

**ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL
に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	3

1 外国における使用状況等

2019年10月米国で最初に承認された。欧州においては承認申請中である。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	承認年月日
米国	2019年10月7日

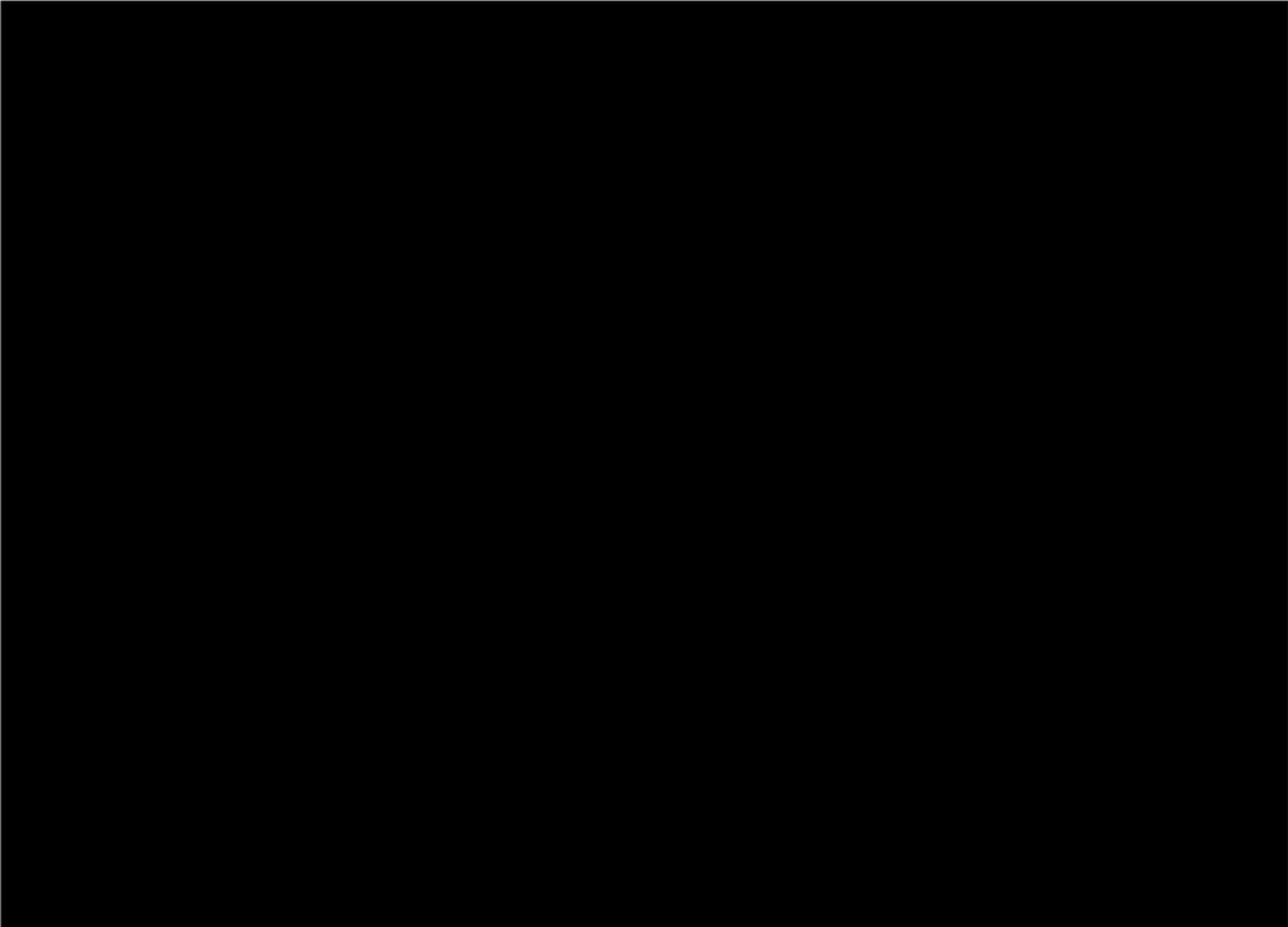
2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート (CCDS) を提出する。



{TRADENAME}<sup>®/TM> (brolucizumab)
120 mg/mL solution for injection
120 mg/mL solution for injection in pre-filled syringe

Core Data Sheet (CDS)



1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

販売名	[ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL]	[ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL] [ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL]	[アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL]
一般名	ブロールシズマブ（遺伝子組換え）	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社
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	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
添付文書改訂日	－	2017年4月改訂	2016年5月改訂



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

Alcon Pharma

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ですべて室温に戻すこと。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）

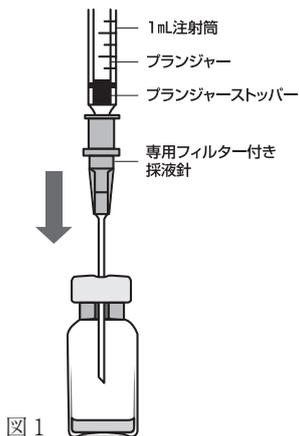
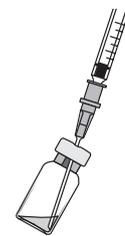


図1

- 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）

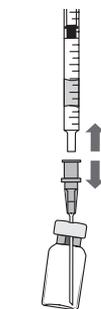
図3



- 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）

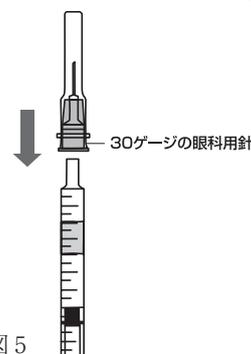
- ⑥ バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
 - ・ 硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
 - ・ 1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

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



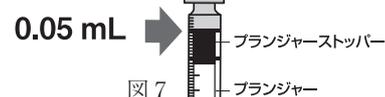
- ⑧ 注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）

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。

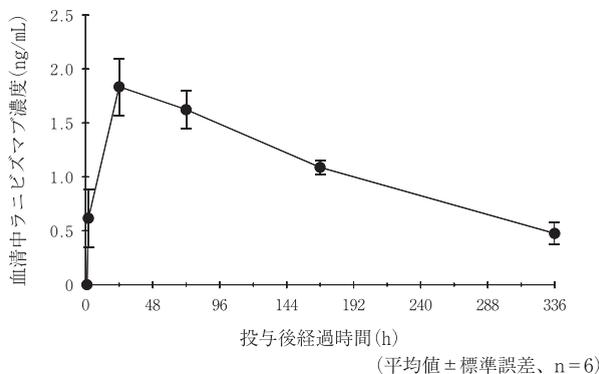
注8) シヤム注射^(注9)群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 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)

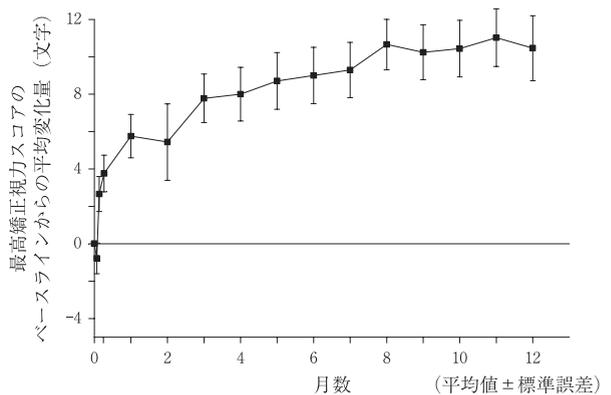
4. 腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50~80mL/min）：93例、中等度（CrCL30~50mL/min）：40例、重度（CrCL<30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。²⁾

【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。



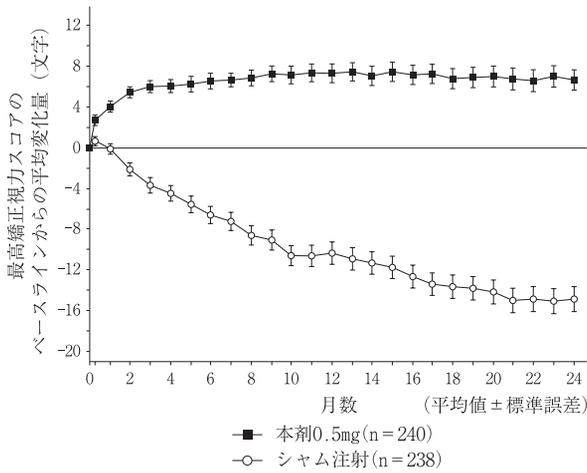
国内第I/II相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移[last observation carried forward (LOCF)法で補填]

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）。



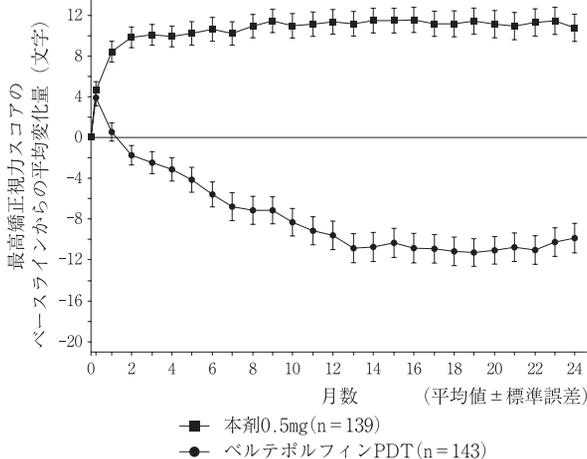


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

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⁾

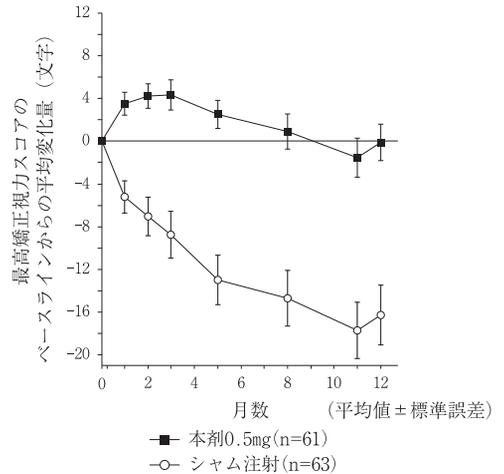
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 9.5 ± 16.4 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-12.3 \sim -6.8$ 文字、以下同様) 及び 9.8 ± 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) シャム注射^{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

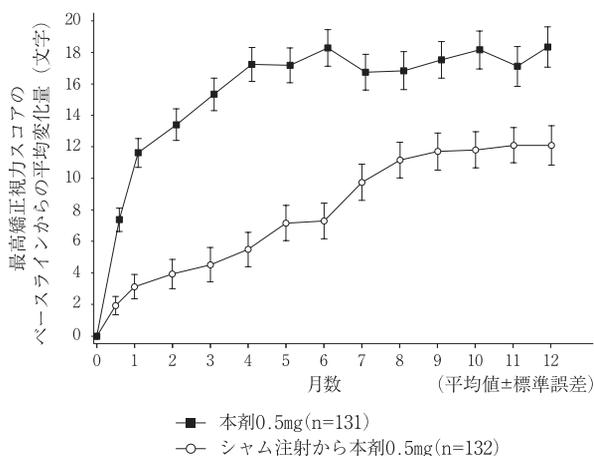
1. 外国臨床試験

(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10)}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

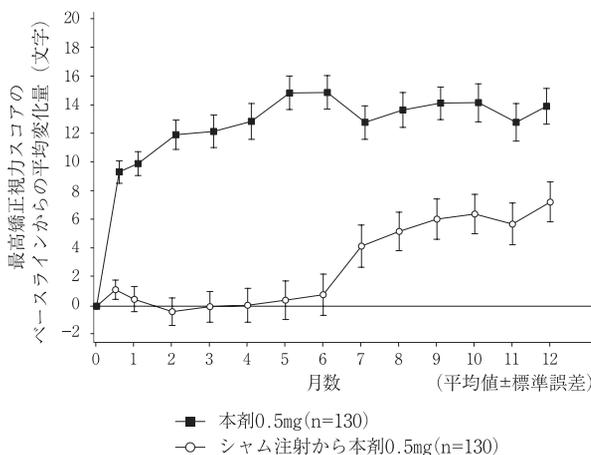


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

(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。

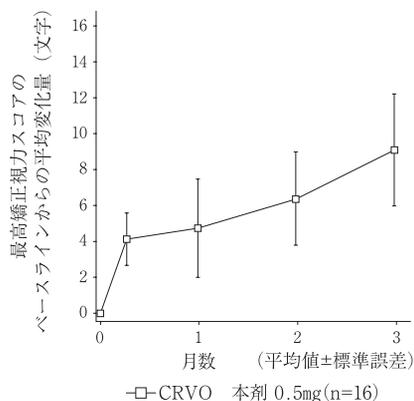
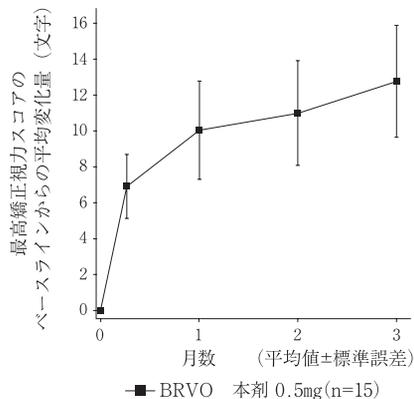
注10) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 ・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



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。

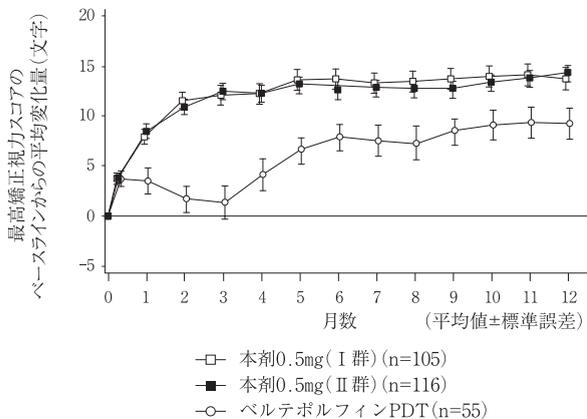
<視力安定化の基準>

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。

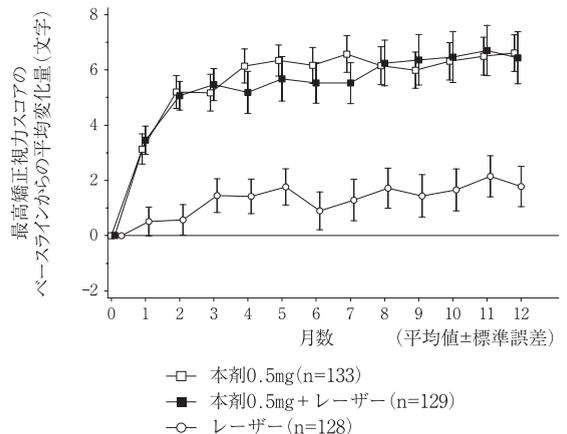
同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 50名 (本剤Ⅰ群: 21名、本剤Ⅱ群: 20名、ベルテポルフィンPDT群:

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。



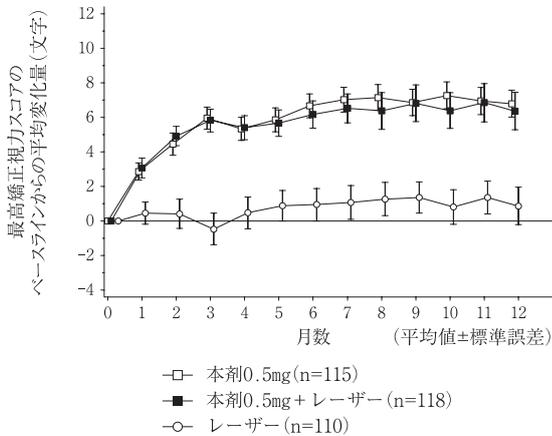
レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

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見知】

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】

ルセンチス硝子体内注射液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。

アルコンファーマ株式会社 アルコンファーマダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

フリーダイヤル 0120-067-719

受付時間 月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

**販売提携

Alcon Pharma アルコンファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

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

(11)

