

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
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について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に利用する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	開発の経緯.....	2
1.5.2.1	血管新生緑内障（NVG）の疾患背景及び治療の現状.....	2
1.5.2.2	本剤の開発及び承認状況.....	2
1.5.2.3	臨床開発.....	3
1.5.2.3.1	17584 試験（VEGA 試験）.....	3
1.5.2.3.2	19652 試験（VENERA 試験）.....	4
1.5.2.4	本剤の有用性.....	5
1.5.2.5	本申請の概略.....	5

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

BAY 86-5321／アフリベルセプト（以下、本剤）は、ヒト血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR）細胞外ドメインの一部をヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の定常領域（Fc 領域）に結合させた組換え融合糖タンパク質である。本剤は、VEGF の過剰発現と、その結果生じる網膜における新生血管からの漏出性変化を特徴とする眼内血管疾患に対する治療薬として Regeneron Pharmaceuticals, Inc.（以下、Regeneron 社）で製造・開発され、Bayer 社と共同開発された、硝子体内（IVT）投与用の注射剤である。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 血管新生緑内障（NVG）の疾患背景及び治療の現状

NVG は、前眼部の虹彩及び隅角の新生血管形成により房水の排出が阻害されて眼圧が上昇する続発緑内障であり、特に進行期においては治療効果が得にくく、失明に至るおそれのある難治性の疾患である。NVG の原因疾患は、主に増殖糖尿病網膜症（PDR）、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）、及び眼虚血症候群（OIS）などの網膜虚血をきたす眼疾患が多くを占める。重度の網膜虚血を有する場合は約3ヵ月でNVGが発症すると言われている（2.5.1.3.1）。

国内医療機関からの公表論文によると、NVG の原因疾患は PDR が最も多く、69%～86%であると報告されている。また、他の文献に基づくと、現在の糖尿病患者における PDR の有病率は 5%と推定され、そのうち NVG を有する患者は 10%であると考えられる。これらの割合と、厚生労働省による「平成 29 年の患者調査」の糖尿病患者数推計 329 万人を基に、国内の総 NVG 患者数は 19,128～23,841 人（329 万人×5%×10%÷86%～69%）であると推定される（2.5.1.3.2）。

緑内障診療ガイドラインによると、緑内障治療の原則として、「治療できる原因があれば原因治療」を実施することとされている。NVG では前眼部新生血管及びそれに伴う眼圧上昇の遠因となっている網膜虚血の治療が原因治療とされている。既存治療のうち、網膜虚血を治療し、新生血管の退縮を促して眼圧を下降させる治療として、汎網膜光凝固術（PRP）が広く行われている。しかし、PRP は即効性がないため、速やかな眼圧下降が得られず、効果が出るまでに病態が進行し予後が悪化する場合がある。また、高眼圧による角膜浮腫、白内障又は硝子体出血などにより中間透光体が混濁すると、PRP の実施自体が困難となることが多い。更に、PRP を施行しても新生血管が退縮しない場合や、眼圧が目標値まで下降しないこともある。このことから、日常診療では PRP と並行して既存の眼圧下降薬による治療が行われているものの、眼圧下降薬による眼圧コントロールには限界があるため、NVG に対しては補助的な位置付けとなっている。（2.5.1.3.3）。

1.5.2.2 本剤の開発及び承認状況

本剤は、「新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性」を効能・効果として米国で 2011 年 11 月に承認を取得した。2012 年 11 月には EU で本効能・効果の承認を取得し、その後世界各国で承認を取得している。以降、追加効能・効果として 2019 年 6 月現在、「網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫」（「CRVO に伴う黄斑浮腫」及び「網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫」

■について、■年■月■日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と■相談■を行い、■。

試験デザイン及び結果

VEGA 試験は、NVG を有する日本人患者を対象とした無作為化二重遮蔽比較対照試験である。本剤（アフリベルセプトとして 2 mg。以下省略）投与 1 週目におけるベースラインからの眼圧の変化を有効性の主要評価項目とし、偽注射に対するアフリベルセプトの優越性を検証することを目的とした（2.5.4.2）。

VEGA 試験の結果、有効性の主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量において、偽注射に対する本剤の優越性は検証されなかった。しかし、本剤群では当初の想定（-10mmHg）と一致するような眼圧下降効果がみられ、眼圧の下降量は偽注射群に比べて大きかった（変化量の最小二乗平均、本剤群：-9.9mmHg、偽注射群：-5.0mmHg）。また、副次評価項目及び探索的評価項目である「1 週目の NVI（虹彩新生血管形成）グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」及び「1 週目の NVA（隅角新生血管形成）グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」のいずれにおいても、本剤群が偽注射群を大きく上回った（2.5.4.5）。本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象について、本剤の他の適応症で見られるものと比べ明らかな違いは認められず、新たな安全性のリスクは認められなかった（2.5.5.8）。VEGA 試験において優越性が検証されなかった主な要因は、ベースラインから 1 週目までの間に投与された全身性の眼圧下降薬が有効性評価に影響したためと考えられた（2.5.4.5.4.2）。

VEGA 試験により本剤の NVG に対する有効性及び安全性が確認できたと考え、VEGA 試験の結果に基づき ■・■について、■年■月■日に■相談■を行った。その結果、■との回答を得た。更に、■年■月■日に実施した■において、機構より、本剤の有効性を■された。

1.5.2.3.2 19652 試験（VENERA 試験）

機構の助言を受け、全身性の眼圧下降薬の影響を除外した条件下で、本剤の NVG 患者に対する眼圧下降効果を再確認するための追加試験として 19652 試験（以下、VENERA 試験）を計画した。■について、■年■月■日に■相談■を行い、合意を得た。

試験デザイン及び結果

VENERA 試験は、NVG を有する日本人患者を対象とした非無作為化非遮蔽単群試験である。全身性の眼圧下降薬及び PRP の使用を制限する試験デザインとし、日本人 NVG 患者に対する本剤の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした。本剤の単回投与の短期的な有効性を、事前に設定した基準に基づいて評価することとした（2.5.4.2）。

VENERA 試験の結果、主要評価項目である 1 週目の眼圧のベースラインからの平均変化量（-8.3mmHg）は、VEGA 試験の本剤群の平均変化量（-8.5mmHg）と同程度で、両側 95%信頼区間の上限が事前に設定した閾値（0mmHg）を下回り、本剤の有効性が検証された。また、1 週目の NVI 及び NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合は、VEGA 試験の本剤群と同様の結果であった（2.5.4.5）。本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象につい

て本剤の他の適応症で見られるものと比べ明らかな違いは認められず、新たな安全性のリスクは認められなかった（2.5.5.8）。

VENERA 試験の結果、VEGA 試験の結果と同程度の眼圧下降が認められ、全身性の眼圧下降薬の影響がない状況での本剤の NVG に対する有用性が確認された（2.5.4.6）。

1.5.2.4 本剤の有用性

VEGA 試験及び VENERA 試験における以下の臨床試験成績から、日本人 NVG 患者における本剤の有用性が示された。

- 1 週目の眼圧のベースラインからの変化量について、VEGA 試験の本剤群では想定した眼圧下降効果がみられ、本剤群での眼圧の下降量は偽注射群に比べて大きかった。VENERA 試験では、事前に設定した条件を満たす眼圧下降効果が認められた。眼圧下降効果は、両試験とも最終評価時（VEGA 試験は 13 週目、VENERA 試験は 5 週目）まで維持されていた。
- 「1 週目の NVI グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」、及び「1 週目の NVA グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」のいずれにおいても、VEGA 試験の本剤群が偽注射群を大きく上回った。VENERA 試験における割合は、VEGA 試験の本剤群の 1 週目と同様であった。
- 「1 週目の眼圧が正常範囲内にコントロールされた被験者の割合」は、VEGA 試験の本剤群が偽注射群を大きく上回った。VENERA 試験における割合は、VEGA 試験の本剤群の 1 週目と同様であった。
- NVI 及び NVA グレードが改善した被験者の割合、並びに眼圧がコントロールされた被験者の割合は、両試験とも最終評価時（VEGA 試験は 13 週目、VENERA 試験は 5 週目）まで維持又は増加した。なお、投与回数が 1 回であった被験者の割合は、VEGA 試験で 77.8% 及び VENERA 試験で 100% であった。
- 本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象について本剤の他の適応症で見られるものと比べ明らかな違いは認められず、新たな安全性のリスクは認められなかった。

以上、本剤は、NVG 患者に対して前眼部新生血管の主因である VEGF に直接作用し、新生血管を退縮させるという新規作用機序により、房水排出障害を改善することで眼圧を下降させる治療薬である。本剤のベネフィットとして、NVG における緊急性を伴う眼圧上昇に対して、眼圧下降効果が PRP に比べ速やかである。また、NVG の病態進行の抑制が期待されるほか、PRP や濾過手術との併用時の出血消退効果、並びに緑内障手術における術中・術後合併症の減少及び術後成績の向上への寄与も期待される。従って、本剤は NVG 治療における新たな治療選択肢になると考えられる。

1.5.2.5 本申請の概略

VEGA 試験及び VENERA 試験において、本剤の NVG に対する有効性及び安全性を示す結果が得られた。従って、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 1.5.2-1 に本申請の概略を示す。

表 1.5.2- 1 本申請の概略

申請区分	医療用医薬品、(4) 新効能医薬品
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 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 糖尿病黄斑浮腫 <u>血管新生緑内障</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が、1 ヶ月以上あけること。</p> <p><u>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、血管新生緑内障</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> <p>糖尿病黄斑浮腫 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 5 回硝子体内投与する。その後は、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が、1 ヶ月以上あけること。</p>

下線：承認事項一部変更承認申請における変更予定箇所を示す

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

本剤は「滲出型加齢黄斑変性」の適応症で2011年11月、米国で承認されて以降、追加適応として「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」「糖尿病黄斑浮腫」及び「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」が世界各国で承認されている。2020年1月現在、外国では「血管新生緑内障」の申請及び承認はされていない。

その他の適応症における外国での承認取得状況を以下に示す。

表 1.6- 1 その他の適応症における承認国数

効能・効果	承認国数
滲出型加齢黄斑変性	欧州連合（31 カ国）及び米国等、 110 以上の国または地域
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫	欧州連合（31 カ国）及び米国等、 100 以上の国または地域
病的近視における脈絡膜新生血管	欧州連合（31 カ国）及びオーストラリア等、 100 以上の国または地域
糖尿病黄斑浮腫	欧州連合（31 カ国）及び米国等、 100 以上の国または地域
網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫	欧州連合（31 カ国）及び米国等、 100 以上の国または地域

注) 欧州連合 (EU) 加盟国

オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国

また、EU における申請・承認は、欧州経済領域 (European Economic Area: EEA) に加盟している 3 国 : アイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインにおいても有効である。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書及び欧州製品概要 (summary of product characteristics : SmPC) の原文及び翻訳、並びに企業中核データシート (CCDS) 原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

EYLEA® (afibercept) Injection, for Intravitreal Injection
Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

- Dosage and Administration (2) 8/2018
- Warnings and Precautions, Thromboembolic Events (5.3) 8/2018

INDICATIONS AND USAGE

EYLEA is a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor indicated for the treatment of patients with:

- Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD) (1.1)
- Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO) (1.2)
- Diabetic Macular Edema (DME) (1.3)
- Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with DME (1.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- **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 (approximately every 28 days, 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 (approximately every 25 days, monthly), additional efficacy was not demonstrated in most patients when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks. Some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 12 weeks (3 months). (2.2)
Although not as effective as the recommended every 8 week dosing regimen, patients may also be treated with one dose every 12 weeks after one year of effective therapy. Patients should be assessed regularly.
- **Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)**
 - The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL) administered by intravitreal injection once every 4 weeks (approximately every 25 days, monthly). (2.3)

- **Diabetic Macular Edema (DME) and Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with Diabetic Macular Edema**
 - The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days, monthly) for the first 5 injections followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). (2.4, 2.5)
 - Although EYLEA may be dosed as frequently as 2 mg every 4 weeks (approximately every 25 days, monthly), additional efficacy was not demonstrated in most patients when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks. Some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 20 weeks (5 months). (2.4, 2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 2 mg/0.05 mL solution for intravitreal injection in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

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

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Endophthalmitis and retinal detachments may occur following intravitreal injections. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay and should be managed appropriately. (5.1)
- Increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of an intravitreal injection. (5.2)
- There is a potential risk of arterial thromboembolic events following intravitreal use of VEGF inhibitors. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥5%) reported in patients receiving EYLEA were conjunctival hemorrhage, eye pain, cataract, vitreous detachment, vitreous floaters, and intraocular pressure increased. (6.1)

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: 08/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 1.2 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)
- 1.3 Diabetic Macular Edema (DME)
- 1.4 Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with DME

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Injection Instructions
- 2.2 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 2.3 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)
- 2.4 Diabetic Macular Edema (DME)
- 2.5 Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with DME
- 2.6 Preparation for Administration
- 2.7 Injection Procedure

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 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 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 Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO)
- 14.4 Diabetic Macular Edema (DME)
- 14.5 Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with 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:

- 1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 1.2 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)
- 1.3 Diabetic Macular Edema (DME)
- 1.4 Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with DME

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Injection Instructions

For ophthalmic intravitreal injection. EYLEA must only be administered by a qualified physician.

A 5-micron sterile filter needle (19-gauge × 1½-inch), a 1-mL Luer lock syringe and a 30-gauge × ½-inch sterile injection needle are needed.

EYLEA is available packaged as follows:

- Vial Only
- Vial Kit with Injection Components (filter needle, syringe, injection needle)

[see *How Supplied* (16)].

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 (approximately every 28 days, 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 (approximately every 25 days, monthly), additional efficacy was not demonstrated in most patients when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks [see *Clinical Studies* (14.1)]. Some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 12 weeks (3 months). Although not as effective as the recommended every 8 week dosing regimen, patients may also be treated with one dose every 12 weeks after one year of effective therapy. Patients should be assessed regularly.

2.3 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection once every 4 weeks (approximately every 25 days, monthly) [see *Clinical Studies (14.2), (14.3)*].

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 (approximately every 28 days, 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 (approximately every 25 days, monthly), additional efficacy was not demonstrated in most patients when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks [see *Clinical Studies (14.4)*]. Some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 20 weeks (5 months).

2.5 Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with DME

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days, 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 (approximately every 25 days, monthly), additional efficacy was not demonstrated in most patients when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks [see *Clinical Studies (14.5)*]. Some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 20 weeks (5 months).

2.6 Preparation for Administration

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

The glass vial is for single use only.

EYLEA is available packaged as follows:

- Vial Only
- Vial Kit with Injection Components (filter needle, syringe, injection needle)

[see *How Supplied (16)*].

Use aseptic technique to carry out the following preparation steps:

Prepare for intravitreal injection with the following medical devices for single use:

- a 5-micron sterile filter needle (19-gauge × 1½-inch)
- a 1-mL sterile Luer lock syringe (with marking to measure 0.05 mL)
- a sterile injection needle (30-gauge × ½-inch)

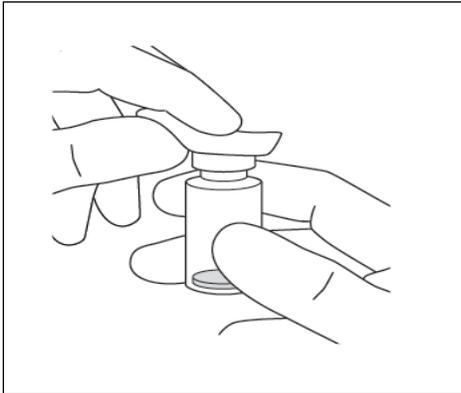
1. Remove the protective plastic cap from the vial (see [Figure 1](#)).

Figure 1:



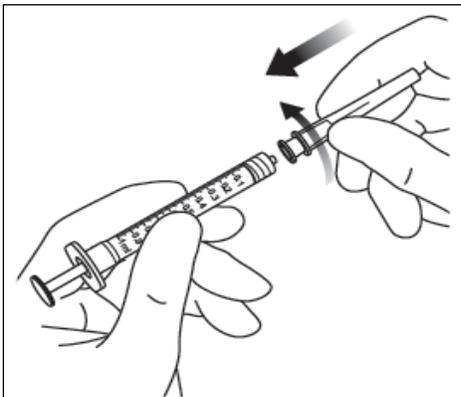
2. Clean the top of the vial with an alcohol wipe (see [Figure 2](#)).

Figure 2:



3. Remove the 19-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle and the 1-mL syringe from their packaging. 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.

- 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:

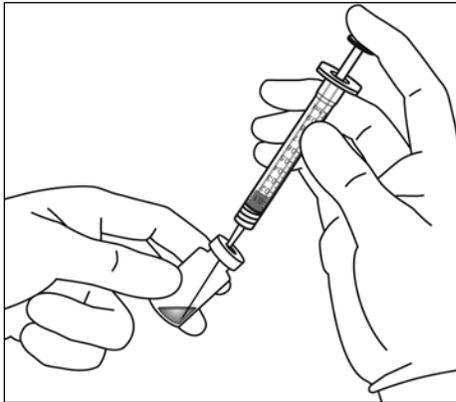
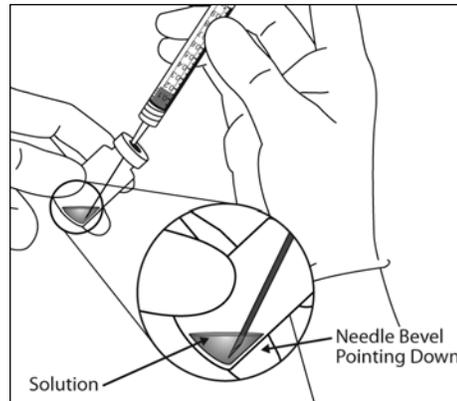
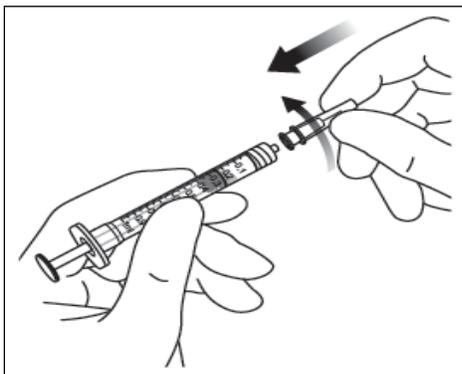


Figure 4b:



- Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
- 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.
- Remove the 30-gauge x ½-inch injection needle from its packaging 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:



- When ready to administer EYLEA, remove the plastic needle shield from the needle.
- 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:

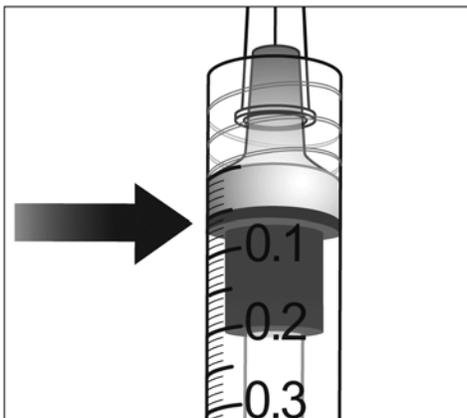
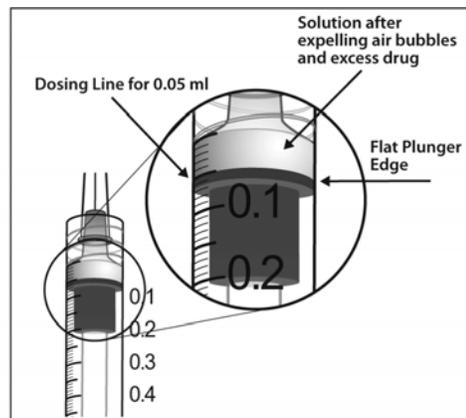


Figure 7b:



2.7 Injection Procedure

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.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 2 mg/0.05 mL clear, colorless to pale yellow solution in a single-dose, glass vial 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 rash, pruritus, urticaria, severe anaphylactic/anaphylactoid reactions, or 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 (2.7) 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 vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. Intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head should be monitored and managed appropriately [*see Dosage and Administration (2.7)*].

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 of reported thromboembolic events in wet AMD studies during the first year was 1.8% (32 out of 1824) in the combined group of patients treated with EYLEA compared with 1.5% (9 out of 595) in patients treated with ranibizumab; through 96 weeks, the incidence was 3.3% (60 out of 1824) in the EYLEA group compared with 3.2% (19 out of 595) in the ranibizumab group. The incidence in the DME studies from baseline to week 52 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; from baseline to week 100, the incidence was 6.4% (37 out of 578) in the combined group of patients treated with EYLEA compared with 4.2% (12 out of 287) in the control group. There were no reported thromboembolic events in the patients treated with EYLEA in the first six months of the RVO studies.

6 ADVERSE REACTIONS

The following potentially serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity [*see Contraindications (4.3)*]
- Endophthalmitis and retinal detachments [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Increase in intraocular pressure [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Thromboembolic events [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

6.1 Clinical Trials 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 2711 patients treated with EYLEA constituted the safety population in seven phase 3 studies. Among those, 2110 patients were treated with the recommended dose of 2 mg. Serious adverse reactions related to the injection procedure have occurred in <0.1% of intravitreal injections with EYLEA including endophthalmitis and retinal detachment. The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) reported in patients receiving EYLEA were conjunctival hemorrhage, eye pain, cataract, vitreous detachment, vitreous floaters, and intraocular pressure increased.

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, controlled clinical studies (VIEW1 and VIEW2) for 24 months (with active control in year 1) [*see Clinical Studies (14.1)*].

Safety data observed in the EYLEA group in a 52-week, double-masked, Phase 2 study were consistent with these results.

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

Adverse Reactions	Baseline to Week 52		Baseline to Week 96	
	EYLEA (N=1824)	Active Control (ranibizumab) (N=595)	EYLEA (N=1824)	Control (ranibizumab) (N=595)
Conjunctival hemorrhage	25%	28%	27%	30%
Eye pain	9%	9%	10%	10%
Cataract	7%	7%	13%	10%
Vitreous detachment	6%	6%	8%	8%
Vitreous floaters	6%	7%	8%	10%
Intraocular pressure increased	5%	7%	7%	11%
Ocular hyperemia	4%	8%	5%	10%
Corneal epithelium defect	4%	5%	5%	6%
Detachment of the retinal pigment epithelium	3%	3%	5%	5%
Injection site pain	3%	3%	3%	4%
Foreign body sensation in eyes	3%	4%	4%	4%
Lacrimation increased	3%	1%	4%	2%
Vision blurred	2%	2%	4%	3%
Intraocular inflammation	2%	3%	3%	4%
Retinal pigment epithelium tear	2%	1%	2%	2%
Injection site hemorrhage	1%	2%	2%	2%
Eyelid edema	1%	2%	2%	3%
Corneal edema	1%	1%	1%	1%
Retinal detachment	<1%	<1%	1%	1%

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

Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

The data described below reflect 6 months exposure to EYLEA with a monthly 2 mg dose in 218 patients following CRVO in 2 clinical studies (COPERNICUS and GALILEO) and 91 patients following BRVO in one clinical study (VIBRANT) [see *Clinical Studies (14.2), (14.3)*].

Table 2: Most Common Adverse Reactions (≥1%) in RVO Studies

Adverse Reactions	CRVO		BRVO	
	EYLEA (N=218)	Control (N=142)	EYLEA (N=91)	Control (N=92)
Eye pain	13%	5%	4%	5%
Conjunctival hemorrhage	12%	11%	20%	4%
Intraocular pressure increased	8%	6%	2%	0%
Corneal epithelium defect	5%	4%	2%	0%
Vitreous floaters	5%	1%	1%	0%
Ocular hyperemia	5%	3%	2%	2%
Foreign body sensation in eyes	3%	5%	3%	0%
Vitreous detachment	3%	4%	2%	0%
Lacrimation increased	3%	4%	3%	0%
Injection site pain	3%	1%	1%	0%
Vision blurred	1%	<1%	1%	1%
Intraocular inflammation	1%	1%	0%	0%
Cataract	<1%	1%	5%	0%
Eyelid edema	<1%	1%	1%	0%

Less common adverse reactions reported in <1% of the patients treated with EYLEA in the CRVO studies were 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) from baseline to week 52 and from baseline to week 100 [see *Clinical Studies (14.4)*].

Table 3: Most Common Adverse Reactions ($\geq 1\%$) in DME Studies

Adverse Reactions	Baseline to Week 52		Baseline to Week 100	
	EYLEA (N=578)	Control (N=287)	EYLEA (N=578)	Control (N=287)
Conjunctival hemorrhage	28%	17%	31%	21%
Eye pain	9%	6%	11%	9%
Cataract	8%	9%	19%	17%
Vitreous floaters	6%	3%	8%	6%
Corneal epithelium defect	5%	3%	7%	5%
Intraocular pressure increased	5%	3%	9%	5%
Ocular hyperemia	5%	6%	5%	6%
Vitreous detachment	3%	3%	8%	6%
Foreign body sensation in eyes	3%	3%	3%	3%
Lacrimation increased	3%	2%	4%	2%
Vision blurred	2%	2%	3%	4%
Intraocular inflammation	2%	<1%	3%	1%
Injection site pain	2%	<1%	2%	<1%
Eyelid edema	<1%	1%	2%	1%

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

6.2 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, RVO, and DME studies, the pre-treatment incidence of immunoreactivity to EYLEA was approximately 1% to 3% across treatment groups. After dosing with EYLEA for

24-100 weeks, antibodies to EYLEA were detected in a similar percentage range of patients. There were no differences in efficacy or safety between patients with or without immunoreactivity.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with EYLEA have not been conducted in pregnant women. Aflibercept produced adverse embryofetal effects in rabbits, including external, visceral, and skeletal malformations. A fetal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects, systemic exposures (based on AUC for free aflibercept) were approximately 6 times higher than AUC values observed in humans after a single intravitreal treatment at the recommended clinical dose [*see Animal Data*].

Animal reproduction studies are not always predictive of human response, and it is not known whether EYLEA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Based on the anti-VEGF mechanism of action for aflibercept [*see Clinical Pharmacology (12.1)*], treatment with EYLEA may pose a risk to human embryofetal development. EYLEA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In two embryofetal development studies, aflibercept produced adverse embryofetal effects when administered every three days during organogenesis to pregnant rabbits at intravenous doses ≥ 3 mg per kg, or every six days during organogenesis at subcutaneous doses ≥ 0.1 mg per kg.

Adverse embryofetal 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, sternbrae, 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 not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects in rabbits (0.1 mg per kg), systemic exposure (AUC) of free aflibercept was approximately 6 times higher than systemic exposure (AUC) observed in humans after a single intravitreal dose of 2 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of aflibercept in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production/excretion. Because many drugs are excreted in human milk, and because the potential for absorption and harm to infant growth and development exists, EYLEA is not recommended during breastfeeding.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EYLEA and any potential adverse effects on the breastfed child from EYLEA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females of reproductive potential are advised to use effective contraception prior to the initial dose, during treatment, and for at least 3 months after the last intravitreal injection of EYLEA.

Infertility

There are no data regarding the effects of EYLEA on human fertility. Aflibercept adversely affected female and male reproductive systems in cynomolgus monkeys when administered by intravenous injection at a dose approximately 1500 times higher than the systemic level observed humans with an intravitreal dose of 2 mg. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. These findings were reversible within 20 weeks after cessation of treatment [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

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% (2049/2701) of patients randomized to treatment with EYLEA were ≥ 65 years of age and approximately 46% (1250/2701) were ≥ 75 years of age. No significant differences in efficacy or safety were seen with increasing age in these studies.

11 DESCRIPTION

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 (aflibercept) Injection is a sterile, clear, and colorless to pale yellow solution. EYLEA is supplied as a preservative-free, sterile, aqueous solution for intravitreal injection in a single-dose, glass vial designed to deliver 0.05 mL (50 microliters) of solution containing 2 mg 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 during the first year.

Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

Reductions in mean retinal thickness were observed in COPERNICUS, GALILEO, and VIBRANT at week 24 compared to baseline. Anatomic data were not used to influence treatment decisions [see *Clinical Studies (14.2), (14.3)*].

Diabetic Macular Edema (DME)

Reductions in mean retinal thickness were observed in VIVID and VISTA at weeks 52 and 100 compared to baseline. Anatomic data were not used to influence EYLEA treatment decisions [see *Clinical Studies (14.4)*].

12.3 Pharmacokinetics

EYLEA is administered intravitreally to exert local effects in the eye. In patients with wet AMD, RVO, 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, RVO, 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 RVO study and in patients in a DME study. No dose adjustment based on renal impairment status is needed for either wet AMD, RVO, or DME patients.

Other

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

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) for free aflibercept 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, up to week 52, 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). Protocol-specified visits occurred every 28±3 days. 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. Both EYLEA 2Q8 and EYLEA 2Q4 groups were shown to have efficacy that was clinically equivalent to the ranibizumab 0.5 mg Q4 group in year 1. 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)	

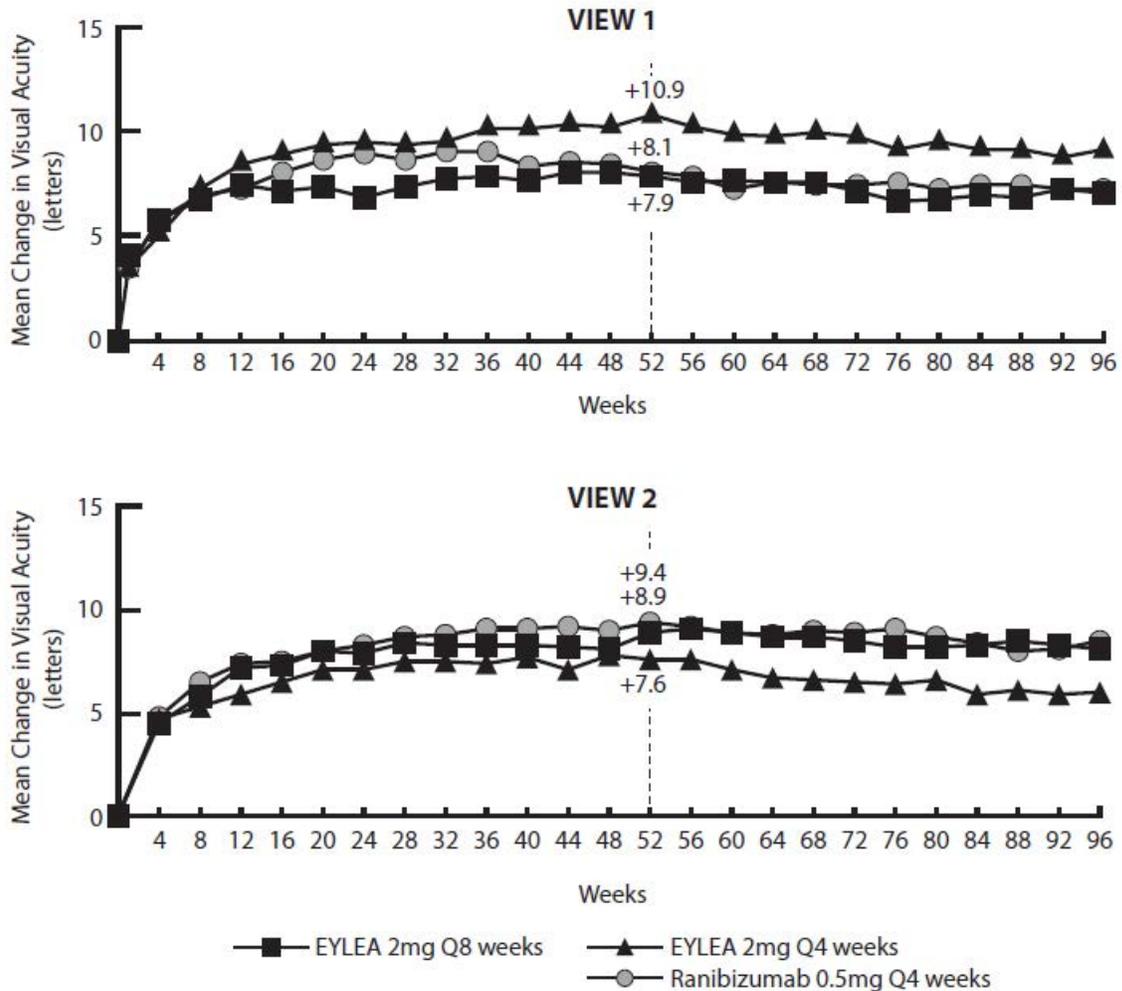
BCVA = Best Corrected Visual Acuity; CI = Confidence Interval; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LOCF = Last Observation Carried Forward (baseline values are not carried forward); 95.1% confidence intervals were presented to adjust for safety assessment conducted during the study.

^a After treatment initiation with 3 monthly doses

^b EYLEA group minus the ranibizumab group

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

Figure 8: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 96* in VIEW1 and VIEW2 Studies



*Patient dosing schedules were individualized from weeks 52 to 96 using a modified 12-week dosing regimen.

VIEW1 and VIEW2 studies were both 96 weeks in duration. However after 52 weeks patients no longer followed a fixed dosing schedule. Between week 52 and week 96, patients continued to receive the drug and dosage strength to which they were initially randomized on a modified 12 week dosing schedule (doses at least every 12 weeks and additional doses as needed). Therefore, during the second year of these studies there was no active control comparison arm.

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. Protocol-specified visits occurred every 28±7 days. 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)

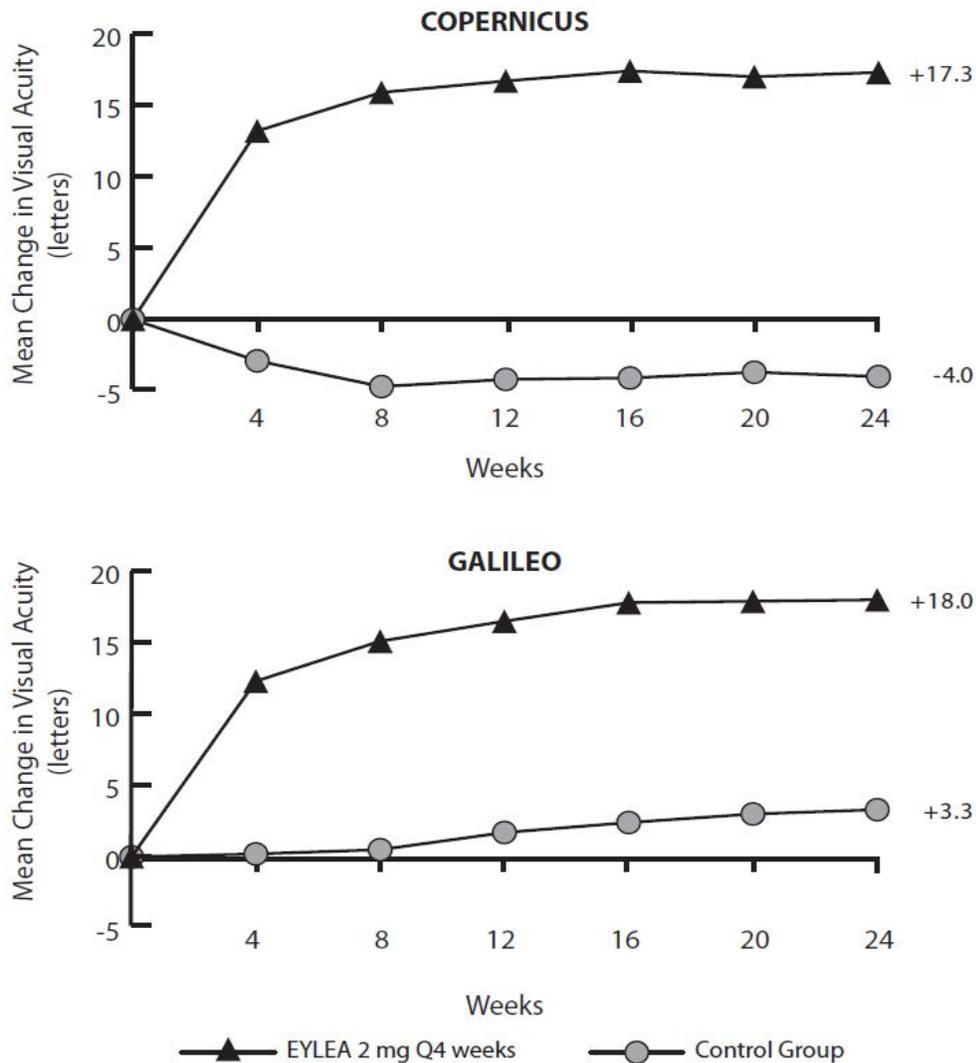
^a Difference is EYLEA 2 mg Q4 weeks minus Control

^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 Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO)

The safety and efficacy of EYLEA were assessed in a 24-week, randomized, multi-center, double-masked, controlled study in patients with macular edema following BRVO. A total of 181 patients were treated and evaluable for efficacy (91 with EYLEA) in the VIBRANT study. In the study, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either 2 mg EYLEA administered every 4 weeks (2Q4) or laser photocoagulation administered at baseline and subsequently as needed (control group). Protocol-specified visits occurred every 28 ± 7 days. Patient ages ranged from 42 to 94 years with a mean of 65 years.

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

Detailed results from the analysis of the VIBRANT study are shown in [Table 6](#) and [Figure 10](#) below.

Table 6: Efficacy Outcomes at Week 24 (Full Analysis Set with LOCF) in VIBRANT Study

	VIBRANT	
	Control	EYLEA 2 mg Q4 weeks
	N=90	N=91
Efficacy Outcomes		
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	26.7%	52.7%
Weighted Difference ^{a, b} (%) (95% CI)		26.6% ^c (13.0, 40.1)
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	6.9 (12.9)	17.0 (11.9)
Difference in LS mean ^{a, d} (95% CI)		10.5 ^c (7.1, 14.0)

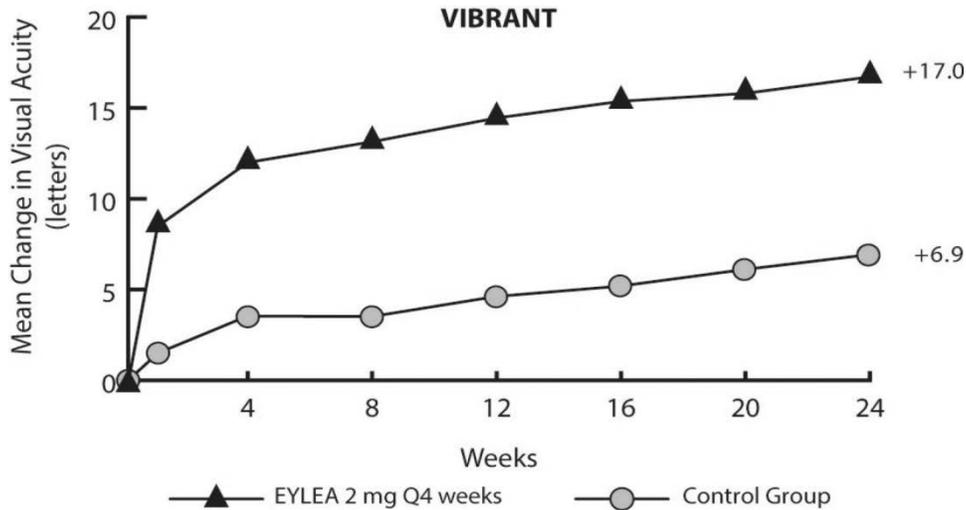
^a Difference is EYLEA 2 mg Q4 weeks minus Control

^b Difference and CI are calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for region (North America vs. Japan) and baseline BCVA category (> 20/200 and ≤ 20/200)

^c p<0.01 compared with Control

^d LS mean and CI based on an ANCOVA model

Figure 10: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 24 in VIBRANT Study



Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., age, gender, and baseline retinal perfusion status) in the study were in general consistent with the results in the overall populations.

14.4 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. Protocol-specified visits occurred every 28 ± 7 days. 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. This statistically superior improvement in BCVA was maintained at week 100 in both studies.

Results from the analysis of the VIVID and VISTA studies are shown in [Table 7](#) and [Figure 11](#) below.

Table 7: Efficacy Outcomes at Weeks 52 and 100 (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 at Week 52						
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)	
Efficacy Outcomes at Week 100						
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	9.4 (10.5)	11.4 (11.2)	0.7 (11.8)	11.1 (10.7)	11.5 (13.8)	0.9 (13.9)
Difference ^{b, c} in LS mean (97.5% CI)	8.2 ^d (5.2, 11.3)	10.7 ^d (7.6, 13.8)		10.1 ^d (7.0, 13.3)	10.6 ^d (7.1, 14.2)	
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	31.1%	38.2%	12.1%	33.1%	38.3%	13.0%
Adjusted Difference ^{c, e} (%) (97.5% CI)	19.0% ^d (8.0, 29.9)	26.1% ^d (14.8, 37.5)		20.1% ^d (9.6, 30.6)	25.8% ^d (15.1, 36.6)	

^a After treatment initiation with 5 monthly injections

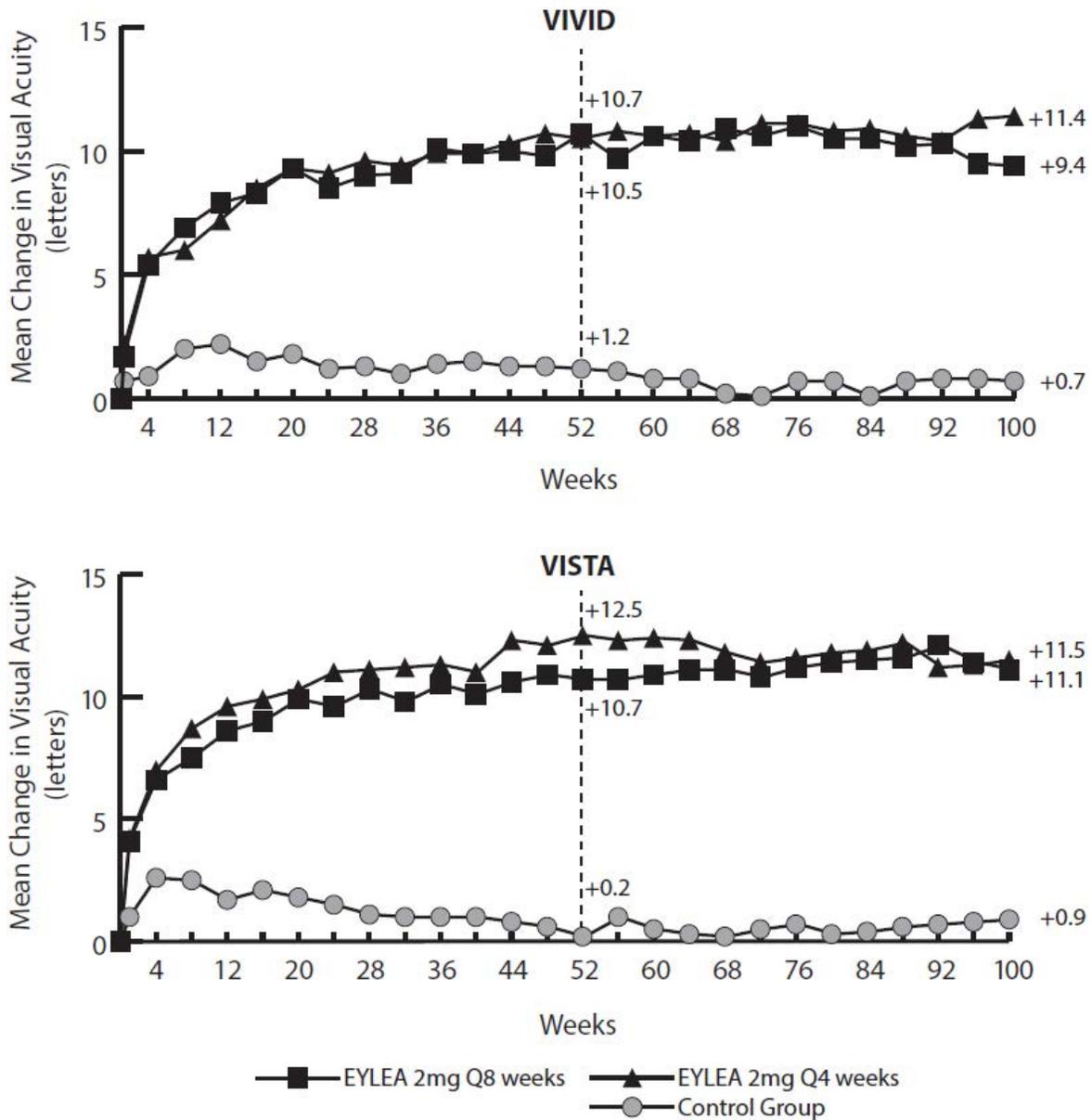
^b LS mean and CI based on an ANCOVA model with baseline BCVA measurement as a covariate and a factor for treatment group. Additionally, protocol specified stratification factors were included in the model.

^c Difference is EYLEA group minus Control group

^d p<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 11: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 100 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.

14.5 Diabetic Retinopathy (DR) in Patients with DME

In the VIVID and VISTA studies, an efficacy outcome was the change in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Diabetic Retinopathy Severity Scale (ETDRS-DRSS). The ETDRS-DRSS score was assessed at baseline and approximately every 6 months thereafter for the duration of the studies [see *Clinical Studies (14.4)*].

All enrolled patients had DR and DME at baseline. The majority of patients enrolled in these studies (77%) had moderate-to-severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) based on the ETDRS-DRSS. At week 100, the proportion of patients improving by at least 2 steps on the ETDRS-DRSS was significantly greater in both EYLEA treatment groups (2Q4 and 2Q8) when compared to the control group.

Results from the analysis of ETDRS-DRSS at week 100 in the VIVID and VISTA studies are shown in [Table 8](#) below.

Table 8: Proportion of Patients who Achieved a ≥ 2 -Step Improvement from Baseline in the ETDRS-DRSS Score at Week 100 (LOCF^a) in VIVID and VISTA Studies

	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^b	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^b	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control
Evaluable Patients ^c	N=101	N=97	N=99	N=148	N=153	N=150
Number of patients with a ≥ 2 -step improvement on ETDRS-DRSS from Baseline (%)	32 (32%)	27 (28%)	7 (7%)	56 (38%)	58 (38%)	24 (16%)
Difference ^{d, e} (%) (97.5% CI)	24% ^f (12, 36)	21% ^f (9, 33)		22% ^f (11, 33)	22% ^f (11, 33)	

^a Non-gradable post-baseline ETDRS-DRSS values were treated as missing and were imputed using the last gradable ETDRS-DRSS values (including baseline values if all post-baseline values were missing or non-gradable)

^b After treatment initiation with 5 monthly injections

^c The number of evaluable patients included all patients who had valid ETDRS-DRSS data at baseline

^d Difference with confidence interval (CI) was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by protocol specified stratification factors

^e Difference is EYLEA minus Control group

^f $p < 0.01$ compared with Control

Results of the evaluable subgroups (e.g., age, gender, race, baseline HbA1c, baseline visual acuity) on the proportion of patients who achieved a ≥ 2 -step improvement on the ETDRS-DRSS from baseline to week 100 were, in general, consistent with those in the overall population.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each Vial is for single eye use only. EYLEA is supplied in the following presentations [*see Dosage and Administration (2.6) and (2.7)*].

NDC NUMBER	CARTON TYPE	CARTON CONTENTS
61755-005-02	Vial Kit with Injection Components	one EYLEA 2 mg/0.05 mL single-dose glass vial 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
61755-005-03	Vial Only	one EYLEA 2 mg/0.05 mL single-dose glass vial one package insert

Storage

Refrigerate EYLEA 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. Store in the original carton until time of use to protect from light.

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.

© 2018, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

All rights reserved.

Revised Date: August 2018

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

- ・ [用法・用量] (2) 2018 年 8 月
- ・ [警告及び使用上の注意] 血栓塞栓症(5.3) 2018 年 8 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)
- ・ 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫（1.2）
- ・ 糖尿病黄斑浮腫（DME）(1.3)
- ・ DME を有する患者における糖尿病網膜症（DR）(1.4)

用法・用量

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（およそ 28 日ごと、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（およそ 25 日ごと、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。最初の 12 週（3 ヶ月）間経過後に 4 週ごと（1 ヶ月）の投与が必要になる場合もある。(2.2) また推奨される 8 週ごとの投与ほどの効果は示されていないが 1 年間の効果的な治療後に 12 週ごとの投与をすることもできる。 定期的な観察が必要とされる。

網膜静脈閉塞症（RVO）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（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射する。(2.3)

糖尿病黄斑浮腫（DME）及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者における糖尿病網膜症（DR）

- ・ 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 (およそ 28 日ごと、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。(2.4、2.5)
- ・ 本剤は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと (およそ 25 日ごと、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。最初の 20 週 (5 ヶ月) 間経過後に 4 週ごと (1 ヶ月) の投与が必要になる場合もある。(2.4、2.5)

剤型及び濃度

注射液：硝子体内注射用 2mg/0.05mL 溶液、単回使用、バイアル(3)

禁忌

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

警告及び使用上の注意

- ・ 硝子体内投与後、眼内炎及び網膜剥離があらわれることがあるので、眼内炎及び網膜剥離を示唆する症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に指導し、管理を適切に行うこと。(5.1)
- ・ 硝子体内投与後 60 分以内に眼圧上昇が認められている。(5.2)
- ・ VEGF 阻害剤の硝子体内投与後、動脈血栓塞栓症が発現するおそれがある。(5.3)

副作用

本剤 投与後に報告されている主な副作用 (5%以上) は、結膜出血、眼痛、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物及び眼圧上昇であった。(6.1)

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。

2018 年 8 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 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫
 - 1.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）
 - 1.4 DMEを有する患者における糖尿病網膜症（DR）
- 2 用法・用量
 - 2.1 重要な投与時の指示
 - 2.2 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
 - 2.3 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫
 - 2.4 糖尿病黄斑浮腫（DME）
 - 2.5 DMEを有する患者における糖尿病網膜症（DR）
 - 2.6 投与準備
 - 2.7 投与手技
- 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 臨床成績
 - 6.2 免疫原性
- 8 特殊な集団への投与
 - 8.1 妊婦
 - 8.2 授乳
 - 8.3 女性及び男性の生殖能力
 - 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 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫
 - 14.4 糖尿病黄斑浮腫（DME）
 - 14.5 DMEを有する患者における糖尿病網膜症（DR）
- 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 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫
- 1.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）
- 1.4 DME を有する患者における糖尿病網膜症（DR）

2 用法・用量

2.1 重要な投与時の指示

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。

5 ミクロンの無菌フィルター針 (19-ゲージ×1½-インチ), 1mL のルアーロック注射器と 30-ゲージ × ½-インチ 無菌注射針が必要。

本剤のパッケージは下記の通り

- バイアル
- 注射用備品を含むバイアルキット (フィルター針、注射器、注射針)

[供給方法を参照 (16)].

