ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL
に関する資料

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

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目　　次

目　　次 2
1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については「2.5 臨床に関する概括評価」を参照。

開発の経緯図を以下に示す。

Figure 1-1 開発の経緯図



1.6 外国における使用状況等に関する資料

目　　次

目　　次 2
1　外国における使用状況等 3
2　外国の添付文書等の概要 3

1 外国における使用状況等

本剤は，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を最初の適応症として開発され，2019 年 10 月に米国で最初に承認された。2022 年 4 月現在，70 以上の国・地域で承認されており，国内でも，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の承認を取得している。

糖尿病黄斑浮腫の適応症は，2021 年 7 月に米国及び EU にて承認申請を行い，現在のところ承認されている国はバングラディッシュ，ロシア，EU，UAE である。

Table 1-1 主要国の承認状況

国名	承認年月日	効能・効果
米国	2019 年 10 月 7 日	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）
EU	2020 年 2 月 13 日	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）
EU	2022 年 3 月 28 日	糖尿病黄斑浮腫（DME）

2 外国の添付文書等の概要

米国の添付文書（2020 年 6 月改訂）及び EU 共通の添付文書（2022 年 3 月改訂）の概略を示す。企業中核データシート（CDS），米国の添付文書及び EU 共通の添付文書は 1.6.2, 1.6.3, 1.6.4 に添付する。

Table 2-1 主要国の添付文書の概略

国名	効能・効果	用法・用量
米国	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）	ベオビュ 6 mg（0.05 mL）を 1 ヵ月（約 25～31 日）ごとに 1 回，連続 3 回硝子体内投与し，その後は，6 mg（0.05 mL）を 8～12 週ごとに 1 回硝子体内投与する。
EU	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）	最初の 3 回は，ベオビュ 6 mg（0.05 mL）を 4 週（1 ヵ月）ごとに硝子体内投与する。その後は，医師の視力及び／又は解剖学的パラメータに基づいた疾患活動性評価により投与間隔を決定できる。疾患活動性評価は，治療開始から 16 週（4 ヵ月）後に行うことが推奨される。疾患活動性がない場合，12 週（3 ヵ月）ごとの投与，疾患活動性がある場合，8 週（2 ヵ月）ごとの投与を検討する。視力及び解剖学的パラメータがベオビュの投与継続によるベネフィットを示唆しない場合，投与を中止する。
EU	糖尿病黄斑浮腫（DME）	最初の 5 回は，ベオビュ 6 mg（0.05 mL）を 6 週（1 ヵ月）ごとに硝子体内投与する。その後は，医師の視力及び／又は解剖学的パラメータに基づいた疾患活動性評価により投与間隔を決定できる。疾患活動性がない場合，12 週（3 ヵ月）ごとの投与，疾患活動性がある場合，8 週（2 ヵ月）ごとの投与を検討する。医師は疾患活動性に基づいて，さらなる投与間隔を決定できる。視力及び解剖学的パラメータがベオビュの投与継続によるベネフィットを示唆しない場合，投与を中止する。

Core Data Sheet

NOVARTIS

[redacted]

BEOVU®/™ (brolucizumab)
120 mg/mL Solution for injection
120 mg/mL Solution for injection in pre-filled syringe

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

2-31頁 削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

BEOVU® (brolucizumab-dbll) injection, for intravitreal use
Initial U.S. Approval: 2019

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Warnings and Precautions, Endophthalmitis and Retinal Detachment (5.1)	6/2020
Warnings and Precautions, Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion (5.2)	6/2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------

BEOVU is a human vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor indicated for the treatment of Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD) (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

BEOVU is administered by intravitreal injection. The recommended dose for BEOVU is 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) monthly (approximately every 25-31 days) for the first three doses, followed by one dose of 6 mg (0.05 mL) every 8-12 weeks (2.2).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Intravitreal injection: 6 mg/0.05 mL solution in a single-dose vial (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Ocular or Periocular Infections (4.1).
- Active Intraocular Inflammation (4.2).
- Hypersensitivity (4.3).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Endophthalmitis and retinal detachment may occur following intravitreal injections. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay (5.1).
- Retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion, typically in the presence of intraocular inflammation, have been reported following BEOVU injections. Patients should be instructed to report any change in vision without delay (5.2).
- Increases in intraocular pressure (IOP) have been seen within 30 minutes of an intravitreal injection (5.3).
- There is a potential risk of arterial thromboembolic events (ATE) following intravitreal use of VEGF inhibitors (5.4).

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥ 5%) reported in patients receiving BEOVU are vision blurred (10%), cataract (7%), conjunctival hemorrhage (6%), eye pain (5%), and vitreous floaters (5%) (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 6/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 General Dosing Information
2.2 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
2.3 Preparation for Administration
2.4 Injection Procedure
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
4.1 Ocular or Periocular Infections
4.2 Active Intraocular Inflammation
4.3 Hypersensitivity
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachment
5.2 Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion
5.3 Increase in Intraocular Pressure
5.4 Thromboembolic Events
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BEOVU® is indicated for the treatment of Neovascular (Wet) Age-related Macular Degeneration (AMD).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Information

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

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

The recommended dose for BEOVU is 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) administered by intravitreal injection monthly (approximately every 25-31 days) for the first three doses, followed by 6 mg (0.05 mL) by intravitreal injection once every 8-12 weeks.

2.3 Preparation for Administration



Store BEOVU in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F); do not freeze. Keep the vial in the outer carton to protect from light.



Prior to use, the unopened glass vial of BEOVU may be kept at room temperature, 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for up to 24 hours. After opening the glass vial, proceed under aseptic conditions.



BEOVU is a clear to slightly opalescent and colorless to slightly brownish-yellow solution.

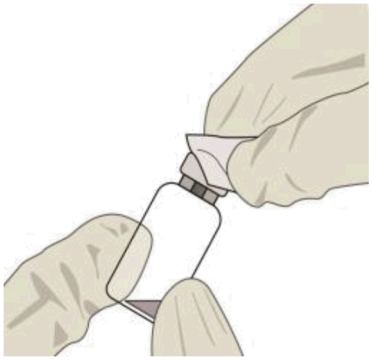
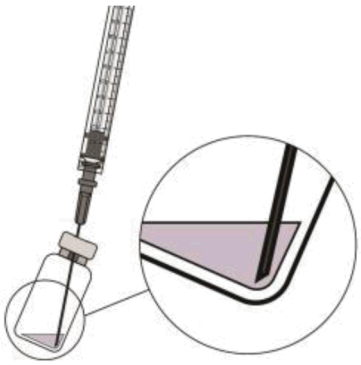


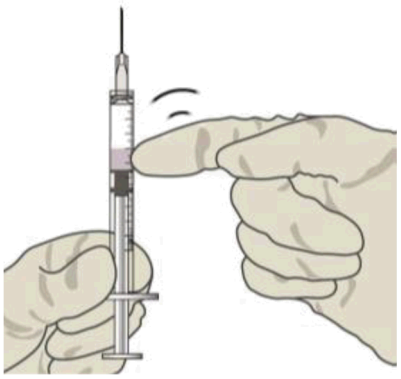
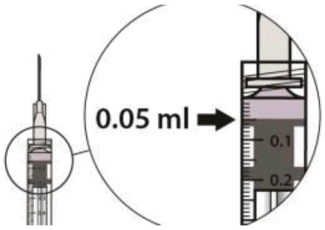
BEOVU should be inspected visually upon removal from the refrigerator and prior to administration. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, the glass vial must not be used.

The BEOVU kit includes the sterile glass vial and filter needle which are for single use only. Do not use if the packaging, vial and/or filter needle are damaged or expired *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

Use aseptic technique for preparation of the intravitreal injection.

STEP 1: Gather the supplies needed. • One BEOVU vial (included) • One sterile 5-micron blunt filter needle (18-gauge x 1½ inch, 1.2 mm x 40 mm) (included) • One sterile 30-gauge x ½ inch injection needle **(not included)** • One sterile 1 mL syringe with a 0.05 mL dose mark **(not included)** • Alcohol swab **(not included)**	

STEP 2 Allow vial to come to room temperature and inspect the solution. If particulates, cloudiness, or discoloration are visible, discard the vial and obtain a new vial.	
STEP 3 Remove the vial cap and clean the vial septum (e.g., with alcohol swab) (see Figure 1).	**Figure 1:** 
STEP 4 Assemble the 5-micron filter needle (18-gauge x 1½ inch) onto a 1-mL syringe using aseptic technique.	
STEP 5 Push the filter needle into the center of the vial septum until the needle touches the bottom of the vial.	
STEP 6 To withdraw the liquid, hold the vial slightly inclined and slowly withdraw all the liquid from the vial and filter needle (see Figure 2). Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.	**Figure 2:** 
STEP 7 Disconnect the filter needle from the syringe in an aseptic manner and dispose of it. **The filter needle is not to be used for the intravitreal injection**.	
STEP 8 Aseptically and firmly assemble a 30-gauge x ½ inch injection needle onto the syringe.	

STEP 9 Check for air bubbles by holding the syringe with the needle pointing up. If there are any air bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top (see Figure 3).	**Figure 3:** 
STEP 10 Carefully expel the air from the syringe and adjust the dose to the 0.05 mL mark (see Figure 4). The syringe is ready for the injection.	**Figure 4:** 

2.4 Injection Procedure

Ensure that the injection is given immediately after preparation of the dose.

The intravitreal injection procedure must be carried out under aseptic conditions, which includes the use of surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape and a sterile eyelid speculum (or equivalent), and the availability of sterile paracentesis equipment (if required). Adequate anesthesia and a broad-spectrum topical microbicide to disinfect the periocular skin, eyelid, and ocular surface should be administered prior to the injection.

Inject slowly until the rubber stopper reaches the end of the syringe to deliver the volume of 0.05 mL. Confirm delivery of the full dose by checking that the rubber stopper has reached the end of the syringe barrel.

Immediately following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure (IOP). Appropriate monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head or tonometry. If required, a sterile paracentesis needle should be available.

Following intravitreal injection, patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment (e.g., eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay *[see Patient Counseling Information (17)]*.

Each vial should only be used for the treatment of a single eye. If the contralateral eye requires treatment, a new vial should be used and the sterile field, syringe, gloves, drapes, eyelid speculum, filter, and injection needles should be changed before BEOVU is administered to the other eye.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local regulations.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Intravitreal injection: 6 mg/0.05 mL, clear to slightly opalescent and colorless to slightly brownish-yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Ocular or Periocular Infections

BEOVU is contraindicated in patients with ocular or periocular infections.

4.2 Active Intraocular Inflammation

BEOVU is contraindicated in patients with active intraocular inflammation.

4.3 Hypersensitivity

BEOVU is contraindicated in patients with known hypersensitivity to brolucizumab or any of the excipients in BEOVU. Hypersensitivity reactions may manifest as rash, pruritus, urticaria, erythema, or severe intraocular inflammation.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachment

Intravitreal injections, including those with BEOVU, have been associated with endophthalmitis and retinal detachment *[see Contraindications (4.1) and Adverse Reactions (6.1)]*. Proper aseptic injection techniques must always be used when administering BEOVU. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay and should be managed appropriately *[see Dosage and Administration (2.4) and Patient Counseling Information (17)]*.

5.2 Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion

Retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion, typically in the presence of intraocular inflammation, have been reported with the use of BEOVU *[see Contraindications (4.2) and Adverse Reactions (6.1)]*. Patients should be instructed to report any change in vision without delay.

5.3 Increase in Intraocular Pressure

Acute increases in intraocular pressure (IOP) have been seen within 30 minutes of intravitreal injection, including with BEOVU *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Sustained IOP increases have also been reported. Both IOP and perfusion of the optic nerve head must be monitored and managed appropriately *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Thromboembolic Events

Although there was a low rate of arterial thromboembolic events (ATEs) observed in the BEOVU clinical trials, there is a potential risk of ATEs following intravitreal use of VEGF inhibitors. Arterial thromboembolic events are defined as nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, or vascular death (including deaths of unknown cause).

The ATE rate in the two controlled 96-week neovascular AMD studies (HAWK and HARRIER) during the first 96-weeks was 4.5% (33 of 730) in the pooled brolucizumab arms compared with 4.7% (34 of 729) in the pooled aflibercept arms *[see Clinical Studies (14.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Hypersensitivity *[see Contraindications (4.3)]*
- Endophthalmitis and Retinal Detachment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Increase in Intraocular Pressure *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Thromboembolic Events *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in one clinical trial of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of the same or another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 1088 patients, treated with brolucizumab, constituted the safety population in the two controlled neovascular AMD Phase 3 studies (HAWK and HARRIER) with a cumulative 96 week exposure to BEOVU, and 730 patients treated with the recommended dose of 6 mg *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Adverse reactions reported to occur in ≥ 1% of patients who received treatment with BEOVU pooled across HAWK and HARRIER, are listed below in Table 1.

Table 1: Common Adverse Reactions (≥ 1%) in the HAWK and HARRIER wet AMD Clinical Trials

Adverse Drug Reactions	BEOVU (N = 730)	Active Control (aflibercept) (N = 729)
Vision blurred[a]	10%	11%
Cataract	7%	11%
Conjunctival hemorrhage	6%	7%
Vitreous floaters	5%	3%
Eye pain	5%	6%
Intraocular inflammation[b]	4%	1%
Intraocular pressure increased	4%	5%
Retinal hemorrhage	4%	3%
Vitreous detachment	4%	3%
Conjunctivitis	3%	2%
Retinal pigment epithelial tear	3%	1%
Corneal abrasion	2%	2%
Hypersensitivity[c]	2%	1%
Punctate keratitis	1%	2%
Retinal tear	1%	1%
Endophthalmitis	1%	< 1%
Blindness[d]	1%	< 1%
Retinal artery occlusion	1%	< 1%
Retinal detachment	1%	< 1%
Conjunctival hyperemia	1%	1%
Lacrimation increased	1%	1%
Abnormal sensation in eye	1%	2%
Detachment of retinal pigment epithelium	1%	< 1%

[a]Including vision blurred, visual acuity reduced, visual acuity reduced transiently, and visual impairment.
[b]Including anterior chamber cell, anterior chamber flare, anterior chamber inflammation, chorioretinitis, eye inflammation, iridocyclitis, iritis, retinal vasculitis, retinal vascular occlusion, uveitis, vitreous haze, vitritis.
[c]Including urticaria, rash, pruritus, erythema.
[d]Including blindness, blindness transient, amaurosis, and amaurosis fugax.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for an immune response in patients treated with BEOVU. The immunogenicity of BEOVU was evaluated in serum samples. The immunogenicity data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to BEOVU in immunoassays. The detection of an immune response is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assays used, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to BEOVU with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Anti-brolucizumab antibodies were detected in the pre-treatment sample of 36% to 52% of treatment naive patients. After initiation of dosing, anti-brolucizumab antibodies were detected in at least one serum sample in 53% to 67% of patients treated with BEOVU. Intraocular inflammation was observed in 6% of patients with anti-brolucizumab antibodies detected during dosing with BEOVU.

The significance of anti-brolucizumab antibodies on the clinical effectiveness and safety of BEOVU is not known.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of BEOVU administration in pregnant women.

Based on the anti-VEGF mechanism of action for brolucizumab *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, treatment with BEOVU may pose a risk to human embryo-fetal development. BEOVU should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus.

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

Data

Animal Data

VEGF inhibition has been shown to cause malformations, embryo-fetal resorption, and decreased fetal weight. VEGF inhibition has also been shown to affect follicular development, corpus luteum function, and fertility.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of brolucizumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production/excretion. Because many drugs are transferred in human milk and because of the potential for absorption and adverse reactions in the breastfed child, breastfeeding is not recommended during treatment and for at least one month after the last dose when stopping treatment with BEOVU.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Females of reproductive potential should use highly effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) during treatment with BEOVU and for at least one month after the last dose when stopping treatment with BEOVU.

Infertility

No studies on the effects of brolucizumab on fertility have been conducted and it is not known whether brolucizumab can affect reproductive capacity. Based on its anti-VEGF mechanism of action, treatment with BEOVU may pose a risk to reproductive capacity.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of BEOVU in pediatric patients has not been established.

8.5 Geriatric Use

In the two Phase 3 clinical studies, approximately 90% (978/1089) of patients randomized to treatment with BEOVU were ≥ 65 years of age and approximately 60% (648/1089) were ≥ 75 years of age. No significant differences in efficacy or safety were seen with increasing age in these studies. No dosage regimen adjustment is required in patients 65 years and above.

11 DESCRIPTION

Brolucizumab-dbll is a recombinant human vascular endothelial growth factor inhibitor. Brolucizumab-dbll is a humanized monoclonal single-chain Fv (scFv) antibody fragment. Brolucizumab-dbll has a molecular weight of ~26 kilodaltons and is produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology.

BEOVU (brolucizumab-dbll) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly brownish-yellow solution in a single-dose vial for intravitreal administration. Each vial is designed to deliver 0.05 mL of solution containing 6 mg brolucizumab-dbll, polysorbate 80 (0.02%), sodium citrate (10 mM), sucrose (5.8%), and Water for Injection, USP and with a pH of approximately 7.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Brolucizumab is a human VEGF inhibitor. Brolucizumab binds to the three major isoforms of VEGF-A (e.g., $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$, and $VEGF_{165}$), thereby preventing interaction with receptors VEGFR-1 and VEGFR-2. By inhibiting VEGF-A, brolucizumab suppresses endothelial cell proliferation, neovascularization, and vascular permeability.

12.2 Pharmacodynamics

Leakage of blood and fluid from choroidal neovascularization (CNV) may cause retinal thickening or edema. Reductions in central retinal subfield thickness (CST) were observed across all treatment arms.

12.3 Pharmacokinetics

Following a single intravitreal dose of 6 mg BEOVU to 25 AMD patients, the mean (range) serum C_{max} of free brolucizumab (unbound to VEGF-A) was 49 ng/mL (9 to 548 ng/mL) and was attained at 24 hours post-dose. Brolucizumab concentrations were near or less than 0.5 ng/mL (lower limit of assay quantitation) at approximately 4 weeks after repeat dose administration and no accumulation in serum was observed in most patients.

Elimination

The estimated mean (± standard deviation) systemic half-life of brolucizumab is 4.4 days (± 2.0 days) after a single intravitreal dose.

Metabolism

Metabolism of brolucizumab has not been fully characterized. However, free brolucizumab is expected to undergo metabolism via proteolysis.

Excretion

The excretion of brolucizumab has not been fully characterized. However, free brolucizumab is expected to undergo target-mediated disposition and/or passive renal excretion.

Specific Populations

Following repeat intravitreal dose administration of 6 mg BEOVU, no differences in the systemic pharmacokinetics of brolucizumab were observed based on age (50 years and above), sex, or mild to moderate renal impairment (glomerular filtration rate (GFR) = 30 to 70 mL/min, estimated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation). The effect of severe renal impairment or any degree of hepatic impairment on the pharmacokinetics of BEOVU is unknown. As significant increases in serum brolucizumab exposures are not expected with intravitreal route of administration, no dosage adjustment is needed based on renal or hepatic impairment status.

Drug Interaction Studies

No studies evaluating the drug interaction potential of BEOVU have been conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been conducted on the carcinogenic or mutagenic potential of BEOVU. Based on the anti-VEGF mechanism of action, treatment with BEOVU may pose a risk to reproductive capacity *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

14 CLINICAL STUDIES

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

The safety and efficacy of BEOVU were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, active-controlled studies (HAWK - NCT02307682 and HARRIER - NCT02434328) in patients with neovascular AMD. A total of 1817 patients were treated in these studies for two years (1088 on brolucizumab and 729 on control). Patient ages ranged from 50 to 97 years with a mean of 76 years.

In HAWK, patients were randomized in a 1:1:1 ratio to the following dosing regimens:

1) brolucizumab 3 mg administered every 8 or 12 weeks after the first 3 monthly doses,
2) brolucizumab 6 mg administered every 8 or 12 weeks after the first 3 monthly doses,
3) aflibercept 2 mg administered every 8 weeks after the first 3 monthly doses.

In HARRIER, patients were randomized in a 1:1 ratio to the following dosing regimens:

1) brolucizumab 6 mg administered every 8 or 12 weeks after the first 3 monthly doses,
2) aflibercept 2 mg administered every 8 weeks after the first 3 monthly doses.

In both studies, after three initial monthly doses (Week 0, 4, and 8), treating physicians decided whether to treat each individual patient on an every 8 week or 12 week dosing interval guided by visual and anatomical measures of disease activity, although the utility of these measures has not been established. Patients on 12 week dosing intervals could be changed based on the same measures to an 8 week schedule after subsequent treatment visits. Any patient placed on an 8 week schedule, remained on the 8 week dosing interval until the end of the study. Protocol-specified visits in the initial three months occurred every 28 ± 3 days followed by every 28 ± 7 days for the remainder of the studies. Baseline anatomical measures may have contributed to the regimen selection because the majority of patients on the 12-week dosing schedule at the end of the trial had less baseline macular edema and/or smaller baseline lesions.

Both studies demonstrated efficacy in the primary endpoint defined as the change from baseline in Best Corrected Visual Acuity (BCVA) at Week 48, measured by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Letter Score. In both studies, BEOVU treated patients had a similar mean change from baseline in BCVA as the patients treated with aflibercept 2 mg (fixed every 8 weeks). Detailed results of both studies are shown in Table 2 and Figures 5 and 6 below.

Table 2: Efficacy Outcomes at Week 48 and 96 in Phase 3 HAWK and HARRIER Studies

		HAWK			HARRIER		
Efficacy outcome	**At week**	**BEOVU (n = 360)**	**Aflibercept 2 mg (n = 360)**	**Difference (95% CI) brolucizumab – aflibercept**	**BEOVU (n = 370)**	**Aflibercept 2 mg (n = 369)**	**Difference (95% CI) brolucizumab – aflibercept**
Mean (SD) BCVA at Baseline		60.8 (13.7)	60.0 (13.9)		61.5 (12.6)	60.8 (12.9)	
Mean (SE) change from baseline in BCVA (measured by ETDRS letters score)	48	6.6 (0.71)	6.8 (0.71)	-0.2 (-2.1, 1.8)	6.9 (0.61)	7.6 (0.61)	-0.7 (-2.4, 1.0)
	96	5.9 (0.78)	5.3 (0.78)	+0.5 (-1.6, 2.7)	6.1 (0.73)	6.6 (0.73)	-0.4 (-2.5, 1.6)
Proportion of patients who gained visual acuity (%) (≥ 15 letters of BCVA)	48	33.6	25.4	8.2 (2.2, 15.0)	29.3	29.9	-0.6 (-7.1, 5.8)
	96	34.2	27	7.2 (1.4, 13.8)	29.1	31.5	-2.4 (-8.8, 4.1)
Proportion of patients who lost visual acuity (%) (≥ 15 letters of BCVA)	48	6.4	5.5	0.9 (-2.7, 4.3)	3.8	4.8	-1.0 (-3.9, 2.2)
	96	8.1	7.4	0.7 (-3.6, 4.6)	7.1	7.5	-0.4 (-3.8, 3.3)

Abbreviations - BCVA: Best Corrected Visual Acuity; missing data are imputed using last observation carried forward (LOCF) method, ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, SE: standard error.

Figure 5: Mean Change in Visual Acuity From Baseline to Week 96 in HAWK

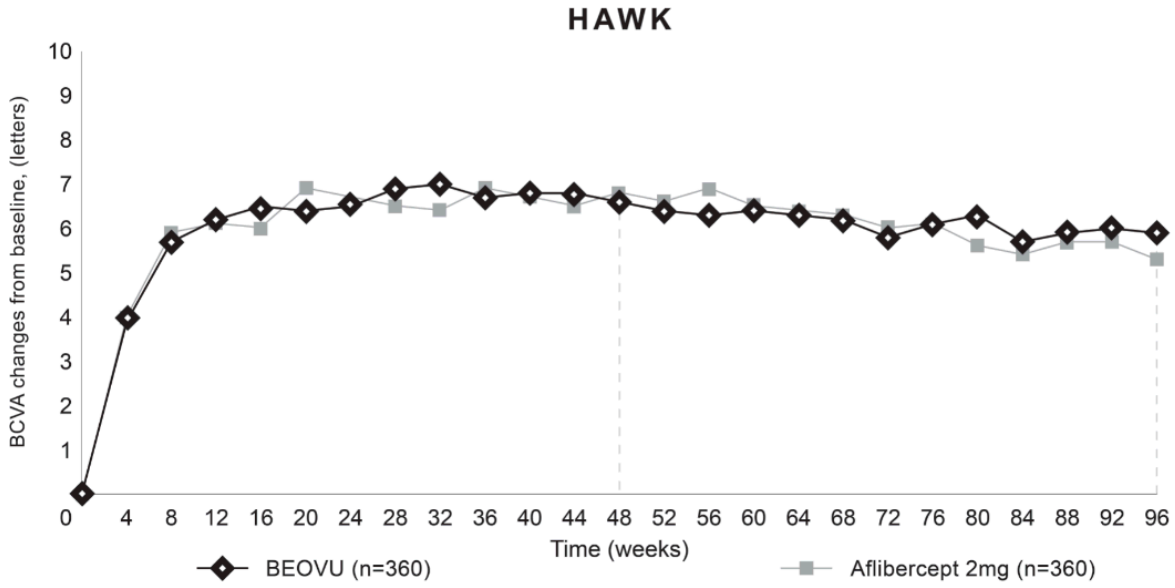
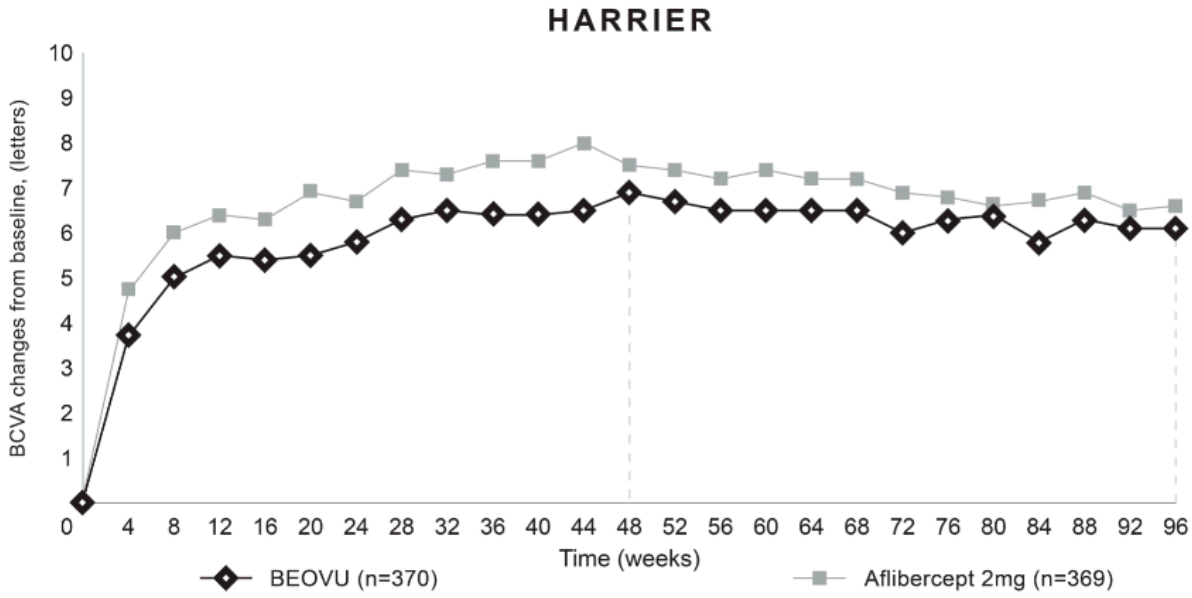


Figure 6: Mean Change in Visual Acuity From Baseline to Week 96 in HARRIER



Through Week 48, 56% (HAWK) and 51% (HARRIER) of patients remained on BEOVU every 12 weeks. The proportion of patients who were maintained on every 12 week dosing through Week 96 was 45% and 39% in HAWK and HARRIER, respectively. The probability of remaining on every 12 week dosing from Week 20 to Week 48 was 85% and 82%, and from Week 48 to Week 96 was 82% and 75% in HAWK and HARRIER, respectively.