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	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

Alcon Pharma

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)})

- 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（ベパシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

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。

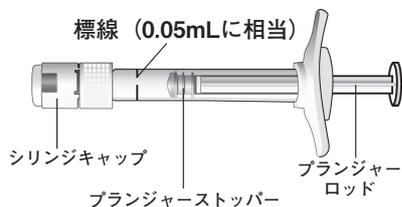


図1

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）

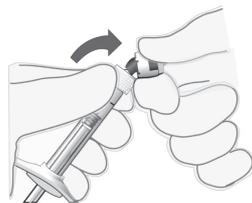


図2

③シリンジキャップを取り外す。

（図3）

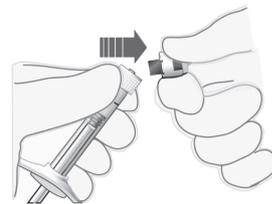


図3

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）

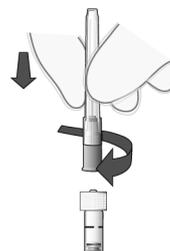


図4

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）

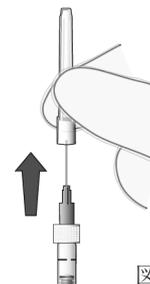


図5

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）

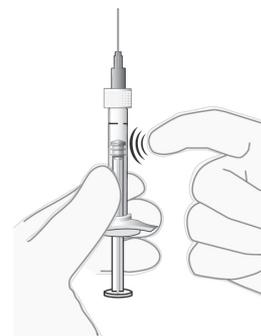


図6

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）

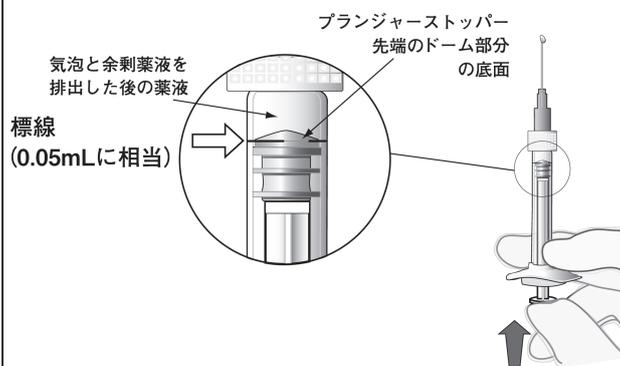


図7

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。

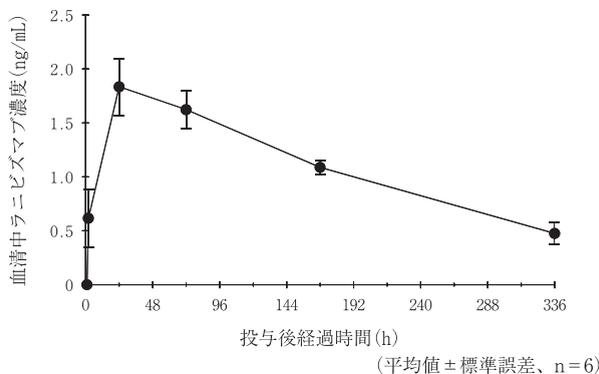
注7) シヤム注射^{※)}群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 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）

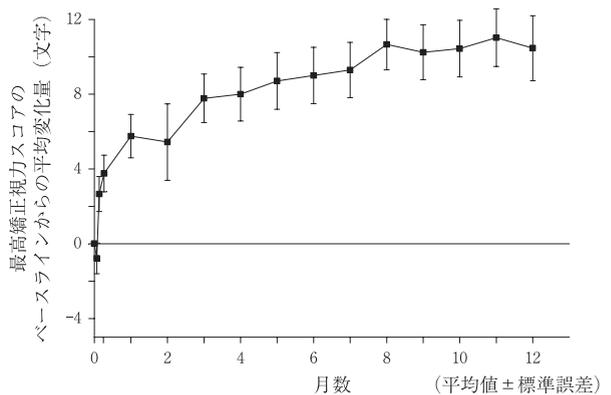
4. 腎機能障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50~80mL/min）：93例、中等度（CrCL30~50mL/min）：40例、重度（CrCL<30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。²⁾

【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。

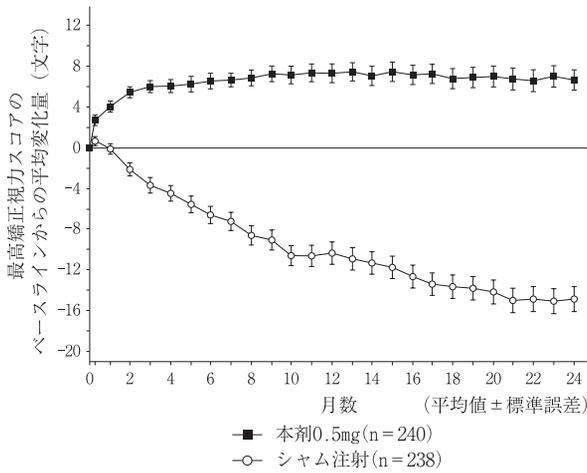


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移〔last observation carried forward (LOCF)法で補填〕

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）。

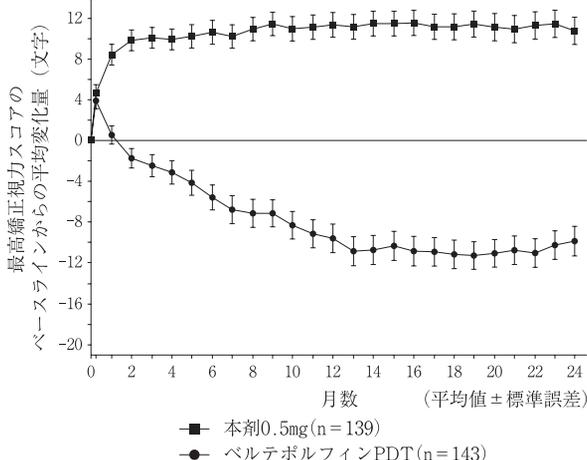


シヤム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

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⁾

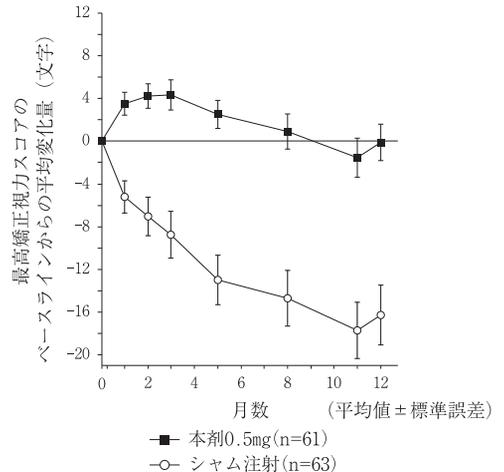
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 9.5 ± 16.4 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-12.3 \sim -6.8$ 文字、以下同様) 及び 9.8 ± 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) シヤム注射^{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

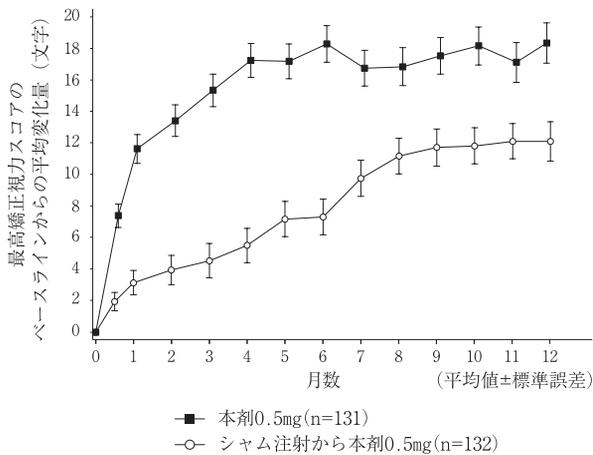
1. 外国臨床試験

(1) シヤム注射^{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 8.4 ± 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 4.1 ± 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

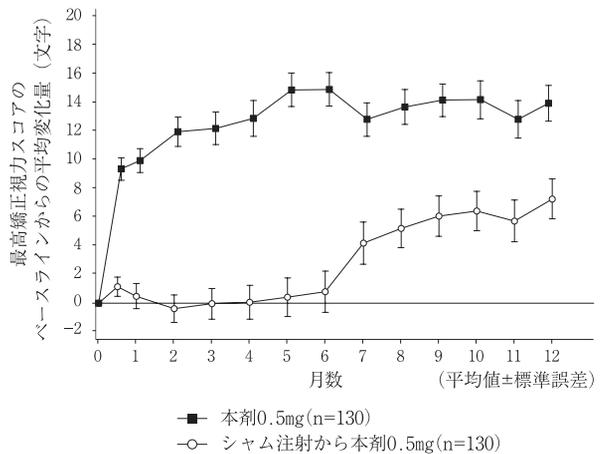


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

(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。

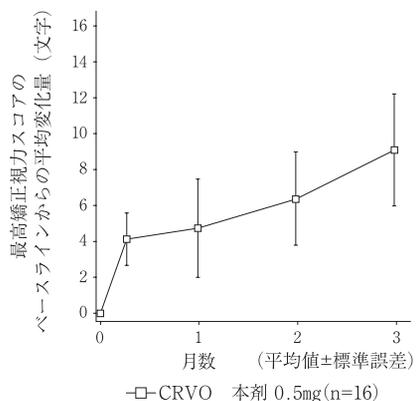
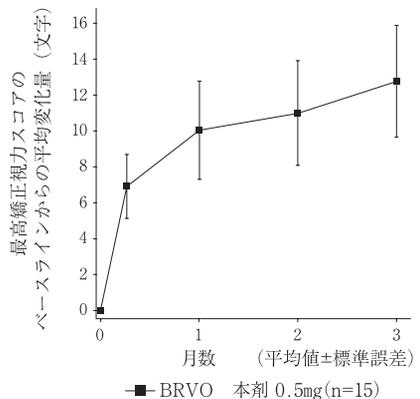
- 注9) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
- ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 - ・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



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。

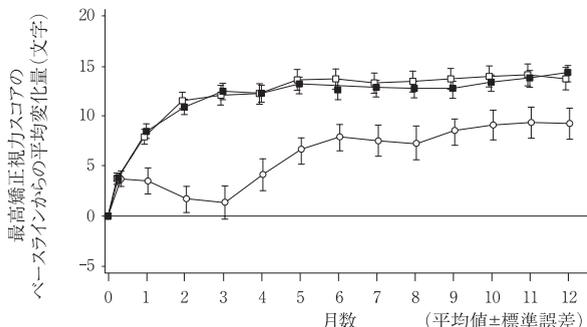
<視力安定化の基準>

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。

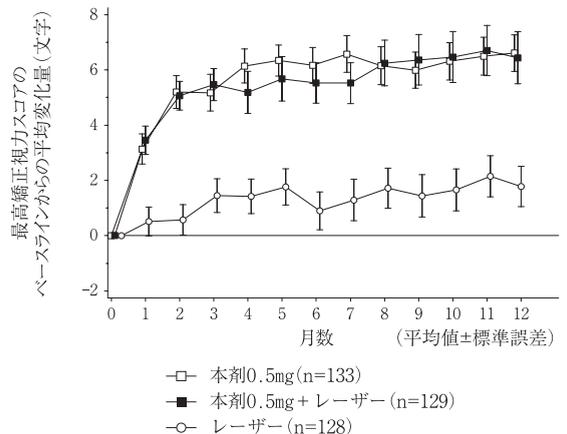
同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 50名 (本剤Ⅰ群: 21名、本剤Ⅱ群: 20名、ベルテポルフィンPDT群:

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。



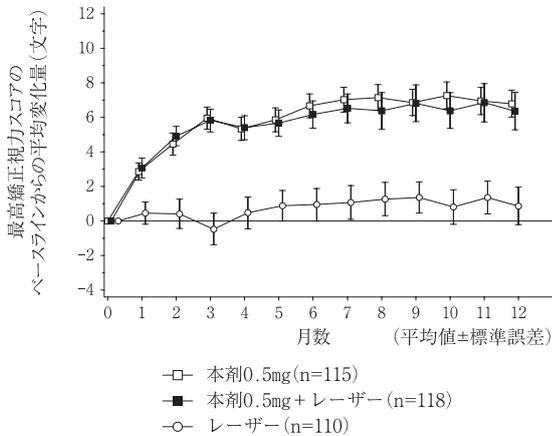
レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

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】

ルセンチ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。

アルコンファーマ株式会社 アルコンファーマダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

フリーダイヤル 0120-067-719

受付時間 月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

**販売提携

Alcon Pharma アルコンファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

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

(05)

7417606 D00000

**2016年5月改訂(第8版)
*2015年6月改訂

日本標準商品分類番号 871319	
承認番号	22400AMX01389
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
*効能追加	2015年6月
国際誕生	2011年11月

貯法：遮光し、凍結を避け、2～8℃に保存すること
使用期限：外箱に表示

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[※]

眼科用VEGF[※]阻害剤

アイリーア[®]

硝子体内注射液 40mg/mL

アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液

*

EYLEA[®] solution for IVT inj. 40mg/mL

D3

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

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある.]
- (3)眼内に重度の炎症のある患者[炎症が悪化するおそれがある.]
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

■ 組成・性状

販売名	アイリーア硝子体内注射液40mg/mL
成分・含量	1回の投与量(0.05mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)* 2mg
	1バイアル(0.278mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)* 11.12mg
添加物 (1バイアル中)	リン酸二水素ナトリウム：0.307mg 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
色・性状	無色～微黄色澄明の液
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
pH	5.9～6.5

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

■ 効能・効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

- * 網膜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

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。

用法・用量に関連する使用上の注意

* [網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]

- (1)視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。
- (2)投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

[病的近視における脈絡膜新生血管]

- (1)定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
- (2)疾患の活動性を示唆する所見(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。

[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、本剤投与の要否を判断すること。
- (2)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。
- (3)両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)緑内障、高眼圧症の患者[一過性に眼圧が上昇することがある。] (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (2)脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者[脳卒中があらわれることがある。] (「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- (2)硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- (3)本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。(「副作用」の項参照)
 - 1)硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
 - 2)本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
 - 3)添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。(「適用上の注意」の項参照)

- 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「適用上の注意」の項参照)
- 5) 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- (4) 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。
- (5) 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意すること。
- (6) 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

3. 副作用^(注1)

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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

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

(承認時)

* 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(76週間)において、本剤2mgを投与された146例(本剤群104例, 対照群42例)中53例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%)、眼圧上昇15例(10.3%)、眼痛14例(9.6%)、眼刺激8例(5.5%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例16例(本剤群13例, 対照群3例)中1例に副作用(結膜出血:6.3%)が認められた。海外で実施された第Ⅲ相試験(100週間)において、本剤2mgを投与された171例(本剤群114例, 対照群57例)中64例(37.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血29例(17.0%)、眼痛17例(9.9%)であった。

(効能追加承認時)

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫

日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験(52週間)において、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%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血26例(16.5%)であった。

うち本剤を投与された日本人症例18例(本剤群11例, 対照群7例)中3例(16.7%)に副作用(眼圧上昇, 眼痛, 尿中血陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 蛋白尿:各1例(5.6%))が認められた。

(効能追加承認時)

病的近視における脈絡膜新生血管

国内外で実施された第Ⅲ相試験1試験(48週間)において、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。

うち本剤を投与された日本人症例85例(本剤群67例, 対照群18例)中18例(21.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血10例(11.8%)、点状角膜炎7例(8.2%)であった。

(効能追加承認時)

糖尿病黄斑浮腫

国内外で実施された第Ⅲ相試験〔3試験の併合解析(1年間)〕において、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。

うち本剤を投与された日本人症例128例(本剤群123例, 対照群5例)中35例(27.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血23例(18.0%)であった。

(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

*1) 眼障害: 眼内炎(0.2%)、眼圧上昇(4.4%)、硝子体剝離(1.3%)、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%)、網膜剝離(0.06%)、網膜裂孔(0.1%)、網膜色素上皮剝離(0.03%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 脳卒中(0.3%): 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)