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 (およそ 28 日ごと、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。本剤 は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと (およそ 25 日ごと、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、多くの患者では付加的な効果は示されていない [臨床試験(14.1)を参照]。最初の 12 週 (3 ヶ月) 間経過後に 4 週ごと (1 ヶ月) の投与が必要になる場合もある。また推奨される 8 週ごとの投与ほどの効果は示されていないが 1 年間の効果的な治療後に 12 週ごとの投与をすることもできる。 定期的な観察が必要である。

2.3 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫

本剤の推奨用量はアフリベルセプトとして2mg（0.05mL又は50 μ L）である。4週ごと（およそ25日ごと、1ヵ月）に1回、硝子体内注射により投与する。〔臨床試験(14.2)、(14.3)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50 μ L）である。最初の5回は4週ごと（およそ28日ごと、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、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（およそ25日ごと、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、多くの患者では付加的な効果は示されていない〔臨床試験(14.4)を参照〕。最初の20週（5ヵ月）間経過後に4週ごと（1ヵ月）の投与が必要になる場合もある。

2.5 DMEを有する患者における糖尿病網膜症（DR）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（0.05mL又は50 μ L）である。最初の5回は4週ごと（およそ28日ごと、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、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（およそ25日ごと、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、多くの患者では付加的な効果は示されていない〔臨床試験(14.5)を参照〕。最初の20週（5ヵ月）間経過後に4週ごと（1ヵ月）の投与が必要になる場合もある。

2.6 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。

ガラス製バイアルは1回のみ使用とする。

本剤のパッケージは下記の通り：

- バイアル
- 注射用備品を含むバイアルキット（フィルター針、注射器、注射針）

[供給方法を参照 (16)]

以下の準備ステップを無菌的操作で行うこと

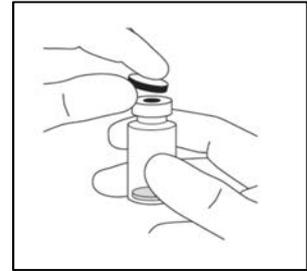
硝子体内注射を準備する。以下の医療機器は一回のみ使用とする

- 5ミクロンの無菌フィルター針（19-ゲージ×1½-インチ）

- 1mL の無菌ルアーロック注射器 (0.05 mL ごとの目盛り付きのもの)
- 無菌注射針 (30-ゲージ × ½-インチ)

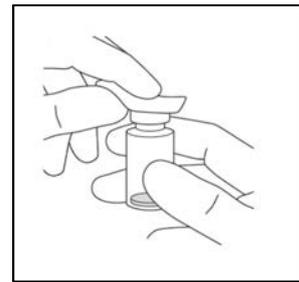
バイアル

1. プラスチック製の保護キャップを取る。(図 1)



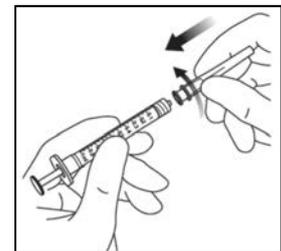
(図 1)

2. バイアルのゴム栓の外側をアルコール綿でふく。(図 2)



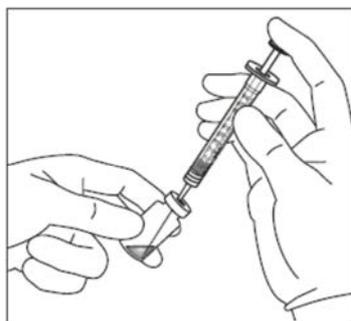
(図 2)

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 シリンジをパッケージから取り出し、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)

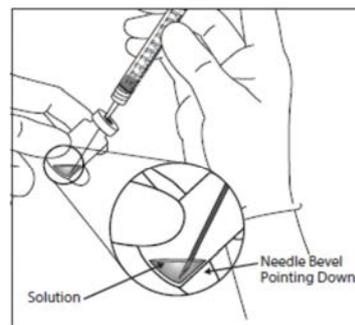


(図 3)

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)

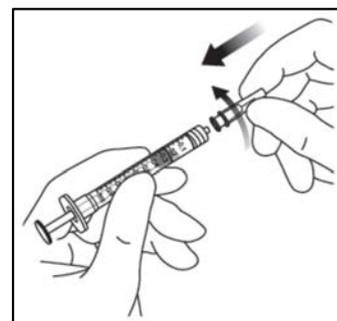


(図 4b)

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。

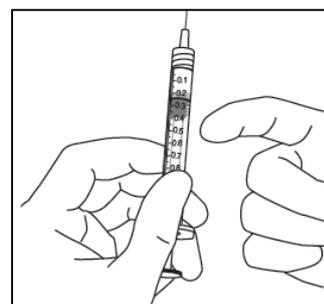
注意：採液針は硝子体内投与には使用しないこと。

8. 30 ゲージ×0.5 インチの眼科用針をパッケージから取り出し、針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。(図 5)



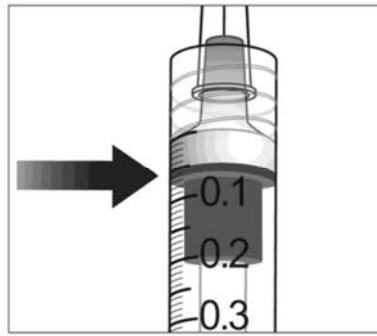
(図 5)

9. 投与準備ができれば、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)

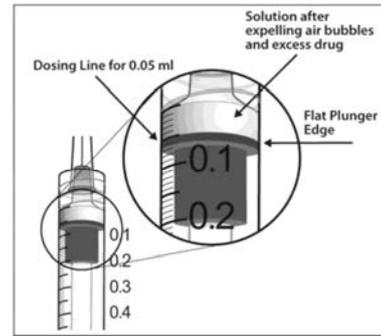


(図 6)

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)

2.7 投与手技

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。

3 剤形及び濃度

注射液： 2mg/0.05mL 無菌性の無色から微黄色澄明の水溶液で、単回投与用のガラス製バイアルに充填されている

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。過敏症から発疹、かゆみ、蕁麻疹、重度のアナフィラキシー性の/アナフィラキシー様の反応、もしくは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(2.7)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]。また血管内皮増殖因子 (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(2.7)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 患者を対象とした臨床試験 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) であるのに対しラニビズマブの投与を受けた患者は 1.5% (例数 595 例中 9 例) であった。96 週間では、本剤投与を受けた患者において 3.3% (例数 1824 例中 60 例) に対しラニビズマブの投与を受けた患者は 3.2% (例数 595 例中 19 例) であった。DME を有する患者を対象とした臨床試験におけるベースラインから 52 週目までの発現率は、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)、また、ベースラインから 100 週目までの発現率は、本剤投与を受けた患者の併合集団において 6.4% (578 例中 37 例)、対照群で 4.2% (287 例中 12 例) であった。RVO 患者を対象とした臨床試験 6 ヶ月目における本剤投与を受けた患者の集団において、ATE の報告はなかった。

6 副作用

以下の潜在的に重篤な副作用については、それぞれのセクションに記述。

- ・ 過敏症 [禁忌参照 (4.3)]
- ・ 眼内炎及び網膜剥離 [警告及び使用上の注意(5.1)]

- ・ 眼圧上昇 [警告及び使用上の注意(5.2)]
- ・ 血栓塞栓症 [警告及び使用上の注意(5.3)]

6.1 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7つの第III相試験において、安全性解析対象集団計2,711例のうち、2,110例が推奨用量である2mgの投与を受けた。投与手技に関連した眼内炎、網膜剥離などを含む重篤な副作用は0.1%未満であった。本剤投与を受けた患者に報告された主な副作用（5%以上）は、結膜出血、眼痛、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物及び眼圧上昇であった。

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、24ヵ月（うち初めの1年は対照薬）にわたって2mgの投与を受けた[臨床試験(14.1)を参照]。

52週間の二重遮蔽試験である第II相試験で認められた安全性は、これらの試験結果と概ね一致した。

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	ベースラインから52週目まで		ベースラインから96週目まで	
	EYLEA (N=1,824)	対照薬 (ラニビズマブ) (N=595)	EYLEA (N=1,824)	対照薬 (ラニビズマブ) (N=595)
結膜出血	25%	28%	27%	30%
眼痛	9%	9%	10%	10%
白内障	7%	7%	13%	10%
硝子体剥離	6%	6%	8%	8%
硝子体浮遊物	6%	7%	8%	10%
眼圧上昇	5%	7%	7%	11%
眼充血	4%	8%	5%	10%
角膜上皮欠損	4%	5%	5%	6%
網膜色素上皮剥離	3%	3%	5%	5%
注射部位疼痛	3%	3%	3%	4%
眼の異物感	3%	4%	4%	4%
流涙増加	3%	1%	4%	2%
霧視	2%	2%	4%	3%
眼内炎症	2%	3%	3%	4%
網膜色素上皮裂孔	2%	1%	2%	2%
注射部位出血	1%	2%	2%	2%
眼瞼浮腫	1%	2%	2%	3%

角膜浮腫	1%	1%	1%	1%
網膜剥離	<1%	<1%	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。

網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫

以下のデータは、CRVO患者218例に本剤2mgを毎月6ヵ月間投与した2試験（COPERNICUS及びGALILEO）及びBRVO患者91例に本剤2mgを毎月6ヵ月間投与した1試験（VIBRANT）結果を反映したものである[臨床試験(14.2)、(14.3)を参照]。

表2：RVO試験における主な副作用（1%以上）

副作用	CRVO		BRVO	
	EYLEA (N=218)	対照 (N=142)	EYLEA (N=91)	対照 (N=92)
眼痛	13%	5%	4%	5%
結膜出血	12%	11%	20%	4%
眼圧上昇	8%	6%	2%	0%
角膜上皮欠損	5%	4%	2%	0%
硝子体浮遊物	5%	1%	1%	0%
眼球充血	5%	3%	2%	2%
眼の異物感	3%	5%	3%	0%
硝子体剥離	3%	4%	2%	0%
流涙増加	3%	4%	3%	0%
注射部位疼痛	3%	1%	1%	0%
霧視	1%	<1%	1%	1%
眼内炎症	1%	1%	0%	0%
白内障	<1%	1%	5%	0%
眼瞼浮腫	<1%	1%	1%	0%

CRVO患者を対象とした臨床試験において、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、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投与をベースラインから52週目及びベースラインから100週目まで受けたDMEを有する患者578例のデータを反映したものである[臨床試験(14.4)を参照]。

表3：DME試験における主な副作用（1%以上）

副作用	ベースラインから	ベースラインから
-----	----------	----------

	52 週目まで		100 週目まで	
	EYLEA (N=578)	対照 (N=287)	EYLEA (N=578)	対照 (N=287)
結膜出血	28%	17%	31%	21%
眼痛	9%	6%	11%	9%
白内障	8%	9%	19%	17%
硝子体浮遊物	6%	3%	8%	6%
角膜上皮欠損	5%	3%	7%	5%
眼圧上昇	5%	3%	9%	5%
眼充血	5%	6%	5%	6%
硝子体剥離	3%	3%	8%	6%
眼の異物感	3%	3%	3%	3%
流涙増加	3%	2%	4%	2%
霧視	2%	2%	3%	4%
眼内炎症	2%	<1%	3%	1%
注射部位疼痛	2%	<1%	2%	<1%
眼瞼浮腫	<1%	1%	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、網膜剥離、網膜裂孔、角膜浮腫及び注射部位出血が報告されている。

6.2 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、RVO 及び DME を有する患者を対象とした臨床試験において、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 24~100 週目においても同様の割合で抗体が検出された。免疫反応性の有無にかかわらず、患者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

リスク要約

妊婦を対象とした本剤の適切かつよく管理された試験は実施されていない。アフリベルセプトは、ウサギの胎児に有害な影響を与え、外表奇形、内臓奇形、骨格奇形などが認められた。胎児の無毒性量（NOAEL）は確認されなかった。胎児に有害な影響を及ぼすことが示された最低用量では、全身曝露量（遊離アフリベルセプトの AUC に基づく）は、推奨臨床用量での単回硝子体内投与後にヒトで観察された AUC 値の約 6 倍であった [動物のデータ参照]。

動物生殖試験は必ずしもヒトの反応を予測するものではなく、妊婦に投与した場合に本剤が胎児に害を及ぼすかどうかは不明である。アフリベルセプトに対する抗 VEGF 作用機序 [臨床薬理学 (12.1) を参照] に基づき、本剤投与はヒト胎児発生リスクをもたらし可能性がある。妊娠中は、胎児への危険性を上回る有益性がある場合にのみ、本剤の投与を行う。

全ての妊娠は、先天異常、流産、その他有害転機を伴う背景リスクがある。指示された対象集団における重大な先天異常および自然流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における主要な先天異常および流産の推定背景リスクは、それぞれ 2~4% および 15~20% である。

データ

動物のデータ

胎児発生試験(2 試験)において、妊娠したウサギの器官形成期に、アフリベルセプト 3mg/kg 以上を 3 日ごとに静脈内投与、又は 0.1mg/kg 以上を 6 日ごとに皮下投与したとき、胚・胎児毒性が認められた。

胚・胎児への有害作用として着床後損失率の増加、及び(重症)全身浮腫、臍ヘルニア、横隔膜ヘルニア、腹壁破裂、口蓋裂、欠指、腸管閉鎖、二分脊髄、脳髄膜瘤、心臓・主要血管障害などの胎児奇形、さらに骨格奇形(椎骨、胸骨分節及び肋骨の癒合、過剰椎弓及び過剰助骨、不完全骨化)が認められた。これらの試験における母動物に対する無毒性量 (NOAEL) は 3mg/kg であった。ウサギにアフリベルセプトを投与したとき、すべての用量で胎児奇形が認められ、胎児に対する NOAEL は同定されなかった。ウサギで胎児に有害な影響を及ぼすことが示された最低用量 (0.1mg/kg) では、遊離アフリベルセプトの全身曝露 (AUC) は、2mg の硝子体内単回投与後にヒトで観察された全身曝露 (AUC) の約 6 倍であった。

標準物質 ID : 4308227 BLA125387/S056/S-058 ページ 17

8.2 授乳

リスク要約

ヒト母乳中へのアフリベルセプトの移行、授乳中の乳児に対する作用、または乳汁産生/排泄に対する作用に関する情報はない。薬剤の多くがヒト母乳中に排泄され、吸収される可能性があり、乳児の成長および発達に有害であるため、授乳中の本剤投与は推奨されない。

授乳中の発達および健康上の利益は、母親の臨床上的本剤の必要性および本剤の母乳栄養児への潜在的な有害作用とともに考慮されなければならない。

8.3 女性及び男性の生殖能力

避妊

妊娠の可能性のある女性は、初回投与前、治療中、および最終の本剤の硝子体内注射後少なくとも3ヵ月間は有効な避妊法を用いることが推奨されている。

不妊症

ヒトの受胎に対する本剤の影響に関するデータはない。アフリベルセプトをヒトに2mg硝子体内投与した時の全身性吸収率の約1500倍の用量を雌雄のカニクイザルに静脈内投与した場合、生殖能力に有害な影響を及ぼした。無毒性量（NOAEL）は確認されなかった。これらの所見は投与中止後20週以内に回復した〔非臨床毒性学（13.1）を参照〕。

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%（2049/2701例）が65歳以上、約46%（1250/2701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

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（アフリベルセプト）注射は、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、単回硝子体内投与用のガラス製バイアルに充填されている。本剤の硝子体内注射1回の投与量は2mgの水溶液のうち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初めの 1 年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]。

網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫

COPERNICUS、GALILEO 及び VIBRANT 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)、(14.3)を参照]。

糖尿病黄斑浮腫（DME）

VIVID 及び VISTA 試験において、52 及び 100 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(14.4)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、RVO 又は DME を有する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、RVO 又は DME を有する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（C_{max}）に達する。C_{max} 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 RVO 及び DME の臨床試験でも同様の結果が得られた。滲出型 AMD、RVO 又は DME を有する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。

その他

特別な用量調節が必要となる集団（性別、高齢者等）はなかった。

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、遊離アフリベルセプトなしの全身曝露量（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、52 週目までは患者は以下の 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)。プロトコルで指定された訪問期間は、28±3 日ごと、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。2Q8 群及び 2Q4 群で、初年度の 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	ラニビズマブ 0.5 mg Q4	EYLEA 2 mg Q8 ^a	EYLEA 2 mg Q4	ラニビズマブ 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%
最小二乗平均の群間差 ^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 視力表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
最小二乗平均の群間差 ^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

それぞれの試験において、評価可能な有効性のサブグループ結果（年齢、性別、ベースラインの視力）は、集団全体で得られた結果と概ね一致していた。

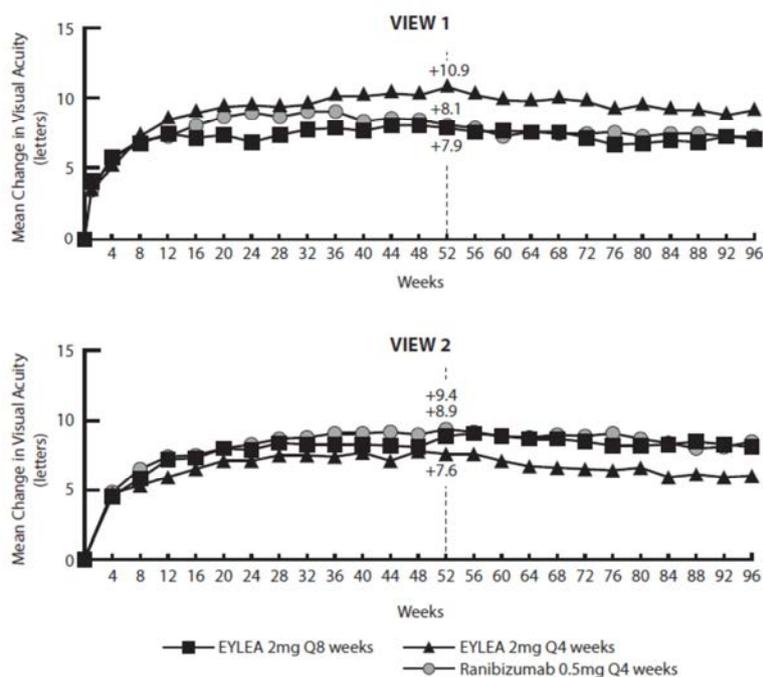


図8：VIEW 1 及び VIEW 2 試験におけるベースラインから 96 週目までの平均視力変化

* 52 週目から 96 週目までの患者の投与間隔は、12 週間の投与レジメンに基づき個別に投与

VIEW1 と VIEW2 の試験期間は 96 週間であるが、52 週目以降は固定された投与スケジュールには従わなかった。52 週目から 96 週目にかけての投与間隔は、12 週間を超えないように改変されたスケジュール（少なくとも 12 週間に一回、もしくは必要な場合は追加投与を行う）で投与されたため、2 年目は、比較できる群が存在しない。

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。プロトコルで指定された訪問期間は、28±7日ごと。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では、対照群と比べ2Q4群の優越性が示された。

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)
ETDRS 視力表による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

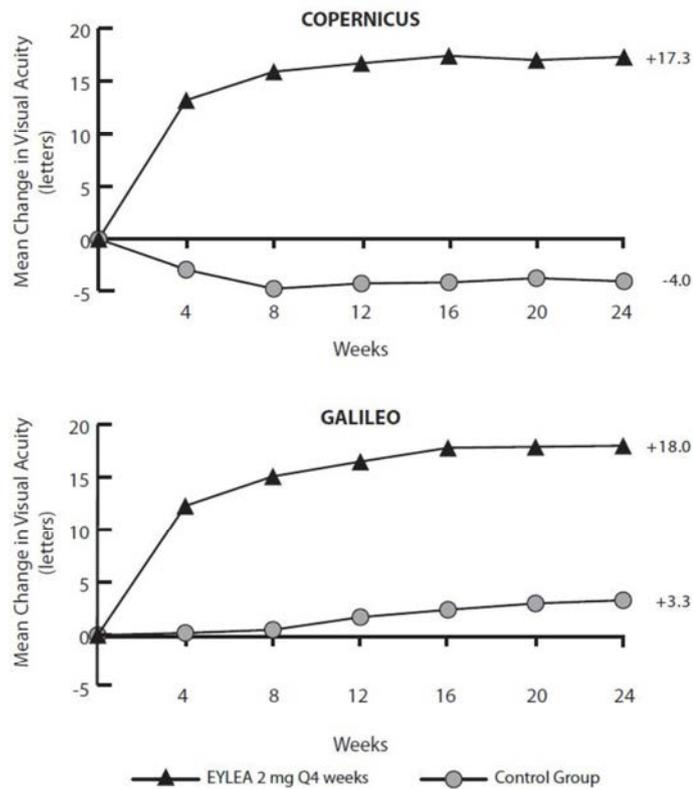


図 9 : COPERNICUS 及び GALILEO 試験におけるベースラインから 24 週目までの ETDRS 視力表による BCVA の平均変化量

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 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫

BRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした無作為化、多施設共同、二重遮蔽、比較対照試験（24 週間）の 1 試験において、本剤の安全性及び有効性を評価した。本試験（VIBRANT）では計 181 例の患者に投与し、本剤の投与を受けた 91 例の有効性を評価した。本試験において、患者は本剤 2 mg 4 週ごと投与（2Q4）又は黄斑レーザー光凝固術（対照群：ベースライン時に黄斑レーザー光凝固術を施行し、その後は必要に応じ施行）のいずれかの群に、1:1 の割合で無作為に割り付けられた。プロトコルで指定された訪問期間は、28±7 日ごと。被験者の年齢は 42~94 歳、平均 65 歳であった。

VIBRANT 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 24 週目に 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では、対照群と比べ 2Q4 群の優越性が示された。

VIBRANT 試験の解析結果を以下の表 6 及び図 10 に示す。

表 6 : VIBRANT 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)

	VIBRANT	
	対照群	EYLEA 2mgQ4
	N=90	N=91
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 (%)	26.7%	52.7%
重み付き群間差 ^{a, b} (95.1%CI)		26.6% ^c (13.0, 40.1)
ETDRS 視力表によるベースラインからの BCVA 平均変化量	6.9 (12.9)	17.0 (11.9)
最小二乗平均の群間差 ^{a, d} (95.1%CI)		10.5% ^c (7.1, 14.0)

a : 本剤 2Q4 群 - 対照群

b : 群間差及び信頼区間 (CI) は、地域 (北米 vs 日本) 及びベースラインにおける BCVA カテゴリー (>20/200 及び ≤20/200) を層とし、Mantel-Haenszel 型の重みを用いて算出

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

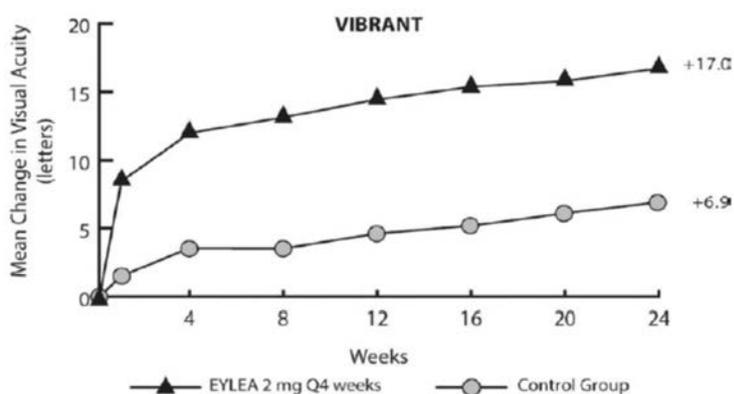


図 10 : VIBRANT 試験におけるベースラインから 24 週目までの ETDRS 視力表による BCVA の平均変化量

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、ベースラインの網膜のかん流状態など) は、集団全体で得られた結果と一致した。

14.4 糖尿病黄斑浮腫（DME）

DME を有する患者を対象とした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。プロトコルで指定された訪問期間は、28±7日ごと。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ヵ月ごとに連続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2mg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平均変化量であった。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有意であった。両試験において、統計学的に有意な最高矯正視力の改善は100週目まで維持された。

VIVID及びVISTA試験の詳細な解析結果を以下の表7及び図11に示す。

表7：VIVID及びVISTA試験における52及び100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 N= 132	EYLEA 2 mg Q8 ^a	EYLEA 2 mg Q4	対照群 N= 154
最大の解析対象集団	N= 135	N= 136	N= 132	N= 151	N= 154	N= 154
52週目における有効性の結果						
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)	
100週目における有効性の結果						
ETDRS視力表による ベースラインからのBCVA平均変化 量 (SD)	9.4 (10.5)	11.4 (11.2)	0.7 (11.8)	11.1 (10.7)	11.5 (13.8)	0.9 (13.9)
最小二乗平均の群間差 ^{b,c} (97.5%CI)	8.2 ^d (5.2, 11.3)	10.7 ^d (7.6, 13.8)		10.1 ^d (7.0, 13.3)	10.6 ^d (7.1, 14.2)	
ベースラインからBCVAで15文字 以上増加した被験者数 (%)	31.1%	38.2%	12.1%	33.1%	38.3%	13.0%

	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
重み付き群間差 ^{c,e} (%) (97.5%CI)	19.0% ^d (8.0, 29.9)	26.1% ^d (14.8, 37.5)		20.1% ^d (9.6, 30.6)	25.8% ^d (15.1, 36.6)	

- 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: 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。

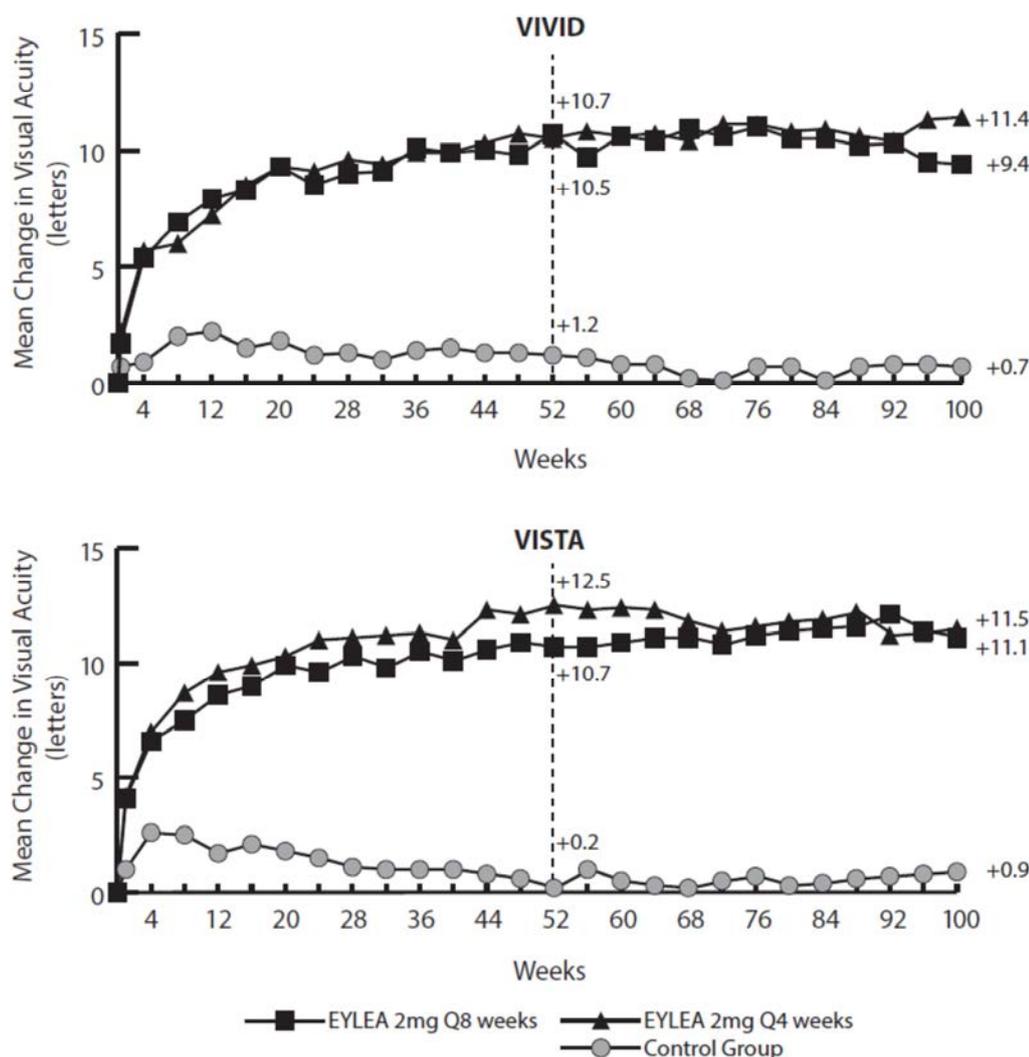


図 11 : VIVID 及び VISTA 試験におけるベースラインから 100 週目までの ETDRS 視力表による BCVA の平均変化量

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。

14.5 DMEを有する患者における糖尿病網膜症（DR）

VIVID及びVISTA試験における有効性の結果はETDRSによる糖尿病網膜症重症度スケール（Diabetic retinopathy severity scale: DRSS）の変化量であった。試験期間中ベースライン時及び以降約6ヵ月ごとにDRSSを評価した[臨床試験(14.4)を参照]。

組み入れられた全被験者はベースライン時にDR及びDMEを有する患者であった。これらの試験に組み入れられた多くの患者（77%）において、DRSSに基づく中等度から重度の非増殖性糖尿病網膜症（NPDR）を有していた。100週目におけるDRSSが2段階以上改善した被験者の割合は、本剤2Q4群及び、2Q8群の両群とも対照群と比較して有意に増加することが示された。

VIVID及びVISTA試験における100週目のDRSSの解析結果を以下の表8に示す。

表8: VIVID及びVISTA試験100週目におけるDRSSが2段階以上改善した被験者の割合（LOCF^a）

	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 ^b	EYLEA 2 mg Q4	対照群	EYLEA 2 mg Q8 ^b	EYLEA 2 mg Q4	対照群
評価可能患者数 ^c	N= 101	N= 97	N= 99	N= 148	N= 153	N= 150
DRSSがベースラインから2段階以上改善した被験者の割合(%)	32 (32%)	27 (28%)	7 (7%)	56 (38%)	58 (38%)	24 (16%)
群間差 ^{d,e} (%) (97.5%CI)	24% ^f (12, 36)	21% ^f (9, 33)		22% ^f (11, 33)	22% ^f (11, 33)	

a: 評価不能なベースライン後のDRSSの値は欠測値として扱い、評価可能な最終値により補完した（ベースライン後の全ての値が欠測又は評価不能の場合はベースライン値により補完）。

b: 最初の5回は4週間ごとの投与

c: 評価可能患者数には、ベースライン時に適切なDRSSデータを有していた全患者が含まれる。

d: 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

e: 本剤群 - 対照群

f: p<0.01（対照群と比較）

ベースラインから100週目までのDRSSが2段階以上改善した被験者の割合における、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(2.6)及び(2.7)]。

NDC 番号種類内容物	種別	内容物
61755-005-02	注射用備品を含むバイアルキット	本剤 2mg/0.05mL 単回使用のガラス製バイアル、 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
61755-005-03	バイアルのみ	本剤 2mg/0.05mL 単回使用のガラス製バイアル 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。

©2018, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

無断複写・転載を禁ずる。

発行日：2018年8月

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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 retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO) (see section 5.1),
- visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section 5.1),
- visual impairment due to myopic choroidal neovascularisation (myopic CNV) (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. The treatment interval is then extended to two months.

Based on the physician's judgement of visual and/or anatomic outcomes, the treatment interval may be maintained at two months or further extended using a treat-and-extend dosing regimen, where injection intervals are increased in 2- or 4-weekly increments to maintain stable visual and/or anatomic

outcomes. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly to a minimum of two months during the first 12 months of treatment.

There is no requirement for monitoring between injections. Based on the physician's judgement the schedule of monitoring visits may be more frequent than the injection visits.

Treatment intervals greater than four months between injections have not been studied (see Section 5.1).

Macular oedema secondary to RVO (branch RVO or central RVO)

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 visual and anatomic outcomes indicate that the patient is not benefiting from continued treatment, Eylea should be discontinued.

Monthly treatment continues until maximum visual acuity is achieved and/or there are no signs of disease activity. Three or more consecutive, monthly injections may be needed.

Treatment may then be continued with a treat-and-extend regimen with gradually increased treatment intervals to maintain stable visual and/or anatomic outcomes, however there are insufficient data to conclude on the length of these intervals. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly.

The monitoring and treatment schedule should be determined by the treating physician based on the individual patient's response.

Monitoring for disease activity may include clinical examination, functional testing or imaging techniques (e.g. optical coherence tomography or fluorescein angiography).

Diabetic macular oedema

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

Eylea treatment is initiated with one injection per month for five 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, and based on visual and/or anatomic outcomes, the treatment interval may be extended, such as with a treat-and-extend dosing regimen, where the treatment intervals are gradually increased to maintain stable visual and/or anatomic outcomes; however there are insufficient data to conclude on the length of these intervals. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly.

The schedule for monitoring should therefore be determined by the treating physician and may be more frequent than the schedule of injections.

If visual and anatomic outcomes indicate that the patient is not benefiting from continued treatment, Eylea should be discontinued.

Myopic choroidal neovascularisation

The recommended dose for Eylea is a single intravitreal injection of 2 mg aflibercept equivalent to 50 microlitres.

Additional doses may be administered if visual and/or anatomic outcomes indicate that the disease persists. Recurrences should be treated as a new manifestation of the disease.

The schedule for monitoring should be determined by the treating physician.

The interval between two doses should not be shorter than one month.

Special populations

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. There is limited experience in patients older than 75 years with DME.

Paediatric population

The safety and efficacy of Eylea have not been established in children and adolescents. There is no relevant use of Eylea in the paediatric population for the indications of wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV.

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. Extraction of multiple doses from a pre-filled syringe may increase the risk of contamination and subsequent infection.

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 before administration, 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

Intravitreal injection-related reactions

Intravitreal injections, including those with Eylea, have been associated with endophthalmitis, intraocular inflammation, rhegmatogenous retinal detachment, retinal tear and iatrogenic traumatic cataract (see section 4.8). Proper aseptic injection techniques must always be used when administering Eylea. In addition, patients should be monitored during the week following the injection to permit early treatment if an infection occurs. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or any of the above mentioned events without delay.

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. There are limited data on safety in the treatment of patients with CRVO, BRVO, DME or myopic CNV with a history of stroke or transient ischaemic attacks or myocardial infarction within the last 6 months. Caution should be exercised when treating such patients.

Other

As with other intravitreal anti-VEGF treatments for AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV the following also applies:

- The safety and efficacy of Eylea therapy administered to both eyes concurrently have not been systematically studied (see section 5.1). If bilateral treatment is performed at the same time this could lead to an increased systemic exposure, which could increase the risk of systemic adverse events.
- Concomitant use of other anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)
There is no data available on the concomitant use of Eylea with other anti-VEGF medicinal products (systemic or ocular).
- 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 ischaemic CRVO and BRVO. In patients presenting with clinical signs of irreversible ischaemic visual function loss, the treatment is not recommended.

Populations with limited data

There is only limited experience in the treatment of subjects with DME due to type I diabetes or in diabetic patients with an HbA1c over 12% or with proliferative diabetic retinopathy.

Eylea has not been studied in patients with active systemic infections or in patients with concurrent eye conditions such as retinal detachment or macular hole. There is also no experience of treatment with Eylea in diabetic patients with uncontrolled hypertension. This lack of information should be considered by the physician when treating such patients.

In myopic CNV there is no experience with Eylea in the treatment of non-Asian patients, patients who have previously undergone treatment for myopic CNV, and patients with extrafoveal lesions.

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.

Breast-feeding

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 breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from Eylea therapy taking into account the benefit of breast-feeding 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 a 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

A total of 3,102 patients constituted the safety population in the eight phase III studies. Among those, 2,501 patients were treated with the recommended dose of 2 mg.

Serious ocular adverse reactions in the study eye related to the injection procedure have occurred in less than 1 in 1,900 intravitreal injections with Eylea and included blindness, endophthalmitis, retinal detachment, cataract traumatic, cataract, vitreous haemorrhage, vitreous detachment, and intraocular pressure increased (see section 4.4).

The most frequently observed adverse reactions (in at least 5% of patients treated with Eylea) were conjunctival haemorrhage (25%), visual acuity reduced (11%), eye pain (10%), cataract (8%), intraocular pressure increased (8%), vitreous detachment (7%), and vitreous floaters (7%).

Tabulated list of adverse reactions

The safety data described below include all adverse reactions from the eight phase III studies in the indications wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV 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 $< 1/1,000$)

Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: All treatment-emergent adverse drug reactions reported in patients in phase III studies (pooled data of the phase III studies for the indications wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV) or during post-marketing surveillance

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

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

** Culture positive and culture negative endophthalmitis

*** During the post-marketing period, reports of hypersensitivity included rash, pruritus, urticaria, and isolated cases of severe anaphylactic/anaphylactoid 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, including stroke and myocardial infarction, following intravitreal use of VEGF inhibitors.

A low incidence rate of arterial thromboembolic events was observed in the Eylea clinical trials in patients with AMD, DME, RVO and myopic CNV. Across indications no notable difference between the groups treated with aflibercept and the respective comparator groups were observed.

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), central retinal thickness [CRT] 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 CRT 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 CRT 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 CRT were generally maintained in the second year of the studies.

The ALTAIR study was conducted in Japanese patients with treatment naïve wet AMD, showing similar outcomes to the VIEW studies using 3 initial monthly Eylea 2 mg injections, followed by one injection after a further 2 months, and then continued with a treat-and-extend regimen with variable treatment intervals (2- week or 4- week adjustments) up to a maximum 16 week interval according to pre-specified criteria. At week 52, there were mean decreases in central retinal thickness (CRT) on OCT of -134.4 and -126.1 microns for the 2-week adjustment group and the 4-week adjustment group, respectively. The proportion of patients without fluid on OCT at week 52 was 68.3% and 69.1% in the 2- and 4-week adjustment groups, respectively.

Macular oedema secondary to CRVO and BRVO

In CRVO and BRVO, 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, increased vascular permeability, retinal oedema, and neovascularisation complications.

In patients treated with 6 consecutive monthly injections of Eylea 2mg, there was a consistent, rapid and robust morphologic response (as measured by improvements in mean CRT) observed. At week 24, the reduction in CRT was statistically superior versus control in all three studies (COPERNICUS in CRVO: -457 vs. -145 microns; GALILEO in CRVO: -449 vs. -169 microns; VIBRANT in BRVO: -280 vs. -128 microns). This decrease from baseline in CRT was maintained to the end of each study, week 100 in COPERNICUS, week 76 in GALILEO, and week 52 in VIBRANT.

Diabetic macular oedema

Diabetic macular oedema is a consequence of diabetic retinopathy and is characterised by increased vasopermeability and damage to the retinal capillaries which may result in loss of visual acuity.

In patients treated with Eylea, the majority of whom were classified as having Type II diabetes, a rapid and robust response in morphology (CRT, DRSS level) was observed.

In the VIVID^{DME} and the VISTA^{DME} studies, a statistically significant greater mean decrease in CRT from baseline to week 52 was observed in patients treated with Eylea than with the laser control, -192.4 and -183.1 microns for the 2Q8 Eylea groups and -66.2 and -73.3 microns for the control groups, respectively. At week 100 the decrease was maintained with -195.8 and -191.1 microns for the 2Q8 Eylea groups and -85.7 and -83.9 microns for the control groups, in the VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies, respectively.

A ≥ 2 step improvement in DRSS was assessed in a pre-specified manner in VIVID^{DME} and VISTA^{DME}. The DRSS score was gradable in 73.7% of the patients in VIVID^{DME} and 98.3% of the patients in VISTA^{DME}. At week 52, 27.7% and 29.1% of the Eylea 2Q8 groups, and 7.5% and 14.3% of the control groups experienced a ≥ 2 step improvement in the DRSS. At week 100, the respective percentages were 32.6% and 37.1% of the Eylea 2Q8 groups and 8.2% and 15.6% of the control groups.

Myopic choroidal neovascularisation

Myopic choroidal neovascularisation (myopic CNV) is a frequent cause of vision loss in adults with pathologic myopia. It develops as a wound healing mechanism consequent to Bruch's membrane ruptures and represents the most vision-threatening event in pathologic myopia.

In patients treated with Eylea in the MYRROR study (one injection given at start of therapy, with additional injections given in case of disease persistence or recurrence), CRT decreased soon after treatment initiation favouring Eylea at week 24 (-79 microns and -4 microns for the Eylea 2 mg treatment group and the control group, respectively), which was maintained through week 48. In addition, the mean CNV lesion size decreased.

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 (VIEW1 and VIEW2) with a total of 2,412 patients treated and evaluable for efficacy (1,817 with Eylea). Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years. In these 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. 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).

In the second year of the studies, patients continued to receive the initially randomised dosage 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, i.e. losing fewer than 15 letters of visual acuity at week 52 from baseline.

In the VIEW1 study, at week 52, 95.1% of patients in the Eylea 2Q8 group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. In the VIEW2 study, at week 52, 95.6% of patients in the Eylea 2Q8 group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. In both studies Eylea 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 Table 2 and Figure 1 below.

Table 2: 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	Week 52	Week 96
Mean number of injections from baseline	7.6	11.2	12.3	16.5
Mean number of injections from Week 52 to 96		4.2		4.7
Proportion of patients with < 15 letters loss from baseline (PPS ^{A)})	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 with ≥ 15 letters gain 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

PPS: Per Protocol Set

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 PPS

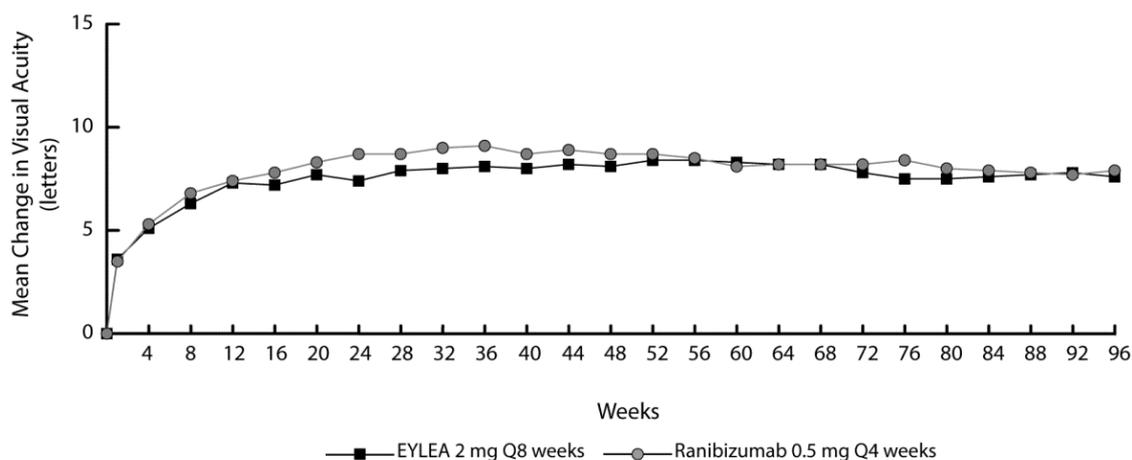
C) The difference is the value of the Eylea group minus the value of the ranibizumab group. A positive value favours Eylea.

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

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



In combined data analysis of VIEW1 and VIEW2, Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) without clinically meaningful differences to ranibizumab. 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).

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

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.

ALTAIR is a multicentre, randomised, open-label study in 247 Japanese patients with treatment naïve wet AMD, designed to assess the efficacy and safety of Eylea following two different adjustment intervals (2- weeks and 4- weeks) of a treat-and-extend dosing regimen.

All patients received monthly doses of Eylea 2 mg for 3 months, followed by one injection after a further 2 month interval. At week 16, patients were randomised 1:1 into two treatment groups: 1) Eylea treat-and-extend with 2-week adjustments and 2) Eylea treat-and-extend with 4-week adjustments. Extension or shortening of the treatment interval was decided based on visual and/or anatomic criteria defined by protocol with a maximum treatment interval of 16 weeks for both groups.

The primary efficacy endpoint was mean change in BCVA from baseline to week 52. The secondary efficacy endpoints were the proportion of patients who did not lose ≥ 15 letters and the proportion of patients who gained at least 15 letters of BCVA from baseline to week 52.

At week 52, patients in the treat-and-extend arm with 2-week adjustments gained a mean of 9.0 letters from baseline as compared to 8.4 letters for those in the 4-week adjustment group [LS mean difference in letters (95% CI): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. The proportion of patients who did not lose ≥ 15 letters in the two treatment arms was similar (96.7% in the 2-week and 95.9% in the 4-week adjustment

groups). The proportion of patients who gained ≥ 15 letters at week 52 was 32.5% in the 2-week adjustment group and 30.9% in the 4-week adjustment group. The proportion of patients who extended their treatment interval to 12 weeks and beyond was 42.3% in the 2-week adjustment group and 49.6% in the 4-week adjustment group. Furthermore, in the 4-week adjustment group 40.7% of patients were extended to 16 week intervals. At the last visit prior to week 52, 56.7% and 57.8% of patients in the 2-week and 4-week adjustment groups, respectively had their next injection scheduled at an interval of 12 weeks or more. Ocular and systemic safety profiles were similar to the safety observed in the pivotal studies VIEW1 and VIEW2.

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 (COPERNICUS and GALILEO) with a total of 358 patients treated and evaluable for efficacy (217 with Eylea). Patient ages ranged from 22 to 89 years with a mean of 64 years. 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. 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 consecutive 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. From this timepoint all patients were treated if pre-specified criteria were met.

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. A secondary efficacy variable was change in visual acuity at week 24 compared to baseline.

The difference between treatment groups was statistically significant in favour of Eylea in both studies. The maximal improvement in visual acuity was achieved at month 3 with subsequent stabilisation of visual acuity and CRT until month 6. The statistically significant difference was maintained through week 52.

Detailed results from the analysis of both studies are shown in Table 3 and Figure 2 below.

Table 3: 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	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Control (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Control ^E (N =73)	Eylea ^F 2 mg (N= 114)	Control ^{E,F} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea ^G 2 mg (N = 103)	Control ^G (N = 68)
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from baseline	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Weighted difference ^{A,B,E} (95% CI) p-value	44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p=0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p=0.0004	
Mean change in BCVA ^C as measured by ETDRS ^C letter score from baseline (SD)	17.3 (12.8)	-4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (17.8)	6.2 (17.7)
Difference in LS mean ^{A,C,D,E} (95% CI) p-value	21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p=0.0070	

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 weeks minus control

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

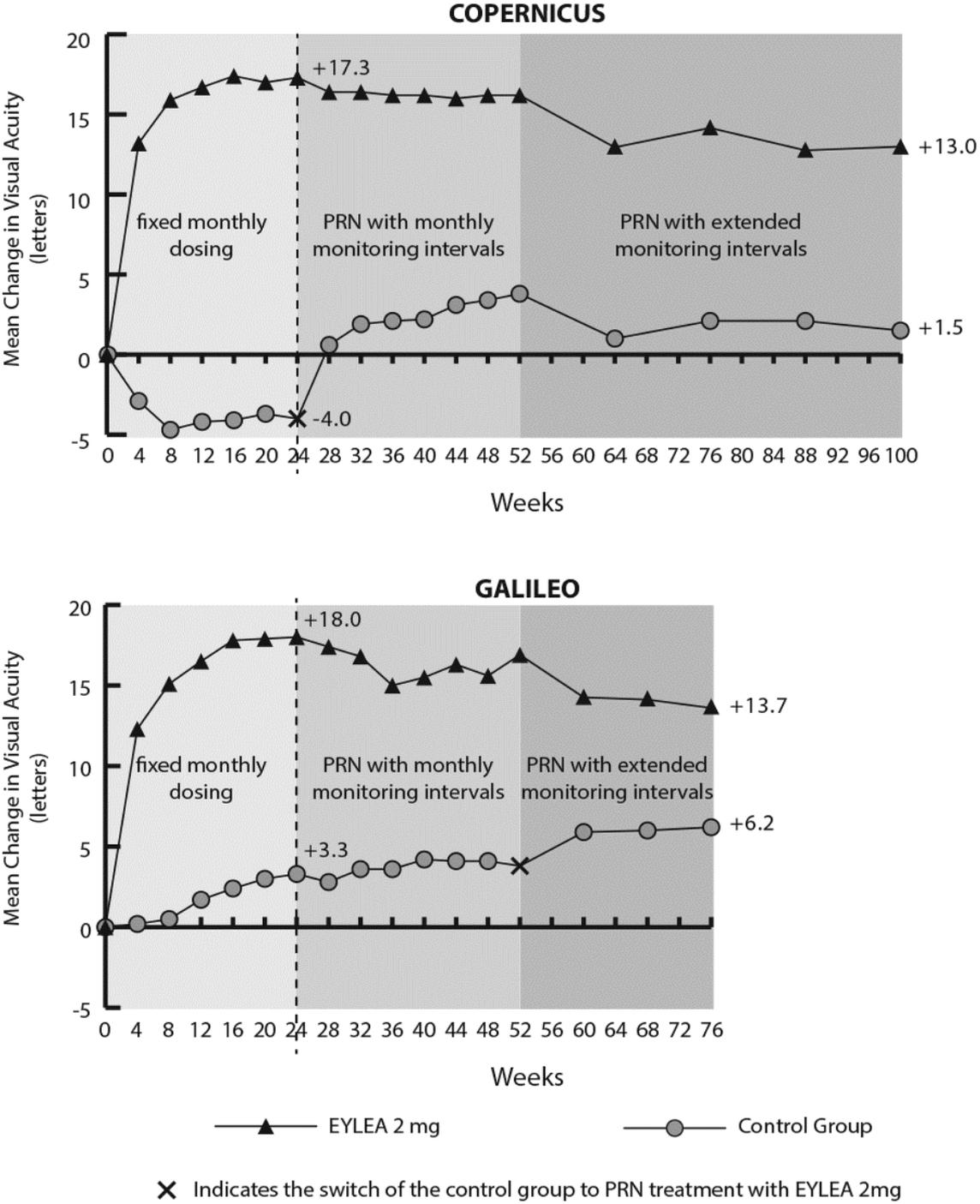
D) LS mean difference and confidence interval based on an ANCOVA model with factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and \leq 20/200)

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; patients had visits every 4 weeks.

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 96; patients had mandatory quarterly visits but may have been seen as frequently as every 4 weeks if necessary.

^{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; patients had mandatory visits every 8 weeks.

Figure 2: Mean Change from Baseline to Week 76/100 in Visual Acuity by Treatment Group for the COPERNICUS and GALILEO Studies (Full Analysis Set)



In GALILEO, 86.4% (n=89) of the Eylea group and 79.4% (n=54) of the sham group had perfused CRVO at baseline. At week 24, this was 91.8% (n=89) in the Eylea group and 85.5% (n=47) in the sham group. These proportions were maintained at week 76, with 84.3% (n=75) in the Eylea group and 84.0% (n=42) in the sham group.

In COPERNICUS, 67.5% (n = 77) of the Eylea group and 68.5% (n = 50) of the sham group had perfused CRVO at baseline. At week 24, this was 87.4% (n = 90) in the Eylea group and 58.6% (n = 34) in the sham group. These proportions were maintained at week 100 with 76.8 % (n = 76) in the Eylea group and 78% (n = 39) in the sham group. Patients in the sham group were eligible to receive Eylea from week 24.

The beneficial effect of Eylea treatment on visual function was similar in the baseline subgroups of perfused and non-perfused patients. Treatment effects in other evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, CRVO duration) in each study were in general consistent with the results in the overall populations.

In combined data analysis of GALILEO and COPERNICUS, 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).

Macular oedema secondary to BRVO

The safety and efficacy of Eylea were assessed in a randomised, multi-centre, double-masked, active-controlled study in patients with macular oedema secondary to BRVO (VIBRANT) which included Hemi-Retinal Vein Occlusion. A total of 181 patients were treated and evaluable for efficacy (91 with Eylea). Patient ages ranged from 42 to 94 years with a mean of 65 years. In the BRVO study, approximately 58% (53/91) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 23% (21/91) were 75 years of age or older. In the study, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either 2 mg Eylea administered every 8 weeks following 6 initial monthly injections or laser photocoagulation administered at baseline (laser control group). Patients in the laser control group could receive additional laser photocoagulation (called 'rescue laser treatment') beginning at week 12 with a minimum interval of 12 weeks. Based on pre-specified criteria, patients in the laser group could receive rescue treatment with Eylea 2mg from week 24, administered every 4 weeks for 3 months followed by every 8 weeks.

In the VIBRANT study, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA at week 24 compared to baseline and the Eylea group was superior to laser control.

A secondary efficacy endpoint was change in visual acuity at week 24 compared to baseline, which was statistically significant in favour of Eylea in the VIBRANT study. The course of visual improvement was rapid and peaked at 3 months with maintenance of the effect until month 12. In the laser group 67 patients received rescue treatment with Eylea beginning at week 24 (Active Control/ Eylea 2mg group), which resulted in improvement of visual acuity by about 5 letters from week 24 to 52.

Detailed results from the analysis of the VIBRANT study are shown in Table 4 and Figure 3 below.

Table 4: Efficacy outcomes at week 24 and week 52 (Full Analysis Set with LOCF) in VIBRANT study

Efficacy Outcomes	VIBRANT			
	24 Weeks		52 Weeks	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Active Control (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Active Control (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from Baseline (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Weighted Difference ^{A,B)} (%) (95% CI) p-value	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Difference in LS mean ^{A,C)} (95% CI) p-value	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 weeks minus Laser Control

B) Difference and 95% CI are calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for region (North America vs. Japan) and baseline BCVA category ($> 20/200$ and $\leq 20/200$)

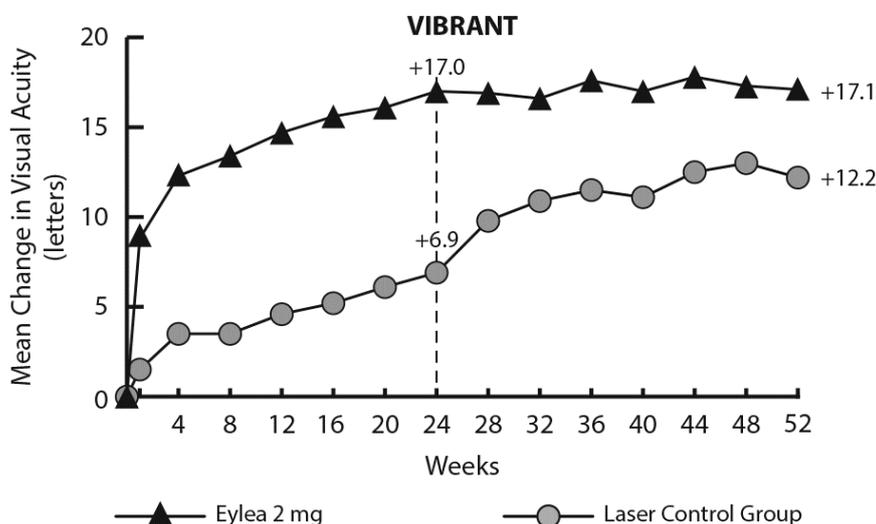
C) LS mean difference and 95% CI based on an ANCOVA model with treatment group, baseline BCVA category ($> 20/200$ and $\leq 20/200$) and region (North America vs. Japan) as fixed effects, and baseline BCVA as covariate.

D) From week 24 on the treatment interval in the Eylea treatment group was extended for all subjects from 4 weeks to 8 weeks through week 48.

E) Beginning at week 24 subjects in the Laser Group could receive rescue treatment with Eylea, if they met at least one pre-specified eligibility criterion. A total of 67 subjects in this group received Eylea rescue treatment. The fixed regimen for Eylea rescue was three times Eylea 2mg every 4 weeks followed by injections every 8 weeks.

F) Nominal p-value

Figure 3: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 52 in VIBRANT Study



At baseline, the proportion of perfused patients in the Eylea and laser groups was 60% and 68%, respectively. At week 24 these proportions were 80% and 67%, respectively. In the Eylea group the proportion of perfused patients was maintained through week 52. In the laser group, where patients were eligible for rescue treatment with Eylea from week 24, the proportion of perfused patients increased to 78% by week 52.

Diabetic macular oedema

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, active-controlled studies in patients with DME (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). A total of 862 patients were treated and evaluable for efficacy, 576 with Eylea. Patient ages ranged from 23 to 87 years with a mean of 63 years. In the DME studies, approximately 47% (268/576) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 9% (52/576) were 75 years of age or older. The majority of patients in both studies had Type II diabetes.

In both studies, 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 (active control).

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 control group could receive Eylea.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in BCVA at week 52 and both Eylea 2Q8 and Eylea 2Q4 groups demonstrated statistical significance and were superior to the control group. This benefit was maintained through week 100.

Detailed results from the analysis of the VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies are shown in Table 5 and Figure 4 below.

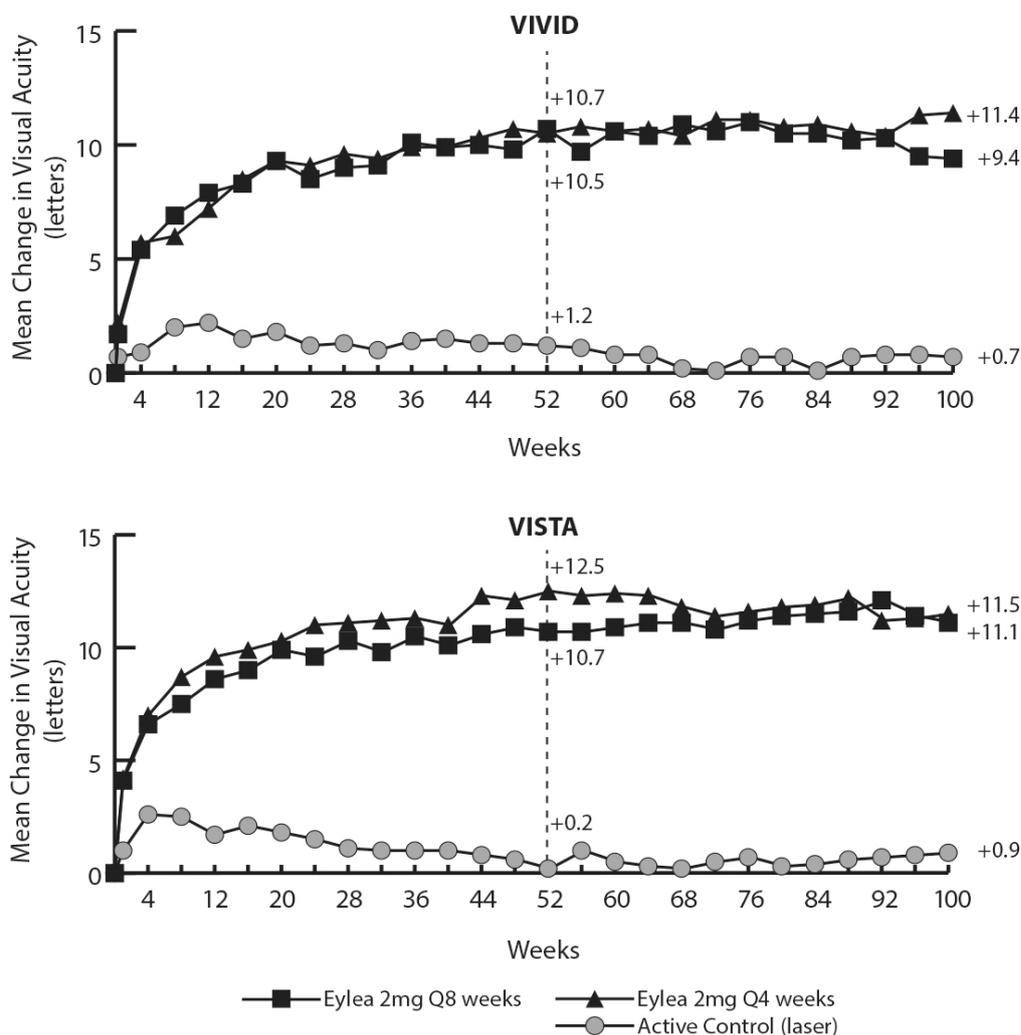
Table 5: Efficacy outcomes at week 52 and week 100 (Full Analysis Set with LOCF) in VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies

Efficacy Outcomes	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 Weeks			100 Weeks			52 Weeks			100 Weeks		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2mg Q4 (N=136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Active Control (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Active Control (laser) (N = 154)
Mean change in BCVA as measured by ETDRS ^E letter score from Baseline	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Difference in LS mean ^{B,C,E} (97.5% CI)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from Baseline	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
Adjusted Difference ^{D,C,E} (97.5% CI)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

^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, region (Europe/Australia vs. Japan) had been included as factor for VIVID^{DME}, and history of MI and/or CVA as a factor for VISTA^{DME}
- ^C Difference is Eylea group minus active control (laser) group
- ^D Difference with confidence interval (CI) and statistical test is calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by region (Europe/Australia vs. Japan) for VIVID^{DME} and medical history of MI or CVA for VISTA^{DME}
- ^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
LS: Least square means derived from ANCOVA
CI: Confidence interval

Figure 4: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 100 in VIVID^{DME} and VISTA^{DME} Studies



Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., age, gender, race, baseline HbA1c, baseline visual acuity, prior anti-VEGF therapy) in each study and in the combined analysis were generally consistent with the results in the overall populations.

In the VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies, 36 (9%) and 197 (43%) patients received prior anti-VEGF therapy, respectively, with a 3-month or longer washout period. Treatment effects in the subgroup of patients who had previously been treated with a VEGF inhibitor were similar to those seen in patients who were VEGF inhibitor naïve.

Patients with bilateral disease were eligible to receive anti-VEGF treatment in their fellow eye if assessed necessary by the physician. In the VISTA^{DME} study, 217 (70.7%) of Eylea patients received bilateral Eylea injections until week100; in the VIVID^{DME} study, 97 (35.8%) of Eylea patients received a different anti-VEGF treatment in their fellow eye.

An independent comparative trial (DRCR.net Protocol T) utilised a dosing regimen based on strict OCT and vision re-treatment criteria. In the aflibercept treatment group (n = 224) at week 52, this treatment regimen resulted in patients receiving a mean of 9.2 injections, which is similar to the administered number of doses in the Eylea 2Q8 group in VIVID^{DME} and VISTA^{DME}, while overall

efficacy of the aflibercept treatment group in Protocol T was comparable to the Eylea 2Q8 group in VIVID^{DME} and VISTA^{DME}. A 13.3 mean letter gain with 42% of patients gaining at least 15 letters in vision from baseline was observed in Protocol T. Ocular and systemic safety profiles (including ATEs) were similar to VIVID^{DME} and VISTA^{DME}.

Myopic choroidal neovascularisation

The safety and efficacy of Eylea were assessed in a randomised, multi-centre, double-masked, sham-controlled study in treatment-naïve, Asian patients with myopic CNV. A total of 121 patients were treated and evaluable for efficacy (90 with Eylea). Patient ages ranged from 27 to 83 years with a mean of 58 years. In the myopic CNV study, approximately 36% (33/91) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 10% (9/91) were 75 years of age or older.

