウルグアイ	2013年7月8日	アラブ首長国連邦	2014年6月15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 1.6-3 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】

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、アフリベルセプトとして2mg (0.05mL) である。 4週ごと (1ヵ月) に1回硝子体内注射する。	網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
欧州連合 (EU)	2012 年 11 月 28 日	2013 年 8 月 27 日	EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg (注射液として50μL) 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。	

表 1.6-3 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】（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	セルビア	2014年1月8日
コロンビア	2013年6月14日	アゼルバイジャン	2014年2月11日
カザフスタン	2013年7月26日	アルバニア	2014年2月18日
エクアドル	2013年8月7日	エルサルバドル	2014年2月19日
アイスランド	2013年8月27日	フィリピン	2014年3月11日
ノルウェー	2013年8月27日	香港	2014年3月18日
ウクライナ	2013年9月23日	ボスニア・ヘルツェゴビナ	2014年3月24日
韓国	2013年10月23日	イスラエル	2014年4月1日
スイス	2013年11月5日	ボリビア	2014年4月14日
リヒテンシュタイン	2013年11月5日	マレーシア	2014年5月9日
オーストラリア	2013年11月11日	イラク	2014年5月13日
パラグアイ	2013年11月13日	モルドバ共和国	2014年5月28日
マケドニア	2014年1月5日	ヨルダン	2014年6月12日
グアテマラ	2014年1月7日	シンガポール	2014年6月24日
レバノン	2014年1月7日	グルジア	2014年6月28日

表 1.6-4 外国での申請・使用状況 【糖尿病黄斑浮腫】

承認国

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	2013年10月18日	2014年7月29日	<p>EYLEAの推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg (0.05mL) である。</p> <p>最初の5回は4週ごと（1ヵ月）に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。</p> <p>EYLEA は、アフリベルセプトとして 2mgを4週ごと（1ヵ月）の間隔で投与することもできるが、8週ごと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。</p>	糖尿病黄斑浮腫

その他の承認国

国または地域	承認年月日
コロンビア	2014年6月4日

表 1.6-4 外国での申請・使用状況 【糖尿病黄斑浮腫】（続き）

審査中

国または地域	申請年月日	承認年月日	用法・用量	効能・効果
██████ ██████	20██年██月██日	-	<p>████████████████████ ████████████████████ ██████</p> <p>████████████████████ ████████████████████ ██████████████████</p> <p>████████████████████ ████████████████████</p>	糖尿病黄斑浮腫

その他の審査中の国

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 1.6-5 外国での申請・使用状況 【 】

审查中

国または地域	申請年月日	承認年月日	用法・用量	効能・効果
■	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

Company Core Data Sheet

EYLEA^{*)}

Aflibercept

40 mg / mL solution for injection

Version 

 dated: 





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

Table of Contents

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

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® (aflibercept) Injection
For Intravitreal Injection
Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

- Indications and Usage, Diabetic Macular Edema (DME) (1.3) 7/2014
- Dosage and Administration, Diabetic Macular Edema (DME) (2.4) 7/2014
- Dosage and Administration, Preparation for Administration (2.5) 1/2014
- Warnings and Precautions, Thromboembolic Events (5.3) 7/2014

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)
- Diabetic Macular Edema (DME) (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For ophthalmic intravitreal injection. (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)

Diabetic Macular Edema (DME)

- The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL) administered by intravitreal injection every 4 weeks (monthly) for the first 5 injections followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). (2.4)
- 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. (2.4)

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 floaters, intraocular pressure increased, and vitreous detachment. (6.2)

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 7/2014

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)
- 1.3 Diabetic Macular Edema (DME)

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 Diabetic Macular Edema (DME)
- 2.5 Preparation for Administration
- 2.6 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)
- 14.3 Diabetic Macular Edema (DME)

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)

1.3 Diabetic Macular Edema (DME)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Information

FOR OPHTHALMIC INTRAVITREAL INJECTION. 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 Diabetic Macular Edema (DME)

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 5 injections, 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 \(14.3\)](#)].

2.5 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.

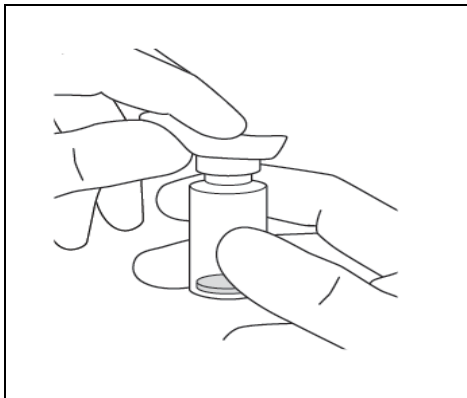
1. Remove the protective plastic cap from the vial (see [Figure 1](#)).

Figure 1:



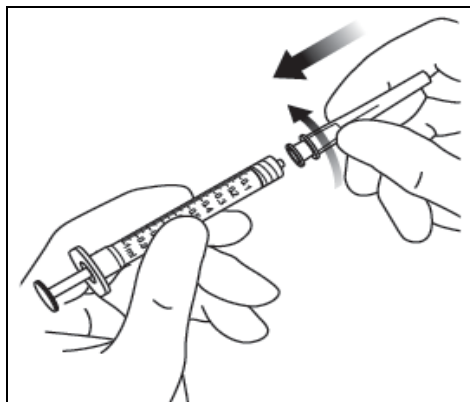
2. Clean the top of the vial with an alcohol wipe (see [Figure 2](#)).

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:

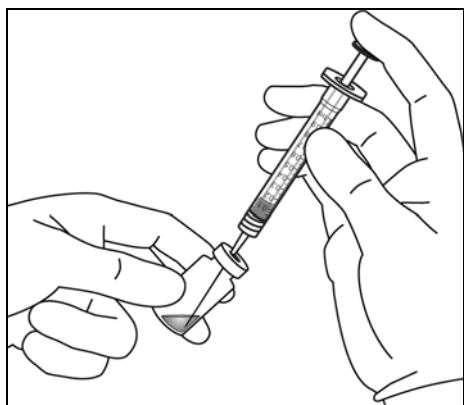
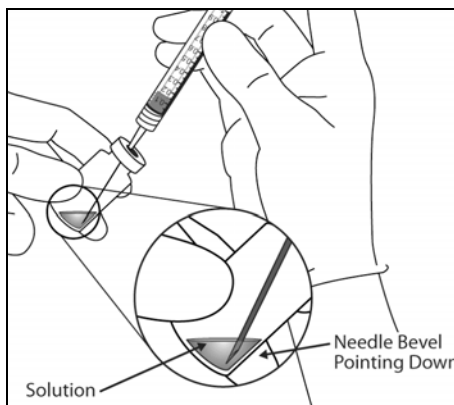
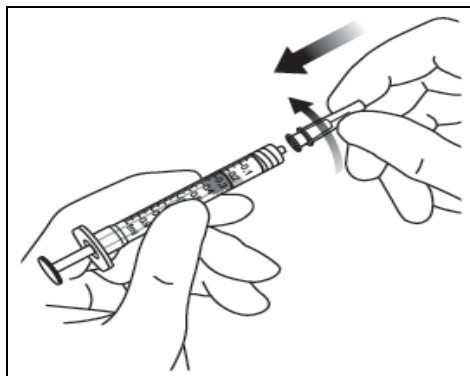


Figure 4b:



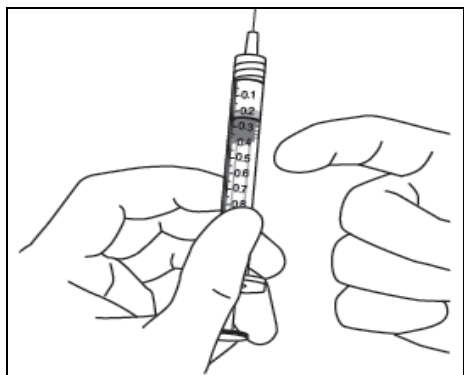
6. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
7. Remove the filter needle from the syringe and properly dispose of the filter needle.
Note: Filter needle is **not** to be used for intravitreal injection.
8. Remove the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

Figure 5:



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

Figure 6:



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

Figure 7a:

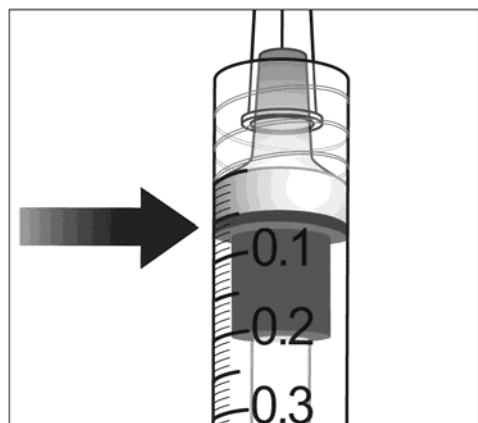
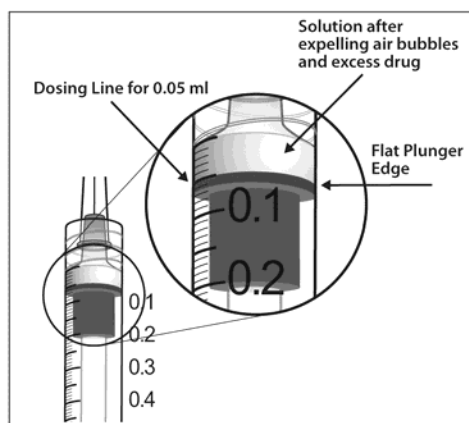


Figure 7b:



2.6 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 \(2.6\)](#) 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 \(2.6\)](#)].

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 \(14.2\)](#)]. The incidence in the VIVID and VISTA DME studies during the 52 weeks was 3.3% (19 out of 578) in the combined group of patients treated with EYLEA compared with 2.8% (8 out of 287) in the control group [see [Clinical Studies \(14.3\)](#)].

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 floaters, intraocular pressure increased, and vitreous detachment.

6.1 Injection Procedure

Serious adverse reactions related to the injection procedure have occurred in <0.1% of intravitreal injections with EYLEA including endophthalmitis, retinal detachment, cataract, intraocular pressure increased, 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 2620 patients treated with EYLEA constituted the safety population in six phase 3 studies. Among those, 2019 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 (≥1%) in Wet AMD Studies

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

Adverse Reactions	EYLEA (N=1824)	Active Control (ranibizumab) (N=595)
Eyelid edema	1%	2%
Corneal edema	1%	1%

Less common serious adverse reactions reported in <1% of the patients treated with EYLEA were hypersensitivity, retinal detachment, retinal tear, and endophthalmitis.

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 (≥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.

Diabetic Macular Edema (DME)

The data described below reflect exposure to EYLEA in 578 patients with DME treated with the 2-mg dose in 2 double-masked, controlled clinical studies (VIVID and VISTA) for 52 weeks [see [Clinical Studies \(14.3\)](#)].

Table 3: Most Common Adverse Reactions (≥1%) in DME Studies

Adverse Reactions	EYLEA (N=578)	Control (N=287)
Conjunctival hemorrhage	28%	17%
Eye pain	9%	6%
Cataract	8%	9%
Vitreous floaters	6%	3%
Corneal erosion	5%	3%
Intraocular pressure increased	5%	3%
Conjunctival hyperemia	5%	6%
Vitreous detachment	3%	3%
Foreign body sensation in eyes	3%	3%
Lacrimation increased	3%	2%
Vision blurred	2%	2%
Intraocular inflammation	2%	<1%
Injection site pain	2%	<1%

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

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, CRVO, and DME studies, the pre-treatment incidence of immunoreactivity to EYLEA was approximately 1% to 3% across treatment groups. After dosing with EYLEA for 52 weeks (wet AMD), 24 weeks (CRVO), or 52 weeks (DME), antibodies to EYLEA were detected in a similar percentage range of patients. In the wet AMD, CRVO, and DME 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 ≥ 3 mg per kg, or every six days at subcutaneous doses ≥ 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 76% (1996/2610) of patients randomized to treatment with EYLEA were ≥ 65 years of age and approximately 47% (1229/2610) were ≥ 75 years of age. No significant differences in efficacy or safety were seen with increasing age in these studies.