(2) その他の副作用

		5%以上	1~5%未満	1%未満
*	眼			
	前眼部	結膜出血(23.6%)	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, 後囊部混濁, 虹彩毛様体炎, ブドウ膜炎, 前房蓄膿, 虹彩炎
	後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞, 硝子体混濁, 黄斑線維症, 黄斑浮腫, 黄斑円孔, 黄斑部瘢痕, 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
	注射部位		注射部位疼痛, 注射部位出血	注射部位刺激感, 注射部位紅斑, 注射部位不快感, 注射部位乾燥, 注射部位炎症, 注射部位浮腫, 注射部位腫脹, 注射部位血腫
	その他	眼痛	眼の異物感, 眼刺激, 眼涙増加, 霧視	眼脂, 眼乾燥, 眼癢痒症, 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, 眼部不快感

	5 % 以上	1 ~ 5 % 未満	1 %未満
皮膚			痒疹症, 紅斑
循環器			高血圧, 収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害, 頭痛
消化器			悪心
泌尿器			蛋白尿, 尿中蛋白/クレアチニン比増加
その他			不快感, 鼻出血, 薬物過敏症, 針恐怖

*注1) 投与手技に起因する有害事象を含む。また、各事象の発現頻度は、特に記載のない限り、滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験の併合解析(2年間)〕(日本人症例を含む)、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析〕(日本人症例を含む)、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とした第Ⅲ相試験〔1試験(52週間)〕(日本人症例を含む)、病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象とした第Ⅲ相試験〔1試験(48週間)〕(日本人症例を含む)及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔3試験の併合解析(1年間)〕(日本人症例を含む)を合算した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠可能な女性には、本剤投与中(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、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない^{注2)}〔「薬物動態」の項参照〕。〔ウサギの胚・胎児毒性試験(3~60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1~1mg/kgを妊娠1日~器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。〕

(2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

注2) 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。

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

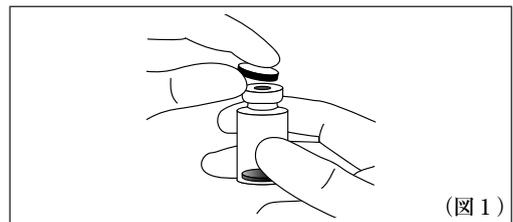
- 1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
- 2) 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

(3) 投与时

30ゲージの眼科用針を使用すること。

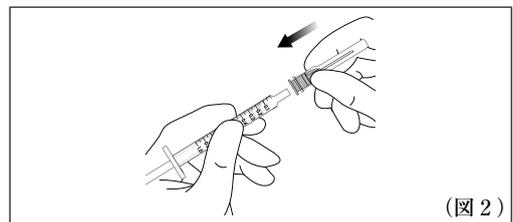
(4) 使用方法

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

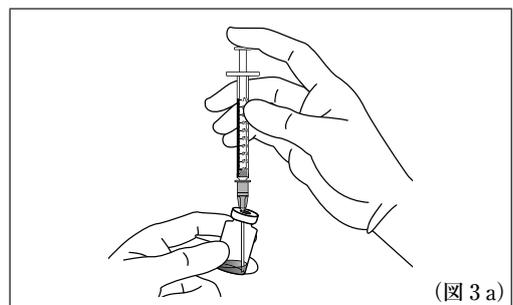


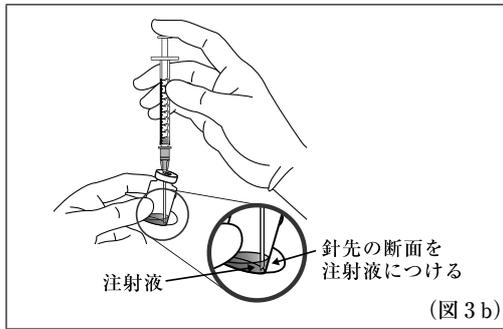
- 3) 箱に同梱された専用フィルター付き採液針(18G, 5ミクロンのフィルター針)(以下、採液針)を滅菌された1mLシリンジに取り付ける。(図2)

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



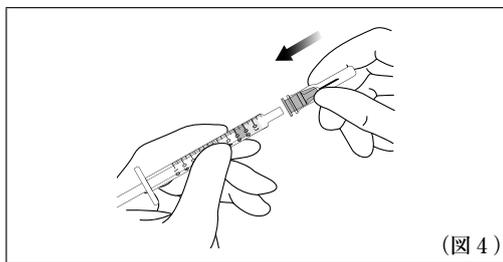
- 4) 採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。
- 5) 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないよう注意すること。(図3a, 3b)





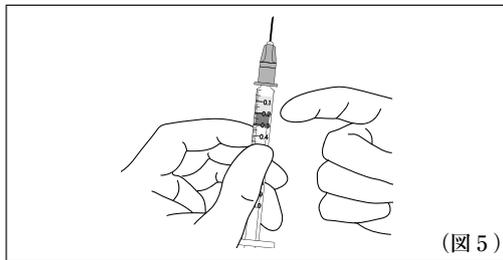
(図3b)

- 6) 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。シリンジを採液針から取りはずす。
- 7) 採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄する。
注意：採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。1回のみで使用で再滅菌・再使用しないこと。
- 8) 無菌的操作により30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。(図4)



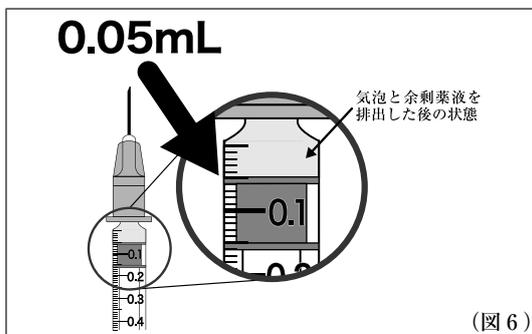
(図4)

- 9) 投与準備ができたなら、注射針のキャップをはずす。
- 10) 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。(図5)



(図5)

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



(図6)

9. その他の注意

- * (1) 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血拴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)における動脈血拴塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%(1,824例中60例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2試験(76週間と100週間)の併合解析]における動脈血拴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)〕における動脈血拴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)〕における動脈血拴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]における動脈血拴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。

- (2) 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
- (3) 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。
- (4) サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休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。

■ 薬物動態

吸収・分布

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

外国人滲出型加齢黄斑変性患者(6例)に本剤2mgを硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後1~3日目に最高血漿中濃度(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学的パラメータの要約を以下に示す。

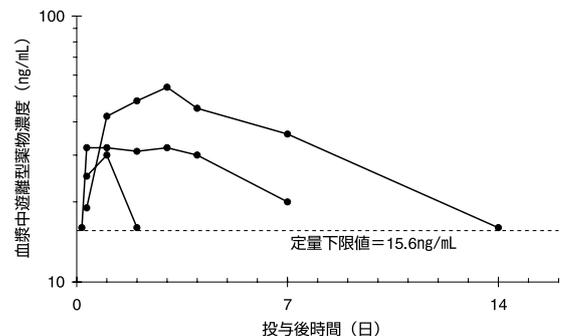


図 本剤2mgを硝子体内投与後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移 (N=3, 定量下限値を上回った症例)

表 本剤 2 mg を硝子体内投与後の薬物動態学的パラメータ (N=6)

パラメータ	N / N>LLOQ ^{*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)

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 2 mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与 1 週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ 2.21±6.24 ng/mL (範囲: 0-19.6 ng/mL, N/N>LLOQ^{*1}=26/3) 及び 5.20±9.32 ng/mL (範囲: 0-35.0 ng/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 2 mg 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 27.8 ng/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 (15.6 ng/mL) 未満となったのは投与 8 週間後であった〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕。

* 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 2 mg 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^{3, 4, 13, 15, 16, 17)}。

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

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

【参考】

分布

有色ウサギにアフリベルセプト 1 mg (0.5 mg/眼) を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は 491 µg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ 20.8 µg/g 及び 36.2 µg/g であった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様に 115~132 時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ 1,000 分の 1 であった⁵⁾。

■ 臨床成績

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

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

(1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIEW 2 試験)^{2, 6, 7)}

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 2 mg 投与群では 95.6% [日本人 100%], ラニズマブ 4 週ごと 0.5 mg 投与群では 94.4% [日本人 96.0%] であった (下表参照)。ラニズマブ 0.5 mg 投与群と本剤 8 週ごと 2 mg 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 2 mg 投与群のラニズマブ 0.5 mg 投与群に対する非劣性が示された。

※: ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が 15 文字未満

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

	本剤 8 週ごと 2 mg 投与群	本剤 4 週ごと 2 mg 投与群	本剤 4 週ごと 0.5 mg 投与群	ラニズマブ 0.5 mg 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)	95.6 (258/270)	95.6 (262/274)	96.3 (258/268)	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)	8.9±14.4 (306)	7.6±12.6 (309)	9.7±14.1 (296)	9.4±13.5 (291)
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)	8.1±15.6 (306)	6.0±14.9 (309)	8.1±15.8 (296)	8.5±15.0 (291)
1 年目の投与回数±標準偏差 (FAS)	7.5±1.2	12.2±2.2	12.3±2.1	12.4±1.8
2 年目の投与回数±標準偏差 (2 年目に入った患者)	4.0±1.8	3.9±1.9	4.5±2.3	4.7±2.3

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

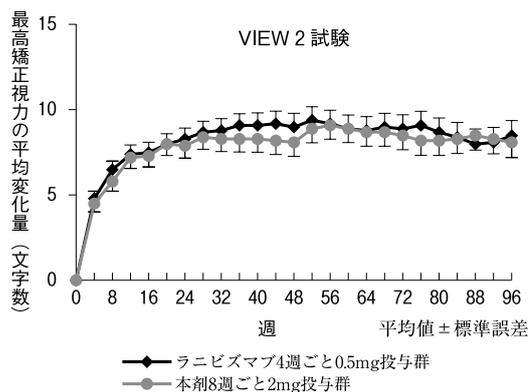


図 VIEW 2 試験における最高矯正視力の平均変化量 (文字数) の推移

(2) 海外第Ⅲ相試験 (VIEW 1 試験)^{6, 8)}

主要評価項目である ETDRS 視力表により 1 年目に視力が維持^{*}されていた患者の割合 (PPS 解析) は、本剤 8 週ごと 2 mg 投与群では 95.1%, ラニズマブ 4 週ごと 0.5 mg 投与群では 94.4% であった (下表参照)。ラニズマブ 0.5 mg 投与群と本剤 8 週ごと 2 mg 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 2 mg 投与群のラニズマブ 0.5 mg 投与群に対する非劣性が示された。

※: ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が 15 文字未満

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

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

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数

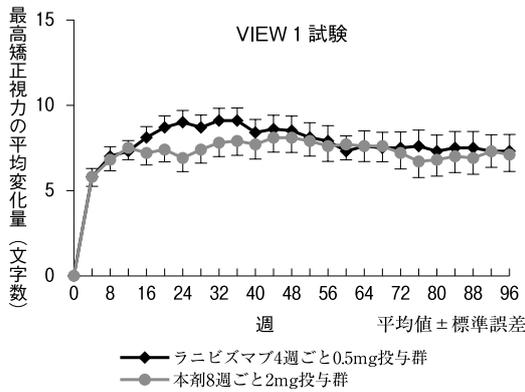


図 VIEW 1 試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

※2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(1) 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験2試験を実施した[GALILEO試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)、COPERNICUS試験(海外第Ⅲ相試験)]。GALILEO試験では、本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与^{※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。COPERNICUS試験では、本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与^{※4}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^{※4}を行った。

※1: 24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は8週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

<再投与基準>

悪化した場合(両試験共通)

- ・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
- ・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50μmを超える増加
- ・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性の嚢胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250μm以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合(GALILEO試験)

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド(中心窩から直径1mmの範囲)に網膜浮腫が存在しない

改善した場合(COPERNICUS試験)

- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

※2: 硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法

※3: 52週目においては、治験担当医師が投与すべきでない判断する場合を除いて、本剤2mgの投与を行った。その後、60週目と68週目は再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

※4: 24から48週目までは4週ごとに、52週目以降は12週ごとに再投与基準に従って本剤2mgを投与した。また、52週目以降は、本剤2mgを投与しなかった場合は、Sham注射は実施しなかった

1) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO試験)^{3,4,9)}

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS解析)は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%(95%信頼区間: 24.4~52.1%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された[p<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定]。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%(95%信頼区間: 3.93~80.04%)であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%(95%信頼区間: 13.0~42.7%)であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%(95%信頼区間: -1.57~77.36%)であった(下表参照)。

表 GALILEO試験における有効性及び投与回数(24週目, 52週目及び76週目の成績)

	対照群 ^{※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 ^{※3} (%) (FAS)	全集団 22.1 (15/68) 日本人集団 12.5 (1/8)	60.2 (62/103) 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) 日本人集団 0.6±10.9 (8)	18.0±12.2 (103) 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 日本人集団 4.1±2.1	5.7±0.9 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) 日本人集団 25.0 (2/8)	60.2 (62/103) 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) 日本人集団 3.3±14.3 (8)	16.9±14.8 (103) 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 日本人集団 7.6±5.8	11.8±2.8 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) 日本人集団 12.5 (1/8)	57.3 (59/103) 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) 日本人集団 4.1±14.6 (8)	13.7±17.8 (103) 14.0±17.1 (13)

()内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 48週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与

※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与

※3: 24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした。

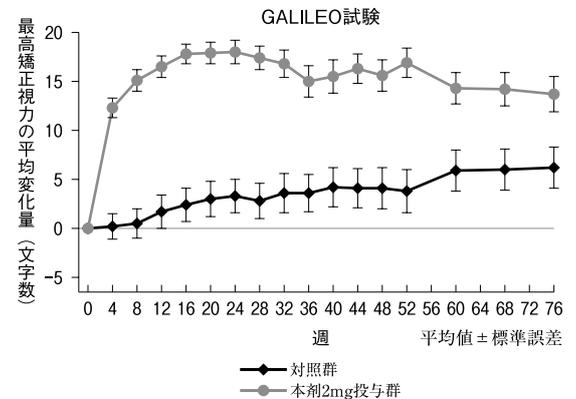


図 GALILEO試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

2) 海外第Ⅲ相試験(COPERNICUS試験)^{10,11,12)}

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS解析)は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%(95%信頼区間: 33.0~56.6%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された(p<0.0001, CMH検定)。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%(95%信頼区間: 11.8~40.1%)であった(下表参照)。

表 COPERNICUS試験における有効性及び投与回数
(24週目, 52週目及び100週目の成績)

	対照群 ^{*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)	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	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)	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)	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)	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)	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)	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回未満の患者が「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した。

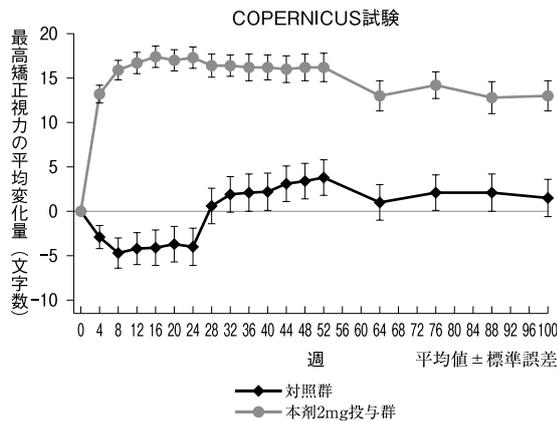


図 COPERNICUS試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

(2) 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫^{13,14)}

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1試験を実施した[VIBRANT試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)]。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。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, Cochran-Mantel-Haenszel (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)。

<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(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囊胞様変化又は網膜下液が検出される、もしくは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

表 VIBRANT試験における有効性及び投与回数
(24週目及び52週目の成績)

	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)	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)	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)	-	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)	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)	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)	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