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BEOVU (brolucizumab-dbll) injection is supplied as a clear to slightly opalescent and colorless to slightly brownish-yellow solution in a single-dose vial. Each BEOVU carton (NDC 0078-0827-61) contains one BEOVU vial and one sterile 5 µm blunt filter needle (18-gauge x 1½ inch, 1.2 mm x 40 mm).

16.2 Storage and Handling

Refrigerate BEOVU between 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Store the vial in the outer carton to protect from light.

Prior to use, the unopened glass vial of BEOVU may be kept at room temperature, 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for up to 24 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients that in the days following BEOVU administration, patients are at risk of developing endophthalmitis, retinal detachment, retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion. If the eye becomes red, sensitive to light, painful, or if a patient develops any change in vision, instruct the patient to seek immediate care from an ophthalmologist *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Patients may experience temporary visual disturbances after an intravitreal injection with BEOVU and the associated eye examination *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Advise patients not to drive or use machinery until visual function has recovered sufficiently.

Manufactured by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936
U.S. License Number: 1244

© Novartis

T2020-81

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Beovu 120 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe
Beovu 120 mg/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml solution for injection contains 120 mg of brolucizumab*.

* Brolucizumab is a humanised monoclonal single-chain Fv (scFv) antibody fragment produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology.

Beovu 120 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 19.8 mg brolucizumab in 0.165 ml solution. This provides a usable amount to deliver a single dose of 0.05 ml solution containing 6 mg of brolucizumab.

Beovu 120 mg/ml solution for injection

Each vial contains 27.6 mg brolucizumab in 0.23 ml solution. This provides a usable amount to deliver a single dose of 0.05 ml solution containing 6 mg of brolucizumab.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear to slightly opalescent, colourless to slightly brownish-yellow aqueous solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Beovu is indicated in adults for the treatment of
- neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) (see section 5.1),
- visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Beovu must be administered by a qualified ophthalmologist experienced in intravitreal injections.

Posology

Wet AMD
The recommended dose is 6 mg brolucizumab (0.05 ml solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (monthly) for the first 3 doses. Thereafter, the physician may individualise treatment intervals based on disease activity as assessed by visual acuity and/or anatomical parameters. A disease activity assessment is suggested 16 weeks (4 months) after treatment start. In patients without disease activity, treatment every 12 weeks (3 months) should be considered. In patients with disease activity, treatment every 8 weeks (2 months) should be considered (see sections 4.4 and 5.1).

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

DME
The recommended dose is 6 mg brolucizumab (0.05 ml solution) administered by intravitreal injection every 6 weeks for the first 5 doses. Thereafter, the physician may individualise treatment intervals based on disease activity as assessed by visual acuity and/or anatomical parameters. In patients without disease activity, treatment every 12 weeks (3 months) should be considered. In patients with disease activity, treatment every 8 weeks (2 months) should be considered.

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

Special populations
Elderly
No dosage adjustment is required in patients aged 65 years or above (see section 5.2).

Renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
Brolucizumab has not been studied in patients with hepatic impairment. No dosage adjustment is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of brolucizumab in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

Beovu is for intravitreal use only.

The solution for injection should be inspected visually prior to administration (see section 6.6).

The intravitreal injection procedure should be carried out under aseptic conditions, which includes the use of surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape and a sterile eyelid speculum (or equivalent). Sterile paracentesis equipment should be available as a precautionary measure. The patient's medical history for hypersensitivity reactions should be carefully evaluated prior to performing the intravitreal procedure (see section 4.3). Adequate anaesthesia and a broad-spectrum topical microbicide to disinfect the periocular skin, eyelid and ocular surface should be administered prior to the injection.

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

Immediately following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure. Appropriate monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head or tonometry. If required, sterile equipment for paracentesis should be available.

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

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

Since the volume contained in the pre-filled syringe (0.165 ml) is greater than the recommended dose (0.05 ml), a portion of the volume contained in the pre-filled syringe must be discarded prior to administration.

Injecting the entire volume of the pre-filled syringe could result in overdose. To expel the air bubble along with excess medicinal product, the plunger should be slowly depressed until the edge below the dome of the rubber stopper is aligned with the 0.05 ml dose mark (equivalent to 50 µl, i.e. 6 mg brolucizumab).

Vial
The vial is for single use only. Each vial should only be used for the treatment of a single eye.

Since the volume contained in the vial (0.23 ml) is greater than the recommended dose (0.05 ml), a portion of the volume contained in the vial must be discarded prior to administration.

Injecting the entire volume of the vial could result in overdose. To expel the air bubble along with excess medicinal product, the air should be carefully expelled from the syringe and the dose adjusted to the 0.05 ml mark (equivalent to 50 µl, i.e. 6 mg brolucizumab).

For instructions on preparation of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

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

Patients with active or suspected ocular or periocular infections.

Patients with active intraocular inflammation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Endophthalmitis, intraocular inflammation, traumatic cataract, retinal detachment, retinal tear, retinal vasculitis, and/or retinal vascular occlusion

Intravitreal injections, including those with Beovu, have been associated with endophthalmitis, intraocular inflammation, traumatic cataract, retinal detachment and retinal tear (see section 4.8). Proper aseptic injection techniques must always be used when administering Beovu.

Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of the above-mentioned events without delay.

Intraocular inflammation, including retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion

Intraocular inflammation, including retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion, has been reported with the use of Beovu (see sections 4.3 and 4.8). A higher number of intraocular inflammation events were observed among patients with treatment-emergent antibodies. After investigation, retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion were found to be immune-mediated events. Intraocular inflammation, including retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion, may occur following the first intravitreal injection and at any time of treatment. These events were observed more frequently at the beginning of the treatment.

Based on clinical studies these events were more frequent in female patients treated with Beovu than male patients (e.g. 5.3% females vs. 3.2% males in HAWK and HARRIER) and in Japanese patients.

In patients developing these events, treatment with Beovu should be discontinued and the events should be promptly managed. Patients treated with Beovu with a medical history of intraocular inflammation and/or retinal vascular occlusion (within 12 months prior to the first brolucizumab injection) should be closely monitored, since they are at increased risk of developing retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion.

The interval between two Beovu doses during maintenance treatment should not be less than 8 weeks considering that a higher incidence of intraocular inflammation (including retinal vasculitis) and retinal vascular occlusion was reported in patients with nAMD who received Beovu every 4 week maintenance dosing in a clinical study compared to patients who received Beovu every 8 or 12 week maintenance dosing in the pivotal Phase III clinical studies.

Intraocular pressure increases

Transient increases in intraocular pressure have been seen within 30 minutes of intravitreal injection with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, including brolucizumab (see section 4.8). Special precaution is needed in patients with poorly controlled glaucoma (do not inject Beovu while the intraocular pressure is ≥30 mmHg). Both intraocular pressure and perfusion of the optic nerve head must be monitored and managed appropriately.

Bilateral treatment

The safety and efficacy of brolucizumab administered in both eyes concurrently have not been studied.

Immunogenicity

As this is a therapeutic protein, there is a potential for immunogenicity with brolucizumab (see section 4.8). Patients should be instructed to inform their physician if they develop symptoms such as eye pain or increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, an increased number of small particles in their vision, or increased sensitivity to light (see section 4.8).

Concomitant use of other anti-VEGF

There are no data available on the concomitant use of Beovu with other anti-VEGF medicinal products in the same eye. Brolucizumab should not be administered concurrently with other anti-VEGF medicinal products (systemic or ocular).

Withholding treatment

In intravitreal anti-VEGF treatments, the dose should be withheld and treatment should not be resumed earlier than the next scheduled treatment in the event of:

- a decrease in best-corrected visual acuity (BCVA) of ≥30 letters compared with the last assessment of visual acuity;
- a retinal break;
- a subretinal haemorrhage involving the centre of the fovea, or, if the size of the haemorrhage is ≥50% of the total lesion area;
- performed or planned intraocular surgery within the previous or next 28 days.

Retinal pigment epithelial tear

Risk factors associated with the development of a retinal pigment epithelial tear after anti-VEGF therapy for wet AMD include a large and/or high pigment epithelial retinal detachment. When initiating brolucizumab therapy, caution should be used in patients with these risk factors for retinal pigment epithelial tears.

Rhegmatogenous retinal detachment or macular holes

Treatment should be discontinued in subjects with rhegmatogenous retinal detachment or stage 3 or 4 macular holes.

Systemic effects following intravitreal use

Systemic adverse events, including non-ocular haemorrhages and arterial thromboembolic events, have been reported following intravitreal injection of VEGF inhibitors and there is a theoretical risk that these may relate to VEGF inhibition. There are limited data on safety in the treatment of patients with AMD and DME with a history of stroke, transient ischaemic attacks or myocardial infarction within the last 3 months. Caution should be exercised when treating such patients.

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium-free".

Populations with limited data

There is limited experience with Beovu treatment in diabetic patients with HbA1c greater than 10% or with proliferative diabetic retinopathy. There is also no experience of treatment with Beovu in diabetic patients with uncontrolled hypertension. This lack of information should be considered by the physician when treating such patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with brolucizumab and for at least one month after the last dose when stopping treatment with brolucizumab.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of brolucizumab in pregnant women. A study in pregnant cynomolgus monkeys did not indicate any harmful effects with respect to reproductive toxicity. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Although the systemic exposure after ocular administration is very low due to its mechanism of action, there is a potential risk to embryofoetal development. Therefore, brolucizumab should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether brolucizumab is excreted in human milk. In a reproductive toxicity study, brolucizumab was not detected in the maternal milk or infant serum of cynomolgus monkeys (see section 5.3). A risk to the breast-fed newborn/infant cannot be excluded. Brolucizumab is not recommended during breast-feeding and breast-feeding should not be started for at least one month after the last dose when stopping treatment with brolucizumab. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from brolucizumab therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No reproductive or fertility studies have been conducted. VEGF inhibition has been shown to affect follicular development, corpus luteum function and fertility. Based on the mechanism of action of VEGF inhibitiors, there is a potential risk for female reproduction.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Beovu has a minor influence on the ability to drive and use machines due to possible temporary visual disturbances following the intravitreal injection and the associated eye examination. Patients should not drive or use machines until visual function has recovered sufficiently.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Wet AMD
For wet AMD, a total of 1,088 patients treated with brolucizumab constituted the safety population in two Phase III studies. Of these, 730 patients were treated with the recommended dose of 6 mg.

The most frequently reported adverse reactions were reduced visual acuity (7.3%), cataract (7.0%), conjunctival haemorrhage (6.3%) and vitreous floaters (5.1%).

The most serious adverse reactions were blindness (0.8%), endophthalmitis (0.7%), retinal artery occlusion (0.8%) and retinal detachment (0.7%).

DME
For DME, a total of 558 patients treated with brolucizumab constituted the safety population in two Phase III studies. Of these, 368 patients were treated with the recommended dose of 6 mg.

The most frequently reported adverse reaction was conjunctival haemorrhage (5.7%).

The most serious adverse reactions were retinal artery occlusion (0.5%) and endophthalmitis (0.3%).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions experienced following administration of Beovu in clinical studies are summarised in Table 1 below.

Adverse reactions (Table 1) are listed according to the MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Frequency categories for each adverse reaction are based on the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Frequencies of adverse reactions in clinical studies and post-marketing experience

MedDRA System organ class	**Frequency category**
Immune system disorders	
Hypersensitivity (including urticaria, rash, pruritus, erythema)	Common
Eye disorders	
Visual acuity reduced	Common
Retinal haemorrhage	Common
Uveitis	Common
Iritis	Common
Vitreous detachment	Common
Retinal tear	Common
Cataract	Common
Conjunctival haemorrhage	Common
Vitreous floaters	Common
Eye pain	Common
Intraocular pressure increase	Common
Conjunctivitis	Common
Retinal pigment epithelial tear	Common
Vision blurred	Common
Corneal abrasion	Common
Punctate keratitis	Common
Blindness	Uncommon
Endophthalmitis	Uncommon
Retinal detachment	Uncommon
Conjunctival hyperaemia	Uncommon
Lacrimation increased	Uncommon
Abnormal sensation in eye	Uncommon
Detachment of retinal pigment epithelium	Uncommon
Vitritis	Uncommon
Anterior chamber inflammation	Uncommon
Iridocyclitis	Uncommon
Anterior chamber flare	Uncommon
Corneal oedema	Uncommon
Vitreous haemorrhage	Uncommon
Retinal vascular occlusion	Uncommon
Retinal vasculitis	Uncommon

Description of selected adverse reactions

Immunogenicity
There is a potential for an immune response in patients treated with Beovu.

Wet AMD
After dosing with Beovu for 88 weeks, treatment-emergent anti-brolucizumab antibodies were detected in 23–25% of patients.

DME
After dosing with Beovu for 52 weeks, treatment-emergent anti-brolucizumab antibodies were detected in 12-18% of patients.

Among AMD and DME patients with treatment-emergent antibodies, a higher number of intraocular inflammation adverse reactions were observed. After investigation, retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion, typically in the presence of intraocular inflammation, were found to be immune-mediated adverse events related to exposure to Beovu (see section 4.4). Anti-brolucizumab antibodies were not associated with an impact on clinical efficacy.

Product-class-related adverse reactions
There is a theoretical risk of arterial thromboembolic events, including stroke and myocardial infarction, following intravitreal use of VEGF inhibitors. A low incidence rate of arterial thromboembolic events was observed in the brolucizumab clinical studies in patients with AMD and DME. There were no major notable differences between the groups treated with brolucizumab and comparator.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Overdosing with greater than recommended injection volume may increase intraocular pressure. In the event of overdose, intraocular pressure should therefore be monitored and, if deemed necessary by the treating physician, appropriate treatment should be initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals, antineovascularisation agents, ATC code: S01LA06

Mechanism of action

Brolucizumab is a humanised monoclonal single chain Fv (scFv) antibody fragment with a molecular weight of ~26 kDa.

Increased levels of signalling through the vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) pathway are associated with pathological ocular angiogenesis and retinal oedema. Brolucizumab binds with high affinity to VEGF-A isoforms (e.g. $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$, and $VEGF_{165}$), thereby preventing binding of VEGF-A to its receptors VEGFR-1 and VEGFR-2. By inhibiting VEGF-A binding, brolucizumab suppresses endothelial cell proliferation, thereby reducing pathological neovascularisation and decreasing vascular permeability.

Pharmacodynamic effects

Wet AMD
In the HAWK and HARRIER studies, anatomical parameters related to leakage of blood and fluid that characterise choroidal neovascularisation (CNV) were part of the disease activity assessments guiding treatment decisions. Reductions in central subfield thickness (CST) and in presence of intraretinal/subretinal fluid (IRF/SRF) or sub-retinal pigment epithelium (sub-RPE) fluid were observed in patients treated with Beovu as early as 4 weeks after treatment initiation and up to week 48 and week 96.

At week 16, the reduction in CST was statistically significant on Beovu versus aflibercept in both studies (HAWK: -161 vs. -134 microns; HARRIER: -174 vs. -134 microns). This decrease from baseline in CST was also statistically significant at week 48 (HAWK: -173 vs. -144 microns; HARRIER: -194 vs. -144 microns), and maintained to the end of each study at week 96 (HAWK: -175 vs. -149 microns; HARRIER: -198 vs. -155 microns).

At week 16, the percentage difference in patients with IRF and/or SRF fluid was statistically significant on Beovu versus aflibercept in both studies (HAWK: 34% vs. 52%; HARRIER: 29% vs. 45%). This difference was also statistically significant at week 48 (HAWK: 31% vs. 45%; HARRIER: 26% vs. 44%), and maintained to the end of each study at week 96 (HAWK: 24% vs. 37%; HARRIER: 24% vs. 39%).

At week 16, the percentage difference in patients with sub-RPE fluid was statistically significant on Beovu versus aflibercept in both studies (HAWK: 19% vs. 27%; HARRIER: 16% vs. 24%). This difference was also statistically significant at week 48 (HAWK: 14% vs. 22%; HARRIER: 13% vs. 22%), and maintained to the end of each study at week 96 (HAWK: 11% vs. 15%; HARRIER: 17% vs. 22%).

In these studies, for patients treated with Beovu, reductions in CNV lesion size were observed as early as 12 weeks, and at weeks 48 and 96 after treatment initiation.

DME
In the KESTREL and KITE studies, related anatomical parameters were part of the disease activity assessments guiding treatment decisions. Reductions in CST and in presence of IRF/SRF were observed in patients treated with Beovu as early as 4 weeks after treatment initiation and up to week 52.

Clinical efficacy and safety

Wet AMD
The efficacy and safety of Beovu were assessed in two randomised, multicentre, double-masked, active-controlled Phase III studies (HAWK and HARRIER) in patients with neovascular (wet) AMD. A total of 1,817 patients were treated in these studies for two years (1,088 on Beovu and 729 on comparator aflibercept). Patient ages ranged from 50 to 97 years, with a mean age of 76 years.

In both studies, after the first three monthly doses (weeks 0, 4 and 8), brolucizumab patients were treated every 12 weeks, with the option of adjusting to a dosing interval every 8 weeks based on disease activity. Disease activity was assessed by a physician during the first 12-week interval (at weeks 16 and 20) and at each subsequent scheduled 12-weekly treatment visit. Patients who showed disease activity (e.g. decreased visual acuity, increased CST and/or presence of IRF/SRF or sub-RPE fluid) at any of these visits were adjusted to an 8-weekly treatment interval. The comparator aflibercept was administered every 8 weeks after the first 3 monthly doses.

Results

The primary efficacy endpoint for the studies was the change from baseline in best corrected visual acuity (BCVA) to week 48, as measured by the early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) letter score, with the primary objective being to demonstrate non-inferiority of Beovu versus aflibercept. In both studies, Beovu (administered in an every 12 weeks or an every 8 weeks regimen) demonstrated non-inferior efficacy to aflibercept 2 mg (administered every 8 weeks). The visual acuity gains observed in the first year were maintained in the second year.

Detailed results of both studies are shown in Table 2 and in Figure 1 below.

Table 2 Visual acuity outcomes at weeks 48 and 96 in Phase III - HAWK and HARRIER studies

		HAWK			HARRIER		
Efficacy outcome	**Week**	**Beovu (n=360)**	**Aflibercept 2 mg (n=360)**	**Difference (95% CI) brolucizumab – aflibercept**	**Beovu (n=370)**	**Aflibercept 2 mg (n=369)**	**Difference (95% CI) brolucizumab – aflibercept**
Mean change from baseline in BCVA (measured by ETDRS letters score)	48	6.6 (SE=0.71)	6.8 (SE=0.71)	-0.2 (-2.1, 1.8) P<0.0001 [a)]	6.9 (SE=0.61)	7.6 (SE=0.61)	-0.7 (-2.4, 1.0) P <0.0001 [a)]
	36 – 48 [b)]	6.7 (SE=0.68)	6.7 (SE=0.68)	0.0 (-1.9, 1.9) P<0.0001 [a)]	6.5 (SE=0.58)	7.7 (SE=0.58)	-1.2 (-2.8, 0.4) P=0.0003 [a)]
	96	5.9 (SE=0.78)	5.3 (SE=0.78)	0.5 (-1.6, 2.7)	6.1 (SE=0.73)	6.6 (SE=0.73)	-0.4 (-2.5,1.6)
% of patients who gained at least 15 letters of vision	48	33.6	25.4	8.2 (2.2, 15.0)	29.3	29.9	-0.6 (-7.1, 5.8)
	96	34.2	27.0	7.2 (1.4, 13.8)	29.1	31.5	-2.4 (-8.8, 4.1)
% of patients who lost visual acuity (%) (≥15 letters of BCVA loss)	48	6.4	5.5	0.9 (-2.7, 4.3)	3.8	4.8	-1.0 (-3.9, 2.2)
	96	8.1	7.4	0.7 (-3.6, 4.6)	7.1	7.5	-0.4 (-3.8, 3.3)

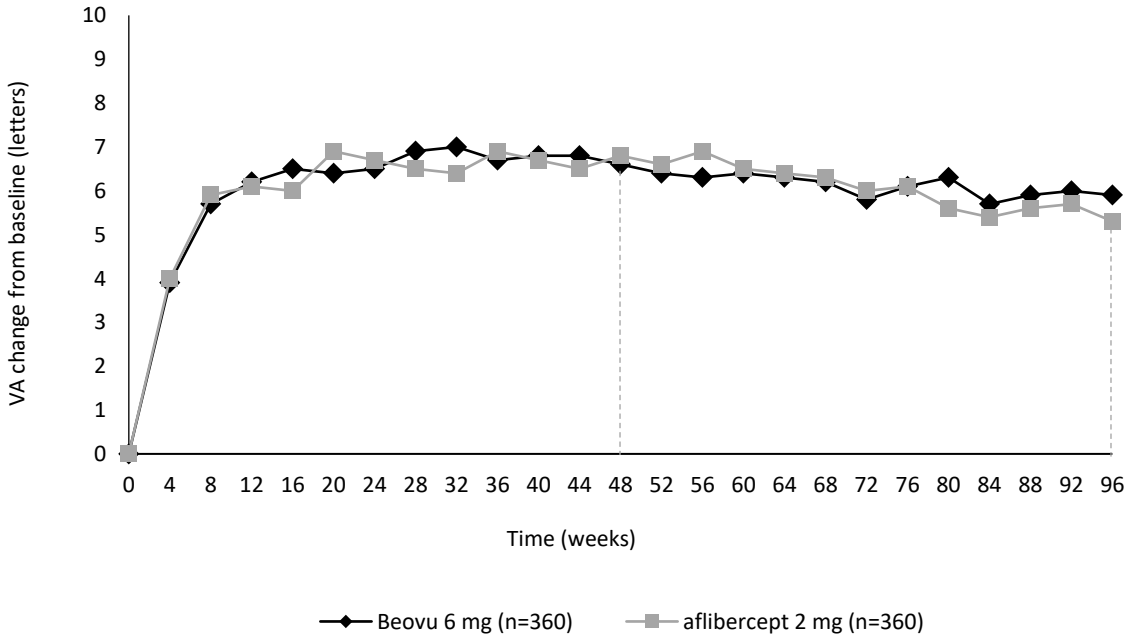
BCVA: best corrected visual acuity; missing data are imputed using last observation carried forward (LOCF) method
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study
SE: standard error

[a)] P-value referring to the non-inferiority hypothesis with a non-interiority margin of 4.0 letters.

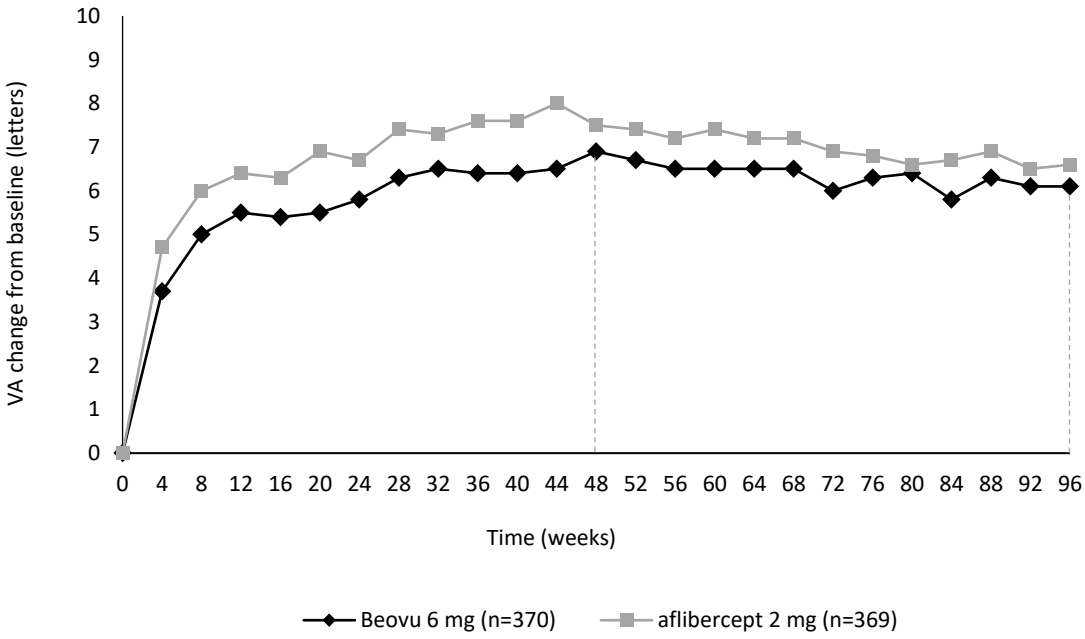
[b)] Key secondary endpoint, accounting for differences in timing of Beovu and aflibercept treatments.

Figure 1 Mean change in visual acuity from baseline to week 96 in HAWK and HARRIER studies

HAWK



HARRIER



These visual acuity gains were achieved with 56% and 51% of patients treated with Beovu on a 12-weekly dosing interval at week 48, and with 45% and 39% of patients at week 96 in HAWK and HARRIER, respectively. Among patients identified as eligible for the 12-weekly regimen during the first 12-week interval, 85% and 82% remained on the 12-weekly dosing interval up to week 48. Of patients on the 12-weekly interval at week 48, 82% and 75% remained on the 12-weekly dosing interval up to week 96.

Treatment effects in evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, baseline retinal thickness, lesion type, lesion size, fluid status) in each study were generally consistent with the results in the overall populations.

Disease activity was assessed by changes in visual acuity and/or anatomical parameters, including CST and/or presence of IRF/SRF or sub-RPE. Disease activity was assessed throughout the studies. Anatomical parameters of disease activity were decreased at week 48 and at week 96 for Beovu compared to aflibercept (see "Pharmacodynamic effects").

The percentage difference in patients with disease activity at week 16 was statistically significant on Beovu versus aflibercept (24% vs 35% in HAWK, p=0.0013; 23% vs 32% in HARRIER, p=0.0021).

In both studies, Beovu demonstrated clinically meaningful increases from baseline in the pre-specified secondary efficacy endpoint of patient-reported outcomes, reported through the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). The magnitude of these changes was similar to that seen in published studies, which corresponded to a 15-letter gain in BCVA. Patient-reported outcome benefits were maintained in the second year.

No clinically meaningful differences were found between Beovu and aflibercept in changes from baseline to week 48 in NEI VFQ-25 total score and subscales (general vision, ocular pain, near activities, distance activities, social functioning, mental health, role difficulties, dependency, driving, colour vision and peripheral vision).

DME

The efficacy and safety of Beovu were assessed in two randomised, multicentre, double-masked, active-controlled Phase III studies (KESTREL and KITE) in patients with visual impairment due to diabetic macular oedema. A total of 926 patients were treated in these studies for one year (558 on brolucizumab and 368 on aflibercept 2 mg). Patient ages ranged from 23 to 87 years, with a mean age of 63 years.