11 DESCRIPTION

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

EYLEA is a sterile, clear, and colorless to pale yellow solution. EYLEA is supplied as a preservative-free, sterile, aqueous solution in a single-use, glass vial designed to deliver 0.05 mL

(50 microliters) of EYLEA (40 mg/mL in 10 mM sodium phosphate, 40 mM sodium chloride, 0.03% polysorbate 20, and 5% sucrose, pH 6.2).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

12.2 Pharmacodynamics

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 \(14.2\)](#)].

Diabetic Macular Edema (DME)

Reductions in mean retinal thickness were observed in VIVID and VISTA at week 52 compared to baseline. Anatomic data were not used to influence EYLEA treatment decisions. [see [Clinical Studies \(14.3\)](#)].

12.3 Pharmacokinetics

EYLEA is administered intravitreally to exert local effects in the eye. In patients with wet AMD, CRVO, or DME, 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, CRVO, and DME, the mean C_{max} of free aflibercept in the plasma was 0.02 mcg/mL (range: 0 to 0.054 mcg/mL), 0.05 mcg/mL (range: 0 to 0.081 mcg/mL), and 0.03 mcg/mL (range: 0 to

0.076 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 and in patients in a DME study. No dose adjustment based on renal impairment status is needed for either wet AMD, CRVO, or DME 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 4](#) and [Figure 8](#) below.

Table 4: Efficacy Outcomes at Week 52 (Full Analysis Set with LOCF) in VIEW1 and VIEW2 Studies

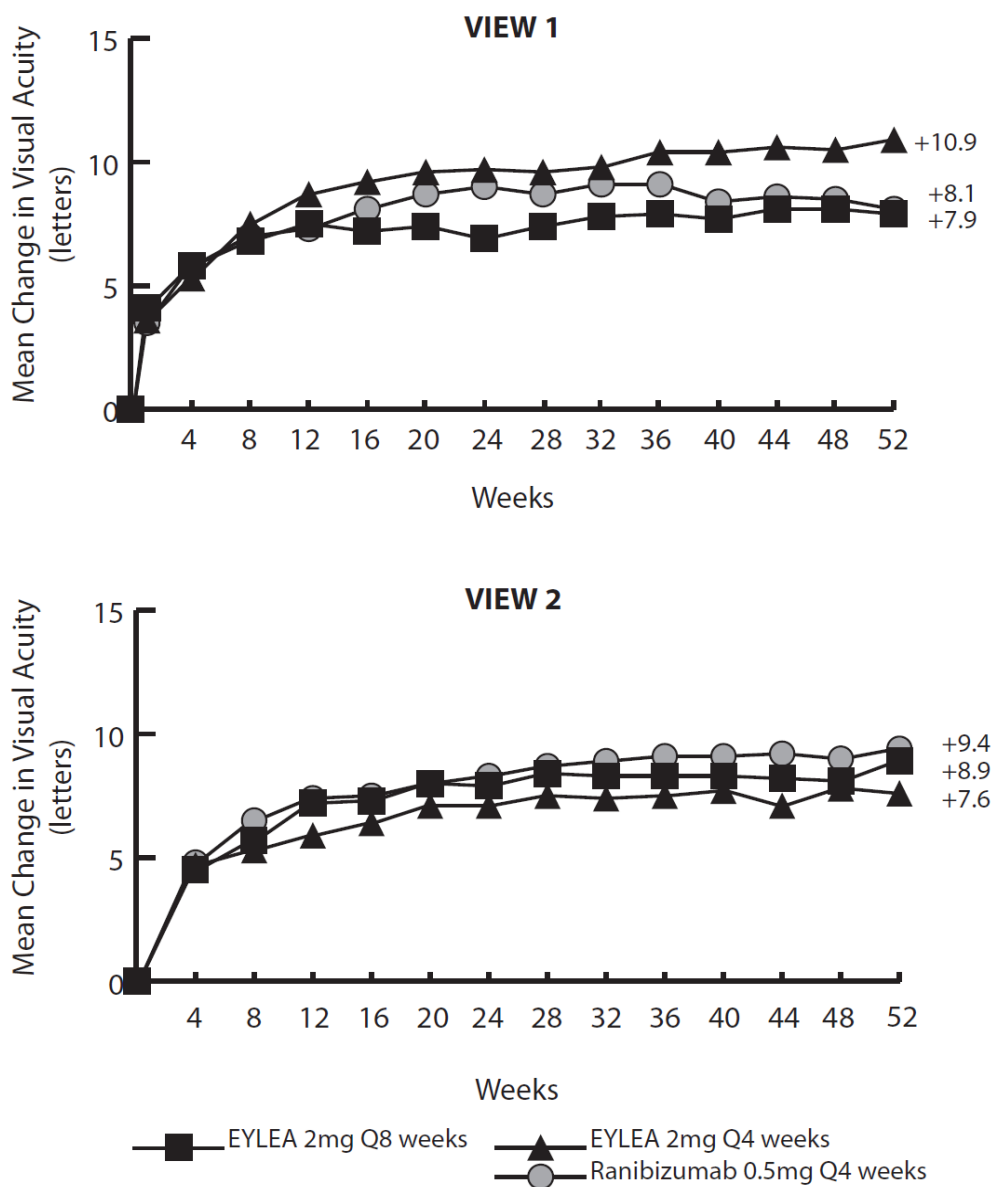
	VIEW1			VIEW2		
	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizu- mab 0.5 mg Q4 weeks	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizu- mab 0.5 mg Q4 weeks
Full Analysis Set	N=301	N=304	N=304	N=306	N=309	N=291
Efficacy Outcomes						
Proportion of patients who maintained visual acuity (%) (<15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

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

^a After treatment initiation with 3 monthly doses

^b EYLEA group minus the ranibizumab group

Figure 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 5](#) and [Figure 9](#) below.

Table 5: 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
Efficacy Outcomes				
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	12%	56%	22%	60%
Weighted Difference ^{a,b} (%) (95.1% CI)		44.8% ^c (32.9, 56.6)		38.3% ^c (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 ^{a,d} (95.1% CI)		21.7 ^c (17.3, 26.1)		14.7 ^c (10.7, 18.7)

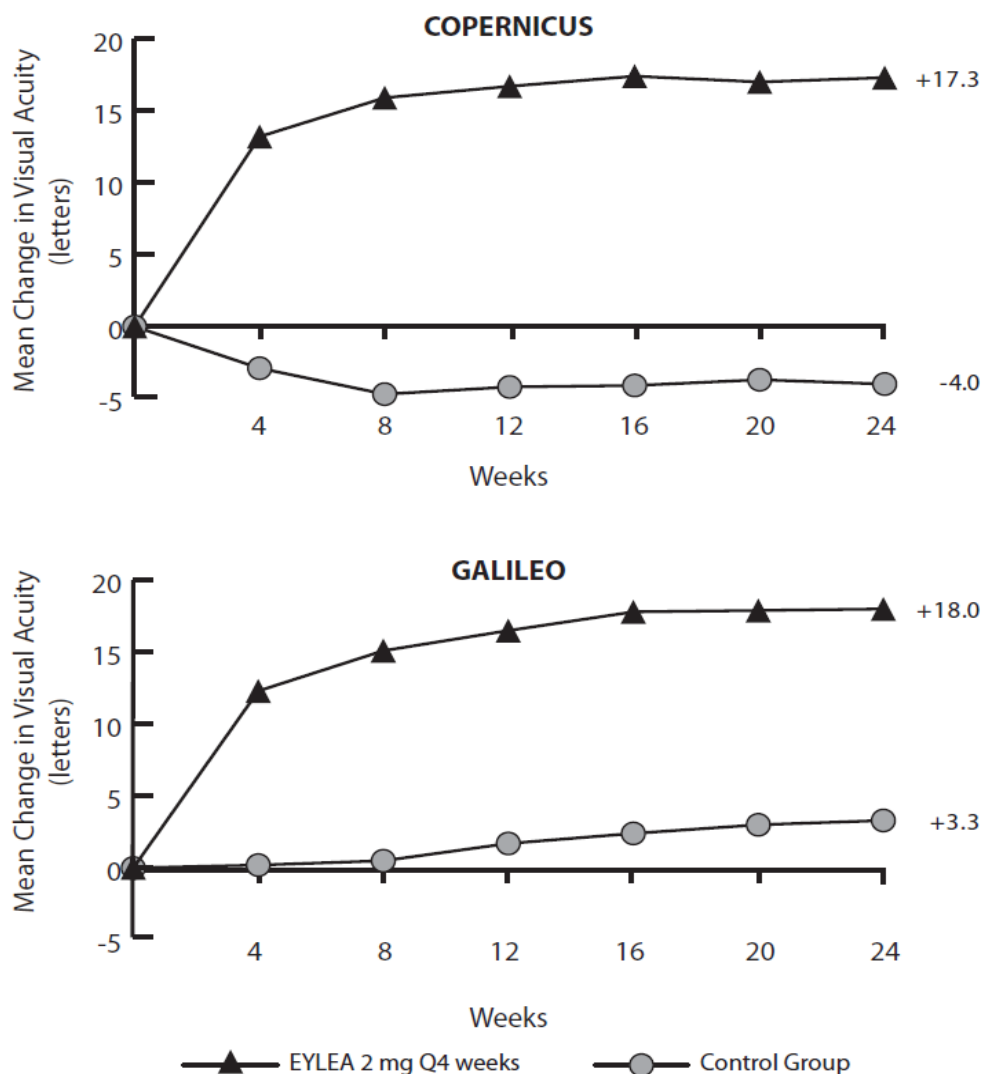
^a Difference is EYLEA 2 mg Q4 weeks minus Control

^b 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.

^c p<0.01 compared with control

^d 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.

14.3 Diabetic Macular Edema (DME)

The safety and efficacy of EYLEA were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, controlled studies in patients with DME. A total of 862 randomized and treated patients were evaluable for efficacy. Patient ages ranged from 23 to 87 years with a mean of 63 years.

Of those, 576 were randomized to EYLEA groups in the two studies (VIVID and VISTA). In each study, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to 1 of 3 dosing regimens:

1) EYLEA administered 2 mg every 8 weeks following 5 initial monthly injections (EYLEA 2Q8); 2) EYLEA administered 2 mg every 4 weeks (EYLEA 2Q4); and 3) macular laser

photocoagulation (at baseline and then as needed). Beginning at week 24, patients meeting a pre-specified threshold of vision loss were eligible to receive additional treatment: patients in the EYLEA groups could receive laser and patients in the laser group could receive EYLEA.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in BCVA at week 52 as measured by ETDRS letter score. Efficacy of both EYLEA 2Q8 and EYLEA 2Q4 groups was statistically superior to the control group.

Results from the analysis of the VIVID and VISTA studies are shown in [Table 6](#) and [Figure 10](#) below.

