

# バビースモ硝子体内注射液120mg/mL に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
---------------------------	---

## 図一覧

図 1.5-1 開発の経緯図 .....	3
----------------------	---

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ファリシマブ（遺伝子組換え）（以降、ファリシマブ）は、F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以降、Roche 社）で創製された、血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A）及びアンジオポエチン-2（angiopoietin-2, Ang-2）に選択的に結合する新規ヒト化二重特異性免疫グロブリン G（IgG）1抗体である。ファリシマブ製剤（以降、本剤）は、海外では Roche 社により、日本においては中外製薬株式会社により、開発が進められている。

新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration, nAMD, 別名滲出型加齢黄斑変性, wAMD）患者を対象とし、アフリベルセプトを対照とした2つの第 III 相二重遮蔽ランダム化試験（GR40306試験 [TENAYA 試験] 及び GR40844試験 [LUCERNE 試験]）において、本剤の有効性及び安全性が確認された。また、糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema, DME）患者を対象とし、アフリベルセプトを対照とした2つの第 III 相二重遮蔽ランダム化試験（GR40349試験 [YOSEMITE 試験] 及び GR40398試験 [RHINE 試験]）において、本剤の有効性及び安全性が確認された。

更に、GR40306試験及び GR40349試験の日本部分集団において、本剤の有効性及び安全性が確認された。日本人の nAMD 患者及び DME 患者を対象とした第 I 相非遮蔽用量漸増反復投与試験（JP39844試験）において、日本人における本剤の安全性が評価された。

これらの結果を基に、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については2.5項に、また非臨床試験の概括評価については2.4項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

試験項目		国内	海外	試験内容	
品質	製剤		○	製造、品質試験	
	品質		○	製造、品質試験	
	安定性	原薬		○	長期保存試験
		製剤		○	長期保存試験
非臨床	薬理		○	効力を裏付ける試験	
	薬物動態		○	分析法及びバリデーション	
				○	吸収、分布、代謝、排泄に関する試験
	毒性		○	反復投与毒性	
			○	生殖発生毒性	
		○	その他の毒性		
臨床	第I相		○	nAMD患者 (BP28936)	
		○		nAMD/DME患者 (JP39844)	
	第II相		○	nAMD患者 (BP29647)	
			○	nAMD患者 (CR39521)	
			○	DME患者 (BP30099)	
	第III相		○	nAMD患者 (GR40306)	
			○	nAMD患者 (GR40844)	
		○	○	DME患者 (GR40349)	
	○	DME患者 (GR40398)			

図中の算用数字は当該試験の開始月又は終了月を示す。

## 目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.6.1	外国における承認申請状況.....	2
1.6.2	企業中核データシート（Core Data Sheet）.....	3

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における承認申請状況

ファリシマブは米国においては新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性，糖尿病黄斑浮腫及び糖尿病網膜症，欧州においては新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫を適応とした承認申請を行っている。

本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）を1.6.2に添付する。

CORE DATA SHEET [REDACTED]

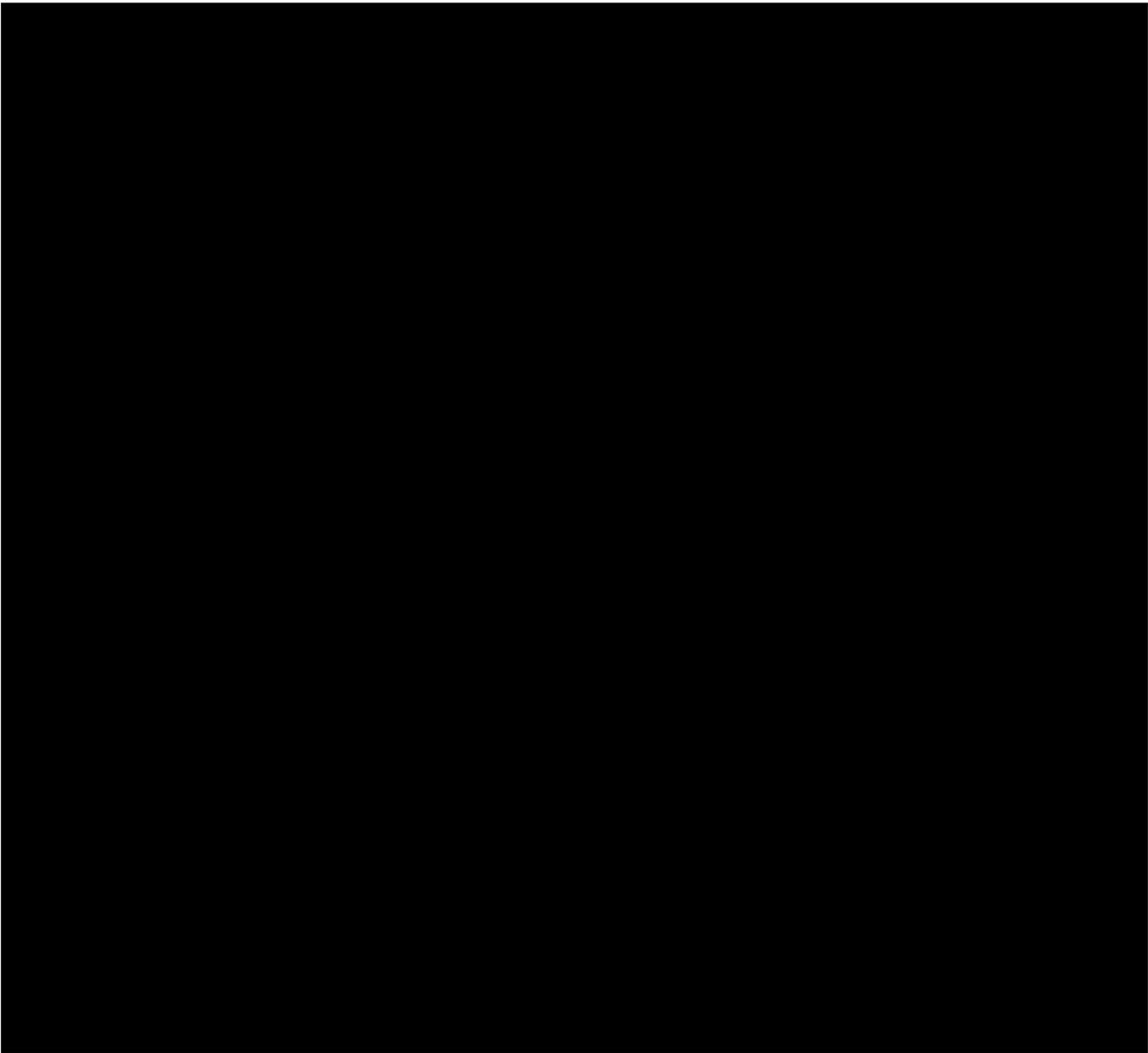
---

[REDACTED] 20 [REDACTED]

**VABYSMO**

Faricimab

Information as set forth in this label only applies to VABYSMO



## 目次

1.7 同種同効品一覧表.....	2
-------------------	---

## 表一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表 .....	2
------------------------	---

各製品の最新の添付文書を  
参照すること。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL	アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL アイリーア硝子体内注射用キ ット40 mg/mL	ベオビュ硝子体内注射用キッ ト120 mg/mL	ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL	ルセンティス硝子体内注射用 キット10 mg/mL
一般名	ファリシマブ（遺伝子組換 え）	アフリベルセプト（遺伝子組 換え）	プロルシズマブ（遺伝子組換 え）	ラニビズマブ（遺伝子組換 え）	ラニビズマブ（遺伝子組換 え）
会社名	中外製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	ノバルティスファーマ株式会 社	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
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 ○糖尿病黄斑浮腫	○中心窩下脈絡膜新生血管を 伴う加齢黄斑変性 ○網膜静脈閉塞症に伴う黄斑 浮腫 ○病的近視における脈絡膜新 生血管 ○糖尿病黄斑浮腫 ○血管新生緑内障	中心窩下脈絡膜新生血管を伴 う加齢黄斑変性	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 5. 未熟児網膜症	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. 糖尿病黄斑浮腫症
添付文書 改訂日	—	2020年3月改訂（注射液） 2020年3月作成（注射用キッ ト）	2020年7月改訂	2019年11月改訂	2019年11月改訂
備考		対照薬			

日本標準商品分類番号
871319

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存  
有効期間：2ヵ月

眼科用VEGF<sup>※</sup>阻害剤  
アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

承認番号	販売開始
22400AMX01389000	2012年11月

# アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射液 40mg/mL

EYLEA solution for IVT inj. 40mg/mL

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D5

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

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者[炎症が悪化するおそれがある。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射液40mg/mL
有効成分	1回の投与量(0.05mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え) <sup>※</sup> 2mg
	1バイアル(0.278mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え) <sup>※</sup> 11.12mg
添加剤	1バイアル中 リン酸二水素ナトリウム：0.307mg リン酸一水素ナトリウム：0.149mg 塩化ナトリウム：0.65mg 精製白糖：13.9mg ポリソルベート20：0.083mg

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射液40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

## 4. 効能又は効果

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫
- \*○ 血管新生緑内障

## 5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

\*5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

(網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫)

5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

\* (血管新生緑内障)

\*5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

## 6. 用法及び用量

(中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性)

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

(網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管)

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

(糖尿病黄斑浮腫)

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

\* (血管新生緑内障)

\*アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回、2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

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

(網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫)

7.2 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の可否について慎重に判断すること。

7.3 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

(病的近視における脈絡膜新生血管)

7.4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

7.5 疾患の活動性を示唆する所見(視力、形態学的所見等)が認められた場合には投与することが望ましい。

\* (血管新生緑内障)

\*7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。

\*7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見(前眼部新生血管による眼圧上昇等)が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

## 8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]
- 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
  - 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
  - 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
  - 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
  - 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- 〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、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〉
- 8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。
- \*〈血管新生緑内障〉
- \*8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者  
[8.4、11.1.1 参照]
- 9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者  
[11.1.2、15.1.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
- 妊娠可能な女性には、本剤投与中(最終投与後3ヵ月以上)、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。[9.5、16.1.2 参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験(3~60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1~1mg/kgを妊娠1日~器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。[2.4、9.4 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### \*11.1.1 眼障害

眼内炎(0.2%)、眼圧上昇(4.3%)、硝子体はく離(1.2%)、外傷性白内障(0.7%)、網膜出血(0.6%)、網膜色素上皮裂孔(0.4%)、硝子体出血(0.4%)、網膜はく離(0.06%)、網膜裂孔(0.09%)、網膜色素上皮はく離(0.03%)があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1 参照]

#### \*11.1.2 脳卒中(0.2%)

[9.1.2、15.1.1 参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
*眼 <sup>注)</sup> (前眼部)	結膜出血 (23.2%)	眼充血、 点状角膜 炎	白内障、角膜擦過傷、 角膜浮腫、角膜びらん、 角膜上皮欠損、角膜障害、 角膜炎、前房内細胞、 前房のフレア、結膜充血、 結膜刺激、結膜浮腫、 結膜炎、アレルギー性結 膜炎、後のう部混濁、 虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、 前房蓄膿、虹彩炎、前房 出血
眼 <sup>注)</sup> (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、黄斑斑孔、黄斑部癥 痕、網膜変性、網膜浮 腫、網膜下線維症、網膜 色素脱失、網膜色素上皮 症、網膜分離症、硝子体 炎
眼 <sup>注)</sup> (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

	5%以上	1~5%未満	1%未満
眼 <sup>注)</sup> (その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、眼部不快感	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注)[8.3 参照]

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

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

#### 13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

\* 15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2試験の併合解析(2年間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%(1824例中60例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2試験(76週間と100週間)の併合解析]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(317例中2例)であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1試験(52週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(158例中1例)であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1試験(48週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現

率は、本剤投与群全体で0.9%(116例中1例)であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[3試験(1年間)の併合解析]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で2.9%(730例中21例)であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験[2試験(13週間と5週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で1.5%(66例中1例)であった。[9.1.2、11.1.2 参照]

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

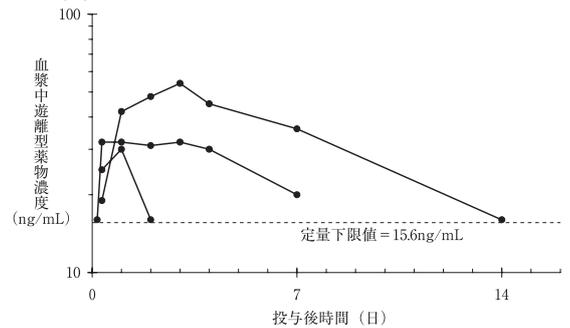
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回硝子体内投与

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



パラメータ	N/N>LLOQ <sup>*1</sup>	平均±標準偏差(範囲)
Cmax (ng/mL)	6/3	19.3±22.8 <sup>**2</sup> (0-54.0)
tmax (day)	3	1.43±1.46(0.253-3.07)
AUC(0-tlast) (ng·day/mL)	6/3	119±190 <sup>**2</sup> (0-474)
MRT(0-tlast) (day)	6/3	1.66±2.37 <sup>**2</sup> (0-5.75)

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

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

\* 16.1.2 反復硝子体内投与

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL(範囲：0-19.6ng/mL、N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=26/3)及び5.20±9.32ng/mL(範囲：0-35.0ng/mL、N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=143/36)であった<sup>2)</sup>。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった<sup>2)</sup>。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL(N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=164/2)、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値(15.6ng/mL)未満となったのは投与8週間後であった。[9.4 参照]

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈絡膜新生血管患者及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、また、国内第Ⅲ相試験において、血管新生緑内障を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した。