In both studies, after the first five doses (weeks 0, 6, 12, 18 and 24), brolucizumab patients were treated every 12 weeks, with the option of adjusting to a dosing interval every 8 weeks based on disease activity. Disease activity was assessed by a physician during the first 12-week interval (at weeks 32 and 36) and at each subsequent scheduled treatment visit. Patients who showed disease activity (e.g. decreased visual acuity, increased CST) at any of these visits were adjusted to an every 8 weeks treatment interval. The comparator aflibercept was administered every 8 weeks after the first 5 monthly doses.

Results
The primary efficacy endpoint for the studies was the change from baseline in BCVA to week 52, as measured by the ETDRS letter score, with the primary objective being to demonstrate non-inferiority of Beovu versus aflibercept 2 mg. In both studies, Beovu (administered in an every 12 weeks or an every 8 weeks regimen) demonstrated non-inferior efficacy to aflibercept 2 mg (administered every 8 weeks).

The results of KESTREL and KITE also demonstrated non-inferiority of Beovu versus aflibercept 2 mg for the key secondary endpoint (average change from baseline in BVCA over the period week 40 to week 52).

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

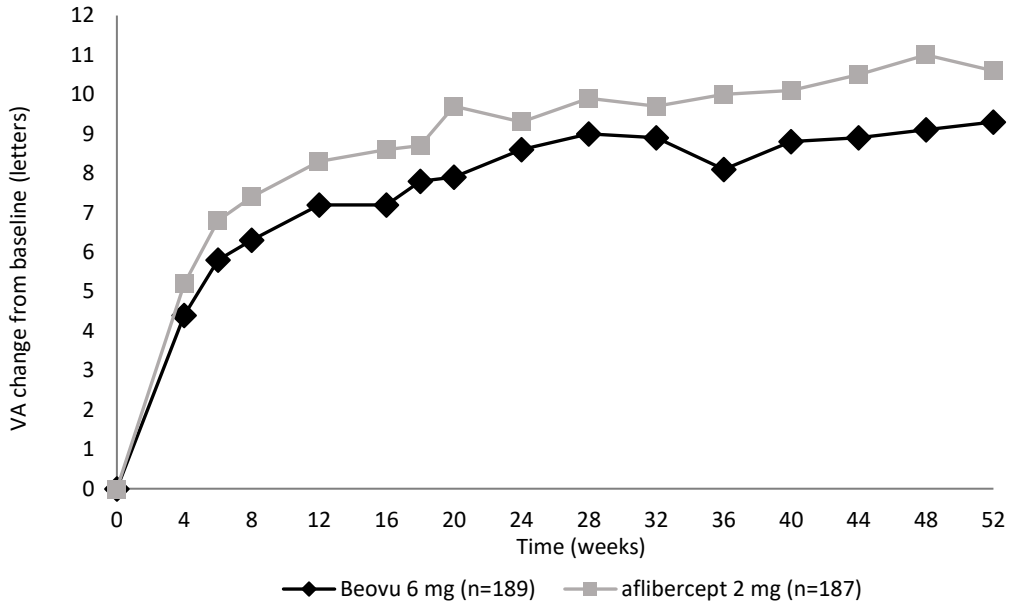
Table 3 Visual acuity outcomes at week 52 in Phase III - KESTREL and KITE studies

		KESTREL			KITE		
Efficacy outcome	**Week**	**Beovu (n=189)**	**Aflibercept 2 mg (n=187)**	**Difference (95% CI) brolucizumab – aflibercept**	**Beovu (n=179)**	**Aflibercept 2 mg (n=181)**	**Difference (95% CI) brolucizumab–aflibercept**
Change from baseline in BCVA (measured by ETDRS letters score) – LS mean (SE)	52	9.2 (0.57)	10.5 (0.57)	-1.3 (-2.9, 0.3) P <0.001[a]	10.6 (0.66)	9.4 (0.66)	1.2 (-0.6, 3.1) P <0.001[a]
	40-52	9.0 (0.53)	10.5 (0.53)	-1.5 (-3.0, 0.0) P <0.001[a]	10.3 (0.62)	9.4 (0.62)	0.9 (-0.9, 2.6) P <0.001[a]
Gain of at least 15 letters in BCVA from baseline or BCVA ≥84 letters (%)	52	36.0	40.1	-4.1 (-13.3, 5.9)	46.8	37.2	9.6 (-0.4, 20.2)

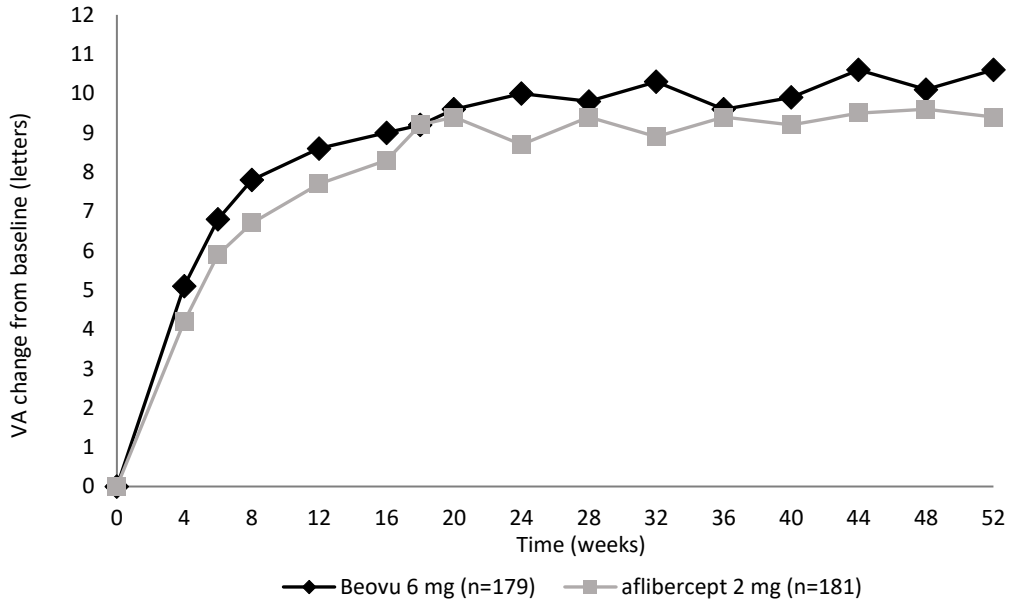
BCVA: best corrected visual acuity; BCVA assessments after start of alternative DME treatment in the study eye were censored and replaced by the last value prior to start of this alternative treatment.
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study
LS: least-square
SE: standard error
[a] P-value referring to the non-inferiority hypothesis with a non-inferiority margin of 4.0 letters

Figure 2 Mean change in visual acuity from baseline to week 52 in KESTREL and KITE studies

KESTREL



KITE



These visual acuity gains were achieved with 55% and 50% of patients treated with Beovu on a 12-weekly dosing interval at week 52 in KESTREL and KITE, respectively. Among patients identified as eligible for the 12-weekly regimen during the first 12-week interval, 88% and 95% remained on the 12-weekly interval at week 52.

Treatment effects in evaluable subgroups (e.g. age, gender, baseline HbA1c, baseline visual acuity, baseline central subfield thickness, DME lesion type, duration of DME since diagnosis, retinal fluid status) in each study were generally consistent with the results in the overall populations.

Disease activity was assessed by changes in visual acuity and/or anatomical parameters, including CST and/or presence of IRF/SRF. Disease activity was assessed throughout the studies.

Diabetic retinopathy severity score (DRSS) was assessed in the KESTREL and KITE studies. At baseline, 98.1% of patients in both KESTREL and KITE had gradable DRSS scores. Based on the pooled analysis, Beovu showed non-inferiority to aflibercept 2 mg in the proportion of subjects with at least a 2-step improvement from baseline in DRSS at week 52, using a non-inferiority margin of 10%. Estimated proportions were 28.9% and 24.9% in Beovu and aflibercept 2 mg, respectively, resulting in a treatment difference of 4.0% (95% CI: [-0.6, 8.6]).

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

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

Absorption and distribution

After intravitreal administration of 6 mg brolucizumab per eye to patients with nAMD, the geometirc mean C_{max} of free brolucizumab in the plasma was 49.0 ng/ml (range: 8.97 to 548 ng/ml) and was attained in 1 day.

Biotransformation and elimination

Brolucizumab is a monoclonal antibody fragment and no metabolism studies have been conducted. As a single-chain antibody fragment, free brolucizumab is expected to undergo elimination through both target-mediated disposition via binding to free endogenous VEGF, passive renal elimination and metabolism via proteolysis.

After intravitreal injections, brolucizumab was eliminated with an apparent systemic half-life of 4.4 days. Concentrations were generally near or below the quantitation limit (<0.5 ng/ml) approximately 4 weeks after dosing in most patients. Brolucizumab did not accumulate in the serum when administered intravitreally every 4 weeks.

Special populations

Elderly
There were no relevant differences in systemic pharmacokinetics following intravitreal injection in a study with 22 patients aged 65 to 74 years, 18 patients aged 75 to 84 years and 3 patients aged ≥85 years.

Renal impairment
The systemic pharmacokinetics of brolucizumab was evaluated in nAMD patients with normal renal function (≥90 ml/min [n=21]), with mild (60 to <90 ml/min [n=22]) or moderate (30 to <60 ml/min [n=7]) renal impairment. While the mean systemic clearance values for patients with mild or moderate renal impairment were generally lower than patients with normal renal function, no significant impact of mild and moderate renal impairment on the overall systemic exposure to brolucizumab was observed. No patients with severe (<30 ml/min) renal impairment were studied.

Hepatic impairment
Brolucizumab has not been studied in patients with hepatic impairment. Mild to severe hepatic impairment should have no impact on the overall systemic exposure to brolucizumab, because metabolism occurs via proteolysis and does not depend on hepatic function.

5.3 Preclinical safety data

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

In pregnant cynomolgus monkeys, brolucizumab was administered once every 4 weeks by intravitreal injection at dose levels resulting in maximal systemic exposures 6-fold higher than those in humans at the maximum recommended dose (based on serum C_{max}). There was no impact on embryofoetal development, pregnancy or parturition, or on the survival, growth or postnatal development of offspring. Nevertheless, based on its pharmacological effect, brolucizumab should be regarded as potentially teratogenic and embryo-foetotoxic.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Sucrose
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

Pre-filled syringe: 2 years
Vial: 2 years

6.4 Special precautions for storage

Pre-filled syringe

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in its sealed blister and in the outer carton in order to protect from light.
Prior to use, the unopened blister may be kept at room temperature (below 25°C) for up to 24 hours.

Vial

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
Prior to use, the unopened vial may be kept at room temperature (below 25°C) for up to 24 hours.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe

0.165 ml sterile solution in a pre-filled syringe (type I glass) with a bromobutyl rubber plunger stopper and a syringe cap consisting of a white, tamper-evident rigid seal with a grey bromobutyl rubber tip cap including a Luer lock adapter. The pre-filled syringe has a plunger rod and a purple finger grip, and is packed in a sealed blister.

Pack size of 1 pre-filled syringe.

Vial

0.230 ml sterile solution in a glass vial with a coated rubber stopper sealed with an aluminium cap with a purple plastic flip-off disk.

Pack size of 1 vial and 1 blunt filter needle (18G x 1½″, 1.2 mm x 40 mm, 5 μm).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Pre-filled syringe

The pre-filled syringe contains more than the recommended dose of 6 mg. The extractable volume of the pre-filled syringe (0.165 ml) is not to be used in total. The excess volume should be expelled prior to injection. Injecting the entire volume of the pre-filled syringe could result in overdose. To expel the air bubble along with the excess medicinal product, slowly push the plunger until the edge below the dome of the rubber stopper is aligned with the black dosing line on the syringe (equivalent to 0.05 ml, i.e., 6 mg brolucizumab).

The solution should be inspected visually upon removal from the refrigerator and prior to administration. If particulates or cloudiness are visible, the pre-filled syringe must not be used and appropriate replacement procedures followed.

The pre-filled syringe is sterile and for single use only. Do not use if the packaging, or pre-filled syringe are damaged or expired. Detailed instructions for use are provided in the package leaflet.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local regulations.

Vial

The vial contains more than the recommended dose of 6 mg. The extractable volume of the vial (0.23 ml) is not to be used in total. The excess volume should be expelled prior to injection. Injecting the entire volume of the vial could result in overdose. The injection dose must be set to the 0.05 ml dose mark, i.e. 6 mg brolucizumab.

The solution should be inspected visually upon removal from the refrigerator and prior to administration. If particulates or cloudiness are visible, the vial must not be used, and appropriate replacement procedures must be followed.

The content of the vial and the filter needle are sterile and for single use only. Do not use if the packaging, vial and/or filter needle are damaged or expired. Detailed instructions for use are provided in the package leaflet.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1417/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

13 February 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch in each Member State the MAH shall agree the final educational material with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that, following discussions and agreements with the National Competent Authority in each Member State where Beovu is marketed, all ophthalmological clinics where Beovu is expected to be used are provided with a patient guide in written and audio format, including the following key elements:

- What is neovascular (wet) age-related macular degeneration and diabetic macular oedema
- What is Beovu, how does it work, how is it administered and what to expect from the treatment
- What are the steps following treatment with Beovu
- Description of the risks, including increased intraocular pressure, intraocular inflammation, retinal vasculitis and/or retinal vascular occlusion, retinal detachment & retinal tear and endophthalmitis, and their key signs and symptoms; signs and symptoms of immunogenicity
- Recommendations for monitoring and required examinations: Following intravitreal injection: measurement of increased intraocular pressure and perfusion of the optic nerve
- When and how to seek urgent attention from the health care provider

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON – PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Beovu 120 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe
brolucizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe of 0.165 ml solution contains 19.8 mg brolucizumab (120 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains: sodium citrate, sucrose, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1x 0.165 ml pre-filled syringe
Delivers a single dose of 6 mg/0.05 ml.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravitreal use
For single use only.
After opening the sterile sealed blister, proceed under aseptic conditions.
Set dose to 0.05 ml dose mark.
Excess volume to be expelled prior to injection.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in its sealed blister and in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1417/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PEEL-OFF LABEL AFFIXED TO INNER LID OF CARTON – PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Beovu

2. EXPIRY DATE

EXP

3. BATCH NUMBER

Lot

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER FOIL – PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Beovu 120 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe
brolucizumab

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

0.165 ml

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL – PRE-FILLED SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Beovu 120 mg/ml injection
brolucizumab
Intravitreal use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

19.8 mg/0.165 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON – VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Beovu 120 mg/ml solution for injection
brolucizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial of 0.23 ml solution contains 27.6 mg brolucizumab (120 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains: sodium citrate, sucrose, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1x 0.23 ml vial, 1 filter needle.
Delivers a single dose of 6 mg/0.05 ml.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravitreal use
For single use only.
After opening the vial, proceed under aseptic conditions.
Set dose to 0.05 ml.
Excess volume to be expelled prior to injection.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1417/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL - VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Beovu 120 mg/ml injection
brolucizumab
Intravitreal use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

27.6 mg/0.23 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Beovu 120 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe
brolucizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

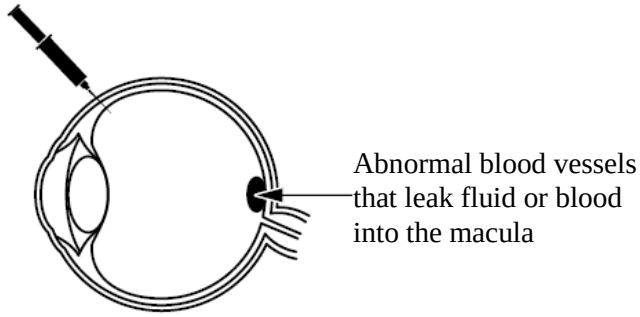
Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Beovu is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Beovu
3. How Beovu is given
4. Possible side effects
5. How to store Beovu
6. Contents of the pack and other information

1. What Beovu is and what it is used for

What Beovu is
Beovu contains the active substance brolucizumab, which belongs to a group of medicines called antineovascularisation agents. Beovu is injected into the eye by your doctor to treat eye conditions which may impact your vision.



What Beovu is used for
Beovu is used to treat eye conditions in adults which occur when abnormal blood vessels form and grow underneath the macula. The macula, which is at the back of the eye, is responsible for clear vision. The abnormal blood vessels may leak fluid or blood into the eye and interfere with the macula's function, resulting in diseases which may cause decreased vision such as:
- wet age-related macular degeneration (wet AMD)
- diabetic macular oedema (DME)

How Beovu works
Beovu may slow down disease progression and thereby maintain, or even improve, your vision.

2. What you need to know before you are given Beovu

You must not be given Beovu:
- if you are allergic to brolucizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an active or suspected infection in or around the eye.
- if you have pain or redness in your eye (eye inflammation).

If any of these applies to you, tell your doctor. You should not be given Beovu.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before you are given Beovu if any of the following applies to you:
- if you have glaucoma (an eye condition usually caused by high pressure in the eye).
- if you have a history of seeing flashes of light or floaters (dark floating spots) and if you have a sudden increase in the size and number of floaters.
- if you have had eye surgery in the last 4 weeks or if eye surgery is planned in the next four weeks.
- if you have ever had any eye diseases or eye treatments.
- if you have a history of sudden vision loss due to blockage of blood vessels in the back of the eye (retinal vascular occlusion) or inflammation of blood vessels in the back of the eye (retinal vasculitis) in the last year.

Tell your doctor immediately if you:
- develop redness of the eye, eye pain, increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, an increased number of small particles in your vision, increased sensitivity to light.
- develop sudden vision loss, which could be a sign of retinal vascular occlusion.

Any of the above symptoms may result in your doctor discontinuing your treatment with Beovu.

Furthermore it is important for you to know that:
- the safety and efficacy of Beovu when administered to both eyes at the same time has not been studied and use in this way may lead to an increased risk of experiencing side effects.
- injections with Beovu may cause an increase in eye pressure (intraocular pressure) in some patients within 30 minutes of the injection. Your doctor will monitor this after each injection.
- your doctor will check whether you have other risk factors that may increase the chance of a tear or detachment of one of the layers at the back of the eye (retinal detachment or tear, and retinal pigment epithelial detachment or tear), in which case Beovu must be given with caution.

The systemic use of VEGF inhibitors, substances similar to those contained in Beovu, is potentially related to the risk of blood clots blocking blood vessels (arterial thromboembolic events), which may lead to heart attack or stroke. There is a theoretical risk of such events following injection of Beovu into the eye.

Children and adolescents
Beovu is not used in children and adolescents.

Other medicines and Beovu
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think that you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before this medicine is given to you.

Breast-feeding is not recommended during treatment with Beovu and for at least one month after stopping treatment with Beovu because it is not known whether Beovu passes into human milk.

Women who could become pregnant must use an effective method of birth control during treatment and for at least one month after stopping treatment with Beovu. If you become pregnant or think you are pregnant during treatment, tell your doctor right away.

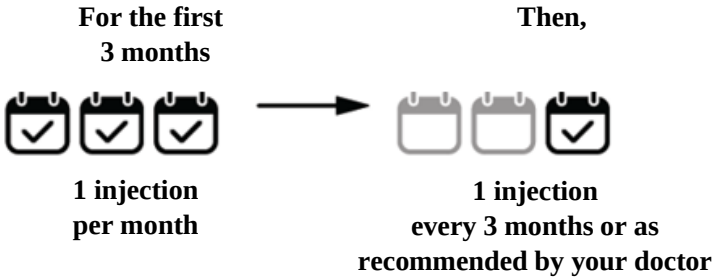
Driving and using machines
After your injection with Beovu, you may have temporary vision problems (for example blurred vision). Do not drive or use machines as long as these last.

Beovu contains sodium
The medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium-free".

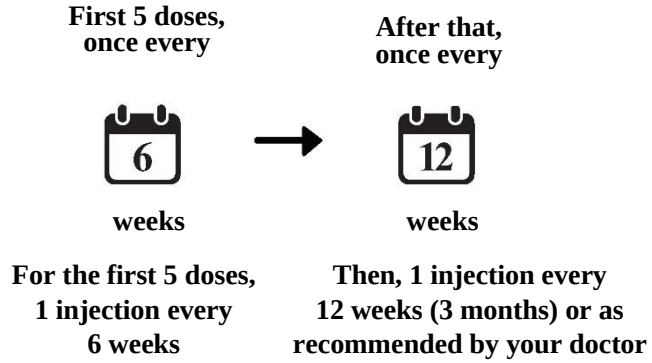
3. How Beovu is given

How much and how often Beovu is given
The recommended dose is 6 mg brolucizumab.

Wet AMD
- You will be treated with one injection every month for the first 3 months.
- After that, you may get one injection every 3 months. Your doctor will determine your treatment interval based on the condition of your eye; some patients may need treatment every 2 months. The treatment interval between two doses of Beovu should not be less than every 2 months.



DME
- You will be treated with one injection every six weeks for the first five injections.
- After that, you may get one injection every 3 months. Your doctor will determine your treatment interval based on the condition of your eye; some patients may need treatment every 2 months.



Method of administration
Beovu is given as an injection into your eye (intravitreal use) by an eye doctor.

Before the injection, your doctor will clean your eye carefully, to prevent infection. Your doctor will also give you an eye drop (local anaesthetic) to numb the eye to reduce or prevent pain from the injection.

How long does Beovu treatment last for
Beovu is used to treat chronic eye diseases which require long-term treatment, possibly continuing for months or years. Your doctor will check that the treatment is working during your regular scheduled visits. Your doctor may also check on your eyes between injections. If you have questions about how long you will receive Beovu, talk to your doctor.

Before stopping Beovu treatment
Speak with your doctor before stopping treatment. Stopping treatment may increase your risk of vision loss and your vision may worsen.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The side effects with Beovu injection are either from the medicine itself or from the injection procedure and they mostly affect the eye.

Some side effects could be serious
Get immediate medical help if you have any of the following, which are signs of allergic reactions, inflammations or infections:
- a sudden decrease or change in vision
- pain, increased discomfort, worsening eye redness

If you have any serious side effects, **tell your doctor immediately.**

Other possible side effects
Other side effects which may occur after Beovu treatment include those listed below.

Most of the side effects are mild to moderate and will generally disappear within a week after each injection.

If these side effects become severe, please tell your doctor.

Common: *may affect up to 1 in every 10 people*
- inflammation of the middle layer of the eye wall (uveitis)
- detachment of the gel-like substance inside the eye (vitreous detachment)
- tearing of the retina (the part at the back of the eye that detects light) or one of its layers (retinal pigment epithelial tear)
- reduced sharpness of vision (reduced visual acuity)
- bleeding in the retina (retinal haemorrhage)
- inflammation of the iris, the coloured part of the eye (iritis)
- clouding of the lens of the eye (cataract)
- bleeding from small blood vessels in the outer layer of the eye (conjunctival haemorrhage)
- moving spots in your vision (vitreous floaters)
- eye pain
- increase in pressure inside the eye (intraocular pressure increase)
- redness in the white of the eye (conjunctivitis)
- blurred or unclear vision
- scratched cornea, damage to the clear layer of the eyeball that covers the iris (corneal abrasion)
- damage to the clear layer of the eyeball that covers the iris (punctuate keratitis)
- allergic reactions (hypersensitivity)

Uncommon: *may affect up to 1 in every 100 people*
- severe inflammation inside the eye (endophthalmitis)
- blindness
- sudden vision loss due to blockage of an artery in the eye (retinal artery occlusion)
- detachment of the retina (retinal detachment)
- redness of the eye (conjunctival hyperaemia)
- increased tear production (lacrimation increased)
- abnormal feeling in the eye
- detachment of one of the layers of the retina (detachment of retinal pigment epithelium)
- inflammation of the gel-like substance inside the eye (vitritis)
- inflammation of the front of the eye (anterior chamber inflammation or flare)
- inflammation in the iris and its adjacent tissue in the eye (iridocyclitis)
- swelling of the cornea, the clear layer of the eyeball (corneal oedema)
- bleeding in the eye (vitreous haemorrhage)
- sudden vision loss due to blockage of blood vessels in the back of the eye (retinal vascular occlusion)
- inflammation of blood vessels in the back of the eye (retinal vasculitis)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Beovu

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

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

Prior to use, the unopened blister with the pre-filled syringe may be kept at room temperature (below 25°C) for up to 24 hours.

6. Contents of the pack and other information

What Beovu contains
- The active substance is brolucizumab. One ml solution for injection contains 120 mg brolucizumab. Each pre-filled syringe contains 19.8 mg brolucizumab in 0.165 ml solution. This provides a usable amount to deliver a single dose of 0.05 ml solution containing 6 mg of brolucizumab.
- The other ingredients are: sodium citrate, sucrose, polysorbate 80, water for injections.

What Beovu looks like and contents of the pack
Beovu 120 mg/ml solution for injection in a pre-filled syringe (injection) is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly brownish-yellow aqueous solution.

Pack size of 1 pre-filled syringe for single use only.

Marketing Authorisation Holder
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer
S.A. ALCON-COUVREUR N.V.
Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instruction for use of pre-filled syringe

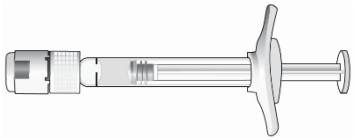
Storage and inspection



Store Beovu in the refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Keep the pre-filled syringe in its sealed blister and the outer carton in order to protect from light.



Prior to use, the unopened blister with the pre-filled syringe of Beovu may be kept at room temperature (below 25°C) for up to 24 hours. Make sure that your pack contains a sterile pre-filled syringe in a sealed blister. After opening the blister pack, proceed under aseptic conditions.



Beovu is a clear to slightly opalescent and colourless to slightly brownish-yellow aqueous solution.



The solution should be inspected visually upon removal from the refrigerator and prior to administration. If particulates or cloudiness are visible, the pre-filled syringe must not be used and appropriate replacement procedures followed.
The pre-filled syringe is sterile and for single use only. Do not use if the packaging or pre-filled syringe are damaged or expired.

How to prepare and administer Beovu

The pre-filled syringe contains more than the recommended dose of 6 mg. The extractable volume of the pre-filled syringe (0.165 ml) is not to be used in total. The excess volume should be expelled prior to injection. Injecting the entire volume of the pre-filled syringe could result in overdose.

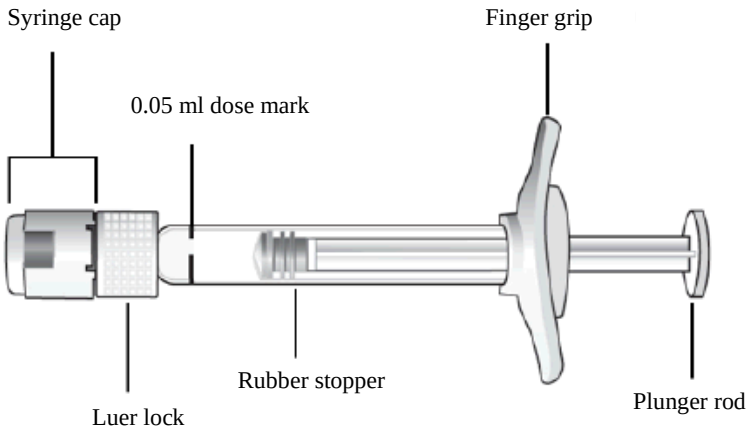
The intravitreal injection procedure must be carried out under aseptic conditions, which includes the use of surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape, a sterile eyelid speculum (or equivalent) and the availability of sterile paracentesis equipment (if required).

Adequate anaesthesia and a broad-spectrum topical microbicide to disinfect the periocular skin, eyelid and ocular surface should be administered prior to the injection.