Table 6: Efficacy Outcomes at Week 52 (Full Analysis Set with LOCF) in VIVID and VISTA Studies

	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control
Full Analysis Set	N=135	N=136	N=132	N=151	N=154	N=154
Efficacy Outcomes						
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	10.7 (9.3)	10.5 (9.6)	1.2 (10.6)	10.7 (8.2)	12.5 (9.5)	0.2 (12.5)
Difference ^{b, c} in LS mean (97.5% CI)	9.1 ^d (6.3, 11.8)	9.3 ^d (6.5, 12.0)		10.5 ^d (7.7, 13.2)	12.2 ^d (9.4, 15.0)	
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	33.3%	32.4%	9.1%	31.1%	41.6%	7.8%
Adjusted Difference ^{c, e} (%) (97.5% CI)	24.2% ^d (13.5, 34.9)	23.3% ^d (12.6, 33.9)		23.3% ^d (13.5, 33.1)	34.2% ^d (24.1, 44.4)	

^a After treatment initiation with 5 monthly injections

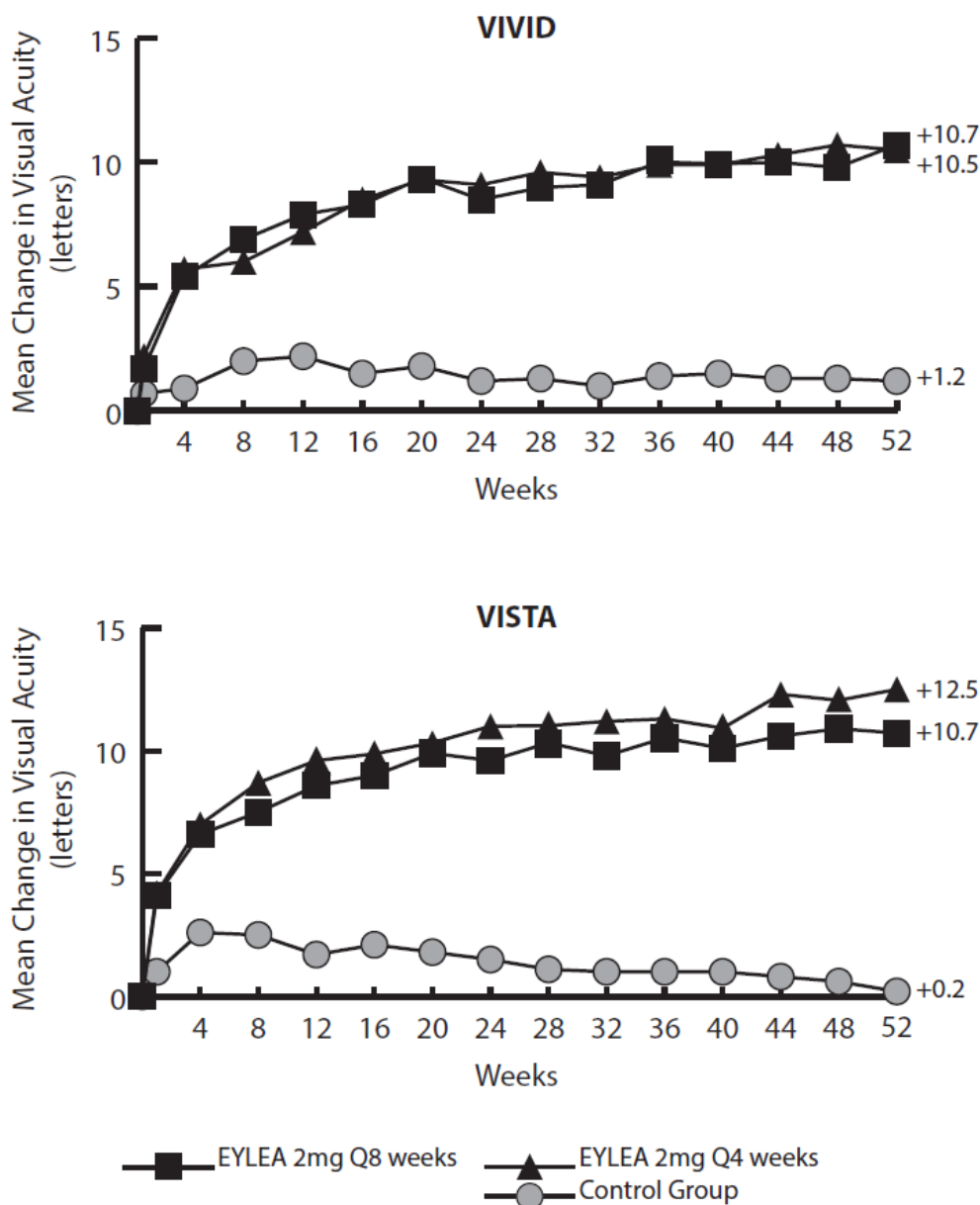
^b LS mean and CI based on an ANCOVA model with baseline BCVA measurement as a covariate and a factor for treatment group. Additionally, protocol specified stratification factors were included in the model.

^c Difference is EYLEA group minus control group

^d p-value <0.01 compared with control

^e Difference with confidence interval (CI) and statistical test is calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by protocol specified stratification factors.

Figure 10: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 52 in VIVID and VISTA Studies



Treatment effects in the subgroup of patients who had previously been treated with a VEGF inhibitor prior to study participation were similar to those seen in patients who were VEGF inhibitor naïve prior to study participation.

Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., age, gender, race, baseline HbA1c, baseline visual acuity, prior anti-VEGF therapy) in each study 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 (2.5) and (2.6)*].

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 patients 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.

© 2014, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

All rights reserved.

Issue Date: July 2014

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（要約）

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。本剤の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] 糖尿病黄斑浮腫（DME）(1.3) | 2014 年 7 月 |
| ・ [用法・用量] 糖尿病黄斑浮腫（DME）(2.4) | 2014 年 7 月 |
| ・ [用法・用量] 投与準備(2.5) | 2014 年 1 月 |
| ・ [警告及び使用上の注意] 血栓塞栓症(5.3) | 2014 年 7 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）
- ・ 糖尿病黄斑浮腫（DME）(1.3)

用法・用量

硝子体内投与。(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)

糖尿病黄斑浮腫（DME）

- ・ 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 5 回は 4 週ごと（1 ヶ月）に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、2mg（0.05mL）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 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。

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、硝子体浮遊物、眼圧上昇及び硝子体剥離であった。(6.2)

副作用と疑われる症状があらわれた場合は、以下の連絡先に報告すること。

Regeneron : 1-855-395-3248

又は

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

セクション 17：患者への情報提供も併せて参照すること。

2014 年 7 月改訂

全処方情報：目次*

1 効能・効果

- 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
- 1.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）

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 糖尿病黄斑浮腫（DME）
- 2.5 投与準備
- 2.6 投与

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
- 14.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）

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 効能・効果

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
- 1.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）

2 用法・用量

2.1 一般投与情報

硝子体内投与に用いる。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 50μL）である。最初の 12 週間（3 ヶ月間）は 4 週ごと（1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、2mg（0.05mL）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 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごと（2 ヶ月）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 50μL）である。4 週ごと（1 ヶ月）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 糖尿病黄斑浮腫（DME）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL 又は 50μL）である。最初の 5 回は 4 週ごと（1 ヶ月）に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、2mg（0.05mL）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 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごとの間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果は示されていない。[臨床試験(14.3)を参照]

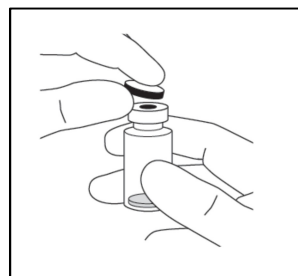
2.5 投与準備

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×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

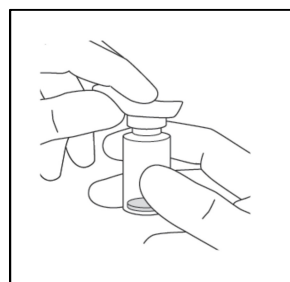
ガラス製バイアルは1回のみの使用とする。

1. プラスチック製の保護キャップを取る。(図1)



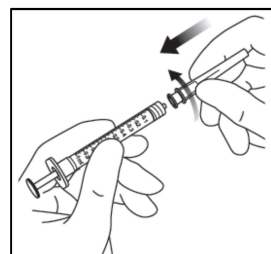
(図1)

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)

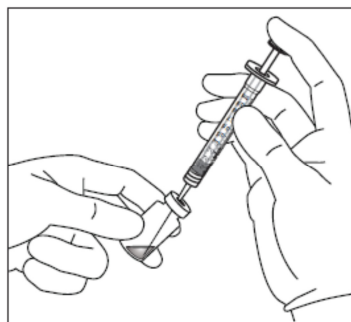
3. 19 ゲージ×1.5 インチ、5 ミクロンのフィルター付き採液針と 1mL シリンジをそれぞれ袋から取り出し、採液針をルアーロックシリンジの先にねじって取り付ける。(図3)



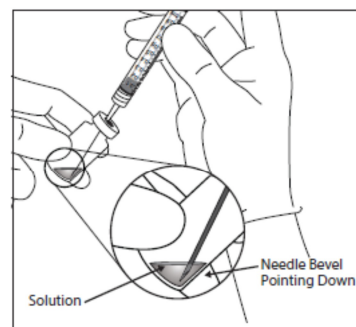
(図3)

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)

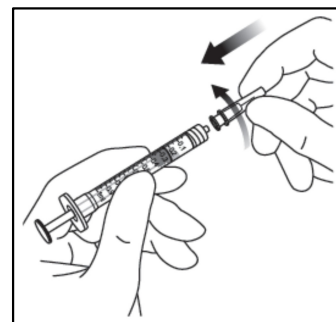


(図 4b)

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。

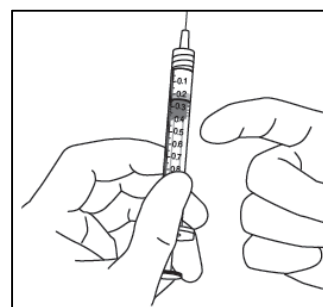
注意：採液針は硝子体内投与には使用しないこと。

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、針をルー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）



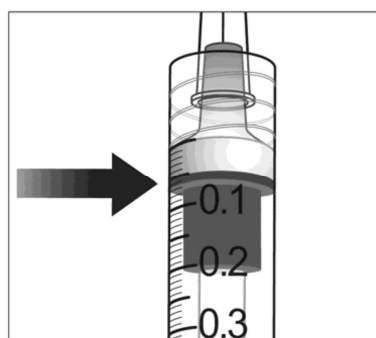
(図 5)

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）

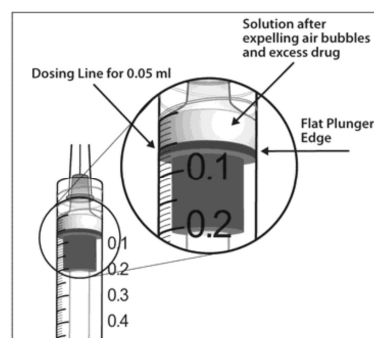


(図 6)

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)

2.6 投与

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、滅菌開瞼器（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]。常に適切な無菌的注射操作により、本剤の投与を行うこと。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(2.6)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(2.6)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]。DME での VIVID 及び VISTA-DME 試験 52 週目における発現率は、本剤投与を受けた患者の併合集団において 3.3%（578 例中 19 例）、対照群で 2.8%（287 例中 8 例）であった[臨床試験(14.3)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、硝子体浮遊物、眼圧上昇及び硝子体剥離であった。

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、網膜剥離、白内障、眼圧上昇及び硝子体剥離を含む）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 6 つの第 III 相試験において、安全性解析対象集団計 2,620 例のうち、2,019 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 (ラニビズマブ) (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)	対照 (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。

糖尿病黄斑浮腫（DME）

以下のデータは、2つの二重遮蔽対照試験（VIVID 及び VISTA）において本剤 2mg 投与を 52 週間にわたって受けた DME 患者 578 例のデータを反映したものである[臨床試験(14.3)を参照]。

表 3：DME 試験における主な副作用（1%以上）

副作用	EYLEA (N=578)	対照 (N=287)
結膜出血	28%	17%
眼痛	9%	6%
白内障	8%	9%
硝子体浮遊物	6%	3%
角膜びらん	5%	3%
眼圧上昇	5%	3%
結膜充血	5%	6%
硝子体剥離	3%	3%
眼の異物感	3%	3%
流涙増加	3%	2%
霧視	2%	2%
眼内炎症	2%	<1%
注射部位疼痛	2%	<1%