Patients were randomly assigned in a 3:1 ratio to receive either 2 mg Eylea intravitreally or sham injections administered once at study start with additional injections given monthly in case of disease persistence or recurrence until week 24, when the primary endpoint was assessed. At week 24, patients initially randomised to sham were eligible to receive the first dose of Eylea. Following this, patients in both groups continued to be eligible for additional injections in case of disease persistence or recurrence.

The difference between treatment groups was statistically significant in favour of Eylea for the primary endpoint (change in BCVA) and confirmatory secondary efficacy endpoint (proportion of patients who gained 15 letters in BCVA) at week 24 compared to baseline. Differences for both endpoints were maintained through week 48.

Detailed results from the analysis of the MYRROR study are shown in Table 6 and Figure 5 below.

Table 6: Efficacy outcomes at week 24 (primary analysis) and week 48 in MYRROR study (Full Analysis Set with LOCF^{A)})

Efficacy Outcomes	MYRROR			
	24 Weeks		48 Weeks	
	Eylea 2mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2mg (N = 31)
Mean change in BCVA ^{B)} as measured by ETDRS letter score from baseline (SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
Difference in LS mean ^{C,D,E)} (95% CI)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from baseline	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Weighted difference ^{D,F)} (95% CI)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: Standard Deviation

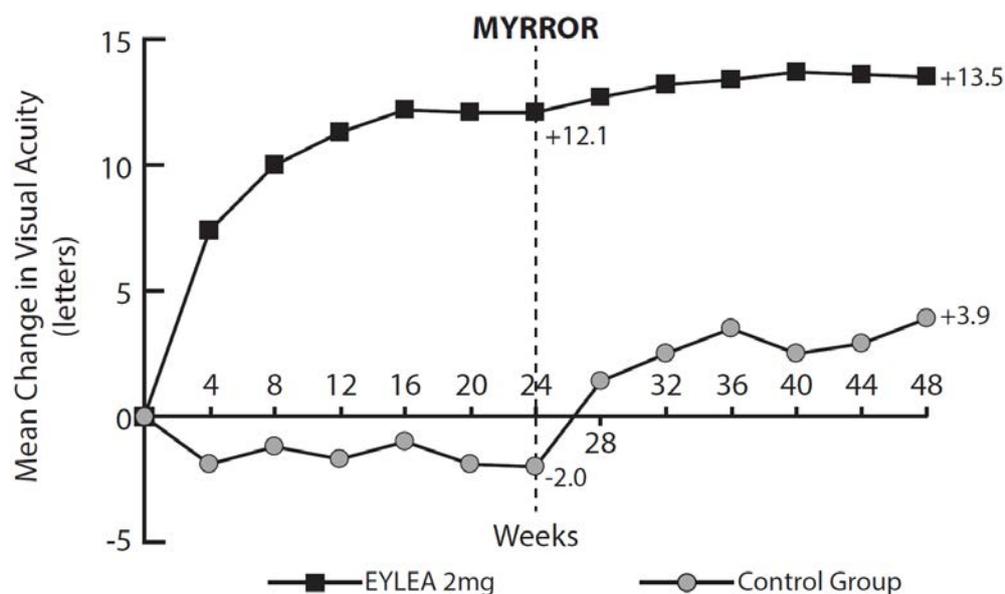
C) LS mean: Least square means derived from ANCOVA model

D) CI: Confidence Interval

E) LS mean difference and 95% CI based on an ANCOVA model with treatment group and country (country designations) as fixed effects, and baseline BCVA as covariant.

F) Difference and 95% CI are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for country (country designations)

Figure 5: Mean Change from Baseline to Week 48 in Visual Acuity by Treatment Group for the MYRROR Study (Full Analysis Set, LOCF)



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, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV populations (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 neovascular wet AMD 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.

In pharmacokinetic sub-studies in patients with CRVO, BRVO, DME or myopic CNV mean C_{max} of free aflibercept in plasma were similar with values in the range of 0.03 to 0.05 microgram/ml and individual values not exceeding 0.14 microgram/ml. Thereafter, plasma concentrations of free aflibercept declined to values below or close to the lower limit of quantitation generally within one week; undetectable concentrations were reached before the next administration after 4 weeks in all patients.

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, in patients with DME in the VIVID^{DME} study, and in patients with myopic CNV in the MYRROR 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-foetal 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 stored 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 in one eye only.

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

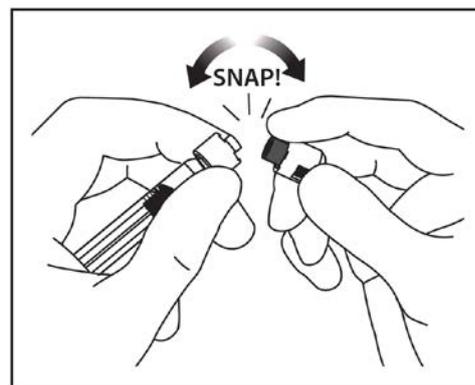
Since the pre-filled syringe contains more volume (90 microlitres) than the recommended dose (50 microlitres), a part of the volume contained in the syringe has to be discarded prior to the administration.

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.

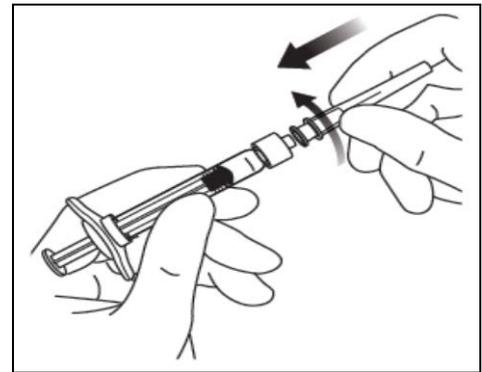
Instructions for use of pre-filled syringe:

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: You should snap off (do not turn or twist) the syringe cap.

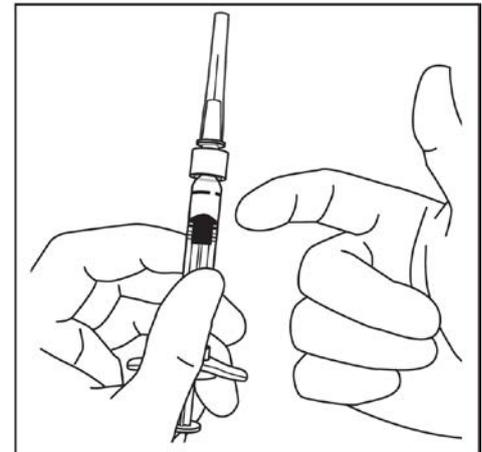


4. To avoid compromising the sterility of the product, do not pull back on the plunger.

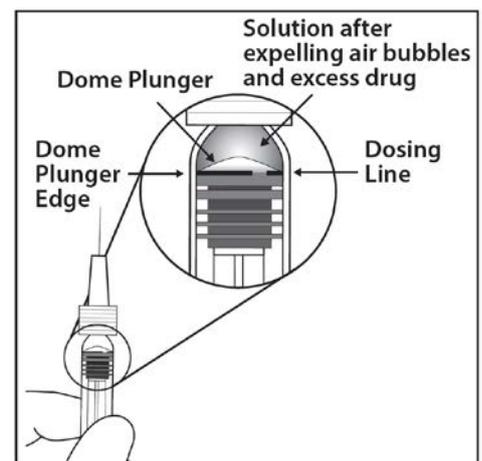
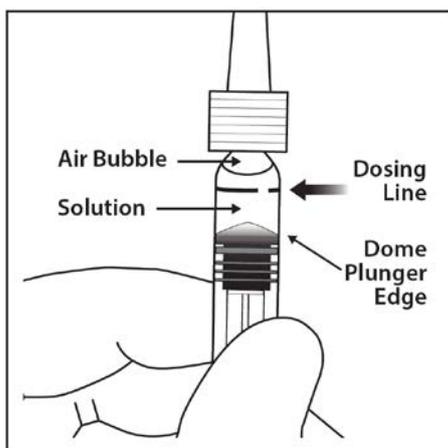
5. Using aseptic technique, firmly twist the injection needle onto the Luer-lock syringe tip.



6. 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.



7. Eliminate all bubbles and expel excess medicinal product by slowly depressing the plunger to align the cylindrical base of the dome plunger with the black dosing line on the syringe (equivalent to 50 microlitres).



8. The pre-filled syringe is for single use only. Extraction of multiple doses from a pre-filled syringe may increase the risk of contamination and subsequent infection. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
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

Date of latest renewal: 13 July 2017

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>.

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 retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO) (see section 5.1),
- visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section 5.1),
- visual impairment due to myopic choroidal neovascularisation (myopic CNV) (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. The treatment interval is then extended to two months.

Based on the physician's judgement of visual and/or anatomic outcomes, the treatment interval may be maintained at two months or further extended using a treat-and-extend dosing regimen, where injection intervals are increased in 2- or 4-weekly increments to maintain stable visual and/or

anatomic outcomes.. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly to a minimum of two months during the first 12 months of treatment.

There is no requirement for monitoring between injections. Based on the physician's judgement the schedule of monitoring visits may be more frequent than the injection visits..

Treatment intervals greater than four months between injections have not been studied (see Section 5.1).

Macular oedema secondary to RVO (branch RVO or central RVO)

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 visual and anatomic outcomes indicate that the patient is not benefiting from continued treatment, Eylea should be discontinued.

Monthly treatment continues until maximum visual acuity is achieved and/or there are no signs of disease activity. Three or more consecutive, monthly injections may be needed.

Treatment may then be continued with a treat-and-extend regimen with gradually increased treatment intervals to maintain stable visual and/or anatomic outcomes, however there are insufficient data to conclude on the length of these intervals. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly.

The monitoring and treatment schedule should be determined by the treating physician based on the individual patient's response.

Monitoring for disease activity may include clinical examination, functional testing or imaging techniques (e.g. optical coherence tomography or fluorescein angiography).

Diabetic macular oedema

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

Eylea treatment is initiated with one injection per month for five 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, and based on visual and/or anatomic outcomes, the treatment interval may be extended, such as with a treat-and-extend dosing regimen, where the treatment intervals are gradually increased to maintain stable visual and/or anatomic outcomes; however there are insufficient data to conclude on the length of these intervals. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly.

The schedule for monitoring should therefore be determined by the treating physician and may be more frequent than the schedule of injections.

If visual and anatomic outcomes indicate that the patient is not benefiting from continued treatment, Eylea should be discontinued.

Myopic choroidal neovascularisation

The recommended dose for Eylea is a single intravitreal injection of 2 mg aflibercept equivalent to 50 microlitres.

Additional doses may be administered if visual and/or anatomic outcomes indicate that the disease persists. Recurrences should be treated as a new manifestation of the disease.

The schedule for monitoring should be determined by the treating physician.

The interval between two doses should not be shorter than one month.

Special populations

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. There is limited experience in patients older than 75 years with DME.

Paediatric population

The safety and efficacy of Eylea have not been established in children and adolescents. There is no relevant use of Eylea in the paediatric population for the indications of wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV.

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. Extraction of multiple doses from a single vial may increase the risk of contamination and subsequent infection.

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 of the vial 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 before administration, 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

Intravitreal injection-related reactions

Intravitreal injections, including those with Eylea, have been associated with endophthalmitis, intraocular inflammation, rhegmatogenous retinal detachment, retinal tear and iatrogenic traumatic cataract (see section 4.8). Proper aseptic injection techniques must always be used when administering Eylea. In addition, patients should be monitored during the week following the injection to permit early treatment if an infection occurs. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or any of the above mentioned events without delay.

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. There are limited data on safety in the treatment of patients with CRVO, BRVO, DME or myopic CNV with a history of stroke or transient ischaemic attacks or myocardial infarction within the last 6 months. Caution should be exercised when treating such patients.

Other

As with other intravitreal anti-VEGF treatments for AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV the following also applies:

- The safety and efficacy of Eylea therapy administered to both eyes concurrently have not been systematically studied (see section 5.1). If bilateral treatment is performed at the same time this could lead to an increased systemic exposure, which could increase the risk of systemic adverse events.
- Concomitant use of other anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)
- There is no data available on the concomitant use of Eylea with other anti-VEGF medicinal products (systemic or ocular).
- 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 ischaemic CRVO and BRVO. In patients presenting with clinical signs of irreversible ischaemic visual function loss, the treatment is not recommended.

Populations with limited data

There is only limited experience in the treatment of subjects with DME due to type I diabetes or in diabetic patients with an HbA1c over 12% or with proliferative diabetic retinopathy.

Eylea has not been studied in patients with active systemic infections or in patients with concurrent eye conditions such as retinal detachment or macular hole. There is also no experience of treatment with Eylea in diabetic patients with uncontrolled hypertension. This lack of information should be considered by the physician when treating such patients.

In myopic CNV there is no experience with Eylea in the treatment of non-Asian patients, patients who have previously undergone treatment for myopic CNV, and patients with extrafoveal lesions.

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.

Breast-feeding

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 breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from Eylea therapy taking into account the benefit of breast-feeding 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 a 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

A total of 3,102 patients constituted the safety population in the eight phase III studies. Among those, 2,501 patients were treated with the recommended dose of 2 mg.

Serious ocular adverse reactions in the study eye related to the injection procedure have occurred in less than 1 in 1,900 intravitreal injections with Eylea and included blindness, endophthalmitis, retinal detachment, cataract traumatic, cataract, vitreous haemorrhage, vitreous detachment, and intraocular pressure increased (see section 4.4).

The most frequently observed adverse reactions (in at least 5% of patients treated with Eylea) were conjunctival haemorrhage (25%), visual acuity reduced (11%), eye pain (10%), cataract (8%), intraocular pressure increased (8%), vitreous detachment (7%), and vitreous floaters (7%).

Tabulated list of adverse reactions

The safety data described below include all adverse reactions from the eight phase III studies in the indications wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV 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 $< 1/1,000$)

Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: All treatment-emergent adverse drug reactions reported in patients in phase III studies (pooled data of the phase III studies for the indications wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV) or during post-marketing surveillance

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

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

** Culture positive and culture negative endophthalmitis

*** During the post-marketing period, reports of hypersensitivity included rash, pruritus, urticaria, and isolated cases of severe anaphylactic/anaphylactoid 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, including stroke and myocardial infarction, following intravitreal use of VEGF inhibitors.

A low incidence rate of arterial thromboembolic events was observed in the Eylea clinical trials in patients with AMD, DME, RVO and myopic CNV. Across indications no notable difference between the groups treated with aflibercept and the respective comparator groups were observed.

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), central retinal thickness [CRT] 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 CRT 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 CRT 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 CRT were generally maintained in the second year of the studies.

The ALTAIR study was conducted in Japanese patients with treatment naïve wet AMD, showing similar outcomes to the VIEW studies using 3 initial monthly Eylea 2 mg injections, followed by one injection after a further 2 months, and then continued with a treat-and-extend regimen with variable treatment intervals (2-week or 4-week adjustments) up to a maximum 16 week interval according to pre-specified criteria. At week 52, there were mean decreases in central retinal thickness (CRT) on OCT of -134.4 and -126.1 microns for the 2-week adjustment group and the 4-week adjustment group, respectively. The proportion of patients without fluid on OCT at week 52 was 68.3% and 69.1% in the 2- and 4-week adjustment groups, respectively.

Macular oedema secondary to CRVO and BRVO

In CRVO and BRVO, 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, increased vascular permeability, retinal oedema, and neovascularisation complications.

In patients treated with 6 consecutive monthly injections of Eylea 2mg, there was a consistent, rapid and robust morphologic response (as measured by improvements in mean CRT) observed. At week 24, the reduction in CRT was statistically superior versus control in all three studies (COPERNICUS in CRVO: -457 vs. -145 microns; GALILEO in CRVO: -449 vs. -169 microns; VIBRANT in BRVO: -280 vs. -128 microns). This decrease from baseline in CRT was maintained to the end of each study, week 100 in COPERNICUS, week 76 in GALILEO, and week 52 in VIBRANT.

Diabetic macular oedema

Diabetic macular oedema is a consequence of diabetic retinopathy and is characterised by increased vasopermeability and damage to the retinal capillaries which may result in loss of visual acuity.

In patients treated with Eylea, the majority of whom were classified as having Type II diabetes, a rapid and robust response in morphology (CRT, DRSS level) was observed.

In the VIVID^{DME} and the VISTA^{DME} studies, a statistically significant greater mean decrease in CRT from baseline to week 52 was observed in patients treated with Eylea than with the laser control, -192.4 and -183.1 microns for the 2Q8 Eylea groups and -66.2 and -73.3 microns for the control groups, respectively. At week 100 the decrease was maintained with -195.8 and -191.1 microns for the 2Q8 Eylea groups and -85.7 and -83.9 microns for the control groups, in the VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies, respectively.

A ≥ 2 step improvement in DRSS was assessed in a pre-specified manner in VIVID^{DME} and VISTA^{DME}. The DRSS score was gradable in 73.7% of the patients in VIVID^{DME} and 98.3% of the patients in VISTA^{DME}. At week 52, 27.7% and 29.1% of the Eylea 2Q8 groups, and 7.5% and 14.3% of the control groups experienced a ≥ 2 step improvement in the DRSS. At week 100, the respective percentages were 32.6% and 37.1% of the Eylea 2Q8 groups and 8.2% and 15.6% of the control

groups.

Myopic choroidal neovascularisation

Myopic choroidal neovascularisation (myopic CNV) is a frequent cause of vision loss in adults with pathologic myopia. It develops as a wound healing mechanism consequent to Bruch's membrane ruptures and represents the most vision-threatening event in pathologic myopia.

In patients treated with Eylea in the MYRROR study (one injection given at start of therapy, with additional injections given in case of disease persistence or recurrence), CRT decreased soon after treatment initiation favouring Eylea at week 24 (-79 microns and -4 microns for the Eylea 2 mg treatment group and the control group, respectively), which was maintained through week 48. In addition, the mean CNV lesion size decreased.

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 (VIEW1 and VIEW2) with a total of 2,412 patients treated and evaluable for efficacy (1,817 with Eylea). Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years. In these 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. 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).

In the second year of the studies, patients continued to receive the initially randomised dosage 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, i.e. losing fewer than 15 letters of visual acuity at week 52 from baseline.

In the VIEW1 study, at week 52, 95.1% of patients in the Eylea 2Q8 group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. In the VIEW2 study, at week 52, 95.6% of patients in the Eylea 2Q8 group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. In both studies Eylea 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 Table 2 and Figure 1 below.

Table 2: 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	Week 52	Week 96
Mean number of injections from baseline	7.6	11.2	12.3	16.5
Mean number of injections from Week 52 to 96		4.2		4.7
Proportion of patients with < 15 letters loss from baseline (PPS ^{A)})	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 with ≥ 15 letters gain 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

PPS: Per Protocol Set

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 PPS

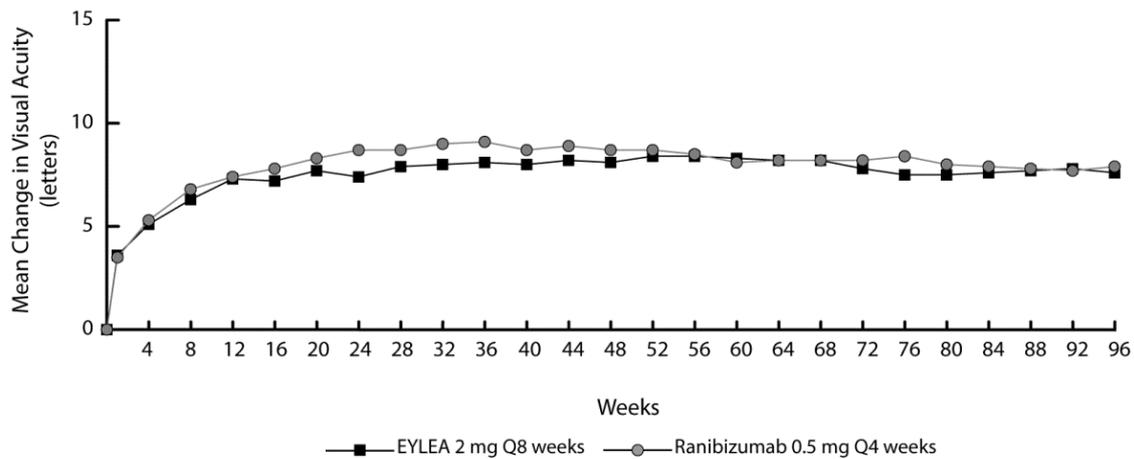
C) The difference is the value of the Eylea group minus the value of the ranibizumab group. A positive value favours Eylea.

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

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



In combined data analysis of VIEW1 and VIEW2 Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) without clinically meaningful differences to ranibizumab. 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).

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

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.

ALTAIR is a multicentre, randomised, open-label study in 247 Japanese patients with treatment naïve wet AMD, designed to assess the efficacy and safety of Eylea following two different adjustment intervals (2-weeks and 4-weeks) of a treat-and-extend dosing regimen.

All patients received monthly doses of Eylea 2 mg for 3 months, followed by one injection after a further 2 month interval. At week 16, patients were randomised 1:1 into two treatment groups: 1) Eylea treat-and-extend with 2-week adjustments and 2) Eylea treat-and-extend with 4-week adjustments. Extension or shortening of the treatment interval was decided based on visual and/or anatomic criteria defined by protocol with a maximum treatment interval of 16 weeks for both groups.

The primary efficacy endpoint was mean change in BCVA from baseline to week 52. The secondary efficacy endpoints were the proportion of patients who did not lose ≥ 15 letters and the proportion of patients who gained at least 15 letters of BCVA from baseline to week 52.

At week 52, patients in the treat-and-extend arm with 2-week adjustments gained a mean of 9.0 letters from baseline as compared to 8.4 letters for those in the 4-week adjustment group [LS mean difference in letters (95% CI): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. The proportion of patients who did not lose ≥ 15 letters in the two treatment arms was similar (96.7% in the 2-week and 95.9% in the 4-week adjustment groups). The proportion of patients who gained ≥ 15 letters at week 52 was 32.5% in the 2-week adjustment group and 30.9% in the 4-week adjustment group. The proportion of patients who extended their treatment interval to 12 weeks and beyond was 42.3% in the 2-week adjustment group and 49.6% in the 4-week adjustment group. Furthermore, in the 4-week adjustment group 40.7% of patients were extended to 16 week intervals. At the last visit prior to week 52, 56.7% and 57.8% of patients in the 2-week and 4-week adjustment groups, respectively had their next injection scheduled at an interval of 12 weeks or more. Ocular and systemic safety profiles were similar to the safety observed in the pivotal studies VIEW1 and VIEW2.

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 (COPERNICUS and GALILEO) with a total of 358 patients treated and evaluable for efficacy (217 with Eylea). Patient ages ranged from 22 to 89 years with a mean of 64 years. 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. 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 consecutive 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. From this timepoint all patients were treated if pre-specified criteria were met.

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. A secondary efficacy variable was change in visual acuity at week 24 compared to baseline.

The difference between treatment groups was statistically significant in favour of Eylea in both studies. The maximal improvement in visual acuity was achieved at month 3 with subsequent stabilisation of visual acuity and CRT until month 6. The statistically significant difference was maintained through week 52.

Detailed results from the analysis of both studies are shown in Table 3 and Figure 2 below.

Table 3: 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	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Control (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Control ^{E)} (N =73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N= 114)	Control ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Control ^{G)} (N = 68)
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from baseline	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Weighted difference ^{A,B,E)} (95% CI) p-value	44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p=0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p=0.0004	
Mean change in BCVA ^{C)} as measured by ETDRS ^{C)} letter score from baseline (SD)	17.3 (12.8)	-4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (17.8)	6.2 (17.7)
Difference in LS mean ^{A,C,D,E)} (95% CI) p-value	21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p=0.0070	

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 weeks minus control

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

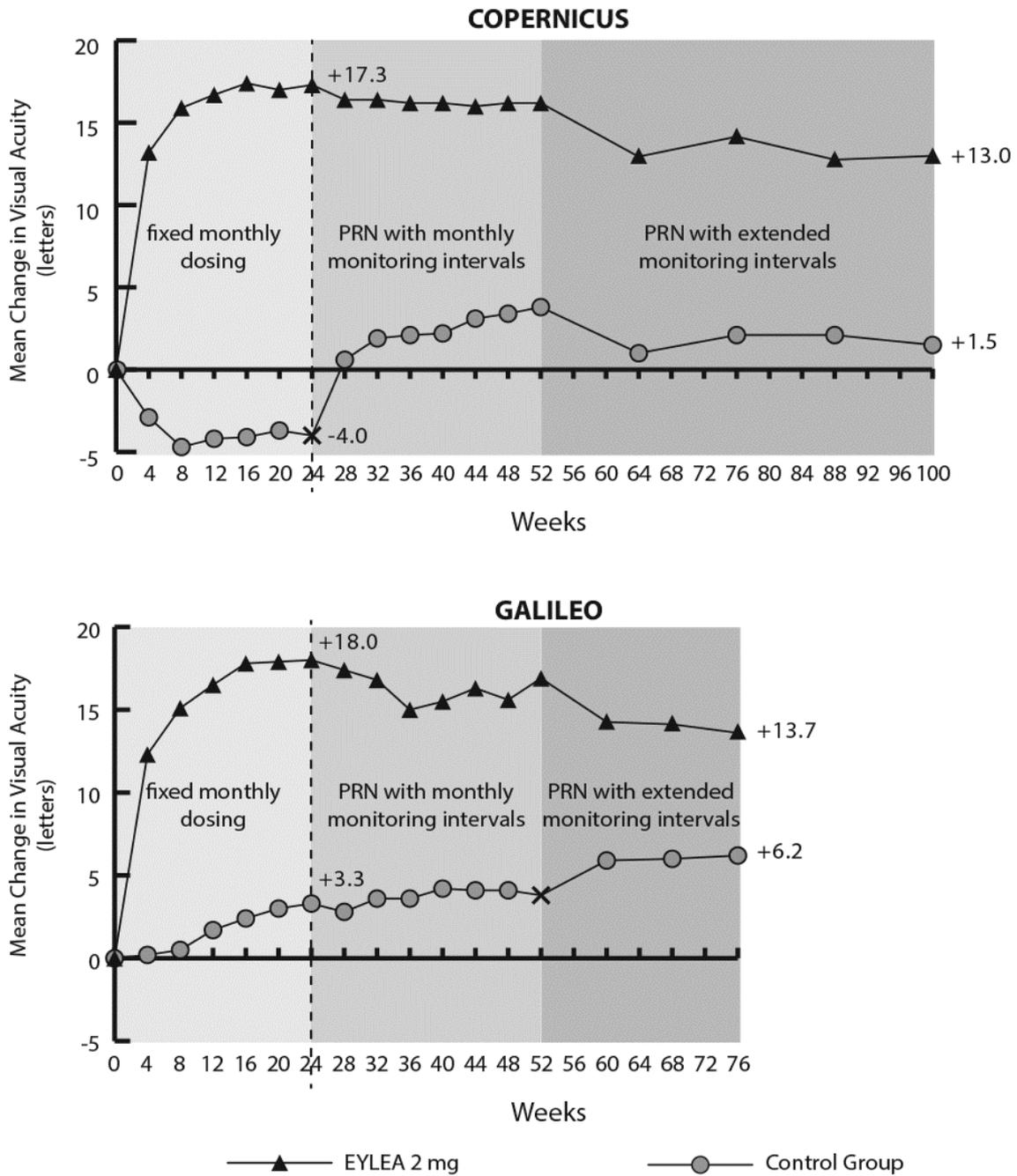
D) LS mean difference and confidence interval based on an ANCOVA model with factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category (> 20/200 and \leq 20/200)

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; patients had visits every 4 weeks.

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 96; patients had mandatory quarterly visits but may have been seen as frequently as every 4 weeks if necessary.

^{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; patients had mandatory visits every 8 weeks.

Figure 2: Mean Change from Baseline to Week 76/100 in Visual Acuity by Treatment Group for the COPERNICUS and GALILEO Studies (Full Analysis Set)



In GALILEO, 86.4% (n=89) of the Eylea group and 79.4% (n=54) of the sham group had perfused CRVO at baseline. At week 24, this was 91.8% (n=89) in the Eylea group and 85.5% (n=47) in the sham group. These proportions were maintained at week 76, with 84.3% (n=75) in the Eylea group and 84.0% (n=42) in the sham group.

In COPERNICUS, 67.5% (n = 77) of the Eylea group and 68.5% (n = 50) of the sham group had perfused CRVO at baseline. At week 24, this was 87.4% (n = 90) in the Eylea group and 58.6% (n = 34) in the sham group. These proportions were maintained at week 100 with 76.8% (n = 76) in the Eylea group and 78% (n = 39) in the sham group. Patients in the sham group were eligible to receive Eylea from week 24.

The beneficial effect of Eylea treatment on visual function was similar in the baseline subgroups of perfused and non-perfused patients. Treatment effects in other evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, CRVO duration) in each study were in general consistent with the results in the overall populations.

In combined data analysis of GALILEO and COPERNICUS, 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).

Macular oedema secondary to BRVO

The safety and efficacy of Eylea were assessed in a randomised, multi-centre, double-masked, active-controlled study in patients with macular oedema secondary to BRVO (VIBRANT) which included Hemi-Retinal Vein Occlusion. A total of 181 patients were treated and evaluable for efficacy (91 with Eylea). Patient ages ranged from 42 to 94 years with a mean of 65 years. In the BRVO study, approximately 58% (53/91) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 23% (21/91) were 75 years of age or older. In the study, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either 2 mg Eylea administered every 8 weeks following 6 initial monthly injections or laser photocoagulation administered at baseline (laser control group). Patients in the laser control group could receive additional laser photocoagulation (called 'rescue laser treatment') beginning at week 12 with a minimum interval of 12 weeks. Based on pre-specified criteria, patients in the laser group could receive rescue treatment with Eylea 2mg from week 24, administered every 4 weeks for 3 months followed by every 8 weeks.

In the VIBRANT study, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA at week 24 compared to baseline and the Eylea group was superior to laser control.

A secondary efficacy endpoint was change in visual acuity at week 24 compared to baseline, which was statistically significant in favour of Eylea in the VIBRANT study. The course of visual improvement was rapid and peaked at 3 months with maintenance of the effect until month 12.

In the laser group 67 patients received rescue treatment with Eylea beginning at week 24 (Active Control/ Eylea 2mg group), which resulted in improvement of visual acuity by about 5 letters from week 24 to 52.

Detailed results from the analysis of the VIBRANT study are shown in Table 4 and Figure 3 below.

Table 4: Efficacy outcomes at week 24 and week 52 (Full Analysis Set with LOCF) in VIBRANT study

Efficacy Outcomes	VIBRANT			
	24 Weeks		52 Weeks	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Active Control (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Active Control (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from Baseline (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Weighted Difference ^{A,B)} (%) (95% CI) p-value	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Difference in LS mean ^{A,C)} (95% CI) p-value	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

^{A)} Difference is Eylea 2 mg Q4 weeks minus Laser Control

^{B)} Difference and 95% CI are calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted for region (North America vs. Japan) and baseline BCVA category (> 20/200 and \leq 20/200)

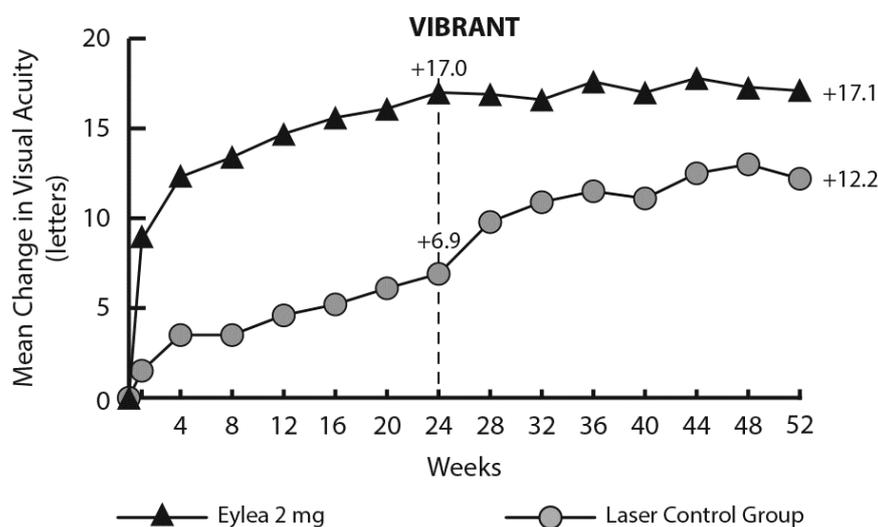
^{C)} LS mean difference and 95% CI based on an ANCOVA model with treatment group, baseline BCVA category (> 20/200 and \leq 20/200) and region (North America vs. Japan) as fixed effects, and baseline BCVA as covariate.

^{D)} From week 24 on the treatment interval in the Eylea treatment group was extended for all subjects from 4 weeks to 8 weeks through week 48.

^{E)} Beginning at week 24 subjects in the Laser Group could receive rescue treatment with Eylea, if they met at least one pre-specified eligibility criterion. At total of 67 subjects in this group received Eylea rescue treatment. The fixed regimen for Eylea rescue was three times Eylea 2mg every 4 weeks followed by injections every 8 weeks.

^{F)} Nominal p-value

Figure 3: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 52 in VIBRANT Study



At baseline, the proportion of perfused patients in the Eylea and laser groups was 60% and 68%, respectively. At week 24 these proportions were 80% and 67%, respectively. In the Eylea group the proportion of perfused patients was maintained through week 52. In the laser group, where patients were eligible for rescue treatment with Eylea from week 24, the proportion of perfused patients increased to 78% by week 52.

Diabetic macular oedema

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, active-controlled studies in patients with DME (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). A total of 862 patients were treated and evaluable for efficacy, 576 with Eylea. Patient ages ranged from 23 to 87 years with a mean of 63 years. In the DME studies, approximately 47% (268/576) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 9% (52/576) were 75 years of age or older. The majority of patients in both studies had Type II diabetes.

In both studies, 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 (active control).

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 control group could receive Eylea.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in BCVA at week 52 and both Eylea 2Q8 and Eylea 2Q4 groups demonstrated statistical significance and were superior to the control group. This benefit was maintained through week 100.

Detailed results from the analysis of the VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies are shown in Table 5 and Figure 4 below.

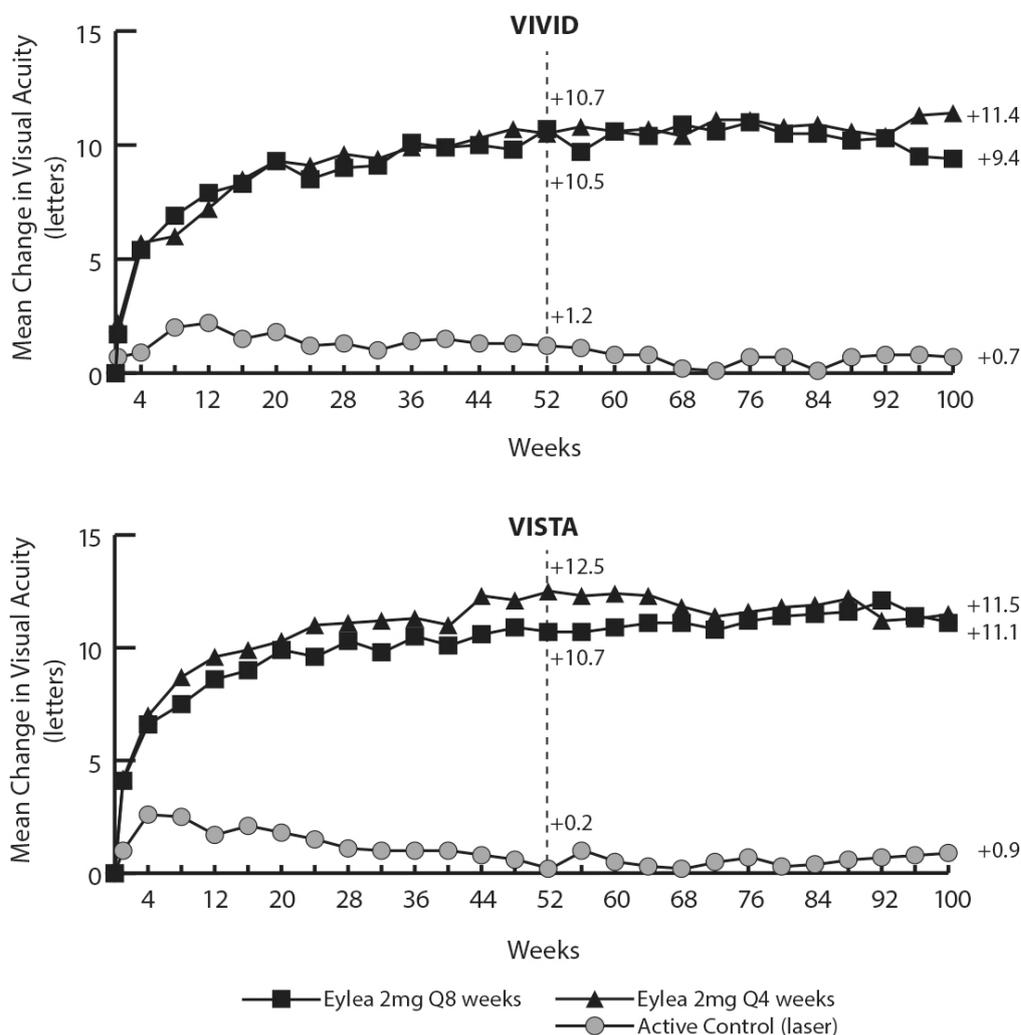
Table 5: Efficacy outcomes at week 52 and week 100 (Full Analysis Set with LOCF) in VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies

Efficacy Outcomes	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 Weeks			100 Weeks			52 Weeks			100 Weeks		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2mg Q4 (N=136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Active Control (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Active Control (laser) (N = 154)
Mean change in BCVA as measured by ETDRS ^E letter score from Baseline	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Difference in LS mean ^{B,C,E} (97.5% CI)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from Baseline	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
Adjusted Difference ^{D,C,E} (97.5% CI)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

^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, region (Europe/Australia vs. Japan) had been included as factor for VIVID^{DME}, and history of MI and/or CVA as a factor for VISTA^{DME}.
- ^C Difference is Eylea group minus active control (laser) group
- ^D Difference with confidence interval (CI) and statistical test is calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by region (Europe/Australia vs. Japan) for VIVID^{DME} and medical history of MI or CVA for VISTA^{DME}
- ^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
LS: Least square means derived from ANCOVA
CI: Confidence interval

Figure 4: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 100 in VIVID^{DME} and VISTA^{DME} Studies



Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., age, gender, race, baseline HbA1c, baseline visual acuity, prior anti-VEGF therapy) in each study and in the combined analysis were generally consistent with the results in the overall populations.

In the VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies, 36 (9%) and 197 (43%) patients received prior anti-VEGF therapy, respectively, with a 3-month or longer washout period. Treatment effects in the subgroup of patients who had previously been treated with a VEGF inhibitor were similar to those seen in patients who were VEGF inhibitor naïve.

Patients with bilateral disease were eligible to receive anti-VEGF treatment in their fellow eye if assessed necessary by the physician. In the VISTA^{DME} study, 217 (70.7%) of Eylea patients received bilateral Eylea injections until week100; in the VIVID^{DME} study, 97 (35.8%) of Eylea patients received a different anti-VEGF treatment in their fellow eye.

An independent comparative trial (DRCR.net Protocol T) utilised a dosing regimen based on strict OCT and vision re-treatment criteria. In the aflibercept treatment group (n = 224) at week 52, this treatment regimen resulted in patients receiving a mean of 9.2 injections, which is similar to the administered number of doses in the Eylea 2Q8 group in VIVID^{DME} and VISTA^{DME}, while overall efficacy of the aflibercept treatment group in Protocol T was comparable to the Eylea 2Q8 group in VIVID^{DME} and VISTA^{DME}. A 13.3 mean letter gain with 42% of patients gaining at least 15 letters in

vision from baseline was observed in Protocol T. Ocular and systemic safety profiles (including ATEs) were similar to VIVID^{DME} and VISTA^{DME}.

Myopic choroidal neovascularisation

The safety and efficacy of Eylea were assessed in a randomised, multi-centre, double-masked, sham-controlled study in treatment-naïve, Asian patients with myopic CNV. A total of 121 patients were treated and evaluable for efficacy (90 with Eylea). Patient ages ranged from 27 to 83 years with a mean of 58 years. In the myopic CNV study, approximately 36% (33/91) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 10% (9/91) were 75 years of age or older.

Patients were randomly assigned in a 3:1 ratio to receive either 2 mg Eylea intravitreally or sham injections administered once at study start with additional injections given monthly in case of disease persistence or recurrence until week 24, when the primary endpoint was assessed. At week 24, patients initially randomised to sham were eligible to receive the first dose of Eylea. Following this, patients in both groups continued to be eligible for additional injections in case of disease persistence or recurrence.

The difference between treatment groups was statistically significant in favour of Eylea for the primary endpoint (change in BCVA) and confirmatory secondary efficacy endpoint (proportion of patients who gained 15 letters in BCVA) at week 24 compared to baseline. Differences for both endpoints were maintained through week 48.

Detailed results from the analysis of the MYRROR study are shown in Table 6 and Figure 5 below.

Table 6: Efficacy outcomes at week 24 (primary analysis) and week 48 in MYRROR study (Full Analysis Set with LOCF^{A)})

Efficacy Outcomes	MYRROR			
	24 Weeks		48 Weeks	
	Eylea 2mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2mg (N = 31)
Mean change in BCVA ^{B)} as measured by ETDRS letter score from baseline (SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
Difference in LS mean ^{C,D,E)} (95% CI)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
Proportion of patients with ≥15 letters gain from baseline	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Weighted difference ^{D, F)} (95% CI)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: Standard Deviation

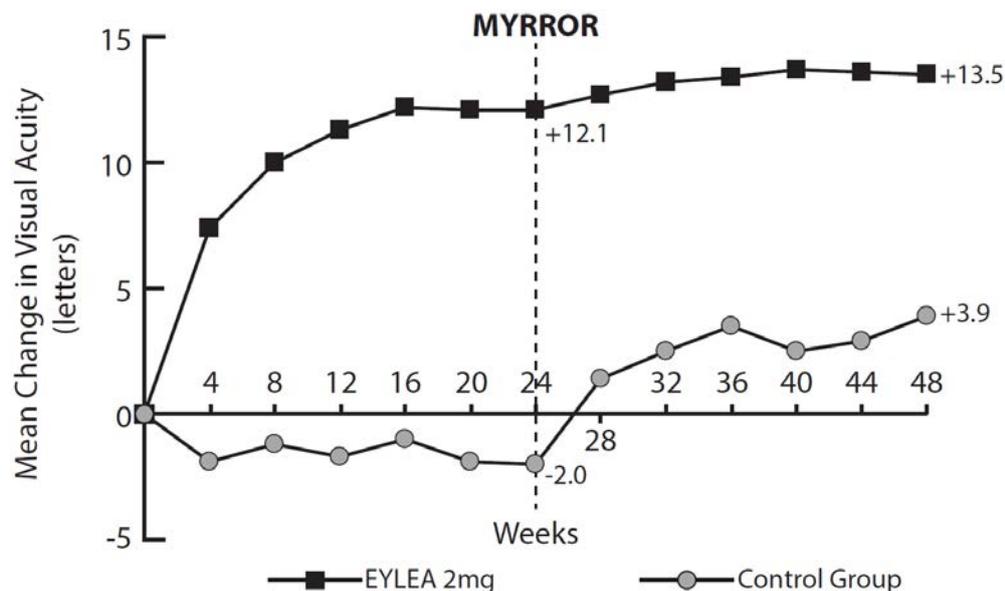
^{C)} LS mean: Least square means derived from ANCOVA model

^{D)} CI: Confidence Interval

^{E)} LS mean difference and 95% CI based on an ANCOVA model with treatment group and country (country designations) as fixed effects, and baseline BCVA as covariant.

^{F)} Difference and 95% CI are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for country (country designations)

Figure 5: Mean Change from Baseline to Week 48 in Visual Acuity by Treatment Group for the MYRROR Study (Full Analysis Set, LOCF)



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, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV populations (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 neovascular wet AMD 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.

In pharmacokinetic sub-studies in patients with CRVO, BRVO, DME or myopic CNV mean C_{max} of free aflibercept in plasma were similar with values in the range of 0.03 to 0.05 microgram/ml and individual values not exceeding 0.14 microgram/ml. Thereafter, plasma concentrations of free aflibercept declined to values below or close to the lower limit of quantitation generally within one week; undetectable concentrations were reached before the next administration after 4 weeks in all patients.

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, in patients with DME in the VIVID^{DME} study, and in patients with myopic CNV in the MYRROR 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-foetal 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 stored 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 in one eye 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.

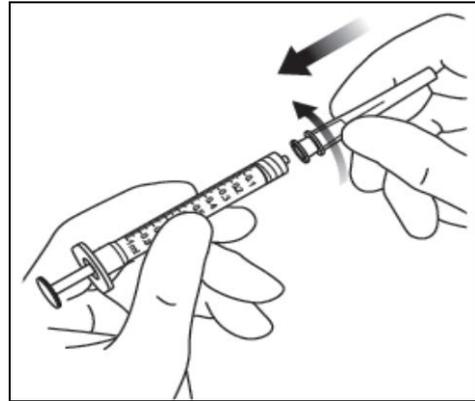
For the intravitreal injection, a 30 G x ½ inch injection needle should be used.

Instructions for use of vial:

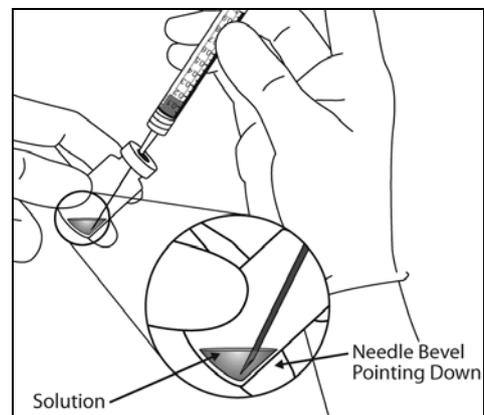
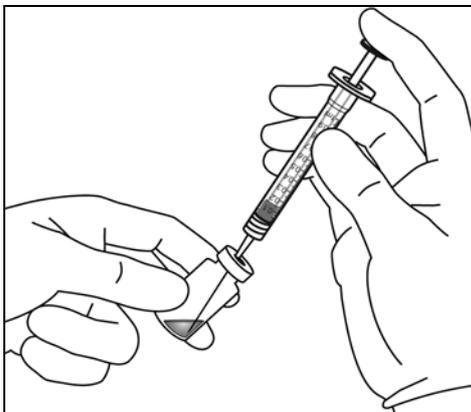
1. Remove the plastic cap and disinfect the outer part of the rubber stopper of the vial.



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



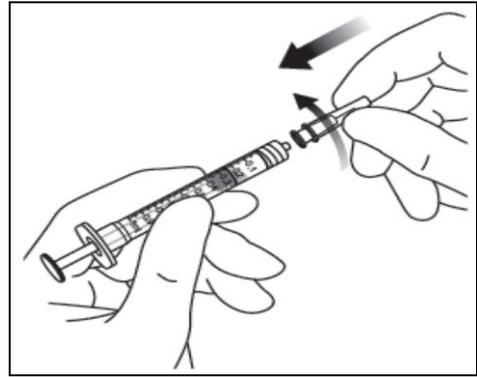
3. Push the filter needle into the centre of the vial stopper until the needle is completely inserted into the vial and the tip touches the bottom or bottom edge of the vial.
4. Using aseptic technique withdraw all of the Eylea vial contents into the syringe, keeping the vial in an upright position, 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.



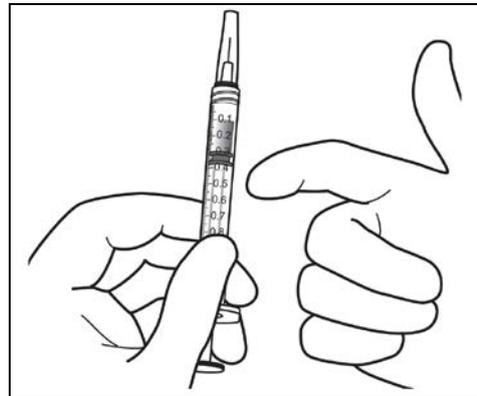
5. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.

6. Remove the filter needle and properly dispose of it.
Note: Filter needle is not to be used for intravitreal injection.

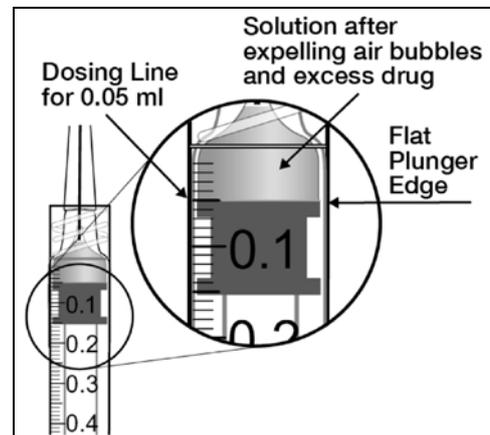
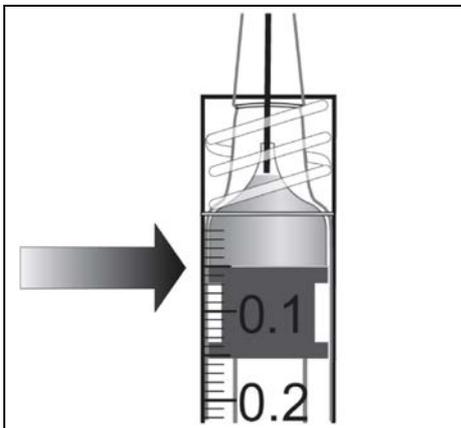
7. Using aseptic technique, firmly twist a 30 G x ½ inch injection needle onto the Luer-lock syringe tip.



8. 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.