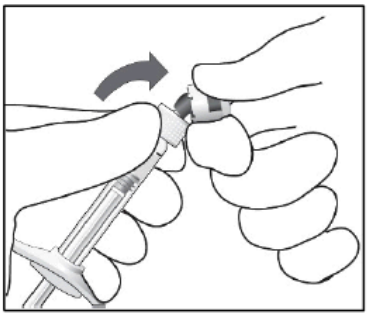
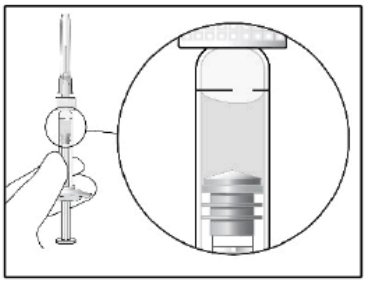
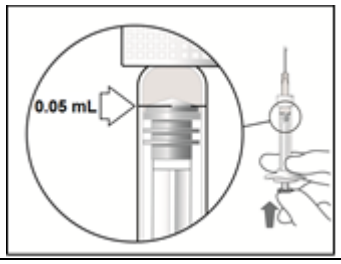
For intravitreal injection, use a 30G x ½" sterile injection needle. The injection needle is not included in the Beovu pack.

Ensure that the injection is given immediately after preparation of the dose (step 5).

Note: The dose must be set to 0.05 ml.



Injection procedure

1.	Peel the lid off the syringe blister and, using aseptic technique, remove the syringe.
2. 	Snap off (do not turn or twist) the syringe cap.
3.	Aseptically and firmly assemble a 30G x ½" injection needle onto the syringe.
4. 	To check for air bubbles, hold the syringe with the needle pointing up. If there are any air bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top. Carefully remove the needle cap by pulling it straight off.
5. 	Hold the syringe at eye level and carefully push the plunger until the edge below the dome of the rubber stopper is aligned with the 0.05 ml dose mark. This will expel the air and the excess solution and set the dose to 0.05 ml. The syringe is ready for the injection.
6.	Inject slowly until the rubber stopper reaches the end of the syringe to deliver the volume of 0.05 ml. Confirm delivery of the full dose by checking that the rubber stopper has reached the end of the syringe barrel.

Note: Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Commonly asked questions and answers

Q: What if I cannot remove all the air bubbles from the liquid?

A: It is important that the liquid is air free. However, tiny air bubbles that are attached to the stopper usually do not detach from the stopper during the injection and therefore do not affect the dose volume.

Package leaflet: Information for the patient

Beovu 120 mg/ml solution for injection
brolucizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

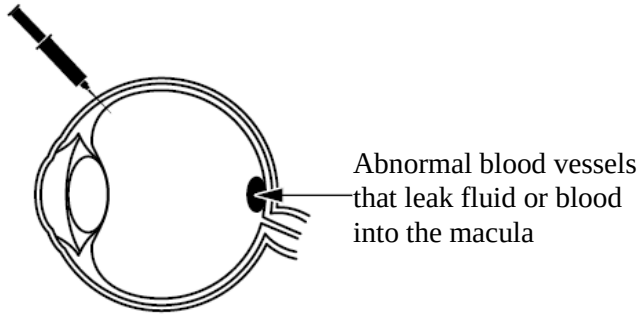
Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Beovu is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Beovu
3. How Beovu is given
4. Possible side effects
5. How to store Beovu
6. Contents of the pack and other information

1. What Beovu is and what it is used for

What Beovu is
Beovu contains the active substance brolucizumab, which belongs to a group of medicines called antineovascularisation agents. Beovu is injected into the eye by your doctor to treat eye conditions which may impact your vision.



What Beovu is used for
Beovu is used to treat eye conditions in adults which occur when abnormal blood vessels form and grow underneath the macula. The macula, which is at the back of the eye, is responsible for clear vision. The abnormal blood vessels may leak fluid or blood into the eye and interfere with the macula's function, resulting in diseases which may cause decreased vision such as:
- wet age-related macular degeneration (wet AMD)
- diabetic macular oedema (DME)

How Beovu works
Beovu may slow down disease progression and thereby maintain, or even improve, your vision.

2. What you need to know before you are given Beovu

You must not be given Beovu:
- if you are allergic to brolucizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an active or suspected infection in or around the eye.
- if you have pain or redness in your eye (eye inflammation).

If any of these applies to you, tell your doctor. You should not be given Beovu.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before you are given Beovu if any of the following applies to you:
- if you have glaucoma (an eye condition usually caused by high pressure in the eye).
- if you have a history of seeing flashes of light or floaters (dark floating spots) and if you have a sudden increase in the size and number of floaters.
- if you have had eye surgery in the last 4 weeks or if eye surgery is planned in the next four weeks.
- if you have ever had any eye diseases or eye treatments.
- if you have a history of sudden vision loss due to blockage of blood vessels in the back of the eye (retinal vascular occlusion) or inflammation of blood vessels in the back of the eye (retinal vasculitis) in the last year.

Tell your doctor immediately if you:
- develop redness of the eye, eye pain, increased discomfort, worsening eye redness, blurred or decreased vision, an increased number of small particles in your vision, increased sensitivity to light.
- develop sudden vision loss, which could be a sign of retinal vascular occlusion.

Any of the above symptoms may result in your doctor discontinuing your treatment with Beovu.

Furthermore it is important for you to know that:
- the safety and efficacy of Beovu when administered to both eyes at the same time has not been studied and use in this way may lead to an increased risk of experiencing side effects.
- injections with Beovu may cause an increase in eye pressure (intraocular pressure) in some patients within 30 minutes of the injection. Your doctor will monitor this after each injection.
- your doctor will check whether you have other risk factors that may increase the chance of a tear or detachment of one of the layers at the back of the eye (retinal detachment or tear, and retinal pigment epithelial detachment or tear), in which case Beovu must be given with caution.

The systemic use of VEGF inhibitors, substances similar to those contained in Beovu, is potentially related to the risk of blood clots blocking blood vessels (arterial thromboembolic events), which may lead to heart attack or stroke. There is a theoretical risk of such events following injection of Beovu into the eye.

Children and adolescents
Beovu is not used in children and adolescents.

Other medicines and Beovu
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think that you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before this medicine is given to you.

Breast-feeding is not recommended during treatment with Beovu and for at least one month after stopping treatment with Beovu because it is not known whether Beovu passes into human milk.

Women who could become pregnant must use an effective method of birth control during treatment and for at least one month after stopping treatment with Beovu. If you become pregnant or think you are pregnant during treatment, tell your doctor right away.

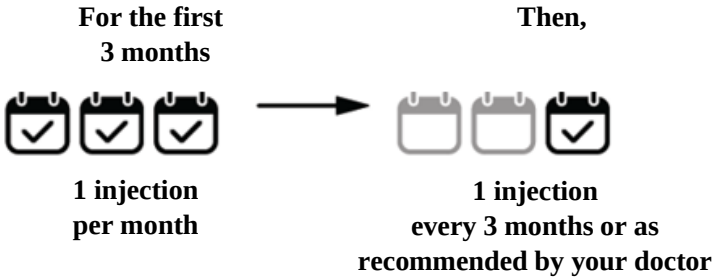
Driving and using machines
After your injection with Beovu, you may have temporary vision problems (for example blurred vision). Do not drive or use machines as long as these last.

Beovu contains sodium
The medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium-free".

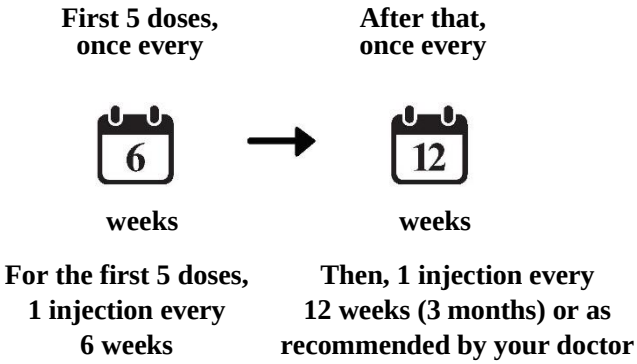
3. How Beovu is given

How much and how often Beovu is given
The recommended dose is 6 mg brolucizumab.

Wet AMD
- You will be treated with one injection every month for the first 3 months.
- After that, you may get one injection every 3 months. Your doctor will determine your treatment interval based on the condition of your eye; some patients may need treatment every 2 months. The treatment interval between two doses of Beovu should not be less than every 2 months.



DME
- You will be treated with one injection every six weeks for the first five injections.
- After that, you may get one injection every 3 months. Your doctor will determine your treatment interval based on the condition of your eye; some patients may need treatment every 2 months.



Method of administration
Beovu is given as an injection into your eye (intravitreal use) by an eye doctor.

Before the injection, your doctor will clean your eye carefully, to prevent infection. Your doctor will also give you an eye drop (local anaesthetic) to numb the eye to reduce or prevent pain from the injection.

How long does Beovu treatment last for
Beovu is used to treat chronic eye diseases which require long-term treatment, possibly continuing for months or years. Your doctor will check that the treatment is working during your regular scheduled visits. Your doctor may also check on your eyes between injections. If you have questions about how long you will receive Beovu, talk to your doctor.

Before stopping Beovu treatment
Speak with your doctor before stopping treatment. Stopping treatment may increase your risk of vision loss and your vision may worsen.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The side effects with Beovu injection are either from the medicine itself or from the injection procedure and they mostly affect the eye.

Some side effects could be serious
Get immediate medical help if you have any of the following, which are signs of allergic reactions, inflammations or infections:
- a sudden decrease or change in vision
- pain, increased discomfort, worsening eye redness

If you have any serious side effects, **tell your doctor immediately.**

Other possible side effects
Other side effects which may occur after Beovu treatment include those listed below.

Most of the side effects are mild to moderate and will generally disappear within a week after each injection.

If these side effects become severe, please tell your doctor.

Common: *may affect up to 1 in every 10 people*
- inflammation of the middle layer of the eye wall (uveitis)
- detachment of the gel-like substance inside the eye (vitreous detachment)
- tearing of the retina (the part at the back of the eye that detects light) or one of its layers (retinal pigment epithelial tear)
- reduced sharpness of vision (reduced visual acuity)
- bleeding in the retina (retinal haemorrhage)
- inflammation of the iris, the coloured part of the eye (iritis)
- clouding of the lens of the eye (cataract)
- bleeding from small blood vessels in the outer layer of the eye (conjunctival haemorrhage)
- moving spots in your vision (vitreous floaters)
- eye pain
- increase in pressure inside the eye (intraocular pressure increase)
- redness in the white of the eye (conjunctivitis)
- blurred or unclear vision
- scratched cornea, damage to the clear layer of the eyeball that covers the iris (corneal abrasion)
- damage to the clear layer of the eyeball that covers the iris (punctuate keratitis)
- allergic reactions (hypersensitivity)

Uncommon: *may affect up to 1 in every 100 people*
- severe inflammation inside the eye (endophthalmitis)
- blindness
- sudden vision loss due to blockage of an artery in the eye (retinal artery occlusion)
- detachment of the retina (retinal detachment)
- redness of the eye (conjunctival hyperaemia)
- increased tear production (lacrimation increased)
- abnormal feeling in the eye
- detachment of one of the layers of the retina (detachment of retinal pigment epithelium)
- inflammation of the gel-like substance inside the eye (vitritis)
- inflammation of the front of the eye (anterior chamber inflammation or flare)
- inflammation in the iris and its adjacent tissue in the eye (iridocyclitis)
- swelling of the cornea, the clear layer of the eyeball (corneal oedema)
- bleeding in the eye (vitreous haemorrhage)
- sudden vision loss due to blockage of blood vessels in the back of the eye (retinal vascular occlusion)
- inflammation of blood vessels in the back of the eye (retinal vasculitis)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Beovu

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Prior to use, the unopened vial may be kept at room temperature (below 25°C) for up to 24 hours.

6. Contents of the pack and other information

What Beovu contains
- The active substance is brolucizumab. One ml solution for injection contains 120 mg brolucizumab.Each vial contains 27.6 mg brolucizumab in 0.23 ml solution. This provides a usable amount to deliver a single dose of 0.05 ml solution containing 6 mg of brolucizumab.
- The other ingredients are: sodium citrate, sucrose, polysorbate 80, water for injections.

What Beovu looks like and contents of the pack
Beovu 120 mg/ml solution for injection (injection) is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly brownish-yellow aqueous solution.

Pack size of 1 vial and 1 blunt filter needle (18G x 1½″, 1.2 mm x 40 mm, 5 µm) for single use only.

Marketing Authorisation Holder
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer
S.A. ALCON-COUVREUR N.V.
Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for use of vial

Storage and inspection



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



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



Beovu is a clear to slightly opalescent and colourless to slightly brownish-yellow aqueous solution.



The solution should be inspected visually upon removal from the refrigerator and prior to administration. If particulates or cloudiness are visible, the vial must not be used and appropriate replacement procedures followed.
The contents of the vial and the filter needle are sterile and for single use only. Do not use if the packaging, vial and/or filter needle are damaged or expired.

How to prepare and administer Beovu

The vial contains more than the recommended dose of 6 mg. The extractable volume of the vial (0.23 ml) is not to be used in total. The excess volume should be expelled prior to injection. Injecting the entire volume of the vial could result in overdose.

The intravitreal injection procedure must be carried out under aseptic conditions, which includes the use of surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape and a sterile eyelid speculum (or equivalent) and the availability of sterile paracentesis equipment (if required).

Adequate anaesthesia and a broad-spectrum topical microbicide to disinfect the periocular skin, eyelid and ocular surface should be administered prior to the injection.

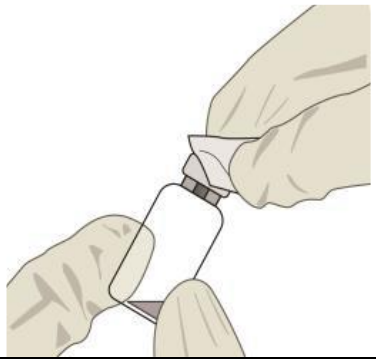
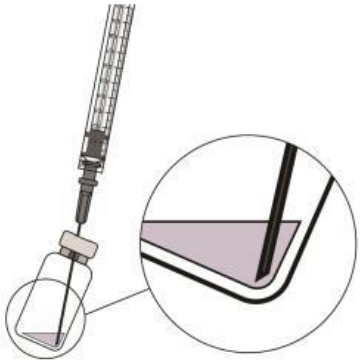
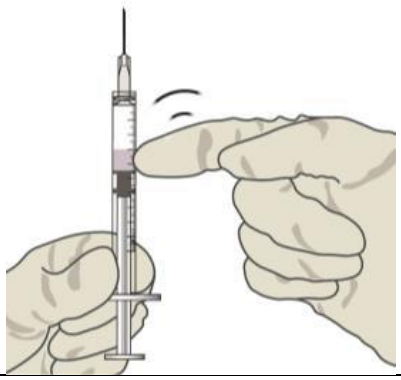
For preparation and intravitreal injection, the following single-use medical devices are needed:
- A 30G x ½" injection needle, sterile.
- A 1 ml syringe with a 0.05 ml dose mark, sterile.
- The 5 µm blunt filter needle (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm), sterile.

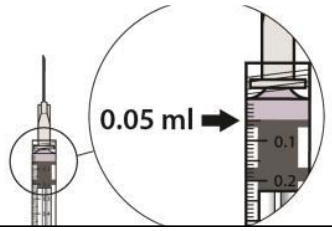
The injection needle and the syringe are not included in the Beovu pack.

Ensure that the injection is given immediately after preparation of the dose (step 8).

Note: The dose must be set to 0.05 ml.

Injection procedure

1. 	Remove the vial cap and clean the vial septum (e.g. with 70% alcohol swab).
2.	Assemble the filter needle onto a 1 ml syringe using aseptic technique.
3.	Push the filter needle into the centre of the vial septum until the needle touches the bottom of the vial.
4. 	To withdraw the liquid, hold the vial slightly inclined and slowly withdraw all the liquid from the vial and filter needle. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
5.	Disconnect the filter needle from the syringe in an aseptic manner and dispose of it. The filter needle is not to be used for intravitreal injection.
6.	Aseptically and firmly assemble a 30G x ½" injection needle onto the syringe.
7. 	To check for air bubbles, hold the syringe with the needle pointing up. If there are any air bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top.

8. 	Hold the syringe at eye level and carefully push the plunger to expel the air along with the excess solution from the syringe and adjust the dose to the 0.05 ml mark. The syringe is ready for the injection.
9.	Inject slowly until the rubber stopper reaches the end of the syringe to deliver the volume of 0.05 ml. Confirm delivery of the full dose by checking that the rubber stopper has reached the end of the syringe barrel.

Note: Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Commonly asked questions and answers

Q: What if I have difficulty withdrawing sufficient liquid from the vial?

A: Do not shake the vial before withdrawal but let the liquid settle to the bottom of the vial. Ensure the vial is in an upright, slightly inclined position. **Slowly withdraw** the plunger and wait for the liquid to appear in the syringe barrel. Continue to withdraw slowly to completely empty the vial and the filter needle.

Q: What if I cannot remove all the air bubbles from the liquid?

A: It is important that the liquid is air free. However, tiny air bubbles that are attached to the stopper usually do not detach from the stopper during the injection and therefore do not affect the dose volume.

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

販売名	ベオビュ硝子体内注射用キット 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]	[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]	[バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL]
一般名	ブロルシズマブ（遺伝子組換え）	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	ファリシマブ（遺伝子組換え）
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	糖尿病黄斑浮腫	糖尿病黄斑浮腫	糖尿病黄斑浮腫	糖尿病黄斑浮腫
添付文書改訂日	-	2019 年 11 月改訂	2020 年 3 月改訂	2022 年 3 月作成

（＊＊2019年11月改訂（第11版）
＊2019年４月改訂）

日本標準商品分類番号	871319

貯法：
遮光し、凍結を避け、２～８℃に保存すること

使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

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

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

	承認番号	22600AMX00565000
	薬価収載	2014年11月
	販売開始	2009年３月
	国際誕生	2006年６月
**	効能追加	2019年11月

ルセンティス®硝子体内注射液10mg/mL

LUCENTIS® solution for intravitreal injection 10mg/mL

ラニビズマブ（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液10mg/mL	
成分・含量[注2)]	１バイアル（0.23mL）中の含有量　：ラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3mg	
	１回の投与量である0.05mL又は0.02mL中の含有量：ラニビズマブ（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
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を１ヵ月毎に連続３ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、１ヵ月以上の間隔をあけること。

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

未熟児網膜症
ラニビズマブ（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、本剤投与の要否を判断すること。

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、本剤投与の要否を判断すること。
(2) 投与開始後、視力が安定するまでは１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、本剤投与の要否を判断すること。
(2) 疾患の活動性を示唆する所見（脈絡膜新生血管、視力低下等）が認められた場合に投与することが望ましい。

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、本剤投与の要否を判断すること。（【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、他の治療への切替えを考慮すること。（【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、本剤投与の要否を判断すること。
(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）

®登録商標

2．重要な基本的注意

⑴ 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。

⑵ 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）

⑶ 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瞼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。

⑷ 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。

⑸ 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。

⑹ 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。

⑺ 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）

**⑴ 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）

**⑵ 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
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
	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、後嚢部混濁
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

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

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

＊＊6．小児等への投与

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

1）本剤は、注射前に未開封の状態で室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。

2）注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

(3) 投与時

30ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

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

＊＊2）硝子体内注射液の調製法

①添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を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。

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

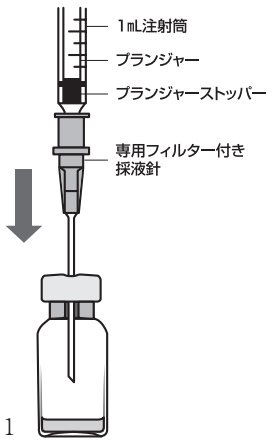
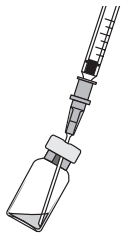
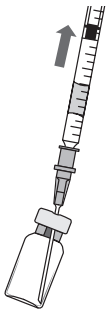


図１

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

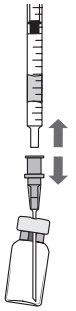

図２

④採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。
（図３）


図３

⑤採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。
（図４）

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


図４

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）

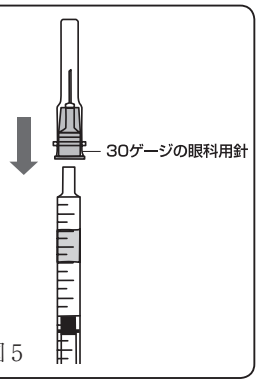


図５

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、プランジャーを押す。（図７）

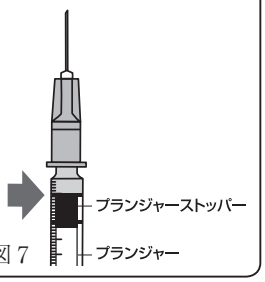


図７

９．その他の注意

(1) 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の３試験併合解析において、本剤投与群及び対照群[注3)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群[注3)]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) シャム注射※) 群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群
※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

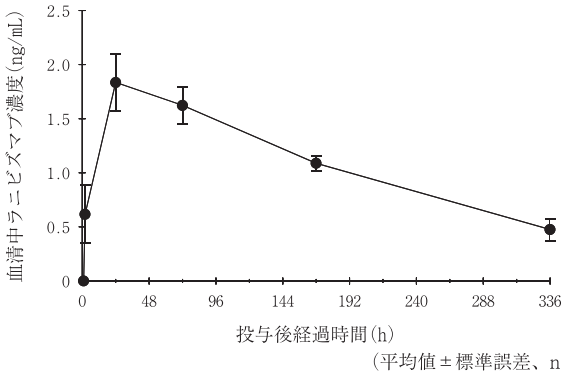
(2) 本剤投与により、抗ラニビズマブ抗体が発現することがある。

(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、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。[1)]



（平均値±標準誤差、n＝6）

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

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

２．本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した。[3)]　（外国人のデータ）

**３．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。[4)]

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。[5)]　（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。[2)]

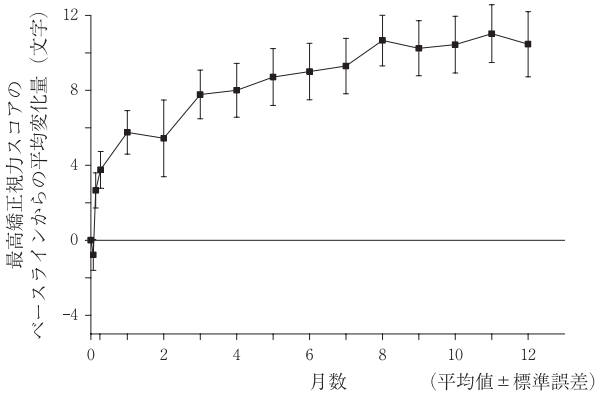
【臨 床 成 績】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

１．国内臨床試験[1)]

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

は100%（41例/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後でも維持されており、ベースラインから10.5±11.14文字（6.9～14.0文字）の増加であった。

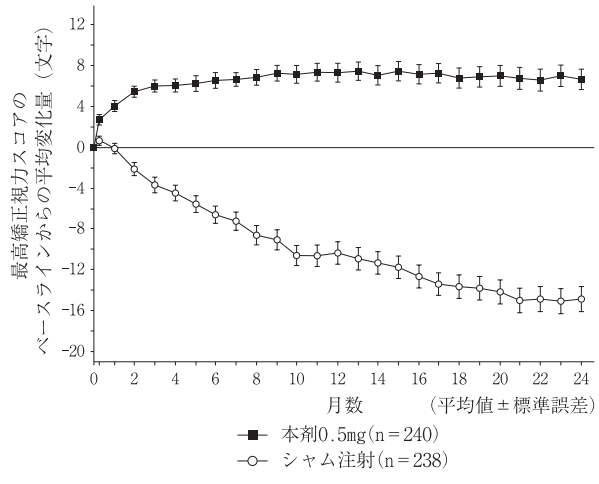


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移[last observation carried forward(LOCF)法で補填]

2．外国臨床試験

(1) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF2598g試験）[6～8]

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±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 x^2検定）。

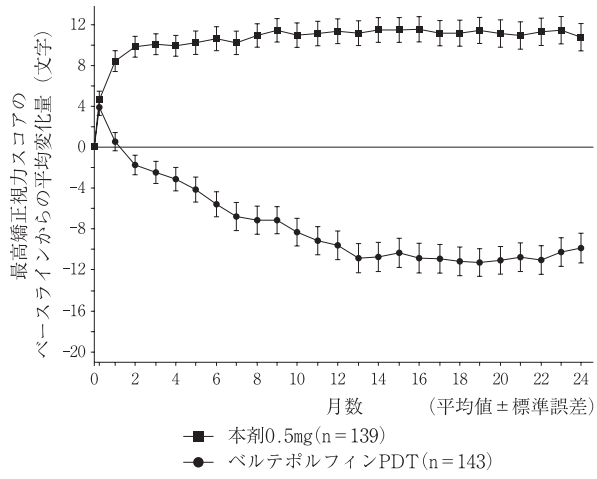


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

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）[9～12]

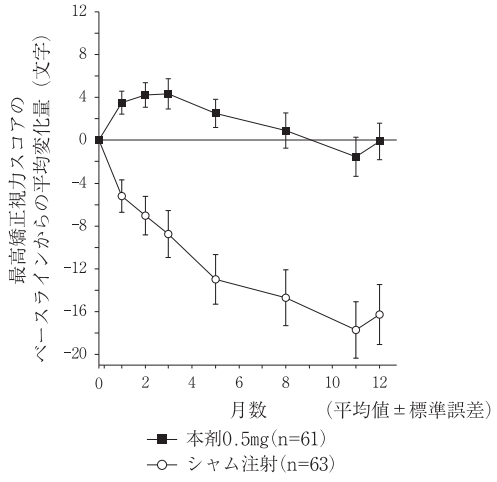
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法（PDT）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間－12.3～－6.8文字、以下同様）及び9.8±17.6文字（－12.7～－6.9文字）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) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲb相比較試験（FVF3192g試験）[13,14]

中心窩下CNV（classic型の有無を問わない）を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシャム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから0.2±13.1文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間－3.5～3.2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 x^2検定）。



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

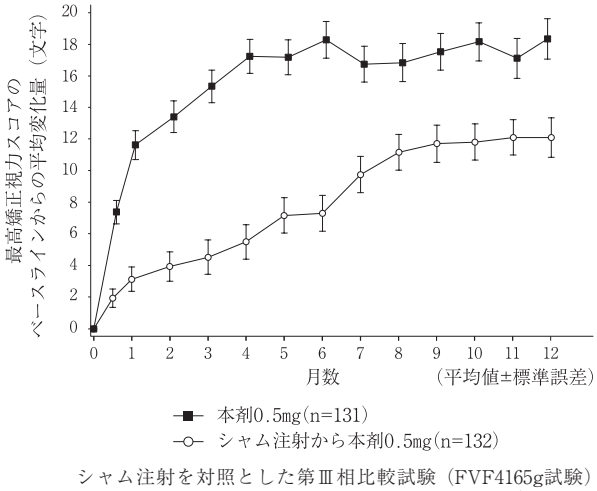
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

1．外国臨床試験

(1) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）[15～17]