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

16.2 吸収

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

16.3 分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491µg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8µg/g及び36.2µg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115~132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった<sup>3)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

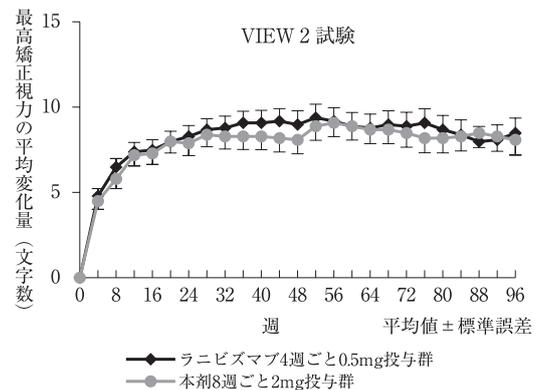
17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験)

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持<sup>\*</sup>されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%[日本人100%]、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%[日本人96.0%]であった(下表参照)。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%[-4.8~2.6%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された<sup>4)-6)</sup>。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数



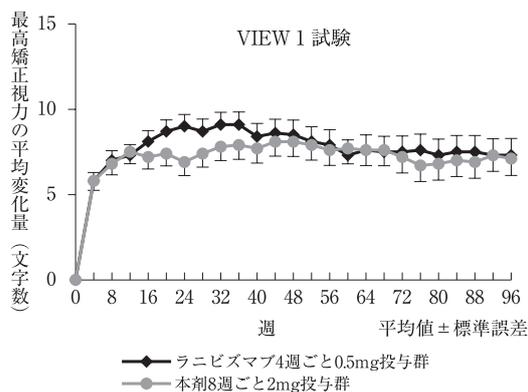
17.1.2 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験)

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持<sup>\*</sup>されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった(下表参照)。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7%[-4.5~3.1%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された<sup>4),7),8)</sup>。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数



### 17.1.3 国内外で実施された第Ⅲ相試験2試験の安全性併合解析(2年間)

本剤に割り付けられた1824例(8週ごと2mg投与：610例、4週ごと2mg投与：613例、4週ごと0.5mg投与：601例)中896例(49.1%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血480例(26.3%)、眼痛158例(8.7%)、眼圧上昇89例(4.9%)であった。

(網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫)

### 17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与※1を行い、一方、対照群は48週目まで4週ごとにSham注射※2し、その後はPRN投与※3を行った。

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

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

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

<再投与基準>

悪化した場合

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

改善した場合

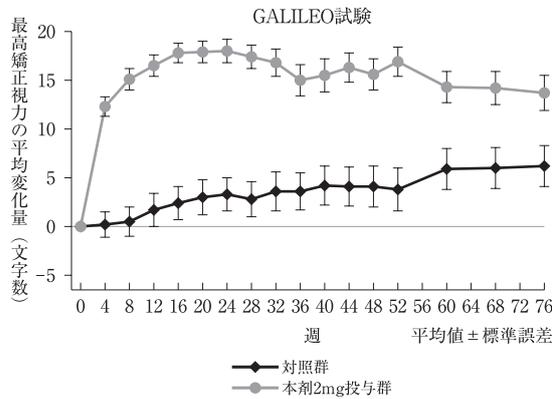
- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド(中心窩から直径1mmの範囲)に網膜浮腫が存在しない

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS解析)は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%(95%信頼区間：24.4～52.1%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された[p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定]。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%(95%信頼区間：3.93～80.04%)であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%(95%信頼区間：13.0～42.7%)であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%(95%信頼区間：-1.57～77.36%)であった(下表参照)<sup>9)</sup>。

		対照群	本剤2mg投与群
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合*(%) (FAS)	全集団	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団	4.1±2.1	6.0±0.0
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF、FAS)	全集団	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団	7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団	4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



本剤2mgを投与された146例(本剤群104例、対照群42例)中53例(36.3%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%)、眼圧上昇15例(10.3%)、眼痛14例(9.6%)、眼刺激8例(5.5%)であった。

### 17.1.5 海外第Ⅲ相試験(COPERNICUS試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与\*を行い、一方、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与\*を行った。

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

<再投与基準>

悪化した場合

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

改善した場合

・ 最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善  
主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS解析)は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%(95%信頼区間：33.0~56.6%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された(p<0.0001、CMH検定)。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%(95%信頼区間：11.8~40.1%)であった(下表参照)<sup>10)</sup>。

	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)

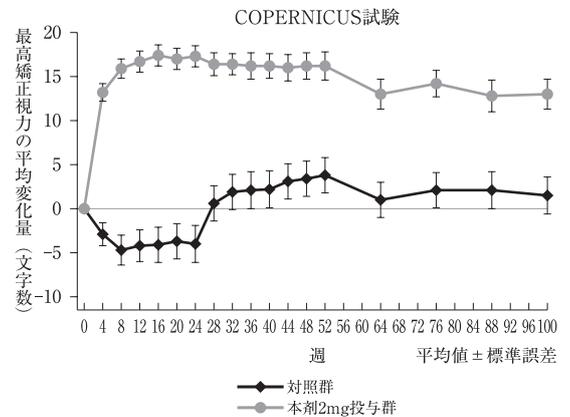
	対照群*1	本剤2mg投与群*2
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	10.6±3.85	12.2±2.07
100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF**3、FAS)	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

( )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回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した



本剤2mgを投与された171例(本剤群114例、対照群57例)中64例(37.4%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血29例(17.0%)、眼痛17例(9.9%)であった。

### 17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIBRANT試験)

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による第Ⅲ相無作為化二重遮蔽比較対照試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、対照群は黄斑レーザー光凝固術(レーザー治療)を最初に1回施行後、12、16、20週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療(ただし、最後のレーザー治療から12週以上経過すること)を施行した。24週目以降、本剤2mg投与群は48週目まで8週ごとに計4回投与し、36週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療を施行した。一方、対照群はレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を開始し、4週ごとに1回、連続3回投与後、8週ごとに48週目まで投与した。

<レスキュー治療基準>

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- ・ OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも50μmを超えて増加する
- ・ OCTにより新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくはOCTで中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる
- ・ 網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から5文字以上低下し、かつOCTで中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS解析)は、対照群26.7%に対し、本剤2mg投与群で52.7%、群間差は26.6%(95%信頼区間：13.0~40.1%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された[p=0.0003、CMH検定]。日本人集団においても、対照群11.1%に対し、本剤2mg投与群で36.4%、群間差は25.3%(95%信頼区間：-19.10~62.49%)であった。また24週目以降、対照群では大半の患者(全集団で67例、うち日本人集団7例)がレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を受けたが、52週目でも対照群41.1%に対し、本剤2mg投与群で57.1%、群間差は16.2%(95%信頼区間：2.0~30.5%)であり、日本人集団においても、対照群33.3%に対し、本剤2mg投与群で45.5%、群間差は12.1%(95%信頼区間：-32.39~53.56%)であった(下表参照)<sup>11)</sup>。

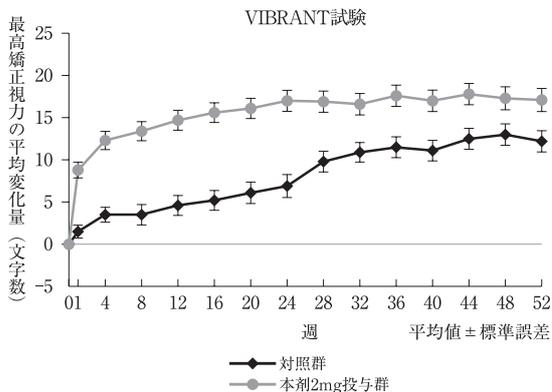
	対照群 <sup>*1</sup>	本剤2mg投与群 <sup>*2</sup>
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF、FAS)	全集団 26.7 (24/90) 日本人集団 11.1 (1/9)	52.7 (48/91) 36.4 (4/11)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団 6.9±12.91 (90) 日本人集団 2.4±9.7 (9)	17.0±11.88 (91) 12.5±8.0 (11)
20週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 - 日本人集団 -	5.7±0.75 5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF、FAS)	全集団 41.1 (37/90) 日本人集団 33.3 (3/9)	57.1 (52/91) 45.5 (5/11)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団 12.2±11.94 (90) 日本人集団 9.1±9.1 (9)	17.1±13.07 (91) 14.9±6.6 (11)
48週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 4.4±1.02 <sup>*3</sup> 日本人集団 4.9±0.4 <sup>*3</sup>	9.0±1.76 9.4±1.8

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、24週目以降は48週目まで8週ごとに計4回投与

※3：24週目以降にレスキュー治療基準に従って、本剤投与を受けた患者(全集団：67例、日本人集団：7例)での投与回数



本剤2mgを投与された158例(本剤群91例、対照群67例)中43例(27.2%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血26例(16.5%)であった。

### 〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

#### 17.1.7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)

病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、44週目までPRN投与<sup>\*1</sup>、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射<sup>\*2</sup>し、24週目に本剤を単回投与後、44週目までPRN投与<sup>\*1</sup>を行った。

※1：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

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

#### 〈再投与基準〉

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

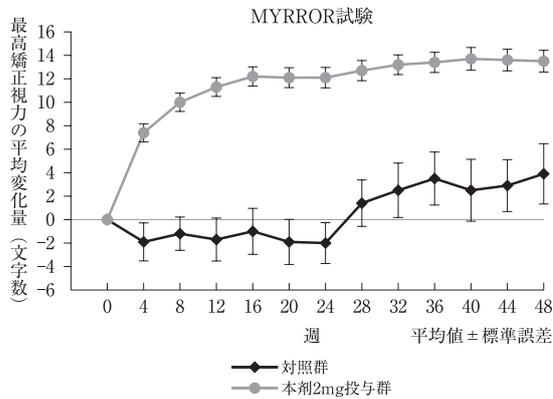
- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- ・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚が前回の検査よりも50µm超増加
- ・新規又は遷延性の網膜のう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

主要評価項目であるETDRS視力表による24週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字(95%信頼区間：10.8~17.4文字)であり、本剤2mg投与のSham注射に対する優越性が示された(p<0.0001、共分散分析)。日本人集団においても、本剤2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字(95%信頼区間：10.8~18.8文字)であった。また48週目でも、本剤2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、本剤2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった(下表参照)<sup>12)</sup>。

	対照群 <sup>*</sup>	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)	全集団 -2.0±9.7 (31) 日本人集団 -3.7±10.1 (23)	12.1±8.3 (90) 10.9±8.0 (67)
24週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団 9.7 (3/31) 日本人集団 8.7 (2/23)	38.9 (35/90) 35.8 (24/67)
20週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 0 (31) 日本人集団 0 (23)	2.9±1.6 (90) 3.2±1.7 (67)
48週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差 (LOCF、FAS)	全集団 3.9±14.3 (31) 日本人集団 2.3±15.3 (23)	13.5±8.8 (90) 12.6±8.8 (67)
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団 29.0 (9/31) 日本人集団 21.7 (5/23)	50.0 (45/90) 47.8 (32/67)
44週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団 3.0±2.2 (31) 日本人集団 3.3±2.5 (23)	4.2±3.1 (90) 4.7±3.3 (67)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に本剤を単回投与後は44週目までPRN投与



本剤2mgを投与された116例(本剤群91例、対照群25例)中25例(21.6%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血10例(8.6%)、点状角膜炎7例(6.0%)、眼痛6例(5.2%)であった。

(糖尿病黄斑浮腫)

17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群(ただし、最初の5回は4週ごとに投与)及び対照群(黄斑レーザー光凝固術を実施)の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤2mg投与(4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与)を行った。主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤4週ごと2mg投与群では10.5文字、本剤8週ごと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は1.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.3文字(97.5%信頼区間: 6.5~12.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では9.1文字(97.5%信頼区間: 6.3~11.8文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごと2mg投与群: p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群: p<0.0001、共分散分析)。日本人集団においても、本剤4週ごと2mg投与群では9.8文字、本剤8週ごと2mg投与群では9.5文字の視力改善に対し、対照群は1.1文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.0文字(97.5%信頼区間: 3.9~14.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では8.4文字(97.5%信頼区間: 3.0~13.8文字)であった<sup>13)</sup>。

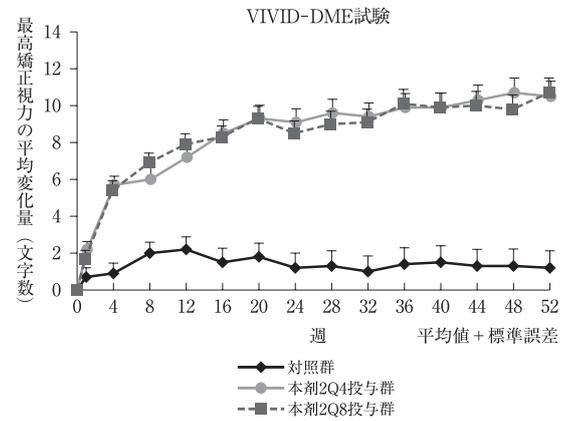
		対照群 <sup>*1</sup>	本剤2Q4投与群 <sup>*2</sup>	本剤2Q8投与群 <sup>*3</sup>
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ±標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	1.2±10.6 (132)	10.5±9.6 (136)	10.7±9.3 (135)
	日本人集団	1.1±9.4 (25)	9.8±6.1 (26)	9.5±7.3 (25)
52週目に15文字以上の視力改善がみられた被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	9.1 (12/132)	32.4 (44/136)	33.3 (45/135)
	日本人集団	8.0 (2/25)	23.1 (6/26)	24.0 (6/25)
52週目までの投与回数 ±標準偏差 (FAS)	全集団	-	12.2±2.6	8.7±1.2
	日本人集団	-	12.0±2.8	8.9±0.3