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



10. The vial is for single use only. Extraction of multiple doses from a single vial may increase the risk of contamination and subsequent infection.
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
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

Date of latest renewal: 13 July 2017

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

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）
- 網膜静脈閉塞症（RVO）[網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は網膜中心静脈閉塞症（CRVO）]に伴う黄斑浮腫による視力障害（5.1項参照）
- 糖尿病黄斑浮腫（DME）による視力障害（5.1項参照）
- 病的近視における脈絡膜新生血管（PMにおけるCNV）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（注射液として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、投与間隔を2ヵ月まで延長することができる。

視力及び（又は）形態学的検査結果による担当医師の判断に基づいて、投与間隔は2ヵ月を維持されるか、もしくは「**treat and extend**」レジメン（2週間もしくは4週間ごとに投与間隔を延長しながら安定した視力、及び（又は）安定した形態学的状態を維持するレジメン）を

利用して投与間隔を延長することができる。悪化した場合は、最初の治療の12ヵ月内に、状況に応じて投与間隔を2ヵ月を最短として短縮する。それぞれの投与の間にモニタリングは不要である。担当医師の判断により、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。4ヵ月を超える投与間隔のものは、臨床試験での経験がない。(5.1項参照)

RVO [(BRVO) 又は (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 (注射液として50 μ L) である。初回投与後は1ヵ月ごとに1回投与し、それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。視力及び形態学的検査結果から、投与継続の有益性が認められない場合は投与を中止すること。

1ヵ月ごとの投与は、最高視力が得られる及び (又は) 疾患の活動性の兆候が認められなくなるまで継続する。1ヵ月に1回の本剤投与が3回以上必要とされることがある。

その後、安定した視力及び (又は) 安定した形態学的状態を維持しながら徐々に投与間隔を延長する「*treat and extend*」レジメンにより投与を継続することができるが、投与間隔を結論づける十分なデータは得られていない。視力及び (又は) 形態学的検査結果が悪化した場合には、その都度、投与間隔を短くすること。

担当医師が個々の患者の反応に応じて、モニタリング及び投与のスケジュールを決めること。

疾患活動性の観察には、臨床検査、機能的検査又は撮像法 [例：光干渉断層撮影 (OCT)、蛍光眼底造影検査 (FA)] などが含まれる。

DME

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

月1回、連続5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。

最初の12ヵ月間の治療後は、視力及び (又は) 形態学的検査結果に応じて「*treat and extend*」レジメンを利用して、投与間隔を延長することができる。しかしながら、投与間隔の長さを結論づける十分なデータはなく、悪化した場合は、状況に応じて投与間隔を短縮する。

担当医師がモニタリングのスケジュールを決めること。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。

視力及び形態学的検査の結果から、投与継続の有益性が認められない場合は投与を中止すること。

病的近視における脈絡膜新生血管 (PMにおけるCNV)

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして硝子体内投与1回2mg (注射液として50 μ L) である。

視力及び (又は) 形態学的検査結果から疾患が持続していると認められた場合は、追加投与を行うことができる。再発した場合は、新たに発症したものとして治療を行うこと。

担当医師がモニタリングのスケジュールを決めること。

投与間隔は、1ヵ月より短縮されない。

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。75歳を超えるDME患者での経験は限られている。

小児集団

小児及び若年者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。滲出型AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV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。

プレフィルドシリンジは、それぞれ1回（片眼）の投与にのみ使用すること。1本のプレフィルドシリンジの複数回投与は、汚染やその後の感染のリスクを高める。

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し。

注射後、未使用の注射液は廃棄すること。

投与前の製品の取り扱いについては、6.6項を参照すること。

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

硝子体内注射関連事象

本剤の投与を含め、硝子体内注射による眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障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。また、感染症が認められた場合、早期治療が行えるよう、投与直後の週は患者の経過を観察すること。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。

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。脳卒中、一過性脳虚血発作又は心筋梗塞の既往歴のあるCRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV患者の治療における直近6ヵ月以内の安全性データは限られている。これらの患者に対する本剤での治療には注意が必要である。

その他

AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV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（5.1項参照）。両眼同時治療を行った場合、全身曝露量が高くなり、全身性の有害事象のリスクが増すことがある。
- ・ 他の抗VEGF [血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF)] との併用療法
本剤と他の抗VEGF薬（全身又は眼内）との併用療法に関するデータは得られていない。
- ・ 滲出型AMDに対する抗VEGF治療を行った場合、網膜色素上皮裂孔の発現に伴うリスク因子。広範囲にわたる網膜色素上皮剥離を含む。本剤による治療を開始する場合、これらの網膜色素上皮裂孔に関するリスク要因を有する患者には注意すること。
- ・ 裂孔原性網膜剥離、並びにステージ3又は4の黄斑円孔を有する患者には、治療を行わないこと。
- ・ 網膜裂孔を生じた場合は投与を中止し、裂孔が十分に治癒するまでは治療を再開しないこと。
- ・ 以下の場合には投与を中止し、少なくとも次回の治療予定日までは治療を再開しないこと。
 - ・ 最高矯正視力（BCVA）で、前回の評価から30文字以上の視力低下

- ・ 中心窩下を含む網膜下出血、又は出血範囲が総病変面積の50%以上
- ・ 眼内手術を行った場合又は行う予定がある場合には、手術日の前後28日以内に投与を行わないこと。
- ・ 妊婦に対しては、本剤の潜在的有益性が胎児への潜在的リスクを上回る場合を除き、使用しないこと。
- ・ 妊娠可能な女性は、本剤での治療中及び本剤の硝子体内最終投与から3か月間は、適切に避妊すること。（4.6項参照）
- ・ 虚血性CRVO及びBRVO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。

使用経験が限られている患者集団

1型糖尿病によるDME、HbA1c値が12%超又は増殖性糖尿病網膜症を伴う糖尿病患者における本剤の使用経験は限られている。

本剤は、活動性の全身感染症又は網膜剥離や黄斑円孔などの眼疾患を伴う患者を対象とした臨床試験は行われていない。また、コントロール不良の高血圧患者における本剤使用経験もない。これらの患者に対する治療では、医師は情報が不足していることについて考慮すること。

PMにおけるCNVについては、非アジア人患者、PMにおけるCNVの治療歴を有する患者、及び中心窩外に病変を有する患者における本剤の使用経験はない。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は行われていない。

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

4.6 生殖能力、妊婦及び授乳婦

妊娠可能な女性

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

妊婦

アフリベルセプトの妊婦への投与に関するデータはない。

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

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

授乳婦

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

授乳婦への本剤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

8つの第III相臨床試験において、安全性解析対象集団計3,102例のうち、2,501例が本剤の推奨用量である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眼の副作用の発現は、投与回数1,900回に対して1件未満で、失明、眼内炎、網膜剥離、外傷性白内障、白内障、硝子体出血、硝子体剥離及び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（25%）、視力低下（11%）、眼痛（10%）、白内障（8%）、眼圧上昇（8%）、硝子体剥離（7%）及び硝子体浮遊物（7%）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、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNVを適応症とした8つの第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）

発現頻度別の各グループの副作用は、重症度の高い順に記載した。

表1：第III相臨床試験（滲出型AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNVの第III相臨床試験での統合解析）又は市販後調査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	視力低下 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、 皮質白内障、 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、 硝子体剥離 注射部位疼痛、 眼の異物感、	眼内炎**）、 網膜剥離、 網膜裂孔、 虹彩炎、 ブドウ膜炎、 虹彩毛様体炎、 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、 角膜浮腫	失明、 外傷性白内障、 硝子体炎、 前房蓄膿

		流涙増加、 眼瞼浮腫、 注射部位出血、 点状角膜炎、 結膜充血 眼充血		
--	--	--	--	--

*) 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

****) 市販後調査実施中の過敏症には、発疹、そう痒、蕁麻疹、まれな症例として重症アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を含む

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脳卒中や心筋梗塞などの動脈血栓塞栓症が発現するリスクが理論上ある。

滲出型AMD、DME、RVO及びPMにおけるCNV患者に本剤を投与した臨床試験において、動脈血栓塞栓症の発現率は低かった。これらの適応症において、本剤群及び各対照群間で顕著な差は認められなかった。

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 PIGF 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 (PIGF) 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、PIGF 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。PIGF 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)、投与開始直後に中心網膜厚[CRT]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CRT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CRT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CRT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CRT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CRTの減少は試験2年目においても概ね維持された。

一度も治療されていない滲出型AMD日本人患者でALTAIR試験を実施した。最初の3ヵ月間は本剤2mgを毎月投与後、その2ヵ月後にも1回投与した。その後は事前に規定した基準により、2週間もしくは4週間ごとに投与間隔を調整し、最大で16週間の間隔調整を行う「**treat and extend**」レジメンを行うことにより、VIEW 1試験と同様の結果が得られた。52週目では、2週間又は4週間の投与間隔グループにおけるOCT測定による平均CRTの減少がそれぞれ、-134.4及び-126.1ミクロンであった。52週目におけるOCT測定で滲出液の認められない患者の割合は、2週間又は4週間の投与間隔グループでそれぞれ68.3及び69.1%であった。

CRVO及びBRVOに伴う黄斑浮腫

CRVO及びBRVO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、血液網膜関門の破壊、血液透過性の亢進、網膜浮腫及び血管新生合併症を伴う。

1ヵ月ごとの本剤2mgの投与を連続6回受けた患者において、一貫して急速且つ頑健な形態学的検査反応(平均CRTの改善により判定)がみられた。24週目におけるCRTは、3試験全てにおいて対照群と比較して本剤群が統計的に有意な減少を示した(CRVO患者を対象としたCOPERNICUS試験ではそれぞれ-457及び-145ミクロン、GALILEO試験では-449及び-169ミクロン、BRVO患者を対象としたVIBRANT試験では-280及び-128ミクロンであった)。このCRTのベースラインからの減少は、COPERNICUS試験、GALILEO試験、VIBRANT試験にお

けるそれぞれの試験終了の100週、76週、52週目まで維持された。

DME

DMEは、糖尿病網膜症によって生じ、視力低下を生じる血管透過性の亢進及び網膜毛細血管の損傷によって特徴づけられる。

大多数が2型糖尿病患者であった本剤投与を受けた患者において、一貫して急速且つ頑健な形態学的検査反応（CRT、DRSSの値）が観察された。

VIVID-^{DME}、VISTA-^{DME}試験において、レーザー投与群と比較して52週目におけるベースラインからのCRTの平均変化量は、本剤群で統計的に有意な減少がみられ、本剤2Q8投与群でそれぞれ-192.4及び-183.1ミクロン、レーザー投与群でそれぞれ-66.2及び-73.3ミクロンであった。また、VIVID-^{DME}、VISTA-^{DME}試験の100週目における変化量は本剤2Q8投与群でそれぞれ-195.8及び191.1ミクロン、対照群でそれぞれ-85.7及び-83.9ミクロンで維持された。

VIVID-^{DME}、VISTA-^{DME}試験において、DRSSの2段階以上の改善について事前に規定された方法で評価を行った。DRSSスコアは、VIVID-^{DME}試験では73.7%、VISTA-^{DME}試験では98.3%の患者が評価可能であった。52週目において、DRSSが2段階以上改善した患者の割合は、本剤2Q8投与群でそれぞれ27.7及び29.1%、対照群でそれぞれ7.5及び14.3%であった。100週目においては、本剤2Q8投与群でそれぞれ32.6及び37.1%、対照群でそれぞれ8.2及び15.6%であった。

PMにおけるCNV

病的近視における脈絡膜新生血管（PMにおけるCNV）は、病的近視の成人患者において視力喪失を引き起こす主な原因となっている。PMにおけるCNVはブルッフ膜の断裂による創傷治癒機序の結果として発症し、病的近視において最も視力を脅かす事象となっている。本剤を投与したMYRROR試験（注射剤を初回投与後、疾患の持続又は再発が認められた場合は追加投与を行う）において、投与後のCRTの変化量は本剤投与群の24週目で改善がみられ（本剤2mg投与群及び対照群でそれぞれ-79及び-4ミクロン）、48週目まで持続した。さらに、CNV病変面積の平均値も低下した。

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（VIEW 1 及びVIEW 2）において、本剤の安全性及び有効性を評価し、2,412 例（本剤投与は1,817例）の患者に投与し、有効性を評価した。患者の年齢は49歳から99歳、平均76歳であった。これらの試験において、本剤群に無作為割り付けされた患者の約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。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）。

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、ベースラインからの視力低下が15文字未満の場合とした。

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。

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。したがって、両試験におい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2：52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	52週	96週
ベースラインからの平均投与回数	7.6	11.2	12.3	16.5
平均投与回数 (52週目から96週目)		4.2		4.7
ベースラインからの低下が15文字未満の患者の割合(PPS ^{A)})	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文字スコアによるベースラインからのBCVA ^{A)} 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）により得られた最小二乗平均
PPS：治験実施計画書適合解析集団
- B) 52週目における視力を維持した被験者の割合のみ、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%を超える場合、本剤のラニビズマブに対する非劣性を示している。

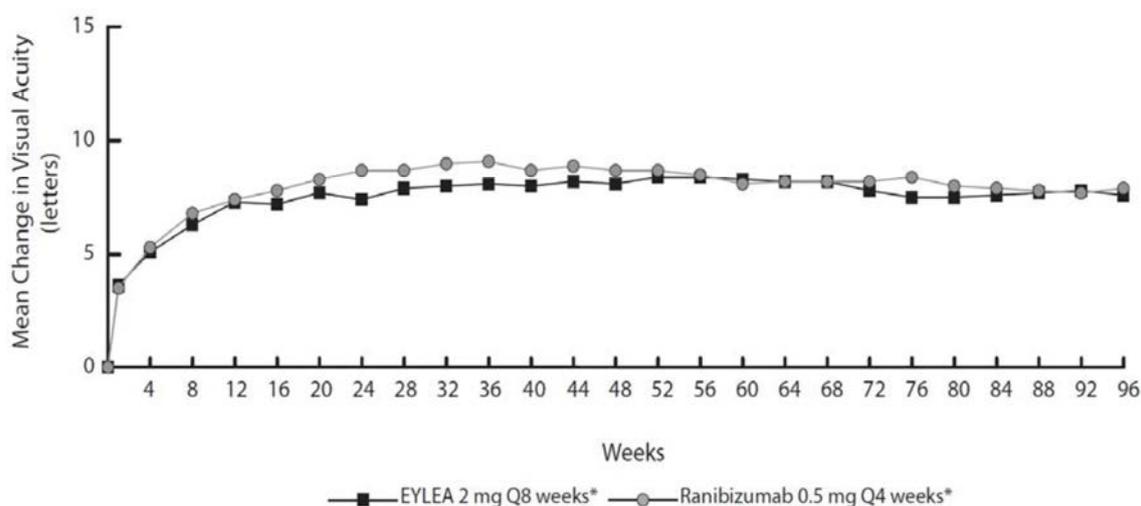


図 1：ベースラインから 96 週目までの視力の平均変化量；
VIEW1 と VIEW2 試験の併合データ

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、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。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。

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、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ヵ月ごとの投与が必要であった。

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。

滲出型AMDを一度も治療されたことのない247名の日本人患者において実施されたALTAIR試験は、多施設共同、無作為化、オープンラベル試験である。2種類の投与間隔（2週間と4週間）により調整する「treat and extend」レジメンを用いて、有効性と安全性を評価した。

全ての患者は毎月本剤2mgを3ヵ月間投与後、その2ヵ月後にも1回投与された。16週目に患者は以下のグループに1：1に無作為に分けられた。1) 2週間の本剤treat and extendレジメングループ 2) 4週間の本剤treat and extendレジメングループ 投与間隔の延長や短縮は、両グループとも16週間を最大として、プロトコールに定義されている視覚的及び（又は）解剖学的基準に基づいて決定された。

有効性における主要評価項目は、52週におけるベースラインからのBCVAの変化量であった。有効性における副次的評価項目は、52週目において、ベースラインと比較して15文字以上視力が低下していない患者の割合、及び少なくとも15文字の視力が改善している患者の割合で

あった。

52週目で4週間調整のtreat-and-extend群の患者の視力は、ベースラインより8.4文字増加したのに対し、2週間の調整グループは、ベースラインより平均で9.0文字増加した。[文字におけるLS平均変化(95%信頼区間) :-0.4(-3.8,3.0), ANCOVA]15文字以上視力が低下していない患者の割合は、2群間で類似していた。(2週間調整グループで96.7%、4週間調整グループで95.9%)52週目で15文字以上改善した患者の割合は、2週間の調整グループで32.5%であり、4週間の調整グループで30.9%であった。投与間隔を12週以上延長した患者の割合は、2週間の調整グループで42.3%であり、4週間の調整グループで49.6%であった。更に、4週間の調整グループで40.7%の患者が投与間隔を16週まで延長した。52週前の最終訪問で、2週間及び4週間の調整グループで、それぞれ56.7及び57.8%の患者の次の投与までの投与間隔が、12週間以上であった。眼及び全身についての安全性プロファイルは、VIEW 1試験とVIEW 2試験で観察された安全性と類似していた。

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（COPERNICUS及びGALILEO）において、本剤の安全性及び有効性を評価し、358例（本剤投与は217例）が投与及び有効性の評価を受けた。患者の年齢は22歳から89歳、平均64歳であった。CRVO試験において、本剤群に無作為割り付けされた患者の約52%

（112/217例）が65歳以上、また約18%（38/217）が75歳以上であった。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ヵ月ごとの投与を連続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、事前に規定された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。

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学的な優越性が示された。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CRT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 3 : 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^{C)})

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 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) p 値		44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p = 0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p = 0.0004
ETDRS ^{C)} 文字スコアによるベースラインからの BCVA ^{C)} 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 ^{F)} 平均の群間差 ^{A,C,D,E)} (95% CI) p 値		21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p = 0.0070

A) 群間差は本剤 2 mg Q4 群—対照群とする。

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

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) により得られた最小二乗平均

D) LS (最小二乗) 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。来院は 4 週ごととした。

F) COPERNICUS 試験において、対照群及び本剤 2mg 群は 52~96 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。12 週 (Quarterly) ごとの来院を必須とするが必要に応じて 4 週ごとの来院も可能であった。

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、8 週ごとの来院を必須とした。

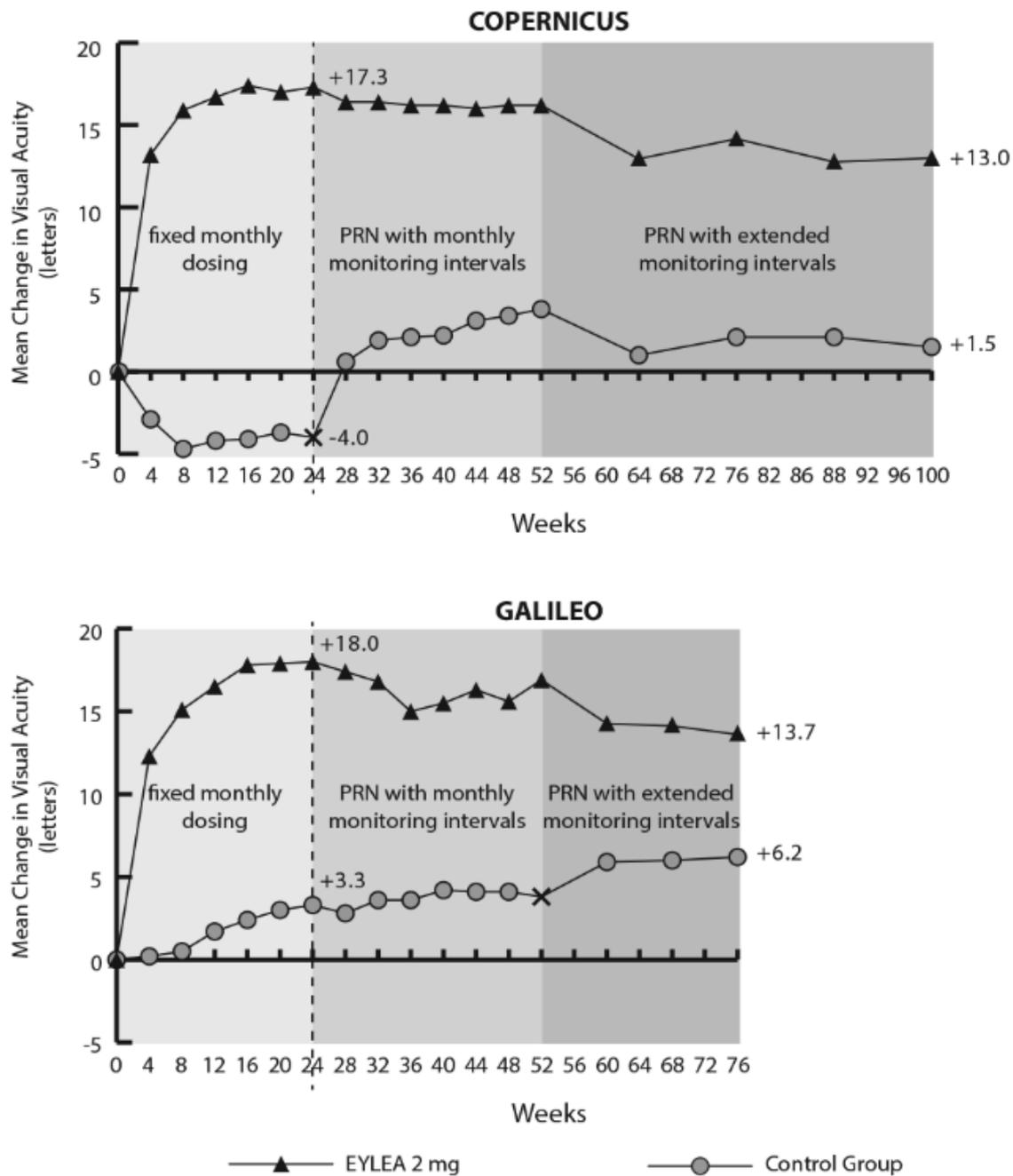


図 2: 76/100 週目における治療群別のベースラインからの視力平均変化量 (COPERNICUS 及び GALILEO 試験) (FAS)

GALILEO試験において、ベースライン時の非虚血型CRVO患者の割合は、本剤群で86.4% (89例)、シヤム群で79.4% (54例)であった。24週目では、本剤群で91.8% (89例)、シヤム群で85.5% (47例)であった。非虚血状態は76週目まで維持され、本剤群で84.3% (75例)、

シヤム群で84.0% (42例) であった。

COPERNICUS試験において、ベースライン時の非虚血型CRVO患者の割合は、本剤群で67.5% (77例)、シヤム群で68.5% (50例) であった。24週目では、本剤群で87.4% (90例)、シヤム群で58.6% (34例) であった。非虚血状態は100週目まで維持され、本剤群で76.8% (76例)、シヤム群で78% (39例) であった。シヤム群の患者は24週目以降、本剤投与も可とした。

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。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、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。

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。

BRVOに伴う黄斑浮腫

半側網膜静脈閉塞症 (HRVO) を含むBRVOに伴う黄斑浮腫患者を対象とした無作為化、多施設共同、二重遮蔽、実薬対照試験 (VIBRANT) において、本剤の安全性及び有効性を評価した。投与及び有効性の評価を受けた患者は181例 (本剤投与は91例) であった。患者の年齢は42歳から94歳、平均65歳であった。BRVO試験では、本剤群に無作為割付された患者の約58% (53/91例) が65歳以上、23% (21/91例) が75歳以上であった。本試験において、患者は1:1の割合で本剤2mgを4週ごと6回投与後、本剤2mgを8週ごとに投与する群又はベースライン時に黄斑レーザー光凝固術を投与する群 (レーザー治療群) に無作為に割り付けられた。レーザー治療群の患者は、12週目から追加治療の黄斑レーザー光凝固術 (レーザーのレスキュー治療) を受けることができ、投与間隔は少なくとも12週間とされた。レスキュー基準に合致した場合、24週目から、本剤2mgを4週ごとに3回、その後は8週ごとに投与された。

本試験の有効性の主要評価項目は、24週目において、BCVA文字数でベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合であり、24週目の有効性はレーザー治療群と比較して本剤投与群で優越性を示した。

本試験の有効性の副次評価項目は24週目におけるBCVA文字数のベースラインからの変化量であり、レーザー治療と比較して本剤投与群の統計学的な優越性が示された。また、視力改善は急速で、投与3ヵ月後に最大に達し、改善は12ヵ月まで維持された。

レーザー治療群の67例が24週目にレスキュー治療として本剤2mg投与を受け、視力は24~52週目において5文字以上改善した。

VIBRANT試験結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 4 : VIBRANT 試験における 24 週目及び 52 週目の有効性の結果 (FAS、LOCF)

有効性の結果	VIBRANT			
	24 週		52 週	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Active Control (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Active Control (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
ベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合(%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
重み付き群間差 ^{A,B)} (%) (95% CI) p 値	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
ETDRS 視力表によるベースラインからの BCVA 平均変化量 (標準偏差)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
最小二乗平均の群間差 ^{A,C)} (95% CI) p 値	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

- A) 群間差は、本剤投与群－対照群（レーザー群）。
- B) 群間差及び信頼区間（CI）は 地域（北米 vs 日本）及びベースラインにおけるBCVAカテゴリー（>20/200及び≤20/200）を層とし、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）型の重みを用いて算出
- C) LS（最小二乗）平均値の群間差及び信頼区間（CI）は、投与群、地域（北米 vs 日本）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、ベースラインBCVAを共変量としたANCOVAモデルに基づく。
- D) 本剤投与群の被験者では、24週目まで4週ごとに投与し、その後48週目まで8週ごとに投与した。
- E) レーザー治療群の被験者では、24週目にレスキュー基準に合致した場合、本剤を投与することができた。レーザー治療群の計67例が24週目にレスキュー治療を受けた。規定の用法・用量では本剤2mgを4週ごとに3回投与し、その後は8週ごとに投与した。
- F) 名目上のp値

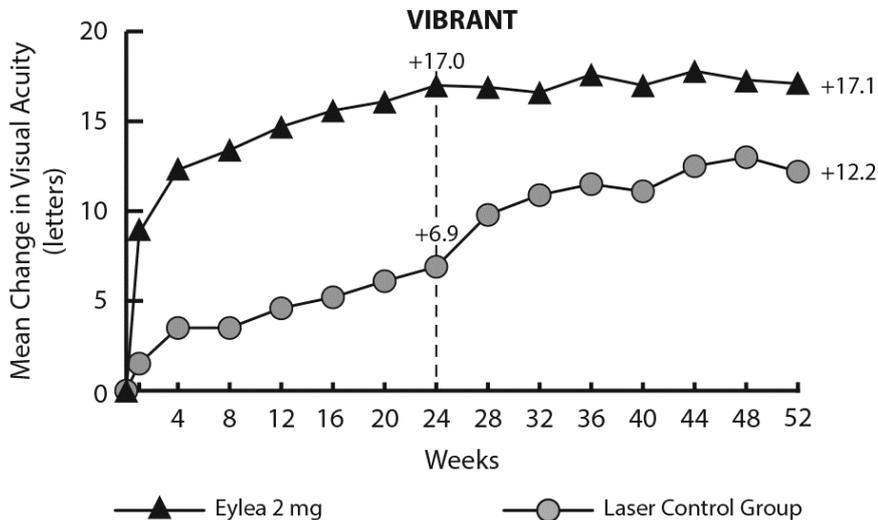


図 3: VIBRANT 試験における 52 週目の ETDRS 視力表によるベースラインからの BCVA 平均変化量

ベースライン時における、本剤投与群及びレーザー治療群の非虚血症患者の割合はそれぞれ 60%及び68%であった。24週目ではそれぞれ80%及び67%であった。本剤投与群の患者では 52週目まで非虚血症状態を維持した。24週目からのレスキュー基準に合致した場合のレーザー治療群の患者において、非虚血症患者の割合は52週目までに78%に増加した。

DME患者

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（VIVID^{DME}及びVISTA^{DME}）において、本剤の安全性及び有効性を評価した。投与及び有効性の評価を受けた患者は862例で、576例が本剤投与群に割り付けられた。患者の年齢は23～87、平均63歳であった。DME試験では、本剤群に無作為割付された患者の約47%（268/576例）が65歳以上、9%（52/576例）が75歳以上であった。両試験の患者の大多数は2型糖尿病であった。各試験において、患者は以下の3つの投与群に1：1：1の比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（実薬対照群）

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投与を行った。

有効性の主要評価項目は、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とし、2Q4及び2Q8群は対照群と比べて統計学的に有意であり、優越性が示された。本有効性は100週目まで維持された。

VIVID^{DME}及びVISTA^{DME}の詳細な解析結果を以下の図表に示す。

表 5 VIVID^{DME} 及び VISTA^{DME} 試験における 52 及び 100 週目の有効性結果 (LOCF 法による：最大の解析対象集団)

有効性の結果	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 週			100 週			52 週			100 週		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Active Control (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Active Control (laser) (N = 154)
ETDRS ^E 視力表 によるベースラ インからの BCVA 平均変化 量	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
最小二乗平均の 群間差 ^{B,C,E} (97.5% CI)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
ベースラインか ら 15 文字以上増 加した被験者の 割合	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
重み付き群間差 ^{D,C,E} (97.5% CI)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

- A) 最初の5回は4週間ごとの投与
 B) ベースラインBCVAスコアを共変量、投与群を要因としたANCOVAモデルに基づく最小二乗平均及びCI。さらに、VIVID^{DME}では地域（欧州/オーストラリアvs.日本）を要因として、またVISTA^{DME}では心筋梗塞及び（又は）脳卒中の既往歴を要因としてモデルに含めた。
 C) 群間差は、本剤投与群－対照群（レーザー群）。

- D) VIVID^{DME}では地域（欧州/オーストラリアvs.日本）を層として、またVISTA^{DME}では心筋梗塞又は脳卒中の既往歴を層としてCochran-Mantel-Haenszel型の重みを用いて調整した群間差と、そのCI。
- E) BCVA：最高矯正視力
ETDRS：糖尿病網膜症早期治療試験
LOCF：Last Observation Carried Forward（最終データによる補完）
LS：ANCOVA（共分散分析）により得られた最小二乗平均
CI：信頼区間

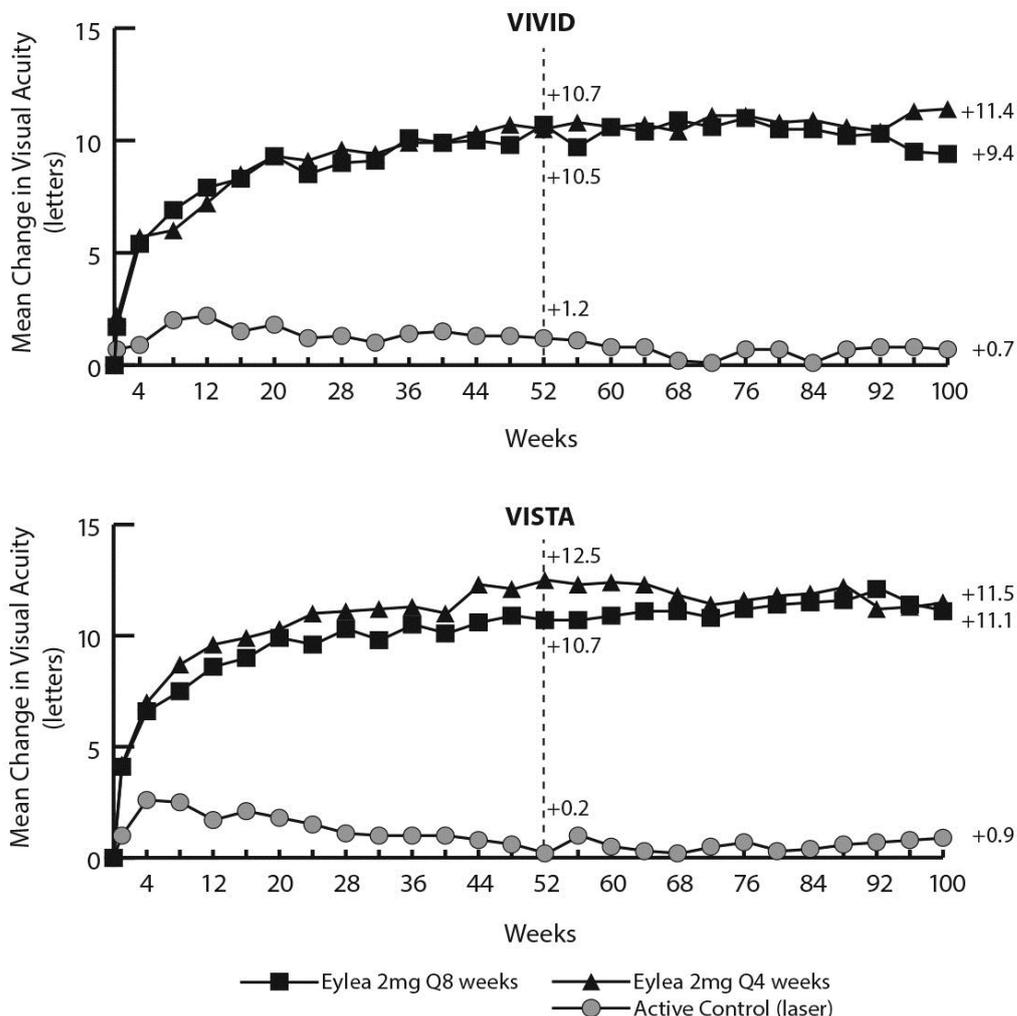


図 4: 100 週目における ETDRS 視力表によるベースラインからの BCVA 平均変化量 (VIVID^{DME} 及び VISTA^{DME} 試験) (FAS)

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概ね一致した。

VIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験において、それぞれ36 (9%) 及び197 (43%) 例が抗VEGFの前治療を受けており、本剤投与開始までに3ヵ月以上の休薬期間を設けた。抗VEGFの前治療を受けた患者における評価可能な有効性のサブグループ解析結果は、抗VEGFの前治療を受けていない患者と同様の結果が示された。

医師が必要と判断した場合、両眼に治療対象となる疾患を有する患者は抗VEGFの治療を受けることとした。VISTA^{DME}試験において、100週目まで本剤群で217 (70.7%) 例が両眼投与を受け、VIVID^{DME}試験において、本剤群で97 (35.8%) 例が治験対象眼に別の抗VEGFの治

療を受けた。

独立した比較検討試験（DRCR.net Protocol T）では、厳格なOCT及び視力による再投与基準に基づく投与レジメンが用いられた。52週目のアフリベルセプト投与群（224例）において、患者は本レジメンによる投与を平均9.2回受け、VIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験での本剤2Q8投与群と同様の投与回数となり、またProtocol Tでのアフリベルセプト投与群の全般的有効性はVIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験の本剤2Q8投与群と同等となった。Protocol Tではベースラインから15文字以上の視力の改善がみられた42%の患者で平均13.3文字の改善が認められた。眼及び全身の安全性プロファイル（ATEを含む）はVIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験と同様であった。

PMにおけるCNV患者

前治療を受けていないアジア人のPMにおけるCNV患者を対象とした無作為化、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が検討された。121例の患者が有効性の評価を受けた（本剤投与は90例）。患者の年齢は27歳から83歳、平均58歳であった。PMにおけるCNV試験において、本剤群に無作為割り付けされた患者の約36%（33/91例）が65歳以上、また約10%（9/91例）が75歳以上であった。

患者は、本剤2mgを1回硝子体内投与する群又はシヤム注射を1回投与する群に3：1の割合で割り付けられた。疾患の持続または再発がみられた場合、主要評価項目を検討する24週目までは、1ヵ月ごと1回の追加投与を受けることができた。24週目からシヤム投与群に割り付けられた患者は本剤投与を開始することができた。その後、疾患の持続または再発がみられた場合、両群ともに追加投与を受けることができた。

その群間差から、ベースラインと比較して24週目で主要評価項目（BCVAの変化量）及び有効性の検証的副次評価項目（BCVA文字数でベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合）において本剤群で統計的な優越性が示された。両評価項目における統計的有意差は48週目まで維持された。

MYRROR試験の解析結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 6：MYRROR 試験における 24 週目（主要解析）及び 48 週目の有効性の結果（LOCF 法による：最大の解析対象集団^{A)}）

Efficacy Outcomes	MYRROR			
	24 Weeks		48 Weeks	
	Eylea 2mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2mg (N = 31)
ETDRSによるベースラインからのBCVA ^{B)} の平均変化量(SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
LS平均の群間差 ^{C, D, E)} (95% CI)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
ベースラインから15文字以上増加した患者の割合(%)	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%

重み付き群間差 ^{D,F)} (95% CI)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	
-------------------------------------	-----------------------	--	----------------------	--

- A) LOCF: 最終観察値による補完法
 B) BCVA: 最強矯正視力
 ETDRS: 糖尿病網膜症早期治療試験
 SD: 標準偏差
 C) LS 平均: ANCOVA (共分散分析) により得られた最小二乗平均
 D) CI: 信頼区間
 E) LS (最小二乗) 平均値の群間差及びCIは、投与群、国 (国指定) を固定効果とし、ベースライン BCVA を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
 F) 群間差及び95%信頼区間 (CI) は 国 (国指定) を層とし、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて算出。

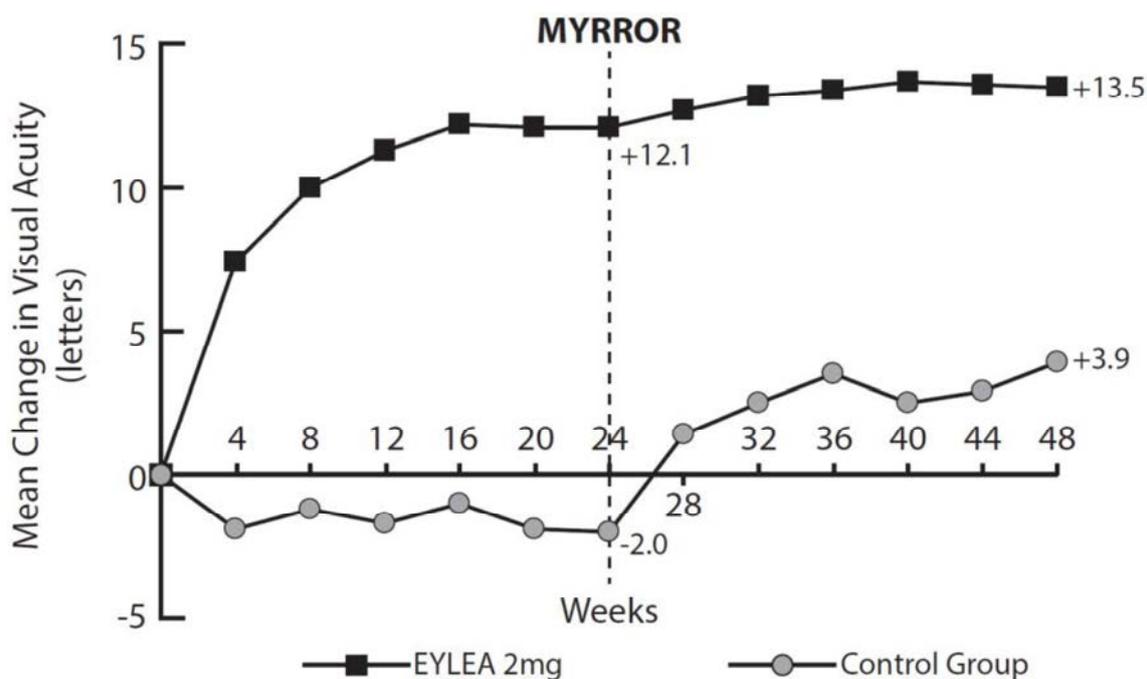


図 5: MYRROR 試験における本剤投与群のベースラインから 48 週目までの視力の平均変化量 (LOCF 法による: 最大の解析対象集団)

小児集団

欧州医薬品庁 (EMA) は、滲出型AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV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0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （0～0.054 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）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10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達すると血圧に変化が認められたが、濃度が約1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に下がると元に戻った。患者の硝子体内に2mgを投与した時の遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は、健常人の臨床試験での全身のVEGFの最大半減結合に必要なアフリベルセプトの濃度（2.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の1/100未満であると推測される。したがって、血圧変化など全身に薬力学的影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

滲出型AMD患者と同様に、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV患者を対象とした薬物動態サブスタディにおいても、血漿中遊離型アフリベルセプトの C_{max} の平均値は0.03～0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、個別値は14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。その後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、投与1週間後までに検出限界値付近まで低下し、投与4週間後（次回投与前）には全例において定量限界値未満となった。

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、DMEを対象としたVIVID^{DME}試験、及びPMにおけるCNVを対象としたMYRROR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

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（片目）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（50 μ L）以上の容量（90 μ L）が充填されているため、投与前に余剰の薬液は廃棄すること。

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

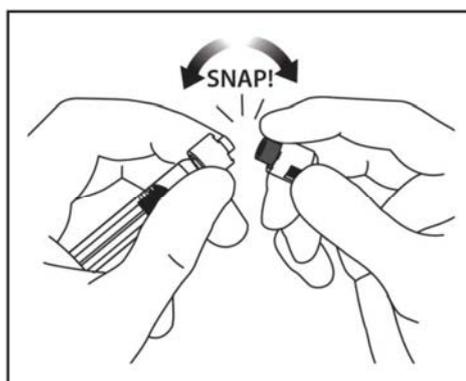
硝子体内投与には、30G x 1/2インチの注射針を使用すること。

使用方法

1. 本剤投与の準備ができたなら、外箱を開封し、プリスター包装（滅菌）を取り出す。包装内の無菌状態を保ちながら、注意してプリスター包装を開封する。シリンジは組立の準備が整うまで滅菌トレイに置いておく。

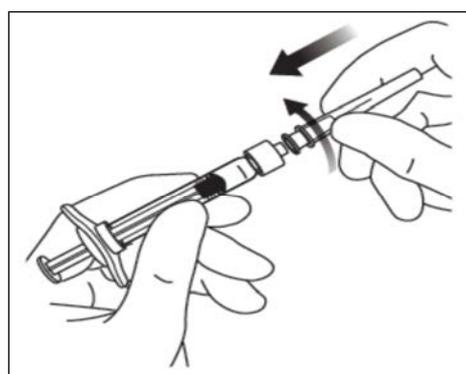
2. 無菌的操作により、シリンジを滅菌のプリスター包装から取り出す。

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

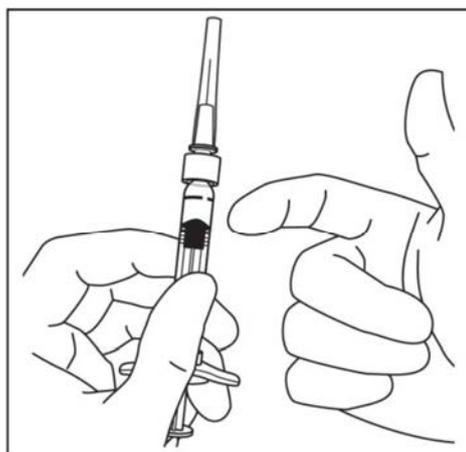


4. 無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないこと。

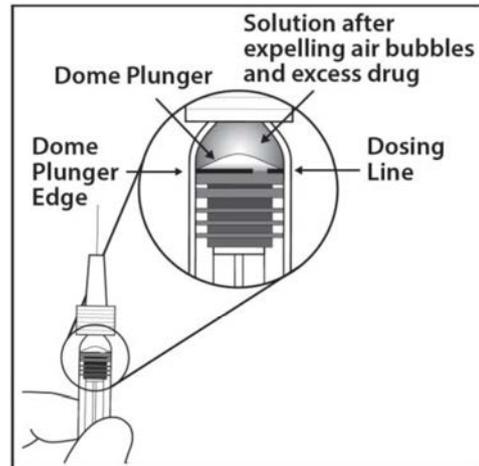
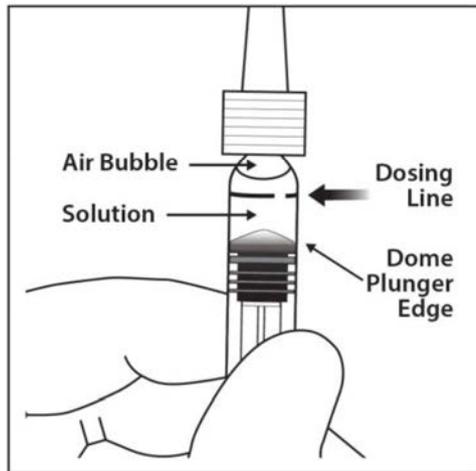
5. 無菌的操作により、注射針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。



6. 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。



7. 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。



8. プレフィルドシリンジは1回のみでの使用とすること。1本のプレフィルドシリンジの複数回の使用は、汚染及びその後の感染のリスクを高める。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 AG
51368 Leverkusen
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

最新承認更新日：2017年7月13日

10. テキスト改訂日

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

1. 医薬品の名称

Eylea 40 mg/mL 注射液 バイアル入り

2. 組成（成分及び含量）

注射液1mL中、アフリベルセプト40mgを含有する*。

バイアル1本には100 μ L（アフリベルセプトとして4mg）の注射液が充填されている。バイアル1本から1回の投与量である50 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）
- 網膜静脈閉塞症（RVO）[網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は網膜中心静脈閉塞症（CRVO）]に伴う黄斑浮腫による視力障害（5.1項参照）
- 糖尿病黄斑浮腫（DME）による視力障害（5.1項参照）
- 病的近視における脈絡膜新生血管（PMにおけるCNV）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（注射液として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、投与間隔を2ヵ月まで延長することができる。

視力及び（又は）形態学的検査結果による担当医師の判断に基づいて、投与間隔は2ヵ月を維持されるか、もしくは「**treat and extend**」レジメン（2週間もしくは4週間ごとに投与間隔を延長しながら安定した視力、及び（又は）安定した形態学的状態を維持するレジメン）を

利用して投与間隔を延長することができる。悪化した場合は、最初の治療の12カ月内に、状況に応じて投与間隔を2カ月を最短として短縮する。それぞれの投与の間にモニタリングは不要である。担当医師がの判断により、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。4ヵ月を超える投与間隔のものは、臨床試験での経験がない。（5.1項参照）

RVO [(BRVO) 又は (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（注射液として50 μ L）である。初回投与後は1ヵ月ごとに1回投与し、それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。視力及び形態学的検査結果から投与継続の有益性が認められない場合は投与を中止すること。

1ヵ月ごとの投与は、最高視力が得られる及び（又は）疾患の活動性の兆候が認められなくなるまで継続する。1ヵ月に1回の本剤投与が3回以上必要とされることがある。

その後、安定した視力及び（又は）安定した形態学的状態を維持しながら徐々に投与間隔を延長する「*treat and extend*」レジメンにより投与を継続することができるが、投与間隔を結論づける十分なデータは得られていない。視力及び（又は）形態学的検査結果が悪化した場合には、その都度、投与間隔を短くすること。

担当医師が個々の患者の反応に応じて、モニタリング及び投与のスケジュールを決めること。

疾患活動性の観察には、臨床検査、機能的検査又は撮像法〔例：光干渉断層撮影（OCT）、蛍光眼底造影検査（FA）〕などが含まれる。

DME

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

月1回、連続5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。

最初の12ヵ月間の治療後は、視力及び（又は）形態学的検査結果に応じて「*treat and extend*」レジメンを利用して、投与間隔を延長することができる。しかしながら、投与間隔の長さを結論づける十分なデータはなく、悪化した場合は、状況に応じて投与間隔を短縮する。

担当医師がモニタリングのスケジュールを決めること。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。

視力及び形態学的検査の結果から、投与継続の有益性が認められない場合は投与を中止すること。

病的近視における脈絡膜新生血管（PMにおけるCNV）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして硝子体内投与1回2mg（注射液として50 μ L）である。

視力及び（又は）形態学的検査結果から疾患が持続していると認められた場合は、追加投与を行うことができる。再発した場合は、新たに発症としたものとして治療を行うこと。

担当医師がモニタリングのスケジュールを決めること。

投与間隔は、1ヵ月より短縮されない。

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。75歳を超えるDME患者での経験は限られている。

小児集団

小児及び若年者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。滲出型AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV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。

バイアルは、それぞれ1回（片眼）の投与にのみ使用すること。1バイアルの複数回投与は、汚染やその後の感染のリスクを高める。

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。

投与前の製品の取り扱いについては、6.6項を参照すること。

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

硝子体内注射関連事象

本剤の投与を含め、硝子体内注射による眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障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。また、感染症が認められた場合、早期治療が行えるよう、投与直後の週は患者の経過を観察すること。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。

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。脳卒中、一過性脳虚血発作又は心筋梗塞の既往歴のあるCRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV患者の治療における直近6ヵ月以内の安全性データは限られている。これらの患者に対する本剤での治療には注意が必要である。

その他

AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV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（5.1項参照）。両眼同時治療を行った場合、全身曝露量が高くなり、全身性の有害事象のリスクが増すことがある。
- ・ 他の抗VEGF [血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF)] との併用療法
本剤と他の抗VEGF薬（全身又は眼内）との併用療法に関するデータは得られていない。
- ・ 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。
- ・ 以下の場合は投与を中止し、少なくとも次回の治療予定日までは治療を再開しないこと。
 - ・ 最高矯正視力（BCVA）で、前回の評価から30文字以上の視力低下
 - ・ 中心窩下を含む網膜下出血、又は出血範囲が総病変面積の50%以上

- ・ 眼内手術を行った場合又は行う予定がある場合には、手術日の前後28日以内に投与を行わないこと。
- ・ 妊婦に対しては、本剤の潜在的有益性が胎児への潜在的リスクを上回る場合を除き、使用しないこと。
- ・ 妊娠可能な女性は、本剤での治療中及び本剤の硝子体内最終投与から3か月間は、適切に避妊すること。（4.6項参照）
- ・ 虚血性CRVO及びBRVO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。

使用経験が限られている患者集団

1型糖尿病によるDME、HbA1c値が12%超又は増殖性糖尿病網膜症を伴う糖尿病患者における本剤の使用経験は限られている。

本剤は、活動性の全身感染症又は網膜剥離や黄斑円孔などの眼疾患を伴う患者を対象とした臨床試験は行われていない。また、コントロール不良の高血圧患者における本剤使用経験もない。これらの患者に対する治療では、医師は情報が不足していることについて考慮すること。

PMにおけるCNVについては、非アジア人患者、PMにおけるCNVの治療歴を有する患者、及び中心窩外に病変を有する患者における本剤の使用経験はない。

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

8つの第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象集団計3,102例のうち、2,501例が本剤の推奨用量である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眼の副作用の発現は、投与回数1,900回に対して1件未満で、失明、眼内炎、網膜剥離、外傷性白内障、白内障、硝子体出血、硝子体剥離及び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（25%）、視力低下（11%）、眼痛（10%）、白内障（8%）、眼圧上昇（8%）、硝子体剥離（7%）及び硝子体浮遊物（7%）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、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNVを適応症とした8つの第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）

発現頻度別の各グループの副作用は、重症度の高い順に記載した。

表1：第Ⅲ相臨床試験（滲出型AMD、CRVO、RVO、DME及びPMにおけるCNVの第Ⅲ相臨床試験での統合解析）又は市販後調査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	視力低下 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、 皮質白内障、 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、 硝子体剥離 注射部位疼痛、 眼の異物感、 流涙増加、	眼内炎**）、 網膜剥離、 網膜裂孔、 虹彩炎、 ブドウ膜炎、 虹彩毛様体炎、 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、 角膜浮腫	失明、 外傷性白内障、 硝子体炎、 前房蓄膿

		眼瞼浮腫、 注射部位出血、 点状角膜炎、 結膜充血 眼充血		
--	--	---	--	--

*) 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

****) 市販後調査実施中の過敏症には、発疹、そう痒、蕁麻疹、まれな症例として重症アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を含む

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脳卒中や心筋梗塞などの動脈血栓塞栓症が発現するリスクが理論上ある。

滲出型AMD、DME、RVO及びPMにおけるCNV患者に本剤を投与した臨床試験において、動脈血栓塞栓症の発現率は低かった。これらの適応症において、本剤群及び各対照群間で顕著な差は認められなかった。

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 PIGF 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 (PIGF) 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、PIGF 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。PIGF 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)、投与開始直後に中心網膜厚 [CRT] 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 CRT 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 CRT 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 CRT 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 CRT 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 CRT の減少は試験2年目においても概ね維持された。

一度も治療されていない滲出型 AMD 日本人患者で ALTAIR 試験を実施した。最初の3ヵ月間は本剤 2mg を毎月投与後、その2ヵ月後にも1回投与した。その後は事前に規定した基準により、2週間もしくは4週間ごとに投与間隔を調整し、最大で16週間の間隔調整を行う「**treat and extend**」レジメンを行うことにより、VIEW 1 試験と同様の結果が得られた。52週目では、2週間又は4週間の投与間隔グループにおける OCT 測定による平均 CRT の減少がそれぞれ、-134.4及び-126.1ミクロンであった。52週目における OCT 測定で滲出液の認められない患者の割合は、2週間又は4週間の投与間隔グループでそれぞれ 68.3及び69.1%であった。

CRVO 及び BRVO に伴う黄斑浮腫

CRVO 及び BRVO 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、血液網膜関門の破壊、血液透過性の亢進、網膜浮腫及び血管新生合併症を伴う。

1ヵ月ごとの本剤 2mg の投与を連続6回受けた患者において、一貫して急速且つ頑健な形態学的検査反応 (平均 CRT の改善により判定) がみられた。24週目における CRT は、3試験全てにおいて対照群と比較して本剤群が統計的に有意な減少を示した (CRVO 患者を対象とした COPERNICUS 試験ではそれぞれ -457及び-145ミクロ

ン、GALILEO試験では-449及び-169ミクロン、BRVO患者を対象としたVIBRANT試験では-280及び-128ミクロンであった)。このCRTのベースラインからの減少は、COPERNICUS試験、GALILEO試験、VIBRANT試験におけるそれぞれの試験終了の100週、76週、52週目まで維持された。

DME

DMEは、糖尿病網膜症によって生じ、視力低下を生じる血管透過性の亢進及び網膜毛細血管の損傷によって特徴づけられる。

大多数が2型糖尿病患者であった本剤投与を受けた患者において、一貫して急速且つ頑健な形態学的検査反応（CRT、DRSSの値）が観察された。

VIVID-DME、VISTA-DME試験において、レーザー投与群と比較して52週目におけるベースラインからのCRTの平均変化量は、本剤群で統計的に有意な減少がみられ、本剤2Q8投与群でそれぞれ-192.4及び-183.1ミクロン、レーザー投与群でそれぞれ-66.2及び-73.3ミクロンであった。また、VIVID-DME、VISTA-DME試験の100週目における変化量は本剤2Q8投与群でそれぞれ-195.8及び-191.1ミクロン、対照群でそれぞれ-85.7及び-83.9ミクロンで維持された。

VIVID-DME、VISTA-DME試験において、DRSSの2段階以上の改善について事前に規定された方法で評価を行った。DRSSスコアは、VIVID-DME試験では73.7%、VISTA-DME試験では98.3%の患者が評価可能であった。52週目において、DRSSが2段階以上改善した患者の割合は、本剤2Q8投与群でそれぞれ27.7及び29.1%、対照群でそれぞれ7.5及び14.3%であった。100週目においては、本剤2Q8投与群でそれぞれ32.6及び37.1%、対照群でそれぞれ8.2及び15.6%であった。

PMにおけるCNV

病的近視における脈絡膜新生血管（PMにおけるCNV）は、病的近視の成人患者において視力喪失を引き起こす主な原因となっている。PMにおけるCNVはブルッフ膜の断裂による創傷治癒機序の結果として発症し、病的近視において最も視力を脅かす事象となっている。本剤を投与したMYRROR試験（注射剤を初回投与後、疾患の持続又は再発が認められた場合は追加投与を行う）において、投与後のCRTの変化量は本剤投与群の24週目で改善がみられ（本剤2mg投与群及び対照群でそれぞれ-79及び-4ミクロン）、48週目まで持続した。さらに、CNV病変面積の平均値も低下した。

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（VIEW 1 及びVIEW 2）において、本剤の安全性及び有効性を評価し、2,412例（本剤投与は1,817例）の患者に投与し有効性を評価した。患者の年齢は49歳から99歳、平均76歳であった。これらの試験において、本剤群に無作為割り付けされた患者の約89%（1,616/1,817例）が65歳以上で、また約63%（1,139/1,817例）が75歳以上であった。各試験において、患者は以下の4つのうちの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）。

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、ベースラインからの視力低下が15文字未満の場合とした。

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。

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。したがって、両試験におい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2：52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	52週	96週
ベースラインからの平均投与回数	7.6	11.2	12.3	16.5
平均投与回数 (52週目から96週目)		4.2		4.7
ベースラインからの低下が15文字未満の患者の割合(PPS ^{A)})	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文字スコアによるベースラインからのBCVA ^{A)} 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）により得られた最小二乗平均

PPS：治験実施計画書適合解析集団

B) 52週目における視力を維持した被験者の割合のみ、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%を超える場合、本剤のラニビズマブに対する非劣性が示している。

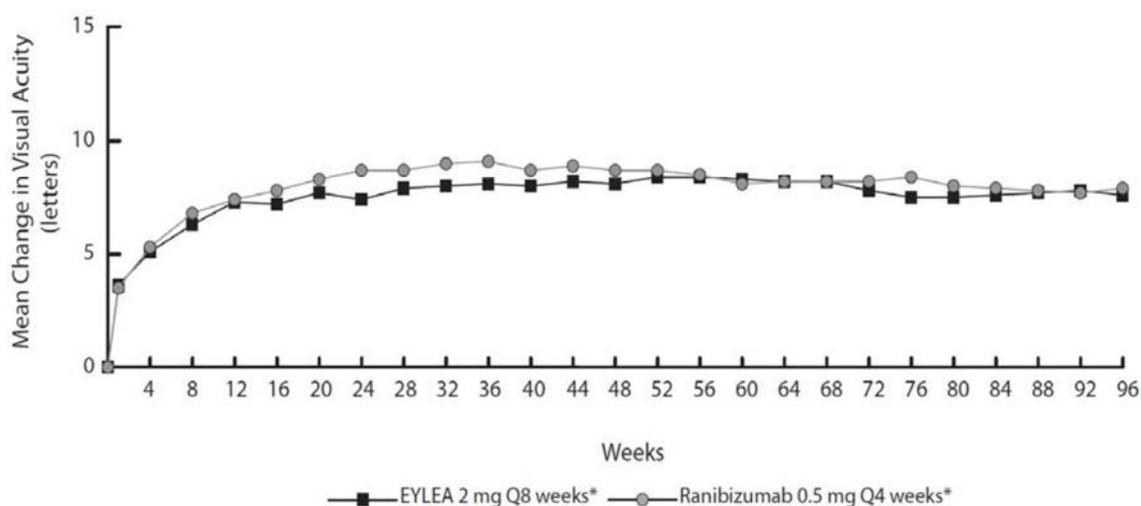


図 1：ベースラインから 96 週目までの視力の平均変化量；
VIEW1 と VIEW2 試験の併合データ

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、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。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。

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、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。

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。

滲出型AMDを一度も治療されたことのない247名の日本人患者において実施されたALTAIR試験は、多施設共同、無作為化、オープンラベル試験である。2種類の投与間隔（2週間と4週間）により調整する「treat and extend」レジメンを用いて、有効性と安全性を評価した。

全ての患者は毎月本剤2mgを3ヵ月間投与後、その2ヵ月後にも1回投与された。16週目に患者は以下のグループに1：1に無作為に分けられた。1) 2週間の本剤treat and extendレジメングループ 2) 4週間の本剤treat and extendレジメングループ 投与間隔の延長や短縮は、両グループとも16週間を最大として、プロトコールに定義されている視覚的及び（又は）解剖学的基準に基づいて決定された。

有効性における主要評価項目は、52週におけるベースラインからのBCVAの変化量であった。有効性における副次的評価項目は、52週目において、ベースラインと比較して15文字以上視力が低下していない患者の割合、及び少なくとも15文字の視力が改善している患者の割合で

あった。

52週目で4週間調整のtreat-and-extend群の患者の視力は、ベースラインより8.4文字増加したのに対し、2週間の調整グループは、ベースラインより平均で9.0文字増加した。[文字におけるLS平均変化(95%信頼区間) :-0.4(-3.8,3.0), ANCOVA]15文字以上視力が低下していない患者の割合は、2群間で類似していた。(2週間調整グループで96.7%、4週間調整グループで95.9%)52週目で15文字以上改善した患者の割合は、2週間の調整グループで32.5%であり、4週間の調整グループで30.9%であった。投与間隔を12週以上延長した患者の割合は、2週間の調整グループで42.3%であり、4週間の調整グループで49.6%であった。更に、4週間の調整グループで40.7%の患者が投与間隔を16週まで延長した。52週前の最終訪問で、2週間及び4週間の調整グループで、それぞれ56.7及び57.8%の患者の次の投与までの投与間隔が、12週間以上であった。眼及び全身についての安全性プロファイルは、VIEW 1試験とVIEW 2試験で観察された安全性と類似していた。

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（COPERNICUS及びGALILEO）において、本剤の安全性及び有効性を評価、358例（本剤投与は217例）が投与及び有効性の評価を受けた。患者の年齢は22歳から89歳、平均64歳であった。CRVO試験において、本剤群に無作為割り付けされた患者の約52%（112/217例）が65歳以上、また約18%（38/217）が75歳以上であった。

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ヵ月ごとの投与を連続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、事前に規定された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。

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学的な優越性が示された。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CRT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 3 : 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^{C)})

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 ^{C)} 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) を層とし、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 型の重みを用いて算出

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

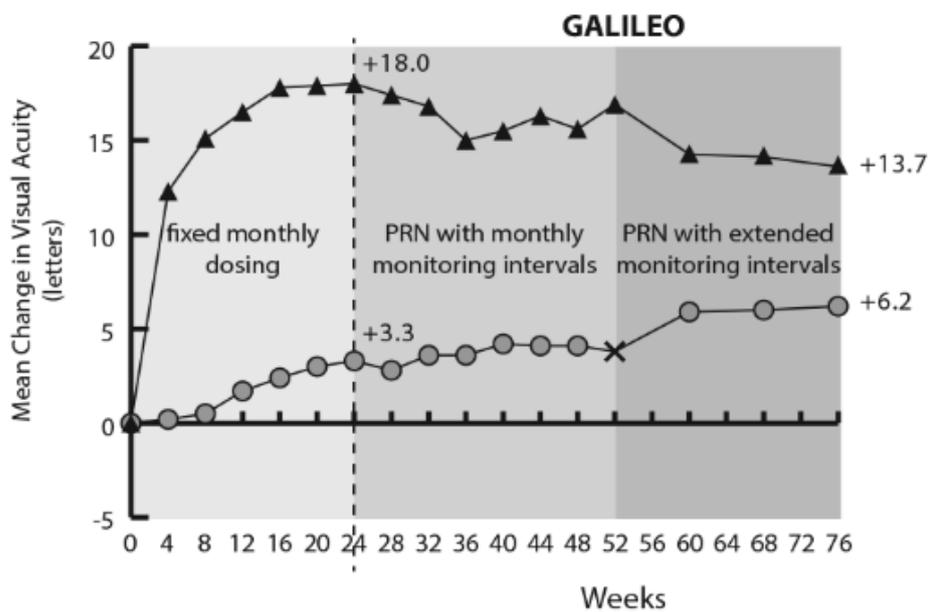
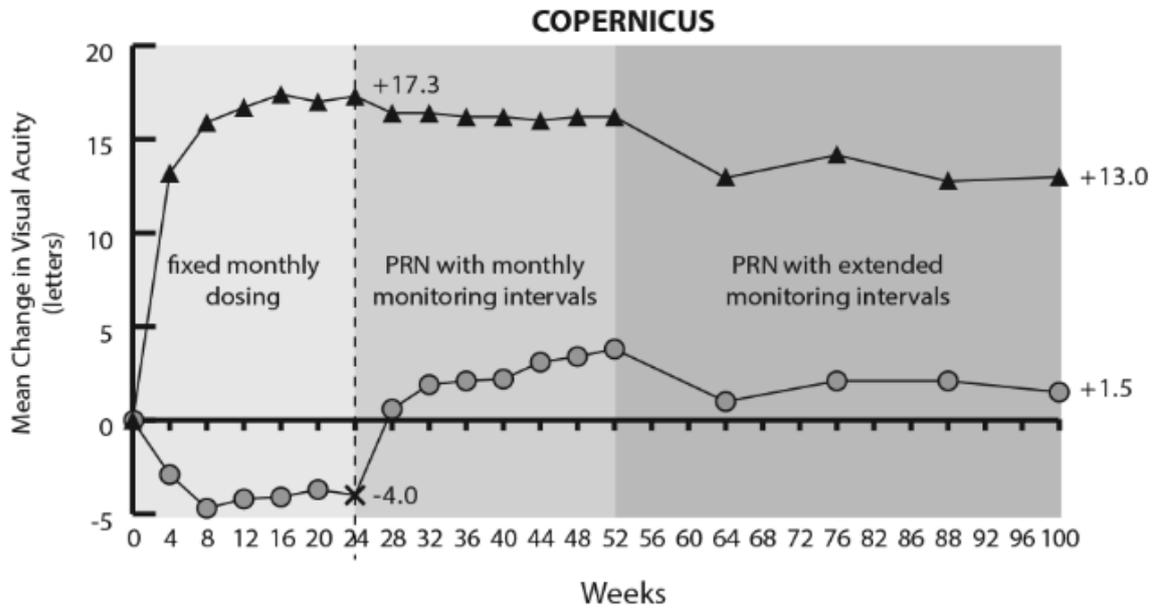
LS: ANCOVA (共分散分析) により得られた最小二乗平均