本剤の治療を受けた患者の 1%未満にまれに見られる副作用として、過敏症、眼瞼浮腫、角膜浮腫、網膜剥離、注射部位出血及び網膜裂孔が報告されている。

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に対し抗体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、CRVO 及び DME 試験において、本剤に対する投与前の免疫反応率は、全ての投与群で約 1%～3%であった。また本剤投与 52 週目（滲出型 AMD）、24 週目（CRVO）又は 52 週目（DME）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、患者間での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、二分脊椎、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、過剰椎弓及び過剰肋骨、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 76% (1,996/2,610 例) が 65 歳以上、約 47% (1,229/2,610 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、硝子体内投与用に処方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 μ L) である。(1 バイアル中の濃度は 40mg/mL。添加物としてリン酸ナトリウムが 10mM、塩化ナトリウムが 40mM、ポリソルベート 20 が 0.03%、ショ糖が 5%含まれており、pH は 6.2 である)

12 臨床薬理

12.1 作用機序

血管内皮増殖因子 A (VEGF-A) 及び胎盤増殖因子 (PlGF) は血管新生因子 VEGF ファミリーのメンバーであり、内皮細胞の増殖、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]。

糖尿病黄斑浮腫 (DME)

VIVID 及び VISTA 試験において、52 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(14.3)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、CRVO 又は DME 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、CRVO 又は DME 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) 、0.05 mcg/mL (範囲 : 0～0.081mcg/mL) 及び 0.03 mcg/mL (範囲 : 0～0.076mcg/mL) であった。投与 2 週間後には、全被験者で血漿中に遊離型アフリベルセプトは検出されなかった。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中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 (t_{1/2}) は、アフリベルセプト 2～4mg/kg を静脈内投与後、約 5～6 日目であった。

特殊な集団

腎機能障害

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 及び DME の臨床試験でも 同様の結果が得られた。滲出型 AMD、CRVO 又は DME 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、及び雄の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、子宮及び膣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 4 及び図 8 に示す。

表 4：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：最大の解析集団）

	VIEW1			VIEW2		
	EYLEA 2 mg Q8 ^a	EYLEA 2 mg Q4	Ranibizumab 0.5 mg Q4	EYLEA 2 mg Q8 ^a	EYLEA 2 mg Q4	Ranibizumab 0.5 mg Q4
最大の解析対象集団	N= 301	N= 304	N= 304	N= 306	N= 309	N= 291
有効性の結果						
視力を維持した患者の割合（%）（BCVA スコアで 15 文字未満の低下）	94%	95%	94%	95%	95%	95%
群間差 ^b （%） （95.1%CI）	0.6 (-3.2, 4.4)	1.3 (-2.4, 5.0)		0.6 (-2.9, 4.0)	0.3 (-4.0, 3.3)	
ETDRS 文字スコアによる ベースラインからの BCVA 平均変化量	7.9	10.9	8.1	8.9	7.6	9.4
最小二乗平均での差異 ^b （95.1%CI）	0.3 (-2.0, 2.5)	3.2 (0.9, 5.4)		-0.9 (-3.1, 1.3)	-2.0 (-4.1, 0.2)	
ベースラインから 15 文字以上増加した被験者数（%）	92 (31%)	114 (38%)	94 (31%)	96 (31%)	91 (29%)	99 (34%)
群間差 ^b （%） （95.1%CI）	-0.4 (-7.7, 7.0)	6.6 (-1.0, 14.1)		-2.6 (-10.2, 4.9)	-4.6 (-12.1, 2.9)	

BCVA：最高矯正視力；CI：信頼区間；ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（糖尿病網膜症早期治療試験）；LOCF：Last Observation Carried Forward（最終評価スコアによる補完。ただし、ベースライン値による補完は行わない）；95.1%信頼区間は、試験中に実施された安全性評価を考慮したもの。

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

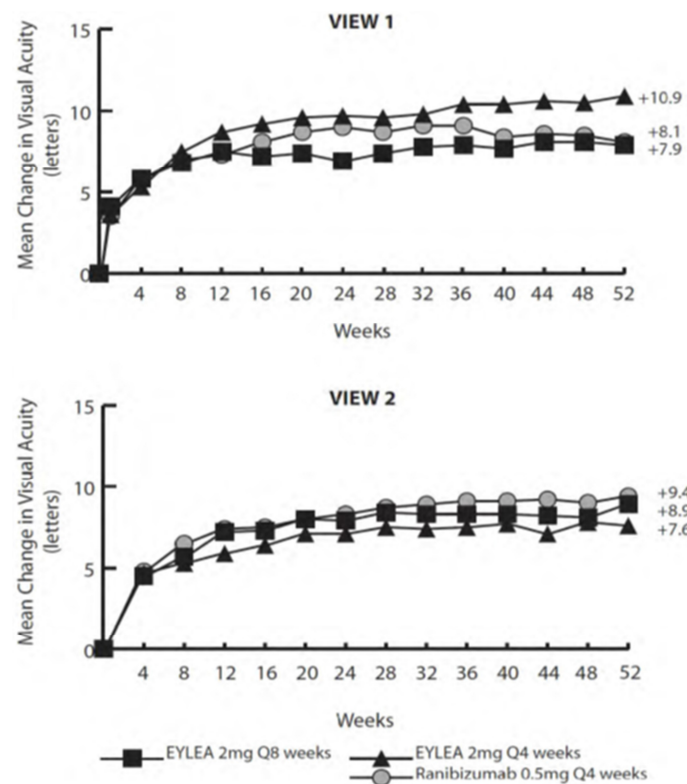


図 8 : VIEW 1 及び VIEW 2 試験におけるベースラインから 52 週目までの平均視力変化

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 5 及び図 9 に示す。

表 5 : COPERNICUS 及び GALILEO 試験における 24 週目の有効性結果 (LOCF 法による: 最大の解析対象集団)

	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%
重み付き群間差 ^{a, b} (95.1%CI)		44.8% ^c (32.9, 56.6)		38.3% ^c (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)
最小二乗平均の群間差 ^{a, d} (95.1%CI)		21.7% ^c (17.3, 26.1)		14.7% ^c (10.8, 18.7)

a : 本剤 2Q4 群 - 対照群

b : Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みを用いて、ベースライン要因について調整した群間差と CI : 試験中に複数回行われた評価の影響を調整するため 95.1%CI を示した。

c : $p < 0.01$ (対照群との比較)

d : ANCOVA モデルに基づく最小二乗平均及び CI

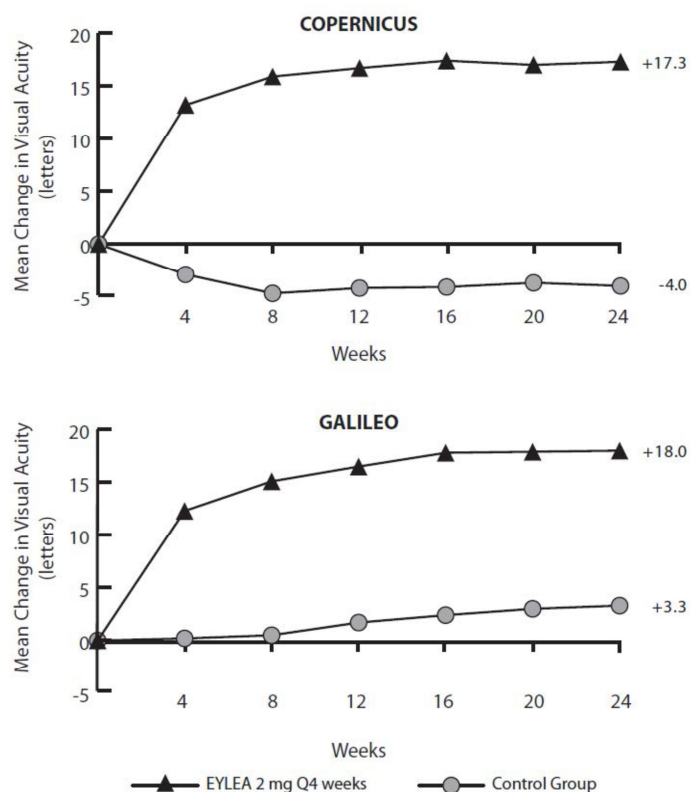


図 9 : COPERNICUS 及び GALILEO 試験におけるベースラインから 24 週目までの ETDRS による BCVA の平均変化量

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。

14.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）

DME 患者を対象とした 2 つの無作為化、多施設共同、二重遮蔽、比較対照試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。無作為化され投与及び有効性の評価を受けた患者は 862 例であった。被験者の年齢は 23～87、平均 63 歳であった。

これら 2 つの試験（VIVID 及び VISTA）において、患者は以下の 3 つの投与群に 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 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与（EYLEA 2Q8）；2)本剤 2mg を 4 週ごとに投与（EYLEA 2Q4）；3)黄斑レーザー光凝固術を実施（ベースライン及びその後は必要に応じて実施）。24 週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤 2 mg投与を行った。

両試験における有効性の主要評価項目は、ETDRS 視力表による 52 週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量であった。2Q4 及び 2Q8 群の有効性の主要評価項目は対照群と比べて統計学的に優位であった。

VIVID 及び VISTA の詳細な解析結果を以下の表 6 及び図 10 に示す。

表 6 : VIVID 及び VISTA 試験における 52 週目の有効性結果（LOCF 法による：最大の解析対象集団）

	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 ^a	EYLEA 2 mg Q4	対照群	EYLEA 2 mg Q8 ^a	EYLEA 2 mg Q4	対照群
最大の解析対象集団	N= 135	N= 136	N= 132	N= 151	N= 154	N= 154
有効性の結果						
ETDRS 視力表による ベースラインからの BCVA 平均変化 量 (SD)	10.7 (9.3)	10.5 (9.6)	1.2 (10.6)	10.7 (8.2)	12.5 (9.5)	0.2 (12.5)
最小二乗平均の群間差 ^{b,c} (97.5%CI)	9.1 ^d (6.3, 11.8)	9.3 ^d (6.5, 12.0)		10.5 ^d (7.7, 13.2)	12.2 ^d (9.4, 15.0)	
ベースラインから BCVA で 15 文字 以上増加した被験者数 (%)	33.3%	32.4%	9.1%	31.1%	41.6%	7.8%
重み付き群間差 ^{c,e} (%) (97.5%CI)	24.2% ^d (13.5, 34.9)	23.3% ^d (12.6, 33.9)		23.3% ^d (13.5, 33.1)	34.2% ^d (24.1, 44.4)	

a: 最初の 5 回は 4 週間ごとの投与

b: ANCOVA モデルに基づく最小二乗平均及び CI。ただし、ベースライン BCVA スコアを共変量、投与群を要因とし、さらに治験実施計画書で規定した層別因子もモデルに含めた。

c: 本剤群 — 対照群

d: p<0.01（対照群と比較）

e: Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みを用いて、治験実施計画書で規定した層別因子について調整した群間差と CI。

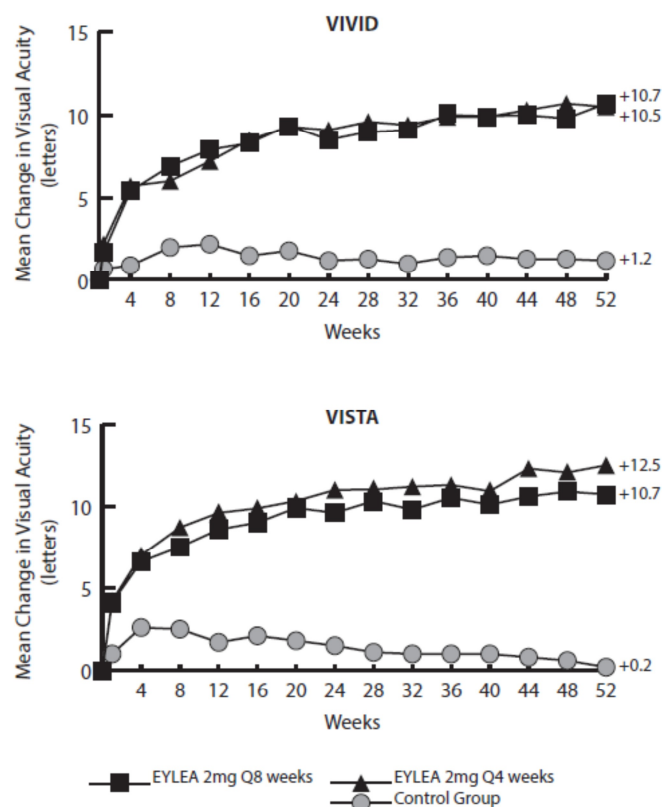


図 10 : VIVID 及び VISTA 試験におけるベースラインから 52 週目までの ETDRS による BCVA の平均変化量

試験開始前に VEGF 阻害剤の投与を受けたことのある患者における、有効性のサブグループ解析結果は、試験開始前に VEGF 阻害剤の投与を受けていない集団と同様の結果が得られた。

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 HbA1c、ベースラインの視力、抗 VEGF の前治療など）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(2.5)及び(2.6)]。

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 （0.05mL 排出用） 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。

©2014, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

無断複写・転載を禁ずる。

発行日：2014 年 7 月

米国における承認：2011 年

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

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 ≥ 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 ≥ 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
Immune system disorders			Hypersensitivity***	
Eye disorders	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 ^{C)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{C,D)} (n = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^{E)} (n = 67)	Eylea ^{E)} 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 ^{A,B,C)} (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^{B)}

Efficacy Outcome	Eylea 2Q8 ^{E)} (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 ^{G)}	Week 52	Week 96 ^{G)}
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 ^{A)} loss) (Per Protocol Set)	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Difference ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
Mean change in BCVA as measured by ETDRS ^{A)} letter score from baseline	8.40	7.62	8.74	7.89
Difference in LS ^{A)} mean change (ETDRS letters) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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.