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

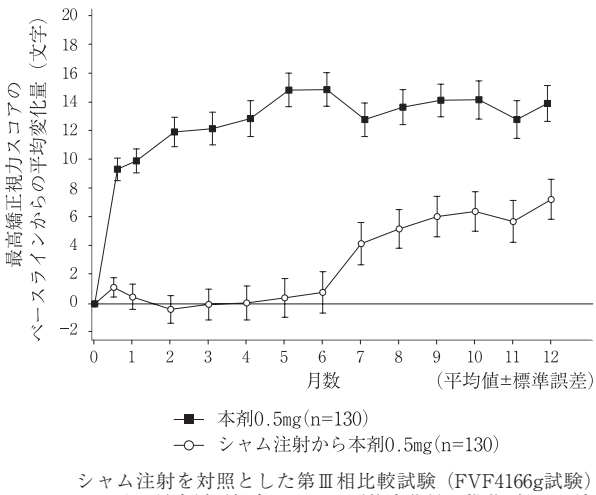


シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

(2) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）[18～20]

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、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注5]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。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注5]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.4±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから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群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（p<0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤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。

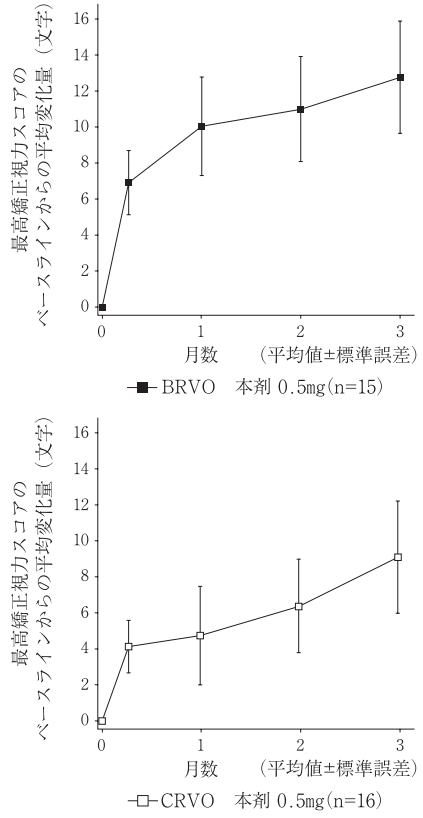
注5）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



シャ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）[21]

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）[22]

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276名）を対象に、ベルテポルフィンPDT（本適応は国内未承認）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準[注6]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅰ群）、及び「疾患の活動性の基準[注7]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅱ群）をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び１ヵ月後に本剤を連続２回硝子体内注射し、投与開始２ヵ月後以降は「視力安定化の基準[注6]」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[注7]」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。

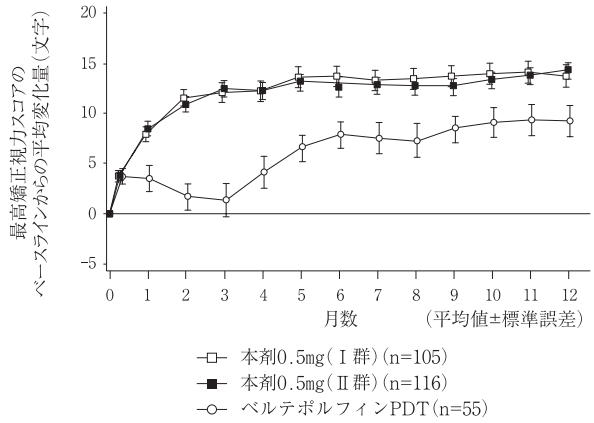
＜視力安定化の基準＞

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。

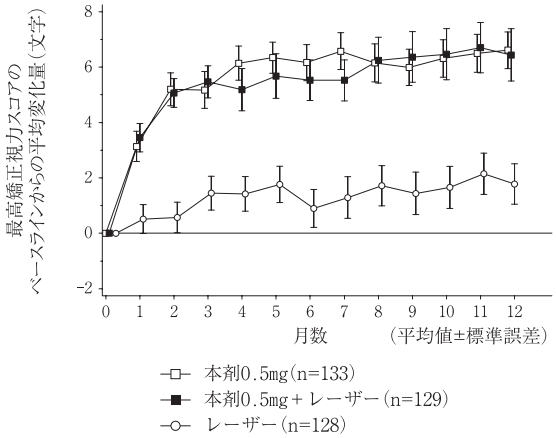
同試験において、日本人患者［最大の解析対象集団：50名（本剤Ⅰ群：21名、本剤Ⅱ群：20名、ベルテポルフィンPDT群：９名）］の投与開始１～３ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

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）[23]

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。

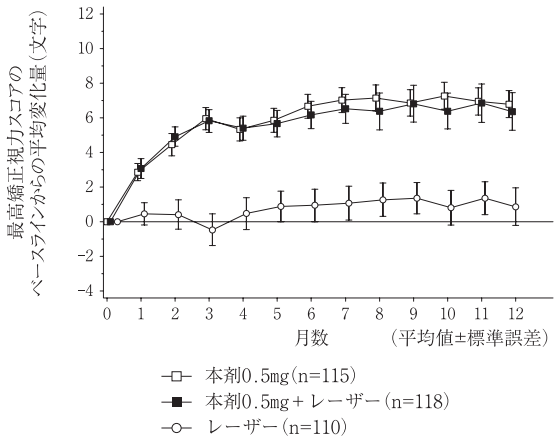


レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（D2303試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

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）[24]

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）

****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）[4]

未熟児網膜症（ROP）患者[注8]（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[注9]」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（$VEGF_{121}$及び$VEGF_{165}$）及びプラスミン分解産物で生物活性を有する$VEGF_{110}$に結合親和性を示した（*in vitro*）。[25] 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*）。[25,26] 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*）。[25] 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*）。[27]

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。[28] 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。[29]

【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：$C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$
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

**【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】

ルセンティス硝子体内注射液10mg/mL　１バイアル
（専用フィルター付き採液針　１本添付）

【主 要 文 献】

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Ⅲb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

＊＊2019年11月改訂（第５版）
＊2019年４月改訂

日本標準商品分類番号	871319

貯法：
遮光し、凍結を避け、２～８℃に保存すること

使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

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

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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

ルセンティス®硝子体内注射用キット 10mg/mL

LUCENTIS® kit for intravitreal injection 10mg/mL

ラニビズマブ（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　　:ラニビズマブ(遺伝子組換え)1.65mg
	１回の投与量である0.05mL中の含有量:ラニビズマブ(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
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を１ヵ月毎に連続３ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、１ヵ月以上の間隔をあけること。

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
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として１回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、１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、本剤投与の要否を判断すること。
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、本剤投与の要否を判断すること。
(2) 投与開始後、視力が安定するまでは１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、本剤投与の要否を判断すること。
(2) 疾患の活動性を示唆する所見（脈絡膜新生血管、視力低下等）が認められた場合に投与することが望ましい。
全効能共通
(1) 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
(2) 定期的に有効性を評価し、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瞼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。

®登録商標

⑷ 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。
⑸ 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。
⑹ 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。
⑺ 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）

**⑴ 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）

**⑵ 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
	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、後嚢部混濁
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

⑴ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦に対する使用経験がない。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した母動物１例でラニビズマブの胎児への移行が確認された

が、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。〕

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

**6．小児等への投与

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）。

※）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)ブ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)ブ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) 投与時

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回のみの使用とすること。

2)プレフィルドシリンジキットの使用方法

以下は無菌的操作により実施すること。

①シリンジ（図1）をブリスター包装から取り外す。

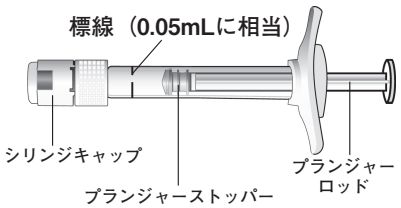


図1

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）

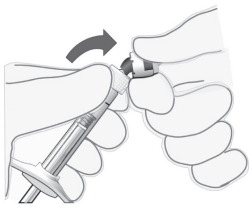


図2

③シリンジキャップを取り外す。（図3）

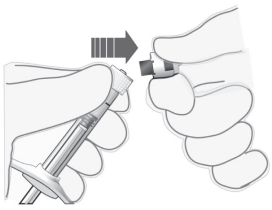


図3

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）

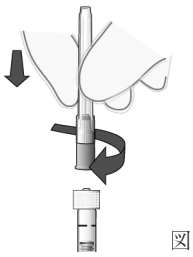


図4

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）

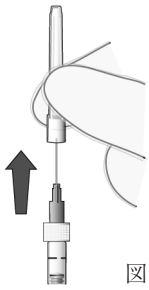


図5

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）

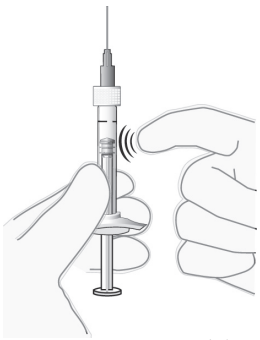


図6

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す。（図7）

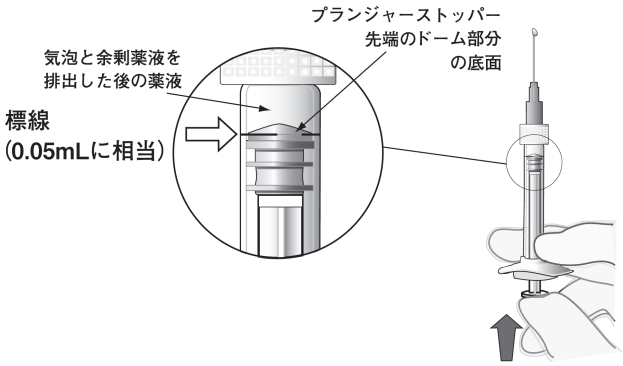


図7

9．その他の注意

(1) 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群[注2)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群[注2)]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）シャム注射※）群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群
※）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

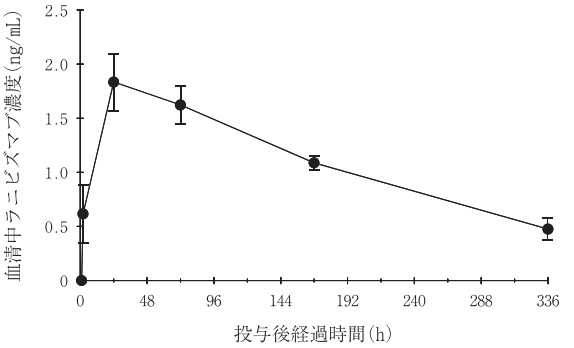
(2) 本剤投与により、抗ラニビズマブ抗体が発現することがある。

(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、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。[1)]



（平均値±標準誤差、n＝6）

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

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

2．本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した。[3)]　（外国人のデータ）

3．外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった。[4)]　（外国人のデータ）

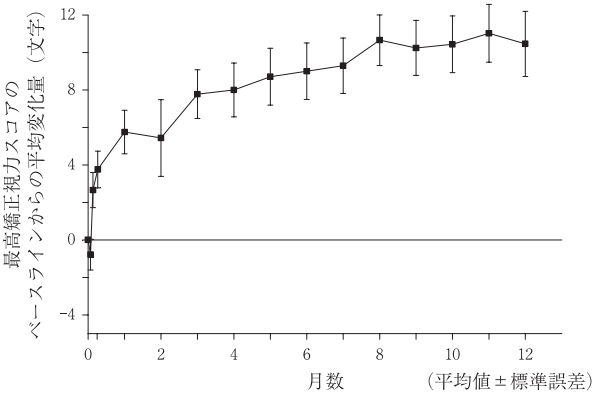
4．腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者〔200例中136例、軽度（CrCL50～80mL/min）：93例、中等度（CrCL30～50mL/min）：40例、重度（CrCL＜30mL/min）：3例〕を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。[2)]

【臨 床 成 績】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

1．国内臨床試験[1)]

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

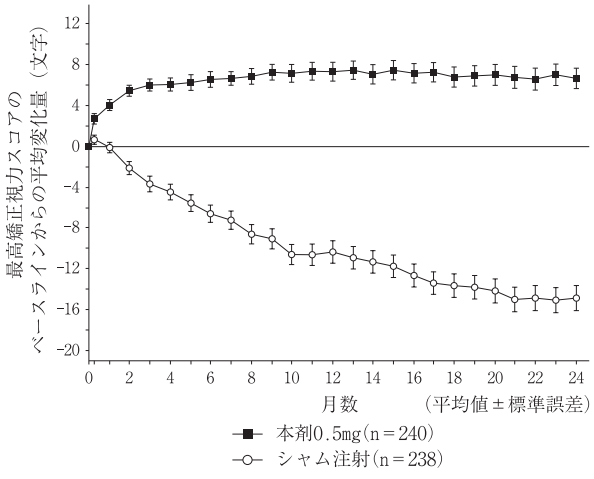


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移[last observation carried forward(LOCF)法で補填]

2．外国臨床試験

(1) シャム注射[注3)]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF2598g試験）[5~7)]

病変サブタイプminimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、シ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±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 x^2検定）。

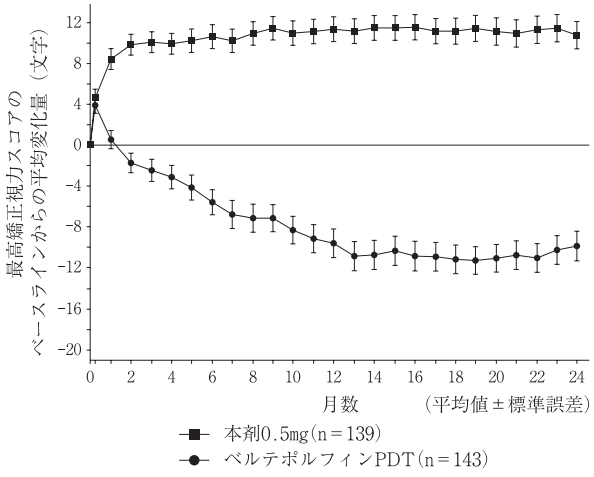


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

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。

⑵ ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF2587g試験）[8～11]

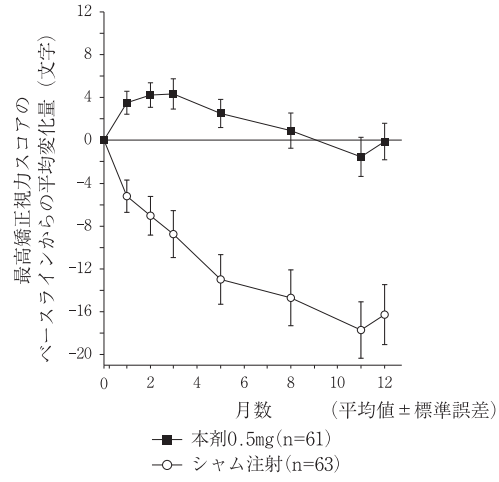
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法（PDT）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月１回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて３ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字（平均値±標準偏差、95％信頼区間－12.3～－6.8文字、以下同様）及び9.8±17.6文字（－12.7～－6.9文字）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

⑶ シャム注射[注3]を対照とした第Ⅲb相比較試験（FVF3192g試験）[12,13]

中心窩下CNV（classic型の有無を問わない）を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシャム注射を最初の連続３ヵ月は月１回実施し、その後は３ヵ月に１回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから0.2±13.1文字（平均値±標準偏差、95％信頼区間－3.5～3.2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 x^2検定）。



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

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

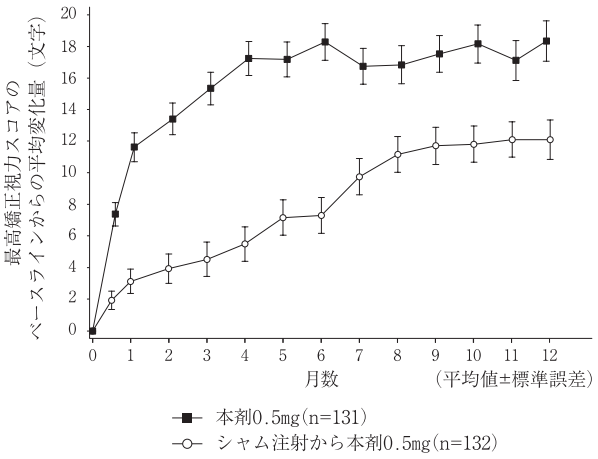
１．外国臨床試験

⑴ シャム注射[注3]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）[14～16]

網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者397名を対象に、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始５ヵ月後までは月１回、計６回硝子体内注射し、投与開始６ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注4]必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.4±2.4回（平均値±標準偏差、最少１回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始５ヵ月後まではシャム注射を、投与開始６ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注4]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で６ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.1±1.7回（平均値±標準偏差、最少１回～最多６回）であった。また、いずれの治療群でも投与開始３ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シャム注射群の投与開始６ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから7.3±13.0文字（平均値±標準偏差、95％信頼区間5.1～9.5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群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（p＜0.0001、分散分析）。

また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤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

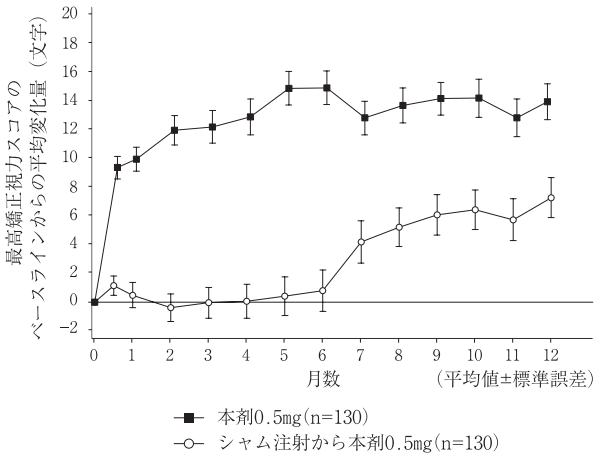


シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

⑵ シャム注射[注3]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）[17～19]

網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者392名を対象に、シャム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注4]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。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注4]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.4±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから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群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（p<0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤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。

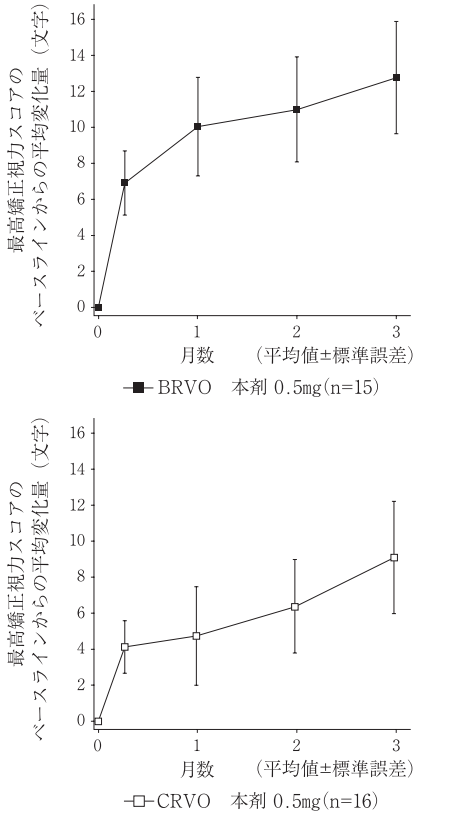
注4）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



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

2．国内臨床試験（E2301試験）[20]

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



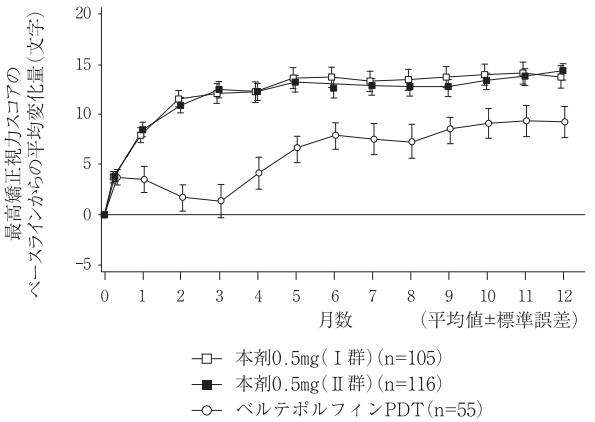
第Ⅲ相試験（E2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

病的近視における脈絡膜新生血管
ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（F2301試験）[21]

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276名）を対象に、ベルテポルフィンPDT（本適応は国内未承認）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準[注5]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅰ群）、及び「疾患の活動性の基準[注6]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅱ群）をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準[注5]」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[注6]」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。



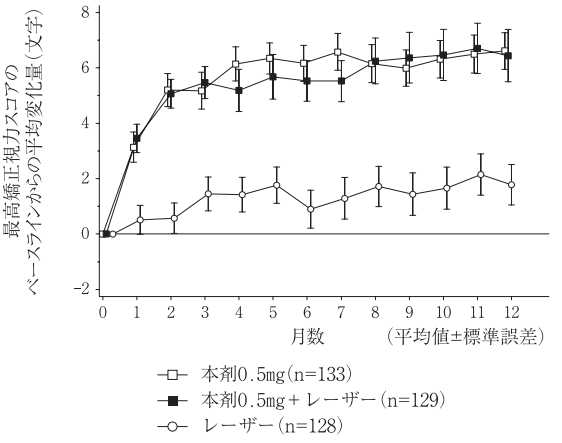
ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験（F2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（modified LOCF法で補填）
なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

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）[22]

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



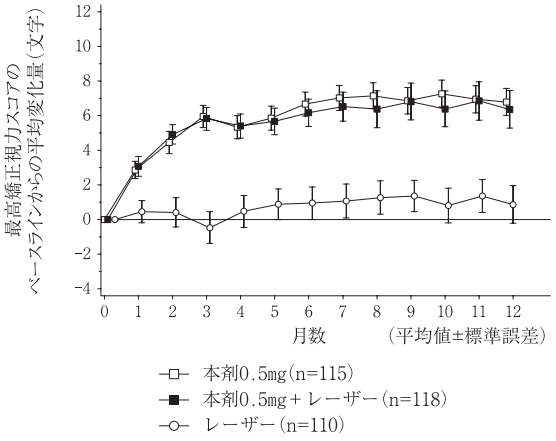
レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（D2303試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

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

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

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

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



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

【薬 効 薬 理】

１．作用機序

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

ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、VEGFの２種のアイソフォーム（$VEGF_{121}$及び$VEGF_{165}$）及びプラスミン分解産物で生物活性を有する$VEGF_{110}$に結合親和性を示した（*in vitro*）。[24] また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞（ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC））の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した（*in vitro*）。[24,25] 更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した（*in vivo*）。[24] ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった（*in vitro*）。[26]

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

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニビズマブ（遺伝子組換え）
Ranibizumab（Genetical Recombination）

分子式：$C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$

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】

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：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〕
５）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 12ヵ月）　〔LUCU00003〕
６）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 24ヵ月）　〔LUCU00004〕
７）Rosenfeld,P.J.et al.：N.Engl.J.Med.355(14),1419,2006　〔LUCM00025〕
８）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 12ヵ月）　〔LUCU00005〕
９）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 24ヵ月）　〔LUCU00006〕
10）Brown,D.M.et al.：N.Engl.J.Med.355(14),1432,2006　〔LUCM00026〕
11）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology 116(1),57,2009〔LUCM00205〕
12）社内資料：外国第Ⅲb相比較試験（FVF3192g）〔LUCU00007〕
13）Regillo,C.D.et al.：Am.J.Ophthalmol.145(2),239,2008　〔LUCM00109〕
14）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4165g）〔LUCU00015〕
15）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology 117(6),1102,2010　〔LUCM00447〕
16）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology 118(8),1594,2011〔LUCM00817〕
17）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4166g）〔LUCU00016〕
18）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology 117(6),1124,2010　〔LUCM00446〕
19）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology 118(10),2041,2011　〔LUCM00887〕
20）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（E2301）〔LUCU00017〕
21）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（F2301）〔LUCU00018〕
22）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（D2303）〔LUCU00019〕
23）Mitchell,P.et al.：Ophthalmology 118(4),615,2011〔LUCM00702〕
24）Lowe,J.et al.：Exp.Eye Res.85(4),425,2007　〔LUCM00083〕
25）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〕
26）社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性　〔LUCU00009〕
27）Krzystolik,M.G.et al.：Arch.Ophthalmol.120(3),338,2002　〔LUCF00003〕
28）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　Z00000

＊2020年 3 月改訂（第 1 版、効能変更）

日本標準商品分類番号
871319

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

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

承認番号	販売開始
22400AMX01389000	2012年11月

アイリーア®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）※　2mg
	1バイアル（0.278mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 11.12mg
添加剤	1バイアル中 リン酸二水素ナトリウム：0.307mg リン酸一水素ナトリウム：0.149mg 塩化ナトリウム：0.65mg 精製白糖：13.9mg ポリソルベート20：0.083mg

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

＊〈血管新生緑内障〉

＊5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

〈糖尿病黄斑浮腫〉

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

＊〈血管新生緑内障〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

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

＊〈血管新生緑内障〉

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]

- 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼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[注)](前眼部)	結膜出血(23.2%)	眼充血、点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血
眼[注)](後眼部)		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼[注)](注射部位)		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫

	5%以上	1～5%未満	1%未満
眼[注)]（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

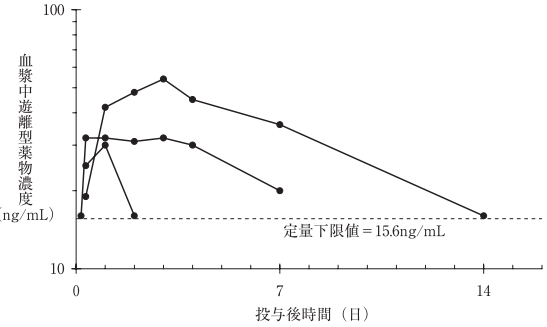
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

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[1)]。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6例中3例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与2週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態パラメータの要約を以下に示す。



パラメータ	N/N>LLOQ※1	平均±標準偏差(範囲)
Cmax(ng/mL)	6/3	19.3±22.8※2(0-54.0)
tmax(day)	3	1.43±1.46(0.253-3.07)
AUC(0-t_{last})(ng・day/mL)	6/3	119±190※2(0-474)
MRT(0-t_{last})(day)	6/3	1.66±2.37※2(0-5.75)

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

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

＊16.1.2 反復硝子体内投与

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

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

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

16.2 吸収

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

16.3 分布

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）

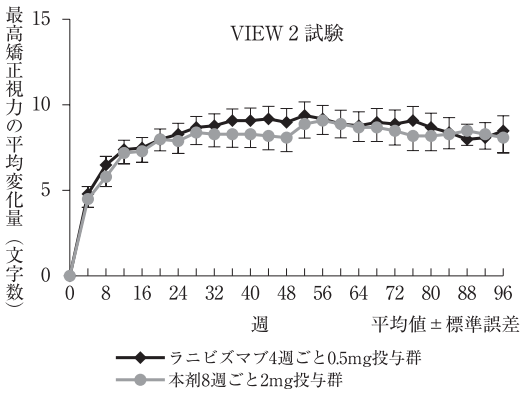
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%［日本人100%］、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%［日本人96.0%］であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%［-4.8～2.6%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[4)-6)]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.2 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）

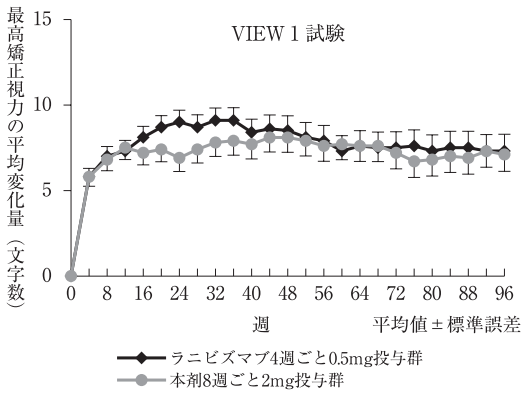
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7%［-4.5～3.1%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[4),7),8)]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
52週目（1年）に視力が維持されていた患者の割合（%）（PPS）	全集団	95.1（252/265）	95.1（271/285）	95.9（259/270）	94.4（254/269）
52週目（1年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.9±15.00（301）	10.9±13.77（304）	6.9±13.41（301）	8.1±15.25（304）
96週目（2年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.1±16.8（301）	9.3±15.9（304）	5.1±14.6（301）	7.3±17.1（304）
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のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250μm以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