D) LS (最小二乗) 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。来院は 4 週ごととした。

F) COPERNICUS 試験において、対照群及び本剤 2mg 群は 52~96 週目に本剤の PRN 投与を 4 週ごとに受けることができた。12 週 (Quarterly) ごとの来院を必須とするが必要に応じて 4 週ごとの来院も可能であった。

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、8 週ごとの来院を必須とした。



EYLEA 2mg
 Control Group

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

図 2: 76/100 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試験において、ベースライン時の非虚血型CRVO患者の割合は、本剤群で86.4% (89例)、シヤム群で79.4% (54例)であった。24週目では、本剤群で91.8% (89例)、シヤム群で85.5% (47例)であった。非虚血状態は76週目まで維持され、本剤群で84.3% (75例)、シヤム群で84.0% (42例)であった。

COPERNICUS試験において、ベースライン時の非虚血型CRVO患者の割合は、本剤群で67.5% (77例)、シヤム群で68.5% (50例)であった。24週目では、本剤群で87.4% (90例)、シヤム群で58.6% (34例)であった。非虚血状態は100週目まで維持され、本剤群で76.8% (76例)、シヤム群で78% (39例)であった。シヤム群の患者は24週目以降、本剤投与も可とした。

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。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、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。

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。

BRVOに伴う黄斑浮腫

半側網膜静脈閉塞症 (HRVO) を含むBRVOに伴う黄斑浮腫患者を対象とした無作為化、多施設共同、二重遮蔽、実薬対照試験 (VIBRANT) において、本剤の安全性及び有効性を評価した。投与及び有効性の評価を受けた患者は181例 (本剤投与は91例)であった。患者の年齢は42歳から94歳、平均65歳であった。BRVO試験では、本剤群に無作為割付された患者の約58% (53/91例) が65歳以上、23% (21/91例) が75歳以上であった。本試験において、患者は1:1の割合で本剤2mgを4週ごと6回投与後、本剤2mgを8週ごとに投与する群又はベースライン時に黄斑レーザー光凝固術を投与する群 (レーザー治療群) に無作為に割り付けられた。レーザー治療群の患者は、12週目から追加治療の黄斑レーザー光凝固術 (レーザーのレスキュー治療) を受けることができ、投与間隔は少なくとも12週間とされた。レスキュー基準に合致した場合、24週目から、本剤2mgを4週ごとに3回、その後は8週ごとに投与された。

本試験の有効性の主要評価項目は、24週目において、BCVA文字数でベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合であり、24週目の有効性はレーザー治療群と比較して本剤投与群で優越性を示した。

本試験の有効性の副次評価項目は24週目におけるBCVA文字数のベースラインからの変化量であり、レーザー治療と比較して本剤投与群の統計学的な優越性が示された。また、視力改善は急速で、投与3ヵ月後に最大に達し、改善は12ヵ月まで維持された。

レーザー治療群の67例が24週目にレスキュー治療として本剤2mg投与を受け、視力は24~52週目において5文字以上改善した。

VIBRANT試験結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 4 : VIBRANT 試験における 24 週目及び 52 週目の有効性の結果 (FAS、LOCF)

有効性の結果	VIBRANT			
	24 週		52 週	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Active Control (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Active Control (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
ベースラインから 15 文字以上増加した被 験者の割合(%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
重み付き群間差 ^{A,B)} (%) (95% CI) p 値	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
ETDRS 視力表によ るベースラインから の BCVA 平均変化量 (標準偏差)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
最小二乗平均の 群間差 ^{A,C)} (95% CI) p 値	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

A) 群間差は、本剤投与群—対照群（レーザー群）。

B) 群間差及び信頼区間 (CI) は 地域（北米 vs 日本）及びベースラインにおけるBCVAカテゴリー（>20/200及び≤20/200）を層とし、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 型の重みを用いて算出

C) LS（最小二乗）平均値の群間差及び信頼区間 (CI) は、投与群、地域（北米 vs 日本）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、ベースラインBCVAを共変量としたANCOVAモデルに基づく。

D) 本剤投与群の被験者では、24週目まで4週ごとに投与し、その後48週目まで8週ごとに投与した。

E) レーザー治療群の被験者では、24週目にレスキュー基準に合致した場合、本剤を投与することができた。レーザー治療群の計67例が24週目にレスキュー治療を受けた。規定の用法・用量では本剤2mgを4週ごとに3回投与し、その後は8週ごとに投与した。

F) 名目上のp値

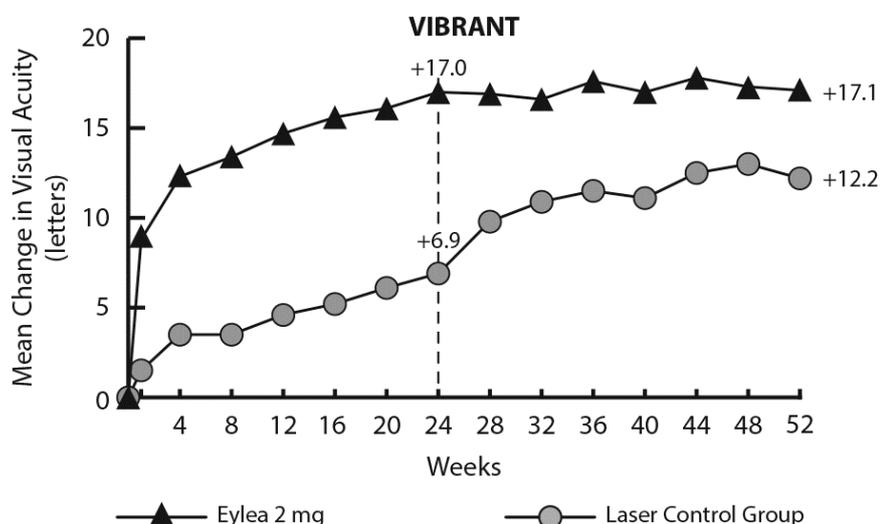


図 3: VIBRANT 試験における 52 週目の ETDRS 視力表によるベースラインからの BCVA 平均変化量

ベースライン時における、本剤投与群及びレーザー治療群の非虚血症患者の割合はそれぞれ 60%及び68%であった。24週目ではそれぞれ80%及び67%であった。本剤投与群の患者では 52週目まで非虚血症状態を維持した。24週目からのレスキュー基準に合致した場合のレーザー治療群の患者において、非虚血症患者の割合は52週目までに78%に増加した。

DME 患者

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 (VIVID^{DME} 及びVISTA^{DME}) において、本剤の安全性及び有効性を評価した。投与及び有効性の評価を受けた患者は862例で、576例が本剤投与群に割り付けられた。患者の年齢は23～87、平均63歳であった。DME試験では、本剤群に無作為割付された患者の約47% (268/576例) が65歳以上、9% (52/576例) が75歳以上であった。両試験の患者の大多数は2型糖尿病であった。各試験において、患者は以下の3つの投与群に1 : 1 : 1の比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 (実薬対照群)

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投与を行った。

有効性の主要評価項目は、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とし、2Q4及び2Q8群は対照群と比べて統計学的に有意であり、優越性が示された。本有効性は100週目まで維持された。

VIVID^{DME}及びVISTA^{DME}の詳細な解析結果を以下の図表に示す。

表 5 VIVID^{DME} 及び VISTA^{DME} 試験における 52 及び 100 週目の有効性結果 (LOCF 法による：最大の解析対象集団)

有効性の結果	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 週			100 週			52 週			100 週		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Active Control (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Active Control (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Active Control (laser) (N = 154)
ETDRS ^E 視力表によるベースラインからの BCVA 平均変化量	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
最小二乗平均の群間差 ^{B,C,E} (97.5% CI)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
ベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
重み付き群間差 ^{D,C,E} (97.5% CI)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

- A) 最初の5回は4週間ごとの投与
 B) ベースラインBCVAスコアを共変量、投与群を要因としたANCOVAモデルに基づく最小二乗平均及びCI。さらにVIVID^{DME}では地域（欧州/オーストラリアvs.日本）を要因として、またVISTA^{DME}では心筋梗塞及び（又は）脳卒中の既往歴を要因としてモデルに含めた。
 C) 群間差は本剤投与群－対照群（レーザー群）
 D) VIVID^{DME}では地域（欧州/オーストラリアvs.日本）を層として、またVISTA^{DME}では心筋梗塞又は脳卒中の既往歴を層としてCochran-Mantel-Haenszel型の重みを用いて調整した群間差と、そのCI。
 E) BCVA：最高矯正視力
 ETDRS：糖尿病網膜症早期治療試験
 LOCF：Last Observation Carried Forward（最終データによる補充） LS：ANCOVA（共分散分析）により得られた最小二乗平均 CI：信頼区間

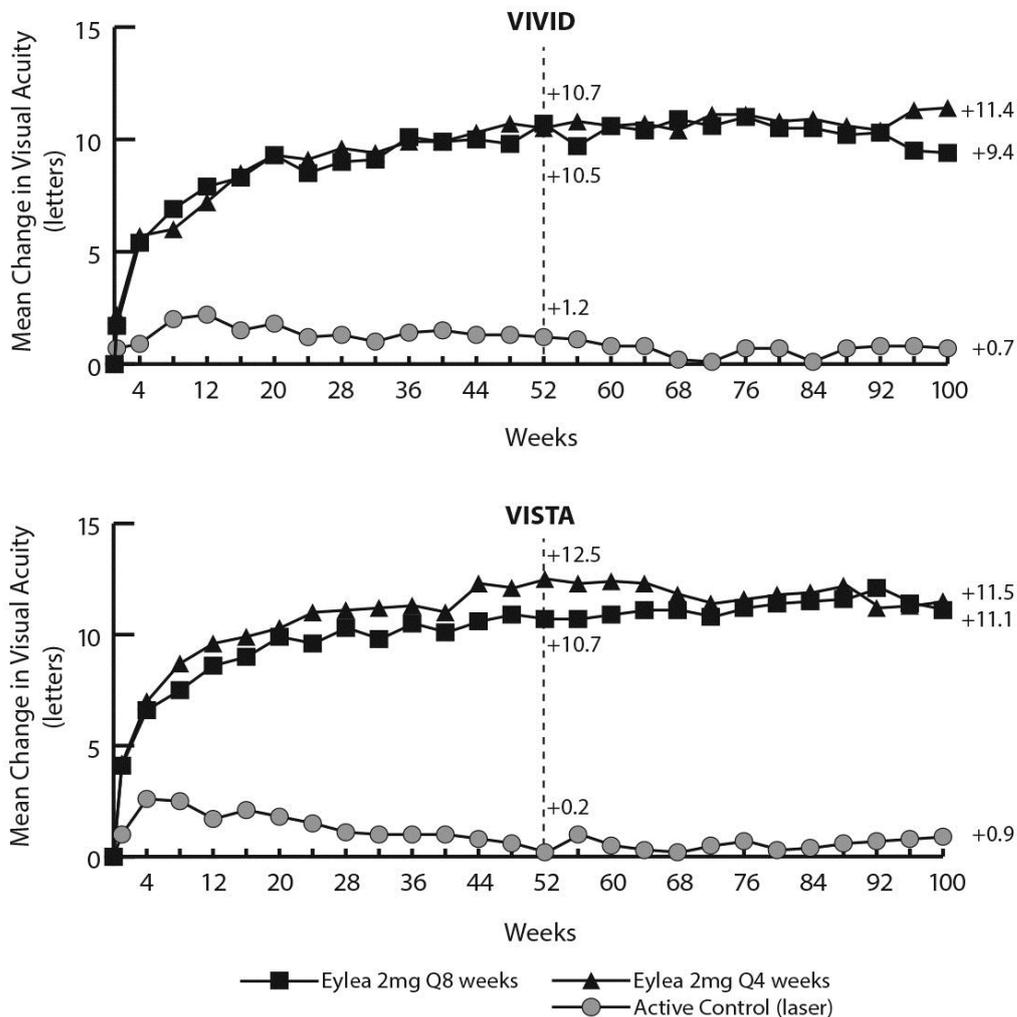


図 4: 100 週目における ETDRS 視力表によるベースラインからの BCVA 平均変化量 (VIVID^{DME} 及び VISTA^{DME} 試験) (FAS)

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概ね一致した。

VIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験において、それぞれ36 (9%) 及び197 (43%) 例が抗VEGFの前治療を受けており、本剤投与開始までに3ヵ月以上の休薬期間を設けた。抗VEGFの前治療を受けた患者における評価可能な有効性のサブグループ解析結果は、抗VEGFの前治療を受けていない患者と同様の結果が示された。

医師が必要と判断した場合、両眼に治療対象となる疾患を有する患者は抗VEGFの治療を受けることとした。VISTA^{DME}試験において、100週目まで本剤群で217 (70.7%) 例が両眼投与

を受け、VIVID^{DME}試験において、本剤群で97 (35.8%) 例が治験対象眼に別の抗VEGFの治療を受けた。

独立した比較検討試験 (DRCR.net Protocol T) では、厳格なOCT及び視力による再投与基準に基づく投与レジメンが用いられた。52週目のアフリベルセプト投与群 (224例) において、患者は本レジメンによる投与を平均9.2回受け、VIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験での本剤2Q8投与群と同様の投与回数となり、またProtocol Tでのアフリベルセプト投与群の全般的有効性はVIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験の本剤2Q8投与群と同等となった。Protocol Tではベースラインから15文字以上の視力の改善がみられた42%の患者で平均13.3文字の改善が認められた。眼及び全身の安全性プロファイル (ATEを含む) はVIVID^{DME}及びVISTA^{DME}試験と同様であった。

PMにおけるCNV患者

前治療を受けていないアジア人のPMにおけるCNV患者を対象とした無作為化、多施設共同、二重遮蔽、シャム注射対照試験において、本剤の安全性及び有効性が検討された。121例の患者が有効性の評価を受けた (本剤投与は90例)。患者の年齢は27歳から83歳、平均58歳であった。PMにおけるCNV試験において、本剤群に無作為割り付けされた患者の約36% (33/91例) が65歳以上、また約10% (9/91例) が75歳以上であった。

患者は、本剤2mgを1回硝子体内投与する群又はシャム注射を1回投与する群に3 : 1の割合で割り付けられた。疾患の持続または再発がみられた場合、主要評価項目を検討する24週目までは、1ヵ月ごと1回の追加投与を受けることができた。24週目からシャム投与群に割り付けられた患者は本剤投与を開始することができた。その後、疾患の持続または再発がみられた場合、両群ともに追加投与を受けることができた。

その群間差から、ベースラインと比較して24週目で主要評価項目 (BCVAの変化量) 及び有効性の検証的副次評価項目 (BCVA文字数でベースラインから15文字以上の視力改善がみられた患者の割合) において本剤群で統計的な優越性が示された。両評価項目における統計的有意差は48週目まで維持された。

MYRROR試験の解析結果の詳細を、以下の図表に示す。

表 6 : MYRROR 試験における 24 週目 (主要解析) 及び 48 週目の有効性の結果 (LOCF 法による : 最大の解析対象集団^{A)})

Efficacy Outcomes	MYRROR			
	24 Weeks		48 Weeks	
	Eylea 2mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2mg (N = 31)
ETDRSによるベースラインからのBCVA ^{B)} の平均変化量(SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
LS平均の群間差 ^{C, D, E)} (95% CI)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	

ベースラインから15文字以上増加した患者の割合(%)	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
重み付き群間差 ^{D,F)} (95% CI)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

- A) LOCF: 最終観察値による補完法
 B) BCVA: 最強矯正視力
 ETDRS: 糖尿病網膜症早期治療試験
 SD: 標準偏差
 C) LS 平均: ANCOVA (共分散分析) により得られた最小二乗平均
 D) CI: 信頼区間
 E) LS (最小二乗) 平均値の群間差及び CI は、投与群、国 (国指定) を固定効果とし、ベースライン BCVA を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
 F) 群間差及び 95% 信頼区間 (CI) は 国 (国指定) を層とし、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて算出。

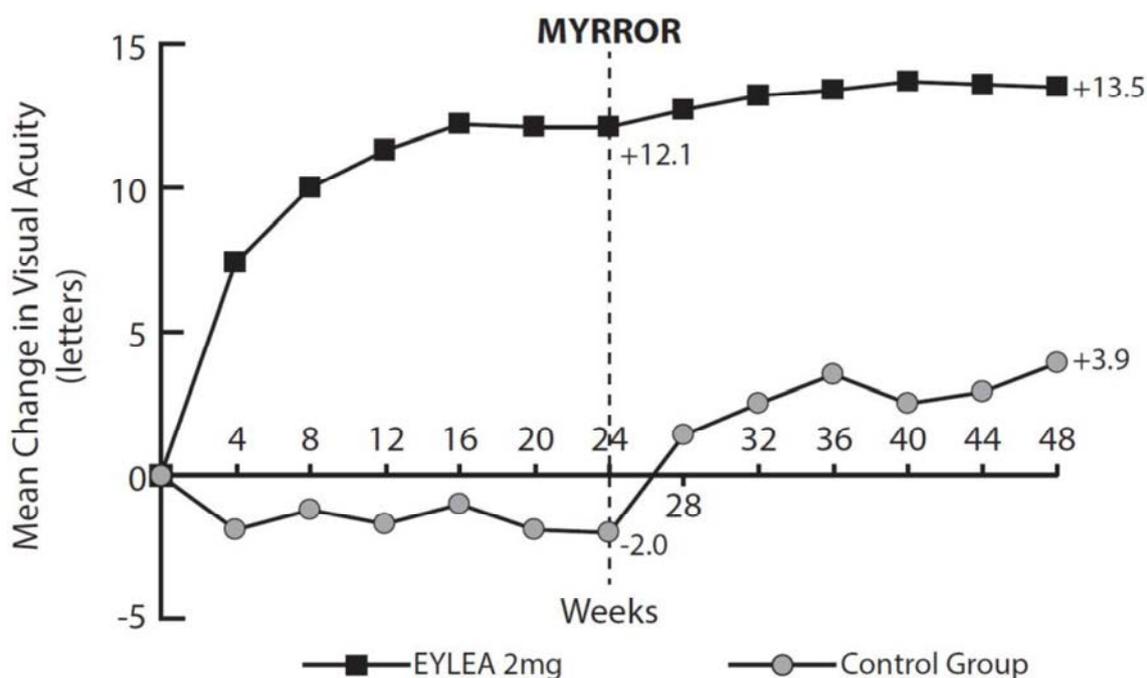


図 5: MYRROR 試験における本剤投与群のベースラインから 48 週目までの視力の平均変化量 (LOCF 法による: 最大の解析対象集団)

小児集団

欧州医薬品庁 (EMA) は、滲出型 AMD、CRVO、BRVO、DME 及び PM における CNV 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0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （0～0.054 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）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10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達すると血圧に変化が認められたが、濃度が約1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に下がると元に戻った。患者の硝子体内に2mgを投与した時の遊離型アフリベルセプトの平均最高血漿中濃度は、健常人の臨床試験での全身のVEGFの最大半減結合に必要なアフリベルセプトの濃度（2.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の1/100未満であると推測される。したがって、血圧変化など全身に薬力学的影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

滲出型AMD患者と同様に、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV患者を対象とした薬物動態サブスタディにおいても、血漿中遊離型アフリベルセプトの C_{max} の平均値は0.03～0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、個別値は14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。その後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、投与1週間後までに検出限界値付近まで低下し、投与4週間後（次回投与前）には全例において定量限界値未満となった。

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、DMEを対象としたVIVID^{DME}試験、及びPMにおけるCNVを対象としたMYRROR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（片目）のみの使用とすること。

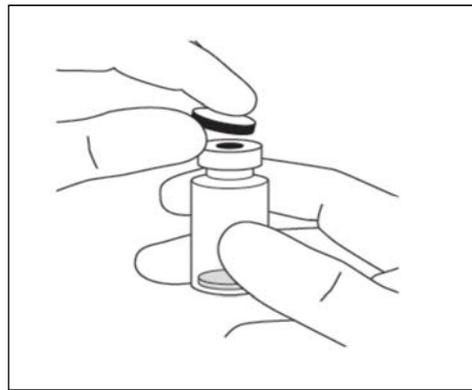
1バイアルには推奨投与量（50 μ L）以上の容量（90 μ L）が充填されているため、投与前に余剰の薬液は廃棄すること。

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。

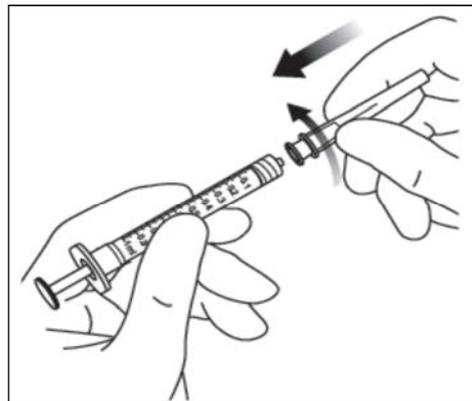
硝子体内投与には、30G x 1/2インチの注射針を使用すること。

使用方法

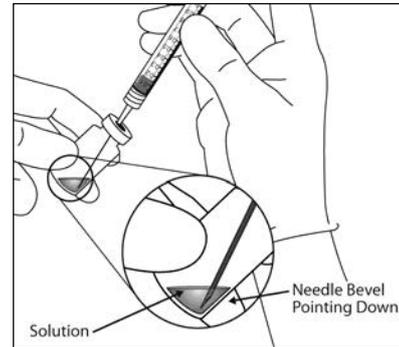
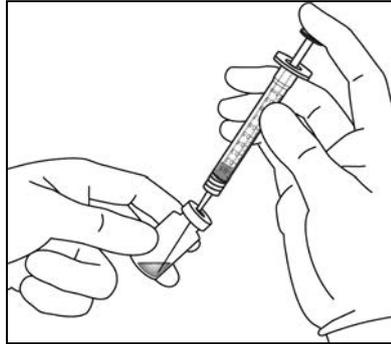
1. プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の外側を消毒する。



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。

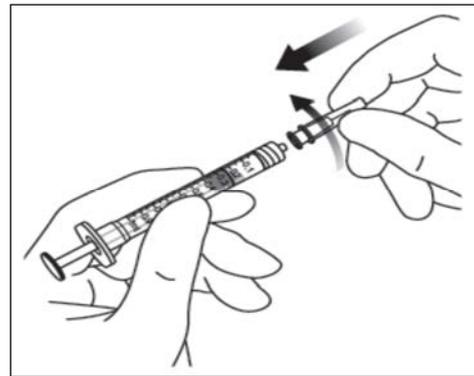


5. 採液針に注射液が残らないよう、プランジャーロッドを十分に引く。

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。

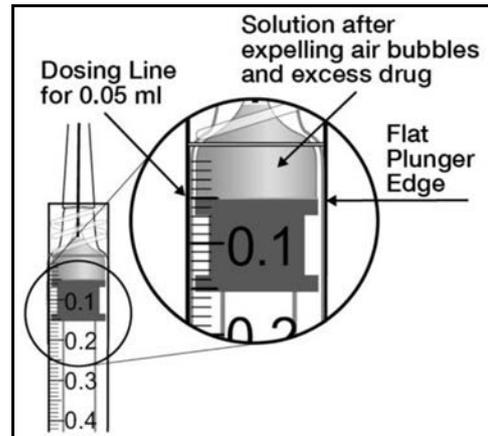
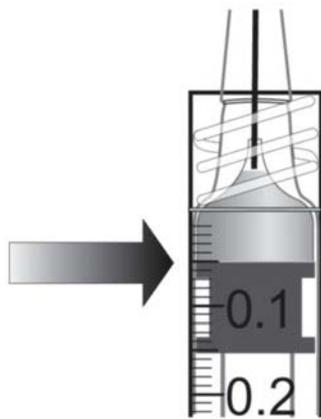
7. 無菌的操作により、30G x 1/2 インチ(約 12.7 ミリ) の注射針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。



8. 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。



9. 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し出す。



10. バイアルは1回のみを使用とすること。1バイアルの複数回の使用は、汚染及びその後の感染のリスクを高める。
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 AG
51368 Leverkusen
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

最新承認更新日：2017年7月13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>



REGENERON

Company Core Data Sheet

EYLEA^{*)}

Aflibercept

40 mg / mL solution for injection

Version ■

dated: ■

For information only

< Italic text in brackets is explanatory only >

< Section numbering is optional >

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

2-14頁は非公表のため削除

1.7 同種同効品一覧表

2019年6月現在、血管新生緑内障を効能・効果とする医薬品は日本では承認されていない。

参考資料として、滲出型加齢黄斑変性をはじめとする効能又は効果において同種同効品であるラニビズマブ（遺伝子組換え）の添付文書の原文を添付する。

販売名	アイリーア [®] 硝子体内注射液 40 mg/mL アイリーア [®] 硝子体内注射用キット 40 mg/mL	ルセンティス [®] 硝子体内注射液 10 mg/mL ルセンティス [®] 硝子体内注射用キット 10mg/mL
一般名	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	ラニビズマブ（遺伝子組換え）
会社名	バイエル薬品株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 糖尿病黄斑浮腫 血管新生緑内障	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 糖尿病黄斑浮腫
添付文書改訂日	—	2019年4月改定



貯法：

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存する
こと

使用期限：

包装に表示の使用期
限内に使用すること

眼科用VEGF^{注1}阻害剤
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

承認番号	22600AMX00565000
薬価収載	2014年11月
販売開始	2009年3月
国際誕生	2006年6月
効能追加	2014年2月

ルセンチス[®]硝子体内注射液 10mg/mL

LUCENTIS[®] solution for intravitreal injection 10mg/mL

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液



注1) VEGF : vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
3. 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

【組成・性状】

品名	ルセンチス硝子体内注射液10mg/mL
成分・含量 ^{注2)}	1バイアル (0.23mL) 中の含有量 : ラニズマブ(遺伝子組換え)2.3mg 1回の投与量である0.05mL中の含有量: ラニズマブ(遺伝子組換え)0.5mg
添加物 (1バイアル中)	トレハロース水和物 23.0mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.382mg L-ヒスチジン 0.074mg ポリソルベート20 0.023mg
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧	265～335mOsm/kg

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

【効能又は効果】

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
3. 病的近視における脈絡膜新生血管
4. 糖尿病黄斑浮腫

【用法及び用量】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

ラニズマブ(遺伝子組換え)として0.5mg (0.05mL) を1ヵ月毎に連続3ヵ月間(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫

ラニズマブ(遺伝子組換え)として1回あたり0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合

維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫の場合

- (1) 1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

- (1) 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 疾患の活動性を示唆する所見(脈絡膜新生血管、視力低下等)が認められた場合に投与することが望ましい。

全効能共通

- (1) 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (3) 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 脳卒中(脳梗塞、脳出血等)又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕(「3. 副作用(1)重大な副作用」、「9. その他の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗感染点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。(「3. 副作用」の項参照)
- (3) 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「3. 副作用」の項参照)
 - 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
 - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗感染点眼剤の投与を行うこと。(広域抗感染点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
 - 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 5) 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- (6) 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) 又は糖尿病黄斑浮腫 (DME) に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。
- (7) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

3. 副作用

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

国内臨床試験では総症例88例中21例 (23.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇8例 (9.1%)、視力低下3例 (3.4%)、眼痛3例 (3.4%)、網膜出血2例 (2.3%)、一過性視力低下2例 (2.3%) であった。

外国で実施した比較対照試験では、874例中477例 (54.6%) に眼に発現した副作用が認められた。主な副作用は、眼痛189例 (21.6%)、眼圧上昇142例 (16.2%)、結膜出血117例 (13.4%)、硝子体浮遊物107例 (12.2%)、眼の異物感73例 (8.4%)、流涙増加61例 (7.0%)、眼刺激56例 (6.4%)、眼充血47例 (5.4%)、硝子体炎46例 (5.3%)、虹彩炎40例 (4.6%)、眼部不快感35例 (4.0%)、霧視33例 (3.8%)、眼そう痒症31例 (3.5%)、視覚障害31例 (3.5%)、硝子体剥離19例 (2.2%)、結膜充血15例 (1.7%)、硝子体出血15例 (1.7%)、視力低下14例 (1.6%)、虹彩毛様体炎12例 (1.4%)、眼脂11例 (1.3%)、眼瞼浮腫11例 (1.3%)、角膜擦過傷11例 (1.3%)、注射部位出血10例 (1.1%) であった。また、874例中32例 (3.7%) に眼以外の副作用が認められた。主なものは、頭痛9例 (1.0%)、悪心2例 (0.2%)、予期不安2例 (0.2%)、不安2例 (0.2%) であった。(承認時までの集計)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された31例中11例 (35.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血6例 (19.4%)、点状角膜炎4例 (12.9%) であった。

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、264例中118例 (44.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血78例 (29.5%)、眼痛39例 (14.8%)、眼圧上昇15例 (5.7%)、飛蚊症13例 (4.9%)、眼刺激11例 (4.2%)、眼充血11例 (4.2%) であった。

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、261例中96例 (36.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血63例 (24.1%)、眼痛30例 (11.5%)、眼圧上昇18例 (6.9%)、飛蚊症12例 (4.6%)、眼刺激11例 (4.2%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

病的近視における脈絡膜新生血管

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された262例中60例 (22.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血22例 (8.4%)、点状角膜炎9例 (3.4%)、眼痛7例 (2.7%) であった。日本人患者では47例中22例 (46.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血9例 (19.1%)、点状角膜炎9例 (19.1%)、眼圧上昇5例 (10.6%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

糖尿病黄斑浮腫

日本を含むアジアで実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与群 (本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群) 265例中57例 (21.5%) に副作用

が認められた。主な副作用は、結膜出血25例 (9.4%)、硝子体浮遊物10例 (3.8%)、眼痛5例 (1.9%)、眼充血5例 (1.9%)、白内障3例 (1.1%) であった。日本人患者では103例中34例 (33.0%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血16例 (15.5%)、硝子体浮遊物9例 (8.7%)、眼充血4例 (3.9%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

(1) 重大な副作用 (頻度不明^{注3)})

- 眼障害**: 網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 脳卒中**: 脳卒中 (脳梗塞、脳出血等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「9. その他の注意」の項参照)

注3) 国内外臨床試験における日本人患者では報告されていない又は非重篤な副作用として報告されたため、頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注4)}

		頻度不明 ^{注5)}	5%以上	1%~5%未満	1%未満
感 染 症	鼻咽頭炎、インフルエンザ、尿路感染 ^{注7)}	-	-	-	-
	貧血	-	-	-	-
精 神 神 経 系		-	-	頭痛	不安
眼 障 害	炎 症	-	眼炎症 (虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎 ^{注6)} 、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症 ^{注6)}	-	-
	視力・視覚障害	-	-	霧視、視力低下 ^{注6)} 、視覚障害	光視症、羞明
	眼 瞼	-	-	眼瞼浮腫	眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激
	結 膜	-	結膜出血 ^{注6)}	-	結膜炎 ^{注6)} 、アレルギー性結膜炎、結膜充血 ^{注6)}
	注 射 部	-	-	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位刺激感
	網 膜	網膜変性	-	-	網膜障害
	硝 子 体	-	-	硝子体浮遊物 ^{注6)}	硝子体障害
	角 膜	-	-	角膜擦過傷、点状角膜炎 ^{注6)}	角膜症、角膜沈着物、角膜線条、角膜浮腫 ^{注6)}
	そ の 他	-	眼圧上昇 ^{注6)} 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加	眼痛 ^{注6)} 、眼そう痒症、眼脂、眼部不快感、眼充血 ^{注6)}	眼乾燥、白内障 ^{注6)} 、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩癒着、後囊部混濁 ^{注6)}
	呼 吸 器	-	-	-	咳嗽
消 化 器	-	-	-	悪心	
過 敏 症	そう痒症	-	-	発疹 ^{注6)} 、蕁麻疹、紅斑	
筋 骨 格 系	関節痛	-	-	-	

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

注5) 国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。

注6) 日本人患者で認められた副作用。

注7) 糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象とした外国臨床試験で発現した副作用。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦に対する使用経験がない。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニビズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。過量投与が起こった際には眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

- *1 本剤は、注射前に未開封の状態室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。
- 2 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

(3) 投与时

30ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

- 1 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、1バイアルは1回のみ使用とし、再使用しないこと。
- 2 硝子体内注射液の調製法

① 添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1 mL注射筒に取り付ける。

- ・ 採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。
- ・ 採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。
- ・ 採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。

② バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図1）

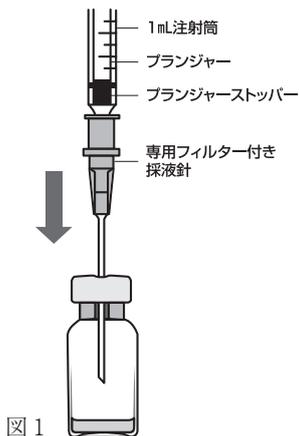
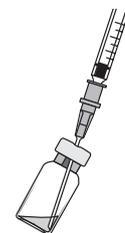


図1

③ バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾げる。（図2）

図2



④ 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図3）

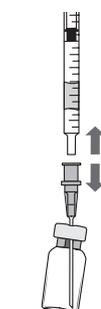
図3



⑤ 採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。（図4）

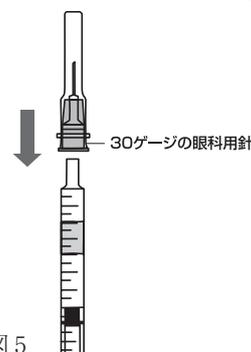
⑥ バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
・ 硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
・ 1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

図4



⑦ 30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。（図5）

図5



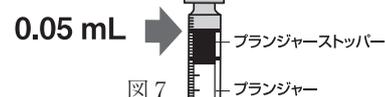
⑧ 注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）

図6



⑨ 注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が0.05 mLになるように、プランジャーを押す。（図7）

図7



9. その他の注意

- (1) 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群^(注8)における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群^(注8)の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

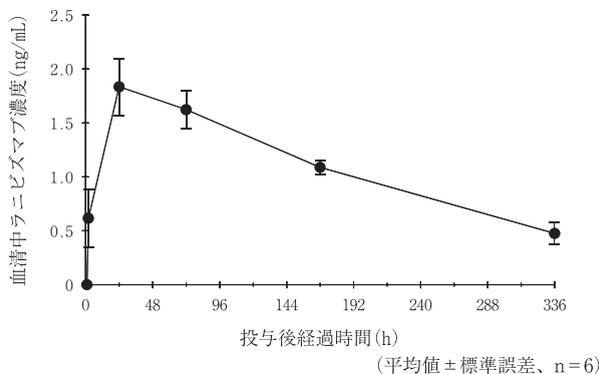
注8) シヤム注射^(注9)群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

- (2) 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。
- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- (4) 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

【薬物動態】

1. 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、C_{max}は1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す。¹⁾



日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内にラニズマブ0.5mgを1回投与したときの血清中ラニズマブ濃度推移

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている。²⁾

2. 本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した。³⁾ (外国人のデータ)
3. 外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった。⁴⁾ (外国人のデータ)

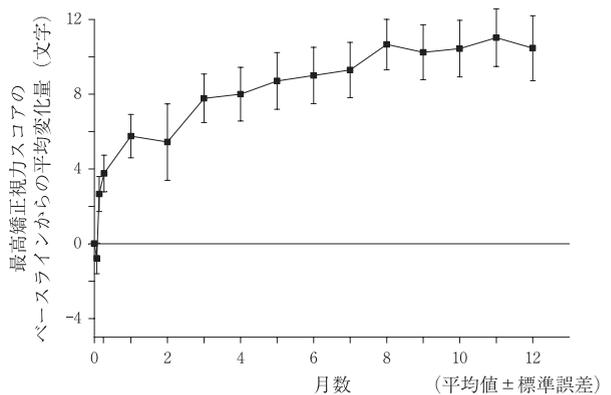
4. 腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50～80mL/min）：93例、中等度（CrCL30～50mL/min）：40例、重度（CrCL<30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。²⁾

【臨床成績】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

1. 国内臨床試験¹⁾

病変サブタイプpredominantly classic型、minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、非遮蔽、無対照の第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。41例の患者に本剤0.5mgを月1回、11ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから9.0±9.62文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.0～12.0文字、以下同様）の増加が認められた。また、ベースラインから投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合は100%（41例/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後でも維持されており、ベースラインから10.5±11.14文字（6.9～14.0文字）の増加であった。



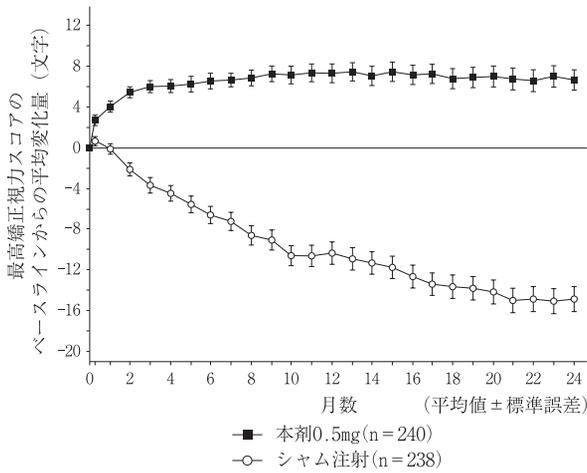
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移[last observation carried forward (LOCF)法で補填]

2. 外国臨床試験

- (1) シヤム注射^(注9)を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g試験)⁵⁻⁷⁾

病変サブタイプminimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と月1回のシヤム注射群を比較した。本剤0.5mg投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから7.2±14.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.4～9.1文字、以下同様）及び6.6±16.5文字（4.5～8.7文字）増加し、シヤム注射群に比べて有意に改善した（p<0.0001、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、シヤム注射群の62%（148例/238例）に対して本剤0.5mg群では95%（227例/240例）と有意に高率であった（p<0.0001、Cochran χ^2 検定）。



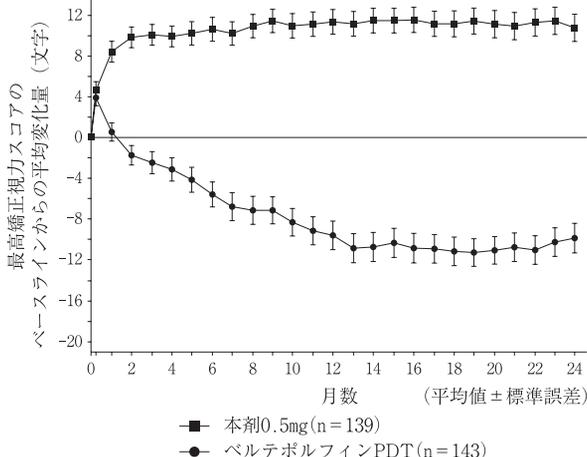


シヤム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

注9) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

(2) ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g試験)⁸⁻¹¹⁾

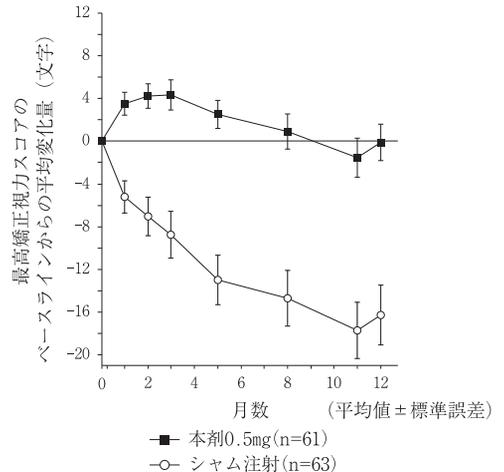
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 9.5 ± 16.4 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-12.3 \sim -6.8$ 文字、以下同様) 及び 9.8 ± 17.6 文字 ($-12.7 \sim -6.9$ 文字) 減少したのに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 11.3 ± 14.6 文字 (8.9~13.8文字) 及び 10.7 ± 16.5 文字 (7.9~13.5文字) 増加し、ベルテポルフィンPDT群に比べて有意に改善した ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、ベルテポルフィンPDT群の64% (92例/143例) に対して本剤0.5mg群では96% (134例/139例) であった。この両群の割合の差に関する片側信頼区間の下限値24.5%は、事前に定めた非劣性限界値 -7.0% を大きく上回り、ベルテポルフィンPDT群に対する非劣性が確認された ($p < 0.0001$ 、正規近似による片側検定)。



ベルテポルフィンPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

(3) シヤム注射^{注9)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g試験)^{12,13)}

中心窩下CNV (classic型の有無を問わない) を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシヤム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから 0.2 ± 13.1 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-3.5 \sim 3.2$ 文字、以下同様) の減少であったが、 16.3 ± 22.3 文字 ($-21.9 \sim -10.7$ 文字) 減少したシヤム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合はシヤム注射群の49% (31例/63例) に対して本剤0.5mg群では90% (55例/61例) と有意に高率であった ($p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。



シヤム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

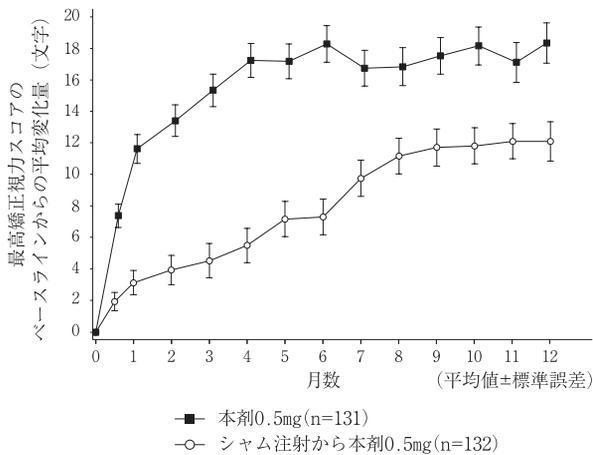
1. 外国臨床試験

(1) シヤム注射^{注9)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験)¹⁴⁻¹⁶⁾

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者397名を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注10)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は 8.4 ± 2.4 回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多12回) であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注10)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は 4.1 ± 1.7 回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多6回) であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 7.3 ± 13.0 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $5.1 \sim 9.5$ 文字、以下同様) の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 18.3 ± 13.2 文字 ($16.0 \sim 20.6$ 文字) の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった ($p < 0.0001$ 、分散分析)。

また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で12.1±14.4文字（9.6～14.6文字）、本剤0.5mg群で18.3±14.6文字（15.8～20.9文字）の増加であった。

注10) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 ・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上

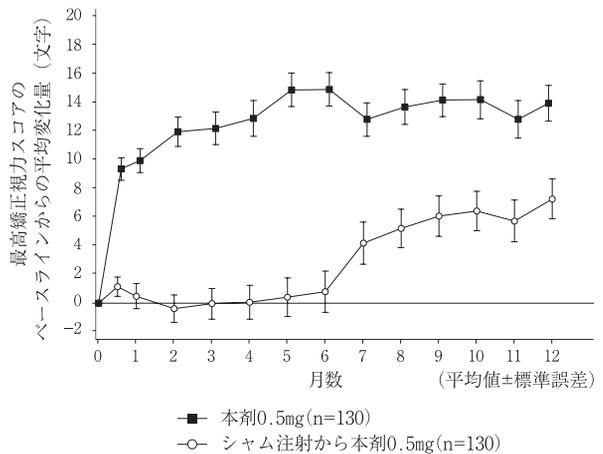


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

(2) シヤム注射^{注9)}を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）¹⁷⁻¹⁹⁾

網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者392名を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注10)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.9±2.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注10)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.4±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから0.8±16.2文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-2.0～3.6文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では14.9±13.2文字（12.6～17.2文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった（p<0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で7.3±15.9文字（4.5～10.0文字）、本剤0.5mg群で13.9±14.2文字（11.5～16.4文字）の増加であった。

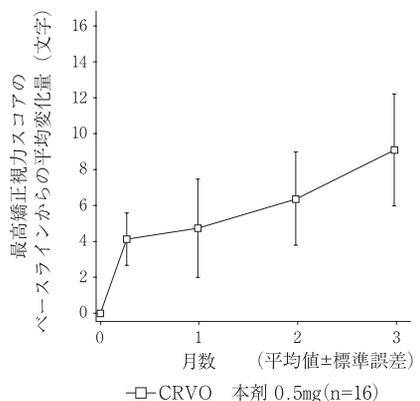
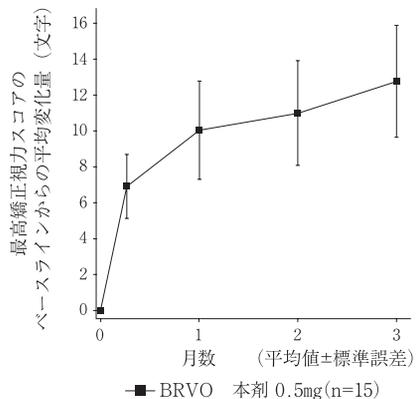
注10) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 ・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

2. 国内臨床試験（E2301試験）²⁰⁾

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者（BRVO患者15名、CRVO患者16名）を対象に、無対照、非遮蔽の第Ⅲ相試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、連続3回（投与開始時、1ヵ月後、2ヵ月後）硝子体内注射した。投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、BRVO患者で11.3±11.0文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.2～17.4文字、以下同様）の増加、CRVO患者で6.7±10.2文字（1.3～12.2文字）の増加と、それぞれベースラインから有意に増加した（BRVO患者 p=0.001、CRVO患者 p=0.019、t検定）。また、投与開始3ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、BRVO患者で12.8±12.1文字（6.1～19.5文字）の増加、CRVO患者で9.1±10.5文字（3.5～14.6文字）の増加であった。



第Ⅲ相試験（E2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

病的近視における脈絡膜新生血管

ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験)²¹⁾

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276名）を対象に、ベルテポルフィンPDT（本適応は国内未承認）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準^[注11]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅰ群）、及び「疾患の活動性の基準^[注12]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅱ群）をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準^[注11]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は4.6±2.6回（平均値±標準偏差、最少1回～最多11回）であった。本剤Ⅱ群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾患の活動性の基準^[注12]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は3.5±2.9回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT（本剤0.5mg投与）群における12ヵ月間の本剤注射回数は3.2±2.5回（平均値±標準偏差、最少1回～最多9回）であった。投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.2±9.5文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では10.5±8.2文字、本剤Ⅱ群では10.6±7.3文字の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した（ $p<0.00001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で9.3±11.3文字、本剤Ⅰ群で13.8±11.4文字、本剤Ⅱ群で14.4±10.2文字の増加であった。

注11) 視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。

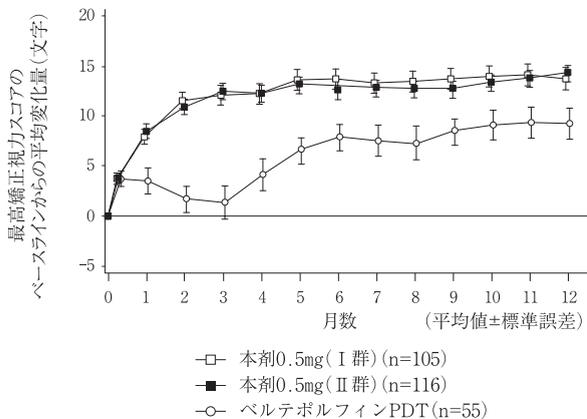
<視力安定化の基準>

連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

注12) 「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。

<疾患の活動性の基準>

OCT（光干渉断層撮影法）又はFA（フルオレセイン蛍光眼底造影法）による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。



ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (modified LOCF法で補填)

なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

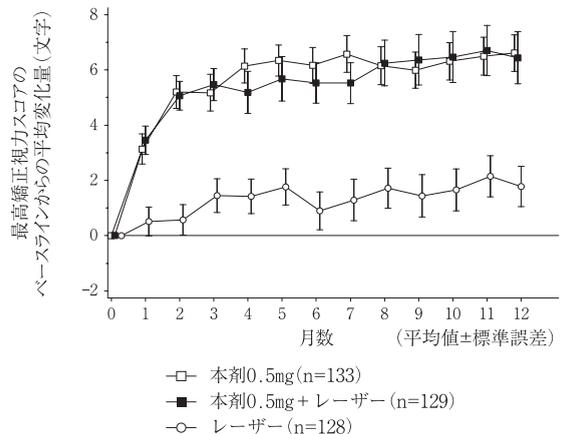
同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 50名 (本剤Ⅰ群: 21名、本剤Ⅱ群: 20名、ベルテポルフィンPDT群:

9名)] の投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

糖尿病黄斑浮腫

1. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験)²²⁾

糖尿病黄斑浮腫 (DME) アジア人患者 (日本人を含む) 396名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから1.4±6.49文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間0.2～2.5文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では5.9±6.02文字 (4.8～6.9文字) の増加、併用群では5.7±7.20文字 (4.4～6.9文字) の増加であった。



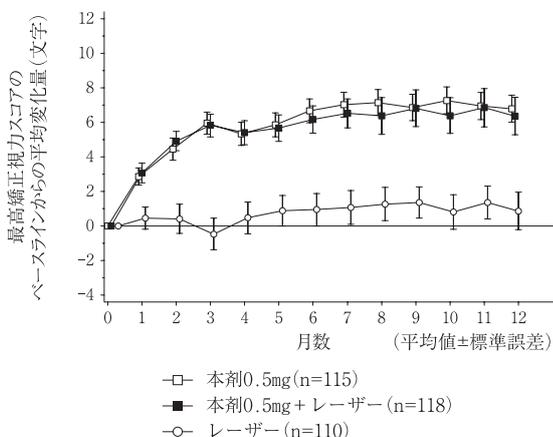
レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 151名 (本剤0.5mg群: 51名、併用群: 50名、レーザー網膜光凝固療法群: 50名)] の投与開始1～12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で0.2±5.49文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±5.74文字、併用群では6.7±6.65文字の増加であった。

2. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2301試験)²³⁾

DMEの外国人患者345名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。

併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字(平均値±標準偏差、95%信頼区間-0.8～2.4文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±6.43文字(4.9～7.3文字)の増加、併用群では5.9±7.92文字(4.4～7.3文字)の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった(p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験(D2301試験)における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移(LOCF法で補填)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、CNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFの2種のアイソフォーム(VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅)及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF₁₁₀に結合親和性を示した(*in vitro*)²⁴⁾また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞(ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC))の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した(*in vitro*)^{24,25)}更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した(*in vivo*)²⁴⁾ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった(*in vitro*)²⁶⁾

2. カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用(*in vivo*)

レーザー誘発CNVモデルに対するラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された。²⁷⁾更に、光線力学的療法(PDT)と2.0mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与(初回0.5mg)の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール(1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療)による効果の違いは認められなかった。²⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニビズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式：C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂

分子量：約48,000

本質：ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体のFab断片で、445個のアミノ酸残基からなるたんぱく質

【包装】

ルセンティス硝子体内注射液10mg/mL 1バイアル

(専用フィルター付き採液針 1本添付)

【主要文献】

- 社内資料：国内臨床試験 [LUCU00001]
- 社内資料：母集団薬物動態解析(1)：脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00002]
- 社内資料：母集団薬物動態解析(2)：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00014]
- 社内資料：母集団薬物動態解析(3)：糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00020]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 12ヵ月) [LUCU00003]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 24ヵ月) [LUCU00004]
- Rosenfeld, P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006 [LUCM00025]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 12ヵ月) [LUCU00005]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 24ヵ月) [LUCU00006]
- Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006 [LUCM00026]
- Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 116(1), 57, 2009 [LUCM00205]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF3192g) [LUCU00007]
- Regillo, C. D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239, 2008 [LUCM00109]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF4165g) [LUCU00015]
- Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 117(6), 1102, 2010 [LUCM00447]
- Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594, 2011 [LUCM00817]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF4166g) [LUCU00016]
- Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124, 2010 [LUCM00446]
- Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041, 2011 [LUCM00887]
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験(E2301) [LUCU00017]
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験(F2301) [LUCU00018]
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験(D2303) [LUCU00019]
- Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 118(4), 615, 2011 [LUCM00702]
- Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425, 2007 [LUCM00083]
- 社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用 [LUCU00008]
- 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性 [LUCU00009]
- Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002 [LUCF00003]
- Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005 [LUCM00477]

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

(12)

7418137 D00000

貯法：

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存する
こと

使用期限：

包装に表示の使用期
限内に使用すること

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

眼科用VEGF^{注1)}阻害剤
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)

承認番号	22600AMX00564000
薬価収載	2014年5月
販売開始	2014年6月
国際誕生	2006年6月

ルセンチス[®]硝子体内注射用キット 10mg/mL

LUCENTIS[®] kit for intravitreal injection 10mg/mL

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

NOVARTIS

注1) VEGF : vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
3. 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

【組成・性状】

品名	ルセンチス硝子体内注射用キット10mg/mL
成分・含量	1キット (0.165mL) 中の含有量 :ラニズマブ(遺伝子組換え)1.65mg
	1回の投与量である0.05mL中の含有量:ラニズマブ(遺伝子組換え)0.5mg
添加物 (1キット中)	トレハロース水和物 16.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.274mg
	L-ヒスチジン 0.053mg
	ポリソルベート20 0.0165mg
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧	274～344mOsm/kg

【効能又は効果】

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
3. 病的近視における脈絡膜新生血管
4. 糖尿病黄斑浮腫

【用法及び用量】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

ラニズマブ(遺伝子組換え)として0.5mg (0.05mL) を1ヵ月毎に連続3ヵ月間(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫

ラニズマブ(遺伝子組換え)として1回あたり0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合

維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫の場合

- (1) 1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

- (1) 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 疾患の活動性を示唆する所見(脈絡膜新生血管、視力低下等)が認められた場合に投与することが望ましい。

全効能共通

- (1) 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。
- (2) 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- (3) 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 脳卒中(脳梗塞、脳出血等)又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕(「3. 副作用(1)重大な副作用」,「9. その他の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗感染点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。(「3. 副作用」の項参照)
- (3) 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「3. 副作用」の項参照)
 - 1) 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
 - 2) 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
 - 3) 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャーストッパー先端のドーム部分の底面を標線(0.05mLに相当)に合わせ、投与量を確認すること。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 4) 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- (6) 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) 又は糖尿病黄斑浮腫 (DME) に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。
- (7) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

3. 副作用

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

国内臨床試験では総症例88例中21例 (23.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇8例 (9.1%)、視力低下3例 (3.4%)、眼痛3例 (3.4%)、網膜出血2例 (2.3%)、一過性視力低下2例 (2.3%) であった。

外国で実施した比較対照試験では、874例中477例 (54.6%) に眼に発現した副作用が認められた。主な副作用は、眼痛189例 (21.6%)、眼圧上昇142例 (16.2%)、結膜出血117例 (13.4%)、硝子体浮遊物107例 (12.2%)、眼の異物感73例 (8.4%)、流涙増加61例 (7.0%)、眼刺激56例 (6.4%)、眼充血47例 (5.4%)、硝子体炎46例 (5.3%)、虹彩炎40例 (4.6%)、眼部不快感35例 (4.0%)、霧視33例 (3.8%)、眼そう痒症31例 (3.5%)、視覚障害31例 (3.5%)、硝子体剥離19例 (2.2%)、結膜充血15例 (1.7%)、硝子体出血15例 (1.7%)、視力低下14例 (1.6%)、虹彩毛様体炎12例 (1.4%)、眼脂11例 (1.3%)、眼瞼浮腫11例 (1.3%)、角膜擦過傷11例 (1.3%)、注射部位出血10例 (1.1%) であった。また、874例中32例 (3.7%) に眼以外の副作用が認められた。主なものは、頭痛9例 (1.0%)、悪心2例 (0.2%)、予期不安2例 (0.2%)、不安2例 (0.2%) であった。(承認時までの集計)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された31例中11例 (35.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血6例 (19.4%)、点状角膜炎4例 (12.9%) であった。

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、264例中118例 (44.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血78例 (29.5%)、眼痛39例 (14.8%)、眼圧上昇15例 (5.7%)、飛蚊症13例 (4.9%)、眼刺激11例 (4.2%)、眼充血11例 (4.2%) であった。