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤2mgを4週ごとに投与

※3: 本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



17.1.9 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群(ただし、最初の5回は4週ごとに投与)及び対照群(黄斑レーザー光凝固術を実施)の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤2mg投与(4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与)を行った。主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤4週ごと2mg投与群では12.5文字、本剤8週ごと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は0.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では12.19文字(97.5%信頼区間: 9.35~15.04文字)、本剤8週ごと2mg投与群では10.45文字(97.5%信頼区間: 7.73~13.17文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごと2mg投与群: p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群: p<0.0001、共分散分析)<sup>14)</sup>。

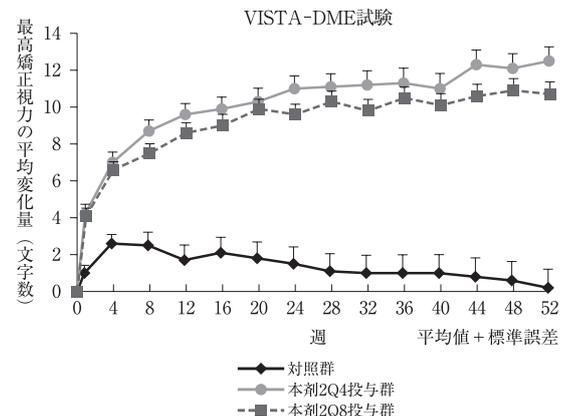
		対照群 <sup>*1</sup>	本剤2Q4投与群 <sup>*2</sup>	本剤2Q8投与群 <sup>*3</sup>
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ±標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	0.2±12.53 (154)	12.5±9.54 (154)	10.7±8.21 (151)
	日本人集団	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)
52週目までの投与回数 ±標準偏差 (FAS)	全集団	-	11.9±2.44	8.5±1.20

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤2mgを4週ごとに投与

※3: 本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



17.1.10 国内外で実施された第Ⅲ相試験3試験の安全性併合解析 (1年間)

本剤2mgを投与された730例(本剤群650例、対照群80例)中276例(37.8%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血178例(24.4%)、眼痛51例(7.0%)、硝子体浮遊物33例(4.5%)であった。

\* (血管新生緑内障)

\* 17.1.11 国内第Ⅲ相試験 (VEGA試験)

眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、1週目に再投与基準を満たした場合はSham注射<sup>※1</sup>し、5週目と9週目にPRN投与<sup>※2</sup>を行った。対照群はSham注射<sup>※1</sup>後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5週目と9週目にPRN投与<sup>※2</sup>を行った。

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

※2：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

<再投与基準>

以下のすべてを満たした場合

- ・眼圧が21mmHg超の場合
- ・虹彩新生血管の退縮が不十分の場合
- ・本剤の投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤群で-8.5mmHg、対照群で-4.9mmHgであり、共分散分析による調整済みの群間差は-4.9mmHgと対照群と比較して本剤群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった(95%信頼区間：-10.2~0.3mmHg)<sup>15)</sup>。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、対照群に比べ本剤群が高かった(下表参照)。

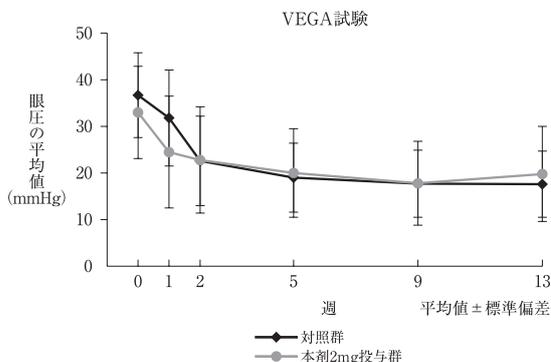
	対照群 <sup>※1</sup>	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差(mmHg)(FAS、LOCF)	-4.9±10.8 (27)	-8.5±8.7 (27)
1週目に虹彩新生血管が改善 <sup>※2</sup> した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1週目に隅角新生血管が改善 <sup>※3</sup> した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：Sham注射を実施後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、その後はPRN投与

※2：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※3：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤2mgを投与された50例(本剤群27例、対照群23例)中12例(24.0%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血3例(6.0%)、注射部位疼痛3例(6.0%)であった。

\* 17.1.12 国内第Ⅲ相試験 (VENERA試験)

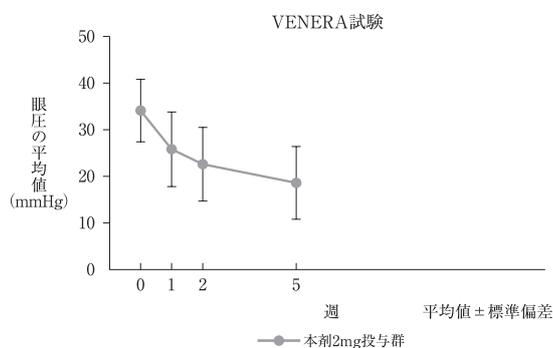
眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mgの単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(PPS解析)は、-8.3mmHg(95%信頼区間：-12.2~-4.4mmHg)であった<sup>16)</sup>。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ81.3%及び50.0%であった。

	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差(mmHg)(PPS、LOCF)	-8.3±7.3 (16)
1週目に虹彩新生血管が改善 <sup>※1</sup> した被験者の割合(%) (PPS、LOCF)	81.3 (13/16)
1週目に隅角新生血管が改善 <sup>※2</sup> した被験者の割合(%) (PPS、LOCF)	50.0 (8/16)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※2：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤2mgを投与された16例中3例(18.8%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、眼痛2例(12.5%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒトVEGF受容体1及び2の細胞外ドメインをヒトIgG1のFcドメインに結合した組換え融合糖タンパク質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられているVEGF-A及び胎盤増殖因子(PlGF)<sup>17),18)</sup>に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告<sup>19)</sup>されているVEGF-Bにも結合する。

18.2 VEGFファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒトVEGF-A<sub>165</sub>、VEGF-A<sub>121</sub>、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数(K<sub>D</sub>)は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった(*in vitro*)<sup>20)</sup>。

18.3 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<sup>21)-23)</sup>。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した<sup>23)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト(遺伝子組換え)

[Aflibercept(Genetical Recombination)]

分子式：C<sub>4330</sub>H<sub>6812</sub>N<sub>1168</sub>O<sub>1306</sub>S<sub>32</sub>

(タンパク質部分、2量体)

分子量：約115,000

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

## 20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

1バイアル(専用フィルター付き採液針1本添付)

## 23. 主要文献

- 社内資料: 薬物動態(単回硝子体内投与、外国人)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 薬物動態(第Ⅲ相国際共同試験)(2012年9月28日承認、CTD2.7.2.2.4.5)
- 社内資料: 薬物動態(ウサギ単回硝子体内投与)(2012年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 社内資料: 第Ⅲ相試験(視力に関する評価、併合解析)(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.3.2.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、1年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.12)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、2年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.19)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、1年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.11)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、2年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.18)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO試験)(2013年11月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(COPERNICUS試験)(2013年11月22日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIBRANT試験)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)(2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)(2014年11月18日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)(2014年11月18日承認、CTD2.7.6.4)
- \* 社内資料: 国内第Ⅲ相試験(VEGA試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.1)
- \* 社内資料: 国内第Ⅲ相試験(VENERA試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)
- Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295: 428-434
- Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: re1
- Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507
- 社内資料: *In vitro*における作用(2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1)
- Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-2673
- Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
- Nork TM, et al.: Arch Ophthalmol. 2011; 129: 1042-1052

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

### 24.1 文献請求先

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

参天製薬株式会社 製品情報センター  
〒530-8552(個別郵便番号)大阪市北区大深町4-20

## 24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社  
電話0120-106-398

参天製薬株式会社 製品情報センター  
TEL0120-921-839 06-6321-7056  
受付時間9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

### 26.2 発売元

参天製薬株式会社  
大阪市北区大深町4-20

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存  
有効期間：24ヵ月

アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射用キット40mg/mL

EYLEA kit for IVT inj. 40mg/mL

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D3

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

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者[炎症が悪化するおそれがある。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL
有効成分	1回の投与量(0.05mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え) <sup>※</sup> 2mg
	1シリンジ(0.165mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え) <sup>※</sup> 6.6mg
添加剤	1シリンジ中 リン酸二水素ナトリウム：0.182mg リン酸一水素ナトリウム：0.089mg 塩化ナトリウム：0.386mg 精製白糖：8.25mg ポリソルベート20：0.05mg

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

## 4. 効能又は効果

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫
- 血管新生緑内障

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### (効能共通)

- 5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

### (網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫)

- 5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜中心静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

### (血管新生緑内障)

- 5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

## 6. 用法及び用量

### (中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性)

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続3回(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

### (網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管)

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回あたり2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

### (糖尿病黄斑浮腫)

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として2mg(0.05mL)を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上あけること。

### (血管新生緑内障)

アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回、2mg(0.05mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### (効能共通)

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

### (網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫)

- 7.2 視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の可否について慎重に判断すること。

- 7.3 投与開始後、視力が安定するまでは、1ヵ月に1回投与することが望ましい。

### (病的近視における脈絡膜新生血管)

- 7.4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

- 7.5 疾患の活動性を示唆する所見(視力、形態学的所見等)が認められた場合には投与することが望ましい。

### (血管新生緑内障)

- 7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。

- 7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見(前眼部新生血管による眼圧上昇等)が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

## 8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]
- 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
  - 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
  - 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
  - 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。
- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意すること。  
(中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、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)
- 8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。  
(血管新生緑内障)
- 8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者  
[8.4、11.1.1 参照]
- 9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者  
[11.1.2、15.1.1 参照]
- 9.4 生殖能を有する者  
妊娠可能な女性には、本剤投与中(最終投与後3ヵ月以上)、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。[9.5、16.1.2 参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験(3~60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1~1mg/kgを妊娠1日~

器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。妊娠ウサギにおいて、本剤の胎盤通過性が認められた。  
[2.4、9.4 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 眼障害

眼内炎(0.2%)、眼圧上昇(4.3%)、硝子体はく離(1.2%)、外傷性白内障(0.7%)、網膜出血(0.6%)、網膜色素上皮裂孔(0.4%)、硝子体出血(0.4%)、網膜はく離(0.06%)、網膜裂孔(0.09%)、網膜色素上皮はく離(0.03%)があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1 参照]

#### 11.1.2 脳卒中(0.2%)

[9.1.2、15.1.1 参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
眼 <sup>注)</sup> (前眼部)	結膜出血 (23.2%)	眼充血、 点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血
眼 <sup>注)</sup> (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、黄斑斑孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼 <sup>注)</sup> (注射部位)		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫
眼 <sup>注)</sup> (その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、眼部不快感	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下
皮膚			そう痒症、紅斑

	5%以上	1~5%未満	1%未満
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注) [8.3 参照]

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

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

#### 13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 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に関連する有害事象(心筋梗塞、脳卒中、血管死等)が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2試験の併合解析(2年間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%(1824例中60例)であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[2試験(76週間と100週間)の併合解析]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(317例中2例)であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1試験(52週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%(158例中1例)であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1試験(48週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.9%(116例中1例)であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[3試験(1年間)の併合解析]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で2.9%(730例中21例)であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験[2試験(13週間と5週間)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で1.5%(66例中1例)であった。[9.1.2、11.1.2 参照]

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

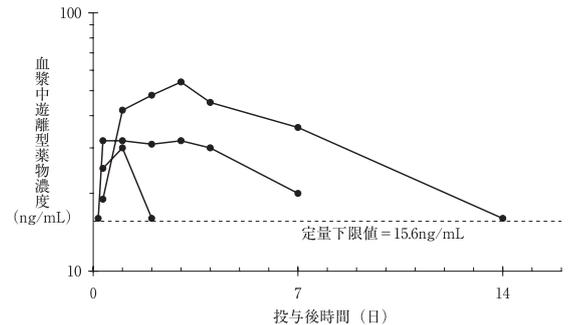
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回硝子体内投与

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



パラメータ	N/N>LLOQ <sup>*1</sup>	平均±標準偏差(範囲)
Cmax (ng/mL)	6/3	19.3 ± 22.8 <sup>**2</sup> (0.5-4.0)
tmax (day)	3	1.43 ± 1.46(0.253-3.07)
AUC(0-tlast) (ng · day/mL)	6/3	119 ± 190 <sup>**2</sup> (0-474)
MRT(0-tlast) (day)	6/3	1.66 ± 2.37 <sup>**2</sup> (0-5.75)

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

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

##### 16.1.2 反復硝子体内投与

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21 ± 6.24ng/mL(範囲: 0-19.6ng/mL、N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=26/3)及び5.20 ± 9.32ng/mL(範囲: 0-35.0ng/mL、N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=143/36)であった<sup>2)</sup>。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった<sup>2)</sup>。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL(N/N>LLOQ<sup>\*1</sup>=164/2)、13回又は14回投与した後、全例が定量下限値(15.6ng/mL)未満となったのは投与8週間後であった。[9.4 参照]

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈

絡膜新生血管患者及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、また、国内第Ⅲ相試験において、血管新生緑内障を有する患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した。

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

### 16.2 吸収

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

### 16.3 分布

有色ウサギにアフリベルセプト1mg(0.5mg/眼)を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491µg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8µg/g及び36.2µg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115~132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて極めて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった<sup>3)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