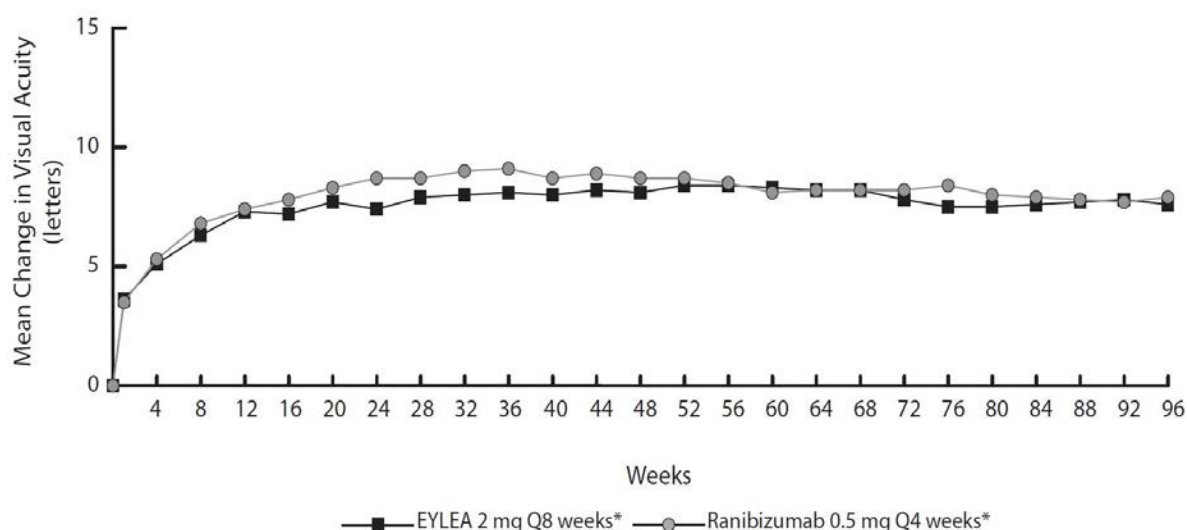
^{D)} Confidence interval (CI) calculated by normal approximation

^{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 COPENICUS 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 COPENICUS 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^{C)}) 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 ^{E)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{E,F)} (n = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^{G)} (n = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (n = 103)
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA ^{C)} from baseline	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
Weighted difference ^{A,B,E)} (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 ^{C)} 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 ^{A,C,D,E)} (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

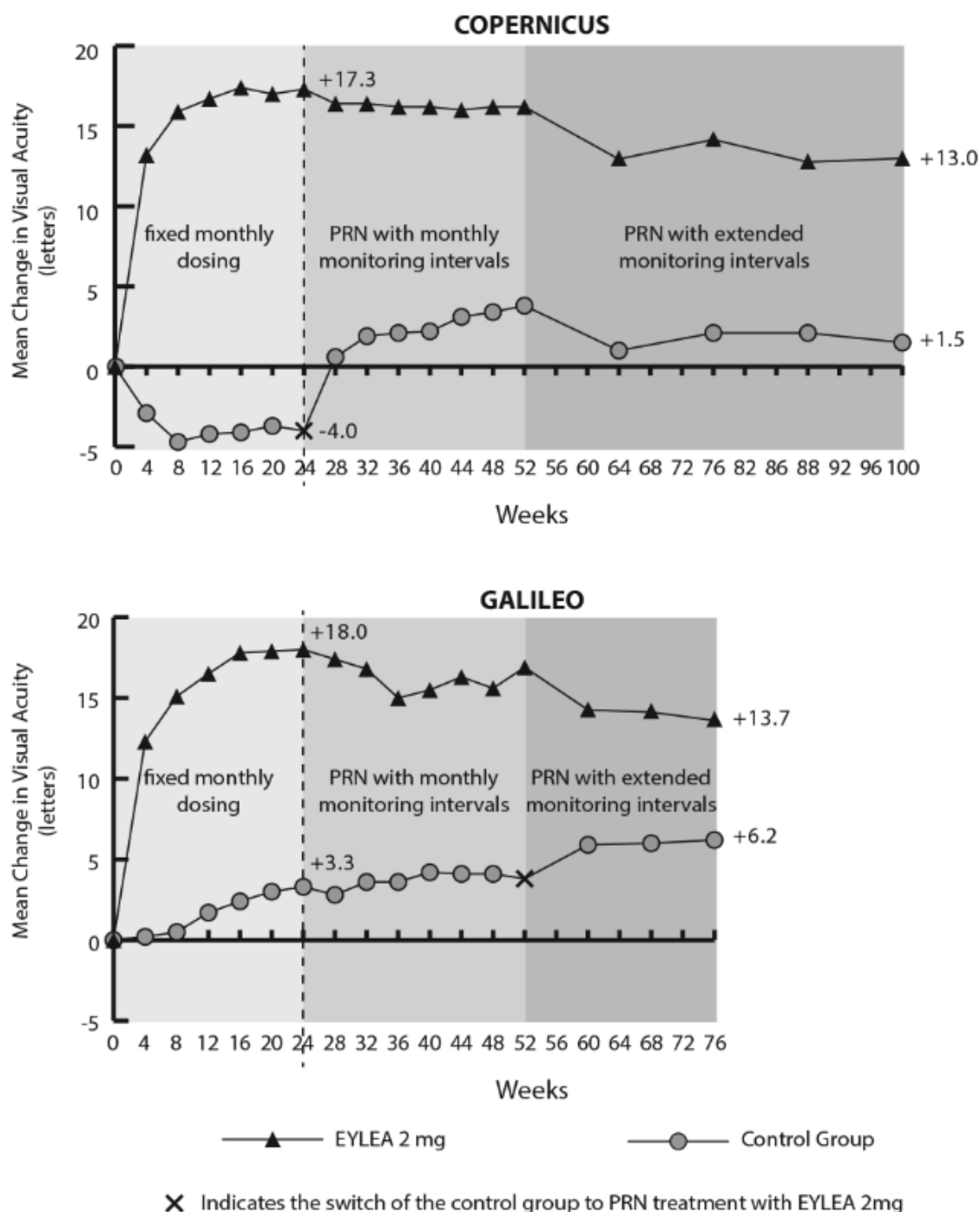
LS: Least square means derived from ANCOVA

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 COPENICUS 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 COPENICUS 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.

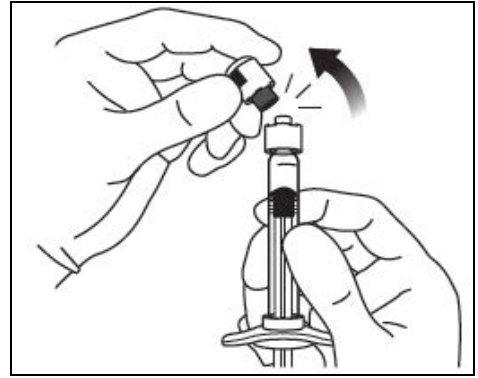
The solution should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or discolouration or any variation in physical appearance prior to administration. In the event of either being observed, discard the medicinal product.

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

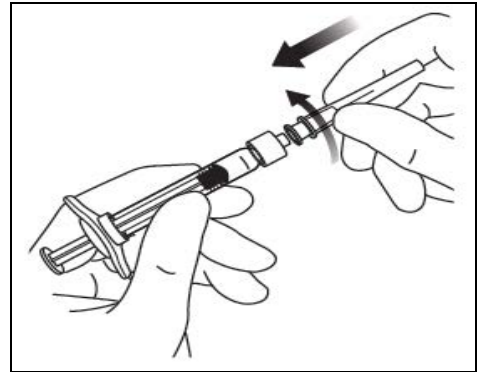
Instructions for use of pre-filled syringe:

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.

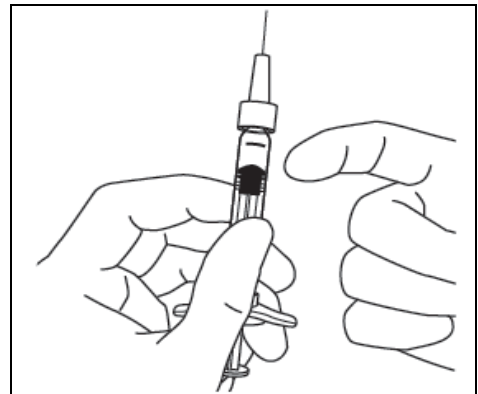
3. To remove the syringe cap, hold the syringe in one hand while using the other hand to grasp the syringe cap with the thumb and fore finger. Please note: Snap off (do not turn or twist) the syringe cap.



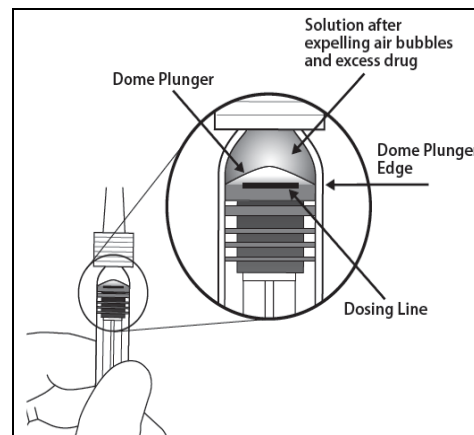
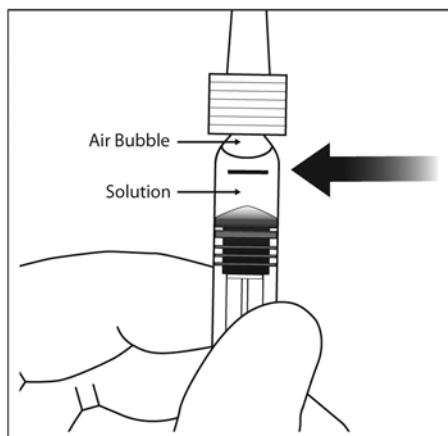
4. To avoid compromising the sterility of the product, do not pull back on the plunger.
5. Using aseptic technique, firmly twist the injection needle onto the Luer-lock syringe tip.



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 ≥ 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 ≥ 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

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Immune system disorders			Hypersensitivity***	
Eye disorders	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 ^{C)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{C,D)} (n = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^{E)} (n = 67)	Eylea ^{E)} 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 ^{A,B,C)} (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^{B)}

Efficacy Outcome	Eylea 2Q8 ^{E)} (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 ^{G)}	Week 52	Week 96 ^{G)}
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 ^{A)} loss) (Per Protocol Set)	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Difference ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
Mean change in BCVA as measured by ETDRS ^{A)} letter score from baseline	8.40	7.62	8.74	7.89
Difference in LS ^{A)} mean change (ETDRS letters) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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.