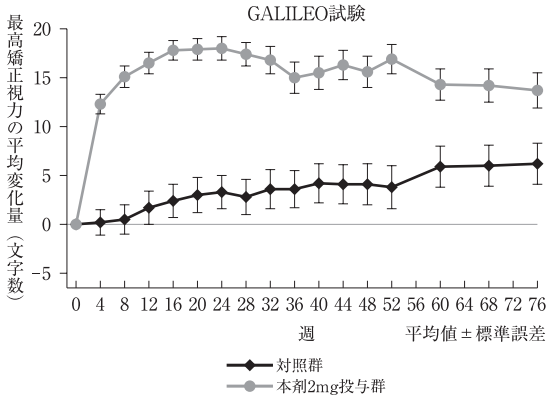
- 最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない

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

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



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

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）

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

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

＜再投与基準＞

悪化した場合

・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下

・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50μmを超える増加

・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性ののう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250μm以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

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

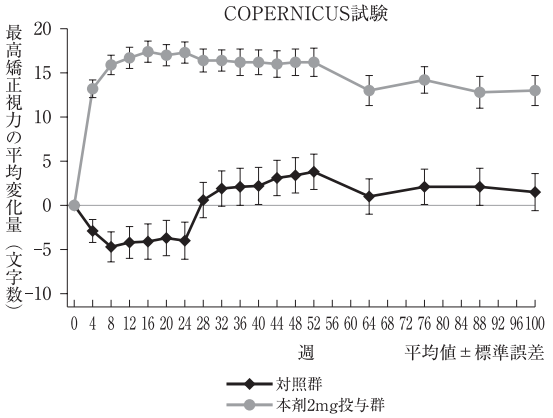
		対照群※1	本剤2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF※3、FAS）	全集団	12.3（9/73）	56.1（64/114）
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	-4.0±17.96（73）	17.3±12.78（114）
24週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF※3、FAS）	全集団	30.1（22/73）	55.3（63/114）
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	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。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した



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

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）

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

＜レスキュー治療基準＞

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも50μmを超えて増加する

・OCTにより新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくはOCTで中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる

・網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から5文字以上低下し、かつOCTで中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

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

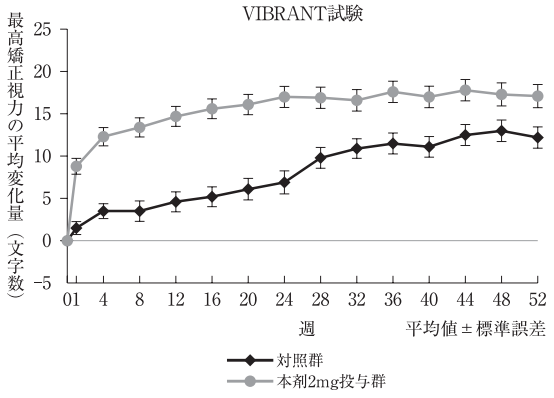
		対照群※1	本剤2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）	全集団	26.7（24/90）	52.7（48/91）
	日本人集団	11.1（1/9）	36.4（4/11）
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	6.9±12.91（90）	17.0±11.88（91）
	日本人集団	2.4±9.7（9）	12.5±8.0（11）
20週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	−	5.7±0.75
	日本人集団	−	5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

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

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



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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

17.1.7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）

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

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

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

＜再投与基準＞

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

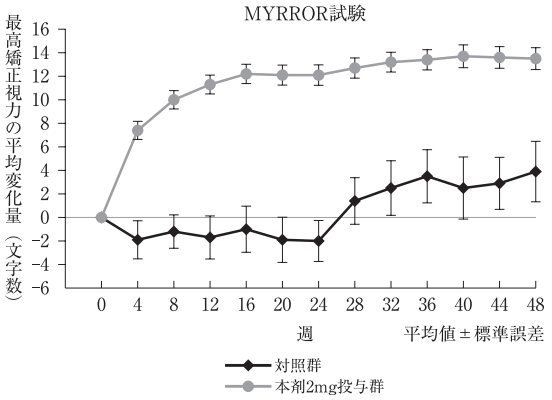
- 最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚が前回の検査よりも50μm超増加
- 新規又は遷延性の網膜ののう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- 新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- 治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

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

		対照群※	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差（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〉

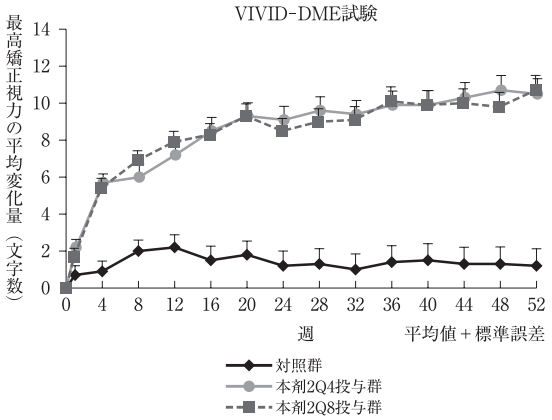
17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME試験）

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2mg投与群では9.3文字（97.5%信頼区間：6.5～12.0文字）、本剤8週ごと2mg投与群では9.1文字（97.5%信頼区間：6.3～11.8文字）であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された（本剤4週ごと2mg投与群：p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群：p<0.0001、共分散分析）。日本人集団においても、本剤4週ごと2mg投与群では9.8文字、本剤8週ごと2mg投与群では9.5文字の視力改善に対し、対照群は1.1文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.0文字（97.5%信頼区間：3.9～14.0文字）、本剤8週ごと2mg投与群では8.4文字（97.5%信頼区間：3.0～13.8文字）であった[13]。

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数
※1：黄斑レーザー光凝固術を実施
※2：本剤2mgを4週ごとに投与
※3：本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



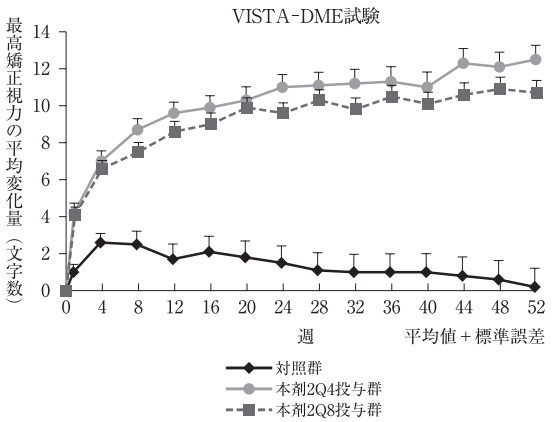
17.1.9 海外第Ⅲ相試験（VISTA-DME試験）

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

主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS解析）は、本剤4週ごと2mg投与群では12.5文字、本剤8週ごと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は0.2文字の視力改善であった（下表参照）。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では12.19文字（97.5%信頼区間：9.35～15.04文字）、本剤8週ごと2mg投与群では10.45文字（97.5%信頼区間：7.73～13.17文字）であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された（本剤4週ごと2mg投与群：p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群：p<0.0001、共分散分析）[14]。

		対照群※1	本剤2Q4投与群※2	本剤2Q8投与群※3
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	0.2±12.53（154）	12.5±9.54（154）	10.7±8.21（151）
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※1し、5週目と9週目にPRN投与※2を行った。対照群はSham注射※1後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5週目と9週目にPRN投与※2を行った。

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

※2：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

＜再投与基準＞

以下のすべてを満たした場合

・眼圧が21mmHg超の場合

・虹彩新生血管の退縮が不十分の場合

・本剤の投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

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

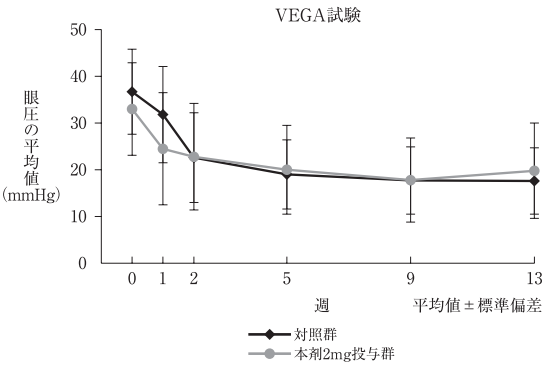
	対照群※1	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差（mmHg）（FAS、LOCF）	-4.9±10.8（27）	-8.5±8.7（27）
1週目に虹彩新生血管が改善※2した被験者の割合（%）（FAS、LOCF）	11.5（3/26）	70.4（19/27）
1週目に隅角新生血管が改善※3した被験者の割合（%）（FAS、LOCF）	11.5（3/26）	59.3（16/27）

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

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

※2：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※3：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



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

＊17.1.12 国内第Ⅲ相試験（VENERA試験）

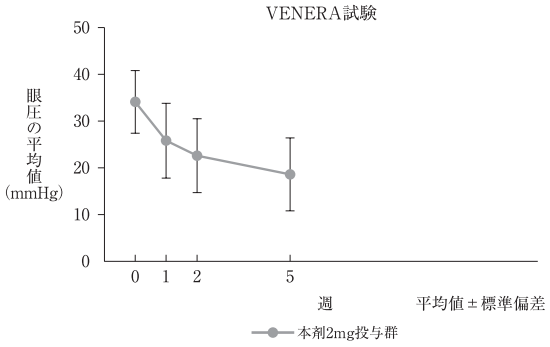
眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mgの単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量（PPS解析）は、-8.3mmHg（95%信頼区間：-12.2～-4.4mmHg）であった[16]。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ81.3%及び50.0%であった。

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※2：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 VEGFファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒトVEGF-A_{165}、VEGF-A_{121}、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数（K_D）は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった（*in vitro*）[20)]。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した[21)-23)]。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管（CNV）の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した[23)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）
［Aflibercept（Genetical Recombination）］

分子式：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$
（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

1）社内資料: 薬物動態（単回硝子体内投与、外国人）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
2）社内資料: 薬物動態（第Ⅲ相国際共同試験）（2012年9月28日承認、CTD2.7.2.2.4.5）
3）社内資料: 薬物動態（ウサギ単回硝子体内投与）（2012年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2）
4）社内資料: 第Ⅲ相試験（視力に関する評価、併合解析）（2012年9月28日承認、CTD2.7.3.3.2.1）
5）社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験、1年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.12）
6）社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験、2年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.19）
7）社内資料: 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験、1年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.11）
8）社内資料: 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験、2年目）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.18）
9）社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.2）
10）社内資料: 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）（2013年11月22日承認、CTD2.7.6.1）
11）社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）
12）社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）（2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1）
13）社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME試験）（2014年11月18日承認、CTD2.7.6.5）
14）社内資料: 海外第Ⅲ相試験（VISTA-DME試験）（2014年11月18日承認、CTD2.7.6.4）
＊15）社内資料: 国内第Ⅲ相試験（VEGA試験）（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

2020年 3 月作成(第 1 版)

日本標準商品分類番号
871319

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

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

承認番号	販売開始
22400AMX01390000	2020年 6 月

アイリーア®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)※　2mg
	1シリンジ(0.165mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)※　6.6mg
添加剤	1シリンジ中 リン酸二水素ナトリウム：0.182mg リン酸一水素ナトリウム：0.089mg 塩化ナトリウム：0.386mg 精製白糖：8.25mg ポリソルベート20：0.05mg

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

〈血管新生緑内障〉

5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

〈糖尿病黄斑浮腫〉

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

〈血管新生緑内障〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

7.4 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
7.5 疾患の活動性を示唆する所見(視力、形態学的所見等)が認められた場合には投与することが望ましい。

〈血管新生緑内障〉

7.6 本剤による治療は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法であることに留意すること。また、長期的な眼圧管理にあたっては標準的な治療法との併用を考慮すること。
7.7 本剤投与後は定期的に眼圧等を評価し、疾患の活動性を示唆する所見(前眼部新生血管による眼圧上昇等)が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]

- 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。)
- 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
- 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
- 患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、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[注)](前眼部)	結膜出血(23.2%)	眼充血、点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血
眼[注)](後眼部)		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼[注)](注射部位)		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫
眼[注)](その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、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

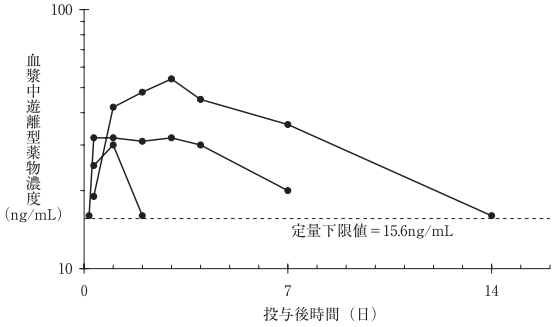
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

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[1)]。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6例中3例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与2週間後にはほとんどの患者で検出されなかった。投与後の被験者ごとの血漿中遊離型アフリベルセプト濃度推移及び薬物動態パラメータの要約を以下に示す。



パラメータ	N/N>LLOQ※1	平均±標準偏差（範囲）
Cmax（ng/mL）	6/3	19.3±22.8※2（0-54.0）
tmax（day）	3	1.43±1.46（0.253-3.07）
AUC(0-t_{last})（ng・day/mL）	6/3	119±190※2（0-474）
MRT(0-t_{last})（day）	6/3	1.66±2.37※2（0-5.75）

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

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

16.1.2 反復硝子体内投与

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

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

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

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

16.2 吸収

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

16.3 分布

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）

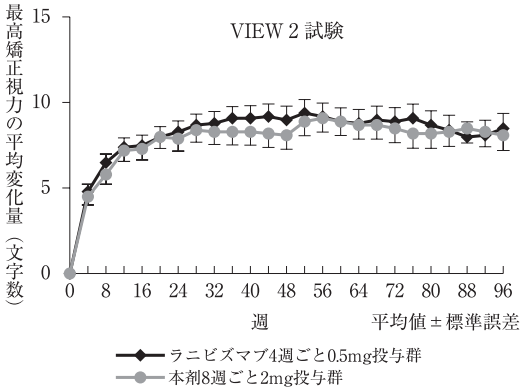
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%［日本人100%］、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%［日本人96.0%］であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%［-4.8～2.6%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[4)-6)]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.2 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）

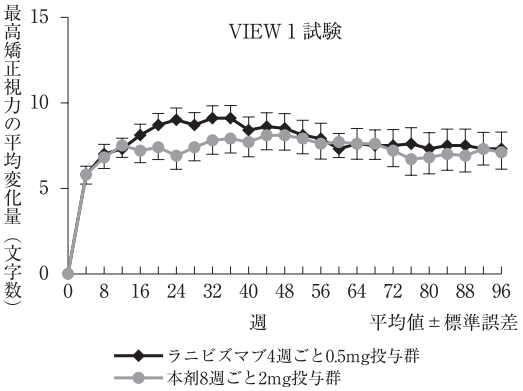
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7%［-4.5～3.1%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[4),7),8)]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
52週目（1年）に視力が維持されていた患者の割合（%）（PPS）	全集団	95.1（252/265）	95.1（271/285）	95.9（259/270）	94.4（254/269）
52週目（1年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.9±15.00（301）	10.9±13.77（304）	6.9±13.41（301）	8.1±15.25（304）
96週目（2年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.1±16.8（301）	9.3±15.9（304）	5.1±14.6（301）	7.3±17.1（304）
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のう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250μm以上の遷延性びまん性浮腫

改善した場合

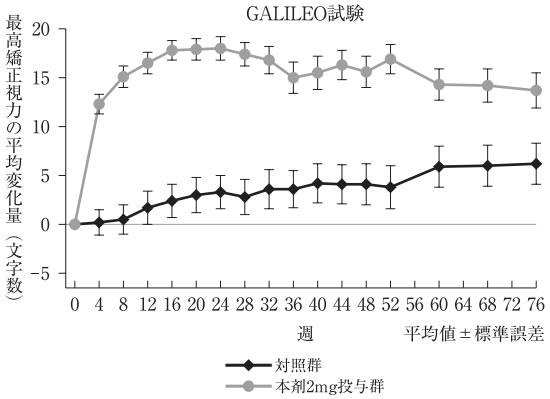
・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない

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

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



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

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）

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

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

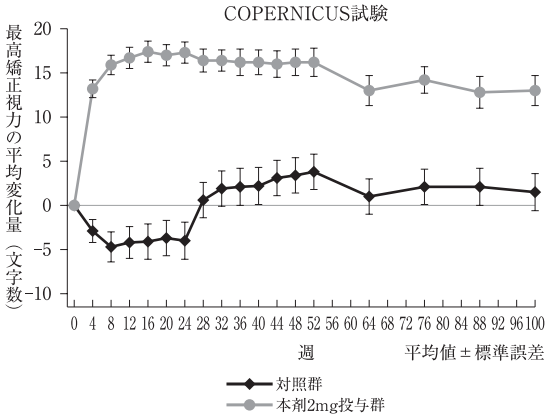
＜再投与基準＞
悪化した場合
・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚の増加を認めるとともに、最高矯正視力スコアがそれまでの最高スコアから5文字以上の低下
・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50μmを超える増加
・OCTにより検出される網膜の新規又は遷延性ののう胞性変化あるいは網膜下液、若しくは中心網膜厚が250μm以上の遷延性びまん性浮腫
改善した場合
・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

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

		対照群※1	本剤2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF※3、FAS）	全集団	12.3（9/73）	56.1（64/114）
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。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した



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

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）

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

＜レスキュー治療基準＞
以下の基準のうち1項目以上を満たした場合
・OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも50μmを超えて増加する
・OCTにより新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくはOCTで中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる
・網膜静脈分枝閉塞症が原因で、最高矯正視力スコアがそれまでの最高文字数から5文字以上低下し、かつOCTで中心サブフィールドの平均網膜厚が既測定値の最良値よりも増加する

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

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

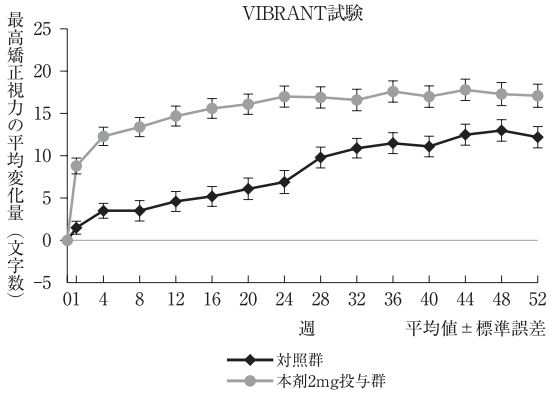
		対照群※1	本剤2mg投与群※2
20週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	−	5.7±0.75
	日本人集団	−	5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）	全集団	41.1（37/90）	57.1（52/91）
	日本人集団	33.3（3/9）	45.5（5/11）
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	12.2±11.94（90）	17.1±13.07（91）
	日本人集団	9.1±9.1（9）	14.9±6.6（11）
48週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	4.4±1.02※3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

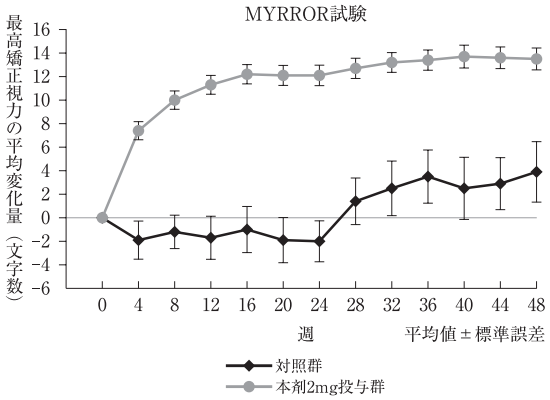
- 最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚が前回の検査よりも50μm超増加
- 新規又は遷延性の網膜ののう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- 新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- 治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

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）[12]。

		対照群※	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差（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）

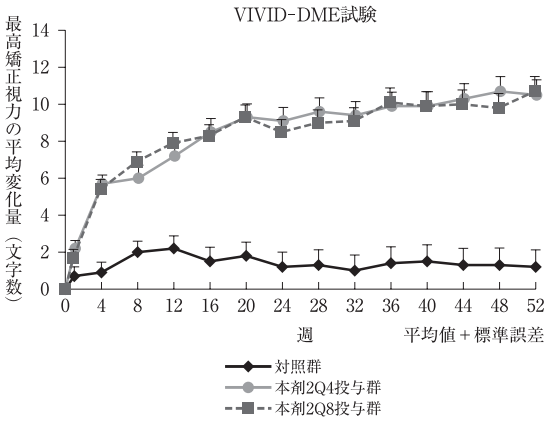
糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群（ただし、最初の5回は4週ごとに投与）及び対照群（黄斑レーザー光凝固術を実施）の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤2mg投与（4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与）を行った。

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2mg投与群では9.3文字(97.5%信頼区間：6.5～12.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では9.1文字(97.5%信頼区間：6.3～11.8文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごと2mg投与群：p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群：p<0.0001、共分散分析)。日本人集団においても、本剤4週ごと2mg投与群では9.8文字、本剤8週ごと2mg投与群では9.5文字の視力改善に対し、対照群は1.1文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.0文字(97.5%信頼区間：3.9～14.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では8.4文字(97.5%信頼区間：3.0～13.8文字)であった[13]。

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数
※1：黄斑レーザー光凝固術を実施
※2：本剤2mgを4週ごとに投与
※3：本剤2mgを4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与



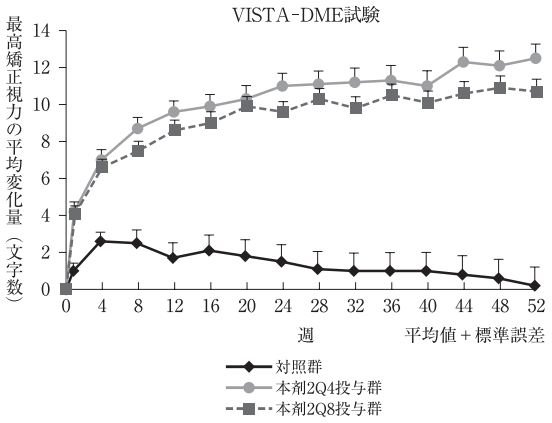
17.1.9 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)

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

主要評価項目であるETDRS視力表による52週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS解析)は、本剤4週ごと2mg投与群では12.5文字、本剤8週ごと2mg投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は0.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では12.19文字(97.5%信頼区間：9.35～15.04文字)、本剤8週ごと2mg投与群では10.45文字(97.5%信頼区間：7.73～13.17文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごと2mg投与群：p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群：p<0.0001、共分散分析)[14]。

		対照群※1	本剤 2Q4投与群※2	本剤 2Q8投与群※3
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(FAS、LOCF)	全集団	0.2±12.53 (154)	12.5±9.54 (154)	10.7±8.21 (151)
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※1し、5週目と9週目にPRN投与※2を行った。対照群はSham注射※1後、1週目に再投与基準を満たした場合は本剤を投与し、5週目と9週目にPRN投与※2を行った。

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

※2：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

＜再投与基準＞

以下のすべてを満たした場合

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

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

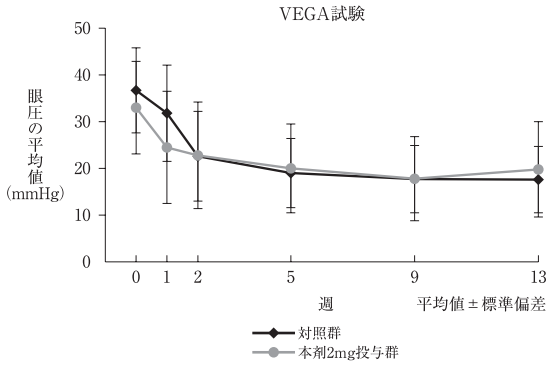
	対照群※1	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差(mmHg) (FAS、LOCF)	-4.9±10.8 (27)	-8.5±8.7 (27)
1週目に虹彩新生血管が改善※2した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1週目に隅角新生血管が改善※3した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

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

※2：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※3：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



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

17.1.12 国内第Ⅲ相試験(VENERA試験)

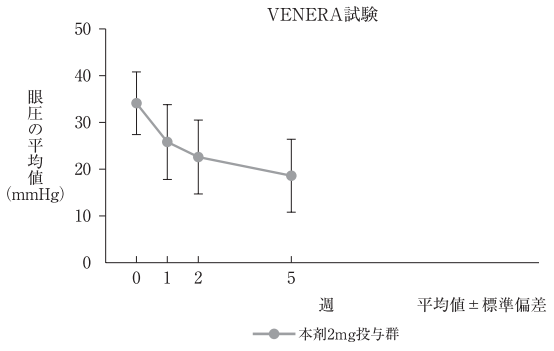
眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mgの単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(PPS解析)は、-8.3mmHg(95%信頼区間：-12.2～-4.4mmHg)であった[16]。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ81.3%及び50.0%であった。

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※2：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 VEGFファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒトVEGF-A_{165}、VEGF-A_{121}、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数(K_D)は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった(*in vitro*)[20)]。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した[21)-23)]。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した[23)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト(遺伝子組換え)
［Aflibercept(Genetical Recombination)］

分子式：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$
(タンパク質部分、2量体)

分子量：約115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1キット

23. 主要文献

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

12) 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)(2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1)
13) 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)(2014年11月18日承認、CTD2.7.6.5)
14) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)(2014年11月18日承認、CTD2.7.6.4)
15) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験(VEGA試験)(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

2022年3月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
871319

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：30箇月

承認番号	30400AMX00188
販売開始	

眼科用VEGF[注1]/Ang-2[注2]阻害剤
抗VEGF/抗Ang-2ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
ファリシマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注3]

バビースモ®硝子体内注射液120mg/mL
VABYSMO® solution for Intravitreal Injection

注1）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor
注2）Ang-2：Angiopoietin-2
注3）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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。］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	バビースモ硝子体内注射液120mg/mL	
有効成分	1バイアル[注1]（0.24mL）中 ファリシマブ（遺伝子組換え）[注2] 28.8mg	
	1回投与量（0.05mL）中 ファリシマブ（遺伝子組換え）[注2] 6.00mg	
添加剤	1バイアル（0.24mL）中	
	L-ヒスチジン	744μg
	塩化ナトリウム	351μg
	精製白糖	13.2mg
	L-メチオニン	251μg
	ポリソルベート20	96μg
	注射用水	適量

注1）本剤は、過量充填している。
注2）本剤は､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	バビースモ硝子体内注射液120mg/mL
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～帯褐黄色の液
pH	5.3～5.8
浸透圧比	0.9～1.3（生理食塩水に対する比）

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**
○**糖尿病黄斑浮腫**

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

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回、通常、連続4回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、16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。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回、通常、連続4回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16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、4週以上あけること。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

7.2 導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づき連続3回とすることも考慮すること。また、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週又は12週とすること等を考慮すること。［17.1.1、17.1.2参照］

〈糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 投与開始後、投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、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4週、8週又は12週とすること等を考慮すること。［17.1.3、17.1.4参照］