#### 17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験)

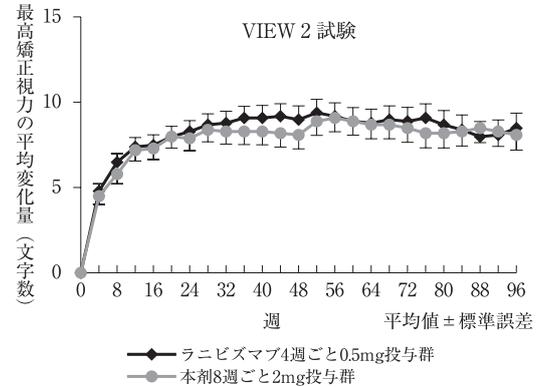
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持\*されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%[日本人100%]、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%[日本人96.0%]であった(下表参照)。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%[-4.8~2.6%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された<sup>4)-6)</sup>。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ランビズマブ0.5mg投与群
2年目の投与回数±標準偏差(2年目に入った患者)	全集団	4.0±1.8	3.9±1.9	4.5±2.3	4.7±2.3
	日本人集団	3.4±0.7	3.1±0.7	3.8±1.7	4.5±2.4

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数



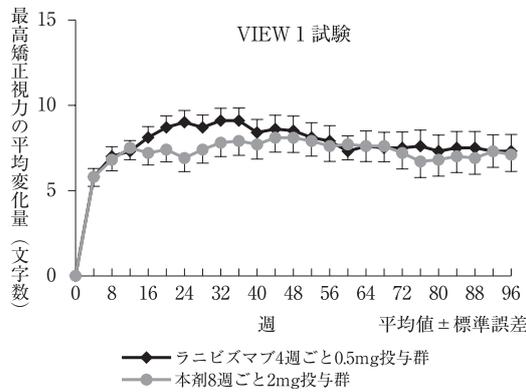
### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験)

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持\*されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった(下表参照)。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7%[-4.5~3.1%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された<sup>4),7),8)</sup>。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数



### 17.1.3 国内外で実施された第Ⅲ相試験2試験の安全性併合解析 (2年間)

本剤に割り付けられた1824例(8週ごと2mg投与：610例、4週ごと2mg投与：613例、4週ごと0.5mg投与：601例)中896例(49.1%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血480例(26.3%)、眼痛158例(8.7%)、眼圧上昇89例(4.9%)であった。

(網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫)

### 17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (GALILEO試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与<sup>\*1</sup>を行い、一方、対照群は48週目まで4週ごとにSham注射<sup>\*2</sup>し、その後はPRN投与<sup>\*3</sup>を行った。

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

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

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

<再投与基準>

悪化した場合

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

改善した場合

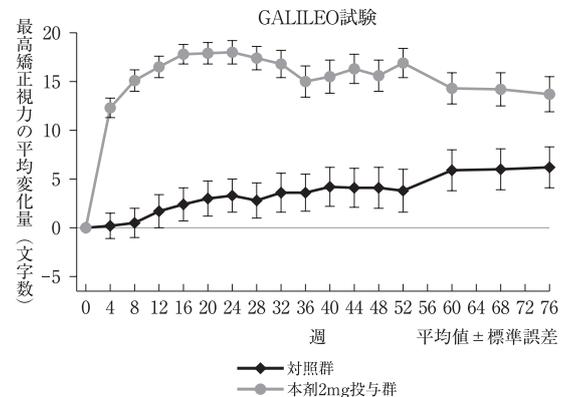
- ・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド(中心窩から直径1mmの範囲)に網膜浮腫が存在しない

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS解析)は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%(95%信頼区間：24.4~52.1%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された[p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定]。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%(95%信頼区間：3.93~80.04%)であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%(95%信頼区間：13.0~42.7%)であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%(95%信頼区間：-1.57~77.36%)であった(下表参照)<sup>9)</sup>。

		対照群	本剤2mg投与群
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合*(%) (FAS)	全集団	22.1 (15/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	61.5 (8/13)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.3±14.1 (68)	18.0±12.2 (103)
	日本人集団	0.6±10.9 (8)	17.3±11.5 (13)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.5	5.7±0.9
	日本人集団	4.1±2.1	6.0±0.0
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF、FAS)	全集団	32.4 (22/68)	60.2 (62/103)
	日本人集団	25.0 (2/8)	69.2 (9/13)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±18.1 (68)	16.9±14.8 (103)
	日本人集団	3.3±14.3 (8)	15.9±13.5 (13)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.5±4.2	11.8±2.8
	日本人集団	7.6±5.8	12.2±1.9
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (FAS)	全集団	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
	日本人集団	12.5 (1/8)	53.8 (7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
	日本人集団	4.1±14.6 (8)	14.0±17.1 (13)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



本剤2mgを投与された146例(本剤群104例、対照群42例)中53例(36.3%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血20例(13.7%)、眼圧上昇15例(10.3%)、眼痛14例(9.6%)、眼刺激8例(5.5%)であった。

### 17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (COPERNICUS試験)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与<sup>\*1</sup>を行い、一方、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与<sup>\*2</sup>を行った。

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

<再投与基準>

悪化した場合

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

改善した場合

- ・ 最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善
- 主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS解析)は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%(95%信頼区間: 33.0~56.6%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された(p<0.0001、CMH検定)。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%(95%信頼区間: 11.8~40.1%)であった(下表参照)<sup>10)</sup>。

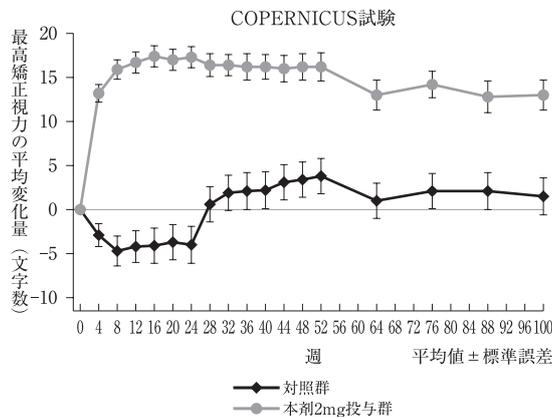
		対照群*1	本剤2mg投与群*2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF*3、FAS)	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF*3、FAS)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	10.6±3.85	12.2±2.07
100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF*3、FAS)	全集団	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	1.5±17.67 (73)	13.0±17.72 (114)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与

※2: 20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与

※3: 24週目までに早期中止し、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合には、LOCF法によって補完した



本剤2mgを投与された171例(本剤群114例、対照群57例)中64例(37.4%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血29例(17.0%)、眼痛17例(9.9%)であった。

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIBRANT試験)

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による第Ⅲ相無作為化二重遮蔽比較対照試験を実施した。本剤2mg投与群は20週目まで4週ごとに計6回投与し、対照群は黄斑レーザー光凝固術(レーザー治療)を最初に1回施行後、12、16、20週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療(ただし、最後のレーザー治療から12週以上経過すること)を施行した。24週目以降、本剤2mg投与群は48週目まで8週ごとに計4回投与し、36週目はレスキュー治療基準に従ってレーザー治療を施行した。一方、対照群はレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を開始し、4週ごとに1回、連続3回投与後、8週ごとに48週目まで投与した。

<レスキュー治療基準>

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- ・ OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも50μmを超えて増加する
- ・ OCTにより新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくはOCTで中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる
- ・ 網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から5文字以上低下し、かつOCTで中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS解析)は、対照群26.7%に対し、本剤2mg投与群で52.7%、群間差は26.6%(95%信頼区間: 13.0~40.1%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された[p=0.0003、CMH検定]。日本人集団においても、対照群11.1%に対し、本剤2mg投与群で36.4%、群間差は25.3%(95%信頼区間: -19.10~62.49%)であった。また24週目以降、対照群では大半の患者(全集団で67例、うち日本人集団7例)がレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を受けたが、52週目でも対照群41.1%に対し、本剤2mg投与群で57.1%、群間差は16.2%(95%信頼区間: 2.0~30.5%)であり、日本人集団においても、対照群33.3%に対し、本剤2mg投与群で45.5%、群間差は12.1%(95%信頼区間: -32.39~53.56%)であった(下表参照)<sup>11)</sup>。

		対照群*1	本剤2mg投与群*2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF、FAS)	全集団	26.7 (24/90)	52.7 (48/91)
	日本人集団	11.1 (1/9)	36.4 (4/11)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.9±12.91 (90)	17.0±11.88 (91)
	日本人集団	2.4±9.7 (9)	12.5±8.0 (11)

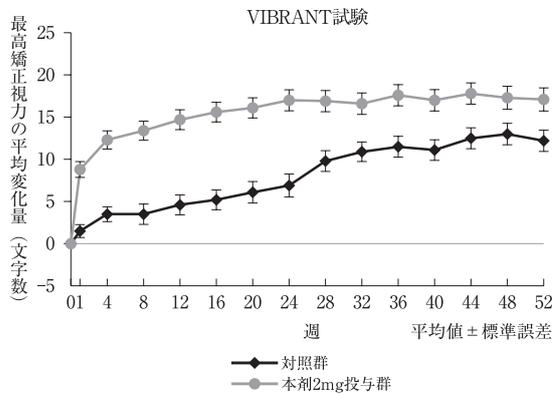
		対照群※1	本剤2mg投与群※2
20週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	—	5.7±0.75
	日本人集団	—	5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (LOCF, FAS)	全集団	41.1 (37/90)	57.1 (52/91)
	日本人集団	33.3 (3/9)	45.5 (5/11)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF, FAS)	全集団	12.2±11.94 (90)	17.1±13.07 (91)
	日本人集団	9.1±9.1 (9)	14.9±6.6 (11)
48週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	4.4±1.02※3	9.0±1.76
	日本人集団	4.9±0.4※3	9.4±1.8

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、24週目以降は48週目まで8週ごとに計4回投与

※3：24週目以降にレスキュー治療基準に従って、本剤投与を受けた患者(全集団：67例、日本人集団：7例)での投与回数



本剤2mgを投与された158例(本剤群91例、対照群67例)中43例(27.2%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血26例(16.5%)であった。

#### (病的近視における脈絡膜新生血管)

##### 17.1.7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)

病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、44週目までPRN投与※1、対照群は20週目までは4週ごとにSham注射※2し、24週目に本剤を単回投与後、44週目までPRN投与※1を行った。

※1：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った

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

#### <再投与基準>

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- ・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚が前回の検査よりも50µm超増加
- ・新規又は遷延性の網膜ののう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

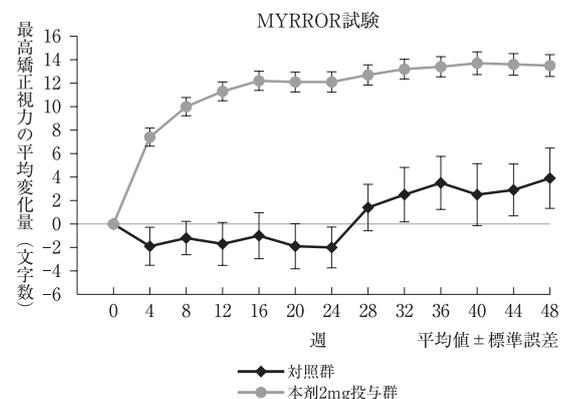
主要評価項目であるETDRS視力表による24週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字(95%信頼区間：10.8~17.4文字)であり、本剤2mg投与のSham注射に対する優越性

が示された(p<0.0001、共分散分析)。日本人集団においても、本剤2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字(95%信頼区間：10.8~18.8文字)であった。また48週目でも、本剤2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、本剤2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった(下表参照)<sup>12)</sup>。

		対照群※	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差 (LOCF, FAS)	全集団	-2.0±9.7 (31)	12.1±8.3 (90)
	日本人集団	-3.7±10.1 (23)	10.9±8.0 (67)
24週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団	8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	0 (31)	2.9±1.6 (90)
	日本人集団	0 (23)	3.2±1.7 (67)
48週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差 (LOCF, FAS)	全集団	3.9±14.3 (31)	13.5±8.8 (90)
	日本人集団	2.3±15.3 (23)	12.6±8.8 (67)
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (%) (FAS)	全集団	29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団	21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	3.0±2.2 (31)	4.2±3.1 (90)
	日本人集団	3.3±2.5 (23)	4.7±3.3 (67)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に本剤を単回投与後は44週目までPRN投与



本剤2mgを投与された116例(本剤群91例、対照群25例)中25例(21.6%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血10例(8.6%)、点状角膜炎7例(6.0%)、眼痛6例(5.2%)であった。

#### (糖尿病黄斑浮腫)

##### 17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群(ただし、最初の5回は4週ごとに投与)及び対照群(黄斑レーザー光凝固術を実施)の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤2mg投与(4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与)を行った。

主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤4週ごと2mg投与群では10.5文字、本剤8週ごと2mg

投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は1.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごとと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週ごとと2mg投与群:  $p<0.0001$ 、本剤8週ごとと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週ごとと2mg投与群では9.8文字、本剤8週ごとと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<sup>13)</sup>。

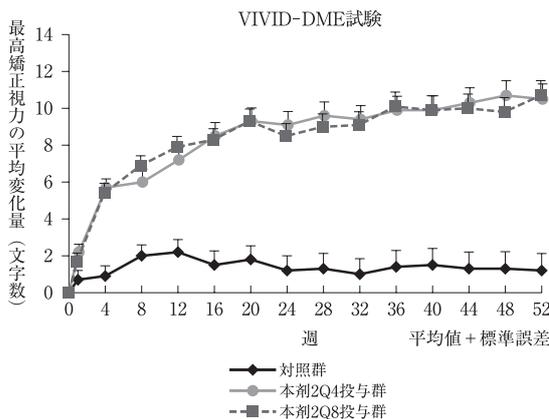
		対照群 <sup>※1</sup>	本剤 2Q4投与群 <sup>※2</sup>	本剤 2Q8投与群 <sup>※3</sup>
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(FAS、LOCF)	全集団	1.2±10.6 (132)	10.5±9.6 (136)	10.7±9.3 (135)
	日本人集団	1.1±9.4 (25)	9.8±6.1 (26)	9.5±7.3 (25)
52週目に15文字以上の視力改善がみられた被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	9.1 (12/132)	32.4 (44/136)	33.3 (45/135)
	日本人集団	8.0 (2/25)	23.1 (6/26)	24.0 (6/25)
52週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	—	12.2±2.6	8.7±1.2
	日本人集団	—	12.0±2.8	8.9±0.3