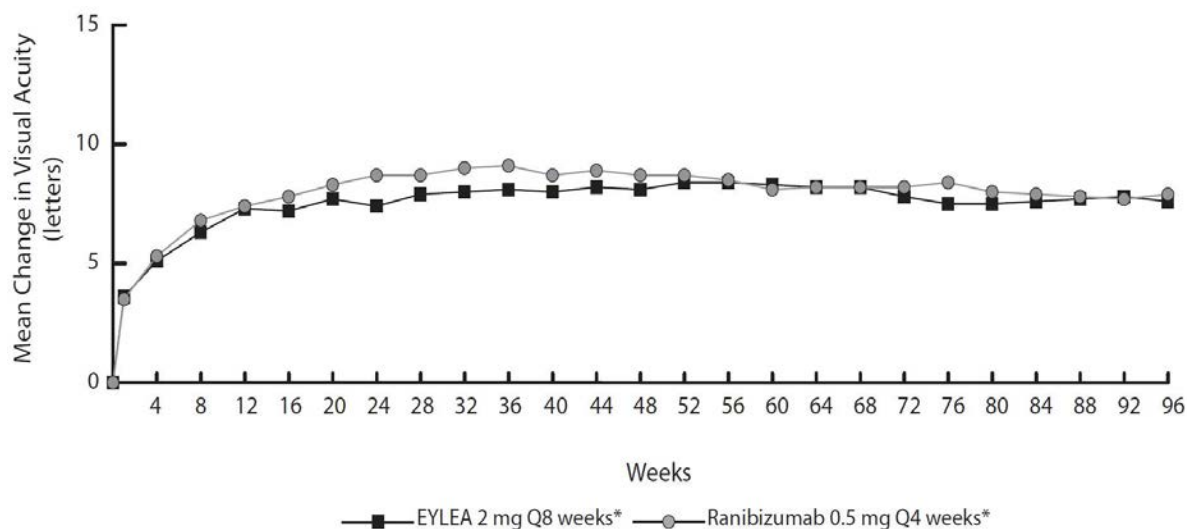
^{D)} Confidence interval (CI) calculated by normal approximation

^{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 COPENICUS 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 COPENICUS 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^{C)}) 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 ^{E)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{E,F)} (n = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^{G)} (n = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (n = 103)
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA ^{C)} from baseline	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
Weighted difference ^{A,B,E)} (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 ^{C)} 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 ^{A,C,D,E)} (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

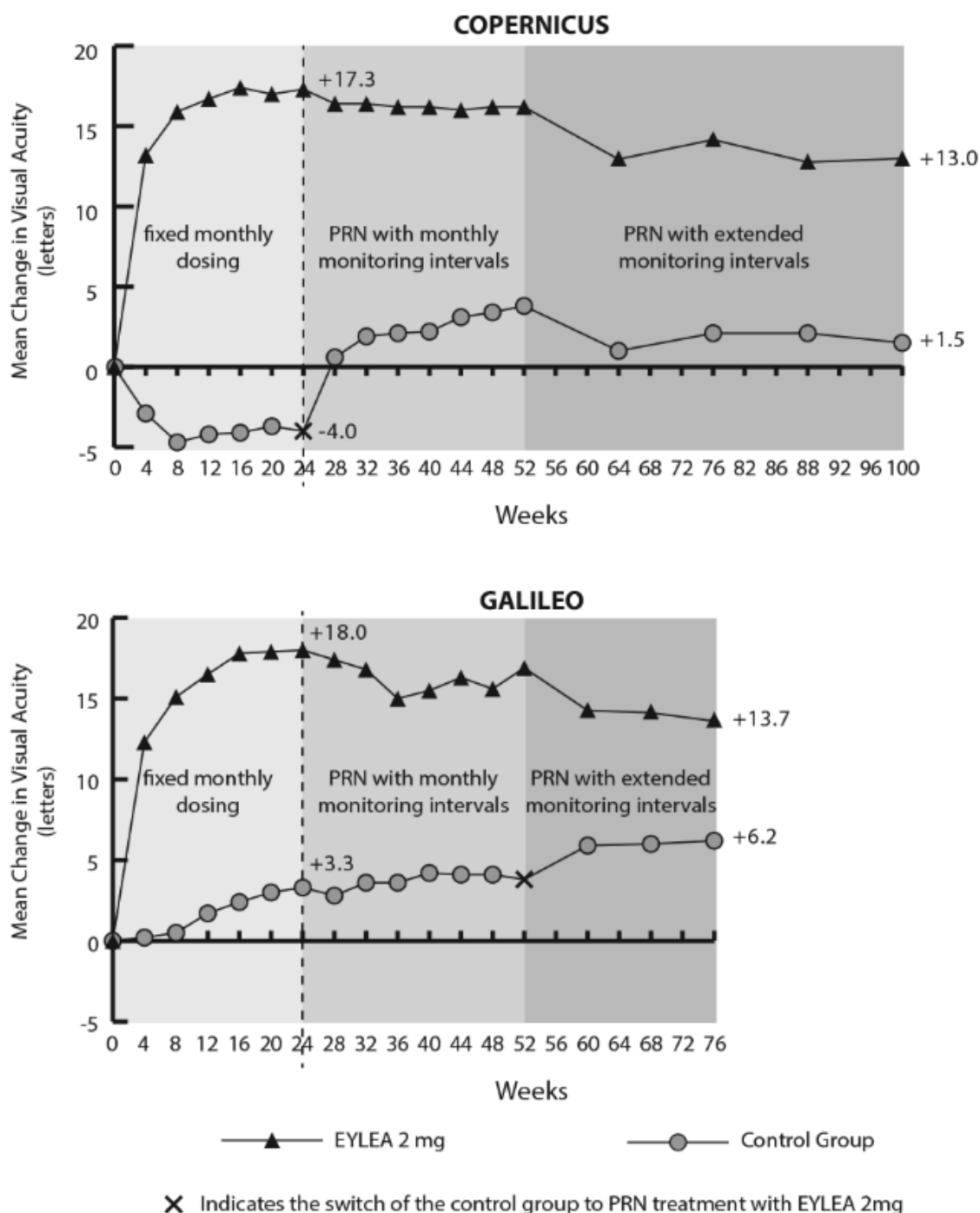
D) LS mean difference and confidence interval based on an ANCOVA model with factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

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.

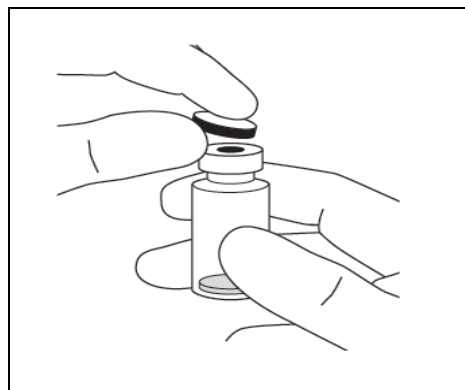
Since the vial contains more volume (100 microlitres) than the recommended dose (50 microlitres), a part of the volume contained in the vial has to be discarded prior to the administration.

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.

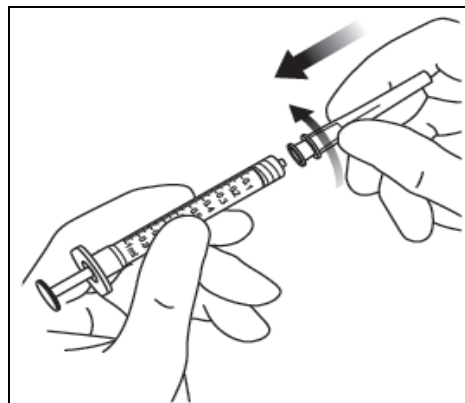
For the intravitreal injection, a 30 G x ½ inch injection needle should be used.

Instructions for use of vials:

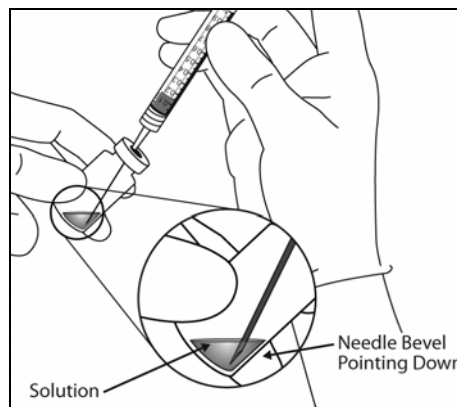
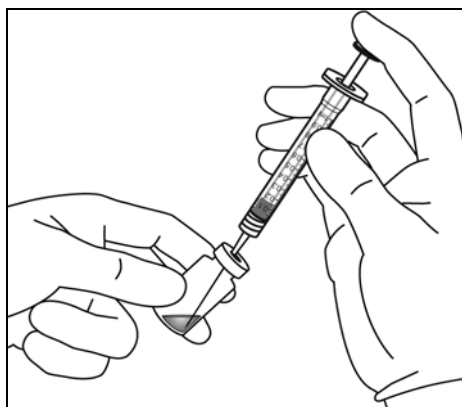
1. Remove the plastic cap and disinfect the outer part of the rubber stopper of the vial.



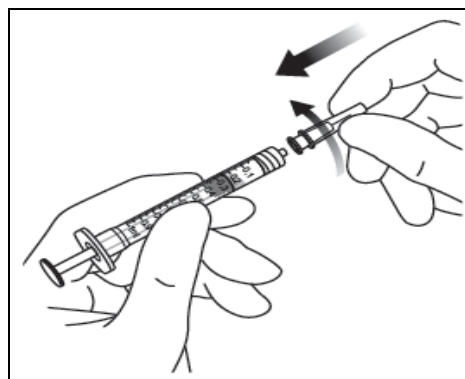
2. Attach the 18 G, 5-micron filter needle supplied in the carton to a 1-ml sterile, Luer-lock syringe.



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.

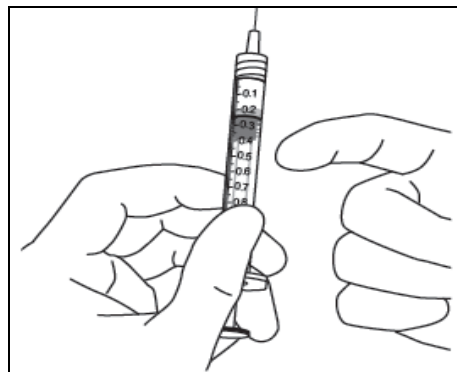


5. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
6. Remove the filter needle and properly dispose of it.
Note: Filter needle is not to be used for intravitreal injection.
7. Using aseptic technique, firmly twist a 30 G x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

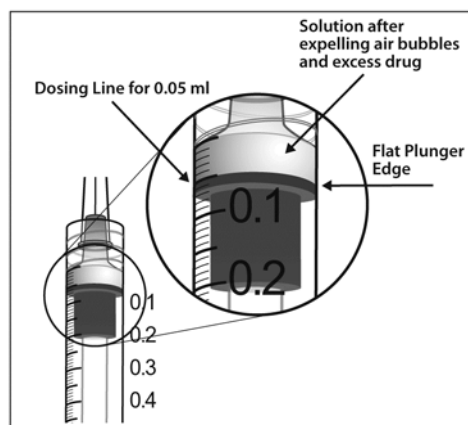
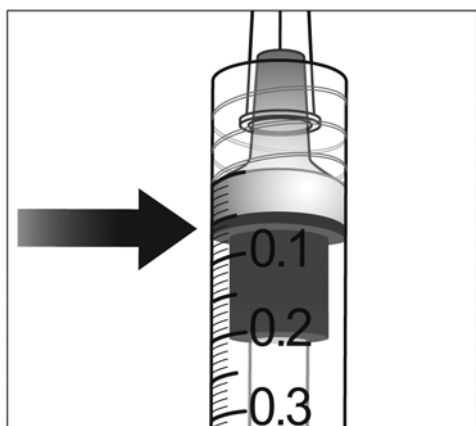