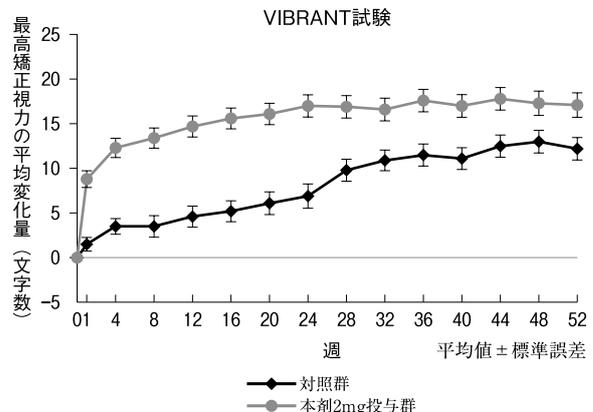


図 VIBRANT試験における最高矯正視力の平均変化量（文字数）の推移

3. 病的近視における脈絡膜新生血管^{15,16)}

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1試験を実施した[MYRROR試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)]. 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。

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)。

- ※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嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剝離
- ・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

表 MYRROR試験における有効性及び投与回数(24週目, 48週目の成績)

	対照群 ^{*3)}	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(LOCF, FAS)	-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)	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)	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)	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)	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)	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

※3: 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

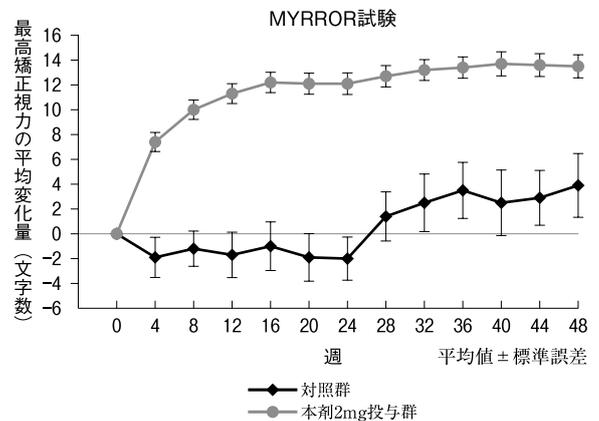


図 MYRROR試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

4. 糖尿病黄斑浮腫

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2試験を実施した[VIVID-DME試験(日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験)、VISTA-DME試験(海外第Ⅲ相試験)]. 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。

(1)日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)¹⁷⁾

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。

表 VIVID-DME試験における有効性及び投与回数(52週目の成績)

	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)	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)	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)	-	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

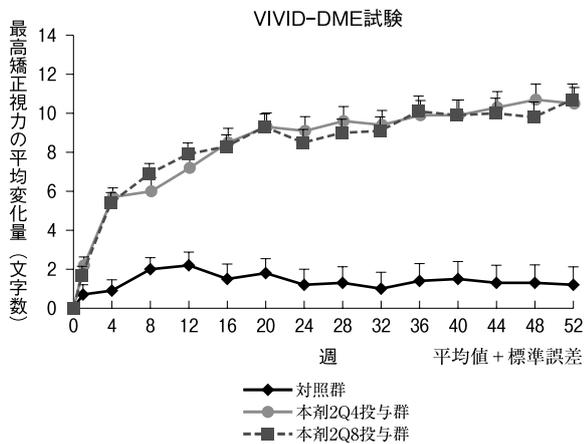


図 VIVID-DME試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

(2)海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)¹⁸⁾

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)。

表 VISTA-DME試験における有効性及び投与回数(52週目の成績)

	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)	0.2 ± 12.53 (154)	12.5 ± 9.54 (154)	10.7 ± 8.21 (151)
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)	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)
52週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	-	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

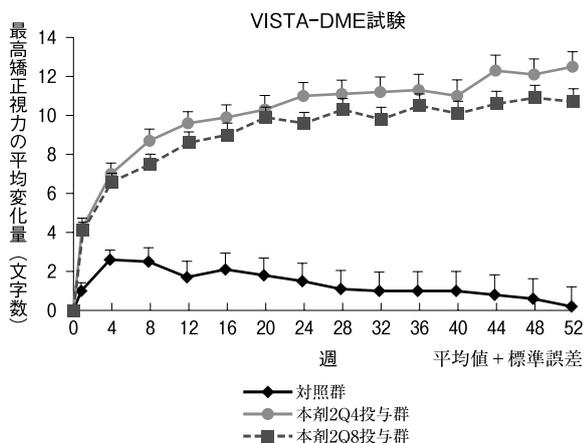


図 VISTA-DME試験における最高矯正視力の平均変化量(文字数)の推移

■ 薬効薬理

1. 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒトVEGF受容体1及び2の細胞外ドメインをヒトIgG1のFcドメインに結合した組換え融合糖蛋白質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられているVEGF-A及び胎盤増殖因子(PlGF)^{19,20)}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²¹⁾されているVEGF-Bにも結合する。アフリベルセプトのヒトVEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数(K_d)は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった(*in vitro*)^{22,23)}。

2. 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサル(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^{24,25,26)}。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²⁶⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名: アフリベルセプト(遺伝子組換え)

Aflibercept (Genetical Recombination)

分子式: C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

(蛋白質部分, 2量体)

分子量: 約115,000

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

■ 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

■ 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。

■ 包装

アイリーア硝子体内注射液40mg/mL

1バイアル(専用フィルター付き採液針 1本添付)

■ 主要文献

- 1) DiCioccio, T. et al.: バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)] (2010)
- 2) Anderesi, M.: バイエル薬品社内資料[日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2011)
- 3) Stemper, B.: バイエル薬品社内資料[24週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2012)
- 4) Stemper, B.: バイエル薬品社内資料[52週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2012)
- 5) Struble, C. et al.: バイエル薬品社内資料[薬物動態(分布)] (2008)
- 6) Anderesi, M.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間, 併合解析)] (2012)
- 7) Anderesi, M.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(2年間, 日本人)] (2012)
- 8) Vitti, R. L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(海外データ)] (2011)
- 9) Stemper, B.: バイエル薬品社内資料[76週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2013)
- 10) Vitti, R. L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(24週, 海外データ)] (2012)
- 11) Vitti, R. L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52週, 海外データ)] (2012)
- 12) Vitti, R. L.: バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(100週, 海外データ)] (2012)
- *13) Husain, K.: バイエル薬品社内資料[24週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2013)

- *14) Husain, K. : バイエル薬品社内資料[52週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2014)
- 15) Stemper, B. : バイエル薬品社内資料[24週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2013)
- 16) Asmus, F. : バイエル薬品社内資料[48週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2014)
- 17) Metzsig, C. : バイエル薬品社内資料[52週, 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験] (2013)
- 18) Berliner, A. : バイエル薬品社内資料[第Ⅲ相試験(52週, 海外データ)] (2013)
- 19) Luttun, A. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 295 : 428 (2002)
- 20) Cao, Y. et al. : Sci. Signal. 2 : re1 (2009)
- 21) Zhong, X. et al. : Mol. Vis. 17 : 492 (2011)
- 22) Rafique, A. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2008)
- 23) Shi, E. et al. : バイエル薬品社内資料[薬効薬理] (2011)
- 24) Cursiefen, C. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45 : 2666 (2004)
- 25) Cao, J. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51 : 6009 (2010)
- 26) Nork, T. M. et al. : Arch. Ophthalmol. 129 : 1042 (2011)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651 (個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19

■ 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
TEL 0120-921-839 06-6321-7056
受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

発売元  参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

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

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

眼科用VEGF^(注1)阻害剤
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体一本鎖Fv断片)
処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)
プロルシズマブ (遺伝子組換え) 硝子体内注射液

日本標準商品分類番号	
871319	
承認番号	XXXXXXXXXXXX
販売開始	20XX年XX月

貯法：2～8℃で保存
有効期間：18ヵ月

ベオビュ®硝子体内注射用キット 120mg/mL BEOVU® kit for intravitreal injection 120mg/mL

注1) 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 [炎症が悪化する可能性がある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL	
有効成分	1キット (0.165mL) 中の含有量：プロルシズマブ (遺伝子組換え) 19.8mg	
	1回の投与量である0.05mL中の含有量：プロルシズマブ (遺伝子組換え) 6mg	
添加剤 (1キット中)	精製白糖	9.6mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.43mg ^(注)
	ポリソルベート80	0.03mg
	その他、pH調節剤を含有する。	

注) クエン酸ナトリウム水和物の量は、クエン酸ナトリウム水和物とクエン酸水和物の合計量である。

3.2 製剤の性状

販売名	ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL
性状	無色～微褐色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	7.0～7.4
浸透圧	240～340mOsm/kg

4. 効能又は効果

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

6. 用法及び用量

プロルシズマブ (遺伝子組換え) として6 mg (0.05 mL) を4週ごとに1回、連続3回 (導入期) 硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療

における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤 (消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等) への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うこと。

8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)

8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。

8.3.3 眼内炎及び網膜剥離等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。 [11.1.1参照]

8.4 硝子体内注射により眼圧が一過性に上昇することがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に観察及び管理すること。 [9.1.1参照]

8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に視覚障害があらわれることがあるため、視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

8.6 定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4参照]

9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中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、本剤投与中及び投与中止後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験(3又は6 mg/眼を妊娠20日から分娩まで4週間に1回、片眼に硝

子体内投与)において、プロルシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎発生、出生児の出生、成長、出生後発達に影響は認められなかった¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物の乳汁中にプロルシズマブは検出されなかった¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎 (0.7%)、眼内炎症 (ぶどう膜炎等) (3.2%)、網膜色素上皮裂孔 (1.1%)、網膜剥離 (0.3%) 及び網膜裂孔 (0.8%)、並びに網膜動脈閉塞 (0.4%) があらわれることがある。[9.3.3、15.1.2参照]

11.1.2 動脈血栓塞栓症

脳卒中 (0.1%) 及び心筋虚血 (頻度不明) があらわれることがある。

[9.1.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼障害	結膜出血	眼痛、硝子体浮遊物、眼圧上昇、硝子体剥離、霧視	白内障、眼の異常感、虹彩炎、角膜擦過傷、前房の炎症、失明、結膜充血、流涙増加、網膜出血、視力低下、前房のフレア、硝子体炎、虹彩毛様体炎、点状角膜炎、硝子体出血、角膜浮腫、結膜炎	網膜色素上皮剥離
免疫系障害	—	—	過敏症 (蕁麻疹、発疹、そう痒症、紅斑)	—

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

過量投与が起こった際には眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態ですべて室温で保存できるが、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用すること。

14.1.2 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。

14.1.3 プリスター包装内は滅菌されているため、使用直前まで開封しないこと。

14.1.4 プリスター包装又はプレフィルドシリンジが破損、又は期限切れの場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象(脳卒中、心筋虚血等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験(C001試験及びC002試験)において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で1.2%(9/730例)であった。[9.1.2、11.1.2参照]

15.1.2 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験

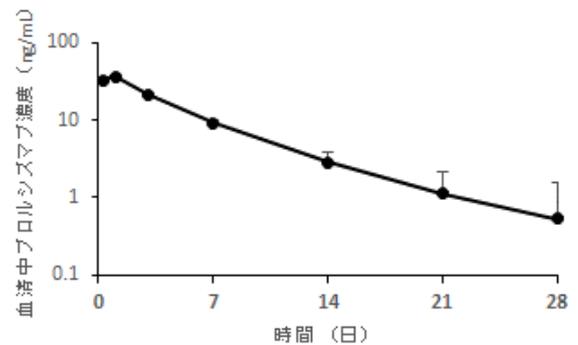
(C001試験及びC002試験)において、本剤投与前における抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は35%~52%であった。本剤の88週間投与後における薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は23%~25%であった。本剤の安全性における抗プロルシズマブ抗体発現の臨床的意義は明らかではないものの、薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人及び外国人加齢黄斑変性患者に本剤6mgを単回硝子体内投与したとき、血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、本剤6mgを4週ごとに3回投与したとき、血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度の累積は認められなかった²⁾。

血清中VEGF非結合形プロルシズマブ濃度推移



血清中VEGF非結合形プロルシズマブの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCinf (hr*ng/mL)	T1/2 (hr)
6mg (n=25)	49.0 (1.21)	21.7 (5.05-73.0)	6000 (1.22)*	103 (52.5)*

Tmaxは中央値(範囲)、T1/2は調和平均値(標準偏差)、その他は幾何平均値(標準偏差)、*: n=24

16.4 代謝

プロルシズマブはモノクローナル抗体フラグメントであり、ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる³⁾。

16.5 排泄

プロルシズマブは、VEGFへの結合により標的介在性の消失を示すとともに、腎排泄及び代謝により消失すると考えられる。

17. 臨床成績

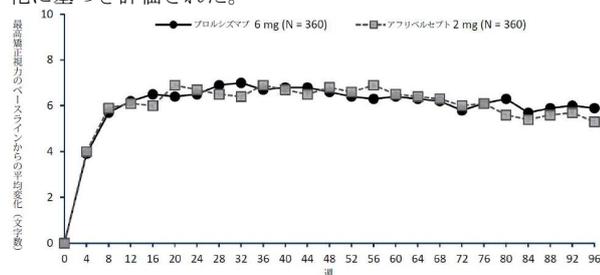
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験)

滲出型加齢黄斑変性患者720例(日本人113例を含む)を対象に、アフリベルセプト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6mg又はアフリベルセプト2mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価^(注)に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤投与群(360例)は6.6±0.71文字、アフリベルセプト投与群(360例)は6.8±0.71文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.1文字~1.8文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値(-4文字)を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された(p<0.0001、分散分析)。なお、本剤投与群では、56%の患者が48週目まで、45%の患者が96週目まで12週毎の投与を継続した。

本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用は、結膜出血7.2%(26/360例)であった。また、眼内炎症(虹彩炎、ぶどう膜炎等)の日本人集団での発現頻度は11.7%(7/60例)、外国人集団での発現頻度は4.7%(14/300例)であった⁽⁴⁻⁶⁾。

注) 疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液(網膜内/網膜下、網膜色素上皮下)を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。



C001試験におけるベースラインから96週までの視力の平均変化 (ITT)

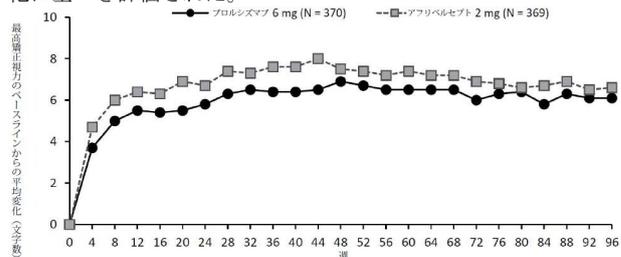
17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (C002 試験)

滲出型加齢黄斑変性患者739例を対象に、アフリベルセプト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6mg又はアフリベルセプト2mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価^(注)に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤投与群(370例)は6.9±0.61文字、アフリベルセプト投与群(369例)は7.6±0.61文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区

間は-2.4文字~1.0文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値(-4文字)を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された(p<0.0001、分散分析)。なお、本剤投与群では、51%の患者が48週目まで、39%の患者が96週目まで12週毎の投与を継続した。

本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用はなかった^(4,5,7)。

注) 疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液(網膜内/網膜下、網膜色素上皮下)を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。



C002試験におけるベースラインから96週までの視力の平均変化 (ITT)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、分子量が約26kDaのヒト化一本鎖抗体フラグメントで、眼の病的血管新生や血管漏出に重要な役割を果たすVEGF-Aを阻害することで、滲出型加齢黄斑変性に対して治療効果を発揮する。

18.2 VEGF-Aに対する阻害作用

プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、VEGF-Aのアイソフォーム(VEGF₁₁₀、VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅)に対して高い結合親和性を示し、VEGF-AとVEGF受容体(VEGFR1及びVEGFR2)の結合を阻害した^(8,9)。プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、VEGF-Aによって誘発された血管内皮細胞の増殖を抑制した⁽¹⁰⁾。(in vitro)

18.3 動物モデルにおける作用

プロルシズマブ(遺伝子組換え)は、ラット酸素誘発網膜症モデル及びマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、病的血管新生の形成を阻害した^(11,12)。また、ラットVEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおいて、血管透過性の亢進を抑制した⁽¹³⁾。(in vivo)

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プロルシズマブ(遺伝子組換え)

Brodalizumab (Genetical Recombination)