8．重要な基本的注意

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼圧上昇、眼痛、眼の異物感、硝子体浮遊物が報告されているので注意すること。
8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。
8.3.3 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。
8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
8.3.5 眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔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を一過性に上昇させるおそれがあるので、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、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VEGF阻害作用及びAng-2阻害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胚・胎児発生に関する試験（1又は3mg/kgを器官形成期に週1回、計5回、静脈内投与）において、母動物及び催奇形性を含む胚・胎児への毒性は認められなかった。［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。

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

眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）（1.0%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、眼内炎（頻度不明）、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔（頻度不明）があらわれることがある。本剤投与により眼内炎症があらわれた患者に対して再投与した場合に、眼内炎症が再発した症例が報告されている。［8.3.5参照］

11.1.2 脳卒中

虚血性脳卒中（0.05%）、血栓性脳梗塞（0.05%）、ラクナ脳卒中（0.05%）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

	1%未満	頻度不明
眼障害	眼圧上昇、硝子体浮遊物、高眼圧症、角膜擦過傷、眼痛、眼部不快感	結膜出血

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 本剤は投与前に外箱のまま室温に戻し、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 振とうしないこと。

14.1.3 バイアル中に変色や濁り、粒子が認められた場合は使用しないこと。

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ゲージ程度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 動脈血栓塞栓事象

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が発現する可能性がある。新生血管を伴う加齢黄斑変性患者及び糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（各2試験の統合解析）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2.6%及び5.2%であった[1),2)]。［9.1.2、11.1.2参照］

15.1.2 抗ファリシマブ抗体

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（TENAYA試験及びLUCERNE試験）において、本剤の52週間投与後までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は11.0%（77/697例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では10.7%（9/84例）、抗体陰性患者では1.3%（8/613例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験及びRHINE試験）において、本剤の56週間投与後までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は8.4%（105/1243例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では10.6%（12/113例）、抗体陰性患者では0.5%（6/1130例）であった[3),4)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人の新生血管を伴う加齢黄斑変性患者に本剤0.5、1.5、3.0及び6.0mg[注1)]を単回硝子体内投与したとき、血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5)]。

本剤単回硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）
0.5mg（n=3）	0.0162	0.366，0.438	7.29，15.4
	0.0215（81）［0.00746－0.0409］	0.401（12）［0.366－0.438］	11.3（51）［7.29－15.4］
1.5mg（n=3）	0.0600	0.746	6.02
	0.0539（37）［0.0316－0.0701］	0.788（16）［0.683－0.929］	7.89（52）［5.06－12.6］
3.0mg（n=3）	0.160	2.13	7.41
	0.135（40）［0.0725－0.171］	2.20（21）［1.78－2.71］	8.46（35）［6.16－11.8］
6.0mg（n=2）	0.126[注2)]，0.248	1.82，2.70	6.76，7.71
	0.187（46）［0.126－0.248］	2.26（28）［1.82－2.70］	7.24（9.3）［6.76－7.71］

n：例数　上段：中央値。ただし、個別データが記載されている場合は、n=2である。　下段：平均値（変動係数、%）［範囲］

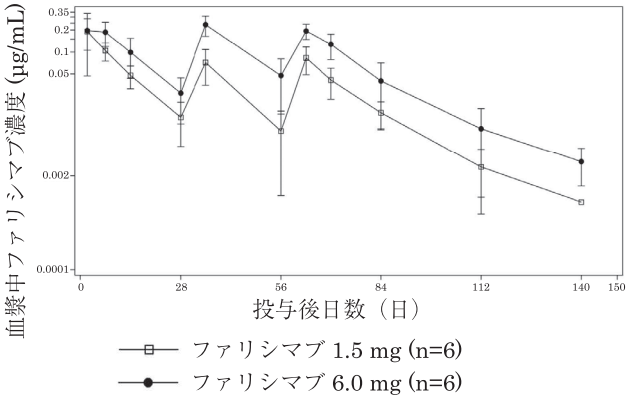
注1）本剤の承認用量は6.0mgである。

注2）投与後初回の測定時点について欠測であった。

16.1.2 反復投与

日本人の新生血管を伴う加齢黄斑変性患者（2例）及び糖尿病黄斑浮腫患者（4例）に本剤1.5及び6.0mg[注1)]を4週ごとに3回硝子体内投与したとき、血漿中ファリシ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、蓄積率の平均値は1.06～1.65であった[6)]。

本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値±標準偏差）



本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (μg・day/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)
初回投与後				
1.5mg	n=6 0.196 (0.138)	n=6 1.94 (0.823)	n=5 2.23 (0.883)	n=5 6.40 (2.48)
6.0mg	n=6 0.225 (0.0745)	n=6 3.10 (1.07)	n=4 3.53 (0.944)	n=4 8.03 (3.75)
3回目投与後				
1.5mg	n=6 0.0830 (0.0341)	n=6 1.03 (0.341)	n=3 1.37 (0.253)	n=3 9.92 (2.42)
6.0mg	n=6 0.195 (0.0462)	n=6 3.15 (0.936)	n=4 4.68 (1.17)	n=4 9.96 (3.25)

n：例数　平均値（標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 房水中濃度

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者334例（日本部分集団26例を含む）に、本剤6.0mgを4週ごとに4回反復硝子体内投与したときの房水中ファリシマブ濃度（平均値±標準偏差）[注3)]は、4回目投与4週後において23.0±16.9μg/mL（31例）、8週後において2.04±2.30μg/mL（33例）、12週後において1.14±4.49μg/mL（29例）、16週後において0.0464±0.0497μg/mL（18例）であった[7)]。

糖尿病黄斑浮腫患者628例（日本部分集団40例を含む）に、本剤6.0mgを4週ごとに4回反復硝子体内投与したときの房水中ファリシマブ濃度（平均値±標準偏差）[注3)]は、4回目投与4週後において12.2±10.4μg/mL（固定投与群、26例）及び15.7±12.4μg/mL［personalized treatment interval（PTI）投与群、29例］であり、4回目投与8週後において2.12±2.49μg/mL（PTI投与群、15例）であった[8)]。

注3）房水サンプルは追加で同意を取得した患者から採取した。

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〉

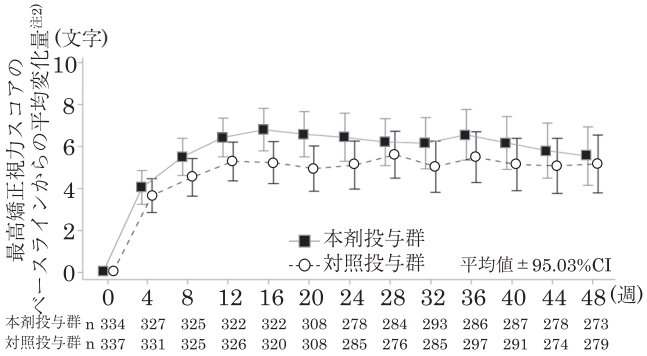
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験）

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者671例（日本部分集団52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。本剤投与群は本剤6.0mgを導入期として4週ごとに4回投与し、その後維持期においては20週時・24週時の疾患活動性評価[注1)]に基づき本剤6.0mgを60週まで8週、12週もしくは16週ごとに投与した。アフリベルセプト投与群は4週ごとに3回投与し、その後8週ごとに投与した。

主要評価項目である40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（95%信頼区間）は、下表の通りであった。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。なお、本剤投与群では、45.7%の患者が16週ごと、34.0%の患者が12週ごと、20.3%の患者が8週ごとの投与を48週目まで継続した。

40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（95%信頼区間）[注2)]

	本剤投与群 n=334	アフリベルセプト投与群 n=337
調整平均	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)
アフリベルセプト投与群との群間差	0.7 (-1.1, 2.5)	-



安全性は、日本延長コホートの追加症例を含む52週までのデータで評価した。本剤投与群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は2.1%（8/373例）であった。本剤投与群において0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、網膜色素上皮裂孔5例（1.3%）であった[9)-14)]。［7.2参照］

注1）疾患活動性は、視力及び中心領域網膜厚の変化、黄斑出血の有無に基づき評価された。

注2）mixed-effect models for repeated measures（MMRM）による解析（モデルの因子：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの最高矯正視力（連続量）、ベースラインの最高矯正視力（≤54文字、73–55文字、≥74文字）、低輝度条件下での視力低下（＜33文字、≥33文字）、及び地域）

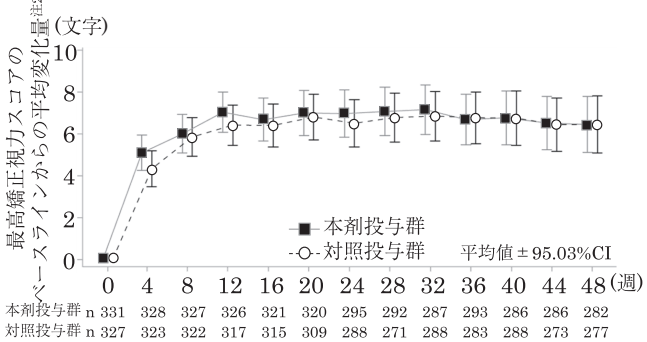
17.1.2 海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者658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。本剤投与群は本剤6.0mgを導入期として4週ごとに4回投与し、その後維持期においては20週時、24週時の疾患活動性評価[注1)]に基づき本剤6.0mgを60週まで8週、12週もしくは16週ごとに投与した。アフリベルセプト投与群は4週ごとに3回投与し、その後8週ごとに投与した。

主要評価項目である40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（95%信頼区間）は、下表の通りであった。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。なお、本剤投与群では、44.9%の患者が16週ごと、32.9%の患者が12週ごと、22.2%の患者が8週ごとの投与を48週目まで継続した。

40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（95%信頼区間）[注2)]

	本剤投与群 n=331	アフリベルセプト投与群 n=327
調整平均	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)
アフリベルセプト投与群との群間差	0.0 (-1.7, 1.8)	-



安全性は、52週までのデータで評価した。本剤投与群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は2.7%（9/331例）であった。本剤投与群において0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、網膜色素上皮裂孔3例（0.9%）、眼圧上昇2例（0.6%）であった[9)-13),15)]。［7.2参照］

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験）

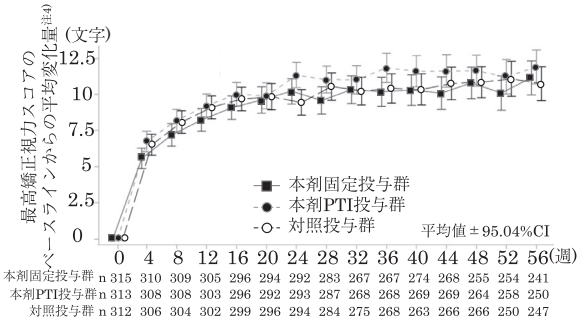
糖尿病黄斑浮腫患者940例（日本部分集団60例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定投与群、もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI[注3)]投与するPTI投与群の2群であった。アフリベルセプト投与群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与した。

主要評価項目である48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）は、下表の通りであった。本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群との群間差の97.5%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、本剤の固定投与群及びPTI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。

なお、本剤PTI投与群では、52週時点で52.8%の患者が16週ごと、21.0%の患者が12週ごと、15.4%の患者が8週ごと、10.8%の患者が4週ごとの投与間隔であった。

48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（97.5%信頼区間）[注4)]

	固定投与群 n=315	PTI投与群 n=313	アフリベルセプト投与群 n=312
調整平均	10.7 (9.4，12.0)	11.6 (10.3，12.9)	10.9 (9.6，12.2)
アフリベルセプト投与群との群間差	-0.2 (-2.0，1.6)	0.7 (-1.1，2.5)	-



本剤統合群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は2.1%（13/626例）であった。0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、眼圧上昇7例（1.1%）であった[9),10),16)-19)]。[7.3参照]

注3）視力及び中心領域網膜厚の変化に基づき最短4週間隔、最長16週間隔で投与間隔を調整した。

注4）mixed-effect models for repeated measures（MMRM）による解析（モデルの因子：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの最高矯正視力（連続量）、ベースラインの最高矯正視力（<64文字、≥64文字）、抗VEGF薬の硝子体内投与歴、及び地域）

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）

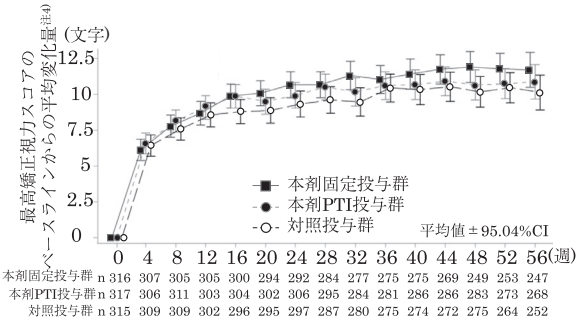
糖尿病黄斑浮腫患者951例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定投与群、もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI[注3)]投与するPTI投与群の2群であった。アフリベルセプト投与群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与した。

主要評価項目である48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）は、下表の通りであった。本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群との群間差の97.5%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、本剤の固定投与群及びPTI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。

なお、本剤PTI投与群では、52週時点で51.0%の患者が16週ごと、20.1%の患者が12週ごと、15.6%の患者が8週ごと、13.3%の患者が4週ごとの投与間隔であった。

48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（97.5%信頼区間）[注4)]

	固定投与群 n=317	PTI投与群 n=319	アフリベルセプト投与群 n=315
調整平均	11.8 (10.6，13.0)	10.8 (9.6，11.9)	10.3 (9.1，11.4)
アフリベルセプト投与群との群間差	1.5 (-0.1，3.2)	0.5 (-1.1，2.1)	-



本剤統合群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は0.8%（5/636例）であった。0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、眼圧上昇6例（0.9%）、硝子体浮遊物5例（0.8%）であった[9),10),16)-18),20)]。[7.3参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ファリシマブは、VEGF-A及びAng-2に対するヒト化二重特異性モノクローナルIgG1抗体であり、眼疾患における血管新生や血管漏出に重要な役割を果たすVEGF-A及びAng-2を同時に阻害することで、新生血管を伴う加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫に対して治療効果を発揮すると考えられている。

18.2 標的抗原に対する結合作用及び細胞アッセイによる中和活性

ファリシマブは、*in vitro*において、VEGF-A及びAng-2に対して特異的に結合し、解離定数がそれぞれ3及び22nmol/Lの高親和性を示した[21)]。また、細胞アッセイにおいて、組換えヒトVEGF-165によるヒト臍帯静脈内皮細胞増殖及びAng-2によるTie-2受容体リン酸化を、それぞれ濃度依存的に抑制したことから、VEGF-A及びAng-2を中和することが確認された[22)]。

18.3 動物モデルにおける作用

ファリシマブは、カニクイザルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルを用いた*in vivo*試験において、血管新生及び血管透過性の亢進を抑制した[23)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ファリシマブ（遺伝子組換え）
（Faricimab（Genetical Recombination））
（JAN）

本質：ファリシマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子A（VEGF-A）抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン2（Ang2）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部並びに抗Ang2-L鎖のCLドメインとH鎖のCH1ドメインが交換されたヒトIgG1の定常部からなる。抗VEGF-A-H鎖の240、241、259、316、335、360、372及び441番目のアミノ酸残基は

それぞれAla、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Trp及びAlaに置換されている。抗Ang2-H鎖の250、251、269、326、345、365、382、384、423及び451番目のアミノ酸残基はそれぞれAla、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Ser、Ala、Val及びAlaに置換されている。ファリシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは453個のアミノ酸残基からなる抗VEGF-A-H鎖（γ1鎖）1本、214個のアミノ酸残基からなる抗VEGF-A-L鎖（κ鎖）1本、463個のアミノ酸残基からなる抗Ang2-H鎖（γ1-κ鎖）1本及び213個のアミノ酸残基からなる抗Ang2-L鎖（λ-γ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

0.24mL×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

1）VEGF阻害作用に関連する全身性の有害事象の追加解析（2022年3月承認、CTD2.7.4.2.6.4.7）
2）GR40306試験及びGR40844試験の52週時までの有害事象（2022年3月承認、CTD2.7.4.2.9）
3）免疫原性（2022年3月承認、CTD2.7.2.3.11）
4）ADAが安全性に及ぼす影響（2022年3月承認、CTD2.7.4.4.1.2）
5）血漿中薬物動態（BP28936試験）（2022年3月承認、CTD2.7.2.2.3.1.1）
6）血漿中薬物動態（JP39844試験）（2022年3月承認、CTD2.7.2.2.3.2.1）
7）房水中薬物動態（GR40306試験［TENAYA試験］）（2022年3月承認、CTD2.7.2.2.4.3.1）
8）房水中薬物動態（GR40349試験［YOSEMITE試験］）（2022年3月承認、CTD2.7.2.2.5.2.1）
9）有効性の概括評価（2022年3月承認、CTD2.5.4.1-4）
10）全有効性試験結果の比較検討（2022年3月承認、CTD2.7.3.3）
11）nAMDを対象とした第Ⅲ相臨床試験の有害事象（2022年3月承認、CTD2.7.4.2.9）
12）社内資料：nAMDを対象とした第Ⅲ相臨床試験の52週時までに試験眼に発現した副作用
13）nAMDを対象とした第Ⅲ相臨床試験の52週時までに試験眼に発現した有害事象（2022年3月承認、CTD 表2.7.4.7-46-48）
14）国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験［TENAYA試験］）（2022年3月承認、CTD2.7.6.1.5）
15）海外第Ⅲ相試験（GR40844試験［LUCERNE試験］）（2022年3月承認、CTD2.7.6.1.6）
16）DMEを対象とした第Ⅲ相臨床試験の有害事象（2022年3月承認、CTD2.7.4.2.6.2.2）
17）DMEを対象とした第Ⅲ相臨床試験の56週時までに試験眼に発現した副作用（2022年3月承認、CTD 表2.7.4.2.2.1.2-2）
18）DMEを対象とした第Ⅲ相臨床試験の56週時までに試験眼に発現した有害事象（2022年3月承認、CTD 表2.7.4.7-50-52）
19）国際共同第Ⅲ相試験（GR40349試験［YOSEMITE試験］）（2022年3月承認、CTD2.7.6.1.8）
20）海外第Ⅲ相試験（GR40398試験［RHINE試験］）（2022年3月承認、CTD2.7.6.1.9）
21）ファリシマブの標的に対する結合親和性（2022年3月承認、CTD2.6.2.2.1.1）
22）細胞アッセイによる標的に対する中和活性（2022年3月承認、CTD2.6.2.2.1.3）
23）レーザー誘発脈絡膜新生血管モデルにおけるファリシマブの効果（2022年3月承認、CTD2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

＊＊202X 年 X 月改訂（第 5 版、効能変更、用法変更）
＊2020 年 7 月改訂

日本標準商品分類番号
871319

貯法：2～8℃で保存

有効期間：24 ヵ月

眼科用 VEGF 注) 阻害剤
（ヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体一本鎖 Fv 断片）
ブロルシズマブ（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~~活動性の眼内炎症のある患者［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：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）19.8mg	
	1 回の投与量である 0.05mL 中の含有量：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）6mg	
添加剤（1 キット中）	精製白糖	9.6mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.43mg 注)
	ポリソルベート 80	0.03mg
	その他、pH 調節剤を含有する。	

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

3.2 製剤の性状

販売名	ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL
性状	無色～微褐黄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
○糖尿病黄斑浮腫

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

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉
ブロルシズマブ（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。

〈糖尿病黄斑浮腫〉
ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6mg（0.05mL）を 6 週ごとに 1 回、通常、連続 5 回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。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

〈効能共通〉
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。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉
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］

〈糖尿病黄斑浮腫〉
7.3 導入期における投与回数については、治療反応性に応じて 5 回未満とすることも考慮すること。また、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。［17.1.3、17.1.4 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うこと。
8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。
8.3.3 眼内炎、網膜剥離、眼内炎症、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］
9.1.3 眼内炎症の既往歴のある患者
［11.1.1 参照］
9.4 生殖能を有する者

®登録商標

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、ブロルシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎児発生、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[1)]。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.5%）、眼内炎症（ぶどう膜炎等）（2.8%）、網膜色素上皮裂孔（0.7%）、網膜剥離（0.2%）、網膜裂孔（0.6%）、網膜血管炎（0.1%）、網膜動脈閉塞（0.4%）、網膜血管閉塞（0.4%）があらわれることがある。

本剤投与により眼内炎症があらわれた患者に対して再投与した場合に、眼内炎症が再発した症例が報告されている。

網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現には本剤への免疫応答が関与していることが報告されており、網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた患者では、再発するおそれがあるため、本剤を再投与しないこと。これらの事象は眼内炎症（ぶどう膜炎、虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎等）に併発することがあるため、眼内炎症があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察すること。[8.3.3、9.1.3、15.1.2 参照]

11.1.2 動脈血栓塞栓症

脳卒中（0.09%）及び心筋虚血（頻度不明）があらわれることがある。[9.1.2、15.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30 ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1 シリンジは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

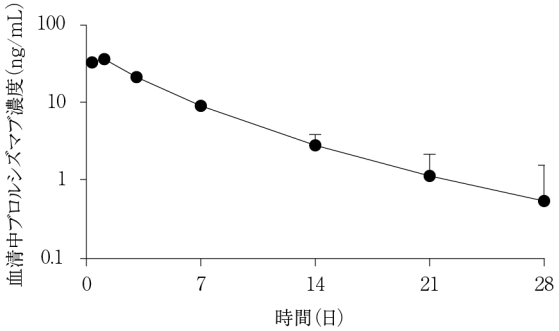
15.1.1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（CO01 試験及び CO02 試験）において、本剤の 96 週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で ~~1.2%（9/730 例）~~3.0%（22/730 例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）において、本剤の 52 週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で 3.3%（12/368 例）であった。[9.1.2、11.1.2 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（CO01 試験及び CO02 試験）において、本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 35%～52%であった。本剤の 88 週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 23%～25%であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）において、本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 64%であった。本剤の 52 週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 12%～18%であった。~~本剤の安全性における抗ブロルシズマブ抗体発現の臨床的意義は明らかではないものの、~~薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1 参照]

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 非結合形ブ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 非結合形ブロルシズマブ濃度の累積は認められなかった[2)]。



（幾何平均値+標準誤差）

血清中 VEGF 非結合形ブロルシズマブ濃度推移

血清中 VEGF 非結合形ブ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

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

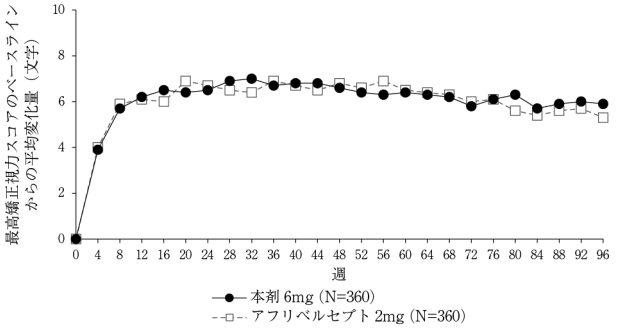
〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）

滲出型加齢黄斑変性患者 720 例(日本人 113 例を含む)を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤 6mg 又はアフリベルセプト 2mg を導入期として 4 週毎に 3 回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は 12 週毎、アフリベルセプト投与群は 8 週毎に 96 週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価[注 1)]に基づき投与間隔を 8 週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与 48 週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（360 例）は 6.6±0.71 文字、アフリベルセプト投与群（360 例）は 6.8±0.71 文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の 95%信頼区間は-2.1 文字～1.8 文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4 文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.0001、分散分析）。なお、本剤投与群では、56%の患者が 48 週目まで、45%の患者が 96 週目まで 12 週毎の投与を継続した。

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



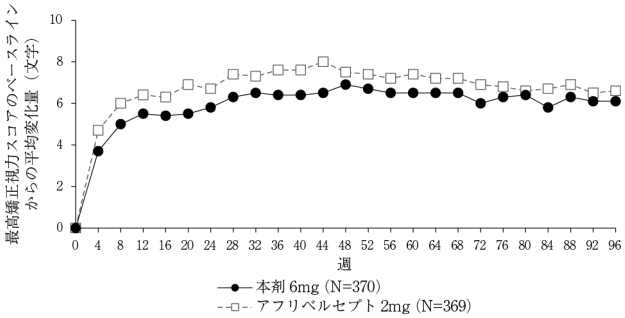
C001 試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

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[注 1)]に基づき投与間隔を 8 週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与 48 週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群(370 例)は 6.9±0.61 文字、アフリベルセプト投与群(369 例)は 7.6±0.61 文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の 95%信頼区間は-2.4 文字～1.0 文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4 文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.0001、分散分析）。なお、本剤投与群では、51%の患者が 48 週目まで、39%の患者が 96 週目まで 12 週毎の投与を継続した。

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

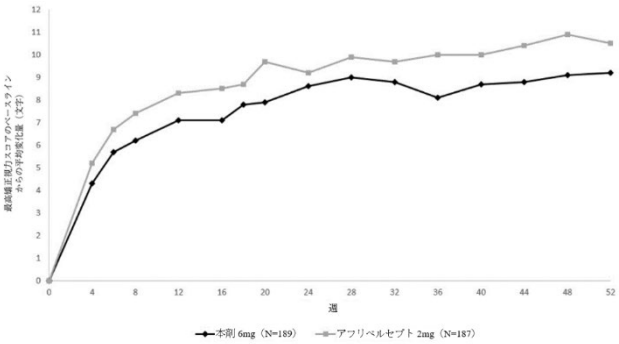
注 1）疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下、網膜色素上皮下）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）

糖尿病黄斑浮腫患者 376 例（日本人 41 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。導入期として本剤 6mg を 6 週毎又はアフリベルセプト 2mg を 4 週毎に 5 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 52 週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価[注 2)]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 52 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（189 例）は 9.2±0.57 文字、アフリベルセプト投与群（187 例）は 10.5±0.57 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-2.9 文字～0.3 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<0.001、分散分析）。なお、本剤投与群では、55%の患者が 52 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 5.3%（10/189 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 5.3%（1/19 例）、外国人集団での発現頻度は 3.5%(6/170 例)であった[8)]。[7.3 参照]

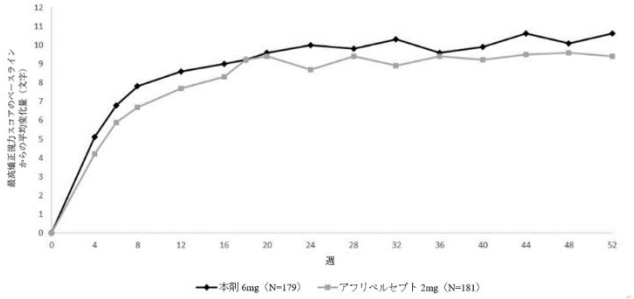


B2301 試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（B2302 試験）

糖尿病黄斑浮腫患者 360 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。導入期として本剤 6mg を 6 週毎又はアフリベルセプト 2mg を 4 週毎に 5 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 52 週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価[注 2)]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 52 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（179 例）は 10.6±0.66 文字、アフリベルセプト投与群（181 例）は 9.4±0.66 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-0.6 文字～3.1 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<0.001、分散分析）。なお、本剤投与群では、50%の患者が52週まで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[9]。［7.3参照］



B2302試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

注 2）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）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブロルシズマブ（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及び糖尿病黄斑浮腫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

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-Aのアイソフォーム（$VEGF_{110}$、$VEGF_{121}$及び$VEGF_{165}$）に対して高い結合親和性を示し、VEGF-AとVEGF受容体（VEGFR1及びVEGFR2）の結合を阻害した[8,9,10,11]。ブロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-Aによって誘発された血管内皮細胞の増殖を抑制した[10,12]（*in vitro*）。