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、261例中96例 (36.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血63例 (24.1%)、眼痛30例 (11.5%)、眼圧上昇18例 (6.9%)、飛蚊症12例 (4.6%)、眼刺激11例 (4.2%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

病的近視における脈絡膜新生血管

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.5mgが投与された262例中60例 (22.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血22例 (8.4%)、点状角膜炎9例 (3.4%)、眼痛7例 (2.7%) であった。日本人患者では47例中22例 (46.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血9例 (19.1%)、点状角膜炎9例 (19.1%)、眼圧上昇5例 (10.6%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

糖尿病黄斑浮腫

日本を含むアジアで実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与群 (本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群) 265例中57例 (21.5%) に副作用

が認められた。主な副作用は、結膜出血25例 (9.4%)、硝子体浮遊物10例 (3.8%)、眼痛5例 (1.9%)、眼充血5例 (1.9%)、白内障3例 (1.1%) であった。日本人患者では103例中34例 (33.0%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血16例 (15.5%)、硝子体浮遊物9例 (8.7%)、眼充血4例 (3.9%) であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

(1) 重大な副作用 (頻度不明^{注2)})

- 1) **眼障害**: 網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **脳卒中**: 脳卒中 (脳梗塞、脳出血等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「9. その他の注意」の項参照)

注2) 国内外臨床試験における日本人患者では報告されていない又は非重篤な副作用として報告されたため、頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注3)}

		頻度不明 ^{注4)}	5%以上	1%~5%未満	1%未満
感 染 症	鼻咽頭炎、インフルエンザ、尿路感染 ^{注6)}	-	-	-	-
	貧血	-	-	-	-
精 神 神 経 系		-	-	頭痛	不安
眼 障 害	炎 症	-	眼炎症 (虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎 ^{注5)} 、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症 ^{注5)}	-	-
	視力・視覚障害	-	-	霧視、視力低下 ^{注5)} 、視覚障害	光視症、羞明
	眼 瞼	-	-	眼瞼浮腫	眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激
	結 膜	-	結膜出血 ^{注5)}	-	結膜炎 ^{注5)} 、アレルギー性結膜炎、結膜充血 ^{注5)}
	注 射 部	-	-	注射部位出血	注射部位疼痛、注射部位刺激感
	網 膜	網膜変性	-	-	網膜障害
	硝 子 体	-	-	硝子体浮遊物 ^{注5)}	硝子体障害
	角 膜	-	-	角膜擦過傷、点状角膜炎 ^{注5)}	角膜症、角膜沈着物、角膜線条、角膜浮腫 ^{注5)}
	そ の 他	-	眼圧上昇 ^{注5)} 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加	眼痛 ^{注5)} 、眼そう痒症、眼脂、眼部不快感、眼充血 ^{注5)}	眼乾燥、白内障 ^{注5)} 、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩癒着、後囊部混濁 ^{注5)}
	呼 吸 器	-	-	-	咳嗽
消 化 器	-	-	-	悪心	
過 敏 症	そう痒症	-	-	発疹 ^{注5)} 、蕁麻疹、紅斑	
筋 骨 格 系	関節痛	-	-	-	

注3) 国内外臨床試験における日本人患者の成績及び外国臨床試験成績に基づき発現頻度を算出した。この内、日本人患者で認められた副作用については、日本人患者における発現頻度に基づき記載した。

注4) 国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用を頻度不明とした。

注5) 日本人患者で認められた副作用。

注6) 糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象とした外国臨床試験で発現した副作用。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦に対する使用経験がない。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニビズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。過量投与が起こった際には眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に未開封の状態室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。
- 2) 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。
- 3) プリスター包装内は滅菌されているため、使用時まで開封しないこと。
- 4) プリスター包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。

(3) 投与时

30ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

- 1) 1シリンジは1回のみ使用とすること。
- 2) プレフィルドシリンジキットの使用方法
以下は無菌的操作により実施すること。

①シリンジ（図1）をプリスター包装から取り外す。

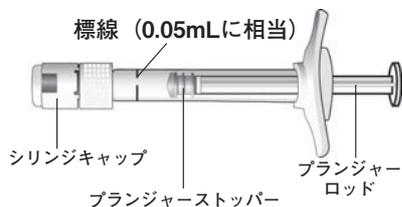


図1

②シリンジキャップを折る。

なお、回したりねじったりしないこと。

（図2）



図2

③シリンジキャップを取り外す。

（図3）

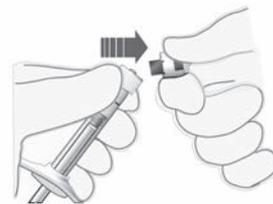


図3

④30ゲージの眼科用針をシリンジの先端（ルアーロック）にねじってしっかりと装着する。

（図4）

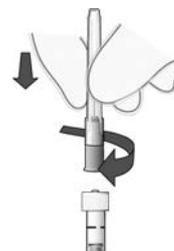


図4

⑤注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。

（図5）



図5

⑥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

⑦気泡と余剰薬液を排出し、注射液が0.05mLになるように、プランジャーストッパー先端のドーム部分の底面がシリンジに印字された標線（0.05mLに相当）に並ぶまでゆっくりとプランジャーロッドを押し。

（図7）

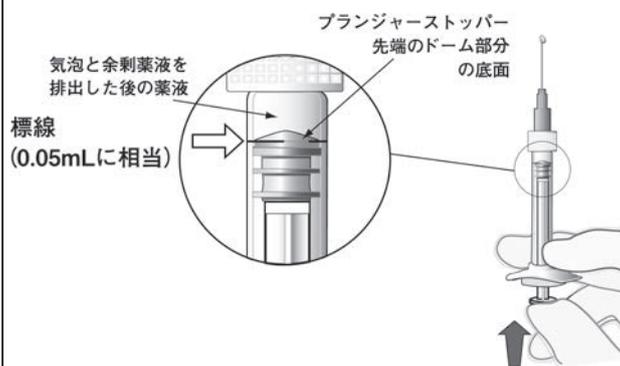


図7

9. その他の注意

- (1) 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国Ⅲ相・Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群^{注7)}における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群^{注7)}の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

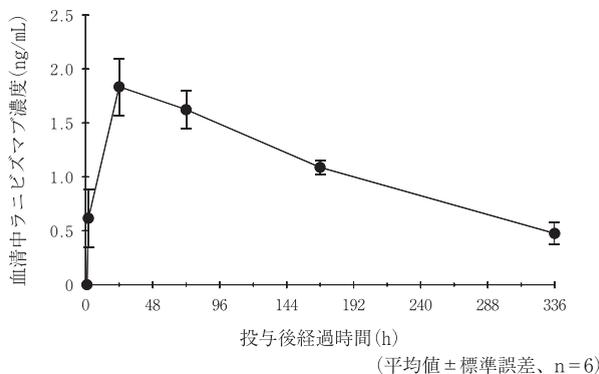
注7) シヤム注射^{※)}群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

- (2) 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。
- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- (4) 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

【薬物動態】

1. 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、C_{max}は1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す。¹⁾



日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内にラニズマブ0.5mgを1回投与したときの血清中ラニズマブ濃度推移

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている。²⁾

2. 本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した。³⁾ (外国人のデータ)
3. 外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった。⁴⁾ (外国人のデータ)

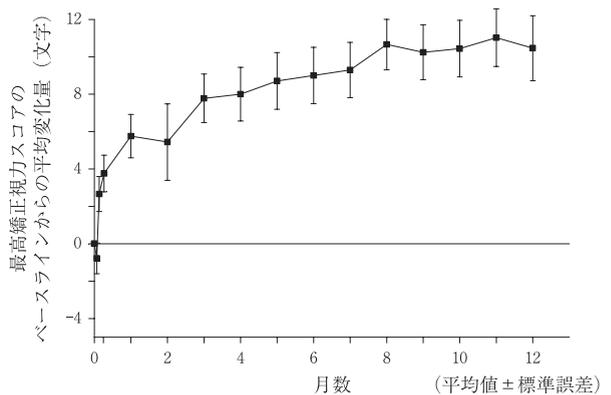
4. 腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50~80mL/min）：93例、中等度（CrCL30~50mL/min）：40例、重度（CrCL<30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。²⁾

【臨床成績】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

1. 国内臨床試験¹⁾

病変サブタイプpredominantly classic型、minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、非遮蔽、無対照の第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。41例の患者に本剤0.5mgを月1回、11ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから9.0±9.62文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間6.0~12.0文字、以下同様）の増加が認められた。また、ベースラインから投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合は100%（41例/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後でも維持されており、ベースラインから10.5±11.14文字（6.9~14.0文字）の増加であった。

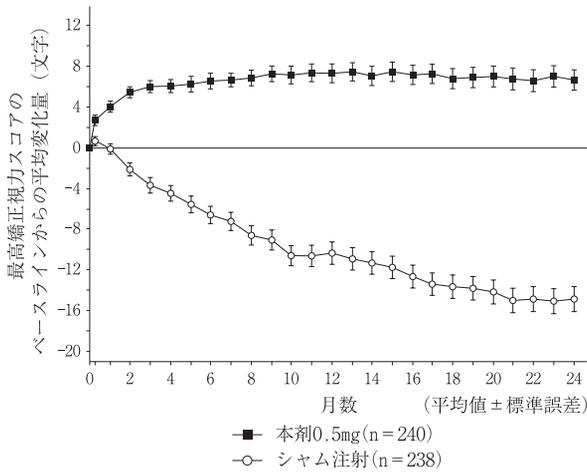


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移[last observation carried forward (LOCF)法で補填]

2. 外国臨床試験

- (1) シヤム注射^{注3)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g試験)⁵⁻⁷⁾

病変サブタイプminimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と月1回のシヤム注射群を比較した。本剤0.5mg投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから7.2±14.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.4~9.1文字、以下同様）及び6.6±16.5文字（4.5~8.7文字）増加し、シヤム注射群に比べて有意に改善した（p<0.0001、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、シヤム注射群の62%（148例/238例）に対して本剤0.5mg群では95%（227例/240例）と有意に高率であった（p<0.0001、Cochran χ^2 検定）。

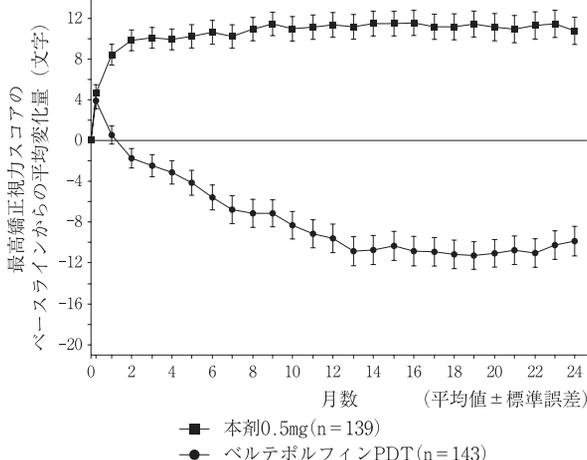


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

注8) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

(2) ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g試験)⁸⁻¹¹⁾

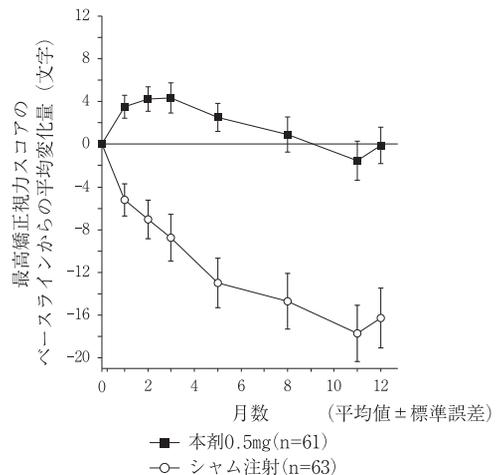
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 9.5 ± 16.4 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-12.3 \sim -6.8$ 文字、以下同様) 及び 9.8 ± 17.6 文字 ($-12.7 \sim -6.9$ 文字) 減少したのに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 11.3 ± 14.6 文字 (8.9~13.8文字) 及び 10.7 ± 16.5 文字 (7.9~13.5文字) 増加し、ベルテポルフィンPDT群に比べて有意に改善した ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、ベルテポルフィンPDT群の64% (92例/143例) に対して本剤0.5mg群では96% (134例/139例) であった。この両群の割合の差に関する片側信頼区間の下限値24.5%は、事前に定めた非劣性限界値 -7.0% を大きく上回り、ベルテポルフィンPDT群に対する非劣性が確認された ($p < 0.0001$ 、正規近似による片側検定)。



ベルテポルフィンPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

(3) シャム注射^{注8)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g試験)^{12,13)}

中心窩下CNV (classic型の有無を問わない) を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシャム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから 0.2 ± 13.1 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-3.5 \sim 3.2$ 文字、以下同様) の減少であったが、 16.3 ± 22.3 文字 ($-21.9 \sim -10.7$ 文字) 減少したシャム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合はシャム注射群の49% (31例/63例) に対して本剤0.5mg群では90% (55例/61例) と有意に高率であった ($p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。



シャム注射を対照とした外国第Ⅲb相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

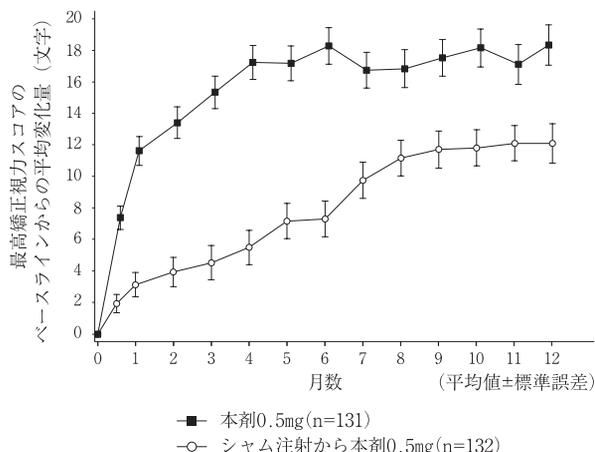
1. 外国臨床試験

(1) シャム注射^{注8)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験)¹⁴⁻¹⁶⁾

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者397名を対象に、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は 8.4 ± 2.4 回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多12回) であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は 4.1 ± 1.7 回 (平均値±標準偏差、最少1回~最多6回) であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 7.3 ± 13.0 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $5.1 \sim 9.5$ 文字、以下同様) の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 18.3 ± 13.2 文字 ($16.0 \sim 20.6$ 文字) の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった ($p < 0.0001$ 、分散分析)。

また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で12.1±14.4文字（9.6～14.6文字）、本剤0.5mg群で18.3±14.6文字（15.8～20.9文字）の増加であった。

- 注9) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
- ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 - ・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上

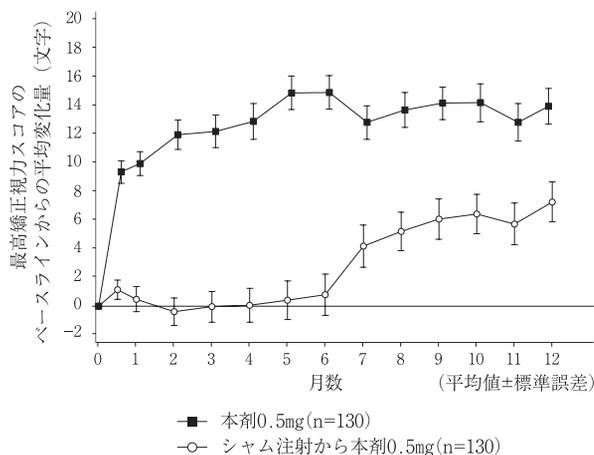


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

(2) シヤム注射^{注9)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験)¹⁷⁻¹⁹⁾

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者392名を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.9±2.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注9)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.4±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから0.8±16.2文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-2.0～3.6文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では14.9±13.2文字（12.6～17.2文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった（p<0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で7.3±15.9文字（4.5～10.0文字）、本剤0.5mg群で13.9±14.2文字（11.5～16.4文字）の増加であった。

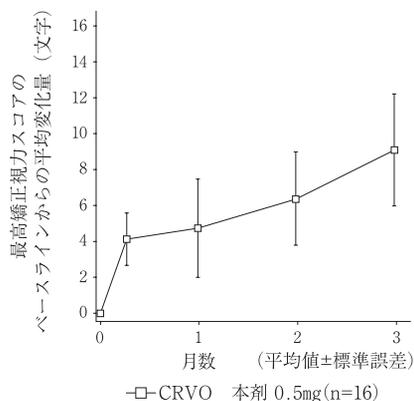
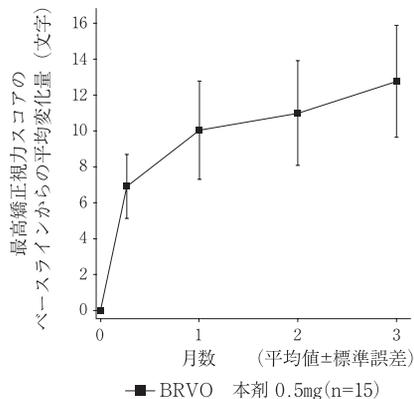
- 注9) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
- ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 - ・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

2. 国内臨床試験 (E2301試験)²⁰⁾

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者 (BRVO患者15名、CRVO患者16名) を対象に、無対照、非遮蔽の第Ⅲ相試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、連続3回（投与開始時、1ヵ月後、2ヵ月後）硝子体内注射した。投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、BRVO患者で11.3±11.0文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.2～17.4文字、以下同様）の増加、CRVO患者で6.7±10.2文字（1.3～12.2文字）の増加と、それぞれベースラインから有意に増加した (BRVO患者 p=0.001、CRVO患者 p=0.019、t検定)。また、投与開始3ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、BRVO患者で12.8±12.1文字（6.1～19.5文字）の増加、CRVO患者で9.1±10.5文字（3.5～14.6文字）の増加であった。



第Ⅲ相試験 (E2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

病的近視における脈絡膜新生血管

ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験)²¹⁾

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276名）を対象に、ベルテポルフィンPDT（本適応は国内未承認）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準^{注10)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅰ群）、及び「疾患の活動性の基準^{注11)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅱ群）をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準^{注10)}」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は4.6±2.6回（平均値±標準偏差、最少1回～最多11回）であった。本剤Ⅱ群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾患の活動性の基準^{注11)}」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は3.5±2.9回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT（本剤0.5mg投与）群における12ヵ月間の本剤注射回数は3.2±2.5回（平均値±標準偏差、最少1回～最多9回）であった。投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.2±9.5文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では10.5±8.2文字、本剤Ⅱ群では10.6±7.3文字の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した（ $p<0.00001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で9.3±11.3文字、本剤Ⅰ群で13.8±11.4文字、本剤Ⅱ群で14.4±10.2文字の増加であった。

注10) 視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。

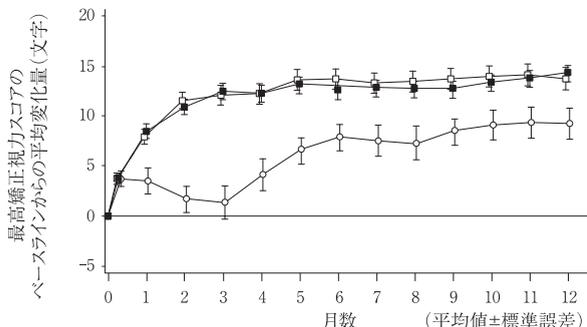
<視力安定化の基準>

連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

注11) 「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。

<疾患の活動性の基準>

OCT（光干渉断層撮影法）又はFA（フルオレセイン蛍光眼底造影法）による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。



□ 本剤0.5mg (Ⅰ群) (n=105)
 ■ 本剤0.5mg (Ⅱ群) (n=116)
 ○ ベルテポルフィンPDT (n=55)

ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験 (F2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (modified LOCF法で補填)

なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

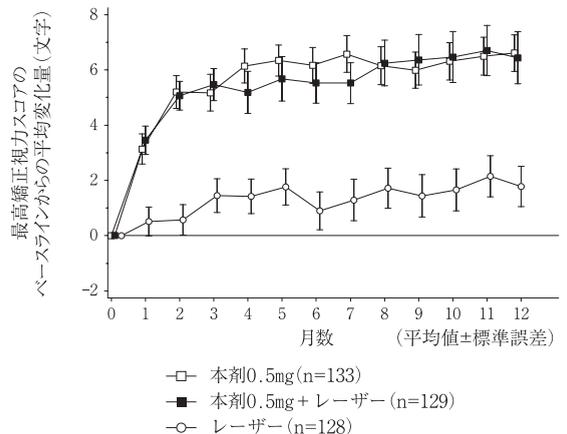
同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 50名 (本剤Ⅰ群: 21名、本剤Ⅱ群: 20名、ベルテポルフィンPDT群:

9名)] の投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字 (平均値±標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

糖尿病黄斑浮腫

1. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験)²²⁾

糖尿病黄斑浮腫 (DME) アジア人患者 (日本人を含む) 396名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから1.4±6.49文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間0.2～2.5文字、以下同様) の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では5.9±6.02文字 (4.8～6.9文字) の増加、併用群では5.7±7.20文字 (4.4～6.9文字) の増加であった。



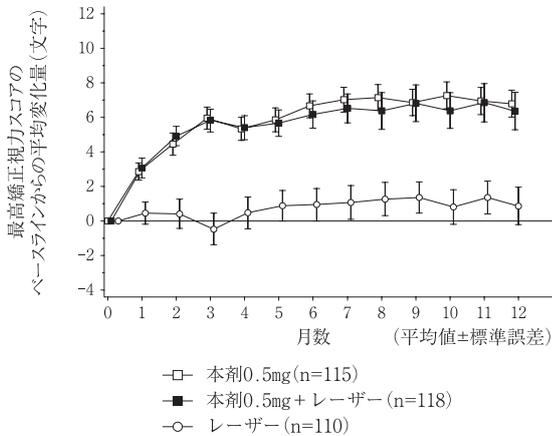
レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 151名 (本剤0.5mg群: 51名、併用群: 50名、レーザー網膜光凝固療法群: 50名)] の投与開始1～12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で0.2±5.49文字 (平均値±標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±5.74文字、併用群では6.7±6.65文字の増加であった。

2. レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2301試験)²³⁾

DMEの外国人患者345名を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。

併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字(平均値±標準偏差、95%信頼区間-0.8～2.4文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±6.43文字(4.9～7.3文字)の増加、併用群では5.9±7.92文字(4.4～7.3文字)の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった(p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、CNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。

ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、VEGFの2種のアイソフォーム(VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅)及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF₁₁₀に結合親和性を示した(*in vitro*)²⁴⁾ また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞(ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC))の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した(*in vitro*)^{24,25)} 更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した(*in vivo*)²⁴⁾ ラニビズマブ(遺伝子組換え)は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった(*in vitro*)²⁶⁾

2. カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用 (*in vivo*)

レーザー誘発CNVモデルに対するラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された。²⁷⁾ 更に、光線力学的療法(PDT)と2.0mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与(初回0.5mg)の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール(1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療)による効果の違いは認められなかった。²⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニビズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式：C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂

分子量：約48,000

本質：ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体のFab断片で、445個のアミノ酸残基からなるたん白質

【包装】

ルセンティス硝子体内注射用キット10mg/mL 1キット

【主要文献】

- 社内資料：国内臨床試験 [LUCU00001]
- 社内資料：母集団薬物動態解析(1)：脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00002]
- 社内資料：母集団薬物動態解析(2)：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00014]
- 社内資料：母集団薬物動態解析(3)：糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析 [LUCU00020]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 12ヵ月) [LUCU00003]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 24ヵ月) [LUCU00004]
- Rosenfeld, P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006 [LUCM00025]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 12ヵ月) [LUCU00005]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 24ヵ月) [LUCU00006]
- Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006 [LUCM00026]
- Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 116(1), 57, 2009 [LUCM00205]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g) [LUCU00007]
- Regillo, C. D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239, 2008 [LUCM00109]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g) [LUCU00015]
- Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 117(6), 1102, 2010 [LUCM00447]
- Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594, 2011 [LUCM00817]
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) [LUCU00016]
- Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124, 2010 [LUCM00446]
- Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041, 2011 [LUCM00887]
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) [LUCU00017]
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) [LUCU00018]
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303) [LUCU00019]
- Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 118(4), 615, 2011 [LUCM00702]
- Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425, 2007 [LUCM00083]
- 社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用 [LUCU00008]
- 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性 [LUCU00009]
- Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002 [LUCF00003]
- Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005 [LUCM00477]

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(06)

製造販売(輸入)

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

7418138 D00000

20xx年xx月改訂（第1版）

眼科用 VEGF[※] 阻害剤

アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

日本標準商品分類番号

871319

貯法： 凍結を避け、2
～8℃で保存

有効期間： 24ヵ月

アイリーア[®]硝子体内注射液

40mg/mL

EYLEA solution for IVT inj. 40mg/mL

(案)

承認番号	販売開始
22400AMX01389000	2012年11月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

DX

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化するおそれがある。〕
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
有効成分	1回の投与量（0.05mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 2mg
	1バイアル（0.278mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 11.12mg
添加剤	1バイアル中 リン酸二水素ナトリウム：0.307mg リン酸一水素ナトリウム：0.149mg 塩化ナトリウム：0.65mg 精製白糖：13.9mg ポリソルベート20：0.083mg

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫
- 血管新生緑内障

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
- 5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

〈血管新生緑内障〉

5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

〈血管新生緑内障〉

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
- 7.2 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。
- 7.3 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。
〈病的近視における脈絡膜新生血管〉
- 7.4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
- 7.5 疾患の活動性を示唆する所見（視力、形態学的所見等）が認められた場合には投与することが望ましい。
〈血管新生緑内障〉
- 7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期

的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。

7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

8. 重要な基本的注意 （効能共通）

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。〔11.1.1、11.2 参照〕
 - ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
 - ・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
 - ・添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
 - ・過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
 - ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

- 8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

〈血管新生緑内障〉

- 8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者
〔8.4、11.1.1 参照〕
 - 9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者
〔11.1.2、15.1.1 参照〕
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後3ヵ月以上）、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。〔9.5、16.1.2 参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〔2.4、9.4 参照〕

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（4.3%）、硝子体はく離（1.2%）、外傷性白内障（0.7%）、網膜出血（0.6%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.06%）、網膜裂孔（0.09%）、網膜色素上皮はく離（0.03%）があらわれることがある。〔8.3、8.4、9.1.1 参照〕

11.1.2 脳卒中（0.2%）

〔9.1.2、15.1.1 参照〕

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
眼 ^注 （前眼部）	結膜出血 （23.2%）	眼充血、点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、 <u>前房出血</u>
眼 ^注 （後眼部）		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部癒痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼 ^注 （注射部位）		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位

	5%以上	1~5%未満	1%未満
		血	乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫
眼 ^{注)} (その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、 <u>眼部不快感</u>	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注) [8.3 参照]

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。
14.2.230 ゲージの眼科用針を使用すること。
14.2.31 バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2試験の併合解析(2年間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%(1824例中60例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2試験(76週間と100週間)の併合解析]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(317例中2例)であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1試験(52週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(158例中1例)であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1試験(48週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.9%(116例中1例)であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[3試験(1年間)の併合解析]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で2.9%(730例中21例)であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験[2試験(13週間と5週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で1.5%(66例中1例)であった。[9.1.2、11.1.2参照]

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

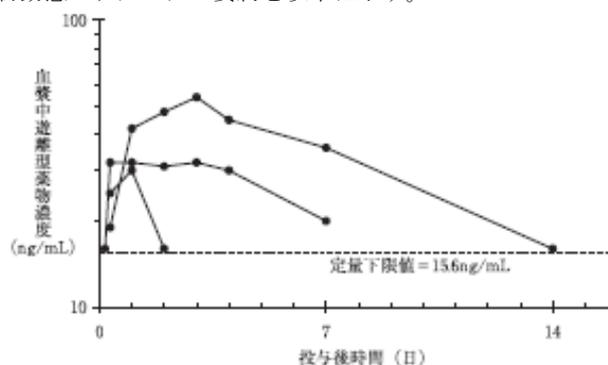
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるC_{max}及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回硝子体内投与

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



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

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

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

16.1.2 反復硝子体内投与

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21 ± 6.24ng/mL (範囲：0-19.6ng/mL、N/N>LLOQ^{※1}=26/3) 及び5.20 ± 9.32ng/mL (範囲：0-35.0ng/mL、N/N>LLOQ^{※1}=143/36) であった²⁾。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL (N/N>LLOQ^{※1}=164/2)、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値 (15.6ng/mL) 未満となったのは投与8週間後であった。[9.4参照]

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈絡膜新生血管患者及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、また、国内第Ⅲ相試験において、血管新生緑内障を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した。

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

16.2 吸収

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

16.3 分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg (0.5mg/眼) を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491µg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8µg/g 及び36.2µg/g であった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様に115～132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW2 試験)

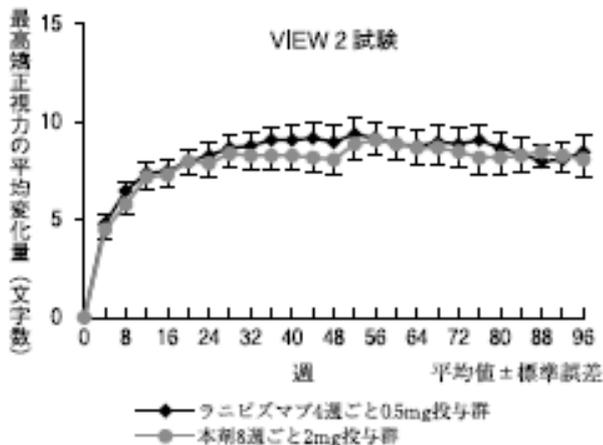
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与 (ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目である ETDRS 視力表により1年目に視力が維持[※]されていた患者の割合 (PPS 解析) は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6% [日本人100%]、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4% [日本人96.0%] であった (下表参照)。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1% [-4.8～2.6%] であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値 (10%) を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4) -6)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数



17. 1. 2 海外第Ⅲ相試験 (VIEW1 試験)

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

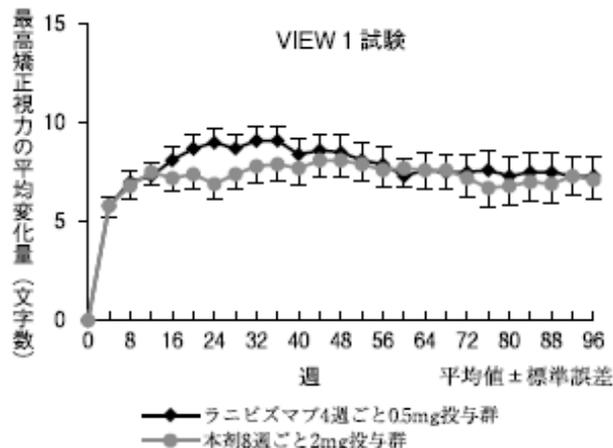
主要評価項目である ETDRS 視力表により1年目に視力が維持*されていた患者の割合 (PPS 解析) は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7% [-4.5~3.1%] であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4), 7), 8)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
1年目の投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	7.6±1	12.5±1	12.1±2	12.1±2
2年目の投与回数±標準偏差 (2年目に入った患者)	全集団	4.2±1.73	4.0±1.77	4.5±2.18	4.5±2.17

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数



17. 1. 3 国内外で実施された第Ⅲ相試験 2 試験の安全性併合解析 (2年間)

本剤に割り付けられた1824例（8週ごと2mg投与：610例、4週ごと2mg投与：613例、4週ごと0.5mg投与：601例）中896例（49.1%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血480例（26.3%）、眼痛158例（8.7%）、眼圧上昇89例（4.9%）であった。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17. 1. 4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (GALILEO 試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与^{※1}を行い、一方、対照群は48週目まで4週ごとにSham注射^{※2}し、その後はPRN投与^{※3}を行った。

※1：24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は8週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3：52週目においては、治験担当医師が投与すべきでないと判断する場合を除いて、本剤2mgの投与を行った。その後、60週目と68週目は再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

<再投与基準>

悪化した場合

・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下

- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50 μ mを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250 μ m以上の遷延性びまん性浮腫

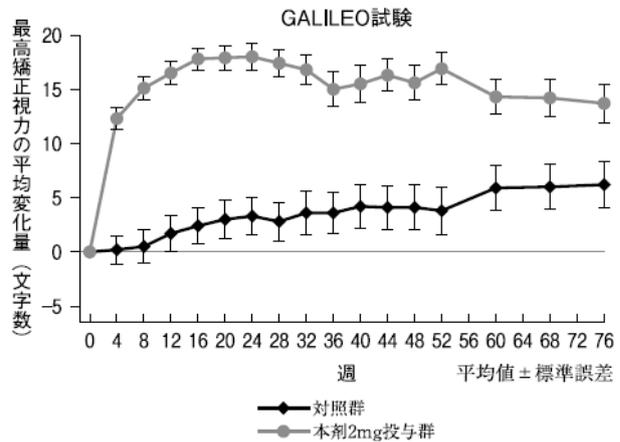
改善した場合

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない
- 主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4～52.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された〔 $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定〕。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93～80.04%）であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%（95%信頼区間：13.0～42.7%）であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%（95%信頼区間：-1.57～77.36%）であった（下表参照）⁹⁾。

		対照群	本剤2mg投与群
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合* (%) (FAS)	全集団	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団	4.1±2.1	6.0±0.0
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団	7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団	4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



本剤2mgを投与された146例（本剤群104例、対照群42例）中53例（36.3%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血20例（13.7%）、眼圧上昇15例（10.3%）、眼痛14例（9.6%）、眼刺激8例（5.5%）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与*を行い、一方、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与*を行った。

※：24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は12週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与した。また、52週目以降は、本剤2mgを投与しなかった場合は、Sham注射は実施しなかった

<再投与基準>

悪化した場合

- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50 μ mを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250 μ m以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%（95%信頼区間：33.0～56.6%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された（ $p < 0.0001$ 、CMH検定）。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%（95%信頼区間：11.8～40.1%）であった（下表参照）¹⁰⁾。

		対照群* ¹⁾	本剤2mg投与群* ²⁾
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF* ³⁾ 、FAS)	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
	日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
	日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)

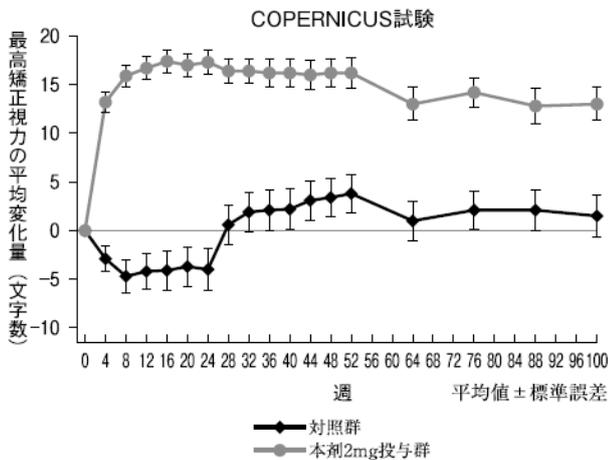
		対照群 ^{※1}	本剤 2mg 投与群 ^{※2}
24 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF ^{※3} 、FAS)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.6±3.85	12.2±2.07
100 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF ^{※3} 、FAS)	全集団	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 20 週目まで 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与

※2: 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与

※3: 24 週目までに早期中止し、かつ本剤 2mg 投与又は Sham 注射の回数が 5 回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF 法によって補完した



本剤 2mg を投与された 171 例 (本剤群 114 例、対照群 57 例) 中 64 例 (37.4%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 29 例 (17.0%)、眼痛 17 例 (9.9%) であった。

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIBRANT 試験)

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による第Ⅲ相無作為化二重遮蔽比較対照試験を実施した。本剤 2mg 投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、対照群は黄斑レーザー光凝固術 (レーザー治療) を最初に 1 回施行後、12、16、20 週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療 (ただし、最後のレーザー治療から 12 週以上経過すること) を施行した。24 週目以降、本剤 2mg 投与群は 48 週目まで 8 週ごとに計 4 回投与し、

36 週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療を施行した。一方、対照群はレスキュー治療基準に従って本剤 2mg 投与を開始し、4 週ごとに 1 回、連続 3 回投与後、8 週ごとに 48 週目まで投与した。

<レスキュー治療基準>

以下の基準のうち 1 項目以上を満たした場合

- OCT (光干渉断層撮影) による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも 50µm を超えて増加する
- OCT により新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくは OCT で中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる
- 網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から 5 文字以上低下し、かつ OCT で中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

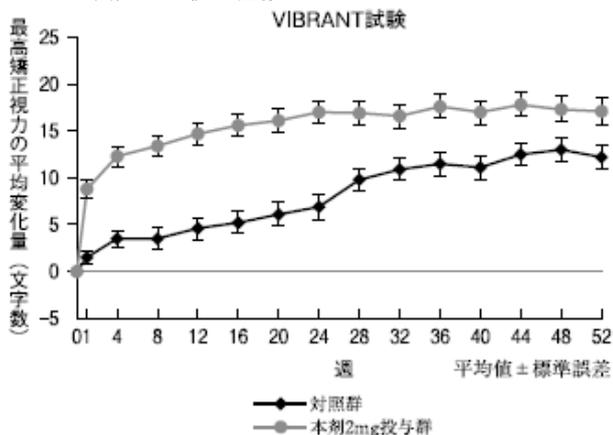
主要評価項目である ETDRS 視力表により 24 週目に最高矯正視力で 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS 解析) は、対照群 26.7% に対し、本剤 2mg 投与群で 52.7%、群間差は 26.6% (95%信頼区間: 13.0~40.1%) であり、本剤群が有意に優れていることが示された [p=0.0003、CMH 検定]。日本人集団においても、対照群 11.1% に対し、本剤 2mg 投与群で 36.4%、群間差は 25.3% (95%信頼区間: -19.10~62.49%) であった。また 24 週目以降、対照群では大半の患者 (全集団で 67 例、うち日本人集団 7 例) がレスキュー治療基準に従って本剤 2mg 投与を受けたが、52 週目でも対照群 41.1% に対し、本剤 2mg 投与群で 57.1%、群間差は 16.2% (95%信頼区間: 2.0~30.5%) であり、日本人集団においても、対照群 33.3% に対し、本剤 2mg 投与群で 45.5%、群間差は 12.1% (95%信頼区間: -32.39~53.56%) であった (下表参照)¹¹⁾。

		対照群 ^{※1}	本剤 2mg 投与群 ^{※2}
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	26.7 (24/90)	52.7 (48/91)
	日本人集団	11.1 (1/9)	36.4 (4/11)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.9±12.91 (90)	17.0±11.88 (91)
	日本人集団	2.4±9.7 (9)	12.5±8.0 (11)
20 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	—	5.7±0.75
	日本人集団	—	5.7±0.6
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	41.1 (37/90)	57.1 (52/91)
	日本人集団	33.3 (3/9)	45.5 (5/11)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	12.2±11.94 (90)	17.1±13.07 (91)
	日本人集団	9.1±9.1 (9)	14.9±6.6 (11)
48 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	4.4±1.02 ^{※3}	9.0±1.76
	日本人集団	4.9±0.4 ^{※3}	9.4±1.8

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

- ※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、24週目以降は48週目まで8週ごとに計4回投与
- ※3：24週目以降にレスキュー治療基準に従って、本剤投与を受けた患者（全集団：67例、日本人集団：7例）での投与回数



本剤2mgを投与された158例（本剤群91例、対照群67例）中43例（27.2%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血26例（16.5%）であった。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

17.1.7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）

病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、44週目までPRN投与※1、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射※2し、24週目に本剤を単回投与後、44週目までPRN投与※1を行った。

※1：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

〈再投与基準〉

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

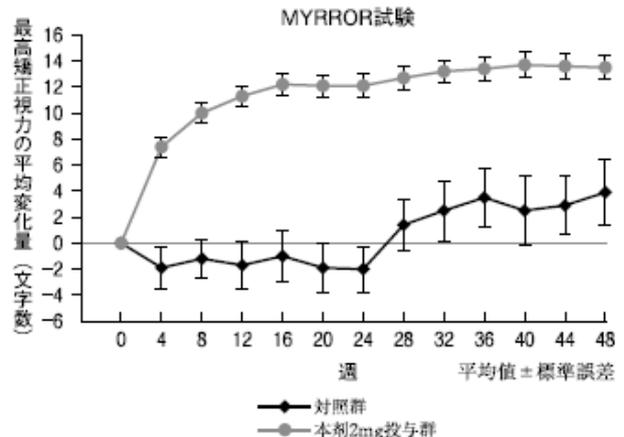
- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚が前回の検査よりも50µm超増加
- ・新規又は遷延性の網膜のう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

主要評価項目であるETDRS視力表による24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（FAS解析）は、本剤2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字（95%信頼区間：10.8～17.4文字）であり、本剤2mg投与のSham注射に対する優越性が示された（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）。日本人集団においても、本剤2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字（95%信頼区間：10.8～18.8文字）であった。また48週目でも、本剤2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、本剤2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった（下表参照¹²⁾。

	対照群※	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差	全集団 -2.0±9.7 (31)	12.1±8.3 (90)
	日本人集団 -3.7±10.1 (23)	10.9±8.0 (67)
24週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団 9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団 8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 0 (31)	2.9±1.6 (90)
	日本人集団 0 (23)	3.2±1.7 (67)
48週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差 (LOCF, FAS)	全集団 3.9±14.3 (31)	13.5±8.8 (90)
	日本人集団 2.3±15.3 (23)	12.6±8.8 (67)
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団 29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団 21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 3.0±2.2 (31)	4.2±3.1 (90)
	日本人集団 3.3±2.5 (23)	4.7±3.3 (67)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に本剤を単回投与後は44週目までPRN投与



本剤2mgを投与された116例（本剤群91例、対照群25例）中25例（21.6%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血10例（8.6%）、点状角膜炎7例（6.0%）、眼痛6例（5.2%）であった。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIDID-DME試験）

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群（ただし、最初の5回は4週ごとに投与）及び対照群（黄斑レーザー光凝固術を実施）の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。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2mg投与（4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与）を行った。

主要評価項目である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（FAS解

析)は、本剤4週ごと2mg投与群では10.5文字、本剤8週ごと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は1.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.3文字(97.5%信頼区間:6.5~12.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では9.1文字(97.5%信頼区間:6.3~11.8文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごと2mg投与群:p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群:p<0.0001、共分散分析)。日本人集団においても、本剤4週ごと2mg投与群では9.8文字、本剤8週ごと2mg投与群では9.5文字の視力改善に対し、対照群は1.1文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.0文字(97.5%信頼区間:3.9~14.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では8.4文字(97.5%信頼区間:3.0~13.8文字)であった¹³⁾。

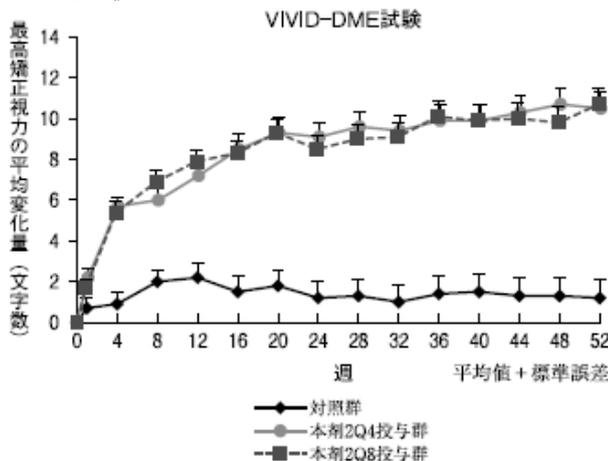
		対照群 ^{※1}	本剤2Q4投与群 ^{※2}	本剤2Q8投与群 ^{※3}
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(FAS、LOCF)	全集団	1.2±10.6 (132)	10.5±9.6 (136)	10.7±9.3 (135)
	日本人集団	1.1±9.4 (25)	9.8±6.1 (26)	9.5±7.3 (25)
52週目に15文字以上の視力改善がみられた被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	9.1 (12/132)	32.4 (44/136)	33.3 (45/135)
	日本人集団	8.0 (2/25)	23.1 (6/26)	24.0 (6/25)
52週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	—	12.2±2.6	8.7±1.2
	日本人集団	—	12.0±2.8	8.9±0.3

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1:黄斑レーザー光凝固術を実施

※2:本剤2mgを4週ごとに投与

※3:本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



17.1.9 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群(ただし、最初の5回は4週ごとに投与)及び対照群(黄斑レーザー光凝固術を実施)の3群による無作為化二重遮蔽比較対照Ⅲ相試験を実施した。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

いて本剤2mg投与(4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与)を行った。

主要評価項目である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(FAS解析)は、本剤4週ごと2mg投与群では12.5文字、本剤8週ごと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は0.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では12.19文字(97.5%信頼区間:9.35~15.04文字)、本剤8週ごと2mg投与群では10.45文字(97.5%信頼区間:7.73~13.17文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごと2mg投与群:p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群:p<0.0001、共分散分析)¹⁴⁾。

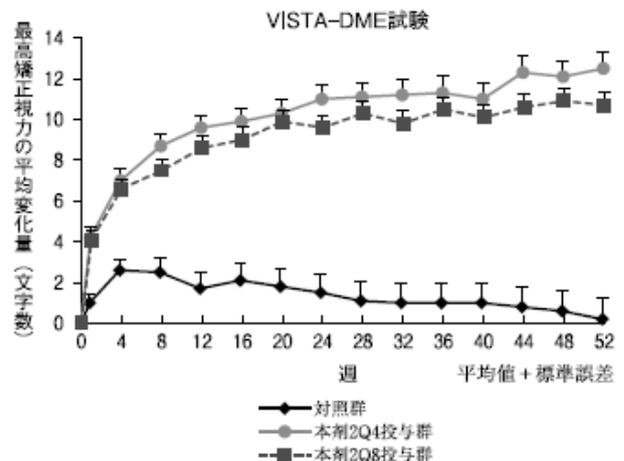
		対照群 ^{※1}	本剤2Q4投与群 ^{※2}	本剤2Q8投与群 ^{※3}
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(FAS、LOCF)	全集団	0.2±12.53 (154)	12.5±9.54 (154)	10.7±8.21 (151)
	日本人集団	—	—	—
52週目に15文字以上の視力改善がみられた被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)
	日本人集団	—	—	—
52週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	—	11.9±2.44	8.5±1.20
	日本人集団	—	—	—

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1:黄斑レーザー光凝固術を実施

※2:本剤2mgを4週ごとに投与

※3:本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



17.1.10 国内外で実施された第Ⅲ相試験3試験の安全性併合解析(1年間)

本剤2mgを投与された730例(本剤群650例、対照群80例)中276例(37.8%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、

結膜出血 178 例 (24.4%)、眼痛 51 例 (7.0%)、硝子体浮遊物 33 例 (4.5%) であった。

＜血管新生緑内障＞

17.1.11 国内第Ⅲ相試験 (VEGA 試験)

眼圧が 25mmHg 超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、1 週目に再投与基準を満たした場合は Sham 注射^{※1}し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{※2}を行った。対照群は Sham 注射^{※1}後、1 週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{※2}を行った。

※1：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※2：4 週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤 2mg を投与

＜再投与基準＞

以下のすべてを満たした場合

- ・眼圧が 21mmHg 超の場合
- ・虹彩新生血管の退縮が不十分の場合
- ・本剤の投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

主要評価項目である 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量 (FAS 解析) は、本剤群で -8.5mmHg、対照群で -4.9mmHg であり、共分散分析による調整済みの群間差は -4.9mmHg と対照群と比較して本剤群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった (95%信頼区間：-10.2~0.3mmHg)¹⁵⁾。また、1 週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、対照群に比べ本剤群が高かった (下表参照)。

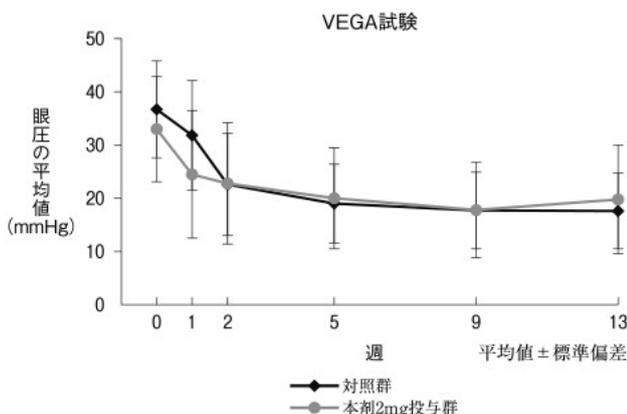
	対照群 ^{※1}	本剤 2mg 投与群
1 週目での眼圧の平均変化量±標準偏差 (mmHg) (FAS、LOCF)	-4.9±10.8 (27)	-8.5±8.7 (27)
1 週目に虹彩新生血管が改善 ^{※2} した被験者の割合 (%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1 週目に隅角新生血管が改善 ^{※3} した被験者の割合 (%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：Sham 注射を実施後、1 週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、その後は PRN 投与

※2：虹彩新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善

※3：隅角新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善



本剤 2mg を投与された 50 例 (本剤群 27 例、対照群 23 例) 中 12 例 (24.0%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 3 例 (6.0%)、注射部位疼痛 3 例 (6.0%) であった。

17.1.12 国内第Ⅲ相試験 (VENERA 試験)

眼圧が 25mmHg 超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mg の単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。

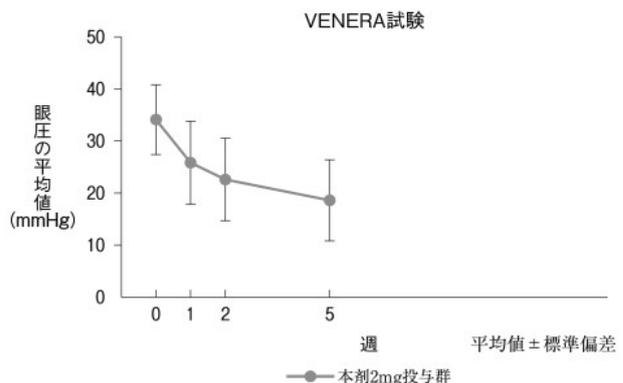
主要評価項目である 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量 (PPS 解析) は、-8.3mmHg (95%信頼区間：-12.2~-4.4mmHg) であった¹⁶⁾。また、1 週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ 81.3%及び 50.0%であった。

	本剤 2mg 投与群
1 週目での眼圧の平均変化量±標準偏差 (mmHg) (PPS、LOCF)	-8.3±7.3 (16)
1 週目に虹彩新生血管が改善 ^{※1} した被験者の割合 (%) (PPS、LOCF)	81.3 (13/16)
1 週目に隅角新生血管が改善 ^{※2} した被験者の割合 (%) (PPS、LOCF)	50.0 (8/16)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：虹彩新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善

※2：隅角新生血管スコア表による 5 段階評価で 1 段階以上改善



本剤 2mg を投与された 16 例中 3 例 (18.8%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、眼痛 2 例 (12.5%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト (遺伝子組換え) は、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに結合した組換え融合糖タンパク質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子 (PlGF)^{17), 18)} に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告¹⁹⁾ されている VEGF-B にも結合する。

18.2 VEGF ファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数 (K_d) は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった (*in vitro*)²⁰⁾。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した^{21) -23)}。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管 (CNV) の形成が抑制され、また既に形成された CNV 病変の血管漏出が改善した²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：アフリベルセプト (遺伝子組換え)
[(Aflibercept (Genetical Recombination))]

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂
(タンパク質部分、2 量体)

分子量：約 115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 バイアル (専用フィルター付き採液針 1 本添付)

23. 主要文献

- 社内資料：薬物動態 (単回硝子体内投与、外国人) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：薬物動態 (第Ⅲ相国際共同試験) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2.4.5)
- 社内資料：薬物動態 (ウサギ単回硝子体内投与) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 社内資料：第Ⅲ相試験 (視力に関する評価、併合解析) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.3.3.2.1)
- 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW2 試験、1 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.12)
- 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW2 試験、2 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.19)
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (VIEW1 試験、1 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.11)
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (VIEW1 試験、2 年目) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.18)
- 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (GALILEO 試験) (2013 年 11 月 22 日承認、CTD2.7.6.2)

- 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (COPERNICUS 試験) (2013 年 11 月 22 日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIBRANT 試験)
- 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (MYRROR 試験) (2014 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIVID-DME 試験) (2014 年 11 月 18 日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME 試験) (2014 年 11 月 18 日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (VEGA 試験)
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (VENERA 試験)
- Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295: 428-434
- Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: rel
- Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507
- 社内資料：In vitro における作用 (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.1)
- Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-2673
- Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
- Nork TM, et al.: Arch Ophthalmol. 2011; 129: 1042-1052

24. 文献請求先及び問い合わせ先

24.1 文献請求先

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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651 (個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社
電話 0120-106-398

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
TEL0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

26.2 発売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町 4-20

201x年xx月作成(第x版)

眼科用 VEGF[※] 阻害剤
 アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液
 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号
871319

貯法: 凍結を避け、2
 ~8℃で保存
 有効期間: 24ヵ月

アイリーア[®]硝子体内注射用

承認番号	販売開始
22400AMX01390000	—

キット 40mg/mL

EYLEA kit for IVT inj. 40mg/mL

(案)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

DX

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化するおそれがある。〕
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
有効成分	1回の投与量(0.05mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)※ 2mg
	1シリンジ(0.165mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)※ 6.6mg
添加剤	1シリンジ中 リン酸二水素ナトリウム: 0.182mg リン酸一水素ナトリウム: 0.089mg 塩化ナトリウム: 0.386mg 精製白糖: 8.25mg ポリソルベート20: 0.05mg

※: チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫
- 血管新生緑内障

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
 〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
- 5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

〈血管新生緑内障〉

5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

〈血管新生緑内障〉

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回、2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。
 〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
- 7.2 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。
- 7.3 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。
 〈病的近視における脈絡膜新生血管〉
- 7.4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
- 7.5 疾患の活動性を示唆する所見(視力、形態学的所見等)が認められた場合には投与することが望ましい。
 〈血管新生緑内障〉
- 7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期

的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。

7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

8. 重要な基本的注意 （効能共通）

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。〔11.1.1、11.2 参照〕
 - ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
 - ・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
 - ・過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
 - ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

- 8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

〈血管新生緑内障〉

- 8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者
〔8.4、11.1.1 参照〕
 - 9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者
〔11.1.2、15.1.1 参照〕
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後3ヵ月以上）、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。〔9.5、16.1.2 参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨

格奇形）の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〔2.4、9.4 参照〕

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（4.3%）、硝子体はく離（1.2%）、外傷性白内障（0.7%）、網膜出血（0.6%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.06%）、網膜裂孔（0.09%）、網膜色素上皮はく離（0.03%）があらわれることがある。〔8.3、8.4、9.1.1 参照〕

11.1.2 脳卒中（0.2%）

〔9.1.2、15.1.1 参照〕

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
眼 ^注 （前眼部）	結膜出血（23.2%）	眼充血、点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血
眼 ^注 （後眼部）		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部癬痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼 ^注 （注射部位）		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫
眼 ^注 （その他）	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼

	5%以上	1~5%未満	1%未満
		増加、霧視、眼部不快感	縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注) [8.3 参照]

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.230 ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.31 シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析 (2 年間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3% (1824 例中 60 例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験 (76 週間と 100 週間) の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6% (317 例中 2 例)であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験 (52 週間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6% (158 例中 1 例)であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験

[1 試験 (48 週間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.9% (116 例中 1 例)であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [3 試験 (1 年間) の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 2.9% (730 例中 21 例)であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験 (13 週間と 5 週間)] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 1.5% (66 例中 1 例)であった。 [9.1.2、11.1.2 参照]

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

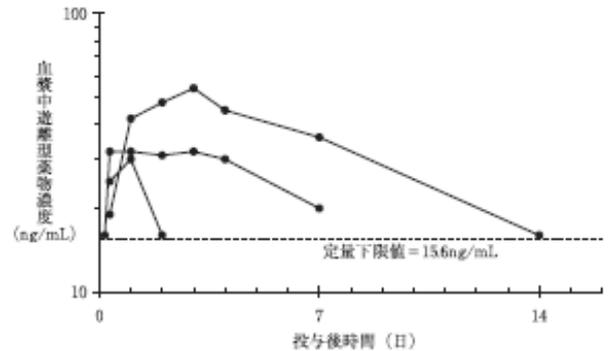
サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で 2mg を硝子体内反復投与したときの定常状態における Cmax 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回硝子体内投与

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



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

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

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

16.1.2 反復硝子体内投与

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL（範囲：0-19.6ng/mL、N/N>LLOQ^{※1}=26/3）及び5.20±9.32ng/mL（範囲：0-35.0ng/mL、N/N>LLOQ^{※1}=143/36）であった²⁾。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった²⁾。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL（N/N>LLOQ^{※1}=164/2）、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値（15.6ng/mL）未満となったのは投与8週間後であった。[9.4参照]

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈絡膜新生血管患者及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、また、国内第Ⅲ相試験において、血管新生緑内障を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した。

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

16.2 吸収

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

16.3 分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg（0.5mg/眼）を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491µg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8µg/g及び36.2µg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115～132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）