8. When ready to administer Eylea, remove the plastic needle shield.

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 μ 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 μ 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 μ 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頻度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50μL）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、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***)	
眼障害	結膜出血 眼痛	網膜色素上皮裂孔*)、 網膜色素上皮剥離*)、 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**)、 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、非致死的な心筋梗塞、非致死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による網膜厚については、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 ^{C)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{C,D)} (n = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^{E)} (n = 67)	Eylea ^{E)} 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 ^{A,B,C)} 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 週目の間是对照群・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 ^{B)}**

有効性の結果	本剤 2Q8 ^{E)} (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 ^{G)}	52週	96週 ^{G)}
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 ^{A)} の低下が15文字未満) (PPS)	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
群間差 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
ETDRS ^{A)} 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 ^{A)} 平均の群間差(ETDRS文字数) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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。

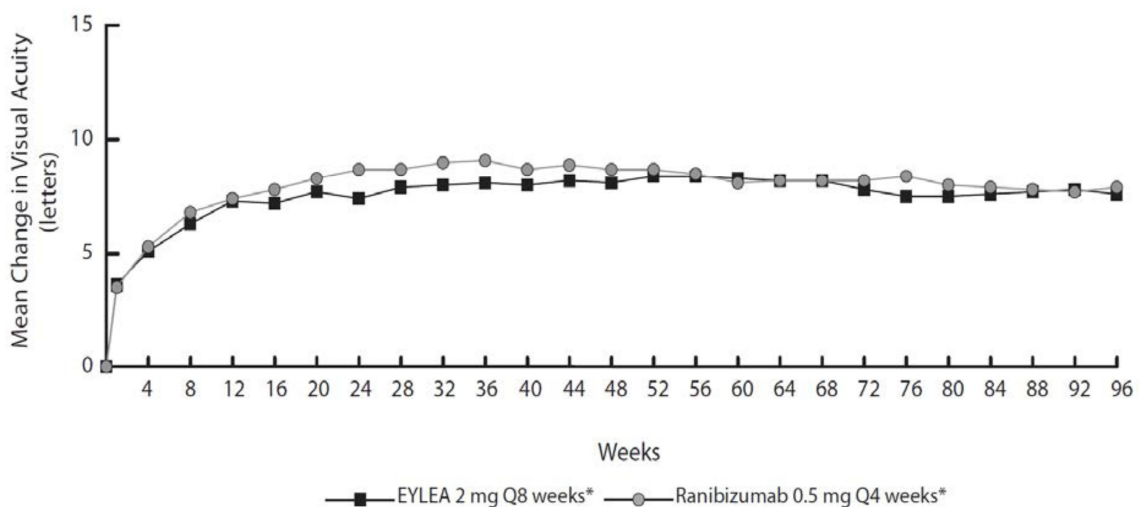
C) 群間差は本剤投与群ーラニビズマブ群で算出。正の値になる場合、本剤の優位が示される。

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^o)

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 ^{E)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{E,F)} (n = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^{G)} (n = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (n = 103)
ベースラインからの BCVA ^{C)} 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 ^{A,B,E)} (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 ^{C)} 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 ^{E)} 平均の群間差 ^{A,C, D,E)} (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。

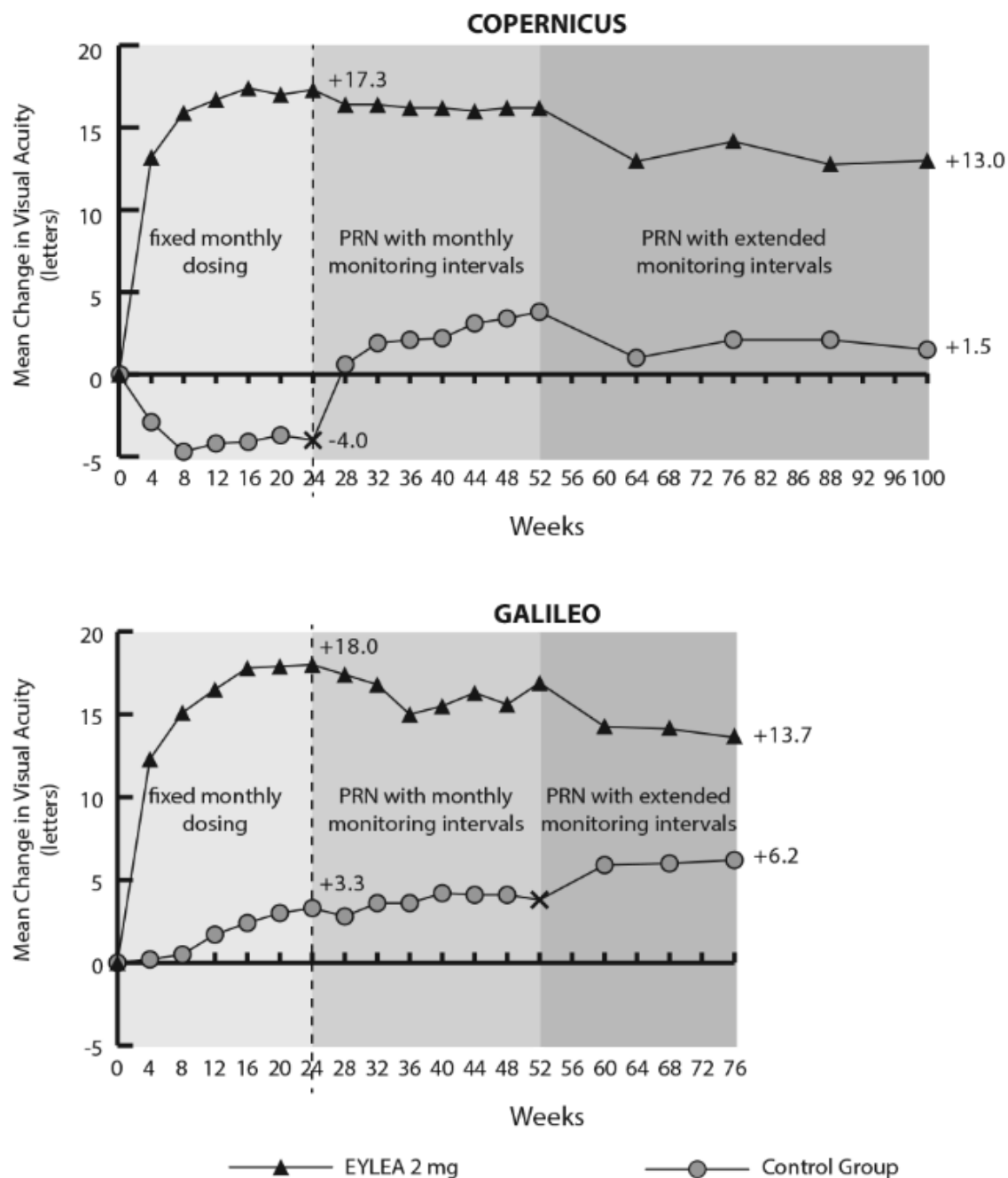


図 2: 52 週目における治療群別のベースラインからの視力平均変化量 (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS)

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症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、非虚血症患者の割合は91.8%であった (89例)。これら患者の多くは76週目まで非虚血症状態を維持した (84.3%; 75例)。シヤム群におけるベースライン時の非虚血症患者の割合は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型患者の割合は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型患者の割合は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型患者の割合は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型患者の割合は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。非虚血型患者の割合は52週目で83.9% (47例) と増加し、うち多数の患者で100週目まで非虚血状態を維持した (78% ; 39例)

ベースラインで虚血型と非虚血型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_{max}) 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 μ g/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_{max} ：0.046 μ g/mL（範囲0～0.081 μ g/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_{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_{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_{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_{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回のみの使用とすること。

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。

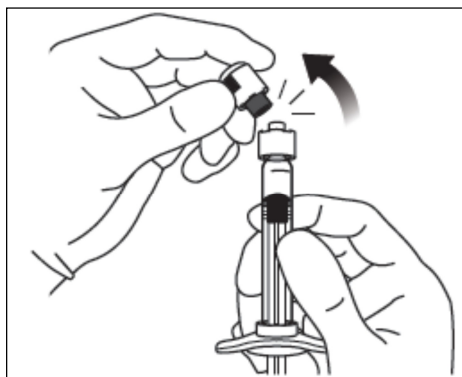
硝子体内投与には、30G x 1/2インチの注射針を使用すること。

使用方法

1. 本剤投与の準備ができたなら、外箱を開封し、ブリストア包装（滅菌）を取り出す。包装内の無菌状態を保ちながら、注意してブリストア包装を開封する。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。

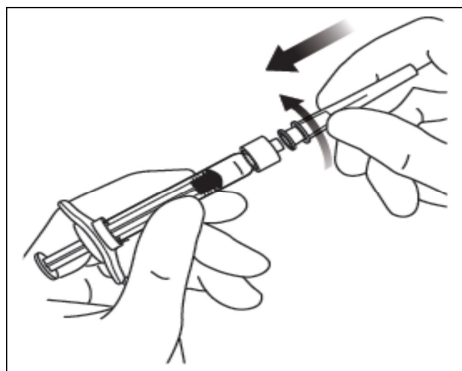
2. 無菌的操作により、シリンジを滅菌のブリストア包装から取り出す。

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。



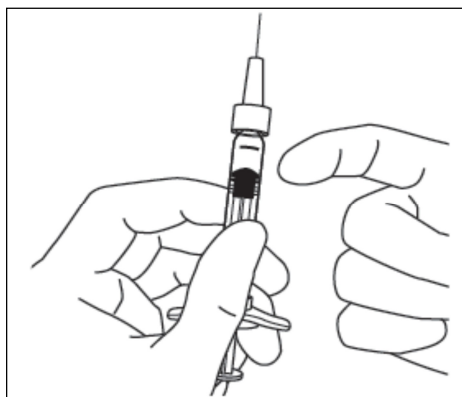
4. 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。

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。

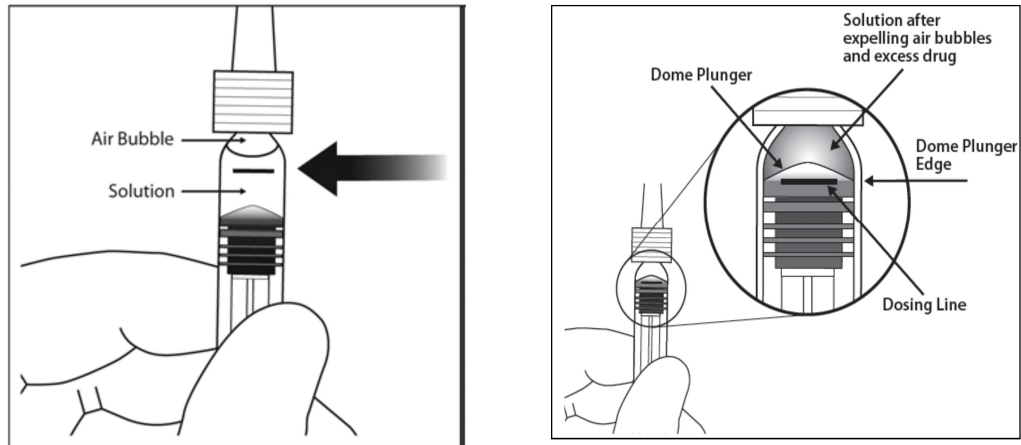


6. プラスチック製の注射針キャップを取りはずす。

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 μ 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100μL（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50μL（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(50μL)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50μL）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（100μL）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（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（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。
- ・ 以下の場合には投与を中止し、少なくとも次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、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***)	
眼障害	結膜出血 眼痛	網膜色素上皮裂孔*)、 網膜色素上皮剥離*)、 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**)、 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、非致死的な心筋梗塞、非致死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による網膜厚については、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 ^{C)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{C,D)} (n = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (n = 112)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^{E)} (n = 67)	Eylea ^{E)} 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 ^{A,B,C)} 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 週目の間是对照群・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 ^{B)}**