18.3 動物モデルにおける作用

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）は、ラット酸素誘発網膜症モデル及びマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、病的血管新生の形成を阻害した[11,12,13,14]。また、ラットVEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルにおいて、血管透過性の亢進を抑制した[13,15]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）

Brolucizumab (Genetical Recombination)

本質

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

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

1）社内資料：カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6-6.1）［20200025］
2）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］
3）社内資料：全試験を通しての結果の比較と解析：薬物動態（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.-3.1）［20200026］
4）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］
5）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］
6）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］
7）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］
8）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）（xxxx年yy月zz日承認、CTD2.7.6-4.1.1）［20220094］
9）社内資料：海外第Ⅲ相試験（B2302試験）（xxxx年yy月zz日承認、CTD2.7.6-4.1.2）［20220095］
~~8~~10）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］
~~9~~11）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］
~~10~~12）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］
~~11~~13）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］
~~12~~14）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］
~~13~~15）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）

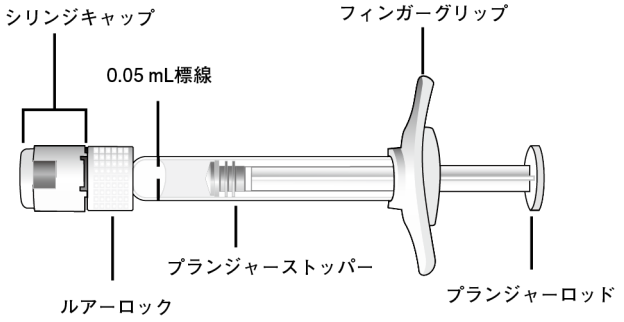
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（XX）

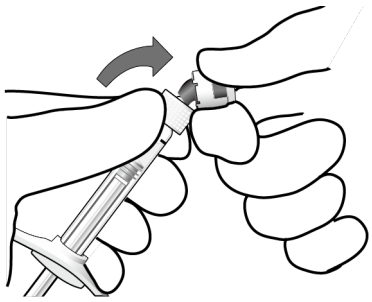
プレフィルドシリンジキットの使用方法

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ブ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。

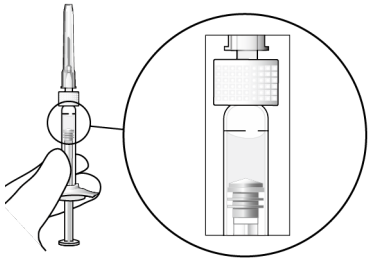


②シリンジキャップを折り取る。なお、回したりねじったりしないこと。

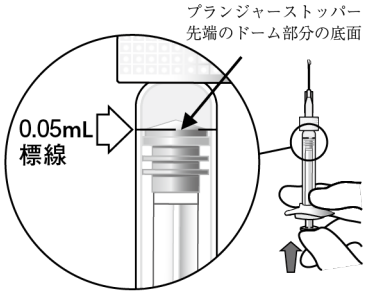


③30 ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。

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ずす。



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



⑥シリンジの先端にプランジャーストッパーが到達するまで、0.05mL をゆっくりと投与する。プランジャーストッパーがシリンジバレルの先端に到達していることで、**全量の投与を確認する**。
注：未使用の本剤又は使用後の廃棄物は規制に従って処分すること。

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
略号一覧 3
1　効能又は効果及びその設定根拠 4
1.1　効能又は効果 4
1.2　効能又は効果の設定根拠 4
1.3　効能又は効果に関連する注意 5
1.4　効能又は効果に関連する注意の設定根拠 5
2　用法及び用量及びその設定根拠 6
2.1　用法及び用量 6
2.2　用法及び用量の設定根拠 6
2.3　用法及び用量に関連する注意 8
2.4　用法及び用量に関連する注意の設定根拠 8

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
DA	disease activity	疾患活動性
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	糖尿病網膜症重症度スコア
IRF	intraretinal fluid	網膜内液
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
q4w	once every 4 weeks	4 週ごと
q6w	once every 6 weeks	6 週ごと
q8w	once every 8 weeks	8 週ごと
q12w	once every 12 weeks	12 週ごと
QOL	quality of life	生活の質
SRF	subretinal fluid	網膜下液
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果

○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
○糖尿病黄斑浮腫

（下線部追記）

1.2 効能又は効果の設定根拠

糖尿病黄斑浮腫（DME）は，糖尿病及びその細小血管障害の 1 つである糖尿病網膜症を基礎疾患として，網膜の毛細血管瘤や毛細血管の透過性亢進により血漿成分が網膜内に貯留し，網膜の中心部である黄斑部組織に浮腫を生じ，視力障害が生じる疾患である。

視力をおびやかす DME には，可及的速やかに治療介入することで視力低下の回避を図ることが推奨されている。DME の治療は長期にわたるため，頻回の来院及び硝子体内投与は，患者，介護者，医療関係者にとって大きな負担であり，治療アドヒアランスの低下や，それに伴う視力予後の悪化につながる。そのため，既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で，視力を改善し，その視力改善効果を確実に長期的に維持することができる薬剤の開発が求められている。また，個別化治療にあたり，個々の患者に適した投与間隔を早期に特定することで，治療アドヒアランスも向上し，長期的な視力維持，視力維持に伴う自立性及び生活の質（QOL）の改善が期待できる。

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）（BRO）は，既存の VEGF 阻害薬と比較して分子量が小さく，より高いモル濃度の投与と効果的な組織分布が可能となることから，既存の VEGF 阻害薬より投与間隔を延長しても効果の持続が期待される。それにより，既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度と観察頻度で有効性が得られる薬剤となり得ると考え，DME 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（B2301 試験）及び外国第 III 相試験（B2302 試験）を検証試験として実施する計画とした。

今般，これらの DME 患者を対象とした B2301 試験及び B2302 試験で，BRO 6 mg を，q6w に 5 回導入投与後，維持投与として q12w 投与を基本とし，疾患活動性（DA）に応じて q8w 投与も可能とする用法で投与した結果，対照薬とした既存の VEGF 阻害薬より少ない投与頻度でも，BCVA に対する効果は対照薬に劣らず，BRO 6 mg 投与による BCVA の早期からの改善と長期的な維持が示された。また，q8w 投与への切替えが必要となる患者の多くは，q12w 投与開始後早期に特定可能であることが示唆された。さらに，BRO 6 mg は，CSFT の減少，中心サブフィールドの SRF 又は IRF の消失，DRSS 2 段階以上の改善効果も示された。安全性に関しては，DME 患者に対する BRO 6 mg 投与は忍容可能であり，安全性プロファイルもアフリベルセプト（AFL）2 mg と大きな違いはなかった。また，日本が参加した B2301 試験の結果より，BRO 6 mg 投与に

対して日本人と日本人以外で一貫した有効性が示され，日本人の安全性の結果に関しては全集団と概ね同様であった。

以上より，本剤の効能又は効果を「糖尿病黄斑浮腫」と設定した。

1.3 効能又は効果に関連する注意

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

（変更なし）

1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本注意喚起は既承認の現行添付文書に記載されている内容である。糖尿病黄斑浮腫に対しても共通する事項であり，本剤による治療が必要のない患者に対して，本剤が安易に投与されないよう，類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え，本効能又は効果に関連する注意を設定した。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>
ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回，連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。
<糖尿病黄斑浮腫>
ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 6 週ごとに 1 回，通常，連続 5 回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。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。

（下線部追記）

2.2 用法及び用量の設定根拠

BRO の糖尿病黄斑浮腫に対する用法及び用量は，DME 患者を対象とした第 III 相試験（B2301 試験及び B2302 試験）の結果に基づき設定した。

国内外で既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及び AFL は，それぞれ nAMD 及び DME に対し類似した用法・用量で有効性と安全性が確認され，承認されている。BRO の DME 患者を対象とした第 III 相試験（B2301 試験及び B2302 試験）で検討した用量は，nAMD 患者を対象とした第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）と同じ 6 mg とし，かつ DME に対する BRO の用量反応関係を評価するために 3 mg も検討する計画とした。

導入期の期間は，DME 患者を対象とした VEGF 阻害薬の大規模臨床試験で，BCVA の最大の改善を達成するためには，導入期を nAMD よりも長期とする必要があることが示唆されている。nAMD 患者を対象とした第 III 相試験の結果から，BRO の作用が持続的であることが臨床的に示され，導入期の有効性も q4w で良好であったことから，硝子体内投与の回数を減らして患者，介護者，及び医療関係者の負担軽減を図るべく，DME 患者を対象とした第 III 相試験では導入期の投与間隔を q6w に延長することとした。以上より，BRO の DME 患者を対象とした第 III 相試験では，導入期として Week 24 まで 5 回投与とし，nAMD での Week 8 まで 3 回投与に比べ長期に設定した。また維持期は，nAMD 患者を対象とした C001 試験及び C002 試験で q12w 投与を基本とした上で DA 評価結果に応じて q8w 投与も可能とする用法で良好な有効性及び安全性が認められたことから，DME でも同様の用法に設定した。

B2301 試験及び B2302 試験で，BRO 6 mg を，q6w に 5 回導入投与後，維持投与として q12w 投与を基本とし DA に応じて q8w 投与も可能とする用法で投与した結果，主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，DME 治療薬として国内外で広く使用されて

いる AFL 2 mg（q4w に 5 回投与後，q8w に投与）に対する非劣性が検証された。また B2301 試験で，BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応関係を検討した結果，BRO 6 mg 群では，視力の改善，q12w 投与が継続可能な被験者の割合，解剖学的所見（CSFT，SRF や IRF の有無）等の全般的な項目で，Week 52 までの期間を通じて，BRO 3 mg 群と比べてより高い有効性が示され，用量反応関係が認められた。

また投与間隔については，B2301 試験及び B2302 試験で，BRO 6 mg を，q6w に 5 回導入投与した結果，導入期に速やかな視力の改善，解剖学的所見の改善（CSFT，SRF や IRF の有無）が認められ，かつ導入投与完了後の Week 28 にも改善は維持されたことから，q6w に 5 回の導入投与は適切であると考えた。B2301 試験及び B2302 試験での BRO 6 mg 群の被験者は，q6w に 5 回導入投与した後，それぞれ 55.1%，50.3%の被験者が Week 52 まで q12w 投与を継続可能と推定された。維持投与として q12w 投与を基本とし，DA に応じて q8w 投与も可能とすることで，視力の改善，解剖学的所見の改善は Week 52 まで維持された。

DME 患者に対してより柔軟な導入期の用法を設定できる可能性を検討するため B2301 試験及び B2302 試験の Week 52 までのデータを用いて事後解析を実施した結果，BCVA スコアの最良値を達成するまでの期間，BCVA 又は CSFT の効果が安定するまでの期間から，一部の患者では導入投与は連続 5 回よりも少ない回数でも十分な有効性が認められた。

以上より，本剤の用法及び用量は，「ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 6 週ごとに 1 回，通常，連続 5 回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。」が妥当と考え設定した。

2.3 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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］

〈糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 導入期における投与回数については、治療反応性に応じて 5 回未満とすることも考慮すること。また、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。［17.1.3、17.1.4 参照］

（下線部追記）

2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

糖尿病黄斑浮腫に対し，以下の理由から本注意喚起を設定した。

〈効能共通〉

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

〈糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 B2301 試験及び B2302 試験において，本剤投与後 52 週までのデータを用いて事後解析を実施した結果，一部の患者では導入投与は連続 5 回よりも少ない回数でも十分な有効性が認められたことを踏まえ，治療反応性に応じた投与回数を考慮する旨の用法及び用量に関連する注意を設定した。また B2301 試験及び B2302 試験において，本剤投与後 52 週まで 12 週間隔投与で維持できた被験者は約半数であったことを踏まえ，維持期においては，定期的に疾患活動性を評価し，疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は，投与間隔を 8 週とすること等を考慮する旨の用法及び用量に関連する注意を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

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

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

1 「2. 禁忌」欄

1.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者，あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］
2.3 ~~眼内に重度の炎症~~活動性の眼内炎症のある患者［炎症が悪化する可能性がある。］

1.2 「2. 禁忌」の設定根拠

2.1 及び 2.2 について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

2.3 について，次の理由により「眼内に重度の炎症のある患者」を「活動性の眼内炎症のある患者」に変更した。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）における眼内炎症の発現頻度は，対照群に比べ本剤群で高い傾向が認められたこと，また B2301 試験及び B2302 試験では活動性の眼内炎症のある患者を除外していたことから，重症度にかかわらず活動性の眼内炎症のある患者に対して本剤の投与を制限する必要があると考えた。

2 「8. 重要な基本的注意」欄

2.1 「8. 重要な基本的注意」

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し，硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬，麻酔薬，抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
8.3 硝子体内注射の際には，下記の点に注意しながら行うこと。
8.3.1 硝子体内注射は，無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い，滅菌手袋，ヨウ素系洗眼殺菌剤，滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
8.3.2 本剤投与前に，適切な麻酔と眼周囲の皮膚，眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。
8.3.3 眼内炎，網膜剥離，眼内炎症，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。

2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

8.3.3 について，眼内炎症は重大な副作用であり，かつ網膜血管炎及び網膜血管閉塞を併発するおそれもあることから，眼内炎症を追記した。

それ以外の項目について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

3.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄

3.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」

9.1.1 緑内障，高眼圧症の患者

［8.4 参照］

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

［11.1.2，15.1.1 参照］

9.1.3 眼内炎症の既往歴のある患者

［11.1.1 参照］

3.1.2 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の設定根拠

9.1.1 及び 9.1.2 について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

9.1.3 について，眼内炎症の既往歴のある患者では，本剤投与により眼内炎症を再発するおそれがあるため，注意喚起を記載した。

3.2 「9.4 生殖能を有する者」欄

3.2.1 「9.4 生殖能を有する者」

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

3.2.2 「9.4 生殖能を有する者」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

3.3 「9.5 妊婦」欄

3.3.1 「9.5 妊婦」

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

3.3.2 「9.5 妊婦」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

3.4 「9.6 授乳婦」欄

3.4.1 「9.6 授乳婦」

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

3.4.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

3.5 「9.7 小児等」欄

3.5.1 「9.7 小児等」

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

3.5.2 「9.7 小児等」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

4 「11. 副作用」欄

4.1 「11. 副作用」欄

4.1.1 「11. 副作用」

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

4.1.2 「11. 副作用」の設定根拠

添付文書新記載要領のテンプレートにしたがい，注意喚起した。

4.2 「11.1 重大な副作用」欄

4.2.1 「11.1 重大な副作用」

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.5%），眼内炎症（ぶどう膜炎等）（2.8%），網膜色素上皮裂孔（0.7%），網膜剥離（0.2%），網膜裂孔（0.6%），網膜血管炎（0.1%），網膜動脈閉塞（0.4%），網膜血管閉塞（0.4%）があらわれることがある。

本剤投与により眼内炎症があらわれた患者に対して再投与した場合に，眼内炎症が再発した症例が報告されている。

網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現には本剤への免疫応答が関与していることが報告されており，網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた患者では，再発するおそれがあるため，本剤を再投与しないこと。これらの事象は眼内炎症（ぶどう膜炎，虹彩炎，硝子体炎，虹彩毛様体炎等）に併発することがあるため，眼内炎症があらわれた場合は，患者の状態を十分に観察すること。

［8.3.3，9.1.3，15.1.2 参照］

11.1.2 動脈血栓塞栓症

脳卒中（0.09%）及び心筋虚血（頻度不明）があらわれることがある。［9.1.2，15.1.1 参照］

4.2.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠

副作用の発現頻度は，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う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）及び糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）の本剤 6 mg 投与群を併合して算出した。

11.1.1 について，本剤投与により眼内炎症があらわれた患者では，眼内炎症が再発するリスクが高い傾向にあることから，注意喚起を記載した。また，本剤投与により網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた患者で，これらの事象の再発を防ぐため，本剤を再投与しないことを注意喚起した。さらに，網膜血管炎及び網膜血管閉塞は眼内炎症に併発することがあるため，眼内炎症があらわれた場合は患者の状態を十分に観察するよう注意喚起した。

4.3 「11.2 その他の副作用」欄

4.3.1 「11.2 その他の副作用」

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）	－

4.3.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，事象の追加を要する新たな副作用情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。副作用の発現頻度は，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う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）及び糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）の本剤 6 mg 投与群を併合して算出した。その結果，霧視の発現頻度の区分を 1～5%未満から 1%未満に変更した。

5 「13. 過量投与」欄

5.1 「13. 過量投与」

13.1 症状

本剤の過量投与により，眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

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

5.2 「13. 過量投与」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

6 「14. 適用上の注意」欄

6.1 「14. 適用上の注意」

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30 ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1 シリンジは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

6.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

7 「15. その他の注意」欄

7.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」欄

7.1.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」

15.1.1 本剤投与により，全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中，心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）において，本剤の 96 週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は，本剤投与群全体で ~~1.2%（9/730 例）~~3.0%（22/730 例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）において，本剤の 52 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 3.3%（12/368 例）であった。［9.1.2，11.1.2 参照］

15.1.2 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）において，本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 35%～52%であった。本剤の 88 週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 23%～25%であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）において，本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 64%であった。本剤の 52 週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は 12%～18%であった。~~本剤の安全性における抗ブロルシズマブ抗体発現の臨床的意義は明らかではないものの，~~薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。［11.1.1 参照］

7.1.2 「15.1 臨床使用に基づく情報」の設定根拠

15.1.1 について，糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）における全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓事象の発現状況を追記した。

15.1.2 について，糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）における抗ブロルシズマブ抗体の発現状況を追記した。

8 「20. 取扱い上の注意」欄

8.1 「20. 取扱い上の注意」

遮光のため外箱のまま保存すること。

8.2 「20. 取扱い上の注意」の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

既承認医薬品に係る資料を参照

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ブロルシズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列及びジスルフィド結合

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

眼以外の副作用発現率 9/730=1.2%
副作用の種類　例数
高血圧　2</td></tr>
</table>

	眼痛	24	頭痛	2
	硝子体浮遊物	21		
	眼圧上昇	17		
	眼刺激	11		
会　　社	ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入			

<追加>（下線部）

化学名・別名	
構造式	
効能・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
用法・用量	＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性＞ ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回，連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。 ＜糖尿病黄斑浮腫＞ ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 6 週ごとに 1 回，通常，連続 5 回（導入期）硝子体内投与するが，症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性＞ 第 III 相臨床試験 被検眼の副作用発現率 169/730=23.2% 副作用の種類　例数 結膜出血　39 眼痛　24 硝子体浮遊物　21 眼圧上昇　17 眼刺激　11 眼以外の副作用発現率 9/730=1.2% 副作用の種類　例数 高血圧　2 頭痛　2 ＜糖尿病黄斑浮腫＞ 第 III 相臨床試験 被検眼の副作用発現率 48/368=13.0% 副作用の種類　例数 結膜出血　17 硝子体浮遊物　5 虹彩毛様体炎　3 眼以外の副作用発現率 3/368=0.8% 副作用の種類　例数 血圧上昇　1 失神寸前の状態　1 頭痛　1
会　　社	

1.12 添付資料一覧

目　次

目　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 3
3　第 5 部 3

1 第 3 部

該当資料なし

2 第 4 部

該当資料なし

3 第 5 部

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	国内	評価	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	DMPK R1809014-pk	Quantitative determination of RTH258 in human serum by LC-MS/MS Method validation report	2020 年 12 月 14 日	中国	海外	評価	－
	DMPK R1809014-pk-01	Quantitative determination of RTH258 in human serum by LC-MS/MS Method validation report amendment 01	2020 年 12 月 14 日	中国	海外	評価	－
	DMPK R1809014-pk-02	Quantitative determination of RTH258 in human serum by LC-MS/MS Method validation report amendment 02	2021 年 4 月 15 日	中国	海外	評価	－
	DMPK R1809014-pk-03	Quantitative determination of RTH258 in human serum by LC-MS/MS Method validation report amendment 03	2021 年 4 月 16 日	中国	海外	評価	－
5.3.1.4-2	DMPK R1809014-iga	Determination of anti-RTH258 antibodies in human serum by ECL method Method description and validation	2021 年 1 月 6 日	中国	海外	評価	－
5.3.1.4-3	DMPK R1809014-igb	Determination of neutralizing anti-RTH258 antibodies in human serum by ECL method Method description and validation	2021 年 1 月 6 日	中国	海外	評価	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	RTH258B2301	A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL)	2018 年 7 月 23 日～2020 年 11 月 11 日（データカットオフ）本報告時点で継続中	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，カナダ，コロンビア，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ポルトガル，スペイン，イギリス，米国，計 118 施設	国際共同	評価	あり
	RTH258B2301 Addendum 1	Addendum 1 to Clinical Study Report (Week 52 Analysis)	2021 年 5 月 5 日 (Release date)	－	国際共同	評価	あり
	DMPK RCRTH258B2301-pk-int	Interim Bioanalytical data report: Determination of RTH258 in human serum	2021 年 3 月 12 日	中国	海外	評価	－
	DMPK RCRTH258B2301-pk-int-01	Interim Bioanalytical data report: Determination of RTH258 in human serumAmendment no. 01	2021 年 3 月 30 日	中国	海外	評価	－
	DMPK RCRTH258B2301-ig-int	Interim Bioanalytical data report: Determination of anti-RTH258 antibodies and anti-RTH258 neutralizing antibodies in human serum	2021 年 3 月 10 日	中国	海外	評価	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-2	RTH258B2302	A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE)	2018 年 7 月 27 日～2020 年 6 月 29 日（データカットオフ）本報告時点で継続中	ベルギー，ブルガリア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ハンガリー，インド，韓国，ラトビア，レバノン，リトアニア，マレーシア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，シンガポール，スロバキア，スウェーデン，スイス，台湾，トルコ，計 79 施設	海外	評価	あり
	DMPK RCRTH258B2302-pk-int	Interim Bioanalytical data report: Determination of RTH258 in human serum	2021 年 3 月 4 日	中国	海外	評価	－
	DMPK RCRTH258B2302-ig-int	Interim Bioanalytical data report: Determination of anti-RTH258 antibodies and anti-RTH258 neutralizing antibodies in human serum	2021 年 1 月 28 日	中国	海外	評価	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-3	RTH258B2302 Year 2	A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE)	2018 年 7 月 27 日～ 2021 年 6 月 8 日	ベルギー，ブルガリア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ハンガリー，インド，韓国，ラトビア，レバノン，リトアニア，マレーシア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，シンガポール，スロバキア，スウェーデン，スイス，台湾，トルコ，計 79 施設	海外	評価	－
5.3.5.2　非対照試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	SCS Appendix 1	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	－	－	海外	評価	あり
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1-Japan	SCS Appendix 1 - Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	－	－	国内	評価	あり
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Immunogenicity	Integrated Summary of Immunogenicity	2021 年 5 月 4 日	－	海外	評価	－
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	－	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) Period covered by this report: 07 Oct 2020 - 06 Apr 2021	Period covered: 2020 年 10 月 7 日～ 2021 年 4 月 6 日	－	海外	参考	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	patients-lists	症例一覧表	－	－	国内	評価	－

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Agarwal A, Sarwar S, Sepah YJ, et al. (2015) What have we learnt about the management of diabetic macular edema in the antivascular endothelial growth factor and corticosteroid era?. Curr Opin Ophthalmol; 26(3):177-83.	海外
5.4-2	Bivi N, Moore T, Rodgers G, et al. (2019) Investigation of pre-existing reactivity to biotherapeutics can uncover potential immunogenic epitopes and predict immunogenicity risk. MAbs; 11(5):861-9.	海外
5.4-3	Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al. (2009) A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med; 28(4):586-604.	海外
5.4-4	Brezski RJ and Jordan RE (2010) Cleavage of IgGs by proteases associated with invasive diseases: an evasion tactic against host immunity?. MAbs; 2(3):212-20.	海外
5.4-5	Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. (2015) Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology; 122(10):2044-52.	海外
5.4-6	Ciulla TA, Amador AG, Zinman B (2003) Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care; 26(9):2653-64.	海外
5.4-7	ETDRS Research Group (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol; 103(12):1796-806.	海外
5.4-8	Ferris 3rd FL and Patz A (1984) Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol; 28 Suppl:452-61.	海外
5.4-9	Gorovits B, Clements-Egan A, Birchler M, et al. (2016) Pre-existing Antibody: Biotherapeutic Modality-Based Review. AAPS J; 18(2):311-20.	海外
5.4-10	Holland MC, Wurthner JU, Morley PJ, et al. (2013) Autoantibodies to variable heavy (V_H) chain Ig sequences in humans impact the safety and clinical pharmacology of a V_H domain antibody antagonist of TNF-α receptor 1. J Clin Immunol; 33(7):1192-203.	海外
5.4-11	Ip MS, Zhang J, Ehrlich JS (2017) The Clinical Importance of Changes in Diabetic Retinopathy Severity Score. Ophthalmology; 124(5):596-603.	海外
5.4-12	Kim HS, Kim I, Zheng L, et al. (2016) Evading pre-existing anti-hinge antibody binding by hinge engineering. MAbs; 8(8):1536-47.	海外
5.4-13	Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, et al. (2016) METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina; 36(8):1418-31.	海外
5.4-14	Klein R, Klein BE, Moss SE (2001) How many steps of progression of diabetic retinopathy are meaningful? The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol; 119(4):547-53.	海外
5.4-15	Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. (2014) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology; 121(11):2247-54.	海外
5.4-16	Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. (2013) Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. Ophthalmology; 120(10):2004-12.	海外
5.4-17	Lee R, Wong TY, Sabanayagam C (2015) Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond); 2:17.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-18	Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. (2001) Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol; 119(7):1050-8.	海外
5.4-19	Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology; 118(4):615-25.	海外
5.4-20	Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. (2012) Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology; 119(4):789-801.	海外
5.4-21	Papadopoulos KP, Isaacs R, Bilic S, et al. (2015) Unexpected hepatotoxicity in a phase I study of TAS266, a novel tetravalent agonistic Nanobody® targeting the DR5 receptor. Cancer Chemother Pharmacol; 75(5):887-95.	海外
5.4-22	Rispens T, de Vrieze H, de Groot E, et al. (2012) Antibodies to constant domains of therapeutic monoclonal antibodies: anti-hinge antibodies in immunogenicity testing. J Immunol Methods; 375(1-2):93-9.	海外
5.4-23	Smiddy WE (2011) Economic considerations of macular edema therapies. Ophthalmology; 118(9):1827-33.	海外
5.4-24	Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. (2014) Cost-effectiveness of treatments for diabetic macular oedema: should we pay more attention to the appraisal and reporting of economic evaluations?. Br J Ophthalmol; 98(4):421-2.	海外
5.4-25	Xue L, Fiscella M, Rajadhyaksha M, et al. (2013) Pre-existing biotherapeutic-reactive antibodies: survey results within the American Association of Pharmaceutical Scientists. AAPS J; 15(3):852-5.	海外
5.4-26	岩瀬 剛 (2020) 糖尿病網膜症の病態と治療. 秋田医学; 47(1):1-10.	国内
5.4-27	日本眼科医会 (2005) 糖尿病網膜症: 働き盛りの約 300 万人が発症 毎年約 3,000 人が失明 ～眼科治療技術の進歩により視力回復が可能に～. 社団法人 日本眼科医会 2005 年 9 月 15 日付報道用資料.	国内
5.4-28	藤川 正人, 大路 正人 (2013) 【黄斑疾患診療トピックス】糖尿病黄斑浮腫の治療選択. あたらしい眼科; 30(2):147-54.	国内
5.4-29	若生 里奈, 安川 力, 加藤 亜紀, 他 (2014) 日本における視覚障害の原因と現状. 日本眼科学会雑誌; 118(6):495-501.	国内