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤2mgを4週ごとに投与

※3: 本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



#### 17.1.9 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)

糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごとと2mg投与群、8週ごとと2mg投与群(ただし、最初の5回は4週ごとに投与)及び対照群(黄斑レーザー光凝固術を実施)の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤2mg投与(4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与)を行った。主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤4週ごとと2mg投与群では12.5文字、本剤8週ごとと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週ごとと2mg投与群:  $p<0.0001$ 、本剤8週ごとと2mg投与群:  $p<0.0001$ 、共分散分析)<sup>14)</sup>。

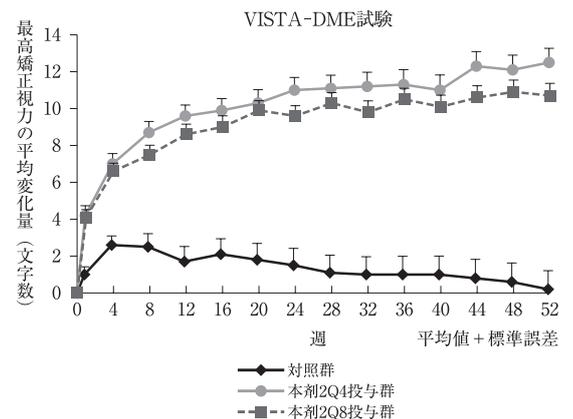
		対照群 <sup>※1</sup>	本剤 2Q4投与群 <sup>※2</sup>	本剤 2Q8投与群 <sup>※3</sup>
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(FAS、LOCF)	全集団	0.2±12.53 (154)	12.5±9.54 (154)	10.7±8.21 (151)
52週目に15文字以上の視力改善がみられた被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)
52週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	—	11.9±2.44	8.5±1.20

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1: 黄斑レーザー光凝固術を実施

※2: 本剤2mgを4週ごとに投与

※3: 本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



#### 17.1.10 国内外で実施された第Ⅲ相試験3試験の安全性併合解析(1年間)

本剤2mgを投与された730例(本剤群650例、対照群80例)中276例(37.8%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血178例(24.4%)、眼痛51例(7.0%)、硝子体浮遊物33例(4.5%)であった。

#### 〈血管新生緑内障〉

#### 17.1.11 国内第Ⅲ相試験(VEGA試験)

眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mg投与群及び対照群の2群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は単回投与後、1週目に再投与基準を満たした場合はSham注射<sup>※1</sup>し、5週目と9週目にPRN投与<sup>※2</sup>を行った。対照群はSham注射<sup>※1</sup>後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5週目と9週目にPRN投与<sup>※2</sup>を行った。

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

※2: 4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

#### 〈再投与基準〉

以下のすべてを満たした場合

- ・眼圧が21mmHg超の場合
- ・虹彩新生血管の退縮が不十分の場合
- ・本剤の投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤群で-8.5mmHg、対照群で-4.9mmHgであり、共分散分析による調整済みの群間差は-4.9mmHgと対照群と比較して本剤群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった(95%信頼区間: -10.2~0.3mmHg)<sup>15)</sup>。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、対照群に比べ本剤群が高かった(下表参照)。

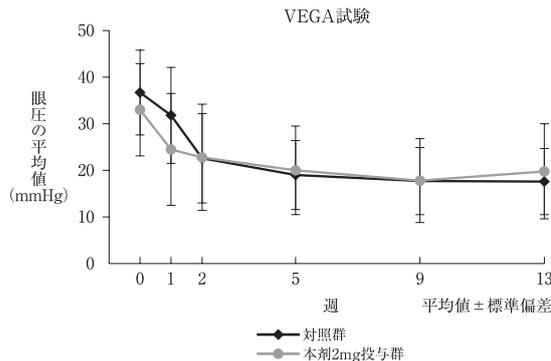
	対照群 <sup>※1</sup>	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差(mmHg)(FAS、LOCF)	-4.9±10.8 (27)	-8.5±8.7 (27)
1週目に虹彩新生血管が改善 <sup>※2</sup> した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1週目に隅角新生血管が改善 <sup>※3</sup> した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：Sham注射を実施後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、その後はPRN投与

※2：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※3：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤2mgを投与された50例(本剤群27例、対照群23例)中12例(24.0%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、結膜出血3例(6.0%)、注射部位疼痛3例(6.0%)であった。

#### 17.1.12 国内第Ⅲ相試験(VENERA試験)

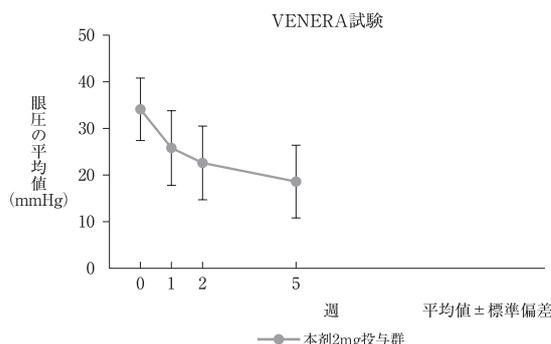
眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mgの単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(PPS解析)は、-8.3mmHg(95%信頼区間：-12.2~-4.4mmHg)であった<sup>16)</sup>。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ81.3%及び50.0%であった。

	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差(mmHg)(PPS、LOCF)	-8.3±7.3 (16)
1週目に虹彩新生血管が改善 <sup>※1</sup> した被験者の割合(%) (PPS、LOCF)	81.3 (13/16)
1週目に隅角新生血管が改善 <sup>※2</sup> した被験者の割合(%) (PPS、LOCF)	50.0 (8/16)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※2：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



本剤2mgを投与された16例中3例(18.8%)に副作用(投与手技に起因する有害事象を含む)が認められた。主な副作用は、眼痛2例(12.5%)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

アフリベルセプト(遺伝子組換え)は、ヒトVEGF受容体1及び2の細胞外ドメインをヒトIgG1のFcドメインに結合した組換え融合糖タンパク質であり、可溶性のデコイ受容体として、滲出型加齢黄斑変性等の眼疾患にみられる病的な血管新生及び血管漏出に関与すると考えられているVEGF-A及び胎盤増殖因子(PlGF)<sup>17),18)</sup>に、本来の受容体よりも高い親和性で結合することにより、その作用を阻害する。また、同様に眼疾患への関与が報告<sup>19)</sup>されているVEGF-Bにも結合する。

### 18.2 VEGFファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒトVEGF-A<sub>165</sub>、VEGF-A<sub>121</sub>、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数(K<sub>D</sub>)は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった(*in vitro*)<sup>20)</sup>。

### 18.3 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<sup>21)-23)</sup>。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した<sup>23)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト(遺伝子組換え)

[Aflibercept(Genetical Recombination)]

分子式：C<sub>4330</sub>H<sub>6812</sub>N<sub>1168</sub>O<sub>1306</sub>S<sub>32</sub>

(タンパク質部分、2量体)

分子量：約115,000

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

## 20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

1キット

## 23. 主要文献

- 社内資料: 薬物動態(単回硝子体内投与、外国人)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 薬物動態(第Ⅲ相国際共同試験)(2012年9月28日承認、CTD2.7.2.2.4.5)
- 社内資料: 薬物動態(ウサギ単回硝子体内投与)(2012年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 社内資料: 第Ⅲ相試験(視力に関する評価、併合解析)(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.3.2.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、1年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.12)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、2年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.19)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、1年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.11)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、2年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.18)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO試験)(2013年11月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(COPERNICUS試験)(2013年11月22日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIBRANT試験)

- 12) 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)  
(2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 13) 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)  
(2014年11月18日承認、CTD2.7.6.5)
- 14) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)(2014年11月18  
日承認、CTD2.7.6.4)
- 15) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験(VEGA試験)(2020年3月25日承認、  
CTD2.7.6.1)
- 16) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験(VENERA試験)(2020年3月25日承  
認、CTD2.7.6.2)
- 17) Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295:  
428-434
- 18) Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: re1
- 19) Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507
- 20) 社内資料: *In vitro*における作用(2012年9月28日承認、  
CTD2.6.2.2.1)
- 21) Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-  
2673
- 22) Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
- 23) Nork TM, et al.: Arch Ophthalmol. 2011; 129: 1042-1052

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

### 24.1 文献請求先

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

参天製薬株式会社 製品情報センター  
〒530-8552(個別郵便番号)大阪市北区大深町4-20

### 24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社  
電話0120-106-398

参天製薬株式会社 製品情報センター  
TEL0120-921-839 06-6321-7056  
受付時間9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

### 26.2 発売元

参天製薬株式会社  
大阪市北区大深町4-20

貯法：2～8℃で保存

眼科用VEGF<sup>注</sup> 阻害剤

有効期間：24ヵ月

(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体一本鎖Fv断片)  
ブルルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

承認番号	30200AMX00429000
販売開始	2020年5月

# ベオビュ® 硝子体内注射用キット 120mg/mL

Beovu® kit for intravitreal injection 120mg/mL

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)

注) VEGF：VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR（血管内皮増殖因子）

 NOVARTIS

## 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：ブルルシズマブ（遺伝子組換え）19.8mg	
	1回の投与量である0.05mL中の含有量：ブルルシズマブ（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 <sup>注</sup>
	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、本剤投与の要否を判断すること。

## 6. 用法及び用量

ブルルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）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、抗真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、網膜剥離、網膜血管炎及び網膜血管閉塞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6mg/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、ブル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<sup>1)</sup>。

### 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ルルシズマブは検出されなかった<sup>1)</sup>。

### 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%)、網膜裂孔 (0.8%)、網膜動脈閉塞 (0.4%)、網膜血管炎 (頻度不明) 及び網膜血管閉塞 (頻度不明) 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]

### 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

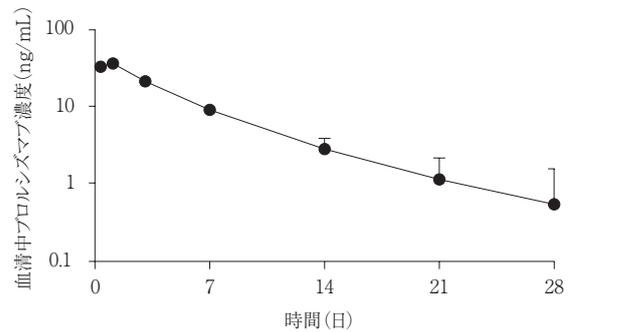
15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象 (脳卒中、心筋虚血等) が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C001試験及びC002試験) において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で1.2% (9/730例) であった。[9.1.2、11.1.2参照]

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<sup>2)</sup>。



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 (標準誤差)、\* : 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<sup>3)</sup>。

### 16.5 排泄

プロルシズマブは、VEGFへの結合により標的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

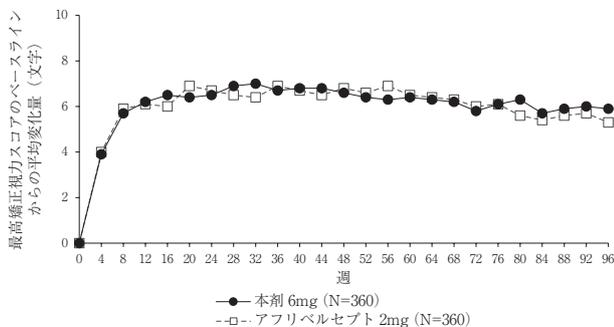
### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 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<sup>注)</sup>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<sup>4-6)</sup>。[7.2参照]

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。



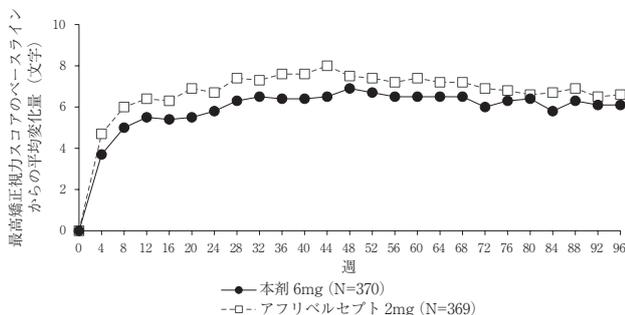
C001試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

### 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<sup>注)</sup>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<sup>4,5,7)</sup>。[7.2参照]

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試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

## 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(VEGF<sub>110</sub>、VEGF<sub>121</sub>及びVEGF<sub>165</sub>)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<sup>8,9)</sup>。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<sup>10)</sup> (*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<sup>11,12)</sup>。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<sup>13)</sup> (*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)

Brolucizumab (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。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