有効性の結果	本剤 2Q8 ^{E)} (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 ^{G)}	52週	96週 ^{G)}
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 ^{A)} の低下が15文字未満) (PPS)	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
群間差 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
ETDRS ^{A)} 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 ^{A)} 平均の群間差(ETDRS文字数) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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 ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-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。

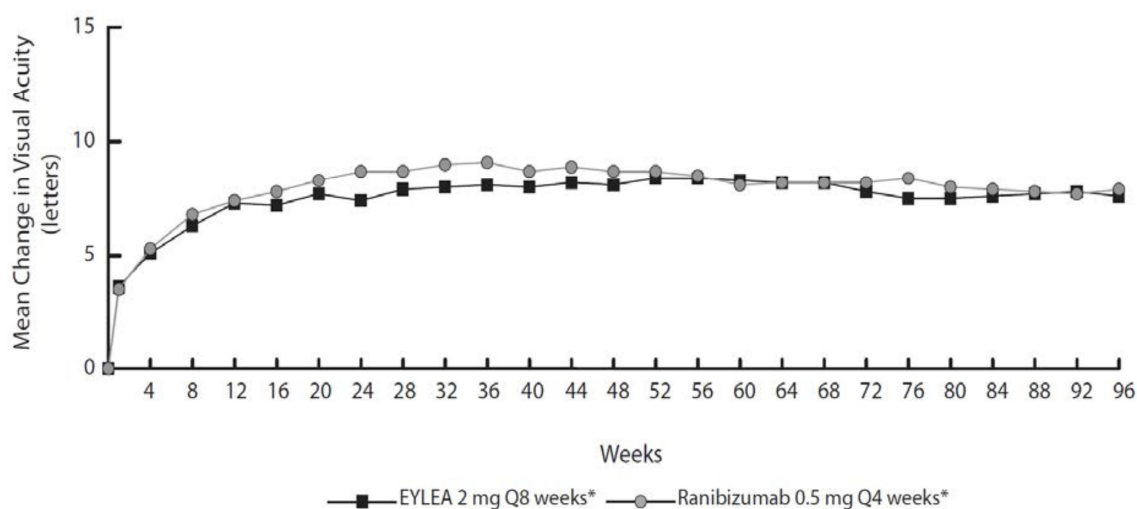
C) 群間差は本剤投与群ーラニビズマブ群で算出。正の値になる場合、本剤の優位が示される。

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^o)

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 ^E (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Control ^{E,F} (n = 73)	Eylea ^F 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Control (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Control ^G (n = 68)	Eylea ^G 2 mg (n = 103)
ベースラインからの BCVA ^C 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 ^{A,B,E} (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 ^C 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 ^E 平均の群間差 ^{A,C, D,E} (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

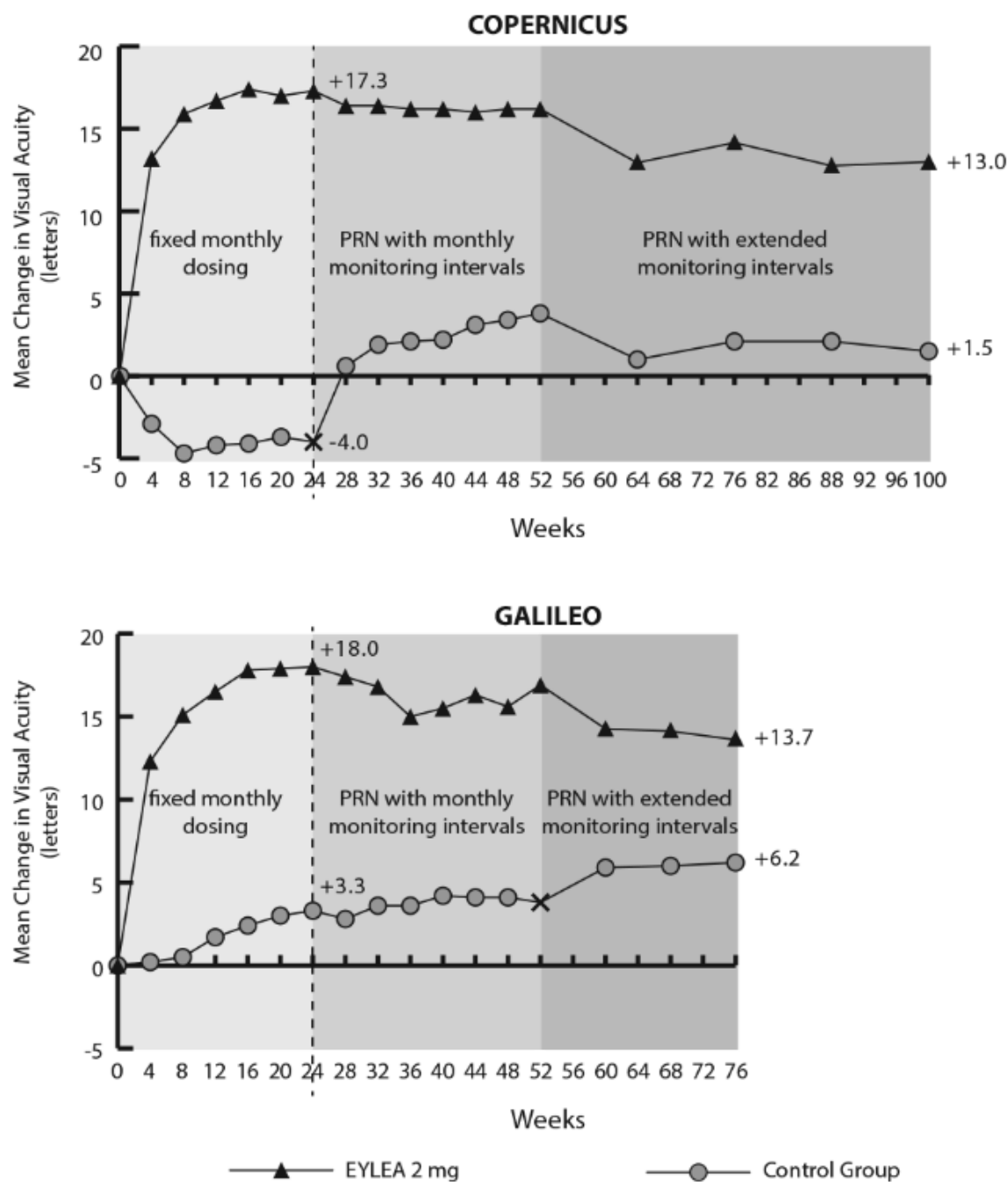
LS: ANCOVA (共分散分析) の定義に基づく最小 2 乗

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。



× 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型患者の割合は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型患者の割合は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型患者の割合は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型患者の割合は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。非虚血型患者の割合は52週目で83.9% (47例) と増加し、うち多数の患者で100週目まで非虚血状態を維持した (78% ; 39例)

ベースラインで虚血型と非虚血型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_{max}) 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 μ g/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_{max} ：0.046 μ g/mL（範囲0～0.081 μ g/mL）；1週間後には検出不可能）。

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_{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_{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_{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_{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回のみの使用とすること。

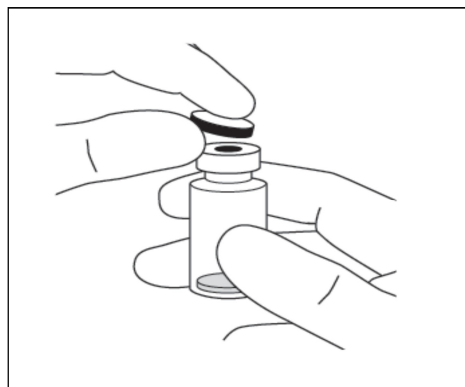
1バイアルには推奨投与量(50µL)以上の容量(90µL)が充填されているため、投与前に余剰の薬液は廃棄すること。

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。

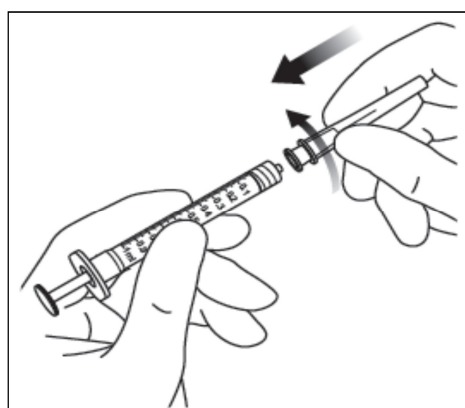
硝子体内投与には、30G x 1/2インチの注射針を使用すること。

使用方法

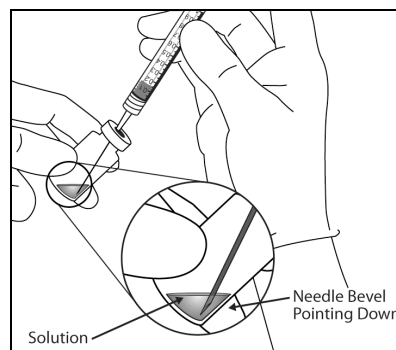
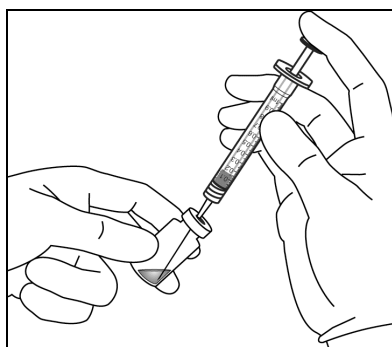
1. プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。



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。



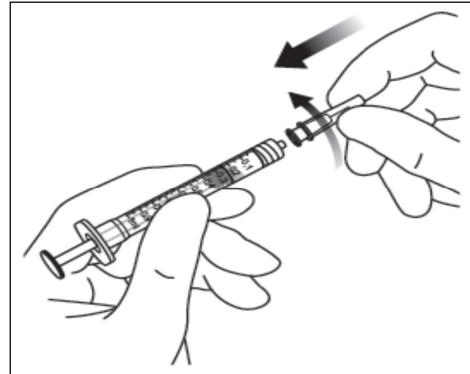
3. 採液針をバイアルのゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底又は底の淵に着くまで差し込む。
4. 無菌的操作により、バイアル中の注射液全てをシリンジに吸引する。バイアルは正立させ、完全に薬液を吸引しやすいように若干傾ける。シリンジに空気が入らないようにするため、バイアルを傾けたまま、採液針の先端の断面が常に薬液に浸る状態で吸引すること。



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。

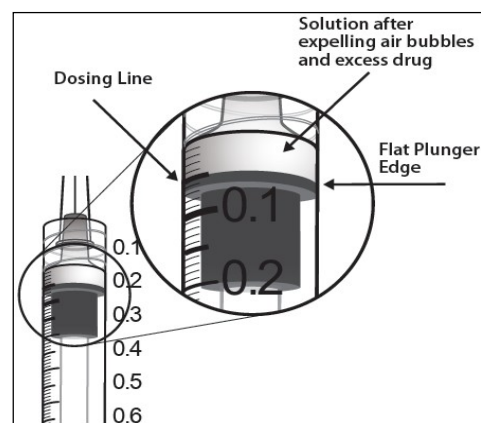
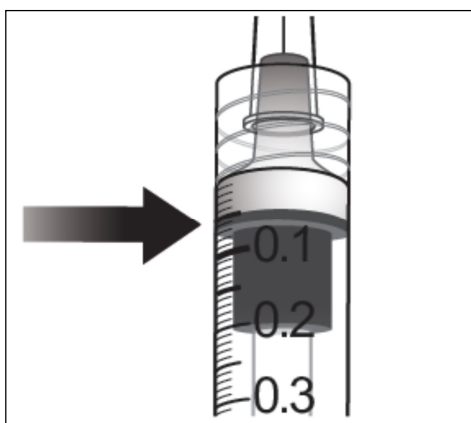


8. 投与準備ができれば、プラスチック製の注射針のキャップを取りはずす。

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/1/12/797/002

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>