本質：プロルシズマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体(scFv)であり、2-111番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子(VEGF)モノクローナル抗体のL鎖の可変領域、133-252番目はヒト化抗ヒトVEGFモノクローナル抗体のH鎖の可変領域からなる。プロルシズマブは、252個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

20. 取扱い上の注意

遮光のため外箱のまま保存すること。

22. 包装

1キット

23. 主要文献

- 1) 社内資料：カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（20XX年XX月XX日承認、CTD4.2.3.5.3-1） [XXXXXXXXXX]
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（E003試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6-2.3.1） [XXXXXXXXXX]
- 3) 社内資料：全試験を通しての結果の比較と解析：薬物動態（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.-3.1） [XXXXXXXXXX]
- 4) 社内資料：有効性に関する概括評価（20XX年XX月XX日承認、CTD2.5-4.3.3） [XXXXXXXXXX]
- 5) 社内資料：全有効性試験結果の比較検討（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.3-3.2） [XXXXXXXXXX]
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（C001試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [XXXXXXXXXX]
- 7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（C002試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [XXXXXXXXXX]
- 8) 社内資料：VEGFに対する結合親和性（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2-2.1.1） [XXXXXXXXXX]
- 9) 社内資料：VEGFR1及びVEGFR2に対するVEGF結合阻害作用（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2-2.1.1） [XXXXXXXXXX]
- 10) 社内資料：VEGF誘発性の血管内皮細胞増殖に対する阻害作用（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2-2.1.2） [XXXXXXXXXX]
- 11) 社内資料：ラット酸素誘発網膜症モデルにおける網膜血管新生抑制作用（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2-2.2） [XXXXXXXXXX]
- 12) 社内資料：マウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおける血管新生抑制作用（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2-2.2） [XXXXXXXXXX]
- 13) 社内資料：ラットVEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおける血管透過性亢進抑制作用（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2-2.2） [XXXXXXXXXX]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 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

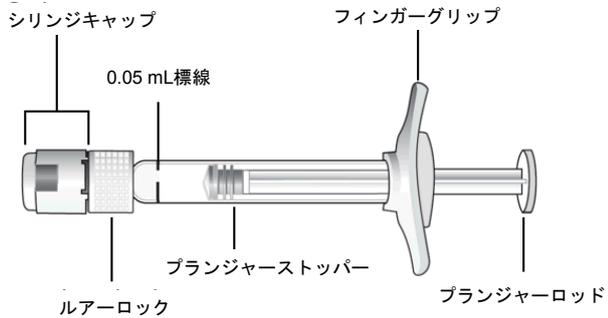
26. 製造販売業者等

26.1 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

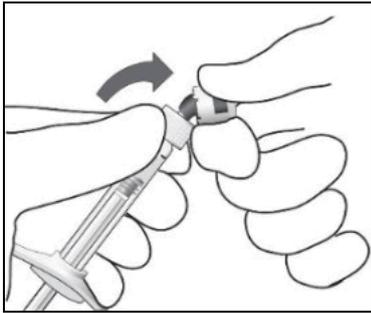
プレフィルドシリンジキットの使用法

以下は無菌的操作により実施すること。投与の準備（ステップ⑤）直後に注射すること。



① プリスター包装のふたを剥がし、無菌的操作でシリンジを取り出す。

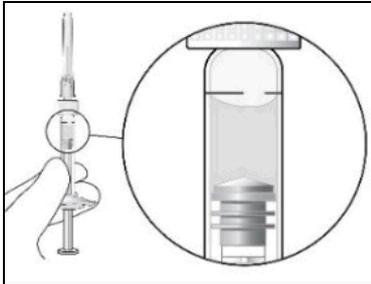
② シリンジキャップを折り取る。なお、回したりねじったりしないこと。



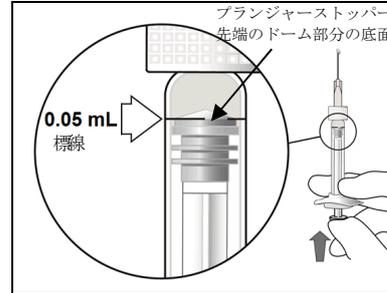
③ 30ゲージの注射針をシリンジの先端にしっかりと装着する。

④ 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。

注意しながら注射針のキャップをまっすぐ引いてははずす。



⑤ シリンジを目の高さに持ち、プランジャーストッパー先端のドーム部分の底面が0.05mL標線に合うまで、注意しながらプランジャーを押す。これで注射用のシリンジの準備は完了となる。



⑥ シリンジの先端にプランジャーストッパーが到達するまで、0.05mLをゆっくりと投与する。プランジャーストッパーがシリンジバレルの先端に到達していることで、**全量の投与を確認する。**

注：未使用の本剤又は使用後の廃棄物は、日本の規制に従って処分すること。

**1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び
その設定根拠**

目 次

目 次	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	3
1 効能又は効果及びその設定根拠.....	4
1.1 効能又は効果.....	4
1.2 効能又は効果の設定根拠.....	4
2 用法及び用量及びその設定根拠.....	6
2.1 用法及び用量.....	6
2.2 用法及び用量の設定根拠.....	6

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
DA	disease activity	疾患活動性
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
q12w	once every 12 weeks	12 週ごと
q4w	once every 4 weeks	4 週ごと
q8w	once every 8 weeks	8 週ごと
scFv	single-chain Fv (antibody fragment)	一本鎖抗体フラグメント
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子 A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名	<ul style="list-style-type: none"> 各薬剤名は、本書では以下のとおり表記した。 <ul style="list-style-type: none"> 国際一般的名称：Aflibercept, 日本の医薬品一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液→AFL 国際一般的名称：Brolucizumab, 日本の医薬品一般的名称：ブロールシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液, 開発コード：RTH258（アルコン社で使用した開発コード：ESBA1008, AL-86810）→BRO
試験名	<ul style="list-style-type: none"> 各試験名は、本書では以下のとおり表記した。 <ul style="list-style-type: none"> RTH258-C001 試験→C001 試験 RTH258-C002 試験→C002 試験
群名	<ul style="list-style-type: none"> C001 試験, C002 試験の各群は、本書では以下のとおり表記した。 <ul style="list-style-type: none"> RTH258 3 mg/50 µL 群→BRO 3 mg 群 RTH258 6 mg/50 µL 群→BRO 6 mg 群 アフリベルセプト 2 mg/50 µL 群→AFL 2 mg 群

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 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

1.2 効能又は効果の設定根拠

加齢黄斑変性（AMD）は、加齢に伴って発症する網膜黄斑部の変性疾患であり、重度の視力低下を来す難治性眼科疾患である。AMD は萎縮型と滲出型の2つに大別される。滲出型 AMD（nAMD）は、脈絡膜新生血管（CNV）を特徴とし、進行が早く、無治療では急速に重度の視力喪失に至る。nAMD の病因、CNV を誘発する原因もいまだ解明されていない。しかしながら、近年、血管内皮増殖因子（VEGF）等の形成因子が関与していることが示唆されており、VEGF 阻害薬の導入によって失明や重度の視力喪失の割合は劇的に低下した。

本剤（以下、BRO）は、scFv であり、VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより、血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）への VEGF-A の結合を阻害する。BRO は、既承認の VEGF 阻害薬と比べて分子量が小さく、既承認薬より 10～20 倍高いモル濃度での投与が可能である。非臨床試験の結果、既承認薬と同程度の半減期であることが確認されており、高濃度投与による作用時間を延長できることが期待される。また、硝子体と網膜との間に高い濃度勾配があることから作用する標的部への薬物分布が増加し、CNV を退縮させることによって、解剖学的な疾患活動（網膜内滲出液、網膜下液等）を速やかにコントロールし、作用発現することが期待される[2.5-1.1]。

今般、nAMD 患者を対象に AFL 2 mg に対する本剤（以下、BRO）の非劣性及び安全性を評価することを目的とした国際共同第 III 相試験（C001 試験）と外国第 III 相試験（C002 試験）を各国の規制当局との協議の上実施した。いずれの試験も Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量を主要評価項目として、AFL 2 mg に対する BRO の非劣性を検証した [2.5-1.2.2]。その結果、Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 - AFL 2 mg 群）は、C001 試験で BRO 3 mg 群で -0.6 文字、BRO 6 mg 群で -0.2 文字であり、95%CI の下限値は BRO 3 mg, 6 mg とともに -4 文字を上回った。C002 試験でも BRO 6 mg 群で -0.7 文字で、95%CI の下限値は -4 文字を上回った。両試験で AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の非劣性が検証され、BRO 6 mg 投与時の忍容性も良好であった[2.5-4.3.3]。

また、C001 試験の結果、全被験者と日本人で BRO の有効性及び安全性に大きな違いはみられず、日本人でも有効性及び安全性が確認された[2.5-4.5.1]。

以上より、本剤の効能又は効果を「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」と設定した。

1.3 効能又は効果に関連する注意

本剤による治療を開始するに際し，視力等の予後を考慮し，本剤投与の要否を判断すること。

1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう，類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え，本効能または効果に関連する注意を設定した。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回，連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。

2.2 用法及び用量の設定根拠

BRO の用法及び用量は，nAMD 患者を対象とした第 III 相試験である C001 試験及び C002 試験の結果に基づき設定した。C001 試験及び C002 試験で用いた用法及び用量は，第 I 相試験の C-10-083 試験と第 II 相試験の C-12-006 試験の結果に基づき設定した。

nAMD 患者を対象に実施した第 I 相試験 C-10-083 試験で，主要評価項目である Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量の群間差（BRO 群－ラニビズマブ 0.5 mg 群）において，BRO 6 mg 群，4.5 mg 群のラニビズマブ 0.5 mg 群に対する非劣性が示された。いずれの BRO 用量でも安全性の懸念はみられなかったことから，以降の臨床試験では BRO 6 mg を検討することとした。

続く第 II 相試験 C-12-006 試験で，BRO 6 mg（投与方法は q4w で 3 回投与後，q8w で 3 回，q12w で 1 回投与）の AFL 2 mg（投与方法は q4w で 3 回投与後，q8w で 5 回投与）に対する非劣性が示された。また，BRO 6 mg 群では q8w から q12w に変更後も約半数の被験者が追加治療を要することなく，改善した視力を維持した。

以上より，第 III 相試験で検討する BRO の用量を 6 mg とした。C-12-006 試験の結果を踏まえ，BRO を q4w に 3 回導入投与した後，q12w 投与を基本とした上で DA 発現状況に応じて q8w 投与も可能な q12w/q8w 投与レジメンを用法に採用した。なお，FDA から少なくとも 2 用量を検討するよう助言されたため，C001 試験では，C-10-083 試験で有効性が確認されている最低用量である BRO 3 mg も併せて検討することとした[2.5-4.2]。

第 III 相試験 C001 試験及び C002 試験で主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量において AFL 2 mg に対する BRO 3 mg と 6 mg の非劣性が検証された[2.5-4.3.3]。

C001 試験の結果に基づき，BRO 3 mg と 6 mg の有効性を比較した。その結果，機能的評価項目（BCVA），q12w 投与が継続可能な被験者の割合，解剖学的評価項目（CSFT，CNV 病変サイズ，網膜滲出液）及び DA のコントロール等の全般的な項目で，BRO 6 mg 群は BRO 3 mg 群と比べて高い有効性を示した[2.7.3-4]。

BRO 6 mg 群での，Week 48 まで DA を発現せず q12w で投与継続可能な被験者の割合は，約半数であり，q8w への切替えが必要となる被験者の多くは，初回 q12w 投与期間の DA 評価でその必要性が判断されること，治療開始早期に DA がみられない場合には，長期にわたり q12w で投与継続可能であることが示された。DA 発現状況は，AFL 2 mg 群と比べて BRO 6 mg 群で少なかったことから，維持期の投与間隔が q8w で固定の AFL 2 mg と比べて，患者の状況に応じて投与

間隔を q12w 又は q8w に調整する BRO 6 mg の方が，より疾患をコントロール可能であることが示唆された[2.5-4.3.3]。

これらのことから，本剤の至適用量は 6 mg で，用法は第 III 相試験と同様の，導入期として 4 週ごとに 3 回投与後，維持期は 12 週ごとの投与を基準として，医師の判断で投与間隔を変更できることが適切であると考えた。なお，維持期に 8 週未満の間隔での投与経験がないため，安全性を考慮し，投与間隔は 8 週以上あけることが適切と考えた。

以上より，本剤の用法及び用量は，「ブロールシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回，連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。」が妥当と考え設定した。

2.3 用法及び用量に関連する注意

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

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

2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 臨床試験において両眼に本剤を同時投与した際の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ，類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え記載した。

7.2 C001 試験及び C002 試験において，本剤投与後 96 週まで 12 週間間隔投与で維持できた被験者は約半数であったことを踏まえ，維持期においては，定期的に疾患活動性を評価し，疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は，投与間隔を 8 週とすること等を考慮する旨の用法及び用量に関連する注意を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次	
1	「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄..... 4
1.1	「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」 4
1.2	「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠 4
2	「8. 重要な基本的注意」欄..... 4
2.1	「8. 重要な基本的注意」 4
2.2	「8. 重要な基本的注意」の設定根拠 5
3	「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄..... 5
3.1	「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄 5
3.1.1	「9.1 合併症・既往歴等のある患者」 5
3.1.2	「9.1 合併症・既往歴等のある患者」設定根拠..... 5
3.2	「9.4 生殖能を有する者」欄 6
3.2.1	「9.4 生殖能を有する者」 6
3.2.2	「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠 6
3.3	「9.5 妊婦」欄 6
3.3.1	「9.5 妊婦」 6
3.3.2	「9.5 妊婦」の設定根拠 6
3.4	「9.6 授乳婦」欄 7
3.4.1	「9.6 授乳婦」 7
3.4.2	「9.6 授乳婦」の設定根拠 7
3.5	「9.7 小児等」欄 7
3.5.1	「9.7 小児等」 7
3.5.2	「9.7 小児等」の設定根拠 7
4	「11. 副作用」欄 7
4.1	「11. 副作用」欄 7
4.1.1	「11. 副作用」 7
4.1.2	「11. 副作用」の設定根拠 7
4.2	「11.1 重大な副作用」欄 7
4.2.1	「11.1 重大な副作用」 7
4.2.2	「11.1 重大な副作用」の設定根拠 8
4.3	「11.2 その他の副作用」欄 8
4.3.1	「11.2 その他の副作用」 8
4.3.2	「11.2 その他の副作用」の設定根拠 9
5	「13. 過量投与」欄 9
5.1	「13. 過量投与」 9
5.2	「13. 過量投与」の設定根拠 9
6	「14. 適用上の注意」欄 9

6.1	「14. 適用上の注意」	9
6.2	「14. 適用上の注意」 の設定根拠	9
7	「15. その他の注意」 欄	10
7.1	「15.1 臨床使用に基づく情報」 欄	10
7.1.1	「15.1 臨床使用に基づく情報」	10
7.1.2	「15.1 臨床使用に基づく情報」 の設定根拠	10
8	「20. 取扱い上の注意」 欄	10
8.1	「20. 取扱い上の注意」	10
8.2	「20. 取扱い上の注意」 の設定根拠	10
9	欄外	10

1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄

1.1 「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 [炎症が悪化する可能性がある。]

1.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠

- 2.1 過敏症の発現を避けるため，本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者への投与を禁忌とした。
- 2.2 硝子体内注射は侵襲性が高い投与方法であり，眼あるいは眼周囲に感染症のある患者，又は感染症が疑われる患者への本剤投与は，感染症の誘発及び悪化を来たす可能性があり，これを避けるため禁忌とした。
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者では，本剤投与による硝子体内注射の侵襲によって炎症が悪化する可能性が考えられ，このリスクを避けるため本剤の投与を禁忌とした。