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

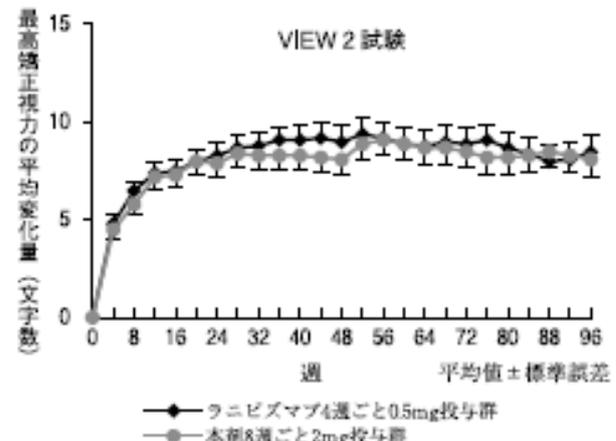
主要評価項目である ETDRS 視力表により1年目に視力が維持^{*}されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6% [日本人100%]、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4% [日本人96.0%]であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1% [-4.8～2.6%]であり、信頼区間の上限値が非

劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4) -6)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.2 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）

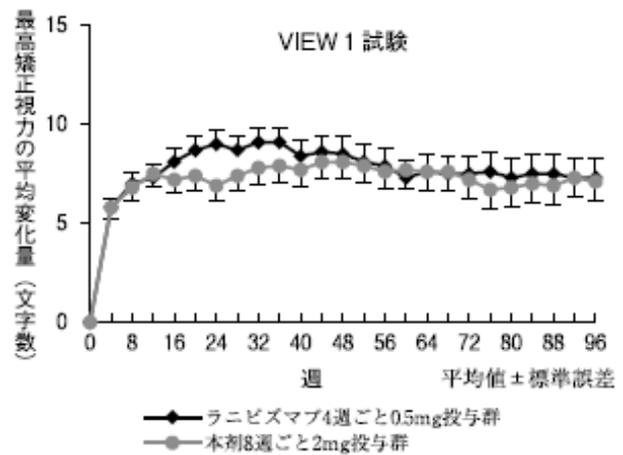
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目である ETDRS 視力表により1年目に視力が維持*されていた患者の割合（PPS 解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7% [-4.5~3.1%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{4), 7), 8)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.3 国内外で実施された第Ⅲ相試験2試験の安全性併合解析（2年間）

本剤に割り付けられた1824例（8週ごと2mg投与：610例、4週ごと2mg投与：613例、4週ごと0.5mg投与：601例）中896例（49.1%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血480例（26.3%）、眼痛158例（8.7%）、眼圧上昇89例（4.9%）であった。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与*¹を行い、一方、対照群は48週目まで4週ごとにSham注射*²し、その後はPRN投与*³を行った。

※1：24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は8週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3：52週目においては、治験担当医師が投与すべきでないとは判断する場合を除いて、本剤2mgの投与を行った。その後、60週目と68週目は再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

〈再投与基準〉

悪化した場合

- ・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50µmを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250µm以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない

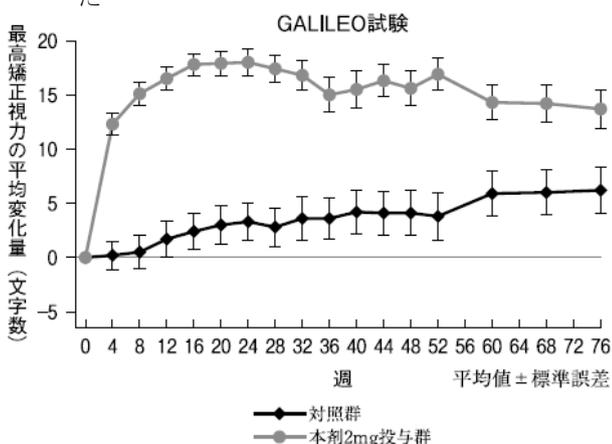
主要評価項目である ETDRS 視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS 解析）は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4~52.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された [p<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93~80.04%）であった。また52週目でも、対照

群 32.4%に対し、本剤 2mg 投与群で 60.2%、群間差は 27.9% (95%信頼区間：13.0~42.7%) であり、日本人集団においても、対照群 25.0%に対し、本剤 2mg 投与群で 69.2%、群間差は 44.2% (95%信頼区間：-1.57~77.36%) であった (下表参照) ⁹⁾。

		対照群	本剤 2mg 投与群
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合* (%) (FAS)	全集団	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団	4.1±2.1	6.0±0.0
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団	7.6±5.8	12.2±1.9
76 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団	4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24 週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



本剤 2mg を投与された 146 例 (本剤群 104 例、対照群 42 例) 中 53 例 (36.3%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 20 例 (13.7%)、眼圧上昇 15 例 (10.3%)、眼痛 14 例 (9.6%)、眼刺激 8 例 (5.5%) であった。

17. 1.5 海外第Ⅲ相試験 (COPERNICUS 試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤 2mg

投与群は 20 週目まで 4 週ごとに計 6 回投与し、その後は PRN 投与*を行い、一方、対照群は 20 週目までは 4 週ごとに Sham 注射し、その後は PRN 投与*を行った。

※：24 から 48 週目までは 4 週ごとに、52 週目以降は 12 週ごとに再投与基準に従って本剤 2mg を投与した。また、52 週目以降は、本剤 2mg を投与しなかった場合は、Sham 注射は実施しなかった

<再投与基準>

悪化した場合

- ・OCT (光干渉断層撮影) による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから 5 文字以上の低下
- ・OCT による中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも 50µm を超える増加
- ・OCT により検出される網膜の新規又は遷延性のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が 250µm 以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

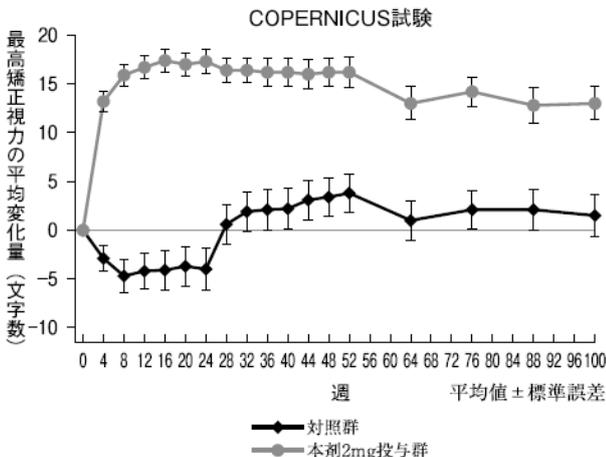
- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から 5 文字以上改善

主要評価項目である ETDRS 視力表により 24 週目に最高矯正視力で 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS 解析) は、対照群 12.3%に対し、本剤 2mg 投与群で 56.1%、群間差は 44.8% (95%信頼区間：33.0~56.6%) であり、本剤群が有意に優れていることが示された (p<0.0001、CMH 検定)。また 52 週目でも、対照群 30.1%に対し、本剤 2mg 投与群で 55.3%、群間差は 25.9% (95%信頼区間：11.8~40.1%) であった (下表参照) ¹⁰⁾。

		対照群* ¹	本剤 2mg 投与群* ²
24 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF** ³ 、FAS)	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
	日本人集団		
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
	日本人集団		
24 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
	日本人集団		
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF** ³ 、FAS)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
	日本人集団		
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
	日本人集団		
52 週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.6±3.85	12.2±2.07
	日本人集団		
100 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF** ³ 、FAS)	全集団	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
	日本人集団		
100 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)
	日本人集団		

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

- ※1：20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与
- ※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与
- ※3：24週目までに早期中止し、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した



本剤2mgを投与された171例（本剤群114例、対照群57例）中64例（37.4%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血29例（17.0%）、眼痛17例（9.9%）であった。

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による第Ⅲ相無作為化二重遮蔽比較対照試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、対照群は黄斑レーザー光凝固術（レーザー治療）を最初に1回施行後、12、16、20週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療（ただし、最後のレーザー治療から12週以上経過すること）を施行した。24週目以降、本剤2mg投与群は48週目まで8週ごとに計4回投与し、36週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療を施行した。一方、対照群はレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を開始し、4週ごとに1回、連続3回投与後、8週ごとに48週目まで投与した。

<レスキュー治療基準>

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- ・OCT（光干渉層撮影）による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも50μmを超えて増加する
- ・OCTにより新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくはOCTで中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる
- ・網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から5文字以上低下し、かつOCTで中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群26.7%に対し、本剤2mg投与群で52.7%、群間差は26.6%（95%信頼区間：13.0～40.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された〔p=0.0003、CMH検定〕。日本人集団においても、対照群11.1%に対し、本剤2mg投与群で36.4%、群間差は25.3%（95%信頼区間：-19.10～62.49%）であった。また24週目以降、対照群では大半の患者（全集団で67例、うち日本人集団7例）がレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を受けたが、52週目でも対照群

41.1%に対し、本剤2mg投与群で57.1%、群間差は16.2%（95%信頼区間：2.0～30.5%）であり、日本人集団においても、対照群33.3%に対し、本剤2mg投与群で45.5%、群間差は12.1%（95%信頼区間：-32.39～53.56%）であった（下表参照）¹¹⁾。

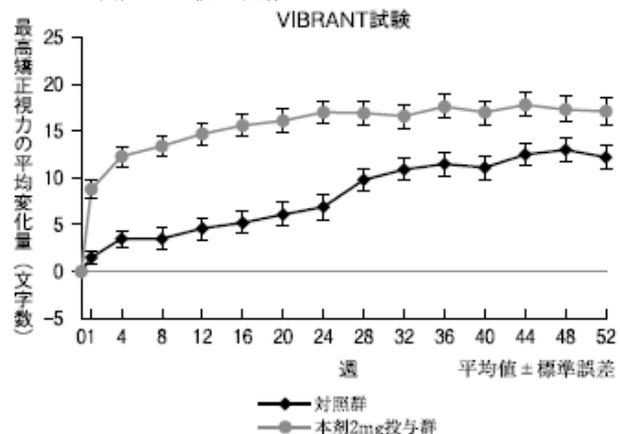
	対照群 ^{※1}	本剤2mg投与群 ^{※2}
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF、FAS)	全集団 26.7 (24/90) 日本人集団 11.1 (1/9)	52.7 (48/91) 36.4 (4/11)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団 6.9±12.91 (90) 日本人集団 2.4±9.7 (9)	17.0±11.88 (91) 12.5±8.0 (11)
20週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 — 日本人集団 —	5.7±0.75 5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF、FAS)	全集団 41.1 (37/90) 日本人集団 33.3 (3/9)	57.1 (52/91) 45.5 (5/11)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団 12.2±11.94 (90) 日本人集団 9.1±9.1 (9)	17.1±13.07 (91) 14.9±6.6 (11)
48週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 4.4±1.02 ^{※3} 日本人集団 4.9±0.4 ^{※3}	9.0±1.76 9.4±1.8

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、24週目以降は48週目まで8週ごとに計4回投与

※3：24週目以降にレスキュー治療基準に従って、本剤投与を受けた患者（全集団：67例、日本人集団：7例）での投与回数



本剤2mgを投与された158例（本剤群91例、対照群67例）中43例（27.2%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血26例（16.5%）であった。

<病的近視における脈絡膜新生血管>

17.1.7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）

病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、44週目までPRN投与^{※1}、対照群は20週目までは4週ご

とに Sham 注射^{※2}し、24 週目に本剤を単回投与後、44 週目まで PRN 投与^{※1}を行った。

※1：4 週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤 2mg を投与又は Sham 注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

<再投与基準>

以下の基準のうち 1 項目以上を満たした場合

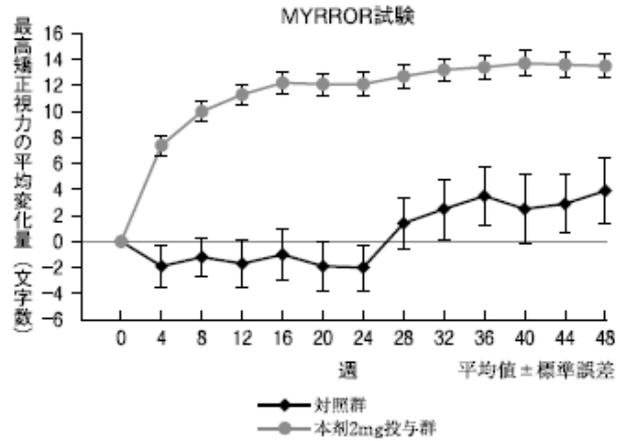
- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から 5 文字以上の低下
- ・OCT (光干渉層撮影) による中心網膜厚が前回の検査よりも 50 μ m 超増加
- ・新規又は遷延性の網膜のう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

主要評価項目である ETDRS 視力表による 24 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 (FAS 解析) は、本剤 2mg 投与群 12.1 文字の視力改善に対し、対照群は 2.0 文字の減少、群間差は 14.1 文字 (95%信頼区間: 10.8~17.4 文字) であり、本剤 2mg 投与の Sham 注射に対する優越性が示された ($p < 0.0001$ 、共分散分析)。日本人集団においても、本剤 2mg 投与群 10.9 文字の視力改善に対し、対照群は 3.7 文字の減少、群間差は 14.8 文字 (95%信頼区間: 10.8~18.8 文字) であった。また 48 週目でも、本剤 2mg 投与群では 13.5 文字の視力改善に対し、対照群は 3.9 文字の改善であり、日本人集団においても、本剤 2mg 投与群では 12.6 文字の視力改善に対し、対照群は 2.3 文字の改善であった (下表参照)¹²⁾。

		対照群 [※]	本剤 2mg 投与群
24 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 \pm 標準誤差 (LOCF, FAS)	全集団	-2.0 \pm 9.7 (31)	12.1 \pm 8.3 (90)
	日本人集団	-3.7 \pm 10.1 (23)	10.9 \pm 8.0 (67)
24 週目での 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団	8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20 週目までの平均投与回数 \pm 標準偏差 (FAS)	全集団	0 (31)	2.9 \pm 1.6 (90)
	日本人集団	0 (23)	3.2 \pm 1.7 (67)
48 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 \pm 標準誤差 (LOCF, FAS)	全集団	3.9 \pm 14.3 (31)	13.5 \pm 8.8 (90)
	日本人集団	2.3 \pm 15.3 (23)	12.6 \pm 8.8 (67)
48 週目での 15 文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団	21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44 週目までの平均投与回数 \pm 標準偏差 (FAS)	全集団	3.0 \pm 2.2 (31)	4.2 \pm 3.1 (90)
	日本人集団	3.3 \pm 2.5 (23)	4.7 \pm 3.3 (67)

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：20 週目まで 4 週ごとに Sham 注射し、24 週目に本剤を単回投与後は 44 週目まで PRN 投与



本剤 2mg を投与された 116 例 (本剤群 91 例、対照群 25 例) 中 25 例 (21.6%) に副作用 (投与手技に起因する有害事象を含む) が認められた。主な副作用は、結膜出血 10 例 (8.6%)、点状角膜炎 7 例 (6.0%)、眼痛 6 例 (5.2%) であった。

<糖尿病黄斑浮腫>

17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIVID-DME 試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤 4 週ごと 2mg 投与群、8 週ごと 2mg 投与群 (ただし、最初の 5 回は 4 週ごとに投与) 及び対照群 (黄斑レーザー光凝固術を実施) の 3 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。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 2mg 投与 (4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与) を行った。

主要評価項目である 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 (FAS 解析) は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 10.5 文字、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 10.7 文字の視力改善に対し、対照群は 1.2 文字の視力改善であった (下表参照)。対照群との群間差は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 9.3 文字 (97.5%信頼区間: 6.5~12.0 文字)、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 9.1 文字 (97.5%信頼区間: 6.3~11.8 文字) であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された (本剤 4 週ごと 2mg 投与群: $p < 0.0001$ 、本剤 8 週ごと 2mg 投与群: $p < 0.0001$ 、共分散分析)。日本人集団においても、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 9.8 文字、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 9.5 文字の視力改善に対し、対照群は 1.1 文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 9.0 文字 (97.5%信頼区間: 3.9~14.0 文字)、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 8.4 文字 (97.5%信頼区間: 3.0~13.8 文字) であった¹³⁾。

		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4 投与群 ^{※2}	本剤 2Q8 投与群 ^{※3}
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 \pm 標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	1.2 \pm 10.6 (132)	10.5 \pm 9.6 (136)	10.7 \pm 9.3 (135)
	日本人集団	1.1 \pm 9.4 (25)	9.8 \pm 6.1 (26)	9.5 \pm 7.3 (25)
52 週目に 15 文字以上の視力改善がみられた被験者の割合 (%) (FAS、LOCF)	全集団	9.1 (12/132)	32.4 (44/136)	33.3 (45/135)
	日本人集団	8.0 (2/25)	23.1 (6/26)	24.0 (6/25)

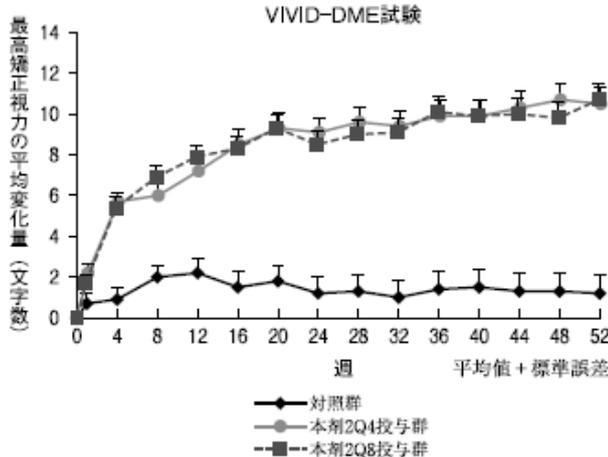
		対照群 ^{*1}	本剤 2Q4 投与群 ^{*2}	本剤 2Q8 投与群 ^{*3}
52 週目までの投与回数 ±標準偏差 (FAS)	全集団	—	12.2±2.6	8.7±1.2
	日本人 集団	—	12.0±2.8	8.9±0.3

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

※2：本剤 2mg を 4 週ごとに投与

※3：本剤 2mg を 4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与



17.1.9 海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME 試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤 4 週ごと 2mg 投与群、8 週ごと 2mg 投与群（ただし、最初の 5 回は 4 週ごとに投与）及び対照群（黄斑レーザー光凝固術を実施）の 3 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。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 2mg 投与（4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与）を行った。

主要評価項目である 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 (FAS 解析) は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 12.5 文字、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 10.7 文字の視力改善に対し、対照群は 0.2 文字の視力改善であった（下表参照）。対照群との群間差は、本剤 4 週ごと 2mg 投与群では 12.19 文字 (97.5%信頼区間：9.35~15.04 文字)、本剤 8 週ごと 2mg 投与群では 10.45 文字 (97.5%信頼区間：7.73~13.17 文字) であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された（本剤 4 週ごと 2mg 投与群：p<0.0001、本剤 8 週ごと 2mg 投与群：p<0.0001、共分散分析¹⁴⁾）。

		対照群 ^{*1}	本剤 2Q4 投与群 ^{*2}	本剤 2Q8 投与群 ^{*3}
52 週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ±標準偏差 (FAS、 LOCF)	全集団	0.2±12.53 (154)	12.5±9.54 (154)	10.7±8.21 (151)
	日本人 集団	—	—	—
52 週目に 15 文字以上 の視力改善が みられた被 験者の割合 (%)	全集団	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)

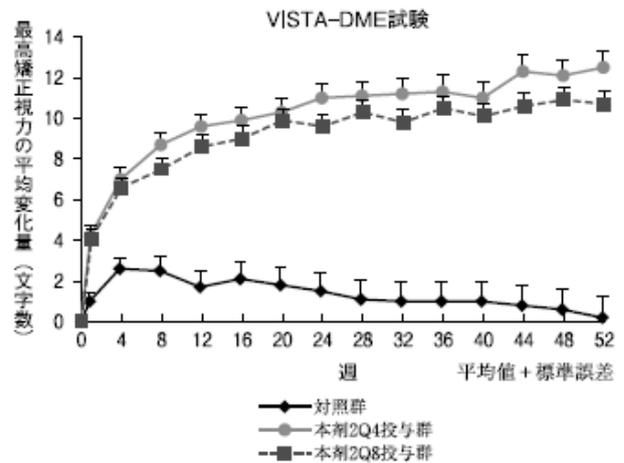
		対照群 ^{*1}	本剤 2Q4 投与群 ^{*2}	本剤 2Q8 投与群 ^{*3}
(FAS、 LOCF)				
52 週目までの投与回数 ±標準偏差 (FAS)	全集団	—	11.9±2.44	8.5±1.20

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

※2：本剤 2mg を 4 週ごとに投与

※3：本剤 2mg を 4 週ごとに 5 回投与し、その後は 8 週ごとに投与



17.1.10 国内外で実施された第Ⅲ相試験 3 試験の安全性併合解析 (1 年間)

本剤 2mg を投与された 730 例（本剤群 650 例、対照群 80 例）中 276 例 (37.8%) に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血 178 例 (24.4%)、眼痛 51 例 (7.0%)、硝子体浮遊物 33 例 (4.5%) であった。

<血管新生緑内障>

17.1.11 国内第Ⅲ相試験 (VEGA 試験)

眼圧が 25mmHg 超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mg 投与群及び対照群の 2 群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、1 週目に再投与基準を満たした場合は Sham 注射^{*1}し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{*2}を行った。対照群は Sham 注射^{*1}後、1 週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5 週目と 9 週目に PRN 投与^{*2}を行った。

※1：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※2：4 週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤 2mg を投与

<再投与基準>

以下のすべてを満たした場合

・眼圧が 21mmHg 超の場合

・虹彩新生血管の退縮が不十分の場合

・本剤の投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

主要評価項目である 1 週目における眼圧のベースラインからの変化量 (FAS 解析) は、本剤群で -8.5mmHg、対照群で -4.9mmHg であり、共分散分析による調整済みの群間差は -4.9mmHg と対照群と比較して本剤群で効果

が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった(95%信頼区間: -10.2~0.3mmHg)¹⁵⁾。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、対照群に比べ本剤群が高かった(下表参照)。

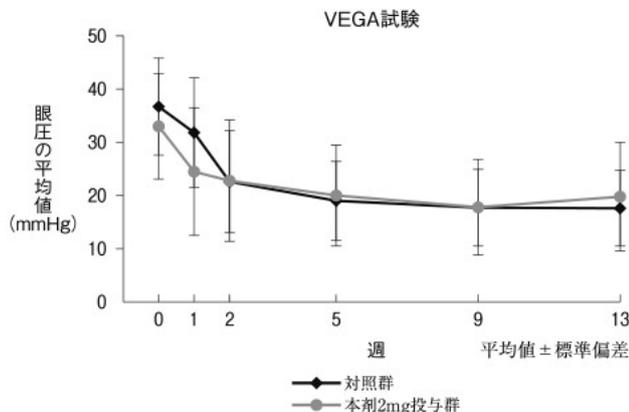
	対照群*1	本剤 2mg 投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差 (mmHg) (FAS、LOCF)	-4.9±10.8 (27)	-8.5±8.7 (27)
1週目に虹彩新生血管が改善 ^{**2)} した被験者の割合 (%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1週目に隅角新生血管が改善 ^{**3)} した被験者の割合 (%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: Sham注射を実施後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、その後はPRN投与

※2: 虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※3: 隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤 2 mgを投与された50例(本剤群27例、対照群23例)中12例(24.0%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血3例(6.0%)、注射部位疼痛3例(6.0%)であった。

17. 1. 12 国内第Ⅲ相試験 (VENERA 試験)

眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤 2mgの単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。

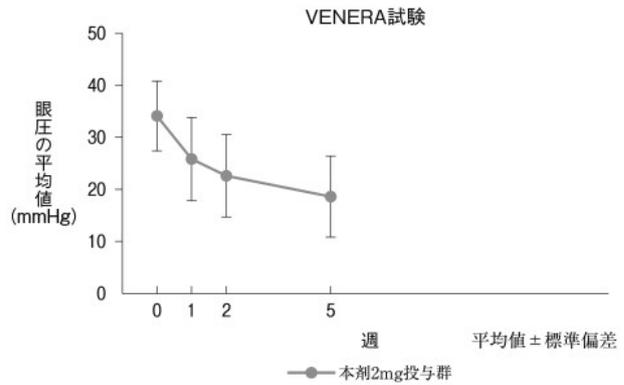
主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(PPS解析)は、-8.3mmHg(95%信頼区間: -12.2~-4.4mmHg)であった¹⁶⁾。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ81.3%及び50.0%であった。

	本剤 2mg 投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差 (mmHg) (PPS、LOCF)	-8.3±7.3 (16)
1週目に虹彩新生血管が改善 ^{*1)} した被験者の割合 (%) (PPS、LOCF)	81.3 (13/16)
1週目に隅角新生血管が改善 ^{*2)} した被験者の割合 (%) (PPS、LOCF)	50.0 (8/16)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※2: 隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤 2mgを投与された16例中3例(18.8%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、眼痛2例(12.5%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに結合した組換え融合糖タンパク質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられている VEGF-A 及び胎盤増殖因子 (PlGF)^{17),18)}に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告¹⁹⁾されている VEGF-B にも結合する。

18.2 VEGF ファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数 (K_d) は、それぞれ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった (*in vitro*)²⁰⁾。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサル(ヒト)の眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した²¹⁾⁻²³⁾。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管 (CNV) の形成が抑制され、また既に形成された CNV 病変の血管漏出が改善した²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アフリベルセプト (遺伝子組換え)

[Aflibercept (Genetical Recombination)]

分子式: C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

(タンパク質部分、2量体)

分子量: 約 115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 キット

23. 主要文献

- 1) 社内資料：薬物動態（単回硝子体内投与、外国人）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
- 2) 社内資料：薬物動態（第Ⅲ相国際共同試験）（2012年9月28日承認、CTD2.7.2.2.4.5）
- 3) 社内資料：薬物動態（ウサギ単回硝子体内投与）（2012年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 4) 社内資料：第Ⅲ相試験（視力に関する評価、併合解析）（2012年9月28日承認、CTD2.7.3.3.2.1）
- 5) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験、1年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.12）
- 6) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験、2年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.19）
- 7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験、1年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.11）
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験、2年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.18）
- 9) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.1）
- 11) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）
- 12) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）（2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1）
- 13) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME試験）（2014年11月18日承認、CTD2.7.6.5）
- 14) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（VISTA-DME試験）（2014年11月18日承認、CTD2.7.6.4）
- 15) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（VEGA試験）
- 16) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（VENERA試験）

- 17) Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295: 428-434
- 18) Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: re1
- 19) Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507
- 20) 社内資料：*In vitro*における作用（2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 21) Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-2673
- 22) Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
- 23) Nork TM, et al.: Arch Ophthalmol. 2011; 129: 1042-1052

24. 文献請求先及び問い合わせ先

24.1 文献請求先

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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651（個別郵便番号）大阪市東淀川区下新庄3-9-19

24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社
電話 0120-106-398

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
TEL0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

26.2 発売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1	「効能又は効果」及びその設定根拠.....	2
1.8.1.2	効能又は効果に関連する注意.....	3
1.8.1.3	「用法及び用量」及びその設定根拠.....	4
1.8.1.4	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	6

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠

BAY 86-5321／アフリベルセプト（以下、本剤）は、ヒト血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR）細胞外ドメインの一部をヒト免疫グロブリン（Ig）G1 の定常領域（Fc 領域）に結合した組換え融合糖タンパク質である。アフリベルセプトは、2 種類の異なる VEGFR（VEGFR1 及び VEGFR2）の細胞外ドメインの一部を含んでいる。VEGFR1 は強力な親和性〔解離定数（Kd）は pM オーダー〕で VEGF と結合するが、VEGFR2 の VEGF に対する親和性は VEGFR1 と比べて極めて低い。この組換えタンパク質は、チャイニーズハムスター卵巣 K1 細胞により分泌、産生され、ろ過及びクロマトグラフ法を組み合わせた方法で回収し、精製された後、硝子体内投与用に調整されている。本剤は、国内で 2012 年 9 月 28 日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果として以下の販売名でバイアル製剤とプレフィルドシリンジ（キット）製剤の 2 品目が承認された。以降、追加効能・効果として「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」（2013 年 11 月 22 日承認）、「病的近視における脈絡膜新生血管」（2014 年 9 月 19 日承認）、「糖尿病黄斑浮腫」（2014 年 11 月 18 日承認）が承認された。「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」は、既承認の「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とあわせた効能効果の「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として 2015 年 6 月 26 日に承認された。

[販売名]

バイアル製剤：アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL

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

血管新生緑内障（NVG）患者を対象とした第Ⅲ相無作為化二重遮蔽比較対照試験（VEGA 試験）及び第Ⅲ相非無作為化非遮蔽単群試験（VENERA 試験）の成績に基づき、血管新生緑内障を追加効能・効果とした製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うにあたり、それぞれの品目ごとの添付文書の改訂案を作成した。

1.8.1.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

1.8.1.1.1 効能又は効果

今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に下線で示す。

4. 効能又は効果（案）	<input type="checkbox"/> 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 <input type="checkbox"/> 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 <input type="checkbox"/> 病的近視における脈絡膜新生血管 <input type="checkbox"/> 糖尿病黄斑浮腫 <input checked="" type="checkbox"/> <u>血管新生緑内障</u>
--------------	--

1.8.1.1.2 設定根拠

NVG 患者を対象とした VEGA 試験では、有効性の主要評価項目である「1 週目の治験薬投与前における眼圧のベースラインからの変化」の変化量の最小二乗平均による群間差（本剤群－偽注射群）は－4.9mmHg で、両側 95%信頼区間（CI）は－10.2～0.3mmHg であった。投与群間の変化量の差の 95%CI の上限値が 0 をわずかに超え、本剤の偽注射に対する優越性は検証されなかった。

しかし、本剤群では当初の想定（-10mmHg）と一致するような眼圧下降効果がみられ、眼圧の下降量は偽注射群に比べて大きかった（変化量の最小二乗平均、本剤群：-9.9mmHg、偽注射群：-5.0mmHg）。VEGA 試験の部分集団解析の結果、優越性が検証されなかった主な要因は全身性の眼圧下降薬の併用であると考えられたため、全身性眼圧下降薬の影響を排除した条件下で単群試験である VENERA 試験を実施し、本剤の眼圧下降効果を確認した。VENERA 試験では、主要評価項目である「1 週目の眼圧のベースラインからの変化」の平均変化量は-8.3mmHg で、両側 95%CI は-12.2~-4.4mmHg であり、両側 95%信頼区間の上限が事前に設定した閾値（0mmHg）を下回り、本剤の有効性が検証された（2.5.4.6）。

また、眼圧上昇の主因である前眼部新生血管の退縮効果を評価する目的で、「1 週目の虹彩新生血管形成（NVI）グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」を副次評価項目とし、「1 週目の隅角新生血管形成（NVA）グレードがベースラインと比較して改善した被験者の割合」を探索的評価項目として評価した。1 週目の NVI グレードが改善した被験者の割合は、VEGA 試験では本剤群が 70.4%、偽注射群が 11.5%と本剤群が偽注射群を大きく上回り、VENERA 試験でも同様に 81.3%の被験者で改善が認められた。1 週目の NVA グレードが改善した被験者の割合においても、VEGA 試験では本剤群が 59.3%、偽注射群が 11.5%と本剤群が偽注射群を大きく上回り、VENERA 試験でも 50.0%の被験者で改善が認められた（2.5.4.5.2）。

以上、本剤の硝子体内投与後の速やかな眼圧下降効果及びそれを裏付ける前眼部新生血管の退縮効果が確認された。また、VEGA 試験及び VENERA 試験において本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象について本剤の他の適応症で見られるものと比べ明らかな違いは認められず、新たな安全性のリスクは認められなかった（2.5.5.8）。

1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
<p>〈効能共通〉</p> <p>5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。</p> <p>〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉</p> <p>5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。</p> <p>〈血管新生緑内障〉</p> <p>5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>5.1 疾患・病態の予後として、特に NVG では視野も重要であることから追加した。</p> <p>5.3 眼圧上昇を呈していない前緑内障期の患者において、新生血管の退縮を目的とした抗 VEGF 薬の併用が有用とする報告があるものの、標準治療は汎網膜光凝固術（PRP）であり、VEGA 試験及び VENERA 試験ではこれら前緑内障期の患者が対象外であったため設定した。</p>

1.8.1.3 「用法及び用量」及びその設定根拠

1.8.1.3.1 用法及び用量

6. 用法及び用量（案）： 申請時	<p>〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、血管新生緑内障〉</p> <p>アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。</p>
6. 用法及び用量（案）： 審査過程での変更	<p>〈血管新生緑内障〉</p> <p>アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。</p>

1.8.1.3.2 設定根拠

NVG の効能・効果に対する用法・用量については、NVG 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VEGA 試験及び VENERA 試験）の成績に基づき設定した。VEGA 試験及び VENERA 試験の用法・用量の設定根拠及び NVG における推奨用法・用量を以下に示す。

VEGA 試験及び VENERA 試験の用量の設定根拠

本剤以外の抗 VEGF 薬の臨床研究において、滲出型加齢黄斑変性（AMD）及び網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫と同じ用量（ベバシズマブ：1.25mg、ラニビズマブ：0.5mg）で、日本人を含む NVG 患者に対して、前眼部新生血管の退縮及び眼圧降下等の有効性が報告されている。このことから、本剤においても滲出型 AMD や CRVO に伴う黄斑浮腫と同じ用量で NVG に対する有効性が得られると考え、滲出型 AMD や CRVO に伴う黄斑浮腫の承認用量である 2mg を NVG における第Ⅲ相試験での検討用量と設定した（2.7.3.4.1）。

VEGA 試験及び VENERA 試験の用法の設定根拠

過去の臨床研究から、抗 VEGF 薬の単回投与により NVG 患者における高眼圧が速やかに下降し、標準的な治療方法と比べて疾患の症状を早期にコントロールできることが示唆された。一方で、長期間の経過観察が行われた抗 VEGF 薬の臨床研究において、再投与の要否が毎月評価され、一部の症例で複数回投与されていた。以上のことから、VEGA 試験では、本剤を単回投与し、患者の症状により追加投与する用法・用量が妥当であると考え、1週目の主要評価後は4週ごとに13週まで観察することとし、再投与基準を設定した。なお、VENERA 試験は、本剤の1週目の眼圧下降効果を再確認することが目的であり、試験期間を投与後5週目までとした（2.7.3.4.2）。

NVG における推奨用法・用量

上述のように、NVG 患者を対象とした VEGA 試験及び VENERA 試験において、本剤 2mg 投与による速やかな眼圧下降効果及び前眼部新生血管の退縮効果が確認されている。また、両試験において本剤の忍容性は良好であり、報告された有害事象について本剤の他の適応症でみられるものと比べ明らかな違いは認められず、新たな安全性のリスクは認められていない。

NVG に対する抗 VEGF 薬の役割は、急性期にみられる高眼圧に対する速やかな眼圧下降である。VEGA 試験における偽注射群を含む本剤の投与回数は、1 回が 75.9%（41/54 例：本剤群 21/27 例、偽注射群 20/27 例）、2 回が 14.8%（8/54 例：本剤群 6/27 例及び偽注射群 2/27 例）、3 回が 1.9%（1/54 例：偽注射群 1/27 例）と、そのほとんどが 1 回のみであった。VEGA 試験では、眼圧、NVI 及び NVA などの被験者の症状により治験責任（分担）医師の判断で、1 ヶ月以上あけた投与間隔で追加投与が行われており、更なる眼圧下降並びに NVI 及び NVA グレードの改善が認められ、再投与の有用性が示唆された。

以上を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査の結果、NVG における本剤の用量・用法を、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 ヶ月以上の間隔をあけること」とすることとした。

1.8.1.3.3 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
<p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。</p> <p>〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉</p> <p>7.2 視力等の測定は 1 ヶ月に 1 回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。</p> <p>7.3 投与開始後、視力が安定するまでは、1 ヶ月に 1 回投与することが望ましい。</p> <p>〈病的近視における脈絡膜新生血管〉</p> <p>7.4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。</p> <p>7.5 疾患の活動性を示唆する所見（視力、形態学的所見等）が認められた場合には投与することが望ましい。</p> <p>〈血管新生緑内障〉</p> <p><u>7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。</u></p> <p><u>7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。</u></p>	<p>7.6 緑内障治療の原則は、原因治療を実施することであり、NVG では遠因である網膜虚血に対して PRP が標準治療として実施されている。また、NVG は失明のリスクが高いため、日常診療では PRP と並行して既存の眼圧下降薬による治療が行われている。このことから、本剤の NVG に対する治療目的が、緊急性を伴う眼圧上昇に対する迅速な前眼部新生血管の退縮に伴う眼圧下降であることを明記した。また、一般的な治療方針に基づき標準治療との併用を考慮する必要があることも明確にした。</p> <p>7.7 VEGA 試験では、眼圧及び NVI を指標とした再投与基準を基に治験担当医師が追加投与の必要性を判断した。医師の裁量を制限しない範囲で、追加投与の必要性を判断する要因を設定した。</p>

1.8.1.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に下線で示す。以下の変更は、バイアル製剤及びプレフィルドシリンジ（キット）製剤ともに同じである。

なお、血管新生緑内障の効能・効果に対する注意喚起の内容は、滲出型 AMD、網膜静脈閉塞症及び病的近視における脈絡膜新生血管並びに糖尿病黄斑浮腫の効能・効果に対する注意喚起と差はないと考えられたことから、これらの適応症における第Ⅲ相試験 11 試験〔VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験（滲出型 AMD）、GALILEO 試験及び COPERNICUS 試験（CRVO に伴う黄斑浮腫）、MYRROR 試験（病的近視における脈絡膜新生血管）、VIVID-DME 試験、VISTA-DME 試験及び VIVID-JAPAN 試験（糖尿病黄斑浮腫を有する患者）、VIBRANT 試験（網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫）、並びに VEGA 試験及び VENERA 試験（新生血管緑内障）〕の併合解析に基づき副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）頻度の更新を行い、必要に応じて記載整備を行った。

1.8.1.4.1 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意（案）	設定根拠
<p>〈効能共通〉</p> <p>8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。</p> <p>8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。</p> <p>8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。 [11.1.1、11.2 参照]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。） ・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与 3 日前から投与後 3 日まで投与すること。） ・添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。 ・過量投与を防ぐため、投与量が 0.05mL であることを投与前に確認すること。 ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。 <p>8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確</p>	<p>（専用フィルター付き採液針はバイアル製剤のみに添付）</p>

8. 重要な基本的注意（案）	設定根拠
<p>認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。 [9.1.1、11.1.1 参照]</p> <p>8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。</p> <p>〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉</p> <p>8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。</p> <p>〈血管新生緑内障〉</p> <p>8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。</p>	<p>8.6 NVG の有効性は視力ではなく眼圧に基づき評価することから、効能共通としていた注意事項を効能ごとに書き分けた。</p> <p>8.7 VEGA 試験では、眼圧及び NVI を指標とした再投与基準を基に治験担当医師が追加投与の必要性を判断した。医師の裁量を制限しない範囲で、追加投与の必要性を判断する要因を設定した。</p>

1.8.1.4.2 副作用

11. 副作用（案）	設定根拠
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 眼障害</p> <p>眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（4.3%）、硝子体はく離（1.2%）、外傷性白内障（0.7%）、網膜出血（0.6%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.06%）、網膜裂孔（0.09%）、網膜色素上皮はく離（0.03%）があらわれることがある。 [8.3、8.4、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 脳卒中（0.2%） [9.1.2、15.1.1 参照]</p>	<p>VIEW 1 試験、VIEW 2 試験、GALILEO 試験、COPERNICUS 試験、MYRROR 試験、VIVID-DME 試験、VISTA-DME 試験、VIVID-JAPAN 試験、VIBRANT 試験、VEGA 試験及び VENERA 試験の計 11 試験での併合解析により、副作用の発現頻度を更新した。</p>

11. 副作用（案）				設定根拠
11.2 その他の副作用				<p>VIEW 1 試験、VIEW 2 試験、GALILEO 試験、COPERNICUS 試験、MYRROR 試験、VIVID-DME 試験、VISTA-DME 試験、VIVID-JAPAN 試験、VIBRANT 試験、VEGA 試験及び VENERA 試験の計 11 試験での併合解析により、副作用の発現頻度を更新した。</p> <p>VEGA 試験及び VENERA 試験を併合することにより、前房出血が 2 例となったため、追記することとした。</p>
	5%以上	1~5%未満	1%未満	
眼 ^{注)} (前眼部)	結膜出血 (23.2%)	眼充血、点状 角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後う部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、 <u>前房出血</u>	
眼 ^{注)} (後眼部)		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎	
眼 ^{注)} (注射部位)		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫	
眼 ^{注)} (その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、 <u>眼部不快感</u>	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下	
皮膚			そう痒症、紅斑	
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇	

11. 副作用（案）				設定根拠
精神神経系			会話障害、頭痛	
消化器			悪心	
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加	
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖	
注) [8.3 参照]				

1.8.1.4.3 その他の注意

15. その他の注意（案）	設定根拠
<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析（2 年間）] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%（1824 例中 60 例）であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験（76 週間と 100 週間）の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%（317 例中 2 例）であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験（52 週間）] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%（158 例中 1 例）であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験（48 週間）] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.9%（116 例中 1 例）であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [3 試験（1 年間）の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 2.9%（730 例中 21 例）であった。<u>血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験（13 週間と 5 週間）] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 1.5%（66 例中 1 例）であった。</u></p> <p>[9.1.2、11.1.2 参照]</p>	<p>VEGA 試験及び VENERA 試験のデータに基づいて追記した。</p>

表 1.8-1：滲出型加齢黄斑変性（AMD）、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫（CRVO）、病的近視における脈絡膜新生血管（mCNV）、糖尿病黄斑浮腫（DME）、網脈静脈分枝閉塞症（BRVO）及び血管新生緑内障（NVG）の第Ⅲ相試験 11 試験での副作用の発現例数及び発現頻度（適応症ごとの比較）

全副作用発現例数（発現頻度）：AMD 896/1,824 例（49.1%）、CRVO 117/317 例（36.9%）、mCNV 25/116 例（21.6%）、DME 276/730 例（37.8%）、BRVO 43/158 例（27.2%）、NVG 15/66（22.7%）

副作用名	AMD	CRVO		mCNV	DME	BRVO	NVG		本剤投与患者 (合計)
	VIEW 1 及び VIEW 2	GALILEO	COPERNICUS	MYRROR	VISTA-DME、 VIVID-DME、 及び VIVID-J	VIBRANT	VEGA	VENERA	
MedDRA PT ver.21.0	本剤投与患者 併合	本剤投与患者	本剤投与患者	本剤投与患者 [うち日本人]	本剤投与患者併合 [うち日本人]	本剤投与患者 [うち日本人]	日本人本剤投与 患者	日本人本剤投 与患者	
	(0-96 週)	(0-76 週)	(0-100 週)	(0-48 週)	(0-52 週)	(0-52 週)	(13 週)	(5 週)	
	N=1,824 (100%)	N=146 (100%)	N=171 (100%)	N=116 (100%) [日本人 N=85 (100%)]	N=730 (100%) [日本人 N=128 (100%)]	N=158 (100%) [日本人 N=18] (100%)	N=50 (100%)	N=16 (100%)	N= 3,211 (100%)
急性冠動脈症候群	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
急性心筋梗塞					1 (0.1%) [1 (0.8%)]				1 (<0.1%)
高血圧性心疾患					1 (0.1%) [1 (0.8%)]				1 (<0.1%)
心筋梗塞	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
心筋虚血							1 (2.0%)		1 (<0.1%)
難聴				1 (0.9%) [1 (1.2%)]					1 (<0.1%)
回転性めまい	1 (<0.1%)				1 (0.1%)				2 (<0.1%)
眼の異常感	4 (0.2%) ¹⁾				1 (0.1%)				5 (0.2%)
閉塞隅角緑内障	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
前房内細胞	6 (0.3%)				1 (0.1%)				7 (0.2%)
前房のフレア	5 (0.3%)				1 (0.1%)				6 (0.2%)
前房の炎症					1 (0.1%)				1 (<0.1%)

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠

副作用名	AMD	CRVO		mCNV	DME	BRVO	NVG		本剤投与患者 (合計)
	VIEW 1 及び VIEW 2	GALILEO	COPERNICUS	MYRROR	VISTA-DME、 VIVID-DME、 及び VIVID-J	VIBRANT	VEGA	VENERA	
MedDRA PT ver.21.0	本剤投与患者 併合 (0-96 週) N=1,824 (100%)	本剤投与患者 (0-76 週) N=146 (100%)	本剤投与患者 (0-100 週) N=171 (100%)	本剤投与患者 [うち日本人] (0-48 週) N=116 (100%) [日本人 N=85 (100%)]	本剤投与患者併合 [うち日本人] (0-52 週) N=730 (100%) [日本人 N=128 (100%)]	本剤投与患者 [うち日本人] (0-52 週) N=158 (100%) [日本人 N=18] (100%)	日本人本剤投与 患者 (13 週) N=50 (100%)	日本人本剤投 与患者 (5 週) N=16 (100%)	N= 3,211 (100%)
眼瞼炎	3 (0.2%)				2 (0.3%)				5 (0.2%)
眼瞼痙攣	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
失明	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
一過性失明	1 (<0.1%)				1 (0.1%)				2 (<0.1%)
片側失明					1 (0.1%)				1 (<0.1%)
白内障 ²⁾	14 (0.8%)		2 (1.2%)		3 (0.4%)				19 (0.6%)
皮質白内障 ²⁾					2 (0.3%)				2 (<0.1%)
核性白内障 ²⁾	4 (0.2%)								4 (0.1%)
囊下白内障 ²⁾	5 (0.3%)	1 (0.7%)			1 (0.1%)				7 (0.2%)
眼球コレステロール沈着症	1 (<0.1%) ³⁾								1 (<0.1%)
網脈絡膜萎縮	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
色視症	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
異常三色覚	1 (<0.1%) ⁴⁾								1 (<0.1%)
毛様充血	1 (<0.1%) ⁵⁾								1 (<0.1%)
結膜濾過胞		1 (0.7%)							1 (<0.1%)
結膜出血	480 (26.3%)	20 (13.7%)	29 (17.0%)	10 (8.6%) [10 (11.8%)]	178 (24.4%) [23 (18.0%)]	26 (16.5%)	3 (6.0%)		746 (23.2%)
結膜充血	19 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)		7 (1.0%) [1 (0.8%)]				28 (0.9%)

副作用名	AMD	CRVO		mCNV	DME	BRVO	NVG		本剤投与患者 (合計)
	VIEW 1 及び VIEW 2	GALILEO	COPERNICUS	MYRROR	VISTA-DME、 VIVID-DME、 及び VIVID-J	VIBRANT	VEGA	VENERA	
MedDRA PT ver.21.0	本剤投与患者 併合 (0-96 週) N=1,824 (100%)	本剤投与患者 (0-76 週) N=146 (100%)	本剤投与患者 (0-100 週) N=171 (100%)	本剤投与患者 [うち日本人] (0-48 週) N=116 (100%) [日本人 N=85 (100%)]	本剤投与患者併合 [うち日本人] (0-52 週) N=730 (100%) [日本人 N=128 (100%)]	本剤投与患者 [うち日本人] (0-52 週) N=158 (100%) [日本人 N=18] (100%)	日本人本剤投与 患者 (13 週) N=50 (100%)	日本人本剤投 与患者 (5 週) N=16 (100%)	N= 3,211 (100%)
漿液性網膜剥離	1 (<0.1%) ¹²⁾								1 (<0.1%)
網膜剥離					1 (0.1%)				1 (<0.1%)
網膜滲出物					1 (0.1%) [1 (0.8%)]				1 (<0.1%)
網膜出血	16 (0.9%)				2 (0.3%) [1 (0.8%)]		1 (2.0%)		19 (0.6%)
網膜浮腫	2 (0.1%)								2 (<0.1%)
網膜色素上皮裂孔	13 (0.7%)								13 (0.4%)
網膜色素上皮症	1 (<0.1%)	1 (0.7%)							2 (<0.1%)
網膜裂孔		1 (0.7%)		1 (0.9%)	1 (0.1%)				3 (<0.1%)
網膜血管障害	1 (<0.1%)				1 (0.1%)	1 (0.6%)			3 (<0.1%)
網膜分離症	1 (<0.1%)	1 (0.7%)		1 (0.9%)					3 (<0.1%)
強膜出血						1 (0.6%)			1 (<0.1%)
網膜下線維症	3 (0.2%)								3 (<0.1%)
網膜下液	2 (0.1%) ¹³⁾								2 (<0.1%)
突然視力消失		1 (0.7%)							1 (<0.1%)
涙管腫脹	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
潰瘍性角膜炎	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
ぶどう膜炎	1 (<0.1%)				1 (0.1%)				2 (<0.1%)

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠

副作用名	AMD	CRVO		mCNV	DME	BRVO	NVG		本剤投与患者 (合計)
	VIEW 1 及び VIEW 2	GALILEO	COPERNICUS	MYRROR	VISTA-DME、 VIVID-DME、 及び VIVID-J	VIBRANT	VEGA	VENERA	
MedDRA PT ver.21.0	本剤投与患者 併合 (0-96 週) N=1,824 (100%)	本剤投与患者 (0-76 週) N=146 (100%)	本剤投与患者 (0-100 週) N=171 (100%)	本剤投与患者 [うち日本人] (0-48 週) N=116 (100%) [日本人 N=85 (100%)]	本剤投与患者併合 [うち日本人] (0-52 週) N=730 (100%) [日本人 N=128 (100%)]	本剤投与患者 [うち日本人] (0-52 週) N=158 (100%) [日本人 N=18] (100%)	日本人本剤投与 患者 (13 週) N=50 (100%)	日本人本剤投 与患者 (5 週) N=16 (100%)	N= 3,211 (100%)
霧視	29 (1.6%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)		10 (1.4%)				41 (1.3%)
視力低下	18 (1.0%) ¹⁴⁾				4 ¹⁴⁾ (0.5%)				22 (0.7%)
視力障害	11 (0.6%) ¹⁴⁾	2 (1.4%)			4 ¹⁴⁾ (0.5%)		1 (2.0%)		18 (0.6%)
硝子体細胞	8 (0.4%)				1 (0.1%)				9 (0.3%)
硝子体癒着	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
硝子体変性	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
硝子体剥離	28 (1.5%)	2 (1.4%)	3 (1.8%)		5 (0.7%)	2 (1.3%)			40 (1.2%)
硝子体障害	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
硝子体浮遊物	74 (4.1%)	4 (2.7%)	6 (3.5%)		33 (4.5%) [1 (0.8%)]	2 (1.3%)			119 (3.7%)
硝子体出血	5 (0.3%)	1 (0.7%)		1 (0.9%)	4 (0.5%)	1 (0.6%)			12 (0.4%)
硝子体へイズ			2 (1.2%) ¹⁵⁾						2 (<0.1%)
硝子体混濁	8 (0.4%)				1 (0.1%)				9 (0.3%)
硝子体炎	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
下痢	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
口内乾燥	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
悪心	2 (0.1%)								2 (<0.1%)
適用部位刺激感					1 (0.1%)				1 (<0.1%)

副作用名	AMD	CRVO		mCNV	DME	BRVO	NVG		本剤投与患者 (合計)
	VIEW 1 及び VIEW 2	GALILEO	COPERNICUS	MYRROR	VISTA-DME、 VIVID-DME、 及び VIVID-J	VIBRANT	VEGA	VENERA	
MedDRA PT ver.21.0	本剤投与患者 併合	本剤投与患者	本剤投与患者	本剤投与患者 [うち日本人]	本剤投与患者併合 [うち日本人]	本剤投与患者 [うち日本人]	日本人本剤投与 患者	日本人本剤投 与患者	
	(0-96 週)	(0-76 週)	(0-100 週)	(0-48 週)	(0-52 週)	(0-52 週)	(13 週)	(5 週)	
	N=1,824 (100%)	N=146 (100%)	N=171 (100%)	N=116 (100%) [日本人 N=85 (100%)]	N=730 (100%) [日本人 N=128 (100%)]	N=158 (100%) [日本人 N=18] (100%)	N=50 (100%)	N=16 (100%)	N= 3,211 (100%)
背部痛	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
筋痙縮	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
眼瞼乳頭腫	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
脳血管発作 ¹⁹⁾	4 (0.2%)								4 (0.1%)
浮動性めまい					1 (0.1%)				1 (<0.1%)
味覚異常	1 (<0.1%)				1 (0.1%)				2 (<0.1%)
頭痛	2 (0.1%)				2 (0.3%)		1 (2.0%)	1 (6.3%)	6 (0.2%)
不全片麻痺	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
虚血性脳卒中 ¹⁹⁾	1 (<0.1%)				1 (0.1%)				2 (<0.1%)
ラクナ梗塞 ¹⁹⁾	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
会話障害	2 (0.1%)								2 (<0.1%)
一過性脳虚血発作 ¹⁹⁾	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
視野欠損		1 (0.7%)			1 (0.1%)				2 (<0.1%)
注射恐怖	2 (0.1%) ²⁰⁾								2 (<0.1%)
不眠症	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
涙ぐむ	1 (<0.1%)								1 (<0.1%)
糖尿病性腎症					1 (0.1%) [1 (0.8%)]				1 (<0.1%)

副作用名	AMD	CRVO		mCNV	DME	BRVO	NVG		本剤投与患者 (合計)
	VIEW 1 及び VIEW 2	GALILEO	COPERNICUS	MYRROR	VISTA-DME、 VIVID-DME、 及び VIVID-J	VIBRANT	VEGA	VENERA	
MedDRA PT ver.21.0	本剤投与患者 併合 (0-96週) N=1,824 (100%)	本剤投与患者 (0-76週) N=146 (100%)	本剤投与患者 (0-100週) N=171 (100%)	本剤投与患者 [うち日本人] (0-48週) N=116 (100%) [日本人 N=85 (100%)]	本剤投与患者併合 [うち日本人] (0-52週) N=730 (100%) [日本人 N=128 (100%)]	本剤投与患者 [うち日本人] (0-52週) N=158 (100%) [日本人 N=18] (100%)	日本人本剤投与 患者 (13週) N=50 (100%)	日本人本剤投 与患者 (5週) N=16 (100%)	N= 3,211 (100%)
眼内注射 ¹⁷⁾	6 (0.3%)	1 (0.7%)			1 (0.1%)				8 (0.2%)
高血圧	7 (0.4%)			2 (1.7%) [2 (2.4%)]	3 (0.4%) [2 (1.6%)]	2 (1.3%)			14 (0.4%)
末梢動脈閉塞性疾患					1 (0.1%) [1 (0.8%)]				1 (<0.1%)

注) 各適応症申請時 CTD の MedDRA PT ver. は次のとおり：AMD(14.0)，CRVO(14.1)，mCNV(16.0)，DME, BRVO(17.0)

- 1) [眼の異常感]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「眼の異常感」で分類されていた 8 例のうち、AMD の 3 例が「眼部不快感」として分類された。
- 2) [白内障、皮質白内障、核性白内障、嚢下白内障、水晶体混濁]：「外傷性白内障」又は「白内障」の事象名でまとめて集計した。集計方法については、表 1.8-2 の欄外注を参照のこと。
- 3) [眼球コレステロール沈着症]：AMD、CRVO 及び mCNV CTD の副作用一覧表では、「閃輝性融解」と分類されていた。
- 4) [異常 3 色覚]：AMD、CRVO 及び mCNV CTD の副作用一覧表では「色盲」、DME、BRVO CTD 副作用一覧表では「色覚異常」で分類されていた AMD の 1 例が「異常 3 色覚」に分類された。
- 5) [毛様充血]：AMD 及び CRVO CTD の副作用一覧表では、「角膜輪部充血」と分類されていた。
- 6) [乾性加齢黄斑変性、新生血管加齢黄斑変性]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD 副作用一覧表では「加齢黄斑変性」と分類されていた 5 例のうち、2 例が「乾性加齢黄斑変性」、3 例が「新生血管加齢黄斑変性として分類された。本剤の適応症のうち、AMD の原疾患（悪化も含む）とした。
- 7) [眼部腫脹]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「顔面腫脹」で分類されていた DME の 1 例が「眼部腫脹」に分類された。
- 8) [眼瞼浮腫、眼瞼腫脹]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「眼瞼浮腫」で分類されていた 25 例のうち、19 例が「眼瞼腫脹」に分類された。添付文書のその他の副作用では、「眼瞼浮腫」として記載。
- 9) [黄斑変性]：本剤の適応症のうち、AMD の原疾患（悪化も含む）とした。
- 10) [黄斑線維症]：AMD CTD の副作用一覧表では「黄斑症」と分類されていた。添付文書のその他の副作用では、「黄斑線維症」として記載。
- 11) [網膜色素脱失]：AMD CTD の副作用一覧表では「網膜変性」と分類されていた。添付文書のその他の副作用では、「網膜色素脱失」として記載。