1キット

## 23. 主要文献

- 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(2020年3月25日承認、CTD2.6.6-6.1) [20200025]
- 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(E003試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6-2.3.1) [20200020]
- 社内資料：全試験を通しての結果の比較と解析：薬物動態(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.-3.1) [20200026]
- 社内資料：有効性に関する概括評価(2020年3月25日承認、CTD2.5-4.3.3) [20200027]
- 社内資料：全有効性試験結果の比較検討(2020年3月25日承認、CTD2.7.3-3.2) [20200028]
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(C001試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20200011]
- 社内資料：海外第Ⅲ相試験(C002試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20200012]
- 社内資料：VEGFに対する結合親和性(2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.1.1) [20200014]
- 社内資料：VEGFR1及びVEGFR2に対するVEGF結合阻害作用(2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.1.1) [20200016]
- 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(2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.1.2) [20200017]
- 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(2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.2) [20200019]
- 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(2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.2) [20200021]
- 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(2020年3月25日承認、CTD2.6.2-2.2) [20200018]

## 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

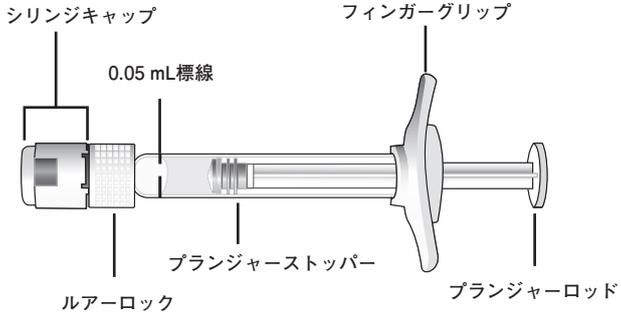
### 26.1 製造販売(輸入)

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

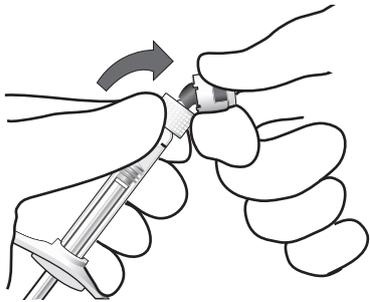
## プレフィルドシリンジキットの使用方法

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。

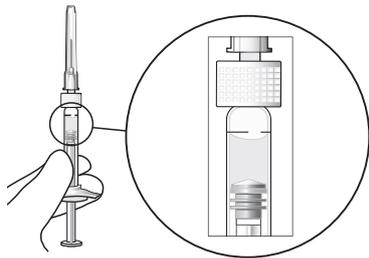


- ② シリンジキャップを折り取る。なお、回したりねじったりしないこと。

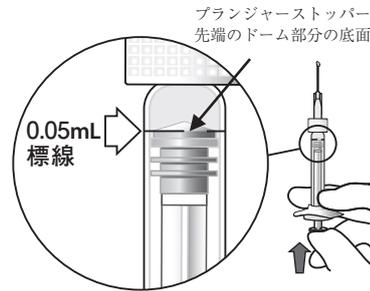


- ③ 30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。

- 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STOPPER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STOPPER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STOPPERがシリンジパ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規制に従って処分すること。



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<sup>注1)</sup>阻害剤  
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)

# ルセンチス<sup>®</sup>硝子体内注射液 10mg/mL

## LUCENTIS<sup>®</sup> solution for intravitreal injection 10mg/mL

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液



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	2019年11月

\*\*

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 <sup>注2)</sup>	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又は0.02mL中の含有量：ラニズマブ(遺伝子組換え)0.5mg又は0.2mg
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
5. 未熟児網膜症

### \*\*【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。

#### 未熟児網膜症

ラニズマブ(遺伝子組換え)として1回、0.2mg(0.02mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

### \*\*【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。

#### 未熟児網膜症の場合

- (1) 自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。(【臨床成績】の項参照)
- (2) 本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。(【臨床成績】の項参照)
- (3) 本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替を考慮すること。(【臨床成績】の項参照)

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

- (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、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。（「3. 副作用」の項参照）
- (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。（未熟児網膜症以外の患者に対しては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、投与量が未熟児網膜症に対しては0.02mL、その他の効能に対しては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）

#### 未熟児網膜症

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤0.2mgが投与された73例中11例（15.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血6例（8.2%）であった。日本人患者では9例中2例（22.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血1例（11.1%）、角膜浮腫1例（11.1%）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

\*\*1) 眼障害（1.5%）：網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*\*2) 脳卒中（0.1%）：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）

#### \*\*2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
感 染 症	鼻咽頭炎、尿路感染	-	-	インフルエンザ
血 液	貧血	-	-	-
精神神経系	-	-	-	頭痛、不安

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
炎症	-	-	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	-
視力・視覚障害	-	-	霧視、視覚障害	視力低下、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	結膜充血	結膜炎、アレ르기性結膜炎
眼障害				
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	硝子体障害
角膜	角膜沈着物	-	点状角膜炎	角膜擦過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫
その他	眼の異常感	眼圧上昇、眼痛	眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼そう痒症、眼部不快感、眼充血	眼脂、眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩癒着、後囊部混濁
呼吸器	-	-	-	咳嗽
消化器	-	-	-	悪心
過敏症	そう痒症、発疹、紅斑	-	-	蕁麻疹
筋骨格系	-	-	-	関節痛

#### 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

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

未熟児網膜症以外の低出生体重児、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

- 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。
- 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られた場合には使用しないこと。

#### (3) 投与时

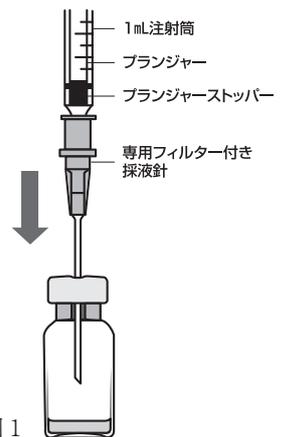
30ゲージの眼科用針を使用すること。

#### (4) 使用方法

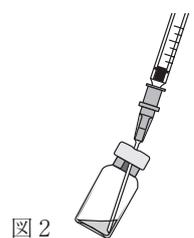
- 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、1バイアルは1回のみ使用とし、再使用しないこと。

#### \*\* 2) 硝子体内注射液の調製法

- 添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1mL注射筒に取り付ける。
  - 採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。
  - 採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。
  - 採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。



- 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）



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

図2

- 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

- 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）

- 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使用しないこと。
  - 1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

図4

⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。(図5)

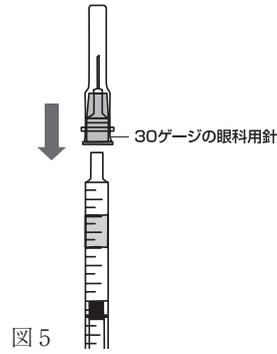


図5

⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。(図6)

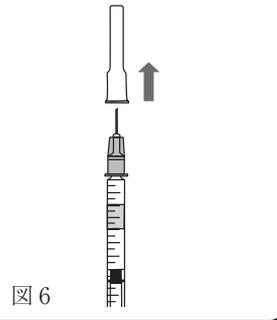


図6

⑨注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が未熟児網膜症に対しては0.02mL、その他の効能に対しては0.05mLになるように、プランジャーを押し。(図7)

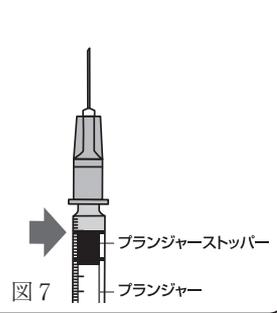


図7

## 9. その他の注意

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

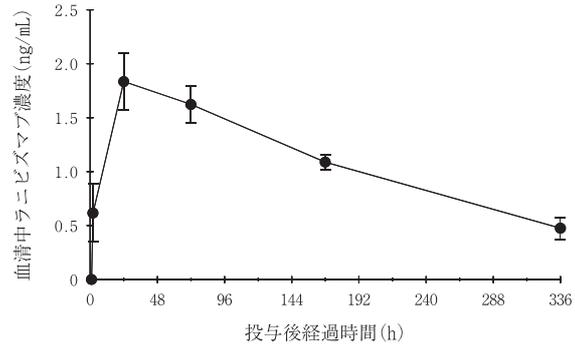
注3) シヤム注射<sup>※</sup>群及びバルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 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) 本剤単独とバ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、本剤とバ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、Cmax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。<sup>1)</sup>



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。<sup>2)</sup>

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。<sup>3)</sup> (外国人のデータ)

\*\* 3. 本剤0.2mgを未熟児網膜症患者（日本人を含む）の硝子体内に両眼投与したとき、投与約1日後の血清中薬物濃度は24.7±52.4ng/mLであり、本剤0.5mgを加齢黄斑変性症患者の硝子体内に片眼投与したときと比較して高値を示した。<sup>4)</sup>

4. 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。<sup>5)</sup> (外国人のデータ)

5. 腎機能障害を有する患者を対象に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。<sup>2)</sup>

## 【臨床成績】

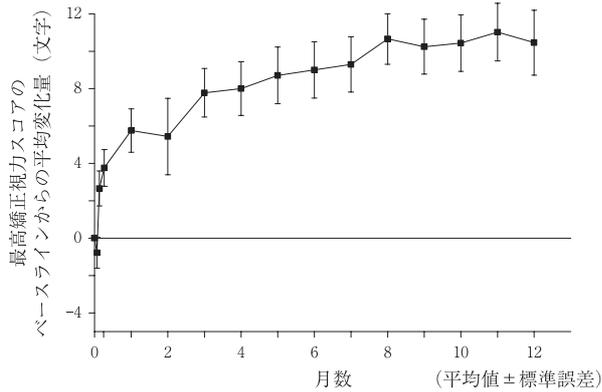
### 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

#### 1. 国内臨床試験<sup>1)</sup>

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 $10.5 \pm 11.14$ 文字 ( $6.9 \sim 14.0$ 文字)の増加であった。

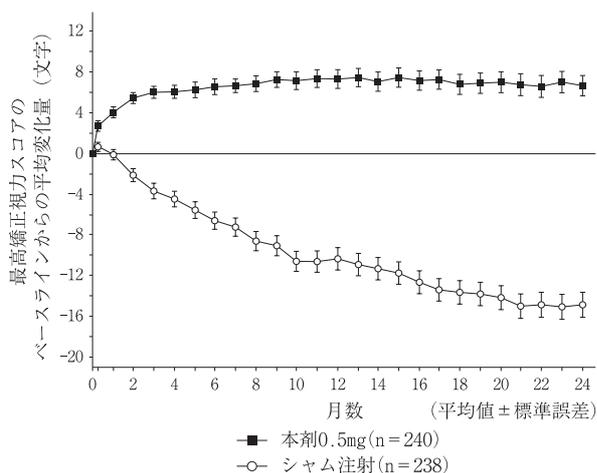


国内第I/II相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF)法で補填]

## 2. 外国臨床試験

### (1) シャム注射<sup>(注4)</sup>を対照とした第III相比較試験 (FVF2598g試験)<sup>(6-8)</sup>

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回のシャ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 $7.2 \pm 14.4$ 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $5.4 \sim 9.1$ 文字、以下同様)及び $6.6 \pm 16.5$ 文字 ( $4.5 \sim 8.7$ 文字)増加し、シャ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、シャム注射群の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  $\chi^2$ 検定)。



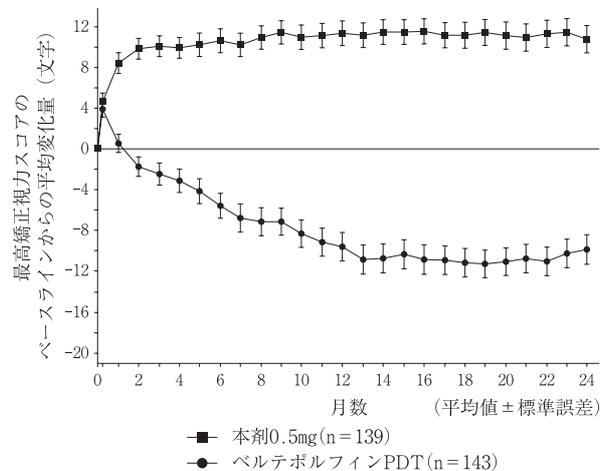
シャム注射を対照とした外国第III相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

注4) 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)<sup>(9-12)</sup>

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

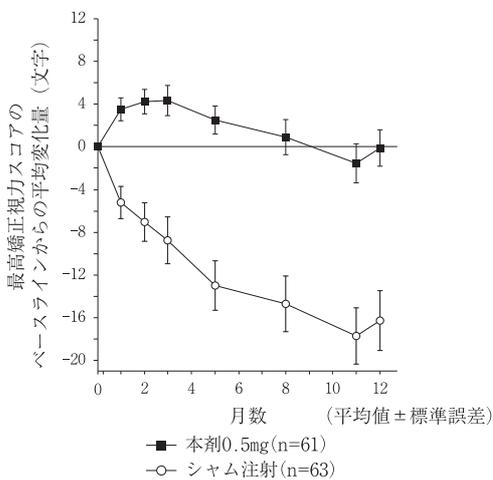
3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから $9.5 \pm 16.4$ 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-12.3 \sim -6.8$ 文字、以下同様)及び $9.8 \pm 17.6$ 文字 ( $-12.7 \sim -6.9$ 文字)減少したのに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから $11.3 \pm 14.6$ 文字 ( $8.9 \sim 13.8$ 文字)及び $10.7 \pm 16.5$ 文字 ( $7.9 \sim 13.5$ 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<sup>(注4)</sup>を対照とした第IIIb相比較試験 (FVF3192g試験)<sup>(13,14)</sup>

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 $0.2 \pm 13.1$ 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、 $16.3 \pm 22.3$ 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  $\chi^2$ 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)