2 「8. 重要な基本的注意」欄

2.1 「8. 重要な基本的注意」

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し，硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬，麻酔薬，抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 硝子体内注射の際には，下記の点に注意しながら行うこと。
 - 8.3.1 硝子体内注射は，無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い，滅菌手袋，ヨウ素系洗眼殺菌剤，滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
 - 8.3.2 本剤投与前に，適切な麻酔と眼周囲の皮膚，眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。
 - 8.3.3 眼内炎及び網膜剥離等が発現することがあるので，これらの事象を示唆する症状が認められた場合には，直ちに連絡するよう患者に指導すること。 [11.1.1 参照]
- 8.4 硝子体内注射により眼圧が一過性に上昇することがある。また，持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後，眼圧及び視神経乳頭血流を適切に観察及び管理すること。 [9.1.1 参照]
- 8.5 本剤の硝子体内注射後，一時的に視覚障害があらわれることがあるため，視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

8.6 定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しないこと。

2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

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によって本剤は投与される必要がある旨を注意喚起した。

8.2 過敏症の発現について、本剤だけでなく、本剤の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）による過敏症の発現を避けるため、記載した。

8.3.1 硝子体内投与に際しての一般的注意事項について記載した。

8.3.2 術前の処置について記載した。

8.3.3 眼内炎及び網膜剥離等が報告されているため、当該症状発現の可能性及び好発時期について医師が患者に説明し、患者からの報告により有害事象の早期発見及び治療が行われるよう注意喚起した。

8.4 本剤の投与により、眼圧上昇が発現することが報告されていることから、本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭の血流を確認し、異常が認められた場合には眼圧上昇の管理等、適切な処置を行うよう注意喚起した。

8.5 本剤の第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）において、本剤の硝子体内注射後に霧視等の視覚障害が認められていることから、視覚障害が続いている間は機械類の操作や自動車等の運転に従事させないよう注意喚起した。

8.6 本剤が長期投与される薬剤であるとの観点から、定期的に視力等に基づいて本剤の有効性を総合的に評価し、本剤による治療自体の継続の可否を判断することが重要と考え、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与しないことを注意喚起した。

3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

3.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄

3.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4 参照]

9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2, 15.1.1 参照]

3.1.2 「9.1 合併症・既往歴等の患者のある患者」設定根拠

9.1.1 本剤の第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）では、緑内障又は高眼圧症の合併・既往のある患者で重症化又は重篤化する傾向は認められなかったが、これらの患者数は限られていた。

また、両試験では眼圧25 mmHgを上回る等のコントロール不良の緑内障患者は除外されていた。さらに、類薬と比較し本剤で眼圧上昇のリスクが低いことは示唆されなかったことを踏まえ、類薬と同様に緑内障、高眼圧症の患者に対する注意喚起を記載した。

9.1.2 本剤の第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）では、過去 3 ヶ月以内に脳卒中を発症した患者は除外されていた。脳卒中の危険因子がある患者に投与した場合に、脳卒中があらわれる可能性を完全に否定できないため、類薬と同様に脳卒中の危険因子のある患者に対する注意喚起を記載した。

3.2 「9.4 生殖能を有する者」欄

3.2.1 「9.4 生殖能を有する者」

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

3.2.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠

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

3.3 「9.5 妊婦」欄

3.3.1 「9.5 妊婦」

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗 VEGF 作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（3 又は 6 mg/眼を妊娠 20 日から分娩まで 4 週間に 1 回、片眼に硝子体内投与）において、ブロールシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎児発生、出生児の出生、成長、出生後発達に影響は認められなかった。

3.3.2 「9.5 妊婦」の設定根拠

本剤は VEGF 阻害作用を有することから、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。したがって、胎児に対する安全性が確立されていないことを十分考慮した上で、本剤による治療が必要な患者にのみ使用するよう注意喚起した。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験の結果を記載した。

3.4 「9.6 授乳婦」欄

3.4.1 「9.6 授乳婦」

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、母動物の乳汁中にブロールシズマブは検出されなかった。

3.4.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠

ヒト母乳中への本剤の移行は不明であり、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よう注意喚起した。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験の結果を記載した。

3.5 「9.7 小児等」欄

3.5.1 「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。

3.5.2 「9.7 小児等」の設定根拠

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことを記載した。

4 「11. 副作用」欄

4.1 「11. 副作用」欄

4.1.1 「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。

4.1.2 「11. 副作用」の設定根拠

添付文書新記載要領のテンプレートにしたがい、注意喚起した。

4.2 「11.1 重大な副作用」欄

4.2.1 「11.1 重大な副作用」

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.7%）、眼内炎症（ぶどう膜炎等）（3.2%）、網膜色素上皮裂孔（1.1%）、網膜剥離（0.3%）及び網膜裂孔（0.8%）、並びに網膜動脈閉塞（0.4%）があらわれることがある。[8.3.3, 15.1.2 参照]

11.1.2 動脈血栓塞栓症

脳卒中（0.1%）及び心筋虚血（頻度不明）があらわれることがある。[9.1.2, 15.1.1 参照]

4.2.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠

11.1.1 眼内炎，眼内炎症（ぶどう膜炎等），網膜色素上皮裂孔，網膜剥離及び網膜裂孔，並びに網膜動脈閉塞は，本剤の第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）の本剤群において，重篤かつ治験薬と関連ありとされた事象が複数例に認められており，適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれがある。よって，これらの事象を含む「眼障害」を重大な副作用として注意喚起した。

11.1.2 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について，以下の理由から，脳卒中及び心筋虚血を含む「動脈血栓塞栓症」を重大な副作用として注意喚起した。

- 本剤の第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）の本剤群において，治験薬と関連ありとされた動脈血栓塞栓事象が複数例に認められており，このうち脳血管発作による死亡例が認められた。
- 海外第 II 相試験（C-12-006 試験）の本剤群において，治験薬と関連ありとされた心筋虚血による死亡例が認められた。

4.3 「11.2 その他の副作用」欄

4.3.1 「11.2 その他の副作用」

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼障害	結膜出血	眼痛，硝子体浮遊物，眼圧上昇，硝子体剥離，霧視	白内障，眼の異常感，虹彩炎，角膜擦過傷，前房の炎症，失明，結膜充血，流涙増加，網膜出血，視力低下，前房のフレア，硝子体炎，虹彩毛様体炎，点状角膜炎，硝子体出血，角膜浮腫，結膜炎	網膜色素上皮剥離
過敏症	—	—	過敏症（蕁麻疹，発疹，そう痒症，紅斑）	—

4.3.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を対象とした第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）から報告された副作用に基づき記載した。発現頻度は、当該試験データの併合解析にて算出し、発現頻度が明確になるように記載した。

5 「13. 過量投与」欄

5.1 「13. 過量投与」

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

過量投与が起こった際には眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5.2 「13. 過量投与」の設定根拠

本剤を過量投与した症例は報告されていないが、過量投与された場合には類薬（ラニビズマブ）と同じ症状が生じる可能性があるため、同様の注意喚起を記載した。

6 「14. 適用上の注意」欄

6.1 「14. 適用上の注意」

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態ですべて室温で保存できるが、室温で保存した時間が 24 時間を超えないように使用すること。

14.1.2 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。

14.1.3 ブリスター包装内は滅菌されているため、使用直前まで開封しないこと。

14.1.4 ブリスター包装又はプレフィルドシリンジが破損、又は期限切れの場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30 ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1 シリンジは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

6.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠

14.1 投与前の一般的な適用上の注意事項として記載した。

14.2.1 本剤を硝子体内以外（例：結膜下）に誤投与した症例は報告されていないが、硝子体内以外に投与される危険を避けるため設定した。

14.2.2 投与時には 30 ゲージの眼科用針を使用することを明記した。

14.2.3 本品の 1 シリンジから複数回の投与を行わないよう周知徹底するために設定した。

7 「15. その他の注意」欄

7.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」欄

7.1.1 「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事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）において、本剤の 96 週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で 1.2%（9/730 例）であった。[9.1.2, 11.1.2 参照]

15.1.2 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）において、本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 35%～52%であった。本剤の 88 週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 23%～25%であった。本剤の安全性における抗ブロルシズマブ抗体発現の臨床的意義は明らかではないものの、薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1 参照]

7.1.2 「15.1 臨床使用に基づく情報」の設定根拠

15.1.1 本剤の第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）における動脈血栓塞栓事象の発現状況に基づいて記載した。

15.1.2 本剤の第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）における抗ブロルシズマブ抗体の発現状況に基づいて記載した。

8 「20. 取扱い上の注意」欄

8.1 「20. 取扱い上の注意」

遮光のため外箱のまま保存すること。

8.2 「20. 取扱い上の注意」の設定根拠

本剤は外箱で遮光しているため、そのように記載した。

9 欄外

添付文書には含めないが巻末に「プレフィルドシリンジキットの使用法」を記載した。

1.9 一般的名称に係る文書

1 JAN

2018年3月14日付で医薬品一般名称について届出書を提出し、2018年7月3日付の薬生薬審発0703第4号により通知された。

日本名：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）

英名：Brolucizumab (Genetical Recombination)

本質記載

日本名：ブロルシズマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv）であり、2-111番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体のL鎖の可変領域、133-252番目はヒト化抗ヒトVEGFモノクローナル抗体のH鎖の可変領域からなる。ブロルシズマブは、252個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

英名：Brolucizumab is a recombinant single-chain antibody (scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from humanized anti-human vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody at positions 2-111, and an H-chain derived from humanized anti-human VEGF monoclonal antibody at positions 133-252. Brolucizumab is a protein consisting of 252 amino acid residues.

アミノ酸配列：

```

                                                                 50
MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY
                                                                 100
LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA
                                                                 150
NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL
                                                                 200
RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF
                                                                 250
TISRDNKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGTLVTV
                                                                 252
```

SS

2 INN

brolucizumab (r-INN) WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015(List 74)

薬生薬審発 0703 第 4 号
平成 30 年 7 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpd.db.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表2) INNに記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 29-4-B6

JAN (日本名) : エレスマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Erenumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY
 DNNKRPSGIP DRFSGSKSGT STTLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSRLSAVV
 FGGGTKLTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV
 AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT
 HEGSTVEKTV APTECS

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAV
 ISFDGSIKYS VDSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARDR
 LNYDSSGYY HYKYYGMAVW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE
 STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
 VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF
 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
 REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP IEKTISKTKG
 QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
 KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
 SLSPGK

L鎖 Q1, H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N306 : 糖鎖結合 ; H鎖 K456 : 部分的プロセッシング

L鎖 C215 – H鎖 C144, H鎖 C232 – H鎖 C232, H鎖 C233 – H鎖 C233,

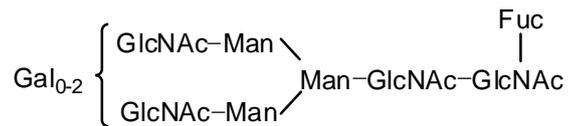
H鎖 C236 – H鎖 C236, H鎖 C239 – H鎖 C239 : 鎖間ジスルフィド結合

または

L鎖 C215 – H鎖 C144, L鎖 C215 – H鎖 C232, H鎖 C144 – H鎖 C232, H鎖 C233 – H鎖 C233,

H鎖 C236 – H鎖 C236, H鎖 C239 – H鎖 C239 : 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₈₄H₁₀₀₀₀N₁₇₃₆O₂₀₂₀S₅₀ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₄₀H₃₄₄₀N₅₉₈O₆₈₂S₂₀

L鎖 C₁₀₀₂H₁₅₆₆N₂₇₀O₃₂₈S₅

エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 1型受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ2鎖) 2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖 (λ鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約149,000) である。

Erenumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human calcitonin gene-related peptide (CGRP) type 1 receptor. Erenumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Erenumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2H-chains (γ2-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2L-chains (λ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号 29-4-B13

JAN (日本名) : クレネズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Crenezumab (Genetical Recombination)

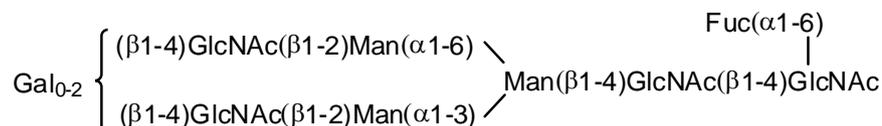
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV YSNGDTYLHW YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHVP
WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYGMSWVRQA PGKGLELVAS
INSNGGSTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD
YWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT
VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT KTYTCNVDPK
PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE
VTCVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV
LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM
TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLLSLSLG

H鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 L437 : 部分的アミド化 ; H鎖 N289 : 糖鎖結合
L鎖 C219 – H鎖 C126, H鎖 C218 – H鎖 C218, H鎖 C221 – H鎖 C221 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₃₄₈H₉₇₉₆N₁₆₈₈O₂₀₁₀S₄₄ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₁₂H₃₂₆₀N₅₆₀O₆₆₄S₁₆

L鎖 C₁₀₆₂H₁₆₄₂N₂₈₄O₃₄₁S₆

クレネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトアミロイドベータペプチド抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 定常部からなり、H 鎖の 220 番目のアミノ酸残基は Pro に置換され、C 末端の Lys は除去されている。クレネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。クレネズマブは、438 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 146,000) である。

Crenezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human amyloid beta peptide antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions, whose amino acid residue at position 220 is substituted by Pro, and C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Crenezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Crenezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 438 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号 29-4-B14

JAN (日本名) : ネモリズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Nemolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

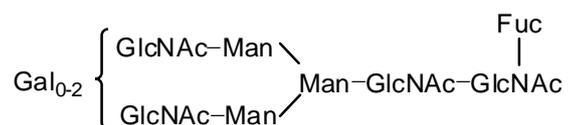
L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASEDIY SFVAWYQQKP GKAPKLLIYN
AQTEAQGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSSLQP EDFATYYCQH HYDSPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYIMNWVRQA PGQGLEWMGL
INPYNGGTDY NPQFQDRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG
YDDGPYTLET WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSP

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N297 : 糖鎖結合

L鎖 C214 - H鎖 C224, H鎖 C227 - H鎖 C227, H鎖 C230 - H鎖 C230 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₃₈₄H₉₈₁₄N₁₆₇₈O₂₀₃₄S₄₈ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₆₃H₃₃₂₈N₅₆₆O₆₇₉S₁₈

L鎖 C₁₀₂₉H₁₅₈₃N₂₇₃O₃₃₈S₆

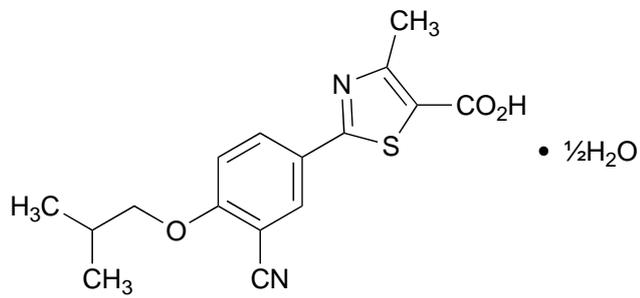
ネモリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の 134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 と 418 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln と Glu に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。ネモリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ネモリズマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147,000) である。

Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position 134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 and 418 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 29-5-B4

JAN（日本名）：フェブキシostat水和物

JAN（英名）：Febuxostat Hydrate



C₁₆H₁₆N₂O₃S • 1/2H₂O

2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 ヘミ水和物

2-[3-Cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid hemihydrate

登録番号 29-5-B5

JAN (日本名) : アニフロルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Anifrolumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

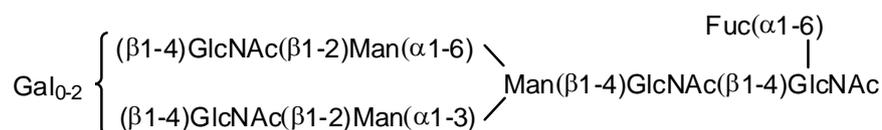
L鎖 EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

H鎖 EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI
IYPGDSDIRY SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD
IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APEFEGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDL
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

H鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N297 : 糖鎖結合 ; H鎖 K447 : 部分的プロセシング

L鎖 C 215 – H鎖 C220, H鎖 C226 – H鎖 C226, H鎖 C229 – H鎖 C229 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₄H₉₉₆₄N₁₇₁₂O₂₀₁₈S₄₄ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₄H₃₃₉₂N₅₇₆O₆₇₃S₁₇