- 12) [漿液性網膜剥離]: AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「網膜剥離」で分類されていた2例のうち、AMDの1例が「漿液性網膜剥離」として分類された。添付文書の重大な副作用では、「網膜剥離」として記載。
- 13) [網膜下液]: AMD及びCRVO CTDの副作用一覧表では「網膜浮腫」と分類されていた2例が、mCNV CTDの副作用一覧表では「網膜剥離」と分類されていた。添付文書のその他の副作用では、「網膜浮腫」として記載。
- 14) [視力低下、視力障害]: AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTDの副作用一覧表では、「視力低下」で分類されていた25例のうち、AMDの2例及びDMEの1例が「視力障害」として分類された。
- 15) [硝子体ヘイズ]: AMD、CRVO、mCNV DME、BRVO CTDの副作用一覧表では「硝子体混濁」と分類されていた2例が「硝子体ヘイズ」として分類された。添付文書のその他の副作用では、「硝子体混濁」として記載。
- 16) [眼挫傷]: AMD、CRVO CTDの副作用一覧表では「眼窩周囲血腫」、mCNV、DME及びBRVO CTDの副作用一覧表では「眼窩周囲挫傷」で分類されていた1例が眼挫傷」として分類された。
- 17) [過量投与、眼内注射]: 「使用上の注意」の別の項で記載した。
- 18) [持続性角膜上皮欠損]: AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTDの副作用一覧表では「角膜びらん」と分類されていた1例が「持続性角膜上皮欠損」として分類された。
- 19) [脳血管発作、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作]をまとめて「脳卒中」の事象名で集計し [0.2% (8例/3,211例)]、重大な副作用に記載した。
- 20) [注射恐怖]: AMD、CRVO及びmCNV CTDの副作用一覧表では「針恐怖」と分類されていた。添付文書のその他の副作用では、「針恐怖」として記載。

表 1.8-2 : AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO 及び NVG 第Ⅲ相試験 11 試験で発現した副作用の一覧
（全集団と日本人集団との比較）

全副作用発現例数（発現頻度）：全集団1,372/3,211例（42.7%）、日本人集団 103/389例（26.5%）
（MedDRA ver. 21.0）

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数（頻度）	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
[心臓障害]	5 (0.2%)	3 (0.8%)
急性冠動脈症候群	1 (<0.1%)	
急性心筋梗塞	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
高血圧性心疾患	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
心筋梗塞	1 (<0.1%)	
心筋虚血	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
[耳および迷路障害]	3 (<0.1%)	1 (0.3%)
回転性めまい	2 (<0.1%)	
難聴	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
[眼障害]	1210 (37.7%)	82 (21.1%)
結膜出血	746 (23.2%)	53 (13.6%)
眼痛	253 (7.9%)	10 (2.6%)
硝子体浮遊物	119 (3.7%)	4 (1.0%)
眼刺激	87 (2.7%)	1 (0.3%)
眼充血	85 (2.6%)	2 (0.5%)
眼の異物感	83 (2.6%)	1 (0.3%)
流涙増加	72 (2.2%)	1 (0.3%)
霧視	41 (1.3%)	
硝子体剥離	40 (1.2%)	
点状角膜炎	36 (1.1%)	15 (3.9%)
眼部不快感 ¹⁾	32 (1.0%)	
結膜充血	28 (0.9%)	1 (0.3%)
視力低下 ²⁾	22 (0.7%)	
角膜びらん	21 (0.7%)	2 (0.5%)
白内障 ³⁾	19 (0.6%)	1 (0.3%)
網膜出血	19 (0.6%)	3 (0.8%)
眼瞼腫脹 ⁴⁾	19 (0.6%)	
高眼圧症	18 (0.6%)	1 (0.3%)
視力障害 ²⁾	18 (0.6%)	1 (0.3%)
眼そう痒症	17 (0.5%)	1 (0.3%)
羞明	17 (0.5%)	
角膜浮腫	15 (0.5%)	1 (0.3%)
角膜上皮欠損	14 (0.4%)	1 (0.3%)
眼脂	13 (0.4%)	
網膜色素上皮裂孔	13 (0.4%)	1 (0.3%)
黄斑変性 ⁵⁾	12 (0.4%)	1 (0.3%)

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数（頻度）	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
硝子体出血	12 (0.4%)	
眼乾燥	11 (0.3%)	
眼部腫脹 ⁶⁾	11 (0.3%)	
硝子体細胞	9 (0.3%)	
硝子体混濁 ⁷⁾	9 (0.3%)	1 (0.3%)
結膜刺激	8 (0.2%)	
眼瞼縁痂皮	8 (0.2%)	
前房内細胞	7 (0.2%)	
囊下白内障 ³⁾	7 (0.2%)	
結膜浮腫	7 (0.2%)	
黄斑線維症 ⁸⁾	7 (0.2%)	
前房のフレア	6 (0.2%)	
角膜障害	6 (0.2%)	
眼瞼浮腫 ⁴⁾	6 (0.2%)	
眼瞼痛	6 (0.2%)	
眼の異常感 ¹⁾	5 (0.2%)	1 (0.3%)
眼瞼炎	5 (0.2%)	
角膜炎	5 (0.2%)	1 (0.3%)
黄斑円孔	5 (0.2%)	1 (0.3%)
黄斑浮腫	5 (0.2%)	
変視症	5 (0.2%)	
核性白内障 ³⁾	4 (0.1%)	
アレルギー性結膜炎	4 (0.1%)	
虹彩毛様体炎	4 (0.1%)	
新生血管加齢黄斑変性 ⁹⁾	3 (<0.1%)	
視神経乳頭血管障害	3 (<0.1%)	
光視症	3 (<0.1%)	
後囊部混濁	3 (<0.1%)	
網膜変性	3 (<0.1%)	2 (0.5%)
網膜裂孔	3 (<0.1%)	
網膜血管障害	3 (<0.1%)	
網膜分離症	3 (<0.1%)	1 (0.3%)
網膜下線維症	3 (<0.1%)	
一過性失明	2 (<0.1%)	
皮質白内障 ³⁾	2 (<0.1%)	
乾性加齢黄斑変性 ⁹⁾	2 (<0.1%)	
眼の炎症	2 (<0.1%)	1 (0.3%)

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数(頻度)	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
眼瞼刺激	2 (<0.1%)	
緑内障	2 (<0.1%)	
角膜症	2 (<0.1%)	
水晶体混濁 ³⁾	2 (<0.1%)	
黄斑部癍痕	2 (<0.1%)	
網膜色素脱失 ¹⁰⁾	2 (<0.1%)	
網膜浮腫	2 (<0.1%)	
網膜色素上皮症	2 (<0.1%)	
網膜下液 ¹¹⁾	2 (<0.1%)	
ぶどう膜炎	2 (<0.1%)	
硝子体ヘイズ ⁷⁾	2 (<0.1%)	
閉塞隅角緑内障	1 (<0.1%)	
前房の炎症	1 (<0.1%)	
眼瞼痙攣	1 (<0.1%)	
失明	1 (<0.1%)	
片側失明	1 (<0.1%)	
眼球コレステロール沈着症 ¹²⁾	1 (<0.1%)	
網脈絡膜萎縮	1 (<0.1%)	
色視症	1 (<0.1%)	
毛様充血 ¹³⁾	1 (<0.1%)	
結膜濾過胞	1 (<0.1%)	
コンタクトレンズ不耐性	1 (<0.1%)	
角膜欠損	1 (<0.1%)	
角膜刺激	1 (<0.1%)	
角膜病変	1 (<0.1%)	
角膜混濁	1 (<0.1%)	
網膜色素上皮剥離	1 (<0.1%)	
糖尿病性網膜浮腫	1 (<0.1%)	
複視	1 (<0.1%)	
異常3色覚 ¹⁴⁾	1 (<0.1%)	
眼瞼湿疹	1 (<0.1%)	
上強膜充血	1 (<0.1%)	
眼瞼出血	1 (<0.1%)	
眼瞼知覚障害	1 (<0.1%)	
眼瞼そう痒症	1 (<0.1%)	
虹彩分離	1 (<0.1%)	
虹彩炎	1 (<0.1%)	
角膜後面沈着物	1 (<0.1%)	
涙器出血	1 (<0.1%)	
黄斑虚血	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数(頻度)	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
黄斑偽円孔	1 (<0.1%)	
黄斑症	1 (<0.1%)	
視神経萎縮	1 (<0.1%)	
視神経乳頭出血	1 (<0.1%)	
眼窩周囲浮腫	1 (<0.1%)	
網膜動脈閉塞	1 (<0.1%)	
網膜剥離 ¹⁵⁾	1 (<0.1%)	
網膜滲出物	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
強膜出血	1 (<0.1%)	
漿液性網膜剥離 ¹⁵⁾	1 (<0.1%)	
突然視力消失	1 (<0.1%)	
涙管腫脹	1 (<0.1%)	
潰瘍性角膜炎	1 (<0.1%)	
硝子体癒着	1 (<0.1%)	
硝子体変性	1 (<0.1%)	
硝子体障害	1 (<0.1%)	
硝子体炎	1 (<0.1%)	
[胃腸障害]	4 (0.1%)	
悪心	2 (<0.1%)	
下痢	1 (<0.1%)	
口内乾燥	1 (<0.1%)	
[一般・全身障害および投与部位の状態]	152 (4.7%)	4 (1.0%)
注射部位疼痛	87 (2.7%)	4 (1.0%)
注射部位出血	42 (1.3%)	
注射部位刺激感	12 (0.4%)	
注射部位不快感	4 (0.1%)	
注射部位紅斑	4 (0.1%)	
不快感	2 (<0.1%)	
疲労	2 (<0.1%)	
注射部位乾燥	2 (<0.1%)	
注射部位血腫	2 (<0.1%)	
注射部位炎症	2 (<0.1%)	
注射部位損傷	2 (<0.1%)	
注射部位浮腫	2 (<0.1%)	
注射部位腫脹	2 (<0.1%)	
適用部位刺激感	1 (<0.1%)	
顔面痛	1 (<0.1%)	
歩行障害	1 (<0.1%)	
注射部位分泌物	1 (<0.1%)	
注射部位そう痒感	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数(頻度)	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
倦怠感	1 (<0.1%)	
[免疫系障害]	5 (0.2%)	
薬物過敏症	5 (0.2%)	
[感染症および寄生虫症]	18 (0.6%)	1 (0.3%)
結膜炎	8 (0.2%)	1 (0.3%)
眼内炎	7 (0.2%)	
上咽頭炎	2 (<0.1%)	
医療機器関連感染	1 (<0.1%)	
前房蓄膿	1 (<0.1%)	
[傷害、中毒および処置合併症]	51 (1.6%)	2 (0.5%)
角膜擦過傷	29 (0.9%)	1 (0.3%)
処置による疼痛	9 (0.3%)	
過量投与 ¹⁶⁾	3 (<0.1%)	
前房出血	2 (<0.1%)	1 (0.3%)
外傷性白内障 ³⁾	1 (<0.1%)	
眼処置合併症	1 (<0.1%)	
眼内異物	1 (<0.1%)	
眼挫傷 ¹⁷⁾	1 (<0.1%)	
持続性角膜上皮欠損 ¹⁸⁾	1 (<0.1%)	
眼窩周囲血腫	1 (<0.1%)	
処置後不快感	1 (<0.1%)	
処置後血腫	1 (<0.1%)	
処置後出血	1 (<0.1%)	
サンバーン	1 (<0.1%)	
[臨床検査]	153 (4.8%)	9 (2.3%)
眼圧上昇	138 (4.3%)	6 (1.5%)
収縮期血圧上昇	3 (<0.1%)	
血中クレアチニン増加	3 (<0.1%)	
血圧上昇	2 (<0.1%)	
尿中蛋白/クレアチニン比増加	2 (<0.1%)	
血中カリウム増加	1 (<0.1%)	
尿中血陽性	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
好酸球数増加	1 (<0.1%)	
眼圧低下	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
尿中ブドウ糖	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
尿中蛋白陽性	1 (<0.1%)	
トロポニンI増加	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
尿中ケトン体陽性	1 (<0.1%)	
[代謝および栄養障害]	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数(頻度)	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
葉酸欠乏	1 (<0.1%)	
[筋骨格系および結合組織障害]	2 (<0.1%)	
背部痛	1 (<0.1%)	
筋痙縮	1 (<0.1%)	
[良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)]	1 (<0.1%)	
眼瞼乳頭腫	1 (<0.1%)	
[神経系障害]	19 (0.6%)	2 (0.5%)
頭痛	6 (0.2%)	2 (0.5%)
脳血管発作 ¹⁹⁾	4 (0.1%)	
味覚異常	2 (<0.1%)	
虚血性脳卒中 ¹⁹⁾	2 (<0.1%)	
会話障害	2 (<0.1%)	
視野欠損	2 (<0.1%)	
浮動性めまい	1 (<0.1%)	
不全片麻痺	1 (<0.1%)	
ラクナ梗塞 ¹⁹⁾	1 (<0.1%)	
一過性脳虚血発作 ¹⁹⁾	1 (<0.1%)	
[精神障害]	4 (0.1%)	
注射恐怖 ²⁰⁾	2 (<0.1%)	
不眠症	1 (<0.1%)	
涙ぐむ	1 (<0.1%)	
[腎および尿路障害]	6 (0.2%)	4 (1.0%)
蛋白尿	3 (<0.1%)	2 (0.5%)
腎不全	2 (<0.1%)	1 (0.3%)
糖尿病性腎症	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
腎機能障害	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	8 (0.2%)	2 (0.5%)
鼻漏	3 (<0.1%)	
鼻出血	2 (<0.1%)	1 (0.3%)
アレルギー性咳嗽	1 (<0.1%)	
喘息	1 (<0.1%)	1 (0.3%)
咳嗽	1 (<0.1%)	
鼻痛	1 (<0.1%)	
喘鳴	1 (<0.1%)	
[皮膚および皮下組織障害]	10 (0.3%)	
そう痒症	4 (0.1%)	
紅斑	2 (<0.1%)	
薬疹	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数(頻度)	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
苔癬様角化症	1 (<0.1%)	
アレルギー性そう痒症	1 (<0.1%)	
発疹	1 (<0.1%)	
皮膚病変	1 (<0.1%)	
[外科および内科処置]	8 (0.2%)	1 (0.3%)
眼内注射 ¹⁶⁾	8 (0.2%)	1 (0.3%)
[血管障害]	15 (0.5%)	5 (1.3%)
高血圧	14 (0.4%)	4 (1.0%)

副作用名 MedDRA ver. 21.0	例数(頻度)	
	全集団 N=3,211 (100%)	うち日本人 N=389 (100%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<0.1%)	1 (0.3%)

注) 各適応症申請時CTDのMedDRA PT ver. は次のとおり：AMD(14.0)，CRVO(14.1)，mCNV(16.0)，DME, BRVO(17.0)

- 1) [眼の異常感]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では「眼の異常感」で分類されていた8例のうち、AMDの3例が「眼部不快感」として分類された。
- 2) [視力低下、視力障害]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「視力低下」で分類されていた25例のうち、AMDの2例及びDMEの1例が「視力障害」として分類された。
- 3) 「白内障」、「皮質白内障」、「核性白内障」、「囊下白内障」、「水晶体混濁」をグループ化し、うち「投与手技との因果関係が否定できない有害事象（治験薬との因果関係は問わない）」を「外傷性白内障」の事象名で、「投与手技との因果関係は否定できるが治験薬との因果関係は否定できない有害事象」を「白内障」の事象名でまとめて集計し、重大な副作用とその他の副作用にそれぞれ記載した。
内訳は以下のとおり；

集計された事象名 添付文書の事象名		集計された事象名					水晶体混濁	合計
		白内障	外傷性白内障	皮質白内障	核性白内障	囊下白内障		
外傷性白内障	全集団 (3,211例)	13 (0.4%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	23 (0.7%)
	日本人 (389例)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
白内障	全集団 (3,211例)	6 (0.2%)	0	0	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	9 (0.3%)
	日本人 (389例)	0	0	0	0	0	0	0

- 4) [眼瞼浮腫、眼瞼腫脹]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「眼瞼浮腫」で分類されていた25例のうち、19例が「眼瞼腫脹」に分類された。添付文書のその他の副作用では、「眼瞼浮腫」として記載。
- 5) [黄斑変性]：本剤の適応症のうち、AMDの原疾患（悪化も含む）とした。
- 6) [眼部腫脹]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「顔面腫脹」で分類されていたDMEの1例が「眼部腫脹」に分類された。
- 7) [硝子体へイズ、硝子体混濁]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では「硝子体混濁」と分類されていた2例が「硝子体へイズ」として分類された。添付文書のその他の副作用では、「硝子体混濁」として記載。
- 8) [黄斑線維症]：AMD CTD の副作用一覧表では「黄斑症」と記載されていた。添付文書のその他の副作用では、「黄斑線維症」として記載。
- 9) [乾性加齢黄斑変性、新生血管加齢黄斑変性]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では「加齢黄斑変性」と記載されていた5例のうち、2例が「乾性加齢黄斑変性」、3例が「新生血管加齢黄斑変性」として分類された。本剤の適応症のうち、AMDの原疾患（悪化も含む）とした。
- 10) [網膜色素脱失]：AMD CTD の副作用一覧表では「網膜変性」と分類されていた。添付文書のその他の副作用では、「網膜色素脱失」として記載。

- 11) [網膜下液]：AMD 及び CRVO CTD の副作用一覧表では「網膜浮腫」と分類されていた 2 例が、mCNV CTD の副作用一覧表では「網膜剥離」と分類されていた。添付文書のその他の副作用では、「網膜浮腫」として記載。
- 12) [眼球コレステロール沈着症]：AMD、CRVO 及び mCNV CTD の副作用一覧表では「閃輝性融解」と分類されていた。
- 13) [毛様充血]：AMD 及び CRVO CTD の副作用一覧表では「角膜輪部充血」と分類されていた。
- 14) [異常 3 色覚]：AMD、CRVO 及び mCNV CTD の副作用一覧表では「色盲」、DME、BRVO CTD 副作用一覧表では「色覚異常」で分類されていた AMD の 1 例が「異常 3 色覚」に分類された。
- 15) [網膜剥離、漿液性網膜剥離]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では、「網膜剥離」で分類されていた 2 例のうち、AMD の 1 例が「漿液性網膜剥離」として分類された。添付文書の重大な副作用では、「網膜剥離」として記載。
- 16) [過量投与、眼内注射]：「使用上の注意」の別の項で記載した。
- 17) [眼挫傷]：AMD 及び CRVO CTD の副作用一覧表では「眼窩周囲血腫」、mCNV、DME 及び BRVO CTD の副作用一覧表では「眼窩周囲挫傷」と分類されていた 1 例が「眼挫傷」として分類された。
- 18) [持続性角膜上皮欠損]：AMD、CRVO、mCNV、DME、BRVO CTD の副作用一覧表では「角膜びらん」と分類されていた 1 例が「持続性角膜上皮欠損」として分類された。
- 19) [脳血管発作、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作]をまとめて「脳卒中」の事象名で集計し [0.2% (8 例/3,211 例)]、重大な副作用に記載した。
- 20) [注射恐怖]：AMD、CRVO 及び mCNV CTD の副作用一覧表では「針恐怖」と分類されていた。添付文書のその他の副作用では、「針恐怖」と記載。

1.9 一般的名称に係る文書

既提出資料概要参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [現行]

化学名・別名	<p>アフリベルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102番目はヒト血管内皮増殖因子受容体1の第2 Igドメイン、105～205番目はヒト血管内皮増殖因子受容体2の第3 Igドメイン、また220～432番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプトは、432アミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約115,000）である。</p>
構造式	<p style="text-align: center;">アフリベルセプトのアミノ酸配列及びジスルフィド結合</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <pre> SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI PDGKRIIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTGE ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK </pre> </div> <p style="text-align: right;">2</p> <p>N36, N68, N123, N196, N282 : 糖鎖結合 ; K432 : 部分的プロセッシング C211-C211, C214-C214 : サブユニット間ジスルフィド結合</p>

構造式 (続き)	<p style="text-align: center;">アフリベルセプトの主な糖鎖の推定構造</p> <p>N123, N196 :</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>N36, N68 :</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p>N282 :</p> <div style="text-align: center;"> </div>
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 糖尿病黄斑浮腫
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ヵ月ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。</p> <p>[網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管] アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回あたり2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。</p> <p>[糖尿病黄斑浮腫] アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。</p>
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

市販名及び 有効成分・分量	原体：アフリベルセプト（遺伝子組換え）	
	製剤：	
	バイアル製剤	
	販売名	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
	成分・含量	1回の投与量（0.05mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg
		1バイアル（0.278mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg
キット製剤		
販売名	アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL	
成分・含量	1回の投与量（0.05mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg	
	1シリンジ（0.165mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）6.6mg	

毒性	急性					
	概略の致死用量 (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈内
	ラット	♂	-	-	-	>500
		♀	-	-	-	>500
	亜急性					
動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見	
カニク イザル	13週 (1回/4週)	硝子 体内	0.05, 0.25, 0.5 (mg/eye)	0.5	0.05以上：眼の一過性の軽度炎症（前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等）←毒性と判断せず 全身への影響なし	
カニク イザル	13週 (1回/ 4週 ^a)	硝子 体内	1, 2, 4 (mg/eye)	1	1以上：眼の一過性の軽度炎症（前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等）←毒性と判断せず 2mg/eyeの1例で抗VEGF Trap抗体産生及び眼の重度の炎症 全身への影響なし	
		^a 高用量 4mg/eye は1回/6週				
カニク イザル	4週 (3回/週)	皮下	1.5, 5, 15 (mg/kg)	<1.5	1.5以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）及び副腎（束状帯細胞空胞形成減少）の組織学的変化 5以上：大腿骨（成長板異常）及び卵巣（成熟卵胞・顆粒膜細胞・莖膜細胞の減少）の組織学的変化	
カニク イザル	13週 (2回/週)	皮下	1.5, 5, 15, 30 (mg/kg)	<1.5	1.5以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）、大腿骨（成長板異常）及び卵巣（成熟卵胞・顆粒膜細胞・莖膜細胞の減少）の組織学的変化 15以上：体重減少、摂餌量減少、血圧上昇（雌）	

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

副作用	<p>[中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性]</p> <p>国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験（VIEW 1 試験及びVIEW 2 試験）の併合解析結果</p> <p>[副作用*：5%以上を表示（2年間）。臨床検査値異常：5%以上を表示（1年目の主要評価まで）]</p> <p>*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象</p>																																																																		
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; border-top: 1px solid black;">副作用発現率</td> <td style="width: 30%; border-top: 1px solid black;">896/1824=49.1%</td> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black;">臨床検査値異常</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">副作用の種類</td> <td style="border-top: 1px solid black;">例数 (発現率)</td> <td style="border-top: 1px solid black;">基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">結膜出血</td> <td style="border-top: 1px solid black;">480 例 (26.3%)</td> <td style="border-top: 1px solid black;">血中ブドウ糖</td> </tr> <tr> <td style="border-top: 1px solid black;">眼痛</td> <td style="border-top: 1px solid black;">158 例 (8.7%)</td> <td style="border-top: 1px solid black;">尿タンパク/クレアチニン比</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">好中球数</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">BUN</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">総白血球数</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">ALT</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">平均赤血球容積</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">血中クレアチニン</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">ナトリウム</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">例数 (発現率)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">ヘモグロビン</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">単球数</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">赤血球数</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">平均赤血球ヘモグロビン</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">ヘマトクリット</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">アミラーゼ</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">リンパ球数</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">血中ブドウ糖</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="border-top: 1px solid black;">例数 (発現率)</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。</p> <p style="font-size: small;">表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。</p>	副作用発現率	896/1824=49.1%	臨床検査値異常	副作用の種類	例数 (発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	結膜出血	480 例 (26.3%)	血中ブドウ糖	眼痛	158 例 (8.7%)	尿タンパク/クレアチニン比			好中球数			BUN			総白血球数			ALT			平均赤血球容積			血中クレアチニン			ナトリウム			例数 (発現率)			基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類			ヘモグロビン			単球数			赤血球数			平均赤血球ヘモグロビン			ヘマトクリット			アミラーゼ			リンパ球数			血中ブドウ糖			例数 (発現率)
副作用発現率	896/1824=49.1%	臨床検査値異常																																																																	
副作用の種類	例数 (発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類																																																																	
結膜出血	480 例 (26.3%)	血中ブドウ糖																																																																	
眼痛	158 例 (8.7%)	尿タンパク/クレアチニン比																																																																	
		好中球数																																																																	
		BUN																																																																	
		総白血球数																																																																	
		ALT																																																																	
		平均赤血球容積																																																																	
		血中クレアチニン																																																																	
		ナトリウム																																																																	
		例数 (発現率)																																																																	
		基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類																																																																	
		ヘモグロビン																																																																	
		単球数																																																																	
		赤血球数																																																																	
		平均赤血球ヘモグロビン																																																																	
		ヘマトクリット																																																																	
		アミラーゼ																																																																	
		リンパ球数																																																																	
		血中ブドウ糖																																																																	
		例数 (発現率)																																																																	

副作用 (続き)	<p>[網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]</p> <p>国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験 (COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験) の併合解析結果 [副作用* : 5%以上を表示 (76 または 100 週間)。臨床検査値異常 : 5%以上を表示 (24 週の主要評価まで)]</p> <p>* : 治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">副作用発現率</th> <th colspan="3">臨床検査値異常</th> </tr> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>結膜出血</td> <td>49 例</td> <td>(15.5%)</td> <td>平均赤血球容積</td> <td>28/171 例</td> <td>(16.4%)</td> </tr> <tr> <td>眼痛</td> <td>31 例</td> <td>(9.8%)</td> <td>ヘマトクリット</td> <td>15/194 例</td> <td>(7.7%)</td> </tr> <tr> <td>眼圧上昇</td> <td>18 例</td> <td>(5.7%)</td> <td>ALT</td> <td>10/194 例</td> <td>(5.2%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>アミラーゼ*2</td> <td>5/87 例</td> <td>(5.7%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>クロール</td> <td>10/201 例</td> <td>(5.0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血中クレアチニン*2</td> <td>12/85 例</td> <td>(14.1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血中ブドウ糖*1</td> <td>19/84 例</td> <td>(22.6%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血中ブドウ糖*2</td> <td>17/81 例</td> <td>(21.0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>尿タンパク/クレアチニン比*1</td> <td>6/71 例</td> <td>(8.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>尿タンパク/クレアチニン比*2</td> <td>5/65 例</td> <td>(7.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 : COPERNICUS 試験 *2 : GALILEO 試験 表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好酸球</td> <td>11/191 例</td> <td>(5.8%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均赤血球ヘモグロビン濃度</td> <td>25/158 例</td> <td>(15.8%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>赤血球*1</td> <td>8/93 例</td> <td>(8.6%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>赤血球*2</td> <td>13/75 例</td> <td>(17.3%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>16/190 例</td> <td>(8.4%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>14/180 例</td> <td>(7.8%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>単球</td> <td>15/181 例</td> <td>(8.3%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アミラーゼ (分画不明) *1</td> <td>8/97 例</td> <td>(8.2%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>クレアチニン*2</td> <td>6/95 例</td> <td>(6.3%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血中ブドウ糖*1</td> <td>6/107 例</td> <td>(5.6%)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 : COPERNICUS 試験 *2 : GALILEO 試験 表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。</p>	副作用発現率			臨床検査値異常			副作用の種類	例数	(発現率)	臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)	結膜出血	49 例	(15.5%)	平均赤血球容積	28/171 例	(16.4%)	眼痛	31 例	(9.8%)	ヘマトクリット	15/194 例	(7.7%)	眼圧上昇	18 例	(5.7%)	ALT	10/194 例	(5.2%)				アミラーゼ*2	5/87 例	(5.7%)				クロール	10/201 例	(5.0%)				血中クレアチニン*2	12/85 例	(14.1%)				血中ブドウ糖*1	19/84 例	(22.6%)				血中ブドウ糖*2	17/81 例	(21.0%)				尿タンパク/クレアチニン比*1	6/71 例	(8.5%)				尿タンパク/クレアチニン比*2	5/65 例	(7.7%)	基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類			例数	(発現率)	好酸球	11/191 例	(5.8%)			平均赤血球ヘモグロビン濃度	25/158 例	(15.8%)			赤血球*1	8/93 例	(8.6%)			赤血球*2	13/75 例	(17.3%)			ヘマトクリット	16/190 例	(8.4%)			ヘモグロビン	14/180 例	(7.8%)			単球	15/181 例	(8.3%)			アミラーゼ (分画不明) *1	8/97 例	(8.2%)			クレアチニン*2	6/95 例	(6.3%)			血中ブドウ糖*1	6/107 例	(5.6%)		
副作用発現率			臨床検査値異常																																																																																																																													
副作用の種類	例数	(発現率)	臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)																																																																																																																											
結膜出血	49 例	(15.5%)	平均赤血球容積	28/171 例	(16.4%)																																																																																																																											
眼痛	31 例	(9.8%)	ヘマトクリット	15/194 例	(7.7%)																																																																																																																											
眼圧上昇	18 例	(5.7%)	ALT	10/194 例	(5.2%)																																																																																																																											
			アミラーゼ*2	5/87 例	(5.7%)																																																																																																																											
			クロール	10/201 例	(5.0%)																																																																																																																											
			血中クレアチニン*2	12/85 例	(14.1%)																																																																																																																											
			血中ブドウ糖*1	19/84 例	(22.6%)																																																																																																																											
			血中ブドウ糖*2	17/81 例	(21.0%)																																																																																																																											
			尿タンパク/クレアチニン比*1	6/71 例	(8.5%)																																																																																																																											
			尿タンパク/クレアチニン比*2	5/65 例	(7.7%)																																																																																																																											
基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類			例数	(発現率)																																																																																																																												
好酸球	11/191 例	(5.8%)																																																																																																																														
平均赤血球ヘモグロビン濃度	25/158 例	(15.8%)																																																																																																																														
赤血球*1	8/93 例	(8.6%)																																																																																																																														
赤血球*2	13/75 例	(17.3%)																																																																																																																														
ヘマトクリット	16/190 例	(8.4%)																																																																																																																														
ヘモグロビン	14/180 例	(7.8%)																																																																																																																														
単球	15/181 例	(8.3%)																																																																																																																														
アミラーゼ (分画不明) *1	8/97 例	(8.2%)																																																																																																																														
クレアチニン*2	6/95 例	(6.3%)																																																																																																																														
血中ブドウ糖*1	6/107 例	(5.6%)																																																																																																																														

副作用 (続き)	[病的近視における脈絡膜新生血管]			
	国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験 (MYRROR 試験) の結果			
	[副作用* : 5%以上を表示 (48 週間)。臨床検査値異常 : 5%以上を表示 (24 週の主要評価まで)]			
	* : 治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象			
	副作用発現率	25/116=21.6%		臨床検査値異常
	副作用の種類	例数	(発現率)	臨床検査値異常の種類
	結膜出血	10 例	(8.6%)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類
	点状角膜炎	7 例	(6.0%)	例数
	眼痛	6 例	(5.2%)	(発現率)
				表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。
			基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	
			例数	
			(発現率)	
			白血球	
			8/85 例	
			(9.4%)	
			好中球	
			8/85 例	
			(9.4%)	
			赤血球	
			6/75 例	
			(8.0%)	
			ヘモグロビン	
			5/82 例	
			(6.1%)	
			表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。	

副作用 (続き)	<p>[糖尿病黄斑浮腫]</p> <p>国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験 (VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験) の併合解析結果及び国内で実施された単一群オープンラベル第Ⅲ相臨床試験 (VIVID-Japan 試験) の結果</p> <p>[副作用*1: VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験、及び VIVID-Japan 試験での本剤投与例*2を併合解析し、5%以上を表示 (52 週間)。臨床検査値異常: VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の本剤投与群の併合解析、並びに VIVID-Japan 試験単独集計により、5%以上を表示 (52 週の主要評価まで)]</p> <p>*1: 治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象 *2: 本剤投与群及び対照 (レーザー治療) 群での本剤追加投与例</p> <p><副作用></p> <table border="1"> <tr> <td>副作用発現率</td> <td colspan="2">276/730=37.8%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数</td> <td>(発現率)</td> </tr> <tr> <td>結膜出血</td> <td>178 例</td> <td>(24.4%)</td> </tr> <tr> <td>眼痛</td> <td>51 例</td> <td>(7.0%)</td> </tr> </table> <p><臨床検査異常></p> <p><u>VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の併合解析</u></p> <p>臨床検査値異常</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基準値上限を上回った 臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血中ブドウ糖</td> <td>85/393 例</td> <td>(21.6%)</td> </tr> <tr> <td>HbA1c</td> <td>53/346 例</td> <td>(15.3%)</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン</td> <td>58/539 例</td> <td>(10.8%)</td> </tr> <tr> <td>尿酸</td> <td>38/364 例</td> <td>(10.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基準値下限を下回った 臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>39/442 例</td> <td>(8.8%)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>26/501 例</td> <td>(5.2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。</p>	副作用発現率	276/730=37.8%		副作用の種類	例数	(発現率)	結膜出血	178 例	(24.4%)	眼痛	51 例	(7.0%)	基準値上限を上回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)	血中ブドウ糖	85/393 例	(21.6%)	HbA1c	53/346 例	(15.3%)	クレアチニン	58/539 例	(10.8%)	尿酸	38/364 例	(10.4%)	基準値下限を下回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)	ヘマトクリット	39/442 例	(8.8%)	ヘモグロビン	26/501 例	(5.2%)
副作用発現率	276/730=37.8%																																				
副作用の種類	例数	(発現率)																																			
結膜出血	178 例	(24.4%)																																			
眼痛	51 例	(7.0%)																																			
基準値上限を上回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)																																			
血中ブドウ糖	85/393 例	(21.6%)																																			
HbA1c	53/346 例	(15.3%)																																			
クレアチニン	58/539 例	(10.8%)																																			
尿酸	38/364 例	(10.4%)																																			
基準値下限を下回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)																																			
ヘマトクリット	39/442 例	(8.8%)																																			
ヘモグロビン	26/501 例	(5.2%)																																			

副作用 (続き)	<u>VIVID-Japan 試験</u>		
	臨床検査値異常		
	<hr/>		
	基準値上限を上回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)
	血中ブドウ糖	6/44 例	(13.6%)
	HbA1c	6/58 例	(10.3%)
	クレアチニン	7/70 例	(10.0%)
	尿酸	5/63 例	(7.9%)
	<hr/>		
	表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。		
<hr/>			
基準値下限を下回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)	
ヘマトクリット	5/52 例	(9.6%)	
<hr/>			
表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。			

<p>副作用 (続き)</p>	<p>[網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫] 国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験 (VIBRANT 試験) の結果 [副作用* : 5%以上を表示 (52 週間)。臨床検査値異常 : 5%以上を表示 (24 週の主要評価まで)]</p> <p>* : 治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象</p> <table border="1"> <tr> <td>副作用発現率</td> <td colspan="2">43/158=27.2%</td> <td colspan="2">臨床検査値異常</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数</td> <td>(発現率)</td> <td>基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類</td> <td>例数</td> <td>(発現率)</td> </tr> <tr> <td>結膜出血</td> <td>26 例</td> <td>(16.5%)</td> <td>好酸球</td> <td>6/91 例</td> <td>(6.6%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>平均赤血球ヘモグロビン量</td> <td>5/91 例</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>平均赤血球容積</td> <td>9/91 例</td> <td>(9.9%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ヘマトクリット</td> <td>12/91 例</td> <td>(13.2%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ヘモグロビン</td> <td>6/91 例</td> <td>(6.6%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>リンパ球</td> <td>9/91 例</td> <td>(9.9%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>好中球</td> <td>11/91 例</td> <td>(12.1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>アルカリホスファターゼ</td> <td>10/91 例</td> <td>(11.0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血中尿素窒素</td> <td>5/91 例</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>カルシウム</td> <td>5/91 例</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>コレステロール</td> <td>46/91 例</td> <td>(50.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>クレアチンキナーゼ</td> <td>8/91 例</td> <td>(8.8%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>クレアチニン</td> <td>5/91 例</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>グルコース</td> <td>42/91 例</td> <td>(46.2%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>トリグリセリド</td> <td>40/91 例</td> <td>(44.0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>尿酸</td> <td>9/91 例</td> <td>(9.9%)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> <p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類</td> <td>例数</td> <td>(発現率)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>好酸球数</td> <td>28/91 例</td> <td>(30.8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>平均赤血球ヘモグロビン量</td> <td>8/91 例</td> <td>(8.8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>赤血球数</td> <td>10/91 例</td> <td>(11.0%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>ヘマトクリット</td> <td>13/91 例</td> <td>(14.3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>ヘモグロビン</td> <td>13/91 例</td> <td>(14.3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>白血球数</td> <td>5/91 例</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>リンパ球</td> <td>6/91 例</td> <td>(6.6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>単球数</td> <td>15/91 例</td> <td>(16.5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>好中球</td> <td>5/91 例</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>好中球数</td> <td>6/91 例</td> <td>(6.6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>血小板数</td> <td>5/91 例</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>全好中球数</td> <td>6/91 例</td> <td>(6.6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>二酸化炭素</td> <td>21/91 例</td> <td>(23.1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"></td> <td>クレアチニン</td> <td>15/91 例</td> <td>(16.5%)</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> <p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。</p> </td> </tr> </table>	副作用発現率	43/158=27.2%		臨床検査値異常		副作用の種類	例数	(発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)	結膜出血	26 例	(16.5%)	好酸球	6/91 例	(6.6%)				平均赤血球ヘモグロビン量	5/91 例	(5.5%)				平均赤血球容積	9/91 例	(9.9%)				ヘマトクリット	12/91 例	(13.2%)				ヘモグロビン	6/91 例	(6.6%)				リンパ球	9/91 例	(9.9%)				好中球	11/91 例	(12.1%)				アルカリホスファターゼ	10/91 例	(11.0%)				血中尿素窒素	5/91 例	(5.5%)				カルシウム	5/91 例	(5.5%)				コレステロール	46/91 例	(50.5%)				クレアチンキナーゼ	8/91 例	(8.8%)				クレアチニン	5/91 例	(5.5%)				グルコース	42/91 例	(46.2%)				トリグリセリド	40/91 例	(44.0%)				尿酸	9/91 例	(9.9%)	<p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。</p>									基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)				好酸球数	28/91 例	(30.8%)				平均赤血球ヘモグロビン量	8/91 例	(8.8%)				赤血球数	10/91 例	(11.0%)				ヘマトクリット	13/91 例	(14.3%)				ヘモグロビン	13/91 例	(14.3%)				白血球数	5/91 例	(5.5%)				リンパ球	6/91 例	(6.6%)				単球数	15/91 例	(16.5%)				好中球	5/91 例	(5.5%)				好中球数	6/91 例	(6.6%)				血小板数	5/91 例	(5.5%)				全好中球数	6/91 例	(6.6%)				二酸化炭素	21/91 例	(23.1%)				クレアチニン	15/91 例	(16.5%)	<p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。</p>					
副作用発現率	43/158=27.2%		臨床検査値異常																																																																																																																																																																																																															
副作用の種類	例数	(発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)																																																																																																																																																																																																													
結膜出血	26 例	(16.5%)	好酸球	6/91 例	(6.6%)																																																																																																																																																																																																													
			平均赤血球ヘモグロビン量	5/91 例	(5.5%)																																																																																																																																																																																																													
			平均赤血球容積	9/91 例	(9.9%)																																																																																																																																																																																																													
			ヘマトクリット	12/91 例	(13.2%)																																																																																																																																																																																																													
			ヘモグロビン	6/91 例	(6.6%)																																																																																																																																																																																																													
			リンパ球	9/91 例	(9.9%)																																																																																																																																																																																																													
			好中球	11/91 例	(12.1%)																																																																																																																																																																																																													
			アルカリホスファターゼ	10/91 例	(11.0%)																																																																																																																																																																																																													
			血中尿素窒素	5/91 例	(5.5%)																																																																																																																																																																																																													
			カルシウム	5/91 例	(5.5%)																																																																																																																																																																																																													
			コレステロール	46/91 例	(50.5%)																																																																																																																																																																																																													
			クレアチンキナーゼ	8/91 例	(8.8%)																																																																																																																																																																																																													
			クレアチニン	5/91 例	(5.5%)																																																																																																																																																																																																													
			グルコース	42/91 例	(46.2%)																																																																																																																																																																																																													
			トリグリセリド	40/91 例	(44.0%)																																																																																																																																																																																																													
			尿酸	9/91 例	(9.9%)																																																																																																																																																																																																													
<p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。</p>																																																																																																																																																																																																																		
			基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)																																																																																																																																																																																																													
			好酸球数	28/91 例	(30.8%)																																																																																																																																																																																																													
			平均赤血球ヘモグロビン量	8/91 例	(8.8%)																																																																																																																																																																																																													
			赤血球数	10/91 例	(11.0%)																																																																																																																																																																																																													
			ヘマトクリット	13/91 例	(14.3%)																																																																																																																																																																																																													
			ヘモグロビン	13/91 例	(14.3%)																																																																																																																																																																																																													
			白血球数	5/91 例	(5.5%)																																																																																																																																																																																																													
			リンパ球	6/91 例	(6.6%)																																																																																																																																																																																																													
			単球数	15/91 例	(16.5%)																																																																																																																																																																																																													
			好中球	5/91 例	(5.5%)																																																																																																																																																																																																													
			好中球数	6/91 例	(6.6%)																																																																																																																																																																																																													
			血小板数	5/91 例	(5.5%)																																																																																																																																																																																																													
			全好中球数	6/91 例	(6.6%)																																																																																																																																																																																																													
			二酸化炭素	21/91 例	(23.1%)																																																																																																																																																																																																													
			クレアチニン	15/91 例	(16.5%)																																																																																																																																																																																																													
<p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。</p>																																																																																																																																																																																																																		
<p>会社</p>	<p>バイエル薬品株式会社 製剤：製造販売</p>																																																																																																																																																																																																																	

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [追加]

化学名・別名																																																																																																	
構造式																																																																																																	
効能・効果	血管新生緑内障																																																																																																
用法・用量	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、2mg（0.05mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。																																																																																																
劇薬等の指定																																																																																																	
市販名及び有効成分・分量																																																																																																	
毒性																																																																																																	
副作用	<p>[血管新生緑内障]</p> <p>国内で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相臨床試験（VEGA 試験）及び非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相臨床試験（VENERA 試験）の結果</p> <p>[副作用*、臨床検査値異常：5%以上を表示（VEGA 試験 13 週間、VENERA 試験 5 週間）]</p> <p>*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象</p> <p>[VEGA 試験]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">副作用発現率</th> <th colspan="3">臨床検査値異常</th> </tr> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> <th>基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>結膜出血</td> <td>3 例</td> <td>(6.0%)</td> <td>グルコース</td> <td>3/6 例</td> <td>(50.0%)</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>3 例</td> <td>(6.0%)</td> <td>HbA1c</td> <td>3/6 例</td> <td>(50.0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>LDH</td> <td>2/23 例</td> <td>(8.7%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>尿酸</td> <td>2/23 例</td> <td>(8.7%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>クレアチンキナーゼ</td> <td>2/24 例</td> <td>(8.3%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ALT</td> <td>2/25 例</td> <td>(8.0%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>アルカリホスファターゼ</td> <td>2/26 例</td> <td>(7.7%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>白血球数</td> <td>2/26 例</td> <td>(7.7%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>クレアチニン</td> <td>1/18 例</td> <td>(5.6%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血中尿素窒素</td> <td>1/20 例</td> <td>(5.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類</th> </tr> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重炭酸塩</td> <td>3/10 例</td> <td>(30.0%)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td> <td>5/19 例</td> <td>(26.3%)</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット</td> <td>5/20 例</td> <td>(25.0%)</td> </tr> <tr> <td>赤血球数</td> <td>3/21 例</td> <td>(14.3%)</td> </tr> <tr> <td>尿酸</td> <td>2/26 例</td> <td>(7.7%)</td> </tr> <tr> <td>コレステロール</td> <td>1/19 例</td> <td>(5.3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。</p>	副作用発現率			臨床検査値異常			副作用の種類	例数	(発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)	結膜出血	3 例	(6.0%)	グルコース	3/6 例	(50.0%)	注射部位疼痛	3 例	(6.0%)	HbA1c	3/6 例	(50.0%)				LDH	2/23 例	(8.7%)				尿酸	2/23 例	(8.7%)				クレアチンキナーゼ	2/24 例	(8.3%)				ALT	2/25 例	(8.0%)				アルカリホスファターゼ	2/26 例	(7.7%)				白血球数	2/26 例	(7.7%)				クレアチニン	1/18 例	(5.6%)				血中尿素窒素	1/20 例	(5.0%)	基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類				例数	(発現率)	重炭酸塩	3/10 例	(30.0%)	ヘモグロビン	5/19 例	(26.3%)	ヘマトクリット	5/20 例	(25.0%)	赤血球数	3/21 例	(14.3%)	尿酸	2/26 例	(7.7%)	コレステロール	1/19 例	(5.3%)
副作用発現率			臨床検査値異常																																																																																														
副作用の種類	例数	(発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)																																																																																												
結膜出血	3 例	(6.0%)	グルコース	3/6 例	(50.0%)																																																																																												
注射部位疼痛	3 例	(6.0%)	HbA1c	3/6 例	(50.0%)																																																																																												
			LDH	2/23 例	(8.7%)																																																																																												
			尿酸	2/23 例	(8.7%)																																																																																												
			クレアチンキナーゼ	2/24 例	(8.3%)																																																																																												
			ALT	2/25 例	(8.0%)																																																																																												
			アルカリホスファターゼ	2/26 例	(7.7%)																																																																																												
			白血球数	2/26 例	(7.7%)																																																																																												
			クレアチニン	1/18 例	(5.6%)																																																																																												
			血中尿素窒素	1/20 例	(5.0%)																																																																																												
基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類																																																																																																	
	例数	(発現率)																																																																																															
重炭酸塩	3/10 例	(30.0%)																																																																																															
ヘモグロビン	5/19 例	(26.3%)																																																																																															
ヘマトクリット	5/20 例	(25.0%)																																																																																															
赤血球数	3/21 例	(14.3%)																																																																																															
尿酸	2/26 例	(7.7%)																																																																																															
コレステロール	1/19 例	(5.3%)																																																																																															

副作用 (続き)	[VENERA 試験]		臨床検査値異常	
	副作用発現率	3/16=18.8%		
	副作用の種類	例数 (発現率)	基準値上限を上回った 臨床検査値異常の種類	例数 (発現率)
	眼痛	2例 (12.5%)	好中球	1/14例 (7.1%)
			好酸球	1/11例 (9.1%)
			表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。	
			基準値下限を下回った 臨床検査値異常の種類	例数 (発現率)
			平均赤血球ヘモグロビン	1/15例 (6.7%)
			平均赤血球 HGB 濃度	1/16例 (6.3%)
			リンパ球	1/14例 (7.1%)
			表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。	
会社				

1.12 モジュール3 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

1.12 モジュール4 添付資料一覧 (PDF 形式)

該当資料なし

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	A randomized, double-masked, and controlled phase 3 study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of intravitreal administration of aflibercept in Japanese patients with neovascular glaucoma	PH-39021	—	2015.04 - 2016.09	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.1.2	17584_adhoc_Week 1_odd_20160901	17584_add1	—	—	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.1.3	17584_jctd	17584_add2	—	—	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.1.4	17584_adhoc_Week 1_odd_20160907	17584_add3	—	—	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.1.5	17584_adhoc_20160927_odd	17584_add4	—	—	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.1.6	17584_pmda_inquiry_20160905_jizenmendan	17584_add5	—	—	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.1.7	17584_inquiry_may2019	17584_add6	—	—	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.2.1	A single-arm, non-randomized and open-label phase 3 study evaluating the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept in Japanese patients with neovascular glaucoma (NVG)	PH-40459	—	2018.10 - 2019.3	国内	—	評価資料	提出あり
5.3.5.3.1	PK Integrated Analysis		—	—	海外	—	参考資料	提出なし

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT	PBRER	—	2017/12-2018/11	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.6.2	第10回安全性定期報告	安全性定期報告	—	2017/12-2018/11	国内	—	参考資料	提出なし
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	有害事象症例一覧	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤有害事象一覧	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	臨検値異常症例一覧	—	—	国内	—	評価資料	—
5.4.1	Pharmacology/toxicology review and evaluation.	Pharmacology/toxicology review and evaluation. BLA Application number 125156 (Drug name Lucentis TM, ranibizumab), 2.6.2.2 Primary pharmacodynamics:8-10	Genentech, Inc.	—	海外	Center for Drug Evaluation and Research	参考資料	—
5.4.2	Neovascular glaucoma. Etiologic considerations.	Brown GC et al., Ophthalmology 1984:91:315-320	Brown GC	—	海外	Ophthalmology 1984:91:315-320	参考資料	—
5.4.3	Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma.	Tripathi RC et al., Ophthalmology 1998:105:232-237	Tripathi RC	—	海外	Ophthalmology 1998:105:232-237	参考資料	—
5.4.4	5. 血管新生緑内障. 血管新生緑内障の治療戦略	田原昭彦、臨眼 2009:63:351-355	田原昭彦	—	国内	臨眼 2009:63:351-355	参考資料	—
5.4.5	血管新生緑内障に対する抗VEGF治療	広瀬真希ら、あたらしい眼科 2012:29:1217-1221	広瀬真希	—	国内	あたらしい眼科 2012:29:1217-1221	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.6	緑内障診療ガイドライン 第4版	谷原秀信ら、緑内障診療ガイドライン 第4版、日本緑内障学会 2018:5-53	谷原秀信	—	国内	緑内障診療ガイドライン 第4版、日本緑内障学会 2018:5-53	参考資料	—
5.4.7	血管新生緑内障はこう治す	東出朋巳、あたらしい眼科 2009:26:323-329	東出朋巳	—	国内	あたらしい眼科 2009:26:323-329	参考資料	—
5.4.8	6. 血管新生緑内障	東出朋巳、眼科 2008:50:1729-1737	東出朋巳	—	国内	眼科 2008:50:1729-1737	参考資料	—
5.4.9	虹彩の新生血管	若林卓、眼科ケア 2009:11:1167-1170	若林卓	—	国内	眼科ケア 2009:11:1167-1170	参考資料	—
5.4.10	Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma-results from a prospective interventional case series.	Lüke J et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013:251:2403-2413	Lüke J et al	—	海外	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013:251:2403-2413	参考資料	—
5.4.11	Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases.	Wakabayashi T et al., Ophthalmology 2008:115:1571-1580. e1-3	Wakabayashi T	—	国内	Ophthalmology 2008:115:1571-1580. e1-3	参考資料	—
5.4.12	Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma.	Takahara Y et al., J Glaucoma 2011:20:196-201	Takahara Y	—	国内	J Glaucoma 2011:20:196-201	参考資料	—
5.4.13	Clinical factors related to recurrence of anterior segment neovascularization after treatment including intravitreal bevacizumab.	Saito Y et al., Am J Ophthalmol 2010:149:964-972	Saito Y	—	国内	Am J Ophthalmol 2010:149:964-972	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子データの 提出有無
5.4.14	Panretinal photocoagulation with simultaneous cryoretinopexy or intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma.	Tatsumi T et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:1355- 1360	Tatsumi T	—	国内	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:1355-1360	参考資料	—
5.4.15	平成11年(1999)患者調査	厚生労働省、平成11年(199 9)患者調査	厚生労働省	—	国内	平成11年(1999)患者調 査	参考資料	—
5.4.16	平成26年(2014)患者調査	厚生労働省、平成26年(201 4)患者調査:15	厚生労働省	—	国内	平成26年(2014)患者調 査:15	参考資料	—
5.4.17	久山町研究	安田美穂、あたらしい眼科 2011:28:25-29	安田美穂	—	国内	あたらしい眼科 2011: 28:25-29	参考資料	—
5.4.18	久山町研究	安田美穂、あたらしい眼科 2016:33:1247-1251	安田美穂	—	国内	あたらしい眼科 2016: 33:1247-1251	参考資料	—
5.4.19	山名眼科医院開院時から20年以上継続して受診している糖尿病患者の網膜症進行と視力障害の原因	山名泰生ら、あたらしい眼科 2013:30:1451-1455	山名泰生	—	国内	あたらしい眼科 2013: 30:1451-1455	参考資料	—
5.4.20	糖尿病眼合併症の有病率と全身因子	船津英陽ら、日眼会誌 19 93:97:947-954	船津英陽	—	国内	日眼会誌 1993:97:947- 954	参考資料	—
5.4.21	平成29年(2017)患者調査	厚生労働省、平成29年(201 7)患者調査:15	厚生労働省	—	国内	平成29年(2017)患者調 査:15	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.22	Combination intravitreal bevacizumab/panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma.	Ehlers JP et al., Retina 2008:28:696-702	Ehlers JP	—	海外	Retina 2008:28:696-702	参考資料	—
5.4.23	血管新生緑内障と抗VEGF治療	齋藤代志明、臨眼 2011:65:233-237	齋藤代志明	—	国内	臨眼 2011:65:233-237	参考資料	—
5.4.24	産業医科大学における血管新生緑内障の治療成績	森田啓文ら、あたらしい眼科 2007:24:947-951	森田啓文	—	国内	あたらしい眼科 2007:24:947-951	参考資料	—
5.4.25	Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma.	Iliev ME et al., Am J Ophthalmol 2006:142:1054-1056	Iliev ME	—	海外	Am J Ophthalmol 2006:142:1054-1056	参考資料	—
5.4.26	Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment.	Avery RL, Retina 2006:26:352-354	Avery RL	—	海外	Retina 2006:26:352-354	参考資料	—
5.4.27	Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy.	Oshima Y et al., Am J Ophthalmol 2006:142:155-157	Oshima Y	—	国内	Am J Ophthalmol 2006:142:155-157	参考資料	—
5.4.28	Beneficial effects of preoperative intravitreal bevacizumab on trabeculectomy outcomes in neovascular glaucoma.	Saito Y et al., Acta Ophthalmol 2010:88:96-102	Saito Y	—	国内	Acta Ophthalmol 2010:88:96-102	参考資料	—
5.4.29	Intravitreal bevacizumab in refractory neovascular glaucoma: a prospective, observational case series.	Kotecha A et al., Arch Ophthalmol 2011:129:145-150	Kotecha A	—	海外	Arch Ophthalmol 2011:129:145-150	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.30	Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma: a survey on 23 cases throughout 12-month follow-up.	Costagliola C et al., Br J Clin Pharmacol 2008:66:667-673	Costagliola C	—	海外	Br J Clin Pharmacol 2008:66:667-673	参考資料	—
5.4.31	緑内障診療ガイドライン 第3版	相原一ら、緑内障診療ガイドライン 第3版、日本緑内障学会 2012:59-63	相原一	—	国内	緑内障診療ガイドライン 第3版、日本緑内障学会 2012:59-63	参考資料	—
5.4.32	Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab.	Zhou M et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 2013:54:3874-3879	Zhou M	—	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci 2013:54:3874-3879	参考資料	—
5.4.33	Clinical outcomes and changes in aqueous vascular endothelial growth factor levels after intravitreal bevacizumab for iris neovascularization and neovascular glaucoma: a retrospective two-dose comparative study.	Sasamoto Y et al., J Ocul Pharmacol Ther 2012:28:41-48	Sasamoto Y	—	国内	J Ocul Pharmacol Ther 2012:28:41-48	参考資料	—
5.4.34	Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial.	Yazdani S et al., J Glaucoma 2009:18:632-637	Yazdani S	—	海外	J Glaucoma 2009:18:632-637	参考資料	—
5.4.35	血管新生緑内障に対するbevacizumab硝子体内注射	山本篤志ら、眼科 2010:52:1853-1860	山本篤志	—	国内	眼科 2010:52:1853-1860	参考資料	—
5.4.36	VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade.	Rudge JS et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2007:104:18363-18370	Rudge JS	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 2007:104:18363-18370	参考資料	—

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子データの 提出有無
5.4.37	A mechanism-based model for the population pharmacokinetics of free and bound aflibercept in healthy subjects.	Thai HT et al., Br J Clin Pharmacol 2011;72:402-414	Thai HT	—	海外	Br J Clin Pharmacol 2011;72:402-414	参考資料	—
5.4.38	Neofibrovascularization of iris and anterior chamber angle: a clinical classification.	Weiss DI et al., Ann Ophthalmol 1978;10:488-491	Weiss DI	—	海外	Ann Ophthalmol 1978;10:488-491	参考資料	—
5.4.39	A grading system for iris neovascularization. Prognostic implications for treatment.	Teich SA et al., Ophthalmology 1981;88:1102-1106	Teich SA	—	海外	Ophthalmology 1981;88:1102-1106	参考資料	—
5.4.40	8. 緑内障薬－炭酸脱水素酵素阻害薬－	根木昭、眼科プラクティス23、文光堂 2008:519-520	根木昭	—	国内	眼科プラクティス23、文光堂 2008:519-520	参考資料	—
5.4.41	アセタズラミドの内服・注射による重篤な副作用について	西野和明、あたらしい眼科 2015:32:985-986	西野和明	—	国内	あたらしい眼科 2015:32:985-986	参考資料	—