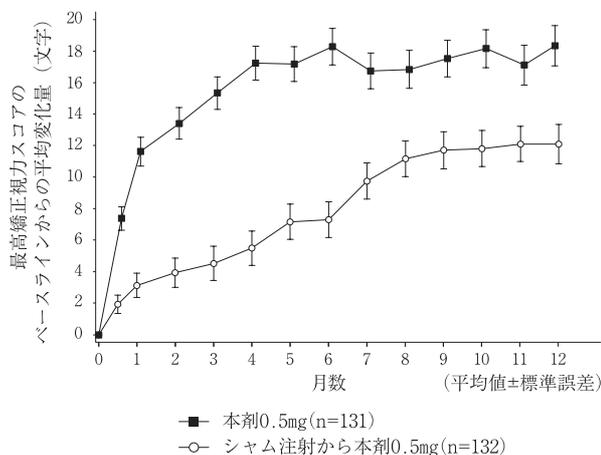
## 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

### 1. 外国臨床試験

#### (1) シヤム注射<sup>(注4)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験)<sup>(15~17)</sup>

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<sup>(注5)</sup>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<sup>(注5)</sup>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5.1~9.5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 (16.0~20.6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5) 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<sup>20</sup>/<sub>40</sub> (近似スネレン等価視力) 以下  
 ・中心領域網膜厚の平均値が<sup>250</sup>μm以上

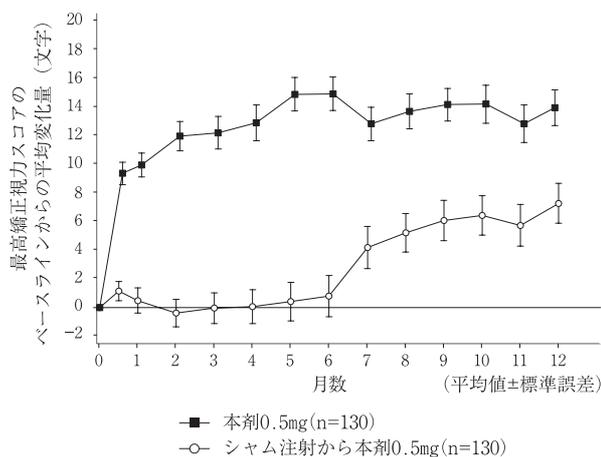


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験)における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

#### (2) シヤム注射<sup>(注4)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験)<sup>(18~20)</sup>

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<sup>(注5)</sup>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<sup>(注5)</sup>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。

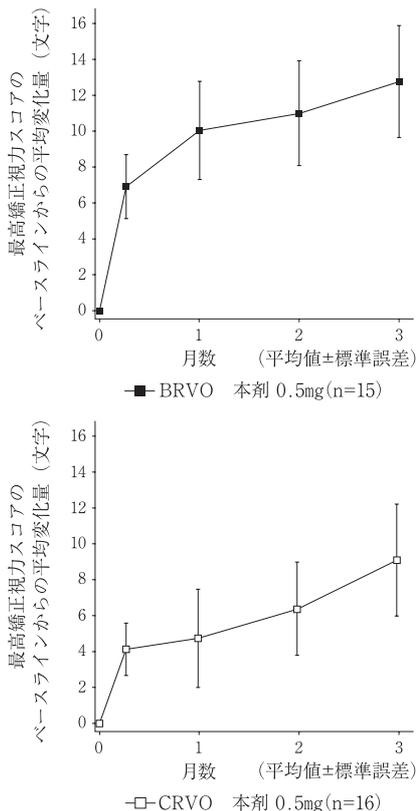
注5) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。  
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が<sup>20</sup>/<sub>40</sub> (近似スネレン等価視力) 以下  
 ・中心領域網膜厚の平均値が<sup>250</sup>μm以上



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)<sup>21)</sup>

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)<sup>22)</sup>

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<sup>26)</sup>」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<sup>27)</sup>」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<sup>26)</sup>」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅰ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<sup>27)</sup>」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6) 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。

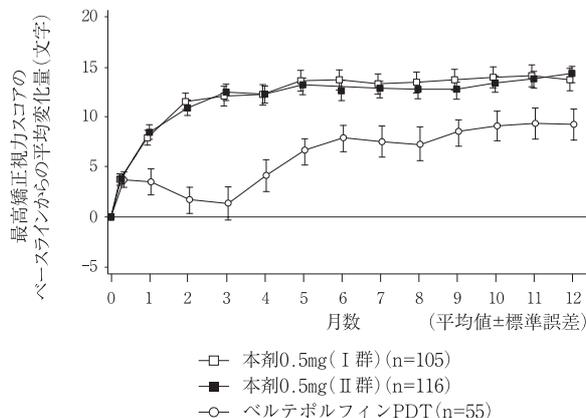
#### <視力安定化の基準>

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7) 「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。

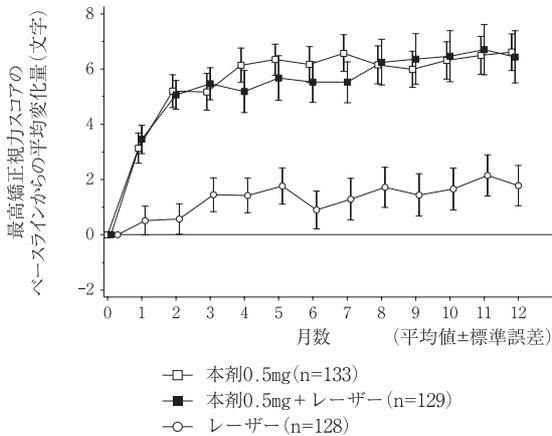
同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団: 50名 (本剤Ⅰ群: 21名、本剤Ⅱ群: 20名、ベルテポルフィンPDT群: 9名)] の投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字 (平均値±標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

### 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)<sup>23)</sup>

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 $1.4 \pm 6.49$ 文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間 $0.2 \sim 2.5$ 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 $5.9 \pm 6.02$ 文字（ $4.8 \sim 6.9$ 文字）の増加、併用群では $5.7 \pm 7.20$ 文字（ $4.4 \sim 6.9$ 文字）の増加であった。

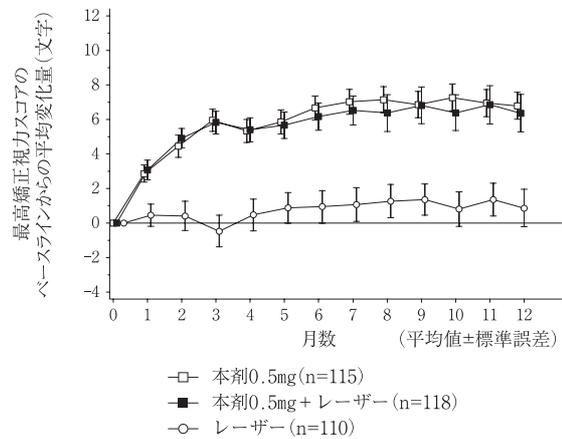


レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

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 $0.2 \pm 5.49$ 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 $6.1 \pm 5.74$ 文字、併用群では $6.7 \pm 6.65$ 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)<sup>24)</sup>

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 $0.8 \pm 8.56$ 文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間 $-0.8 \sim 2.4$ 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 $6.1 \pm 6.43$ 文字 ( $4.9 \sim 7.3$ 文字) の増加、併用群では $5.9 \pm 7.92$ 文字 ( $4.4 \sim 7.3$ 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)

## \*\*未熟児網膜症

### レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (H2301試験)<sup>4)</sup>

未熟児網膜症 (ROP) 患者<sup>注8)</sup> (日本人を含む) 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非遮蔽比較試験を実施した。

本剤0.2mg群をレーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.2mg硝子体内注射は開始時に両眼に1回行い、本剤投与後にROPの悪化が認められた場合に再投与した。再投与は、前回投与から28日目以降に実施し、各眼あたり最大2回までとした。また、本剤投与後に「効果不十分の基準<sup>注9)</sup>」に該当した場合に、該当する眼にレーザー網膜光凝固療法を実施した。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両眼に実施した。治療成功率 (治療開始24週後に両眼ともに活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合。なお、患者が死亡、または治療を切り替えた場合、治療成功には含まれない) は、本剤0.2mg群で80.0% (56/70名)、レーザー網膜光凝固療法群で66.2% (45/68名) であった。レーザー網膜光凝固療法群と比較して本剤0.2mg群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった (片側 $p$ 値0.0254、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

また、日本人患者の治療成功率は、本剤0.2mg群で77.8% (7/9名)、レーザー網膜光凝固療法群で72.7% (8/11名) であった。

注8) 両眼ともに国際分類に基づく以下のいずれかの網膜所見を有する患者

- ・病変の位置がZone Iであり、かつ病期がStage 1+、2+若しくは3+又はStage 3であること
- ・病変の位置がZone IIであり、かつ病期がStage 3+であること
- ・病変の位置、病期によらずAggressive Posterior-Retinopathy of Prematurityを有する病型であること

注9) 効果不十分は、投与前と比べてROP病変の活動性 (stage、病変の範囲、plus diseaseの重症度及び範囲を考慮) が、以下のいずれかに該当する場合と定義した。

- 1) 投与4日目で変化が無い又は悪化の場合
- 2) 投与8日目で改善が軽微、変化が無い又は悪化の場合
- 3) 投与8日目以降、前回の投与後27日までのいずれかの時点で悪化の場合

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

ラニズマブ (遺伝子組換え) は、VEGFに対するヒト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。

ラニズマブ (遺伝子組換え) は、VEGFの2種のアイソフォーム (VEGF<sub>121</sub>及びVEGF<sub>165</sub>) 及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF<sub>110</sub>に結合親和性を示した (*in vitro*)<sup>25)</sup> 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*)。<sup>25,26)</sup> 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*)。<sup>25)</sup> 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*)。<sup>27)</sup>

## 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。<sup>28)</sup> 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。<sup>29)</sup>

### 【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：C<sub>2158</sub>H<sub>3282</sub>N<sub>562</sub>O<sub>681</sub>S<sub>12</sub>

分子量：約48,000

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

### \*\*【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】

ルセントイス硝子体内注射液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】

- 1) 社内資料：国内臨床試験 [LUCU00001]
- 2) 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]
- 3) 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]
- \*\* 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (H2301) [20190539]
- 5) 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]
- 6) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 12ヵ月) [LUCU00003]
- 7) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 24ヵ月) [LUCU00004]
- 8) Rosenfeld, P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006 [LUCM00025]
- 9) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 12ヵ月) [LUCU00005]
- 10) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 24ヵ月) [LUCU00006]
- 11) Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006 [LUCM00026]
- 12) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 116 (1), 57, 2009 [LUCM00205]

- 13) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g) [LUCU00007]
- 14) Regillo, C. D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239, 2008 [LUCM00109]
- 15) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g) [LUCU00015]
- 16) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 117(6), 1102, 2010 [LUCM00447]
- 17) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594, 2011 [LUCM00817]
- 18) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) [LUCU00016]
- 19) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124, 2010 [LUCM00446]
- 20) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041, 2011 [LUCM00887]
- 21) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) [LUCU00017]
- 22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) [LUCU00018]
- 23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303) [LUCU00019]
- 24) Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 118(4), 615, 2011 [LUCM00702]
- 25) Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425, 2007 [LUCM00083]
- 26) 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]
- 27) 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性 [LUCU00009]
- 28) Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002 [LUCF00003]
- 29) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005 [LUCM00477]

### \*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30  
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(13)

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

7418552 Z00000



貯法：

遮光し、凍結を避け、  
2～8℃に保存する  
こと

使用期限：

包装に表示の使用期  
限内に使用すること

劇薬、処方箋医薬品  
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

眼科用VEGF<sup>注1)</sup> 阻害剤  
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)

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

# ルセンティス<sup>®</sup>硝子体内注射用キット 10mg/mL

## LUCENTIS<sup>®</sup> kit for intravitreal injection 10mg/mL

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

NOVARTIS

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

### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

### 【組成・性状】

品名	ルセンティ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

\*\*\*1) **眼障害 (1.5%)** : 網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*\*\*2) **脳卒中 (0.1%)** : 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)

#### \*\*(2) その他の副作用

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

#### 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、血清中ラニズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニズマブの胎児への移行が確認された

が、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベパシズマブ）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

未熟児網膜症<sup>※)</sup>以外の低出生体重児、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）。

※) バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能

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

- ①シリンジ（図1）をプリスター包装から取り外す。

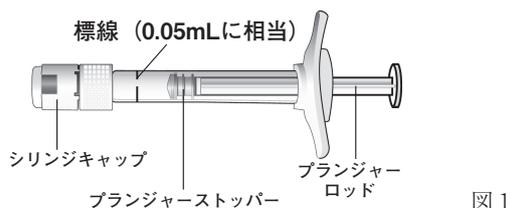


図1

- ②シリンジキャップを折る。

なお、回したりねじったりしないこと。

(図2)

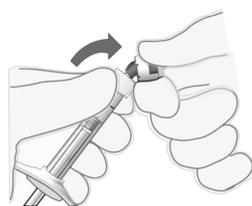


図2

- ③シリンジキャップを取り外す。

(図3)

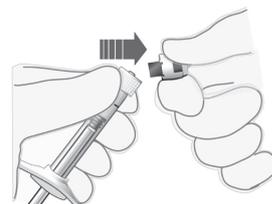


図3

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

(図4)

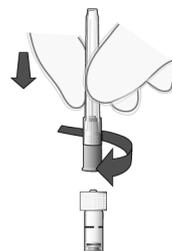


図4

- ⑤注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。

(図5)

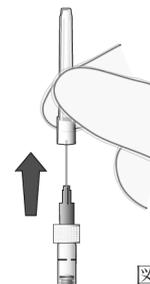


図5

- ⑥注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。

(図6)