L鎖 C₁₀₂₈H₁₆₀₆N₂₈₀O₃₃₆S₅

アニフロルマブは、I型インターフェロン受容体1（インターフェロン アルファ、ベータ及びオメガ受容体1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、H鎖234、235と331番目のアミノ酸残基はそれぞれ Phe、Glu と Ser に置換されている。アニフロルマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。アニフロルマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

Anifrolumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against type I interferon receptor 1 (interferon alpha, beta and omega receptor 1), whose amino acid residues at position 234, 235 and 331 are substituted by Phe, Glu and Ser, respectively, in the H-chain. Anifrolumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Anifrolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号 29-5-B8

JAN (日本名) : ブロルシズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Brolocizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY
LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA
NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL
RLSCTASGFS LTDYYMTWV RQAPGKLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF
TISRDN SKNT LYLQMN SLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGT LVTV
SS
```

C₁₁₆₄H₁₇₆₈N₃₁₀O₃₇₂S₈

ブロルシズマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体 (scFv) であり、2-111 番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域、133-252 番目はヒト化抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域からなる。ブロルシズマブは、252 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Brolocizumab is a recombinant single-chain antibody (scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from humanized anti-human vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody at positions 2-111, and an H-chain derived from humanized anti-human VEGF monoclonal antibody at positions 133-252. Brolocizumab is a protein consisting of 252 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

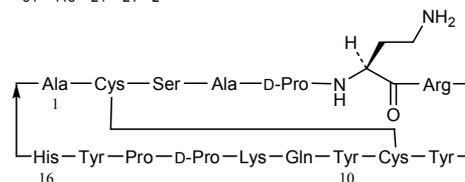
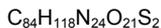
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).



bovhyaluronidasum azoximerum #

bovhyaluronidase azoximer

hyaluronidase-2 bovine (hyaluronoglucosaminidase-2, Hyal-2, EC 3.2.1.35) *Bos taurus* precursor protein linked to poly[[1-(carboxymethyl)piperazin-1-ium-1,4-diyl bromide]ethylene-co-[(piperazine-1,4-diyl 1-oxide)ethylene]] by an amido covalent bond

bovhyaluronidase azoximère

précurseur de la hyaluronidase-2 bovine (hyaluronoglucosaminidase-2, Hyal-2, EC 3.2.1.35) *Bos taurus* lié au poly{[bromure de 1-(carboxyméthyl)pipérazin-1-ium-1,4-diyl]éthylène-co-[(1-oxycide de pipérazin-1,4-diyl)éthylène]} par une liaison covalente amide

bovhyaluronidasa azoxímero

precursor de la hialuronidasa-2 bovina (hialuronoglucosaminidasa-2, Hyal-2, EC 3.2.1.35) *Bos taurus* unido al poli{[bromuro de 1-(carboximetil)piperazin-1-io-1,4-diil]etileno-co-[(1-óxido de piperazin-1,4-diil)etileno]} por un enlace covalente amida

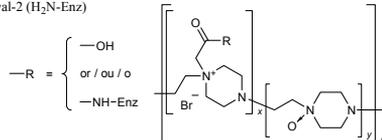
Hyal-2 *Bos taurus* seq. (H₂N-Enz) / Hyal-2 *Bos taurus* seq. (H₂N-Enz) / Hyal-2 *Bos taurus* seq. (H₂N-Enz)

MWTGLGPAVT LALVLVVAVA TELKPTAPPI FTGRPFVAVV DVPTQDCGPR 50
 HKMPLDPKDM KAFDVQASPN EGFVNQNTI FYRDLGMYP HFNSVGRSVH 100
 GGVYPQNGSLW VHLEMLKGVH EHYIRTQEP AGLAVLDWEDW RPVWVRNWQD 150
 KDVYRRLSRH LVAIRHPDWP PERVAKEAQY EFEFAARQFM LETLRFVKAF 200
 RPRHLWGFYL FPDCCYNDYV QNWETYTGRC PDVEVSRNDQ LAWLWAESTA 250
 LFPVYLEET LASSTHGRNF VSFVQAEALR VADVHHANHA LPVYVTFRPT 300
 YSRGLTGLSE MDLISTIGES AALGAAGVIL WGDAGFTTSN ETCRRLKDYL 350
 TRSLVPYVVN VSWAAQYCSW AQCHGHGRCV RRDPAHTFL HLSASSFRLV 400
 PSHAPDEPRL RPEGELSWAD RNHLQMHFRC QCYLWGWGEQ CQWDRRRAAG 450
 GASGAWAGSH LTGLLAVAVL AET 473

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 47-343 214-230 368-379 373-430 432-441

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
 Asn-77 Asn-106 Asn-340 Asn-360

Carrier & Hyal-2 (H₂N-Enz) / Transporteur & Hyal-2 (H₂N-Enz) / Transportador & Hyal-2 (H₂N-Enz)



brolocizumabum #

brolocizumab

immunoglobulin scFv, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF)], humanized monoclonal antibody single chain; scFv (1-252) [methionyl (1) -humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.60%)-IGKJ2*01 E125>T (108), I126>V (109), K127>L (110) [6.3.12] (2-111) -21-mer (glycyl-tetrakis(tetraglycyl-seryl)) linker (112-132) -humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (80.40%)- (IGHD)-IGHJ1*01 [9.7.13] (133-252)

brolocizumab immunoglobuline scFv, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (facteur de croissance A de l'endothélium vasculaire, VEGF-A, VEGF)], anticorps monoclonal humanisé à chaîne unique;
scFv (1-252) [méthionyl (1) -V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.60%)- IGKJ2*01 E125>T (108), I126>V (109), K127>L (110) [6.3.12] (2-111) -21-mer (glycyl-tétrakis(tétraglycyl-séryl)) linker (112-132) -VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (80.40%)-(IGHD)-IGHJ1*01 [9.7.13] (133-252)

brolocizumab inmunoglobulina scFv, anti-[VEGFA de *Homo sapiens* (factor de crecimiento A del endotelio vascular, VEGF-A, VEGF)], anticuerpo monoclonal humanizado monocatenario;
scFv (1-252) [metionil (1) -V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-5*01 (87.60%)- IGKJ2*01E125>T (108), I126>V (109), K127>L (110) [6.3.12] (2-111) -21-mer (glicil-tetrakis(tetráglicil-seril)) conector (112-132) -VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-66*01 (80.40%)-(IGHD)-IGHJ1*01 [9.7.13] (133-252)

```
MEIVMTQSPF TLSASVGRV IITCASEII HSWLAWYQK FGKAPKLLIY 50
LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA 100
NFGQGTKLTV LGGGGSGGGG GSGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL 150
RLSCTASGFS LTYDYYMTWV RQAPGKLEW VGFIDPDDP YYATWAKGRF 200
TISRDNKNT LYLQMNLSRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGLVTV 250
SS 252
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-chain C23 C104 24-89 154-228

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
None

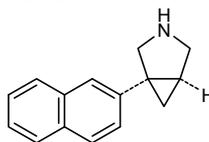
centanafadinum

centanafadine (1*R*,5*S*)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

centanafadine (1*R*,5*S*)-1-(naphthalén-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

centanafadina (1*R*,5*S*)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

C₁₅H₁₅N



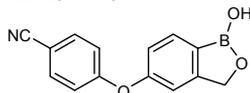
crisaborolum

crisaborole 4-[(1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-5-yl)oxy]benzonitrile

crisaborole 4-[(1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-5-yl)oxy]benzonitrile

crisaborol 4-[(1-hidroxi-1,3-dihidro-2,1-benzoxaborol-5-il)oxil]benzonitrilo

C₁₄H₁₀BNO₃



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ブロールシズマブ（遺伝子組換え）					
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF TISRDN SKNT LYLQMN SLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGT LVTV SS					
効能・効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性					
用法・用量	ブロールシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、12 週ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8 週以上あけること。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ブロールシズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL [1 キット（0.165 mL）中の含有量：ブロールシズマブ（遺伝子組換え）19.8 mg]					
毒性	単回投与毒性試験（本薬の臨床投与経路は硝子体内投与であるため、全身曝露を評価する単試験は実施していない）					
	概略の致死量(mg/kg)		硝子体内			
	ウサギ	雄	>6 mg/眼（全身毒性所見なし）			
		雌	>6 mg/眼（全身毒性所見なし）			
	カニクイザル	雄	>6 mg/眼（全身毒性所見なし）			
		雌	>6 mg/眼（全身毒性所見なし）			
	反復投与毒性試験					
	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	3 週間隔 3 回	硝子体内	0, 0.5, 1, 3 及び 6 mg/眼	6 mg/眼	死亡：なし。一般状態観察、 体重測定、眼科学的検査、臨床検査及び病理検査：毒性所見なし
		4 週間隔 6 回		硝子体内		0, 1, 3 及び 6 mg/眼
副作用	第 III 相臨床試験 被検眼の副作用発現率 169/730=23.2% 眼以外の副作用発現率 9/730=1.2% 副作用の種類 例数 副作用の種類 例数 結膜出血 39 高血圧 2 眼痛 24 頭痛 2					

	硝子体浮遊物	21
	眼圧上昇	17
	眼刺激	11
会 社	ノバルティスファーマ株式会社 製剤：輸入	

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次.....	2
1 第3部.....	3
2 第4部.....	12
3 第5部.....	16

1 第3部

添付資料 番号	表 題	著者	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬					
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	Drug Substance Nomenclature	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Drug substance Structure	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	Drug substance General properties	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-1	Drug substance Control of materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	Certificate of analysis for MCB C-094601 (release) - revision 01	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	Certificate of analysis for WCB C-100801 (release) - revision 02	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	Certificate of analysis for WCB C-100801 (retest) - revision 01	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1	Drug substance Process validation	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2	Process validation - Qualification of scale-down model of upstream process	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3	Process validation - Qualification of scale-down model of downstream process	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1	Manufacturing process development	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	Drug substance process characterization	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-3	Process characterization summary	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-4	Control strategy	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-5	Control strategy	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-6	Comparability study results of brolocizumab manufacturing process C to F	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-7	Comparability Report: Process F to Process G	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表 題	著者	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3.1-2	Elucidation of Structure and other Characteristics	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2-1	Drug substance Impurities	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2-2	Characterization of product related variants/impurities	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1-1	Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-2	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-3	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Validation Report: Appearance of the solution by ratio turbidimetry	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Validation Report: ██████████ and purity by ██████████ Chromatography ██████████	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Validation Report: Identity by Peptide Mapping	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	Validation Report: Purity by ██████████ Chromatography ██████████	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Method Validation Report: ██████████ and Purity by ██████████ ██████████	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	Method validation report: Determination of ██████████	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	Validation Report: Bacterial Endotoxins Test (BET)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	Validation Report: Microbial Enumeration Test (MET)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	Validation report: Activity ██████████	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	Validation Report: Assay of protein by UV absorption	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-12	Validation Report: Assay of ██████████	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Drug substance Batch analysis	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5-1	Drug Substance Reference standard	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	Drug substance Reference standard - Addendum	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	Drug Substance Container closure system	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表 題	著者	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.1-3	Validation report: Bacterial endotoxins test, BET	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-4	Method suitability report: Microbial enumeration	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-5	Method suitability report - Microbial enumeration tests	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-6	Validation report: Bacterial endotoxins test, BET	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-7	Method suitability report - Microbial enumeration tests	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-8	Validation report: Bacterial endotoxins test, BET	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel excipients	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1-1	Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Validation Report: Appearance of the solution by ratio turbidimetry	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Validation Report: Volume in container [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Validation Report: [REDACTED] and purity by [REDACTED] Chromatography [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Method Validation Report: [REDACTED] and Purity by [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	Validation Report: Purity by [REDACTED] Chromatography [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	Validation report: Bacterial Endotoxins Test, BET	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	Validation report: Sterility	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	Validation report: Activity [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	Validation Report: Activity/[REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	Validation Report: Assay of protein by UV absorption	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-12	Validation Report: Assay of [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-13	Validation report for method [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-14	Validation report: [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-15	Validation Report for [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表 題	著者	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	Validation protocol (Summary)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1-1	Control of Compendial Excipients	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	Validation of the bioburden test for Sucrose raw material	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	Validation of the kinetic-chromogenic endotoxin test for Sucrose raw material	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-4	Validation of the bioburden test for Trisodium Citrate Dihydrate raw material	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-5	Validation of the kinetic-chromogenic endotoxin test for Trisodium Citrate Dihydrate raw material	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-6	Validation of the bioburden test for Polysorbate 80 Raw Material	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-7	Validation of the kinetic-chromogenic endotoxin test for Polysorbate 80 raw material	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel excipients	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1-1	Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-3	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	Validation Report: Appearance of the solution by ratio turbidimetry	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	Validation Report: [REDACTED] and purity by [REDACTED] Chromatography [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	Validation report: Purity by [REDACTED] Chromatography [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	Method Validation Report: [REDACTED] and Purity by [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	Validation report: Purity by [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	Validation Report: Purity by [REDACTED] Chromatography [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	Validation report: Purity by [REDACTED] Chromatography [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	Method Validation Report: Bacterial Endotoxins Test, BET	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表 題	著者	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3-10	Method Validation Report: Sterility	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	Validation report: Activity [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-12	Validation Report: Activity [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-13	Validation Report: Assay of protein by UV absorption	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-14	Validation report: Assay of protein by UV absorption [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-15	Validation Report: Assay of [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-16	Validation report: Assay of [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-17	Validation Report: [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-18	Method validation [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-19	RTH-258 [REDACTED] validation summary	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-20	Validation Report Summary: Determination of [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	Development Stability Report - Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6-3	Development Stability Report - Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	Container Closure System	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusions	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	Registration Stability Report - Summary and Conclusions	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-3	Stability Commitment Report: Summary and Conclusion	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-4	Registration Stability Report - Summary and Conclusions	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	Stability Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Registration Stability Report - Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表 題	著者	報 種 類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-3	Stability Commitment Report: Data Tables	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	Registration Stability Report - Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.A その他					
3.2.A.1-1	Facilities and equipment - [REDACTED]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-2	[REDACTED] [Appendix 1]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-3	[REDACTED] [Appendix 2]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-4	[REDACTED] [Appendix 3]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-5	[REDACTED] [Appendix 4]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-6	[REDACTED] [Appendix 5]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-7	[REDACTED] [Appendix 6]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-8	[REDACTED] [Appendix 7]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-9	[REDACTED] [Appendix 8]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-10	[REDACTED] [Appendix 9]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-11	Facilities and equipment	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-12	[REDACTED]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-13	[REDACTED]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-14	DS_storage_RTH258_LIVI	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-15	DP_storage_RTH258_LIVI	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-16	Facilities and equipment	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.1-17	[REDACTED]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-2	Adventitious Agents Safety Evaluation - Reports for cell banks	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-3	Adventitious agents test reports for brolocizumab master cell bank (C-094601): Appendix 1_English	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-4	Adventitious agents test reports for brolocizumab master cell bank (C-094601): Appendix 1_German	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-5	Adventitious agents test reports for brolocizumab master cell bank (C-094601): Appendix 2_English	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-6	Adventitious agents test reports for brolocizumab master cell bank (C-094601): Appendix 2_German	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-7	Adventitious agents test reports for brolocizumab master cell bank (C-094601): Appendix 3_English	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-8	Adventitious agents test reports for brolocizumab master cell bank (C-094601): Appendix 3_German	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-9	Adventitious agents test reports for brolocizumab working cell bank (C-100801): Appendix 4_English	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-10	Adventitious agents test reports for brolocizumab working cell bank (C-100801): Appendix 4_German	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-11	Adventitious agents test reports for brolocizumab working cell bank (C-100801): Appendix 5_English	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-12	Adventitious agents test reports for brolocizumab working cell bank (C-100801): Appendix 5_German	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-13	Adventitious agents test reports for brolocizumab working cell bank (C-100801): Appendix 6_English	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著者	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.A.2-14	Adventitious agents test reports for brolocizumab working cell bank (C-100801): Appendix 6_German	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-15	Adventitious Agents Safety Evaluation	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.2-16	Adventitious Agents Safety Evaluation	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.3	Excipients	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.R 各極の要求資料					
3.2.R.1	該当資料無し	—	—	—	—
3.3 参考文献					
	該当資料無し	—	—	—	—