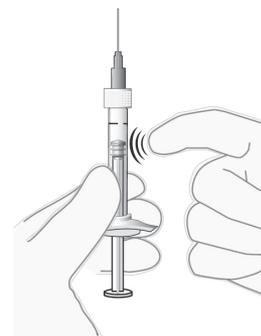


図6

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

(図7)

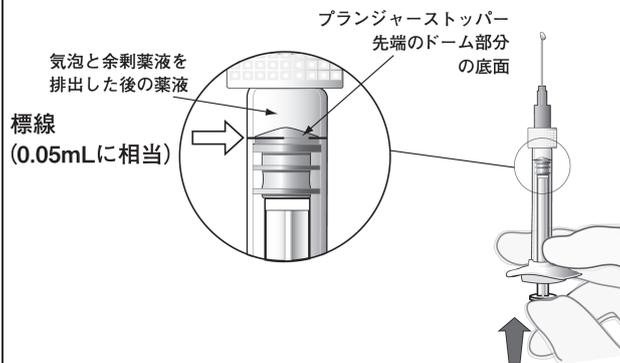


図7

## 9. その他の注意

- (1) 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群<sup>(注2)</sup>における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群<sup>(注2)</sup>の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。

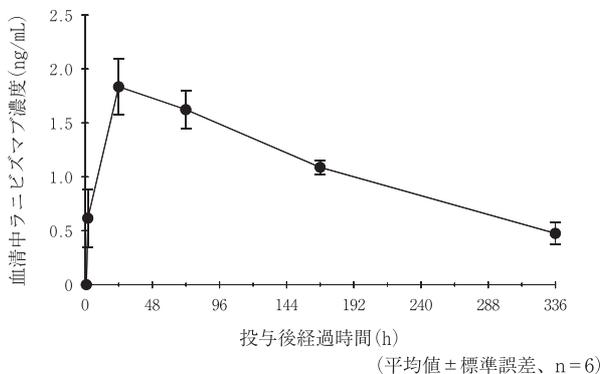
注2) シヤム注射<sup>(\*)</sup> 群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 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<sub>max</sub>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。<sup>1)</sup>



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。<sup>2)</sup>

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。<sup>3)</sup> (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。<sup>4)</sup> (外国人のデータ)

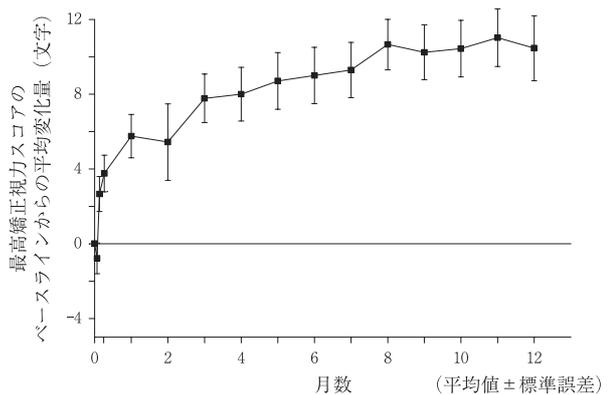
4. 腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50~80mL/min）：93例、中等度（CrCL30~50mL/min）：40例、重度（CrCL<30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。<sup>2)</sup>

## 【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<sup>1)</sup>

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。

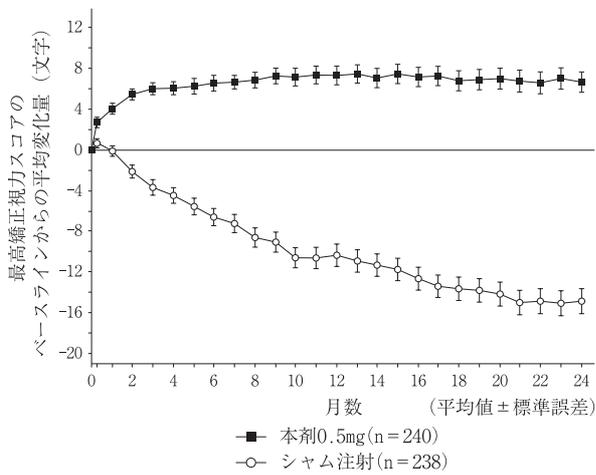


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移[last observation carried forward (LOCF)法で補填]

#### 2. 外国臨床試験

- (1) シヤム注射<sup>(注3)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF2598g試験）<sup>5-7)</sup>

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  $\chi^2$ 検定）。

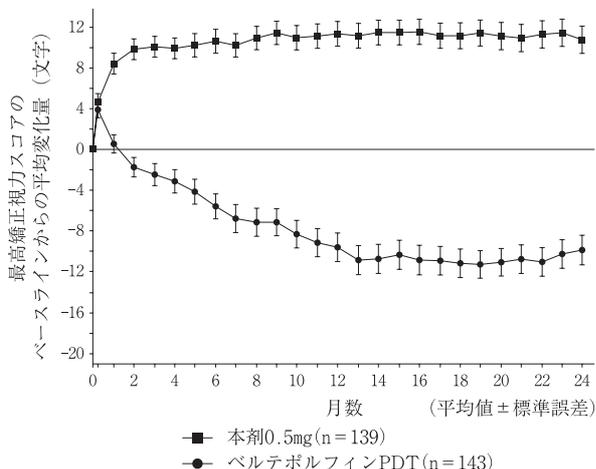


シヤム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

注3) 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)<sup>8-11)</sup>

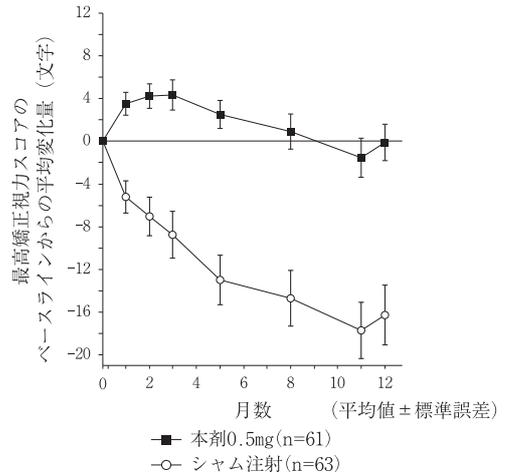
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.3~-6.8文字、以下同様) 及び9.8±17.6文字 (-12.7~-6.9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<sup>注3)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g試験)<sup>12,13)</sup>

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-3.5~3.2文字、以下同様) の減少であったが、16.3±22.3文字 (-21.9~-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<sup>2)</sup>検定)。



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

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

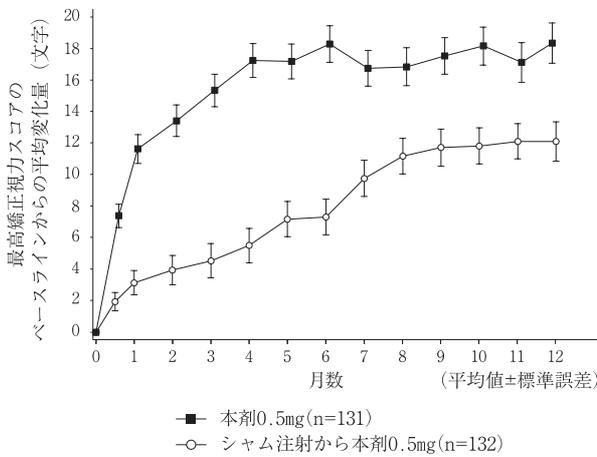
1. 外国臨床試験

(1) シヤム注射<sup>注3)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験)<sup>14-16)</sup>

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<sup>注4)</sup>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<sup>注4)</sup>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5.1~9.5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 (16.0~20.6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4) 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

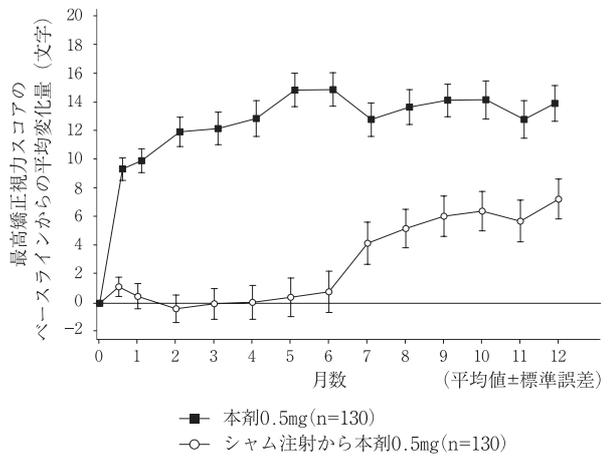


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

(2) シヤム注射<sup>(注3)</sup>を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験)<sup>(注4)</sup>

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ヵ月以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて<sup>(注4)</sup>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ヵ月以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて<sup>(注4)</sup>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。

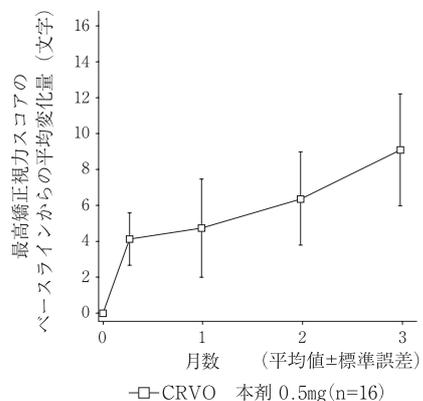
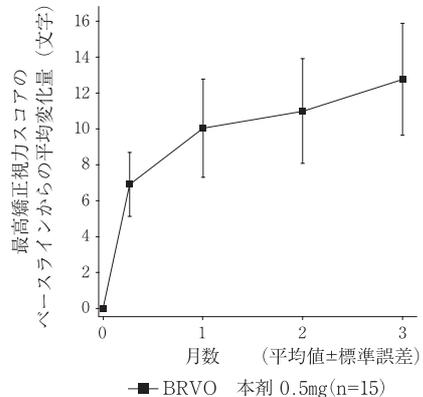
注4) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。  
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下  
 ・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



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)<sup>(注5)</sup>

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)<sup>21)</sup>

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<sup>注5)</sup>」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<sup>注6)</sup>」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<sup>注5)</sup>」に基づいて硝子体内注射した。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<sup>注6)</sup>」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5) 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。

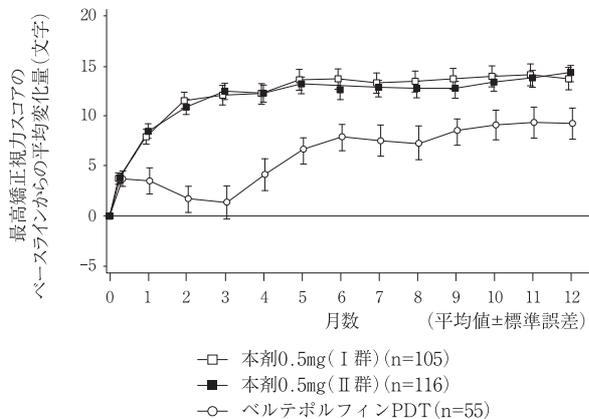
#### <視力安定化の基準>

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6) 「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。

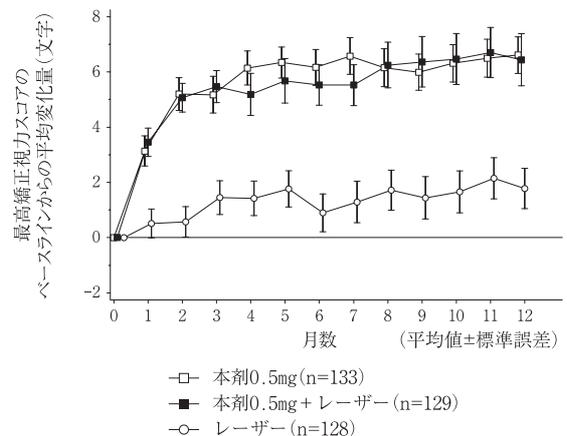
同試験において、日本人患者[最大の解析対象集団:50名(本剤Ⅰ群:21名、本剤Ⅱ群:20名、ベルテポルフィンPDT群:

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)<sup>22)</sup>

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。



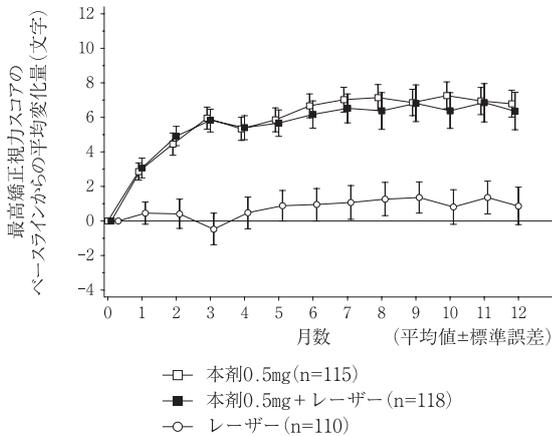
レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (D2303試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

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)<sup>23)</sup>

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(VEGF<sub>121</sub>及びVEGF<sub>165</sub>)及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF<sub>110</sub>に結合親和性を示した(*in vitro*)<sup>24)</sup> 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*)<sup>24,25)</sup> 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*)<sup>24)</sup> 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*)<sup>26)</sup>

### 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。<sup>27)</sup> 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。<sup>28)</sup>

## 【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：C<sub>2158</sub>H<sub>3282</sub>N<sub>562</sub>O<sub>681</sub>S<sub>12</sub>

分子量：約48,000

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

## 【包装】

ルセンティス硝子体内注射用キット10mg/mL 1キット

## 【主要文献】

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

## \*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30  
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(07)

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

7418585 Z0000