2 第4部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施 場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価 /参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Binding stoichiometry of RTH258 in complex with huVEGF	ノバルティス	2018年9月13日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Affinity and potency of ESBS1008 Revised report	ESBA Tech	2018年9月19日	スイス	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Affinity and Potency Comparison of Brolucizumab with other VEGF antagonists	ノバルティス	2018年9月27日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Isoform selectivity of ESBA 1008	ESBATech	2010年10月20日	スイス	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Species cross-reactivity of ESBA 1008	ESBATech	2010年10月20日	スイス	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	Preclinical in vitro and in vivo efficacy pharmacology of AL-86810, a single-chain anti-VEGF-A antibody fragment	アルコン	2011年1月25日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	Specificity of Brolucizumab	ESBATech	2019年10月17日	スイス	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	EpiScreen™ Immunogenicity Analysis of Single Chain Antibody Fragments	Antitope Ltd.	2008年8月26日	英国	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	Immunogenicity analysis of ESBA1008-DHP	ESBATech	2011年1月3日	スイス	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation of an ELISA Method for the Determination of AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkey Serum at PPD	PPD	2011年3月25日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	Validation of an ELISA Method for the Determination of Anti-Drug Antibodies for AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkey Serum at PPD	PPD	2011年3月25日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	Validation of an ELISA Method for the Determination of AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkey Vitreous Humor at PPD	PPD	2011年3月25日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	Validation of an ELISA Method for the Determination of Anti-Drug Antibodies for AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkey Vitreous Humor at PPD	PPD	2011年3月25日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-5	Qualification of an ELISA Method for the Determination of AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkey Aqueous Humor, Neuroretina and RPE-Choroid at PPD	PPD	2011年4月8日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of AL-86810 (ESBA1008) Following Intravenous Administration of AL-86810 to Non-Human Primates	Alcon Research Ltd.	2011年3月31日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施 場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.3-1	Systemic Pharmacokinetics and Ocular Tissue Distribution of anti-VEGF scFv 1008 Following a Single Intravitreal Injection to New Zealand White Rabbits	Covance Laboratories Inc.	2010年12月22日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	Ocular Pharmacokinetics of AL-86810 Following Single Intravitreal Injection of AL-86810 in Cynomolgus Monkeys – Pilot Study	PPD	2011年4月6日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	Ocular Pharmacokinetics of AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkeys Following Intravitreal Injection – Dose, Dose Volume and Formulation Effects	Alcon Research Ltd.	2014年9月16日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.2.4	代謝						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5	排泄						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	AL-86810 (ESBA1008, ██████████): An Acute Intravitreal Screening Evaluation in New Zealand White Rabbits	アルコン	2013年11月6日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	Exploratory Intravitreal Injection Study in Naive Monkeys with a Large-Scale Batch of ESBA1008 (AL-86810) With Increasing Doses of Endotoxin	アルコン	2010年6月1日～ 2011年4月6日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Exploratory Dose Range Finding Intravitreal Injection Study in Naive Monkeys with ESBA1008 (AL-86810)	アルコン	2010年3月24日～ 2011年4月5日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	Exploratory Ocular Toxicity Evaluation of Repeat Intermittent Intravitreal Injections (Q6Wx2) with Various Batches of AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkeys	アルコン	2010年10月15日～ 2011年4月6日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	Ocular Toxicity Evaluation of Repeat Intermittent Intravitreal Injections (Q3Wx3) of AL-86810 (ESBA1008) in Cynomolgus Monkeys with a 3-week Post Dose Observation Period	アルコン	2010年9月16日～ 2011年4月11日	米国	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	AL-86810 (ESBA1008): A Six-Month Intermittent Dose (Q4Wx6) Intravitreal Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 3-Month Interim Evaluation	アルコン	2012年9月26日～ 2013年9月13日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	AL-86810 (ESBA1008, ██████████): A Three-Month Intermittent Dose (Q4Wx3) Intravitreal Toxicity Study with a Four Week Observation Period in Cynomolgus Monkeys	アルコン	2014年4月28日～ 2014年10月31日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4	がん原性試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施 場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3-1	Enhanced Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study with RTH258 following Intravitreal Administration in Cynomolgus Monkeys with a 12-Week Post Partum Period	ノバルティス	2019年2月14日～ 2019年8月14日	米国	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6	局所刺激性試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7	その他の毒性試験						
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献 (評価／参考の別:参考資料)		
4.3-1	Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355:1432-44.	海外
4.3-2	Creasy DM (1997) Evaluation of testicular toxicity in safety evaluation studies: the appropriate use of spermatogenic staging. Toxicol Pathol; 25(2):119-31.	海外
4.3-3	Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, et al. (1995) Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. Nature; 376(6535):66-70.	海外
4.3-4	Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, et al (1999) VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. Development; 126(6):1149-59.	海外
4.3-5	Girach A and Pakola S (2012) Vitreomacular interface diseases: pathophysiology, diagnosis and future treatment options. Expert Rev Ophthalmol; 7(4):311-23.	海外
4.3-6	Hutton-Smith LA, Gaffney EA, Byrne HM, et al. (2017) Ocular pharmacokinetics of therapeutic antibodies given by intravitreal injection: estimation of retinal permeabilities using a 3-compartment semi-mechanistic model. Mol Pharm; 14(8):2690-6.	海外
4.3-7	Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al. (2007) Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology; 114:1868-75.	海外
4.3-8	Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, et al. (2018) Molecular Pharmacology of VEGF-A Isoforms: Binding and Signaling at VEGFR2. Int J Mol Sci.; 19:1-27.	海外
4.3-9	Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355:1419-31.	海外
4.3-10	Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, et al. (2014) Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration: an overview. Expert Opin Drug Saf; 13(6):785-802.	海外
4.3-11	Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. (1995) Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. Nature; 376(6535):62-6.	海外
4.3-12	Stewart MW (2018) Extended duration vascular endothelial growth factor inhibition in the eye: failures, successes, and future possibilities. Pharmaceutics; 10:1-12.	海外
4.3-13	Struble C, Howard S, Relph J (2014) Comparison of ocular tissue weights (volumes) and tissue collection techniques in commonly used preclinical animal species. Oct 1-4 2014, Nice, France. European Association for Vision and Eye Research annual meeting[abstract]. Acta Ophthalmologica; 92:s253.	海外
4.3-14	Szabó E, Phillips DJ, Droste M, et al. (2018) Antitumor activity of DLX1008, an anti-VEGF antibody fragment with low picomolar affinity, in human glioma models. J Pharmacol Exp Ther; 365:422-9.	海外

3 第5部

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タの提出
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	評価	—
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Validation of an ELISA Method for the Determination of ESBA1008 (AL-86810) in Human Serum at PPD	PPD	2016年4月17日	米国	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-2	Validation of an ELISA Method for the Determination of Anti-ESBA1008 Antibodies in Human Serum at PPD	PPD	2016年4月17日	米国	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-3	Method Validation for the Quantitation of RTH258 in Human Serum via HPLC with MS/MS Detection at PPD	PPD	2018年6月6日	米国	海外	社内資料	評価	—
	Method Validation Report Addendum 1 Quantitation of RTH258 in Human Serum via HPLC with MS/MS Detection	PPD	2018年10月31日	米国	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-4	Method Validations for the Detection of Anti-RTH258 Antibodies in Human Serum Using a Bridging Ligand Binding Electrochemiluminescence (ECL) Assay and Detection of Neutralizing Antibodies to RTH258 in Human Serum Using a Competitive Ligand Binding Electrochemiluminescent (ECL) Assay	Intertek Pharmaceutical Service	2018年7月3日	米国	海外	社内資料	評価	—
	Method validation report addendum 1 Long term stability for the qualitative determination of anti-RTH258 antibodies in human serum using a bridging ligand binding electrochemiluminescence (ECL) assay	Intertek Pharmaceutical Service	2018年11月14日	米国	海外	社内資料	評価	—
	Method validation report addendum 1 amendment 1 Validation of a competitive ligand binding electrochemiluminescent assay (ECL) for the detection of neutralizing antibodies to RTH258 in human serum	Intertek Pharmaceutical Service	2018年11月7日	米国	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タの提出
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書								
5.3.3.3-1	A Randomized, Double Masked, Three Dose Safety and Pharmacokinetic Study of RTH258 Following Intravitreal (IVT) Injection in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration	Alcon Research, Ltd.	2015年8月24日~ 2016年9月6日	日本, アメリカ, 計7施設	国内/海外	社内資料	評価	—
	Addendum to Clinical Study Report RTH258-E003 Additional pharmacokinetic analyses	ノバルティス	2019年1月8日	—	海外	社内資料	評価	—
	Errata list	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	A two-year, randomized, double-masked, multicenter, three-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration	ノバルティス	2014年12月8日 ~ 2018年3月28日	アルゼンチン, オース トラリア, コロンビ ア, メキシコ, パナ マ, カナダ, イスラエ ル, 米国, プエルトリ コ, ニュージーラン ド, 日本, 計212施設	国際共同	社内資料	評価	—
	Errata list	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.1-2	A two-year, randomized, double-masked, multicenter, two-arm study comparing the efficacy and safety of RTH258 6 mg versus aflibercept in subjects with neovascular age-related macular degeneration	ノバルティス	2015年7月28日 ~ 2018年3月7日	オーストリア, ベルギ ー, クロアチア, チェ コ共和国, デンマー	海外	社内資料	評価	—

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タの提出
				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, 韓国, ラトビア, リトアニア, オランダ, ノルウェー, ポーランド, ポルトガル, ロシア, シンガポール, スロバキア, スペイン, スイス, 台湾, トルコ, 英国, ベトナム, 計 147 施設				
	Errata list	—	—	—	—	—	—	—
	Errata list 2	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.1-3	A Prospective, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Two-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of ESBA1008 versus EYLEA® in Subjects with Exudative Age Related Macular Degeneration	アルコン	2013年3月11日 ～ 2014年8月18日	米国, 計 46 施設	海外	社内資料	評価	—
5.3.5.1-4	Safety and Efficacy Study of ESBA1008 versus LUCENTIS® for the Treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration	アルコン	2010年10月3日 ～ 2013年3月13日	米国, ドイツ, オーストリア, イタリア, イスラエル, オーストラリア, オランダ, ポルトガル, デンマーク, フランス, 英国, スペイン, 計 51 施設	海外	社内資料	評価	—
	Addendum 1 to Clinical Study Report C-10-083 (RTH258A2101) Missing patient narrative and pharmacokinetic report	ノバルティス	2018年8月23日	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	A 24-week, double-masked, multicenter, two-arm extension study to collect safety and efficacy data on brolucizumab 6 mg drug product intended for commercialization in subjects with neovascular age-related macular degeneration who have completed the CRTH258A2301 study	ノバルティス	2018年1月15日 ～ 2018年9月5日	米国, 計 68 施設	海外	社内資料	評価	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	—	—	海外	社内資料	参考	—
	Errata list	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1 - Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	—	—	国内	社内資料	参考	—

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考	電子デー タの提出
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-1	A Prospective, Two-Staged, Single-Masked Study to Evaluate the Effect of ESBA1008 Applied by Microvolume Injection or Infusion in Subjects with Exudative Age-Related Macular Degeneration	アルコン	2014年7月20日 ～ 2015年1月23日	米国, オーストラリア, ドミニカ共和国, 計12施設	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-2	A single-arm, open-label, multicenter, phase IIIb study to collect safety and electrocardiogram data on brolucizumab 6 mg intravitreal treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration	ノバルティス	2019年6月7日～ 2019年7月9日	米国, 計3施設	海外	社内資料	参考	—
	Errata list	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	2019年3月11日	—	国内	社内報告書	評価	—
5.3.7-2	副作用一覧表							—
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表							—
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表							—

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内/海外)
5.4 参考文献 (評価/参考の別: 参考資料)		
5.4-1	Alkharsah KR (2018) VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. <i>Int J Mol Sci</i> ; 19(6). pii: E1642.	海外
5.4-2	Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. (1995) An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. <i>Surv Ophthalmol</i> ; 39(5):367-74.	海外
5.4-3	Brezski RJ and Jordan RE (2010) Cleavage of IgGs by proteases associated with invasive diseases: an evasion tactic against host immunity? <i>MAbs</i> ; 2(3):212-20.	海外
5.4-4	Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L (1984) Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. <i>Arch Ophthalmol</i> ; 102(11):1640-2.	海外
5.4-5	Freund KB, Mrejen S, Gallego-Pinazo R (2013) An update on the pharmacotherapy of neovascular age-related macular degeneration. <i>Expert Opin Pharmacother</i> ; 14(8):1017-28.	海外
5.4-6	Glund S, Gan G, Moschetti V, et al. (2018) The Renal Elimination Pathways of the Dabigatran Reversal Agent Idarucizumab and its Impact on Dabigatran Elimination. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> ; 24(5):724-33.	海外
5.4-7	Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> ; 119(12):2537-48.	海外
5.4-8	Holland MC, Wurthner JU, Morley PJ, et al. (2013) Autoantibodies to variable heavy (VH) chain Ig sequences in humans impact the safety and clinical pharmacology of a VH domain antibody antagonist of TNF- α receptor 1. <i>J Clin Immunol</i> ; 33(7):1192-203.	海外
5.4-9	Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M (2014) Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. <i>J Clin Invest</i> ; 124(4):1430-8.	海外
5.4-10	Kawasaki R, Wang JJ, Ji GJ, et al. (2008) Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in an adult Japanese population: the Funagata study. <i>Ophthalmology</i> ; 115(8):1376-81.	海外
5.4-11	Kim HS, Kim I, Zheng L, et al. (2016) Evading pre-existing anti-hinge antibody binding by hinge engineering. <i>MAbs</i> ; 8(8):1536-47.	海外
5.4-12	Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, et al. (2016) METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. <i>Retina</i> ; 36(8):1418-31.	海外
5.4-13	Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. (2001) Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. <i>Arch Ophthalmol</i> ; 119(7):1050-8.	海外
5.4-14	Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, et al. (2019) Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. <i>Jpn J Ophthalmol</i> ; 63(1):26-33.	海外
5.4-15	Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, et al. (2001) Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. <i>Br J Ophthalmol</i> ; 85(10):1153-7.	海外
5.4-16	Papadopoulos KP, Isaacs R, Bilic S, et al. (2015) Unexpected hepatotoxicity in a phase I study of TAS266, a novel tetravalent agonistic Nanobody® targeting the DR5 receptor. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> ; 75(5):887-95.	海外
5.4-17	Rispens T, de Vrieze H, de Groot E, et al. (2012) Antibodies to constant domains of therapeutic monoclonal antibodies: anti-hinge antibodies in immunogenicity testing. <i>J Immunol Methods</i> ; 375(1-2):93-9.	海外
5.4-18	Shah AR and Del Priore LV (2007) Progressive visual loss in subfoveal exudation in age-related macular degeneration: a meta-analysis using Lineweaver-Burke plots. <i>Am J Ophthalmol</i> ; 143(1):83-9.	海外
5.4-19	Shah AR and Del Priore LV (2009) Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> ; 116(10):1901-7.	海外
5.4-20	Spilisbury K, Garrett KL, Shen WY, et al. (2000) Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. <i>Am J Pathol</i> ; 157(1):135-44.	海外
5.4-21	Wong WL, Su X, Li X, et al. (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Glob Health</i> ; 2(2):e106-16.	海外
5.4-22	Yang J, Shord S, Zhao H, et al. (2013) Are hepatic impairment studies necessary for therapeutic proteins? <i>Clin Ther</i> ; 35(9):1444-51.	海外
5.4-23	尾花明 (2016) 【加齢黄斑変性アップデート】 危険因子と前駆病変 食生活、喫煙. <i>眼科</i> ; 58(13):1531-6.	国内
5.4-24	高橋寛二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 他 (2008) 加齢黄斑変性の分類と診断基準. <i>日眼会誌</i> ; 112(12):1076-84.	国内
5.4-25	高橋寛二, 小椋祐一郎, 石橋達朗, 他 (2012) 加齢黄斑変性の治療指針. <i>日眼会誌</i> ; 116(12):1150-5.	国内